

## SY5555 のウサギおよびカンクイザルにおける腎毒性試験

杉山 和志・山森 芬・大高 忠彦

サントリー株式会社医薬センター\*

松澤 利明・吉田 俊夫・藤本 隆平・堺 俊治

山之内製薬株式会社創薬安全性研究所

SY5555 をウサギおよびカンクイザルに単回静脈内投与し、腎臓におよぼす影響について検討し、以下の結果を得た。

1) ウサギでは、600および1,200mg/kg 群で摂餌量の減少が、1,200mg/kg 群で体重の軽度な減少がみられたが、血液化学的検査および腎臓の病理組織学的検査にはSY5555 投与による影響を認めなかった。一方、cefazolin (CEZ) の600および1,200mg/kg 群では血中尿素窒素およびクレアチニンの上昇、腎臓の灰白色および表面粗造ならびに近位尿細管の変性、壊死および硝子様円柱が認められた。Imipenem/cilastatin (IPM/CS) の400/400mg/kg 群では、腎臓に組織学的な変化を認めなかった。

2) カンクイザルでは、500mg/kg 投与により雌2例に軟便が認められた。1,000mg/kg 投与により雄1例に振戦が、雄1例および雌2例に軟便が認められ、雄1例が投与後6日に死亡した。本例では、近位尿細管上皮の腫脹を主体とする変化が認められたが、一般状態の変化および血液化学的検査所見より全身状態の悪化に伴った二次的な変化であることが示唆された。生存例では、血液化学的検査、尿検査および腎臓の病理組織学的検査において、腎障害を示唆する変化を認めなかった。

以上の結果から、SY5555 はウサギおよびカンクイザルの腎臓に対してほとんど障害性がないことが示唆された。

**Key words :** SY5555, 腎毒性, ウサギ, カンクイザル, 静脈内投与

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、ウサギおよびカンクイザルを用いて単回静脈内投与による腎臓におよぼす影響について検討したのでその結果を報告する。

なお、ウサギを用いた試験はサントリー株式会社にて、カンクイザルを用いた試験は山之内製薬株式会社にて実施した。これらの試験は1988年5月より1992年8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。ウサギを用いた試験には Lot No. 5587Z46 (力価: 834 $\mu$ g/mg) を、カンクイザルを用いた試験には Lot No. 5588613 (力価: 838 $\mu$ g/mg) および Lot No. 5588814 (力価: 824 $\mu$ g/mg) を用いた。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、投与量は力価で表示した。

ウサギを用いた試験では、対照物質としてセフェム系抗生物質である cefazolin sodium (CEZ: 藤沢薬品工業株式会社, Lot No. ZK-1626) およびカルバペネム系抗生物質である imipenem/cilastatin (IPM/CS: 萬有製薬株式会社, Lot No. D589K) を用いた。被験物質および対照物質は生理食塩液または注射用水に溶解して調製し、濾過滅菌した後使用した。対照群には生理食塩液を使用した。

### 2. 使用動物および飼育条件

#### 1) ウサギを用いた試験

Kbl: NZW ウサギの雄40匹を11週齢で北山ラベス株式会社より購入し、代謝ケージ(360×360×360mm, 岡崎産業株式会社)に個別に収容した。試験には、2週間の予備飼育期間中の一般状態に異常が認められなかった動物を使用した。動物は、温度23±1℃、湿度55±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

Table 1. Experimental groups in rabbits

Test article	Dose (mg/kg)	Dosing volume (ml/kg)	No. of male rabbits
Control <sup>a)</sup>	—	5	5
SY5555	600	5	5
SY5555	1,200	8	5
Cefazolin	600	3	5
Cefazolin	1,200	6	5
IPM/CS <sup>b)</sup>	400/400	16	5

a) Saline, b) Imipenem/Cilastatin

た。飼料は固型飼料(GC4, オリエンタル酵母工業株式会社)を、飲水は水道水をそれぞれ自由に摂取させた。投与時の体重範囲は、2.4～2.9kgであった。

2) カニクイザルを用いた試験

野生由来のカニクイザルをハムリー株式会社より入手し、検疫・馴化した後、投与開始前の検査で一般状態、肝機能および腎機能に異常が認められなかった雌雄各2匹を試験に使用した。動物は、温度25±3℃および13時間照明（8：00～21：00）に設定された飼育室で、ステンレス製ケージ（440×580×640mm）に個別に収容した。飼料は固型飼料(Primate Chow # 5408, Ralston Purina Company)を午前午後約50g ずつ給与するとともに、バナナを1日1本与えた。飲水は水道水を自由に摂取させた。投与開始時には推定年齢3～4歳、体重は、雄が4.4および5.7kg、雌が2例とも2.7kgであった。

3. 群構成および投与方法

1) ウサギを用いた試験 (Table 1)

1群雄5匹とし、SY5555 および CEZ は、CEZ で軽度から中等度の腎障害<sup>1)</sup>が認められている600および1,200mg/kg を設定した。IPM/CS は投与可能な最大量である400/400mg/kg を設定した。別に、生理食塩液を投与する対照群を設定した。

投与量は3～16ml/kg とし、ディスポーザブル注射筒および23Gの注射針を用いて約5ml/分の投与速度で耳介静脈内に投与した。

2) カニクイザルを用いた試験 (Table 2)

投与量は、投与可能な最大量および溶解限界を考慮して1,000mg/kg を最大量とし、以下、500, 250, 125, 62.5および0mg/kg（生理食塩液）の計6用量を設定し、各動物に最短7日間隔で低用量から順次Dose-up方式にて投与した。

投与量は5ml/kg とし、投与直前の体重に基づいて算出し、約10ml/分の投与速度で伏在静脈内に投与した。

Table 2. Experimental groups in cynomolgus monkeys

Dose (mg/kg)	Observation periods (days)	animal number			
		Male		Female	
0	7	891039,	891045	891038,	891044
62.5	14	891039,	891045	891038,	891044
125	14	891039,	891045	891038,	891044
250	14	891039,	891045	891038,	891044
500	27	891039 <sup>a)</sup> ,	891045	891038,	891044 <sup>a)</sup>
1,000	14	891039 <sup>b)</sup> ,	891045 <sup>c)</sup>	891038 <sup>c)</sup> ,	891044 <sup>d)</sup>

- a) Observed for 20 days
- b) Died on day 6
- c) Sacrificed on day 3
- d) Sacrificed on day 14

4. 観察および検査項目

1) ウサギを用いた試験

一般状態は、投与日は投与後1時間まで頻回に、翌日以降は1日2回観察した。体重および摂餌量は毎日測定した。

血液化学的検査は、投与前および剖検日に耳介動脈より採血し、得られた血清について尿素窒素(BUN)、クレアチニン(CRE)、アルブミン(ALB)および総タンパク(TP)を生化学自動分析装置(JCA-VX1000, 日本電子株式会社)を用いて測定した。

