

合成抗菌剤 DL-8280 のマウス、ラット、イヌおよびサルにおける急性毒性

大野広志・稲毛富士郎・赤羽浩一・相原 清・吉田貢由・小野寺威
第一製薬株式会社中央研究所

合成抗菌剤である DL-8280 の急性毒性をマウス、ラット、イヌおよびサルを用いて検討し、次の結果を得た。

LD₅₀ 値 (mg/kg) は、経口投与時においてマウス雄 5,450, 雌 5,290, ラット雄 3,590, 雌 3,750, イヌ 200 以上, サル 500~1,000, 静注時においてマウス雄 208, 雌 233, ラット雄 273, 雌 276, 皮下注時においてマウス雌雄 10,000 以上, ラット雄 7,070, 雌 9,000 であった。このように, DL-8280 の急性毒性には, 性差はなかったが種差が認められ, サルおよびイヌではマウス, ラットよりも強い毒性を示した。

毒性症状としては, 経口投与の場合マウス, ラット, サルでは自発運動低下, 眼瞼下垂, 呼吸抑制, 痙攣, 振せんが, またイヌでは嘔吐が認められた。静注ではマウス, ラット, イヌともに虚脱, 痙攣, 呼吸困難がみられた。

剖検では, 種および経路に関係なく, 死亡例に肺のうっ血が認められた。

死因は症状経過および剖検所見からいずれも呼吸抑制と考えられた。

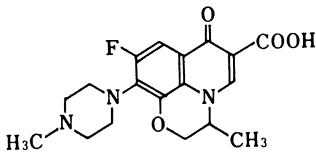
DL-8280 は第一製薬株式会社中央研究所において新規に合成されたオキサジン系の合成抗菌剤で, グラム陰性菌, 陽性菌に対し広範かつ高活性の抗菌スペクトルを有している。今回われわれは, 本剤の安全性評価の一環としてマウス, ラット, イヌおよびサルにおける急性毒性を行ったので報告する。

実験材料および方法

1. 被験薬物

DL-8280 は Fig. 1 の構造を有する淡黄色の結晶性粉末においてはなく味は苦い。実験には当中央研究所で合成された Lot No. 101 および 107 のサンプルを使用した。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



2. 使用動物

5 週齢の Std : ddY 系 マウス雄 140 匹, 雌 150 匹, 5 週齢の Std : Wistar 系 ラット雄 140 匹, 雌 140 匹, 8~21 ヶ月齢のビーグル犬雌雄各 5 頭および雄の成熟リスザル 7 匹を使用した。マウス, ラットおよびサルは約 1 週間, イヌは約 1 ヶ月間環境に馴化させた後, 健康良好と確認された動物を選び使用した。投薬時の体重は マウス 雄 20.2~28.6 g, 雌 18.8~24.8 g, ラット雄 82~110 g, 雌

73~95 g, イヌ 12.5~15.5 kg およびサル 525~955 g であった。飼育はすべて室温 23±2°C, 湿度 55±10% の動物室内で, マウスは 1 ケージあたり 10 匹ずつ, ラットは 5 匹ずつ, イヌおよびサルは個別にケージに収容して行った。飼料は, マウスおよびラットには固型飼料 (船橋農場製 F-1 および F-2) を自由に摂取させ, イヌには固型飼料 (日本クレア製 CD-5) 約 300 g を制限給餌し, サルには市販のカンパン, リンゴ, グレープフルーツ等を与えた。水は水道水を自由に摂取させた。

3. 薬物投与

マウス, ラット : 投与は経口, 皮下および静脈内の 3 経路より行い, いずれも単回投与した。経口および皮下投与の場合, 薬物を 0.5% 水溶液に懸濁し, 経口投与では金属性胃ゾンデを用いて胃内に強制投与し, 皮下投与では 22 G 注射針を用い背部皮下に注射した。静注の場合, 薬物を 0.1N 水酸化ナトリウム水溶液に溶解し, 25G 注射針を用い尾静脈に, マウスでは 0.4 ml/min, ラットでは 1.5 ml/min の速度で注射した。投与量はマウスの経口投与では 10 ml/kg 体重, その他の場合は 20 ml/kg 体重の一定量とした。

