

TE-031の毒性研究(第9報) ラットの慢性毒性試験

大島 隆・八木健一・河西 章
岩松裕子・木村正明・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(1.6, 8, 40, 200 mg/kg)の Wistar 系ラットにおける6ヵ月経口慢性毒性試験並びに2ヵ月の回復性試験を実施し, 以下の成績を得た。

1. 試験期間中死亡例はなく, 盲腸重量の増加が40 mg/kg 群を除く各群に認められたが, 8 mg/kg 以下の群ではそのほかの影響はみられなかった。

2. 40 mg/kg 群では流涎が少数例で散発的に観察されたほか, GPT 活性の上昇及び肝臓, 腎臓重量の増加が見られ, 組織学的には多核肝細胞の増加と肝細胞壊死並びに小円形細胞浸潤の増強傾向がみられた。

3. 200 mg/kg 群では上記諸変化に加え, 体重の軽度な増加抑制, 尿中ナトリウム量の増加とカリウム量の減少, 軽度な貧血性変化, GOT 及び Al-P 活性の上昇, 血清脂質量及びアルブミン量の減少, 脾臓及び副腎重量の増加がみられた。そのほか, 肝臓の組織変化が増強された。

4. TE-031投与による諸変化は40 mg/kg から認められたが, 休薬によりおおむね消失あるいは軽減され, 回復性のある変化で, 無影響量は8 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¹⁾。

今回, TE-031の安全性評価の一環としてラットにおける慢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; 850422, 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

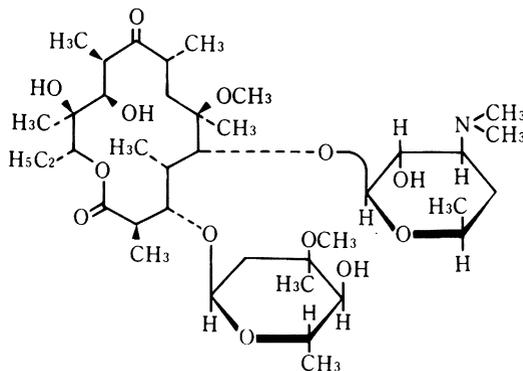
Wistar 系ラット(雄: 5週齢, 雌: 4週齢)を静岡県実験動物農業協同組合(昭和60年5月1日)から購入し, 雄は8日間, 雌は19日間の検疫・馴化の後発育が順調で, 一般状態に異常が認められなかった雌雄各120匹から体重層別連続的無作為配分法にて1群各20~27匹の5群(投与開始時体重: 雄142.8~166.5 g, 雌112.9~136.4

g)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の方法で行った。動物は温度20~26℃, 湿度37~82%のバリエーション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17.5 cm×奥行23.0 cm×高さ16.0 cm)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. 投与用量の設定と群構成

ラット亜急性毒性試験²⁾では800 mg/kg で雌雄とも半数以上が死亡し, また200 mg/kg では体重の増加抑制, 摂餌量の減少, 摂水量及び尿量の増加, 血清 GOT・GPT 活性の上昇, 肝細胞の壊死及び多核化などの諸変

Fig. 1 Chemical structure of TE-031



化が認められた。これらの結果から、今回の慢性毒性試験では投与期間の延長による変化の増強を考慮して高用量を毒性変化の発現する200 mg/kgとし、以下公比5の40, 8及び1.6 mg/kgとした。群構成はTable 1に示すように上記投与量群に対照群を加えた5群とし、1.6及び8 mg/kg群を除く3群については、投与期間終了後2ヵ月休薬する回復群を設けた。

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0.032, 0.16, 0.8及び4.0%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1.6, 8, 40及び200 mg/kgを1日1回6ヵ月間連日経口投与した。また、対照群には5%アラビアゴム水溶液を同様に投与した。TE-031の0.1%及び10%懸濁液は室温(遮光)において14日間安定であることが確認されているため、0.8及び4.0%の懸濁液は調製後1週間以内に使用した。0.032及び0.16%の懸濁液については0.8%の懸濁液を5%アラビアゴム水溶液で希釈して用時調製した。

5. 観察及び検査項目

1) 一般状態及び死亡状況

投与期間中は投与前後に毎日、休薬期間中は週2回一般状態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91日まで週1回、それ以後は休薬期間を含めて2週に1回及び剖検日に体重を測定した。

3) 摂餌量

投与91日後まで週1回、それ以後は休薬期間を含めて2週に1回摂餌量を測定した。

4) 摂水量

投与28, 92, 182日後及び休薬61日後に摂水量を測定した。

5) 眼科的検査

投与開始前、投与28, 92, 182日後及び休薬61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28, 92, 182日後及び休薬61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。なお、投与182日後に採取した尿についてはクレアチニン量、ナトリウム量及びカリウム量を後述する8)血液生化学的検査と同じ方法で測定した。

7) 血液学的検査

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、赤血球数、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ロンビン時間(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を採取後、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

投与期間及び休薬期間終了時、動物をエーテル麻酔下に放血致死後剖検し、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、大腿骨髄、腓腸骨、骨格筋、皮膚、眼球、気管、食道、胃、十二指腸、回腸、

Table 1 Experimental design in chronic toxicity study on TE-031

Group (mg/kg/day)	No. of animals/Group	
	Male	Female
Control (0)*	27(7)	27(7)
1.6	20	20
8	20	20
40	27(7)	27(7)
200	27(7)	27(7)

* . 5% gum arabic

() : No. of animals on 2-month recovery test

結腸、脊髄、膀胱、乳腺(雌のみ)及び顎下腺についてはLillieの10%緩衝ホルマリン液(眼球はDavidson固定液で固定後)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200 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、肝臓と腎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、対照、40及び200 mg/kg群の雌雄各2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)に置換後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-12A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、群間に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MANN-WHITNEYのU検定を行った。

II. 結 果

1. 一般状態及び死亡状況

死亡動物は試験期間中認められなかった。

一般状態の観察では流涎が40及び200 mg/kg群で雌雄の小半数例に投与12~38日後から投与終了までいずれも散発的にみられた。下腹部被毛の黄染は対照群にも散見され、200 mg/kg群では投与初期に全例でみられたが、その後は散発的で1~14例に減少した。また、その他の各群では投与3~20日後からいずれも1~10例で散発的に観察された。これらの症状は休薬によりみられなくなった。

2. 体重

体重変動をFig. 2に示す。

200 mg/kg群の雄の体重は投与63日後から投与終了時まで対照群に比べて低値を示し、休薬期間中も体重差がみられるものの、体重増加量の回復傾向がみられた。一方、雌では影響は認められなかった。

3. 摂餌量

摂餌量の推移をFig. 3, 4に示す。

摂餌量は試験期間を通して投与による影響がみられな

Fig. 2 Body weight changes in male and female rats treated orally with TE-031 for 6 months, followed by a 2-month withdrawal period

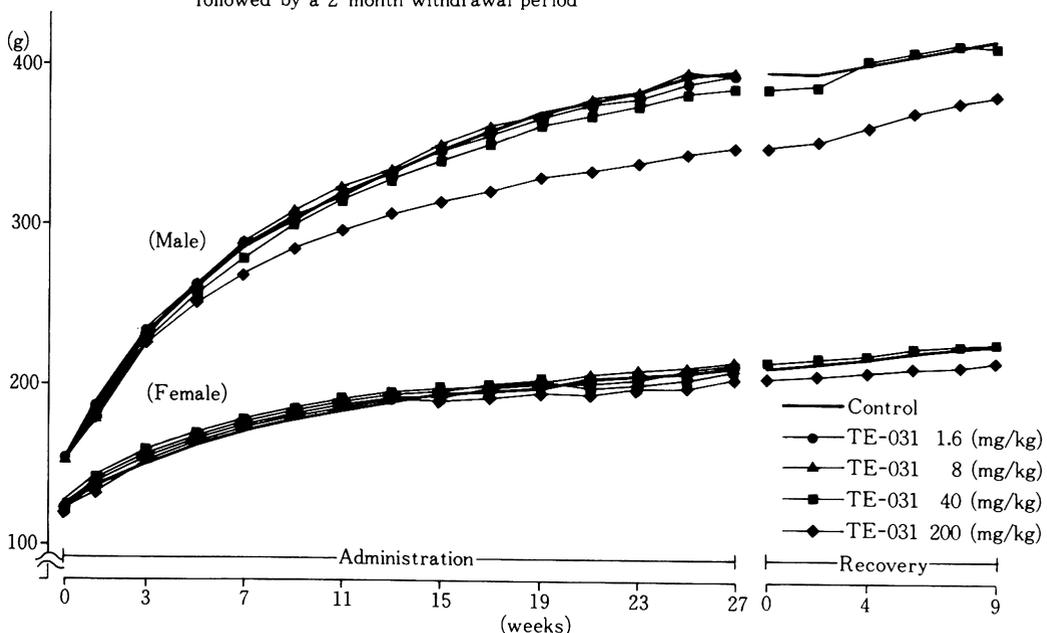


Fig. 3 Food consumption in male rats treated orally with TE-031 for 6 months, followed by a 2-month withdrawal period

