

## 【原著・基礎】

Telithromycin のイヌおよびサルを用いた反復経口投与毒性試験  
ならびにトキシコキネティクス

重柄 幹夫<sup>1)</sup>・Eluard B<sup>2)</sup>・Thien-Aubert H<sup>2)</sup>・Douvin D H<sup>2)</sup>・Stepniewski J P<sup>2)</sup>・Vidal J M<sup>2)</sup>  
Bode G<sup>2)</sup>・Roeder V<sup>3)</sup>・Bonnat C<sup>3)</sup>・Pascual M H<sup>3)</sup>・Dupront A<sup>3)</sup>・Lenfant B<sup>3)</sup>・Guffroy M<sup>4)</sup>  
Detilleux P G<sup>4)</sup>・Richard J<sup>5)</sup>・Niggemann B<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup>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\*

<sup>2)</sup>Department of Toxicology, Aventis Pharma, France

<sup>3)</sup>Department of Pharmacokinetics, Aventis Pharma, France

<sup>4)</sup>Department of Drug Safety Evaluation, Aventis Pharma, France

<sup>5)</sup>Centre International de Toxicologie (C. I. T.), France

<sup>6)</sup>Covance Laboratories GmbH, Germany

Telithromycin (TEL) の経口投与毒性を評価するために雌雄ビーグル犬の 30 日間投与試験および 13 週間投与-12 週間の回復試験, および雌雄カニクイザルの 28 日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。イヌの 30 日間試験 (0, 50, 150 および 300 mg/kg/日) において, 300 mg/kg/日の途中で安楽死させた雌 1 例に, 本薬によるフォスフォリピドーシスに関連した尿細管腎炎が認められた。各群で嘔吐, 150 mg/kg/日以上で流涎, 軽度の体重増加抑制および脱水症状, 300 mg/kg/日で輝板の反射性消失がみられた。腎毒性所見として, 150 および 300 mg/kg/日でフォスフォリピドーシスの関与が考えられる血中尿素および/またはクレアチニンの増加および尿細管腎症の所見が認められ, これらの臨床症状の悪化が安楽死の 1 例にもつながったものと考えられた。本薬投与に起因したフォスフォリピドーシス様変化として, 肥大化マクロファージの組織浸潤が 150 mg/kg/日以上肺, 肝, 胆嚢, リンパ節, 腸管系, 脾臓, 胸腺, 精巣上体, さらに, 300 mg/kg/日の胃, 骨髄, 気管および尿道にみられた。以上の結果より, イヌ 30 日間試験の無毒性量は 50 mg/kg/日であると推定される。TK では, 血漿中濃度の個体間変動が大きく, 投与量増加と一致せず, 150 および 300 mg/kg/日の  $C_{max}$  および AUC は, 1 日目に比べ 30 日目で著しい増大を示した。13 週間投与-12 週間回復試験 (0, 20, 50 および 150 mg/kg/日) において, 150 mg/kg/日の雄 1 例の死亡例がみられ, 一部は本薬によるフォスフォリピドーシスが関与している広汎性尿細管腎症の病理所見が認められた。全群で嘔吐, 50 mg/kg/日以上で流涎, 150 mg/kg/日で体重増加量および摂餌量の軽度減少, 輝板の変化および肝酵素活性の軽度増加が認められた。本薬投与によるフォスフォリピドーシス様病理所見が, 50 mg/kg/日以上肺, 150 mg/kg/日で腎, 肝, 胆嚢, 腸管系, リンパ節, 脾臓, 胸腺および骨髄で認められた。これらの変化は, 回復期間終了後には, 輝板, 肺, 腸間膜リンパ節, 腎, 尿管および膀胱の一部の病理変化を除き, いずれも完全に消失した。以上の結果から, イヌの 13 週間投与試験の無毒性量は, 50 mg/kg/日であると推定される。TK では, 中程度の個体間変動がみられ, 投与量の増加に比し  $C_{max}$  は低く, AUC は高かった。性別および投与量にかかわらず各測定日の  $C_{max}$  および AUC は同様であった。カニクイザルを用いた 28 日間試験 (0, 30, 60 および 120 mg/kg/日) において, 120 mg/kg/日で嘔吐, 軟便, 一般状態の悪化, 体重および摂餌量の減少がみられ, 肝酵素活性の増加および軽度の肝重量増加が認められた。以上の結果より, 本試験における無毒性量は 60 mg/kg/日であると推定された。TK では, 中程度の個体間変動がみられ,  $C_{max}$  および AUC は常に投与量より高かった。1 日目に比べ 28 日目の  $C_{max}$  および AUC はそれぞれ 1.8 倍および 2.0 倍に増加し,  $C_{24h}$  は, 雄で 8 日目, 雌で 28 日目に定常状態に達した。

**Key words:** telithromycin, dog and monkey, repeated-dose toxicity study, toxicokinetic study

Telithromycin (TEL) のイヌを用いた 30 日間反復経口投与試験および 12 週間回復試験を組み入れた 13 週間反復

経口投与試験, サルを用いた 28 日間反復経口投与試験およびこれらの試験におけるトキシコキネティクスを調べたの

\*埼玉県川越市南台 1-3-2

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: (+)-(3a*S*, 4*R*, 7*R*, 9*R*, 10*R*, 11*R*, 13*R*, 15*R*, 15a*R*)-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]-2*H*-oxacyclotetradecino[4, 3-*d*]oxazole-2, 6, 8, 14(1*H*, 7*H*, 9*H*)-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。本試験では TEL をイヌにはゼラチンカプセル (Torpac capsules No. 12) に入れ、サルには 0.5% メチルセルロースに懸濁して経口投与した。

### 2. 使用動物および飼育条件

Marshall Farms (North Rose, NY) より購入したビーグル犬を用い、30 日間経口投与試験における試験開始時の月齢 (体重) は、約 10 か月齢 (雄: 10.2~12.2 kg, 雌: 9.1~11.1 kg), 13 週間経口投与試験では約 7 か月齢 (雄: 8.2~9.7 kg, 雌: 7.0~8.1 kg) であった。

サルは Best Engineering Co. Ltd. (Hong Kong) より購入したカニクイザルで (雄 1 例は、試験を実施した Covance Laboratories で生まれたサルを使用), 試験開始時の年齢 (体重) は、4~8 年 (雄: 3.2~5.4 kg, 雌: 2.5~3.5 kg) であった。

イヌの飼育条件は、30 日間経口投与試験を実施した Roussel Uclaf の飼育室も 13 週間経口投与試験を実施した Centre International de Toxicologie (C. I. T.) の飼育室もほぼ同様で、試験期間を通じて、室温 20±5℃, 湿度 50±30%, 陽圧下換気 (≥12 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、床に木屑を敷いた個別飼育ケージを用いた。飼料はいずれもペレット (U. A. R. 125 C) 1 日約 300 g を薬物投与約 3 時間後に与えた。水は通常の飲料水を自動給水装置より自由摂取させた。

サルは室温 19~25℃, 湿度 30~70%, 陽圧下換気 (約 10 回/時間), 12 時間照明 (6:00 a.m.~6:00 p.m.) に設定した飼育室でステンレスケージ (60×60×80 cm) に個別飼育した。飼料はペレット (Ssniff P-10) 50~70 g を朝と午後の 2 回与え、水は通常の飲料水を自動給水装置より自由摂取させた。

### 3. 投与量および群構成

イヌの 30 日間経口投与試験における投与量は、さきに行った予備試験 (0, 100, 400 および 1,000 mg/kg/日) の結果を参考に 0, 50, 150 および 300 mg/kg/日とし、1 群の動物数は、雌雄各 3 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 群の動物数は対照群および高用量群は雌雄各 6 例、低および

中用量群は雌雄各 4 例とした。対照群および高用量群では、雌雄各 6 例の内雌雄各 2 例を 12 週間の回復試験に供した。

サルの 28 日間投与試験における投与量は、0, 30, 60 および 120 mg/kg/日とし、1 群の動物数は雌雄各 5 例とした。

### 4. 観察および検査項目

イヌの 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、後者において血圧測定を行った以外は同一としたが、観察時間および測定回数は若干異なった。

サルの試験ではイヌにおける観察および検査項目の他に網膜電図記録 (ERG) を行った。

#### 1) 一般状態および死亡例

イヌの 30 日間経口投与試験における観察記録は、通常 1 日 3 回 (投薬前、午前および午後) とし、土曜、日曜および休日は、投与後の 1 回とし、特に嘔吐に注意した。死亡例は、可能な限り採血、剖検、臓器採取を行った。13 週間投与試験では、一般状態の観察は少なくとも 1 日 1 回ほぼ同時刻に行い、嘔吐、運動性および生死は試験期間を通じて少なくとも 1 日 2 回観察した。

サルの一般状態の観察は試験期間を通じて少なくとも 1 日 1 回ほぼ同時刻に行い、運動性および生死は 1 日 2 回 (1 日の作業開始前と終了後) 観察した。

#### 2) 体重および摂餌量

体重はいずれも試験開始前に 1~2 回、投与後 1 日目、以降週に 1 回測定した。摂餌量は、イヌの 30 日間経口投与試験では毎日、その他の試験では週 1 回、セット量と翌朝の残餌量を測定して求めた。

