

TMS-19-Q の 安 全 性 に 関 す る 研 究 (II)

ラット慢性毒性試験

守野豊彦・白岩和己・佐野光一・矢野譲次

遠藤晴子・松本一彦・早野和夫

東洋醸造株式会社リサーチセンター 安全性研究所

新マクロライド系抗生物質 TMS-19-Q の雌雄ラットにおける慢性毒性試験を行なった。投与期間は9か月間でさらに2か月間の回復試験を設け、250, 500, 1,000 および 2,000mg/kg を強制経口投与した。なお、中間検査を4.5か月目に実施した。

一般症状では喘鳴、鼻汁が対照群を含め全群で投与量相関もなく散発的にみられた。

死亡例はなく、体重、摂餌、摂水量に変化はみられなかった。

尿、血液、血清生化学検査では薬物投与に起因する変化はみられなかった。

剖検および臓器重量において盲腸肥大が用量相関をもってみられたが回復試験では肥大傾向を示したものの有意差はみられなかった。

病理組織学的検査では自然発生の病変あるいは細胞小器官の活動像がみられるものの、薬物に起因する病態像は認められなかった。

本試験における最大無作用量は2,000mg/kg 以上と推定された。

TMS-19-Q (3'-O-propionylleucomycin A₅) の急性毒性試験および経口投与によるラット1か月亜急性毒性試験につづいて、今回、ラットにおける9か月間経口投与の慢性毒性試験およびその回復試験を実施した。

I. 試験材料および方法

1. 被験薬物

東洋醸造株式会社医薬品研究所で合成された Lot No. TMS-2 を使用した。

2. 使用動物および飼育条件

静岡県実験動物農業協同組合より Std-Wistar ラット雌雄を生後4週齢で購入し、1週間の予備飼育後、健康状態が良好で順調な発育を示した体重100g 前後の動物を選び実験に供した。実験は1群26匹で開始し、4.5か月および9か月試験群は各々1群10匹、回復試験群には1群6匹を配した。

飼育室は室温 23±2℃、湿度 50～60%、照明は午前6時から午後6時までの12時間サイクルを用いた。

3. 投与方法および投与量

TMS-19-Q は水に難溶のため、0.5% CMC に懸濁し、経ロゾンデを用い9か月間連続強制経口投与した。投与量はラットの亜急性毒性試験において、物理的最大投与量の2,000mg/kg 群でも体重減少、死亡例がみられなかったため、今回の慢性毒性試験でも亜急性毒性試験と同様に2,000mg/kg を最高投与量とし、以下1,000, 500 および 250mg/kg を設定した。ただし、2,000mg/

Table 1 Dosing schedule for chronic toxicity test of TMS-19-Q in rats

Exp. group	No. of rats examined					
	4.5month		9month		Recovery	
	M	F	M	F	M	F
Control (0.5 % CMC)	10	10	10	10	6	6
TMS-19-Q 250 mg/kg	10	10	10	10	6	6
TMS-19-Q 500 mg/kg	10	10	10	10	6	6
TMS-19-Q 1,000 mg/kg	10	10	10	10	6	6
TMS-19-Q 2,000 mg/kg	10	10	10	10	6	6

kg 群については誤嚥性肺炎をさけるため午前9時と午後2時の分割投与とした。対照群には0.5% CMC を他の投与群と同量、経口投与した。

群構成および投与量を Table 1 に示した。

4. 検査項目と方法

一般症状の観察を投与期間中は毎日、回復期間中は週1回行なった。

体重、摂餌量・摂水量の測定を投与期間中および回復期間中とも週1回実施した。

尿検査は4.5か月および9か月試験群では最終投与前日、回復試験群では回復期間終了前日に強制排尿による尿を用いて行なった。なお、尿沈渣については9か月試験群および回復試験群において代謝ケージを用いて採取した蓄尿により検査した。

血液、血清生化学検査に際しては24時間絶食し、エーテル麻酔下で腹大動脈より採血し、血液検査にはEDTA-2K塩を加えた血液を、血清生化学検査には抗凝固剤を加えず遠心分離した血清を用いた。

血液、血清生化学検査および尿検査は以下に示す方法を用いた。

1) 血液学的検査

赤血球、白血球 (Coulter counter)、ヘモグロビン量 (Cyanmethemoglobin 法)、ヘマトクリット値 (毛細管高速遠心法)、白血球分画 (May-Giemsa 染色法)

2) 血清生化学検査

トランスアミナーゼ (GOT, GPT; Reitman-Frankel 法)、アルカリ性ホスファターゼ (Al-P; Kind-King 法)、コリンエステラーゼ (Ch-E; Acetylcholine 基質: Choline oxidase 法)、総蛋白 (T. Protein; Biuret 法)、アルブミン (Alb.; BCG 法)、A/G (Alb./ (T. Protein-Alb.)), 血糖 (Glucose; Glucose oxidase 法)、尿素窒素 (Urea-N; Diacetylmonoxime 法)、クレアチニン (Creat.; Alkaline picric acid 法)、総コレステロール (T. Chol.; Lipase-cholesterol oxidase 法)、トリグリセライド (T. G.; Lipase-GDH 法)、ナトリウム・カリウム (Na・K; 日立 205 D 型炎光光度計)、カルシウム (Ca; OCPC 法)、無機リン (P; Phospho-molybdate 法)

3) 尿検査

ウロヘマコンビスティックス® (マイルス-三共 (株)) を用い、尿白、ウロビリノーゲン、潜血、糖、pH の半定量試験を実施した。尿沈渣は Stenheimer-Malbin 染色法により行なった。

臓器は剖検後、脳、下垂体、胸腺、心臓、肺臓、肝臓、

腎臓、脾臓、副腎、盲腸、精巣、精巣上体、卵巣および子宮の湿重量を測定し、甲状腺、顎下腺、脾臓、腸管膜リンパ節、胃、小腸 (十二指腸、空腸、回腸)、結腸、精囊腺、前立腺、膀胱、皮膚、筋肉、骨髓 (腰椎) とともに10% 中性緩衝ホルマリン液で固定後、常法に従い、包埋、薄切し、ヘマトキシリン-エオジン染色を行ない、鏡検した。また、必要に応じて Sudan III, PAS, Berlin Blue 鉄染色の特殊染色を施した。なお、回復試験群の病理組織学的検査は肝臓、腎臓、心臓、肺臓、脾臓についてのみ実施した。

電子顕微鏡の検査は4.5か月試験群では対照群および2,000mg/kg 群の雌雄各3匹、9か月試験群では各群雌雄各3匹、回復試験群では各群雌雄各2匹の肝臓と腎臓について実施した。臓器は摘出後、直ちに10% グルタルアルデヒドと四酸化オスミウム緩衝液で二重固定し、常法に従いエポン樹脂包埋、薄切し、酢酸ウラニルと鉛の重染色を行ない、電顕的に検査した。

5) 統計学的処理

各測定値は平均値および標準偏差を求めて対照群と薬物投与群の平均値の差の検定を Student の t 検定により行なった。尿検査については出現頻度を表わすにとどめた。なお、危険率は5% 有意水準を用いた。

II. 結 果

1. 一般症状および死亡例

一般症状では各試験群とも投与2週目頃より対照群を含め各群に1~2例、喘鳴を発する個体がみられた。この症状は4~5日で消失する例が多かったが10日間継続した個体もみられ、再発を繰り返す例もあった。投与5か月以後に、喘鳴の他、薬物投与に関係なく、鼻汁が散見された。その他には特異症状は認められなかった。

Fig. 1 Body weight changes in rats treated orally with TMS-19-Q for 9 months and recovered for 2 months

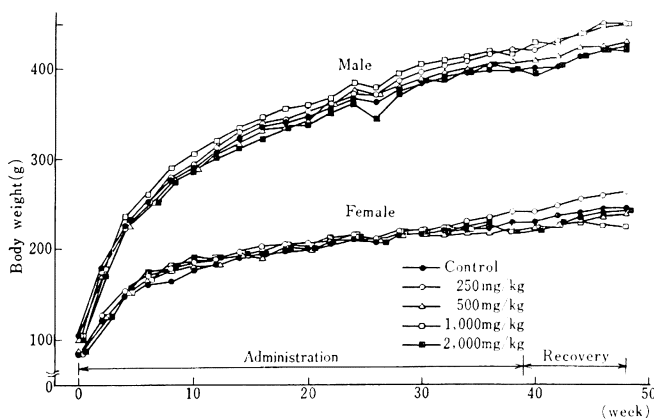


Fig. 2 Food intake in rats treated orally with TMS-19-Q for 9 months and recovered for 2 months

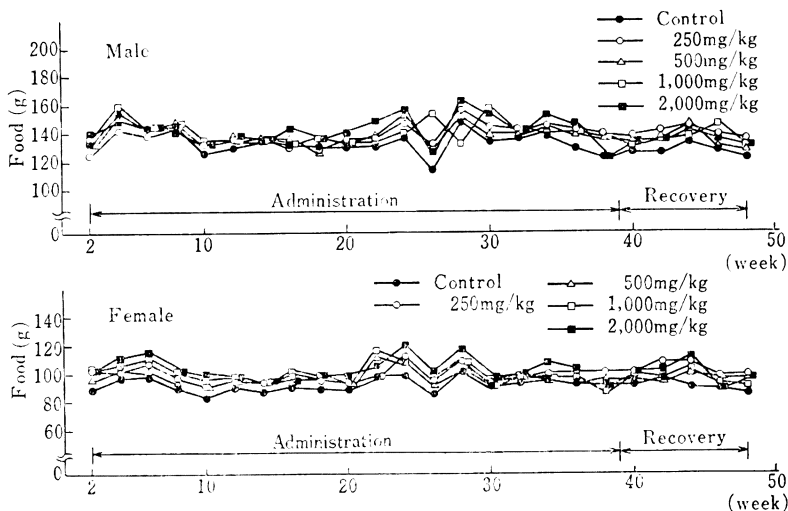
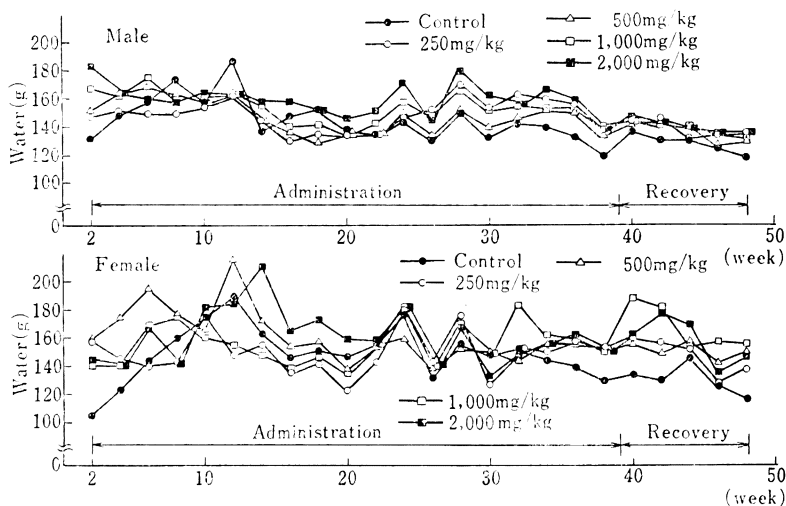


