抗悪性腫瘍薬 Paclitaxel の毒性研究 (第2報)

— ラットにおける1カ月間間歇静脈内投与毒性試験 —

門田 利人, 近沢 弘隆, 近藤 博志, 石川 克己, 河野 茂生,
黒柳 幸司, 服部 則道, 坂倉 佳代, 小泉 滋, 平岩 映子,
河村 寿, 甲斐 修一, 高橋 紀光

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

前臨床研究所 毒性病理研究室

〒444-01 愛知県額田郡幸田町大字坂崎字双子山1番地

TOXICITY STUDIES OF PACLITAXEL (II)

— One-month intermittent intravenous toxicity in rats —

Toshihito KADOTA, Hirotaka CHIKAZAWA, Hiroshi KONDOH,
Katsumi ISHIKAWA, Shigeo KAWANO, Kohji KUROYANAGI,
Norimichi HATTORI, Kayo SAKAKURA, Shigeru KOIZUMI, Eiko HIRAIWA,
Hisashi KOHMURA, Shuichi KAI and Norimitsu TAKAHASHI

Toxicology and Pathology, Preclinical Research Laboratories, Bristol-Myers Squibb K.K.

1 Futagoyama, Sakazaki, Kohta-cho, Nukata-gun, Aichi 444-01, Japan

Received December 10, 1993 ; Accepted May 7, 1994

ABSTRACT — Paclitaxel, an antineoplastic agent, was intravenously given to Crj : CD (SD) rats of both sexes at 0 (saline), 0 (vehicle), 1.0 (low dose), 3.3 (intermediate dose) and 10.0 (high dose) mg/kg at five-day interval over one-month period (6 times in total) to investigate its repeated dose toxicity and the reversibility of toxic effects.

The results obtained are summarized as follows :

1. Decreased activity with prone position was observed for high dose and vehicle groups, and alopecia was seen for many high dose rats. Body weight gain and food intake were suppressed for high and intermediate dose groups. No deaths occurred.
2. Red blood cell count, hemoglobin, hematocrit, white blood cell count, relative neutrophil count, platelet count and reticulocyte count were decreased for high dose groups. Red blood cell count was also decreased for intermediate dose groups.
3. Thymic atrophy, splenic hematopoiesis, bone marrow hypoplasia, testicular atrophy

連絡先 : 〒243-03 神奈川県愛甲郡愛川町三増字下馬込247-15
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
神奈川研究所 毒性研究室 門田利人

with suppression of spermatogenesis and tubular atrophy, and epididymal atrophy were observed for high dose rats.

4. Above-described changes excluding the findings on the testis and epididymis for high dose rats were shown to be generally reversible.

Based on these results, the no-toxic effect dose of paclitaxel was estimated to be 1.0 mg/kg in rats under this study condition.

KEY WORDS : Antineoplastic agent, Paclitaxel, One-month toxicity, Five-day Interval, Intravenous administration, Rat.

緒 言

Paclitaxel は *Taxus brevifolia* (いちい科, 米国西部産) より抽出された新規構造を有するジテルペン誘導体であり, 1960年代後半に米国 National Cancer Institute でスクリーニングされ, 米国 Bristol-Myers Squibb 社で開発された抗悪性腫瘍薬である。本薬はある種の実験腫瘍やヒト腫瘍に対して抗腫瘍活性を有すると報告されている (Manfredi and Horwitz, 1984 ; Horwitz *et al.*, 1986 ; Rowinsky *et al.*, 1990 ; Holmes *et al.*, 1991 ; Rowinsky *et al.*, 1992)。今回, 著者らは paclitaxel の安全性評価の一環として, ラットにおける 1 カ月間間歇静脈内投与による反復投与毒性とその回復性を検討したので, その結果について前報 (門田ら, 1994) に引き続き報告する。

試験材料及び方法

1. 使用薬物

Paclitaxel の化学名, 化学構造式, 物理化学的性状等については第 1 報 (門田ら, 1994) で詳述した。本試験には米国 Bristol-Myers Squibb 社 Lot No. S90M144 を使用した。なお, 溶媒としては 99.5% ethanol (和光純薬工業, Lot No. ECH2195), polyoxyethylated caster oil (Cremophor EL[®], 以下 cremophor と省略, Sigma Chemical, Lot No. 70H0361) 及び生理食塩液 (大塚製薬, Lot No. K8H98) を用いた。

2. 使用動物及び飼育条件

生後 5 週齢の雌雄 Crj : CD (SD) ラットを日本チャールス・リバー社より入手し, 1 週間予備飼育した後, 本試験に供した。投与開始時の体重は雄 188~211 g, 雌 147~172 g であった。各動物は室温 23±2℃, 相対湿度 50±10%, 照明 12 時間明暗サイクル (7:00 点灯, 19:00 消灯) に設定した動物室内で, 金網製個別ケージに収容し, 固形飼料 (CRF-1, オリエンタル酵母工業) 及び滅菌水道水を自由に給与した。

3. 投与量及び使用動物数

本試験における投与量を設定するため, 6 週齢の Crj : CD (SD) ラット 1 群雌雄各 5 匹に paclitaxel を 0.3, 1.0 及び 3.0 mg/kg/日の割合で 4 週間にわたり連日静脈内投与した。その結果, 3.0 mg/kg 群の雄で 17~20 日目に 4 例が, 雌で 20 日目に 1 例が死亡し, 同群の残りの動物は 17~21 日目に衰弱が著しく, 死期切迫のため屠殺した。1.0 mg/kg 群では観察期間中死亡例は認められず, 0.3 mg/kg 群では投与に関連する異常所見はみられなかった。また, 著者らが予め実施した単回投与毒性予試験で最小致死量が 50 mg/kg 以上であると推定された。従って, 投与頻度に関係なく paclitaxel の累積投与量 60 mg/kg がラットの致死量と考えられた。更に, 本薬物を臨床使用する際に 3 ないし 4 週間間隔での投与が通常考えられている。

以上の成績及び臨床上の適用法に基づき, 投与量及び使用動物数を次のように設定し, 投与を 5 日毎に 1 回行うこととした。なお, 対照群として生理食塩液群及び溶媒群を設けた。

薬物	投与量 (mg/kg)	投与液濃度 (mg/ml)	溶媒濃度 ^{a)} (%)	動物数 ♂ ♀
Saline	...	...	...	20 ^{b)} 20 ^{b)}
Vehicle	...	...	33.0	10 10
Paclitaxel	1.0	0.20	3.3	10 10
Paclitaxel	3.3	0.67	11.0	10 10
Paclitaxel	10.0	2.00	33.0	20 ^{b)} 20 ^{b)}

a), ethanol: cremophor=1:1 溶液を100%とした時の濃度。

b), 休薬群10匹を含む。

4. 投与液の調製及び投与方法

Paclitaxel 原液は臨床用製剤に準じて99.5% ethanol と cremophor を等量混合した溶媒（溶媒原液）で paclitaxel を 6 mg/ml 含有するよう調製した。生理食塩液群の動物には生理食塩液を、溶媒群の動物には溶媒原液を生理食塩液で33%の濃度（paclitaxel 10.0 mg/kg 群の投与液の溶媒濃度）に希釈した投与液を、paclitaxel 1.0, 3.3及び10.0 mg/kg 群には paclitaxel を0.20, 0.67及び2.00 mg/ml 含有するよう paclitaxel 原液を生理食塩液で希釈した投与液を使用した。いずれの投与液も、投与液量 5 ml/kg, 投与速度約 1 ml/分 で各動物の尾静脈内より27 G 注射針を用いて 5 日毎に 1 回, 1 カ月間（計 6 回）投与した。初回投与は 1 日目に, 2 回目以降の投与は 6 日目, 11 日目, 16 日目, 21 日目, 26 日目に行った。なお, 投与期間は 1~30 日目までとした。

5. 観察・検査項目

1 カ月間の投与期間中あるいは投与期間終了時に下記の観察・検査を実施した。また, 発現した異常所見の回復性の有無を検討する目的で, 生理食塩液群及び paclitaxel 10.0 mg/kg 群の半数の動物を投与終了後 1 カ月間休薬し, 同様の観察・検査を行った。

一般状態・体重・摂餌量・摂水量: 各動物の外観, 一般状態の変化は投与期間中には毎日, 休薬期間中には最初 5 日間は毎日, その後は週 1 回観察した。体重及び摂餌量は投与期間中には 5 日毎に, 休薬期間中には週 1 回測定した。摂水量（24 時間量）は試験期間中週 1 回測定した。

触診・眼科学的検査: 投与期間終了時（最終投与後 2 日目）及び休薬期間終了時に, 全動物について

触診（疼痛, 腫張・腫瘤の有無, 正向反射）並びに肉眼的な眼科学的検査（角膜, 虹彩, 結膜, 分泌物, 対光反射）を実施し, 各群雌雄各 5 匹について眼底カメラ（RC-2, 興和）を用いた眼科学的検査を実施した。

血液学的検査: 投与 3 週目（第 3 回目投与後 4 日目）に各群雌雄各 5 匹, 投与期間終了時（最終投与後 3 日目）及び休薬期間終了時に全剖検動物の尾静脈から採取した血液について以下の検査を実施した。ただし, プロトロンビン時間については剖検時に採取した血漿について測定した。

赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット, 白血球数, 血小板数（以上, 東亜医用電子, 自動血球計数装置 F-800）, 白血球型別百分率（May-Grünwald-Giemsa 染色）, 網赤血球数（Brecher 法）, プロトロンビン時間（Quick 1 段法）。

血液化学的検査: 投与期間終了時（最終投与後 4 又は 5 日目）及び休薬期間終了時に, 全剖検動物について大腿動・静脈から採取した血液を 3,000 rpm, 15 分間（4℃）で遠心し, 得られた血清について, 以下の項目を測定した。

