

T-2525 Na のラット 1 カ月間静脈内投与亜急性毒性試験

中村昌三・中川重仁・佐藤 盛・霜鳥智也・米田豊昭
富山化学工業株式会社総合研究所

T-2525 Na のラット 1 カ月間静脈内投与亜急性毒性試験を 1,000, 500, 250 mg/kg 投与群を設定して行ない、以下の結果を得た。

- 1) 死亡例はなく、発育、尿検査、血液学的検査に異常は認められなかった。
- 2) T-2525 Na の各投与群に軟便と盲腸腔の拡大がみられた。盲腸の組織学的検査では異常は認められず、また盲腸の拡大は休薬により回復した。
- 3) 血液化学検査で軽度のコリンエステラーゼ低下とA/G比の上昇がみられたが、回復試験ではこれらの変化は認められなかった。
- 4) 1,000 mg/kg 投与群の雄 10 例中 1 例の腎尿管上皮細胞に中等度の硝子滴変性が認められた。
- 5) 本試験における T-2525 Na の最大無作用量は盲腸腔の拡大を除外した場合 500 mg/kg であった。

新しいエステル型経口セフェム系抗生物質である T-2588 は経口投与後、腸管でエステラーゼによって生体内活性体である T-2525 に加水分解され、抗菌活性を発揮する。今回、T-2588 の毒性試験の一環として、T-2525 ナトリウム塩 (T-2525 Na) についてラット 1 カ月間静脈内投与亜急性毒性試験を行なったので、その結果を報告する。本試験の投与は 1983 年 8 月 22 日から 9 月 27 日まで行ない、以後 10 月 28 日までを回復期間とした。

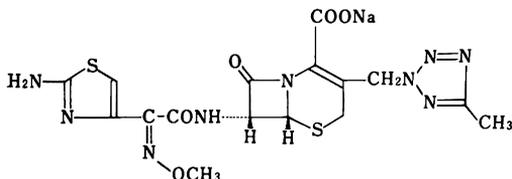
I. 実験材料および方法

1. 被験検体

T-2525 Na は Fig.1 に示す化学構造と化学名を有する水に可溶性白色の粉末である。本試験には Lot. No. 9 および 10 を使用した。なお、両ロットの純度に差は認められなかった。

2. 使用動物と飼育条件

Fig.1 Chemical structure of T-2525 Na



Sodium(+)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

Jcl:SD 系ラット (日本クレア) 120 匹 (雄 60 匹, 雌 60 匹) を使用して実験を行なった。動物は 4 週齢で購入し、2 週間の検疫期間を置いた後 6 週齢で実験に使用した。飼育は室温 23±2°C, 湿度 50~60%, 6:00~18:00 人工照明に設定した飼育室で、金属性ブラケットケージに 5 匹ずつ収容して行なった。飼料は高圧蒸気滅菌した固型飼料 (日本クレア, CE-2) を、水は紫外線殺菌した水道水をそれぞれ自由に摂取させた。個体識別は、耳パンチと色素塗布およびケージラベルで行なった。投与開始時の体重範囲は、雄 197~226 g, 雌 149~186 g であった。

3. 投与量設定と投与方法

投与量決定のための予備試験として、T-2525 Na, 1,000, 500, 250 mg/kg を 1 群 5 匹の雄ラットに 1 週間尾静脈内投与した結果、各群に軟便がみられたものの死亡例はなく、1,000 mg/kg 投与群に軽度の体重増加抑制がみられた以外特記すべき異常はなかった。以上の結果から本試験における最大量を、T-2588 のラット 3 カ月間経口投与亜急性毒性試験の最大量と同量の 1,000 mg/kg とし、以下 500, 250 mg/kg 投与群および対照群を設定した。検体濃度、投与容量、動物の配合は Table 1 に示すように行なった。T-2525 Na は注射用生理食塩液に用時溶解し、メンブランフィルター (富士フィルム; ミクロフィルター, 孔径 0.3 μm) でろ過したものを、ラット尾静脈内に注射速度約 2 ml/min で 1 日 1 回、35 日間連日投与した。対照群には生理食塩液を投与した。35 日間投与終了後、各群 5 匹の雌雄は 30 日間の休薬期間を

Table 1 Experimental design of subacute toxicity test in rats administered intravenously with T-2525Na for 35 days

| Exp. group | Concentration (%) | Volume (ml/kg) | Number of rats (Rat No.) | | | |
|---------------------|-------------------|----------------|--------------------------|-----------|----------------|------------|
| | | | 35 days study | | Recovery study | |
| | | | Male | Female | Male | Female |
| Control (Saline) | — | 10 | 10(1-10) | 10(41-50) | 5(81-85) | 5(101-105) |
| T 2525Na 250mg/kg | 2.5 | 10 | 10(11-20) | 10(51-60) | 5(86-90) | 5(106-110) |
| T 2525Na 500mg/kg | 5 | 10 | 10(21-30) | 10(61-70) | 5(91-95) | 5(111-115) |
| T 2525Na 1,000mg/kg | 10 | 10 | 10(31-40) | 10(71-80) | 5(96-100) | 5(116-120) |

置いて回復試験を行なった。

4. 検査

1) 症状観察と体重測定

毎日全例について行なった。

2) 摂餌量, 摂水量の測定

試験期間中5日毎に各ケージの24時間摂取量を測定した。

3) 尿検査

投与期間終了時および回復期間終了時に個別代謝ケージを用いて, 絶食下で17時間尿を採取し, 以下の検査を行なった。

尿量(17時間蓄尿)

pH, 蛋白, 糖, ケトン体, 潜血, ビリルビン, ウロビリノーゲン(マルチスティックス[®], マイルス三共)

Na, K(日立205D形炎光光度計)

4) 血液学的検査

投与期間終了および回復期間終了の剖検時に一夜絶食後, エーテル麻酔下で大腿静脈より採血し, 以下の検査を行なった。

赤血球数(コルターカウンターDN型)

白血球数(コルターカウンターDN型)

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(May-Giemsa染色法)

5) 血液化学検査

投与期間終了および回復期間終了の剖検時に, エーテル麻酔下で腹部大静脈より採血して得た血清を用いて以下の検査を行なった。

GOT(Karmen法, オートセラ[®]GOT, 第一化学)

GPT(Karmen法, オートセラ[®]GPT, 第一化学)

アルカリ性ホスファターゼ, ALP(Bessey-Lowry法, オートセラ[®]ALP, 第一化学)

コリンエステラーゼ, Ch-E(DTNB法, CHE試薬, 国際試薬)

総コレステロール(酵素法, オートセラ[®]CHO, 第一化学)

リン脂質, PL(酵素法, オートセラ[®]PL, 第一化学)
総ビリルビン(Michaelsson法, オートセラ[®]BIL, 第一化学)

尿素窒素, UN(Urease-Indophenol法, オートセラ[®]UN, 第一化学)

クレアチニン(Jaffe法, オートセラ[®]CRE, 第一化学)

血糖(Glucose Oxidase法, オートセラ[®]GLU, 第一化学)

総蛋白(Biuret法, オートセラ[®]TP, 第一化学)

Ca(OCPC法, オートセラ[®]CA, 第一化学)

以上, 日立705形自動分析装置で測定。

A/G(セルロースアセテート膜電気泳動)

Na, K(日立205D形炎光光度計)

6) 剖検および組織学的検査

投与期間終了時および回復期間終了時にエーテル麻酔下で, 腹部血管切断により放血死させ, 肉眼的観察を行なった。心, 肺, 肝, 腎, 脾, 脳, 胸腺, 副腎, 唾液腺, 精巣, 卵巣, 盲腸(内容物を含む)について重量を測定し, これに下垂体, 膵, 腸間膜リンパ節, 胃, 小腸, 大腸, 膀胱, 前立腺, 骨髄, 大腿部骨格筋, 気管, 甲状腺を加えた臓器を10%ホルマリン固定し, H.E.染色を施して組織学的検査を行なった。

7) 統計処理

対照群と検体投与群との平均値の差の検定をStudentのt検定で行なった。

II. 実験結果

1. 症状観察と死亡率

試験期間中死亡例はなかった。初回投与翌日からT-2525Na各投与群に軟便が観察された。その後, 軟便の程度は軽減して行き, 250mg/kg投与群では投与10日から, 500, 1,000mg/kg投与群では投与14日からほぼ正常な便を示すようになった。他には, 回復期間中に500mg/kg投与群の雌1例(No.114)に尿路結石が触診された以外特記すべき症状はなかった。

2. 発育曲線

Fig. 2 Body weight changes in rats administered intravenously with T-2525 Na for 35 days