Fig. 3 Water intake in rats treated orally with TMS-19-Q for 9 months and recovered for 2 months



全投与期間、回復期間を通じ、各群とも死亡例はみられなかった。

2. 体重変化、摂餌・摂水量

全投与期間および回復期間における各群の体重変化と摂餌・摂水量を Fig. 1~3 に示した。雌雄ともに対照群と投与群の間に有意差は認められなかった。

3. 血液学的検査

各試験群の検査結果を Table 2-1~2-3 に示した。4.5 か月試験群の雄で対照群と比べ、赤血球数およびヘモグロビン量の増加が 250mg/kg ないし 500mg/kg 群よ

りみられ、雌では 2,000mg/kg 群で白血球数の増加がみられたが用量相関は認められなかった。

4. 血清生化学検査

各試験群の検査結果を Table 3-1~3-6 に示した。4.5 か月試験群の雄で Al-P, T. Protein, Alb., A/G, P の減少, Ch-E, Na の増加, 雌では GOT, GPT, T. Cholest., Glucose, Creat. の減少, P の増加が薬物投与群に散見された。しかし、用量相関をもって変化がみられたものは雄の Ch-E の増加および Alb. の減少のみであった。9 か月試験群の雄については Al-P および K の

Table 2-1 Hematological findings in rats treated orally with TMS-19-Q for 4.5 months

		Control	250 mg/kg	500 mg/kg	1,000 mg/kg	2,000 mg/kg
N		10	10	10	10	10
Male	RBC (10 ⁶ /mm)	696.4±52.0	722.2±56.5	741.3±30.6*	700.7±52.5	687.4±76.8
	WBC (10 ² /mm)	38.2±10.5	37.3±9.6	39.6±6.7	45.8±9.1	38.6±13.6
	Ht (%)	43.9±1.1	44.2±0.9	43.6±1.5	44.0±0.9	43.2±2.7
	Hb (g/dl)	13.96±0.83	15.07±1.11*	15.17±1.17*	14.82±0.87*	14.57±1.47
	Hemogram					
	Baso. (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Eosino. (%)	1.2±1.2	1.4±1.0	0.9±0.9	1.0±0.8	0.7±0.8
	Band (%)	8.9±5.1	9.4±4.3	5.8±3.5	8.7±4.5	8.2±4.6
	Segm. (%)	13.0±4.5	12.3±5.7	12.9±4.7	14.4±7.0	18.0±6.1
	Lymph. (%)	73.9±8.0	74.5±7.3	75.4±8.6	72.6±10.6	70.6±9.4
	Mono. (%)	3.1±1.2	2.4±1.5	3.5±1.6	3.3±1.9	2.5±2.2
Female	RBC (10 ⁶ /mm)	686.1±47.4	652.9±59.1	655.7±62.7	652.1±45.5	648.3±56.4
	WBC (10 ² /mm)	38.9±11.1	31.4±10.3	33.5±8.0	30.2±8.5	28.0±6.8*
	Ht (%)	43.2±0.9	43.1±1.4	43.2±0.9	43.1±1.2	42.6±1.2
	Hb (g/dl)	14.91±1.08	14.40±0.93	14.56±0.85	14.67±0.75	14.68±0.71
	Hemogram					
	Baso. (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Eosino. (%)	1.3±1.3	1.6±1.3	1.7±1.4	2.0±1.4	1.4±1.3
	Band (%)	11.8±2.5	11.1±3.8	10.3±5.4	10.1±4.6	11.8±5.6
	Segm. (%)	8.8±4.6	9.9±4.0	7.6±2.7	7.6±2.5	10.1±3.8
	Lymph. (%)	74.8±5.2	74.1±6.1	77.1±4.5	76.7±6.0	73.7±6.5
	Mono. (%)	3.6±1.7	3.2±2.3	3.1±1.9	3.6±2.0	3.2±1.8

Significant difference from control *: P<0.05

$\bar{X}\pm S.D.$

Table 2-2 Hematological findings in rats treated orally with TMS-19-Q for 9 months

		Control	250 mg/kg	500 mg/kg	1,000 mg/kg	2,000 mg/kg
N		10	10	10	10	10
Male	RBC (10 ⁶ /mm)	824.9±78.0	791.7±55.9	801.5±44.6	782.5±31.3	771.0±55.0
	WBC (10 ² /mm)	32.4±14.1	28.6±16.0	20.7±9.7	22.6±11.1	21.7±14.2
	Ht (%)	42.1±1.8	43.0±1.6	42.5±1.6	41.4±0.7	41.9±1.1
	Hb (g/dl)	13.72±1.05	13.91±0.81	13.79±0.65	13.42±0.58	13.21±0.31
	Hemogram					
	Baso. (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Eosino. (%)	1.2±0.6	1.0±1.5	1.6±1.3	0.7±0.8	1.3±1.3
	Band (%)	12.4±5.1	9.4±3.6	10.7±4.9	9.6±4.1	9.1±3.5
	Segm. (%)	14.6±7.2	15.3±3.7	16.7±5.1	17.5±5.7	20.4±7.0
	Lymph. (%)	69.6±9.2	72.7±6.5	68.4±5.1	70.1±8.1	67.5±7.3
	Mono. (%)	2.1±1.7	1.6±0.7	2.2±1.0	2.1±1.8	1.7±1.2
Female	RBC (10 ⁶ /mm)	781.2±78.4	758.3±78.2	764.3±57.5	746.6±52.6	741.9±41.9
	WBC (10 ² /mm)	27.7±10.3	21.3±8.0	27.9±8.0	25.4±8.3	27.2±10.0
	Ht (%)	43.1±2.4	41.9±0.7	42.5±1.5	42.2±1.1	41.3±1.2
	Hb (g/dl)	13.85±0.90	13.64±0.72	13.54±0.58	13.50±0.69	13.32±0.55
	Hemogram					
	Baso. (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Eosino. (%)	1.1±1.0	0.8±0.6	0.9±1.1	1.0±0.9	1.6±1.3
	Band (%)	6.6±3.5	6.9±2.3	7.2±4.4	4.8±2.9	6.3±2.4
	Segm. (%)	8.9±3.9	9.3±5.4	11.2±4.1	10.9±5.0	9.8±4.1
	Lymph. (%)	81.6±5.0	81.2±7.7	78.4±6.1	81.3±5.1	79.6±6.0
	Mono. (%)	1.8±1.4	1.7±1.2	2.3±1.7	2.0±1.2	1.7±1.4

Significant difference from control *: P<0.05

$\bar{X}\pm S.D.$

Table 2-3 Hematological findings in rats treated orally with TMS-19-Q for 9 months and recovered for 2 months

		Control	250 mg/kg	500 mg/kg	1,000 mg/kg	2,000 mg/kg
N		6	6	6	6	6
Male	RBC (10 ⁴ /mm)	845.3±109.7	806.2±61.0	850.8±53.8	820.0±30.3	824.3±29.8
	WBC (10 ² /mm)	29.8±14.1	22.3±8.2	23.8±13.6	23.2±7.1	26.2±12.6
	Ht (%)	43.0±1.7	41.8±1.2	44.2±2.8	42.8±1.0	43.5±2.0
	Hb (g/dl)	12.25±0.91	12.22±0.84	12.83±0.95	12.50±0.39	12.70±0.67
	Hemogram					
	Baso. (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Eosino. (%)	1.3±0.5	0.7±1.2	1.7±1.0	1.7±1.4	2.5±1.6
	Band (%)	3.2±1.5	4.3±3.38	6.3±3.4	5.2±2.4	5.2±2.6
	Segm. (%)	29.0±8.3	26.0±5.8	25.2±7.3	21.8±4.7	23.5±4.0
	Lymph. (%)	62.8±8.1	66.8±9.6	63.0±8.8	67.3±5.6	66.7±4.3
Female	Mono. (%)	3.7±1.6	2.3±1.2	4.0±0.9	3.5±1.0	2.3±1.4
	RBC (10 ⁴ /mm)	787.0±65.3	781.0±54.7	852.8±177.6	752.8±168.3	802.3±59.6
	WBC (10 ² /mm)	22.3±4.5	22.3±7.7	26.0±9.9	28.3±6.3	26.2±4.4
	Ht (%)	46.3±2.6	45.7±3.1	46.8±1.7	44.5±2.5	46.3±2.3
	Hb (g/dl)	13.80±0.91	13.82±0.67	14.13±0.60	13.83±0.65	14.32±0.46
	Hemogram					
	Baso. (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Eosino. (%)	1.0±1.5	2.1±1.2	1.5±1.0	0.5±5.5	2.2±1.5
	Band (%)	6.5±2.7	6.0±2.3	6.3±2.6	6.8±3.2	7.7±2.3
	Segm. (%)	27.2±6.5	25.1±8.8	15.8±3.3	18.3±10.0	23.0±5.3
	Lymph. (%)	63.0±6.9	64.6±8.3	75.7±2.7	70.8±8.4	64.3±4.5
	Mono. (%)	3.0±1.9	2.3±1.8	2.8±2.1	3.7±1.4	2.7±1.6

Significant difference from control * : P<0.05 N : S.D.

減少，雌では GPT の減少がみられたが用量相関はなかった。また回復試験群においては雄で Creat. の増加，雌では Ca の減少がみられたがいずれも用量相関は認められなかった。なお，その他の検査項目においても薬物投与群で有意差が散見されたが，用量相関はみられなかった。

5. 尿検査

各試験群の検査結果を Table 4-1～4-5 に示した。4.5 か月および 9 か月試験では各薬物投与群で異常はみられなかった。回復試験群では 1,000mg/kg 群の雄 6 例中 1 例，2,000mg/kg 群の雄 6 例中 2 例に潜血がみられた。しかし，尿沈渣では雌雄とも全群で異常所見はみられなかった。

6. 剖検所見

4.5 か月試験群では肺臓で雄の 1,000mg/kg 群，雌の 2,000mg/kg 群で各々 1 例に膿瘍を認めた他は，対照群を含む全群に盲腸肥大を除いて著明な変化はみられなかった。9 か月試験群では対照群を含む全群において肺臓に軽度の肺炎像を呈する個体が散見された。回復試験群では肺臓の赤色化や肺変化が雄 500 mg/kg，2,000

mg/kg 群で各々 1 例，雌では 500mg/kg 群で 2 例，1,000mg/kg 群で 1 例に認められた。しかし，これらの所見についてはいずれの試験群においても用量相関は認められなかった。また 9 か月目においても盲腸の肥大が用量相関をもって認められた。なお，回復期間終了後においても盲腸は肥大傾向にあった。

7. 臓器重量

各試験の臓器重量を Table 5-1～5-6 に示した。4.5 か月および 9 か月試験群において，絶対重量，相対重量とも雌雄で盲腸重量が用量相関をもって増加した。他の臓器では有意差は散見されるものの用量相関をもって変化した臓器は認められなかった。なお，この盲腸重量は回復試験群では有意差はみられないものの増加傾向にあった。

