

Cefotetan (YM09330) のラットにおける 腹腔内投与 5 週間毒性試験

今村和憲・鈴木 弘・吉田俊夫・岡宮英明・尾崎 浩
塩原 有一

山之内製薬株式会社開発研究所

要 旨

Cefotetan (CTT, YM09330) を SD ラットに 1 日 0, 100, 300, 1,000 および 3,000mg/kg の投与量で毎日 5 週間腹腔内投与した際の毒性を検討した。

- 1) 死亡例はなかった。300mg/kg 以上では雌雄とも毎投与直後 writhing を示すとともに、投与期間中を通じて軟便が認められた。雄ラットでは 1,000mg/kg 以上で体重増加の抑制が認められた。
- 2) 血液検査では 3,000mg/kg の雌雄に軽度の貧血および網状赤血球数の増加が認められた。血液生化学検査では 1,000mg/kg 以上の雌雄にコレステロールの減少および 3,000mg/kg の雄にアルブミンの減少、尿検査では 1,000mg/kg 以上の投与量で投与初期に尿量の減少が認められたのみであった。
- 3) 剖検時には 300mg/kg 以上で雌雄ともに盲腸の拡張が認められた。臓器重量では 1,000mg/kg 以上で腎重量の増加が認められたが、病理組織学的には腎臓を含めていずれの臓器にも薬物投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。
- 4) 以上の変化は 5 週間の休薬により、いずれも回復を示した。

結 言

Cefotetan (CTT, YM09330) は新しい Cephamycin (Cephem) 系の抗生物質である。本試験では本剤をラットに 5 週間腹腔内投与した際の毒性を調べるとともに、投与終了後 5 週間休薬した際の回復性も合わせて検討した。

実験材料および方法

1. 被験物質

CTT は無菌的に製剤された凍結乾燥品 (Lot No. N5F) として当社開発研究所製剤研究部より供給された。本剤は白色～淡黄色の粉末で水にきわめて溶けやすい。

2. 使用動物

日本チャールス・リバー(株)より購入した SPRAGUE-DAWLEY (CRJ: CD) ラットを用いた。動物は 4 週令で購入後、検疫および馴化のため約 4 週間予備飼育し、この間に検眼鏡検査により眼底に異常のないものを選んで各投与群に割りつけた。投与開始時の週令は 8 週、体重は雄 293～390g、雌 186～262g であった。

3. 動物の管理

動物は金属ケージに 1 ケージあたり 3 匹ずつ収容し、温度 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ および湿度 $55 \pm 10\%$ に維持されたバリア飼育室内で、放射線滅菌された市販固型飼料 (CE-7, 3 Mrad, 日本クレア(株)) および紫外線殺菌装置を通過した水道水を自由に与えて飼育した。

4. 投与量の設定

CTT の一般的な臨床投与経路として静脈内投与が予定されているが、この種の薬剤をラット等の小動物に長期間静脈内投与することは技術的に困難が予想されること、および本剤のラットにおける静脈内投与時と腹腔内投与時の急性毒性に差が認められなかった¹⁾点を考慮して、本試験は腹腔内投与により行った。最高投与量には本剤の物性からみて技術的に連続投与可能な限界量と考えられ、かつ MLD (雄雌とも $6.96\text{g/kg}^{11)}$ の約 1/2 に相当する $3,000\text{mg/kg}$ を設定し、以下に 1,000, 300, 100mg/kg および対照の 4 群を置いた。対照, 1,000 および $3,000\text{mg/kg}$ の 1 部の例については 5 週間の投与終了後 5 週間の回復試験を行った (Table 1)。

5. 投与方法

CTT は生理食塩液に溶解し、毎日 1 回 5 週間、腹腔内投与した。投与液量は $100\sim 1,000\text{mg/kg}$ では 4ml/kg 、

3,000mg/kg では 12ml/kg とした。対照には生理食塩液のみを 12ml/kg の投与液量と同様に投与した

6. 観察項目

1) 一般観察

試験期間中は毎日一般症状および生死を観察するとともに、毎週 2 回体重および飼料摂取量を測定した。投与前、投与 1, 3 および 5 週には摂水量(24時間)を測定した。投与前、投与 1, 3, 5 週および回復 5 週にはヘマトテスト®(マイルス・三共㈱)を用いて糞潜血を調べた。

2) 眼科検査

投与前、投与 5 週および回復 5 週にはファイソン双眼倒像検眼鏡(Keeler)を用いて眼底検査を行った。検査のさいはミドリン P[®](参天製薬㈱)によりラットの瞳孔を極度に散瞳させた。

3) 臨床検査

5 週間投与後および 5 週間の回復後、各時点に予定された屠殺例を一夜絶食させた後、エーテル麻酔下に腹部大静脈より採血し、得られた血液について以下の血液学および血液生化学検査を行った。動物は採血後ただちに放血致死させ、病理検査に供した。

(1) 血液検査

5 週間投与後屠殺例を対象に赤血球数(Coulter Counter)、ヘモクロビン(Cyanmethemoglobin 法)、ヘマトクリット(毛細管法)、網状赤血球数(BRECHER 法)、赤芽球数(MAY-GRÜNWARD GIEMSA 染色)、白血球数(Coulter Counter)、白血球百分率(MAY-GRÜNWARD GIEMSA 染色)、血小板数(Coulter Counter)およびプロトロンビン時間(Quick 一段法)を測定した。このうち、血小板数は 100mg/kg を除く各群の雌雄各 8~9 例、プロトロンビン時間は対照、1,000 および 3,000mg/kg の雄各 5 例について測定した。

回復試験においては対照および 3,000mg/kg について赤血球数、ヘモクロビン、ヘマトクリット、網状赤血球数、白血球数および血小板数を測定した。このうち、白血球数および血小板数は雄についてのみ測定した。

(2) 血液生化学検査

5 週間投与後屠殺例を対象に GOT (KARMEN 法の HENRY による修正法)、GPT (HENRY 法)、アルカリホスファターゼ (KIND-KING 法)、尿素窒素 (Urease-indophenol 法)、グルコース (Glucose oxidase 法)、総蛋白 (Biuret 法)、アルブミン (Bromcresol green 法)、コレステロール (ROESCHLAU P. らの方法)、クレアチニン (JAFFE の方法) (以上血清)、ナトリウム (炎光光度法)、カリウム (炎光光度法) およびクロライド (電流滴定法) (以上血漿) を測定した。

回復試験においては GOT、GPT、アルカリホスファターゼ、アルブミン、グルコース、クレアチニンおよびコレステロールを測定した。

(3) 尿検査

投与前、投与 1, 3 および 5 週には対照、1,000 および 3,000mg/kg の雌雄各 10 例を対象に、代謝ケージを用いて水道水 20ml/kg 負荷後 6 時間採尿し、外観、尿量、浸透圧 (Advanced Osmometer)、pH、蛋白質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血 (以上 Uriflet[®]、山之内製薬㈱) およびウロビリノーゲン (Urobilistix[®]、マイルス・三共㈱) を測定した。このうち投与 1, 3 および 5 週にはナトリウム (炎光光度法)、カリウム (炎光光度法) およびクロライド (電流滴定法) も測定した。また、5 週においては 100 および 300mg/kg の雌雄各 6 例についても外観、尿量および浸透圧を測定した。