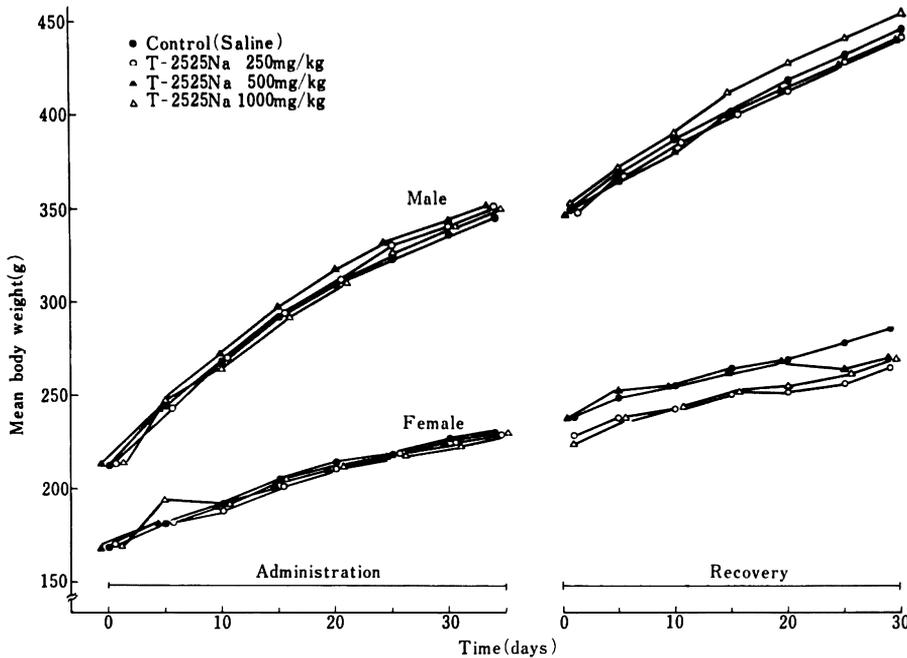
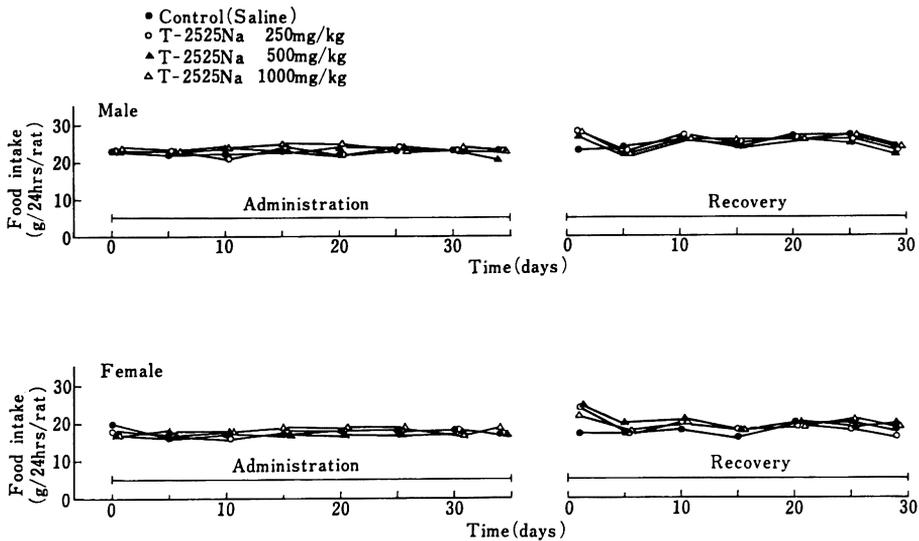


Fig. 3 Food intake in rats administered intravenously with T-2525 Na for 35 days



發育曲線を Fig. 2 に示した。投与初期に、1,000 mg/kg 投与群の雌にのみ、対照群より体重が若干増加する期間があったが、以後対照群と同様の發育を示していた。他の群は、投与期間、回復期間を通して対照群とはほぼ同様な推移を示した。

3. 摂餌量、摂水量

摂餌量の推移を Fig. 3 に示した。投与期間、回復期間

を通して対照群との間に差は認められなかった。摂水量の推移を Fig. 4 に示した。500, 1,000 mg/kg 投与群で、軟便の観察されたほぼ同時期に飲水量の増加が認められた。

4. 尿検査

結果を Table 2 に示した。T-2525 Na の各投与群の雌にのみ、軽度の用量相関のない尿量の減少がみられ

Fig. 4 Water intake in rats administered intravenously with T-2525 Na for 35 days

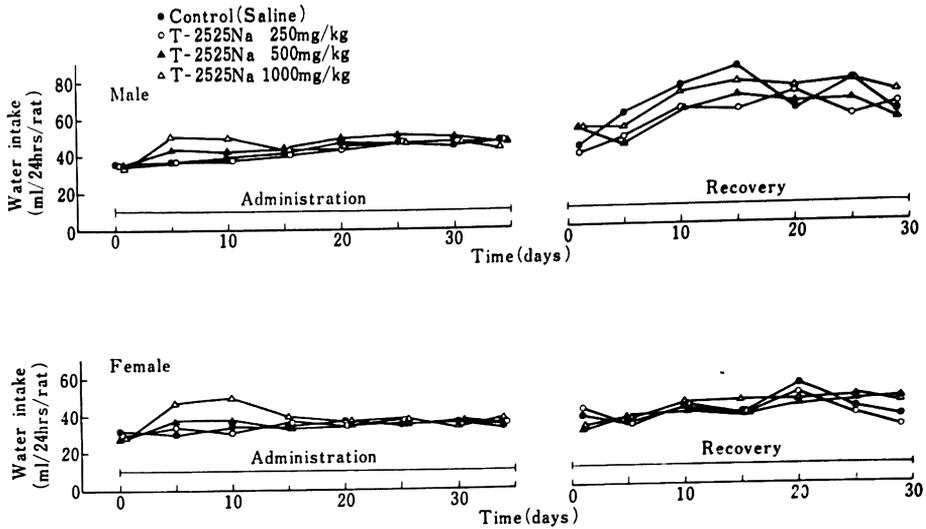


Table 2 Urinalysis in rats administered intravenously with T-2525Na for 35 days

| Sex | Male | | | | Female | | | |
|--------------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|------------------|----------------|----------------|
| Exp. group (mg/kg) | Control | 250 | 500 | 1000 | Control | 250 | 500 | 1000 |
| No. of rats | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Volume (ml/17hrs) | 11.0 ±1.06 | 12.9 ±1.92 | 10.5 ±0.70 | 9.6 ±1.24 | 10.6 ±1.07 | 7.3 ±0.52* | 7.1 ±0.92* | 7.6 ±0.60* |
| pH | 6 7 | 9 1 | 9 1 | 7 3 | 8 2 | 8 0 | 10 0 | 8 2 |
| Protein | - ± | 7 3 | 6 4 | 8 2 | 5 5 | 10 0 | 10 0 | 10 1 |
| Glucose | - | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Ketone bodies | - | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Occult blood | - ± + | 9 0 1 | 9 1 0 | 10 0 0 | 6 2 2 | 10 0 0 | 10 0 0 | 9 1 0 |
| Bilirubin | - | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Urobilinogen | ± | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Na (mEq/l) | 95.6 ±9.68 | 93.5 ±12.22 | 110.3 ±7.14 | 115.7 ±12.73 | 72.0 ±8.50 | 113.7 ±7.90** | 91.3 ±8.70 | 92.8 ±8.97 |
| K (mEq/l) | 96.0 ±5.32 | 87.5 ±7.61 | 95.2 ±4.16 | 97.6 ±4.52 | 75.0 ±5.20 | 90.8 ±5.73 | 91.6 ±5.82* | 94.5 ±7.33* |

Significantly different from control * P<0.05 ** P<0.01 Mean±S.E.

