

【原著・基礎】

Telithromycin のラットを用いた反復経口投与毒性および
トキシコキネティクス試験重柄 幹夫¹⁾・Eluard B²⁾・Thien-Aubert H²⁾・Stepniewski J P²⁾・Vidal J M²⁾・Bode G²⁾
Roeder V³⁾・Bonnat C³⁾・Lenfant B³⁾・Sacre-Salem B⁴⁾・Guffroy M⁴⁾・Dettelleux P G⁴⁾¹⁾アベンティスファーマ株式会社研究開発本部開発研究所安全性研究室*²⁾Department of Toxicology, Aventis Pharma, France³⁾Department of Pharmacokinetics, Aventis Pharma, France⁴⁾Department of Drug Safety Evaluation, Aventis Pharma, France

Telithromycin (TEL) の経口投与毒性を評価するために、雌雄のSD系ラットを用いて30日間投与—4週間の回復試験および13週間投与試験を実施し、あわせて、これらの試験におけるトキシコキネティクス (TK) を検討した。30日間投与試験 (0, 50, 150 および 300 mg/kg/日) において、300 mg/kg/日投与群の雄で軽度の体重増加抑制、雌雄で肝酵素活性の上昇および雌で肝重量の増加がみられ、全投与群で抗菌作用の2次的変化と考えられる盲腸の肥大が認められた。病理学的には、マクロライド系抗菌薬などで報告されているフォスホリピドーシス様変化が150 mg/kg/日以上で用量依存的に肝、胆管、肺、空腸/回腸および腸間膜リンパ節に、300 mg/kg/日で脾臓に認められた。その他、300 mg/kg/日群で肝臓に多巣性肝細胞壊死、肝細胞肥大あるいは核大小不同がみられた。これらの変化は、4週間の休薬で完全にまたは部分的に回復した。以上の結果から、本試験の無毒性量は50 mg/kg/日と推察される。TKでは、各投与群間で血漿中濃度に中程度の変動がみられ、投与30日目のC_{max} およびAUCは、雌150 mg/kg/日以上、雄300 mg/kg/日で増大 (300 mg/kg/日で2~3倍) した。13週間試験 (0, 20, 50 および 150 mg/kg/日) において、150 mg/kg/日の雄で軽度の体重増加抑制、雌雄で肝酵素活性の上昇および雌で肝重量の増加がみられ、病理学的にフォスホリピドーシス様変化が50 および 150 mg/kg/日の腸間膜リンパ節および脾臓に、150 mg/kg/日の肝臓、肺および小腸にみられた。その他、巣状肝細胞壊死、多核肝細胞、単細胞壊死および単核細胞浸潤の出現頻度および/または重篤度の増大が認められた。以上の結果から、本試験の無毒性量は50 mg/kg/日と推察される。TKでは、血漿中濃度に中程度の変動がみられた。C_{24h}は、非線形な増加を示し、50 mg/kg/日以上雌および150 mg/kg/日の雄で、30日目に比べ91日目で増加し、150 mg/kg/日の雌のC_{24h}は、雄に比べ約3倍高い値を示した。

Key words: telithromycin, rats, repeated-dose toxicity study, toxicokinetic study

Telithromycin (TEL) のラットを用いた反復投与毒性試験として、4週間回復試験を組み入れた30日間経口投与試験および13週間経口投与試験ならびに両試験におけるトキシコキネティクス (TK) を検討したので報告する。

I. 材料と方法

1. 被験物質

本試験で使用したTEL (化学名: (+)-(3aS, 4R, 7R, 9R, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR)-4-ethyloctahydro-11-methoxy-3a, 7, 9, 11, 13, 15-hexamethyl-1-[4-[4-(3-pyridyl)imidazol-1-yl]butyl]-10-[3, 4, 6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-2H-oxacyclotetradecino[4, 3-d]oxazole-2, 6, 8, 14(1H, 7H, 9H)-tetrone) は、フランス、アベンティスファーマ社で開発された経口抗生物質である。TELは0.5%

メチルセルロースに懸濁し経口投与した。

2. 使用動物および飼育条件

6週齢の雌雄SD系ラットを用い、試験開始時の体重は、30日間経口投与試験では雄: 176.8~205.3 g, 雌: 134.2~171.2 g, 13週間経口投与試験では雄: 165.1~193.0 g, 雌: 142.1~173.6 gであった。

ラットは、試験期間を通じて、室温22±2℃、湿度50±20%、陽圧下換気 (≥13回/時間)、12時間照明 (7:00 a.m.~7:00 p.m.) に設定した飼育室で金網ケージ (410×250×180 mm) を用い、30日間経口投与試験では5例/ケージ、13週間投与試験では3例/ケージで飼育した。飼料はげっ歯類用標準ペレット (U. A. R. A 04 C-10) を、水は0.22 μm膜 (Millipore) で濾過し、蒸留した水を給水ビンよりいづれも自由摂取させた。

*埼玉県川越市南台1-3-2

3. 投与量および群構成

30日間経口投与試験における投与量は、さきに実施した15日間投与予備試験(100, 200および400 mg/kg/日)の結果を参考に0, 50, 150および300 mg/kg/日とした。1群の動物数は、対照, 中および高用量群は雌雄各15例とし、そのうち雌雄各5例を4週間回復試験に供し、低用量群は雌雄各10例とした。13週間経口投与試験の投与量は、30日間経口投与試験の結果を参考に0, 20, 50および150 mg/kg/日とし、1群の動物数は各群雌雄各15例とした。被験物質の投与容量が10 mL/kgになるように投与検体を調製した。

4. 観察および検査項目

30日間経口投与試験および13週間経口投与試験における観察および検査項目は同一項目とした。

1) 一般状態および死亡例

これらの観察記録は、通常1日3回(投薬前, 午前および午後)とし、土曜日, 日曜日および休日は、投与後の1回とした。死亡例は、可能な限り採血, 剖検, 臓器採取を行った。

2) 体重, 摂餌量および摂水量

体重は試験開始前に2回, 投与後1日目, 以降週に1回測定した。摂餌量および摂水量は、投与前および投与後週1回ケージごとに測定した。

3) 眼科学的検査

各動物について、眼底カメラ(RC-2型, 興和(株))で観察し、網膜部を写真撮影した。また、検眼鏡(Heine 180)で眼付属器, 前眼部, 後眼部および眼底を検査した。

これらの検査は、30日間経口投与試験では投与前, 投与後5日目および31日目, 回復試験群では投与29日目および回復期間終了日(57日目)に実施した。13週間経口投与試験では投与前および最終投与24時間後にすべての動物について実施した。

4) 血液学的検査

最終投与後, 動物は給水のみとし(約18時間絶食), エーテル麻酔下眼窩静脈叢より採血し, 以下の項目について測定した: 赤血球数(RBC), 網状赤血球数(Reti), 平均血球容積(MCV), ヘモグロビン(Hb), 充填赤血球量(PCV), 平均血球ヘモグロビン(MCH), 平均血球ヘモグロビン濃度(MCHC), 赤血球分布係数(RDW), 白血球数(WBC), 白血球分画—リンパ球(Lymph), 好中球(Neutro), 好酸球(Eosino), 好塩基性球(Baso), 単球(Mono), 血小板数(Plt), 活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT), プロトロンビン時間(PT)およびフィブリノーゲン(FIB)。

