

## 経口セフェム系抗生物質 ME 1207 の安全性に関する研究

第 1 報 マウス、ラットを用いた急性及びラットを用いた亜急性、慢性毒性試験

新里鉄太郎・大西 正敏・朴 深喜・早坂 弘康

松下 直子・白石 明・脇川 典子・西山 省二

西田 信一・藤田 正敬

明治製菓株式会社薬品総合研究所\*

経口セフェム系抗生物質 ME 1207 の急性毒性をマウス、ラット（幼若を含む）、28 日間の亜急性毒性及び 6 ヶ月間の慢性毒性をラットを用いて検討し、併せて ME 1207 の活性本体である ME 1206 の急性毒性及び 28 日間の亜急性毒性の検討も行った。投与量は ME 1207（経口）の亜急性毒性では公比 2 で 125～1000 mg/kg、慢性毒性では 31～500 mg/kg、ME 1206（静脈内）の亜急性毒性では公比 4 で 31～500 mg/kg とした。その結果、マウス、ラットを用いた急性毒性では ME 1207 の約 5000 mg/kg（幼若、成熟）経口投与、ME 1206 の 3000 mg/kg（成熟）静脈内投与、2000 mg/kg（幼若）腹腔内投与で死亡は認められず、LD<sub>50</sub>値はそれらの用量以上であった。また、反復投与試験では ME 1207 投与群の高用量群では GOT、GPT などに軽微な上昇、一過性の尿沈渣内の赤血球数の増加及び腎臓重量の増加などが認められたが、特定の器官・組織の組織像に異常は観察されなかった。一方、ME 1206 投与群では最高投与群で腎臓の組織像に軽度の異常が認められた。これらのことから ME 1207 及び ME 1206 のマウス、ラットに対する急性毒性は弱く、ラットを用いた反復投与試験における無影響量は ME 1207 では亜急性及び慢性毒性試験で 250 mg/kg、ME 1206 では亜急性毒性試験で 125 mg/kg であった。また、ME 1207 は高用量、長期適用で腎臓及び肝臓機能に何らかの影響を及ぼすと考えられた。

**Key words** : 経口セフェム, ME 1207, ME 1206, 小動物, 安全性試験

ME 1207 は明治製菓(株)で新規に合成した経口セフェム系抗生物質で、体内で広範囲な抗菌スペクトルを示す ME 1206 となり強い抗菌力を発現する。今回、著者らは ME 1207 と ME 1206 の急性毒性、亜急性毒性及び ME 1207 の慢性毒性を検討したので報告する。

### I. 実験材料及び方法

試験系の概要は Table 1 に示した。

#### 1. 被験物質

被験物質としては ME 1207 原末（以下 ME 1207）とその活性本体である ME 1206 を用いた。ME 1207 は無臭又はわずかな特異臭を有する水に不溶の淡黄色粉末であり、ME 1206 は無臭又はわずかな特異臭を有する水に易溶の淡黄色から黄色のナトリウム塩粉末である。投与量は ME 1207 では含量で、ME 1206 では力価で補正し、Table 1 に示した。

#### 2. 使用動物及び飼育条件

供試動物は日本チャールスリバー(株)から妊娠ラット

（3 日齢用）、12 日齢ラット及び 4 週齢のマウス、ラットを購入し、検疫・馴化して供試した。なお、12 日齢のラットは母獣とともに購入した。動物の系統はマウスでは ICR 系、ラットでは SD 系とし、供試時の日齢又は週齢はマウスでは 5 週齢、ラットでは 3 日齢、21 日齢、5 週齢及び 6 週齢とした。1 群の匹数は雌雄ともに急性毒性試験（急毒）では 3 日齢と 21 日齢を用いた場合には 6 匹、5 週齢を用いた場合はマウス、ラットともに 10 匹、亜急性毒性試験（亜急毒）では 10 匹及び慢性毒性試験（慢毒）では 20 匹とした。ただし、慢毒の対照群と最高投与群の 500 mg/kg 群には雌雄各 1 群 10 匹の回復群も設定した。各試験における個体の識別はケージラベル、動物番号、耳パンチ及び色素による着色などにより行った。

動物は温度 21 から 25℃、湿度 45 から 65 % 及び照明 7 から 19 時に設定した飼育環境下で、オリエンタル酵母工業(株)製の固型飼料 NMF-R と塩素濃度を 2

\*〒222 横浜市港北区師岡町 760

Table 1. Design of acute, subacute and chronic toxicity studies of ME1207 and ME1206

Test name (Treatment period)	Test compound	Lot.(Content(%) or activity ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ ))	Animal species	Age	Route	Dose (mg/kg)	Body weight range of used animals (g)	
							Male	Female
Acute(Single)	ME1207	7002, 95%	Mouse	5Weeks	po	5100	22.7~ 28.2	20.1~ 22.0
		7004, 96%					sc, ip	2000 5000
		7004, 96%	Rat	3Days 21Days	po po	5000 5000		
		7002, 95%					5Weeks	po
		7004, 96%	sc, ip	2000 5000	}129 ~146	110 ~129		
	ME1206	6004, 913 $\mu\text{g}/\text{mg}$					Mouse	5Weeks
	ME1206	6008, 893 $\mu\text{g}/\text{mg}$	Rat	3Days 21Days	ip ip	2000	7.6~ 10.0	6.5~ 9.4
		2000				38.6~ 52.1	33.7~ 47.1	
	ME1206	6003, 848 $\mu\text{g}/\text{mg}$	5Weeks	iv	3000	125 ~143	106 ~120	
Subacute (Once daily for 4 weeks)	ME1207	7002, 95%	Rat	5Weeks	po	125, 250, 500, 1000	112 ~135	104 ~131
	ME1206	6008, 891 $\mu\text{g}/\text{mg}$	Rat	5Weeks	iv	31, 125, 500	123 ~144	115 ~137
Chronic <sup>a)</sup> (Once daily for 26 weeks)	ME1207	7004, 96%	Rat	6Weeks	po	31, 63, 125, 250, 500	163 ~194	132 ~160

a) : The 28-day recovery test was concomitantly conducted in the control and 500 mg/kg groups following administration for 26 weeks.