GOT（NADH-UV 法）, GPT（NADH-UV 法）, アルカリフォスファターゼ（PNPP 法）, 総蛋白（Biuret 法）, アルブミン（BCG 法）, ブドウ糖（GOD-酸素電極法）, 総コレステロール（COD/POD 酵素法）, トリグリセリド（酵素法, 遊離グリセロール消去法）, 総ビリルビン（JENDRASSIK-GROF 法）, 尿素窒素（Urease-GLDH 法）, クレアチニン（アルカリピクレート法）, ナトリウム（イオン電極法）, カリウム（イオン電極法）, カルシウム（OCPC 法）, 無機リン（モリブデンブルー比色法）, 塩素（イオン電極法）。

なお, グロブリン量及び A/G 比は総蛋白量とアルブミン量から算出した。

これらの検査はエス・エム・アイ・ブリistol(株)に委託され, ブドウ糖（GA-1140 自動分析装置, 京都第 1 科学）以外はいずれも日立 736-50 E 型自動分析装置で測定された。

尿検査：投与期間終了時（最終投与後2日目）及び休薬期間終了時に、全動物から強制排泄新鮮尿を採取して、尿検査用スティック（N-マルティスティックス® SG，マイルス・三共）を用いて、pH，潜血，ケトン体，ビリルビン，ブドウ糖，蛋白，ウロビリノーゲンの検査を実施した。また、投与期間終了時（最終投与後1日目）及び休薬期間終了時に、全動物を代謝ケージに収容して得た18時間の蓄尿について、尿量（18時間）及び尿比重（屈折計）を測定し、尿沈渣染色用ガラス毛细管（キャピロット®，テルモ）を用いて沈渣を観察した。

剖検・器官重量測定：投与期間終了時（最終投与後4又は5日目）及び休薬期間終了時に、前日より18時間絶食させた全動物を、pentobarbital（Nembutal®，ダイナボット・大日本製薬）麻酔下で大腿動・静脈から採血した後、放血により安楽死させた。全ての器官・組織を肉眼的に観察した後、下記器官の重量（絶対重量）を測定し、体重100g当たりの重量（相対重量）も算出した。

脳，下垂体，顎下腺，甲状腺／上皮小体，胸腺，心臓，肺，肝臓，腎臓，副腎，脾臓，前立腺（腹葉），精嚢，精巣上体，精巣，卵巣，子宮。

光顕的病理組織学的検査：剖検時に採取した器官・組織は10%中性緩衝ホルマリン液で固定した後（ただし、左眼球はDAVIDSON液で固定），常法によりパラフィンブロックを作製し，薄切した後，Hematoxylin-Eosin（H.E.）染色を施した。なお，大腿骨はあらかじめ脱灰した。標本とした器官・組織は重量測定した器官に加えて，以下のとおりである。

眼球，気管，大動脈，舌，食道，胃，小腸（十二指腸，空腸，回腸），大腸（盲腸，結腸），脾臓，リンパ節（顎下，腸間膜），膀胱，骨及び骨髓（大腿骨），脊髄，末梢神経（坐骨神経），骨格筋（大腿筋），乳腺，膣，皮膚。

鏡検は投与期間終了時に剖検した生理食塩液群と10.0 mg/kg群の雌雄全例から得た全ての器官・組織について実施した。この鏡検時に異常がみられた以下の器官・組織については，投与期間及び休薬期

間終了時に剖検した全群全例を観察した。

肝臓，腎臓，胸腺，脾臓，リンパ節，骨髓，前立腺，精嚢，精巣上体，精巣，卵巣，子宮。

電顕的病理組織学的検査：投与期間終了時（最終投与後4又は5日目）及び休薬期間終了時に剖検した各群の雌雄各3例から肝臓及び腎臓を屠殺・脱血後速やかに摘出の後，細切組織塊とし，2%グルタルアルデヒド固定及び1%オスミウム酸固定し，樹脂包埋した。樹脂包埋厚切り切片を用いた光顕観察の後，常法により超薄切片を作製し，クエン酸鉛・酢酸ウラニルで二重染色した。なお，鏡検には日立H 600型電子顕微鏡を用いた。

6. 統計処理

統計処理を要する数値データについては，Dunnnettの多重比較検定を行い，生理食塩液群と溶媒群及びpaclitaxel各投与群とを比較した。有意水準は $P < 0.05$ 及び $P < 0.01$ とした。

なお，投与期間終了時に剖検した3例，動物番号162（生理食塩液群），457（paclitaxel 3.3 mg/kg群），516（paclitaxel 10.0 mg/kg群）のGOT，GPT値が異常に高い値を示した。本変化の毒性学的意義が明確でなかったため，これらの値はSmirnovの棄却検定に基づき統計処理から除いた。

7. 試験期間

本試験は平成3年5月から平成4年3月の間に実施された。

試験結果

1. 一般状態

試験期間中，死亡例はみられなかった。10.0 mg/kg群及び溶媒群の雌雄で各投与日に腹臥位を伴った自発運動の抑制が観察された。また，10.0 mg/kg群の雄で9日目以降粗毛が（最高出現率20例中19例），同群の雌雄で9日目以降主に背部に脱毛が（雄の最高出現率20例中17例，雌の最高出現率20例中12例）みられた。粗毛及び脱毛の発現頻度は投与期間中徐々に増加し，休薬により減少した。10.0 mg/kg群の雌雄で11日目以降の投与日に，溶媒群の雌雄で16日目以降の投与日に流涎が散見された。10.0 mg/

kg 群及び溶媒群の一部動物の投与部位に炎症性変化が認められた。

触診及び眼科学的検査については、いずれの群でも異常は認められなかった。

2. 体重変動 (Fig. 1)

投与期間中、10.0 mg/kg 群の雄で全期間を通して増加抑制が、10.0 mg/kg 群の雌及び3.3 mg/kg 群の雄で26～29日目にわずかな増加抑制がみられた。休薬期間中、10.0 mg/kg 群の雄で増加抑制が継続して認められたものの、平均体重は順調に増加した。

3. 摂餌量

投与期間中、10.0 mg/kg 群の雄で全期間を通して、10.0 mg/kg 群の雌で1～5日目及び21～28日目に軽度の減少がみられ、3.3 mg/kg 群及び溶媒群の雄で全期間を通してわずかな減少が散見された。

休薬期間中、10.0 mg/kg 群の雄で軽度の減少がみられた。

4. 摂水量

投与期間中、10.0 mg/kg 群の雄で24～25日目に軽度の減少がみられたのみであった。

5. 血液学的検査 (Table 1)

投与3週目に、10.0 mg/kg 群の雌雄及び3.3 mg/kg 群の雄で赤血球数及び血色素量のわずかな減少がみられた。加えて、10.0 mg/kg 群の雌でヘマトクリットのわずかな減少、血小板数のわずかな増加が、10.0 mg/kg 群の雄で網赤血球数の減少、分節核球百分率のわずかな減少、リンパ球百分率のわずかな増加、白血球数の減少傾向がみられた。

投与期間終了時に、10.0 mg/kg 群の雌雄で赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、血小板数、分節核球百分率のわずかな減少、リンパ球百分率のわずかな増加、白血球数の減少、網赤血球数の著しい減少がみられた。また、3.3 mg/kg 群においても、雌雄で赤血球数のわずかな減少が、雌で網赤血球数の減少、分節核球百分率の極くわずかな減少、リンパ球百分率のわずかな増加、雄でヘマトクリット、白血球数の極くわずかな減少、網赤血球数の減少傾向がみられた。

休薬期間終了時に、10.0 mg/kg 群の雄で白血球数のわずかな減少が継続して認められた。

Fig. 1. Body weight changes in rats during the period of the intermittent intravenous administration of paclitaxel for 4 weeks or the following 4-week recovery period.

*, Significant difference from saline controls at $P < 0.05$.

**, Significant difference from saline controls at $P < 0.01$.

Table 1-1. Hematological findings in rats at Week 3 (Day 15) during the intermittent intravenous administration period of paclitaxel for 4 weeks.

(Male)

Group (mg/kg)	No. of rats	RBC ($\times 10^4$ / mm^3)	Ret. (%)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^2$ / mm^3)	Differential count of WBC (%)							Platelets ($\times 10^4$ / mm^3)
							Lym.	Neutro.		Mon.	Eos.	Bas.	Oth.	
								Seg.	St.					
Saline	5	671	26.9	14.6	41.3	172	83	13	1	2	1	0	0	129.1
		62	2.4	1.3	4.4	55	4	4	1	0	2	0	0	32.7
Vehicle	5	626	25.8	13.2	38.2	182	86	11	1	1	0	0	0	127.1
		48	4.9	1.2	2.8	22	3	4	1	1	1	0	0	17.2
Paclitaxel 1.0	5	607	32.0	13.4	36.9	182	89	9	1	0**	0	0	0	110.4
		38	6.6	0.8	2.2	60	6	4	1	1	1	0	0	14.9
Paclitaxel 3.3	5	563*	25.6	12.4*	35.9	183	89	10	1	1**	0	0	0	115.5
		78	8.7	1.4	6.3	37	5	5	1	1	1	0	0	10.8
Paclitaxel 10.0	5	542**	9.6**	11.9**	36.6	107	95**	2**	1	1	1	0	0	128.8
		27	6.6	0.7	2.6	26	2	2	1	1	1	0	0	8.5

(Female)

Group (mg/kg)	No. of rats	RBC ($\times 10^4$ / mm^3)	Ret. (%)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^2$ / mm^3)	Differential count of WBC (%)							Platelets ($\times 10^4$ / mm^3)
							Lym.	Neutro.		Mon.	Eos.	Bas.	Oth.	
								Seg.	St.					
Saline	5	703	16.1	14.4	39.4	109	89	7	1	2	1	0	0	108.4
		21	2.5	0.6	2.1	21	5	4	1	1	1	0	0	3.5
Vehicle	5	681	17.1	13.9	37.7	121	81*	15*	1	2	2	0	0	119.2
		41	2.7	0.7	2.1	35	4	6	0	1	1	0	0	11.8
Paclitaxel 1.0	5	687	18.1	14.4	39.4	127	92	6	1	1	1	0	0	123.8
		60	3.6	0.9	2.5	17	2	2	1	1	0	0	0	14.4
Paclitaxel 3.3	5	639	21.8	13.6	36.6	94	93	6	0	1	1	0	0	126.6
		53	5.0	0.8	2.5	22	5	4	0	1	1	0	0	9.2
Paclitaxel 10.0	5	625*	20.8	13.2*	35.4*	100	83	16*	1	1	0	0	0	144.6**
		24	6.4	0.5	2.0	29	5	5	1	0	0	0	0	22.7

Upper and lower values show means and standard deviations, respectively.

