

TE-031の毒性研究(第4報) ラットの亜急性毒性試験

大島 隆・渡辺 隆・中村 勇
木村正明・土田武司・中根貞雄
大正製薬株式会社総合研究所

新規マクロライド系抗生物質 TE-031(12.5, 50, 200, 800 mg/kg)の Wistar 系ラットにおける28日間経口亜急性毒性試験並びに28日間回復性試験を実施し、以下の成績を得た。

1. 50 mg/kg 群では盲腸重量の増加を除いて投与による影響はみられなかった。
2. 200 mg/kg 群では、GOT 及び GPT 活性の上昇、肝臓及び盲腸重量の増加が認められ、組織学的には肝細胞壊死、多核肝細胞の増加などがみられた。
3. 800 mg/kg 群では、200 mg/kg での諸変化に加え立毛、鼻出血及び自発運動抑制などが観察され、死亡が雄13/20、雌18/20の計31/40にみられた。また、摂餌量の減少を伴った体重増加抑制のほか、尿潜血、軽度な貧血性変化、総コレステロール量、リン脂質量の増加並びに総蛋白質量の減少がみられた。病理学的検査では、肝臓、腎臓及び副腎の退色、腎尿細管上皮の腫大及び脂肪沈着の増加、リンパ系及び生殖系臓器の萎縮性変化、副腎腫大などが観察された。
4. TE-031投与による諸変化は200 mg/kg から認められたが、休薬によりおおむね回復傾向を示した。従って、本試験における TE-031の無影響量は50 mg/kg と判断した。

TE-031は大正製薬株式会社で開発された新規マクロライド系抗生物質である。

今回、TE-031の安全性評価の一環としてラットにおける亜急性毒性について検討したので報告する。

I. 実験材料及び方法

1. 被験薬物

TE-031(-)-(3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-4-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-12,13-dihydroxy-7-methoxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecane-2,10-dione, Lot 番号: 840730, 分子量: 747.96] はFig. 1 に示す化学構造を有する白色無臭性の結晶性粉末で味は苦く、クロロホルムに溶けやすく、アセトン、酢酸エチルにやや溶けやすく、エーテル、エタノール、メタノールにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

2. 使用動物及び飼育条件

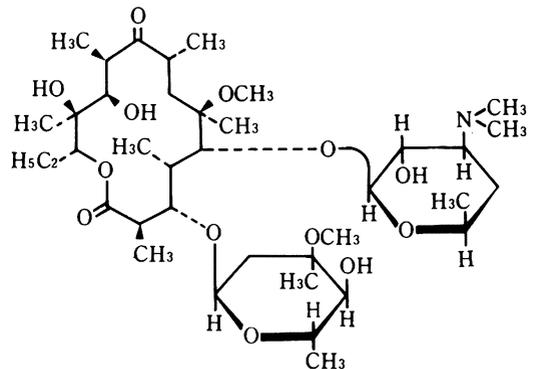
Wistar 系ラット(5週齢)を静岡県実験動物農業協同組合から購入(雄:昭和59年10月5日,雌:昭和59年10月12日)し,10日間の検疫・馴化の後,発育が順調で一般状態に異常が認められなかった雌雄各100匹から体重層別連続的無作為配分法にて1群各10~20匹の5群(投与開始時体重:雄146.1~170.4g,雌108.6~126.5g)に群

別して試験に使用した。なお,投与終了時の剖検動物の選択についても同様に行った。動物は温度21~26℃,湿度36~78%のバリヤースシステムの動物室でステンレス製金網底のアルミ製ケージ(幅17.5cm×奥行23.0cm×高さ16.0cm)に個別に収容して飼育した。飼料(MF:オリエンタル酵母工業製)及び水(殺菌水)は自由に摂取させた。

3. 投与量の設定と群構成

投与量は雄性ラットを用いた7日間経口投与による予備試験の結果を参考に決定した²⁾。予備試験では500 mg/kg 以上の群に体重の増加抑制あるいは減少が認められ、

Fig. 1 Chemical structure of TE-031



また、1000及び1500 mg/kg 群では死亡がそれぞれ3/8及び8/8にみられた。これらの結果から、本試験の最高投与量は毒性が確実に把握できると考えられる800 mg/kg とし、以下公比4の200, 50及び12.5 mg/kg とした。

群構成は Table 1に示すように上記投与量群に对照群を加えた5群とし、12.5 mg/kg 群を除く4群については投与期間終了後28日間休薬する回復群を設定した。なお、800 mg/kg 群については投与期間中に死亡例が多数出現したため、投与終了時の計画屠殺は雄4例、雌2例(全例)とし、雄は3例を回復性試験に用いた。

4. 検液の調製、投与方法及び投与期間

TE-031は水に難溶のため5%アラビアゴム水溶液にそれぞれ0.25, 1.0, 4.0及び16%含有する懸濁液を調製した。投与は体重100 g 当たり0.5 mlの容量で12.5, 50, 200及び800 mg/kg を1日1回28日間連日経口投与した。また、对照群には5%アラビアゴム水溶液を同様に投与した。なお、TE-031の0.2%及び20%懸濁液は室温(遮光)において7日間安定であることが確認されたため調製後1週間以内に使用した。

5. 観察及び検査項目

1) 一般状態及び死亡状況

投与期間中は毎日投与前後に、休薬期間中は週2回一般状態の異常及び死亡の有無を観察した。

2) 体重

投与開始日から投与7日後までは毎日、その後は週3回、また休薬期間中は週2回及び剖検日に体重を測定した。

3) 摂餌量

投与開始前、投与期間中は週1回、休薬期間中は2週に1回摂餌量を測定した。

4) 摂水量

投与開始前、投与14, 24日後及び休薬24日後に摂水量を測定した。

5) 眼科的検査

投与開始前及び投与27日後に、眼瞼周囲、眼球、結膜、角膜及び虹彩について肉眼的観察を行った。

6) 尿検査

投与開始前、投与14, 24日後及び休薬24日後に24時間蓄尿を採取し、尿量を測定後、糖、蛋白、pH、ケトン体及び潜血(ラプスティックスⅢ、マイルス三共(株))の定性試験を行った。

7) 血液学的検査

切迫屠殺動物については屠殺直前、計画屠殺動物については投与期間及び休薬期間終了後、エーテル軽麻酔下に大腿静脈より採取したEDTA-2K加血液について、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、

白血球数、MCV、MCH及びMCHC(Coulter Counter model S-PLUS, Coulter Electronics INC)、白血球百分比(Wrights染色)及び網赤血球数(New methylene blue-Wrights染色: Hematrak, model 480, Geometric Data Corporation)、また3.2%クエン酸ナトリウム溶液処理により得た血漿についてプロトンビン時間(Clotek, Hyland社)を測定した。

8) 血液生化学的検査

血液学的検査用血液の採取後、大腿動脈及び大腿静脈切断により採取し遠心分離(3000 r.p.m. 15分間)した血清について、血糖量(酵素法)、総蛋白量(Biuret法)、アルブミン量(BCG法)、A/G比[アルブミン量/(総蛋白量-アルブミン量)]、尿素窒素量(酵素法)、クレアチニン量(Jaffé法)、総ビリルビン量(Jendrassik-Cleghorn法)、総コレステロール量(酵素法)、トリグリセライド量(GPO-MEHA法)、GOT・GPT活性(UV法)、Al-P活性(Kind-King変法)、LDH活性(Wróblewski-LaDue法)、無機リン量(モリブデンブルー直接法)、カルシウム量(OCPC法)、リン脂質量(酵素法)を自動分析装置(CL-12, 島津製作所)を用い、また、ナトリウム量及びカリウム量はイオンメーター(CIM-101 CL, 島津製作所)にてそれぞれ測定した。

9) 病理学的検査

切迫屠殺動物については屠殺直前、計画屠殺動物については投与期間及び休薬期間終了後エーテル麻酔下に放血致死後、また途中死亡動物については発見後速やかに剖検し、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、胸腺、下垂体、甲状腺、副腎、精巣、精囊、前立腺、卵巣、子宮及び盲腸(内容物を含む)を摘出し、湿重量を測定し、併せてそれらの体重比重量を算出した。これら諸臓器並びに腸間膜リンパ節、大腿骨、大腿骨骨髓、睪臓、骨格筋、皮膚、眼球、気管、胃、十二指腸、回腸、結腸、脊髓、膀胱、乳腺(雌のみ)及び顎下腺についてはLillieの10%

Table 1 Experimental design in the subacute toxicity study on TE-031

Group (mg/kg/day)	No. of animals/Group	
	Male	Female
Control(0)*	20(10)	20(10)
12.5	10	10
50	20(10)	20(10)
200	20(10)	20(10)
800	20(10)	20(10)

* : 5% gum arabic

() No. of animals on 28-day recovery test

緩衝ホルマリン液(眼球は Davidson 固定液で前処理)で固定後、常法に従いパラフィン切片から H. E. 染色標本を作製し、病理組織学的検査(光顕)を対照群及び800 mg/kg 群について実施し、投与による影響が認められた臓器についてはさらに低用量群についても検索した。また、肝臓、腎臓及び脾臓については各群の約半数例を対象に Oil red O 染色、さらに腎臓については全例に PAS 染色を施し病理組織学的検査(光顕)を実施した。

10) 肝臓及び腎臓の電子顕微鏡による検査

投与期間及び休薬期間終了後、200 mg/kg 及び800 mg/kg 群と対照群の雌雄各4例について肝臓及び腎臓片を採取し、細切後2.5%グルタルアルデヒド液(0.1 M リン酸緩衝液 pH 7.4)で2時間、1%オスミウム酸(0.1 M リン酸緩衝液 pH 7.4)で1.5時間の二重固定を行い、上昇エタノール系列にて脱水し、プロピレンオキシドを経て、エポキシ樹脂(Epon 812)に包埋した。なお、超薄切片は酢酸ウラニルとクエン酸鉛で二重染色を施し電子顕微鏡(HU-12 A型、日立製作所)により検索を行った。

11) 統計処理

本試験で得られた測定値は、最初に BARTLETT 法により95%信頼限界で等分散の検定を行った。等分散の場合には一元配置分散分析を行い、群間で有意差が認められた場合には、DUNNETT 法あるいは SCHEFFE 法により平均値の比較を行った。また、分散の等しくない場合には KRUSKAL-WALLIS の H 検定を行い、群間に有意差が認められた場合には MANN-WHITNEY の U 検定を行った。なお、尿定性及び病理組織学検査については統計処理を行わなかった。