ppm 前後に調整した水道水を自由摂取させ飼育した。ケージ当たりの収容匹数はマウスでは 11×17×30 cm のアルミニウム製ケージに 2 匹単位で、ラットでは 3 日齢については 18×24.5×34 cm のアルミニウム・ステンレス製の哺育ケージに母獣とともに 6 匹単位で、21 日齢と 5 及び 6 週齢は 18×24.5×34 cm のステンレス製ケージに各 2 匹単位とした。

### 3. 薬物投与

被験物質の投与経路、投与量及び投与期間は Table 1 に示した。なお、反復投与試験での投与量は ME 1207 の亜急毒では急毒の結果を参考に公比 2 で 125~1000 mg/kg の 4 用量に、慢毒では亜急毒の結果を参考に公比 2 で 31~500 mg/kg の 5 用量に、また、ME 1206 の亜急毒ではその急毒と ME 1207 の亜急毒の結果を参考に公比 4 で 31~500 mg/kg の 3 用量にそれぞれ設定した。表中の反復投与試験における対照群としては ME 1207 では 0.1%カルボキシメチルセルロース水溶液(0.1%CMC)投与群、ME 1206 では生理食塩液投与群を設定した。なお、成熟動物を

用いての経口 (po) 投与による急毒はマウスでは約 4 時間、ラットでは約 17 時間絶食した後に投与し検出した。また、静脈内(iv)投与はいずれの試験でも尾静脈内に 2 ml/min の投与速度で行った。

ME 1207 は 0.1%CMC で懸濁し、急毒では 30 ml/kg、亜急毒では 10 ml/kg、慢毒では 5 ml/kg の投与容量となるように濃度を調整して供試した。ME 1206 は局方注射用蒸留水に溶解し、急毒では 30 ml/kg、亜急毒では 10 ml/kg の投与容量となるように濃度を調整して供試した。

### 4. 観察、測定及び検査

急毒では一般状態観察、体重測定及び剖検を実施した。一般状態観察は投与後 14 日間にわたり毎日、体重測定は投与前、投与後 3、7 及び 14 日目の計 4 回実施した。また、剖検は死亡例については発見の都度、生存例に関しては最終観察日の翌日にネブタール麻酔下で放血致死させた後に実施した。

亜急毒及び慢毒では一般観察として一般状態観察、体重・摂餌・摂水量測定、聴力検査及び眼科学的検査

Table 2. Items in hematology, biochemistry and urinalysis

Specimen	Item of measurement	Abbreviation	Unit	Method or apparatus	
Blood	blood platelet	Platelet	$\times 10^3/\text{mm}^3$	TECHNICON	
	white blood cell	WBC	$\times 10^3/\text{mm}^3$		
	red blood cell	RBC	$\times 10^6/\text{mm}^3$		
	hemoglobin	Hb	g/dl		
	hematocrit	Ht	%		
	mean corpuscular volume	MCV	$\mu\text{m}^3$		
	mean corpuscular hemoglobin	MCH	pg		
	mean corpuscular hemoglobin concentration	MCHC	%	Hemalog 8/90	
	basophilic leukocyte	Baso.	%	Wright Staining	
	eosinophilic leukocyte	Eosino.	%		
	staff neutrophil	Neutro. (St)	%		
	segmented neutrophil	Neutro. (Seg)	%		
	lymphocyte	Lympho.	%		
	monocyte	Mono.	%		
Plasma	prothrombin time	PT <sup>a)</sup>	sec	Quick one step method	
	partial thromboplastin time	PTT <sup>a)</sup>	sec		
Serum	glutamic pyruvic transaminase	GPT	IU	HITACHI 726	
	glutamic oxaloacetic transaminase	GOT	IU		
	leucine aminopeptidase	LAP	IU		
	cholinesterase	ChE <sup>a)</sup>	$\Delta\text{pH}$		
	alkaline phosphatase	ALP	IU		
	lactate dehydrogenase	LDH	IU		
	$\alpha$ -hydroxybutyrate dehydrogenase	HBD	IU		
	creatine phosphokinase	CPK	IU		
	blood urea nitrogen	BUN	mg/dl		Automatic
	creatinine	Cre.	mg/dl		
	total protein	TP	g/dl	Analyzer	
	albumin	Alb.	g/dl		
	calcium	Ca	mg/dl		
	cholesterol	Chol.	mg/dl		
	triglyceride	TG	mg/dl		
	glucose	Gluc.	mg/dl		
	albumin/globulin ratio	A/G			
	HBD/LDH ratio	H/L <sup>a)</sup>			
	sodium	Na	mEq/l		TECHNICON
	potassium	K	mEq/l		
chloride	Cl	mEq/l			
Urine	sodium	U. Na	mEq/l	TECHNICON	
	potassium	U. K	mEq/l		
	chloride	U. Cl	mEq/l		
	pH value	pH		AMES	
	protein	Pro.			
	glucose	Gluc.			
	ketone	Ket.	Qualitative		
	bilirubin	Bili.			
	occult blood	OB		Clinitek	
	urobilinogen	Urobili.			
	osmotic pressure	OP	mOsm/kg	ADVANCED Cryomatic Osmometer	
	urine volume	UV	ml	Messcylinder	
	sediment (WBC, RBC, SC)			Microscopy	

a) : Not determined in the subacute toxicity study of ME1207.

Table 3. Mortality and LD<sub>50</sub> values in the acute toxicity study of ME1207 and ME1206

Test compound	Animal species	Age	Route	Dose (mg/kg)	Mortality	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
ME1207	Mouse	5 Weeks	po sc, ip	5100 2000 5000	None sc (None), ip 5000mg/kg ♂5/10, ♀6/10	> 5100 sc > 5000 ip ≈ 5000
	Rat	3 Days 21 Days 5 Weeks	po po po sc, ip	5000 5000 5100 2000 5000	None None None sc (None), ip 5000mg/kg ♂8/10, ♀9/10	> 5000 > 5000 > 5100 sc > 5000 ip > 2000 < 5000
ME1206	Mouse	5 Weeks	iv	3000	None	> 3000
	Rat	3 Days 21 Days 5 Weeks	ip ip iv	2000 2000 3000	None None None	> 2000 > 2000 > 3000

Table 4. Hematological findings in male and female rats treated orally with ME1207 for 4 weeks

