

## L-105 のマウス、ラットおよびイヌにおける急性毒性試験

滝田節郎・高木英利

日本レダリー株式会社薬理研究部

中村 厚・西村信雄

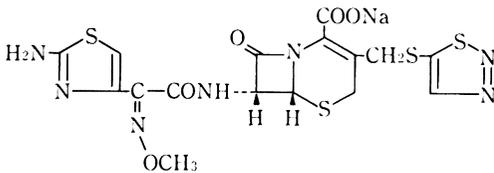
株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所

新しいセフェム系抗生物質である L-105 の急性毒性をマウス、ラットおよびイヌを用いて検討した。

L-105 の LD<sub>50</sub> 値はマウスでは静脈内投与で雄 4,800 mg/kg 以上, 雌 4,117 mg/kg, 腹腔内投与で雄 6,783 mg/kg, 雌 6,424 mg/kg, 経口投与で雌雄とも 10,000 mg/kg 以上, 皮下投与で雄 8,000 mg/kg 以上, 雌約 8,000 mg/kg であった。ラットでは静脈内投与で雄 4,222 mg/kg, 雌 4,281 mg/kg, 腹腔内, 皮下, 経口および筋肉内投与で雌雄ともそれぞれ 8,000 mg/kg 以上, 8,000 mg/kg 以上, 10,000 mg/kg 以上, 5,000 mg/kg 以上であった。イヌでは静脈内投与で雌雄とも 2,500 mg/kg 以上, 5,000 mg/kg 以下であった。

L-105 をマウス、ラットに大量投与したときにみられた主な症状は自発運動の減少, 腹臥姿勢, 半眼状態, 異常歩行, 呼吸緩徐, 間代性および強直性痙攣であった。イヌでは流涎, 嘔吐, 呼吸緩徐, 自発運動の減少, 筋緊張の低下, 顔面皮膚の腫脹および発赤, 血性粘液便がみられた。生存例ではいずれの動物においても上記症状は投与翌日までにはほとんど消失し, 剖検においても特記すべき変化は認められなかった。

L-105 は日本レダリー株式会社で研究開発された新しいセフェム系抗生物質で下記に示す構造式を有している。



sodium (-)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(1, 2, 3-thiadiazol-5-yl)thiomethyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

本剤は好気性, 嫌気性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを有し, とくに第三世代セフェム系抗生物質の弱点といわれる *Staphylococcus aureus* に対しても強い抗菌力を有している。

今回, われわれは L-105 の急性毒性をマウス, ラットおよびイヌを用いて検討したので報告する。

## I. 実験材料および方法

## 1. 実験動物

実験には6週齢の ICR 系マウス [日本チャールス・リバー(株) Crj:CD-1], SD 系ラット [日本チャールス・リバー(株) Crj:CD(SD)] および1.5年齢のビーグル犬 (シー・エス・ケー実験動物研究所由来) を用いた。各投与段階あたりの動物数はマウスおよびラットでは雌雄各10匹, イヌでは雄1頭, 雌2頭とした。

マウス, ラットは室温  $24 \pm 1^\circ\text{C}$  または  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , 湿度  $50 \pm 5\%$  または  $55 \pm 10\%$ , 照明1日12時間に調節された無窓の動物室で飼育し, 固型飼料 [CE-2, 日本クレア(株)または MF, オリエンタル酵母工業(株)] および水は自由に摂取させた。イヌは室温  $24 \pm 5^\circ\text{C}$ , 湿度  $50 \sim 70\%$ , 照明1日12時間に調節された動物室で飼育し, 固型飼料 [CD-5, 日本クレア(株)] を1日 300 g 与え, 水は自由に摂取させた。

## 2. 被験薬および投与方法

L-105 は投与直前に注射用蒸留水に溶解し, ミリポアフィルター (Type HA,  $0.45 \mu\text{m}$  または Sterivex-GS,  $0.22 \mu\text{m}$ ) で濾過滅菌後, 使用した。経口投与に用いる薬液は濃度が高く, 溶解不能であったため日局注射用蒸

