Piromidic acid の毒性学的検討

仙田博美・大西久美雄・岡　武哲・辰巳　熙
大日本製薬株式会社総合研究所

Pyridopyrimidine 環を有する新しい抗菌性化学療法剤 Piromidic acid[1]（以下ＰＡと略す）の急性毒性，亜急性毒性および慢性毒性について検討した。なお対照薬物には Nalidixic acid（以下ＮＡと略す）を用いた。

実　験　方　法

1. 急性毒性試験

1-1.　使用動物

マウス：雄 25 g 前後，雌 23 g 前後の ICR-JCL 系マウスを雄雌それぞれ1群6匹ずつ使用した。

ラット：雄 220 g 前後，雌 190 g 前後の SD-JCL 系ラットを雄雌それぞれ1群6匹ずつ使用した。

1-2.　投与方法ならびに観察事項

静注の場合の検体に等モルの NaOH を添加して蒸留水に溶解，経口投与の場合は 0.5% carboxymethylcellulose（CMC）に懸濁，皮下投与の場合は溶解および懸濁の両液を使用した。

薬物投与後一般症状を観察するとともに，投与後7日までの死亡数から LD_{50} を算出した。なお途中死亡例はなるべく死亡直後に，生存例では実験終了時に剖検，臓器の肉眼的観察を行なつた。

1-3.　その他

イヌとサルについても経口投与時の急性症状を観察した。

2. 亜急性および慢性毒性試験

2-1.　使用動物および飼育条件

6～7週令の SD-JCL 系ラットを用い，24±2°C，湿度 55±5% の Barrier system の動物室にて，1ケージ1匹ずつ収容し，蒸気滅菌した固型飼料（日本クレア製 CE-2）と水を自由に摂らせた。

2-2.　投与方法

検体は 0.5% CMC 水溶液に懸濁し，亜急性毒性試験（1カ月）はＰＡの 200, 400, 800, 1,600, 3,200 mg/kg，ＮＡの 200, 400, 800, 1,600 mg/kg；慢性毒性試験（6カ月）はＰＡの 50, 200, 800, 3,200 mg/kg，ＮＡの 200, 800 mg/kg を1日1回（ただし慢性毒性の場合は日曜日を除く）強制経口投与した。

2-3.　検査項目

一般症状の観察，体重・飼料摂取量の測定および尿検査は定期的に行ない，血液学的検査は剖検の前日断尾により採血して実施した。血液生化学的検査は剖検直前に採血して実施したが，血糖は無麻酔下眼底血管より採血して全血値を求め，その他はペントバルビタール麻酔下，心臓より採血してその血漿値を測定した。測定はオートアナライザーによつた。剖検，主要臓器の重量測定後，各臓器はホルマリン固定し，Ｈ・Ｅ染色して病理組織学的検査に供した。

なお，供試ＰＡは大日本製薬総合研究所で合成されたものを，ＮＡは市販ウイントマイロン錠（第一製薬）より抽出して精製したものを用いた。

実　験　結　果

1. 急性毒性試験

各実験における LD_{50} をまとめて Table 1 に示す。

Table 1　ＰＡの急性毒性（LD_{50}）

投与経路	性	LD_{50} (mg/kg) マウス ICR	ラット SD	イヌ Beagle	サル
静脈内*	♂	333	338	—	—
	♀	329	415		
皮　下*	♂	1,470	>3,000	—	—
	♀	1,520	>3,000		
皮　下**	♂	>5,000	>5,000	—	—
	♀	>5,000	>5,000		
経　口*	♂	>5,000	>5,000	>2,000	>2,000
	♀	>5,000	>5,000		

*　溶液　　**　CMC 懸濁

1-1.　マウスでの実験

静脈内に 359 mg/kg を投与した場合には雄雌ともに強直性けいれんと呼吸麻痺を起こし，注射後1分以内に全例死亡した。276 mg/kg でも注射後にけいれんが認められたが，のちに鎮静腹臥の状態が約2時間続いて回復し，死亡するものはなかつた。剖検所見ではいずれも異常を認めなかつた。

皮下投与の場合は，検体を懸濁の状態で投与すれば雄雌ともに 5 g/kg でも全く死亡例を認めなかつたが，注射部位に検体が残留していた。NaOH に溶解した検体を投与した場合は腹臥鎮静の症状を示し，雄雌ともに 1,183 mg/kg 以上の投与で死亡例が現われた。7日後剖検した結果，注射部位に潰瘍がみられたが，この現象は同濃度の NaOH を注射した場合にもみられた。

経口投与の場合は雄雌ともに 5 g/kg においても一般症状および剖検所見になんら異常がみられなかつた。

1-2. ラットでの実験

静脈内に 518 mg/kg を投与すると雌では全例がショック死し，432 mg/kg では雄は全例，雌では6例中2例が死亡した。259 mg/kg では死亡するものはなかつたが，一般症状として毛細血管の拡張と自発運動の抑制を示し，尾の注射部位には7日目に乾性脱疽がみられた。

皮下投与の場合は，検体を懸濁の状態で投与すれば雄雌ともに 5 g/kg でも全く死亡例を認めなかつた。NaOH に溶解した検体を投与した場合も 3 g/kg で一般症状に異常なく，死亡例もなかつたが，注射部位に NaOH によると思われる皮膚の脱落，潰瘍形成が認められた。

経口投与の場合は雄雌ともに 5 g/kg においても一般症状および剖検所見になんら異常を認めなかつた。

1-3. イヌでの実験

体重約 15 kg の雄 Beagle 犬4頭に PA 2 g/kg を経口投与したが，一般症状に異常はみられなかつた。

1-4. サルでの実験

体重 11 kg のニホンザル（推定年齢10才）と体重 4.2 kg のアカゲザル（老齢）各1頭に PA 2 g/kg を懸濁液として経鼻胃内投与し，一般症状と体重を6日間観察し，血液生化学的検査を行なつたのち屠殺剖検した。その結果アカゲザルの血液生化学的検査値と剖検所見において老年性の諸変化や慢性の病変がみられたが，ＰＡの投与によると考えられる異常はどちらのサルにもみられなかつた。

2. 亜急性毒性試験

2-1. 一般症状および途中死亡獣

ＰＡの各投与群は雄雌とも一般症状に異常を認めず，物理的に連投の可能な最大量 3,200 mg/kg 群においても，誤嚥の1例以外には死亡獣はみられなかつた。

一方，対照薬物のＮＡでは，800 mg/kg 以上で雄雌ともに削瘦，被毛状態の悪化などが認められ，1,600 mg/kg 群で雄 10例中2例，雌 10 例中3例が胸腺の著明な萎縮，脾の萎縮性病変など中毒と考えられる所見を示して死亡した。

2-2. 体重および飼料摂取量

ＰＡの各投与群では雄雌とも体重，摂餌量に異常を認めなかつた（Fig. 1, 2, 3, 4）が，ＮＡでは雄の 400 mg/kg 以上，雌の 800 mg/kg 以上において投与量に比例した体重増加の抑制がみられ，体重増加の抑制とほぼ平行して摂餌量の減少がみられた（Fig. 5, 6, 7, 8)。

なお，30日目の飼料摂取量の減少は前日に行なわれた血液学的検査のための断尾による影響であり，薬物投与の影響ではない。

2-3. 尿所見

毎週1回，18時間尿を採集して，尿量，尿蛋白，Na^+，K^+，尿素窒素およびクレアチニンの測定を行なつた結果，ＮＡの高濃度群において有意な変動を示すものがかなり散見されたが，ＰＡでは雄雌各投与群とも異常はみられなかつた。

2-4. 血液学的検査

赤血球数，ヘマトクリット値，血色素量，白血球数，白血球型別百分比について検討した結果，NA 1,600 mg/kg 投与群の雌に好中球の増加とリンパ球の減少がみられた以外は各投与群に異常は認められなかつた（Table 2)。

2-5. 血液生化学的検査

血糖，総コレステロール，総蛋白，アルブミン，Na^+，K^+，GOT，GPT，アルカリフォスファターゼ，尿素窒素，クレアチニンについて検討した結果，ＮＡ投与群では総蛋白，アルブミンの減少，GPT の軽度上昇などがみられたけれども，ＰＡ投与群では雄雌とも異常は認められなかつた（Table 3)。