回復試験例については回復 5 週目に同様に採尿を行い、外観、尿量および浸透圧を測定した。

(4) 病理検査

投与 5 週後および回復 5 週後には動物を屠殺した後ただちに解剖して肉眼的な検査を行い、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、前立腺、卵巣、子宮、下垂体、甲状腺、胸腺、副腎および顎下腺の重量を測定した。

これらの臓器に加えて、骨および骨髄(膝関節、胸骨)、骨格筋(大腿部)、眼球、涙腺(眼窩外)、皮膚、乳腺、大動脈、腸間膜リンパ節、食道、胃、十二指腸、空腸、盲腸、結腸、膵臓、膀胱、精巣上体、精囊、睪および坐骨神経をリン酸緩衝 15%ホルマリン液に固定後パラフイ

Table 1 Experimental design

Drugs	Dosage levels (mg/kg/day)	Dosage volume (ml/kg/day)	Number of rats sacrificed			
			5 weeks		Recovery	
			M	F	M	F
Saline	-	12.0	10	10	6	6
CTT	100	4.0	10	10		
CTT	300	4.0	10	10		
CTT	1,000	4.0	10	10	6	6
CTT	3,000	12.0	11	10	6	6

Fig. 1 Body weight changes in rats treated intraperitoneally with CTT for 5 weeks

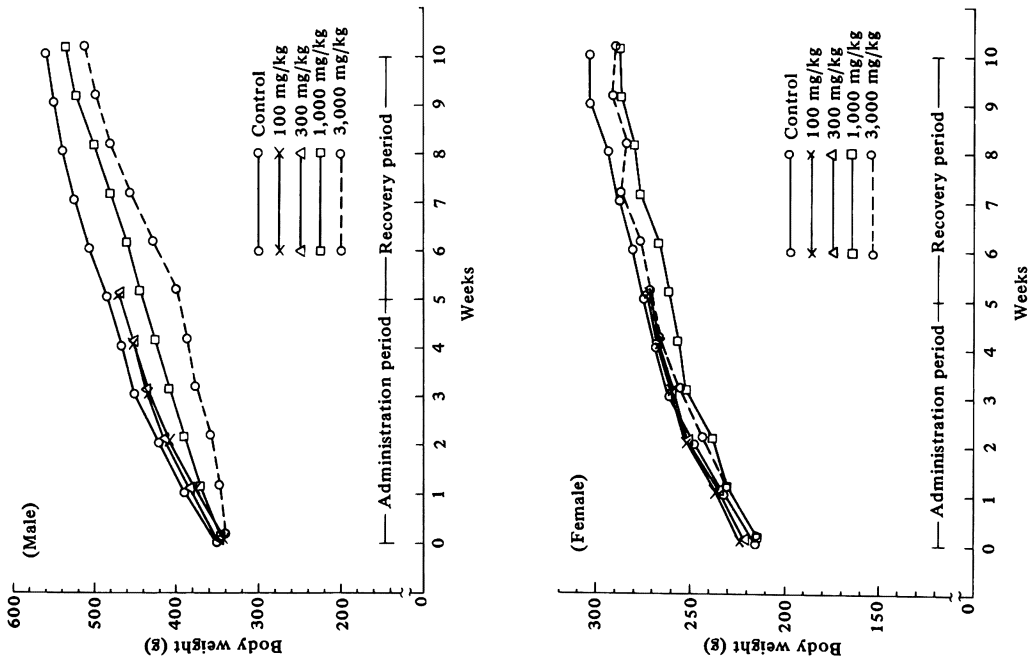
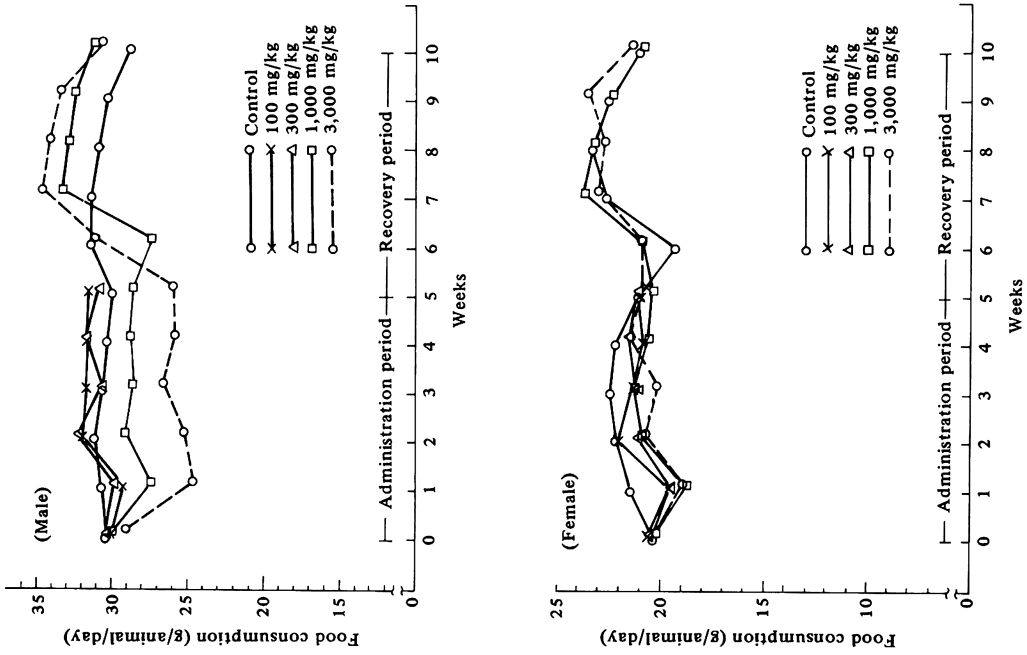


Fig. 2 Food consumption in rats treated intraperitoneally with CTT for 5 weeks



ン切片を作り、ヘマトキシリン・エオジン染色および必要に応じてPAS, LFB, アザンあるいは鉄染色を併用して鏡検した。肝臓および腎臓については別に凍結切片をOil-Red-Oで染色して脂肪滴の出現を調べた。

5) 骨髄検査

5週間投与後に屠殺した動物のうち、対照、1,000および3,000mg/kgの一部の例について大腿骨骨髄の塗抹標本を作成し、MAY-GRÜNWARD GIEMSA染色を施して鏡検した。

6) 統計手法

平均値の群間比較は分散分析に続くt検定(general linear hypothesis with contrasts)を用いて行った。度数データの群間比較は χ^2 検定により行った。

実験結果

1. 一般観察所見

投与期間および回復期間をとおして死亡例は認められなかった。薬物投与に関連した症状として、300mg/kg以上の投与量では毎投与後15秒～1分間にわたって投与液の刺激によると考えられるwrithingが認められた。また1,000mg/kg以上ではこの症状が消失した後、約1時間程度自発運動の減少が観察された。投与2日以降は300mg/kg以上で軟便の排泄が認められたが、休薬後は速やかに消失した。

