

経口セフェム系抗生物質 ME 1207 の安全性に関する研究

第7報 ラット及びウサギを用いた腎毒性試験

新里鉄太郎・朴 潔喜・大西 正敏・西山 省二

松下 直子・白石 明・西田 信一・藤田 正敬

明治製菓株式会社薬品総合研究所*

新経口セフェム ME 1207 (経口投与) とその活性本体である ME 1206 (静脈内投与) の腎毒性をウサギを用いて検討した。ME 1207 に関してはラットを用いての検討も行った。腎毒性はラットでは腎毒性誘発物質併用で単回投与により、ウサギでは1日に1回で5日間連続投与により、ME 1207 では ceferam pivoxil (CFTM-PI) と cefaclor (CCL) を、ME 1206 では ceferam (CFTM) と cephaloridine (CER) を各対照として検討した。その結果、ラットを用いた試験では腎毒性を明確にし得なかったが、ウサギを用いた試験では、尿素窒素、クレアチニンの増加、腎臓の褪色や重量増加及び組織異常などが観察された。これらの所見の程度から腎毒性強度は CFTM-PI > ME 1207 = CCL, CER > CFTM > ME 1206 と結論した。

Key words : 経口セフェム, ME 1207, ME 1206, 腎毒性, 小動物

ME 1207 は明治製菓(株)で新規に合成した経口セフェム系抗生物質で、体内で広範な抗菌スペクトルを示す ME 1206 となり強い抗菌力を発現する。今回、著者らは ME 1207 と ME 1206 の腎臓に及ぼす影響を ME 1207 に関してはラットとウサギを、ME 1206 に関してはウサギをそれぞれ用いて検討したので得られた結果を報告する。

I. 実験材料及び方法

1. 被験物質

被験物質としては ME 1207 原末 (Lot No. 7004, 含量 96 %, ME 1207) とその活性本体である ME 1206 のナトリウム塩 (Lot No. 6013, 881 μ g 力価/mg, ME 1206) を用いた。ME 1207 は無臭又はわずかな特異臭を有する水に不溶の淡黄色粉末, ME 1206 は無臭又はわずかな特異臭を有する水に易溶の淡黄色から黄色の粉末である。対照物質としては ME 1207 に関する試験では cefaclor (ケフラール®カプセル, 塩野義製薬(株)製, 製造番号 RC 02 及び RE 01, 500 mg 力価/カプセル, CCL) と ceferam pivoxil (トミロン®錠, 製造番号 QH 115 及び QI 130, 100 mg 力価/錠, 富山化学工業(株)製, CFTM-PI) を用いた。また, ME 1206 に関する試験では ceferam (明治製菓(株)で合成 Lot No. 1001-1, 919 μ g 力価/mg, CFTM) 及び cephaloridine (ケフロジン®, 塩野義製薬(株)製, 製造番号 BA 04, 1 g 力価/バイアル, CER) を用いた。投与量は ME 1207

に関しては含量で、その他の被験物質に関しては力価でそれぞれ表示した。

なお、ラットを用いた試験では腎毒性誘発物質として furosemide (ラシックス®注, 製造番号 64 N 116, 20 mg/2 ml アンプル, 日本ヘキスト(株)製) 及び glycerin (グリセロール, Lot No. TLL 7180, 和光純薬(株)製) を用いた。

2. 使用動物及び飼育条件

供試動物は日本チャールスリバー(株)から4週齢で購入した F 344/DuCrj (フィッシャー) 系の雄ラット (SPF) 及び北山ラベス(株)から10又は12週齢で購入した KBL:JW 系雄ウサギ (SPF) を検疫・馴化して用いた。使用時の週齢はラットでは5週齢, ウサギでは14もしくは16週齢で、14週齢は ME 1207 の試験に、16週齢は ME 1206 の試験に用いた。1群の匹数はラットでは8匹, ウサギでは5匹とし、群分けはラットでは群間の体重に、ウサギでは群間の血液・尿検査値及び体重などに有意差が付かないように振り分けを行った。動物の識別はスタンド標識、ケージラベル、さらに、ラットでは耳パンチ、ウサギでは耳介内側に付けた動物番号などにより行った。使用時の動物の体重範囲はラットでは93から106g, ウサギでは2.5から3.2kg であった。