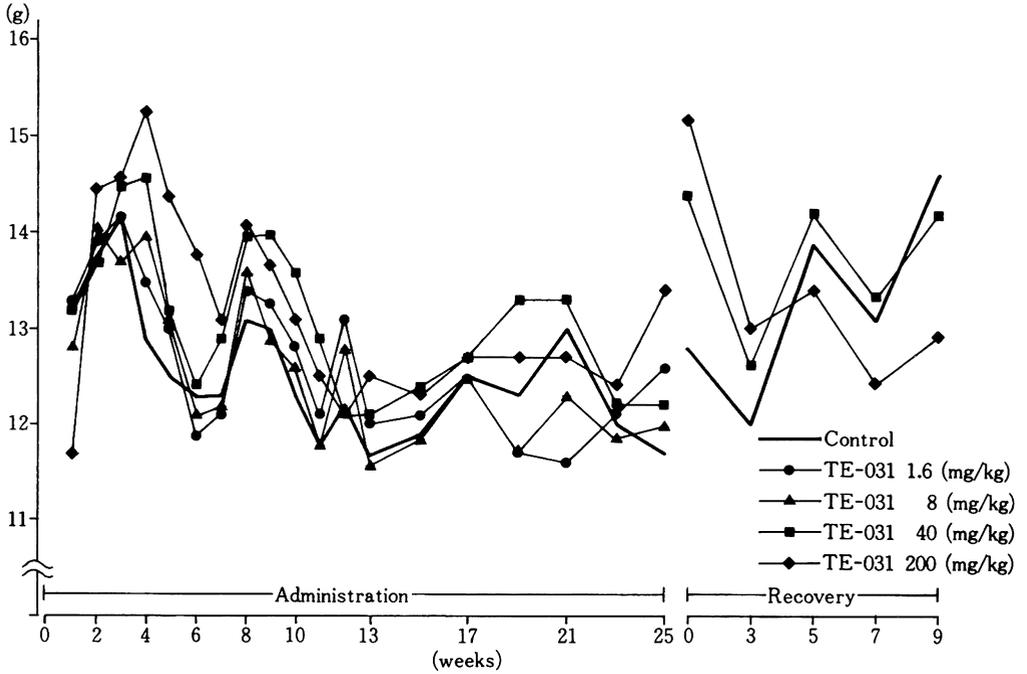
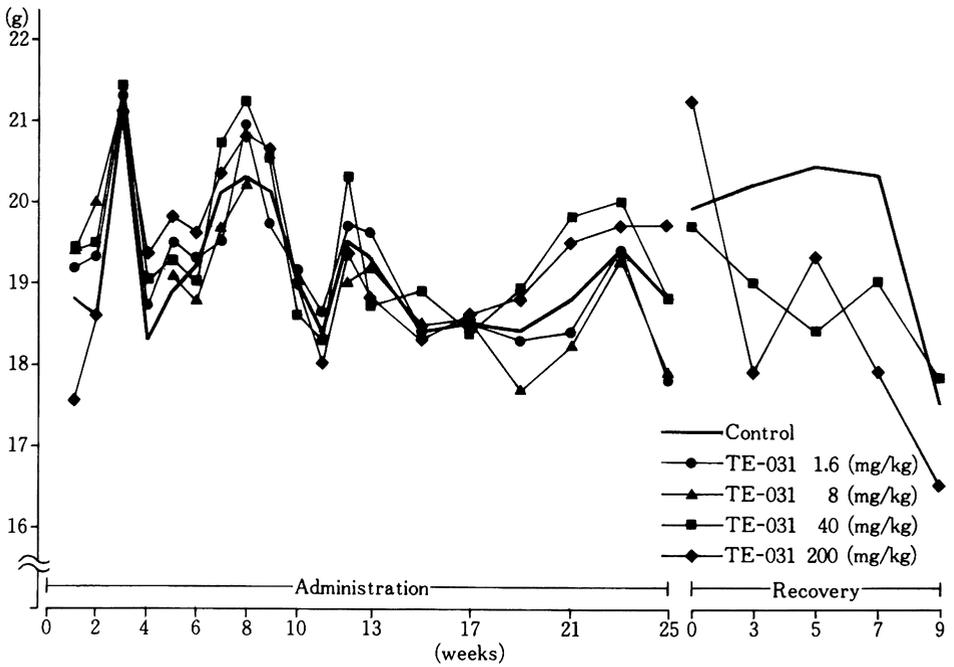


Fig. 4 Food consumption in female rats treated orally with TE-031 for 6 months, followed by a 2-month withdrawal period



かった。

4. 摂水量

摂水量の推移を Table 2, 3 に示す。

摂水量の増加は雌の40 mg/kg 以下の各群で投与28日後に、雌雄の200 mg/kg 群では投与28, 92(雌のみ)及び182日後のすべての測定日に認められた。この変化は休薬によりみられなくなった。

5. 眼科的検査

40 mg/kg 群の雄1例では投与92日後の検査で左眼球の突出及び眼珠白濁が認められ、投与182日後の検査では眼珠の突出及び眼珠の黄色化がみられた。そのほかの例では試験期間を通して異常は認められなかった。

6. 尿検査

尿の検査結果を Table 4, 5 に示す。

尿量の増加が雌雄の40 mg/kg 群で投与28日後に、雌雄の200 mg/kg 群では投与28, 92及び182(雄のみ)日後に認められた。尿定性ではpH値のごく軽度の低下が投与28日後の8 mg/kg 群を除く雄の各群と投与92日後の雄の200 mg/kg 群にみられたが、その他の項目には薬物投与に関連する変化は認められなかった。休薬により尿量の増加及びpHの低下は認められなくなった。投与終了時の尿分析では、ナトリウム量の増加及びカリウム量の減少が200 mg/kg 群の雄にみられた。

7. 血液学的検査

血液学的検査結果を Table 6, 7 に示す。

投与終了時の雄では、赤血球数の軽度の減少並びにMCV, MCH 及び MCHC の軽度の上昇が40及び200 mg/kg 群で認められ、さらに200 mg/kg 群ではヘマトクリット値の減少、好酸球数の増加及びプロトロンビン時間の軽度な延長がみられた。雌ではリンパ球数の軽度な増加が各群で認められた。これらの変化は休薬により40 mg/kg 群雄でのMCHの軽度な増加を除いていずれも認められなくなった。

8. 血液生化学的検査

血液生化学的検査結果を Table 8, 9 に示す。

投与終了時の雄では、GPT 活性の上昇が40, 200 mg/kg 群, GOT・Al-P 活性の上昇, 総コレステロール量, トリグリセライド量及びリン脂質量の低下が200 mg/kg 群で認められた。また、雌においてはAl-P 活性の上昇及びアルブミン量, A/G 比及びリン脂質量の低下が200 mg/kg 群でみられた。そのほかの項目にも有意な変動が認められたものの、いずれも軽度で用量反応関係のないか、あるいは毒性的意義に乏しいものであった。これらの変化は休薬により200 mg/kg 群雄のGOT・GPT 活性の上昇を除いていずれも認められなくなったが、A/G 比の軽度な上昇が雄の40及び200 mg/kg 群にみられた。

9. 臓器重量

絶対重量を Table 10, 11, 相対重量を Table 12, 13 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1.6, 8 mg/kg 群の雌及び200 mg/kg 群の雌雄に、肝臓及び脾臓重量の増加が200 mg/kg 群の雌にそれぞれ認められた。これらの変化は休薬によりいずれもみられなくなった。

10. 解剖所見

投与終了時の雄では、肺の黄白色病巣あるいは暗赤色化が1.6 mg/kg 群の1例と8 mg/kg 群の2例に、肝臓と横隔膜の癒着が8 mg/kg 群の1例に、精巣の充血性軟弱化が8 mg/kg 群の2例に観察された。また、眼科的検査で眼球突出及び眼珠に色調変化のみられた40 mg/kg 群の1例の眼珠は放血摘出後も鮮紅色を呈していた。雌では対照群の1例で右側外耳に1 cm×1.5 cm 大の類円形の膿瘍性腫瘍が認められたが、そのほかの投与群では特記すべき変化は観察されなかった。

休薬終了時には、対照群の雌1例に左側子宮角の糸状化及び卵管の欠除、40 mg/kg 群の雄1例に肺の白色巣が認められた。

11. 病理組織学的検査

病理組織学的検査結果を Table 14~16 に示す。

肝臓では投与終了時に多核肝細胞の増加が40及び200 mg/kg 群の雌雄に認められ、また40及び200 mg/kg 群の雄では対照群と比較して肝細胞の散在性微小壊死、巣状壊死、小円形細胞浸潤の増強がみられた。また、休薬終了時には、これらの変化のうち多核肝細胞の増加が200 mg/kg 群の雌雄と40 mg/kg 群の雄に残存し、さらに200 mg/kg 群の雄には巨細胞化した多核肝細胞の一部が空胞化する例が認められた。一方、40及び200 mg/kg 群における肝細胞の壊死及び小円形細胞浸潤の出現頻度には対照群との差はみられなくなった。そのほか投与期間及び休薬期間終了時を通して塩基性肝細胞あるいは明調性肝細胞からなる小巣状再生像が対照群を含む各群に散見されたが、休薬終了時の雄の200 mg/kg 群ではこれらの組織像が増加する傾向が認められた。なお、肝の電顕的検査においては多核肝細胞について精査したが、核ならびに胞体内微細器官に異常は認められなかった(Photo. 1~3)。

肝臓以外の臓器では、200 mg/kg 群の精巣に精細胞壊死、巨細胞出現、精子形成抑制あるいは精細管の萎縮を示す例が2/20例に認められたが、いずれも片側性で低頻度のものであった。その他に、腎臓、肺、心臓、腸間膜リンパ節、胸腺、骨髄、甲状腺、下垂体、脾臓、前立腺、乳腺、及び子宮に加齢性あるいは偶発性とみなされる変

化が観察され、いずれも対照群と200 mg/kg群との間に差はみられなかった。なお、40 mg/kgの眼球突出及び色調異常を示した例には水晶体の変化が認められたが片側性であり、その他の動物には眼球異常がみられないことから偶発性のものとみなされた。

