## Piromidic acid の毒性学的検討

# 仙田博美・大西久美雄・岡 武哲・辰巳 照 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<sup>1)</sup> (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  $220 \, \mathrm{g}$  前後, 雌  $190 \, \mathrm{g}$  前後の SD-JCL 系 ラットを雄雌それぞれ  $1 \, \mathrm{群}$  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<sub>50</sub> 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

 $6\sim7$  週令の SD-JCL 系ラットを用い、 $24\pm2^{\circ}$ C、湿度  $55\pm5\%$  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)  $^{\circ}$ 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  $(1 \, \text{ヵ} \, \text{月})$  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  $(6 \, \text{ヵ} \, \text{月})$  はPAの 50, 200, 800, 3,200 mg/kg,NAの 200, 800 mg/kg を  $1 \, \text{日} \, \text{1}$  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 LD50 をまとめて Table 1 に示す。

Table 1 PAの急性毒性 (LD<sub>50</sub>)

投与	kri-		LD <sub>50</sub> (1	mg/kg)	
経路	性	マウス ICR	ラット SD	イヌ Beagle	サル
静脈内*	<b>♦</b>	333 329	338 415		
皮 下*	<del>\$</del> 00	1, 470 1, 520	>3,000 >3,000		
皮 下**	<b>♦</b>	>5,000 >5,000	>5,000 >5,000		
経 口*	<b>♦</b>	>5,000 >5,000	>5,000 >5,000	>2,000	>2,000

## \* 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 5g/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 5g/kg でも全く死亡例を認めなかつた。Na-OH に溶解した検体を投与した場合も 3g/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痩,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例が胸腺の著助な萎縮,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った (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 $_*$ スフ $_7$ 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)。

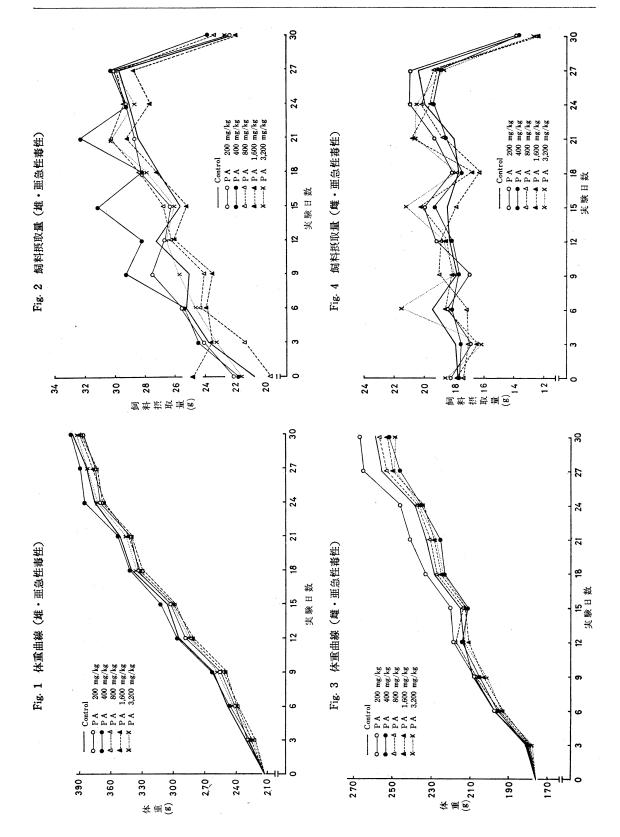
## 2-6. 剖検ならびに病理組織学的所見

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、特のう、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った。

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。



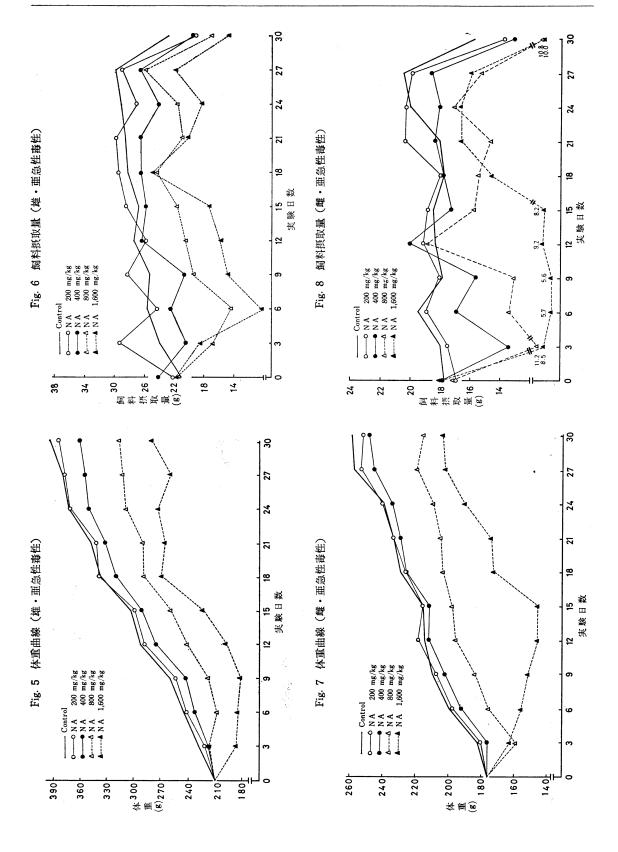


Table 2 血液学的檢查(亜急性毒性)

Court	#	Ą.	検	赤血球数	血色素量	ヘマトクリット値	白血球数		白血	白血球型別百分比	(%) 7	
PA         200 mg/kg         10         734±17.6         14.3±0.29         42±1.1         177±12.7         0         1.6         11.5         85.9           PA         200 mg/kg         10         726±14.4         14.5±0.27         43±0.9         189±9.0         0         1.1         8.5         90.3           400         10         726±14.2         14.6±0.21         43±0.9         188±9.6         0         1.2         9.9         87.9           1.600         10         772±2.4         14.6±0.21         44±0.8         188±9.6         0         0.9         7.8         90.7           3.200         10         772±2.4         14.6±0.25         44±0.8         188±9.6         0         0.9         7.8         90.7           NA         200 mg/kg         10         742±10.7         14.8±0.25         44±1.2         188±12.4         0         0.6         8.9         89.5           NA         200 mg/kg         10         722±1.6         14.7±0.16         44±0.9         119±1.2         0         0.6         8.9         9.1           A00 mg/kg         10         722±18.0         14.7±0.16         44±0.9         135±13.9         0         0.5         7.4	Ħ	<b>E</b>	宜数	(10 <sup>4</sup> /mm³)	(lp/g)	(%)	$(10^2/\text{mm}^3)$	В	Э	Z	ı	M
$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$		Control	10	734±17.6	$14.3\!\pm\!0.29$	42±1.1	$177 \pm 12.7$	0	1.6	11.5	85.9	1.0
$ \begin{array}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$			10	749±14.4	14. $5\pm0$ . 27	43±0.9	189± 9.0	0	1.1	8.5	90.3	0.1
NA   200 mg/kg   10   779±12.5   14,4±0.21   43±0.9   185±10.2   0   0.9   7.8   90.7     NA   200 mg/kg   9   771±16.6   14,9±0.25   44±0.9   179±9.0   0   0.6   8.9   89.5     NA   200 mg/kg   9   751±16.6   14,9±0.25   44±1.2   188±12.4   0   0.6   0.6   8.9   89.5     NA   200 mg/kg   10   772±18.0   14,7±0.18   44±0.9   159±11.5   0   0.6   0.6   7.4   91.0     NA   200 mg/kg   10   772±18.0   12,9±0.25   40±0.7   140±10.0   0   0.5   7.9   91.1     NA   200 mg/kg   10   729±18.0   12,9±0.25   40±0.7   140±10.0   0   0.7   81.1   90.9     NA   200 mg/kg   10   729±16.5   13,1±0.22   41±1.2   135±17.3   0   0.6   6.7   81.1   90.8     NA   200 mg/kg   10   749±10.5   13,1±0.22   41±1.2   135±17.3   0   0.6   6.7   81.1   90.8     NA   200 mg/kg   10   749±10.5   13,1±0.22   41±1.2   135±17.0   0   0.5   6.1   91.9     NA   200 mg/kg   10   749±10.5   13,1±0.25   42±1.0   176±11.3   0   0.7   81.1   90.8     NA   200 mg/kg   10   749±10.5   13,1±0.25   39±0.9   153±12.0   0   0.7   81.1   90.8     NA   200 mg/kg   10   749±10.5   13,1±0.25   39±0.9   153±12.0   0   0.7   81.1   90.8     NA   200 mg/kg   10   749±10.5   13,1±0.25   39±0.9   153±12.0   0   0.7   81.1   90.8     NA   200 mg/kg   10   749±10.5   13,1±0.25   39±0.9   178±11.4   90.8   5.8   94.6     NA   200 mg/kg   10   749±10.5   12,0±0.21   39±0.9   178±11.4   90.8   5.8   94.5     NA   200 mg/kg   10   749±10.5   12,0±0.21   39±0.9   178±11.4   90.8   5.8   94.5     NA   200 mg/kg   10   749±10.5   12,0±0.21   39±0.9   178±11.4   90.8   5.8   94.5     NA   200 mg/kg   10   749±10.5   12,0±0.21   39±0.9   178±11.4   90.8   5.8   94.5     NA   200 mg/kg   10   749±10.5   12,0±0.21   39±0.9   178±11.4   90.8   5.8   94.5     NA   200 mg/kg   10   749±10.5   12,0±0.21   90±0.9   178±11.4   90.8   5.8   94.5     NA   200 mg/kg   10   749±10.5   12,0±0.21   90±0.9   178±10.5   90±0.9   90±0.9   90±0.9   90±0.9   90±0.9   90±0.9   90±0.9   90±0.9   90±0.9   90±0.9   90±0.9   90±0.9   90±0.9   90±0.9   90±0.9   90±0.9   90±0.9   90±0.9   90±0.9		400	10	$725\!\pm\!14.2$	$14.6\!\pm\!0.21$	<b>43</b> ±0.8	$181\!\pm\!13.8$	0	1.2	6.6	6.78	1.0
1,600   10   777±25.4   14,6±0.16   44±0.8   183±9.6   0   1.3   10.3   87.2    3,200   10   742±10.7   14,8±0.25   43±0.9   179±9.0   0   0.6   8.9   89.5    NA   200 mg/kg   9   751±16.6   14,9±0.26   44±1.2   188±12.4   0   0.6   0.8   7.4   91.0    1,600   10   721±8.0   14,7±0.16   44±0.9   159±13.9   0   0.5   7.4   91.0    Control   10   722±18.0   14,7±0.18   42±0.9   153±13.9   0   0.5   7.9   91.1    PA   200 mg/kg   10   752±18.0   12,9±0.25   40±0.7   140±10.0   0   0.7   8.1   90.9    PA   200 mg/kg   10   749±18.9   12,9±0.25   40±0.7   177±12.7   0   0.6   6.7   82.5    Roo   10   728±16.5   131±0.22   41±1.2   136±7.2   0   0.5   0.5   0.0    NA   200 mg/kg   10   749±20.0   131±0.21   41±0.7   176±11.3   0   0.7   81.1   90.8    NA   200 mg/kg   10   749±20.0   131±0.21   41±0.7   176±11.3   0   0.7   81.1   90.8    NA   200 mg/kg   10   749±20.0   131±0.22   42±1.0   176±11.3   0   0.7   81.1   90.8    NA   200 mg/kg   10   749±12.5   131±0.25   39±0.9   178±14.6   0   0.8   5.8   94.6    NA   200 mg/kg   10   749±12.5   131±0.25   39±0.9   178±14.6   0   0.8   5.8   94.6    NA   200 mg/kg   10   749±12.5   131±0.25   39±0.9   178±14.6   0   0.8   5.8   94.6    NA   200 mg/kg   10   749±12.5   131±0.25   39±0.9   178±14.6   0   0.8   5.8   94.6    NA   200 mg/kg   10   749±12.5   131±0.25   39±0.9   178±14.6   0   0.8   5.8   94.6    NA   200 mg/kg   10   749±18.2   127±0.26   39±1.4   145±1.2   165±0.25   0.1   165±0.25    NA   200 mg/kg   10   749±18.2   127±0.26   39±1.4   145±1.5   165±0.2   0   0.8   5.8    NA   200 mg/kg   10   749±18.2   127±0.26   39±1.4   145±1.5   165±0.2   0   0.8   5.8    NA   200 mg/kg   10   749±18.2   127±0.26   0   0.8   0.8   5.8   94.6    NA   200 mg/kg   10   749±18.2   127±0.26   0   0   0   0   0   0    NA   200 mg/kg   10   749±18.2   127±0.26   0   0   0   0   0    NA   200 mg/kg   10   749±18.2   127±0.26   0   0   0   0   0    NA   200 mg/kg   10   749±18.2   127±0.26   0   0   0   0   0    NA   200 mg/kg   10   0   0   0   0   0   0    NA   200 mg/kg		800	10	$730\!\pm\!13,3$	14, $4\pm0$ , 21	<b>4</b> 3±0.9	$185\!\pm\!10.2$	0	0.9	7.8	90.7	0.6
NA 200 mg/kg 9 751±16.6 14,9±0.26 44±1.2 188±12.4 0 0.6 8.9 89.5   NA 200 mg/kg 10 751±16.6 14,9±0.26 44±1.2 188±12.4 0 0.6 7.7 1.0 9.5 89.2   Soon Tiles 10 730±10.4 14,8±0.17 44±0.9 201±9.11 0 0.1 0.8 7.4 91.0   1.	舞	1,600	10	$777 \pm 25.4$	14. $6\pm 0.16$	<b>44</b> ±0.8	$183\pm~9.6$	0	1.3	10.3	87.2	1.2
NA 200 mg/kg 9 751±16.6 14.9±0.26 44±1.2 188±12.4 0 0 0.8 7.4 9 10.0   400		3, 200	10	742±10.7	14.8 $\pm$ 0.25	<b>4</b> 3±0.9	179± 9.0	0	9.0		89.5	1.0
$ \begin{array}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$			6	$751\pm16.6$	14. $9\pm0.26$	<b>44</b> ±1.2	$188\!\pm\!12.4$	0	0.8	7.4	91.0	0.8
$ \begin{array}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$		400	10	$730\!\pm\!10.4$	$14.8\!\pm\!0.17$	<b>44</b> ±0.9	$201\pm 9.1$	0	1.0	9.5	89.2	0.3
$ \begin{array}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$		800	10	$721\pm 8.0$	$14.7\!\pm\!0.16$	<b>4</b> 3±1.0	$198\pm11.5$	0	0.5	7.4	91.9	0.2
Control         10         752±18.0         12.9±0.25         40±0.7         140±10.0         0         0.7         8.1         90.9           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           400         10         753±16.0         13.4±0.16         40±1.1         145±7.3         0         0.6         6.7         92.5           1,600         10         728±16.5         13.1±0.22         41±1.2         136±7.2         0         0.6         6.7         92.5           1,600         10         749±20.0         13.1±0.21         41±0.7         136±7.2         0         0.5         0.0         89.2           3,200         9         769±22.4         13.5±0.22         42±1.0         176±11.3         0         0.7         8.1         90.8           NA         200 mg/kg         10         714±18.2         13.1±0.25         39±0.9         178±14.0*         0         1.3         6.6         91.9           800         10         714±18.2         12.7±0.26         39±1.4         142±14.6         0         0.8         5.8         93.2		1,600	7	708±23.3	14. $7\pm0.18$	42±0.9	153±13.9	0	0.5	6.7	91.1	0.5
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           400         10         753±16.0         13.4±0.16         40±1.1         145±7.3         0         0.6         6.7         92.5           800         10         728±16.5         13.1±0.22         41±1.2         136±7.2         0         0.5         10.0         89.2           1,600         10         749±20.0         13.1±0.21         41±0.7         153±7.7         0         0.5         6.1         93.4           3,200         9         769±22.4         13.5±0.22         42±1.0         176±11.3         0         0.7         8.1         90.8           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           800         10         714±18.2         12.7±0.26         39±1.4         142±14.6         0         0.8         5.8         93.2           1,600         6         713±12.2         12.6±0.05         41±1.2         0         0         0         0         1.8         5.8         94.6		Control	10	$752\!\pm\!18.0$	$12.9\!\pm\!0.25$	40±0.7	$140\!\pm\!10.0$	0	0.7	8.1	90.9	0.3
$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$			10	749±18.9	12, 9±0, 25	40±0.7	177±12.7	0	0.8	11.8	87.0	0.4
NA $200 \text{ mg/kg}$ 10 $728\pm16.5$ $13.1\pm0.22$ $41\pm1.2$ $136\pm7.2$ 0         0.5         10.0         89.2           1,600         10 $749\pm20.0$ $13.1\pm0.21$ $41\pm0.7$ $153\pm7.7$ 0         0.5         6.1         93.4           NA $3.200$ 9 $769\pm22.4$ $13.5\pm0.22$ $42\pm1.0$ $176\pm11.3$ 0         0.7         8.1         90.8           NA $200 \text{ mg/kg}$ 10 $742\pm12.5$ $13.1\pm0.25$ $39\pm0.9$ $153\pm12.0$ 0         1.0 $3.8$ $94.6$ 800         10 $718\pm10.6$ $12.9\pm0.21$ $39\pm0.9$ $178\pm14.0$ *         0         1.3 $6.6$ $91.9$ 800         10 $714\pm18.2$ $12.7\pm0.26$ $39\pm1.4$ $142\pm14.6$ 0         0         0         8.3 $94.6$ 1,600         6 $713\pm12.2$ $12.6\pm0.05$ $41\pm1.2$ $145\pm9.2$ 0 $1.8$ $15.0$ $93.2$		400	10	$753\pm16.0$	$13.4\pm0.16$	<b>4</b> 0±1.1	$145\pm 7.3$	0	0.6	6.7	92. 5	0.2
$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$		800	10	$728\!\pm\!16.5$	$13.1\pm0.22$	41±1.2	$136\pm\ 7.2$	0	0,5	10.0	89.2	0.3
3,200         9         769±22.4         13.5±0.22         42±1.0         176±11.3         0         0,7         8.1         90.8           200 mg/kg         10         742±12.5         13.1±0.25         39±0.9         153±12.0         0         1.0         3.8         94.6           400         10         718±10.6         12.9±0.21         39±0.9         178±14.0*         0         1.3         6.6         91.9           800         10         714±18.2         12.7±0.26         39±1.4         142±14.6         0         0.8         5.8         93.2           1,600         6         713±12.2         12.6±0.05         41±1.2         145±9.2         0         1.8         15.0         82.5	響	1,600	10	$749\pm 20.0$	$13,1\pm0,21$	<b>4</b> 1±0.7	$153\pm 7.7$	0	0.5	6.1	93. 4	0
200 mg/kg         10         742±12.5         13.1±0.25         39±0.9         153±12.0         0         1.0         3.8         94.6           400         10         718±10.6         12.9±0.21         39±0.9         178±14.0*         0         1.3         6.6         91.9           800         10         714±18.2         12.7±0.26         39±1.4         142±14.6         0         0.8         5.8         93.2           1,600         6         713±12.2         12.6±0.05         41±1.2         145±9.2         0         1.8         15.0         82.5		3, 200	6	769±22.4	13, $5\pm0$ , 22	42±1.0	176±11.3	0	0.7	8.1	8.06	0.4
			10	$742 \pm 12.5$	13, $1\pm 0$ , 25	39±0.9	$153\pm12.0$	0	1.0	3.8	94.6	0.6
$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$		400	10	$718\pm10.6$	$12.9\!\pm\!0.21$	39±0.9	$178\pm14.0^{*}$	0	1.3	6.6	91.9	0.2
$ 6 \qquad 713\pm12.2 \qquad 12.6\pm0.05 \qquad 41\pm1.2 \qquad 145\pm \ 9.2 \qquad 0 \qquad 1.8 \qquad 15.0 \qquad 82.5 $		800	10	$714\pm18.2$	$12.7\!\pm\!0.26$	$39\pm1.4$	$142 \pm 14.6$	0	0.8	5.8	93.2	0.2
		1,600	9	$713\!\pm\!12.2$	$12.6\pm0.05$	$41\!\pm\!1.2$	$145\pm\ 9.2$	0	1.8	15.0	82.5	0.7

