

SY5555のマウス、ラットおよびイヌにおける単回投与毒性試験

杉山 和志・山本 景史・山本 慎一・落合 忍仁・大高 忠彦

サントリー株式会社医薬センター*

SY5555の単回投与毒性試験をマウス、ラットおよびイヌを用いて、また、主代謝物(M-1およびM-2)の単回投与毒性試験をマウスを用いて検討し、以下の結果を得た。

1) マウスおよびラットに5,000mg/kgを経口投与しても死亡例は認められなかった。静脈内投与によるLD₅₀値は、マウス雄3,300mg/kg, 雌3,668mg/kg, ラット雄1,000mg/kgと2,000mg/kgの間, 雌2,000mg/kg以上であった。イヌでは3,000mg/kgを経口投与(雌), 1,000mg/kgを静脈内投与(雌雄)しても死亡例は認められなかった。

2) マウスおよびラットに経口投与しても一般状態に異常はみられなかった。静脈内投与では活動減少, 伏臥, 呼吸困難, 痙攣および正向反射の消失が認められた。イヌでは経口および静脈内投与ともに嘔吐がみられ, 経口投与では軟便または下痢も認められた。

3) イヌでは, 経口投与(雌)の2,000mg/kg以上, 静脈内投与(雌雄)の250mg/kg以上において投与後一過性に血中の尿素窒素およびクレアチニンの軽度な上昇が認められた。組織学的検査の結果, 経口投与において腎臓の尿細管に軽度な再生像が認められた。

4) マウスに主代謝物であるM-1(2Na塩)およびM-2(2Na塩)を静脈内投与した結果, LD₅₀値はいずれも約2,500mg/kgであり, 一般状態では痙攣, 伏臥, よろめき歩行, 呼吸緩徐およびあえぎ呼吸が認められた。

Key words : SY5555, 単回投与毒性, マウス, ラット, イヌ

SY5555はサントリー株式会社で新規に合成された経口用ペネム系抗菌薬であり, 幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌作用を有する。今回, SY5555の安全性評価の一環として, マウス, ラットおよびイヌを用いて単回投与毒性試験を, また, マウスを用いて主代謝物の単回投与毒性試験を実施したのでその結果を報告する。

なお, これらの試験は1988年7月より1992年6月にかけて実施した。

I. 材料および方法

1. 被験物質

SY5555は白色ないし黄白色の結晶性粉末で, 水に

溶けやすい。マウスおよびラットの試験ならびにイヌの静脈内投与試験にはLot No. 5588601あるいは5588613(力価: 838μg/mg)を, イヌの経口投与試験にはLot No. 5588814(力価: 824μg/mg)を用いた。また, SUN9608(M-1の2Na塩)はLot No. 0889802(純度: 94.4%)を, SUN9609(M-2の2Na塩)はLot No. 0989802(純度: 93.2%)を用いた(Fig. 1)。これらの被験物質はいずれもサントリー株式会社より供給された。なお, SY5555の投与量は力価で表示した。

被験物質は, マウスおよびラットの試験では経口投与の場合0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して, 静

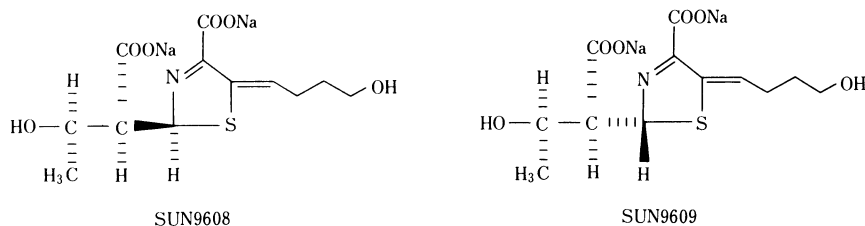


Fig. 1. Chemical structures of SUN9608 and SUN9609

脈内投与の場合注射用水(株式会社 大塚製薬工場)に溶解して調製した。イヌの試験では経口投与の場合ゼラチンカプセルに充填し、静脈内投与の場合注射用水または生理食塩液に溶解して調製した。

2. 使用動物および飼育条件

1) マウスおよびラット

雌雄のCrj:CD-1(ICR)マウスおよびCrj:CD(SD)ラットをいずれも4週齢で日本チャールス・リバー株式会社より購入し、TPX製ケージ(岡崎産業株式会社)に1ケージ3匹ずつ収容した。試験には、5~12日間の予備飼育期間中の一般状態に異常が認められず、順調に発育した雌雄を使用した。動物は、温度 $23 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、換気回数10回以上/時間および12時間照明(8:00~20:00)に設定された動物飼育室で飼育した。飼料は高圧蒸気滅菌した固型飼料(Purina #5014, Ralston Purina Company)を、飲水は水道水をそれぞれ自由に摂取させた。投与時の体重範囲は、マウスの経口投与で雄 $21.8 \sim 23.4\text{g}$ 、雌 $18.6 \sim 20.6\text{g}$ 、静脈内投与で雄 $26.0 \sim 29.3\text{g}$ 、雌 $21.6 \sim 24.7\text{g}$ 、ラットの経口投与で雄 $157.4 \sim 168.7\text{g}$ 、雌 $125.3 \sim 133.7\text{g}$ 、静脈内投与で雄 $184.0 \sim 204.9\text{g}$ 、雌 $137.7 \sim 157.3\text{g}$ であった。また、SUN9608およびSUN9609の静脈内投与では、それぞれマウスの雄 $23.4 \sim 27.8\text{g}$ 、雌 $19.3 \sim 23.0\text{g}$ および雄 $22.3 \sim 26.9\text{g}$ 、雌 $20.2 \sim 24.0\text{g}$ であった。

2) イヌ

雌雄のビーグル犬をLaboratory Research Enterprise (USA)より購入し、予備飼育期間中に異常のみられなかった動物を試験に使用した。動物は、温度 $23 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、換気回数20回以上/時間および12時間照明(8:00~20:00)に設定された飼育室で、アルミニウム製ケージ(日本ケージ株式会社)に個別に収容した。飼料は固型飼料(Lab Diet #4360, ピュリナ大洋ペットフード株式会社)を、飲水は水道水をそれぞれ自由に摂取させた。投与時には7~9か月齢、体重範囲は、経口投与で $7.3 \sim 9.0\text{kg}$ 、静脈内投与で $7.4 \sim 9.8\text{kg}$ であった。

3. 群構成および投与方法

1) マウスおよびラット

マウスおよびラットともに1群雌雄各6匹とし、経口投与では $5,000\text{mg/kg}$ を、静脈内投与ではマウスに $2,000, 3,000$ および $4,000\text{mg/kg}$ を、ラットに $1,000$ および $2,000\text{mg/kg}$ をそれぞれ投与した。代謝物の静脈内投与では $1,958 \sim 3,300\text{mg/kg}$ の4~5用量を投与した。なお、経口投与では0.5%メチルセルロース水溶液を、静脈内投与では生理食塩液を投与する対照群を設定した。

経口投与では経口ゾンデを用いて 20ml/kg の投与液量で胃内に強制的に投与した。静脈内投与では $10 \sim 20\text{ml/kg}$ の投与液量で尾静脈内に投与した。