*, Significant difference from saline controls at $P < 0.05$; **, Significant difference from saline controls at $P < 0.01$.

Abbreviations: RBC, Red blood cells; Ret., Reticulocytes; Hb, Hemoglobin; Ht, Hematocrit; WBC, White blood cells; Lym., Lymphocytes; Neutro. Seg., Segmented neutrophils; Neutro. St., Stab-form neutrophils; Mon., Monocytes; Eos., Eosinophils; Bas., Basophils; Oth., Others.

Table 1-2. Hematological findings in rats at the completion of the intermittent intravenous administration period of paclitaxel for 4 weeks.

(Male)

Group (mg/kg)	No. of rats	RBC ($\times 10^4$ / mm^3)	Ret. (%)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^2$ / mm^3)	Differential count of WBC (%)							Platelets ($\times 10^4$ / mm^3)	PT (sec.)	
							Lym.	Neutro.		Mon.	Eos.	Bas.	Oth.			
								Seg.	St.							
Saline	10	707	17.1	13.8	40.7	183	77	17	2	2	2	0	0	108.9	12.9	
		51	2.4	0.8	2.7	25	8	8	1	1	1	0	0	9.9	1.5	
Vehicle	10	697	18.4	14.5	40.0	160	83	11	1**	3	2	0	0	110.4	12.2	
		31	5.2	0.6	1.3	23	7	5	1	1	2	0	0	13.6	1.8	
Paclitaxel 1.0	10	683	12.2	14.4	38.9	177	83	12	1	3	1	0	0	100.1	12.5	
		36	3.5	0.5	1.7	36	6	5	1	1	1	0	0	11.2	1.3	
Paclitaxel 3.3	10	626**	9.9	13.2	35.4**	149*	83	13	1*	1	1	0	0	97.5	12.7	
		37	14.0	0.9	2.4	21	11	10	1	1	1	0	0	11.5	1.5	
Paclitaxel 10.0	10	587**	0.1**	12.5**	34.5**	60**	95**	3**	1**	0**	1	0	0	73.5**	11.6	
		66	0.2	1.3	3.7	25	3	3	1	0	1	0	0	17.7	1.1	

(Female)

Group (mg/kg)	No. of rats	RBC ($\times 10^4$ / mm^3)	Ret. (%)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^2$ / mm^3)	Differential count of WBC (%)							Platelets ($\times 10^4$ / mm^3)	PT (sec.)
							Lym.	Neutro.		Mon.	Eos.	Bas.	Oth.		
								Seg.	St.						
Saline	10	684	14.0	13.9	39.5	138	83	14	1	1	1	0	0	107.7	10.9
		40	3.2	0.6	1.5	44	7	6	1	1	1	0	0	12.6	0.7
Vehicle	10	698	10.6	14.2	39.7	133	86	11	1	1	1	0	0	104.4	11.0 ^{a)}
		44	4.3	0.8	3.0	47	8	7	1	1	1	0	0	14.1	1.1
Paclitaxel 1.0	10	654	15.0	13.7	38.0	139	84	14	0	1	0	0	0	106.5	11.2
		30	4.1	0.8	2.3	49	3	4	1	1	1	0	0	16.7	0.4
Paclitaxel 3.3	10	619**	2.1**	13.1	36.2	106	91**	8*	0*	1	1	0	0	103.2	11.3
		50	1.2	1.1	3.3	20	4	4	0	1	1	0	0	9.7	0.8
Paclitaxel 10.0	10	569**	0.1**	12.0**	32.6**	50**	96**	2**	0**	1	0	0	0	79.3**	11.0
		51	0.2	1.2	4.4	18	2	2	0	1	1	0	0	11.0	1.3

Upper and lower values show means and standard deviations, respectively. a), n=9.

*, Significant difference from saline controls at $P < 0.05$; **, Significant difference from saline controls at $P < 0.01$.

Abbreviations: RBC, Red blood cells; Ret., Reticulocytes; Hb, Hemoglobin; Ht, Hematocrit; WBC, White blood cells; Lym., Lymphocytes; Neutro. Seg., Segmented neutrophils; Neutro. St., Stab-form neutrophils; Mon., Monocytes; Eos., Eosinophils; Bas., Basophils; Oth., Others; PT, Prothrombin time.

Table 1-3. Hematological findings in rats at the completion of the 4-week recovery period following the intermittent intravenous administration period of paclitaxel for 4 weeks.

(Male)

Group (mg/kg)	No. of rats	RBC ($\times 10^4$ / mm^3)	Ret. (%)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^2$ / mm^3)	Differential count of WBC (%)							Platelets ($\times 10^4$ / mm^3)	PT (sec.)
							Lym.	Neutro.		Mon.	Eos.	Bas.	Oth.		
								Seg.	St.						
Saline	10	783	14.1	14.7	43.7	200	81	14	1	3	2	0	0	111.9	14.1 ^{a)}
		39	4.4	0.6	1.9	25	5	3	1	1	1	0	0	16.0	1.0
Paclitaxel 10.0	10	743	11.6	14.5	42.6	149**	81	15	0	2	1	0	0	103.2	14.7
		53	4.3	0.7	2.2	19	8	8	0	1	1	0	0	11.7	1.5

(Female)

Group (mg/kg)	No. of rats	RBC ($\times 10^4$ / mm ³)	Ret. (%)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^2$ / mm ³)	Differential count of WBC (%)							Platelets ($\times 10^4$ / mm ³)	PT (sec.)
							Lym.	Neutro.		Mon.	Eos.	Bas.	Oth.		
								Seg.	St.						
Saline	10	740	8.7	14.2	41.6	118	89	9	1	1	1	0	0	105.6	12.5
		45	3.1	0.7	2.6	28	4	3	1	1	1	0	0	12.0	0.9
Paclitaxel 10.0	10	738	10.2	14.5	43.6*	102	85*	12	0	2**	1	0	0	109.2	12.8
		35	2.9	0.6	1.4	22	3	4	0	1	1	0	0	10.0	0.5

Upper and lower values show means and standard deviations, respectively. a), n=9.

*, Significant difference from saline controls at $P < 0.05$; **, Significant difference from saline controls at $P < 0.01$.

Abbreviations: RBC, Red blood cells; Ret., Reticulocytes; Hb, Hemoglobin; Ht, Hematocrit; WBC, White blood cells; Lym., Lymphocytes; Neutro, Seg., Segmented neutrophils; Neutro. St., Stab-form neutrophils; Mon., Monocytes; Eos., Eosinophils; Bas., Basophils; Oth., Others; PT, Prothrombin time.

6. 血液化学的検査 (Table 2)

投与期間終了時に、10.0 mg/kg 群の雌雄で塩素の極くわずかな増加、同群の雄でトリグリセリドの減少が認められた。なお、10.0 mg/kg 群の雄でみられたナトリウムの極くわずかな増加は正常範囲内にあると考えられ、また、10.0 mg/kg 群の雌でみられたアルカリフォスファターゼの極くわずかな減少は毒性学的に意義ある変化とは解されなかった。

7. 尿検査 (Table 3)

投与期間終了時に、10.0 mg/kg 群及び溶媒群で尿沈渣中に上皮及び／又は残渣体を示す動物の出現頻度が高かった。

8. 剖検所見

投与期間終了時に、10.0 mg/kg 群の雌雄全例で胸腺の萎縮がみられ、同群の雄全例で精巣、精巣上体の萎縮が、一部の雄で精巣、精巣上体の軟化、前立腺の萎縮、精囊の萎縮がみられた。また、10.0 mg/kg 群の雄 2 例で顎下リンパ節の肥大が、3.3 及

び10.0 mg/kg 群の雌各 1 例のみに卵巣の萎縮が認められた。

休薬期間終了時に、10.0 mg/kg 群の雄ほぼ全例で精巣、精巣上体の萎縮が継続してみられた。なお、10.0 mg/kg 群の雌数例で胸腺の出血及び鬱血が認められた。

9. 器官重量 (Table 4)

投与期間終了時に、10.0 mg/kg 群の雌雄で胸腺の絶対及び相対重量の著しい減少がみられた。10.0 mg/kg 群の雄で精巣、精巣上体の絶対及び相対重量の減少、精囊、前立腺の絶対重量のわずかな減少がみられた。

休薬期間終了時に、10.0 mg/kg 群で精巣、精巣上体の絶対及び相対重量の減少が継続して認められたが、胸腺、精囊、前立腺の絶対重量の減少はみられなかった。

なお、投与期間及び休薬期間終了時に、10.0 mg/kg 群の雌雄で胸腺、雄生殖器を除く器官の絶対重

Table 2-1. Blood chemical analyses in rats at the completion of the intermittent intravenous administration period of paclitaxel for 4 weeks.

