

## TE-031の毒性研究(第12報) 抗原性試験

阿部訓志・岩城理進・関根礼子・中根貞雄  
大正製薬株式会社総合研究所

TE-031の抗原性をモルモット、ウサギおよびマウスを用いて検討し、以下の結果を得た。

1. TE-031を Freund's complete adjuvant(FCA)とともに筋肉内感作したモルモットに TE-031とウシ血清アルブミン(BSA)の混液を静脈内投与した場合、全身アナフィラキシー反応は惹起されなかった。

2. TE-031を FCA とともに皮内感作し、さらに TE-031を経皮感作したモルモットに TE-031を経皮投与した場合、遅延型皮膚反応は惹起されなかった。

3. TE-031を FCA とともに皮内感作したウサギに TE-031あるいは TE-031と BSA の混液を皮内投与した場合、アルサス反応は惹起されなかった。また、これらのウサギ血清による受身血球凝集反応およびモルモット PCA 反応は惹起されなかった。

4. TE-031と BSA の混液を水酸化アルミニウムゲルとともに腹腔内感作したマウスの血清はラットの皮膚に PCA 反応を惹起しなかった。

以上より、本試験条件下では TE-031は抗原性を有さないものと考えられた。

TE-031は大正製薬株式会社で開発された新規マクロライド系抗生物質である。

今回、TE-031の安全性評価の一環として、モルモット、ウサギおよびマウスを用いてその抗原性を検討したので報告する。

### I. 実験材料および方法

#### 1. 被験物質等

TE-031(化学名; (-)-(3R, 4S, 5S, 6R, 7R, 9R, 11R, 12R, 13S, 14R)-4-[(2, 6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-12, 13-dihydroxy-7-methoxy-3, 5, 7, 9, 11, 13-hexamethyl-6-[[3, 4, 6-trideoxy-3-(dimethylamino)- $\beta$ -D-xylo-hexopyranosyl]oxy] oxacyclotetradecane-2, 10-dione, 分子量; 747.96)は水にほとんど溶けない白色無臭性の苦味を有する結晶性粉末であり、Fig. 1に示す構造を有する化合物である。本試験には Lot No. 840730および850722の TE-031を用いた。

TE-031のほか、陽性対照または担体蛋白として牛血清アルブミン(BSA, 和光純薬)、卵アルブミン(EA, 和光純薬)および2,4-dinitrochlorobenzene(DNCB, 東京化成)を用いた。また、試薬として Freund's complete adjuvant(FCA, Difco Laboratories), 水酸化アルミニウム(Merck), アセトン(国産化学), 緬羊赤血球(SRBC, 日本生物材料センター), ラウリル硫酸ナトリウム(SDS, 花王石鹼), 生理食塩液(山口製薬)およびエバンズブ

ルー(東京化成)を使用した。

#### 2. 被験物質等の調製

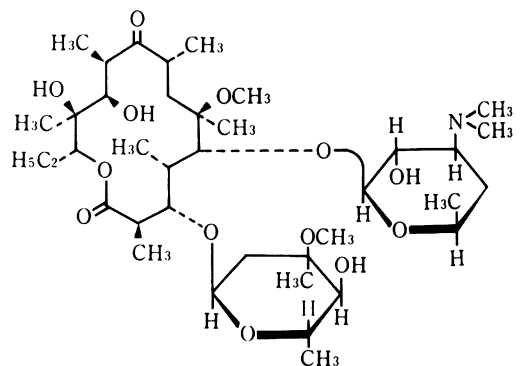
TE-031は水に難溶であるため、等モルに相当する0.1 Nの塩酸を加え、生理食塩水により必要濃度(5~10 mg/ml)の溶液に調製して用いた。なお、これらの調製物および TE-031は投与条件下で安定であることが確認されている。BSA および EA は生理食塩水(BSA : 0.5~10 mg/ml, EA : 0.008~10mg/ml)に、DNCB はアセトン(0.1~10mg/ml)あるいは FCA(2 mg/ml)に溶解させて用いた。