動物は温度 21 から 25°C, 湿度 45 から 65 %, 照明 7 から 19 時に設定した飼育環境下で、ラットでは 18×

*〒222 横浜市港北区師岡町 760

24.5×34 cmのステンレス製ケージに2匹単位で、ウサギでは37×38×50 cmのステンレス製ケージに1匹単位で収容した。飼料はラットではオリエンタル酵母工業㈱製の固型飼料NMF-Rを、ウサギでは同社製の固型飼料GC4-Rを、水は塩素濃度を2 ppm前後に調整した水道水を与えた。ラットでは餌・水ともに自由摂取としたが、ウサギでは水のみを自由摂取とし、飼料は1日約110 gの制限給餌とした。

3. 薬物投与

1) ME 1207

(1) ラット

投与量はラットの急性毒性試験¹⁾の結果を参考として1500と3000 mg/kgに設定した。被験物質は0.1%カルボキシメチルセルロース水溶液(0.1%CMC)で30 ml/kgの投与容量となるように懸濁し単回経口投与した。

また、腎毒性誘発物質の投与量はLawson²⁾の方法に従いフロセミドは50 mg/kg、グリセリンは1.25 mg/kgとし、ともに被験物質投与の1時間後に背部皮下に単回投与した。また、対照群としては0.1%CMCと腎毒性誘発物質を併用投与した群を設定した。

(2) ウサギ

投与量はラットの場合と同様の試験¹⁾の結果を参考として、750と1500 mg/kgに設定した。被験物質は

0.1%CMCで15 ml/kgの投与容量となるように懸濁し、類薬のウサギを用いた腎毒性試験^{3,4)}の結果を参考に1日に1回で5日間連続して経口投与した。また、対照群としては0.1%CMC投与群を設定した。

2) ME 1206

ウサギ

投与量はME 1207の経口投与時の尿中回収率⁵⁾及びME 1207のウサギを用いた腎毒性試験⁶⁾の結果を参考として150と300 mg/kgに設定した。但しCERについては300 mg/kgのみとした。被験物質は局方注射用蒸留水で溶解しマイレックスフィルターユニット(SLSR 025 NS, 日本ミリポアリミテッド)でろ過した後投与容量が10 ml/kgとなるように濃度を調整し、耳介静脈内に5 ml/minの投与速度で1日に1回で5日間にわたり連続投与した。また、対照群としては局方生理食塩液投与群を設定した。

4. 測定及び検査

いずれの試験においても体重測定、血液・尿検査及び腎臓の病理検査を実施した。

体重は投与開始前と単回投与の翌日(ラット)及び最終投与の翌日(ウサギ)に測定した。血液・尿検査はラットでは投与の翌日、ウサギを用いた場合はME 1207の試験では3回と5回投与の翌日、ME 1206の試験では1回、3回及び5回投与の翌日に採血、採

Table 1. Items in analyses of serum and urine on the study in rats and rabbits

Specimen	Item of measurement	Abbreviation	Unit	Apparatus
Serum	blood urea nitrogen	BUN	mg/dl	HITACHI 726 automatic analyzer
	creatinine	Cre.	mg/dl	SHIMADZU UV-160 ^{a)}
Urine	N-acetyl- β -D-glucosaminidase	NAG	mU/day	SHIMADZU UV-160
	total protein	TP	mg/day	
	osmotic pressure	OP	mOsm/kg	ADVANCED cryomatic osmometer
	urine volume	UV	ml	messcylinder
	γ -glutamyl transpeptidase	γ -GPT ^{b)}	mU/day	SHIMADZU UV-160
	leucine aminopeptidase	LAP ^{b)}	mU/day	HITACHI 726 automatic analyzer
	alkaline phosphatase	ALP ^{b)}	mU/day	

a) : HITACHI 726 automatic analyzer was used in the study in rats.

b) : The parameter was measured only in the study in rats.

Table 2. Summary of results in the nephrotoxicity study of ME1207, cefaclor and CFTM-PI in male rats by single oral administration

