

【原著・基礎】

Garenoxacin のカニクイザルにおける反復経口投与毒性試験

木澤 和夫¹⁾・福本 博之¹⁾・三善 隆広¹⁾・角崎 英志²⁾・藤堂 洋三¹⁾¹⁾ 富山化学工業株式会社総合研究所*²⁾ 株式会社新日本科学安全性研究所

(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 10, 30, 100 mg/kg を雌雄のカニクイザルに 1 日 1 回, 3 カ月間連日経口投与し, その毒性を調べるとともに, 30 および 100 mg/kg 群については 3 カ月間の休薬期間を設けて回復性を調べた。その結果, 100 mg/kg で投与期間中, 嘔吐および流涎が観察された。これらの症状はおおむね投与直後に発現し, 時間の経過とともに消失した。また, 投与期間終了時の病理組織学的検査では胃底腺の萎縮がみられた。本変化には休薬による回復性が認められた。体重推移, 摂餌量, 眼科学的検査, 心電図検査, 聴覚検査, 尿検査, 血液学的検査および血液生化学的検査で GRNX 投与に起因する変化は, いずれの用量においても認められなかった。本試験における無毒量は 30 mg/kg であり, その際の GRNX の全身曝露は, C_{max} で 11.2~16.9 μg/mL, AUC で 88.6~159 μg・h/mL であった。なお, 30 mg/kg 以上で口腔粘膜をはじめとする各種器官および組織に赤紫色の着色, 甲状腺に黒褐色の変色がみられたが, いずれの器官および組織にも着色に関連すると考えられる組織学的な変化は認められず, 血中の甲状腺ホルモン (T₃, T₄, 遊離 T₃ および遊離 T₄) 濃度にも異常はみられなかった。また, 着色には休薬による回復性が認められた。

Key words: garenoxacin, des-fluoro(6)-quinolone, monkey, subacute toxicity

Garenoxacin mesilate hydrate (GRNX) は富山化学工業株式会社で創製された新規な des-F(6)-quinolone 系抗菌薬である。GRNX には従来のフルオロキノロン系抗菌薬に必須とされていた 6 位フッ素置換基がなく, 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, カニクイザルにおける 3 カ月間反復経口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

検疫済の中国産カニクイザル雌雄各 18 匹 (4~7 歳, China National Scientific Instruments & Materials Import/Export Corporation) を 3 週間の馴化後に使用した。馴化開始時の体重は雄 4.28~5.91 kg, 雌 2.71~4.18 kg であった。馴化期間中は一般状態観察, 体重測定, 摂餌量測定, 眼科学的検査, 心電図検査, 聴覚検査, 尿検

査, 血液学的検査および血液生化学的検査を実施した。

動物は, 室温 26±2℃, 相対湿度 50±10%, 換気回数 15 回/時間, 人工照明 1 日 12 時間 (午前 6 時~午後 6 時) に設定した飼育室にて NIH 基準に適合したステンレス製個別ケージで飼育し, 固型飼料 (Teklad Certified 25% Monkey Diet (W), Harlan Sprague Dawley Inc., USA) および水道法水質基準に適合した水を自由に与えた。

3. 投与量, 群構成および投与方法

投与量は, 先に実施した 1 カ月間反復経口投与毒性試験 (0, 25, 50 および 100 mg/kg) の結果を参考に 0, 10, 30 および 100 mg/kg とし, 1 群の動物数は対照群ならびに 30 および 100 mg/kg 群では雌雄各 5 匹 (各群計 10 匹), 10 mg/kg 群では雌雄各 3 匹 (計 6 匹) とした。対照群ならびに 30 および 100 mg/kg 群の雌雄各 2 匹 (各群計 4 匹) は 3 カ月間の回復性試験に供した。

投与は, 被験物質を充填したゼラチンカプセル (#2, シオノギクオリカプス) による強制経口投与とし, 毎日 1 回, 3 カ月間 (13 週間) 連続して実施した。投与 1 回あたりのカプセル数は 10 mg/kg 群では 1 個, 30 mg/kg 群では 2 個, 100 mg/kg 群では 4 個であった。対照群の動物には空カプセル 4 個を毎回, 同様の方法で投与した。

*富山県富山市下奥井 2-4-1

4. 観察および検査項目

投与開始日を投与 0 日目、投与期間終了の翌日を休薬 0 日目と起算した。投与あるいは休薬開始週をおのおの、投与あるいは休薬 1 週目と起算した。

1) 一般状態

投与期間中は毎日 3 回（投与前、投与直後～投与後 1 時間および投与後 3～5 時間）以上、休薬期間中は毎日 1 回、全例について一般状態を観察した。また、口腔粘膜の着色の有無を投与開始日以降、1 日 1 回観察した。

2) 摂餌量

投与開始 7 日前から休薬期間終了時まで毎日、全例について摂餌量を測定した。また、1 週間の平均値をその週の 1 日あたりの摂餌量として算出した。

3) 体重

全例について投与期間中および休薬期間中に週 1 回、測定した。

4) 眼科学的検査

(1) 前眼部および中間透光体検査

全例について馴化期間中に 1 回、対照群および 100 mg/kg 群の全例について投与 7 および 12 週目ならびに休薬 3 週目に各 1 回、肉眼的な観察の後にスリットランプを用いて実施した。

(2) 眼底検査

全例について馴化期間中に 1 回、対照群および 100 mg/kg 群の全例について投与 7 および 12 週目ならびに休薬 3 週目に各 1 回、眼底カメラを用いて両眼を検査した。

(3) 網膜電図検査

全例について馴化期間中に 1 回、対照群および 100 mg/kg 群の全例について投与 7 および 12 週目ならびに休薬 3 週目に各 1 回、網膜電図 (ERG) 検査 (a 波、b 波および律動様小波の振幅、潜時の測定) を行った。動物を 30 分以上暗順応させた後、ケタミン麻酔下で散瞳薬 (ミドリン[®]P、参天製薬)、粘膜保護薬 (スコピゾル[®]15、千寿製薬) を右眼に点眼し、サル用コンタクトレンズ型電極および網膜電図記録装置を用いて検査を実施した。光刺激は、眼前 20～30 cm の距離に置いた 25J のストロボを発光させることで行い、また、網膜電図記録装置の測定条件は感度 100 μ V/division、掃引速度 10 m 秒/division、時定数 0.3 秒とした。

