

CS-807の安全性に関する研究 (第2報) ラットにおける経口投与による亜急性ならびに慢性毒性試験

松沼尚史・木村邦男・宮腰和宏・山下和男

大橋芳彦・松本悦嗣・戸塚 保・増田 裕

三共株式会社安全性研究所

経口適用のセファロsporin系抗生物質であるCS-807の30, 80, 200, 500および1000mg/kg/dayを13週間, あるいは, 250, 500, 1000mg/kg/dayを1年間ラットに経口投与し, 13週間の場合は投与終了後4週間の休薬による回復性も含めて本剤の毒性を評価し, 以下の結論を得た。

1) 雌雄80mg/kg以上の投与群で, 投与初期あるいは中期および休薬初期に軟便の排泄が認められた以外一般状態に変化はなく, 試験期間を通じて1例の死亡も観察されなかった。

2) 1000mg/kg群で実施した尿検査および眼科的検査で異常は認められなかった。

3) 体重は対照群に比較してCS-807の数群で投与期間中軽度な増加抑制, 休薬初期に一過性の軽度な体重減少あるいは増加抑制がみられたが, 摂餌量には著しい変化はなかった。

4) 本試験系において, 一般的に抗生物質の投与においてみられる盲腸重量増加が用量依存的に認められたが, 1年間の1000mg/kg群を含め, 諸臓器には組織学的異常は認められなかった。本試験系において検出された変化は, 腸内細菌叢の変動に由来して発現した変化のみで, CS-807がラットの特定の臓器に障害作用を示さないことが確認された。

CS-807は三共株式会社で開発された経口用セファロsporin剤である。本剤は, 優れた抗菌活性を示すが, 経口吸収されないR-3763の4位カルボン酸にイソプロポキシカルボニルオキシエチルをエステル結合させることにより経口吸収性を高めた薬剤である。従ってCS-807を経口投与した時, 主に腸壁のエステラーゼにより加水分解され, 活性なR-3763として循環血中に存在する。活性なR-3763はグラム陽性・陰性菌に広範な抗菌スペクトルを有し, これまで経口用セファロsporin系薬剤が抗菌力を有していない *Enterobacter*, *Serratia*, *indole(+)* *Proteus* にも抗菌力が及んでいる。また, β -Lactamase にも安定なため, 本酵素産生株にも抗菌力を有する¹⁾。

今回, CS-807をラットに13週間あるいは1年間経口投与し, 13週間の場合は投与終了後に4週間の休薬による回復性も含めて安全性を検討したのでその結果を報告する。なお, 13週間亜急性毒性試験は2回に分けて実施した。(試験実施期間; 13週間低量試験(試験I): 1983年10月19日~1984年2月15日, 13週間高量試験(試

験II): 1985年3月13日~1985年7月10日, 1年間試験(試験III): 1984年9月3日~1985年9月2日)

1. 材料と方法

1. 被験物質

本試験に用いたCS-807(分子量557.61)は水に難溶性な白色~淡黄白色の結晶性粉末であり, 温度25°C・相対湿度75%の条件下での2年間保存で, 力価の低下をほとんど認めない安定な物質である²⁾。各試験に用いたCS-807のロットおよび純度(as is)は試験Iで Lot No. SS-4-P-1(純度92.3%), SS-4-P-2(93.6%), SS-4-P-4(93.4%), 試験IIで Lot No. 3-S-2(95.3%)を, 試験IIIで Lot No. SS-4-P-7-A(91.2%), SS-4-P-6-C(90.8%), SS-4-P-6-E(90.7%), 3S-2(95.3%), 3S-3(92.6%)であった。

2. 実験動物および飼育条件

(財団法人)動物繁殖研究所から購入した5週齢のWistar-Imamichiラット(SPF)を三共株式会社安全性研究所の試験室(バリアシステム)に搬入し, 1週

環境に馴化させたのち順調な発育を示す動物を用いた。各群の構成は、13週間試験の場合1群雌雄各々15匹（うち各群雌雄5匹は休業試験用）、1年間試験の場合1群雌雄各々20匹とし、それぞれ対照群を含めて試験Iは5群、試験IIは2群、試験IIIは4群とした。また、動物の個体識別は、入墨機による尾根部への連続番号記入により行った。試験室の環境は室温 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ ・湿度 $55 \pm 5\%$ ・照明13時間/日・換気回数15回/時間に制御した。動物はプラケットケージ（テーパー式、有限会社新東洋製作所）の1ケージに個別飼育し、放射線滅菌（ $3 \times 10^6 \text{R}^{60}\text{Co-}\gamma$ 線照射）した固型飼料（NMF；オリエンタル酵母工業株式会社）と自動給水装置より水道水をそれぞれ自由に摂取させた。

各試験に用いた動物の試験開始時の体重範囲は、試験I：雄160～203g、雌131～157g、試験II：雄172～186g、雌140～156g、試験III：雄151～174g、雌120～145gであった。

3. 投与量および投与方法

CS-807の経口投与によるラットに対する急性毒性試験では、単回投与可能な最大量（4000mg/kg）までの投与で死亡は認められず³⁾、非常に低毒性な物質であることから、試験Iでの投与用量は500mg/kg/dayを最大量として以下200, 80, 30mg/kg/dayを設定した。しかしながら試験Iの結果、最大量においても特に毒性所見が得られなかったことから、より高量の1000mg/kg/dayについて試験IIを追加実施した。1年間投与の試験IIIでは投与用量を1000, 500, 250mg/kg/dayに設定した。なお、ラット用経口胃ゾンデを通過させることのできる最大懸濁液濃度は10%であり、また、ラットへの連続投与可能な最大容量が10ml/kgであることから、設定した1000mg/kg/dayの投与用量はラットへの連続投与可能な最大量に相当する。

投与容量は体重100g当り試験I・試験IIおよび試験IIIでそれぞれ0.5ml・1.0mlおよび1.0mlとし、金属製胃ゾンデを用いてそれぞれ連続（1日1回、7日/週）的に強制経口投与した。

対照群には各試験とも懸濁化剤であるトラガント末1%添加の滅菌蒸留水のみを同量同様に投与した。

4. 検体調製法

トラガント末を1%添加した滅菌蒸留水で、試験Iでは10%、4%、1.6%および0.6%、試験IIでは10%、試験IIIでは10%、5%および0.5%のCS-807懸濁液を調製した。なお、各試験とも調製頻度は週1～2回とした。また、懸濁液中での安定性については調製後1週間の検体について、さらに調製後の濃度確認は10%と2.

5%液について分析測定し、安定であることと濃度が正確であることを確認した。

5. 観察および検査

下記の項目について観察、検査した。

1) 一般状態および体重

動物の一般状態を毎日観察するとともに、投与開始時を初回として13週間試験では週2回、1年間試験では3カ月目まで週2回、3カ月以降は週1回、自動天秤を用い体重を測定した。

2) 摂餌量

各試験とも試験開始日を初回として給餌量のみを、その後は試験終了まで週1回、残餌量と給餌量を自動天秤で測定し、1日1匹当りの摂餌量として算出した。

3) 尿検査

投与期間中、試験IIおよび試験IIIのそれぞれの対照群および1000mg/kg群の雌雄各10例について、試験IIでは1回、試験IIIでは4回新鮮尿を採取し、マルチスティックスIII[®]・検査紙（Ames社）を用いてpH・蛋白質・ケトン体・ブドウ糖・潜血・ウロビリノーゲンを検査した。

4) 眼科的検査

試験IIおよび試験IIIのそれぞれの対照群および1000mg/kg群で尿検査を実施した同一個体（両群雌雄各10例）について、投与期間中試験IIは1回、試験IIIは4回、眼球・眼瞼および眼瞼周囲を肉眼的に観察したのち、瞬目反射および瞳孔反射を調べ、さらに眼底カメラ（RC-2型；興和株式会社）を用いて眼底を検査した。

5) 血液および血清生化学的検査

最終投与終了24時間後および4週休業終了後に、エチルエーテルによる軽麻酔下で各群雌雄全例の腹部大動脈から血液を採取し、血液学的検査および血清生化学的検査を行った。検査項目は、前者において赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値・平均赤血球ヘモグロビン量・平均赤血球容積・平均赤血球ヘモグロビン濃度・血小板数・フィブリン量・プロトロンビン時間・活性化部分トロンボプラスチン時間・白血球数・白血球百分率・好中球実数・リンパ球実数、また、後者においてはトランスアミナーゼ（GOT, GPT）・アルカリホスファターゼ・総ビリルビン・総コレステロール・糖・総蛋白・アルブミン・A/G比・尿素窒素・クレアチニン・ナトリウム・カリウム・カルシウムおよび無機リンとした。

6) 病理学的検査

(1) 病理解剖学的検査

最終投与終了24時間後および4週間休業終了後に、腹部大動脈より大量採血して致死させたのち解剖して肉眼的な異常を観察した。

(2)臓器重量

試験終了解剖時に、下記の臓器を摘出して自動天秤にて重量を測定するとともに、最終体重に対する比体重値を算出した。

重量測定臓器：脳・下垂体・甲状腺・胸腺・肺・心臓・肝臓・腎臓・脾臓・副腎・精巣・前立腺・精囊・卵巣・子宮・盲腸（内容物を含む）・カーカス

(3)病理組織学的検査

試験終了解剖時に、いずれも重量測定用に採取した諸臓器（カーカスを除く）の他に脾臓・骨髄（大腿骨）・胃・腸（回盲部）・腸間膜リンパ節・顎下腺・眼球を採取し、組織学的検索を行った。これに加え、試験IIと試験IIIでは十二指腸・大腸・ハーダー腺・脊髄・膀胱も検査の対象とした。ただし、眼球・ハーダー腺・脊髄および盲腸については各試験のCS-807最高投与群と対照群の雌雄各5例（試験Iの投与終了時の雌の盲腸は6例、休業終了時の眼球については雌雄各2例）から採材し検査した。

7) 統計学的処理

各試験の体重・摂餌量・臓器重量の測定値および血液学的検査値ならびに血清生化学的検査値はコンピュータに入力し、所定のプログラムに従って各群雌雄別の平均値と標準誤差（S.E.M.）を求めた。また、対照群とCS-807各投与群との平均値の差については、 t -検定⁴⁾による有意差検定（有意水準1%）を行った。

II. 成績

1. 一般状態

試験Iでは80mg/kg以上の投与群、試験IIでは1000mg/kg群で投与初期から中期および休業初期に、また、試験IIIではCS-807各投与群で投与初期にそれぞれ雌雄の数例に軟便の排泄が認められた以外一般状態に異常はなく、また、死亡も観察されなかった。なお、試験IIIにおいて対照群の雄1例と500mg/kg群の雌1例にそれぞれ耳翼後方根部あるいは鼠径部に腫瘍が認められ、一般状態が悪化したため途中剖検し、試験系から離脱させた。

2. 体重 (Fig. 1~3)

試験Iでは雄全投与群と雌80mg/kg投与群で、投与期間を通じ軽度な体重増加の抑制が認められた。試験IIでは投与期間中変化はみられなかった。また、休業期間中では休業初期に試験Iの雄200mg/kg以上および雌80mg/kg以上の投与群、試験IIの雌雄1000mg/kg群で軽度な体重減少あるいは増加抑制が認められた。試験IIIでは雄の250mg/kg以上の投与群で試験期間を通じ軽度な体重増加の抑制がみられ、雌500mg/kg群では投与中期から終了時にかけて体重増加の傾向が認められた。

3. 摂餌量

試験I, IIおよび試験IIIとも、試験期間中に一過性の増加あるいは減少が認められた。

4. 尿および眼科的検査

各試験系とも半定量的尿検査に異常はなく、また、眼

Fig. 1 Growth curves of male and female rats treated orally with CS-807 for 13 weeks and withdrawn for 4 weeks

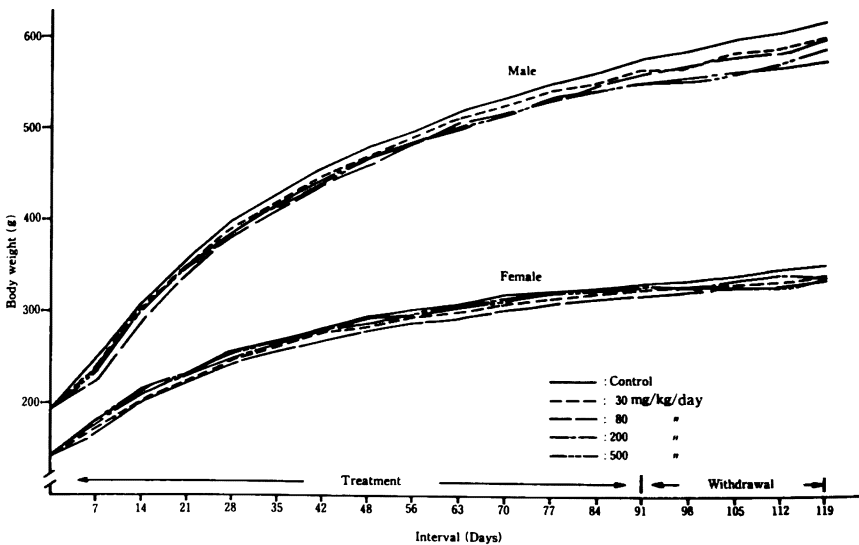


Fig. 2 Growth curves of male and female rats treated orally with CS-807 for 13 weeks and withdrawn for 4 weeks