Table 3 血液生化学的検査(亜急性毒性)

					Lable	n	《年允予时》	<b>瓜筱</b>	(単年)					
和	聚聚	検査数	血 (mg%)	尿素窒素 (mg%)	7 L 7 + = 2 × (mg%)	終コレス テロール (mg%)	終蛋白 (8%)	ブルブミ 、 (8%)	A/G	Al-P (KAU)	GOT (KU)	GPT (KU)	Na <sup>+</sup> (mEq/l)	K+ (mEq/1)
	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	<b>4.</b> 1±0. 08
	PA 200 mg/kg	10	$120\pm3.6$	22. $7\pm0.64$	$0.9\pm 0.05$	59±3.8	$5.9\pm0.14$	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	$118\pm 2.4$	$24.1{\pm}0.76$	$0.8\!\pm\!0.07$	$60\pm4.1$	5.7 $\pm$ 0.14	$2.6\pm0.11$	$0.8\pm0.02$	$40\pm3.2$	$106 \pm 11.1$	$32\pm1.7$	144±1.0	4.3 $\pm$ 0.15
	800	10	$119\pm3.0$	$22.1\!\pm\!1.20$	$0.7\!\pm\!0.05$	$57\pm3.7$	$5,3\!\pm\!0,15$	$2.5\pm0.10$	$0.9\pm 0.06$	$41\pm5.2$	110± 7.6	$35\pm2.9$	$143 \pm 0.4$	4. $1\pm 0.10$
撰	1,600	10	$117\pm2.0$	22. $1\pm 0.93$	$0.7\!\pm\!0.07$	$60\pm2.6$	$5.4\pm0.16$	$2.5\pm0.13$	0.8±0.07	$45\pm5.4$	145±17.9	49±7.5	145±0.9	4. $3\pm0.21$
	3,200	10	114±1.9	22. $3\pm 0$ . 98	$0.7\pm0.04$	<b>63±2, 5</b>	$5.4\pm0.10$	$2.7\pm0.10$	$1.0\!\pm\!0.05$	$37\pm2.2$	$111\pm11.7$	$27\pm1.6$	$145\pm1.1$	4. $3\pm 0.20$
	NA 200 mg/kg	6	$113 \pm 3.2$	21. $3\pm 0$ . 91	0.8±0.07	55±2.4	$5.3\pm0.17$	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	$108\pm2.3$	23. $3\pm 0$ . 73	$0.8\pm 0.03$	$63\pm3.8$	5.7 $\pm$ 0.19	$2.6\pm0.09$	$0.9\pm 0.02$	$45\pm5.0$	98± 5.3	$41\pm 3.5$	$144 \pm 0.6$	4. $1\pm0.16$
	800	10	$106\pm1.9$	$23.9\!\pm\!1.33$	$0.8\pm 0.04$	$62{\pm}5.1$	$5.7\!\pm\!0.16$	2.7 $\pm$ 0.09	0.9±0.04	54±4.3	$122\pm13.5$	<b>46</b> ± <b>4.</b> 0	$145\pm0.9$	4. $1\pm 0$ . 14
	1,600	7	$107\pm3.1$	27.0 $\pm$ 1.53	$0.9\pm0.03$	55±3.7	$5.1\pm0.17$	$2.4{\pm}0.06$	0.9±0.06	44±4.4	$134 \pm 14.3$	$61\pm7.1$	$145\pm1.0$	4. $0\pm 0.30$
	Control	10	99±2.3	24. 4±1. 34	$0.6\pm 0.04$	79±6.3	$6.2\!\pm\!0.15$	3. 0±0. 08	$1.0\pm0.02$	27±2.7	111± 6.2	33±2.5	140±0.7	3.8±0.28
	PA 200 mg/kg	6	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	$3.5\pm0.09$
	400	10	$101\pm2.2$	$22.7\!\pm\!1.29$	$0.6\pm0.05$	$68\pm4.2$	$6.1\!\pm\!0.13$	$2.9\pm0.06$	1. $0\pm0.03$	$32\pm4.5$	$113\pm 16.5$	$27\pm2.2$	$141\pm0.8$	$3.5\pm 0.10$
	800	10	$95\pm2.0$	22. $5\pm 0.98$	$0.6\pm0.02$	$84\pm3.6$	$5.9\!\pm\!0.10$	$2.9\pm0.07$	$1.0\!\pm\!0.03$	$23\pm2.3$	91± 4.6	$27\pm3.2$	$137\pm1.7$	3. $4\pm0.14$
費	1,600	10	$98\pm1.8$	$21.5\pm0.95$	$0.7\pm0.05$	<b>74</b> ±4.3	$6.0\!\pm\!0.14$	$3.0\pm0.07$	$1.0\!\pm\!0.03$	$30\pm2.5$	$99\pm11.0$	$27\pm1.9$	140±1.4	3.6±0.11
	3, 200	6	$102 \pm 2.1$	20.7±1.44	0.6±0.03	74±4.4	5. $7\pm0.10$	$2.8\pm 0.10$	$1.0\!\pm\!0.06$	$31\pm3.6$	$136\pm16.7$	$30\pm1.6$	141±1.1	$3.8\pm 0.13$
	NA 200 mg/kg	10	$98\pm1.7$	$20.8 \pm 1.04$	0,6±0.03	76±5.2	$5.9\pm0.15$	2.9±0.11	1. $0\pm0.04$	29±3.8	109± 7.4	* 25±1.0	140±1.0	3.6±0.12
	400	10	$97\pm2.0$	23. $0 \pm 0$ . 90	$0.7\pm0.04$	70±4.4	5.7 $\pm$ 0.09		$0.9\pm 0.04$	$24\pm2.2$	$103\pm~6.5$	$35\pm 2.3$	$138\pm0.6$	$3.6\pm 0.15$
	800	10	$98\pm2.0$	$24.2\pm 1.04$	$0.7\pm0.03$	$74\pm5.5$	$5.8\pm0$	$2.7\pm0.07$	$0.9\pm0.04$	$32\pm3.9$	111 ± 8.4	** 44±3.5	140±1.1	$3.7\pm0.12$
	1,600	5	90±1.7	$25.7\pm0.80$	$0.7\pm0.04$	76±5.9	$5.3\pm0.22$	2.6±0.07	1. $0\pm0.07$	33±6.3	$116\pm 23.9$	** 54±6.4	$141\pm1.2$	$3.6\pm 0.21$
										AV. $\pm$ S. E.	* ±	Pr<0.05	*	Pr<0.01

Table 4-a 臟器重量(亜急性毒性)