イヌ : 投与は経口および静脈内の 2 経路より行い, いずれも単回投与した。経口投与では薬物を 1/8 オンスゼラチンカプセルにつめ, イヌ用缶詰肉でくみ与えた。静注では薬物を 0.1N 水酸化ナトリウム水溶液に溶解し, ミリポアフィルターでろ過滅菌した後, 20G の注射

Table 1 LD₅₀ values of DL-8280 in mice, rats, dogs and monkeys

Species	Route	LD ₅₀ (mg/kg)	
		Male	Female
Mouse	p. o.	5,450 (3,240~9,140)	5,290 (4,030~6,960)
	i. v.	208 (194~223)	233 (213~255)
	s. c.	>10,000	>10,000
Rat	p. o.	3,590 (2,950~4,360)	3,750 (3,190~4,410)
	i. v.	273 (252~295)	276 (254~300)
	s. c.	7,070 (6,460~7,730)	9,000 (7,070~11,500)
Dog	p. o.	>200	
	i. v.	>70	
Monkey	p. o.	500~1,000	

Figures in parenthesis represent 95% confidence limits.

針を用い 30 ml/min の速度で前腕頭静脈に注射した。静注の投与量は 10 ml/kg 体重とした。

サル：投与は経口経路より行い単回投与した。薬物は 0.5% CMC 水溶液に 200 mg/ml の濃度になるように懸濁し、2.5 および 5.0 ml/kg 体重をゴム製胃ゾンデを用いて胃内に強制投与した。

4. 用量

マウス、ラット：経口および静脈内投与では LD₅₀ 近辺の 5~7 用量を、また皮下投与では投与可能最大量 (10,000 mg/kg) までの 3~4 用量を投与した。1 群の動物数は、各投与量当たり、マウス、ラットとも 10 匹とした。

イヌ：経口投与では 200 および 400 mg/kg を、静注では 50, 70 および 100 mg/kg を各用量当たり雌雄各 1 頭に投与した。

サル：500 mg/kg を 3 匹に 1,000 mg/kg を 4 匹に経口投与した。

5. 症状観察および検査

マウス、ラット：生死および症状を投与後 1 週間観察するとともに、死亡例はできるだけ速やかに、生存例は観察期間終了後エーテル麻酔下に放血屠殺し剖検した。

イヌ：生死および症状を投与後 2 週間観察するとともに体重測定 (投与前、投与後 7, 14 日) および血清化学検査 (投与前、投与後 1, 7, 14 日) を行った。血清化学検査項目としては、GOT, GPT, アルカリ性フォスファ

ターゼ (ALP), ロイシニアミノペプチダーゼ (LAP), トリグリセライド (TG), コリンエステラーゼ (CHE), ビリルビン (BIL), クレアチニン (CRE), 尿素窒素 (UN), グルコース (GLU), 総蛋白 (TP), アルブミン (ALB), 無機リン (P), コレステロール (CHO), A/G 比を日立 716 型自動分析装置により測定した。死亡例は死後速やかに剖検を行った。

サル：生死および症状を投与後 1 週間観察した。死亡例は死後速やかに剖検した。

6. LD₅₀ 値の算出

LD₅₀ 値は、マウスおよびラットの場合、投与後 7 日の死亡率に基づき LITCHFIELD-WILCOXON 法¹⁾ に従い算出し、イヌおよびサルの場合、各用量における死亡率から概算した。

実験成績

1. マウス

1) LD₅₀ 値 (Table 1)

LD₅₀ 値 (mg/kg) は、経口投与の場合雄で 5,450, 雌で 5,290, 静注の場合雄で 208, 雌で 233 であった。皮下投与では 10,000 mg/kg を投与しても雌雄ともに 50% 以上の死亡は認められず、LD₅₀ 値は 10,000 mg/kg 以上と判定した。

2) 症状および死亡経過 (Table 2)

経口投与：投与後 20 分には自発運動低下、眼瞼下垂、続いて腹臥が観察された。死亡例の多くは、その後呼吸

Table 2 Number of deaths observed in male and female mice after administration of DL-8280