II. 結 果

1. 一般状態及び死亡状況

一般状態の観察においては200 mg/kg 以下の群で投与による影響はみられなかったが、800 mg/kg 群の雌雄に立毛、下腹部被毛の黄染、鼻腔周囲への血液様物質の付着、皮膚温の低下、自発運動の抑制などが認められ、死亡例ではこれらの症状が顕著であった。症状は投与3日前後から現われ、投与期間終了時まで継続したが、休薬初期には消失した。

死亡(切迫屠殺例を含む)状況は Fig. 2, 3 に示すように、200 mg/kg 群の雌で投与13日後に投与過誤により1/20が、また800 mg/kg 群では投与期間中雌雄合わせて31/40が死亡した。800 mg/kg 群の雄では投与期間中の前半にやや多い傾向がみられたが、後半にも少数例に認められ合計13/20が死亡した。一方、雌の場合には投与期間の前半に集中し合計18/20が死亡した。これら死亡例に共通した剖検所見として、腹腔内脂肪量の減少、肝

臓の退色、腎臓(両側性)の斑状退色、副腎腫大、胸腺、前立腺、精囊の萎縮などが観察され、また主要組織所見として腎臓皮質領域尿細管の広汎な壊死、副腎皮質細胞の小壊死巣のほか、後述する生存例に認められた肝臓、腎臓、脾臓、胸腺、副腎などの組織変化と類似した所見が観察された。なお切迫屠殺例について実施した血液及び血液生化学的検査では、分葉核好中球数の増加とリンパ球数の減少、血清 GOT・GPT 活性、総ビリルビン量、尿素窒素量、クレアチニン量の増加並びにトリグリセライド量の減少などが認められた。

2. 体重

体重変動を Fig. 2, 3 に示した。

雌雄ともに200 mg/kg 以下の群では体重への影響はほとんどみられなかったが、800 mg/kg 群では雄に投与3日後から、また雌に投与2日後から減少または増加抑制が投与期間終了まで継続してみられた。休薬により雄の800 mg/kg では休薬初期に体重の回復が顕著であったが、休薬終了時においても対照群と比べ有意の差がみられた。

3. 摂餌量

摂餌量の変動を Table 2, 3 に示す。

摂餌量の減少が雄の200 mg/kg 群で投与3日及び17日後に、また雌の50及び200 mg/kg 群で投与3日後に、雌雄の800 mg/kg 群ではほぼ投与期間を通して認められた。この変化は休薬によりみられなくなった。

4. 摂水量

摂水量の変動を Table 4, 5 に示す。

摂水量の増加が雄の50 mg/kg 群で投与14日後に、雌雄の200 mg/kg 群で投与14日及び24日後に、また摂水量の減少が雌の800 mg/kg 群で投与24日後に認められた。この変化は休薬によりみられなくなった。

5. 眼科的検査

投与期間を通して異常は雌雄ともに認められなかった。

6. 尿検査

尿検査結果を Table 6, 7 に示す。

雌雄とも50 mg/kg 以上の群で尿量の増加あるいは増加傾向、雄の800 mg/kg 群で潜血がいずれも投与14日及び24日後に認められた。そのほか投与24日後には雄の12.5 mg/kg 以上の群に尿 pH の軽度な低下がみられた。これらの諸変化は休薬によりみられなくなったが、休薬24日後に尿 pH の低下が雌の50及び200 mg/kg 群に、尿量の減少が200 mg/kg 群にみられた。

7. 血液学的検査

血液学的検査結果を Table 8, 9 に示す。

投与終了時には雄の200 mg/kg 群に MCH と MCHC の増加、800 mg/kg 群に血小板数の増加、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び MCV の軽度の減少並びに好酸球

Fig. 2 Body weight changes in male rats treated orally with TE-031 for 28 days, followed by a 28-day withdrawal period

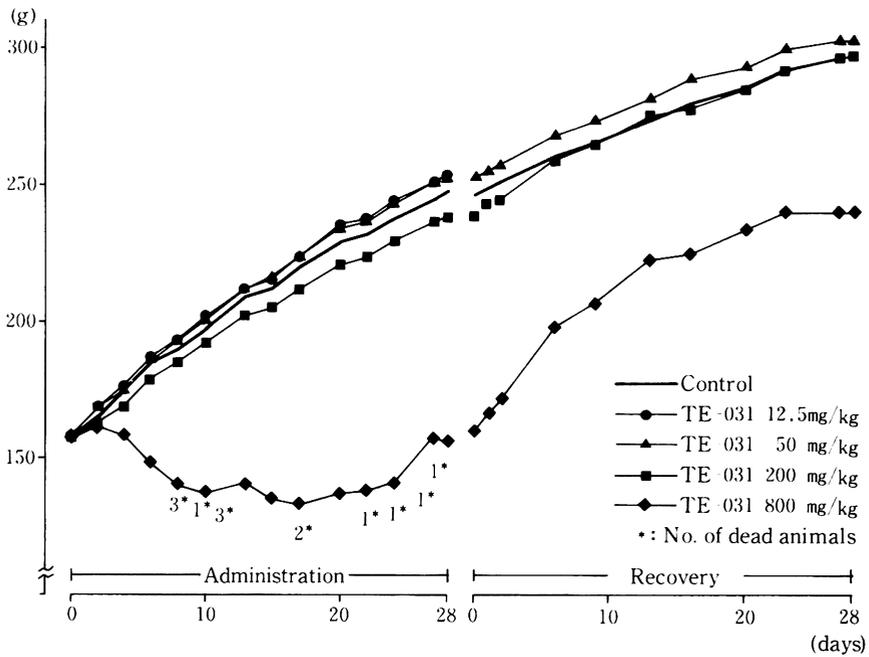
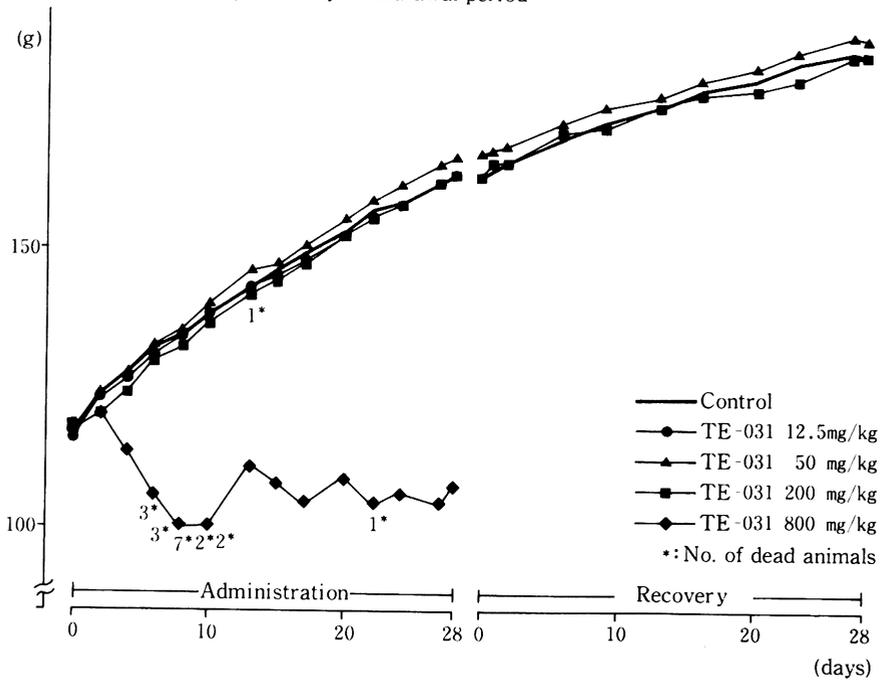


Fig. 3 Body weight changes in female rats treated orally with TE-031 for 28 days, followed by a 28-day withdrawal period



数及び分葉核好中球数の増加とリンパ球数の減少が認められた。一方雌の800 mg/kg 群には MCV の減少及びリンパ球数の減少がみられた。休薬によりこれらの諸変化はみられなくなったが、赤血球数、白血球数の減少、MCV 及び MCH の増加が雄の800 mg/kg 群にみられた。

8. 血液生化学的検査

血液生化学的検査結果を Table 10, 11に示す。

投与終了時には GOT・GPT 活性の上昇が雄の200及び800 mg/kg 群に、A/G 比の低下あるいは低下傾向が雄の200 mg/kg 群及び雌雄の800 mg/kg 群に、A/G 比の上昇が雌の12.5及び200 mg/kg 群にみられた。また、800 mg/kg 群では雄に総コレステロール量の増加、雌に総蛋白質量の減少とリン脂質量及びカリウム量の増加がそれぞれ認められた。休薬終了時に雄では A/G 比とカルシウム量の軽度増加が50 mg/kg 以上の群に、総蛋白質量の減少と GOT・GPT 活性の上昇が800 mg/kg 群にみられた。一方雌では投与終了時の諸変化は休薬により消失した。

9. 臓器重量

絶対重量を Table 12, 13, 相対重量を Table 14, 15

に示す。

投与終了時の絶対重量及び相対重量の双方に共通した変化として盲腸(内容物を含む)重量の増加が雄の50 mg/kg 群及び雌雄の200 mg/kg 群に、肝臓重量の増加が雌の200及び800 mg/kg 群に認められた。そのほか800 mg/kg 群では胸腺及び精嚢重量の減少がみられ、さらに雌では腎臓重量の増加が認められた。これらの諸変化は休薬によりみられなくなった。

10. 剖検所見

投与終了時には200 mg/kg 以下の群で投与による影響はみられなかったが、800 mg/kg 群雌雄の全例に、腹腔内脂肪の減少及び胸腺萎縮が認められたほか、雄では肝臓の退色、腎臓の表面顆粒状変化が4/4に、前立腺、精嚢の萎縮が1/4にみられ、雌では腎臓の斑状退色及び副腎の退色が2/2にみられた。休薬終了時には、胸腺の萎縮及び腎臓表面の顆粒状変化が雄の800 mg/kg 群の全例(3/3)に、卵巣のう腫(血性)が雌の50 mg/kg 群の1例(1/10)にみられた。

11. 病理組織学的検査

Table 2 Food consumption in male rats treated orally with TE-031 for 28 days, followed by a 28-day withdrawal period

