

NY-198のサル13週間経口投与亜急性毒性試験

野村 岳之・渡辺 満利・中西 秀樹
鈴木 修三・平田 真理子・柳田 知司
(財) 実験動物中央研究所附属 前臨床医学研究所

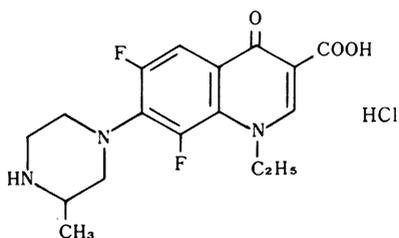
合成抗菌薬 NY-198のサルにおける13週間反復経口投与とその後4週間の回復実験よりなる亜急性毒性試験を投与量25, 50および100mg/kgで実施した。本実験の投与量を決定するため、予め投与量50, 100および200mg/kgで4週間の予備実験も行った。

1. 予備実験において、200mg/kgを投与したオスが、投与5日目に間代性痙攣を示して死亡した。
2. 本実験では、死亡はなく、100mg/kg群に嘔吐が散見され、体重および摂餌量の減少を示す例がオス、メスのそれぞれ5例中1例に認められるのみであった。回復期間には嘔吐はみられず、投与期間に体重および摂餌量の減少した例では回復期間に体重および摂餌量ともに明らかな増加を示した。
3. 50mg/kg以下の群には一般状態、体重、摂餌量、尿検査、糞潜血検査、血液検査、血清(漿)生化学検査、心電図、眼検査、聴覚検査、剖検肉眼観察、臓器重量および病理組織学的検査のいずれにおいても NY-198投与の影響は認められなかった。
4. NY-198のサル13週間反復経口投与の本毒性試験における最大無影響量は50mg/kgであった。

NY-198は幅広い抗菌スペクトルを有し、グラム陽性および陰性の好気性菌の多くに優れた抗菌力を示す合成抗菌薬¹⁾として、北陸製薬株式会社によって開発が進められている。

本薬は Fig. 1 に示す構造および化学名を有し、吸湿性のない白色結晶性粉末で水に溶けにくく、メタノールなどの有機溶媒にも極めて溶けにくい。

本薬は経口投与による臨床への適用が考えられているが、その安全性試験のうち非げっ歯類の毒性試験として、カンクイザルを用いた13週間反復経口投与とその後4週間の回復実験による亜急性毒性試験を実施した。



1-ethyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid hydrochloride

Fig. 1. Chemical structure and chemical name of NY-198

I 実験方法

1. 動物および飼育条件

インドネシア産カンクイザル (*Macaca fascicularis*) のオス、メス各16頭を日本クレア株式会社より購入し、温度23~27°C、湿度41~84%および午前7時点灯、午前1時消灯(18時間照明)の飼育室のステンレス網製個別ケージ(670×600×600mm)に収容し、ビタミンC 30mgを添加した固型飼料 CMK-1 (日本クレア株式会社) 100gを1日1回与え、水道水を自由に摂取させて実験を行った。6週間の馴化期間には、一般状態観察、ツベルクリンテストおよび腸内細菌検査を実施し、赤痢症予防のための抗生物質投与(コリマイシンS散[®], 科薬抗生, 20.04 mg力価/1頭を1日2回, 10日間)を行ない健康状態を管理した。実験に用いたサルの入荷時の推定年齢はオス4~7.6才以上、メス4~7.2才で、実験開始時の体重はオス3.1~5.3kg, メス2.0~3.2kgであった。動物の個体識別は、顔面に入れ墨した個体番号を用いて行なった。

2. 被験物質および投与量

被験物質は北陸製薬株式会社より提供された NY-198 (Lot No. YA83D) であった。

投与量は、本実験に先立ち実施した50, 100および200 mg/kg投与の4週間の予備実験に基づき決定した。すなわち予備実験では200mg/kgのオスが投与5日目に間代性

痙攣を示して死亡したことから、本実験の高用量はその半量の100mg/kgとした。中用量以下の用量は公比2で50および25mg/kgとした。

3. 投与薬剤の調製、投与方法および群の構成

NY-198をHCl塩として0.625w/v%, 1.25w/v%および2.50w/v%の濃度で0.5w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム(以下0.5% CMC)に懸濁した。これらの薬液を、各群にいずれも4ml/kg体重の容量で、91日間にわたって毎日1回午前に経口投与した。対照群へは同容量の0.5% CMCを投与した。投与は、サルをモンキーチェアーに保定し、経口的に胃内に挿入したシリコンカテーテル6号(フデシステムス株式会社)を用いて強制的に行なった。

群の構成は以下に示す4群であった。

群	動物数 (動物番号)	
	オ	ス
対照群	3 (260, 263, 273)	
25mg/kg群	3 (259, 265, 268)	
50mg/kg群	5 (258, 262*, 266, 271, 272*)	
100mg/kg群	5 (261*, 264, 267, 269, 270*)	

群	動物数 (動物番号)	
	メ	ス
対照群	3 (275, 283, 286)	
25mg/kg群	3 (276, 279, 284)	
50mg/kg群	5 (274*, 277, 281*, 282, 289)	
100mg/kg群	5 (278*, 280*, 285, 287, 288)	

* 回復実験動物

回復期間の4週間はサルを無処置で飼育した。

4. 観察および検査

以下の項目で、検索対象の指定のないときは全例について検索した。

1) 一般状態: 毎日の投与前より投与後1時間までと午後の0, 5および9時の定時に、また回復期間には午前9時と午後の0, 5および9時の定時に毎日観察した。

2) 体重: 毎週1回定期的に測定した。

3) 摂餌量: 固型飼料の残量を数え、週の1日平均摂

餌量を算出した。

4) 尿検査: 投与前, 投与4および13週, 回復4週に検査した。導尿あるいは自然排尿による新鮮尿で比重[屈折法], pH, 潜血, ケトン体, 糖, 蛋白, ビリルビンおよびウロビリノーゲン[以上, マルチスティックス, マイルス・三共]を検査し, 沈渣を鏡検した。ケージ下に採尿瓶を取り付け24時間の尿量も測定した。

5) 糞潜血検査: 投与前, 投与4および13週に, 直腸あるいはケージ内の新鮮な糞を採取して潜血検査[ヘマテスト, マイルス・三共]を行なった。

6) 血液検査: 投与前, 投与4および13週, 回復4週に大腿静脈より採血し, EDTA-3Kで抗凝固した血液について, 赤血球数[自動血球計数器, Coulter counter], ヘマトクリット値[マイクロヘマトクリット法], ヘモグロビン濃度[シアンメトヘモグロビン法]を測定し, 赤血球恒数(MCVおよびMCHC)を算出した。そのほかに, 網赤血球数[Brecher法], 白血球数[自動血球計数器, Coulter counter], 白血球百分比[Wright-Giemsa染色]および血小板数[Brecher-Chronkite法]を測定した。また3.2%クエン酸Na液加血漿についてプロトロンビン時間[Quick一段法]および活性化部分トロンボプラスチン時間[Ortho-APTTキット]を測定した。

7) 血清(漿)生化学検査: 投与前, 投与4および13週, 回復4週に, 12~15時間絶食後, 大腿静脈より採血し, 約30分後に遠心分離したヘパリン加血漿あるいは約1時間後に遠心分離した血清について, GOT*[Karmen法], GPT*およびLDH*[以上, Wröblewski法], アルカリフォスファターゼ[Bessey-Lowry法], コリンエステラーゼ[Ellman法], LAP[LCHA基質法], γ -GTP*およびCPK*[以上, Szasz法], 血糖*[オキシダーゼ法], 総蛋白[屈折法], トリグリセライド[GPO法], 総コレステロール[Röschlau法], リン脂質[オキシダーゼ法], クレアチニン[Jafféの変法], BUN[Hallet法], 総ビリルビン[Jendrassik-Grófの変法], 蛋白分画およびA/G比[電気泳動法], NaおよびK[以上, 炎光光度法], Cl[クロライドメーター法], Ca[OCPC法]および無機リン[リンモリブデン酸色素結合法]を測定した。なお*の付された項目は血漿で測定し, その他は血清で測定した。

8) 心電図: 100mg/kg群について投与前, 投与5および12週に観察した。A-B双極誘導および標準肢誘導による波形を観察した。

9) 眼検査: 投与前, 投与5および12週に右眼球について検査した。角膜, 結膜, 強膜, 虹彩の肉眼的観察を行ない, 散瞳剤(ミドリンP®, 参天製薬)を点眼し, 眼底カメラ(RC-2型, コーワ)および細隙灯(SL-2型, コーワ)を用いて, 眼底および前眼部の写真撮影を行な

った。

10) 聴覚検査：投与前，投与5および12週にサルを聴覚検査ボックスに入れ，オーシオメーター (Slide method type PA-1, 永島医科機械) による0.5, 1, 8および15KHzのそれぞれ50および60 dbの音刺激を与え，これに対する全身的反応を観察した。

11) 剖検肉眼観察：投与期間および回復期間終了時に観察した。チオペンタールナトリウム (田辺製薬) の静注麻酔下に頸動脈から放血して屠殺し，全身諸臓器を肉眼的に観察した。また，肘および膝関節の関節面も肉眼的に観察した。

12) 臓器重量および臓器重量体重比：脳，下垂体，顎下腺，甲状腺，胸腺，心臓，肺，肝，脾，副腎，腎，精巢，前立腺，精囊腺，卵巣および子宮の湿重量を測定した。また剖検直前の最終体重から臓器重量体重比を算出した。