- : Negative ± : Trace + : Slight

Table 3 Hematological findings in rats administered intravenously with T-2525Na for 35 days

| Sex | | Male | | | | Female | | | | |
|------------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|--------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-------------------|
| Exp. group (mg/kg) | | Control | 250 | 500 | 1000 | Control | 250 | 500 | 1000 | |
| No. of rats | | 10 | 10 | 10 | 9 | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| RBC | ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | 862 ± 11.6 | 869 ± 12.6 | 850 ± 6.9 | 818 ± 22.6 | 739 ± 7.8 | 783 ± 22.0 | 753 ± 15.4 | 754 ± 14.4 | |
| WBC | ($\times 10^3/\text{mm}^3$) | 164 ± 15.2 | 162 ± 13.7 | 159 ± 14.0 | 155 ± 12.7 | 95 ± 7.1 | 153 $\pm 12.9^{**}$ | 97 ± 11.5 | 135 $\pm 10.1^{**}$ | |
| Hematocrit | (%) | 47 ± 0.3 | 48 ± 0.7 | 45 ± 1.2 | 45 $\pm 0.6^{**}$ | 46 ± 0.4 | 48 $\pm 0.8^*$ | 46 ± 0.8 | 44 $\pm 0.6^{**}$ | |
| Hemoglobin | (g/dl) | 16.3 ± 0.20 | 16.3 ± 0.24 | 15.9 ± 0.18 | 16.0 ± 0.16 | 15.3 ± 0.18 | 16.0 ± 0.29 | 15.2 ± 0.13 | 15.7 $\pm 0.13^*$ | |
| Differential count (%) | Neutro. | Staff | 0.5 ± 0.21 | 0.7 ± 0.24 | 0.6 ± 0.12 | 0.7 ± 0.19 | 0 | 0.6 ± 0.29 | 0.5 ± 0.27 | 0.2 ± 0.12 |
| | | Seg. | 11.5 ± 0.84 | 9.5 ± 0.77 | 10.2 ± 0.99 | 12.4 ± 1.10 | 12.7 ± 1.59 | 4.3 $\pm 0.80^{**}$ | 7.9 $\pm 1.00^*$ | 7.6 ± 2.00 |
| | Eosino. | 1.3 ± 0.31 | 1.4 ± 0.17 | 1.5 ± 0.34 | 1.6 ± 0.37 | 1.2 ± 0.35 | 1.3 ± 0.37 | 2.1 ± 0.27 | 2.2 ± 0.37 | |
| | Baso. | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | Lymph. | 85.6 ± 0.95 | 86.7 ± 0.92 | 86.4 ± 0.97 | 83.9 ± 1.54 | 85.6 ± 1.81 | 93.1 $\pm 0.90^{**}$ | 88.7 ± 1.06 | 88.6 ± 2.12 | |
| | Mono. | 1.3 ± 0.25 | 1.9 ± 0.29 | 1.5 ± 0.35 | 1.4 ± 0.35 | 0.5 ± 0.18 | 0.9 ± 0.21 | 0.9 ± 0.31 | 1.4 $\pm 0.34^*$ | |

Significantly different from control * P<0.05 ** P<0.01 Mean \pm S.E.

た。また、対照群と1,000 mg/kg 投与群の1~2例の雄に軽度の潜血がみられたが、本試験は尾静脈内投与を行なっていることから尾に付着した血液の混入が考えられた。他の検査項目に特記すべき変化は認められなかった。

5. 血液学的検査

結果を Table 3 に示した。白血球数の軽度増加が250, 1,000 mg/kg 投与群の雌で認められたが、用量相関はなかった。他にも、白血球百分比、ヘマトクリット、ヘモグロビンに統計的有意差の認められる群が散見されたが、いずれも用量相関はなく、異常をうかがわせるほどの値ではなかった。

6. 血液化学検査

結果を Table 4 に示した。コリンエステラーゼの軽度低下が T-2525 Na 各投与群の雌に、A/G 比の軽度上昇が T-2525 Na 投与群の雌雄に認められた。他の検査項目においても統計的有意差が散見されたが、これらの値の変動幅からみて異常として取り上げるほどのものではなかった。

7. 剖検時肉眼的所見

結果を Table 5 に示した。T-2525 Na 各投与群に盲腸腔の拡大がみられ、この変化は30日間の休薬後も一

部の動物に残っていた。他には、T-2525 Na 投与群の少数例の胸腺に限局性の暗赤色変色部位の存在や、肝表面の灰白色微小結節がみられた。対照群の雌1例(No. 50)には肝尾状葉と右側腎の癒着がみられた。

8. 臓器重量と臓器重量体重比

結果を Table 6, 7 に示した。T-2525 Na 各投与群に盲腸重量および重量体重比の増加が認められた。また、唾液腺、胸腺、肺、肝、脾の重量あるいは重量体重比に統計的有意差が散見されたが、これらの値の変動はごくわずかであり、用量相関も明らかでなかった。

9. 組織学的検査

結果を Table 8 に示した。T-2525 Na 各投与群の雄の近位尿管上皮細胞に軽度の硝子滴変性が散見され、1,000 mg/kg 投与群の1例(No. 36)では中等度の変化(Photo. 1)が見られた。他に心、腎、肝、前立腺の軽度限局性細胞浸潤や肝細胞の脂肪変性が散見されたが、これらは対照群にも出現し得る程度の軽微な変化であり、T-2525 Na 投与に起因するものではなかった。肉眼的に腔の拡大が見られた盲腸には組織学的な異常は認められなかった(Photo. 2)。腎髄質外帯尿管腔のカルシウム沈着が対照群を含む各群の雌の少数例にみられた。肺の異物性巨細胞や異物性肉芽が対照群を含む各群に見られ

Table 4 Biochemical findings in rats administered intravenously with T-2525Na for 35 days

| Sex | Male | | | | Female | | | |
|------------------------|----------------|------------------|------------------|------------------|----------------|------------------|------------------|------------------|
| Exp. group (mg/kg) | Control | 250 | 500 | 1000 | Control | 250 | 500 | 1000 |
| No. of rats | 10 | 10 | 9 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| GOT (U/l) | 65 ±2.4 | 92 ±6.1** | 95 ±15.1 | 83 ±6.5* | 60 ±2.3 | 83 ±6.3** | 82 ±9.4* | 77 ±4.3** |
| GPT (U/l) | 15 ±0.5 | 17 ±1.7 | 18 ±3.0 | 14 ±1.3 | 13 ±0.5 | 14 ±1.6 | 14 ±2.5 | 11 ±1.2 |
| ALP (U/l) | 33.5 ±1.50 | 35.4 ±2.29 | 30.2 ±1.60 | 33.7 ±1.80 | 18.5 ±1.19 | 17.3 ±1.39 | 14.8 ±0.85* | 15.8 ±1.15 |
| Ch-E (ΔpH) | 0.13 ±0.003 | 0.11 ±0.005** | 0.12 ±0.006 | 0.12 ±0.005 | 0.62 ±0.037 | 0.40 ±0.053** | 0.38 ±0.034** | 0.44 ±0.044** |
| T. cholesterol (mg/dl) | 40 ±1.8 | 49 ±3.2* | 43 ±2.5 | 45 ±2.5 | 48 ±2.3 | 52 ±3.5 | 50 ±3.0 | 52 ±2.7 |
| Phospholipids (mg/dl) | 77 ±2.5 | 93 ±4.2** | 85 ±4.2 | 90 ±4.5* | 107 ±4.3 | 121 ±7.0 | 113 ±5.6 | 114 ±4.8 |
| T. bilirubin (mg/dl) | 0.2 ±0.02 | 0.2 ±0.02 | 0.1 ±0.03 | 0.2 ±0.02 | 0.1 ±0.01 | 0.2 ±0.01** | 0.1 ±0.02** | 0.1 ±0.01 |
| Urea nitrogen (mg/dl) | 23.7 ±1.03 | 20.2 ±0.95* | 21.8 ±0.58 | 20.7 ±0.60* | 23.5 ±0.78 | 22.6 ±0.70 | 22.2 ±1.04 | 23.2 ±1.16 |
| Creatinine (mg/dl) | 0.7 ±0.05 | 0.5 ±0.01** | 0.6 ±0.02 | 0.5 ±0.03** | 0.6 ±0.04 | 0.6 ±0.02 | 0.6 ±0.02 | 0.6 ±0.02 |
| Glucose (mg/dl) | 154 ±10.9 | 145 ±8.7 | 145 ±7.7 | 145 ±5.6 | 137 ±7.7 | 125 ±6.6 | 145 ±7.9 | 140 ±9.5 |
| T. protein (g/dl) | 5.6 ±0.07 | 5.3 ±0.06* | 5.2 ±0.07** | 5.4 ±0.09 | 5.8 ±0.04 | 5.8 ±0.10 | 5.6 ±0.05** | 5.6 ±0.09* |
| A/G | 1.15 ±0.022 | 1.39 ±0.060** | 1.49 ±0.063** | 1.54 ±0.063** | 1.39 ±0.043 | 1.54 ±0.062 | 1.84 ±0.041** | 1.60 ±0.056** |
| Ca (mg/dl) | 9.5 ±0.08 | 9.5 ±0.05 | 9.4 ±0.13 | 9.4 ±0.06 | 9.5 ±0.06 | 9.5 ±0.11 | 9.3 ±0.03* | 9.5 ±0.09 |
| Na (mEq/l) | 144.5 ±0.68 | 143.1 ±0.31 | 142.6 ±0.42* | 141.8 ±0.39** | 142.2 ±0.36 | 142.5 ±0.26 | 140.1 ±0.33** | 139.1 ±0.39** |
| K (mEq/l) | 3.94 ±0.077 | 4.15 ±0.066 | 4.15 ±0.037* | 4.07 ±0.051 | 3.86 ±0.116 | 4.05 ±0.122 | 3.77 ±0.106 | 3.92 ±0.093 |

Significantly different from control * P<0.05 ** P<0.01 Mean±S.E.

