

T-2588 のラット 6 カ月間経口投与慢性毒性試験

佐藤 盛・永井章夫・柴田哲夫・河村泰仁

霧鳥智也・岩井信治・米田豊昭

富山化学工業株式会社総合研究所

T-2588 のラット 6 カ月間経口投与慢性毒性試験を、125, 250, 500, 1,000 mg/kg/day 投与群を設定して行ない以下の結果を得た。

- 1) 500, 1,000 mg/kg 投与群で軽度の軟便がみられた。
- 2) 1,000 mg/kg 投与群の雌で軽度の発育抑制がみられた。尿検査, 血液学的検査, 眼科的検査結果には異常を認めなかった。
- 3) 血液化学検査では投与量相関を有する血糖値の低下と, 高用量群での軽度 A/G 比増加, 軽度総蛋白の減少がみられたが可逆的な変化であった。
- 4) 盲腸腔の拡張が各投与群の雌雄に認められたほか, 肝, 腎, 子宮重量に軽度増加がみられた。しかし, 組織学的検査では T-2588 投与に起因すると思われる異常は認められなかった。
- 5) 本試験に使用した 150 匹のラットのうち 3 匹に腫瘍が観察されたが, T-2588 とは無関係に出現した自然発生腫瘍であった。
- 6) 本試験における最大無作用量は 125 mg/kg であった。

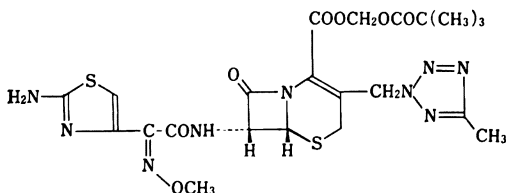
新しいエステル型経口セフェム系抗生物質である T-2588 に関しては, マウス, ラット, イヌでの急性毒性試験¹⁾, ラット 3 カ月間経口投与亜急性毒性試験²⁾がすでに行なわれている。今回, T-2588 のラット 6 カ月間経口投与慢性毒性試験を行なったので結果を報告する。本試験の投与は 1983 年 9 月 22 日から 1984 年 3 月 25 日まで行ない, 3 月 26 日から 4 月 27 日までを回復期間とした。

I. 実験材料および方法

1) 被験検体

T-2588 は Fig. 1 に示す化学構造と化学名を有し, 水に溶けにくく, エーテルにわずかに可溶, メタノール, アセトン, 酢酸エチルおよび塩化メチレンに可溶の白色ないし淡黄色の結晶性粉末で, 味は苦い。本試験には

Fig. 1 Chemical structure and chemical name of T-2588



pivaloyloxymethyl (+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl) methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylate

Lot. 580826, Lot. 580829, Lot. 581130 を使用した。

2) 実験動物および飼育条件

Sprague-Dawley 系ラット 150 匹 (雄 75 匹, 雌 75 匹, 4 週齢で日本クレアより購入) を使用して実験を行なった。動物は室温 $23 \pm 2^\circ\text{C}$, 湿度 50~60%, 6:00~18:00 人工照明で, 固型飼料 (日本クレア CE-2, オートクレーブ処理) と水 (紫外線殺菌処理) を自由に与え, 5 匹/プラケットケージ収容とし, バリアー飼育室で飼育した。約 2 週間の予備飼育後, 6 週齢に達したものを使用した。検体投与開始時の体重は, 雄 166~195 g, 雌 132~167 g であった。個体識別は耳パンチと色素塗布およびケージラベルで行なった。

3) 検体調製および投与方法

T-2588 は, 0.5% carboxymethylcellulose (CMC, 東京化成工業, Lot. AQ 01) 水溶液に hydroxypropylcellulose (HPC-L, 日曹 Lot. CG-221) を 0.1% 添加した溶液 (以下これを 0.5% CMC+0.1% HPC-L と記載) に 10% の割合で懸濁し, 1 週間以内に使用した。10% T-2588 の懸濁液は遮光下 5°C で 7 日間以上安定であることが確認されている。投与量は, 亜急性毒性試験²⁾の結果から最高投与量を 1,000 mg/kg (投与容量 10 ml/kg) とし, 他に公比 2 で 500 mg/kg, 250 mg/kg, 125 mg/kg 投与群および対照群を設定し, 各群に雄 15 匹, 雌 15 匹の計 30 匹を配分した。各投与群には 10% T-2588 懸濁液を投与容量が 10 ml/kg になるように 0.5% CMC+0.1% HPC-L で用時希釈したものを, また対照

Table 1 Experimental design of chronic toxicity test in rats administered orally with T-2588 for 6 months

Exp. group	Concentration (%)	Volume (ml/kg)	Number of rats (Rat No.)			
			6 months study		Recovery study	
			Male	Female	Male	Female
Control (0.5%CMC +0.1%HPC-L)		10	10 (1-10)	10 (51-60)	5 (101-105)	5 (126-130)
T-2588 125 mg/kg	1.25	10	10 (11-20)	10 (61-70)	5 (106-110)	5 (131-135)
T-2588 250 mg/kg	2.5	10	10 (21-30)	10 (71-80)	5 (111-115)	5 (136-140)
T-2588 500 mg/kg	5	10	10 (31-40)	10 (81-90)	5 (116-120)	5 (141-145)
T-2588 1,000 mg/kg	10	10	10 (41-50)	10 (91-100)	5 (121-125)	5 (146-150)

群には 0.5% CMC+0.1% HPC-L を、それぞれ 1 回/日、7 回/週、午前中に胃ゾンデで 6 カ月間にわたって連続強制経口投与した。6 カ月間投与終了後、各群雄 5 匹雌 5 匹 (計 10 匹) を回復試験用として残し、1 カ月間の回復期間を置いた後検査を行なった。各群への動物の配分、懸濁濃度、投与容量を Table 1 に示す。

4) 検査項目

(1) 一般症状と体重測定

投与期間中と回復期間中、毎日全例について一般症状の観察と体重測定を行なった。死亡例は発見後すみやかに剖検し死因の解明につとめた。また極度の衰弱のため切迫屠殺が必要になった動物はエーテル麻酔下で採血後、放血死させ剖検、臓器重量測定および必要に応じて組織学的検査を行なった。

(2) 摂餌量測定

投与期間中と回復期間中、1 週間毎に全群についてケージごとに測定し、ラット 1 匹当りの平均摂餌量を算出した。

(3) 摂水量測定

投与期間中と回復期間中、1 週間毎に全群についてケージごとに測定し、ラット 1 匹当りの平均摂水量を算出した。

(4) 尿検査

投与 3 カ月経過時と 6 カ月間投与終了時に各群雌雄 10 匹、回復期間終了時に各群雌雄 5 匹を個別代謝ケージに入れ、午後 4:00 から翌朝 9:00 までの 17 時間蓄尿を採取し、尿量 (ml/17 hrs)、pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ビリルビン、ウロビリノーゲン (以上マルチスティックス[®]、マイルス三共) の検査を行なった。なお、6 カ月間投与終了時と回復期間終了時には、尿沈渣 (無染色、検鏡) と尿比重 (屈折計) を追加した。

(5) 血液学的検査

投与期間終了時と回復期間終了時の剖検時に、一夜絶

食後、エーテル麻酔下で大腿静脈から採血 (EDTA 処理) し、以下の検査を行なった。

赤血球数 (コールターカウンター DN 型)

白血球数 (コールターカウンター DN 型)

ヘマトクリット値 (毛細管遠心法)

ヘモグロビン濃度 (シアノメトヘモグロビン法)

白血球百分率 (塗抹、メイギムザ染色)

(6) 血液化学検査

投与期間終了時と回復期間終了時にエーテル麻酔下で開腹し、後大静脈から採血して得られた血清を用いて以下の検査を行なった。

GOT (Karmen 法, オートセラ[®] GOT, 第一化学)

GPT (Karmen 法, オートセラ[®] GPT, 第一化学)

アルカリホスファターゼ, ALP (Bessey-Lowry 法, オートセラ[®] ALP, 第一化学)

コリンエステラーゼ, Ch-E (DTNB 法, CHE 試薬, 国際試薬)

総コレステロール (酵素法, オートセラ[®] CHO, 第一化学)

尿素窒素, UN (Urease-Indophenol 法, オートセラ[®] UN, 第一化学)

総ビリルビン (Michaëlsson 法, オートセラ[®] BIL, 第一化学)

血糖 (Glucose Oxidase 法, オートセラ[®] GLU, 第一化学)

総蛋白 (Biuret 法, オートセラ[®] TP, 第一化学)

クレアチニン (Jaffe 法, オートセラ[®] CRE, 第一化学)

リン脂質 (酵素法, オートセラ[®] PL, 第一化学)

Ca (OCPC 法, オートセラ[®] CA, 第一化学)

以上日立 705 形自動分析装置で測定。

Na, K (日立 205 D 形炎光度計)

A/G (セルロースアセテート膜電気泳動法)

(7) 眼科的検査

投与期間終了時と回復期間終了時に全例を散瞳剤（ミドリンP：参天製薬）により散瞳，エーテル麻酔下で視覚器の外観検査の後，検眼鏡で視神経乳頭周囲の眼底検査を行なった。また対照群と 1,000 mg/kg 投与群の雌雄 2 例ずつについては眼底カメラ（コーワ，RC-2）にて眼底撮影を行なった。

(8) 剖検

採血後，放血死させ剖検を行なった。肉眼的観察の後，脳，下垂体，唾液腺，甲状腺，胸腺，心，肺，肝，腎，脾，副腎，精巣，精囊（前立腺を含む），卵巣，子宮，盲腸（内容物を含む）を摘出し重量を測定し，これに左眼球，気管，脾，胃，小腸，大腸，膀胱，大腿骨骨髓，腸間膜リンパ節，精巣上体，大腿部骨格筋，ハーダー腺，皮膚，乳腺（雌のみ），下頸部リンパ節，胸骨，大腿骨，舌，腔，脊髄と肉眼的異常部位を加えた器官，組織を 10% ホルマリン固定（左眼球は 5% グルタルアルデヒド 10% リン酸緩衝ホルマリン pH7.4 固定），Hematoxylin-Eosin 染色（H. E. 染色）し，組織学的検査を行なった。ただし，組織学的検査は対照群と 1,000 mg/kg 投与群の全例について行ない，他の投与群は心，腎，肝，脾，肺と肉眼で変化のみられた器官，組織についてのみ行なった。また必要に応じて一部の器官についてはズダンⅢによる脂肪染色を行なった。