13) 病理組織学的検査：重量を測定した臓器に加えて，脊髄 (頸部)，舌，顎下および腸間膜リンパ節，気管，気管支，上皮小体，胸部および腹部大動脈，食道，胃，十二指腸，空腸，回腸，盲腸，結腸，膵，膀胱，乳腺，膈，胸骨，大腿骨，上腕骨および大腿骨の遠位端関節，大腿骨骨髓，皮膚，眼球 (視神経を含む) および肉眼的に変化のみられた後腹膜の脂肪について検査した。眼球は3%グルタルアルデヒドと2.5%ホルマリンの混合液を，またその他の臓器は10%緩衝ホルマリン液を用いて固定した。これらの臓器のパラフィン包埋切片を作製した後，ヘマトキシリン・エオジン染色を行ない，さらに肝，腎，脾および心臓についてはマッソン・トリクローム染色を施し鏡検した。また肝および腎についてはホルマリン固定後に凍結切片を作製して，Sudan IIIによる脂肪染色を行ない，脳および脊髄の切片にはクリューバー・バレラ染色を加えた。

14) 電子顕微鏡による肝および腎の観察：投与期間終了時に対照群および100mg/kg群のオス，メス各2頭 (No.260, 263, 264, 267, 275, 283, 285, 287)，回復期間終了時に100mg/kg群のオス，メス各2頭 (No.261, 270, 278, 280) について観察した。肝は2.27%の，また腎は1.74%のグルタルアルデヒド固定液 (0.1 M リン酸緩衝液，pH7.4) で2時間固定後，1%四酸化オスミウム液で2時間再固定し，脱水後に電顕用エポキシ樹脂 (Epon 812) 包埋のブロックを作製した。このうち投与期間終了時の剖検例の肝および腎の超薄切片を作製し，クエン酸鉛と酢酸ウラニウムの二重染色を施し観察および写真撮影を行なった。

5. 統計学的方法

体重，摂餌量，尿量，臓器重量および臓器重量体重比については対照群と各投与群との間の平均値の差を，ま

た血液検査および血清 (漿) 生化学検査において実数で求められる測定値については対照群と各投与群との間の平均値の差およびそれらの投与前と投与後の各期間との間の平均値の差を Student の *t*-検定により比較した。ただし群内の例数が2以下のときにはこの検定を行なわなかった。

II 結果

1) 一般状態

投与期間：100mg/kg群のオスの1頭 (No.261) で，投与2～13週に嘔吐が散見 (合計8回) された。同群のオスの2頭 (No.267, 270) およびメスの4頭 (No.280, 285, 287, 288) でも投与1～8週に嘔吐が各例1回ずつ認められた。これらの嘔吐は，ほとんどが投与直後より投与後3時間30分に認められたが，投与後7時間頃にもみられた。ほとんどの吐物は白色泡沫状であった。

50mg/kg群のメスの1頭 (No.289) が，投与81日の投与後ケージに戻される際，尾の先端をケージ扉に挟まれた。投与82日の投与前にこの例の尾先端から出血し，投与83日に同部に小さな潰瘍と腫脹が認められた。投与86日には出血はほとんどなく，投与90日には腫脹も軽減した。なお，同例の投与83～91日にかけ毎日1回，尾先端創傷部からの感染を防ぐ目的で希ヨードチンキ塗布による治療を行なった。

50mg/kg群のその他の例，25mg/kg群および対照群のいずれの例にも投与期間を通して特別な変化はなかった。

回復期間：50mg/kg群および100mg/kg群のいずれの例にも特別な変化は認められなかった。

2) 体重 (Fig. 2)

投与期間：100mg/kg群のオスの1頭 (No.270) の体重は，投与前の3.4kgから投与3週に3.1kgに減少 (約9%の減少) した。しかし同例の体重は投与4週以降に漸増し，投与9週には投与前値にまで回復した。同群のメスの1頭 (No.278) の体重は，投与前の3.1kgから投与2週に2.8kgに減少 (約10%の減少) した。同例の体重は，投与6週に回復しはじめたが，投与終了時にも投与前値より小さかった。

対照群のオスの1頭 (No.263) の体重は，投与4週から12週にかけ4.5kgから4.2kgに減少 (約7%の減少) した。

100mg/kg群と対照群のその他の例および25mg/kg群と50mg/kg群のいずれの例にも体重の明らかな変動を示した例はなかった。

回復期間：回復期間の4週間で，100mg/kg群のオスの1頭 (No.270) の体重が，投与終了時の3.4kgから3.9kgに増加 (約15%の増加) し，同群のメスの1頭 (No.278) の体重が，投与終了時の2.9kgから3.3kgに増加 (約14%

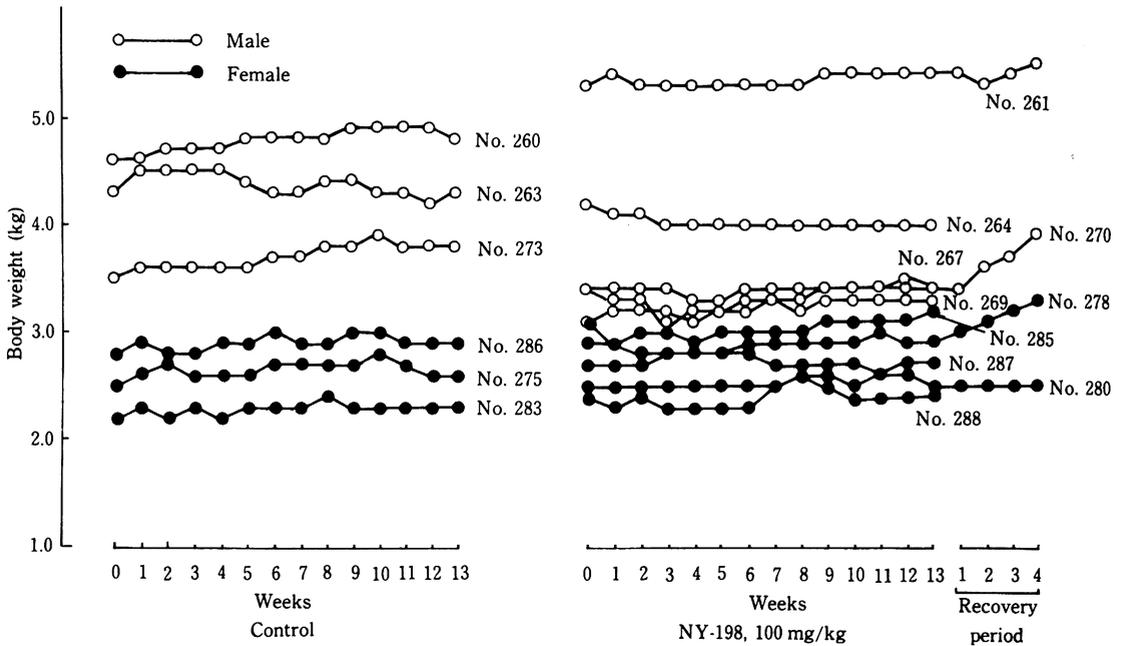


Fig. 2. Body weight of crab-eating monkeys in 13-week oral administration test of NY-198 and 4-week recovery test

の増加)した。

100mg/kg群のその他のオス, メス各1頭および50mg/kg群のいずれの例の体重もこの期間中に明らかな変動はなかった。

3) 摂餌量 (Fig. 3)

投与期間: 100mg/kg群のメスの1頭 (No.278) の投与1週と50mg/kg群のメスの1頭 (No.282) の投与13週に摂餌量の明らかな減少がみられた。前者は投与前の64.2gに対し22.0g (約66%の減少) に、後者は投与前の65.8gに対し24.4g (約63%の減少) に減少した。

オスではいずれの群のいずれの例にも、またメスにおいても上記以外のいずれの例にも摂餌量の明らかな変動は認められなかった。

回復期間: 100mg/kg群のメスの1頭 (No.278) の摂餌量は、投与前および投与期間中の摂餌量の最大量87.1gを上回る88.5~97.0gを示した。

その他の回復例の摂餌量は投与期間におけるそれと同等であった。

4) 尿検査 (Table 1, 2)

投与期間: 尿蛋白の軽度の陽性 (30mg/dl) が、投与4週の検査で100mg/kg群のオス2頭 (No.261, 267) およびメス2頭 (No.278, 285) にみられ、投与13週の検査でそれらのオス, メス各2頭に加えて、100mg/kg群の他のオスの1頭 (No.269) およびメスの1頭 (No.288) に

認められた。

50mg/kg以下の群には、尿蛋白で痕跡反応を示す例が散見されたが、その出現頻度には対照群との間に差がなかった。

100mg/kg群のメスの1頭 (No.287) の投与前に尿糖が250mg/dl程度に検出された。しかし、この例の投与4週の検査では尿糖は痕跡反応となり、13週の検査では尿糖は検出されなかった。

その他の尿定性試験には、いずれの群のいずれの例にも明らかな異常は認められなかった。沈渣では、投与4あるいは13週に扁平上皮細胞あるいはCa結晶の多く認められる例が各群に散見された。しかしこれらの細胞あるいは結晶を含めて、対照群あるいは各個体の投与前と比べ投与後に特に差のある変化は認められなかった。いずれの投与群の尿量にも投与の影響はなかった。

回復期間: 100mg/kg群の投与期間に尿蛋白が軽度の陽性であったオスの1頭 (No.261) およびメスの1頭 (No.278) のうち、メスの例では回復4週の検査で陰性となったが、オスの例では軽度の陽性のままであった。同群のメスの他の1頭 (No.280) は投与期間の検査で尿蛋白が陰性であったが、回復4週の検査で軽度の陽性となった。

