

Cefuroxime axetil (CXM-AX) のマウス, ラット およびウサギにおける急性毒性試験

佐藤 憲雄・戸門 洋志・江崎 洋志・神崎 淳二

横山 真二・北山 智歌子・田村 稔

新日本実業株式会社東京研究所

Cefuroxime の経口用 prodrug である Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) の急性毒性試験を行ない、次のような成績を得た。

(1) マウスおよびラットに対する経口投与においては、投与可能最大量 (3 g/kg: 媒体 1% CMC または 10 g/kg: 媒体オリーブ油) においても死亡例はみられず、また特異的な症状も認められなかった。

(2) ウサギに対する経口投与では衰弱がみられ、LD₅₀ 値は約 0.2 g/kg であった。

(3) マウスおよびラットに対する腹腔内および皮下投与では、懸濁液の大量投与に起因するとされる腹腔内諸臓器の癒着、投与部皮膚の障害等の局所症状がみられた。

Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) は、Fig. 1 に示すように Cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester であり、英国グラクソ社で CXM の経口剤として開発された prodrug である。

今回著者等は、CXM-AX のマウス、ラットおよびウサギにおける急性毒性試験を実施したので、その成績を報告する。

I. 材料および方法

1. 被験物質

CXM-AX (Batch No. Q 1682, 英国グラクソ社) を、1% (W/V) sodium carboxymethylcellulose (CMC) に 4.8% (W/V)、またはオリーブ油に 20% (W/V) になるよう懸濁し、これを検体とした。

2. 使用動物

雌雄の ICR 系マウスおよび SD 系ラットを静岡県実験動物農業協同組合より、雌雄の日本白色在来種ウサギを市川屋より購入した。マウスおよびラットは購入後約 1 週間検疫馴化し、5 週齢で 1 群 9 または 10 匹として、またウサギは購入後 2 週間以上検疫馴化し、1 群 5 羽として試験に供した。供試時の平均体重 (最低-最高体重) は、マウスで雄 25.7 (21.5-31.1) g、雌 22.6

(19.2-26.2) g、ラットで雄 139 (105-168) g、雌 112 (86-133) g、ウサギで雄 2.88 (2.58-3.40) kg、雌 2.93 (2.56-3.25) kg であった。検疫馴化期間および試験実施期間とも、動物は温度 23±2°C、湿度 55±5%、照明時間 7-19 時の動物室内で飼育し、飼料 (マウス、ラット: オリエンタル酵母工業(株)製 MF、ウサギ; 日本クレア(株)製 CR-3) および水は自由に摂取させた。ただし経口投与試験においては、投与前日の夕刻より投与終了までは絶食とした。

3. 投与および観察方法

マウスおよびラットに対しては経口、腹腔内および皮下投与とし、ウサギに対しては経口投与のみを、それぞれ 1 回行なった。

検体投与 (試験 1 日目) 後は、毎日一般症状の観察および生死の確認を行ない、体重を隔日に測定した。観察期間中の死亡例はそのつど、生存例は試験 15 日目に屠殺して剖検した。観察された異常臓器については、必要に応じて常法により病理組織学的検査を実施した。なお LD₅₀ 値の計算には WEILL^{1,2)} の方法を用いた。

II. 成績

1. 死亡状況および LD₅₀ 値 (Table 1)

(1) 経口投与: マウスおよびラットでは、いずれも投与可能最大量で死亡例はみられず、LD₅₀ 値は雌雄ともに 3 g/kg 以上 (媒体: 1% CMC) または 10 g/kg 以上 (媒体: オリーブ油) であった。またウサギでは、死亡例が試験 3-10 日目にみられ、LD₅₀ 値は雌雄とも約 0.2 g/kg であった。

