

合成抗菌剤 DL-8280 のラットにおける 26 週経口慢性毒性

加藤道幸・大野広志・吉田貢由・山田明甫・小野寺威

第一製薬株式会社中央研究所

合成抗菌剤 DL-8280 の 10, 30, 90, 270 mg/kg をラットに 26 週間経口投与し、慢性毒性を検討した。その結果 10 mg/kg では、対照群との間に差が認められなかった。30 mg/kg では、主薬効に基づく腸内細菌叢の変動によると思われる盲腸の拡張以外は対照群との間に差が認められなかった。90 mg/kg では、流涎、盲腸拡張および大腿骨顆の自然発生病変 (osteochondrosis と類似) の増強が認められた。270 mg/kg では、これらに加えて軟便、副腎束状帯細胞の脂質の増加が観察された。これらのうち大腿骨顆の変化以外は 13 週間の休業で回復した。30 mg/kg 以下の用量では、毒性上重視すべき変化が認められなかったことから、本実験条件下における最大無作用量は 30 mg/kg と推定された。

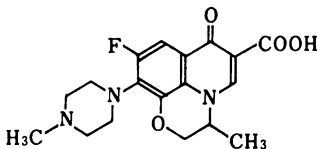
DL-8280 は第一製薬株式会社中央研究所において新規に合成された オキサジン系の合成抗菌剤である。われわれはこれまで各種動物における急性毒性、ラットおよびイスにおける亜急性毒性につき検討を進めてきたが、今回はラットにおける 26 週間経口慢性毒性を検討したので報告する。

実験材料および方法

1. 被検薬物

DL-8280 は Fig. 1 の構造を有する淡黄色の結晶性粉末においてはなく味は苦い。実験には当中央研究所で合成された Lot. No. 106 および 107 のサンプルを使用した。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



2. 使用動物

Slc: SD 系ラット雌雄各 95 匹を使用した。動物は静岡県実験動物農業共同組合より 4 週齢時に購入し、9 日間環境に馴化させたのち外観上健康良好で体重の近似しているものを選んで用いた。実験開始時の体重は雄 154~186 g, 雌 115~147 g であった。飼育はすべて室温 23±2°C, 湿度 55±10% の動物室内で 1 ケージ 5 匹ずつ収容して行い、飼料 (船橋農場製 MB-1) および水 (水道水) を自由に摂取させた。

3. 薬物投与

1) 用量の設定

ラットの 4 週亜急性毒性試験¹⁾において、90 mg/kg までの用量では変化がなかったが 270 mg/kg では流涎、軟

便、体重増加抑制などの変化が観察され、さらに 810 mg/kg ではこれらの変化が顕著に認められた。これらの結果および本薬剤の臨床予想用量 (約 10 mg/kg) を考慮し、本試験では最高用量を 270 mg/kg とし、以下 90, 30, 10 mg/kg の計 4 用量を設定した。

2) 実験群の構成

実験群は、上記各用量群に対照群を加えた 5 群とし、各群雌雄毎の平均体重および分散ができるだけ均一になるように動物を配分した。各群の動物数および処置の内容は以下のとおりである。

I. 対照群

- I a. 対照 13 週群 (雄 5, 雌 5): 13 週間溶媒投与
- I b. 対照 26 週群 (雄 10, 雌 10): 26 週間溶媒投与
- I c. 対照 5 週回復群 (雄 5, 雌 5): 26 週間溶媒投与後 5 週間無処置
- I d. 対照 13 週回復群 (雄 5, 雌 5): 26 週間溶媒投与後 13 週間無処置

II. 10 mg/kg 群

- II a. 10 mg/kg 13 週群 (雄 5, 雌 5): 13 週間 10 mg/kg 投与
- II b. 10 mg/kg 26 週群 (雄 10, 雌 10): 26 週間 10 mg/kg 投与

III. 30 mg/kg 群

- III a. 30 mg/kg 13 週群 (雄 5, 雌 5): 13 週間 30 mg/kg 投与
- III b. 30 mg/kg 26 週群 (雄 10, 雌 10): 26 週間 30 mg/kg 投与

IV. 90 mg/kg 群

- IV a. 90 mg/kg 13 週群 (雄 5, 雌 5): 13 週間 90 mg/kg 投与

IVb. 90 mg/kg 26 週群 (雄 10, 雌 10): 26 週間 90 mg/kg 投与

V. 270 mg/kg 群

Va. 270 mg/kg 13 週群 (雄 5, 雌 5): 13 週間 270 mg/kg 投与

Vb. 270 mg/kg 26 週群 (雄 10, 雌 10): 26 週間 270 mg/kg 投与

Vc. 270 mg/kg 5 週回復群 (雄 5, 雌 5): 26 週間 270 mg/kg 投与後 5 週間無処置

Vd. 270 mg/kg 13 週回復群 (雄 5, 雌 5): 26 週間 270 mg/kg 投与後 13 週間無処置

3) 薬液の調製

毎日の投与前に、各用量毎に薬物の必要量を秤取し、5 ml/kg/day の一定液量となるように 0.5% CMC 溶液を加えて懸濁し、一連の濃度 (0.2, 0.6, 1.8, 5.4%) の薬液を調製した。

4) 投与経路および投与期間

各群のラットにそれぞれ所定の用量を、1 日 1 回、週 7 日、13 週間または 26 週間 (昭和 56 年 6 月 8 日～昭和 56 年 12 月 10 日) 胃ゾンデを用いて経口投与した。

4. 検査

1) 一般観察

一般症状: 投与期間中は毎日 2 回以上、回復期間中は毎日 1 回各ラットの一般症状を観察した。

体重、摂餌量および飲水量: 投与期間中週 1 回測定した。

2) 臨床検査

ラット 4 週亜急性毒性試験の場合と同様の方法を用い、以下の検査を行った。

眼、聴覚および心電図検査: 投与開始前、投与 4, 13 および 26 週のはじめに、対照 13 週回復群および 270 mg/kg 13 週回復群の雌雄各 5 匹を用いて眼検査、聴覚検査および心電図検査を行った。

尿検査: 投与 13 および 26 週のはじめに、すべての動物を代謝ケージに移し、23 時間採尿した。はじめの 4 時間尿を用いて定性検査 (pH, 糖, ウロビリノーゲン, ケトン体, 潜血) および尿沈渣の鏡検を行うとともに、23 時間尿につき尿量, 蛋白, Na⁺, K⁺, Cl⁻ およびリゾチーム排泄量を測定した。

糞便検査: 代謝ケージ内での飼育中に排泄された糞便を個別に採取し、guaiac 法による潜血反応を調べた。

血液学的検査: 13 および 26 週間の投与終了後、各ラットをエーテル麻酔下に放血屠殺し、赤血球数 (RBC), ヘマトクリット値 (Ht), ヘモグロビン濃度 (Hb), 網赤血球数 (Ret), 白血球数 (WBC), 白血球型別百分率, 血小板数 (PLT), プロトロンビン時間 (PT) および顆粒

球/赤芽球比 (G/E) を測定した。

血液生化学的検査: 血清を用い、GOT, GPT, アルカリ性フォスファターゼ (ALP), ロイシンアミノペプチダーゼ (LAP), トリグリセライド (TG), コリンエステラーゼ (CHE), ビリルビン (BIL), クレアチニン (CRE), 尿酸窒素 (UN), 尿酸 (UA), グルコース (GLU), 総蛋白 (TP), アルブミン (ALB), 無機リン (P), コレステロール (CHO), アルブミン・グロブリン比 (A/G), Na⁺, K⁺, Cl⁻ および Ca⁺⁺ を測定した。

3) 病理学的検査

剖検および臓器重量の測定: 屠殺後各動物を剖検するとともに、脳, 心, 脾, 肺, 肝, 腎, 精巣, 卵巣, 胸腺, 下垂体, 甲状腺, 副腎および盲腸を摘出し、重量を測定した。盲腸については、内容物を含む場合と、含まない場合の重量を測定し、内容物重量を算出した。

病理組織学的検査: 上記の諸臓器に加えて、胸大動脈, 大腿骨髄, 腸間膜リンパ節, 唾液腺, 胃, 小腸, 大腸, 脾, 膀胱, 精巣上体, 精囊, 前立腺, 子宮, 乳腺, 大腿骨, 大腿骨および上腕骨の遠位端, 大腿筋, 腰部脊髄, 眼およびハーダー氏腺を摘出し、10% 磷酸緩衝ホルマリン (ただし眼はダビドソン液) で固定した後、パラフィン包埋, ヘマトキシリン-エオジン染色を行い、組織学的に検索した。なお副腎には oil red O 染色を、また大腿骨および上腕骨遠位端にはサフラニン O 染色を併用した。

4) 回復群における臨床検査および病理組織学的検査 270 mg/kg 26 週間投与群で投薬と関連する変化を認めた項目については、それらの回復性をしらべるため対照群および 270 mg/kg 群の 5 週および 13 週回復群のラットを用いて検査を行った。ただし 5 週休業で回復した場合は 13 週休業後の検査は実施しなかった。

実験成績

1. 一般観察

1) 一般症状

10 および 30 mg/kg 群では投薬期間を通じて異常な症状は認められなかった。90 mg/kg 群では流涎が投与 5~6 週より認められた。270 mg/kg 群では流涎および軟便が投与 3~4 日より投与終了または 9 週までみられ、また尿道口周囲被毛の汚染が投与 12 週より散見された。

投与 22 週に対照群の雄 1 匹が気管内誤投与により死亡した。

2) 体重 (Fig. 2)

270 mg/kg 群の雄に、投与初期のみごく軽度の体重増加抑制が認められたが、その後は対照群と同様の推移を示した。

Fig. 2 Body weight curves of rats treated orally with DL-8280 for 26 weeks

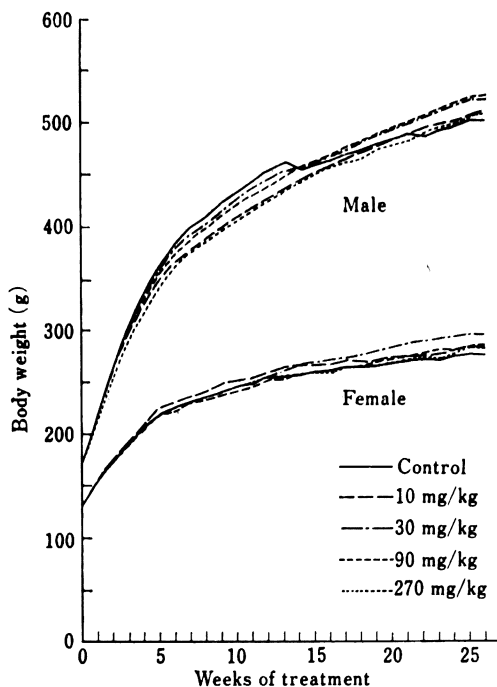
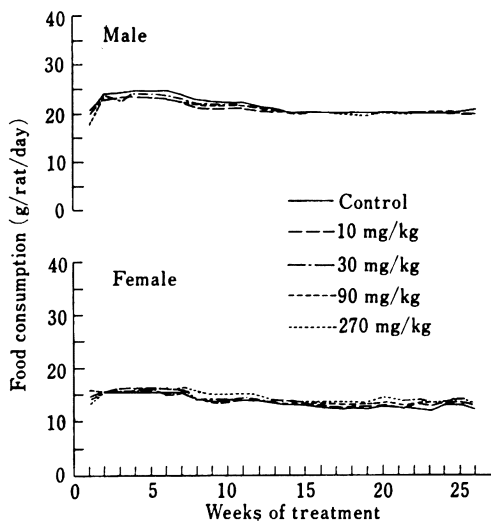