5) 血液生化学的検査

血液は頸動脈瀉血により採取し, 以下の項目について測定した: カリウム(K), ナトリウム(Na), カルシウム(Ca), マグネシウム(Mg), 無機リン(P), 塩素(Cl),

総コレステロール(T-Cho), リン脂質(PL), トリグリセリド(TG), 非エステル化脂肪酸(NEFA), グルコース(Glu), 総ビリルビン(T-Bil), Aspartate aminotransferase(ASAT), Alanine aminotransferase(ALAT), Alkaline phosphatase(ALP), Leucine aminopeptidase(LAP), Lactate dehydrogenase(LDH), Gamma-glutamyltransferase(GGT), Lipase(LIP), 尿素(UREA), クレアチニン(Cr), 鉄(Fe), トランスフェリン(Tf), トランスフェリン飽和度(%Btf), 総蛋白(T-Pro), アルブミン/グロブリン(A/G)および免疫グロブリン(Ig)。

6) 尿および糞検査

各群の1番から5番までの5例を代謝ケージに入れ, 尿および糞を別々に採取し, 以下の項目について測定した。

定量的または定性的検査として, 尿量(V), pH, 浸透圧(Osm), 蛋白(Pro), グルコース(Glu), 血液(Blood), ケトン体(Keton), ビリルビン(Bil), ウロビロノーゲン(Urob), 尿沈渣の細胞学的検査として上皮細胞(CELU), 白血球(WBCU), 赤血球(RBCU), 円柱(CAST), 結晶体(CRYU), 生化学的検査としてカリウム(K), ナトリウム(Na), カルシウム(Ca), 無機リン(P), クレアチニン(Cr), 蛋白(Pro), N-acetyl- β -glucosaminidase(NAG), Gamma-glutamyltransferase(GGT), Alanine amino-peptidase(AAP)を測定し, 糞については潜血(FOB)を調べた。

7) 病理学的検査

外表および器官の異常の有無を肉眼的に観察した後, 下記の臓器は, 重量測定し, 病理学的検査に供した。

副腎, 脳, 心臓, 腎臓(左, 右), 肝臓, 肺, 脾臓, 下垂体, 胸腺, 甲状腺, 精巣(左, 右), 前立腺, 精囊, 子宮, 卵巣。

また, 病理学的検査を行うために摘出した臓器として, 大動脈, 骨髄, 気管, 舌, 食道, 胃, 十二指腸, 回腸, 空腸, 結腸, 盲腸, 腸間膜リンパ節, 胸部リンパ節, 膵臓, 唾液腺, 脊髄, 座骨神経, 大腿骨, 筋肉, 皮膚, 眼球, 膀胱, 尿管, 尿道, 精巣上体, 乳腺, 膣。

8) トキシコキネティクス

30日間反復投与試験の50, 150および300 mg/kg/日の各群に雌雄各18例のサテライト群を用意し, 同様に反復経口投与した。TELの血中濃度は, 1および30日目の投与前, 投与後0.5, 1, 3, 6および24時間後に雌雄各3例より採血し, 分析時まで -20°C で凍結保存した。

13週間反復投与試験では, 20, 50および150 mg/kg/日各群の雌雄各15例より最初の10例について, 30日目および91日目の投与24時間後に採血した。

TELの測定は, HPLCおよび蛍光検出法¹⁾により行った。

II. 結 果

1. 30日間投与毒性試験および4週間回復試験

1) 一般状態および死亡例

50 mg/kg/日群では異常所見は認められなかった。150 mg/kg/日以上各群で部分性および散在性の脱毛、触毛破断、立毛および盲腸の肥大に関連した腹部膨満がみられ、その発現率はTable 1に示したように用量に依存していた。その他、頭部、背部または下腹部の被毛の汚れが主に150 mg/kg/日以上各群で観察された。

300 mg/kg/日の雌雄における脱毛および同群の雄の腹部膨満を除いて、その他の一般状態の変化は4週間回復期間でいずれも消失した。

投与および回復期間中の死亡は認められなかった。

2) 体重、摂餌量および摂水量

体重増加は、300 mg/kg/日の雄において投与1週目で対照群に比べ有意に少なく(36%)、以降投与期間を通じて軽度に低値を示した(7~8%で有意)。しかし、回復期間終了時には対照群との間に差は認められなかった。

摂餌量は、300 mg/kg/日群において投与1週目で対照群に比べ雄で22%、雌で15%と一過性の軽度の減少を認めたが、次週以降回復した。150 mg/kg/日の雌に

おいて投与3週、4週目および回復期間終了時にそれぞれ19%、33%および26%と増加していた。摂水量は、全期間を通じて変化はみられなかった。

3) 眼科学的検査

投与期間終了時および回復期間終了時において、投与に関連した所見は認められなかった。

4) 血液学的検査

投与期間終了時に好中球の増加を伴った軽度の白血球数増加が150 mg/kg/日の雄および300 mg/kg/日の雌雄で認められ、それぞれ54%、60%、39%増加し、いずれも有意であった。しかし、回復期間終了時においてこのような有意な変化は認められなかった。この他にRBC、Hb、MCHC、PCV、APTTおよびFIBに散発的に有意な変動が認められたが、いずれも実施施設の正常動物における変動の範囲内の値であった。

5) 血液生化学的検査

投与量に関連して変動を示した項目をTable 2にまとめた。

ALATの増加が300 mg/kg/日で認められ、雄では15倍、雌では4倍に増加、150 mg/kg/日の雌でもわずかに増加(2倍)した。150 mg/kg/日の雄、50 mg/kg/日の雌でも統計学的には有意であったが、軽度な変化であった。ASATの軽度な上昇が300 mg/kg/日の雌(1.7倍)で認められ、雄で5.7倍に上昇したが、統計学的には有意ではなかった。LAPの軽度な上昇が150 mg/kg/日以上各群で認められ、300 mg/kg/日の雄で18%、雌で36%上昇した。

リン酸塩血症が150 mg/kg/日以上各群の雄、50 mg/kg/日以上各群の雌で認められ、300 mg/kg/日の雄で22%、雌で36%血中無機リン濃度が上昇した。

GGTおよびリパーゼ血症の軽度な増加が300 mg/kg/日の雌で認められた。また、軽度なコレステロールの増加が50 mg/kg/日以上各群の雄および150 mg/kg/日以

Table 1. Clinical signs in rats dosed telithromycin for 30 days

Clinical signs	Control		50 mg/kg/day		150 mg/kg/day		300 mg/kg/day	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Partial and scattered alopecia	0/15	0/15	0/15	0/15	5/15	5/15	15/15	10/15
Broken vibrissae	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15	12/15	2/15
Swollen abdomen	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15	10/15	14/15
Piloerection	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	4/15	0/15

Table 2. Biochemical findings in rats dosed telithromycin for 30 days

Parameters	Control		50 mg/kg/day		150 mg/kg/day		300 mg/kg/day	
	M	F	M	F	M	F	M	F
ALAT (U/L)	22	21	21	29**	31**	42**	335*	85**
ASAT (U/L)	91	113	75	118	83	109	516	193**
LAP (U/L)	27.7	26.6	30.0	27.1	30.9*	29.2*	32.6**	36.1**
P (mmol/L)	2.63	2.30	2.72	2.67*	2.98**	2.62*	3.20**	3.12**
GGT (U/L)	0.9	0.6	0.4	0.8	0.5	1.0	1.2	2.7*
LIP (U/L)	13.52	10.40	10.27	9.73	12.96	12.27**	18.52	19.04**
Fe (mmol/L)	20.7	47.2	19.9	52.5	31.1**	75.1**	41.1**	84.5**
Tf (g/L)	3.43	3.48	3.31	3.26	3.83*	4.25**	4.35**	6.27**
T-Cho (mmol/L)	1.82	2.27	2.13**	2.27	2.17**	2.80**	2.32**	3.43**