#### 3) 眼科学的検査

イヌの 30 日間経口投与試験では、視覚反射、スリットランプ (SL 5, 興和) による前眼部およびレンズの検眼鏡検査および眼底カメラ (RC-2 型, 興和) による網膜部の観察と写真撮影を投与開始前および最終投与終了 24 時間後に行った。13 週間投与試験では、視覚反射および検眼鏡検査を投与開始前および開始後 7, 13 週目の投与 2~4 時間後に行い、さらに 15 週目とそれ以降の回復期間に毎週 1 回行った。また、眼底カメラ (RC-2 型, 興和) による網膜部の観察と写真撮影を投与期間終了後全動物について行い、回復期間中は対照群で 15, 19 および 23 週目に、投薬群では 15 週目とそれ以降毎週 1 回行った。

サルでは、投与開始前および最終投与週に 1 回検眼鏡検査および網膜電図計 (Nicolet Compact Visual) による検査 (暗順応, 明順応, 30 Hz フリッカー, 振動電位) を行った。

#### 4) 心電図検査

イヌの 30 日間経口投与試験では、標準誘導 (I, II,

Ⅲ) および aVR, aVL, aVF を 6 素子心電計 (Schiller Cardiovit AT) で記録した。第 2 誘導から P 波, PR 間隔, QRS 波群, QT 間隔および T 波の持続時間, P 波, QRS 波および T 波の振幅, 心拍数を測定した。測定は, 投薬前, 初回投与および最終投与 1~2 時間後および 24 時間後に行った。

イヌの 13 週間投与試験では, 第 2 誘導で心拍数および PQ, QRS, QT 間隔を投薬前, 投与 5 週目および 13 週目の投与 2~4 時間後, 回復期間終了後に測定した。また, 投与前, 13 週目の投与 2~4 時間後, 回復期間終了後に収縮期圧および拡張期圧を測定した。

サルでは, 心電計 (Hellige Cardiognost EK 56) の第 2 誘導で心拍数および RR, PR, QRS および QT 間隔, P, R, S および T 波の振幅を, 血圧計 (Hellige Blood Pressure Monitor NI) で最高, 最低および平均血圧を投薬前および投与 4 週目に投与ほぼ 1 時間後に測定した。

#### 5) 血液学的検査

イヌの 30 日間経口投与試験では, 投与前および最終投与後, 動物は給水のみとし (約 18 時間絶食), ほぼ 24 時間後に外頸静脈より採血し, 以下の項目について測定した。13 週間投与試験では, 投与前, 投与開始 4 または 5 週目, 12 または 13 週目 (投与 24 時間後) および回復期間終了後に測定した。サルでは, 投与前, 投与 7 日目および最終投与 24 時間後に上腕静脈より採血した。

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)。

#### 6) 血液生化学的検査

血液検査と同時期に採取した血液について, 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)<sup>b,c</sup>, 無機リン (P), 塩素 (Cl), 総コレステロール (T-Cho), リン脂質 (PL)<sup>b,c</sup>, トリグリセリド (TG), 非エステル化脂肪酸 (NEFA)<sup>b,c</sup>, グルコース (Glu), 総ビリルビン (T-Bil), 抱合型ビリルビン (CBil)<sup>b,c</sup>, aspartate aminotransferase (ASAT), alanine aminotransferase (ALAT), alkaline phosphatase (ALP), creatine kinase (CK)<sup>b,c</sup>, lactate dehydrogenase (LDH)<sup>c</sup>, gamma-glutamyltransferase (GGT), lipase (LIP)<sup>b,c</sup>, amylase (AMY)<sup>b,c</sup>, 尿素 (UREA), クレアチニン (Cr), 鉄 (Fe)<sup>c</sup>, トランスフェリン飽和度 (%Btf)<sup>c</sup>, 総蛋白 (T-Pro), 血清蛋白電気泳動-Albumin,  $\alpha_1$ -globulin<sup>c</sup>,  $\alpha_2$ -globulin<sup>c</sup>,  $\beta_1 + \beta_2$ -globulin<sup>c</sup>,

$\beta_3$ -globulin<sup>c</sup>,  $\gamma$ -globulin<sup>c</sup>, A/G, 浸透圧 (Osm)<sup>a,c</sup>。

- a) イヌ 30 日間経口投与試験で測定していない項目
- b) イヌ 13 週間投与試験で測定していない項目
- c) サル 28 日間投与試験で測定していない項目
- 7) 尿および糞検査

イヌの 30 日間試験では投与前と最終投与終了約 24 時間後, 13 週間試験では投与前, 投与 12 または 13 週および 24 週に, サルでは投与前および投与 4 週目に各動物を代謝ケージに一晚 (14 時間以上) 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。

定量的又は定性的検査として, 尿量 (V), pH, 浸透圧 (Osm)<sup>d,e</sup>, 比重 (SP-G)<sup>f</sup>, 蛋白 (Pro), グルコース (Glu), 血液 (Blood)<sup>e</sup>, ケトン体 (Keton), ビリルビン (Bil), ウロビリノーゲン (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)<sup>d,e</sup>, 無機リン (P)<sup>d,e</sup>, 硝酸 (NO<sub>3</sub>)<sup>d,f</sup>, 塩素 (Cl)<sup>e,f</sup>, クレアチニン (Cr) を測定し, 糞については潜血 (FOB)<sup>e</sup> を調べた。

- d) イヌ 13 週間投与試験で測定していない項目
- e) サル 28 日間投与試験で測定していない項目
- f) イヌ 30 日間経口投与試験で測定していない項目
- 8) 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, 病理組織学的検査に供した: 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, 上皮小体, 子宮, 卵巣。 (イヌ 30 日間経口投与試験では精巣と上皮小体を合わせて測定, イヌ 13 週間投与試験では腎臓および精巣は左右合わせて測定し, さらに唾液腺も測定, サルでは腎臓および精巣は左右合わせて測定)。また, 病理学的検査を行うために摘出した臓器として肉眼的に障害の認められた部位, 大動脈, 骨髄, 気管, 舌, 食道, 胃, 十二指腸, 回腸, 空腸, 結腸, 盲腸<sup>g</sup>, 腸間膜リンパ節, 胸部リンパ節<sup>h</sup>, 下顎下リンパ節<sup>g</sup>, 膵臓, 唾液腺, 脊髄<sup>g</sup>, 座骨神経, 胸骨, 筋肉, 皮膚, 眼球と視神経, 膀胱, 尿管<sup>i</sup>, 尿道<sup>i</sup>, 精囊<sup>i</sup>, 精巣上体, 乳腺, 陰<sup>i</sup>。

- g) イヌ 30 日間経口投与試験で摘出していない項目
- h) イヌ 13 週間投与試験で摘出していない項目
- i) サル 28 日間投与試験で摘出していない項目
- 9) トキシコキネティクス

イヌの 30 日間反復投与試験では, 投与初日および 29 日目の投与前, 投与 0.5, 1, 2, 4, 8 および 24 時間後に採血し, 測定時まで -20°C で凍結保存した。

13 週間反復投与試験では, 投与 4 週目および 13 週目の投与前および投与 0.5, 1, 2, 4 および 8 時間後に採血し, 測定時まで -20°C で凍結保存した。

サルは28日間投与試験では、投与初日および28日目の投与前、投与0.5, 1, 2, 4, 8および24時間後に採血し、また、8, 15および22日目には投与24時間後に採血し、分析時まで $-20^{\circ}\text{C}$ で凍結保存した。TELの測定は、Roussel Uclaf, Department of PharmacokineticsにおいてHPLCおよび蛍光検出法<sup>3)</sup>により行った。

## II. 結 果

### 1) 一般状態および死亡例

イヌの30日間経口投与試験では、被験薬投与群全例に嘔吐がみられ、その頻度はTable 1に示したように投与量に依存していた。流涎が150 mg/kg/日以上雌雄で認められ、それに関連して小さく頭を振ったり咀嚼運動を繰り返した。運動性の低下が150 mg/kg/日で雄1例、雌全例、300 mg/kg/日で雌雄全例にみられ、震顫や緊張性低下を伴う例があった。脱水症状が300 mg/kg/日の雄で1例、150 mg/kg/日以上雌で全例に認められた。

300 mg/kg/日で雌の1例が緊張性低下、体温低下、著しい脱水症状および震顫を呈し、一般状態の悪化のため29日目に安楽死させた。

13週間反復投与試験では、投与後間もなく軽度ないし中程度の嘔吐（通常白色ないし黄色）がすべての投与動物でみられ、第1週目でその頻度が高く、50 mg/kg/日の雌を除き用量依存的であった。流涎が50 mg/kg/日では2~3週目より、150 mg/kg/日では1~2週目より投与最終日まですべての動物でみられ、その頻度は用量依存的であった。嘔吐および流涎は回復期間では消失した。

投与に関連した途中死亡例は、150 mg/kg/日の雌1例が37日目に死亡した。この例は7日目の投与5分後に嘔吐し、吐物は褐色を呈していた。それ以降著しい流涎、軟便、さらに水様便がみられるようになり、摂餌量の減少、衰弱、体重減少を示し、死亡前の臨床検査では

ASAT, ALATおよびLDHの上昇が認められた。剖検では、胃腸管系の赤色化、脱水および腎所見の変化がみられ、広汎性の尿細管腎症の光顕所見が確認され、本薬投与に起因するものと考えられた。また、この腎尿細管所見は少なくとも一部はフォスフォリピドースに関連していると思われる。