Route	(mg/kg)	Male							Deaths (%)	Female							Deaths (%)	
		Days after administration								Days after administration								
		1	2	3	4	5	6	7		1	2	3	4	5	6	7		
p. o.	1,600	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2,130	1	0	0	0	1	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2,830	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	10
	3,760	2	0	0	0	0	1	0	30	2	0	0	0	0	0	0	0	20
	5,000	3	0	0	0	2	0	0	50	5	0	0	0	0	0	0	0	50
s. c.	5,920	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	7,690	1	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	10,000	4	0	0	0	0	0	0	40	0	0	0	0	0	0	0	0	0
i. v.	163	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	186	2	0	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	205	5	0	0	0	0	0	0	50	3	0	0	0	0	0	0	0	30
	225	7	0	0	0	0	0	0	70	7	0	0	0	0	0	0	0	70
	248	9	0	0	0	0	0	0	90	6	0	0	0	0	0	0	0	60
	273	10	0	0	0	0	0	0	100	6	0	0	0	0	0	0	0	60
	300									8	0	0	0	0	0	0	0	80
	330									10	0	0	0	0	0	0	0	100

抑制、チアノーゼを示し、痙攣を散発して死亡し、一部死亡例は、一旦症状は消失したが投与後4～6日に死亡した。生存例では上記症状は投与後1日以内に消失した。

皮下投与：症状の発現は経口投与时よりも緩徐であり、投与後3～6時間より自発運動低下、眼瞼下垂、続いて呼吸抑制、振せん、痙攣が観察された。死亡例は、その後痙攣を散発して呼吸停止により投与後1日以内に死亡した。生存例では上記症状は徐々に軽減し、投与後3日には消失した。その他に、投与後1日に眼出血が、まだ投与後3、4日より投与部位の皮膚の発赤、脱毛、出血が少数の生存例にみられた。

静注：投与直後より、痙攣、呼吸困難、虚脱、眼球突出がみられ、死亡例は呼吸停止により投与後8分以内に死亡した。生存例は、投与後10分に軽度な呼吸抑制、自発運動低下、腹臥を示したが、投与後1時間にはこれらの症状も消失した。

3) 剖検所見

死亡例：肺のうっ血が経口、皮下、静脈内投与のほぼ全例に、胃粘膜の軽度点状出血が経口投与の少数例に認

められた。

生存例：投与部位皮下の薬物様の白色物の残留、皮下織の線維化、肥厚が皮下投与の多数例に、盲腸腫大が皮下投与の少数例に観察された。

2. ラット

1) LD₅₀ 値 (Table 1)

LD₅₀ 値 (mg/kg) は経口投与の場合雄で3,590、雌で3,750、皮下投与の場合雄で7,070、雌で9,000、静注の場合雄で273、雌で276であった。

2) 症状および死亡経過 (Table 3)

経口投与：投与後5分より流涎、投与後30分より自発運動低下、眼瞼下垂、続いて歩行失調、腹臥、振せん、呼吸抑制、流涎、痙攣が観察され、チアノーゼ、体温低下を示す例もみられた。死亡例は痙攣を散発した後、投与後2時間より1日の間に呼吸停止して死亡した。生存例では投与後1日には上記症状はほぼ消失し、被毛汚染がみられたが投与後5日には消失した。

皮下投与：症状の発現はマウスと同様に経口投与时よりも緩徐であり、投与後3～6時間より、自発運動低下、眼瞼下垂等の経口投与と同様の症状が観察され、死

Table 3 Number of deaths observed in male and female rats after administration of DL-8280

