

【原著・基礎】

Garenoxacin のマウス, ラットおよびイヌにおける単回投与毒性試験

古坊 真一・松野 隆幸・小崎 司・山本 至臣・三善 隆広・藤堂 洋三

富山化学工業株式会社総合研究所*

(平成 19 年 5 月 9 日受付・平成 19 年 7 月 6 日受理)

Garenoxacin mesilate hydrate (GRNX) のマウス, ラットおよびイヌにおける単回投与毒性試験を, 経口投与および静脈内投与により実施した。

経口投与試験では, マウス, ラットおよびイヌともに, 最高用量である 2,000 mg/kg で死亡例はみられず, 致死量はいずれの動物においても 2,000 mg/kg を上回っていた。一般状態の観察において, ラットでは 2,000 mg/kg で軟便が, イヌでは 1,000 mg/kg 以上で自発運動低下, 嘔吐, 流涎, 体温低下および脈拍数増加, 2,000 mg/kg で一過性の体重および摂餌量の減少がみられた。

静脈内投与でのおおよその致死量は, マウスでは, 雄で 200~250 mg/kg, 雌で 250 mg/kg であり, ラットでは雌雄ともに 250~300 mg/kg, 雄性イヌでは 200~300 mg/kg であった。一般状態の観察において, マウスおよびラットでは, 150 mg/kg 以上で自発運動低下, 横臥, 腹臥, よろめき歩行, 這い回り, 呼吸数減少, 間代性痙攣, 散瞳, 挙尾あるいは流涎が, また, マウスでは 150 mg/kg 以上で, ラットでは 200 mg/kg 以上で, 一過性の体重減少あるいは増加抑制がみられた。イヌでは, 200 mg/kg 以上で自発運動低下, 流涎, 潮紅, 嘔吐, 体温低下, 脈拍数増加ならびに体重および摂餌量の減少が, さらに 300 mg/kg では, 頭部の浮腫(皮下)および強直性痙攣が観察された。ラットおよびイヌの死亡例には, 肺, 肝臓, 胃または小腸にうっ血がみられた。

以上のように, GRNX のマウス, ラットおよびイヌにおける単回投与毒性試験で観察された毒性変化は, フルオロキノロン系抗菌薬で報告されており, GRNX に特有の変化はみられなかった。

Key words: garenoxacin, des-fluoro(6)-quinolone, single dose toxicity

Garenoxacin mesilate hydrate (GRNX) は, 富山化学工業株式会社が創製された新規な des-F(6)-quinolone 系抗菌薬である。GRNX にはこれまで上市されたフルオロキノロン系抗菌薬に共通の置換基である 6 位フッ素がなく, 同系抗菌薬とは異なった新規な化学構造を有している。GRNX は広範な抗菌スペクトルを有しており, 非定型菌を含む呼吸器感染症の多くの起因菌に優れた抗菌活性を示すとともに, グラム陽性菌に対して従来のフルオロキノロン系抗菌薬よりも強い活性を保有することが報告されている^{1,2)}。今回, GRNX の安全性を評価する目的で, マウス, ラットおよびイヌを用いた単回経口投与毒性試験および単回静脈内投与毒性試験を実施したので, 結果を報告する。

I. 材料および方法

1. 被験物質

GRNX は, 富山化学工業株式会社合成品を用いた。なお, 投与量はすべて活性本体で換算し, 表記した。

2. 使用動物および飼育条件

1) マウスにおける単回経口投与および静脈内投与試験

4 週齢の雌雄 ddy 系マウスを日本エスエルシー(株)より購入し, 6 日間の検疫後, 5 週齢で試験に使用した。投与時の体重は, 経口投与試験の雄で 26.3~28.7 g, 雌で 22.1~25.5 g, 静脈内投与試験の雄で 25.6~29.2 g, 雌で 22.4~25.4 g であった。動物は室温 21~25°C, 湿度 40~60%, 換気回数毎時 15 回以上, 人工照明 6:00~18:00 に設定されたバリアシステム飼育室で, プラスチック製ケージ (W175×D245×H125 mm) に 5 匹ずつ収容し, 飼育した。飼育期間中, 固型飼料(日本農産工業(株), ラボ MR ストック, 高圧蒸気滅菌)と水(フィルターろ過および紫外線殺菌)は自由に摂取させた。