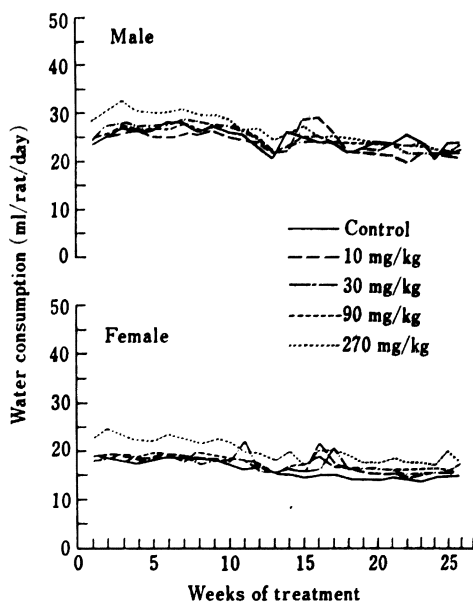
Fig. 3 Food consumption in rats treated orally with DL-8280 for 26 weeks



3) 摂餌量および飲水量 (Fig. 3, Fig. 4)

摂餌量については、270 mg/kg 群の雄で、投与1週目に減少傾向が認められたが、その後は対照群と同様の推移を示した。

Fig. 4 Water consumption in rats treated orally with DL-8280 for 26 weeks



飲水量については、270 mg/kg 群の雌雄ともに投与初期から継続して軽度の増加がみられた。

2. 臨床検査

1) 眼、聴覚および心電図検査 (Table 1)

眼および聴覚試験において投薬と関連する変化は認められなかった。心電図検査では、心拍数およびQRS間隔に軽度の変動がみられたが、これらはいずれも正常範囲内のものであった。

2) 尿検査 (Table 2~Table 5)

Na⁺排泄量の減少が、投与13週の270 mg/kg 群の雄に認められた。ほかにも投与13および26週の各投薬群に対照群との間の有意差を示す項目が認められたが、いずれも軽度か、または用量相関性がなかった。

3) 糞便検査 (Table 6)

Guaic 反応陽性例の増加が投与13週では90および270 mg/kg 群に、投与26週では30 mg/kg 以上の群に認められた。

4) 血液学的検査 (Table 7~Table 10)

各投薬群とも対照群との間に有意差を示す項目が散見されたが、いずれも軽度か、または用量相関性がなかった。

5) 血液生化学的検査 (Table 11~Table 15)

投与13週では、アルカリ性フォスファターゼの上昇が270 mg/kg 群の雄にみられた。投与26週では、GOT

Table 1 Electrocardiography data in rats treated orally with DL-8280 for 26 weeks, or in rats kept untreated for 13 weeks thereafter

Sex	Weeks	H.R. (beats/min)		PQ (msec)		QRS (msec)		QT (msec)	
		Control	270mg/kg	Control	270mg/kg	Control	270mg/kg	Control	270mg/kg
Male	0	468±17	406±40	35.4±1.3	40.1±1.8	17.9±0.9	15.5±1.1	48.2±2.0	50.1±1.8
	4	460±16	454±37	37.8±1.0	41.7±2.6	17.3±1.6	15.8±0.4	50.7±1.9	53.2±3.0
	13	441±12	449±29	38.1±1.5	39.0±1.6	15.7±0.6	15.0±0.5	48.2±1.9	51.3±3.7
	26	466±4	444±28	40.5±0.6	39.7±1.5	17.1±0.8	18.1±0.6	51.4±2.8	53.8±2.3
	R5	437±13	443±19	39.1±0.9	41.2±1.2	16.7±0.3	17.3±0.8	51.0±2.2	54.6±2.3
	R13	472±17	434±17	39.5±1.2	42.6±0.6	17.9±0.4	17.7±1.2	50.5±2.2	51.8±2.3
Female	0	420±50	488±5	36.7±0.4	37.4±1.8	15.4±0.6	16.8±0.7	47.4±1.4	52.8±2.2
	4	460±10	488±7	38.4±1.3	37.0±0.9	15.7±1.2	14.4±0.8	52.3±3.0	50.1±1.8
	13	426±13	458±13	37.8±1.6	36.1±0.9	15.4±0.5	16.6±1.1	53.2±1.1	56.2±2.4
	26	440±10	512±13*	35.8±1.3	35.0±0.9	16.7±0.7	19.1±0.6*	53.3±1.5	54.5±2.1
	R5	430±13	481±14*	35.8±2.2	36.6±0.9	16.6±0.9	15.6±0.9	56.1±1.9	52.6±1.3
	R13	423±17	453±7	39.6±1.7	37.2±0.8	17.0±0.4	17.9±0.8	51.9±0.8	53.8±1.7

Each value represents mean ± S.E. from 5 rats.

R5 : recovery for 5 weeks, R13 : recovery for 13 weeks

*. P<0.05 vs control

Table 2 Urinalysis data in male rats treated orally with DL-8280 for 13 weeks

Group	Control	10mg/kg	30mg/kg	90mg/kg	270mg/kg
Volume (ml/h)	0.37±0.04	0.30±0.03	0.39±0.04	0.39±0.03	0.34±0.05
Na ⁺ (μEq/h)	32.2 ±2.1	22.0 ±2.2*	27.1 ±4.5	26.4 ±2.9	21.8 ±2.9*
K ⁺ (μEq/h)	97.4 ±5.8	79.4 ±4.4*	93.3 ±7.6	89.7 ±3.2	88.9 ±7.3
Cl ⁻ (μEq/h)	43.0 ±2.3	34.5 ±2.4*	39.4 ±4.2	38.6 ±1.6	37.5 ±3.6
Protein (mg/h)	0.5 ±0.1	0.3 ±0.0*	0.5 ±0.1	0.4 ±0.0	0.4 ±0.1
Lysozyme (μg/h)	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
pH ^{a)}	7.4 ±0.1	7.0 ±0.3	7.7 ±0.3	8.0 ±0.0*	7.8 ±0.4
Glucose ^{a)}	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
Ketone ^{a)}	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.4 ±0.2
Urobilinogen ^{a)}	0.7 ±0.1	0.6 ±0.1	0.6 ±0.1	0.8 ±0.1	0.7 ±0.1
Blood pigment ^{a)}	0.2 ±0.2	0.0 ±0.0	0.6 ±0.2	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
E	1.0 ±0.0	0.8 ±0.2	1.0 ±0.0	0.8 ±0.2	0.8 ±0.2
L	0.6 ±0.2	0.4 ±0.2	0.6 ±0.2	0.6 ±0.2	0.2 ±0.2
Sediments ^{b)} R	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.4 ±0.2	0.4 ±0.2	0.2 ±0.2
O	2.4 ±0.2	2.4 ±0.2	1.8 ±0.2	1.6 ±0.7	1.6 ±0.6
C	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0

Each value represents mean ± S.E. from 5 rats.

* P < 0.05 vs control

^{a)} Urolabstix unit (-:0, ±:0.5, +:1, #:2, #:3)

^{b)} E: epithelial cells, L: leucocytes, R: red blood cells, O: organisms, C: casts
(0: nil, 1: a few in some fields, 2: a few in all fields, 3: many in all fields)

の上昇が 270 mg/kg 群雌に認められたが、これらの変動は 5 週回復群で認められなかった。ほかにも対照群との間に有意差を示す項目が散見されたが、いずれも軽度か、または用量相関性がなかった。

3. 病理学的検査

1) 臓器重量 (Table 16~Table 20)

盲腸の絶対および相対重量の増加が、投与 13 および 26 週の 30, 90 および 270 mg/kg 群の雌雄に認められ、変化の程度は用量に相関していた。盲腸内容物を除去し

Table 3 Urinalysis data in female rats treated orally with DL-8280 for 13 weeks

Group	Control	10mg/kg	30mg/kg	90mg/kg	270mg/kg
Volume (ml/h)	0.30±0.07	0.25±0.03	0.27±0.06	0.28±0.04	0.26±0.04
Na ⁺ (μEq/h)	18.1 ±2.2	18.7 ±1.6	16.0 ±1.6	14.3 ±3.2	18.8 ±1.2
K ⁺ (μEq/h)	56.0 ±9.9	59.5 ±3.5	56.8 ±2.9	46.4 ±7.6	65.0 ±7.9
Cl ⁻ (μEq/h)	26.2 ±3.9	26.4 ±1.8	24.6 ±1.6	21.9 ±3.7	28.9 ±2.6
Protein (mg/h)	0.0 ±0.0	0.1 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
Lysozyme (μg/h)	0.0 ±0.0	0.8 ±0.8	0.0 ±0.0	1.0 ±1.0	0.0 ±0.0
pH ^{a)}	7.4 ±0.2	7.1 ±0.4	6.5 ±0.2*	7.7 ±0.2	8.0 ±0.0
Glucose ^{a)}	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
Ketone ^{a)}	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.3 ±0.2	0.2 ±0.2	0.0 ±0.0
Urobilinogen ^{a)}	0.8 ±0.1	0.5 ±0.0	0.5 ±0.0	0.5 ±0.0	0.8 ±0.1
Blood pigment ^{a)}	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.4 ±0.4
E	1.0 ±0.0	1.0 ±0.0	0.8 ±0.2	1.0 ±0.3	1.2 ±0.2
L	0.4 ±0.2	0.6 ±0.2	0.6 ±0.2	0.6 ±0.2	0.2 ±0.2
Sediments ^{b)} R	0.2 ±0.2	0.2 ±0.2	0.6 ±0.2	0.2 ±0.2	0.2 ±0.2
O	2.6 ±0.2	1.4 ±0.7	1.4 ±0.5	0.8 ±0.4*	0.8 ±0.6*
C	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0

Each value represents mean±S.E. from 5 rats.

* P < 0.05 vs control

^{a)} Urolabstix unit (-: 0, ±: 0.5, +: 1, ++: 2, ###: 3)

^{b)} E: epithelial cells, L: leucocytes, R: red blood cells, O: organisms, C: casts
(0: nil, 1: a few in some fields, 2: a few in all fields, 3: many in all fields)

Table 4 Urinalysis data in male rats treated orally with DL-8280 for 26 weeks

Group	Control ^{c)}	10mg/kg	30mg/kg	90mg/kg	270mg/kg
Volume (ml/h)	0.40±0.04	0.38±0.05	0.41±0.02	0.40±0.02	0.39±0.03
Na ⁺ (μEq/h)	45.2 ±2.0	47.5 ±3.7	50.8 ±2.9	49.8 ±2.9	50.7 ±3.2
K ⁺ (μEq/h)	90.3 ±6.2	92.7 ±5.5	95.7 ±4.1	94.9 ±3.7	96.1 ±6.1
Cl ⁻ (μEq/h)	42.4 ±2.1	50.2 ±3.1	52.0 ±3.5*	51.1 ±4.0	52.4 ±4.1
Protein (mg/h)	0.7 ±0.2	0.6 ±0.1	0.5 ±0.0	0.5 ±0.0	0.5 ±0.1
Lysozyme (μg/h)	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
pH ^{a)}	6.9 ±0.1	6.8 ±0.1	7.3 ±0.3	7.9 ±0.1*	8.0 ±0.1*
Glucose ^{a)}	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
Ketone ^{a)}	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
Urobilinogen ^{a)}	0.5 ±0.0	0.5 ±0.0	0.5 ±0.0	0.5 ±0.0	0.5 ±0.0
Blood pigment ^{a)}	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
E	0.8 ±0.3	0.8 ±0.1	1.1 ±0.2	0.9 ±0.3	0.9 ±0.1
L	0.7 ±0.2	0.5 ±0.2	0.5 ±0.2	0.1 ±0.1	0.5 ±0.2
Sediments ^{b)} R	0.3 ±0.2	0.1 ±0.1	0.6 ±0.3	0.4 ±0.2	0.1 ±0.1
O	1.6 ±0.3	1.4 ±0.4	0.4 ±0.2*	1.0 ±0.4	0.1 ±0.1*
C	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0

Each value represents mean±S.E. from 10 rats.