2) イヌ

経口投与では1群雌2頭、静脈内投与では1群雌雄各2頭をそれぞれ使用した。投与量は、経口投与では予備試験において $4,000\text{mg/kg}$ 以上で被験物質を含む嘔吐物がみられたことより高用量を $3,000\text{mg/kg}$ とし、低用量に $2,000\text{mg/kg}$ を設定した。静脈内投与では被験物質の溶解度および投与液量を考慮して高用量を $1,000\text{mg/kg}$ とし、以下 500 および 250mg/kg の計3用量を設定した。投与液量は 5ml/kg とし、約 13ml/分 の投与速度で橈側皮静脈内に投与した。なお、腎臓に対する影響が認められたために、経口投与では $400, 600, 900$ および $1,300\text{mg/kg}$ の4用量を、静脈内投与では $62.5, 125$ および 250mg/kg の3用量をそれぞれ追加して実施した。

4. 観察および検査項目

1) マウスおよびラット

一般状態の観察は、投与日は投与後3~6時間まで頻回に、観察第2日以降剖検前日までは1日2回さらに剖検前に1回実施した。体重は、投与前、観察第3, 5, 7および14日に測定した。また、代謝物の静脈内投与では投与前、観察第2, 3, 5, 7, 10および15日に測定した。解剖学的検査は、死亡例については発見後すみやかに、生存例については観察第15または16日にエーテル麻酔下にて放血屠殺した後、肉眼的に観察した。

2) イヌ

(1) 一般状態

投与日は投与後4~6時間まで頻回に、観察第2日以降は1日2回さらに剖検前に観察した。

(2) 体重

投与前、観察第7および14日に測定した。なお、経口投与では観察第2日についても測定した。

(3) 血液学的検査

投与前および観察第15日に、さらに静脈内投与では観察第2, 3および7日にも橈側皮静脈より採血し、EDTA-2Kで抗凝固処理した後、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン濃度、白血球数および血小板数を血液学検査装置(THMS H1, 日本テクニコン株式会社)を用いて測定した。また、May-Grünwald-Giemsa染色血液塗抹標本を作製し、血液像自動分類装置(H8200, 株式会社日立製作所)を用いて白血球の型別分類を、ニューメチレンブルー

超生体染色・ギムザ染色血液塗抹標本を作製し、網赤血球比率をそれぞれ測定した。さらに、3.13%クエン酸ナトリウム処理した血漿について、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間を全自動血液凝固測定装置(CA4000, 東亜医用電子株式会社)を用いて測定した。なお、経口および静脈内投与の追加試験においては血液学的検査を実施しなかった。

(4) 血液化学的検査

血液学的検査と同時期に血清を分取し、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST), アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT), アルカリ性ホスファターゼ(ALP), 乳酸脱水素酵素(LDH), γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(γ -GTP), クレアチンホスホキナーゼ(CPK), 血糖, 遊離脂肪酸(経口投与のみ), 尿素窒素, 総ビリルビン, 直接および間接ビリルビン, 総コレステロール, 遊離コレステロール, E/T比, 総タンパク, アルブミン, グロブリン(静脈内投与のみ), A/G比, クレアチニン, トリグリセライド, リン脂質, Ca, PおよびFe(経口投与のみ)を生化学自動分析装置(JCA-VX1000, 日本電子株式会社)を用いて, Na, KおよびClを炎光光度計(H750, 株式会社日立製作所)を用いて測定または算出した。

なお、経口投与では観察第2, 3, 4および8日に、経口および静脈内投与の追加試験では投与前, 観察第2, 3, 4(経口投与のみ), 7(静脈内投与のみ), 8(経口投与のみ)および15日に尿素窒素およびクレアチニンについてのみ測定した。

(5) 尿検査

投与前, 観察第8日(静脈内投与のみ)および15日に前日からの16時間蓄尿を、経口投与の観察第15日のみ膀胱内に貯留している尿を採取し、尿量および色調を観察するとともに、ビリルビン, ウロビリノーゲン, ケトン体, 潜血, 亜硝酸塩, 尿糖, タンパク, 比重およびpHを尿試験紙(N-Multistix[®] SG, マイルス三共株式会社)を用いて測定した。また、経口投与の追加試験では観察第2, 3および8日にも前日からの16時間蓄尿について検査した。なお、静脈内投与の追加試験では尿検査を実施しなかった。

(6) 解剖学的検査

観察第15日にペントバルビタール麻酔下にて放血屠殺した後、全器官および組織を肉眼的に観察した。なお、静脈内投与の追加試験では解剖学的検査を実施しなかった。また、肝臓(静脈内投与のみ)および腎臓(経口投与の追加試験および静脈内投与のみ)の重量を測定し、相対重量を算出した。

(7) 病理組織学的検査

腎臓, 肝臓(静脈内投与のみ)および肉眼的観察より必要とみられた器官について、常法にしたがって10%中性緩衝ホルマリン液に固定した後、パラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン-エオジン染色を施し、鏡検した。

5. 統計学的処理

マウスおよびラットでは、LD₅₀値および95%信頼限界を累積死亡率を用いてプロビット法により算出した。生存例の体重については群間の有意差検定を以下の方法で実施した。すなわち、Bartlettの方法により分散の検定を行い、等分散の場合は一元配置の分散分析法を、等分散でない場合はKruskal-Wallis法による検定を実施した。一元配置の分散分析法で有意差が認められた場合にはDunnett法またはScheffé法による群間の有意差検定を実施した。また、Kruskal-Wallis法で有意差が認められた場合にはDunnett型またはScheffé型による順位和検定を用いて群間の有意差検定を実施した。

なお、イヌについては統計学的処理は実施しなかった。

II. 結 果

1. マウスおよびラット

1) 経口投与

(1) LD₅₀値 (Table 1)

雌雄ともに死亡例は認められず、LD₅₀値はいずれも5,000mg/kg以上と考えられる。

(2) 一般状態, 体重および解剖学的検査

一般状態, 体重および解剖学的検査には、SY5555投与に起因する変化は認められなかった。

2) 静脈内投与

(1) LD₅₀値 (Table 1)

マウスでは3,000mg/kg以上で投与後5分以内に死亡例がみられ、LD₅₀値は雄3,300mg/kg, 雌3,668mg/kgであった。ラットでは雄の1,000mg/kg以上で、雌の2,000mg/kgで投与後10分以内に死亡例がみられ、LD₅₀値は雄1,000~2,000mg/kg, 雌2,000mg/kg以上であった。

(2) 一般状態, 体重および解剖学的検査

マウスでは雌の2,000mg/kgを除く全てのSY5555投与群において、投与直後に活動減少, 伏臥, 強直性痙攣, 呼吸困難, 正向反射消失, 尿失禁および眼球突出等がみられた。生存例では投与後5分以内にこれらの症状は消失した。ラットでは全てのSY5555投与群において、投与直後から活動減少, 伏臥, あえぎ呼吸, 強直性痙攣および正向反射消失がみられた。生存例で