2) ラットにおける単回経口投与および静脈内投与試験

4 週齢の雌雄 SD 系ラットを日本チャールス・リバー(株)より購入し, 6 日間の検疫後, 5 週齢で試験に使用した。投与時の体重は, 経口投与試験の雄で 109~124

*富山県富山市下奥井 2-4-1

g, 雌で 102~111 g, 静脈内投与試験の雄で 114~130 g, 雌で 105~118 g であった。動物は室温 21~25°C, 湿度 40~60%, 換気回数毎時 15 回以上, 人工照明 6:00~18:00 に設定されたバリアシステム飼育室で, 金属製ブラケットケージ (W300×D400×H200 mm) に 5 匹ずつ収容し, 飼育した。飼育期間中, 固型飼料 (日本チャールス・リバー (株), CRF-1, 高圧蒸気滅菌) と水 (フィルターろ過および紫外線殺菌) は自由に摂取させた。

3) イヌにおける単回経口投与および静脈内投与試験
6 カ月齢の雄性ビーグル犬を (株) CSK リサーチパークより購入し, 約 2 カ月間の検疫および馴化飼育の後, 8 カ月齢で試験に使用した。投与時の体重は, 経口投与試験で 9.2~10.4 kg, 静脈内投与試験で 10.4~11.0 kg であった。動物は室温 21~25°C, 湿度 40~60%, 換気回数毎時 10 回以上, 人工照明 6:00~18:00 に設定された飼育室で, 金属製ケージ (W660×D800×H700 mm) に個別収容し, 飼育した。飼育期間中は, 固型飼料 (日本クレア (株), CD-5) を 1 日 250 g 与えた。水 (フィルターろ過, 塩素添加および紫外線殺菌) は自由に摂取させた。

3. 投与量, 群構成および投与方法

1) マウスおよびラットにおける単回経口投与試験

技術的に投与可能な最大量と考えられる 2,000 mg/kg を最高用量とし, 以下, 1,500 および 1,000 mg/kg を設定した。媒体対照群には 0.5% メチルセルロース (MC) を投与した。各群の動物数は, 雌雄各 5 匹とした。GRNX は 0.5% MC 中に懸濁し, 体重 1 kg あたり 10 mL の容量で胃管を用いて強制経口投与した。

2) マウスおよびラットにおける単回静脈内投与試験
マウスの雌およびラットの雌雄は, 最高用量を 300 mg/kg とし, 以下 250, 200, 150 および 100 mg/kg を, マウスの雄は, 250, 200, 150 および 100 mg/kg を設定した。また, 媒体対照群として 5% マンニトール水溶液群を設けた。各群の動物数は, 雌雄各 5 匹とした。GRNX は 5% マンニトール水溶液中に溶解し, 体重 1 kg あたり 6.7~20 mL の容量で尾静脈内に投与した。

3) イヌにおける単回経口投与試験

技術的に投与可能な最大量と考えられる 2,000 mg/kg を最高用量とし, その他に 1,000 mg/kg を設定した。各群の動物数は, 雄 2 匹とした。GRNX はゼラチンカプセル (000 号) に充填し, 強制経口投与した。

4) イヌにおける単回静脈内投与試験

300 および 200 mg/kg を設定した。各群の動物数は, 雄 2 匹とした。

GRNX は 5% マンニトール水溶液中に溶解し, 体重 1 kg あたり 20 mL (300 mg/kg 群) および 13.3 mL (200 mg/kg 群) の容量で, 前肢橈側皮静脈内に投与した。