Table 5 Macroscopic findings in rats administered intravenously with T-2525Na for 35 days

| Macroscopic findings | Sex | Male | | | | Female | | | |
|--|--------------------|---------|-----|-----|------|---------|-----|-----|------|
| | Exp. group (mg/kg) | Control | 250 | 500 | 1000 | Control | 250 | 500 | 1000 |
| | No. of rats | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Cecum : Enlargement of lumen | | 0 | 10 | 10 | 10 | 0 | 6 | 6 | 5 |
| Thymus : Localized dark red area | | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| Liver : Grayish white micronodule on the surface | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Adhesion in a part of lobe to right kidney | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Table 6 Absolute organ weight in rats administered intravenously with T-2525Na for 35 days

| Sex | | Male | | | | Female | | | |
|--------------------|-------|----------------|------------------|------------------|------------------|----------------|------------------|------------------|------------------|
| Exp. group (mg/kg) | | Control | 250 | 500 | 1000 | Control | 250 | 500 | 1000 |
| No. of rats | | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Body weight | | 321 ±9.2 | 325 ±9.4 | 334 ±7.6 | 322 ±7.8 | 209 ±2.6 | 215 ±3.3 | 203 ±2.6 | 209 ±3.8 |
| Brain | | 1.96 ±0.035 | 1.89 ±0.091 | 1.98 ±0.036 | 1.94 ±0.029 | 1.87 ±0.026 | 1.86 ±0.022 | 1.89 ±0.023 | 1.87 ±0.020 |
| Salivary glands | | 0.59 ±0.021 | 0.60 ±0.030 | 0.58 ±0.020 | 0.57 ±0.018 | 0.44 ±0.014 | 0.43 ±0.012 | 0.40 ±0.010* | 0.42 ±0.014 |
| Thymus | | 0.31 ±0.022 | 0.42 ±0.029** | 0.40 ±0.030* | 0.35 ±0.023 | 0.34 ±0.022 | 0.34 ±0.022 | 0.34 ±0.018 | 0.32 ±0.025 |
| Heart | | 1.02 ±0.058 | 1.00 ±0.028 | 1.03 ±0.021 | 1.00 ±0.039 | 0.70 ±0.010 | 0.70 ±0.014 | 0.70 ±0.011 | 0.70 ±0.014 |
| Lung | | 1.28 ±0.033 | 1.30 ±0.053 | 1.30 ±0.028 | 1.28 ±0.036 | 1.03 ±0.022 | 1.06 ±0.025 | 1.04 ±0.019 | 1.09 ±0.025 |
| Liver | | 9.34 ±0.371 | 10.92 ±0.760 | 9.97 ±0.460 | 10.17 ±0.451 | 6.08 ±0.110 | 6.73 ±0.185** | 6.84 ±0.196** | 6.53 ±0.149* |
| Kidney | Left | 1.10 ±0.037 | 1.15 ±0.026 | 1.16 ±0.036 | 1.16 ±0.017 | 0.73 ±0.017 | 0.77 ±0.009 | 0.73 ±0.014 | 0.74 ±0.014 |
| | Right | 1.12 ±0.041 | 1.18 ±0.026 | 1.18 ±0.040 | 1.18 ±0.016 | 0.76 ±0.017 | 0.78 ±0.008 | 0.74 ±0.014 | 0.77 ±0.015 |
| Spleen | | 0.60 ±0.037 | 0.70 ±0.035 | 0.63 ±0.032 | 0.69 ±0.030 | 0.43 ±0.018 | 0.50 ±0.029 | 0.46 ±0.023 | 0.49 ±0.022* |
| Adrenals | | 0.05 ±0.003 | 0.05 ±0.002 | 0.05 ±0.003 | 0.05 ±0.003 | 0.06 ±0.004 | 0.06 ±0.002 | 0.06 ±0.002 | 0.06 ±0.002 |
| Testis | Left | 1.78 ±0.047 | 1.84 ±0.064 | 1.88 ±0.047 | 1.85 ±0.036 | | | | |
| | Right | 1.77 ±0.052 | 1.85 ±0.055 | 1.83 ±0.044 | 1.85 ±0.046 | | | | |
| Ovaries | | | | | | 0.09 ±0.005 | 0.08 ±0.003 | 0.09 ±0.007 | 0.09 ±0.005 |
| Cecum | | 3.52 ±0.227 | 7.62 ±0.511** | 7.44 ±0.330** | 6.54 ±0.268** | 3.07 ±0.254 | 4.88 ±0.324** | 5.22 ±0.379** | 5.64 ±0.612** |

Significantly different from control * P<0.05 ** P<0.01 Unit : grams Mean±S.E.

たが、静脈内投与実験で時々みられる注射液内異物による所見であった。肝と腎の癒着が見られた対照群の雌1例(No. 50)には、腎皮膜の肥厚と肝に限局性の出血壊死が認められた。他の臓器には特記すべき異常は認められなかった(Photo. 3, 4, 5, 6)。

10. 回復試験

30日間の回復期間終了時の検査結果をTable 9~15に示した。尿検査(Table 9)では特記すべき異常は認められなかった。血液学的検査(Table 10)では、好中球比の増加と相対的なリンパ球比の減少が500, 1,000 mg/kg投与群の雄にみられたが、その変動幅から判断

して異常として取り上げるほどの値ではなかった。血液化学検査(Table 11)では、投与期間終了時に変動の認められたコリンエステラーゼおよびA/G比は対照群との間に統計的有意差がなくなっていた。臓器重量(Table 12)、臓器重量体重比(Table 13)では、重量および重量体重比の増加が認められた盲腸は30日間の休業により対照群との差が縮小していた。剖検時の肉眼的観察(Table 14)でも、盲腸腔の拡大の程度は軽減していた。この他に偶発所見とみられる精巣の萎縮が対照群(No. 81)と250 mg/kg投与群(No. 87)にそれぞれ1例ずつみられた。組織学的検査(Table 15)では、投与期間終

Table 7 Relative organ weight in rats administered intravenously with T-2525Na for 35 days

| Sex | | Male | | | | Female | | | |
|--------------------|-------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Exp. group (mg/kg) | | Control | 250 | 500 | 1000 | Control | 250 | 500 | 1000 |
| No. of rats | | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Brain | | 0.613 ±0.0103 | 0.585 ±0.0328 | 0.596 ±0.0130 | 0.606 ±0.0108 | 0.894 ±0.0129 | 0.869 ±0.0149 | 0.933 ±0.0191 | 0.895 ±0.0229 |
| Salivary glands | | 0.184 ±0.0034 | 0.185 ±0.0079 | 0.175 ±0.0034 | 0.178 ±0.0052 | 0.210 ±0.0065 | 0.201 ±0.0044 | 0.196 ±0.0040 | 0.202 ±0.0047 |
| Thymus | | 0.097 ±0.0056 | 0.129 ±0.0103* | 0.120 ±0.0073* | 0.109 ±0.0059 | 0.161 ±0.0102 | 0.160 ±0.0109 | 0.167 ±0.0074 | 0.154 ±0.0106 |
| Heart | | 0.318 ±0.0153 | 0.310 ±0.0102 | 0.309 ±0.0067 | 0.312 ±0.0090 | 0.336 ±0.0072 | 0.328 ±0.0044 | 0.345 ±0.0068 | 0.335 ±0.0060 |
| Lung | | 0.399 ±0.0113 | 0.399 ±0.0107 | 0.390 ±0.0074 | 0.399 ±0.0083 | 0.494 ±0.0091 | 0.496 ±0.0091 | 0.513 ±0.0133 | 0.523 ±0.0102* |
| Liver | | 2.899 ±0.0447 | 3.326 ±0.1510* | 2.981 ±0.1024 | 3.154 ±0.0911* | 2.908 ±0.0333 | 3.139 ±0.0867* | 3.373 ±0.1209** | 3.123 ±0.0512** |
| Kidney | Left | 0.343 ±0.0055 | 0.355 ±0.0068 | 0.349 ±0.0059 | 0.360 ±0.0064 | 0.350 ±0.0066 | 0.359 ±0.0058 | 0.361 ±0.0086 | 0.355 ±0.0073 |
| | Right | 0.347 ±0.0052 | 0.363 ±0.0058 | 0.354 ±0.0064 | 0.367 ±0.0089 | 0.364 ±0.0079 | 0.365 ±0.0053 | 0.364 ±0.0088 | 0.366 ±0.0070 |
| Spleen | | 0.187 ±0.0098 | 0.217 ±0.0107 | 0.189 ±0.0074 | 0.215 ±0.0086* | 0.206 ±0.0086 | 0.232 ±0.0104 | 0.228 ±0.0114 | 0.236 ±0.0082* |
| Adrenals | | 0.017 ±0.0009 | 0.015 ±0.0006 | 0.016 ±0.0010 | 0.016 ±0.0009 | 0.031 ±0.0018 | 0.027 ±0.0008 | 0.028 ±0.0010 | 0.027 ±0.0010 |
| Testis | Left | 0.556 ±0.0100 | 0.567 ±0.0192 | 0.566 ±0.0166 | 0.578 ±0.0199 | | | | |
| | Right | 0.551 ±0.0104 | 0.570 ±0.0172 | 0.551 ±0.0162 | 0.580 ±0.0200 | | | | |
| Ovaries | | | | | | 0.041 ±0.0024 | 0.037 ±0.0013 | 0.045 ±0.0039 | 0.041 ±0.0023 |
| Cecum | | 1.095 ±0.0675 | 2.339 ±0.1320** | 2.233 ±0.0952** | 2.047 ±0.0997** | 1.460 ±0.1120 | 2.280 ±0.1581** | 2.560 ±0.1753** | 2.688 ±0.2735** |