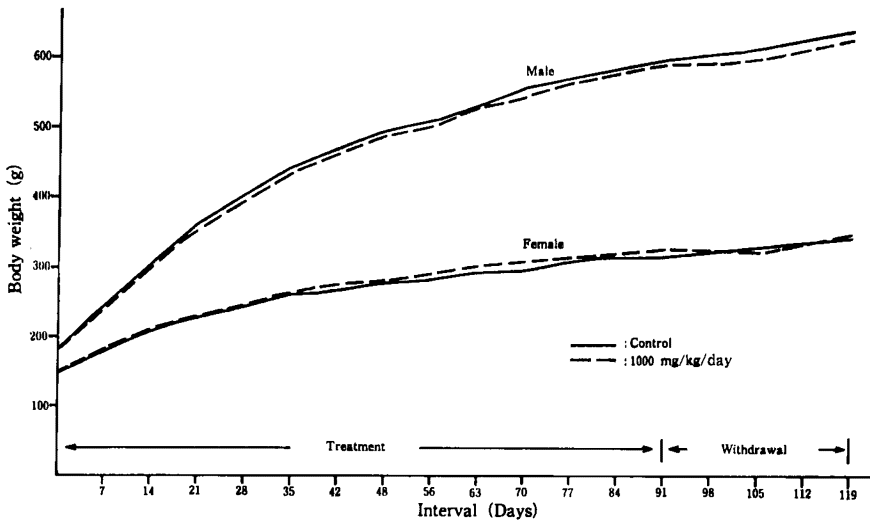
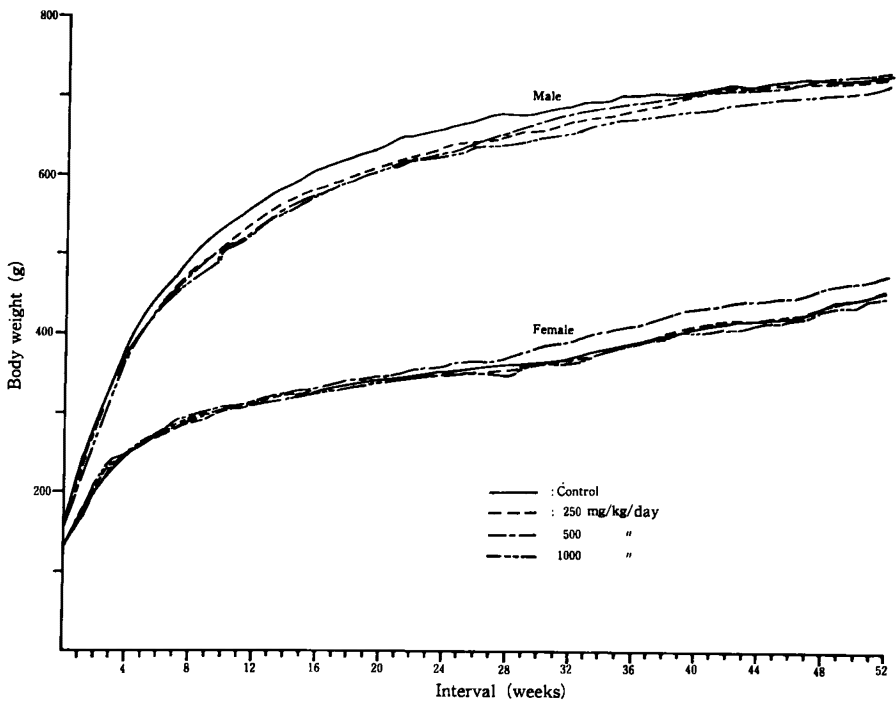


Fig. 3 Growth curves of male and female rats treated orally with CS-807 for 1 year



科的に検索した総ての例に肉眼的異常は観察されず、瞬目反射・瞳孔反射ともに正常であった。さらに眼底検査においても硝子体混濁・視神経乳頭部の形態異常・網膜の出血などの変化は認められなかった。

5. 血液学的検査

試験 I の最終投与終了後、雄では500mg/kg群でプロトロンビン時間の短縮が認められ、雌では30mg/kg群でプロトロンビン時間の延長、200mg/kg以上の群でリンパ球比が高い値、好中球比および好中球実数が低い値を示した。また、休薬終了後は雌の500mg/kg群のヘマトクリット値に高い値が認められた。

試験 II では最終投与終了後、1000mg/kg群の雄で血小板数が低い値、雌ではプロトロンビン時間の延長が認められた。また、白血球数は雌雄とも軽度に低い値を示した。休薬終了後では1000mg/kg群の雌でリンパ球比が低い値を示した (Table 1, 2)

試験 III の雄では500mg/kg群のフィブリン濃度、1000mg/kg群の好酸球比が低い値、1000mg/kg群のリンパ球比が高い値、雌では1000mg/kg群の白血球数・好中球比および好中球実数、250mg/kg群の好中球比にいずれも低い値が認められた。なお、雄の250および1000mg/kg群の白血球数は低い傾向を示していた (Table 3, 4)。

6. 血清生化学的検査

対照群と比較して統計学的に有意かつ投与用量に依存した変化が認められたものを以下に示す。

試験 I, 最終投与終了後—雄では200mg/kg以上の群のアルカリホスファターゼ、総蛋白、500mg/kg群のトランスアミナーゼ (GPT) が低い値、A/G比が高い値、雌では30mg/kg以上の群の総蛋白、200mg/kg以上の群のトランスアミナーゼ (GPT) が低い値、80mg/kg以上の群のA/G比が高い値。4週休薬終了後—雄の500mg/kg群のA/G比が高い値、80mg/kg以上の群のカルシウムが低い値。

試験 II, 最終投与終了後—1000mg/kg群の雌雄のA/G比が高い値、雄のトランスアミナーゼ (GOT, GPT) ・アルカリホスファターゼ・総ビリルビン・総コレステロール・総蛋白・カリウム・カルシウム、雌のGPT・総コレステロール・総蛋白・カリウムが低い値。4週休薬終了後—1000mg/kg群の雄のA/G比が高い値 (Table 5, 6)。

試験 III, 雄では250mg/kg以上の群のアルカリホスファターゼ、500mg/kg以上の群のカリウム・カルシウム、1000mg/kg群の総コレステロール・総蛋白が低い値、雌では250mg/kg以上の群のトランスアミナーゼ (GPT) が低い値、250mg/kg以上の群のA/G比、

1000mg/kg群の尿素窒素・総ビリルビンが高い値 (Table 7, 8)。

7. 病理学的検査

1) 病理解剖学的検査

最終投与終了後の解剖時、試験 I では80mg/kg以上の群の雌雄、試験 II では1000mg/kg群の雌雄でいずれも内容物の増加により盲腸が膨大していた。また、4週休薬終了時には、試験 I における雄の500mg/kg群および雌の200mg/kg以上の群、試験 II における1000mg/kg群の雌雄で軽度の盲腸膨大が認められた。

試験 III の最終投与終了後の解剖時には CS-807全投与群の雌雄で内容物の増加による盲腸膨大が認められた。

なお、各試験系とも盲腸以外に異常は認められなかった。

2) 臓器重量

実測値、比体重値が同一方向に統計学的に有意でかつ投与用量に依存して変化した臓器を以下に示す。

試験 I, 最終投与終了後—雄30mg/kg以上、雌200mg/kg以上の群の盲腸 (内容物を含む) が大きな値、雄500mg/kg群の肝臓が小さな値。4週休薬終了後—雌500mg/kg群の盲腸が大きな値 (Table 9~12)。

試験 II, 最終投与終了後—1000mg/kg群の雌雄の盲腸が大きな値、雄の心臓が小さな値。4週休薬終了後—1000mg/kg群の雌雄の盲腸が大きな値 (Table 13, 14)。

試験 III—250mg/kg以上の群の雌雄の盲腸が大きな値、雌1000mg/kg群の副腎が小さな値 (Table 15, 16)。

なお、各試験系ともカーカス重量は減少傾向にあった。

3) 病理組織学的検査

試験 I, II, IIIを通じ対照群を含む各投与群の肺に細胞浸潤、肝臓で脂肪および硝子沈着・塩基性変化・胆管増生・巣状壊死、腎臓で尿管上皮細胞の変性萎縮・尿管および糸球体基底膜の肥厚・硝子円柱などの背景病変が散見されたが、検索した全ての臓器に CS-807投与に関連したと思われる病理組織学的変化は認められなかった。なお、試験 I の500mg/kg群の雄1例のみで盲腸で粘膜上皮の軽度な増生・粘膜固有層および粘膜下織における小円形細胞や好酸球の軽度な増生および粘膜下織に水腫が認められた。

III. 考 察

CS-807について、投与後4週間の休薬を含む13週間連続経口投与および1年間連続経口投与する試験を Wistar-Imamichi ラットを用いて実施した。

その結果、13週間および1年間とも試験期間を通じて死亡例は出現しなかった。投与初期から中期にかけて軟便の排泄が認められたのみで一般状態に変化なく、

Table 1 Average hematological findings in male and female rats orally treated with CS-807 for 13 weeks
(Mean \pm S.E.M.)

Test	Dose (mg/kg) (N)	Sex		Male		Female	
				Control	1000	Control	1000
				(10)	(10)	(10)	(10)
Erythrocytes ($10^6/\text{mm}^3$)			8.78 \pm 0.07	8.65 \pm 0.06	7.86 \pm 0.05	7.85 \pm 0.07	
Hemoglobin (g/dl)			15.27 \pm 0.09	15.38 \pm 0.11	14.92 \pm 0.08	14.91 \pm 0.11	
Hematocrit (%)			44.1 \pm 0.2	44.4 \pm 0.2	43.0 \pm 0.2	43.3 \pm 0.4	
MCH (PG)			17.4 \pm 0.1	17.8 \pm 0.1	19.0 \pm 0.1	19.0 \pm 0.1	
MCV (μ^3)			50.4 \pm 0.4	51.3 \pm 0.3	54.8 \pm 0.2	55.2 \pm 0.3	
MCHC (%)			34.6 \pm 0.1	34.6 \pm 0.1	34.7 \pm 0.1	34.5 \pm 0.2	
Platelets ($10^4/\text{mm}^3$)			68.47 \pm 1.37	59.81 \pm 0.90*	52.92 \pm 2.69	44.36 \pm 1.49	
Fibrin (mg/dl)			343.1 \pm 10.6	313.7 \pm 3.0	243.8 \pm 7.8	224.8 \pm 5.6	
Prothrombin time (sec)			17.22 \pm 0.20	17.50 \pm 0.08	17.20 \pm 0.17	18.70 \pm 0.44*	
Active partial thromboplastin time (sec)			26.54 \pm 0.46	26.68 \pm 0.22	21.57 \pm 0.27	22.13 \pm 0.29	
Leukocytes ($10^3/\text{mm}^3$)			7.71 \pm 0.44	6.16 \pm 0.38	4.93 \pm 0.39	3.78 \pm 0.13	
Basophils (%)			0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	
Eosinophils (%)			1.4 \pm 0.2	1.3 \pm 0.2	1.5 \pm 0.3	0.9 \pm 0.2	
Neutrophils (%)			11.1 \pm 1.5	8.4 \pm 1.0	14.0 \pm 2.3	8.5 \pm 1.6	
Lymphocytes (%)			85.8 \pm 1.6	87.8 \pm 1.2	80.8 \pm 2.7	88.6 \pm 1.4	
Monocytes (%)			1.6 \pm 0.3	2.3 \pm 0.4	3.5 \pm 0.5	1.9 \pm 0.2	
Neutrophils ($\times 10^3/\text{mm}^3$)			0.8 \pm 0.1	0.5 \pm 0.1	0.7 \pm 0.1	0.3 \pm 0.1	
Lymphocytes ($\times 10^3/\text{mm}^3$)			6.6 \pm 0.4	5.4 \pm 0.4	4.0 \pm 0.3	3.3 \pm 0.1	

* : Significant at 1% level compared with controls

Table 2 Average hematological findings in male and female rats after 4 weeks' withdrawal following oral treatment with CS-807 for 13 weeks

(Mean \pm S.E.M.)

