

AM-715 の毒性学的研究 第1報

— マウスおよびラットにおける急性毒性ならびにラットにおける亜急性毒性試験 —

入倉 勉・相島 博・土屋 剛

杏林製薬株式会社中央研究所

杉本 勉・棚瀬 裕文

杏林製薬株式会社開発技術センター

新しい合成抗菌剤である AM-715 のマウス、ラットにおける 4 ルートによる急性毒性ならびにラットに 1 カ月間 250, 500 および 1,000 mg/kg 経口投与したときの亜急性毒性について検討し次の結果を得た。

AM-715 の水性懸濁液を経口投与した場合のマウスおよびラットの LD₅₀ 値はいずれも 4,000 mg/kg 以上であり、皮下投与の場合の LD₅₀ 値は兩種、両性共 1,500 mg/kg 以上と低毒性であった。AM-715 の 2% 塩酸塩水溶液を筋肉内投与した際の LD₅₀ はマウスの雌雄でそれぞれ 480, 470 mg/kg であり、ラットの雌雄では共に 500 mg/kg 以上であった。同一水溶液を静脈内投与した際の LD₅₀ はマウスの雌雄でそれぞれ 237, 220 mg/kg であり、ラットの雌雄でそれぞれ 245, 270 mg/kg であり、性差は認められなかった。また経口および皮下投与では中毒症状は出現せず、筋肉内投与の場合には鎮静を、静脈内投与の場合には鎮静と痙攣を示した。

亜急性毒性試験で投与可能限度の 1,000 mg/kg を 1 カ月間経口投与しても死亡個体および中毒症状は認められなかった。

AM-715 は体重、摂餌量、摂水量に影響を与えず、血液学的検査、血液生化学的検査に異常をもたらさなかった。尿検査で 500 および 1,000 mg/kg 投与の雌に濃縮尿による高 K⁺ 濃度が認められたが血清 K⁺ には影響は認められなかった。剖検で 250 mg/kg 投与群雄の 1/10, 1,000 mg/kg 投与群雄の 3/10 に盲腸の膨化が認められたが、組織学的所見では異常は認められなかった。

その他病理組織学的検査で対照群とほぼ同一頻度で軽度な病理変化がみられたが、薬物によると考えられる障害はなんら認められなかった。

以上の結果から AM-715 は毒性の低い薬物であると考えられた。

AM-715 は杏林製薬株式会社で開発中の新しい抗菌剤で、その抗菌スペクトラムは広く、グラム陽性およびグラム陰性の両群にわたり優れた抗菌力を示すことが認められている¹⁾。

AM-715 は Fig. 1 に示した化学構造を有し、融点 220~224°C の白色または淡黄色の結晶性の粉末で、臭いはなく苦味を呈し、氷酢酸に溶けやすく、アセトンまたはクロロホルムに溶けにくく、メタノールまたはエタノールに極めて溶けにくく、水にはほとんど溶けない化合物である。

本報では、AM-715 の安全性を確認するために行なったマウスおよびラットによる急性毒性試験ならびにラットによる亜急性毒性試験成績について報告する。

なお本報では次の略号を用いた。

ALB: Albumin

A/G: Albumin/Globulin ratio

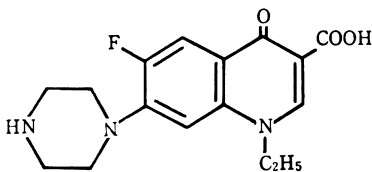
ALP: Alkaline phosphatase

ATPase: Adenosine triphosphatase

BIL: Bilirubin

BUN: Blood urea nitrogen

Fig. 1 Chemical structure of AM-715



1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid

ChE: Cholinesterase
 ESR: Erythrocyte sedimentation rate
 F: Female
 F-CHO: Free cholesterol
 FFA: Free fatty acid
 β -Gl-ase: β -glucuronidase
 Glu: Glucose
 GOT: glutamic oxaloacetic transaminase
 GPT: glutamic pyruvic transaminase
 G-6-Pase: glucose-6-phosphatase
 Ket: Ketone body
 LDH: Lactic dehydrogenase
 M: Male
 O-bl: Occult blood
 SPF: Specific pathogen free
 T-CHO: Total cholesterol
 TTT: Thymol turbidity test
 Uro: Urobilinogen

I. 実験材料および方法

急性毒性試験の経口投与と皮下投与には生後5~7週令の ddY 系マウス、雌(22~30 g)、雄(26~35 g) (静岡実験動物(協)より購入)と5週令の Wistar 系ラット、雌(190~230 g)、雄(190~250 g) (日本ラットより購入)を用いた。

筋肉内投与と静脈内投与ではマウスは雌(20~27 g)、雄(25~34 g)の同上系統の SPF を、また、ラットは雌(80~104 g)、雄(102~130 g)の同上系統の SPF (日本クレア)を用いた。

各試験に先立って動物を購入してから1~2週間予備飼育後検疫し、病気がないことを確かめてから実験に供した。

亜急性毒性試験には、生後6週令の Wistar 系雌(140±7 g)、雄(194±10 g)ラット(SPF, 日本クレア)を1週間予備飼育後検疫し、実験に供した。

予備飼育および実験期間中、急性毒性の場合マウスは1ケージ10匹、ラットは1ケージ5匹ずつ収容し、亜急性毒性の場合は個別ケージに1匹ずつ収容し、室温24±2°C、湿度65±10%、照明時間午前9時~午後5時の環境条件下で飼育した。飼料(CE-2, 日本クレア)および水(水道水)はいずれの実験においても自由に摂取させた。

各試験の投与の方法、投与量および検査項目は以下に示した。

1. 急性毒性

1) 投与方法

投与は、経口、皮下、筋肉内および静脈内の4ルート

によって行なった。いずれの場合も単回投与である。

AM-715 は経口と皮下投与では0.3% CMC 水溶液に懸濁させて用いた。経口では金属製ゾンデを用いて強制的に投与し、皮下では1/1注射針を用いて背部皮下に投与した。筋肉内と静脈内投与ではAM-715の塩酸塩を生理食塩水に2%に溶かして用いた。筋肉内では1/3注射針を用いて大腿部筋肉内に、静脈内では1/3注射針を用いて3 ml/min の速度で尾静脈内にそれぞれ投与した。1群の動物数はマウス、ラットともに10匹ずつ用いた。

2) 投与量

経口投与の場合はマウス、ラットとも投与可能最大量の4,000 mg/kg (40 ml/kg)、皮下投与の場合もマウス、ラットともに投与可能最大量の1,500 mg/kg (20 ml/kg)とした。また、筋肉内投与においてはマウスに260~965 mg/kg、ラットに500 mg/kg を、静脈内投与においてはマウスに195~261 mg/kg、ラットに150~428 mg/kg をそれぞれ投与した (Table 1 の用量参照)。

3) 一般症状および死亡動物の観察

経口および皮下投与の場合は10日後まで、筋肉内および静脈内投与の場合は7日後まで、一般症状と死亡動物の有無を観察し、また体重を測定した。

4) 剖検

マウス、ラットともに、死亡した動物ならびに生存動物の全例について実施した。

5) LD₅₀ 値の算定方法

LD₅₀ 値は各投与量の死亡率から LITCHFIELD-WILCOXON の方法²⁾に従い算出した。

2. 亜急性毒性

1) 投与量

投与量の設定はまず物理的に連続投与可能な1,000 mg/kg を高用量とし、低用量はヒト推定常用量(1日12 mg/kg)の20.8倍量に相当する250 mg/kg/day とした。中間用量は41.6倍に相当する500 mg/kg/day とし、対照群を加え4群で実施した。

1群は雌雄各10匹用い、1ヶ月間強制経口投与した。

液量が体重100 g 当り2 ml になる様に滅菌蒸留水で懸濁したものを用時調製し、金属製のラット用経口ゾンデを用いて投与した。対照群には滅菌蒸留水のみを同一液量与えた。