group(mg/kg)	Item	Mortality	Body weight (g)	Serum		Urine						kidneys (g)	weight (%)	
				BUN	Cre.	UV	OP	NAG	TP	γ -GTP	LAP			ALP
Control ^{a)} (0.1%CMC)		0/8	97.0	23.7	0.34	8.5	957	92	5.8	1083	179	962	1.0	1.07
			6.72	3.94	0.05	1.82	237.3	17.9	3.42	225.1	34.5	228.6	0.07	0.085
ME1207 ^{a)}	1500	0/8	99.5	19.8*	0.28	6.8*	1018	72*	2.8*	808*	134**	782	1.0	1.06
			2.97	0.92	0.07	0.58	53.5	7.2	0.98	142.8	19.7	170.8	0.06	0.076
	3000	0/8	101.1	19.9*	0.31	6.9*	1042	79	2.7*	880*	174	843	1.0	1.02
			3.43	1.09	0.04	7.86	64.1	7.8	1.32	123.9	81.2	117.8	0.04	0.024
Cefaclor ^{a)}	1500	0/8	99.0	22.0	0.34	6.7*	1014	110	7.0	560**	95**	645*	1.0	1.04
			4.64	1.63	0.07	0.45	88.8	19.0	3.20	169.1	29.5	344.7	0.07	0.059
	3000	0/8	98.8	22.5	0.44**	6.5*	971	104	5.8	471**	64**	517**	1.0	1.05
			3.88	1.81	0.07	0.82	84.3	17.0	3.39	74.1	13.4	229.6	0.07	0.071
Cefteram pivoxil ^{a)}	1500	0/8	100.0	20.8	0.31	7.1	949	122*	13.6**	899	219	952	1.0	1.06
			6.61	2.49	0.06	1.84	121.5	23.8	4.92	224.8	47.8	334.9	0.05	0.081
	3000	0/8	98.4	22.7	0.28	6.9	964	106	11.0**	878	174	738	1.0	1.05
			7.76	2.65	0.07	2.17	206.0	18.6	2.77	250.9	50.5	218.5	0.07	0.054
0.1%CMC		0/8	102.7	19.8*	0.31	5.2**	1916**	71*	1.1**	972	134**	841	1.0	0.98*
			2.02	0.95	0.04	0.64	236.5	4.3	0.45	44.9	11.9	184.3	0.05	0.037

For each determination, the upper figures correspond to the mean value and the lower figures to the standard deviation. Significantly different from control *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

^{a)} : Nephrotoxicity inducers, furosemide and glycerin were administered subcutaneously 1 hour after administration of the test substance.

No abnormalities were observed in gross and microscopic findings.

Table 3. Summary of results in the nephrotoxicity study of ME1207, cefaclor and CFTM-PI in male rabbits by oral administration for 5 days

group(mg/kg)	Item	Mortality	Body Weight (kg)	Serum		Urine				Kidneys (g)	weight (%)
				BUN	Cre.	UV	OP	NAG	TP		
Control (0.1%CMC)		0/5	2.9	20.5	1.47	284	791	486	18.3	18.1	0.61
			0.08	3.27	0.193	90.1	170.3	57.1	4.91	0.98	0.031
ME1207	750	0/5	2.6**	30.7*	1.90	75**	1070	1570	52.8	18.7	0.70*
			0.12	8.27	0.748	30.6	291.6	1262.3	30.11	2.14	0.084
	1500	1/5	2.6**	38.0	3.61	111*	841	2480*	87.6	22.4	0.85*
			0.18	20.95	3.028	45.9	402.4	1175.1	48.82	3.36	0.159
Cefaclor	750	0/5	2.6**	18.5	1.75*	103**	542	509	26.0	16.5	0.62
			0.14	1.35	0.127	72.3	400.4	526.9	14.09	1.33	0.035
	1500	1/5 ^{a)}	2.6**	55.2	2.79**	65**	673	1180	58.9	19.4	0.74**
			0.16	28.60	0.564	19.6	172.1	828.6	42.07	1.06	0.069
Cefteram pivoxil	750	1/5 ^{a)}	2.5**	75.0	4.24	25**	360	591	23.3	24.0	0.96
			0.08	46.20	2.971	37.9	428.6	717.7	29.49	5.81	0.259
	1500	3/5	2.3**	98.7**	6.23	12*	681	434	21.8	24.3**	1.02**
			0.10	7.85	2.793	17.7	963.1	614.3	30.84	2.31	0.052

For each determination, the upper figures correspond to the mean value and the lower figures to the standard deviation. Significantly different from control *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

^{a)}: Accidental death owing to dosing error.