5) 心電図検査

全例について馴化期間中に 1 回、投与 4、8 および 13 週目ならびに休薬 2 および 4 週目に各 1 回、心電図 (ECG) 検査を行った。検査は、投与期間中は検査日の投与前および投与後 4 時間に実施し、馴化および休薬期間中は投与期間中の検査実施時刻相当に行った。さらに、30 mg/kg 群の雌 1 匹ならびに 100 mg/kg 群の雄 1 匹および雌 3 匹については投与 11 週目、100 mg/kg 群の他の雄 1 匹では投与 13 週目の別の日に検査を追加実施し

た。追加検査は、検査日の投与前ならびに投与後 4、8 および 12 時間に行った。検査には動物用心電図解析装置システムを用い、無麻酔下で標準肢誘導 (I、II、III および aVR、aVL、aVF) によって心電図を記録した。第 II 誘導から心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔および QTc を測定した。

6) 聴覚検査

全例について馴化期間中に 1 回、投与 4、8 および 13 週目ならびに休薬 2 および 4 週目に各 1 回、無麻酔下でガルトン笛 (周波数: 4,000、6,000 および 8,000 ヘルツ) を用いて耳介反射の有無を確認した。

7) 尿検査

全例について馴化期間中に 1 回、投与 4、8 および 13 週目ならびに休薬 4 週目に各 1 回、尿検査を行った。

新鮮尿 (採尿開始から 2 時間以内の蓄尿) について、尿の色を肉眼で観察した後に蛋白濃度を測定し、さらに pH、糖、ケトン体、ビリルビン、尿潜血およびウロビリノーゲンを尿検査試験紙 (マルチスティックス[®]、マイルス三共) を用いて測定した。また、遠心分離 (1,500 rpm、5 分間) 後にステルンハイマー・マルビン染色を施して尿沈渣を鏡検した。

16 時間蓄尿については、尿量、尿比重、ナトリウム、カリウムおよび塩素を測定した。また、これら電解質については尿量と濃度から総排出量を算出した。

8) 血液学的検査

全例について馴化期間中に 1 回、投与 4、8 および 13 週目ならびに休薬 4、8 および 13 週目に各 1 回、血液学的検査を行った。大腿静脈から採取し、EDTA-2 カリウムで抗凝固処理した血液について、赤血球数、白血球数、血小板数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、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、網状赤血球数および白血球分類を測定または算出した。また、大腿静脈から採取した血液を 3.8% クエン酸ナトリウム溶液で抗凝固処理し、遠心分離 (3,000 rpm、15 分間) 後に得られた血漿について、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を測定した。

9) 血液生化学的検査

全例について馴化期間中に 1 回、投与 4、8 および 13 週目ならびに休薬 4、8 および 13 週目に各 1 回、血液生化学的検査を行った。大腿静脈から採取した血液を 40～60 分間室温で静置した後、遠心分離 (3,000 rpm、15 分間) して得られた血清について、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素、クレアチンキナーゼ、アルドラーゼ、 γ -グルタミルトランスアミナーゼ、コリンエステラーゼ、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、遊離脂肪酸、リン脂質、トリグリセリド、糖、血清尿素窒素、クレアチニ

ン、無機リン、カルシウム、ナトリウム、カリウムおよび塩素を測定した。さらに、電気泳動後に蛋白分画を測定し、アルブミン/グロブリン比を算出した。

10) 血清中甲状腺ホルモン濃度測定

甲状腺の色の変化に関連して、甲状腺機能を調べるために全例について、馴化期間中に1回、投与13週目および休薬4週目に各1回、血液生化学的検査で得られた血清を用い、トリヨードサイロニン (T3) 濃度およびサイロキシニン (T4) 濃度を二抗体法により、遊離 T3 濃度および遊離 T4 濃度を磁性微粒子固定法により測定した。

11) 骨髄検査

投与および休薬期間終了の剖検時に全例の胸骨から採取した骨髄液をチュルク液で希釈および染色し、ビュルケル・チュルク計算板を用いて顕微鏡下で骨髄有核細胞数を算出した。また、メイグリユンワルドとギムザの二重染色を施して骨髄塗抹標本を作製し、鏡検した。

12) 血漿中薬物濃度測定

被験物質投与群全例について、初回投与日および投与6週目 (投与41日目) の投与後1, 2, 4, 8, 12および24時間、最終投与日の投与前、ならびに投与後0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12および24時間に、大腿静脈から採取した血液をヘパリンで抗凝固処理し、遠心分離 (4℃, 3,000 rpm, 15分間) して得られた血漿を用いて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、血漿中 GRNX 濃度を測定した。本法での定量範囲は 0.03~25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。得られた結果から、最高血漿中濃度到達時間 (Tmax), 最高血漿中濃度 (Cmax), 血漿中濃度消失半減期 (T1/2), 血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC₀₋₂₄, AUC_{0-∞}), 全身クリアランス (CL/F), 平均滞留時間 (MRT) および定常状態における見かけの分布容積 (V_{ass}/F) を算出した。なお、対照群例も同様に採血を行ったが、測定は実施しなかった。

13) 剖検

投与および休薬期間終了の翌日にペントバルビタールナトリウム (東京化成工業) 麻酔下で腋窩動静脈および股動静脈を切断して放血安楽死させ、諸器官および組織を肉眼的に観察した。また、肩、肘、膝および股関節について、関節軟骨の異常の有無を確認した。

14) 口腔粘膜および大動脈の色彩の測定

休薬期間中の死亡例1匹を除く全例について、各剖検時に口腔粘膜および大動脈の色彩を色彩計で測定した。口腔粘膜については、放血安楽死前および摘出直後に測定を行った。測定は、光源 C (国際照明委員会基準)、視野角2度、測定径8 mm で拡散照明垂直受光方式により行い、明度、赤味の度合および黄味の度合について、対照群の組織に対する色差を算出した。

15) 器官重量

全例の脳、下垂体、甲状腺 (左右、上皮小体を含む)、顎下腺 (左右)、胸腺、心臓、肺 (気管支を含む)、肝臓、

副腎 (左右)、腎臓 (左右)、脾臓、精巣 (左右)、精巣上体 (左右)、精囊、前立腺、卵巣 (左右) および子宮について、実重量を測定し、さらに、剖検日の体重から相対重量を算出した。

