

## 合成抗菌薬 sparfloxacin のビーグル犬における 経口投与による 4 週間毒性試験

飯田晶敏・安場正子・中島文博  
前田敏宏・松岡信男・大西久美雄  
大日本製薬株式会社総合研究所\*

Sparfloxacin の 5, 15 および 45 mg/kg を雌雄のビーグル犬に 1 日 1 回, 4 週間にわたり強制経口投与してその亜急性毒性を検討した。また, 45 mg/kg 投与の一部の動物については投薬期間終了後 2 週間の休業期間を設け, 回復性を検討した (回復性試験)。

症状観察により軽度の嘔吐が 45 mg/kg 群でみられた。軽度の摂餌量抑制が 15, 45 mg/kg 群でみられた。心電図検査では, Q-T 間隔の延長が 45 mg/kg 群でみられた。血液生化学的検査では, 尿素窒素とクレアチニンの増加が 15, 45 mg/kg 群でみられた。病理解剖学的検査により関節軟骨の糜爛が 45 mg/kg 群で少数例にみられた。

回復性試験では, 上記の変化はすべて回復性を示した。

以上の結果から, 本試験における無影響量は 5 mg/kg/日と判断される。また, 15 mg/kg/日以上は中毒量と判断されたが, その毒性所見はいずれも回復性を示す変化であった。

**Key words** : 合成抗菌薬, Sparfloxacin, ビーグル犬, 亜急性毒性

Sparfloxacin は大日本製薬株式会社総合研究所で新しく開発されたピリドンカルボン酸系抗菌薬で, 強い抗菌力と広い抗菌スペクトルを有する<sup>1)</sup>。本報告ではビーグル犬の経口投与による 4 週間亜急性毒性試験の結果を述べる。なお, 本試験の実施期間は 1987 年 5 月より 1987 年 12 月である。

### I. 材料と方法

#### 1. 被験物質

本試験には当社総合研究所で合成された sparfloxacin の三水和物 (ロット番号 R 87005) を用いた。Sparfloxacin の三水和物は黄色の結晶性粉末で, においはなく, 味は苦い。

#### 2. 使用動物および飼育条件

雌雄ビーグル犬をオリエンタル酵母工業<sup>2)</sup>より 5~6 ヶ月齢で購入し, 約 2 ヶ月間の馴化期間の後, 7~8 ヶ月齢 (体重; 雄 6.7~8.6 kg, 雌 6.9~8.2 kg) で使用した。

動物は人工照明 12 時間/日, 換気回数 15 回/時間の動物室において金属製ケージに個別に収容して, 固型飼料 (300 g, オリエンタル酵母<sup>2)</sup>製, DS) を 1 日 1 回与え, 水道水を自由に摂取させて飼育した。

#### 3. 実験群

実験群は sparfloxacin の 5, 15, 45 mg/kg/日の各投与群, および溶媒対照群の 4 群で構成し, 各群の動物数は対照群と sparfloxacin 45 mg/kg 投与群は雌雄各 5 頭, その他の投与群は雌雄各 3 頭とした。また, 対照群と sparfloxacin 45 mg/kg 投与群の雌雄各 2 頭については投与期間終了後 2 週間の休業期間を設け, 毒性の回復性を検討した (回復性試験)。

#### 4. 投与量の設定, 被験物質の調製および投与方法

投与経路は, 臨床での投与経路に準じて経口投与とした。投与量は, 先に実施した急性毒性試験<sup>2)</sup>およびビーグル犬に 60 mg/kg/日を投与した予備的 4 週間経口投与毒性試験の結果を参考にして, 何らかの毒性発現が予想される投与量として 45 mg/kg/日を設定し, 以下 15 および 5 mg/kg/日の各用量とした。被験物質は 0.5% カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC, 半井化学薬品<sup>3)</sup>) 水溶液に 2 ml/kg 体重の投与容量となるように懸濁した。

各個体の投与量 (投与容量) の計算は毎日あるいは週 2 回測定した体重を基にして行った。

被験物質は, 1 日 1 回, 1 週 7 回, 28 日間にわたりゴム製カテーテルを用いて強制経口投与した。対照群には, 0.5% CMC 水溶液のみを投薬群と同様に投与した。