#### 3. モルモットにおける全身アナフィラキシー反応

##### 1) 使用動物および飼育条件

3~4週齢の Hartley 系雄性モルモット(静岡県実験動

Fig. 1 Chemical structure of TE-031



物農業協同組合)40匹を昭和59年9月28日に入手し、6日間の検疫の後さらに馴化して30匹を試験に供した。初回感作時の体重は281~331gであった。モルモットは温度22~25℃、湿度45~70%の動物室でアルミニウム製ケージ(345×550×370mm)に5匹ずつ収容し、固形飼料(RC-4, オリエンタル酵母)および殺菌水を自由に摂取させて飼育した。

## 2) 実験方法

Table 1に示す3感作群を設定し、Fig. 2に示すスケジュールで検討した。

### i) 感作抗原の調製および感作

TE-031は前述の方法で10mg/ml溶液を調製した後、等量のFCAと乳化させ、BSAは0.5mg/ml BSA・生理食塩水溶液と等量のFCAを乳化させてそれぞれの感作抗原を調製した。また、対照群の感作抗原としては生理食塩水とFCAの等量乳化物を用いた。

感作はこれらの感作抗原4ml/kgを4日毎に4回筋肉内投与することにより行った。

### ii) 惹起抗原の調製および惹起

前述の方法で10mg/ml TE-031溶液を調製した後、10mg/ml BSA・生理食塩水溶液と等量混和し、37℃で30分間振盪静置した液を惹起抗原とした。

最終感作6日後あるいは18日後に、各群半数例(5匹)ずつのモルモットに惹起抗原1mlを陰茎静脈より投与し、立毛、脱糞、チアノーゼ、呼吸困難、けいれん、死亡等のショック症状の発現を投与2時間後まで観察した。

## 4. モルモットにおける接触アレルギー反応(遅延型皮膚反応)

### 1) 使用動物および飼育条件

3~4週齢のHartley系雄性モルモット(静岡県実験動物農業協同組合)40匹を昭和59年10月5日に入手し、6

日間の検疫の後さらに馴化して30匹を試験に供した。初回感作時の体重は340~393gであった。モルモットは温度22~25℃、湿度45~70%の動物室でアルミニウム製ケージ(345×550×370mm)に5匹ずつ収容し、固形飼料(RC-4, オリエンタル酵母)および殺菌水を自由に摂取させて飼育した。

## 2) 実験方法

Table 2に示す3感作群を設定し、Fig. 3に示すスケジュールでmaximization法<sup>1)</sup>により接触アレルギー反応を検討した。

### i) 感作抗原の調製および感作

TE-031群には5mg/ml TE-031溶液、10mg/ml TE-031溶液とFCAの等量乳化物および生理食塩水とFCAの等量乳化物を、DNCB群には1mg/ml DNCB・アセトン溶液、2mg/ml DNCB・FCA溶液と生理食塩水の等量乳化物および生理食塩水とFCAの等量乳化物を、対照群には生理食塩水および生理食塩水とFCAの等量乳化物を調製して一次感作抗原とした。これらの感作抗原を、被毛を刈ったモルモットの肩甲骨上部に1感作抗原につき0.05mlずつ2箇所、計6箇所に皮内投与した。

一次感作6日後に、10%SDS・生理食塩水溶液0.1mlを浸透させた2×4cmのろ紙をモルモット肩甲骨上部の2箇所に24時間閉塞貼布し、感作増強処置を行った。

二次感作は一次感作7日後に行った。TE-031群には10mg/ml TE-031溶液を、DNCB群には10mg/ml DNCB・アセトン溶液を、対照群には生理食塩水をそれぞれ調製あるいは用意して、対応する感作抗原0.3mlを浸透させた2×4cmのろ紙をモルモット肩甲骨上部の2箇所に48時間閉塞貼布した。