(Male)

Group (mg/kg)	No. of rats	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	Al-P (IU/L)	TP (g/dl)	Alb. (g/dl)	Glb. (g/dl)	A/G	Glu. (mg/dl)	T. Chol. (mg/dl)
Saline	10	80 ^{a)}	24 ^{a)}	322	5.6	3.3	2.3	1.4	132	58
		19	5	50	0.2	0.2	0.2	0.1	12	9
Vehicle	10	84	21	274	5.4	3.4	2.0**	1.7**	132	62
		22	3	80	0.2	0.2	0.2	0.2	20	8
Paclitaxel 1.0	10	85	25	348	5.5	3.3	2.1	1.6	132	67
		18	4	64	0.1	0.1	0.1	0.1	12	14
Paclitaxel 3.3	10	107 ^{a)}	38 ^{a)}	362	5.5	3.4	2.1*	1.6	135	72
		54	32	72	0.2	0.1	0.1	0.1	19	17
Paclitaxel 10.0	10	108	30	267	5.4	3.3	2.2	1.6	138	74
		47	25	50	0.3	0.3	0.2	0.2	12	23

Group (mg/kg)	No. of rats	TG (mg/dl)	T. Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Crea. (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Cl (mEq/L)
Saline	10	65	0.2 ^{a)}	13	0.4	139	6.6	9.1	7.8	104
		24	0.0	1	0.1	1	1.2	0.5	0.6	1
Vehicle	10	53	0.2 ^{a)}	12	0.4	139	6.9	9.3	8.1	104
		36	0.0	2	0.0	2	1.2	0.4	0.6	2
Paclitaxel 1.0	10	61	0.2	12	0.4	140	6.2	9.4	8.2	104
		12	0.0	1	0.0	2	0.9	0.3	0.4	2
Paclitaxel 3.3	10	46	0.2	13	0.4**	140	6.8	9.5*	8.5*	104
		19	0.1	2	0.1	2	1.6	0.3	0.5	1
Paclitaxel 10.0	10	21**	0.3	14	0.4*	142*	6.3	9.3	8.2	107**
		5	0.1	2	0.0	2	1.3	0.4	0.6	1

(Female)

Group (mg/kg)	No. of rats	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	Al-P (IU/L)	TP (g/dl)	Alb. (g/dl)	Glb. (g/dl)	A/G	Glu. (mg/dl)	T. Chol. (mg/dl)
Saline	10	122	25	272	5.5	3.6	1.9	1.9	107	67
		43	13	70	0.3	0.2	0.1	0.1	17	11
Vehicle	10	96	19	209	5.6	3.7	1.9	2.0	96	69
		11	2	16	0.2	0.1	0.1	0.2	7	17
Paclitaxel 1.0	10	97	24	266	5.6	3.7	2.0	1.9	99	76
		24	14	61	0.2	0.2	0.1	0.1	18	11
Paclitaxel 3.3	10	101	21	220	5.6	3.7	1.9	2.0	97	76
		29	3	61	0.2	0.2	0.2	0.2	15	16
Paclitaxel 10.0	10	98 ^{a)}	22 ^{a)}	196*	5.5	3.6	1.9	1.9	103	78
		19	4	57	0.5	0.4	0.3	0.2	13	43

Group (mg/kg)	No. of rats	TG (mg/dl)	T. Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Crea. (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Cl (mEq/L)
Saline	10	27	0.2	14	0.4	139	5.1	9.4	8.1	104
		10	0.0	3	0.1	2	0.5	0.4	1.1	1
Vehicle	10	23	0.2	14	0.4	138	5.4	9.4	7.7	104
		6	0.0	3	0.0	1	0.4	0.2	0.8	1
Paclitaxel 1.0	10	26	0.2	13	0.4	140	5.3	9.6	7.9	104
		5	0.0	2	0.1	2	0.4	0.3	0.9	1
Paclitaxel 3.3	10	25	0.2	13	0.4	140	5.3	9.4	7.9	104
		6	0.0	2	0.1	1	0.4	0.3	0.8	1
Paclitaxel 10.0	10	22	0.2	13	0.4	140	5.2	9.5	7.6	105**
		14	0.1	2	0.1	1	0.4	0.5	0.6	1

Upper and lower values show means and standard deviations, respectively. a), n=9.

*, Significant difference from saline controls at $P < 0.05$, **, Significant difference from saline controls at $P < 0.01$.

Abbreviations: GOT, Glutamic oxaloacetic transaminase; GPT, Glutamic pyruvic transaminase; Al-P, Alkaline phosphatase; TP, Total protein; Alb., Albumin; Glb., Globulin; A/G, Albumin/Globulin ratio; Glu., Glucose; T. Chol., Total cholesterol; TG, Triglyceride; T. Bil., Total bilirubin; BUN, Blood urea nitrogen; Crea., Creatinine; Na, Sodium; K, Potassium; Ca, Calcium; P, Phosphorus; Cl, Chloride; IU/L, International unit/L.

Table 2-2. Blood chemical analyses in rats at the completion of the 4-week recovery period following the intermittent intravenous administration period of paclitaxel for 4 weeks.

(Male)

Group (mg/kg)	No. of rats	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	Al-P (IU/L)	TP (g/dl)	Alb. (g/dl)	Glb. (g/dl)	A/G	Glu. (mg/dl)	T. Chol. (mg/dl)
Saline	10	109	31	244	5.8	3.5	2.4	1.5	158	73
		23	5	36	0.2	0.2	0.1	0.1	17	11
Paclitaxel 10.0	10	102	30	229	5.6*	3.3*	2.2	1.5	159	63
		19	4	59	0.3	0.2	0.2	0.1	17	14

Group (mg/kg)	No. of rats	TG (mg/dl)	T. Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Crea. (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Cl (mEq/L)
Saline	10	98	0.2	13	0.4	140	6.1	9.4	7.5	104
		62	0.0	2	0.1	1	1.3	0.2	0.4	1
Paclitaxel 10.0	10	57	0.2	12	0.3	142	5.8	9.3	7.7	105
		21	0.0	1	0.1	2	0.9	0.2	0.7	1

(Female)

Group (mg/kg)	No. of rats	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	Al-P (IU/L)	TP (g/dl)	Alb. (g/dl)	Glb. (g/dl)	A/G	Glu. (mg/dl)	T. Chol. (mg/dl)
Saline	10	129	29	135	6.2	3.9	2.3	1.7	126	83
		16	5	56	0.4	0.3	0.1	0.1	17	18
Paclitaxel 10.0	10	155	36	157	6.0	3.7	2.3	1.7	112	66*
		50	23	56	0.4	0.3	0.2	0.2	23	12

Group (mg/kg)	No. of rats	TG (mg/dl)	T. Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Crea. (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Cl (mEq/L)
Saline	10	33	0.2	14	0.5	140	5.1	9.4	6.9	104
		19	0.0	2	0.1	2	0.1	0.3	1.8	2
Paclitaxel 10.0	10	21	0.2	15	0.5	141	5.1	9.2	7.4	104
		8	0.0	2	0.1	2	0.3	0.5	0.8	2

Upper and lower values show means and standard deviations, respectively.

*, Significant difference from saline controls at $P < 0.05$.

Abbreviations :GOT, Glutamic oxaloacetic transaminase; GPT, Glutamic pyruvic transaminase; Al-P, Alkaline phosphatase; TP, Total protein; Alb., Albumin; Glb., Globulin; A/G, Albumin/Globulin ratio; Glu., Glucose; T. Chol., Total cholesterol; TG, Triglyceride; T. Bil., Total bilirubin; BUN, Blood urea nitrogen; Crea., Creatinine; Na, Sodium; K, Potassium; Ca, Calcium; P, Phosphorus; Cl, Chloride; IU/L, International unit/L.

Table 3-1. Urinalyses in rats at the completion of the intermittent intravenous administration period of paclitaxel for 4 weeks.

(Male)

Group (mg/kg)	No. of rats	pH						Occult blood				Keton body				Bilirubin			
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	—	±	+	++	—	±	+	++	—	±	+	++
Saline	10	0	0	4	6	0	0	10	0	0	0	0	9	1	0	10	0	0	0
Vehicle	10	2	3	4	1	0	0	9	1	0	0	1	7	2	0	10	0	0	0
Paclitaxel 1.0	10	0	2	5	2	1	0	10	0	0	0	0	9	1	0	10	0	0	0
Paclitaxel 3.3	10	0	3	4	1	2	0	10	0	0	0	0	9	1	0	10	0	0	0
Paclitaxel 10.0	10	0	3	2	3	2	0	8	2	0	0	1	9	0	0	10	0	0	0

Group (mg/kg)	No. of rats	Glucose				Protein					Urobilinogen			
		—	±	+	++	—	±	+	++	+++	—	±	+	++
Saline	10	10	0	0	0	0	0	3	7	0	10	0	0	0
Vehicle	10	10	0	0	0	0	0	5	5	0	10	0	0	0
Paclitaxel 1.0	10	10	0	0	0	0	0	5	5	0	10	0	0	0
Paclitaxel 3.3	10	10	0	0	0	0	0	6	4	0	10	0	0	0
Paclitaxel 10.0	10	10	0	0	0	0	2	2	6	0	10	0	0	0

Group (mg/kg)	No. of rats	Sediments															Volume ^{a)} (ml/18hr)	Specific ^{a)} gravity	
		Res.				Epith.			RBC			WBC			Cast				
		—	+	++	+++	—	+	++	—	+	++	—	+	++	—	+			++
Saline	10	10	0	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	17.0	1.041
																		5.2	0.012
Vehicle	10	1	6	2	1	9	1	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	13.2	1.049
																		5.4	0.017
Paclitaxel 1.0	10	9	1	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	15.7 ^{b)}	1.047 ^{b)}
																		5.2	0.014
Paclitaxel 3.3	10	9	1	0	0	9	1	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	13.2	1.053
																		3.9	0.013
Paclitaxel 10.0	10	3	4	3	0	8	1	1	10	0	0	10	0	0	10	0	0	12.4	1.050
																		8.4	0.021