* P < 0.05 vs control

^{a)} Urolabstix unit (-: 0, ±: 0.5, +: 1, ++: 2, ###: 3)

^{b)} E: epithelial cells, L: leucocytes, R: red blood cells, O: organisms, C: casts
(0: nil, 1: a few in some fields, 2: a few in all fields, 3: many in all fields)

^{c)} n=9

Table 5 Urinalysis data in female rats treated orally with DL-8280 for 26 weeks

Group	Control	10mg/kg	30mg/kg	90mg/kg	270mg/kg
Volume (ml/h)	0.22±0.05	0.24±0.03	0.24±0.03	0.28±0.03	0.26±0.03
Na ⁺ (μEq/h)	28.2 ±2.8	28.3 ±2.8	29.5 ±2.8	37.5 ±3.2*	35.3 ±3.1
K ⁺ (μEq/h)	50.9 ±5.3	54.6 ±4.4	56.1 ±6.5	63.5 ±5.7	66.4 ±5.9
Cl ⁻ (μEq/h)	28.4 ±2.2	28.3 ±2.5	32.5 ±3.7	40.5 ±4.0*	40.5 ±3.0*
Protein (mg/h)	0.4 ±0.3	0.1 ±0.0	0.5 ±0.4	0.7 ±0.6	0.2 ±0.1
Lysozyme (μg/h)	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
pH ^{a)}	7.0 ±0.3	7.4 ±0.3	7.5 ±0.3	7.5 ±0.2	7.6 ±0.2
Glucose ^{a)}	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
Ketone ^{a)}	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.1 ±0.1
Urobilinogen ^{a)}	0.5 ±0.0	0.5 ±0.0	0.5 ±0.0	0.5 ±0.0	0.5 ±0.0
Blood pigment ^{a)}	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
E	0.7 ±0.2	0.7 ±0.2	0.7 ±0.2	0.9 ±0.2	1.5 ±0.3*
L	0.5 ±0.2	0.3 ±0.2	0.7 ±0.3	0.2 ±0.1	0.6 ±0.3
Sediments ^{b)} R	0.1 ±0.1	0.1 ±0.1	0.0 ±0.0	0.2 ±0.1	0.0 ±0.0
O	0.6 ±0.3	0.6 ±0.3	0.4 ±0.2	0.6 ±0.3	0.3 ±0.2
C	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0

Each value represents mean ± S.E. from 10 rats.

* P < 0.05 vs control

a) Urolabstix unit (-:0, ±:0.5, +:1, #:2, #:3)

b) E: epithelial cells, L: leucocytes, R: red blood cells, O: organisms, C: casts
(0: nil, 1: a few in some fields, 2: a few in all fields, 3: many in all fields)

Table 6 Fecal occult blood reaction in rats treated orally with DL-8280 for 26 weeks, or in rats kept untreated for 5 weeks thereafter

Sex		Male					Female				
Dose (mg/kg/day)		0	10	30	90	270	0	10	30	90	270
13-week treatment	No. of rats	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Negative ^{a)}	5 ^{b)}	5	5	4	1	5	5	5	3	1
	Positive	0	0	0	1	4	0	0	0	2	4
26-week treatment	No. of rats	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Negative	6	6	1	2	1	8	8	4	3	3
	Positive	3	4	9	8	9	2	2	6	7	7
5-week recovery	No. of rats	5	0	0	0	5	5	0	0	0	5
	Negative	3	.	.	.	4	4	.	.	.	5
	Positive	2	.	.	.	1	1	.	.	.	0

a) Occult blood reaction

b) No. of rats

た場合にも盲腸重量は増加していたが、その程度は著しく軽減し、増加部分の多くは内容物によるものであった。また副腎の絶対および相対重量の増加が投与26週の270 mg/kg 群の雌に認められた。しかし盲腸および副腎の重量増加は、それぞれ13週間および5週間の休薬で回復した。ほかにも各投薬群に対照群と有意差を示

す臓器が認められたが、いずれも軽度か、または用量相関性を示さなかった。

2) 病理学的所見 (Table 21~Table 23)

投薬に関連すると思われる変化は以下のとおりであった。

盲腸 (Photo. 1): 肉眼的に、拡張が投与13および26

Table 7 Hematology data in male rats treated orally with DL-8280 for 13 weeks

Group	Control	10mg/kg	30mg/kg	90mg/kg	270mg/kg
RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	7.76 ± 0.15	8.19 ± 0.10	8.08 ± 0.07	7.93 ± 0.24	7.95 ± 0.07
Ht (%)	44.8 ± 0.7	45.0 ± 0.7	45.4 ± 0.3	44.5 ± 0.2	44.3 ± 0.3
Hb (g/dl)	15.5 ± 0.2	15.8 ± 0.2	15.7 ± 0.2	15.5 ± 0.2	15.5 ± 0.1
Ret (%)	1.7 ± 0.2	1.5 ± 0.1	1.9 ± 0.2	1.6 ± 0.2	1.9 ± 0.2
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	11.3 ± 2.1	9.3 ± 0.8	8.8 ± 0.9	7.7 ± 0.6	10.1 ± 1.0
N	9.2 ± 1.4	11.8 ± 1.9	10.8 ± 2.6	13.3 ± 2.9	11.0 ± 3.2
L	88.1 ± 1.8	85.6 ± 1.9	86.2 ± 3.2	83.5 ± 2.9	86.7 ± 3.6
Differential ^{a)} E (%)	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.5	2.4 ± 0.6	2.2 ± 0.7	1.3 ± 0.6
B	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
M	1.5 ± 0.6	1.3 ± 0.5	0.6 ± 0.2	1.0 ± 0.4	1.0 ± 0.6
O	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
G/E	0.88 ± 0.07	0.74 ± 0.16	0.74 ± 0.06	0.85 ± 0.12	0.82 ± 0.008
PLT ($10^6/\text{mm}^3$)	0.72 ± 0.06	0.78 ± 0.05	0.69 ± 0.05	0.75 ± 0.05	0.76 ± 0.04
PT (sec)	10.2 ± 0.1	10.3 ± 0.1	10.1 ± 0.2	10.2 ± 0.1	10.1 ± 0.1

Each value represents mean ± S.E. from 5 rats.

* P < 0.05 vs control

^{a)} N: neutrophils, L: lymphocytes, E: eosinophils, B: basophils, M: monocytes, O: others

Table 8 Hematology data in female rats treated orally with DL-8280 for 13 weeks

Group	control	10mg/kg	30mg/kg	90mg/kg	270mg/kg
RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	7.59 ± 0.12	7.45 ± 0.35	7.48 ± 0.11	7.45 ± 0.16	7.45 ± 0.13
Ht (%)	44.9 ± 0.2	42.9 ± 2.2	44.5 ± 0.2	43.9 ± 0.9	44.1 ± 0.3
Hb (g/dl)	16.3 ± 0.1	15.3 ± 0.9	16.1 ± 0.1	16.1 ± 0.3	15.9 ± 0.2
Ret (%)	1.3 ± 0.1	1.9 ± 0.6	1.3 ± 0.1	1.5 ± 0.2	1.3 ± 0.1
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	8.7 ± 1.0	9.8 ± 3.2	8.0 ± 1.2	6.6 ± 0.3	8.3 ± 1.0
N	20.0 ± 3.4	20.3 ± 8.7	11.8 ± 1.3	12.2 ± 0.8	10.6 ± 1.8*
L	77.1 ± 3.1	77.1 ± 9.2	85.2 ± 0.8*	83.7 ± 1.0	86.4 ± 2.2*
Differential ^{a)} E (%)	2.3 ± 0.8	1.3 ± 0.4	2.1 ± 0.3	2.3 ± 0.6	2.2 ± 0.4
B	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
M	0.6 ± 0.2	1.3 ± 0.7	0.9 ± 0.7	1.8 ± 0.6	0.8 ± 0.5
O	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
G/E	0.76 ± 0.07	1.00 ± 0.20	0.77 ± 0.07	0.67 ± 0.09	0.61 ± 0.16
PLT ($10^6/\text{mm}^3$)	0.83 ± 0.05	0.81 ± 0.09	0.72 ± 0.04	0.64 ± 0.04*	0.69 ± 0.04
PT (sec)	9.7 ± 0.1	9.8 ± 0.1	9.8 ± 0.1	9.6 ± 0.2	9.4 ± 0.1

Each value represents mean ± S.E. from 5 rats.

* P < 0.05 vs control

^{a)} N: neutrophils, L: lymphocytes, E: eosinophils, B: basophils, M: monocytes, O: others

週の雌雄ともに 30 mg/kg 群で散見され、90 mg/kg 群で高率に、270 mg/kg 群で全例に認められた。しかし組織学的には投薬群と対照群との間に差は認められなかった。

大腿骨遠位端 (Photo. 2~Photo. 6) : 対照群を含めた全ての実験群において、内側顆後面の中央部に以下の一連の変化が認められた。組織学的には、軟骨下骨組織の

局所的な陥凹を伴った関節軟骨の肥厚が認められた。その深層部には小腔が拡張した軟骨細胞が集積し、集積巣には軟骨細胞および基質の崩壊による小空洞形成が認められた (スコア-1)。変化がやや進展した段階では、集積巣に亀裂がみられ、その直下の骨髄には線維性組織の増殖がみられた (スコア-2)。スコア-1~2 の変化を

Table 9 Hematology data in male rats treated orally with DL-8280 for 26 weeks

Group	Control ^{a)}	10mg/kg	30mg/kg	90mg/kg	270mg/kg
RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	8.40±0.06	8.29±0.14	8.45±0.14	8.32±0.12	8.43±0.10
Ht (%)	45.3 ±0.4	44.9 ±0.5	45.8 ±0.4	45.0 ±0.4	45.3 ±0.3
Hb (g/dl)	15.7 ±0.1	15.7 ±0.2	15.9 ±0.1	15.7 ±0.2	15.8 ±0.2
Ret (%)	1.6 ±0.1	1.7 ±0.2	1.5 ±0.1	1.4 ±0.2	1.7 ±0.1
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	8.4 ±0.4	8.1 ±0.5	8.3 ±0.5	8.7 ±0.4	8.6 ±0.4
N	22.7 ±2.9	18.4 ±1.5	17.2 ±1.5	16.7 ±2.5	17.1 ±3.3
L	75.5 ±3.2	78.9 ±1.6	80.2 ±1.5	79.7 ±2.7	81.2 ±3.3
Differential ^{b)} E (%)	1.4 ±0.4	1.9 ±0.4	1.9 ±0.5	2.6 ±0.6	1.2 ±0.3
B	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
M	0.4 ±0.3	0.9 ±0.3	0.8 ±0.3	1.1 ±0.3	0.6 ±0.2
O	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
G/E	0.97±0.05	0.87±0.03	0.78±0.08	0.92±0.04	0.86±0.04
PLT ($10^6/\text{mm}^3$)	0.68±0.03	0.69±0.03	0.73±0.03	0.75±0.04	0.73±0.03
PT (sec)	10.5 ±0.2	10.2 ±0.1	10.2 ±0.1	10.4 ±0.1	10.6 ±0.1

Each value represents mean ± S.E. from 5 rats.