(9) 肝と腎の電子顕微鏡的検査

投与期間終了時と回復期間終了時に，対照群，250，1,000 mg/kg 投与群の各群雌 2 例ずつ（計 6 例）について，肝と腎の一部を採取し，1% オスミウム酸固定（0.1 M S-コリジン緩衝液，pH7.3），エポキシ樹脂包埋の後，酢酸ウラニルとクエン酸鉛の 2 重染色をして，電子顕微鏡的観察を行なった。

(10) 統計処理

各群の測定値は，平均値と標準誤差の算出を行ない，対照群との平均値の差を STUDENT の t 検定によって統計的に処理した。

II. 実験結果

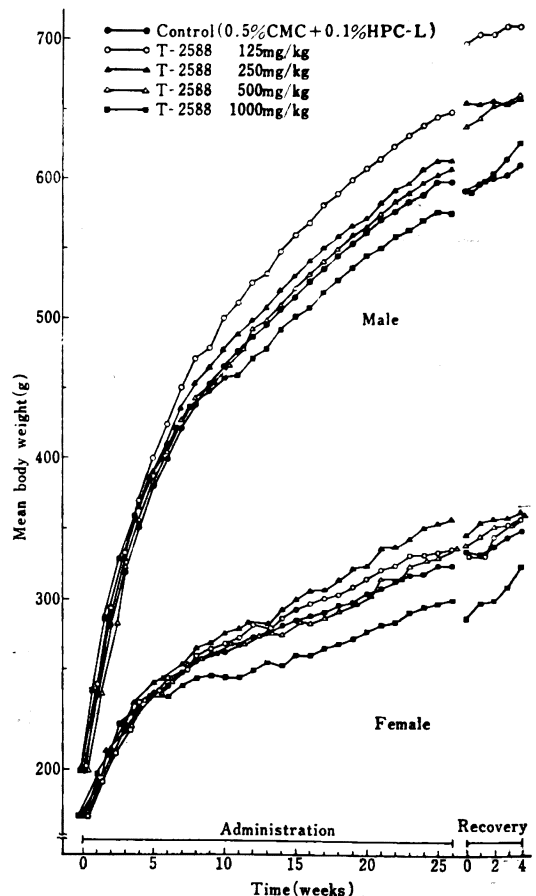
1) 一般症状と死亡経過

投与期間中に 8 例（対照群 1 例，125 mg/kg 群 1 例，250 mg/kg 群 2 例，500 mg/kg 群 3 例，1,000 mg/kg 群 1 例）が死亡し，回復期間中に 1 例（125 mg/kg 群）を切迫屠殺した。死亡例 8 例のうち 7 例は，投与直後鼻から懸濁液を流出し，呼吸の異常，強い自発運動の減少を示した後，投与 4 時間後から翌朝にかけて死亡したもので，剖検と組織学的検査結果から，あやまって気管内に検体を注入した結果死亡したものと推定された。500 mg/kg 群の 1 例は，投与 90 日目の朝，投与するために

手で保定したところ，急に四肢が脱力状態に陥り，呼吸が停止して死亡した。死亡直前に痙攣その他の症状は観察されなかった。剖検時肉眼観察や組織学的検査では，胸腺の限局性出血，肺，肝，下垂体の軽度うっ血を認めたが死因と結びつけられる所見は見い出せなかった。125 mg/kg 群回復試験用の切迫屠殺例 1 例は，投与 176 日目から尿道口周囲が硬く腫れて突出し，回復 10 日目に全身の衰弱が著しく切迫屠殺した。剖検では膀胱内に小豆大の結石を数個認めたほか左右腎の肥大，腎盂の拡張，尿管腔の拡張などの変化がみられた。

生存例の一般症状としては，500，1,000 mg/kg 投与群で投与開始の翌日より軽度の軟便がみられた。軟便の排泄はその後連日観察されたが，500 mg/kg 投与群では投与 2 週以降，1,000 mg/kg 投与群では投与 14 週以降正常便にもどりその後観察されなかった。他には T-2588 によると思われる症状は観察されなかった。250

Fig. 2 Mean body weight changes in rats treated orally with T-2588 for 6 months



mg/kg 投与群の1例(No.75 ♀)の右脇腹皮下に直径2cm程のやや硬い弾力のある丸い固まりが投与7週後頃から出現し、6カ月間投与終了時には直径8cm程の大きさになった。またこの動物には腹側頸部皮下にも小豆大の硬い固まりが観察された。また125mg/kg 投与群の1例(No.108 ♂)は、投与16週から21週にかけて時折、投与前の観察時に周囲の刺激(音、光、接触)に対して過敏で手でさわるとジャンピングや走り回る動

作がみられた。しかし投与後は正常で、他の時間帯ではこの症状は観察されなかった。250mg/kg 投与群の1例(No.30 ♂)に、投与161日目から右眼球の白濁を、1,000mg/kg 投与群の1例(No.94 ♀)に、投与26週頃から右脇腹皮下の球形の固まりをそれぞれ6カ月投与終了時まで観察した。

2) 発育 (Fig.2)

T-2588 1,000mg/kg 投与群の雌で投与9週頃から軽

Fig.3 Food intake in rats treated orally with T-2588 for 6 months

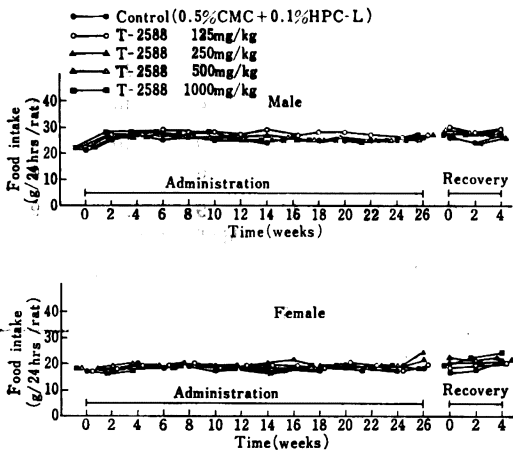


Fig.4 Water intake in rats treated orally with T-2588 for 6 months

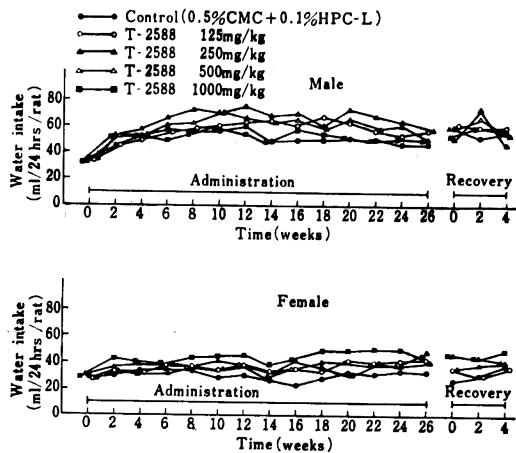


Table 2 Urinalysis in rats administered orally with T-2588 for 6 months (examined after 3 months)

Sex	Male					Female					
	Control	125	250	500	1,000	Control	125	250	500	1,000	
Exp. group (mg/kg/day)	Control	125	250	500	1,000	Control	125	250	500	1,000	
No. of rats	10	10	10	10	10	10	10	9	10	10	
Volume (ml/17hr)	26.0 ±4.85	42.3* ±5.09	56.5** ±4.05	39.4 ±6.82	32.0 ±4.02	14.9 ±2.94	21.2 ±3.93	21.7 ±2.67	15.7 ±2.34	35.5** ±8.09	
pH	6	0	4	1	5	7	1	5	4	7	7
	7	10	6	9	5	3	9	5	5	3	3
Protein	-	8	8	10	8	7	6	8	7	8	10
	±	2	2	0	2	3	4	1	2	2	0
	+	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Glucose	-	10	10	10	10	10	10	10	9	10	10
Ketone bodies	-	10	10	10	10	10	10	10	9	10	10
Occult blood	-	10	10	10	10	10	10	9	9	10	10
	+	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Bilirubin	-	10	10	10	10	10	10	10	9	10	10
Urobilinogen	±	10	10	10	10	10	10	10	9	10	10

Mean ± S.E. Significantly different from control *P<0.05, **P<0.01

- : Negative, ± : Trace, + : Slight

Table 3 Urinalysis in rats administered orally with T-2588 for 6 months (examined after 6 months)

Sex		Male					Female				
Exp. group (mg/kg/day)		Control	125	250	500	1,000	Control	125	250	500	1,000
No. of rats		10	10	10	10	10	10	10	9	10	9
Volume	(ml/17hr)	16.5 ±3.83	11.1 ±0.86	22.7 ±3.29	21.0 ±3.72	21.3 ±4.87	10.3 ±1.51	27.7 ±10.32	25.2** ±4.25	22.5** ±3.72	18.1* ±3.21
pH	6	1	8	4	5	8	2	7	4	7	9
	7	8	2	6	5	2	8	3	5	3	0
	8	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Protein	-	0	0	0	0	0	1	3	2	5	2
	±	5	3	6	4	5	7	3	6	2	5
	+	5	7	4	6	4	2	4	1	2	2
Glucose	#	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	-	10	10	10	10	10	10	10	9	10	9
	-	10	10	10	10	10	10	10	9	10	9
Ketone bodies	-	10	10	10	10	10	10	10	9	10	9
	-	10	10	10	10	10	10	9	9	10	9
Occult blood	#	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	-	10	10	10	10	10	10	10	9	10	9
Bilirubin	-	10	10	10	10	10	10	10	9	10	9
Urobilinogen	±	10	10	10	10	10	10	10	9	10	9
Sediment	N	10	10	10	10	10	10	9	9	10	9
	E	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

Mean ± S.E. Significantly different from control *P < 0.05, **P < 0.01

N : No remarkable changes

E : Erythrocytes

- : Negative, ± : Trace, + : Slight, # : Moderate

Table 4 Urinalysis in rats administered orally with T-2588 for 6 months (Recovery study)

Sex		Male					Female				
Exp. group (mg/kg/day)		Control	125	250	500	1,000	Control	125	250	500	1,000
No. of rats		5	5	5	5	5	5	4	5	5	5
Volume	(ml/17hr)	8.4 ±0.97	10.8 ±1.62	29.1 ±10.58	19.3* ±4.62	24.3 ±8.70	10.8 ±1.26	11.1 ±4.75	18.3* ±2.21	18.8* ±3.07	30.8 ±12.40
pH	6	3	3	2	2	2	2	4	4	4	4
	7	2	1	3	3	1	3	0	1	1	1
	8	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0
Protein	-	0	0	1	0	1	0	1	2	0	1
	±	0	2	2	1	1	1	0	2	3	1
	+	5	1	2	3	3	4	2	1	2	2
Glucose	#	0	2	0	1	0	0	1	0	0	1
	-	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5
	-	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5
Ketone bodies	-	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5
	-	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5
Bilirubin	-	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5
Urobilinogen	±	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5
Sediment	N	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5