Table 3-1. (continued)
(Female)

Group (mg/kg)	No. of rats	pH						Occult blood				Keton body				Bilirubin			
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	—	±	+	++	—	±	+	++	—	±	+	++
Saline	10	0	1	1	1	6	1	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Vehicle	10	0	0	1	3	3	3	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Paclitaxel 1.0	10	0	0	1	1	6	2	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Paclitaxel 3.3	10	0	1	0	5	3	1	9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Paclitaxel 10.0	10	0	0	1	0	7	2	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0

Group (mg/kg)	No. of rats	Glucose				Protein					Urobilinogen			
		—	±	+	++	—	±	+	++	+++	—	±	+	++
Saline	10	10	0	0	0	0	5	3	2	0	10	0	0	0
Vehicle	10	10	0	0	0	0	2	5	3	0	10	0	0	0
Paclitaxel 1.0	10	10	0	0	0	0	3	6	1	0	10	0	0	0
Paclitaxel 3.3	10	10	0	0	0	0	3	6	1	0	10	0	0	0
Paclitaxel 10.0	10	10	0	0	0	0	3	3	4	0	10	0	0	0

Group (mg/kg)	No. of rats	Sediments												Volume ^{a)} (ml/18hr)	Specific ^{a)} gravity				
		Res.				Epith.			RBC			WBC				Cast			
		—	+	++	+++	—	+	++	—	+	++	—	+	++	—	+	++		
Saline	10	10	0	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	12.7	1.032
Vehicle	10	4	4	2	0	6	3	1	10	0	0	10	0	0	10	0	0	11.2	1.031
																		3.0	0.009
Paclitaxel 1.0	10	10	0	0	0	9	1	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	12.7	1.036
Paclitaxel 3.3	10	10	0	0	0	9	1	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	3.3	0.014
																		11.5	1.036
Paclitaxel 10.0	10	5	4	1	0	7	2	1	10	0	0	10	0	0	10	0	0	5.0	0.007
																		14.5	1.029
																		4.0	0.010

a), Upper and lower values show means and standard deviations, respectively. b), n=9.

—, Negative; ±, Trace; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe.

Abbreviations: Res., Residual body; Epith., Epithelial cell; RBC, Red blood cell; WBC, White blood cell.

Table 3-2. Urinalyses in rats at the completion of the 4-week recovery period following the intermittent intravenous administration period of paclitaxel for 4 weeks.

(Male)

Group (mg/kg)	No. of rats	pH						Occult blood				Keton body				Bilirubin			
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	—	±	+	++	—	±	+	++	—	±	+	++
Saline	10	0	1	0	1	8	0	6	4	0	0	1	8	1	0	10	0	0	0
Paclitaxel 10.0	10	0	0	2	0	8	0	9	1	0	0	2	6	2	0	10	0	0	0

Group (mg/kg)	No. of rats	Glucose				Protein					Urobilinogen			
		—	±	+	++	—	±	+	++	+++	—	±	+	++
Saline	10	10	0	0	0	0	0	4	6	0	10	0	0	0
Paclitaxel 10.0	10	10	0	0	0	0	1	4	5	0	10	0	0	0

Group (mg/kg)	No. of rats	Sediments															Volume ^{a)} (ml/18hr)	Specific ^{a)} gravity	
		Res.				Epith.			RBC			WBC			Cast				
		—	+	++	+++	—	+	++	—	+	++	—	+	++	—	+			++
Saline	10	9	0	1	0	9	0	1	10	0	0	10	0	0	10	0	0	12.7	1.048
																		2.4	0.012
Paclitaxel 10.0	10	8	0	2	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10.1	1.053
																		3.6	0.009

(Female)

Group (mg/kg)	No. of rats	pH						Occult blood				Keton body				Bilirubin			
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	—	±	+	++	—	±	+	++	—	±	+	++
Saline	10	0	0	0	3	7	0	9	1	0	0	8	2	0	0	10	0	0	0
Paclitaxel 10.0	10	1	2	0	3	4	0	9	1	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0

Group (mg/kg)	No. of rats	Glucose				Protein					Urobilinogen			
		—	±	+	++	—	±	+	++	+++	—	±	+	++
Saline	10	10	0	0	0	1	4	5	0	0	10	0	0	0
Paclitaxel 10.0	10	10	0	0	0	0	4	6	0	0	10	0	0	0

Group (mg/kg)	No. of rats	Sediments															Volume ^{a)} (ml/18hr)	Specific ^{a)} gravity	
		Res.				Epith.			RBC			WBC			Cast				
		—	+	++	+++	—	+	++	—	+	++	—	+	++	—	+			++
Saline	10	10	0	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	13.6	1.039
																		3.7	0.010
Paclitaxel 10.0	10	10	0	0	0	9	0	1	10	0	0	10	0	0	10	0	0	11.9	1.044
																		5.5	0.014

a), Upper and lower values show means and standard deviations, respectively.

—, Negative; ±, Trace; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe.

Abbreviations: Res., Residual body; Epith., Epithelial cell; RBC, Red blood cell; WBC, White blood cell.

Table 4-1. Absolute and relative organ weights in rats at the completion of the intermittent intravenous administration period of paclitaxel for 4 weeks.

(Male)

	Group (mg/kg)	No. of rats	Body weight (g)	Brain (g)	Subm. gland (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Lungs (g)	Liver (g)	Kidneys (g)
Absolute	Saline	10	366	2.03	0.64	0.56	1.27	1.18	10.85	2.51
			23	0.10	0.03	0.09	0.17	0.07	0.89	0.24
	Vehicle	10	344	1.96	0.61	0.48	1.24	1.23	10.41	2.63
			32	0.09	0.06	0.12	0.12	0.05	1.40	0.19
	Paclitaxel 1.0	10	366	1.97	0.62	0.55	1.22	1.20	10.74	2.61
			25	0.08	0.06	0.09	0.09	0.10	0.76	0.17
	Paclitaxel 3.3	10	343	1.96	0.59	0.54	1.20	1.13	10.71	2.58
			19	0.05	0.06	0.09	0.11	0.08	0.82	0.16
	Paclitaxel 10.0	10	261**	1.90**	0.54**	0.07**	0.91**	1.03**	7.93**	2.17**
			28	0.06	0.05	0.04	0.12	0.11	0.51	0.22
Relative	Saline	10		0.55	0.18	0.15	0.35	0.32	2.96	0.69
				0.04	0.01	0.03	0.04	0.03	0.14	0.06
	Vehicle	10		0.57	0.18	0.14	0.36	0.36*	3.02	0.77*
				0.06	0.03	0.03	0.02	0.03	0.19	0.06
	Paclitaxel 1.0	10		0.54	0.17	0.15	0.34	0.33	2.94	0.72
				0.03	0.02	0.03	0.03	0.02	0.13	0.05
	Paclitaxel 3.3	10		0.57	0.17	0.16	0.35	0.33	3.13	0.75*
				0.03	0.01	0.03	0.03	0.02	0.21	0.04
	Paclitaxel 10.0	10		0.73**	0.21	0.03**	0.35	0.39**	3.07	0.84**
				0.08	0.02	0.01	0.02	0.03	0.38	0.08
	Group (mg/kg)	No. of rats	Spleen (g)	Pitui- tary (mg)	Thy- roid ^{a)} (mg)	Adre- nals (mg)	Testes (g)	Epidi- dym. (g)	Semin. Vesicle (g)	Pros- tate ^{b)} (g)
Absolute	Saline	10	0.71	11.4	9.1	53	2.92	0.84	0.60	0.56
			0.07	1.1	1.8	8	0.25	0.07	0.10	0.10
	Vehicle	10	0.73	12.0	9.0	65	3.02	0.82	0.58	0.51
			0.11	1.5	1.7	9	0.17	0.06	0.12	0.10
	Paclitaxel 1.0	10	0.76	11.0	9.3	56	3.07	0.88	0.56	0.59
			0.11	1.3	1.9	12	0.18	0.06	0.08	0.08
	Paclitaxel 3.3	10	0.79	11.1	8.5	51	3.03	0.84	0.61	0.43*
			0.14	1.2	2.3	7	0.14	0.05	0.14	0.12
	Paclitaxel 10.0	10	0.66	10.0*	6.9*	59	1.73**	0.46**	0.44*	0.33**
			0.15	0.7	1.0	21	0.36	0.13	0.14	0.09
Relative	Saline	10	0.19	3.1	2.5	14	0.80	0.23	0.16	0.15
			0.01	0.3	0.5	2	0.07	0.02	0.03	0.03
	Vehicle	10	0.21	3.5*	2.6	19	0.88*	0.24	0.17	0.15
			0.03	0.4	0.6	3	0.07	0.02	0.04	0.03
	Paclitaxel 1.0	10	0.21	3.0	2.5	15	0.84	0.24	0.15	0.16
			0.02	0.2	0.4	3	0.06	0.02	0.02	0.02
	Paclitaxel 3.3	10	0.23	3.2	2.5	15	0.88*	0.24	0.18	0.13
			0.04	0.2	0.7	2	0.04	0.02	0.04	0.03
	Paclitaxel 10.0	10	0.26**	3.9**	2.6	23**	0.66**	0.17**	0.17	0.13
			0.06	0.3	0.3	9	0.10	0.04	0.04	0.03

Table 4-1. (continued)
(Female)