4. 観察および検査項目

1) マウスおよびラットにおける単回経口投与および静脈内投与試験

(1) 観察期間

観察期間は投与後 14 日間とした。

(2) 一般状態

投与日は, 投与直後から投与後 3 時間あるいは 6 時間まで連続して観察し, 投与翌日からは 1 日 1 回, 毎日観察を行った。

(3) 体重

観察期間中, 毎日測定した。

(4) 剖検

死亡例はすみやかに剖検した。生存例は観察期間終了後, ジエチルエーテル麻酔下で放血安楽死させた後, 各器官および組織を肉眼的に観察した。

(5) 病理組織学的検査

マウスおよびラットにおける経口投与試験では, 剖検時肉眼観察で異常がみられなかったことから, 病理組織学的検査は実施しなかった。マウス静脈内投与試験では, 250 および 300 mg/kg 群の死亡例の心臓, 肺, 肝臓, 腎臓および脾臓について, ラット静脈内投与試験では, 300 mg/kg の死亡例の心臓, 肺, 肝臓, 腎臓および脾臓ならびに肉眼的異常がみられた雌 1 例の胃および回腸について, 10% ホルマリン液で固定後, 常法に従ってパラフィン包埋, ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し, 病理組織学的検査を行った。

2) イヌにおける単回経口投与および静脈内投与試験

(1) 観察期間

観察期間は投与後 14 日間とした。

(2) 一般状態

経口投与試験では, 投与直後から投与後 18 時間まで連続して, 静脈内投与試験では, 投与後 12 時間まで連続して観察した。投与日の翌日からは, 1 日 1 回以上, 毎日観察した。

(3) 体温, 呼吸数および脈拍数

経口投与試験では, 投与前, 投与後 2, 6, 8, 12 および 16 時間ならびに投与後 1, 2, 3, 7 および 14 日に, 静脈内投与試験では, 投与前, 投与後 2, 6, 8 および 10 時間ならびに投与後 1, 2, 3, 7 および 14 日に測定した。

(4) 体重

経口および静脈内投与試験ともに, 投与前, 投与後 1, 2, 3, 7 および 14 日に測定した。

(5) 摂餌量

経口および静脈内投与試験ともに, 投与前および投与翌日以降の毎日測定した。

(6) 血液学的検査および血液生化学的検査

経口投与試験では, 投与前, 投与後 2 および 6 時間ならびに投与後 1, 3, 7, 10 および 14 日に, 静脈内投与試験では, 投与後 30 分および 6 時間ならびに投与後 1,

Table 1. Results of single-dose toxicity studies of garenoxacin

Species	Route	Dose (mg/kg)	Mortality		Lethal dose (mg/kg)	Noteworthy findings
			M	F		
Mouse	PO	1,000	0/5	0/5	> 2,000	No abnormality.
		1,500	0/5	0/5		
		2,000	0/5	0/5		
	IV	100	0/5	0/5	M: 200-250 F: 250	≥ 150 : Decreased locomotor activity, loss of body weight. ≥ 200 : Prone position, decreased respiration. 250: Focal necrosis in the liver. ≥ 250 : Lateral position, crawling/staggering gait, clonic convulsions. 300: Alveolar hemorrhage in the lung.
		150	0/5	0/5		
200		0/5	0/5			
		250	3/5	1/5		
		300	—	4/5		
Rat	PO	1,000	0/5	0/5	> 2,000	2,000: Soft feces.
		1,500	0/5	0/5		
		2,000	0/5	0/5		
	IV	100	0/5	0/5	250-300	≥ 150 : Decreased locomotor activity, mydriasis. ≥ 200 : Suppression of body weight gain. ≥ 250 : Lateral/prone position, salivation. 300: Staggering gait, decreased respiration, clonic convulsions, straub tail. Congestion in the lung, stomach, and ileum, vacuolation in proximal tubules.
		150	0/5	0/5		
		200	0/5	0/5		
		250	0/5	0/5		
		300	5/5	4/5		
Dog	PO	1,000	0/2	—	> 2,000	$\geq 1,000$: Decreased locomotor activity, vomiting, salivation, hypothermia, increased pulse rate. Increase in WBC, AST, decrease in TG, PL, K. 2,000: Decrease in body weight and food consumption, increase in Fbg, NEFA, Na.
		2,000	0/2	—		
	IV	200	0/2	—	200-300	≥ 200 : Decreased locomotor activity, salivation, flushing, vomiting. 200: Hypothermia, increased pulse rate, decreased body weight and food consumption. Increase in WBC, Fbg, AST, ALT, NEFA, BUN, decrease in TG, PL, Na, K, Cl. 300: Edema of the head and tonic convulsions, congestion in the liver, stomach, and small intestine, bronchopneumonia, hemorrhage in the thymus.
		300	2/2	—		

—: not examined.

M: male.

F: female.

