

T-1982 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—

正谷博之・中村昌三・河村泰仁・永井章夫

長沢峰子・高木淑子・和田直子

米田豊昭・高井 明

富山化学工業株式会社総合研究所

新しい Cepharmycin 系抗生物質である T-1982 のマウス, ラットおよびビーグル犬における急性毒性を検討し, 次の結果を得た。

1) T-1982 の LD₅₀ 値は 6 週齢のマウスに対しては, 経口, 皮下, 腹腔内および静脈内投与で 10 g/kg 以上, 6 週齢ラットに対しては, 経口, 皮下および腹腔内投与で 10 g/kg 以上, 静脈内投与では 9.55~10.19 g/kg, 幼若ラットに対する皮下投与では LD₅₀ 値はおおよそ 10g/kg であった。またビーグル犬に対する静脈内投与では, LD₅₀ 値はおおよそ 8 g/kg 以上と推定された。

2) 6 週齢マウス, ラットの毒性症状は皮下投与では投与部位の高度の炎症, 腹腔内投与では writhing が観察された。静脈内投与では高度の肺水腫とうっ血があり, 呼吸不全が死因であった。幼若ラットの毒性症状は成熟ラットの場合と類似していた。

3) ビーグル犬での 6 g/kg および 8 g/kg 静脈内投与では, GOT, GPT, LDH, 血糖値が軽度から中等度に一過性に上昇した。血清蛋白のセルロースアセテート膜電気泳動で, 陽極側に易動度の速いアルブミンが全例に出現した。

T-1982 は新しい Cepharmycin 系抗生物質で Fig. 1 の構造を有する水にきわめて溶けやすい白色の粉末である。本剤は β -lactamase 産生菌に対し強い抗菌力を有し, グラム陽性および陰性菌に対し優れた抗菌力を有していることが知られている¹⁾。

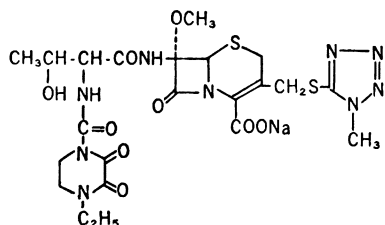
T-1982 の毒性試験の一環としてマウス, ラットおよびビーグル犬での急性毒性試験を行なったのでその結果を報告する。

I. 実験材料および方法

1) マウス, ラットでの実験

(1) 実験動物および飼育条件

Fig. 1 Chemical structure of T-1982



Sodium 7 β -[(2R, 3S)-2-(4-ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)-3-hydroxybutanamido]-7 α -methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylate

ICR 系マウス (日本クレア) および Sprague-Dawley 系ラット (日本クレア) の雌雄をいずれも 5 週齢で購入し, 1 週間の予備飼育の後 6 週齢で使用した。さらにラットでは幼若動物に対する急性毒性を知るために, 12 週齢の Sprague-Dawley 系ラット (日本クレア) を交配して得た 5~6 日齢の新生仔についても実験を行なった。

飼育は室温 23 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C, 湿度 55 $\pm$ 5%, 人工照明 6:00~18:00 に設定したバリアーシステム飼育室にて行なった。

使用時の体重は, 6 週齢マウス雄 25~33 g, 雌 21~27 g, 6 週齢ラット雄 180~240 g, 雌 140~180 g, 幼若ラット雄 11~15 g, 雌 10~14 g であった。

(2) 検体調製および投与方法

6 週齢のマウス, ラットに対しては, 経口, 皮下, 腹腔内および静脈内の 4 投与経路について実施した。幼若ラットについては皮下投与を行なった。

T-1982 は投与直前に生理食塩水に溶解し, メンブロンフィルター (フジフイルム ϕ 0.3 μ) でろ過したのち使用した。検体投与は投与容量を 20 ml/kg とし, 投与量に応じて濃度を調製し, 静脈内投与では尾静脈内にマウスでは 1 ml/min., ラットでは 2 ml/min. の速度で投与した。

Table 1 LD₅₀ of T-1982 in mice, rats and dogs

Animal	Strain	Age*	Route	LD ₅₀ (g/kg)	
				Male	Female
Mouse	ICR	6W	P. o.	>10.00	>10.00
			s. c.	>10.00	>10.00
			i. p.	>10.00	>10.00
			i. v.	>10.00	>10.00
Rat	SD	6W	P. o.	>10.00	>10.00
			s. c.	>10.00	>10.00
			i. p.	>10.00	>10.00
		5-6D	i. v.	9.55 (8.92-10.14)	10.19 (9.39-11.41)
			s. c.	9.09-10.45**	9.09-10.45**
Dog	Beagle	18M	i. v.	> 8.00	> 8.00

Calculated by probit method
(): 95% confidence limits
*: W ; weeks D ; days M ; months
** : Not calculated exactly

