

Cefuroxime axetil (CXM-AX) の幼若マウス およびラットにおける急性毒性試験

佐藤憲雄・戸門洋志・江崎洋志・横山真二・神崎淳二
西脇裕子・荒井範江・香取みゆき・芦川みよ子
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) の幼若マウス (21 日齢) およびラット (14 日齢, 21 日齢) における経口, 皮下および腹腔内投与を行ない, 次のような成績を得た。

- (1) Cefuroxime axetil による症状は運動不活発, 呼吸緩徐など検体 (被験物質および媒体) の大量投与による非特異的なものであった。
- (2) その他の異常としては, 投与経路に従った変化, すなわち胃内または皮下の検体様物質の貯留, 投与部皮膚あるいは皮下組織の障害, 腹腔内諸臓器の癒着などであった。
- (3) これらの幼若動物での LD₅₀ 値は, 5 週齢動物での値の 1/3 ないしそれらと同等であった。

Cefuroxime (CXM) の経口用 prodrug である Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) のマウスおよびラットにおける急性毒性については既に報告したが, 今回幼若マウスおよびラット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. DOP 108 RD 英国グラクソ社) を, 1% (W/V) sodium |carboxymethylcellulose (CMC) に 4.8 または 4.0% (W/V) になるよう懸濁し, これを検体とした。

2. 使用動物

9 または 10 週齢の ICR 系マウスまたは SD 系ラットを親動物として静岡県実験動物農業協同組合より購入し, これらの交配により幼若動物を生産し, 所定の日齢で試験に供した。なお, 4 日齢時に各母獣毎の仔数を原則として 10 匹に間引きした。

動物は温度 20~26°C, 湿度 40~60%, 照明時間 7~19 時, 換気回数 10~15 回/時の飼育室内で, マウスおよび妊娠および授乳中のラットは床敷 (ホワイトフレック, 日本チャールス・リバー(株)) を用いたポリカーボネート製平底ケージで, その他の時期のラットはステンレス製金網ケージで飼育した。飼料としてはオリエンタル酵母工業(株)製の MF または放射線滅菌 NMF を, 飲料水としては水道水を用いた。

3. 群構成および検査項目

Table 1 に示すように, 1 群雌雄各 8 または 10 匹の

21 日齢マウス, 14 日齢および 21 日齢ラットに CXM-AX を経口, 皮下および腹腔内投与した。検体投与後 14 日間, 一般症状の観察, 生死の確認, 体重測定を行ない, 死亡例は発見後直ちに, 生存例は観察期間終了後, 頸動脈の切断により屠殺し剖検した。また剖検時に異常がみられた臓器については, 必要に応じて摘出し, 重量の測定, 常法による病理組織学的検査を行なった。

4. 統計処理

体重あるいは体重増加量または臓器重量の有意差検定には等分散性の検定後, STUDENT または COCHRAN-COX の t 検定を用いた。また LD₅₀ 値は WEIL の方法^{2,3)} により算出した。

Table 1 Experimental design for acute toxicity tests of cefuroxime axetil in young mouse and rat

Animal	Age (days)	Route	Dose range (g/kg)	No. of ^{a)}	
				Male	Female
Mouse	21	p.o.	1.33-3.00	8	8
		s.c.	0.40-2.00	8	8
		i.p.	0.13-2.00	8	8
Rat	14	p.o.	0.89-3.00	8	8
		s.c.	0.89-3.00	8	8
		i.p.	0.20-0.68	8	8
	21	p.o.	0.30-3.00	10	10
		s.c.	0.89-3.00	8	8
		i.p.	0.30-1.52	8	8

^{a)} : in each group

Table 2 LD₅₀ values of cefuroxime axetil in young mouse and rat

Animal	Age (days)	Sex	LD ₅₀ (g/kg)		
			p.o.	s.c.	i.p.
Mouse	21	Male	> 3	ca. 2	0.50 (0.39-0.65)
		Female	> 3	1.84 (1.53-2.23)	0.40 (0.25-0.63)
Rat	14	Male	> 3	ca. 0.89	0.55
		Female	> 3	0.89 (0.65-1.21)	0.41 (0.36-0.46)
	21	Male	> 3	0.89 (0.48-1.64)	0.89 (0.67-1.17)
		Female	> 3	ca. 0.89	0.87 (0.71-1.06)

II. 成 績

各試験の LD₅₀ 値を Table 2 に示した。

1. 21 日齢マウス

(1) 経口投与：CXM-AX (1.33, 2.0 および 3.0 g/kg) の投与で、いずれの群にも一般症状、体重変化、剖検所見に被験物質に起因した異常はみられなかった。また死亡例も全くみられず、従って LD₅₀ 値は雌雄とも 3 g/kg 以上であった。