サルにおいては、120 mg/kg/日で嘔吐と軟便がみられ、雄の2例で投与最終日に一般状態の悪化がみられたが、途中死亡例は認められなかった。

### 2) 体重および摂餌量

イヌの30日間経口投与試験では、150 mg/kg/日の雄2例および雌1例で4週目の体重がそれぞれ17%および36%減少し、300 mg/kg/日では雄3例および雌2例の4週目の体重がそれぞれ25%および18%減少した。摂餌量の減少は、投与期間中数例に散発的にみられたが、150 mg/kg/日以上雌雄で4週目に体重減少に対応した摂餌量の減少がみられた。

13週間反復投与試験では、体重増加量の軽度の減少が150 mg/kg/日の雌雄でみられたが、回復期間中に正常に復した。摂餌量の軽度の減少が投与最終週に150 mg/kg/日の雌でみられたが、この減少は可逆的であった。

サルは28日間投与試験では、120 mg/kg/日の雄で2週目に有意な体重減少(14%)がみられ、最終週まで増加しなかった。同量の雌では2週目に軽度減少(-7%)したが、その後回復に向かった。摂餌量は120 mg/kg/日の雌雄で投与期間中有意な減少がみられ、4週間の平均摂餌量は対照群に比べ雄で17%、雌で12%の減少を示した。

### 3) 眼科学的検査

イヌの30日間経口投与試験では、300 mg/kg/日の雌雄各2例に両眼底の色調の変化がみられ、輝板が暗く見え反射性の消失が認められたが、組織学的検査ではまったく異常はみられなかった。150 mg/kg/日以上で

Table 1. Findings correlated between vomiting and clinical and biological signs of dehydration in dogs of 30-day toxicity study

	Control		50 mg/kg/day		150 mg/kg/day		300 mg/kg/day	
	M	F	M	F	M	F	M	F*
No of vomiting/30 days	0	0	4~9	3~9	7~9	10~13	14~28	10~22
Clinical sign of dehydration	-	-	-	-	-	3/3, D 24 to D 31	2/3, D 28 to D 30	3/3, D 23 to D 31
Body weight food intake decrease	-	-	-	-	2/3	1/3	3/3	2/3
Hb and PCV increase	-	-	-	-	2/3	1/3	3/3	2/3
Blood urea increase	-	-	-	-	-	1/3	2/3	1/3
Blood creatinin increase	-	-	-	-	-	1/3	2/3	1/3
Urinary Na decrease	-	-	3/3	3/3	2/3	3/3	3/3	2/2
Urinary K decrease	-	-	-	1/3	2/3	3/3	3/3	2/2

\*one female sacrificed on Day 29

眼瞼や結膜の充血の程度が対照群に比べて強く、300 mg/kg/日の雄1例にぶどう膜炎が認められた。

13週間反復投与試験では、7週目の検査で異常はみられなかったが、13週目の検査では両眼の輝板の反射性消失による褐色化が150 mg/kg/日の雄で4/5例、雌で4/6例認められ、さらに雌の1例に輝板に小さなスポットの散在がみられたが、組織学的な異常はみられなかった。回復期間終了後の検査では、これらの変化は部分的に回復していたが、輝板に小さなスポットの散在が雌雄いずれの回復群にも認められた。

サルでは、検眼および網膜電図いずれにも投与に関連した異常はまったく認められなかった。

#### 4) 心電図検査

イヌの30日間経口投与試験では、1日目の検査において、150 mg/kg/日の雄1例に洞頻脈が投与1時間後から現れ、8時間後に正常に復した。30日目の検査において、150 mg/kg/日の雄1例、雌2例、300 mg/kg/日の雄2例、雌1例に心拍数増加(160 BPM以上)が投与1時間後から現れ、一部の例ではP波の振幅および/または持続時間の増大を伴っていた。

13週間反復投与試験では、用量依存的な変化として、50 mg/kg/日で心拍数が5週目で軽度の増加(雄: 39%, 雌: 21%), 13週目で中程度の増加(雄: 80%, 雌: 52%)を示し、150 mg/kg/日では5週目で雄: 88%, 雌: 58%の増加、13週目で雄: 104%, 雌: 88%増加し、いずれも有意であった。この心拍数の増加は主にPQ間隔の短縮に起因しており、いずれの動物でも心電図の波形、QRSやQTの間隔に変化は認められなかった。回復期間終了後ではこれらの変化は消失していた。

血圧に対しては、13週目および回復期間終了後の測定のいずれにおいても収縮期圧、拡張期圧に有意な変化は認められなかった。

サルにおいては、心電図および血圧測定いずれにおいても被験薬投与に起因する変動はまったく認められなかった。

#### 5) 血液学的検査

イヌの30日間経口投与試験では、30日目の検査において150 mg/kg/日以上でHbおよびPCVの軽度な用量依存性の増加がみられ、300 mg/kg/日で赤血球数の軽度の増加が認められた。また、フィブリノーゲンの軽度の増加が150 mg/kg/日の雌雄各1例で30日目に、300 mg/kg/日の雄3例が7日目に、雄2例が30日目に観察された。安楽死させた雌では、白血球増加(好中球: 3.8倍、リンパ球減少: 66%)、フィブリノーゲン、赤血球、HbおよびPCVの増加など血液濃縮による変化がみられた。

13週間反復投与試験では、フィブリノーゲンの軽度の増加が4週目において150 mg/kg/日の雄2例(43%, 132%)で、12週目において150 mg/kg/日の雌1例(61

%)で認められたが、回復期間終了後ではこれらの変化は消失していた。

サルにおいては、2, 3の項目で散発的に有意な変化がみられたが、被験薬投与に起因すると考えられる変動は認められなかった。

#### 6) 血液生化学的検査

イヌの30日間経口投与試験では、50 mg/kg/日の雌1例が投与7日目の検査でALATの軽度の一時的な上昇がみられたが、用量相関はなく30日目の検査では正常値を示していた。150 mg/kg/日では、30日目のみALATの軽度の上昇が雄1例および雌全例(3.7倍)でみられ、300 mg/kg/日では、同様にALATの上昇が7日目の検査で雄全例(5.6倍)および雌1例に、30日目の検査で雌雄全例(雄: 6.3倍、雌: 2.5倍)に認められた。また、ASATの軽度の上昇が7日目の検査で雌雄全例(雄: 2.4倍、雌: 1.5倍)に、30日目の検査では雄のみ全例(3.4倍)に認められた。腎機能に関連した変化として、30日目の検査で150 mg/kg/日の雌1例にクレアチニンおよび尿素の軽度の上昇、300 mg/kg/日の雄2例にクレアチニン(2.2倍)および尿素(3.6倍)の軽度の上昇が認められた。リン酸塩血症の軽度の上昇が30日目の検査で300 mg/kg/日の雌雄各1例にみられた。安楽死させた雌では、肝酵素の著明な増加(ASAT: 14倍、ALAT: 18倍、ALP: 15倍、GGT: 8倍)、尿素およびクレアチニンの増加(10倍および6.7倍)がみられた。

13週間反復投与試験において、Table 2に示したように4週目の検査で150 mg/kg/日の雌雄に無機リンの軽度の上昇(雄: 18%で有意、雌: 14%)、ALATの中程度の上昇(雄: 4.8倍、雌: 2.8倍でともに有意)がみられ、ASATの中程度の上昇が雄のみ(1.7倍)で認められた。12週目の検査で150 mg/kg/日の雌に無機リンの中程度の上昇(37%)、雄のみで総鉄結合能の軽度の上昇(33%)、雌雄でALATの中程度の上昇(雄: 2.9倍、雌: 3.9倍でともに有意)、雌雄でクレアチニンおよび浸透圧の軽度の上昇(雄: 37%、雌: 42%および雄: 7%、雌: 6%でともに有意)が認められた。

回復期間終了後ではこれらの変化は完全に消失しており、対照群との間に有意差を示す項目はみられなかった。

サルの28日間投与試験では、Table 3に示したように、120 mg/kg/日の雌雄でALATの有意な上昇、雄でASATの上昇傾向が投与7日目および4週後の検査で認められた。また、投与7日目の120 mg/kg/日の雄でビリルビンおよびクレアチニンの有意な上昇がみられたが、4週後の検査では異常は認められなかった。投与最終日に一般状態の悪化がみられた120 mg/kg/日の雄の2例では、電解質の不均衡も認められた。

#### 7) 尿および糞検査

イヌの30日間経口投与試験において、定量的または

Table 2. Blood biochemical data in Beagle dogs treated with telithromycin for 13 weeks