体重の推移をFig. 1に示す。雄では1,000mg/kg以上で体重の増加抑制が認められたが、雌ではいずれの投与量においても対照との差を認めなかった。飼料摂取量は投与3日まで雄の全投与群、投与1週まで雌の全投与群で減少を示したが、それ以降は1,000mg/kg以上の雄および3,000mg/kgの雌で減少を認めるのみであった(Fig. 2)。これら体重および飼料摂取量の変化は5週間の休薬により回復し、対照との差を認めなくなった。

摂水量は投与1週に1,000mg/kg以上の雌雄、3週で

は1,000mg/kgの雄および3,000mg/kgの雌に増加が認められた。しかし、5週の測定ではいずれの投与群についても対照との差は認められなかった(Table 2)。

2. 眼科所見

投与5週の検査では1,000mg/kgの雌2例、3,000mg/kgの雄2例および雌3例で、眼底の軽度な淡色化傾向が認められた。そのほかには薬物投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。5週間休薬後の検査では特に異常は認められなかった。

3. 血液所見

5週間投与後屠殺例の血液検査の成績をTable 3に示す。雌雄ともに3,000mg/kgで軽度の貧血、すなわち対照にくらべて赤血球数、ヘモグロビンおよびヘマトクリットの10%～20%程度の減少を示した。1,000mg/kgの雄でもヘマトクリットの低値がみられたが、赤血球数およびヘモグロビンには影響が認められない軽微な変化であった。3,000mg/kgでは雌雄いずれにも網状赤血球数の明らかな増加が認められた。そのほか3,000mg/kgの雄では白血球数および血小板数の増加が認められたが、生理的変動範囲内の変化であった。また白血球百分率でいくつかの成分に変化が散見されたが、いずれも用量依存性がなく偶発所見と考えられた。

以上に述べた貧血、網状赤血球数の増加等の変化はいずれも5週間の休薬により回復した(Table 4)。

4. 骨髄所見(ミエログラム)

5週間投与後屠殺例の骨髄検査の成績をTable 5に示す。3,000mg/kgの雄で好酸球の減少、3,000mg/kgの雌で正染色赤芽球の増加が認められた。また1,000mg/kg以上の雌ではM/E比の低下が認められた。しかしながら、これらの変化はいずれも軽度であり、生理的変動範囲内の値であった。

5. 血液生化学所見

5週間投与後屠殺例の血液生化学検査の成績をTable

Table 2 Water intake in rats treated intraperitoneally with CTT for 5 weeks

Sex	Dosage levels (mg/kg)	Number of cages	Water intake (ml/animal/day)		
			1 week	3 weeks	5 weeks
Male	Control	6	40.7 ± 3.0	41.6 ± 2.9	52.8 ± 7.1
	1,000	6	54.8 ± 3.0**	55.3 ± 2.0*	59.0 ± 1.2
	3,000	6	50.2 ± 3.1*	46.8 ± 6.4	50.7 ± 3.1
Female	Control	6	29.5 ± 2.0	38.6 ± 3.0	42.4 ± 3.2
	1,000	6	38.0 ± 2.4*	49.9 ± 6.5	42.7 ± 4.3
	3,000	6	48.1 ± 3.7**	63.2 ± 8.9*	50.8 ± 2.6

Each value represents the mean ± S.E.

*, **: Significantly different from control, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 3 Hematological findings in rats treated intraperitoneally with CTT for 5 weeks

Sex	Dosage levels (mg/kg)	Number of rats	RBC (10 ⁶ /cmm)	Hb (g/dl)	PCV (%)	Reticuloocyte (%)	WBC (10 ³ /cmm)	Differential count (%)					Platelet (10 ⁴ /cmm)	Prothrombin time (sec)
								N	L	E	B	M		
Male	Control	10	7.5 ± 0.2	16.2 ± 0.2	46 ± 1	1.3 ± 0.4	98 ± 8	13 (6~23) ^{a)}	86 (75~91)	1 (0~3)	0 (0~0)	1 (0~1)	88 ± 3	14.6 ± 0.2
	100	10	6.9 ± 0.2	15.8 ± 0.2	46 ± 1	2.3 ± 0.5	112 ± 11	11 (5~15)	86 (81~94)	2 (0~6)	0 (0~0)	1 (0~2)		
	300	10	7.3 ± 0.3	15.9 ± 0.3	45 ± 1	3.7 ± 0.6	107 ± 9	14 (5~34)	84 (65~93)	1 (0~3)	0 (0~0)	1* (0~4)	84 ± 2	
	1,000	10	6.9 ± 0.3	15.4 ± 0.3	43* ± 1	3.0 ± 1.0	104 ± 8	9 (4~16)	89 (78~95)	1 (0~6)	0 (0~0)	1 (0~2)	85 ± 2	13.9 ± 0.4
	3,000	11	5.8** ± 0.3	13.6** ± 0.4	38** ± 1	10.9** ± 2.4	128* ± 12	13 (7~20)	86 (80~92)	1 (0~2)	0 (0~1)	0 (0~1)	108* ± 11	14.3 ± 0.6
	Control	10	6.4 ± 0.2	14.9 ± 0.2	42 ± 1	1.8 ± 0.4	71 ± 5	12 (6~20)	87 (77~93)	1 (0~2)	0 (0~0)	1 (0~2)	91 ± 4	
Female	100	10	6.4 ± 0.2	14.6 ± 0.4	41 ± 1	3.1 ± 0.5	68 ± 6	7* (3~14)	91* (83~97)	1 (0~2)	0 (0~0)	1 (0~3)		
	300	10	6.2 ± 0.1	14.6 ± 0.3	41 ± 1	3.3 ± 1.0	66 ± 6	9 (3~16)	89 (81~96)	1 (0~3)	0 (0~0)	0 (0~1)	94 ± 5	
	1,000	10	6.1 ± 0.1	14.3 ± 0.1	40 ± 0	4.0 ± 0.9	70 ± 9	8* (2~12)	90 (86~96)	1 (0~3)	0 (0~0)	0 (0~3)	81 ± 9	
	3,000	10	5.5** ± 0.2	14.0* ± 0.3	39** ± 1	6.2** ± 1.0	84 ± 8	13 (7~25)	86 (74~91)	1 (0~2)	0 (0~0)	0 (0~1)	92 ± 4	
	Control	10	6.4 ± 0.2	14.9 ± 0.2	42 ± 1	1.8 ± 0.4	71 ± 5	12 (6~20)	87 (77~93)	1 (0~2)	0 (0~0)	1 (0~2)	91 ± 4	

Each value represents the mean ± S.E.

