

【原著・基礎】

Telithromycin のマウス、ラットおよびイヌを用いた単回投与毒性試験

重栖 幹夫¹⁾・Catez D²⁾・上田 隆弘³⁾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⁾株式会社新日本科学

Telithromycin (TEL) はフランスルセルユクラフ社 (現: フランス, アベンティスファーマ社) で開発されたケトライド系の新規抗生物質である。マウス, ラットおよびイヌを用い, 経口投与 (p.o.) または静脈内投与 (i.v.) による単回投与毒性試験を実施した。マウスの LD₅₀ 値は p.o. で雄約 1,500 mg/kg, 雌 1,000~1,500 mg/kg, i.v. で雄 53 mg/kg, 雌 49 mg/kg であった。一般状態の変化として p.o. で緊張性低下, 振戦がみられ, i.v. で頻呼吸, 痙攣, 傾眠, 振戦がみられ, 死亡例の肺にうっ血が観察された。ラットの LD₅₀ 値は p.o. で雄雌とも 2,000 mg/kg 以上, i.v. で雄約 70 mg/kg, 雌 81 mg/kg であり, 一般状態の変化は p.o. で観察されず, i.v. で呼吸困難, 跳躍および痙攣がみられ, 死亡例の肺にうっ血が観察された。ビーグル犬の p.o. における LD₅₀ 値は, 2,000 mg/kg 以上であり, 一般状態の変化として嘔吐, 下痢, 便の変色がみられた。投与後 1 日目の血液生化学的検査において, 2,000 mg/kg 群の雄の 1 例で alanine aminotransferase (ALAT) の高値が認められたが, 7 日目には正常に復していた。その他, 体重, 体温, 心電図, 血液学的検査および剖検においてなんら異常所見は認められなかった。

Key words: telithromycin, single dose toxicity

Telithromycin (TEL) はフランス, ルセルユクラフ社 (現: フランス, アベンティスファーマ社) で開発されたケトライド系の新規抗生物質である。マウス, ラットおよびイヌを用い, 経口投与または静脈内投与による単回投与毒性試験を行ったので, その結果を報告する。

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]-2-H-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。マウスおよびラットに経口投与の場合は, TEL を 0.5% メチルセルローズに懸濁し, 静脈内投与の場合は TEL 1 モルに酢酸 2 モルを加え 0.9% NaCl に溶解して投与した。また, イヌには TEL をゼラチンカプセルに充填して経口投与した。

2. 使用動物および飼育条件

マウス (Swiss OF 1): 35~36 日齢, 雄: 23.0~32.4 g, 雌: 19.5~27.1 g, ラット (SD): 35 日齢, 雄: 110~144 g, 雌: 94~112 g, イヌ (ビーグル): 7 か月齢,

雄: 8.9~10.3 kg, 雌: 8.4~9.8 kg を使用した。

マウスおよびラットは, 試験期間を通じて, 室温 22±2°C, 湿度 50±20%, 陽圧下換気 (≥13 回/時間), 12 時間照明 (7 a.m.~7 p.m.) に設定した飼育室で飼育した。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) で濾過した水を給水ビンよりいずれも自由摂取させた。イヌは, 試験期間を通じて, 室温 23±2°C, 湿度 50±10%, 換気 15 回/時間, 12 時間照明 (6 a.m.~6 p.m.) に設定した飼育室で飼育し, 固型飼料 (VE-10, 日本ペットフード) 約 350 g, 水道法水質基準適合水を 1,500 mL 容器に入れ, いずれも自由に摂取させた。

マウスは 7~8 日間, ラットは 6~7 日間, イヌは 2 週間の馴化後に使用した。

3. 処置および観察事項

マウスおよびラットは, 1 群雌雄各 5 例とし, 投与量は予備試験の結果を参考にしてマウスは i.v.: 0, 30, 40, 50, 60 mg/kg, p.o.: 1,000, 1,500, 2,000 mg/kg, ラットは i.v.: 0, 55, 70, 90, 100 mg/kg, p.o.: 2,000 mg/kg とした。投与後一般状態および生死を観察記録し, その後は 1 日 1 回 14 日間観察し, 最終日に剖検した。体重は投与前, 1, 8, 15 日後に測定した。