(2) 腹腔内投与: マウスでは試験 2-7 日目に死亡

Fig. 1 Chemical structure of cefuroxime axetil

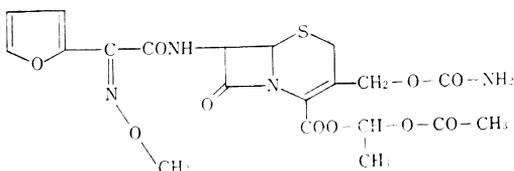


Table 1 LD₅₀ values of cefuroxime axetil

Animal	Route	Sex	Dose (g/kg)	Lethality (died/used)	LD ₅₀ (g/kg)
Mouse	p.o.	Male	3.0	0/10	> 3
		Female	3.0	0/10	> 3
		Male	10.0*	0/10	>10
		Female	10.0*	0/10	>10
	i.p.	Male	0.26	0/10	0.51 (0.43-0.59)
			0.39	1/10	
			0.58	8/10	
			0.87	9/10	
		Female	1.30	10/10	0.75 (0.63-0.88)
			0.26	0/10	
			0.39	0/10	
			0.58	2/10	
	s.c.	Male	2.1	0/10	> 3
			2.5	1/10	
			3.0	3/10	
Female		2.1	0/10	> 3	
		2.5	1/10		
3.0	4/10				
Rat	p.o.	Male	3.0	0/9	> 3
		Female	3.0	0/9	> 3
		Male	10.0*	0/9	>10
		Female	10.0*	0/10	>10
	i.p.	Male	0.39	0/10	0.95 (0.84-1.08)
			0.58	0/10	
			0.87	3/10	
			1.30	10/10	
		Female	0.39	0/10	0.95 (0.84-1.08)
			0.58	0/10	
			0.87	3/10	
			1.30	10/10	
	s.c.	Male	1.7	0/10	2.5 (2.3-2.8)
			2.1	1/10	
			2.5	4/10	
Female		3.0	9/10	2.5 (2.4-2.7)	
		1.7	0/10		
		2.1	0/10		
		2.5	5/10		
3.0	9/10				
Rabbit	p.o.	Male	0.1	0/5	ca. 0.2
			0.2	2/5	
			0.5	5/5	
		Female	0.1	0/5	ca. 0.2
			0.2	3/5	
			0.5	4/5	

Animals were treated with cefuroxime axetil suspension in 1% (w/v) sodium carboxymethylcellulose, excepting the cases marked with star (*) in which olive oil was used as vehicle

がみられ、LD₅₀ 値は雄で 0.51 g/kg、雌で 0.75 g/kg であった。ラットでは試験1—7日目に死亡例がみられ、LD₅₀ 値は雌雄とも 0.95 g/kg であった。

(3) 皮下投与：マウスでは試験1—4日目に死亡例がみられたが、投与可能最大量である 3.0 g/kg 群でも死亡率が40%以下であり、LD₅₀ 値は雌雄とも 3 g/kg 以上と推定された。一方、ラットでは試験1—2日目に死亡例がみられ、LD₅₀ 値は雌雄とも 2.5 g/kg であった。

2. 一般症状

(1) 経口投与：マウスでは、10.0 g/kg 群（媒体：オリーブ油）で試験1日目に運動不活発がみられた他は、著変はみられなかった。ラットでは、全群で不動状態または運動不活発、さらに 10.0 g/kg 群（媒体：オリーブ油）では被毛の汚れ、鼻部血痕がみられたが、これらは試験3日目で降消失した。ウサギでは、全群で運動不活発、摂餌量の減少傾向、削瘦、軟便または下痢等が観察期間中、断続してみられた。

(2) 腹腔内投与：マウスでは、眼裂狭小または閉眼を伴う運動不活発または不動状態、皮膚の蒼白化、削瘦、毛並の荒れ、呼吸緩徐等がみられたが、生存例では試験8日目で降消失した。ラットでは、マウスと同様の症状の他に、チアノーゼ、流涙等もみられた。これらの症状は高用量群ほど著明であったが、生存例では試験8日目で降消失した。

(3) 皮下投与：マウスでは、数日間眼裂狭小または閉眼を伴う運動不活発または不動状態がみられた。ラットでは、マウスと同様の運動不活発または不動状態の他に、皮膚の蒼白化、呼吸緩徐等がみられた。なおマウス、ラットとも生存例では、主に観察期間の後半に投与部皮膚の痂皮化等の局所障害がみられた。

3. 体重変化

経口投与では、マウス、ラットとも体重変化に群間の差はみられなかった。しかしウサギでは、雄において体重の減少がみられた。一方、腹腔内および皮下投与においては、マウス、ラットとも高用量群において試験5日目頃まで体重の減少あるいは増加の抑制がみられたが、観察期間終了時には群間の著明な差はみられなかった。

4. 剖検所見および病理組織学的所見

(1) 経口投与：マウスでは胃・小腸のガス充満が1例にみられたのみであったが、ラットでは盲腸の拡張、胃内に検体様白色凝塊物が 10.0 g/kg 群にみられた。ウサギでは、生存例で盲腸の拡張等、死亡例で胃内に検体様白色スポンジ状凝塊物、盲腸壁の水腫性肥厚等がみられた。