Parameters	Occasion week 4							
	control		20 mg/kg/day		50 mg/kg/day		150 mg/kg/day	
	M	F	M	F	M	F	M	F
ASAT (U/L)	26 ± 3.0	28 ± 4.1	30 ± 3.9	29 ± 4.5	26 ± 5.6	31 ± 4.9	43 ± 38.2	28 ± 11.4
ALAT (U/L)	19 ± 7.1	25 ± 7.8	28 ± 13.4	22 ± 6.6	20 ± 5.0	38 ± 24.7	91 ± 125.2*	68 ± 62.1*
Inorganic P (µm/L)	2.22 ± 0.121	2.12 ± 0.177	2.31 ± 0.158	2.28 ± 0.158	2.31 ± 0.085	2.32 ± 0.143	2.58 ± 0.271*	2.45 ± 0.324
Total iron binding Capacity (µm/L)	78.9 ± 8.76	76.8 ± 5.97	84.3 ± 4.97	82.8 ± 3.77	76.1 ± 5.01	88.6 ± 9.16	83.0 ± 13.61	77.6 ± 7.20
Osmolarity (mOsm/L)	299 ± 2.1	299 ± 3.4	301 ± 2.2	297 ± 2.7	299 ± 2.1	305 ± 8.0	303 ± 6.2	302 ± 2.0
Creatinine (µm/L)	67 ± 4.6	64 ± 5.1	71 ± 4.0	64 ± 2.5	73 ± 12.3	72 ± 7.5	79 ± 9.3**	71 ± 7.7
Parameters	Occasion week 12							
	control		20 mg/kg/day		50 mg/kg/day		150 mg/kg/day	
	M	F	M	F	M	F	M	F
ASAT (U/L)	24 ± 5.8	25 ± 4.8	25 ± 7.1	24 ± 3.3	27 ± 2.1	25 ± 6.6	34 ± 9.5	35 ± 19.3
ALAT (U/L)	27 ± 3.1	46 ± 17.8	30 ± 12.4	28 ± 6.9	40 ± 13.4	28 ± 2.5	55 ± 11.7*	94 ± 106.5
Inorganic P (µm/L)	1.63 ± 0.180	1.70 ± 0.126	1.91 ± 0.296	1.81 ± 0.216	1.81 ± 0.154	1.87 ± 0.107	1.95 ± 0.161	2.07 ± 0.094**
Total iron binding Capacity (µm/L)	80.5 ± 6.65	82.6 ± 9.72	90.8 ± 7.33	83.9 ± 7.65	80.0 ± 4.53	93.2 ± 16.26	105.8 ± 18.83*	95.6 ± 7.08
Osmolarity (mOsm/L)	302 ± 10.7	290 ± 13.5	306 ± 15.4	294 ± 16.8	301 ± 23.7	303 ± 1.9	315 ± 4.5	316 ± 6.0*
Creatinine (µm/L)	74 ± 3.9	71 ± 6.4	79 ± 5.6	70 ± 3.9	79 ± 9.5	72 ± 4.7	85 ± 7.0*	84 ± 4.8*

\*Significantly different from control at 95% confidence level, n = 4~6, (mean ± SD)

\*\*Significantly different from control at 99% confidence level

Table 3. Blood biochemical data in Cynomolgus monkey of 28-day oral toxicity study

Parameters	Occasion day 7							
	control		30 mg/kg/day		60 mg/kg/day		120 mg/kg/day	
	M	F	M	F	M	F	M	F
ASAT (U/L)	43.2 ± 21.8	36.8 ± 12.3	33.7 ± 3.6	33.9 ± 9.1	36.0 ± 6.4	35.2 ± 3.6	61.1 ± 7.7	39.9 ± 11.8
ALAT (U/L)	45.8 ± 19.8	55.1 ± 18.6	33.7 ± 6.1	48.0 ± 10.7	52.7 ± 12.3	58.2 ± 18.8	151.4 ± 33.8*	169.4 ± 23.1*
Bilirubin (µm/L)	1.8 ± 0.9	4.2 ± 1.0	2.7 ± 0.7	3.9 ± 2.3	3.5 ± 0.7*	5.2 ± 3.4	4.2 ± 0.9*	3.5 ± 1.1
Creatinine (µm/L)	57.4 ± 15.2	62.1 ± 6.0	65.1 ± 8.8	70.4 ± 10.1	70.9 ± 11.2	68.9 ± 1.8	79.8 ± 8.3*	66.0 ± 2.9
Parameters	Occasion week 4							
	control		30 mg/kg/day		60 mg/kg/day		120 mg/kg/day	
	M	F	M	F	M	F	M	F
ASAT (U/L)	39.2 ± 7.2	67.7 ± 39.2	39.1 ± 5.6	63.6 ± 63.9	33.2 ± 10.5	65.4 ± 34.2	129.3 ± 131.5	68.4 ± 39.3
ALAT (U/L)	44.8 ± 22.3	71.9 ± 61.0	36.2 ± 10.4	52.8 ± 32.0	54.4 ± 22.9	91.9 ± 30.2	171.0 ± 133.3*	245.0 ± 67.6*
Bilirubin (µm/L)	2.1 ± 0.8	4.1 ± 2.3	2.2 ± 0.7	3.9 ± 2.6	2.5 ± 0.8	3.6 ± 2.3	2.2 ± 1.1	2.8 ± 0.9
Creatinine (µm/L)	72.6 ± 16.8	59.7 ± 11.6	77.3 ± 11.9	66.6 ± 10.4	78.6 ± 13.7	62.7 ± 4.4	76.8 ± 10.5	60.5 ± 7.4

\*Significantly different from control at 95% confidence level, n = 5, (mean ± SD)

定性的検査ではなんら異常はみられなかったが、尿沈渣の細胞学的検査で 150 mg/kg/日の雌 1 例、300 mg/kg/日の雄 3 例、雌 1 例に顆粒状円柱の増加がみられ、病理組織所見との相関が認められた。血液生化学的検査では 150 mg/kg/日以上の雌雄にナトリウムおよびカリウムの軽度の減少がみられた。糞中の潜血検査ではいずれも陰性であった。

13 週間反復投与試験において、12 週目の検査で 150

mg/kg/日の雌にナトリウム (61%)、カリウム (58%) およびクロライド (56%) の有意な減少がみられた。回復期間終了時の検査では、いずれの項目も投与前値との間に差はみられなかった。糞中の潜血検査では陽性例が散見されたが、投与量との関連性は認められなかった。

8) 病理学的検査

サル 28 日間投与試験における尿検査では、投与に関連した変動は観察されなかった。

Table 4-1. Treatment-related microscopic observations in dog of 30-day oral toxicity study

Principal histological changes	Control	50 mg/kg/day	150 mg/kg/day	300 mg/kg/day	
	6 (M 3 F 3)	6 (M 3 F 3)	6 (M 3 F 3)	6 (M 3 F 3)	
Liver; enlarged macrophages					
Peribiliary:	total	0	0	3	5
	minimal	0	0	2	2
	slight	0	0	1	3
Sinusoids:	total	0	0	0	4
	minimal	0	0	0	2
	slight	0	0	0	2
Lungs; enlarged or foamy macrophages					
Alveolar, enlarged:	total	1	1	5	5
	minimal	1	1	5	4
	moderate	0	0	0	1
Alveolar, foamy	total	0	0	0	3
	minimal	0	0	0	1
	slight	0	0	0	2
Kidneys; treatment-related changes					
Tubular nephropathy;	total	0	0	2	5
	minimal	0	0	1	1
	slight	0	0	1	1
	moderate	0	0	0	2
	marked	0	0	0	1
Thickening, mesangial:	total	0	0	1	4
	minimal	0	0	1	3
	moderate	0	0	0	1
Inflammation, acute, outer stripe:	total	0	0	0	3
	minimal	0	0	0	1
	slight	0	0	0	1
	moderate	0	0	0	1
Spleen; treatment-related changes					
Pigment, brown, macrophages, red pulp:	minimal	0	0	1	3
	Enlarged macrophages, white pulp:				
	total	0	0	1	5
	minimal	0	0	1	3
	slight	0	0	0	2
Enlarged macrophages, sinuses:	slight	0	0	0	1
	Thymus; treatment-related changes				
Enlarged macrophages, interstitial:	total	0	0	2	4
	minimal	0	0	2	2
	slight	0	0	0	1
	moderate	0	0	0	1
Involution:	total	6	6	6	6
	minimal	2	1	0	0
	slight	3	2	0	0
	moderate	1	3	4	1
	marked	0	0	1	2
	severe	0	0	1	3

Table 4-2. Treatment-related microscopic observations in dog of 30-day oral toxicity study

Principal histological changes	Control	50 mg/kg/day	150 mg/kg/day	300 mg/kg/day
	6 (M 3 F 3)	6 (M 3 F 3)	6 (M 3 F 3)	6 (M 3 F 3)
Epididymides; enlarged, intra-epithelial macrophages: (Number examined)	(3)	(3)	(3)	(3)
total	3	3	1	3
minimal	0	0	1	2
marked	0	0	0	1
Gall bladder; treatment-related changes				
Enlarged macrophages, lamina propria:				
total	0	0	4	5
minimal	0	0	2	1
slight	0	0	2	1
moderate	0	0	0	3
Increased secretion, mucus: present	0	1	2	4
Duodenum; enlarged macrophages				
Peyer's patches: minimal	0	0	0	1
Lamina propria, bile duct: total	0	0	0	3
slight	0	0	0	1
moderate	0	0	0	2
Lamina propria, villi: minimal	0	0	0	3
Ileum; enlarged macrophages				
Peyer's patches: total	0	0	1	2
slight	0	0	1	1
moderate	0	0	0	1
Lamina propria, villi: total	0	0	1	4
minimal	0	0	1	2
slight	0	0	0	2
Colon; enlarged macrophages				
Peyer's patches: total	0	0	3	4
minimal	0	0	3	3
slight	0	0	0	1
Rectum; enlarged macrophages				
Peyer's patches: total	0	0	2	5
slight	0	0	2	4
moderate	0	0	0	1
Lymph node, mesenteric; enlarged macrophages				
Sinuses: total	0	0	3	5
minimal	0	0	3	1
slight	0	0	0	4
Cortex/paracortex: total	0	0	4	5
minimal	0	0	4	2
slight	0	0	0	2
moderate	0	0	0	1
Lymph node, thoracic; enlarged macrophages				
Sinuses: total	3	4	2	5
minimal	3	4	2	3
slight	0	0	0	1
moderate	0	0	0	1
Cortex/paracortex: minimal	0	0	0	2