イヌは, 1 群雌雄各 1 例とし, 投与量は予備試験の結果を参考にして 1,000, 2,000 mg/kg を経口投与した。

*埼玉県川越市南台 1-3-2

投与後一般状態および生死を観察記録し、その後は1日2回13日間観察し、最終日に剖検した。摂餌量は毎日、体重は7日まで毎日、その後10、14日に測定し、体温および心電図は投与前、投与後1、6時間後、1、3、7および13日後に測定した。また、以下の項目の血液学的検査と血液生化学的検査を投与前、投与後1、7および13日後に実施した。

血液学的検査: 赤血球数 (RBC), 白血球数 (WBC), ヘマトクリット値 (Ht), ヘモグロビン (Hb), 血小板数 (Plt), 平均血球容積 (MCV), 平均血球ヘモグロビン (MCH), 平均血球ヘモグロビン濃度 (MCHC), 網状赤血球数 (Reti), 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), 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) およびプロトロンビン時間 (PT)

血液生化学的検査: aspartate aminotransferase (ASAT), alanine aminotransferase (ALAT), alkaline phosphatase (ALP), creatine phosphokinase (CPK), lactate dehydrogenase (LDH), 総ビリルビン (T-Bil), 総蛋白 (T-Pro), アルブミン (Alb), 総コレステロール (T-Cho), リン脂質 (PL), トリグリセリド (TG), グルコース (Glu), 尿素窒素 (UN), クレアチニン (Cre), 尿酸 (UA), 無機リン (P), カリウム (K), ナトリウム (Na), カルシウム (Ca), 塩素 (Cl), 蛋白分画 (A/G)

II. 結 果

マウス, ラットおよびイヌにおけるLD₅₀値をTable 1に示した。

マウスに経口投与した場合, 投与1~5時間後に緊張

Table 1. Single dose toxicity of telithromycin in mice, rats and dogs

Animal (number/group)	Route	Dose (mg/kg)	Mortality		LD ₅₀ (mg/kg)
			M	F	
Mouse (M 5, F 5)	p. o.	1,000	1/5	1/5	M: close to 1,500 F: 1,000~1,500
		1,500	3/5	4/5	
		2,000	1/5	4/5	
	i. v.	30	0/5	0/5	M: 53 (42~107) F: 49 (37~73)
		40	0/5	1/5	
		50	3/5	4/5	
		60	3/5	3/5	
Rat (M 5, F 5)	p. o.	2,000	0/5	0/5	MF: both >2,000
	i. v.	55	0/5	0/5	M: close to 70 F: 81 (65~100)
		70	2/5	2/5	
		90	5/5	2/5	
		100	5/5	5/5	
Dog (M 1, F 1)	p. o.	1,000	0/1	0/1	MF: both >2,000
		2,000	0/1	0/1	

性の低下 (1,000 mg/kg; 雌 2/5 例, 1,500 mg/kg; 雄 3/5 例, 雌 3/5 例, 2,000 mg/kg; 雄 5/5 例, 雌 2/3 例) がみられ, 死亡例の一部に振戦が現れたが, 生存例では2日目から正常な状態に回復した。一般状態に性差は認められず, 死亡は投与後1~5時間に発現した。体重は正常に推移し, 剖検では臓器に異常は認められなかった。

マウスに静脈内投与した場合, 一般状態の変化は全投与群に現れ, その発現は用量に依存して増加した。見られた症状は, 呼吸過多 (50, 60 mg/kg でほぼ全例), 嗜眠 (50, 60 mg/kg で 2/5~3/5 例), 痙攣性跳躍 (50, 60 mg/kg で 1/5~3/5 例), 振戦および痙攣 (50, 60 mg/kg で 1/5~3/5 例) が投与20分後までみられ, 生存例では15~20分後には正常に回復した。雄で体重減少または増加抑制がみられたが, 雌では正常な体重増加を示した。剖検では, 死亡例においてのみ肺のうっ血が認められた。

ラットに2,000 mg/kgを経口投与した場合, 14日間の観察期間を通じて, 死亡例および一般状態に異常はみられず, 体重増加にも影響は認められなかった。剖検時の臓器の肉眼的観察でも異常は認められなかった。

