

## Sultamicillin tosilate の毒性試験

橘 正克・菜畑 博司・飯島 護丈・大槻 勲夫

台糖ファイザー株式会社新薬開発センター薬理研究所

Sultamicillin tosilate (SBTPC) の急性毒性、ラット経口1ヵ月及び6ヵ月毒性試験を実施した。

- ① SBTPC のマウス、ラット経口 LD<sub>50</sub> 値は1000mg/kg 以上、イヌでは1000mg/kg 以上であり、急性毒性は弱かった。

腹腔内 LD<sub>50</sub> 値は、マウス2356~2807mg/kg、ラット1319~1392mg/kg であり、皮下 LD<sub>50</sub> 値はマウス3181~3487mg/kg、ラット4769~4858mg/kg であった。いずれの経路でも性差は認められなかった。

- ② ラット経口1ヵ月毒性試験では SBTPC30~1000mg/kg を30日間投与したが、死亡例はなく、1000mg/kg 群雄にのみ軽度な体重増加抑制がみられた。投与群では、時折、軽度な軟便が認められた。盲腸の膨大が投与群で認められた。肝細胞質内に PAS 陽性物質の沈着が1000mg/kg 群雌雄、300mg/kg 群雄に認められ、その程度は雌では雄よりも軽度であった。しかし SGOT、SGPT などには影響はみられず、毒性的意義は低いと考えられた。肝重量は1000mg/kg 群で軽度低下がみられた。SBTPC の最大無作用量は体重増加に影響を及ぼさない300mg/kg と考えられる。
- ③ ラット経口6ヵ月毒性試験では、SBTPC30~1000mg/kg を183日間投与した。6ヵ月間に投与過誤を除いて1000mg/kg 群では雄2例、雌2例、300mg/kg 群では雌2例が死亡した。1000mg/kg 群雌雄、300mg/kg 群雄に体重増加の軽度抑制がみられた。その他の成績には1ヵ月毒性試験と本質的な差はみられなかった。すなわち盲腸の膨大が用量に対応して認められた。肝重量は、1000、300mg/kg 群で軽度に低下した。また1000mg/kg 群及び300mg/kg 群では肝細胞内に PAS 陽性物質の沈着が認められた。この試験での最大無作用量は各種検査成績において対照群と差の認められない100mg/kg と考えられる。

Sultamicillin tosilate (SBTPC) は、1979年米国 Pfizer 社で開発された経口半合成  $\beta$ -lactam 剤で、ampicillin (ABPC) と sulbactam (SBT) をエステル結合したシル塩としたものである。

SBTPC は経口投与すると腸管から吸収され、エステラーゼにより当量の SBT と ABPC に解離しそれぞれを単独で経口投与したときよりも高い血中濃度が得られる。

今回、われわれは、SBTPC のマウス、ラット、イヌでの急性毒性、ラットでの経口1ヵ月及び6ヵ月毒性試験を実施したので、その成績を報告する。

### 1. 実験材料及び方法

#### 1. 動物

急性毒性試験には、ICR 系マウス、Sprague-Dawley (SD) 系ラット及びビーグル犬の雌雄を用いた。

1ヵ月及び6ヵ月毒性試験には SD 系ラット雌雄を用いた。ラット及びマウスは静岡県実験動物農業協同組

合より5週令で購入し、当所で1週間飼育したのち実験に供した。ビーグル犬は自家繁殖させたものを、生後8ヵ月令で用いた。動物は室温23±2℃、相対湿度55±5%の動物室で個別ケージに入れ飼育し、ラット及びマウスでは固型飼料 (CE-2、日本クレア社) 及び飲料水は自由に摂取させた。イヌは1日あたり300gの固型飼料 (DS、オリエンタル酵母社) を与え、水は自由に摂取させた。

#### 2. 薬物

SBTPC は水に溶けにくいためマウス、ラットの経口投与ではそれぞれ0.15%及び0.3% CMC (sodium carboxymethyl cellulose) 液に懸濁して用いた。腹腔内及び皮下投与の場合には0.15% CMC 生理食塩液に懸濁した。薬液は調製後4℃下に保存した。なお、SBTPC の懸濁液は安定であり、9日目にも力価の低下は認められなかった。イヌでは、SBTPC をゼラチンカプセルに充填し、投与した。

投与量は急性毒性試験ではトシル塩としての重量を、1ヵ月及び6ヵ月毒性試験では sultamicillin カ価表示とした。

### 3. 急性毒性

マウス、ラットとも1群雌雄各10匹、イヌでは雌雄各2匹を用いた。薬物投与後原則として14日間観察し、この間の死亡率より Probit 法を用いて  $LD_{50}$  値を求めた。

イヌでは投与前及び投与後1, 3, 6, 24, 72, 168時間目に血液を採取し、SGOT, SGPT, AI-P, LDH, BUNを測定した。また、投与後6, 24, 72, 168時間目に採取した血液については血液学的検査(赤血球数, 白血球数, 血小板数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, プロトロンビン時間)を行った。

動物はいずれも観察期間終了後に屠殺剖検した。イヌでは肝臓, 腎臓などについて病理組織学的検査を行った。

### 4. ラット経口1ヵ月毒性

SBTPCを1日1回, 30日間経口投与した。

SBTPCの投与量は急性毒性の成績およびSBTPC懸濁液の粘度を考慮し, ラットに連続経口投与し得る最大量として1000mg/kgを設定した。以下, 300, 100, 30および0 mg/kg (対照群-0.3% CMC液)を設けた。各投与段階あたりの動物数は雌雄12匹ずつとした。