##						Mar of the state o					
PA   200 mg/kg   10   1.99±0.032   1.33±0.053   1.53±0.053   16.1±0.28   2.93±0.149   0.84±0.047     PA   200 mg/kg   10   1.99±0.032   1.31±0.048   1.54±0.048   18.1±0.85   3.02±0.155   0.83±0.058     1.600   10   2.02±0.032   1.32±0.042   1.59±0.047   17.2±0.82   2.95±0.111   0.93±0.058     1.600   10   2.02±0.032   1.35±0.042   1.59±0.047   17.2±0.82   2.95±0.111   0.93±0.058     1.600   10   2.02±0.032   1.35±0.042   1.58±0.052   19.7±0.91*   3.20±0.122   0.97±0.039*     NA   200 mg/kg   9   2.02±0.033   1.25±0.02*   1.55±0.041   1.59±0.041   1.99±0.032   1.13±0.055*   1.50±0.045   1.50±0.048   1.50±0.048   1.50±0.048   1.50±0.041   1.99±0.032   1.13±0.055*   1.90±0.056*   1.00±0.056*	和		<b></b>	鉛検数	為 (8)	ٽ (g)	帮(g)	肝 (g)	(8)	<b>監</b> (8)	下垂体 (mg)
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         0.88±0.086           400         10         1.99±0.045         1.33±0.048         1.54±0.048         18.1±0.85         3.0±0.135         0.88±0.086           1.600         10         2.00±0.032         1.33±0.042         1.59±0.047         17.2±0.82         2.96±0.111         0.98±0.047           3.200         10         2.00±0.032         1.33±0.042         1.59±0.047         17.2±0.82         2.96±0.111         0.98±0.047           NA         2.00         10         2.00±0.032         1.30±0.042         1.58±0.047         17.2±0.82         2.96±0.111         0.99±0.037           NA         2.00         10         2.00±0.032         1.23±0.042         1.58±0.042         1.58±0.047         0.99±0.037         0.99±0.039         0.99±0.048         0.99±0.037         0.99±0.037         0.99±0.039         0.99±0.038         0.99±0.039         0.99±0.038         0.99±0.049         0.99±0.049         0.99±0.049         0.99±0.049         0.99±0.049         0.99±0.049         0.99±0.049         0.99±0.049         0.99±0.049         0.99±0.049         0.99±0.049         0.99±0.049         0.99±0.049         0.99±0.049         0.99±0.049		Contr	lo.	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
100   1.96±0.045   1.32±0.048   1.54±0.048   18.1±0.88   3.02±0.155   0.89±0.035   1.30±0.042   1.59±0.047   17.2±0.82   2.95±0.111   0.99±0.035   1.30±0.042   1.50±0.042   1.50±0.042   1.50±0.042   1.50±0.042   1.50±0.042   1.50±0.042   1.50±0.042   1.50±0.042   1.50±0.042   1.50±0.042   1.50±0.042   1.50±0.042   1.50±0.042   1.50±0.042   1.50±0.042   1.50±0.042   1.50±0.043   1.50±0.043   1.20±0.043   1.20±0.028   1.20±0.058   1.50±0.058   1.50±0.058   1.50±0.063   1.50±0.063   1.50±0.043   1.50±0.043   1.13±0.056**   1.50±0.058   1.50±0.063   1.50±0.063   1.50±0.064		PA	200 mg/kg	10	1. 99±0. 032	1, 31 ± 0, 048	1. 40±0. 040	$16.6\pm0.72$	2, 75±0, 107	0.86±0.036	10.9±0.71
1,600 10 2.00±0.032 1.33±0.042 1.59±0.047 17.2±0.82 2.95±0.111 0.99±0.047 1.000 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 3.200 mg/kg 9 2.02±0.033 1.29±0.022* 1.51±0.052 1.75±0.052 1.75±0.052 0.97±0.030* 0.89±0.030* 0.89±0.030* 0.90±0.032 1.29±0.042 1.53±0.052 1.75±0.052 0.97±0.031 0.99±0.032 1.29±0.042 0.92±0.041 0.99±0.032 1.29±0.042 1.35±0.055* 1.51±0.058 18.0±0.68 2.92±0.061 0.92±0.041 0.99±0.032 1.29±0.041 0.92±0.041 0.92±0.041 0.92±0.041 0.92±0.041 0.92±0.041 0.92±0.041 0.92±0.041 0.92±0.041 0.92±0.041 0.92±0.041 0.92±0.041 0.92±0.041 0.92±0.041 0.92±0.041 0.92±0.042 0.92±0.041 0.92±0.041 0.92±0.041 0.92±0.042 0.92±0.041 0.92±0.041 0.92±0.042 0.92±0.			400	10	1. $96\pm0.045$	1, $32\pm0$ , 048	1. $54 \pm 0.048$	18. $1 \pm 0.85$	$3.02\pm0.155$	$0.83\pm 0.036$	12, $5\pm 0$ , 60
NA   200 mg/kg   9   2,02±0,032   1,35±0,042   1,53±0,052   19,7±0,91**   2,98±0,097   0,88±0,047     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   0,99±0,038     NA   200 mg/kg   10   1,99±0,022   1,22±0,028*   1,61±0,058   18,0±0,68   2,92±0,061   0,92±0,041     NA   200 mg/kg   10   1,99±0,022   1,13±0,056**   1,51±0,058   18,0±0,69   2,73±0,096   0,88±0,048     NA   200 mg/kg   10   1,90±0,047   0,95±0,042   1,5±0,096   10,6±0,77   2,07±0,125   0,4±0,039     NA   200 mg/kg   10   1,90±0,047   0,95±0,042   1,25±0,036   10,0±0,47   2,12±0,096   0,65±0,041     NA   200 mg/kg   10   1,80±0,047   0,95±0,042   1,25±0,036   11,2±0,34   2,12±0,096   0,65±0,041     NA   200 mg/kg   10   1,80±0,047   0,95±0,042   1,5±0,036   11,2±0,34   2,12±0,096   0,65±0,041     NA   200 mg/kg   10   1,80±0,047   0,95±0,042   1,10±0,048   10,0±0,041   0,0±0,041   0,90±0,037   0,95±0,042   1,10±0,041   0,0±0,041   0,90±0,037   0,90±0,037   0,90±0,037   0,90±0,037   0,90±0,037   0,90±0,037   0,90±0,037   0,90±0,037   0,90±0,037   0,90±0,037   0,90±0,037   0,90±0,037   0,90±0,037   0,90±0,038   0,90±0,			800	10	2, $00 \pm 0$ , 032	1, $33\pm0$ , 042	1. $59\pm0.047$	$17.2\!\pm\!0.82$	2, 95 $\pm$ 0, 111	$0.93\pm0.035$	$13.6\!\pm\!1.20$
NA   200 mg/kg   9   2.02±0.033   1.29±0.022**   1.62±0.065   17.6±0.64   2.85±0.130   0.89±0.038     A   200 mg/kg   9   2.02±0.033   1.29±0.022**   1.62±0.065   17.6±0.64   2.85±0.130   0.89±0.038     A   200 mg/kg   10   1.99±0.032   1.22±0.022**   1.51±0.068   18.0±0.68   2.92±0.061   0.92±0.041     B   2.01±0.032   1.18±0.055**   1.36±0.041*   16.9±0.69   2.73±0.096   0.88±0.048     A   200 mg/kg   10   1.90±0.025   1.13±0.056**   1.26±0.065**   14.5±0.82   2.73±0.114   0.06±0.043**     A   200 mg/kg   10   1.90±0.025   1.02±0.030   1.09±0.056   10.6±0.77   2.07±0.125   0.46±0.039     A   200 mg/kg   10   1.90±0.025   1.02±0.030   1.09±0.057   1.09±0.051   1.00±0.047     A   200 mg/kg   10   1.90±0.047   0.95±0.042   1.25±0.036   10.6±0.47   2.12±0.092   0.65±0.014     A   200 mg/kg   10   1.90±0.047   0.95±0.042   1.25±0.056   11.2±0.34   2.12±0.090   0.65±0.014     A   200 mg/kg   10   1.80±0.041   0.90±0.025   1.15±0.032   11.2±0.34   2.12±0.090   0.65±0.024     A   200 mg/kg   10   1.80±0.041   0.90±0.025   1.15±0.032   11.2±0.34   2.12±0.090   0.65±0.028     A   200 mg/kg   10   1.80±0.041   0.90±0.028   1.19±0.048   10.6±0.31   2.05±0.044   0.65±0.028     A   200 mg/kg   10   1.80±0.041   0.90±0.028   1.19±0.049   11.2±0.34   2.12±0.080   0.65±0.028     A   200 mg/kg   10   1.90±0.047   0.91±0.028   1.19±0.069   1.11±0.39   1.94±0.064   0.65±0.028     A   200 mg/kg   10   1.90±0.048   0.95±0.048   10.6±0.29   1.95±0.045   0.60±0.017     A   200 mg/kg   10   1.90±0.048   0.91±0.028   1.04±0.029   1.91±0.029   0.95±0.049   0.90±0.039   0.90±	對		1,600	10	2. $02\pm0$ . $032$	1. $30\pm0.058$	1. $58 \pm 0.055$	18, $3\pm0$ , $54**$	$2.98\pm 0.097$	$0.88\pm 0.047$	13. $0\pm 0$ . 70
NA         200 mg/kg         9         2,02±0.033         1,29±0.022**         1,62±0.052         17,6±0.64         2,58±0.130         0,89±0.038           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           800         10         2,01±0.032         1,18±0.055*         1,51±0.058*         14,5±0.82         2,73±0.061         0,92±0.041           1,600         7         1,96±0.015         1,18±0.056**         1,26±0.065**         14,5±0.82         2,73±0.114         0,60±0.043***           Control         1,600         1,81±0.032         0,95±0.045         1,09±0.056         10,6±0.77         2,73±0.114         0,60±0.043***           PA         200 mg/kg         10         1,90±0.025         1,02±0.036         1,06±0.77         2,01±0.039         0,46±0.039           PA         200 mg/kg         10         1,90±0.047         0,85±0.045         1,25±0.056         10,6±0.77         2,01±0.070         0,46±0.039           PA         200 mg/kg         10         1,90±0.047         0,85±0.045         1,25±0.056         10,6±0.47         2,01±0.070         0,46±0.039           1,600         10         1,90±0.041         0,90±0.043         1,25±0.0			3, 200	10	$2.03\pm0.032$	1, 35 ± 0, 042	1, 53±0, 052	19, 7±0, 91**	3, 20±0, 122	0.97±0.030*	11. $7 \pm 0.80$
$ \begin{array}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$		NA	200 mg/kg	6	$2,02\pm0.033$	1. $29\pm0.028$	1. $62\pm0.052$	17.6 $\pm$ 0.64	2.85 $\pm$ 0.130	0.89±0.038	12, $4\pm1$ , 41
Control   10   2.01±0.032   1.18±0.065*   1.36±0.041*   16.9±0.69   2.73±0.096   0.88±0.048     1,600   7   1.96±0.015   1.13±0.066**   1.26±0.065**   14.5±0.82   2.73±0.114   0.60±0.043**     Control   10   1.81±0.032   0.95±0.045   1.09±0.066   10.6±0.77   2.07±0.125   0.46±0.039     PA   200 mg/kg   10   1.90±0.025   1.02±0.030   1.49±0.196   10.8±0.77   2.07±0.125   0.46±0.039     1,600   10   1.90±0.047   0.87±0.062   1.25±0.036   10.6±0.77   2.01±0.070   0.63±0.024     1,600   10   1.90±0.041   0.90±0.035   1.25±0.036   11.2±0.34   2.12±0.092   0.65±0.014     3,200   10   1.80±0.061   0.95±0.024   1.19±0.060   11.2±0.34   2.12±0.080   0.63±0.033     1,80±0.047   0.91±0.028   1.19±0.050   11.1±0.39   1.94±0.064   0.65±0.032     1,90±0.047   0.91±0.028   1.19±0.050   11.1±0.39   1.94±0.045   0.60±0.017     1,600   10   1.90±0.047   0.91±0.028   1.19±0.050   11.1±0.39   1.94±0.045   0.60±0.017     1,600   10   1.90±0.047   0.91±0.028   1.19±0.050   11.1±0.39   1.94±0.045   0.60±0.017     1,600   10   1.90±0.047   0.91±0.028   1.14±0.143   11.2±0.69   1.97±0.155   0.48±0.034*     1,600   10   1.90±0.063   0.86±0.039*   1.14±0.143   11.2±0.69   1.97±0.155   0.48±0.034*     1,600   10   1.90±0.063   0.80±0.039*   1.14±0.143   11.2±0.69   1.97±0.155   0.48±0.034*     1,600   1,600   1,600   1,600   1,600   1.90±0.030*   1.14±0.143   11.2±0.69   1.97±0.155   0.48±0.034*     1,600   1,600   1,600   1,600   1,600   1.90±0.030*   1.14±0.143   11.2±0.69   1.97±0.155   0.48±0.034*     1,600			400	10	1, 99 ± 0, 032	1, $22\pm0$ , $022^{**}$	1, $51 \pm 0$ , 058	<b>18.</b> 0±0. <b>68</b>	2, 92 $\pm$ 0, 061	$0.92\pm0.041$	12. $2\pm 0.96$
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**     Control			800	10	2, $01 \pm 0$ , $032$	1, $18\pm0$ , $055*$	1.36±0.041*	$16.9\pm0.69$	2. $73\pm0.096$	$0.88\pm 0.048$	11. $5\pm 0$ . 77
PA         200 mg/kg         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           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           800         10         1.90±0.047         0.87±0.052         1.25±0.036         10.6±0.47         2.01±0.070         0.63±0.024           1,600         10         1.90±0.041         0.95±0.042         1.26±0.057         10.9±0.47         2.12±0.092         0.65±0.014           3,200         10         1.80±0.041         0.96±0.035         1.29±0.051         11.0±0.64         2.02±0.114         0.61±0.041           NA         200 mg/kg         10         1.80±0.087         0.91±0.026         1.15±0.032         11.2±0.34         2.12±0.080         0.63±0.033           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±0.038           800         10         1.90±0.028         0.85±0.028         1.04±0.028         1.06±0.29         1.95±0.045         0.60±0.017           1,600         6         1.80±0.053         0.80±0.028			1,600	7	1.96 $\pm$ 0.015	1, 13±0, 056**	1. 26±0. 065**	14.5 $\pm$ 0.82	2, $73\pm0$ , 114	0.60±0.043**	12. $3\pm 0.57$
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           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           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           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           NA         200 mg/kg         10         1.80±0.087         0.91±0.026         1.15±0.032         11.2±0.34         2.12±0.080         0.63±0.033           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           800         10         1.90±0.047         0.91±0.028         1.19±0.050         11.1±0.39         1.94±0.064         0.65±0.032           1,600         6         1.80±0.053         0.85±0.028         1.04±0.028         1.06±0.29         1.97±0.155         0.48±0.037*		Contr	ol	10	$1.81\pm0.032$	0, 95 ± 0, 045	1.09±0.056	10.6±0.77	2, $07 \pm 0$ , 125	0, 46±0, 039	11. $6\pm0.69$
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           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           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           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           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           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           800         10         1.90±0.028         0.85±0.028         1.04±0.028         1.06±0.29         1.85±0.045         0.60±0.017           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*		PA	200 mg/kg	10	1.90±0.025	1. 02±0. 030	1. 49±0. 196	10.8±0.72	2. $01 \pm 0.083$	0. 62±0. 036	12, 1±0, 60
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           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           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           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           400         10         1.90±0.047         0.91±0.028         1.19±0.050         11.1±0.39         1.94±0.064         0.65±0.032           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           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*			400	10	1.90±0.047	$0.87 \pm 0.052$	1, $25 \pm 0$ , 036	10.6 $\pm$ 0.42	2, $01\pm0$ , $070$	$0.63\pm0.024$	11. $9\pm 0.88$
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         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         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         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         800       10       1.90±0.028       0.85±0.028       1.04±0.028       1.06±0.29       1.85±0.045       0.60±0.017         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*		100 mg - 100	800	10	1, 90 $\pm$ 0, 051	$0.95\pm0.042$	1. $26\pm0.057$	10, 9±0, 47	2, $12\pm0.092$	$0.65\pm0.014$	12, $2\pm 0$ , 85
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         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         400       10       1.90±0.047       0.91±0.028       1.19±0.050       11.1±0.39       1.94±0.064       0.65±0.032         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         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*	費		1,600	10	1,80±0,041	$0.90\pm0.035$	1. $29\pm0.051$	11. $0\pm0.64$	2, $02\pm0$ , 114	$0.61\pm0.041$	11. $9\pm0.79$
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           400         10         1.90±0.047         0.91±0.028         1.19±0.050         11.1±0.39         1.94±0.064         0.65±0.032           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           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*			3, 200	6	1.80±0,087	$0.91 \pm 0.026$	1, 15±0, 032	11, 2±0, 34	2, 12 $\pm$ 0, 080	0, 63±0, 033	12, $0 \pm 0.87$
		NA	200 mg/kg	10	1, $80\pm0$ , 051	$0.95\pm0.024$	1. 19±0. 048	$10.6\pm0.31$	2, 05 $\pm$ 0, 064	$0.65\pm0.028$	12, $7 \pm 0$ , 50
			400	10	1. $90\pm0.047$	$0.91\pm 0.028$	1. $19\pm0.050$	11. $1 \pm 0.39$	1. $94 \pm 0$ . 064	$0.62\pm0.032$	$10.6\pm0.95$
$6 \hspace{1.5cm} 1.\hspace{.05cm} 80 \pm 0.\hspace{.05cm} 0.53 \hspace{0.5cm} 0.\hspace{.05cm} 80 \pm 0.\hspace{.05cm} 0.39 * \hspace{0.5cm} 1.\hspace{.05cm} 1.4 \pm 0.\hspace{.05cm} 143 \hspace{0.5cm} 11.\hspace{0.05cm} 2 \pm 0.\hspace{0.05cm} 69 \hspace{0.5cm} 1.\hspace{.05cm} 97 \pm 0.\hspace{.05cm} 155 \hspace{0.5cm} 0.\hspace{.05cm} 48 \pm 0.\hspace{.05cm} 0.34 * \hspace{0.5cm}$			800	10	$1.90\pm0.028$	$0.85\pm0.028$	1. $04\pm0.028$	$10.6\pm 0.29$	1. $85\pm0.045$	$0.60\pm0.017$	$10.7\pm0.47$
			1,600	9	1.80±0.053	$0.80\pm0.039*$	1, $14\pm0$ , $143$	11. $2\pm 0.69$	1.97 $\pm$ 0.155	$0.48\pm0.034*$	11. $5\pm0.56$

