

## TMS-19-Q の安全性に関する研究 (III)

## イス亜急性毒性試験

松本一彦・守野豊彦・佐野光一・三浦昌己  
矢野譲次・渡辺秀之・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

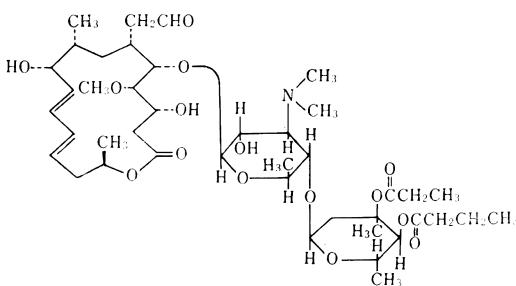
新マクロライド系抗生物質 TMS-19-Q のイスによる亜急性毒性試験を実施した。

動物は 1 群雌雄各 3 頭とし、90mg/kg, 180mg/kg および 360mg/kg/day を 1 か月間強制経口投与した。死亡例はみられず、体重変化、摂餌・摂水状況も薬物投与に起因する変化はみられなかった。一般症状では 180mg/kg および 360mg/kg 群で嘔吐が頻度高くみられた以外、特記すべき症状は認められなかった。尿・糞便検査、血液学的検査、血清生化学検査、心電図、眼底所見において、機能障害を疑わせるような変化はみられなかった。剖検・臓器重量、病理組織学的検査において薬物投与に起因する障害像は認められなかった。

以上のことより本試験における最大無作用量は、360mg/kg 以上と推定された。

TMS-19-Q ( $3''$ -O-propionylleucomycin A<sub>5</sub>) は東洋醸造株式会社医薬品研究所で合成された Fig. 1 の構造式をもつ新規マクロライド抗生物質である<sup>1)</sup>。本化合物は白色～帯黄色の粉末で臭いはなく、味は苦い。メタノール、エーテル、酢酸エチル、クロロホルムに極めて溶け易く、水、ヘキサンにほとんど溶けない物質である。本化合物はブドウ球菌をはじめとするグラム陽性菌、およびエリスロマイシンなどの類縁マクロライド耐性菌の一部にも抗菌力を示し、嫌気性菌、マイコプラズマ、レジオネラ、キャンピロバクターにも良好な抗菌力を示すことが知られている<sup>2~4)</sup>。また、ラットの亜急性毒性試験においても安全性の高い薬物であることが明らかにされている<sup>5)</sup>。本報では TMS-19-Q のイスを用いた 1 か月経口投与による亜急性毒性試験について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of TMS-19-Q



## I. 試験材料および方法

## 1. 被験薬物

TMS-19-Q は東洋醸造(株)医薬品研究所で合成され

Table 1 Dosing schedule for subacute toxicity study of TMS-19-Q in dogs

Group	Dose	Male		Female	
		N	Subject No.	N	Subject No.
Control	Lactose	3	1 ~ 3	3	13 ~ 15
TMS-90	90 mg/kg	3	4 ~ 5	3	16 ~ 18
TMS-180	180 mg/kg	3	6 ~ 9	3	19 ~ 21
TMS-360	360 mg/kg	3	10 ~ 12	3	22 ~ 24

た Lot No. TMS-1 を用いた。

## 2. 実験動物および飼育条件

生後 6 ~ 8 か月齢、体重 7 ~ 11 kg のビーグル犬(東洋醸造ビーグルコロニー産)、雌雄各々 12 頭を室温 23 ± 2°C、湿度 50 ~ 60% の飼育室で個別に 2 週間予備飼育し、健康状態が良好であることを確認した後、実験に供した。飼料はビュリナ・ボナンザ(三和畜産・ラルストンカンパニー・USA)を 1 日 300 g 与え、水は水道水を自由に摂らせた。

## 3. 投与量および投与方法

Table 1 に実験系を示した。急性毒性試験で 360mg/kg を投与したところ投与直後に薬物を含む嘔吐物を吐出した例がみられたが、180mg/kg では嘔吐はみられるものの発現時間は、360mg/kg より遅く、嘔吐物中にも投与内容物が確認されなかったため、本実験では 180mg/kg を 1 日 2 回投与し、最高投与量 (180mg/kg × 2/day = 360mg/kg/day) とした。以下、180mg/kg/day、90mg/kg/day および対照群の計 4 群を設定した。投与方法は 00 ~ 000 号カプセルに被験薬物を充填し、体重に

合わせて、カプセル数を調整し、30日間連続経口投与した。投与は毎日午前9時～10時の給餌1時間前に行なった。なお、360mg/kg群の2回目の投与は午後2時前後に行なった。対照群は乳糖をカプセルに充填し被験薬物と同様に経口投与した。

#### 4. 検査項目と方法

一般症状、摂餌、摂水状況を毎日観察し、体重は週1回、給餌前に測定した。血液・血清生化学検査は薬物投与開始11日前、投与開始日、投与開始後10日目、20日目および30日目に行なった。給餌前に、前腕静脈より採血し、血液検査には抗凝固剤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、血清生化学検査は、以下の方法で行なった。

##### 1) 血液学的検査

赤血球、白血球数(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-Franciel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.; 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205D型炎光光度計)、カルシウム(Ca; OCP法)、無機リン(P; Phospho-molybdate法)、ビリルビン(Biliru.; Jendrassik-Gróf法)。

##### 3) 尿、糞便検査

尿、糞便は投与30日目に代謝ケージにより採取し、以下の検査を行なった。糞便の潜血検査は採取した糞便をスライドグラス上に糊塗し、O-toluidine液を滴下後5秒以内に緑色に発色したものを陽性(+)とした。尿検査は排尿後2時間以内の尿について行なった。尿沈渣は遠心後、Stenheimer-Malbin染色を施し、常法に従って鏡検した。その他の尿検査は、Urohemacombistix®(マイルス-三共)により、蛋白、ウロビリノーゲン、潜血、糖、pHを測定し、さらに尿比重計(アタゴ(株))を用い尿比重を測定した。

心電図検査は投与開始前と投与開始後30日の薬物投与前と投与後1時間目に標準四肢誘導により無麻酔下で行なった。

眼底検査は投与開始前、投与開始後30日目にミドリンP®(参天製薬)で散瞳後、眼底カメラ(コーウR-2型)を用いて撮影した。

剖検は最終投与終了後、24時間目にペントバルビタールで麻酔し、放血致死による屠殺後、諸臓器について肉眼的に観察した。

臓器は剖検後、脳、下垂体、胸腺、心臓、肺臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、甲状腺、精巣、精巣上体、卵巢および子宫を摘出し、湿重量を測定した。これらの臓器に加えて、胃、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、盲腸、大腸(結腸、直腸)、頸下腺、脾臓、腸間膜リンパ節、前立腺、膀胱、骨髄(胸骨)、皮膚および筋肉を摘出し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、ヘマトキシリソーエオジン染色後、鏡検した。なお、必要に応じてSudan-III、PAS、Berlin-Blue鉄染色およびAzan染色の特殊染色を施した。

電子顕微鏡検査は各群3頭を無作為に抽出し、肝臓と腎臓について検討した。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、エボン樹脂に包埋、薄切後、酢酸ウラニルと鉛の重染色を行ない鏡検した。

#### 6) 統計学的処理

各測定値は個体別に投与前と投与後の推移を検討し、当研究所の正常値からの逸脱を異常値として扱った。また、出現率の検定には $\chi^2$ 検定を用いた。

## II. 結 果

### 1. 一般症状および死亡例

一般症状では嘔吐、軟便がみられたが、他に異常は認められなかった。嘔吐は延嘔吐回数/延投与日数で表すと対照群で4/180、90mg/kg群で9/180、180mg/kg群で58/180、360mg/kg群で109/180であり、対照群と90mg/kg群の間では統計的に有意差はみられなかった。全投与期間を通じて死亡例はなかった。

### 2. 体重変化

90mg/kg投与群で雌2例が軽度な体重増加抑制を示したが、他の動物は対照群と同様な体重変化を示した(Table 2)。

### 3. 尿および糞便検査

雌雄ともに対照群と比べ薬物投与群に特記すべき変化はみられなかった(Table 3-1～3-3)。

### 4. 血液学的検査

当研究所における正常値を逸脱する値も散見されたが一定の傾向はみられず、薬物投与に起因すると思われる変化は認められなかった(Table 4-1～4-4)。

### 5. 血清生化学的検査

投与20日の検査で180mg/kg群の雄1例(No.8)

Table 2 Body weight changes in dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month