その他の例の定性試験、沈渣および尿量には特別な変化は認められなかった。

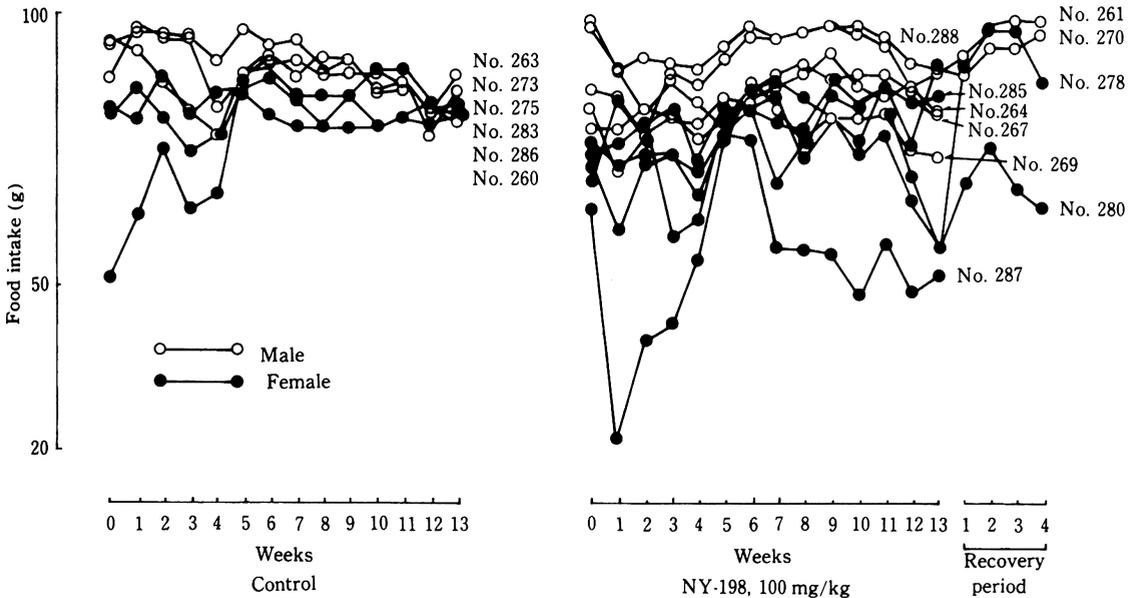


Fig. 3. Food intake of crab-eating monkeys in 13-week oral administration test of NY-198 and 4-week recovery test

5) 糞潜血検査

投与前, 投与4および13週に検査した糞の潜血反応は, いずれの群のいずれの例でもすべて陰性であった。

6) 血液検査 (Table 3, 4)

投与期間: 対照群との比較において, オス, メスでプロトロンビン時間, メスで赤血球数, ヘモグロビン濃度, ヘマトクリット値および血小板数に統計学的な有意差のみられた投与群があった。また群内の投与前値との比較において, オスでヘモグロビン, メスでMCHCに統計学的な有意差のみられた群があった。しかし, これらはいずれも対照群, 各投与群の投与前あるいは各投与群の検査値が, 生理的変動内で偏りを示した結果であり, 血液検査においては, いずれの項目にも投薬の影響は認められなかった。

なお, 投与12週に尾端部に損傷をうけた50mg/kg群のメスの1頭 (No.289) の投与13週の検査で, ヘモグロビン濃度の低下, ヘマトクリット値および赤血球数に減少がみられ, 白血球数の増加と白血球百分比におけるリンパ球の低下 (実数ではリンパ球の増加) および好中球の上昇が認められた。

回復期間: いずれの回復例のいずれの項目にも異常はなかった。

7) 血清 (漿) 生化学検査 (Table 5, 6, 7)

投与期間: オスでは投与4週の検査で, すべての投与群のKが対照群と比べてわずかに低い値を示した。しかし各投与群でのKの低値の出現頻度あるいは低値の程

度には用量相関性がなかった。投与13週の検査で, 50mg/kg群および100mg/kg群のKがそれぞれの投与前値に比べ低かった。このうち50mg/kg群で対照群との間に統計学的な有意差がみられたが, 100mg/kg群では統計学的な有意差がなかった。また50mg/kg群と100mg/kg群の間には差がなかった。

メスの投与4週50mg/kg群および100mg/kg群, 投与13週のすべての投与群のKがそれぞれの投与前値に比べ低かった。しかし, メスのKでは, いずれの投与群のいずれの検査時においても対照群との間に差は明らかでなかった。

オス, メスの総蛋白, アルブミン, α -グロブリン, Ca, リン脂質および血糖, オスのLAP, ClおよびA/G比, メスのCPK, 総コレステロール, Naおよび無機リンで, 対照群と各投与群あるいは各群の投与前値と投与後の検査値との間に統計学的な有意差がみられたが, いずれも生理的変動内の検査値の偏りによる差であった。

なお, 投与12週に尾に損傷をうけた50mg/kg群のメスの1頭 (No.289) の投与13週の検査で, A/G比およびアルブミンの低下と β -グロブリンおよび γ -グロブリンの軽度上昇が認められた。

50mg/kg群のメスの他の1頭 (No.282) の投与13週の検査で, LDH活性の上昇, リン脂質の増加, アルブミンの軽度低下および β -グロブリンの軽度上昇が認められた。このような変動を示す例は, この例以外にいずれの群のいずれの例にもなかった。100mg/kg群のメスの1頭

Table 1. Urinalysis of male crab-eating monkeys in 13-week oral administration test of NY-198 and 4-week recovery test

Items	Group : Weeks : No. of animals :	Control			25 mg/kg			50 mg/kg				100 mg/kg			
		0	4	13	0	4	13	0	4	13	R4	0	4	13	R4
Occult blood	-														
Ketone bodies	-														
Glucose	-	3	3	3	3	3	3	5	5	5	2	5	5	5	2
Bilirubin	-														
Urobilinogen	N														
Protein	-	3	2	2	2	2	3	3	2	2	2	3	2	0	1
	±	0	1	1	1	1	0	2	3	3	0	2	1	2	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	1
pH	7 \geq	2	3	2	2	1	1	4	2	1	0	3	4	2	0
	7<	1	0	1	1	2	2	1	3	4	2	2	1	3	2
Specific gravity	1.02 \geq	3	2	2	2	2	3	2	2	4	2	2	2	1	2
	1.02<	0	1	1	1	1	0	3	3	0	0	3	3	4	0
Volume (ml/day)	Mean	177	280	210	143	147	167	192	250	268	330	326	300	326	510
	S. D.	38	150	132	40	40	21	82	131	157	283	211	151	184	85

R : Recovery

Grades :

Occult blood, Ketone bodies, Glucose, Bilirubin : -, Negative

Urobilinogen : N, Normal (0.1-1 Ehrlich U/dl)

Protein : -, Negative, ±, Trace, +, 30 mg/dl

Table 2. Urinalysis of female crab-eating monkeys in 13-week oral administration test of NY-198 and 4-week recovery test

Items	Group : Weeks : No. of animals :	Control			25 mg/kg			50 mg/kg				100 mg/kg			
		0	4	13	0	4	13	0	4	13	R4	0	4	13	R4
Occult blood	-														
Ketone bodies	-														
Bilirubin	-	3	3	3	3	3	3	5	5	5	2	5	5	5	2
Urobilinogen	N														
Glucose	-	3	3	3	3	3	3	5	5	5	2	3	4	5	2
	±	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Protein	-	2	3	3	3	3	1	4	3	2	2	5	2	0	1
	±	1	0	0	0	0	2	1	2	3	0	0	1	2	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	1
pH	7 \geq	2	2	1	2	3	0	3	5	2	1	5	4	1	1
	7<	1	1	2	1	0	3	2	0	3	1	0	1	4	1
Specific gravity	1.02 \geq	1	3	3	2	3	3	3	3	2	2	5	3	2	0
	1.02<	2	0	0	1	0	0	2	2	3	0	0	2	3	2
Volume (ml/day)	Mean	143	127	180	147	270	270	134	172	136	180	134	144	130	285
	S. D.	45	32	87	12	90	85	97	80	106	42	62	44	27	49

R : Recovery

Grades :

Occult blood, Ketone bodies, Bilirubin : -, Negative

Urobilinogen : N, Normal (0.1-1 Ehrlich U/dl)

Glucose : -, Negative, ±, Trace, +, 250 mg/dl

Protein : -, Negative, ±, Trace, +, 30 mg/dl

Table 3. Hematology of male crab-eating monkeys in 13-week oral administration test of NY-198

Group (mg/kg)	No. of monkeys	Weeks	Hb (g/dl)		Hct (%)		RBC ($\times 10000$)		MCV (fl)		MCHC (%)		Reti (%)		Plat ($\times 10000$)	
			0	13	0	13	0	13	0	13	0	13	0	13	0	13
Control	3	Mean	13.4	13.1	44	43	698	62.7	62.8	30.7	30.4	0.7	0.3	46.0	43.7	
		S.D.	0.1	0.4	2	3	19	4.7	4.3	1.6	1.1	0.2	0.1	4.9	3.6	
25	3	Mean	13.6	12.8	44	43	689	64.5	63.4	30.6	30.1	0.4	0.5	52.2	42.3	
		S.D.	0.5	0.1	1	1	41	2.3	3.8	1.1	0.7	0.3	0.2	18.0	15.6	
50	5	Mean	13.7	13.1	45	44	718	62.6	63.6	30.4	30.1	0.5	0.4	44.5	46.7	
		S.D.	1.9	1.5	5	4	74	1.4	0.5	0.8	0.9	0.2	0.2	10.9	10.0	
100	5	Mean	13.2	13.0	44	43	675	65.2	65.2	30.1	30.1	0.8	0.4	43.4	51.2	
		S.D.	0.4	0.7	2	2	26	2.7	4.0	0.4	0.7	0.4	0.2	3.2	9.6	