	Group (mg/kg)	No. of rats	Body weight (g)	Brain (g)	Subm. gland (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Lungs (g)	Liver (g)	Kidneys (g)
Absolute	Saline	10	226	1.95	0.46	0.48	0.83	1.00	6.53	1.69
			14	0.08	0.03	0.06	0.10	0.09	0.72	0.17
	Vehicle	10	217	1.91	0.45	0.41	0.80	0.94	6.49	1.72
			8	0.08	0.03	0.07	0.07	0.05	0.60	0.15
	Paclitaxel 1.0	10	227	1.94	0.46	0.48	0.85	1.02	6.80	1.79
			17	0.09	0.05	0.06	0.08	0.08	0.74	0.18
	Paclitaxel 3.3	10	208*	1.90	0.44	0.43	0.77	0.92*	6.16	1.61
			16	0.07	0.05	0.12	0.09	0.07	0.65	0.12
	Paclitaxel 10.0	10	202**	1.86*	0.44	0.07**	0.71**	0.94	6.39	1.70
			11	0.05	0.06	0.02	0.07	0.06	0.74	0.15
Relative	Saline	10		0.86	0.20	0.21	0.36	0.44	2.88	0.75
				0.06	0.01	0.02	0.03	0.02	0.23	0.06
	Vehicle	10		0.88	0.21	0.19	0.37	0.43	2.99	0.79
				0.04	0.02	0.04	0.03	0.02	0.23	0.06
	Paclitaxel 1.0	10		0.86	0.20	0.21	0.38	0.45	2.99	0.79
				0.07	0.02	0.02	0.03	0.04	0.20	0.07
	Paclitaxel 3.3	10		0.92	0.21	0.21	0.37	0.44	2.96	0.77
				0.07	0.02	0.05	0.03	0.03	0.19	0.05
	Paclitaxel 10.0	10		0.92	0.22	0.04**	0.35	0.47	3.16*	0.84**
				0.07	0.03	0.01	0.02	0.02	0.28	0.05
<hr/>										
	Group (mg/kg)	No. of rats	Spleen (g)	Pitui- tary (mg)	Thy- roid ^{a)} (mg)	Adre- nals (mg)	Uterus (g)	Ovaries (mg)		
Absolute	Saline	10	0.54	14.7	7.0	65	0.46	91		
			0.09	2.2	1.2	10	0.13	14		
	Vehicle	10	0.48	15.2	6.6	68	0.40	98		
			0.08	1.5	1.0	8	0.06	14		
	Paclitaxel 1.0	10	0.53	15.4	7.7	67	0.44	89		
			0.08	1.4	1.3	10	0.10	13		
	Paclitaxel 3.3	10	0.50	13.5 ^{c)}	6.5	64	0.39	85		
			0.08	1.7	1.0	9	0.07	16		
	Paclitaxel 10.0	10	0.54	13.3	7.0	62	0.33**	85		
			0.10	1.8	1.2	9	0.07	15		
Relative	Saline	10	0.24	6.5	3.1	29	0.20	40		
			0.03	0.8	0.7	4	0.06	6		
	Vehicle	10	0.22	7.0	3.0	31	0.18	45		
			0.04	0.8	0.5	3	0.03	6		
	Paclitaxel 1.0	10	0.23	6.8	3.4	29	0.19	39		
			0.03	0.7	0.7	4	0.05	5		
	Paclitaxel 3.3	10	0.24	6.5 ^{c)}	3.1	31	0.19	41		
			0.04	0.8	0.5	4	0.04	6		
	Paclitaxel 10.0	10	0.27	6.6	3.5	31	0.16	42		
			0.05	0.8	0.6	4	0.03	8		

Upper and lower values show means and standard deviations, respectively.

a), Unilateral (left side). b), Ventral lobes, c), n=9.

*, Significant difference from saline controls at P<0.05 ; **, Significant difference from saline controls at P<0.01.

Abbreviations : Subm. gland, Submaxillary gland ; Epididym., Epididymis ; Semin. vesicle, Seminal vesicle ; Absolute, Absolute organ weight ; Relative, Relative organ weight (per 100 g body weight).

Table 4-2. Absolute and relative organ weights in rats at the completion of the 4-week recovery period following the intermittent intravenous administration period of paclitaxel for 4 weeks.

(Male)

	Group (mg/kg)	No. of rats	Body weight (g)	Brain (g)	Subm. gland (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Lungs (g)	Liver (g)	Kidneys (g)
Absolute	Saline	10	468	2.10	0.67	0.39	1.36	1.30	13.00	2.96
			34	0.08	0.08	0.08	0.11	0.13	1.54	0.32
	Paclitaxel 10.0	10	351**	1.93**	0.64	0.33	1.17**	1.14**	9.53**	2.52**
			34	0.10	0.07	0.08	0.16	0.06	1.24	0.39
Relative	Saline	10		0.45	0.14	0.08	0.29	0.28	2.77	0.63
				0.04	0.02	0.02	0.03	0.02	0.20	0.06
	Paclitaxel 10.0	10		0.56**	0.18**	0.10	0.33**	0.33**	2.71	0.72*
				0.06	0.03	0.02	0.03	0.03	0.14	0.08

	Group (mg/kg)	No. of rats	Spleen (g)	Pitui- tary (mg)	Thy- roid ^{a)} (mg)	Adre- nals (mg)	Testes (g)	Epidi- dym. (g)	Semin. Vesicle (g)	Pros- tate ^{b)} (g)
Absolute	Saline	10	0.75	13.5	9.2	61	3.12	1.19	0.70	0.63
			0.13	1.0	2.2	7	0.18	0.11	0.07	0.19
	Paclitaxel 10.0	10	0.61*	12.0*	9.7	61	1.95**	0.58**	0.69	0.65
			0.09	1.9	1.4	8	0.50	0.11	0.10	0.13
Relative	Saline	10	0.16	2.9	2.0	13	0.67	0.26	0.15	0.14
			0.02	0.3	0.6	2	0.08	0.04	0.02	0.05
	Paclitaxel 10.0	10	0.17	3.4**	2.8**	17**	0.55**	0.17**	0.20**	0.19*
			0.02	0.4	0.4	2	0.10	0.03	0.02	0.04

(Female)

	Group (mg/kg)	No. of rats	Body weight (g)	Brain (g)	Subm. gland (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Lungs (g)	Liver (g)	Kidneys (g)
Absolute	Saline	10	269	1.90	0.43	0.33	0.87	0.98	7.11	1.75
			32	0.09	0.03	0.09	0.12	0.08	0.83	0.16
	Paclitaxel 10.0	10	241*	1.91	0.43	0.36	0.86	1.01	6.77	1.79
			21	0.10	0.05	0.10	0.13	0.09	0.44	0.20
Relative	Saline	10		0.71	0.16	0.12	0.32	0.36	2.65	0.65
				0.07	0.01	0.03	0.03	0.03	0.16	0.06
	Paclitaxel 10.0	10		0.80*	0.18*	0.15	0.36	0.42**	2.83*	0.74**
				0.06	0.02	0.04	0.04	0.02	0.20	0.06

	Group (mg/kg)	No. of rats	Spleen (g)	Pitui- tary (mg)	Thy- roid ^{a)} (mg)	Adre- nals (mg)	Uterus (g)	Ovaries (mg)
Absolute	Saline	10	0.49	16.4	7.8	66	0.48	80
			0.08	2.1	1.4	11	0.13	14
	Paclitaxel 10.0	10	0.55	16.4	7.3	73	0.43	86
			0.09	3.3	1.1	9	0.07	11
Relative	Saline	10	0.18	6.1	2.9	25	0.18	30
			0.01	1.0	0.7	5	0.06	5
	Paclitaxel 10.0	10	0.23**	6.8	3.0	31**	0.18	36**
			0.03	1.2	0.4	3	0.04	4

Upper and lower values show means and standard deviations, respectively.

a), Unilateral (left side). b), Ventral lobes.

*, Significant difference from saline controls at $P < 0.05$; **, Significant difference from saline controls at $P < 0.01$.

Abbreviations : Subm. gland, Submaxillary gland ; Epididym., Epididymis ; Semin. vesicle, Seminal vesicle ; Absolute, Absolute organ weight ; Relative, Relative organ weight (per 100 g body weight).

量の減少と相対重量の増加がみられたが、これらはいずれも体重増加抑制を反映した変化と考えられた。

10. 顕微鏡的病理組織学的検査 (Table 5)

投与期間終了時に、10.0 mg/kg 群のほぼ全例で脾臓の髄外造血の亢進、胸腺の萎縮及びリンパ球減少、骨髓の低形成 (Photo. 1)、精巣の精子形成抑制及び精細管萎縮 (Photo. 2)、精巣上体の精子数減少、精巣上体管萎縮及び巨細胞の出現、精囊及び前立腺の萎縮がみられた。精子形成抑制の程度は動物毎に異なり、精細胞の消失がほぼすべての精細管に観察された動物から、ごく一部の精細管にのみ観察された動物までみられた。更に、10.0 mg/kg 群の多くの動物で顎下リンパ節のリンパ濾胞萎縮及びリンパ球減少が、同群の雄 1 例で脾臓のリンパ球の減少が、雄 2 例で顎下リンパ節のリンパ腺炎がみられた。3.3 mg/kg 群の一部の動物においても脾臓の髄外造血の亢進、骨髓の低形成がみられた。剖検時に観察されたと同様に、3.3 及び 10.0 mg/kg 群の雌各 1 例のみに卵巣の萎縮が認められた。また、生理食塩液群を除いた全群で肝臓の類洞拡張、腎臓の尿細管上皮の空胞化が観察された。

休薬期間終了時に、骨髓、精巣及び精巣上体を除く上記所見はおおむね回復した。骨髓の低形成は 10.0 mg/kg 群の雄 2 例で継続してみられた。10.0 mg/kg 群の雄はほぼ全例で、精巣の精子形成抑制及び精細管萎縮、精巣上体の精子数減少、精巣上体管萎縮及び巨細胞の出現がなお観察され、10.0 mg/kg 群の雄 5 例で精巣の水腫が認められた。ただし、休薬期間終了時の精巣の変化の重篤度は投与期間終了時に比べやや低下した。