Dose	No.	Male						No.	Female						
		Week							Week						
		-1	0	1	2	3	4		-1	0	1	2	3	4	
Control	1	9.0	9.4	9.8	9.9	10.1	10.5	13	8.4	8.2	8.7	8.9	9.1	9.0	
	2	8.2	8.4	9.2	9.4	9.7	10.2	14	9.1	8.8	9.3	8.8	9.1	9.3	
	3	9.2	9.4	9.6	9.8	10.3	10.5	15	9.2	9.0	9.3	9.8	10.0	10.2	
90 mg/kg	4	8.4	8.8	9.3	9.4	9.6	10.0	16	7.4	7.1	6.9	6.8	6.8	6.9	
	5	8.5	8.8	9.1	9.3	9.7	10.0	17	9.8	9.6	10.1	10.3	10.5	10.7	
	6	7.8	8.2	8.5	8.8	9.0	9.2	18	7.8	7.8	7.7	7.6	7.8	7.8	
180 mg/kg	7	8.1	8.5	8.7	8.8	9.1	9.2	19	8.4	8.1	8.4	8.5	9.0	9.1	
	8	11.1	11.6	11.9	12.1	12.3	12.6	20	7.6	7.4	7.7	7.7	7.8	7.9	
	9	7.8	8.1	8.4	8.7	9.0	9.2	21	10.2	10.0	10.4	10.5	11.0	11.2	
360 mg/kg	10	8.8	9.1	9.1	9.5	10.0	10.0	22	9.1	9.0	9.5	9.3	9.6	9.7	
	11	9.0	9.0	9.4	9.8	9.8	9.8	23	8.7	8.8	8.6	9.1	9.3	9.2	
	12	9.4	9.6	10.3	10.5	11.0	11.1	24	8.9	8.8	8.9	9.2	9.5	9.7	

Table 3-1 Urinary findings in dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month

Dose	No.	Male						pH	Specific gravity
		Urobilinogen	Occult blood	Protein	Glucose				
Control	1	±	—	—	—	—	—	6	1.025
	2	+	—	+	—	—	—	6	1.033
	3	+	—	+	—	—	—	6	1.047
90 mg/kg	4	+	—	+	—	—	—	7	1.060
	5	+	—	+	—	—	—	7	1.043
	6	+	—	+	—	—	—	7	1.057
180 mg/kg	7	+	—	+	—	—	—	6	1.047
	8	+	—	+	—	—	—	8	1.047
	9	+	—	+	—	—	—	7	1.051
360 mg/kg	10	+	—	±	—	—	—	7	1.047
	11	+	—	+	—	—	—	6	1.033
	12	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.

N. D. = Non determined.

Dose	No.	Female						pH	Specific gravity
		Urobilinogen	Occult blood	Protein	Glucose				
Control	13	+	—	±	—	—	—	6	1.022
	14	+	—	+	—	—	—	7	1.013
	15	+	—	±	—	—	—	7	1.037
90 mg/kg	16	+	—	+	—	—	—	7	1.052
	17	+	—	±	—	—	—	6	1.062
	18	+	—	—	—	—	—	6	1.005
180 mg/kg	19	+	—	+	—	—	—	6	1.060
	20	+	—	+	—	—	—	7	1.047
	21	+	—	±	—	—	—	7	1.032
360 mg/kg	22	+	—	+	—	—	—	7	1.047
	23	+	—	±	—	—	—	7	1.033
	24	+	—	±	—	—	—	7	1.041

Table 3-2 Urinary findings in dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month

		Male						
Dose	No.	Erythrocytes	Leucocytes	Epithelial cells	Casts	Bacteria	Crystals	
Control	1	—	+	+	—	+	+	
	2	—	—	+	—	±	—	
	3	—	—	+	—	—	+	
90 mg/kg	4	—	±	+	—	+	+	
	5	—	±	+	±	—	+	
	6	—	—	+	—	+	+	
180 mg/kg	7	—	±	+	—	+	+	
	8	—	—	+	—	+	—	
	9	—	—	+	—	—	+	
360 mg/kg	10	—	—	+	—	+	+	
	11	—	—	+	—	+	—	
	12	—	+	+	—	+	+	

— : Negative, ± : Rare, + : Few, # : Many.

		Female						
Dose	No.	Erythrocytes	Leucocytes	Epithelial cells	Casts	Bacteria	Crystals	
Control	13	—	+	+	—	+	+	
	14	—	±	+	—	+	—	
	15	—	—	+	—	±	+	
90 mg/kg	16	—	—	+	—	+	—	
	17	—	±	+	—	+	+	
	18	—	—	±	—	—	+	
180 mg/kg	19	—	—	+	—	—	+	
	20	—	—	+	—	+	—	
	21	—	—	+	—	±	—	
360 mg/kg	22	—	—	+	—	+	+	
	23	—	—	+	—	+	±	
	24	—	±	+	—	—	±	

Table 3-3 Occult blood in feces of dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month

Dose	Male		Female	
	No.	Occult blood	No.	Occult blood
Control	1	—(13)	13	—(11)
	2	—(10)	14	—(11)
	3	—(7)	15	—(16)
90 mg/kg	4	—(8)	16	—(10)
	5	—(9)	17	—(12)
	6	—(10)	18	—(9)
180 mg/kg	7	—(8)	19	—(9)
	8	—(8)	20	—(13)
	9	—(10)	21	—(10)
360 mg/kg	10	—(12)	22	—(8)
	11	—(9)	23	—(13)
	12	—(10)	24	—(12)

( ) : (Seconds for color developed)

に GPT の上昇がみられたが 30 日目の検査では正常に復していた。その他の検査項目で当研究所の正常範囲を逸脱する値も散見されたが一定の傾向はみられず、薬物投与に起因する変化は認められなかった (Table 5-1~5-10)。

#### 6. 心電図検査

Table 6-1~6-3 に投与開始前と投与 30 日目の薬物投与前と投与後 1 時間目の心電図検査値を示した。すべての動物で当研究所の正常範囲を超えるものはみられなかった。

#### 7. 眼底検査

雌雄ともに对照群と比べ投与群に特記すべき変化はみられなかった。

#### 8. 剖検所見

右側精巣の発育不全が 90 mg/kg および 180 mg/kg 群に各 1 例みられた以外、对照群、投与群とも異常はみ

Table 4-1 Hematological findings in male dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month

Dose	No.	Day	RBC( $10^4/\text{mm}^3$ )				WBC( $10^2/\text{mm}^3$ )				
			-11	0	10	20	30	-11	0	10	20
Control	1	538	584	572	541	620	95	87	157	88	125
	2	525	597	617	574	648	86	83	112	88	62
	3	485	564	753	527	678	90	105	78	104	80
90 mg/kg	4	505	573	595	450	579	83	97	78	92	94
	5	456	520	475	450	614	73	97	84	72	98
	6	488	569	596	537	652	73	112	100	78	84
180 mg/kg	7	547	528	520	538	603	83	77	70	77	80
	8	528	541	530	568	629	111	113	91	95	96
	9	549	569	607	567	675	68	89	82	62	70
360 mg/kg	10	530	552	505	485	569	88	85	72	65	74
	11	557	584	591	495	630	112	91	124	89	70
	12	557	629	569	570	678	80	97	106	79	76

Dose	No.	Day	Ht(%)				Hb(g/dl)				
			-11	0	10	20	30	-11	0	10	20
Control	1	44	45	47	48	47	15.2	15.8	14.8	15.6	15.3
	2	41	45	49	46	49	15.1	15.1	16.5	15.0	15.7
	3	40	43	45	47	51	14.1	14.7	13.7	15.1	17.6
90 mg/kg	4	41	42	41	44	45	14.3	13.8	10.9	13.7	16.5
	5	36	39	36	39	42	14.3	12.9	11.4	12.6	14.2
	6	40	44	40	45	50	14.3	14.9	12.7	15.2	18.0
180 mg/kg	7	41	42	40	48	48	15.9	12.9	12.4	16.4	17.0
	8	41	44	41	48	47	14.7	13.7	12.3	17.0	16.3
	9	41	42	47	50	53	15.3	14.0	14.6	16.3	19.1
360 mg/kg	10	40	44	42	45	45	14.1	14.0	11.9	14.6	15.5
	11	44	45	42	45	49	16.1	13.8	13.1	14.8	16.8
	12	45	48	44	47	51	16.4	15.5	13.8	16.7	17.4

Table 4-2 Hematological findings in female dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month

Dose	No.	Day	RBC( $10^4/\text{mm}^3$ )					WBC( $10^2/\text{mm}^3$ )				
			-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30
Control	13	552	674	630	618	642	60	98	83	63	60	
	14	616	613	617	550	639	139	105	69	86	79	
	15	559	604	617	560	677	101	104	95	93	79	
90 mg/kg	16	629	703	647	665	688	78	58	69	69	61	
	17	567	629	641	541	646	82	91	120	82	75	
	18	587	609	531	604	670	106	103	74	110	82	
180 mg/kg	19	541	585	527	566	639	129	96	83	104	92	
	20	572	553	580	582	644	81	64	81	67	62	
	21	551	605	571	678	661	86	97	94	86	119	
360 mg/kg	22	578	576	598	616	647	135	91	91	87	73	
	23	544	594	552	559	694	108	90	103	88	70	
	24	572	641	500	569	667	115	86	72	64	61	

Dose	No.	Day	Ht(%)					Hb(g/dl)				
			-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30
Control	13	44	52	50	55	55	15.2	18.2	14.8	19.0	18.5	
	14	47	47	47	49	49	17.0	15.8	13.8	16.5	16.7	
	15	46	46	46	49	50	16.7	15.4	14.5	16.4	17.5	
90 mg/kg	16	50	52	53	52	53	17.7	17.6	17.2	18.8	18.9	
	17	46	46	47	49	49	16.4	15.4	13.9	20.0	16.8	
	18	47	48	45	53	51	16.2	15.2	13.4	17.0	17.9	
180 mg/kg	19	46	45	49	49	49	16.4	14.3	15.1	16.1	17.9	
	20	46	47	47	49	48	16.5	15.5	14.7	16.5	16.9	
	21	45	47	47	50	52	15.9	14.8	14.8	17.1	18.5	
360 mg/kg	22	45	46	46	50	50	15.9	15.1	14.6	16.4	17.7	
	23	42	46	49	51	53	15.3	15.4	16.5	16.1	17.5	
	24	48	50	47	50	52	16.4	16.8	15.7	16.9	18.4	

