

Cinoxacin のカニクイザルによる亜急性並びに慢性毒性試験

齋藤 実・佐野正樹・土谷 稔・奈良間 功
株式会社 生物科学技術研究所

原田 喜男
塩野義製薬株式会社研究所

キノロンカルボン酸系抗菌剤 Cinoxacin について、長期間連続投与時の安全性を検討する目的でカニクイザルを用いた亜急性試験およびその回復試験ならびに慢性試験を行ない次の結果を得た。

1. Cinoxacin 100, 200 および 400 mg/kg/日投与群全例に結晶尿が認められたが、ラットと異なり尿路系には全く障害はみられなかった。
2. 一般症状、体重、血液、生化学検査、眼検査、組織学的検査などに Cinoxacin 投与によると思われる明らかな変化は認められず、途中死亡例もなかった。
3. 対照検体 Nalidixic acid 投与群では流涎、嘔吐がみられ、一部のサルでは運動性低下、脱力、被毛の失沢、削瘦がみられた。

緒 言

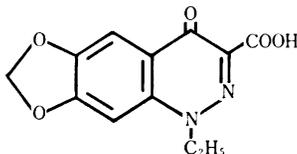
Cinoxacin (以下 CINX と略す) は、アメリカ Eli Lilly 社で開発されたキノロンカルボン酸系抗菌剤である。今回われわれは、CINX についてカニクイザルの経鼻胃内投与による1カ月間の亜急性毒性試験と6カ月間の慢性毒性試験を実施したので、その成績を報告する。

実験材料および方法

1. 検体

本試験に用いた CINX (Lot. No. B 14-Y-55-126) は、Eli Lilly 社製で、Fig. 1 に示す化学構造を有しており、分子式： $C_{12}H_{10}N_2O_5$ 、分子量：262.22、融点：264~5°C で水に難溶性の淡黄白色結晶性粉末である。対照検体には、市販の Nalidixic acid (日局 9, 以下 NA と略す) を用いた。

Fig. 1 Chemical structure of CINX



1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxo[1,3]dioxolo-
[4,5-g]cinnoline-3-carboxylic acid

2. 実験動物

静岡県実験動物農業協同組合より入手したインドネシア産の推定年齢 2.5 歳以上、体重 2.5~5.1 kg のカニクイザル (*Macaca fuscicularis*, 以下サルと略す) を雌雄各 17 匹ずつ使用した。予備飼育には約 1 カ月間を費やし、その間動物の健康状態に十分注意を払うとともに、環境に馴化させるように努め、投薬開始 2 週間前に血液・生化学検査および尿検査を行ない、各個体の対照値とした。

3. 飼育条件

予備飼育および試験期間中 温度 $25 \pm 3^\circ\text{C}$ 、湿度 $60 \pm 10\%$ の飼育室で、アルミ製ケージ (42×49×59 cm) (TS-207, トキワ) に動物を個別に収容し、1日1回午後の一定時間にサル用固型飼料 (オリエンタル酵母) 100 g と補助食としてバナナ、リンゴまたは生甘藷のいずれかを 30~50 g 与え、水 (市水道水) は自由に摂取させた。

4. 投与用量および試験群の構成

CINX の用量設定にあたり、2 週間の予備試験を実施した。予備試験では CINX の 400, 600 および 800 mg/kg/日の 3 用量を、それぞれサル雌雄各一匹ずつに経鼻胃内投与し、その生死を観察した。その結果 800 mg/kg/日投与群の雄が 4 日目、600 mg/kg/日投与群の雌が 11 日目に死亡したため、サルにおける CINX の最

大耐量を 400 mg/kg/日と推定した。

したがって本試験における投与量は、最高用量を 400 mg/kg/日として、以下公比 2 でもって減じた 200 と 100 mg/kg/日とし、対照検体 NA については 400 mg/kg/日とした。

本試験においては 6 カ月間の慢性試験の投与期間の途中、亜急性試験およびその回復試験としてサルの一部を屠殺、検査した。この投与日数と解剖動物数は次のとおりである。

| 検体 | | 試験性 | 亜急性試験 | | 回復試験 | | 慢性試験 | |
|-----------|------------------|-----|-------|---|-----------------|---|------|---|
| | | | 35日 | | 35日投薬後 35日休薬 | | 180日 | |
| | | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 5% Acacia | 対照群 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 2 | |
| CINX | 100 (mg/kg/日) | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | |
| | 200 (mg/kg/日) | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | |
| | 400 (mg/kg/日) | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | |
| NA | 400 (mg/kg/日) | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

5. 検体の投与方法

CINX, NA とも 5% アラビアゴム溶液で、投与容量が体重 1kg あたり 4.0 ml になるようにガラス製乳鉢で毎日調製し、カテーテルを用い強制的に経鼻胃内投与した。なお、対照群には 5% アラビアゴム溶液のみを検体投与群と同様に投与した。

6. 検査項目

6.1 一般状態の観察

試験期間中、摂餌・摂水状態、栄養状態、被毛の光沢、可視粘膜の色調、運動性、嘔吐の有無および排便の状態などの一般状態を毎日観察した。摂餌量(補助食はほとんど残すことがなかったので固型飼料のみ)、摂水量、尿量および体重については 1 週間に 1 回測定した。

6.2 眼底撮影, ERG および耳介反射

投与開始前、投与 1 カ月目、回復試験終了時、投与 4 カ月目および投与 6 カ月目に全例の眼底撮影を行なうとともに耳介反射を検した。なお、サルでは耳介反射が極めて弱いため、判定にあたっては音刺激の直後に起こる反射的な視線の移動や、驚愕反応等の有無を加味した。眼底撮影は、ケタラル (25~30 mg/kg/head) による軽麻酔下で散瞳剤 (Mydrin P®) を点眼したのち、眼底カメラ (RC-2, Kowa) を用いて行なった。また 6 カ月間の投与終了後の 400 mg/kg/日投与群の雌雄各 2 例ずつ計 4 例について Electroretinogram (ERG) の検査を実施した。

ERG は、サルを暗順応におき麻酔下 Ag-AgCl cotton-wick 電極 (関電極は角膜上、不関電極は鼻根部に設置) を用い、角膜の 30 cm 真上に設置したクセノン放電管 (日本光電) から 2 joules, 0.5 Hz および 5 Hz の 5 回くり返し光刺激を与え、ペンレコーダーにて記録した。

6.3 血液検査

投与 2 週前、投与 1 カ月目、投与 2 カ月目、投与 4 カ月目および投与 6 カ月目にケタラル軽麻酔下で伏在静脈より採取した血液について、以下の血液検査を行なった。各項目の後の () 内には測定方法または、使用機器名を示した。赤血球数: (東亜マイクロセルカウンター)、血球容積: (毛細管遠沈法)、血色素量: (東亜ヘモグロビンカウンター)、平均赤血球血色素量、平均赤血球容積、平均赤血球血色素濃度: (ウイントロップの算出値)、白血球数: (東亜マイクロセルカウンター)、白血球百分比: (WRIGHT-GIEMSA 染色)、血小板数: (東亜マイクロセルカウンター)、網状赤血球数 (Brecher 染色)、プロスロンビンタイム: (クロテック)

6.4 骨髄検査

解剖時に第 3~5 番目の肋骨の骨髄を正常サルのプール血清で希釈塗抹し、WRIGHT-GIEMSA 染色を施したものを検査した。骨髄像については鏡検した骨髄細胞 1,000 個を骨髄芽球、前骨髄球、骨髄球、後骨髄球、好中球、好酸球、好塩基球、顆粒球系ミトーゼ、前赤芽球、好塩基性赤芽球、多染性 (正) 赤芽球、赤芽球系ミトーゼ、リンパ球、単球、形質細胞、細網細胞、巨核球、肥胖細胞の 18 種に分類し、百分比でもって表わした。

6.5 血液生化学検査

投与 2 週前、投与 1, 2, 4 および 6 カ月目の血液検査用に採取した血液から分離した血清について、以下の生化学検査を行なった。各項目の後の () 内には測定方法または使用機器名を示した。血清総蛋白: (ビュレット比色法)、アルブミン・グロブリン比: (Cellulose acetate 膜による電気泳動法)、コレステロール: (ZURKOWSKI 直接比色法)、遊離脂肪酸: (宇井・板屋法)、尿素窒素: (Diacyl monoxime 比色法)、尿酸: (Phosphowolframic acid 法)、クレアチニン: (Alkaline picric acid 法)、G. P. T., G.O.T.: (REITMAN-FRANKEL 法変法)、アルカリ性フォスファターゼ: (KIND-KING 法)、乳酸脱水素酵素: (ヤトロシ LDH キット)、血糖: (Peroxidase 法)、ビリルビン: (MICHAEÛSSON 法)、血清および尿中電解質: S-Na⁺, S-K⁺, S-Ca⁺⁺, U-Na⁺, U-K⁺, U-Ca⁺⁺ (原子吸光分光光度計), S-Cl⁻, U-Cl⁻ (クロライドメーター)。

6.6 BSP 試験

投与2週前, 投与1, 2, 4および6カ月目に検査を実施した。プロモスルフォフタレインナトリウム, 5 mg/kg を左伏在静脈へ注射し, 15分後に右伏在静脈より採血したヘパリン処理血漿について血中滞留量を測定した。

6.7 腎機能検査

6.7.1 PSP 試験

検体投与2週前, 投与1, 2, 4および6カ月目に検査を実施した。フェノールスルホフタレインを5 mg/kg 用い, 前記 BSP 試験と同様の手法により測定した。

6.7.2 酵素測定

血液検査を行なうため採取した血液の一部をヘパリン処理して得た血漿について N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), L-alanine aminopeptidase (AAP) および Lysozyme (LEZ) を測定した。また尿検査の為に採取した尿を用いて NAG, LEZ, Creatinine の測定を行なった。

6.8 尿検査

投与2週前, 投与1, 2, 4および6カ月目に絶食下採取した尿について, 潜血, ケトン体, グルコース, 蛋白, pH を Labstix, ビリルビンを Ictotest, ウロビリノーゲンを Urobilistix, 尿比重を屈折計で測定した。

6.9 CINX 血中濃度および尿中排泄率

雄サルを用いて1日目, 1および6カ月目に CINX 投与後の血中・尿中濃度を測定した。

採血は CINX 投与直前(1日目のみ1時間後), 3および7時間後, 伏在静脈より行ない, ヘパリン処理した血漿について蛍光法により測定した。

尿は0~3, 3~7 および7~24時間に分けて採取し蛍光法により free CINX および CINX の主代謝物である CINX conjugate を加えた total CINX を測定した。なお尿試料は濾液と結晶について別個に測定し, 合算した。

6.10 臓器検査

試験に用いたすべてのサルはペントバルビタール Na 麻酔下で放血屠殺し, 主要臓器の肉眼的観察と電顕材料の採取を行なったのち, 臓器重量を測定し, 光顕材料を採取した。

電顕検査には, 亜急性毒性試験における対照群および CINX の200 および400 mg/kg/日投与群の雌雄各1例, 回復試験における CINX の200 および400 mg/kg/日投与群の雌雄各1例, 慢性毒性試験における対照群および CINX の200 mg/kg/日投与群の雌雄各1例の肝と腎(皮質と髄質)を供した。採取した肝と腎の小片については, 5%グルタルアルデハイド, 1%オス

ミューム酸で二重固定後アルコール系列による脱水, エポソ 812 で包埋を行ない酢酸ウラニールおよび硝酸鉛で二重染色し, 100 C 型電子顕微鏡(日本電子)で観察した。

光顕検査には, 屠殺した全例から下記に示す諸臓器を採取し検査に供した。採取した光顕材料については, 10% 中性ホルマリン水溶液で固定(眼球はブアン固定)し, Hematoxylin-Eosin 染色を施すとともに, 肝, 腎については PAS と Sudan III 染色を行ない鏡検した。

心臓, 肺, 肝, 腎, 脾, 副腎, 胸腺, 甲状腺, 脳下垂体, 脳, 眼球, 骨髄, 骨端, 胃, 小腸, 大腸, 膵, 卵巣, 子宮, 精巣, 前立腺, 精のう, 脊髄, 大動脈弓, 皮膚, 尿管, 膀胱。

これらの臓器のうち, 下線を付した臓器については重量測定を行なった。

実験成績

1. 一般状態

1.1 一般症状

1.1.1 CINX 投与群

全例に CINX 結晶排泄による尿の白濁が観察された以外, 被毛の光沢, 可視粘膜の色調, 運動性, 便の性状等の一般状態に何ら異常は認められなかった。この尿の白濁は, 全投与期間中, 雌雄共に観察され, その程度はおおむね用量相関的であった。

回復試験では全例において休業開始日から尿の白濁は認められなくなり, また摂餌, 摂水状態, 運動性など一般状態にも変化はみられなかった。

1.1.2 NA 投与群

流涎, 嘔吐および黄緑色ないし暗緑色尿の排泄がみられた。特に雌雄各1例(No. 35, No. 14)においては上記症状に加え, 投与初期より著しい食欲不振がみられ, 次第に一般状態が悪化し, 被毛の失沢, 貧血, 体温低下, 運動性の著しい減少, 脱力および高度の削瘦が発現した。これらの諸症状は3週間目頃より軽減し, やや回復のきざしがみられたが, 完全な回復には至らなかった。また, 他の2例においては3週目頃より流涎を除いた諸症状は徐々に軽減する傾向にあった。

1.2 体重の推移

試験期間中の体重の推移を Fig. 2,3 に示した。

一般状態の著しく悪化した NA 投与群の雌雄各1例(No. 35, 14)を除いて, 試験期間中, 検体投与によると思われる影響は認められなかった。この2例は投与初期より3週目まで体重は漸減したが一般状態の回復に伴って体重減少はおさまり, 軽度の増加を示した。

Fig. 2 Changes of body weight in male monkeys on CINX toxicity test (p.o.)

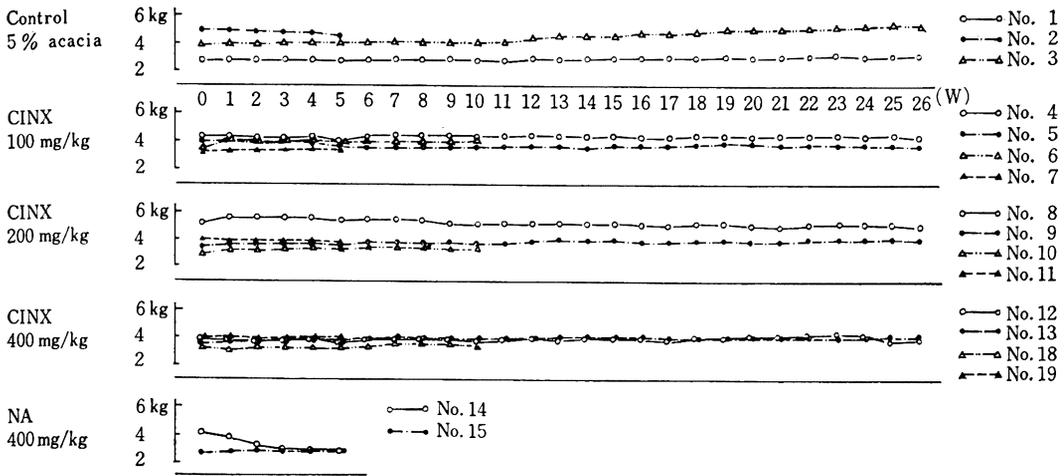
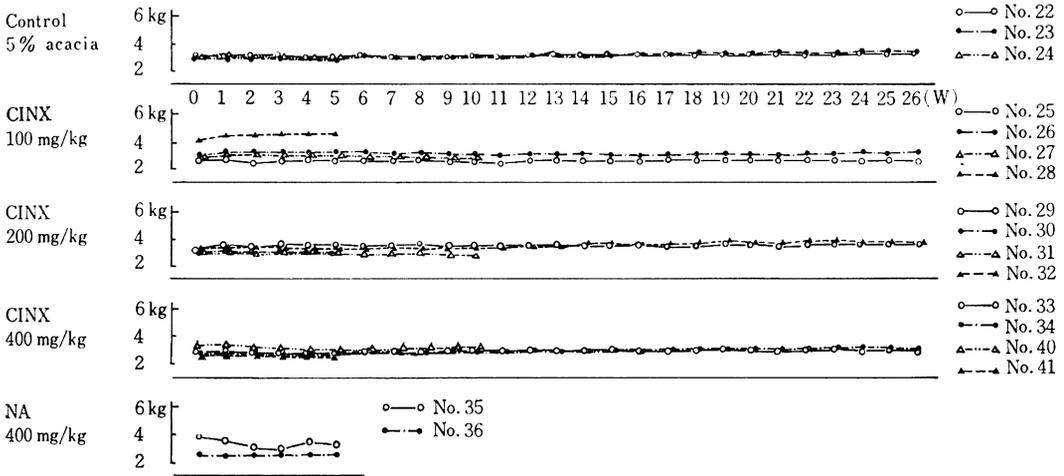


Fig. 3 Changes of body weight in female monkeys on CINX toxicity test (p.o.)



1.3 摂餌量および摂水量の推移

試験期間中の摂餌量を Fig. 4,5, 摂水量を Fig. 6,7 に示した。

NA 投与群の 2 例 (No. 14,35) 以外には、投薬の影響とみられる変化は認められなかった。この 2 例は、体重推移に対応した摂餌量の変動を示した。

また、CINX 100 mg/kg/日投与群の雌 1 例 (No. 26) は飲水行為不良のため毎日、全給水量を消費していた。

2. 眼底検査・ERG 及び耳介反射

眼の観察にあたって、検体の影響と思われる眼底の変化は認められなかった (Photo. 1)。また、6 カ月投与後の CINX 400 mg/kg/日投与群の雌雄各 2 例について行われた ERG にも異常は認められず (Fig. 8),

耳介反射にも異常を示す例は認められなかった。

3. 血液検査

比較的大きな個体差があり、個体の生理的な経時変化が散見されたが、検体投与によると思われる明らかな変化は、認められなかった (Table 1,2)。

4. 骨髓検査

M/E は個体間の変動が著しく、0.52~2.35 の範囲にわたっていた。この他、個体により軽度の変化がみられたが、用量依存性を伴っておらず、また末梢血の測定値と一定の関連を示さなかった (Table 3~6)。

5. 血液生化学検査

投与 2 カ月検査時に、CINX の 400 mg/kg/日投与群の 1 例で血清ナトリウム、カリウムおよびカルシウムの増加がみられた以外、対照群と検体投与群間で著しい

Fig. 4 Changes of food consumption in male monkeys on CINX toxicity test (p.o.)

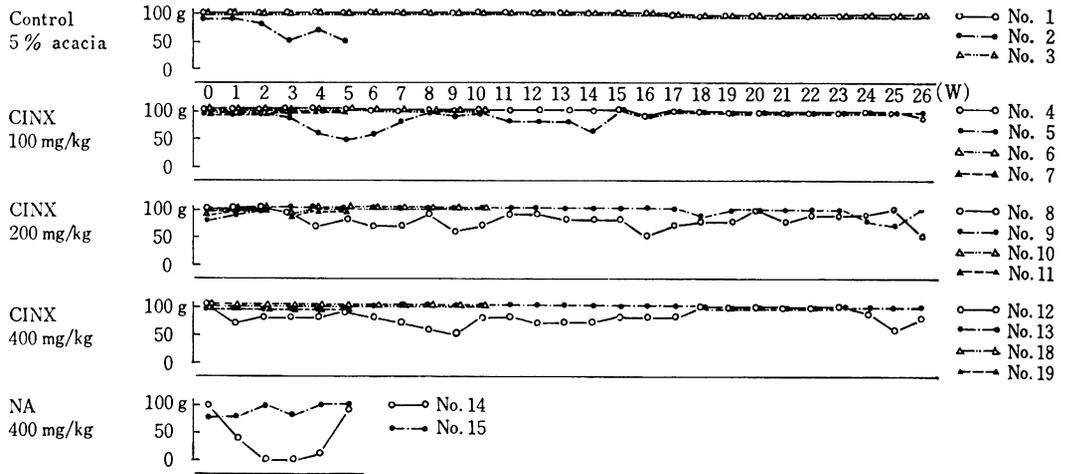
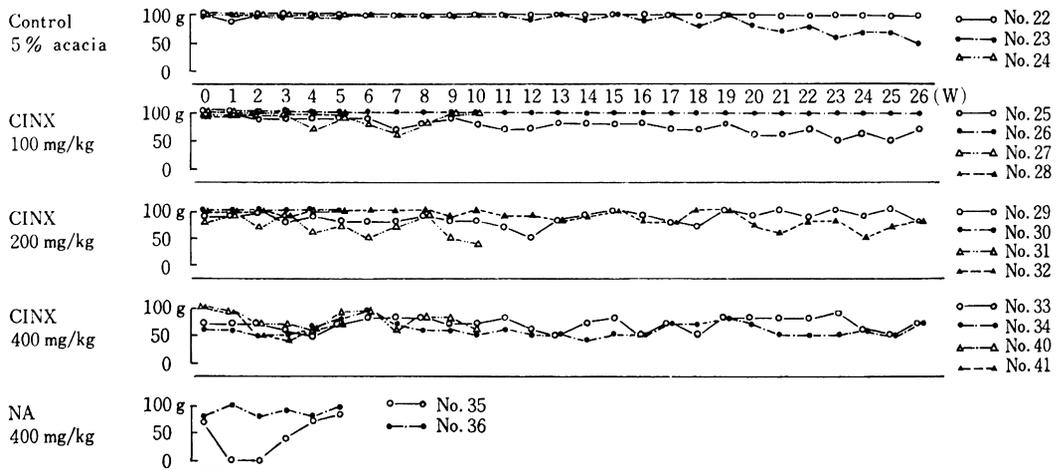


Fig. 5 Changes of food consumption in female monkeys on CINX toxicity test (p. o.)



差異は認められなかった (Table 7,8)。

6. BSP 検査

BSP の血中滞留率は、個体間で 2~30% の範囲にわたっており、それとほぼ同程度の経時的変動が対照群および検体投与群で散見された (Table 9, 10)。CINX 400 mg/kg 投与群の No. 13 と No. 33 では、投与 1 カ月目より 6 カ月目にかけて持続的な高値を示したが、同時期の GOT および GPT 値に異常は認められなかった。またこの群の他の例では、BSP の高値は一切みられなかった。なお、一般状態が悪化した NA 投与群の 2 例は、試験期間中 20% および 45% と高値を示した。

7. 腎機能検査

7.1 PSP 検査

個体間変動および経時的変動により、PSP の血中滞

留量はおおむね 100~200 μ g/dl の範囲であったが、対照群に比べて有意差はなく検体投与による影響は明らかでなかった (Table 11,12)。なお、NA 投与群の 2 例については、PSP 検査を中間期にも行ない、それぞれ 350 μ g/dl ならびに 186 μ g/dl の結果が得られた。

7.2 酵素測定

血漿中の NAG, AAP, LEZ および尿中 NAG, LEZ, Creatinine の測定値には各投与群ともに著しい変化はみられず、検体の腎機能に及ぼす影響は認められなかった。

8. 尿検査

各群の尿検査成績を Table 13,14 に示した。

8.1 尿量, 尿比重

試験期間中の尿量の推移を Fig. 9,10 に示した。尿

Fig. 6 Changes of water consumption in male monkeys on CINX toxicity test (p.o.)

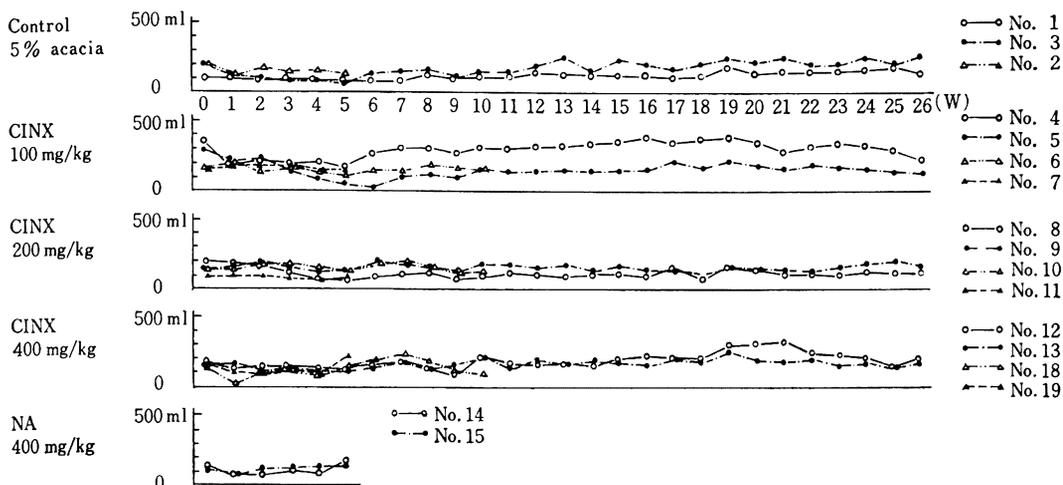


Fig. 7 Changes of water consumption in female monkeys on CINX toxicity test (p.o.)