2) 一般症状

実験期間中、薬物の投与前および投与後の一般症状を観察した。またペン型ライトを用いて眼の観察を行なった。

3) 体重測定

毎日、薬物投与前に測定した。

4) 摂餌量および摂水量

週1回、24時間の餌および水の摂取量を測定した。

5) 血液学的検査

1カ月間の投与終了後に、尾静脈から採血し、白血球数、赤血球数、シアンメトヘモグロビン法によるヘモグロビン量の測定を行なった。白血球の種別分類は血液塗抹標本を、MAY-GIEMSA染色して実施した。また大腿静脈から採血し、ヘマトクリット値(WINTROBE法)およびESRを測定した。

6) 血液生化学的検査

解剖時にエーテル麻酔下で頸動脈より採血し、その血清について、総蛋白、ALB、A/G、GOT、GPT、ALP、ChE、LDH、Glu、総BIL、BUN、T-CHOおよびCa⁺⁺を自動分析装置(日立、706D型)を用いて測定した。測定試薬は、ダイテストシリーズ(第一化学)を用い、測定条件の精度チェックにはヒロノルム(第一化学)を使用した。また、その他に、 β -Gl-ase(p-ニトロフェニルグルクロナイド法)、F-CHO(ジギトニン沈澱法)、FFA(ITAYA-Ui法)、Na⁺およびK⁺(炎光分析法)を測定した。

7) 肝中のG-6-Paseおよび β -Gl-ase

肝中両酵素の測定は対照群およびAM-715 1,000 mg/kg群の雌雄各5匹について行なった。

G-6-Pase、の測定は、肝1gに冷0.25 M シュウクロース4 mlを加え、POTTER-ELVEHJEMホモゲナイザーにより懸濁後、5°Cで6,000 rpm、30分間遠心し、この上清につき、SWANSONの方法³⁾によって実施した。 β -Gl-aseは、肝50 mgに0.1 M 酢酸・酢酸ナトリウム緩衝液(pH 4.0) 5 mlを加え、上記と同様な方法で上清を調製し、その上清につきp-ニトロフェニルグルクロナイド法により測定した。蛋白の定量はLOWRYの方法⁴⁾に従った。

8) 腎中のATPase

対照群およびAM-715 1,000 mg/kg群の雌雄各5匹について腎中ATPaseを測定した。

腎250 mgに冷0.25 M シュウクロース2 mlを加え、肝と同様にホモゲナイズした後、5°Cで6,000 rpm、30分間遠心し、この上清につきKIELLEYらの方法⁵⁾に従って、ATPaseを測定した。蛋白の定量はLOWRYの方法⁴⁾に従った。

9) 尿検査

投与終了後に、各群のラットを個別代謝ケージに1晩(16時間)収容し、尿を採取した。この尿につき、尿量、pH、蛋白(Exton法)、Glu、Ket、O-bI(ラプスティックス試験紙、エームス)、BIL(イクトスティックス試験紙、エームス)、Uro(ウロピリスティックス試験紙、エームス)、および炎光分析法でNa⁺、K⁺を測定した。

10) 剖検、臓器重量および病理組織学的検索

エーテル麻酔下で頸動脈より放血致死せしめ、心臓、

脾臓、胸腺、下垂体、副腎、肝臓、膵臓、肺、脳、腎臓、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮につき剖検するとともに湿重量を秤量した。さらにリンパ節(腸間膜)、骨髓(大腿骨)、甲状腺、胃、腸管(十二指腸、空腸、結腸、盲腸)、脊髄(頸部)、眼球(視神経を含む)、膀胱、精囊腺を加え病理組織学的検査を行なった。各臓器は10%緩衝ホルマリン溶液で固定後、常法に従ってパラフィン包埋、薄切し、ヘマトキシリン-エオシンで染色して検鏡した。なお、骨髓標本はPLANK & RYCHLO液にて脱灰した後、同様に実施した。

11) 骨髓細胞の種別分類

大腿骨骨髓の塗抹標本を作成し、MAY GIEMSA染色を行ない、検鏡下で分類を行なった。

12) 統計処理

結果は平均±標準偏差で示し、有意差検定はSTUDENTのt-testに従って実施した。

II. 実験結果

1. 急性毒性

AM-715 水性懸濁液を経口と皮下に投与した場合、マウス、ラットいずれにおいても中毒様症状の出現は認められなかった。体重については、経口投与した場合は投与後3日目まで、皮下に投与した場合には6日目まで減少したが、その後はいずれの場合にも増加した。

AM-715 塩酸塩の2%水溶液を筋肉内に投与した場合、マウス、ラットともに、投与後に軽度な鎮静症状が見られたが、体重には影響を示さなかった。同液を静脈内に投与した場合は、マウス、ラットのいずれにおいても呼吸麻痺および四肢の強直性痙攣が投与直後に出現し、死亡する動物があったが、生き残る動物は軽い痙攣と鎮静が見られた程度で、それらの症状は投与後30~60分で消失し、体重への影響は認められなかった。

剖検では皮下および筋肉内投与に投与部位の炎症ならびに壊死を、また皮下投与においては注入部位にAM-715の残留を認めたが、その他の諸臓器に著変は認められなかった。

マウス、ラットの4ルートのLD₅₀値をTable 1に示した。両種の経口および皮下ならびにラットの筋肉内に投与した場合は、技術上投与可能な最大量であったにも拘らず、雌雄ともにまったく死亡例はなくLD₅₀値は求められなかった。マウスの筋肉と静脈、ラットの静脈内に投与した場合はLD₅₀値が求められたが、それらの値には性差は認められなかった。

2. 亜急性毒性

1) 一般症状

AM-715 投与による中毒様症状は出現せず、また、結

Table 1 Acute toxicity of AM-715

Animal (Strain)	Route	Dose (mg/kg)	Mortality		LD ₅₀ (mg/kg)		
			Male	Female	Male	Female	
Mouse (ddY)	p.o.	4,000	0/10	0/10	>4,000	>4,000	
	s.c.	1,500	0/10	0/10	>1,500	>1,500	
	i.m.	260	0/10	0/10			
		338	1/10	1/10			
		439	4/10	2/10	470	480	
		571	9/10	9/10	(405-545)*	(429-538)*	
		743	9/10	10/10			
	i.v.	965	10/10	-			
		195	0/10	0/10			
		205	3/10	2/10			
		215	5/10	2/10			
		226	4/10	2/10	220	237	
		237	6/10	5/10	(209-232)*	(226-248)*	
	Rat (Wistar)	i.v.	249	8/10	6/10		
			261	10/10	10/10		
			261	10/10	10/10		
p.o.		4,000	0/10	0/10	>4,000	>4,000	
s.c.		1,500	0/10	0/10	>1,500	>1,500	
i.m.		500	0/10	0/10	> 500	> 500	
i.v.		150	0/10	0/10			
		195	1/10	2/10			
		254	6/10	8/10	270	245	
		330	8/10	9/10	(233-313)*	(211-284)*	
428	10/10	10/10					

*: 95% confidence limit

膜、角膜、瞳孔反射、水晶体などの視診でも異常は認められなかった。

対照群および薬物投与の各群に死亡例は生じなかった。

2) 体重推移

投与期間中の体重推移を示したのが Fig. 2 で、雌雄いずれの群も体重増加し、対照群との間に差は認められなかった。

3) 摂餌量および摂水量

投与期間中の摂餌量は Fig. 3 に示したように対照群と差が認められなかった。

摂水量は Fig. 4 に示したように薬物投与群で1週目のみやや増加が認められたが、2週目以降は対照群との間に著差は見られなかった。

4) 血液学的検査

Table 2 に示したように、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、ESR、白血球分類にAM-715の影響は認められなかった。

5) 血液生化学的検査

測定結果を Table 3 に示した。雄では 250 mg/kg 群の Glu, Na⁺, 500 mg/kg 群の Ca⁺⁺, 1,000 mg/kg 群の Glu, Ca⁺⁺ に、雌では 250 mg/kg 群の LDH, β-Gl-ase, K⁺, 1,000 mg/kg 群の Ca⁺⁺ に、それぞれ対照群との間に有意な差があったが、いずれの測定値にも用量依存的な関係はなかった。

