Originals

Propiverine hydrochlorideの急性毒性試験

山下 和正, 中野 茂樹, 桑田 雅彦, 矢田 英昭,
入村 兼司, 森永 秀信, 森田 健一

大鵬薬品工業株式会社 研究開発本部 安全性研究所

**ACUTE TOXICITY STUDIES OF
PROPIVERINE HYDROCHLORIDE**

Kazumasa YAMASHITA, Shigeki NAKANO, Masahiko KUWATA, Hideaki YADA,
Kenzi IRIMURA, Hidenobu MORINAGA and Ken-ichi MORITA

Drug Safety Laboratory, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.,
224-2 Ebisuno, Hiraishi, Kawauchi-cho, Tokushima 771-01, Japan

Accepted July 19, 1989

Abstract.....Acute toxicity studies of propiverine hydrochloride (P-4) were carried out in mice, rats and dogs of both sexes.

1. The LD₅₀ values of P-4 were as follows : Mice ; 410(male) and 323(female) mg/kg in oral route, 223(male) and 283(female) mg/kg in subcutaneous route and 36(male and female) mg/kg in intravenous route, Rats ; 1000(male) and 1092(female) mg/kg in oral route, 1632(male) and 1411(female) mg/kg in subcutaneous route, and 22(male) and 25(female) mg/kg in intravenous route. On the LD₅₀ values, no sexual difference was apparent but the species difference between mice and rats observed to be present in oral and subcutaneous routes. The approximate lethal doses of P-4 in dogs were 987-1137 mg/kg for male and 865-894 mg/kg for female in oral route, and the values were almost same as those in rats of oral route.

2. Major toxic signs such as clonic convulsion, bradypnoea, dyspnoea, decreased spontaneous activity and hematuria were observed in mice and rats. Furthermore mydriasis in rats, and transitory salivation and/or vocalization in mice

連絡先：☎771-01 徳島市川内町平石字夷野224-2

大鵬薬品工業株式会社 研究開発本部 安全性研究所 山下 和正

and rats were observed. In some rats, sedation, salivation, soil at hypogastrium, rale and emaciation were detected from the next day of oral administration. In dogs, toxic signs such as vomiting, tremor, tonic and/or clonic convulsion, mydriasis and gasping were observed.

3. Pathological changes observed in dead animals were congestion of lungs, liver and kidneys in all routes, congestion and hemorrhage in digestive tracts in oral route, inflammatory changes at the injection site in subcutaneous route. In addition, retention of hematuria in urinary bladder in rats of oral and subcutaneous routes, the hemorrhagic changes of heart, atonia of urinary bladder and retention of urine in dogs were observed.

4. The main cause of death seemed to be respiratory disturbance in all species and the weakness in a few rats of oral route.

Key words : Propiverine hydrochloride, anti-pollakiuria agent, acute toxicity study, mice, rats and dogs.

緒 言

Propiverine hydrochloride (1-Methyl-4-piperidyl diphenylpropoxyacetate hydrochloride, 以下P-4と略す)は、VEB Sächsisches Serumwerk Dresden社(ドイツ民主共和国)で開発された平滑筋直接作用および抗コリン作用を併せ持つ新しいタイプの頻尿改善薬である。

今回著者らは本剤の毒性試験の一環として、マウス、ラットおよびイヌを用いた急性毒性試験を実施したので報告する。

実験材料および実験方法

1. 被験物質

P-4の化学構造をFig. 1に示した。

P-4は分子量403.95で、水およびエタノールにやや溶けやすい化合物である。

Fig. 1. Chemical structure of Propiverine hydrochloride (P-4).