尿し実施した。採血はラットではネプタール麻酔下で後大静脈から、ウサギでは耳介静脈から行い、血清を分離して血清生化学検査に供した。採尿はラットでは夕刻から翌朝にかけての約17時間、ウサギでは約24時間、それぞれ蓄尿し行い、一部を尿検査に供した。なお、蓄尿容器にはあらかじめ防腐の目的でキシレンを添加した。血液・尿検査の検査項目や測定方法などはTable 1に示した。腎臓の病理検査はラットでは採血の後に、ウサギでは最終採血の後にネプタール麻酔下で放血致死させ、剖検、臓器重量測定及び病

理組織学的検索を実施することにより行った。臓器重量に関しては相対重量も算出した。病理組織学的検索はLillieの緩衝ホルマリン液で固定して常法に従いヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し光学顕微鏡下で行った。

5. 統計学的処理

体重の測定結果、血液・尿検査値及び腎臓の絶対と相対重量に関しては各群の平均値と標準偏差値を算出した。対照群と被験物質投与群間の有意差はt検定により検討した。

Table 4. Gross and microscopic findings in kidneys of male rabbits treated orally with ME1207, cefaclor and CFTM-PI for 5 days

Group (mg/kg)		Control			ME1207			Cefaclor			Cefteram pivoxil		
					750	1500				750	1500	750	1500
Number of animals	S	5	5	4	5	4	4	2					
	D	0	0	1	0	1	1	3					
Grade		1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	
Gross findings	discoloration	- - -	2 1 -	- 3 -	- 1 -	2 - -	4 - -	2 2 -	2 - -	2 1 -			
	blisters on surface	1 - -	1 - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	
Microscopic findings	cyst formation	1 - -	1 - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	
	dilatation of renal tubuli	- - -	2 - -	1 - 1	- - 1	1 - -	3 - 1	1 - 2	- - 2	- - 2	- - 2	- - 2	
	porosity of renal tubuli	- - -	3 1 -	1 2 -	1 - -	2 - -	2 1 -	1 1 2	1 1 -	- 2 1			
	desquamation of renal tubular epithelium	- - -	- - -	1 - -	- - -	- - -	2 - -	2 - -	2 - -	2 - -	2 - -	2 - -	
	cloudy swelling of renal tubuli	- - -	- - -	- - -	- - -	2 - -	1 - -	- - -	- - -	1 - -	- - -	- - -	
	calcification of renal tubuli	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	1 - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	
	necrosis of renal tubuli	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	1 1 -	2 - -	2 - -	2 - -	2 - -	2 - -	
	hyaline cast	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	1 - -	1 - -	- - -	- - -	- - -	- - -	
atrophy of glomeruli	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	1 - -	1 - -	1 - -	1 - -	1 - -		

(Note) 1: slight, 2: moderate, 3: severe

S: sacrificed, D: dead animal

II. 結 果

1. ラット及びウサギを用いた ME 1207 の腎毒性試験

1) ラットを用いた試験

死亡はいずれの供試動物にも認められなかった。また、いずれの被験物質投与群の体重も対照群と同等であった。血清生化学検査では CCL 投与群の 3000 mg/kg 群のみに Cre. の増加が認められた。尿検査では CFTM-PI 投与群のみに TP の増加が見られ、同群の 1500 mg/kg 群には NAG の上昇も認められた。これらの変化以外には血液・尿検査で特記するほどの所見は認められなかった。病理検査ではいずれの被験物質投与群の腎臓にも異常は観察されなかった (Table 2)。

2) ウサギを用いた試験

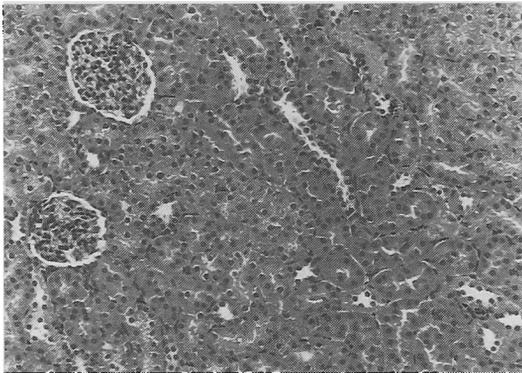


Fig. 1. Micrograph of a kidney preparation from a male rabbit (No. 2) treated orally with 0.1% CMC solution for 5 days. Note no abnormalities (H. E. stain. $\times 170$).

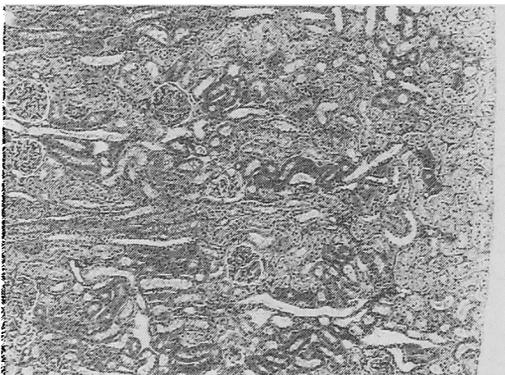


Fig. 2. Micrograph of a kidney preparation from a male rabbit (No. 12) treated orally with 1500mg/kg of ME1207 for 5 days. Note the porosity of renal tubuli (H. E. stain. $\times 65$).