3, 7, 10 および 14 日に前肢橈側皮静脈から採血し、以下の検査を実施した。

EDTA-2K 処理した血液について、赤血球数、白血球数 (WBC)、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度および血小板数を測定した。また、血液塗抹標本を作製し、網赤血球数および白血球百分率を調べた。なお、白血球百分率については、投与前および投与後 6 時間について調べた。

3.13% クエン酸ナトリウム加血漿について、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間およびフィブリノーゲン (Fbg) を測定した。

また、血清を用いて、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)、アルカリ性フォスファターゼ、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、血糖、総コレステロール、トリグリセリド (TG)、リン脂質 (PL)、遊離脂肪酸 (NEFA)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)、カルシウムおよび無機リンを測定した。

(7) 剖検

死亡例はすみやかに剖検した。生存例は、観察期間終了後にペントバルビタール麻酔下で放血安楽死させ、器官および組織を肉眼的に観察した。

(8) 病理組織学的検査

経口投与試験では、剖検時肉眼観察で異常がみられなかったことから、病理組織学的検査は実施しなかった。静脈内投与試験では、死亡例の心臓、肺、肝臓および腎臓に加えて、肉眼的変化を認めた器官および組織 (300 mg/kg 群の胸腺、胃および小腸) について、10% ホルマリン液で固定後、常法に従ってパラフィン包埋、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、病理組織学的検査を行った。

(9) 血漿中薬物濃度測定

経口投与試験では、投与前、投与後 2, 4, 8, 16 および 24 時間に、静脈内投与試験では、投与前、投与後 5 分ならびに投与後 1, 4, 8 および 24 時間に前肢橈側皮静脈から採血 (ヘパリン加) し、血漿中薬物濃度を液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリー法により測定した。

II. 結 果

死亡率、致死量および主な所見を Table 1 に示す。

1. マウスにおける単回経口投与および静脈内投与試験

経口投与試験では、いずれの投与量でも一般状態、体重および剖検所見に異常はみられなかった。致死量は雌雄とも 2,000 mg/kg を上回っていた。

静脈内投与試験では、250 mg/kg の雄 3/5 例および雌 1/5 例ならびに 300 mg/kg の雌 4/5 例が死亡した。おおよその致死量は、雄で 200~250 mg/kg、雌で 250 mg/kg であった。死亡例は自発運動低下、横臥、腹臥、よろめき歩行、呼吸数の減少および間代性痙攣を示し、投与直後~投与後 15 分に死亡した。生存例には、150 mg/kg 以上で、自発運動低下、腹臥、這い回り、呼吸数の減少および間代性痙攣がみられた。生存例の症状は投与翌日までに消失した。また、150 mg/kg 以上で一過性（投与後 1 日~3 日）の体重減少あるいは増加抑制がみられた。100 mg/kg では、一般状態、体重および剖検に異常はみられなかった。死亡例の病理組織学的検査では、250 mg/kg の雄 1 例にごく軽度の肝臓の限局性壊死、300 mg/kg の雌 1 例にごく軽度の肺胞腔の出血がみられたのみであった。

2. ラットにおける単回経口投与および静脈内投与試験

経口投与試験では、2,000 mg/kg で投与後 2 日~7 日に軟便がみられたが、その他に異常はみられなかった。致死量は、雌雄とも 2,000 mg/kg を上回っていた。

静脈内投与試験では、300 mg/kg の雄 5/5 例および雌 4/5 例が死亡した。おおよその致死量は、雌雄とも 250~300 mg/kg であった。死亡例には自発運動低下、散瞳、横臥、腹臥、よろめき歩行、呼吸数減少、間代性痙攣および拳尾がみられた。生存例には、150 mg/kg 以上で自発運動低下、散瞳、横臥、腹臥および流涎がみられた。これらの症状は投与後 6 時間までに回復した。200 および 250 mg/kg の雄には、一過性（投与後 1 日~4 日）の体重増加抑制がみられたが、雌の体重に異常はみられなかった。100 mg/kg では、一般状態、体重および剖検に異常はみられなかった。死亡例の病理組織学的検査では、300 mg/kg 群の雌 1 例に肺の軽度うっ血が、別の雌 1 例には中等度の近位尿管上皮の空胞形成ならびにごく軽度~軽度の胃および回腸粘膜のうっ血が観察された。

