

## Sulbactam・Ampicillin の急性、亜急性、慢性毒性試験および一般薬理試験

菜畑博司・飯島護丈・山田幸子・宗蓮司朗・鈴木 真・橋 正克・石河醇一  
台糖ファイザー株式会社 新薬開発センター\*

Sulbactam・Ampicillin (SBT・ABPC), ampicillin (ABPC) について急性、亜急性、慢性毒性試験および一般薬理試験を実施した。

①ラット、マウスにおける SBT・ABPC の LD<sub>50</sub> は静脈内、腹腔内、皮下、経口投与のいずれも 6000 mg/kg 以上、ABPC のラット静脈内 LD<sub>50</sub> は 5386 (雄) ~ 6514 (雌) mg/kg でいずれも急性毒性は弱かった。

②ラットでの亜急性毒性試験では SBT・ABPC 90~1800mg/kg, ABPC 1200mg/kg を 28日間静脈内投与した。SBT・ABPC 900(雄), 1800mg/kg 群で体重増加抑制がみられた。SBT・ABPC 群, ABPC 群ともに盲腸の軽度膨大が認められた。最大無影響量は SBT・ABPC 300mg/kg であり、ABPC に SBT を併用することによる毒性の増強はなかった。

③ラットの慢性毒性試験では SBT・ABPC 150, 300, 750mg/kg を 6 カ月間腹腔内投与した。諸成績に亜急性毒性試験と本質的な差異はみられなかった。軽度の体重増加抑制が 750mg/kg 群雄にみられた。肝臓、腎臓重量の増加が 300 (雄), 750mg/kg 群, 盲腸の膨大が投与群で認められた。最大無影響量は SBT・ABPC 300mg/kg であった。

④ SBT・ABPC 375~3000mg/kg をマウス, ラット, ネコ, またはイヌに静脈内投与した一般薬理試験で、いずれの試験項目にも特記すべき影響はみられなかった。

**Key words:** Sulbactam, Ampicillin, 毒性, 一般薬理

Sodium sulbactam (以下 SBT と略す) はファイザー社が開発した  $\beta$ -lactamase 阻害薬で、 $\beta$ -lactam 系抗生物質との併用により  $\beta$ -lactamase による失活を防ぎ、抗菌力を増強することが知られている。臨床的にはすでに cefoperazone (CPZ) との配合剤として使用されている。今般、SBT と ampicillin (ABPC) との 1 : 2 の配合剤が開発された。われわれはその配合剤の急性、亜急性、慢性毒性試験および一般薬理試験を実施したのでその成績を報告する。

### I. 実験材料

#### 1. 薬物

SBT・ABPC 配合剤 (1 : 2) または ABPC を生理食塩液で溶解して用いた。

#### 2. 動物

##### 1) 毒性試験

急性毒性試験には ICR 系マウスおよび Sprague-Dawley (SD) 系ラットの雌雄を用いた。亜急性、慢性毒性試験には SD 系ラット雌雄を用いた。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。室温 23 ± 2 °C, 相対湿度 55 ± 5 % の動物室で飼育し、固型飼料 (CE-2, 日本クレア) お

よび水は自由に摂取させた。

##### 2) 一般薬理試験

ICR 系マウス (雄, 体重 16~29g), SD 系ラット (雌雄, 141~239g), モルモット (雄, 293~336g), 日本白色種ウサギ (雄, 2.3~3.9kg), ネコ (雌雄, 2~3.5kg) および雑種イヌ (雌雄, 8~18kg) を用いた。1 群の動物数は 3~10 匹とした。

### II. 実験方法

#### 1. 毒性試験

##### 1) 急性毒性

マウス, ラットとも 1 群雌雄各 5~10 匹を用いた。SBT・ABPC の投与経路は静脈内、腹腔内、皮下及び経口とした。また、ABPC 単独はラット静脈内についてのみ行った。薬物投与時には一晩絶食した。薬物投与後 14 日間観察し、この間の死亡率より LD<sub>50</sub> をプロビット法<sup>2)</sup>により求めた。