Ⅲ. 考 察

TE-031の1.6, 8, 40及び200 mg/kgをラットに6か月間連日経口投与し、慢性毒性及びその回復性を検討した。

肝臓に対する影響としては亜急性毒性試験²⁾と同様に血清 GOT・GPT 活性の上昇、血清脂質量及びアルブミン量の減少、肝臓重量の増加、肝細胞の壊死性変化の増強、多核肝細胞の増加が200 mg/kg群に認められた。それら変化の一部は40 mg/kg群においてもみられ、投与期間の延長に伴って増強される傾向が窺われる。これらの肝障害性変化は亜急性毒性試験と同様に雌に較べて雄に低用量から認められたが、サル、イヌの血漿中 TE-031レベルの推移³⁻⁵⁾からは雌雄間に生体内動態の相違を示唆する変化がみられなかったことからその発現要因

は明らかにできなかった。肝細胞の壊死性変化は休薬により回復したが、血清 GOT・GPT 活性の上昇及び多核肝細胞の増加は亜急性毒性試験と同様に継続し、その原因についても明らかにできない。そのほか、対照群を含めてみられた塩基性あるいは明調性肝細胞からなる小巢性再生像が200 mg/kg群で休薬終了時に増強されて観察されたが、この変化は休薬により壊死に対する再生機能が亢進された結果生じたものと推察される。

腎臓に対する影響については200 mg/kg群の雌雄に尿量増加がみられるものの、雄に尿量の増加に関連する電解質の変動がみられる以外に腎機能障害を示唆する所見は認められず、組織学的にも異常はみられなかった。

その他の変化として盲腸重量の増加が1.6 mg/kgの低用量群からみられたが、器質的異常は観察されなかった。この変化はラットの亜急性毒性試験でも認められた所見で、抗生物質の投与により誘発される事がマウス及びラットでよく知られており^{6,7)}、TE-031の抗菌作用に伴った腸内細菌叢の変動に基づくものと考えられる。対照群を含む各群に散見された下腹部被毛の黄染は尿による汚染と考えられ、ウロビリニン体増加との関連性⁸⁾が示唆さ

Table 2 Water intake in male rats treated orally with TE-031 for 6 months, followed by a 2-month withdrawal period

Group (mg/kg)		Control	1.6	8	40	200
Treatment (days)	28	23.9±3.47 (27)	23.0±2.86 (20)	25.9±3.23 (20)	26.8±3.79 (26)	27.8±3.19(27)**
	92	22.1±3.04 (27)	22.1±2.56 (20)	22.3±3.05 (20)	23.7±4.42 (26)	24.6±3.50(27)
	182	21.0±3.38 (27)	20.9±3.16 (20)	21.0±2.60 (20)	22.9±3.53 (27)	26.1±3.79(27)**
Recovery (days)	60	20.8±2.61 (7)	/		20.3±3.13 (7)	19.8±2.75 (7)

Mean ± S.D. (g/day/rat)

() Number of animals

** Significant difference from control (DUNNETT'S or SCHEFFE'S test) at $p < 0.01$

Table 3 Water intake in female rats treated orally with TE-031 for 6 months, followed by a 2-month withdrawal period

Group (mg/kg)		Control	1.6	8	40	200
Treatment (days)	28	17.4±3.50 (27)	19.6±3.25(19)*	20.0±3.32(20)*	20.5±2.88(27)**	26.7±6.46(27)**
	92	16.7±3.17 (24)	17.8±3.55(20)	18.6±3.24(20)	18.3±3.76(26)	23.5±4.53(27)**
	182	18.5±2.95 (25)	19.1±3.12(19)	19.2±2.81(18)	19.7±3.78(25)	22.8±4.45(27)**
Recovery (days)	60	21.5±4.36 (7)	/		19.8±4.24 (7)	18.6±2.15 (7)

Mean ± S.D. (g/day/rat)

() : Number of animals

** : Significant difference from control (DUNNETT'S or SCHEFFE'S test) at $p < 0.01$

*, ** : Significant difference from control (MANN-WHITNEY U-test) at $p < 0.05$ and $p < 0.01$

Table 4 Urinary findings in male rats treated orally with TE-031 for 6 months, followed by a 2-month withdrawal period

Administration (days)	Group (mg/kg)		Control		1.6		8		40		200	
	No. of animals		No. of animals		No. of animals		No. of animals		No. of animals		No. of animals	
-1	pH	7.1 ± 0.3 (27)	27	7.1 ± 0.3 (20)	20	7.0 ± 0.0 (20)	20	7.3 ± 0.4 (27)	27	7.1 ± 0.4 (27)	27	7.1 ± 0.4 (27)
	Volume (ml/24h)	4 ± 1 (27)		4 ± 1 (20)		4 ± 1 (20)		5 ± 1 (27)		4 ± 1 (27)		4 ± 1 (27)
	Glucose	- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #
	Protein	27	21	20	12	20	18	27	23	27	27	15
28	Ketone bodies	19	8	12	8	17	3	18	2	27	24	3
	Occult blood	18	2	14	5	17	3	17	1	24	2	2
	pH	7.6 ± 0.6 (27)	27	7.3 ± 0.4* (20)	20	7.5 ± 0.5 (20)	20	7.2 ± 0.3* (27)	27	7.2 ± 0.3** (27)	27	7.2 ± 0.3** (27)
	Volume (ml/24h)	7 ± 2 (27)		7 ± 1 (20)		8 ± 3 (20)		9 ± 3* (26)		10 ± 3** (27)		10 ± 3** (27)
28	Glucose	- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #
	Protein	27	25	20	2	20	14	27	2	27	27	3
	Ketone bodies	27	2	20	16	20	6	27	2	27	27	5
	Occult blood	17	1	20	2	19	1*	24	3	25	2**	2**
92	pH	7.4 ± 0.7 (27)	27	7.4 ± 0.9 (20)	20	7.6 ± 0.7 (20)	20	7.3 ± 0.7 (27)	27	6.9 ± 0.6** (27)	27	6.9 ± 0.6** (27)
	Volume (ml/24h)	8 ± 2 (27)		8 ± 2 (20)		9 ± 2 (20)		9 ± 3 (26)		11 ± 2** (27)		11 ± 2** (27)
	Glucose	- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #
	Protein	27	8	20	4	20	3	27	7	27	27	11
182	Ketone bodies	27	2	20	11	20	5	27	15	27	27	13
	Occult blood	26	1	20	2	19	1	25	2	26	1	26
	pH	7.0 ± 0.2 (27)	27	7.1 ± 0.3 (20)	20	7.1 ± 0.3 (20)	20	7.1 ± 0.4 (27)	27	7.1 ± 0.3 (27)	27	7.1 ± 0.3 (27)
	Volume (ml/24h)	7 ± 2 (27)		8 ± 2 (20)		8 ± 2 (20)		9 ± 2 (27)		12 ± 3** (27)		12 ± 3** (27)
182	Creatinine (mg)	9.35 ± 1.26		9.69 ± 1.04		9.66 ± 1.30		9.00 ± 1.53		8.67 ± 1.34		8.67 ± 1.34
	Sodium ion (mEq)	1.20 ± 0.20		1.32 ± 0.18		1.34 ± 0.27		1.33 ± 0.28		1.48 ± 0.25**		1.48 ± 0.25**
	Potassium ion (mEq)	1.94 ± 0.22		2.03 ± 0.22		1.96 ± 0.25		1.78 ± 0.36		1.62 ± 0.29**		1.62 ± 0.29**
	Glucose	- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #
60	Protein	27	27	20	4	20	17*	27	1	27	27	7
	Ketone bodies	27	3	20	16	20	4	20	7	27	27	2
	Occult blood	23	1	17	3	16	4	20	7	25	2	25
	pH	6.5 ± 0.5 (7)	7	6.5 ± 0.5 (7)	7	6.6 ± 0.4 (7)	7	6.6 ± 0.4 (7)	7	6.7 ± 0.8 (7)	7	6.7 ± 0.8 (7)
60	Volume (ml/24h)	8 ± 2 (7)		8 ± 2 (7)		8 ± 2 (7)		8 ± 2 (7)		7 ± 2 (7)		7 ± 2 (7)
	Glucose	- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #
	Protein	7	2	7	5	7	4	7	3	7	7	4
	Ketone bodies	7	5	7	5	7	5	7	3	7	7	3
60	Occult blood	7	5	7	5	7	5	7	3	7	7	3
	Glucose	- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #
	Protein	7	2	7	5	7	5	7	3	7	7	4
	Ketone bodies	7	5	7	5	7	5	7	3	7	7	3
60	Occult blood	7	5	7	5	7	5	7	3	7	7	3
	Glucose	- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #
	Protein	7	2	7	5	7	5	7	3	7	7	4
	Ketone bodies	7	5	7	5	7	5	7	3	7	7	3

Mean ± S.D.