Table 1. Mortality and LD₅₀ values in mice and rats treated with SY5555

Species	Route	Sex	Dose (mg/kg)	No. of animals (Dead ^a /Total)	LD ₅₀ (95% C.L.) ^b (mg/kg)		
Mice	p.o.	Male	0 5,000	0/6 0/6	>5,000		
		Female	0 5,000	0/6 0/6	>5,000		
	i.v.	Male	0 2,000 3,000 4,000	0/6 0/6 2/6 5/6	3,300 (2,371~4,339)		
			Female	0 2,000 3,000 4,000		0/6 0/6 1/6 4/6	3,668 (2,648~5,679)
Rats	p.o.	Male	0 5,000	0/6 0/6	>5,000		
		Female	0 5,000	0/6 0/6	>5,000		
	i.v.	Male	0 1,000 2,000	0/6 1/6 4/6	2,000 > 1,000		
			Female	0 1,000 2,000		0/6 0/6 1/6	>2,000

a) : Cumulative mortality during the observation period

b) : LD₅₀ values (95% confidence limit) were calculated by Probit method

は投与後3時間以内にこれらの症状は消失した。

マウスおよびラットともに体重にはSY5555投与による影響を認めなかった。

死亡例の剖検の結果、マウスおよびラットともに肺の暗赤色化および断面からの白色ないし赤色の泡沫液がみられた。生存例の剖検ではいずれも異常を認めなかった。

2. イヌ

1) LD₅₀値

経口投与の3,000mg/kg (雌)、静脈内投与の1,000mg/kg (雌雄)においても死亡例はみられず、LD₅₀値は、経口投与では3,000mg/kg以上、静脈内投与では1,000mg/kg以上と考えられる。

2) 一般状態

経口投与では、600mg/kg以上の群において投与後6時間以内に嘔吐、軟便または下痢が認められた。投与翌日では400mg/kg以上の群において軟便または下痢が散見され、400および1,300mg/kg群の各1例では観察第3日にも観察された。

静脈内投与では、1,000mg/kg群の雌雄において投

与後4時間以内に嘔吐が認められた。嘔吐は、250mg/kg以上の群の雄に投与翌日から観察第4日まで、1,000mg/kg群の雌の投与翌日にもそれぞれ観察された。

3) 体重

経口および静脈内投与ともにSY5555投与による影響を認めなかった。

4) 血液学的検査 (Table 2)

経口および静脈内投与ともに、いずれの検査項目においてもSY5555投与による明らかな影響を認めなかった。

5) 血液化学的検査 (Table 3)

経口投与の2,000mg/kg以上、静脈内投与の250mg/kg以上の群において、観察第2および3日に尿素窒素およびクレアチニンが対照群または投与前値の2~3倍に上昇した。なお、観察第7または8日にはこれらの変化は回復した。これらの変化以外には、いずれの検査項目においてもSY5555投与による影響を認めなかった。

Table 2. Hematological findings in dogs treated orally or intravenously with SY5555

Sex (Route)	Day	Female (p.o.)			Male (i.v.)			Female (i.v.)							
		N	Control	2,000	3,000	N	Control	250	500	1,000	N	Control	250	500	1,000
Erythrocyte (10 ⁶ /mm ³)	Pre	2	6.815	6.905	7.200	2	7.705	7.310	7.145	6.970	2	6.905	7.055	7.470	7.150
	2		N.E.	N.E.	N.E.	2	7.180	6.720	6.775	5.810	2	6.655	6.620	7.155	6.830
	3		N.E.	N.E.	N.E.	2	7.175	7.020	7.065	6.640	2	6.745	6.605	6.745	7.070
	7		N.E.	N.E.	N.E.	2	7.170	7.115	6.890	6.420	2	6.790	6.500	6.510	7.040
	15	2	6.730	6.180	6.695		2	6.715	6.830	6.760	6.690	2	6.765	7.040	6.830
Hemoglobin (g/dl)	Pre	2	14.10	14.55	15.15	2	16.15	15.80	14.75	14.65	2	14.85	15.30	16.60	15.35
	2		N.E.	N.E.	N.E.	2	15.25	14.45	14.15	12.25	2	14.20	14.55	16.05	14.60
	3		N.E.	N.E.	N.E.	2	15.30	14.95	14.60	13.95	2	14.30	14.25	15.00	15.05
	7		N.E.	N.E.	N.E.	2	15.10	15.40	14.45	13.65	2	14.50	14.25	14.95	15.15
	15	2	14.35	13.65	14.65		2	14.20	15.00	14.20	14.10	2	14.50	15.65	15.45
Hematocrit (%)	Pre	2	43.55	44.30	46.85	2	49.90	47.05	44.70	44.80	2	44.65	46.75	51.40	45.65
	2		N.E.	N.E.	N.E.	2	45.55	43.30	42.30	36.95	2	41.95	43.20	48.65	43.30
	3		N.E.	N.E.	N.E.	2	45.40	45.70	44.05	43.10	2	42.45	43.35	45.70	44.70
	7		N.E.	N.E.	N.E.	2	45.25	45.35	42.05	40.30	2	42.35	42.55	42.95	43.35
	15	2	42.90	39.75	43.70		2	42.90	44.15	41.70	42.15	2	42.70	46.50	45.55
Mean cell hemoglobin (pg)	Pre	2	20.75	21.05	21.10	2	21.00	21.65	20.70	21.10	2	21.45	21.65	22.15	21.50
	2		N.E.	N.E.	N.E.	2	21.20	21.50	20.85	21.05	2	21.35	22.00	22.50	21.40
	3		N.E.	N.E.	N.E.	2	21.30	21.35	20.75	21.05	2	21.25	21.60	22.25	21.35
	7		N.E.	N.E.	N.E.	2	21.05	21.60	21.00	21.30	2	21.35	21.90	23.00	21.50
	15	2	21.35	22.10	21.90		2	21.15	21.95	20.95	21.10	2	21.50	22.20	22.65
Mean cell volume (fl)	Pre	2	63.90	64.15	65.00	2	64.75	64.45	62.60	64.35	2	64.70	66.25	68.85	63.80
	2		N.E.	N.E.	N.E.	2	63.45	64.40	62.50	63.65	2	63.05	65.25	68.00	63.35
	3		N.E.	N.E.	N.E.	2	63.30	65.10	62.55	64.90	2	62.95	65.65	67.80	63.25
	7		N.E.	N.E.	N.E.	2	63.10	63.80	61.05	62.85	2	62.45	65.40	66.05	61.60
	15	2	63.80	64.40	65.25		2	63.85	64.65	61.80	63.00	2	63.15	66.15	66.65
Mean cell hemoglobin concentration (%)	Pre	2	32.45	32.85	32.35	2	32.40	33.60	33.05	32.70	2	33.20	32.70	32.25	33.65
	2		N.E.	N.E.	N.E.	2	33.45	33.40	33.35	33.15	2	33.90	33.65	33.10	33.80
	3		N.E.	N.E.	N.E.	2	33.65	32.80	33.15	32.35	2	33.70	32.90	32.80	33.75
	7		N.E.	N.E.	N.E.	2	33.35	33.90	34.40	33.90	2	34.25	33.50	34.80	35.00
	15	2	33.45	34.25	33.60		2	33.15	34.00	33.90	33.50	2	34.05	33.60	33.95

N.E.: Not examined

Table 2. (Continued)