尿検査は、投与前および剖検日に前日からの16時間蓄積尿を採取し、尿量および色調を観察するとともに、ウロビリノーゲン、潜血、尿糖、タンパク、比重、白血球およびpHを尿試験紙(N-Multistix<sup>®</sup> SGL, マイルス三共株式会社)を用いて測定した。

投与後3日に、生存例はベントバルビタール麻酔下に放血致死させた後、肉眼的な異常の有無を観察した。腎臓については重量を測定するとともに、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。

2) カニクイザルを用いた試験

(1) 一般状態、心電図および体温

一般状態は、投与日は頻回に、翌日以降は1日2回以上観察した。体重は投与直前、投与後1、3および7日に、500mg/kg 投与では14日にも測定した。

各投与の投与前および投与後0.5時間に、標準肢誘導による心電図検査(心電計：ECG-5503, 日本光電株式会社)および直腸温測定(電子体温計：TF-DN, テルモ株式会社)を実施した。なお、変化がみられた場合には適宜追加して測定した。

## (2) 血液学的検査

各投与の投与前および投与後24時間に大腿静脈または伏在静脈より採血し、EDTA-2Kで抗凝固処理した後、赤血球数、白血球数および血小板数をCoulter Counter (Model S-PLUS STKR, Coulter Electronics LTD.)を用いて、また、ヘマトクリット値 (Microhematocrit法)を測定した。なお、500mg/kg投与後7日にも1例を除きヘマトクリット値を測定した。

## (3) 血液化学的検査

各投与の投与前、投与後6、24および48時間にヘパリンナトリウム処理して得られた血漿について、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)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (CRE)、グルコース (GLU)、総タンパク (TP)、アルブミン (ALB) および総コレステロール (CHO) を自動分析装置736型 (株式会社日立製作所)を用いて、Na、K および Cl を炎光光度計750型 (株式会社日立製作所)を用いて測定した。なお、250mg/kg投与後7日に3例、13日に1例、500mg/kg投与後7日に1例のALTについて、250mg/kg投与後7日に2例、13日に1例のGLUについても測定した。

## (4) 尿検査

各投与の投与後2～6、6～24および24～48時間の蓄積尿を防腐剤としてトルエンを使用して採取した。尿量および色調を観察するとともに、浸透圧 (浸透圧計: Advanced Osmometer Model 3D) および比重 (屈折計: SPR-TZ型)を測定し、ビリルビン、ウロビリノーゲン、ケトン体、潜血、尿糖、タンパクおよびpHを尿試験紙 (ユリフレット®およびBMテスト®, 山之内製薬株式会社)を用いて、N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) をNAGテストシオノギ® (塩野義製薬株式会社)を用いて測定した。さらに、1,000mg/kg投与後の雌雄各1例について、尿沈渣をSternheimer-Malbin染色した後に鏡検した。なお、500mg/kg投与後の雌1例および1,000mg/kg投与後については適宜追加して測定した。

## (5) 病理検査

生存例は、1,000mg/kg投与後3または14日に塩酸ケタミン麻酔下に放血致死させ剖検した。主要な臓器を10%リン酸緩衝ホルマリン液 (眼球は6%リン酸緩衝グルタルアルデヒド液、腎臓の一部は2.5%リン酸緩衝グルタルアルデヒド・2%パラホルムアルデヒド液)に固定した。常法にしたがって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。なお、肝臓、腎臓および肺の一部には過ヨウ素

酸シッフ (PAS) 反応を、消化管にはアルシアンブルー・PAS (AB-PAS) 反応を施し、鏡検した。

## 5. 統計学的処理

ウサギを用いた試験では、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。ただし、尿検査の定性的項目については、Willcoxonの順位和検定を実施した。

カニクイザルを用いた試験については統計学的処理は実施しなかった。

## II. 結 果

### 1. ウサギを用いた試験

#### 1) 一般状態

いずれの動物においても一般状態に異常は認められず、死亡例もなかった。

#### 2) 体重および摂餌量 (Fig. 1, 2)

軽度な体重減少がSY5555の1,200mg/kg群で認められた。同様な変化はCEZの600および1,200mg/kg群においても認められた。

いずれの薬物投与群においても、投与後1日の摂餌量に対照群と比較して有意な減少が認められた。なお、CEZ投与群では摂餌量の減少が投与後3日まで継続して認められた。

#### 3) 血液化学的検査 (Table 3)

SY5555およびIPM/CS投与群には投与に起因した変化は認められなかった。CEZ投与群では血中尿素窒素およびクレアチニンの明らかな上昇が認められた。

#### 4) 尿検査 (Table 4)

SY5555投与群には投与に起因した変化は認められなかった。CEZ投与群ではpHの低下および尿糖反応陽性例の増加が、IPM/CS投与群では白血球反応陽性例の増加がそれぞれ認められた。

#### 5) 病理学的検査 (Table 5)

SY5555およびIPM/CS投与群には、剖検、腎臓の重量および病理組織学的検査において投与に起因した変化を認めなかった。CEZ投与群では、腎臓の灰白色および表面粗造が観察され、1,200mg/kg群の腎臓の相対重量に高値が認められた。組織学的には近位尿管の変性・壊死および硝子様円柱が認められた。

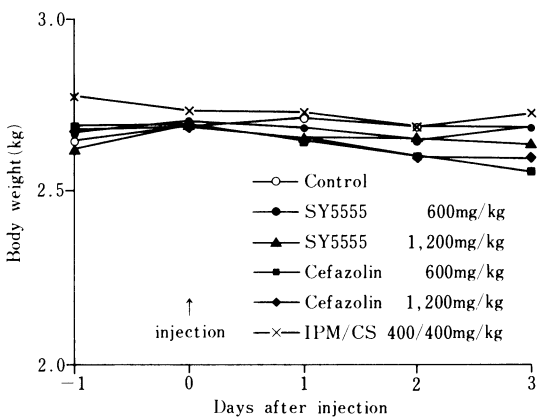


Fig. 1. Body weight in rabbits treated intravenously with SY5555, Cefazolin or Imipenem/Cilastatin

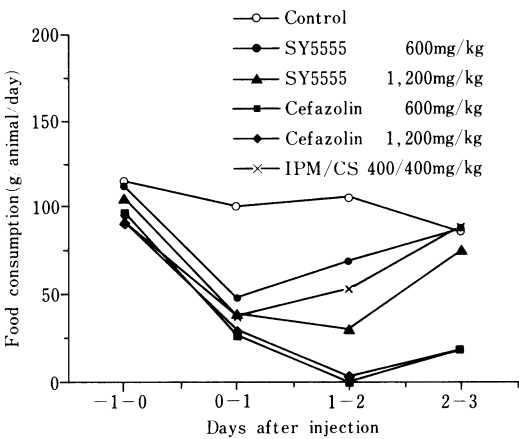


Fig. 2. Food consumption in rabbits treated intravenously with SY5555, Cefazolin or Imipenem/Cilastatin