Group (mg/kg)		Control	12.5	50	200	800
Administration (days)	0	17.0	16.8	16.6	16.5	16.6
		1.27 (20) [#]	± 1.22 (10)	± 1.26 (20)	± 1.35 (20)	± 1.55 (20)
	3	18.4	18.6	18.0	15.6 ^{**}	9.9 ^{**}
		± 1.51 (20)	± 1.76 (10)	± 1.09 (20)	± 1.51 (20)	± 2.28 (20)
	10	19.9	19.6	19.7	18.9	7.3 ^{**}
		± 1.38 (20)	± 1.11 (10)	± 1.43 (20)	± 1.72 (20)	± 5.10 (14)
	17	18.7	18.6	18.5	17.6 [*]	7.4 ^{**}
		± 1.36 (20)	± 1.26 (10)	± 1.15 (20)	± 2.00 (20)	± 3.40 (12)
	28	20.1	19.9	20.0	19.9	11.1 ^{**}
		± 1.87 (20)	± 1.42 (10)	± 1.50 (20)	± 1.78 (20)	± 2.59 (7)
Recovery (days)	14	20.7	/	19.6	20.3	19.7
		± 1.25 (10)	/	± 1.32 (10)	± 1.62 (10)	± 0.91 (3)
	28	20.0	/	19.4	19.5	17.2
		± 1.44 (10)	/	± 1.76 (10)	± 1.22 (10)	± 1.89 (3)

Mean ± S.D. (g/day/rat)

[#] : Number of animals

^{*}, ^{**} : Significant difference from control at $p < 0.05$ and $p < 0.01$

生存例の病理組織学的検査結果を Table 16~19 に示す。

TE-031 投与による変化が主として肝臓及び腎臓に認められた。

肝臓では、投与終了時に多核肝細胞の増加が雄の200, 800 mg/kg 群及び雌の800 mg/kg 群に、また小葉間胆管上皮の腫大及び肝細胞内脂肪沈着の増加が雌雄の800 mg/kg 群に観察された。さらに肝細胞の小壊死巣が雄では対照群を含む各群にみられたが、200及び800 mg/kg 群では対照群より増強される傾向が窺われ、一方雌では800 mg/kg 群に認められた(Photo. 1)。

そのほか、対照群を含む各群に肉芽腫様変化とグリソン鞘細胞浸潤がみられ、肉芽腫様変化は雄の200及び800 mg/kg 群に幾分増強傾向がみられた。休薬により多核肝細胞の増加を除く前記諸変化は軽減ないし消失した。

腎臓では、投与終了時に800 mg/kg 群の雌雄で皮質尿管上皮細胞の腫大、硝子滴沈着及び脂肪沈着の増強、尿円柱形成が認められ、さらに雌では皮質尿管の拡張、上皮の萎縮及び再生がみられた。休薬により、尿管上

皮の再生が雄の800 mg/kg 群で増強され、その他の諸変化は軽減ないし消失した。

その他の所見として、脾臓の脂肪沈着の増加、胸腺実質の萎縮、副腎の腫大が800 mg/kg 群の雌雄に、雄では前立腺及び精囊の腺管萎縮、脾臓のリンパ濾胞の萎縮及び細網細胞の腫大、腸間膜リンパ節の濾胞萎縮、骨髄の脂肪細胞の増加、脾臓のランゲルハンス島β細胞の変性が、また雌では甲状腺小胞の小型化及び小胞上皮の腫大が観察された。休薬により、これらの所見は消失あるいは軽減した。

また、投与終了時に肺胞内泡沫細胞の出現、甲状腺の胎仔性嚢遺残、脾臓間質の細胞浸潤、下垂体の Cyst 形成、乳腺の増生が対照群を含む各群で散見されたが、いずれも低頻度であった。

12. 電子顕微鏡的検査

肝臓: 800 mg/kg 群の雌雄に肝細胞、小葉間胆管上皮及びクッパー細胞内にミエリン様構造物(MCB)の集簇が認められた。この MCB は毛細胆管周囲にも現われ、この部位には AV (Autophagic vacuole) や DB (Dense

Table 3 Food consumption in female rats treated orally with TE-031 for 28 days, followed by a 28-day withdrawal period

Group (mg/kg)		Control	12.5	50	200	800
Administration (days)	0	13.4 ± 1.50 (20) [#]	13.1 ± 1.09 (10)	12.9 ± 1.28 (20)	13.4 ± 0.98 (20)	13.3 ± 0.66 (20)
	3	14.3 ± 0.97 (20)	14.0 ± 0.65 (10)	13.3** ± 1.19 (20)	12.6** ± 1.39 (20)	6.1** ± 2.97 (20)
	10	12.7 ± 1.24 (20)	12.6 ± 1.40 (10)	12.6 ± 1.01 (20)	12.1 ± 1.72 (20)	7.5** ± 3.03 (3)
	17	14.2 ± 1.71 (20)	13.7 ± 1.28 (10)	13.7 ± 1.32 (20)	13.7 ± 1.38 (19)	6.4** ± 1.39 (3)
	28	14.3 ± 1.39 (20)	14.1 ± 0.86 (10)	14.9 ± 2.78 (20)	14.9 ± 1.54 (19)	9.7 ± 0.64 (2)
Recovery (days)	14	13.9 ± 1.67 (10)		14.4 ± 1.77 (10)	14.2 ± 2.01 (9)	
	28	13.9 ± 1.50 (10)		14.5 ± 2.07 (10)	14.1 ± 1.76 (9)	

Mean ± S.D. (g/day/rat)

[#] : Number of animals

** : Significant difference from control at $p < 0.01$

Table 4 Water intake in male rats treated orally with TE-031 for 28 days, followed by a 28-day withdrawal period

Group (mg/kg)		Control	12.5	50	200	800
Administration (days)	0	22.2 ± 2.24 (20) [#]	21.6 ± 2.73 (10)	22.2 ± 1.63 (20)	22.6 ± 2.10 (20)	22.1 ± 1.90 (19)
	14	21.6 ± 2.58 (20)	23.0 ± 2.48 (9)	24.1** ± 1.70 (20)	25.0** ± 4.89 (19)	21.1 ± 5.53 (13)
	24	21.9 ± 3.23 (20)	23.4 ± 2.19 (10)	24.2 ± 2.94 (20)	26.5** ± 4.23 (20)	21.0 ± 5.20 (9)
Recovery (days)	24	21.2 ± 3.46 (10)	/	22.8 ± 1.61 (10)	23.1 ± 2.66 (10)	22.8 ± 0.12 (3)

Mean ± S.D. (g/day/rat)

[#] : Number of animals

** : Significant difference from control at $p < 0.01$

Table 5 Water intake in female rats treated orally with TE-031 for 28 days, followed by a 28-day withdrawal period

Group (mg/kg)		Control	12.5	50	200	800
Administration (days)	0	18.2 ± 3.24 (20) [#]	18.5 ± 2.51 (10)	19.0 ± 3.87 (20)	18.9 ± 1.84 (20)	18.8 ± 2.46 (20)
	14	19.1 ± 3.33 (20)	19.1 ± 3.38 (10)	21.0 ± 2.87 (20)	24.1** ± 6.95 (19)	18.4 ± 5.65 (3)
	24	21.2 ± 3.61 (20)	19.4 ± 2.52 (10)	22.1 ± 3.62 (20)	25.0* ± 5.78 (19)	16.1* ± 0.35 (2)
Recovery (days)	24	21.9 ± 5.35 (10)	/	21.7 ± 7.32 (10)	17.0 ± 2.63 (9)	/

Mean ± S.D. (g/day/rat)

[#] : Number of animals

*, ** Significant difference from control at $p < 0.05$ and $p < 0.01$

Table 6 Urinary findings in male rats treated orally with TE-031 for 28 days, followed by a 28-day withdrawal period

Administration (days)	Group (mg/kg)		Control		12.5		50		200		800	
	No. of animals		No. of animals		No. of animals		No. of animals		No. of animals		No. of animals	
0	pH		7.4 ± 0.7 (20)*		7.3 ± 1.0 (10)		7.3 ± 0.7 (20)		7.5 ± 0.6 (20)		7.3 ± 0.7 (20)	
	Volume (ml/24h)		6 ± 1 (20)		6 ± 2 (10)		6 ± 1 (20)		7 ± 2 (20)		6 ± 1 (19)	
	Glucose		- ± + # #		- ± + # #		- ± + # #		- ± + # #		- ± + # #	
	Protein		20		10		20		20		20	
	Ketone bodies		2 13 5		6 4		2 9 9		3 14 3		3 11 6	
14	Occult blood		19 1		10		19 1		18 2		18 2	
	No. of animals		20		10		20		20		13	
	pH		7.5 ± 0.9 (20)		7.1 ± 0.5 (10)		7.1 ± 0.4 (20)		7.6 ± 1.1 (20)		7.2 ± 0.8 (13)	
	Volume (ml/24h)		8 ± 2 (20)		9 ± 2 (10)		9 ± 2* (20)		10 ± 4 (20)		14 ± 4** (13)	
	Glucose		- ± + # #		- ± + # #		- ± + # #		- ± + # #		- ± + # #	
24	Protein		20		10		20		20		13	
	Ketone bodies		1 14 5		5 5		1 10 9		4 9 7		6 7	
	Occult blood		20		10		20		20		13	
	No. of animals		20		10		20		20		10	
	pH		7.8 ± 0.7 (20)		7.0 ± 0.6 (10)		6.9 ± 0.4 (20)		7.2 ± 0.6 (20)		6.6 ± 0.3 (9)	
24	Volume (ml/24h)		8 ± 2 (20)		8 ± 1 (10)		10 ± 2 (20)		11 ± 3* (20)		11 ± 4 (9)	
	Glucose		- ± + # #		- ± + # #		- ± + # #		- ± + # #		- ± + # #	
	Protein		20		10		20		20		9	
	Ketone bodies		6 8 6		4 5 1		6 12 2		4 8 8		1 8	
	Occult blood		19 1		9 1		20		16 4		3 3 2 1	
24	No. of animals		10		10		10		10		3	
	pH		7.0 ± 0.0 (10)		7.0 ± 0.2 (10)		7.0 ± 0.2 (10)		7.1 ± 0.5 (10)		7.0 ± 0.5 (3)	
	Volume (ml/24h)		7 ± 1 (10)		6 ± 1 (10)		6 ± 1 (10)		7 ± 1 (10)		6 ± 1 (3)	
	Glucose		- ± + # #		- ± + # #		- ± + # #		- ± + # #		- ± + # #	
	Protein		10		10		10		10		3	
Recovery (days)	Ketone bodies		9 1		10		10		10		3	
	Occult blood		10		10		10		10		3	
	No. of animals		10		10		10		10		3	
	pH		7.0 ± 0.0 (10)		7.0 ± 0.2 (10)		7.0 ± 0.2 (10)		7.1 ± 0.5 (10)		7.0 ± 0.5 (3)	
	Volume (ml/24h)		7 ± 1 (10)		6 ± 1 (10)		6 ± 1 (10)		7 ± 1 (10)		6 ± 1 (3)	

Mean ± S.D. #

: Number of animals
 - : Negative ± : 0.1% + : 0.25% # : 1%
 - : Negative ± Trace + : 30mg/dl # : 100mg/dl # : 300mg/dl
 - : Negative ± : Trace + : Small + : Middle # : Large
 - : Negative ± : Trace + : Small + : Middle # : Large
 * , ** , *** : Significant difference from control at p < 0.05 and p < 0.01