##### 2) ラット静脈内亜急性毒性

SBT・ABPC または ABPC 単独を 1 日 1 回 28 日間静脈内投与した。SBT・ABPC の投与量は 1800mg/kg を最高用量とし、以下 900, 300, 90 および 0 mg/kg (対照群) を設けた。ABPC 群としては 1200mg/kg を設け

\* 愛知県知多郡武豊町字 5 号地 2 番地

た。各群の動物数は雌雄各10匹とした。

毒性徴候を毎日観察し、体重は週2回、摂餌量は週1回、全例について測定した。眼科学的検査は投与4週目に細隙灯顕微鏡および眼底カメラを用いて行った。尿は投与4週目に全例について採取し、外觀、比重(屈折計)、pH (pH試験紙)、潜血・蛋白・糖・ケトン体・ウロビリノーゲン(ウロラプスティックス試験紙)、ビリルビン(イクト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時間蓄尿)を測定した。

投与29日目に全例を屠殺した。ラットを絶食させた後、ペントバルビタールで麻酔して大腿静脈及び腹大動脈より採血し、血液学的検査およ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、ヘモグロビン、血液凝固時間、プロトロンビン時間、網状赤血球数および血液像を調べた。臨床化学的検査は血糖、血中尿素窒素、アルカリホスファターゼ、GOT、GPT、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)、総コレステロールおよびトリグリセライドを自動分析装置により測定し、他にナトリウムおよびカリウム(炎光法)、クロール(電量滴定法)を測定した。屠殺後速やかに剖検し、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、ハーダ一腺、大動脈、気管、唾液腺、食道、舌、胃、腸管、顎下および腸間膜リンパ節、脾臓、膀胱、精囊腺、骨髄(大腿骨、胸骨)、脊髄、末梢神経(坐骨神経)、皮膚(胸部乳腺域)および投与部位(尾静脈)である。いずれの臓器も10%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。さらに、肝臓についてはperiodic acid Schiff (PAS)染色を行った。

### 3) ラット腹腔内慢性毒性

SBT・ABPCを1日1回、6カ月間腹腔内投与した。SBT・ABPCの投与量は750mg/kgを最高用量とし、以下300、150mg/kg群を設けた。他に生理食塩液を投与した対照群を設けた。各群の動物数は雌雄20匹ずつとした。毒性徴候を毎日観察し、体重は週1回、摂餌量は2週に1回測定した。眼科学的検査及び尿検査は投与3カ月、6カ月目に実施した。6カ月目に各群雌雄20例を屠殺し、亜急性毒性試験に準じて諸検査を実施した。

### 2. 一般薬理試験

実験項目は以下の通りであり、原法のあるものはカッコ内に示し、その他はわれわれが応用薬理(1979)<sup>3)</sup>及び

Chemotherapy (1984)<sup>4)</sup>に記載したものと同一条件で実施した。

自発運動量(Wheel cage法)、協調運動(Dunham & Miya)、懸垂試験(Courvoisierら)、抗痙攣(電撃ショック、strychnine、pentetrazole)、鎮痛試験(Takagiら、Kosterら)、pentobarbital睡眠、体温、呼吸・血圧および心電図、ネコ瞬膜、瞳孔径、小腸輸送能、胃液分泌、摘出回腸(自動運動、acetylcholine、histamine、serotonin収縮)および摘出子宮に対する作用について調べた。用量は静脈内投与の場合には375~3000mg/kg、*in vitro*では $3 \times 10^{-6}$ ~ $3 \times 10^{-8}$ g/mlとした。

### III. 実験成績

#### 1. 急性毒性

SBT・ABPCのラットでの静脈内LD<sub>50</sub>は雄6820mg/kg、雌7123mg/kg、ABPCでは雄5386mg/kg、雌6514mg/kgであり、SBTとABPCとを併用しても急性毒性の増強は認められなかった。マウスでの静脈内LD<sub>50</sub>は雄6480mg/kg、雌6095mg/kgであった。腹腔内、皮下、経口投与のLD<sub>50</sub>はマウス、ラットともにSBT・ABPC 6000mg/kg以上であった。SBT・ABPC、ABPC静脈内投与後のラット、マウスの徴候は共通であり、投与直後に呼吸数減少、チアノーゼがみられ、その後歩行失調、自発運動の減少が続き、死亡例では間代性痙攣が認められた。剖検では著変は認められなかった。