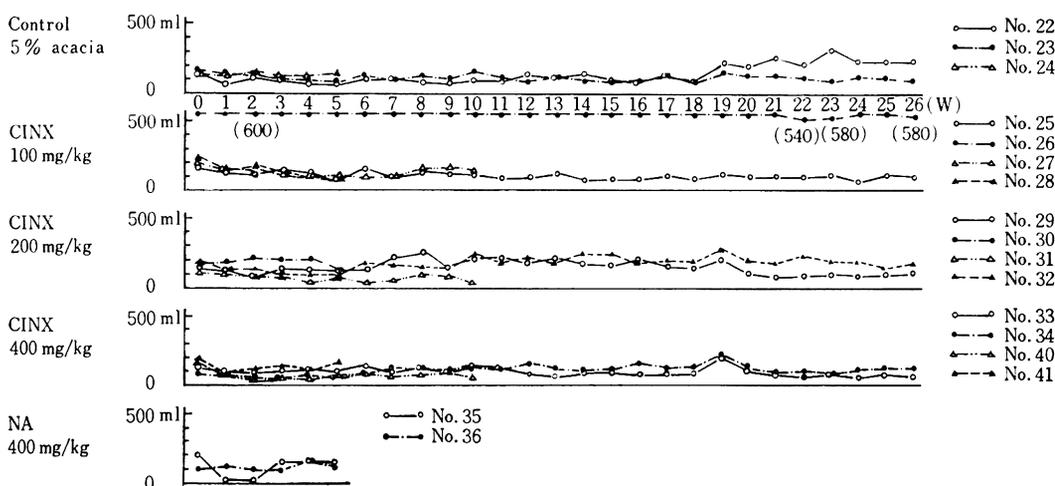
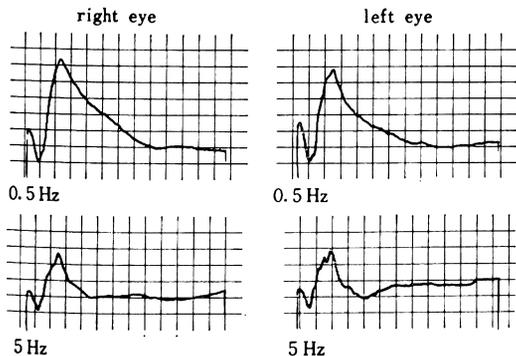


Fig. 8 Electroretinogram of male monkey (No. 13) after oral administration of CINX 400 mg/kg/day for 6 months



量に大きな個体差があり、検体投与による影響が疑われる所見は得られなかった。

尿比重は、尿量とほぼ負の相関をもって変化していた。

8.2 尿中電解質

尿中電解質は、いずれも比較的顕著に変動したが、検体投与の影響を明らかにすることはできなかった。

8.3 尿生化学検査

痕跡～中程度の潜血が、対照群を含めて雄 1 例、雌 6 例において薬剤投与期間と無関係に散発的に観察されたが、いずれも一過性であり生化学的所見、解剖および病理組織学的所見において腎および尿路系に異常が認められなかったため、月経、外傷等に由来する出血の尿への混入によってこの変化がもたらされたと考えられた。

Table 1 Hematological findings in male monkeys orally treated with CINX or NA

| Item | Drug & dose Monkey No. | | CINX | | | | | | | | | | | | | | | NA | | | | |
|--|---------------------------|------|-----------|------|------|---------------|------|------|------|------|---------------|------|------|------|------|---------------|------|------|------|------|--------------|--|
| | | | Control | | | 100 mg/kg/day | | | | | 200 mg/kg/day | | | | | 400 mg/kg/day | | | | | 400mg/kg/day | |
| | | | 5% Acacia | | | 7 | 6 | 4 | 5 | 11 | 10 | 8 | 9 | 18 | 12 | 13 | 18 | 12 | 13 | 14 | 15 | |
| Erythrocytes (× 10000 counts / cmm) | Before* | | 549 | 558 | 487 | 616 | 526 | 660 | 510 | 631 | 579 | 572 | 557 | 636 | 692 | 678 | 636 | 692 | 678 | 580 | 505 | |
| | 1 | 592 | 557 | 530 | 524 | 633 | 604 | 631 | 530 | 652 | 761 | 604 | 606 | 593 | 631 | 731 | 593 | 631 | 524 | 495 | | |
| | Recovery | —** | — | — | — | — | — | — | — | — | 774 | — | — | — | 702 | — | — | — | — | — | | |
| | 2 | 626 | 642 | 523 | — | — | — | — | — | — | — | 658 | 642 | — | — | 733 | — | — | — | — | | |
| | 4 | 611 | 594 | 547 | — | — | — | — | — | — | — | 657 | 602 | — | — | 720 | — | — | — | — | | |
| 6 | 572 | 598 | 491 | — | — | — | — | — | — | — | 667 | 571 | — | — | 631 | 675 | — | — | — | — | | |
| Packed cell volume (%) | Before | | 38 | 39 | 39 | 37 | 42 | 42 | 34 | 44 | 38 | 41 | 37 | 44 | 46 | 46 | 44 | 46 | 46 | 38 | 35 | |
| | 1 | 38 | 42 | 41 | 41 | 41 | 46 | 42 | 35 | 44 | 47 | 45 | 41 | 39 | 40 | 51 | 45 | 40 | 33 | 39 | | |
| | Recovery | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 45 | — | — | — | 45 | — | — | — | — | — | | |
| | 2 | — | 43 | 42 | 42 | 42 | — | 33 | — | — | — | 45 | 39 | — | — | 50 | — | — | — | — | | |
| | 4 | — | 43 | 44 | 44 | 44 | — | 37 | — | — | — | 45 | 38 | — | — | 44 | 49 | — | — | — | | |
| 6 | — | 41 | 43 | 41 | 41 | — | 33 | — | — | — | 47 | 37 | — | — | 45 | 45 | — | — | — | — | | |
| Hemoglobin (g/dl) | Before | | 11.1 | 12.2 | 11.4 | 10.6 | 10.7 | 12.5 | 10.0 | 12.2 | 10.3 | 11.8 | 10.9 | 12.0 | 13.0 | 13.3 | 12.0 | 13.0 | 13.3 | 10.7 | 9.5 | |
| | 1 | 11.4 | 13.1 | 12.3 | 11.4 | 11.5 | 12.2 | 12.2 | 10.0 | 13.0 | 13.4 | 13.1 | 11.7 | 11.0 | 11.8 | 14.7 | 11.8 | 12.1 | 9.6 | 10.4 | | |
| | Recovery | — | — | — | — | 12.1 | — | — | — | — | 12.6 | — | — | — | 13.1 | — | — | — | — | — | | |
| | 2 | — | 12.9 | 12.6 | — | — | 11.7 | 9.4 | — | — | — | 12.6 | 11.6 | — | — | 14.3 | — | — | — | — | | |
| | 4 | — | 13.7 | 12.1 | — | — | 12.9 | 10.6 | — | — | — | 13.2 | 11.8 | — | — | 15.0 | — | — | — | — | | |
| 6 | — | 12.6 | 12.7 | — | — | 12.7 | 9.7 | — | — | — | — | 13.7 | 11.6 | — | 14.0 | — | — | — | — | — | | |
| Corpuscular hemoglobin (μg) | Before | | 20 | 22 | 23 | 17 | 20 | 19 | 20 | 19 | 18 | 21 | 20 | 19 | 19 | 20 | 19 | 19 | 20 | 18 | 19 | |
| | 1 | 18 | 22 | 22 | 18 | 22 | 19 | 19 | 19 | 20 | 18 | 22 | 19 | 19 | 19 | 20 | 20 | 20 | 18 | 21 | | |
| | Recovery | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 16 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | | |
| | 2 | — | 21 | 20 | 20 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | — | 19 | 18 | — | — | 20 | 20 | 20 | — | — | | |
| | 4 | — | 22 | 20 | 20 | — | — | — | — | — | — | — | 20 | — | — | 21 | 21 | 21 | — | — | | |
| 6 | — | 22 | 21 | 21 | — | — | — | — | — | — | — | 21 | — | — | 22 | 21 | 21 | — | — | — | | |
| Corpuscular volume (cμm) | Before | | 69 | 70 | 80 | 63 | 70 | 64 | 67 | 70 | 66 | 72 | 66 | 69 | 66 | 68 | 66 | 69 | 68 | 66 | 69 | |
| | 1 | 61 | 71 | 74 | 65 | 78 | 73 | 73 | 66 | 67 | 62 | 75 | 68 | 66 | 63 | 70 | 65 | 70 | 63 | 79 | | |
| | Recovery | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 58 | — | — | — | 64 | — | — | — | — | — | | |
| | 2 | — | 69 | 65 | — | — | 63 | 63 | 63 | — | — | 68 | 61 | — | — | 73 | 68 | — | — | — | | |
| | 4 | — | 70 | 74 | — | — | 65 | 68 | 68 | — | — | 68 | 63 | — | — | 72 | 68 | — | — | — | | |
| 6 | — | 72 | 72 | — | — | 63 | 67 | 63 | — | — | 70 | 65 | — | — | 71 | 67 | — | — | — | | | |
| Corpuscular hemoglobin concentration (%) | Before | | 29 | 31 | 29 | 27 | 29 | 30 | 29 | 28 | 27 | 29 | 29 | 27 | 28 | 29 | 28 | 27 | 29 | 28 | 27 | |
| | 1 | 30 | 31 | 30 | 28 | 28 | 27 | 29 | 29 | 30 | 29 | 29 | 29 | 28 | 30 | 29 | 29 | 29 | 29 | 27 | | |
| | Recovery | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 28 | — | — | — | 29 | — | — | — | — | — | | |
| | 2 | — | 30 | 30 | — | — | 28 | 28 | 28 | — | — | — | 30 | — | — | 27 | 29 | — | — | — | | |
| | 4 | — | 32 | 28 | — | — | 29 | 29 | 29 | — | — | — | 31 | — | — | 29 | 31 | — | — | — | | |
| 6 | — | 31 | 30 | — | — | 31 | 29 | 29 | — | — | — | 29 | — | — | 31 | 31 | — | — | — | — | | |

| Item | Drug & dose Monkey No. | | Month | | CINX | | | | | | | | | | | | | | NA | | |
|-----------------------------------|---------------------------|------|-------|------|---------|------|------|---------------|------|------|------|---------------|------|------|------|---------------|------|------|----|---------------|----|
| | | | | | Control | | | 100 mg/kg/day | | | | 200 mg/kg/day | | | | 400 mg/kg/day | | | | 400 mg/kg/day | |
| | | | | | 2 | 1 | 3 | 7 | 6 | 4 | 5 | 11 | 10 | 8 | 9 | 19 | 18 | 12 | 13 | 14 | 15 |
| Neutrophils (%) | Before | 28.5 | 19.0 | 85.0 | 10.5 | 43.0 | 41.0 | 29.5 | 51.5 | 20.0 | 38.0 | 35.5 | 18.0 | 42.5 | 43.5 | 57.0 | 42.5 | 38.5 | | | |
| | 1 | 18.5 | 22.0 | 69.5 | 27.5 | 41.0 | 58.5 | 35.0 | 48.5 | 50.5 | 38.5 | 45.5 | 33.0 | 46.5 | 42.5 | 48.0 | 61.5 | 29.0 | | | |
| | 2 | — | — | — | — | 33.5 | — | — | — | 59.5 | — | — | — | 34.5 | — | — | — | — | | | |
| | 4 | — | 21.0 | 56.0 | — | — | 42.5 | 35.5 | — | — | 43.0 | 45.0 | — | — | 43.0 | 59.0 | — | — | | | |
| | 6 | — | 27.0 | 64.0 | — | — | 48.0 | 28.5 | — | — | 42.5 | 58.5 | — | — | 39.5 | 57.5 | — | — | | | |
| | 6 | — | 23.5 | 68.0 | — | — | 48.0 | 28.5 | — | — | 34.5 | 41.0 | — | — | 33.0 | 60.5 | — | — | | | |
| Band (%) | Before | 27.5 | 15.5 | 76.5 | 8.5 | 39.5 | 32.5 | 24.5 | 44.0 | 13.0 | 30.5 | 30.5 | 16.0 | 34.0 | 36.0 | 45.0 | 37.0 | 30.5 | | | |
| | 1 | 14.5 | 16.5 | 57.0 | 25.0 | 39.0 | 50.0 | 27.5 | 43.0 | 33.0 | 28.5 | 41.5 | 32.0 | 34.5 | 32.5 | 41.5 | 54.0 | 26.5 | | | |
| | 2 | — | — | — | — | 32.0 | — | — | — | 52.5 | — | — | — | 25.5 | — | — | — | — | | | |
| | 4 | — | 20.0 | 51.0 | — | — | 35.0 | 32.5 | — | — | 35.0 | 41.5 | — | — | 37.5 | 46.0 | — | — | | | |
| | 6 | — | 22.5 | 53.5 | — | — | 41.0 | 25.5 | — | — | 34.5 | 54.5 | — | — | 37.0 | 50.0 | — | — | | | |
| | 6 | — | 22.0 | 53.0 | — | — | 36.5 | 23.0 | — | — | 21.5 | 31.0 | — | — | 28.0 | 48.0 | — | — | | | |
| SEG (%) | Before | 1.0 | 3.5 | 8.5 | 2.0 | 3.5 | 8.5 | 5.0 | 7.5 | 7.0 | 7.5 | 5.0 | 2.0 | 8.5 | 7.5 | 12.0 | 5.5 | 8.0 | | | |
| | 1 | 4.0 | 5.5 | 12.5 | 2.5 | 2.0 | 8.5 | 7.5 | 5.5 | 17.5 | 10.0 | 4.0 | 1.0 | 12.0 | 10.0 | 6.5 | 7.5 | 2.5 | | | |
| | 2 | — | — | — | — | 1.5 | — | — | — | 7.0 | — | — | — | 9.0 | — | — | — | — | | | |
| | 4 | — | 1.0 | 5.0 | — | — | 7.5 | 3.0 | — | — | 8.0 | 3.5 | — | — | 5.5 | 13.0 | — | — | | | |
| | 6 | — | 4.5 | 10.5 | — | — | 16.0 | 3.0 | — | — | 8.0 | 4.0 | — | — | 2.5 | 7.5 | — | — | | | |
| | 6 | — | 1.5 | 15.0 | — | — | 11.5 | 5.5 | — | — | 13.0 | 10.0 | — | — | 5.0 | 12.5 | — | — | | | |
| Blood platelets (counts / cmm) | Before | 36 | 49 | 56 | 25 | 44 | 24 | 27 | 27 | 44 | 24 | 64 | 24 | 56 | 18 | 38 | 50 | 29 | | | |
| | 1 | 22 | 58 | 45 | 42 | 41 | 47 | 34 | 50 | 24 | 15 | 39 | 22 | 49 | 19 | 56 | 33 | 23 | | | |
| | 2 | — | — | — | — | 37 | — | — | — | 22 | — | — | — | 49 | — | — | — | — | | | |
| | 4 | — | 18 | 23 | — | — | 21 | 21 | — | — | 23 | 40 | — | — | 19 | 24 | — | — | | | |
| | 6 | — | 79 | 42 | — | — | 45 | 48 | — | — | 32 | 72 | — | — | 47 | 51 | — | — | | | |
| | 6 | — | 118 | 46 | — | — | 49 | 54 | — | — | 34 | 59 | — | — | 49 | 21 | — | — | | | |
| Prothrombin time (sec) | Before | 11.2 | 11.5 | 10.4 | 10.5 | 10.8 | 10.8 | 10.7 | 10.8 | 11.5 | 10.7 | 11.0 | 10.9 | 10.6 | 10.7 | 11.5 | 11.4 | 11.1 | | | |
| | 1 | 10.8 | 10.6 | 9.7 | 10.0 | 10.2 | 10.8 | 10.2 | 10.6 | 11.1 | 10.3 | 10.3 | 11.7 | 10.9 | 11.1 | 11.5 | 11.1 | 10.3 | | | |
| | 2 | — | — | — | — | 10.1 | — | — | — | 11.3 | — | — | — | 10.9 | — | — | — | — | | | |
| | 4 | — | 10.7 | 9.3 | — | — | 10.3 | 10.7 | — | — | 10.9 | 10.4 | — | — | 11.3 | 11.1 | — | — | | | |
| | 6 | — | 11.5 | 10.4 | — | — | 11.4 | 11.0 | — | — | 10.9 | 10.8 | — | — | 11.1 | 11.3 | — | — | | | |
| | 6 | — | 11.2 | 10.2 | — | — | 11.4 | 11.0 | — | — | 10.9 | 10.5 | — | — | 11.4 | 12.1 | — | — | | | |

* 2 weeks before the study

** Not done

Table 2 Hematological findings in female monkeys orally treated with CINX or NA

| Item | Drug & dose Monkey No. Month | Control | | | | | | | | | | | | CINX | | | | | | | | | | | | NA | |
|--|------------------------------------|-----------|------|------|------|------|------|---------------|------|------|------|------|------|---------------|------|------|------|------|------|---------------|------|----|--|--|--|---------------|--|
| | | 5% Acacia | | | | | | 100 mg/kg/day | | | | | | 200 mg/kg/day | | | | | | 400 mg/kg/day | | | | | | 400 mg/kg/day | |
| | | 24 | 22 | 23 | 28 | 27 | 25 | 26 | 28 | 27 | 25 | 26 | 30 | 31 | 29 | 32 | 41 | 40 | 33 | 34 | 35 | 36 | | | | | |
| Erythrocytes ($\times 10000$) (counts / cmm) | Before* | 412 | 559 | 503 | 501 | 612 | 612 | 523 | 501 | 612 | 612 | 615 | 645 | 543 | 667 | 647 | 623 | 548 | 564 | 677 | 584 | | | | | | |
| | 1 | 636 | 592 | 510 | 520 | 617 | 603 | 601 | 520 | 617 | 603 | 553 | 644 | 563 | 642 | 614 | 576 | 508 | 591 | 549 | 638 | | | | | | |
| | 2 | —** | — | — | — | 626 | — | — | — | 626 | — | — | 638 | — | — | — | 650 | — | — | — | — | | | | | | |
| | 4 | — | 581 | 550 | — | — | 618 | 590 | — | — | 618 | — | — | 605 | 640 | — | — | 534 | 588 | — | — | | | | | | |
| | 6 | — | 667 | 563 | — | — | 653 | 586 | — | — | 653 | — | — | 599 | 654 | — | — | 559 | 569 | — | — | | | | | | |
| | 6 | — | 696 | 556 | — | — | 607 | 581 | — | — | 607 | — | — | 600 | 654 | — | — | 495 | 538 | — | — | | | | | | |
| Packed cell volume (%) | Before | 33 | 38 | 31 | 38 | 39 | 39 | 41 | 38 | 39 | 41 | 38 | 42 | 34 | 41 | 42 | 33 | 36 | 35 | 43 | 37 | | | | | | |
| | 1 | 39 | 41 | 38 | 41 | 40 | 40 | 38 | 41 | 40 | 40 | 33 | 39 | 41 | 43 | 39 | 39 | 46 | 36 | 42 | 38 | | | | | | |
| | 2 | — | — | — | — | 39 | — | — | — | 39 | — | — | 42 | — | — | — | 43 | — | — | — | — | | | | | | |
| | 4 | — | 39 | 34 | — | — | 41 | 39 | — | — | 41 | — | — | 40 | 41 | — | — | 35 | 34 | — | — | | | | | | |
| | 6 | — | 45 | 36 | — | — | 44 | 41 | — | — | 44 | — | — | 41 | 49 | — | — | 37 | 36 | — | — | | | | | | |
| | 6 | — | 42 | 36 | — | — | 41 | 39 | — | — | 41 | — | — | 41 | 45 | — | — | 34 | 35 | — | — | | | | | | |
| Hemoglobin (g/dl) | Before | 8.8 | 10.9 | 8.6 | 10.5 | 11.2 | 11.7 | 10.7 | 10.5 | 11.2 | 11.7 | 10.6 | 12.2 | 10.2 | 11.4 | 12.2 | 12.1 | 9.8 | 9.7 | 12.8 | 10.7 | | | | | | |
| | 1 | 11.7 | 11.3 | 9.2 | 11.3 | 11.1 | 11.4 | 12.2 | 11.3 | 11.1 | 11.4 | 10.4 | 12.0 | 11.6 | 11.6 | 10.6 | 11.2 | 9.3 | 9.8 | 10.4 | 12.1 | | | | | | |
| | 2 | — | — | — | — | 11.1 | — | — | — | 11.1 | — | — | 12.3 | — | — | — | 13.0 | — | — | — | — | | | | | | |
| | 4 | — | 11.2 | 9.4 | — | — | 11.7 | — | — | — | 11.7 | — | — | — | 11.4 | — | — | 9.8 | 9.7 | — | — | | | | | | |
| | 6 | — | 13.6 | 10.2 | — | — | 12.5 | 12.1 | — | — | 12.5 | — | — | — | 12.6 | 12.8 | — | 10.6 | 10.6 | — | — | | | | | | |
| | 6 | — | 12.5 | 10.4 | — | — | 12.1 | 12.1 | — | — | 12.1 | — | — | — | 12.8 | 12.7 | — | 9.8 | 10.1 | — | — | | | | | | |
| Corpuscular hemoglobin ($\mu\mu\text{g}$) | Before | 21 | 20 | 17 | 21 | 18 | 19 | 20 | 21 | 18 | 19 | 17 | 19 | 19 | 17 | 19 | 19 | 18 | 17 | 19 | 18 | | | | | | |
| | 1 | 18 | 19 | 18 | 22 | 18 | 19 | 20 | 19 | 18 | 19 | 19 | 19 | 19 | 21 | 17 | 19 | 18 | 17 | 19 | 19 | | | | | | |
| | 2 | — | — | — | — | 18 | — | — | — | — | 18 | — | — | — | — | — | 20 | — | — | — | — | | | | | | |
| | 4 | — | 19 | 17 | — | — | 19 | 20 | — | — | 19 | — | — | 20 | 18 | — | — | 18 | 16 | — | — | | | | | | |
| | 6 | — | 20 | 18 | — | — | 19 | 21 | — | — | 19 | — | — | 21 | 20 | — | — | 19 | 19 | — | — | | | | | | |
| | 6 | — | 18 | 19 | — | — | 20 | 21 | — | — | 20 | — | — | — | 21 | 19 | — | 20 | 19 | — | — | | | | | | |
| Corpuscular volume ($\text{c}\mu\text{m}$) | Before | 80 | 68 | 62 | 76 | 64 | 67 | 67 | 62 | 67 | 67 | 62 | 65 | 63 | 61 | 65 | 53 | 66 | 62 | 64 | 63 | | | | | | |
| | 1 | 61 | 69 | 75 | 79 | 65 | 66 | 63 | 60 | 65 | 66 | 60 | 61 | 73 | 67 | 64 | 68 | 91 | 61 | 77 | 60 | | | | | | |
| | 2 | — | — | — | — | 62 | — | — | — | — | 66 | — | 66 | — | 64 | — | 66 | — | — | — | — | | | | | | |
| | 4 | — | 67 | 62 | — | — | 66 | 66 | — | — | 66 | — | — | 66 | 75 | — | — | 66 | 58 | — | — | | | | | | |
| | 6 | — | 60 | 65 | — | — | 68 | 67 | — | — | 68 | — | — | 68 | 69 | — | — | 69 | 63 | — | — | | | | | | |
| | 6 | — | 60 | 65 | — | — | 68 | 67 | — | — | 68 | — | — | 68 | 69 | — | — | 69 | 65 | — | — | | | | | | |
| Corpuscular hemoglobin concentration (%) | Before | 27 | 29 | 28 | 28 | 29 | 29 | 31 | 28 | 29 | 29 | 28 | 29 | 30 | 28 | 29 | 37 | 27 | 28 | 30 | 29 | | | | | | |
| | 1 | 30 | 28 | 24 | 28 | 28 | 29 | 32 | 32 | 29 | 29 | 32 | 31 | 28 | 27 | 27 | 29 | 20 | 27 | 25 | 32 | | | | | | |
| | 2 | — | — | — | — | 28 | — | — | — | — | 28 | — | 29 | — | — | — | 30 | — | — | — | — | | | | | | |
| | 4 | — | — | 28 | — | — | 29 | 30 | — | — | 29 | — | — | 30 | 28 | — | — | 28 | 29 | — | — | | | | | | |
| | 6 | — | 30 | 28 | — | — | 28 | 30 | — | — | 28 | — | — | 31 | 26 | — | — | 29 | 29 | — | — | | | | | | |
| | 6 | — | 30 | 29 | — | — | 30 | 31 | — | — | 30 | — | — | 31 | 28 | — | — | 29 | 29 | — | — | | | | | | |