Significantly different from control * P<0.05 ** P<0.01 Unit : percent Mean±S.E.

了時に 1,000 mg/kg 投与群の 1 例に認められたような近位尿細管上皮細胞の中等度の硝子滴変性はなく、軽度の変性が対照群も含めて散見されただけであった。この他に心、肝、前立腺にみられた軽度の限局性細胞浸潤や肝細胞の軽度脂肪変性および肺に見られた異物性反応は投与期間終了時の所見と変わらなかった。剖検時に尿路結石が認められた 500 mg/kg 投与群の 1 例 (No. 114) には、高度の腎盂腎炎と膀胱粘膜上皮の重層扁平上皮化生がみられた。

III. 総括および考察

T-2525 Na のラット 1 カ月間静脈内投与亜急性毒性試験を 1,000, 500, 250 mg/kg 投与群および対照群を設

定して行なった。

死亡例はなく、症状観察では T-2525 Na 投与群で投与初期に軟便が観察された以外特記すべき異常は認められなかった。この軟便とはほぼ同時期に 500, 1,000 mg/kg 投与群で摂水量の増加が認められた。また、投与期間終了時の剖検では T-2525 Na 各投与群で盲腸腔の拡大がみられ、盲腸重量が増加していた。本試験でみられたような、組織学的異常を伴わない盲腸腔の拡大は、他のセファロスポリン系抗生剤^{1,2,3)}や抗菌剤^{4,5)}でも報告されており、検体の抗菌作用に基づくものと考えられている。

尿検査で、対照群と 1,000 mg/kg 投与群の雄に軽度

Table 8 Histological findings in rats administered intravenously with T-2525Na for 35 days

— Male —

| Histological findings | Control | | | | | | | | 250 | | | | | | | | 500 | | | | | | | | 1000 | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---------|---|---|---|---|---|---|---|-----|----|----|----|----|----|----|----|-----|----|----|----|----|----|----|----|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 |
| Heart : Focal cell infiltration in the myocardium | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Kidney : Hyaline droplet degeneration of the proximal tubular epithelium | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Liver : Focal cell infiltration in the parenchyma or pericentrilobular vein | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Lung : Appearance of foreign body giant cell or foreign body granuloma | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Prostate gland : Focal cell infiltration in the stroma | — | + | + | — | — | — | — | — | — | — | + | + | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — |

— Female —

| Histological findings | Control | | | | | | | | 250 | | | | | | | | 500 | | | | | | | | 1000 | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---------|----|----|----|----|----|----|----|-----|----|----|----|----|----|----|----|-----|----|----|----|----|----|----|----|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 | 50 | 51 | 52 | 53 | 54 | 55 | 56 | 57 | 58 | 59 | 60 | 61 | 62 | 63 | 64 | 65 | 66 | 67 | 68 | 69 | 70 | 71 | 72 | 73 | 74 | 75 | 76 | 77 | 78 | 79 | 80 |
| Kidney : Calcium deposition in the outer medullary tubular lumina | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Focal cell infiltration in the stroma | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Fibrous thickening of the capsule | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Liver : Focal cell infiltration in the parenchyma, pericentrilobular vein or Glisson's capsule | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Hemorrhagic necrosis | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Fatty change of hepatocyte | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Lung : Appearance of foreign body giant cell or foreign body granuloma | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |

— : No remarkable changes + : Slight # : Moderate
 No histological changes were seen in the other organs

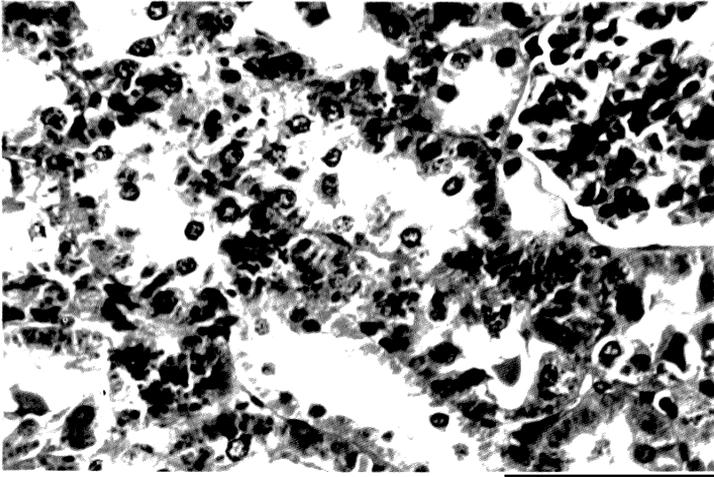


Photo. 1 The kidney from a male rat administered intravenously with T-2525 Na at 1,000mg/kg for 35 days. Hyaline droplet degeneration of the renal proximal tubular epithelium is seen. $\times 440$ H. E. staining

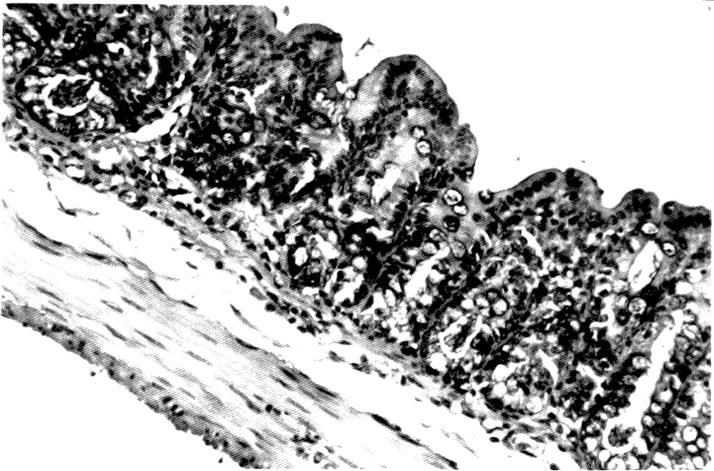


Photo. 2 The cecum from a female rat administered intravenously with T-2525 Na at 1,000mg/kg for 35 days. No significant changes are seen. $\times 220$ H. E. staining



Photo. 3 The heart from a male rat administered intravenously with T-2525 Na at 1,000mg/kg for 35 days. No significant changes are seen. $\times 220$ H. E. staining

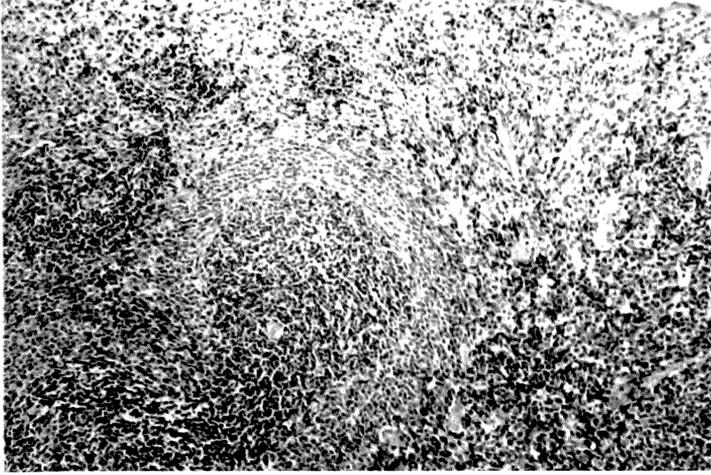


Photo. 4 The spleen from a female rat administered intravenously with T-2525 Na at 1,000 mg/kg for 35 days. No significant changes are seen.
×110 H. E. staining