a) : Ranges are given in parentheses

* , ** : Significantly different from control, * P < 0.05, ** P < 0.01

6に示す。雌雄ともに1,000mg/kg以上でコレステロールがほぼ用量依存的に減少を示した。3,000mg/kgの雄ではアルブミンの減少も認められた。

そのほかに対照との間に有意な差がみられた項目を列挙すると以下のとおりである。

GOT: 3,000mg/kgの雄で増加。

GPT: 300および1,000mg/kgの雌および3,000mg/kgの雄で増加。

アルカリホスファターゼ: 300mg/kg以上の雌で減少。

総蛋白: 100mg/kgの雄で減少, 300mg/kgの雌で増加。

グルコース: 3,000mg/kgの雌で減少。

クレアチニン: 1,000mg/kg以上の雄で増加。

ナトリウム: 1,000mg/kg以上の雌および3,000mg

/kgの雄で減少。

クロライド: 100および1,000mg/kgの雌, 300mg/kgの雄で減少。

これらの変化はいずれも軽度であり、生理的変動範囲内の値であった。

5週間投与後屠殺例で変化を示したほとんどの項目について5週間休薬後に検査を行ったところ、いずれも回復を示した(Table 7)。

6. 尿所見

投与前および投与期間中に行った尿検査の成績をTable 8および9に示す。投与1週の検査では1,000mg/kg以上の雌雄で尿量の減少が認められたが、3週ではこのうち3,000mg/kgの雌に変化が認められなくなり、5週の検査では雌雄ともに用量に依存した変化は認められなかった。なお、投与1週では3,000mg/kgの雌に尿浸透

Table 4 Hematological findings in rats 5 weeks after discontinuation of CTT administration which lasted for 5 weeks

Sex	Dosage levels (mg/kg)	Number of rats	RBC (10 ⁶ /cmm)	Hb (g/dl)	PCV (%)	Reticulocyte (%)	WBC (10 ² /cmm)	Platelet (10 ⁴ /cmm)
Male	Control	6	7.4 ± 0.1	15.9 ± 0.3	46 ± 1	1.2 ± 0.2	101 ± 13	85 ± 4
	3,000	6	7.7 ± 0.3	17.2** ± 0.3	49 ± 1	0.9 ± 0.2	96 ± 8	86 ± 3
Female	Control	6	6.8 ± 0.2	15.8 ± 0.4	45 ± 1	1.4 ± 0.2		
	3,000	6	6.9 ± 0.1	16.0 ± 0.3	45 ± 1	0.5** ± 0.1		

Each value represents the mean ± S.E.

** : Significantly different from control, ** P < 0.01

Table 5 Myelograms in rats treated intraperitoneally with CTT for 5 weeks

Sex	Dosage levels (mg/kg)	Number of rats	Erythroids (%)	Myeloids (%)	M/E	Megakaryocyte (%)	Reticulum cell (%)	Plasma cell (%)	Others (%)
Male	Control	8	29.6 ± 1.6	70.6 ± 1.5	2.55 ± 0.28	0.1 (0.0 ~ 0.4) ^{a)}	0.0 (0.0 ~ 0.2)	0.3 (0.2 ~ 0.6)	0.2 (0.0 ~ 0.4)
	1,000	6	24.7 ± 3.7	75.1 ± 3.7	4.29 ± 1.73	0.0 (0.0 ~ 0.0)	0.0 (0.0 ~ 0.0)	0.2 (0.0 ~ 0.4)	0.1 (0.0 ~ 0.2)
	3,000	7	35.6 ± 3.9	63.4 ± 4.1	2.00 ± 0.36	0.0 (0.0 ~ 0.2)	0.0 (0.0 ~ 0.2)	0.4 (0.2 ~ 0.6)	0.3 (0.0 ~ 0.6)
Female	Control	7	19.4 ± 4.4	80.3 ± 4.3	5.59 ± 1.19	0.0 (0.0 ~ 0.0)	0.0 (0.0 ~ 0.0)	0.1 (0.0 ~ 0.4)	0.1 (0.0 ~ 0.4)
	1,000	8	26.7 ± 3.0	72.7 ± 3.0	3.00* ± 0.37	0.0 (0.0 ~ 0.0)	0.0 (0.0 ~ 0.0)	0.2 (0.0 ~ 0.6)	0.4* (0.0 ~ 1.0)
	3,000	8	28.1 ± 2.1	71.6 ± 2.1	2.71** ± 0.30	0.0 (0.0 ~ 0.0)	0.0 (0.0 ~ 0.0)	0.2 (0.0 ~ 0.8)	0.2 (0.0 ~ 0.6)

Each value represents the mean ± S.E.

a) : Ranges are given in parentheses

*, **: Significantly different from control, * P < 0.05, ** P < 0.01

圧の増加が認められた。そのほかには、電解質に偶発的と考えられる変化が散見されたが、試験紙による定性的試験を含めて薬物投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。回復試験例について休薬5週目に行った検査でも尿量および浸透圧に変化は認められなかった (Table 10)。

7. 剖検所見

5週間投与後屠殺例では雌雄ともに300mg/kg以上の投与量で盲腸の拡張が認められた。100mg/kgでも若干例に軽度ながら同様の変化が認められた。そのほかには腹腔内投与時の注射針によると考えられる盲腸漿膜面あるいは腹壁の出血が対照を含めたすべての投与群で

Table 6 Biochemical findings in rats treated intraperitoneally with CTT for 5 weeks

Sex	Dosage levels (mg/kg)	Number of rats	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (KAU/l)	Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	Glucose (mg/dl)	Urea nitrogen (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Cholesterol (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
Male	Control	10	65 ± 4	19 ± 1	12.5 ± 1.1	5.7 ± 0.1	2.5 ± 0.0	111 ± 1	16 ± 1	1.5 ± 0.0	39 ± 1	146 ± 1	3.2 ± 0.1	108 ± 1
	100	10	75 ± 4	19 ± 1	11.7 ± 0.8	5.5* ± 0.1	2.4 ± 0.0	111 ± 4	17 ± 1	1.5 ± 0.1	39 ± 2	147 ± 0	3.3 ± 0.2	107 ± 1
	300	10	73 ± 3	18 ± 1	10.8 ± 0.5	5.6 ± 0.1	2.4 ± 0.0	105 ± 4	16 ± 1	1.6 ± 0.1	43 ± 2	146 ± 1	3.3 ± 0.3	106* ± 0
	1,000	10	73 ± 3	21 ± 1	12.4 ± 1.5	5.6 ± 0.1	2.3 ± 0.1	101 ± 3	15 ± 1	1.7* ± 0.0	31** ± 3	145 ± 1	3.4 ± 0.1	107 ± 1
	3,000	11	76* ± 4	22* ± 1	12.7 ± 1.1	5.5 ± 0.1	2.2** ± 0.1	106 ± 3	17 ± 1	1.8* ± 0.1	28** ± 2	144* ± 1	3.9 ± 0.4	107 ± 1
Female	Control	10	67 ± 4	17 ± 1	8.0 ± 0.9	5.9 ± 0.1	2.8 ± 0.1	102 ± 3	19 ± 1	1.8 ± 0.0	48 ± 2	143 ± 1	3.3 ± 0.2	108 ± 1
	100	10	74 ± 5	18 ± 2	7.3 ± 0.9	6.0 ± 0.1	2.9 ± 0.1	106 ± 3	20 ± 1	1.8 ± 0.1	49 ± 3	141 ± 1	3.7 ± 0.3	105** ± 1
	300	10	82 ± 8	22* ± 2	5.3** ± 0.6	6.3* ± 0.1	3.0 ± 0.1	109 ± 3	17 ± 1	1.8 ± 0.1	42 ± 2	141 ± 1	3.6 ± 0.3	107 ± 1
	1,000	10	76 ± 4	24** ± 2	5.8* ± 0.5	6.0 ± 0.1	2.7 ± 0.1	96 ± 3	16* ± 1	1.8 ± 0.1	38** ± 4	140* ± 1	3.6 ± 0.3	106* ± 1
	3,000	10	65 ± 3	19 ± 1	5.3** ± 0.4	6.0 ± 0.1	2.6 ± 0.1	93* ± 3	17 ± 1	1.7 ± 0.1	27** ± 2	140* ± 2	3.9 ± 0.4	106 ± 0

Each value represents the mean ± S.E.