16) 病理組織学的検査

全例の心臓、大動脈 (胸部)、脾臓、胸腺、大腿骨 (左右) および胸骨 (骨髄および骨)、顎下リンパ節 (左右)、腸間膜リンパ節、肺 (左右)、気管支 (左右)、気管、舌、食道、胃 (胃体部、幽門部)、小腸 (十二指腸、空腸、回腸)、大腸 (盲腸、結腸、直腸)、膵臓、肝臓、胆嚢、腎臓 (左右)、膀胱、精巣上体 (左右)、精囊、前立腺、卵巣 (左右)、子宮、膈、下垂体、甲状腺 (左右)、上皮小体 (左右)、副腎 (左右)、大脳、小脳、脳幹、脊髄 (胸部)、坐骨神経 (左右)、涙腺 (左右)、乳腺 (雌のみ)、皮膚 (臀部、腹部)、骨格筋 (大腿四頭筋、腹直筋)、肩関節 (肩甲骨関節窩、上腕骨頭)、肘関節 (上腕骨滑車、前腕骨滑車切痕)、股関節 (寛骨臼、大腿骨頭)、膝関節 (大腿骨遠位端、脛骨近位端、大腿骨滑車、膝蓋骨)、口腔粘膜、横隔膜および顎下腺を10% 中性緩衝ホルマリン液で、眼球および視神経をホルムアルデヒド・グルタルアルデヒド混合液、精巣をブアン液でおのおの固定した後、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て鏡検した。甲状腺については、過ヨウ素酸シッフ (PAS) 反応、ベルリン青およびシュモールの各染色を施した標本も作製し、鏡検した。なお、標本作製に際し、胸骨は EDTA、大腿骨および各関節は10% ギ酸・ホルマリン混合液で脱灰処理した。

5. 統計学的解析

各試験群の摂餌量、体重、ERG 検査、ECG 解析データ、尿検査の定量データ、血液学的検査、血液生化学的検査、血清中甲状腺ホルモン濃度、骨髄検査および器官重量のデータについては、はじめに等分散性の検定 (F 検定) を行い、等分散の場合は Student の t 検定、等分散性が認められなかった場合は Aspin-Welch の検定を用いて対照群と各被験物質投与群との間で平均値の差の検定を行った。また、尿検査の評価段階付きのデータについては Exact rank sum test、尿の色については Fisher 検定を対照群と各被験物質投与群との間で実施した。危険率5% 未満を有意差ありとした。一般状態、ERG 検査を除く眼科学的検査、聴覚検査、剖検、色彩のデータ、病理組織学的検査、血漿中薬物濃度および休薬期間のデータについては検定を実施しなかった。また、投与11および13週目に追加実施した ECG 検査の解析データについては対照群のデータがないために検定を実施しなかった。

II. 結 果

1. 一般状態

結果を Tables 1 A, B に示す。

1) 投与期間

100 mg/kg 群では、嘔吐が雌雄全例で投与1週目 (投

Table 1 A. Clinical signs in the 3-month repeated oral dose toxicity study of garenoxacin in cynomolgus monkeys

Dose (mg/kg)	Findings	No. of animals examined	3-month dosing					3-month recovery												
			1wk	2wk	3wk	4wk	5wk	6wk	7wk	8wk	9wk	10wk	11wk	12wk	13wk					
Male	0	—	5																	
	10	—	3																	
	30	Vomiting	3	2	1	1														
		Salivation	3	3	5															
		Soft stool	5	1																
		Discoloration ^a					3	3	3											
	100	Vomiting	4	5	3	2	2	2	2	4	2	1								
		Salivation	5	5	4	3	4	4	3	4	3	4	3							
		Soft stool	2	4	1	1														
		Discoloration ^a	3	4	4	5	5	5	5	5	5	5	5							
Female	0	—	5																	
	10	—	3																	
	30	Vomiting	5	1																
		Salivation			1															
	100	Vomiting	1	3	2	1	1	1	2	2										
		Salivation	1	4	4	3	2	2	3	4	4	4	5	5						
		Soft stool	5	4	2										2 ^b					
		Discoloration ^a				2	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Blank = 0.

—: No signs were observed. NE: Not examined.

^a Reddish-purple discoloration of oral mucosa. ^b One animal died in Week 3.

Table 1 B. Vomiting and salivation observed in the 3-month repeated oral dose toxicity study of garenoxacin in cynomolgus monkeys

Dose (mg/kg)	Vomiting				Salivation			
	Incidence ^a		Days ^b		Incidence ^a		Days ^b	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
0	0/5	0/5	0	0	0/5	0/5	0	0
10	0/3	0/3	0	0	0/3	0/3	0	0
30	4/5	1/5	2.2	0.2	5/5	1/5	2.4	0.2
100	5/5	5/5	10.8	3.2	5/5	5/5	31.8	30.6

^a No. of animals affected/no. of animals examined.

^b Mean of days on which the sign was observed in one animal during dosing.

与0日目)から投与12週目(投与82日目)までに観察された。嘔吐はおおむね投与直後にみられ、その発現日数は雄で計3~21日、雌では計1~6日であった。軽度あるいは中等度の流涎が雌雄全例で投与1週目(投与3日目)から投与期間終了時まで観察された。流涎は投与直後に発現し、投与後3~5時間までには消失した。また、その発現日数は雄で計7~62日、雌では計4~70日であった。投与5週目(投与28日目)までに雌雄各4匹で軟便が散発的に観察された。この他、口腔粘膜の赤紫色着色が、早い例では投与3週目(投与20日目)から観察され、投与期間終了時には雌雄全例で認められた。

30 mg/kg 群では、嘔吐が雄1匹で投与6週目(投与41日目)までに計8日、雄3匹および雌1匹では投与2週目(投与8日目)までにおのおの、1日観察された。軽度あるいは中等度の流涎が雄全例および雌1匹で投与3週目(投与16日目)までに観察され、その発現日数は雄で計1~4日、雌では1日のみであった。流涎は投与直後に発現し、投与後3~5時間までには消失した。30 mg/kg 群における嘔吐および流涎の投与期間中の平均発現日数は100 mg/kg 群に比べて明らかに少なかった(Table 1 B)。雄1匹で投与1週目(投与4日目)に軟便が観察された。この他、口腔粘膜のごく軽度の赤紫色着色が雄3匹で投与11週目(投与76日目)以降に観察された。

