

## Ceftazidime の安全性に関する研究 (II)

## ラットにおける静脈内投与亜急性毒性試験

長谷川隆司・細川常通・野村 章・仲吉 洋

株式会社野村総合研究所

Ceftazidime (CAZ, SN401) 0.1, 0.3, 1.0 および 2.0 g/kg の SD 系ラットにおける 35 日間連続静脈内投与—28 日間休薬の亜急性毒性試験を行ない、以下の結果を得た。

1. 雄の 2.0 g/kg 群に投与直後に検体溶液の大量投与に起因すると思われる一過性の痙攣（ショック症状）および雌の 2.0 g/kg 群で鎮静が少数例に散発的に観察された。
2. 投与期間中に雄の 2.0 g/kg 群で餌消費量の減少を伴う体重増加の抑制がみられたが、休薬期間中の同群の餌消費量は対照群と同程度まで増加し、休薬期間中の体重増加量（56 g）は対照群（63 g）とほぼ同値であった。
3. 投与終了時に網状赤血球比率の上昇（雌の 1.0 g/kg 以上の群、雄の 2.0 g/kg 群）およびヘマトクリット値とヘモグロビン量の減少（雌の 1.0 g/kg 以上の群）がみられたが、休薬により正常に復した。
4. 投与終了時に雌雄の 1.0 g/kg 以上の群でアルカリフォスファターゼ値の低下および雄の 1.0 g/kg 以上の群と雌の 2.0 g/kg 群で総コレステロール値の増加傾向がみられたが、休薬により正常に復した。
5. 投与終了時に雄の 1.0 g/kg 以上の群で尿蛋白「陽性」を示す動物が増加し、休薬終了時にも同様の傾向がみられた。
6. 投与終了時に雌雄の 1.0 g/kg 以上の群で腎臓の黄褐色化および雌雄の 0.1 g/kg 以上の群で盲腸の弛緩拡張がみられ、休薬終了時にも腎臓の黄褐色化が残存していたが、盲腸には異常はみられなかった。
7. 投与終了時に雌雄の 0.3 g/kg 以上の群で腎臓、雌の 0.3 g/kg 以上の群で肝臓および雌雄の投与各群で盲腸の湿重量と相対重量の増加がみられた。休薬終了時にも雌の 0.3 g/kg 以上の群で腎臓、雌の 2.0 g/kg 群で肝臓および雌雄の 1.0 g/kg 以上の群で盲腸の湿重量または相対重量の増加がみられた。
8. 投与終了時に雌雄の 0.3 g/kg 以上の群で近位尿細管上皮内に好酸性顆粒の増加および雄の 2.0 g/kg で近位尿細管上皮の壊死像がみられたが、いずれも休薬により消失した。
9. 微細形態学所見では 0.3 g/kg 以上の群で近位尿細管上皮細胞に電子密度の高い封入体の増加および 1.0 g/kg 以上の群で肝細胞の糸粒体の異形性と low density lipoprotein の増加がみられたが、休薬により回復を示した。

以上の結果から、本試験における諸症状はいずれも休薬により回復可能な軽微な変化であり、Ceftazidime の最大無作用量は 0.1 g/kg と推定される。

Ceftazidime (CAZ, SN401) は英国グラクソ社で開発された新しい注射用セファロsporin系抗生物質である。

著者らは本薬のラットにおける 35 日間静脈内投与による亜急性毒性試験を実施したので報告する。

## I. 実験材料および方法

## 1. 検体

検体は新日本実業株式会社より提供された CAZ

(CAZ·5H<sub>2</sub>O) (Lot. EPLD 12/10) を使用した。

## 2. 検体調製法

CAZ·5H<sub>2</sub>O を正確に秤量して滅菌ずみのピーカーに移したのち、CAZ の 1/10 量の無水炭酸ナトリウムを含む日局注射用蒸留水に溶解し、CAZ の 30% (w/v) 溶液を調製し、ミリポアフィルターで濾過した後を使用した。

## 3. 使用動物および飼育条件

4週齢のSlc:SDラットを静岡県実験動物農業協同組合より購入し、1週間の予備飼育ののち5週齢(雌124~144g, 雌121~139g)で試験に供した。

動物は温度 $24\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度60~71%の飼育室内でおよび滑りプラスチックケージに2匹ずつ入れて飼育し、飼料(オリエンタル酵母社製MF)および水(水道水)は自由に摂取させた。

#### 4. 投与量の設定理由

CAZ(0.25, 0.5, 1.0, 2.0および4.0g/kg)の14日間静脈内投与による予備実験の結果、雌雄の2.0g/kg以上の群で投与後4日以降投与直後から硬直、痙攣、鎮静などの症状が観察されるとともに死亡例もみられた。その他、雌雄の1.0g/kg以上の群で白血球数の増加傾向とアルカリフォスファターゼ値の低下傾向、雄の4.0g/kg群で体重増加の抑制などが認められた。

以上の結果ならびにラットでのCAZの静脈内投与のLD<sub>50</sub>値(雌6.1g/kg, 雌5.8g/kg)<sup>1)</sup>をもとに本実験でのCAZの投与量として0.1, 0.3, 1.0および2.0g/kgの4投与量を設定した。

#### 5. 群別および群構成

雌雄とも対照群(生理食塩液)ならびに検体投与群4群(CAZ 0.1, 0.3, 1.0, 2.0g/kg)の計5群とし、0.1g/kg群を除く群については28日間の休業試験群を設けた。

各群とも、投与終了時および休業終了時検査群として各12匹(0.1g/kg群を除き合計24匹)で構成し、そのうちの2匹は投与終了または休業終了時における電子顕微鏡標本作成用とした。

#### 6. 投与方法および投与期間

各群の動物に30%CAZ溶液を1日1回35日間連続尾静脈内投与し、対照群には生理食塩液を同様に投与した。投与速度は0.2~0.25ml/10secとした。

#### 7. 観察および検査

実験期間中(投与35日間-休業28日間)毎日1回以上一般症状の観察を行なった。体重測定は週3回個体ごとに、餌および水の消費量は週1回各ケージごとに2日間および1日間の測定を行なった。なお、餌および水の消費量は1匹1日当りの量として表わした。

投与後28, 30日と休業後24, 26日に各群雌雄4匹の動物について眼底検査(Kowa, RC-2 type 621)を実施した。

剖検の前日にエーテル麻酔下で眼窩静脈叢より採血し、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量(以上、東亜自動血球計数装置CC-108)、ヘマトクリット値(遠心分離法)、網状赤血球数(プレッカー法)、白血球分画百分比(ライトーギムザ染色法)、血小板数(東亜血小板カウンターPL-100)、プロトロンビンタイム(DADE血

液凝固全自動測定装置Auto-F1)の血液検査を行なった。投与終了日の翌日の剖検時ならびに休業終了日にベントバルビタール麻酔下で腹部大動脈より採血後、遠心分離して得られた血清についてGOT(Henry変法)、GPT(Wroblewski変法)、ALP(PNP法)、血糖(Hexokinase法)、尿素窒素(Urease法)、総コレステロール(ワンステップ酵素法)、総蛋白(Biuret法)、アルブミン(BCG法)、A/G、クレアチニン(Jaffe法)、ビリルビン(Malloy-Evelyn変法)、Ca<sup>2+</sup>(以上ABOTT VP Biochromatic Analyzer)、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>(以上Hitachi 775型炎光光度計)およびCl<sup>-</sup>(平沼産業 Chloride Counter Cl-5M)を測定した。

投与後27, 29日および休業後20, 22日に各群ともに同群の2匹ずつを採尿用ケージに移し、6時間尿を採取して尿量の測定およびその色調の観察を行なった。なお、採尿開始直前に体重100g当り0.5mlの水道水を負荷(経口)し、採尿中には餌と水は与えなかった。投与後28~35日および休業21~26に個別に強制排尿させて得られた新鮮尿について、尿測定用試験紙(BMテスト8, 山之内製薬株式会社)を用いてpH、蛋白質、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲンとビリルビンの測定、屈折計による比重の測定および検鏡による尿沈渣の観察を行なった。

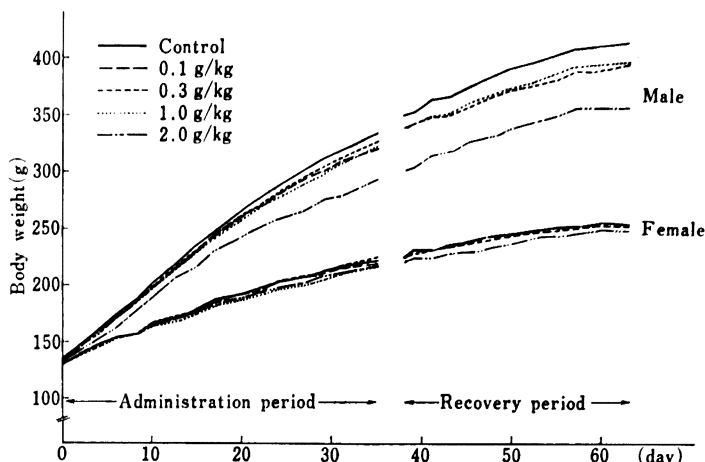
採血屠殺後直ちに主要臓器の肉眼的観察を行ない、脳、下垂体、甲状腺、心臓、胸腺、肺、肝臓、副腎、腎臓、脾臓、盲腸、精巣、前立腺、精巣上体、子宮および卵巣の湿重量を測定した。なお、体重に対する相対重量も算出した。上記諸臓器ならびに顎下腺、胃、十二指腸、回腸、脾臓、膀胱、精のう、骨髄および腸間膜リンパ節については10%中性ホルマリン液で、また、眼球および投与部位についてはブアン液でそれぞれ固定後、常法に従ってパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン、エオジン染色を行なった。さらに肝臓および腎臓については必要に応じてPAS染色を実施し、病理学的検索に供した。

各群雌雄各2匹については、投与あるいは休業終了翌日に断頭屠殺し、肝臓、腎臓を採取しそれぞれ1個所について電顕用試料を採取した。これらの試料は細切後グルタルアルデヒドとオスミウム酸で固定し、アルコール系列で脱水後エポキシ樹脂に包埋し、60°C、3日間重合させた。ウルトラミクロームで薄切のち酢酸ウランとクエン酸鉛で染色後日本電子100CX型電子顕微鏡で観察した。

#### 8. 統計処理

本試験で得られた測定値は平均値および標準偏差で表示し、t検定による有意性の検定を行なった。なお、t

Fig. 1 Body weight changes in rats during 35 days intravenous administration of CAZ and 28 days recovery.