*, ** : Significantly different from control, *P<0.05, **P<0.01

Table 7 Biochemical findings in rats 5 weeks after discontinuation of CTT administration which lasted for 5 weeks

Sex	Dosage levels (mg/kg)	Number of rats	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (KAU/l)	Albumin (g/dl)	Glucose (mg/dl)	Cholesterol (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
Male	Control	6	68 ± 6	25 ± 3	8.6 ± 0.7	2.5 ± 0.1	109 + 11	37 ± 4	1.4 ± 0.0
	1,000	6	61 ± 5	25 ± 3	13.5 ± 2.2	2.7* ± 0.1	119 ± 8	40 ± 2	1.4 ± 0.0
	3,000	6	66 ± 7	23 ± 1	15.0* ± 2.7	2.7* ± 0.0	113 ± 8	32 ± 2	1.5 ± 0.1
Female	Control	6	89 ± 18	38 ± 13	5.9 ± 0.9	3.3 ± 0.1	116 ± 5	51 ± 3	1.6 ± 0.1
	1,000	6	69 ± 4	25 ± 4	6.0 ± 1.0	3.3 ± 0.1	94** ± 4	54 ± 5	1.7 ± 0.1
	3,000	6	101 ± 28	31 ± 9	8.5 ± 2.1	3.1 ± 0.1	98** ± 2	51 ± 3	1.5 ± 0.1

Each value represents the mean ± S.E.

*, ** : Significantly different from control, * P < 0.05, ** P < 0.01

Table 8 Urinalysis in rats treated intraperitoneally with CTT for 5 weeks

Sex	Dosing period (week)	Dosage levels (mg/kg)	Number of rats	Appearance		Volume (ml)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Osmolarity (mOsm/kg)	pH			Protein		Glucose	Ketones	Bilirubin	Urobilinogen	Occult blood						
				Nb)	Ac)						6	7	8	-	+						±	+	+	++		
Male	-1	Control	10	10	0	6.0 ^{a)}	51 ± 6	85 ± 9	67 ± 9	684 ± 62	0	10	0	6	4	0	0	0	0	0	0	0				
						±0.4				0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
						5.4 ± 0.5				0	9	1	5	4	1	0	10	0	10	0	0	0	0	0	0	0
	1	Control	10	10	0	10.5 ± 0.7	36* ± 5	97 ± 12	81 ± 10	491 ± 55	0	5	5	10	0	0	0	0	0	0	0	0				
						6.9** ± 0.6	37* ± 4	72 ± 7	66 ± 6	385 ± 34	0	3	7	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0		
						8.2* ± 0.6					0	3	7	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	
Female	-1	Control	10	10	0	4.6 ± 0.4	35 ± 4	69 ± 2	37 ± 2	534 ± 71	0	7	3	9	1	0	0	0	0	0	0	0				
						3.3 ± 0.4*				0	8	1	7	3	0	0	10	0	10	0	0	0	0	0	0	0
										0	9	1	7	3	0	0	10	0	10	0	0	10	0	0	0	0
	1	Control	10	10	0	5.5 ± 0.4	44 ± 5	85 ± 9	49 ± 7	719* ± 69	1	9	0	9	1	0	0	0	0	0	0	0				
						4.0* ± 0.4	32 ± 4	72 ± 16	42 ± 8	575 ± 49	0	9	1	7	1	2	0	0	10	0	10	0	0	0		
						3.1** ± 0.4					2	7	1	6	2	2	0	10	0	10	0	0	0	0		

a) : Each value represents the mean ± S.E., b) : Normal, c) : Abnormal
 * : P < 0.05, ** : P < 0.01, *** : Significantly different from control, * P < 0.05, ** P < 0.01

Table 9 Urinalysis in rats treated intraperitoneally with CTT for 5 weeks

Sex	Dosing period (week)	Dosage levels (mg/kg)	Number of rats	Appearance		Volume (ml)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Osmolarity (mOsm/kg)	pH			Protein			Glucose	Ketones	Bilirubin			Urobilinogen			Occult blood														
				N ^b	A ^c						6	7	8	-	±	+			-	±	+	-	±	+	-	±	+	-	±	+	-	±	+	-	±	+			
Male	3	Control	10	10	0	10.6 ^a	48 ± 5	81 ± 8	65 ± 7	526 ± 45	0	9	1	9	0	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
			10	10	0	6.9**	32 ± 5	108* ± 5	76 ± 5	715* ± 57	0	10	0	7	3	0	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
		3,000	10	10	0	7.5**	39 ± 5	111* ± 9	84* ± 7	673* ± 49	0	9	1	9	0	1	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
			10	10	0	11.5	46 ± 6	79 ± 5	56 ± 7	511 ± 29	0	6	4	10	0	0	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		5	100	6	6	0	9.3 ± 0.5			383 ± 64																													
				6	6	0	8.0* ± 0.9			481 ± 60																													
	1,000		10	10	0	8.0** ± 0.9	28* ± 5	90 ± 10	64 ± 7	646 ± 57	0	9	1	6	4	0	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			10	10	0	9.8 ± 1.0	43 ± 7	97 ± 8	77* ± 8	596 ± 51	0	9	1	10	0	0	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3,000		10	10	0	6.1 ± 0.4	34 ± 5	75 ± 4	43 ± 6	556 ± 25	0	10	0	10	0	0	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			10	10	0	4.9* ± 0.2	27 ± 5	67 ± 9	36 ± 5	484 ± 56	0	8	2	10	0	0	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Female	3	Control	10	10	0	5.3 ± 0.5	35 ± 5	69 ± 8	55 ± 6	536 ± 58	0	10	0	8	2	0	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
				10	10	0	6.1 ± 0.6	45 ± 4	76 ± 12	54 ± 6	570 ± 68	0	10	0	9	1	0	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100			6	6	0	6.5 ± 0.6				466 ± 13																													
			6	6	0	5.0 ± 0.5				464 ± 47																													
1,000			10	10	0	4.6 ± 0.4	20** ± 3	63 ± 6	33* ± 6	494 ± 54	2	8	0	8	2	0	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			10	10	0	6.6 ± 0.7	31** ± 3	61 ± 5	35* ± 5	488 ± 36	1	8	1	8	2	0	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a) : Each value represents the mean ± S.E., b) : Normal, c) : Abnormal
 *, **, *** : Significantly different from control, * P < 0.05, ** P < 0.01

Table 10 Urinalysis in rats 5 weeks after discontinuation of CTT administration which lasted for 5 weeks