\*〒564 大阪府吹田市江の木町 33-94

## 5. 検査

## 1) 症状観察

投薬期間中は1日2回、投薬期間前および回復期間中は1日1回の観察を行った。

## 2) 摂餌量

1日1回与えた一定量の飼料について、その翌日の残餌量を試験期間中毎日記録した。

## 3) 心電図検査

投薬期間前に1回、投薬7、21日目および休薬12日目に日本光電工業(株)の心電計を用いて無麻酔下に標準四肢誘導のⅡ誘導により心電図検査を行なった。また、心電図より心拍数を計測した。なお、投薬期間中の検査は各検査日の投薬直前および投薬2時間後に実施した。

## 4) 体重測定

投薬期間前に週2回、投薬期間、休薬期間中は最初の1週間は毎日、その後は週2回の測定を行った。

## 5) 眼科学的検査

投薬期間前に1回、投薬21日目および休薬12日目に細隙灯顕微鏡(Kowa SL)を用いて角膜、水晶体、虹彩および結膜の検査を、また、眼底カメラ(Kowa RC-2)を用いて眼底の検査を行った。

## 6) 尿検査

投薬期間前に1回、投薬22~24日目および休薬12日目に代謝ケージを用いて18時間尿を採取し、尿量を測定した後、テストペーパー(N-マルティスティックスSG・10、マイルス三共(株))により比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、亜硝酸塩およびウロビリノーゲンを、また、テクニコン社製オートアナライザーによりナトリウム、カリウムおよびクロールの各項目を測定した。

## 7) 血液生化学的検査

投薬期間前に2回、投薬7、18、27日目、および休薬7、13日目に前肢橈側皮静脈からヘパリン処理注射筒を用いて採血し、その血漿を用いてテクニコン社製オートアナライザーによりグルコース、カルシウム、無機磷、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、ナトリウム、カリウムおよびクロールの各項目を測定した。また、German社製セラテック電気泳動装置による血漿蛋白分画の分析を投薬期間前に2回、投薬7、27日目、休薬7、13日目に実施した。

## 8) 血液学的検査

投薬期間前に2回、投薬7、27日目、および休薬7、13日目に血液生化学検査と同様にして採血し、

トーアミクロセルカウンターにより赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数を測定し、赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値より平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)および平均赤血球色素濃度(MCHC)を算出した。同時に塗抹標本を作製して網赤血球の検査(ブリリアントクレジル青-ギムザ染色)と白血球の型別分類(ギムザ染色)を行い、それぞれその比率を算出した。

また、投薬期間前に1回、投薬14、26日目および休薬13日目にクエン酸ナトリウム処理した注射筒を用いて前肢橈側皮静脈より採血し、フィブrometerによりプロトロンビン時間(PT)および活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を測定した。

## 9) 臓器重量、病理肉眼・組織学的検査

投薬あるいは休薬期間終了後、動物はペントバルビタール麻酔下、放血殺して病理肉眼的に検査した後、皮膚およびその付属組織(乳腺を含む)、骨格筋(大腿部)、大腿骨および骨髄、胸腺、脾臓、リンパ節(肺門、顎下、鼠径、腸間膜)、肺、気管、心臓、大動脈、舌、肝臓、胆嚢、膵臓、顎下腺、食道、胃、大・小腸、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、腔、大・小脳、脊髄、末梢神経(腋窩、坐骨)、眼球および視神経について病理組織学的検査を実施した。また、上記のうち下線を施した臓器についてはその重量を測定した。病理組織学的検査は、ホルマリン固定後、常法によりパラフィン包埋して薄切し、ヘマトキシリン-エオジン染色を施して行った。眼球の固定にはホルムアルデヒド・グルタルアルデヒドを用いた。なお、秤量臓器については剖検時の体重を基にして体重比を算出した。

## 10) 統計学的処理

心電図、体重、尿検査(テストペーパーによる検査を除く)、血液生化学的検査、血液学的検査ならびに臓器重量の各数値について、各群で平均値と標準誤差を算出した。さらに、対照群と各投薬群との間で等分散の検定を行い、母分散が等しい場合はStudentのt-検定で、母分散が等しくない場合はAspin-Welchのt-検定で平均値の差の検定を行った。また、上記のうち体重および臓器重量を除く各検査値については、投薬前の全動物の最終測定値から95%信頼限界(mean±SD×t値)を算出し、それを“正常値”として、投薬後の変動を判断する基準とした。