検定は 95% 信頼限界で等分散の場合 STUDENT の方法、不等分散の場合には ASPIN-WELCH の方法により行なった。

II. 実験成績

1. 一般症状

雄の 2.0 g/kg 群で投与後 5, 14 および 32 日, 1.0 g/kg 群で投与後 13 日の投与直後に一過性の痙攣がそれぞれ異なる個体各 1 例に観察された。さらに, 1.0 g/kg 群の 1 例に投与後 6 日に投与直後から約 20 分間鎮静がみられた。一方, 雌では 2.0 g/kg 群で投与後 2 および 7 日に異なる個体各 1 例に鎮静がみられた。

休業期間中はこれらの症状はみられず, また試験期間中を通じて死亡例は認められなかった。なお, 眼底像については投与終了時および休業終了時とも雌雄とも異常はみられなかった。

2. 体重推移, 餌および水消費量

雄の 2.0 g/kg 群で投与後 2 日以降から投与終了時まで体重増加の抑制がみられた。休業期間中も対照群の体重の水準までは回復しなかったが, 休業期間中の体重増加量 (56 g) は対照群 (63 g) と比べ有意な差はみられなかった。雌では対照群との間に顕著な差はみられなかった (Fig. 1)。

餌消費量は雄では 2.0 g/kg 群に投与期間中, また雌では 0.3 g/kg 群以上の群に投与開始直後に一過性の減少傾向がみられた。休業期間中は雄では減少傾向は消失して対照群と差はなくなり, 雌では 1.0 g/kg 以上の群でむしろ増加傾向がみられた (Fig. 2, 3)。

水消費量は雄では投与期間中 CAZ 投与各群で対照群に比べて増加傾向がみられ, 特に投与後 2 週までその傾向が顕著であった。一方, 雌でも 1.0 g/kg 以上の群で増

Fig. 2 Food consumption in male rats during 35 days intravenous administration of CAZ and 28 days recovery.

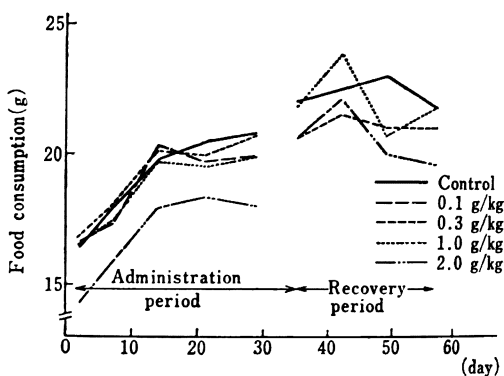
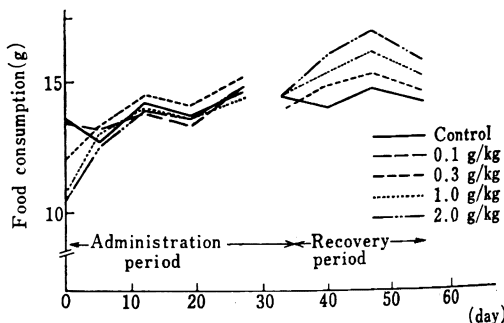


Fig. 3 Food consumption in female rats during 35 days intravenous administration of CAZ and 28 days recovery.



加傾向がみられた。休業期間中は雌雄ともに顕著な変動

Fig. 4 Water consumption in male rats during 35 days intravenous administration of CAZ and 28 days recovery.

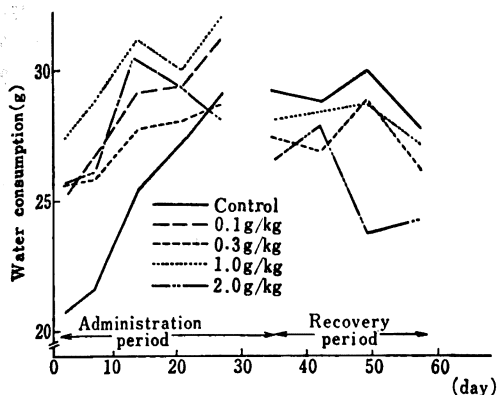


Fig. 5 Water consumption in female rats during 35 days intravenous administration of CAZ and 28 days recovery.

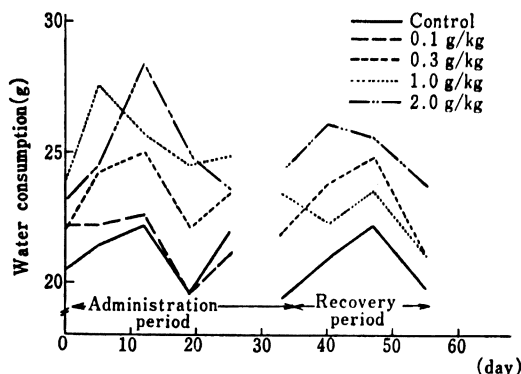


Table 1 Hematological observation in rats after 35 days intravenous administration of CAZ

Sex	No. of animals	Control	CAZ (g/kg)			
			0.1	0.3	1.0	2.0
		10	10	10	10	10
Male	RBC ( $10^4/mm^3$ )	822±54	851±53	815±69	833±24	826±36
	WBC ( $10^3/mm^3$ )	117±15	111±19	120±15	126±15	138±28
	Hemoglobin (g/dl)	15.3±0.4	15.4±0.4	15.2±0.6	15.4±0.4	15.2±0.3
	Hematocrit (%)	46.3±0.6	46.4±1.0	46.0±1.1	46.7±0.9	46.5±0.9
	Platelet ( $10^3/mm^3$ )	1085±86	1089±126	1031±118	1105±115	1149±108
	PT <sup>a</sup> (Sec.)	14.7±0.8	14.3±0.3	14.4±0.3	14.3±0.6	14.5±0.3
	Reticulocyte (‰)	34±8	34±10	26±9	31±9	55±8**
	MCH (MMG)	18.7±1.3	18.2±1.3	18.7±1.3	18.5±0.8	18.4±1.1
	MCV (CM)	56.5±3.8	54.7±3.5	56.8±4.6	56.1±1.8	56.5±3.1
	MCC (%)	33.2±0.6	33.2±0.7	33.0±0.6	33.0±0.6	32.6±0.5*
	Lymphocyte (%)	81±4	86±3**	86±3**	83±3	83±5
	Monocyte (%)	4±2	4±1	4±2	4±2	5±2
	Segment (%)	11±3	8±2*	7±1**	9±3	10±4
	Eosinophil (%)	4±2	3±1	3±1	3±2	2±1
Female	RBC ( $10^4/mm^3$ )	783±43	800±67	796±52	800±76	743±56
	WBC ( $10^3/mm^3$ )	101±12	94±13	102±18	108±20	128±31
	Hemoglobin (g/dl)	15.3±0.3	15.6±0.6	15.2±0.5	14.9±0.5*	13.9±0.4**
	Hematocrit (%)	45.3±1.0	45.3±1.2	44.6±1.4	43.5±0.8**	41.1±1.2**
	Platelet ( $10^3/mm^3$ )	939±147	910±92	963±85	984±84	981±87
	PT (Sec.)	14.0±0.2	13.9±0.3	14.1±0.7	14.2±0.2	15.4±0.8**
	Reticulocyte (‰)	21±10	21±6	25±9	40±14**	55±10**
	MCH (MMG)	19.6±1.1	19.6±1.7	19.2±1.3	18.7±1.9	18.8±1.7
	MCV (CM)	58.0±3.5	56.9±5.2	56.2±4.0	54.9±5.7	55.7±4.7
	MCC (%)	33.9±0.5	34.5±0.7*	34.1±0.7	34.1±0.7	33.7±0.8
	Lymphocyte (%)	82±3	82±3	84±2	84±2	82±4
	Monocyte (%)	4±1	4±1	4±0	5±1	5±2
	Segment (%)	9±2	10±3	8±1	8±1	9±2
	Eosinophil (%)	4±2	4±1	4±2	4±1	4±1

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+  $P < 0.05$ , ++  $P < 0.01$  Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

<sup>a</sup> Prothrombin time



は認められなかった (Fig. 4, 5)。

### 3. 血液検査

投与終了時には、雄の 2.0g/kg 群で網状赤血球比率の軽度上昇ならびに雌の 1.0g/kg 以上の群でヘモグロビン量とヘマトクリット値の低下および網状赤血球比率の上昇が認められたが、これらの変化は休薬により消失した (Table 1, 2)。その他、統計的に有意な変動が散見されたが、いずれも生理範囲内のものであり、CAZ 投与による影響とは考えられない。

### 4. 血清生化学検査

投与終了時には雌雄の 1.0g/kg 以上の群でアルカリフォスファターゼ値の顕著な低下がみられた。また雄の 1.0g/kg 以上の群と雌の投与各群で総コレステロール量の有意な増加がみられたが、雌の 1.0g/kg 以下の群に

みられた変化はいずれも生理範囲内であり、CAZ 投与によるものとは考え難い (Table 3)。休薬終了時にはこれらの変化はすべて正常に復した (Table 4)。その他の項目にも統計的有意の変動が散見されたが、いずれも生理範囲内のものであり、検体投与によるものとは考え難い。

### 5. 尿検査

投与終了時の新鮮尿の検査において、雄の高投与量群 (1.0, 2.0g/kg 群) で蛋白「陽性」を示す動物が増加したほかは雌雄各投与群の pH, 糖, ケトン体, ウロビリノーゲン, ビリルビン, 潜血の定性試験および尿沈渣の観察所見に異常はみられなかった。休薬終了後も雄の 2.0g/kg で蛋白「陽性」の増加傾向が残存していた。

投与終了時における 6 時間尿の検査では雄の 2.0g/kg

Table 2 Hematological observation in rats after 28 days of recovery following 35 days intravenous administration of CAZ