1群あたりの動物数は、6週齢マウス、ラットともに10例、幼若ラットでは5例とした。

(3) 検査

検体投与後7日間にわたって毒性症状と死亡経過を観察し、その間の死亡例については発見後、ただちに剖検した。生存例については前記の観察期間の終了後、解剖し、肉眼的観察を行なった。LD₅₀ 値は投与後7日間の死亡率から Probit 法によって算出した。

2) イヌでの実験

(1) 実験動物および飼育条件

4頭の雌性ビーグル犬(日本 EDM 産)を使用して実験を行なった。動物は室温22±2℃、湿度60±10%の環境下で、イヌ用固型飼料(CD-5、日本クレア)300g/日制限給餌、水道水自由摂取で金属製個別ケージに飼育し、購入後、約5カ月間の予備飼育によって18カ月齢に達したイヌを使用した。投与時の体重は7.1~8.9kgであった。

(2) 検体調製および投与方法

T-1982の4g/kg、6g/kg、8g/kgをおのおの2頭のビーグル犬に静脈内投与した。まず4g/kgと6g/kgをおのおの2頭のイヌに注射し、1週間経過を観察したが、いずれも死亡しなかったため、4g/kg注射した2頭のイヌに、20日間の間隔を置いた後、さらに8g/kgを注射して観察を行なった。なお、2g/kg1回投与におけるイヌでの血中濃度測定の結果、96時間後にはほとんど消失し、T-1982の残存性がないことが確かめら

れている。

投与は前肢浅在静脈注射で行ない、注射速度は約20ml/min.とした。T-1982は生理食塩水に溶解して40%溶液とし、メンブランフィルターでろ過した後、4g/kg投与で10ml/kg、6g/kgは15ml/kg、8g/kgでは20ml/kgの容量でおのおの注射した。T-1982、40%生理食塩水溶液の浸透圧は、生理食塩水の約5倍、pHは5.03であった。

(3) 検査

注射後1週間にわたって症状を観察し、投与に耐えたイヌについては48時間後と168時間後に体重を測定した。また、投与前、投与24時間後、48時間後、72時間後、120時間後、168時間後に赤血球数、白血球数(コールターカウンター)、ヘマトクリット値(毛細管遠心法)、ヘモグロビン濃度(シアンメトヘモグロビン法)、白血球百分率(メイ・ギムザ染色)を測定した。

さらに投与前、15分後、30分後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、8時間後、12時間後、16時間後、20時間後、24時間後、48時間後、72時間後、120時間後、168時間後に採血して、GOT、GPT(Reitman-Frankel法)、ALP(Kind-King法)、LDH(Babson変法)、コリンエステラーゼ(高橋・柴田法)、総コレステロール(酵素法)、血清尿素窒素(Urease-Indophenol法)、総ビリルビン(Evelyn-Malloy法)、総蛋白(屈折計)、Na、K(炎光光度計)、蛋白分画とA/G(セルロースアセテート膜電気泳動)、血糖(o-トルイジンホウ酸法)を測

Table 2 Mortality in acute toxicity tests of T-1982

Animal	Strain	Age*	Route	Dose (g/kg)	Male							Death rate	Female							Death rate
					Days after the administration								Days after the administration							
					0	1	2	3	4	5	6	7	0	1	2	3	4	5	6	7
Mouse	ICR	6W	P. o.	8.00 10.00								0/10 0/10								0/10 0/10
			s. c.	8.00 10.00								0/10 0/10								0/10 0/10
			i. p.	8.00 10.00								0/10 0/10								0/10 0/10
			i. v.	8.00 10.00								0/10 0/10								0/10 0/10
Rat	SD	6W	P. o.	8.00 10.00								0/10 0/10								0/10 0/10
			s. c.	8.00 10.00								0/10 0/10								0/10 0/10
			i. p.	8.00 10.00								0/10 0/10								0/10 0/10
			i. v.	6.00 8.00 9.00 10.00 11.00 12.00	2 4 4 9 10				0/10 2/10 4/10 4/10 9/10 10/10	3 2 2 2 10					0/10 0/10 3/10 2/10 2/10 10/10					
		5-6D		s. c.	6.00 6.89 7.92 9.09 10.45 12.00			2 2 2 5				0/5 0/5 0/5 2/5 5/5 5/5	1 1 1 4 5					0/5 0/5 0/5 2/5 5/5 5/5		
Dog	Beagle	18M	i. v.	4.00 6.00 8.00								— — —								0/2 0/2 0/2