*Indicates group mean is significantly different from control at level $p=0.05$

**Indicates group mean is significantly different from control at level $p=0.01$

上の雌で認められた。

回復期間終了後の検査では、いずれの項目についても投与に関連した変化はまったく観察されなかった。

6) 尿および糞検査

定量的または定性的検査において、50 mg/kg/日以上の上の雌雄で尿量の軽度の増加、pH (0.8) および浸透圧の軽度の低下がみられたが、投与量との相関はみられなかった。

回復期間終了後の検査では、いずれの項目についても投与に関連した変化は観察されなかった。

尿沈渣の細胞学的検査では、投与終了後および回復期間終了後いずれの項目についても、投与に関連した変化は観察されなかった。

尿の生化学的検査では、Ca 濃度の軽度な増加が 150 mg/kg/日以上の上の雄、50 mg/kg/日以上の上の雌で認められた。50 mg/kg/日以上の上の雌雄で軽度な NAG の増加が用量依存的にみられた。その他、300 mg/kg/日の雌で APP (2.4 倍) および蛋白 (3 倍) の増加が認められた。

回復期間終了後の検査では、軽度な変動が散発的に認められた。

糞の潜血検査では、投与終了後および回復期間終了後いずれも陰性であった。

7) 病理学的検査

① 臓器重量

重量変動のみられた臓器の絶対重量および相対重量を Table 3 に示した。

150 mg/kg/日の雌で肝臓の絶対重量は 18%、相対重量は 21% の軽度の増加、300 mg/kg/日で絶対重量は 47%、相対重量は 53% の中程度の増加がみられた。

胸腺重量が 300 mg/kg/日の雌雄で減少し、絶対重量は雄で 28%、雌で 27%、相対重量は雄で 17%、雌で 24% 減少した。

300 mg/kg/日の雄で腎臓および精巣の相対重量が軽度に増加した。また、同用量において、肺の相対重量が雌雄で軽度増加し、雄の心臓および前立腺の絶対重量が軽度減少し、雌の心臓の絶対重量および相対重量が軽度減少した。

回復期間終了後においては、300 mg/kg/日の雌で肝臓の増加が認められ、絶対重量は 20%、相対重量は 17% 高い値を示していたが、その他の臓器に変動はみられなかった。

② 肉眼的検査

外見上の変化として脱毛が主に 300 mg/kg/日の雌雄で観察され、それらの動物の一部で胃が食物や毛で充満していた。毛や泌尿生殖器部の汚れが 150 mg/kg/日の雌で 1 例、300 mg/kg/日の雌で 3 例認められた。盲腸が肥大し、たるんだ様相が 50 mg/kg/日群の一部の動物に、150 および 300 mg/kg/日の全例に観察されたが、病理学的な変化はみられなかった。肝臓の退色が 300 mg/kg/日の雄で 2 例、雌で 3 例、肝の腫大が同群の雌で 2 例認められた。

③ 顕微鏡検査

Table 3. Organ weights in rats dosed telithromycin for 30 days

Organs	Sex	Control		50 mg/kg/day		150 mg/kg/day		300 mg/kg/day	
		absolute	relative	absolute	relative	absolute	relative	absolute	relative
Liver	M	11.23 ± 1.410	3.19 ± 0.218	10.15 ± 0.936	3.07 ± 0.202	10.83 ± 1.489	3.39 ± 0.292	11.55 ± 0.740	3.80 ± 0.314**
	F	6.09 ± 0.651	2.96 ± 0.191	5.97 ± 0.944	2.93 ± 0.225	7.16 ± 0.948*	3.61 ± 0.313**	8.98 ± 1.087**	4.53 ± 0.482**
Lung	M	1.59 ± 0.159	0.45 ± 0.028	1.60 ± 0.225	0.48 ± 0.066	1.49 ± 0.134	0.46 ± 0.028	1.77 ± 0.330	0.58 ± 0.122*
	F	1.17 ± 0.139	0.57 ± 0.052	1.15 ± 0.139	0.57 ± 0.059	1.24 ± 0.228	0.63 ± 0.111	1.31 ± 0.150	0.66 ± 0.049**
Heart	M	1.39 ± 0.185	0.40 ± 0.046	1.35 ± 0.217	0.41 ± 0.061	1.18 ± 0.168*	0.37 ± 0.067	1.09 ± 0.096**	0.36 ± 0.030
	F	0.90 ± 0.120	0.44 ± 0.052	0.75 ± 0.068	0.37 ± 0.018	0.77 ± 0.074*	0.39 ± 0.021	0.76 ± 0.105**	0.38 ± 0.037*
Left Kidney	M	1.27 ± 0.064	0.36 ± 0.027	1.27 ± 0.084	0.38 ± 0.019	1.27 ± 0.145	0.39 ± 0.032	1.27 ± 0.167	0.41 ± 0.033**
	F	0.80 ± 0.101	0.39 ± 0.034	0.77 ± 0.093	0.38 ± 0.034	0.80 ± 0.072	0.41 ± 0.028	0.84 ± 0.080	0.42 ± 0.024*
Right Kidney	M	1.29 ± 0.029	0.37 ± 0.026	1.28 ± 0.086	0.39 ± 0.018	1.27 ± 0.106	0.39 ± 0.024	1.25 ± 0.100	0.41 ± 0.025**
	F	0.81 ± 0.090	0.39 ± 0.031	0.79 ± 0.109	0.39 ± 0.031	0.81 ± 0.070	0.41 ± 0.030	0.84 ± 0.109	0.42 ± 0.032
Thymus	M	0.576 ± 0.097	0.164 ± 0.023	0.499 ± 0.090	0.151 ± 0.023	0.436 ± 0.064**	0.135 ± 0.015**	0.416 ± 0.084**	0.136 ± 0.022*
	F	0.424 ± 0.096	0.205 ± 0.039	0.405 ± 0.101	0.199 ± 0.041	0.344 ± 0.074	0.176 ± 0.039	0.308 ± 0.116*	0.155 ± 0.055*
L-Testis	M	1.75 ± 0.098	0.50 ± 0.050	1.77 ± 0.134	0.54 ± 0.043	1.79 ± 0.093	0.56 ± 0.054	1.78 ± 0.140	0.59 ± 0.073**
R-Testis	M	1.77 ± 0.070	0.51 ± 0.043	1.79 ± 0.131	0.54 ± 0.041	1.88 ± 0.267	0.59 ± 0.102*	1.80 ± 0.126	0.59 ± 0.070**
Prostate	M	0.494 ± 0.110	0.140 ± 0.023	0.496 ± 0.086	0.152 ± 0.034	0.413 ± 0.103	0.128 ± 0.033	0.368 ± 0.076*	0.122 ± 0.028

*Indicates group mean is significantly different from control at level $p = 0.05$

**Indicates group mean is significantly different from control at level $p = 0.01$

Table 4. Main treatment related histopathological findings in rats administered telithromycin for 30 days and recovery period