10 mg/kg 群では、雌雄ともに異常はみられなかった。

2) 休薬期間

休薬3週目(休薬18日目)に100 mg/kg 群の雌1匹を死後発見した。休薬期間中、本例には死後発見の前日まで死亡と関連する一般状態の異常はみられなかった。

投与期間終了時にみられた口腔粘膜の赤紫色着色は、100 mg/kg 群の雄1匹および30 mg/kg 群の雄2匹でおのおの、休薬4および5週目(休薬25および34日目)までに消失し、さらに100 mg/kg 群の雌雄各1匹では中等度の着色が休薬期間終了時にはごく軽度となった。

2. 摂餌量

投与および休薬期間中の測定では、100 mg/kg 群の死亡例1匹を含め、いずれの投薬例においても異常はみられなかった。

3. 体重

投与および休薬期間中の測定では、100 mg/kg 群の死亡例1匹を含め、いずれの投薬例においても被験物質投与に起因する体重推移の異常はみられなかった。

4. 眼科学的検査

投与および休薬期間中の前眼部および中間透光体検査、眼底検査ならびにERG検査では、100 mg/kg の死亡例1匹を含め、いずれの投薬例においても被験物質投与に起因する変化はみられなかった。

5. 心電図検査

投与および休薬期間中の検査では、100 mg/kg 群の死亡例1匹を含め、いずれの投薬例においてもECGの異常波形はみられず、また、解析パラメータにも被験物質投与に起因する変化はみられなかった。

6. 聴覚検査

投与および休薬期間中の検査では、100 mg/kg 群の死亡例1匹を含め、いずれの投薬例においても異常はみられなかった。

7. 尿検査

投与および休薬期間中の検査では、100 mg/kg 群の死亡例1匹を含め、いずれの投薬例においても被験物質投与に起因する変化はみられなかった。

8. 血液学的検査

投与および休薬期間中の検査では、100 mg/kg 群の死亡例1匹を含め、いずれの投薬例においても被験物質投与に起因する変化はみられなかった。

9. 血液生化学的検査

投与および休薬期間中の検査では、100 mg/kg 群の死亡例1匹を含め、いずれの投薬例においても被験物質投与に起因する変化はみられなかった。

10. 血清中甲状腺ホルモン濃度測定

結果をTable 2に示す。

投与および休薬期間終了時の測定では、100 mg/kg 群の死亡例1匹を含め、いずれの投薬例においてもT3、T4、遊離T3および遊離T4の各濃度に被験物質投与に起因する変化はみられなかった。

Table 2. Serum concentrations of triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) in the 3-month repeated oral dose toxicity study of garenoxacin in cynomolgus monkeys

Dose (mg/kg)			Free T4 (ng/dL)		Total T4 (μ g/dL)		Free T3 (pg/mL)		Total T3 (ng/mL)	
			Pre	13 wk	Pre	13 wk	Pre	13 wk	Pre	13 wk
Male	0	Mean	0.98	2.60	6.05	11.24	3.63	7.61	134.0	231.0
		\pm SD	0.34	4.19	1.59	14.55	1.08	10.67	32.3	274.0
	10	Mean	1.01	1.15	6.36	6.79	3.21	3.48	115.0	132.4
		\pm SD	0.10	0.41	0.37	2.23	0.53	0.76	26.5	35.3
	30	Mean	1.07	1.01	6.31	5.79	3.34	3.23	124.9	122.1
		\pm SD	0.19	0.14	1.16	0.50	0.38	0.29	22.6	16.6
	100	Mean	1.38	0.96	6.97	4.94	3.96	3.11	132.1	104.7
		\pm SD	0.64	0.22	2.31	1.11	0.86	0.26	18.8	9.9
Female	0	Mean	1.39	0.92	7.55	5.56	4.00	3.43	155.7	136.6
		\pm SD	0.54	0.18	1.70	1.06	0.68	0.26	16.1	13.9
	10	Mean	1.72	1.20	8.60	5.84	3.46	3.55	111.5**	131.4
		\pm SD	0.27	0.19	0.73	0.99	0.23	0.38	4.5	8.9
	30	Mean	1.43	0.98	7.86	5.09	4.12	3.30	149.3	120.1*
		\pm SD	0.50	0.17	1.61	0.83	1.00	0.14	28.1	9.5
	100	Mean	1.16	0.97	6.64	5.44	3.41	3.28	132.5*	118.7*
		\pm SD	0.20	0.16	0.84	0.72	0.32	0.35	15.7	11.2

Significantly different from control: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

Pre = pre-dosing, 13 wk = on Week 13 in 3-month dosing study.

No. of animals examined were as follows: $n = 5$ in 0, 30 and 100 mg/kg groups; $n = 3$ in 10 mg/kg group.

11. 骨髄検査

100 mg/kg 群の死亡例 1 匹を含め、いずれの投薬例においても被験物質投与に起因する変化はみられなかった。

12. 血漿中薬物濃度測定

結果を Table 3 に示す。

血漿中 GRNX の C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ は、初回投与時、投与 6 週目および最終投与時のいずれにおいても雌雄ともに用量増加に伴って増大し、性差も認められなかった。また、曝露量および算出した薬物動態パラメータにも初回投与時、投与 6 週目および最終投与時で明らかな差異は認められず、13 週間の連日投与による全身曝露の変化はみられなかった。なお、初回投与日に 30 mg/kg 群の雌雄各 1 匹ならびに 100 mg/kg 群の雄 2 匹および雌 1 匹、投与 6 週目の採血日に 30 mg/kg 群の雄 1 匹および 100 mg/kg 群の雌 1 匹で嘔吐がみられ、これらの例の C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ が低値を示した。これは、嘔吐の際に被験物質を吐出したためと考えられ、したがって、嘔吐した例の値は薬物動態パラメータの算出から除外した。