投与期間及び休薬期間終了時に各群で観察された肝臓、腎臓、胸腺、前立腺、子宮、卵巣の上記所見以外については、自然発生的あるいは偶発的な変化で、本薬投与に関連する変化とは考えられなかった。また、脳、眼、舌、顎下腺、気管、心臓、大動脈、膀胱、食道、胃、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、下垂体、甲状腺／上皮小体、副腎、皮膚、骨格筋、胸椎、坐骨神経については病理組織学的異常所見はなかった。

11. 顕微鏡的病理組織学的検査

投与期間終了時に、樹脂包埋厚切り切片の光学顕微鏡観察では、10.0 mg/kg 群及び溶媒群のほぼ全例の肝臓で洞様血管周囲に空胞化細胞がみられた。電子顕微鏡観察では、この空胞化は洞様血管周囲細胞の細胞質の空胞化であった。同様に、10.0 mg/kg 群及び溶媒群の動物の腎臓で糸球体及び尿細管にみられ空胞化は、腎糸球体のメサングウム細胞の細胞質の空胞化及び近位尿細管上皮細胞基底部の二次ライソゾームであった。これら以外では、肝臓及び腎臓に異常所見はみられなかった。

休薬期間終了時に、各群の動物から採取した肝臓及び腎臓で異常所見はみられなかった。

各種観察・検査において、上記以外にも生理食塩液群と比較し統計学的あるいは生物学的に有意な変化が認められたが、いずれも偶発的あるいは自然発生的な変化又は正常範囲内の変動と考えられ、paclitaxel 投与による特異的な変化とは判断されなかった。

考 察

一般状態：10.0 mg/kg 群でみられた脱毛は抗悪性腫瘍薬の副作用としてよく知られており (林, 1985; Medenica, 1982)、本薬投与による特徴的な毒性症状の一つと考えられた。なお、10.0 mg/kg 群の雄のみにみられた粗毛は体重増加抑制を反映した結果とみなされた。10.0 mg/kg 群及び溶媒群で各投与日に、腹臥位を伴った自発運動の抑制、流涎がみられた。これらの症状は溶媒を高濃度 (33%) 投与した 2 群にのみ認められること並びに ethanol の中枢神経系抑制に起因した急性症状 (Miyasato *et al.*, 1978) に類似することから、溶媒 (ethanol) 投与によるものと考えられた。また、同群でみられた投与部位の炎症性変化は、paclitaxel の血管刺激性試験 (河野ら, 1994) の結果から溶媒投与に基づく変化と考えられた。

体重変動及び摂餌・摂水量：投与期間を通して 10.0 mg/kg 群で体重増加抑制が認められ、摂餌量はこれと相関して減少し、本薬投与の影響がうかが

Table 5-1. Histopathological findings in male rats at the completion of the intermittent intravenous administration period of paclitaxel for 4 weeks (A) or the following 4-week recovery period (R).

Group (mg/kg)		Saline		Vehicle		Paclitaxel														
						1.0					3.3					10.0				
No. of rats examined		10 (10)*		10		10					10					10 (10)*				
Grades		-	±	+	++	-	±	+	++		-	±	+	++		-	±	+	++	+++
Liver																				
Cytoplasmic vacuolation	A	2	4	4			1	9			3	6	1			8	2		3	7
	R		4	6		/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	5	5
Focal necrosis	A	8	1	1		10					9		1			9		1	8	1
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	9	1
Cell infiltration	A	8	2			10					9	1				10			9	1
	R	8	2			/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	9	1
Dilatation of sinusoid	A	10					4	6			8	2				7	2	1		7
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10	3
Congestion	A	9		1		10					10					9		1	10	
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10	
Perihepatitis	A	10				10					10					10			9	1
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10	
Kidney																				
Vacuolation of tubular epithelium	A	10					10				1	8	1			3	7		2	1
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10	7
Cell infiltration	A	10				9	1				10					9		1	10	
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10	
Spleen																				
Increased extramedullary hematopoiesis	A	10				10					10					8	2		2	8
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10	
Lymphoid depletion	A	10				10					10					10			9	1
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10	
Thymus																				
Atrophy	A	10				10					10					10				10
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10	
Lymphoid depletion	A	10				10					10					10				10
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10	
Lymph node																				
Atrophy of lymph follicles	A	10				10					10					10			3	2
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10	5
Lymphoid depletion	A	10				10					10					10			4	6
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10	
Lymphadenitis	A	10				10					10					10			8	2
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10	
Bone marrow																				
Hypoplasia	A	10				10					10					9	1		1	6
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	8	2
Testis																				
Hypospermatogenesis	A	10				10					10					10			1	3
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	1	6
Atrophy of seminiferous tubules	A	10				10					10					10			4	5
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	2	7
Edema	A	10				10					10					10			10	
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	5	5

Table 5-1. (continued).

Group (mg/kg)	Saline		Vehicle		Paclitaxel									
					1.0		3.3		10.0					
No. of rats examined	10 (10)*		10		10		10		10 (10)*					
Grades	-	±	+	++	-	±	+	++	-	±	+	++	+++	
Epididymis														
Decrease of sperms in number	A	10			10				10				2	1
	R	10			/	/	/	/	/	/	/	/	7	3
Atrophy of ducts	A	10			10				10				4	1
	R	10			/	/	/	/	/	/	/	/	1	9
Appearance of giant cells	A	10			10				10				1	2
	R	10			/	/	/	/	/	/	/	/	2	6
Seminal vesicle														
Glandular atrophy	A	10			10				10				5	5
	R	10			/	/	/	/	/	/	/	/	10	
Prostate														
Glandular atrophy	A	10			10				10				6	4
	R	10			/	/	/	/	/	/	/	/	10	
Interstitial cell infiltration	A	10			9	1			10				10	
	R	10			/	/	/	/	/	/	/	/	10	

Grades : -, No changes ; ±, Very slight changes ; +, Slight changes ; ++, Moderate changes ; +++, Marked changes.

*, parenthesis means number of rats in the recovery study; /, Not examined.

Except for the above-described organs or tissues, no slight changes were observed for the following concomitantly examined organs or tissues from saline and paclitaxel 10.0 mg/kg dose rats : brain, eye ball, tongue, submaxillary gland, trachea, heart, aorta, urinary bladder, esophagus, stomach, pancreas, duodenum, jejunum, ileum, caecum, colon, pituitary, thyroid/parathyroid, adrenal, skin, skeletal muscle, spinal cord and ischiac nerve.

われた。投与期間後期に3.3 mg/kg 群の雄で体重増加抑制及びこれと相関した摂餌量の極くわずかな減少が認められ、本薬投与の影響がうかがわれたが、重篤な毒性学的変化とは考えられなかった。10.0 mg/kg 群の雄で4週目に、体重増加抑制及びこれと関連した摂水量の減少がみられた。

血液学的検査：細胞増殖阻害作用を有する抗悪性腫瘍薬は、骨髓での細胞増殖抑制により末梢血中の血球減少を惹き起こすことが一般に知られている（林，1985；今井，1991）。本試験においても、本薬投与に起因する貧血，網赤血球減少，白血球減少がみられた。すなわち、投与3週目及び投与期間終了時に3.3及び10.0 mg/kg 群で赤血球の減少が、加えて、10.0 mg/kg 群では色素量及びヘマトクリットの減少がみられた。また、投与期間終了時に10.0

mg/kg 群で白血球数の減少がみられた。白血球型別分類の結果，白血球減少は主として好中球減少に起因することが示され，好中球はリンパ球より paclitaxel に対して感受性が高い可能性がうかがわれた。また，投与期間終了時に10.0 mg/kg 群で血小板数のわずかな減少がみられ，本変化の重篤度及び発現時期から血小板は赤血球や白血球より paclitaxel に対する感受性が低いと考えられた。

血液化学的検査：投与期間終了時に，10.0 mg/kg 群の雄でトリグリセリドのわずかな減少が認められたが，本変動に関連する組織学的変化はみられず，その毒性学的意義の詳細は不明であった。また，10.0 mg/kg 群でみられた塩素の極くわずかな増加と本薬投与との関連も明確でなかった。

尿検査：溶媒群及び10.0 mg/kg 群の動物において

Table 5-2. Histopathological findings in female rats at the completion of the intermittent intravenous administration period of paclitaxel for 4 weeks (A) or the following 4-week recovery period (R).

Group (mg/kg)		Saline				Vehicle				Paclitaxel												
										1.0				3.3				10.0				
No. of rats examined		10 (10)*				10				10				10				10 (10)*				
Grades		-	±	+	++	-	±	+	++	-	±	+	++	-	±	+	++	-	±	+	++	+++
Liver																						
Cytoplasmic vacuolation	A	5	5			6	4			4	6			7	3			5	5			
	R	6	4			/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	4	6			
Focal necrosis	A	10				10				9	1			10				10				
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10				
Cell infiltration	A	9	1			9	1			10				10				9	1			
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10				
Dilatation of sinusoid	A	10				7	3			6	4			4	5	1		1	7	2		
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10				
Kidney																						
Vacuolation of tubular epithelium	A	10				2	8			5	2	3		4	4	2		3	2	5		
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10				
Cell infiltration	A	10				10				10				10				9		1		
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10				
Cyst formation	A	10				10				10				10				9		1		
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10				
Spleen																						
Increased extramedullary hematopoiesis	A	10				10				10				7	3			2	1	7		
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10				
Thymus																						
Atrophy	A	10				10				10				10						1	9	
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10				
Lymphoid depletion	A	10				10				10				10				1		9		
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10				
Congestion and/or hemorrhage	A	10				10				9	1			9	1			10				
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	6	4			
Lymph node																						
Atrophy of lymph follicles	A	10				10				10				10				4	1	5		
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10				
Lymphoid depletion	A	10				10				10				10				7	1	2		
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10				
Bone marrow																						
Hypoplasia	A	10				10				10				9	1			3	5	2		
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10				
Uterus																						
Hemorrhage	A	10				9	1			10				9	1			10				
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10				
Ovary																						
Atrophy	A	10				10				10				9	1			9		1		
	R	10				/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10				

Grades : -, No changes ; ±, Very slight changes ; +, Slight changes ; ++, Moderate changes ; +++, Marked changes.