死亡は ME 1207 と CFTM-PI 投与群の 1500 mg/kg 群で各 1/5 (5 日目) 及び 3/5 例 (5 日目 1 例, 6 日目 2 例) に認められた。体重は全ての被験物質投与群で減少し、その程度は CFTM-PI が最も強く、ME 1207 と CCL 投与群では大略同等であった。血清生化学検査ではほぼ全ての被験物質投与群に BUN と Cre. の増加もしくは増加傾向が見られ、その程度は CFTM-PI 投与群に最も強く認められた。また、尿検査では全ての被験物質投与群に尿量の減少、さらに ME 1207 の 1500 mg/kg 群には NAG の上昇も認められた (Table 3)。病理検査では剖検で腎臓の褪色が全ての被験物質投与群に見られ、その程度は CFTM-PI に最も

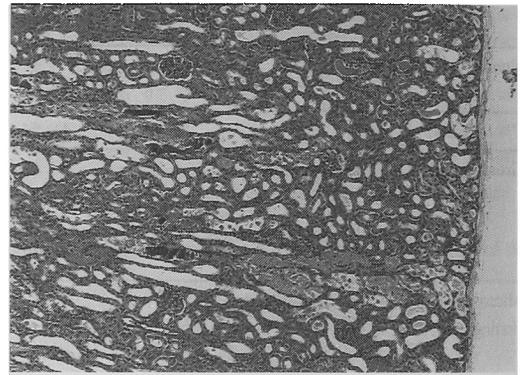


Fig. 3. Micrograph of a kidney preparation from a male rabbit (No. 24) treated orally with 1500mg/kg of cefaclor for 5 days. Note the dilatation, necrosis and calcification of renal tubuli (H. E. stain. $\times 65$).

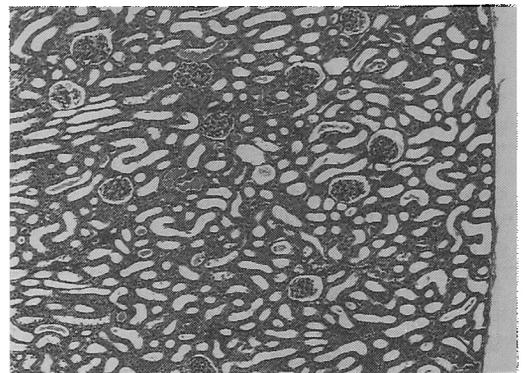


Fig. 4. Micrograph of a kidney preparation from a male rabbit (No. 35) treated orally with 1500mg/kg of CFTM-PI for 5 days. Note the dilatation and necrosis of renal tubuli and the atrophy of glomeruli (H. E. stain. $\times 65$).

強く認められた。腎臓の重量測定の結果には ME 1207 投与群と CCL 投与群の 1500 mg/kg 群に相対重量の増加が、CFTM-PI 投与群には 1500 mg/kg 群に絶対と相対重量の増加が認められた。また、腎臓の病理組織学的検索では全ての被験物質投与群で尿管に拡張、粗鬆化、壊死あるいは上皮の剝離などを呈する個体が観察された。これらの変化の強度は CFTM-PI 投与群に最も強く見られ、ME 1207 と CCL 投与群では大略同等であった。これらの所見の他に硝子円柱や糸球体の萎縮などもごく少数例に認められた (Tables 3, 4, Figs. 1~4)。

2. ウサギを用いた ME 1206 の腎毒性試験

死亡は CER 投与群の 1 例(最終投与の翌日)のみに見られ、体重も同群のみで減少した。血清生化学検査では全ての被験物質投与群に BUN 及び Cre. の増加もしくは増加傾向が見られ、この所見は CER 投与群に最も強く認められた。また、尿検査では全ての被験物質投与群に OP の低下が見られ、さらに、ME 1206 投与群の 150 mg/kg 群には NAG の上昇、CER 投与群には NAG の上昇と TP の増加も認められた (Table 5)。

腎臓の病理検査では剖検で褪色が CER=CFTM>ME 1206 の傾向で観察され、その重量には各被験物質投与群の 300 mg/kg 群で絶対・相対に増加が、さらに、CFTM 投与群では 150 mg/kg 群でも絶対・相対重量の増加が認められた。また、病理組織学的検索では