Table 3. Blood chemical findings in rabbits treated intravenously with SY5555, Cefazolin or Imipenem/Cilastatin

Test article	Dose (mg/kg)	N	BUN (mg/dl)		CRE (mg/dl)		TP (g/dl)		ALB (g/dl)	
			Pre	Day 3	Pre	Day 3	Pre	Day 3	Pre	Day 3
Control <sup>a)</sup>	—	5	23.2±5.0	23.7± 2.1	1.1±0.1	1.1±0.1	6.2±0.3	6.0±0.3	4.9±0.2	4.8±0.2
SY5555	600	5	22.5±5.0	21.5± 2.0	1.1±0.1	1.1±0.1	5.8±0.4	5.8±0.2	4.7±0.3	4.6±0.2
SY5555	1,200	5	23.1±4.1	23.8± 3.9	1.2±0.2	1.2±0.3	6.1±0.2	5.9±0.2	4.9±0.2	4.6±0.2
Cefazolin	600	5	22.2±2.6	65.5±38.8	1.1±0.1	2.6±1.6	6.1±0.2	5.8±0.2	4.9±0.2	4.5±0.2
Cefazolin	1,200	5	23.8±3.0	78.4±31.8	1.1±0.1	3.4±2.1	6.0±0.3	5.9±0.4	4.9±0.2	4.5±0.3
IPM/CS <sup>b)</sup>	400/400	5	20.6±3.0	20.3± 2.0	1.0±0.1	1.0±0.1	6.0±0.3	5.8±0.3	4.8±0.2	4.6±0.2

Each value represents mean±SD  
a) Saline, b) Imipenem/Cilastatin

2. カニクイザルを用いた試験

1) 一般状態、直腸温および生死

250mg/kg 投与までは全例に異常を認めなかった。  
500mg/kg 投与により雌1例の投与後2および6～12日に軟便、15日に下痢が、他の雌1例の投与後1および2日に軟便が認められた。

1,000mg/kg 投与では雌1例の投与後1日に、他の雌1例の投与後1および2日に軟便が認められた。雄の1例では投与後約2時間に振戦が観察され、投与後1および2日に軟便が認められた。

他の雄1例(動物番号: 891039)では、投与後約1時間20分より自発運動の減少、眼瞼下垂および反応性の低下が認められた。投与後約2時間より横臥し、呼吸数の減少および直腸温の低下がみられ、約4時間には呼吸数20回/分、直腸温33.7℃まで低下し、心拍数も最大84回/分まで低下した。さらに、投与後7時間には

振戦が、9時間には痙攣、瞳孔の光反射の減弱が観察された。直腸温の低下は投与後24時間までに、伏臥は投与後2日までに、反応性の低下は投与後3日までに回復傾向がみられた。しかし、食欲が低下したまま回復せず、投与後4日以降に再び状態が悪化し、投与後6日に死亡した。

2) 体重 (Table 6)

生存した3例には1,000mg/kg まで投与による影響は認められなかった。死亡例では投与後1日に減少が認められ、投与後3日にも回復はみられなかった。

3) 心電図

1,000mg/kg 投与まで、いずれの動物においても明らかな変化は認められなかった。

4) 血液学的検査 (Table 7, 8)

1,000mg/kg 投与まで、いずれの動物においても被験物質投与による影響はみられなかった。

Table 4. Urinalysis in rabbits treated intravenously with SY5555, Cefazolin or Imipenem/Cilastatin

Test article	Dose (mg/kg)		Urobilinogen			Occult blood			Glucose			Protein				
			-	±	+	-	±	+	-	±	+	-	±	+	#	#
Control <sup>a)</sup>	—	Pre	0	3	1	4	0	0	4	0	0	0	0	0	2	2
		Day 3	0	5	0	5	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
SY5555	600	Pre	0	4	0	4	0	0	4	0	0	0	1	0	2	1
		Day 3	0	3	2	5	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
SY5555	1,200	Pre	0	5	0	5	0	0	5	0	0	0	0	3	0	2
		Day 3	0	4	1	5	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
Cefazolin	600	Pre	0	3	2	5	0	0	5	0	0	0	0	1	1	3
		Day 3	0	5	0	4	0	1	3	0	2	0	0	0	0	5
Cefazolin	1,200	Pre	0	3	1	4	0	0	4	0	0	0	0	0	2	2
		Day 3	0	2	0	2	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2
IPM/CS <sup>b)</sup>	400/400	Pre	0	5	0	5	0	0	5	0	0	0	0	2	2	1
		Day 3	0	3	2	5	0	0	5	0	0	0	0	1	0	4

Table 4. (Continued)

Test article	Dose (mg/kg)		White blood cells			Urine volume (ml)	pH	Specific gravity
			-	±	+			
Control <sup>a)</sup>	—	Pre	0	4	0	90±32.4 (4) <sup>c)</sup>	9.0±0.0 (4)	1.019±0.003 (4)
		Day 3	0	5	0	113±45.2 (5)	9.0±0.0 (5)	1.016±0.002 (5)
SY5555	600	Pre	1	3	0	105±51.0 (4)	9.0±0.0 (4)	1.019±0.003 (4)
		Day 3	0	5	0	98±31.1 (5)	9.0±0.0 (5)	1.017±0.003 (5)
SY5555	1,200	Pre	0	5	0	75±25.5 (5)	9.0±0.0 (5)	1.017±0.003 (5)
		Day 3	0	5	0	107±32.7 (5)	9.0±0.0 (5)	1.015±0.000 (5)
Cefazolin	600	Pre	0	5	0	72±20.2 (5)	9.0±0.0 (5)	1.019±0.004 (5)
		Day 3	0	4	1	74±37.8 (5)	7.3±1.5 (5)	1.026±0.004 (5)
Cefazolin	1,200	Pre	0	4	0	75±41.2 (4)	9.0±0.0 (4)	1.020±0.000 (4)
		Day 3	0	1	1	60±14.1 (2)	8.0±1.4 (2)	1.023±0.011 (2)
IPM/CS <sup>b)</sup>	400/400	Pre	1	4	0	102±23.6 (5)	9.0±0.0 (5)	1.018±0.003 (5)
		Day 3	0	1	4	96±30.5 (5)	9.0±0.0 (5)	1.015±0.000 (5)

a) Saline, b) Imipenem/Cilastatin,

c) Each value represents mean±SD and parenthesis represents numbers of animals examined