#### 2. ラット静脈内亜急性毒性

SBT・ABPC、ABPC群ともに薬物投与に起因した死亡例はなかった。SBT・ABPC群、ABPC群ともに軽度な軟便が投与3日目頃より散発的に認められた。

軽度な体重増加抑制がSBT・ABPC 900mg/kg群雄、1800mg/kg群雌雄で投与3週頃よりみられた。摂餌量にはSBT・ABPC群、ABPC群ともに対照群との間に目立った差はなかった。

眼球、眼底には薬物に関連した変化はみられなかった。尿量、尿比重には一部の投与群で多少の変動を示したが、他の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。

血液学的検査では一部の投与群で多少の変動のみられる項目が散見されたが、いずれも正常変動範囲内の値であった(Table 1)。臨床化学的検査ではトリグリセライドの軽度低下がSBT・ABPC 900mg/kg群雄、1800mg/kg群雌雄でみられた(Table 2)。その他、一部の投与群で多少の変動を示す項目もみられたが、いずれも正常範囲内の値であった。

臓器重量では盲腸重量の増加がSBT・ABPC群、ABPC群ともに投与用量に応じて認められた。その他の

臓器には著変は認められなかった (Table 3)。剖検では SBT・ABPC 群、ABPC 群ともに抗生物質投与に特有な盲腸の膨大が認められた。投与部位の尾には炎症性変化はほとんどみられなかった。

病理組織学的検査では小葉全域の肝細胞質内に PAS 染色陽性の小滴が SBT・ABPC 300mg/kg 群雄、900 mg/kg 群雄、1800mg/kg 群雄でみられた。この小滴はジアスターゼ処理により消失した。ABPC 1200 mg/kg 群ではこの沈着は認められなかった。肺臓では対照群、投与群の少数例に投与部位由来とみられる毛片を中心に形成された肉芽織が認められた。肺胞、気管支などには著変はなかった。尾の投与部位には対照群と投与群を通じて血管周囲に軽度の肉芽織がみられたが、群間に差異は認められなかった。他の臓器には対照群と投与群とで差異はなかった。

### 3. ラット腹腔内慢性毒性

死亡例はみられなかった。投与群では軽度な軟便が投与初期に時折認められた。750mg/kg 群雄では投与7週目頃より軽度な体重増加抑制が認められた。摂餌量には対照群と投与群で特に差はなかった。

眼球、眼底に薬物投与に関連した変化はみられなかった。尿検査ではいずれの項目にも異常は認められなかった。

血液学的検査では多少の変動のみられる項目が散見されたが、いずれも正常変動範囲内の値であった。臨床化学的検査ではトリグリセライドの軽度低下が 300、750 mg/kg 群雄でみられた。その他、対照群と比べて多少の変動が認められる項目も散見されたが、いずれも正常変動範囲内の値であった (Table 4)。

盲腸重量の増加が投与用量に応じて認められた。肝臓、

Table 1. Hematology in rats treated intravenously with sulbactam・ampicillin or ampicillin for 4 weeks