* P < 0.05 vs control

^{a)} n=9

^{b)} N: neutrophils, L: lymphocytes, E: eosinophils, B: basophils, M: monocytes, O: others

Table 10 Hematology data in female rats treated orally with DL-8280 for 26 weeks

Group	Control	10mg/kg	30mg/kg	90mg/kg	270mg/kg
RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	7.59±0.11	7.52±0.09	7.70±0.12	7.60±0.09	7.59±0.09
Ht (%)	45.1 ±0.6	45.4 ±0.5	45.6 ±0.5	45.6 ±0.3	44.4 ±0.5
Hb (g/dl)	16.2 ±0.2	16.1 ±0.2	16.3 ±0.2	16.1 ±0.2	15.8 ±0.3
Ret (%)	1.6 ±0.1	1.6 ±0.1	1.5 ±0.1	1.6 ±0.1	1.6 ±0.2
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	6.1 ±0.3	6.4 ±0.3	6.0 ±0.4	6.8 ±0.6	7.3 ±0.4*
N	22.3 ±1.5	21.6 ±2.5	16.6 ±0.3*	15.4 ±1.9*	16.0 ±1.9*
L	75.3 ±1.5	75.7 ±2.5	80.1 ±0.6*	81.4 ±1.9*	81.7 ±1.9*
Differential ^{a)} E (%)	1.6 ±0.3	2.0 ±0.2	2.7 ±0.4	2.6 ±0.6	1.3 ±0.3
B	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.1 ±0.1	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
M	0.8 ±0.2	0.8 ±0.3	0.6 ±0.3	0.6 ±0.2	1.1 ±0.4
O	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
G/E	0.80±0.05	0.84±0.05	0.81±0.04	0.72±0.05	0.71±0.07
PLT ($10^6/\text{mm}^3$)	0.72±0.02	0.70±0.04	0.75±0.03	0.79±0.03	0.77±0.04
PT (sec)	9.7 ±0.1	9.7 ±0.1	9.7 ±0.1	9.9 ±0.1	9.5 ±0.1

Each value represents mean ± S.E. from 10 rats.

* P < 0.05 vs control

^{a)} N: neutrophils, L: lymphocytes, E: eosinophils, B: basophils, M: monocytes, O: others

示した大腿骨類には肉眼的に白色円形斑がみられた。さらに変化の進んだ例では、亀裂が関節軟骨表面まで達し数例にはびらんが形成されていた。亀裂周囲の軟骨には軟骨細胞の増殖が認められ、亀裂またはびらん底部に軟骨または骨組織の壊死領域も散見された(スコア=3)。

この段階に至った大腿骨類には肉眼的に白色円形斑の軟骨表面からの部分的な剝離が認められた。以上の変化は、投薬群では対照群にくらべて、発生率および程度とも強まる傾向があったが、その発生状況は投与13および26週ともにほぼ共通していた。両時点を総合した発

Table 11 Serum biochemistry data in male rats treated orally with DL-8280 for 13 weeks

Group	Control	10mg/kg	30mg/kg	90mg/kg	270mg/kg
GOT (IU/L)	116 ± 5	124 ± 14	152 ± 29	116 ± 15	115 ± 7
GPT (IU/L)	36 ± 2	37 ± 4	49 ± 16	37 ± 8	33 ± 1
ALP (KAU)	26.1 ± 2.1	25.8 ± 3.5	24.7 ± 3.8	25.6 ± 2.8	41.2 ± 4.5*
LAP (IU/L)	65 ± 2	67 ± 3	69 ± 3	68 ± 4	66 ± 2
TG (mg/dl)	194 ± 32	169 ± 16	202 ± 20	199 ± 26	183 ± 29
CHE (ΔpH)	0.36 ± 0.01	0.37 ± 0.01	0.33 ± 0.02	0.33 ± 0.01	0.37 ± 0.02
BIL (mg/dl)	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.25 ± 0.04	0.20 ± 0.01	0.19 ± 0.01
CRE (mg/dl)	0.64 ± 0.08	0.59 ± 0.06	0.76 ± 0.10	0.70 ± 0.06	0.55 ± 0.06
UN (mg/dl)	23.1 ± 1.1	22.6 ± 1.0	23.6 ± 1.1	22.4 ± 0.9	22.5 ± 1.4
UA (mg/dl)	1.3 ± 0.1	1.4 ± 0.1	1.4 ± 0.3	1.0 ± 0.1	1.1 ± 0.2
GLU (mg/dl)	186 ± 11	197 ± 18	196 ± 11	182 ± 7	175 ± 5
TP (g/dl)	6.12 ± 0.11	5.85 ± 0.12	5.79 ± 0.09*	5.80 ± 0.12	5.78 ± 0.03*
ALB (g/dl)	3.63 ± 0.03	3.58 ± 0.05	3.57 ± 0.06	3.53 ± 0.07	3.60 ± 0.01
P (mg/dl)	5.4 ± 0.4	4.9 ± 0.3	4.6 ± 0.3	4.6 ± 0.3	5.3 ± 0.6
CHO (mg/dl)	76 ± 5	63 ± 4	64 ± 5	72 ± 7	74 ± 5
A/G	1.46 ± 0.03	1.58 ± 0.03*	1.61 ± 0.03*	1.56 ± 0.03	1.65 ± 0.02*
Na ⁺ (mEq/L)	142 ± 1	141 ± 1	142 ± 1	143 ± 1	142 ± 1
K ⁺ (mEq/L)	5.1 ± 0.2	4.9 ± 0.3	5.1 ± 0.3	4.9 ± 0.2	5.1 ± 0.2
Cl ⁻ (mEq/L)	101 ± 2	104 ± 0	99 ± 2	101 ± 2	101 ± 1
Ca ⁺⁺ (mEq/L)	4.8 ± 0.1	4.7 ± 0.1	4.7 ± 0.0	4.7 ± 0.1	4.7 ± 0.1

Each value represents mean ± S.E. from 5 rats.

* P < 0.05 vs control

Table 12 Serum biochemistry data in female rats treated orally with DL-8280 for 13 weeks

Group	Control	10mg/kg	30mg/kg	90mg/kg	270mg/kg
GOT (IU/L)	201 ± 39	214 ± 51	145 ± 15	228 ± 54	212 ± 41
GPT (IU/L)	71 ± 18	66 ± 16	54 ± 12	78 ± 25	65 ± 14
ALP (KAU)	16.9 ± 1.2	23.5 ± 5.1	23.9 ± 2.6*	19.5 ± 3.6	26.4 ± 4.6
LAP (IU/L)	63 ± 3	64 ± 3	62 ± 2	66 ± 2	59 ± 2
TG (mg/dl)	100 ± 15	124 ± 21	116 ± 14	109 ± 27	129 ± 22
CHE(ΔpH)	0.95 ± 0.07	0.81 ± 0.17	1.09 ± 0.08	1.14 ± 0.15	1.06 ± 0.09
BIL (mg/dl)	0.21 ± 0.01	0.22 ± 0.02	0.20 ± 0.01	0.19 ± 0.01	0.19 ± 0.01
CRE (mg/dl)	0.61 ± 0.06	0.63 ± 0.10	0.61 ± 0.05	0.63 ± 0.02	0.56 ± 0.05
UN (mg/dl)	22.5 ± 1.1	21.5 ± 1.9	21.3 ± 1.1	21.4 ± 0.7	22.4 ± 1.6
UA (mg/dl)	1.2 ± 0.1	1.4 ± 0.2	1.4 ± 0.3	1.5 ± 0.1	1.3 ± 0.2
GLU (mg/dl)	174 ± 9	165 ± 15	210 ± 27	187 ± 10	174 ± 8
TP (g/dl)	6.27 ± 0.11	6.29 ± 0.13	6.12 ± 0.09	6.19 ± 0.19	6.46 ± 0.13
ALB (g/dl)	3.75 ± 0.06	3.73 ± 0.10	3.79 ± 0.05	3.86 ± 0.08	4.00 ± 0.08*
P (mg/dl)	3.7 ± 0.4	4.1 ± 0.4	3.9 ± 0.3	3.4 ± 0.2	4.1 ± 0.3
CHO (mg/dl)	79 ± 7	84 ± 6	77 ± 4	83 ± 5	86 ± 10
A/G	1.50 ± 0.04	1.46 ± 0.05	1.63 ± 0.02*	1.66 ± 0.05*	1.63 ± 0.02*
Na ⁺ (mEq/L)	141 ± 1	142 ± 1	141 ± 1	142 ± 1	142 ± 1
K ⁺ (mEq/L)	4.5 ± 0.3	4.7 ± 0.4	4.2 ± 0.2	4.2 ± 0.1	4.3 ± 0.2
Cl ⁻ (mEq/L)	103 ± 1	103 ± 1	104 ± 1	103 ± 1	101 ± 1
Ca ⁺⁺ (mEq/L)	4.8 ± 0.1	4.8 ± 0.1	4.8 ± 0.1	4.7 ± 0.1	4.9 ± 0.1

Each value represents mean ± S.E. from 5 rats.

* P < 0.05 vs control

Table 13 Serum biochemistry data in male rats treated orally with DL-8280 for 26 weeks

Group	Control ^{a)}	10mg/kg	30mg/kg	90mg/kg	270mg/kg
GOT (IU/L)	103 ± 8	131 ± 9*	151 ± 27	128 ± 10	113 ± 8
GPT (IU/L)	32 ± 4	39 ± 3	50 ± 10	39 ± 5	34 ± 4
ALP (KAU)	24.9 ± 2.9	25.2 ± 2.0	22.7 ± 2.5	21.2 ± 1.5	27.9 ± 2.2
LAP (IU/L)	67 ± 2	71 ± 3	68 ± 2	67 ± 1	66 ± 2
TG (mg/dl)	169 ± 15	161 ± 16	169 ± 12	170 ± 13	163 ± 12
CHE (ΔpH)	0.31 ± 0.01	0.36 ± 0.01*	0.33 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.32 ± 0.01
BIL (mg/dl)	0.16 ± 0.01	0.17 ± 0.01	0.16 ± 0.01	0.16 ± 0.01	0.16 ± 0.00
CRE (mg/dl)	0.56 ± 0.04	0.56 ± 0.06	0.55 ± 0.04	0.49 ± 0.03	0.47 ± 0.03
UN (mg/dl)	22.5 ± 0.6	22.7 ± 0.9	22.1 ± 0.7	21.2 ± 0.7	22.1 ± 0.5
UA (mg/dl)	1.2 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.0	1.3 ± 0.1	1.3 ± 0.1
GLU (mg/dl)	188 ± 4	187 ± 5	187 ± 4	190 ± 4	192 ± 5
TP (g/dl)	5.78 ± 0.03	5.91 ± 0.07	5.81 ± 0.05	5.82 ± 0.05	5.79 ± 0.08
ALB (g/dl)	3.50 ± 0.03	3.63 ± 0.04*	3.62 ± 0.02*	3.64 ± 0.03*	3.64 ± 0.03*
P (mg/dl)	4.9 ± 0.3	4.8 ± 0.1	4.9 ± 0.2	4.9 ± 0.1	5.3 ± 0.2
CHO (mg/dl)	60 ± 5	78 ± 5*	67 ± 3	67 ± 3	77 ± 5*
A/G	1.54 ± 0.02	1.59 ± 0.02	1.65 ± 0.02*	1.68 ± 0.02*	1.70 ± 0.03*
Na ⁺ (mEq/L)	140 ± 0	140 ± 1	140 ± 0	140 ± 0	140 ± 0
K ⁺ (mEq/L)	4.8 ± 0.1	4.8 ± 0.2	5.0 ± 0.1	4.9 ± 0.1	4.8 ± 0.1
Cl ⁻ (mEq/L)	99 ± 1	97 ± 1	98 ± 1	97 ± 1	96 ± 1
Ca ^{**} (mEq/L)	4.37 ± 0.06	4.38 ± 0.04	4.43 ± 0.04	4.37 ± 0.03	4.40 ± 0.05

Each value represents mean ± S.E. from 10 rats.