Table 5. Histopathological findings of kidneys in rabbits treated intravenously with SY5555, Cefazolin or Imipenem/Cilastatin

Dose (mg/kg)	Control	SY5555		Cefazolin		Imipenem/Cilastatin
	—	600	1,200	600	1,200	400/400
No. of animals	5	5	5	5	5	5
Normal	5	5	5	0	1	5
Degeneration and necrosis of proximal tubules	0	0	0	5	4	0
Hyaline cast	0	0	0	5	4	0

Table 6. Body weight (kg) in cynomolgus monkeys treated intravenously with SY5555

Animal number (Sex)	Days	SY5555 (mg/kg)					
		0	62.5	125	250	500	1,000
891039 (male)	0	4.4	4.4	4.4	4.4	4.5	4.5
	1	4.4	4.4	4.3	4.4	4.5	4.1
	3	4.4	4.4	4.3	4.4	4.5	4.2
	7	4.4	4.3	4.4	4.4	4.4	— <sup>a)</sup>
	14	—	—	—	—	4.6	—
891045 (male)	0	5.7	5.7	5.8	5.8	6.0	5.7
	1	5.7	5.7	5.8	5.8	5.9	5.7
	3	5.7	5.8	5.7	5.8	5.9	5.7
	7	5.7	5.8	5.9	5.9	5.9	— <sup>b)</sup>
	14	—	—	—	—	5.9	—
891038 (female)	0	2.7	2.7	2.6	2.7	2.9	2.9
	1	2.7	2.6	2.7	2.8	2.9	3.0
	3	2.6	2.7	2.7	2.8	2.9	2.9
	7	2.7	2.7	2.7	2.8	2.9	— <sup>b)</sup>
	14	—	—	—	—	3.0	—
891044 (female)	0	2.7	2.7	2.6	2.6	2.6	2.7
	1	2.5	2.6	2.6	2.7	2.7	2.7
	3	2.7	2.7	2.6	2.6	2.6	2.7
	7	2.7	2.6	2.6	2.6	2.7	2.7
	14	—	—	—	—	2.7	— <sup>c)</sup>

a) Died on day 6, b) Sacrificed on day 3, c) Sacrificed on day 14  
— : Not weighed

5) 血液化学的検査 (Table 9, 10)

1,000mg/kg 投与により死亡した動物において、投与後24時間より AST および ALT の著明な上昇、ALP および BUN の軽度な一過性の上昇、ならびにグルコースの一過性の低下が認められたが、その他の動物には1,000mg/kg 投与まで被験物質投与による影響はみられなかった。

6) 尿検査 (Table 11~13)

500mg/kg 投与まで、および1,000mg/kg 投与の生存例には投与に関連した変化は認められなかった。

1,000mg/kg 投与の死亡例では、尿中 NAG 総排泄量の上昇、尿潜血、尿タンパク、尿糖およびケトン体が認められた。ケトン体は、飼料摂取量の低下および血糖の低下がみられていることより、飢餓性の二次的な変化と考えられた。

7) 病理学的検査

生存した3例には、被験物質投与に関連した肉眼的な異常はみられず、腎臓にも組織学的な変化を認めなかった。

死亡例では、両側の腎臓に褪色がみられたほか、肺の右下葉胸壁表面に血餅の付着がみられ、同葉胸膜表面には点状灰白色巣が数個みられた。組織学的には腎

臓の近位尿細管上皮が瀰漫性に混濁腫脹し、起始部の上皮ではPAS陽性顆粒を含んでいた。遠位尿細管腔内には時に硝子様円柱を認め、糸球体は概ね正常であったが、ボウマン腔内にPAS陽性物質を認めるものもあった。これらの所見は、生前の尿タンパクを反映するものと考えられた。その他には、被験物質投与による影響と考えられる変化は認められなかった。

III. 考 察

SY5555 の単回静脈内投与による腎毒性をウサギおよびカンクイザルを用いて検討した。

ウサギでは、SY5555 投与により体重の減少 (1,200 mg/kg) および摂餌量の減少 (600および1,200mg/kg) が認められたが、血液化学的、尿および腎臓の病理組織学的検査において腎障害を示唆する変化を認めなかった。一方、CEZ 群では血中 BUN およびクレアチニン値の上昇、尿の pH 低下および尿糖陽性、腎臓の褪色および表面粗造ならびに組織学的には近位尿細管の変性・壊死および硝子様円柱がみられ、明らかな腎障害が認められた。これらの変化は既に報告されているCEZの結果<sup>1~3)</sup>と同様であった。また、IPM/CS 群では腎臓に組織学的な変化はみられなかったが、尿中の白血球陽性例の増加が認められた。したがって、SY5555

Table 7. Hematological findings in male cynomolgus monkeys treated intravenously with SY5555

Dose (mg/kg)	Days	Animal No. 891039				Animal No. 891045			
		Erythrocyte ( $10^6/\mu\text{l}$ )	Hematocrit (%)	Leucocyte ( $10^3/\mu\text{l}$ )	Platelet ( $10^3/\mu\text{l}$ )	Erythrocyte ( $10^6/\mu\text{l}$ )	Hematocrit (%)	Leucocyte ( $10^3/\mu\text{l}$ )	Platelet ( $10^3/\mu\text{l}$ )
0	0	5.7	38	9.6	630	6.0	39	24.3	450
	1	5.2	36	7.3	540	5.6	38	19.1	390
62.5	0	5.6	40	11.4	640	5.8	39	24.8	510
	1	5.1	35	11.6	570	5.5	37	17.7	380
	2	4.9	34	14.9	580	5.4	37	21.6	410
	7	—	41	—	—	—	40	—	—
125	0	5.7	40	20.1	520	5.8	40	18.2	360
	1	5.5	38	12.9	500	5.9	40	20.9	320
250	0	6.1	42	8.2	620	6.0	40	16.9	410
	1	5.3	36	10.0	520	5.6	37	15.0	400
500	0	6.0	42	13.4	610	6.1	40	18.1	340
	1	5.6	38	16.6	540	5.4	35	12.7	330
	7	—	42	—	—	—	37	—	—
1,000	0	6.0	41	9.9	480	6.3	40	15.0	370
	1	6.2	40	16.4	540	5.7	37	13.9	330

— : Not examined

Table 8. Hematological findings in female cynomolgus monkeys treated intravenously with SY5555