(2) 腹腔内投与：マウスの生存例では、腹壁・腸管および肝相互間の癒着、肝の辺縁鈍化等、死亡例では、

空回腸壁の肥厚、盲腸の小型化等がみられた。ラットではマウスの所見に加えて、生存例で盲腸の軽度拡張、死亡例で検体様物質の浮遊した腹水、脳の髄膜血管充出血等がみられた。

病理組織学的検査では、肝の辺縁鈍化は肝被膜の肥厚として、空回腸壁の肥厚は空回腸粘膜または漿膜の肥厚・線維化として、盲腸の小型化は粘膜の萎縮・粘膜上皮の変性として観察された。

(3) 皮下投与：マウスの生存例では、投与部の痂皮形成、皮下の出血および囊胞痕等の局所障害が主なものであり、死亡例では投与部皮下に検体様物質の貯留等がみられた以外に著変はみられなかった。ラットの生存例では、マウスと同様の局所障害と盲腸の軽度拡張がみられた。死亡例では、投与部皮下に乳白色クリーム状の検体様物質の貯留等が観察された。

III. 考 察

CXM-AX は経口投与が可能な CXM の prodrug であり、消化管からの吸収過程において加水分解され、血中には CXM が抗菌活性物質として検出される。

我々は既に、CXM のマウス、ラットに対する LD₅₀ 値は経口、腹腔内および皮下投与とも約 10 g/kg または 10 g/kg 以上であることを報告した³⁾。

CXM-AX は水に極めて溶けにくい物質であり、1% CMC に懸濁した場合は 3.0 g/kg が経口投与での投与可能最大量であることから、これをマウスおよびラットに投与した。しかし検体（被験物質および媒体）の大量投与によると思われる症状以外に CXM-AX に特異的な症状はみられず、死亡例もみられなかった。またオリーブ油を用いた 10.0 g/kg の経口投与でも同様であった。一方腹腔内および皮下投与においても、認められた症状は運動不活発等の非特異的なものであった。

ウサギに対する CXM-AX の経口投与では、他の抗生剤の投与と同様に衰弱死亡例がみられ、マウス、ラットよりは明らかに高い感受性が認められた。

以上のように、CXM の prodrug である CXM-AX のマウスおよびラットに対する経口投与においては、投与可能最大量でも特異的な症状はみられず、死亡例もみられなかった。一方、腹腔内および皮下投与においては、CXM よりも低い投与量で死亡例がみられたが、その LD₅₀ 値は Cephalixin⁴⁾、Cephadrine⁵⁾ のそれと類似するものであった。

試験実施期間 1982年6月—8月

文 献

- 1) WEIL, C. S.: Tables for convenient calculation of median effective dose (LD₅₀ or ED₅₀) and instructions in their use. *Biometrics* 8:

- 249~263, 1952
- 2) THOMPSON, W. R. & C. S. WEIL: On the construction of tables for moving average interpolation. *Biometrics* 8: 51~54, 1952
 - 3) 田村 稔, 他: Cefuroxime の安全性に関する検討, 第1報, マウス, ラットおよびウサギにおける急性毒性。Chemotherapy 27: 124~129, 1979
 - 4) 青山卓夫, 他: Cephalexin の急性, 亜急性ならびに慢性毒性試験。応用薬理 3: 227~247, 1969
 - 5) 増田 裕, 鈴木善雄, 小此木丘: Cephradine 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

ACUTE TOXICITY OF CEFUROXIME AXETIL IN MICE, RATS AND RABBITS

NORIO SATO, HIROSHI TOKADO, HIROSHI EZAKI, JUNJI KAMIZAKI,
SHINJI YOKOYAMA, CHIKAKO KITAYAMA and JOH TAMURA
Tokyo Research Laboratories, Shin Nihon Jitsugyo Co., Ltd.

Acute toxicity of cefuroxime axetil (CXM-AX), an oral prodrug of cefuroxime, was investigated, and the results are summarized as follows;

(1) Neither death nor any specific symptom was observed after the oral administration of CXM-AX in mice and rats even at the maximum dose that could be administered (3g/kg with 1% CMC used as vehicle, or 10g/kg with olive oil used as vehicle).

(2) In rabbits orally given CXM-AX, general weakness was observed and LD₅₀ value was about 0.2g/kg.

(3) After the intraperitoneal or subcutaneous injection in mice and rats, local symptoms, e. g. adhesion of abdominal organs (in i.p. group) and damage of skin at injection site (in s.c. group), which were considered to be caused by the administration of large amount of suspension, were observed.