Sex	No. of animals	Control	CAZ (g/kg)		
			0.3	1.0	2.0
		10	10	10	10
Male	RBC ( $10^4/mm^3$ )	993±34	1037±34*	1009±27	1054±42**
	WBC ( $10^3/mm^3$ )	132±25	137±11	126±12	121±16
	Hemoglobin (g/dl)	16.3±0.5	16.6±0.5	16.8±0.4*	17.1±0.4**
	Hematocrit (%)	47.3±1.6	48.1±1.2	47.9±0.8	49.1±0.9*
	Platelet ( $10^3/mm^3$ )	947±128	1021±106	950±151	923±49
	PT <sup>a</sup> (Sec.)	15.2±0.9	15.3±0.3	15.5±0.8	15.0±0.5
	Reticulocyte (%)	26±9	23±8	20±5	23±5
	MCH (MMG)	16.5±0.6	16.0±0.4	16.7±0.4	16.3±0.6
	MCV (CM)	47.7±1.6	46.4±1.3	47.5±1.2	46.6±2.0
	MCC (%)	34.5±0.4	34.3±0.3	35.1±0.5*	34.9±1.0
	Lymphocyte (%)	85±3	84±4	83±3	84±3
	Monocyte (%)	5±1	5±1	5±1	5±1
	Segment (%)	7±2	9±2	9±2	9±2
	Eosinophil (%)	3±1	3±2	4±1	3±1
Female	RBC ( $10^4/mm^3$ )	926±46	933±30	947±29	948±33
	WBC ( $10^3/mm^3$ )	104±20	111±23	100±27	93±12
	Hemoglobin (g/dl)	16.0±0.6	16.4±0.2	16.7±0.5*	16.7±0.5*
	Hematocrit (%)	45.7±1.4	46.0±1.1	47.1±1.1*	47.2±1.3*
	Platelet ( $10^3/mm^3$ )	925±131	1063±152*	1037±108	999±133
	PT (Sec.)	14.6±0.6	14.7±0.7	14.2±0.3	14.3±0.3
	Reticulocyte (%)	22±11	23±8	28±9	20±12
	MCH (MMG)	17.3±0.5	17.6±0.5	17.6±0.2	17.7±0.4
	MCV (CM)	49.4±1.2	49.3±1.7	49.8±1.1	49.8±1.4
	MCC (%)	35.1±0.8	35.6±0.5	35.3±0.7	35.5±0.4
	Lymphocyte (%)	83±2	84±3	83±3	83±1
	Monocyte (%)	5±1	5±1	5±1	5±1
	Segment (%)	9±1	8±2	9±2	9±1
	Eosinophil (%)	4±1	3±2	4±2	4±1

\* P<0.05, \*\* P<0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P<0.05, ++ P<0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

<sup>a</sup> Prothrombin time

Table 3 Serum biochemical analysis in rats after 35 days intravenous administration of CAZ

Sex	No. of animals	Control 10	CAZ (g/kg)			
			0.1 10	0.3 10	1.0 10	2.0 10
Male	GOT (IU/l)	103±15	107±19	95±14	98±16	92±27
	GPT (IU/l)	40.8±6.6	42.8±10.7	37.3±7.1	35.8±10.6	34.5±15.0
	ALP (IU/l)	264±27	295±81	282±54	223±34**	188±33**
	Albumin (g/dl)	4.22±0.15	4.22±0.16	4.30±0.10	4.24±0.16	4.22±0.13
	Protein (g/dl)	7.00±0.29	7.17±0.37	7.25±0.33	7.12±0.38	7.12±0.28
	A/G	1.54±0.20	1.45±0.19	1.47±0.16	1.49±0.19	1.47±0.19
	Creatinine (mg/dl)	0.73±0.04	0.66±0.02**	0.68±0.05*	0.69±0.04*	0.68±0.04*
	Bilirubin (mg/dl)	0.32±0.11	0.27±0.07	0.27±0.07	0.20±0.05**	0.20±0.04**
	Glucose (mg/dl)	205±19	198±14	196±18	189±17	187±23
	Urea-N (mg/dl)	20.9±3.3	17.1±2.3**	18.8±2.0	18.8±3.2	19.7±3.7
	Cholesterol (mg/dl)	68±8	70±4	69±11	79±14	78±15
	Na (mEq/l)	143±1	143±1	143±2	144±2	143±1
	K (mEq/l)	4.6±0.3	4.6±0.3	4.7±0.3	4.9±0.3*	4.8±0.2
	Cl (mEq/l)	98±3	99±2	98±2	98±2	97±3
Ca (mg/dl)	10.7±0.3	10.6±0.2	10.6±0.1	10.5±0.2	10.4±0.2*	
Female	GOT (IU/l)	87±14	89±11	84±15	79±7	81±18
	GPT (IU/l)	29.4±9.6	25.5±5.6	25.7±4.4	20.8±3.2*	22.2±5.5
	ALP (IU/l)	231±56	181±42*	191±58	151±47**	121±26**
	Albumin (g/dl)	4.41±0.20	4.61±0.17*	4.61±0.28	4.70±0.19**	4.64±0.25*
	Protein (g/dl)	7.04±0.25	7.28±0.30	7.37±0.36*	7.38±0.39*	7.47±0.41*
	A/G	1.69±0.19	1.73±0.07	1.67±0.14	1.76±0.13	1.64±0.11
	Creatinine (mg/dl)	0.67±0.04	0.65±0.04	0.65±0.04	0.66±0.04	0.67±0.05
	Bilirubin (mg/dl)	0.17±0.06	0.17±0.04	0.18±0.07	0.17±0.05	0.16±0.03
	Glucose (mg/dl)	182±13	186±11	185±20	183±16	181±15
	Urea-N (mg/dl)	17.0±3.3	17.8±3.0	16.8±2.6	16.9±2.7	16.6±3.4
	Cholesterol (mg/dl)	72±5	82±12*	81±9*	83±12*	87±14**
	Na (mEq/l)	142±2	143±2	142±1	143±2	142±1
	K (mEq/l)	4.2±0.1	4.3±0.2	4.3±0.3	4.4±0.3	4.4±0.4
	Cl (mEq/l)	103±2	103±2	103±1	102±2	100±2**
Ca (mg/dl)	10.7±0.2	10.7±0.3	10.8±0.3	10.7±0.2	10.6±0.4	

\* P&lt;0.05, \*\* P&lt;0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+P&lt;0.05, ++P&lt;0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

群、雌の1.0g/kg以上の群でそれぞれ尿量が減少し、色調も対照群の「淡黄色」に比べ、これらの群では「濃黄色」を呈した。ナトリウム、カリウムおよびクロール濃度(mEq/l)を全尿中に含まれる量(mEq/rat)に換算すると雌雄ともにナトリウムは対照群と2.0g/kg群で多く、カリウムは対照群と投与各群との間に明らかな差はなく、また、クロールは高投与量群ほど少ない傾向を示した。雌雄の対照群と2.0g/kg群にみられたナトリウムの増加については、ナトリウム塩を含む検液を他の群に比べて多く静脈内投与した結果生じたものであり、また高投与量群でクロールの減少がみられたことについては対照群にNaClを投与したためと思われ、いずれもCAZによる直接作用とは考え難い。なお、休業終了時には検体投与によると思われる変化はみられなかつ

た(Table 5, 6)。

## 6. 剖検所見

投与終了時には腎臓の黄褐色化が高投与量群にみられ、2.0g/kg群ではほぼ全例(雄9/10例、雌8/10例)にみられた。また、盲腸の弛緩拡張が雌雄の0.1g/kg以上の群に顕著に認められた。休業終了時にも腎臓の黄褐色化が1.0g/kg以上の群に残存していたが、盲腸には異常はみられなかった。その他、肺の限局巣あるいは胸腺のうっ血が解剖時に検体の投与量と関係なく雌雄に散見された。

## 7. 臓器重量

投与終了時には投与量に関連した変化として雌の0.3g/kg以上の群で腎臓の湿重量増加傾向に伴う相対重量の増加および検体投与各群で盲腸の湿重量と相対重量の

Table 4 Serum biochemical analysis in rats after 28 days of recovery following 35 days intravenous administration of CAZ

Sex	No. of animals	Control 10	CAZ (g/kg)		
			0.3 10	1.0 10	2.0 10
Male	GOT (IU/l)	116±47	142±32	116±24	136±54
	GPT (IU/l)	51.8±20.0	64.3±32.6	52.8±16.0	59.9±34.0
	ALP (IU/l)	168±53	193±46	152±21	192±377
	Albumin (g/dl)	4.35±0.11	4.32±0.11	4.27±0.14	4.32±0.20
	Protein (g/dl)	7.54±0.29	7.31±0.20	7.37±0.21	7.39±0.33
	A/G	1.37±0.10	1.46±0.13	1.38±0.09	1.42±0.13
	Creatinine (g/dl)	0.77±0.05	0.75±0.05	0.77±0.06	0.78±0.04
	Bilirubin (g/dl)	0.35±0.22	0.32±0.07	0.30±0.06	0.27±0.08
	Glucose (g/dl)	200±27	186±21	198±29	190±21
	Urea-N (g/dl)	18.7±1.6	18.5±1.4	19.8±1.8	19.6±1.6
	Cholesterol (g/dl)	64±12	66±15	63±10	61±10
	Na (mEq/l)	144±2	143±1	143±1	144±1
	K (mEq/l)	4.4±0.2	4.7±0.4	4.4±0.2	4.5±0.4
	Cl (mEq/l)	102±2	102±1	101±1	101±2
	Ca (mg/dl)	10.6±0.4	10.4±0.2	10.4±0.3	10.3±0.2
Female	GOT (IU/l)	111±37	94±20	92±15	97±34
	GPT (IU/l)	37.6±7.7	38.3±14.1	32.9±10.0	34.7±18.3
	ALP (IU/l)	143±47	153±73	141±51	124±38
	Albumin (g/dl)	4.52±0.19	4.50±0.14	4.69±0.20	4.62±0.30
	Protein (g/dl)	7.76±0.23	7.82±0.34	8.04±0.31*	8.05±0.38
	A/G	1.40±0.11	1.36±0.09	1.40±0.08	1.36±0.13
	Creatinine (mg/dl)	0.76±0.09	0.77±0.06	0.76±0.05	0.76±0.06
	Bilirubin (mg/dl)	0.27±0.15	0.28±0.15	0.25±0.10	0.27±0.15
	Glucose (mg/dl)	180±17	182±10	186±18	187±11
	Urea-N (mg/dl)	18.5±2.1	18.4±2.5	18.8±2.0	18.2±1.3
	Cholesterol (mg/dl)	84±15	80±10	86±8	86±16
	Na (mEq/l)	142±2	143±1	143±1	143±2
	K (mEq/l)	4.3±0.2	4.4±0.4	4.2±0.2	4.2±0.2
	Cl (mEq/l)	103±2	103±1	103±1	102±1
	Ca (mg/dl)	10.7±0.3	10.6±0.3	10.7±0.3	10.7±0.3

\* P&lt;0.05, \*\* P&lt;0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P&lt;0.05, ++ P&lt;0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

増加が認められた。また雌の 0.3g/kg 以上の群で肝臓と腎臓および 0.1g/kg 以上の群の盲腸の湿重量と相対重量がともに増加した。休薬終了時にも雌の 0.3g/kg 以上の群で腎臓、雌の 2.0g/kg 群で肝臓および雌雄の 1.0g/kg 以上の群で盲腸の湿重量または相対重量の増加が認められた (Table 7~10)。その他、雌雄に統計的な有意の差が散見されたが、いずれも体重変化に由来するものか、投与量との関連性に乏しいものであり、検体投与による変化とは考え難い。