Group (mg/kg)	No. of monkeys	Weeks	WBC ($\times 100$)		Hemogram (%)		St-Ne		Seg-Ne		E		B		PT (Sec)		A-PPT (Sec)					
			0	13	L	M	0	13	0	13	0	13	0	13	0	13	0	13				
Control	3	Mean	107	101	4	4	53	56	0	0	2	0	39	32	2	7	0	1	10.6	10.6	25.2	26.1
		S.D.	16	4	2	4	9	11	0	0	2	1	9	15	3	4	1	1	0.6	0.7	1.7	3.3
25	3	Mean	94	76	6	8	60	61	0	0	1	0	29	26	4	4	0	1	11.5	10.2	24.5	23.2
		S.D.	22	17	2	5	6	6	1	0	1	0	6	2	4	0	1	1	2.7	1.0	5.0	1.7
50	5	Mean	99	86	6	5	44	49	0	0	0	0	46	40	3	6	0	0	10.4	10.0	23.2	22.8
		S.D.	29	24	3	2	13	7	0	0	1	1	13	8	2	3	1	0	0.9	0.4	2.2	4.0
100	5	Mean	117	87	4	3	51	60	0	0	4	1	39	31	2	5	0	0	11.3	10.4	23.7	22.6
		S.D.	39	25	2	3	13	9	0	0	3	1	12	12	3	2	1	0	2.7	0.2	3.3	1.4

Hb - Hemoglobin
Hct - Hematocrit
RBC - Red blood cell count : /cmm
MCV - Mean corpuscular volume : fl-femtoliters
MCHC - Mean corpuscular hemoglobin concentration
Reti - Reticulocytes
Plat - Platelets : /cmm
WBC - White blood cell count : /cmm

M - Monocytes
L - Lymphocytes
Me - Metamyelocytes
St-Ne - Stab nuclear neutrophil leukocytes
Seg-Ne - Segmented nuclear neutrophil leukocytes
E - Eosinophil leukocytes
B - Basophil leukocytes
PT - Prothrombin time : seconds
A-PPT - Activated partial thromboplastin time : second

Table 4. Hematology of female crab-eating monkeys in 13-week oral administration test of NY-198

Group (mg/kg)	No. of monkeys	Weeks	Hb (g/dl)			Hct (%)			RBC ($\times 10000$)			MCV (fl)			MCHC (%)			Reti (%)			Plat ($\times 10000$)			
			0	13	0	13	0	13	0	13	0	13	0	13	0	13	0	13	0	13	0	13	0	13
Control	3	Mean	11.6	11.4	39	38	608	578	63.6	65.2	29.9	30.3	0.8	0.5	47.9	50.7								
		S.D.	0.8	0.8	1	1	9	26	0.7	0.9	1.5	1.5	0.6	0.2	11.4	8.1								
25	3	Mean	12.7	12.2	43*	42*	663	638	64.5	66.4	29.7	28.7	0.7	0.5	45.4	35.4*								
		S.D.	0.5	0.6	2	2	48	46	2.4	1.9	0.5	0.1	0.3	0.2	7.6	2.5								
50	5	Mean	12.7	11.4	42	39	665	620	63.4	63.1	30.4	29.4	0.5	0.8	45.4	42.6								
		S.D.	0.8	1.1	3	4	64	90	5.0	4.6	1.0	0.6	0.5	0.8	5.9	6.6								
100	5	Mean	12.6	12.1	41	41	659	647	63.0	62.9	30.4	29.7	0.6	0.6	47.2	45.5								
		S.D.	1.2	1.0	3	3	60	60	2.4	3.1	0.5	0.6	0.2	0.3	6.4	9.4								

Group (mg/kg)	No. of monkeys	Weeks	WBC ($\times 100$)			Hemogram (%)			St-Ne			Seg-Ne			E			B			PT (Sec)			A-PTT (Sec)		
			0	13	0	13	L	M	Me	0	13	0	13	0	13	0	13	0	13	0	13	0	13	0	13	
Control	3	Mean	84	89	3	5	60	58	0	0	2	0	34	33	1	3	0	0	10.6	10.4	24.9	22.7				
		S.D.	20	27	1	2	5	12	0	0	2	1	8	9	1	3	1	0	0.4	0.3	1.9	1.5				
25	3	Mean	95	77	5	4	62	57	0	0	1	1	27	34	4	3	1	1	9.9	10.6	23.4	22.7				
		S.D.	19	29	2	1	5	22	0	0	1	1	5	24	2	2	1	1	0.8	0.8	1.3	2.7				
50	5	Mean	97	128	5	5	59	45	0	0	2	4	32	42	2	3	0	0	10.5	10.3	26.8	25.6				
		S.D.	33	86	4	2	10	12	0	0	2	4	12	9	2	2	1	1	0.8	0.2	2.1	1.7				
100	5	Mean	104	86	6	4	52	60	0	0	3	1	35	32	4	3	1	0	10.1	10.6	24.4	24.1				
		S.D.	30	31	3	2	12	11	0	0	3	1	10	11	2	1	1	1	0.4	0.4	2.1	2.0				

Hb	- Hemoglobin	M	- Monocytes
Hct	- Hematocrit	L	- Lymphocytes
RBC	- Red blood cell count : /cmm	Me	- Metamyelocytes
MCV	- Mean corpuscular volume : fl - femtoliters	St-Ne	- Stab nuclear neutrophil leukocytes
MCHC	- Mean corpuscular hemoglobin concentration	Seg-Ne	- Segmented nuclear neutrophil leukocytes
Reti	- Reticulocytes	E	- Eosinophil leukocytes
Plat	- Platelets : /cmm	B	- Basophil leukocytes
WBC	- White blood cell count : /cmm	PT	- Prothrombin time : seconds
		A-PTT	- Activated partial thromboplastin time : second

* : P < 0.05 against control group

Table 5. Serum (plasma) chemistry of male crab-eating monkeys in 13-week oral administration test of NY-198

Group (mg/kg) monkeys	No. of monkeys	Weeks	GPT		GOT		LDH		CPK		ChE		AIP		LAP		G-GTP		Glu		TG	
			0	13	0	13	0	13	0	13	0	13	0	13	0	13	0	13	0	13	0	13
Control	3	Mean	64	51	24	24	263	295	60	53	482	495	703	1025	161	97	79	78	94	69	39	33
		S.D.	17	20	5	3	16	56	29	22	171	214	332	655	120	18	12	11	14	2	16	17
25	3	Mean	34	22	22	19	284	283	125	109	567	477	848	861	82	71	78	68	82	71	40	43
		S.D.	25	7	2	3	64	71	139	84	118	65	399	299	37	12	22	21	11	7	12	9
50	5	Mean	34*	30	19	17	255	250	58	91	491	432	792	869	86	87	70	74	98	89	34	32
		S.D.	11	8	5	6	62	66	34	61	122	89	443	565	24	22	15	20	19	17	8	5
100	5	Mean	40	30	19	18	295	256	106	52	479	470	730	726	80	64*	95	88	103	81*	44	32
		S.D.	13	11	3	4	51	36	103	24	278	258	169	258	31	13	38	24	18	9	17	6

Group (mg/kg) monkeys	No. of monkeys	Weeks	TC		PL		BUN		Creat		Na		K		Cl		Ca		P	
			0	13	0	13	0	13	0	13	0	13	0	13	0	13	0	13	0	13
Control	3	Mean	111	117	140	143	21.7	22.9	1.12	1.12	157	153	5.6	5.0	112	110	10.6	10.3	4.8	4.4
		S.D.	20	17	5	8	2.1	2.0	0.08	0.14	1	5	0.4	0.3	6	3	0.6	0.5	0.4	0.9
25	3	Mean	133	129	163	170*	23.3	25.1	1.14	1.10	158	152	5.6	4.8	114	107	11.3	10.8	5.0	3.9
		S.D.	16	13	17	8	4.2	6.3	0.27	0.23	5	4	0.4	0.4	5	1	0.6	0.4	1.0	0.9
50	5	Mean	122	111	149	150	20.7	21.8	1.17	1.16	155	150	5.1	4.4*	113	108	10.9	9.8	4.3	4.1
		S.D.	22	15	21	20	1.6	1.8	0.26	0.26	5	3	0.2	0.2	2	1	0.7	0.3	1.0	0.4
100	5	Mean	110	107	144	145	20.2	19.7	1.00*	0.96	155	151	5.3	4.4	112	109	10.6	10.0	4.7	4.7
		S.D.	27	20	38	42	5.7	3.9	0.06	0.10	3	2	0.7	0.4	3	2	0.4	0.2	0.5	0.7

GPT - Glutamic pyruvic transaminase, IU
 GOT - Glutamic oxaloacetic transaminase, IU (Plasma)
 LDH - Lactic dehydrogenase, IU(Plasma)
 CPK - Creatine phosphokinase, IU(Plasma)
 ChE - Cholinesterase, ×10 IU
 AIP - Alkaline phosphatase, IU
 LAP - Leucine aminopeptidase, IU
 G-GTP - Gamma-Glutamyl transpeptidase, IU
 Glu - Glucose, mg/dl (Plasma)
 TG - Triglyceride, mg/dl

TC - Total cholesterol, mg/dl
 PL - Phospholipid, mg/dl
 BUN - Blood urea nitrogen, mg/dl
 Creat - Creatinine, mg/dl
 Na - mEq/l
 K - mEq/l
 Cl - mEq/l
 Ca - mg/dl
 P - mg/dl

* : P<0.05 against control group

Table 7. Serum protein of crab-eating monkeys in 13-week oral administration test of NY-198