イヌの30日間経口投与試験における臓器重量の測定で、胸腺の絶対および相対重量の中程度または著明な減少が150 mg/kg/日以上、雌雄で認められ、50 mg/kg/日の雌1例でも同様な変化がみられた。副腎の絶対および相対重量が150 mg/kg/日で雌雄各1例、300 mg/kg/日雄2例、雌1例で軽度増加した。また、精巣の絶対および相対重量が150 mg/kg/日で1例、300 mg/kg/日の2例で軽度減少し、前立腺の絶対および相対重量が3投与群でいずれも軽度減少していた。肉眼所見では、腎皮質または皮髄境界部の軽度黄色化が150 mg/kg/日の雌2例、300 mg/kg/日の雄1例でみられ、胸腺のサイズの縮小が300 mg/kg/日の雄1例でみられた。

投与に関連していると考えられた病理組織学的所見は、腎、肺、肝、胆嚢、腸間膜リンパ節、回腸、結腸、直腸、脾臓、胸腺および精巣上体の150および300 mg/kg/日において、300 mg/kg/日の胃、十二指腸、空腸、胸部リンパ節、骨髄、気管および尿道において認められ、それらの結果をTable 4に示した。

腎の所見を除く他のすべての臓器にみられた変化は、多くのわずかに顆粒化したまたは泡沫状の細胞質を有する肥大化マクロファージの組織浸潤であった。これらのマクロファージは明らかな変性変化を伴っておらず、フォスフォリピドシスの所見と一致するものと考えられた。腎の所見は、発生頻度および重篤度は用量依存性であり、150および300 mg/kg/日において尿細管上皮細胞の腫大、空胞化または顆粒状変性、巣状壊死および管腔内痙皮形成が認められ、尿細管性腎症の所見と考えられた。腎尿細管変化の少なくとも一部の変化は、フォスフォリピドシスに関連したものと考えられた。さらに、150および300 mg/kg/日の一部の例で糸球体間質の肥厚が、300 mg/kg/日で尿路上皮に好酸性の封入体が認められた。後者の所見は、明らかに投与に関連したものであるが、正確な意義は不明である。300 mg/kg/

日群でみられた食道の過角化および不全角化は嘔吐に関連したもので本薬の直接的な作用とは考えられない。150または300 mg/kg/日群において、胸腺の退縮の増大が認められたが、本薬の直接的な作用よりストレスに対する非特異的な反応と考えられた。

安楽死させた雌における投与に関連した病理所見として、著明な尿細管腎障害、軽度の巣状肝細胞壊死、多くの組織/臓器における多数の、わずかに顆粒状化した細胞質を伴った肥大マクロファージの浸潤が認められた。

13週間反復投与試験において、変動のあった臓器の測定結果をTable 5に示した。150 mg/kg/日において、雄で肝臓の絶対重量および相対重量の増加(22%および41%)、雌雄で副腎の絶対重量および相対重量の増加(雄: 16%および27%、雌: 24%および33%)が認められた。50 mg/kg/日の雄で唾液腺の絶対重量および相対重量の減少(41%および35%)がみられた。前立腺の絶対重量および相対重量の減少が20 mg/kg/日(16%および16%)、50 mg/kg/日(41%および37%)および150 mg/kg/日(59%および37%)の投与群で認められた。また、子宮の絶対重量および相対重量の減少が150 mg/kg/日(44%および40%)でみられ、卵巣の絶対重量および相対重量の増加が20 mg/kg/日(64%および64%)および50 mg/kg/日(35%および27%)の2群で認められた。回復期間終了後においては、臓器重量の変動は認められなかった。

本薬投与に関連した病理組織学的変化は、Table 6に示したように50および150 mg/kg/日の肺、および150 mg/kg/日の腎、肝、胆嚢、十二指腸、空腸、回腸、腸間膜および下顎リンパ節、脾臓、胸腺および骨髄で認められた。腎を除くこれらの臓器における変化は、多数のわずかに顆粒化した、または、両親媒性の細胞質を有する肥大マクロファージの組織浸潤を特徴としていた。これらのマクロファージは、当該組織の変性変化を伴わ

Table 5. Organ weights in dogs dosed telithromycin for 13 weeks (n=4)

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	283.9 ± 30.03	2.74 ± 0.219	280.3 ± 29.30	2.81 ± 0.675	281.2 ± 54.63	2.94 ± 0.748	347.4 ± 38.35	3.87 ± 0.161
	F	275.6 ± 26.59	3.01 ± 0.439	257.0 ± 25.10	2.74 ± 0.345	274.9 ± 42.44	2.95 ± 0.308	268.6 ± 41.51	3.22 ± 0.471
Adrenal gland	M	1.12 ± 0.189	0.011 ± 0.002	1.04 ± 0.102	0.010 ± 0.002	1.01 ± 0.115	0.011 ± 0.001	1.30 ± 0.146	0.014 ± 0.001
	F	1.10 ± 0.129	0.012 ± 0.001	1.10 ± 0.068	0.012 ± 0.001	1.29 ± 0.170	0.014 ± 0.002	1.36 ± 0.114*	0.016 ± 0.001**
Parotid gland	M	15.89 ± 5.03	0.152 ± 0.040	13.36 ± 3.66	0.129 ± 0.021	9.43 ± 0.502*	0.098 ± 0.010*	11.83 ± 1.70	0.132 ± 0.016
	F	11.14 ± 1.74	0.121 ± 0.013	14.43 ± 2.68	0.154 ± 0.029	12.98 ± 0.792	0.141 ± 0.016	11.34 ± 3.11	0.136 ± 0.036
Prostate	M	7.22 ± 2.01	0.070 ± 0.021	6.03 ± 2.25	0.059 ± 0.019	4.27 ± 1.81	0.044 ± 0.017	2.99 ± 1.05*	0.033 ± 0.009
Uterus	F	8.98 ± 9.05	0.102 ± 0.107	16.67 ± 8.98	0.180 ± 0.101	12.72 ± 9.48	0.135 ± 0.101	5.04 ± 4.80	0.061 ± 0.060
Ovaries	F	0.991 ± 0.554	0.011 ± 0.007	1.63 ± 0.688	0.018 ± 0.008	1.34 ± 0.844	0.014 ± 0.009	0.776 ± 0.300	0.009 ± 0.004

\*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 6-1. Treatment-related microscopic observations in dog of 13 weeks oral toxicity study

Principal histological changes		Treatment period (mg/kg/day)				Recovery (mg/kg/day)	
		control	20	50	150	control	150
		M 4 F 4	M 4 F 4	M 4 F 4	M 4 F 3	M 2 F 2	M 2 F 2
Liver; enlarged macrophages							
Peribiliary:	total	0	0	0	4	0	0
	minimal	0	0	0	3	0	0
	slight	0	0	0	1	0	0
Sinusoids:	minimal	0	0	0	2	0	0
Lungs; enlarged or foamy macrophages							
Alveolar, foamy:	minimal	1	0	0	3	0	0
Alveolar, enlarged, focal:	total	0	0	3	7	0	4
	minimal	0	0	3	6	0	1
	slight	0	0	0	1	0	3
Inflammation, perivascular:	minimal	4	2	4	3	2	0
Kidneys;							
Thickening, mesangial, glomerular:	minimal	0	0	0	3	0	0
Lipidosis, glomerular, focal:	minimal	0	1	0	0	0	1
Mineralisation, inner medulla, focal:	minimal	8	8	8	7	4	4
Hyperplasia, papillary epithelium, focal:	minimal	2	1	2	1	0	1
Inclusions, urothelial, eosinophilic:	minimal	0	1	3	1	1	4
	slight	0	0	0	6	0	0
Spleen; enlarged macrophages, white pulp:							
	minimal	0	0	0	2	0	0
Siderofibrosis, capsular, focal:	slight	0	1	0	0	0	0
Thymus; enlarged macrophages, interstitial:							
	minimal	0	0	0	3	0	0
Involution:	total	8	8	8	7	4	4
	minimal	1	2	3	1	0	1
	slight	3	5	3	6	1	3
	moderate	4	1	2	0	3	0
Gall Bladder; enlarged macrophages, lamina propria:							
	total	0	0	0	2	0	0
	minimal	0	0	0	1	0	0
	slight	0	0	0	1	0	0

Table 6-2. Treatment-related microscopic observations in dog of 13 weeks oral toxicity study