3. イヌにおける単回経口投与および静脈内投与試験

経口投与試験では、いずれの群にも死亡例はみられなかった。致死量は 2,000 mg/kg を上回っていた。1,000 mg/kg 以上で自発運動低下、嘔吐、流涎、体温低下、脈拍数増加、WBC および AST の増加ならびに TG、PL および K の減少が、さらに 2,000 mg/kg では、投与翌日に体重および摂餌量の減少ならびに Fbg、NEFA および Na の増加がみられたが、これらの変化はいずれも投与後 7 日までに回復した。剖検では異常はみられなかった。

静脈内投与試験では、300 mg/kg の 2/2 例が死亡し、おおよその致死量は 200~300 mg/kg であった。死亡例には、投与中から自発運動低下、流涎、潮紅、嘔吐、頭部の浮腫（皮下）および強直性痙攣がみられた。死亡例の病理組織学的検査では、肝臓、胃および小腸にうっ血、気管支肺炎ならびに胸腺の出血が、いずれも軽度の変化として観察された。

200 mg/kg 群には死亡例はみられず、投与中から自発運動低下、流涎、潮紅および嘔吐がみられ、そのほか、体温低下、脈拍数増加、体重および摂餌量の減少、WBC、Fbg、AST、ALT、NEFA および BUN の増加ならびに TG、PL、Na、K および Cl の減少が観察された。これらの変化は、いずれも投与後 7 日までに回復した。剖検では異常はみられなかった。

血漿中薬物濃度測定の結果、経口投与試験では、2,000 mg/kg の 2 例の C_{max} は、80.3 および 95.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は、1,790 および 3,030 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。また、静脈内投与試験では、200 mg/kg の 2 例の C_0 は 125 および 142 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は 1,670 および 2,430 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。

III. 考 察

GRNX の単回投与毒性試験の結果、経口投与による致死量は、マウス、ラットおよびイヌのいずれの動物種においても 2,000 mg/kg を上回っていた。また、静脈内投与によるおおよその致死量は、マウスの雄で 200~250 mg/kg、雌で 250 mg/kg、ラットでは雌雄ともに 250~300 mg/kg、雄性イヌでは 200~300 mg/kg であり、致死量に明らかな種差はみられなかった。ラットおよびイヌにおける静脈内投与試験の死亡例には、病理組織学的検査で、肺、肝臓あるいは消化管にうっ血がみられたことから、静脈内投与時の死因として、急性循環障害の可能性が示唆された。

マウスおよびラットにおける静脈内投与試験で観察された、一般状態の変化および一過性の体重減少あるいは増加抑制、また、イヌにおける経口および静脈内投与試験でみられた一般状態、体温、脈拍数、体重および摂餌量の変化については、gatifloxacin（ラットにおける静脈内投与で 100 mg/kg 以上、イヌにおける経口投与で 160 mg/kg 以上、静脈内投与で 15 mg/kg 以上）³⁾、ofloxacin（OFLX；イヌにおける経口投与で 200 mg/kg 以上、静脈内投与で 50 mg/kg 以上）⁴⁾ など、フルオロキノロン系抗菌薬の単回投与毒性試験でもみられており⁵⁻¹²⁾、本薬に特異的な変化ではなかった。

マウス静脈内投与試験では、死亡例の 1 例に、ごく軽度の肝臓の限局性壊死がみられたが、この動物は投与直後に死亡していることから、GRNX 投与に起因しない変化と考えられた。

ラット経口投与試験では、2,000 mg/kg で軟便がみられたが、GRNX の抗菌活性に基づく腸内細菌叢の変動に

起因する変化と考えられた。

イヌの経口および静脈内投与試験では、血液学的検査で、WBC および Fbg の増加がみられたが、イヌに大量の化学物質を投与すると、生体の非特異的な反応である急性相反応 (APR) が引き起こされ、投与後数日のうちに WBC および Fbg の一過性の増加がみられることが報告されている^{13,14)}。イヌ試験でみられた WBC および Fbg の増加も、投与後 7 日までに回復する一過性の変化であり、APR が誘発された可能性が高いと考えられた。