Acute toxicity study of propiverine hydrochloride (P-4)

2. 使用動物および飼育条件

日本クレア(株)より購入した5週齢のICR系マウス, WistarラットおよびLaboratory Research Enterprises (L. R. E., U. S. A.)より購入した5ヵ月齢のビーグル犬を用い, マウスおよびラットはいずれも約1週間, イヌは約1ヵ月間予備飼育した後, 体重増加および一般状態の良好な動物を選んで試験に使用した。すなわち, 投与開始時6週齢で体重が雄25~35gおよび雌20~28gのマウス, 雄110~154gおよび雌100~148gのラットおよび6ヵ月齢で6~8kgの雌雄ビーグル犬を用いた。一群の動物数はマウスおよびラットで10匹, イヌで2頭とし, それぞれマウスは雄190匹および雌170匹, ラットは雄180匹および雌190匹, イヌは雌雄各4頭を用いた。

動物は試験期間を通して室温 $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$, 湿度 $55 \pm 10\%$ に設定した動物飼育室で, マウスはベータチップ® (チャールズ・リバー社)を床敷に用いたポリカーボネート製クリーンケージに10匹ずつ, ラットはステンレス製ブラケットケージに2匹ずつ, イヌはステンレス製ケージに個別に収容した。マウスおよびラットは固型飼料(CE-2:日本クレア(株))を自由に摂取させ, イヌでは固型飼料(CD-5:日本クレア(株))を1日300g(制限給餌)とし, いずれの動物も水道水を自由に摂取させた。

3. 投与および実験方法

1) 投与方法

投与経路はマウスおよびラットでは経口, 皮下および静脈内投与, イヌでは経口投与とした。

P-4は経口投与に際し, マウスおよびラット(16時間絶食)では水道水に溶解(溶液の濃度はマウスで2.0%, ラットで10%)して, イヌ(48時間絶食)では原末を用いた急性毒性予備試験の結果, 直接刺激による嘔吐がみられた(社内資料)ため, 腸溶コーティング顆粒(P-4を42.6%含有)を作製し200mlの水道水とともに, いずれも胃ゾンデにて投与した。なお, マウスおよびラットでは対照群を設け水道水のみを投与した。

皮下および静脈内投与では生理食塩液に溶解した後ミリポアフィルター(Cathivex®, $0.45 \mu\text{m}$)で濾過滅菌したものを, 注射器を用いて背部皮下あるいは尾静脈内(1 ml/minの投与速度)に投与した。投与溶液の濃度は皮下投与のマウスで1.5%, ラットで5.0%, 静脈内投与のマウスで0.12%, ラットで0.6%とした。

投与容量はTable 1~3に示した各投与量となるよういずれも最新の体重に換算して変更した。

2) 実験方法

薬物投与後, いずれの投与経路の動物も2週間にわたり一般状態の観察(連日)および体重測定を, また経口投与ではさらに摂餌量測定を行った。すなわち, 体重はマウスおよびラットでは投与0, 1, 3, 5, 7, 10および14日後, イヌでは投与0, 3, 5, 7, 10および14日後に, 摂餌量はマウスおよびラットでは体重測定日と同日に(投与日を除く), イヌでは連日測定した。マウスおよびラットでは2週間の累積死亡率からLD₅₀値を算出

(Probit法)し、イヌでは総投与量より嘔吐量を差し引いた概算致死量を求めた。いずれも死亡例は可及的速やかに、生存例は2週間の観察終了後に病理解剖を行った。またマウスおよびラットの非経口投与については、剖検で変化のみられた臓器の代表例について病理組織学的検査を実施した。

実験成績

マウス、ラットおよびイヌの各投与経路における実験成績をTable 1~3に示した。

1. マウス

1) LD₅₀値

LD₅₀値は経口投与で雄410mg/kg, 雌323mg/kg, 皮下投与で雄223mg/kg, 雌283mg/kg, 静脈内投与で雌雄とも36mg/kgであり, いずれも性差は明らかでなかった。

2) 一般状態

経口投与では雄の300mg/kg以上の群および雌の600mg/kg群の1~2例で投与後に一過性の流涎がみられた。また雌雄の300mg/kg以上の群では投与10~20分後から失調性歩行および間代性痙攣を呈する例がみられ始め, その例数は用量に相関して増加した。さらに腹臥姿勢で深呼吸, 呼吸数の減少がみられ, 重篤な例では呼吸困難などが明らかとなった。上記諸症状のみられたほとんどの動物が投与20~60分後に死亡し, 雌の高用量群では多数例に血尿の排泄が観察された。上記諸症状を耐過した例では4~6時間後にはほぼ旧常態に復した。