Sex	Dosage levels (mg/kg)	Number of rats	Appearance		Volume (ml)	Osmolarity (mOsm/kg)
			N ^{a)}	A ^{b)}		
Male	Control	6	6	0	11.7 ± 0.8	431 ± 19
	1,000	6	6	0	10.4 ± 1.3	517 ± 71
	3,000	6	6	0	10.2 ± 0.8	551 ± 61
Female	Control	6	6	0	6.1 ± 0.8	465 ± 111
	1,000	6	6	0	5.7 ± 0.1	422 ± 65
	3,000	6	6	0	4.6 ± 0.6	558 ± 53

Each value represents the mean ± S.E.

a) : Normal, b) : Abnormal

散見された以外には薬物投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

5週間休薬後屠殺例では盲腸を含めていずれの臓器にも異常は認められなかった。

8. 臓器重量

5週間投与後屠殺例の臓器重量を Table 11(実重量)および Table 12(体重比重量)に示す。薬物投与に関連すると考えられる変化は以下のとおりである。

腎臓：1,000mg/kg以上の雌および3,000mg/kgの雄で体重比重量の増加。

肝臓：3,000mg/kgの雌で体重比重量の増加。

胸腺：3,000mg/kgの雄で実重量および体重比重量の減少。

なお、肝重量については雄の全投与群および雌の一部の投与群で実重量および/あるいは体重比重量の減少が認められたが、いずれも軽度かつ正常範囲内の変化であり、用量依存性もみられなかった。そのほか、いくつかの臓器に散発的な有意差が認められたが、ほとんどが正常値の範囲内にあり、このうち3,000mg/kgの雄でいくつかの臓器に認められた実重量の減少および/あるいは体重比重量の増加は体重の増加抑制にともなうみかけ上の変化と考えられた。

上記の肝臓、腎臓および胸腺重量の変化は5週間の休薬により認められなくなった(Table 13)。

9. 病理組織学所見

CTTの毒性を反映すると考えられる組織学的障害は認められなかった。3,000mg/kgでは雌雄ともに対照に比して肝細胞の脂肪化の程度が軽度であった(Table 14)

が、肝細胞そのものに異常は認められず、毒性上の意味はないと考えられた。肉眼的に認められた注射針による盲腸の障害は光顕的には漿膜、筋層、粘膜下織および時として固有層におよぶ限局性出血とその周囲組織の変性および炎症性細胞の浸潤であり、また陳旧化した例では線維化も認められた。5週間投与後屠殺例に認められた偶発的所見は Table 15に要約した。

5週間回復例ではいずれの臓器にも異常は認められなかった。

考 察

一般症状として300mg/kg以上では軟便が認められたが、同様の所見は盲腸の拡張とともに他のCephem系抗生物質でも多数報告されており²⁻⁹⁾、この種の薬剤を投与したさいの共通の変化と考えられる。同様の変化は無菌マウスにおいても観察されており¹⁰⁾、腸内細菌叢の変動との関連が示唆される。

飼料摂取量は投与開始直後にすべての投与群で減少したが、1週以降は雄の1,000mg/kg以上および雌の3,000mg/kgを除いて対照との差は認められなくなった。したがって少なくとも低投与量における変化については毒性学的な意味はほとんどないと考えられる。

同様に、1,000mg/kg以上で認められた摂水量の増加および尿量の減少についても投与初期に限られた一過性の変化であり、毒性学的な意味は少ないと考えられる。これらの変化の機序は明らかでないが、高張溶液の投与あるいは軟便等、生体の水分バランスに影響を与える要因と一部関連していると考えられ、特に尿量の減少につ

Table 11 Organ weights of rats treated intraperitoneally with CTT for 5 weeks

Sex	Dosage levels (mg/kg)	Number of rats	Final body weight (g)	Brain (g)	Heart (g)	Lungs (g)	Liver (g)	Kidneys (g)	Spleen (g)	Testis(g) or Ovaries (mg)	Prostate or Uterus (g)	Pituitary (mg)	Thyroids (mg)	Thymus (g)	Adrenals (mg)	Submaxillary glands (g)
Male	Control	10	449 ± 7	2.11 ± 0.02	1.48 ± 0.05	1.58 ± 0.04	12.44 ± 0.35	2.89 ± 0.06	0.81 ± 0.03	3.47 ± 0.11	0.67 ± 0.05	16 ± 1	24 ± 1	0.48 ± 0.03	77 ± 3	0.73 ± 0.02
	100	10	438 ± 11	2.09 ± 0.02	1.39 ± 0.04	1.58 ± 0.03	10.79** ± 0.35	2.91 ± 0.09	0.80 ± 0.04	3.44 ± 0.08	0.72 ± 0.04	16 ± 1	29* ± 1	0.47 ± 0.02	77 ± 3	0.73 ± 0.03
	300	10	445 ± 15	2.04** ± 0.02	1.33* ± 0.04	1.50 ± 0.05	11.48 ± 0.58	3.03 ± 0.07	0.81 ± 0.06	3.46 ± 0.07	0.60 ± 0.04	15 ± 1	25 ± 2	0.47 ± 0.03	70 ± 2	0.70 ± 0.03
	1,000	10	406* ± 12	2.03** ± 0.02	1.25** ± 0.04	1.50 ± 0.05	9.90** ± 0.27	2.77 ± 0.07	0.77 ± 0.04	3.48 ± 0.09	0.75 ± 0.05	16 ± 1	23 ± 2	0.43 ± 0.03	74 ± 4	0.68 ± 0.05
	3,000	11	370** ± 12	2.04* ± 0.02	1.18** ± 0.03	1.41* ± 0.05	9.71** ± 0.44	2.66 ± 0.11	0.77 ± 0.04	3.14 ± 0.20	0.55* ± 0.03	13* ± 1	23 ± 1	0.29*** ± 0.01	69 ± 3	0.64* ± 0.03
Female	Control	10	261 ± 6	1.96 ± 0.02	0.88 ± 0.02	1.17 ± 0.03	7.06 ± 0.22	1.80 ± 0.06	0.60 ± 0.05	75 ± 4	0.57 ± 0.06	17 ± 1	20 ± 1	0.43 ± 0.03	71 ± 3	0.50 ± 0.02
	100	10	256 ± 6	1.92 ± 0.02	0.84 ± 0.03	1.14 ± 0.03	6.41* ± 0.20	1.73 ± 0.04	0.47* ± 0.02	76 ± 4	0.47* ± 0.03	21** ± 1	23 ± 1	0.49 ± 0.03	71 ± 1	0.48 ± 0.02
	300	10	252 ± 8	1.91 ± 0.02	0.83 ± 0.03	1.15 ± 0.02	6.55 ± 0.19	1.78 ± 0.05	0.52 ± 0.03	80 ± 5	0.51 ± 0.06	21* ± 1	25* ± 2	0.47 ± 0.04	76 ± 1	0.45 ± 0.02
	1,000	10	249 ± 7	1.87** ± 0.02	0.81* ± 0.02	1.13 ± 0.02	6.42* ± 0.21	1.84 ± 0.05	0.50* ± 0.02	73 ± 4	0.49 ± 0.05	17 ± 1	21 ± 2	0.37 ± 0.02	69 ± 3	0.49 ± 0.02
	3,000	10	250 ± 4	1.90* ± 0.02	0.83 ± 0.02	1.13 ± 0.02	7.44 ± 0.19	1.88 ± 0.04	0.63 ± 0.04	87 ± 4	0.46 ± 0.04	16 ± 1	24* ± 1	0.37 ± 0.02	75 ± 3	0.49 ± 0.02

Each value represents the mean ± S.E.