全ての被験物質投与群に尿管の混濁腫脹、壊死、上皮の剝離及び石灰化などが観察され、これら所見の強度は CER > CFTM > ME 1206 の傾向であった (Tables 5, 6, Figs. 5~8)。

III. 考 察

セフェム系抗生物質では臨床上腎臓に影響が見られる場合が知られており、基礎試験においても CFTM-PI⁶⁾、cefroxadine⁷⁾、CCL^{8,9)}、cefuroxime axetil¹⁰⁾ 及び ceftibuten¹¹⁾ などで腎臓への影響が見られている。そこで新しい経口セフェム系抗生物質である ME 1207 及びその活性本体である ME 1206 の腎毒性を検討した。

ME 1207 に関しては CCL と CFTM-PI を対照としてラット及びウサギを用いて経口で、ME 1206 に関しては CFTM と CER を対照としてウサギを用いて静脈内投与でそれぞれ検討した。被験物質はラットを用いた試験では腎障害誘発物質併用で単回、ウサギを用いた試験では 1 日に 1 回で 5 日間連続して投与した。

その結果、ME 1207 のラットを用いた試験では血液・尿検査で ME 1207 投与群には変化なく、CCL 投与群には血中 Cre. の増加、CFTM-PI 投与群には尿中の蛋白と NAG の増加もしくは上昇が認められたが、腎臓の病理検査ではいずれの被験物質投与群にも異常は観察されなかった。一方、ウサギを用いた試験では血中の BUN や Cre. 及び腎臓の褪色、絶対・相対重量の増加もしくは増加傾向、尿管に拡張、粗鬆化、壊死あ

Table 5. Summary of results in the nephrotoxicity study of ME1206, CFTM and cephaloridine in male rabbits by intravenous administration for 5 days

Item group(mg/kg)	Mortality	Body weight (kg)	Serum		Urine ^{a)}				Kidneys (g)	weight (%)	
			BUN	Cre.	UV	OP	NAG	TP			
Control (Saline)	0/5	2.8	19.5	1.48	197	1033	370	21.0	16.4	0.57	
		0.18	1.87	0.127	90.3	367.9	67.4	11.71	1.96	0.062	
ME1206	150	2.8	58.8	5.03	176	386*	1190**	44.9	18.9	0.65	
		0.11	50.31	3.904	35.2	84.3	293.0	29.91	3.37	0.117	
	300	2.8	61.4*	4.70*	136	460*	945	96.2	21.0**	0.75**	
		0.23	30.31	1.833	99.3	216.9	444.0	154.76	1.51	0.079	
Cefteram	150	2.8	54.5**	4.19**	180	486*	522	38.5	23.9**	0.84**	
		0.08	5.05	0.849	98.1	240.6	260.5	34.19	3.55	0.134	
	300	2.7	51.0**	4.50**	139	436*	610	30.8	21.2**	0.77**	
		0.13	3.27	0.727	83.6	148.5	275.9	11.03	2.34	0.113	
	Cephaloridine	300	2.4**	95.9	11.56	104	435*	1920**	83.5**	23.9**	0.99**
			0.14	49.69	7.067	76.4	117.0	110.7	29.17	3.59	0.157

For each determination, the upper figures correspond to the mean value and the lower figures to the standard deviation.

Significantly different from control * : p<0.05, ** : p<0.01

^{a)} : The number of animals used in 300 mg/kg group of ME1206, CFTM and CER are four, four and three because urine could not be obtained from one animal.

Table 6. Gross and microscopic findings in kidneys of male rabbits treated intravenously with ME1206, CFTM and cephaloridine for 5 days

Group (mg/kg)		Control			ME1206			Cefteram			Cephaloridine								
					150			300			150			300			300		
Number of animals	S	5			5			5			5			4					
	D	0			0			0			0			1					
Grade		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Gross findings	discoloration	-	-	-	3	1	-	-	5	-	1	3	1	1	2	2	-	2	2
Microscopic findings	cyst in cortex	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	flattering of tubular epithelium	-	-	-	3	-	-	5	-	-	4	-	-	5	-	-	1	3	-
	cloudy swelling of renal tubuli	-	-	-	4	-	-	-	3	-	5	-	-	2	2	-	2	2	-
	vacuolation of renal tubuli	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
	necrosis of renal tubuli	-	-	-	3	1	-	3	2	-	-	4	1	-	2	3	-	1	3
	calcification of renal tubuli	-	-	-	3	2	-	-	1	4	2	1	-	1	2	2	1	1	2
	dilatation of renal tubuli	-	-	-	3	-	-	4	1	-	4	1	-	5	-	-	1	3	-
	desquamation of tubular epithelium	-	-	-	1	-	-	4	-	-	2	-	-	2	-	-	3	1	-
	hyaline cast	-	-	-	1	-	-	3	-	-	-	-	-	3	-	-	-	4	-
	glomerular atrophy	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-
	congestion in cortical interstitium	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
	edema in medullary interstitium	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
atrophy of collecting tubuli	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	