検査項目: 一般症状を毎日観察し, 体重は週2回, 飼料摂取量は週1回, 全例について測定した。尿は投与1週目, 4週目に全例の新鮮尿について, 外観, 比重(屈折計), pH (pH試験紙), 潜血・蛋白・糖・ウロビリノーゲン(ウロラプスティックス試験紙)及び沈渣(顕微鏡的観察)について調べた。また, 尿量(屠殺前約18時間の蓄尿量)を測定した。

投与31日目に各群の10例を屠殺した。ラットを20~24時間絶食させた後, ベントバルビタールで麻酔し, 大腿静脈及び腹大動脈より採血し, 血液学的検査及び臨床化学的検査を行った。血液学的検査は赤血球数, 白血球数, 血小板数, ヘマトクリット値, ヘモグロビン量, 血液凝固時間, プロトロンビン時間及び血液像(白血球百分率)を調べた。臨床化学検査は血糖, 血中尿素窒素, AI-P, SGOT, SGPT, 総ビリルビン, 総蛋白, アルブミン, グロブリン(総蛋白-アルブミン), A/G比(アルブミン/グロブリン)及び総コレステロールを日立500型自動分析装置により測定し, 他にナトリウム及びカリウム(炎光法), クロール(Chloride Meter法)を測定した。屠殺後すみやかに剖検し, 心臓, 肺臓, 肝臓, 腎臓, 脾臓, 胸腺, 副腎, 甲状腺, 脳, 下垂体, 精巣, 精巣上体, 前立腺, 卵巣, 子宮, 盲腸(内容物を含む)を摘出, 秤量

した。病理組織学的に検査した臓器は秤量した臓器のほか, 眼球, 大動脈, 気管, 唾液腺, 食道, 胃, 腸管, 腸間膜リンパ節, 脾臓, 膀胱, 精囊腺, 骨髄(大腿骨, 胸骨), 脊髄, 皮膚(胸部乳腺域), 坐骨神経及び骨格筋(大腿部)である。副腎, 甲状腺, 下垂体, 眼球, 腸間膜リンパ節はグルタールアルデヒド液に, その他の臓器は10%中性緩衝ホルマリン液で固定後, 常法により, ヘマトキシリン-エオジン(HE)染色を施し, 鏡検した。肝臓の一部についてはCarnoy固定し, Periodic acid Schiff (PAS)染色も行い, 鏡検した。

### 5. ラット経口6ヵ月毒性

SBTPCを1日1回, 183日間経口投与した。SBTPCの投与量は前項の1ヵ月毒性試験で最高用量の1000mg/kg群に体重の軽度増加抑制がみられたが, 薬物に起因した死亡例はみられなかったことから, 1000, 300, 100, 30, 及び0 mg/kg (対照)とした。各投与段階あたりの動物数は雌雄28匹ずつとした。

検査項目: 一般症状を毎日観察し, 死亡例はその都度剖検した。体重及び飼料摂取量は週1回全例について測定した。尿検査は3ヵ月目, 6ヵ月目に全例について1ヵ月毒性試験に準じて実施した。その他, 眼科学的検査としてSBTPC1000, 300mg/kg群及び対照群について, 投与開始前1回及び投与3ヵ月目, 6ヵ月目に細隙灯顕微鏡及び眼底カメラによる検査を行った。

3ヵ月目, 6ヵ月目に各群雌雄5例及び10例ずつを屠殺し, 1ヵ月毒性試験に準じて諸検査を実施した。

## II. 実験成績

### 1. 急性毒性

ラット, マウス:

SBTPC10000mg/kgを経口投与したが, 雌雄とも死亡例はみられず, 経口  $LD_{50}$  値は10000mg/kg以上とみなされた。経口投与後の症状は, ラット, マウスともに共通で, 投与約5分後頃より自発運動の減少がみられ, 6時間以上持続した。翌朝にはこれらの症状は認められなかった。ラットでは, 投与翌日に軟便を認めたが, 投与2日後には正常となった。

腹腔内  $LD_{50}$  値は, ラットでは雄1392mg/kg, 雌1319 mg/kg, マウスでは雄2356mg/kg, 雌2807mg/kgであった。皮下  $LD_{50}$  値は, ラットでは雄4858mg/kg, 雌4769 mg/kg, マウスでは雄3181mg/kg, 雌3487mg/kgであった。いずれの投与経路でも性差は認められなかった。腹腔内または皮下投与後の症状は, ラット, マウスとも共通で投与5~20分後より歩行失調, 自発運動の減少及び眼瞼下垂を認めた。その後呼吸数の減少, 尿失禁, 体

温低下、チアノーゼを認めた。これらの症状は、マウスでは投与後6日目、ラットでは11日目に投与前の状態に復した。死亡頻発時間は、腹腔内投与では、ラットで投与7~24時間に、マウスでは投与5日であり、皮下投与ではラット、マウスともに7~25時間であった。

非経口経路における死亡例の剖検所見では投与局所に乳白色の薬物の貯留を認めた。その他、腹腔内諸臓器にうっ血を認めた以外著変は認められなかった。観察期間終了後の生存例の剖検では、いずれの投与経路でも抗生物質投与により通常認められる盲腸の膨大がごく軽度に見られた以外、著変を認めなかった。