### 3. 病理組織学的所見

投与終了時 (Table 11, 12) に、腎臓に検体投与と関連性を有する変化が認められた。すなわち、雄の 2.0g/kg 群で近位尿細管上皮の壊死像 (Photo. 1) および雌雄

の 0.3g/kg 以上の群で近位尿細管上皮内に好酸性顆粒の増加が認められ、その一部は PAS 反応陽性 (Photo. 2) であった。休薬終了時 (Table 13, 14) にはこれらの変化は消失した (Photo. 3)。なお、尿細管上皮の再生像、基底膜肥厚、間質性細胞浸潤、尿管柱、カルシウム沈着などが投与量と関連なく散見された。

投与終了時には投与部位の炎症像および血管内に被毛が対照群を含む雌雄各群にみられたが、これらの変化は静脈内投与によって生じたものと考えられる。また、投与終了時には投与部位より注射針により切断された被毛の断片が迷入して肺まで到達し、その結果、肺に巨細胞や血管周囲性細胞浸潤が対照群を含む全群にみられた (Photo. 4)。さらに、肺に泡沫細胞の出現、肺動脈への

Table 3 Urinalysis in rats after 30 days intravenous administration of CAZ

Sex	Male						Female												
	Control		0.1		0.3		1.0		2.0		0.1		0.3		1.0		2.0		
	No. of animals		No. of animals		No. of animals		No. of animals		No. of animals		No. of animals		No. of animals		No. of animals		No. of animals		
(Qualitative)																			
pH	5.0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5.5	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6.0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6.5	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	7.0	4	6	6	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	7.5	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	8.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	8.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	9.0	9	9	9	8	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Protein	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	±	1	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Glucose	±	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Ketone bodies	±	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Urobilinogen	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Bilirubin	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Occult blood	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
RBC	±	8	6	6	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	±	2	4	4	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
WBC	±	7	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	±	3	4	4	6	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Small round cell	±	10	8	8	8	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	±	0	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Squamous cell	±	0	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	±	1	5	5	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	±	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	±	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	±	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	±	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	±	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	±	6	5	5	4	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Cast	±	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	±	2	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	±	0	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
(Quantitative)																			
Gravity	1.048 ± 0.004	1.045 ± 0.006	1.048 ± 0.007	1.047 ± 0.003	1.046 ± 0.007	1.040 ± 0.006	1.046 ± 0.010	1.044 ± 0.008	1.041 ± 0.007	1.050 ± 0.007**									
(Qualitative cage)																			
Volume (ml)	5.0 ± 0.9	5.0 ± 1.7	4.0 ± 0.5	3.9 ± 0.7	3.0 ± 0.6**	3.6 ± 0.6	3.0 ± 1.0	3.2 ± 0.8	2.1 ± 0.6**	2.1 ± 0.4**									
N <sub>a</sub> (mEq/l)	162 ± 64	124 ± 39	173 ± 42	172 ± 43	267 ± 71*	116 ± 12	94 ± 38	144 ± 40	141 ± 32	238 ± 54**									
K (mEq/l)	197 ± 36	190 ± 57	224 ± 26	218 ± 40	241 ± 26	168 ± 26	185 ± 71	207 ± 58	203 ± 30	241 ± 28**									
Cl (mEq/l)	203 ± 54	165 ± 63	183 ± 45	138 ± 35	108 ± 38*	181 ± 19	134 ± 51	168 ± 46	126 ± 45*	106 ± 36**									

\* P < 0.05, \*\* P < 0.01 Significant difference from control (Student's t-test)  
 + P < 0.05, ++ P < 0.01 Significant difference from control (Aspin-Wilcoxon's t-test)  
 RBC, WBC; Small round cell; Squamous cell: -, 0; ±, 1-5 cell; +, 6-10 cell; ++, 11-15 cell; +++, 16-20 cell; +++, 21-25 cell; +++, 26-30 cell; +++, 31-35 cell.  
 Cast: +, occasional; ++, few; +++, many

Table 6 Urinalysis in rats after 28 days of recovery following 35 days intravenous administration of CAZ

Sex	Male					Female							
	Control	0.3	1.0	2.0	Control	0.3	1.0	2.0	Control	0.3	1.0	2.0	
Dose (g/kg)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
No. of animals	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
(Qualitative) pH	5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5 9.0	0 0 0 6 4 0 0 0 7	0 0 1 0 6 2 0 0 5	0 1 0 2 4 2 0 0 0	0 0 1 0 6 2 0 0 6	0 0 1 0 3 2 0 0 4	0 0 1 2 5 2 0 0 2	0 0 1 0 5 2 0 0 6	0 0 1 0 6 2 0 0 4	0 0 1 0 3 2 0 0 2	0 0 1 0 5 2 0 0 2	0 0 1 0 5 2 0 0 2	0 0 1 1 7 1 0 0 0
Protein	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	
Glucose	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	
Ketone bodies	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	
Urobilinogen	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Bilirubin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Occult blood	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
RBC	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	
WBC	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	
Small round cell	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	
Squamous cell	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	
Cast	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
(Quantitative) Gravity	1.051±0.003	1.053±0.005	1.050±0.005	1.056±0.004*	1.051±0.006	1.052±0.003	1.047±0.008	1.044±0.008*	1.051±0.006	1.052±0.003	1.047±0.008	1.044±0.008*	
(Quantitative) Volume (ml)	5.5±2.0	4.6±1.3	5.6±1.4	3.5±0.5	4.0±1.4	4.1±1.0	3.3±0.8	4.2±1.0	5.5±2.0	4.1±1.0	3.3±0.8	4.2±1.0	
Na (mEq/l)	150±78	146±33	122±32	94±18	133±31	139±32	147±35	134±39	150±78	139±32	147±35	134±39	
K (mEq/l)	215±64	231±58	180±38	265±30	157±30	176±41	226±32**	202±49	215±64	176±41	226±32**	202±49	
Cl (mEq/l)	184±69	187±38	156±38	219±22	165±30	172±42	192±18	166±51	184±69	172±42	192±18	166±51	

\* P<0.05, \*\* P<0.01 Significant difference from control (Student's t-test)

RBC, WBC, Small round cell, Squamous cell: ±, 0, ±, 1-5 cell; +, 6-10 cell; ++, 11-15 cell; +++, 16-20 cell; +++, 21-25 cell; +++, 26-30 cell; +++, 31-35 cell;

Cast: +, occasional; ++, few; +++, many

Table 7 Organ weight in male rats after 35 days intravenous administration of CAZ

	Control	CAZ (g/kg)			
		0.1	0.3	1.0	2.0
No. of animals	10	10	10	10	10
Brain (g)	1.97±0.10	1.91±0.05	1.97±0.08	1.95±0.08	1.91±0.11
Pituitary (mg)	11±3	11±2	9±2	10±3	9±3
Thyroid (mg)	27±6	23±7	24±5	21±4*	22±5*
Thymus (mg)	465±115	426±113	452±117	427±78	385±70
Heart (mg)	1002±73	1004±89	991±73	958±100	913±92*
Lung (mg)	1277±106	1203±92	1243±109	1233±85	1268±120*
Liver (g)	12.6±0.7	12.3±1.2	12.9±1.6	12.8±1.5	12.5±1.1
Spleen (mg)	660±66	650±79	730±115	672±85	710±69
Adrenals (mg)	62±12	59±7	63±5	59±10	59±6
Kidneys (g)	2.26±0.14	2.29±0.28	2.44±0.26	2.43±0.22	2.43±0.25
Cecum (+) <sup>a</sup> (g)	5.26±0.75	7.73±0.73**	8.49±1.31**	12.89±1.78**	12.20±2.18**
Cecum (-) <sup>b</sup> (g)	1.30±0.18	1.52±0.26*	1.51±0.22*	2.04±0.23**	1.91±0.29**
Prostate (mg)	346±88	311±63	322±49	313±79	299±54
Epididymis (mg)	848±57	855±61	856±69	878±101	826±40
Testes (g)	3.14±0.12	3.09±0.20	3.12±0.21	3.16±0.18	3.13±0.17
Carcass (g)	247±8	237±12*	238±17	228±16**	212±12**
F.B.W. <sup>c</sup> (g)	328±9	320±18	324±23	313±19	292±17**
Brain (g%)	0.60±0.03	0.60±0.02	0.61±0.05	0.62±0.03	0.65±0.04**
Pituitary (mg%)	3.49±1.02	3.33±0.59	2.82±0.73	3.03±0.90	3.06±1.05
Thyroid (mg%)	8.17±1.70	7.29±1.99	7.36±1.23	6.82±1.22	7.40±1.56
Thymus (mg%)	141±33	132±29	138±29	136±20	132±25
Heart (mg%)	306±17	314±23	306±15	306±21	313±27
Lung (mg%)	390±25	376±22	384±26	395±20	400±32
Liver (g%)	3.84±0.19	3.86±0.31	3.96±0.26	4.09±0.26*	4.28±0.27**
Spleen (mg%)	201±20	203±16	225±30	215±27	243±19**
Adrenals (mg%)	19.0±3.4	18.6±2.6	19.4±2.2	18.7±2.8	20.4±1.9
Kidneys (g%)	0.69±0.03	0.72±0.07	0.75±0.05**	0.78±0.04**	0.83±0.05**
Cecum (+) (g%)	1.61±0.21	2.42±0.16**	2.61±0.27**	4.12±0.48**	4.19±0.76**
Cecum (-) (g%)	0.40±0.05	0.47±0.08*	0.47±0.05**	0.65±0.08**	0.66±0.10**
Prostate (mg%)	105.6±26.3	97.4±19.5	99.8±17.8	99.7±23.1	102.3±17.6
Epididymis (mg%)	259±19	268±27	265±25	281±30	284±24*
Testes (g%)	0.96±0.05	0.97±0.06	0.97±0.11	1.01±0.05*	1.07±0.06**
Carcass (g%)	75.5±1.5	74.3±2.6	73.5±1.5**	72.9±1.0**	72.5±1.1**

\* P&lt;0.05, \*\* P&lt;0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

++ P&lt;0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

a Cecum with content, b Cecum without content, c Final body weight

Table 8 Organ weight in female rats after 35 days intravenous administration of CAZ