* : W ; weeks D ; days M ; months

定した。

1 週間の経過観察後，6 g/kg，8 g/kg 投与の各 2 例は剖検を行ない肉眼的に異常の有無を検索した。

II. 実験結果

1) マウスおよびラットでの実験

(1) LD₅₀ 値と死亡経過

T-1982 の 6 週齢マウス，ラットおよび 5～6 日齢幼若ラットに対する LD₅₀ 値をまとめて Table 1 に，死亡経過を Table 2 に示す。

6 週齢マウスでは実施した 4 投与経路とも 10 g/kg 投与でも死亡例はみられず，雌雄とも LD₅₀ 値は 10 g/kg 以上と推定された。6 週齢ラットに対しては，経口，皮下，腹腔内の 3 投与経路ではマウスと同様 LD₅₀ 値は 10

g/kg 以上と推定された。静脈内投与では雄で 8 g/kg から，雌で 9 g/kg から死亡例が出現し，LD₅₀ 値は雄が 9.55 g/kg，雌が 10.19 g/kg であり，マウスに比較し，小さな値であった。

5～6 日齢の幼若ラットに対する皮下投与では雌雄ともに 9.09 g/kg 以上の投与で死亡例が出現し，投与量増加にともなう死亡率の上昇が急激であった。このため LD₅₀ 値の正確な算出は困難であり，40% 死亡の認められた 9.09 g/kg から 100% 死亡の認められた 10.45 g/kg の間に雌雄の LD₅₀ 値はあるものと推定された。

(2) 毒性症状と剖検所見

i) 6 週齢マウス・ラット

経口投与ではマウス，ラットともに 10 g/kg 投与で

Table 3 Hematological findings in beagle dogs given a single intravenous injection of T-1982

Item	Dose	No.	Time (hr.)						
			0	24	48	72	96	120	168
R. B. C. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	4 g/kg	1	813	660	648	618	—	648	673
		2	691	617	638	608	—	652	622
	6 g/kg	3	652	668	621	639	—	652	700
		4	617	677	645	653	—	585	628
	8 g/kg	1	636	601	596	542	581	—	513
		2	739	585	595	543	564	—	625
W. B. C. ($\times 10^2/\text{mm}^3$)	4 g/kg	1	81	70	66	80	—	75	68
		2	98	85	119	104	—	105	118
	6 g/kg	3	110	84	96	111	—	89	94
		4	62	64	78	77	—	52	67
	8 g/kg	1	75	90	76	91	86	—	72
		2	76	90	98	95	104	—	112
Hematocrit (%)	4 g/kg	1	50	51	47	45	—	48	50
		2	50	48	48	45	—	46	47
	6 g/kg	3	47	49	46	48	—	49	50
		4	48	48	46	50	—	47	50
	8 g/kg	1	49	50	50	48	51	—	47
		2	52	50	50	48	52	—	50
Hemoglobin (g/dl)	4 g/kg	1	16.5	16.2	18.0	16.0	—	16.5	17.8
		2	17.0	17.5	17.0	16.5	—	16.5	16.8
	6 g/kg	3	16.5	16.7	16.5	16.5	—	16.5	18.0
		4	17.0	16.2	17.5	18.0	—	16.2	17.0
	8 g/kg	1	17.6	17.0	18.0	17.0	17.5	—	16.5
		2	18.4	18.9	18.4	18.9	18.2	—	18.6

過性の軽い下痢がみられたのみで、他に毒性症状は観察されなかった。7日後の剖検においても盲腸腔の拡張以外、異常はみられなかった。

皮下投与では、マウスに 10 g/kg 投与しても投与部位の変化以外に毒性症状はみられなかった。ラットでは 8 g/kg および 10 g/kg 投与で投与直後に泣鳴や呼吸不整が観察され、その後、自発運動の減少が持続した。しかし、1 時間後には回復し、摂餌、摂水行動もみられるようになった。投与部位の変化はマウス、ラットとも約 30 分後から皮下に浮腫が現れはじめ、その程度は経時的に高度となり、6 時間後には皮下に多量の浸出液が貯留していた。その浸出液は 24 時間後には消失し、皮下の浮腫も触診では認められなくなった。7 日後の剖検においては、マウス、ラットともに投与部位皮下に淡黄色の色素沈着と盲腸腔の拡張がみられた。

腹腔内投与では、マウスに 10 g/kg 投与で投与直後に軽い writhing が一過性に現れる例があり、さらに投与 30 分後には立毛と自発運動の軽度の減少がみられた

が、およそ 2 時間後には回復した。ラットでは 8 g/kg および 10 g/kg 投与で軽い writhing が 1～2 分間継続し、その後、自発運動が減少し、腹臥したまま鎮静状態となった。この時、腹筋は弛緩しており、下痢をする例もみられた。しかし、投与約 3 時間後には上記の症状は消失し、通常の自発運動が観察された。投与 7 日後の剖検では、マウス、ラットともに盲腸腔の拡張が認められただけであった。

静脈内投与ではマウスに 10 g/kg 投与してもなんら毒性症状は観察されなかった。ラットに対しては最小投与量の 6 g/kg 投与でも毒性症状が現れ、投与量を増大しても質的な変化はみられなかったが、生存例と死亡例とでは差が認められた。すなわち、投与直後には生存例、死亡例ともに呼吸不整、歩行失調がみられ、続いて腹臥位のまま鎮静状態となり、皮膚は蒼白であった。その後、生存例では 3～4 時間で毒性症状はほとんど消失し、一方死亡例では鎮静状態が 5～60 分間継続した後、突然跳躍疾走し、後弓反張、強直性痙攣に続いて呼吸困