イヌ：

SBTPC1000mg/kgを経口投与したが、死亡例はみられず、経口LD<sub>50</sub>値は1000mg/kg以上とみなされた。投与1時間目頃に雄1例、雌2例が薬物とみられる乳白色の少量の液体を嘔吐した以外、特に目立った一般症状の変化はなかった。投与後、経時的に調べた血液及び臨床化学的検査成績では、投与前値と比較して特に変動は認められなかった。観察期間終了後の剖検及び病理組織学的検査でも著変を認めなかった。

## 2. ラット経口1ヵ月毒性

### (1) 死亡率

薬物に関連したとみられる死亡例はなかった。投与過誤による死亡例が1000mg/kg群雄1例、雌3例、300mg/kg群雄1例にみられた。

### (2) 一般症状

投与群では投与数日後より投与用量に対応して軟便が認められたが、30mg/kg群では3週目以降には対照群との差はなかった。

### (3) 体重変化

1000mg/kg群雄では投与10日目頃より軽度の体重増加抑制傾向が認められた (Fig. 1)。その他の投与群の体重変化は対照群と特に差は認められなかった。

### (4) 飼料摂取量

各投与群ともに対照群との間に差は認められなかった。

### (5) 尿所見

1000mg/kg群雄及び300mg/kg群雄の尿量は対照群に比較して軽度に減少した。その他の尿所見には投与群と対照群との間に特に差は認められなかった。

### (6) 血液学的所見

成績を Table 1 に示した。

1000mg/kg群雄では白血球数の軽度減少がみられたが、白血球百分率には対照群と差は認められなかった。そ

の他の投与群では、多少変動がみられる検査値が散見されたが、いずれも正常変動範囲内の値であった。

### (7) 臨床化学的所見

成績を Table 2 に示した。

投与群では、総蛋白、アルブミン及びグロブリンのわずかな低下がみられたが、正常変動範囲内の値であった。他の検査項目には投与群と対照群との間に著変はみられなかった。

### (8) 臓器重量

1000mg/kg群では雌雄ともに肝及び心重量の軽度な減少が認められた。その他の群では対照群との間に著明な差はなかった。

盲腸重量 (内容物を含む) は、投与群では用量に相関して著しい増加が認められた (Table 3)。

### (9) 剖検所見

各投与群の盲腸は明らかに膨大していた。他には薬物投与に関連したとみられる変化はなかった。

### (10) 病理組織学的所見

肝臓では1000mg/kg群雄全例、雌の2例及び300mg/kg群雄の2例の肝小葉中間から周辺域の肝細胞質にPAS染色陽性の小滴が軽度に沈着していた。このPAS陽性物質の沈着は1000mg/kg群の雄ではやや著明であった。300mg/kg群雌、100mg/kg群及び30mg/kg群では認められなかった。

盲腸を含めて他の臓器では、対照群と投与群とで特に差は認められなかった。

## 3. ラット経口6ヵ月毒性

### (1) 死亡率

6ヵ月の投与期間中、投与過誤による死亡例が対照群、投与群を通じて24例 (雄15例、雌9例) に認められた。また、投与過誤の可能性が高いが、原因の断定できなかった死亡例が1000mg/kg群雄2例、雌2例、300mg/kg群雌2例に発生した。

他に、1000mg/kg群雌2例では小腸捻転による閉塞が認められた。また、100mg/kg群雄1例 (No.7268M) は著しい衰弱のため切迫屠殺した (投与174日目)。

### (2) 一般症状

1000mg/kg群及び300mg/kg群では投与2~3日目より軽度な軟便がみられ、投与2ヵ月目頃にはやや減少した。3ヵ月目以降には軟便を呈するものが数例認められたが、他の例では対照群と差はなかった。100mg/kg群では投与初期に軟便が認められたが、投与2ヵ月目には対照群と差はなかった。30mg/kg群では対照群との差は認められなかった。