Table 4-b 臟器重量(亜急性毒性)

							•			
ᅧ		*	温4	甲状腺	胸腺	層	精巣(g)	精囊(g)	精巢上体	前立腺
Ħ	<b>₩</b>	<b>#</b>	<b>钢数</b>	(mg)	(mg)	(mg)	斯 巣 (mg)	子 宮 (g)	(g)	(g)
	Control		10	29, 5±2, 25	540±28.2	$51,0\pm 2.53$	$3,45\pm0,100$	1.18±0.084	$0.93\pm0.024$	$0.50\pm0.041$
	PA 200	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	$30.0\pm 2.24$	$528\pm26.0$	51, $0\pm 2$ , 07	$3.35\pm0.053$	1, $13\pm 0$ , 077	$0.89\pm0.017$	$0.43\pm0.039$
	800		10	$26.\ 0{\pm}1.\ 92$	$550 \pm 34.5$	$54.2\pm 2.81$	$3.39\pm0.051$	1. $04 \pm 0$ . $089$	$0.89\pm0.020$	$0.46\pm0.040$
料	1,600		10	32, $5\pm 2$ , $55$	$533\pm31.7$	51, $4\pm 2$ , 25	$3.17\pm0.116$	1. $08 \pm 0$ . 076	$0.88\pm0.037$	$0.48\pm0.054$
	3, 200		10	29.1±1.66	590±35.6	53. $4\pm 2$ . 55	3. 42±0. 099	1, $21 \pm 0$ , 094	$0.91\pm0.027$	$0.46\pm0.046$
	NA 200	200 mg/kg	6	23. 4±2. 24	475±33.6	$52.9\pm1.58$	3.37±0.086	1, $10\pm0$ , 092	$0.88\pm 0.010$	$0.47 \pm 0.035$
	400		10	$31.6\pm1.59$	$471 \pm 36.5$	61. 4±3. 40*	$3.35\pm0.058$	1. $14 \pm 0$ . $104$	$0.88\pm0.035$	$0.49\pm0.047$
	800	erekul IPIA	10	$27.4\pm2.74$	$461\pm32.6$	63, 4±3, 95*	$3.32\pm0.149$	$0.87\pm0.143$	$0.85\pm0.058$	$0.40\pm0.046$
	1,600		2	26.9±0.83	$242\pm25.0**$	71. $3\pm5.05**$	$3.36\pm0.088$	0.69±0.099**	$0.83\pm0.058$	$0.24\pm0.020**$
	Control		10	18, 4±1, 02	$396\pm34.3$	68.9 $\pm$ 3.00	110, $7 \pm 10$ , 41	$0.47\pm0.034$		
	PA 200	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. $4\pm1.17$	$399\pm24.5$	$70.0\pm 2.88$	$97.9 \pm 4.14$	$0.57\pm0.061$		
	800		10	$20.4{\pm}1.28$	$392\pm22.9$	79. $6\pm4.27$	$103.7 \pm 7.21$	$0.47\pm0.049$		
對	1,600		10	$17.1\!\pm\!1.02$	400±41.6	$69.6 \pm 3.80$	$102.5\pm\ 9.55$	$0.43\pm0.044$		
	3, 200		6	18, 4±0, 73	437±42.6	71.9±3.60	102.9± 6.27	0, 48±0, 047	<b>v</b>	
	NA 200	200 mg/kg	10	18.9±1.68	464±22, 5	$74.7\pm3.10$	$121.3\pm\ 5.60$	$0.51\pm0.046$	e er	
	400		10	18. 1 $\pm$ 0. 66	$384\pm20.8$	79.9±6.48	$118.5\pm\ 8.70$	$0.45\pm0.039$		* Pr<0.05
	800		10	17. $2\pm 1$ . 41	298±61.3	71. $4\pm 3.23$	$108.6 \pm 4.90$	$0.53\pm0.059$		** Pr<0.01
	1,600		9	18, $5\pm 1$ , 84	$247 \pm 28.3**$	79.0±3.88	105. $7 \pm 10.89$	0.33±0.035*		$AV. \pm S. E.$

Table 5 臟器重量·体重比(亜急性毒性)

	4#	4	揾	出		監
	数					
Ξ	10	$0.36\pm 0.013$	0.39±0.011	4. $28\pm0.081$	0, 75 ± 0, 047	$0.21\pm 0.011$
Ä	10	$0.34\pm0.013$	$0.36\pm0.013$	4.30±0.140	$0.71\pm0.021$	$0.22\pm0.007$
ĭ	10	$0.33\pm0.010$	$0.39\pm0.013$	4. $54 \pm 0.189$	$0.75\pm0.035$	$0.21\pm 0.009$
Ä	10	$0.34\pm0.008$	$0.41\pm0.010$	4. $46 \pm 0$ , 039	$0.76\pm0.022$	$0.24\pm 0.007$
Ä	10	$0.33\pm0.013$	$0.41\pm0.011$	4. $71 \pm 0.110$	$0.76\pm 0.023$	$0.23\pm0.013$
Ä	10	$0.35\pm 0.013$	0.39±0.017	5, 02±0, 126**	0.82±0.029	$0.22\pm0.025$
	6	$0.34\pm0.007$	$0.43\pm0.013$	4. $65\pm0.211$	$0.75\pm0.038$	$0.23\!\pm\!0.012$
<u> </u>	10	$0.34\pm0.008$	$0.42\pm0.015$	4, 95 $\pm$ 0, 015*	$0.81\pm0.022$	$0.25\pm0.008**$
- i	10	$0.37\pm0.015$	$0.43\pm0.011$	$5.29\pm0.177**$	$0.86\pm0.027$	$0.27\pm0.013**$
	7	$0.40\pm0.025$	$0.44\pm0.022$	$5.14\pm0.207*$	0.99±0.039*	$0.21\pm 0.013$
<del>-</del>	10	$0.37\pm0.015$	$0.42\pm0.018$	$4.05\pm0.132$	$0.80\!\pm\!0.021$	$0.25\pm 0.013$
	10	0.39±0.013	0.57±0.072	4, 10±0, 246	$0.77\pm0.031$	$0.24\pm0.013$
	10	$0.35\pm0.022$	$0.50\pm0.018$	4, $19\pm0$ , $119$	$0.80\pm 0.021$	$0.25\pm0.009$
	10	$0.37\pm0.013$	$0.50\pm0.022$	$\textbf{4.}\ 26\pm0.\ 089$	$0.83\pm 0.022$	$0.25\pm0.008$
	10	$0.36\pm0.010$	$0.51\pm0.022$	4, $32\pm0$ , 154	$0.79\pm0.028$	$0.24\pm0.008$
	6	$0.36\pm 0.007$	$0.46\pm 0.012$	<b>4.</b> 51±0. 124*	$0.85\pm0.022$	$0.25\pm0.011$
	10	$0.38\pm0.008$	$0.47\pm0.015$	<b>4.</b> 19±0. 081	$0.82 \pm 0.029$	$0.26\pm 0.009$
	10	$0.37\pm0.010$	$0.48\pm0.019$	4.47±0.059*	$0.79\pm0.018$	$0.25\pm0.018$
	10	$0.40\pm0.015$	$0.48\pm 0.017$	4, 91±0, 121**	$0.86\pm0.018**$	$0.28\!\pm\!0.008$
	9	$0.40\pm0.013$	$0.58\pm0.102$	$5.52\pm0.387**$	$0.97\pm0.056**$	$0.23\pm0.007$

#### 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

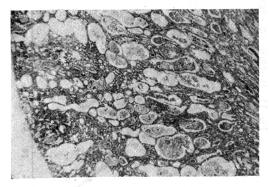


Photo.1 腎の尿細管の拡張

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)

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。 P A 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 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。