| Item | Drug & dose Monkey No. | | Control | | CINX | | | | | | | | | | NA | | | | | | |
|---|---------------------------|------|---------|------|---------------|------|------|------|------|---------------|------|------|------|------|------|------|---------------|------|----|----|----|
| | | | | | 100 mg/kg/day | | | | | 200 mg/kg/day | | | | | | | 400 mg/kg/day | | | | |
| | | | | | 24 | 22 | 23 | 28 | 27 | 25 | 26 | 30 | 31 | 29 | | | 32 | 41 | 40 | 33 | 34 |
| Reticulocytes (counts / 1000 cells) | Before | 16 | 2 | 4 | 7 | 5 | 2 | 2 | 4 | 11 | 2 | 5 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | 4 | | | |
| | Recovery | 3 | 3 | 2 | 4 | 4 | 7 | 1 | 2 | 8 | 2 | 7 | 5 | 1 | 2 | 1 | 2 | 5 | | | |
| | | — | — | — | — | 3 | — | — | — | 12 | — | — | — | — | — | — | — | — | | | |
| | | — | 3 | 6 | — | — | 1 | 3 | — | — | 3 | 5 | — | — | 4 | 2 | — | — | | | |
| | | — | 1 | 2 | — | — | 6 | 2 | — | — | 4 | 5 | — | — | 3 | 1 | — | — | | | |
| | — | 1 | 1 | — | — | 1 | 1 | — | — | — | 3 | 2 | — | 5 | 1 | — | — | | | | |
| Leucocytes ($\times 1000$) (counts / cmm) | Before | 133 | 55 | 130 | 137 | 95 | 143 | 115 | 80 | 112 | 121 | 186 | 125 | 196 | 133 | 137 | 77 | 99 | | | |
| | Recovery | 138 | 73 | 147 | 105 | 93 | 148 | 109 | 42 | 109 | 118 | 138 | 68 | 70 | 123 | 145 | 61 | 97 | | | |
| | | — | — | — | — | 91 | — | — | — | 114 | — | — | — | 209 | — | — | — | — | | | |
| | | — | 51 | 92 | — | — | 111 | 92 | — | — | 74 | 99 | — | — | 127 | 120 | — | — | | | |
| | | — | 89 | 100 | — | — | 127 | 93 | — | — | 69 | 146 | — | — | 170 | 110 | — | — | | | |
| | — | 100 | 105 | — | — | 133 | 99 | — | — | 89 | 104 | — | — | 139 | 149 | — | — | | | | |
| Lymphocytes (%) | Before | 70.0 | 61.0 | 37.0 | 29.5 | 46.5 | 53.5 | 31.0 | 30.5 | 33.0 | 35.0 | 21.5 | 37.5 | 47.0 | 50.0 | 66.0 | 39.0 | 53.0 | | | |
| | Recovery | 63.0 | 43.5 | 34.5 | 26.5 | 46.5 | 50.5 | 43.5 | 49.5 | 42.5 | 36.0 | 23.0 | 42.0 | 70.0 | 69.5 | 62.0 | 45.5 | 51.0 | | | |
| | | — | — | — | — | 56.0 | — | — | — | — | 37.5 | — | — | 64.0 | — | — | — | — | | | |
| | | — | 54.5 | 43.5 | — | — | — | 23.0 | — | — | — | 34.0 | — | — | 58.0 | 61.0 | — | — | | | |
| | | — | 47.0 | 39.0 | — | — | 57.0 | 27.5 | — | — | — | 31.0 | 10.5 | — | 33.0 | 60.5 | — | — | | | |
| | — | 44.5 | 45.5 | — | — | — | 30.5 | — | — | — | 46.5 | 33.0 | — | — | 57.0 | 45.5 | — | | | | |
| Eosinophils (%) | Before | 2.0 | 5.0 | 5.5 | 9.0 | 4.5 | 2.0 | 5.5 | 3.5 | 6.0 | 5.0 | 5.0 | 6.0 | 9.0 | 10.5 | 3.5 | 3.5 | 3.0 | | | |
| | Recovery | 0.0 | 4.0 | 7.0 | 22.0 | 4.5 | 5.0 | 3.0 | 3.0 | 8.5 | 4.0 | 1.5 | 1.5 | 6.5 | 4.5 | 3.0 | 3.5 | 9.0 | | | |
| | | — | — | — | — | 8.5 | — | — | — | 11.0 | — | — | — | 11.0 | — | — | — | — | | | |
| | | — | 3.5 | 9.0 | — | — | — | 2.5 | — | — | 3.5 | 3.0 | — | — | 9.0 | 1.5 | — | — | | | |
| | | — | 8.5 | 19.0 | — | — | — | 2.0 | — | — | 2.5 | 0.5 | — | — | 8.5 | 3.5 | — | — | | | |
| | — | 2.5 | 14.0 | — | — | — | 2.0 | 4.5 | — | — | 4.5 | 3.5 | — | 16.0 | 3.5 | — | — | | | | |
| Monocytes (%) | Before | 1.5 | 0.5 | 1.5 | 4.0 | 1.5 | 2.0 | 1.0 | 4.5 | 1.0 | 1.5 | 3.0 | 5.0 | 1.5 | 2.0 | 2.0 | 1.0 | 2.5 | | | |
| | Recovery | 1.0 | 1.5 | 1.5 | 5.0 | 4.0 | 2.0 | 1.0 | 1.0 | 2.5 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 1.0 | 1.0 | 1.5 | 1.0 | 2.5 | | | |
| | | — | — | — | — | 5.5 | — | — | — | 1.5 | — | — | — | 1.0 | — | — | — | — | | | |
| | | — | 1.5 | 1.5 | — | — | 0.5 | 2.0 | — | — | 1.5 | 1.0 | — | — | 2.5 | 1.0 | — | — | | | |
| | | — | 2.0 | 4.5 | — | — | 1.0 | 1.0 | — | — | 2.5 | 2.0 | — | — | 1.5 | 1.5 | — | — | | | |
| | — | 0.5 | 2.0 | — | — | 1.0 | 1.5 | — | — | — | 1.5 | 2.0 | — | 2.5 | 1.5 | — | — | | | | |
| Basophils (%) | Before | 0.0 | 0.5 | 1.0 | 0.0 | 1.0 | 0.5 | 0.0 | 0.5 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.5 | 0.0 | 0.5 | 0.0 | 0.0 | | | |
| | Recovery | 0.5 | 0.0 | 0.0 | 1.0 | 1.0 | 0.5 | 0.0 | 0.5 | 1.0 | 0.5 | 0.0 | 0.5 | 1.0 | 0.5 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | | | |
| | | — | — | — | — | 0.5 | — | — | — | 0.5 | — | — | — | 0.5 | — | — | — | — | | | |
| | | — | 0.0 | 2.0 | — | — | 0.0 | 0.0 | — | — | 0.0 | 0.0 | — | — | 0.0 | 1.0 | — | — | | | |
| | | — | 0.0 | 0.5 | — | — | 0.0 | 0.0 | — | — | 0.0 | 0.0 | — | — | 0.5 | 0.0 | — | — | | | |
| | — | 0.5 | 0.0 | — | — | 0.0 | 0.0 | — | — | 0.0 | 0.0 | — | — | 0.0 | 1.0 | — | — | | | | |

| Item | Drug & dose Monkey No. | | Control 5% Acacia | | CINX | | | | | | | | | | | | NA 400 mg/kg/day | |
|--|---------------------------|------|----------------------|------|---------------|------|------|------|---------------|------|------|------|---------------|------|------|------|---------------------|--|
| | | | | | 100 mg/kg/day | | | | 200 mg/kg/day | | | | 400 mg/kg/day | | | | | |
| | | | | | 24 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 30 | 31 | 29 | 32 | 41 | 40 | | |
| Neutrophils (%) | Before | 26.5 | 33.0 | 55.0 | 57.5 | 42.0 | 62.5 | 61.0 | 60.0 | 58.5 | 70.5 | 51.5 | 42.0 | 37.5 | 28.0 | 56.5 | 41.5 | |
| | 1 | 35.5 | 51.0 | 57.0 | 44.0 | 42.0 | 52.5 | 46.0 | 45.5 | 56.5 | 72.5 | 53.0 | 21.5 | 24.5 | 32.5 | 49.0 | 36.5 | |
| | 2 | — | — | — | 29.5 | — | — | — | 49.5 | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| | 4 | — | 40.5 | 44.0 | — | 24.0 | 72.5 | — | — | 57.5 | 62.0 | — | — | 30.5 | 35.5 | — | — | |
| | 6 | — | 42.5 | 37.0 | — | 40.0 | 69.5 | — | — | 64.0 | 87.0 | — | — | 56.5 | 34.5 | — | — | |
| | — | — | 52.0 | 38.5 | — | 39.5 | 63.5 | — | — | 47.5 | 61.5 | — | — | 24.5 | 48.5 | — | — | |
| | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| Band (%) | Before | 21.5 | 25.0 | 43.0 | 44.0 | 36.5 | 34.5 | 50.0 | 44.5 | 53.0 | 58.0 | 41.5 | 38.0 | 34.0 | 23.5 | 43.5 | 32.5 | |
| | 1 | 24.0 | 44.0 | 53.0 | 34.5 | 34.0 | 41.5 | 26.5 | 31.0 | 44.5 | 62.5 | 42.0 | 20.5 | 20.0 | 20.0 | 45.0 | 31.5 | |
| | 2 | — | — | — | 26.5 | — | — | — | 40.5 | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| | 4 | — | 36.0 | 35.5 | — | 21.0 | 54.5 | — | — | 52.0 | 54.0 | — | — | 25.0 | 29.0 | — | — | |
| | 6 | — | 37.5 | 32.0 | — | 33.5 | 60.5 | — | — | 54.5 | 73.0 | — | — | 45.5 | 27.0 | — | — | |
| | — | — | 42.0 | 34.0 | — | 29.5 | 45.5 | — | — | 39.5 | 50.5 | — | — | 20.0 | 38.0 | — | — | |
| | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| SEG (%) | Before | 5.0 | 8.0 | 14.5 | 13.5 | 10.0 | 7.5 | 11.0 | 15.5 | 5.5 | 12.5 | 10.0 | 4.0 | 3.5 | 4.5 | 13.0 | 9.0 | |
| | 1 | 11.5 | 7.0 | 4.0 | 11.0 | 10.0 | 4.0 | 11.0 | 14.5 | 12.0 | 10.0 | 11.0 | 1.0 | 4.5 | 12.5 | 4.0 | 5.0 | |
| | 2 | — | — | — | — | 3.0 | — | — | 9.0 | — | — | — | 3.0 | — | — | — | — | |
| | 4 | — | 4.5 | 8.5 | — | — | 3.0 | 18.0 | — | 5.5 | 8.0 | — | — | 5.5 | 6.5 | — | — | |
| | 6 | — | 5.0 | 5.0 | — | — | 6.5 | 9.0 | — | 9.5 | 14.0 | — | — | 11.0 | 7.5 | — | — | |
| | — | — | 10.0 | 4.5 | — | — | 10.0 | 18.0 | — | 8.0 | 11.0 | — | — | 4.5 | 10.5 | — | — | |
| | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| Blood platelets (× 10000 counts / cmm) | Before | 42 | 22 | 33 | 43 | 22 | 33 | 48 | 25 | 11 | 68 | 34 | 40 | 46 | 38 | 22 | 40 | |
| | 1 | 43 | 131 | 86 | 52 | 34 | 39 | 29 | 46 | 20 | 36 | 48 | 25 | 47 | 14 | 46 | 22 | |
| | 2 | — | — | — | — | 22 | — | — | 44 | — | — | — | 35 | — | — | — | — | |
| | 4 | — | 48 | 46 | — | — | 24 | 49 | — | 49 | 42 | — | — | 51 | 33 | — | — | |
| | 6 | — | 82 | 89 | — | — | 47 | 38 | — | 43 | 46 | — | — | 39 | 49 | — | — | |
| | — | — | 42 | 51 | — | — | 30 | 42 | — | 51 | 42 | — | — | 70 | 64 | — | — | |
| | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| Prothrombin time (sec) | Before | 10.6 | 10.3 | 10.3 | 10.6 | 11.1 | 10.4 | 11.2 | 11.8 | 11.7 | 10.5 | 10.8 | 9.6 | 11.4 | 11.3 | 11.3 | 10.4 | |
| | 1 | 10.8 | 10.2 | 10.6 | 10.3 | 10.1 | 10.4 | 11.2 | 10.3 | 11.3 | 10.1 | 9.4 | 10.7 | 11.2 | 11.0 | 10.2 | 10.6 | |
| | 2 | — | — | — | — | 10.9 | — | — | — | 10.7 | — | — | — | 11.4 | — | — | — | |
| | 4 | — | 9.9 | 10.8 | — | — | 10.2 | 11.6 | — | — | 10.2 | 10.2 | — | — | 11.1 | — | — | |
| | 6 | — | 10.5 | 10.9 | — | — | 10.6 | 11.9 | — | — | 10.7 | 10.5 | — | — | 11.8 | — | — | |
| | — | — | 10.7 | 10.9 | — | — | 10.5 | 11.8 | — | — | 10.9 | 10.8 | — | — | 11.4 | — | — | |
| | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |

* 2 weeks before the study

** Not done

Table 3 Differential bone marrow counts in male monkeys orally treated with CINX or NA for 1 month and recovery

| Drug & dose (mg/kg/day) | | 1 month | | | | | Recovery | | | |
|--|------------|---------|------|------|------|------|----------|------|------|------|
| | | Control | CINX | | | NA | | CINX | | |
| Item | Monkey No. | | 100 | 200 | 400 | 400 | | 100 | 200 | 400 |
| | | 2 | 7 | 11 | 19 | 14 | 15 | 6 | 10 | 18 |
| Myeloblast | | 0.4 | 1.2 | 0.3 | 0.1 | 0.7 | 0.0 | 0.5 | 0.3 | 0.6 |
| Promyelocyte | | 4.4 | 3.9 | 3.0 | 3.3 | 2.4 | 1.6 | 2.0 | 3.4 | 2.7 |
| Myelocyte | | 8.1 | 5.5 | 9.4 | 7.9 | 9.2 | 8.4 | 5.0 | 6.1 | 8.4 |
| Metamyelocyte | | 6.6 | 6.0 | 6.2 | 3.1 | 2.8 | 2.9 | 4.9 | 3.5 | 3.9 |
| Neutrophil | | 38.7 | 32.5 | 42.5 | 12.4 | 27.0 | 17.0 | 31.0 | 17.9 | 28.9 |
| Eosinophil | | 1.7 | 3.0 | 1.4 | 7.1 | 3.3 | 3.1 | 1.9 | 2.1 | 0.5 |
| Basophil | | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.4 | 0.2 | 0.8 | 0.1 | 0.2 | 0.2 |
| Mitotic cell | | 0.5 | 0.0 | 0.5 | 0.4 | 0.9 | 0.5 | 1.0 | 1.0 | 0.4 |
| Proerythroblast | | 0.5 | 0.2 | 0.3 | 0.9 | 1.4 | 0.3 | 0.7 | 0.3 | 0.2 |
| Basophylic-erythroblast | | 3.1 | 4.1 | 3.0 | 4.7 | 7.4 | 5.8 | 4.1 | 5.2 | 2.7 |
| Polychromatic-erythroblast & normoblast | | 24.8 | 31.3 | 24.8 | 48.7 | 32.8 | 49.1 | 36.8 | 49.0 | 38.8 |
| Mitotic cell | | 3.6 | 3.3 | 2.0 | 2.6 | 3.5 | 4.1 | 3.8 | 2.1 | 1.9 |
| Lymphocyte | | 6.6 | 7.6 | 4.7 | 5.7 | 5.8 | 4.8 | 6.2 | 7.5 | 9.8 |
| Monocyte | | 0.4 | 0.7 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.3 | 0.3 | 0.6 | 0.5 |
| Plasma cell | | 0.5 | 0.7 | 0.6 | 1.8 | 1.9 | 0.8 | 1.5 | 0.4 | 0.4 |
| Reticulum cell | | 0.1 | 0.0 | 0.3 | 0.0 | 0.0 | 0.4 | 0.0 | 0.1 | 0.1 |
| Megakaryocyte | | 0.0 | 0.0 | 0.3 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.2 | 0.3 | 0.0 |
| Mast cell | | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| M/E ratio | | 1.89 | 1.34 | 2.11 | 0.61 | 1.03 | 0.58 | 1.02 | 0.61 | 1.05 |

Values represent %

Table 4 Differential bone marrow counts in female monkeys orally treated with CINX or NA for 1 month and recovery

| Drug & dose (mg/kg/day) | | 1 month | | | | | Recovery | | | |
|--|------------|---------|------|------|------|------|----------|------|------|------|
| | | Control | CINX | | | NA | | CINX | | |
| Item | Monkey No. | | 100 | 200 | 400 | 400 | | 100 | 200 | 400 |
| | | 24 | 28 | 30 | 41 | 35 | 36 | 27 | 31 | 40 |
| Myeloblast | | 1.1 | 0.8 | 0.4 | 0.6 | 1.2 | 0.4 | 0.5 | 0.8 | 0.9 |
| Promyelocyte | | 3.6 | 5.5 | 3.1 | 3.3 | 2.8 | 1.8 | 3.0 | 1.5 | 2.6 |
| Myelocyte | | 6.7 | 7.2 | 6.5 | 7.3 | 7.5 | 6.6 | 7.8 | 4.1 | 8.8 |
| Metamyelocyte | | 3.6 | 4.9 | 5.1 | 6.3 | 4.5 | 3.8 | 2.8 | 3.6 | 3.1 |
| Neutrophil | | 26.1 | 30.1 | 30.5 | 31.4 | 32.5 | 28.7 | 32.1 | 17.8 | 23.9 |
| Eosinophil | | 2.0 | 4.7 | 1.5 | 2.8 | 3.1 | 3.6 | 3.5 | 8.0 | 4.6 |
| Basophil | | 0.2 | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.3 | 0.1 |
| Mitotic cell | | 0.2 | 0.4 | 0.5 | 0.1 | 0.2 | 0.4 | 0.4 | 0.8 | 0.2 |
| Proerythroblast | | 0.7 | 0.4 | 0.9 | 0.7 | 0.6 | 0.2 | 1.2 | 0.6 | 0.4 |
| Basophylic-erythroblast | | 5.0 | 3.6 | 3.6 | 4.8 | 4.1 | 3.3 | 4.4 | 6.8 | 2.7 |
| Polychromatic-erythroblast & normoblast | | 38.0 | 33.8 | 31.9 | 33.0 | 31.5 | 39.9 | 28.8 | 44.9 | 35.5 |
| Mitotic cell | | 4.9 | 2.4 | 1.9 | 2.7 | 2.9 | 1.8 | 6.9 | 2.1 | 1.1 |
| Lymphocyte | | 6.0 | 4.8 | 13.3 | 4.8 | 7.2 | 7.9 | 5.8 | 7.7 | 15.1 |
| Monocyte | | 0.7 | 0.3 | 0.5 | 0.2 | 0.1 | 0.7 | 0.1 | 0.3 | 0.1 |
| Plasma cell | | 0.8 | 0.7 | 0.1 | 1.8 | 0.8 | 0.6 | 2.2 | 0.7 | 0.4 |
| Reticulum cell | | 0.2 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.3 | 0.0 | 0.0 |
| Megakaryocyte | | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.5 |
| Mast cell | | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| M/E ratio | | 0.90 | 1.34 | 1.24 | 1.26 | 1.32 | 1.00 | 1.22 | 0.68 | 1.11 |

Values represent %

Table 5 Differential bone marrow counts in male monkeys orally treated with CINX for 6 months

| Item | Drug & dose (mg/kg/day) | | 6 months | | | | | |
|--|----------------------------|------|----------|------|------|------|------|------|
| | | | Control | | CINX | | | |
| | Monkey No. | | 100 | | 200 | | 400 | |
| | | | 1 | 3 | 4 | 5 | 8 | 9 |
| Myeloblast | 1.2 | 1.0 | 0.9 | 1.1 | 0.4 | 0.5 | 0.8 | 0.3 |
| Promyelocyte | 2.6 | 2.2 | 2.3 | 1.6 | 2.2 | 2.4 | 3.1 | 2.3 |
| Myelocyte | 7.7 | 5.5 | 5.5 | 3.2 | 7.3 | 4.7 | 7.5 | 7.2 |
| Metamyelocyte | 5.3 | 4.5 | 5.6 | 3.4 | 3.5 | 2.6 | 4.5 | 2.6 |
| Neutrophil | 18.4 | 37.7 | 44.7 | 25.1 | 24.7 | 24.8 | 10.8 | 19.7 |
| Eosinophil | 2.2 | 2.5 | 3.3 | 4.7 | 5.7 | 4.3 | 4.3 | 1.9 |
| Basophil | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.4 | 0.1 | 0.3 |
| Mitotic cell | 0.6 | 1.3 | 0.5 | 0.6 | 0.3 | 0.3 | 0.8 | 0.2 |
| Proerythroblast | 0.4 | 0.3 | 0.2 | 0.7 | 0.1 | 0.5 | 1.2 | 0.6 |
| Basophilic-erythroblast | 7.2 | 3.5 | 4.0 | 5.2 | 5.4 | 4.1 | 7.8 | 4.9 |
| Polychromatic-erythroblast & normoblast | 29.1 | 28.2 | 21.6 | 37.9 | 38.3 | 40.6 | 50.4 | 45.6 |
| Mitotic cell | 5.5 | 6.2 | 1.0 | 10.0 | 4.1 | 3.7 | 1.6 | 3.3 |
| Lymphocyte | 17.5 | 5.8 | 9.2 | 5.5 | 6.0 | 9.4 | 6.0 | 9.6 |
| Monocyte | 0.4 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.6 | 0.3 | 6.0 |
| Plasma cell | 0.9 | 0.7 | 0.6 | 0.7 | 1.5 | 0.4 | 0.8 | 0.7 |
| Reticulum cell | 0.6 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.2 | 0.0 | 0.0 |
| Megakaryocyte | 0.4 | 0.3 | 0.3 | 0.1 | 0.2 | 0.5 | 0.0 | 0.2 |
| Mast cell | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| M/E ratio | 0.90 | 1.43 | 2.35 | 0.74 | 0.92 | 0.82 | 0.52 | 0.63 |

Values represent %

Table 6 Differential bone marrow counts in female monkeys orally treated with CINX for 6 months

| Item | Drug & dose (mg/kg/day) | | 6 months | | | | | |
|--|----------------------------|------|----------|------|------|------|------|------|
| | | | Control | | CINX | | | |
| | Monkey No. | | 100 | | 200 | | 400 | |
| | | | 22 | 23 | 25 | 26 | 29 | 32 |
| Myeloblast | 0.0 | 0.9 | 0.6 | 0.5 | 0.0 | 0.7 | 0.5 | 1.1 |
| Promyelocyte | 1.8 | 2.5 | 2.0 | 3.1 | 2.9 | 1.8 | 1.5 | 1.5 |
| Myelocyte | 7.3 | 11.4 | 10.8 | 7.6 | 9.1 | 6.4 | 5.6 | 5.1 |
| Metamyelocyte | 2.8 | 4.1 | 3.1 | 4.0 | 3.6 | 3.4 | 3.4 | 4.6 |
| Neutrophil | 36.9 | 30.5 | 25.3 | 35.6 | 30.7 | 21.3 | 22.0 | 25.7 |
| Eosinophil | 3.4 | 2.2 | 1.8 | 1.6 | 2.2 | 4.4 | 5.8 | 6.0 |
| Basophil | 0.0 | 0.3 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.4 |
| Mitotic cell | 0.3 | 0.6 | 0.5 | 0.3 | 0.2 | 0.8 | 0.6 | 1.2 |
| Proerythroblast | 0.4 | 0.7 | 0.9 | 0.4 | 0.9 | 0.8 | 1.0 | 0.5 |
| Basophilic-erythroblast | 5.0 | 4.1 | 6.0 | 1.9 | 4.6 | 6.7 | 5.9 | 3.2 |
| Polychromatic-erythroblast & normoblast | 33.1 | 30.7 | 33.4 | 35.3 | 33.0 | 41.3 | 37.7 | 26.9 |
| Mitotic cell | 2.2 | 1.7 | 2.6 | 3.7 | 3.1 | 2.1 | 4.4 | 5.3 |
| Lymphocyte | 5.7 | 8.2 | 11.6 | 4.8 | 7.0 | 7.8 | 8.7 | 16.0 |
| Monocyte | 0.1 | 0.2 | 0.3 | 0.5 | 0.6 | 0.3 | 0.7 | 1.0 |
| Plasma cell | 0.5 | 1.6 | 1.0 | 0.7 | 1.6 | 1.3 | 2.0 | 1.2 |
| Reticulum cell | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.2 | 0.3 |
| Megakaryocyte | 0.5 | 0.3 | 0.0 | 0.0 | 0.4 | 0.7 | 0.0 | 0.0 |
| Mast cell | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| M/E ratio | 1.29 | 1.41 | 1.03 | 1.28 | 1.17 | 0.76 | 0.80 | 1.27 |