Fig. 1 Average body weight in rats treated orally with SBTPC for 1 month

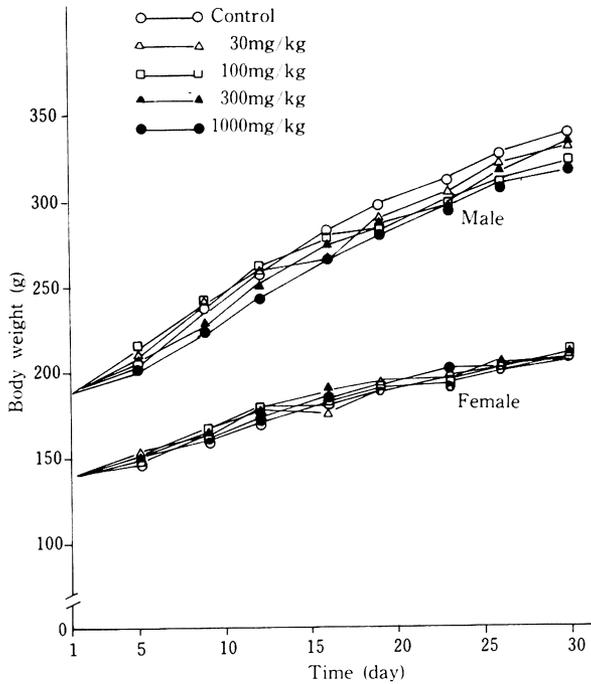


Table 1 Hematology in rats treated orally with SBTPC for 1 month

	Control	30mg/kg	100mg/kg	300mg/kg	1000mg/kg
<b>Male</b>					
RBC ( $\times 10000/\text{cmm}$ )	865.5 $\pm$ 9.2	869.6 $\pm$ 8.7	891.2 $\pm$ 15.0	874.6 $\pm$ 10.9	859.0 $\pm$ 10.3
Hemoglobin (g/100ml)	17.0 $\pm$ 0.2	16.8 $\pm$ 0.1	17.1 $\pm$ 0.3	17.1 $\pm$ 0.2	16.9 $\pm$ 0.2
Hematocrit (ml/100ml)	47.8 $\pm$ 0.6	48.1 $\pm$ 0.4	48.8 $\pm$ 0.7	48.6 $\pm$ 0.6	48.0 $\pm$ 0.5
WBC ( $\times 100/\text{cmm}$ )	74.6 $\pm$ 3.5	79.3 $\pm$ 4.1	75.2 $\pm$ 5.9	69.6 $\pm$ 5.2	58.5 $\pm$ 3.3**
Prothrombin time (sec.)	20.8 $\pm$ 1.0	21.1 $\pm$ 1.1	21.2 $\pm$ 1.2	23.5 $\pm$ 1.5	22.4 $\pm$ 1.0
<b>Female</b>					
RBC ( $\times 10000/\text{cmm}$ )	842.4 $\pm$ 5.4	780.0 $\pm$ 11.8**	806.0 $\pm$ 7.5**	785.0 $\pm$ 11.6**	793.9 $\pm$ 15.3**
Hemoglobin (g/100ml)	16.9 $\pm$ 0.1	16.3 $\pm$ 0.2*	16.3 $\pm$ 0.2*	16.1 $\pm$ 0.2**	16.3 $\pm$ 0.3
Hematocrit (ml/100ml)	47.2 $\pm$ 0.3	45.0 $\pm$ 0.6**	45.4 $\pm$ 0.6*	44.3 $\pm$ 0.5**	44.4 $\pm$ 0.8**
WBC ( $\times 100/\text{cmm}$ )	58.8 $\pm$ 2.9	73.8 $\pm$ 11.1	66.6 $\pm$ 5.0	45.4 $\pm$ 2.5**	57.9 $\pm$ 5.1
Prothrombin time (sec.)	15.2 $\pm$ 0.2	15.4 $\pm$ 0.4	14.9 $\pm$ 0.2	15.1 $\pm$ 0.2	15.4 $\pm$ 0.2

Values are the means and standard errors of 10 rats, except 9 females at 1000 mg/kg.

\* and \*\* indicate significant levels of 5 and 1 percent, respectively.

Table 2 Clinical chemistry in rats treated orally with SBTPC for 1 month

	Control	30mg/kg	100mg/kg	300mg/kg	1000mg/kg
Male					
BUN (mg/100ml)	16.5±0.6	14.4±0.5*	14.5±0.5*	14.8±0.4*	14.9±0.8
Alkaline phosphatase (King-Armstrong unit)	18.0±0.7	16.4±1.2	17.5±0.7	20.6±0.6*	19.3±1.1
SGOT (Karmen unit)	99.1±2.7	94.2±4.2	102.6±2.9	94.7±3.0	93.4±2.7
SGPT (Karmen unit)	24.3±1.8	19.9±0.5*	23.7±1.9	20.6±0.9	20.4±0.9
Total protein(g/100ml)	5.8±0.1	5.5±0.1**	5.4±0.1**	5.4±0.1**	5.2±0.1**
Albumin(g/100ml)	4.4±0.0	4.3±0.0*	4.2±0.0*	4.2±0.0*	4.1±0.1**
Globulin(g/100ml)	1.4±0.0	1.2±0.0**	1.2±0.0**	1.2±0.0**	1.1±0.0**
Total cholesterol (mg/100ml)	46.8±3.0	43.7±2.3	44.3±2.6	43.0±1.9	42.0±2.4
Femal					
BUN (mg/100ml)	17.8±0.4	15.9±0.7*	15.8±0.6*	14.0±0.7**	15.6±0.7*
Alkaline phosphatase (King-Armstrong unit)	12.5±0.5	12.1±0.7	12.5±0.9	12.9±0.9	12.6±1.0
SGOT (Karmen unit)	90.8±1.4	86.5±2.2	87.1±2.2	85.7±3.8	86.8±3.9
SGPT (Karmen unit)	15.8±0.7	15.7±0.7	14.6±0.4	16.1±1.6	17.0±1.6
Total protein(g/100ml)	5.4±0.1	5.2±0.1	5.1±0.1**	5.1±0.1**	4.9±0.1**
Albumin(g/100ml)	4.2±0.0	4.1±0.0	4.0±0.0**	4.0±0.0*	3.9±0.1**
Globulin(g/100ml)	1.2±0.0	1.1±0.0	1.1±0.0**	1.1±0.0**	1.0±0.0**
Total cholesterol (mg/100ml)	59.0±2.9	50.9±3.7	47.8±3.4*	46.5±3.1*	40.3±2.6**

Values are the means and standard errors of 10 rats, except 9 females at 1000 mg/kg.