Test	Dose (mg/kg) (N)	Sex		Male		Female	
				Control	1000	Control	1000
				(5)	(5)	(5)	(5)
Erythrocytes ($10^6/\text{mm}^3$)			8.48 \pm 0.06	8.34 \pm 0.10	7.46 \pm 0.08	7.57 \pm 0.06	
Hemoglobin (g/dl)			14.80 \pm 0.16	15.08 \pm 0.09	14.44 \pm 0.20	14.82 \pm 0.12	
Hematocrit (%)			43.5 \pm 0.6	44.2 \pm 0.2	42.3 \pm 0.8	43.3 \pm 0.3	
MCH (PG)			17.5 \pm 0.2	18.1 \pm 0.2	19.4 \pm 0.1	19.6 \pm 0.2	
MCV (μ^3)			51.4 \pm 0.9	53.2 \pm 0.6	56.8 \pm 0.6	57.2 \pm 0.5	
MCHC (%)			34.0 \pm 0.3	34.1 \pm 0.1	34.2 \pm 0.2	34.2 \pm 0.1	
Platelets ($10^4/\text{mm}^3$)			64.52 \pm 3.23	60.68 \pm 3.04	52.26 \pm 3.84	58.76 \pm 3.03	
Fibrin (mg/dl)			362.4 \pm 5.5	327.8 \pm 10.8	247.4 \pm 6.0	250.4 \pm 6.3	
Prothrombin time (sec.)			17.14 \pm 0.74	16.92 \pm 0.27	17.50 \pm 0.19	17.26 \pm 0.17	
Active partial thromboplastin time (sec)			25.86 \pm 0.93	25.46 \pm 0.37	22.74 \pm 1.51	20.90 \pm 0.38	
Leukocytes ($10^3/\text{mm}^3$)			8.40 \pm 0.52	8.26 \pm 0.22	5.92 \pm 0.38	6.10 \pm 0.34	
Basophils (%)			0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	
Eosinophils (%)			0.9 \pm 0.2	1.1 \pm 0.2	0.8 \pm 0.4	1.0 \pm 0.2	
Neutrophils (%)			11.1 \pm 1.0	10.4 \pm 1.7	10.2 \pm 1.7	14.1 \pm 0.8	
Lymphocytes (%)			86.0 \pm 0.8	87.6 \pm 1.7	86.8 \pm 1.1	82.0 \pm 0.9*	
Monocytes (%)			2.0 \pm 0.4	0.9 \pm 0.3	2.2 \pm 0.6	2.9 \pm 0.5	
Neutrophils ($\times 10^3/\text{mm}^3$)			0.9 \pm 0.1	0.9 \pm 0.2	0.6 \pm 0.1	0.9 \pm 0.1	
Lymphocytes ($\times 10^3/\text{mm}^3$)			7.2 \pm 0.5	7.2 \pm 0.2	5.1 \pm 0.3	5.0 \pm 0.2	

* : Significant at 1% level compared with controls

Table 3 Average hematological findings in male rats orally treated with CS-807 for 1 year

(Mean \pm S.E.M.)

Test	Dose (mg/kg) (N)	Control (19) ^a	250 (20)	500 (20)	1000 (20)
Erythrocytes ($10^6/\text{mm}^3$)		8.35 \pm 0.27	8.83 \pm 0.06	8.65 \pm 0.11	8.71 \pm 0.05
Hemoglobin (g/dl)		15.06 \pm 0.39	15.85 \pm 0.09	15.68 \pm 0.20	15.73 \pm 0.08
Hematocrit (%)		45.1 \pm 1.0	47.1 \pm 0.2	46.5 \pm 0.5	46.9 \pm 0.3
MCH (PG)		18.2 \pm 0.4	17.9 \pm 0.1	18.1 \pm 0.1	18.1 \pm 0.1
MCV (μ^3)		54.6 \pm 1.2	53.2 \pm 0.2	53.8 \pm 0.4	53.9 \pm 0.3
MCHC (%)		33.3 \pm 0.2	33.6 \pm 0.1	33.7 \pm 0.1	33.5 \pm 0.1
Platelets ($10^4/\text{mm}^3$)		75.31 \pm 3.01	69.79 \pm 1.91	73.98 \pm 1.78	72.65 \pm 1.96
Fibrin (mg/dl)		440.7 \pm 13.1	405.3 \pm 7.3	391.9 \pm 8.3*	402.4 \pm 11.2
Prothrombin time (sec)		19.31 \pm 0.48	19.17 \pm 0.33	19.25 \pm 0.44	19.57 \pm 0.49
Active partial thromboplastin time (sec)		35.27 \pm 5.87	29.78 \pm 3.37	33.43 \pm 4.83	39.03 \pm 5.56
Leukocytes ($10^3/\text{mm}^3$)		5.67 \pm 0.36	4.84 \pm 0.31	5.08 \pm 0.26	4.58 \pm 0.24
Basophils (%)		0.1 \pm 0.1	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0
Eosinophils (%)		1.8 \pm 0.2	1.5 \pm 0.2	1.6 \pm 0.3	0.9 \pm 0.2*
Neutrophils (%)		29.2 \pm 2.7	22.4 \pm 1.5	24.0 \pm 1.4	21.4 \pm 1.5
Lymphocytes (%)		65.7 \pm 2.7	72.4 \pm 1.5	71.5 \pm 1.5	75.0 \pm 1.6*
Monocytes (%)		3.3 \pm 0.4	3.7 \pm 0.5	2.9 \pm 0.4	2.6 \pm 0.4
Neutrophils ($\times 10^3/\text{mm}^3$)		1.8 \pm 0.3	1.1 \pm 0.1	1.2 \pm 0.1	1.0 \pm 0.1
Lymphocytes ($\times 10^3/\text{mm}^3$)		3.6 \pm 0.2	3.5 \pm 0.2	3.6 \pm 0.2	3.4 \pm 0.2

* : Significant at 1% level compared with controls

a) : One animal was eliminated from initial number because of a spontaneous tumor (Rat No. 14)

Table 4 Average hematological findings in female rats orally treated with CS-807 for 1 year

(Mean \pm S.E.M.)

Test	Dose (mg/kg) (N)	Control (20)	250 (20)	500 (19) ^b	1000 (20)
Erythrocytes ($10^6/\text{mm}^3$)		7.60 \pm 0.09	7.52 \pm 0.08	7.66 \pm 0.07	7.52 \pm 0.06
Hemoglobin (g/dl)		14.66 \pm 0.11	14.46 \pm 0.13	14.68 \pm 0.10	14.62 \pm 0.11
Hematocrit (%)		43.3 \pm 0.4	42.8 \pm 0.3	43.3 \pm 0.3	43.0 \pm 0.3
MCH (PG)		19.3 \pm 0.2	19.2 \pm 0.1	19.2 \pm 0.1	19.5 \pm 0.1
MCV (μ^3)		57.1 \pm 0.6	57.2 \pm 0.6	56.6 \pm 0.4	57.3 \pm 0.4
MCHC (%)		33.9 \pm 0.2	33.8 \pm 0.2	33.9 \pm 0.1	34.0 \pm 0.1
Platelets ($10^4/\text{mm}^3$)		68.11 \pm 2.55	64.34 \pm 2.30	63.59 \pm 2.42	67.07 \pm 2.13
Fibrin (mg/dl)		312.9 \pm 7.1	324.1 \pm 10.4	330.5 \pm 11.8	315.6 \pm 11.7
Prothrombin time (sec)		18.84 \pm 0.49	18.62 \pm 0.57	18.25 \pm 0.50	18.82 \pm 0.54
Active partial thromboplastin time (sec)		45.27 \pm 7.86	39.52 \pm 7.15	37.18 \pm 7.38	47.47 \pm 7.93
Leukocytes ($10^3/\text{mm}^3$)		5.61 \pm 0.27	5.44 \pm 0.23	5.14 \pm 0.24	4.47 \pm 0.24*
Basophils (%)		0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.1 \pm 0.1	0.0 \pm 0.0
Eosinophils (%)		0.9 \pm 0.2	1.3 \pm 0.2	1.3 \pm 0.2	1.3 \pm 0.2
Neutrophils (%)		34.2 \pm 2.1	26.5 \pm 1.8*	28.0 \pm 1.6	25.6 \pm 2.0*
Lymphocytes (%)		60.9 \pm 1.9	67.2 \pm 1.8	66.3 \pm 1.7	68.3 \pm 2.0
Monocytes (%)		3.9 \pm 0.6	5.0 \pm 0.6	4.4 \pm 0.6	4.8 \pm 0.5
Neutrophils ($\times 10^3/\text{mm}^3$)		1.9 \pm 0.2	1.5 \pm 0.1	1.4 \pm 0.1	1.1 \pm 0.1*
Lymphocytes ($\times 10^3/\text{mm}^3$)		3.4 \pm 0.2	3.6 \pm 0.2	3.4 \pm 0.2	3.0 \pm 0.2

* : Significant at 1% level compared with controls

b) : One animal was eliminated from initial number because of a spontaneous tumor (Rat No. 129)

Table 5 Average biochemical findings in male and female rats orally treated with CS-807 for 13 weeks
(Mean \pm S.E.M.)

Dose (mg/kg) Test (N)	Sex	Male		Female	
		Control (10)	1000 (10)	Control (10)	1000 (10)
Transaminase-GOT (IU/l)		245.2 \pm 20.0	147.0 \pm 9.5*	526.8 \pm 83.3	299.6 \pm 28.0
Transaminase-GPT (IU/l)		63.4 \pm 6.43	36.8 \pm 2.32*	178.8 \pm 28.5	78.2 \pm 7.22*
Alkaline phosphatase (KA-U)		37.8 \pm 3.32	23.3 \pm 0.44*	21.3 \pm 0.74	18.5 \pm 0.88
Total bilirubin (mg/dl)		0.22 \pm 0.02	0.13 \pm 0.002*	0.16 \pm 0.01	0.16 \pm 0.01
Total cholesterol (mg/dl)		135.3 \pm 9.51	83.0 \pm 2.11*	93.2 \pm 3.33	75.8 \pm 1.90*
Glucose (mg/dl)		220.9 \pm 10.33	213.1 \pm 6.38	205.7 \pm 9.31	214.4 \pm 5.88
Total protein (g/dl)		6.48 \pm 0.06	5.86 \pm 0.04*	6.26 \pm 0.07	5.81 \pm 0.04*
Albumin (g/dl)		2.48 \pm 0.03	2.40 \pm 0.03	2.67 \pm 0.03	2.59 \pm 0.02
A/G ratio		0.62 \pm 0.01	0.69 \pm 0.01*	0.74 \pm 0.01	0.80 \pm 0.01*
Urea nitrogen (mg/dl)		29.0 \pm 0.49	29.9 \pm 0.48	23.8 \pm 0.62	23.6 \pm 0.62
Creatinine (mg/dl)		0.68 \pm 0.01	0.64 \pm 0.01	0.65 \pm 0.01	0.64 \pm 0.01
Sodium (mEq/l)		138.8 \pm 0.36	139.2 \pm 0.29	138.3 \pm 0.21	139.2 \pm 0.44
Potassium (mEq/l)		4.57 \pm 0.04	4.35 \pm 0.05*	3.85 \pm 0.10	3.42 \pm 0.09*
Calcium (mg/dl)		10.12 \pm 0.09	9.66 \pm 0.03*	9.64 \pm 0.08	9.64 \pm 0.08
Inorganic phosphorus (mg/dl)		5.34 \pm 0.13	5.79 \pm 0.21	3.92 \pm 0.29	4.55 \pm 0.25

* : Significant at 1% level compared with controls

Table 6 Average biochemical findings in male and female rats after 4 weeks' withdrawal following oral treatment with CS-807 for 13 weeks

Dose (mg/kg) Test (N)	Sex	Male		Female	
		Control (5)	1000 (5)	Control (5)	1000 (5)
Transaminase-GOT (IU/l)		246.0 \pm 19.2	203.2 \pm 26.3	717.0 \pm 144.1	731.6 \pm 96.2
Transaminase-GPT (IU/l)		81.2 \pm 8.91	57.0 \pm 8.73	233.6 \pm 41.1	296.8 \pm 47.6
Alkaline phosphatase (KA-U)		39.2 \pm 3.52	35.3 \pm 2.21	27.7 \pm 2.03	27.7 \pm 2.01
Total bilirubin (mg/dl)		0.20 \pm 0.02	0.22 \pm 0.02	0.20 \pm 0.01	0.21 \pm 0.01
Total cholesterol (mg/dl)		129.4 \pm 11.18	110.0 \pm 5.65	104.8 \pm 8.74	95.0 \pm 7.14
Glucose (mg/dl)		217.4 \pm 13.43	231.0 \pm 11.73	207.4 \pm 8.95	199.6 \pm 2.25
Total protein (g/dl)		6.28 \pm 0.08	6.08 \pm 0.07	6.36 \pm 0.09	6.38 \pm 0.08
Albumin (g/dl)		2.36 \pm 0.04	2.38 \pm 0.02	2.70 \pm 0.04	2.72 \pm 0.04
A/G ratio		0.60 \pm 0.01	0.64 \pm 0.01*	0.74 \pm 0.01	0.74 \pm 0.01
Urea nitrogen (mg/dl)		27.9 \pm 0.44	28.1 \pm 0.60	27.2 \pm 0.93	28.6 \pm 0.59
Creatinine (mg/dl)		0.67 \pm 0.02	0.65 \pm 0.01	0.67 \pm 0.02	0.64 \pm 0.02
Sodium (mEq/l)		138.8 \pm 0.37	139.0 \pm 0	140.0 \pm 0.32	138.6 \pm 0.40
Potassium (mEq/l)		4.48 \pm 0.12	4.34 \pm 0.08	3.82 \pm 0.12	3.88 \pm 0.05
Calcium (mg/dl)		10.10 \pm 0.05	9.88 \pm 0.07	10.04 \pm 0.09	9.94 \pm 0.07
Inorganic phosphorus (mg/dl)		5.49 \pm 0.12	5.83 \pm 0.19	4.11 \pm 0.12	3.54 \pm 0.21

* : Significant at 1% level compared with controls

Table 7 Average biochemical findings in male rats orally treated with CS-807 for 1 year
(Mean \pm S.E.M.)