*, ** : Significantly different from control, * P < 0.05, ** P < 0.01

Table 12 Relative organ weights of rats treated intraperitoneally with CTT for 5 weeks

Sex	Dosage levels (mg/kg)	Number of rats	Brain (g%)	Heart (g%)	Lungs (g%)	Liver (g%)	Kidneys (g%)	Spleen (g%)	Testis (g%) or ovaries (mg%)	Prostate or Uterus (g%)	Pituitary (mg%)	Thyroids (mg%)	Thymus (g%)	Adrenals (mg%)	Submaxillary glands (g%)
Male	Control	10	0.47 ±0.01	0.33 ±0.01	0.35 ±0.01	2.77 ±0.04	0.65 ±0.01	0.18 ±0.01	0.78 ±0.03	0.15 ±0.01	3.5 ±0.2	5.4 ±0.3	0.108 ±0.007	17 ± 0	0.16 ±0.00
	100	10	0.48 ±0.01	0.32 ±0.01	0.36 ±0.01	2.47** ±0.05	0.67 ±0.02	0.18 ±0.01	0.79 ±0.02	0.16 ±0.01	3.6 ±0.2	6.7* ±0.4	0.108 ±0.006	18 ± 1	0.17 ±0.00
	300	10	0.46 ±0.02	0.30** ±0.01	0.34 ±0.01	2.57* ±0.07	0.69 ±0.02	0.18 ±0.01	0.78 ±0.03	0.13 ±0.01	3.4 ±0.2	5.6 ±0.4	0.106 ±0.005	16 ± 1	0.16 ±0.01
	1,000	10	0.50 ±0.01	0.31* ±0.01	0.37 ±0.01	2.44** ±0.02	0.68 ±0.02	0.19 ±0.01	0.86 ±0.03	0.18** ±0.01	3.9 ±0.3	5.7 ±0.5	0.105 ±0.005	18 ± 1	0.17 ±0.01
	3,000	11	0.56*** ±0.02	0.32 ±0.01	0.38*** ±0.01	2.62* ±0.06	0.72** ±0.02	0.21* ±0.01	0.85 ±0.05	0.15 ±0.01	3.6 ±0.2	6.2 ±0.4	0.078** ±0.002	19 ± 1	0.17 ±0.01
Female	Control	10	0.75 ±0.01	0.34 ±0.01	0.45 ±0.01	2.70 ±0.06	0.69 ±0.01	0.23 ±0.02	29 ± 1	0.22 ±0.03	6.4 ±0.5	7.8 ±0.4	0.166 ±0.013	27 ± 1	0.19 ±0.00
	100	10	0.75 ±0.01	0.33 ±0.01	0.45 ±0.01	2.50** ±0.04	0.68 ±0.01	0.19* ±0.01	30 ± 1	0.18 ±0.01	8.2** ±0.4	9.1 ±0.3	0.191 ±0.014	28 ± 0	0.19 ±0.01
	300	10	0.76 ±0.02	0.33 ±0.01	0.46 ±0.01	2.60 ±0.05	0.71 ±0.02	0.21 ±0.01	32 ± 2	0.21 ±0.02	8.3** ±0.5	10.0** ±0.6	0.185 ±0.013	31* ± 1	0.18 ±0.01
	1,000	10	0.75 ±0.02	0.33 ±0.01	0.46 ±0.01	2.58 ±0.03	0.74* ±0.02	0.20 ±0.01	29 ± 1	0.20 ±0.02	6.7 ±0.4	8.5 ±0.8	0.151 ±0.010	28 ± 1	0.20 ±0.01
	3,000	10	0.76 ±0.01	0.33 ±0.01	0.45 ±0.01	2.97** ±0.07	0.75* ±0.01	0.25 ±0.02	35** ± 2	0.18 ±0.02	6.5 ±0.4	9.7* ±0.4	0.148 ±0.007	30* ± 1	0.20 ±0.01

Each value represents the mean ± S.E.

*, ** : Significantly different from control, * P < 0.05, ** P < 0.01

Table 13 Organ weights of rats 5 weeks after discontinuation of CTT administration which lasted for 5 weeks

Sex	Dosage levels (mg/kg)	Number of rats	Liver		Kidneys		Thymus	
			(g)	(g%) ^{a)}	(g)	(g%)	(g)	(g%)
Male	Control	6	13.37 ± 0.47	2.56 ± 0.05	3.16 ± 0.09	0.61 ± 0.01	0.29 ± 0.02	0.056 ± 0.004
	1,000	6	13.08 ± 0.81	2.60 ± 0.07	3.14 ± 0.15	0.63 ± 0.01	0.30 ± 0.02	0.060 ± 0.003
	3,000	6	12.90 ± 0.99	2.70 ± 0.15	3.08 ± 0.14	0.65 ± 0.02	0.32 ± 0.02	0.067 ± 0.005
Female	Control	6	7.30 ± 0.35	2.59 ± 0.07	1.82 ± 0.10	0.65 ± 0.02	0.31 ± 0.03	0.112 ± 0.009
	1,000	6	6.89 ± 0.28	2.56 ± 0.04	1.75 ± 0.08	0.65 ± 0.01	0.30 ± 0.04	0.111 ± 0.011
	3,000	6	7.04 ± 0.27	2.59 ± 0.04	1.99 ± 0.09	0.73** ± 0.02	0.32 ± 0.03	0.118 ± 0.012

Each value represents the mean ± S.E.

** : Significantly different from control, ** P < 0.01

a) : Relative weight

Table 14 5-Week intraperitoneal toxicity study of CTT in rats
Perilobular fatty infiltration of liver

Dosing period	5w. terminal				5 + R5w. postrecovery			
	Control		3,000		Control		3,000	
Dose level (mg/kg)	M	F	M	F	M	F	M	F
Sex								
Numbers examined	6	6	6	6	6	6	6	6
Minimal			5	3			2	
Slight	2	2	1	3	2	4	1	2
Moderate	4	4			4	2	3	4

いては他の関連所見からみて少なくとも腎毒性を反映した変化ではないと考えられる。

血液検査では3,000mg/kgで貧血およびそれに反応した変化と考えられる網状赤血球数の増加が認められたが、骨髄には特に異常はなかった。同様の貧血および/あるいは網状赤血球数の増加はCefazolin³⁾、Cefamandole nafate²⁾あるいはLatamoxef¹¹⁾でも報告されており、本剤に特異的な変化とは考えがたい。

血液生化学検査では1,000mg/kg以上で血清コレステロールの減少が認められた。一般に下痢あるいは軟便が持続する場合には胆汁酸およびコレステロールの消化管(再)吸収に障害が生じ、血清コレステロールが低値を示すことが知られている。また腸内細菌叢の主力である*E. coli*、*Enterococcus*の減少が血清コレステロールの低下と平行関係があるといわれている¹²⁾ので、本試験における変化もこれらの機序を介したものと考えられる。