Sex (Route)	Day	Female (p.o.)			Male (i.v.)			Female (i.v.)						
		N	Control	2,000	3,000	N	Control	250	500	1,000	N	Control	250	500
Platelet (10 ³ /mm ³)	Pre	2	260.5	271.0	270.5	290.0	282.0	353.5	245.5	2	306.0	275.5	256.5	240.0
	2		N.E.	N.E.	N.E.	314.5	277.0	350.0	242.0	2	291.5	234.0	249.0	234.5
	3		N.E.	N.E.	N.E.	290.0	282.0	341.0	223.5	2	290.5	239.0	234.0	246.5
	7		N.E.	N.E.	N.E.	297.0	277.5	333.5	238.0	2	297.5	246.5	248.0	262.0
	15	2	324.0	299.0	312.0	303.0	276.0	299.0	231.0	2	315.0	255.0	260.0	273.5
Reticulocyte (%)	Pre	2	0.65	0.65	0.95	0.45	0.55	0.30	0.25	2	0.50	0.40	0.65	0.35
	2		N.E.	N.E.	N.E.	0.40	0.40	0.40	0.40	2	0.40	0.60	0.75	0.40
	3		N.E.	N.E.	N.E.	0.50	0.35	0.45	0.45	2	0.45	0.70	0.40	0.45
	7		N.E.	N.E.	N.E.	0.40	0.55	0.20	0.25	2	0.30	0.75	0.70	0.45
	15	2	1.00	0.65	0.70	0.40	0.30	0.35	0.50	2	0.50	0.40	0.50	0.45
Leucocyte (10 ³ /mm ³)	Pre	2	11.40	13.98	9.75	12.20	9.35	12.15	11.15	2	13.65	12.25	10.70	9.80
	2		N.E.	N.E.	N.E.	12.00	8.70	13.00	9.40	2	11.65	10.30	8.95	8.65
	3		N.E.	N.E.	N.E.	12.45	8.75	14.15	8.30	2	12.15	11.15	17.15	8.80
	7		N.E.	N.E.	N.E.	11.80	8.60	10.80	10.50	2	10.90	10.05	9.60	8.55
	15	2	11.82	12.78	10.76	11.60	8.65	11.70	9.70	2	12.55	11.15	9.95	9.30
Prothrombin time (sec)	Pre	2	6.40	6.15	5.95	6.15	6.35	5.95	6.20	2	6.05	7.00	6.30	5.85
	2		N.E.	N.E.	N.E.	6.15	6.55	6.05	6.40	2	6.30	7.10	6.35	6.25
	3		N.E.	N.E.	N.E.	6.00	6.25	5.90	6.20	2	6.00	6.80	6.15	5.95
	7		N.E.	N.E.	N.E.	6.05	6.30	6.00	6.30	2	6.20	6.90	6.15	6.00
	15	2	6.35	6.20	6.00	6.10	6.35	5.90	6.25	2	6.15	6.95	6.15	6.05
Activated partial thromboplastin time(sec)	Pre	2	12.35	14.00	12.45	12.60	12.00	12.70	11.85	2	13.65	12.30	12.05	11.70
	2		N.E.	N.E.	N.E.	13.25	12.85	12.55	12.40	2	13.90	12.45	12.30	12.65
	3		N.E.	N.E.	N.E.	13.15	12.65	12.55	11.90	2	14.05	12.30	12.05	13.25
	7		N.E.	N.E.	N.E.	12.60	12.35	12.60	12.00	2	13.90	12.10	12.20	11.80
	15	2	12.55	14.15	11.85	13.00	12.25	12.75	11.80	2	13.90	11.75	12.15	12.00

N.E.: Not examined

Table 2. (Continued)

Sex (Route)	Day	Female (p.o.)			Male (i.v.)			Female (i.v.)							
		N	Control	2,000	3,000	N	Control	250	500	1,000	N	Control	250	500	1,000
Neutrophil (%)	Pre	2	63.0	62.5	70.0	2	64.5	69.5	77.0	66.0	2	73.0	67.0	71.0	66.5
	2		N.E.	N.E.	N.E.	2	67.5	60.0	72.5	59.5	2	69.5	63.5	66.0	58.0
	3		N.E.	N.E.	N.E.	2	60.5	52.5	69.5	50.0	2	56.0	52.0	73.0	51.0
	7		N.E.	N.E.	N.E.	2	61.5	56.5	67.0	59.5	2	59.5	52.0	70.5	58.5
	15		67.5	62.0	69.0	2	65.0	65.5	66.0	59.5	2	66.5	59.5	70.0	61.0
Lymphocyte (%)	Pre	2	33.5	30.5	25.0	2	30.0	24.0	19.5	29.0	2	21.5	28.0	23.0	27.5
	2		N.E.	N.E.	N.E.	2	28.0	29.5	20.5	31.5	2	23.5	25.5	25.5	30.5
	3		N.E.	N.E.	N.E.	2	28.5	37.5	21.5	42.0	2	35.0	35.5	22.0	39.5
	7		N.E.	N.E.	N.E.	2	27.5	32.0	25.5	32.0	2	32.5	36.5	22.5	29.5
	15		28.0	33.5	23.0	2	27.5	27.0	27.5	31.5	2	28.0	27.5	25.5	34.0
Monocyte (%)	Pre	2	1.5	5.0	4.0	2	2.5	2.0	1.0	2.0	2	3.0	1.5	4.0	2.5
	2		N.E.	N.E.	N.E.	2	2.5	4.0	3.0	3.5	2	3.0	3.0	6.5	5.5
	3		N.E.	N.E.	N.E.	2	5.0	6.0	6.0	3.0	2	3.0	2.5	3.5	3.5
	7		N.E.	N.E.	N.E.	2	6.0	3.5	2.5	2.0	2	4.0	4.0	4.5	4.5
	15		3.5	3.5	6.5	2	2.0	1.5	2.5	0.0	2	2.5	3.0	1.5	0.0
Eosinophil (%)	Pre	2	1.5	2.0	1.0	2	3.0	3.0	1.5	1.5	2	1.5	3.0	2.0	2.0
	2		N.E.	N.E.	N.E.	2	2.0	6.0	2.5	5.5	2	3.5	8.0	1.5	5.0
	3		N.E.	N.E.	N.E.	2	5.0	3.5	2.5	4.0	2	5.0	8.5	1.5	2.5
	7		N.E.	N.E.	N.E.	2	4.5	6.5	3.5	3.5	2	4.0	5.5	2.5	5.0
	15		1.0	1.0	1.5	2	5.0	5.0	3.0	8.0	2	2.5	8.5	2.5	3.5
Basophil (%)	Pre	2	0.0	0.0	0.0	2	0.0	0.0	0.0	0.0	2	0.0	0.0	0.0	0.0
	2		N.E.	N.E.	N.E.	2	0.0	0.0	0.0	0.0	2	0.0	0.0	0.0	0.0
	3		N.E.	N.E.	N.E.	2	0.0	0.0	0.0	0.0	2	0.0	0.0	0.0	0.0
	7		N.E.	N.E.	N.E.	2	0.0	0.0	0.0	0.0	2	0.0	0.0	0.0	0.0
	15		0.0	0.0	0.0	2	0.0	0.0	0.0	0.0	2	0.0	0.0	0.0	0.0
Others (%)	Pre	2	0.5	0.0	0.0	2	0.0	1.5	1.0	1.5	2	1.0	0.5	0.0	1.5
	2		N.E.	N.E.	N.E.	2	0.0	0.5	1.5	0.0	2	0.5	0.0	0.5	1.0
	3		N.E.	N.E.	N.E.	2	1.0	0.5	0.5	1.0	2	1.0	1.5	0.0	3.5
	7		N.E.	N.E.	N.E.	2	0.5	1.5	1.5	3.0	2	0.0	2.0	0.0	2.5
	15		0.0	0.0	0.0	2	0.5	1.0	1.0	1.0	2	0.5	1.5	0.5	1.5