Table 4 Hematological findings in beagle dogs given a single intravenous injection of T-1982

Item		Dose	No.	Time (hr.)						
				0	24	48	72	96	120	168
Neutro.	Staff (%)	4 g/kg	1	1.5	3.0	2.0	3.0	—	0.5	2.0
			2	2.5	2.0	1.5	1.5	—	1.5	1.5
		6 g/kg	3	1.5	1.5	2.5	1.0	—	1.5	2.0
	4		1.0	0.5	1.0	1.0	—	0	2.0	
	8 g/kg	1	2.5	1.5	1.5	3.0	1.5	—	2.0	
		2	1.0	1.5	0	1.0	0.5	—	1.0	
	Seg. (%)	4 g/kg	1	63.0	64.0	61.5	52.5	—	67.5	61.0
			2	52.0	63.0	50.5	56.0	—	68.0	64.0
		6 g/kg	3	63.5	70.5	60.5	66.5	—	71.0	63.5
4			72.5	73.5	65.0	64.5	—	70.0	61.0	
8 g/kg		1	61.5	73.5	60.0	57.0	55.0	—	63.0	
		2	59.0	75.5	60.5	53.0	57.5	—	64.5	
Eosino. (%)	4 g/kg	1	4.5	3.5	3.0	1.0	—	4.0	2.0	
	2	6.5	2.5	4.0	3.5	—	5.5	2.0		
	6 g/kg	3	3.0	1.0	2.0	1.5	—	2.5	1.5	
4	2.5	3.5	3.0	5.0	—	6.0	6.0			
8 g/kg	1	2.0	0.5	2.0	2.0	4.5	—	1.0		
2	6.0	3.5	2.0	3.5	5.5	—	5.5			
Baso. (%)	4 g/kg	1	0	0	0	0	—	0	0	
	2	0	0	0	0	—	0	0		
	6 g/kg	3	0	0	0	0	—	0	0	
4	0	0	0	0	—	0	0			
8 g/kg	1	0	0	0	0	0	—	0		
2	0	0	0	0	0	—	0			
Lymph. (%)	4 g/kg	1	29.0	28.0	32.5	39.5	—	26.5	33.0	
	2	36.5	29.5	42.5	36.5	—	23.0	31.0		
	6 g/kg	3	29.5	24.0	34.0	28.5	—	23.5	30.0	
4	23.0	18.5	28.5	27.0	—	22.0	29.0			
8 g/kg	1	32.5	22.0	35.5	35.0	37.0	—	33.0		
2	32.5	18.0	35.5	41.5	34.5	—	29.0			
Mono. (%)	4 g/kg	1	2.0	1.5	1.0	4.0	—	1.5	2.0	
	2	2.5	3.0	1.5	2.5	—	2.0	1.5		
	6 g/kg	3	2.5	3.0	1.0	2.5	—	1.5	3.0	
4	1.0	4.0	2.5	2.5	—	2.0	2.0			
8 g/kg	1	1.5	2.5	1.0	3.0	2.0	—	1.0		
2	1.5	1.5	2.0	1.0	2.0	—	0			

難に陥り、鼻口から泡沫を流出して死亡した。途中死亡したラットの剖検では気管内に白色の泡沫が充満し、肺全葉にうっ血と高度の水腫がみられ、呼吸不全が死因と思われた。その他の臓器では腎の腫脹と皮質の貧血、肝の限局性貧血、硬膜下出血、下垂体うっ血がみられた。生存例の7日後の剖検では盲腸腔の拡張の他、数例に胸腺あるいは肺にうっ血がみられたが、いずれも軽度であっ

た。マウスの投与7日後の剖検では盲腸腔の拡張以外、異常はみられなかった。

ii) 幼若ラット

5～6日齢の幼若ラットに皮下投与したところ、生存例の毒性症状は6週齢ラットと同様な変化であったが、途中死亡が9.09 g/kg以上の投与で認められた。途中死亡例の毒性症状は、投与後の泣鳴、呼吸不整に続い

Fig. 2 Effect of single intravenous injection of T-1982 on GOT and GPT in beagle dogs