No. of animals	Control	CAZ (g/kg)			
		0.1	0.3	1.0	2.0
	10	10	10	10	10
Brain (g)	1.83±0.05	1.86±0.07	1.86±0.07	1.82±0.05	1.86±0.06
Pituitary (mg)	12±2	12±3	14±2	11±3	13±1
Thyroid (mg)	17±4	18±4	18±5	18±4	18±4
Thymus (mg)	378±33	354±52	373±58	333±44*	353±38
Heart (mg)	724±64	720±62	731±62	688±36	725±53
Lung (mg)	1016±59	1020±62	1052±47	1004±56	1089±112
Liver (g)	7.2±0.2	7.6±0.8	8.2±0.7**	8.4±0.5**	9.6±0.9**
Spleen (mg)	558±88	523±42	569±83	612±77	622±51
Adrenals (mg)	68±10	72±8	73±6	73±9	75±9
Kidneys (g)	1.50±0.07	1.60±0.14	1.71±0.12**	1.70±0.13**	1.87±0.18**
Cecum (+) <sup>a</sup> (g)	4.90±0.82	5.86±0.86*	6.89±1.76**	9.31±3.00**	12.58±4.09**
Cecum (-) <sup>b</sup> (g)	1.12±0.20	1.22±0.27	1.32±0.19*	1.52±0.27**	1.74±0.28**
Ovaries (mg)	87±12	82±5	93±12	87±18	87±13
Uterus (mg)	385±74	396±95	417±71	362±60	441±135
Carcass (g)	169±9	165±11	168±12	154±7**	157±10**
F.B.W. <sup>c</sup> (g)	220±13	219±16	227±16	210±9	217±14
Brain (g%)	0.83±0.06	0.85±0.07	0.82±0.08	0.87±0.05	0.86±0.04
Pituitary (mg%)	5.58±1.13	5.56±1.18	6.09±0.77	5.39±1.63	6.19±0.69
Thyroid (mg%)	7.96±2.16	8.22±1.60	7.83±2.20	8.59±2.06	8.49±1.68
Thymus (mg%)	172±13	162±26	164±18	159±18	163±18
Heart (mg%)	329±23	329±21	322±25	328±13	334±25
Lung (mg%)	463±30	467±32	465±29	479±22	501±34*
Liver (g%)	3.29±0.15	3.47±0.22	3.63±0.27**	4.00±0.19**	4.44±0.34**
Spleen (mg%)	254±38	239±17	250±25	292±41*	287±23*
Adrenals (mg%)	30.9±2.8	33.0±2.3	32.3±4.0	34.6±4.0*	34.5±2.9*
Kidneys (g%)	0.68±0.02	0.73±0.05*	0.75±0.07*	0.81±0.05**	0.86±0.07**
Cecum (+) (g%)	2.23±0.36	2.68±0.38*	3.02±0.68**	4.45±1.47**	5.76±1.75**
Cecum (-) (g%)	0.51±0.11	0.56±0.12	0.58±0.06	0.73±0.12**	0.80±0.11**
Ovaries (mg%)	39.3±4.5	37.5±3.4	40.7±3.9	41.3±7.6	39.9±5.2
Uterus (mg%)	175±33	181±41	183±29	173±27	204±63
Carcass (g%)	76.9±1.3	75.5±0.9*	73.9±4.4	73.7±1.6**	72.1±1.2**

\* P&lt;0.05, \*\* P&lt;0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P&lt;0.05, ++ P&lt;0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

<sup>a</sup> Cecum with content, <sup>b</sup> Cecum without content, <sup>c</sup> Final body weight

Table 9 Organ weight in male rats after 28 days of recovery following 35 days intravenous administration of CAZ

No. of animals	Control	CAZ (g/kg)		
		0.3	1.0	2.0
	10	10	10	10
Brain (g)	2.07±0.05	1.96±0.09**	2.05±0.05	1.93±0.06**
Pituitary (mg)	11±3	10±2	11±2	10±3
Thyroid (mg)	25±5	25±6	22±7	22±4
Thymus (mg)	357±115	339±71	350±32	279±48
Heart (mg)	1178±96	1136±113	1131±95	1015±85**
Lung (mg)	1547±147	1468±182	1508±157	1306±156**
Liver (g)	14.0±2.0	13.3±1.8	13.9±1.3	12.2±1.0*
Spleen (mg)	817±93	756±75	764±96	690±50**
Adrenals (mg)	68±14	60±5	57±7	56±3*
Kidneys (g)	2.60±0.21	2.48±0.23	2.58±0.17	2.28±0.13**
Cecum (+) <sup>a)</sup> (g)	5.82±0.78	6.21±1.13	7.02±1.18*	7.15±1.73
Cecum (-) <sup>b)</sup> (g)	1.55±0.35	1.53±0.27	1.70±0.22	1.74±0.36
Prostate (mg)	328±71	409±126	362±116	366±127
Epididymis (mg)	1162±96	1217±153	1202±90	1149±89
Testes (g)	3.31±0.37	3.24±0.22	3.39±0.12	3.36±0.42
Carcass (g)	318±23	301±26	306±17	274±20**
F.B.W. <sup>c)</sup> (g)	413±29	394±34	396±23	356±24**
Brain (g%)	0.50±0.03	0.50±0.04	0.52±0.04	0.54±0.04*
Pituitary (mg%)	2.67±0.62	2.53±0.64	2.83±0.54	2.79±0.77
Thyroid (mg%)	6.08±1.12	6.42±1.49	5.64±1.70	6.18±1.41
Thymus (mg%)	86±27	86±17	88±8	78±12
Heart (mg%)	286±16	291±46	286±18	285±17
Lung (mg%)	375±27	373±41	381±38	367±39
Liver (g%)	3.38±0.32	3.36±0.22	3.51±0.19	3.43±0.19
Spleen (mg%)	198±16	193±22	193±19	194±14
Adrenals (mg%)	16.4±3.2	15.2±1.4	14.4±1.7	15.8±1.1
Kidneys (g%)	0.63±0.03	0.63±0.04	0.65±0.03	0.64±0.05
Cecum (+) (g%)	1.41±0.12	1.57±0.21	1.78±0.38*	2.01±0.48**
Cecum (-) (g%)	0.37±0.07	0.39±0.05	0.43±0.06	0.49±0.12*
Prostate (mg%)	79.6±16.7	104.5±34.8	91.2±28.3	102.5±33.0
Epididymis (mg%)	282±25	310±45	303±12*	325±42*
Testes (g%)	0.81±0.09	0.83±0.07	0.86±0.05	0.95±0.14*
Carcass (g%)	77.2±1.6	76.4±1.9	77.2±0.8	76.9±1.5

\* P&lt;0.05, \*\* P&lt;0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P&lt;0.05, ++ P&lt;0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

<sup>a)</sup> Cecum with content, <sup>b)</sup> Cecum without content, <sup>c)</sup> Final body weight



Table 10 Organ weight in female rats after 28 days of recovery following 35 days intravenous administration of CAZ

No. of animals	Control	CAZ (g/kg)		
		0.3	1.0	2.0
	10	10	10	10
Brain (g)	1.86±0.09	1.93±0.07	1.87±0.09	1.84±0.09
Pituitary (mg)	13±2	14±2	14±3	15±3
Thyroid (mg)	16±6	19±8	20±3	20±6
Thymus (mg)	327±50	355±101	294±39	279±27*
Heart (mg)	784±60	800±38	805±66	806±67
Lung (mg)	1146±89	1206±57	1128±152	1108±73
Liver (g)	7.9±0.8	8.2±0.8	8.5±1.0	9.0±0.6**
Spleen (mg)	582±97	596±44	589±74	598±62
Adrenals (mg)	72±10	73±9	75±8	74±9
Kidneys (g)	1.57±0.11	1.65±0.14	1.71±0.14*	1.72±0.09**
Cecum (+) <sup>a</sup> (g)	4.03±0.89	4.24±0.71	4.97±0.61*	5.55±1.32**
Cecum (-) <sup>b</sup> (mg)	1.14±0.16	1.23±0.17	1.28±0.18	1.43±0.12**
Ovaries (mg)	80±9	78±15	77±11	81±10
Uterus (mg)	441±67	408±107	448±65	464±88
Carcass (g)	195±8	194±11	199±15	184±13*
F.B.W. <sup>c</sup> (g)	253±11	252±17	254±19	247±9
Brain (g%)	0.74±0.04	0.77±0.06	0.74±0.05	0.75±0.05
Pituitary (mg%)	5.21±0.62	5.74±0.87	5.45±1.05	6.00±1.04
Thyroid (mg%)	6.39±2.12	7.70±2.85	8.06±1.25*	8.20±2.49
Thymus (mg%)	129±18	140±32	116±15	113±11*
Heart (mg%)	310±20	319±25	317±22	327±25
Lung (mg%)	453±36	481±49	447±80	450±32
Liver (g%)	3.11±0.24	3.24±0.19	3.32±0.22	3.67±0.23**
Spleen (mg%)	230±37	237±19	231±17	243±26
Adrenals (mg%)	28.5±3.7	28.8±2.4	29.5±3.5	29.9±3.5
Kidneys (g%)	0.62±0.04	0.66±0.03*	0.67±0.05*	0.70±0.04**
Cecum (+) (g%)	1.59±0.31	1.68±0.23	1.96±0.22**	2.25±0.50**
Cecum (-) (g%)	0.45±0.06	0.49±0.05	0.51±0.07	0.58±0.04**
Ovaries (mg%)	31.6±3.6	31.0±5.3	30.4±5.4	32.9±4.2
Uterus (mg%)	174±22	163±47	177±23	188±34
Carcass (g%)	76.9±1.0	77.2±1.9	78.3±2.2	74.7±4.3

\* P<0.05, \*\* P<0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P<0.05, ++ P<0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

<sup>a</sup> Cecum with content, <sup>b</sup> Cecum without content, <sup>c</sup> Final body weight

Table 11 Histopathological findings in male rats after 35 days intravenous administration of CAZ

Findings	Compound		CAZ (g/kg)															
	Dose (g/kg)		Control				0.1			0.3			1.0		2.0			
	No. of animals	Grade*	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Lung			0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Perivascular cellular infiltration			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Alveolar cellular infiltration			8	1	1	0	9	1	0	0	8	1	1	0	8	2	0	0
Foam cells			5	4	1	0	9	1	0	0	7	2	1	0	5	5	0	0
Thickening of alveolar walls			9	0	1	0	9	1	0	0	10	0	0	0	8	1	1	0
Calcification			9	1	0	0	9	1	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0
Foreign body			9	1	0	0	8	2	0	0	8	2	0	0	7	2	1	0
Focal fibrosis			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	8	2	0	0
Appearance of giant cells			6	4	0	0	8	2	0	0	7	3	0	0	4	5	1	0
Liver																		
Fat deposition marginal			8	2	0	0	8	2	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0
Swelling of hepatic cells			9	1	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Small cellular infiltration nest			5	5	0	0	2	8	0	0	3	7	0	0	3	7	0	0
Kidney																		
Interstitial cellular infiltration			7	3	0	0	7	3	0	0	8	1	1	0	10	0	0	0
Calcium deposition			7	3	0	0	6	4	0	0	8	2	0	0	7	3	0	0
Atrophy of tub. and thickening of base. membrane			7	3	0	0	7	3	0	0	7	2	1	0	10	0	0	0
Hyaline casts			8	2	0	0	9	1	0	0	8	2	0	0	10	0	0	0
Eosinophilic granules in tubular epithelia			10	0	0	0	10	0	0	0	7	3	0	0	6	3	1	0
Regeneration of renal tubuli			4	6	0	0	6	4	0	0	6	3	1	0	6	3	1	0
Cyst formation			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Tubular necrosis			8	2	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Injection site																		
Hemorrhage			8	2	0	0	6	4	0	0	9	1	0	0	7	3	0	0
Cellular infiltration			4	6	0	0	5	5	0	0	7	3	0	0	6	4	0	0
Fibrosis			5	5	0	0	6	3	1	0	8	2	0	0	4	6	0	0
Foreign body in blood vessel			5	5	0	0	7	3	0	0	8	2	0	0	9	1	0	0
Hemosiderin			9	1	0	0	8	2	0	0	9	1	0	0	7	3	0	0
Appearance of giant cells			6	4	0	0	7	3	0	0	8	2	0	0	10	0	0	0

\* Degree of histological changes: (0) no lesion, (1) slight, (2) moderate and (3) marked.