*, parenthesis means number of rats in the recovery study; /, Not examined.

Except for the above-described organs or tissues, no slight changes were observed for the following concomitantly examined organs or tissues from saline and paclitaxel 10.0 mg/kg dose rats : brain, eye ball, tongue, submaxillary gland, trachea, heart, aorta, urinary bladder, esophagus, stomach, pancreas, duodenum, jejunum, ileum, caecum, colon, pituitary, thyroid/parathyroid, adrenal, skin, skeletal muscle, spinal cord and ischiac nerve.

Photo. 1-a. Bone marrow from a male rat treated intermittently with saline i.v. for four weeks : No significant changes. H.E. stain, $\times 120$.

Photo. 1-b. Bone marrow from a male rat treated intermittently with paclitaxel 10.0 mg/kg i.v. for four weeks : Hypoplasia. H.E. stain, $\times 120$.

Photo. 2-a. Testis from a male rat treated intermittently with saline i.v. for four weeks : No significant changes. H.E. stain, $\times 75$.

Photo. 2-b. Testis from a male rat treated intermittently with paclitaxel 10.0 mg/kg i.v. for four weeks : Hypospermatogenesis and atrophy of seminiferous tubules. H.E. stain, $\times 75$.

て、高頻度で尿沈渣中に上皮、残渣体が認められ、本所見は溶媒中の cremophor 及び／又は ethanol の影響によるものと考えられた。

器官・組織の病理学的検査：本薬投与に起因する変化として、胸腺、リンパ節、雄性生殖器の萎縮性変化及び骨髄の低形成がみられた。この種の変化は抗悪性腫瘍薬の細胞毒性によって惹き起こされることが知られており、(Strause II, 1982; Vardiman and Variakojis, 1982; 林, 1985), paclitaxel に特異的な変化とは考えられなかった。すなわち、胸腺は10.0 mg/kg 群で絶対及び相対重量の著しい減少、肉眼的に萎縮、病理組織学的に萎縮及びリンパ球減少を示し、顎下リンパ節は10.0 mg/kg 群で病理組織学的にリンパ濾胞萎縮及びリンパ球減少を示した。なお、10.0 mg/kg 群の雄2例でみられた顎下リンパ節の肥大及びリンパ腺炎は paclitaxel の免疫抑制作用に関連する二次的变化と推測された。精巣は10.0 mg/kg 群で絶対及び相対重量の減少、肉眼的に軟化を伴う萎縮、病理組織学的に精子形成抑制及び精細管萎縮を示し、精巣上体、精囊及び前立腺についても10.0 mg/kg 群で器官重量の減少、萎縮性変化が認められた。ただし、これら副生殖腺の変化は精巣の萎縮に伴う二次的变化か本薬投与による直接的な作用かは不明であった。骨髄では10.0 mg/kg 群のほぼ全例と3.3 mg/kg 群の一部の動物で病理組織学的に低形成がみられた。これら以外の器官では、10.0 mg/kg 群のほぼ全例と3.3 mg/kg 群の数例で脾臓の髄外造血の亢進がみられた。脾臓の髄外造血の亢進像は、赤血球、白血球の減少に対する代償的な脾臓での赤血球及び顆粒球造血を反映するものと考えられた。

生理食塩液群を除いた全群で観察された肝臓の類洞拡張、腎臓の尿細管上皮の空胞化は溶媒中の cremophor と ethanol の影響によるものと考えられた。

回復性：休薬期間終了時に、10.0 mg/kg 群の雄で白血球数のわずかな減少並びに10.0 mg/kg 群の雄2例で骨髄の低形成が継続して認められたものの、おおむね回復性が示された。10.0 mg/kg 群の雌数例で休薬期間終了時に新たにみられた胸腺の出血及び鬱血について、本変化と萎縮性変化との関連

はみられず、投与期間終了時に認められた萎縮性変化(剖検所見、病理所見、器官重量)も完全に回復したことから、薬物投与との関連はないと判断された。従って、投与期間中又は投与終了時にみられた本薬投与に起因すると考えられたほとんどの変化は、1カ月間の休薬期間終了時に回復又は回復途上にあると判断された。ただし、休薬期間終了時にも10.0 mg/kg 群で精巣の精子形成抑制及び精細管萎縮が観察され、その重篤度はやや低下するものの、完全な回復はみられなかった。休薬期間終了時に新たに認められた精巣の水腫についての毒性学的意義は不明であった。

無毒性量：造血系及び精巣に対する毒性作用が10.0 mg/kg 群で、血液学的変化及び体重増加抑制が3.3 mg/kg 群でみられたため、本試験条件下における無毒性量は1.0 mg/kg と推定された。

要 約

抗悪性腫瘍薬 paclitaxel の安全性評価の一環として、本薬を雌雄 Crj : CD (SD) ラットに1.0, 3.3及び10.0 mg/kg の用量で1カ月間間歇(5日毎に1回、計6回)静脈内投与し、その反復投与毒性とその回復性を検討した。

1. 一般状態については、溶媒及び10.0 mg/kg 群で腹臥を伴った自発運動の抑制が、10.0 mg/kg 群で脱毛が観察された。3.3及び10.0 mg/kg 群で体重増加の抑制、摂餌量の減少が認められた。
2. 血液学的検査では、10.0 mg/kg 群で赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、白血球数、好中球百分率、血小板数及び網赤血球数の減少が、3.3 mg/kg 群で主に赤血球数の減少が認められた。
3. 病理組織学的検査では、10.0 mg/kg 群で胸腺の萎縮、脾臓での造血像、骨髄の低形成、精巣の萎縮(精子形成抑制、精細管萎縮)、精巣上体の萎縮を主とする変化が認められた。
4. 各種検査で認められた異常所見の回復性は、10.0 mg/kg 群での精巣・精巣上体の変化を除い

て、おおむね回復性が認められた。

以上の成績に基づき、paclitaxel のラットにおける1カ月間間歇静脈内投与による無毒性量は1.0 mg/kg と推定された。

文 献

- 林裕造, 前川昭彦(1985): 特集 制癌剤の毒性 I. 制癌剤の毒性試験と副作用. トキシコロジーフォーラム, **8** (1), 3-11.
- Holmes, F. A., Walters, R. S., Theriault, R. L., Forman, A. D., Newton, L. K., Raber, M. N., Buzdar, A. U., Frye, D. K. and Hortobagyi, G. N. (1991): Phase II trial of taxol, an active drug in the treatment of metastatic breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, **83**, 1797-1805.
- Horwitz, S. B., Lothstein, L., Manfredi, J. J., Mellado, W., Parness, J., Roy, S. N., Schiff, P. B., Sorbara, L. and Zeheb, R. (1986): Taxol: Mechanisms of action and resistance. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **466**, 733-744.
- 今井清(1991): 2 造血器系 2-1 非腫瘍性病変, 毒性試験講座(5)毒性病理(前川昭彦, 林裕造編), pp. 83-107, 地人書館, 東京.
- 門田利人, 近沢弘隆, 近藤博志, 石川克己, 河野茂生, 黒柳幸司, 服部則道, 坂倉佳代, 小泉滋, 平岩映子, 河村寿, 高橋紀光(1994): 抗悪性腫瘍薬 Paclitaxel の毒性研究(第1報) — ラットにおける単回静脈内投与毒性試験 —. *J. Toxicol. Sci.*, **19**, Suppl. I, 1-9.
- 河野茂生, 近藤博志, 石川克己, 小泉滋, 門田利人, 高橋紀光(1994): 抗悪性腫瘍薬 Paclitaxel のウサギにおける血管刺激性試験. *J. Toxicol. Sci.*, **19**, Suppl. I, 123-130.
- Manfredi, J. J. and Horwitz, S. B. (1984): Taxol: An anti-mitotic agent with a new mechanism of action. *Pharmac. Ther.*, **25**, 83-125.
- Medenica, M. (1982): The skin. *In* Pathology of drug-induced and toxic diseases (Riddell, R.H., ed.), pp.119-146, Churchill Livingstone, New York.
- Miyasato, K., Shimada, A. and Edakubo, T. (1978): Physical sign-Blood level Relationship in intravenous continuous infusion of alcohol to rats and rhesus monkeys. *Japan. J. Stud. Alcohol*, **13**, 143-153.
- Rowinsky, E. K., Cazenave, L. A. and Donehower, R. C. (1990): Taxol: A novel investigational antimicrotubule agent. *J. Natl. Cancer Inst.*, **82**, 1247-1259.
- Rowinsky, E. K., Onetto, N., Canetta, R. M. and Arbuck, S. G. (1992): Taxol: The first of the taxanes, an important new class of antitumor agents. *Seminars in Oncology*, **19**, 646-662.
- Straus II, F. M. (1982): The testis. *In* Pathology of drug-induced and toxic diseases (Riddell, R. H., ed.), pp.279-295, Churchill Livingstone, New York.
- Vardiman, J. W. and Variakojis, D. (1982): The hematopoietic system. *In* Pathology of drug-induced and toxic diseases (Riddell, R. H., ed.), pp.87-118, Churchill Livingstone, New York.