6) 肝中の G-6-Pase および β-Gl-ase

対照群と AM-715 1,000 mg/kg 群について、各酵素の活性値を Table 4 に示した。ラット雌雄に AM-715 1,000 mg/kg, を1カ月間投与しても肝中 G-6-Pase, β-

Table 2 Hematological findings in rats treated orally with AM-715 for 1 month

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	Leucocyte ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Erythrocyte ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hemoglobin (g/dl)	Hematocrit (%)	ESR (mm/2 hrs)
M	Control	10	130 \pm 38	932 \pm 67	15.0 \pm 0.7	52.8 \pm 3.4	1.4 \pm 1.0
	250	10	106 \pm 19	924 \pm 51	14.7 \pm 0.8	51.9 \pm 3.1	1.4 \pm 0.6
	500	10	121 \pm 25	1005 \pm 93	15.3 \pm 0.8	52.5 \pm 3.2	1.0 \pm 0.4
	1,000	10	120 \pm 32	913 \pm 72	15.1 \pm 0.9	53.7 \pm 4.2	1.7 \pm 1.4
F	Control	10	141 \pm 26	843 \pm 57	15.9 \pm 0.7	53.7 \pm 5.6	1.4 \pm 0.7
	250	10	124 \pm 36	830 \pm 34	14.6 \pm 0.6	52.8 \pm 6.1	1.6 \pm 0.9
	500	10	121 \pm 25	827 \pm 28	15.0 \pm 0.7	51.6 \pm 4.3	1.4 \pm 0.4
	1,000	10	138 \pm 37	857 \pm 61	14.6 \pm 0.8	50.8 \pm 5.5	1.7 \pm 0.8
Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	Lymphocyte (%)	Neutrocyte (%)	Eosinophil (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)
M	Control	10	83.4 \pm 5.8	14.9 \pm 5.6	0.93 \pm 0.76	0.19 \pm 0.34	0.56 \pm 0.56
	250	10	86.8 \pm 4.6	11.6 \pm 4.3	0.91 \pm 0.62	0.19 \pm 0.24	0.52 \pm 0.35
	500	10	86.9 \pm 7.1	11.6 \pm 7.2	0.81 \pm 0.80	0.14 \pm 0.23	0.58 \pm 0.44
	1,000	10	83.6 \pm 8.7	14.9 \pm 8.8	0.91 \pm 0.52	0.09 \pm 0.20	0.53 \pm 0.28
F	Control	10	76.7 \pm 10.4	22.0 \pm 10.4	0.99 \pm 0.78	0.04 \pm 0.14	0.18 \pm 0.31
	250	10	76.6 \pm 9.3	22.3 \pm 9.4	0.71 \pm 0.61	0.09 \pm 0.20	0.33 \pm 0.33
	500	10	80.0 \pm 8.4	18.6 \pm 8.3	1.00 \pm 0.86	0.09 \pm 0.19	0.32 \pm 0.38
	1,000	10	75.6 \pm 9.0	23.1 \pm 9.4	0.91 \pm 0.57	0.09 \pm 0.20	0.37 \pm 0.37

Table 3 Biochemical findings in sera of rats treated orally with AM-715 for 1 month

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	TP (g/dl)	ALB (g/dl)	A/G ratio	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (KA)	ChE (Δ pH)
M	Control	10	6.0 \pm 0.3	2.7 \pm 0.2	0.82 \pm 0.05	93 \pm 21	20 \pm 4	32.5 \pm 11.9	0.07 \pm 0.04
	250	10	5.9 \pm 0.2	2.7 \pm 0.1	0.85 \pm 0.05	88 \pm 11	19 \pm 2	34.6 \pm 7.7	0.08 \pm 0.03
	500	10	6.0 \pm 0.2	2.7 \pm 0.2	0.85 \pm 0.08	94 \pm 15	20 \pm 4	37.1 \pm 11.0	0.07 \pm 0.02
	1,000	10	5.9 \pm 0.2	2.7 \pm 0.1	0.85 \pm 0.05	96 \pm 22	18 \pm 3	39.4 \pm 13.5	0.09 \pm 0.02
F	Control	10	5.9 \pm 0.2	2.7 \pm 0.2	0.86 \pm 0.09	103 \pm 25	15 \pm 3	23.1 \pm 4.2	0.45 \pm 0.09
	250	10	5.9 \pm 0.2	2.7 \pm 0.1	0.86 \pm 0.08	84 \pm 14	14 \pm 1	24.7 \pm 6.1	0.53 \pm 0.09
	500	10	6.0 \pm 0.2	2.8 \pm 0.1	0.89 \pm 0.06	109 \pm 22	16 \pm 3	30.2 \pm 9.5	0.51 \pm 0.18
	1,000	10	6.0 \pm 0.2	2.6 \pm 0.3	0.79 \pm 0.11	113 \pm 21	15 \pm 3	29.6 \pm 10.4	0.44 \pm 0.16
Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	LDH (IU)	β -Gl-case (U/dl)	Glu (mg/dl)	BIL (mg/dl)	BUN (mg/dl)	TTT (KU)	
M	Control	10	2,570 \pm 936	2,618 \pm 331	152 \pm 15	1.1 \pm 0.1	23.5 \pm 1.5	0.52 \pm 0.17	
	250	10	2,336 \pm 672	2,568 \pm 256	174 \pm 11*	0.9 \pm 0.2	23.0 \pm 1.7	0.43 \pm 0.14	
	500	10	2,114 \pm 719	2,454 \pm 172	164 \pm 14	0.9 \pm 0.3	24.0 \pm 2.1	0.41 \pm 0.14	
	1,000	10	2,652 \pm 1,187	2,573 \pm 431	168 \pm 13*	1.0 \pm 0.2	23.1 \pm 1.8	0.41 \pm 0.12	
F	Control	10	2,575 \pm 814	2,866 \pm 297	160 \pm 13	1.0 \pm 0.2	22.4 \pm 2.7	0.48 \pm 0.12	
	250	10	1,544 \pm 670*	2,378 \pm 280*	159 \pm 14	0.8 \pm 0.2	24.5 \pm 3.5	0.57 \pm 0.21	
	500	10	2,510 \pm 798	2,816 \pm 274	158 \pm 18	1.1 \pm 0.2	24.6 \pm 4.1	0.49 \pm 0.12	
	1,000	10	2,163 \pm 450	2,741 \pm 294	161 \pm 11	0.9 \pm 0.3	26.0 \pm 4.7	0.61 \pm 0.30	