Compound	SBT・ABPC					ABPC
	Control	90	300	900	1800	1200
<b>Male</b>						
Hemoglobin (g/100 ml)	17.2 ±0.1	16.7 ±0.1	16.4** ±0.1**	16.8 ±0.1	16.6* ±0.1	17.0 ±0.1
Hematocrit (%)	48.5 ±0.3	47.0* ±0.5	46.9* ±0.5	47.9 ±0.3	47.6 ±0.4	49.6 ±0.4
RBC (10000/cmm)	872.4 ±10.0	877.3 ±16.2	864.4 ±16.6	909.5 ±16.5	851.6 ±7.4	912.8* ±9.5
WBC (100/cmm)	82.1 ±2.9	85.6 ±4.4	79.8 ±4.1	80.8 ±4.7	87.9 ±4.5	73.7 ±4.4
Prothrombin time (sec)	23.3 ±1.6	20.9 ±1.2	26.0 ±1.3	24.8 ±1.1	23.4 ±0.8	24.2 ±1.2
<b>Female</b>						
Hemoglobin (g/100 ml)	16.4 ±0.2	16.5 ±0.2	16.6 ±0.1	16.6 ±0.1	16.2 ±0.3	16.1 ±0.1
Hematocrit (%)	47.0 ±0.6	46.4 ±0.5	46.5 ±0.6	46.5 ±0.4	45.0* ±0.5	45.8 ±0.3
RBC (10000/cmm)	856.4 ±14.0	835.7 ±31.2	836.4 ±14.6	854.6 ±10.9	839.6 ±13.8	839.7 ±10.8
WBC (100/cmm)	57.2 ±3.8	67.2 ±3.9	69.6 ±5.5	67.2 ±4.3	74.5* ±5.6	60.8 ±2.7
Prothrombin time (sec)	12.7 ±0.2	12.6 ±0.2	12.2 ±0.2	12.2 ±0.2	12.4 ±0.2	12.6 ±0.2

Each value represents the mean and standard error of 10 rats.

Values marked with asterisks differ significantly from the control value :

• P < 0.05, \*\* P < 0.01, \*\*\* P < 0.001.

SBT・ABPC : sulbactam・ampicillin, ABPC : ampicillin

腎臓重量の軽度増加が150 (雄), 300 (雄), 750 (雌雄) mg/kg 群に認められ, 脾臓重量の軽度増加が750mg/kg 群雄にみられた (Table 5)。投与群の盲腸は明らかに膨大していた。対照群, 投与群の多数例の盲腸には褐色斑が認められ, 一部は腸間膜, 生殖器周囲や胃周囲などの脂肪織と癒着していたが, これらの変化は薬物投与時の穿刺によるとみられた。

肝臓では肝細胞質内の PAS 染色陽性小滴が300 (雄), 750 (雌雄) mg/kg 群に認められた。その他, 対照群, 投与群の一部では穿刺によるとみられる実質における肉芽織や小壊死巣がみられ, また, 対照群, 投与群を通じて門脈域の単核細胞浸潤, 小肉芽腫などがみられた。盲腸膨大に関連した組織学的変化は認められなかった。対照群, 投与群を通じて多数例の盲腸壁には新旧様々な出

血巣や肉芽腫の形成などがみられた。これらの変化は投与群で目立ち, 薬物投与時の穿刺によるものとみられた。

その他, 対照群, 投与群を通じて少数例に腎臓では皮質間質の単核細胞浸潤, 心筋線維化巣, 骨髄過形成, 脾臓での髓外造血, 限局性慢性肺炎, 脾臓での腺房萎縮, 限局性の網膜萎縮, ハーダー腺での単核細胞浸潤などがみられた。

#### 4. 一般薬理試験

##### 1) 中枢神経系に対する作用

マウスの自発運動に対し, SBT・ABPCは1500mg/kgの静脈内投与で影響を及ぼさず, 3000mg/kgで投与90分後に約15%の軽度な自発運動量の減少を示した。協調運動及び懸垂能に対しては, SBT・ABPC 1500, 3000 mg/kgの静脈内投与でほとんど影響はなく, 抗痙攣作

Table 2. Clinical chemistry in rats treated intravenously with sulbactam・ampicillin or ampicillin for 4 weeks