* P < 0.05 vs control

^{a)} n = 9

Table 14 Serum biochemistry data in female rats treated orally with DL-8280 for 26 weeks

Group	Control	10mg/kg	30mg/kg	90mg/kg	270mg/kg
GOT (IU/L)	166 ± 22	166 ± 19	198 ± 24	238 ± 38	300 ± 31*
GPT (IU/L)	50 ± 6	50 ± 4	55 ± 6	73 ± 16	69 ± 9
ALP (KAU)	15.4 ± 2.1	19.7 ± 1.7	12.6 ± 0.6	15.5 ± 1.6	21.6 ± 3.5
LAP (IU/L)	60 ± 2	61 ± 1	60 ± 2	64 ± 2	66 ± 3
TG (mg/dl)	183 ± 46	153 ± 24	198 ± 36	132 ± 11	148 ± 13
CHE (ΔpH)	1.22 ± 0.06	1.30 ± 0.06	1.22 ± 0.07	1.11 ± 0.05	1.12 ± 0.11
BIL (mg/dl)	0.19 ± 0.02	0.18 ± 0.01	0.20 ± 0.02	0.17 ± 0.01	0.24 ± 0.03
CRE (mg/dl)	0.68 ± 0.18	0.60 ± 0.08	0.70 ± 0.13	0.51 ± 0.04	0.52 ± 0.03
UN (mg/dl)	22.7 ± 0.9	22.8 ± 0.8	22.3 ± 0.6	21.7 ± 0.7	22.3 ± 0.8
UA (mg/dl)	1.3 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.7 ± 0.3
GLU (mg/dl)	167 ± 5	169 ± 4	172 ± 7	169 ± 4	170 ± 9
TP (g/dl)	6.76 ± 0.13	6.75 ± 0.11	6.80 ± 0.14	6.57 ± 0.08	6.84 ± 0.16
ALB (g/dl)	4.05 ± 0.06	4.08 ± 0.04	4.15 ± 0.08	4.03 ± 0.05	4.06 ± 0.10
P (mg/dl)	3.1 ± 0.3	3.2 ± 0.2	3.3 ± 0.3	3.5 ± 0.3	4.2 ± 0.3*
CHO (mg/dl)	98 ± 6	98 ± 6	97 ± 7	102 ± 6	143 ± 17*
A/G	1.50 ± 0.03	1.54 ± 0.04	1.57 ± 0.04	1.59 ± 0.02*	1.49 ± 0.07
Na ⁺ (mEq/L)	139 ± 0	139 ± 0	139 ± 1	139 ± 0	138 ± 1
K ⁺ (mEq/L)	4.4 ± 0.1	4.3 ± 0.1	4.4 ± 0.1	4.4 ± 0.1	5.3 ± 0.5
Cl ⁻ (mEq/L)	98 ± 1	98 ± 1	98 ± 1	97 ± 1	96 ± 1
Ca ^{**} (mEq/L)	4.50 ± 0.07	4.57 ± 0.09	4.51 ± 0.06	4.48 ± 0.04	4.65 ± 0.11

Each value represents mean ± S.E. from 10 rats.

* P < 0.05 vs control

Table 15 Serum biochemistry data in rats kept untreated for 5 weeks after 26-week dosing of DL-8280

Sex	Male		Female	
	Control	270mg/kg	Control	270mg/kg
GOT (IU/L)	118 ± 10	142 ± 22	179 ± 32	224 ± 40
GPT (IU/L)	44 ± 5	57 ± 8	62 ± 4	56 ± 4
ALP (KAU)	23.5 ± 4.8	24.8 ± 4.8	13.6 ± 1.5	12.6 ± 2.1
LAP(IU/L)	65 ± 3	72 ± 5	59 ± 2	61 ± 4
TG (mg/dl)	189 ± 29	162 ± 5	148 ± 21	155 ± 37
CHE (ΔpH)	0.37 ± 0.01	0.39 ± 0.02	1.50 ± 0.08	1.23 ± 0.10
BIL (mg/dl)	0.18 ± 0.01	0.17 ± 0.01	0.17 ± 0.01	0.19 ± 0.01
CRE (mg/dl)	0.49 ± 0.05	0.36 ± 0.02*	0.36 ± 0.08	0.47 ± 0.09
UN (mg/dl)	22.1 ± 1.4	22.1 ± 0.4	19.9 ± 1.3	21.3 ± 1.2
UA (mg/dl)	1.2 ± 0.2	1.2 ± 0.1	0.9 ± 0.0	1.3 ± 0.1*
GLU (mg/dl)	175 ± 7	172 ± 4	153 ± 5	166 ± 12
TP (g/dl)	6.18 ± 0.07	6.09 ± 0.14	7.15 ± 0.16	6.59 ± 0.16*
ALB (g/dl)	3.60 ± 0.02	3.64 ± 0.05	4.18 ± 0.06	3.94 ± 0.09
P (mg/dl)	4.3 ± 0.2	4.5 ± 0.2	2.4 ± 0.2	2.4 ± 0.2
CHO (mg/dl)	82 ± 7	101 ± 22	97 ± 7	118 ± 14
A/G	1.40 ± 0.03	1.50 ± 0.06	1.42 ± 0.05	1.48 ± 0.04

Each value represents mean ± S.E. from 5 rats.

* P < 0.05 vs control

生率および平均スコアは、対照群、10 mg/kg 群および 30 mg/kg 群ではほぼ同等の低値を示したのに対して、90 mg/kg 群および 270 mg/kg 群では他の群よりも高値を示した。回復 5 および 13 週でも、発生率および程度は投与 26 週とほぼ同じであった。

副腎 (Photo. 7, Photo. 8) : 束状帯細胞の微細な脂質滴の軽度の増加が、投与 26 週の 270 mg/kg 群の雌雄に散見された。しかしこの変化は回復 5 週では認められなかった。

なお投薬期間中に死亡した対照群の雄 1 例には、気管内に多量の泡沫液の貯溜、肺胞内の液状物の貯溜および出血巣が認められた。これらの所見から死因は CMC 溶液の気管内誤投与と判断した。

総括および考察

合成抗菌剤 DL-8280 をラットに 26 週間経口投与し、慢性毒性をしらべた。

その結果、一般観察では 90 mg/kg 群で流涎、270 mg/kg 群で流涎、軟便、投与初期の体重増加抑制、摂餌量低下および飲水量増加が認められた。また臨床検査では、270 mg/kg 群において尿 Na⁺ 排泄低下、血清アルカリ性フォスファターゼ上昇および血清 GOT の上昇がみられ、30 mg/kg 以上で糞便 guaiac 潜血反応陽性が認められた。これらの変化は GOT の上昇以外はすべて前回の亜急性毒性試験で認められたものと質的には一致して

おり、変化の程度においても、投与の延長によって増進するような傾向は認められなかった。GOT の上昇については、その値が高い例について、他の血清パラメータ、病理所見等を対比させ精査したが、他のパラメータや肝、心、筋等に GOT 上昇と関連する変化は認められず、毒性学的意義は少ないものと考えられる。臓器重量に関しては、30 mg/kg 以上で用量に相関した盲腸重量の増加、とくに盲腸内容物の増量が認められ、亜急性毒性試験の成績に一致していた。しかし前回観察された盲腸吸収上皮細胞の腫大や小腸の機能亢進像などの変化はみられなかった。また束状帯細胞の脂質の軽度増加を伴う副腎重量の増加が 270 mg/kg 群に認められたが、これはストレスと関連する変化と思われる。

今回の実験で注目された病理組織学的変化は大腿骨内側頭にみられた軟骨内骨化の障害を示唆する所見であった。すなわち対照群を含む全ての群で、軟骨下骨組織の部分的陥凹を伴った関節軟骨の肥厚が散見され、高用量群ではしばしば骨髄の線維性組織の増殖を伴う肥厚軟骨深層の亀裂形成およびびらん形成が認められた。これらの変化の発生率および程度は、対照群、10 mg/kg 群および 30 mg/kg 群ではほぼ同等であったのに対して、90 および 270 mg/kg 群では明らかに増強されていた。