Fig. 2 Average body weight in rats treated orally with AM-715 for 1 month

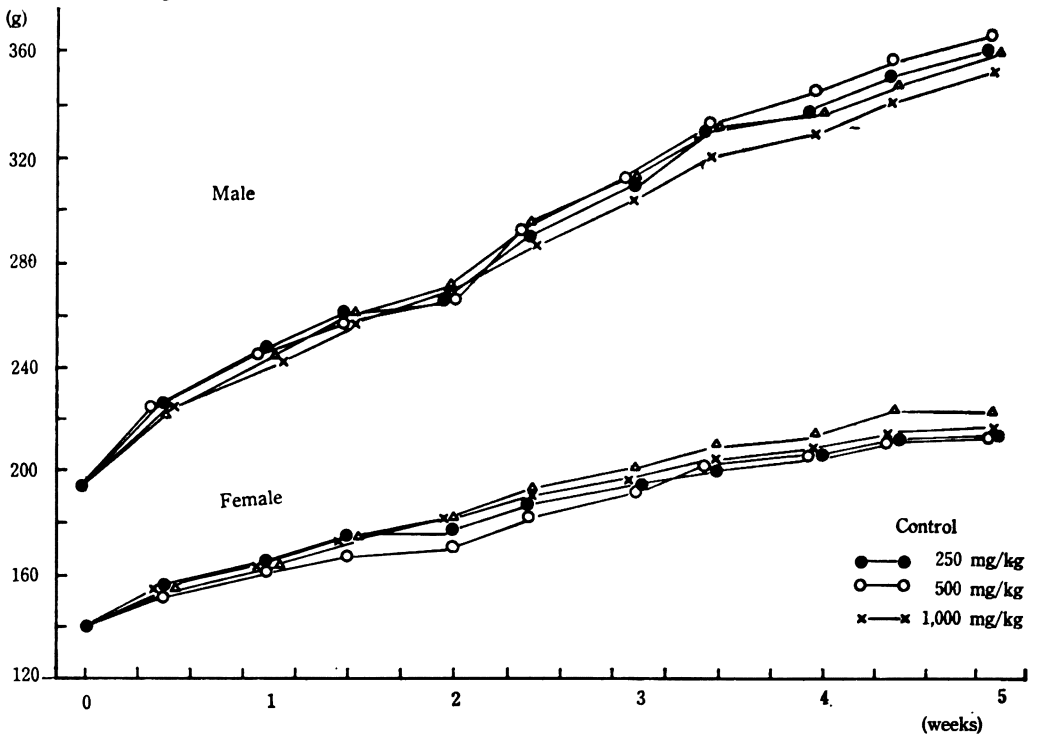
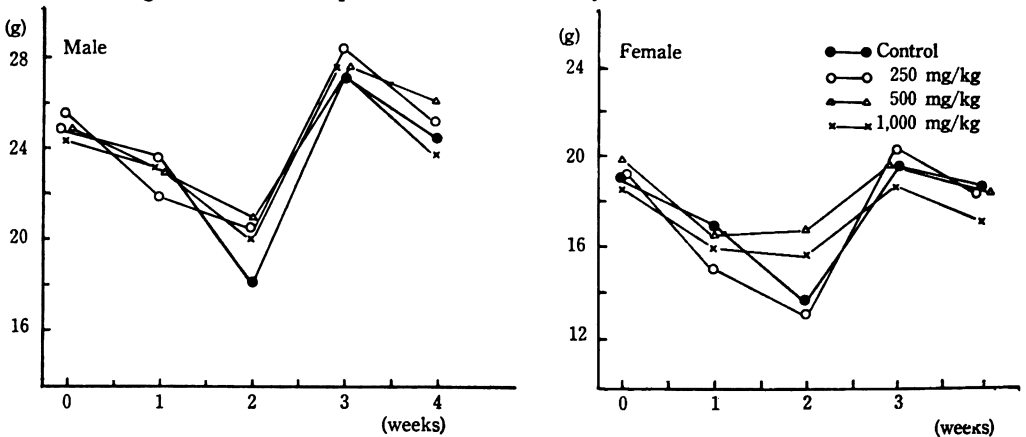


Fig. 3 Food consumption in rats treated orally with AM-715 for 1 month



GI-ase に影響をおよぼさなかった。

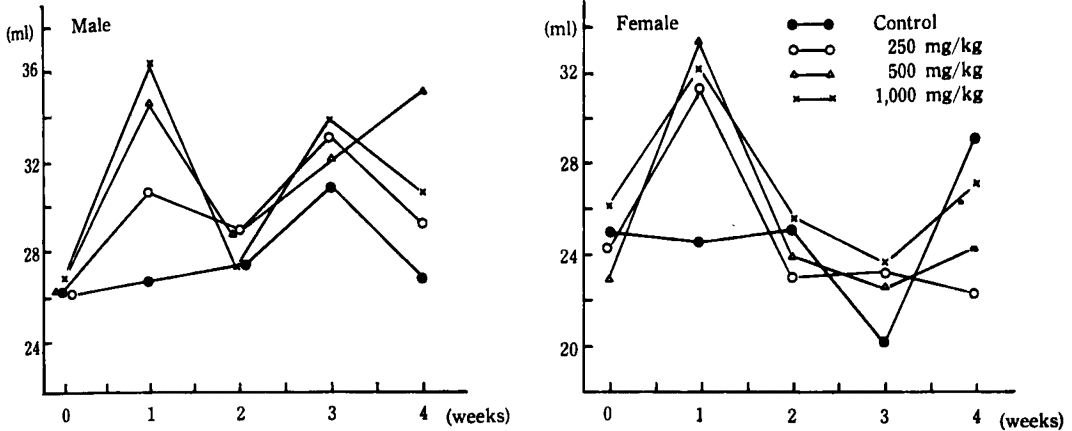
7) 腎中 ATPase

AM-715 を 1,000 mg/kg 投与した群と、対照群と比較した結果を Table 5 に示したが、比活性値に有意な差は認められなかった。

8) 尿検査

尿検査結果を Table 6 に示した。雄では、250 mg/kg 群の尿蛋白、雌では、500 mg/kg 群の K⁺、1,000 mg/kg 群の尿量、pH、K⁺ に、それぞれ対照群との間に有意な差が認められた。しかし、いずれの測定値にも用量依存的な関係は認められなかった。その他、Glu, Ket, O-bl, BIL, Uro の検査で異常はみられなかつ

Fig. 4 Water consumption in rats treated orally with AM-715 for 1 month



た。

9) 臓器重量

諸臓器の絶対および相対重量を Table 7 に示した。雄ラットでは 1,000 mg/kg 群の精巣上体の絶対重量が対照群に比べて有意な差を示したが、体重比では差はなかった。雌ラットでは 250 mg/kg 群の副腎の絶対重量に有意な減少をみたが、体重比では有意な差はなく、500 mg/kg と 1,000 mg/kg 群の副腎に体重比で有意な差があったが、いずれも絶対重量に差がなく、1,000 mg/kg 群の脾臓も同様体重比のみ有意で絶対重量に差がなかった。対照群との有意差の検定で絶対重量ならびに体重比とも有意な差があった臓器は皆無であった。

10) 剖検所見

剖検結果を総括して Table 8 に示した。

雄の 1,000 mg/kg 群の 3/10 例に盲腸の膨満が見られた。その他には通常ラットでしばしば認められる病変が散見されたが、AM-715 投与群のみに特異的に出現することはなかった。

11) 病理組織学的検索

組織学的検鏡結果をまとめて Table 9 に示した。

対照群に認められると同様の病変は AM-715 投与群でも認められた。即ち胸腺の点状出血、顎下腺炎、胃粘膜下層の水腫、肝の細胞浸潤による小病巣、肺の気管支拡張点状出血、腎水腫・カルシウム沈着、前立腺間質のリンパ細胞浸潤等は対照群および AM-715 投与群にも出現し、薬物によって頻度的に上昇していなかった。薬物投与群のみに認められた病変は、腸内リンパ節の軽度な洞の拡張が雄 250 mg/kg と雌の 1,000 mg/kg 群に各 1/10 例ずつ出現した。

副腎皮質組織の小結節が雄の 1,000 mg/kg 群に 1/10 例

見られた。

右の腎盂腎炎が雌の 250 mg/kg 群に 1/10 例、染色性の弱い近位尿細管上皮の細胞浸潤が雌の 500 mg/kg 群に 1/10 例認められた。

精巣上体に精子性肉芽が 250 および 500 mg/kg 群に 2/10 例ずつ認められた。

子宮の機能層萎縮を伴った水腫が 250 および 500 mg/kg 群にそれぞれ 1/10 例ずつ認められた。

以上諸臓器の病変は頻度的にも低く、その上 AM-715 の用量依存性は全くみられなかった。

その他の諸器官ことに心筋、下垂体、膵臓、精巣、卵巣、大脳、小脳、脊髄、視神経、眼球内部、骨髄、消化器、膀胱等に特記すべき病変は認められなかった。なお、肉眼的に膨満していた盲腸は組織学的には正常であった。

