

Cefoperazone (T-1551) の毒性試験 (第1報)

—マウス, ラットおよびイヌでの急性毒性試験—

米田豊昭・正谷博之・柴田哲夫
 中田弘子・河村泰仁・佐藤 盛
 長沢峰子・滝本陽子・高井 明
 富山化学工業株式会社総合研究所

1) Cefoperazone (CPZ, T-1551) の静脈内投与での LD₅₀ 値はマウス, ラットで 4g/kg 前後, イヌで4g/kg 以上であった。経口, 皮下, 腹腔内投与での LD₅₀ 値はそれぞれマウスで 15g/kg 以上, 13g/kg 以上, 約 9g/kg であり, ラットでは各経路とも 12g/kg 以上であった。

2) 生後 4~5 日齢のラット新生仔に対する LD₅₀ 値は皮下投与, 腹腔内投与とも 5g/kg 前後であった。

3) CPZ をマウス, ラットに大量投与した時にみられた所見は, 腹腔内投与では writhing, 腹水貯留, 腹膜の充血であり, 皮下投与では投与局所の高度の炎症であった。また静脈内投与では, 高度の肺浮腫があり, それによる気道閉塞が死因であった。

4) ビーグル犬に対する 6g/kg 静脈内投与では, 全例が激しい嘔吐, 下痢, 流涎, 流涙, 腹鳴などの症状を示し, 2~15時間後に腸管腔内への大量の出血を呈して死亡した。病理解剖所見では, 腹腔諸臓器に高度の循環不全を示唆する所見がみられた。4g/kg を投与したイヌは, 嘔吐, 下痢, 流涎, 流涙などの症状を呈し, 投与 1 時間後をピークとする一過性の軽い GOT, GPT, ALP, LDH, コレステロールの上昇を示したが投与に耐え, 以後の症状に異常がなかった。

新しいセファロスポリン系抗生物質である cefoperazone (CPZ, T-1551) は下記の構造を有し, グラム陰性菌特に *Pseudomonas* や *Enterobacter* に強い殺菌の効果を持つ白色の粉末であり, 水には溶けやすいが, メタノールにはきわめて溶けにくく, エーテルまたはアセトンにはほとんど溶けない¹⁾。CPZ の一連の毒性試験に先だって急性毒性試験をマウス, ラットおよびビーグル犬を使用して行なったので, その結果を報告する。

I. 実験材料および方法

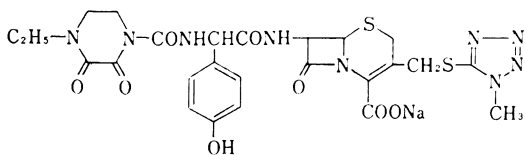
1. マウス, ラットでの実験

マウスは ddY 系を, ラットは Sprague-Dawley 系 (日

本クレア) をおのおの 4 週齢で購入し, 室温 22±2℃, 湿度 60±10% で固型飼料 (日本クレア, CE-2) と水道水を自由に与えて 2 週間の予備飼育を行なった後, 生後 6 週齢での急性毒性を検討した。さらにラットでは新生仔に対する急性毒性を知るために, Wistar 系ラットの自家繁殖によって得た生後 4~5 日齢のラットについても実験を行なった。使用時の体重は, マウス雄 20~30g, 雌 15~30g, ラット雄 120~140g, 雌 90~110g であり, また生後 4~5 日齢の新生仔の体重は雄 6.4~13.4g, 雌 6.7~12.1g であった。CPZ は生理食塩水溶液とし, 6 週齢の動物に対しては経口 (胃ゾンデによる強制経口投与), 皮下 (背部皮下注), 腹腔内, 静脈内 (尾静脈急速静注) で実験を行ない, 新生仔に対しては皮下および腹腔内投与での急性毒性試験を行なった。検体投与後一般症状と死亡経過を観察し, 死亡例については死亡直後に, 生存例については 7 日間の観察期間を置いた後剖検して肉眼的観察を行なった。LD₅₀ 値は 7 日間の死亡率から probit 法によって算出した。なお新生仔の LD₅₀ 値のみ LITCHFIELD-WILCOXON 法により求めた。

2. イヌでの実験

イヌでの急性毒性試験は日本クレア由来 (日本 EDM 産) のビーグル犬 1~2 歳齢 (体重 9~12kg) の 5 頭を



CPZ : Sodium 7-[D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)-acetamido]-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylate

使用して静脈内投与で行なった。飼育条件は室温 22 ± 2 °C, 湿度 $60 \pm 10\%$ で固型飼料(日本クレア, CD-5) 1日300g 制限給餌, 飲料水は水道水自由摂取とし, 金属ケージに個別に収容して飼育した。予備実験として1頭の雑犬(雄)にCPZ 4g/kgを静注したが死亡しなかったことから, 急性毒性試験における投与量を4g/kg(雄2頭, 雌1頭)と6g/kg(雄1頭, 雌1頭)とした。検体は生理食塩液に溶解して40%溶液とし, 前肢正中皮静脈から約10 ml/minの速度で注射した。イヌは投与前24時間絶食した。投与後, 症状観察を7日間にわたって行ない, また経時的に血液検査(赤血球数, 白血球数: コールターカウンター, ヘモグロビン: シアンメトヘモグロビン法, ヘマトクリット: 毛細管遠心法, 血小板数: REES-ECKER法, 網赤血球数: 超生体染色, 白血球百分率: メイギムザ染色)と血液化学検査(GOT, GPT: REITMAN-FRANKEL法, ALP: KIND-KING法, LDH: BABSON変法, BUN: ウレアーゼインドフェノール法, コリンエステラーゼ: 高橋, 柴田法, コレステロール: ZURKOWSKI法, ビリルビン: EVELYN-MALLOY法, 総蛋白: 屈折率法, A/G比: セルローズアセテート膜電気泳動法, Na, K: 蛍光光度計, 血糖: Dextrostix Reflectance meter マイルス・三共)を行なった。