この変化は、イヌ²⁾、ブタ⁴⁾、ウシ⁵⁾およびウマ⁶⁾の osteochondrosis における大腿骨顆または上腕骨頭の変

Table 16 Organ weight data in male rats treated orally with DL-8280 for 13 weeks

Group	Control	10mg/kg	30mg/kg	90mg/kg	270mg/kg
No. of rats	5	5	5	5	5
Body weight (g)	495.6±13.0	427.4±12.9*	459.6±19.9	440.0±16.7*	435.2±25.5
Brain (g)	2.05±0.03	2.10±0.02	2.11±0.03	2.12±0.03	2.11±0.03
Brain (g/100g)	0.41±0.01	0.49±0.01*	0.46±0.01*	0.49±0.02*	0.49±0.02*
Heart (g)	1.30±0.06	1.22±0.04	1.30±0.04	1.20±0.07	1.15±0.07
Heart (g/100g)	0.26±0.01	0.29±0.00*	0.28±0.01	0.27±0.01	0.26±0.01
Spleen (g)	0.85±0.05	0.75±0.03	0.79±0.04	0.73±0.05	0.74±0.05
Spleen (g/100g)	0.17±0.01	0.18±0.01	0.17±0.01	0.17±0.01	0.17±0.01
Lung (g)	1.26±0.06	1.50±0.15	1.30±0.05	1.21±0.04	1.14±0.04
Lung (g/100g)	0.25±0.02	0.35±0.04	0.28±0.01	0.28±0.01	0.26±0.02
Liver (g)	15.10±0.75	12.60±0.75	14.55±0.71	13.69±0.81	13.84±1.28
Liver (g/100g)	3.04±0.08	2.95±0.08	3.17±0.09	3.11±0.12	3.16±0.12
Kidney (g)	2.42±0.08	2.27±0.11	2.41±0.12	2.39±0.10	2.38±0.16
Kidney (g/100g)	0.49±0.02	0.53±0.02	0.52±0.01	0.54±0.01*	0.55±0.01*
Testis (g)	3.68±0.11	3.49±0.13	3.47±0.17	3.29±0.18	3.33±0.09*
Testis (g/100g)	0.74±0.02	0.82±0.01*	0.76±0.04	0.75±0.03	0.77±0.03
Thymus (mg)	407.38±21.09	300.56±19.60*	310.76±20.75*	295.86±25.32*	330.62±13.72*
Thymus (mg/100g)	82.34±4.54	70.21±3.50	67.47±2.59*	67.08±4.26*	76.58±3.65
hypophysis (mg)	13.82±0.35	11.76±1.32	10.76±0.59*	13.32±1.04	11.54±0.78*
hypophysis (mg/100g)	2.79±0.08	2.75±0.28	2.34±0.11*	3.08±0.38	2.65±0.09
Thyroid (mg)	24.78±2.10	23.42±2.81	23.84±1.60	21.88±1.83	21.64±2.57
Thyroid (mg/100g)	4.98±0.33	5.49±0.68	5.22±0.41	4.95±0.29	4.94±0.39
Adrenal (mg)	58.16±4.62	51.46±2.50	50.86±2.41	55.40±5.54	54.18±2.61
Adrenal (mg/100g)	11.72±0.78	12.06±0.59	11.07±0.23	12.56±1.08	12.50±0.39
Cecum (A) (g)	5.79±0.39	5.58±0.18	7.66±0.43*	8.26±0.50*	13.67±0.73*
Cecum (A) (g/100g)	1.17±0.09	1.31±0.03	1.67±0.08*	1.88±0.10*	3.20±0.29*
Cecum (B) (g)	1.67±0.06	1.61±0.05	1.90±0.06*	1.82±0.05	2.69±0.12*
Cecum (B) (g/100g)	0.34±0.02	0.38±0.01	0.42±0.02*	0.41±0.02*	0.62±0.03*
Cecum (A-B) (g)	4.12±0.34	3.97±0.18	5.76±0.42*	6.44±0.47*	10.99±0.73*
Cecum (A-B) (g/100g)	0.83±0.07	0.93±0.03	1.25±0.07*	1.47±0.09*	2.58±0.28*

Each value represents mean±S.E..

Cecum(A) : with content, Cecum (B) : without content

* P < 0.05 vs control

Table 17 Organ weight data in female rats treated orally with DL-8280 for 13 weeks

Group	Control	10 mg/kg	30 mg/kg	90 mg/kg	270 mg/kg
No. of rats	5	5	5	5	5
Body weight (g)	258.4 ± 7.3	255.2 ± 5.3	251.6 ± 7.1	246.4 ± 7.6	272.0 ± 17.8
Brain (g)	1.95 ± 0.03	2.00 ± 0.03	1.92 ± 0.02	1.92 ± 0.04	1.92 ± 0.03
Brain (g/100g)	0.76 ± 0.02	0.78 ± 0.02	0.76 ± 0.01	0.78 ± 0.02	0.72 ± 0.04
Heart (g)	0.79 ± 0.04	0.82 ± 0.02	0.79 ± 0.03	0.75 ± 0.02	0.82 ± 0.04
Heart (g/100g)	0.30 ± 0.01	0.32 ± 0.01	0.31 ± 0.01	0.31 ± 0.01	0.30 ± 0.01
Spleen (g)	0.50 ± 0.01	0.85 ± 0.33	0.53 ± 0.02	0.48 ± 0.02	0.53 ± 0.05
Spleen (g/100g)	0.19 ± 0.01	0.33 ± 0.13	0.21 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.01
Lung (g)	0.90 ± 0.03	0.96 ± 0.06	0.89 ± 0.04	0.89 ± 0.03	0.93 ± 0.06
Lung (g/100g)	0.35 ± 0.00	0.38 ± 0.02	0.35 ± 0.01	0.36 ± 0.01	0.34 ± 0.01
Liver (g)	7.68 ± 0.27	8.83 ± 1.15	7.53 ± 0.42	6.96 ± 0.18	8.51 ± 0.36
Liver (g/100g)	2.97 ± 0.07	3.45 ± 0.42	2.99 ± 0.11	2.83 ± 0.11	3.14 ± 0.08
Kidney (g)	1.47 ± 0.06	1.56 ± 0.11	1.47 ± 0.06	1.35 ± 0.03	1.49 ± 0.07
Kidney (g/100g)	0.57 ± 0.01	0.61 ± 0.04	0.58 ± 0.02	0.55 ± 0.02	0.55 ± 0.01
Ovary (mg)	71.94 ± 5.49	67.96 ± 3.61	64.28 ± 4.16	63.54 ± 1.70	68.40 ± 8.21
Ovary (mg/100g)	27.87 ± 2.09	26.73 ± 1.77	25.61 ± 1.76	25.83 ± 0.64	24.93 ± 1.75
Thymus (mg)	310.66 ± 27.49	266.80 ± 19.12	314.56 ± 14.13	261.32 ± 18.84	249.70 ± 14.66
Thymus (mg/100g)	119.86 ± 9.05	104.43 ± 6.94	125.33 ± 6.39	106.72 ± 9.60	92.06 ± 2.62*
Hypophysis (mg)	17.54 ± 1.64	15.86 ± 1.26	17.68 ± 1.06	14.98 ± 0.60	16.32 ± 0.90
Hypophysis (mg/100g)	6.77 ± 0.55	6.22 ± 0.49	7.01 ± 0.27	6.10 ± 0.28	6.03 ± 0.26
Thyroid (mg)	20.06 ± 2.12	20.16 ± 2.07	17.86 ± 0.99	15.54 ± 1.04	17.44 ± 2.02
Thyroid (mg/100g)	7.78 ± 0.82	7.94 ± 0.88	7.09 ± 0.30	6.35 ± 0.54	6.36 ± 0.48
Adrenal (mg)	65.80 ± 3.06	66.58 ± 5.92	60.92 ± 4.36	59.06 ± 1.11	66.22 ± 4.79
Adrenal (mg/100g)	25.51 ± 1.23	26.18 ± 2.43	24.17 ± 1.45	24.02 ± 0.45	24.45 ± 1.52
Cecum (A) (g)	4.02 ± 0.22	4.11 ± 0.38	5.57 ± 0.18*	6.54 ± 0.44*	10.03 ± 1.46*
Cecum (A) (g/100g)	1.55 ± 0.07	1.60 ± 0.13	2.22 ± 0.09*	2.66 ± 0.18*	3.76 ± 0.63*
Cecum (B) (g)	1.18 ± 0.08	1.23 ± 0.08	1.33 ± 0.03	1.41 ± 0.06	1.95 ± 0.13*
Cecum (B) (g/100g)	0.46 ± 0.02	0.48 ± 0.02	0.53 ± 0.03*	0.57 ± 0.03*	0.72 ± 0.05*
Cecum (A-B) (g)	2.84 ± 0.20	2.87 ± 0.32	4.24 ± 0.17*	5.13 ± 0.43*	8.08 ± 1.36*
Cecum (A-B) (g/100g)	1.10 ± 0.07	1.12 ± 0.11	1.69 ± 0.07*	2.08 ± 0.17*	3.04 ± 0.58*

Each value represents mean ± S.E..

Cecum (A) : with content, Cecum (B) : without content

* P < 0.05 vs control

Table 18 Organ weight data in male rats treated orally with DL-8280 for 26 weeks

Group	Control	10 mg/kg		30 mg/kg		90 mg/kg		270 mg/kg	
		9	10	10	10	10	10	10	10
No. of rats									
Body weight (g)	504.3 ± 15.1	511.8 ± 16.2	523.2 ± 14.6	527.0 ± 16.8	508.9 ± 21.5				
Brain (g/100g)	2.17 ± 0.02	2.22 ± 0.02	2.14 ± 0.02	2.15 ± 0.03	2.16 ± 0.02				
	0.43 ± 0.01	0.44 ± 0.01	0.41 ± 0.01	0.41 ± 0.01	0.43 ± 0.02				
Heart (g/100g)	1.27 ± 0.03	1.35 ± 0.05	1.32 ± 0.05	1.34 ± 0.05	1.27 ± 0.06				
	0.25 ± 0.00	0.26 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.25 ± 0.01				
Spleen (g/100g)	0.84 ± 0.05	0.82 ± 0.05	0.84 ± 0.03	0.79 ± 0.03	0.82 ± 0.04				
	0.17 ± 0.01	0.16 ± 0.01	0.16 ± 0.01	0.15 ± 0.01	0.16 ± 0.00				
Lung (g/100g)	1.39 ± 0.08	1.37 ± 0.05	1.32 ± 0.03	1.38 ± 0.04	1.34 ± 0.05				
	0.28 ± 0.01	0.27 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.27 ± 0.01				
Liver (g/100g)	14.82 ± 0.61	15.09 ± 0.77	14.74 ± 0.53	15.19 ± 0.64	14.80 ± 0.78				
	2.94 ± 0.06	2.94 ± 0.07	2.82 ± 0.07	2.88 ± 0.05	2.90 ± 0.05				
Kidney (g/100g)	2.58 ± 0.08	2.59 ± 0.07	2.66 ± 0.06	2.69 ± 0.07	2.59 ± 0.10				
	0.51 ± 0.01	0.51 ± 0.01	0.51 ± 0.01	0.51 ± 0.01	0.51 ± 0.01				
Testis (g/100g)	3.57 ± 0.09	3.53 ± 0.05	3.48 ± 0.07	3.43 ± 0.07	3.46 ± 0.11				
	0.71 ± 0.02	0.69 ± 0.02	0.67 ± 0.02	0.66 ± 0.02	0.69 ± 0.02				
Thymus (mg/100g)	229.48 ± 16.43	250.67 ± 16.62	253.41 ± 19.06	248.12 ± 25.85	244.91 ± 27.58				
	45.56 ± 3.03	48.78 ± 2.50	48.36 ± 3.08	46.35 ± 3.56	48.02 ± 4.58				
Hypophysis (mg/100g)	12.04 ± 0.40	11.87 ± 0.40	12.24 ± 0.68	13.31 ± 0.77	12.67 ± 0.63				
	2.40 ± 0.08	2.33 ± 0.07	2.34 ± 0.11	2.52 ± 0.11	2.51 ± 0.13				
Thyroid (mg/100g)	28.86 ± 2.37	33.41 ± 2.97	27.52 ± 1.53	27.51 ± 1.49	29.73 ± 2.25				
	5.73 ± 0.44	6.57 ± 0.58	5.24 ± 0.20	5.29 ± 0.37	5.97 ± 0.56				
Adrenal (mg/100g)	53.30 ± 3.03	56.74 ± 3.11	53.22 ± 2.49	54.67 ± 2.42	54.64 ± 2.58				
	10.55 ± 0.47	11.11 ± 0.56	10.21 ± 0.46	10.39 ± 0.33	10.79 ± 0.41				
Cecum (A) (g/100g)	6.01 ± 0.48	6.21 ± 0.47	8.91 ± 0.45*	10.93 ± 0.42*	13.80 ± 0.64*				
	1.19 ± 0.08	1.21 ± 0.07	1.70 ± 0.06*	2.08 ± 0.07*	2.74 ± 0.15*				
Cecum (B) (g/100g)	1.74 ± 0.14	1.81 ± 0.10	2.19 ± 0.19	2.49 ± 0.17*	2.82 ± 0.16*				
	0.34 ± 0.03	0.35 ± 0.02	0.42 ± 0.03	0.47 ± 0.03*	0.56 ± 0.03*				
Cecum (A-B) (g/100g)	4.28 ± 0.40	4.40 ± 0.37	6.71 ± 0.33*	8.44 ± 0.37*	10.98 ± 0.63*				
	0.85 ± 0.07	0.85 ± 0.06	1.28 ± 0.04*	1.61 ± 0.07*	2.18 ± 0.14*				

Each value represents mean ± S.E..