Table 1 LD<sub>50</sub> values of L-105 in mice, rats and dogs

Species	Route	Sex	Dose range (mg/kg)	Animals/Group	LD <sub>50</sub> (mg/kg)*
Mouse	i.v.	M	2724~4800	10	>4800
		F	2724~4800	10	4117 (3776~4708)
	i.p.	M	3977~8000	10	6783 (6272~7411)
		F	3977~8000	10	6424 (5973~6888)
	s.c.	M	3977~8000	10	>8000
		F	3977~8000	10	Approximately 8000
	p.o.	M	5000~10000	10	>10000
		F	5000~10000	10	>10000
Rat	i.v.	M	3050~4800	10	4222 (3953~4637)
		F	3050~4800	10	4281 (3999~4753)
	i.p.	M	4574~8000	10	>8000
		F	4574~8000	10	>8000
	s.c.	M	4574~8000	10	>8000
		F	4574~8000	10	>8000
	p.o.	M	5000~10000	10	>10000
		F	5000~10000	10	>10000
	i.m.	M	2500~5000	10	>5000
		F	2500~5000	10	>5000
Dog	i.v.	M	2500~5000	1	2500~5000
		F	2500~5000	2	2500~5000

\* Calculated by probit method

Values in parentheses: 95% confidence limit

留水に懸濁して使用した。

投与経路はマウス、ラットにおいては経口、皮下、筋肉内（ラットのみ）、腹腔内、静脈内投与とし、イヌにおいては静脈内投与とした。経口投与では前日より絶食させた動物に胃管を用いて強制投与した。静脈内投与はマウス、ラットでは3 ml/kgの容量を40秒かけて尾静脈内に、イヌでは20 ml/kgの容量を約15 ml/分の速度で橈側皮静脈内に注入した。筋肉内投与では20 ml/kgの容量を左右の大腿筋に半量ずつ投与した。

### 3. 実験方法

被験薬投与後14日間にわたって観察を行い、この期間の死亡率からプロビット法によりLD<sub>50</sub>値を算出した。イヌの試験では死亡の発現しなかった量と発現した量の範囲で示した。剖検は途中死亡例および14日間生存例の全例について行った。イヌの試験では主要臓器について組織学的検査を行った。

## II. 実験成績

### 1. LD<sub>50</sub> 値 (Table 1)

マウス、ラットの経口投与、ラットの皮下および筋肉内投与ではいずれも最大投与可能量で死亡例がみられず、

LD<sub>50</sub> 値は経口投与ではマウス、ラットとも10,000 mg/kg以上、ラットの皮下投与では8,000 mg/kg以上、筋肉内投与では5,000 mg/kg以上であった。腹腔内投与ではマウスとラットで若干差がみられ、ラットに比べマウスのLD<sub>50</sub>値が低かった。しかし、静脈内投与ではマウス、ラットともLD<sub>50</sub>値は約4,000 mg/kgであり、種差、性差はみられなかった。イヌでは5,000 mg/kg群で全例死亡し、2,500 mg/kg群で全例が投与に耐えたことからそのLD<sub>50</sub>値は2,500 mg/kg以上5,000 mg/kg以下と推定された。

### 2. 一般状態の観察

経口投与ではマウス、ラットとも投与30分後から立ち毛、投与2時間後から軟便、自発運動の減少が認められたが投与翌日にはすべて正常状態に復した。

皮下投与のマウスでは自発運動の減少、半眼状態、異常歩行、粗毛が認められた。一部の動物ではさらに腹臥姿勢および間代性ならびに強直性痙攣と呼吸粗大が認められ、投与1時間後から投与翌日にかけて死亡した。生存動物においても上記の症状は観察されたが、投与2時間後より順次回復し、ほとんどが投与翌日までに正常状