No remarkable findings in cerebellum, cerebellum, pituitary, eye, submaxillary gl., heart, thymus, thyroid, stomach, duodenum, ileum, cecum, rectum, adrenal, pancreas, urinary bladder, testis, epididymis, prostate, seminal vesicle, spleen, bone marrow and mesenteric lymph node.

Table 12 Histopathological findings in female rats after 35 days intravenous administration of CAZ

Findings	Compound		CAZ (g/kg)															
	Dose (g/kg)	Control	0.1			0.3			1.0			2.0						
	No. of animals		10	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3			
Lung			0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Perivascular cellular infiltration			9	1	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	6	4	0	0
Alveolar cellular infiltration			10	0	0	0	8	2	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0
Foam cells			8	2	0	0	7	3	0	0	4	6	0	0	1	9	0	0
Thickening of alveolar walls			10	0	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0
Calcification			10	0	0	0	8	2	0	0	10	0	0	0	8	2	0	0
Foreign body			9	1	0	0	9	1	0	0	9	1	0	0	9	1	0	0
Focal fibrosis			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0
Appearance of giant cells			9	1	0	0	9	1	0	0	7	3	0	0	8	2	0	0
Liver																		
Fat deposition marginal			6	4	0	0	6	2	2	0	6	2	2	0	9	1	0	0
Swelling of hepatic cells			10	0	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Small cellular infiltration nest			8	2	0	0	7	3	0	0	4	6	0	0	6	4	0	0
Kidney																		
Interstitial cellular infiltration			9	1	0	0	7	3	0	0	7	3	0	0	9	1	0	0
Calcium deposition			7	3	0	0	6	2	2	0	8	1	1	0	6	3	1	0
Atrophy of tub. and thickening of base. membrane			10	0	0	0	10	0	0	0	6	4	0	0	8	1	1	0
Hyaline casts			10	0	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	9	0	1	0
Eosinophilic granules in tubular epithelia			9	1	0	0	10	0	0	0	6	4	0	0	8	2	0	0
Regeneration of renal tubuli			10	0	0	0	9	1	0	0	7	3	0	0	9	1	0	0
Cyst formation			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	1	0
Tubular necrosis			10	0	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0
Injection site																		
Hemorrhage			9	1	0	0	7	3	0	0	6	4	0	0	4	5	1	0
Cellular infiltration			9	1	0	0	6	3	1	0	8	2	0	0	5	5	0	0
Fibrosis			6	4	0	0	3	6	1	0	4	3	2	1	2	6	2	0
Foreign body in blood vessel			10	0	0	0	9	1	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0
Hemosiderin			10	0	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0	9	1	0	0
Appearance of giant cells			9	1	0	0	7	3	0	0	7	3	0	0	7	3	0	0

\* Degree of histological changes : (0) no lesion, (1) slight, (2) moderate and (3) marked.

No remarkable findings in cerebrum, cerebellum, pituitary, eye, submaxillary gl., heart, thymus, thyroid, stomach, duodenum, ileum, cecum, rectum, adrenal, pancreas, urinary bladder, ovary, uterus, spleen, bone marrow and mesenteric lymph node.

Table 13 Histopathological findings in male rats after 28 days of recovery following 35 days intravenous administration of CAZ

Findings	Compound		CAZ (g/kg)														
	Dose (g/kg)	Control	0.3				1.0				2.0						
	No. of animals		10				10				10						
	Grade*	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
<b>Lung</b>																	
Perivascular cellular infiltration	3	4	3	0	1	7	2	0	4	4	2	0	3	5	2	0	
Alveolar cellular infiltration	3	4	3	0	3	7	0	0	5	5	0	0	6	3	1	0	
Foam cells	1	6	3	0	1	6	3	0	1	9	0	0	0	8	2	0	
Thickening of alveolar walls	3	5	2	0	7	2	1	0	1	9	0	0	6	4	0	0	
Calcification	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	
Foreign body	10	0	0	0	8	2	0	0	8	2	0	0	9	1	0	0	
Focal fibrosis	7	3	0	0	6	3	1	0	8	2	0	0	10	0	0	0	
Appearance of giant cells	9	1	0	0	8	2	0	0	8	2	0	0	9	1	0	0	
<b>Liver</b>																	
Fat deposition marginal	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	
Swelling of hepatic cells	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	
Small cellular infiltration nest	5	5	0	0	6	4	0	0	5	5	0	0	4	6	0	0	
<b>Kidney</b>																	
Interstitial cellular infiltration	9	1	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	
Calcium deposition	7	3	0	0	7	3	0	0	7	3	0	0	8	2	0	0	
Atrophy of tub. and thickening of base. membrane	6	4	0	0	10	0	0	0	7	3	0	0	8	2	0	0	
Hyaline casts	8	2	0	0	9	0	1	0	8	2	0	0	8	2	0	0	
Eosinophilic granules in tubular epithelia	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	
Regeneration of renal tubuli	4	6	0	0	3	7	0	0	4	6	0	0	6	4	0	0	
Cyst formation	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	
Tubular necrosis	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	
<b>Injection site</b>																	
Hemorrhage	10	0	0	0	9	1	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	
Cellular infiltration	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	
Fibrosis	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	
Foreign body in blood vessel	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	
Hemosiderin	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	
Appearance of giant cells	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	

\* Degree of histological changes : (0) no lesion, (1) slight, (2) moderate and (3) marked.

No remarkable findings in cerebrum, cerebellum, pituitary, eye, submaxillary gl.,

heart, thymus, thyroid, stomach, duodenum, cecum, rectum, adrenal, pancreas, urinary bladder, testis,

epididymis, prostate, seminal vesicle, spleen, bone marrow, and mesenteric lymph node.

Table 14 Histopathological findings in female rats after 28 days of recovery following 35 days intravenous administration of CAZ

Findings	Compound		CAZ (g/kg)														
	Dose (µ/kg)	Control	0.3				1.0				2.0						
	No. of animals		10				10				10						
	Grade*	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
<b>Lung</b>																	
Perivascular cellular infiltration	4	6	0	0	3	4	3	0	5	4	1	0	5	5	0	0	
Alveolar cellular infiltration	5	5	0	0	4	4	2	0	6	3	1	0	8	2	0	0	
Foam cells	5	5	0	0	2	7	1	0	2	8	0	0	1	8	1	0	
Thickening of alveolar walls	7	3	0	0	4	4	2	0	5	4	1	0	5	5	0	0	
Calcification	10	0	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0	
Foreign body	8	2	0	0	9	1	0	0	8	2	0	0	8	2	0	0	
Focal fibrosis	10	0	0	0	7	3	0	0	8	2	0	0	10	0	0	0	
Appearance of giant cells	9	1	0	0	9	1	0	0	8	2	0	0	4	6	0	0	
<b>Liver</b>																	
Fat deposition marginal	9	1	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	
Swelling of hepatic cells	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	
Small cellular infiltration nest	4	6	0	0	1	9	0	0	3	7	0	0	6	4	0	0	
<b>Kidney</b>																	
Interstitial cellular infiltration	9	1	0	0	9	1	0	0	6	4	0	0	9	1	0	0	
Calcium deposition	8	2	0	0	8	2	0	0	7	3	0	0	8	1	1	0	
Atrophy of tub. and thickening of base. membrane	9	1	0	0	9	1	0	0	9	1	0	0	9	1	0	0	
Hyaline casts	9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	
Eosinophilic granules in tubular epithelia	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	
Regeneration of renal tubuli	10	0	0	0	9	1	0	0	8	2	0	0	10	0	0	0	
Cyst formation	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	
Tubular necrosis	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	
<b>Injection site</b>																	
Hemorrhage	9	1	0	0	9	1	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	
Cellular infiltration	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	
Fibrosis	9	1	0	0	7	3	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0	
Foreign body in blood vessel	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	
Hemosiderin	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	
Appearance of giant cells	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	

\* Degree of histological changes : (0) no lesion, (1) slight, (2) moderate and (3) marked.

No remarkable findings in cerebrum, cerebellum, pituitary, eye, submaxillary gl., heart, thymus, thyroid, stomach, duodenum, ileum, cecum, rectum, adrenal, pancreas, urinary bladder, ovary, uterus, spleen, bone marrow and mesenteric lymph node.