Dose (mg/kg)	Days	Animal No. 891038				Animal No. 891044			
		Erythrocyte ( $10^6/\mu\text{l}$ )	Hematocrit (%)	Leucocyte ( $10^3/\mu\text{l}$ )	Platelet ( $10^3/\mu\text{l}$ )	Erythrocyte ( $10^6/\mu\text{l}$ )	Hematocrit (%)	Leucocyte ( $10^3/\mu\text{l}$ )	Platelet ( $10^3/\mu\text{l}$ )
0	0	6.0	38	9.4	450	5.8	37	9.7	480
	1	5.9	39	10.8	490	5.4	35	9.7	410
62.5	0	6.0	39	8.2	570	5.7	37	8.2	410
	1	5.8	37	8.1	460	5.2	33	8.5	350
	2	5.6	35	6.8	450	4.7	30	8.3	330
	7	—	37	—	—	—	36	—	—
125	0	6.2	40	11.6	440	5.7	37	7.8	300
	1	6.1	40	10.8	410	5.5	36	9.9	290
250	0	6.5	43	11.0	480	6.1	39	9.5	400
	1	6.3	41	8.0	450	5.6	37	19.8	300
500	0	6.1	40	8.9	470	6.0	39	9.1	370
	1	6.1	40	10.1	420	5.5	35	10.4	300
	7	—	—	—	—	—	36	—	—
1,000	0	6.8	44	10.5	470	6.1	39	9.3	360
	1	6.6	42	9.9	470	5.8	37	9.2	360

— : Not examined

のウサギ腎臓に対する影響は CEZ に比べて明らかに弱く、IPM/CS よりも軽度あるいは同程度であると考えられる。

カニクイザルでは、500mg/kg 以上で軟便が、1,000 mg/kg の雄 1 例には振戦が認められ、1,000mg/kg の別の雄 1 例が投与後 6 日に死亡した。

一般状態でみられた軟便は本薬の抗菌作用に基づく腸内細菌叢の変化によるものと考えられた。また、多くの  $\beta$ -ラクタム系抗生物質では大量投与により痙攣、意識障害等が発現することが知られている<sup>9)</sup>。さらに、カルバペネム系抗生物質 IPM/CS およびペネム骨格を有する FCE22101 においてもてんかん様発作の誘

Table 9. Blood chemical findings in male cynomolgus monkeys treated intravenously with SY5555

Animal No. (sex)	Dose (mg/kg)	Hours	AST (IU/l)	ALT (IU/l)	ALP (KAU/dl)	BUN (mg/dl)	CRE (mg/dl)	GLU (mg/dl)	TP (g/dl)	ALB (g/dl)	CHO (mg/dl)	Na <sup>+</sup> (mEq/l)	K <sup>+</sup> (mEq/l)	Cl <sup>-</sup> (mEq/l)
891039 (male)	0	0	30	90	26.3	18	1.0	110	8.2	3.6	114	144.7	3.35	104.9
		6	146	100	27.1	29	1.1	68	8.2	3.7	106	145.4	3.39	105.4
		24	109	94	23.9	18	0.9	84	7.9	3.6	108	145.5	3.55	107.6
		48	57	84	28.9	18	0.3	95	7.6	3.5	111	144.0	3.30	105.5
	62.5	0	26	41	28.2	24	1.1	114	8.1	3.7	123	146.0	3.36	106.2
		6	226	75	30.9	35	0.8	79	8.0	3.7	112	147.8	4.04	107.7
		24	189	96	27.2	17	0.7	108	7.9	3.6	103	148.3	4.02	110.0
		48	66	84	25.6	14	1.0	84	7.8	3.4	104	147.5	3.51	107.4
	125	0	25	30	29.7	18	1.1	115	7.9	3.6	129	145.1	3.06	103.1
		6	189	57	30.9	29	1.4	67	7.9	3.7	116	148.5	3.76	104.8
		24	188	90	30.0	19	1.1	96	8.1	3.7	110	153.8	3.64	110.9
		48	65	83	27.1	14	0.9	63	8.0	3.6	114	147.4	3.74	107.6
	250	0	27	33	31.5	12	1.2	99	8.0	3.7	136	146.9	3.00	104.5
		6	146	54	33.7	27	1.5	72	7.7	3.7	122	145.6	3.42	104.5
		24	148	82	29.5	16	1.4	167	7.4	3.4	107	144.3	3.50	107.1
		48	77	88	26.2	14	1.1	127	7.6	3.5	98	144.8	3.11	108.8
		(Day 7)	—	39	—	—	—	85	—	—	—	—	—	—
	500	0	33	33	28.9	17	1.2	133	8.2	3.7	140	146.3	3.84	105.4
		6	188	62	32.6	32	1.4	81	7.7	3.6	122	147.5	3.50	105.4
		24	185	99	30.2	21	1.2	142	8.0	3.8	119	154.9	4.22	111.7
		48	69	89	26.1	12	1.0	120	7.5	3.7	115	145.6	3.63	109.4
	1,000	0	29	30	30.3	20	1.0	90	8.5	3.8	149	146.9	3.26	105.8
		6	112	51	37.2	29	1.2	38	8.2	3.7	137	150.0	3.40	105.9
		24	596	178	45.6	68	1.7	88	8.5	3.8	127	149.9	3.35	106.5
		48	544	255	37.1	49	1.5	146	8.0	3.3	70	150.1	3.45	106.2
891045 (male)	0	0	16	44	30.0	14	1.2	118	8.6	3.8	81	149.8	3.42	106.9
		6	71	55	32.1	21	1.2	53	8.5	3.8	76	149.9	3.03	110.1
		24	46	62	29.8	14	1.1	94	8.5	3.7	72	147.5	2.99	106.8
		48	21	56	31.2	13	0.3	108	8.1	3.6	71	150.6	3.25	107.5
	62.5	0	15	36	33.0	15	1.1	113	8.2	3.9	80	146.4	2.95	105.2
		6	58	45	34.0	21	0.9	60	8.4	3.9	78	149.3	3.25	110.3
		24	35	53	32.3	13	0.8	82	8.3	3.9	72	154.3	3.30	109.5
		48	15	48	29.5	13	1.0	97	8.1	3.6	72	148.4	3.01	107.6
	125	0	21	63	27.6	15	1.1	92	8.7	3.9	94	149.6	3.00	110.4
		6	129	86	29.0	22	1.1	52	8.4	3.9	88	153.2	3.41	111.9
		24	103	126	27.6	18	1.2	108	8.6	3.8	80	158.8	3.39	109.9
		48	40	113	25.8	15	1.1	77	8.6	3.8	87	161.5	4.23	113.6
	250	0	17	74	25.1	12	1.3	103	8.1	3.6	108	148.8	3.22	108.3
		6	35	76	25.6	19	1.3	63	8.1	3.7	104	149.0	3.45	111.4
		24	24	69	23.4	15	1.4	94	7.7	3.4	91	154.2	3.17	110.9
		48	23	64	22.4	19	1.1	98	8.0	3.6	96	151.7	3.48	108.4
	500	0	24	105	24.4	18	1.0	114	8.2	3.7	120	150.2	4.38	109.4
		6	55	117	26.4	27	1.1	90	8.3	3.8	115	155.7	3.59	109.0
		24	38	107	24.0	16	1.1	96	8.0	3.6	106	149.4	3.33	107.3
		48	25	89	23.0	19	1.0	101	7.7	3.3	93	151.0	3.68	108.2
	1,000	0	20	80	25.7	16	1.1	54	8.5	4.1	115	151.9	3.56	110.2
		6	51	92	30.1	25	1.3	83	8.8	4.2	112	162.1	3.75	114.1
		24	30	81	25.9	13	1.1	93	7.8	3.7	91	148.0	2.87	109.3
		48	22	77	25.0	13	1.1	121	7.8	3.6	97	151.7	4.18	110.2