剖検は, 死亡例では死亡が確認された直後に, 生存例は7日後に行ない, 肉眼的観察の後, 心, 肺, 肝, 腎, 脾, 脳, 下垂体, 甲状腺, 副腎, 胸腺, 膵, 顎下腺, 腸間膜リンパ節, 精巣, 卵巣, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 直腸, 前立腺, 眼球, 骨髄, 大腿部骨格筋を摘出して10%ホルマリン固定しパラフィン包埋, H. E. 染色を施して組織学的検査を行なった。

II. 実験結果

1. マウス, ラットでの実験

1) LD₅₀値と死亡経過

得られたLD₅₀値をTable 1に, 各投与量における死亡経過をTable 2にまとめて示す。6週齢の動物における経口投与, 皮下投与でのLD₅₀値はラットで12g/kg以上, マウスで13および15g/kg以上であった。腹腔内投与のLD₅₀値にはマウスとラットの間若干差があり, ラットの12g/kg以上に対してマウスでは雄9.52g/kg, 雌8.20g/kgとマウスにやや強い急性毒性が現われていた。しかし, 静脈内投与ではマウス, ラットともLD₅₀値は4g/kg前後であり種差はみられなかった。生後4~5日のラット新生仔に対するLD₅₀値は皮下投与, 腹腔内投与とも約5g/kgであり, いずれも6週齢の動物よりは毒性が強く現われていた。

2) 症状と剖検所見

Table 1 LD₅₀ of CPZ in mouse, rat and dog

Animal	Route	Age**	LD ₅₀ (g/kg)	
			Male	Female
Mouse	p o	6W	>15	>15
	s c	6W	>13	>13
	i p	6W	9.52(9.00-9.99)	8.20(7.64-8.54)
	i v	6W	4.76(4.48-5.09)	3.84(3.52-4.07)
Rat	p o	6W	>12	>12
	s c*	4-5D	5.47(4.99-6.00)	5.29(4.70-5.95)
	s c	6W	>12	>12
	i p*	4-5D	5.25(4.41-6.25)	4.71(4.14-5.36)
	i p	6W	>12	>12
	i v	6W	4.31(4.02-4.62)	4.26(3.92-4.55)
Dog	i v	1-2Y	>4	>4

Calculated by probit (* LITCHFIELD-WILCOXON) method

(): 95% confidence limits

** : W—Weeks D—Days Y—Years

(i) 経口投与

マウス: CPZ 15g/kgの強制経口投与直後から約30分にわたって軽い立毛と自発運動の減少があったが, 以後回復した。その後投与1時間後から3時間後の間に軟便あるいは下痢便を排泄するものもあったが一過性的変化であった。死亡例はなく, 7日後の剖検所見にも異常はみられなかった。

ラット: CPZの12g/kg投与では軽い自発運動減少がみられたが2~3時間で完全に回復し, 以後7日間の観察期間中異常は全くみられなかった。7日後の剖検所見にも異常は認められなかった。

(ii) 皮下投与

マウス: CPZ 15g/kgを背部皮下に注射した雌雄各10匹のマウスでは, 投与直後は軽い立毛以外異常がみられなかったが, 投与1時間を経過した頃から投与部位の皮膚がもりあがりはじめ, 雄4匹と雌3匹は5時間後から18時間後の間に死亡した。この皮膚のもりあがりとは24時間後にはすべて回復していた。死亡例の剖検では投与部位の皮下に大量の血液様滲出液の貯留と広範な浮腫がみられたが, 他の諸臓器には肉眼的異常を認めなかった。1週間生存例の剖検所見では投与部位に脱毛があり, 皮

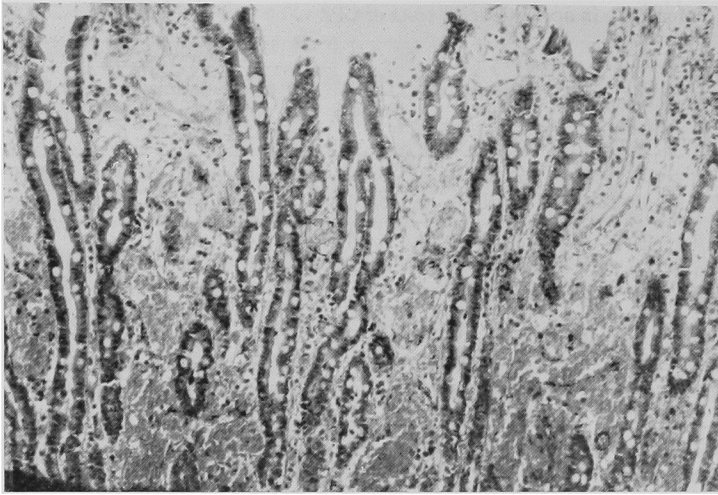


Photo. 1 The ileum of a male beagle dog died two hours after a single intravenous injection of CPZ at 6 g/kg. Dilatation of the capillary vessel and hemorrhage are significant in the lamina propria of the mucosa. $\times 210$, H. E. staining.