Route	Dose (mg/kg)	Male							Female									
		Days after administration							Deaths (%)	Days after administration							Deaths (%)	
		1	2	3	4	5	6	7		1	2	3	4	5	6	7		
p. o.	1,890	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2,450	1	0	0	0	0	0	0	0	10	1	0	0	0	0	0	0	10
	3,190	5	0	0	0	0	0	0	0	50	1	0	0	0	0	0	0	10
	4,140	6	0	0	0	0	0	0	0	60	8	0	0	0	0	0	0	80
	5,380	9	0	0	0	0	0	0	0	90	10	0	0	0	0	0	0	100
s. c.	5,920	1	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	6,750	4	0	0	0	0	0	0	0	40	3	0	0	0	0	0	0	30
	7,690	7	0	0	0	0	0	0	0	70	4	0	0	0	0	0	0	40
	10,000	3	0	0	0	0	0	0	0	30	5	0	0	0	0	0	0	50
i. v.	225	1	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	248	3	0	0	0	0	0	0	0	30	3	0	0	0	0	0	0	30
	273	5	0	0	0	0	0	0	0	50	5	0	0	0	0	0	0	50
	300	7	0	0	0	0	0	0	0	70	6	0	0	0	0	0	0	60
	330	9	0	0	0	0	0	0	0	90	10	0	0	0	0	0	0	100

Table 4 Number of deaths observed in dogs and monkeys after administration of DL-8280

Species	Route	Dose (mg/kg)	Days after administration								Mortality (dead/total)	
			1	2	3	4	5	6	7	8~14		
Dog	p. o.	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/2
		400	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/2
	i. v.	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/2
		70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/2
		100	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1/2
Monkey	p. o.	500	0	0	0	0	0	0	0	0	0/3	
		1,000	3	1	0	0	0	0	0	0	0	4/4

亡例は投与後6時間から1日の間に死亡した。生存例ではこれらの症状は投与後2、3日には消失した。その他に投与後1日より被毛汚染、投与後3日より注射部位の皮膚の発赤、出血が観察され、その後注射部位の硬結、壊死を示す例もみられた。

静注：投与直後より虚脱、呼吸困難、脱力、痙攣が観

察され、死亡例は痙攣を散発後呼吸停止して投与後7分以内に死亡した。生存例は、投与後10分に軽度な呼吸抑制、腹臥、眼瞼下垂、自発運動低下を示したが、これらの症状も投与後1時間には消失した。

3) 剖検所見

死亡例：肺のうっ血が経口、皮下、静脈内のほぼ全例

に認められたほか、投与部位への薬物様白色物の残留が経口投与の早期死亡例および皮下投与の全例に観察された。

生存例：盲腸の腫大が経口投与の半数例に、皮下投与の多数例にみられ、投与部位皮下の薬物様白色物残留、投与部位皮下織の線維化、肥厚および壊死が皮下投与の多数例に認められた。

3. イヌ

1) LD₅₀ 値 (Table 1)

経口投与では、200 および 400 mg/kg の投与により死亡は認められなかったが、200 mg/kg 投与の1例以外の3例に嘔吐が観察され薬物の吸収が不完全と考えられたため、LD₅₀ 値は 200 mg/kg 以上と推定した。静注では、50 および 70 mg/kg 投与により死亡は認められず、100 mg/kg 投与により2例中1例が死亡したことから LD₅₀ 値は 70 mg/kg 以上 100 mg/kg 前後と推定した。

2) 症状および死亡経過 (Table 4)

経口投与：流涎が投与後2, 3時間より200 および400 mg/kg 投与の全例に、嘔吐が投与後3時間より200 mg/kg 投与の1例(雄)を除いた3例にみられたが、これらの症状は投与後1日以内には消失した。吐物には薬物様の白色物質が含まれていた。

静注：投与開始後2, 3分より脱力、呼吸抑制が50 mg/kg 投与例に、それに加えて虚脱、横臥が70 mg/kg 投与例に、さらに呼吸困難が100 mg/kg 投与例にみられた。100 mg/kg 投与の1例はチアノーゼ、痙攣を示し、呼吸停止して投与後13分に死亡した。その他に流涎、嘔吐、眼結膜の充血および耳皮膚の充血が観察された。生存例ではこれらの症状は、投与後4時間にほぼ消失した。

3) 体重 (Table 5)

経口および静脈内投与の生存例において、投与後7日および14日の体重に変化は認められず投薬による影響はなかった。

4) 血清化学検査 (Table 5)