Dose (mg/kg) Test (N)	Control (19) ^a	250 (20)	500 (20)	1000 (20)
Transaminase-GOT (IU/l)	228.4 \pm 15.5	267.4 \pm 17.6	253.8 \pm 28.5	242.4 \pm 16.6
Transaminase-GPT (IU/l)	60.2 \pm 6.35	77.2 \pm 5.36	64.8 \pm 7.42	67.8 \pm 5.66
Alkaline phosphatase (KA-U)	43.2 \pm 2.24	35.0 \pm 1.13*	32.3 \pm 1.19*	28.5 \pm 0.89*
Total bilirubin (mg/dl)	0.17 \pm 0.01	0.16 \pm 0.01	0.17 \pm 0.01	0.15 \pm 0.004
Total cholesterol (mg/dl)	165.3 \pm 10.97	119.0 \pm 5.08*	125.9 \pm 5.18*	111.1 \pm 5.68*
Glucose (mg/dl)	173.9 \pm 3.14	188.4 \pm 5.77	183.5 \pm 3.20	187.3 \pm 4.32
Total protein (g/dl)	6.02 \pm 0.05	5.80 \pm 0.05*	5.86 \pm 0.05	5.70 \pm 0.05*
Albumin (g/dl)	2.14 \pm 0.03	2.32 \pm 0.03*	2.31 \pm 0.03*	2.26 \pm 0.02*
A/G ratio	0.55 \pm 0.01	0.67 \pm 0.01*	0.66 \pm 0.01*	0.66 \pm 0.01*
Urea nitrogen (mg/dl)	26.9 \pm 1.10	24.5 \pm 0.61	23.3 \pm 0.55*	23.7 \pm 0.47
Creatinine (mg/dl)	0.72 \pm 0.01	0.69 \pm 0.01	0.67 \pm 0.01*	0.67 \pm 0.01*
Sodium (mEq/l)	140.2 \pm 0.26	140.7 \pm 0.23	140.2 \pm 0.31	139.9 \pm 0.24
Potassium (mEq/l)	4.61 \pm 0.05	4.45 \pm 0.03	4.35 \pm 0.05*	4.27 \pm 0.04*
Calcium (mg/dl)	9.46 \pm 0.04	9.33 \pm 0.04	9.23 \pm 0.04*	9.20 \pm 0.04*
Inorganic phosphorus (mg/dl)	3.30 \pm 0.11	3.16 \pm 0.11	3.28 \pm 0.10	3.43 \pm 0.11

* : Significant at 1% level compared with controls

a) : One animal was eliminated from initial number because of a spontaneous subcutaneous tumor (Rat No.14)

Table 8 Average biochemical findings in female rats orally treated with CS-807 for 1 year
(Mean \pm S.E.M.)

Dose (mg/kg) Test (N)	Control (20)	250 (20)	500 (19) ^b	1000 (20)
Transaminase-GOT (IU/l)	883.4 \pm 77.6	982.2 \pm 92.9	841.9 \pm 87.4	780.8 \pm 63.4
Transaminase-GPT (IU/l)	168.6 \pm 15.45	112.6 \pm 9.43*	96.6 \pm 9.20*	68.2 \pm 5.24*
Alkaline phosphatase (KA-U)	20.7 \pm 1.04	21.1 \pm 0.94	20.0 \pm 1.04	19.1 \pm 0.89
Total bilirubin (mg/dl)	0.21 \pm 0.01	0.25 \pm 0.01*	0.24 \pm 0.01*	0.26 \pm 0.01*
Total cholesterol (mg/dl)	149.8 \pm 8.72	166.1 \pm 11.79	167.4 \pm 12.32	150.5 \pm 13.21
Glucose (mg/dl)	170.1 \pm 6.48	164.0 \pm 4.19	167.3 \pm 4.17	162.4 \pm 4.67
Total protein (g/dl)	6.87 \pm 0.04	6.61 \pm 0.07*	6.46 \pm 0.08*	6.54 \pm 0.08*
Albumin (g/dl)	2.87 \pm 0.02	2.88 \pm 0.04	2.82 \pm 0.03	2.86 \pm 0.04
A/G ratio	0.72 \pm 0.01	0.78 \pm 0.02*	0.78 \pm 0.01*	0.78 \pm 0.02*
Urea nitrogen (mg/dl)	19.0 \pm 0.44	19.5 \pm 0.37	19.6 \pm 0.35	20.9 \pm 0.47*
Creatinine (mg/dl)	0.66 \pm 0.01	0.66 \pm 0.01	0.63 \pm 0.01*	0.65 \pm 0.01
Sodium (mEq/l)	137.4 \pm 0.41	138.3 \pm 0.33	138.6 \pm 0.35	137.3 \pm 0.29
Potassium (mEq/l)	3.86 \pm 0.07	3.77 \pm 0.07	4.01 \pm 0.13	3.87 \pm 0.07
Calcium (mg/dl)	10.19 \pm 0.09	10.23 \pm 0.05	10.03 \pm 0.09	9.99 \pm 0.08
Inorganic phosphorus (mg/dl)	4.46 \pm 0.31	4.27 \pm 0.16	4.08 \pm 0.16	3.82 \pm 0.17

* : Significant at 1% level compared with controls

b) : One animal was eliminated from initial number because of a spontaneous subcutaneous tumor (Rat No.129)

Table 9 Average organ weights and relative organ weights in male rats orally treated with CS-807 for 13 weeks

(Mean \pm S.E.M.)

Dose (mg/kg) Organ (N)	Control (10)	30 (10)	80 (10)	200 (10)	500 (10)
Final Body weight (g)	574.2 \pm 15.3	559.5 \pm 11.5	557.2 \pm 11.9	548.2 \pm 14.2	548.1 \pm 10.9
Brain (g) (g%)	2.05 \pm 0.02 (0.36 \pm 0.007)	2.04 \pm 0.01 (0.37 \pm 0.008)	2.03 \pm 0.01 (0.37 \pm 0.008)	2.07 \pm 0.01 (0.38 \pm 0.009)	2.06 \pm 0.02 (0.38 \pm 0.006)
Hypophysis (mg) (mg%)	11.2 \pm 0.22 (1.95 \pm 0.045)	10.8 \pm 0.13 (1.94 \pm 0.033)	10.7 \pm 0.23 (1.93 \pm 0.041)	10.9 \pm 0.13 (1.99 \pm 0.047)	10.9 \pm 0.30 (2.00 \pm 0.049)
Thyroid (mg) (mg%)	22.6 \pm 1.18 (3.93 \pm 0.164)	19.7 \pm 1.10 (3.54 \pm 0.207)	21.1 \pm 1.01 (3.80 \pm 0.178)	20.8 \pm 0.80 (3.80 \pm 0.111)	20.4 \pm 1.16 (3.73 \pm 0.199)
Thymus (g) (g%)	0.41 \pm 0.02 (0.07 \pm 0.004)	0.37 \pm 0.03 (0.07 \pm 0.005)	0.38 \pm 0.02 (0.07 \pm 0.003)	0.36 \pm 0.02 (0.07 \pm 0.002)	0.39 \pm 0.02 (0.07 \pm 0.003)
Lungs (g) (g%)	1.47 \pm 0.04 (0.26 \pm 0.005)	1.38 \pm 0.02 (0.25 \pm 0.005)	1.37 \pm 0.03 (0.25 \pm 0.004)	1.39 \pm 0.02 (0.25 \pm 0.008)	1.35 \pm 0.03 (0.25 \pm 0.005)
Heart (g) (g%)	1.55 \pm 0.02 (0.27 \pm 0.006)	1.49 \pm 0.03 (0.27 \pm 0.005)	1.48 \pm 0.03 (0.27 \pm 0.005)	1.48 \pm 0.03 (0.27 \pm 0.006)	1.44 \pm 0.03 (0.26 \pm 0.005)
Liver (g) (g%)	20.5 \pm 0.58 (3.57 \pm 0.050)	19.3 \pm 0.42 (3.45 \pm 0.050)	19.7 \pm 0.74 (3.52 \pm 0.075)	18.7 \pm 0.64 (3.41 \pm 0.053)	17.9 \pm 0.48* (3.26 \pm 0.050)*
Kidney-R (g) (g%)	2.02 \pm 0.04 (0.35 \pm 0.009)	1.90 \pm 0.05 (0.34 \pm 0.013)	1.92 \pm 0.05 (0.35 \pm 0.006)	1.92 \pm 0.02 (0.35 \pm 0.008)	1.90 \pm 0.06 (0.35 \pm 0.009)
Kidney-L (g) (g%)	2.08 \pm 0.04 (0.36 \pm 0.007)	1.96 \pm 0.04 (0.35 \pm 0.012)	1.96 \pm 0.06 (0.35 \pm 0.010)	1.94 \pm 0.04 (0.36 \pm 0.008)	2.00 \pm 0.05 (0.37 \pm 0.008)
Spleen (g) (g%)	0.91 \pm 0.04 (0.16 \pm 0.006)	0.88 \pm 0.03 (0.16 \pm 0.003)	0.86 \pm 0.04 (0.15 \pm 0.005)	0.86 \pm 0.04 (0.16 \pm 0.006)	0.81 \pm 0.02 (0.15 \pm 0.003)
Adrenal-R (mg) (mg%)	28.8 \pm 0.88 (5.03 \pm 0.190)	26.5 \pm 0.99 (4.76 \pm 0.236)	28.6 \pm 0.60 (5.15 \pm 0.143)	27.4 \pm 0.59 (5.02 \pm 0.171)	28.7 \pm 0.20 (5.23 \pm 0.184)
Adrenal-L (mg) (mg%)	31.8 \pm 1.33 (5.57 \pm 0.245)	28.7 \pm 1.26 (5.18 \pm 0.304)	31.1 \pm 0.60 (5.61 \pm 0.187)	29.8 \pm 0.66 (5.47 \pm 0.199)	30.6 \pm 0.90 (5.59 \pm 0.181)
Testis-R (g) (g%)	1.46 \pm 0.04 (0.26 \pm 0.008)	1.50 \pm 0.02 (0.27 \pm 0.005)	1.40 \pm 0.05 (0.25 \pm 0.009)	1.46 \pm 0.03 (0.27 \pm 0.008)	1.44 \pm 0.04 (0.26 \pm 0.004)
Testis-L (g) (g%)	1.49 \pm 0.05 (0.26 \pm 0.009)	1.51 \pm 0.03 (0.27 \pm 0.006)	1.40 \pm 0.05 (0.25 \pm 0.010)	1.47 \pm 0.03 (0.27 \pm 0.008)	1.45 \pm 0.05 (0.26 \pm 0.006)
Ventral prostate (g) (g%)	0.69 \pm 0.03 (0.12 \pm 0.004)	0.63 \pm 0.04 (0.11 \pm 0.008)	0.62 \pm 0.02 (0.11 \pm 0.005)	0.67 \pm 0.03 (0.12 \pm 0.006)	0.57 \pm 0.04 (0.10 \pm 0.007)
Seminal vesicle (g) (g%)	0.60 \pm 0.04 (0.10 \pm 0.008)	0.56 \pm 0.03 (0.10 \pm 0.005)	0.59 \pm 0.03 (0.11 \pm 0.007)	0.57 \pm 0.03 (0.10 \pm 0.005)	0.64 \pm 0.03 (0.12 \pm 0.005)
Caecum (g) (g%)	9.61 \pm 0.48 (1.67 \pm 0.058)	11.60 \pm 0.45* (2.08 \pm 0.093)*	13.36 \pm 0.56* (2.40 \pm 0.092)*	16.83 \pm 1.38* (3.07 \pm 0.247)*	23.54 \pm 1.33* (4.31 \pm 0.256)*
Carcass Wt. (g) (g%)	462.6 \pm 12.7 (80.57 \pm 0.635)	450.3 \pm 10.3 (80.48 \pm 0.767)	443.9 \pm 10.1 (79.69 \pm 0.946)	435.9 \pm 13.0 (79.46 \pm 0.697)	435.0 \pm 6.5 (79.47 \pm 0.902)

* : Significant at 1% level compared with controls

Table 10 Average organ weights and relative organ weights in female rats orally treated with CS-807 for 13 weeks

(Mean \pm S.E.M.)