13. 剖検

結果を Table 4 に示す。

1) 投与期間終了時

100 mg/kg 群の雌雄全例の皮膚、口腔粘膜、舌、気管、大動脈、心外膜、骨格筋(腹直筋)、横隔膜、胃、大腸、胆嚢、膀胱、精巣、精巣上体、卵巣、子宮および坐骨神経に赤紫色着色がみられた。また、雌雄全例の甲状腺に

黒褐色変色がみられた。その他、雄 1 匹の腎臓で黒褐色変色および腎乳頭部の赤紫色着色がみられた。

30 mg/kg 群では、雄 2 匹および雌全例の口腔粘膜、雄 1 匹および雌全例の膀胱、雄 1 匹の大動脈、精巣および精巣上体ならびに雌全例の子宮に赤紫色着色がみられた。また、雄 1 匹の甲状腺に黒褐色変色がみられた。

10 mg/kg 群では、雌雄ともに異常はみられなかった。

四肢の関節軟骨には、いずれの投薬例においても異常はみられなかった。

2) 休薬期間終了時

100 mg/kg 群の雌雄各 1 匹の口腔粘膜ならびに雌 1 匹の大動脈、胃および膀胱に赤紫色着色が、雌雄各 1 匹の甲状腺に黒褐色変色がみられた。なお、休薬期間中に死亡した雌 1 匹では、肺と横隔膜の癒着、皮膚、口腔粘膜、舌、大動脈、膀胱、卵巣および子宮に赤紫色着色、甲状腺に黒褐色変色がみられた。

30 mg/kg 群では、雌雄ともに被験物質投与に起因する変化はみられなかった。

14. 口腔粘膜および大動脈の色彩の測定

1) 投与期間終了時

放血安楽死前の口腔粘膜の測定では、100 mg/kg 群で黄味の度合の減少がみられた。摘出した口腔粘膜および大動脈の測定では、各被験物質投与群で赤味の度合の増大、明度および黄味の度合の減少ならびに対照群の組織に対する色差の増大がみられたが、これらの変化は 100 mg/kg 群で顕著であった。

Table 3. Pharmacokinetic parameters of garenoxacin in the 3-month repeated oral dose toxicity study in cynomolgus monkeys.

	Dose (mg/kg)	No. of animals ^a			Tmax	Cmax	T1/2	AUC ₀₋₂₄	AUC _{0-∞}	CL/F	MRT	V _{dis} /F
			Mean	± SD	(h)	(μg/mL)	(h)	(μg·h/mL)	(μg·h/mL)	(L/h/kg)	(h)	(L/kg)
Male	10	3	First	Mean	4.00	3.88	4.68	34.4	35.9	0.293	8.26	2.41
			(Day 0)	± SD	0.00	1.09	0.24	8.7	9.4	0.083	0.27	0.60
			6 wk	Mean	3.33	3.65	5.72	36.6	39.1	0.264	9.47	2.52
		(Day 41)	± SD	1.15	0.71	0.30	8.4	8.6	0.053	0.81	0.68	
		Final	Mean	3.33	4.54	5.44	37.8	40.4	0.249	9.45	2.34	
		(Day 90)	± SD	1.15	0.31	0.54	2.9	3.9	0.024	1.11	0.06	
	30	4	First	Mean	3.50	15.7	4.72	138	143	0.211	8.27	1.74
			(Day 0)	± SD	1.00	1.6	0.37	11	12	0.018	0.70	0.10
			6 wk	Mean	4.00	16.9	5.13	150	159	0.191	9.22	1.77
		(Day 41)	± SD	0.00	1.0	0.20	19	19	0.021	0.31	0.23	
		Final	Mean	4.40	13.4	6.61	122	137	0.221	11.4	2.48	
		(Day 90)	± SD	0.89	3.9	3.63	20	17	0.026	5.5	1.02	
100	3	First	Mean	8.00	33.0	7.30	434	510	0.196	14.2	2.78	
		(Day 0)	± SD	0.00	4.5	1.23	33	14	0.005	1.8	0.40	
		6 wk	Mean	7.20	31.4	7.53	404	473	0.239	13.5	3.24	
	(Day 41)	± SD	1.79	10.0	0.75	147	168	0.104	0.5	1.46		
	Final	Mean	5.60	33.6	7.72	379	447	0.234	13.6	3.20		
	(Day 90)	± SD	0.89	9.5	0.95	100	107	0.053	1.2	0.84		
Female	10	3	First	Mean	3.33	3.38	4.19	24.6	25.3	0.436	7.42	3.36
			(Day 0)	± SD	1.15	1.34	0.20	9.0	9.1	0.168	1.17	1.81
			6 wk	Mean	3.00	4.62	4.24	31.1	31.9	0.315	7.13	2.27
		(Day 41)	± SD	1.73	1.50	0.30	3.3	3.0	0.028	1.37	0.59	
		Final	Mean	3.33	4.33	4.58	34.8	36.0	0.293	7.58	2.20	
		(Day 90)	± SD	1.15	0.45	0.25	9.5	9.9	0.085	0.29	0.56	
	30	4	First	Mean	4.00	11.2	4.18	85.9	88.6	0.344	7.42	2.55
			(Day 0)	± SD	2.83	3.2	0.58	11.8	11.9	0.041	1.93	0.78
			6 wk	Mean	4.00	13.5	4.52	103	107	0.282	8.15	2.31
		(Day 41)	± SD	0.00	2.9	0.44	10	9	0.024	0.83	0.42	
		Final	Mean	4.00	15.0	4.64	123	128	0.250	8.35	2.08	
		(Day 90)	± SD	0.00	4.1	0.39	34	37	0.070	0.43	0.58	
100	4	First	Mean	4.00	37.4	5.28	345	365	0.284	9.50	2.73	
		(Day 0)	± SD	0.00	12.0	0.89	81	81	0.062	0.98	0.76	
		6 wk	Mean	5.00	27.2	5.20	280	300	0.337	10.5	3.57	
	(Day 41)	± SD	2.00	7.5	0.41	33	29	0.032	2.0	0.98		
	Final	Mean	5.20	39.3	5.13	395	420	0.251	9.70	2.39		
	(Day 90)	± SD	1.10	7.1	0.52	88	99	0.068	0.93	0.43		

^a Animals showed vomiting on the days of sampling were excluded from calculation.