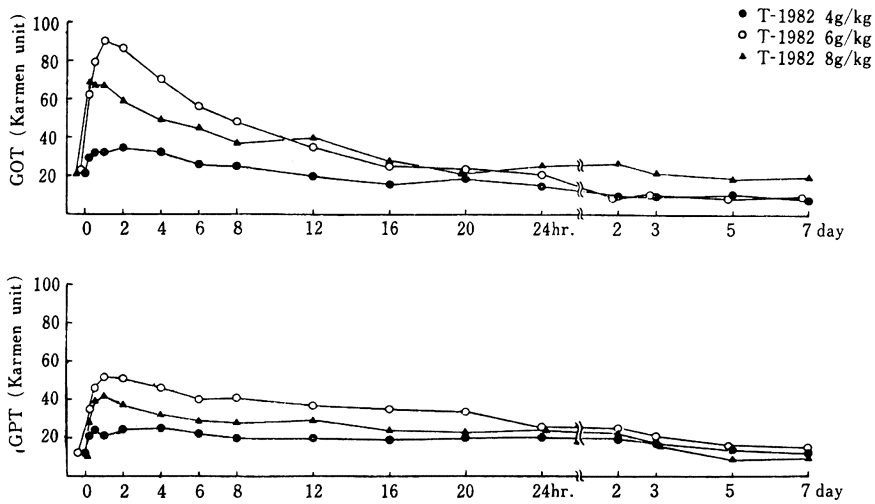
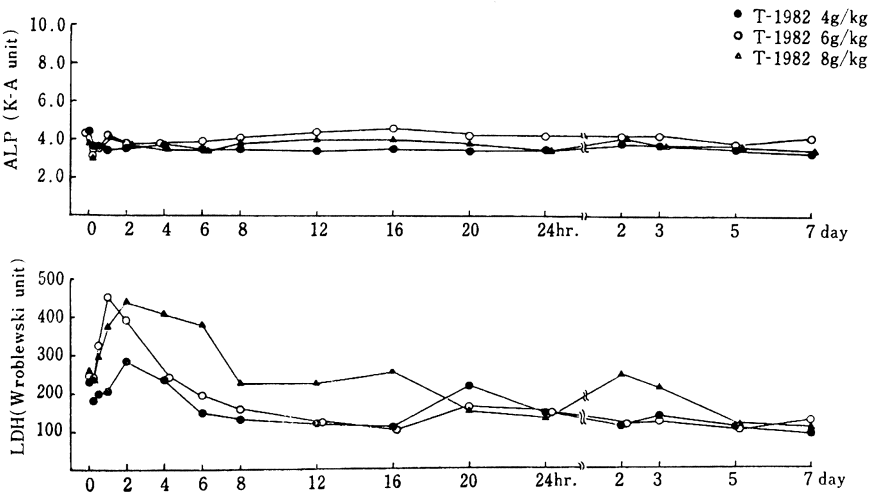


Fig. 3 Effect of single intravenous injection of T-1982 on ALP and LDH in beagle dogs



て、およそ1時間後より体温の下降、皮膚の蒼白、自発運動の減少が観察され、投与4～24時間後にかけて死亡した。剖検の結果、投与部位に出血と高度の浮腫がみられたが、他の臓器に異常は認められなかった。

生存例の投与7日後の剖検では投与部位の炎症性変化は消失し、他にも異常は認められなかった。

2) ビーグル犬での実験

(1) LD₅₀ 値と毒性症状

T-1982 注射直後に嘔吐がみられ、その後も数回にわたって内容物を伴わない嘔吐を繰り返した。また、投与後、軟便や下痢がみられ、時々排便の姿勢を繰り返していた。これらの症状は、4 g/kg 投与の2例では約10分

間、6 g/kg, 8 g/kg 投与では20～30分間観察されたが、以後、飲水と放尿をひんぱんに繰り返して症状は消失した。投与後、30～40分間は、いずれの動物も自発運動が若干減少していた。しかし、これらの症状消失後は、7日間の観察期間中、なんらの異常も認められず、8 g/kg 静脈内投与でも死亡例は認められず LD₅₀ 値は8 g/kg 以上と推定された。

(2) 体重の変化

T-1982 注射後、48時間、168時間後に測定した体重には、投与前の体重とほとんど差がみられなかった。

(3) 血液学的検査値の経時的変化

経時的に測定した血液学的検査の結果を Table 3, 4

Fig. 4 Effect of single intravenous injection of T-1982 on cholinesterase and cholesterol in beagle dogs