Table 4-3 Hematological findings in male dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month

## Differential counts

		Segment(%)					Stab.(%)					Lymph.(%)					Eosino.(%)				
Dose	Day No	-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30
Control	1	31	23	16	18	23	21	19	27	22	26	34	42	41	46	43	7	9	7	11	4
	2	10	21	23	23	10	35	19	33	29	21	42	47	32	35	52	9	5	6	9	9
	3	26	13	17	20	19	24	23	11	22	24	40	56	64	40	49	7	3	3	12	5
90 mg/kg	4	11	20	32	17	24	29	18	29	29	20	47	56	32	47	47	5	4	5	4	7
	5	11	14	20	8	11	23	26	32	28	33	60	58	46	53	49	3	1	1	3	3
	6	15	28	40	25	32	26	28	45	40	25	46	26	11	24	25	7	9	0	3	9
180 mg/kg	7	24	20	24	17	23	26	23	27	42	17	40	45	40	33	50	8	6	5	2	6
	8	29	22	48	12	27	25	22	27	31	23	35	43	16	46	42	4	2	6	6	5
	9	18	6	11	6	5	35	25	25	24	13	40	55	59	68	69	6	7	1	1	5
360 mg/kg	10	30	23	17	20	18	20	19	10	26	17	37	51	62	50	52	11	2	6	4	9
	11	20	25	42	16	13	36	37	29	31	24	32	30	22	39	46	6	0	4	9	12
	12	32	19	17	11	15	22	31	37	29	30	37	36	35	51	35	5	8	8	4	14

Table 4-4 Hematological findings in female dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month

## Differential counts

Dose	Day No.	Segment (%)					Stab. (%)					Lymph. (%)					Eosino. (%)				
		-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30
Control	13	26	30	20	17	12	24	29	35	28	24	36	37	34	42	52	6	1	6	7	9
	14	55	17	13	6	13	24	26	44	36	18	10	48	25	50	56	7	6	13	4	8
	15	20	28	42	17	11	20	16	39	26	20	49	50	15	43	61	8	4	2	4	7
90 mg/kg	16	28	26	25	35	21	30	22	29	27	21	31	46	29	35	55	3	6	6	1	2
	17	23	17	38	10	20	25	23	42	20	15	39	51	7	62	48	9	2	9	6	13
	18	33	16	30	28	22	24	27	45	36	33	29	47	15	25	32	5	3	6	5	5
180 mg/kg	19	31	22	17	16	23	23	28	35	31	23	29	43	38	44	44	11	3	7	6	6
	20	29	38	22	40	33	46	28	21	16	18	18	25	49	35	34	1	2	4	2	6
	21	29	36	49	30	36	28	23	34	32	25	26	31	12	26	22	9	2	5	5	10
360 mg/kg	22	26	11	26	17	16	26	28	27	26	14	26	52	36	46	53	12	4	9	8	12
	23	11	20	37	25	21	49	20	19	26	20	27	45	30	37	49	4	9	6	8	6
	24	34	33	31	15	26	18	22	28	13	28	25	33	24	58	39	10	6	8	10	5

Dose	Day No.	Mono. (%)					Baso. (%)					Others. (%)				
		-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30
Control	13	8	3	5	6	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	14	4	3	5	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	15	3	2	2	10	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
90 mg/kg	16	8	0	11	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	17	4	6	5	1	3	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	18	9	7	4	6	7	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
180 mg/kg	19	6	4	2	2	4	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	20	6	9	4	5	9	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	21	8	8	1	6	6	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
360 mg/kg	22	10	5	2	1	5	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	23	9	6	9	4	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	24	13	5	8	2	2	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0

Table 5-1 Biochemical findings in male dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month

Dose	Day No.	GOT (Karmen. U.)					GPT (Karmen. U.)				
		-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30
Control	1	32.0	23.7	31.8	24.9	30.2	13.7	10.6	12.3	17.1	14.0
	2	32.5	29.8	24.9	26.5	30.2	21.5	17.6	13.2	23.5	20.7
	3	31.5	28.9	19.9	29.0	30.7	18.9	16.7	7.4	23.0	17.8
90 mg/kg	4	30.9	27.9	16.8	22.9	31.2	20.2	16.3	22.2	26.0	21.2
	5	27.7	26.0	13.7	23.9	37.4	19.8	15.5	10.7	20.0	18.2
	6	22.4	32.7	14.3	28.0	28.2	17.6	22.1	11.5	20.5	18.2
180 mg/kg	7	24.5	28.4	16.8	28.5	33.8	24.5	22.5	14.4	28.6	30.5
	8	26.7	26.0	19.9	23.4	23.5	21.9	16.7	10.7	67.8	23.3
	9	18.7	22.2	23.1	19.8	24.6	15.5	11.4	16.9	29.9	13.1
360 mg/kg	10	19.7	24.1	21.8	17.8	27.6	20.6	13.9	18.9	22.2	16.9
	11	30.4	29.4	33.0	23.9	30.2	19.8	16.7	25.5	22.6	26.7
	12	29.3	29.8	14.3	18.8	24.6	21.9	24.5	14.8	26.4	25.0

Dose	Day No.	AI-P (K. A. U.)					Cholinesterase (mU/ml)				
		-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30
Control	1	8.3	11.4	10.3	9.0	10.9	1,106	1,287	1,219	1,169	1,253
	2	9.2	14.3	14.0	11.4	11.8	1,517	1,575	1,728	1,497	1,655
	3	6.3	9.4	10.1	8.7	8.5	1,143	1,117	1,230	1,112	1,206
90 mg/kg	4	6.1	8.4	12.8	8.2	8.2	967	1,007	1,045	1,059	1,069
	5	6.4	10.8	11.4	9.6	7.8	1,058	1,146	1,125	1,050	1,148
	6	7.6	11.9	11.3	11.0	9.8	1,226	1,336	1,381	1,028	1,303
180 mg/kg	7	10.2	12.6	13.1	16.0	13.8	1,264	1,277	1,397	1,376	1,069
	8	6.0	10.3	10.0	8.9	7.8	1,261	1,335	1,320	1,453	1,407
	9	6.6	8.2	11.5	7.7	9.4	1,128	1,083	1,233	1,153	1,205
360 mg/kg	10	5.9	8.7	10.1	7.6	7.3	975	1,029	1,028	1,093	1,081
	11	9.5	11.8	13.6	10.0	9.8	1,346	1,380	1,391	1,537	1,143
	12	10.4	13.2	13.8	12.5	12.0	1,138	1,157	1,236	1,156	1,046

Table 5-2 Biochemical findings in male dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month

Dose	Day No.	Total-Protein (g/dl)					Albumin (g/dl)					A/G				
		-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30
Control	1	5.75	6.92	7.48	6.78	6.51	3.69	3.69	3.82	3.76	3.18	1.79	1.14	1.04	1.25	1.04
	2	6.37	6.39	6.40	6.30	6.25	3.42	3.55	3.57	3.54	3.51	1.16	1.25	1.26	1.28	1.28
	3	6.95	6.67	6.20	6.63	6.13	3.72	3.66	3.50	3.57	3.59	1.15	1.22	1.30	1.17	1.41
90 mg/kg	4	6.23	6.37	6.17	6.15	5.96	3.44	3.56	3.55	3.65	3.59	1.23	1.27	1.35	1.46	1.51
	5	5.87	6.48	5.77	5.77	5.49	3.31	3.58	3.34	3.36	3.42	1.29	1.23	1.37	1.39	1.65
	6	6.76	7.42	6.80	6.30	6.42	3.64	3.78	3.62	3.65	3.70	1.17	1.04	1.14	1.38	1.36
180 mg/kg	7	6.62	6.73	6.53	6.30	6.16	3.75	3.71	3.79	3.90	3.81	1.31	1.23	1.38	1.63	1.62
	8	6.09	6.37	6.30	6.27	5.93	3.34	3.53	3.44	3.60	3.53	1.21	1.24	1.20	1.35	1.47
	9	6.89	6.34	6.27	6.12	6.04	3.72	3.55	3.58	3.47	3.55	1.05	1.27	1.33	1.31	1.43
360 mg/kg	10	6.42	6.42	6.33	6.58	5.84	3.50	3.66	3.42	3.60	3.53	1.20	1.33	1.18	1.21	1.53
	11	6.95	7.12	6.35	6.40	6.42	3.91	3.85	3.65	3.78	3.75	1.29	1.18	1.35	1.44	1.40
	12	6.34	6.45	5.95	6.07	5.98	3.23	3.50	3.41	3.44	3.53	1.04	1.19	1.34	1.31	1.44

Table 5-3 Biochemical findings in male dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month

