

成分名	アセチルトリプトファン
英 名	Acetyltryptophan
CAS No.	87-32-1
収載公定書	—
A TOXNET DATABASE	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/87-32-1

投与経路	用途
静脈内注射	安定(化)剤

■ 単回投与毒性

N-アセチル-L-トリプトファン(Acetyl-L-Trp)及び L-トリプトファン(L-Trp)の急性毒性試験を JCL-ICR 系マウス、Wistar 系ラット及び日本白色ウサギを用いて検討した。ウサギにおける最大投与容量(静注)は 200mL/kg であり、これは夫々 Acetyl-L-Trp、L-Trp の 2,400、2,000mg/kg に相当する。この用量でウサギに死亡は認められなかった。マウス及びラットにおける LD50 (mg/kg)は以下の通りである。毒性症状としてマウス、ラットでは活動性低下、震顫、眼瞼下垂、チアノーゼ、体温低下が認められた。また、腹腔内投与では肝葉の癒着がみられた。¹⁾ (Kawaguchi and Kotera 1980)

動物種	投与経路	LD50 Acetyl-L-Trp	LD50 L-Trp	文献
マウス♂	経口	10800	>15000	Kawaguchi and Kotera 1980 ¹⁾
マウス♀	経口	12500	>15000	Kawaguchi and Kotera 1980 ¹⁾
マウス♂	腹腔内	3700	5100	Kawaguchi and Kotera 1980 ¹⁾
マウス♀	腹腔内	3580	4800	Kawaguchi and Kotera 1980 ¹⁾
ラット♂	経口	15500	>16000	Kawaguchi and Kotera 1980 ¹⁾
ラット♀	経口	15000	>16000	Kawaguchi and Kotera 1980 ¹⁾
ラット♂	腹腔内	3900	2400	Kawaguchi and Kotera 1980 ¹⁾
ラット♀	腹腔内	4000	2630	Kawaguchi and Kotera 1980 ¹⁾

■ 反復投与毒性

ラット

① Wistar 系ラットに N-アセチル-L-トリプトファン(Acetyl-L-Trp)の 600、1200 又は 2400 mg/kg/day を 30 日間腹腔内投与し、L-トリプトファン(L-Trp)の 500、1000 又は 2000mg/kg/day と比較した。Acetyl-L-Trp では 2400mg/kg 群雌で最初の 5 日間に摂餌量及び体重増加の軽度抑制がみられた。それ以外、血液、血液生化学及び尿検査、剖検、臓器重量、病理組織学的検査に異常はみられなかった。L-Trp では 1000mg/kg 以上の雌雄で死亡例、活動性低下、摂餌量・体重増加の抑制、摂水量・尿量の増加、立毛がみられた。血液生化学的検査では 2000mg/kg 群雄及び 1000mg/kg 以上の群の雌に GOT の上昇が、雌の全ての群に ALP の上昇がみられた。雌では全群に肝及び腎重量の増加がみられ、病理組織学的には 1000mg/kg 以上の群で肝細胞の肥大、胸腺の萎縮が認められた。結論として、Acetyl-L-Trp は L-Trp に比し低毒性であり、その最大無作用量は 1200mg/kg/day である。²⁾ (Kawaguchi et al., 1980)

② Wistar 系雄性ラットに N-アセチル-L-トリプトファン(Acetyl-L-Trp)の 300、600 又は、1200mg/kg/day を

14 週間腹腔内投与し、L-トリプトファン(L-Trp)の 500 又は 1000mg/kg/day と比較した。Acetyl-L-Trp では最高用量の 1200mg/kg でも死亡例はなかった。いずれの投与群においても体重、摂餌量、血液、血液生化学及び尿検査、剖検、臓器重量、病理組織学的検査に異常はみられなかった。一方、L-Trp では 1000mg/kg 群で死亡例がみられ、活動性低下、摂餌量・体重増加の抑制、摂水量・尿量の増加、立毛がみられた。血液生化学的検査では 500mg/kg 以上の群で尿素窒素、血糖の上昇、NEFA の低下がみられた。病理組織学的には 1000mg/kg 群のいくつかの例で巣状の腹膜炎が認められた。結論として、Acetyl-L-Trp は L-Trp に比し低毒性であり、その最大無作用量は 1200 mg/kg/day 以上である。³⁾ (Kawaguchi et al., 1981)