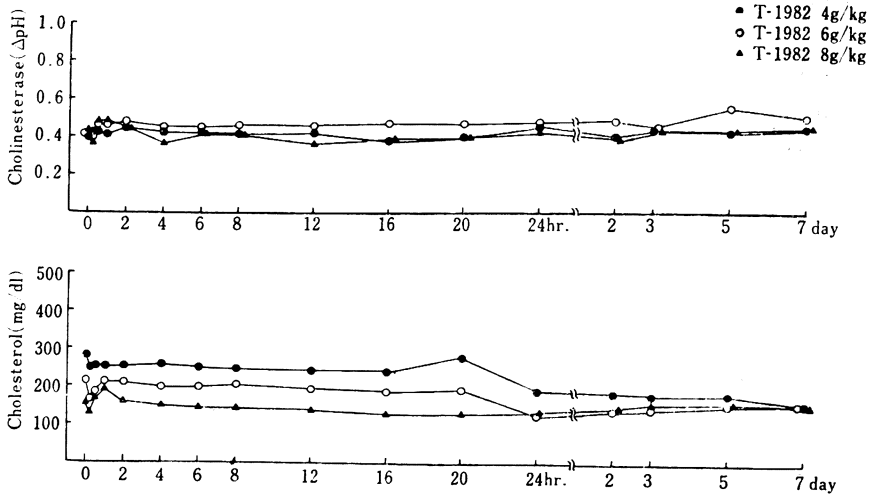
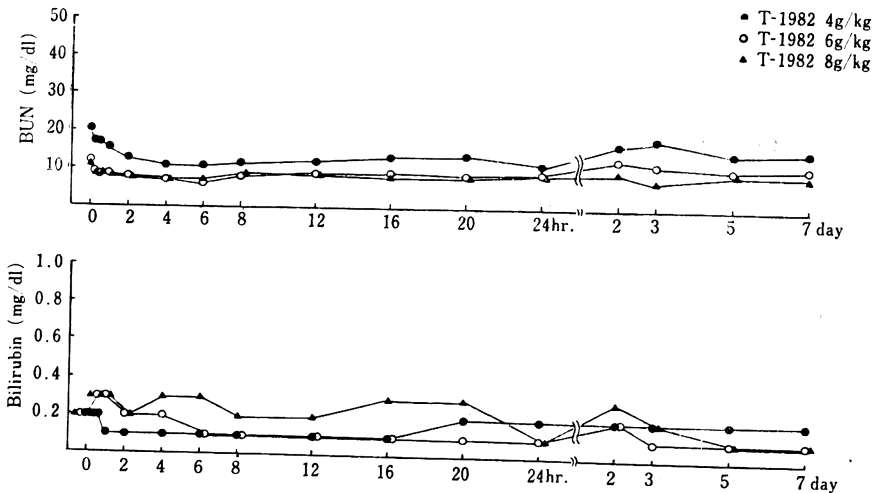


Fig. 5 Effect of single intravenous injection of T-1982 on BUN and bilirubin in beagle dogs



に示す。T-1982 投与による検査値の著しい変動は認められなかった。

(4) 血液化学検査値の経時的变化

T-1982 を 4g/kg, 6g/kg, 8g/kg おおの 2 頭のビーグル犬に静脈内投与した後の血液化学検査値の経時的变化を Fig. 2~8 に示す。

GOT, GPT の一過性の軽度~中等度上昇が、注射後 15分から 1 時間後をピークとして認められた。しかし約 16 時間後までには全例が正常値に復していた。LDH の軽度~中等度上昇が、注射後 1~2 時間をピークとして認められたが、約 8 時間後には正常値に復した。また、血糖値が、T-1982 注射後一過性に軽度に増加したが、

8g/kg 投与では、6 時間後以降の検査値に異常を認めなかった。8g/kg 投与の 2 例は、投与 30 分後と 1 時間後の総蛋白量が一過性に若干増加したが、A/G には、著変を認めなかった。血清のセルロースアセテート膜電気泳動による蛋白分画をみると、アルブミン分画に異常な陽極側への流れがみられた。この陽極側に移動度の速いアルブミンは 4g/kg, 6g/kg, 8g/kg 投与の全例に出現しており、投与 15 分後からすでに出現し、1 週間後 (168 時間後) でも観察された。この変化は A/G には影響を与えていなかった。ALP, コリンエステラーゼ, 総コレステロール, 血清尿素窒素, 総ビリルビン, Na, K には特記すべき異常を認めなかった。

Fig. 6 Effect of single intravenous injection of T-1982 on total protein and Na in beagle dogs