Table 7 Urinary findings in female rats treated orally with TE-031 for 28 days, followed by a 28-day withdrawal period

Administration (days)	Group (mg/kg)	Control		12.5	50	200	800
		No. of animals	No. of animals				
0	pH	6.7 ± 0.4 (20) [#]	6.9 ± 0.4 (10)	6.9 ± 0.5 (20)	6.9 ± 0.5 (20)	6.8 ± 0.4 (20)	6.7 ± 0.5 (20)
	Volume (ml/24h)	5 ± 2 (20)	5 ± 2 (10)	5 ± 2 (20)	5 ± 2 (20)	5 ± 1 (20)	5 ± 2 (20)
	Glucose	- ± + #	- ± + #	- ± + #	- ± + #	- ± + #	- ± + #
	Protein	20	10	20	20	20	20
14	Ketone bodies	12 5 3	4 4 2	8 6 6	8 6 6	13 4 3	7 10 3
	Occult blood	18 2	10	19 1	20	20	19 1
	No. of animals	20	10	20	20	20	3
	pH	7.5 ± 0.6 (20)	7.5 ± 0.7 (10)	7.3 ± 0.5 (20)	7.3 ± 0.5 (20)	7.2 ± 0.7 (19)	7.0 ± 0.5 (3)
24	Volume (ml/24h)	8 ± 3 (20)	7 ± 1 (10)	10 ± 2 (20)	10 ± 2 (20)	10 ± 4 (19)	9 ± 4 (3)
	Glucose	- ± + #	- ± + #	- ± + #	- ± + #	- ± + #	- ± + #
	Protein	20	10	20	20	19	3
	Ketone bodies	13 6 1	5 5	8 12	8 12	1 8 10	1 2
28	Occult blood	16 4	10	18 1 1	18 1 1	15 4	3
	No. of animals	20	10	20	20	19	2
	pH	7.5 ± 0.8 (20)	7.3 ± 0.6 (10)	7.1 ± 0.4 (20)	7.1 ± 0.4 (20)	7.1 ± 0.5 (19)	8.0 ± 1.4 (2)
	Volume (ml/24h)	8 ± 3 (20)	6 ± 2 (10)	9 ± 2 (20)	9 ± 2 (20)	10 ± 4 (19)	9 ± 1 (2)
Recovery (days)	Glucose	- ± + #	- ± + #	- ± + #	- ± + #	- ± + #	- ± + #
	Protein	20	10	20	20	19	2
	Ketone bodies	13 5 2	3 7	1 14 5	1 14 5	3 12 4	2
	Occult blood	19 1	9 1	19 1	19 1	19	2
24	No. of animals	10	10	10	10	9	2
	pH	7.2 ± 0.4 (10)	6.7 ± 0.3 (10)	6.7 ± 0.3 (10)	6.7 ± 0.3 (10)	6.7 ± 0.4 (8)	6.7 ± 0.4 (8)
	Volume (ml/24h)	9 ± 5 (10)	7 ± 4 (10)	7 ± 4 (10)	7 ± 4 (10)	5 ± 2 (8)	5 ± 2 (8)
	Glucose	- ± + #	- ± + #	- ± + #	- ± + #	- ± + #	- ± + #
24	Protein	10	10	10	10	8	8
	Ketone bodies	2 3 5	1 4 5	1 4 5	1 4 5	2 6	2 6
	Occult blood	10	10	10	10	8	8
	No. of animals	10	10	10	10	8	8

Mean ± S.D.
#

: Number of animals
 - : Negative
 + : 0.1%
 ± : 0.25%
 ± : 0.5%
 ± : 1%
 ± : Trace
 ± : 30mg/dl
 ± : 100mg/dl
 ± : Middle
 ± : Small
 ± : Middle
 ± : Large
 ± : Large
 ± : Large

Table 8 Hematological findings in male rats treated orally with TE-031 for 28 days, followed by a 28-day withdrawal period

Group (mg/kg)	Administration of TE-031 for 28 days						After 28 days recovery			
	Control	12.5	50	200	800	Control	50	200	800	
No. of animals	10	10	10	10	4	9	10	10	3	
Erythrocytes ($10^6/\text{mm}^3$)	9.13 ± 0.46	9.11 ± 0.56	8.89 ± 0.25	8.69 ± 0.34	8.64 ± 0.20	9.72 ± 0.25	9.83 ± 0.37	9.76 ± 0.29	9.04 ± 0.18*	
Hemoglobin (g/dl)	16.4 ± 0.6	16.4 ± 0.3	16.5 ± 0.4	16.6 ± 0.4	15.4 ± 0.4*	16.1 ± 0.2	16.2 ± 0.4	16.1 ± 0.4	15.7 ± 0.5	
Hematocrit (%)	45.5 ± 2.4	45.9 ± 1.7	44.5 ± 1.7	43.4 ± 1.8	41.5 ± 1.2*	46.6 ± 0.9	47.0 ± 1.6	46.3 ± 1.5	44.7 ± 1.0	
MCV (μm^3)	49.8 ± 0.4	50.5 ± 2.4	49.9 ± 0.7	49.9 ± 0.4	48.0 ± 0.3**	47.9 ± 0.5	47.7 ± 0.6	47.5 ± 0.5	49.4 ± 0.2**	
MCH (pg)	18.0 ± 0.7	18.0 ± 0.9	18.6 ± 0.4	19.1 ± 0.7*	17.8 ± 0.1	16.5 ± 0.3	16.5 ± 0.4	16.4 ± 0.2	17.4 ± 0.4**	
MCHC (%)	36.1 ± 1.5	35.6 ± 0.8	37.3 ± 1.0	38.2 ± 1.4*	37.1 ± 0.2	34.5 ± 0.4	34.5 ± 0.7	34.7 ± 0.5	35.1 ± 0.6	
Reticulocytes (%)	17 ± 10	15 ± 10	13 ± 5	17 ± 6	26 ± 9	10 ± 3	7 ± 2	6 ± 3	8 ± 4	
Platelets ($10^3/\text{mm}^3$)	795 ± 44	803 ± 34	784 ± 63	842 ± 52	976 ± 118**	760 ± 31	761 ± 61	764 ± 104	675 ± 23	
Leucocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	9.3 ± 0.9	8.0 ± 0.8	8.4 ± 0.7	8.5 ± 1.1	8.7 ± 1.1	8.6 ± 1.1	7.7 ± 1.1	7.4 ± 1.2	5.2 ± 0.4**	
Differential ratio of leucocytes (%)										
Eosinophils	1.0 (0 ~ 2.0)	0.8 (0 ~ 3.0)	0.8 (0 ~ 2.0)	0.7 (0 ~ 2.0)	7.3** (4.0~11.0)	0.3 (0 ~ 1.0)	0.8 (0 ~ 2.0)	0.7 (0 ~ 2.0)	1.3 (0 ~ 3.0)	
Basophils	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Neutrophils (seg.)	14.1 (9.0~20.0)	10.8 (8.0~18.0)	8.6 (4.0~15.0)	10.5 (7.0~16.0)	28.8** (22.0~38.0)	22.3 (14.0~33.0)	16.2 (9.0~25.0)	16.2 (12.0~21.0)	24.7 (22.0~29.0)	
Neutrophils (stab.)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Monocytes	4.3 (2.0~9.0)	4.3 (1.0~7.0)	4.9 (2.0~8.0)	4.3 (2.0~6.0)	5.0 (3.0~8.0)	7.3 (3.0~11.0)	6.5 (4.0~10.0)	6.1 (1.0~11.0)	4.0 (3.0~5.0)	
Lymphocytes	80.6 (75.0~86.0)	84.1 (77.0~88.0)	85.7 (80.0~91.0)	84.5 (78.0~88.0)	59.0** (50.0~65.0)	70.0 (62.0~78.0)	76.5 (65.0~85.0)	77.0 (71.0~83.0)	70.0 (67.0~73.0)	
Others	0	0.1 (0 ~ 1.0)	0	0	0.3 (0 ~ 1.0)	0	0.1 (0 ~ 1.0)	0.2 (0 ~ 1.0)	0.7 (0 ~ 1.0)	
Prothrombin time (sec.)	11.0 ± 0.3 ^{b)}	10.8 ± 0.6 ^{c)}	11.2 ± 0.3 ^{b)}	11.0 ± 0.7 ^{a)}	11.8 ± 0.7 ^{c)}	10.9 ± 0.8	10.7 ± 0.7	11.0 ± 0.8	11.0 ± 0.8	

*, **, * : Significant difference from the control at $p < 0.05$ and $p < 0.01$ ^{a)}, ^{b)} and ^{c)} : The data obtained from 8, 5 and 4 animals

Table 9 Hematological findings in female rats treated orally with TE-031 for 28 days, followed by a 28-day withdrawal period