ラットに静脈内投与した場合, 一般状態の変化は70 mg/kg以上に現れ, その発現は用量に依存して増加した。呼吸困難, 痙攣性跳躍および痙攣がみられ, 呼吸困難は投与後15分まで持続したが, 生存例では, その後正常に回復した。雄では軽度の体重増加抑制がみられたが, 雌では正常な体重増加を示した。剖検では死亡例において肺のうっ血が認められたが, その他のラットに異常はみられなかった。

イヌに経口投与した場合, 投与後数回嘔吐がみられ, 便の異常 (粘液便, 緑色便, 便潜血陽性) が2日間認められたが, いずれの群でも死亡はみられなかった。投与1日目に2,000 mg/kgの雌で摂餌量の低下と体重減少が, 雄で血中ALATの高値がみられたが, その後正常に復した。体重, 血液学的検査, 剖検では, なんら異常所見は認められなかった。

III. 考 察

経口投与した場合, ラットに比ベマウスでいくぶん毒性が強く現れる傾向がみられたが, 静脈内投与ではほとんど差は認められなかった。マウスおよびラットの静脈内投与後の死亡例の剖検で肺にうっ血が認められたが, 生理的pHでは被験物質の溶解性が低いことから, 死因は血管内に被験物質が析出して誘発された肺栓塞に関連した変化である可能性が考えられる。

イヌでは, 嘔吐および便の異常がみられたが, 剖検では消化管に被験物質投与に起因すると考えられるような変化は認められず, 消化管系への直接の影響は少ないものと考えられる。血液生化学的検査において, 2,000 mg/kgの雄でALAT値が投与1日後に66 IU/Lとバックグラウンドデータ¹⁾ (雄: 31.0±13.2 IU/L, 雌: 30.4±13.6

IU/L) に比べ高値を示したが、一過性で投与7日後の検査では正常レベルに回復していた。ALATの軽度の上昇は、ビーグルの30日間反復経口投与毒性試験²⁾においても認められている。また、マクロライド系抗生物質の毒性試験でも肝への影響が報告されている³⁾ことから、本薬に特異的に認められる異常ではない。

文 献

1) Control Background Data Vol.46-1, 株式会社新日本

科学, 社内資料, 1999

- 2) 重栖幹夫, Eluard B, Thien-Aubert H, 他: 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。日化療会誌 51 (S-1): 115~130, 2003
- 3) 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

Single dose toxicity studies of telithromycin in mice, rats and dogs

Mikio Omosu¹⁾, Catez D²⁾ and Takahiro Ueda³⁾

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

²⁾Department of Toxicology, Aventis Pharma

³⁾Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

Single oral or intravenous toxicity studies of telithromycin, newly developed by Aventis Pharma as antibiotics from the ketolide family, were conducted in mice, rats and dogs. LD₅₀ values by oral administration in mice were 1,500 mg/kg in male and 1,000-1,500 mg/kg in female, and those by intravenous dosing were 53 mg/kg in male and 49 mg/kg in female. Clinical signs mainly consisted of hypotonia and tremor at oral dosing, and polypnea, convulsion, lethargy and tremor at intravenous dosing. Gross observation of the organs revealed congested appearance of the lungs in mice dosed intravenously. LD₅₀ values by oral administration in rats were greater than 2,000 mg/kg in both sexes, and those by intravenous dosing were 70 mg/kg in male and 81 mg/kg in female. No clinical sign of intoxication observed by oral route, but dyspnea, jumping and convulsion were noted by intravenous route. Gross observation of the organs also revealed congested appearance of the lungs in rats dosed intravenously. In Beagle dogs, LD₅₀ values by oral administration were estimated than 2,000 mg/kg in both sexes. Clinical signs mainly consisted of vomiting, diarrhea and discoloration of feces. In biochemical examination of serum at first day after dosing, elevation of ALAT activity was observed in one male dog at 2,000 mg/kg, but recovered to normal level at 7th day after administration. No abnormalities were detected in body weight, body temperature, ECG, hematological examination and gross observations.