() Number of animals

** : Significant difference from control (DUNNETT'S or SCHEFFE'S test) at p < 0.01

#, ## : Significant difference from control (MANN-WHITNEY U-test) at p < 0.05 and p < 0.01

Glucose - Negative ± 0.1% ± : 0.25% ± : 0.5% ± : 1%
 Protein - : Negative ± Trace + : 30mg/dl + : 100mg/dl + : 300mg/dl
 Ketone bodies - : Negative ± Trace + : Small + : Middle + : Large
 Occult blood - : Negative ± Trace + : Small + : Middle + : Large

Table 5 Urinary findings in female rats treated orally with TE-031 for 6 months, followed by a 2-month withdrawal period

Administration (days)	Group (mg/kg)	Control		1.6		8		40		200	
		No. of animals		No. of animals		No. of animals		No. of animals		No. of animals	
-1	pH	27	7.5 ± 0.6 (27)	20	7.3 ± 0.5 (20)	20	7.3 ± 0.4 (20)	27	7.3 ± 0.4 (27)	27	7.2 ± 0.5 (27)
	Volume (ml/24h)		7 ± 2 (27)		6 ± 2 (20)		6 ± 1 (20)		6 ± 2 (27)		6 ± 2 (27)
	Glucose		- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #
	Protein		1 17 9		9 11		1 12 7		12 15		17 10
28	Protein		27		20		20		27		27
	Ketone bodies		27		20		20		27		27
	Occult blood		25 2		18 1 1		20		26 1		27
	No. of animals		27		20		20		27		27
92	pH		7.2 ± 0.4 (27)		7.4 ± 0.4 (20)		7.3 ± 0.4 (20)		7.3 ± 0.4 (27)		7.4 ± 0.3 (27)
	Volume (ml/24h)		7 ± 3 (27)		8 ± 2 (19)		8 ± 2 (20)		8 ± 2* (27)		11 ± 4** (27)
	Glucose		- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #
	Protein		7 9 11		1 8 11		2 10 8		6 17 4		6 15 5 1
182	Ketone bodies		27		20		20		27		27
	Occult blood		27		20		20		26 1		27
	No. of animals		27		20		20		27		27
	pH		7.3 ± 0.6 (27)		7.4 ± 0.7 (20)		7.5 ± 0.5 (20)		7.2 ± 0.3 (27)		7.4 ± 0.5 (27)
60	Volume (ml/24h)		7 ± 2 (24)		6 ± 2 (20)		7 ± 2 (20)		7 ± 2 (26)		10 ± 3** (27)
	Glucose		- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #
	Protein		3 14 10		1 10 8 1		1 11 8		10 17		1 18 7 1
	Occult blood		27		20		20		27		27
182	Volume (ml/24h)		7.2 ± 0.4 (27)		6.8 ± 0.6 (20)		7.3 ± 0.6 (20)		7.0 ± 0.6 (27)		7.2 ± 0.5 (27)
	Creatinine (mg)		7 ± 2 (25)		7 ± 2 (19)		7 ± 2 (18)		7 ± 2 (25)		9 ± 3 (27)
	Sodium ion (mEq)		5.46 ± 0.66		5.56 ± 0.63		5.80 ± 0.82		5.67 ± 0.81		5.50 ± 0.63
	Potassium ion (mEq)		1.33 ± 0.28		0.78 ± 0.14		0.77 ± 0.10		0.79 ± 0.13		0.84 ± 0.15
60	Glucose		- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #
	Protein		8 15 4		6 13 1		9 10 1		8 11 6 2		9 14 4
	Ketone bodies		27		20		20		26 1		27
	Occult blood		27		20		20		27		26 1
60	Volume (ml/24h)		7.6 ± 0.7 (7)		8 ± 2 (7)		6.6 ± 0.6 (7)		6.6 ± 0.6 (7)		7.4 ± 0.7 (7)
	Glucose		- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #		- ± + #
	Protein		4 3		7		7		1 5 1		3 3 1
	Occult blood		7		7		7		7		7

Mean ± S.D. () : Number of animals
 . : Significant difference from control (MANN-WHITNEY U-test) at p < 0.01
 + : 0.25% # : 0.5% ## : 1%
 - : Negative ± : Trace + : 30mg/dl # : 100mg/dl ## : 300mg/dl
 Ketone bodies - : Negative ± : Trace + : Small # : Middle ## : Large
 Occult blood - : Negative ± : Trace + : Small # : Middle ## : Large

Table 6 Hematological findings in male rats treated orally with TE-031 for 6 months, followed by a 2-month withdrawal period

Group (mg/kg)	Administration of TE-031 for 6 months				After 2 months recovery			
	Control	1.6	8	40	200	Control	40	200
No. of animals	20	20	20	20	20	7	7	7
Erythrocytes (10 ⁶ /mm ³)	10.22 ± 0.23	10.22 ± 0.19	10.15 ± 0.22	10.02 ± 0.19*	9.78 ± 0.24**	9.99 ± 0.37	9.73 ± 0.34	9.75 ± 0.27
Hemoglobin (g/dl)	17.7 ± 0.4	17.7 ± 0.4	17.7 ± 0.4	17.8 ± 0.4	17.4 ± 0.4	17.8 ± 0.4	18.2 ± 0.3	17.9 ± 0.3
Hematocrit (%)	48.0 ± 0.9	47.9 ± 0.7	48.1 ± 0.9	47.9 ± 1.0	46.4 ± 0.9**	46.7 ± 1.5	46.3 ± 1.5	46.2 ± 1.4
MCV (μm ³)	46.9 ± 0.4	46.9 ± 0.5	47.3 ± 0.6	47.7 ± 0.5**	47.5 ± 0.5**	46.8 ± 0.9	47.5 ± 0.6	47.3 ± 0.6
MCH (pg)	17.3 ± 0.3	17.3 ± 0.3	17.5 ± 0.4	17.8 ± 0.3**	17.8 ± 0.3**	17.8 ± 0.4	18.7 ± 0.5**	18.3 ± 0.5
MCHC (%)	36.9 ± 0.5	37.0 ± 0.5	36.9 ± 0.6	37.3 ± 0.5*	37.5 ± 0.3**	38.1 ± 0.8	39.3 ± 1.1	38.7 ± 1.1
Reticulocytes (%)	9 ± 3	9 ± 4	8 ± 3	8 ± 3	9 ± 4	9 ± 2	10 ± 3	10 ± 4
Platelets (10 ³ /mm ³)	657 ± 94	647 ± 60	624 ± 76	654 ± 53	685 ± 54	614 ± 47	646 ± 47	631 ± 51
Leucocytes (10 ³ /mm ³)	7.8 ± 1.6	7.5 ± 1.5	7.8 ± 1.4	7.7 ± 1.2	7.8 ± 1.4	8.4 ± 1.3	8.3 ± 1.6	7.2 ± 1.4
Differential ratio of leucocytes (%)								
Eosinophils	0.5 (0.0 ~ 1.0)	0.4 (0.0 ~ 1.0)	0.6 (0.0 ~ 2.0)	0.8 (0.0 ~ 2.0)	1.5** (0.0 ~ 4.0)	1.1 (0.0 ~ 3.0)	0.4 (0.0 ~ 1.0)	0.4 (0.0 ~ 1.0)
Basophils	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Neutrophils (seg.)	24.6 (17.0 ~ 39.0)	23.0 (9.0 ~ 37.0)	26.3 (13.0 ~ 41.0)	23.3 (13.0 ~ 38.0)	25.3 (16.0 ~ 41.0)	20.0 (11.0 ~ 40.0)	23.1 (18.0 ~ 28.0)	20.6 (14.0 ~ 26.0)
Neutrophils (stab.)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Monocytes	7.6 (3.0 ~ 22.0)	7.3 (4.0 ~ 17.0)	7.1 (3.0 ~ 13.0)	7.8 (2.0 ~ 18.0)	9.5 (2.0 ~ 21.0)	11.6 (4.0 ~ 17.0)	9.0 (6.0 ~ 15.0)	12.9 (9.0 ~ 19.0)
Lymphocytes	67.4 (56.0 ~ 76.0)	69.4 (55.0 ~ 82.0)	66.1 (47.0 ~ 79.0)	68.2 (51.0 ~ 80.0)	63.8 (52.0 ~ 77.0)	67.3 (53.0 ~ 78.0)	67.4 (63.0 ~ 72.0)	66.1 (60.0 ~ 73.0)
Others	0.3 (0.0 ~ 2.0)	0.2 (0.0 ~ 1.0)	0.1 (0.0 ~ 2.0)	0.1 (0.0 ~ 2.0)	0.1 (0.0 ~ 1.0)	0.0	0.3 (0.0 ~ 1.0)	0.1 (0.0 ~ 1.0)
Prothrombin time (sec.)	11.9 ± 0.2	11.8 ± 0.2	11.8 ± 0.3	11.9 ± 0.2	12.2 ± 0.4**	12.6 ± 0.4	12.5 ± 0.3	12.5 ± 0.2

*, ** : Significant difference from control (DUNNETT'S or SCHEFFE'S test) at p < 0.05 and p < 0.01

: Significant difference from control (MANN-WHITNEY U-test) at p < 0.01

Table 7 Hematological findings in female rats treated orally with TE-031 for 6 months, followed by a 2-month withdrawal period