態となった。ラットでは少数例に自発運動の減少、半眼状態がみられたが投与後6時間以内にすべて正常状態に復した。

筋肉内投与(ラットのみ)では投与直後より異常歩行、異常な泣き声、群居性の消失が認められたが投与1~2日後にすべて回復した。

腹腔内投与のマウスでは投与直後より自発運動の減少、半眼状態、異常歩行、呼吸粗大、低体温およびチアノーゼが認められた。死亡動物はこれらの症状を呈し、投与翌日までに死亡した。生存動物においても上記症状は観察されたが投与後1~2時間より回復がみられ、多数例は投与翌日までに正常状態に復した。ラットでは投与後30分より自発運動の減少、半眼状態、正向反射の抑制、筋緊張の低下がみられたが、多くの動物は投与後6時間までに正常状態に復した。

静脈内投与のマウスでは投与後5分以内に異常歩行、半眼状態、呼吸粗大、間代性痙攣および腹臥姿勢がみられ、投与15~30分後には間代性痙攣は消失したが、新たに自発運動の減少および粗毛がみられた。生存動物は投与1時間後より順次回復し、多数例が投与翌日までに正常状態に復した。死亡動物では上記症状に加え、チアノーゼや低体温もみられ、投与翌日までに死亡した。ラットでは投与直後より自発運動の減少あるいは腹臥姿勢、半眼状態、呼吸粗大、流涎、間代性痙攣、チアノーゼおよび流涎がみられ、死亡動物の多数例が投与後5分以内に死亡した。生存動物についてはほとんど投与1~6時間後までに正常状態に復した。

イヌの静脈内投与では投与中および投与直後に流涎、嘔吐、脱糞、呼吸緩徐、自発運動の減少、筋緊張の低下、顔面皮膚の腫脹および発赤、一過性の昏睡状態を呈し、さらに血性粘液便の排泄がみられ、再び昏睡状態となり、投与1時間半後に死亡する例もみられた。生存動物では嘔吐、脱糞、異常歩行、流涎、軟便、自発運動の減少がみられたが、投与翌日にはすべて正常状態に復した。

### 3. 剖検所見

死亡例ではマウス、ラットの静脈内投与で肺の暗赤色化あるいは気管内に泡沫様液の貯留、腎臓の退色が、腹腔内投与においては無色透明の胸水あるいは淡赤色の腹水の貯留が認められた。マウスの皮下投与では肺臓の暗赤色化、腎臓の退色、投与部位の皮下に透明あるいは暗赤色液の貯留が認められた。イヌの死亡例では胃および腸管の腔内全体に血液の貯留を認め、空腸・回腸の粘膜側または漿膜側に出血が認められた。この他、肺臓に出血巣、胸腺、脾臓に暗赤色斑および腸管膜リンパ節の出

血も認められた。

生存例ではラットの経口投与で盲腸の拡張がみられ、マウス、ラットの皮下投与で投与部位の皮膚に痂皮形成がみられた。ラットの筋肉内投与では盲腸の拡張および投与部筋肉の白色化および硬化がみられた。イヌでは回腸粘膜のうっ血および腎皮質髄質境界部の黄色線状斑が認められた。

イヌの主要臓器についての組織学的検査では死亡例において消化管・肺臓・脾臓に出血がみられ、肝臓では高度のうっ血による類洞の拡張および肝細胞の壊死、腎臓では尿細管上皮細胞の急性壊死が認められた。