## II. 結 果

### 1. 症状観察

45 mg/kg 投与では投薬期間の前半に 10 例中 7 例において白色ないし淡黄色泡沫液、あるいは白色水様液を吐物とする嘔吐が投与後 1 時間以内にみられた。しかしながら、その頻度はまれで、投薬 3 日目から 18 日目の間で各例につき 1 あるいは 4 日間にみられたのみであった。嘔吐は対照群とその他の投薬群にもみられたが、投与後約 3 時間以降に発見されたもので、吐物も白色泡沫液あるいは食塊であった。

その他の症状の変化は投薬期間中みられなかった。

回復性試験では嘔吐およびその他の症状の異常はみられなかった。

### 2. 摂餌量

15 mg/kg 投与の雌 1 例で投与 16 日目から 23 日目の間で、また、45 mg/kg 投与の雌 2 例で投与 7 あるいは 16 日目から投薬期間終了まで摂餌抑制がみられた。

回復性試験では摂餌への影響はみられなかった。

### 3. 眼科学的検査

投薬群において薬物投与に関連する変化はみられなかった。

### 4. 心電図検査

心電図検査のうち Q-T 間隔について Table 1 に示す。45 mg/kg 投与の 4 例で投与 7 あるいは 21 日目の投与後 2 時間目の検査により Q-T 間隔の延長がみられた。その他の心電図所見においては投薬と関連する変化はみられなかった。

回復性試験では、心電図所見に変化はみられなかった。

心電図より計測した心拍数においては投薬と関連する変化は投薬および休業期間ともにみられなかった。

(注) Q-T 間隔の延長については Bolton<sup>3)</sup>

のイヌにおける心電図正常値データ、および当研究所の正常値データを参考にして“220 msec”以上を延長と判断した。

### 5. 体重

投薬と関連する体重の変化は、投薬および休業期間ともにみられなかった。

### 6. 尿検査

投薬と関連する異常は、尿検査の各項目において、投薬および休業期間ともにみられなかった。

### 7. 血液生化学的検査

血液生化学的検査のうち、尿素窒素とクレアチニンの各値を Table 2, 3 に示す。尿素窒素の増加が 15 mg/kg 投与の 2 例で、尿素窒素とクレアチニンの増加が 45

mg/kg 投与の 2 例で投与 7, 18 あるいは 27 日目の検査によりみられた。その他の検査項目に投薬と関連する変化はみられなかった。

回復性試験では、45 mg/kg 投与でみられた尿素窒素およびクレアチニンを含むいずれの検査項目にも変化はみられなかった。

### 8. 血液学的検査

投薬と関連する変化は、血液学的検査の各項目においてみられなかった。

### 9. 病理学的検査

#### 1) 病理肉眼的検査

右大腿骨近位端の関節軟骨表面の糜爛 (4×4 mm 大) が 45 mg/kg 投与の雄 1 例に、盲腸・結腸部の腸重積が対照群の雄 1 例に、脾臓表面の灰白色巣が 45 mg/kg 投与の雄 1 例に、右腎臓および右尿管の欠損と左腎臓の腫大が同群の雄 1 例にそれぞれみられた。

回復性試験では回腸内の線虫が 45 mg/kg 投与の雄 1 例に、右子宮角欠損と右子宮間膜の白色結節が同群の雌 1 例にそれぞれみられた。

#### 2) 臓器重量

薬物投与と関連する臓器重量の変化はみられなかった。

#### 3) 病理組織学的所見

病理組織学的検査の結果を Table 4 に示す。

脾臓の被膜における限局性線維芽細胞増殖が 45 mg/kg 投与の雄 1 例に、腎臓の髄質における組織球の増生が 5 mg/kg 投与の雄 1 例に、限局性間質性腎炎が同群の雌 1 例に、腎臓・尿管の軽度の脂肪変性が 45 mg/kg 投与の雄 1 例に、胃の微小膿瘍が 15 mg/kg 投与の雄 1 例に、脾臓の限局性線維化が 5 mg/kg 投与の雌 1 例と 45 mg/kg 投与の雌雄各 1 例に、盲腸粘膜の炎症性変化 (盲腸炎) が対照群の雄 1 例に、精巣の精細管変性が 15 mg/kg 投与の雄 1 例に、乳腺の線維化巣が 15 mg/kg 投与の雌 1 例と 45 mg/kg 投与の雌 1 例にそれぞれみられた。その他の臓器・組織に変化はみられなかった。