(Note) 1 : slight, 2 : moderate, 3 : severe
 S : sacrificed, D : dead animal

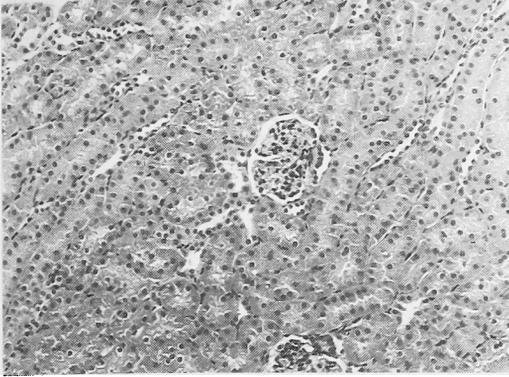


Fig. 5. Micrograph of a kidney preparation from a male rabbit (No. 2) treated intravenously with saline for 5 days. Note no abnormalities (H. E. stain. $\times 170$).

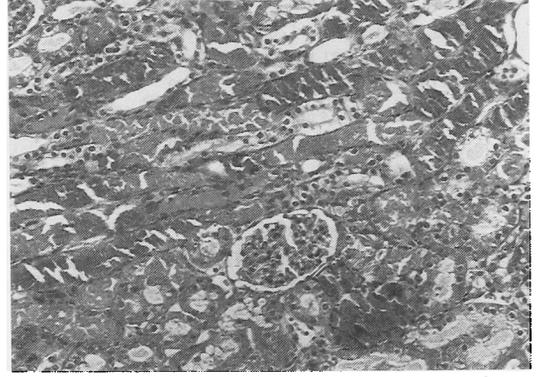


Fig. 7. Micrograph of a kidney preparation from a male rabbit (No. 25) treated intravenously with 300mg/kg of CFTM for 5 days. Note the necrosis, calcification, cloudy swelling and dilatation of renal tubuli. Flattering of tubular epithelium and hyaline cast are also seen (H. E. stain. $\times 170$).

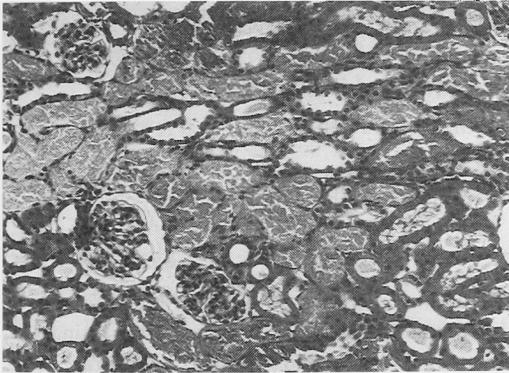


Fig. 6. Micrograph of a kidney preparation from a male rabbit (No. 11) treated intravenously with 300mg/kg of ME1206 for 5 days. Note the necrosis, calcification and dilatation of renal tubuli and the flattening of tubular epithelium (H. E. stain. $\times 170$).

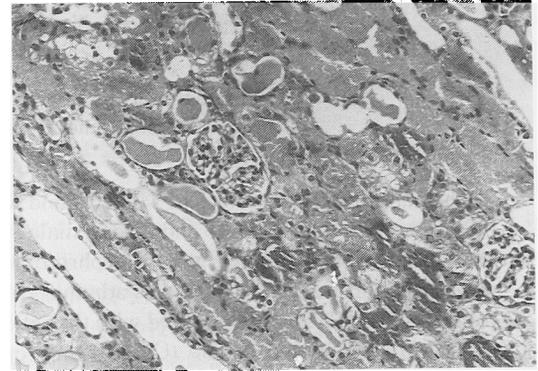


Fig. 8. Micrograph of a kidney preparation from a male rabbit (No. 28) treated intravenously with 300mg/kg of cephaloridine for 5 days. Note the necrosis, calcification, cloudy swelling and dilatation of renal tubuli. Flattering of tubular epithelium and hyaline cast are also seen (H. E. stain. $\times 170$).