8. 病理組織学的検査

各試験群の組織所見を Table 6-1～6-6 に示した。4.5 か月試験群の肝臓でうっ血像，脂肪滴沈着を主体とする空胞変性と胆管増生が対照群を含む雌雄のほぼ全例に認められた。いずれも軽微から軽度な変化ではあるが脂肪滴沈着のみは雌で中等度の変化を示した。また，肉芽腫

Table 3-1 Biochemical findings in male rats treated orally with TMS-19-Q for 4.5 months

	Control	250 mg/kg	500 mg/kg	1,000 mg/kg	2,000 mg/kg
N	10	10	10	10	10
GOT (K. U)	117.14±33.12	107.27±22.18	110.91±23.30	101.76±15.69	98.01±17.28
GPT (K. U)	29.12±8.21	24.22±6.23	23.45±4.18	24.96±6.45	23.73±4.65
Al-P (K.A. U)	15.38±1.81	13.77±1.95	13.22±1.34*	13.39±2.44	12.48±2.02*
Ch-E (mU/ml)	303.8±36.9	327.6±37.6	372.7±30.5*	389.5±34.2*	413.1±36.3*
T. prot. (g/dl)	6.72±0.15	6.66±0.10	6.36±0.20*	6.30±0.17*	6.36±0.18*
Albumin (g/dl)	3.52±0.26	3.29±0.14*	3.15±0.13*	3.07±0.16*	3.01±0.08*
A/G	1.11±0.13	0.98±0.07*	0.99±0.06*	0.95±0.11*	0.90±0.05*
T. chol. (mg/dl)	28.91±3.05	31.13±2.20	33.35±3.27*	32.26±2.28*	37.96±3.11*
T. G. (mg/dl)	58.88±17.74	55.74±15.99	52.89±13.77	50.02±9.37	54.85±21.37
Glucose (mg/dl)	141.0±19.6	144.1±18.6	145.9±16.2	139.1±11.5	145.3±12.4
Urea-N (mg/dl)	19.45±1.91	19.14±2.37	19.44±2.26	17.71±1.86	18.65±2.05
Creat. (mg/dl)	1.115±0.138	1.115±0.183	1.075±0.155	1.100±0.108	1.065±0.091
Na (mEq/l)	131.39±2.76	133.01±2.49	136.14±2.92*	135.64±2.29*	136.50±2.62*
K (mEq/l)	4.13±0.35	4.12±0.44	4.13±0.24	4.09±0.29	4.25±0.21
Ca (mg/dl)	9.48±0.39	9.26±0.35	9.26±0.49	9.23±0.47	9.33±0.35
P (mg/dl)	5.77±0.44	5.87±0.52	5.57±0.63	5.05±0.83*	4.63±0.80*

Significant difference from control *: P<0.05

$\bar{X} \pm S.D.$

Table 3-2 Biochemical findings in female rats treated orally with TMS-19-Q for 4.5 months

	Control	250 mg/kg	500 mg/kg	1,000 mg/kg	2,000 mg/kg
N	10	10	10	10	10
GOT (K. U)	161.08±44.33	145.07±33.70	114.49±33.17*	155.23±50.88	103.75±20.12*
GPT (K. U)	39.64±13.99	34.77±12.03	21.93±8.08*	32.37±10.20	20.79±8.10*
Al-P (K.A.U)	14.83±2.23	13.04±2.46	12.84±1.58*	11.50±1.73*	12.90±3.17
Ch-E (mU/ml)	1344.2±81.9	1365.1±62.1	1335.5±61.7	1343.9±67.3	1193.8±139.6*
T. prot. (g/dl)	6.88±0.26	6.97±0.23	6.73±0.21	6.94±0.39	6.83±0.30
Albumin (g/dl)	3.38±0.16	3.47±0.19	3.41±0.20	3.50±0.19	3.31±0.32
A/G	0.97±0.09	0.99±0.07	1.01±0.09	1.02±0.07	0.95±0.15
T. chol. (mg/dl)	60.65±5.33	62.39±3.58	58.53±5.90	63.66±9.49	54.00±6.23*
T. G. (mg/dl)	29.59±8.14	32.73±6.05	34.69±11.63	34.24±11.77	25.10±3.17
Glucose (mg/dl)	130.9±14.2	124.1±12.5	121.4±10.2	123.7±10.0	116.6±8.5*
Urea-N (mg/dl)	19.24±3.43	20.99±4.82	16.89±3.22	18.08±3.90	16.34±4.75
Creat. (mg/dl)	1.245±0.123	1.100±0.145*	1.185±0.186	1.175±0.243	1.115±0.147*
Na (mEq/l)	134.37±2.33	134.75±2.24	135.71±5.35	134.70±2.63	136.11±3.80
K (mEq/l)	3.99±0.33	4.10±0.41	4.09±0.26	3.91±0.33	4.03±0.33
Ca (mg/dl)	10.34±0.44	10.69±0.35	10.52±0.23	10.63±0.28	10.53±0.59
P (mg/dl)	2.81±0.72	3.08±0.67	2.88±0.73	3.23±0.64	3.39±0.42*

Significant difference from control *: P<0.05

$\bar{X} \pm S.D.$

Table 3-3 Biochemical findings in male rats treated orally with TMS-19-Q for 9 months

	Control	250 mg/kg	500 mg/kg	1,000mg/kg	2,000mg/kg
N	10	10	10	10	10
GOT (K. U)	118.54±21.82	125.00±17.16	112.57±12.04	108.09±16.98	106.30±6.01
GPT (K. U)	27.39±4.94	28.29±5.71	26.01±5.36	23.65±3.98	23.79±3.24
Al-P (K.A. U)	21.84±1.58	19.64±2.09	18.06±1.87	19.83±3.57	19.17±1.86
Ch-E (mU/ml)	339.2±16.0	348.2±12.7	332.0±16.3	320.8±9.5	323.6±20.0
T. prot. (g/dl)	6.79±0.18	6.83±0.21	6.83±0.24	6.77±0.21	6.82±0.14
Albumin (g/dl)	3.03±0.27	3.16±0.18	2.96±0.17	3.04±0.12	2.98±0.14
A/G	0.78±0.07	0.86±0.08	0.77±0.06	0.82±0.05	0.78±0.05
T. chol. (mg/dl)	40.27±5.32	38.55±2.75	38.34±4.49	35.35±1.87*	37.03±4.35
T. G. (mg/dl)	67.14±17.95	73.80±15.07	73.09±19.83	66.26±14.64	55.04±9.09
Glucose (mg/dl)	131.9±12.1	130.7±23.1	127.7±7.5	131.5±13.0	133.8±9.5
Urea-N (mg/dl)	16.85±1.54	16.81±1.66	16.90±1.93	15.66±1.80	15.18±1.01
Creat. (mg/dl)	0.871±0.051	0.874±0.031	0.880±0.053	0.862±0.035	0.886±0.046
Na (mEq/l)	139.74±2.93	139.89±3.09	138.40±2.71	140.20±2.16	141.15±2.56
K (mEq/l)	4.84±0.43	4.57±0.18	4.32±0.35	4.40±0.34	4.35±0.23
Ca (mg/dl)	10.44±0.23	10.39±0.34	10.38±0.49	10.26±0.24	10.35±0.18
P (mg/dl)	4.80±0.66	5.04±0.53	4.94±0.42	4.94±0.36	4.98±0.24

Significant difference from control * : P<0.05 X̄ ± S.D.

Table 3-4 Biochemical findings in female rats treated with TMS-19-Q orally for 9 months

	Control	250 mg/kg	500 mg/kg	1,000mg/kg	2,000mg/kg
N	10	10	10	10	10
GOT (K. U)	177.48±66.48	209.19±90.04	140.18±32.98	149.63±49.06	133.91±43.00
GPT (K. U)	40.70±13.00	40.10±8.12	29.41±7.51*	29.65±5.90*	24.38±7.91*
Al-P (K.A. U)	15.22±1.95	13.77±2.28	15.86±3.33	13.75±2.14	12.61±2.16
Ch-E (mU/ml)	1469.8±74.2	1417.9±45.1	1431.6±33.9	1432.5±52.2	1393.3±53.9
T. prot. (g/dl)	7.78±0.22	7.66±0.50	7.70±0.33	7.76±0.29	7.71±0.27
Albumin (g/dl)	3.65±0.18	3.65±0.25	3.54±0.22	3.55±0.25	3.52±0.27
A/G	0.88±0.05	0.91±0.06	0.85±0.05	0.85±0.09	0.84±0.09
T. chol. (mg/dl)	81.90±8.84	81.98±6.55	76.65±6.99	76.38±6.51	73.67±4.70
T. G. (mg/dl)	44.57±13.74	48.68±12.35	41.03±11.54	47.22±15.28	42.58±9.84
Glucose (mg/dl)	118.1±13.2	115.3±10.7	118.5±11.6	109.8±9.70	117.1±11.4
Urea-N (mg/dl)	20.19±2.46	19.47±2.68	20.46±4.10	19.90±2.60	19.83±1.71
Creat. (mg/dl)	0.893±0.0096	0.890±0.068	0.887±0.060	0.863±0.062	0.899±0.070
Na (mEq/l)	136.72±5.02	137.19±2.60	141.48±3.09*	137.17±2.27	138.08±3.28
K (mEq/l)	3.96±0.29	4.18±0.44	4.23±0.25	4.08±0.26	3.98±0.44
Ca (mg/dl)	10.27±0.26	10.22±0.25	10.18±0.50	10.01±0.29	9.89±0.21
P (mg/dl)	3.59±0.67	3.42±0.80	3.81±0.49	4.33±1.30	3.60±0.86

Significant difference from control * : P<0.05 X̄ ± S.D.