Group (mg/kg)	N	Platelet	WBC	RBC	Hb	Ht	MCV	MCH	MCHC	Baso.	Eosino.	Neutro. (St)	Neutro. (Seg)	Lympho.	Mono.
(Male) Control	10	798.2	10.86	7.817	14.56	43.27	55.5	18.66	33.64	0.0	0.28	0.16	6.50	92.48	0.58
		57.8	2.40	0.420	0.49	1.59	2.4	0.84	0.37	0.0	0.27	0.16	2.52	2.79	0.47
125	10	714.0**	11.40	7.932	14.81	43.86	55.5	18.66	33.73	0.0	0.24	0.12	6.62	92.38	0.64
		31.4	3.70	0.237	0.45	1.20	1.7	0.42	0.57	0.0	0.21	0.14	2.19	2.30	0.58
250	10	718.2**	10.27	7.894	14.76	43.94	55.9	18.72	33.57	0.0	0.46	0.26	6.54	92.18	0.56
		56.9	3.71	0.376	0.53	1.58	2.2	0.70	0.67	0.0	0.47	0.21	3.33	3.75	0.35
500	10	707.6**	9.31	8.027	15.16	44.75	56.1	18.91	33.88	0.0	0.50	0.08	6.66	92.14	0.62
		58.9	2.15	0.526	0.82	1.99	1.7	0.53	0.53	0.0	0.42	0.10	2.75	3.02	0.38
1000	10	747.2*	8.67	7.798	14.81	44.02	56.9	19.00	33.62	0.0	0.26	0.14	4.74	94.24	0.62
		45.6	2.36	0.466	0.47	1.46	2.2	0.77	0.46	0.0	0.19	0.13	1.40	1.61	0.64
Untreated	10	775.4	11.35	7.862	14.90	44.27	56.6	18.96	33.65	0.0	0.14	0.22	5.59	93.43	0.62
		70.4	2.63	0.436	0.66	2.14	1.4	0.61	0.54	0.0	0.16	0.29	2.19	2.33	0.35
(Female) Control	10	726.6	8.03	7.456	14.63	42.27	56.9	19.64	34.61	0.0	0.62	0.28	9.08	89.52	0.50
		81.5	1.91	0.345	0.39	1.12	1.7	0.72	0.70	0.0	0.61	0.29	4.00	4.32	0.22
125	10	706.4	7.70	7.337	14.54	41.92	57.4	19.81	34.69	0.0	0.66	0.14	5.56*	93.30*	0.34
		103.4	2.92	0.364	0.56	1.53	1.6	0.40	0.77	0.0	0.52	0.13	2.09	2.24	0.23
250	10	696.0	8.31	7.205	14.34	41.37	57.7	19.94	34.69	0.0	0.84	0.06*	3.98**	94.58**	0.54
		62.1	1.85	0.325	0.45	1.14	2.0	0.72	0.40	0.0	0.50	0.10	1.26	1.41	0.30
500	10	713.0	7.90	7.331	14.51	41.92	57.4	19.81	34.61	0.0	1.10	0.10	3.90**	94.20**	0.70
		55.9	1.63	0.228	0.35	0.84	1.3	0.44	0.55	0.0	0.99	0.11	1.69	2.50	0.61
1000	10	721.0	7.49	7.285	14.25	41.12*	56.5	19.58	34.66	0.0	0.54	0.06*	4.40**	94.60**	0.40
		63.9	1.65	0.284	0.44	1.22	1.7	0.49	0.65	0.0	0.39	0.10	1.63	1.57	0.19
Untreated	10	716.4	10.83*	7.310	14.40	41.78	57.4	19.74	34.51	0.0	0.62	0.12	6.26	92.48	0.52
		62.9	2.94	0.299	0.31	1.50	1.4	0.65	0.95	0.0	0.40	0.10	2.55	2.98	0.27

For each determination, the upper figures correspond to the mean value and the lower figures to the standard deviation. Significantly different from control \*: P<0.05, \*\*: P<0.01

を、血液・尿検査として血液学的検査、血清生化学検査及び尿検査を、病理検査として剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。一般状態観察は試験期間中毎日、体重・摂餌・摂水量測定はほぼ1週ごとに行った。聴力検査は亜急毒では投与開始前と試験終了時に、慢毒では投与開始前、投与期間及び回復期間終了時に、耳介の後方約30 cmの位置からガルトンホイッスルで5、8及び16 KHzの音を負荷し耳介反射の有無を観察することにより行った。眼科学的検査は聴力検査とほぼ同時期に眼瞼周囲及び眼球表面を肉眼的に、透光体及び眼底を興和㈱製のRC-2型眼底カメラで観察することにより行った。

血液検査は最終投与の翌日及び回復期間終了時に採血しTable 2に示した項目を測定することにより行った。採血はネブタール麻酔下で後大静脈から行い、採血した血液の一部はEDTAもしくはクエン酸ナトリウムで抗凝固処理して血液学的検査や凝固系の検査に、残りは血清を分離して血清生化学検査に供した。

尿検査は亜急毒では試験の中間と終了時に、慢毒ではほぼ1カ月ごとに採尿しTable 2に示した項目を測定することにより行った。採尿は個別採尿ケージを用いて夕刻から翌朝までの自然排尿を蓄尿し行った。蓄尿容器には予め防腐の目的でキシレン0.1 mlを添加した。

剖検は死亡例については発見時に、生存例に関しては採血終了後に放血致死させ全ての器官・組織について行った。器官重量の測定は脳、下垂体、胸腺、心臓、気管支を含む肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣又は卵巣及び前立腺又は子宮について行い相対重量も算出した。さらに、ME 1206の亜急毒とME 1207の慢毒では内容物を含む盲腸重量の測定も行った。病理組織学的検査は上記の器官に加え、脊髄、上皮小体を含む甲状腺、唾液腺、気管、食道、胃、膵臓、腸管、腸管膜リンパ節、精囊又は腺、骨髄及び膀胱をLillieの緩衝ホルマリン液で固定して、常法に従いHE染色標本作製し光学顕微鏡下で観察して行った。なお、ME 1207

Table 5. Biochemical findings in male and female rats treated orally with ME1207 for 4 weeks