### Ⅲ. 総括および考察

L-105の急性毒性をマウス、ラットおよびイヌを用いて検討した。

臨床適用経路と考えられる静脈内投与でのLD<sub>50</sub>値はマウス、ラットともおよそ4,000 mg/kg、イヌでは2,500 mg/kg以上5,000 mg/kg以下であり、種差、性差はとくに認められなかった。L-105のマウス、ラット、イヌの静脈内投与による急性毒性を他のセフェム系抗生物質と比較するとL-105の毒性はcefazolin<sup>1)</sup>よりも弱く、cefoperazone<sup>2)</sup>とほぼ同程度であると思われた。マウス、ラットの腹腔内投与ではマウスのほうがラットよりも若干毒性が強く現われる傾向がみられた。マウス、ラットの経口および皮下投与でのLD<sub>50</sub>値はそれぞれ10,000 mg/kg以上、8,000 mg/kg以上、ラットの筋肉内投与でのそれは5,000 mg/kg以上であった。マウス、ラットの症状観察では各投与経路とも致死量ではほぼ共通して自発運動の減少、半眼状態、異常歩行、呼吸粗大、間代性および強直性痙攣がみられた。剖検では静脈内投与で肺臓の暗赤色化あるいは気管内に泡沫様液の貯留、腎臓の退色が認められた。腹腔内投与では胸水や腹水の貯留、皮下投与では肺臓の暗赤色化、投与部位皮下に暗赤色液の貯留がみられた。これらの所見はいずれも大量投与による循環障害、呼吸困難および投与液の刺激などに起因したものと思われた。

イヌにおいては流涎、嘔吐、自発運動の減少、筋緊張の低下、顔面皮膚の腫脹および発赤、血性粘液便がみられ、昏睡状態となり死亡した。組織学的検査では消化管、肺臓、脾臓の出血に加え、肝臓では高度のうっ血による類洞の拡張および肝細胞壊死、腎臓では循環不全によると思われる尿細管上皮細胞の急性壊死が認められた。しかしこれらの変化はいずれも薬物の大量投与による非特異的な毒性所見と考えられた。

生存動物ではマウス、ラット、イヌとも投与翌日には一般症状はほぼ消失し、剖検でも胸腔および腹腔内臓器

に特記すべき変化は認められなかった。

文 献

- 1) 渡辺信夫, 岩波黄葵, 藤井登志之: Cefazolin sodium の毒性および胎仔への影響。Chemotherapy 18: 528~543, 1970

- 2) 米田豊昭, 正谷博之, 柴田哲夫, 中田弘子, 河村泰仁, 佐藤盛, 長沢峰子, 滝本陽子, 高井明: Cefoperazone (T-1551) の毒性試験 (第1報) — マウス, ラットおよびイスでの急性毒性試験一。Chemotherapy 28: 179~188, 1980

## ACUTE TOXICITY STUDY OF L-105 IN MICE, RATS AND DOGS

SETSURO TAKITA and HIDETOSHI TAKAGI

Toxicology Laboratory, Lederle (Japan), Ltd.

ATSUSHI NAKAMURA and NOBUO NISHIMURA

Bozo Research Center, Inc.

Acute toxicity study of L-105, a new cephalosporin compound with a broad spectrum of antimicrobial activity, was carried out in Crj:CD-1 (ICR) mice, Crj:CD (SD) rats and beagle dogs. The animals were observed for mortality and clinical signs for 14 days after administration. The LD<sub>50</sub> values were calculated by the probit method, based on 14 day mortality data.

The following results were obtained.

1. The LD<sub>50</sub> value in i.v. was 4,800 mg/kg and above for male and 4,117 mg/kg for female, that in i.p. was 6,783 mg/kg for male and 6,424 mg/kg for female and that in s.c. was 8,000 mg/kg and above for male and about 8,000 mg/kg for female in mice. The LD<sub>50</sub> value in i.v. was 4,222 mg/kg for male and 4,281 mg/kg for female and those in i.p. and s.c. were 8,000 mg/kg and above for both sexes in rats. The LD<sub>50</sub> value in i.m. was 5,000 mg/kg and above for both sexes in rats. The LD<sub>50</sub> value in p.o. was 10,000 mg/kg and above for both sexes in both rats and mice. The LD<sub>50</sub> value in i.v. was between 2,500 and 5,000 mg/kg for both sexes in dogs.

2. Main clinical signs observed in mice and rats included decreased locomotor activity, prone position, ptosis, abnormal gait, and bradypnea. Additionally, clonic and tonic convulsion were seen in the animals which died due to respiratory arrest by the high dose parenteral treatment of L-105. Main clinical signs observed in dogs were as follows; salivation, vomiting, bradypnea, decreased locomotor activity and muscle tone, swelling and flush of perioral area, and melena.