

Etretinate の毒性に関する研究

(第2報)

—ラットに対する5週間 経口投与亜急性毒性試験—

日本ロシュ研究所 毒理学病理学部

堀井 郁夫 八木下 正行

岡本 敏 宇高 奎二

緒言

Etretinate は、F. Hoffman-La Roche 社で開発された vitamin A と類似作用を有する合成芳香族 retinoid で、乾癬、魚鱗癬など角化性皮膚疾患に対する治療薬である。また、本薬物は、動物実験においては化学的に誘発した良性、悪性の上皮性腫瘍に対して、また臨床的には膀胱乳頭腫、白板症のような粘膜の前癌性病変、皮膚の基底細胞癌などの疾患に対して効果を示す報告例があり⁴⁻⁶⁾、腫瘍に対する臨床適用も将来期待されている¹⁻⁷⁾。

前報⁸⁾では、ラットに対する本剤の経口投与による急性毒性試験の結果、その LD₅₀ 値は 4000 mg/kg 以上となり、急性毒性の低い成績が得られた。しかし、本剤は vitamin A 類似作用を有し、連投による毒作用が危惧され、これまで vitamin A の連投による骨の変化を主とした毒性が今日まで多く報告されてきており^{10-12,15)}、

同様の骨毒性は、先に行なった本剤の2週間毒性試験でも認められている⁹⁾。

今回、etretinate のラットに対する5週間連続経口投与による亜急性毒性試験を行なったので報告する。実験期間は、1978年2月から1978年9月である。

I 実験材料および方法

1 被験薬物

Etretinate は化学名を ethyl (all-E)-9-(4-methoxy-2, 3, 6-trimethylphenyl)-3, 7-dimethyl-2, 4, 6, 8-nonatetraenoate と称し、分子量 354.49 の黄色結晶性粉末である。

被験薬物は光および熱に不安定で、水には難溶であるが、ラッカセイ油には室温で 20 mg/ml 程度溶解する。

その構造式を Fig. 1 に示した。

2 動物および飼育条件

雌雄の Sprague-Dawley 系 SPF ラットを4

Toxicity Study of Etretinate (II) —5-Week Oral Subacute Toxicity Study in Rats—

I. Horii *et al.*: Department of Toxicology and Pathology, Nippon Roche Research Center