2-6. 剖検ならびに病理組織学的所見

臓器重量では，脳，心，肺，脾，下垂体，甲状腺に特に異常はなく，雄の精巣，精巣上体，雌の卵巣にも異常は認められなかつた。体重比では雌雄ともに PA 3,200 mg/kg と NA 400 mg/kg 以上に肝体比の増加が認められ，また，NA 1,600 mg/kg の雄と NA 800 mg/kg 以上の雌では腎体比の増加が認められた。また雄ではＰＡの 3,200 mg/kg とＮＡの 1,600 mg/kg，雌ではＮＡの 800 mg/kg 以上に腎の重量増加がみられた。その他の異常所見としては，NA 1,600 mg/kg 投与の雄に胸腺，精のう，前立腺の重量減少と副腎重量の軽度の増加，NA 1,600 mg/kg 投与の雌には胸腺と子宮の重量減少が認められた（Table 4, 5)。

病理組織学的に脳，心，肺，肝，腎，脾，精巣，卵巣について検討した結果，いずれの臓器にも薬物によると思われる特異な変化は認められなかつた。

以上のように，ＰＡはラットへの連投が物理的に可能な最大量 3,200 mg/kg においてさえも肝の重量増加がみられるのみで，その他の異常は雄雌ともにみられなかつた。

一方，NA では 800 mg/kg 以上の投与群に体重増加の明らかな抑制と諸検査値の異常が認められた。

Fig. 1 体重曲線（雄・亜急性毒性）

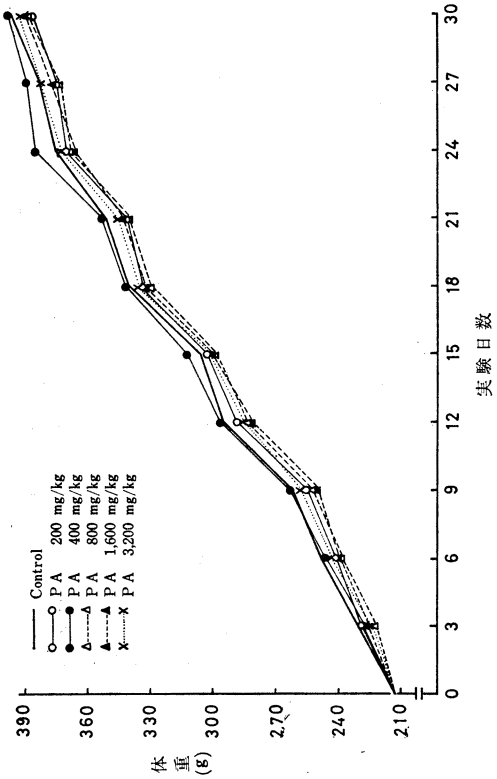


Fig. 2 飼料摂取量（雄・亜急性毒性）

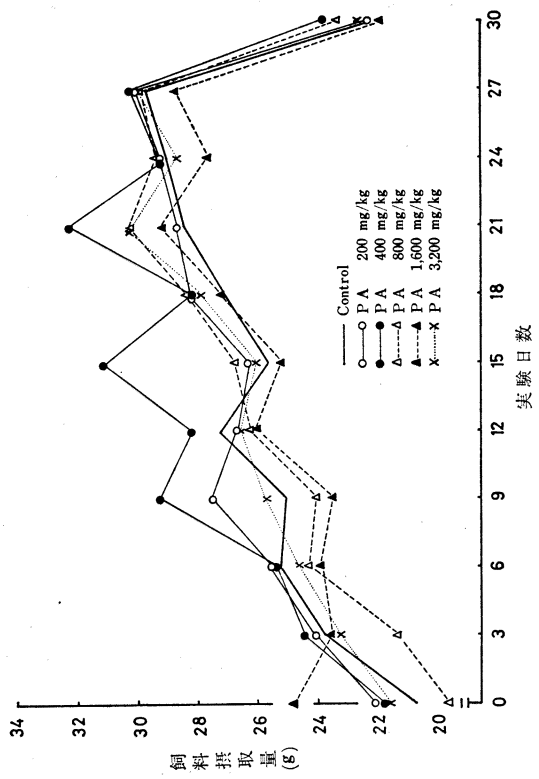


Fig. 3 体重曲線（雌・亜急性毒性）

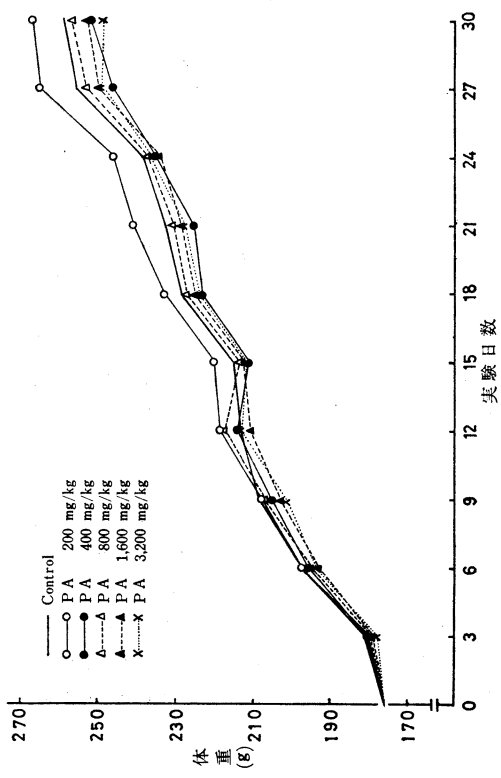
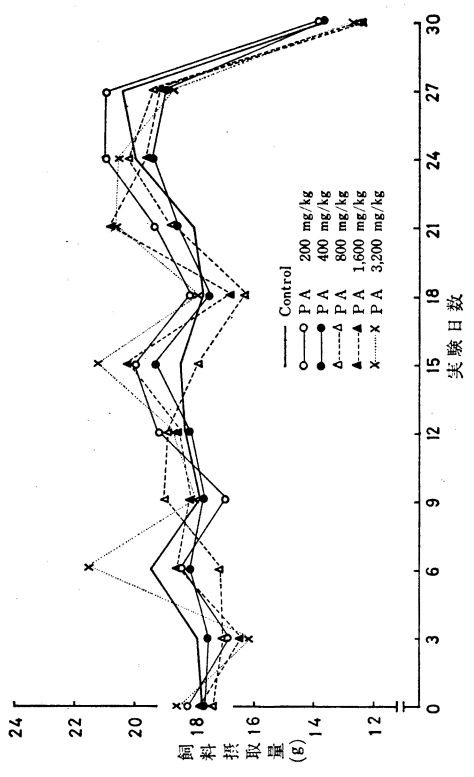