Mean ± S.E. Significantly different from control *P < 0.05

N : No remarkable changes

- : Negative; ± : Trace, + : Slight, # : Moderate

度の発育抑制がみられた。125 mg/kg 投与群雄と 250 mg/kg 投与群雌の発育は対照群よりも増加傾向を示していた。

3) 摂餌量 (Fig. 3)

毎週 1 回測定した摂餌量は対照群との間に差はなかった。

4) 摂水量 (Fig. 4)

T-2588 各投与群で若干摂水量が増加する傾向がみられたが投与量相関は明らかでなかった。

5) 尿検査 (Table 2~4)

投与 3 カ月経過時と 6 カ月間投与終了時および回復期間終了時に行なった尿検査では、T-2588 各投与群で軽度の尿量増加傾向を認めたが投与量相関は明らかでなかった。他の検査項目では尿路結石のみられた切迫屠殺例 (125 mg/kg 投与群回復試験用動物, No. 135 ♀) の生存時検査で潜血反応陽性を認めた以外異常はみられなかった。

6) 血液学的検査 (Table 5, 6)

6 カ月試験, 回復試験ともに対照群との間に統計的有意差を示す項目が散見されたが, 用量相関はなく T-

2588 投与による変動ではなかった。

7) 血液化学検査 (Table 7, 8)

T-2588 の投与量と相関した変化として, 雄の 500 mg/kg 以上, 雌の 250 mg/kg 以上の投与群で統計的に有意な血糖値の低下がみられた。また, 軽度ではあるが高用量群で A/G 比の増加が雌雄ともに, 総蛋白の減少が雄にのみ認められた。その他の検査項目でも対照群と比較して統計的有意差を示す項目がみられたが用量相関のない軽度の変動であり, いずれも T-2588 投与と無関係の変化であろうと思われた。回復試験の血糖値は, 対照群と T-2588 投与群との間に差はなく, A/G 比と総蛋白にも特に変化は認められなかった。

8) 眼科的検査

250 mg/kg 投与群の 1 例 (No. 30 ♂) の右眼が白濁しており, 眼底の観察ができなかった。他の動物では, 視覚器の外観検査, 検眼鏡による眼底検査ともに異常は認められなかった。

9) 剖検

6 カ月試験の剖検時肉眼所見では, T-2588 各投与群雌雄ほぼ全例に盲腸腔の拡張がみられた。他には 6 カ月

Table 5 Hematological findings in rats administered orally with T-2588 for 6 months

Sex		Male					Female					
Exp. group (mg/kg/day)		Control	125	250	500	1,000	Control	125	250	500	1,000	
No. of rats		9	10	10	8	10	10	9	8	9	9	
RBC	($\times 10^4/\text{mm}^3$)	906 ± 16.2	926 ± 21.5	907 ± 8.6	918 ± 21.2	965* ± 20.7	791 ± 12.6	792 ± 17.3	789 ± 22.3	815 ± 19.6	775 ± 15.1	
WBC	($\times 10^2/\text{mm}^3$)	128 ± 17.5	116 ± 11.7	130 ± 10.1	104 ± 15.7	104 ± 8.0	84 ± 13.7	73 ± 7.6	111 ± 30.7	72 ± 5.2	73 ± 4.7	
Hematocrit	(%)	48 ± 0.7	48 ± 0.4	47 ± 0.6	46 ± 0.7	48 ± 0.6	47 ± 0.6	46 ± 0.6	47 ± 1.0	46 ± 1.0	45 ± 0.4	
Hemoglobin	(g/dl)	16.7 ± 0.15	16.7 ± 0.14	16.2* ± 0.19	15.8* ± 0.34	16.4 ± 0.22	16.0 ± 0.31	15.6 ± 0.16	15.9 ± 0.38	15.7 ± 0.28	15.4 ± 0.14	
Differential count (%)	Neutro.	Staff	1.1 ± 0.32	0.7 ± 0.19	0.7 ± 0.20	0.5 ± 0.25	0.4* ± 0.13	0.7 ± 0.17	0.6 ± 0.18	0.8 ± 0.40	0.7 ± 0.17	0.2 ± 0.17
		Seg.	14.0 ± 1.31	15.8 ± 2.48	12.7 ± 1.72	11.4 ± 1.81	10.8 ± 1.51	19.6 ± 3.21	15.1 ± 2.22	12.8 ± 3.64	15.0 ± 3.18	10.1* ± 2.14
	Eosino.	1.7 ± 0.42	1.3 ± 0.28	1.2 ± 0.40	1.1 ± 0.31	1.1 ± 0.36	1.8 ± 0.27	1.6 ± 0.29	2.4 ± 0.35	1.7 ± 0.32	1.9 ± 0.41	
	Baso.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Lymph.	82.7 ± 1.86	81.1 ± 2.72	86.2 ± 2.02	86.5 ± 1.89	87.3 ± 1.78	77.2 ± 3.29	82.1 ± 2.24	83.5 ± 4.20	82.1 ± 3.30	86.9* ± 2.41	
Mono.	0.6 ± 0.26	1.2 ± 0.24	0.3 ± 0.08	0.6 ± 0.31	0.5 ± 0.13	0.8 ± 0.24	0.7 ± 0.20	0.6 ± 0.20	0.6 ± 0.18	0.9 ± 0.26		

Mean \pm S.E. Significantly different from control *P < 0.05

試験、回復試験とも T-2588 連続投与によると思われる肉眼的異常所見は観察されなかった。しかし偶発所見と思われるいくつかの肉眼的変化が対照群を含む各群に散見された。それらの変化については組織学的検査の項で述べる。

10) 臓器重量と臓器重量体重比 (Table 9~12)

T-2588 各投与群雌雄に用量相関を有する盲腸重量(内容物を含めた重量)と重量体重比の増加を認めた。また T-2588 各投与群雌雄で肝重量(体重比)と腎重量(体重比)が軽度増加を示し、統計的有意差が認められた。その他子宮重量(同体重比)に増加傾向がみられた。他の臓器には特記すべき変化はなかった。回復試験の盲腸重量(同体重比)は6ヵ月剖検時よりも明らかに軽くなっていたが、対照群よりは若干重かった。肝と腎の重量体重比は、1,000, 500 mg/kg 群(特に雌で)対照群よりわずかに大きい値を示していた。子宮重量(同体重比)は各投与群とも対照群より若干大きな数値を示していたが、統計的有意差がみられたのは 500 mg/kg 群だけであった。

11) 組織学的検査 (Table 13~15)

Table 13, 14 に示すように、6ヵ月剖検時の組織学的検査では T-2588 投与に起因すると思われる明らかな異常所見はなかった。重量増加傾向のあった肝、腎、子宮や血糖値低下との関係で脾を精査したが特に異常はみられなかった(Photo. 1~4)。また拡張していた盲腸にも組織学的異常はなかった(Photo. 5~8)。

剖検時偶発所見として得られた肉眼的変化を組織学的にみると、対照群 No. 58 ♀ の子宮には内膜ポリープが、125 mg/kg 投与群 No. 69 ♀ の下顎部には角化扁平上皮癌が、250 mg/kg 群 No. 75 ♀ には皮下の膿瘍、リンパ節炎、脾炎、癒着が、500 mg/kg 群の No. 33 ♂ の精巢では精子形成低下が、同群の No. 81 ♀ の腹腔内には脂肪織炎が、1,000 mg/kg 群の No. 93 ♀ と No. 96 ♀ の子宮では子宮壁の菲薄化が、No. 94 ♀ の皮下には乳腺の腺癌が各々認められた。また、肉眼的に一部の動物の肝表面にみられた微小結節は肝細胞の結節状に限局した脂肪化であった。

回復試験の偶発所見としては、対照群 No. 127 ♀ の

Table 6 Hematological findings in rats administered orally with T-2588 for 6 months (Recovery study)

Sex	Male					Female						
	Control	125	250	500	1,000	Control	125	250	500	1,000		
Exp. group (mg/kg/day)												
No. of rats	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5		
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	876 ± 19.6	891 ± 19.1	883 ± 14.9	944* ± 9.5	892 ± 25.9	762 ± 20.4	768 ± 20.9	751 ± 17.7	730 ± 26.0	777 ± 26.6		
WBC ($\times 10^2/\text{mm}^3$)	121 ± 14.8	113 ± 5.0	146 ± 16.4	102 ± 7.5	107 ± 6.3	96 ± 9.8	76 ± 5.5	68 ± 7.8	75 ± 2.4	57* ± 9.0		
Hematocrit (%)	49 ± 0.9	48 ± 0.9	47 ± 0.8	48 ± 0.7	48 ± 0.4	48 ± 1.2	46 ± 0.9	47 ± 1.1	44* ± 0.7	46 ± 1.2		
Hemoglobin (g/dl)	16.1 ± 0.24	16.4 ± 0.33	16.4 ± 0.32	16.7 ± 0.09	16.6 ± 0.13	16.3 ± 0.34	15.7 ± 0.12	15.9 ± 0.36	15.1* ± 0.26	15.4 ± 0.24		
Differential count (%)	Neutro.	Staff	0.1 ± 0.10	0.4 ± 0.19	0.4 ± 0.19	0.4 ± 0.19	0.4 ± 0.10	0.3 ± 0.20	0.1 ± 0.13	0.4 ± 0.24	0.3 ± 0.20	0.9 ± 0.24
		Seg.	15.8 ± 3.06	15.0 ± 2.41	16.0 ± 2.67	16.8 ± 4.41	20.9 ± 3.01	16.9 ± 2.99	25.1 ± 2.97	20.7 ± 2.96	23.6 ± 4.16	15.4 ± 1.36
	Eosino.	2.3 ± 0.58	1.9 ± 0.40	1.7 ± 0.58	1.6 ± 0.24	1.1 ± 0.33	0.9 ± 0.19	2.4* ± 0.63	1.2 ± 0.37	2.3 ± 0.68	1.7 ± 0.37	
	Baso.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Lymph.	81.0 ± 3.27	82.3 ± 2.10	81.7 ± 2.59	80.6 ± 3.94	77.2 ± 3.32	81.6 ± 2.68	72.1 ± 3.19	77.0 ± 2.83	73.7 ± 3.95	81.8 ± 1.08	
	Mono.	0.8 ± 0.25	0.4 ± 0.19	0.2 ± 0.12	0.6 ± 0.29	0.4 ± 0.19	0.3 ± 0.12	0.3 ± 0.14	0.7 ± 0.25	0.1 ± 0.10	0.2 ± 0.20	

Mean \pm S.E. Significantly different from control *P < 0.05

Table 7 Biochemical findings in rats administered orally with T-2588 for 6 months