N.E.: Not examined

Table 3. Blood chemical findings in dogs treated orally or intravenously with SY5555

Sex (Route) Dose (mg/kg)	Day	Female (p.o.)				Male (i.v.)				Female (i.v.)						
		N	Control	2,000	3,000	N	Control	250	500	1,000	N	Control	250	500	1,000	
		Pre	2	12.05	10.80	12.10	14.66	2	14.60	19.62	15.13	14.66	2	12.59	13.67	15.67
Blood urea nitrogen (mg/dl)	2	2	11.25	35.30	25.91	21.76	2	11.26	31.24	22.05	21.76	2	13.00	18.22	25.28	22.97
	3	2	11.00	32.63	27.77	20.20	2	11.31	33.76	25.28	20.20	2	12.21	20.21	25.26	22.01
	4	2	12.31	14.19	17.00	N.E.	2	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	2	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.
	7	2	N.E.	N.E.	N.E.	9.44	2	11.52	18.08	11.23	9.44	2	10.06	13.06	11.92	9.26
	8	2	12.15	9.57	12.01	N.E.	2	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	2	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.
15	2	11.80	11.37	12.82	14.39	2	13.61	21.91	16.42	14.39	2	11.14	13.78	11.99	11.99	
Creatinine (mg/dl)	Pre	2	0.690	0.655	0.605	0.665	2	0.615	0.705	0.670	0.665	2	0.625	0.590	0.690	0.630
	2	2	0.655	1.610	1.230	0.985	2	0.615	1.315	1.055	0.985	2	0.630	0.765	1.120	1.020
	3	2	0.635	1.800	1.400	1.060	2	0.620	1.555	1.285	1.060	2	0.615	0.870	1.240	1.070
	4	2	0.645	0.955	0.750	N.E.	2	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	2	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.
	7	2	N.E.	N.E.	N.E.	0.640	2	0.625	0.755	0.705	0.640	2	0.635	0.645	0.670	0.630
8	2	0.615	0.635	0.605	N.E.	2	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	2	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	
15	2	0.690	0.675	0.650	0.670	2	0.615	0.765	0.740	0.670	2	0.615	0.645	0.685	0.650	
AST (mU/ml)	Pre	2	31.45	25.30	29.75	31.60	2	31.47	24.52	25.11	31.60	2	32.37	35.18	32.18	28.37
	2	2	N.E.	N.E.	N.E.	25.35	2	42.61	21.11	26.40	25.35	2	27.82	29.79	22.62	25.06
	3	2	N.E.	N.E.	N.E.	26.23	2	32.11	22.47	24.81	26.23	2	25.64	29.21	21.75	25.50
	7	2	N.E.	N.E.	N.E.	27.30	2	28.70	25.45	28.00	27.30	2	27.82	29.14	27.71	31.98
	15	2	32.17	29.58	28.46	28.19	2	26.50	21.64	25.57	28.19	2	25.32	28.51	25.41	28.26
ALT (mU/ml)	Pre	2	33.25	34.55	31.70	30.93	2	42.24	36.35	33.07	30.93	2	32.20	51.89	33.16	29.63
	2	2	N.E.	N.E.	N.E.	33.81	2	46.17	33.82	34.84	33.81	2	32.48	49.14	31.37	33.65
	3	2	N.E.	N.E.	N.E.	31.73	2	45.71	36.17	38.13	31.73	2	31.97	50.98	31.92	33.94
	7	2	N.E.	N.E.	N.E.	30.77	2	38.68	38.67	41.78	30.77	2	32.62	50.21	29.02	34.39
	15	2	32.73	40.79	34.20	35.33	2	39.19	36.62	37.16	35.33	2	34.03	50.17	30.54	32.50
LDH (mU/ml)	Pre	2	87.5	83.5	81.0	67.7	2	89.7	75.6	61.8	67.7	2	81.6	97.5	79.4	65.5
	2	2	N.E.	N.E.	N.E.	76.0	2	115.9	85.0	77.5	76.0	2	86.8	84.7	87.9	68.8
	3	2	N.E.	N.E.	N.E.	85.3	2	86.2	84.3	82.3	85.3	2	92.1	115.7	103.2	82.7
	7	2	N.E.	N.E.	N.E.	69.8	2	82.0	58.0	55.7	69.8	2	80.7	74.1	64.7	63.0
	15	2	83.6	85.7	53.4	71.9	2	84.0	64.8	63.8	71.9	2	66.8	75.6	74.0	57.2
γ-GTP (mU/ml)	Pre	2	2.210	2.710	1.535	2.175	2	2.670	2.605	2.725	2.175	2	1.630	3.025	2.685	2.540
	2	2	N.E.	N.E.	N.E.	2.470	2	2.315	2.410	3.010	2.470	2	2.000	3.325	2.635	2.965
	3	2	N.E.	N.E.	N.E.	2.225	2	2.030	3.155	2.855	2.225	2	2.360	3.180	2.155	2.565
	7	2	N.E.	N.E.	N.E.	2.100	2	2.115	2.295	3.125	2.100	2	1.885	3.230	2.215	2.860
	15	2	2.510	2.835	1.755	2.295	2	2.830	2.450	2.455	2.295	2	2.045	3.080	2.265	2.640

N.E.: Not examined

Table 3. (Continued)