Principal histological changes	Treatment period (mg/kg/day)				Recovery (mg/kg/day)	
	control	20	50	150	control	150
	M 4 F 4	M 4 F 4	M 4 F 4	M 4 F 3	M 2 F 2	M 2 F 2
Lymph node, Mesenteric;						
Enlarged macrophages:						
Sinuses: minimal	0	0	0	3	0	1
Cortex/paracortex: minimal	0	0	0	4	0	1
Hyperplasia, cortex: minimal	0	0	0	1	0	0
Haemorrhage, sinus: minimal	1	0	3	4	1	1
Lymph node, Mandibular;						
Enlarged macrophages: Sinuses: minimal	0	0	0	2	0	0
Cortex/paracortex: minimal	0	0	0	3	0	0
Pigment, brown macrophages, Sinuses: minimal	2	4	6	1	1	2
Pigment, brown macrophages, Sinuses: slight	0	0	0	2	0	0
Small intestine, Duodenum;						
Enlarged macrophages:						
lamina propria, bile duct: moderate	0	0	0	1	0	0
lamina propria, villi: minimal	0	0	0	1	0	0
Small intestine, Jejunum;						
Enlarged macrophages:						
lamina propria, villi: minimal	0	0	0	1	0	0
Dilatation, crypts, focal: minimal	0	0	0	1	1	0
Small intestine, Ileum;						
Enlarged macrophages:						
lamina propria, villi: minimal	0	0	0	1	0	0
Haemorrhage, focal: minimal	0	0	0	1	0	0

ないことからフォスフォリピドーシスの所見と考えられた。途中死亡例の腎の光顕所見として、フォスフォリピドーシスの所見に加え、尿細管上皮細胞の腫脹、空胞性または顆粒性変性、巣状壊死および管腔内痙皮形成からなる広汎性の尿細管の変化が認められ、死因に関係して

いると考えられた。さらに、糸球体間質の肥厚が150 mg/kg/日で、腎の尿路上皮、尿管および膀胱に好酸性封入体が主に50および150 mg/kg/日で認められた。12週間の回復期間終了後には、150 mg/kg/日で部分的に回復した眼科学的变化および肺、腸間膜リンパ節、腎、

尿管および膀胱の病理組織学的変化を除き、上記の所見はいずれも完全に回復した。

サルの28日間投与試験における臓器重量の測定では、120 mg/kg/日で肝臓の相対重量の有意な増加が雌雄で(雄: 20.6%, 雌: 24.9%), 絶対重量の増加が雌(22.1%)でみられた。これ以外に認められた有意な変動はいずれも散発的で投与との関連性を疑わせるものではなかった。また、投与終了後の肉眼的および顕微鏡的検査において、毒性を示唆するような所見は認められなかった。

#### 9) トキシコキネティクス

イヌの30日間反復投与試験における薬物動態学的パラメータをTable 7にまとめた。

投与期間中すべてのイヌは少なくとも1回は嘔吐をしており、トキシコキネティクス用の採血を行った投与第1日目では、投与量に関係なくすべての雌が嘔吐をした。雄の50 mg/kg/日で嘔吐はみられなかったが、150および300 mg/kg/日ではいずれも3例中2例が嘔吐した。また、30日目では、300 mg/kg/日の雄で3例中2例、150および300 mg/kg/日の雌でそれぞれ3例中1例嘔吐したが、他の群で嘔吐はみられなかった。

血漿中薬物濃度および各パラメータは個体間のバラツキが大きく、嘔吐の発現との間に明らかな相関はなかった。また、特に性差はみられなかった。投与第1日目において、投与量の増加にもかかわらず $C_{max}$ は増大せず、雌ではむしろ低下し、30日目においても $C_{max}$ および $AUC_{0-24h}$ は雄の $AUC_{0-24h}$ を除いて投与量の増加と一

致しなかった。しかし、150 mg/kg/日以上での $C_{max}$ 、 $C_{24h}$ および $AUC_{0-24h}$ は投与第1日目に比べ、30日目ですれぞれ明らかな増加を示し、150 mg/kg/日の雄で1.7倍、13.4倍および2.1倍、雌で3.0倍、40倍および4.3倍、300 mg/kg/日の雄で2.5倍、58倍および4.9倍、雌で5.2倍、184倍以上および12.7倍となった。

13週間反復投与試験における投与26日目と89日目の薬物動態学的パラメータをTable 8にまとめた。

個体間の血漿中薬物濃度および各パラメータのバラツキは中程度であり、 $T_{max}$ は0.5~4時間で性または測定日による差異はみられなかった。 $C_{max}$ および $AUC_{0-24h}$ は、用量、測定日にかかわらず性差はみられず、測定日による差異もみられなかった。 $C_{max}$ の増加比は、性、測定日にかかわらず投与量の増加比よりわずかに小さかったが、 $AUC_{0-24h}$ の増加比は逆にわずかに大きかった。また、 $C_{24h}$ は、雌雄とも測定日による差はなく、蓄積の傾向はみられなかった。

サルの28日間反復投与試験における投与1日目と28日目の薬物動態学的パラメータをTable 9にまとめた。

個体間変動は中程度で、 $T_{max}$ は30 mg/kg/日で0.5~4時間、60 mg/kg/日以上では2~8時間であった。顕著な性差は60および120 mg/kg/日群ではみられなかったが、30 mg/kg/日群で雌の $C_{max}$ および $AUC_{0-24h}$ は、雄よりわずかに高かった。 $C_{max}$ および $AUC_{0-24h}$ はいずれの測定日でも投与量比より高い値を示した。また、28日間の投与により $C_{max}$ および $AUC_{0-24h}$ はそれぞれ増加

Table 7. The pharmacokinetic parameters in dogs treated with telithromycin for 30-days (mean  $\pm$  s.e., n = 3)

Sex	Parameters	day	50 mg/kg/day	150 mg/kg/day	300 mg/kg/day
Male	$C_{max}$ (mg/L)	1	3.77 $\pm$ 0.54	7.5 $\pm$ 1.5	8.0 $\pm$ 3.1
		30	5.5 $\pm$ 1.6	13.10 $\pm$ 0.99	19.8 $\pm$ 3.4
	$T_{max}$ (min-max)	1	2~4	0.5~4	1~2
		30	2	2~4	0~4
	$AUC_{0-24h}$ (mg·h/L)	1	32.2 $\pm$ 7.4	88 $\pm$ 21	65 $\pm$ 24
		30	50 $\pm$ 17	187.4 $\pm$ 3.1	317 $\pm$ 54
$C_{24h}$ (mg/L)	1	LOQ	0.243 $\pm$ 0.053	0.21 $\pm$ 0.12	
	30	0.066 $\pm$ 0.034	3.25 $\pm$ 0.23	12.2 $\pm$ 2.7	
Female	$C_{max}$ (mg/L)	1	8.0 $\pm$ 1.6	4.9 $\pm$ 1.9	3.08 $\pm$ 0.67
		30	7.7 $\pm$ 1.7	14.6 $\pm$ 1.6	15.9 $\pm$ 3.0
	$T_{max}$ (min-max)	1	1~2	2~4	0.5~2
		30	1~2	1~4	1~8
	$AUC_{0-24h}$ (mg·h/L)	1	51 $\pm$ 20	52 $\pm$ 26	22.8 $\pm$ 7.9
		30	71 $\pm$ 21	223 $\pm$ 15	290 $\pm$ 101
$C_{24h}$ (mg/L)	1	LOQ	0.114 $\pm$ 0.068	LOQ	
	30	0.090 $\pm$ 0.023	4.52 $\pm$ 0.84	9.2 $\pm$ 4.7	

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

Table 8. The pharmacokinetic parameters in dogs treated with telithromycin for 13 weeks (mean  $\pm$  s.e.m, n = 4-6)

Dose	Parameters	day	20 mg/kg/day	50 mg/kg/day	150 mg/kg/day <sup>a)</sup>	
Male	C <sub>max</sub> (mg/L)	26	3.36 $\pm$ 0.49	6.8 $\pm$ 1.3	18.3 $\pm$ 1.9	
		89	2.70 $\pm$ 0.49	7.56 $\pm$ 0.77	14.5 $\pm$ 1.7 <sup>b)</sup>	
	T <sub>max</sub> (min-max)	26	0.5~2	2~4	1~4	
		89	1~4	2	1~4	
	AUC <sub>0-24h</sub> (mg·h/L)	26	17.1 $\pm$ 2.8	60.4 $\pm$ 14.8	240 $\pm$ 33	
		89	16.9 $\pm$ 3.0	65.0 $\pm$ 9.1	205 $\pm$ 26 <sup>b)</sup>	
	C <sub>24h</sub> (mg/L)	25	LOQ	0.112 $\pm$ 0.044	4.3 $\pm$ 1.5	
		88	LOQ	0.082 $\pm$ 0.041	4.44 $\pm$ 0.76 <sup>b)</sup>	
	Female	C <sub>max</sub> (mg/L)	26	2.76 $\pm$ 0.34	7.34 $\pm$ 0.79	15.4 $\pm$ 0.84
			89	2.71 $\pm$ 0.30	7.48 $\pm$ 0.63	12.6 $\pm$ 1.5
T <sub>max</sub> (min-max)		26	1~4	2~4	1~4	
		89	1~4	1~2	1~4	
AUC <sub>0-24</sub> (mg·h/L)		26	17.0 $\pm$ 1.4	54.8 $\pm$ 1.0	179 $\pm$ 30	
		89	19.9 $\pm$ 1.2	57.9 $\pm$ 8.3	183 $\pm$ 30	
C <sub>24h</sub> (mg/L)		25	LOQ	0.108 $\pm$ 0.028	2.20 $\pm$ 0.83	
		88	LOQ	0.083 $\pm$ 0.031	4.49 $\pm$ 0.94	