下には軽い浮腫と出血がわずかに残っていた。

ラット・6週齢ラットの実験では、CPZ 12 g/kg の背部皮下投与後軽い自発運動減少と立毛がみられた以外異常がなかった。しかし、24時間後の観察では投与部位の周辺に広範な脱毛があり、その部位の皮膚は緊張性がなく、触診によって皮下に大量の液体を貯めているのが観察された。この液体が貯留している部位は投与部位からかなり離れた所にまでみられ、一部の例では腹部皮下にまで広がっていた。日を重ねるに従って皮下の液体貯留部位は腹部皮下まで移動し、うち少数例は1～3日後に腹部の液体貯留部位の皮膚が穿孔し、そこから大量の血性の内容液が流出した。穿孔部位は2～3日後に痂皮を形成して治癒した。全例が7日間生存し剖検では背部から腹部に到る広範な脱毛がみられたが皮下の液体はほぼ吸収されており、皮下の出血、皮膚の潰瘍、皮膚と外腹斜筋との癒着、痂皮形成などの所見が認められた。しかし、他の諸臓器には肉眼的異常がみられなかった。

新生仔での投与後の症状は、投与後新生仔が母獣に保護されるために観察できず、死亡例の剖検も大半が母獣に食殺されるため困難であった。わずかに観察できた少数例には全身の皮膚に高度の浮腫が認められた。

(iii) 腹腔内投与

マウス：腹腔内投与後自発運動の減少があり、時々 writhing を認めた。投与30分後頃から腹部膨満が現われ、自発運動がほとんどなくなり、音や接触に対する刺激にもほとんど反応しなくなった。この状態はかなり長時間持続し、死亡例は2～3時間後にそのまま死亡したが、生存例はほぼ24時間かかって徐々に回復した。死亡例の剖検では腹腔内に淡黄色の大量の滲出液性腹水の貯留がみられ、消化管の漿膜や横隔膜、腹膜には高度の

充血があった。また胸腔内にもかなり大量の淡黄色漿液性の胸水が貯留していた。7日後に剖検した生存例では腹水、胸水はほぼ完全に吸収されており、各臓器に異常を認めなかった。

ラット・6週齢ラットに対する CPZ の 12 g/kg 腹腔内投与では、writhing、自発運動減少がみられたが、writhing は1時間以内にはほぼ消失した。投与3時間後頃から全例に腹水貯留によると思われる高度の腹部膨満が現われはじめ約20時間持続した。2日目以降腹部は正常に復し、以後6日間異常症状はみられず死亡例もなかった。7日後の剖検では全例に盲腸腔の拡大がみられた以外特記すべき異常がなかった。新生仔の症状は母獣に保護されているために観察できなかった。

(iv) 静脈内投与

マウス：CPZ 投与後、立毛、自発運動減少、呼吸数増加を示し生存例はそのままの状態で約20分を経過した後回復した。死亡例はこの状態から異常歩行、跳躍、強直性痙攣が現われ、激しい痙攣の後、一部は10～20分後に鼻や口から泡沫を含んだ淡紅色の液を流して死亡した。他の一部は痙攣を示さず全く動かなくなり2時間後から3日後にかけてそのまま死亡した。死亡例の剖検では肺の変化が特徴的であった。すなわち投与後10～20分で死亡したすべての例の肺には高度のうっ血と浮腫がみられ割を入れると微細な泡を含む淡紅色の液が流出し、また気管も同様の液で満たされていた。また長い経過をたどった後死亡した例にも肺全葉に高度のうっ血と浮腫があった。他の諸臓器には肉眼的異常を認めず、これら死亡例の死因は呼吸不全によるものであった。7日間の生存例の剖検では肺に変化がなく、他の臓器にも異常がみられなかった。

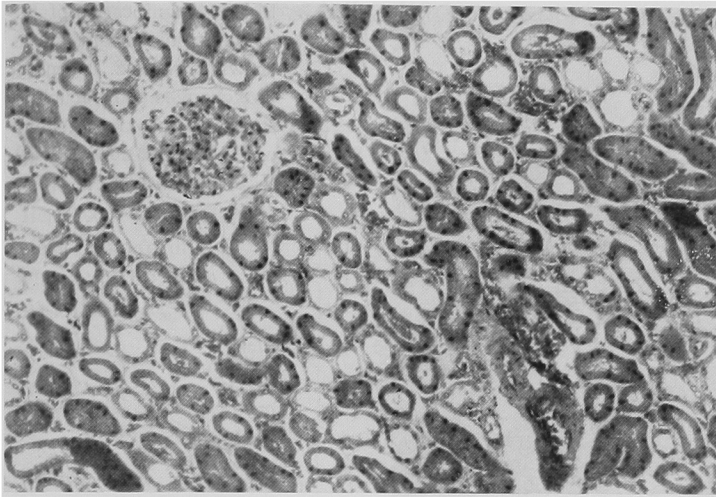


Photo. 2 The kidney of a male beagle dog died two hours after a single intravenous injection of CPZ at 6 g/kg. Acute tubular necrosis is prominent. $\times 85$, H. E. staining.