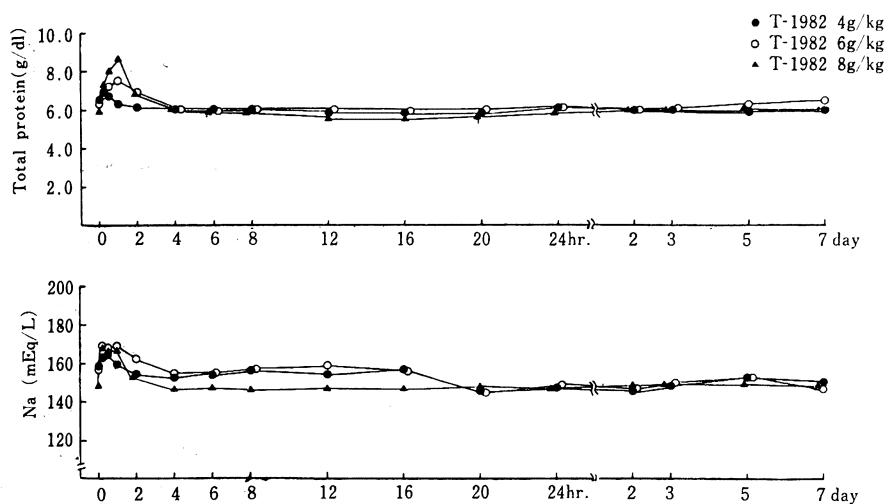
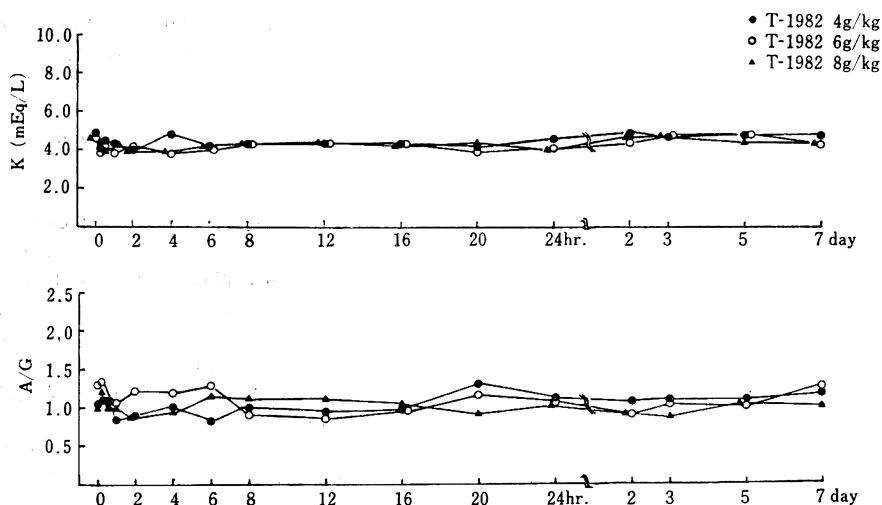


Fig. 7 Effect of single intravenous injection of T-1982 on K and A/G in beagle dogs



(5) 剖検時肉眼的所見

投与7日後に行なった 6 g/kg, 8 g/kg 投与各2頭の剖検では、全例、組織学的検索を要すると思われるような肉眼的異常を認めなかった。

Ⅲ. 総括および考察

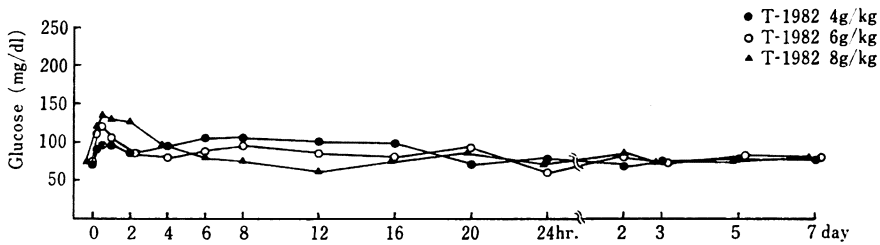
T-1982の毒性研究の一環として、6週齢マウス、ラット、5～6日齢の幼若ラットおよびビーグル犬を用いて急性毒性を検討した。6週齢のマウス、ラットに対しては、経口、皮下、腹腔内および静脈内の4投与経路を実施し、幼若ラットに対しては皮下投与、ビーグル犬に対しては静脈内投与を実施した。

6週齢のマウス、ラットに対する LD₅₀ 値は経口、皮

下および腹腔内投与では種差や性差は認められず、いずれも 10 g/kg 以上であった。静脈内投与ではマウスの 10g/kg 以上に対し、ラットが雄 9.55 g/kg, 雌 10.19 g/kg であり、マウスに比較し、ラットに毒性が強く現れる傾向があった。5～6日齢の幼若ラットに対する皮下投与では雌雄の LD₅₀ 値は、9.09～10.45 g/kg の間にあるものと推定され、同一投与経路の6週齢ラットよりも毒性が強く現れた。しかし、これらの LD₅₀ 値はすでに報告されている Cepharmycin 系薬剤 CFX²⁾, CMZ³⁾, LMOX⁴⁾ の LD₅₀ 値と比較すると大きな差異はなかった。

本実験では大量投与の必要性から、臨床では用いられ

Fig. 8 Effect of single intravenous injection of T-1982 on glucose in beagle dogs



ないような高濃度の薬液を投与した。そのため薬液の局所刺激作用によると思われる変化、すなわち皮下投与では投与部位の出血、浮腫が、腹腔内投与では writhing が認められた。静脈内投与でみられた急激な死亡経過、死因となった高度の肺水腫とうっ血および腎、肝の循環障害はショック様の所見であった。その発生機序としては、高濃度 T-1982 溶液の大量急速静注が血漿浸透圧の急激な上昇や電解質平衡の乱れを生じ、ショックを惹起したことによるものかあるいは、T-1982 の局所刺激作用に基づく末梢血管の透過性亢進が肺水腫を招いたものと推定された。