皮下投与では雌雄の200mg/kg以上の群で投与直後ないし20分後より自発運動の減少, 呼吸緩徐ないし不整あるいは失調性歩行などがみられ, 少数例に血尿を認めた。重篤な例はさらに間代性痙攣, 腹臥あるいは横臥姿勢を示し, 投与25分~1日後に死亡した。上記諸症状を耐過した例では投与2~5時間後にはほとんどの例が投与前の状態に復したが, 投与部位では投与6日後まで浮腫がみられ, その後痂皮形成を認めた。

静脈内投与では雌雄の各用量群で投与途中ないし直後より自発運動の減少, 呼吸不整, 眼球突出などがみられ, その例数は用量に相関して増加した。また少数例に腹臥姿勢, 血尿なども観察された。重篤な例はさらに間代性痙攣, 呼吸困難, 眼球の貧血色などを示し, 投与直後~6分後に死亡した。上記諸症状を耐過した例は投与1時間後頃にはほとんどの例が投与前の状態に復した。

3) 体重

経口投与では雌雄の500mg/kg群で投与1日後に体重の増加抑制が明らかであり, 400mg/kg以下においても軽度増加抑制がみられたが, いずれの群も投与3日以後は順調な増加を示した。

皮下投与では雄の500mg/kg以下の群および雌の各用量群で投与1日後まで, 雄の550mg/kg群で投与3日後まで軽度な体重減少がみられたが, 以後増加が明らかとなった。

静脈内投与では雄の44mg/kg群で投与1日後に体重の減少がみられ, 以後体重の増加傾

Acute toxicity study of propiverine hydrochloride (P-4)

Table 1. Mortality and LD₅₀ values of male and female mice treated orally, intravenously and subcutaneously with P-4.

Route	Sex	Dose	Days after administration											Mortality	LD ₅₀ values
			0	1	2	3	4	5	6	7		14			
p. o.	Male	200mg/kg											0 / 10	410mg/kg (359~458mg/kg)	
		300mg/kg	1										1 / 10		
		400mg/kg	4										4 / 10		
		500mg/kg	8										8 / 10		
		600mg/kg	10										10 / 10		
	Female	200mg/kg											0 / 10	323mg/kg (274~367mg/kg)	
		300mg/kg	4										4 / 10		
		400mg/kg	9										9 / 10		
		500mg/kg	9										9 / 10		
		600mg/kg	10										10 / 10		
s. c.	Male	100mg/kg											0 / 10	223mg/kg (167~270mg/kg)	
		200mg/kg	5										5 / 10		
		300mg/kg	6										6 / 10		
		350mg/kg	10										10 / 10		
		450mg/kg	9	1									10 / 10		
		500mg/kg	8	1									9 / 10		
		550mg/kg	9										9 / 10		
	Female	200mg/kg											0 / 10	283mg/kg (250~313mg/kg)	
		250mg/kg	6										6 / 10		
		300mg/kg	3										3 / 10		
		350mg/kg	9										9 / 10		
		400mg/kg	9										9 / 10		
		500mg/kg	10										10 / 10		
		i. v.	Male	25mg/kg											
27mg/kg	5												5 / 10		
30mg/kg	1												1 / 10		
33mg/kg	4												4 / 10		
36mg/kg	3												3 / 10		
40mg/kg	6												6 / 10		
44mg/kg	9												9 / 10		
Female	27mg/kg												0 / 10	36mg/kg (34~38mg/kg)	
	30mg/kg		1										1 / 10		
	33mg/kg		2										2 / 10		
	36mg/kg		7										7 / 10		
	40mg/kg		7										7 / 10		
	44mg/kg		9										9 / 10		

() : 95% confidence limit

a) : Confidence limit could not be calculated

Table 2. Mortality and LD₅₀ values of male and female rats treated orally, intravenously and subcutaneously with P-4.