経口投与の400 mg/kg 群の1例に軽度のGPT上昇が、静注の70 mg/kg 群の1例にGPTの著しい上昇およびGOT, ALPの上昇が、100 mg/kg 投与群の1例にGPTの上昇, GOTの軽度の上昇がいずれも投与後1日に認められた。しかし、これらの変化はいずれも投与後7日には回復していた。

5) 剖検所見

死亡した100 mg/kg 投与の1例(雌)では、肺のうっ血、胃粘膜の充血が認められた。

4. サル

1) LD₅₀ 値 (Table 1)

500 mg/kg の経口投与により、3例全例に死亡はみられず、1,000 mg/kg の投与では4例全例が死亡した。したがって、リスザルでの経口 LD₅₀ 値は500~1,000 mg/kg と判定した。

2) 症状および死亡経過 (Table 4)

500 mg/kg では経口投与後20~60分に泡沫性流涎、背彎姿勢、不動が認められた。1,000 mg/kg 群のサルはさらに、起立不能、横臥、断続的な振せんを示し、3例が投与後21~22時間に他の1例が投与後2日に、ともに昏睡から呼吸困難を伴って死亡した。その他に嘔吐が、500 mg/kg 群の1例、1,000 mg/kg 群の3例に投与後2時間以内にみられた。嘔吐しなかった1,000 mg/kg 群の1例では、他のサルに比べて毒性症状の発現が速やかであった。

3) 剖検

死亡した1,000 mg/kg 群の4例では肺のうっ血が3例に、胃内の血液貯溜および胃から十二指腸部のびらんが1例にみられた。

なお、いずれの動物でも、脳を含む主要臓器の肉眼的観察を行なったが、上記以外に特記すべき変化は認められなかった。

総括および考察

合成抗菌剤であるDL-8280の急性毒性をマウス、ラット、イヌおよびサルを使用して検討した。

経口投与の場合、DL-8280のLD₅₀値(mg/kg)は、マウスでは5,450(雄)、5,290(雌)、ラットでは3,590(雄)、3,750(雌)、イヌでは200以上、サルでは500~1,000であった。毒性症状として、マウス、ラット、サルでは共通して自発運動低下、眼瞼下垂などの中枢抑制症状、次いで、呼吸抑制、痙攣、振せんが認められ、一方イヌでは200 mg/kgで1/2例、400 mg/kgで2/2例が嘔吐し、薬物の吸収が十分でないため毒性症状の発現には到らなかった。剖検では、死亡例に一致して肺のうっ血が認められた。この肺のうっ血は、症状として認められた呼吸抑制、呼吸困難に起因した変化と思われる。小島ら²⁾は本薬物の30 mg/kgを麻酔犬に静注すると、呼吸振幅の軽度な減少を伴う呼吸数の著しい増加がみられたと報告している。今回の試験における所見はこの成績と一見矛盾するが、この理由は麻酔の有無、用量のちがいなどの実験条件のちがいによるものと思われる。また、今回の実験からは呼吸抑制の原因が中枢性か末梢性かを判断することはできなかった。他に、マウス、ラットの生存例に盲腸の腫大がみられた。抗菌剤を投与すると、腸内細菌相が変化して盲腸が腫大することが知られており³⁾、この盲腸腫大も本薬物の抗菌活性に起因する変化と考えられた。

Table 5 Body weights and serum biochemical values for dogs administered DL-8280 orally or intravenously