— : Not examined



Table 10. Blood chemical findings in female cynomolgus monkeys treated intravenously with SY5555

Animal No. (sex)	Dose (mg/kg)	Hours	AST (IU/l)	ALT (IU/l)	ALP (KAU/dl)	BUN (mg/dl)	CRE (mg/dl)	GLU (mg/dl)	TP (g/dl)	ALB (g/dl)	CHO (mg/dl)	Na <sup>+</sup> (mEq/l)	K <sup>+</sup> (mEq/l)	Cl <sup>-</sup> (mEq/l)
891038 (female)	0	0	14	82	24.8	16	0.8	104	7.4	3.2	106	145.5	3.69	107.6
		6	33	87	26.5	15	0.9	78	7.7	3.4	109	147.9	3.45	108.1
		24	54	104	26.2	11	0.8	126	7.5	3.3	100	145.6	3.51	109.1
		48	22	93	28.7	11	0.2	134	6.9	3.3	97	145.3	3.31	105.9
	62.5	0	16	58	26.2	17	0.7	139	7.6	3.5	114	149.6	3.90	107.4
		6	27	59	23.8	17	1.0	116	7.3	3.5	115	147.2	3.54	108.6
		24	22	70	23.9	9	1.2	90	7.2	3.5	112	146.7	4.24	111.5
		48	14	66	24.9	11	0.7	81	7.2	3.3	108	149.5	3.85	108.2
	125	0	18	88	21.4	20	0.8	81	7.5	3.5	134	146.6	3.36	107.3
		6	31	87	21.7	20	0.8	78	7.3	3.4	132	147.8	3.55	109.2
		24	25	92	22.1	13	0.7	66	7.4	3.4	125	154.5	4.09	110.7
		48	25	93	21.3	12	0.8	86	7.5	3.4	131	152.5	3.62	109.9
	250	0	19	86	19.1	8	0.8	82	7.2	3.5	139	146.0	2.82	106.7
		6	102	114	21.5	18	0.8	74	7.4	3.5	140	148.2	3.80	113.0
		24	73	138	19.3	15	0.8	149	7.2	3.4	126	150.6	3.47	110.3
		48	50	137	17.4	10	0.6	85	7.2	3.3	110	146.7	3.34	109.4
		(Day 7)	—	139	—	—	—	61	—	—	—	—	—	—
		(Day 13)	—	69	—	—	—	60	—	—	—	—	—	—
	500	0	24	64	17.7	14	0.6	88	7.0	3.3	141	146.2	3.91	105.2
		6	90	88	18.7	20	0.7	67	7.1	3.4	143	148.8	3.64	107.0
		24	56	103	18.9	16	0.7	81	7.3	3.4	132	150.8	3.69	107.8
		48	24	93	18.9	15	0.7	95	7.1	3.5	132	146.9	3.97	109.0
	1,000	0	15	55	21.5	11	0.7	79	7.7	3.9	148	146.9	2.92	108.9
		6	147	116	25.6	25	0.8	98	7.8	4.0	150	156.5	4.14	112.2
		24	100	148	22.0	10	0.7	107	7.2	3.6	118	153.0	3.40	109.3
		48	49	156	21.9	14	0.7	102	7.2	3.4	129	152.0	3.35	109.7
891044 (female)	0	0	29	86	15.0	17	0.7	94	8.1	3.8	107	142.9	3.01	107.1
		6	226	114	14.7	32	0.7	74	7.9	3.9	99	143.2	3.44	111.3
		24	136	122	13.8	15	0.7	87	7.8	3.6	86	144.1	3.01	106.7
		48	57	103	16.4	18	0.2	69	7.2	3.6	94	143.9	3.70	108.8
	62.5	0	20	61	14.3	20	0.6	87	7.8	4.0	108	142.2	3.38	108.4
		6	102	75	14.3	34	1.1	63	7.3	3.9	94	142.9	3.41	108.5
		24	53	76	13.0	16	1.1	77	7.4	3.8	94	143.5	3.61	109.7
		48	25	69	13.7	16	0.6	66	7.4	3.7	97	141.6	3.14	107.2
	125	0	22	88	15.7	14	0.7	67	7.9	4.0	122	144.3	2.99	107.6
		6	114	102	15.3	30	0.7	73	7.5	3.8	110	143.6	3.53	110.4
		24	61	103	14.5	19	0.7	65	7.7	3.8	103	146.5	4.54	111.0
		48	28	86	12.9	14	0.7	61	7.3	3.5	104	142.6	3.49	109.4
	250	0	18	44	14.6	13	0.9	95	7.8	4.0	130	142.0	2.79	105.8
		6	118	66	15.0	28	0.8	62	7.3	3.8	116	143.4	2.87	107.9
		24	76	80	14.3	14	0.9	98	7.2	3.6	104	143.5	3.20	104.9
		48	44	81	13.9	16	0.7	67	7.4	3.7	96	143.6	3.33	108.0
		(Day 7)	—	72	—	—	—	59	—	—	—	—	—	—
		(Day 13)	—	75	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	500	0	20	64	17.1	11	0.8	106	7.7	4.0	128	143.0	3.82	105.9
		6	90	91	17.8	29	0.8	64	7.4	3.9	121	143.6	3.64	106.6
		24	46	90	15.1	21	0.7	72	7.3	3.7	111	144.2	3.10	107.8
		48	28	101	15.1	18	0.7	88	7.2	3.7	108	145.9	3.51	107.3
	1,000	0	21	64	15.5	21	0.7	89	7.8	3.8	132	145.5	3.49	107.5
		6	92	92	16.0	34	0.7	63	7.4	3.8	125	147.8	2.79	110.3
		24	46	95	15.4	27	0.7	101	7.7	3.8	118	145.9	3.95	112.4
		48	34	89	15.1	18	0.9	77	7.4	3.6	112	143.3	2.97	106.0

— : Not examined

Table 11. Urinalysis in male cynomolgus monkeys treated intravenously with SY5555