### ii) 惹起抗原の調製および惹起

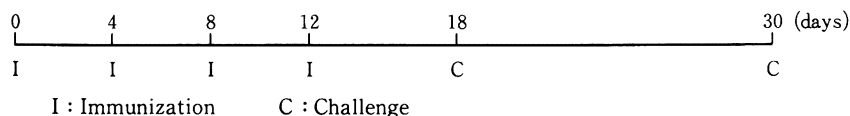
二次感作14日後に、被毛を刈ったモルモットの腹側部

Table 1 Experimental groups for active systemic anaphylaxis in guinea pigs

Immunization		No. of animals
Antigen	Dose *	
Saline	—	10
TE-031	20 mg/kg	10
BSA	1 mg/kg	10

\* : Single dosage

Fig. 2 Schedule for active systemic anaphylaxis in guinea pigs



に10 mg/ml TE-031溶液あるいは0.1 mg/ml DNCB・アセトン溶液0.2 mlを浸透させた2×2 cmのろ紙を24時間閉塞貼布した。貼布開始24, 48および72時間後に以下に示す基準に従い、皮膚反応を評価した。

- 0: 肉眼的に変化なし
- 1: 軽度または散在性の紅斑
- 2: 中等度の紅斑
- 3: 強い紅斑に浮腫

#### 5. ウサギにおける抗原性の検討

##### 1) 使用動物および飼育条件

4箇月齢のNew Zealand White種雌性ウサギ(新日本動物)36匹を昭和59年10月19日に入手し、6日間の検疫の後さらに馴化して24匹を試験に供した。初回感作時の体重は2.6~3.1 kgであった。ウサギは温度22~25℃, 湿度45~75%の動物室でアルミニウム製ケージ(315×550×315 mm)に1匹ずつ収容し、固形飼料(RC-4, オリエンタル酵母)および殺菌水を自由に摂取させて飼育した。

また、PCA反応用の動物として、3~4週齢のHartley

系雄性モルモット(静岡県実験動物農業協同組合)60匹を昭和59年11月16日および21日に入手し、6日間の検疫の後さらに馴化して試験に供した。検疫終了時の体重は303~383 gであった。モルモットは温度22~25℃, 湿度45~70%の動物室でアルミニウム製ケージ(345×550×370 mm)に5匹ずつ収容し、固形飼料(RC-4, オリエンタル酵母)および殺菌水を自由に摂取させて飼育した。

##### 2) 実験方法

Table 3に示す3感作群を設定し、Fig. 4に示すスケジュールで受身血球凝集反応、モルモットPCA反応およびアルサス反応を検討した。

##### i) 感作抗原の調製および感作

TE-031は前述の方法で10 mg/ml溶液を調製した後、等量のFCAと乳化させ、BSAは10 mg/ml BSA・生理食塩水溶液と等量のFCAを乳化させてそれぞれの感作抗原を調製した。また、対照群の感作抗原としては生理食塩水とFCAの等量乳化物を用いた。

これらの感作抗原0.2 ml/kgをウサギ四肢の指間の皮内に一次感作し、その21日後に同一の感作抗原を同一部

Table 2 Experimental groups for delayed-type skin reaction in guinea pigs

Immunizing antigen	Dose		No. of animals
	Primary	Secondary	
Saline	—	—	10
TE-031	1 mg	6 mg	10
DNCB	0.2 mg	6 mg	10

Fig. 3 Schedule for delayed-type skin reaction in guinea pigs

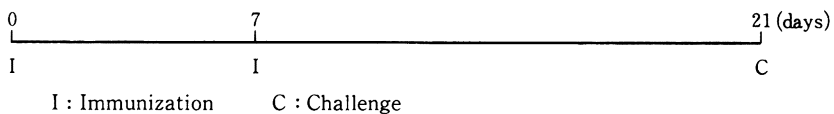
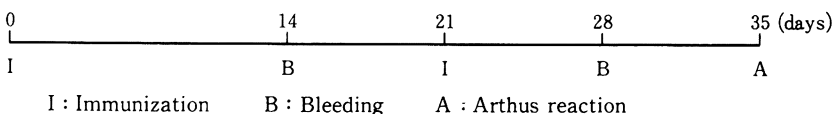