Values represent %

Table 7 Biochemical findings in male monkeys orally treated with CINX or NA

| Item | Drug & dose Monkey No. | Month | Control | | CINX | | | | | | | | | | | | | | | NA | |
|--|---------------------------|------------------|-----------|------|---------------|------|------|------|------|---------------|------|------|------|------|---------------|------|------|------|------|---------------|--|
| | | | 5% Acacia | | 100 mg/kg/day | | | | | 200 mg/kg/day | | | | | 400 mg/kg/day | | | | | 400 mg/kg/day | |
| | | | 2 | 1 | 3 | 7 | 6 | 4 | 5 | 11 | 10 | 8 | 9 | 19 | 18 | 12 | 13 | 14 | 15 | | |
| Total protein (g/dl) | Before* Recovery | 1 2 4 6 | 8.1 | 9.6 | 7.8 | 9.4 | 8.1 | 8.3 | 7.8 | 7.9 | 8.4 | 8.5 | 8.4 | 6.7 | 8.0 | 8.4 | 7.8 | 8.7 | 8.7 | | |
| | | | 8.4 | 8.7 | 7.8 | 8.4 | 8.1 | 8.2 | 8.0 | 8.0 | 8.2 | 8.9 | 8.4 | 8.3 | 8.3 | 8.2 | 7.2 | 6.6 | 7.7 | | |
| | | | — | — | — | — | 8.3 | — | — | — | 7.1 | — | — | — | — | 7.1 | — | — | — | — | |
| | | | — | 8.2 | 7.9 | — | — | 8.6 | 8.1 | — | — | 9.1 | 8.0 | — | — | — | 7.6 | 7.5 | — | — | |
| | | | — | 7.9 | 7.3 | — | — | 8.3 | 7.8 | — | — | — | 8.5 | 8.0 | — | — | 6.9 | 7.1 | — | — | |
| Albumin globulin ratio (by electrophoresis) (method) | Before Recovery | 1 2 4 6 | 1.07 | 1.02 | 1.12 | 1.11 | 1.12 | 1.10 | 1.07 | 1.15 | 0.89 | 0.94 | 1.09 | 0.91 | 1.62 | 0.88 | 1.08 | 0.96 | 0.87 | | |
| | | | 1.07 | 1.28 | 1.11 | 1.29 | 1.35 | 1.17 | 1.20 | 1.24 | 1.46 | 1.11 | 1.19 | 1.04 | 1.28 | 1.02 | 1.37 | 0.96 | 1.15 | | |
| | | | — | — | — | — | 1.31 | — | — | — | — | — | — | — | — | 1.65 | — | — | — | — | |
| | | | — | 1.34 | 1.06 | — | — | 1.14 | 1.20 | — | — | 1.09 | 1.20 | — | — | 0.95 | 1.35 | — | — | — | |
| | | | — | 1.50 | 1.22 | — | — | 1.44 | 1.12 | — | — | 1.11 | 1.16 | — | — | 1.08 | 1.56 | — | — | — | |
| Total cholesterol (mg/dl) | Before Recovery | 1 2 4 6 | 131 | 131 | 138 | 121 | 124 | 135 | 149 | 149 | 83 | 126 | 176 | 131 | 135 | 105 | 147 | 130 | 147 | | |
| | | | 140 | 165 | 161 | 111 | 125 | 104 | 173 | 134 | 134 | 96 | 123 | 184 | 132 | 159 | 144 | 144 | 90 | | |
| | | | — | — | — | — | 109 | — | — | — | — | 81 | — | — | — | 172 | — | — | — | 119 | |
| | | | — | 152 | 163 | — | — | 140 | 146 | — | — | — | 125 | 190 | — | — | 121 | 169 | — | — | |
| | | | — | 185 | 149 | — | — | 128 | 160 | — | — | — | 130 | 200 | — | — | 156 | 202 | — | — | |
| Non esterified fatty acid (mEq/l) | Before Recovery | 1 2 4 6 | 0.33 | 0.31 | 0.40 | 0.25 | 0.21 | 0.35 | 0.34 | 0.20 | 0.28 | 0.23 | 0.23 | 0.25 | 0.54 | 0.16 | 0.21 | 0.30 | 0.18 | | |
| | | | 0.28 | 0.08 | 0.20 | 0.19 | 0.25 | 0.07 | 0.22 | 0.29 | 0.33 | 0.12 | 0.21 | 0.44 | 0.29 | 0.20 | 0.12 | 0.22 | 0.28 | | |
| | | | — | — | — | — | 0.23 | — | — | — | 0.63 | — | — | — | — | 0.41 | — | — | — | — | |
| | | | — | 0.37 | 0.34 | — | — | 0.37 | 0.19 | — | — | — | 0.23 | 0.40 | — | — | 0.11 | 0.33 | — | — | |
| | | | — | 0.40 | 0.36 | — | — | 0.61 | 0.27 | — | — | — | 0.35 | 0.44 | — | — | 0.36 | 0.52 | — | — | |
| Blood urea nitrogen (mg/dl) | Before Recovery | 1 2 4 6 | 16.8 | 11.9 | 13.0 | 11.8 | 16.3 | 30.7 | 22.9 | 12.5 | 15.3 | 15.9 | 16.3 | 17.7 | 16.8 | 17.9 | 12.2 | 15.2 | 13.2 | | |
| | | | 15.8 | 16.1 | 18.5 | 19.0 | 18.2 | 17.7 | 19.4 | 16.3 | 18.5 | 13.8 | 13.8 | 21.7 | 16.2 | 17.2 | 18.2 | 23.5 | 19.5 | | |
| | | | — | — | — | — | 16.2 | — | — | — | 18.5 | — | — | — | 12.8 | — | — | — | — | — | |
| | | | — | 15.5 | 15.1 | — | — | 16.2 | 21.4 | — | — | — | 13.0 | 18.2 | — | — | 23.5 | 16.4 | — | — | |
| | | | — | 15.0 | 15.1 | — | — | 15.3 | 19.7 | — | — | — | 14.7 | 19.2 | — | — | 19.6 | 15.5 | — | — | |
| Blood uric acid (mg/dl) | Before Recovery | 1 2 4 6 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.5 | 0.4 | 0.5 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.4 | 0.5 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 1.0 | 0.6 | | |
| | | | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.3 | 0.4 | 0.3 | 0.3 | 0.5 | 0.4 | 0.3 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | | |
| | | | — | — | — | — | 0.5 | — | — | — | — | — | — | — | — | 0.4 | — | — | — | | |
| | | | — | 0.4 | 0.4 | — | — | 0.4 | 0.3 | — | — | — | 0.3 | 0.8 | — | — | 0.5 | 0.5 | — | — | |
| | | | — | 0.5 | 0.4 | — | — | 0.4 | 0.5 | 0.6 | — | — | 0.6 | 0.9 | 0.6 | — | 0.8 | 0.5 | — | — | |

| Item | Drug & dose Monkey No. | | Control | | CINX | | | | | | | | | | NA | | | | | | | |
|----------------------------|---------------------------|-----|-----------|-----|---------------|-----|-----|-----|-----|---------------|-----|-----|-----|-----|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | | 5% Acacia | | 100 mg/kg/day | | | | | 200 mg/kg/day | | | | | 400 mg/kg/day | | | | | | | |
| | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | | | | | |
| Total bilirubin (mg/dl) | Month | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Before | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.4 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.3 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | | |
| | 1 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.2 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.3 | |
| | 2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| | 4 | — | — | 0.0 | 0.2 | 0.2 | — | — | — | 0.0 | 0.2 | 0.3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| | 6 | — | — | 0.1 | 0.3 | 0.2 | — | — | — | — | 0.2 | 0.3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| Sodium (mEq/l) | Before | 139 | 143 | 140 | 134 | 137 | 142 | 137 | 134 | 137 | 142 | 137 | 137 | 135 | 134 | 133 | 129 | 129 | 129 | 130 | 131 | |
| | 1 | 133 | 134 | 128 | 129 | 130 | 129 | 138 | 130 | 129 | 127 | 133 | 136 | 130 | 129 | 127 | 144 | 136 | 134 | 136 | 133 | 135 |
| | 2 | — | 144 | 135 | 131 | 140 | — | — | — | 136 | 139 | — | — | 142 | 136 | 139 | — | 157 | 157 | 144 | — | — |
| | 4 | — | 142 | 142 | 136 | 136 | — | — | — | 138 | 139 | — | — | — | 138 | 139 | — | — | 134 | 138 | — | — |
| | 6 | — | 144 | 145 | 143 | 145 | — | — | — | 143 | 145 | — | — | — | 146 | 140 | — | — | 144 | 139 | — | — |
| | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Potassium (mEq/l) | Before | 4.7 | 4.9 | 3.9 | 4.6 | 4.0 | 4.0 | 4.4 | 4.6 | 4.0 | 4.6 | 4.4 | 4.4 | 3.5 | 5.1 | 4.7 | 4.3 | 3.8 | 2.9 | 5.2 | 4.1 | |
| | 1 | 4.5 | 4.7 | 5.2 | 5.7 | 4.5 | 5.7 | 5.4 | 5.4 | 4.2 | 4.6 | 4.0 | 4.3 | 4.3 | 4.4 | 4.6 | 4.4 | 4.4 | 4.3 | 4.1 | 4.1 | 4.3 |
| | 2 | — | — | — | — | 4.8 | — | — | — | — | 4.3 | — | — | 4.2 | 4.2 | 5.5 | — | — | 6.1 | 5.0 | — | — |
| | 4 | — | — | 4.7 | — | — | — | — | — | 4.0 | 4.3 | — | — | — | 4.7 | 4.4 | — | — | 4.5 | 3.4 | — | — |
| | 6 | — | — | 5.2 | — | — | — | — | — | 4.1 | 4.2 | — | — | — | 5.3 | 5.0 | — | — | 4.3 | 4.4 | — | — |
| | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 4.1 | 4.2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Calcium (mEq/l) | Before | 4.6 | 5.1 | 4.4 | 4.4 | 4.4 | 4.7 | 4.5 | 4.5 | 4.5 | 4.7 | 4.4 | 4.4 | 4.5 | 4.7 | 4.4 | 4.3 | 4.5 | 4.3 | 4.7 | 4.7 | |
| | 1 | 4.9 | 5.2 | 4.6 | 4.7 | 4.7 | 5.0 | 4.6 | 4.6 | 4.7 | 4.6 | 4.7 | 4.1 | 4.6 | 4.6 | 4.7 | 4.1 | 4.8 | 4.4 | 4.3 | 4.9 | |
| | 2 | — | — | — | — | 5.0 | — | — | — | — | — | — | — | 4.9 | — | — | — | — | — | — | — | |
| | 4 | — | — | 4.7 | — | — | — | — | — | 4.5 | 4.9 | 4.7 | — | — | 4.7 | 4.7 | — | — | 5.7 | 5.1 | — | — |
| | 6 | — | — | 4.7 | — | — | — | — | — | 4.6 | 4.4 | 4.8 | — | — | 4.9 | 4.8 | — | — | 4.7 | 4.5 | — | — |
| | — | — | — | — | 4.9 | — | — | — | — | 4.8 | 4.6 | — | — | — | 5.9 | 4.7 | — | — | 5.2 | 4.4 | — | — |
| Chloride (mEq/l) | Before | 102 | 110 | 100 | 105 | 106 | 100 | 110 | 135 | 110 | 100 | 100 | 102 | 101 | 110 | 100 | 101 | 101 | 90 | 93 | 102 | |
| | 1 | 102 | 104 | 106 | 106 | 99 | 106 | 108 | 100 | 98 | 102 | 102 | 135 | 95 | 100 | 98 | 101 | 103 | 105 | 101 | 103 | |
| | 2 | — | — | — | — | 99 | — | — | 130 | — | — | — | — | 101 | — | — | — | — | — | — | — | |
| | 4 | — | — | 104 | 105 | — | — | — | 104 | 104 | 98 | — | — | — | 104 | 98 | — | — | 103 | 135 | — | |
| | 6 | — | — | 103 | 104 | — | — | — | 100 | 100 | 98 | — | — | — | 100 | 98 | — | — | 98 | 98 | — | |
| | — | — | — | 105 | 104 | — | — | — | — | 104 | 105 | 104 | — | — | 104 | 104 | — | — | 100 | 103 | — | |

* 2 weeks before the study
** Not done

Table 8 Biochemical findings in female monkeys orally treated with CINX or NA

| Item | Drug & dose Monkey No. | Month | CINX | | | | | | | | | | | | NA | | | | | | |
|--|---------------------------|------------------|---------|------|------|---------------|------|------|------|------|------|---------------|------|------|---------------|------|------|---------------|------|------|---|
| | | | Control | | | 100 mg/kg/day | | | | | | 200 mg/kg/day | | | 400 mg/kg/day | | | 400 mg/kg/day | | | |
| | | | 24 | 22 | 23 | 28 | 27 | 25 | 26 | 30 | 31 | 29 | 32 | 41 | 40 | 33 | 34 | 35 | 36 | | |
| Total protein (g/dl) | Before* Recovery | 1 2 4 6 | 9.0 | 7.9 | 8.4 | 8.2 | 8.4 | 8.1 | 8.0 | 7.9 | 7.4 | 7.8 | 8.3 | 8.2 | 8.7 | 9.1 | 8.0 | 7.8 | 8.3 | | |
| | | | 8.7 | 8.4 | 8.0 | 7.9 | 8.3 | 8.2 | 8.2 | 7.7 | 7.7 | 7.5 | 7.7 | 8.0 | 8.1 | 7.3 | 8.8 | 8.8 | 7.7 | 7.8 | |
| | | | —** | — | — | — | 8.4 | — | — | — | — | 7.5 | — | 7.7 | — | — | 7.8 | — | — | — | — |
| | | | — | 7.7 | 8.4 | — | — | 8.5 | 8.2 | — | — | — | — | 7.9 | — | — | — | 8.4 | 8.2 | — | — |
| — | — | 8.0 | — | — | 7.5 | 7.3 | — | — | — | — | 8.1 | 8.1 | — | — | — | 8.4 | 7.8 | — | — | | |
| — | 7.9 | 8.7 | — | — | 8.5 | 7.9 | — | — | — | — | 7.9 | 8.1 | — | — | 8.9 | 8.3 | — | — | — | | |
| Albumin globulin ratio (by electrophoresis) (method) | Before Recovery | 1 2 4 6 | 0.84 | 1.25 | 0.81 | 0.94 | 1.02 | 0.91 | 0.81 | 1.54 | 1.04 | 0.72 | 0.96 | 1.04 | 1.11 | 0.86 | 1.14 | 1.20 | 1.06 | | |
| | | | 1.10 | 1.31 | 0.78 | 0.98 | 0.84 | 1.01 | 0.76 | 1.72 | 1.11 | 1.13 | 0.95 | 1.13 | 1.46 | 0.92 | 1.27 | 1.31 | 1.07 | | |
| | | | — | 1.33 | 0.82 | — | 1.01 | — | 0.90 | — | 0.98 | — | 1.29 | 0.88 | — | — | 0.98 | 1.18 | — | — | |
| | | | — | 1.39 | 0.81 | — | 1.11 | 1.07 | — | — | — | — | 1.36 | 0.93 | — | — | 1.02 | 1.36 | — | — | |
| — | 1.31 | 0.95 | — | 1.16 | 1.02 | — | — | — | — | 1.29 | 1.20 | — | — | 1.08 | 1.27 | — | — | | | | |
| Total cholesterol (mg/dl) | Before Recovery | 1 2 4 6 | 149 | 142 | 98 | 153 | 121 | 149 | 126 | 151 | 82 | 98 | 126 | 146 | 112 | 144 | 122 | 133 | | | |
| | | | 140 | 154 | 111 | 155 | 121 | 134 | 146 | 161 | 104 | 132 | 111 | 102 | 111 | 107 | 111 | 107 | 144 | | |
| | | | — | — | — | — | 115 | — | — | — | 98 | — | — | — | — | 120 | — | — | — | | |
| | | | — | 146 | 106 | — | — | 142 | 142 | — | — | 140 | 102 | — | — | — | 113 | 121 | — | — | |
| — | 151 | 109 | — | — | 160 | 126 | — | — | 158 | 130 | — | — | — | 124 | 107 | — | — | | | | |
| — | 187 | 121 | — | — | 193 | 165 | — | — | — | 157 | 163 | — | — | 142 | 119 | — | — | | | | |
| Non esterified fatty acid (mEq/l) | Before Recovery | 1 2 4 6 | 0.13 | 0.33 | 0.18 | 0.13 | 0.90 | 0.08 | 0.16 | 0.15 | 0.15 | 0.15 | 0.13 | 0.08 | 0.15 | 0.28 | 0.16 | 0.13 | 0.08 | | |
| | | | 0.14 | 0.20 | 0.32 | 0.06 | 0.12 | 0.11 | 0.19 | 0.21 | 0.21 | 0.21 | 0.09 | 0.25 | 0.11 | 0.14 | 0.17 | 0.08 | 0.08 | | |
| | | | — | 0.16 | 0.42 | — | 0.09 | — | 0.45 | — | 0.13 | — | 0.23 | 0.10 | — | 0.24 | 0.20 | 0.31 | — | — | |
| | | | — | 0.38 | 0.30 | — | — | 0.30 | 0.60 | — | — | 0.38 | 0.57 | — | — | — | 0.68 | 0.69 | — | — | |
| — | 0.34 | 0.17 | — | — | — | 0.17 | 0.59 | — | — | 0.46 | 0.27 | — | — | 0.31 | 0.48 | — | — | | | | |
| Blood urea nitrogen (mg/dl) | Before Recovery | 1 2 4 6 | 17.7 | 17.2 | 21.6 | 20.4 | 23.6 | 13.2 | 24.2 | 21.0 | 15.5 | 20.1 | 12.5 | 17.2 | 17.5 | 21.2 | 14.6 | 15.9 | 16.2 | | |
| | | | 18.2 | 22.6 | 17.7 | 18.8 | 21.5 | 15.7 | 23.0 | 18.0 | 18.0 | 16.8 | 19.2 | 17.3 | 17.5 | 15.9 | 29.1 | 15.8 | 19.2 | 12.4 | |
| | | | — | — | — | — | 20.1 | — | — | — | — | 17.8 | — | 17.3 | — | 18.5 | — | — | — | — | |
| | | | — | 18.2 | 15.5 | — | — | 18.0 | 20.9 | — | — | — | — | 16.6 | — | — | 20.1 | 16.4 | — | — | |
| — | 14.8 | 16.0 | — | — | 11.0 | 15.8 | — | — | — | — | 16.3 | — | — | 19.1 | 13.3 | — | — | | | | |
| — | 17.3 | 21.9 | — | — | 16.2 | 16.2 | — | — | — | — | 14.2 | 17.2 | — | — | 15.2 | 14.8 | — | — | | | |
| Blood uric acid (mg/dl) | Before Recovery | 1 2 4 6 | 0.6 | 0.3 | 0.6 | 0.5 | 0.6 | 0.4 | 0.4 | 0.3 | 0.6 | 0.4 | 0.3 | 0.3 | 0.6 | 0.4 | 0.3 | 0.3 | 0.7 | | |
| | | | 0.4 | 0.3 | 0.6 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.4 | 0.3 | 0.3 | 0.6 | 0.4 | 0.3 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | |
| | | | — | — | — | — | 0.5 | — | — | — | — | 0.4 | — | — | — | 1.1 | — | — | — | — | |
| | | | — | 0.5 | 0.6 | — | — | 0.5 | 0.4 | — | — | 0.5 | 0.4 | 0.4 | — | — | 0.8 | 0.4 | — | — | |
| — | 0.9 | 0.5 | — | — | 0.5 | 0.4 | — | — | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | — | — | 0.5 | 0.6 | — | — | | | |
| — | 0.6 | 0.6 | — | — | 0.7 | 0.5 | — | — | — | — | 0.7 | 0.6 | — | — | 0.7 | 0.6 | — | — | | | |

| Item | Drug & dose Monkey No. Month | Control | | | | | | | | | | | | CINX | | | | | | | | | | | | NA | |
|---|------------------------------------|-----------|------|------|------|------|------|---------------|-----|-----|------|------|------|---------------|------|------|------|------|--|---------------|--|--|--|--|--|---------------|--|
| | | 5% Acacia | | | | | | 100 mg/kg/day | | | | | | 200 mg/kg/day | | | | | | 400 mg/kg/day | | | | | | 400 mg/kg/day | |
| | | 24 | 22 | 23 | 28 | 27 | 25 | 26 | 30 | 31 | 29 | 32 | 41 | 40 | 33 | 34 | 35 | 36 | | | | | | | | | |
| Blood creatinine (mg/dl) | Before | 1.2 | 1.2 | 1.3 | 1.1 | 1.2 | 1.4 | 1.1 | 0.3 | 1.0 | 1.1 | 1.1 | 1.4 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | | | | | | | | | | |
| | 1 | 1.3 | 1.3 | 1.0 | 1.0 | 1.1 | 1.1 | 0.3 | 0.3 | 0.9 | 1.2 | 1.0 | 1.4 | 1.5 | 1.2 | 1.0 | 1.2 | | | | | | | | | | |
| | Recovery | — | — | — | — | 1.3 | — | — | — | 1.1 | — | — | 1.4 | — | — | — | — | | | | | | | | | | |
| | 2 | — | 1.2 | 1.0 | — | — | 1.2 | — | — | — | 1.1 | 1.0 | — | 1.1 | 1.0 | — | — | | | | | | | | | | |
| | 4 | — | 1.5 | 1.2 | — | — | 1.5 | 1.4 | — | — | 1.5 | 1.5 | — | 1.5 | 1.4 | — | — | | | | | | | | | | |
| | 6 | — | 0.9 | 0.8 | — | — | 0.9 | 1.0 | — | — | 1.1 | 1.0 | — | 0.9 | 0.8 | — | — | | | | | | | | | | |
| | Before | 5.6 | 30.3 | 8.5 | 10.2 | 18.4 | 10.0 | 11.6 | 1.1 | 1.1 | 5.4 | 17.5 | 3.6 | 4.5 | 8.0 | 40.6 | 16.6 | | | | | | | | | | |
| 1 | 6.1 | 9.2 | 4.7 | 4.9 | 26.1 | 5.6 | 11.5 | 1.2 | 0.5 | 0.5 | 7.3 | 2.3 | 9.4 | 12.7 | 12.9 | 32.7 | | | | | | | | | | | |
| Recovery | — | — | — | — | 36.2 | — | — | — | 2.3 | — | — | — | — | 17.2 | — | — | | | | | | | | | | | |
| 2 | — | 16.4 | 3.5 | — | — | 7.0 | 13.2 | — | — | — | 9.9 | 1.9 | — | 4.0 | 4.9 | — | | | | | | | | | | | |
| 4 | — | 23.0 | 5.5 | — | — | 6.9 | 9.2 | — | — | — | 12.0 | 1.0 | — | 4.5 | 2.2 | — | | | | | | | | | | | |
| 6 | — | 27.5 | 15.6 | — | — | 7.7 | 21.1 | — | — | — | 9.0 | 5.0 | — | 8.7 | 5.3 | — | | | | | | | | | | | |
| GPT (MIZOBE U.) | Before | 6.1 | 10.7 | 4.6 | 7.2 | 6.4 | 3.5 | 5.9 | 7.8 | 7.0 | 11.4 | 4.4 | 8.1 | 6.8 | 3.7 | 10.3 | 7.5 | | | | | | | | | | |
| | 1 | 7.7 | 10.5 | 3.5 | 3.5 | 8.8 | 5.3 | 7.7 | 6.1 | 5.0 | 3.3 | 2.9 | 8.1 | 7.0 | 2.4 | 8.3 | 11.0 | | | | | | | | | | |
| | Recovery | — | — | — | — | 10.7 | — | — | — | — | 7.7 | — | — | — | — | — | — | | | | | | | | | | |
| | 2 | — | 12.9 | 5.0 | — | — | 6.4 | 8.6 | — | — | — | 7.7 | 7.7 | — | 8.1 | 5.3 | — | | | | | | | | | | |
| | 4 | — | 17.3 | 5.3 | — | — | 4.6 | 11.1 | — | — | — | 5.3 | 2.9 | — | 8.9 | 5.3 | — | | | | | | | | | | |
| | 6 | — | 11.4 | 5.7 | — | — | 4.0 | 9.4 | — | — | — | 5.7 | 4.2 | — | 6.9 | 3.5 | — | | | | | | | | | | |
| | Before | 28.4 | 23.9 | 16.7 | 20.8 | 18.6 | 17.9 | 13.8 | 7.0 | 8.4 | 8.4 | 27.9 | 17.7 | 10.0 | 11.7 | 20.5 | 12.9 | 14.6 | | | | | | | | | |
| 1 | 28.6 | 17.7 | 18.4 | 17.9 | 19.8 | 16.7 | 10.7 | 3.9 | 8.4 | 8.4 | 14.1 | 19.6 | 9.1 | 8.1 | 10.3 | 9.5 | 16.2 | | | | | | | | | | |
| Recovery | — | — | — | — | 15.8 | — | — | — | 7.2 | 7.2 | — | — | — | 9.1 | — | — | — | | | | | | | | | | |
| 2 | — | 18.1 | 14.8 | — | — | 18.6 | 11.2 | — | — | — | 12.4 | 17.9 | — | — | 18.4 | 11.9 | — | | | | | | | | | | |
| 4 | — | 18.5 | 12.6 | — | — | 17.2 | 8.6 | — | — | — | 11.0 | 19.6 | — | — | 17.5 | 11.0 | — | | | | | | | | | | |
| 6 | — | 18.6 | 11.2 | — | — | 17.6 | 8.1 | — | — | — | 8.9 | 14.7 | — | — | 11.2 | 9.3 | — | | | | | | | | | | |
| Alkaline phosphatase (KING-ARMSTRONG U.) | Before | 619 | 671 | 637 | 703 | 606 | 699 | 651 | 765 | 807 | 703 | 564 | 581 | 762 | 640 | 505 | 751 | | | | | | | | | | |
| | 1 | 577 | 540 | 528 | 646 | 548 | 622 | 622 | 585 | 807 | 610 | 515 | 856 | 938 | 889 | 503 | 683 | | | | | | | | | | |
| | Recovery | — | — | — | — | 806 | — | — | — | — | 1101 | — | — | 308 | — | — | — | | | | | | | | | | |
| | 2 | — | 990 | 820 | — | — | 857 | 894 | — | — | — | 898 | 650 | — | 857 | 684 | — | | | | | | | | | | |
| | 4 | — | 699 | 420 | — | — | 234 | 252 | — | — | — | 290 | 151 | — | 385 | 266 | — | | | | | | | | | | |
| | 6 | — | 474 | 256 | — | — | 379 | 314 | — | — | — | 405 | 278 | — | 485 | 249 | — | | | | | | | | | | |
| | Before | 127 | 90 | 148 | 130 | 124 | 137 | 86 | 99 | 109 | 83 | 97 | 88 | 140 | 88 | 105 | 90 | 91 | | | | | | | | | |
| 1 | 110 | 101 | 82 | 78 | 100 | 123 | 74 | 80 | 83 | 57 | 88 | 103 | 132 | 82 | 99 | 68 | 65 | | | | | | | | | | |
| Recovery | — | — | — | — | 118 | — | — | — | — | 70 | — | — | 155 | — | — | — | — | | | | | | | | | | |
| 2 | — | — | 63 | 75 | — | 88 | 49 | — | — | 80 | 93 | — | — | 76 | 84 | — | — | | | | | | | | | | |
| 4 | — | — | 69 | 79 | — | 109 | 67 | — | — | 63 | 51 | — | — | 49 | 60 | — | — | | | | | | | | | | |
| 6 | — | 85 | 106 | — | — | 85 | 90 | — | — | — | 87 | 122 | — | 91 | 91 | — | — | | | | | | | | | | |