Group (mg/kg)	Administration of TE-031 for 6 months						After 2 months recovery		
	Control	1.6	8	40	200	Control	40	200	
	No. of animals	18	20	20	20	7	7	7	
Erythrocytes ($10^9/\text{mm}^3$)	8.87 ± 0.19	8.79 ± 0.36	9.01 ± 0.24	8.96 ± 0.25	8.93 ± 0.25	8.46 ± 0.22	8.45 ± 0.28	8.44 ± 0.46	
Hemoglobin (g/dl)	17.1 ± 0.3	17.1 ± 0.4	17.5 ± 0.4	17.4 ± 0.5	17.3 ± 0.4	16.8 ± 0.4	17.0 ± 0.4	16.9 ± 0.7	
Hematocrit (%)	45.5 ± 0.9	45.4 ± 1.4	46.4 ± 1.2	46.4 ± 1.6	46.0 ± 1.2	43.8 ± 0.9	43.7 ± 1.5	43.4 ± 2.4	
MCV (μm^3)	51.2 ± 0.5	51.6 ± 0.9	51.5 ± 0.4	51.7 ± 0.5	51.5 ± 0.3	51.7 ± 0.4	51.7 ± 0.4	51.4 ± 0.3	
MCH (pg)	19.3 ± 0.3	19.5 ± 0.6	19.4 ± 0.3	19.4 ± 0.2	19.4 ± 0.3	19.8 ± 0.2	20.1 ± 0.4	20.0 ± 0.4	
MCHC (%)	37.6 ± 0.5	37.7 ± 0.7	37.7 ± 0.5	37.5 ± 0.4	37.7 ± 0.5	38.3 ± 0.3	38.8 ± 0.6	38.9 ± 0.9	
Reticulocytes (%)	7 ± 4	9 ± 4	7 ± 2	7 ± 3	7 ± 2	9 ± 5	8 ± 2	10 ± 3	
Platelets ($10^3/\text{mm}^3$)	648 ± 67	609 ± 68	654 ± 62	634 ± 54	685 ± 50	622 ± 74	590 ± 57	586 ± 52	
Leucocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	5.6 ± 1.3	5.5 ± 1.1	5.6 ± 1.0	5.3 ± 1.1	6.3 ± 1.5	6.4 ± 1.2	5.2 ± 1.1	5.9 ± 0.9	
Differential ratio of leucocytes (%)									
Eosinophils	0.5 (0.0 ~ 2.0)	0.8 (0.0 ~ 2.0)	0.9 (0.0 ~ 4.0)	0.8 (0.0 ~ 2.0)	1.4 (0.0 ~ 5.0)	0.7 (0.0 ~ 2.0)	0.9 (0.0 ~ 2.0)	1.0 (0.0 ~ 2.0)	
Basophils	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
Neutrophils (seg.)	22.1 (8.0 ~ 38.0)	15.9 (6.0 ~ 38.0)	17.8 (9.0 ~ 31.0)	17.4 (9.0 ~ 25.0)	18.3 (11.0 ~ 32.0)	20.0 (13.0 ~ 31.0)	13.7 (10.0 ~ 17.0)	13.1 (8.0 ~ 19.0)	
Neutrophils (stab.)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
Monocytes	7.3 (2.0 ~ 13.0)	6.2 (0.0 ~ 23.0)	4.7 (1.0 ~ 9.0)	5.8 (3.0 ~ 13.0)	5.6 (1.0 ~ 11.0)	9.4 (0.0 ~ 29.0)	4.9 (0.0 ~ 14.0)	7.7 (0.0 ~ 16.0)	
Lymphocytes	70.2 (51.0 ~ 89.0)	77.1 [#] (53.0 ~ 87.0)	76.7 [#] (65.0 ~ 86.0)	76.1 [#] (68.0 ~ 87.0)	74.8 [#] (60.0 ~ 86.0)	69.9 (56.0 ~ 81.0)	80.6 (69.0 ~ 90.0)	78.1 (70.0 ~ 90.0)	
Others	0.2 (0.0 ~ 1.0)	0.4 (0.0 ~ 2.0)	0.2 (0.0 ~ 1.0)	0.3 (0.0 ~ 1.0)	0.2 (0.0 ~ 1.0)	0.4 (0.0 ~ 1.0)	0.3 (0.0 ~ 1.0)	0.3 (0.0 ~ 1.0)	
Prothrombin time (sec.)	11.8 ± 0.5 ^{a)}	11.8 ± 0.3 ^{b)}	11.9 ± 0.4	11.9 ± 0.4 ^{b)}	12.1 ± 0.4 ^{a)}	11.7 ± 0.2	11.8 ± 0.4	11.9 ± 0.3	

[#], ^{**} : Significant difference from control (MANN-WHITNEY U-test) at $p < 0.05$ and $p < 0.01$

^{a)}, ^{b)} : The data obtained from 18 and 19 animals

Table 8 Biochemical findings in male rats treated orally with TE-031 for 6 months, followed by a 2-month withdrawal period

Group (mg/kg)	Administration of TE-031 for 6 months						After 2 months recovery		
	Control	1.6	8	40	200	Control	40	200	
	No. of animals	20	20	20	20	7	7	7	
Glucose (mg/dl)	178 ± 23	176 ± 18	188 ± 27	185 ± 17	180 ± 20	206 ± 18	209 ± 26	206 ± 21	
Total protein (g/dl)	7.1 ± 0.2	7.0 ± 0.2	6.9 ± 0.2**	6.9 ± 0.2**	6.9 ± 0.2*	6.9 ± 0.1	6.8 ± 0.2	6.9 ± 0.2	
Albumin (g/dl)	4.2 ± 0.1	4.3 ± 0.1	4.3 ± 0.1	4.3 ± 0.1	4.1 ± 0.1	4.0 ± 0.1	4.1 ± 0.2	4.1 ± 0.2	
A/G ratio	1.47 ± 0.08	1.52 ± 0.07	1.61 ± 0.08**	1.60 ± 0.09**	1.47 ± 0.07	1.31 ± 0.08	1.50 ± 0.10**	1.53 ± 0.11**	
BUN (mg/dl)	21.5 ± 1.5	21.9 ± 1.5	21.8 ± 1.4	22.2 ± 2.0	22.6 ± 1.9	22.7 ± 0.9	22.0 ± 1.3	22.7 ± 1.1	
Creatinine (mg/dl)	0.59 ± 0.15	0.57 ± 0.10	0.57 ± 0.11	0.57 ± 0.10	0.56 ± 0.13	0.63 ± 0.06	0.72 ± 0.10	0.66 ± 0.10	
Total bilirubin (mg/dl)	0.36 ± 0.10	0.35 ± 0.12	0.36 ± 0.08	0.33 ± 0.15	0.21 ± 0.06**	0.34 ± 0.05	0.40 ± 0.18	0.35 ± 0.12	
Total cholesterol (mg/dl)	75 ± 8	74 ± 7	73 ± 6	76 ± 8	67 ± 6**	85 ± 18	77 ± 8	79 ± 10	
Triglyceride (mg/dl)	184 ± 46	197 ± 59	195 ± 40	170 ± 45	92 ± 23**	207 ± 56	242 ± 61	203 ± 54	
Phospholipid (mg/dl)	153 ± 12	152 ± 13	149 ± 14	149 ± 15	124 ± 10**	168 ± 26	165 ± 12	162 ± 16	
GOT (IU/L)	216 ± 52	195 ± 44	220 ± 71	263 ± 76	405 ± 117**	260 ± 96	344 ± 84	594 ± 132**	
GPT (IU/L)	150 ± 48	125 ± 28	157 ± 68	209 ± 72**	445 ± 135**	158 ± 49	205 ± 49	382 ± 88**	
AI-P (K/AU)	39.5 ± 7.2	39.5 ± 4.3	38.6 ± 4.7	41.7 ± 6.4	50.1 ± 6.4**	36.9 ± 4.0	37.1 ± 1.8	38.0 ± 3.5	
LDH (IU/L)	1311 ± 209	1221 ± 212	1103 ± 252	1197 ± 252	1218 ± 205	1128 ± 276	1162 ± 257	1391 ± 275	
I. phosphorus (mg/dl)	5.3 ± 0.8	5.0 ± 0.7	4.9 ± 0.7	5.1 ± 0.6	5.1 ± 0.5	4.6 ± 0.3	4.3 ± 0.3	4.7 ± 0.7	
Sodium (mEq/L)	123 ± 3	121 ± 1**	120 ± 1**	121 ± 1**	121 ± 1**	136 ± 1	135 ± 1	137 ± 1	
Potassium (mEq/L)	4.8 ± 0.4	4.8 ± 0.4	4.7 ± 0.4	4.7 ± 0.7	5.0 ± 0.6	4.5 ± 0.2	4.6 ± 0.3	4.5 ± 0.3	
Calcium (mg/dl)	10.8 ± 0.1	10.7 ± 0.2	10.6 ± 0.2**	10.3 ± 0.7**	10.6 ± 0.2**	10.7 ± 0.2	10.8 ± 0.2	10.9 ± 0.2	

Mean ± S.D.

*, ** : Significant difference from control (DUNNETT's or SCHEFFE's test) at p < 0.05 and p < 0.01

#, ## : Significant difference from control (MANN-WHITNEY U-test) at p < 0.05 and p < 0.01

Table 9 Biochemical findings in female rats treated orally with TE-031 for 6 months, followed by a 2-month withdrawal period