Sex (Route)	Day	Female (p.o.)				Male (i.v.)				Female (i.v.)							
		Control		3,000		Control		250		Control		250		500		1,000	
		N		N		N		N		N		N		N		N	
ALP (mU/ml)	Pre	2	233.5	258.0	263.0	2	289.0	211.2	226.6	319.0	2	231.1	273.0	249.1	254.1		
	2		N.E.	N.E.	N.E.		270.5	203.7	228.6	307.2		217.0	257.7	232.0	277.8		
	3		N.E.	N.E.	N.E.		276.4	200.9	225.9	312.1		233.4	258.2	221.8	268.2		
	7		N.E.	N.E.	N.E.		258.4	193.0	210.9	295.7		217.6	245.0	212.5	254.6		
CPK (mU/ml)	15	2	236.6	265.6	249.6	2	269.3	188.7	213.5	305.6	2	219.2	249.7	242.1	248.3		
	Pre	2	217.5	205.0	195.0	2	215.3	143.3	165.0	195.4	2	239.6	247.3	241.3	156.7		
	2		N.E.	N.E.	N.E.		1,094.2	136.0	162.7	168.4		174.2	204.5	164.2	151.7		
	3		N.E.	N.E.	N.E.		326.5	128.3	162.5	169.5		187.3	213.2	153.7	158.4		
Glucose (mg/dl)	7		N.E.	N.E.	N.E.		173.4	125.3	162.0	182.0		153.5	215.4	171.7	168.9		
	15	2	231.9	253.4	188.6	2	168.1	120.6	168.8	180.6	2	135.7	179.3	170.7	160.8		
	Pre	2	104.5	119.0	107.5	2	108.8	109.0	101.2	105.3	2	109.0	117.7	109.3	105.7		
	2		N.E.	N.E.	N.E.		119.6	114.7	107.8	105.4		120.2	125.2	112.0	105.7		
Triglyceride (mg/dl)	3		N.E.	N.E.	N.E.		99.6	103.4	85.7	108.7		106.2	109.8	114.4	105.1		
	7		N.E.	N.E.	N.E.		122.9	115.2	110.7	115.7		122.4	121.9	113.9	115.8		
	15	2	109.7	108.2	110.9	2	104.9	120.1	105.6	116.1	2	116.1	121.6	116.9	112.0		
	Pre	2	35.35	41.25	44.20	2	55.69	44.19	39.82	44.22	2	43.90	53.05	50.79	38.35		
Phospholipid (mg/dl)	2		N.E.	N.E.	N.E.		52.89	48.58	37.00	66.35		45.52	57.16	56.28	52.89		
	3		N.E.	N.E.	N.E.		51.09	41.65	43.68	50.41		60.43	58.55	43.32	51.55		
	7		N.E.	N.E.	N.E.		43.56	36.88	36.65	47.92		40.65	49.52	44.92	40.81		
	15	2	48.88	41.90	45.69	2	46.32	46.54	28.71	42.22	2	49.09	51.10	43.16	47.12		
Total cholesterol (mg/dl)	Pre	2	340.0	371.0	337.5	2	310.5	334.6	346.0	294.4	2	316.3	322.2	338.4	332.9		
	2		N.E.	N.E.	N.E.		286.1	323.1	348.6	307.7		321.9	311.4	341.5	333.8		
	3		N.E.	N.E.	N.E.		314.4	358.4	348.7	289.9		332.9	348.4	330.0	332.3		
	7		N.E.	N.E.	N.E.		302.9	364.2	355.8	315.7		320.6	333.3	351.2	340.6		
Total cholesterol (mg/dl)	15	2	347.3	353.1	325.9	2	275.6	352.7	337.4	290.8	2	310.7	328.8	326.5	310.9		
	Pre	2	171.5	192.5	153.0	2	150.6	162.3	181.9	140.8	2	153.9	152.8	165.3	156.0		
	2		N.E.	N.E.	N.E.		138.8	154.8	174.4	142.4		152.7	144.4	161.2	153.6		
	3		N.E.	N.E.	N.E.		144.6	169.4	191.2	154.3		163.5	157.0	170.3	164.8		
Total cholesterol (mg/dl)	7		N.E.	N.E.	N.E.		136.6	169.6	180.4	150.4		149.9	151.6	167.9	165.8		
	15	2	169.6	184.1	145.9	2	132.8	166.8	176.2	144.7	2	152.5	156.5	162.8	158.0		

N.E.: Not examined

Table 3. (Continued)

Sex (Route) Dose (mg/kg)	Day	Female (p.o.)				Male (i.v.)				Female (i.v.)					
		Control		2,000		3,000		Control		250		500		1,000	
		N	Control	N	Control	N	Control	N	Control	N	Control	N	Control	N	Control
Free cholesterol (mg/dl)	Pre	2	50.35	56.85	47.95	2	47.34	51.06	56.60	45.10	2	47.74	47.89	50.70	48.42
	2		N.E.	N.E.	N.E.	2	44.72	50.13	56.18	47.70	2	49.25	46.60	49.80	49.59
	3		N.E.	N.E.	N.E.	2	45.30	56.11	61.08	48.73	2	52.76	50.56	54.02	50.15
	7		N.E.	N.E.	N.E.	2	45.31	55.48	57.37	48.63	2	47.48	48.09	51.56	49.05
E/T ratio (%)	15	2	51.38	54.81	45.35	2	41.46	56.44	56.79	46.65	2	50.29	51.10	50.55	48.41
	Pre	2	70.60	70.50	68.75	2	68.54	68.55	68.90	68.05	2	68.99	68.65	69.34	68.96
	2		N.E.	N.E.	N.E.	2	67.75	67.65	67.85	66.51	2	67.75	67.74	69.12	67.68
	3		N.E.	N.E.	N.E.	2	68.62	66.85	68.17	68.42	2	67.76	67.81	68.28	69.55
Total bilirubin (mg/dl)	7		N.E.	N.E.	N.E.	2	66.79	67.25	68.25	67.72	2	68.34	68.31	69.29	70.41
	15	2	69.74	70.23	68.94	2	68.53	66.22	67.78	68.01	2	67.00	67.35	68.92	69.31
	Pre	2	0.210	0.225	0.215	2	0.250	0.225	0.230	0.220	2	0.255	0.310	0.285	0.250
	2		N.E.	N.E.	N.E.	2	0.260	0.265	0.230	0.280	2	0.315	0.225	0.325	0.260
Direct bilirubin (mg/dl)	3		N.E.	N.E.	N.E.	2	0.225	0.210	0.250	0.255	2	0.275	0.315	0.275	0.255
	7		N.E.	N.E.	N.E.	2	0.220	0.170	0.165	0.180	2	0.200	0.195	0.225	0.200
	15	2	0.235	0.250	0.215	2	0.200	0.280	0.220	0.290	2	0.240	0.265	0.285	0.245
	Pre	2	0.070	0.070	0.075	2	0.110	0.090	0.075	0.080	2	0.110	0.145	0.125	0.100
Indirect bilirubin (mg/dl)	2		N.E.	N.E.	N.E.	2	0.115	0.145	0.095	0.145	2	0.150	0.100	0.155	0.110
	3		N.E.	N.E.	N.E.	2	0.080	0.080	0.095	0.110	2	0.125	0.155	0.115	0.090
	7		N.E.	N.E.	N.E.	2	0.095	0.060	0.055	0.065	2	0.070	0.080	0.095	0.070
	15	2	0.100	0.075	0.065	2	0.080	0.145	0.090	0.130	2	0.100	0.125	0.120	0.090
Total protein (g/dl)	Pre	2	0.140	0.155	0.140	2	0.140	0.135	0.155	0.140	2	0.145	0.165	0.160	0.150
	2		N.E.	N.E.	N.E.	2	0.145	0.120	0.135	0.135	2	0.165	0.125	0.170	0.150
	3		N.E.	N.E.	N.E.	2	0.145	0.130	0.155	0.145	2	0.150	0.160	0.160	0.165
	7		N.E.	N.E.	N.E.	2	0.125	0.110	0.110	0.115	2	0.130	0.115	0.130	0.130
Albumin (g/dl)	15	2	0.135	0.175	0.150	2	0.120	0.135	0.130	0.160	2	0.140	0.140	0.165	0.155
	Pre	2	5.420	5.495	5.830	2	6.065	5.730	5.915	5.420	2	6.195	5.950	6.085	6.160
	2		N.E.	N.E.	N.E.	2	5.695	5.310	5.775	5.045	2	5.930	5.535	5.650	5.875
	3		N.E.	N.E.	N.E.	2	5.750	5.570	6.030	5.390	2	6.220	5.735	5.600	5.965
Not examined	7		N.E.	N.E.	N.E.	2	5.545	5.435	5.520	5.090	2	5.925	5.465	5.430	5.770
	15	2	5.390	5.390	5.620	2	5.410	5.435	5.390	5.150	2	6.035	5.650	5.485	5.745
	Pre	2	3.320	3.250	3.555	2	3.390	3.320	3.165	3.250	2	3.640	3.560	3.585	3.505
	2		N.E.	N.E.	N.E.	2	3.115	3.045	2.900	3.000	2	3.385	3.275	3.305	3.275
Not examined	3		N.E.	N.E.	N.E.	2	3.195	3.225	3.130	3.225	2	3.580	3.430	3.290	3.355
	7		N.E.	N.E.	N.E.	2	3.145	3.320	3.095	3.235	2	3.495	3.375	3.335	3.420
	15	2	3.425	3.330	3.520	2	3.040	3.250	3.020	3.135	2	3.430	3.405	3.315	3.390