12) 骨髄細胞の分類

分類結果を Table 10 に示した。好酸球の増加、好塩基球の減少、多形核巨大細胞の増加がみられたが、雌雄共通とか或は用量依存性の関係は認められなかった。

III. 考察および結論

急性毒性試験で AM-715 の水性懸濁液を経口ならびに皮下に、投与可能限度即ち経口では 4,000 mg/kg、皮下では 1,500 mg/kg 与えてもマウス、ラットとも死亡も中毒症状も示さず、低毒性薬物であることが示唆された。しかし AM-715 の低毒性は投与した薬物が吸収されないことによることも否定出来ない。そこでほとんど全部吸収されたと見てよい筋肉内投与の毒性はマウス LD₅₀ 470~480 mg/kg、ラット 500 mg/kg 以上であった。この量はヒトの経口推定 1 回常用量 4 mg/kg の 100 倍以上に相当し、ヒトにおける吸収率が約 50%⁹⁾である

Table 3 Continued

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	Ca ⁺⁺ (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	T-CHO (mg/dl)	F-CHO (mg/dl)	FFA (μ Eq/l)
M	Control	10	9.8 \pm 0.3	136.4 \pm 2.7	5.8 \pm 0.3	76 \pm 14	12 \pm 2	277 \pm 91
	250	10	9.8 \pm 0.3	134.2 \pm 1.2*	5.9 \pm 0.6	77 \pm 15	11 \pm 4	315 \pm 109
	500	10	9.4 \pm 0.4*	136.0 \pm 2.6	5.9 \pm 0.4	78 \pm 8	12 \pm 1	331 \pm 120
	1,000	10	9.4 \pm 0.3*	136.9 \pm 2.8	5.7 \pm 0.4	76 \pm 5	11 \pm 2	344 \pm 53
F	Control	10	10.0 \pm 0.4	124.5 \pm 2.4	5.2 \pm 0.3	77 \pm 10	11 \pm 2	425 \pm 116
	250	10	9.9 \pm 0.6	123.6 \pm 3.0	5.5 \pm 0.3*	85 \pm 15	13 \pm 3(9)	417 \pm 176
	500	10	9.7 \pm 0.4	123.3 \pm 2.7	5.3 \pm 0.5	77 \pm 12	11 \pm 2(9)	520 \pm 105
	1,000	10	9.3 \pm 0.6*	125.4 \pm 1.2	5.2 \pm 0.5	77 \pm 14	11 \pm 3(8)	411 \pm 56

β -GI-ase: β -Glucuronidase, One unit is defined as μ g of *p*-nitrophenol liberated per 100 ml of serum in 60 min at 37°C.

*: Significant difference from control (p<0.05)

Table 4 G-6-Pase and β -GI-ase activities in liver of rats treated orally with AM-715 for 1 month

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	Protein (mg/g liver)	G-6-Pase		Protein (mg/g liver)	β -GI-ase	
				Activity (U/g liver)	Specific activity (U/mg pro.)		Activity (U/g liver)	Specific activity (U/mg pro.)
M	Control	5	127.1 \pm 19.6	17.53 \pm 4.94	0.14 \pm 0.02	145.3 \pm 5.6	9800 \pm 1660	67.3 \pm 9.5
	1,000	5	126.8 \pm 7.7	23.30 \pm 7.77	0.18 \pm 0.06	151.1 \pm 7.2	9871 \pm 1113	65.2 \pm 4.8
F	Control	5	103.7 \pm 10.8	9.41 \pm 1.38	0.09 \pm 0.01	137.1 \pm 4.3	15423 \pm 2048	112.9 \pm 18.1
	1,000	5	99.8 \pm 10.1	9.35 \pm 1.41	0.09 \pm 0.01	133.0 \pm 9.3	19906 \pm 3402	150.3 \pm 27.5

G-6-Pase: Glucose-6-phosphatase, One unit is defined as μ M of P liberated in 30 min at 30°C.

Table 5 ATPase activity in kidney of rats treated orally with AM-715 for 1 month

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	Protein (mg/g kidney)	ATPase	
				Activity (U/g kidney)	Specific activity (U/mg pro.)
M	Control	5	109.1±22.8	62.5±3.4	0.59±0.11
	1,000	5	112.6±15.2	63.7±4.3	0.57±0.08
F	Control	5	119.5±15.0	63.8±2.2	0.54±0.05
	1,000	5	120.6± 5.7	63.1±1.6	0.52±0.03

Table 6 Urinary findings in rats treated orally with AM-715 for 1 month

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	Volume (ml)	pH	Protein (mg/rat)	K ⁺ (mEq/l)	Na ⁺ (mEq/l)
M	Control	10	15.2± 8.4	7.9±0.4	10.7±2.4	166± 84	87±44
	250	10	18.1±15.8	7.8±0.4	13.5±3.1	159±116	51±37
	500	10	13.4±11.0	7.9±0.6	12.6±1.7	190±108	59±38
	1,000	10	11.9± 8.6	7.8±0.3	10.6±1.7	208± 90	74±41
F	Control	10	12.4± 6.2	7.8±0.3	7.9±2.2	142± 78	56±29
	250	10	7.9± 4.7	7.9±0.6	6.6±3.0	198± 72	67±27
	500	10	7.7± 5.0	7.5±0.4	7.6±2.4	222± 89*	61±30
	1,000	10	7.0± 4.5*	7.6±0.2*	7.9±3.3	240± 88*	79±31

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	Glu -	Ket -	O-bl -	BIL -	Uro ±~±
M	Control	10	10 ^a)	10	10	10	10
	250	10	10	10	10	10	10
	500	10	10	10	10	10	10
	1,000	10	10	10	10	10	10
F	Control	10	10	10	10	10	10
	250	10	10	10	10	10	10
	500	10	10	10	10	10	10
	1,000	10	10	10	10	10	10

*: Significant difference from control (p<0.05)