Fig. 4 飼料摂取量（雌・亜急性毒性）



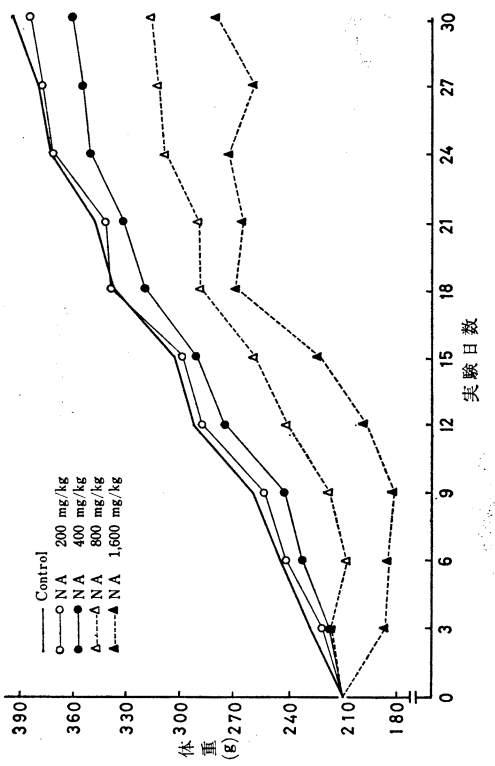


Fig. 5 体重曲線（雄・亜急性毒性）

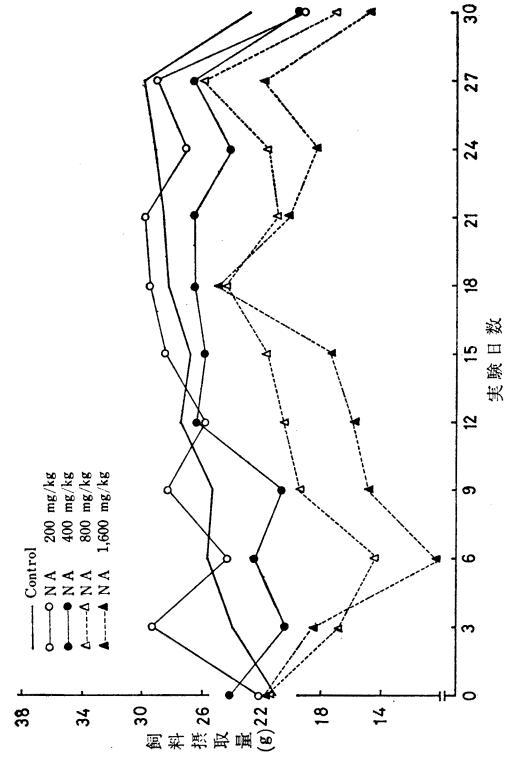


Fig. 6 飼料摂取量（雄・亜急性毒性）

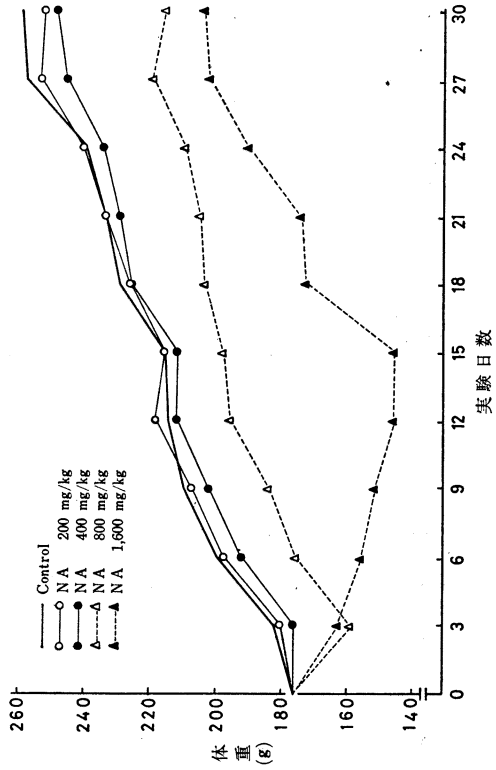


Fig. 7 体重曲線（雌・亜急性毒性）

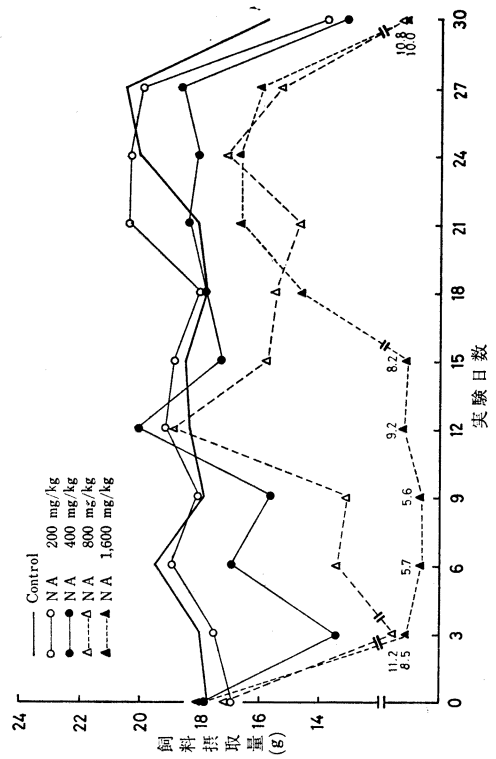


Fig. 8 飼料摂取量（雌・亜急性毒性）

Table 2　血液学的検査（亜急性毒性）

性	実験群	検査数	赤血球数 (10^4/mm^3)	血色素量 (g/dl)	ヘマトクリット値 (%)	白血球数 (10^2/mm^3)	白血球型別百分比 (%)				
							B	E	N	L	M
雄	Control	10	734±17.6	14.3±0.29	42±1.1	177±12.7	0	1.6	11.5	85.9	1.0
	PA 200 mg/kg	10	749±14.4	14.5±0.27	43±0.9	189± 9.0	0	1.1	8.5	90.3	0.1
	400	10	725±14.2	14.6±0.21	43±0.8	181±13.8	0	1.2	9.9	87.9	1.0
	800	10	730±13.3	14.4±0.21	43±0.9	185±10.2	0	0.9	7.8	90.7	0.6
	1,600	10	777±25.4	14.6±0.16	44±0.8	183± 9.6	0	1.3	10.3	87.2	1.2
	3,200	10	742±10.7	14.8±0.25	43±0.9	179± 9.0	0	0.6	8.9	89.5	1.0
	NA 200 mg/kg	9	751±16.6	14.9±0.26	44±1.2	188±12.4	0	0.8	7.4	91.0	0.8
	400	10	730±10.4	14.8±0.17	44±0.9	201± 9.1	0	1.0	9.5	89.2	0.3
	800	10	721± 8.0	14.7±0.16	43±1.0	198±11.5	0	0.5	7.4	91.9	0.2
	1,600	7	708±23.3	14.7±0.18	42±0.9	153±13.9	0	0.5	7.9	91.1	0.5
雌	Control	10	752±18.0	12.9±0.25	40±0.7	140±10.0	0	0.7	8.1	90.9	0.3
	PA 200 mg/kg	10	749±18.9	12.9±0.25	40±0.7	177±12.7	0	0.8	11.8	87.0	0.4
	400	10	753±16.0	13.4±0.16	40±1.1	145± 7.3	0	0.6	6.7	92.5	0.2
	800	10	728±16.5	13.1±0.22	41±1.2	136± 7.2	0	0.5	10.0	89.2	0.3
	1,600	10	749±20.0	13.1±0.21	41±0.7	153± 7.7	0	0.5	6.1	93.4	0
	3,200	9	769±22.4	13.5±0.22	42±1.0	176±11.3	0	0.7	8.1	90.8	0.4
	NA 200 mg/kg	10	742±12.5	13.1±0.25	39±0.9	153±12.0	0	1.0	3.8	94.6	0.6
	400	10	718±10.6	12.9±0.21	39±0.9	178±14.0*	0	1.3	6.6	91.9	0.2
	800	10	714±18.2	12.7±0.26	39±1.4	142±14.6	0	0.8	5.8	93.2	0.2
	1,600	6	713±12.2	12.6±0.05	41±1.2	145± 9.2	0	1.8	15.0	82.5	0.7

AV. ±S.E.　　* Pr<0.05

Table 3　血液生化学的検査（亜急性毒性）

性	実験群	検査数	血糖 (mg%)	尿素窒素 (mg%)	クレアチニン (mg%)	総コレステロール (mg%)	総蛋白 (g%)	アルブミン (g%)	A/G	Al-P (KAU)	GOT (KU)	GPT (KU)	Na^+ (mEq/l)	K^+ (mEq/l)
雄	Control	10	116±5.1	23.2±0.93	0.8±0.05	56±2.4	5.6±0.18	2.6±0.09	0.9±0.07	43±5.3	121± 9.1	34±3.8	143±0.8	4.1±0.08
	PA 200 mg/kg	10	120±3.6	22.7±0.64	0.9±0.05	59±3.8	5.9±0.14	2.8±0.10	0.9±0.05	47±4.4	132±18.3	38±2.7	144±1.3	4.4±0.28
	400	10	118±2.4	24.1±0.76	0.8±0.07	60±4.1	5.7±0.14	2.6±0.11	0.8±0.02	40±3.2	106±11.1	32±1.7	144±1.0	4.3±0.15
	800	10	119±3.0	22.1±1.20	0.7±0.05	57±3.7	5.3±0.15	2.5±0.10	0.9±0.06	41±5.2	110± 7.6	35±2.9	143±0.4	4.1±0.10
	1,600	10	117±2.0	22.1±0.93	0.7±0.07	60±2.6	5.4±0.16	2.5±0.13	0.8±0.07	45±5.4	145±17.9	49±7.5	145±0.9	4.3±0.21
	3,200	10	114±1.9	22.3±0.98	0.7±0.04	63±2.5	5.4±0.10	2.7±0.10	1.0±0.05	37±2.2	111±11.7	27±1.6	145±1.1	4.3±0.20
	NA 200 mg/kg	9	113±3.2	21.3±0.91	0.8±0.07	55±2.4	5.3±0.17	2.5±0.07	0.9±0.04	46±6.4	110± 8.3	39±4.5	145±0.7	3.9±0.08
	400	10	108±2.3	23.3±0.73	0.8±0.03	63±3.8	5.7±0.19	2.6±0.09	0.9±0.02	45±5.0	98± 5.3	41±3.5	144±0.6	4.1±0.16
	800	10	106±1.9	23.9±1.33	0.8±0.04	62±5.1	5.7±0.16	2.7±0.09	0.9±0.04	54±4.3	122±13.5	46±4.0	145±0.9	4.1±0.14
	1,600	7	107±3.1	27.0±1.53	0.9±0.03	55±3.7	5.1±0.17*	2.4±0.06*	0.9±0.06	44±4.4	134±14.3	61±7.1**	145±1.0	4.0±0.30
雌	Control	10	99±2.3	24.4±1.34	0.6±0.04	79±6.3	6.2±0.15	3.0±0.08	1.0±0.02	27±2.7	111± 6.2	33±2.5	140±0.7	3.8±0.28
	PA 200 mg/kg	9	103±2.7	23.9±1.00	0.6±0.03	83±5.6	6.0±0.12	2.9±0.08	1.0±0.05	32±4.3	113± 7.7	29±2.1	137±1.2	3.5±0.09
	400	10	101±2.2	22.7±1.29	0.6±0.05	68±4.2	6.1±0.13	2.9±0.06	1.0±0.03	32±4.5	113±16.5	27±2.2	141±0.8	3.5±0.10
	800	10	95±2.0	22.5±0.98	0.6±0.02	84±3.6	5.9±0.10	2.9±0.07	1.0±0.03	23±2.3	91± 4.6	27±3.2	137±1.7	3.4±0.14
	1,600	10	98±1.8	21.5±0.95	0.7±0.05	74±4.3	6.0±0.14	3.0±0.07	1.0±0.03	30±2.5	99±11.0	27±1.9	140±1.4	3.6±0.11
	3,200	9	102±2.1	20.7±1.44	0.6±0.03	74±4.4	5.7±0.10	2.8±0.10*	1.0±0.06	31±3.6	136±16.7	30±1.6	141±1.1	3.8±0.13
	NA 200 mg/kg	10	98±1.7	20.8±1.04	0.6±0.03	76±5.2	5.9±0.15	2.9±0.11	1.0±0.04	29±3.8	109± 7.4	25±1.0*	140±1.0	3.6±0.12
	400	10	97±2.0	23.0±0.90	0.7±0.04	70±4.4	5.7±0.09	2.7±0.08**	0.9±0.04	24±2.2	103± 6.5	35±2.3	138±0.6	3.6±0.15
	800	10	98±2.0	24.2±1.04	0.7±0.03	74±5.5	5.8±0.08	2.7±0.07**	0.9±0.04	32±3.9	111± 8.4	44±3.5**	140±1.1	3.7±0.12
	1,600	5	90±1.7	25.7±0.80	0.7±0.04	76±5.9	5.3±0.22**	2.6±0.07**	1.0±0.07	33±6.3	116±23.9	54±6.4**	141±1.2	3.6±0.21