ラット：CPZを3.5g/kg以上静注したラットの症状には、生き残る例と死亡する例との間に大きな差が認められた。死亡例では投与直後から呼吸数増加、跳躍、後弓反張がみられ、突然激しい強直性痙攣を起こして鼻腔、口腔から微細な泡を含む大量の淡黄色または淡紅色の液を出して死亡した。死亡までの時間は1分以内から3分までの間であった。生存例の症状は投与後の呼吸数増加、立毛、自発運動の減少、消失であり、痙攣を起こさないまま40分から1時間半で回復した。回復後の症状には異常が認められなかった。死亡例の剖検ではマウスと同様、肺のうっ血、浮腫があり、気管にも多量の微細な泡を含む淡黄色あるいは淡紅色の液が詰まっていた。生存例には異常がみられなかった。

2. ビーグル犬での実験

CPZのビーグル犬静脈内投与急性毒性試験では、6g/kg投与で全例(雄1, 雌1)が死亡し、4g/kg投与では全例(雄2, 雌1)が投与に耐えたことから、そのLD₅₀値は4g/kg以上6g/kg以下であった。

6g/kg投与ビーグル犬の症状と剖検所見. 6g/kgを静注した雄では、検体の注入中からすでに激しい嘔吐、流涎、流涙、腹鳴、下痢便の排泄を認め、さらに全身の皮膚粘膜の発赤と頭頸部皮膚の浮腫による顔貌の変化、四肢の脱力が現われた。注射終了直後軽い瞳孔の散大をみ、約20分間持続した。投与直後から動物はかろうじて立位を維持するが、外部からの刺激にはほとんど反応を示さず、うめき声をあげ時々よろめきながら約40分を経過した。その後激しく水様便を噴出し、しだいに血性粘液便を何回も大量に排泄するようになり、横臥のまま呼吸促迫、不整脈、心拍動減弱、瞳孔散大の後、投与終了2時間後に死亡した。皮膚粘膜の発赤と顔貌の変化は最

後まで改善されず、また投与部位からの出血は1時間後まで止まらなかった。6g/kg投与の雌でも雄とほぼ同様の症状がみられたが、雄の場合と異なり頭頸部皮膚の浮腫による顔貌の変化は認められなかった。また投与終了直後に発声を伴った激しい間代性痙攣が現われ約3分間持続したあとおさまった。血性粘液便の排泄は投与約12時間後から始まり、15時間後に死亡した。雌雄とも投与から死亡までの間に放尿は観察されなかった。

6g/kg投与死亡例の剖検では雄、雌とも小腸、大腸腔内への多量の出血が特徴的であり、粘膜には高度のうっ血が観察されたが、肉眼的に出血部位を確認することができなかった。また雄にのみ少量の血性腹水が認められた。腎剖面は全体にわたって暗赤色を呈していた。副腎髄質と下垂体にも小出血が観察された。組織学的には小腸、大腸粘膜に粘膜固有層毛細血管がうっ血、拡張し、出血している像(Photo. 1)がほぼ全域にわたって認められ、腸管腔内への出血は粘膜からの漏出性出血であった。腎の変化としては、雌雄ともに急性尿細管壊死がみられた。雄の腎皮質尿細管上皮には核濃縮、核消失、細胞質の好酸性化、基底膜からの上皮剝離、間質の浮腫(Photo. 2)などの広範な乏血性変化や、高度の上皮空胞変性があり(Photo. 3)、雌の腎にはこれらの所見に加えて尿細管腔内に多量の好酸性円柱が認められた。また雌の肝には、肝小葉間静脈周囲に多量の血液による洞の嚢胞状拡大とその圧迫による肝細胞壊死があり(Photo. 4)、その原因はショックに伴う肝静脈の痙攣によるものであろうと思われた。下垂体、副腎髄質にも細血管の拡張とうっ血、出血が認められた。

4g/kg投与ビーグル犬の症状と機能検査値の経時変化および剖検所見：CPZ 4g/kg投与でも検体注入中か

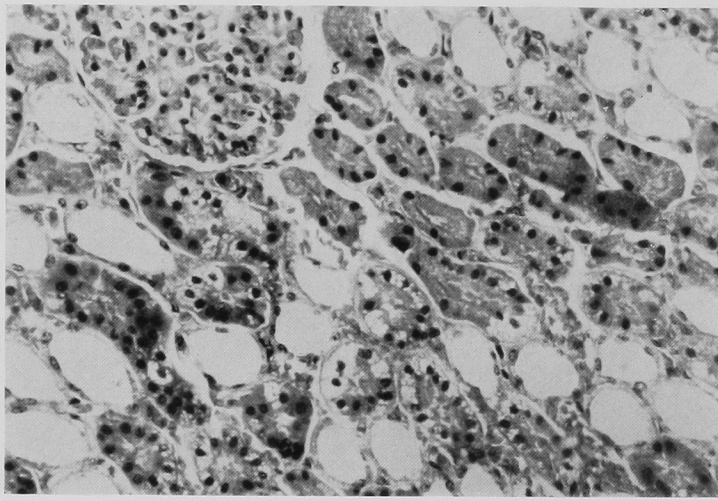


Photo. 3 Higher magnification of the kidney from the same dog as shown in photo 2. Degenerative changes and vacuolization in the proximal tubular epithelium are noted. $\times 420$, H. E. staining.