Dose	Day No.	Urea-N (mg/dl)					Creatinine (mg/dl)					Bilirubin (mg/dl)				
		-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30
Control	1	13.9	15.6	20.6	18.5	18.0	1.05	1.05	1.15	1.05	1.20	0.10	0.28	0.24	0.13	0.38
	2	14.5	15.0	15.1	16.6	17.0	1.09	1.05	1.10	1.00	1.15	0.18	0.18	0.14	0.23	0.18
	3	17.5	13.4	13.3	14.8	14.7	1.13	0.97	1.00	1.00	1.20	0.28	0.28	0.08	0.18	0.18
90 mg/kg	4	13.8	15.4	15.5	15.7	15.3	1.13	1.01	0.90	0.95	1.05	0.13	0.33	0.24	0.40	0.10
	5	16.5	16.1	15.0	16.0	16.2	1.09	0.89	1.10	1.00	0.95	0.10	0.25	0.12	0.15	0.28
	6	17.2	18.5	17.9	18.7	16.7	1.09	1.05	1.00	1.35	1.00	0.18	N.D.	0.24	0.20	0.15
180 mg/kg	7	13.1	15.2	14.6	15.9	15.0	1.05	0.97	1.00	1.00	1.00	0.10	0.18	0.12	0.13	0.15
	8	14.8	14.8	14.3	15.2	13.8	1.21	1.05	1.05	1.20	1.10	0.10	0.15	0.08	0.20	0.10
	9	25.0	16.8	19.8	19.4	15.5	1.05	1.01	1.15	1.00	1.15	0.13	0.08	0.07	0.15	0.10
360 mg/kg	10	15.1	13.5	12.9	18.9	16.8	1.13	1.09	0.95	1.20	1.15	0.13	0.08	0.10	0.20	0.15
	11	11.4	15.0	14.7	15.9	15.0	1.05	1.05	1.00	1.00	1.15	0.10	0.63	0.15	0.18	0.18
	12	20.1	17.2	20.0	19.3	15.0	1.25	1.29	1.10	1.05	1.20	0.15	0.10	0.12	0.18	0.10

Table 5-4 Biochemical findings in male dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month

Dose	Day No.	Total-Cholesterol (mg/dl)					Triglyceride (mg/dl)					Glucose (mg/dl)				
		-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30
Control	1	134	159	137	135	118	24.3	38.3	44.2	21.8	31.0	110	109	95	104	99
	2	191	194	194	138	159	36.7	52.7	53.9	49.0	38.7	101	109	100	98	98
	3	184	191	203	155	165	37.4	53.0	47.6	41.3	32.4	104	112	108	97	97
90 mg/kg	4	152	154	162	140	137	31.0	35.8	49.3	41.6	32.1	101	103	98	108	99
	5	142	149	162	125	114	30.0	51.4	51.6	42.5	35.6	99	101	101	99	84
	6	148	164	163	137	137	27.2	54.6	49.0	39.3	40.2	94	108	108	103	97
180 mg/kg	7	174	159	163	134	125	26.8	32.3	42.2	38.7	39.3	102	107	112	106	98
	8	139	152	149	136	130	34.8	47.0	40.4	58.2	32.1	101	105	108	102	99
	9	171	153	158	142	152	21.1	27.8	33.8	40.4	41.3	99	107	101	103	101
360 mg/kg	10	201	209	181	169	174	32.3	40.9	50.2	59.9	41.3	104	115	101	104	96
	11	163	166	158	156	146	27.2	55.6	51.1	42.2	28.1	102	103	100	99	95
	12	179	215	187	174	193	27.5	36.1	37.3	34.7	36.1	101	103	103	106	104

Table 5-5 Biochemical findings in male dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month

Dose	Day No.	Na (mEq/l)					K (mEq/l)				
		-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30
Control	1	128	133	136	135	138	3.83	4.06	4.54	4.30	4.18
	2	133	137	142	139	144	4.23	4.41	4.83	4.66	4.89
	3	132	140	139	142	145	4.38	4.39	4.61	4.86	4.99
90 mg/kg	4	132	135	138	139	144	3.99	4.09	4.24	4.23	4.45
	5	130	144	133	145	142	3.90	4.45	4.12	4.92	4.96
	6	135	144	137	143	144	4.23	4.29	4.02	4.51	4.52
180 mg/kg	7	137	138	135	149	141	4.38	4.20	4.20	4.41	4.20
	8	133	139	139	147	144	4.39	4.56	4.32	5.24	5.18
	9	142	142	138	141	144	4.32	4.41	4.14	4.91	4.81
360 mg/kg	10	130	140	137	143	142	3.89	4.16	4.14	5.02	4.76
	11	132	139	135	142	145	3.83	3.96	3.79	4.21	4.21
	12	132	141	133	140	141	4.14	4.53	4.40	4.69	4.76

Dose	Day No.	Ca (mg/dl)					P (mg/dl)				
		-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30
Control	1	12.0	11.5	12.5	11.3	12.1	6.56	6.13	8.07	6.76	7.15
	2	12.1	11.7	12.0	11.7	12.4	7.15	7.18	8.55	7.32	7.33
	3	12.4	12.1	11.7	11.8	12.5	6.07	6.73	8.50	6.83	7.17
90 mg/kg	4	11.8	11.9	12.4	11.7	12.3	5.89	6.36	7.97	6.18	6.99
	5	11.8	11.5	11.3	11.0	12.9	6.63	6.69	7.45	6.79	6.83
	6	11.7	11.9	11.7	11.2	12.1	6.82	6.55	7.13	7.35	7.59
180 mg/kg	7	11.8	11.6	11.3	10.9	11.6	6.49	6.23	7.20	6.54	7.17
	8	11.7	11.9	11.4	11.0	11.8	7.70	6.82	7.49	7.94	7.70
	9	12.5	11.2	11.7	10.5	12.0	6.89	6.19	7.15	6.62	7.36
360 mg/kg	10	12.1	11.8	11.3	11.3	12.2	6.58	5.82	5.21	6.79	6.89
	11	11.8	11.4	11.3	11.1	12.5	6.20	6.25	7.74	6.59	7.20
	12	11.9	12.0	11.4	10.8	12.3	6.63	5.72	7.68	7.10	7.36

Table 5-6 Biochemical findings in female dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month

Dose	No. Day	GOT (Karmen. U.)					GPT (Karmen. U.)				
		-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30
Control	13	27.7	42.1	13.7	29.0	23.5	8.2	16.7	8.6	22.2	16.1
	14	31.5	27.0	10.0	23.4	23.0	17.6	16.7	14.0	26.9	22.9
	15	33.6	34.1	23.7	27.5	36.9	19.3	18.4	10.3	28.1	25.0
90 mg/kg	16	30.4	18.5	7.5	19.8	34.8	18.9	12.7	7.8	22.2	25.8
	17	32.5	25.6	16.2	26.5	25.6	21.5	16.7	14.0	24.3	23.3
	18	28.3	32.2	19.3	30.5	29.7	13.7	18.0	15.6	23.0	22.0
180 mg/kg	19	35.7	22.7	12.5	22.9	30.7	21.9	19.2	15.6	24.7	21.6
	20	18.1	22.7	12.5	26.5	28.2	13.3	12.3	15.2	26.9	22.0
	21	27.7	24.6	15.0	24.4	25.1	17.2	13.1	11.5	29.9	18.6
360 mg/kg	22	28.8	24.1	8.1	24.4	29.7	7.3	8.6	12.3	24.7	16.9
	23	25.6	30.3	18.7	31.6	39.4	16.3	12.7	13.2	25.2	28.4
	24	33.1	28.9	8.7	25.4	28.7	15.0	15.1	9.0	22.6	15.7

Dose	No. Day	Al-P (K. A. U.)					Cholinesterase (mU/ml)				
		-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30
Control	13	6.4	8.9	9.0	8.8	9.2	1,315	1,515	1,410	1,357	1,173
	14	6.4	8.5	8.5	8.0	9.1	1,228	1,277	1,331	1,309	1,087
	15	8.4	12.5	17.0	14.2	12.0	1,326	1,419	1,352	1,520	1,047
90 mg/kg	16	8.0	7.9	8.4	8.0	7.0	1,164	1,170	1,164	1,171	965
	17	6.9	9.7	10.5	10.5	10.2	1,162	1,210	1,379	1,294	1,050
	18	5.8	7.8	6.8	6.9	6.6	1,326	1,317	1,317	1,487	1,215
180 mg/kg	19	8.9	11.9	11.9	11.4	10.8	1,353	1,320	1,301	1,431	1,439
	20	6.4	7.5	7.5	7.6	8.5	1,255	1,307	1,398	1,359	1,250
	21	7.3	10.1	10.6	10.4	9.3	1,069	1,097	1,053	1,256	1,173
360 mg/kg	22	6.7	8.9	8.5	6.5	5.7	1,060	806	1,025	1,156	999
	23	6.6	8.3	12.1	8.0	6.3	1,167	1,190	1,147	1,256	1,242
	24	6.5	7.9	8.1	7.9	8.0	1,109	1,204	1,242	1,199	1,134

Table 5-7 Biochemical findings in female dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month