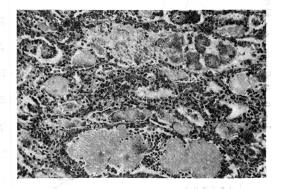
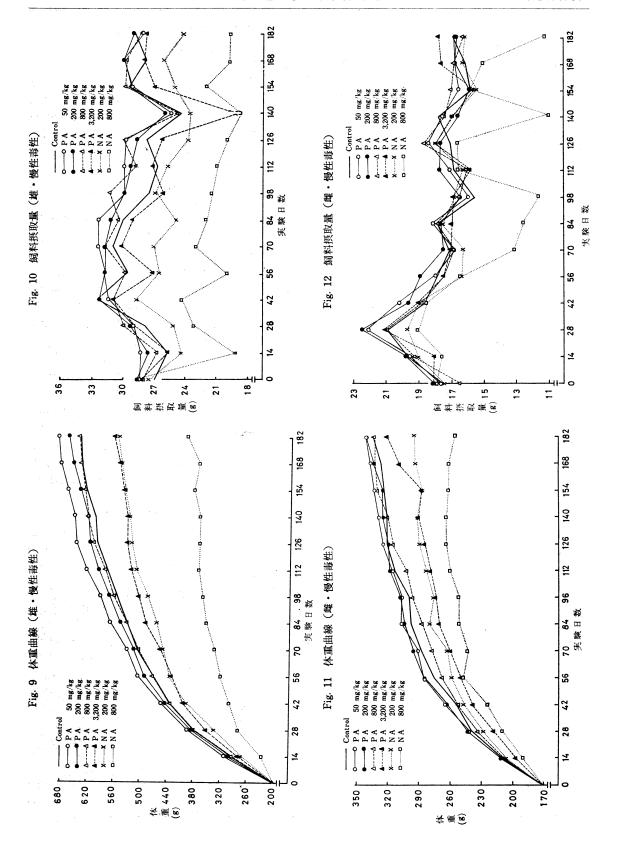


Photo. 2 尿細管内に析出した結晶様物質 不定形あるいは微小針状結晶塊が拡張した尿細管内に 析出している。尿細管上皮は扁平となり,また間質には 細胞浸潤も認められる。(H・E 染色 150倍)



VOL. 19 NO. 5

Table 6 血液学的検査(慢性毒性)

大阪   株   株   株   株   株   株   株   株   株	3	í		検	赤血球数	血色素量	ヘマトクリット値	白血球数		白血色	白血球型别百分比(%)	(%)	
Control         10         902±14,5         15,1±0,17         42±1,1         169±13.1         0         1.4         17.5         80.6           PA         50 mg/kg         10         917±23.4         15,1±0,17         42±0,5         183±20.2         0         0.8         19.4         79.6           200         10         913±23.3         14,9±0.21         41±0,7         196±13.6         0         1.8         10.9         87.1           800         9         934±18.6         15.0±0.24         43±0.9         149±13.1         0         1.7         10.0         88.1           NA         200 mg/kg         10         909±9.3         15.0±0.34         42±0.8         226±22.4*         0         1.3         27.2         71.3           NA         200 mg/kg         10         909±9.3         15.2±0.18*         45±0.9*         112±8.9**         0         1.4         20.8         7.6           NA         200 mg/kg         10         894±8.3         15.4±0.18         45±0.9*         112±8.9**         0         1.4         20.8         7.6           PA         50 mg/kg         10         885±19.5         15.2±0.19         41±0.5         110±8.1         0 <t< th=""><th>Ħ</th><th><b></b> 聚</th><th>##</th><th>産数</th><th>(104/mm³)</th><th>(g/dl)</th><th>(%)</th><th><math>(10^2/\text{mm}^3)</math></th><th>В</th><th>ы</th><th>z</th><th>n</th><th>M</th></t<>	Ħ	<b></b> 聚	##	産数	(104/mm³)	(g/dl)	(%)	$(10^2/\text{mm}^3)$	В	ы	z	n	M
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           200         10         913±23.3         14,9±0.21         41±0.7         195±12.6         0         1.8         10.9         87.1           800         9         934±18.6         15.0±0.24         43±0.9         149±13.1         0         1.7         10.0         88.1           NA         2,200         8         910±19.8         15.0±0.33         42±0.8         226±22.4*         0         1.7         10.0         88.1           NA         200 mg/kg         10         909±9.3         15.8±0.18**         45±0.6*         128±6.0*         0         0.8         9.4         88.1           NA         200 mg/kg         10         884±8.3         15.4±0.18         45±0.9*         112±8.9**         0         1.4         20.8         77.6           PA         50 mg/kg         10         885±19.5         15.2±0.19         41±0.5         103±10.2         0         1.8         17.5         80.9           PA         50 mg/kg         10         885±19.5         14.7±0.19         41±0.8         175±10.1 <td< td=""><td></td><td>Control</td><td></td><td>10</td><td><math display="block">902\!\pm\!14.5</math></td><td><math display="block">15,1\pm0,17</math></td><td>42±1.1</td><td>169±13,1</td><td>0</td><td>1.4</td><td>17.5</td><td>80.6</td><td>0.5</td></td<>		Control		10	$902\!\pm\!14.5$	$15,1\pm0,17$	42±1.1	169±13,1	0	1.4	17.5	80.6	0.5
$ \begin{array}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c$			mg/kg	10	917±23.4	15. $1\pm 0.22$	42±0.5	183±20.2	0	0.8	19.4	79.6	0.2
NA   200 mg/kg   10   934±18.6   15.0±0.24   43±0.9   149±13.1   0   1.7   10.0   88.1     NA   200 mg/kg   10   909±9.3   15.8±0.18**   45±0.6*   128±6.0*   0   1.3   27.2   71.3     NA   200 mg/kg   10   835±19.5   15.2±0.19   41±0.5   103±10.2   0   1.4   20.8   77.6     PA   50 mg/kg   10   835±24.1   15.2±0.14   43±0.7   110±8.1   0   1.8   17.5   78.9     PA   50 mg/kg   10   835±24.1   15.2±0.14   43±0.7   110±8.1   0   1.3   17.9   80.4     S00 mg/kg   10   840±19.5   15.8±0.40   45±1.6   117±10.1   0   1.2   27.5   69.4     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     NA   200 mg/kg   10   840±19.5   15.2±0.12   41±1.0   158±10.0**   0.1   1.8   24.7   72.7     S00   2   2   2   2   2   2   2   2   2		200		10	$913\!\pm\!23.3$	$14.9\!\pm\!0.21$	$41\pm0.7$	$195\!\pm\!12.6$	0	1.8	10.9	87.1	0.2
	₩	800		6	$934\pm18.6$	15. $0\pm 0.24$	43±0.9	$149\!\pm\!13.1$	0	1.7	10.0	88.1	0.2
NA         200 mg/kg         10         909± 9.3         15.8±0.18**         45±0.6*         128± 6.0*         0         0         0.8         9.4         89.7           800         8         894± 8.3         15.8±0.18**         45±0.9*         112± 8.9**         0         1.4         20.8         77.6           Control         10         835±19.5         15.2±0.19         41±0.5         103±10.2         0         1.8         15.7         80.9           PA         50 mg/kg         10         829±19.5         14.7±0.19         41±0.8         153±11.9**         0.1         1.8         17.5         80.9           800         9         884±18.2         15.8±0.40         45±1.6         117±10.1         0         1.2         27.5         69.4           800         9         884±18.2         15.8±0.32         41±1.1         164±9.3**         0         1.4         20.6         76.6           NA         200 mg/kg         10         840±19.5         15.2±0.12         41±1.1         158±10.0**         0.2         1.5         24.6         72.9           800         6         835±35.5         15.2±0.12         41±1.0         136±11.9         0         1.8		3, 200		<b>∞</b>	910±19.8	15, $0\pm 0$ , 33	42±0.8	226±22, 4*	0	1.3	27.2	71.3	0.2
Control         10         835±19.5         15.4±0.18         45±0.9*         112±8.9**         0         1.4         20.8         77.6           Control         10         835±19.5         15.2±0.19         41±0.5         103±10.2         0         1.8         15.7         80.9           PA         50 mg/kg         10         857±24.1         15.2±0.14         43±0.7         110±8.1         0         1.8         17.9         80.4           Ro         10         829±19.5         14.7±0.19         41±0.8         153±11.9**         0.1         1.8         17.5         78.9           Ro         9         884±18.2         15.8±0.40         45±1.6         117±10.1         0         1.2         27.5         69.4           Ala         200 mg/kg         10         840±19.5         15.8±0.32         41±1.1         164±9.3**         0         1.4         20.6         76.6           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           800         6         835±35.5         15.7±0.52         43±1.0         136±11.9         0         1.8         24.7			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
Control         10         835±19.5         15.2±0.19         41±0.5         103±10.2         0         1.8         15.7         80.9           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           200         10         829±19.5         14.7±0.19         41±0.8         153±11.9**         0.1         1.8         17.5         78.9           800         9         884±18.2         15.8±0.40         45±1.6         117±10.1         0         1.2         27.5         69.4           3,200         8         871±19.3         15.8±0.32         41±1.1         164± 9.3**         0         1.4         20.6         76.6           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           800         6         835±35.5         15.7±0.52         43±1.0         136±11.9         0         1.8         24.7         72.7		800		<b>∞</b>	894± 8.3	15.4 $\pm$ 0.18	45±0.9*	112± 8.9**	0	1.4	20.8	77.6	0.2
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           200         10         829±19.5         14.7±0.19         41±0.8         153±11.9**         0.1         1.8         17.5         78.9           800         9         884±18.2         15.8±0.40         45±1.6         117±10.1         0         1.2         27.5         69.4           3,200         8         871±19.3         15.8±0.32         41±1.1         164± 9.3**         0         1.4         20.6         76.6           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           800         6         835±35.5         15.7±0.52         43±1.0         136±11.9         0         1.8         24.7         72.7		Control		10	835±19.5	15.2±0.19	<b>4</b> 1±0.5	103±10.2	0	1.8	15.7	80.9	1.6
200         10         829±19.5         14.7±0.19         41±0.8         153±11.9**         0.1         1.8         17.5         78.9           800         9         884±18.2         15.8±0.40         45±1.6         117±10.1         0         1.2         27.5         69.4           3,200         8         871±19.3         15.8±0.32         41±1.1         164±9.3**         0         1.4         20.6         76.6           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           800         6         835±35.5         15.7±0.52         43±1.0         136±11.9         0         1.8         24.7         72.7			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
800         9         884±18.2         15.8±0.40         45±1.6         117±10.1         0         1.2         27.5         69.4           3,200         8         871±19.3         15.8±0.32         41±1.1         164±9.3**         0         1.4         20.6         76.6           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           800         6         835±35.5         15.7±0.52         43±1.0         136±11.9         0         1.8         24.7         72.7		200		10	$829\!\pm\!19.5$	14. $7\pm0.19$	<b>41</b> ±0.8	153±11, 9**	0.1	1.8	17.5	78.9	1.7
3,200         8         871±19.3         15.8±0.32         41±1.1         164±9.3**         0         1.4         20.6         76.6           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           800         6         835±35.5         15.7±0.52         43±1.0         136±11.9         0         1.8         24.7         72.7	##	800		6	$884\!\pm\!18.2$	15.8 $\pm$ 0.40	<b>45±1.6</b>	$117\!\pm\!10.1$	0	1.2	27.5	69.4	1.9
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       800     6     835±35.5     15.7±0.52     43±1.0     136±11.9     0     1.8     24.7     72.7		3, 200		œ	$871\pm19.3$	$15.8\pm0.32$	<b>4</b> 1±1,1	164± 9.3**	0	1.4	20.6	76.6	1.4
6 835±35,5 15,7±0,52 43±1,0 136±11,9 0 1.8 24.7 72.7			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		9	835±35.5	15, $7\pm0$ , 52	$43\pm1.0$	$136 \pm 11.9$	0	1.8	24.7	72.7	0.8

7 血液生化学的検査(慢性毒性)