Group (mg/kg)	N	GPT	GOT	LAP	ALP	LDH	HBD	CPK	BUN	Cre.	TP	Alb.	Ca	Chol.	TG	Gluc.	A/G	Na	K	Cl
(Male) Control	10	32.9	81.2	76.3	543.1	1280.0	240.8	259.0	21.34	0.35	4.88	2.81	9.61	48.1	119.6	158.6	1.362	141.1	4.88	103.4
		3.9	15.5	8.6	117.9	636.7	118.6	96.6	2.52	0.07	0.18	0.07	0.25	5.0	40.6	8.9	0.094	0.7	0.23	0.8
125	10	35.3	87.3	80.0	595.4	1095.2	208.9	274.8	23.32	0.26*	4.63**	2.73*	9.44	48.1	53.1**	149.6	1.440	141.6	4.81	103.9
		5.0	12.1	10.8	149.5	384.7	70.3	71.4	2.04	0.07	0.16	0.08	0.29	8.0	16.3	11.2	0.071	0.7	0.27	1.6
250	10	37.8	91.8	76.8	638.2	1005.4	190.9	289.1	22.93	0.26**	4.66**	2.77	9.52	55.8	55.9**	142.8**	1.470*	142.2*	5.05	104.1
		8.7	24.1	7.8	102.1	487.1	89.5	66.1	1.41	0.05	0.12	0.07	0.33	10.4	18.2	8.9	0.083	1.1	0.37	2.0
500	10	45.0*	114.0	81.0	592.4	1339.2	257.2	298.9	22.46	0.29	4.61**	2.74	9.38*	53.1*	52.2**	151.6	1.468*	141.7*	4.96	102.6
		15.9	45.9	8.7	135.9	552.4	107.7	80.5	3.17	0.12	0.21	0.13	0.23	4.3	27.2	11.5	0.081	0.5	0.27	1.5
1000	10	39.2	108.4*	83.1	637.5	1696.9	319.7	384.4*	21.47	0.23**	4.68*	2.81	9.51	59.3**	59.1**	145.0**	1.504**	142.0*	5.02	102.1**
		8.6	29.0	5.6	92.2	618.9	116.7	141.1	1.92	0.05	0.18	0.16	0.15	9.3	23.0	9.2	0.099	1.1	0.27	0.9
Untreated	10	38.4*	91.0	80.6	587.0	1411.4	269.0	334.6	21.52	0.35	4.97	2.84	9.76	53.8*	143.3	169.6*	1.336	140.9	5.05	101.7*
		5.2	16.9	8.6	110.9	590.0	112.3	110.5	1.84	0.14	0.22	0.10	0.24	6.7	54.0	9.4	0.064	0.7	0.30	1.9
(Female) Control	10	26.6	77.5	64.8	345.4	1302.0	248.3	267.9	21.48	0.31	4.88	2.86	9.48	56.8	80.9	140.6	1.421	141.5	4.69	104.6
		3.2	8.0	6.7	64.0	410.0	78.0	65.5	2.39	0.06	0.39	0.23	0.21	11.8	43.1	6.0	0.109	1.1	0.29	1.7
125	10	25.6	80.8	64.8	355.3	1346.3	262.8	262.6	23.55	0.26	4.56	2.72	9.29*	53.1	32.2**	125.4**	1.480	142.8*	4.83	106.0
		2.8	16.7	5.7	112.9	835.9	162.7	108.2	2.07	0.05	0.35	0.21	0.19	6.2	11.5	9.5	0.066	1.0	0.35	1.6
250	10	29.3	80.0	62.4	404.8	1111.3	211.7	314.5	22.77	0.26	4.72	2.85	9.34	52.0	40.1*	123.2**	1.528*	142.0	4.93	103.9
		6.0	14.3	7.0	135.0	417.6	76.9	90.3	2.91	0.05	0.25	0.17	0.27	6.3	11.2	7.2	0.106	1.2	0.34	2.0
500	10	27.1	70.0	63.8	409.6	887.2*	173.6*	276.3	23.72*	0.26	4.45**	2.65*	9.23*	52.9	46.0*	129.4**	1.488	142.3	4.94	103.9
		3.1	8.1	11.4	122.2	368.0	69.6	60.8	2.34	0.05	0.16	0.14	0.19	6.3	20.5	10.6	0.199	1.1	0.38	1.4
1000	10	31.8*	79.8	61.3	382.6	1100.1	209.4	391.2	22.55	0.27	4.49*	2.74	9.24*	48.4	41.6*	127.6**	1.572**	141.7	5.07*	103.5
		5.2	7.9	6.7	94.0	357.3	65.0	272.5	2.50	0.07	0.22	0.13	0.24	5.4	16.2	11.6	0.122	1.2	0.45	2.0
Untreated	10	27.7	76.8	69.1	364.2	1117.2	215.8	325.2	21.68	0.30	4.66	2.79	9.44	54.0	78.3	144.1	1.498	141.6	4.58	103.3*
		6.4	13.9	9.8	89.8	598.9	113.2	115.7	2.06	0.08	0.24	0.11	0.22	7.7	25.5	5.2	0.091	1.2	0.26	0.8

For each determination, the upper figures correspond to the mean value and the lower figures to the standard deviation. Significantly different from control \* : P<0.05, \*\* : P<0.01

の亜急毒における対照群と1000 mg/kg 群の肝臓と腎臓に関しては透過型電子顕微鏡による観察も行った。

## 5. 統計学的処理

体重、摂餌・摂水量、血液学的検査、血清生化学検査、尿の定量検査及び器重量の測定結果に関しては群ごとの平均値と標準偏差を算出した。亜急毒及び慢毒での対照群と被験物質投与群間の有意差検定は定量値に関してはt検定で、定性値に関しては順位和検定で実施した。

## II. 成績

### 1. 急性毒性試験

#### 1) マウス

ME 1207 の po 投与群には毒性徴候は認められなかった。皮下(sc)投与群には3日目に一過性の体重減少が見られたが、一般状態観察と剖検の結果に異常は認

められなかった。腹腔内(ip)投与群には5000 mg/kg 群に自発運動と呼吸数の減少及び葡萄などが投与の翌日から見られ、6日目までに雄5例と雌6例が死亡した。同群の体重は7日目まで投与前値を下回ったが、14日目には上回った。また、剖検では死亡例の投与部位に被験物質の残存が、生存例には肝臓に肥厚が認められた。