Compound	SBT・ABPC					ABPC
	Control	90	300	900	1800	1200
<b>Male</b>						
SGOT	91.3	92.8	84.2	107.3*	102.4	95.2
(Karmen unit)	±4.6	±3.5	±3.5	±3.3	±3.4	±6.6
SGPT	26.4	22.8	21.4	21.7	22.7	25.7
(Karmen unit)	±3.0	±1.3	±1.1	±0.6	±0.7	±3.5
T. Protein	5.7	5.5*	5.4**	5.6	5.4*	5.5*
(g/100 ml)	±0.0	±0.0	±0.0	±0.0	±0.0	±0.0
T. Cholesterol	42.4	46.6	43.2	43.1	32.0*	47.0
(mg/100 ml)	±2.9	±2.0	±2.0	±1.3	±2.3	±2.3
Triglyceride	40.7	37.4	32.1	25.4*	12.0***	38.2
(mg/100 ml)	±4.9	±3.4	±3.2	±2.8	±1.0	±4.0
<b>Female</b>						
SGOT	90.4	91.6	90.8	95.9	95.5	91.3
(Karmen unit)	±3.3	±4.5	±3.8	±2.3	±2.9	±4.5
SGPT	17.3	16.1	15.4*	16.3	18.0	15.4
(Karmen unit)	±0.8	±1.0	±0.4	±0.7	±1.1	±0.8
T. Protein	5.7	5.5	5.7	5.4*	5.3*	5.5
(g/100 ml)	±0.1	±0.0	±0.0	±0.0	±0.0	±0.0
T. Cholesterol	63.4	61.1	56.1	56.3	49.4	57.7
(mg/100 ml)	±6.8	±4.1	±3.3	±2.5	±2.5	±2.7
Triglyceride	17.0	16.4	13.8	13.7	12.4*	16.3
(mg/100 ml)	±1.7	±1.0	±1.5	±0.5	±1.2	±2.7

Each value represents the mean and standard error of 10 rats.

Values marked with asterisks differ significantly from the control value:

• P < 0.05, \*\* P < 0.01, \*\*\* P < 0.001.

SBT・ABPC : sulbactam・ampicillin, ABPC : ampicillin

用(電撃, strychnine, pentetrazol 痙攣), 鎮痛作用及び pentobarbital 睡眠延長作用もみられなかった。また, ラット体温に対しても, SBT・ABPC 1500, 3000 mg/kg の静脈内投与は影響を及ぼさなかった。

#### 2) 呼吸, 循環系に対する作用

麻酔イヌの呼吸, 血圧, 心電図に対し, SBT・ABPC 375mg/kg の静脈内投与はほとんど影響を及ぼさなかった。SBT・ABPC 750, 1500mg/kg の静脈内投与では一過性の軽度な呼吸数の増加, 心拍数の増加, 血圧上昇(収縮期圧, 約10mmHg)がみられた。心電図波形には影響はみられなかった。

#### 3) 自律神経系に対する作用

麻酔ネコの頸部交感神経節前線維の電気刺激による瞬膜収縮に対し, SBT・ABPC 375~1500mg/kg の静脈

内投与で影響は認められなかった。

マウスの瞳孔径及びラット胃液分泌(胃液量, 酸度, 酸分泌量)に対しても SBT・ABPC 1500mg/kg (静注)は影響を及ぼさなかった。

#### 4) 平滑筋に対する作用

ウサギ摘出回腸の自動運動に対し, SBT・ABPC  $3 \times 10^{-5}$ ,  $3 \times 10^{-4}$  g/ml は影響を及ぼさず,  $3 \times 10^{-3}$  g/ml で15~44%の収縮力の抑制がみられた。

Acetylcholine, histamine 及び serotonin によるモルモット摘出回腸の収縮に対し, SBT・ABPC  $3 \times 10^{-3}$  g/ml は影響を示さなかった。

ラット摘出子宮自動運動(妊娠及び非妊娠ラット)に対し, SBT・ABPC  $3 \times 10^{-4}$  g/ml は影響を及ぼさず,  $3 \times 10^{-3}$  g/ml で4~12%の収縮力の抑制がみられた。

Table 3. Absolute organ weight in rats treated intravenously with sulbactam・ampicillin or ampicillin for 4 weeks