Group (mg/kg)	Administration of TE-031 for 28 days						After 28 days recovery		
	Control	12.5	50	200	800	Control	50	200	
	No. of animals	10	10	9	2	10	9	9	
Erythrocytes ($10^6/\text{mm}^3$)	7.25 ± 0.60	7.49 ± 0.39	7.48 ± 0.30	7.52 ± 0.32	7.69 ± 0.24	8.67 ± 0.17	8.69 ± 0.23	8.74 ± 0.24	
Hemoglobin (g/dl)	15.9 ± 0.3	16.1 ± 0.3	16.0 ± 0.3	15.9 ± 0.3	15.4 ± 0.8	15.8 ± 0.3	15.9 ± 0.4	16.0 ± 0.3	
Hematocrit (%)	37.0 ± 3.3	38.2 ± 2.1	38.2 ± 1.7	38.4 ± 1.4	36.8 ± 1.7	44.1 ± 0.9	44.1 ± 1.5	44.6 ± 1.3	
MCV (μm^3)	51.0 ± 0.4	51.0 ± 0.5	51.0 ± 0.5	51.1 ± 0.4	47.8 ± 0.8**	50.9 ± 0.3	50.7 ± 0.5	51.1 ± 0.4	
MCH (pg)	22.1 ± 1.6	21.6 ± 1.2	21.4 ± 0.6	21.2 ± 1.0	20.0 ± 0.5	18.2 ± 0.2	18.3 ± 0.3	18.3 ± 0.3	
MCHC (%)	43.4 ± 3.4	42.3 ± 2.5	41.9 ± 1.5	41.6 ± 1.7	41.8 ± 0.4	35.8 ± 0.4	36.1 ± 0.7	35.8 ± 0.6	
Reticulocytes (%)	9 ± 5	7 ± 5	12 ± 8	18 ± 5	8 ± 2	6 ± 2	6 ± 3	7 ± 4	
Platelets ($10^3/\text{mm}^3$)	899 ± 104	884 ± 41	921 ± 51	919 ± 72	1105 ± 376	706 ± 28	667 ± 76	690 ± 48	
Leucocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	9.3 ± 2.0	8.2 ± 1.7	8.5 ± 1.8	8.4 ± 1.2	8.2 ± 1.5	7.1 ± 1.2	7.6 ± 0.5	6.4 ± 1.5	
Differential ratio of leucocytes (%)									
Eosinophils	1.1 (0 ~ 4.0)	0.7 (0 ~ 2.0)	1.7 (1.0 ~ 4.0)	1.3 (0 ~ 3.0)	1.5 (1.0 ~ 2.0)	0.7 (0 ~ 2.0)	0.1 (0 ~ 1.0)	0.2 (0 ~ 1.0)	
Basophils	0	0	0	0	0	0	0	0	
Neutrophils (seg.)	9.6 (5.0 ~ 18.0)	9.1 (5.0 ~ 12.0)	10.2 (6.0 ~ 15.0)	11.0 (6.0 ~ 16.0)	27.5 (15.0 ~ 40.0)	18.4 (11.0 ~ 37.0)	15.9 (12.0 ~ 23.0)	12.6 (7.0 ~ 19.0)	
Neutrophils (stab.)	0	0	0	0	0	0	0	0	
Monocytes	5.5 (2.0 ~ 10.0)	4.8 (1.0 ~ 11.0)	3.7 (1.0 ~ 6.0)	5.8 (0.0 ~ 17.0)	7.5 (1.0 ~ 14.0)	3.2 (1.0 ~ 6.0)	3.2 (0.0 ~ 7.8)	4.8 (3.0 ~ 9.0)	
Lymphocytes	83.8 (76.0 ~ 90.0)	85.4 (82.0 ~ 88.0)	84.4 (78.0 ~ 89.0)	81.9 (73.0 ~ 87.0)	63.5** (57.0 ~ 70.0)	77.7 (56.0 ~ 88.0)	80.8 (74.0 ~ 84.0)	82.4 (77.0 ~ 88.0)	
Others	0.1 (0 ~ 1.0)	0.1 (0 ~ 1.0)	0.4 (0 ~ 1.0)	0.2 (0 ~ 2.0)	0.5 (0 ~ 1.0)	0	0	0	
Prothrombin time (sec.)	11.8 ± 0.2	11.8 ± 0.4	11.7 ± 0.3	11.3 ± 1.4	12.1 ± 0.5	11.0 ± 0.3	10.8 ± 0.3	10.9 ± 0.4	

** : Significant difference from the control at $p < 0.01$

Table 10 Biochemical findings in male rats treated orally with TE-031 for 28 days, followed by a 28-day withdrawal period

Group (mg/kg)	Administration of TE-031 for 28 days						After 28 days recovery			
	Control	12.5	50	200	800	Control	50	200	800	
No. of animals	10	10	10	10	4	8	10	10	3	
Glucose (mg/dl)	212 ± 26	214 ± 25	203 ± 20	214 ± 13	216 ± 10	201 ± 20	184 ± 15	182 ± 11	180 ± 9	
Total protein (g/dl)	6.6 ± 0.2	6.5 ± 0.2	6.5 ± 0.1	6.6 ± 0.2	6.9 ± 0.2	6.7 ± 0.2	6.5 ± 0.2	6.5 ± 0.3	6.0 ± 0.1**	
Albumin (g/dl)	4.2 ± 0.1	4.1 ± 0.1	4.1 ± 0.1	4.0 ± 0.1	3.8 ± 0.5	4.1 ± 0.1	4.1 ± 0.1	4.1 ± 0.1	3.9 ± 0.1	
A/G ratio	1.7 ± 0.1	1.8 ± 0.0	1.7 ± 0.1	1.6 ± 0.0**	1.3 ± 0.4	1.5 ± 0.1	1.7 ± 0.1**	1.7 ± 0.1**	1.8 ± 0.1**	
BUN (mg/dl)	22.5 ± 3.3	23.1 ± 1.5	23.3 ± 1.5	23.9 ± 2.2	21.4 ± 1.1	20.9 ± 2.6	20.6 ± 1.4	21.1 ± 1.8	23.2 ± 1.5	
Creatinine (mg/dl)	0.52 ± 0.07	0.53 ± 0.08	0.51 ± 0.12	0.50 ± 0.08	0.55 ± 0.13	0.49 ± 0.10	0.45 ± 0.11	0.44 ± 0.09	0.43 ± 0.03	
Total bilirubin (mg/dl)	0.16 ± 0.04	0.16 ± 0.04	0.18 ± 0.01	0.17 ± 0.03	0.15 ± 0.04	0.15 ± 0.05	0.16 ± 0.04	0.17 ± 0.05	0.17 ± 0.05	
Total cholesterol (mg/dl)	53 ± 4	53 ± 4	52 ± 4	54 ± 3	87 ± 10**	57 ± 7	56 ± 5	55 ± 5	51 ± 5	
Triglyceride (mg/dl)	159 ± 46	152 ± 43	159 ± 40	139 ± 29	79 ± 14	125 ± 40	118 ± 32	117 ± 55	95 ± 27	
Phospholipid (mg/dl)	130.8 ± 11.2	134.3 ± 10.9	131.1 ± 8.7	123.9 ± 6.9	135.0 ± 15.8	124.0 ± 13.5	121.5 ± 8.7	122.2 ± 13.7	119.0 ± 9.5	
GOT (IU/L)	110 ± 20	131 ± 45	116 ± 22	158 ± 24**	306 ± 183**	97 ± 14	95 ± 15	121 ± 25	196 ± 25**	
GPT (IU/L)	62 ± 16	73 ± 32	69 ± 19	116 ± 31**	323 ± 204**	66 ± 11	54 ± 11	73 ± 18	111 ± 21**	
Al-P (K-AU)	56.5 ± 6.3	55.1 ± 5.1	55.7 ± 5.4	62.5 ± 5.9	45.5 ± 9.7	48.4 ± 7.1	42.1 ± 4.1	43.4 ± 4.9	51.7 ± 2.0	
LDH (IU/L)	860 ± 148	966 ± 209	865 ± 93	834 ± 87	816 ± 113	649 ± 163	739 ± 141	715 ± 102	863 ± 70	
I. phosphorus (mg/dl)	7.3 ± 0.9	7.2 ± 0.6	7.1 ± 0.5	6.9 ± 0.3	6.5 ± 0.3	5.9 ± 0.7	6.1 ± 0.6	6.3 ± 0.6	5.7 ± 0.8	
Sodium (mEq/L)	138 ± 1	137 ± 1	137 ± 1	137 ± 1	137 ± 1	137 ± 1	137 ± 1	137 ± 1	137 ± 1	
Potassium (mEq/L)	4.5 ± 0.3	4.4 ± 0.4	4.6 ± 0.3	4.6 ± 0.3	4.7 ± 0.4	4.5 ± 0.2	4.7 ± 0.4	4.9 ± 0.3	5.1 ± 0.1	
Calcium (mg/dl)	10.6 ± 0.3	10.4 ± 0.2	10.4 ± 0.2	10.5 ± 0.2	10.8 ± 0.4	10.8 ± 0.2	11.7 ± 0.4**	11.9 ± 0.2**	11.5 ± 0.2*	
Uric acid (mg/dl)	1.5 ± 0.3	1.5 ± 0.4	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.3	1.7 ± 0.1	1.2 ± 0.4	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.3	1.5 ± 0.4	

Mean ± S.D.

*,** : Significant difference from control at p < 0.05 and p < 0.01

Table 11 Biochemical findings in female rats treated orally with TE-031 for 28 days, followed by a 28-day withdrawal period

Group (mg/kg)	Administration of TE-031 for 28 days					After 28 days recovery		
	Control	12.5	50	200	800	Control	50	200
No. of animals	10	10	10	9	2	10	9	9
Glucose (mg/dl)	180 ± 11	184 ± 14	180 ± 24	174 ± 7	144 ± 25	182 ± 9	184 ± 13	196 ± 36
Total protein (g/dl)	6.2 ± 0.3	6.0 ± 0.2	6.0 ± 0.2	6.0 ± 0.3	5.1 ± 0.6**	6.3 ± 0.3	6.2 ± 0.2	6.1 ± 0.1
Albumin (g/dl)	3.9 ± 0.2	3.8 ± 0.1	3.8 ± 0.1	3.8 ± 0.4	2.5 ± 0.5	4.0 ± 0.1	4.0 ± 0.2	4.0 ± 0.1
A/G ratio	1.8 ± 0.1	1.9 ± 0.1*	1.9 ± 0.1	2.0 ± 0.9*	1.0 ± 0.1*	1.8 ± 0.1	1.9 ± 0.0	1.9 ± 0.1
BUN (mg/dl)	24.8 ± 3.2	23.4 ± 2.5	22.6 ± 2.8	22.6 ± 2.6	28.4 ± 1.0	21.7 ± 2.2	21.7 ± 1.8	22.8 ± 2.8
Creatinine (mg/dl)	0.42 ± 0.09	0.37 ± 0.10	0.40 ± 0.16	0.36 ± 0.08	0.18 ± 0.07	0.58 ± 0.07	0.61 ± 0.09	0.62 ± 0.07
Total bilirubin (mg/dl)	0.15 ± 0.05	0.13 ± 0.04	0.10 ± 0.04	0.10 ± 0.07	0.21 ± 0.14	0.21 ± 0.06	0.19 ± 0.04	0.22 ± 0.07
Total cholesterol (mg/dl)	67 ± 5	67 ± 6	70 ± 6	68 ± 5	174 ± 60	78 ± 7	78 ± 8	74 ± 5
Triglyceride (mg/dl)	70 ± 22	68 ± 22	61 ± 17	57 ± 21	86 ± 88	67 ± 16	74 ± 22	71 ± 17
Phospholipid (mg/dl)	141.3 ± 10.3	135.5 ± 7.4	143.9 ± 9.2	132.7 ± 10.4	245.0 ± 100.4*	158.3 ± 12.0	161.2 ± 14.9	155.1 ± 8.7
GOT (IU/L)	90 ± 9	85 ± 13	79 ± 10	77 ± 5	104 ± 18	104 ± 17	104 ± 21	110 ± 22
GPT (IU/L)	44 ± 5	45 ± 5	43 ± 6	42 ± 6	89 ± 40	58 ± 14	63 ± 18	67 ± 20
Al-P (K-AU)	57.7 ± 5.1	53.9 ± 6.3	55.0 ± 7.9	62.8 ± 5.9	48.1 ± 6.5	50.9 ± 5.3	48.4 ± 7.6	49.5 ± 4.0
LDH (IU/L)	730 ± 217	569 ± 283	544 ± 167	692 ± 162	463 ± 78	665 ± 221	587 ± 124	683 ± 129
I phosphorus (mg/dl)	5.9 ± 0.4	6.2 ± 0.4	6.4 ± 0.7	6.0 ± 0.7	4.7 ± 0.9	5.0 ± 1.1	5.3 ± 0.7	5.6 ± 0.6
Sodium (mEq/L)	141 ± 1	140 ± 2	141 ± 1	140 ± 1	142 ± 1	140 ± 1	140 ± 1	141 ± 3
Potassium (mEq/L)	4.5 ± 0.4	4.4 ± 0.4	4.6 ± 0.4	4.6 ± 0.3	5.8 ± 0.4**	4.5 ± 0.3	4.3 ± 0.3	4.6 ± 0.7
Calcium (mg/dl)	10.3 ± 0.2	10.3 ± 0.2	10.2 ± 0.2	10.1 ± 0.4	9.9 ± 0.7	10.2 ± 0.1	10.3 ± 0.2	10.3 ± 0.1
Uric acid (mg/dl)	1.1 ± 0.5	1.0 ± 0.4	1.1 ± 0.5	1.1 ± 0.4	1.5 ± 0.1	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.4	1.5 ± 0.7

Mean ± S.D.