Table 3 Experimental groups for antigenicity tests in rabbits

Immunization		No. of animals
Antigen	Dose *	
Saline	—	8
TE-031	1 mg/kg	8
BSA	1 mg/kg	8

\* : Single dosage

Fig. 4 Schedule for antigenicity tests in rabbits



所に二次感作した。

#### ii) 採血

一次感作14日後および二次感作7日後に、ウサギの耳介静脈より採血し、遠心分離して得られた血清を56℃、30分間の条件で非働化させた。この血清をモルモットPCA反応および受身血球凝集反応用被検血清とした。

#### iii) 受身血球凝集反応

BOYDENの方法<sup>2)</sup>により、ホルマリン・タンニン酸処理赤血球(T-SRBC)を作製した。T-SRBC沈査1容に対し、1/15M 磷酸食塩緩衝液(PBS)2容および10 mg/ml TE-031溶液3容を加えて混和し、37℃で3時間振盪解置した。これを、1%ウサギ正常血清を含有するPBS(NRS-PBS)で遠心洗浄(1,500 rpm, 5 minで3回)後、NRS-PBSで1% TE-031感作赤血球浮遊液を調製した。同様に、T-SRBC沈査1容に対しPBS2容および1 mg/ml BSA溶液3容の割合で処理して、1%BSA感作赤血球浮遊液を調製した。

血球凝集反応はmicrotiter法<sup>3)</sup>により行った。すなわち、マイクロプレートの各ウェルにNRS-PBS 0.025 mlを入れ、第1列目のウェルに生理食塩水で10倍希釈した被検血清0.025 mlを加え、ダイリューターで2倍列希釈を行った。さらに、各ウェルにNRS-PBS 0.05 mlを加えた後、先に調製した感作赤血球浮遊液0.025 mlを加え、振盪したのち37℃で60分間解置した。室温で一晩放置後、凝集の有無を判定した。抗体価は凝集を示す最高希釈倍率で表した。

#### iv) モルモットPCA反応

1被検血清について2匹のモルモットを用い、OVARYの方法<sup>4)</sup>に準じて行った。

被検血清を、対照群ではそのまま、TE-031群では生理食塩水で倍量希釈を繰り返し1~8倍の希釈血清を、BSA群では生理食塩水で倍量希釈を繰り返し1~128倍の希釈血清をモルモットPCA反応用被検血清とした。

惹起抗原は、10 mg/ml TE-031溶液を10 mg/ml BSA・生理食塩水溶液と等量混合し、37℃で30分間振盪解置した後、解置した液と等量の10 mg/ml エバンスブルー・生理食塩水溶液を混合して調製した。

被毛を刈ったモルモットの背部および背側部にPCA反応用被検血清0.1 mlを皮内投与し、その5時間後に陰茎静脈より惹起抗原1 mlを注入した。

惹起注射の30分後に動物を断頭により屠殺し、被検血清の注射部位を含む皮膚を剝離して皮膚の内面より青色斑の直径を測定した。判定は5 mm以上の青色斑を示す被検血清をPCA反応陽性とし、PCA反応陽性を示す最高希釈倍率をPCA反応力価とした。

#### v) アレルギー性皮膚反応(アルサス反応)

5 mg/ml TE-031溶液、1 mg/ml BSA・生理食塩水溶液、10 mg/ml TE-031溶液と2 mg/ml BSA・生理食塩水溶液を等量混合し、37℃で30分間振盪解置した液の3種を惹起抗原とした。