ME 1206 投与群では投与日に自発運動と呼吸数の減少、葡萄及び黄白濁尿の排泄などが見られたが、翌日からは一般状態に変化なく体重も順調に推移し、剖検でも異常は観察されなかった。

マウスを用いた各試験におけるLD<sub>50</sub>値はTable 3に示した。

#### 2) ラット

3日齢及び21日齢を用いた試験では両被験物質投

Table 6. Quantitative urinalysis findings in male and female rats treated orally with ME1207 for 4 weeks

Day		13					27				
Group(mg/kg)	N	U. Na	U. K	U. Cl	OP	UV	U. Na	U. K	U. Cl	OP	UV
(Male)		116.4	228.4	156.6	1944.0	9.46	128.0	226.0	160.8	1963.6	11.48
Control	5	22.2	53.3	21.3	299.1	0.97	25.4	23.7	28.7	276.2	1.89
125		69.2	259.4	179.4	2282.4	7.28	83.4**	231.6	151.2	2030.8	8.96
	5	42.0	47.2	33.1	315.5	2.60	10.3	76.9	72.2	527.3	3.85
250		41.0**	195.4	138.8	1790.0	9.84	54.0**	220.2	142.8	1854.4	10.38
	5	18.6	100.8	73.2	892.5	5.68	24.6	93.7	76.2	804.2	3.67
500		52.2**	236.2	167.8	2096.8	9.14	54.4**	247.2	168.2	2111.6	10.94
	5	27.2	19.9	15.2	129.6	1.57	21.0	28.0	26.3	288.2	2.63
1000		45.4**	237.2	156.4	2204.8	8.12	55.6**	241.4	163.6	2077.2	11.70
	5	17.7	31.7	27.7	327.5	2.02	23.7	55.5	45.4	512.4	3.90
Untreated		106.0	204.6	150.8	1984.4	10.08	123.4	252.8	171.8	2254.8	10.80
	5	28.5	56.4	50.4	554.6	2.40	24.8	35.2	29.6	378.9	4.04
(Female)		128.4	232.8	161.8	2107.2	6.88	102.6	199.2	143.0	1818.0	11.84
Control	5	48.3	70.5	47.5	428.7	2.60	28.7	57.3	47.6	516.7	3.43
125		68.2*	222.0	151.4	2031.2	7.88	53.4*	178.6	131.0	1628.8	12.00
	5	28.8	40.0	32.6	350.8	2.62	33.3	77.7	66.2	728.2	4.68
250		34.0**	173.2	119.0	1823.2	7.52	30.2**	200.2	122.6	1792.4	10.12
	5	27.3	74.4	62.5	833.4	4.06	8.1	72.1	60.0	594.8	3.88
500		45.4**	227.2	158.8	2168.8	8.08	57.0*	250.2	174.8	2151.2	8.36
	5	18.6	46.9	26.2	257.7	1.75	21.0	35.1	19.5	267.9	1.63
1000		30.2**	139.8*	95.2*	1445.6*	8.04	50.0*	229.2	168.4	2136.8	10.52
	5	13.2	44.6	41.1	387.7	2.90	33.9	94.1	68.5	858.5	9.57
Untreated		85.8	208.2	148.2	2078.0	7.32	107.4	200.0	144.8	1912.8	11.44
	5	64.0	66.1	50.2	643.9	1.81	32.0	39.4	26.4	399.9	5.12

For each determination, the upper figures correspond to the mean value and the lower figures to the standard deviation. Significantly different from control \* : P<0.05, \*\* : P<0.01



Table 8. Organ weights in male and female rats treated orally with ME1207 for 4 weeks