Route	Dose (mg/kg)	Dog No.	Day*	Body weight (kg)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (KAU)	LAP (IU/L)	TG (mg/dl)	CHE (Δ pH)	BIL (mg/dl)	CRE (mg/dl)	UN (mg/dl)	GLU (mg/dl)	TP (g/dl)	ALB (g/dl)	P (mg/dl)	CHO (mg/dl)	A/G	
p. o.	200	4	0	15.0	38	36	3.5	30	65	0.46	0.19	0.42	17.8	73	5.51	2.95	6.1	116	1.15	
			1	—	37	35	3.2	28	56	0.39	0.26	0.85	17.3	95	5.48	3.04	4.6	117	1.25	
			7	14.8	43	35	3.0	27	24	0.53	0.17	0.41	13.2	96	5.63	3.07	5.2	122	1.20	
			14	14.6	35	31	3.1	29	66	0.63	0.21	0.58	14.1	104	5.84	3.13	5.4	138	1.16	
	10	—	10	0	15.5	42	31	2.1	17	59	0.19	0.17	0.46	12.9	82	5.73	3.42	3.3	124	1.48
				1	—	38	39	2.7	17	58	0.20	0.22	0.49	10.3	85	5.82	3.48	4.2	120	1.49
				7	14.8	41	43	2.1	17	75	0.23	0.18	0.45	14.8	89	5.66	3.40	4.0	117	1.50
				14	15.1	36	28	1.9	19	61	0.28	0.23	0.57	16.0	96	5.60	3.44	3.9	108	1.59
	1	—	1	0	12.5	46	45	3.7	41	64	0.49	0.22	0.62	15.8	99	5.12	2.91	5.0	152	1.32
				1	—	45	61	2.7	37	53	0.46	0.21	0.63	17.7	113	5.54	3.17	5.4	169	1.34
				7	12.2	46	48	2.9	37	37	0.49	0.24	0.92	21.5	129	5.39	3.03	5.1	169	1.28
				14	13.2	39	41	2.7	37	33	0.55	0.18	0.58	21.7	95	5.50	3.06	5.2	185	1.25
	9	—	9	0	15.0	46	36	10.3	69	65	0.51	0.19	0.63	22.5	72	5.82	3.21	4.5	170	1.23
				1	—	42	45	9.8	63	57	0.50	0.26	0.70	15.6	102	5.72	3.14	3.5	155	1.22
7				14.8	42	41	9.9	69	47	0.54	0.20	0.83	19.5	104	5.65	3.10	4.3	171	1.22	
14				13.8	30	41	8.1	67	24	0.61	0.28	0.67	16.0	96	5.63	3.14	4.0	164	1.26	
2	—	2	0	13.4	34	26	4.2	32	34	0.30	0.20	0.39	17.9	78	4.74	2.61	5.9	131	1.23	
			1	—	34	34	3.8	29	39	0.30	0.16	0.39	20.7	107	5.10	2.88	5.7	154	1.30	
			7	13.7	48	48	3.2	30	16	0.36	0.18	0.49	20.0	100	5.23	3.00	4.8	147	1.35	
			14	14.1	41	43	3.1	29	48	0.41	0.13	0.41	19.5	90	5.35	2.96	5.3	164	1.24	
7	—	7	0	13.2	31	35	5.2	26	21	0.07	0.16	0.39	13.7	95	5.10	3.09	6.3	154	1.54	
			1	—	31	35	5.7	24	59	0.06	0.15	0.58	11.0	112	4.93	3.05	5.1	151	1.62	
			7	12.8	31	35	4.5	26	9	0.18	0.13	0.34	7.2	95	4.87	3.01	6.0	148	1.62	
			14	13.0	28	33	4.0	27	23	0.18	0.12	0.41	13.4	99	4.86	3.06	5.3	140	1.70	
3	—	3	0	13.2	45	40	6.7	59	17	0.44	0.23	0.59	12.1	69	5.07	2.99	6.1	95	1.44	
			1	—	51	47	6.8	54	56	0.44	0.18	0.53	14.2	106	5.42	3.35	5.2	114	1.62	
			7	13.6	31	30	6.7	57	54	0.51	0.17	0.49	14.7	91	5.46	3.41	5.7	121	1.66	
			14	13.7	40	38	5.9	55	33	0.49	0.14	0.42	11.9	89	5.57	3.38	4.9	121	1.54	
8	—	8	0	13.0	36	31	2.1	23	41	0.38	0.16	0.56	16.6	104	5.68	3.02	3.9	146	1.14	
			1	—	71	153	6.0	21	60	0.31	0.18	0.57	12.2	101	5.23	2.83	3.3	145	1.18	
			7	13.3	34	58	3.2	22	62	0.45	0.15	0.87	26.2	110	5.55	3.06	5.2	150	1.23	
			14	13.6	33	34	2.6	22	42	0.38	0.19	0.58	17.3	98	5.17	2.90	4.0	144	1.28	
5	—	5	0	14.5	42	42	3.9	42	30	0.28	0.39	0.82	24.8	101	5.23	2.90	5.2	127	1.24	
			1	—	60	88	3.4	35	53	0.34	0.20	0.57	12.5	84	5.32	3.02	4.2	127	1.31	
			7	14.5	44	49	3.5	38	30	0.37	0.22	0.57	16.6	95	5.30	3.02	5.1	144	1.32	
			14	14.5	42	43	3.3	37	29	0.36	0.20	0.65	17.0	90	5.02	2.89	5.4	138	1.36	
6	—	6	0	13.0	38	32	2.8	24	22	0.19	0.23	0.42	14.7	87	5.24	3.08	4.2	111	1.43	
			1	Died																