| Item | Drug & dose Monkey No. | | Control | | | | | | | | | | CINX | | | | | | | | | | NA | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------|---------------------------|-----|-----------|-----|-----|-----|-----|---------------|-----|-----|-----|-----|---------------|-----|-----|-----|-----|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | | 5% Acacia | | | | | 100 mg/kg/day | | | | | 200 mg/kg/day | | | | | 400 mg/kg/day | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | 24 | 22 | 23 | 28 | 27 | 25 | 26 | 30 | 31 | 29 | 32 | 41 | 40 | 33 | 34 | 40 | 35 | 36 | | | | | | | | | | | | | | | |
| Total bilirubin (mg/dl) | Before | 0.1 | 0.2 | 0.2 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.2 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.2 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.2 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | | | |
| | Recovery | 0.2 | 0.3 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.1 | 0.2 | 0.1 | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | | | |
| | 1 | — | — | — | — | 0.2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | | | |
| | 2 | — | 0.2 | 0.1 | — | — | 0.0 | 0.1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | | | |
| | 4 | — | 0.3 | 0.0 | — | — | 0.1 | 0.1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | | |
| | 6 | — | 0.3 | 0.2 | — | — | 0.4 | 0.1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | | |
| Sodium (mEq/l) | Before | 132 | 134 | 134 | 132 | 132 | 129 | 137 | 137 | 129 | 128 | 127 | 137 | 134 | 131 | 127 | 129 | 128 | 130 | 131 | 127 | 129 | 128 | 130 | 130 | 129 | 128 | 130 | 133 | 134 | 134 | 134 | | | |
| | Recovery | 133 | 133 | 131 | 127 | 130 | 131 | 134 | 137 | 130 | 130 | 131 | 134 | 134 | 131 | 127 | 133 | 133 | 131 | 131 | 127 | 127 | 133 | 131 | 131 | 131 | 133 | 131 | 130 | 130 | 131 | 131 | 131 | | |
| | 1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| | 2 | — | — | 134 | — | — | 146 | 133 | — | — | — | 138 | 134 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| | 4 | — | 137 | 136 | — | — | 149 | 139 | — | — | — | 141 | 145 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| | 6 | — | 141 | 141 | — | — | 145 | 140 | — | — | — | 136 | 139 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| Potassium (mEq/l) | Before | 5.0 | 4.5 | 4.4 | 4.3 | 4.0 | 3.6 | 3.5 | 4.1 | 4.9 | 4.4 | 4.4 | 4.1 | 4.3 | 3.9 | 4.4 | 3.4 | 3.8 | 4.7 | 3.7 | 4.0 | 3.4 | 5.1 | 3.8 | 4.2 | 3.8 | 4.2 | 4.1 | 5.0 | 4.1 | 5.0 | 4.4 | 4.4 | | |
| | Recovery | 4.2 | 4.5 | 4.3 | 3.8 | 4.0 | 3.8 | 3.8 | 4.3 | 4.3 | 4.7 | 3.7 | 4.0 | 4.3 | 4.0 | 3.8 | 3.8 | 3.4 | 4.7 | 3.7 | 4.0 | 3.8 | 4.6 | 4.6 | 3.7 | 4.4 | 4.4 | 4.3 | 3.7 | 4.4 | 3.7 | 4.4 | 4.4 | 4.4 | |
| | 1 | — | — | — | — | 4.1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| | 2 | — | 4.8 | 4.4 | — | — | 4.8 | 3.6 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| | 4 | — | 4.6 | 4.3 | — | — | 4.5 | 4.0 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| | 6 | — | 4.7 | 4.4 | — | — | 5.5 | 4.1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| Calcium (mEq/l) | Before | 4.7 | 4.4 | 4.4 | 4.4 | 4.3 | 4.0 | 4.0 | 4.5 | 4.4 | 4.3 | 4.4 | 4.5 | 4.4 | 4.3 | 4.4 | 4.4 | 4.5 | 4.4 | 4.2 | 4.1 | 4.4 | 4.4 | 4.5 | 4.5 | 4.4 | 4.4 | 4.5 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.3 | 4.5 | 4.5 | |
| | Recovery | 4.9 | 4.6 | 3.6 | 3.9 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.4 | 4.4 | 4.2 | 4.1 | 4.1 | 4.4 | 4.2 | 4.1 | 4.1 | 4.2 | 4.2 | 4.1 | 4.1 | 4.1 | 4.2 | 4.8 | 4.3 | 3.9 | 4.3 | 3.9 | 4.3 | 3.9 | 3.4 | 3.4 | 3.7 | 3.7 | |
| | 1 | — | — | — | — | 4.6 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| | 2 | — | 4.8 | 4.3 | — | — | 5.1 | 4.1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | 4 | — | 4.6 | 4.4 | — | — | 4.7 | 4.5 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | 6 | — | 4.7 | 4.7 | — | — | 5.1 | 4.5 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Chloride (mEq/l) | Before | 102 | 93 | 109 | 101 | 99 | 103 | 96 | 104 | 105 | 97 | 101 | 104 | 105 | 104 | 101 | 98 | 106 | 105 | 100 | 97 | 101 | 98 | 106 | 98 | 94 | 100 | 100 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | 105 | |
| | Recovery | 98 | 145 | 99 | 110 | 97 | 99 | 102 | 104 | 104 | 100 | 101 | 102 | 104 | 104 | 101 | 97 | 104 | 104 | 93 | 101 | 97 | 101 | 70 | 104 | 98 | 100 | 99 | 100 | 99 | 101 | 101 | 101 | 101 | 101 |
| | 1 | — | — | — | — | 102 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | 2 | — | 97 | 100 | — | — | 100 | 102 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | 4 | — | 103 | 103 | — | — | 101 | 98 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| | 6 | — | 103 | 103 | — | — | 107 | 103 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |

* 2 weeks before the study
** Not done

Table 9 Bromosulphothalein sodium test (BSP) in male monkeys orally treated with CINX or NA

| Item | Drug & dose Monkey No. Month | Control | | CINX | | | | | | | | | | NA | | | | |
|------|------------------------------------|-----------|---|---------------|----|----|---------------|----|----|---------------|----|---|----|---------------|----|----|-----|----|
| | | 5% Acacia | | 100 mg/kg/day | | | 200 mg/kg/day | | | 400 mg/kg/day | | | | 400 mg/kg/day | | | | |
| | | 2 | 1 | 3 | 7 | 6 | 4 | 5 | 11 | 10 | 8 | 9 | 19 | 18 | 12 | 13 | 14 | 15 |
| BSP | Before* | 6 | 6 | 5 | 4 | 8 | 7 | 4 | 4 | 8 | 7 | 2 | 4 | 11 | 15 | 5 | 12 | 14 |
| | 1 | 4 | 4 | 8 | 11 | 23 | 13 | 6 | 15 | 4 | 5 | 9 | 10 | 8 | 4 | 29 | —** | 6 |
| (%) | Recovery | — | — | — | — | 8 | — | — | — | 5 | — | — | — | 7 | — | — | — | — |
| | 2 | — | 6 | 7 | — | — | 25 | 7 | — | 6 | 4 | — | — | — | 5 | 26 | — | — |
| | 4 | — | 3 | 6 | — | — | 12 | 10 | — | 4 | 4 | — | — | — | 2 | 13 | — | — |
| | 6 | — | 7 | 26 | — | — | 12 | 5 | — | 13 | 14 | — | — | — | 8 | 17 | — | — |

* 2 weeks before the study ** Not done

Table 10 Bromosulphothalein sodium test (BSP) in female monkeys orally treated with CINX or NA

| Item | Drug & dose Monkey No. Month | Control | | CINX | | | | | | | | | | NA | | | | |
|------|------------------------------------|-----------|----|---------------|----|----|---------------|----|----|---------------|----|----|----|---------------|----|----|----|----|
| | | 5% Acacia | | 100 mg/kg/day | | | 200 mg/kg/day | | | 400 mg/kg/day | | | | 400 mg/kg/day | | | | |
| | | 24 | 22 | 23 | 28 | 27 | 25 | 26 | 30 | 31 | 29 | 32 | 41 | 40 | 33 | 34 | 35 | 36 |
| BSP | Before* | 7 | 8 | 3 | 5 | 4 | 11 | 6 | 5 | 12 | 2 | 3 | 7 | 6 | 4 | 16 | 7 | 4 |
| | 1 | 6 | 3 | 5 | 3 | 6 | 8 | 5 | 3 | 5 | 8 | 3 | 5 | 12 | 20 | 4 | 8 | 25 |
| (%) | Recovery | —** | — | — | — | 8 | — | — | — | 3 | — | — | — | 10 | — | — | — | — |
| | 2 | — | 6 | 6 | — | — | 9 | 6 | — | 4 | 2 | — | — | — | 22 | 5 | — | — |
| | 4 | — | 3 | 5 | — | — | 9 | 6 | — | 4 | 3 | — | — | — | 28 | 3 | — | — |
| | 6 | — | 6 | 8 | — | — | 9 | 11 | — | 25 | 5 | — | — | — | 18 | 5 | — | — |

* 2 weeks before the study ** Not done

Table 11 Phenolsulfophthalein test (PSP) in male monkeys orally treated with CINX or NA

| Item | Drug & dose Monkey No. | | Control 5% Acacia | | CINX | | | | | | | | | | NA 400 mg/kg/day | | | | | | |
|----------------------|---------------------------|----------|----------------------|-----|---------------|-----|-----|-----|-----|---------------|-----|-----|-----|-----|---------------------|-----|---------------|-----|-----|----|----|
| | | | | | 100 mg/kg/day | | | | | 200 mg/kg/day | | | | | | | 400 mg/kg/day | | | | |
| | | | | | 1 | 2 | 3 | 7 | 6 | 4 | 5 | 11 | 10 | 8 | | | 9 | 19 | 18 | 12 | 13 |
| PSP (μ g/dl) | Month | Before* | 133 | 133 | 223 | 202 | 140 | 244 | 244 | 195 | 147 | 153 | 216 | 188 | 157 | 167 | 126 | 216 | 133 | | |
| | | 1 | 79 | 100 | 200 | 86 | 93 | 121 | 179 | 214 | 100 | 107 | 71 | 175 | 131 | 129 | 64 | — | 250 | | |
| | | Recovery | —** | — | — | — | 102 | — | — | — | 167 | — | — | — | — | 161 | — | — | — | | |
| | | 2 | — | 131 | 211 | — | — | 73 | 218 | — | — | 109 | 211 | — | — | — | 153 | 124 | — | | |
| | | 4 | — | 170 | 150 | — | — | 82 | 150 | — | — | 123 | 136 | — | — | 130 | 136 | — | | | |
| | | 6 | — | 108 | 209 | — | — | 115 | 159 | — | — | 130 | 101 | — | — | 202 | 108 | — | | | |

* 2 weeks before the study ** Not done

Table 12 Phenolsulfophthalein test (PSP) in female monkeys orally treated with CINX or NA

| Item | Drug & dose Monkey No. | | Control 5% Acacia | | CINX | | | | | | | | | | NA 400 mg/kg/day | | | | | | | | | |
|----------------------|---------------------------|----------|----------------------|-----|---------------|---|---|---|---|--|---|---|---|---|---------------------|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 100 mg/kg/day | | | | | 200 mg/kg/day | | | | | | | 400 mg/kg/day | | | | | | | |
| | | | | | 24 | 195 <th>181<th>119<th>64<th>86<th>153<th>112<th>202<th>133<th>136<th>186<th>186<th>335<th>140<th>112<th>119<th>153<th>209<th>188<th>147<th>153<th>174 </th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th> | 181 <th>119<th>64<th>86<th>153<th>112<th>202<th>133<th>136<th>186<th>186<th>335<th>140<th>112<th>119<th>153<th>209<th>188<th>147<th>153<th>174 </th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th> | 119 <th>64<th>86<th>153<th>112<th>202<th>133<th>136<th>186<th>186<th>335<th>140<th>112<th>119<th>153<th>209<th>188<th>147<th>153<th>174 </th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th> | 64 <th>86<th>153<th>112<th>202<th>133<th>136<th>186<th>186<th>335<th>140<th>112<th>119<th>153<th>209<th>188<th>147<th>153<th>174 </th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th> | 86 <th>153<th>112<th>202<th>133<th>136<th>186<th>186<th>335<th>140<th>112<th>119<th>153<th>209<th>188<th>147<th>153<th>174 </th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th> | 153 <th>112<th>202<th>133<th>136<th>186<th>186<th>335<th>140<th>112<th>119<th>153<th>209<th>188<th>147<th>153<th>174 </th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th> | 112 <th>202<th>133<th>136<th>186<th>186<th>335<th>140<th>112<th>119<th>153<th>209<th>188<th>147<th>153<th>174 </th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th> | 202 <th>133<th>136<th>186<th>186<th>335<th>140<th>112<th>119<th>153<th>209<th>188<th>147<th>153<th>174 </th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th> | 133 <th>136<th>186<th>186<th>335<th>140<th>112<th>119<th>153<th>209<th>188<th>147<th>153<th>174 </th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th> | | | 136 <th>186<th>186<th>335<th>140<th>112<th>119<th>153<th>209<th>188<th>147<th>153<th>174 </th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th> | 186 <th>186<th>335<th>140<th>112<th>119<th>153<th>209<th>188<th>147<th>153<th>174 </th></th></th></th></th></th></th></th></th></th></th> | 186 <th>335<th>140<th>112<th>119<th>153<th>209<th>188<th>147<th>153<th>174 </th></th></th></th></th></th></th></th></th></th> | 335 <th>140<th>112<th>119<th>153<th>209<th>188<th>147<th>153<th>174 </th></th></th></th></th></th></th></th></th> | 140 <th>112<th>119<th>153<th>209<th>188<th>147<th>153<th>174 </th></th></th></th></th></th></th></th> | 112 <th>119<th>153<th>209<th>188<th>147<th>153<th>174 </th></th></th></th></th></th></th> | 119 <th>153<th>209<th>188<th>147<th>153<th>174 </th></th></th></th></th></th> | 153 <th>209<th>188<th>147<th>153<th>174 </th></th></th></th></th> |
| PSP (μ g/dl) | Month | Before* | 150 | 136 | 64 | 86 | 153 | 112 | 202 | 133 | 136 | 186 | 186 | 335 | 140 | 112 | 119 | 153 | 209 | 188 | 147 | 153 | 174 | |
| | | 1 | —** | — | — | — | — | 160 | — | — | — | — | — | — | 80 | — | — | — | — | 168 | — | — | — | — |
| | | Recovery | — | 146 | 87 | — | — | 197 | 138 | — | — | 109 | 138 | — | — | — | 109 | 87 | — | — | — | — | — | — |
| | | 2 | — | 123 | 89 | — | — | 211 | 123 | — | — | 95 | 116 | — | — | — | 75 | 89 | — | — | — | — | — | — |
| | | 4 | — | 195 | 79 | — | — | 195 | 87 | — | — | — | — | — | 115 | 108 | — | — | — | — | — | — | — | |
| | | 6 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |

* 2 weeks before the study ** Not done

Table 13 Urinary findings in male monkeys orally treated with CINX or NA

| Item | Drug & dose Monkey No. Month | CINX | | | | | | | | | | | | NA | | | | | |
|--|------------------------------------|-----------|-------|---------------|-------|-------|---------------|-------|-------|---------------|-------|-------|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|----|
| | | Control | | 100 mg/kg/day | | | 200 mg/kg/day | | | 400 mg/kg/day | | | 400 mg/kg/day | | | | | | |
| | | 5% Acacia | 2 | 1 | 3 | 7 | 6 | 4 | 5 | 11 | 10 | 8 | 9 | 19 | 18 | 12 | 13 | 14 | 15 |
| Urinary volume (ml/16 hr) | Before* | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1 | 48 | 50 | 19 | 31 | 50 | 103 | 90 | 17 | 49 | 27 | 29 | 12 | 37 | 82 | 68 | 20 | 18 | |
| | Recovery | 53 | 67 | 20 | 27 | 5 | 41 | 21 | 52 | 60 | 38 | 45 | 16 | 85 | 88 | 64 | 60 | 42 | |
| | 2 | — | — | — | — | 10 | 182 | 53 | — | 27 | 40 | 46 | — | 40 | — | — | — | — | — |
| | 4 | — | 37 | 42 | — | — | 131 | 31 | — | — | 27 | 19 | — | — | 120 | 140 | — | — | — |
| | 6 | — | 38 | 62 | — | — | 50 | 41 | — | — | 12 | 26 | — | — | 67 | 125 | — | — | — |
| Urinary specific gravity (by refractometer) | Before | 1.033 | 1.021 | 1.038 | 1.035 | 1.037 | 1.022 | 1.022 | 1.040 | 1.032 | 1.040 | 1.034 | 1.036 | 1.032 | 1.020 | 1.029 | 1.038 | 1.032 | |
| | 1 | 1.031 | 1.020 | 1.037 | 1.040 | 1.035 | 1.035 | 1.034 | 1.030 | 1.029 | 1.030 | 1.031 | 1.025 | 1.026 | 1.026 | 1.022 | 1.038 | 1.036 | |
| | Recovery | — | — | — | — | 1.032 | — | — | — | 1.040 | — | — | — | — | 1.030 | — | — | — | — |
| | 2 | — | 1.030 | 1.032 | — | — | 1.019 | 1.032 | — | — | 1.030 | 1.032 | — | — | — | 1.023 | 1.020 | — | — |
| | 4 | — | 1.025 | 1.030 | — | — | 1.017 | 1.035 | — | — | — | 1.034 | 1.035 | — | — | 1.028 | 1.016 | — | — |
| | 6 | — | 1.027 | 1.029 | — | — | 1.029 | 1.030 | — | — | — | 1.034 | 1.036 | — | — | 1.028 | 1.017 | — | — |
| Na (mEq/l) | Before | 66 | 40 | 72 | 73 | 67 | 31 | 39 | 70 | 60 | 66 | 86 | 38 | 89 | 22 | 68 | 80 | 72 | |
| | 1 | 61 | 19 | 76 | 51 | 81 | 56 | 39 | 48 | 37 | 39 | 31 | 52 | 50 | 37 | 11 | 14 | 55 | |
| | Recovery | — | — | — | — | 170 | — | — | — | — | 59 | 41 | — | 29 | — | — | — | — | |
| | 2 | — | 48 | 86 | — | — | 21 | 59 | — | — | 59 | 41 | — | — | 21 | 14 | — | — | |
| | 4 | — | 42 | 44 | — | — | 14 | 51 | — | — | 37 | 51 | — | — | 43 | 7 | — | — | |
| | 6 | — | 8 | 26 | — | — | 30 | 6 | — | — | 12 | 18 | — | — | 5 | 8 | — | — | |
| K (mEq/l) | Before | 118 | 41 | 104 | 94 | 123 | 43 | 53 | 187 | 68 | 79 | 74 | 133 | 76 | 43 | 76 | 83 | 84 | |
| | 1 | 93 | 52 | 75 | 114 | 87 | 101 | 128 | 95 | 69 | 50 | 49 | 35 | 35 | 93 | 70 | 31 | 82 | |
| | Recovery | — | — | — | — | 60 | — | — | — | 107 | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| | 2 | — | 93 | 66 | — | — | 26 | 77 | — | — | 45 | 61 | — | — | 52 | 28 | — | — | |
| | 4 | — | 49 | 47 | — | — | 32 | 83 | — | — | 41 | 48 | — | — | 64 | 36 | — | — | |
| | 6 | — | 79 | 75 | — | — | 76 | 109 | — | — | 113 | 106 | — | — | 56 | 57 | — | — | |
| Ca (mEq/l) | Before | 1.2 | 0.7 | 3.2 | 1.0 | 2.4 | 0.5 | 0.7 | 0.9 | 4.5 | 0.7 | 1.0 | 1.1 | 1.1 | 2.4 | 1.0 | 0.7 | 2.0 | |
| | 1 | 7.9 | 2.3 | 4.2 | 13.4 | 15.6 | 9.7 | 2.4 | 1.9 | 5.8 | 2.4 | 1.0 | 2.2 | 1.0 | 8.2 | 2.8 | 29.0 | 5.1 | |
| | Recovery | — | — | — | — | 32.2 | — | — | — | 7.9 | — | — | — | — | 14.0 | — | — | — | |
| | 2 | — | 2.4 | 5.1 | — | — | 2.5 | 4.9 | — | — | 3.5 | 1.4 | — | — | 7.5 | 1.1 | — | — | |
| | 4 | — | 1.8 | 1.1 | — | — | 4.7 | 1.3 | — | — | 5.5 | 4.1 | — | — | 4.4 | 2.8 | — | — | |
| | 6 | — | 2.8 | 4.8 | — | — | 3.9 | 10.9 | — | — | 6.7 | 3.7 | — | — | 6.2 | 2.9 | — | — | |
| Cl (mEq/l) | Before | 69 | 43 | 144 | 66 | 107 | 41 | 48 | 35 | 82 | 93 | 105 | 45 | 87 | 10 | 66 | 129 | 78 | |
| | 1 | 50 | 20 | 63 | 39 | 44 | 35 | 58 | 66 | 50 | 41 | 59 | 21 | 51 | 64 | 34 | 65 | 46 | |
| | Recovery | — | — | — | — | 105 | — | — | — | 147 | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| | 2 | — | 41 | 102 | — | — | 30 | 71 | — | — | 44 | 69 | — | — | 39 | 23 | — | — | |
| | 4 | — | 26 | 43 | — | — | 15 | 67 | — | — | 55 | 86 | — | — | 65 | 13 | — | — | |
| | 6 | — | 35 | 49 | — | — | 45 | 28 | — | — | 21 | 21 | — | — | 17 | 20 | — | — | |

| Item | Drug & dose Monkey No. Month | CINX | | | | | | | | | | | | NA 400mg /kg/day |
|-----------------|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| | | Control | | 100 mg/kg/day | | | 200 mg/kg/day | | | 400 mg/kg/day | | | | |
| | | 5% Acacia | | 7 | 6 | 4 | 5 | 11 | 10 | 8 | 9 | 18 | 12 | |
| Urobilinogen*** | Before 1 Recovery 2 4 6 | T T T T T | T T T T T | T T T T T | T M T T T | T T T T T |

* 2 weeks before the study

** Not done

*** N : Negative M : Medium

T : Trace L : Large

S : Small E : Extreme

Table 14 Urinary findings in female monkeys orally treated with CINX or NA

| Item | Drug & dose Monkey No. Month | CINX | | | | | | | | | | | | NA 400 mg /kg/day | | | | | | | | | | | | |
|--|---|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|-----------|----------|---------------|------------|----------|----------|-------------------------|-----------|-----------|-----------|----------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | Control | | 100 mg/kg/day | | | 200 mg/kg/day | | | 400 mg/kg/day | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 5% Acacia | | 24 | 22 | 23 | 28 | 27 | 25 | 26 | 30 | 31 | 29 | | 32 | 41 | 40 | 33 | 34 | | | | | | | |
| Urinary volume (ml/16 hr) | Before* 1 Recovery 2 4 6 | 1.019 1.023 | 1.016 1.021 | 1.036 1.017 | 1.029 1.029 | 1.025 1.032 | 83 25 | 57 103 | 58 53 | 52 27 | 294 380 | 67 66 | 67 66 | 294 380 | 104 35 | 104 35 | 89 100 | 29 28 | 1.025 1.016 | 1.032 1.032 | 1.020 1.031 | 1.024 1.037 | 1.031 1.030 | 1.017 1.030 | 1.025 1.030 | |
| Urinary specific gravity (by refractometer) | Before 1 Recovery 2 4 6 | 1.025 1.024 | 1.033 1.031 | 1.044 1.044 | 1.025 1.029 | 1.032 1.025 | 85 — | — — | — — | 31 34 | 510 350 | — — | — — | 510 350 | — — | — — | 70 47 | 62 33 | 1.015 1.025 | 1.027 1.032 | 1.032 1.032 | 1.020 1.031 | 1.024 1.037 | 1.031 1.030 | 1.017 1.030 | 1.025 1.030 |
| Na (mEq/l) | Before 1 Recovery 2 4 6 | 56 64 | 15 39 | 71 25 | 38 39 | 49 92 | 55 — | — — | 74 60 | 69 36 | 14 11 | 23 11 | 52 65 | 23 65 | 36 24 | 36 24 | 93 14 | 44 61 | 1.018 1.018 | 1.032 1.032 | 1.032 1.032 | 1.020 1.031 | 1.024 1.037 | 1.031 1.030 | 1.017 1.030 | 1.025 1.030 |

| Item | Drug & dose | | CINX | | | | | | | | | | | | NA | | | | |
|-----------------------|-------------|-------|-----------|-----|-----|---------------|-----|-----|-----|---------------|-----|-----|-----|---------------|-----|-----|-----|---------------|--|
| | Monkey No. | Month | Control | | | 100 mg/kg/day | | | | 200 mg/kg/day | | | | 400 mg/kg/day | | | | 400 mg/kg/day | |
| | | | 5% Acacia | | | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | |
| Protein in urine*** | Before | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Recovery | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1 | | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | |
| Hydrogen exponent | Before | | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | |
| | Recovery | | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | |
| | 1 | | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | 8.5 | |
| Bilirubin in urine*** | Before | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Recovery | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1 | | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | |
| Urobilinogen*** | Before | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Recovery | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 1 | | T | T | T | T | T | T | T | T | T | T | T | T | T | T | T | T | |

* 2 weeks before the study
 ** Not done

*** N : Negative
 T : Trace
 S : Small
 M : Medium
 L : Large
 E : Extreme

Fig. 9 Changes of urine volume in male monkeys on CINX toxicity test (p.o.)