AV. ±S.E.　　* Pr<0.05　　** Pr<0.01

Table 4-a 臓 器 重 量（亜急性毒性）

性	実験群	剖検数	脳 (g)	心 (g)	肺 (g)	肝 (g)	腎 (g)	脾 (g)	下垂体 (mg)
雄	Control	10	2.02±0.032	1.35±0.035	1.53±0.053	16.1±0.28	2.93±0.149	0.84±0.047	11.1±0 45
	PA 200 mg/kg	10	1.99±0.032	1.31±0.048	1.40±0.040	16.6±0.72	2.75±0.107	0.86±0.036	10.9±0.71
	400	10	1.96±0.045	1.32±0.048	1.54±0.048	18.1±0.85	3.02±0.155	0.83±0.036	12.5±0.60
	800	10	2.00±0.032	1.33±0.042	1.59±0.047	17.2±0.82	2.95±0.111	0.93±0.035	13.6±1.20
	1,600	10	2.02±0.032	1.30±0.058	1.58±0.055	18.3±0.54**	2.98±0.097	0.88±0.047	13.0±0.70
	3,200	10	2.03±0.032	1.35±0.042	1.53±0.052	19.7±0.91**	3.20±0.122	0.97±0.030*	11.7±0.80
	NA 200 mg/kg	9	2.02±0.033	1.29±0.028	1.62±0.052	17.6±0.64	2.85±0.130	0.89±0.038	12.4±1.41
	400	10	1.99±0.032	1.22±0.022**	1.51±0.058	18.0±0.68	2.92±0.061	0.92±0.041	12.2±0.96
	800	10	2.01±0.032	1.18±0.055*	1.36±0.041*	16.9±0.69	2.73±0.096	0.88±0.048	11.5±0.77
	1,600	7	1.96±0.015	1.13±0.056**	1.26±0.065**	14.5±0.82	2.73±0.114	0.60±0.043**	12.3±0.57
雌	Control	10	1.81±0.032	0.95±0.045	1.09±0.056	10.6±0.77	2.07±0.125	0.46±0.039	11.6±0.69
	PA 200 mg/kg	10	1.90±0.025	1.02±0.030	1.49±0.196	10.8±0.72	2.01±0.083	0.62±0.036	12.1±0.60
	400	10	1.90±0.047	0.87±0.052	1.25±0.036	10.6±0.42	2.01±0.070	0.63±0.024	11.9±0.88
	800	10	1.90±0.051	0.95±0.042	1.26±0.057	10.9±0.47	2.12±0.092	0.65±0.014	12.2±0.85
	1,600	10	1.80±0.041	0.90±0.035	1.29±0.051	11.0±0.64	2.02±0.114	0.61±0.041	11.9±0.79
	3,200	9	1.80±0.087	0.91±0.026	1.15±0.032	11.2±0.34	2.12±0.080	0.63±0.033	12.0±0.87
	NA 200 mg/kg	10	1.80±0.051	0.95±0.024	1.19±0.048	10.6±0.31	2.05±0.064	0.65±0.028	12.7±0.50
	400	10	1.90±0.047	0.91±0.028	1.19±0.050	11.1±0.39	1.94±0.064	0.62±0.032	10.6±0.95
	800	10	1.90±0.028	0.85±0.028	1.04±0.028	10.6±0.29	1.85±0.045	0.60±0.017	10.7±0.47
	1,600	6	1.80±0.053	0.80±0.039*	1.14±0.143	11.2±0.69	1.97±0.155	0.48±0.034*	11.5±0.56

Table 4-b 臓 器 重 量（亜急性毒性）

性	実験群	剖検数	甲状腺 (mg)	胸腺 (mg)	副腎 (mg)	精巣 (g) / 卵巣 (mg)	精嚢 (g) / 子宮 (g)	精巣上体 (g)	前立腺 (g)
雄	Control	10	29.5±2.25	540±28.2	51.0±2.53	3.45±0.100	1.18±0.084	0.93±0.024	0.50±0.041
	PA 200 mg/kg	10	24.7±2.39	593±36.0	47.4±3.28	3.34±0.017	1.16±0.091	0.83±0.049	0.44±0.036
	400	10	30.0±2.24	528±26.0	51.0±2.07	3.35±0.053	1.13±0.077	0.89±0.017	0.43±0.039
	800	10	26.0±1.92	550±34.5	54.2±2.81	3.39±0.051	1.04±0.089	0.89±0.020	0.46±0.040
	1,600	10	32.5±2.55	533±31.7	51.4±2.25	3.17±0.116	1.08±0.076	0.88±0.037	0.48±0.054
	3,200	10	29.1±1.66	590±35.6	53.4±2.55	3.42±0.099	1.21±0.094	0.91±0.027	0.46±0.046
	NA 200 mg/kg	9	23.4±2.24	475±33.6	52.9±1.58	3.37±0.086	1.10±0.092	0.88±0.010	0.47±0.035
	400	10	31.6±1.59	471±36.5	61.4±3.40*	3.35±0.058	1.14±0.104	0.88±0.035	0.49±0.047
	800	10	27.4±2.74	461±32.6	63.4±3.95*	3.32±0.149	0.87±0.143	0.85±0.058	0.40±0.046
	1,600	7	26.9±0.83	242±25.0**	71.3±5.05**	3.36±0.088	0.69±0.099**	0.83±0.058	0.24±0.020**
雌	Control	10	18.4±1.02	396±34.3	68.9±3.00	110.7±10.41	0.47±0.034		
	PA 200 mg/kg	10	18.0±1.67	429±35.0	73.8±2.85	103.3± 6.80	0.46±0.034		
	400	10	18.4±1.17	399±24.5	70.0±2.88	97.9± 4.14	0.57±0.061		
	800	10	20.4±1.28	392±22.9	79.6±4.27	103.7± 7.21	0.47±0.049		
	1,600	10	17.1±1.02	400±41.6	69.6±3.80	102.5± 9.55	0.43±0.044		
	3,200	9	18.4±0.73	437±42.6	71.9±3.60	102.9± 6.27	0.48±0.047		
	NA 200 mg/kg	10	18.9±1.68	464±22.5	74.7±3.10	121.3± 5.60	0.51±0.046		
	400	10	18.1±0.66	384±20.8	79.9±6.48	118.5± 8.70	0.45±0.039		
	800	10	17.2±1.41	298±61.3	71.4±3.23	108.6± 4.90	0.53±0.059		
	1,600	6	18.5±1.84	247±28.3**	79.0±3.88	105.7±10.89	0.33±0.035*		

* Pr<0.05
** Pr<0.01
AV.±S.E.