* Days after administration

静注の場合の LD_{50} 値 (mg/kg) はマウスでは 208 (雄), 233 (雌), ラットでは 273 (雄), 276 (雌), イヌでは 70 以上であった。毒性症状としてこれらの動物に共通に虚脱, 痙攣, 呼吸困難, 脱力がみられ, 剖検では肺のうっ血が認められた。

皮下注の場合 LD_{50} 値 (mg/kg) はマウスでは 10,000 以上, ラットでは雄 7,070, 雌 9,000 であり, 毒性が弱かった。剖検の結果, 投与部位への薬物の残留がみられ, 薬物の吸収が悪かったものと考えられた。

以上の試験を通じ, DL-8280 の急性毒性には性差はないが, 種差が明瞭であり, マウス, ラットはほぼ同等の毒性を示すが, イヌ, サルはこれらの動物種と比べて毒性が強いものと思われた。しかし, 毒性症状はいずれの動物でも共通して中枢抑制, 呼吸抑制, 痙攣が主であり, 症状面での種差はないものと思われた。また, 死因は,

まず呼吸抑制が出現し, ついで呼吸困難に症状が悪化し, 死に到るという症状の経過, および剖検で肺のうっ血がみられたことより, 呼吸抑制によるものと考えられた。

なお, 本研究は昭和 55 年 11 月より昭和 57 年 5 月に実施した。

文 献

- 1) LITCHFIELD, J.T. & F. WILCOXON: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharm. Exp. Ther.* 96: 99~113, 1949
- 2) 小島 浩, 広橋正章, 桜井武男, 笠井義男, 明石 章: DL-8280 の一般薬理作用。Chemotherapy 32 (S-1): 1148~1161, 1984
- 3) SAVAGE, D.C. & R. DUBOS: Alterations in the mouse cecum and its flora produced by antibacterial drugs. *J. Exp. Med.* 128: 97~110, 1968

ACUTE TOXICITY STUDY OF DL-8280, A NEW SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENT, IN MICE, RATS, DOGS AND MONKEYS

HIROSHI OHNO, FUJIO INAGE, KOHICHI AKAHANE, KIYOSHI AIHARA,
MITSUYOSHI YOSHIDA and TAKESHI ONODERA
Research Institute, Daiichi Seiyaku Co., Ltd.

The acute toxicity of DL-8280, a new synthetic antibacterial agents, was investigated in mice, rats, dogs, and monkeys.

LD_{50} values (mg/kg) of DL-8280 were as follows: p.o., 5,450 (male) and 5,290 (female) for mice, 3,590 (male) and 3,750 (female) for rats, >200 for dogs and 500~1,000 for monkeys; s.c., > 10,000 (male and female) for mice and 7,070 (male) and 9,000 (female) for rats; i.v., 208 (male) and 233 (female) for mice, 273 (male) and 276 (female) for rats and >70 for dogs.

Toxic signs after oral or subcutaneous administration included hypoactivity, ptosis, hypopnea, convulsion and tremor, and those after intravenous administration were collapse, convulsion and dyspnea, irrespective of the animal species. As an additional sign, emesis was frequently observed in dogs and monkeys.

Pathological changes related to medication were congestion of the lung in most animals that died and enlargement of the cecum in some survivors of mice and rats receiving oral or subcutaneous administration.