Group (mg/kg)	Administration of TE-031 for 6 months						After 2 months recovery		
	Control	1.6	8	40	200	Control	40	200	
	No. of animals	20	20	20	20	7	7	7	
Glucose (mg/dl)	169 ± 22	174 ± 18	169 ± 15	168 ± 14	169 ± 27	185 ± 11	192 ± 9	191 ± 13	
Total protein (g/dl)	7.1 ± 0.3	7.0 ± 0.3	7.1 ± 0.3	7.2 ± 0.5	6.8 ± 0.3	7.6 ± 0.3	7.3 ± 0.4	7.1 ± 0.3	
Albumin (g/dl)	4.4 ± 0.2	4.4 ± 0.2	4.5 ± 0.2	4.4 ± 0.3	4.1 ± 0.2**	4.8 ± 0.2	4.7 ± 0.2	4.5 ± 0.2	
A/G ratio	1.65 ± 0.11	1.71 ± 0.06	1.68 ± 0.09	1.63 ± 0.06	1.49 ± 0.10**	1.72 ± 0.08	1.76 ± 0.07	1.75 ± 0.08	
BUN (mg/dl)	20.9 ± 2.0	20.5 ± 1.9	20.6 ± 3.2	21.5 ± 2.6	21.9 ± 2.0	24.8 ± 2.4	25.7 ± 1.5	24.1 ± 1.5	
Creatinine (mg/dl)	0.63 ± 0.11	0.61 ± 0.17	0.65 ± 0.14	0.64 ± 0.17	0.60 ± 0.16	0.59 ± 0.14	0.64 ± 0.17	0.60 ± 0.05	
Total bilirubin (mg/dl)	0.23 ± 0.13	0.25 ± 0.10	0.21 ± 0.11	0.24 ± 0.12	0.16 ± 0.07	0.33 ± 0.09	0.32 ± 0.07	0.28 ± 0.05	
Total cholesterol (mg/dl)	100 ± 8	97 ± 9	100 ± 7	99 ± 14	91 ± 10	119 ± 10	113 ± 8	108 ± 9	
Triglyceride (mg/dl)	90 ± 29	90 ± 30	91 ± 25	99 ± 34	70 ± 33	139 ± 35	145 ± 39	123 ± 31	
Phospholipid (mg/dl)	184 ± 15	179 ± 25	188 ± 13	189 ± 26	160 ± 18**	222 ± 17	213 ± 14	202 ± 18	
GOT (IU/L)	208 ± 77	194 ± 60	156 ± 36*	172 ± 69	110 ± 17**	308 ± 130	240 ± 77	191 ± 47	
GPT (IU/L)	149 ± 57	127 ± 41	106 ± 32*	122 ± 54	83 ± 20**	164 ± 63	136 ± 42	110 ± 23	
Al-P (K/AU)	39.9 ± 5.8	40.8 ± 6.4	39.1 ± 4.9	42.8 ± 6.8	48.2 ± 5.1**	37.4 ± 2.2	38.2 ± 4.4	37.7 ± 3.7	
LDH (IU/L)	906 ± 267	911 ± 305	785 ± 300	917 ± 348	756 ± 221	838 ± 243	682 ± 169	683 ± 165	
I. phosphorus (mg/dl)	4.0 ± 1.0	4.4 ± 0.9	4.3 ± 0.7	4.6 ± 1.0	4.6 ± 0.8	3.2 ± 0.5	3.1 ± 0.5	3.3 ± 0.5	
Sodium (mEq/L)	138 ± 2	137 ± 2	137 ± 2	139 ± 2	138 ± 2	137 ± 1	137 ± 0	137 ± 1	
Potassium (mEq/L)	4.5 ± 0.8	4.5 ± 0.7	4.5 ± 0.7	4.5 ± 0.5	4.6 ± 0.5	4.3 ± 0.3	4.2 ± 0.1	4.0 ± 0.2**	
Calcium (mg/dl)	10.6 ± 0.4	11.3 ± 0.4**	11.7 ± 0.2**	11.6 ± 0.4**	11.3 ± 0.3**	11.4 ± 0.3	11.2 ± 0.3	11.0 ± 0.3	

Mean ± S.D.

** . Significant difference from control (DUNNETT's or SCHEFFE's test) at p < 0.01

* , * . Significant difference from control (MANN-WHITNEY U-test) at p < 0.05 and p < 0.01

Table 10 Absolute organ weights in male rats treated orally with TE-031 for 6 months, followed by a 2-month withdrawal period

Group (mg/kg)	Administration of TE-031 for 6 months						After 2 months recovery		
	Control	1.6	8	40	200	Control	40	200	
	No. of animals	20	20	20	20	7	7	7	
Brain (g)	1.78 ± 0.09	1.75 ± 0.09	1.73 ± 0.07	1.72 ± 0.09	1.73 ± 0.09	1.79 ± 0.05	1.77 ± 0.07	1.77 ± 0.08	
Heart (mg)	948 ± 56	950 ± 66	931 ± 63	926 ± 51	945 ± 72**	996 ± 76	962 ± 38	937 ± 54	
Lung (mg)	1140 ± 164	1125 ± 143	1192 ± 291	1204 ± 220	1144 ± 246	1162 ± 65	1213 ± 216	1131 ± 58	
Liver (g)	12.51 ± 0.82	12.38 ± 0.86	12.45 ± 1.00	13.02 ± 0.98	12.84 ± 0.77	14.05 ± 1.66	13.80 ± 1.17	13.00 ± 1.33	
Kidney (g)	2.34 ± 0.14	2.33 ± 0.14	2.33 ± 0.17	2.40 ± 0.12	2.32 ± 0.20	2.48 ± 0.17	2.43 ± 0.14	2.48 ± 0.21	
Spleen (mg)	624 ± 44	614 ± 51	610 ± 51	605 ± 42	607 ± 45	651 ± 78	622 ± 49	620 ± 71	
Thymus (mg)	135 ± 22	132 ± 24	134 ± 19	131 ± 24	111 ± 17**	110 ± 15	115 ± 17	110 ± 27	
Hypophysis (mg)	8 ± 2	8 ± 2	8 ± 2	9 ± 1	8 ± 2	9 ± 1	9 ± 2	9 ± 2	
Thyroid gland (mg)	23 ± 5	21 ± 4	22 ± 6	25 ± 5	23 ± 6	26 ± 4	25 ± 5	23 ± 3	
Adrenal gland (mg)	47 ± 8	48 ± 5	47 ± 7	50 ± 5	49 ± 7	47 ± 3	42 ± 8	46 ± 7	
Testis (g)	3.02 ± 0.19	3.03 ± 0.16	3.03 ± 0.19	3.02 ± 0.13	2.85 ± 0.23*	3.00 ± 0.22	3.10 ± 0.14	2.96 ± 0.22	
Seminal vesicle (mg)	1134 ± 226	1049 ± 202	1094 ± 182	1070 ± 193	1082 ± 197	1130 ± 213	1077 ± 243	1175 ± 391	
Prostate (mg)	1139 ± 266	1142 ± 294	1152 ± 240	1172 ± 379	1077 ± 287	1134 ± 87	1194 ± 206	1166 ± 106	
Caecum (g)	6.20 ± 1.14	6.27 ± 0.88	5.71 ± 1.59	6.38 ± 1.11	7.52 ± 1.17**	5.22 ± 0.72	5.52 ± 1.10	5.38 ± 0.87	
Final body weight (g)	393.2 ± 25.3	388.9 ± 21.8	388.7 ± 23.8	382.8 ± 23.4	345.0 ± 23.0**	411.8 ± 29.1	409.4 ± 22.3	377.5 ± 21.2	

Mean ± S.D.

*** : Significant difference from control (DUNNETT's or SCHEFFE's test) at p < 0.05 and P < 0.01

Table 11 Absolute organ weights in female rats treated orally with TE-031 for 6 months, followed by a 2-month withdrawal period

Group (mg/kg)	Administration of TE-031 for 6 months						After 2 months recovery		
	Contrl	1.6	8	40	200	Control	40	200	
	No. of animals	20	20	20	20	7	7	7	
Brain (g)	1.55 ± 0.06	1.57 ± 0.06	1.58 ± 0.05	1.53 ± 0.08	1.56 ± 0.06	1.70 ± 0.14	1.62 ± 0.07	1.58 ± 0.04	
Heart (mg)	608 ± 42	609 ± 28	619 ± 44	596 ± 41	590 ± 35	665 ± 39	669 ± 38	635 ± 28	
Lung (mg)	800 ± 84	841 ± 63	823 ± 71	808 ± 98	825 ± 65	884 ± 115	872 ± 119	858 ± 65	
Liver (g)	6.63 ± 0.61	6.70 ± 0.35	6.60 ± 0.47	6.78 ± 0.77	7.17 ± 0.49**	7.48 ± 0.52	7.36 ± 0.74	7.31 ± 0.71	
Kidney (g)	1.35 ± 0.11	1.34 ± 0.08	1.33 ± 0.08	1.35 ± 0.11	1.39 ± 0.06	1.45 ± 0.11	1.42 ± 0.08	1.40 ± 0.09	
Spleen (mg)	431 ± 45	439 ± 49	424 ± 37	430 ± 48	481 ± 32**	428 ± 45	419 ± 68	445 ± 19	
Thymus (mg)	123 ± 22	129 ± 18	131 ± 9	126 ± 17	125 ± 17	109 ± 11	105 ± 17	110 ± 13	
Hypophysis (mg)	13 ± 3	15 ± 3	13 ± 3	13 ± 3	14 ± 3	15 ± 3	12 ± 4	13 ± 2	
Thyroid gland (mg)	20 ± 4	19 ± 4	20 ± 7	21 ± 6	20 ± 5	23 ± 6	20 ± 2	24 ± 2	
Adrenal gland (mg)	56 ± 5	57 ± 4	58 ± 6	57 ± 6	63 ± 5**	64 ± 4	60 ± 4	60 ± 6	
Ovary (mg)	85 ± 19	100 ± 29	93 ± 15	84 ± 20	92 ± 17	95 ± 20	101 ± 20	93 ± 24	
Uterus (mg)	779 ± 243	780 ± 260	712 ± 190	687 ± 218	764 ± 283	626 ± 134	822 ± 306	748 ± 251	
Caecum (g)	4.29 ± 1.01	4.73 ± 0.72*	4.65 ± 0.55*	4.63 ± 0.47	5.51 ± 0.90**	3.87 ± 0.51	3.74 ± 0.66	3.91 ± 0.69	
Final body weight (g)	211.1 ± 12.1	210.1 ± 9.5	210.1 ± 10.8	212.0 ± 15.3	204.1 ± 12.1	224.2 ± 16.2	224.0 ± 18.7	213.0 ± 18.6	

Mean ± S.D.