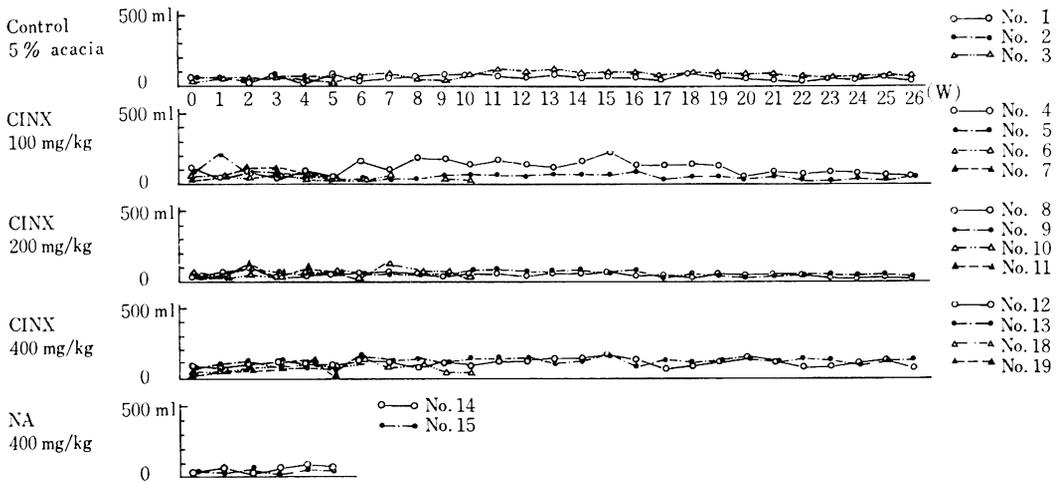
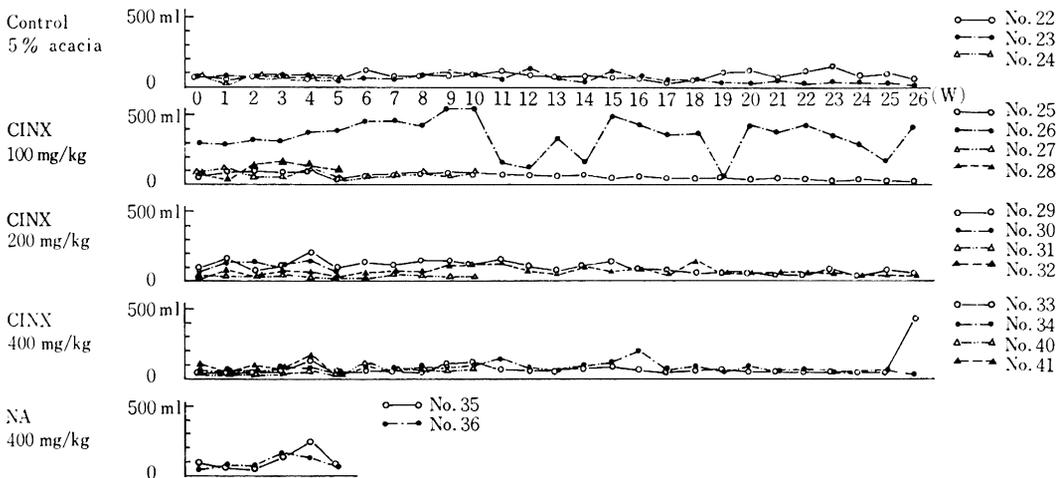


Fig. 10 Changes of urine volume in female monkeys on CINX toxicity test (p.o.)



この他、ケトン体、糖、蛋白、ウロビリノーゲンおよび pH 等の検査値に検体投与と無関係な異常値が散見された。

9. CINX 血中濃度および尿中排泄率

CINX の血中濃度を Table 15 に、尿中排泄率を Table 16 に示した。

血中濃度には用量相関性が認められた。3 時間値は、各用量群とも 1 日目より 1 カ月目の測定値が高くなっていったが、400 mg/kg/日投与群の No. 12 以外は 6 カ月目では 1 カ月目の値よりむしろ低い傾向がみられた。

また、1 および 6 カ月目の投与前値 (0 時間) はすべて 10 μg/ml 以下であることから投与後 24 時間で CINX はほぼ血中から消失し大量長期連続投与によっても蓄積性は少ないものと考えられた。

尿中排泄率は投与量によって変わることはないが、1 カ月目の 40~50% から 6 カ月目には 60~70% と投与期間が長くなるにつれ増加する傾向が見られた。

10. 臓器重量

10.1 亜急性毒性試験および回復試験

絶対および相対重量を Table 17~20 に示した。

検体投与全群に、胸腺の絶対および相対重量において、用量相関性のない減少がみられたが、その他の臓器については異常は認められなかった。しかし、NA 投与により全身衰弱、BSP 上昇のみられたサル No. 14 と 35 の肝相対重量に高値を認めた。

10.2 慢性毒性試験

絶対および相対臓器重量を Table 21~24 に示した。

CINX 投与群の雌雄において、胸腺の減少傾向が認め

Table 15 Plasma concentrations of CINX after daily oral administration to monkey

| Dose (mg/kg) | Monkey No. | 1st day | | | 1 month | | | 6 month | | |
|--------------|------------|---------|------|------|---------|-------|------|---------|-------|-------|
| | | 1 hr | 3 hr | 7 hr | 0 | 3 hr | 7 hr | 0 | 3 hr | 7 hr |
| 100 | 4 | 32.2* | 16.6 | 11.7 | 2.8 | 73.7 | 17.5 | 0.8 | 41.4 | 4.2 |
| | 5 | 40.7 | 26.8 | 13.7 | 2.5 | 135.3 | 9.9 | 1.5 | 85.0 | 9.8 |
| | 7 | 31.6 | 23.5 | 6.3 | 2.5 | 45.9 | 6.3 | — | — | — |
| | Mean | 34.8 | 22.3 | 10.6 | 2.6 | 85.0 | 11.2 | 1.2 | 63.2 | 7.0 |
| 200 | 8 | 109.8 | 85.1 | 12.4 | 6.5 | 211.4 | 33.7 | 2.6 | 190.8 | 31.9 |
| | 9 | 79.7 | 42.6 | 8.8 | 8.6 | 191.2 | 30.0 | 3.3 | 123.6 | 37.3 |
| | 11 | 58.1 | 46.9 | 25.7 | 7.4 | 187.1 | 31.8 | — | — | — |
| | Mean | 82.5 | 58.2 | 15.6 | 7.5 | 196.6 | 31.8 | 3.0 | 157.2 | 34.6 |
| 400 | 12 | 115.7 | 84.8 | 86.4 | 9.0 | 253.6 | 95.5 | 7.9 | 395.6 | 428.0 |
| | 13 | 120.4 | 23.3 | 24.6 | 9.6 | 262.5 | 41.8 | 5.3 | 261.1 | 114.3 |
| | 19 | 166.3 | 89.5 | 47.7 | 3.6 | 186.5 | 12.9 | — | — | — |
| | Mean | 134.1 | 65.9 | 52.9 | 7.4 | 234.2 | 50.1 | 6.6 | 328.4 | 271.2 |

* $\mu\text{g} / \text{ml}$

Table 16 Urinary recovery (0~24 hr) of CINX after oral administration to monkey

| Dose (mg/kg) | Monkey No. | 1st day | 1 month | | 6 month | |
|--------------|------------|---------|---------|-------|---------|-------|
| | | Free | Free | Total | Free | Total |
| 100 | 4 | 32.3% | 36.7% | 48.3% | 63.7% | 68.2% |
| | 5 | 45.0 | 54.7 | — | 63.9 | 77.4 |
| | 7 | 31.0 | 28.2 | — | — | — |
| | Mean | 36.1 | 39.9 | 48.3 | 63.8 | 72.8 |
| 200 | 8 | 25.9 | 40.1 | 45.1 | 60.2 | 64.6 |
| | 9 | 28.9 | 24.6 | 30.0 | 72.4 | 77.2 |
| | 11 | 34.5 | 40.2 | — | — | — |
| | Mean | 29.8 | 35.0 | 37.6 | 66.3 | 70.9 |
| 400 | 12 | 36.5 | 42.1 | 53.7 | 30.9 | 55.4 |
| | 13 | 36.5 | 34.5 | 39.5 | 58.6 | 63.2 |
| | 19 | 19.3 | 29.4 | 48.1 | — | — |
| | Mean | 32.7 | 35.6 | 48.2 | 44.8 | 59.3 |

られたが、他の臓器については異常は認められなかった。

11. 解剖時肉眼所見

11.1 亜急性毒性試験および回復試験

多くのサルに認められた肉眼所見は、肝、肺、大腸をはじめとする諸臓器における様々な寄生虫性病巣および肺の癒着であった。検体あるいは対照薬の投与に起因し

たと思われる変化は、NA投与群の雌雄各1例(No. 35, 14)にみられた高度の削瘦、CINX 400 mg/kg/日投与群およびNA投与群の多数例に共通した胸腺の退縮および脾濾胞の不明瞭化であったが、胸腺および脾の変化は、個体差が大きく用量依存性をみなかった。胃および小腸をはじめとして消化管には寄生虫性結節以外の病変はなかった (Table 25, 26)。

Table 17 Absolute organ weight in male monkeys orally treated with CINX or NA for 1 month and recovery

| Drug & dose (mg/kg/day) | 1 month | | | | | | Recovery | | |
|----------------------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|-------|-------|
| | Control | CINX | | | NA | | CINX | | |
| | | 100 | 200 | 400 | 400 | | 100 | 200 | 400 |
| Monkey No. | 2 | 7 | 11 | 19 | 14 | 15 | 6 | 10 | 18 |
| Organ | | | | | | | | | |
| Brain | 63.84 | 51.18 | 60.14 | 50.08 | 47.46 | 59.10 | 63.13 | 68.68 | 62.51 |
| Heart | 14.16 | 11.60 | 13.25 | 14.41 | 11.60 | 9.08 | 12.58 | 11.74 | 11.77 |
| Lung | 26.09 | 16.00 | 18.02 | 26.00 | 21.15 | 15.31 | 18.55 | 14.54 | 17.86 |
| Kidney(L) | 9.64 | 6.36 | 6.43 | 8.75 | 7.29 | 5.38 | 7.86 | 7.59 | 6.10 |
| Kidney(R) | 9.00 | 5.43 | 6.66 | 9.35 | 7.68 | 5.32 | 8.19 | 7.18 | 6.64 |
| Spleen | 5.18 | 10.26 | 7.00 | 10.36 | 6.63 | 12.31 | 8.82 | 9.89 | 8.78 |
| Liver | 84.10 | 60.45 | 66.24 | 85.28 | 85.08 | 66.37 | 76.18 | 94.14 | 70.84 |
| Testis(L) | 18.68 | 9.12 | 18.57 | 25.94 | 17.61 | 7.31 | 16.52 | 4.37 | 7.25 |
| Testis(R) | 19.00 | 8.38 | 19.16 | 23.35 | 19.70 | 7.38 | 16.82 | 4.27 | 6.65 |
| Adrenal(L) | 0.295 | 0.403 | 0.329 | 0.356 | 0.349 | 0.257 | 0.333 | 0.301 | 0.448 |
| Adrenal(R) | 0.252 | 0.327 | 0.261 | 0.305 | 0.340 | 0.163 | 0.276 | 0.229 | 0.313 |
| Thymus | 4.80 | 2.47 | 0.59 | 1.81 | 0.83 | 3.20 | 2.74 | 2.92 | 5.14 |
| Pituitary | 0.097 | 0.077 | 0.057 | 0.098 | 0.080 | 0.060 | 0.050 | 0.070 | 0.073 |
| Thyroid | 0.683 | 0.495 | 0.597 | 0.558 | 0.684 | 0.331 | 0.545 | 2.690 | 0.537 |
| Pancreas | 8.28 | 6.51 | 6.22 | 8.28 | 6.10 | 5.09 | 3.39 | 7.28 | 5.77 |
| Urinary bladder | 4.04 | 1.83 | 3.32 | 4.81 | 2.35 | 2.00 | 3.05 | 2.69 | 3.08 |
| Spermatocyst | 13.85 | 2.92 | 10.04 | 13.54 | 5.44 | 4.02 | 13.69 | 2.87 | 3.13 |
| Prostate | 2.04 | 1.11 | 1.67 | 2.20 | 1.22 | 1.05 | 1.71 | 0.65 | 1.00 |

Values represent gram

Table 18 Absolute organ weight in female monkeys orally treated with CINX or NA for 1 month and recovery

| Drug & dose (mg/kg/day) | 1 month | | | | | | Recovery | | |
|----------------------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|-------|-------|
| | Control | CINX | | | NA | | CINX | | |
| | | 100 | 200 | 400 | 400 | | 100 | 200 | 400 |
| Monkey No. | 24 | 28 | 30 | 41 | 35 | 36 | 27 | 31 | 40 |
| Organ | | | | | | | | | |
| Brain | 53.82 | 69.94 | 51.46 | 57.28 | 66.60 | 63.35 | 57.34 | 53.92 | 53.67 |
| Heart | 14.03 | 14.63 | 11.44 | 10.69 | 9.85 | 7.75 | 11.74 | 8.81 | 12.10 |
| Lung | 19.04 | 33.31 | 16.68 | 17.59 | 22.47 | 27.71 | 16.30 | 19.22 | 19.36 |
| Kidney(L) | 6.35 | 12.59 | 9.27 | 6.31 | 8.07 | 7.78 | 7.07 | 6.08 | 5.10 |
| Kidney(R) | 6.07 | 11.83 | 9.31 | 5.78 | 8.43 | 8.03 | 6.74 | 6.17 | 7.74 |
| Spleen | 10.14 | 7.51 | 6.31 | 3.42 | 5.17 | 6.44 | 7.00 | 13.00 | 6.73 |
| Liver | 68.33 | 99.22 | 72.44 | 63.35 | 89.00 | 60.62 | 73.36 | 53.02 | 73.26 |
| Ovary(L) | 0.165 | 0.282 | 0.178 | 0.266 | 0.180 | 0.163 | 0.177 | 0.308 | 0.162 |
| Ovary(R) | 0.224 | 0.222 | 0.203 | 0.137 | 0.139 | 0.226 | 0.292 | 0.193 | 0.154 |
| Adrenal(L) | 0.403 | 0.578 | 0.606 | 0.367 | 0.428 | 0.314 | 0.322 | 0.344 | 0.407 |
| Adrenal(R) | 0.324 | 0.310 | 0.496 | 0.263 | 0.356 | 0.229 | 0.199 | 0.271 | 0.382 |
| Thymus | 4.66 | 5.76 | 2.98 | 2.33 | 0.87 | 1.28 | 1.24 | 4.14 | 1.69 |
| Pituitary | 0.057 | 0.158 | 0.090 | 0.077 | 0.114 | 0.096 | 0.089 | 0.102 | 0.067 |
| Thyroid | 0.604 | 0.993 | 0.788 | 0.561 | 0.937 | 0.691 | 0.906 | 0.306 | 0.452 |
| Pancreas | 5.39 | 7.37 | 7.48 | 5.78 | 7.37 | 5.09 | 6.47 | 6.10 | 4.90 |
| Urinary bladder | 3.14 | 3.17 | 5.15 | 4.44 | 4.12 | 3.00 | 4.39 | 2.59 | 3.90 |
| Uterus | 8.88 | 7.34 | 6.44 | 7.80 | 7.14 | 5.26 | 9.14 | 8.74 | 9.89 |

Values represent gram

Table 19 Relative organ weight in male monkeys orally treated with CINX or NA for 1 month and recovery

| Organ | Drug & dose (mg/kg/day) | | 1 month | | | | | Recovery | | |
|-----------------|----------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----|
| | | | Control | CINX | | | NA | | CINX | |
| | Monkey No. | 100 | | 200 | 400 | 400 | | 100 | 200 | 400 |
| | | 2 | 7 | 11 | 19 | 14 | 15 | 6 | 10 | 18 |
| Brain | 1,387.83 | 1,505.29 | 1,603.73 | 1,267.85 | 1,695.00 | 2,110.71 | 1,521.21 | 1,990.73 | 1,865.97 | |
| Heart | 307.83 | 341.18 | 353.33 | 364.81 | 414.29 | 324.29 | 303.13 | 340.29 | 351.34 | |
| Lung | 567.17 | 470.59 | 480.53 | 658.23 | 755.36 | 546.79 | 446.99 | 421.45 | 533.13 | |
| Kidney(L) | 209.57 | 187.06 | 171.47 | 221.52 | 260.36 | 192.14 | 189.40 | 220.00 | 182.09 | |
| Kidney(R) | 195.65 | 159.71 | 174.93 | 236.71 | 274.29 | 190.00 | 197.35 | 208.12 | 198.21 | |
| Spleen | 112.61 | 301.77 | 186.67 | 262.28 | 236.79 | 439.65 | 212.53 | 286.67 | 262.09 | |
| Liver | 1,828.26 | 1,777.94 | 1,766.40 | 2,158.99 | 3,038.57 | 2,370.36 | 1,835.66 | 2,728.70 | 2,114.63 | |
| Testis(L) | 406.09 | 268.24 | 495.20 | 656.71 | 628.93 | 261.07 | 398.07 | 126.67 | 216.42 | |
| Testis(R) | 413.04 | 246.47 | 510.93 | 591.14 | 703.57 | 263.57 | 405.30 | 123.77 | 198.51 | |
| Adrenal(L) | 6.41 | 11.85 | 8.77 | 9.01 | 12.46 | 9.18 | 8.02 | 8.73 | 13.37 | |
| Adrenal(R) | 5.48 | 9.62 | 6.96 | 7.72 | 12.14 | 5.82 | 6.65 | 6.64 | 9.34 | |
| Thymus | 104.35 | 72.65 | 15.73 | 45.82 | 29.64 | 114.23 | 66.02 | 84.64 | 153.43 | |
| Pituitary | 2.11 | 2.27 | 1.52 | 2.48 | 2.86 | 2.14 | 1.21 | 2.03 | 2.18 | |
| Thyroid | 14.85 | 14.56 | 15.92 | 14.13 | 24.43 | 11.82 | 13.14 | 77.97 | 16.03 | |
| Pancreas | 180.00 | 191.47 | 165.87 | 209.62 | 217.86 | 181.79 | 81.69 | 211.01 | 172.24 | |
| Urinary bladder | 87.83 | 53.82 | 88.53 | 121.77 | 83.93 | 71.43 | 73.49 | 77.97 | 91.94 | |
| Spermatocyst | 301.09 | 85.88 | 267.73 | 342.79 | 194.29 | 143.57 | 329.88 | 83.19 | 93.43 | |
| Prostate | 44.35 | 32.65 | 44.53 | 55.70 | 43.57 | 37.50 | 41.21 | 18.84 | 29.85 | |

Values represent mg / 100 g body weight

Table 20 Relative organ weight in female monkeys orally treated with CINX or NA for 1 month and recovery

| Organ | Drug & dose (mg/kg/day) | | 1 month | | | | | Recovery | | |
|-----------------|----------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----|
| | | | Control | CINX | | | NA | | CINX | |
| | Monkey No. | 100 | | 200 | 400 | 400 | | 100 | 200 | 400 |
| | | 24 | 28 | 30 | 41 | 35 | 36 | 27 | 31 | 40 |
| Brain | 1,794.00 | 1,554.22 | 1,715.33 | 2,203.08 | 2,049.23 | 2,534.00 | 2,085.09 | 1,925.71 | 1,731.29 | |
| Heart | 467.67 | 325.11 | 381.33 | 411.15 | 303.08 | 310.00 | 426.91 | 314.64 | 390.32 | |
| Lung | 634.67 | 740.22 | 556.00 | 676.54 | 691.39 | 1,108.40 | 592.73 | 686.43 | 624.52 | |
| Kidney(L) | 211.67 | 279.78 | 309.00 | 242.69 | 248.31 | 311.20 | 257.09 | 217.14 | 164.52 | |
| Kidney(R) | 202.33 | 262.89 | 310.33 | 222.31 | 259.39 | 321.20 | 245.09 | 220.36 | 249.68 | |
| Spleen | 338.00 | 166.89 | 210.33 | 131.54 | 159.08 | 257.60 | 254.55 | 464.29 | 217.10 | |
| Liver | 2,277.67 | 2,204.89 | 2,414.67 | 2,436.54 | 2,738.46 | 2,424.80 | 2,667.64 | 1,893.57 | 2,363.23 | |
| Ovary(L) | 5.50 | 6.27 | 5.93 | 10.23 | 5.48 | 6.52 | 6.44 | 11.00 | 5.23 | |
| Ovary(R) | 7.47 | 4.93 | 6.77 | 5.27 | 6.25 | 9.04 | 10.62 | 6.89 | 4.97 | |
| Adrenal(L) | 13.43 | 12.84 | 20.20 | 14.12 | 18.65 | 12.56 | 11.71 | 12.29 | 13.13 | |
| Adrenal(R) | 10.80 | 6.89 | 16.53 | 10.12 | 15.26 | 9.16 | 7.24 | 9.68 | 12.32 | |
| Thymus | 155.33 | 128.00 | 99.33 | 89.62 | 91.69 | 51.20 | 45.09 | 147.86 | 54.52 | |
| Pituitary | 1.90 | 3.51 | 3.00 | 2.96 | 2.77 | 3.84 | 3.24 | 3.64 | 2.16 | |
| Thyroid | 20.13 | 22.07 | 26.27 | 21.58 | 24.25 | 27.64 | 32.95 | 10.93 | 14.58 | |
| Pancreas | 179.67 | 163.78 | 249.33 | 222.31 | 230.15 | 203.60 | 235.27 | 217.86 | 158.07 | |
| Urinary bladder | 104.67 | 70.44 | 171.67 | 170.77 | 158.46 | 120.00 | 159.64 | 92.50 | 125.81 | |
| Uterus | 296.00 | 163.11 | 214.67 | 300.00 | 198.15 | 210.40 | 332.36 | 312.14 | 319.03 | |

Values represent mg / 100 g body weight

Table 21 Absolute organ weight in male monkeys orally treated with CINX for 6 months

| Dose(mg/kg/day) | Control | | CINX | | | | | |
|-----------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | | 100 | | 200 | | 400 | |
| Monkey No. | 1 | 3 | 4 | 5 | 8 | 9 | 21 | 13 |
| Organ | | | | | | | | |
| Brain | 59.63 | 71.20 | 52.26 | 56.59 | 57.92 | 51.07 | 52.14 | 67.42 |
| Heart | 10.88 | 17.07 | 20.00 | 13.00 | 17.15 | 13.97 | 12.13 | 11.77 |
| Lung | 18.32 | 33.58 | 23.82 | 23.40 | 27.72 | 20.62 | 23.40 | 17.44 |
| Kidney(L) | 6.49 | 6.47 | 7.85 | 6.57 | 7.26 | 6.49 | 8.49 | 8.33 |
| Kidney(R) | 6.42 | 7.23 | 8.13 | 6.76 | 8.00 | 6.87 | 8.73 | 7.86 |
| Spleen | 8.54 | 8.23 | 9.13 | 18.47 | 13.27 | 11.65 | 11.56 | 8.34 |
| Liver | 57.00 | 76.65 | 69.39 | 66.00 | 97.57 | 74.17 | 83.78 | 61.00 |
| Testis(L) | 9.51 | 20.86 | 18.39 | 17.31 | 24.53 | 17.61 | 12.36 | 8.70 |
| Testis(R) | 8.42 | 21.27 | 19.40 | 18.98 | 23.69 | 17.47 | 12.46 | 8.17 |
| Adrenal(L) | 0.215 | 0.347 | 0.279 | 0.218 | 0.304 | 0.262 | 0.350 | 0.452 |
| Adrenal(R) | 0.169 | 0.278 | 0.714 | 0.202 | 0.237 | 0.201 | 0.274 | 0.342 |
| Thymus | 4.29 | 2.04 | 2.82 | 2.64 | 1.75 | 2.19 | 2.00 | 4.00 |
| Pituitary | 0.047 | 0.241 | 0.261 | 0.199 | 0.187 | 0.064 | 0.065 | 0.053 |
| Thyroid | 0.552 | 0.553 | 0.604 | 0.664 | 0.839 | 0.723 | 0.304 | 0.803 |
| Pancreas | 6.00 | 8.85 | 6.57 | 6.33 | 6.68 | 7.66 | 8.97 | 4.69 |
| Urinary bladder | 3.41 | 4.22 | 5.81 | 2.85 | 4.05 | 3.54 | 6.22 | 5.00 |
| Spermatocyst | 2.41 | 18.81 | 6.83 | 8.00 | 9.52 | 7.77 | 7.55 | 2.95 |
| Prostate | 0.64 | 1.73 | 1.64 | 1.65 | 2.00 | 2.13 | 2.43 | 1.00 |