Sex	Male					Female				
	Control	125	250	500	1,000	Control	125	250	500	1,000
Exp. group (mg/kg/day)										
No. of rats	9	10	10	8	10	10	9	8	9	9
GOT (U/l)	78 ±8.6	109 ±17.6	91 ±9.1	88 ±10.3	118 ±19.6	239 ±63.9	161 ±44.4	85* ±11.3	129 ±40.1	119 ±25.5
GPT (U/l)	18 ±3.1	26 ±4.1	20 ±2.8	16 ±1.8	36 ±10.5	62 ±20.1	39 ±11.6	17 ±3.8	31 ±9.3	25 ±6.5
ALP (U/l)	18.0 ±1.14	20.4 ±1.34	22.7 ±2.70	19.8 ±1.80	25.3** ±2.02	7.4 ±0.84	6.3 ±0.37	17.7 ±9.30	8.8 ±1.40	8.5 ±1.57
Ch-E (4pH)	0.17 ±0.013	0.18 ±0.015	0.17 ±0.013	0.17 ±0.010	0.19 ±0.009	1.01 ±0.067	1.02 ±0.100	0.64** ±0.092	0.74** ±0.053	0.86 ±0.089
T. Cholesterol (mg/dl)	49 ±3.6	45 ±2.4	46 ±3.1	55 ±2.2	51 ±3.3	77 ±9.5	67 ±3.5	65 ±8.0	72 ±4.7	74 ±4.6
s-UN (mg/dl)	19.3 ±0.66	20.4 ±0.62	19.1 ±0.47	19.8 ±0.77	18.6 ±0.97	22.5 ±0.97	22.9 ±0.88	22.3 ±0.83	22.0 ±0.95	22.2 ±1.19
T. bilirubin (mg/dl)	0.3 ±0.01	0.3	0.3	0.3	0.3 ±0.02	0.4 ±0.03	0.4 ±0.02	0.4 ±0.01	0.4 ±0.01	0.4 ±0.01
Glucose (mg/dl)	187 ±17.2	152 ±5.3	162 ±11.7	134* ±7.4	123** ±8.8	143 ±5.7	139 ±6.4	117** ±6.4	92** ±6.0	76** ±0.7
T. protein (g/dl)	6.0 ±0.10	5.8 ±0.06	5.4** ±0.07	5.5** ±0.08	5.5** ±0.14	6.6 ±0.15	6.5 ±0.13	6.3 ±0.17	6.5 ±0.19	6.6 ±0.18
Creatinine (mg/dl)	0.6 ±0.03	0.6 ±0.01	0.6 ±0.03	0.5* ±0.02	0.4** ±0.02	0.8 ±0.04	0.7 ±0.03	0.6* ±0.03	0.5** ±0.03	0.5** ±0.03
Phospholipids (mg/dl)	99 ±7.3	90 ±3.8	89 ±5.6	102 ±4.6	103 ±4.6	175 ±18.6	155 ±8.9	154 ±13.1	183 ±10.6	174 ±11.0
Ca (mg/dl)	9.5 ±0.16	9.2 ±0.07	9.1* ±0.09	9.1 ±0.13	9.0* ±0.16	9.7 ±0.11	9.5 ±0.09	9.3 ±0.17	9.7 ±0.12	9.6 ±0.09
Na (mEq/l)	146.4 ±0.57	146.9 ±0.30	146.6 ±0.51	146.3 ±0.47	147.3 ±0.58	146.1 ±0.28	146.2 ±0.31	146.4 ±0.35	144.2* ±0.64	146.0 ±0.33
K (mEq/l)	3.99 ±0.056	4.05 ±0.105	4.14 ±0.156	4.07 ±0.147	3.90 ±0.082	3.55 ±0.094	3.52 ±0.111	3.79 ±0.191	3.60 ±0.088	3.36 ±0.096
A/G	1.02 ±0.028	1.06 ±0.037	1.10 ±0.048	1.17** ±0.027	1.23** ±0.057	1.40 ±0.030	1.49 ±0.053	1.40 ±0.132	1.59** ±0.043	1.64** ±0.051

Mean ± S.E. Significantly different from control *P < 0.05, **P < 0.01

腹腔内に脂肪織炎が、同群の No. 128 ♀ の皮下には乳腺の腺癌が、125 mg/kg 群の No. 134 ♀ の腹腔内には血腫が、500 mg/kg 群の No. 120 ♂ の精巣には精子形成低下が、1,000 mg/kg 群の No. 146 ♀, No. 149 ♀ の乳腺には過形成と乳汁分泌が各々認められた。

12) 肝と腎の電子顕微鏡的検査

対照群, 250, 1,000 mg/kg 投与群の各群 2 例ずつの肝と腎について電子顕微鏡的観察を行なった。250 mg/kg 投与群の 1 例 (No. 27 ♂) と 1,000 mg/kg 投与群の 2 例 (No. 47 ♂, No. 48 ♂) に肝細胞の滑面小胞体増加

(Photo. 9) を軽度で認めた。腎 (Photo. 10) では T-2588 投与によると思われる異常はなかった。

III. 総括と考察

T-2588 のラット 6 カ月間経口投与慢性毒性試験を 125, 250, 500, 1,000 mg/kg/day の投与量群を設定して行なった。

500, 1,000 mg/kg 投与群で投与初期から中期にかけて軽度の軟便がみられたが、以後消失した。発育では 1,000 mg/kg 投与群の雌にのみ軽度の抑制がみられたが、他の群はほぼ順調な発育を示しており、低用量群で

Table 8 Biochemical findings in rats administered orally with T-2588 for 6 months (Recovery study)

Sex		Male					Female				
Exp. group (mg/kg/day)		Control	125	250	500	1,000	Control	125	250	500	1,000
No. of rats		5	5	5	5	5	5	4	5	5	5
GOT	(U/l)	86 ±6.4	76 ±7.8	111 ±32.8	134 ±53.6	132 ±22.3	164 ±78.3	143 ±66.3	272 ±133.1	119 ±16.9	76 ±8.2
GPT	(U/l)	19 ±0.6	19 ±2.9	52 ±31.3	57 ±35.6	51 ±15.8	44 ±21.4	37 ±18.0	76 ±41.1	35 ±8.7	15 ±1.7
ALP	(U/l)	14.0 ±0.51	13.5 ±1.98	18.2 ±3.82	19.8 ±3.39	19.7* ±2.29	8.5 ±1.68	5.4 ±1.07	8.0 ±1.56	5.9 ±0.98	5.5 ±1.28
Ch-E	(ΔpH)	0.16 ±0.013	0.17 ±0.014	0.15 ±0.014	0.17 ±0.016	0.18 ±0.015	1.06 ±0.071	1.11 ±0.114	0.89 ±0.067	0.75** ±0.033	0.80* ±0.088
T. Cholesterol	(mg/dl)	53 ±4.2	55 ±3.5	73 ±10.2	70 ±6.7	66 ±7.1	64 ±8.8	64 ±4.0	74 ±6.8	88* ±4.4	77 ±2.9
s-UN	(mg/dl)	19.3 ±0.60	17.0 ±0.99	16.7** ±0.25	17.2 ±0.78	17.6 ±0.89	21.4 ±1.98	21.0 ±0.65	20.8 ±2.36	22.6 ±1.08	23.7 ±1.60
T. Bilirubin	(mg/dl)	0.3	0.3	0.3 ±0.02	0.3 ±0.02	0.4* ±0.03	0.3	0.3	0.3 ±0.03	0.3 ±0.02	0.3 ±0.02
Glucose	(mg/dl)	170 ±15.3	166 ±13.5	164 ±5.0	147 ±6.0	154 ±15.6	127 ±8.0	140 ±8.0	145 ±13.8	141 ±12.4	121 ±9.2
T. Protein	(g/dl)	5.7 ±0.06	5.5 ±0.21	5.9 ±0.13	5.7 ±0.18	5.8 ±0.15	6.6 ±0.12	6.8 ±0.23	7.0 ±0.32	7.2** ±0.10	6.8 ±0.22
Creatinine	(mg/dl)	0.6 ±0.04	0.5* ±0.04	0.5** ±0.02	0.4** ±0.02	0.5* ±0.02	0.7 ±0.04	0.6 ±0.06	0.6 ±0.05	0.6 ±0.04	0.6* ±0.04
Phospholipids	(mg/dl)	86 ±5.7	97 ±7.0	122* ±14.0	122* ±9.5	104 ±10.6	143 ±13.6	161 ±8.8	186 ±20.6	202** ±7.9	179 ±11.2
Ca	(mg/dl)	9.4 ±0.14	9.3 ±0.08	9.6 ±0.09	9.6 ±0.17	9.4 ±0.12	9.8 ±0.10	10.1 ±0.23	10.1 ±0.42	10.0 ±0.09	10.0 ±0.18
Na	(mEq/l)	144.7 ±0.48	144.5 ±0.30	143.6 ±0.18	145.3 ±0.78	144.9 ±0.34	143.2 ±0.34	143.4 ±0.64	144.8* ±0.36	143.9 ±0.33	143.7 ±0.69
K	(mEq/l)	4.04 ±0.082	3.94 ±0.047	4.06 ±0.056	4.06 ±0.138	4.01 ±0.137	3.47 ±0.121	4.21 ±0.599	4.14 ±0.466	3.64 ±0.096	3.69 ±0.045
A/G		0.92 ±0.031	0.92 ±0.065	1.04 ±0.062	1.16** ±0.036	1.02 ±0.059	1.49 ±0.044	1.47 ±0.039	1.52 ±0.050	1.50 ±0.031	1.54 ±0.044

Mean ± S.E. Significantly different from control *P < 0.05, **P < 0.01

は逆に対照群よりも体重が増加する傾向がみられた。

試験期間中に9匹が死亡した。うち7匹は誤投与が原因の死亡であり、残り2匹のうち1匹(125 mg/kg 群の回復試験例)は尿路結石による死亡、他の1例(500 mg/kg 群)は死因不明であった。

各投与群で摂水量と尿量が軽度増加傾向を示していた。しかしこの変化は投与量相関が明瞭ではなく、また先に行なった T-2588 のラット3か月間経口投与亜急性毒性試験²⁾ の3か月時点では認められなかったことから、特に問題視すべき所見とは思われなかった。尿検査

結果や血液学的検査結果には T-2588 投与に起因すると思われる異常は認められなかった。

血液化学検査では、投与量相関を有する血糖値の低下と高用量群での軽度 A/G 比増加、軽度総蛋白減少がみられた。血糖値の低下は 250 mg/kg 以上の用量群で、特に雌に明らかに出現していた。これらの変化はいずれも可逆的な変化であった。同様の血糖値低下はラット3か月間経口投与亜急性毒性試験²⁾ でも発現しており、T-2588 が何らかの理由で血糖値低下を引き起したものであるがその理由は明確ではない。しかし、T-2588