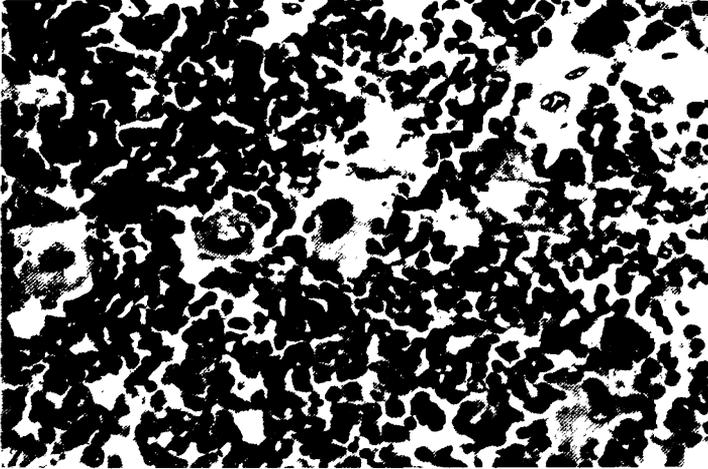


Photo. 5 The bone-marrow from a female rat administered intravenously with T-2525 Na at 1,000 mg/kg for 35 days. No significant changes are seen.
×440 H. E. staining

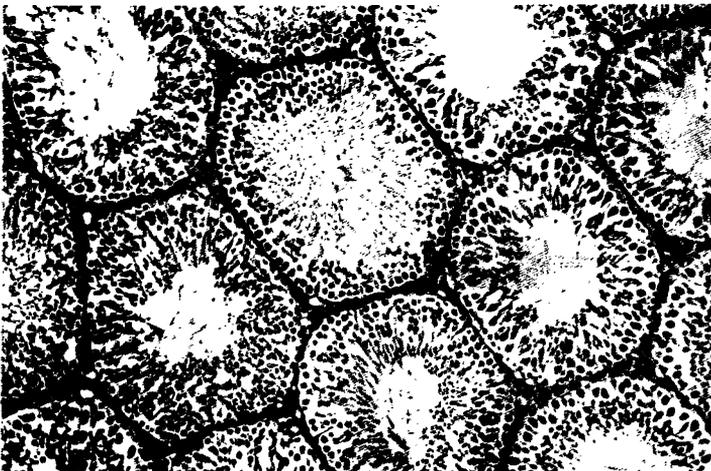


Photo. 6 The testis from a male rat administered intravenously with T-2525 Na at 1,000 mg/kg for 35 days. No significant changes are seen.
×110 H. E. staining

Table 9 Urinalysis in rats administered intravenously with T-2525Na for 35 days (Recovery study)

| Sex | | Male | | | | Female | | | |
|--------------------|---|-----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Exp. group (mg/kg) | | Control | 250 | 500 | 1000 | Control | 250 | 500 | 1000 |
| No. of rats | | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Volume (ml/17hrs) | | 10.1 ±1.59 | 12.0 ±2.32 | 12.7 ±1.10 | 15.2 ±2.91 | 11.4 ±2.60 | 6.0 ±1.29 | 10.8 ±2.43 | 6.7 ±0.82 |
| pH | 6 | 5 | 4 | 3 | 3 | 4 | 5 | 5 | 5 |
| | 7 | 0 | 1 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Protein | - | 5 | 5 | 5 | 5 | 4 | 3 | 4 | 4 |
| | ± | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| Glucose | - | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Ketone bodies | - | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Occult blood | - | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 4 | 5 |
| | ± | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Bilirubin | - | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Urobilinogen | ± | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Na (mEq/l) | | 80.4 ±17.06 | 69.5 ±14.40 | 66.7 ±9.27 | 44.6 ±11.28 | 55.5 ±11.50 | 90.5 ±15.88 | 74.2 ±10.76 | 93.5 ±6.53* |
| K (mEq/l) | | 109.9 ±10.11 | 98.5 ±8.94 | 91.9 ±5.31 | 91.3 ±12.09 | 73.3 ±9.92 | 104.5 ±9.84 | 85.5 ±11.29 | 104.2 ±9.53 |

Significantly different from control * P<0.05 Mean±S.E.

- : Negative ± : Trace

Table 10 Hematological findings in rats administered intravenously with T-2525Na for 35 days (Recovery study)

| Sex | | Male | | | | Female | | | | |
|------------------------|-------------------------------|---------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|---------------|--------------|
| Exp. group (mg/kg) | | Control | 250 | 500 | 1000 | Control | 250 | 500 | 1000 | |
| No. of rats | | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | |
| RBC | ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | 887 ±22.5 | 884 ±20.9 | 895 ±16.3 | 865 ±22.1 | 781 ±6.5 | 810 ±19.7 | 789 ±34.4 | 821 ±27.6 | |
| WBC | ($\times 10^2/\text{mm}^3$) | 162 ±26.6 | 117 ±9.2 | 111 ±15.0 | 133 ±9.7 | 84 ±3.2 | 112 ±13.0 | 153 ±21.1* | 130 ±23.0 | |
| Hematocrit | (%) | 50 ±0.2 | 48 ±0.5* | 47 ±0.6** | 48 ±0.6* | 46 ±0.8 | 46 ±0.9 | 43 ±2.0 | 47 ±0.9 | |
| Hemoglobin | (g/dl) | 16.3 ±0.21 | 15.7 ±0.21 | 15.2 ±0.28* | 15.8 ±0.37 | 16.1 ±0.30 | 16.0 ±0.35 | 15.3 ±0.58 | 16.4 ±0.30 | |
| Differential count (%) | Neutro. | Staff | 0 ±0.37* | 1.1 ±0.37* | 0.6 ±0.37* | 0.9 ±0.37* | 0.5 ±0.39 | 0.1 ±0.10 | 0.5 ±0.00 | 0.3 ±0.20 |
| | | Seg. | 7.9 ±1.26 | 16.1 ±3.51 | 19.7 ±2.81** | 19.0 ±2.20** | 8.6 ±1.62 | 14.4 ±0.97* | 20.0 ±6.38 | 8.3 ±2.00 |
| | Eosino. | 1.0 ±0.35 | 1.3 ±0.54 | 1.1 ±0.37 | 1.0 ±0.22 | 1.2 ±0.46 | 1.9 ±0.43 | 0.9 ±0.37 | 1.9 ±0.48 | |
| | Baso. | 0 ±0.10 | 0.1 ±0.10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | Lymph. | 90.6 ±1.37 | 80.4 ±4.36 | 76.9 ±2.98** | 77.8 ±2.50** | 89.0 ±2.19 | 82.3 ±1.19* | 78.0 ±6.07 | 88.4 ±2.27 | |
| | Mono. | 0.5 ±0.22 | 1.0 ±0.45 | 1.7 ±0.34* | 1.3 ±0.34 | 0.7 ±0.46 | 1.3 ±0.49 | 0.6 ±0.48 | 1.1 ±0.24 | |

Significantly different from control * P<0.05 ** P<0.01 Mean±S.E.

(Table 11. Biochemical findings in rats administered intravenously with T-2525Na for 35 days (Recovery study))