\* and \*\* indicate significant levels of 5 and 1 percent, respectively.

Table 3 Absolute organ weight in rats treated orally with SBTPC for 1 month

	Control	30mg/kg	100mg/kg	300mg/kg	1000mg/kg
Male					
Heart (mg)	1106.9±32.9	1006.0±19.4*	959.5±28.2**	969.0±14.5**	881.5±21.6**
Liver (g)	9.6±0.3	8.6±0.2*	8.3±0.3**	8.5±0.2**	7.9±0.3**
Kidneys (mg)	2285.1±37.5	2261.2±41.5	2179.2±79.8	2250.6±57.4	2178.4±62.7
Spleen (mg)	592.0±13.9	561.6±16.5	591.0±16.7	564.2±22.9	524.8±9.2**
Cecum (g)	4.6±0.3	11.1±0.5**	11.0±0.6**	16.0±1.1**	23.2±1.7**
Female					
Heart (mg)	682.9±12.9	645.2±12.7	625.5±11.2**	639.4±11.7*	595.9±20.1**
Liver (g)	5.4±0.1	5.4±0.1	5.3±0.1	5.1±0.1	5.0±0.1*
Kidneys (mg)	1425.7±23.6	1501.3±26.6	1464.8±29.0	1516.8±38.8	1487.4±34.8
Spleen (mg)	519.5±43.0	454.8±21.3	460.5±17.0	426.5±17.4	390.9±24.3*
Cecum (g)	3.4±0.2	8.1±0.5**	9.1±0.4**	16.1±1.2**	20.6±1.1**

Values are the means and standard errors of 10 rats, except 9 females at 1000 mg/kg.

\* and \*\* indicate significant levels of 5 and 1 percent, respectively.

## (3) 体重変化

雄では軽度な体重増加抑制が1000mg/kg群、300mg/kg群で投与10週目頃から投与期間を通じて認められた。100mg/kg群及び30mg/kg群では対照群と差は認められなかった。雌の投与群では、30mg/kg群を除いては軽度な体重増加抑制傾向がみられたが、投与用量との相関は明らかではなかった (Fig. 2)。

## (4) 飼料摂取量

投与期間中の飼料摂取量には多少の変動はみられたが、いずれの投与群でも対照群と特に差は認められなかった。

## (5) 尿所見

投与群の尿はやや酸性に傾いたが、いずれも正常範囲内の値であった。その他の所見には対照群との差は認められなかった。

## (6) 眼科学的所見

薬物投与に関連した変化は認められなかった。

## (7) 血液学的所見

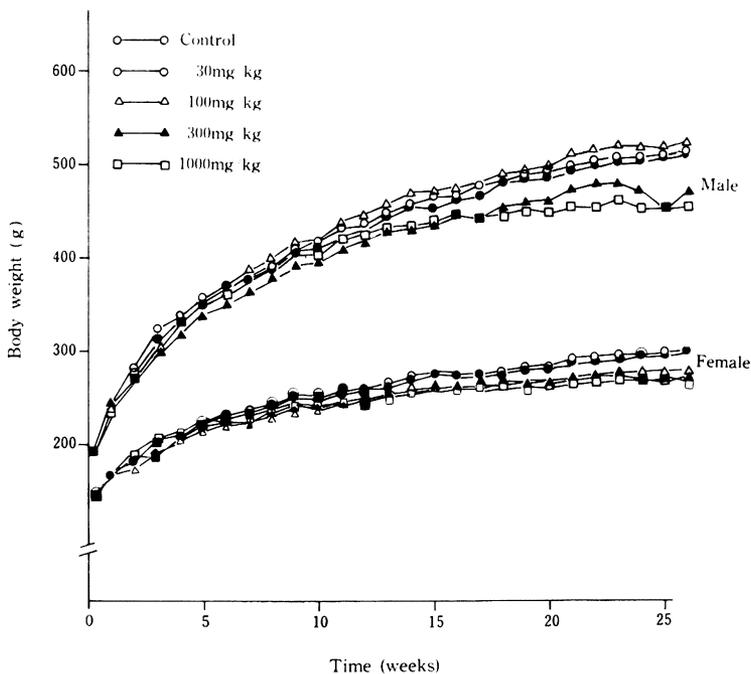
白血球数の軽度減少が3ヵ月目には1000mg/kg群、300mg/kg群の雌、6ヵ月目には1000mg/kg群、100mg/kg群雄、30mg/kg群雌に認められたが、正常変動範囲内の値であった。白血球百分率には投与群と対照群とで差は認められなかった。その他の検査項目には対照群と投与群とで差は認められなかった (Table 4)。

## (8) 臨床化学的所見

総蛋白、アルブミン、グロブリンの軽度減少が、1000mg/kg群、300mg/kg群、100mg/kg群の3ヵ月目及び6ヵ月目の検査で認められ、6ヵ月目では30mg/kg群雄にもみられた。総コレステロールの軽度低下が1000mg/kg群、300mg/kg群で3ヵ月目(雌)、6ヵ月目(雌雄)に認められた。しかし、これらの変化はいずれも軽度のもので正常変動範囲内のものであった。