Table 9 Absolute organ weights in rats administered orally with T-2588 for 6 months

(g)

Sex	Male					Female					
	Control	125	250	500	1,000	Control	125	250	500	1,000	
Exp. group (mg/kg/day)											
No. of rats	9	10	10	8	10	10	9	8	9	9	
Body weight	576 ±20.7	600 ±13.3	572 ±10.4	563 ±15.5	546 ±20.7	303 ±9.5	322 ±13.3	348 ±34.1	320 ±15.8	289 ±11.7	
Brain	2.18 ±0.030	2.16 ±0.024	2.18 ±0.037	2.19 ±0.041	2.24 ±0.026	1.98 ±0.021	1.96 ±0.016	2.01 ±0.044	1.97 ±0.021	1.95 ±0.024	
Salivary glands	0.79 ±0.036	0.71* ±0.015	0.72 ±0.018	0.69* ±0.028	0.72 ±0.045	0.51 ±0.016	0.50 ±0.020	0.52 ±0.024	0.48 ±0.014	0.50 ±0.014	
Thymus	0.29 ±0.041	0.24 ±0.030	0.21 ±0.024	0.22 ±0.028	0.21 ±0.018	0.20 ±0.015	0.20 ±0.014	0.16 ±0.019	0.20 ±0.019	0.18 ±0.014	
Heart	1.44 ±0.033	1.53 ±0.041	1.52 ±0.059	1.59* ±0.046	1.54 ±0.049	0.93 ±0.037	0.94 ±0.033	1.07* ±0.054	1.01 ±0.037	0.97 ±0.048	
Lung	1.72 ±0.090	1.74 ±0.050	1.65 ±0.031	1.66 ±0.040	1.67 ±0.058	1.17 ±0.035	1.21 ±0.026	1.25 ±0.029	1.28 ±0.060	1.16 ±0.029	
Liver	14.53 ±0.667	17.42* ±0.820	17.63** ±0.729	17.63** ±0.522	17.42** ±0.570	7.64 ±0.264	8.95** ±0.362	9.37** ±0.567	9.85** ±0.442	9.30** ±0.362	
Kidney	Left	1.44 ±0.027	1.53 ±0.044	1.56 ±0.051	1.59* ±0.055	1.71** ±0.067	0.80 ±0.021	0.93** ±0.017	0.97** ±0.043	1.00** ±0.048	0.98** ±0.019
	Right	1.43 ±0.032	1.56* ±0.042	1.59* ±0.058	1.64* ±0.068	1.68** ±0.074	0.83 ±0.022	0.95** ±0.028	0.98** ±0.044	1.05** ±0.060	1.00** ±0.031
Spleen	0.81 ±0.029	0.99** ±0.048	0.94** ±0.025	0.98** ±0.042	0.89 ±0.055	0.57 ±0.039	0.59 ±0.030	0.81 ±0.187	0.58 ±0.026	0.59 ±0.016	
Adrenals	0.05 ±0.004	0.05 ±0.002	0.05 ±0.004	0.05 ±0.002	0.05 ±0.003	0.05 ±0.002	0.05 ±0.004	0.06** ±0.002	0.05 ±0.002	0.06* ±0.003	
Testis	Left	1.97 ±0.053	2.03 ±0.035	1.98 ±0.052	1.93 ±0.153	2.00 ±0.072					
	Right	1.94 ±0.046	2.03 ±0.046	1.98 ±0.058	2.03 ±0.021	1.99 ±0.066					
Seminal vesicle (+Prostate)	3.04 ±0.202	3.27 ±0.082	3.37 ±0.193	3.15 ±0.138	2.95 ±0.161						
Ovaries						0.08 ±0.007	0.07 ±0.004	0.09 ±0.010	0.07 ±0.008	0.07 ±0.008	
Uterus						0.72 ±0.066	0.81 ±0.059	1.07 ±0.247	1.05 ±0.160	1.11* ±0.152	
Hypophysis	0.01 ±0.002	0.01 ±0.002	0.01	0.01 ±0.002	0.01 ±0.001	0.01 ±0.002	0.02** ±0.002	0.02** ±0.002	0.02** ±0.002	0.02* ±0.003	
Thyroids	0.02 ±0.003	0.02 ±0.002	0.03** ±0.001	0.03* ±0.003	0.03* ±0.002	0.02 ±0.003	0.02 ±0.002	0.02 ±0.004	0.02 ±0.003	0.02 ±0.002	
Cecum	4.84 ±0.414	9.85** ±0.765	11.78** ±0.633	14.79** ±0.725	16.09** ±0.389	3.54 ±0.180	7.34** ±0.486	7.80** ±0.593	8.14** ±0.734	11.64** ±0.807	

Mean ± S.E. Significantly different from control *P < 0.05, **P < 0.01

Table 10 Relative organ weights in rats administered orally with T-2588 for 6 months (%)

Sex	Male					Female					
	Control	125	250	500	1,000	Control	125	250	500	1,000	
Exp. group (mg/kg/day)	9	10	10	8	10	10	9	8	9	9	
No. of rats	9	10	10	8	10	10	9	8	9	9	
Brain	0.382 ±0.0150	0.362 ±0.0089	0.382 ±0.0074	0.392 ±0.0118	0.414 ±0.0144	0.657 ±0.0202	0.615 ±0.0211	0.602 ±0.0405	0.628 ±0.0336	0.684 ±0.0295	
Salivary glands	0.140 ±0.0096	0.119 ±0.0040	0.126 ±0.0021	0.123 ±0.0045	0.132 ±0.0061	0.168 ±0.0037	0.156 ±0.0067	0.153 ±0.0069	0.151* ±0.0051	0.175 ±0.0086	
Thymus	0.050 ±0.0059	0.040 ±0.0058	0.037 ±0.0041	0.038 ±0.0049	0.038 ±0.0039	0.065 ±0.0038	0.061 ±0.0038	0.047* ±0.0052	0.065 ±0.0065	0.062 ±0.0044	
Heart	0.252 ±0.0079	0.254 ±0.0049	0.265 ±0.0063	0.283* ±0.0109	0.284* ±0.0095	0.309 ±0.0121	0.294 ±0.0071	0.315 ±0.0153	0.319 ±0.0114	0.339 ±0.0204	
Lung	0.304 ±0.0233	0.290 ±0.0061	0.288 ±0.0058	0.296 ±0.0085	0.307 ±0.0082	0.389 ±0.0111	0.378 ±0.0091	0.400 ±0.0189	0.405 ±0.0215	0.403 ±0.0144	
Liver	2.523 ±0.0727	2.896** ±0.0868	3.083** ±0.1083	3.137** ±0.0543	3.203** ±0.0652	2.523 ±0.0606	2.792* ±0.0884	2.760 ±0.1453	3.097** ±0.1071	3.224** ±0.0758	
Kidney	Left	0.252 ±0.0102	0.256 ±0.0060	0.273 ±0.0072	0.283 ±0.0118	0.314** ±0.0084	0.264 ±0.0043	0.291* ±0.0106	0.287 ±0.0153	0.314** ±0.0133	0.342** ±0.0097
		Right	0.251 ±0.0096	0.260 ±0.0054	0.277 ±0.0080	0.292* ±0.0135	0.308** ±0.0087	0.273 ±0.0052	0.298* ±0.0094	0.291 ±0.0140	0.328** ±0.0132
Spleen	0.141 ±0.0061		0.165* ±0.0057	0.165** ±0.0042	0.174** ±0.0078	0.163* ±0.0071	0.185 ±0.0083	0.184 ±0.0086	0.221 ±0.0256	0.181 ±0.0068	0.206 ±0.0098
Adrenals	0.009 ±0.0008	0.008 ±0.0004	0.008 ±0.0006	0.008 ±0.0005	0.009 ±0.0006	0.017 ±0.0009	0.016 ±0.0013	0.018 ±0.0012	0.017 ±0.0005	0.022* ±0.0018	
Testis	Left	0.346 ±0.0148	0.339 ±0.0070	0.347 ±0.0086	0.348 ±0.0312	0.369 ±0.0119					
		Right	0.341 ±0.0144	0.340 ±0.0068	0.347 ±0.0100	0.362 ±0.0114	0.367 ±0.0114				
Seminal vesicle (+Prostate)	0.532 ±0.0371		0.545 ±0.0124	0.590 ±0.0347	0.563 ±0.0296	0.541 ±0.0234					
Ovaries						0.026 ±0.0026	0.022 ±0.0015	0.025 ±0.0023	0.023 ±0.0024	0.025 ±0.0031	
Uterus						0.237 ±0.0206	0.251 ±0.0158	0.327 ±0.0795	0.333 ±0.0513	0.384** ±0.0464	
Hypophysis	0.002 ±0.0003	0.002 ±0.0002	0.002 ±0.0004	0.002 ±0.0004	0.002 ±0.0002	0.005 ±0.0005	0.007* ±0.0008	0.004 ±0.0006	0.006 ±0.0007	0.007 ±0.0011	
Thyroids	0.003 ±0.0005	0.004 ±0.0003	0.005** ±0.0003	0.004 ±0.0005	0.005** ±0.0004	0.006 ±0.0009	0.005 ±0.0006	0.006 ±0.0009	0.005 ±0.0007	0.006 ±0.0008	
Cecum	0.841 ±0.0730	1.639** ±0.1152	2.054** ±0.0830	2.643** ±0.1564	2.976** ±0.1050	1.175 ±0.0652	2.302** ±0.1677	2.284** ±0.1399	2.536** ±0.1706	4.061** ±0.2980	

Mean ± S.E. Significantly different from control * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

Table 11. Absolute organ weights in rats administered orally with T-2588 for 6 months (Recovery study) (g)