2) 休薬期間終了時

放血安楽死前および摘出後の口腔粘膜ならびに大動脈の測定において、投与期間終了時と同様な色彩の変化が認められたものの、その程度は投与期間終了時より軽減していた。

15. 器官重量

投与および休薬期間終了時の剖検では、100 mg/kg 群の死亡例 1 匹を含め、いずれの投薬例においても異常はみられなかった。

16. 病理組織学的検査

結果を Tables 5 A, B に示す。

1) 投与期間終了時

100 mg/kg 群の雄全例および雌 2 匹で胃底腺の萎縮がみられた。本変化の程度は、雄 1 匹で高度、雌雄各 1 匹で軽度、他の雌雄各 1 匹でごく軽度であった。その他の器官および組織に被験物質投与に起因する変化はみられなかった。

30 および 10 mg/kg 群では、雌雄ともに被験物質投与に起因する変化はみられなかった。

100 および 30 mg/kg 群で肉眼的に赤紫色着色がみられた器官および組織には着色に関連する変化は認められなかった。

対照群を含むすべての試験群において、甲状腺の濾胞

Table 4. Gross pathology in the 3-month repeated oral dose toxicity study of garenoxacin in cynomolgus monkeys

Findings	Sites	No. of animals affected								
		3-month dosing (n = 3)				3-month recovery (n = 2 ^a)			Interim death	
		0 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	0 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	100 mg/kg	
Male	Reddish-purple discoloration	Oral mucosa			2	3		1		
		Tongue				3				
		Trachea				3				
		Aorta			1	3				
		Pericardium				2				
		Stomach				3				
		Large intestine				3				
		Gallbladder				1				
		Papilla, kidneys				1				
		Urinary bladder			1	3				
		Testes			1	3				
		Epididymides			1	3				
		Skin				3				
		Skeletal muscle ^b				3				
		Diaphragm				2				
Sciatic nerve				2						
Blackish-brown discoloration	Thyroids			1	3		1			
	Kidneys				1					
White nodule, serosa	Small intestine					1				
Female	Reddish-purple discoloration	Oral mucosa		3	3		1	1		
		Tongue				3			1	
		Trachea				3				
		Aorta				3		1	1	
		Stomach				3		1		
		Large intestine				3				
		Urinary bladder		3	3			1	1	
		Ovaries				1			1	
		Uterus		3	3				1	
		Skin				3			1	
		Skeletal muscle ^b				3				
		Diaphragm				2				
		Sciatic nerve				1				
		Blackish-brown discoloration	Thyroids				3		1	1
		Cyst	Thyroids					1		
Grayish-brown focus	Lungs					1				
Adhesion with diaphragm	Lungs							1		

Blank = 0.

^a One animal in the 100 mg/kg group died in Week 3. ^b Rectus abdominis muscle.

内腔に褐色泡沫細胞がみられる例があった。この褐色色素は、PAS、ベルリン青およびシユモール染色の結果から、リポフスチンと考えられた。本変化の発現頻度および程度と用量との関連性は明らかではなかった。

2) 休薬期間終了時

100 mg/kg 群の雄 1 匹で胃底部に再生腺管がみられた。肉眼的に赤紫色着色のみられた器官および組織ならびに黒褐色変色がみられた甲状腺には色の変化に関連する異常は認められなかった。休薬期間中に死亡した 100 mg/kg 群の雌 1 匹では、死因を特定できる組織学的変化は認められなかった。

30 mg/kg 群では、雌雄ともに被験物質投与に起因する変化はみられなかった。

III. 考 察

GRNX の 10, 30 および 100 mg/kg を雌雄のカニクイザルに 3 カ月間連日経口投与し、その毒性変化を調べるとともに、30 および 100 mg/kg では 3 カ月間の休薬による回復性についても調べた。

100 mg/kg 投与例 1 匹が休薬 18 日目に死亡した。投与期間中、本例には流涎、散発的な軟便および嘔吐ならびに口腔粘膜の赤紫色着色がみられたものの、体重推移、摂餌量、ECG 検査、尿検査、血液学的検査および血液生化学的検査で異常はみられなかった。休薬期間中も死亡前日まで口腔粘膜の赤紫色着色以外、一般状態に異常はなく、体重推移、摂餌量および休薬 2 週目の ECG 検査でも異常はみられなかった。また、病理組織学的検査では

Table 5 A. Histopathology of discolored organs/tissues in the 3-month repeated oral dose toxicity study of garenoxacin in cynomolgus monkeys

Organs/tissues	Findings	No. of animals affected									
		3-month dosing (n = 3)				3-month recovery (n = 2)					
		0 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	0 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg			
Male	Oral mucosa	Ulceration					1				
	Tongue	Brown pigment, muscle layer				1					
		Eosinophil infiltration, muscle				1					
		Foreign body granuloma	1								
		Regeneration, muscle fiber						1			
		Sarcocystis	1								
	Trachea	Brown pigment, lamina propria	1								
	Heart	Focal fibrosis			1						
		Mononuclear cell infiltration	3	2	3	1	1	2			
		Necrosis, myocardium	1								
		Eosinophil infiltration									1
	Skeletal muscle ^a	Mononuclear cell infiltration				1					
	Diaphragm	Mononuclear cell infiltration	2	1							1
	Stomach	Atrophy, fundic gland									3
		Mononuclear cell infiltration, muscle				1					
		Regenerating gland, fundus									1
	Colon	Brown pigment, submucosa	1								
	Cecum	Brown pigment, lamina propria/submucosa	1		2					1	
		Mononuclear cell infiltration, muscle	1								
	Gallbladder	Mononuclear cell infiltration, lamina propria	1		1	1					
	Urinary bladder	Hyaline globule, epithelium			1						
		Mononuclear cell infiltration, mucosa	1	1		2					
	Kidneys	Brown pigment, tubule				2					
		Cyst, glomerulus	1								
		Edema, papilla		1							1
		Fibrosis, periglomerular	1								
		Mineralization	3	2	1	2	1				1
		Mononuclear cell infiltration	3	2	2	3	1	1	1		
Regeneration, tubule		1			1						
Sclerotic glomerulus		1	2	1							
Vacuolation, proximal tubule					2						
Testes	Mononuclear cell infiltration							1			
Sciatic nerve	Mononuclear cell infiltration							1			
Thyroids	Brown foamy cell, follicular lumen	1	2	2	1					1	
	Dilatation, follicle	2						1			
	Ectopic thymus	2							1		
	Mineralization	1									
	Mononuclear cell infiltration	1	3	3	2			1		1	
	Brown pigment, interstitium							1			

Blank = 0.