その他の検査成績は対照群、投与群とで大差は認められず、いずれも正常範囲内の値であった (Table 5)。

Fig. 2 Average body weight in rats treated orally with SBTPC for 6 months



## (9) 臓器重量

3ヵ月目、6ヵ月目ともに、投与群では雌雄ともに盲腸重量の著明な増加が投与用量に応じて認められた。心臓及び肝臓の実重量の軽度低下が認められる場合もあったが、相対重量には対照群と大差は認められなかった。その他の臓器重量には、対照群と投与群とで特に差異はなかった (Table 6)。

## (10) 剖検所見

投与3ヵ月目及び6ヵ月目では、投与群の盲腸は著しく膨大していた。この膨大は1000mg/kg群、300mg/kg群では著明で腹腔のかなりの部分を占めた。

他には特に薬物投与に関連したとみられる変化は認められなかった。

投与期間中に死亡したほとんどの例は薬液の投与過誤によるものとみられた。これらの動物では肺臓に暗赤色斑が散在してやや膨満し、気管に泡沫を含む液体を認めた。また、1000mg/kg群雌1例では食道に穿孔によるとみられる出血斑と胃内の血塊を認めた。

この他の1000mg/kg群雄2例、雌2例及び300mg/kg群雌2例は全身性の著しい消耗状態を呈しており、このうち1000mg/kg群雄2例、雌1例は死後の自己融解が著しかった。1000mg/kg群雄2例では小腸の一部が捻転により閉塞を生じて、著しい暗赤色の充出血がみられた。投与174日目に切迫屠殺した100mg/kg群雄1例 (No.7268M) では後腹膜に広範囲の出血斑を認めた。

## (11) 病理組織学的所見

肝臓では3ヵ月、6ヵ月目ともに1000mg/kg群雌雄、

300mg/kg群雄で肝細胞質内にPAS陽性の小滴が沈着していた。1000mg/kg群雄では小滴が塊状となって小葉全域にびまん性に認められたが、1000mg/kg群雌及び300mg/kg群雄では小滴状であった。これらのPAS陽性小滴の沈着の程度は3ヵ月目と比べて特に差はみられなかった。300mg/kg群雌、100mg/kg群、30mg/kg群ではこれらのPAS陽性物質は認められなかった。その他、3ヵ月目、6ヵ月目の一部の動物に小肉芽腫や門脈域の単核細胞浸潤が認められ、6ヵ月目では小葉間の胆管増生や肉芽性瘢痕形成もみられた。

腎臓では3ヵ月目、6ヵ月目を通じて対照群、投与群の一部において軽度の慢性腎症が認められた。一部の皮質間質に単核細胞浸潤、好塩基性の再生尿細管が存在し、また、エオジンに淡染する蛋白様物を満した尿細管腔の拡張や尿細管萎縮がみられた。雌では対照群、投与群の半数例に皮髄境界部の石灰様物質沈着を認めた。心臓では対照群、投与群の一部に小線維化巣や細胞浸潤巣がみられた。脾臓ではヘモジデリン沈着や髄外造血巣がみられたが、対照群と投与群とで差はなかった。骨髄はいずれも良好な造血像を示し、造血細胞にも異常はみられなかった。盲腸は3ヵ月目、6ヵ月目いずれにも粘膜などに異常はみられなかった。

その他の臓器には、特に変化は認められなかった。

投与期間中死亡したほとんどの例では肺臓に著しい充血がみられ、薬液の投与過誤によるとみなされた。その他、投与時の穿孔によるとみられる食道の潰瘍が認められた。

Table 4 Hematology in rats treated orally with SBTPC for 6 months

	Control	30mg/kg	100mg/kg	300mg/kg	1000mg/kg
<b>Male</b>					
RBC( $\times 10000$ /cmm)	888.9 $\pm$ 12.0	860.2 $\pm$ 11.9	870.5 $\pm$ 14.3	875.0 $\pm$ 15.9	899.3 $\pm$ 7.9
Hemoglobin(g/100ml)	16.4 $\pm$ 0.1	15.8 $\pm$ 0.1**	15.9 $\pm$ 0.1*	15.8 $\pm$ 0.2*	16.5 $\pm$ 0.1
Hematocrit(ml/100ml)	47.4 $\pm$ 0.4	46.5 $\pm$ 0.5	47.4 $\pm$ 0.4	46.6 $\pm$ 0.6	48.7 $\pm$ 0.4*
WBC( $\times 100$ /cmm)	59.2 $\pm$ 2.5	51.3 $\pm$ 3.7	46.3 $\pm$ 2.6**	49.7 $\pm$ 3.9	45.2 $\pm$ 2.2**
Prothrombin time(sec.)	22.2 $\pm$ 1.0	23.3 $\pm$ 1.5	25.9 $\pm$ 1.5	26.8 $\pm$ 1.4*	27.7 $\pm$ 2.0*
<b>Female</b>					
RBC( $\times 1000$ /cmm)	831.9 $\pm$ 15.6	818.9 $\pm$ 12.7	830.1 $\pm$ 15.6	794.8 $\pm$ 20.1	765.8 $\pm$ 13.1**
Hemoglobin(g/100ml)	15.7 $\pm$ 0.2	15.6 $\pm$ 0.2	15.6 $\pm$ 0.1	15.4 $\pm$ 0.2	15.0 $\pm$ 0.2*
Hematocrit(ml/100ml)	46.0 $\pm$ 0.6	45.7 $\pm$ 0.5	45.5 $\pm$ 0.3	45.3 $\pm$ 0.7	44.3 $\pm$ 0.3*
WBC( $\times 100$ /cmm)	44.5 $\pm$ 2.4	36.9 $\pm$ 1.4*	40.7 $\pm$ 4.1	40.6 $\pm$ 2.7	37.1 $\pm$ 2.0*
Prothrombin time(sec.)	15.3 $\pm$ 0.3	14.8 $\pm$ 0.2	14.7 $\pm$ 0.2	15.3 $\pm$ 0.2	15.3 $\pm$ 0.4

Values are the means and standard errors of 10 rats.