Findings	Treatment period (mg/kg/day)								Recovery period (mg/kg/day)					
	cont.		50		150		300		cont.		150		300	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
No. of rat	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5	5	5
Liver														
Focal necrosis Hepatocyte	0	0	0	0	0	0	8	8	0	0	0	0	1	0
Single cell necrosis	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	1
hypertrophy +/- anisokaryosis	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0
multinucleated	0	0	0	0	2	2	6	10	0	0	0	1	4	2
Sinusoids, enlarged macrophages	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
Bile duct, changes	0	0	0	0	10	10	10	10	0	0	0	0	0	0
proliferation	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	3
Peribiliary, enlarged macrophages	0	0	0	0	0	0	7	6	0	0	0	0	0	3
Lung, foamy macrophages	0	0	0	0	0	2	7	8	0	0	0	0	1	1
Jejunum/Ileum														
enlarged macrophages, lamina propria	0	0	0	0	0	6	9	10	0	0	0	0	0	2
epithelioid macrophages, Peyer's patches	0	0	0	0	2	3	4	1	0	0	0	1	0	1
Mesenteric lymph nodes														
sinuses, foamy macrophages	0	0	0	0	3	5	6	8	0	0	0	0	0	0
medullary cords/paracortex, epithelioid macrophages	1	0	1	1	8	7	8	10	1	2	2	4	4	4
cortex/paracortex lymphocytosis	0	0	0	0	1	2	3	7	0	0	0	0	0	1
Spleen														
white pulp, epithelioid macrophages	0	0	-	-	-	0	0	4	0	0	0	0	0	0

- : Tissue not examined microscopically

30日間投与後および4週間回復期間終了後の病理組織学的変化の主要な所見をTable 4に示した。

150および300 mg/kg/日群において、肝、肺、空腸/回腸、腸間膜リンパ節に投与依存性の変化がみられ、300 mg/kg/日群の脾臓にも本薬投与に起因した変化がみられた。肝所見は複雑で、以下の所見—多巣性肝細胞壊死、肝細胞肥大および/または核不同、肝細胞の単細胞壊死、多核肝細胞、シヌソイドマクロファージの肥大、胆管周囲マクロファージの肥大および/または胆管の変化（胆管上皮細胞腫大および空胞化、胆汁鬱滞および胆管上皮

細胞過形成、一部の例では胆管増殖および門脈の炎症性細胞浸潤）が1つまたは複数観察された。150 mg/kg/日の肝所見は、多核肝細胞および胆管の変化に限定していた。

肺では、肺胞の泡状マクロファージ蓄積がみられ、空腸/回腸の固有層および/またはパイエル板において、肥大マクロファージの軽度ないし中程度の蓄積が認められた。腸間膜リンパ節では、洞内の泡状マクロファージ、髄索および/または旁皮質の上皮様マクロファージ、皮質および/または旁皮質のリンパ球増加がみられた。脾

Table 5. Plasma pharmacokinetic parameters in rats administered telithromycin for 30 days (mean±s.e., n=3)

Day	Parameter	50 mg/kg/day		150 mg/kg/day		300 mg/kg/day	
		M	F	M	F	M	F
Day 1	C _{max}	1.07 ± 0.21	1.11 ± 0.25	3.89 ± 0.10	3.12 ± 0.76	4.21 ± 0.27	3.84 ± 0.49
	AUC ₀₋₂₄	7.92	11.62	44.87	30.69	55.10	52.69
	C _{24h}	LOQ	LOQ	0.09 ± 0.01	0.05 ± 0.05	0.95 ± 0.55	0.64 ± 0.32
Day 30	C _{0h}	LOQ	LOQ	0.23 ± 0.05	0.56 ± 0.04	1.03 ± 0.28	4.19 ± 0.65
	C _{max}	0.83 ± 0.34	0.84 ± 0.26	3.60 ± 1.80	10.3 ± 1.80	8.61 ± 0.44	8.90 ± 3.30
	AUC ₀₋₂₄	6.58	11.38	45.98	82.10	108.18	130.14
	C _{24h}	LOQ	LOQ	0.22 ± 0.09	0.48 ± 0.08	0.54 ± 0.09	3.00 ± 1.10

C_{max}, C_{0h}, C_{24h}: mg/L, AUC_{0-24h}: mg·h/L

LOQ: value below the limit of quantification (0.05 mg/L)

臓では、軽度の白脾髄の上皮様マクロファージの小凝集体が認められた。これらの病理所見は、全体的に雄より雌でより明らかであった。

4週間の回復期間終了後においては、150および300 mg/kg/日群で肝および腸間膜リンパ節に、300 mg/kg/日群の肺および空腸/回腸に残存変化が認められるが、前記の本薬投与に起因した諸変化は完全にまたは部分的に回復していた。肝細胞の一部の所見（多葉性肝細胞壊死、肝細胞肥大および/または核不同、肝細胞の単細胞壊死、多核肝細胞）を除く本薬投与に起因した諸変化はフォスフォリピドーシスに関連したものと考えられた。

8) トキシコキネティクス

血漿中の薬物動態学的パラメータをTable 5に示した。最高血中濃度への到達時間 (t_{max}) は、全般的には投与後3時間であったが、雌の1日目では、投与後3時間まで不規則な変動が観察された。

C_{max} は、30日目の150 mg/kg/日の雌が雄の約3倍の血中濃度を示した以外は、投与量または測定日に性差はみられなかった。雌の C_{max} は、1日目に比べ30日目で増加し、150 mg/kg/日では3.3倍、300 mg/kg/日では2.3倍となり、投与日数効果がみられた。300 mg/kg/日では雄でも同様の増加がみられ、約2倍に増加した。また、1日目の C_{max} は、雌雄いずれも50と150 mg/kg/日の間で投与量比に相関した増加を示したが、150と300 mg/kg/日間の C_{max} 比は雄で1.1、雌で1.2となり、投与量比より低かった。30日目の50と300 mg/kg/日間の C_{max} 比は、雌雄いずれも投与量比（6倍）より大きく、雄で10.4、雌で10.6となった。雄の50と150 mg/kg/日間の C_{max} 比および150と300 mg/kg/日間の C_{max} 比は、それぞれ4.3および2.4となり、投与量比より若干大きい値を示した。しかし、雌では50と150 mg/kg/日間の C_{max} 比12.3と投与量比より非常に大きく、一方、150と300 mg/kg/日間では0.86と投与量比より小さかった。

50 mg/kg/日投与時の C_{24h} は、いずれの日でも雌雄とも定量限界以下であったが、150および300 mg/kg/日では、動物間に大きな変動がみられ、300 mg/kg/日の雄を除き1日目に比べ30日目の C_{24h} は3~10倍高い値を示した。

AUC_{0-24h} は、30日目の150 mg/kg/日の雌が雄の約2倍の血中濃度を示した以外は、投与量または測定日に性差はみられなかった。300 mg/kg/日の雌雄において投与日数効果がみられ、1日目に比べ30日目の AUC_{0-24h} は雄で2倍、雌で2.5倍増大した。150 mg/kg/日の雌でも同様の傾向が認められ、2.7倍に増大した。