Table 3-5 Biochemical findings in male rats treated orally with TMS-19-Q for 9 months and recovered for 2 months

	Control	250 mg/kg	500 mg/kg	1,000mg/kg	2,000mg/kg
N	6	6	6	6	6
GOT (K. U)	120.08±11.70	130.35±28.69	118.56±21.52	134.62±21.54	121.97±19.35
GPT (K. U)	34.48±4.42	32.55±6.13	28.86±6.18	30.58±5.14	32.60±5.01
Al-P (K.A. U)	19.38±2.90	20.92±3.88	16.43±1.86	17.80±2.53	18.25±1.65
Ch-E (mU/ml)	551.8±29.9	532.0±47.1	537.3±41.7	537.3±39.1	539.3±47.4
T. prot. (g/dl)	6.60±0.15	6.71±0.29	6.76±0.16	6.72±0.16	6.82±0.31
Albumin (g/dl)	2.87±0.17	3.01±0.27	2.88±0.16	2.88±0.21	3.11±0.20*
A/G	0.768±0.056	0.818±0.107	0.750±0.089	0.758±0.100	0.840±0.064
T. chol. (mg/dl)	53.88±5.42	53.45±4.57	49.03±5.35	50.00±4.03	52.13±4.86
T. G. (mg/dl)	118.83±50.28	135.83±33.88	114.48±31.51	108.33±37.00	82.35±15.04
Glucose (mg/dl)	138.4±12.9	137.3±10.1	149.4±21.9	147.8±12.3	140.5±7.1
Urea-N (mg/dl)	16.48±0.55	16.95±0.64	17.08±0.60	16.57±1.34	16.40±0.96
Creat. (mg/dl)	1.015±0.031	1.090±0.054*	1.110±0.068*	1.070±0.041*	1.105±0.056*
Na (mEq/l)	136.72±1.33	136.98±2.85	135.92±1.70	135.25±2.28	137.93±1.50
K (mEq/l)	4.93±0.24	4.97±0.25	4.70±0.26	4.73±0.13	4.79±0.17
Ca (mg/dl)	10.02±0.24	9.94±0.22	10.14±0.29	10.48±0.19*	10.82±0.72*
P (mg/dl)	4.93±0.28	4.86±0.50	4.87±0.39	4.90±0.18	4.99±0.40

Significant difference from control * : P<0.05

$\bar{X} \pm S.D.$

Table 3-6 Biochemical findings in female rats treated orally with TMS-19-Q for 9 months and recovered for 2 months

	Control	250 mg/kg	500 mg/kg	1,000mg/kg	2,000mg/kg
N	6	6	6	6	6
GOT (K. U)	136.52±41.51	143.05±36.10	168.70±30.24	122.83±14.67	151.56±27.05
GPT (K. U)	35.60±12.54	35.88±8.18	34.80±8.39	32.72±13.85	44.53±16.80
Al-P (K.A. U)	13.67±1.84	12.78±1.95	13.62±3.10	17.20±7.52	13.52±2.39
Ch-E (mU/ml)	2022.2±139.3	2136.8±89.8	1966.5±119.0	1831.3±116.2	1983.3±128.5
T. prot. (g/dl)	7.72±0.39	7.78±0.24	7.88±0.27	7.86±0.23	7.98±0.45
Albumin (g/dl)	3.68±0.09	3.79±0.15	3.47±0.28	3.57±0.37	3.90±0.27
A/G	0.913±0.072	0.947±0.060	0.790±0.085	0.840±0.131	0.962±0.088
T. chol. (mg/dl)	83.45±4.00	85.22±3.80	77.23±5.42*	76.02±10.31	83.68±7.50
T. G. (mg/dl)	58.52±18.04	65.75±19.64	56.22±15.88	47.23±13.25	57.45±16.31
Glucose (mg/dl)	120.1±13.2	129.8±18.5	135.8±13.9	122.7±12.1	135.4±22.1
Urea-N (mg/dl)	17.95±1.17	17.55±1.56	18.28±2.36	18.52±1.56	18.28±1.35
Creat. (mg/dl)	1.110±0.062	1.075±0.062	1.130±0.041	1.145±0.044	1.155±0.072
Na (mEq/l)	136.08±3.42	136.58±1.69	137.90±2.48	135.40±5.83	138.77±1.85
K (mEq/l)	4.60±0.32	4.81±0.69	4.70±0.37	4.48±0.49	4.46±0.22
Ca (mg/dl)	10.56±0.83	9.77±0.40	9.48±0.18*	9.27±0.19*	9.41±0.44*
P (mg/dl)	4.11±0.66	4.86±0.73	4.78±0.66	4.95±0.73	4.33±0.80

Significant difference from control * : P<0.05

$\bar{X} \pm S.D.$

Table 4-1 Urinalysis in rats treated orally with TMS-19-Q for 4.5 months

		Control	250mg/kg	500mg/kg	1,000mg/kg	2,000mg/kg
N		10	10	10	10	10
Male	Urobilinogen ±	7	7	5	6	8
	+	3	3	5	4	2
	Occult blood -	10	10	10	10	10
	Protein ±	0	0	1	0	0
	+	1	3	3	5	1
	‡	9	7	6	5	9
	Glucose -	10	10	10	10	10
	pH 6	9	7	4	8	4
	7	1	3	6	2	6
	8	0	0	0	0	0
Female	Urobilinogen ±	6	5	6	7	5
	+	4	5	4	3	5
	Occult blood -	10	10	10	10	10
	Protein ±	0	0	0	0	0
	+	5	8	7	6	3
	‡	5	2	3	4	7
	Glucose -	10	10	10	10	10
	pH 6	1	5	6	0	0
	7	9	5	4	10	8
	8	0	0	0	0	2

Table 4-2 Urinalysis in rats treated orally with TMS-19-Q for 9 months

		Control	250mg/kg	500mg/kg	1,000mg/kg	2,000mg/kg
N		10	10	10	10	10
Male	Urobilinogen ±	10	10	10	10	10
	Occult blood -	10	10	10	10	10
	Protein -	0	0	0	0	0
	±	0	0	0	0	0
	+	1	0	1	0	2
	‡	3	6	5	1	4
	‡‡	6	4	4	9	4
	Glucose -	10	10	10	10	10
	pH 6	4	6	3	1	3
	7	2	4	6	4	5
Female	8	4	0	1	5	2
	Urobilinogen ±	10	10	10	10	10
	Occult blood -	10	10	10	10	10
	Protein -	0	1	0	0	0
	±	5	4	3	3	3
	+	3	2	4	3	4
	‡	2	3	1	3	3
	‡‡	0	0	2	1	0
	Glucose -	10	10	10	10	10
	pH 6	4	8	5	5	6
	7	2	1	4	4	3
	8	4	1	1	1	1

Table 4-3 Urinary sediments in rats treated orally with TMS-19-Q for 9 months

		Control	250mg/kg	500mg/kg	1,000mg/kg	2,000mg/kg
N		10	10	10	10	10
Male	Erythrocyte	—	10	10	10	9
		±	0	0	0	1
	Leucocyte	—	10	10	10	10
	Epithelial cell	—	2	2	1	1
		±	7	8	8	9
		+	1	0	1	0
	Cast	—	10	8	10	8
		±	0	2	0	2
	Crystals	—	0	0	1	1
		±	9	7	7	9
		+	1	2	1	0
		⧻	0	1	1	0
Female	Erythrocyte	—	10	10	10	10
		±	0	0	0	0
	Leucocyte	—	10	10	10	10
	Epithelial cell	—	0	2	2	1
		±	9	8	8	9
		+	1	0	0	0
	Cast	—	9	9	8	9
		±	1	1	2	1
	Crystals	—	0	2	3	0
		±	8	8	6	10
		+	2	0	1	0
		⧻	0	0	0	0

Table 4-4 Urinalysis in rats treated orally with TMS-19-Q for 9 months and recovered for 2 months

		Control	250mg/kg	500mg/kg	1,000mg/kg	2,000mg/kg
N		6	6	6	6	6
Male	Urobilinogen	±	6	6	6	6
	Occult blood	—	6	6	5	4
		±	0	0	1	2
	Protein	+	0	1	0	0
		⧻	2	2	1	1
		⧻	4	3	5	5
	Glucose	—	6	6	6	6
	pH	6	5	1	2	0
		7	0	3	3	5
		8	1	2	1	1
Female	Urobilinogen	±	6	6	6	6
	Occult blood	—	6	6	6	5
		±	0	0	0	1
	Protein	±	0	0	0	1
		+	2	0	0	0
		⧻	3	2	4	3
		⧻	1	4	2	3
	Glucose	—	6	6	6	6
	pH	6	0	2	0	1
		7	1	2	2	3
		8	5	2	3	2
		9	0	0	1	0

Table 4-5 Urinary sediments in rats treated orally with TMS-19-Q for 9 months and recovered for 2 months

		Control	250mg/kg	500mg/kg	1,000mg/kg	2,000mg/kg
N		6	6	6	6	6
Male	Erythrocyte -	6	6	6	5	6
	±	0	0	0	1	0
	Leucocyte -	6	5	6	5	6
	±	0	1	0	1	0
	Epithelial cell -	1	4	1	2	0
	±	4	1	4	4	6
	+	1	1	1	0	0
	Cast -	6	5	4	5	6
	±	0	1	2	1	0
	Crystals -	4	2	3	1	5
	±	2	3	3	3	1
	+	0	1	0	1	0
	++	0	0	0	1	0
Female	Erythrocyte -	6	6	6	6	6
	±	0	0	0	0	0
	Leucocyte -	6	6	5	6	6
	±	0	0	1	0	0
	Epithelial cell -	1	0	0	0	0
	±	3	6	4	2	1
	+	2	0	2	4	5
	Cast -	6	6	6	6	6
	±	0	0	0	0	0
	Crystals -	5	5	5	1	5
	±	1	0	1	5	1
	+	0	1	0	0	0
	++	0	0	0	0	0

Table 5-1 Organ weights in male rats treated orally with TMS-19-Q for 4.5 months

	Control	250 mg/kg	500 mg/kg	1,000 mg/kg	2,000 mg/kg
N	10	10	10	10	10
Body weight (g)	330.4±17.9	347.2±26.2	327.6±20.3	329.8±20.6	331.5±21.4
Brain (mg)	1896±79	1931±46	1925±61	1955±70	1959±55
(mg/100g)	576±44	559±44	589±31	594±29	592±26
Heart (mg)	858±66	871±58	878±60	884±45	889±54
(mg/100g)	259±10	253±27	268±7*	268±10	268±3*
Lung (mg)	1063±63	1053±65	1049±98	1032±87	1068±58
(mg/100g)	322±19	305±25	320±16	311±25	323±14
Liver (mg)	8112±566	8258±565	8014±648	8084±720	8559±823
(mg/100g)	2454±63	2389±215	2444±76	2448±81	2578±108*
Kidney (L) (mg)	1009±62	1052±84	1023±59	1034±79	1047±75
(mg/100g)	305±10	305±35	313±13	314±16	316±10*
(R) (mg)	1001±79	1040±81	1037±84	1016±62	1037±56
(mg/100g)	303±14	301±33	317±16	308±7	313±9
Spleen (mg)	502±33	506±34	496±46	478±37	518±60
(mg/100g)	152±7	146±14	151±9	145±9	156±18
Pituitary (mg)	9.7±1.3	10.3±0.8	9.8±1.5	10.0±0.8	11.5±2.2*
(mg/100g)	2.9±0.3	3.0±0.2	3.0±0.3	3.0±0.2	3.5±0.7*
Thymus (mg)	153±14	161±11	160±22	159±31	150±20
(mg/100g)	46±3	46±4	49±5	46±5	45±4
Adrenal(L) (mg)	21.0±1.8	20.5±1.9	20.5±2.2	20.4±1.9	22.0±2.4
(mg/100g)	6.1±1.1	6.0±0.8	6.3±0.6	6.2±0.4	6.7±0.7
(R) (mg)	20.1±2.7	19.9±2.2	19.8±2.0	20.3±1.6	20.7±2.6
(mg/100g)	6.1±0.8	5.8±0.9	6.0±0.5	6.2±0.3	6.3±0.8
Testis (L) (mg)	1454±52	1484±72	1452±71	1485±68	1480±92
(mg/100g)	441±23	429±26	444±17	451±28	448±35
(R) (mg)	1401±65	1449±72	1406±80	1441±72	1456±81
(mg/100g)	424±14	419±31	430±23	438±25	441±36
Epididy.(L) (mg)	472±19	481±17	470±25	480±26	482±40
(mg/100g)	143±7	139±13	144±8	146±9	146±15
(R) (mg)	456±33	484±23*	471±38	481±41	480±27
(mg/100g)	138±9	140±13	144±11	146±12	145±11
Caecum (mg)	3149±406	5740±1515*	6371±1926*	7103±944*	9026±2178*
(mg/100g)	954±116	1671±488*	1954±624*	2157±277*	2719±642*

Significant difference from control * : P<0.05 X ±S. D.