ウサギ

① 1 群雌雄各 7 匹の日本白色ウサギに N-アセチル-L-トリプトファン(Acetyl-L-Trp)の 600、1200 又は 2400mg/kg/day を 30 日間 2mL/kg/min の速度で点滴静注を行い、L-トリプトファン(L-Trp)の 500、1000 又は 2000mg/kg/day と比較した。Acetyl-L-Trp では 2400mg/kg 群雄で軽度の摂餌量低下を伴う体重増加の抑制、貧血傾向及び LDH の上昇が、雌で貧血傾向と副腎重量の増加がみられた。その他の用量では影響はみ見られなかった。L-Trp では 2000mg/kg で、10 日目までに雌雄各 4 匹が死亡し、一般状態が悪化したため 15 日目に生存例も剖検した。その結果、腎尿細管の拡張、扁平化及び胸腺の萎縮が認められた。1000mg/kg でも 30 日までに雄 2 匹、雌 1 匹が死亡し、生存例においても貧血が認められた。病理組織組織学的検査では胸腺及び精巣の萎縮が認められた。500mg/kg では著変はみられなかった。以上の結果、Acetyl-L-Trp は L-Trp に比し毒性が低く、その最大無作用量は 1200mg/kg/day 付近と推察された。⁴⁾ (Kawaguchi et al., 1980)

② 1 群雄各 8 匹の日本白色ウサギに N-アセチル-L-トリプトファン(Acetyl-L-Trp)の 300、600 又は 1200 mg/kg/day を 90 日間 2mL/kg/min の速度で点滴静注を行い、L-トリプトファン(L-Trp)の 500 又は 1000 mg/kg/day と比較した。Acetyl-L-Trp では 1200mg/kg 群で最初の 1 週間は軽度の体重増加の抑制がみられた。それ以外、いずれの群においても血液、血液生化学及び尿検査値に有意な変化はなく、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査にも異常はみられなかった。L-Trp では 1000mg/kg 群で、死亡例、活動性低下、立毛、摂餌量及び体重増加の抑制、摂水量及び尿量の低下がみられた。同群では貧血の指標である赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットは低下し、血糖値の上昇がみられた。死亡例では腎尿細管の拡張と上皮の扁平化が認められた。以上の結果、Acetyl-L-Trp は L-Trp に比し毒性が低く、その最大無作用量は 600mg/kg/day 以上と推察された。⁵⁾ (Kotera et al., 1981)

■ 遺伝毒性

N-アセチル-L-トリプトファン(Acetyl-L-Trp)の変異原性を、枯草菌 H17(rec⁺)、M45(rec⁻)を用いた修復試験(rec-assay)及び大腸菌 Sd-4、WP2hcr⁻、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 を用いた復帰突然変異試験により検討した。その結果、Acetyl-L-Trp は rec-assay において 0.05-5,000 μ g/disc の濃度で DNA 傷害誘発能を示さなかった。復帰突然変異試験においては、大腸菌 Sd-4 系では 0.05-5,000 μ g/plate の濃度で、同 WP2hcr⁻ 及びネズミチフス菌の系では 0.1-10,000 μ g/plate の濃度で有意の復帰突然変異コロニーの増加は認められなかった。また、ラット肝ミクロゾーム画分(S-9)併用による代謝活性化系存在下においても大腸菌 WP2hcr⁻系では 0.1-100 μ g/plate の、ネズミチフス菌株の系では 0.1-10,000 μ g/plate の濃度で復帰突然変異誘発能は認められなかった。⁶⁾ (Yamasaki et al., 1981)