# 第 第 前 前 前 (mg%) (mg%						Table 7	血液生化学的构	血液生化学的検査(慢性毒性)				
PA         50 mg/kg         10         10.1±0.06         6.1±0.21         20.5±0.76         0.6±0.02           PA         50 mg/kg         10         100±3.6         10.2±0.07         5.8±0.26         20.4±0.95         0.7±0.03           800         9         115±7.9         10.2±0.07         5.8±0.26         20.4±0.95         0.7±0.03           800         9         102±3.7         10.4±0.16         6.4±0.49         21.7±1.41         0.6±0.10           NA         200         mg/kg         9         105±4.1         10.4±0.16         6.4±0.59         29.8±7.93         0.6±0.10           PA         200 mg/kg         9         105±4.1         10.5±0.13*         6.8±0.51         20.2±0.56         0.7±0.03           PA         50 mg/kg         10         100±2.1         10.1±0.18         5.1±0.46         18.2±0.72         0.6±0.03           PA         50 mg/kg         10         100±2.1         10.1±0.18         5.1±0.46         18.2±0.72         0.6±0.03           PA         50 mg/kg         10         100±2.1         10.1±0.18         5.1±0.46         18.2±0.72         0.6±0.03           800         9         98±2.5         10.2±0.39         5.7±0.56         16.7±0.78	和			検査数	血 (mg%)	Ca <sup>++</sup> (mg%)	無 <b>黎</b> 森 (mg%P)	原素窒素 (mg%)	クレアチニン (mg%)	終コレステ ロール (mg%)	総蛋白 (8%)	アルブミン (8%)
PA   50 mg/kg   10   100±3.6   10.2±0.07   5.8±0.26   20.4±0.35   0.7±0.01   200 mg/kg   10   115±7.9   10.8±0.15**   6.4±0.49   21.7±1.41   0.6±0.01   200 mg/kg   9   102±3.7   10.4±0.16   6.4±0.49   21.7±1.41   0.6±0.03   23.200 mg/kg   100±3.2   11.0±0.23**   6.4±0.49   21.7±1.41   0.6±0.03   20.0±0.01   200 mg/kg   100±2.1   10.5±0.13*   6.8±0.51   20.2±0.65   0.7±0.03   200 mg/kg   10   100±2.1   10.1±0.18   5.1±0.46   18.2±0.72   0.6±0.03   200 mg/kg   10   100±2.1   10.1±0.18   5.1±0.46   18.2±0.72   0.6±0.03   200 mg/kg   10   100±2.1   10.1±0.18   5.7±0.55   16.7±0.73   0.7±0.03   200 mg/kg   10   100±2.1   10.1±0.15   5.7±0.55   16.7±0.73   0.7±0.03   200 mg/kg   10   100±2.1   10.1±0.15   5.7±0.55   16.7±0.73   0.7±0.03   200 mg/kg   10   102±4.0   10.2±0.24   6.5±0.61   18.0±0.88   0.6±0.03   20.0		Contro	10	6	97±3.5	$10.1\pm 0.06$	$6.1\pm 0.21$	20.5±0.76	$0.6\pm 0.02$	128±5.9	6.6±0.07	<b>2.</b> 4±0. 05
NA   200 mg/kg   10   115±7.9   10.8±0.15**   6.7±0.39   19.4±0.78   0.6±0.01     Sum		PA	50 mg/kg	10	$100\pm3.6$	$10.2\pm0.07$	$5.8{\pm}0.26$	$20.4\pm0.95$	$0.7\pm 0.03$	136±4.6	$6.5{\pm}0.12$	2, 3±0, 10
NA   200 mg/kg   9   102±3.7   10.4±0.16   6.4±0.49   21.7±1.41   0.6±0.03     NA   200 mg/kg   9   105±4.1   10.5±0.13*   6.8±0.51   20.2±0.65   0.7±0.03     Son mg/kg   10   100±2.1   10.1±0.18   5.1±0.46   18.2±0.72   0.6±0.03     PA   50 mg/kg   10   101±1.3   9.7±0.17   4.9±0.39   17.5±1.14   0.5±0.03     Son mg/kg   10   102±4.0   10.2±0.23   6.1±0.73   18.7±1.00   0.7±0.03**     Son mg/kg   10   102±4.0   10.2±0.14   6.5±0.61   18.0±0.88   0.6±0.03     Son mg/kg   10   102±4.0   10.2±0.14   6.5±0.61   18.0±0.88   0.6±0.03     Son mg/kg   10   0.6±0.02   102±13.5   292±27.3   156±13.0   140±0.3   3     PA   50 mg/kg   10   0.5±0.04   99±5.8   218±39.8   163±17.4   140±0.5   4			200	10	115±7.9	10.8 $\pm$ 0.15**	6. $7 \pm 0.39$	19. $4\pm 0$ . 78	$0.6\pm 0.01$	151±6.7*	$6.9\pm0.12*$	$2.6\pm0.07$
NA 200 mg/kg 9 105±4.1 10.5±0.13* 6.8±0.59 29.8±7.93 0.6±0.10   800 mg/kg 9 105±4.1 10.5±0.13* 6.8±0.51 20.2±0.65 0.7±0.03   800 98±3.6 10.3±0.12 6.2±0.62 23.1±2.55 0.7±0.03   PA 50 mg/kg 10 100±2.1 10.1±0.18 5.1±0.46 18.2±0.72 0.6±0.03   800 99 55±2.2 10.2±0.23 6.1±0.73 18.7±1.00 0.7±0.03**   800 99 55±2.2 10.2±0.23 6.1±0.73 18.7±1.00 0.7±0.03**   800 99 88±2.5 10.0±0.18 5.7±0.71 19.1±0.95 0.5±0.03   NA 200 mg/kg 10 102±4.0 10.2±0.14 6.5±0.61 18.0±0.88 0.6±0.03   800 99 81±2.5 10.0±0.18 5.7±0.71 19.1±0.95 0.5±0.03   800 99 81±2.5 10.0±0.18 5.7±0.71 19.1±0.95 0.5±0.03   RA 200 mg/kg 10 102±4.0 10.2±0.14 6.5±0.61 18.0±0.88 0.6±0.03   Control	類		800	6	$102\!\pm\!3.7$	10, $4\pm0.16$	6. $4 \pm 0.49$	21. $7\pm1.41$	$0.6\pm 0.03$	149±4.1*	6. $4\pm0.14$	$2.4\pm0.05$
NA         200 mg/kg         9         105±4.1         10.5±0.13*         6.8±0.51         20.2±0.65         0.7±0.03           Control         800         8         98±3.6         10.3±0.12         6.2±0.62         23.1±2.55         0.7±0.03           PA         50 mg/kg         10         100±2.1         10.1±0.18         5.1±0.46         18.2±0.72         0.6±0.03           PA         50 mg/kg         10         101±1.3         9.7±0.17         4,9±0.39         17.5±1.14         0.5±0.03           800         9         95±2.2         10.2±0.23         6.1±0.73         18.7±1.00         0.7±0.03**           NA         200 mg/kg         10         102±4.0         10.2±0.23         6.1±0.73         18.7±1.00         0.7±0.03**           800         6         98±2.5         10.0±0.18         5.7±0.71         19.1±0.95         0.5±0.03           800         6         98±2.5         10.1±0.22         6.1±0.60         24.8±2.87*         0.6±0.03           \$\frac{1}{2}\$\$ \$\frac{1}{2			3, 200	<b>∞</b>	$100\!\pm\!3.2$	11. $0\pm0.23**$	6. $4\pm0.59$	29.8±7.93	$0.6\pm 0.10$	$174\pm7.5**$	$6.5\pm 0.13$	$2.3\pm0.16$
Control         BA+3.6         10.3±0.12         6.2±0.62         23.1±2.55         0.7±0.03           PA         50 mg/kg         10         100±2.1         10.1±0.18         5.1±0.46         18.2±0.72         0.6±0.03           PA         50 mg/kg         10         101±1.3         9.7±0.17         4.9±0.39         17.5±1.14         0.5±0.03           800         9         95±2.2         10.2±0.23         6.1±0.73         18.7±1.00         0.7±0.03**           NA         200         8         98±2.5         10.0±0.18         5.7±0.71         19.1±0.95         0.5±0.03           NA         200 mg/kg         10         102±4.0         10.2±0.14         6.5±0.61         18.0±0.88         0.6±0.03           \$00         9         98±2.5         10.1±0.22         6.1±0.60         24.8±2.87*         0.6±0.03           \$00         \$0         98±2.5         10.1±0.22         6.1±0.60         24.8±2.87*         0.6±0.03           \$0 <td< td=""><th></th><th>NA</th><th>200 mg/kg</th><td>6</td><td>105±4.1</td><td><math>10.5\pm0.13*</math></td><td>6.8±0.51</td><td>20. 2±0. 65</td><td>0.7±0.03</td><td>134±6.3</td><td>6.6±0.09</td><td>2.5±0.07</td></td<>		NA	200 mg/kg	6	105±4.1	$10.5\pm0.13*$	6.8±0.51	20. 2±0. 65	0.7±0.03	134±6.3	6.6±0.09	2.5±0.07
PA         50 mg/kg         10         100±2.1         10.1±0.18         5.1±0.46         18.2±0.72         0.6±0.03           PA         50 mg/kg         10         101±1.3         9.7±0.17         4.9±0.39         17.5±1.14         0.5±0.03           200         10         103±1.3         10.1±0.15         5.7±0.55         16.7±0.78         0.5±0.02           800         9         95±2.2         10.2±0.23         6.1±0.73         18.7±1.00         0.7±0.03***           NA         200 mg/kg         10         102±4.0         10.2±0.14         6.5±0.61         18.0±0.88         0.6±0.03           800         6         98±2.5         10.1±0.22         6.1±0.60         24.8±2.87*         0.6±0.03           800         6         98±2.5         10.1±0.22         6.1±0.60         24.8±2.87*         0.6±0.03           Al-P         LDH         GOT         Mu/ml)         (mU/ml)         (mEq/l)         (mEq/l)         (metho.3         3           PA         50 mg/kg         10         0.5±0.04         99±5.8         218±39.8         163±17.4         140±0.5         4           PA         50 mg/kg         10         0.5±0.04         99±5.8         218±39.8         163±17.3 <th></th> <th></th> <th>800</th> <td>∞</td> <td>98±3.6</td> <td><math display="block">10.3\!\pm\!0.12</math></td> <td><math display="block">6.2{\pm}0.62</math></td> <td><math display="block">23.1{\pm}2.55</math></td> <td><math>0.7\pm0.03</math></td> <td><math>109\pm5.1^*</math></td> <td>5, 7±0, 17**</td> <td><math display="block">2.4\!\pm\!0.07</math></td>			800	∞	98±3.6	$10.3\!\pm\!0.12$	$6.2{\pm}0.62$	$23.1{\pm}2.55$	$0.7\pm0.03$	$109\pm5.1^*$	5, 7±0, 17**	$2.4\!\pm\!0.07$
PA         50 mg/kg         10         101±1.3         9,7±0.17         4,9±0.39         17.5±1.14         0.5±0.03           200         10         103±1.3         10.1±0.15         5,7±0.55         16,7±0.78         0.5±0.02           800         9         95±2.2         10,2±0.23         6,1±0.73         18,7±1.00         0.7±0.03***           3,200         8         98±2.5         10,0±0.18         5,7±0.71         19,1±0.95         0.5±0.03           NA         200 mg/kg         10         102±4.0         10,2±0.14         6,5±0.61         18,0±0.88         0.6±0.03           \$800         6         98±2.5         10,1±0.22         6,1±0.60         24,8±2.87*         0.6±0.03           \$800         6         98±2.5         10,1±0.22         6,1±0.60         24,8±2.87*         0.6±0.03           \$800         6         98±2.5         10,1±0.22         6,1±0.60         24,8±2.87*         0.6±0.03           \$\$\frac{8}{80}\$ \$\pi\$         \$\pi\$         \$A/G         \$\mathrm{0}{10}\$         \$\mathrm{0}{10}\$         \$\mathrm{0}{10}\$           \$\$\$Control         9         0.6±0.02         102±13.5         292±27.3         156±13.0         140±0.5         3           \$		Contro	10	10	100±2,1	$10.1\pm0.18$	5, 1±0, 46	18.2±0.72	0.6±0.03	105±4.5	6.3±0.20	$3.2\pm 0.15$
NA   200 mg/kg   10   103±1.3   10.1±0.15   5.7±0.55   16.7±0.78   0.5±0.02     So		PA	50 mg/kg	10	101±1.3	9.7±0.17	4.9±0.39	$17.5\pm1.14$	$0.5\pm 0.03$	114±5.7	$6.2 \pm 0.22$	$3.3\pm 0.20$
800       995±2.2       10.2±0.23       6.1±0.73       18.7±1.00       0.7±0.03**         3,200       8       98±2.5       10.0±0.18       5.7±0.71       19.1±0.95       0.5±0.03         NA       200 mg/kg       10       102±4.0       10.2±0.14       6.5±0.61       18.0±0.88       0.6±0.03         \$00       6       98±2.5       10.1±0.22       6.1±0.60       24.8±2.87*       0.6±0.03         \$00       6       98±2.5       10.1±0.22       6.1±0.60       24.8±2.87*       0.6±0.03         \$00       6       98±2.5       10.1±0.22       6.1±0.60       24.8±2.87*       0.6±0.03         \$00       6       98±2.5       10.1±0.22       6.1±0.60       24.8±2.87*       0.6±0.03         \$00       6       98±2.5       10.1±0.22       6.1±0.60       140±0.3       3         \$00       6       96±0.02       102±13.5       292±27.3       156±13.0       140±0.5       3         \$00       10       0.5±0.04       99±5.8       218±39.8       162±17.3       140±0.5       4         \$00       10       0.6±0.02       110±12.3       232±32.0       152±17.3       140±0.5       4			200	10	$103\!\pm\!1.3$	$10.1\pm 0.15$	5. $7\pm0.55$	16. $7\pm0.78$	$0.5\pm0.02$	$114\!\pm\!5.2$	$6.2{\pm}0.17$	$3.3\pm0.14$
3,200       8       98±2.5       10,0±0.18       5,7±0.71       19,1±0.95       0.5±0.03         NA       200 mg/kg       10       102±4.0       10,2±0.14       6.5±0.61       18,0±0.88       0.6±0.03         \$800       6       98±2.5       10,1±0.22       6.1±0.60       24,8±2.87*       0.6±0.03         \$\$4 \begin{subarray}{ c c c c c c c c c c c c c c c c c c c	世		800	6	$95\pm2.2$	$10.2\!\pm\!0.23$	$6.1\!\pm\!0.73$	18. $7\pm1.00$	$0.7\pm0.03**$		$6.2\!\pm\!0.16$	$3.0\!\pm\!0.16$
NA         200 mg/kg         10         102±4.0         10.2±0.14         6.5±0.61         18.0±0.88         0.6±0.03           \$800         6         98±2.5         10.1±0.22         6.1±0.60         24.8±2.87*         0.6±0.03           \$\$\frac{\pi}{2}\$ \text{ \$\text{m}}\$ \text{ \$\text{m}}\$         \$\text{A} -P         LDH         GOT         Na <sup>+</sup> \$\$\text{Control}\$         9         0.6±0.02         102±13.5         292±27.3         156±13.0         140±0.3         3           PA         50 mg/kg         10         0.5±0.04         99±5.8         218±39.8         163±17.4         140±0.5         3           200         10         0.6±0.02         110±12.3         232±32.0         152±17.3         140±0.5         4			3, 200	∞	98±2.5	$10.0\pm 0.18$	5. 7±0. 71	$19.1\pm0.95$	$0.5\pm 0.03$	$123\pm5.2*$	5.9±0.18	$2.9\pm0.13$
集 験 群 50 mg/kg       積 A/G       Al-P (mg%)       LDH (mU/ml)       GOT (mU/ml)       Na+ (mEq/l)       (mU/ml)       (mU/ml)       (mEq/l)		NA	200 mg/kg	10	102±4.0	$10.2 \pm 0.14$	$6.5\!\pm\!0.61$	18. 0±0. 88	0.6±0.03	119±4, 3*	6.1±0.14	3, 0±0, 16
実験群         A/G         Al-P (mg%)         LDH (mU/ml)         GOT (mEq/l)         Na <sup>+</sup> Control         9         0.6±0.02         102±13.5         292±27,3         156±13.0         140±0.3           PA 50 mg/kg 10         0.5±0.04         99±5.8         218±39.8         163±17.4         140±0.5           200         10         0.6±0.02         110±12.3         232±32.0         152±17.3         140±0.5			800	9	98±2.5	$10.1\pm0.22$	$6.1\!\pm\!0.60$	$24.8\pm 2.87*$	$0.6\pm 0.03$	$127 \pm 4.3**$	$5,6\pm 0,17*$	$2.6\pm0.26$
fitrol 9 0.6±0.02 102±13.5 292±27,3 156±13.0 140±0.3 50 mg/kg 10 0.5±0.04 99±5.8 218±39.8 163±17.4 140±0.5 200 10 0.6±0.02 110±12.3 232±32.0 152±17.3 140±0.5	和			検査	A/G	Al-P	TDH	GOT	Na <sup>+</sup>	K+	Cl-	
trol         9         0.6±0.02         102±13.5         292±27,3         156±13.0         140±0.3           50 mg/kg         10         0.5±0.04         99±5.8         218±39.8         163±17.4         140±0.5           200         10         0.6±0.02         110±12.3         232±32.0         152±17.3         140±0.5				*		(0/Sm)	(1111)	(IIII)	(1/bam)	(mcq/1)	(mcq/1)	
50 mg/kg 10 0.5±0.04 99±5.8 218±39.8 163±17.4 140±0.5 200 10 6±0.02 110±12.3 232±32.0 152±17.3 140±0.5		Contro	ol	6	$0.6\pm0.02$	$102 \pm 13.5$	292±27, 3	$156 \pm 13.0$	$140\pm0.3$	$3.9\pm0.11$	$105\pm0.7$	
$10 \hspace{0.5cm} 0.6 \pm 0.02 \hspace{0.5cm} 110 \pm 12.3 \hspace{0.5cm} 232 \pm 32.0 \hspace{0.5cm} 152 \pm 17.3 \hspace{0.5cm} 140 \pm 0.5$		PA	50 mg/kg	10	$0.5\pm0.04$	8.5 ∓66 5.8	218±39.8	163±17.4	$140\pm0.5$	3.9±0.09	103±0.8	
			200	10	$0.6\pm0.02$	$110\!\pm\!12.3$	$232\pm32.0$	$152 \pm 17.3$	$140\pm0.5$	<b>4.</b> 3±0. 43	102±1.1*	