Compound	SBT・ABPC					ABPC
	Control	90	300	900	1800	1200
<b>Male</b>						
Body weight (g)	292.7 ±6.7	295.6 ±8.7	281.9 ±5.8	255.1*** ±6.0	268.6* ±5.2	286.0 ±4.9
Liver (g)	8.8 ±0.3	8.8 ±0.3	8.4 ±0.3	7.9* ±0.2	9.2 ±0.3	8.5 ±0.1
Kidneys (mg)	2225.0 ±56.0	2249.0 ±37.9	2227.5 ±40.2	2173.6 ±54.3	2300.1 ±48.0	2392.7 ±53.0
Spleen (mg)	629.6 ±31.9	613.1 ±20.5	610.8 ±23.4	565.7 ±27.3	620.5 ±22.0	654.1 ±27.8
Cecum (g)	3.6 ±0.1	6.1*** ±0.4	6.5*** ±0.4	7.1*** ±0.5	8.3*** ±0.6	6.2*** ±0.3
<b>Female</b>						
Body weight (g)	185.0 ±5.1	176.4 ±3.9	179.0 ±4.2	177.3 ±4.2	167.0* ±3.0	179.2 ±1.8
Liver (g)	5.4 ±0.2	5.2 ±0.1	5.4 ±0.1	5.5 ±0.1	5.2 ±0.1	5.2 ±0.1
Kidneys (mg)	1431.5 ±28.9	1433.0 ±27.7	1471.8 ±23.8	1478.3 ±34.4	1426.3 ±20.6	1483.5 ±20.3
Spleen (mg)	481.1 ±20.5	429.1 ±16.8	467.9 ±18.4	458.7 ±17.5	441.5 ±17.8	471.1 ±19.0
Cecum (g)	2.7 ±0.1	5.2*** ±0.3	5.2*** ±0.2	6.3*** ±0.4	5.9*** ±0.3	5.6*** ±0.3

Each value represents the mean and standard error of 10 rats.

Values marked with asterisks differ significantly from the control value :

• P < 0.05, \*\* P < 0.01, \*\*\* P < 0.001.

SBT・ABPC : sulbactam・ampicillin, ABPC : ampicillin

## IV. 考 察

ABPCのラット静脈内LD<sub>50</sub>は約5300~6500mg/kgであり、SBT・ABPC併用でのLD<sub>50</sub>も6800~7100mg/kgとほとんど変わらず、いずれの場合も急性毒性は弱かった。SBTのラット静脈内LD<sub>50</sub>は6500(雄)~6750(雌)mg/kgと報告<sup>5)</sup>されており、SBTとABPCとを併用することにより、急性毒性の増強は認められなかった。

ラットでの静脈内亜急性毒性試験では軽度な体重増加抑制が、SBT・ABPC 900mg/kg以上の群に認められた以外諸検査成績に著変は認められなかった。肝臓の病理組織学的検査ではSBT・ABPC300mg/kg群雄、900mg/kg群、1800mg/kg群の肝細胞質にグリコーゲン様PAS染色陽性小滴が認められた。その程度は投与用量に応じて目立ち、雄では雌よりも明らかであった。しかし、血清中のGOT、GPT活性には異常はみられなかった。

この肝臓でのPAS染色陽性小滴は $\beta$ -lactamase阻害薬 clavulanic acidについても報告<sup>6)</sup>されており、この種の薬物に共通した変化ともみられ、PAS陽性物質の毒性学的意義は低いものとみなされる。以上の成績からラットでの亜急性毒性試験における最大無影響量は300mg/kg/日と判断される。

ラットでの6ヵ月慢性毒性試験ではヒトでの臨床投与経路である静脈内の代替経路として腹腔内投与によって実施した。慢性毒性試験の成績では亜急性毒性と比べて質的な差異はなく、6ヵ月間の長期投与により薬物投与に関連した新たな変化が加わることはなかった。肝臓重量の増加が300mg/kg群雄、750mg/kg群雌に認められ、肝細胞質にPAS陽性小滴の沈着がみられた。SBT・ABPC投与群ではプロトロンビン時間、血液凝固時間に影響はなく、また、貧血などはみられず、骨髄での造血像にも異常はなく、脾臓などでの髓外造血亢進や