(2) 皮下投与：CXM-AX (0.40~2.0 g/kg) の投与により、運動不活発、眼裂狭小などが試験 1~3 日目にみられ、9 日目以降に投与部の脱毛、皮膚の硬化、脱落などの局所障害および体重増加抑制がみられた。死亡例の剖検では投与部の検体様物質の貯留以外に著変はみられず、また生存例でも投与部皮膚の壊死、皮下出血斑などの局所障害以外の異常はみられなかった。死亡例はすべて試験 1 日目のみにみられ、LD₅₀ 値は雄で約 2 g/kg、雌で 1.84 g/kg であった。

(3) 腹腔内投与：CXM-AX (0.13~2.0 g/kg) の投与により、運動不活発、眼裂狭小、呼吸緩徐などが試験 1~6 日目に、死亡例は 1~5 日目にみられた。体重増加の抑制も一時的にみられたが、試験終了時には対照群との差はみられなかった。死亡例の剖検では腹水の増量、腸管漿膜面の赤色斑、腎表面の退色、腹腔内諸臓器相互の癒着などが、また生存例でも腹腔内諸臓器相互の癒着、フィブリンの析出などがみられた。LD₅₀ 値は雄で 0.50 g/kg、雌で 0.40 g/kg であった。

2. 14 日齢ラット

(1) 経口投与：CXM-AX (0.89~3.0 g/kg) の投与に起因した著明な変化はみられず、死亡例も全くみられなかった。従って LD₅₀ 値は雌雄とも 3 g/kg 以上であった。

(2) 皮下投与：CXM-AX (0.89~3.0 g/kg) の投与により、運動不活発、呼吸緩徐などが試験 1~2 日目に、体重増加の抑制が試験 4 日目以降にみられ、死亡例の大部分は試験 1 日目にみられた。死亡例の剖検では投

与部の検体様物質の貯留以外はとくに異常はみられず、また生存例でも投与部皮下の点状出血斑あるいは出血巣がみられたのみであった。LD₅₀ 値は雄で約 0.89 g/kg、雌で 0.89 g/kg であった。

(3) 腹腔内投与：CXM-AX (0.20~0.68 g/kg) の投与により、運動不活発、呼吸緩徐、体重増加の抑制などがみられ、死亡例は試験 1 日目のみにみられた。また剖検においては、死亡例、生存例とも腹腔内諸臓器相互の癒着が主な所見であった。LD₅₀ 値は雄で 0.55 g/kg、雌で 0.41 g/kg であった。

3. 21 日齢ラット

(1) 経口投与：CXM-AX (0.3, 1.0 および 3.0 g/kg) の投与で、運動不活発、眼裂狭小、尾根部の汚れ、体重増加の抑制を伴う消瘦などがみられたが、観察期間の後期にはほとんど異常はみられなかった。試験 3 日目にみられた死亡例 (3.0 g/kg 雄 1 例、雌 2 例) の剖検では消瘦、胃内に検体様物質、盲腸の拡大、肝および脾の萎縮などがみられた。生存例では対照群を含む数例 (各群 1~4 例) に精巣の小型化がみられたが、各群の精巣重量には対照群との間に差はみられず、病理組織学的所見 (精細管の小型化、精祖あるいは精母細胞からの分化の低下を中心とした低形成) の出現頻度 (各群 1~3 例) にも差はみられなかった。LD₅₀ 値は雌雄とも 3 g/kg 以上であった。

(2) 皮下投与：CXM-AX (0.89~3.0 g/kg) の投与により、運動不活発、呼吸緩徐、眼裂狭小、一時的な体重増加抑制などが試験 1~4 日目にみられ、死亡例は試験 2 日目までにみられた。死亡例の剖検では投与部の検体様物質の貯留が、生存例の剖検では投与部皮下の出血斑あるいは出血巣が主な所見であった。LD₅₀ 値は雄で 0.89 g/kg、雌で約 0.89 g/kg であった。

(3) 腹腔内投与：CXM-AX (0.30~1.52 g/kg) の投与により、運動不活発、呼吸緩徐、眼裂狭小などが試験 1~4 日目に、体重増加の抑制が観察期間中継続してみられた。死亡例の大部分は試験 1 日目にみられた。剖

検では、死亡例および生存例とも腹腔内諸臓器相互の癒着が主な所見であった。LD₅₀ 値は雄で 0.89 g/kg、雌で 0.87 g/kg であった。

III. 考 察

経口用セフェム系抗生物質である CXM-AX の 5 週齢動物における急性毒性については既に報告した¹⁾。今回、CXM-AX の安全性試験の一環として、幼若動物に対する急性毒性を 21 日齢マウス並びに 14 および 21 日齢ラットを用いて検討した。