回復性試験においては、すべての臓器・組織に病理組織学的な変化はみられなかった。

## III. 考 察

ビリドンカルボン酸系の新しい合成抗菌薬, sparfloxacin の亜急性毒性を雌雄のビーグル犬を用いて 4 週間の経口投与により検討した。投与量は 5, 15 および 45 mg/kg の 3 用量とし、さらに溶媒のみを投与する対照群を設けた。また、高用量群の一部の動物につい

Table 1. Q-T intervals of electrocardiographic examinations in beagle dogs administered sparfloxacin orally for four weeks

Dose (mg/kg)	Animal no.	Sex	Before dosing day 14	Q-T interval (msec) dosing				Recovery day 12
				day 7		day 21		
				0 h	2 h	0 h	2 h	
Vehicle control	1	M	194	191	202	196	188	189
	2	M	166	165	173	171	185	
	3	M	178	179	172	193	190	
	4	M	161	170	178	175	189	
	5	M	146	165	174	156	174	161
	51	F	181	185	192	180	199	187
	52	F	174	182	182	166	197	
	53	F	156	164	162	170	181	
	54	F	171	162	187	154	158	
	55	F	193	186	187	176	195	183
	Mean		172	173	181	174	186	180
S. E.		4.9	3.5	3.6	4.3	3.9	6.5	
5	101	M	170	176	188	188	194	
	102	M	178	172	181	188	194	
	103	M	188	195	182	180	191	
	151	F	178	185	204	176	200	
	152	F	178	176	208◇	171	211◇	
	153	F	144◆	177	190	147	185	
	Mean		173	180	192	175	196	
S. E.		6.2	3.4	4.6	6.2	3.6		
15	201	M	148	198	171	160	184	
	202	M	177	195	176	197	200	
	203	M	179	199	205◇	191	181	
	251	F	189	185	217◇	195	206◇	
	252	F	185	183	190	189	197	
	253	F	177	177	205◇	178	232◇	
	Mean		176	190**	194	185	200	
S. E.		5.9	3.7	7.4	5.7	7.5		
45	301	M	166	181	203	188	194	162
	302	M	187	191	192	184	213◇	
	303	M	188	160	201	171	197	
	304	M	186	179	201	196	231◇	
	305	M	201	173	216◇	177	215◇	184
	351	F	174	176	188	186	218◇	188
	352	F	174	210◇	225◇	188	232◇	
	353	F	178	193	208◇	187	214◇	
	354	F	174	190	209◇	203	225◇	
	355	F	155	187	224◇	188	231◇	194
	Mean		178	184	207**	187*	217**	182
S. E.		4.1	4.3	3.9	2.8	4.3	7.0	

95% range : 146-204

◇over the upper limit   ◆under the lower limit

\* significant difference from the control at  $p < 0.05$ \*\*significant difference from the control at  $p < 0.01$

Table 2. Plasma urea nitrogen values in beagle dogs administered sparfloxacin orally for four weeks