Route	Sex	Dose	Days after administration											Mortality	LD ₅₀ values
			0	1	2	3	4	5	6	7		14			
p. o.	Male	500mg/kg											0 / 9	1000mg/kg (807~1173mg/kg)	
		800mg/kg		3				1					4 / 10		
		1100mg/kg	1	2	2		1						6 / 10		
		1400mg/kg	3	3	1								7 / 10		
		1700mg/kg	7	1	1								9 / 10		
		2000mg/kg	8	2									10 / 10		
	Female	250mg/kg											0 / 10	1092mg/kg (899~1306mg/kg)	
		500mg/kg		1									1 / 10		
		800mg/kg		1									1 / 10		
		1100mg/kg		4									4 / 10		
		1400mg/kg	1	4		1	1						7 / 10		
		1700mg/kg	3	1	2	2	2						10 / 10		
s. c.	Male	1181mg/kg							1				1 / 10	1632mg/kg (1529~1744mg/kg)	
		1312mg/kg											0 / 10		
		1458mg/kg	1	1									2 / 10		
		1620mg/kg	2		2		1						5 / 10		
		1800mg/kg		4	1	1	1						7 / 10		
		2000mg/kg	6	1	2								9 / 10		
	Female	2222mg/kg	10										10 / 10	1411mg/kg (1236~1539mg/kg)	
		1181mg/kg		1		1	1						3 / 10		
		1312mg/kg		2									2 / 10		
		1458mg/kg	2	1		2	1	1					7 / 10		
		1620mg/kg	3		2	1	1						7 / 10		
		1800mg/kg	7	2									9 / 10		
i. v.	Male	2000mg/kg	5	2		1							8 / 10	22mg/kg (20~23mg/kg)	
		2222mg/kg	10										10 / 10		
		17mg/kg											0 / 10		
		20mg/kg	4										4 / 10		
		23mg/kg	7										7 / 10		
		26mg/kg	8										8 / 10		
	Female	30mg/kg	10										10 / 10	25mg/kg (23~27mg/kg)	
		17mg/kg											0 / 10		
		20mg/kg	1										1 / 10		
		23mg/kg	4										4 / 10		
		26mg/kg	5										5 / 10		
		30mg/kg	9										9 / 10		
		35mg/kg	10									10 / 10			

() : 95% confidence limit

Acute toxicity study of propiverine hydrochloride (P-4)

Table 3. Mortality and approximate lethal doses of male and female beagle dogs treated orally with P-4.

Route	Sex	Dose	Days after administration											Mortality	Lethal dose*
			0	1	2	3	4	5	6	7		14			
p.o.	Male	900mg/kg											0/2	987~1137mg/kg	
		1350mg/kg	1	1									2/2		
	Female	900mg/kg											0/2	865~894mg/kg	
		1350mg/kg	2										2/2		

*: Calculated by subtraction of total vomited P-4 from total administrated P-4 /B.W.

向を認めたが、投与14日後においてもなお他の用量群を下回った。雌では各用量群で投与1日後まで軽度な体重増加抑制を示したが、以後各用量群とも順調な体重増加がみられた。

4) 摂餌量

経口投与では雄の各用量群とも投与0から1日後に摂餌量の減少ないし減少傾向を示した。

5) 病理学的検査

経口投与では死亡例に肺のうっ血、胃の出血、小腸粘膜の充血と小腸内の赤褐色ないし黒色内容物の貯留などがみられた。生存例に著変はみられなかった。

皮下投与では死亡例に肺、肝臓、脾臓および腎臓のうっ血、投与部皮下の皮筋に硝子様変性・炎症性細胞浸潤・血管拡張などを伴う浮腫と好塩基性物質の貯留、腎糸球体ボウマン嚢腔および近位あるいは遠位尿細管腔内の弱好塩基性微細顆粒状物質の貯留、膀胱腔内の好酸性顆粒状物質の貯留などが認められた。生存例では投与部皮下の出血・出血痕、投与部位の痂皮形成とその周囲の脱毛・癬痕化がみられたほか、胃、脾臓および脾臓の漿膜面に線維素性の癒着、腎臓の漿膜炎などが限局性にみられた。