二次感作14日後に、被毛を刈ったウサギの背部に3種の惹起抗原0.1 mlずつをそれぞれ3箇所皮内投与した。投与24および48時間後に投与部位を観察し、直径5 mm以上の発赤および浮腫のみられるものを陽性と判定した。

なお、BSA感作群では8例で試験を開始したが、二次感作7日後の採血後に1例が死亡したため、アルサス反応は7例で検討した。

### 6. マウスにおける抗原性の検討

#### 1) 使用動物および飼育条件

4週齢のBDF<sub>1</sub>系雄性マウス(静岡県実験動物農業協同組合)52匹を昭和61年1月10日に入手し、6日間の検疫の後さらに馴化して36匹を試験に供した。初回感作時の体重は17.6~21.3 gであった。マウスは温度22~27℃、湿度37~70%の動物室でアルミニウム製ケージ(175×230×160 mm)に6匹ずつ収容し、固形飼料(MF, オリエンタル酵母)および殺菌水を自由に摂取させて飼育した。

また、PCA反応用の動物として、7週齢のWistar系雄性ラット(静岡県実験動物農業協同組合)53匹を昭和61年1月24日および2月14日に入手し、5~6日間の検疫の後さらに馴化して試験に供した。検疫終了時の体重は175~205 gであった。ラットは温度21~25℃、湿度45~60%の動物室でアルミニウム製ケージ(225×325×200 mm)に3匹ずつ収容し、固形飼料(MF, オリエンタル酵母)および殺菌水を自由に摂取させて飼育した。

#### 2) 実験方法

Table 4に示す3感作群を設定し、Fig. 5に示すスケジュールでラットPCA反応により検討した。

##### i) 感作抗原の調製および感作

前述の方法で調製した10 mg/ml TE-031溶液と6 mg/ml BSA・生理食塩水溶液を等量混和し、37℃で30分間振盪解置した後、解置した液と等量の16 mg/ml 水酸化アルミニウム・生理食塩水ゲルとよく混和し、感作抗原とした。EA群の感作抗原としては、8 μg/ml EA・生理食塩水溶液と16 mg/ml 水酸化アルミニウム・生理食塩水ゲルをよく混和して用いた。また、対照群には、8 mg/ml 水酸化アルミニウム・生理食塩水ゲルを用いた。

これら感作抗原20 ml/kgを腹腔内感作し、その33日後に同一感作抗原を同様に二次感作した。

##### ii) 採血

一次感作14日後および二次感作7日後に眼窩静脈より

りマイクロ・キャピラリーチューブ(シノテスト商事)を用いて採血し、常法に従って10,000rpm, 5分の条件で遠心分離して得られた血清をPCA反应用被検血清とした。

### iii) ラット PCA 反応

1血清につき2匹のラットを用い、MOTAらの方法<sup>5)</sup>に準じて行った。

対照群の血清は生理食塩水で10倍に、TE-031群の血清は10倍から生理食塩水で2倍希釈を繰り返し10, 20, 40および80倍に、EA群の血清は10倍から生理食塩水で2倍希釈を繰り返し10, 20, 40, 80, 160, 320, 640および1,280倍に希釈してPCA反应用血清とした。

惹起抗原は、10 mg/ml TE-031溶液と10 mg/ml EA・生理食塩水溶液を等量混合し、37°Cで30分間振盪孵置した後、孵置した液と10 mg/ml エバンスブルー・生理食塩水溶液を等量混合して調製した。

予め刈り毛したラットの背部皮内に0.1 mlを投与し、その5時間後に惹起抗原1 mlを尾静脈に投与した。

惹起注射の30分後に動物を断頭により屠殺し、被検血清の注射部位を含む皮膚を剥離して皮膚の内面より青色斑の直径を測定した。判定は5 mm以上の青色斑を示す被検血清をPCA反応陽性とし、PCA反応陽性を示す最高希釈倍率をPCA反応力価とした。