細胞浸潤、線維化などの変化が対照群を含む雌雄各群にみられた。休薬終了後には投与部位に軽度の出血と再生像と思われる軽度の線維化が雌雄各群に1~3例認められた。一方、肺の所見は投与終了時に比べ増強傾向を示したが、対照群と検体投与群との間に顕著な差は認められなかった。

投与終了時には雌雄の検体投与各群で盲腸の弛緩拡張と重量増加および雌の0.3g/kg以上の群で肝臓重量の増加がみられたが、これらの臓器を含む他の臓器には検体投与と関連すると考えられる病理組織学的所見は得られなかった(Photo. 5)。

#### 9. 微細形態学的所見

投与終了時の腎臓では0.3g/kg以上の群において近位尿細管上皮細胞に電子密度の高い封入体の増加が顕著に認められた(Photo. 6)。休薬終了時にも一部不均質な封入体が残存する例(Photo. 7)もみられたが、ほとんどの例ではほぼ回復(Photo. 8)した。なお、糸球体および遠位尿細管上皮細胞には特筆すべき変化はみられなかつた。

肝臓では投与終了時に1.0g/kg以上の群において核膜が波うった形となり、糸粒体の異形性とlow density lipoproteinの増加が認められた(Photo. 9)が、これらの変化は休薬によりほぼ回復(Photo. 10)した。

### III. 考 察

CAZのSlc:SDラットを用いた35日間連続静脈内

Photo. 3 Kidney (CAZ 2.0g/kg, recovery, male)  
No abnormality (PAS, ×300)

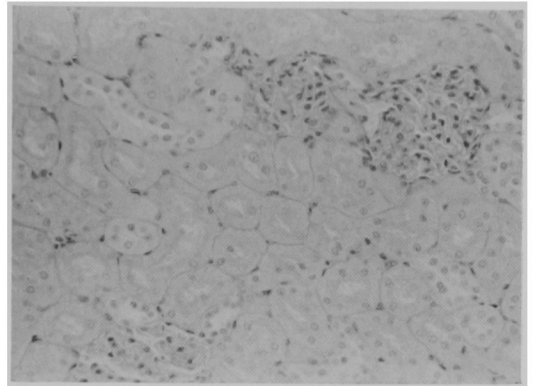


Photo. 1 Kidney (CAZ 2.0g/kg, 5 weeks, male)  
Slight proximal tubular necrosis (H. E., ×300)

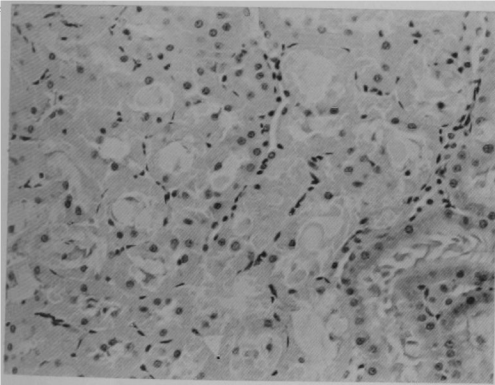


Photo. 4 Lung (Control, 5 weeks, male)  
Foreign body in blood vessel (H. E., ×150)

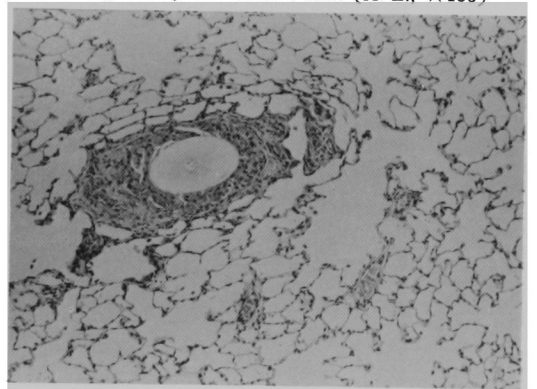


Photo. 2 Kidney (CAZ 2.0g/kg, 5 weeks, male)  
Increase in PAS-positive granules in proximal tubular epithelia (PAS, ×300)

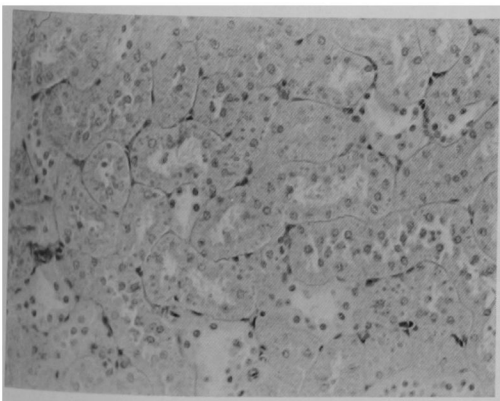


Photo. 5 Liver (CAZ 2.0g/kg, 5 weeks male)  
No abnormality (H. E., ×150)

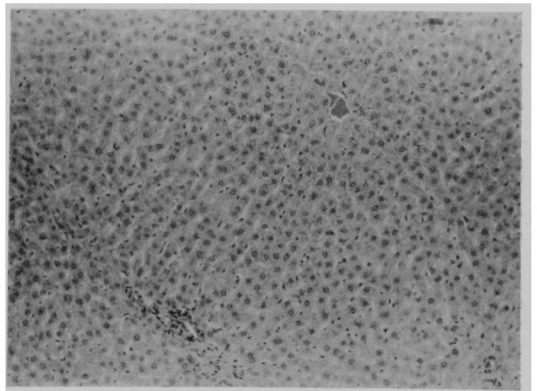


Photo.6 Renal proximal tubular epithelium (CAZ 2.0g/kg, 5 weeks, male)  
Increase in the number and size of inclusion bodies having the filamentous or lamellar structure. (Double staining with uranyl acetate and lead citrate,  $\times 6,000$ )

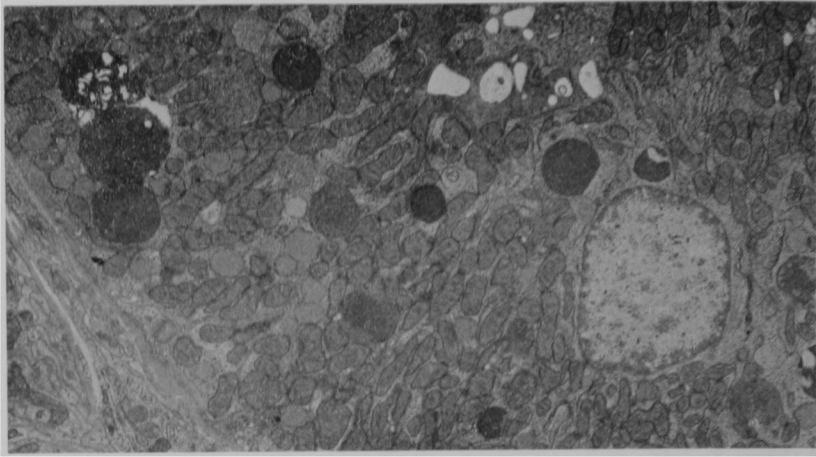
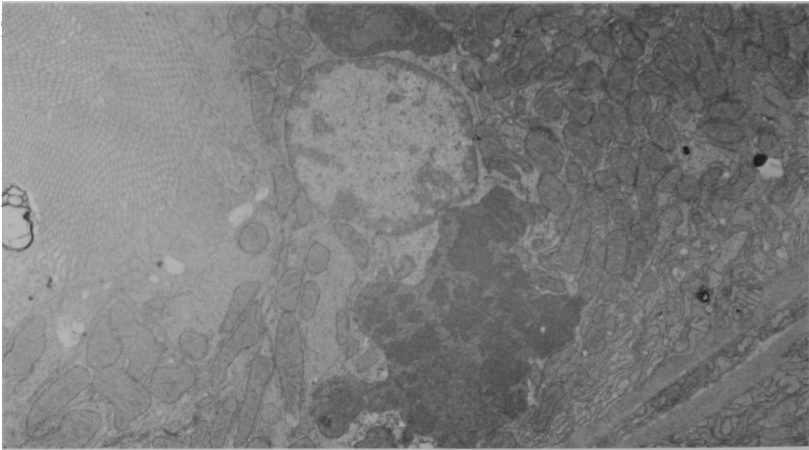


Photo.7 Renal proximal tubular epithelium (CAZ 2.0g/kg, recovery, female)  
Fused inclusion bodies having filamentous or electron dense homogenous patches. (Double staining with uranyl acetate and lead citrate,  $\times 7,000$ )



投与一28日間休業による亜急性毒性試験を実施した。

雄の1.0g/kg以上の群で少数例ながら投与直後に痙攣(ショック症状<sup>2)</sup>)が観察された。本実験でみられたショック症状は一過性で短時間内に回復可能なものであることから検体溶液の短時間内多量静脈内投与のストレスにより生ずる反応と考えられる。なお、検体投与各群の副腎の病理組織学的所見および重量のいずれにも変化がみられていないことから検体溶液の注射時のストレスは一過性の比較的軽微なものと思われる。なおセファロスポリン系抗生物質の動物への投与によってしばしば体重増加の抑制を伴う軟便症状<sup>3-8)</sup>がみられるが、本実験ではこのような症状は観察されなかった。

投与期間中に雄の2.0g/kg群にみられた体重増加の

抑制は検体投与による餌消費量の相対的な減少と関連するものと考えられる。しかし、休業により同群の餌消費量は増加して対照群と差がなくなり、体重増加量(56g)も対照群(63g)とほぼ同じであった。

投与終了時に雌雄の2.0g/kg群で網状赤血球比率の上昇および雌の1.0, 2.0g/kg群で、ヘモグロビン量とヘマトクリット値の減少がみられた。しかし、赤血球恒数や骨髓像に異常が認められず、また休業により回復可能な変化であり、これらの変動は検体の造血組織への作用によるものではないと推察される。

投与終了時に、雌雄の検体投与群でアルカリフォスファターゼ値の低下がみられた。この現象はセファロスポリン系抗生物質の投与により通常よくみられているもので

Photo. 8 Renal proximal tubular epithelium (CAZ 2.0g/kg, recovery, male)  
Decrease in the number of inclusion bodies. (Double staining with uranyl acetate and lead citrate,  $\times 6,000$ )

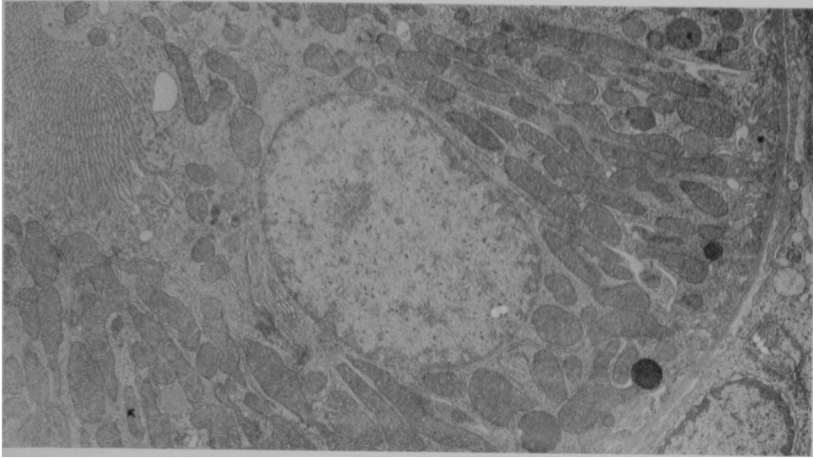
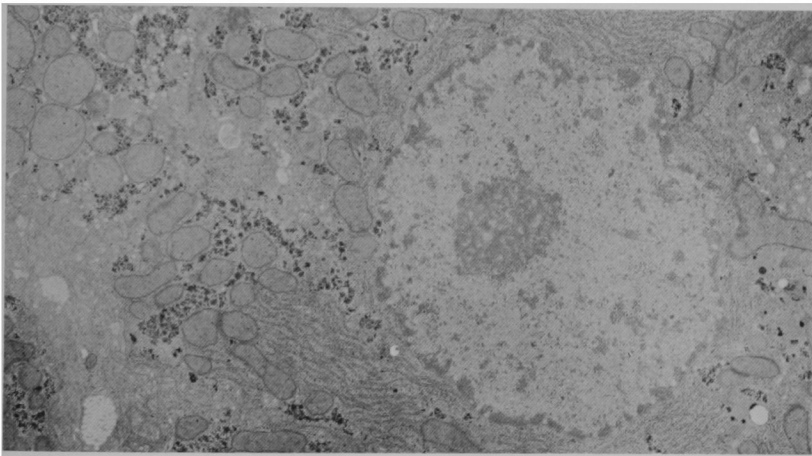