| Sex | Male | | | | Female | | | |
|------------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|
| | Control | 250 | 500 | 1000 | Control | 250 | 500 | 1000 |
| Exp. group (mg/kg) | | | | | | | | |
| No. of rats | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| GOT (U/l) | 59 ±5.6 | 91 ±10.9* | 81 ±10.2 | 58 ±2.2 | 58 ±5.5 | 67 ±5.6 | 84 ±6.0* | 67 ±5.9 |
| GPT (U/l) | 16 ±1.2 | 21 ±2.4 | 19 ±2.1 | 13 ±0.9 | 15 ±1.8 | 13 ±1.5 | 16 ±1.7 | 13 ±1.1 |
| ALP (U/l) | 23.0 ±0.62 | 26.2 ±1.58 | 26.5 ±3.32 | 19.9 ±1.74 | 16.3 ±2.02 | 15.5 ±3.01 | 11.5 ±1.64 | 12.4 ±1.43 |
| Ch-E (Δ pH) | 0.13 ±0.004 | 0.13 ±0.006 | 0.11 ±0.007* | 0.11 ±0.009 | 0.70 ±0.060 | 0.48 ±0.078 | 0.42 ±0.106 | 0.64 ±0.088 |
| T. cholesterol (mg/dl) | 45 ±4.4 | 40 ±4.6 | 44 ±3.7 | 44 ±1.2 | 48 ±4.5 | 50 ±3.2 | 53 ±4.7 | 51 ±4.9 |
| Phospholipids (mg/dl) | 74 ±1.4 | 76 ±6.2 | 83 ±5.6 | 81 ±2.9 | 123 ±8.0 | 123 ±12.4 | 122 ±9.5 | 119 ±9.2 |
| Bilirubin (mg/dl) | 0.3 ±0 | 0.3 ±0 | 0.3 ±0 | 0.3 ±0 | 0.3 ±0.02 | 0.3 ±0 | 0.3 ±0 | 0.3 ±0.02 |
| Urea nitrogen (mg/dl) | 22.1 ±1.10 | 21.7 ±1.49 | 25.1 ±3.06 | 18.9 ±0.80* | 20.1 ±1.30 | 26.6 ±1.93* | 26.7 ±1.13** | 25.6 ±2.05 |
| Creatinine (mg/dl) | 0.7 ±0.03 | 0.6 ±0.02* | 0.6 ±0.09 | 0.5 ±0.02** | 0.7 ±0.02 | 0.6 ±0.04 | 0.7 ±0.03 | 0.7 ±0.05 |
| Glucose (mg/dl) | 160 ±8.6 | 123 ±10.8* | 127 ±6.6* | 125 ±4.8** | 150 ±7.3 | 140 ±8.8 | 132 ±14.9 | 148 ±14.2 |
| T. protein (g/dl) | 5.5 ±0.12 | 5.5 ±0.12 | 5.6 ±0.11 | 5.6 ±0.08 | 6.1 ±0.10 | 6.1 ±0.14 | 6.0 ±0.13 | 6.1 ±0.14 |
| A/G | 1.09 ±0.096 | 1.33 ±0.117 | 1.26 ±0.062 | 1.13 ±0.033 | 1.39 ±0.035 | 1.51 ±0.067 | 1.24 ±0.211 | 1.45 ±0.041 |
| Ca (mg/dl) | 9.7 ±0.19 | 9.3 ±0.05* | 9.4 ±0.12 | 9.7 ±0.07 | 9.8 ±0.12 | 9.6 ±0.14 | 9.6 ±0.12 | 10.0 ±0.27 |
| Na (mEq/l) | 145.1 ±0.27 | 144.9 ±0.54 | 144.7 ±0.76 | 145.2 ±0.49 | 143.4 ±0.28 | 144.3 ±0.55 | 143.6 ±0.26 | 144.2 ±0.68 |
| K (mEq/l) | 4.07 ±0.084 | 3.97 ±0.104 | 4.08 ±0.152 | 4.02 ±0.084 | 3.86 ±0.095 | 3.83 ±0.058 | 3.79 ±0.058 | 3.82 ±0.165 |

Significantly different from control * P<0.05 ** P<0.01 Mean±S.E.

の潜血が認められたが、それらの例の腎や下部尿路に異常は認められなかった。

血液化学検査では、T-2525 Na 投与群に A/G 比の軽度上昇と雌にコリンエステラーゼの軽度低下が認められたが、他の検査項目に異常はなく、30 日間休薬後には回復していた。

組織学的検査では、1,000 mg/kg 投与群の 1 例に近位尿管上皮細胞の中等度の硝子滴変性が認められた。抗生物質投与によりラット腎の近位尿管上皮細胞に硝子

滴が出現したとの報告^{1,6,7)}もあるので T-2525 Na 投与の影響の可能性は否定できない。

以上の結果より、軟便や盲腸腔の拡大を含めて T-2525 Na の最大無作用量をみた場合は 250 mg/kg 以下であった。しかし、これらの変化は抗生剤をラットに投与した場合一般にみられる所見であることから、これを除外した場合、尿管上皮細胞に取り上げるべき変化が認められなかった 500 mg/kg であろうと推定された。

Table 12 Absolute organ weight in rats administered intravenously with T-2525Na for 35 days (Recovery study)

| Sex | Male | | | | Female | | | | |
|--------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|
| | Control | 250 | 500 | 1000 | Control | 250 | 500 | 1000 | |
| Exp. group (mg/kg) | | | | | | | | | |
| No. of rats | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | |
| Body weight | 416 ±12.4 | 415 ±19.0 | 413 ±22.3 | 430 ±9.3 | 263 ±10.0 | 242 ±5.4 | 248 ±10.7 | 243 ±8.4 | |
| Brain | 2.12 ±0.037 | 2.01 ±0.038 | 2.06 ±0.024 | 2.05 ±0.049 | 1.96 ±0.034 | 1.88 ±0.038 | 1.95 ±0.047 | 1.94 ±0.026 | |
| Salivary glands | 0.72 ±0.051 | 0.63 ±0.034 | 0.60 ±0.019 | 0.68 ±0.031 | 0.45 ±0.015 | 0.44 ±0.013 | 0.44 ±0.011 | 0.46 ±0.016 | |
| Thymus | 0.40 ±0.047 | 0.35 ±0.026 | 0.34 ±0.044 | 0.33 ±0.026 | 0.31 ±0.012 | 0.28 ±0.017 | 0.28 ±0.055 | 0.27 ±0.022 | |
| Heart | 1.22 ±0.042 | 1.19 ±0.053 | 1.28 ±0.109 | 1.33 ±0.095 | 0.84 ±0.052 | 0.75 ±0.030 | 0.79 ±0.027 | 0.78 ±0.024 | |
| Lung | 1.42 ±0.053 | 1.48 ±0.081 | 1.44 ±0.080 | 1.44 ±0.015 | 1.10 ±0.034 | 1.12 ±0.029 | 1.15 ±0.037 | 1.13 ±0.035 | |
| Liver | 11.28 ±0.279 | 12.42 ±0.260* | 13.28 ±1.319 | 12.02 ±0.592 | 7.30 ±0.528 | 7.60 ±0.366 | 7.84 ±0.254 | 7.44 ±0.463 | |
| Kidney | Left | 1.33 ±0.060 | 1.31 ±0.036 | 1.31 ±0.027 | 1.32 ±0.047 | 0.82 ±0.057 | 0.79 ±0.013 | 0.87 ±0.104 | 0.80 ±0.067 |
| | Right | 1.36 ±0.075 | 1.32 ±0.042 | 1.33 ±0.041 | 1.37 ±0.051 | 0.83 ±0.057 | 0.81 ±0.010 | 0.88 ±0.103 | 0.83 ±0.053 |
| Spleen | 0.76 ±0.064 | 0.71 ±0.034 | 0.80 ±0.081 | 0.78 ±0.020 | 0.48 ±0.027 | 0.51 ±0.014 | 0.59 ±0.070 | 0.51 ±0.014 | |
| Adrenals | 0.05 ±0.003 | 0.04 ±0.004 | 0.04 ±0.002* | 0.05 ±0.005 | 0.06 ±0.010 | 0.05 ±0.002 | 0.06 ±0.005 | 0.06 ±0.004 | |
| Testis | Left | 1.75 ±0.162 | 1.77 ±0.137 | 1.90 ±0.013 | 2.00 ±0.062 | | | | |
| | Right | 1.73 ±0.152 | 1.81 ±0.130 | 1.90 ±0.038 | 1.97 ±0.061 | | | | |
| Ovaries | | | | | 0.10 ±0.018 | 0.08 ±0.003 | 0.09 ±0.006 | 0.08 ±0.005 | |
| Cecum | 4.85 ±0.536 | 6.74 ±0.823 | 6.84 ±0.782 | 7.46 ±0.775* | 3.26 ±0.305 | 4.29 ±0.371 | 4.78 ±0.613 | 4.86 ±0.486* | |

Significantly different from control * P<0.05 ** P<0.01 Unit: grams Mean±S.E.

文 献

- 1) 田内清憲, 川西広明, 五十嵐章之, 前田康行, 前山由紀, 海老野耕一, 鈴木勝士, 今道友則: Cefadroxil (S-578) の毒性に関する研究 第2報 ラットにおける亜急性毒性. Jap. J. Antibiotics 32 (12): 1233~1257, 1979
- 2) 森岡 浩, 林 昌亮: Cefotaxime の急性毒性ならびに亜急性毒性. Chemotherapy 28 (S-1): 98~108, 1980
- 3) 長谷川隆司, 細川常通, 野村 章, 仲吉 洋: 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. Chemotherapy 31 (S-3): 842~863, 1983
- 4) 入倉 勉, 相島 博, 土屋 剛, 杉本 勉, 棚瀬裕文: AM-715 の毒性学的研究 第1報—マウスおよびラットにおける急性毒性ならびにラットにおける亜急性毒性試験—. Chemotherapy 29 (S-4): 766~784, 1981
- 5) 小野寺威, 稲毛富士郎, 吉田貢由, 加藤道幸, 山田明甫: 合成抗菌剤 DL-8280 のラットにおける4週経口亜急性毒性. Chemotherapy 32 (S-1): 1091~1104, 1984
- 6) 土屋皖司, 田中紀子, 倉科宏彰, 織田 茂: Cep-hacetrile と既知セファロsporinの腎および肝