Group (mg/kg)	No. of monkeys	Weeks	Percentage											
			TP		A/G		Alb		A-G		B-G		G-G	
			0	13	0	13	0	13	0	13	0	13	0	13
(Male)														
Control	3	Mean	8.3	7.8	1.3	1.4	56.6	57.4	10.4	8.0	18.6	20.4	14.4	14.1
		S. D.	0.8	0.5	0.3	0.2	5.2	3.4	1.2	2.3	1.8	2.7	4.6	4.2
25	3	Mean	8.8	7.8	1.3	1.4	56.1	58.7	9.4	5.9	21.8	22.6	12.7	12.8
		S. D.	0.3	0.3	0.2	0.1	3.1	1.6	0.2	0.7	3.1	1.5	1.8	0.8
50	5	Mean	8.1	7.1	1.4	1.5	56.8	59.7	11.5	10.7	18.2	17.0	13.5	12.5
		S. D.	0.4	0.4	0.2	0.2	3.5	2.7	2.2	4.6	1.4	3.8	2.3	1.9
100	5	Mean	8.3	7.5	1.2	1.4	54.4	58.5	9.4	5.7	22.5*	23.6	13.7	12.2
		S. D.	0.4	0.2	0.1	0.2	1.6	3.3	1.0	0.5	2.0	2.4	1.3	1.4
(Female)														
Control	3	Mean	7.6	7.3	1.2	1.3	55.1	56.4	9.1	6.7	20.4	21.7	15.3	15.1
		S. D.	0.4	0.6	0.1	0.2	2.7	3.1	0.7	0.6	1.4	0.5	2.4	2.9
25	3	Mean	8.3	7.4	1.1	1.3	52.6	56.9	10.2	6.7	23.6	23.4	13.6	13.0
		S. D.	0.2	0.4	0.1	0.0	1.6	0.6	0.5	1.1	2.7	2.4	0.8	0.8
50	5	Mean	8.1	7.4	1.0	1.0	50.7	48.6	10.0	8.7	22.4	25.2	16.9	17.5
		S. D.	0.5	0.5	0.1	0.3	2.7	8.2	0.9	2.1	2.5	5.5	3.0	2.7
100	5	Mean	8.2	7.1	1.1	1.3	53.0	55.6	9.6	6.6	21.8	22.8	15.5	15.1
		S. D.	0.6	0.3	0.1	0.1	3.3	2.4	1.0	1.0	3.3	1.8	2.4	2.8

TP - Total protein, g/dl

A/G Albumin globulin ratio

Alb - Albumin, %

A-G - Alpha-globulin, %

B-G - Beta-globulin, %

G-G Gamma-globulin, %

*: $P < 0.05$ against control group

(No.287) の血糖が投与前で高値 (185mg/dl) を示したが、投与 4 および 13 週には生理的変動内の値 (それぞれ 97 および 93mg/dl) を示した。

回復期間：いずれの群のいずれの例においても投与期間中の検査値と回復 4 週の検査で差のある項目はなかった。

8) 心電図

投与前、投与 5 および 12 週に 100mg/kg 群のすべての動物について観察したが、投与前と比べて投与期間中の心電図波形に特別な変化の現れた例はなかった。

9) 眼検査

投与前、投与 5 および 12 週に観察したが、このいずれの検査においても 100mg/kg 群のオスの 1 頭 (No.261) の角膜に、細隙灯による観察でのみ確認できる程度の小灰白色斑が認められた。しかし、その他の例のいずれの時期にも角膜、結膜、強膜、虹彩の肉眼観察、眼底カメラによる眼底、細隙灯による前眼部に異常は認められなかった。

10) 聴覚検査

投与 5 および 12 週の検査で、15KHz の音刺激に対し無反応の例が、対照群を含むすべての群の多くにみられた。このような例の出現頻度には対照群と各投与群間に差がなかった。その他の 0.5~8 KHz の音刺激に対しては、すべての群のほとんどの例が反応した。

11) 剖検肉眼所見

投与期間終了時 (Table 8)：対照群あるいは投与各群において肺と胸壁、胸膜あるいは肺葉相互間の癒着、肺ダニ寄生による結節、盲腸および結腸の腸結節虫寄生による結節、胃粘膜のポリープおよび後腹膜脂肪織のフィラリヤ寄生などが散見された。しかし、いずれの臓器においても対照群に比べ投与各群で高頻度にみられた変化はなかった。膝関節には、対照群のオス 1 頭 (No.273) で左大腿骨脛側顆に粟粒大の陥凹が 1 箇所みられ、100 mg/kg 群のオス 1 頭 (No.269) で左大腿骨脛側顆に粟粒大の嚢胞が 1 個観察された。しかしその他の例では膝関節に異常はみられなかった。また、肘関節にはいずれの例

Table 8. Macroscopic findings in crab-eating monkeys in 13-week oral administration test of NY-198 (Male)

Organ : Findings	Group : No. of animals : Grade of findings :	Control 3			25 mg/kg 3			50 mg/kg 3			100 mg/kg 3		
		±	+	++	±	+	++	±	+	++	±	+	++
Stomach : Polyp in mucosa		0	2	0	0	1	0	1	0	0	0	2	0
Cecum or colon : Nodules of oesophagostomum infestation		1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Knee joint : A grain-sized infolding in external condyle of left femur A grain-sized cyst in external condyle of left femur		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

(Female)

Organ : Findings	Group : No. of animals : Grade of findings :	Control 3			25 mg/kg 3			50 mg/kg 3			100 mg/kg 3			
		±	+	++	±	+	++	±	+	++	±	+	++	###
Stomach : Polyp in mucosa		0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
Cecum or colon : Nodules of oesophagostomum infestation		1	0	1	2	1	0	1	0	0	1	0	0	1

Grade of findings : ±, slight ; +, moderate ; ++, severe ; ###, very severe.

にも異常はみられなかった。

回復期間終了時：50mg/kg群および100mg/kg群において投与期間終了時剖検例の対照群あるいは投与各群にみられた寄生虫による上記の変化が散見された。肘関節および膝関節にはいずれの例にも異常は認められなかった。

12) 臓器重量および臓器重量体重比

投与期間終了時 (Table 9, 10) : 100mg/kg群のオス1頭 (No.264) で肝の絶対重量および体重比が対照群の例に比べ大きく、肝重量体重比は同群オスの他の2頭 (No.267, 269) でもわずかに大きく、平均値では対照群との間に統計学的に有意な差があった。メスの100mg/kg群の1頭 (No.285) で肝重量がやや大きかったが、肝重量体重比は対照群の値と同程度であった。また、メスの各投与群の肝体重比は、対照群との間に差がなかった。

甲状腺重量がオスの25mg/kg群の1頭 (No.259), 50mg/kg群の2頭 (No.258, 266) および100mg/kg群の1頭 (No.269) で対照群のいずれの例よりも大きく、体重比はこれらの例および投与群のその他の例で対照群よりもわずかに大きく、25mg/kg群および50mg/kg群の平均値は対照群との間に統計学的に有意な差があった。メスの甲状腺重量は各投与群のそれぞれ2頭 (No.279, 284, 277, 282, 285, 287) で対照群に比べて大きく、25mg/kg群および50mg/kg群の平均値は統計学的に有意な差があった。メスの甲状腺重量体重比の平均値は、各投与群において対照群よりもわずかに大きかった。しかし、用量の増加に伴っ

て増大する傾向はなかった。

投与群においてその他に、重量あるいは体重比が対照群に比べ統計学的に有意な増加あるいは減少を示す臓器が少数あったが、いずれも投与量に相関した変動ではなかった。

回復期間終了時：肝の重量が100mg/kg群のオス1頭 (No.261) で大きかったが、体重比は投与期間終了時の対照群と同程度であった。また、その他の例の肝重量および体重比はオス、メスともに投与期間終了時の対照群の値と同程度であった。甲状腺の重量および体重比は、オスのみにおいて50mg/kg群および100mg/kg群とも、投与期間終了時対照群の値よりもやや大きかった。

13) 病理組織学的所見 (Fig. 4~13)

投与期間終了時：対照群あるいは投与群において肝に寄生虫結節、胃粘膜に寄生虫を含んだポリープ、盲腸および結腸の粘膜下に腸結節虫寄生による膿瘍などの寄生虫による変化が散見された。その他には、いずれの臓器においても投与各群で高頻度に見られた変化あるいは投与量の増加に伴って増強するような変化はみられなかった。甲状腺においても対照群と投与各群との間に差はなかった。

回復期間終了時：投与期間終了時剖検例と同様の寄生虫による変化が散見され、その他の変化も投与期間終了時剖検対照群との間に明らかな差はなかった。また、甲状腺にも異常はみられなかった。

Table 9. Organ weight of crab-eating monkeys in 13-week oral administration test of NY-198

Group (mg/kg)	FBW (kg)	BRN (g)	HRT (g)	Lung(g)		SMX (g)	LIV (g)	Kidney(g)		SPL (g)	THYM (g)	PIT (g)	THYR (g)	Adrenal(g)		TEST (g)	PRST (g)	SEM (g)
				L	R			L	R					L	R			
(Male) Control	Mean	4.3	13.9	8.7	11.0	2.7	67	6.7	6.5	7.7	2.86	0.056	0.23	0.26	0.20	24.9	1.25	7.9
	S.D.	0.5	2.6	0.7	1.0	0.5	2	0.6	0.2	6.7	0.66	0.011	0.03	0.03	0.01	10.0	0.07	2.5
25	Mean	3.9	12.4	8.2	10.5	2.0	65	6.0	5.8	5.2	1.75	0.052	0.36	0.25	0.18	18.5	1.23	3.6
	S.D.	0.8	5	1.9	1.7	0.7	10	0.9	0.8	0.2	0.31	0.005	0.08	0.05	0.04	7.5	0.50	2.3
50	Mean	4.0	13.3	8.3	10.2	2.2	66	5.9	6.0*	5.5	2.30	0.061	0.40	0.29	0.21	20.2	1.29	5.1
	S.D.	1.0	6	3.1	2.8	0.4	12	0.3	0.1	2.5	1.21	0.021	0.12	0.11	0.06	19.6	0.79	3.9
100	Mean	3.5	12.5	8.6	10.7	2.4	75	6.8	6.5	7.6	2.64	0.064	0.44	0.32	0.25	17.6	1.24	4.3
	S.D.	0.4	9	2.6	1.6	0.1	17	1.4	1.4	3.7	0.19	0.011	0.22	0.05	0.03	6.5	0.04	0.4
(Female) Control	Mean	2.6	8.7	5.9	7.6	2.9	60	5.2	5.1	6.9	1.58	0.057	0.25	0.36	0.27	0.31	6.0	
	S.D.	0.3	2	1.5	0.8	0.9	10	0.5	0.7	3.2	0.44	0.004	0.06	0.07	0.03	0.03	0.5	
25	Mean	2.7	10.1	5.8	7.4	1.6	59	5.3	5.3	5.3	1.75	0.064	0.42*	0.32	0.23	0.29	6.1	
	S.D.	0.5	4	1.4	1.5	0.6	3	0.3	0.5	2.2	0.22	0.011	0.08	0.16	0.09	0.08	1.5	
50	Mean	2.8	9.1	6.8	8.4	1.7	65	6.1	5.8	8.2	1.12	0.079	0.42*	0.31	0.25	0.46	7.6	
	S.D.	0.5	4	1.3	0.8	0.3	17	0.3	0.2	3.2	0.64	0.018	0.06	0.06	0.07	0.19	2.4	
100	Mean	2.7	8.5	5.9	7.1	1.7	68	5.5	5.5	5.4	2.62	0.052	0.39	0.28	0.25	0.45*	8.3**	
	S.D.	0.4	2	0.2	0.2	0.6	19	0.6	0.7	1.9	0.62	0.002	0.09	0.06	0.09	0.05	0.4	