Table 5　臓器重量・体重比（亜急性毒性）

性	実験群	剖検数	心	肺	肝	腎	脾
雄	Control	10	0.36±0.013	0.39±0.011	4.28±0.081	0.75±0.047	0.21±0.011
	PA 200 mg/kg	10	0.34±0.013	0.36±0.013	4.30±0.140	0.71±0.021	0.22±0.007
	400	10	0.33±0.010	0.39±0.013	4.54±0.189	0.75±0.035	0.21±0.009
	800	10	0.34±0.008	0.41±0.010	4.46±0.039	0.76±0.022	0.24±0.007
	1,600	10	0.33±0.013	0.41±0.011	4.71±0.110	0.76±0.023	0.23±0.013
	3,200	10	0.35±0.013	0.39±0.017	5.02±0.126**	0.82±0.029	0.22±0.025
	NA 200 mg/kg	9	0.34±0.007	0.43±0.013	4.65±0.211	0.75±0.038	0.23±0.012
	400	10	0.34±0.008	0.42±0.015	4.95±0.015*	0.81±0.022	0.25±0.008**
	800	10	0.37±0.015	0.43±0.011	5.29±0.177**	0.86±0.027	0.27±0.013**
	1,600	7	0.40±0.025	0.44±0.022	5.14±0.207*	0.99±0.039*	0.21±0.013
雌	Control	10	0.37±0.015	0.42±0.018	4.05±0.132	0.80±0.021	0.25±0.013
	PA 200 mg/kg	10	0.39±0.013	0.57±0.072	4.10±0.246	0.77±0.031	0.24±0.013
	400	10	0.35±0.022	0.50±0.018	4.19±0.119	0.80±0.021	0.25±0.009
	800	10	0.37±0.013	0.50±0.022	4.26±0.089	0.83±0.022	0.25±0.008
	1,600	10	0.36±0.010	0.51±0.022	4.32±0.154	0.79±0.028	0.24±0.008
	3,200	9	0.36±0.007	0.46±0.012	4.51±0.124*	0.85±0.022	0.25±0.011
	NA 200 mg/kg	10	0.38±0.008	0.47±0.015	4.19±0.081	0.82±0.029	0.26±0.009
	400	10	0.37±0.010	0.48±0.019	4.47±0.059*	0.79±0.018	0.25±0.018
	800	10	0.40±0.015	0.48±0.017	4.91±0.121**	0.86±0.018**	0.28±0.008
	1,600	6	0.40±0.013	0.58±0.102	5.52±0.387**	0.97±0.056**	0.23±0.007

AV. ±S.E.　* Pr<0.05　** Pr<0.01

3. 慢性毒性試験

3-1. 一般症状および途中死亡獣

ＰＡ各投与群の一般症状には雄雌ともにほとんど異常が認められなかつた。ただし 3,200 mg/kg 群では実験後半よりやや削痩，被毛光沢の不良を示す動物が多くなり，同様な所見は NA 200 mg/kg 群においてもみられ，NA 800 mg/kg 群では削痩が著明であつた。投薬期間中の死亡獣は雄雌それぞれに散発的に数例ずつ出現したが，その主病変は肺うつ血水腫であり，薬物による中毒死と思われる例としては，組織学的に腎の障害がみられた PA 3,200 mg/kg 群の雌 2 例と，著明な体重減少を示して死亡した NA 800 mg/kg 群の雌 4 例であつた。

3-2. 体重および飼料摂取量

雄雌ともに PA 50, 200, 800 mg/kg 群には体重の推移に異常を認めなかつたが，PA 3,200 mg/kg 群と NA 200 mg/kg 群ではほぼ同程度の体重増加抑制の傾向がみられ，NA 800 mg/kg 群では著明な体重増加の抑制がみられた（Fig. 9, 11）。飼料摂取量も体重の変化とほぼ平行的な傾向を示し，NA 800 mg/kg 群では雄雌ともに摂取量の著しい減少がみられた（Fig. 10, 12）。

3-3. 尿所見

亜急性毒性試験の場合と同様の方法で月 1 回程度の尿検査を実施した。それらの成績を総括的に通覧すると，PA 3,200 mg/kg 群において雄雌ともに尿蛋白の増加する傾向がみられた。その他の項目では一定の異常傾向はみられなかつた。

3-4. 血液学的検査

PA 3,200 mg/kg 群の雄雌にみられた白血球の増加は薬物投与の影響とも考えられるが，その他の変動は生理的範囲のものであつた（Table 6）。

3-5. 血液生化学的検査（Table 7）

対照群との間に有意差のみられる項目のうち雄雌に共通して変動のみられたものは，ＰＡ投与群における総コレステロールの上昇および NA 800 mg/kg 群における総蛋白の減少と電解質の動きであつた。また PA 3,200 mg/kg 群の雄では LDH の減少と Cl^- の減少，雌ではGOT の減少がみられ，NA 800 mg/kg 群の雄では A/G の増加と LDH の減少，雌では尿素窒素の増加がみられた。その他については dose response もなく，偶発的あるいは生理的範囲内での変動と考えられる。

3-6. 剖検ならびに病理組織学的所見

臓器重量ではＰＡ投与群において，肝，腎の重量が増加した群が認められ，このことは体重比でみた場合にいつそう明瞭であつた。ＮＡ投与群でも体重比でみた場合にはいずれも対照群に比して増加していた。雄の副腎が PA, NA 両投与群ともに増加の傾向を示したが，これらの薬物に特異的な変化であるとは考えられない。その他対照群との間に有意差のみられるものが 2, 3 散見されるが，偶発的なものであつた（Table 8, 9）。

死亡獣に散発的にみられた肺うつ血，充血および肺炎が，生存例においても PA 50 mg/kg の雄に 1 例と PA 3,200 mg/kg の雌に 3 例認められたが，この病変は薬物と直接関係はないと考える。ＰＡ投与の影響と考えられる病変は，高濃度群の腎の表面にみられる陥凹，灰白斑と腎の割面にみられる線状ないし楔状の灰白斑であつて，死亡例も含めて雄では PA 800 mg/kg 群の 10 例中 2 例，PA 3,200 mg/kg 群の 10 例中 5 例，雌では PA 800 mg/kg 群の 10 例中 3 例，PA 3,200 mg/kg 群の 10 例中 5 例に認められた。ＮＡ投与群では肉眼的に灰白斑のみられる例はなかつた。

組織学的にも腎には尿細管上皮細胞の好塩基性化，尿円柱，尿管拡張，管腔内には浸潤細胞および少量の結晶様物質の析出などが認められた（Photo. 1, 2）が，他の臓器には薬物によると思われる病変はみられなかつた。