静脈内投与において死亡例では肺、腎臓および肝臓のうっ血などがみられた。生存例では肺のうっ血、腺胃粘膜の出血点ないし出血巣などが散見された。

2. ラット

1) LD₅₀値

LD₅₀値は経口投与で雄1000mg/kg、雌1092mg/kg、皮下投与で雄1632mg/kg、雌1411mg/kg、静脈内投与で雄22mg/kg、雌25mg/kgであり、いずれも性差はなかった。なお、経口投与の雄500mg/kg群の1例は誤投与による死亡のため、有効例数より除外した。

2) 一般状態

経口投与では雌雄の各用量群のほぼ全例で投与直後に一過性の流涎がみられ、投与20～30分後からは鎮静、脱力および眼球突出がみられた。その後間代性痙攣、腹臥または横臥姿勢、呼吸困難、チアノーゼおよび皮温の低下がみられた。また投与1日後には中用量以上の群で静居、流涎、下腹部汚染、呼吸音の異常（ラッセル音）がみられた。死亡は投与1～2時間後頃よりみられ始め、一部の死亡例では上記症状が継続したまま次第に消瘦が

顕著となった。生存例では投与3日以後症状は軽減し、投与5～7日後にはほぼ旧常態に復した。

皮下投与では雌雄各用量群の全例が投与途中に一過性の鳴声を示し、投与直後より散瞳を呈した。また投与30分後頃には血尿を認め、投与1時間後頃より自発運動の減少がみられ始めた。重篤な例はさらに横臥あるいは腹臥姿勢、呼吸緩徐ないし不整、間代性痙攣などを示し、投与2時間～6日後の間に死亡した。生存例では日時の経過とともに上記諸症状は消失したが、投与部位には浮腫、皮膚の茶褐色化あるいは硬化が投与3日後頃まで継続し、以後痂皮形成が認められた。

静脈内投与では雌雄各用量群のほぼ全例が投与途中に一過性の鳴声を示した後散瞳、四肢などの貧血色、横臥・腹臥あるいは仰臥姿勢などを呈した。重篤な例はさらに呼吸困難、間代性痙攣などを呈した後、投与10分以内に死亡した。上記諸症状を耐過した例はその後血尿、呼吸緩徐あるいは不整、自発運動の減少などを示したが、いずれも投与7ないし8時間後までにはほぼ旧常態に復した。なお、投与部位では小数例に尾部の変色（黒紫色化、暗赤褐色化あるいは乳白色化）、硬化あるいは痂皮形成などが観察期間終了時までみられた。

3) 体重

経口投与では雌の250mg/kg群を除く雌雄の各用量群で投与1日後に体重減少がみられ以後体重は増加傾向を示したが、雄では観察期間中、雌では投与7日後まで対照群に比べ低値であった。

皮下投与では雄で投与1日後まで、雌で投与3日後まで各用量群とも軽度の体重増加抑制ないし減少がみられたが、以後は体重の増加を認めた。

静脈内投与では観察期間中著変はみられなかった。

4) 摂餌量

経口投与では雌雄の各用量群で投与0ないし3日後まで摂餌量の減少がみられた。

5) 病理学的検査

経口投与では死亡例に肺のうっ血、胃の充・出血、水様性内容物の貯留による膨満、腺胃粘膜の浮腫あるいは剥離、小腸のガス充満による管腔拡張・赤褐色ないし黒色粘液状物の貯留、膀胱内の血尿貯留などがみられた。さらに投与3日以後の死亡例では脾臓の萎縮も観察された。生存例に著変はみられなかった。

皮下投与では死亡例に肺、肝臓および腎臓のうっ血、腺胃粘膜のうっ血ないし出血、投与部皮下の浮腫および出血性変化がみられ、膀胱では灰緑色～黒緑色の粉末～結晶様物を含む血尿の貯留を認めた。生存例では投与部位の硬結、痂皮形成など修復治癒過程の像を認めた。