* : P<0.05, ** : P<0.01 against control group

OVR(g) UTR(g)

FBW : Final body weight * SPL : Spleen PRST : Prostate
 BRN : Brain THYM : Thymus SEM : Seminal vesicle
 HRT : Heart PIT : Pituitary OVR : Ovaries
 SMX : Submaxillary glands THYR : Thyroids UTR : Uterus
 LIV : Liver TEST : Testes L : Left R : Right

Table 10. Organ-body weight ratio (%) of crab-eating monkeys in 13-week oral administration test of NY-198

Group (mg/kg)	FBW (kg)	Lung		Kidney		SPL		THYM		PIT		THYR		Adrenal		TEST	PRST	SEM	
		L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R				
Control (Male)	Mean	4.3	1.42	0.32	0.20	0.26	0.06	1.56	0.16	0.15	0.19	0.068	0.0013	0.005	0.006	0.005	0.57	0.029	0.18
	S.D.	0.5	0.08	0.02	0.01	0.01	0.01	0.16	0.03	0.02	0.19	0.024	0.0003	0.001	0.001	0.000	0.17	0.003	0.04
25	Mean	3.9	1.80	0.32	0.21	0.27	0.05	1.69	0.16	0.15	0.14	0.048	0.0014	0.009*	0.007	0.005	0.47	0.031	0.09*
	S.D.	0.8	0.25	0.02	0.02	0.03	0.01	0.13	0.02	0.02	0.03	0.016	0.0003	0.001	0.001	0.001	0.12	0.008	0.04
50	Mean	4.0	1.66	0.34	0.21	0.25	0.06	1.68	0.15	0.16	0.14	0.064	0.0015	0.010*	0.007	0.005	0.45	0.031	0.12
	S.D.	1.0	0.43	0.02	0.02	0.04	0.00	0.11	0.03	0.03	0.03	0.040	0.0004	0.002	0.003	0.002	0.37	0.014	0.07
100	Mean	3.5	1.87*	0.35	0.24	0.30**	0.07	2.10*	0.19	0.18	0.21	0.076	0.0018	0.013	0.009*	0.007*	0.49	0.035	0.12
	S.D.	0.4	0.19	0.03	0.03	0.01	0.01	0.23	0.02	0.02	0.08	0.014	0.0002	0.007	0.001	0.001	0.13	0.005	0.03
(Female) Control	Mean	2.6	2.29	0.34	0.23	0.29	0.11	2.35	0.20	0.20	0.26	0.061	0.0022	0.010	0.014	0.011	0.12	0.235	0.25
	S.D.	0.3	0.31	0.02	0.03	0.01	0.05	0.42	0.02	0.03	0.10	0.011	0.0004	0.002	0.004	0.002	0.001	0.025	0.025
25	Mean	2.7	2.29	0.38	0.22	0.27	0.06	2.25	0.20	0.20	0.21	0.067	0.0025	0.016**	0.012	0.008	0.11	0.227	0.24
	S.D.	0.5	0.27	0.02	0.02	0.02	0.01	0.49	0.02	0.03	0.12	0.011	0.0006	0.001	0.004	0.002	0.001	0.024	0.024
50	Mean	2.8	2.17	0.33	0.25	0.30	0.06	2.30	0.22	0.21	0.29	0.038	0.0028	0.015**	0.011	0.009	0.16	0.267	0.44
	S.D.	0.5	0.42	0.06	0.02	0.05	0.02	0.31	0.04	0.04	0.08	0.017	0.0004	0.001	0.003	0.002	0.004	0.044	0.044
100	Mean	2.7	2.20	0.31	0.22	0.26	0.06	2.45	0.21	0.21	0.20	0.095*	0.0019	0.014*	0.010	0.010	0.17**	0.310	0.52
	S.D.	0.4	0.28	0.04	0.03	0.02	0.02	0.35	0.05	0.05	0.07	0.008	0.0003	0.002	0.003	0.005	0.001	0.052	0.052

FBW : Final body weight
 BRN : Brain
 HRT : Heart
 SMX : Submaxillary glands
 LIV : Liver
 SPL : Spleen
 THYM : Thymus
 PIT : Pituitary
 THYR : Thyroids
 TEST : Testes
 PRST : Prostate
 SEM : Seminal vesicle
 OVR : Ovaries
 UTR : Uterus
 L : Left
 R : Right

* : P<0.05, ** : P<0.01 against control group

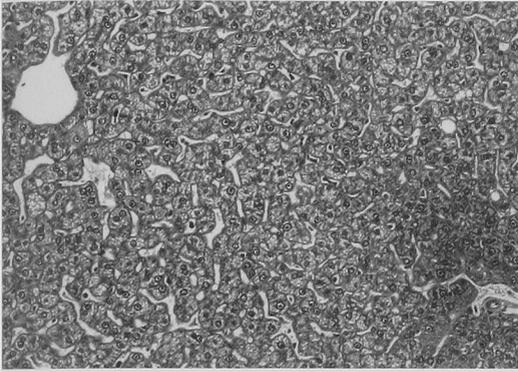


Fig. 4. Liver from a male monkey of the control group showing normal structure of the lobule. ($\times 82.5$, H. E. stain)

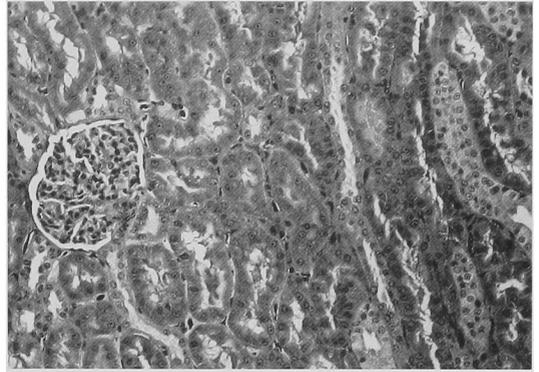


Fig. 7. Kidney from a female monkey of the 100 mg/kg group. No differences from the control kidney are noticeable. ($\times 82.5$, H. E. stain)

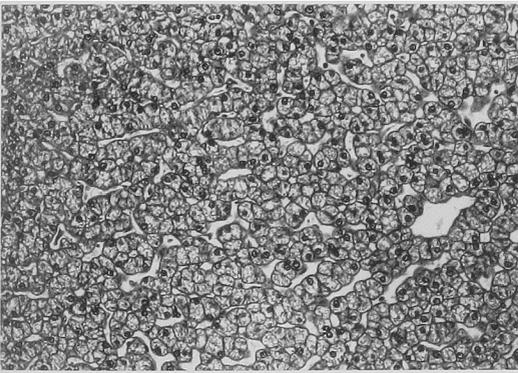


Fig. 5. Liver from a male monkey of the 100 mg/kg group. No differences from the control liver are noticeable. ($\times 82.5$, H. E. stain)

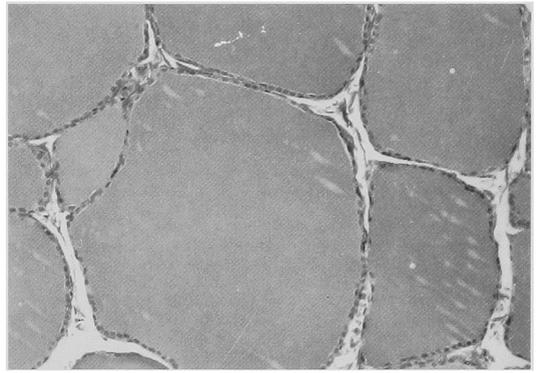


Fig. 8. Thyroid from a male monkey of the control group. Large follicles with colloid are seen. ($\times 82.5$, H. E. stain)

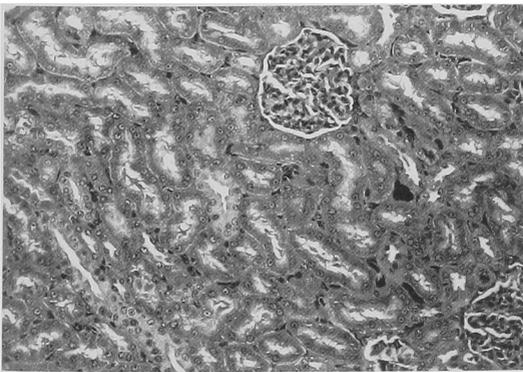


Fig. 6. Kidney from a female monkey of the control group. No abnormalities are seen in the glomerulus or tubules. ($\times 82.5$, H. E. stain)