なお、TE-031感作群では一次感作14日後の採血終了

時に1匹が保定ミスにより圧死したため、二次感作7日後の血清によるPCA反応は11匹で検討した。

## II. 結果および考察

1. モルモットにおける全身アナフィラキシー反応結果をTable 5に示した。

陽性対照のBSA感作群のモルモットにTE-031とBSAの混液を投与した場合、最終感作6日後および18日後のいずれの時点においても、立毛、激しい呼吸困難等のアナフィラキシー・ショック症状を呈し、全例が6分以内に死亡した。一方、TE-031感作群および対照群では、同様の処置により、前述のアナフィラキシー・ショック症状および死亡例は全く認められなかった。

従って、本試験条件下では、全身アナフィラキシー反応に関与するとされるIgEあるいはIgG抗体の産生<sup>6)</sup>はないものと考えられた。

2. モルモットにおける接触アレルギー反応(遅延型皮膚反応)

結果をTable 6に示した。

陽性対照のDNCB感作群のモルモットに0.1 mg/ml DNCB・アセトン溶液を塗布した場合、顕著な紅斑が全例に認められた。一方、対照群およびTE-031感作群のモルモットに10 mg/ml TE-031溶液を塗布しても紅斑等の皮膚反応は1例も認められなかった。

Table 4 Experimental groups for antigenicity test in mice

Immunization		No. of animals
Antigen	Dose *	
Saline	—	12
TE-031 + BSA	50 mg/kg	12
EA	80 μg/kg	12

\* : Single dosage

Fig. 5 Schedule for antigenicity test in mice

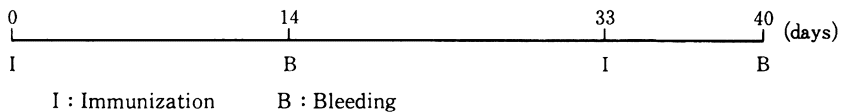


Table 5 Results of active systemic anaphylaxis (ASA) in guinea pigs

Immunizing antigen	Challenging antigen (Dose)	ASA reaction	
		No. of positive reaction	No. of death
Saline	TE-031 ( 5 mg )	0/10	0/10
TE-031	+	0/10	0/10
BSA	BSA ( 5 mg )	10/10	10/10

従って、本試験条件下では、遅延型皮膚反応に関与するとされる細胞性抗体の産生<sup>7)</sup>はないものと考えられた。

### 3. ウサギにおける抗原性の検討

#### 1) 受身血球凝集反応

結果を Table 7 に示した。

BSA 感作群のウサギ血清は、一次感作14日後では10~320倍で、二次感作7日後では320~1280倍で処理赤血球を凝集させた。一方、非感作群および TE-031 感作群のウサギ血清は、一次感作14日後および二次感作7日後いずれのものでも、処理赤血球を凝集させなかった。

#### 2) モルモット PCA 反応

結果を Table 8 に示した。

BSA 感作群のウサギ血清は、一次感作14日後および二次感作7日後のいずれのものでも最高希釈倍率の128倍でモルモットの皮膚に PCA 反応を惹起した。一方、対照群および TE-031 感作群のウサギ血清は、一次感作14日後および二次感作7日後のいずれのものでもモルモットの皮膚に PCA 反応を惹起しなかった。

#### 3) アレルギー性皮膚反応(アルサス反応)

結果を Table 9 に示した。

陽性対照の BSA 感作群のウサギに BSA あるいは TE-031 と BSA の混液を投与した場合、浮腫を伴った発赤が全例に認められ、さらに、24時間後にはほぼ全例に発赤の中心部に壊死が認められた。一方、TE-031 感作群および対照群のウサギに TE-031 あるいは TE-031 と BSA の混液を投与した場合には浮腫を伴わない軽度の発赤が散見された。