Sex		Male					Female				
Exp. group (mg/kg/day)	Control	125	250	500	1,000	Control	125	250	500	1,000	
No. of rats	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5	
Body weight	586 ±15.5	677* ±11.3	635 ±17.5	632 ±17.6	600 ±47.6	335 ±19.3	340 ±31.2	350 ±8.5	346 ±13.3	312 ±22.6	
Brain	2.16 ±0.047	2.24 ±0.025	2.15 ±0.064	2.17 ±0.050	2.04 ±0.050	2.03 ±0.027	1.97 ±0.028	1.98 ±0.028	2.00 ±0.013	2.00 ±0.026	
Salivary glands	0.76 ±0.027	0.78 ±0.017	0.74 ±0.029	0.75 ±0.024	0.76 ±0.038	0.48 ±0.014	0.50 ±0.018	0.50 ±0.027	0.51 ±0.027	0.48 ±0.012	
Thymus	0.17 ±0.044	0.19 ±0.046	0.14 ±0.022	0.21 ±0.032	0.15 ±0.018	0.18 ±0.024	0.21 ±0.046	0.17 ±0.022	0.19 ±0.036	0.15 ±0.017	
Heart	1.47 ±0.033	1.66* ±0.056	1.60* ±0.040	1.57 ±0.082	1.60 ±0.134	0.91 ±0.049	0.94 ±0.042	1.03* ±0.015	1.05 ±0.045	0.96 ±0.049	
Lung	1.77 ±0.098	1.81 ±0.085	1.73 ±0.043	1.64 ±0.066	1.62 ±0.106	1.22 ±0.041	1.30 ±0.140	1.23 ±0.037	1.27 ±0.047	1.22 ±0.039	
Liver	14.78 ±0.736	18.60** ±0.489	17.65* ±0.598	19.47 ±1.213	16.01 ±1.656	8.05 ±0.498	8.85 ±0.710	9.51 ±0.464	10.28** ±0.410	9.72 ±0.656	
Kidney	Left	1.48 ±0.025	1.71* ±0.068	1.55 ±0.040	1.62 ±0.066	1.63 ±0.100	0.85 ±0.033	0.90 ±0.059	0.93 ±0.038	0.96* ±0.028	0.98* ±0.040
	Right	1.48 ±0.029	1.70* ±0.066	1.61 ±0.049	1.67* ±0.052	1.72 ±0.128	0.88 ±0.036	0.94 ±0.064	1.01 ±0.048	0.98 ±0.041	1.02* ±0.048
Spleen	0.92 ±0.042	1.07 ±0.122	0.86 ±0.015	1.08 ±0.097	0.94 ±0.073	0.56 ±0.018	0.58 ±0.053	0.60 ±0.043	0.55 ±0.038	0.58 ±0.052	
Adrenals	0.04 ±0.004	0.05 ±0.006	0.04 ±0.005	0.04 ±0.004	0.05 ±0.004	0.05 ±0.003	0.06 ±0.003	0.05 ±0.002	0.05 ±0.002	0.06 ±0.008	
Testis	Left	2.07 ±0.038	2.00 ±0.083	2.00 ±0.074	2.23 ±0.094	1.95 ±0.103					
	Right	2.03 ±0.054	2.03 ±0.104	1.99 ±0.080	2.19* ±0.036	1.93 ±0.136					
Seminal vesicle (+Prostate)	3.55 ±0.124	3.84 ±0.302	3.59 ±0.307	4.05 ±0.221	3.87 ±0.231						
Ovaries						0.08 ±0.009	0.06 ±0.009	0.06 ±0.010	0.06 ±0.010	0.07 ±0.010	
Uterus						0.70 ±0.085	1.04 ±0.159	0.95 ±0.199	1.27** ±0.101	1.36 ±0.293	
Hypophysis	0.01 ±0.002	0.02** ±0.002	0.01	0.01 ±0.002	0.01	0.02 ±0.002	0.02 ±0.003	0.02 ±0.002	0.03 ±0.004	0.03 ±0.004	
Thyroids	0.02 ±0.004	0.02 ±0.002	0.02 ±0.002	0.03 ±0.004	0.03 ±0.004	0.01 ±0.002	0.02 ±0.006	0.02 ±0.004	0.02** ±0.002	0.02** ±0.002	
Cecum	5.01 ±0.333	5.04 ±0.282	8.89** ±1.087	8.48** ±0.399	9.22** ±1.147	3.93 ±0.592	5.12 ±0.710	6.19* ±0.474	6.60 ±1.008	5.42 ±0.675	

Mean ± S.E. Significantly different from control *P < 0.05, **P < 0.01

Table 12 Relative organ weights in rats administered orally with T-2588 for 6 months (Recovery study) (%)

Sex		Male					Female				
Exp. group (mg/kg/day)		Control	125	250	500	1,000	Control	125	250	500	1,000
No. of rats		5	5	5	5	5	5	4	5	5	5
Brain		0.369 ±0.0118	0.331* ±0.0065	0.340 ±0.0164	0.344 ±0.0120	0.348 ±0.0259	0.614 ±0.0409	0.591 ±0.0450	0.566 ±0.0106	0.581 ±0.0262	0.652 ±0.0372
Salivary glands		0.129 ±0.0056	0.115 ±0.0041	0.117 ±0.0069	0.119 ±0.0046	0.128 ±0.0055	0.144 ±0.0070	0.148 ±0.0091	0.143 ±0.0088	0.149 ±0.0064	0.156 ±0.0097
Thymus		0.028 ±0.0065	0.028 ±0.0066	0.022 ±0.0037	0.033 ±0.0055	0.025 ±0.0023	0.055 ±0.0066	0.061 ±0.0102	0.048 ±0.0061	0.054 ±0.0089	0.048 ±0.0026
Heart		0.251 ±0.0086	0.245 ±0.0079	0.253 ±0.0075	0.248 ±0.0134	0.268 ±0.0111	0.273 ±0.0080	0.282 ±0.0191	0.295 ±0.0074	0.305** ±0.0051	0.309** ±0.0071
Lung		0.303 ±0.0214	0.267 ±0.0123	0.274 ±0.0116	0.259 ±0.0094	0.271 ±0.0099	0.366 ±0.0191	0.383 ±0.0317	0.352 ±0.0132	0.367 ±0.0081	0.396 ±0.0221
Liver		2.518 ±0.0723	2.745* ±0.0358	2.782 ±0.0897	3.073** ±0.1411	2.654 ±0.0701	2.403 ±0.0745	2.617 ±0.1138	2.716 ±0.1350	2.977** ±0.0751	3.133** ±0.1244
Kidney	Left	0.253 ±0.0040	0.253 ±0.0084	0.245 ±0.0075	0.256 ±0.0087	0.274 ±0.0119	0.256 ±0.0096	0.266 ±0.0108	0.267 ±0.0095	0.278 ±0.0120	0.318** ±0.0134
	Right	0.254 ±0.0080	0.251 ±0.0090	0.254 ±0.0105	0.265 ±0.0045	0.288* ±0.0097	0.265 ±0.0086	0.278 ±0.0134	0.288 ±0.0105	0.285 ±0.0111	0.330** ±0.0144
Spleen		0.157 ±0.0079	0.158 ±0.0177	0.136* ±0.0032	0.171 ±0.0144	0.158 ±0.0111	0.167 ±0.0067	0.171 ±0.0070	0.171 ±0.0102	0.159 ±0.0095	0.189 ±0.0200
Adrenals		0.007 ±0.0005	0.008 ±0.0009	0.007 ±0.0008	0.006 ±0.0005	0.008 ±0.0004	0.015 ±0.0013	0.017 ±0.0019	0.015 ±0.0007	0.016 ±0.0007	0.020 ±0.0024
Testis	Left	0.354 ±0.0073	0.297** ±0.0146	0.317 ±0.0185	0.353 ±0.0097	0.328 ±0.0153					
	Right	0.347 ±0.0068	0.301* ±0.0173	0.315 ±0.0186	0.346 ±0.0068	0.324 ±0.0185					
Seminal vesicle (+ Prostate)		0.610 ±0.0355	0.566 ±0.0409	0.570 ±0.0603	0.639 ±0.0249	0.664 ±0.0665					
Ovaries							0.024 ±0.0039	0.017 ±0.0028	0.018 ±0.0031	0.017 ±0.0027	0.024 ±0.0038
Uterus							0.211 ±0.0234	0.320 ±0.0692	0.274 ±0.0612	0.367** ±0.0243	0.441 ±0.1052
Hypophysis		0.002 ±0.0004	0.002 ±0.0004	0.002	0.002 ±0.0004	0.002 ±0.0001	0.007 ±0.0007	0.005 ±0.0011	0.005 ±0.0006	0.008 ±0.0014	0.009 ±0.0010
Thyroids		0.004 ±0.0006	0.004 ±0.0004	0.003 ±0.0002	0.004 ±0.0005	0.004 ±0.0004	0.004 ±0.0006	0.006 ±0.0012	0.005 ±0.0011	0.005 ±0.0007	0.005 ±0.0007
Cecum		0.855 ±0.0550	0.743 ±0.0335	1.387** ±0.1401	1.345** ±0.0729	1.519** ±0.0875	1.153 ±0.1233	1.496 ±0.1350	1.767** ±0.1285	1.921 ±0.3152	1.755* ±0.1960

Mean ± S.E. Significantly different from control *P < 0.05, **P < 0.01

Table 13 Histological observations in rats administered orally with T-2588 for 6 months (Male)

Exp. group	Control									T-2588 125mg/kg									T-2588 250mg/kg									T-2588 500mg/kg									T-2588 1000mg/kg												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36*	37	38	39	40*	41	42	43	44	45	46	47	48	49
Heart: Focal cell infiltration	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kidney: Hyaline droplet degeneration of the proximal tubular epithelium	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Liver: Fatty change of hepatocyte	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	
Nodular fatty change of hepatocyte	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Focal cell infiltration in the parenchyma	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Spleen: Congestion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Lung: Appearance of foam cells	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Testis: Degradation of spermatogenesis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Right eye: Swelling and disorganization of lens fiber	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Renew of capillary in the cornea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Brain, salivary glands, adrenal glands, pancreas, thyroids (parathyroids), mesentric lymph nodes, stomach (esophagus,duodenum), small intestine, large intestine (cecum), urinary bladder, seminal vesicle, prostate, epididymis, bone marrow, skeletal muscle, trachea, eye (left), Harderian gland, skin, hypophysis, submaxillary lymph nodes, breast bone, thigh bone, tongue and spinal cord : No histological change
 * : Dead. - : Negative, + : Slight, # : Moderate, ## : Severe
 Empty space : No examination

Table 15-1 Histological observations in rats administered orally with T-2588 for 6 months (Recovery study)

Sex	Male				
	Control	T-2588 125mg/kg	T-2588 250mg/kg	T-2588 500mg/kg	T-2588 1000mg/kg
Exp. group					
Rat No.	101 102 103 104 105	106 107 108 109 110	111 112 113 114 115	116 117 118 119 120	121 122 123 124 125
Heart : Focal cell infiltration	- + + - -	- + + + +	- - - - +	- - + - -	- - + - -
Kidney : Hyaline droplet degeneration of the proximal tubular epithelium	- - - - -	- - + + -	+ - + - -	+ + + + -	- - - - -
Casts in the tubular lumina	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Calcium deposition in the tubular lumina	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Liver : Fatty change of hepatocyte	+ + + + -	- + # + +	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Focal cell infiltration in the parenchyma	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Focal necrosis	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Nodular fatty change of hepatocyte	- - - + -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - + -
Proliferation of kupffer cell	- - - - -	- - - - -	+ - - - -	- - - - -	- - - - -
Proliferation of bile duct	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Hemosiderin deposit	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - + -
Spleen : Congestion	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Lung : Appearance of foam cells	- - - - #	+ - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Thickness of the alveolar walls	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Testis : Degradation of spermatogenesis	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Abdominal cavity : Hematoma	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Panniculitis	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Mammary glands : Hyperplasia of mammary tissue	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Retention of secretion in the lumen	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Adenocarcinoma	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -

Brain, salivary glands, pancreas, thyroids (parathyroids), mesenteric lymph nodes, stomach (esophagus, duodenum), small intestine, large intestine (caecum) seminal vesicle, prostate, epididymis, ovaries, uterus, bone marrow, skeletal muscle, trachea, eye (left), Harderian gland, hypophysis, skin, submaxillary lymph nodes, breast bone, thigh bone, tongue, vagina and spinal cord : No histological change

* : Dead, - : Negative, + : Slight, # : Moderate, #* : Severe

Empty space : No examination

Table 15-2 Histological observations in rats administered orally with T-2588 for 6 months (Recovery study)

Sex	Female				
	Control	T-2588 125mg/kg	T-2588 250mg/kg	T-2588 500mg/kg	T-2588 1000mg/kg
Exp. group	Control	T-2588 125mg/kg	T-2588 250mg/kg	T-2588 500mg/kg	T-2588 1000mg/kg
K.it No.	126 127 128 129 130	131 132 133 134 135*	136 137 138 139 140	141 142 143 144 145	146 147 148 149 150
Heart : Focal cell infiltration	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Kidney : Hyaline droplet degeneration of the proximal tubular epithelium	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Casts in the tubular lumina	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Calcium deposition in the tubular lumina	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Liver : Fatty change of hepatocyte	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Focal cell infiltration in the parenchyma	+ - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Focal necrosis	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Nodular fatty change of hepatocyte	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Proliferation of kupffer cell	- - - - -	- - - - -	+ - - - -	- - - - -	- - - - -
Proliferation of bile duct	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Hemosiderin deposit	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Spleen : Congestion	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Lung : Appearance of foam cells	- - - - -	+ - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Thickness of the alveolar walls	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Testis : Degradation of spermatogenesis	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Abdominal cavity : Hematoma	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Panniculitis	- + - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Mammary glands : Hyperplasia of mammary tissue	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Retention of secretion in the lumen	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Adenocarcinoma	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -

Brain, salivary glands, pancreas, thyroids (parathyroids), mesenteric lymph nodes, stomach (esophagus, duodenum), small intestine, large intestine (cecum) seminal vesicle, prostate, epididymis, ovaries, uterus, bone marrow, skeletal muscle, trachea, eye (left), Harderian gland, hypophysis, skin, submaxillary lymph nodes, breast bone, thigh bone, tongue, vagina and spinal cord : No histological change

* : Dead. - : Negative. + : Slight. # : Moderate. ## : Severe
Empty space : No examination

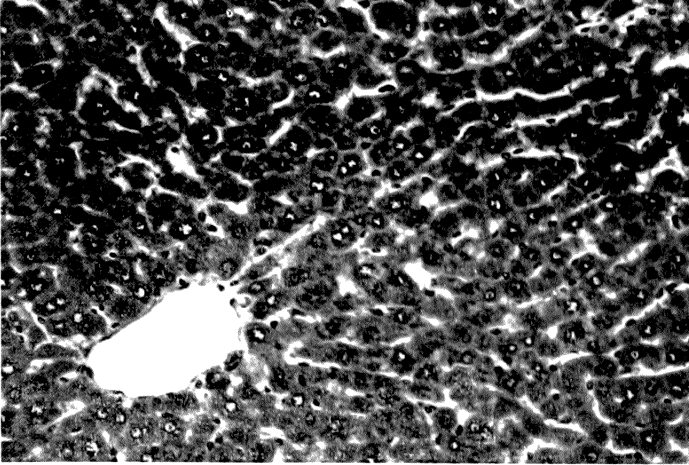


Photo. 1 Liver from a rat administered orally with T-2588 at 1,000 mg/kg/day for 6 months (No. 46, male) No significant changes are seen. $\times 200$
H. E. staining

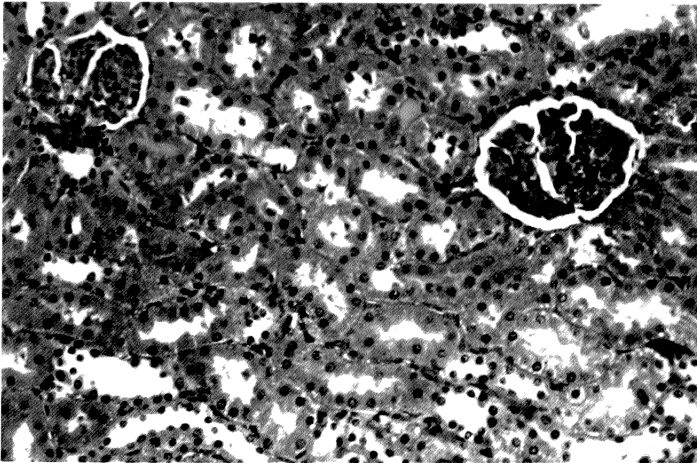


Photo. 2 Kidney from a rat administered orally with T-2588 at 1,000 mg/kg/day for 6 months (No. 91, female) No significant changes are seen. $\times 200$
H. E. staining

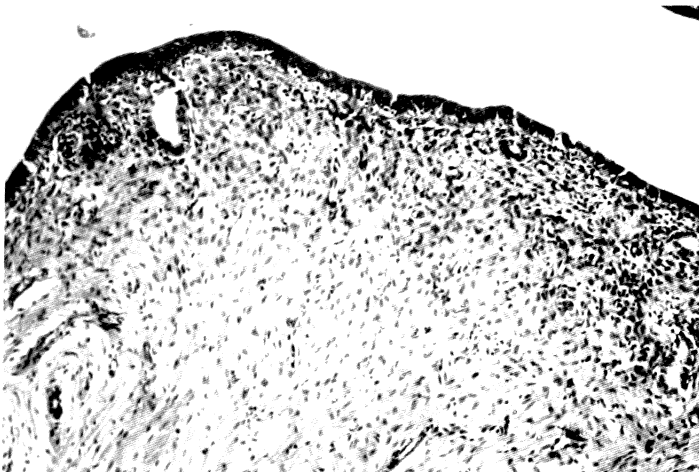


Photo. 3 Uterus from a rat administered orally with T-2588 at 1,000 mg/kg/day for 6 months (No. 94, female) No significant changes are seen. $\times 100$
H. E. staining

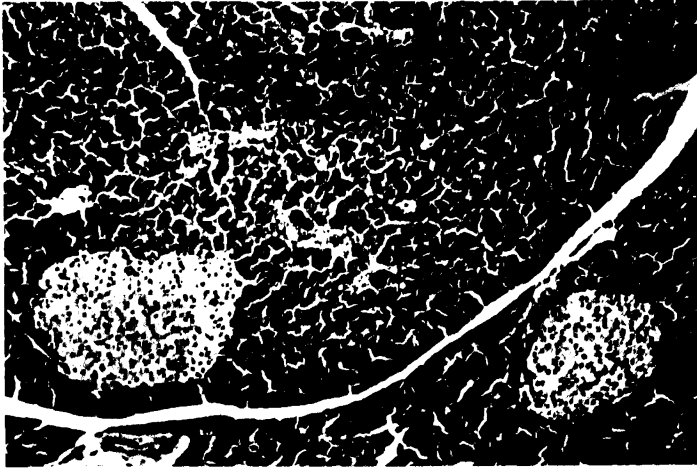


Photo. 4 Pancreas from a rat administered orally with T-2588 at 1,000 mg/kg/day for 6 months (No. 96, female) No significant changes are seen. $\times 100$
H. E. staining



Photo. 5 Cecum from a rat administered orally with T-2588 at 1,000 mg/kg/day for 6 months (No. 48, male) No significant changes are seen. $\times 100$
H. E. staining

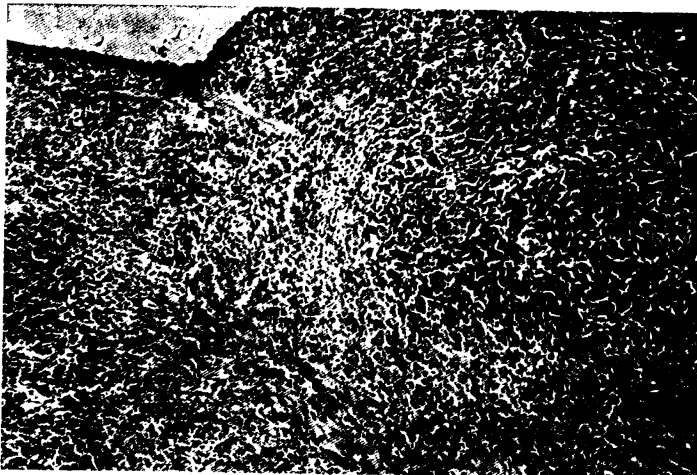


Photo. 6 Spleen from a rat administered orally with T-2588 at 1,000 mg/kg/day for 6 months (No. 94, female) No significant changes are seen. $\times 100$
H. E. staining

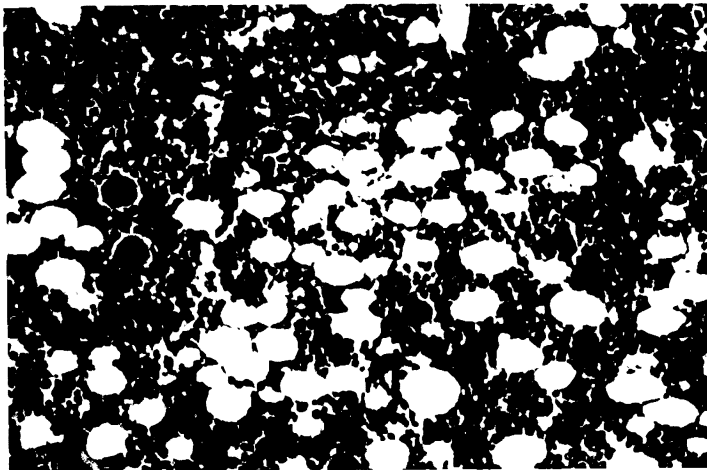


Photo. 7 Bone marrow from a rat administered orally with T-2588 at 1,000 mg/kg/day for 6 months (No. 100, female) No significant changes are seen. $\times 200$ H. E. staining