^a Rectus abdominis muscle.

Note: No findings were seen in the following discolored organs/tissues: skin, aorta, rectum, and epididymides.

GRNX 投与に起因する所見，さらには死因を特定できる所見は認められなかった。このように，本例には死亡前日まで死亡を招来するような異常が認められず，また，休業期間中の死亡であることを考慮すると，本例の死亡と GRNX 投与との関連は否定的であると考えられた。なお，本例には死亡前日，ERG 検査のために麻酔薬（塩酸ケタミン，10 mg/kg）を筋肉内投与しており，その際，麻酔の状態が不十分であったことから同薬（同用量）の追加投与を行った。ケタミンは，低頻度ではあるものの，副作用として呼吸抑制を惹起することが一般的に知られ

ており³⁾，本例の死亡にケタミンの過量投与が関与している可能性が考えられた。

投与期間中，100 mg/kg 投与例に嘔吐および流涎がみられた。これらの症状はおおむね投与直後に発現し，時間経過とともに消失した。流涎や嘔吐は moxifloxacin⁴⁾ や levofloxacin⁵⁾ のサル反復経口投与毒性試験においても観察されており，GRNX 特有の症状ではなかった。なお，30 mg/kg 投与でも嘔吐および流涎を示す例があったが，その平均発現日数は 100 mg/kg 投与よりも明らかに少なく，また，投与 4 週以降は嘔吐が雄 1 匹で 1 日認

Table 5 B. Histopathology of discolored organs/tissues in the 3-month repeated oral dose toxicity study of garenoxacin in cynomolgus monkeys

Organs/tissues	Findings	No. of animals affected							
		3-month dosing (n = 3)				3-month recovery (n = 2 ^a)			Interim death
		0 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	0 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	100 mg/kg
Female Skin, abdominal	Dermatitis			2					
Skin, gluteal area	Neutrophil infiltration	1							
Oral mucosa	Mononuclear cell infiltration, gland					1			
Tongue	Eosinophil infiltration, muscle				1				
	Sarcocystis			1					
Trachea	Brown pigment, lamina propria	1							
	Edema, lamina propria				1				
	Inflammatory cell infiltration		1		1		1		
	Squamous metaplasia				1				
Aorta	Intimal thickening		1		1		1		
Skeletal muscle ^b	Mononuclear cell infiltration		1						
	Sarcocystis								1
Diaphragm	Mononuclear cell infiltration	1			1		1		
	Eosinophil infiltration							1	
Stomach	Atrophy, fundic gland				2				A
	Mononuclear cell infiltration, muscle		1					1	A
Rectum	Brown pigment, submucosa				1				
	Parasitic cyst, submucosa						1		
Colon	Brown pigment, submucosa				1			1	
	Protozoa		1						
Cecum	Brown pigment, submucosa				1		1		
	Protozoa		1						
Urinary bladder	Hyaline globule, epithelium		1	1	1				
	Mononuclear cell infiltration, mucosa	2	1						
	Parasitic cyst, serosa						1		
Ovaries	Brown pigment, interstitium				1				
	Mineralization	2	1						
	Parasitic cyst, germinal epithelium		1						
	Congestion								1
Uterus	Brown pigment, endometrium		1	1	2				1
Sciatic nerve	Eosinophil infiltration	1							
	Mononuclear cell infiltration	1	1				1		
Thyroids	Brown foamy cell, follicular lumen	1	1	2	3				1
	Dilatation, follicle	1			1		1	1	
	Ectopic thymus	1		2	1				
	Mineralization				1				
	Mononuclear cell infiltration	3	1	2	2		1		
	Congestion								1

Blank = 0. A = autolysis.

^a One animal in the 100 mg/kg group died in Week 3. ^b Rectus abdominis muscle.

められたのみで、投与を継続しても消失する症状であった。この他、軟便が 30 mg/kg 以上の投与例にみられた。軟便は抗菌作用を有する薬物を投与した際にみられ、腸内細菌叢の変動に関連することが一般的に知られており⁶⁾、また、軟便を示す GRNX 投与ラットでは腸内細菌叢の変動が認められている(未発表データ)。したがって、軟便は GRNX の抗菌作用に基づく変化と考えられた。

病理組織学的検査において 100 mg/kg 投与例で胃底腺の萎縮がみられた。本変化は、先に実施した 1 カ月間反復経口投与毒性試験での 100 mg/kg 投与例にはみられず、また、カニクイザル 3 カ月間反復静脈内投与毒性

試験(0, 8, 20 および 50 mg/kg)においても認められなかった(未発表データ)。したがって、胃底腺の萎縮は大量の GRNX を長期間、経口投与したことによって発現したと考えられた。なお、臨床での GRNX の使用が、通常、1 日 400 mg(ヒト体重を 50 kg とすると 8 mg/kg/日)の 14 日間以内であることを考慮すると、臨床使用時にカニクイザルと同様の変化が胃に発現する可能性は低いと考えられた。また、本試験の休薬例では、胃に組織学的な異常がみられないか、あるいは胃底部に再生腺管がみられたことから、胃底腺の萎縮には回復性があると判断した。

30 mg/kg 以上の投与例の各種器官および組織に赤紫色着色，甲状腺に黒褐色変色がみられた。これらの肉眼的変化は投与量に依存してみられたが，休薬による回復性を示し，また，各器官および組織には色の変化に関連した形態変化はみられなかったこと，さらには血清中の甲状腺ホルモン (T3, T4, 遊離 T3 および遊離 T4) 濃度にも異常がみられなかったことから，いずれも毒性学的に重要な変化ではないと判断した。なお，本試験で口腔粘膜の赤紫色着色および甲状腺の黒褐色変色がみられなかった 10 mg/kg 投与例の最終投与日までの累積 AUC (初回投与時平均 AUC×91 日間) は，雄で 3,267 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ ，雌で 2,302 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ であり，これを臨床第 I 相試験での曝露と比較すると，1 日 400 mg を 14 日間服用した場合の累積 AUC (初回投与時 AUC, 98.9 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL} \times 14$ 日間) よりも 2.4 および 1.7 倍大きい。また，GRNX の臨床試験で口腔粘膜の着色は認められていない (未発表データ)。