るいは上皮細胞の剝離などが CFTM-PI > ME 1207 \geq CCL の順で観察された。

ME 1206 のウサギを用いた試験では BUN, Cre. 及び NAG の増加もしくは上昇又はそれらの傾向が認められた。また、腎臓の病理検査では褪色、絶対・相対重量の増加、尿細管の混濁腫脹、壊死、上皮の剝離及び石灰化などが観察され、それらの強度は CER > CFTM > ME 1206 の傾向で認められた。

以上の知見から ME 1207 の腎毒性強度は CFTM-PI より弱く、CCL と大略同等、ME 1206 のそれは CER 及び CFTM より弱いと結論した。

文 献

- 1) 新里鉄太郎, 大西正敏, 朴 深喜, 早坂弘康, 松下直子, 白石 明, 脇川典子, 西山市二, 西田信一, 藤田正敬: 経ロセフェム系抗生物質 ME 1207 の安全性に関する研究, 第 1 報 マウス, ラットを用いた急性及びラットを用いた亜急性, 慢性毒性試験. Chemotherapy 40(S-2): 157~185, 1992
- 2) Lawson DH, Macadam RF, Singh H, Gavras H, Hartz S, Turnbull D, Linton AL: Effect of fur-

- osemide on antibiotic-induced renal damage in rats. *J Infect Dis* 126, 593~600, 1972
- 3) 島田 馨：第31回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム。MT-141，大阪，1983
 - 4) 真下啓明：第33回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム。T-2588，東京，1985
 - 5) 松元 隆，岡本淳一，斉藤光一，相沢一雅，小宮 泉：新経ロセフェム剤，ME 1207の実験動物における体内動態。*Chemotherapy* 40(S-2)：120~130，1992
 - 6) 新里鉄太郎，大西正敏，朴 深喜，松下直子，早川千春：ME 1207 製剤の雄ウサギを用いた経口投与による腎毒性試験。明治製菓社内データ，1988
 - 7) 森本宏一，清水充，田所規，高橋昌三，宮地徹：Cefroxadine(CGP-9000)の毒性試験 第2報 亜急性毒性試験。*Chemotherapy* 28(S-3)：103~115，1980
 - 8) 長谷川隆司，三好幸二，清水康資，野村章，仲澤政雄，原田喜男：Cefaclorの急性，亜急性ならびに慢性毒性試験。*Chemotherapy* 27(S-7)：765~811，1979
 - 9) 小林文彦，松浦稔，長谷川紀昭：Cefaclorのピーグル犬における亜急性毒性試験。*Chemotherapy* 27(S-7)：812~845，1979
 - 10) 佐藤憲雄，江崎洋志，神崎淳二，西脇裕子，戸門洋志，横山真二，荒井範江，香取みゆき，田村稔：Cefuroxime axetil(CXM-AX)のラットおよびウサギにおける腎障害性試験。*Chemotherapy* 34(S-5)：280~293，1986
 - 11) 小林文彦，小川幹男，松浦稔，吉崎敏夫：7432-Sのウサギでの腎毒性試験。*Chemotherapy* 37(S-1)：1084~1092，1989

TOXICITY STUDIES OF ME1207, A NEW ORAL CEPHEM ANTIBIOTIC

VII. NEPHROTOXICITY STUDY OF ME1207 IN RATS AND RABBITS

Tetsutaro Niizato, Chanhee Park, Masatoshi Ohnishi,
Akira Shiraishi, Naoko Matsushita, Shoji Nishiyama,
Shinichi Nishida, Masataka Fujita

Pharmaceutical Research Center, Meiji Seika Kaisha, Ltd.
760 Morooka-cho, Kohoku-ku, Yokohama 222, Japan

The nephrotoxicity studies of ME1207, and ME1206 which is an active metabolite of ME1207 were investigated in male rabbits and also in male rats for ME1207. ME1207 was administered in a single oral dose to rats pretreated with a nephrotoxicity inducer (furosemide and glycerin) and to rabbits once daily for 5 days. ME1206 was administered intravenously once daily to rabbits for 5 days. The toxicity of ME1207 was compared with that of ceftam pivoxil (CFTM-PI) and cefaclor (CCL), and that of ME1206 with ceftam (CFTM) and cephaloridine (CER). Although definite findings indicating nephrotoxicity were not observed in rats. An increase in BUN, Cre. and the weight of kidneys, as well as renal discoloration and abnormal microscopic findings in the kidneys, were observed in rabbits. The results suggest that the nephrotoxicity of the antibiotics is as follows : CFTM-PI > ME1207 = CCL and CER > CFTM > ME1206.