** : Significant difference from control (DUNNETT's or SCHEFFE's test) at $p < 0.01$ * , ** : Significant difference from control (MANN-WHITNEY U-test) at $p < 0.05$ and $p < 0.01$

Table 12 Relative organ weights in male rats treated orally with TE-031 for 6 months, followed by a 2-month withdrawal period

Group (mg/kg)	Administration of TE-031 for 6 months					After 2 months recovery		
	Control	1.6	8	40	200	Control	40	200
No. of animals	20	20	20	20	20	7	7	7
Brain (g%)	0.45 ± 0.04	0.44 ± 0.02	0.44 ± 0.02	0.45 ± 0.03	0.50 ± 0.03**	0.43 ± 0.03	0.43 ± 0.02	0.46 ± 0.03
Heart (mg%)	242 ± 12	244 ± 12	240 ± 8	242 ± 10	245 ± 15	242 ± 11	236 ± 16	249 ± 16
Lung (mg%)	292 ± 52	290 ± 44	307 ± 77	315 ± 55	333 ± 72	283 ± 16	297 ± 60	300 ± 25
Liver (g%)	3.18 ± 0.13	3.18 ± 0.14	3.20 ± 0.17	3.40 ± 0.10**	3.72 ± 0.16**	3.40 ± 0.17	3.36 ± 0.14	3.44 ± 0.24
Kidney (g%)	0.59 ± 0.03	0.59 ± 0.02	0.59 ± 0.03	0.62 ± 0.03**	0.67 ± 0.03**	0.60 ± 0.02	0.59 ± 0.01	0.65 ± 0.03**
Spleen (mg%)	159 ± 11	158 ± 9	157 ± 6	158 ± 7	176 ± 10**	158 ± 13	152 ± 6	164 ± 12
Thymus (mg%)	34 ± 5	34 ± 6	35 ± 5	34 ± 6	32 ± 4	27 ± 3	28 ± 5	29 ± 8
Hypophysis (mg%)	2 ± 1	2 ± 1	2 ± 1	2 ± 0	2 ± 1	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0
Thyroid gland (mg%)	6 ± 1	5 ± 1	5 ± 1	6 ± 1	7 ± 2	6 ± 1	6 ± 1	6 ± 1
Adrenal gland (mg%)	12 ± 2	12 ± 1	12 ± 2	13 ± 1	14 ± 2**	11 ± 1	10 ± 2	12 ± 2
Testis (g%)	0.77 ± 0.04	0.79 ± 0.04	0.77 ± 0.03	0.79 ± 0.04	0.82 ± 0.06**	0.73 ± 0.06	0.76 ± 0.04	0.78 ± 0.05
Seminal vesicle (mg%)	290 ± 64	271 ± 55	282 ± 45	280 ± 50	314 ± 54	277 ± 62	263 ± 60	313 ± 106
Prostate (mg%)	291 ± 72	295 ± 78	297 ± 61	307 ± 100	312 ± 82	277 ± 31	292 ± 52	309 ± 26
Caecum (g%)	1.58 ± 0.29	1.62 ± 0.26	1.46 ± 0.38	1.66 ± 0.26	2.17 ± 0.29**	1.26 ± 0.10	1.34 ± 0.21	1.41 ± 0.16

Mean ± S.D.

** : Significant difference from control (DUNNETT'S or SCHEFFE'S test) at $p < 0.01$ # : Significant difference from control (MANN-WHITNEY U-test) at $p < 0.01$

Table 13 Relative organ weights in female rats treated orally with TE-031 for 6 months, followed by a 2-month withdrawal period

Group (mg/kg)	Administration of TE-031 for 6 months					After 2 months recovery		
	Control	1.6	8	40	200	Control	40	200
No. of animals	20	20	20	20	20	7	7	7
Brain (g%)	0.73 ± 0.04	0.74 ± 0.04	0.75 ± 0.04	0.72 ± 0.05	0.76 ± 0.05	0.75 ± 0.07	0.72 ± 0.07	0.74 ± 0.06
Heart (mg%)	288 ± 16	290 ± 10	295 ± 18	281 ± 11	289 ± 16	297 ± 14	300 ± 20	300 ± 25
Lung (mg%)	380 ± 41	401 ± 30	392 ± 33	381 ± 43	405 ± 39	393 ± 36	388 ± 31	404 ± 29
Liver (g%)	3.13 ± 0.23	3.19 ± 0.14	3.14 ± 0.18	3.19 ± 0.23	3.51 ± 0.20**	3.34 ± 0.13	3.28 ± 0.12	3.42 ± 0.15
Kidney (g%)	0.63 ± 0.05	0.63 ± 0.03	0.63 ± 0.03	0.63 ± 0.04	0.68 ± 0.04**	0.64 ± 0.04	0.63 ± 0.04	0.65 ± 0.03
Spleen (mg%)	204 ± 16	209 ± 21	202 ± 15	203 ± 20	236 ± 19**	191 ± 12	187 ± 22	210 ± 20
Thymus (mg%)	58 ± 9	61 ± 8	63 ± 5	60 ± 7	61 ± 8	49 ± 6	47 ± 4	52 ± 5
Hypophysis (mg%)	6 ± 2	7 ± 1	6 ± 1	6 ± 1	7 ± 1	7 ± 1	5 ± 2	6 ± 1
Thyroid gland (mg%)	9 ± 2	9 ± 2	10 ± 3	10 ± 3	10 ± 3	11 ± 3	9 ± 1	11 ± 1
Adrenal gland (mg%)	27 ± 2	27 ± 2	27 ± 3	27 ± 2	31 ± 3	28 ± 2	27 ± 3	28 ± 5
Ovary (mg%)	40 ± 9	48 ± 14	44 ± 8	40 ± 10	45 ± 8	42 ± 8	45 ± 10	43 ± 10
Uterus (mg%)	370 ± 116	372 ± 126	338 ± 84	327 ± 111	381 ± 161	279 ± 59	367 ± 133	347 ± 92
Caecum (g%)	2.02 ± 0.42	2.25 ± 0.36**	2.21 ± 0.26**	2.19 ± 0.22**	2.70 ± 0.46**	1.73 ± 0.28	1.66 ± 0.20	1.82 ± 0.21

Mean ± S.D.

** Significant difference from control (DUNNETT'S or SCHEFFE'S test) at $p < 0.01$ *, ** Significant difference from control (MANN-WHITNEY U-test) at $p < 0.05$ and $p < 0.01$

Table 14-1 Histopathological findings in male rats treated orally with TE-031 for 6 months

Group (mg/kg)	Control		1.6		8		40		200			
	-	±	+	#	-	±	+	#	-	±	+	#
Lung	18	2	20	2	20	20	20	20	17	±	+	±
Foamy cell formation in alveoli	18	2	N.E.		N.E.							3
Calcification of pulmonary arteries	19	1										4
Dysplasia												20
Liver	20		20	20	20	20	10	7	2	1	19	19**
Increased multinucleated hepatocytes	18	2	20	20	18	2	11	9		2	18	18**
Minimal necrosis of hepatocytes	16	4	18	2	15	5	14	6		4	16	16**
Focal necrosis of hepatocytes												
Small focal regeneration of hepatocytes	19	1	19	1	19	1	20			18	2	
with basophilic cytoplasm	20		19	1	18	2	20			19	1	
with clear cytoplasm	13	6	1	12	8	8	11	1	7	11	2	2**
Small round cell infiltration	6	11	3	12	6	2	7	12	1	8	11	1
Granuloma-like changes	17	3	1	19	1	18	2		17	3	17	3
Cell infiltration in Gussow's sheath	16	3	1	15	4	1	19	1	17	3	17	3
Bile duct hyperplasia												
Kidney	4	6	10								1	5
Cast formation in tubular lumina	15	4	1		N.E.						13	7
Interstitial cell infiltration	6	11	3								4	13
Regeneration of tubular epithelia	10											10
Deposition of hyaline droplets in tubular epithelia												
Heart	17	3									20	
Necrosis of heart muscle fibers	19	1									20	
Cell infiltration	2	7	11								6	8
Phagocytosis												6
Mesenteric lymph nodes	20											20
Swelling of reticulum cells	13	7									16	4
Dilatation of lymphatic sinus												
Thymus												
Cortical atrophy	20											20

- : Normal ± : Slight + : Moderate # : Severe
 ** : Significant difference from control (MANN-WHITNEY U-test) at p < 0.01
 N.E. : Not examined

Table 14-2 Histopathological findings in male rats treated orally with TE-031 for 6 months

	Control		1.6		8		40		200	
	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Femoral bone marrow	19	1	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	17	3
Proliferation of reticulum cells	20									
Thyroid										
Little colloid formation	18	2	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	18	2
Ultimibranchial body										
Hypophysis										
Cyst formation	16	2	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	20	
Pancreas										
Proliferation of islets of LANGERHANS	19	1							20	
Hypertrophy of islets of LANGERHANS	19	1	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	19	1
Interstitial cell infiltration	17	3							18	2
Proliferation of pancreatic ducts	18	1		1					18	2
Testis										
Atrophy of seminiferous tubuli	20						20		19	1
Necrosis of spermatogenic cells	20						20		18	2
Giant cell formation	20						20		18	1
Inhibition of spermatogenesis	20						20		18	2
Prostate										
Cell infiltration	18	2	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	17	2
Interstitial proliferation	20								19	1
Mammary gland										
Proliferation of mammary gland	11	9	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	14	6

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

N.E. : Not examined

Table 15-1 Histopathological findings in female rats treated orally with TE-031 for 6 months