静脈内投与では死亡例に肺、肝臓、脾臓および腎臓のうっ血、膀胱粘膜の浮腫あるいは赤色～暗赤褐色化などがみられた。生存例では肺のうっ血、投与部位のミイラ化（硬化）・痂皮形成などがみられた。

3. イヌ

1) 概算致死量

概算致死量は雄987～1137mg/kg, 雌865～894mg/kgと算出された。

2) 一般状態

900mg/kg群では投与1時間後頃より四肢のふらつきあるいは検体を含む消化液の嘔吐がみられ、投与2時間後頃には散瞳、腹臥鎮静、あえぎ呼吸あるいは鼻端乾燥などがみられ始めた。上記症状のうち散瞳は投与5～8日後まで継続してみられたが、その他の症状は投与翌朝（投与約20時間後）にはほぼ消失し、死亡例もみられなかった。

1350mg/kg群では散瞳、あえぎ呼吸、鼻端乾燥などが投与1時間後頃よりみられ始め、さらに投与2時間後頃には心悸亢進、強直性あるいは間代性痙攣、振戦、後弓反張などがみられた後、雄で投与4～21時間後、雌で投与3～3.5時間後に全例が死亡した。

3) 体重

900mg/kg群では著変はみられなかった。

4) 摂餌量

900mg/kg群では投与1日後に摂餌量の減少がみられたが、以後著変はみられなかった。

5) 病理学的検査

死亡例（1350mg/kg群のみ）では雄に左心室内膜下あるいは心尖部外膜下の斑状出血、膀胱弛緩および尿貯留、胃および腸管内の偽膜様検体付着あるいは貯留、胃粘膜下斑状出血、肺の出血、肝臓および腎臓のうっ血などがみられた。また雌では左右の心室内膜下の斑状出血のほか、腸管内に偽膜様検体の付着あるいは貯留、胸腺、胃幽門洞粘膜下および肺の斑状ないし点状出血がみられた。生存例では特記すべき変化はみられなかった。

考 察

P-4のマウス、ラットおよびイヌにおける急性毒性を検討した。

本剤のLD₅₀値はマウスの経口投与が雄410mg/kg, 雌323mg/kg, 皮下投与が雄223mg/kg, 雌283mg/kg, 静脈内投与が雌雄とも36mg/kgであった。またラットでは経口投与が雄1000mg/kg, 雌1092mg/kg, 皮下投与が雄1632mg/kg, 雌1411mg/kg, 静脈内投与が雄22mg/kg, 雌25mg/kgであり、イヌ経口投与における概算致死量は雄987～1137mg/kg, 雌865～894mg/kgであった。経口および皮下投与においてマウスはラットに比べ低値を示し種差が示唆されたが、性差はマウスおよびラットでは明らかでなかった。またイヌ経口投与による概算致死量はラットの経口投与によるLD₅₀値とよく類似した。

主な中毒症状としてマウス、ラットでは間代性痙攣、呼吸緩徐あるいは困難、自発運動の減少、あるいは血尿の排泄がみられ、ラットではさらに散瞳を認めた。一方、イヌにおいても上記痙攣および散瞳がみられ、さらに嘔吐、振戦、心悸亢進およびあえぎ呼吸が加わった。