Group	(mg/kg)	N	Brain		Heart		Lung		Liver		Kidneys		Spleen		Thymus		Testes /Ovaries		Prostate /Uterus		Adrenals		Pituitary																						
			(g)	(%) <sup>a)</sup>	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)																			
(Male) Control	10	1.91	0.615	1.10	0.353	1.56	0.499	14.17	4.539	2.81	0.905	0.71	0.228	0.660	0.2133	2.822	0.9080	0.542	0.1741	0.0552	0.01770	0.0111	0.00357	0.05	0.041	0.08	0.033	0.12	0.040	1.53	0.425	0.28	0.106	0.05	0.022	0.107	0.0436	0.219	0.0991	0.047	0.0182	0.0073	0.00235	0.0012	0.00042
	125	1.88	0.611	1.04	0.336	1.39**	0.450*	12.35**	3.999**	2.75	0.890	0.72	0.234	0.633	0.2042	2.901	0.9427	0.481*	0.1549*	0.0542	0.01761	0.0103	0.00335	0.09	0.055	0.09	0.025	0.14	0.041	0.90	0.237	0.20	0.060	0.10	0.040	0.115	0.0303	0.256	0.1049	0.073	0.0163	0.0066	0.00257	0.0012	0.00032
250	10	1.88	0.614	1.04	0.338	1.41**	0.461*	12.25**	3.983**	2.77	0.909	0.69	0.225	0.681	0.2225	2.757	0.9031	0.441**	0.1437*	0.0568	0.01846	0.0108	0.00349	0.05	0.048	0.13	0.037	0.11	0.029	1.44	0.216	0.24	0.120	0.11	0.032	0.120	0.0406	0.204	0.0973	0.087	0.0284	0.0107	0.00279	0.0022	0.00048
	500	1.88	0.600	1.11	0.354	1.44*	0.459*	12.47*	3.957**	2.99	0.953	0.66	0.208	0.563	0.1786	2.828	0.8995	0.455*	0.1455*	0.0616	0.01962	0.0108	0.00341	0.10	0.038	0.08	0.031	0.11	0.037	1.63	0.318	0.25	0.096	0.17	0.044	0.114	0.0320	0.313	0.0774	0.089	0.0315	0.0079	0.00236	0.0018	0.00040
1000	10	1.94	0.611	1.13	0.354	1.48	0.466	12.81*	4.027**	3.01	0.943	0.69	0.218	0.688	0.2170	2.741	0.8620	0.466*	0.1462**	0.0569	0.01789	0.0111	0.00350	0.05	0.031	0.14	0.045	0.13	0.050	0.74	0.188	0.35	0.084	0.06	0.019	0.132	0.0462	0.207	0.0644	0.079	0.0220	0.0088	0.00270	0.0012	0.00035
	Untreated	10	1.91	0.578	1.16	0.350	1.59	0.479	14.79	4.471	2.98	0.900	0.72	0.218	0.666	0.2011	2.742	0.8319	0.586	0.1774	0.0503	0.01528*	0.0111	0.00334	0.05	0.042	0.11	0.025	0.16	0.040	1.51	0.413	0.24	0.045	0.14	0.037	0.097	0.0267	0.173	0.0840	0.067	0.0217	0.0065	0.00251	0.0017
(Female) Control	10	1.84	0.910	0.77	0.380	1.22	0.599	9.18	4.504	1.95	0.963	0.47	0.232	0.538	0.2637	0.143	0.0706	0.533	0.2620	0.0700	0.03456	0.0130	0.00637	0.04	0.080	0.06	0.019	0.10	0.038	1.32	0.445	0.14	0.074	0.06	0.033	0.096	0.0362	0.012	0.0040	0.081	0.0320	0.0140	0.00717	0.0019	0.00073
	125	1.76*	0.818**	0.75	0.348**	1.24	0.576	8.59	3.979**	2.03	0.945	0.49	0.227	0.529	0.2463	0.127*	0.0591**	0.544	0.2512	0.0804	0.03733	0.0128	0.00595	0.08	0.057	0.07	0.025	0.10	0.031	0.98	0.245	0.14	0.062	0.09	0.045	0.113	0.0553	0.017	0.0067	0.137	0.0554	0.0122	0.00548	0.0019	0.00073
250	10	1.79*	0.834*	0.73	0.339**	1.20	0.561*	8.61	4.007**	2.10*	0.979	0.52	0.241	0.516	0.2422	0.138	0.0644	0.449*	0.2097**	0.0738	0.03431	0.0132	0.00617	0.06	0.048	0.07	0.027	0.11	0.026	0.86	0.240	0.17	0.031	0.08	0.038	0.097	0.0531	0.020	0.0099	0.096	0.0476	0.0130	0.00515	0.0015	0.00056
	500	1.77*	0.843*	0.75	0.355	1.19	0.565	8.30	3.952**	2.00	0.951	0.49	0.231	0.496	0.2354	0.128*	0.0610**	0.462	0.2196*	0.0725	0.03456	0.0128	0.00611	0.08	0.044	0.09	0.033	0.13	0.046	0.80	0.317	0.21	0.068	0.06	0.027	0.094	0.0374	0.016	0.0063	0.119	0.0514	0.0085	0.00410	0.0019	0.00085
1000	10	1.74**	0.892	0.70*	0.357*	1.12*	0.570	7.99*	4.043**	1.97	0.999	0.46	0.233	0.469	0.2336	0.118**	0.0596**	0.498	0.2533	0.0712	0.03652	0.0120	0.00611	0.06	0.089	0.08	0.022	0.11	0.054	1.04	0.234	0.16	0.057	0.07	0.028	0.129	0.0449	0.018	0.0078	0.156	0.0788	0.0072	0.00604	0.0015	0.00069
	Untreated	10	1.80	0.868	0.79	0.379	1.24	0.600	9.05	4.345	1.93	0.924	0.53	0.258	0.633	0.3037	0.140	0.0672	0.480	0.2298	0.0787	0.03781	0.0129	0.00622	0.05	0.068	0.07	0.032	0.07	0.063	0.72	0.239	0.15	0.041	0.07	0.044	0.135	0.0610	0.021	0.0070	0.188	0.0879	0.0108	0.00502	0.0015

For each determination, the upper figures correspond to the mean value and the lower figures to the standard deviation.

a) : (organ weight/body weight) × 100

Significantly different from control \* : P < 0.05, \*\* : P < 0.01

Table 9. Hematological findings in male and female rats treated intravenously with ME1206 for 4 weeks

Group	mg/kg	N	Platelet	WBC	RBC	Hb	Ht	MCV	MCH	MCHC	Baso.	Eosino.	Neuro. (St.)	Neuro. (Seg.)	Lympho.	Mono.	PT	PTT
31	56.9	2.42	0.475	0.69	1.97	1.9	0.61	0.52	0.0	0.27	0.22	2.05	2.52	0.75	0.45	2.10		
125	10	727.8	8.84	7.099	13.26*	40.55	57.3	18.67	32.62	0.0	0.54	0.36	9.42	88.38	1.30	13.84	30.95	
	31	42.7	1.91	0.349	0.57	1.59	1.6	0.51	0.61	0.0	0.38	0.26	10.66	10.41	0.99	0.19	2.10	
500	10	725.6	10.30	7.387	13.69	41.37	56.2	18.52	33.03	0.0	0.56	0.29	5.24	92.69	1.22	13.71	30.23	
	31	54.0	1.97	0.370	0.56	1.93	1.0	0.55	0.65	0.0	0.41	0.15	1.75	2.01	0.94	0.50	1.46	
Untreated	10	665.4	9.19	7.329	13.49	40.35	55.3	18.45	33.47	0.0	0.36	0.28	7.46	90.66	1.24	13.97*	30.62*	
	31	107.6	2.13	0.616	0.92	2.81	2.3	0.82	0.60	0.0	0.28	0.19	4.72	4.98	0.78	0.45	1.67	
(Female) Control	10	734.2	9.04	7.545	14.20	42.67	56.9	18.81	33.23	0.0	0.30	0.48	6.48	91.30	1.44	13.58	30.29	
	31	63.3	1.29	0.385	0.77	1.81	2.0	0.55	0.70	0.0	0.19	0.44	1.90	2.09	1.13	0.42	1.63	
125	10	656.2	7.99	7.095	13.56	41.00	57.9	19.15	33.07	0.0	0.66	0.16	6.20	92.38	0.60	13.70	31.22	
	31	56.0	2.22	0.349	0.49	1.38	1.5	0.57	0.69	0.0	0.38	0.18	1.98	1.96	0.49	0.49	1.59	
500	10	711.8*	8.89	6.815	12.80**	39.06**	57.5	18.78	32.73	0.0	0.46	0.28	4.10*	94.62*	0.54	13.49	31.22	
	31	57.4	2.85	0.340	0.48	1.44	1.3	0.42	0.49	0.0	0.52	0.27	2.00	2.16	0.38	0.36	0.85	
Untreated	10	696.6	8.67	6.950	13.08*	39.60*	57.2	18.82	32.99	0.0	0.58	0.24	4.68	93.64	0.86	13.53	31.30	
	31	65.3	2.65	0.310	0.47	1.30	1.1	0.46	0.39	0.0	0.38	0.08	2.22	2.38	0.43	0.41	2.00	
1000	10	706.8	7.82	6.996	13.01	39.64	56.8	18.63*	32.83	0.0	0.64	0.22	5.04	93.36	0.74	13.52	31.42	
	31	81.6	1.92	0.471	0.70	2.29	1.2	0.49	0.35	0.0	0.36	0.24	3.61	3.88	0.48	0.39	1.28	
Untreated	10	690.6	8.09	7.212	13.56	40.81	56.9	18.82	33.21	0.0	0.50	0.14*	5.20	93.10	0.76	13.68	33.16	
	31	53.9	1.81	0.458	0.62	1.72	2.0	0.58	0.52	0.0	0.29	0.26	2.18	2.60	0.51	0.36	2.47	