Table 13 Relative organ weight in rats administered intravenously with T-2525Na for 35 days (Recovery study)

| Sex | | Male | | | | Female | | | |
|--------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|--------------------|------------------|
| Exp. group (mg/kg) | Control | 250 | 500 | 1000 | Control | 250 | 500 | 1000 | |
| No. of rats | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | |
| Brain | 0.511 ±0.0154 | 0.491 ±0.0314 | 0.505 ±0.0257 | 0.477 ±0.0075 | 0.747 ±0.0217 | 0.780 ±0.0199 | 0.793 ±0.0337 | 0.800 ±0.0261 | |
| Salivary glands | 0.173 ±0.0130 | 0.154 ±0.0101 | 0.146 ±0.0059 | 0.159 ±0.0089 | 0.173 ±0.0071 | 0.182 ±0.0064 | 0.178 ±0.0071 | 0.189 ±0.0072 | |
| Thymus | 0.096 ±0.0090 | 0.084 ±0.0053 | 0.082 ±0.0073 | 0.076 ±0.0051 | 0.120 ±0.0046 | 0.115 ±0.0085 | 0.110 ±0.0200 | 0.110 ±0.0098 | |
| Heart | 0.293 ±0.0111 | 0.288 ±0.0124 | 0.309 ±0.0099 | 0.308 ±0.0199 | 0.319 ±0.0109 | 0.309 ±0.0071 | 0.322 ±0.0076 | 0.322 ±0.0060 | |
| Lung | 0.341 ±0.0114 | 0.356 ±0.0095 | 0.348 ±0.0107 | 0.336 ±0.0082 | 0.418 ±0.0129 | 0.462 ±0.0065* | 0.467 ±0.0241 | 0.466 ±0.0135* | |
| Liver | 2.717 ±0.0479 | 3.029 ±0.1943 | 3.200 ±0.2016* | 2.790 ±0.0965 | 2.762 ±0.1073 | 3.139 ±0.1083* | 3.202 ±0.2188 | 3.057 ±0.1449 | |
| Kidney | Left | 0.319 ±0.0118 | 0.320 ±0.0170 | 0.320 ±0.0101 | 0.306 ±0.0047 | 0.312 ±0.0127 | 0.327 ±0.0085 | 0.358 ±0.0523 | 0.330 ±0.0258 |
| | Right | 0.328 ±0.0155 | 0.321 ±0.0128 | 0.325 ±0.0097 | 0.319 ±0.0066 | 0.313 ±0.0134 | 0.334 ±0.0050 | 0.362 ±0.0521 | 0.341 ±0.0219 |
| Spleen | 0.183 ±0.0131 | 0.174 ±0.0157 | 0.191 ±0.0083 | 0.181 ±0.0065 | 0.184 ±0.0097 | 0.211 ±0.0063* | 0.240 ±0.0344 | 0.211 ±0.0121 | |
| Adrenals | 0.012 ±0.0011 | 0.011 ±0.0013 | 0.011 ±0.0005 | 0.011 ±0.0013 | 0.022 ±0.0031 | 0.022 ±0.0011 | 0.023 ±0.0023 | 0.024 ±0.0015 | |
| Testis | Left | 0.424 ±0.0428 | 0.437 ±0.0545 | 0.466 ±0.0222 | 0.465 ±0.0157 | | | | |
| | Right | 0.418 ±0.0404 | 0.445 ±0.0526 | 0.465 ±0.0233 | 0.458 ±0.0175 | | | | |
| Ovaries | | | | | 0.038 ±0.0057 | 0.033 ±0.0014 | 0.035 ±0.0010 | 0.035 ±0.0018 | |
| Cecum | 1.164 ±0.1193 | 1.638 ±0.2018 | 1.646 ±0.1275* | 1.728 ±0.1597* | 1.239 ±0.1060 | 1.773 ±0.1556* | 1.904 ±0.1741* | 2.002 ±0.1895** | |

Significantly different from control * P<0.05 ** P<0.01 Unit : percent, Mean ± S.E.

Table 14 Macroscopic findings in rats administered intravenously with T-2525Na for 35 days (Recovery study)

| Macroscopic findings | Sex | Male | | | | Female | | | |
|---|--------------------|---------|-----|-----|------|---------|-----|-----|------|
| | Exp. group (mg/kg) | Control | 250 | 500 | 1000 | Control | 250 | 500 | 1000 |
| | No. of rats | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Cecum : Enlargement of lumen | | 0 | 2 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Liver : Grayish white micronodule on the surface | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Lung : Localized dark red area | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Kidney : Wedge shaped grayish yellow area in the cortico-medullary zone | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Urinary bladder : Thickening of wall | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Testis : Hypoplasia | | 1 | 1 | 0 | 0 | — | — | — | — |

Table 15 Histological findings in rats administered intravenously with T-2525Na for 35 days (Recovery study)

| | | — Male — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|----------|----|----|----|----|-----|----|----|----|----|-----|----|----|----|----|------|----|----|----|-----|
| Histological findings | Exp. group (mg/kg) | Control | | | | | 250 | | | | | 500 | | | | | 1000 | | | | |
| | Rat No. | 81 | 82 | 83 | 84 | 85 | 86 | 87 | 88 | 89 | 90 | 91 | 92 | 93 | 94 | 95 | 96 | 97 | 98 | 99 | 100 |
| Heart : Focal cell infiltration in the myocardium | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - |
| Kidney : Hyaline droplet degeneration of the proximal tubular epithelium | | - | - | - | - | + | - | - | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - |
| Liver : Focal cell infiltration in the pericentrilobular vein | | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Lung : Appearance of foreign body giant cell or foreign body granuloma | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + |
| Prostate gland : Focal cell infiltration in the stroma | | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | - |
| Testis : Hypospermatogenesis | | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

| | | — Female — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|
| Histological findings | Exp. group (mg/kg) | Control | | | | | 250 | | | | | 500 | | | | | 1000 | | | | |
| | Rat No. | 101 | 102 | 103 | 104 | 105 | 106 | 107 | 108 | 109 | 110 | 111 | 112 | 113 | 114 | 115 | 116 | 117 | 118 | 119 | 120 |
| Heart : Focal cell infiltration in the myocardium | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Kidney : Calcium deposition in the outer medullary tubular lumina | | - | + | - | - | - | + | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Pyelonephritis | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Liver : Focal cell infiltration in the parenchyma | | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Fatty change of hepatocyte | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Lung : Appearance of foreign body giant cell or foreign body granuloma | | + | - | + | + | + | + | - | - | - | - | - | + | - | - | - | + | - | - | - | + |
| Urinary bladder : Squamous metaplasia of transitional epithelium | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

- : No remarkable changes + : Slight # : Moderate ## : Severe
 No histological changes were seen in the other organs

- 障害作用の比較。Chemotherapy 24 (1): 94~105, 1976
- 7) 田村 穰, 佐藤憲雄, 神崎淳二, 戸門洋志, 平井清美, 横山真二, 宮本晴美, 松本道男, 白井俊

—: Ceftazidime の安全性に関する研究 (X) ラットにおける腎障害性。Chemotherapy 31 (S-3): 987~996, 1983

ONE MONTH INTRAVENOUS SUBACUTE TOXICITY STUDY OF T-2525 Na IN RATS

SHOZO NAKAMURA, SHIGEHITO NAKAGAWA, SHIGERU SATO,
TOMOYA SHIMOTORI and TOYOAKI YONEDA
Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.

A newly developed antibiotic, T-2588, is metabolized *in vivo* to T-2525, which demonstrates antibacterial activity. Subacute toxicity test on T-2525 sodium (T-2525 Na) was carried out in Sprague-Dawley rats by intravenous injection of 250, 500, 1000 mg/kg and saline for 35 days.

One hundred and twenty rats (60 males, 60 females) were divided into three T-2525 Na-treated groups and a control group. Ten rats (5 males, 5 females) of each group were used for the recovery study after the termination of treatment.

The following results were obtained.

1) There were neither dead animal nor abnormalities in growth curves, urinalysis and hematological examinations on T-2525 Na-treated groups.

2) Soft feces and enlarged cecum lumen were observed in T-2525 Na-treated groups, however no histological changes were seen at the mucosa of cecum. In recovery study, enlargement of cecum lumen was restored.

3) In serum biochemical examinations, decreased cholinesterase activity and increased A/G ratio were observed to a small extent in T-2525 Na-treated groups, then these changes disappeared in recovery study.

4) Hyaline droplet degeneration of the renal proximal tubular epithelium was seen to a moderate extent in one of ten male rats at 1000 mg/kg treated group, and the histological change disappeared in recovery study.

5) From these results, the maximum no-effect dose of T-2525 Na was estimated to be 500 mg/kg in this study.