\* and \*\* indicate significant levels of 5 and 1 percent, respectively.

Table 5 Clinical chemistry in rats treated orally with SBTPC for 6 months

	Control	30mg/kg	100mg/kg	300mg/kg	1000mg/kg
<b>Male</b>					
BUN(mg/100ml)	16.6±0.8	17.1±0.5	15.8±0.5	15.8±0.6	16.9±0.7
Alkaline phosphatase (King-Armstrong unit)	8.9±0.6	8.9±0.8	8.2±0.5	7.9±0.8	9.0±0.6
SGOT(Karmen unit)	99.1±11.3	88.3±1.7	96.6±8.8	83.8±2.2	87.8±2.0
SGPT(Karmen unit)	51.7±15.2	30.1±1.8	36.6±6.9	26.4±2.0	25.0±1.6
Total protein(g/100ml)	6.3±0.1	5.9±0.1**	6.1±0.1*	6.0±0.1*	5.8±0.1**
Albumin(g/100ml)	4.5±0.0	4.3±0.0**	4.4±0.0	4.3±0.1*	4.3±0.1**
Globulin(g/100ml)	1.8±0.0	1.6±0.0**	1.7±0.0	1.7±0.0*	1.6±0.0**
Total cholesterol (mg/100ml)	69.5±5.9	56.6±2.9	63.2±2.9	51.3±4.1*	41.1±2.6**
<b>Femal</b>					
BUN(mg/100ml)	16.7±0.6	18.0±1.1	15.5±0.7	15.5±0.5	16.7±0.7
Alkaline phosphatase (King-Armstrong unit)	4.8±0.5	5.6±1.0	7.4±0.9*	7.1±0.9*	6.0±0.9
SGOT(Karmen unit)	103.3±10.7	89.6±3.4	88.3±3.1	87.7±3.6	95.5±5.6
SGPT(Karmen unit)	51.7±10.1	28.8±3.0	23.5±1.9*	23.7±3.1*	23.0±2.7*
Total protein(g/100ml)	7.0±0.2	6.5±0.1	6.1±0.2**	6.0±0.1**	5.6±0.1**
Albumin(g/100ml)	5.0±0.1	4.7±0.1	4.5±0.1**	4.4±0.1**	4.2±0.1**
Globulin(g/100ml)	2.0±0.1	1.8±0.1*	1.6±0.1**	1.6±0.0**	1.5±0.0**
Total cholesterol (mg/100ml)	93.6±5.8	90.2±6.9	86.4±7.4	66.2±3.9**	59.7±5.1**

Values are the means and standard errors of 10 rats.

\* and \*\* indicate significant levels of 5 and 1 percent, respectively.

Table 6 Absolute organ weight in rats treated orally with SBTPC for 6 months

	Control	30mg/kg	100mg/kg	300mg/kg	1000mg/kg
<b>Male</b>					
Heart (mg)	1325.3±60.3	1289.0±28.7	1284.6±31.6	1214.6±24.6	1170.8±31.0*
Liver (g)	12.4±0.4	11.1±0.4*	12.2±0.3	11.0±0.3*	10.8±0.4*
Kidneys (mg)	2844.9±80.0	2822.7±53.8	2973.5±43.6	2825.6±84.5	2707.3±72.5
Spleen (mg)	792.9±43.2	781.0±37.6	754.1±34.7	725.9±28.7	700.2±19.1
Cecum (g)	4.7±0.2	15.4±1.4**	19.6±1.9**	23.7±1.0**	32.1±3.0**
<b>Female</b>					
Heart (mg)	888.3±20.5	836.6±20.7	805.0±21.0*	798.1±15.6**	772.5±24.4**
Liver (g)	7.4±0.2	6.7±0.3*	6.5±0.3*	6.2±0.1**	6.3±0.2**
Kidneys (mg)	1844.5±39.7	1743.6±45.5	1739.4±39.1	1711.0±34.8*	1757.1±44.9
Spleen (mg)	567.9±23.3	520.3±22.8	530.4±21.9	499.1±23.7	543.7±22.3
Cecum (g)	4.3±0.2	14.1±1.3**	17.9±1.2**	17.3±1.7**	25.8±1.5**

Values are the means and standard errors of 10 rats.

\* and \*\* indicate significant levels of 5 and 1 percent, respectively.