LOQ: value below the limit of quantification (0.05 mg/L), <sup>a)</sup>n = 6, <sup>b)</sup>n = 5

する傾向を示し、60 mg/kg/日群の雌以外で1.8~2倍増加した。雌雄いずれもC<sub>24h</sub>は120 mg/kg/日群でのみ定量域に達していた。

### III. 考 察

TELのイヌを用いた30日間反復経口投与試験および12週間回復試験を組み入れた13週間反復経口投与試験ならびにサルを用いた28日間反復経口投与試験を実施した。

一般状態の変化としていずれの試験においても嘔吐がみられ、前者では投与期間中すべてのイヌが少なくとも1回は嘔吐をしており、後者では高用量群の雌で多くみられたが、嘔吐はイヌに薬物を経口投与した時一般に認められる症状である<sup>2~4)</sup>。また、流涎が投与量の増加に伴い多くみられ、投薬に起因するものと考えられた。30日間反復経口投与試験において、運動性の低下が150 mg/kg/日以上でみられ、震盪や緊張性低下を伴う例があった。また、脱水症状が150 mg/kg/日以上で多く認められた。軽度の体重減少が150 mg/kg/日以上でみられ、それに対応して摂餌量の減少も認められた。

300 mg/kg/日で雌の1例が緊張性低下、体温低下、著しい脱水症状および震盪を呈し、全身状態悪化のため29日目に安楽死させたが、この例の血液検査では、軽度の血液濃縮に伴う変化がみられ、血液生化学的検査では、肝酵素類の著しい上昇、尿素およびクレアチニンの著明な増加を示し、病理学的な腎所見(著明な尿細管性腎症、糸球体間質の肥厚)に関連していると考えられ、

また、一部はフォスフォリピドーシスも寄与していると考えられた。嘔吐による脱水症状は、この例の一般状態の悪化の原因となっていると思われるが、病理学的変化の発現に脱水が関与しているとは考えにくい。

13週間反復経口投与試験においても、高用量群で嘔吐、流涎、体重増加量および摂餌量の抑制が認められたが、回復期間中には消失し、いずれも可逆的なものであった。150 mg/kg/日の雄で1/6例に途中死亡例が認められたが、本薬投与による広汎性尿細管腎症の病理所見が関与しているものと考えられ、その腎所見の少なくとも一部はフォスフォリピドーシスが関与していると思われる。

サルにおいても、高用量群(120 mg/kg/日)で嘔吐、軟便、体重減少および摂餌量の減少がみられ、雄の2例で身体状態の悪化がみられ、これらは4週目にALATおよびASATの明らかな増加と電解質の不均衡を伴っており、投薬に関連していると考えられる。

30日間反復経口投与試験の心電図検査において、150 mg/kg/日以上で雌雄各1~2例に心拍数の増加がみられた。150 mg/kg/日の雄1例に洞頻脈がみられたが、嘔吐が激しく全身状態の悪い時点と一致していた。この症状は高用量群では認められず、薬物投与の直接的影響とは考え難く、ストレス状態からの二次的なものと考えられる。13週間反復経口投与試験においても、5および13週目の検査で用量依存的な心拍数の増加がみられ、150 mg/kg/日では雌雄とも有意差が認められた。50 mg

Table 9. The pharmacokinetic parameters in monkeys treated with telithromycin for 28 days (mean  $\pm$  s.e.m, n=5)

Sex	Parameters	day	30 mg/kg/day	60 mg/kg/day	120 mg/kg/day
Male	$C_{max}$ (mg/L)	1	0.383 $\pm$ 0.051	1.82 $\pm$ 0.52	5.17 $\pm$ 0.92
		28	0.68 $\pm$ 0.14	3.18 $\pm$ 0.42	7.62 $\pm$ 0.94
	$T_{max}$ (min-max)	1	1~4	2~8	4~8
		28	0.5~4	4	2~8
	$AUC_{0-24h}$ (mg·h/L)	1	2.06 $\pm$ 0.15	14.6 $\pm$ 3.3	66 $\pm$ 11
		28	4.0 $\pm$ 1.3	23.0 $\pm$ 2.6	99.3 $\pm$ 9.8
	$C_{24h}$ (mg/L)	1	LOQ	LOQ	0.148 $\pm$ 0.024
		8	LOQ	LOQ	0.83 $\pm$ 0.44
		15	LOQ	LOQ	0.84 $\pm$ 0.27
		22	LOQ	LOQ	1.29 $\pm$ 0.70
28		LOQ	LOQ	0.69 $\pm$ 0.17	
Female	$C_{max}$ (mg/L)	1	0.89 $\pm$ 0.37	1.91 $\pm$ 0.36	5.51 $\pm$ 0.99
		28	1.48 $\pm$ 0.44	2.04 $\pm$ 0.53	8.4 $\pm$ 1.2
	$T_{max}$ (min-max)	1	1~4	2~8	4~8
		28	1~2	4	2~8
	$AUC_{0-24}$ (mg·h/L)	1	3.4 $\pm$ 1.1	11.4 $\pm$ 1.8	47.9 $\pm$ 8.1
		28	6.0 $\pm$ 1.8	12.1 $\pm$ 2.4	97 $\pm$ 13
	$C_{24h}$ (mg/L)	1	LOQ	LOQ	0.117 $\pm$ 0.071
		8	0.054 $\pm$ 0.035	LOQ	0.130 $\pm$ 0.041
		15	LOQ	LOQ	0.153 $\pm$ 0.030
		22	LOQ	LOQ	0.173 $\pm$ 0.028
28		LOQ	LOQ	0.32 $\pm$ 0.10	

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

/kg/日でも有意差はみられないものの個々の値は対照値の最高値を超えていることから、50 mg/kg/日以上のは作用は投薬に起因するものと考えられる。しかし、いずれの例でも臨床的な影響はみられず、心重量の増加や病理組織学的な変化も伴っていないことから毒性学的影响とは考えられない。サルにおいては、このような影響は認められなかった。また、血圧に対する影響は、イヌ、サルいずれにおいても認められなかった。

イヌの眼科学的検査においていずれの試験においても、最高用量群で両眼の輝板の反射性消失による褐色化がみられたが、組織病理学的な異常はみられず、回復期間終了後の検査では、これらの変化は部分的に回復していた。イヌの輝板の変化は、マクロライド系抗菌薬でも認められることが報告されている<sup>5,6)</sup>。しかし、これらの変化はサルの28日間投与試験では認められず、眼にタバム構造(輝板)を有する動物種に特異的な現象であり、このような構造を持たないヒトでは毒性学的影响はないものと考えられる<sup>7)</sup>。

イヌの30日間投与試験における血液学的検査では、最高用量群でHb, PCV, 赤血球数およびフィブリノーゲ

ンの軽度の増加がみられたが、これらの変化は、嘔吐に伴う脱水による二次的な軽度の血液濃縮に起因するものと考えられる。13週間投与試験においては、高用量群でフィブリノーゲンの軽度の増加がみられたが、雌雄、測定日より一定しておらず、実施施設におけるバックグラウンドデータの範囲内の値であることから投薬との関連性はないものと考えられる。サルの血液学的検査においては、投薬による変化は認められなかった。

イヌの血液生化学的検査では、30日間試験の高用量群で肝酵素活性の上昇がみられ、肝への影響が示唆された。同様な肝臓への影響はマクロライド系抗菌薬の毒性試験においても報告されている<sup>2~4,8)</sup>。本薬投与に起因した光顕的变化として、150および300 mg/kg/日で腎、肺、肝、胆嚢、腸管膜リンパ節、回腸、結腸、直腸、脾臓、胸腺、精巣上体に、さらに、300 mg/kg/日で胃、十二指腸、空腸、胸部リンパ節、骨髄、気管および尿道において、肥大化マクロファージの組織浸潤がみられ、フォスフォリピドーシスを示唆するものであった。さらに、腎毒性所見として、150および300 mg/kg/日で血中尿素および/またはクレアチニンの増加および尿細管

腎症の病理組織学的所見が認められた。安楽死させた300 mg/kg/日の雌の例も含め、これらの腎臓の機能的および形態学的変化は、嘔吐によって起こった脱水の個々の臨床的および生物学的症状とよく相関しており、脱水による二次的な変化と考えられる。