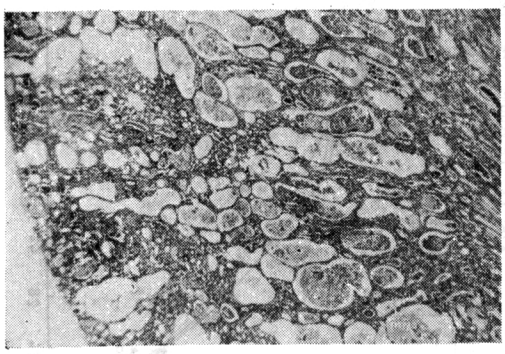


Photo. 1 腎の尿細管の拡張

尿細管は著明に拡張し，内に多量の浸潤細胞を入れる。間質にも細胞浸潤が認められ，糸球体も圧迫萎縮に陥つているものが多い。（H・E 染色，40倍）

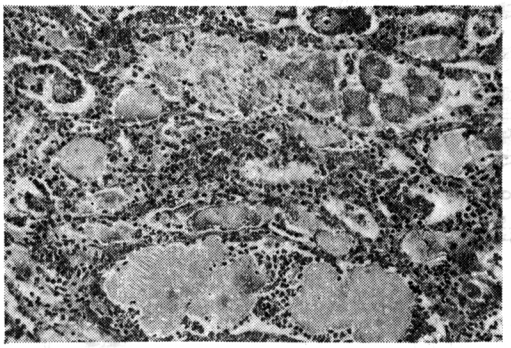


Photo. 2 尿細管内に析出した結晶様物質

不定形あるいは微小針状結晶塊が拡張した尿細管内に析出している。尿細管上皮は扁平となり，また間質には細胞浸潤も認められる。（H・E 染色 150倍）

Fig. 9 体重曲線（雄・慢性毒性）

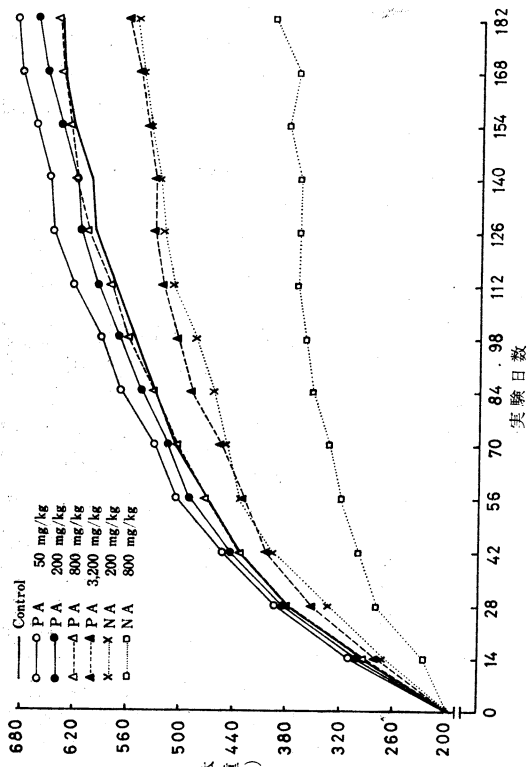


Fig. 10 飼料摂取量（雄・慢性毒性）

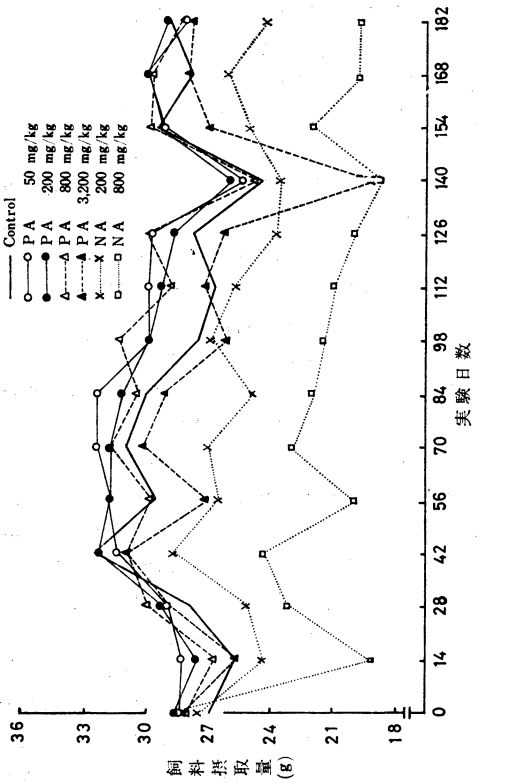


Fig. 11 体重曲線（雌・慢性毒性）

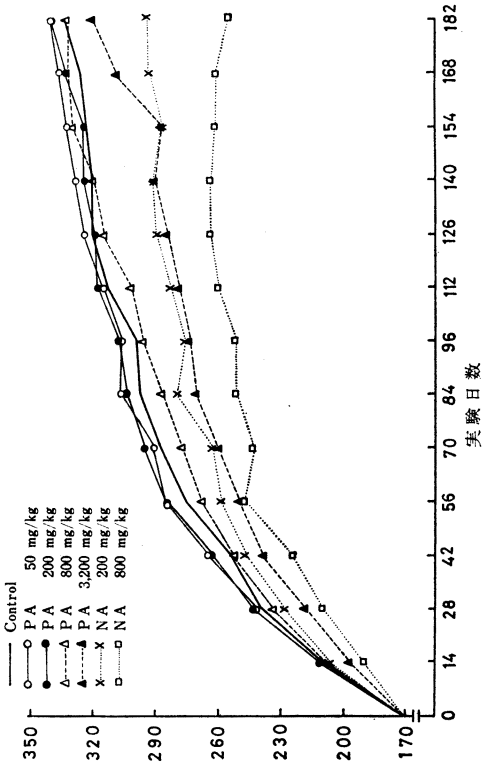


Fig. 12 飼料摂取量（雌・慢性毒性）

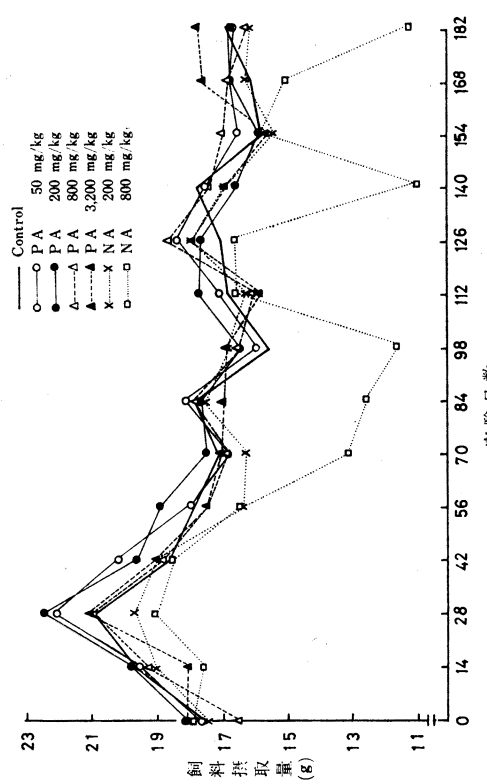


Table 6　血液学的検査（慢性毒性）

性	実験群	検査数	赤血球数 (10^4/mm^3)	血色素量 (g/dl)	ヘマトクリット値 (%)	白血球数 (10^2/mm^3)	白血球型別百分比（%）				
							B	E	N	L	M
雄	Control	10	902±14.5	15.1±0.17	42±1.1	169±13.1	0	1.4	17.5	80.6	0.5
	PA 50 mg/kg	10	917±23.4	15.1±0.22	42±0.5	183±20.2	0	0.8	19.4	79.6	0.2
	200	10	913±23.3	14.9±0.21	41±0.7	195±12.6	0	1.8	10.9	87.1	0.2
	800	9	934±18.6	15.0±0.24	43±0.9	149±13.1	0	1.7	10.0	88.1	0.2
	3,200	8	910±19.8	15.0±0.33	42±0.8	226±22.4*	0	1.3	27.2	71.3	0.2
	NA 200 mg/kg	10	909± 9.3	15.8±0.18**	45±0.6*	128± 6.0*	0	0.8	9.4	89.7	0.1
	800	8	894± 8.3	15.4±0.18	45±0.9*	112± 8.9**	0	1.4	20.8	77.6	0.2
雌	Control	10	835±19.5	15.2±0.19	41±0.5	103±10.2	0	1.8	15.7	80.9	1.6
	PA 50 mg/kg	10	857±24.1	15.2±0.14	43±0.7	110± 8.1	0	1.3	17.9	80.4	1.4
	200	10	829±19.5	14.7±0.19	41±0.8	153±11.9**	0.1	1.8	17.5	78.9	1.7
	800	9	884±18.2	15.8±0.40	45±1.6	117±10.1	0	1.2	27.5	69.4	1.9
	3,200	8	871±19.3	15.8±0.32	41±1.1	164± 9.3**	0	1.4	20.6	76.6	1.4
	NA 200 mg/kg	10	840±19.5	15.2±0.12	41±1.0	158±10.0**	0.2	1.5	24.6	72.9	0.8
	800	6	835±35.5	15.7±0.52	43±1.0	136±11.9	0	1.8	24.7	72.7	0.8