Photo. 9 Hepatocyte (CAZ 2.0g/kg, 5 weeks, female)  
Amorphous nucleus, irregular mitochondria and increase in the low density lipoprotein particles. (Double staining uranyl acetate and lead citrate,  $\times 7,000$ )



ある<sup>6,10)</sup>。本試験では雄の活性値の高い対照群の5例と活性値の低い2.0g/kg群の5例を選んで電気泳動によるアイソザイムパターンを比較した。その成績は示さなかったが、両群に2つのピークを有する類似したパターンがみられた。しかし、そのうちの一方のピーク(活性値)のみが2.0g/kg群で対照群に比べて低かった。これが検体投与群でのアルカリフォスファターゼ値の低下に反映しているものと思われるが、その毒性学的意義については現時点では不明である。

投与終了時に、雌雄の高投与量群で対照群に比べてその差は小さいものの総コレステロール値の増加がみられた。その原因として主に低血糖によるグリコーゲンの蓄積あるいはネフローゼなどが考えられる。しかし、近位

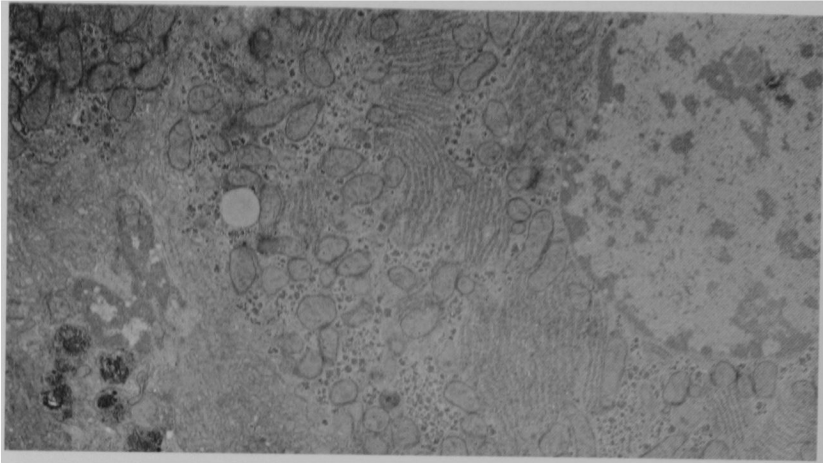
尿細管上皮の変性像が軽度増加した以外異常はみられなかった。以上のように、コレステロール値の増加の原因は現在のところ不明である。

投与終了時に雌雄の0.3g/kg以上の群で近位尿細管上皮内に好酸性顆粒の増加ならびに雄の2.0g/kg群で近位尿細管上皮の壊死がみられた。好酸性顆粒と類似した沈着物はCAZのラットにおける皮下投与亜急性毒性試験<sup>1)</sup>でも認められている。なお、類似の沈着物は他の抗生物質の場合にも認められており、これらの沈着物は検体あるいはその代謝物が近位尿細管上皮内のライソゾームに取り込まれているものであろうと報告されている。一方、この顆粒は硝子滴にも類似することから尿蛋白「陽性」を示す動物が増加していることに関連してい



Photo.10 Hepatocyte (CAZ 2.0g/kg, recovery, female)

Nothing abnormal except for slightly amorphous nucleus and a few irregular mitochondria.  
(Double staining with uranyl acetate and lead citrate,  $\times 7,000$ )



る可能性もある。しかし、休薬終了時には微細形態学的に一部の不均質な封入体の残存が認められているが、病理組織学的には雌雄とも検体投与によると考えられる変化はみられていないことから、回復可能な変化と考えられる。

雌雄検体投与各群で盲腸の弛緩拡張を伴う盲腸重量の増加がみられたが、病理組織学的変化は認められず、休薬終了時にはほぼ対照群の値にまで回復している。これらの変化は通常セファロスポリン系抗生物質投与により共通にみられるものである<sup>3-6)</sup>。また、雌の 0.3g/kg 以上の群で肝臓重量の増加がみられたが、これに対応する組織学的変化はみられなかった。

以上のように、本亜急性毒性試験において、投与終了時に CAZ の静脈内投与に起因すると考えられる変化として、(1) 投与直後に一過性のショック症状の発現(雄の 1.0, 2.0g/kg)、(2) 餌消費量の減少を伴う体重増加の抑制(雄の 2.0g/kg 群)、(3) 水消費量の増加傾向(雌雄の検体投与各群)、(4) 網状赤血球比率の上昇(雄の 2.0g/kg、雌の 1.0, 2.0g/kg 群)とヘマトクリット値、ヘモグロビン量の減少(以上、雌の 1.0, 2.0g/kg 群)および(5) 近位尿管上皮の変性像(雄の 2.0g/kg)と好酸性顆粒の増加(雌雄の 0.3g/kg 以上の投与群)がみられている。しかしながら、これらの諸変化はいずれも 28 日間の休薬により回復可能な比較的軽微な可逆的变化であった。

以上の所見より、本試験における CAZ の最大無作用量は 0.1g/kg/day と推定される。

(試験実施期間：昭和 55 年 5 月～昭和 55 年 8 月)

#### 文 献

1) Ceftazidime の安全性に関する研究 (I), 急性毒

性試験並びにラットにおける皮下投与亜急性毒性試験。Chemotherapy 31 (S-3) : 817~841, 1983

- 2) 橋 敏也：ショック。病態生理学：34~46, 1975
- 3) 峰下鏡雄, 村岡義博, 矢原 功, 狗田忠義, 上原今朝生, 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。Clin. Rep. 3 : 390~416, 1969
- 4) 峰下鏡雄, 村岡義博, 矢原 功, 狗田忠義, 石川路夫, 上原今朝生, 川口順子, 岡田照子：Cephalogrycin の毒性について。Chemotherapy 18 : 22~38, 1970
- 5) 松崎明紀, 吉田昭雄, 土田 稔, 奥山大輔, 関野 実, 佐村恵治, 福島順乃, 浅野昌子：Cefatrizine (S-640P) の毒性に関する研究, 第 3 報 ラットにおける慢性毒性。Jpn. J. Antibiot. 29 : 670~687, 1976
- 6) 増田 裕, 鈴木善雄, 小此木 丘：Cephadrine の実験動物に対する毒性試験および胎仔に及ぼす影響について。Chemotherapy 23 : 37~68, 1975
- 7) 倉本昌明, 石村泰子, 森本順子, 大久保孝明, 李 雄毅：Sodium Cephalothin (CET) 大量投与による毒性について。第 1 報 急性毒性, 亜急性毒性。Jpn. J. Antibiot. 27 : 746~765, 1974
- 8) 倉本昌明, 石村泰子, 森本順子, 李 雄毅, 香取 齡男, 大久保孝明：Soudim Cephalothin (CET) 大量投与による毒性について。第 2 報 慢性毒性。Jpn. J. Antibiot. 28 : 195~229, 1975
- 9) WATANABE, M.: Drug-Induced Lysosome change and nephrotoxicity in rats. Acta. Path. Jap. 28 (6) : 867~889, 1978
- 10) 長谷川隆司, 三好幸二, 清水康賢, 野村 章, 仲澤政雄, 原田喜男：Cefaclor の急性, 亜急性ならびに慢性毒性試験。Chemotherapy 27(S-7) : 765~811, 1979

## SAFETY STUDY ON CEFTAZIDIME (II)

## SUBACUTE TOXICOLOGY STUDY IN RAST BY INTRAVENOUS INJECTION

TAKASHI HASEGAWA, TSUNEMICHI HOSOKAWA, AKIRA NOMURA  
and HIROSHI NAKAYOSHI  
Nomura Research Institute

Subacute toxicology study on ceftazidime (CAZ, SN401) was carried out in SD rats by intravenous administration at the doses of 0.1, 0.3, 1.0 and 2.0 g/kg/day for 35 days. Twenty-eight day recovery test was also carried out.

In the groups treated with 2.0 g/kg of CAZ, transient convulsion was occasionally observed immediately after injection in males and also sedation in a few cases of females.

Body weight gain and food intake decreased in males treated with 2.0 g/kg only during the drug administration period.

There were decreases in values in hemoglobin, hematocrit, alkaline phosphatase activity and increase in reticulocyte ratio in females treated with 1.0 g/kg or more and increase in total cholesterol concentration in females treated with 2.0 g/kg. There were increases in reticulocyte ratio in males treated with 2.0 g/kg and decrease in alkaline phosphatase activity in males treated with 0.1 g/kg or more. These changes, however, completely disappeared after the termination of the drug administration.

There was enlargement in the caecums in all treated groups and discoloration of the kidneys in both sexes treated with 1.0 g/kg or more, but these changes were recoverable. There were increases in the kidney weight in both sexes treated with 0.3 g/kg or more, in the liver weight in females at the same dosage and of the caecum in all treated groups. These changes still remained in some treated groups after 28-day recovery period, but the degree of difference from control group was lower.

The histological examinations revealed an increase in eosinophilic granules in the proximal tubular epithelia in both sexes treated with 0.3 g/kg or more and necrosis of proximal tubular epithelia in males treated with 2.0 g/kg. Electro-microscopic examination revealed an increase in high density inclusion bodies in the proximal tubular epithelial cells and in hepatic cells an increase in irregular shaped mitochondria in the group treated with 0.3 g/kg or more and low density lipoprotein in the group treated with 1.0 g/kg or more. These changes, however, were recoverable after the termination of the drug administration.

In conclusion, the maximum no-effect dose of CAZ was assumed to be 0.1 g/kg/day in rats under these test conditions.