TE-031 感作群に認められた発赤は、対照群にも同程度に認められたことより、TE-031 に特異的な免疫的反応によるものではないと考えられた。

従って、本試験条件下のウサギでは、TE-031 に対して受身血球凝集反応およびアルサス反応に関与するとされる IgM 抗体、上記3つの反応に関与するとされる IgG 抗体の産生<sup>8,9)</sup>はないものと考えられた。

### 4. マウスにおける抗原性の検討

結果を Table 10 に示した。

EA 感作群のマウス血清は、一次感作14日後のものでは12例中11例が、二次感作7日後のものでは12例全例が

Table 6 Results of delayed-type skin reaction in guinea pigs

Immunizing antigen	Observation time (h)	Score				Positive reaction (%)	Mean* score
		0	1	2	3		
Saline	24	10	0	0	0	0	0
	48	10	0	0	0	0	0
	72	10	0	0	0	0	0
TE-031	24	10	0	0	0	0	0
	48	10	0	0	0	0	0
	72	10	0	0	0	0	0
DNCB	24	0	3	7	0	100	1.7
	48	0	7	3	0	100	1.3
	72	3	7	0	0	70	0.7

\*: Mean score =  $\frac{\text{Sum of scores}}{\text{No. of animals}}$

Table 7 Results of passive hemagglutination (PHA)

Immunizing antigen	No. of sera tested		PHA titer								
			<10	10	20	40	80	160	320	640	1280
Saline	Primary	8	8								
	Secondary	8	8								
TE-031	Primary	8	8								
	Secondary	8	8								
BSA	Primary	8		1	1	2	3		1		
	Secondary	8						3	4	1	

ラット PCA 反応を惹起した。一方、対照群および TE-031 感作群のマウス血清は、一次感作14日後および二次感作7日後のいずれのものでもラットの皮膚に PCA 反応を惹起しなかった。

従って、本試験条件下では、ラット PCA 反応に関与するとされる IgE 抗体の産生<sup>9)</sup> はないものと考えられた。

以上のように、TE-031の抗原性をモルモット全身アナフィラキシー反応、ウサギにおけるアルサス反応、ウサギ血清を用いた受身血球凝集反応およびモルモット PCA 反応、マウスにおけるラット PCA 反応、モルモットを用いた maximization 法により、抗体産生および細胞性免疫の成立の両面より検討した結果、いずれの試験においても TE-031の抗原性を示唆する結果は得られなかった。

薬剤アレルギー症例では、抗生物質およびサルファ剤

によるものが多く<sup>10)</sup>、さらに、抗生物質の中でもペニシリン系およびセファロsporin系に多いことが報告されている<sup>11)</sup> がマクロライド系では稀であるとされている<sup>12,13)</sup>。また、本試験条件下では TE-031はいずれの検討においても抗原性を示唆する変化は認められなかった。以上より、TE-031が抗原性を発現する可能性は少ないものと推察された。

(試験期間: 昭和59年9月~昭和61年4月)

## 文 献

- 1) MAGNUSSON, B. & A. M. KLIGMAN: The identification of contact allergens by animal assay. The guinea pig maximization test. *J. Inv. Dermatol.* 52: 268~276, 1969
- 2) BOYDEN, S.V.: The absorption of proteins on

Table 8 Results of passive cutaneous anaphylaxis (PCA) in guinea pigs

Immunizing antigen	No. of sera tested		PCA titer							
			<1	1	2	4	8	16	32	64
Saline	Primary	8	8							
	Secondary	8	8							
TE-031	Primary	8	8							
	Secondary	8	8							
BSA	Primary	8								8
	Secondary	8								8

Table 9 Results of Arthus reaction in rabbits

Immunizing antigen	No. of animals	Challenging antigen		
		TE-031	BSA	TE-031 + BSA
Saline	8	0*	0	0
TE-031	8	0	0	0
BSA	7	0	7	7