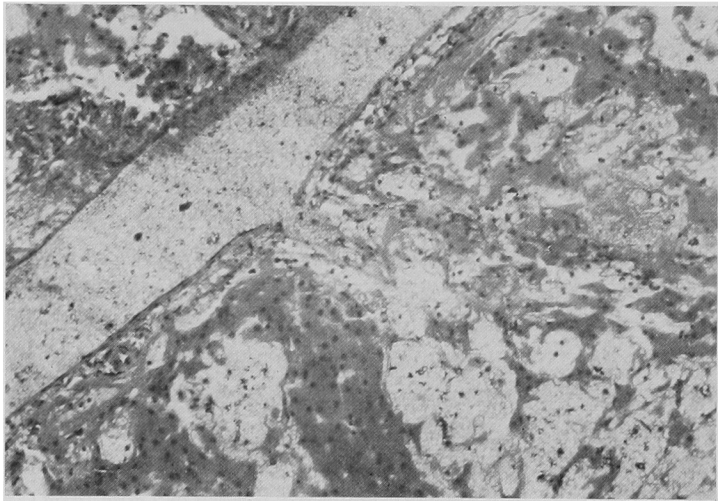


Photo. 4 The liver of a female beagle dog died fifteen hours after a single intravenous injection of CPZ at 6 g/kg. Marked dilatation of the hepatic branch (on upper left) and extensive dilatation and engorgement of the adjacent sinusoids associated with corresponding liver cell loss are present. $\times 85$, H. E. staining.

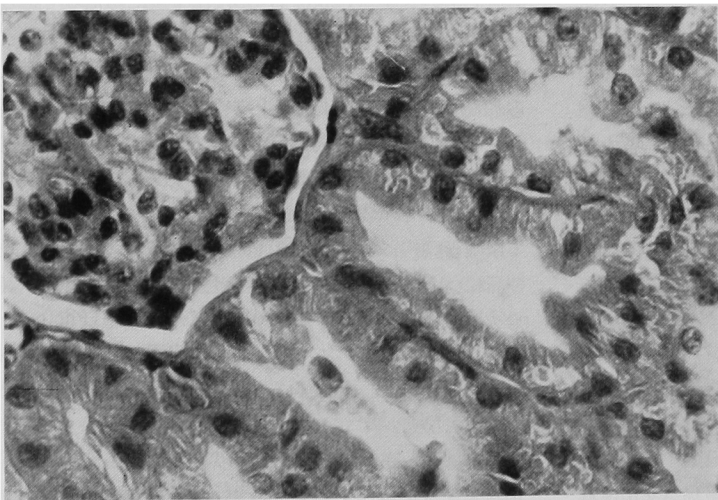
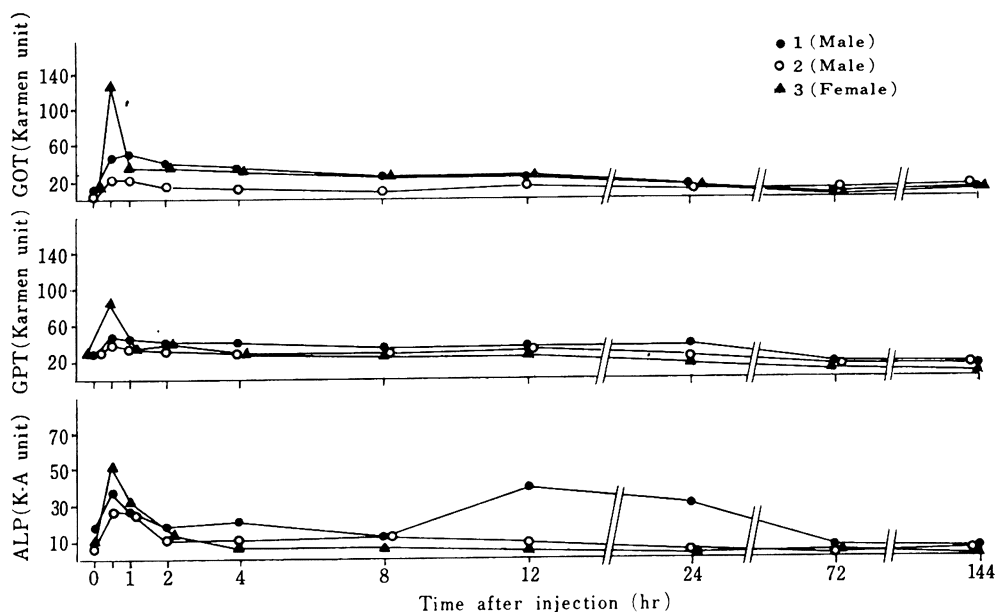


Photo. 5 The kidney of a male beagle dog sacrificed seven days after a single intravenous injection of CPZ at 4 g/kg. Slight hyaline droplet degeneration is observed in the proximal tubular epithelium. $\times 840$, H. E. staining.