For each determination, the upper figures correspond to the mean value and the lower figures to the standard deviation.

Significantly different from control \* : P < 0.05, \*\* : P < 0.01

a) : N = 9

Table 10. Biochemical findings in male and female rats treated intravenously with ME1206 for 4 weeks

Group (mg/kg)	N	Biochemical findings																					
		GPT	GOT	LAP	ChE.	ALP	LDH	HBD	CPK	BUN	Cre.	TP	Alb.	Ca	Chol.	TG	Gluc.	A/G	H/L	Na	K	Cl	
(Male) Control	10	32.3	80.9	77.8	0.165	551.5	1370.0	218.0	393.6	21.53	0.41	4.66	2.96	9.17	46.5	115.7	143.1	1.759	0.160	140.9	5.63	102.0	
		5.6	7.5	8.4	0.062	102.1	406.0	62.1	88.8	1.66	0.06	0.32	0.13	0.23	4.5	33.8	13.6	0.164	0.005	1.0	0.62	1.8	
	31	31.1	84.7	74.0	0.195	528.3	1578.2	259.9	454.8	20.46	0.33**	4.64	2.88	8.88*	47.6	89.3	146.7	1.647	0.166*	140.9	5.75	102.5	
		4.1	11.7	11.7	0.025	145.9	472.3	78.5	138.5	1.83	0.05	0.26	0.15	0.23	6.6	31.2	15.5	0.148	0.005	1.4	0.69	2.0	
	125	10	36.8	86.1	77.1	0.173	579.6	1329.8	217.4	438.6	22.68	0.42	4.62	2.78*	9.06	51.9	105.9	135.5	1.518**	0.164	141.4	5.84	102.5
		8.6	17.1	11.7	0.025	121.2	521.1	83.1	170.3	1.83	0.09	0.27	0.15	0.38	8.9	25.4	9.3	0.122	0.007	1.8	0.74	1.3	
	500	10	30.2	89.1	75.7	0.158	558.0	1396.9	227.9	591.3	24.87*	0.38	4.35*	2.62*	8.89	52.8	60.0**	132.9	1.533*	0.164	142.5*	5.50	104.2*
		8.0	25.3	9.6	0.066	143.3	639.9	103.5	552.5	4.37	0.10	0.32	0.37	0.53	10.3	36.5	10.0	0.276	0.005	2.1	0.77	2.4	
	Untreated	10	31.0	85.2	75.2	0.161	500.6	1500.1	243.8	437.6	21.70	0.36	4.63	2.85	9.34	45.0	119.1	145.8	1.608*	0.163	141.4	5.58	101.9
		5.2	14.2	8.5	0.052	127.6	666.3	108.0	158.9	2.83	0.12	0.28	0.16	0.45	6.3	39.0	10.1	0.118	0.005	1.3	0.70	1.6	
(Female) Control	10	24.8	73.1	65.3	0.438	331.7	1220.2	201.3	568.2	22.03	0.33	4.80	3.08	10.29	46.8	59.7	163.6	1.810	0.167	139.4	4.69	103.5	
		2.5	6.3	6.8	0.109	78.8	360.4	55.5	170.3	-2.51	0.05	0.29	0.15	0.69	5.8	23.0	13.6	0.195	0.007	0.8	0.27	1.3	
	31	10	27.6	73.6	68.4	0.472	351.0	1049.5	175.9	517.2	21.70	0.31	4.91	3.18	10.18	50.9	53.7	155.1	1.849	0.168	139.2	4.75	103.6
		4.0	13.3	7.4	0.054	78.3	507.6	82.7	325.1	1.85	0.07	0.26	0.23	0.64	7.0	26.6	14.3	0.194	0.006	1.5	0.35	1.3	
	125	10	27.9	76.0	63.0	0.487	323.1	1125.3	190.2	832.9	22.56	0.31	4.85	3.09	9.94	47.7	39.0*	150.3*	1.779	0.170	139.9	4.82	104.4
		5.7	14.4	5.7	0.139	58.0	520.4	88.0	941.7	2.26	0.06	0.31	0.18	0.53	6.0	10.8	13.3	0.243	0.007	1.1	0.25	1.8	
	500	10	28.1	74.8	63.2	0.453	348.5	1051.0	174.9	638.6	24.25	0.31	4.84	3.05	10.34	50.7	35.8*	139.3**	1.730	0.167	140.4	4.85	103.9
		4.5	10.0	6.6	0.089	106.9	334.7	54.7	399.7	4.24	0.07	0.42	0.31	0.65	7.0	8.8	7.5	0.264	0.007	1.5	0.21	2.0	
	Untreated	10	28.0*	79.0	63.8	0.445	349.2	1488.2	247.1	610.1	23.31	0.38	4.95	3.18	10.33	52.1	92.8	166.7	1.803	0.167	140.2	4.69	105.3*
		3.8	9.2	7.1	0.126	111.5	308.3	48.8	402.3	2.32	0.10	0.36	0.27	0.78	7.9	47.3	17.7	0.161	0.005	1.1	0.30	1.9	