一方、イヌの13週間投与試験では最高用量の150 mg/kg/日で可逆性のアミノトランスフェラーゼ活性の軽度上昇がみられ、実施施設におけるバックグラウンドデータの範囲[雄—ALAT: 18 IU/L (9~47), ASAT: 181 IU/L (11~271), 雌—ALAT: 17 IU/L (9~34), ASAT: 181 IU/L (13~281)]を超えていることから投薬に起因するものと考えられ、光顕検査でも肝細胞肥大(適応性変化)を認めている。しかし、150 mg/kg/日でクレアチニンの軽度上昇を認めたが、バックグラウンドデータの範囲内の値であり、また、尿検査で電解質排泄(Na, K, Cl)の軽度の減少を認めたが、血漿中電解質の変動はなく、光顕的にも腎臓に異常所見がみられなかったことから、この投与条件では腎への影響は現れないものと考えられる。その他の血液生化学的変化(無機リン、総鉄結合能の上昇)はいずれもバックグラウンドデータの範囲内かそれに近い値であり、毒性学的意義は少ないものと思われる。病理組織学的検査において、本薬によるフォスフォリピドーシスを示唆する病理所見が、50および150 mg/kg/日の肺で、150 mg/kg/日のみで腎、肝、胆嚢、十二指腸、空腸、回腸、腸間膜および下顎リンパ節、脾臓、胸腺および骨髄で認められた。さらに、糸球体間質の肥厚が150 mg/kg/日で、腎の尿路上皮、尿管および膀胱に好酸性封入体が主に50および150 mg/kg/日で認められた。これらの病理所見の大部分は、12週間の回復期間終了後には、150 mg/kg/日で部分的に回復した眼科学的变化および肺、腸間膜リンパ節、腎、尿管および膀胱の病理組織学的変化を除きすべて完全に回復しており、いずれも可逆性の変化と考えられた。

サルの血液生化学的検査においては、イヌと同様に120 mg/kg/日で肝酵素活性の上昇がみられ、肝臓の相対および/または絶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なかった。

イヌに反復投与した場合のトキシコキネティクスに関しては、30日間投与試験において血漿中薬物濃度は個体間のバラツキが大きく、 $C_{max}$ および $AUC_{0-24h}$ は雄の $AUC_{0-24h}$ を除いて投与量の増加と一致しなかった。嘔吐の発現との間に明らかな相関はなかったが、影響は無視できないものと思われる。また、150 mg/kg/日以上の $C_{max}$ 、 $C_{24h}$ および $AUC_{0-24h}$ は投与第1日目に比べ、

30日目でそれぞれ明らかな増加を示し、反復投与による蓄積の可能性が示唆された。一方、13週間投与試験では、20~150 mg/kg/日の投与範囲において投与量の増加比に比べ $C_{max}$ の増加比は若干低く、 $AUC_{0-24h}$ の増加比は高い形の非線形を示し、さきの試験の30日目における結果と類似していた。また、この試験では、性別および投与量にかかわらず26~89日目の $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24h}$ および $C_{24h}$ は同レベルで蓄積傾向はみられなかった。サルでは、30~120 mg/kg/日の投与範囲において投与量の増加比に比べ $C_{max}$ および $AUC_{0-24h}$ の増加比は高く非線形であった。投与1日目に比べ28日目の $C_{max}$ および $AUC_{0-24h}$ は約2倍に増加し、 $C_{24h}$ も若干増加したが、雄では8日で、雌では28日で定常状態に達しており、これらの投与条件において蓄積傾向は著明でないと思われる。

以上の結果から、イヌの30日間反復経口投与毒性試験における無毒性量は50 mg/kg/日、13週間反復経口投与試験における無毒性量も50 mg/kg/日およびサルの28日間反復経口投与毒性試験における無毒性量は60 mg/kg/日であると推定された。

#### 文 献

- 1) 山崎浩子, 土田晃敬, 橋本泰行, 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) 阪川隆司, 筒井良文, 川西正彦, 他: TE-031の毒性研究(第6報)イヌの急性及び亜急性毒性試験. 基礎と臨床 22 (7): 77~106, 1988
- 3) 樽本保男, 阪川隆司, 川西正彦, 他: TE-031の毒性研究(第10報)イヌの慢性毒性試験. 基礎と臨床 22 (7): 157~186, 1988
- 4) 松本一彦, 守野豊彦, 佐野光一, 他: TMS-19-Qの安全性に関する研究(Ⅲ)イヌ亜急性毒性試験. Chemotherapy 32 (S-6): 177~198, 1984
- 5) Masa T, Davis G J, Schiavo D, et al.: Ocular changes after intravenous administration of a macroride antibiotic—rosaramicin. Toxicol. Appl. Pharmacol. 72: 195~200, 1984
- 6) Fortner J H, Milisen W B, Lundeen G R, et al.: Tapetal effect of an azalide antibiotic following oral administration in the Beagle dog. Fundam. Appl. Toxicol. 21: 164~173, 1993
- 7) Heywood R: An unusual case of retinal atrophy in the Beagle dog. J. Small Anima. Pract. 15: 189~191, 1974. Drug induced retinopathy in the Beagle dog. Brit. Vet. J. 130: 564~569, 1974
- 8) Lundeen G, Milisen W, Shepard R, et al.: Preclinical Toxicity Studies in Beagle Dogs with Azithromycin. Pharmacometrics 51 (2): 65~74, 1996

## Oral repeated-dose toxicity studies and toxicokinetic studies of telithromycin in beagle dogs and cynomolgus monkeys

Mikio Omosu<sup>1</sup>, Eluard B<sup>2</sup>, Thien-Aubert H<sup>2</sup>, Douvin D H<sup>2</sup>,  
Stepniewski J P<sup>2</sup>, Vidal J M<sup>2</sup>, Bode G<sup>2</sup>, Roeder V<sup>3</sup>,  
Bonnat C<sup>3</sup>, Pascual M H<sup>3</sup>, Dupront A<sup>3</sup>, Lenfant B<sup>3</sup>,  
Detilleux P G<sup>4</sup>, Richard J<sup>5</sup> and Niggemann B<sup>6</sup>

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

<sup>2</sup>Department of Toxicology, Aventis Pharma

<sup>3</sup>Department of Pharmacokinetics, Aventis Pharma

<sup>4</sup>Department of Drug Safety Evaluation, Aventis Pharma, Centre de Recherche de Vitry-Alfortville

<sup>5</sup>Centre International de Toxicologie (C. I. T.)

<sup>6</sup>Covance Laboratories GmbH

In order to assess the oral toxicity of the test article telithromycin (TEL), we conducted a 30-day toxicity study and a 13-week toxicity study with a 12-week recovery period in Beagle dogs of both sexes and a 28-day toxicity study in Cynomolgus monkeys of both sexes. Toxicokinetic parameters were also evaluated in these studies. In 30 days study (0, 50, 150 and 300 mg/kg/day), the premature euthanasia was resulted in 1/3 females at 300 mg/kg/day, which was considered to be related to compound-induced phospholipidosis-associated tubular nephropathy. Compound-related in-life observations consisted of vomiting (all doses), excessive salivation, a slight reduction in body weight gain and dehydration (at 150 and 300 mg/kg/day), and a loss of reflectivity of the tapetum lucidum (at 300 mg/kg/day). Nephrotoxic findings (increased serum urea and/or creatinine and histopathological changes of tubular nephropathy) were observed at 150 and 300 mg/kg/day and were considered, at least in part, attributable to the premature euthanasia. Compound-related phospholipidosis-like changes characterized by tissue infiltration with enlarged macrophages in the lungs, liver, gallbladder, mesenteric lymph nodes, intestinal tract, spleen, thymus and epididymides at 150 and 300 mg/kg/day and in the stomach, lymph nodes, bone marrow, trachea and urethra at 300 mg/kg. The no observed adverse effect dose level in this study is estimated to be 50 mg/kg/day. The pharmacokinetic studies showed high inter-animal variability and increase not in proportion with the dose. A marked increase in AUCs and  $C_{max}$  was observed between Day 1 and Day 30 at 150 and 300 mg/kg/day. The 13 weeks toxicity study followed by a 12-week recovery period (0, 20, 50 or 150 mg/kg/day) resulted in the death of 1/6 males at 150 mg/kg/day which was considered related to compound-induced phospholipidosis associated with tubular nephropathy. As compound-related in-life observations, vomiting (all doses), excessive salivation (50 and 150 mg/kg/day) and a slight reduction in body weight gain, changes of the tapetal fundus and slight increase in liver enzyme activities were noted at 150 mg/kg/day. Compound-related microscopic changes compatible with phospholipidosis were observed in the lungs at 50 and 150 mg/kg/day and in the kidneys, liver, gallbladder, intestinal tract, lymph nodes, spleen, thymus and bone marrow at 150 mg/kg/day. All the above-mentioned findings were totally reversible after a 12-week treatment-free period, with the exception of the pathological changes in tapetal fundus, lungs, mesenteric lymph nodes, kidneys, ureter and urinary bladder at 150 mg/kg/day which were only partially reversible. The no observable adverse effect level in this study was considered to be 50 mg/kg. The pharmacokinetic parameters in this study showed moderate inter-animal variability. Compared with dosage-increases,  $C_{max}$  increase was lower and AUC increase was higher. AUC and  $C_{max}$  between day 26 and day 89 were similar, whatever sex and dose. In the 28-day toxicity study in the Cynomolgus monkeys (0, 30, 60 and 120 mg/kg/day), major drug-related findings at highest dose included emesis, soft feces, poor physical condition, body weight loss and reduced food consumption, and increases of liver enzyme activities and slightly increase of liver weights. The no observable adverse effect dose-level was considered to be 60 mg/kg in this study. The pharmacokinetic parameters in this study showed moderate inter-animal variability. The increase of  $C_{max}$  and AUCs were always higher than the ratio of the dose.  $C_{max}$  and AUC between day 1 and day 28 increased at most by a factor of 1.8 and 2.0 respectively. Steady state of  $C_{24h}$  was reached on day 8 in male or day 28 in female.