Values represent gram

Table 22 Absolute organ weight in female monkeys orally treated with CINX for 6 months

| Dose(mg/kg/day) | Control | | CINX | | | | | |
|-----------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | | 100 | | 200 | | 400 | |
| Monkey No. | 22 | 23 | 25 | 26 | 29 | 32 | 33 | 34 |
| Organ | | | | | | | | |
| Brain | 54.00 | 54.69 | 56.04 | 59.04 | 58.29 | 64.00 | 55.72 | 52.64 |
| Heart | 7.89 | 11.86 | 10.21 | 11.04 | 12.34 | 11.78 | 9.22 | 11.86 |
| Lung | 13.56 | 20.52 | 14.81 | 18.59 | 19.02 | 18.39 | 18.61 | 18.10 |
| Kidney(L) | 5.00 | 8.14 | 5.94 | 6.30 | 7.10 | 6.37 | 5.86 | 6.75 |
| Kidney(R) | 4.84 | 8.04 | 6.52 | 6.31 | 7.24 | 6.55 | 5.48 | 6.71 |
| Spleen | 6.27 | 8.20 | 4.93 | 4.47 | 5.73 | 10.08 | 13.79 | 8.00 |
| Liver | 52.78 | 86.49 | 54.71 | 57.87 | 64.69 | 87.54 | 70.05 | 75.84 |
| Ovary(L) | 0.198 | 0.309 | 0.343 | 0.094 | 0.195 | 0.253 | 0.239 | 0.301 |
| Ovary(R) | 0.152 | 0.191 | 0.179 | 0.204 | 0.270 | 0.325 | 0.187 | 0.145 |
| Adrenal(L) | 0.224 | 0.339 | 0.350 | 0.327 | 0.256 | 0.474 | 0.391 | 0.358 |
| Adrenal(R) | 0.150 | 0.269 | 0.263 | 0.187 | 0.190 | 0.391 | 0.244 | 0.401 |
| Thymus | 2.42 | 5.21 | 5.15 | 0.67 | 1.84 | 4.59 | 5.08 | 3.73 |
| Pituitary | 0.074 | 0.118 | 0.226 | 0.087 | 0.180 | 0.067 | 0.209 | 0.193 |
| Thyroid | 0.326 | 0.834 | 0.529 | 0.681 | 0.416 | 0.877 | 0.492 | 0.503 |
| Pancreas | 5.55 | 6.81 | 6.04 | 6.52 | 6.32 | 6.00 | 5.82 | 5.19 |
| Urinary bladder | 4.20 | 3.40 | 2.60 | 4.56 | 6.65 | 3.71 | 3.86 | 3.76 |
| Uterus | 11.25 | 10.05 | 7.00 | 11.00 | 13.07 | 13.87 | 7.77 | 9.06 |

Values represent gram

Table 23 Relative organ weight in male monkeys orally treated with CINC for 6 months

| Organ | Dose(mg/kg/day) | | CINC | | | | | | | |
|-----------------|-----------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----|--|
| | Monkey No. | | Control | | 100 | | 200 | | 400 | |
| | 1 | 3 | 4 | 5 | 8 | 9 | 12 | 13 | | |
| Brain | 1,834.77 | 1,330.84 | 1,187.73 | 1,509.07 | 1,158.40 | 1,276.75 | 1,336.92 | 1,685.50 | | |
| Heart | 334.77 | 319.07 | 454.55 | 346.67 | 343.00 | 349.25 | 311.03 | 294.25 | | |
| Lung | 563.69 | 627.66 | 541.36 | 624.00 | 554.40 | 515.50 | 600.00 | 436.00 | | |
| Kidney(L) | 199.69 | 120.94 | 178.41 | 175.20 | 145.20 | 162.25 | 217.69 | 208.25 | | |
| Kidney(R) | 197.54 | 135.14 | 184.77 | 180.27 | 160.00 | 171.75 | 223.85 | 196.50 | | |
| Spleen | 262.77 | 153.83 | 207.50 | 492.53 | 265.40 | 291.25 | 296.41 | 208.50 | | |
| Liver | 1,753.85 | 1,432.71 | 1,577.05 | 1,760.00 | 1,951.40 | 1,854.25 | 2,148.21 | 1,525.00 | | |
| Testis(L) | 292.62 | 389.91 | 417.96 | 461.60 | 490.60 | 440.25 | 316.92 | 217.50 | | |
| Testis(R) | 259.08 | 397.57 | 440.91 | 506.13 | 473.80 | 436.75 | 319.49 | 204.25 | | |
| Adrenal(L) | 6.62 | 6.48 | 6.34 | 5.81 | 6.08 | 6.55 | 8.97 | 11.30 | | |
| Adrenal(R) | 5.20 | 5.20 | 3.98 | 5.39 | 4.74 | 5.03 | 7.03 | 8.55 | | |
| Thymus | 132.00 | 38.13 | 64.09 | 70.40 | 35.00 | 54.75 | 51.20 | 100.00 | | |
| Pituitary | 1.47 | 4.51 | 5.93 | 5.31 | 3.74 | 1.60 | 1.67 | 1.33 | | |
| Thyroid | 16.99 | 10.34 | 13.73 | 17.71 | 16.78 | 18.08 | 7.80 | 20.08 | | |
| Pancreas | 184.62 | 165.42 | 140.32 | 168.80 | 133.60 | 191.50 | 230.00 | 117.25 | | |
| Urinary bladder | 104.92 | 78.88 | 132.05 | 76.00 | 81.00 | 88.50 | 159.49 | 125.00 | | |
| Spermatocyst | 74.15 | 351.59 | 155.23 | 213.33 | 190.40 | 194.25 | 193.59 | 73.75 | | |
| Prostate | 19.69 | 32.34 | 37.27 | 44.00 | 40.00 | 53.25 | 62.31 | 25.00 | | |

Values represent mg / 100 g body weight

Table 24 Relative organ weight in female monkeys orally treated with CINC for 6 months

| Organ | Dose(mg/kg/day) | | CINC | | | | | | | |
|-----------------|-----------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----|--|
| | Monkey No. | | Control | | 100 | | 200 | | 400 | |
| | 22 | 23 | 25 | 26 | 29 | 32 | 33 | 34 | | |
| Brain | 1,687.50 | 1,632.54 | 2,241.60 | 1,874.29 | 1,665.43 | 1,802.82 | 2,026.18 | 1,815.17 | | |
| Heart | 246.56 | 354.03 | 408.40 | 350.48 | 352.57 | 331.83 | 335.27 | 408.97 | | |
| Lung | 423.75 | 612.54 | 592.40 | 590.16 | 543.43 | 518.03 | 676.73 | 624.14 | | |
| Kidney(L) | 156.25 | 242.99 | 237.60 | 200.00 | 202.86 | 179.44 | 213.09 | 232.76 | | |
| Kidney(R) | 151.25 | 240.00 | 260.80 | 200.32 | 206.86 | 184.51 | 199.27 | 231.38 | | |
| Spleen | 195.94 | 244.78 | 197.20 | 141.91 | 163.71 | 283.94 | 501.46 | 275.86 | | |
| Liver | 1,649.38 | 2,581.79 | 2,188.40 | 1,837.14 | 1,848.29 | 2,465.92 | 2,547.27 | 2,615.17 | | |
| Ovary(L) | 6.19 | 9.22 | 13.72 | 2.98 | 5.57 | 7.13 | 8.69 | 10.38 | | |
| Ovary(R) | 4.75 | 5.70 | 7.16 | 6.48 | 7.71 | 9.16 | 6.80 | 5.00 | | |
| Adrenal(L) | 7.00 | 10.12 | 14.00 | 10.38 | 7.31 | 13.35 | 14.22 | 12.35 | | |
| Adrenal(R) | 4.69 | 8.03 | 10.52 | 5.94 | 5.43 | 11.01 | 8.87 | 13.83 | | |
| Thymus | 75.63 | 155.52 | 206.00 | 21.27 | 52.57 | 129.30 | 184.73 | 128.62 | | |
| Pituitary | 2.31 | 3.52 | 9.04 | 2.76 | 5.14 | 1.89 | 7.60 | 6.66 | | |
| Thyroid | 10.19 | 24.90 | 21.16 | 21.62 | 11.89 | 24.70 | 17.89 | 17.35 | | |
| Pancreas | 173.44 | 203.28 | 241.60 | 206.98 | 180.57 | 169.01 | 211.64 | 178.97 | | |
| Urinary bladder | 131.25 | 101.49 | 104.00 | 144.76 | 190.00 | 104.51 | 140.36 | 129.66 | | |
| Uterus | 351.56 | 300.00 | 280.00 | 349.21 | 373.43 | 390.70 | 282.55 | 312.41 | | |

Values represent mg / 100 g body weight

11.2 慢性毒性試験

1カ月間投与例とほぼ同様にこれらのサルにも検体投与に起因したと思われる肉眼的所見は認められず、寄生虫病巣等の偶発所見が主体を成していた (Table 27, 28)。

12. 組織学的所見

主要病変は寄生虫に起因する変化であり、亜急性毒性試験および慢性毒性試験の双方において明らかに CIXN の投与に起因したと思われる変化は認められなかった。従って、以下亜急性毒性試験、回復試験および慢性毒性試験におけるサルの組織学的所見を一括して記載する (Table 29~32)。

肝: 肝において認められた変化は、色素食細胞の微小結節形成、肥大肝細胞の増数、肝細胞におけるリポフスチン沈着、肝細胞細胞質内硝子滴の出現、ヘパトチステスのメロチストに起因する寄生虫性結節、肝細胞の限局性壊死ならびに高度脂肪化、小葉中心部の洞様血管の拡張、結節性増生等であった。これらの病変のうち、ヘパトチステスのメロチストに起因する寄生虫性結節は、肉眼的に認められた粟粒大灰黄白色病巣に、限局性の高度脂肪化は肝円索付着部領域に好発した黄色調病巣にそれぞれ一致していた。寄生虫結節以外の変化はすべて対照例にも同様に出現しており、また病変は、散発的であり、用量との相関を欠いて検出されることから、検体投与に起因する変化とは思われなかった (Photo. 2)。

脾: 亜急性毒性試験において、CIXN 200 mg/kg/日以上 の投与群および NA 投与群の一部の脾濾胞は対照例に較べて萎縮性であった。しかし、慢性毒性試験では対照群の雌雄各1例の脾濾胞も軽度に萎縮性であったことおよび総ての個体にマイクロフィラリア等の寄生虫侵襲あるいは細菌感染等の所見を認めたこと等を考えると、本変化が CIXN あるいは NA 投与に起因するとは思われなかった (Photo. 3,4,5)。

腎: 糸球体の硬化性変化が CIXN 100 mg/kg/日投与群 No. 27 (休薬1カ月)、NA 投与群 No. 14 の2例に、自然発生とみられる Adenoma が CIXN 200 mg/kg/日投与群 No. 31 (休薬1カ月)、NA 投与群 No. 14 の2例にみられたがいずれも検体投与に起因するものとは思われなかった (Photo. 6)。

肺: 肉眼的な寄生虫性結節に一致する、肺ダニによる気管支-気管支周囲炎を主体とする寄生虫性病変および anthracotic pigment の集積が多数例において認められた。

消化管: 肉眼的に胃の幽門部に adenomatous polyp が認められた No. 28,11,15,35,12 の計5例において *Nochtia nochtii* の虫体あるいは虫卵を含む胃粘膜の

Papilloma が観察された。肉眼的に大腸にみられた寄生虫性結節は、検鏡では腸結節虫 (*Esophagostomum* sp.) の虫体を内部に認めた。この他にも寄生虫による変化が消化管に散見され、また大腸憩室、胃・小腸・大腸における炎症性細胞浸潤等が観察されたが、いずれも検体投与に起因する変化ではなかった (Photo. 7,8)。

胸腺: 投与量及び投与期間に関係なく胸腺の退縮が多数例に認められた。この他、No. 23,33 の2例においてフィラリア成虫の胸腺組織内迷入による肉芽腫形成がみられた (Photo. 9,10)。

骨髓: No. 40,1,5,8,9,29,32,34 の計8例において骨髓組織内にリンパ濾胞形成が認められた。

内分泌臓器: 副腎皮質網状層における脂肪浸潤、甲状腺濾胞内の Corpora amylacea 出現、甲状腺間質における異所性胸腺組織が認められた。これらの変化の出現は散発的であり、用量依存性も欠いていることから、検体投与とは無関係な偶発所見と理解された。

生殖器: 少数例の卵巣において、黄体内にコレステリン肉芽腫が散見された。肉眼的に周囲組織との癒着を伴った癒痕が形成されていた No. 32 の子宮では、中心部に異物巨細胞の出現を伴う肉芽腫形成が漿膜面から筋層にかけて広範に認められ、また卵巣にも同様の変化が観察された。

中枢神経系: 解剖時に脳脊髄液が増量していた NA 投与群 (No. 36) の Centrum semiovale に広範な水腫性変化がみられた (Photo. 11)。また、CIXN 400 mg/kg/日投与群 (No. 41) の左小脳半球にみられた変色巣は、組織学的にはヘモジデリンの沈着を伴った広範なグリア中胚葉性癒痕で、陳旧な硬塞巣と判断された。

その他: 多数の臓器に、捕獲されたサルに頻発してみられる慢性的炎症性変化が散見された。大動脈あるいは副腎周囲にみられた肉芽組織は好酸球の高度の浸潤を伴ったフィラリア成虫に起因する寄生虫性肉芽腫であった。

眼球には、著変は認められなかった (Photo. 12)。

13. 電顕的所見

電顕的検索を行なった肝と腎において、全投与群に検体投与に起因すると思われる変化は認められなかった (Photo. 13~16)。

考 察

CIXN の 100,200,400 mg/kg/日を6カ月間カニクイザルに連続強制経鼻胃内投与して、長期間の投与による安全性について検討した。また、この投与期間中一部のサルを1カ月間投与後屠殺し対照検体 NA 400 mg/kg/日、との比較を行なうとともに休薬後の回復性につ

Table 25 Macroscopic findings in male monkeys orally treated with CINX or NA for 1 month and recovery

| Drug & dose (mg/kg/day) | 1 month | | | | | | Recovery | | |
|--|---------|------|-----|-----|-----|----|----------|-----|-----|
| | Control | CINX | | | NA | | CINX | | |
| | | 100 | 200 | 400 | 400 | | 100 | 200 | 400 |
| Monkey No. | 2 | 7 | 11 | 19 | 14 | 15 | 6 | 10 | 18 |
| Item | | | | | | | | | |
| Liver | | | | | | | | | |
| Milliary foci | - | - | - | ± | - | ± | - | ± | - |
| Small yellowish focus | - | - | ± | - | - | - | - | - | ± |
| Spleen | | | | | | | | | |
| Small foci of fibrosis | - | - | - | - | ± | - | ± | - | - |
| Kidney | | | | | | | | | |
| Diffuse nephritic change | - | - | - | ± | - | - | - | - | - |
| Lung | | | | | | | | | |
| Parasitic nodules | ± | ± | ± | ± | - | ± | - | - | ± |
| Adhesion | - | - | - | - | - | ± | ± | ± | - |
| Alimentary canal | | | | | | | | | |
| Polyp in gastric mucosa | - | - | ± | - | - | ± | - | - | - |
| Parasitic nodules in the large intestine | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | - | ± |
| Thymus | | | | | | | | | |
| Involution | - | - | - | ± | - | - | - | - | - |
| Others | | | | | | | | | |
| Tabescent condition | - | - | - | - | ± | - | - | - | - |

- : no significant change

± : slight change

Table 26 Macroscopic findings in female monkeys orally treated with CINX or NA for 1 month and recovery

| Drug & dose (mg/kg/day) | 1 month | | | | | | Recovery | | |
|---|---------|------|-----|-----|-----|----|----------|-----|-----|
| | Control | CINX | | | NA | | CINX | | |
| | | 100 | 200 | 400 | 400 | | 100 | 200 | 400 |
| Monkey No. | 24 | 28 | 30 | 41 | 35 | 36 | 27 | 31 | 40 |
| Item | | | | | | | | | |
| Liver | | | | | | | | | |
| Milliary foci | ± | ± | ± | - | ± | - | - | - | - |
| Small yellowish focus | - | - | - | ± | - | - | - | - | - |
| Several cysts | - | - | - | - | - | - | - | - | ± |
| Spleen | | | | | | | | | |
| Small foci of fibrosis | - | - | - | - | - | - | ± | - | - |
| Lung | | | | | | | | | |
| Parasitic nodules | - | - | - | ± | - | - | - | ± | ± |
| Adhesion | ± | ± | - | ± | - | - | ± | - | - |
| Anthracosis | - | ± | - | ± | - | - | ± | - | - |
| Alimentary canal | | | | | | | | | |
| Polyp in gastric mucosa | - | ± | - | - | ± | - | - | - | - |
| Parasitic nodules in the large intestine | ± | ± | - | - | - | - | - | ± | ± |
| Diverticulum | - | - | - | - | ± | - | - | - | - |
| C.N.S. | | | | | | | | | |
| Edematous change in centrum semiovale | - | - | - | - | + | - | - | - | - |
| Others | | | | | | | | | |
| Parasitic granuloma with adult worm of <i>Filaria</i> | - | - | - | - | ± | - | - | - | - |
| Tabescent condition | - | - | - | - | - | ± | - | - | - |

- : no significant change

± : slight change

Table 27 Macroscopic findings in male monkeys orally treated with CINX for 6 months

| Dose (mg/kg/day) | Control | | CINX | | | | | |
|--|---------|---|------|---|-----|---|-----|----|
| | | | 100 | | 200 | | 400 | |
| Monkey No. | 1 | 3 | 4 | 5 | 8 | 9 | 12 | 13 |
| Item | | | | | | | | |
| Liver | | | | | | | | |
| Milliary foci | - | - | - | - | ± | - | ± | ± |
| Small yellowish focus | - | ± | ± | - | - | - | - | - |
| Spleen | | | | | | | | |
| Small foci of fibrosis | - | - | ± | ± | ± | - | - | - |
| Lung | | | | | | | | |
| Parasitic nodules | - | - | - | ± | - | ± | ± | - |
| Adhesion | ± | - | ± | ± | ± | - | ± | - |
| Alimentary canal | | | | | | | | |
| Polyp in gastric mucosa | - | - | - | - | - | - | ± | - |
| Parasitic nodules in the large intestine | - | - | - | - | - | ± | ± | - |

- : no significant change ± : slight change

Table 28 Macroscopic findings in female monkeys orally treated with CINX for 6 months

| Dose (mg/kg/day) | Control | | CINX | | | | | |
|---|---------|----|------|----|-----|----|-----|----|
| | | | 100 | | 200 | | 400 | |
| Monkey No. | 22 | 23 | 25 | 26 | 29 | 32 | 33 | 34 |
| Item | | | | | | | | |
| Liver | | | | | | | | |
| Milliary foci | - | ± | - | ± | - | ± | ± | - |
| Spleen | | | | | | | | |
| Small foci of fibrosis | - | ± | - | - | - | - | ± | - |
| Kidney | | | | | | | | |
| Small yellowish nodule in the capsule | - | - | - | - | - | - | - | ± |
| Lung | | | | | | | | |
| Parasitic nodules | - | - | - | ± | - | - | ± | - |
| Alimentary canal | | | | | | | | |
| Parasitic nodules in the large intestine | - | - | - | - | - | - | ± | - |
| Diverticulum | - | - | ± | - | - | - | - | - |
| Uterus | | | | | | | | |
| Scar formation | - | - | - | - | - | ± | - | - |
| Others | | | | | | | | |
| Parasitic granuloma with adult worm of <i>Filaria</i> | - | ± | - | ± | ± | - | ± | - |

- : no significant change ± : slight change

Table 29 Microscopic findings in male monkeys orally treated with CINX or NA for 1 month and recovery

| Drug & dose (mg/kg/day) | 1 month | | | | | | Recovery | | |
|---|---------|------|-----|-----|-----|----|----------|-----|-----|
| | Control | CINX | | | NA | | CINX | | |
| | | 100 | 200 | 400 | 400 | | 100 | 200 | 400 |
| Monkey No. | 2 | 7 | 11 | 19 | 14 | 15 | 6 | 10 | 18 |
| Item | | | | | | | | | |
| Parasitic nodule due to hepatocystis | - | - | - | ± | - | - | - | ± | - |
| Focal fatty degeneration in hepatocytes | - | - | ± | - | - | - | - | - | ± |
| Parasitic granuloma due to microfilaria in spleen | - | - | - | - | ± | - | - | - | - |
| Atrophy of splenic follicle with hyalinization | - | - | ± | ± | ± | - | - | - | - |
| Adenoma in kidney | - | - | - | - | + | - | - | - | - |
| Sclerotic change at glomerulus in kidney | - | - | - | - | + | - | - | - | - |
| Parasitic lesion due to lung mite | ± | ± | + | + | - | ± | - | ± | ± |
| Aggregation of anthracotic pigment | ± | - | ± | ± | - | ± | ± | ± | ± |
| Parasitic gastric papilloma | - | - | + | - | - | + | - | - | - |
| Parasitic nodule due to esophagostomun | - | ± | ± | ± | ± | - | ± | - | ± |
| Thymic involution | - | - | ± | ± | ± | ± | ± | ± | - |
| Chronic inflammatory changes in various organs | ± | ± | - | ± | ± | ± | ± | ± | ± |

- : no significant change ± : slight change + : mild change

Table 30 Microscopic findings in female monkeys orally treated with CINX or NA for 1 month and recovery

| Drug & dose (mg/kg/day) | 1 month | | | | | | Recovery | | |
|---|---------|------|-----|-----|-----|----|----------|-----|-----|
| | Control | CINX | | | NA | | CINX | | |
| | | 100 | 200 | 400 | 400 | | 100 | 200 | 400 |
| Monkey No. | 24 | 28 | 30 | 41 | 35 | 36 | 27 | 31 | 40 |
| Item | | | | | | | | | |
| Parasitic nodule due to hepatocystis | ± | + | ± | - | ± | - | - | - | - |
| Focal fatty degeneration in hepatocytes | - | - | - | ± | - | - | - | - | - |
| Increased number of hypertrophic hepatocytes | - | ± | - | - | - | - | - | ± | - |
| Parasitic granuloma due to microfilaria in spleen | - | - | - | - | - | - | ± | - | - |
| Atrophy of splenic follicle with hyalinization | - | - | ± | ± | ± | ± | - | - | - |
| Adenoma in kidney | - | - | - | - | - | - | - | + | - |
| Sclerotic change at glomerulus in kidney | - | - | - | - | - | - | ± | - | - |
| Parasitic lesion due to lung mite | - | - | - | ± | ± | - | ± | ± | ± |
| Aggregation of anthracotic pigment | ± | ± | - | ± | ± | - | ± | ± | ± |
| Aspirated foreign body in bronchus | - | ± | - | - | - | - | - | - | - |
| Pulmonary edema | - | - | - | - | - | + | - | - | - |
| Chronic interstitial pneumonitis | - | - | - | - | - | + | - | - | - |
| Parasitic gastric papilloma | - | + | - | - | + | - | - | - | - |
| Parasitic nodule due to esophagostomun | ± | - | - | - | - | ± | ± | ± | - |
| Thymic involution | - | - | - | ± | ± | ± | ± | - | ± |
| Cholesterin granuloma in corpora lutea | - | - | - | - | - | ± | - | - | ± |
| Old infarction of cerebellum | - | - | - | + | - | - | - | - | - |
| Edematous change in centrum semiovale | - | - | - | - | - | + | - | - | - |
| Parasitic lesion due to adult worm of filaria | - | - | - | - | ± | ± | ± | - | - |
| Chronic inflammatory changes in various organs | ± | ± | ± | ± | ± | ± | - | ± | ± |

- : no significant change ± : slight change + : mild change

Table 31 Microscopic findings in male monkeys orally treated with CINX for 6 months

| Item | Dose (mg/kg/day) | | CINX | | | | | | | |
|---|------------------|---|---------|---|-----|---|-----|----|-----|--|
| | Monkey No. | | Control | | 100 | | 200 | | 400 | |
| | 1 | 3 | 4 | 5 | 8 | 9 | 12 | 13 | | |
| Parasitic nodule due to hepatocystis | - | - | - | ± | - | - | - | ± | | |
| Focal fatty degeneration in hepatocytes | - | ± | ± | - | ± | - | ± | - | | |
| Increased number of hypertrophic hepatocytes | - | - | - | ± | - | - | - | - | | |
| Hyaline droplet degeneration of hepatocytes | - | - | ± | - | - | - | - | - | | |
| Parasitic granuloma due to microfilaria in spleen | - | - | ± | ± | ± | - | - | - | | |
| Atrophy of splenic follicle with hyalinization | - | ± | - | - | - | - | ± | ± | | |
| Parasitic lesion due to lung mite | - | - | - | - | ± | ± | ± | - | | |
| Aggregation of anthracotic pigment | - | ± | - | - | ± | ± | ± | - | | |
| Parasitic gastric papilloma | - | - | - | - | - | - | + | - | | |
| Unidentified nematoda in stomach | - | ± | - | - | - | - | - | - | | |
| Parasitic nodule due to esophagostomum | - | ± | - | ± | - | ± | ± | - | | |
| Thymic involution | - | ± | ± | ± | ± | ± | ± | - | | |
| Lymphfollicle formation in bonemarrow | ± | - | - | ± | ± | ± | ± | - | | |
| Parasitic lesion due to adult worm of filaria | - | - | - | - | - | ± | - | - | | |
| Chronic inflammatory changes in various organs | - | ± | - | ± | ± | ± | ± | ± | | |