Dose(mg/kg) Organ (N)	Control (10)	30 (10)	80 (10)	200 (10)	500 (10)
Final Body weight (g)	328.4 \pm 8.8	322.9 \pm 5.5	318.5 \pm 7.1	330.5 \pm 8.3	328.8 \pm 6.3
Brain(g) (g%)	1.87 \pm 0.02 (0.57 \pm 0.017)	1.89 \pm 0.01 (0.59 \pm 0.013)	1.91 \pm 0.02 (0.60 \pm 0.012)	1.87 \pm 0.02 (0.57 \pm 0.012)	1.91 \pm 0.01 (0.58 \pm 0.011)
Hypophysis(mg) (mg%)	10.2 \pm 0.28 (3.11 \pm 0.061)	11.6 \pm 1.54 (3.59 \pm 0.479)	9.8 \pm 0.38 (3.08 \pm 0.093)	10.5 \pm 0.13 (3.18 \pm 0.100)	10.8 \pm 0.49 (3.27 \pm 0.155)
Thyroid(mg) (mg%)	15.8 \pm 0.91 (4.81 \pm 0.247)	15.8 \pm 0.63 (4.88 \pm 0.155)	16.5 \pm 0.72 (5.05 \pm 0.278)	16.4 \pm 0.55 (5.00 \pm 0.202)	16.4 \pm 1.01 (4.98 \pm 0.306)
Thymus(g) (g%)	0.29 \pm 0.02 (0.09 \pm 0.006)	0.32 \pm 0.02 (0.10 \pm 0.004)	0.31 \pm 0.03 (0.10 \pm 0.006)	0.29 \pm 0.02 (0.09 \pm 0.006)	0.32 \pm 0.02 (0.10 \pm 0.008)
Lungs (g) (g%)	1.10 \pm 0.02 (0.34 \pm 0.008)	1.08 \pm 0.02 (0.34 \pm 0.006)	1.09 \pm 0.02 (0.34 \pm 0.003)	1.12 \pm 0.07 (0.34 \pm 0.016)	1.08 \pm 0.02 (0.33 \pm 0.005)
Heart(g) (g%)	0.99 \pm 0.03 (0.30 \pm 0.005)	0.96 \pm 0.02 (0.30 \pm 0.004)	0.94 \pm 0.02 (0.30 \pm 0.004)	0.99 \pm 0.03 (0.30 \pm 0.008)	0.97 \pm 0.02 (0.30 \pm 0.007)
Liver(g) (g%)	11.6 \pm 0.41 (3.52 \pm 0.054)	10.9 \pm 0.27 (3.38 \pm 0.035)	10.5 \pm 0.38 (3.29 \pm 0.066)	11.1 \pm 0.28 (3.37 \pm 0.051)	10.8 \pm 0.36 (3.29 \pm 0.078)
Kidney-R(g) (g%)	1.07 \pm 0.03 (0.33 \pm 0.005)	1.05 \pm 0.02 (0.33 \pm 0.006)	1.06 \pm 0.03 (0.33 \pm 0.005)	1.08 \pm 0.03 (0.33 \pm 0.008)	1.15 \pm 0.02 (0.35 \pm 0.005)*
Kidney-L(g) (g%)	1.08 \pm 0.03 (0.33 \pm 0.006)	1.09 \pm 0.02 (0.34 \pm 0.006)	1.06 \pm 0.03 (0.33 \pm 0.003)	1.09 \pm 0.03 (0.33 \pm 0.008)	1.10 \pm 0.05 (0.33 \pm 0.015)
Spleen(g) (g%)	0.65 \pm 0.03 (0.20 \pm 0.007)	0.60 \pm 0.01 (0.19 \pm 0.004)	0.62 \pm 0.03 (0.19 \pm 0.006)	0.61 \pm 0.02 (0.19 \pm 0.005)	0.63 \pm 0.02 (0.19 \pm 0.006)
Adrenal-R(mg) (mg%)	32.1 \pm 0.90 (9.79 \pm 0.283)	31.0 \pm 1.49 (9.60 \pm 0.409)	31.7 \pm 1.09 (9.97 \pm 0.313)	32.6 \pm 0.97 (9.89 \pm 0.270)	32.5 \pm 1.62 (9.85 \pm 0.424)
Adrenal-L(mg) (mg%)	35.4 \pm 1.18 (10.82 \pm 0.377)	34.3 \pm 1.13 (10.64 \pm 0.320)	34.6 \pm 1.36 (10.85 \pm 0.336)	34.6 \pm 1.06 (10.52 \pm 0.408)	36.3 \pm 1.18 (11.04 \pm 0.302)
Ovary-R(mg) (g%)	57.9 \pm 3.36 (17.69 \pm 1.056)	60.1 \pm 2.94 (18.76 \pm 1.166)	53.3 \pm 3.24 (18.31 \pm 0.987)	54.3 \pm 3.51 (16.49 \pm 1.078)	58.7 \pm 2.51 (17.83 \pm 0.628)
Ovary-L(mg) (g%)	61.3 \pm 2.20 (18.73 \pm 0.683)	60.6 \pm 3.24 (18.94 \pm 1.340)	56.9 \pm 3.50 (17.91 \pm 1.099)	58.9 \pm 3.63 (17.95 \pm 1.261)	60.6 \pm 2.74 (18.42 \pm 0.736)
Uterus(g) (g%)	0.49 \pm 0.03 (0.15 \pm 0.010)	0.57 \pm 0.05 (0.18 \pm 0.014)	0.54 \pm 0.04 (0.17 \pm 0.009)	0.56 \pm 0.03 (0.17 \pm 0.012)	0.53 \pm 0.03 (0.16 \pm 0.011)
Caecum(g) (g%)	6.25 \pm 0.44 (1.91 \pm 0.130)	7.14 \pm 0.37 (2.22 \pm 0.123)	9.40 \pm 1.80 (2.95 \pm 0.559)	13.60 \pm 1.73* (4.11 \pm 0.513)*	20.91 \pm 0.71* (6.36 \pm 0.189)*
Carcass Wt.(g) (g%)	256.7 \pm 6.32 (78.22 \pm 0.500)	255.2 \pm 3.42 (79.10 \pm 0.747)	242.5 \pm 7.18 (76.10 \pm 1.239)	249.9 \pm 7.00 (75.62 \pm 0.919)	244.0 \pm 4.98 (74.21 \pm 0.578)*

* : Significant at 1% level compared with controls

Table 11 Average organ weights and relative organ weights in male rats after 4 weeks' withdrawal following oral treatment with CS-807 for 13 weeks

(Mean ± S.E.M.)

Dose (mg/kg) Organ (N)	Control (5)	30 (5)	80 (5)	200 (5)	500 (5)
Final Body weight (g)	613.2 ± 7.9	596.4 ± 31.8	594.4 ± 15.5	573.0 ± 25.8	584.6 ± 16.6
Brain (g) (g%)	2.05 ± 0.03 (0.33 ± 0.009)	2.06 ± 0.01 (0.35 ± 0.017)	2.09 ± 0.03 (0.35 ± 0.008)	2.10 ± 0.03 (0.37 ± 0.013)	2.12 ± 0.02 (0.36 ± 0.008)
Hypophysis (mg) (mg%)	11.4 ± 0.19 (1.87 ± 0.041)	11.2 ± 0.15 (1.91 ± 0.117)	11.4 ± 0.55 (1.91 ± 0.068)	11.7 ± 0.25 (2.05 ± 0.096)	11.3 ± 0.35 (1.95 ± 0.083)
Thyroid (mg) (mg%)	21.3 ± 1.16 (3.48 ± 0.200)	24.1 ± 1.71 (4.04 ± 0.221)	23.5 ± 1.20 (3.94 ± 0.168)	19.3 ± 2.41 (3.35 ± 0.335)	20.3 ± 0.46 (3.48 ± 0.044)
Thymus (g) (g%)	0.28 ± 0.02 (0.05 ± 0.003)	0.26 ± 0.02 (0.04 ± 0.003)	0.33 ± 0.02 (0.05 ± 0.003)	0.25 ± 0.02 (0.04 ± 0.003)	0.32 ± 0.04 (0.05 ± 0.007)
Lungs (g) (g%)	1.46 ± 0.03 (0.24 ± 0.003)	1.38 ± 0.04 (0.23 ± 0.011)	1.51 ± 0.06 (0.25 ± 0.009)	1.44 ± 0.05 (0.25 ± 0.007)	1.46 ± 0.03 (0.25 ± 0.005)
Heart (g) (g%)	1.64 ± 0.04 (0.27 ± 0.007)	1.53 ± 0.03 (0.26 ± 0.008)	1.61 ± 0.04 (0.27 ± 0.005)	1.60 ± 0.04 (0.28 ± 0.008)	1.65 ± 0.06 (0.28 ± 0.006)
Liver (g) (g%)	21.8 ± 0.44 (3.56 ± 0.042)	20.5 ± 1.10 (3.44 ± 0.035)	21.0 ± 0.69 (3.53 ± 0.028)	20.5 ± 1.01 (3.57 ± 0.045)	21.3 ± 0.45 (3.65 ± 0.062)
Kidney-R (g) (g%)	1.96 ± 0.06 (0.32 ± 0.013)	1.97 ± 0.09 (0.33 ± 0.012)	2.03 ± 0.03 (0.34 ± 0.009)	2.09 ± 0.07 (0.37 ± 0.011)	2.12 ± 0.06 (0.36 ± 0.004)
Kidney-L (g) (g%)	2.15 ± 0.06 (0.35 ± 0.011)	2.00 ± 0.06 (0.34 ± 0.012)	2.05 ± 0.05 (0.34 ± 0.004)	2.19 ± 0.06 (0.39 ± 0.014)	2.26 ± 0.07 (0.39 ± 0.013)
Spleen (g) (g%)	0.98 ± 0.05 (0.16 ± 0.010)	0.89 ± 0.02 (0.15 ± 0.009)	1.00 ± 0.08 (0.17 ± 0.010)	1.01 ± 0.06 (0.18 ± 0.011)	0.97 ± 0.05 (0.17 ± 0.007)
Adrenal-R (mg) (mg%)	25.9 ± 1.21 (4.23 ± 0.239)	26.7 ± 1.42 (4.55 ± 0.430)	27.7 ± 0.93 (4.68 ± 0.211)	27.6 ± 1.01 (4.86 ± 0.284)	28.9 ± 0.54 (4.97 ± 0.187)
Adrenal-L (mg) (mg%)	29.9 ± 0.85 (4.89 ± 0.175)	28.6 ± 1.92 (4.86 ± 0.473)	30.0 ± 1.07 (5.08 ± 0.286)	28.8 ± 1.38 (5.09 ± 0.393)	29.4 ± 1.40 (5.07 ± 0.349)
Testis-R (g) (g%)	1.49 ± 0.05 (0.24 ± 0.010)	1.45 ± 0.03 (0.24 ± 0.009)	1.54 ± 0.02 (0.26 ± 0.005)	1.44 ± 0.03 (0.25 ± 0.009)	1.50 ± 0.02 (0.26 ± 0.008)
Testis-L (g) (g%)	1.49 ± 0.06 (0.24 ± 0.011)	1.44 ± 0.03 (0.24 ± 0.008)	1.52 ± 0.03 (0.26 ± 0.007)	1.43 ± 0.03 (0.25 ± 0.008)	1.55 ± 0.04 (0.27 ± 0.007)
Ventral prostate (g) (g%)	0.63 ± 0.04 (0.10 ± 0.007)	0.63 ± 0.03 (0.11 ± 0.005)	0.70 ± 0.09 (0.12 ± 0.011)	0.61 ± 0.03 (0.11 ± 0.003)	0.66 ± 0.11 (0.11 ± 0.017)
Seminal vesicle (g) (g%)	0.66 ± 0.05 (0.11 ± 0.008)	0.63 ± 0.04 (0.11 ± 0.009)	0.60 ± 0.04 (0.10 ± 0.006)	0.57 ± 0.05 (0.10 ± 0.009)	0.68 ± 0.04 (0.12 ± 0.004)
Caecum (g) (g%)	9.68 ± 0.92 (1.58 ± 0.161)	10.28 ± 0.81 (1.72 ± 0.096)	11.41 ± 0.82 (1.93 ± 0.164)	12.77 ± 0.23 (2.25 ± 0.129)	12.63 ± 1.48 (2.17 ± 0.276)
Carcass Wt. (g) (g%)	492.8 ± 7.0 (80.37 ± 0.531)	476.8 ± 24.1 (79.99 ± 0.313)	473.6 ± 12.1 (79.68 ± 0.387)	456.6 ± 22.0 (79.64 ± 0.311)	458.4 ± 12.7 (78.43 ± 0.645)