Table 3 Hematological findings in beagle dogs given a single intravenous injection of CPZ at 4 g/kg

Dog No. (Sex) Day after injection	1 (Male)				2 (Male)				3 (Female)				
	0	1	3	6	0	1	3	6	0	1	3	6	
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	848	893	871	812	821	816	811	760	793	635	730	715	
WBC ($\times 10^2/\text{mm}^3$)	75	83	77	71	99	120	92	88	68	121	87	102	
Hematocrit (%)	50	54	51	51	52	51	51	49	53	48	49	48	
Hemoglobin (g/dl)	14.9	17.0	16.3	15.0	16.4	15.8	15.8	14.8	16.7	16.9	15.7	14.8	
Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	118	88	84	128	160	126	80	118	116	94	140	120	
Reticulocyte (%)	6	6	4	4	6	4	8	6	6	2	6	4	
Differential count. (%)	Neutro.	56.5	66.5	60.0	47.5	69.0	66.5	64.5	69.0	78.0	78.5	64.5	53.0
	Eosino.	6.0	5.0	4.0	5.0	5.5	3.5	5.5	5.5	1.0	7.5	5.5	11.5
	Baso.	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.5	0
	Lymph.	33.5	23.0	32.0	45.0	22.5	27.5	27.5	24.0	18.5	10.5	27.5	32.5
	Mono.	3.5	5.5	4.0	2.5	3.0	2.5	2.5	1.5	2.5	3.5	2.0	3.0

Fig. 1-1 Effect of a single intravenous injection of CPZ 4 g/kg on GOT, GPT and ALP level in beagle dogs



ら激しい嘔吐，軟便，下痢，流涎，流涙がみられ，投与終了後も立位のまゝうめき声をあげて嘔吐をくりかえした。また2～4回にわたって断続的に水様便を排泄するが，その後も背をまるめ腹痛を思わせるような姿勢で時々腰を落として内容を伴わない排便の動作を行なった。頭頸部皮膚の発赤と浮腫による顔貌変化は雄1例，雌1例の3例中2例に認められた。動物は放尿と飲水をひんぱんにくり返し，投与後30分から1時間で症状はほぼ完全に回復した。検体注射30分後から6日後までの間に経時的に行なった血液検査の結果を Table 3 に，血液化学

検査の結果を Fig. 1-1, 1-2, 1-3, 1-4 に示す。血液検査では，投与24時間後にごく軽度の白血球数増加が認められた以外特記すべき変化がなかった。血液化学検査では3例全例に投与30分から1時間をピークとする軽度の一過性の GOT, GPT, ALP, LDH, コレステロールの上昇がみられ，そのうち GOT, GPT, LDH 上昇は雌の1例 (No. 3) が比較的大きかった。他の検査項目には特記すべき異常が認められなかった。7日間生存した全例について剖検を行なったが，肉眼的には異常が認められなかった。組織学的には3例中2例の腎近位尿管上

Fig. 1-2 Effect of a single intravenous injection of CPZ 4g/kg on LDH, BUN and cholesterol level in beagle dogs

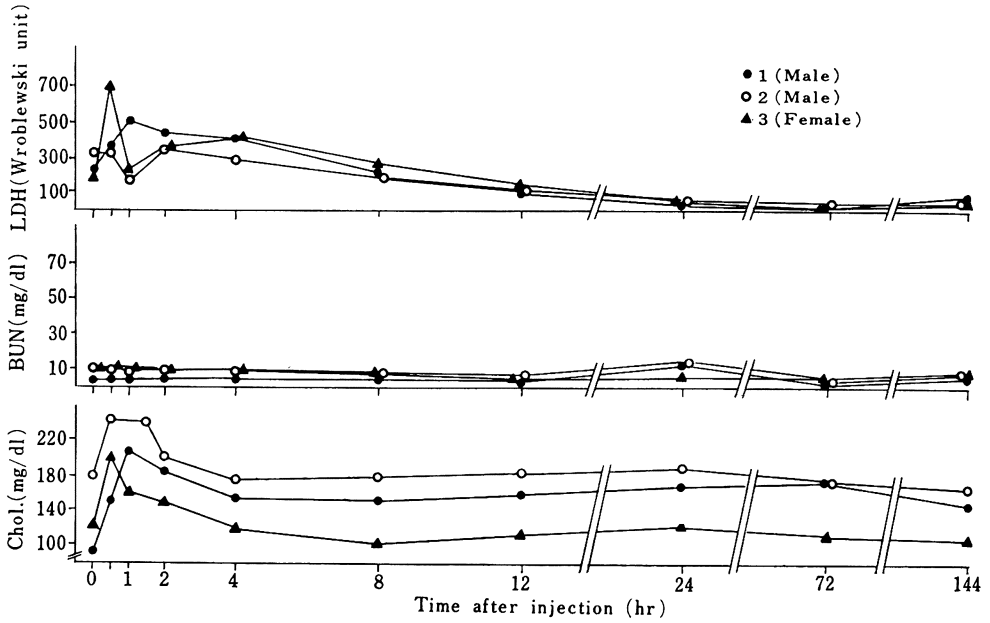


Fig. 1-3 Effect of a single intravenous injection of CPZ 4g/kg on Na, K and blood glucose level in beagle dogs