Table 4. Clinical chemistry in rats treated intraperitoneally with sulbactam・ampicillin for 6 months

Dose (mg/kg)	Control	150	300	750
<b>Male</b>				
SGOT (Karmen unit)	86.6 ±2.4	94.9 ±3.3	86.0 ±2.7	89.5 ±3.8
SGPT (Karmen unit)	37.1 ±2.1	35.3 ±1.9	26.8*** ±0.9	23.4*** ±1.8
T.Protein (g/100 ml)	6.4 ±0.0	6.4 ±0.0	6.3 ±0.0	6.0*** ±0.0
T.Cholesterol (mg/100 ml)	74.2 ±3.4	81.4 ±3.6	80.3 ±2.8	59.5** ±3.5
Triglyceride (mg/100 ml)	47.1 ±4.6	42.3 ±4.9	21.0*** ±2.2	9.1*** ±0.4
<b>Female</b>				
SGOT (Karmen unit)	106.7 ±7.6	103.0 ±7.1	90.6 ±5.1	88.7 ±5.7
SGPT (Karmen unit)	54.9 ±6.6	46.5 ±6.6	32.9** ±2.7	25.8*** ±3.5
T.Protein (g/100 ml)	7.0 ±0.1	6.6** ±0.1	6.5** ±0.0	6.4*** ±0.0
T.Cholesterol (mg/100 ml)	102.4 ±5.3	99.9 ±3.6	106.3 ±3.9	105.7 ±4.8
Triglyceride (mg/100 ml)	17.9 ±2.1	19.3 ±1.8	15.6 ±1.4	12.8* ±1.0

Each value represents the mean and standard error of 20 rats.

Values marked with asterisks differ significantly from the control value :

• P < 0.05, \*\* P < 0.01, \*\*\* P < 0.001.

SBT・ABPC : sulbactam・ampicillin, ABPC : ampicillin

血鉄素沈着増加も認められなかったことから、SBT・ABPCには血液に及ぼす影響はないものとみなされる。また、大量の薬液を6カ月間腹腔内投与しても、諸臓器には穿刺によるとみられる局所の炎症を除いて腹膜炎等は認められていない。亜急性毒性においても高用量の1800mg/kgを全例に28日間連日静脈内投与が可能であり、投与局所尾部には肉眼的、顕微鏡的にも生理食塩液を投与した対照群と差異がなく、SBT・ABPCの局所刺激性は極めて弱かった。これらの成績よりSBT・ABPCのラット慢性毒性試験における最大無影響量は300mg/kgと判断される。

一般薬理試験ではSBT・ABPC 375~3000mg/kgをラット、マウス、ネコまたはイヌに静脈内投与してもいずれの試験項目にも特に影響は認められなかった。摘出平滑筋標本に対してSBT・ABPCは $3 \times 10^{-3}$ g/mlでウサギ腸管およびラット子宮自動運動の軽度な抑制を

示したが、これは高濃度のための非特異的な作用によるものと考えられる。

以上より、SBT・ABPCの毒性は極めて弱く、また、SBTとABPCの併用により毒性の増強はみられなかった。SBT・ABPCは一日臨床常用量(2g/ヒト、40mg/kg)を考慮すると安全性の高い薬物とみなされる。

#### 文 献

- 1) ENGLISH A R, RETSEMA J A, GIRARD A E, LYNCH J E, BARTH W E: CP-45, 899, a beta-lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of  $\beta$ -lactams: Initial bacteriological characterization. *Antimicrob Agents Chemother* 14: 414~419, 1978
- 2) LIEBERMAN H R: Estimating LD<sub>50</sub> using the probit technique: a basic computer program. *Drug Chem Toxicol* 6: 111~116, 1983

Table 5. Absolute organ weight in rats treated intraperitoneally with sulbactam·ampicillin for 6 months