AV. ±S.E.　* Pr<0.05　** Pr<0.01

Table 7　血液生化学的検査（慢性毒性）

性	実験群	検査数	血糖 (mg%)	Ca^{++} (mg%)	無機燐 (mg%P)	尿素窒素 (mg%)	クレアチニン (mg%)	総コレステロール (mg%)	総蛋白 (g%)	アルブミン (g%)
雄	Control	9	97±3.5	10.1±0.06	6.1±0.21	20.5±0.76	0.6±0.02	128±5.9	6.6±0.07	2.4±0.05
	PA 50 mg/kg	10	100±3.6	10.2±0.07	5.8±0.26	20.4±0.95	0.7±0.03	136±4.6	6.5±0.12	2.3±0.10
	200	10	115±7.9	10.8±0.15**	6.7±0.39	19.4±0.78	0.6±0.01	151±6.7*	6.9±0.12*	2.6±0.07
	800	9	102±3.7	10.4±0.16	6.4±0.49	21.7±1.41	0.6±0.03	149±4.1*	6.4±0.14	2.4±0.05
	3,200	8	100±3.2	11.0±0.23**	6.4±0.59	29.8±7.93	0.6±0.10	174±7.5**	6.5±0.13	2.3±0.16
	NA 200 mg/kg	9	105±4.1	10.5±0.13*	6.8±0.51	20.2±0.65	0.7±0.03	134±6.3	6.6±0.09	2.5±0.07
	800	8	98±3.6	10.3±0.12	6.2±0.62	23.1±2.55	0.7±0.03	109±5.1*	5.7±0.17**	2.4±0.07
雌	Control	10	100±2.1	10.1±0.18	5.1±0.46	18.2±0.72	0.6±0.03	105±4.5	6.3±0.20	3.2±0.15
	PA 50 mg/kg	10	101±1.3	9.7±0.17	4.9±0.39	17.5±1.14	0.5±0.03	114±5.7	6.2±0.22	3.3±0.20
	200	10	103±1.3	10.1±0.15	5.7±0.55	16.7±0.78	0.5±0.02	114±5.2	6.2±0.17	3.3±0.14
	800	9	95±2.2	10.2±0.23	6.1±0.73	18.7±1.00	0.7±0.03**	125±7.1*	6.2±0.16	3.0±0.16
	3,200	8	98±2.5	10.0±0.18	5.7±0.71	19.1±0.95	0.5±0.03	123±5.2*	5.9±0.18	2.9±0.13
	NA 200 mg/kg	10	102±4.0	10.2±0.14	6.5±0.61	18.0±0.88	0.6±0.03	119±4.3*	6.1±0.14	3.0±0.16
	800	6	98±2.5	10.1±0.22	6.1±0.60	24.8±2.87*	0.6±0.03	127±4.3**	5.6±0.17*	2.6±0.26

性	実験群	検査数	A/G	Al-P (mg%)	LDH (mU/ml)	GOT (mU/ml)	Na^{+} (mEq/l)	K^{+} (mEq/l)	Cl^{-} (mEq/l)
	Control	9	0.6±0.02	102±13.5	292±27.3	156±13.0	140±0.3	3.9±0.11	105±0.7
	PA 50 mg/kg	10	0.5±0.04	99± 5.8	218±39.8	163±17.4	140±0.5	3.9±0.09	103±0.8
	200	10	0.6±0.02	110±12.3	232±32.0	152±17.3	140±0.5	4.3±0.43	102±1.1*

雄	800	9	0.6±0.01	124±10.8	348±64.7	170±17.5	140±0.7	3.7±0.08	102±0.5**	
	3,200	8	0.5±0.05	137±15.0	205±28.5*	127±12.4	141±0.8	4.2±0.22	102±0.9**	
	NA 200 mg/kg	9	0.6±0.02	124±14.5	252±44.9	160±15.3	141±0.8	4.0±0.15	103±0.8	
	800	8	0.7±0.01**	163±32.8	212±24.8*	174±16.2	143±0.7**	3.8±0.15	108±0.8*	
雌	Control	10	1.0±0.05	56± 8.9	236±19.5	206±13.3	147±0.4	3.5±0.09	105±1.0	
	PA 50 mg/kg	10	1.2±0.12	52± 9.9	292±55.8	217±19.6	146±0.4	3.4±0.12	105±0.6	
	200	10	1.2±0.08	60± 5.8	250±33.6	173± 7.8	147±0.5	3.6±0.13	103±0.8	
	800	9	1.0±0.08	36± 5.5	285±56.0	186±22.7	148±1.2	3.4±0.21	108±1.1	
	3,200	8	1.0±0.05	56±10.0	177±41.0	143±17.5*	146±0.6	3.3±0.09	103±0.7	
	NA 200 mg/kg	10	1.0±0.11	60± 6.8	161±19.1*	164±13.6*	147±0.7	3.3±0.12	105±0.7	AV. ±S.E.
	800	6	0.9±0.16	64± 9.1	194±26.7	177±21.6	149±0.6*	3.2±0.21	109±1.7*	* Pr<0.05 ** Pr<0.01

Table 8 臓 器 重 量（慢性毒性）

性	実 験 群	剖検数	脳 (g)	心 (g)	肺 (g)	肝 (g)	腎 (g)	脾 (g)	下垂体 (mg)
雄	Control	10	2.19±0.030	1.81±0.080	1.92±0.073	23.9±1.39	3.86±0.170	1.03±0.056	13.2±0.68
	PA 50 mg/kg	10	2.26±0.051	1.95±0.079	2.16±0.156	25.4±1.73	4.01±0.170	1.13±0.099	13.1±0.80
	200	10	2.23±0.044	1.77±0.095	2.14±0.108	29.4±1.11**	4.15±0.118	1.17±0.055	13.7±0.73
	800	9	2.22±0.047	1.82±0.048	2.05±0.063	28.5±1.86	4.20±0.251	1.07±0.077	12.0±0.67
	3,200	8	2.19±0.070	1.74±0.121	2.33±0.094**	28.8±2.12	4.98±0.363**	1.15±0.104	13.6±0.89
	NA 200 mg/kg	10	2.22±0.039	1.68±0.048	1.97±0.094	23.9±1.01	3.70±0.128	0.98±0.063	13.2±0.71
	800	8	2.21±0.044	1.43±0.076**	1.59±0.050**	18.7±0.73**	3.17±0.127**	0.66±0.033**	12.0±0.53

雌	Control	10	1.96±0.031	1.07±0.049	1.31±0.042	10.1±0.53	1.97±0.055	0.51±0.027	15.6±0.99
	PA 50 mg/kg	10	1.92±0.028	1.01±0.021	1.34±0.067	10.1±0.52	2.02±0.066	0.49±0.026	16.1±0.85
	200	10	1.92±0.031	1.09±0.038	1.49±0.094	11.6±0.74	2.25±0.083**	0.64±0.034**	16.2±1.31
	800	9	1.96±0.015	1.11±0.039	1.37±0.060	11.0±0.83	2.03±0.102	0.46±0.031	13.9±0.99
	3,200	8	1.92±0.014	1.08±0.026	1.46±0.072	12.4±0.52**	2.22±0.142	0.69±0.035**	14.3±0.92
	NA 200 mg/kg	10	2.00±0.026	1.08±0.036	1.38±0.041	11.1±0.49	2.01±0.095	0.59±0.021*	15.2±1.42
	800	6	1.95±0.020	1.02±0.053	1.27±0.043	11.7±0.30	2.04±0.077	0.51±0.031	14.8±0.79

性	実験群	剖検数	甲状腺 (mg)	胸腺 (mg)	副腎 (mg)	精巣 (g) / 卵巣 (mg)	精嚢 (g) / 子宮 (g)	精腺上体 (g)	前立腺 (g)
雄	Control	10	25.3±2.39	170±21.1	53.1±2.05	3.55±0.087	2.24±0.206	1.47±0.039	0.71±0.074
	PA 50 mg/kg	10	30.8±2.46	159±17.0	60.1±2.47*	3.63±0.209	2.05±0.102	1.44±0.093	0.65±0.079
	200	10	28.2±2.67	235±25.3	57.1±2.88	3.71±0.101	2.08±0.097	1.45±0.058	0.66±0.076
	800	9	24.8±1.91	246±33.1	54.4±3.13	3.74±0.108	1.82±0.110	1.41±0.047	0.67±0.105
	3,200	8	26.8±2.67	172±25.9	62.6±3.58*	3.66±0.297	1.62±0.227	1.33±0.138	0.67±0.087
	NA 200 mg/kg	10	27.6±2.51	174±15.3	59.9±1.99*	3.92±0.113*	1.96±0.083	1.42±0.032	0.66±0.059
	800	8	22.9±0.91	115±14.5	60.3±1.41*	3.64±0.183	1.81±0.095	1.30±0.031**	0.53±0.061
雌	Control	10	20.8±1.14	134±11.2	68.9±3.06	69.5±5.85	0.66±0.039		
	PA 50 mg/kg	10	19.1±1.17	178±11.5*	66.7±2.89	73.3±8.21	0.64±0.052		
	200	10	20.9±1.62	211±14.9**	66.5±1.72	83.0±9.12	0.71±0.053		
	800	9	20.9±0.93	161±18.9	75.8±5.01	74.2±6.79	0.59±0.025		
	3,200	8	17.6±1.82	186±28.8	71.5±3.98	75.6±5.56	0.61±0.040		
	NA 200 mg/kg	10	17.6±1.86	128±13.1	68.5±4.17	91.2±7.36*	0.67±0.044		
	800	6	18.0±1.73	112±12.3	74.5±1.97	81.2±6.11	0.67±0.072		