Dose (mg/kg)	Animal no.	Sex	Urea nitrogen (mg/dl)						
			before dosing		dosing			recovery	
			-9	-3	day			7	13
Vehicle control	1	M	15.0	14.5	16.5	14.5	15.5	15.5	13.5
	2	M	16.5	18.5	18.0	16.5	18.0		
	3	M	16.5	16.5	19.5	17.5	20.0		
	4	M	15.5	17.5	18.5	17.5	17.5		
	5	M	15.5	16.5	16.5	15.5	17.5	15.5	15.0
	51	F	17.0	19.5	19.0	18.5	22.5	19.5	18.0
	52	F	13.5	13.5	15.0	14.5	17.5		
	53	F	15.5	18.5	21.0	17.0	20.5		
	54	F	12.5	16.5	16.0	17.5	16.5		
	55	F	14.0	16.5	19.5	14.5	16.5	15.5	15.0
		Mean		15.2	16.8	18.0	16.4	18.2	16.5
	S. E.		0.45	0.58	0.60	0.47	0.68	1.00	0.94
5	101	M	19.5	21.0	21.5	21.5	21.0		
	102	M	17.5	19.5	18.5	18.5	20.0		
	103	M	15.0	16.5	15.5	16.5	18.5		
	151	F	15.5	17.5	22.0	17.5	18.5		
	152	F	13.5	13.0	16.0	15.0	16.5		
	153	F	12.0	15.0	17.0	14.0	17.0		
		Mean		15.5	17.1	18.4	17.2	18.6	
	S. E.		1.10	1.19	1.14	1.09	0.70		
15	201	M	19.0	20.5	23.0	19.5	28.5◇		
	202	M	15.5	16.5	16.5	16.0	20.0		
	203	M	15.0	13.5	16.5	17.5	19.0		
	251	F	13.5	20.0	21.5	17.5	19.0		
	252	F	12.0	15.5	19.5	19.0	16.5		
	253	F	15.5	22.5	26.5◇	29.0◇	27.0◇		
		Mean		15.1	18.1	20.6	19.8	21.7	
	S. E.		0.96	1.40	1.59	1.92	1.99		
45	301	M	20.5	20.0	29.5◇	21.0	26.0◇	24.0	23.0
	302	M	15.5	16.5	21.5	20.0	22.5		
	303	M	28.5◇	28.5◇	28.0◇	24.5	26.0◇		
	304	M	28.0◇	30.5◇	35.0◇	32.5◇	32.5◇		
	305	M	16.0	16.5	17.5	15.5	16.5	15.0	13.5
	351	F	12.5	13.5	22.5	16.5	18.0	16.5	16.5
	352	F	12.5	14.0	16.5	16.5	17.5		
	353	F	13.0	14.5	14.5	13.5	14.0		
	354	F	16.5	20.5	32.5◇	19.0	21.5		
	355	F	12.0	16.0	19.5	24.0	24.0	21.5	25.0
		Mean		17.5	19.1	23.7*	20.3	21.9	19.3
	S. E.		1.97	1.89	2.25	1.77	1.75	2.11	2.70

95% range : 9.7-25.9

◇over the upper limit

\*significant difference from the control at  $p < 0.05$

Table 3. Plasma creatinine values in beagle dogs administered sparfloxacin orally for four weeks

Dose (mg/kg)	Animal no.	Sex	Creatinine (mg/dl)						
			before dosing		dosing			recovery	
			-9	-3	7	18	27	7	13
Vehicle control	1	M	0.45	0.40	0.50	0.45	0.50	0.55	0.55
	2	M	0.50	0.45	0.50	0.50	0.50		
	3	M	0.60	0.55	0.60	0.60	0.60		
	4	M	0.50	0.45	0.50	0.45	0.50		
	5	M	0.65	0.70	0.70	0.65	0.60	0.70	0.70
	51	F	0.60	0.55	0.55	0.60	0.55	0.65	0.65
	52	F	0.50	0.60	0.65	0.60	0.55		
	53	F	0.70	0.65	0.70	0.65	0.65		
	54	F	0.60	0.65	0.65	0.70	0.65		
	55	F	0.65	0.55	0.60	0.50	0.50	0.60	0.65
		Mean		0.58	0.56	0.60	0.57	0.56	0.63
	S. E.		0.026	0.031	0.025	0.028	0.019	0.032	0.031
5	101	M	0.60	0.60	0.45	0.60	0.65		
	102	M	0.65	0.65	0.70	0.60	0.65		
	103	M	0.55	0.55	0.60	0.60	0.55		
	151	F	0.60	0.55	0.60	0.65	0.55		
	152	F	0.60	0.55	0.55	0.50	0.50		
	153	F	0.55	0.50	0.55	0.50	0.50		
		Mean		0.59	0.57	0.58	0.58	0.57	
	S. E.		0.015	0.021	0.034	0.025	0.028		
15	201	M	0.65	0.70	0.70	0.60	0.65		
	202	M	0.55	0.55	0.65	0.60	0.60		
	203	M	0.60	0.45	0.60	0.60	0.55		
	251	F	0.55	0.65	0.65	0.60	0.55		
	252	F	0.55	0.55	0.60	0.60	0.50		
	253	F	0.55	0.75◇	0.75◇	0.75◇	0.75◇		
		Mean		0.58	0.61	0.66	0.63	0.60	
	S. E.		0.017	0.045	0.024	0.025	0.037		
45	301	M	0.65	0.65	0.75◇	0.60	0.70	0.70	0.70
	302	M	0.60	0.55	0.65	0.65	0.60		
	303	M	0.60	0.60	0.65	0.60	0.60		
	304	M	0.75◇	0.45	0.95◇	0.85◇	0.80◇		
	305	M	0.60	0.60	0.70	0.70	0.60	0.65	0.65
	351	F	0.55	0.55	0.60	0.55	0.55	0.60	0.60
	352	F	0.55	0.55	0.60	0.60	0.55		
	353	F	0.55	0.50	0.55	0.55	0.55		
	354	F	0.65	0.60	0.80◇	0.80◇	0.75◇		
	355	F	0.50	0.45	0.55	0.65	0.65	0.65	0.65
		Mean		0.60	0.55	0.68	0.66	0.64*	0.65
	S. E.		0.022	0.021	0.040	0.032	0.028	0.020	0.020