血液生化学検査では、AST, ALT, NEFA および BUN の増加, TG および PL の減少ならびに電解質 (Na, K および Cl) の変動がみられたが、いずれも軽度かつ回復性が認められる変化であった。なお、AST および ALT の一過性の増加は、OFLX (経口投与で 400 mg/kg, 静脈内投与で 70 mg/kg 以上)⁴⁾ や lomefloxacin (経口投与で 200 mg/kg)⁵⁾ のイヌにおける単回投与毒性試験でもみられている。TG および NEFA の変化は、投与前日から投与日にかけての絶食および投与翌日の摂餌量の減少に起因したもの^{15,16)} と考えられ、また、電解質の変化の原因として、頻回嘔吐、自発運動低下に伴う摂水量の減少あるいは静脈内への大量の投与液の注射などが考えられた。BUN は、一般に腎障害の指標として用いられるが、絶食や高熱による体組織の崩壊、下痢、嘔吐などによる脱水状態、あるいは摂食によっても増加することが知られている¹⁷⁾。BUN 増加については、原因を特定することはできなかったが、クレアチニンの増加を伴っていないことから、腎障害を示唆する変化ではないと考えられた。

病理組織学的検査では、静脈内投与試験の死亡例に、軽度の気管支肺炎および胸腺出血がみられたが、この動物は投与終了直後に死亡していることから、気管支肺炎については GRNX 投与との関連はないものと考えられた。胸腺の出血は、急性循環障害により発現した可能性が考えられるが、一方で、自然発生性にみられることも報告されている¹⁸⁾ ことから、本薬剤投与との関連は明らかでなかった。

以上のように、GRNX のマウス、ラットおよびイヌの単回経口および静脈内投与毒性試験の結果、致死量に明らかな種差はなく、観察された毒性変化は、フルオロキノロン系抗菌薬で報告されているものであり、GRNX に特有の変化ではなかった。また、その程度も他薬剤と同程度であった。

文 献

- 1) Takahata M, Mitsuyama J, Yamashiro Y, Yonezawa M, Araki H, Todo Y, et al: *In vitro* and *in vivo* antimicrobial activities of T-3811ME, a novel des-F(6)-quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1077-84
- 2) Fung-Tomc J C, Minassian B, Kolek B, Huczko E, Aleksunes L, Stickle T, et al: Antibacterial spectrum