Cecum(A) : with content, Cecum(B) : without content

* P < 0.05 vs control

Table 19 Organ weight data in female rats treated orally with DL-8280 for 26 weeks

Group	Control	10mg/kg	30mg/kg	90mg/kg	270mg/kg
No. of rats	10	10	10	10	10
Body weight (g)	278.7 ± 9.3	282.1 ± 9.4	297.6 ± 6.4	287.6 ± 11.4	282.2 ± 5.1
Brain (g)	1.97 ± 0.01	2.03 ± 0.02*	2.00 ± 0.02	1.97 ± 0.01	1.97 ± 0.01
Brain (g/100g)	0.71 ± 0.02	0.73 ± 0.02	0.67 ± 0.01	0.70 ± 0.03	0.70 ± 0.01
Heart (g)	0.83 ± 0.03	0.85 ± 0.02	0.87 ± 0.03	0.85 ± 0.03	0.87 ± 0.03
Heart (g/100g)	0.30 ± 0.01	0.30 ± 0.01	0.29 ± 0.01	0.30 ± 0.01	0.31 ± 0.01
Spleen (g)	0.51 ± 0.01	0.53 ± 0.02	0.53 ± 0.01	0.57 ± 0.02*	0.58 ± 0.02*
Spleen (g/100g)	0.19 ± 0.00	0.19 ± 0.00	0.18 ± 0.00	0.20 ± 0.00*	0.20 ± 0.00*
Lung (g)	1.01 ± 0.06	0.98 ± 0.03	1.03 ± 0.07	0.99 ± 0.04	1.02 ± 0.04
Lung (g/100g)	0.36 ± 0.02	0.35 ± 0.01	0.35 ± 0.03	0.34 ± 0.01	0.36 ± 0.01
Liver (g)	8.36 ± 0.49	8.00 ± 0.24	9.05 ± 0.40	8.50 ± 0.43	9.69 ± 0.50
Liver (g/100g)	2.98 ± 0.09	2.84 ± 0.07	3.03 ± 0.09	2.95 ± 0.05	3.43 ± 0.15*
Kidney (g)	1.67 ± 0.08	1.60 ± 0.04	1.75 ± 0.07	1.70 ± 0.08	1.76 ± 0.07
Kidney (g/100g)	0.60 ± 0.01	0.57 ± 0.01	0.59 ± 0.02	0.59 ± 0.01	0.62 ± 0.02
Ovary (mg)	56.11 ± 2.61	66.70 ± 7.03	70.60 ± 4.46*	82.15 ± 5.36*	63.07 ± 5.09
Ovary (mg/100g)	20.33 ± 1.13	23.63 ± 2.41	23.62 ± 1.23	29.43 ± 2.88*	22.58 ± 2.00
Thymus (mg)	182.97 ± 7.41	203.37 ± 11.05	228.58 ± 11.66*	204.76 ± 12.93	199.35 ± 12.07
Thymus (mg/100g)	66.31 ± 3.58	71.99 ± 2.64	76.76 ± 3.44*	71.34 ± 3.67	70.86 ± 4.49
Hypophysis (mg)	20.04 ± 2.08	20.10 ± 2.11	21.28 ± 1.48	19.32 ± 0.99	20.14 ± 1.40
Hypophysis (mg/100g)	7.09 ± 0.57	7.25 ± 0.84	7.12 ± 0.41	6.75 ± 0.33	7.12 ± 0.45
Thyroid (mg)	23.86 ± 1.04	22.32 ± 1.33	24.66 ± 1.12	24.99 ± 1.76	20.83 ± 0.82*
Thyroid (mg/100g)	8.59 ± 0.36	8.01 ± 0.57	8.31 ± 0.40	8.75 ± 0.63	7.41 ± 0.34*
Adrenal (mg)	64.01 ± 3.04	61.98 ± 2.47	69.10 ± 4.69	72.22 ± 3.42	75.60 ± 2.48*
Adrenal (mg/100g)	22.97 ± 0.76	22.26 ± 1.30	23.07 ± 1.21	25.28 ± 1.12	26.81 ± 0.83*
Cecum (A) (g)	4.11 ± 0.12	4.31 ± 0.20	5.82 ± 0.36*	7.27 ± 0.29*	10.64 ± 0.62*
Cecum (A) (g/100g)	1.48 ± 0.04	1.53 ± 0.06	1.96 ± 0.11*	2.54 ± 0.10*	3.79 ± 0.25*
Cecum (B) (g)	1.26 ± 0.06	1.35 ± 0.10	1.65 ± 0.13*	1.68 ± 0.07*	2.19 ± 0.09*
Cecum (B) (g/100g)	0.45 ± 0.02	0.48 ± 0.04	0.55 ± 0.04*	0.59 ± 0.03*	0.78 ± 0.04*
Cecum(A-B) (g)	2.85 ± 0.12	2.96 ± 0.19	4.17 ± 0.29*	5.59 ± 0.23*	8.45 ± 0.59*
Cecum(A-B) (g/100g)	1.03 ± 0.04	1.05 ± 0.06	1.40 ± 0.09*	1.96 ± 0.07*	3.01 ± 0.22*

Each value represents mean ± S.E..

Cecum (A) : with content, Cecum (B) : without content

* P < 0.05 vs control

Table 20 Organ weight data in rats kept untreated for 5 or 13 weeks after 26-week dosing of DL-8280

Sex	Male		Female	
	Control	270mg/kg	Control	270mg/kg
Group	Control	270mg/kg	Control	270mg/kg
No. of rats	5	5	5	5
5 weeks				
Body weight (g)	531.7 ± 28.0	575.8 ± 19.3	291.1 ± 10.6	303.2 ± 12.1
Adrenal (mg)	52.9 ± 3.1	55.1 ± 2.7	73.1 ± 6.0	66.6 ± 3.1
(mg/100g)	10.0 ± 0.7	9.6 ± 0.4	25.1 ± 1.7	22.0 ± 1.0
Cecum(A) (g)	5.40 ± 0.56	6.43 ± 0.36	3.82 ± 0.34	6.21 ± 0.67*
(g/100g)	1.01 ± 0.09	1.12 ± 0.08	1.31 ± 0.09	2.04 ± 0.17*
Cecum(B) (g)	1.33 ± 0.11	2.03 ± 0.10*	1.03 ± 0.08	1.56 ± 0.02*
(g/100g)	0.25 ± 0.02	0.36 ± 0.02*	0.35 ± 0.02	0.52 ± 0.02*
Cecum(A-B) (g)	4.07 ± 0.46	4.39 ± 0.28	2.80 ± 0.27	4.66 ± 0.67*
(g/100g)	0.76 ± 0.07	0.77 ± 0.06	0.96 ± 0.08	1.52 ± 0.18*
13 weeks				
Body weight (g)	577.8 ± 16.6	604.5 ± 31.6	324.2 ± 23.9	312.9 ± 16.0
Cecum(A) (g)	5.36 ± 0.44	7.10 ± 0.83	4.42 ± 0.50	4.60 ± 0.14
(g/100g)	0.93 ± 0.07	1.17 ± 0.13	1.38 ± 0.15	1.49 ± 0.09
Cecum(B) (g)	1.43 ± 0.07	1.72 ± 0.19	1.14 ± 0.06	1.30 ± 0.06
(g/100g)	0.25 ± 0.01	0.28 ± 0.02	0.35 ± 0.02	0.42 ± 0.01*
Cecum(A-B) (g)	3.93 ± 0.39	5.38 ± 0.70	3.28 ± 0.48	3.30 ± 0.16
(g/100g)	0.68 ± 0.06	0.89 ± 0.12	1.03 ± 0.15	1.07 ± 0.08

Each value represents mean ± S.E.

Cecum(A) : with content, Cecum(B) : without content

* P < 0.05 vs control

Table 21 Pathological findings in rats treated orally with DL-8280 for 13 or 26 weeks

Findings	Sex	Male					Female				
	Dose (mg/kg/day)	0	10	30	90	270	0	10	30	90	270
13-week treatment	No. of rats	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Cecum : enlargement		0 ^{a)}	0	1	2	5	0	0	0	1	5
Adrenal : enhancement of lipid deposition in cortex		0	.	.	.	0	0	.	.	.	0
Medial femoral condyle : white plaque		1	3	1	3	4	0	0	0	3	0
: osteochondrosis-like change		2	3	1	4	4	0	0	0	3	1
26-week treatment	No. of rats	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Cecum : enlargement		0	0	3	8	10	0	0	4	10	10
Adrenal : enhancement of lipid deposition in cortex		0	.	.	0	1	0	.	.	0	3
Medial femoral condyle : white plaque		1	1	5	6	10	0	0	1	0	2
: osteochondrosis-like change		1	1	4	5	8	0	0	1	3	4

a) No. of positive cases

Table 22 Pathological findings in rats kept untreated for 5 or 13 weeks after 26-week dosing of DL-8280

Findings	Sex		Male		Female	
	Dose (mg/kg/day)		0	270	0	270
5-week recovery	No. of rats		5	5	5	5
Cecum : enlargement			0 ^{a)}	1	0	2
Adrenal : enhancement of lipid deposition in cortex			0	0	0	0
Medial femoral condyle : white plaque			1	4	0	2
: osteochondrosis-like change			1	5	0	2
13-week recovery	No. of rats		5	5	5	5
Cecum : enlargement			0	2	0	0
Medial femoral condyle : white plaque			0	3	0	2
: osteochondrosis-like change			1	3	0	2

a) No. of positive cases

Table 23 Incidence and severity of changes of the medial femoral condyle in rats treated orally with DL-8280 for 13 or 26 weeks

Treatment period	Severity ^{a)}	Male					Female				
		0 ^{b)}	10	30	90	270	0	10	30	90	270
13 weeks	—	3 ^{c)}	2	4	1	1	5	5	5	2	4
	+	2	3	1	3	2	0	0	0	2	0
	‡	0	0	0	1	2	0	0	0	1	0
	‡‡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
26 weeks	—	8	9	6	5	2	10	10	9	7	6
	+	1 ^{c)}	0	2	2	0	0	0	0	2	1
	‡	0	1	2	1	1	0	0	1	1	0
	‡‡	0	0	0	2	7	0	0	0	0	3
Incidence		3/14	4/15	5/15	9/15	12/15	0/15	0/15	1/15	6/15	5/15
Mean score		0.2	0.3	0.5	1.0	1.9	0	0	0.1	0.5	0.9

a) —: no change,

+ : thickening of articular cartilage with local defect of subchondral bone (score 1),

‡ : fissure formation and proliferation of fibrous tissue in bone marrow (score 2),

‡‡ : fissure extending to articular surface and extensive fibrous lesion (score 3)

b) Dose (mg/kg/day)

c) No. of rats

化と類似していた。Osteochondrosis は若齢動物の軟骨内骨化障害によるとされ、その発生原因については栄養学的および力学的因子について種々推測されているが明らかでない。一般的に osteochondrosis は大型のイヌ、ウシ、ウマおよびブタで若齢期に発生することから、飼料の過剰摂取による急成長が病変の発生に最も寄与する