Table 12 Average organ weights and relative organ weights in female rats after 4 weeks' withdrawal following oral treatment with CS-807 for 13 weeks

Dose (mg/kg) Organ (N)	(Mean ± S.E.M.)				
	Control (5)	30 (5)	80 (5)	200 (5)	500 (5)
Final Body weight (g)	351.2 ± 15.4	338.8 ± 10.2	331.6 ± 7.2	335.0 ± 10.9	335.4 ± 12.8
Brain (g) (g%)	1.94 ± 0.03 (0.56 ± 0.030)	1.92 ± 0.01 (0.57 ± 0.018)	1.93 ± 0.02 (0.58 ± 0.014)	1.93 ± 0.03 (0.58 ± 0.016)	1.92 ± 0.01 (0.57 ± 0.022)
Hypophysis (mg) (mg%)	11.1 ± 0.17 (3.18 ± 0.180)	10.4 ± 0.15 (3.06 ± 0.064)	11.2 ± 0.37 (3.39 ± 0.142)	12.1 ± 0.32 (3.62 ± 0.131)	10.5 ± 0.58 (3.17 ± 0.267)
Thyroid (mg) (mg%)	19.1 ± 1.40 ^a (5.58 ± 0.627) *	18.0 ± 1.08 (5.31 ± 0.296)	18.6 ± 1.10 (5.61 ± 0.325)	16.9 ± 1.19 (5.06 ± 0.347)	16.4 ± 1.23 (4.88 ± 0.201)
Thymus (g) (g%)	0.30 ± 0.04 (0.08 ± 0.010)	0.25 ± 0.02 (0.08 ± 0.006)	0.21 ± 0.02 (0.06 ± 0.006)	0.33 ± 0.02 (0.10 ± 0.008)	0.23 ± 0.02 (0.07 ± 0.007)
Lungs (g) (g%)	1.18 ± 0.02 (0.34 ± 0.015)	1.19 ± 0.09 (0.35 ± 0.034)	1.10 ± 0.02 (0.33 ± 0.012)	1.16 ± 0.04 (0.35 ± 0.008)	1.11 ± 0.03 (0.33 ± 0.011)
Heart (g) (g%)	1.06 ± 0.04 (0.30 ± 0.010)	1.02 ± 0.03 (0.30 ± 0.010)	1.03 ± 0.04 (0.31 ± 0.018)	1.05 ± 0.03 (0.32 ± 0.013)	1.01 ± 0.03 (0.30 ± 0.008)
Liver (g) (g%)	12.3 ± 0.51 (3.52 ± 0.073)	11.9 ± 0.30 (3.50 ± 0.025)	11.5 ± 0.35 (3.48 ± 0.057)	12.2 ± 0.25 (3.66 ± 0.098)	12.1 ± 0.48 (3.60 ± 0.064)
Kidney-R (g) (g%)	1.17 ± 0.05 (0.34 ± 0.015)	1.12 ± 0.01 (0.33 ± 0.009)	1.11 ± 0.03 (0.34 ± 0.010)	1.19 ± 0.05 (0.36 ± 0.010)	1.15 ± 0.03 (0.34 ± 0.011)
Kidney-L (g) (g%)	1.13 ± 0.05 (0.32 ± 0.013)	1.14 ± 0.02 (0.34 ± 0.008)	1.13 ± 0.02 (0.34 ± 0.010)	1.21 ± 0.05 (0.36 ± 0.012)	1.17 ± 0.05 (0.35 ± 0.015)
Spleen (g) (g%)	0.72 ± 0.04 (0.21 ± 0.006)	0.69 ± 0.03 (0.20 ± 0.008)	0.63 ± 0.04 (0.19 ± 0.011)	0.68 ± 0.02 (0.20 ± 0.005)	0.62 ± 0.02 (0.19 ± 0.006)
Adrenal-R (mg) (mg%)	31.1 ± 1.47 (8.91 ± 0.521)	31.4 ± 1.33 (9.28 ± 0.383)	29.8 ± 0.61 (9.01 ± 0.296)	38.6 ± 1.71 (11.64 ± 0.867)	32.3 ± 0.67 (9.68 ± 0.433)
Adrenal-L (mg) (mg%)	34.9 ± 1.88 (10.06 ± 0.797)	35.1 ± 1.10 (10.38 ± 0.381)	33.9 ± 0.80 (10.27 ± 0.456)	40.5 ± 2.43 (12.21 ± 1.096)	35.3 ± 1.14 (10.55 ± 0.335)
Ovary-R (mg) (g%)	54.1 ± 4.00 (15.39 ± 0.778)	59.6 ± 3.22 (17.66 ± 1.116)	53.6 ± 4.84 (16.26 ± 1.692)	62.3 ± 4.30 (18.57 ± 0.890)	53.0 ± 8.02 (15.76 ± 2.159)
Ovary-L (mg) (g%)	58.6 ± 3.35 (16.90 ± 1.484)	65.6 ± 5.87 (19.28 ± 1.364)	62.3 ± 2.57 (18.80 ± 0.669)	66.1 ± 5.17 (19.65 ± 1.136)	59.8 ± 3.41 (17.86 ± 0.858)
Uterus (g) (g%)	0.56 ± 0.02 (0.16 ± 0.009)	0.62 ± 0.03 (0.18 ± 0.008)	0.62 ± 0.05 (0.19 ± 0.018)	0.60 ± 0.05 (0.18 ± 0.015)	0.73 ± 0.09 (0.22 ± 0.024)
Caecum (g) (g%)	7.21 ± 0.46 (2.05 ± 0.093)	8.55 ± 0.63 (2.52 ± 0.161)	7.83 ± 0.47 (2.36 ± 0.115)	8.85 ± 1.24 (2.62 ± 0.326)	10.20 ± 0.32* (3.07 ± 0.198) *
Carcass Wt. (g) (g%)	275.4 ± 12.07 (78.43 ± 0.451)	264.2 ± 8.49 (77.97 ± 0.332)	256.6 ± 6.47 (77.36 ± 0.420)	259.0 ± 7.52 (77.35 ± 0.283)	255.4 ± 10.21 (76.13 ± 0.329) *

* : Significant at 1% level compared with controls

a) : One case was eliminated from calculated number because of a congenital defect of the left thyroid (Rat No.86, N=4)

Table 13 Average organ weights and relative organ weights in male and female rats orally treated with CS-807 for 13 weeks
(Mean \pm S.E.M.)

Dose (mg/kg) Organ	Sex (N)	Male		Female	
		Control (10)	1000 (10)	Control (10)	1000 (10)
Final Body weight (g)		591.9 \pm 6.0	588.2 \pm 7.3	315.0 \pm 4.2	317.6 \pm 5.6
Brain (g) (g%)		2.18 \pm 0.02 (0.37 \pm 0.005)	2.18 \pm 0.01 (0.37 \pm 0.005)	1.94 \pm 0.01 (0.62 \pm 0.008)	1.93 \pm 0.02 (0.61 \pm 0.012)
Hypophysis (mg) (mg%)		12.2 \pm 0.34 (2.06 \pm 0.051)	11.7 \pm 0.19 (1.98 \pm 0.041)	9.8 \pm 0.46 (3.12 \pm 0.155)	10.3 \pm 0.29 (3.26 \pm 0.088)
Thyroid (mg) (mg%)		19.8 \pm 0.81 (3.34 \pm 0.153)	18.6 \pm 0.82 (3.17 \pm 0.146)	12.7 \pm 0.70 (4.02 \pm 0.208)	11.3 \pm 0.53 (3.57 \pm 0.189)
Thymus (g) (g%)		0.37 \pm 0.02 (0.06 \pm 0.003)	0.33 \pm 0.02 (0.06 \pm 0.003)	0.25 \pm 0.02 (0.08 \pm 0.007)	0.25 \pm 0.01 (0.08 \pm 0.003)
Lungs (g) (g%)		1.47 \pm 0.04 (0.25 \pm 0.005)	1.44 \pm 0.02 (0.24 \pm 0.004)	1.00 \pm 0.01 (0.32 \pm 0.005)	1.01 \pm 0.02 (0.32 \pm 0.007)
Heart (g) (g%)		1.61 \pm 0.02 (0.27 \pm 0.004)	1.48 \pm 0.03* (0.25 \pm 0.004)*	0.90 \pm 0.01 (0.28 \pm 0.002)	0.87 \pm 0.01 (0.27 \pm 0.005)
Liver (g) (g%)		25.4 \pm 0.73 (4.29 \pm 0.118)	22.2 \pm 0.95 (3.76 \pm 0.143)	10.4 \pm 0.25 (3.31 \pm 0.071)	9.9 \pm 0.25 (3.11 \pm 0.043)
Kidney-R (g) (g%)		2.12 \pm 0.04 (0.36 \pm 0.005)	2.01 \pm 0.04 (0.34 \pm 0.005)	0.99 \pm 0.03 (0.31 \pm 0.005)	0.99 \pm 0.02 (0.31 \pm 0.005)
Kidney-L (g) (g%)		2.10 \pm 0.04 (0.35 \pm 0.005)	2.07 \pm 0.03 (0.35 \pm 0.004)	1.00 \pm 0.02 (0.32 \pm 0.007)	1.02 \pm 0.02 (0.32 \pm 0.006)
Spleen (g) (g%)		0.90 \pm 0.03 (0.15 \pm 0.004)	0.83 \pm 0.02 (0.14 \pm 0.003)	0.51 \pm 0.01 (0.16 \pm 0.004)	0.50 \pm 0.02 (0.16 \pm 0.005)
Adrenal-R (mg) (mg%)		22.8 \pm 0.81 (3.85 \pm 0.126)	22.5 \pm 0.70 (3.83 \pm 0.132)	27.9 \pm 1.24 (8.84 \pm 0.356)	27.4 \pm 0.98 (8.64 \pm 0.330)
Adrenal-L (mg) (mg%)		25.8 \pm 0.78 (4.36 \pm 0.115)	24.7 \pm 0.77 (4.19 \pm 0.126)	31.3 \pm 0.69 (9.94 \pm 0.219)	29.7 \pm 0.86 (9.35 \pm 0.266)
Testis (g) or Ovary (mg)-R (g%) or (mg%)		1.38 \pm 0.03 (0.23 \pm 0.006)	1.38 \pm 0.03 (0.24 \pm 0.006)	40.8 \pm 1.31 (12.96 \pm 0.358)	39.8 \pm 1.00 (12.54 \pm 0.354)
Testis (g) or Ovary (mg)-L (g%) or (mg%)		1.36 \pm 0.03 (0.23 \pm 0.007)	1.39 \pm 0.03 (0.24 \pm 0.006)	40.3 \pm 1.65 (12.78 \pm 0.451)	41.7 \pm 2.27 (13.14 \pm 0.679)
Ventral prostate (g) (g%)		0.60 \pm 0.03 (0.10 \pm 0.005)	0.62 \pm 0.03 (0.11 \pm 0.006)	— —	— —
Seminal vesicle (g) (g%)		0.53 \pm 0.02 (0.09 \pm 0.003)	0.60 \pm 0.02 (0.10 \pm 0.004)	— —	— —
Uterus (g) (g%)		— —	— —	0.52 \pm 0.04 (0.16 \pm 0.010)	0.58 \pm 0.03 (0.18 \pm 0.012)
Caecum (g) (g%)		8.86 \pm 0.26 (1.50 \pm 0.042)	24.91 \pm 0.83* (4.24 \pm 0.150)*	6.99 \pm 0.47 (2.23 \pm 0.163)	20.56 \pm 1.53* (6.48 \pm 0.468)*
Carcass Wt. (g) (g%)		468.2 \pm 6.11 (79.10 \pm 0.594)	447.1 \pm 4.89 (76.03 \pm 0.339)*	249.0 \pm 4.05 (79.01 \pm 0.437)	237.1 \pm 4.4 (74.68 \pm 0.639)*