95% range : 0.40-0.74

◇over the upper limit

\*significant difference from the control at  $p < 0.05$

Table 4. Histopathological findings in beagle dogs administered sparfloxacin orally for four weeks

Organ & lesion	animal no.*	Vehicle control					5					15					45																
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>51</u>	52	53	54	<u>55</u>	101	102	103	151	152	153	201	202	203	251	252	253	<u>301</u>	<u>302</u>	<u>303</u>	<u>304</u>	<u>305</u>	<u>351</u>	352	353	<u>354</u>	<u>355</u>
	sex	M	M	M	M	M	F	F	F	F	F	M	M	M	F	F	F	M	M	M	F	F	F	M	M	M	M	M	F	F	F	F	F
Spleen																																	
: proliferation of fibroblasts in capsule, focal																																	
-----																																	
Kidney																																	
: proliferation of histiocytes in medulla, focal																																	
-----																																	
: fatty change of tubules																																	
-----																																	
: interstitial nephritis, focal																																	
-----																																	
Stomach																																	
: microabscess																																	
-----																																	
Pancreas																																	
: focal fibrosis																																	
-----																																	
Cecum																																	
: inflammatory change in mucosa (typhlitis)																																	
-----																																	
Testis																																	
: degeneration of seminiferous tubules, focal																																	
-----																																	
Mammary gland																																	
: fibrosis																																	
-----																																	

- : not remarkable ± : very slight change + : slight change ○ : presence of lesion

\* animal numbers underlined were assigned to recovery group

Heart, thoracic aorta, lung, trachea, submaxillary gland, tongue, esophagus, liver, gallbladder, duodenum, jejunum, ileum, colon, rectum, urinary bladder, thymus, submaxillary lymph node, bronchial lymph node, mesenteric lymph node, inguinal lymph node, pituitary, thyroid, adrenal, epididymis, prostate, ovary, uterus, vagina, brain, spinal cord, sciatic nerve, axillary nerve, thigh muscle, femur, femoral bone marrow, sternum with marrow, eye, optic nerve, skin : not remarkable.

ては投与期間終了後 2 週間の休業期間を設け、毒性の回復性を検討した（回復性試験）。

45 mg/kg 投与ではさわめて低頻度ではあるが、白色ないし淡黄色泡沫液、あるいは白色水様液を吐物とする嘔吐が投与後 1 時間以内に 10 例中 7 例においてみられた。この嘔吐は対照群も含めてみられた投与後 3 時間以降の嘔吐とはその吐物の性状も異なることから、sparfloxacin 投与によるものと考えられた。また、摂餌抑制が 15 mg/kg 投与の 8 例中 1 例、45 mg/kg 投与の 10 例中 2 例でみられ、sparfloxacin 投与による消化管への影響が示唆された。しかしながら、これらは少数例でみられた軽度の変化であり、消化管の障害や全身状態に影響を与えるものではないと考えられた。また、病理肉眼、組織学的検査でも消化器系の臓器・組織に投薬と関連する変化は観察されなかった。