AUC_{0-24h} の投与量相関については、1日目の雌で50と150 mg/kg/日間および150と300 mg/kg/日間の AUC_{0-24h} 比は、それぞれ2.6および1.7となり、投与量比より若干小さい値を示した。雄では、50と150 mg/kg/日間の AUC_{0-24h} 比が5.7と投与量比より大きく、150と300 mg/kg/日間では1.2と小さかった。30日目では雌雄いずれも50と150 mg/kg/日間の AUC_{0-24h} 比は投与量比より大きく、雄で7.0、雌で7.2となったが、150と300 mg/kg/日間ではほぼ投与量比に相関していた。

2. 13週間経口投与毒性試験

1) 一般状態および死亡例

投与期間中に観察された一般状態の変化の出現率をTable 6に示した。部分性の脱毛および触毛破断が用量依存的に認められ、その程度および出現率は雄より雌で著明であった。50 mg/kg/日以上で流涎が用量依存的に認められ、出現率は雌で著明であった。流涎による口下の被毛汚染が50 mg/kg/日以上雌雄ではほぼ全例に認められた。

その他、下腹部の汚れが50 mg/kg/日以上雌および150 mg/kg/日の雄に少数例観察された。

2) 体重、摂餌量および摂水量

150 mg/kg/日の雄で軽度な体重増加の抑制により、試験終了時の体重が対照群に比べ軽度（7%）低かった。

摂餌量は正常でいずれの群も対照群と差はみられなかった。摂水量は、150 mg/kg/日の雌雄で若干多い傾向が認められた。

3) 眼科学的検査

投与期間終了時の検査において、投与に関連した所見は認められなかった。

4) 血液学的検査

150 mg/kg/日の雌雄で好酸球比率が軽度に増大（2~3倍）した。その他、散発的に軽度の変動が、WBC, RBC,

Table 6. Clinical signs in rats dosed telithromycin for 13 weeks

Clinical signs	Control		20 mg/kg/day		50 mg/kg/day		150 mg/kg/day	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Partial alopecia	2/15	1/15	0/15	3/15	2/15	6/15	4/15	15/15
Broken vibrissas	0/15	5/15	0/15	1/15	0/15	6/15	6/15	15/15
Ptyalism	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15	5/15	4/15	9/15
Soiled hair under mouth	0/15	0/15	1/15	1/15	15/15	14/15	15/15	15/15
Soiled urinary area	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	3/15	2/15	4/15

Table 7. Biochemical findings in rats dosed telithromycin for 13 weeks

Parameters	Control		20 mg/kg/day		50 mg/kg/day		150 mg/kg/day	
	M	F	M	F	M	F	M	F
ALAT (U/L)	33	20	23	22	35	29**	115**	53**
ASAT (U/L)	88	73	64	81	82	74	225**	98**
T-Cho (mmol/L)	2.16	1.99	2.02	2.11	2.17	2.46**	2.31	3.10**
LIP (mmol/L)	1.71	1.92	1.58	2.03	1.66	2.33**	1.65	2.75**
Urea (mmol/L)	5.3	5.4	5.7	5.8	5.8	6.1	6.3*	6.6*
Tf (g/L)	3.73	3.49	3.65	3.45	3.78	3.91	4.79**	5.20**
Fe (mmol/L)	21.7	45.3	22.4	47.3	19.8	52.0	35.4**	75.4**
γ -Glob. (g/L)	4.8	4.8	4.1	4.9	4.3	4.3	3.7**	2.9**

*Indicates group mean is significantly different from control at level $p=0.05$

**Indicates group mean is significantly different from control at level $p=0.01$

Table 8. Organ weights in rats dosed telithromycin for 13 weeks

Organs	Sex	Control		20 mg/kg/day		50 mg/kg/day		150 mg/kg/day	
		absolute	relative	absolute	relative	absolute	relative	absolute	relative
Liver	M	11.68±1.67	2.53±0.20	11.29±1.19	2.46±0.21	10.87±0.93	2.49±0.14	11.75±1.21	2.80±0.16**
	F	6.43±0.75	2.24±0.16	6.36±0.76	2.27±0.20	6.97±0.63	2.55±0.19**	9.71±0.76**	3.45±0.16**
Adrenal	M	0.064±0.007	0.014±0.001	0.065±0.007	0.014±0.002	0.063±0.011	0.014±0.002	0.061±0.013	0.015±0.003
	F	0.073±0.008	0.026±0.003	0.079±0.015	0.028±0.005	0.081±0.008*	0.030±0.003**	0.091±0.016**	0.032±0.006**
Left kidney	M	1.43±0.15	0.31±0.02	1.42±0.16	0.31±0.03	1.37±0.12	0.31±0.03	1.39±0.11	0.33±0.02
	F	0.86±0.09	0.30±0.02	0.91±0.13	0.33±0.04	0.92±0.10	0.34±0.04**	1.05±0.11**	0.37±0.33**
Right kidney	M	1.42±0.16	0.31±0.02	1.43±0.16	0.31±0.03	1.38±0.11	0.32±0.03	1.40±0.12	0.34±0.02**
	F	0.88±0.11	0.31±0.03	0.94±0.15	0.34±0.04	0.94±0.09	0.34±0.02*	1.09±0.13	0.39±0.04**
Caecum filled	M	4.85±0.85	1.06±0.22	6.80±1.23**	1.48±0.25**	7.75±1.76**	1.79±0.46**	12.13±2.27**	2.91±0.59**
	F	4.41±0.70	1.55±0.24	5.19±1.36	1.83±0.41*	7.37±1.78**	2.69±0.60**	9.51±1.94**	3.39±0.69**
Caecum empty	M	1.41±0.37	0.31±0.07	1.48±0.29	0.32±0.06	1.61±0.23	0.37±0.06*	1.79±0.29**	0.43±0.06**
	F	1.20±0.25	0.42±0.08	1.27±0.31	0.45±0.08	1.27±0.21	0.46±0.08	1.50±0.33*	0.53±0.10**
Thymus	M	0.36±0.07	0.08±0.016	0.35±0.07	0.08±0.015	0.33±0.08	0.08±0.015	0.27±0.04**	0.07±0.011*
	F	0.28±0.05	0.10±0.020	0.27±0.06	0.10±0.022	0.29±0.06	0.11±0.018	0.31±0.06	0.11±0.018

*Indicates group mean is significantly different from control at level $p=0.05$

**Indicates group mean is significantly different from control at level $p=0.01$

PCV, MCH, MCHC, RDW, APTT, PT, Plt および FIB で認められた。

5) 血液生化学的検査

投与量に関連して変動を示した項目を Table 7 にまとめた。

ALAT の軽度な上昇が 150 mg/kg/日の雄 (3.6 倍) および雌 (2.6 倍) で認められ、50 mg/kg/日の雌でも軽度の上昇 (1.5 倍) がみられた。ASAT も同様に 150 mg/kg/日の雄 (2.6 倍) において軽度な上昇を示し、同用量の雌でも軽度の上昇 (1.3 倍) がみられた。150 mg/kg/日の雌においてコレステロール (56%) およびリン脂質 (43%) の軽度な上昇が認められ、50 mg/kg/日の雌でも軽度の上昇 (それぞれ 24 および 21%) がみられ

た。トランスフェリンおよび血清鉄の軽度な上昇が 150 mg/kg/日の雌雄で認められ、雄ではそれぞれ 28% および 63% 上昇し、雌ではそれぞれ 49% および 66% 上昇した。尿素窒素の軽度な上昇が 150 mg/kg/日の雌雄で認められ、雄ではそれぞれ 19% および 22% 上昇した。また、150 mg/kg/日の雌で γ -グロブリンが軽度に低下 (40%) した。