Group (mg/kg)	Control		1.6		8		40		200			
	-	±	+	#	-	±	+	#	-	±	+	#
Lung	19	1	19	1	20	1	20	1	20	1	20	1
Thickening of alveolar septa	19	1	N.E.		N.E.		N.E.		19	1	19	1
Foamy cell formation in alveoli	17	3							19	1		
Calcification of pulmonary arteries												
Uterus	10	4	6		N.E.		N.E.		14	6	20	
Dilatation of uterine cavity	19	1							20			
Endometrial stromal polyp												
Liver	20		20		20	16	4		19	1	18	2
Increased multinucleated hepatocytes	19	1	20		20	19	1		20		16	4
Minimal necrosis of hepatocytes	19	1	20		20	19	1		20		18	2
Focal necrosis of hepatocytes	19	1	20		20	19	1		20		16	4
Small focal regeneration of hepatocytes												
with basophilic cytoplasm	20		19	1	20	18	2		19	1	19	1
Small round cell infiltration	9	11	10	10	13	7	6	14	6	13	6	13
Granuloma-like changes	6	6	7	4	7	7	6	11	8	7	8	7
Cell infiltration in Gussow's sheath	20		20		18	2	17	3	20		20	
Bile duct hyperplasia	19	1	19	1	16	4	16	4	15	5	15	5
Kidney												
Interstitial cell infiltration	20								18	2		
Calcification	19	1							20			
Regeneration of tubular epithelia	20								18	2		
Proliferation of epithelia covering papilla	19	1			N.E.		N.E.		20		10	
Deposition of hyaline droplets in tubular epithelia	10											
Heart												
Phagocytosis	8	10	2		N.E.		N.E.		9	10	1	
Mesenteric lymph nodes												
Swelling of reticulum cells	20								20			
Dilatation of lymphatic sinus	12	8							12	8		

- Normal ± : Slight + : Moderate # : Severe
 ## Significant difference from control (MANN-WHITNEY U-test) at p < 0.01
 N.E. : Not examined

Table 15-2 Histopathological findings in female rats treated orally with TE-031 for 6 months

	Control		1.6		8		40		200				
	-	±	+	#	-	±	+	#	-	±	+	#	
Thymus	20		20		20		20		20		20		
Cortical atrophy	20		N.E.		N.E.		N.E.		20				
Femoral bone marrow													
Proliferation of reticulum cells	1	13	6								4	10	6
Thyroid													
Ultimibranchial body													
Hypophysis	17	3			N.E.		N.E.		N.E.		18		
Congestion in anterior lobe	19	1			N.E.		N.E.		N.E.		19		
Tumor	19	1			N.E.		N.E.		N.E.		20		
Cyst formation	19	1			N.E.		N.E.		N.E.		16		
Pancreas													
Interstitial cell infiltration	19	1			N.E.		N.E.		N.E.		19		
Proliferation of pancreatic ducts	18	2			N.E.		N.E.		N.E.		17		

- : Normal ± : Slight + Moderate # : Severe

N.E. : Not examined

Table 16 Histopathological findings in male and female rats at the end of 2-month withdrawal period after oral administration of TE-031 for 6 months.

	Male					Female					
	Control		200		40	Control		200		40	200
	-	±	+	±		+	±	+	±		
Liver	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Increased multinucleated hepatocytes	7	7	1	5	1**	7**	7	7	7	7	7
Vacuolation of multinucleated hepatocytes	6	1	6	1	4	3	6	1	6	1	7
Minimal necrosis of hepatocytes	4	3	5	2	6	1	6	1	7	6	1
Focal necrosis of hepatocytes	7	7	7	7	3	4	6	1	6	1	7
Small focal regeneration of hepatocytes with basophilic cytoplasm	6	1	7	7	5	2	7	7	7	6	1
Small round cell infiltration	6	1	3	4	3	4	4	3	4	3	4
Granuloma-like changes	1	4	3	2	2	3	4	1	2	4	2
Cell infiltration in Gussow's sheath	6	1	7	7	7	7	7	5	2	7	7
Bile duct hyperplasia	3	2	4	2	1	3	4	5	2	5	2
Testis	7	7	N.E.	N.E.	6	1	7	7	7	7	7
Giant cell formation	6	1	6	1	7	7	7	7	7	7	7
Proliferation of interstitial cells	6	1	6	1	7	7	7	7	7	7	7

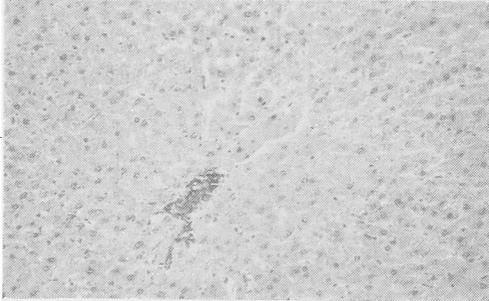
- : Normal ± : Slight + : Moderate † : Severe

** : Significant difference from control (MANN-WHITNEY U-test) at p < 0.05 and p < 0.01

N.E. : Not examined

Photo. 1 Microscopic observation of the liver of male rat treated orally with 200 mg/kg of TE-031 for 6 months

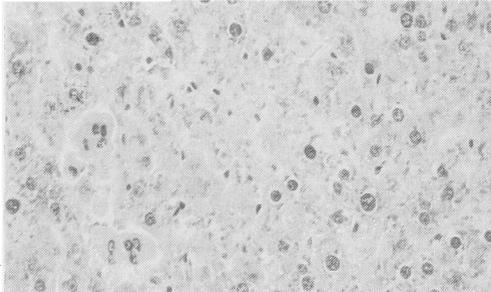
Necrosis and multinuclear formation of hepatocytes were observed.



H. E. : ×50

Photo. 2 Microscopic observation of the liver of male rat treated orally with 200 mg/kg of TE-031 for 6 months

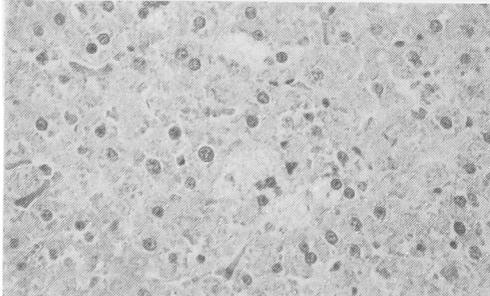
Multinucleated giant hepatocytes with about ten nuclei were seen



H. E. : ×100

Photo. 3 Microscopic observation of the liver of male rat at the end of 2-month withdrawal period after oral administration of 200 mg/kg of TE-031 for 6 months

Multinucleated giant hepatocytes accompanied with cytoplasmic vacuolization were noted



H. E. : ×100

れたが、関連する肝機能障害、胆汁色素生成の増加などの変化がみられなかったことから毒性的意義に乏しい変化と思われた。血液学的検査では各投与群でリンパ球数の増加、200 mg/kg 群で好酸球数の増加がみられたが、軽度でいずれも生理的範囲内の変化と考えられた。また、200 mg/kg 群で認められた軽度の貧血性変化は、同時に体重の増加抑制、副腎の重量増加傾向などがみられていることから高用量投与によるストレス性の非特異的変化⁹⁾と考えられる。そのほか、肝臓と同様に高濃度で分布することが報告されている肺については器質的異常は認められなかった。

以上のごとく、TE-031投与による諸変化は亜急性毒性試験と比べて低用量の40 mg/kg から認められたが質的な相違はなく、これらの多くは休薬によりおおむね消失あるいは軽減される回復性のある変化で、本試験における無影響量は8 mg/kg と判断した。

試験期間(昭和60年4月～62年8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. *J. Antibiot.* 37(2) : 187~189, 1984
- 大島 隆, 渡辺 隆, 中村 勇, 木村正明, 土田武司, 中根貞雄 : TE-031の毒性研究(第4報)ラットの亜急性毒性試験。Chemotherapy 36(S-3) 1988掲載予定
- 阪川隆司, 筒井良文, 川西正彦, 木村正明, 樽本保男, 中根貞雄, 須藤鎮世 : TE-031の毒性研究(第6報)イヌの急性および亜急性毒性試験。基礎と臨床22(7) : 1453~1483, 1988
- 樽本保男, 阪川隆司, 川西正彦, 森泉高弘, 酒井茂, 中根貞雄, 三好幸二, 須藤鎮世 : TE-031の毒性研究(第10報)イヌの慢性毒性試験。基礎と臨床22(7) : 1533~1563, 1988
- CHESTERMAN, H. ; D. F. NEWTON, S. K. MAJEED, 樽本保男, 大島 隆, 中根貞雄 : TE-031の毒性研究(第8報)サルの亜急性毒性試験。基礎と臨床22(7) : 1502~1532, 1988
- 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
- 今村和憲, 鈴木 弘, 吉田俊雄, 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
- 8) 金井 泉, 金井正光他: 尿検査法。臨床検査法提要(金井 泉, 金井正光編), II: 32頁, 金原出版, 1975
- 9) 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 ON TE-031(A-56268) IX. CHRONIC TOXICITY IN RATS

TAKASHI OHSHIMA, AKIRA KASAI, KENICHI YAGI, YUKO IWAMATSU,
MASAAKI KIMURA and SADA O 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 1.6, 8, 40 and 200 mg/kg/day for 6 months to determine the chronic toxicity of the drug and recovery in the 2-month withdrawal period. The results are as follows.

1. No deaths occurred during the treatment and increased caecum weight was seen in all except the 40 mg/kg group. No other changes were observed in the 8 mg/kg or less groups.

2. In the 40 mg/kg group, salivation was sporadically seen and elevation of GPT levels was noted. Pathological examination revealed increased multinucleated hepatocytes, necrosis of hepatocytes and increased small round cell infiltration.

3. In addition to the above changes, animals in the 200 mg/kg group showed a slight decrease in body weight gain, increased sodium and decreased potassium values in urine, slight anemic changes, elevation of GPT and Al-P levels, decreased lipid and albumin levels.

Pathological examination showed increase in liver, spleen and adrenal gland weight, and hepatotoxicity (in the 200 mg/kg group) was marked in comparison with the 40 mg/kg group.

4. The effects of TE-031 were observed at dose levels of 40 mg/kg or more. These changes generally regressed or normalized in the recovery test.

The no-effect dose of TE-031 was considered to be 8 mg/kg in the present study.