Table 5-2 Organ weights in female rats treated orally with TMS-19-Q for 4.5 months

	Control	250 mg/kg	500 mg/kg	1,000 mg/kg	2,000 mg/kg
N	10	10	10	10	10
Body weight (g)	184.8±9.8	188.8±6.0	191.8±10.3	188.8±8.1	186.1±10.0
Brain (mg)	1801±71	1802±85	1811±43	1792±58	1835±57
(mg/100g)	978±72	956±54	946±42	950±32	988±54
Heart (mg)	559±35	597±40*	595±37*	586±37	597±41*
(mg/100g)	303±19	316±18	311±28	311±25	321±20
Lung (mg)	807±76	838±89	820±48	788±50	874±99
(mg/100g)	438±52	444±46	429±34	418±32	472±44
Liver (mg)	4778±346	4873±344	4856±255	4897±253	4902±250
(mg/100g)	2586±128	2580±136	2535±136	2595±90	2638±142
Kidney (L) (mg)	636±38	656±48	679±38*	678±37*	677±37*
(mg/100g)	345±24	348±21	354±19	359±7	364±22
(R) (mg)	623±33	635±27	665±24*	668±54*	653±28*
(mg/100g)	338±19	337±16	347±12	354±28	351±17
Spleen (mg)	363±28	384±25	374±32	374±31	389±44
(mg/100g)	197±12	203±14	196±19	198±12	209±17
Pituitary (mg)	14.4±2.6	14.9±1.8	16.4±1.9	15.5±2.1	17.0±2.3*
(mg/100g)	7.8±1.4	7.9±0.9	8.6±1.0	8.2±0.9	9.1±1.2*
Thymus (mg)	128±14	147±15*	140±9*	146±23	140±27
(mg/100g)	69±7	78±9*	73±5	77±10	75±13
Adrenal (L) (mg)	26.9±2.3	26.1±2.7	28.6±2.3	28.1±2.0	30.2±2.2*
(mg/100g)	14.6±1.5	13.9±1.4	14.9±1.1	14.9±1.2	16.2±1.3*
(R) (mg)	25.9±2.1	25.2±1.7	27.7±2.4	26.7±1.9	28.3±3.4
(mg/100g)	14.0±1.3	13.3±0.9	14.4±0.7	14.2±1.1	15.3±2.0
Ovary (L) (mg)	30.8±4.5	32.0±4.5	38.3±5.2*	33.6±5.1	35.4±7.1
(mg/100g)	16.7±2.5	16.9±2.3	19.9±2.3*	17.8±2.5	19.0±3.7
(R) (mg)	32.6±6.2	30.2±6.0	34.1±7.5	32.0±2.2	37.5±4.2
(mg/100g)	17.6±3.2	16.0±3.1	17.7±3.5	17.0±1.2	20.1±1.9*
Uterus (mg)	440±71	433±89	524±72	442±65	466±77
(mg/100g)	239±42	229±45	274±38	234±34	250±36
Caecum (mg)	2553±475	3849±942*	4587±965*	5125±1450*	4834±1262*
(mg/100g)	1378±227	2044±513*	2387±460*	2711±721*	2588±643*

Significant difference from control * : P<0.05 X̄±S.D.

Table 5-3 Organ weights in male rats treated orally with TMS-19-Q for 9 months

	Control	250 mg/kg	500 mg/kg	1,000 mg/kg	2,000 mg/kg
N	10	10	10	10	10
Body weight (g)	383.6±21.7	390.3±22.4	390.6±23.4	376.9±16.0	381.3±18.5
Brain (mg)	1980±76	1996±27	2009±63	1983±51	2004±30
(mg/100g)	517±30	513±29	516±26	527±22	527±27
Heart (mg)	979±78	973±89	1009±76	961±73	1010±39
(mg/100g)	255±11	249±14	258±10	255±18	265±12
Lung (mg)	1318±156	1246±180	1249±105	1208±116	1326±111
(mg/100g)	344±43	318±30	320±27	321±39	349±39
Liver (mg)	9199±760	9272±554	9680±951	9318±534	9439±409
(mg/100g)	2397±121	2376±36	2476±144	2472±70	2477±94
Kidney (L) (mg)	1184±121	1195±78	1237±113	1180±57	1229±58
(mg/100g)	308±19	306±15	316±17	313±14	323±10*
(R) (mg)	1162±93	1155±78	1172±90	1144±63	1209±45
(mg/100g)	303±16	296±15	300±9	304±12	318±18
Spleen (mg)	566±55	553±42	552±72	541±40	555±43
(mg/100g)	148±10	142±6	141±12	144±9	146±9
Pituitary (mg)	9.9±1.8	9.6±1.2	10.1±0.9	9.9±0.9	10.3±0.6
(mg/100g)	2.6±0.4	2.5±0.3	2.6±0.2	2.6±0.2	2.7±0.2
Thymus (mg)	82±18	103±19*	97±23	97±18	103±20*
(mg/100g)	21±4	26±5*	25±5	26±5*	27±5*
Adrenal(L) (mg)	20.9±3.0	20.6±2.1	21.0±2.4	21.7±2.4	21.0±1.3
(mg/100g)	5.5±0.7	5.3±0.7	5.4±0.4	5.8±0.6	5.5±0.4
(R) (mg)	19.3±1.9	20.1±1.1	19.8±1.8	21.0±2.1	21.9±2.6*
(mg/100g)	5.0±0.5	5.2±0.2	5.1±0.4	5.6±0.6*	5.8±0.9*
Testis (L) (mg)	1446±99	1484±58	1529±81	1548±59*	1504±77
(mg/100g)	377±22	381±17	392±23	411±21*	396±31
(R) (mg)	1411±75	1457±64	1448±67	1474±42*	1499±73*
(mg/100g)	368±23	374±18	372±23	392±21*	394±24*
Epididym(L) (mg)	458±38	466±31	480±23	476±29	481±41
(mg/100g)	119±7	120±11	124±11	126±8*	127±14
(R) (mg)	445±35	476±14*	468±29	469±27	484±29*
(mg/100g)	116±9	123±8	120±12	125±9*	127±10*
Caecum (mg)	3269±892	4516±609*	5860±593*	6703±1883*	8486±1439*
(mg/100g)	854±237	1164±192*	1499±113*	1782±494*	2233±412*

Significant difference from control * : P<0.05

$\bar{X} \pm S. D.$

Table 5-4 Organ weights in female rats treated orally with TMS-19-Q for 9 months

	Control	250 mg/kg	500 mg/kg	1,000 mg/kg	2,000 mg/kg
N	10	10	10	10	10
Body weight (g)	216.9±14.8	224.2±14.2	215.8±16.0	202.2±12.8	199.4±12.5
Brain (mg)	1864±55	1862±24	1846±58	1854±43	1848±51
(mg/100g)	863±55	834±56	859±57	920±60*	929±46*
Heart (mg)	642±55	645±51	643±38	624±42	643±38
(mg/100g)	296±22	288±19	299±16	309±15	323±17*
Lung (mg)	884±113	865±67	967±93	908±106	953±113
(mg/100g)	408±51	386±25	451±58	450±52	478±50*
Liver (mg)	5392±444	5494±394	5447±387	5177±437	5224±386
(mg/100g)	2485±81	2451±95	2526±79	2558±95	2620±125*
Kidney (L) (mg)	709±59	735±41	729±43	701±54	716±48
(mg/100g)	327±23	329±20	339±20	347±13*	360±22*
(R) (mg)	690±52	727±52	707±33	694±50	701±36
(mg/100g)	318±19	325±18	329±17	343±15*	352±17*
Spleen (mg)	385±37	403±33	393±38	381±32	381±44
(mg/100g)	178±10	180±16	182±10	189±20	191±17*
Pituitary (mg)	14.4±3.0	14.9±1.9	14.9±4.2	13.6±2.8	13.6±3.6
(mg/100g)	6.6±1.4	6.7±0.7	6.9±1.8	6.7±1.3	6.8±1.6
Thymus (mg)	86±12	100±23	78±18	81±22	76±13
(mg/100g)	40±5	45±9	36±6	40±10	38±5
Adrenal(L) (mg)	25.6±2.2	26.1±2.6	25.6±2.3	25.9±2.1	26.5±2.7
(mg/100g)	11.8±0.7	11.6±1.3	11.9±1.1	12.9±1.5	13.3±1.7*
(R) (mg)	24.1±2.2	24.3±3.1	24.2±1.5	23.2±2.5	25.4±3.2
(mg/100g)	11.1±0.7	10.9±1.4	11.2±0.9	11.5±1.5	12.8±2.0*
Ovary (L) (mg)	30.5±11.7	33.4±5.1	32.1±4.6	29.6±4.3	32.0±6.7
(mg/100g)	14.0±5.2	14.9±1.7	14.9±1.8	14.6±1.7	15.9±2.7
(R) (mg)	31.1±9.8	30.8±4.4	30.4±4.3	29.1±4.0	29.9±5.3
(mg/100g)	14.3±4.5	13.7±1.5	14.1±1.8	14.3±1.5	15.0±2.7
Uterus (mg)	645±113	615±124	626±139	659±227	676±85
(mg/100g)	298±54	276±61	292±73	324±99	340±49
Caecum (mg)	3076±265	3726±388*	4353±1030*	5200±1094*	4824±1399*
(mg/100g)	1424±158	1664±168*	2017±458*	2576±511*	2399±585*

Significant difference from control * : P<0.05 X±S.D.