N.E. : Not examined

Table 3. (Continued)

Sex (Route)	Day	Female (p.o.)			Male (i.v.)			Female (i.v.)							
		N	Control	2,000	3,000	N	Control	250	500	1,000	N	Control	250	500	1,000
Dose (mg/kg)	Pre	2	1.585	1.465	1.575	2	1.265	1.545	1.175	1.460	2	1.495	1.570	1.495	1.320
	2		N.E.	N.E.	N.E.	2	1.205	1.470	1.030	1.475	2	1.420	1.575	1.455	1.280
	3		N.E.	N.E.	N.E.	2	1.250	1.500	1.105	1.515	2	1.435	1.570	1.460	1.295
	7		N.E.	N.E.	N.E.	2	1.305	1.760	1.280	1.765	2	1.500	1.690	1.635	1.465
A/G ratio	15	2	1.750	1.630	1.680	2	1.285	1.630	1.280	1.570	2	1.365	1.565	1.540	1.450
	Pre	2	6.245	6.995	6.405	2	5.750	5.325	5.020	5.415	2	5.405	4.830	5.100	5.900
	2		N.E.	N.E.	N.E.	2	5.525	6.750	5.325	6.175	2	5.600	5.500	5.680	6.925
	3		N.E.	N.E.	N.E.	2	5.640	6.525	5.275	5.675	2	5.720	5.570	5.585	6.095
Inorganic phosphate (mg/dl)	7		N.E.	N.E.	N.E.	2	5.135	5.335	5.400	5.225	2	5.105	5.390	5.155	4.775
	15	2	6.290	6.895	6.060	2	5.480	5.575	5.300	5.465	2	5.120	5.135	4.955	5.285
	Pre	2	11.33	11.18	11.48	2	10.27	10.09	10.05	9.99	2	10.72	10.47	10.51	10.54
	2		N.E.	N.E.	N.E.	2	10.11	9.80	10.19	10.05	2	10.44	10.55	10.21	10.44
Calcium (mg/dl)	3		N.E.	N.E.	N.E.	2	10.24	10.19	10.29	10.33	2	10.64	10.53	10.32	10.61
	7		N.E.	N.E.	N.E.	2	10.70	10.07	10.15	9.96	2	10.45	10.49	10.07	10.44
	15	2	10.94	10.96	10.78	2	10.07	10.07	10.09	10.06	2	10.74	10.50	10.33	10.92
	Pre	2	143.5	143.5	144.0	2	144.9	142.6	142.2	144.5	2	143.1	144.7	143.0	144.1
Sodium (mEq/l)	2		N.E.	N.E.	N.E.	2	145.2	143.2	142.2	144.4	2	145.0	145.6	142.8	143.4
	3		N.E.	N.E.	N.E.	2	143.0	142.1	140.1	141.6	2	142.5	142.1	140.3	141.4
	7		N.E.	N.E.	N.E.	2	144.8	144.2	143.7	144.4	2	144.0	143.5	144.3	144.2
	15	2	144.1	142.2	142.1	2	143.4	143.7	140.5	143.8	2	142.4	144.0	143.1	143.8
Potassium (mEq/l)	Pre	2	4.230	4.610	4.390	2	4.850	4.590	4.795	4.560	2	4.095	4.405	4.280	4.415
	2		N.E.	N.E.	N.E.	2	4.795	4.405	4.500	4.230	2	4.350	4.200	4.060	3.735
	3		N.E.	N.E.	N.E.	2	4.605	4.165	4.285	4.060	2	4.445	3.990	3.760	3.765
	7		N.E.	N.E.	N.E.	2	4.525	4.555	4.345	4.275	2	4.210	4.375	4.040	4.130
Chloride (mEq/l)	15	2	4.620	4.850	4.575	2	4.540	4.660	4.490	4.450	2	4.435	4.450	4.270	4.330
	Pre	2	107.5	108.0	106.5	2	111.8	108.6	106.7	112.0	2	107.8	111.0	107.7	108.3
	2		N.E.	N.E.	N.E.	2	110.2	112.2	111.8	113.5	2	107.9	113.2	114.3	111.1
	3		N.E.	N.E.	N.E.	2	111.2	115.9	113.7	116.4	2	108.9	116.7	117.9	115.7
N.E. : Not examined	7		N.E.	N.E.	N.E.	2	111.2	111.4	109.9	113.4	2	107.9	110.4	109.7	110.0
	15	2	108.6	108.2	105.8	2	110.5	110.0	108.4	114.9	2	106.9	110.0	109.6	110.6

Table 4. Mortality and LD₅₀ values in mice treated with major metabolites

Test article	Route	Sex	Dose (mg/kg)	No. of animals (Dead ^a /Total)	LD ₅₀ (95% C.L.) ^b (mg/kg)
SUN9608	i.v.	Male	0	0/6	2,413 (2,248~2,590)
			1,958	0/6	
			2,174	1/6	
			2,413	3/6	
			2,678	5/6	
			2,973	6/6	
		Female	0	0/6	2,413 (2,222~2,620)
			1,958	0/6	
			2,174	2/6	
			2,413	3/6	
			2,678	4/6	
			2,973	6/6	
SUN9609	i.v.	Male	0	0/6	2,584 (2,380~2,811)
			1,958	0/6	
			2,174	1/6	
			2,413	2/6	
			2,678	3/6	
			2,973	5/6	
		Female	0	0/6	2,589 (2,403~2,872)
			1,958	0/6	
			2,174	1/6	
			2,413	2/6	
			2,678	2/6	
			2,973	6/6	

a) : Cumulative mortality during the observation period

b) : LD₅₀ values (95% confidence limit) were calculated by Probit method

6) 尿検査

経口および静脈内投与ともに、いずれの検査項目においても SY5555 投与による影響を認めなかった。

7) 解剖学的検査

経口および静脈内投与ともに SY5555 投与による影響を認めなかった。

8) 病理組織学的検査

経口投与の2,000mg/kg 以上の群に、腎臓の皮髄境界領域の尿管管に極軽度から軽度の再生および管腔の拡張ならびに同部位の間質に極軽度の細胞浸潤が認められた。静脈内投与では、腎臓に明らかな組織学的な変化を認めなかった。