a): No. of animals

Table 7 Organ weight (g) in rats treated orally with AM-715 for 1 month

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	Body weight (g)	Heart	Spleen	Thymus	Liver	Pancreas	Lung
M	Control	10	360.2±26.1	1.11±0.11 (0.31±0.02)	0.77±0.12 (0.21±0.03)	0.47±0.11 (0.13±0.03)	15.00±2.07 (4.15±0.35)	1.36±0.20 (0.38±0.07)	1.36±0.12 (0.38±0.03)
	250	10	367.8±30.9	1.10±0.09 (0.30±0.02)	0.75±0.05 (0.21±0.02)	0.55±0.15 (0.15±0.03)	14.26±1.80 (3.87±0.27)	1.41±0.22 (0.39±0.07)	1.39±0.13 (0.38±0.04)
	500	10	355.6±38.6	1.09±0.11 (0.31±0.02)	0.73±0.11 (0.20±0.02)	0.43±0.08 (0.12±0.02)	14.24±2.53 (3.99±0.42)	1.38±0.39 (0.39±0.09)	1.30±0.16 (0.37±0.04)
	1,000	10	353.4±30.3	1.06±0.09 (0.30±0.02)	0.73±0.08 (0.21±0.02)	0.47±0.10 (0.13±0.03)	13.57±2.24 (3.82±0.40)	1.31±0.24 (0.37±0.07)	1.37±0.14 (0.39±0.07)
F	Control	10	213.9±11.3	0.75±0.07 (0.35±0.04)	0.53±0.04 (0.25±0.01)	0.48±0.09 (0.22±0.04)	8.21±1.08 (3.83±0.35)	1.13±0.13 (0.53±0.06)	1.00±0.08 (0.47±0.03)
	250	10	212.9±10.9	0.71±0.05 (0.33±0.01)	0.58±0.10 (0.27±0.04)	0.45±0.06 (0.21±0.02)	8.17±0.81 (3.84±0.32)	1.09±0.15 (0.51±0.06)	1.14±0.24 (0.54±0.11)
	500	10	223.0± 9.4	0.69±0.03 (0.31±0.02)	0.53±0.07 (0.24±0.03)	0.46±0.13 (0.21±0.05)	8.06±0.92 (3.62±0.40)	1.12±0.22 (0.50±0.10)	0.99±0.03 (0.45±0.02)
	1,000	10	216.6±11.6	0.72±0.06 (0.33±0.02)	0.61±0.08 (0.28±0.04)*	0.49±0.12 (0.22±0.05)	8.21±0.86 (3.79±0.29)	1.09±0.17 (0.50±0.06)	1.02±0.08 (0.47±0.04)
M	Control	10	0.010±0.001 (0.003±0.000)	0.049±0.008 (0.014±0.003)	2.08±0.07 (0.58±0.03)	2.63±0.30 (0.73±0.09)	3.48±0.21 (0.97±0.05)	1.01±0.05 (0.28±0.02)	0.74±0.14 (0.21±0.04)
	250	10	0.010±0.001 (0.003±0.000)	0.050±0.009 (0.014±0.002)	2.10±0.06 (0.57±0.05)	2.59±0.21 (0.71±0.05)	3.49±0.28 (0.95±0.09)	0.98±0.09 (0.27±0.02)	0.71±0.13 (0.19±0.04)
	500	10	0.011±0.001 (0.003±0.000)	0.048±0.006 (0.014±0.002)	2.04±0.10 (0.58±0.06)	2.53±0.29 (0.71±0.07)	3.50±0.27 (0.99±0.10)	1.01±0.12 (0.28±0.03)	0.72±0.07 (0.20±0.03)
	1,000	10	0.011±0.002 (0.003±0.001)	0.045±0.007 (0.003±0.001)	2.08±0.06 (0.59±0.05)	2.53±0.29 (0.72±0.04)	3.38±0.28 (0.96±0.06)	0.92±0.12* (0.26±0.03)	0.68±0.19 (0.19±0.04)
F	Control	10	0.012±0.001 (0.006±0.001)	0.063±0.005 (0.029±0.002)	1.91±0.07 (0.89±0.06)	1.55±0.10 (0.72±0.05)	0.085±0.010 (0.040±0.005)	-	0.53±0.15 (0.25±0.08)
	250	10	0.013±0.001 (0.006±0.000)	0.057±0.006* (0.027±0.002)	1.89±0.10 (0.89±0.04)	1.56±0.12 (0.73±0.04)	0.084±0.014 (0.039±0.006)	-	0.52±0.22 (0.24±0.10)
	500	10	0.012±0.002 (0.005±0.001)	0.058±0.009 (0.026±0.004)*	1.91±0.09 (0.86±0.03)	1.62±0.08 (0.73±0.04)	0.081±0.012 (0.036±0.006)	-	0.48±0.17 (0.22±0.08)
	1,000	10	0.012±0.001 (0.005±0.001)	0.057±0.008 (0.026±0.003)*	1.91±0.06 (0.88±0.06)	1.61±0.20 (0.74±0.05)	0.081±0.015 (0.037±0.007)	-	0.47±0.14 (0.22±0.05)

(*) : Relative organ weight (g/100g body weight) * : Significant difference from control (p<0.05).

Table 8 Gross findings in rats treated orally with AM-715 for 1 month

Dose (mg/kg)	Control		250		500		1000	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Sex								
No. of rats	10	10	10	10	10	10	10	10
Thymus								
Petechia (fresh)	2	1	0	0	1	3	1	1
Large intestine								
Flatus of cecum (slight)	0	0	0	0	0	0	3	0
Mucosal lymphoid hyperplasia with hemorrhage of colon	0	0	1	0	0	0	0	0
Lung								
Atelectasis-like (partial)	2	0	0	0	0	0	1	0
Hepatization (partial)	0	0	0	0	1	0	3	0
Kidney								
Hydronephrosis	3	1	2	0	2	0	1	1
Atrophy (right)	0	0	0	1	0	0	0	0
Small dent of cortex	0	0	0	0	0	0	0	1
Epididymis								
Suppurative focus of tail	0	-	2	-	0	-	0	-
Otherwise, within normal limits								

ところから吸収された薬物の比から見ても 200 倍以上の広い安全域を示すと考えられた。

ラットに AM-715 を 250, 500 および 1,000 mg/kg 1 か月間連続投与した急性毒性試験において次の事が確かめられた。

1) 投与中死亡例は見られず、特異的な一般症状も出現しなかった。また摂餌量に対しても影響を示さず、摂水量が 1 週目だけ薬物投与群のみ多い様に見えたが、成書にある⁷⁾ 正常摂水量 20~45 ml/day を超えておらず、異常な摂水とは考えられなかった。

2) 本剤は血液像に対し全く影響を及ぼさなかった。血液生化学的検査において、アルブミン、A/G, GOT, GPT, ALP, ChE, LDH, β -Gl-ase, BIL, TTT ならびに肝中 G-6-Pase と β -Gl-ase にも影響を及ぼさないことから肝機能ならびに肝組織に障害を及ぼさないことが示唆され、この事は病理像の上からも支持された。また血糖値が対照群を含め上昇気味であったのは屠殺前の絶食が不十分のためであった。

3) 対照群に比べ有意な差が散見された血清中の Ca^{++} , Na^+ , K^+ 値も成書にある正常域⁸⁾、それぞれ 8.9~10.5, 136~141, 4~6 mEq/l と比べるとその差はほとんどな

く、異常値とは言えなかった。また尿検査において雌の 1,000 mg/kg 群に K^+ , Na^+ の増加がみられたが、これは尿量の減少による濃縮尿のためで、血清電解質に異常をもたらず程のものでなかった。これと同様な解釈が雌 500 mg/kg 群の尿中 K^+ の増加にも適応出来る。逆に尿量が多い故に異常にみえた雄 250 mg/kg 群の尿蛋白があった。さらに腎中の ATPase に対しても影響を与えない他、病理学的にも対照群よりむしろ障害頻度が少ないことから上記諸現象は腎障害によるとは言い得ない。

4) 主要臓器の重量で対照群と有意な差が絶対重量と体重比の両方に認められた臓器はなかった。またどちらか片方に有意な差のあった最大投与量群の脾臓 (Photo 1), 副腎 (Photo 2) に見る様に組織上に異常は認められなかった。

5) 腸間リンパ節の洞の軽度拡大はリンパ液のうっ滞と考えられるが、発生頻度も低く、用量依存性もなく薬物のためとは断定出来ない。副腎の皮質部の小結節は頻度も少なく、むしろ先天的なものと考えられた。その他顎下腺炎、胃粘膜下の細胞浸潤、肝の小浸潤巣 (Photo 3, Photo 4), 肺の各種病変、腎の各種病変、前立腺の間質の炎症像等は対照群にも同様頻度で出現し、薬物のた

Table 9 Microscopic findings in rats treated orally with AM-715 for 1 month

Dose (mg/kg)	Control		250		500		1000	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Sex								
No. of rats	10	10	10	10	10	10	10	10
Lymph node (mesenteric)								
Distension of sinus (hydrops-like)	0	0	1	0	0	0	0	1
Thymus								
Petechia (fresh)	4	3	3	2	1	4	5	1
Adrenal gland								
Cortical nodule	0	0	0	0	0	0	1	0
Salivary gland								
Submaxillaritis	3	7	4	3	6	5	4	5
Stomach								
Edematous change with cellular infiltration in submucosa	0	1	1	0	0	0	0	0
Liver								
Small foci of cellular infiltration (containing necrosis in some foci)	2	2	2	5	1	3	4	3
Lung								
Circumscribed bronchiectasis	2	0	0	1	0	0	3	0
Circumscribed atelectasis	0	0	1	0	0	0	1	0
Petechia	1	0	0	0	0	0	0	0
Foci of alveolar phagocytes	0	0	0	1	1	2	1	0
Kidney								
Hydronephrosis	3	1	2	0	2	0	1	1
Calcium deposition in some renal tubules	0	2	0	1	0	0	0	0
Pyelonephritis (right)	0	0	0	1	0	0	0	0
Weaker affinity for stain in tubule epithelium with cellular infiltration	0	0	0	0	0	1	0	0
Epididymis								
Spermatic granuloma	0	-	2	-	2	-	0	-
Prostate								
Cellular infiltration in interstitial tissue	1	-	0	-	1	-	1	-
Uterus								
Hydrometra	-	0	-	1	-	1	-	0
Otherwise, within normal limits								