■ 癌原性
該当文献なし

■ 生殖発生毒性

マウス

JCL-ICR 系妊娠マウスに、妊娠 6 日より 15 日までの 10 日間 N-アセチル-L-トリプトファン (Acetyl-L-Trp) の 100、300 又は 900mg/kg を腹腔内に、2,500 又は 5,000mg/kg を経口投与した。腹腔内投与した母動物の 2/3 及び経口投与した全母動物は剖検して胎児に及ぼす影響を検討すると共に腹腔内投与の残り 1/3 の母動物は自然分娩させ出産児の観察を行った。妊娠期間中、腹腔内 900mg/kg 群では摂餌量の減少がみられたが、全ての投与群において母動物の体重、血液及び血液生化学的検査値、妊娠期間、分娩及び保育状態に影響はみられなかった。胎児観察では、いずれの群においても死亡、体重に変化なく、外形、骨格及び内臓にも異常はみられなかった。出産児の観察では腹腔内 900 mg/kg 群で出生時及び離乳時までの体重はやや軽かったが、離乳後は回復した。検体投与による外形異常はなく、出産児数、骨格及び死亡率、更には Irwin 試験、Open-field 試験、Water T-maze 試験においても異常はみられなかった。F1 児の生殖能にも変化なく、F2 世代においても異常はみられなかった。⁷⁾ (Ueshima et al., 1980)

ラット

① Wistar 系ラットに、N-アセチル-L-トリプトファン (Acetyl-L-Trp) の 150、300 又は 600mg /kg を雄では交配前 60-80 日に、雌では交配 14 日前から妊娠 17 日まで腹腔内投与した。交配率、妊娠率、体重増加、摂餌量、臓器重量に異常なく、血液及び血液生化学的検査値にも影響はみられなかった。黄体数、着床率、胎児死亡率、胎児体重に有意な変化はみられなかった。外形、骨格及び内臓にも影響はみられなかったが、変異として頸肋骨、椎体分離、第 14 肋骨、胸骨核非対称、胸骨未化骨等がみられたが、いずれも対照群と比べて有意な増加はなく、化骨進行度にも影響はみられなかった。⁸⁾ (Maruoka et al., 1980)

② Wistar 系妊娠ラットに、妊娠 7 日から 17 日までの 11 日間 N-アセチル-L-トリプトファン (Acetyl-L-Trp) の 150、300 又は 600mg/kg を腹腔内に、2.5 又は 5.0g/kg を経口投与した。母動物の 2/3 は妊娠 20 日目に剖検して胎児の観察を、残りの 1/3 は自然分娩させ出産児の観察を行った。腹腔内投与群においては母動物の体重、摂餌量に変化なく、着床率、胎児の死亡率、体重、体長にも変化なく、外形、骨格及び内臓奇形も認められなかった。出生児 (F1) の体重、生後発育、行動及び生殖能並びにその胎児 (F2) にも影響はみられなかった。経口投与群においては 5.0g/kg 群で母体重の抑制、摂餌量の減少、摂水量の増加がみられ、それらの胎児では死亡及び低体重とそれに伴う化骨遅延がみられた。しかし、外形異常、骨格及び内臓奇形は認められなかった。⁹⁾ (Kadota et al., 1980)

③ Wistar 系妊娠ラットに、妊娠 17 日から分娩後 21 日まで N-アセチル-L-トリプトファン (Acetyl-L-Trp) の 150、300 又は 600mg/kg を腹腔内投与した。F0 母動物の半数は胎児 (F1) 観察の、残り半数は自然分娩させ出産児 (F1) の観察を行った。F0 母動物の体重増加、摂餌量、分娩、授乳、哺育に影響はみられなかった。F1 胎児に奇形はみられず F1 出生児の体重、生存率、死亡率、生後発育、行動及び生殖能にも影響はみられなかった。F1 妊娠ラットの着床率、胎児 (F2) 死亡率にも有意な変化なく、F2 胎児に奇形は認められなかった。唯一の変化は F2 胎児の体重は対照群に比し小さかったが、自然分娩させた F2 出生児の体重には抑制はみられず、Acetyl-L-Trp 投与の影響とは考え難い。¹⁰⁾ (Kadota et al., 1980)