急性毒性の指標の一つである LD₅₀ 値には一般に年齢差があり、多くの場合幼若な動物ほど低い LD₅₀ 値をもつことが知られている⁴⁾。セフェム系抗生物質においても、Cefmetazole (CMZ)⁵⁾、Cefoperazone (CPZ)⁶⁾、Cefixime (CFIX)⁷⁾ などで幼若動物に低い LD₅₀ 値がみられており、また著者らも Ceftazidime (CAZ)⁸⁾ および CXM⁹⁾ の LD₅₀ 値は、5 週齢マウスおよびラットに比較し、3 および 14 日齢では 1/3~2/3、21 日齢では 3/5~3/4 であることを報告した。

本試験においても、14 日齢ラットでの LD₅₀ 値 (皮下および腹腔内投与) は 5 週齢ラットの 1/3~1/2、21 日齢では 1/3~同等であり、CAZ とほぼ同様に幼若動物が低い LD₅₀ 値を有する傾向がみられた。しかし本剤の臨床適用経路である経口投与においては、投与可能最大量である 3.0 g/kg でも 21 日齢マウス、14 日齢ラットでは死亡例はみられず、21 日齢ラットで 20 例中 3 例の死亡がみられたのみで、LD₅₀ 値の低下傾向は明らかではなかった。

CXM-AX 投与によりみられた異常として、一般症状ではいずれの試験でも運動不活発、眼裂狭小、呼吸緩徐などの、大量の検体 (被験物質および媒体) を投与した時にしばしばみられる非特異的なものが主であった。その他には、投与経路に従い胃内 (21 日齢ラット、経口投与) あるいは皮下 (皮下投与) における検体様物質の貯留、皮膚および皮下組織の障害 (皮下投与)、腹腔内諸臓器相互の癒着 (腹腔内投与) など、CXM-AX が水に極めて溶けにくい等の物理化学的性質に起因する投与局所の変化であった。これらはいずれも 5 週齢動物でもみ

られているものであって、幼若動物に特異的なものではなかった。

以上のように、CXM-AX の幼若マウスおよびラットでの急性毒性は質的には 5 週齢動物でのそれと同様であった。一方 LD₅₀ 値については、CAZ やその他の抗生物質と同様に、幼若なものほど低い値を有する傾向が皮下および腹腔内投与でみられた。

試験実施期間

21 日齢ラット (経口投与) : 1984 年 4 月

21 日齢マウス : 1985 年 3 月~4 月

14 日, 21 日齢ラット (上記以外) : 1984 年 11 月~
1985 年 2 月

文 献

- 1) 佐藤憲雄, 他: 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。Chemotherapy 34 (S-5): 64~67, 1986
- 2) WEIL, C. S.: Tables for convenient calculation of median effective dose (LD₅₀ or ED₅₀) and instructions in their use. Biometrics 8: 249~263, 1952
- 3) THOMPSON, W. R. & C. S. WEIL: On the construction of tables for moving average interpolation. Biometrics 8: 51~54, 1952
- 4) 上野郁子: 年齢差。トキシコロジー・毒理学の基本的問題点とその実際 (浦口健二, 他) 204~213, 地人書館, 1978
- 5) 増田 裕, 他: CS-1170 の安全性に関する研究 (第 1 報) 各種実験動物による急性, 亜急性ならびに慢性毒性試験。三共研究所年報 30: 112~147, 1978
- 6) 米田豊昭, 他: 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。Chemotherapy 28 (S-6): 179~188, 1980
- 7) 第 31 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。FK 072, 横浜, 1984
- 8) 田村 稔, 他: Ceftazidime の安全性に関する研究 (I) 急性毒性試験並びにラットにおける皮下投与亜急性毒性試験。Chemotherapy 31 (S-3): 817~841, 1983
- 9) 田村 稔, 他: Cefuroxime の幼若動物 (マウスおよびラット) における急性毒性。未発表

ACUTE TOXICITY OF CEFUROXIME AXETIL IN YOUNG MICE AND RATS

NORIO SATO, HIROSHI TOKADO, HIROSHI EZAKI, SHINJI YOKOYAMA,
JUNJI KAMIZAKI, HIROKO NISHIWAKI, NORIE ARAI,
MIYUKI KATORI and MIYOKO ASHIKAWA
Tokyo Research Laboratories, Shin Nihon Jitsugyo Co., Ltd.

Acute toxicity of cefuroxime axetil (CXM-AX) was investigated in 21-day-old mice and 14- and 21-day-old rats by oral, subcutaneous and intraperitoneal administration. The results are summarized as follows ;

(1) Major general symptoms observed were suppression of spontaneous movement and bradypnea, which were considered not to be specific to CXM-AX, but to be generally induced by administration of large amount of the test sample.

(2) Some other changes were observed depending on the administration route, i. e. retention of the antibiotic in the stomach (in p. o. group) or in the subcutaneous injection site (in s. c. group), damages of skin and subcutaneous tissues at the injection sites (in s. c. group) and adhesion of abdominal organs to each other (in i. p. group).

(3) LD₅₀ values of the drug in the young animals ranged from 1/3 of, to similar value to those in 5-week-old animals.