その他、散発的に軽度な変動が、K, Ca, Mg, P, Cl, TG, NEFA, T-Bil, ALP, LAP, GGT, LDH および Cre で認められた。

6) 尿および糞検査

定量的または定性的検査において、150 mg/kg/日の雌雄で尿量の軽度の増加 (2.4 倍) が認められ、それに

Table 9. Main treatment related histopathological findings in rats administered telithromycin for 13 weeks

Findings	Control		20 mg/kg/day		50 mg/kg/day		150 mg/kg/day	
	M	F	M	F	M	F	M	F
No. of rat	15	15	15	15	15	15	15	15
Liver :								
Bile duct epithelium,								
Vacuolisation; total	0	0			0	0	13	15
Minimal	0	0	—	—	0	0	10	14
Mild	0	0	—	—	0	0	3	1
Centrilobular zone								
Enlarged macrophages; total	0	0			0	0	0	5
Minimal	0	0	—	—	0	0	0	2
Mild	0	0	—	—	0	0	0	3
Multinucleated								
Hepatocytes; total	0	0			0	0	12	11
Minimal	0	0	—	—	0	0	7	11
Mild	0	0	—	—	0	0	5	0
Focal necrosis,								
Subacute; total	0	0			0	0	2	0
Minimal	0	0	—	—	0	0	1	0
Mild	0	0	—	—	0	0	1	0
Single cell necrosis								
Hepatocytes; total	3	3			2	4	14	15
Minimal	3	3	—	—	2	4	9	11
Mild	0	0	—	—	0	0	5	4
Infiltrate, mononuclear cells; total	4	11			5	9	15	14
Minimal	4	9	—	—	5	8	10	11
Mild	0	2	—	—	0	1	5	3
Mesenteric lymph nodes:								
Foamy macrophages, sinuses;								
total	0	0	0	0	2	3	8	6
Minimal	0	0	0	0	2	3	6	6
Mild	0	0	0	0	0	0	2	0
Lymphocytosis; total	0	0	0	0	0	0	8	11
Minimal	0	0	0	0	0	0	8	11
Mild	0	0	0	0	0	0	0	0
Epithelioid macrophages,								
medullary cords/paracortex;								
total	1	0	1	0	7	7	14	14
Minimal	1	0	1	0	6	7	6	10
Mild	0	0	0	0	1	0	8	4
Eosinophilic macrophages,								
sinuses; total	3	2	1	3	6	4	12	6
Minimal	3	2	1	3	6	4	10	6
Mild	0	0	0	0	0	0	2	0
Lung: alveolar foamy								
macrophages; total	1	1	1	2	3	2	5	6
Minimal	1	1	1	2	3	1	2	5
Mild	0	0	0	0	0	1	1	1
Moderate	0	0	0	0	0	0	2	0
Spleen: white pulp								
Epithelioid macrophages; total	1	3	1	2	5	5	12	13
Minimal	1	3	1	2	5	5	12	5
Mild	0	0	0	0	0	0	0	8
Ileum: lamina propria								
Enlarged macrophages; total	0	0		0	0	0	10	9
Minimal	0	0	—	0	0	0	7	4
Mild	0	0	—	0	0	0	3	4
Moderate	0	0	—	0	0	0	0	1
Jejunum: lamina propria,								
Enlarged macrophages; total	0	0		0	0	0	3	5
Minimal	0	0	—	0	0	0	3	5

— : Tissue not re-evaluated microscopically

伴い浸透圧の軽度の低下がみられた。尿沈渣の細胞学的検査では、いずれの項目についても投与に関連した変化は観察されなかった。

尿の生化学的検査では、NAGの軽度な上昇が150 mg/kg/日の雄（3.0倍）および雌（3.2倍）で認められ、50 mg/kg/日の雄でも軽度の上昇（1.5倍）がみられた。尿中Ca量の増加が50 mg/kg/日以上雌雄で認められ、50 mg/kg/日の雌雄とともに1.7倍、150 mg/kg/日の雄で2.7倍、雌で2.5倍増加した。また、150 mg/kg/日の雌で尿中蛋白の軽度な増加（2.2倍）がみられた。その他、散発的に軽度の変動が、K, Na, P, Clで認められた。

糞の潜血検査では、いずれの群も陰性であった。

7) 病理学的検査

① 臓器重量

重量変動のみられた臓器の絶対重量および相対重量をTable 8に示した。

150 mg/kg/日の雌で肝臓の絶対重量（51%）、相対重量（54%）の軽度の増加がみられ、同用量の雄で相対重量（19%）の軽度の増加がみられた。また、150 mg/kg/日の雌で腎臓の絶対重量（23%）、相対重量（25%）、副腎の絶対重量（24%）、相対重量（26%）の中程度の増加がみられた。内容物を含んだ盲腸重量は、雄の20、50および150 mg/kg/日の各用量でそれぞれ絶対重量（40%、60%および2.5倍）、相対重量（40%、70%および2.7倍）といずれも用量依存的に増加した。雌の50および150 mg/kg/日において、それぞれ絶対重量（67%および2.2倍）、相対重量（74%および2.2倍）といずれも用量依存的に増加した。内容物を除いた盲腸重量においても、150 mg/kg/日の雌雄で絶対重量（雄で27%、雌で30%）および相対重量（雄で39%、雌で26%）とそれぞれ増加した。150 mg/kg/日の雄で胸腺の絶対重量および相対重量がそれぞれ24%および17%と軽度に減少した。その他、心臓および脳の重量に軽度の変動を認めた。

② 肉眼的検査

外見上の変化として脱毛が150 mg/kg/日で大部分の

雌および50 mg/kg/日で一部の雌にみられた。盲腸の肥大が150 mg/kg/日群の雌雄でいずれも9/15例にみられ、50 mg/kg/日の雄で3/15、雌で2/15例にみられ、20 mg/kg/日でも雄1例に認められた。その他、胸腺の縮小が150 mg/kg/日の雄で2例認められた。

③ 顕微鏡検査

13週間投与後の病理組織学的変化の主要な所見をTable 9に示した。

本薬による用量依存的な病理所見が、150 mg/kg/日群の肝、肺、回腸および空腸で、50および150 mg/kg/日群の腸間膜リンパ節および脾臓で認められた。肝臓では、150 mg/kg/日の雌雄で胆管上皮の空胞化、肥大した小葉中心マクロファージ、多核肝細胞および巣状の亜急性肝細胞壊死が認められ、さらに、単細胞壊死および単核細胞浸潤の出現頻度および/または重篤度の増大がみられた。肺では、150 mg/kg/日の雌雄で泡状の肺泡マクロファージの頻度や重篤度の増大が認められた。腸間膜リンパ節では、50および150 mg/kg/日の雌雄で洞内の泡状マクロファージおよび旁皮質のリンパ球増加がみられ、さらに、洞内好酸性マクロファージおよび髄索/旁皮質上皮様マクロファージ出現頻度および/または重篤度の増大が認められた。脾臓のリンパ小節において、同様の上皮様マクロファージ出現頻度および/または重篤度の増大が50および150 mg/kg/日の雌雄で観察された。50 mg/kg/日において認められた腸間膜リンパ節および脾臓の変化は、全体的に軽度であり、生物学的意義はないものと考えられた。回腸および空腸においても、固有層の肥大したマクロファージが150 mg/kg/日の雌雄で観察された。