Table 10 Myelogram (%) in rats treated orally with AM-715 for 1 month

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	Blast	Young neutrophilic granulocyte	Old neutrophilic granulocyte	Eosinophil	Basophil	
M	Control	10	0.30±0.42	7.21±2.63	27.10±7.58	2.64±1.49	0.83±0.41	
	250	10	0.07±0.21	9.44±2.44	24.54±8.06	2.30±1.02	0.54±0.64	
	500	10	0.30±0.32	8.98±2.21	25.73±4.65	2.84±1.72	0.41±0.56	
	1,000	10	0.36±0.64	9.37±3.02	24.78±5.70	1.88±1.42	0.29±0.41*	
F	Control	10	0.12±0.24	12.45±2.61	22.88±4.59	1.43±1.24	0.29±0.31	
	250	10	0.29±0.43	10.92±3.43	25.15±4.51	3.71±2.32*	0.36±0.33	
	500	10	0.24±0.31	9.78±2.91	21.11±3.99	3.09±1.31*	0.44±0.49	
	1,000	10	0.06±0.20	11.50±2.10	24.01±5.61	2.96±1.06*	0.21±0.34	
Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	Erythroid cell	Lymphocyte	Megakaryoid cell	Other	Total granulocyte	G/E ^a) ratio
M	Control	10	61.31±4.74	0.23±0.30	0.05±0.15	0.31±0.68	37.79±5.21	0.63±0.14
	250	10	62.34±6.55	0.30±0.43	0.06±0.19	0.41±0.41	36.83±6.71	0.61±0.18
	500	10	60.84±5.17	0.44±0.56	0.07±0.22*	0.39±0.56	37.96±4.94	0.64±0.13
	1,000	10	62.27±4.18	0.41±0.56	0.42±0.42*	0.23±0.29	36.31±4.38	0.59±0.11
F	Control	10	62.23±3.00	0.24±0.42	0.24±0.57	0.12±0.26	37.06±3.09	0.60±0.07
	250	10	58.83±4.25	0.32±0.47	0.30±0.45	0.12±0.39	40.13±4.75	0.69±0.12
	500	10	64.61±4.97	0.52±0.58	0.21±0.45	0	34.43±4.86	0.54±0.12
	1,000	10	60.75±5.43	0.17±0.40	0.11±0.23	0.24±0.33	38.67±5.37	0.65±0.14

* : Significant difference from control (p<0.05)

a): Granulocyte/Erythroid cell

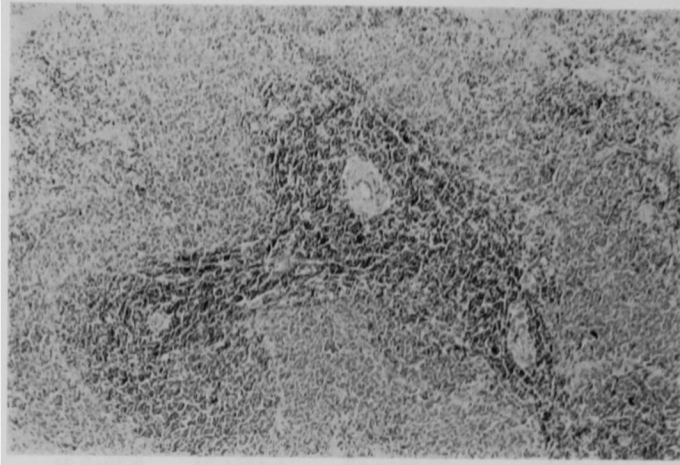


Photo 1 The spleen of a female rat in 1,000 mg/kg group. Within normal limits. $\times 80$



Photo 2 The adrenal gland of a female rat in 1,000 mg/kg group. Within normal limits. $\times 80$

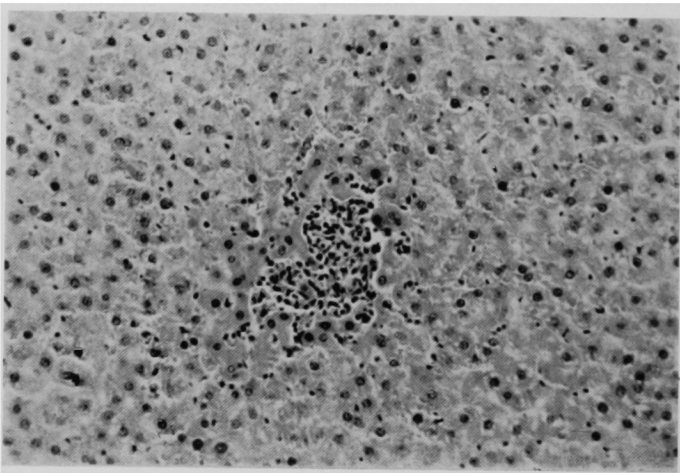


Photo 3 The liver of a female rat in control group. Small focus of cellular infiltration. $\times 160$

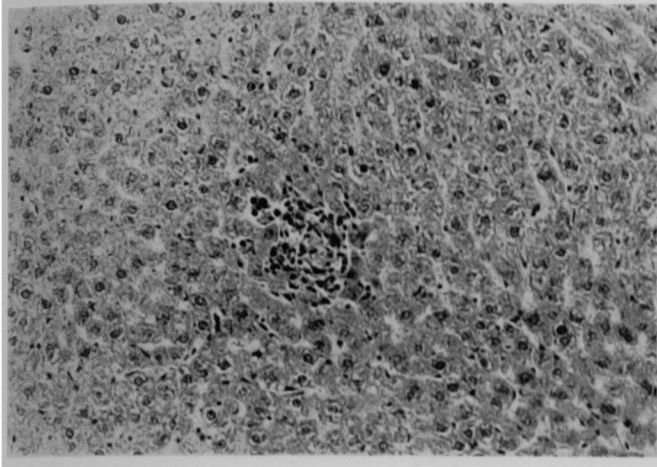


Photo 4 The liver of a female rat in 1,000 mg/kg group. Small focus of cellular infiltration. X160

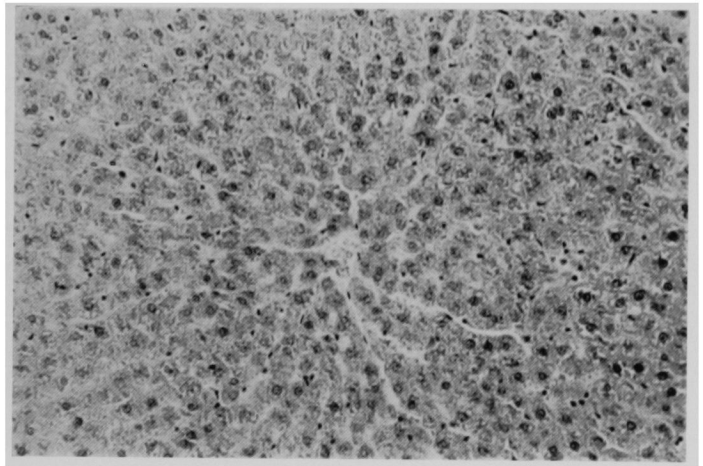


Photo 5 The liver of a female rat in 1,000 mg/kg group. Within normal limits. X160

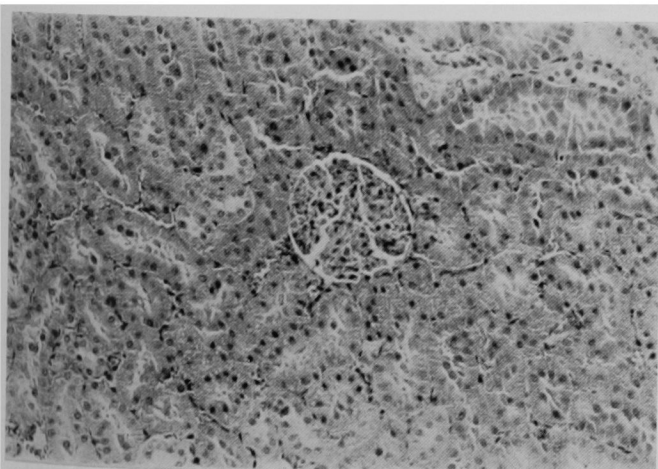


Photo 6 The kidney of a male rat in 1,000 mg/kg group. Within normal limits. X160