*,** : Significant difference from control at $p < 0.05$ and $p < 0.01$

Table 12 Absolute organ weights in male rats treated orally with TE-031 for 28 days, followed by a 28-day withdrawal period

Group (mg/kg)	Administration of TE-031 for 28 days						After 28 days recovery			
	Control	12.5	50	200	800	Control	50	200	800	
No. of animals	10	10	10	10	4	10	10	10	3	
Brain (g)	1.57 ± 0.03	1.60 ± 0.07	1.60 ± 0.04	1.58 ± 0.02	1.51 ± 0.08	1.59 ± 0.11	1.60 ± 0.11	1.62 ± 0.07	1.58 ± 0.04	
Heart (mg)	709 ± 53	724 ± 25	705 ± 27	656 ± 34	498 ± 36**	820 ± 56	820 ± 54	819 ± 53	741 ± 33	
Lung (mg)	838 ± 46	837 ± 52	847 ± 66	821 ± 55	728 ± 69	1056 ± 413	936 ± 30	922 ± 44	785 ± 50	
Liver (g)	9.53 ± 0.96	9.91 ± 0.39	10.15 ± 0.75	10.27 ± 0.66	9.05 ± 0.22	10.62 ± 0.74	10.32 ± 0.94	10.63 ± 1.05	8.83 ± 0.51	
Kidney (g)	1.69 ± 0.12	1.77 ± 0.08	1.73 ± 0.08	1.74 ± 0.09	1.61 ± 0.11	1.93 ± 0.16	1.93 ± 0.10	1.97 ± 0.10	1.84 ± 0.07	
Spleen (mg)	475 ± 44	473 ± 27	478 ± 28	461 ± 50	427 ± 9	571 ± 48	556 ± 33	551 ± 35	473 ± 16*	
Thymus (mg)	273 ± 45	272 ± 44	288 ± 26	245 ± 53	98 ± 29**	245 ± 24	259 ± 38	255 ± 46	138 ± 29**	
Hypophysis (mg)	7 ± 1	8 ± 2	6 ± 2	7 ± 2	7 ± 1	7 ± 2	8 ± 2	8 ± 1	8 ± 3	
Thyroid gland (mg)	16 ± 1	18 ± 2	15 ± 2	16 ± 3	17 ± 4	18 ± 3	17 ± 4	15 ± 4	16 ± 1	
Adrenal gland (mg)	40 ± 5	40 ± 3	39 ± 3	39 ± 6	47 ± 2	41 ± 5	40 ± 5	40 ± 5	38 ± 3	
Testis (g)	2.78 ± 0.08	2.77 ± 0.10	2.77 ± 0.11	2.79 ± 0.12	2.11 ± 0.18**	2.88 ± 0.29	2.84 ± 0.10	2.81 ± 0.07	2.40 ± 0.15	
Seminal vesicle (mg)	603 ± 81	649 ± 104	650 ± 123	592 ± 63	231 ± 121**	884 ± 109	751 ± 158	812 ± 146	830 ± 89	
Prostate (mg)	653 ± 55	660 ± 112	678 ± 80	675 ± 101	321 ± 34**	894 ± 159	771 ± 178	845 ± 158	687 ± 32	
Caecum (g)	5.51 ± 0.75	6.21 ± 0.91	6.96 ± 0.81*	7.24 ± 0.93**	6.85 ± 0.74	5.12 ± 1.23	6.42 ± 0.72	6.34 ± 0.73	5.98 ± 0.78	
Final body weight (g)	248.8 ± 14.9	255.0 ± 7.3	253.0 ± 8.5	239.1 ± 14.4	154.0 ± 9.3**	297.7 ± 14.6	303.4 ± 17.1	297.5 ± 14.5	239.7 ± 4.4**	

Mean ± S.D.

*** Significant difference from control at $p < 0.05$ and $p < 0.01$

Table 13 Absolute organ weights in female rats treated orally with TE-031 for 28 days, followed by a 28-day withdrawal period

Group (mg/kg)	Administration of TE-031 for 28 days						After 28 days recovery		
	Control	12.5	50	200	800	Control	50	200	
No. of animals	10	10	10	10	2	10	10	9	
Brain (g)	1.49 ± 0.04	1.47 ± 0.04	1.53 ± 0.04	1.47 ± 0.07	1.39 ± 0.04	1.52 ± 0.04	1.54 ± 0.05	1.55 ± 0.04	
Heart (mg)	515 ± 36	511 ± 37	519 ± 23	493 ± 27	369 ± 18**	550 ± 28	555 ± 22	557 ± 25	
Lung (mg)	679 ± 41	668 ± 46	706 ± 37	695 ± 37	662 ± 120	712 ± 43	778 ± 159	726 ± 33	
Liver (g)	5.92 ± 0.38	5.80 ± 0.43	6.04 ± 0.31	6.66 ± 0.56*	7.64 ± 0.71**	6.05 ± 0.41	6.42 ± 0.45	6.22 ± 0.32	
Kidney (g)	1.17 ± 0.07	1.15 ± 0.07	1.19 ± 0.03	1.25 ± 0.08	1.40 ± 0.18*	1.20 ± 0.07	1.25 ± 0.05	1.27 ± 0.08	
Spleen (mg)	368 ± 30	360 ± 25	396 ± 30	393 ± 21	338 ± 41	390 ± 24	396 ± 16	387 ± 13	
Thymus (mg)	274 ± 45	272 ± 19	292 ± 23	262 ± 19	64 ± 49**	236 ± 33	233 ± 35	216 ± 22	
Hypophysis (mg)	10 ± 2	9 ± 2	10 ± 2	8 ± 2	7 ± 1	13 ± 3	12 ± 3	11 ± 3	
Thyroid gland (mg)	13 ± 2	11 ± 3	13 ± 3	13 ± 4	15 ± 4	14 ± 4	11 ± 5	15 ± 3	
Adrenal gland (mg)	49 ± 6	47 ± 8	52 ± 4	57 ± 5	60 ± 9	52 ± 7	55 ± 3	55 ± 5	
Ovary (mg)	75 ± 10	71 ± 9	77 ± 13	75 ± 7	43 ± 21*	73 ± 8	78 ± 9	77 ± 10	
Uterus (mg)	389 ± 156	273 ± 69	376 ± 89	339 ± 112	106 ± 20	463 ± 126	442 ± 111	488 ± 196	
Caecum (g)	4.58 ± 0.84	5.55 ± 0.70	5.26 ± 0.38	5.79 ± 0.75*	5.28 ± 0.10	4.25 ± 0.81	4.62 ± 0.81	4.80 ± 0.46	
Final body weight (g)	164.5 ± 8.5	163.1 ± 5.2	166.4 ± 9.6	164.6 ± 7.9	108.2 ± 10.7**	184.3 ± 8.3	187.0 ± 9.2	183.6 ± 7.9	

Mean ± S.D.

*** : Significant difference from control at p < 0.05 and p < 0.01

Table 14 Relative organ weights in male rats treated orally with TE-031 for 28 days, followed by a 28-day withdrawal period

Group (mg/kg)	Administration of TE-031 for 28 days						After 28 days recovery			
	Control	12.5	50	200	800	Control	50	200	800	
No. of animals	10	10	10	10	4	10	10	10	3	
Brain (g%)	0.63 ± 0.04	0.62 ± 0.04	0.63 ± 0.03	0.66 ± 0.04	0.97 ± 0.04**	0.53 ± 0.03	0.53 ± 0.05	0.54 ± 0.03	0.65 ± 0.01**	
Heart (mg%)	285 ± 13	284 ± 10	279 ± 14	275 ± 15	323 ± 8**	276 ± 17	271 ± 15	275 ± 11	309 ± 8*	
Lung (mg%)	337 ± 15	328 ± 17	335 ± 21	344 ± 14	472 ± 26**	354 ± 136	310 ± 21	310 ± 22	328 ± 20	
Liver (g%)	3.82 ± 0.21	3.88 ± 0.10	4.00 ± 0.20	4.29 ± 0.08**	5.89 ± 0.32**	3.56 ± 0.16	3.39 ± 0.17	3.56 ± 0.20	3.68 ± 0.21	
Kidney (g%)	0.67 ± 0.02	0.69 ± 0.03	0.68 ± 0.02	0.73 ± 0.02**	1.04 ± 0.05**	0.64 ± 0.03	0.63 ± 0.02	0.66 ± 0.01	0.76 ± 0.03**	
Spleen (mg%)	191 ± 10	186 ± 10	189 ± 7	192 ± 11	278 ± 22**	192 ± 11	183 ± 9	185 ± 5	197 ± 9	
Thymus (mg%)	109 ± 13	107 ± 18	114 ± 9	102 ± 17	63 ± 17**	82 ± 7	86 ± 13	86 ± 16	57 ± 11	
Hypophysis (mg%)	3 ± 0	3 ± 1	2 ± 1	3 ± 1	5 ± 1*	2 ± 1	3 ± 1	3 ± 1	3 ± 1	
Thyroid gland (mg%)	6 ± 1	7 ± 1	6 ± 1	7 ± 1	11 ± 2**	6 ± 1	5 ± 1	5 ± 1	7 ± 1	
Adrenal gland (mg%)	16 ± 2	16 ± 1	16 ± 1	16 ± 3	30 ± 2**	14 ± 2	13 ± 2	13 ± 1	16 ± 1	
Testis (g%)	1.12 ± 0.06	1.08 ± 0.06	1.09 ± 0.04	1.16 ± 0.08	1.36 ± 0.05**	0.96 ± 0.07	0.93 ± 0.07	0.94 ± 0.03	1.00 ± 0.08	
Seminal vesicle (mg)	244 ± 37	255 ± 41	256 ± 45	249 ± 34	147 ± 70*	298 ± 39	248 ± 55	272 ± 43	346 ± 31	
Prostate (mg%)	263 ± 22	259 ± 46	268 ± 29	282 ± 34	209 ± 21	300 ± 50	256 ± 64	284 ± 53	287 ± 8	
Caecum (g%)	2.20 ± 0.22	2.43 ± 0.34	2.75 ± 0.32*	3.02 ± 0.28**	4.43 ± 0.31**	1.72 ± 0.41	2.12 ± 0.26	2.12 ± 0.19	2.49 ± 0.28*	

Mean ± S.D.