* : Significant at 1% level compared with controls

Table 14 Average organ weights and relative organ weights in male and female rats after 4 weeks' withdrawal following oral treatment with CS-807 for 13 weeks

		(Mean ± S.E.M.)			
Dose (mg/kg)	Sex Organ (N)	Male		Female	
		Control (5)	1000 (5)	Control (5)	1000 (5)
	Final Body weight (g)	630.0 ± 18.9	620.8 ± 13.9	340.2 ± 13.3	345.0 ± 11.9
	Brain (g)	2.18 ± 0.02	2.17 ± 0.03	1.95 ± 0.02	1.96 ± 0.02
	(g%)	(0.35 ± 0.010)	(0.35 ± 0.007)	(0.58 ± 0.022)	(0.57 ± 0.022)
	Hypophysis (mg)	12.2 ± 0.72	12.9 ± 0.67	10.9 ± 0.88	10.5 ± 0.35
	(mg%)	(1.94 ± 0.143)	(2.07 ± 0.076)	(3.23 ± 0.277)	(3.04 ± 0.104)
	Thyroid (mg)	25.6 ± 1.00	22.2 ± 3.54	17.9 ± 0.73	17.7 ± 1.43
	(mg%)	(4.07 ± 0.090)	(3.60 ± 0.601)	(5.32 ± 0.374)	(5.14 ± 0.394)
	Thymus (g)	0.28 ± 0.05	0.34 ± 0.03	0.22 ± 0.03	0.25 ± 0.02
	(g%)	(0.04 ± 0.006)	(0.05 ± 0.005)	(0.07 ± 0.010)	(0.07 ± 0.006)
	Lungs (g)	1.48 ± 0.02	1.47 ± 0.04	1.07 ± 0.01	1.05 ± 0.03
	(g%)	(0.24 ± 0.006)	(0.24 ± 0.005)	(0.32 ± 0.015)	(0.31 ± 0.007)
	Heart (g)	1.57 ± 0.04	1.58 ± 0.04	0.96 ± 0.03	0.95 ± 0.02
	(g%)	(0.25 ± 0.005)	(0.25 ± 0.005)	(0.28 ± 0.013)	(0.28 ± 0.007)
	Liver (g)	24.3 ± 1.38	23.2 ± 0.72	11.2 ± 0.60	11.9 ± 0.38
	(g%)	(3.84 ± 0.116)	(3.73 ± 0.043)	(3.29 ± 0.063)	(3.44 ± 0.071)
	Kidney-R (g)	2.11 ± 0.08	2.21 ± 0.05	1.05 ± 0.04	1.11 ± 0.05
	(g%)	(0.34 ± 0.009)	(0.36 ± 0.007)	(0.31 ± 0.009)	(0.32 ± 0.007)
	Kidney-L (g)	2.11 ± 0.05	2.25 ± 0.07	1.08 ± 0.03	1.13 ± 0.03
	(g%)	(0.34 ± 0.007)	(0.36 ± 0.009)	(0.32 ± 0.008)	(0.33 ± 0.004)
	Spleen (g)	0.88 ± 0.04	0.83 ± 0.05	0.51 ± 0.02	0.52 ± 0.02
	(g%)	(0.14 ± 0.003)	(0.13 ± 0.008)	(0.15 ± 0.005)	(0.15 ± 0.006)
	Adrenal-R (mg)	22.2 ± 1.82	22.4 ± 1.34	27.6 ± 2.04	23.5 ± 0.81
	(mg%)	(3.51 ± 0.204)	(3.61 ± 0.259)	(8.11 ± 0.454)	(6.82 ± 0.181)
	Adrenal-L (mg)	24.5 ± 1.68	22.5 ± 1.37	30.3 ± 1.88	25.3 ± 1.40
	(mg%)	(3.87 ± 0.166)	(3.61 ± 0.188)	(8.91 ± 0.444)	(7.38 ± 0.474)
	Testis (g) or Ovary (mg)-R	1.41 ± 0.02	1.37 ± 0.02	36.3 ± 2.26	44.8 ± 2.12
	(g%) or (mg%)	(0.22 ± 0.009)	(0.22 ± 0.004)	(10.72 ± 0.730)	(12.97 ± 0.293)
	Testis (g) or Ovary (mg)-L	1.41 ± 0.02	1.35 ± 0.02	32.7 ± 3.95	42.7 ± 1.58
	(g%) or (mg%)	(0.22 ± 0.009)	(0.22 ± 0.004)	(9.69 ± 1.225)	(12.38 ± 0.212)
	Ventral prostate (g)	0.65 ± 0.06	0.67 ± 0.03	—	—
	(g%)	(0.11 ± 0.012)	(0.11 ± 0.004)	—	—
	Seminal vesicle (g)	0.58 ± 0.02	0.59 ± 0.01	—	—
	(g%)	(0.09 ± 0.005)	(0.10 ± 0.002)	—	—
	Uterus (g)	—	—	0.57 ± 0.05	0.46 ± 0.03
	(g%)	—	—	(0.17 ± 0.016)	(0.13 ± 0.007)
	Caecum (g)	9.23 ± 0.68	14.48 ± 0.68*	6.52 ± 0.78	13.45 ± 0.46*
	(g%)	(1.47 ± 0.107)	(2.34 ± 0.129)*	(1.90 ± 0.184)	(3.93 ± 0.226)*
	Carcass Wt. (g)	501.2 ± 16.60	487.4 ± 11.43	266.2 ± 9.40	263.5 ± 10.98
	(g%)	(79.55 ± 0.686)	(78.51 ± 0.283)	(78.32 ± 0.696)	(76.30 ± 0.715)

* : Significant at 1% level compared with controls

Table 15 Average organ weights and relative organ weights in male rats orally treated with CS-807 for 1 year

(Mean ± S.E.M.)

Dose (mg/kg) Organ (N)	Control (19) ^a	250 (20)	500 (20)	1000 (20)
Final Body weight (g)	724.3 ± 16.1	726.1 ± 17.2	728.4 ± 20.6	715.1 ± 15.6
Brain (g) (g%)	2.22 ± 0.02 (0.31 ± 0.007)	2.24 ± 0.01 (0.31 ± 0.007)	2.22 ± 0.01 (0.31 ± 0.008)	2.23 ± 0.01 (0.32 ± 0.007)
Hypophysis (mg) (mg%)	14.2 ± 0.48 (1.97 ± 0.060)	14.0 ± 0.48 (1.93 ± 0.060)	14.5 ± 0.80 (2.01 ± 0.108)	14.2 ± 0.35 (2.00 ± 0.054)
Thyroid (mg) (mg%)	31.9 ± 1.40 (4.42 ± 0.180)	32.7 ± 1.02 (4.52 ± 0.140)	31.3 ± 1.37 (4.34 ± 0.194)	32.1 ± 1.52 (4.46 ± 0.147)
Thymus (g) (g%)	0.07 ± 0.008 (0.01 ± 0.001)	0.08 ± 0.006 (0.01 ± 0.001)	0.09 ± 0.004 (0.01 ± 0.001)	0.08 ± 0.005 (0.01 ± 0.001)
Lungs (g) (g%)	1.64 ± 0.03 (0.23 ± 0.003)	1.64 ± 0.02 (0.23 ± 0.006)	1.60 ± 0.02 (0.22 ± 0.006)	1.64 ± 0.02 (0.23 ± 0.004)
Heart (g) (g%)	1.84 ± 0.03 (0.26 ± 0.006)	1.83 ± 0.03 (0.25 ± 0.004)	1.77 ± 0.03 (0.24 ± 0.005)	1.81 ± 0.03 (0.25 ± 0.004)
Liver (g) (g%)	22.7 ± 0.78 (3.12 ± 0.073)	20.8 ± 0.55 (2.88 ± 0.033) *	21.0 ± 0.67 (2.89 ± 0.041) *	20.3 ± 0.59 (2.84 ± 0.038) *
Kidney-R (g) (g%)	2.37 ± 0.05 (0.33 ± 0.005)	2.27 ± 0.04 (0.31 ± 0.007)	2.32 ± 0.04 (0.32 ± 0.006)	2.37 ± 0.04 (0.33 ± 0.006)
Kidney-L (g) (g%)	2.44 ± 0.05 (0.34 ± 0.005)	2.37 ± 0.04 (0.33 ± 0.006)	2.41 ± 0.04 (0.33 ± 0.007)	2.43 ± 0.05 (0.34 ± 0.008)
Spleen (g) (g%)	1.07 ± 0.04 (0.15 ± 0.005)	1.03 ± 0.04 (0.14 ± 0.003)	1.01 ± 0.03 (0.14 ± 0.003)	1.00 ± 0.03 (0.14 ± 0.003)
Adrenal-R (mg) (mg%)	28.3 ± 1.07 (3.92 ± 0.130)	26.8 ± 0.96 (3.73 ± 0.158)	29.1 ± 0.98 (4.02 ± 0.130)	29.2 ± 1.11 (4.07 ± 0.120)
Adrenal-L (mg) (mg%)	31.1 ± 1.22 (4.29 ± 0.127)	29.4 ± 0.73 (4.11 ± 0.155)	29.6 ± 1.00 (4.10 ± 0.135)	30.3 ± 0.75 (4.27 ± 0.128)
Testis-R (g) (g%)	1.58 ± 0.02 (0.22 ± 0.005)	1.55 ± 0.02 (0.22 ± 0.006)	1.51 ± 0.04 (0.21 ± 0.008)	1.52 ± 0.02 (0.21 ± 0.005)
Testis-L (g) (g%)	1.54 ± 0.04 (0.21 ± 0.006)	1.57 ± 0.02 (0.22 ± 0.006)	1.57 ± 0.02 (0.22 ± 0.006)	1.53 ± 0.02 (0.22 ± 0.005)
Ventral prostate (g) (g%)	0.79 ± 0.04 (0.11 ± 0.005)	0.75 ± 0.04 (0.11 ± 0.006)	0.71 ± 0.04 (0.10 ± 0.005)	0.76 ± 0.04 (0.11 ± 0.006)
Seminal vesicle (g) (g%)	0.70 ± 0.03 (0.10 ± 0.004)	0.70 ± 0.03 (0.10 ± 0.005)	0.71 ± 0.02 (0.10 ± 0.004)	0.69 ± 0.02 (0.10 ± 0.004)
Caecum (g) (g%)	9.95 ± 0.40 (1.38 ± 0.057)	14.19 ± 0.71* (1.97 ± 0.102) *	14.90 ± 0.72* (2.06 ± 0.098) *	23.00 ± 1.21* (3.24 ± 0.176) *
Carcass Wt. (g) (g%)	590.1 ± 13.20 (81.48 ± 0.339)	594.7 ± 15.16 (81.86 ± 0.344)	587.8 ± 17.16 (80.66 ± 0.232)	567.2 ± 12.86 (79.30 ± 0.299) *

* : Significant at 1% level compared with controls

a) : One animal was eliminated from initial number because of a spontaneous subcutaneous tumor (Rat No. 14).

Table 16 Average organ weights and relative organ weights in female rats orally treated with CS-807 for 1 year

(Mean ± S.E.M.)