Dose	No. Day	Total-Protein (g/dl)					Albumin (g/dl)					A/G				
		-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30
Control	13	7.03	7.65	7.28	7.21	6.97	3.91	4.10	4.03	4.13	4.36	1.25	1.15	1.24	1.34	1.67
	14	7.03	7.01	6.96	6.48	5.98	4.05	3.88	3.65	3.71	3.77	1.36	1.24	1.10	1.34	1.71
	15	6.42	6.73	6.35	6.68	6.10	3.74	3.72	3.78	3.70	3.96	1.40	1.24	1.47	1.24	1.85
90 mg/kg	16	6.12	6.67	6.30	6.60	6.19	3.86	3.99	4.02	3.98	4.03	1.71	1.49	1.76	1.52	1.87
	17	6.12	7.03	6.20	6.30	5.81	3.64	3.71	3.67	3.82	3.68	1.47	1.12	1.45	1.54	1.73
	18	6.56	6.39	6.17	6.50	6.13	3.99	3.89	4.00	4.02	4.03	1.55	1.56	1.84	1.62	1.92
180 mg/kg	19	6.84	6.76	6.38	6.55	6.19	3.80	3.69	4.00	3.76	3.74	1.25	1.20	1.68	1.35	1.53
	20	7.01	7.34	6.65	6.70	6.42	3.94	4.11	3.95	3.97	3.83	1.28	1.27	1.46	1.45	1.48
	21	5.67	6.70	5.90	6.53	6.01	3.55	3.77	3.81	3.78	3.77	1.67	1.29	1.82	1.37	1.68
360 mg/kg	22	6.64	6.92	6.58	7.06	6.25	3.89	3.97	3.76	4.02	3.99	1.41	1.35	1.33	1.32	1.77
	23	7.17	6.92	6.68	6.63	6.13	3.64	3.94	3.71	3.78	4.01	1.03	1.32	1.25	1.32	1.89
	24	6.42	6.84	6.15	6.38	6.13	3.74	3.86	3.76	3.65	3.88	1.40	1.30	1.57	1.34	1.72

Table 5-8 Biochemical findings in female dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month

Dose	Day No.	Urea-N (mg/dl)					Creatinine (mg/dl)					Bilirubin (mg/dl)				
		-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30
Control	13	14.4	14.7	14.8	17.5	14.4	1.09	1.13	1.15	1.05	1.15	0.18	0.40	0.08	0.25	0.23
	14	11.0	17.9	18.6	16.9	14.8	1.25	1.25	1.15	1.00	1.20	0.23	0.23	0.26	0.20	0.15
	15	16.5	18.4	14.6	18.5	17.1	1.25	1.13	1.00	1.15	1.15	0.15	0.75	0.11	0.23	0.18
90 mg/kg	16	21.7	13.3	13.6	17.7	15.2	1.29	1.17	1.25	0.95	1.15	0.13	0.13	0.12	0.18	0.18
	17	16.3	15.6	15.2	17.2	16.7	1.17	1.17	1.10	1.00	1.00	0.13	0.08	0.08	0.20	0.23
	18	14.4	17.1	15.8	17.6	16.1	1.25	1.09	1.20	1.00	1.20	0.15	0.23	0.18	0.13	0.23
180 mg/kg	19	11.2	16.1	17.8	18.1	15.3	1.01	1.09	1.15	0.95	0.95	0.40	0.43	0.14	0.20	0.18
	20	9.7	14.1	14.9	16.9	14.7	1.13	1.05	1.00	0.90	1.00	0.15	0.18	0.23	0.20	0.33
	21	15.5	15.0	18.4	17.2	14.9	1.05	1.13	1.05	1.20	1.10	0.05	0.18	0.12	0.33	0.15
360 mg/kg	22	17.2	15.7	20.9	19.4	15.6	1.21	1.05	1.00	1.15	1.10	0.20	0.10	0.14	0.15	0.10
	23	14.3	13.8	15.0	19.2	14.3	1.05	1.17	1.10	0.95	1.15	0.10	0.20	0.23	0.28	0.23
	24	14.6	14.6	13.8	18.6	14.8	1.21	1.21	1.20	1.15	1.15	0.13	0.30	0.11	0.18	0.13

Table 5-9 Biochemical findings in female dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month

Dose	Day No.	Total-Cholesterol (mg/dl)					Triglyceride (mg/dl)					Glucose (mg/dl)				
		-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30
Control	13	164	175	203	182	183	28.4	47.3	49.9	41.6	46.5	92	95	102	95	96
	14	147	149	156	144	132	27.2	26.5	51.1	31.6	11.0	102	107	99	100	95
	15	157	174	161	149	159	28.2	57.8	40.4	48.2	28.7	100	105	107	101	99
90 mg/kg	16	103	122	142	137	117	18.2	24.9	39.6	35.3	37.0	99	105	107	93	101
	17	154	168	160	154	167	29.1	48.3	53.6	47.3	40.4	96	100	113	103	92
	18	114	118	135	144	122	24.9	35.2	33.3	39.0	38.4	101	98	105	110	103
180 mg/kg	19	147	158	132	137	136	31.6	46.0	44.5	46.2	32.4	95	103	101	100	92
	20	150	152	133	136	129	22.7	36.7	47.6	38.4	26.4	107	102	102	100	94
	21	118	143	128	133	138	21.7	35.8	37.3	45.0	37.3	102	110	110	107	95
360 mg/kg	22	130	141	129	132	122	30.7	41.2	51.1	49.9	41.0	102	105	97	99	86
	23	130	141	140	132	124	26.2	37.1	51.1	56.8	34.7	106	106	99	100	92
	24	144	150	158	142	136	27.2	37.1	44.7	51.6	39.0	102	97	102	100	96

Table 5-10 Biochemical findings in female dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month

Dose	No.	Na (mEq/l)					K (mEq/l)					
		Day	-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30
Control	13		132	136	136	147	144	3.90	3.71	3.87	4.01	4.48
	14		136	143	138	145	143	4.18	4.33	4.44	4.20	4.44
	15		136	138	138	145	145	4.39	4.28	4.10	4.57	4.41
90 mg/kg	16		138	138	136	144	137	4.23	3.85	4.14	4.06	4.35
	17		137	137	135	141	138	4.19	3.97	4.48	4.53	4.54
	18		135	137	138	145	143	4.51	4.09	4.06	4.39	4.84
180 mg/kg	19		129	137	136	141	147	4.05	3.99	4.34	4.25	4.31
	20		132	137	137	144	149	3.84	3.91	4.18	4.31	4.35
	21		138	139	137	142	149	4.44	3.75	4.09	4.19	4.55
360 mg/kg	22		133	138	140	138	146	4.39	4.29	4.59	4.53	4.77
	23		132	144	140	140	146	3.81	4.34	3.89	4.39	4.43
	24		138	139	139	142	144	3.88	3.84	3.88	4.59	4.59

Dose	No.	Ca (mg/dl)					P (mg/dl)					
		Day	-11	0	10	20	30	-11	0	10	20	30
Control	13		12.3	14.8	11.6	11.7	11.9	5.81	5.26	5.92	4.14	6.05
	14		12.1	11.4	11.7	11.6	12.1	5.47	5.52	7.21	6.19	6.85
	15		11.8	11.4	11.2	11.6	11.9	6.65	6.28	7.38	6.17	6.92
90 mg/kg	16		11.7	11.5	12.2	11.1	11.8	6.08	5.98	5.67	4.29	5.56
	17		11.7	11.6	11.3	11.1	11.9	6.71	5.84	6.84	5.81	6.76
	18		11.8	13.1	12.4	10.9	11.7	5.53	5.54	6.15	5.48	6.47
180 mg/kg	19		14.9	11.6	11.7	11.5	11.9	6.45	6.57	7.33	6.32	7.28
	20		11.5	11.2	11.2	10.9	11.7	5.37	5.45	5.49	5.38	6.47
	21		12.1	11.4	11.2	13.0	11.8	6.45	6.10	5.78	6.75	5.71
360 mg/kg	22		11.9	11.6	10.9	11.7	11.9	6.39	6.86	6.53	7.01	6.50
	23		11.6	11.7	10.5	10.9	12.0	6.09	5.20	5.70	5.38	5.63
	24		12.2	12.2	11.1	11.0	11.8	5.41	5.48	5.24	6.24	5.16

Table 6-1 Analysis of ECG in dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month  
(Pre-administration=0 day)

	Dose	No.	Heart rate	P Wave (mv) (sec)	R Wave (mv)	QRS Complex (sec)	P-R Interval (sec)	Q-T Interval (sec)
Male	Control	1	150	0.25 0.03	2.0	0.02	0.11	0.16
		2	120	0.30 0.02	2.2	0.03	0.10	0.19
		3	132	0.30 0.04	2.0	0.02	0.10	0.18
	90 mg/kg	4	120	0.20 0.04	2.4	0.03	0.10	0.17
		5	108	0.20 0.02	1.8	0.03	0.10	0.16
		6	72	0.10 0.02	1.4	0.03	0.11	0.20
	180 mg/kg	7	132	0.20 0.03	1.4	0.02	0.10	0.15
		8	130	0.20 0.04	3.4	0.02	0.10	0.18
		9	120	0.30 0.04	2.4	0.03	0.10	0.16
	360 mg/kg	10	108	0.30 0.04	1.8	0.03	0.10	0.17
		11	162	0.30 0.04	2.4	0.03	0.10	0.18
		12	108	0.10 0.02	0.7	0.02	0.10	0.17
Female	Control	13	108	0.30 0.03	1.4	0.04	0.12	0.20
		14	96	0.20 0.03	2.1	0.02	0.10	0.18
		15	180	0.20 0.04	0.8	0.03	0.09	0.16
	90 mg/kg	16	72	0.15 0.03	1.0	0.03	0.12	0.18
		17	144	0.10 0.02	1.0	0.03	0.10	0.16
		18	120	0.10 0.03	1.5	0.04	0.09	0.18
	180 mg/kg	19	120	0.20 0.03	2.1	0.02	0.10	0.18
		20	96	0.20 0.03	2.0	0.02	0.10	0.20
		21	168	0.30 0.03	2.8	0.05	0.10	0.17
	360 mg/kg	22	108	0.30 0.03	2.3	0.03	0.10	0.18
		23	150	0.20 0.03	2.2	0.03	0.09	0.16
		24	96	0.10 0.03	1.7	0.02	0.10	0.20