5～6 日齢の幼若ラットに対する皮下投与での毒性症状は、6 週齢ラットに較べ強く現れたが、質的には類似していた。

次に、ビーグル犬に対しては、T-1982 4 g/kg, 6 g/kg, 8 g/kg をおのおの 2 頭のビーグル犬に静脈内投与し、死亡率、症状、体重の増減、血液学的検査、血液化学検査値の経時的変化より、その急性毒性を検討した。

各投与量とも死亡例はなく、本試験での LD₅₀ は 8 g/kg 以上であった。T-1982 の 8 g/kg 静注では、注射後嘔吐、軟便、下痢が一過性にみられたが、投与に耐え、以後 1 週間の観察期間中、特に症状がみられず、体重も投与前の体重を維持していた。注射後の臨床検査値の経時的変化では、GOT, GPT, LDH、血糖値が軽度から中等度の一過性の上昇を示したが、いずれも 16 時間以内に回復した。

血清のセルロースアセテート膜電気泳動による蛋白分画では、陽極側に移動度の速いアルブミンが全例に投与 15 分後から出現した。この変化は投与 168 時間後の検査でも完全には回復していなかった。この現象は、ペニシリン系、セファロスポリン系抗生物質を人に投与した場合にも一過性に起きることが知られ⁵⁻⁷⁾、薬剤によって血清蛋白が修飾されて陰性荷電が増加するためと考えら

れているものと同様の変化であろうと思われる。投与 1 週間後に行なった剖検では、各臓器に肉眼的異常を認めなかった。

以上のように、本実験で得られた LD₅₀ 値は、いずれの動物においても 8 g/kg 以上であり、他のセファロスポリン系薬剤²⁻⁴⁾と比較した場合でも、T-1982 の急性毒性は弱いものと推察された。

文 献

- 1) TAI, M.; Y. FUKUOKA, A. YOTSUJI, K. KUMANO, M. TAKAHATA, H. MIKAMI, T. YASUDA, I. SAIKAWA & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of T-1982, a new semisynthetic cephamycin antibiotic. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 投稿予定
- 2) 高山 敏, 古浜和久, 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, 第 1 報, 急性, 亜急性および慢性毒性. *Chemotherapy* 26 (S-1): 150~175, 1978
- 3) 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
- 4) 小林文彦, 古川 仁, 原田喜男, 波多野宗利, 石村勝正: 6059-S のマウスおよびラットにおける急性毒性試験. *Chemotherapy* 28 (S-7): 1002~1006, 1980
- 5) ARVAN, D. A.; B. S. BLUMBERG & L. MELARTIN: Transient bisalbuminemia induced by drugs. *Clin. Chem. Acta* 22: 211~218, 1968
- 6) 浅井紀一, 高阪 彰, 渡辺有三, 高木由緒恵, 沢田光徳, 岸 常規, 岩田英世, 小林快三: 抗生剤投与症例に出現した血清アルブミンおよびその他の蛋白異常の臨床病理学的検討. 臨床病理 (補冊): 160, 1978
- 7) 土屋達行, 河野均也: 二峰性アルブミンについて. 臨床検査 24: 732~735, 1980

TOXICITY TESTS OF T-1982 (I)

Acute toxicity tests in mice, rats and dogs

HIROYUKI MASATANI, SHOZO NAKAMURA, YASUHITO KAWAMURA
AKIO NAGAI, MINEKO NAGASAWA, TOSHIKO TAKAGI, NAOKO WADA,
TOYOAKI YONEDA and AKIRA TAKAI
Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.

T-1982, a new cephamycin antibiotic, possesses remarkable antibacterial activity against β -lactamase-producing organisms and gram-positive or gram-negative bacteria. This study was carried out to evaluate the acute toxicity of T-1982 in mice, rats and beagle dogs.

The following results were obtained.

1) LD₅₀ values of T-1982 were as follows: in mice, over 10 g/kg by oral, subcutaneous, intraperitoneal or intravenous administration; in rats over 10 g/kg by oral, subcutaneous or intraperitoneal administration and 9.55~10.19 g/kg by intravenous injection; in infant rats (5~6 days aged), about 10 g/kg by subcutaneous injection; in beagle dogs, over 8 g/kg by intravenous injection.

2) In mice and rats, intensive inflammation was observed at the area of subcutaneous injection, and writhing was seen by intraperitoneal injection. By intravenous injection, significant pulmonary edema and congestion were noted, which caused respiratory arrest and death. Toxic symptoms and pathological findings in infant rats by subcutaneous injection were similar to those in 6 weeks aged rats.

3) In beagle dogs, slight elevation of serum GOT, GPT, LDH and blood glucose levels were temporarily observed by 8 g/kg or 6 g/kg administration of T-1982.

Fast-moving albumin components were observed on serum electrophoresis in all the beagle dogs administered T-1982.