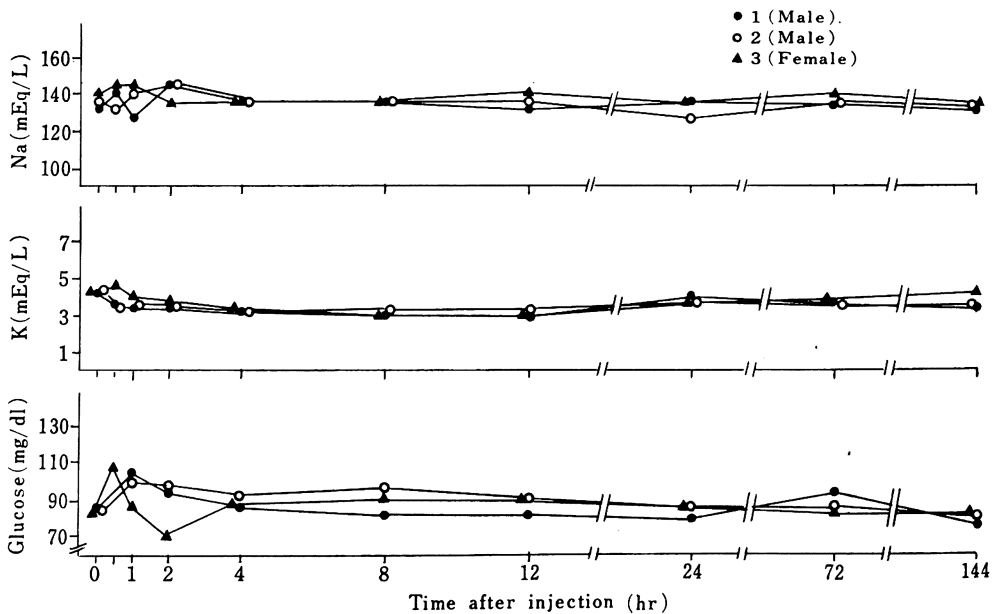
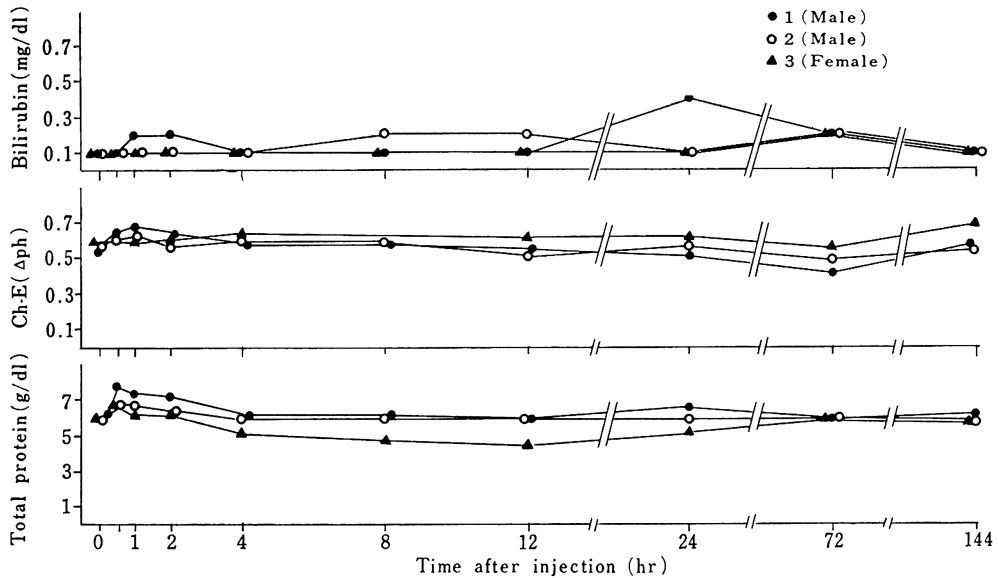


Fig. 1-4 Effect of a single intravenous injection of CPZ 4 g/kg on bilirubin, Ch-E and total protein level in beagle dogs



皮に軽い硝子滴変性 (Photo. 5) をみた以外、他の諸臓器には異常を認めなかった。

III. 総括と考察

CPZの急性毒性を生後6週齢のマウス、ラット、生後4～5日齢のラットおよび1～2歳齢のビーグル犬を使用して検討した。

臨床適用経路と考えられる静脈内投与でのLD₅₀値はマウス、ラットでは4g/kg前後、イヌは4g/kg以上であり、その数値に種差はほとんど認められなかった。6週齢のマウス、ラットの腹腔内投与ではマウスの方がラットよりも若干毒性が強く現われる傾向があった。皮下および経口投与でのLD₅₀値は12および15g/kg以上であった。生後4～5日齢ラットに対する急性毒性は6週齢ラットよりも強く、6週齢ラットの皮下投与、腹腔内投与での12g/kg以上に対して新生仔ではおのおの5g/kg前後であった。