Table 6-2 Analysis of ECG in dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month  
(Before-administration at 30th day)

	Dose	No.	Heart rate	P Wave (mv) (sec)	R Wave (mv)	QRS Complex (sec)	P-R Interval (sec)	Q-T Interval (sec)
Male	Control	1	168	0.30 0.04	2.1	0.02	0.10	0.17
		2	104	0.20 0.04	2.2	0.02	0.10	0.18
		3	132	0.20 0.04	2.2	0.02	0.10	0.20
	90 mg/kg	4	96	0.20 0.04	2.8	0.03	0.10	0.18
		5	114	0.10 0.04	2.2	0.02	0.11	0.18
		6	78	0.20 0.04	2.0	0.03	0.10	0.20
	180 mg/kg	7	120	0.30 0.04	1.8	0.02	0.10	0.20
		8	132	0.30 0.04	3.6	0.03	0.10	0.18
		9	120	0.30 0.04	2.7	0.03	0.10	0.17
	360 mg/kg	10	104	0.40 0.03	2.4	0.03	0.10	0.18
		11	144	0.20 0.04	3.1	0.02	0.10	0.20
		12	114	0.20 0.04	1.2	0.02	0.10	0.19
Female	Control	13	84	0.30 0.03	1.4	0.04	0.11	0.20
		14	138	0.30 0.04	2.1	0.02	0.12	0.18
		15	184	0.20 0.03	1.0	0.03	0.09	0.17
	90 mg/kg	16	96	0.15 0.02	1.1	0.04	0.12	0.18
		17	144	0.15 0.03	1.0	0.03	0.11	0.17
		18	102	0.10 0.03	1.6	0.05	0.10	0.21
	180 mg/kg	19	132	0.20 0.03	2.4	0.02	0.10	0.16
		20	84	0.20 0.03	2.4	0.03	0.12	0.20
		21	180	0.30 0.03	2.8	0.05	0.10	0.17
	360 mg/kg	22	114	0.20 0.03	2.4	0.02	0.09	0.18
		23	78	0.20 0.03	2.3	0.02	0.11	0.19
		24	90	0.10 0.04	1.7	0.02	0.11	0.20

Table 6-3 Analysis of ECG in dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month  
(After-administration at 30th day)

	Dose	No.	Heart rate	P Wave (mv) (sec)	R Wave (mv)	QRS Complex (sec)	P-R Interval (sec)	Q-T Interval (sec)
Male	Control	1	144	0.30 0.04	2.0	0.02	0.11	0.18
		2	132	0.30 0.04	2.8	0.03	0.12	0.18
		3	104	0.30 0.04	2.4	0.02	0.10	0.18
	90 mg/kg	4	104	0.20 0.04	2.8	0.03	0.11	0.18
		5	96	0.10 0.04	2.3	0.02	0.12	0.16
		6	84	0.20 0.03	1.8	0.03	0.10	0.20
	180 mg/kg	7	132	0.20 0.03	1.6	0.02	0.10	0.16
		8	180	0.40 0.03	3.7	0.02	0.10	0.15
		9	156	0.40 0.03	2.4	0.02	0.10	0.16
	360 mg/kg	10	132	0.30 0.04	2.4	0.03	0.10	0.19
		11	136	0.30 0.03	2.8	0.02	0.10	0.18
		12	138	0.10 0.03	0.1	0.02	0.10	0.18
Female	Control	13	102	0.30 0.04	1.4	0.06	0.10	0.20
		14	144	0.20 0.02	2.6	0.02	0.09	0.16
		15	150	0.30 0.03	0.7	0.03	0.09	0.18
	90 mg/kg	16	108	0.15 0.02	1.0	0.04	0.12	0.20
		17	144	0.15 0.04	1.1	0.03	0.10	0.15
		18	120	0.10 0.02	1.4	0.04	0.09	0.20
	180 mg/kg	19	132	0.30 0.03	2.2	0.03	0.10	0.18
		20	96	0.20 0.03	2.8	0.03	0.11	0.20
		21	132	0.30 0.03	3.0	0.05	0.10	0.19
	360 mg/kg	22	96	0.20 0.03	2.3	0.02	0.10	0.20
		23	138	0.20 0.04	2.0	0.02	0.10	0.18
		24	174	0.30 0.03	2.1	0.03	0.10	0.18

Table 7-1 Absolute organ weight in male dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month

Dose	No.	Body weight (kg)	Brain (g)	Heart (g)	Lung (g)	Liver (g)	Kidney		Spleen (g)	Adrenal (mg)		Pituitary (mg)		Thymus (g)		Testis (g)		Epididymis (g)	
							L	R		L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
Control	1	10.2	67.7	75.7	63.5	218	19.2	17.8	27.9	428	372	64	845	12.0	4.52	4.04	0.93	0.88	
	2	9.9	80.1	85.8	75.0	248	21.9	22.0	25.2	561	524	57	527	15.7	4.02	6.16	1.10	1.13	
	3	10.2	76.4	81.2	85.0	248	22.5	21.6	21.0	504	509	79	708	16.3	9.34	8.22	1.44	1.36	
90 mg/kg	4	9.5	57.7	61.7	60.9	217	20.1	19.5	22.7	470	453	79	785	10.0	5.51	4.52	1.07	0.83	
	5	9.5	80.7	70.7	79.0	258	22.3	20.9	20.5	558	599	59	778	19.8	8.36	7.47	1.08	1.15	
	6	8.8	77.9	67.6	73.0	210	20.8	20.0	17.9	420	400	71	958	15.8	4.16	1.52	0.83	0.64	
180 mg/kg	7	9.5	71.4	67.3	66.0	195	22.7	20.6	17.4	360	492	66	903	8.6	5.83	1.66	1.06	0.72	
	8	12.2	75.9	83.2	89.0	284	26.8	25.4	23.4	442	507	59	629	11.2	9.27	9.28	1.31	1.20	
	9	9.0	75.9	65.7	74.0	241	17.2	16.4	20.5	127	456	44	783	12.1	6.81	6.54	1.00	0.97	
360 mg/kg	10	9.7	84.4	79.9	76.0	272	20.4	19.2	25.0	524	599	66	682	13.7	8.63	7.77	1.13	1.11	
	11	9.3	63.9	79.2	70.0	210	19.9	19.0	23.9	545	557	80	818	6.1	6.52	6.71	1.17	1.01	
	12	10.3	77.3	67.0	70.0	263	17.8	17.5	22.2	507	481	45	1047	9.9	7.15	7.36	1.06	1.02	

Table 7-2 Relative organ weight in male dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month

Dose	No.	Brain (g/kg)	Heart (g/kg)	Lung (g/kg)	Liver (g/kg)	Kidney		Spleen (g/kg)	Adrenal (mg/kg)		Pituitary (mg/kg)	Thymus (g/kg)	Testis (g/kg)		Epididymis (g/kg)		
						L	R		L	R			L	R	L	R	
Control	1	6.64	7.42	6.23	21.4	1.88	1.75	2.74	42.0	36.5	6.3	82.8	1.18	0.44	0.40	0.091	0.086
	2	8.09	8.67	7.58	25.1	2.20	2.22	2.55	56.7	52.9	5.8	53.2	1.59	0.41	0.62	0.111	0.114
	3	7.49	7.96	8.33	24.3	2.21	2.12	2.06	49.4	49.9	7.8	69.4	1.60	0.92	0.81	0.141	0.134
90 mg/kg	4	6.07	6.81	6.41	22.8	2.12	2.05	2.39	49.5	47.7	8.3	82.6	1.05	0.54	0.48	0.112	0.087
	5	8.49	7.44	8.32	27.2	2.35	2.20	2.16	58.7	63.0	6.2	81.9	2.08	0.88	0.79	0.114	0.121
	6	8.85	7.68	8.30	23.9	2.36	2.27	2.03	47.7	45.5	8.1	108.9	1.80	0.47	0.17	0.094	0.073
180 mg/kg	7	7.52	7.08	7.16	20.5	2.39	2.17	1.83	37.9	51.8	7.0	95.1	0.91	0.61	0.18	0.111	0.076
	8	6.22	6.82	7.30	23.3	2.20	2.08	1.92	36.2	41.5	4.8	51.6	0.92	0.76	0.76	0.107	0.098
	9	8.43	7.30	8.22	26.8	1.91	1.82	2.28	47.4	50.7	4.9	87.0	1.34	0.76	0.73	0.111	0.107
360 mg/kg	10	8.70	8.24	8.04	28.0	2.10	1.98	2.58	58.0	61.8	6.8	70.3	1.41	0.89	0.80	0.116	0.115
	11	6.87	8.52	7.53	22.6	2.14	2.04	2.57	58.6	59.9	8.6	91.2	0.66	0.70	0.72	0.125	0.109
	12	7.50	6.50	6.80	25.5	1.73	1.70	2.16	49.2	46.7	4.4	101.6	0.96	0.69	0.72	0.103	0.099