Dose (mg/kg) Organ (N)	Control (20)	250 (20)	500 (19) ^b	1000 (20)
Final Body weight (g)	451.3 ± 7.8	458.6 ± 11.6	479.8 ± 14.2	445.1 ± 11.1
Brain (g) (g%)	2.00 ± 0.01 (0.45 ± 0.009)	1.97 ± 0.01 (0.44 ± 0.014)	1.98 ± 0.01 (0.42 ± 0.015)	1.96 ± 0.02 (0.44 ± 0.011)
Hypophysis (mg) (mg%)	19.8 ± 1.14 (4.36 ± 0.214)	19.0 ± 1.01 (4.12 ± 0.155)	18.3 ± 0.93 (3.86 ± 0.193)	18.9 ± 1.42 (4.25 ± 0.296)
Thyroid (mg) (mg%)	27.3 ± 1.11 (6.07 ± 0.235)	27.1 ± 1.17 (5.93 ± 0.218)	27.5 ± 1.85 (5.77 ± 0.365)	26.1 ± 1.08 (5.89 ± 0.215)
Thymus (g) (g%)	0.09 ± 0.017 (0.02 ± 0.004)	0.09 ± 0.008 (0.02 ± 0.002)	0.07 ± 0.006 (0.02 ± 0.001)	0.07 ± 0.005 ^d (0.02 ± 0.001) ^d
Lungs (g) (g%)	1.32 ± 0.03 (0.29 ± 0.009)	1.23 ± 0.02 (0.27 ± 0.007)	1.27 ± 0.03 (0.27 ± 0.011)	1.23 ± 0.03 (0.28 ± 0.010)
Heart (g) (g%)	1.26 ± 0.02 (0.28 ± 0.006)	1.24 ± 0.02 (0.27 ± 0.005)	1.26 ± 0.03 (0.26 ± 0.006)	1.18 ± 0.02* (0.27 ± 0.005)
Liver (g) (g%)	13.2 ± 0.34 (2.93 ± 0.051)	13.9 ± 0.50 (3.01 ± 0.048)	14.3 ± 0.59 (2.96 ± 0.063)	13.1 ± 0.49 (2.94 ± 0.072)
Kidney-R (g) (g%)	1.50 ± 0.03 (0.33 ± 0.005)	1.49 ± 0.05 (0.32 ± 0.005)	1.49 ± 0.05 (0.31 ± 0.008)	1.47 ± 0.04 (0.33 ± 0.007)
Kidney-L (g) (g%)	1.54 ± 0.03 (0.34 ± 0.006)	1.53 ± 0.04 (0.33 ± 0.006)	1.54 ± 0.04 (0.32 ± 0.008)	1.49 ± 0.04 (0.34 ± 0.006)
Spleen (g) (g%)	0.62 ± 0.02 (0.14 ± 0.003)	0.69 ± 0.03 (0.15 ± 0.005)	0.68 ± 0.03 (0.14 ± 0.005)	0.64 ± 0.02 (0.15 ± 0.005)
Adrenal-R (mg) (mg%)	30.9 ± 0.78 (6.90 ± 0.237)	31.1 ± 0.90 (6.85 ± 0.228)	30.6 ± 0.94 (6.46 ± 0.242)	29.6 ± 0.80 (6.68 ± 0.156)
Adrenal-L (mg) (mg%)	33.8 ± 0.76 (7.50 ± 0.165)	32.0 ± 0.70 (7.06 ± 0.218)	30.9 ± 1.19 (6.51 ± 0.268)*	30.1 ± 0.93* (6.80 ± 0.191)*
Ovary-R (mg) (mg%)	31.4 ± 2.45 (7.05 ± 0.609)	32.5 ± 3.59 (7.40 ± 1.001)	27.2 ± 2.75 (5.80 ± 0.637)	34.6 ± 3.60 (7.85 ± 0.848)
Ovary-L (mg) (mg%)	34.3 ± 3.12 (7.73 ± 0.772)	34.2 ± 4.08 (7.81 ± 1.117)	30.0 ± 3.32 (6.42 ± 0.788)	36.6 ± 3.44 (8.34 ± 0.873)
Uterus (g) (g%)	0.97 ± 0.05 (0.21 ± 0.010)	1.03 ± 0.05 (0.23 ± 0.011)	1.10 ± 0.07 ^c (0.23 ± 0.014) ^c	1.04 ± 0.06 (0.24 ± 0.014)
Caecum (g) (g%)	7.23 ± 0.33 (1.61 ± 0.073)	11.55 ± 0.65* (2.56 ± 0.185)*	11.14 ± 0.94* (2.34 ± 0.217)*	21.72 ± 1.21* (4.95 ± 0.306)*
Carcass Wt. (g) (g%)	359.5 ± 6.00 (79.70 ± 0.467)	359.2 ± 8.47 (78.42 ± 0.359)	376.1 ± 10.63 (78.47 ± 0.562)	339.7 ± 8.80 (76.31 ± 0.365)*

* : Significant at 1% level compared with controls

b) : One animal was eliminated from initial number because of a spontaneous subcutaneous tumor (Rat No. 129).

c) : One case was eliminated from the number calculated because of a congenital defect on the right horn of the uterus (Rat No.130, N=18)

d) : Thymus was lost (No.159, N=19)

1000mg/kg群で実施した尿検査および眼科的検査でも異常は認められなかった。対照群との比較において検出された変化のうち、主として投与量依存性などの観点から判断し、CS-807の投与に密接に関連して発現したと思われる現象は以下の通りである。

すなわち、各試験とも投与期間中における体重増加の軽度な抑制および初期に認められた軟便、投与終了後における著しい盲腸膨大である。また、肝臓およびカーカス重量は小さな傾向を示し、さらに、血清トランスアミナーゼ (GPT, GOT) や総蛋白などにも小さな値が認められたが、その変化は極めて軽度であった。病理組織学的検査では、13週間投与における500mg/kg群の雄1例のみで盲腸粘膜にごく軽度な変化が認められた以外、行った全ての試験における動物の臓器に異常はなかった。なお、1年間の投与試験において認められた対照群および500mg/kg群各1例の皮下腫瘍は、本試験系に用いたラットで自然発生することが知られており、本剤投与に起因したものではない。また、4週間の休薬により肝重量・カーカス重量および生化学検査値などはほぼ回復したが、体重については休薬直後に一過性の体重減少あるいは増加抑制が観察され、また、盲腸重量は完全には回復しなかった。

抗生物質を投与した際の盲腸膨大はげっ歯類において一般的に観察される変化⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾であり、腸内細菌叢の変動に基づく現象であると言われている⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾。したがってCS-807を大量に連続経口投与した本試験系においても、同様な腸内細菌叢の攪乱により、消化管、特に盲腸内容物の生成および構成が変動した結果であると考えられる。これにより、元来比較的大きな盲腸を有し、消化吸収が細菌叢に大きく依存しているとされるラットで、飼料の利用効率低下し、摂餌量には大きな変化が認められないにもかかわらず、体重・カーカス重量・肝臓重量の減少およびこれらに伴った白血球数・総蛋白やアルカリホスファターゼ、さらに逸脱酵素であるトランスアミナーゼ (GOT, GPT) などの減少といった変化を招来したものであろう。これを裏付けるものとして過酷な絶食条件下での総蛋白の低下に関する報告も既になされている⁽¹²⁾。CS-807投与群にみられた軟便も細菌叢が定着した投与後半には回復したことから本剤投与による腸内細菌叢の変化に起因するものと考えられる。また、休薬の初期に再び軟便を認め、一過性の体重減少あるいは増加抑制を認めたが、これも定着した腸内細菌叢が投与を中止したことにより再び変動したことによるものと判断した。

CS-807は、それ自体としては抗菌活性のほとんどな

いプロドラッグであり、経口投与した際、主に腸壁のエステラーゼにより加水分解され、活性なR-3763として循環血中に存在し強い抗菌活性を発揮する⁽¹⁾。CS-807をラットに経口投与した場合の排泄経路は主として腎臓であるが、胆汁からも約3%がR-3763として排泄され⁽¹³⁾、また、未吸収のCS-807が腸管内で細菌のエステラーゼによりR-3763になることも考えられることから、これらにより生じた抗菌活性物質が腸内細菌叢に影響をおよぼしたものとする。

抗生物質の投与に起因した腸内細菌叢の変動およびそれに関連した菌交代現象については、極めて複雑な機構が推察される。つまり、抗生物質の投与量や、投与された動物およびその由来した生産集団において構成されている細菌学的な背景、さらに、その実験環境に棲息する細菌叢などがそれぞれ相互に複雑に関係する。したがって、抗生物質を動物に投与した場合に発現する現象には、大きな個体差や試験系毎に結果の変動を生ずる機会が極めて大きくなることから、多くの抗生物質の毒性試験報告の結果から推測できる⁽⁶⁾⁽⁹⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾。すなわち、今回実施した各試験系において、盲腸重量やカーカス重量およびトランスアミナーゼなどの変化における投与量依存性や投与期間の長短による差があまり明確でないのは、こういった背景によるものと推察する。

以上、今回CS-807をラットに13週間あるいは1年間連続強制経口投与した試験において観察された変化は、腸内細菌叢に由来した変化が主体であり、CS-807自体の毒性を示唆すると思われる器質的な変化はなく、投与可能な最大量である1000mg/kgまでCS-807を投与しても、ラットの特定臓器の障害作用を示さないことが確認出来たことから、本剤は極めて毒性の少ない化合物であると言える。

文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウムII，CS-807，盛岡，1987
- 2) 中西昭雄，海野和夫，加藤弘明，渡辺あず美：CS-807の安定性に関する資料。三共株式会社第一生産技術研究所，未報告
- 3) 平野光一，森 昌弘，木村邦男，戸塚繁夫，増田裕：CS-807の安全性に関する研究(第1報)―マウスおよびラットによる急性毒性試験。Chemotherapy 36 (S-1)：274～279，1988
- 4) W.J. DIXON：BMDP-P3D in "Biomedical Computer programs P-series" University of California，1977

- 5) 田内清憲, 川西広明, 五十嵐章之, 前田康行, 前山由紀, 海老野耕一, 鈴木勝士, 今道友則: Cefadroxil (S-578) の毒性に関する研究 (第2報), ラットにおける亜急性毒性。The Japanese Journal of Antibiotics. XXXII-12, 1233~1257, 1979
- 6) 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, 第一報: 急性, 亜急性および慢性毒性。Chemotherapy 26: 150~175, 1978
- 7) 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カ月皮下投与亜急性毒性試験。Chemotherapy 30 (S3): 242~261, 1982
- 8) 幸嶋祥亘, 倉片康雄, 日浦謙一郎, 芝田敏勝: BRL 1415K および BRL 25000 の急性毒性および亜急性毒性試験。Chemotherapy 31: 113~141, 1983
- 9) 白居敏仁, 久野博司, 松井恭子, 花見正幸, 田中浩二: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の安全性に関する研究, (第2報): ラットにおける静脈内または皮下投与による亜急性ならびに慢性毒性試験。Chemotherapy 33 (S-4): 129~179, 1985
- 10) SAVAGE, D.C. & R. DUBOS: Alteration in the mouse cecum and its flora produced by antibacterial drugs, J. Exp. Med 128: 97~110, 1968
- 11) 今井章浩, 森下けい子: Aminobenzylpenicillin (ABPC) および Aminocyclohexylpenicillin (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
- 12) OISHI, S., et al: Toxicology and applied Pharmacology, 47: 15~22, 1979
- 13) 駒井 享, 河井賢司, 椿 秀美, 徳井太郎, 木下武, 田中 実: 経口用セフェム剤 CS-807の実験動物における体内動態について。Chemotherapy 36 (S-1): 229~240, 1988
- 14) 青山卓夫, 高橋淳一, 佐藤和一, 大野木滋, 星野恭治, 飯島カツ子, 野沢千鶴子: Cephalexin の急性・亜急性ならびに慢性毒性試験。応用薬理 3(3), 229~247, 1969
- 15) 二木力夫, 塩田尚三, 宇佐美正義, 野口午郎, 杉山修, 大川広行, 高垣善男: Ceftezole の一般毒性および胎仔への影響。Chemotherapy 24: 671~701, 1976
- 16) 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 (S6): 189~219, 1980

TOXICOLOGICAL STUDIES OF CS-807 II. ORAL SUBACUTE AND CHRONIC TOXICITY STUDIES IN WISTAR RATS

KUNIO KIMURA, NOBUHIRO MIYAKOSHI, KAZUO YAMASHITA, ETSUJI MATSUMOTO,
TAMOTSU TOTSUKA, NAOCHIKA MATSUNUMA and HIROSHI MASUDA
Laboratory Animal Science and Toxicology Laboratories Sankyo Co., Ltd., Shizuoka

The toxicity of CS-807 was evaluated in male and female Wistar rats after administration by gavage for 13 weeks at doses of 30, 80, 200, 500 and 1000mg/kg, followed by 4 weeks' withdrawal and for 1 year at doses of 250, 500 and 1000mg/kg. The results are summarized as follows:

1) No death occurred and no changes in general condition were observed throughout the experimental period except for soft stool early in the treatment or after withdrawal at doses of more than 80mg/kg.

2) No abnormal findings were obtained by urinalysis or ophthalmoscopic examination after a dose of 1000mg/kg.

3) Slight decrease in body weight gain was observed in several groups compared with the controls during treatment, and a transient decrease in body weight was observed soon after withdrawal, but no change was noted in food intake.

4) A dose-dependent increases in cecum weight, which is generally noticed after administration of antibiotics, was noted at autopsy. There were, however, no histopathological abnormalities in organs or tissues after one year's treatment at doses up to 1000mg/kg. We found no abnormalities attributable to the changes in intestinal flora, nor did CS-807 show any toxic effects on specific organs in the rat.