Animal No. (sex)	Dose (mg/kg)	Hours	Appearance	Volume (ml)	Osmolarity (mOsm/kg)	Specific gravity	pH	Pro- tein	Keto- nes	Bili- rubin	Glu- cose	Occult blood	Urobili- nogen	NAG (U/l)	NAG (U/24h)
891039 (male)	0	2~ 6	N	30	500	1.011	8	—	—	—	—	—	±	3	0.47
		6~24	N	130	709	1.016	9	—	—	—	—	—	±	3	0.52
		24~48	N	90	1,010	1.023	8	—	—	—	—	—	±	5	0.46
	62.5	2~ 6	N	15	864	1.025	9	±	—	—	—	—	±	7	0.67
		6~24	N	80	920	1.022	9	—	—	—	—	—	±	3	0.36
		24~48	N	70	1,070	1.027	8	—	—	—	—	—	±	5	0.22
	125	2~ 6	N	40	341	1.010	6	±	—	—	—	—	±	4	1.08
		6~24	N	130	697	1.016	9	—	—	—	—	—	±	3	0.54
		24~48	N	70	924	1.022	8	—	—	—	—	—	±	4	0.31
	250	2~ 6	N	20	737	1.021	6	±	—	—	—	—	±	7	0.79
		6~24	N	120	650	1.015	8	—	—	—	—	—	±	3	0.56
		24~48	N	110	705	1.017	9	—	—	—	—	—	±	3	0.35
	500	2~ 6	N	70	427	1.015	6	—	—	—	—	—	±	4	1.51
		6~24	N	110	649	1.016	8	—	—	—	—	—	±	4	0.62
		24~48	N	60	815	1.020	9	—	—	—	—	—	±	4	0.22
	1,000	2~ 6	N	10	672	1.038	6	+	+	—	—	—	±	8	0.50
		6~24	a)												
		24~48	a)												
		(Day 2~3)	N	125	787	1.017	8	—	—	—	±	—	±	14	1.77
		(Day 3~4)	N	40	1,344	1.035	7	+	—	—	±	—	±	40	1.60
		(Day 4~5)		20			7	±	±	—	±	+	±	62	1.24
891045 (male)	0	2~ 6	N	60	235	1.004	7	—	—	—	—	—	±	1	0.25
		6~24	N	270	344	1.006	7	—	—	—	—	—	±	3	1.04
		24~48	N	270	485	1.009	9	—	—	—	—	—	±	2	0.54
	62.5	2~ 6	N	60	303	1.006	7	—	—	—	—	—	±	4	1.51
		6~24	N	320	369	1.007	8	—	—	—	—	—	±	1	0.38
		24~48	N	340	345	1.007	8	—	—	—	—	—	±	3	1.02
	125	2~ 6	N	70	311	1.005	7	—	—	—	—	—	±	2	0.71
		6~24	N	370	312	1.005	7	—	—	—	—	—	±	1	0.69
		24~48	N	550	277	1.004	7	—	—	—	—	—	±	2	0.99
	250	2~ 6	N	80	265	1.005	6	—	—	—	—	—	±	1	0.58
		6~24	N	400	326	1.006	7	—	—	—	—	—	±	1	0.48
		24~48	N	590	318	1.006	8	—	—	—	—	—	±	2	0.94
	500	2~ 6	N	120	257	1.004	7	—	—	—	—	—	±	1	1.01
		6~24	N	390	308	1.007	8	—	—	—	—	—	±	1	0.62
		24~48	N	580	328	1.006	8	—	—	—	—	—	±	1	0.81
	1,000	2~ 6	N	130	283	1.010	6	—	—	—	—	—	±	1	0.78
		6~24	N	240	419	1.009	7	—	—	—	—	—	±	2	0.77
		24~48	N	210	346	1.006	8	—	—	—	—	—	±	3	0.59
		(Day 2~3)	N	260	317	1.006	8	—	—	—	—	—	±	3	0.70

N : Normal, a) Sample could not be collected, Blanks : Not examined

Table 12. Urinalysis in female cynomolgus monkeys treated intravenously with SY5555

Animal No. (sex)	Dose (mg/kg)	Hours	Appearance	Volume (ml)	Osmolarity (mOsm/kg)	Specific gravity	pH	Pro- tein	Keto- nes	Bili- rubin	Glu- cose	Occult blood	Urobili- nogen	NAG (U/l)	NAG (U/24h)
891038 (female)	0	2~ 6	N <sup>a)</sup>	32 <sup>a)</sup>	386	1.006	9	-	-	-	-	+ (-) <sup>a)</sup>	±	1	0.22
		6~24	N	50	673	1.015	9	-	-	-	-	-	±	3	0.20
		24~48	N	40	931	1.021	9	+	-	-	-	-	±	2	0.08
	62.5	2~ 6	N	10	869	1.021	9	-	-	-	-	-	±	6	0.35
		6~24	N	70	665	1.015	9	-	-	-	-	-	±	3	0.26
		24~48	N	80	562	1.012	8	-	-	-	-	-	±	5	0.38
	125	2~ 6	N	20	813	1.019	9	-	-	-	-	-	±	4	0.43
		6~24	N	80	784	1.017	8	-	-	-	-	-	±	2	0.21
		24~48	N	90	825	1.020	8	-	-	-	-	-	±	3	0.31
	250	2~ 6	N	30	320	1.009	7	-	-	-	-	-	±	3	0.54
		6~24	N	60	754	1.019	8	-	-	-	-	-	±	2	0.20
		24~48	N	100	781	1.020	9	-	-	-	-	-	±	5	0.48
	500	2~ 6	N	30	527	1.021	8	-	-	-	-	-	±	4	0.70
		6~24	N	50	953	1.022	8	-	-	-	-	-	±	3	0.18
		24~48	N	90	689	1.019	9	-	-	-	-	-	±	6	0.53
	1,000	2~ 6	N	40	531	1.017	6	-	-	-	-	-	±	4	0.89
		6~24	N	70	761	1.019	8	-	-	-	-	-	±	10	0.90
		24~48	N	70	671	1.017	9	-	-	-	-	-	±	5	0.36
		(Day2~3)	N	70	771	1.017	8	-	-	-	-	-	±	4	0.29
891044 (female)	0	2~ 6	N <sup>a)</sup>	25 <sup>a)</sup>	803	1.020	9	-	-	-	-	## (-) <sup>a)</sup>	±	2	0.29
		6~24	N	70	759	1.017	9	-	-	-	-	-	±	4	0.34
		24~48	N	60	849	1.019	8	-	-	-	-	-	±	4	0.26
	62.5	2~ 6	N	20	595	1.015	8	-	-	-	-	-	±	6	0.78
		6~24	N	100	571	1.014	9	-	-	-	-	-	±	3	0.36
		24~48	N	50	815	1.020	9	-	-	-	-	-	±	3	0.16
	125	2~ 6	N	20	681	1.017	9	-	-	-	-	-	±	3	0.32
		6~24	N	70	808	1.021	8	-	-	-	-	-	±	3	0.25
		24~48	N	70	696	1.020	8	-	-	-	-	-	±	4	0.30
	250	2~ 6	N	20	710	1.021	7	-	-	-	-	-	±	5	0.59
		6~24	N	100	721	1.017	8	-	-	-	-	-	±	4	0.53
		24~48	N	70	708	1.017	8	-	-	-	-	-	±	7	0.51
	500	2~ 6	N	30	407	1.015	7	-	-	-	-	-	±	4	0.70
		6~24	N	70	795	1.020	9	-	-	-	-	-	±	3	0.31
		24~48	N	40	951	1.025	9	±	-	-	-	-	±	14	0.58
		(Day7~8)	N	90			9							1	0.12
	1,000	2~ 6	N	20	893	1.041	6	±	+	-	-	-	±	5	0.64
		6~24	N	50	1,035	1.027	8	-	-	-	-	-	±	10	0.69
		24~48	N <sup>b)</sup>				9	±	-	-	+	-	±	4	
		(Day2~3)	N	100	537	1.011	8	-	-	-	-	-	±	4	0.43
		(Day3~4)	N	90	729	1.015	8	-	-	-	-	-	±	6	0.57
		(Day4~5)		140			9	-	-	-	-	-	±	1	0.20
		(Day5~6)	N	140			9	-	-	-	-	-	±	1	0.14
		(Day6~7)	N	110			8							3	0.38