Table 5-5 Organ weights in male rats treated orally with TMS-19-Q for 9 months and recovered for 2 months

	Control	250 mg/kg	500 mg/kg	1,000 mg/kg	2,000 mg/kg
N	6	6	6	6	6
Body weight (g)	424.8±26.4	450.4±23.4	429.7±28.9	449.8±23.4	420.3±15.4
Brain (mg)	1982±59	2040±33	1992±33	2005±52	2016±83
(mg/100g)	491±32	475±22	490±33	474±24	512±36
Heart (mg)	977±68	1036±58	1021±53	1006±52	978±33
(mg/100g)	241±12	241±6	251±11	237±8	248±8
Lung (mg)	1320±134	1343±155	1466±290	1321±116	1509±212
(mg/100g)	328±49	313±41	365±100	313±39	383±55
Liver (mg)	9742±707	10382±432	9989±718	10441±700	9616±484
(mg/100g)	2404±43	2417±83	2452±115	2462±67	2436±82
Kidney (L) (mg)	1147±88	1267±57*	1242±63	1281±61*	1248±92
(mg/100g)	283±13	295±10	305±14*	303±14*	316±20*
(R) (mg)	1161±87	1239±36	1212±87	1231±70	1177±59
(mg/100g)	287±6	289±11	298±16	291±12	299±17
Spleen (mg)	578±62	577±62	556±46	571±29	550±36
(mg/100g)	143±13	134±11	136±3	135±6	140±10
Pituitary (mg)	9.5±0.8	10.0±0.8	10.2±0.5	10.8±1.9	10.4±0.8
(mg/100g)	2.3±0.2	2.3±0.2	2.5±0.2	2.5±0.5	2.6±0.1*
Thymus (mg)	106±24	108±24	106±31	101±23	77±29
(mg/100g)	26±6	25±6	26±7	24±6	19±7
Adrenal(L) (mg)	19.3±1.4	20.3±1.5	20.6±1.5	22.1±2.2*	21.6±1.1*
(mg/100g)	4.8±0.5	4.7±0.3	5.1±0.4	5.2±0.6	5.5±0.2*
(R) (mg)	18.6±1.5	18.9±1.4	20.9±1.7*	20.4±1.6	19.6±0.7
(mg/100g)	4.6±0.3	4.4±0.2	5.1±0.4*	4.8±0.5	5.0±0.3
Testis (L) (mg)	1436±68	1306±405	1523±94	1506±86	1487±54
(mg/100g)	356±23	302±90	374±20	357±34	377±12
(R) (mg)	1241±412	1338±245	1521±66	1389±253	1437±76
(mg/100g)	311±108	310±52	374±18	328±59	364±14
Epididy(L) (mg)	428±27	393±85	473±34*	471±33*	520±91*
(mg/100g)	106±8	92±20	116±6*	112±13	131±21*
(R) (mg)	400±79	422±78	468±34	472±37	466±26
(mg/100g)	99±22	98±17	115±3	112±12	118±8
Caecum (mg)	3748±377	4469±1007	4683±1733	4351±1873	5283±2103
(mg/100g)	932±137	1043±253	1161±452	1047±492	1335±510

Significant difference from control * : P<0.05

$\bar{X} \pm S. D.$

Table 5-6 Organ weights in female rats treated orally with TMS-19-Q for 9 months and recovered for 2 months

	Control	250 mg/kg	500 mg/kg	1,000 mg/kg	2,000 mg/kg
N	6	6	6	6	6
Body weight (g)	245.8±19.7	263.5±20.7	238.3±10.8	223.7±15.7	243.3±17.5
Brain (mg)	1848±29	1839±46	1813±98	1856±33	1842±42
(mg/100g)	810±68	752±51	820±26	890±52*	821±49
Heart (mg)	642±39	694±44	671±57	634±36	679±33
(mg/100g)	281±19	283±9	304±14*	303±13*	302±18
Lung (mg)	1010±279	1150±423	1255±202	1282±228	1046±154
(mg/100g)	442±123	478±214	567±77	619±143*	467±81
Liver (mg)	5453±392	6023±470*	5744±341	5311±548	5771±404
(mg/100g)	2381±140	2455±94	2599±108*	2535±160	2565±130*
Kidney (L) (mg)	724±36	794±53*	757±33	718±43	754±47
(mg/100g)	317±19	324±21	343±12*	344±20*	335±16
(R) (mg)	720±28	770±57	726±25	738±35	755±32
(mg/100g)	315±19	314±15	329±10	353±15*	336±11*
Spleen (mg)	397±37	420±26	384±23	395±47	415±56
(mg/100g)	173±7	172±17	174±9	190±31	184±17
Pituitary (mg)	13.4±3.7	14.3±1.8	13.6±3.2	15.8±2.2	13.8±3.1
(mg/100g)	5.9±1.7	5.9±0.9	6.1±1.3	7.6±1.4	6.2±1.6
Thymus (mg)	72±23	89±26	58±12	57±16	72±11
(mg/100g)	32±10	36±10	26±4	28±9	32±6
Adrenal (L) (mg)	23.5±1.9	27.2±3.0*	26.6±1.7*	26.7±2.9*	28.1±1.8*
(mg/100g)	10.3±1.1	11.1±1.3	12.0±0.6*	12.8±1.8*	12.5±1.3*
(R) (mg)	22.8±0.3	26.0±2.6*	25.2±1.6*	25.0±4.1	25.0±1.6*
(mg/100g)	10.0±0.9	10.7±1.2	11.4±0.9*	12.0±2.3	11.2±1.3
Ovary (L) (mg)	33.6±5.0	38.8±6.6	36.9±6.8	32.1±4.9	33.7±2.7
(mg/100g)	14.6±1.4	15.8±2.0	16.7±2.8	15.3±2.0	15.0±0.9
(R) (mg)	30.2±2.9	33.6±3.6	34.2±3.3	30.7±5.2	33.8±3.3
(mg/100g)	13.2±1.3	13.8±1.4	15.5±1.1*	14.6±1.9	15.1±1.5*
Uterus (L) (mg)	525±103	666±99*	678±118*	674±109*	620±76
(mg/100g)	231±53	273±47	307±50*	323±56*	278±47
Caecum (R) (mg)	2791±710	2837±469	3037±244	3201±1063	3769±1544
(mg/100g)	1218±309	1166±231	1373±79	1533±527	1649±539

Significant difference from control * : P<0.05

X ± S.D.

Table 6-1 Histopathological findings in male rats treated orally with TMS-19-Q for 4.5 months

Organ	Findings	Control					250 mg/kg					500 mg/kg					1,000 mg/kg					2,000 mg/kg				
		-	±	+	++	+	-	±	+	++	+	-	±	+	++	+	-	±	+	++	+	-	±	+	++	+
Liver	Disturbance of circulation																									
	Cell infiltration	6	4			10	7	3			8	2					6	4				7	3			
	Vacuolar degeneration			7	3						9	1					6	4				3	7			
	Granuloma-like degeneration	8	2				8	2			3	7					10					7	3			
Kidney	Proliferation of bile ducts	4	6				3	7			5	5					3	6	1			9	1			
	Disturbance of circulation	3	7				3	7			3	7					4	6				1	9			
	Cell infiltration	10					10				10						10					10				
	Thickening of glomerular wall	10					10				10						10					10				
Heart	Hyaline droplets degeneration of tubular epithelium	9	1				10				10						10					10				
	Vacuolar degeneration of tubular epithelium	10					1	9			1	9					10					10				
	Casts	6	4				9	1			9	1					10					10				
	Myocarditis	8	2				9	1			8	2					7	3				7	3			
Lung	Disturbance of circulation	10					10				10						9	1				10				
	Thickening of alveolar septa	8	2				10				10						10					10				
	Bronchial catarrh	10					10				10						9	1				9	1			
	Pneumonia	10					10				10						9	1				10				
Spleen	Deposition of hematogenic pigments			10							10						10					1	9			

No pathological changes in cerebrum, cerebellum, pancreas, thymus, thyroid, adrenal, lymph node, stomach, small intestine, large intestine, cecum, submandibular gland, urinary bladder, skin, bone marrow, skeletal muscle, testis, epididymis, seminal vesicle, prostate, and pituitary were observed.

- : NSL, ± : Slight, + : Mild, ++ : Moderate.

Table 6-2 Histopathological findings in female rats treated orally with TMS-19-Q for 4.5 months

N = 10

Organ	Findings	Control			250 mg/kg			500 mg/kg			1,000 mg/kg			2,000 mg/kg		
		-	±	+	+	+	+	-	±	+	+	±	+	-	±	+
Liver	Disturbance of circulation															
	Cell infiltration		7	3		7	3		7	3		9	1		1	9
	Vacuolar degeneration		7	3		1	6	3	1	6	3	1	8	1	1	6
	Granuloma-like degeneration		1	6	3		1	8	1				10			3
	Proliferation of bile ducts	2	7	1		1	7	2	3	7		3	7		3	4
		5	5			4	6		5	5		1	8	1	3	7
Kidney	Disturbance of circulation	6	4			2	8		1	9		2	7	1	4	6
	Cell infiltration	10				10			10			9	1		10	
	Thickening of glomerular wall	10				10			10			10			10	
	Hyaline droplets degeneration of tubular epithelium	10				10			10			10			10	
	Vacuolar degeneration of tubular epithelium		9	1			10			10			10		9	1
	Casts	10				9	1		9	1		9	1		10	
Heart	Myocarditis	9	1			9	1		10			10			9	1
Lung	Disturbance of circulation	9	1			9	1		8	2		10			10	
	Thickening of alveolar septa	10				10			9	1		10			8	2
	Bronchial catarrh	10				10			10			10			10	
	Pneumonia	10				9	1		10			10			9	1
Spleen	Deposition of hematogenic pigments		10				10			10			10			10

No pathological changes in cerebrum, cerebellum, pancreas, thymus, thyroid, adrenal, lymph node, stomach, small intestine, large intestine, cecum, submandibular gland, urinary bladder, skin, bone marrow, skeletal muscle, ovary, uterus and pituitary were observed.

- : NSL, ± : Slight, + : Mild, ++ : Moderate.

Table 6-3 Histopathological findings in male rats treated orally with TMS-19-Q for 9 months

Organ	Findings	Control					250 mg/kg					500 mg/kg					1,000 mg/kg					2,000 mg/kg				
		--	±	+	++		--	±	+	++		--	±	+	++		--	±	+	++		--	±	+	++	
Liver	Disturbance of circulation	3	7				3	7				6	4				6	4				2	8			
	Cell infiltration	4	6				2	8				2	8				1	8	1			2	8			
	Vascular degeneration		6	4				7	3				2	8				1	9				1	9		
	Granuloma-like degeneration		9	1				10					9	1				9	1				10			
Kidney	Proliferation of bile ducts		2	6	2			1	8	1			1	8	1			9	1			2	8			
	Disturbance of circulation		7	3				9	1				10					10				10				
	Cell infiltration		4	5	1			4	6				2	8				2	8			5	5			
	Thickening of glomerular wall		10					10					10					9	1			8	2			
	Hyaline droplets degeneration of tubular epithelium		7	2	1			9	1				8	2				10				9	1			
	Vascular degeneration of tubular epithelium			9	1			10					10					10					10			
Heart	Casts			6	4				9	1			8	2				9	1				8	2		
	Myocarditis		5	5				2	8				3	7				1	9			1	9			
Lung	Disturbance of circulation		10					10					10					10				10				
	Thickening of alveolar septa		9	1				9	1				10					10				9	1			
	Bronchial catarrh		10					10					9	1				10				9	1			
	Pneumonia		9			1		8	2				9	1				9	1			6	4			
Spleen	Deposition of hematogenic pigments			3	7				5	5			6	4					4	6			5	5		

No pathological changes in cerebrum, cerebellum, pancreas, thymus, thyroid, adrenal, lymph node, stomach, small intestine, large intestine, cecum, submandibular gland, urinary bladder, skin, bone marrow, skeletal muscle, testis, epididymis, seminal vesicle, prostate, and pituitary were observed.