1000mg/kg 群雄 2 例, 雌 2 例, 300mg/kg 群雌 2 例では, 死後の自己融解がみられたのみで組織学的には特に病変は認められなかった。174日目に切迫屠殺した100mg/kg 群雄No.7268では自然発生とみられる脊髄の上衣芽腫が形成されており, 周囲に出血を伴っていた。

### III. 考 察

SBTPCは臨床的には経口剤として用いられるが, その経口LD<sub>50</sub>値は, マウス, ラットの雌雄とも10000mg/kg以上, イヌでは1000mg/kg以上とみられ, 急性毒性は, 極めて弱かった。

経口1ヵ月毒性試験では体重増加抑制は1000mg/kg 群雄にのみわずかにみられた。また, 肝及び心重量の軽度減少が, 高用量群で認められたが, SGOT, SGPTなどには変化は認められなかった。肝の病理組織学的検査では1000mg/kg 群の雄全例, 雌数例, 及び300mg/kg 群雌数例で肝小葉中間ないし周辺域の肝細胞質にグリコーゲン様PAS染色陽性物質の小滴が認められた。その程度は投与量の多いほど目立ち, かつ, 雄では雌よりも明らかであった。

この肝臓でのPAS陽性物質の沈着は,  $\beta$ -lactamase 阻害薬 sulbactamについて, すでに報告されており, SBTPCは生体内では sulbactam と ampicillin として存在することから, 吸収された sulbactam によりもたらされた変化と考えられる。このPAS陽性物質は飽食条件下では通常のグリコーゲンと顕微鏡像の上からは区別しがたく, 絶食した場合のPAS染色標本で認められたものであり, 休薬によって消失し, ジアスターゼ消化試験及び電顕所見からみても, 通常のグリコーゲン顆粒と差はないことが確認されている(野口ら)。

類似の現象は他の $\beta$ -lactamase 阻害薬 clavulanic acidについても寺嶋ら<sup>2)</sup>, GREENら<sup>3)</sup>により報告されており, PAS陽性物質沈着の毒性的な意義は低いものと考えられる。

一般に抗生物質の投与により認められる盲腸の膨大が<sup>4,5)</sup>SBTPC投与群では用量に対応してみられた。

これらの知見から, 1ヵ月毒性試験における毒性の発現のみられない最大無作用量は体重増加抑制を伴わない

300mg/kgと判断される。

ラットでの経口6ヵ月毒性試験の成績は本質的には1ヵ月毒性試験の成績と差異はなく, 6ヵ月間の長期投与によって薬物投与と関連した新たな変化が加わることはなかった。すなわち, 認められた変化は盲腸の膨大と肝細胞質のPAS陽性物質の沈着であった。この肝細胞質へのPAS陽性物質の沈着はSBTPC1000mg/kg 群, 300mg/kg 群では認められているが, これ以下の群では認められていない。

今回の6ヵ月毒性試験では, 経口投与時の気管腔内への投与過誤による死亡例の発生が, 従来の経口毒性試験よりやや多かったが, これはSBTPCの水懸濁液に粘稠性のあったことも, その一因と考えられる。

一般症状としては, 高用量群では, 投与初期より軟便が認められ, 3ヵ月目以降には下痢便の状態となったものもあった。抗生物質投与による下痢の原因としては, 腸内細菌叢の変化が考えられているが, その詳細は明らかではない。

以上より, この試験における最大無作用量は, 体重増加抑制及び死亡例のみられない100mg/kgと判断される。

### 文 献

- 1) 野口晏弘ほか: Sulbactam 及び Sulbactam / Cafoperazone の毒性試験。Chemotherapy 32 (S-4): 97~107, 1984
- 2) 寺嶋祥亘ほか: BRL14151K 及び BRL25000の急性毒性及び亜急性毒性試験。Chemotherapy 31: 113~141, 1983
- 3) GREEN, O. P. et al.: BRL14151K 及び BRL25000のラットにおける慢性毒性試験。Chemotherapy 31: 180~202, 1983
- 4) SAVAGE, D. C. and R. DUBOS: Alterations in the cecum and its flora produced by antibacterial drugs. J. Exptl. Med. 128: 97~110, 1968
- 5) BOYD, E. M. and M. J. SELLY: The chronic oral toxicity of benzylpenicillin. Antibiot. Chemotherapy 12: 249~262, 1962

## ACUTE, SUBACUTE AND CHRONIC TOXICITY STUDIES OF SULTAMICILLIN

MASAKATSU TACHIBANA, HIROSHI NABATA,  
MORITAKE IJIMA and ISAO OHTSUKI

Nagoya Pharmacology Laboratory, Pfizer Taito Co., Ltd.

Acute, subacute and chronic toxicities of sultamicillin (SBTPC), a mutual prodrug of sulbactam and ampicillin were evaluated in Sprague-Dawley rats or ICR mice.

The acute oral LD<sub>50</sub> of SBTPC were estimated to be greater than 10000 mg/kg in rats and mice.

In the subacute oral toxicity test, all rats treated with SBTPC (1000, 300, 100, 30 mg/kg) for 1 month were well tolerated. Occasional soft stools were noted in the treated groups. The highest dose level (1000 mg/kg) of SBTPC produced mild growth inhibition, slight decrease of the liver weight and enlarged cecum and a deposition of glycogen-like droplets in the hepatic cell cytoplasm without any functional abnormality and morphological lesions. The non-toxic dose of SBTPC is considered to be 300 mg/kg.

In the chronic toxicity test, the rats were treated orally with SBTPC (1000, 300, 100 and 30 mg/kg) for 6 months. Deaths were noted in the high dose groups (1000 and 300 mg/kg). Other results were comparable to those in the subacute toxicity test. The non-toxic dose in the chronic toxicity test with SBTPC is considered to be 100 mg/kg.