N : Normal, a) Value obtained in the retreatment, b) Sample could not be collected completely,  
Blanks : Not examined

Table 13. Urinalysis in cynomolgus monkeys treated intravenously with SY5555

Animal No. (sex)	Dose (mg/kg)	Hours	Epithelium	Leucocyte	Erythrocyte	Casts	Organism	Others
891045 (male)	1,000	6~24	±	—	—	—	—	—
		24~48	±	±	—	—	±	—
		(Day 2~3)	±	±	—	—	±	—
891038 (female)	1,000	6~24	±	±	—	—	—	—
		24~48	±	±	—	—	+	—
		(Day 2~3)	±	±	—	—	±	—

発や中枢神経毒性があることが知られている<sup>5)</sup>。したがって、本薬1,000mg/kgを投与した雄でみられた振戦も、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質で一般に認められるものであり、本薬に特異的な変化ではないと考えられた。

生存した3例には、血中BUNおよびクレアチニン、尿中NAG総排泄量ならびに尿検査のいずれの検査項目においても腎障害を示唆する変化はみられず、腎臓にも組織学的な異常を認めなかった。

死亡例においては、1,000mg/kg投与後の尿検査において、尿タンパクおよび尿糖陽性等がみられ、尿中NAG総排泄量の上昇も認められた。組織学的にも近位尿細管上皮の腫脹を主体とする変化が認められた。本例では、投与後2時間頃より横臥、呼吸数の減少等がみられたが、投与後6時間の血液化学的検査ではBUNおよびクレアチニン等の上昇は認められなかった。このように、本例は腎機能障害に先立ち瀕死状態を呈していることより、本例において認められた腎障害は全身状態の悪化に基づく二次的な変化である可能性が示唆される。

以上のように、SY5555の1,200mg/kgをウサギに単回静脈内投与しても腎障害を示唆する変化は認められなかった。また、1,000mg/kgをカンクイザルに単回静脈内投与すると、雌雄各2例中の雄1例が一般状態

の悪化を伴って投与後6日に死亡した。死亡例では近位尿細管上皮の腫脹を主体とする変化がみられたが、全身状態の悪化による二次的な変化と考えられた。生存例(3例)には腎障害を示唆する変化は認められず、SY5555は腎障害をほとんど有しないと考えられた。

文 献

- 1) 上田 泰, 松本文夫, 中村 昇, 齋藤 篤, 野田一雄, 小林千鶴子, 大森雅久: Cefazolinの研究. Chemotherapy 18 : 564~570, 1970
- 2) 渡辺信夫, 岩波黄葵, 藤井登志之: Cefazolin sodiumの毒性および胎仔への影響. Chemotherapy 18 : 528~543, 1970
- 3) Silverblatt F, Harrison O W, Turck M : Nephrotoxicity of cephalosporin antibiotics in experimental animal. J Infect Dis 128 : S367~S372, 1973
- 4) 那須 勝: 臨床編1章, 副作用.  $\beta$ -ラクタム系薬(上田 泰, 清水喜八郎編), p. 736~742, 南江堂, 東京, 1987
- 5) Schliamser S E, Broholm K, Liljedahl A, Ragnar S : Comparative neurotoxicity of benzylpenicillin, imipenem/cilastatin and FCE22101, a new injectible penem. J Antimicrob Chemother 22(5) : 687~695, 1988

## Nephrotoxicity study of SY5555 in rabbits and cynomolgus monkeys

Kazushi Sugiyama, Kaworu Yamamori and Tadahiko Otaka

Suntory Bio · Pharma Tech Center

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

Toshiaki Matsuzawa, Toshio Yoshida, Ryuhei Fujimoto and Toshiharu Sakai

Safety Research Laboratories, Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

The nephrotoxicity of SY5555 was assessed in rabbits and cynomolgus monkeys after an intravenous injection, and the following results were obtained.

1) In rabbits, decreased food consumption was observed at dosage levels of 600 and 1,200 mg/kg, and slightly decreased body weight at 1,200 mg/kg. There were no dose-related abnormalities in blood chemical examinations and histopathology of kidneys. On the other hand, 600 and 1,200 mg/kg of cefazolin (CEZ) showed the following changes: increased concentration of blood urea nitrogen and creatinine, greyish white color and rough surface in kidneys, and degeneration and necrosis of renal proximal tubules and hyaline cast. Imipenem/cilastatin (IPM/CS) showed no histopathological changes in kidneys at 400/400 mg/kg.

2) In cynomolgus monkeys, two females showed soft feces after injection of 500 mg/kg or more. One of two males showed tremor and soft feces after injection of 1,000 mg/kg. Another male died on day 6 after injection of 1,000 mg/kg. This animal showed swelling of the renal proximal tubules and other changes, but these changes were considered to be caused by deterioration of the animal's general condition. In the surviving animals, one male and two females, there were no nephrotoxic changes in blood chemistry, urinalysis or kidney histopathology after injection of 1,000 mg/kg.

These results indicate that SY5555 showed no nephrotoxicity in rabbits or cynomolgus monkeys.