\* No. of animals with positive reaction

Table 10 Results of passive cutaneous anaphylaxis (PCA) in rats

Immunizing antigen	No. of sera tested		PCA titer								
			<10	10	20	40	80	160	320	640	1280
Saline	Primary	12	12								
	Secondary	12	12								
TE-031 + BSA	Primary	12	12								
	Secondary	11	11								
EA	Primary	12	1	1	2	5	3				
	Secondary	12					1	3		8	

- erythrocyte treated with tannic acid and subsequent hemagglutination by anti-protein sera. *J. Exp. Med.* 93 : 107~120, 1951
- 3) 木村義民 : Microtitration と hemagglutination。免疫実験操作法, 294~297頁, 日本免疫学会. 1971
  - 4) OVARY, Z. : Immediate reactions in the skin of experimental animals provoked by antigen-antibody interaction. *Progr. in Allergy* 5 : 495~508, 1958
  - 5) MOTA, I. & D. WONG : Homologous and heterologous passive cutaneous anaphylactic activity of mouse antisera during the course of immunization. *Life Sciences* 8 : 813~820, 1969
  - 6) 石坂公成 : アレルギー。免疫学 4 細胞性免疫・アレルギー(山村雄一監修), 113~118頁, 中山書店. 1981
  - 7) VADAS, M. A. ; J. F. A. P. MILLER, I. F. C. MCKENZIE, S. E. CHISM, F-W. SHEN, E. A. BOYSE, J. R. GAMBLE & A. M. WHITELAW : Ly and Ia antigen phenotypes of T cells involved in delayed-type hypersensitivity and in suppression. *J. Exp. Med.* 144 : 10~19, 1976
  - 8) 松橋 直, 成内秀雄, 臼井美津子 : 生体を利用する免疫反応。免疫学実験入門, 219~223頁, 学会出版センター. 1983
  - 9) NELSON, D. S. : Immune adherence. *Advances in Immunology* No. 3, Academic Press pp. 131~180, 1963
  - 10) 大久保滉 : 薬物アレルギーの臨床統計。第18回日本医学会総会誌, 1363~1367, 1971
  - 11) HOIGNE, P. ; B. HOPF & S. SONNTANG : Penicillins, Cephalosporins and Tetracyclines. In Meyler's side effects of drugs, Ninth Edition. edited by DUKES, M. N. G., *Excerpta Medica* pp. 408~451, 1980
  - 12) KELLER, H. & J. BIRCHER : Miscellaneous antibiotics. In Meyler's side effects of drugs, Ninth Edition, edited by DUKES, M. N. G., *Excerpta Medica* pp. 452~473, 1980
  - 13) 副島林造, 二木芳人 : マクロライド系薬剤およびリンコマイシン系薬剤 IV 副作用。臨床医 7 : 95, 1981

## ANTIGENICITY STUDIES ON TE-031

SATOSHI ABE, YOSHINOBU IWAKI, REIKO SEKINE and SADA0 NAKANE  
Research Center, Taisho Pharmaceutical Co. Ltd., Saitama

The antigenicity of TE-031 was studied in guinea pigs, rabbits and mice. The results obtained were as follows :

1. Injecting a mixture of TE-031 and bovine serum albumin(BSA) to guinea pigs immunized with a TE-031 emulsion and Freund's complete adjuvant(FCA) caused no anaphylactic reaction.
2. No delayed-type skin reaction to TE-031 was observed by the maximization test.
3. No Arthus reaction was induced when TE-031 and a mixture of TE-031 and BSA were injected intradermally to rabbits immunized with TE-031 emulsion and FCA. Serum from those rabbits induced neither passive hemagglutination of red blood cells coated with TE-031 nor passive cutaneous anaphylaxis(PCA) in guinea pigs.
4. Serum from mice immunized with a mixture of TE-031, BSA and Al(OH)<sub>3</sub> gel did not induce PCA in rats.

From these results, we conclude that TE-031 did not have specific antigenicity under these experimental conditions.