—: NSL, ±: Slight, +: Mild, ++: Moderate.

Table 6-4 Histopathological findings in female rats treated orally with TMS-19-Q for 9 months

		N = 10											
Organ	Findings	Control				250 mg/kg				500 mg/kg			
		-	±	+	++	-	±	+	++	-	±	+	++
Liver	Disturbance of circulation	2	8			10				6	4		
	Cell infiltration		5	5		4	6			1	4	4	1
	Vacuolar degeneration		1	7	2		8	2		2	6	2	
	Granuloma-like degeneration		3	6	1	1	8	1		5	3	2	
Kidney	Proliferation of bile ducts		9	1		10				8	2		
	Disturbance of circulation	7	3			7	3			8	2		
	Cell infiltration	9	1			9	1			9	1		
	Thickening of glomerular wall	10				10				10			
	Hyaline droplets degeneration of tubular epithelium	9	1			9	1			10			
	Vacuolar degeneration of tubular epithelium		10			10				10			
Heart	Casts	3	7			3	7			3	7		
	Myocarditis	9	1			9	1			6	4		
Lung	Disturbance of circulation	10				9	1			10			
	Thickening of alveolar septa	9	1			10				10			
	Bronchial catarrh	10				10				10			
	Pneumonia	8	1	1		10				6	1	2	1
Spleen	Deposition of hematogenic pigments		4	6		6	4				3	7	

No pathological changes in cerebrum, cerebellum, pancreas, thymus, thyroid, adrenal, lymph node, stomach, small intestine, large intestine, cecum, submandibular gland, urinary bladder, skin, bone marrow, skeletal muscle, ovary, uterus and pituitary were observed.

- : NSI, ± : Slight, + : Mild, ++ : Moderate.

Table 6-5 Histopathological findings in male rats treated orally with TMS-19-Q for 9 months and recovered for 2 months

N=6

Organ	Findings	Control			250 mg/kg			500 mg/kg			1,000 mg/kg			2,000 mg/kg		
		-	±	+	++	-	±	+	++	-	±	+	++	-	±	++
Liver	Disturbance of circulation	3	3			2	4			1	5			2	4	
	Cell infiltration		5	1			4	2		5	1			4	2	
	Vacuolar degeneration		3	3			4	2		4	2			4	2	
	Granuloma-like degeneration		4	2			4	2		5	1			4	2	
Kidney	Proliferation of bile ducts		4	2			3	3		4	2			3	3	
	Disturbance of circulation	2	4				6			6				3	3	
	Cell infiltration		5	1			1	5		2	4			2	4	
	Thickening of glomerular wall		3	3			2	4		2	3	1		2	3	1
	Hyaline droplets degeneration of tubular epithelium		4	1	1		4	2		2	3	1		4	1	1
	Vacuolar degeneration of tubular epithelium		6				6			6				6		
Heart	Casts		3	2	1		4	2		3	2	1		4	2	
	Myocarditis	1	5				3	3		2	4			1	5	
Lung	Disturbance of circulation	6					6			6				6		
	Thickening of alveolar septa	6					6			4	1	1		6		
	Bronchial catarrh	6					6			4	2			5	1	
	Pneumonia	4	2				6			3	1	2		4	2	
Spleen	Deposition of hematogenic pigments		2	4			2	4			3	3			3	3

- : NSL, ± : Slight, + : Mild, ++ : Moderate.

Table 6-6 Histopathological findings in female rats treated orally with TMS-19-Q for 9 months and recovered for 2 months N 6

Organ	Findings	Control			250 mg/kg			500 mg/kg			1,000 mg/kg			2,000 mg/kg		
		--	±	+	++	--	±	+	++	--	±	+	++	--	±	++
Liver	Disturbance of circulation	2	4			2	4			6	5			1	4	1
	Cell infiltration			6			2	4		4	1	1			2	3
	Vacuolar degeneration		2	4			2	4		3	3			1	5	4
	Granuloma-like degeneration			6			2	4		4	1	1		2	3	1
Kidney	Proliferation of bile ducts		3	3			1	5		4	2			6	5	1
	Disturbance of circulation	5	1			3	3			1	5			2	4	3
	Cell infiltration	6				5	1			5	1			5	1	5
	Thickening of glomerular wall	3	3			2	4			2	4			4	2	3
	Hyaline droplets degeneration of tubular epithelium	6				4	2			5	1			6	5	1
	Vacuolar degeneration of tubular epithelium		5	1			6			4	2			5	1	6
Heart	Casts	4	2			2	3	1		6				4	2	4
	Myocarditis	3	3			4	2			2	4			3	3	2
Lung	Disturbance of circulation	6				6				6				6		6
	Thickening of alveolar septa	5	1			6				4		1	1	4	1	5
	Bronchial catarrh	4	2			6				4	2			6		6
	Pneumonia	2	3		1	5		1		1	3	1	1	1	4	1
Spleen	Deposition of hematogenic pigments				6				6				6			6

-- : NSL, ± : Slight, + : Mild, ++ : Moderate.

様変化および細胞浸潤が雌のほぼ全例と雄の数例に軽微から軽度な変化としてみられた (Photo. 1~3)。

腎臓ではうっ血像と尿細管上皮に脂肪滴沈着を主体とする空胞変性が雌雄ほぼ全例にみられた。また硝子円柱も対照群を含め各群に散見されたがいずれも軽微な変化であった (Photo. 4~5)。心臓では心筋炎像が雌雄ともほぼ全群に1~3例、軽微な変化として認められた (Photo. 6)。肺臓では、肺胞壁の肥厚、気管支カタルおよび肺炎が対照群ないし投与群に散見された (Photo. 7)。脾臓では赤脾髄におけるヘモジデリン沈着の軽度な増加を対照群を含む全例に認めた (Photo. 8)。

9か月試験群では雌雄とも対照群を含む全群で4.5か月試験群にみられた所見と同様な変化を各臓器で観察したが、肝臓における肉芽腫様変化や腎臓における雄の硝子円柱、心筋炎、脾臓のヘモジデリン沈着などいずれも4.5か月試験群と比べ、その程度および出現頻度において増加していた。

Photo. 1 TMS-19-Q 250mg/kg, 4.5 months
(Female)

Liver : Moderate cytoplasmic vacuolation.
H. E. $\times 200$

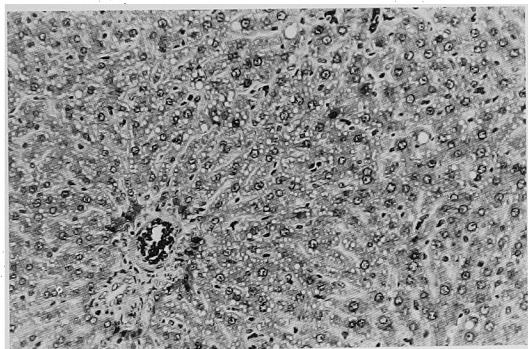


Photo. 2 Control, 4.5 months (Male)

Liver : Slight proliferation of the bile ducts.
H. E. $\times 150$

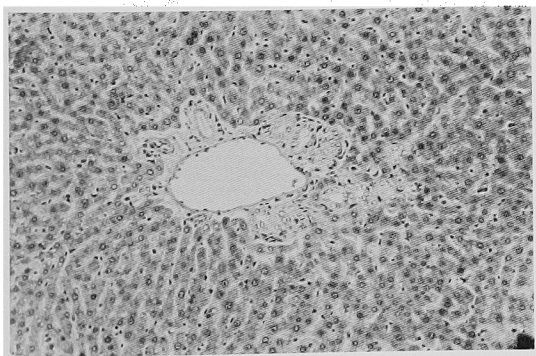


Photo. 3 Control, 4.5 months (Female)
Liver : Mild granuloma-like degeneration.
H. E. $\times 250$

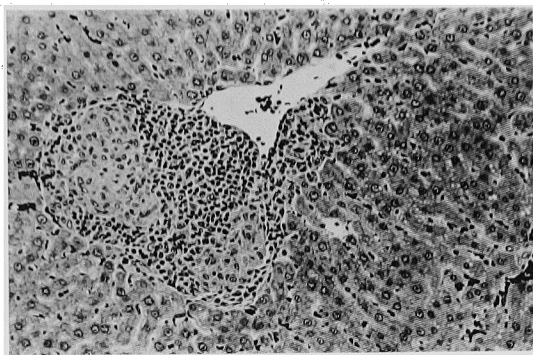


Photo. 4 TMS-19-Q 500mg/kg, 4.5 months
(Female)

Kidney : Slight vacuolation of the epithelium.
H. E. $\times 200$

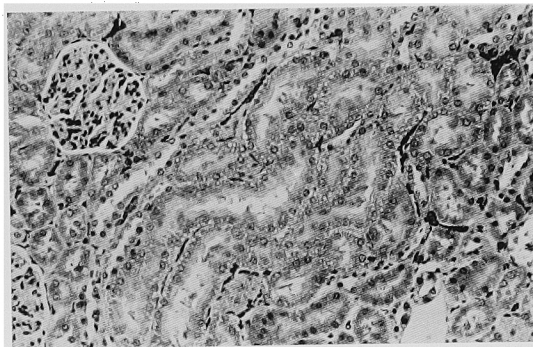


Photo. 5 Control, 9 months (Male)

Kidney : Slight hyaline casts deposition.
H. E. $\times 50$

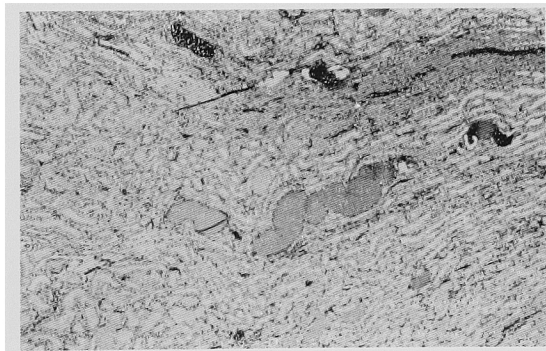


Photo. 6 Control, 4.5 months (Male)
Heart : Slight myocarditis. H. E. $\times 200$

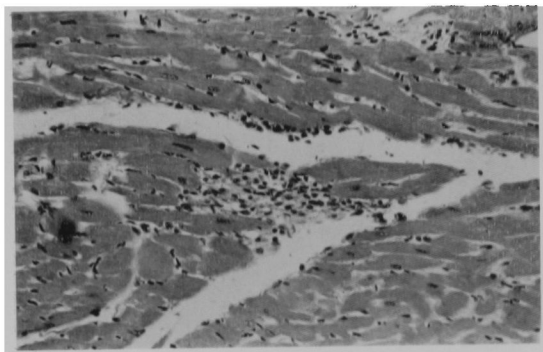


Photo. 7 TMS-19-Q 2,000mg/kg, 4.5 months
(Female)
Lung : Mild pneumonia. H. E. $\times 60$