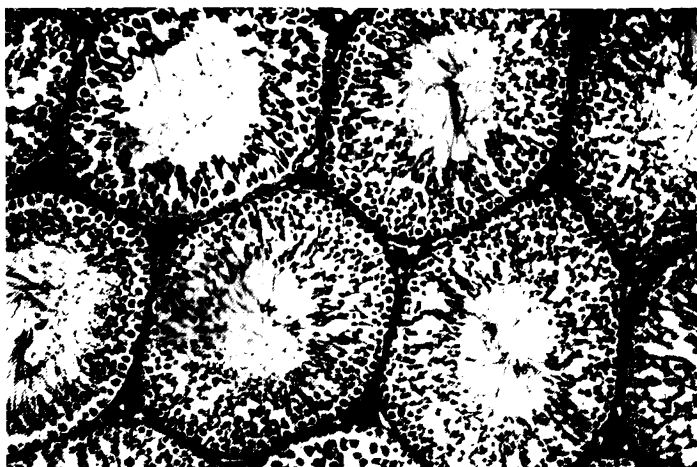


Photo. 8 Testis from a rat administered orally with T-2588 at 1,000 mg/kg/day for 6 months (No. 49, male) No significant changes are seen. $\times 100$ H. E. staining

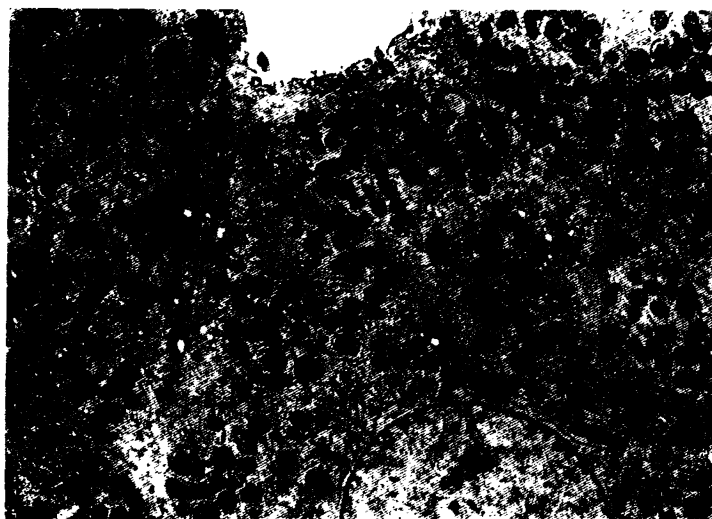


Photo. 9 Electronmicrograph of hepatocyte from a rat administered orally with T-2588 at 1,000mg/kg/day for 6 months (No. 47, male) Stight increased smooth surfaced endoplasmic reticulum is observed. $\times 5,000$ Double staining with uranyl acetate and lead citrate

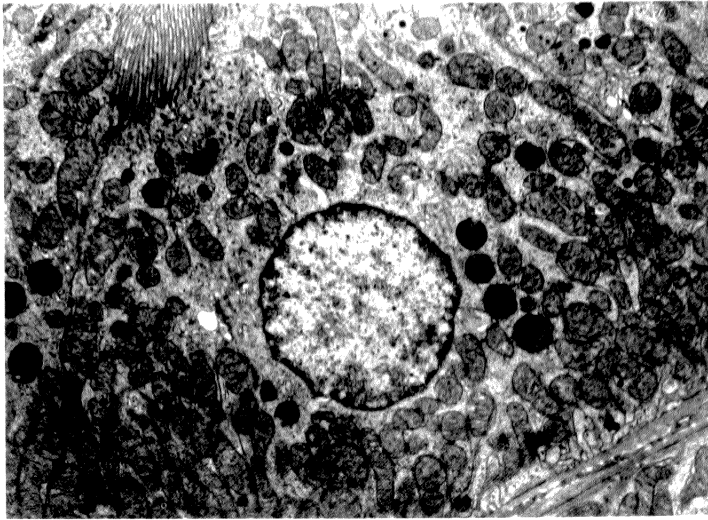


Photo. 10 Electronmicrograph of proximal tubular epithelial cells from a rat administered orally with T-2588 at 1,000 mg/kg/day for 6 months (No. 47, male) No significant changes are seen. $\times 7,500$ Double staining with uranyl acetate and lead citrate

の血糖値に対する影響は、イヌに3カ月間⁹⁾あるいは6カ月間⁴⁾連続投与した毒性試験では出現していないことからみて、ラットに特異的に発現する変化である可能性がある。

剖検時肉眼所見では、各投与群の雌雄全例に盲腸腔の拡大が観察されたが、休薬により回復傾向を示した。この所見は抗生物質をラットに投与した場合⁵⁻⁸⁾や無菌ラット^{9,10)}では一般にみられる変化であり、腸内細菌叢の変動が原因であろうと考えられている^{5,11)}。

臓器重量では肝、腎、子宮重量が軽度増加しており、回復試験でも一部にこの傾向が残っていたが、これらの器官の組織学的検査では特に異常は認められず、肝の電顕的観察でわずかに肝細胞の滑面小胞体が増加していただけであった。

本試験に使用した150匹のラットのうち3匹に腫瘍が観察された。内わけは対照群(回復試験用)と1,000 mg/kg群の各々1例にみられた乳腺の腺癌、および125 mg/kg群の1例にみられた角化扁平上皮癌であった。他に非腫瘍性増殖として対照群の1例に子宮内膜ポリープが観察された。これら腫瘍はT-2588投与とは無関係に出現したものであり、すべてラット自然発生腫瘍として報告^{12,13)}されているものであった。

以上の結果から本試験における最大無作用量をみた場合、盲腸腔の拡張が125 mg/kg投与群でもみられたが、抗生物質のラットに対する一般的变化であることからこれを除外し、血糖値低下のみみられない最大量である125 mg/kgとするのが妥当であろうと思われる。

文 献

- 1) 佐藤 盛, 中川重仁, 柴田哲夫, 河村泰仁, 永井章夫, 霜鳥智也, 吉田一晴, 米田豊昭: T-2588

のマウス, ラット, イヌでの急性毒性試験。Chemotherapy 34(S-2): 166~172, 1986

- 2) 佐藤 盛, 柴田哲夫, 河村泰仁, 永井章夫, 霜鳥智也, 岩井信治, 稲葉淳子, 和田直子, 長沢峰子, 米田豊昭: T-2588のラット3カ月間経口投与亜急性毒性試験。富山化学工業株式会社社内報
- 3) 中川重仁, 柴田哲夫, 河村泰仁, 永井章夫, 霜鳥智也, 岩井信治, 吉田一晴, 稲場淳子, 長沢峰子, 和田直子, 吉田恵智子, 塩谷紀雄, 野沢 公, 米田豊昭: T-2588のビーグル犬3カ月間経口投与亜急性毒性試験。富山化学工業株式会社社内報
- 4) 中川重仁, 柴田哲夫, 河村泰仁, 永井章夫, 佐藤盛, 霜鳥智也, 吉田一晴, 米田豊昭: T-2588のビーグル犬6カ月間経口投与慢性毒性試験。Chemotherapy 34(S-2): 212~249, 1986
- 5) 米田豊昭, 柴田哲夫, 正谷博之, 佐藤 盛, 河村泰仁, 岩崎信一, 永井章夫, 滝本陽子, 長沢峰子, 高井 明: Cefoperazone (T-1551)の毒性試験(第2報)。ラット腹腔内投与亜急性, 慢性毒性試験。Chemotherapy 28(S-6): 189~219, 1980
- 6) 岩崎信一, 柴田哲夫, 佐藤 盛, 中川重仁, 米田豊昭, 高井 明: T-1982の毒性試験(第2報)。ラット3カ月間皮下投与亜急性毒性試験。Chemotherapy 30(S-3): 242~261, 1982
- 7) 森本宏一, 清水 充, 田所 規, 高橋昌三, 宮地徹: Cefroxadine (CGP-9000)の毒性試験, 第3報, 慢性毒性試験。Chemotherapy 28(S-3): 116~130, 1980
- 8) 長谷川陸司, 三好幸二, 清水康貴, 野村 章, 仲澤政雄, 原田喜男: Cefaclorの急性, 亜急性ならびに慢性毒性試験。Chemotherapy 27(S-7): 765~811, 1979
- 9) GORDON, H. A.: Morphological and physiological characterization of germfree life. Ann. N. Y. Acad. Sci. 78: 208~220, 1959
- 10) GORDON, H. A. & B. S. WOSTMAN: Morphologi-

- cal studies on the germfree albino rat. *Anat. Rec.* 137: 65, 1960
- 11) SAVAGE, D. C. & R. DUBOS: Alterations in the cecum and its flora produced by antibacterial drugs. *J. Exptl. Med.* 128: 97~110, 1968
- 12) 村岡義博, 伊藤真喜子, 山本富士子, 林 裕造: SD-JCL 系ラットにおける自然発生腫瘍について。 *Exp. Animal* 26 (1): 19~22, 1977
- 13) 河合清之: ラット長期飼育ワーキンググループ報告。Vラットの自然発生腫瘍。 *Exp. Animal* 29 (2): 181~231, 1980

SIX MONTHS ORAL CHRONIC TOXICITY STUDY OF T-2588 IN RATS

SHIGERU SATO, AKIO NAGAI, TETSUO SHIBATA, YASUHIKO KAWAMURA,
TOMOYA SHIMOTORI, NOBUHARU IWAI and TOYOAKI YONEDA
Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.

One hundred and fifty rats (75 males, 75 females) were divided into five groups consisting of four T-2588 groups at dose levels of 1000, 500, 250 and 125 mg/kg/day and control group. T-2588 was administered orally with gastric tube daily for 6 months. Ten rats (5 males, 5 females) of each group were used for the recovery study after the termination of treatment.

The following results were obtained.

- 1) Slight soft feces was observed in rats receiving T-2588 at 500 mg/kg/day and 1000 mg/kg/day.
- 2) Body weight gain was slightly suppressed in female rats receiving T-2588 at 1000 mg/kg/day. There was no T-2588-related abnormality in urinalysis, hematological examinations and ophthalmological examination.
- 3) Dose-related decrease of blood glucose was observed. And, in higher dose groups, slight decrease of total protein were observed. However, these biochemical changes disappeared in one month recovery.
- 4) Enlargement of lumen of cecum was observed in T-2588-treated male and female rats. Slight increase of liver, kidney and uterus weight were observed. However, histologically, T-2588-related abnormality was not observed.
- 5) Although tumors were observed in three of 150 rats, these seemed unrelated to this T-2588 toxicity test.
- 6) The maximum safety dose of T-2588 was estimated to be 125 mg/kg/day in this experiment.