*** : Significant difference from control at $p < 0.05$ and $p < 0.01$

Table 15 Relative organ weights in female rats treated orally with TE-031 for 28 days, followed by a 28-day withdrawal period

Group (mg/kg)	Administration of TE-031 for 28 days						After 28 days recovery		
	Control	12.5	50	200	800	Control	50	200	
No. of animals	10	10	10	10	2	10	10	9	
Brain (g%)	0.90 ± 0.04	0.90 ± 0.03	0.92 ± 0.05	0.89 ± 0.06	1.29 ± 0.09**	0.82 ± 0.05	0.82 ± 0.05	0.84 ± 0.04	
Heart (mg%)	313 ± 13	314 ± 18	312 ± 15	300 ± 19	341 ± 18	299 ± 13	297 ± 13	303 ± 10	
Lung (mg%)	413 ± 19	410 ± 27	425 ± 27	423 ± 32	609 ± 51**	386 ± 19	417 ± 92	396 ± 23	
Liver (g%)	3.60 ± 0.15	3.55 ± 0.20	3.63 ± 0.12	4.04 ± 0.30**	7.06 ± 0.05**	3.27 ± 0.13	3.43 ± 0.13	3.38 ± 0.14	
Kidney (g%)	0.71 ± 0.03	0.70 ± 0.03	0.71 ± 0.04	0.75 ± 0.06	1.29 ± 0.04**	0.65 ± 0.03	0.66 ± 0.04	0.68 ± 0.04	
Spleen (mg%)	223 ± 13	220 ± 13	238 ± 17	239 ± 9	312 ± 7**	212 ± 12	212 ± 14	211 ± 9	
Thymus (mg%)	166 ± 20	167 ± 12	176 ± 18	159 ± 15	57 ± 39**	128 ± 18	125 ± 18	118 ± 15	
Hypophysis (mg%)	6 ± 1	6 ± 1	6 ± 1	5 ± 1	6 ± 1	7 ± 2	6 ± 2	6 ± 2	
Thyroid gland (mg%)	8 ± 1	7 ± 2	8 ± 2	8 ± 2	14 ± 3**	7 ± 2	6 ± 2	8 ± 2	
Adrenal gland (mg%)	30 ± 4	29 ± 5	31 ± 3	34 ± 3	55 ± 3**	28 ± 3	29 ± 2	30 ± 2	
Ovary (mg%)	45 ± 7	43 ± 5	46 ± 8	46 ± 4	39 ± 15	40 ± 4	42 ± 6	42 ± 5	
Uterus (mg%)	238 ± 98	167 ± 44	225 ± 47	207 ± 71	98 ± 9	251 ± 65	238 ± 65	265 ± 102	
Caecum (g%)	2.77 ± 0.40	3.39 ± 0.39*	3.15 ± 0.18	3.52 ± 0.41**	4.90 ± 0.58**	2.29 ± 0.39	2.47 ± 0.42	2.62 ± 0.31	

Mean ± S.D.

*** : Significant difference from control at $p < 0.05$ and $p < 0.01$

Table 16 Histopathological findings in male rats treated orally with TE-031 for 28 days

	Group (mg/kg)		12.5		50		200		800					
	No. of animals		-	+	±	+	±	+	±	+	±	+	±	+
Liver	Control		10		10		10		10		10		4	
Necrosis of hepatocytes	-	3	7	3	7	3	7	3	2	8	2	8	2	4
Increase in fatty deposition	5		5		5		5		5		5		2	2
Cell infiltration in Gussow's sheath	8	2	10		9	1	9	1	7	3	7	3	4	4
Granuloma-like changes	4	6	4	6	5	5	5	5	2	8	1	8	1	3
Multinucleated hepatocytes	10		10		10		10		10		10		4	4
Swelling of epithelia of interlobular bile duct	10		10		10		10		10		10		4	4
Kidney	Control		10		10		10		10		10		4	
Cast formation in tubular lumina	10		10		10		10		9	1	1	1	3	4
Swelling of cortical tubular epithelia	10		10		10		10		10		10		2	2
Increase in fatty deposition	5		5		5		5		5		5		2	2
Regeneration of tubular epithelia	9	1	10		10		10		10		10		3	1
Deposition of hyaline droplets in tubular epithelia	10		10		10		10		10		10		4	4
Spleen	Control		10		10		10		10		10		4	
Atrophy of lymphfolliculi	10		10		10		10		10		10		2	2
Swelling of reticulum cells	10		10		10		10		10		10		2	2
Increase in fatty deposition	10		10		10		10		10		10		3	1
Mesenteric lymph nodes	Control		10		10		10		10		10		4	
Atrophy of lymphfolliculi	10		10		10		10		10		10		1	3
Thymus	Control		10		10		10		10		10		4	
Parenchymal atrophy	10		10		10		10		10		10		1	3
Femoral bone marrow	10		10		10		10		10		10		1	3
Increase in fat cells	10		10		10		10		10		10		4	4
Thyroid	Control		10		10		10		10		10		4	
Ultimibranial body	10		9	1	10		10		9	1	9	1	4	4
Adrenal gland	Control		10		10		10		10		10		4	
Swelling of cells in zona glomerulosa	10		10		10		10		10		10		1	3
Swelling of cells in zona fasciculata	10		10		10		10		10		10		4	4
Swelling of cells in zona reticularis	10		10		10		10		10		10		4	4
Pancreas	Control		10		10		10		10		10		4	
Degeneration of LANGERHANS' islets	10		10		10		10		10		10		1	3
Prostate	Control		10		10		10		10		10		4	
Decrease in secretion	10		10		10		10		10		10		1	3
Atrophy of ductal lumina	10		10		10		10		10		10		1	3
Seminal vesicle	Control		10		10		10		10		10		4	
Decrease in secretion	10		10		10		10		10		10		3	1
Atrophy of ductal lumina	10		10		10		10		10		10		3	1

- : Normal ± : Slight + : Moderate † : Severe

Table 17 Histopathological findings in female rats treated orally with TE-031 for 28 days

	Group (mg/kg)		Control		12.5		50		200		800	
	No. of animals		-	±	+	±	+	±	+	±	+	±
Liver			10			10		10		10		10
Necrosis of hepatocytes												
Increase in fatty deposition			5		5		5		5		5	
Cell infiltration in Gussow's sheath			8	2	6	4	7	3	7	3	7	2
Granuloma-like changes			6	4	4	6	6	4	3	7	1	1
Multinucleated hepatocytes			10		10		10		10		10	
Swelling of epithelia of interlobular bile duct			10		10		10		10		10	
Kidney												
Tubular dilataion			10		10		10		10		10	
Cast formation in tubular lumina			10		10		10		10		10	
Swelling of cortical tubular epithelia			10		10		10		10		10	
Atrophy of cortical tubular epithelia			10		10		10		10		10	
Increase in fatty deposition			5		5		5		5		5	
Regeneration of tubular epithelia			10		10		10		10		10	
Deposition of hyaline droplets in tubular epithelia			10		10		10		10		10	
Lung												
Foamy cell formation in alveoli			9	1	10		10		10		10	
Spleen												
Increase in fatty deposition			10		10		10		10		10	
Thymus												
Parenchymal atrophy			10		10		10		10		10	
Thyroid												
Little colloid formation			10		10		10		10		10	
Swelling of follicular epithelia			10		10		10		10		10	
Ultimbranchial body			9	1	10		8	2	10		10	
Hypophysis												
Cyst formation			8	2	9*		10		9	1	2	
Adrenal gland												
Swelling of cells in zona glomerulosa			10		10		10		10		10	
Swelling of cells in zona fasciculata			10		10		10		10		10	
Swelling of cells in zona reticularis			10		10		10		10		10	
Pancreas												
Interstitial cell infiltration			10		10		10		9	1	2	
Mammary gland												
Proliferation of mammary gland			8	2	10		8	2	10		10	

- Normal ± : Slight + : Moderate † : Severe

* : One tissue lost during sampling

body)も認められた。また、毛細胆管の腔内にはMCB, 辺縁部にはフィラメント様物質の増生が窺われた。光顕所見でみられた多核肝細胞においては胞体内の微小器官並びに核に特記所見は認められなかった。

腎臓: 800 mg/kg 群の雌雄に尿管上皮細胞にミトコンドリアより大きい球状のDBやAVが特に近位尿管で多くみられ、糸球体では上皮細胞あるいは毛細血管内皮細胞にAVあるいは空胞が認められたが、基底膜や上皮細胞の足突起等に著変はみられなかった。

なお、200 mg/kg 群の肝臓及び腎臓に著変はみられず、また休薬により投与終了時の変化はいずれも認められなかった。

Ⅲ. 考 察

TE-031の12.5, 50, 200及び800 mg/kg をラットに28

日間経口投与し、亜急性毒及びその回復性を検討した結果、800 mg/kg 群では雌雄ともに半数以上が死亡し、200 mg/kg 以上の群では肝臓に、800 mg/kg 群では腎臓への影響を示唆する諸変化が観察された。

肝臓への影響については200 mg/kg 以上の群にGOT・GPT活性の上昇など肝機能障害を示唆する変化が認められ、病理学的検査では肝臓重量の増加、肝細胞壊死の増強及び多核肝細胞の増加などが観察された。このようなTE-031投与によるGOT・GPT活性の上昇、肝細胞壊死、多核肝細胞の増加等の変化はエリスロマイシン(EM)、EMステアレート及びEMエストレートのラット亜急性毒性試験³⁴⁾においても認められた所見でEM系抗生物質に共通する作用と考えられ、その発現用量は他のEM系抗生物質と同等か幾分か低かった。また、ラット単離肝細胞を用いた*in vitro*の系ではTE-031の障害

Table 18 Histopathological findings in male rats at the end of a 28-day withdrawal period after oral administration of TE-031 for 28 days