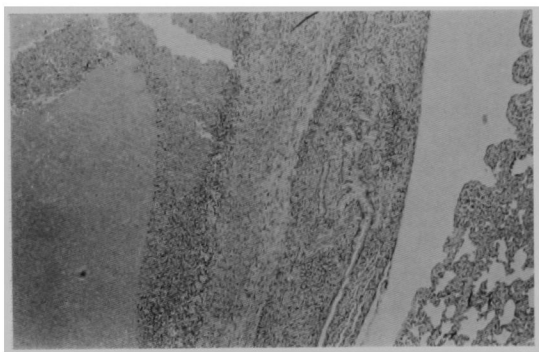


Photo. 8 TMS-19-Q 1,000mg/kg, 4.5 months
(Male)
Spleen : Mild hemosiderin deposition. H. E.
 $\times 300$

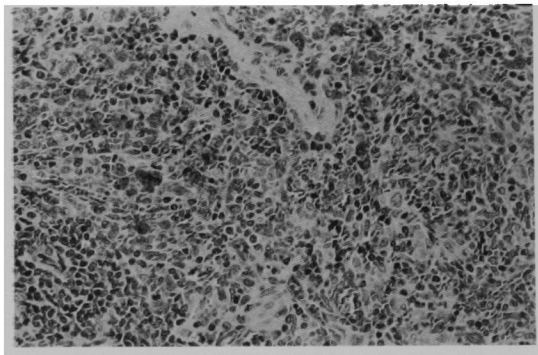


Photo. 9 TMS-19-Q 250mg/kg, recovery
(Female)

Liver : Mild proliferation of connective tissue
with proliferative bile ducts. H. E. $\times 150$

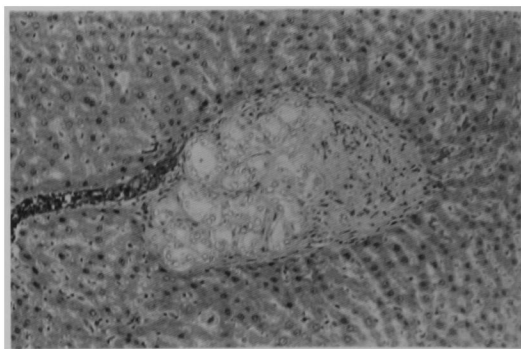


Photo. 10 TMS-19-Q 500mg/kg, recovery
(Female)

Kidney : Slight thickening of glomerular wall.
H. E. $\times 200$

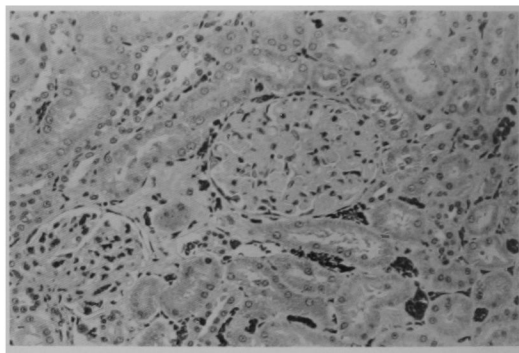


Photo. 11 TMS-19-Q 1,000mg/kg (Male)
Liver : Mild enlarged mitochondria, well-developed
rough endoplasmic reticulum, slight increase of
peroxysome and many fat droplets. $\times 7,500$

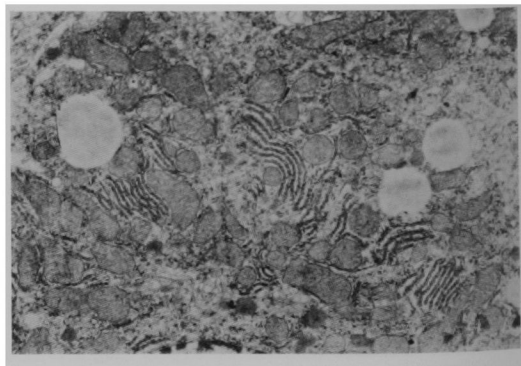
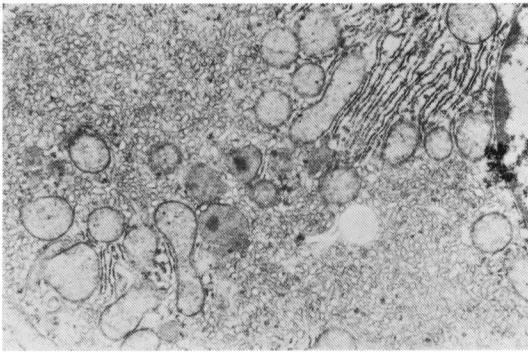


Photo. 12 TMS-19-Q 2,000mg/kg (Male)
Liver: Well-developed spherical smooth surfaced
endoplasmic reticulum. $\times 15,000$



回復試験群は主要臓器のみ検討した。全群で9か月試験群と同様な変化を示したが、特に、肝臓において、増生した胆管周囲に線維化がみられ (Photo. 9)、腎臓では間質への小円形細胞浸潤、糸球体係蹄壁の肥厚、尿管上皮の硝子滴変性が観察された (Photo. 10)。

9. 電子顕微鏡的検査

肝臓：4.5 か月、9か月試験群の 500mg/kg 以上の投与群で程度差はみられるものの、小葉辺縁帯でミトコンドリアの軽度膨化変性と粗面小胞体およびペルオキシゾームの増加、ならびに脂肪滴が観察された (Photo. 11)。また、小葉中心帯では球状滑面小胞体が密に分布し (Photo. 12)、ミトコンドリア、粗面小胞体は比較的粗であった。さらに、グリコーゲン顆粒の減少ないし消失がみられ、細胆管周辺には二次ライソゾーム顆粒の増加傾向もみられた。回復試験群ではこれらの変化は少なくなり、対照群とほぼ同程度の像であった。

腎臓：各試験群とも対照群と比べて特記すべき変化はみられなかった。

III. 考 察

一般症状でみられた喘鳴、鼻汁は散発的であり、対照群にもみられることから、薬物投与に起因するものとは考え難い。おそらく投与量が多いため、稀に、口から溢れた液を誤嚥することが原因と思われる。

生化学検査において、4.5 か月試験群の雄でみられた Alb. の減少、Ch-E の増加はしばしばネフローゼ症候群でみられる変化であるが、血清コレステロール、尿蛋白とも異常はなく腎の電顕的病理組織検査においてもネフローゼ症候群を示唆するような変化は認められなかった。これらの変化はいずれも軽度であり、雌、および9か月試験群ではみられていないことから本剤に起因する変化とは考え難い。

回復試験の尿潜血反応で 1,000、および 2,000mg/kg

群の数例に軽度の陽性例がみられたが、病理組織学的所見では腎障害はみられず、偶発的变化と思われる。

臓器重量において、亜急性毒性試験時と同様、4.5 および9か月試験群で雌雄とも用量相関をもって盲腸重量の増加を認めた。一般的に抗生物質の投与によってみられる盲腸肥大は腸内細菌叢の変動に起因した変化といわれており¹⁻⁶⁾、本剤も嫌気性菌に強い抗菌力をもつことより、この盲腸重量増加も同様の機序によるものと推察される。なお、回復試験群では有意差も用量相関もみられなくなるが、2,000mg/kg 群ではやや肥大傾向にあり、腸内細菌叢が正常に復帰するためには、なお長期間を要すると思われる。その他の臓器においても重量増加あるいは減少に有意差を認めるものが散見されたが、その変化は軽微であり、病理組織学的にも異常が認められず、薬物投与に起因する変化とは考え難い。

剖検所見においてみられた各試験群の肺臓における変化は対照群を含む各投与群で認められ、用量相関もみられなかった。

病理組織学的検査において、各試験群でみられた肝臓の細胞浸潤、肉芽腫様変化、細胞質の脂肪滴沈着および胆管増生などの変化は程度の差はあるものの対照群を含め全群でみられており、さらに、腎臓では、うっ血、尿管上皮の脂肪の沈着、脾臓ではヘモジリン沈着、心臓では心筋炎、肺臓では肺炎像がみられたが、これらの変化は肝臓と同様、対照群にもみられており、薬物により惹起された変化とは考え難い。肝臓の電顕所見では 500mg/kg 以上の投与群から対照群と比べ、粗面および滑面小胞体をはじめミトコンドリア、ペルオキシゾームおよびライソゾーム顆粒などに活動が亢進している像が観察されたが、生化学および光顕レベルでの病理組織学的検査所見においても異常は認められず、毒性発現による変化とは考えられない。

したがって、本試験において薬物投与に起因する毒性発現は認められず、最大無作用量は 2,000mg/kg 以上と推定する。

文 献

- 1) SAVAGE, D. C. & J. S. McALLISTER: Cecal enlargement and microbial flora in suckling mice given antibacterial drugs. *Infection and Immunity* 3: 342~349, 1971
- 2) 並木信重郎, 杉田和彦, 山岸三千男, 神郡邦男, 大村貞文, 田中一郎: マウス糞便菌叢および盲腸重量に対する AB-206 の影響. *Chemotherapy* 26 (S-4): 60~64, 1978
- 3) IWAI, A.: Fecal flora and Cecal weights in mice given Validamycin A. *実験動物* 23: 215~224, 1974
- 4) 高山 敏, 古浜和久, 加藤道幸, 山田明甫, 小野

- 寺威, 小河秀正, 秋元 健 : Cefoxitin の安全性に関する研究 第1報 急性, 亜急性および慢性毒性。Chemotherapy 26(S-1) : 150~175, 1978
- 5) 今村和憲, 鈴木 弘, 吉田俊夫, 岡宮英明, 尾崎浩, 塩原有一 : Cefotetan (YM 09330) のラットにおける腹腔内投与5週間毒性試験。Chemotherapy 30(S-1) : 213~227, 1982
- 6) 今井章浩, 森下けい子 : Aminobenzil penicillin (ABPC) および Aminocyclohexyl penicillin (ACPC) 経口投与によるマウスの糞便菌叢の変化および盲腸重量の変化について。Chemotherapy 23 : 3192~3196, 1975

TOXICITY STUDY OF TMS-19-Q (II)

CHRONIC TOXICITY TEST IN RATS

TOYOHICO MORINO, HARUKO ENDO, KAZUMI SHIRAIWA

MASAMI MIURA, JOJI YANO, KAZUHIKO MATSUMOTO

and KAZUO HAYANO

Toxicological Research Laboratories, Toyo Jozo Co., Ltd.

Chronic toxicity study of a new macrolide antibiotic, TMS-19-Q ; 3'-O-propionylleucomycin A₅, was performed in male and female rats. Daily dosages of 250, 500, 1,000 and 2,000mg/kg were administered orally for 9 months and recovery test was carried out for 2 months after discontinuing the drug.

There were no dead animals. Stridor and nasal fluid were observed in all groups including control. Any other abnormal symptoms and changes of body weights, food and water consumption, were not observed.

Urinalysis, hematological analysis, biochemical analysis of serum and organ weights were normal except hypertrophy of caecum with dose dependence in all dosage groups. Necropsy revealed no remarkable drug related abnormalities except caecum in all test groups.

Pathological examination revealed no remarkable drug-related abnormalities in the test groups.

The maximum non-effective dose in this study was estimated to be more than 2,000mg/kg.