							AV. ±S. E. * Pr<0.05 ** Pr<0.01
$102\pm0$ , 5** $102\pm0$ , 9**	$103\pm0.8$ $108\pm0.8*$	105±1.0	105±0.6	$103\pm0.8$	$108\pm1.1$	$103\pm0.7$	105±0.7 109±1.7*
3. $7\pm0.08$ 4. $2\pm0.22$	4. $0\pm0.15$ 3. $8\pm0.15$	3, 5±0, 09	3. $4 \pm 0.12$	$3.6\!\pm\!0.13$	3, $4 \pm 0$ , 21	$3.3\pm0.09$	3. 3±0. 12 3. 2±0. 21
$140\pm0.7$ $141\pm0.8$	$141\pm0.8$ $143\pm0.7**$	147±0.4	146±0.4	$147 \pm 0.5$	$148\!\pm\!1.2$	$146\pm0.6$	147±0.7 149±0.6*
170±17.5 127±12.4	$160\pm15.3$ $174\pm16.2$	206±13.3	217±19.6	173± 7.8	$186\pm22.7$	$143\pm17.5^*$	164±13.6* 177±21.6
$348\pm64.7$ $205\pm28.5*$	252±44.9 212±24.8*	236±19.5	292 ± 55.8	$250\pm33.6$	$285\pm56.0$	$177 \pm 41.0$	161±19.1* 194±26.7
$124 \pm 10.8$ $137 \pm 15.0$	$124 \pm 14.5$ $163 \pm 32.8$	56± 8.9	52± 9.9	$60\pm\ 5.8$	$36\pm\ 5.5$	$56\pm10.0$	60± 6.8 64± 9.1
$0.6\pm0.01$	$0.6\pm0.02$	1.0±0.05	$1.2\!\pm\!0.12$	$1.2\!\pm\!0.08$	$1.0\!\pm\!0.08$	$1.0\!\pm\!0.05$	1. 0±0.11 0. 9±0.16
6 8	6 8	10	10	10	6	<b>∞</b>	10
800	NA 200 mg/kg 800	Control	PA 50 mg/kg	200	800	3, 200	NA 200 mg/kg 800
撰					響	; <u></u>	

Table 8 臟器重量(慢性毒性)	_
8 臟器,重量,慢性毒	田
8 臟器 重量 (慢性	ш
8 臟器重量	Ш
8 臟器重量	閿
8 臟器重	_
8 凝 恕	
8 凝 恕	
<b>整</b>	川
<b>整</b>	
∞	踮
∞	
∞	灦
Table	$\infty$
Tab	e
Ξ	<u> </u>
ς,	2
	٠,

								•		
켚	<u>₩</u>	日本	部検数	(g)	(g)	据 (g)	册 (g)	a (8)	萬 (8)	下 垂 体 (mg)
	Control	ol	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. $2\pm 0.68$
	PA	50 mg/kg	10	2, $26\pm0$ , 051	1.95±0.079	$2.16\pm0.156$	25. 4±1. 73	4. 01±0. 170	1, 13±0, 099	$13.1 \pm 0.80$
		200	10	2, $23\pm0$ , 044	1. $77\pm0.095$	$2.14\pm0.108$	29. $4\pm1.11**$	4, 15 $\pm$ 0, 118	1, $17\pm0$ , 055	13. $7\pm0.73$
糧		800	6	$2.22\pm0.047$	1. $82 \pm 0.048$	2, 05 $\pm$ 0, 063	$28.5 \pm 1.86$	4. $20\pm0.251$	1. $07 \pm 0$ . $077$	$12.0\!\pm\!0.67$
		3, 200	∞	2.19±0.070	1, 74±0, 121	2, 33±0, 094**	$28.8 \pm 2.12$	<b>4.</b> 98±0. 363**	1, $15\pm0$ , $104$	$13.6\pm0.89$
	NA		10	$2.22\pm0.039$	1.68±0.048	1. 97±0. 094	$23.9\pm1.01$	$3.70\pm0.128$	0.98±0.063	$13.2\pm0.71$
		800	œ	2. 21±0. 044	1, $43\pm0$ , $076^{**}$	1. 59 $\pm$ 0. 050**	18. 7±0. 73**	$3.17\pm0.127**$	0.66±0.033**	12. $0\pm 0.53$

	Control	10	1.96±0.031	1, 07 ± 0, 049	$1.31\pm0.042$	10.1±0.53	1,97±0,055	$0.51 \pm 0.027$	15. $6\pm0.99$
	PA 50 mg/kg 200	01 01	1. $92 \pm 0$ . $028$ 1. $92 \pm 0$ . $031$	1, $01\pm0.021$ 1, $09\pm0.038$	1. $34 \pm 0.067$ 1. $49 \pm 0.094$	$10.1\pm0.52$ $11.6\pm0.74$	2. 02±0. 066 2. 25±0. 083**	$0.49\pm0.026$ $0.64\pm0.034**$	16. $1\pm 0.85$ 16. $2\pm 1.31$
豐	800	6	1.96 $\pm$ 0.015	$1.11\pm0.039$	$1.37\pm0.060$	$11.0\!\pm\!0.83$	$2.03\pm0.102$	$0.46\pm0.031$	13. $9 \pm 0.99$
	3, 200	∞	$1.92\pm0.014$	1. $08 \pm 0$ . $026$	1, $46\pm0$ , 072	12, $4\pm0$ , $52**$	$2.22\!\pm\!0.142$	0, 69±0, 035**	$14.3\pm0.92$
	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	9	1.95 $\pm$ 0.020	1, $02\pm0$ , $053$	$1.27\pm0.043$	11. $7\pm0.30$	2. $04\pm0.077$	$0.51\pm 0.031$	14.8 $\pm$ 0.79
#	<b>1</b>	湿料	田、沃爾	胸腺	圖	精巣(g)	精 囊 (g)	精膜上体	前立腺
Ħ	<b>张</b>	恢数	(mg)	(mg)	(mg)	卵 巣 (mg)	子 宫 (g)	(g)	(g)
	Control	10	25.3±2.39	$170 \pm 21.1$	$53.1\!\pm\!2.05$	$3.55\pm0.087$	2, 24±0, 206	1, 47±0, 039	$0.71\pm0.074$
	PA 50 mg/kg	10	30,8±2,46	159±17.0	60.1±2.47*	$3.63\pm0.209$	2.05±0.102	1, 44±0, 093	$0.65\pm0.079$
	200	10	$28.2\!\pm\!2.67$	$235\pm25.3$	$57.1\pm 2.88$	3. $71 \pm 0.101$	$2.08\pm0.097$	1, $45\pm0$ , 058	$0.66\pm0.076$
#	800	6	$24.8 \pm 1.91$	$246\pm 33.1$	$54.4\!\pm\!3.13$	3. $74 \pm 0.108$	$1.82\!\pm\!0.110$	1, $41\pm0$ , $047$	$0.67\pm0.105$
	3, 200	∞	26 <b>.</b> 8±2.67	$172\!\pm\!25.9$	$62.6\pm 3.58*$	$3.66\pm0.297$	$1.62\!\pm\!0.227$	1, $33\pm0$ , 138	$0.67\pm0.087$
	NA 200 mg/kg	10	$27.6\pm 2.51$	174±15.3	59.9±1.99*	$3.92\pm0.113*$	1,96±0,083	1, 42±0, 032	$0.66\pm0.059$
	800	∞	22. 9 $\pm$ 0. 91	$115 \pm 14.5$	60, 3±1, 41*	3.64 $\pm$ 0.183	1.81 $\pm$ 0.095	1, 30±0, 031**	$0.53\pm0.061$
	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	$19.1 \pm 1.17$	$178\pm11.5^{*}$	66. $7\pm 2.89$	$73.3\pm 8.21$	$0.64\pm0.052$		
	200	10	$20.9\!\pm\!1.62$	$211 \pm 14.9**$	$66.5\pm 1.72$	$83.0\!\pm\!9.12$	$0.71\pm0.053$		
世	800	6	$20.9\pm0.93$	$161\pm18.9$	$75.8\pm5.01$	74. $2\pm 6$ . 79	$0.59\pm0.025$		
	3, 200	∞	$17.6{\pm}1.82$	186±28.8	71. $5\pm 3.98$	75. $6\pm5.56$	$0.61\pm 0.040$		;
	NA 200 mg/kg	10	17.6±1.86	128±13.1	68.5±4.17	91. 2±7. 36*	0, 67 ± 0, 044		AV. $\pm$ S. E. * Pr<0.05
	800	9	18. $0\pm1.73$	$112 \pm 12.3$	74.5 $\pm$ 1.97	$81.2\pm6.11$	0.67±0.072		** Pr<0.01

Table 9 臟器重量·体重比(慢性毒性)