150 mg/kg/日の肝、肺および小腸に、50および150 mg/kg/日の腸間膜リンパ節および脾臓において認められた所見の多くはフォスフォリピドースに関連した変化と考えられた。

8) トキシコキネティクス

血漿中の薬物動態学的パラメータをTable 10に示した。

20 mg/kg/日では30日目のC_{24h}は定量限界（0.005

Table 10. Plasma levels of C_{24h} in rats administered telithromycin for 13 weeks (mean±s.e., n=10), LOQ: (0.005 mg/L)

Parameter	Sex	Day	Dose (mg/kg/day)		
			20	50	150
C _{24h} (mg/L)	M	30	LOQ	0.005 ± 0.002**	0.141 ± 0.044
	M	90	LOQ*	0.026 ± 0.004	0.422 ± 0.071
	F	30	LOQ	0.020 ± 0.006**	0.466 ± 0.074
	F	90	0.019 ± 0.007**	0.152 ± 0.033	1.38 ± 0.17***

*more than 50% of the values below the limit of quantification

**less than 50% of the values below the limit of quantification

***n=9

mg/L) 以下であったが、91日目の C_{24h} は一部の例で測定可能であった。各測定日とも各投与量の C_{24h} は50 mg/kg/日以上各群で雄より雌で高い値を示し、いずれも投与量比より大きく非線形性を示した。また、30日目に比べ91日目の C_{24h} はいずれも3~7倍高かった。

III. 考 察

TELのラットを用いた反復投与毒性を調べるために、4週間回復試験を組み入れた30日間経口投与試験および13週間経口投与試験を行い、さらに両試験におけるトキシコキネティクスを調べた。

4週間回復試験を組み入れた30日間経口投与試験では、150 mg/kg/日以上各群で部分性および散在性の脱毛および触毛破断がみられたが、別に個別飼育で300 mg/kg/日、13日間反復経口投与を行った結果、これらの所見は観察されなかったため、薬物投与により直接誘発されたものではなく、ラット固有の行動に起因するものと考えられる。

盲腸の肥大に関連した腹部膨満は、本薬物の抗菌作用に起因するものである。また、150 mg/kg/日以上各群で観察された被毛の汚れは、一部尿量の増加に関連しているもので、毒性学的な意義はないと考えられる。

13週間反復投与試験における一般状態の観察においても、30日間投与試験と同様に部分的な脱毛や触毛破断が高用量群で多くみられたが、対照群でも20および50 mg/kg/日でもみられたと同程度に少数例認められたことから、これらの用量での変化は薬物処置によるものとは考えられない。また、中および高用量群で流涎とそれに起因していると考えられる口周囲の汚れがみられた。これは、本化合物の苦味によるものと考えられるが、摂餌量に影響が認められないことから、毒性学的な意義はないと思われる。その他、50 mg/kg/日以上各群で少数例で30日間投与試験と同様に下腹部の汚れが観察された。

30日間投与試験では、300 mg/kg/日群において投与1週目でみられた体重増加および摂餌量の減少は、本薬物の毒性に関連していると考えられるが、摂水量の軽度の増加は毒性学的に重要とは考えられない。13週間投与試験では、150 mg/kg/日の雄で軽度な体重増加の抑制がみられたが、摂餌量に影響は認められなかった。摂水量は、150 mg/kg/日の雌雄で若干多い傾向が認められた。

血液学的検査では、30日間投与試験において、150 mg/kg/日以上各群で好中球の増加を伴った軽度の白血球数増加が認められたが、13週間投与試験では特に変化はみられなかった。感染症の症状はみられなかったため白血球の境界域での変化によるものと思われ、毒性学的に重要とは考えられない。

ラットの反復投与試験における主要な毒性所見として、肝臓への影響が認められた。30日間投与試験では、ALATの上昇が150 mg/kg/日以上各群の雄、50 mg/kg/日

以上の雌で認められ、ASATの上昇が300 mg/kg/日の雌雄で、LAPの上昇が150 mg/kg/日以上各群の雌雄でみられた。50 mg/kg/日の雌および150 mg/kg/日の雌雄で認められた程度の変化は、本系統のラットにおける正常の変動範囲内のものであったが、300 mg/kg/日の雌雄のALAT、ASATおよびLAP値は実施施設のバックグラウンドデータを超えるものであり、後述の肝の所見と関連していると考えられる。一方、13週間投与試験において、150 mg/kg/日の雌雄でALATおよびASATの上昇が認められ、50 mg/kg/日の雌でもALATの軽度の上昇がみられたが、雌のASATの値を除き、この程度の変動は本系統のラットにおけるバックグラウンドデータの正常値の変動範囲内であった。しかし、いずれの試験でも高用量群の雌で明らかな肝重量の増加がみられ、病理組織学的にも30日間投与試験の150および300 mg/kg/日で用量依存的な変化として肝細胞巣状壊死、肝細胞肥大および/または核不同、多核肝細胞などが認められた。13週間投与試験の150 mg/kg/日の雌雄においても同様の肝臓障害像が認められており、本薬物の投与が関与しているものと考えられる。

これらの所見はマクロライド系の抗菌薬のラットにおける毒性試験においても認められており^{2,3)}、本薬に特異的に認められる変化ではない。

30日間毒性試験の300 mg/kg/日の雌で認められた軽度のGGTの増加およびリパーゼ血症は、脾臓の病理組織学的障害を伴うものではなかった。血中のFeおよびtransferrinの有意な増加が150 mg/kg/日以上各群の雌雄で認められ、300 mg/kg/日の値は施設のバックグラウンドデータを超えるものであったが、貧血やヘモジリン沈着のような病理組織学的な変化が観察されなかったことから、毒性学的意義はないものと考えられる。

13週間投与試験の150 mg/kg/日の雌雄でtransferrinの有意な上昇がみられ、血清鉄の上昇と関連しており、バックグラウンドデータの正常値の範囲を超えるものであった。しかし、これらの変化は、貧血やヘモジリン沈着などの病理所見との対応もみられないことから、毒性学的意義があるとは考えられない。その他、150 mg/kg/日の雌雄で尿素の増加がみられたが、腎機能(Cre量)や腎の病理組織学的検査では変化がみられないことから毒性学的な意義は低いと考えられる。

尿の生化学的検査において、いずれの試験においてもCaの有意な増加がみられ、150 mg/kg/日以上各群の雌雄の値は施設の正常範囲を超えるものであった。また、両試験の150 mg/kg/日以上各群の雌雄でNAGの有意な上昇を認めたが、腎臓の病理組織学的変化がまったく認められないことからこれらの変動は毒性学的に重要とは考えられない。

30日間投与試験の臓器重量の測定において、300 mg/kg/日でもみられた肺重量の増加は、顕微鏡検査で観察さ

れた泡状マクロファージの増加所見との関連性が考えられる。また、300 mg/kg/日の雌雄で胸腺の絶対および相対重量の減少がみられたが、これは軽度のストレスにより説明できるものと考えられる。その他、300 mg/kg/日の雄で肝、腎および精巣の相対重量の増加がみられたが、これらは体重減少に起因するもので毒性学的に意義があるものとは考えられない。また、300 mg/kg/日の雌雄でみられた心臓重量の減少や前立腺の減少はきわめて軽度であり、毒性学的に重要なものとは考えられない。