3. 主代謝物

1) LD₅₀値 (Table 4)

SUN9608 (M-1 の 2Na 塩) および SUN9609 (M-2 の 2Na 塩) ともに、死亡例は2,174mg/kg 以上の群で投与後1分以内に認められ、LD₅₀値は SUN9608 で雌雄とも2,413mg/kg、SUN9609 で雄2,584mg/kg、雌

2,589mg/kg であった。

2) 一般状態

SUN9608 および SUN9609 ともに、2,174mg/kg 以上の群において投与直後から痙攣、伏臥、呼吸緩徐ないしあえぎ呼吸がみられ、よろめき歩行を呈する動物も認められた。生存例ではこれらの症状は投与後20分以内に消失した。なお、1,958mg/kg ではいずれも異常を認めなかった。

3) 体重

SUN9608 の2,413mg/kg 以上の群の雄および2,678 mg/kg 群の雌において、観察第3日まで体重の減少がみられたが、観察第5日以降には体重推移に異常を認めなかった。

SUN9609 では投与による影響を認めなかった。

4) 解剖学的検査

SUN9608 および SUN9609 ともに、死亡例を含む全例に異常を認めなかった。

III. 考 察

SY5555の単回投与毒性をマウス、ラットおよびイヌを用いて、さらに主代謝物(M-1およびM-2)の単回投与毒性をマウスを用いて検討した。

マウスおよびラットでは、5,000mg/kgを経口投与しても死亡例はみられず、静脈内投与によるLD₅₀値は、マウスでは3,500mg/kg前後、ラットの雄では1,000~2,000mg/kg、雌では2,000mg/kg以上であった。死亡例の剖検の結果、肺の暗赤色化等が認められたことより、死因は呼吸障害によるものと考えられる。一般状態では、マウスおよびラットともに経口投与では他の抗生物質を投与した場合¹⁻⁴⁾と同様に異常はみられず、静脈内投与ではMeropenem³⁾投与においてもみられている活動減少、伏臥、呼吸困難、痙攣および正向反射の消失等が認められ、SY5555投与に特有な毒性徴候はみられなかった。なお、マウスとラットの間で一般状態の変化に明らかな差はみられなかった。生存例の体重および剖検所見には異常を認めなかった。

イヌでは、3,000mg/kgを経口投与(雌)、1,000mg/kgを静脈内投与(雌雄)しても死亡例は認められなかった。一般状態では、経口および静脈内投与ともに嘔吐がみられ、経口投与では軟便または下痢も認められた。これらの変化は他の抗生物質を投与した場合^{3,5,6)}にもみられており、SY5555に特徴的な変化ではないと考えられる。経口投与の2,000mg/kg以上、静脈内投与の250mg/kg以上において投与後一過性に血中の尿素窒素およびクレアチニンの軽度な上昇が認められた。腎臓の組織学的検査の結果、経口投与において尿管管に軽度の再生像が認められたことより、尿素窒素およびクレアチニンの上昇がみられた観察第2および3日に、尿管管に変性あるいは壊死が生じたものと考えられる。これらの値はその後正常に復したことから、時間の経過にしたがって組織の修復が行われ、観

察第15日の剖検では尿管管の再生像として認められたものと推察される。なお、同様な変化はMeropenemを投与した場合にも生じることが報告されている³⁾。

主代謝物であるM-1およびM-2の2Na塩をマウスに静脈内投与した結果、LD₅₀値はいずれも約2,500mg/kgであり、一般状態では痙攣、伏臥、よろめき歩行、呼吸緩徐およびあえぎ呼吸等が認められた。これらの毒性徴候はいずれも大量投与による一過性の循環障害によるものと考えられる。

文 献

- 1) 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: 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。Chemotherapy 34 (S-5): 68~71, 1986
- 2) 平野光一, 森 昌弘, 木村邦男, 戸塚繁夫, 増田 裕: CS-807の安全性に関する研究(第1報)マウス及びラットによる急性毒性試験。Chemotherapy 36 (S-1): 274~279, 1988
- 3) 甲田 彰, 三崎義則, 花井幸次, 井上 薫, 加藤暉成, 山田宏彦: Meropenemのラット, マウスおよびイヌにおける急性毒性試験。Chemotherapy 40 (S-1): 182~191, 1992
- 4) 新里鉄太郎, 大西正敏, 朴 汁喜, 早坂弘康, 松下直子, 白石 明, 脇川典子, 西山西省二, 西田信一, 藤田正敏: 経口セフェム系抗生物質ME1207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
- 5) 永田良一, 小林啓三, 大西瑞男, 佐藤 堅, 片山輝久, 永田次男: Cefuroxime axetil (CXM-AX)のビーグルにおける経口投与急性および亜急性毒性試験。Chemotherapy 34 (S-5): 134~155, 1986
- 6) 小林文彦, 矢原 功, 小川幹男, 東山 昇, 村岡義博, 古川 仁, 奈良 博, 吉田 正, 吉崎敏夫: 7432-Sおよびそのtrans体のラット, イヌにおける急性毒性試験。Chemotherapy 37 (S-1): 804~815, 1989

Single dosing toxicity study of SY5555 in mice, rats and dogs

Kazushi Sugiyama, Keiji Yamamoto, Shinichi Yamamoto,
Taehito Ochiai and Tadahiko Otaka

Suntory Bio · Pharma Tech Center

2716-1 Kurakake, Akaiwa, Chiyoda-machi, Ohra-gun, Gunma 370-05, Japan

Single dosing toxicity studies of SY5555 in mice, rats and dogs, and single dosing toxicity studies of major metabolites (M-1 and M-2) in mice were performed, and the following results were obtained.

1) No deaths were observed in mice and rats treated orally with 5,000 mg/kg of SY5555. The intravenous LD₅₀ values of SY5555 were 3,300 mg/kg for males and 3,668 mg/kg for females in mice, and between 1,000 and 2,000 mg/kg for males and more than 2,000 mg/kg for females in rats. No deaths were observed in dogs treated orally at 3,000 mg/kg and intravenously at 1,000 mg/kg.

2) No abnormal signs were observed in mice and rats treated orally. Decreased activity, prone position, dyspnea, convulsion and disappearance of righting reflex were observed in mice and rats treated intravenously. In dogs, vomiting was observed after oral and intravenous treatment, and soft stool or diarrhea was also observed after oral treatment.

3) Blood urea nitrogen and creatinine were transiently increased in dogs treated orally at 2,000 mg/kg or more, and intravenously at 250 mg/kg or more. Regeneration of renal proximal tubules was observed in dogs treated orally at 2,000 mg/kg or more.

4) The intravenous LD₅₀ values of two major metabolites, M-1(2Na) and M-2(2Na), in mice treated intravenously were approximately 2,500 mg/kg. Convulsion, prone position, staggering gait, bradypnea and gasping respiration were observed as general signs.