とされている。CRAIG ら³⁾は、イヌ、特に大型の場合、上腕骨頭後面の軟骨下骨組織は他の部位よりも発達が遅く、そのような骨端組織への体重負荷を発生因子として取り上げている。ラットにおいても、若齢期は成熟期に比べて体重増加が著しく、骨端組織に対して急速に負荷がかかる状態になっており、本実験の場合も投与初期の

Photo. 1 Cecums from a female control rat (A) and a rat treated orally with 270 mg /kg/day of DL-8280 for 26 weeks (B)

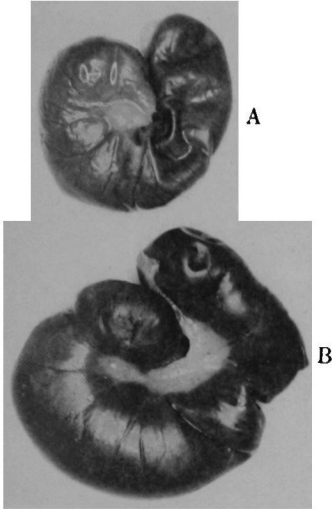


Photo. 1

Enlargement in a treated rat

Photo. 3 Femoral condyle from a male control rat (Safranin O stain, ×20)

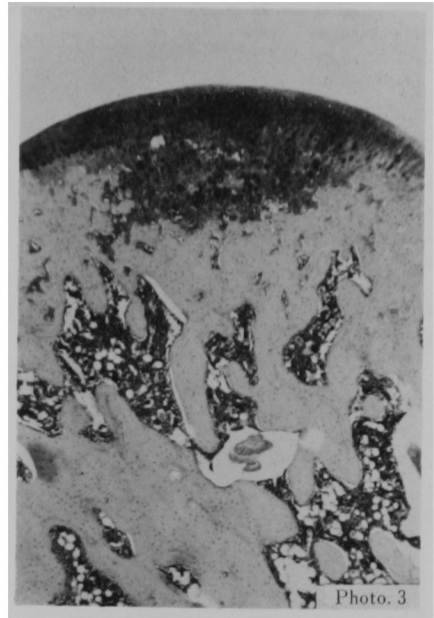


Photo. 3

Thickening of articular cartilage associated with local defect of subchondral bone

Photo. 2 Femoral condyle from a male control rat (Safranin O stain, ×20)

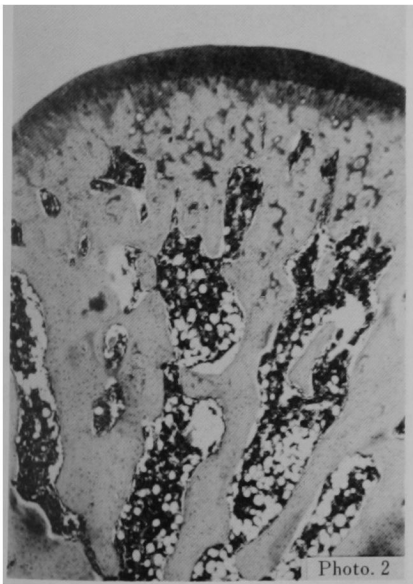


Photo. 2

No noticeable change

Photo. 4 Femoral condyle from a rat same as in photo. 3 (H-E stain, ×50)

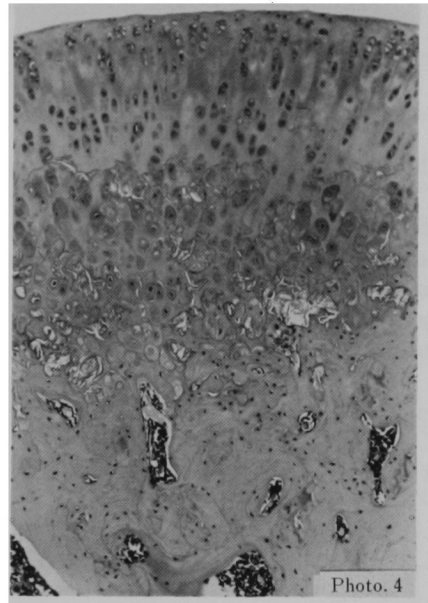
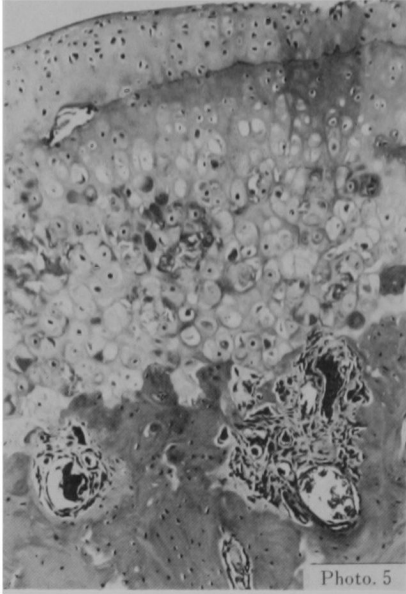


Photo. 4

Accumulation of chondrocytes in deep layer of the thickened cartilage and small cavities (score 1)

Photo. 5 Femoral condyle from a male rat treated orally with 10 mg/kg/day of DL-8280 for 26 weeks (H-E stain, $\times 50$)



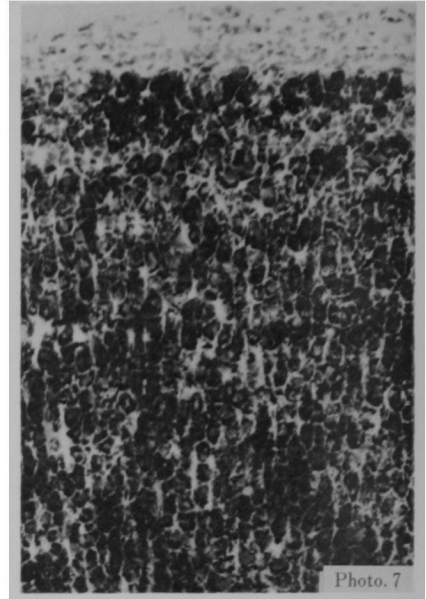
Proliferation of fibrous tissue just below the area of accumulated chondrocytes (score 2)

Photo. 6 Femoral condyle from a male rat treated orally with 270 mg/kg/day of DL-8280 for 26 weeks (H-E stain, $\times 20$)



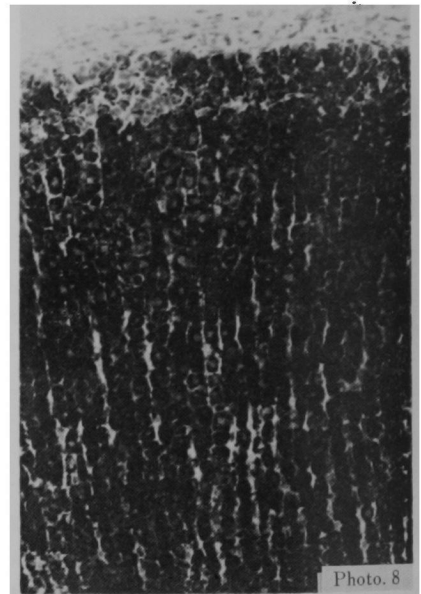
Fissure extending to the articular surface, hyperplasia of cartilage constituting outer wall and extensive fibrous lesion (score 3)

Photo. 7 Adrenal gland from a female control rat (Oil red O stain, $\times 100$)



No noticeable change

Photo. 8 Adrenal gland from a female rat treated orally with 270 mg/kg/day of DL-8280 for 26 weeks (Oil red O stain, $\times 100$)



Enhancement of lipid deposition in zona fasciculata cells

若齢期においては薬物の影響を受け易い状態にあると思われる。Osteochondrosis は軟骨内骨化障害による変化とされており、一方軟骨の石灰化を障害する diphosphonate⁷⁾, benserazide 等の投与によりラット骨端軟骨に顕著な肥厚を生ずることが報告されている。しかし本実験では骨端軟骨に変化は認められず、また体重増加および骨格の発達に明らかな異常が認められなかったことから、本薬剤の作用は局所的でかつ弱いものと思われ、おそらく投薬による栄養摂取または関節面への力学的異常等の間接的な作用により病変が増強されたと思われる。

以上のように本薬剤の投与によって各種の変化が認められたが、10 および 30 mg/kg 群では毒性上重視すべき変化を認めず、本実験条件下における最大無作用量は 30 mg/kg と推定される。

なお、本研究は昭和 56 年 6 月から昭和 58 年 5 月に実施した。

文 献

- 1) 小野寺威, 稲毛富士郎, 吉田貢由, 加藤道幸, 山田明甫: 合成抗菌剤 DL-8280 のラットにおける 4 週経口垂

- 急性毒性。Chemotherapy 32(S-1): 1091~1104, 1984
 2) ROBINS, G. M.: Osteochondritis dissecans in the dog. Australian Vet. J. 54: 272~279, 1978
 3) CRAIG, P.H. & W.H. RISER: Osteochondritis dissecans in the proximal humerus of the dog. J. Am. Vet. Radiol. Soc. 6: 40~49, 1965
 4) REILAND, S.: Morphology of osteochondrosis and sequelae in pigs. Acta Radiol. 358 (Suppl.): 45~90, 1978
 5) REILAND, S.; B. STRÖMBERG, S.E. OLSSON, I. DREIMANIS & I.G. OLSSON: Osteochondrosis in growing bulls. Pathology, frequency and severity on different feedings. Acta Radiol. 358 (Suppl.): 179~196, 1978
 6) REJNÖ, S. & B. STRÖMBERG: Osteochondrosis in the horse. II. Pathology. Acta Radiol. 358 (Suppl.): 153~178, 1978
 7) SCHENK, R.; W.A. MERZ, R. MÜHLBAUER, R.G.G. RUSSELL & H. FLEISCH: Effect of ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate (EHDP) and dichloromethylene diphosphonate (Cl₂MDP) on the calcification and resorption of cartilage and bone in the tibial epiphysis and metaphysis of rats. Calc. Tiss. Res. 11: 196~214, 1973

TWENTY SIX-WEEK CHRONIC ORAL TOXICITY OF DL-8280, A NEW SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENT, IN RATS

MICHIYUKI KATO, HIROSHI OHNO, MITSUYOSHI YOSHIDA,
 AKIMOTO YAMADA and TAKESHI ONODERA
 Research Institute, Daiichi Seiyaku Co., Ltd.

Chronic toxicity of DL-8280, a new synthetic antibacterial agent, was investigated in rats by 26-week consecutive administration of a daily dose of 10, 30, 90, or 270 mg/kg.

At a dose of 10 or 30 mg/kg, no changes were seen in rats except for cecal enlargement in the 30 mg/kg group which might be attributed to alteration in intestinal flora. Rats treated with 90 mg/kg showed salivation, cecal enlargement and an increase in incidence and severity of spontaneous lesions in the medial femoral condyle, resembling those of osteochondrosis in domestic animals. In rats treated with 270 mg/kg, excretion of soft feces and an enhancement of lipid deposition in cortical cells of the adrenal gland were also seen.

The cecal enlargement and the change in the adrenal gland disappeared until 13 weeks after cessation of dosing, while the lesion of the femoral condyle still remained.

From these results, the maximum no-effect dose of DL-8280 was considered to be 30 mg/kg under the present experimental condition.