これらの変化は一般的な抗コリン剤投与例に認められ（伊藤ら, 1984）、本剤の抗コリ

ン作用に基づく変化と考えられた。またマウスおよびラットでは血尿の排泄が認められたが、同種同効薬のTerodiline hydrochloride投与例においても同様の変化が認められ、膀胱粘膜の浮腫や剝離に起因した出血によることが示唆されている(柴田ら, 1987)。さらに本試験ではマウス皮下投与例において膀胱内に好酸性物質の貯留あるいは腎尿細管腔などに好塩基性顆粒状物質の貯留を認めており、尿中排泄された代謝物(山本ら, 1989)による影響も加わったものと推察された。経口投与では投与後の一過性流涎、消化管における出血性変化、ラット皮下および静脈内投与例では投与途中に一過性の鳴声、投与部皮下の炎症性変化を認めたが、いずれも本剤の苦味あるいは刺激性(社内資料)に起因した変化と考えられた。重篤な例は投与後1日以内に主に中枢性の抗コリン作用(砥出ら, 1989)によると考えられる呼吸中枢障害により死亡した。また一部の経口投与ラットは投与1日以後脱力、消瘦を呈して死亡したことから、消化管に生じた粘膜障害などによる一般状態の悪化により死亡したものと考えられた。一方、諸症状を耐過したものではいずれの動物種においても投与7日後頃には回復あるいは回復傾向がみられ、体重および摂餌量にも著変はみられなかった。

以上のように、P-4をマウス、ラットおよびイヌに単回大量投与した場合、その毒性はアトロピンなどの抗コリン作動薬投与例で既に知られているもの(伊藤ら, 1984)と同様であり、その主な死亡原因はいずれの動物種においても呼吸中枢障害が示唆され、ラット経口投与の一部の例では全身衰弱が推察された。

要 約

P-4のマウス、ラットおよびイヌにおける急性毒性について検討し、以下の知見を得た。

1. P-4のLD₅₀値はマウスの経口投与が雄410mg/kg, 雌323mg/kg, 皮下投与が雄223mg/kg, 雌283mg/kg, 静脈内投与が雌雄とも36mg/kg, ラットの経口投与が雄1000mg/kg, 雌1092mg/kg, 皮下投与が雄1632mg/kg, 雌1411mg/kg, 静脈内投与が雄22mg/kg, 雌25mg/kgであり、いずれも性差は明らかでなかったが、経口および皮下投与ではマウスとラットの間に種差が認められた。イヌ経口投与の概算致死量は雄987~1137mg/kg, 雌865~894mg/kgでありラット経口投与とはほぼ同様な値であった。
2. 主な中毒症状としてマウス、ラットでは間代性痙攣、呼吸緩徐あるいは困難、自発運動の減少、血尿の排泄がみられ、ラットではさらに散瞳が認められた。そのほか投与後の一過性流涎あるいは投与途中の一過性鳴声も認められた。一部のラット経口投与例では投与1日以後静居、流涎、下腹部汚染、呼吸音の異常、消瘦を示した。イヌの経口投与では嘔吐、振戦、強直性あるいは間代性痙攣、散瞳およびあえぎ呼吸がみられた。
3. 死亡例の病理学的変化としていずれの投与経路においても肺、肝臓あるいは腎臓にうっ血がみられたほか、経口投与では消化管の充出血が、皮下投与では投与部皮下に炎症性変化がみられた。そのほかラット経口および皮下投与では膀胱内に血尿貯留が、イヌでは心臓の出血性変化および膀胱弛緩と尿貯留などが認められた。

Acute toxicity study of propiverine hydrochloride (P-4)

4. 主な死亡原因として各動物種とも呼吸中枢障害が、ラット経口投与の一部の例では全身衰弱が推察された。

文 献

- 伊藤隆太, 中井修三, 阿久沢一夫 (1984) : Oxybutynin Chlorideの Maus およびラットにおける急性毒性. 基礎と臨床, **18**(9), 39-48.
- 柴田信男, 尾曾清博, 伊坂哲男 (1987) : Terodiline hydrochlorideの安全性試験 (第1報) — Maus, ラット, イヌでの急性毒性試験 —. 基礎と臨床, **21**(3), 5-13.
- 砥出勝雄, 山本潤二, 三宅秀和 (1989) : Propiverine hydrochloride (P-4) の一般薬理作用 (第2報) 中枢神経系に及ぼす影響. 応用薬理, **37**(5), 457-467.
- 山本佳男, 津田益広, 川口安郎 (1989) : Propiverine hydrochlorideの体内動態 (第2報) ラット単回投与後の代謝. 薬物動態, **4**, 553-561.