Cephem系抗生物質の安全性において腎臓に対する毒

性の検討は重要な課題の1つである。CTTの腎毒性はきわめて弱く、Cephalothinとはほぼ同程度と報告されている^{13,14)}が本試験においても高投与量群で腎臓の体重比重量の軽度増加が認められただけで、病理組織学所見を含めて腎毒性を示唆する結果は得られなかった。

そのほか眼底検査において1,000mg/kg以上の投与群の若干例に眼底全体の軽度な淡色化傾向が認められた。この変化は一般に貧血のさいに観察される所見に類似し、また変化の認められた動物にはヘモグロビンあるいはヘマトクリットの低値が認められているので、貧血に関連した所見と考えられる。

以上のCTTの投与に関連すると考えられる諸変化は5週間の休薬によりいずれも回復し、可逆的であることが示唆された。また、CTTをラットに5週間腹腔内投与したさいの最大無作用量は300mg/kg/dayと推定された。

(試験期間1979, 7~1980, 1)

Table 15 5-Week intraperitoneal toxicity study of CTT in rats

		Incidence of microscopic lesions (5w. terminal sacrifice)											
		Dose level (mg/kg)		Control		100		300		1,000		3,000	
Tissue Lesion	Sex	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
	Numbers examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	11	10
Lung													
	occasional interstitial lymphocyte foci		1	6	1	3	1	3	2	3	2	1	5
	a few collections of foamy cells	1	1	3	3		2	2	1	3	1	3	1
Liver													
	small foci of mononuclear cell infiltration	10	10	10	10	9	10	9	10	11		9	
	subcapsular focal coagulative necrosis with organization	1								1			
	mild haemosiderosis												1
Kidney													
	occasional interstitial lymphocyte foci	3		4	2	2	1	2	1	2		2	2
	focal scarring at cortex	1		1									
Spleen													
	micro abscess		1										
Heart													
	minimal chronic myocarditis	1	1	5		3			2	1			
Pancreas													
	focal interstitial lymphocytic infiltration	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
	focal fibroplasia	1		1	1		1	2					
Testis													
	focal atrophy of seminiferous tubules											1	
Prostate													
	interstitial mononuclear cell infiltration	5		2		3		2		1		1	
	focal purulent prostatitis									1			
Seminal vesicle													
	occasional interstitial lymphocyte foci			1		4		5		2			
Lacrimal gland													
	occasional interstitial lymphocyte foci	1		1					1	1		1	

謝 辞

本試験に御協力頂いた当研究所安全性研究部の諸氏に深謝いたします。

文 献

- 今村和憲, 鈴木 弘, 塩原有一: Cefotetan (YM09330) のマウスおよびラットにおける急性毒性試験。Chemotherapy 30 (S-1): 208~212, 1982
- WOLD, J. S.; J. S. WELLES, N. V. OWEN, W. R. GIBSON & D. M. MORTON. Toxicologic evaluation of cefamandole nafate in laboratory animals. J. Infect. Dis. 137: S51~S59, 1978
- 渡辺信夫, 岩波黄葵, 藤井登志之: Cefazolin sodium の毒性および胎仔への影響。Chemotherapy 18: 528~543, 1970
- 伊藤隆大, 川村弘徳: Cefuroxime の安全性に関する検討 第2報 ラット5週間亜急性毒性と5週間回復実験。Chemotherapy 27: 130~151, 1979
- 高山 敏, 古沢和久, 加藤道幸, 山田明甫, 小野寺 威, 小河秀正, 秋元 健: Cefoxitin の安全性に関する研究。Chemotherapy 26: 150~175, 1978
- 林 裕造, 古川 仁, 川野祐次, 吉田 正: 静脈注射によるCephalothinのラットにおける亜急性毒性試験。Jpn. J. Antibiot. 28: 231~242, 1975
- HASSERT, G. L.; P. J. DEBAECKE, J. S. KULESZA, V. M. TRAINA, D. P. SINHA & E. BERNAL: Toxicological, pathological and teratological studies in animals with cephradine. Antimicrob. Agent & Chemother. 3: 682~685, 1973
- 倉本昌明, 石村泰子, 森本順子, 季 雄毅, 松浦 博: Cephaloridine (CER) の実験動物に対する毒性試験 急性, 亜急性ならびに慢性毒性。Jpn. J. Antibiot. 29: 735

- ~770, 1976
- 9) 増田 裕, 木村邦男, 岡田忠彦, 松沼尚史, 棚瀬久雄, 真板敬三, 阿久沢正夫: CS-1170 の安全性に関する研究 第1報 各種実験動物による急性, 亜急性ならびに慢性毒性試験。三共研究所年報 30 : 112~147, 1978
- 10) DUBOS, R& R. W. SCHEAEDLER : The digestive tract as an ecosystem. *Am. J. Med. Sci.* 248 : 267~271, 1964
- 11) 村岡義博, 伊藤文男, 吉崎敏夫, 原田喜男: 6059-S のラットにおける慢性毒性試験。Chemotherapy 28(S-7) : 1089
- ~1107, 1980
- 12) 真下啓明: 抗生物質の副作用。臨床と研究 46 : 73~78, 1969
- 13) 今村和憲, 堺 俊治, 吉田俊夫, 鈴木 弘, 塩原有一: Cefotetan (YM09330) のラットにおける腎毒性試験。Chemotherapy 30(S-1) : 258~266, 1982
- 14) 松沢利明, 吉田俊夫, 堺 俊治, 塩原有一: Cefotetan (YM09330) のウサギにおける静脈内投与腎毒性試験。Chemotherapy 30(S-1) : 267~277, 1982

5-WEEK INTRAPERITONEAL TOXICITY STUDY OF CEFOTETAN (YM09330) IN RATS

KAZUNORI IMAMURA, HIROSHI SUZUKI, TOSHIO YOSHIDA, HIDEAKI OKAMIYA,
HIROSHI OZAKI and YUICHI SHIOBARA

Institute of Research and Development, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

Cefotetan (CTT, YM09330) was administered intraperitoneally to male and female SD rats at daily doses of 0, 100, 300, 1,000 and 3,000 mg/kg for 5 weeks to estimate its toxic effects.

1) There were no deaths. Both males and females receiving 300 mg/kg or more showed writhing immediately after every injection as well as excretion of soft feces throughout the dosing period. Body weight increase of males receiving 1,000 mg/kg or more was suppressed.

2) Slight anemia and increase in reticulocyte count were observed in both sexes at 3,000 mg/kg. In plasma biochemistry, cholesterol decreased in both sexes at 1,000 mg/kg or more and albumin decreased in males at 3,000 mg/kg. In urinalysis, urine volumes decreased at 1,000 mg/kg or more during the early period of the treatment.

3) Distention of the cecum was observed in both sexes receiving 300 mg/kg or more. Relative kidney weights increased at 1,000 mg/kg or more. Histopathological studies, however revealed no treatment-related abnormalities in any organs examined including the kidneys.