フルオロキノロン系抗菌薬の副作用の一つとして血糖値異常が知られており^{7,8)}，非臨床試験では gatifloxacin⁹⁾ や lomefloxacin¹⁰⁾ で膵 β 細胞の空胞変性やインスリン分泌顆粒の減少といった形態変化が確認されている。本試験では，血糖値に異常はみられず，ランゲルハンス氏島を含む膵組織にも形態学的な変化が認められなかったことから，臨床において GRNX が膵に対して影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

この他，フルオロキノロン系抗菌薬の副作用として心血管系，肝，腎および関節軟骨への影響が一般的に知られているが¹¹⁾，本試験では ECG 検査で異常はなく，また，血液生化学的検査および病理組織学的検査で肝障害，腎障害および関節軟骨障害を示唆する変化は認められなかった。

フルオロキノロン系抗菌薬はメラニンとの親和性が高く，メラニン含有組織に大量に長期間滞留することから¹²⁾，眼毒性の発現が懸念されている。本試験では，100 mg/kg 投与例においても，ERG を含む眼科学的検査および眼組織の病理組織学的検査で異常はみられなかった。また，大石ら¹³⁾ は，各種キノロン系抗菌薬の有色動物を用いた長期反復投与試験を総括し，重篤な眼毒性が認められなかったことを報告している。したがって，GRNX の臨床使用において眼組織に重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えられた。

以上のように本試験では，GRNX の 100 mg/kg 投与で嘔吐および流涎がみられ，本用量での全身曝露は Cmax で 27.2~39.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，AUC で 300~510 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ であった。一方，30 および 10 mg/kg 投与では毒性は認め

られず，本試験での無毒性量は 30 mg/kg と判断した。無毒性量での全身曝露は，Cmax で 11.2~16.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，AUC で 88.6~159 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ であった。なお，100 mg/kg 投与で胃底腺の萎縮がみられたが，長期間の大量経口投与による変化と考えられ，臨床用量 (1 日 400 mg (8 mg/kg)) を考慮すると，ヒトで発現する可能性は低いと考えられた。GRNX 投与に起因した変化はいずれも休薬によって回復する可逆的な変化であった。

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-3811 ME, 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) 今井彩子, 山下和人, 西村亮平: 麻薬指定後のケタミン: ケタミンの特徴と犬と猫においてケタミンの使用を回避する方法. *日獣会誌* 2007; 60: 79-91
- 4) von Keutz E, Schlüter G: Preclinical safety evaluation of moxifloxacin, a novel fluoroquinolone. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43(Suppl B): 91-100
- 5) Kato M, West H A, Ashby R, Virgo D M, Fowler J S, Furuhashi K, et al: Four-week sub-acute toxicity study of S-(-)-9-fluoro-2, 3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido- [1,2,3-de] [1, 4] benzoxazine-6-carboxylic acid hemihydrate (DR-3355) in CD rats and cynomolgus monkeys. *J Toxicol Sci* 1991; 16: 29-48
- 6) 小野寺威: 化学療法剤. 福田英臣, 秋元 健, 坂口孝 編, 毒性試験講座 15 医薬品, 地人書館, 東京, 1990; 29-42
- 7) 坂本光男, 柴 孝也: 安全性と副作用. 小林宏行 編, ニューキノロン剤の臨床応用, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2001; 156-76
- 8) 玉山俊行, 田中 逸, 斎藤 篤: Gatifloxacin の血糖値異常副作用発現に関する調査成績—患者背景およびリスク要因の分析—. *日化療会誌* 2004; 52: 521-9
- 9) 杏林製薬株式会社: ガチフロ[®]錠 100 mg 医薬品インタビューフォーム, 2002 年 10 月改訂 (第 1-1 版), 43-6
- 10) 野村岳之, 渡辺満利, 河上喜之, 平田真理子, 鈴木修三, 柳田知司: NY-198 のラット 13 週間経口投与亜急性毒性試験. *Chemotherapy* 1988; 36: 343-70
- 11) Ball P: Adverse drug reactions: implications for the development of fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51 (Suppl 1): 21-7
- 12) 三井幸彦: フルオロキノロン剤の問題点. あたらしい眼科 1992; 9: 215-23
- 13) 大石正夫, 北野周作: フルオロキノロン薬の眼毒性に関する総括—日本眼感染症学会におけるまとめ—. あたらしい眼科 1999; 16: 537-40

Three-month repeated oral dose toxicity study of garenoxacin in cynomolgus monkeys

Kazuo Kizawa¹⁾, Hiroyuki Fukumoto¹⁾, Takahiro Sanzen¹⁾,
Hideshi Tsusaki²⁾ and Yozo Todo¹⁾

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

²⁾ Drug Safety Research Laboratories, Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

Garenoxacin(mesilate hydrate, GRNX) was administered by oral gavage to male and female cynomolgus monkeys at doses of 10, 30, and 100 mg/kg once daily for 3 months and toxicity assessed. Reversibility of toxic changes was also assessed in animals receiving 30 and 100 mg/kg following 3-month withdrawal. Animals receiving 100 mg/kg showed vomiting and salivation during the dosing period; these clinical signs were seen approximately just after dosing and disappeared with time. In histopathology, stomachs of animals receiving 100 mg/kg showed atrophy of fundic glands at the termination of the dosing period; this change improved by withdrawal. Abnormalities attributable to GRNX at each dose were not observed in body weight changes, food consumption, ophthalmology, electrocardiography, auditory sense, urinalysis, hematology, or blood chemistry. In the present study, no observed adverse effect level was established at 30 mg/kg, and systemic exposure of GRNX at this dose level was as follows: Cmax was 11.2-16.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$, and AUC was 88.6-159 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$. Reddish-purple discoloration of several organs and tissues including oral mucosa, and blackish brown discoloration of thyroids were observed in animals receiving 30 mg/kg and above. However, organs and tissues with discoloration did not have histological abnormalities related to the gross finding, and serum levels of thyroid hormones(triiodothyronine (T3), thyroxine(T4), free T3, and free T4) were not affected. Reversibility of discoloration was shown by withdrawal.