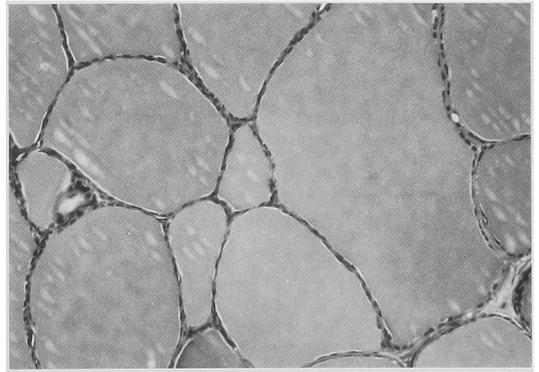


Fig. 9. Thyroid from a male monkey of the 100 mg/kg group. Large follicles with colloid are seen similar to the control thyroid. ($\times 82.5$, H. E. stain)

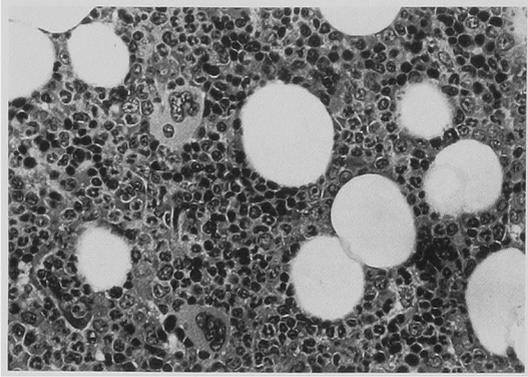


Fig. 10. Femoral bone marrow from a female monkey of the 100 mg/kg group. No abnormalities are seen in the erythroid cells, granulocytes, or megakaryocytes. ($\times 165$, H. E. stain)

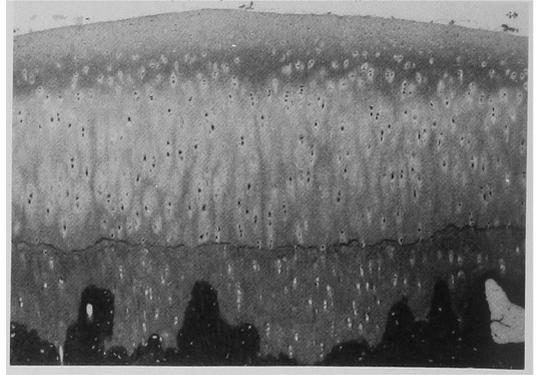


Fig. 12. Distal articular surface of the humerus from a female monkey of the 100 mg/kg group. No abnormalities are seen in the cartilage or the bone structure. ($\times 33$, H. E. stain)

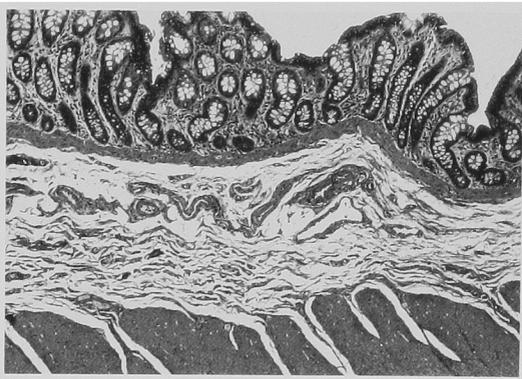


Fig. 11. Cecum from a female monkey of the 100 mg/kg group. No abnormalities are noticeable in the epithelium, subepithelium, or muscle layer. ($\times 33$, H.E. stain)



Fig. 13. Distal articular surface of the femur. The cartilage and bone show normal structure. ($\times 33$, H. E. stain)

14) 電子顕微鏡による肝および腎の観察 (Fig.14~17)

投与期間終了時の肝および腎を観察した。

肝：対照群のオス1頭 (No.260), メス1頭 (No.275) および100mg/kg群のオス1頭 (No.264), メス1頭 (No.287)の肝細胞において、基質内に結晶状封入体を有するミトコンドリアが散見された。ミトコンドリアを含め、肝細胞のいずれの小器官とも対照群と100mg/kg群の間に差はなかった。

腎：100mg/kg群のオス1頭 (No.264) のみにおいて、近位尿管上皮細胞に、クリステ内腔に線維状構造を有するミトコンドリアが散見されたが、100mg/kg群のその

他の例には、このようなミトコンドリアは観察されなかった。その他の微細構造も対照群と100mg/kg群との間に差はなかった。

III 考 察

合成抗菌薬 NY-198のサルにおける13週間反復経口投与4週間回復毒性試験を投与量25, 50および100mg/kgで実施した。

本実験においては、NY-198投与によって100mg/kg群に嘔吐、体重の減少および摂餌量の減少がみられたが、死亡などの強い毒性はいずれの例にも認められなかった。本実験では他に尿蛋白、血清K、肝および甲状腺の重量

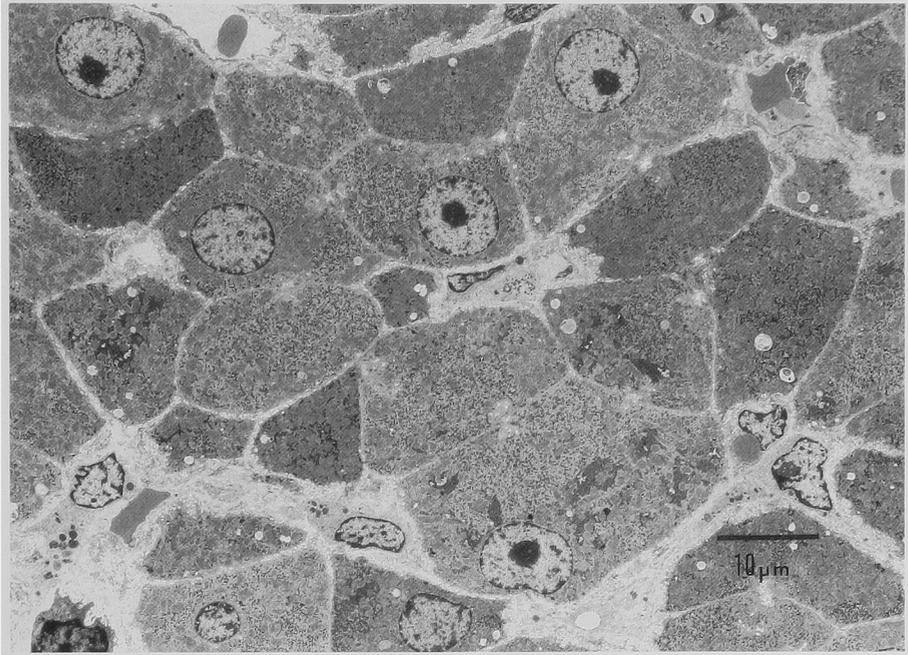


Fig. 14. Electronmicrograph of the liver from a male monkey of the 100 mg/kg group. No abnormalities are seen in the hepatocytes or interstitial cells.

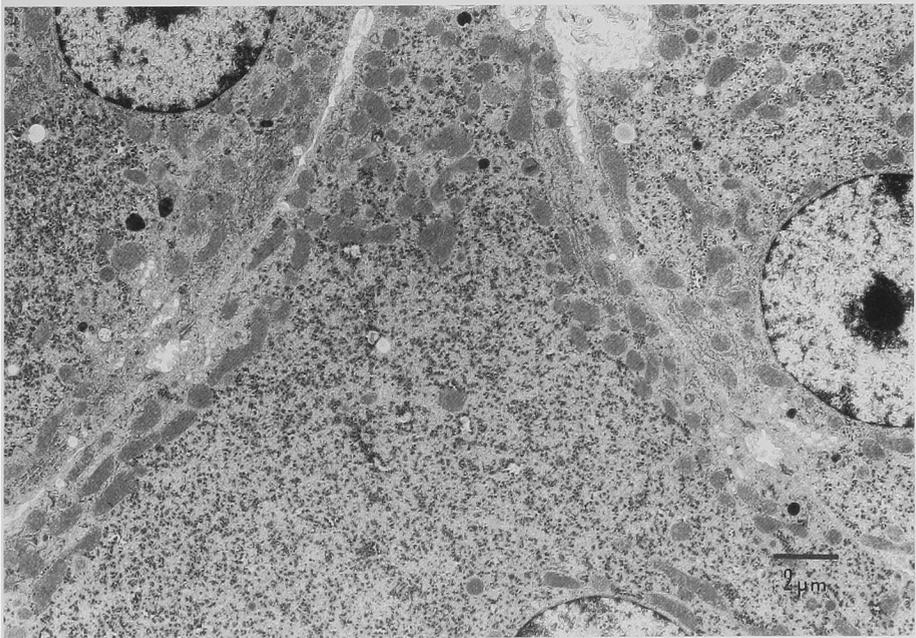


Fig. 15. Electronmicrograph of the liver from a male monkey of the 100 mg/kg group. No abnormalities are noticeable in any organelles.

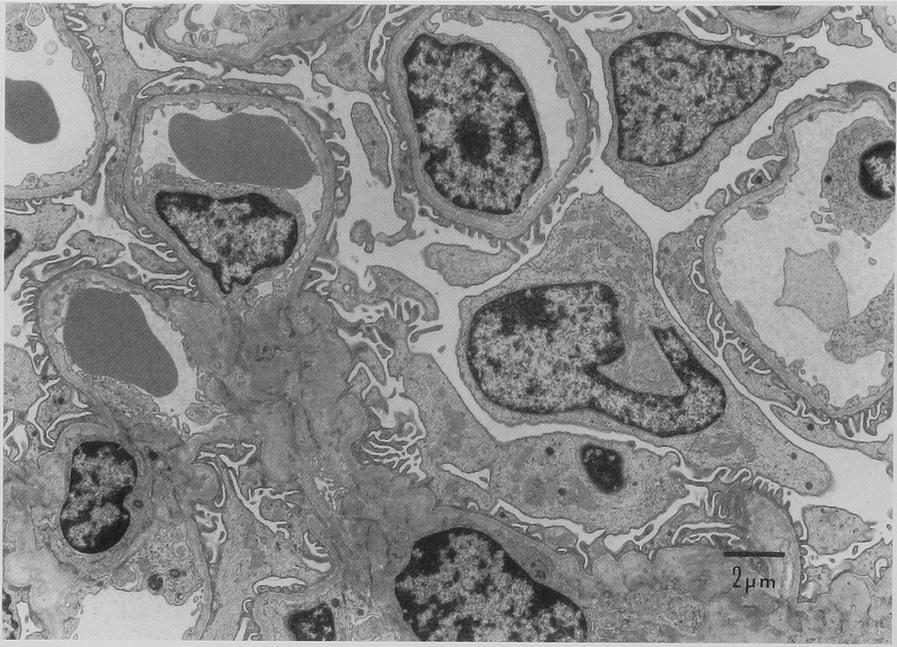


Fig. 16. Electronmicrograph of the kidney from a female monkey of the 100 mg/kg group. No abnormalities are seen in the endothelial cells, basement membrane, epithelial cells, or mesangial cells.