13週間投与試験において、150 mg/kg/日の雌で腎臓および副腎の絶対および相対重量の増加がみられたが、病理組織学的変化は認められず、毒性学的に意義があるとは考えられない。その他、150 mg/kg/日の雄でみられた胸腺重量の減少は、30日間投与試験と同様に軽度なストレスによるものと考えられる。

盲腸が肥大し、たるんだ様相がいずれの試験の投薬群でも認められたが、この所見は病理組織学的な変化を伴うものではなく、抗生物質を投与したラットにおいて盲腸のマイクロフローラの変化により通常観察されるものである²⁻⁴⁾。したがって、本薬剤の過剰の薬理作用に関連したものと考えられる。

その他、病理組織学的所見として、30日投与試験の150および300 mg/kg/日で用量依存的に認められた肝所見（シヌソイドや胆管周囲の肥大マクロファージ、胆管上皮細胞の肥大、空胞化や過形成、胆汁鬱滞など）、肺、空腸／回腸および腸間膜リンパ節⁵⁾にみられた変化はフォスフォリピドosisとの関連を示唆している。また、13週間投与試験の50および150 mg/kg/日で用量依存的に腸間膜リンパ節および脾臓に、150 mg/kg/日肝、肺および小腸で同様の所見が認められている。しかし、腸間膜リンパ節の髄索および／または旁皮質の上皮様マクロファージの集簇は、無処置ラットにも認められる加齢性の所見で食餌の影響が考えられている^{6,7)}。胆管細胞の淡明化は、泡沫状貪食細胞集簇と同様にマクロライド系抗菌薬の共通所見としてのフォスフォリピドosisを示唆する所見（多層板構造物の存在^{3,4)}）と考えられる。

回復期間終了後においては、これらの所見はいずれも軽減化または観察されなくなっており、いずれも可逆性の変化と考えられる。

30日間投与試験のサテライト群で実施したトキシコキネティクスでは、各投与期間の血漿中濃度は中程度の変動を示し、投与初日および30日目に測定した C_{max} およびAUCは投与量比に対し非線型の増加を示した。また、反復投与により C_{max} およびAUCは150 mg/kg/日の雌および300 mg/kg/日の雌雄で増加し、その蓄積比はいずれも2~3であった。一方、13週間反復投与試験におけるトキシコキネティクスでは、50および150 mg/kg/日投与群の30日目と91日目の C_{24h} は、雌雄ともにいずれの測定日でも投与量比より大きく非線型であり、この30日目の結果は、さきの30日間反復投与試験の結果と同様であった。また、投与30日目に比べ91日目の C_{24h} は、いずれも高くなり大量投与時には蓄積傾向が認められた。

以上の結果を総合して、無毒性量は、30日間反復投与試験および13週間反復投与試験いずれにおいても50 mg/kg/日であると考えられる。

文 献

- 1) 山崎浩子, 土田晃敬, 小幡淳雄, 他: Telithromycinの体内測定法に関する研究。日化療会誌51 (S-1): 168~181, 2003
- 2) 大島 隆, 渡辺 隆, 中村 勇, 他: TE-031の毒性研究 (第4報), ラットの亜急性毒性試験。日化療会誌36 (S-3): 289~310, 1988
- 3) Mayne J, Walsh A, Johnson N, et al.: Preclinical Toxicity Studies with Azithromycin: Acute and Subchronic Studies in Rodents. *Pharmacometrics*. 51 (2): 53~63, 1996
- 4) Gray J, Purmalis B, Mathews J: Ultrastructural studies of the hepatic changes brought about by Clindamycin and Erythromycin in animals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 19: 217~233, 1971
- 5) Mazue G, Vic P, Gouy D, et al.: Recovery from amiodarone-induced lipidosis in laboratory animals: a toxicological study. *Fundam. And Applied Toxicol.* 4: 992~999, 1984
- 6) Frith C H, Ward J M, Chandra M, et al: Non-proliferative lesions of the hematopoietic system in rats. HL-1. In: *Guides for Toxicologic Pathology. STP/ARP/AFIP*, Washington, DC., 2000
- 7) Halem H, Losco P: Normal development, growth and aging for the lymph node. In: Mohr U, Dungworth D L, and Capen C C (Eds). *Pathobiology of the aging rat. Vol. 1. ILSI Press*, Washington, DC., 49~73, 1992

Oral repeated-dose toxicity studies and toxicokinetic studies of telithromycin in rats

Mikio Omosu¹, Eluard B², Thien-Aubert H², Stepniewski J P²,
Vidal J M², Bode G², Roeder V³, Bonnat C³,
Lenfant B³, Sacre-Salem B⁴, Guffroy M⁴,
and Deltilleux P G⁴

¹Drug Safety Evaluation, Drug Innovation & Approval Division, Lead Optimization, Aventis Pharma Ltd., 1-3-2, Minamidai, Kawagoe, Saitama, Japan

²Department of Toxicology, Aventis Pharma

³Department of Pharmacokinetics, Aventis Pharma

⁴Department of Drug Safety Evaluation, Aventis Pharma

In order to assess the toxicity of the test article telithromycin (TEL), we conducted a 30-day oral toxicity study with a 4-week recovery period and a 13-week oral toxicity study in male and female Sprague Dawley rats. Toxicokinetic parameters were also evaluated in these studies. In the 30-day study (0, 50, 150 and 300 mg/kg/day), a slight decrease in body weight in males, increased liver enzymes in both sexes and liver weights increase in females were noted at 300 mg/kg/day. At necropsy, increased size of the cecum, due to the antibacterial effect of the test article on the gut microbial flora, was observed in animals from all dosed groups. In histopathological examination, compound-associated phospholipidosis, a known class effect of macrolide molecules, were observed in the liver, lungs, bile duct, jejunum/ileum and mesenteric lymph nodes at 150 and 300 mg/kg/day and in the spleen at 300 mg/kg/day. As other liver findings, multifocal hepatic necrosis and hepatocellular hypertrophy and/or anisokaryosis were also noted. Compound-related changes were completely or partially resolved after a 4-week treatment-free period. Therefore, 50 mg/kg/day dose is considered to be the no observed adverse effect level. The variability of plasma concentrations within each subgroup was generally moderate. C_{max} and AUC at day 30 were increased at 150 and 300 mg/kg/day in female and at 300 mg/kg/day in male, and the accumulation ratios were 2 to 3 at the highest dose in both sexes. In the 13-week oral toxicity study at doses of 0, 20, 50 and 150 mg/kg/day, a slight decrease in body weight in males, increased liver enzymes in both sexes and increased liver weights in females were noted at 150 mg/kg/day. Phospholipidosis-related changes were observed in the liver, lungs and small intestines at 150 mg/kg/day and in the mesenteric lymph nodes and spleen at 50 and 150 mg/kg/day. In addition, focal hepatic necrosis, multinucleated hepatocytes, increased incidence and severity of mononuclear cell infiltrates and single cell necrosis at 150 mg/kg/day. Therefore in 13-week toxicity study also, 50 mg/kg dose is estimated to be the no observed adverse effect level. The variability of plasma concentrations within each subgroup was moderate and C_{24h} increased in a non-linear way. An increase in C_{24h} between day 30 and day 91 was observed at 50 and 150 mg/kg/day in female and at 150 mg/kg in male. At 150 mg/kg/day, mean C_{24h} in female was about 3 times higher than in the males.