Dose (mg/kg)	Control	150	300	750
<b>Male</b>				
Body weight (g)	514.1 ±10.8	511.8 ±11.4	498.6 ±9.9	483.3* ±7.5
Liver (g)	13.2 ±0.3	14.4* ±0.4	15.7*** ±0.4	17.8*** ±0.5
Kidneys (mg)	3088.4 ±56.6	3411.7** ±101.1	3406.3*** ±65.8	3630.8*** ±77.1
Spleen (mg)	831.7 ±27.7	882.7 ±29.1	887.1 ±27.2	960.3** ±23.3
Cecum (g)	5.0 ±0.2	8.4*** ±0.4	10.1*** ±0.4	13.7*** ±0.5
<b>Female</b>				
Body weight (g)	274.4 ±6.8	255.2* ±4.6	263.6 ±5.6	259.4 ±4.3
Liver (g)	7.1 ±0.2	6.8 ±0.1	7.3 ±0.2	7.9* ±0.2
Kidneys (mg)	1837.9 ±47.5	2430.5 ±625.5	1861.9 ±47.1	2040.9** ±47.6
Spleen (mg)	566.4 ±18.7	559.3 ±19.3	588.5 ±30.2	581.2 ±10.3
Cecum (g)	3.5 ±0.1	7.0*** ±0.2	7.5*** ±0.3	9.7*** ±0.2

Each value represents the mean and standard error of 20 rats.

Values marked with asterisks differ significantly from the control value:

• P < 0.05, \*\* P < 0.01, \*\*\* P < 0.001

SBT・ABPC: sulbactam·ampicillin, ABPC: ampicillin

- 3) 大槻勲夫, 石河醇一, 野口晏弘: 降圧薬 Prazosin Hydrochloride の一般薬理作用。応用薬理 17: 63~73, 1979
- 4) 石河醇一, 宗蓮司朗, 大槻勲夫: Sulbactam および Sulbactam/Cefoperazone の一般薬理作用。Chemotherapy 32: 116~120, 1984
- 5) 野口晏弘, 橋 正克, 菜畑博司, 飯島護丈, 山河静子, 大槻勲夫: Sulbactam および Sulbactam/Cefoperazone の毒性試験。Chemotherapy 32: 97~107, 1984
- 6) 幸崎祥亘, 倉片康雄, 日浦謙一郎, 芝田敏勝, HARDY T L: BRL14151K および BRL25000 の急性毒性および亜急性毒性試験。Chemotherapy 31: 113~141, 1983

## ACUTE, SUBACUTE, CHRONIC TOXICITY AND GENERAL PHARMACOLOGICAL STUDIES OF SULBACTAM・AMPICILLIN

HIROSHI NABATA, MORITAKE IJIMA, SACHIKO YAMADA, SHIRO MUNEHASU,

MAKOTO SUZUKI, MASAKATSU TACHIBANA and JUN-ICHI ISHIKO

New Product Development Center, Pfizer Taito Co., Ltd.,

5-2 Taketoyo-cho, Chita-gun, Aichi 470-23, Japan

We evaluated the safety of sulbactam・ampicillin (SBT・ABPC) using rats, mice, dogs and cats.

The acute intravenous LD<sub>50</sub> of SBT・ABPC was greater than 6000 mg/kg in rats and mice.

In a subacute intravenous toxicity study, SBT・ABPC at doses of 90, 300, 900 and 1800 mg/kg, or ABPC at a dose of 1200 mg/kg for 28 days was well tolerated by all rats treated, and a non-toxic dose of SBT・ABPC was considered to be 300 mg/kg. SBT did not enhance the toxicity when combined with ABPC. The higher doses of SBT・ABPC produced slight growth inhibition, cecal enlargement, and a deposition of glycogen-like droplets in the liver cells without any functional or morphological abnormalities. The ABPC group had no deposition of the droplets in the liver cells.

In the chronic toxicity study, the rats treated intraperitoneally with SBT・ABPC at doses of 150, 300 and 750 mg/kg for 6 months tolerated the drug well, and the results obtained were comparable to those in the subacute toxicity study. The non-toxic dose was evaluated as 300 mg/kg/day.

No significant general pharmacological effects were found in rats, mice, dogs or cats at intravenous doses of 375-3000mg/kg of SBT・ABPC.