Table 7-3 Absolute organ weight in female dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month

Dose	No.	Body weight (kg)	Brain (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidney		Spleen (g)	Adrenal		Thyroid (mg)	Thymus (g)	Ovary (mg)	Uterus (g)
						L	R		L (mg)	R (mg)				
Control	13	8.8	70.2	67.9	74.0	216	18.9	19.0	23.3	573	562	55	860	5.9
	14	9.0	68.0	66.2	76.0	218	16.7	16.4	18.9	437	507	56	685	9.1
	15	9.9	80.1	65.9	70.0	216	19.5	19.1	18.3	490	512	60	654	12.2
90 mg/kg	16	6.7	64.4	59.1	48.7	166	17.3	16.6	17.3	590	538	64	615	4.7
	17	10.5	68.8	71.6	85.0	241	18.7	18.5	31.0	451	487	60	1061	18.9
	18	7.6	79.9	57.5	68.0	198	16.8	16.7	20.8	505	516	42	766	4.2
180 mg/kg	19	8.6	66.1	70.6	69.8	212	19.3	19.5	27.7	514	444	61	911	5.5
	20	7.5	76.4	62.0	68.0	202	19.9	19.5	18.7	380	410	44	772	3.4
	21	11.0	74.9	78.2	72.0	194	19.9	18.9	25.4	552	617	74	990	12.5
360 mg/kg	22	9.2	75.2	70.7	78.0	208	19.7	18.2	20.9	546	544	75	748	10.6
	23	8.8	77.6	69.5	72.0	190	20.0	17.6	23.5	509	579	57	1105	7.6
	24	9.0	69.6	67.3	71.0	206	19.5	15.7	22.5	545	560	61	949	6.3

Table 7-4 Relative organ weight in female dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month

Dose	No.	Brain (g/kg)	Heart (g/kg)	Liver (g/kg)	Kidney		Spleen (g/kg)	Adrenal		Pituitary (mg/kg)	Thyroid (mg/kg)	Thymus (g/kg)	Ovary (mg/kg)	Uterus (g/kg)
					L	R		L (mg/kg)	R (mg/kg)					
Control	13	7.98	7.72	8.41	24.5	2.15	2.16	2.65	65.1	63.9	6.3	97.7	0.67	32.8
	14	7.56	7.36	8.44	24.2	1.86	1.82	2.10	48.6	56.3	6.2	76.1	1.01	37.6
	15	8.09	6.66	7.07	21.8	1.97	1.93	1.85	49.5	51.7	6.1	66.1	1.24	45.6
90 mg/kg	16	9.61	8.82	7.27	24.8	2.58	2.48	2.58	88.1	80.3	9.6	91.8	0.70	31.2
	17	6.55	6.82	8.10	23.0	1.78	1.76	2.95	43.0	46.4	5.7	101.0	1.80	29.6
	18	10.51	7.57	8.95	26.1	2.21	2.20	2.74	66.4	67.9	5.5	100.8	0.56	43.2
180 mg/kg	19	7.69	8.21	8.12	24.7	2.24	2.27	3.22	59.8	51.6	7.1	105.9	0.63	34.2
	20	10.19	8.27	9.07	26.9	2.65	2.60	2.49	50.7	54.7	5.9	102.9	0.45	28.4
	21	6.81	7.11	6.55	17.6	1.81	1.72	2.31	50.2	56.1	6.7	90.0	1.36	110.5
360 mg/kg	22	8.17	7.68	8.48	22.6	2.14	1.98	2.27	59.3	59.1	8.2	81.3	1.15	37.7
	23	8.82	7.90	8.18	21.6	2.27	2.00	2.67	57.8	65.8	6.5	125.6	0.86	32.3
	24	7.73	7.48	7.89	22.9	2.17	1.74	2.50	60.6	62.2	6.8	105.4	0.70	31.1

Table 8-1 Histopathological findings in male dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month

Organ	Findings	Control			90 mg/kg			180 mg/kg			360 mg/kg			N=3
		-	±	+	#+	-	±	+	#+	-	±	+	#+	
Liver	Disturbance of circulation	3				3				3				2 1 • 2 1
	Cell infiltration	2	1			3				2	1			
	Clearing of cytoplasma	3				3				3				
	Atrophy	3				3				2	1			
Kidney	Renal tubules degeneration	3				3				2	1			2 1 3 3 2
	Fatty degeneration	3				3				1	2			
	Castis	3				2	1			1	2			
	Cell infiltration	2	1			2	1			2	1			
Lung	Emphysema	3				3				3				3 3 1 1 2 1
	Thickening of alveolar septa	3				2	1			3				
	Pneumonia	3				2	1			2	1			
	Delay of growth	2	1			2	1			2	1			

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, epididymis, prostate, pituitary, spleen, and heart were observed.  
- : NSL, ± : Slight, + : Mild, # : Moderate, • : Moderate

Table 8-2 Histopathological findings in female dogs treated orally with TMS-19-Q for 1 month

Organ	Findings	Control			90 mg/kg			180 mg/kg			360 mg/kg			N=3
		-	±	+	#+	-	±	+	#+	-	±	+	#+	
Liver	Disturbance of circulation	3				2	1			2	1			3 3 1 2 3
	Cell infiltration	1	2			3				3				
	Clearing of cytoplasma	3				3				3				
	Atrophy	1				3				3				
Kidney	Renal tubules degeneration	3				3				3				3 2 1 2 1 2
	Fatty degeneration	1	1	1		2	1			2	1			
	Castis	1	1	1		2	1			1	1			
	Cell infiltration	3				2	1			2	1			
Lung	Emphysema	3				3				2	1			3 2 1 2 1 3
	Thickening of alveolar septa	2	1			2	1			2	1			
	Pneumonia	3				3				3				
	Delay of growth	2	1			2	1			2	1			

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, pituitary, spleen, and heart were observed.  
- : NSL, ± : Slight, + : Mild, # : Moderate, • : Moderate

Photo. 1 TMS-19-Q 360mg/kg (Male)  
Liver : Mild clearing of the cytoplasm.  
H. E.  $\times 150$

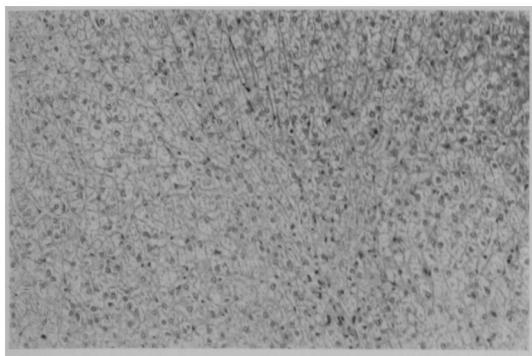


Photo. 2 TMS-19-Q 360mg/kg (Female)  
Liver : Slight portal cytoplasmic atrophy.  
H. E.  $\times 100$

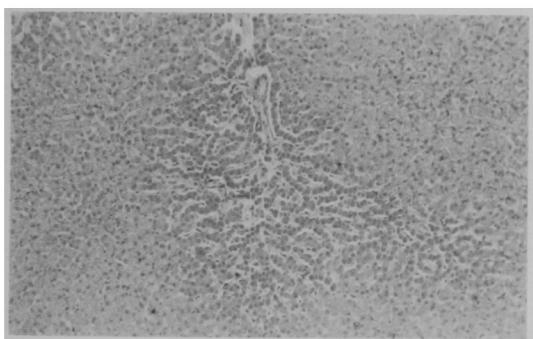
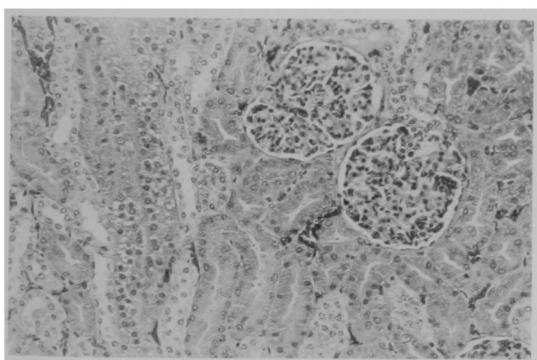


Photo. 3 TMS-19-Q 360mg/kg (Male)  
Kidney : Mild vacuolar degeneration of the epithelium. H. E.  $\times 200$



られなかった。

#### 9. 臓器重量

右側精巣重量の低下が 90mg/kg および 180mg/kg 群に各 1 例みられた。胸腺重量は薬物投与に関係なく、大きな変動を示した。その他の臓器に、異常値はみられ

Photo. 4 TMS-19-Q 180mg/kg (Female)  
Kidney : Mild hyaline casts deposition.  
H. E.  $\times 125$