Court col   10   0.28 ± 0.008   0.30 ± 0.019   3.72 ± 0.113   0.61 ± 0.026   0.16 ± 0.010     PA   50 mg/kg   10   0.29 ± 0.020   0.32 ± 0.015   4.42 ± 0.066**   0.59 ± 0.010   0.16 ± 0.011     PA   50 mg/kg   10   0.29 ± 0.014   0.32 ± 0.016**   4.42 ± 0.066**   0.65 ± 0.029   0.13 ± 0.007     NA   200 mg/kg   10   0.30 ± 0.010   0.40 ± 0.017   3.04 ± 0.089   0.55 ± 0.024   0.15 ± 0.008     Control   200 mg/kg   10   0.32 ± 0.011   0.40 ± 0.017   3.04 ± 0.089   0.59 ± 0.015   0.15 ± 0.007     PA   50 mg/kg   10   0.32 ± 0.010   0.40 ± 0.017   3.04 ± 0.089   0.66 ± 0.013 * 0.15 ± 0.007     PA   50 mg/kg   10   0.32 ± 0.010   0.40 ± 0.017   3.04 ± 0.089   0.66 ± 0.013 * 0.15 ± 0.007     PA   50 mg/kg   10   0.32 ± 0.010   0.40 ± 0.017   3.94 ± 0.089   0.66 ± 0.013 * 0.15 ± 0.007     PA   50 mg/kg   10   0.32 ± 0.010   0.45 ± 0.024   3.39 ± 0.089 * 0.66 ± 0.013 * 0.15 ± 0.008 * 0.03 ± 0.010   0.45 ± 0.024   3.39 ± 0.089 * 0.66 ± 0.013 * 0.15 ± 0.008 * 0.03 ± 0.010   0.45 ± 0.027   3.89 ± 0.089 * 0.69 ± 0.022 ± 0.01**     NA   200 mg/kg   10   0.37 ± 0.007 * 0.46 ± 0.027   3.89 ± 0.080 * 0.69 ± 0.029 * 0.21 ± 0.008 * 0.20 ± 0.015 **     NA   200 mg/kg   10   0.37 ± 0.007 * 0.40 ± 0.018 * 0.50 ± 0.018 * 0.50 ± 0.015 * 0.50 ± 0.015 **     NA   200 mg/kg   10   0.37 ± 0.007 * 0.40 ± 0.028 * 0.50 ± 0.027 * 0.50 ± 0.015 **     Solution   50   0.40 ± 0.020 * 0.50 ± 0.018 * 0.50 ± 0.015 * *     Solution   50   0.40 ± 0.020 * 0.50 ± 0.018 *     Solution   50   0.40 ± 0.020 * 0.50 ± 0.018 *     Solution   50   0.40 ± 0.020 * 0.50 ± 0.018 *     Solution   50   0.40 ± 0.020 *	和	 	羅	部検数	থ	盎	监	歐	藍
PA         50 mg/kg         10         0.29±0.020         0.32±0.029         3.68±0.179         0.59±0.018           200         10         0.27±0.017         0.32±0.015         4.42±0.096***         0.63±0.010           800         9         0.29±0.014         0.32±0.018         4.40±0.187**         0.65±0.032           NA         200 mg/kg         10         0.30±0.008         0.36±0.016**         4.40±0.187**         0.65±0.020           Control         8         0.31±0.020         0.47±0.063         5.24±0.241**         1.01±0.213           NA         200 mg/kg         10         0.36±0.019         0.40±0.006**         4.32±0.145**         0.67±0.020           PA         50 mg/kg         10         0.32±0.011         0.40±0.017         3.04±0.098         0.59±0.015           PA         50 mg/kg         10         0.32±0.010         0.40±0.017         3.94±0.098         0.60±0.021           PA         50 mg/kg         10         0.32±0.010         0.42±0.024         3.39±0.092**         0.66±0.021           NA         200         10         0.34±0.010         0.42±0.028         3.29±0.109         0.69±0.020**           NA         200         10         0.34±0.010         0.46±0.027		Contro		10	$0.28\pm 0.008$	$0.30\pm0.009$	$3.72\pm0.113$	$0.61\pm0.026$	$0.16\pm0.010$
200         10         0.27±0.017         0.32±0.015         4.42±0.096**         0.63±0.010           800         9         0.29±0.014         0.32±0.018         4.40±0.187**         0.65±0.032           NA         200 mg/kg         10         0.31±0.020         0.47±0.083         5.24±0.241**         1.01±0.213           NA         200 mg/kg         10         0.30±0.019         0.40±0.016**         4.32±0.145**         0.67±0.020           PA         50 mg/kg         10         0.32±0.011         0.40±0.017         3.04±0.098         0.60±0.024**           PA         50 mg/kg         10         0.32±0.010         0.40±0.017         3.04±0.098         0.60±0.013*           PA         50 mg/kg         10         0.32±0.010         0.40±0.017         3.99±0.099         0.60±0.013*           S00         10         0.34±0.010         0.45±0.024         3.39±0.099         0.60±0.020*           NA         200 mg/kg         10         0.34±0.010         0.46±0.027         3.89±0.080**         0.69±0.020*           NA         200 mg/kg         10         0.40±0.020**         0.47±0.011**         3.79±0.127**         0.69±0.029*           NA         200 mg/kg         10         0.40±0.020**         0.		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
NA         200 mg/kg         10         0.32±0.014         0.32±0.018         4.40±0.187**         0.65±0.032           NA         200 mg/kg         10         0.30±0.014         0.36±0.016**         4.32±0.145**         0.65±0.020           NA         200 mg/kg         10         0.36±0.019         0.40±0.008**         4.66±0.145**         0.67±0.020           Control         10         0.32±0.011         0.40±0.017         3.04±0.098         0.59±0.015           PA         50 mg/kg         10         0.32±0.010         0.40±0.017         3.04±0.099         0.60±0.021           PA         50 mg/kg         10         0.32±0.010         0.40±0.021         3.99±0.099*         0.60±0.021           NA         200         10         0.32±0.010         0.45±0.024         3.99±0.099*         0.60±0.026*           NA         200 mg/kg         10         0.34±0.010         0.46±0.027         3.89±0.080**         0.69±0.020**           NA         200 mg/kg         10         0.37±0.020**         0.47±0.011**         3.79±0.127**         0.69±0.023**           800         6         0.40±0.020**         0.50±0.018**         0.50±0.018**         0.69±0.023**			200	10	$0.27\!\pm\!0.017$	$0.32\pm0.015$	4. $42\pm0.096**$	$0.63\pm0.010$	$0.18\pm0.007$
3, 200         8         0,31±0,020         0,47±0,093         5,24±0,241**         1,01±0,213           NA         200 mg/kg         10         0,30±0,008         0,36±0,016**         4,32±0,145**         0,67±0,020           Control         8         0,36±0,019         0,40±0,008**         4,66±0,145**         0,79±0,024**           Control         10         0,32±0,011         0,40±0,017         3,04±0,098         0,59±0,015           PA         50 mg/kg         10         0,32±0,010         0,40±0,011         2,97±0,099         0,60±0,021           PA         50 mg/kg         10         0,32±0,010         0,45±0,024         3,39±0,092*         0,66±0,013*           800         9         0,34±0,010         0,45±0,028         3,29±0,109         0,69±0,020**           NA         200 mg/kg         10         0,37±0,007**         0,47±0,011**         3,79±0,127**         0,69±0,023**           800         6         0,40±0,020**         0,50±0,018**         0,50±0,127**         0,89±0,023**	類		800	6	$0.29 \pm 0.014$	$0.32\pm 0.018$	4, 40±0, 187**	$0.65\pm0.032$	$0.17\pm0.009$
NA         200 mg/kg         10         0.30±0.008         0.36±0.016**         4.32±0.145**         0.67±0.020           S00         8         0.36±0.019         0.40±0.008**         4.66±0.145**         0.79±0.024**           Control         10         0.32±0.011         0.40±0.017         3.04±0.098         0.59±0.015           PA         50 mg/kg         10         0.32±0.010         0.40±0.011         2.97±0.099         0.60±0.021           PA         50 mg/kg         10         0.32±0.010         0.45±0.024         3.39±0.092*         0.66±0.013*           800         9         0.34±0.010         0.45±0.028         3.29±0.109         0.62±0.026*           3, 200         8         0.34±0.010         0.46±0.027         3.89±0.080**         0.69±0.020**           NA         200 mg/kg         10         0.40±0.007**         0.47±0.011**         3.79±0.127**         0.69±0.023**			3, 200	8	$0.31\pm 0.020$	$0.47\pm0.093$	$5.24\pm0.241**$	$1.01\pm0.213$	$0.21\pm0.010**$
Control         10         0.36±0.019         0.40±0.008**         4.66±0.145**         0.79±0.024**           PA         50 mg/kg         10         0.32±0.011         0.40±0.017         3.04±0.098         0.59±0.015           PA         50 mg/kg         10         0.32±0.010         0.40±0.011         2.97±0.099         0.60±0.021           R0         10         0.32±0.010         0.45±0.024         3.39±0.092*         0.66±0.013*           80         9         0.34±0.010         0.42±0.028         3.29±0.109         0.62±0.026           3,200         8         0.34±0.010         0.46±0.027         3.89±0.080**         0.69±0.020**           NA         200 mg/kg         10         0.40±0.020**         0.47±0.011**         3.79±0.127**         0.69±0.029*           80         6         0.40±0.020**         0.50±0.018**         0.50±0.076**         0.50±0.018**         0.80±0.023**		NA	200 mg/kg	10	0.30±0.008	0.36±0.016**	4. 32±0. 145**	$0.67\pm0.020$	0.18±0.008
Control         10         0.32±0.011         0.40±0.017         3.04±0.098         0.59±0.015           PA         50 mg/kg         10         0.30±0.010         0.40±0.011         2.97±0.099         0.60±0.021           200         10         0.32±0.010         0.45±0.024         3.39±0.092*         0.66±0.013*           800         9         0.34±0.010         0.42±0.028         3.29±0.109         0.62±0.026           3,200         8         0.34±0.010         0.46±0.027         3.89±0.080**         0.69±0.020**           NA         200 mg/kg         10         0.37±0.007**         0.47±0.011**         3.79±0.127**         0.69±0.029*           800         6         0.40±0.020**         0.50±0.018**         4.58±0.176**         0.80±0.023**			800	∞	$0.36\pm 0.019$	0, 40±0, 008**	4, $66\pm0$ , $145^{**}$	$0.79\pm0.024**$	$0.17\pm 0.008$
PA         50 mg/kg         10         0.30±0.010         0.40±0.011         2.97±0.099         0.60±0.021           200         10         0.32±0.010         0.45±0.024         3.39±0.092*         0.66±0.013*           800         9         0.34±0.010         0.42±0.028         3.29±0.109         0.62±0.026           3, 200         8         0.34±0.010         0.46±0.027         3.89±0.080**         0.69±0.020**           NA         200 mg/kg         10         0.37±0.007**         0.47±0.011**         3.79±0.127**         0.69±0.029*           800         6         0.40±0.020**         0.50±0.018**         4.58±0.176**         0.80±0.023**		Contro	The second second	10	$0.32\pm0.011$	0.40±0.017	3, 04±0, 098	0.59±0.015	0, 15±0, 007
200         10         0.32±0.010         0.45±0.024         3.39±0.092*         0.66±0.013*           800         9         0.34±0.010         0.42±0.028         3.29±0.109         0.62±0.026           3, 200         8         0.34±0.010         0.46±0.027         3.89±0.080**         0.69±0.020**           NA         200 mg/kg         10         0.37±0.007**         0.47±0.011**         3.79±0.127**         0.69±0.029*           800         0.40±0.020**         0.50±0.018**         4.58±0.176**         0.80±0.023**		PA	50 mg/kg	10	0.30±0.010	0. 40±0. 011	$2.97\pm0.099$	0.60±0.021	0.15±0.007
800       9       0.34±0.010       0.42±0.028       3.29±0.109       0.62±0.026         3,200       8       0.34±0.010       0.46±0.027       3.89±0.080**       0.69±0.020**         NA       200 mg/kg       10       0.37±0.007**       0.47±0.011**       3.79±0.127**       0.69±0.029*         800       6       0.40±0.020**       0.50±0.018**       4.58±0.176**       0.80±0.023**			200	10	$0.32\pm 0.010$	$0.45\pm0.024$	$3.39\pm0.092*$	$0.66\pm0.013*$	$0.19\pm0.008*$
3, 200 mg/kg 10 0.37±0.010* 0.46±0.027 3.89±0.080** 0.69±0.020** 0.69±0.020** 0.47±0.011** 3.79±0.127** 0.69±0.029* 0.50±0.020**	對		800	6	$0.34\pm0.010$	$0.42\pm0.028$	$3.29\pm0.109$	$0.62 \pm 0.026$	$0.14\pm0.008$
$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$			3, 200	<b>∞</b>	$0.34\pm0.010$	$0.46\pm0.027$	3.89±0.080**	0.69±0.020**	$0.22\pm0.011**$
$6 \qquad 0.40 \pm 0.020^{**} \qquad 0.50 \pm 0.018^{**} \qquad 4.58 \pm 0.176^{**} \qquad 0.80 \pm 0.023^{**}$		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	9	$0.40\pm0.020**$	$0.50\pm0.018**$	4.58 $\pm$ 0.176**	<b>0.</b> 80±0. 023**	$0.20\pm0.015**$

### 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<sup>2)</sup> 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。

$$\beta$$
-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 5g/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 P A の 200, 400, 800, 1,600, 3,200 mg/kg および N A の 200, 400, 800, 1,600 mg/kg を 1 日 1 回, 1 ヵ 月間強制経口投与した。その結果, N A 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、 P A 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

		体重	増加	飼料	摂取	尿蛋	白の	白血	球の	生化	学所		护	可理	所見	Ł		Art & Jurata
実 験	群	抑	制		減少	増	加	増	加		異常	肝肌	吧大	腎胆	肥大		章害 数)	総合判定
		8	우	\$	우	\$	우	\$	우	\$	우	\$	우	8	<b>P</b>	\$	우	\$ \$
Control		_		-	-	-	_	_	-	_	-	-	_	_		0	0	
PA 5	0 mg/kg	-	_	-	_	-	-	_	_	-	-	-	_	-	_	0	0	安全量
20	0	-	-	_	_	-		_	$\pm$	土	-	+	+	_	+	0	0	安全量
80	0	_	_	_	_	-	+	_		±	±	+	$\pm$	_	$\pm$	4	3	弱中毒量
3, 20	0	+	+	+	_	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6	5	中毒量
NA 20	0 mg/kg	+	+	+	_	_	_	+4	+	_	+	+	+	±	+	0	0	中毒量
80	0	++	++	++	+	-	_	+4	$\pm$	+	+	+	+	+	+	0	0	中毒量

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<sup>12</sup>、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

 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
 Ⅲ. 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.  $\beta$ -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.