心電図検査では Q-T 間隔の延長が 45 mg/kg 投与の

投与後 2 時間目でみられたが、0 時間値（投与後 24 時間値）では変化がないことから、一過性的変化と考えられた。なお、血液生化学的検査や病理学的検査で心臓への影響を示唆する所見は得られなかった。また、回復性試験では Q-T 間隔の延長は認められなかった。

血液生化学的検査では尿素窒素の増加が 15 mg/kg 投与で、尿素窒素およびクレアチニンの増加が 45 mg/kg 投与の少数例でみられ、本薬物の腎臓への影響が疑われた。しかしながら、尿検査において異常はみられず、病理組織学的検査においても腎臓に変化は認められなかった。

病理肉眼検査により関節軟骨表面の糜爛が 45 mg/kg 投与でみられた。ピリドンカルボン酸系抗菌剤には、とくに幼若犬において関節毒性が報告されているが<sup>4-7)</sup>、本薬物も関節毒性を示すことが示唆された。

病理組織学的検査により認められた脾臓、腎臓、胃あ

るいは脾臓などの変化はいずれもビーグル犬に一般的な自然発生病変と考えられた。その他、眼科学的検査、体重、尿検査および血液学的検査においては、薬物投与と関連する変化はみられなかった。

以上の結果から、本試験において5 mg/kg/日は無影響量、15 mg/kg/日は軽度中毒量、45 mg/kg/日は確実中毒量と判断された。

#### 文 献

- 1) Nakamura S, et al. : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of AT-4140, a new broad-spectrum quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 1167~1173, 1989
- 2) 飯田晶敏, 矢寺成次, 大西久美雄 : 合成抗菌薬 sparfloxacin のマウス, ラットおよびビーグル犬における急性毒性試験 *Chemotherapy* 39 (S-4) : 175~179, 1991
- 3) Bolton GR (加藤元, 松原哲舟訳) : 犬の心電図. 医歯薬出版, 東京, 1975
- 4) Ingham B, Brentnall DW, Dale EA and McFadzean JA : Arthropathy induced by antibacterial fused N-alkyl-4-pyridone-3-carboxylic acid. *Toxicol Lett* 1 : 21~26, 1977
- 5) Tatsumi H, Senda H, Yatera S, Takemoto Y, Yamayoshi M and Ohnishi K : Toxicological studies on pipemidic acid. V. Effect on diarthroidal joints of experimental animals. *J Toxicol Sci* 3 : 357~367, 1978
- 6) Howard L H, Vansickle D C, Deshmukh K, Griffing W J and Owen N V : Cinoxacin induced arthropathy in juvenile beagle dogs. *Toxicol Appl Pharmacol* 48 : part 2, A 145, 1979
- 7) Gough A, Barsoum N J, Mitchell L, McGuire E J and de la Iglesia F A : Juvenile canine drug-induced arthropathy. Clinicopathological studies on articular lesions caused by oxolinic and pipemidic acid. *Toxicol Appl Pharmacol* 51 : 177~187, 1979

## FOUR-WEEK ORAL SUBACUTE TOXICITY STUDY OF SPARFLOXACIN IN BEAGLE DOGS

Masatoshi Iida, Masashi Yasuba, Fumihiko Nakajima,  
Toshihiro Maeda, Nobuo Matsuoka and Kumio Ohnishi  
Research Laboratories, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.  
33-94 Enoki-cho, Suita, Osaka 564, Japan

Four-week oral subacute toxicity study of sparfloxacin was conducted in male and female beagle dogs at dosage levels of 5, 15 and 45 mg/kg/day.

Dogs at 45 mg/kg/day showed vomiting during the dosing period. A slight suppression of food consumption was observed at 15 and 45 mg/kg/day. Electrocardiographic examinations showed prolongation of Q-T intervals at 45 mg/kg/day. Biochemical analysis showed elevations in urea nitrogen and creatinine levels at 15 and 45 mg/kg/day. Erosion of the articular cartilage surface was noted macroscopically at 45 mg/kg/day. The changes described had nearly recovered 2 weeks after the final administration.

There were no effects on body weights, urinalysis, ophthalmology, hematology and organ weights, and no treatment-related histopathological findings.

Based on these results, the no-effect dose level for this study is considered to be 5 mg/kg/day. At a dose level of 15 mg/kg/day and above, some indications of toxic signs were observed but such changes appeared to be reversible.