ウサギ

日本白色妊娠ウサギに、妊娠 6 日から 18 日までの間 N-アセチル-L-トリプトファン (Acetyl-L-Trp) の 125、

250、500 又は 10,00mg/kg を静脈内投与した。妊娠 29 日目に剖検し胎児を観察した。500mg/kg 以下では母動物の臓器重量、血液検査所見、胎児の死亡率、体重に変化なく、外形、骨格及び内臓にも影響はみられなかった。最高用量の 1,000mg/kg では妊娠 28 日及び 29 日にそれぞれ 1 匹が出産した。母動物に軽度の体重抑制、摂餌量減少及び貧血傾向がみられた。同群では胎児体重の抑制がみられたが有意差はなく、外形、骨格及び内臓にも異常はなく、催奇形性は認められなかった。¹¹⁾ (Ueshima et al., 1980)

以下については該当文献なし

- 局所刺激性
- その他の毒性
- ヒトにおける知見

引用文献

- 1) 川口義郎、小寺敬一 N-Acetyl-L-Tryptophan の毒性研究(第1報) マウス、ラット及びウサギにおける急性毒性試験 医薬品研究、1980; 11(4): 635-45
- 2) 川口義郎、小寺敬一、竹本義枝 N-Acetyl-L-Tryptophan の毒性研究(第2報) ラットにおける亜急性毒性試験 医薬品研究、1980; 11(4): 646-65
- 3) 川口義郎、林 茂尚、竹本義枝、小寺敬一 N-Acetyl-L-Tryptophan の毒性研究(第9報) ラットにおける慢性毒性試験 医薬品研究、1981; 12(1): 129-43
- 4) 川口義郎、小寺敬一、竹本義枝 N-Acetyl-L-Tryptophan の毒性研究(第3報) ウサギにおける亜急性毒性試験 医薬品研究、1980; 11(4): 666-81
- 5) 小寺敬一、川口義郎、竹本義枝 N-Acetyl-L-Tryptophan の毒性研究(第10報) ウサギにおける慢性毒性試験 医薬品研究、1981; 12(1): 144-62
- 6) 山崎良治、新宮平三、杉本 比 N-Acetyl-L-Tryptophan の毒性研究(第11報) 細菌変異株を用いた突然変異性試験 医薬品研究、1981; 12(1): 163-71
- 7) 植島基雄、竹本義枝、丸岡久雄 N-Acetyl-L-Tryptophan の毒性研究(第8報) マウスにおける器官形成期投与試験 医薬品研究、1980; 11(4): 743-63
- 8) 丸岡久雄、門田雄三、上迫卓司、竹本義枝、 N-Acetyl-L-Tryptophan の毒性研究(第4報) ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験 医薬品研究、1980; 11(4): 682-9
- 9) 門田雄三、上迫卓司、竹本義枝、丸岡久雄、 N-Acetyl-L-Tryptophan の毒性研究(第5報) ラットにおける器官形成期投与試験 医薬品研究、1980; 11(4): 690-712
- 10) 門田雄三、上迫卓司、竹本義枝、丸岡久雄、 N-Acetyl-L-Tryptophan の毒性研究(第6報) ラットにおける周産期及び授乳期投与試験 医薬品研究、1980; 11(4): 713-34
- 11) 植島基雄、竹本義枝、丸岡久雄、 N-Acetyl-L-Tryptophan の毒性研究(第7報) ウサギにおける器官形成期投与試験 医薬品研究、1980; 11(4): 735-42