- of a novel des-fluoro(6) quinolone, BMS-284756. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3351-6
- 3) 笠井正博, 益本吉廣, 鳥屋部保, 棚瀬裕文, 高野智司, 野本恭之, 他: Gatifloxacin のラットおよびイヌにおける単回投与毒性試験。薬理と治療 1998; 26: 1571-7
- 4) 大野広志, 稲毛富士郎, 赤羽浩一, 相原 清, 吉田貢由, 小野寺威: 合成抗菌剤 DL-8280 のマウス, ラット, イヌおよびサルにおける急性毒性。Chemotherapy 1984; 32(Suppl 1): 1084-90
- 5) Harling R J, Lerse A, James R W, Gopinath C: The oral toxicity of NY-198, a synthetic antibacterial agent, in beagle dogs. 薬理と治療 1988; 16: 3139-66
- 6) 入倉 勉, 相島 博, 土屋 剛, 杉本 勉, 棚瀬裕文: AM-715 の毒性学的研究 第 1 報 マウス及びラットにおける急性毒性ならびにラットにおける亜急性毒性試験。Chemotherapy 1981; 29(Suppl 4): 766-84
- 7) 猪俣哲行, 青木康治, 下 武男, 山崎光雄: NY-198 のマウスおよびラットにおける急性毒性試験。Chemotherapy 1988; 36(Suppl 2): 338-42
- 8) 相島 博, 土屋 剛, 篠田和俊, 佐山典子, 阿部泰夫, 今井 繁, 他: 新キノロン系抗菌剤 Fleroxacin のマウス, ラット及びイヌにおける急性毒性試験。Chemotherapy 1990; 38(Suppl 2): 135-44
- 9) 飯田晶敏, 矢寺成次, 大西久美雄: 合成抗菌薬 sparfloxacin のマウス, ラットおよびビーグル犬における急性毒性試験。Chemotherapy 1991; 39(Suppl 4): 175-9
- 10) 坂牧義之, 松澤忠紀, 松下智哉, 鈴木雅実, 小倉 剛, 三好昌夫, 他: Balofloxacin (Q-35) のマウス, ラットおよびイヌにおける経口単回投与毒性試験。薬理と治療 1995; 23: S-1512-27
- 11) 永井章夫, 柴田哲夫, 長沢峰子, 塩谷紀雄, 宮崎美代乃, 河村泰仁, 他: 注射用ニューキノロン系抗菌薬 T-3762 のラット, イヌ及びサルにおける単回静脈内投与毒性試験。Jpn J Antibiotics 1998; 51: 583-99
- 12) 島津 宏, 石川雄二, 西口保幸, 吉田 勝, 岩倉啓子, 鷺見信好, 他: Prulifloxacin (NM441) のマウス, ラットおよびイヌ, 並びに活性本体 (NM394) のラットにおける単回投与毒性試験。J Toxicol Sci 1996; 21 (Suppl I): 33-44
- 13) Hoshiya T, Watanabe D, Akagi K, Mizoguchi Y, Kamiya K, Mizuguchi H, et al: Acute phase response in toxicity studies. I. Survey of beagle dogs subjected to single-dose toxicity studies. *J Toxicol Sci* 2001; 26: 95-102
- 14) Hoshiya T, Watanabe D, Matsuoka T, Horiguchi K, Miki Y, Mizuguchi H, et al: Acute phase response in toxicity studies. II. Findings in beagle dogs injected with endotoxin or subjected to surgical operation. *J Toxicol Sci* 2001; 26: 103-9
- 15) 谷本義文: 脂質代謝。谷本義文 著, 実験動物の臨床化学, 清至書院, 東京, 1981; 117-56
- 16) 宇治義則, 岡部紘明: 遊離脂肪酸とその分画。日本臨床 1995; 53: 611-4
- 17) 谷本義文: 腎臓。谷本義文 著, 実験動物の臨床化学, 清至書院, 東京, 1981; 221-47
- 18) Morishima H, Nonoyama T, Sasaki S, Miyajima H: Spontaneous lesions in beagle dogs used in toxicity studies. *Jikken Dobutsu* 1990; 39: 239-48

Single-dose toxicity studies of garenoxacin in mice, rats, and dogs

Shinichi Furubo, Takayuki Matsuno, Tsukasa Kozaki,
Yoshitaka Yamamoto, Takahiro Sanzen and Yozo Todo

Research Laboratories, Toyama Chemical Co., Ltd., 2-4-1 Shimookui, Toyama, Japan

Single oral and intravenous toxicity studies of garenoxacin mesilate hydrate (GRNX) were conducted in mice, rats, and dogs.

No mice, rats, or dogs died at the maximum dose of 2,000 mg/kg in oral administration. The lethal dose was exceeded 2,000 mg/kg in all species. Soft feces was observed at 2,000 mg/kg in rats. In dogs, decreased locomotor activity, vomiting, salivation, hypothermia and increased pulse rate were seen at 1,000 mg/kg or higher, and body weight and food consumption decreased transiently at 2,000 mg/kg.

Lethal doses in single intravenous dose studies were 200-250 mg/kg in male and 250 mg/kg in female mice; 250-300 mg/kg in both male and female rats; and 200-300 mg/kg in male dogs. In mice and rats, decreased locomotor activity, lateral/prone position, staggering gait, crawling, decreased respiration, clonic convulsion, mydriasis, straub tail, and/or salivation were observed at 150 mg/kg or higher. Decreased body weight and suppression of body weight gain were transiently observed at 150 mg/kg or higher in mice and 200 mg/kg or higher in rats. In dogs, at 200 mg/kg or higher, decreased locomotor activity, salivation, flushing, vomiting, hypothermia, increased pulse rate, and decreased body weight and food consumption were observed, with edema of the head and tonic convulsions noted at 300 mg/kg. In dead rats and dogs, congestion was observed in the lung, liver, stomach, and small intestine.

Results in single-dose toxicity studies of GRNX in mice, rats, and dogs indicate that toxic changes were similar to those of fluoroquinolone antibacterial agents, there was no specific toxicity to GRNX.