CPZをマウス、ラットに大量投与した場合、腹腔内投与では writhing、腹腔内の大量の腹水貯留、消化管漿膜や腹膜のうっ血がみられ、また皮下投与では局所に高度の炎症を起こしたことから高濃度のCPZには局所刺激作用のあることが推定された。マウス、ラットとも静脈内投与での死因は、高度の肺浮腫と浮腫による気道閉塞であり、その機序としては、局所刺激作用を有する高濃度のCPZの大量急速静注による肺毛細血管の透過性亢進、あるいは全身循環不全によるショックに伴う心不全から

生じた肺浮腫などが推定された。

ビーグル犬にCPZ 6g/kgを静注した場合には、激しい嘔吐、下痢、流涎、皮膚の発赤、一過性の間代性痙攣などの症状を呈した後、大量の血性粘液便を排出して2～15時間後に死亡した。組織学的には、腸管出血の原因と思われる腸管粘膜毛細管からの漏出性出血に加えて、肝静脈の痙攣によると思われる限局性の肝洞内腔拡張と圧迫による肝細胞壊死、腎皮質の循環不全によると思われる急性尿細管壊死などの所見がみられた。これらの腹腔臓器の変化はすべてショックに由来する所見として理解することができ、薬物の大量投与による非特異的な毒性所見と判断された。これらのイヌの肺には、軽度の充血以外異常がみられず、直接の死因が腹腔内臓器の循環不全とくに腸管出血であったのに対して、ラット静注例では、全身循環不全、心不全、肺浮腫によると思われる呼吸不全で死亡していた。おそらく種差による相違であろうと思われた。ラット、マウス、イヌとも静脈内投与に耐え、7日間の観察期間の後に剖検した例には何らの異常も認められなかった。

以上のように、本実験の結果得られたLD₅₀値は全体的に大きく、CPZは急性毒性の低い化合物であろうと思われた。

本実験の遂行にあたり、組織標本の診断と校閲を賜った金沢大学医学部第2病理学教室 太田五六教授に深

甚なる感謝の意を表します。また、実験に協力をいただいた当研究所 伊山照美、鷲塚康子、古川裕美、本田清美の各氏に感謝致します。

文 献

- 1) 才川 勇, 高野俊太郎, 桃井海秀, 高倉 勇, 工谷千栞, 落合裕一, 吉田長作, 保田 隆, 滝 秀雄: β -ラクタム系抗生物質の薬学的研究 (第8報) 7-(D(-)- α -(4-alkyl-2,3-dioxo-1-piperazine-

carboxamido)phenylacetamido] cephalosporanic acid 類の合成ならびに構造—抗菌活性. 薬学雑誌 99(9): 929~935, 1979

- 2) MITSUHASHI, S.; N. MATSUBARA, S. MINAMI, T. MURAOKA, T. YASUDA & I. SAIKAWA: Antibacterial activity of a new semisynthetic cephalosporin, T-1551. 18th Interscience Conference on Antimicrob. Agents & Chemoth., Abstract, No. 153, Atlanta, 1978

TOXICITY TESTS OF CEFOPERAZONE (T-1551) (I):

Acute Toxicity Test in Mice, Rats and Dogs

TOYOAKI YONEDA, HIROYUKI MASATANI, TETSUO SHIBATA,
HIROKO NAKADA, YASUHITO KAWAMURA, SHIGERU SATO,
MINEKO NAGASAWA, YOKO TAKIMOTO and AIKRA TAKAI

Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.

Cefoperazone (CPZ, T-1551) is a newly developed cephalosporin antibiotic which has been demonstrated to be bactericidal against gram-negative bacteria, especially *Pseudomonas* and *Enterobacter*. The present study was carried out to evaluate the acute toxicity of CPZ administered to mice, rats and beagle dogs.

The following results were obtained.

- 1) LD₅₀ values of CPZ were about 4 g/kg in mice and rats, and over 4 g/kg in dogs by intravenous injection, and over 15 g/kg, over 13 g/kg or about 9 g/kg in mice by oral, subcutaneous or intraperitoneal administration, respectively, and over 12 g/kg in rats by oral, subcutaneous or intraperitoneal administration.
- 2) In new born rats of 4 to 5 days old, LD₅₀ value of CPZ was about 5 g/kg by subcutaneous or intraperitoneal injection.
- 3) In mice and rats treated with CPZ at the higher dose levels, writhing, ascites and hyperemia of peritoneum were observed by intraperitoneal injection, and severe inflammation of injection area was seen by subcutaneous injection. By intravenous injection, significant pulmonary edema was noted, and the cause of death was the obstruction of the trachea based on pulmonary edema.
- 4) In beagle dogs received 6 g/kg of CPZ intravenously, all animals showed vomiting, soft stools, diarrhea, salivation and lacrimation during administration, and died 2 to 15 hours after injection with a large amount of hemorrhage in the intestinal canal. In dogs received 4 g/kg intravenously, vomiting, soft stools, diarrhea and salivation were seen during administration, and slightly temporary elevations in serum GOT, GPT, ALP, LDH and cholesterol with the peak at one hour after injection were observed, thereafter, no significant toxic signs were recognized.