AV. ±S.E.
* Pr<0.05
** Pr<0.01

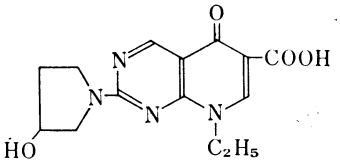
Table 9　臓器重量・体重比（慢性毒性）

性	実験群	剖検数	心	肺	肝	腎	脾
雄	Control	10	0.28±0.008	0.30±0.009	3.72±0.113	0.61±0.026	0.16±0.010
	PA 50 mg/kg	10	0.29±0.020	0.32±0.029	3.68±0.179	0.59±0.018	0.16±0.011
	200	10	0.27±0.017	0.32±0.015	4.42±0.096**	0.63±0.010	0.18±0.007
	800	9	0.29±0.014	0.32±0.018	4.40±0.187**	0.65±0.032	0.17±0.009
	3,200	8	0.31±0.020	0.47±0.093	5.24±0.241**	1.01±0.213	0.21±0.010**
	NA 200 mg/kg	10	0.30±0.008	0.36±0.016**	4.32±0.145**	0.67±0.020	0.18±0.008
	800	8	0.36±0.019	0.40±0.008**	4.66±0.145**	0.79±0.024**	0.17±0.008
雌	Control	10	0.32±0.011	0.40±0.017	3.04±0.098	0.59±0.015	0.15±0.007
	PA 50 mg/kg	10	0.30±0.010	0.40±0.011	2.97±0.099	0.60±0.021	0.15±0.007
	200	10	0.32±0.010	0.45±0.024	3.39±0.092*	0.66±0.013*	0.19±0.008*
	800	9	0.34±0.010	0.42±0.028	3.29±0.109	0.62±0.026	0.14±0.008
	3,200	8	0.34±0.010	0.46±0.027	3.89±0.080**	0.69±0.020**	0.22±0.011**
	NA 200 mg/kg	10	0.37±0.007**	0.47±0.011**	3.79±0.127**	0.69±0.029*	0.21±0.010**
	800	6	0.40±0.020**	0.50±0.018**	4.58±0.176**	0.80±0.023**	0.20±0.015**

AV. ±S.E.　* Pr<0.05　** Pr<0.01

4. 主代謝産物の毒性試験

PAの主代謝産物として下記の構造式の化合物が確認された[2]ので，その急性ならびに亜急性毒性について検討を加えた。



β-Hydroxy-piromidic acid

4-1. 急性毒性試験

体重 20 g 前後の ICR-JCL 系マウス雄雌それぞれ1群6匹を使用し，検体は 0.5% CMC 水溶液に懸濁して 5 g/kg を強制経口投与した。その結果，死亡獣は1例もみられなかつた。一般症状としては投与後 2～3時間鎮静，自発運動抑制および軽度の立毛が観察されたが，投薬の翌日には全く正常の状態に回復していた。体重の推移および投薬7日目の剖検結果にも異常は認められなかつた。

4-2. 亜急性毒性試験

生後5週令の SD-JCL 系雄ラット1群8匹を用い，検体は 0.5% CMC 水溶液に懸濁して 125, 250, 500 および 1,000 mg/kg を1日1回，14日間強制経口投与した。

その結果，いずれの投与群においても死亡例はなく，一般症状，体重曲線，飼料摂取量，尿所見，血液学的検査所見においても全投与群に異常はみられなかつた。その他の項目では 1,000 mg/kg 群において血液生化学的検査で LDH の上昇，臓器重量では肝体比の増加，組織学的には8例中4例に軽度の尿細管拡張がみられた程度で，500 mg/kg 以下ではこの検体によると思われる異常は認められなかつた。

総括ならびに考察

PAの急性毒性試験では ICR-JCL 系マウスと SD-JCL 系ラットの雄雌それぞれにおける静脈内，皮下および経口の各投与経路について検討したが，いずれも毒性弱く，特に経口投与ではマウス，ラットともに 5 g/kg でも一般症状，剖検所見に全く異常が認められず，死亡例もなかつた。

亜急性毒性試験では SD-JCL 系ラットの雄雌にそれぞれPAの 200, 400, 800, 1,600, 3,200 mg/kg および NAの 200, 400, 800, 1,600 mg/kg を1日1回，1カ月間強制経口投与した。その結果，NAでは 800 mg/kg 以上の投与群に体重増加抑制と諸検査値の異常が認められ，1,600 mg/kg では死亡例もみられたが，PAでは 3,200 mg/kg 群においてさえも肝の重量増加がみられたのみで，その他の異常は雄雌ともにみられなかつた。

慢性毒性試験では，SD-JCL 系ラットの雄雌にそれぞれ PA 50, 200, 800, 3,200 mg/kg および NA 200, 800 mg/kg を6カ月間強制経口投与した。その結果，PA 3,200 mg/kg 群に雄雌とも体重増加の軽度の抑制，尿蛋白の軽度の増加傾向，白血球の増加，生化学的検査値の変動を認めた。剖検した結果ではPA投与群に肝，腎の重量増加が認められ，PA 800 mg/kg 以上の投与群には肉眼的ならびに組織学的に腎障害の認められるものがあつた。

以上の所見から，慢性毒性試験においては雄雌ともに PA 200 mg/kg 以下は安全量，800 mg/kg は弱毒性量，3,200 mg/kg は中毒量といえる。一方，対照薬物のNAでは 200 mg/kg で軽度，800 mg/kg で著明な体重増加の抑制がみられ，200 mg/kg 群の尿所見，血液像，血液生化学的検査値に変動のみられるものがあり，結局NAは 200 mg/kg も中毒量と考えられる。なお，肝，腎の重量増加はNAにおいても認められた。

Table 10 慢性毒性試験総括表

実験群	体重増加抑制		飼料摂取量の減少		尿蛋白の増加		白血球の増加		生化学所見の異常		病理所見 肝肥大		病理所見 腎肥大		病理所見 腎障害(例数)		総合判定
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂ ♀
Control	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	0	0	——
PA 50 mg/kg	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	0	0	安全量
200	−	−	−	−	−	−	−	±	±	−	+	+	−	+	0	0	安全量
800	−	−	−	−	−	+	−	−	±	±	+	±	−	±	4	3	弱中毒量
3,200	+	+	±	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6	5	中毒量
NA 200 mg/kg	+	+	+	−	−	−	+△	+	−	+	+	+	±	+	0	0	中毒量
800	++	++	++	+	−	−	+△	±	+	+	+	+	+	+	0	0	中毒量

註） △……減少を示す

以上の成績より，ＰＡは同じ投与量で比較した場合，ＮＡよりもはるかに毒性の弱い化合物であるということができる。また，ＰＡがラットとヒトとで類似の代謝パターンを示したこと[1]，および主代謝産物の毒性も低かつたことをあわせ考える時，ＰＡがヒトにおいても安全度の高い薬物であることが予測される。

稿を終わるに当たり，本実験に終始協力された中島文博，氏家俊行，前田勝弘，小林裕子，近藤英子の諸氏に深謝します。

参考文献

1) 清水当尚，中村信一，高瀬善行，関根　豊，鈴木啓郷，中村　清：新抗菌剤 Piromidic acid の研究 Ⅱ．吸収，分布，排泄および代謝。Chemotherapy 19 (5) : 387～393, 1971

TOXICOLOGICAL STUDIES ON PIROMIDIC ACID

HIROMI SENDA, KUMIO ONISHI, TAKENORI OKA and HIROSHI TATSUMI
Research Laboratories, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.

Toxicological studies on piromidic acid were performed in comparison with nalidixic acid.

In acute toxicity tests in mice and rats, piromidic acid showed low toxicity in both sexes by intravenous, subcutaneous and oral routes. No appreciable toxicities were observed in mice and rats at an oral dose of 5 g/kg, and in dogs and monkeys at an oral dose of 2 g/kg.

In oral subacute toxicity tests in male and female rats, piromidic acid showed no abnormalities except a slight weight increase of liver and kidney at a dose of 3,200 mg/kg/day, while nalidixic acid showed significant abnormalities at doses more than 800 mg/kg/day.

In oral chronic toxicity tests in male and female rats, piromidic acid showed some toxicities at doses more than 800 mg/kg/day, while nalidixic acid showed significant toxicities even at a dose of 200 mg/kg/day. β-Hydroxypiromidic acid, a main metabolite of piromidic acid, also showed low toxicity in an acute toxicity test in mice and in a subacute toxicity test in rats. These results suggest that piromidic acid is an oral chemotherapeutic agent with lower toxicities than nalidixic acid.