Group (mg/kg)	Control				50				200				800			
No. of animals	10				10				10				3			
	-	±	+	≠	-	±	+	≠	-	±	+	≠	-	±	+	≠
Liver																
Necrosis of hepatocytes	7	3			9	1			5	5			1	2		
Granuloma-like changes	4	6			7	3			8	2				1	2	
Multinucleated hepatocytes	10				10				10						3	
Kidney																
Cast formation in tubular lumina	6	4			8	2			9	1			1	2		
Regeneration of tubular epithelia	10				9	1			9	1				2	1	
Deposition of hyaline droplets in tubular epithelia		10				10				10					3	
Hypophysis																
Cyst formation	10				10				10				2		1	

- : Normal ± : Slight + : Moderate ≠ : Severe

Table 19 Histopathological findings in female rats at the end of a 28-day withdrawal period after oral administration of TE-031 for 28 days

Group (mg/kg)	Control				50				200			
No. of animals	10				10				9			
	-	±	+	≠	-	±	+	≠	-	±	+	≠
Liver												
Cell infiltration in GLISSON'S sheath	5	5			6	4			5	4		
Granuloma-like changes	6	4			5	5			4	5		
Kidney												
Deposition of hyaline droplets in tubular epithelia		10				10						9
Thyroid												
Ultimibranchial body	10				9		1		8			1
Mammary gland												
Proliferation of mammary gland	10				9	1			9			

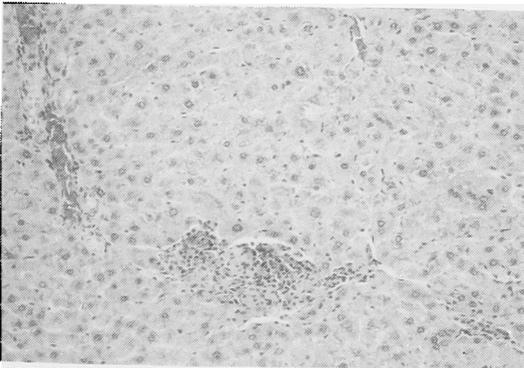
- : Normal ± : Slight + : Moderate ≠ : Severe

作用が他のEM系抗生物質とほぼ同等かやや弱く⁵⁾、肝臓での高い組織内濃度^{6,7)}を考慮にいれると*in vivo*での肝障害性は比較的弱いように思われる。そのほか、多核肝細胞の増加要因については細胞膜障害、アレルギー反応の関与⁸⁻¹¹⁾が考えられたが、肝細胞の変性や壊死がみられない用量において多核肝細胞の増加を報告した例¹²⁾や抗原性試験での陰性の結果¹³⁾から、それらの可能性はいずれも否定された。休薬後は血清GOT・GPT活性の上昇及び多核肝細胞の増加が他のEM系抗生物質と同様に継続して認められ、その原因は明らかにできなかった。

腎臓への影響としては800 mg/kg群で尿量の増加、尿潜血、腎重量の増加及び尿管上皮の組織変化が認められ、死亡例では共通して皮質領域の尿管管に広汎な壊死像が観察された。しかし、200 mg/kg以下の群では尿量の増加がみられるものの、腎臓の機能的、器質的異常は認められなかった。一方、腎毒性試験¹⁴⁾においては500 mg/kgの21日間連続経口投与においても下部ネフロンのごく軽微な機能的異常を示唆する変化がみられたのみで、組織学的にも壊死等の重篤な変化はまったくみられなかった。これらのことから、TE-031は死亡例が発現するような極めて高い用量を投与した場合には腎障害作用の発現が示唆されたものの、上述のように500 mg/kgという高用量を反復投与しても軽微な機能変化が生ずるだけであり、200 mg/kgでは明確な腎障害を示すような所見は得られなかった。従って、TE-031は他のEM系抗生物質と同様に腎障害作用は軽微なものと推察される。

Photo. 1 Microscopic observation on liver of male rat treated orally with 800mg/kg of TE-031 for 28 days

Multinuclear formation and focal necrosis of hepatocytes and swelling of epithelium of interlobular bile duct



H.E. × 50

その他の影響として盲腸重量の増加が12.5 mg/kg以上の群で認められたが、組織学的には異常はみられなかった。この変化は抗生物質の反復投与によって誘発されることがマウスやラットで報告されており^{15,16)}、TE-031の抗菌作用に伴う腸内細菌叢の変動に基づくものと考えられる。そのほか、800 mg/kg群に認められた軽度の貧血傾向、リンパ球数の減少、分葉核好中球数の増加、リンパ及び生殖器系臓器の萎縮性変化などは同群に体重の減少、摂餌量の減少、一般状態の悪化などが認められていることから、TE-031の大量投与に伴うストレス性変化あるいは栄養障害性の非特異的変化¹⁷⁾と考えられる。また、800 mg/kg群で認められた総コレステロール量及びリン脂質量の増加は、前述した肝障害との関連で生じたか、あるいは脂質代謝異常により生じたものと思われる。

以上のごとく、TE-031投与による諸変化は200 mg/kgから出現したが、おおもね休薬により消失する可逆的な変化と考えられ、肝臓に対する障害作用は雄に顕著であったが、死亡率は反対に雌のほうが明らかに高いことを考慮に入れると、性差は無いものと考えられた。従って、本試験におけるTE-031の無影響量は50 mg/kgと判断した。

試験期間(昭和59年10月~61年4月)

文 献

- MORIMOTO, S.; Y. TAKAHASHI, Y. WATANABE & S. OMURA: Chemical modification of erythromycin. I. Synthesis and antibacterial activity of 6-O-methylerythromycins A (A-56268). *J. Antibiot.* 37 (2): 187~189, 1984
- 大島 隆, 渡辺 隆, 三井靖子, 中根貞雄: TE-031の7日間経口投与によるラット亜急性毒性予備試験。大正製薬株式会社社内報, No. 4252, 1985(未発表)
- 阿部訓志, 新竹重信, 川西正彦, 山田 隆, 中根貞雄: マクロライド系抗生物質亜急性毒性試験。大正製薬株式会社社内報, No. 3476, 1982(未発表)
- 木村正明, 矢島節子, 川西正彦, 大島 隆, 中根貞彦: TE-031のラットにおける亜急性毒性試験。大正製薬株式会社社内報, No. 3577, 1983(未発表)
- 大島 隆他: TE-031の肝毒性試験。大正製薬株式会社社内報(未発表)
- SUWA, T.; H. YOSHIDA, Y. KOHNO, K. FUKUSHIMA & H. KOBAYASHI: High distribution of TE-031 (A-

- 56268), a new macrolide antibiotic, in the lung. 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agent and Chemotherapy Abstract No. 417, New Orleans, La., 1986
- 7) 吉富幸代, 吉田英生, 河野喜郎, 亀井慶子, 諏訪俊男: 新規マクロライド系抗生物質 TE-031の体内動態(Ⅰ)エリスロマイシンとの比較。日本薬学会第107年会, p. 854, 京都, 1987
 - 8) 榎本 真: 病理組織標本観察, 実験動物の病理組織—その検査法と観察の要点—(榎本 真, 林裕造, 田中寿子編), 339~340頁, ソフトサイエンス社, 1980
 - 9) 福井 実, 杉村 巖, 成沢恒夫, 関谷千尋, 並木正義: 成人で多数の多核細胞の出現をみた薬剤性肝炎の一例。肝臓 26: 500~505, 1985
 - 10) 大部 誠: 急性薬剤過敏性肝障害生検肝の病理組織学的ならびに組織計測的検討。肝臓 25: 501~513, 1984
 - 11) 奥平雅彦: 薬剤性肝障害(Ⅱ)とくに多核肝細胞の出現について。新薬と治療 30: 24~25, 1980
 - 12) KIMURA, E. T.; M. C. PRATT, J. M. CREIGHTON, J. P. LEWKOWSKI, P. K. CUSICK & D. R. PATTERSON: Three-month toxicity (with one-month interim kill) study of Abbot-56268 administered orally to rats. Abbott Laboratories Scientific Report No. TA 85-030
 - 13) 阿部訓志, 岩城理進, 関根礼子, 中根貞雄: TE-031の抗原性試験。大正製薬株式会社社内報(未発表)
 - 14) 阿部訓志, 山田久陽, 吉田依世, 中根貞雄: TE-031の毒性研究(第19報)ラットにおける腎毒性試験(Ⅰ)—21日間連続投与による検討—。基礎と臨床22(7): 1606~1619, 1988
 - 15) 今井章浩, 森下けい子: Aminobenzyl penicillin (ABPC)および Aminocyclonyl penicillin (ACPC)経口投与によるマウスの糞便菌叢の変化および盲腸重量の変化について。Chemotherapy 23: 3192~3196, 1975
 - 16) 今村和憲, 鈴木 弘, 吉田俊男, 岡宮英明, 尾崎浩, 塩原有一: Cefotetan (YM 09330)のラットにおける腹腔内投与5週間毒性試験。Chemotherapy 30(S-1): 213~227, 1982
 - 17) 高橋日出彦: 一般毒性検出法, くすりの毒性。82頁, 南江堂, 1973

TOXICITY STUDIES OF TE-031(A-56268) IV. SUBACUTE TOXICITY IN RATS

TAKASHI OHSHIMA, TAKASHI WATANABE, ISAMU NAKAMURA, MASAOKI KIMURA,
TAKESHI TSUCHIDA and SADAOKI NAKANE
Research Center, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., Saitama

TE-031(A-56268), a new macrolide antibiotic, was administered orally to Wistar rats at doses of 12.5, 50, 200 and 800 mg/kg/day for 28 days to determine the subacute toxicity of the drug and recovery in the 28-day withdrawal period. The results are as follows.

1. No drug-related change except increased caecum weight were observed in the 50 mg/kg group.
2. Animals in the 200 mg/kg group, revealed elevation of GOT and GPT levels, increased liver and caecum weight, necrosis of hepatocytes and increased multinucleated hepatocytes.
3. In addition to the above changes, piloerection, nose-bleed and reduction in spontaneous activity were observed, and 31 deaths(13 males and 18 females)occurred during the treatment. Animals in the 800 mg/kg group showed decreased body weight gain accompanying decreased food consumption, increased incidence of occult blood, slight anemic changes, increased total cholesterol and phospholipid values, and decreased total protein value. In the 800 mg/kg group, pathological examination showed discoloration of liver, kidney and adrenal gland, swelling and increased fatty deposition in cortical tubular epithelia, atrophic changes in lymphatic tissues and genital organs, and swelling of adrenal cortical cells.
4. Effects of TE-031 were observed at dose levels of 200 mg/kg or more and these changes generally regressed or normalized in the recovery test.

In our study, the no-effect dose of TE-031 was considered to be 50 mg/kg.