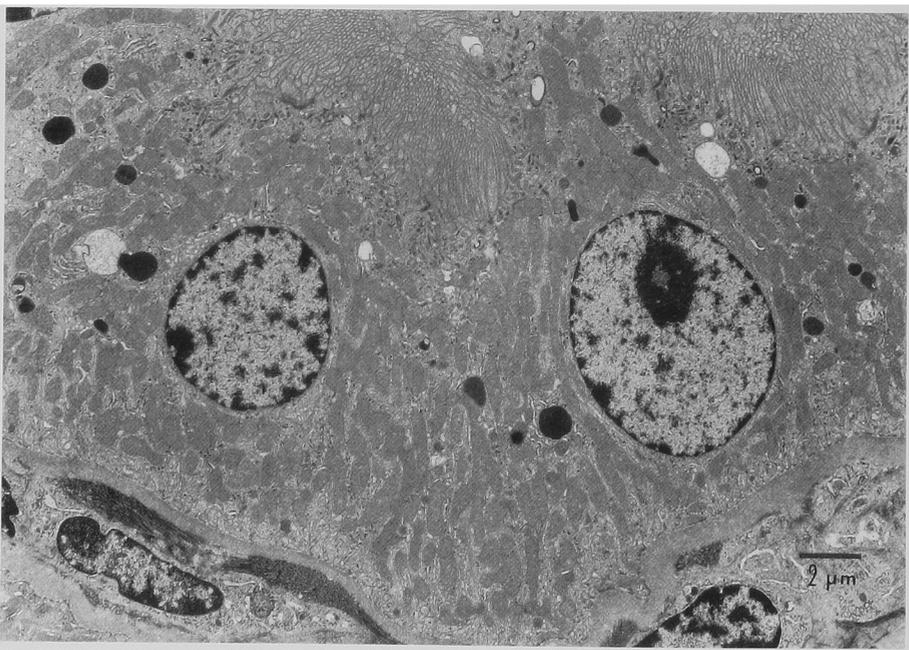


Fig. 17. Electronmicrograph of the kidney from a female monkey of the 100 mg/kg group. No abnormal changes are seen in any organelles of the proximal tubular epithelium.

体重比で各投与群と対照群との間に差が認められた。

嘔吐は、100mg/kg群のみにみられ、その頻度は、91日の投与期間で8回認められた1頭を除けば、その他の例にいずれも1回認められるのみであった。NY-198投与による嘔吐はその大量投与でまれに出現する変化であった。

体重の減少が投与期間の初期に100mg/kg群のサルでみられた。このような例はオス、メスの各5例のうち各1例と少なかったが、これらはいずれも回復期間に他の例にはみられない明らかな増加を示しており、これらの例の体重減少はNY-198投与によると考えられた。このうちメスの例では体重の投与期間の減少あるいは回復期間の増加に伴い摂餌量が減少あるいは増加した。

100mg/kg群では投与期間あるいは回復期間に尿蛋白がオス、メスの約半数例で軽度な陽性(約30mg/dl)を示した。尿蛋白は腎実質性障害時などに出現するが、このような障害と関連するいかなる変化も病理組織学的検査(尿細管障害など)および血清(漿)生化学検査(BUN, クレアチニンの増加, 蛋白分画の変化など)などにもなかった。その他の諸検査においても、尿蛋白の出現と関連すると考えられる変化は、まったく認められなかった。また本実験では尿蛋白の軽度な陽性を示す例は100mg/kg群以外にはなかったが、尿蛋白の同程度の陽性は無処置のカニクイザルでしばしば認められる変化であることから偶発的変化と考えられた。

オスの各投与群の血清Kが対照群に比べてわずかに低い値を示した。しかしその程度は各投与群間に差がなかったこと、また各投与群にみられた程度の値は無処置のカニクイザルにしばしば認められることから、血清Kにみられた各投与群と対照群との間の差は測定値の偶発的偏りによると考えられた。

100mg/kg群のオスで肝重量体重比が対照群と比べて統計学的に有意に大きかった。しかしその病理組織学的所見および肝細胞の電子顕微鏡で観察した微細構造にも対照群と100mg/kg群の差はなかった。25mg/kgおよび50mg/kg群の甲状腺でもその重量あるいは重量体重比が対照群と比べて統計学的に有意に大きかったが、この変化には用量相関性がなく、またその病理組織学的所見においても対照群と投与群で差がなかった。したがってこれらの臓器の重量あるいは重量体重比における投与群と対照群との統計学的有意差はNY-198投与の影響とは考えられない。

投与期間中の聴覚検査で、主に15KHzの音刺激に多くの例が反応を示さなかった。しかし、このような例は対照群を含めたすべての群にみられ、その出現例数には対照群と各投与群との間に差がなく、本薬投与の影響ではなかった。その原因の一つとして、15KHzの音刺激に

対するサルの慣れなども考えられた。

NY-198を13週間反復経口投与したラットでは、盲腸の肥大に伴う腹部膨満、下痢、膝関節の大腿骨遠位端の脛側顆に潰瘍や水泡形成、アルカリフォスファターゼ活性の上昇、 γ -グロブリンの低下、肝細胞の肥大などが認められている²⁾が、本実験のカニクイザルでは、いずれの群のいずれの例にもそのような変化はまったく認められなかった。

なお、50mg/kg群のメスの1頭(No.289)では投与13週の血液および血清(漿)生化学検査において、赤血球数の減少、白血球数の増加、アルブミンの低下、 γ -グロブリンの上昇などの変化がみられたが、これらの諸変化は尾の先端を扉に挟んだための外傷による出血と感染を示すものであった。50mg/kg群の他のメスの1頭(No.282)の投与13週の血清(漿)生化学検査でLDH活性の上昇、リン脂質の増加、アルブミンの軽度低下および β -グロブリンの軽度上昇がみられ、この時期に明らかな摂餌量の減少を示した。しかし、これらの変化と関連すると考えられるような所見は、同例の剖検肉眼観察あるいは病理組織学的検査においても認められず、その成因は不明であった。このような例は50mg/kg群の他の例および100mg/kg群のいずれの例にもみられなかったことから、同例にみられた変化はNY-198投与とは無関係と考えられた。100mg/kg群のメスの1頭(No.287)の投与前検査で血糖が高く、同時期に尿糖も検出された。しかし同例の投与後には血糖および尿糖を含めたいずれの項目にも異常はなかった。

以上、本実験ではNY-198投与による影響としては、100mg/kg群にみられた嘔吐および一部のサルでの体重および摂餌量の減少のみであった。50mg/kg群および25mg/kg群では一般状態、体重、摂餌量、尿検査、糞潜血検査、血液検査、血清(漿)生化学検査、心電図、眼検査、聴覚検査、剖検肉眼観察、臓器重量および病理組織学的検査のいずれにおいてもNY-198投与の影響は認められなかった。したがって、今回のサルの13週間反復経口投与毒性試験におけるNY-198の最大無影響量は50mg/kgであった。

試験期間：1985年1月31日～1986年11月6日

文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム(3), NY-198. 盛岡, 1987
- 2) 野村岳之, 渡辺満利, 河上喜之, 平田真理子, 鈴木修三, 柳田知司: NY-198のラット13週間経口投与亜急性毒性試験. *Chemotherapy* 36 (S-2): 343-370, 1988

THIRTEEN-WEEK ORAL TOXICITY STUDY OF NY-198 IN MONKEYS

GAKUSHI NOMURA, MITSUTOSHI WATANABE, HIDEKI NAKANISHI,
SHUZO SUZUKI, MARIKO HIRATA and TOMOJI YANAGITA

Preclinical Research Laboratories, Central Institute for Experimental Animals, Kawasaki

We conducted a 13-week oral toxicity test of NY-198, a synthetic with a broad antimicrobial spectrum, at doses of 0, 25, 50 and 100 mg/kg in crab-eating monkeys. A 4-week recovery test following the administration period was conducted in the 50 and 100 mg/kg groups. A 2-week dose-finding test was also conducted at doses of 50, 100 and 200 mg/kg prior to the test.

1. In the dose-finding test, a male given the drug at 200 mg/kg died on day 5, showing clonic convulsions immediately before death.

2. No animal died in the 13-week toxicity test, but in the 100 mg/kg group, vomiting was occasionally found, and one male and one female of five monkeys each showed decreased body weight and food intake. In the recovery period, no vomiting was seen, and body weight and food intake, which had decreased, increased remarkably.

3. In the 50 and 25 mg/kg groups, no influence of NY-198 administration was noted on general signs, body weight, food intake, urinalysis, fecal occult blood test, hematological examination, serum (plasma) biochemical examination, ECG, ophthalmological examination, auditory examination, macroscopic examination at necropsy, organ weight, or histopathological examination.

4. The maximum non-effect dose of NY-198 was considered to be 50 mg/kg in the 13-week oral administration test of the drug in crab-eating monkeys.