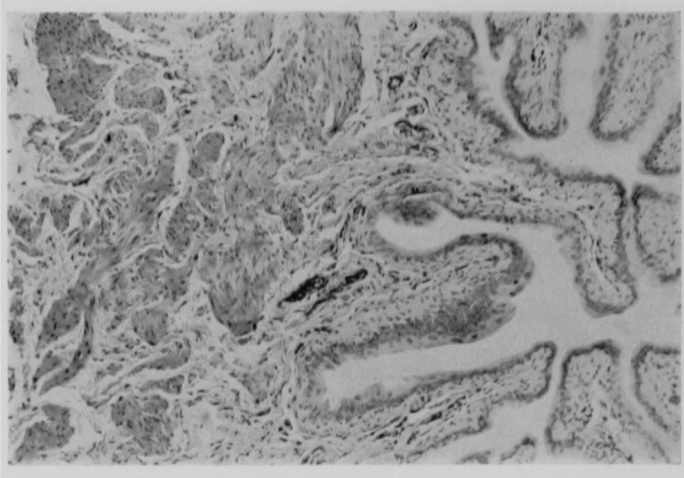


Photo 7 The bladder of a female rat in 1,000 mg/kg group. Within normal limits. ×80



Photo 8 The large intestine of a male rat in 1,000 mg/kg group. Within normal limits. ×80

めとは言い得なかった。その他生殖器官に対する影響も用量依存性がなく、且つ AM-715 の分布の多くない場所⁹⁾であり本剤の影響とは考えられなかった。

6) AM-715 が最も高濃度で分布する⁹⁾肝 (Photo 5)、腎 (Photo 6)、膀胱 (Photo 7) 大腸 (Photo 8) の組織像を最大投与量の群について示したがいずれも障害は認められなかった。

7) 剖検で認められた盲腸の膨化は PPA¹⁰⁾、cephalexin^{11),12)}、carbenicillin¹³⁾、penicillin¹⁴⁾、kanamycin¹⁴⁾、teramycin¹⁴⁾ 等で認められているのと同様に、腸内細菌叢の変化によって生ずると考えられるが、本剤の場合発生頻度や程度も低く、さらに組織像に影響する程のものではなかった。

8) AM-715 をラットに投与すると未変化のものとピペラジンの 3 位オキソ体、4 位アセチル体、4 位ホルミル体、キノリンカルボン酸の 3 位カルボン酸メチルエス

テル体、7 位アミノ体、7 位エチレンジアミン体等に代謝される¹⁵⁾。

本実験で現出された毒性的症候は極めて少なく上記代謝産物の毒性を含めて総合的に出現したものであり代謝物もまた低毒性であることを示唆していると言えよう。

文 献

- 1) ITO A.; K. HIRAI, M. INOUE, H. KOGA, S. SUZUE, T. IRIKURA & S. MITSUHASHI: In vitro antibacterial activity of AM-715, a new nalidixic acid analog. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 17: 103~108, 1980
- 2) LITCHFIELD, J. T. & F. WILCOXON: A simplified method of evaluating dose effect experiments. *J. Pharm. Exp. Ther* 96: 99~113, 1949
- 3) SWANSON, M. A.: Phosphatase of liver I. Glucose-6-phosphatase. *J. Biol. Chem.* 184: 647~659, 1950
- 4) LOWRY, O. H.; N. J. ROSEBROUGH, A. L. FARR & R. J. RANDALL: Protein measurement with the

- Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 193: 265~275, 1951
- 5) KIELLEY, W. W. & R. K. KIELLEY: Myokinase and adenosintriphosphatase in oxidative phosphorylation. *J. Biol. Chem.* 191: 485~500, 1951
- 6) 安彦トヨ, 石浜淳美, 小川暢也, 内田 広, 村山 哲, 平井敬二, 大森康男, 阿部泰夫, 入倉 勉: AM-715の臨床第一相試験. *Chemotherapy* 29 (S-4): 136~145, 1981
- 7) 田嶋嘉雄編集: 実験動物学, 各論, 付表2, 各種実験動物の飼料, 飲水要求量, その他. 494頁, 朝倉書店, 1972
- 8) 長瀬すみ, 田中寿子: 実験動物の臨床生化学データ, 正常実験動物データ, ラット. 34~40頁, 76~104頁, ソフトサイエンス, 1976
- 9) 永津芳雄, 遠藤恭平, 入倉 勉: ^{14}C 標識 AM-715による体内動態に関する研究. *Chemotherapy* 29 (S-4): 105~118, 1981
- 10) 仙田博美, 藤本勝造, 大西久美雄, 辰己 照: Pipemidic acidの毒性学的研究, 第2報, ラットにおける亜急性ならびに慢性毒性試験. *Chemotherapy* 23: 2740~2747, 1975
- 11) 峰下鎖雄, 村岡義博, 矢原 功, 狗田忠義, 上原今朝夫, 倉本ユミノ, 岡 英子, 川口順子, 岡田照子: マウスおよびラットにおける cephalexinの毒性試験. *基礎と臨床* 3: 390~416, 1969
- 12) 青山卓夫, 高橋淳一, 佐藤和一, 大野木 慈, 星野恭治, 飯島カツ子, 野沢千鶴子: Cephalexinの急性, 亜急性ならびに慢性毒性実験. *応用薬理* 3: 229~247, 1969
- 13) 野口晏弘, 中村 尚, 大脇康雄, 杉本省三, 酒井健夫, 橋 正克, 白沢春之: Carbenicillin indanyl sodiumの毒性試験. *Chemotherapy* 23: 572~582, 1975
- 14) SAVAGE, D. C. & R. DUBOS: Alterations in mouse cecum and its flora produced by antibacterial drugs. *J. Exp. Med.* 128: 97~110, 1968
- 15) 永津芳雄, 遠藤恭平, 入倉 勉: ^{14}C 標識 AM-715による代謝に関する研究. *Chemotherapy* 29 (S-4): 119~127, 1981

TOXICOLOGICAL STUDIES OF AM-715

I. ACUTE TOXICITY STUDY IN MICE AND RATS, AND SUBACUTE TOXICITY STUDY IN RATS

TSUTOMU IRIKURA, HIROSHI AJIMA and TAKESHI TSUCHIYA
Central Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.

TSUTOMU SUGIMOTO and HIROBUMI TANASE
Technical Center of Development, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.

Acute toxicity of AM-715 in mice and rats, and subacute toxicity in rats were carried out, and the following results were obtained.

1. Acute toxicity

animal	route	LD ₅₀ (mg/kg)	
		male	Female
mouse	p.o.	>4,000	>4,000
	s.c.	>1,500	>1,500
	i.m.	470	480
	i.v.	220	237
rat	p.o.	>4,000	>4,000
	s.c.	>1,500	>1,500
	i.m.	>500	>500
	i.v.	270	245

Oral or subcutaneous administration of AM-715 did not cause any toxic sign. Tonic convulsion and sedation in intravenous administration and slight sedation in intramuscular administration were observed in both sexes of mice and rats.

There is no significant difference between both sexes in the acute toxicity of AM-715 in mice and rats.

2. Subacute toxicity

No abnormalities were observed in general symptoms and body weight gains during the period of administration. No effects of AM-715 on hematological and biochemical findings were observed in both sexes of all dose groups.

In urinary findings, increased K^+ levels caused by concentrated urine were observed in 500 and 1,000 mg/kg dose groups of female rats, but the abnormality of serum concentration of K^+ was not observed in the same animals.

No pathosis considered to be caused by AM-715 was observed in gross and microscopic findings except for the slight dilatation of cecum, which was not accompanied by histopathological abnormalities, in 250 and 1,000 mg/kg dose groups of male rats.

These results indicate that the oral toxicity of AM-715 is low in rats.