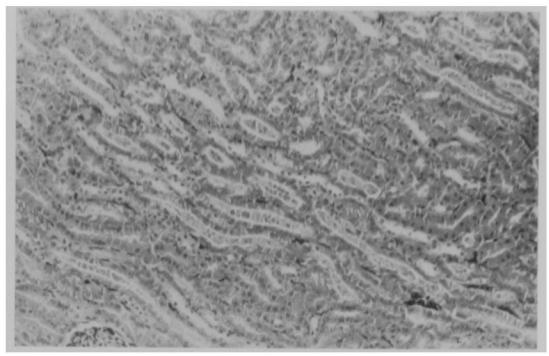


Photo. 5 TMS-19-Q 360mg/kg (Male)  
Lung : Slight pneumonia. H. E.  $\times 50$

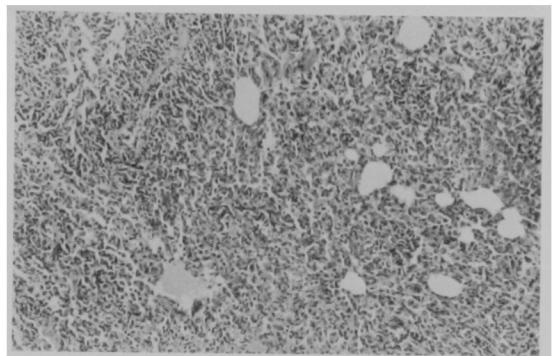
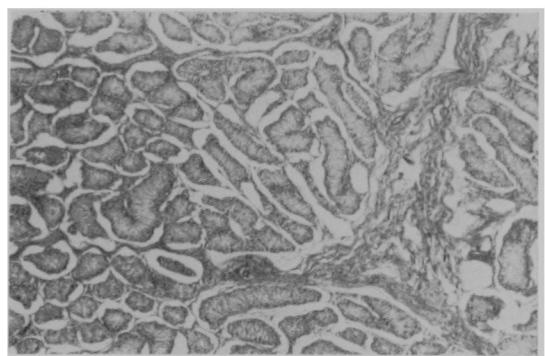


Photo. 6 TMS-19-Q 180mg/kg (Male)  
Testis : Mild hypo-spermatogenesis. H. E.  $\times 50$



なかった (Table 7-1~7-4)。

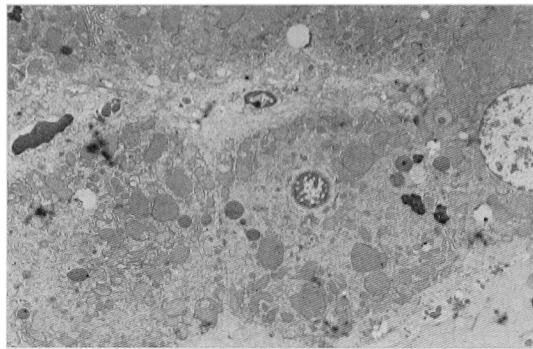
#### 10. 病理組織学的検査

病理組織学的検査の総括表を Table 8-1~8-2 に示した。

肝臓：細胞浸潤が対照群を含むほぼ全投与群で各群に数例みられ、細胞質の透明化が雌雄 360mg/kg 群で 1~2 例にみられた。また、肝細胞萎縮像が雌の対照群、

Photo. 7 TMS-19-Q 360mg/kg (Female)

Liver: Megamitochondria, transformed mitochondria, enlarged mitochondria, mitochondria half encircled by rough surfaced endoplasmic reticulum and well-developed smooth surfaced endoplasmic reticulum.  $\times 3,000$



360mg/kg 群と雄の 180mg/kg, 360mg/kg 群に数例ずつみられた。さらに類洞のうっ血が雄 360mg/kg 群、雌 90mg/kg, 180mg/kg 群の各群に 1 例ずつ認められた。これらの変化はいずれも軽微ないし軽度な変化であった (Photo. 1~2)。

腎臓: 尿細管に軽度な脂肪滴の沈着が雌の対照群を含め各投与群に数例認められたが雄の対照群と 90mg/kg 群には認められなかった。また、尿円柱が対照群を含めほぼ全例に認められ、さらに尿細管上皮の軽微な変性が雄の 180mg/kg, 360mg/kg 群で各 1 例ずつ認められた (Photo. 3~4)。

肺臓: 細胞浸潤が雌の対照群を除く各群に数例、肺気腫が雌の 180mg/kg, 360mg/kg 群に各 1 例認められた。また、肺胞壁の肥厚が雄の対照群と 180mg/kg 群を除く全群に数例、肺炎が雄の全投与群に各 1 例ずつ認められた。これらの変化はいずれも軽微から軽度な変化であった (Photo. 5)。

精巣: 精細胞の発育不全像が対照群、90mg/kg 群、および 180mg/kg 群に各 1 例ずつみられたがその程度は各々軽微、軽度および中等度の変化であった (Photo. 6)。

### 11. 電子顕微鏡的検査

肝臓: 180mg/kg 以上の投与群で、軽度な粗面小胞体の減少と球状滑面小胞体の増加および異形化したミトコンドリアの増加がみられた。また、細胞質の軽度な萎縮像もみられた。他の微小器官に異常はみられなかった (Photo. 7)。

腎臓: いずれの投与群においても著明な変化は認められなかった。

### III. 考 察

一般症状でみられた嘔吐は薬物の胃刺激によるものと思われ、投与量が多くなるにつれてその頻度も高くなつた。一般的に、イヌの場合、刺激物に対し容易に嘔吐することはよく知られており<sup>6,7)</sup>、本化合物も苦味があり、局所刺激作用を有することから、胃への刺激作用により、嘔吐がみられたものと思われる。

検体投与後 10 日、20 日、30 日目の血液、血清生化学検査および 30 日目の尿、糞便検査においても腎機能障害ならびに肝機能障害をはじめ他の臓器障害を疑わせるような変化はみられなかった。また、剖検所見ならびに臓器重量において、自然発生病変と思われる右側精巣の発育不全が 90mg/kg と 180mg/kg 群の 1 例ずつにみられた以外、肝臓、腎臓をはじめ諸臓器に異常はみられなかった。病理組織学的検査においても肝臓に軽度な細胞浸潤、細胞質の淡明化、萎縮像が数例みられたが、この程度の病変像は正常動物でもみられており、薬物投与に起因するとは考え難い。また、腎臓を含め他の臓器に散見された変化は極めて軽度なものであり、正常動物にもみられることが多く、薬物投与に因る特異的な変化とは考え難い。

電顕所見にみられた小胞体、ミトコンドリアの変化は細胞の活動像を示していた。

心電図、眼底像も本剤投与に起因する変化はみられなかった。

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 360mg/kg 以上と推定する。

### 文 献

- 1) SAKAKIBARA, H.; O. OKEKAWA, T. FUJIWARA, M. OTANI & S. OMURA: Acyl derivatives of 16-membered macrolides I. Synthesis and biological properties of 3"-O-propionylleucomycin A<sub>5</sub> (TMS-19-Q). *J. Antibiotics* 34: 1001~1010, 1981
- 2) 鳥屋 実, 井上松久, 三橋 進: TMS-19-Q の細菌学的検討。*Chemotherapy* 32(S-6): 1~11, 1984
- 3) 横井山繁行, 嵐嶋井 均, 鳥屋 実, 諸星俊郎, 山路真也, 早野和夫, 五島嵯智子, 辻 明良, 小川正俊: 新マクロライド系抗生物質 TMS-19-Q の細菌学的検討。*Chemotherapy* 32(S-6): 26~36, 1984
- 4) 諸星俊郎, 西野武志, 谷野輝雄: 新しいマクロライド系抗生物質 TMS-19-Q に関する細菌学的研究。*Chemotherapy* 32(S-6): 12~25, 1984
- 5) 松本一彦, 守野豊彦, 佐野光一, 渡辺秀之, 白岩和己, 矢野謙次, 早野和夫: TMS-19-Q の安全性に関する研究 (I) —急性毒性試験およびラッ

- トにおける亜急性毒性試験。Chemotherapy 32 (S-6) : 138~149, 1984
- 6) 幸嶋祥亘, 小結明子, T. L. HARDY, 山本博昭, 菊森幹人, 西田伊久男, 谷口雄三, 浜井義則: BRL 14151 K および BRL 25000 のビーグル犬における亜急性毒性試験。Chemotherapy 31 (S-2) : 142~179, 1983
- 7) 米田豊明, 正谷博之, 河村泰仁, 紫田哲夫, 佐藤盛, 岩崎信一, 長沢峰子, 滝本陽子, 高井 明: Cefoperazone (T-1551) の毒性試験 (第3報) ビーグル犬 35 日間静脈内投与亜急性毒性試験。Chemotherapy 28 (S-6) : 220~251, 1980

### TOXICITY STUDY OF TMS-19-Q (III)

#### SUBACUTE TOXICITY TEST IN DOGS

KAZUHIKO MATSUMOTO, TOYOHICO MORINO, KOHICHI SANO  
 MASAMI MIURA, JOJI YANO, HIDEYUKI WATANABE and KAZUO HAYANO  
 Toxicological Research Laboratories, Toyo Jozo Co., Ltd.

Subacute toxicity study of a new macrolide antibiotic, TMS-19-Q ; 3''-O-propionylleucomycin A<sub>5</sub>, was performed in male and female dogs with the oral dosages of 90, 180 and 360mg/kg/day for 1 month.

No abnormal symptoms and behaviors were observed except vomiting in 180 and 360mg/kg dosage groups.

Urinalysis, hematological analysis, biochemical analysis of serum, ECG and funduscopic examination were normal in all test groups.

Organ weights and necropsies of all test groups did not show any drug related changes. 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 360mg/kg.