- : no significant change ± : slight change + : mild change

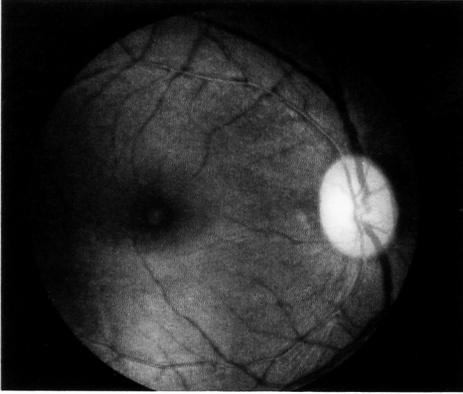
Table 32 Microscopic findings in female monkeys orally treated with CINX for 6 months

| Item | Dose (mg/kg/day) | | CINX | | | | | | | |
|---|------------------|----|---------|----|-----|----|-----|----|-----|--|
| | Monkey No. | | Control | | 100 | | 200 | | 400 | |
| | 22 | 23 | 25 | 26 | 29 | 32 | 33 | 34 | | |
| Parasitic nodule due to hepatocystis | - | ± | - | - | - | ± | ± | - | | |
| Increased number of hypertrophic hepatocytes | - | ± | - | - | - | - | - | - | | |
| Parasitic granuloma due to microfilaria in spleen | - | ± | - | - | - | - | ± | - | | |
| Atrophy of splenic follicle with hyalinization | - | ± | ± | ± | - | - | ± | ± | | |
| Parasitic lesion due to lung mite | - | - | - | ± | - | - | + | - | | |
| Aggregation of anthracotic pigment | - | ± | - | ± | - | - | ± | ± | | |
| Parasitic nodule due to esophagostomum | - | - | - | - | - | - | ± | - | | |
| Thymic involution | ± | ± | - | ± | ± | ± | ± | - | | |
| Ectopic thymic gland in thyroid gland | - | - | ± | - | - | - | - | - | | |
| Cholesterin granuloma in corpora lutea | - | - | - | - | ± | - | - | - | | |
| Granulation tissue in uterus and ovary | - | - | - | - | - | ± | - | - | | |
| Adrenocortical cell nodule in renal capsule | - | - | - | - | - | - | - | ± | | |
| Lymphfollicle formation in bonemarrow | - | - | - | - | ± | ± | - | ± | | |
| Parasitic lesion due to adult worm of filaria | - | + | - | + | ± | - | + | - | | |
| Chronic inflammatory changes in various organs | - | ± | ± | - | ± | ± | ± | ± | | |

- : no significant change ± : slight change + : mild change

Photo. 1 Fundus oculi in female monkey after oral administration
of CINX 400 mg/kg/day for 6 months

Left eye



Right eye

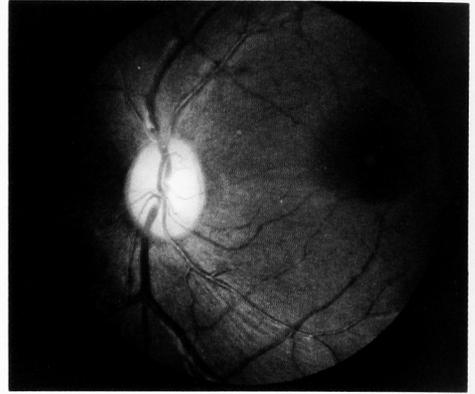


Photo. 2 Liver : CINX 100 mg/kg/day
One month Monkey No. 28 Female
Parasitic nodule due to *Hepatoecystis* sp.
H. Estain $\times 110$

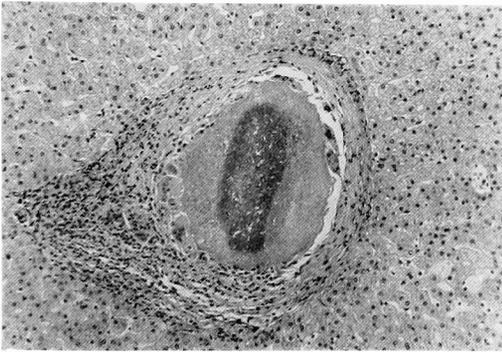


Photo. 3 Spleen : CINX 400 mg/kg/day
One month Monkey No. 41 Female
Slight atrophic change of follicles
H. Estain $\times 44.5$

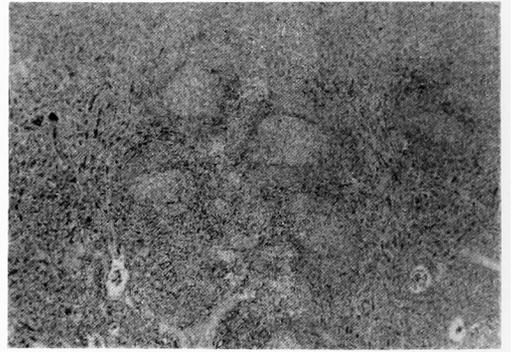


Photo. 4 Spleen : NA 400 mg/kg/day
One month Monkey No. 36 Female
Moderate atrophy of follicles
H. Estain $\times 44.5$

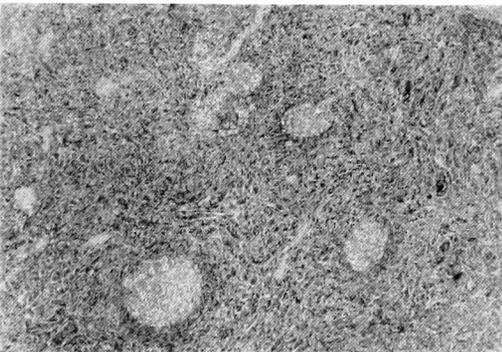


Photo. 5 Spleen : CINX 400 mg/kg/day
Recovery Monkey No. 18 Male
No significant change
H. Estain $\times 44.5$

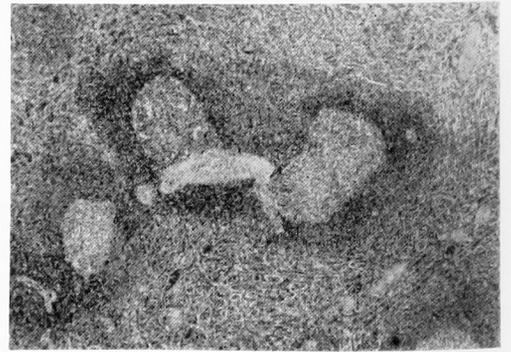


Photo. 6 Kidney : NA 400 mg/kg/day
One month Monkey No. 14 Male
Sclerotic change of glomerulus
H. Estain \times 225

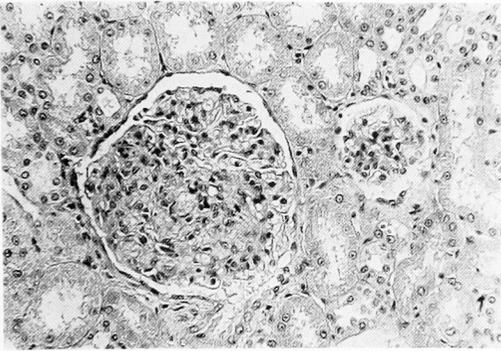


Photo. 7 Stomach : CINX 100 mg/kg/day
One month Monkey No. 7 Male
Chronic gastritis
H. Estain \times 44.5

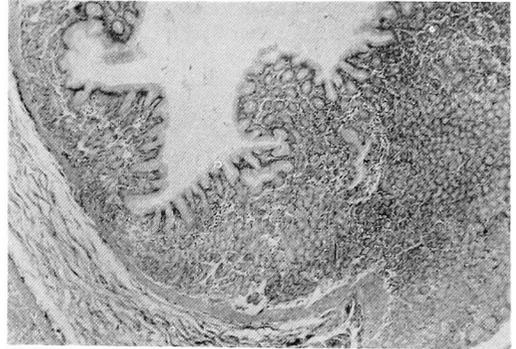


Photo. 8 Stomach : NA 400 mg/kg/day
One month Monkey No. 15 Male
Papillomatous hyperplasia of fundic
mucosa with sections of small roundworms
(*Noctia nocti*)
H. Estain \times 44.5

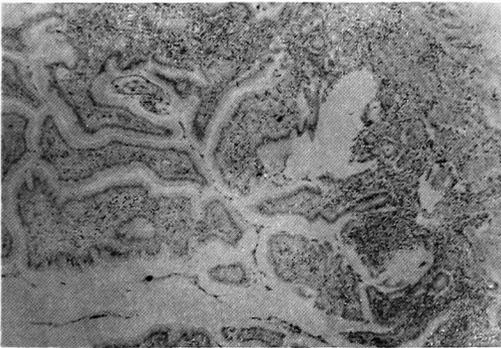


Photo. 9 Thymus : NA 400 mg/kg/day
One month Monkey No. 14 Male
Severe thymic involution
H. Estain \times 44.5



Photo. 10 Thymus : CINX 400 mg/kg/day
Recovery Monkey No. 18 Male
Slight thymic involution
H. Estain \times 44.5

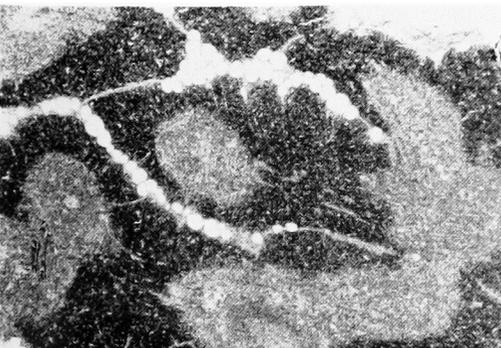
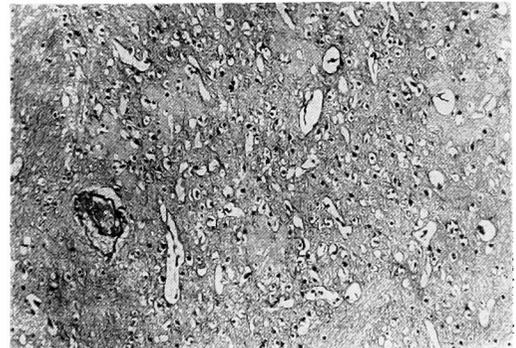


Photo. 11 Cerebrum : NA 400 mg/kg/day
One month Monkey No. 36 Female
Widespread edematous change in
centrum semiovale
H. Estain \times 110

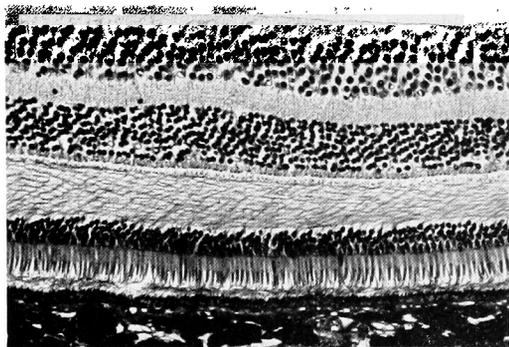


いても検討した。

その結果、NA の 400 mg/kg/日投与群において投与期間中に高度の削瘦が出現した。これに対してCINX 投与群では、亜急性毒性試験例および慢性毒性試験例の双方とも検体の尿中排泄による尿の白濁以外、検体投与に起因したと思われる中毒症状は発現しなかった。

また血液、血液生化学的検査、腎機能検査および病理組織学的検査の結果からも、明らかにCINX 投与に起因したと思われる異常所見は得られなかった。

Photo. 12 Retina : CINX 400 mg/kg/day
6 months No significant change



CINX 400 mg/kg/日投与群の No. 12 の 6 ヵ月目の最高血中濃度は約 400 $\mu\text{g/ml}$ に達し、ヒト臨床投与時の血中濃度 10~20 $\mu\text{g/ml}$ ¹⁾ と比較して非常に高い値であったがこのサルもすべての検査において異常は認められなかった。また、この例も含めて血中濃度の 1 および 6 ヵ月目における 24 時間値 (0 時間値) は各投与群とも 10 $\mu\text{g/ml}$ 以下であることから、CINX は血中での蓄積性は少ないものと思われた。

尿中排泄率において 1 日目、1 ヵ月目に比較して 6 ヵ月目に増加の傾向がみられたことから、CINX の尿中排泄には前日投与の影響 carry over があるものと思われた。

ラットにおける亜急性毒性試験²⁾ では、尿中の結晶析出に伴う尿路障害がみられたが、今回のサルによる実験では尿中への CINX 結晶の排泄は認められたにもかかわらず、尿路障害は全く発現しなかった。また、マウス²⁾・ウサギ^{3),4)} など他の動物種の毒性試験でも腎をはじめとする尿路系の障害はまったく観察されなかった。これらのことから、CINX の尿路障害には動物種差のあることが明らかとなったが、この腎障害に関する動物種差については更に検討を加える必要がある。

脾濾胞の萎縮性変化は亜急性毒性試験例に認められた

Photo. 13 Liver : CINX 400 mg/kg/day one month Male
No significant change $\times 10,000$

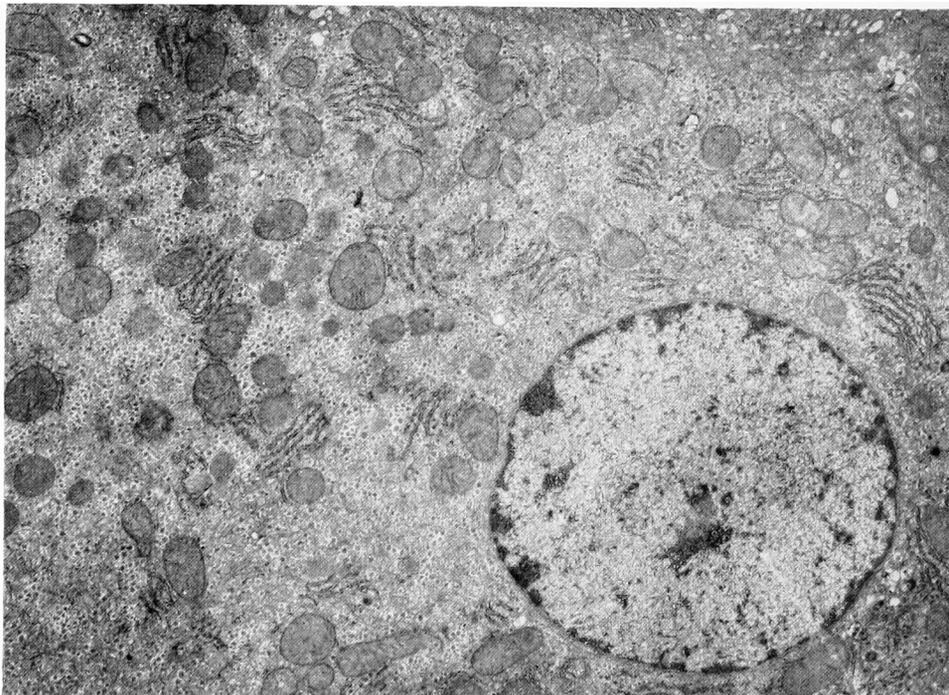


Photo 14 Liver : CINX 200 mg/kg/day 6 months Female
No significant change $\times 9,100$

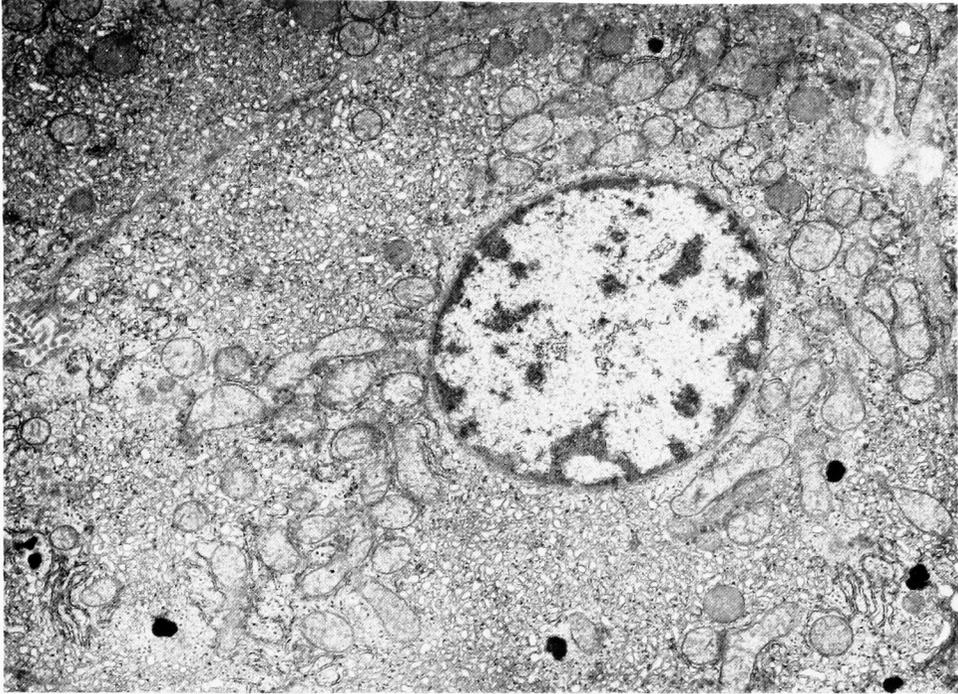


Photo. 15 Kidney (cortex) : CINX 400 mg/kg/day one month Male
No significant change $\times 10,000$

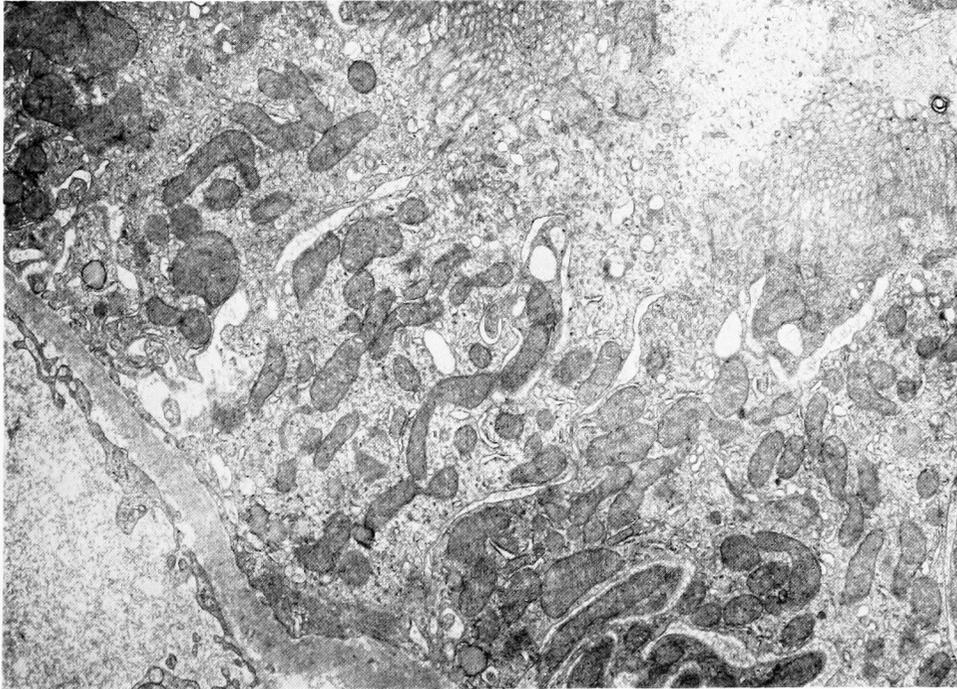
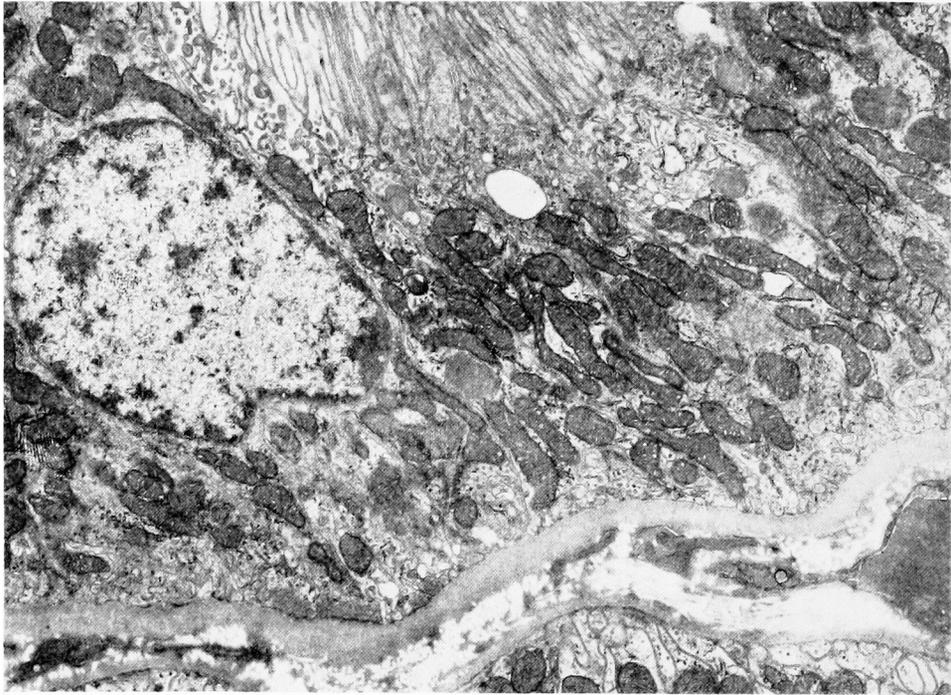


Photo. 16 Kidney (cortex) : CINX 200 mg/kg/day 6 months Female
No significant change $\times 9,100$



が、慢性毒性試験では認められなかった。これについては、今回の実験に使用したサルが様々な寄生虫等の侵襲を受けており、脾濾胞の活動に大きな個体差があったことから、検体投与との関連は明らかでなかった。

胸腺および副腎の変化がラット亜急性毒性試験において認められ、今回の実験でも慢性毒性試験において胸腺の萎縮傾向が認められた。この変化も個体差が著しく、脾の濾胞萎縮の程度と相関性を欠いていたが、検体の長期投与によるストレスに起因するものと思われた。なお、対照薬 NA の 400 mg/kg/日 1 カ月間投与群において全身性消瘦、胸腺の退縮、脾濾胞の不明瞭化および Centrum semiovale の広範な水腫等が認められ、この薬物の投与が CINX より中枢神経作用を含む毒性が強いことが明らかとなった。

また対照薬 NA には視覚異常の副作用が報告されているので、本試験においては特に眼に関して注意深く検査した。最大用量 400 mg/kg/日投与群における CINX の血中濃度のピークが、400 $\mu\text{g/ml}$ と臨床投与時の 20 倍であるにもかかわらず、眼底写真、ERG および組織学的検査において CINX の眼に対する影響は全く認められなかった。

以上の結果から本試験における CINX の最大無作用量は 400 mg/kg/日と考えられた。

謝 辞

稿を終るにあたり、ERG を測定いただいた浜松医科大学生理学第一講座森田之大教授、安達恵美子助教授、電子顕微鏡的検査の労を煩わせました前大阪医科大学学長、生物科学技術研究所客員研究員細川修治博士に深謝致します。また、本試験の実施にあたり、多大のご協力をいただいた生物科学技術研究所客員研究員田中利男博士、塩野義製薬研究所藤田明広氏に感謝致します。

試験期間：1978年4月～1979年5月

文 献

- 1) 神木照雄, 山田秀雄: Cinoxacin の臨床第一相試験。Chemotherapy 28(S-4): 104~123, 1980
- 2) 奈良間 功, 土谷 稔, 佐野正樹, 齋藤 実, 原田喜男: Cinoxacin の急性および亜急性毒性試験。Chemotherapy 28(S-4): 406~439, 1980
- 3) 佐藤利和, 小林文彦: Cinoxacin のウサギによる催奇形性試験。Chemotherapy 28(S-4): 508~515, 1980
- 4) 中村益久, 宮田研司: Cinoxacin の一般薬理作用(3) . ラット および家兎腎機能に及ぼす影響。Chemotherapy 28(S-4): 560~566, 1980

SUBACUTE AND CHRONIC TOXICITY STUDIES OF CINOXACIN IN MONKEYS

MINORU SAITO, MASAKI SANO, MINORU TSUCHIYA and ISAO NARAMA

Technical Research Laboratory of Biological Science Co., Ltd.

YOSHIO HARADA

Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

Subacute and chronic toxicity studies of cinoxacin (CINX) were performed in male and female cynomolgus monkeys at doses of 100, 200 and 400 mg/kg/day for 1 and 6 months.

CINX crystals were observed in urine from all groups, but urogenital disturbances seen in the rats toxicity study were not observed in any monkey.

All the animals of CINX groups were tolerated throughout the experiment period. There were no abnormalities in regard to general condition, body weight gain, hematological analyses, biochemical analyses of serum and urine and ophthalmological examination.

On the contrary, salivation and vomiting were observed in the group of nalidixic acid (NA) at the dose of 400 mg for 1 month. In addition, reduced spontaneous locomotor activity, fatigue and loss of body weight were observed in 2 of 4 monkeys in NA group.

In conclusion, CINX seemed to have little toxic effect on monkeys in a long term administration.