For each determination, the upper figures correspond to the mean value and the lower figures to the standard deviation.  
Significantly different from control \*: P<0.05, \*\*: P<0.01

Table 11. Quantitative urinalysis findings in male and female rats treated intravenously with ME1206 for 4 weeks

Group (mg/kg)	Day	N	1					16					27					
			U.Na	U.K	U.Cl	OP	UV	U.Na	U.K	U.Cl	OP	UV	U.Na	U.K	U.Cl	OP	UV	
(Male) Control	5	5	82.6	219.8	144.6	1578.8	8.90	86.2	179.2	116.6	1361.2	14.16	86.4	175.2	115.4	1509.6	14.22	
			47.2	108.1	77.2	863.7	3.82	49.3	98.1	69.4	766.5	3.67	31.2	76.8	51.5	596.3	2.10	
	31	5	121.2	237.8	169.2	1811.6	6.92	104.2	257.8	162.0	1905.6	12.04	135.2	259.2	180.2	2098.4	12.20	
			28.4	43.1	32.0	355.3	2.13	27.7	39.1	34.6	294.3	1.69	66.7	51.2	60.2	437.4	3.66	
	125	5	95.2	236.0	161.8	1722.0	7.52	74.8	216.8	133.0	1572.0	14.24	81.0	234.8	143.4	1924.8	14.24	
			23.5	48.2	34.1	375.5	0.96	25.8	78.0	58.9	563.6	5.13	9.3	49.6	36.0	439.6	3.57	
	500	5	129.0	265.8	190.2	1942.0	4.80	81.0	271.0	164.0	2104.4	9.60	84.8	273.6*	159.6	2460.8*	8.72	
			60.0	50.6	80.2	378.9	1.45	27.0	50.7	37.9	291.4	3.87	30.1	22.6	26.1	298.7	4.39	
	Untreated	5	5	107.8	266.6	178.4	1942.4	6.96	111.6	272.4	169.0	2084.8	10.12	121.2	263.2	180.6	2172.8	11.76
				19.5	50.5	37.5	408.0	2.51	34.8	60.3	43.0	487.2	3.57	66.0	91.0	83.7	756.3	5.14
(Female) Control	5	5	100.2	205.6	135.4	1568.0	7.04	84.6	185.0	105.6	1602.4	9.10	88.8	235.0	126.0	1947.6	9.28	
			33.4	42.1	41.8	403.3	1.77	15.5	17.6	17.2	123.2	1.41	27.8	41.4	25.5	421.6	2.96	
	31	5	99.4	227.8	154.2	1772.0	7.22	89.6	201.8	124.8	1741.6	11.28	62.2	174.2	92.2	1409.6	12.92	
			55.4	121.4	95.4	1059.8	4.50	48.2	102.3	72.2	912.4	5.35	15.4	54.3	34.0	402.9	2.41	
	125	5	107.8	242.0	177.6	1921.6	7.32	46.4**	174.8	96.2	1412.8	13.72	55.6*	198.0	108.4	1522.0	13.16	
			109.6	156.0	164.5	1332.5	4.41	17.5	50.1	27.8	404.8	7.11	10.7	84.2	17.3	237.8	2.68	
	500	5	101.2	239.0	166.4	1949.6	6.48	49.0*	150.2	82.0	1257.6	12.92	39.0*	185.6	104.8	1496.0	11.74	
			25.8	61.5	39.8	520.3	3.39	22.1	72.2	61.9	496.1	5.68	23.3	74.4	49.7	484.7	1.92	
	Untreated	5	5	64.2	156.0	95.6	1212.4	9.22	94.6	182.0	104.8	1543.6	9.40	51.0	170.6	84.2	1452.8	14.32
				31.3	66.8	53.1	569.1	2.44	32.0	49.6	42.0	384.1	3.07	28.7	74.1	47.7	574.6	2.65

For each determination, the upper figures correspond to the mean value and the lower figures to the standard deviation.  
Significantly different from control \*: P<0.05, \*\*: P<0.01

Table 12. Qualitative urinalysis findings in male and female rats treated intravenously with ME1206 for 4 weeks

Day	1												16												27													
	Group (mg/kg)	N	RBC				WBC			SC					RBC				WBC			SC					RBC			WBC			SC					
			1	2	3	4	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	5	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
(Male) Control	5	1	0	4	0	3	2	0	5	0	0	1	2	1	1	0	5	0	0	5	0	0	0	1	4	5	0	0	4	1	0	4	1	0				
31	5	0	2	3	0	4	0	1	5	0	0	0	0	1	3	1	3	1	1	3	1	1	0	0	5	4	1	0	3	2	0	3	2	0				
125	5	2	0	1	2	5	0	0	4	1	0	1	0	2	2	0	5	0	0	4	1	0	0	2	3	5	0	0	5	0	0	5	0	0				
500	5	0	2	2	1	2	2	1	4	1	0	1	1	0	2	1	3	2	0	4	1	0	0	1	4	5	0	0	3	2	0	3	2	0				
Untreated	5	1	1	3	0	4	1	0	4	1	0	0	0	4	1	0	5	0	0	5	0	0	1	2	2	5	0	0	5	0	0	5	0	0				
(Female) Control	5	1	1	2	1	3	2	0	2	2	1	0	0	4	1	0	4	0	1	2	0	3	2	0	3	3	1	1	3	1	1	3	1	1				
31	5	1	0	4	0	2	2	1	2	1	2	1	0	2	2	0	2	3	0	2	1	2	3	1	1	5	0	0	5	0	0	5	0	0				
125	5	1	0	4	0	4	0	1	3	2	0	3	0	0	2	0	5	0	0	3	1	1	0	0	5	2	3	0	2	1	2	2	1	2				
500	5	1	0	4	0	5	0	0	5	0	0	0	1	1	2	1	4	0	1	2	1	2	2	1	2	5	0	0	3	0	2	3	0	2				
Untreated	5	0	3	1	1	3	2	0	2	2	1	0	0	2	3	0	2	1	2	2	3	0	2	1	2	4	1	0	4	1	0	4	1	0				

Arabic numerals represent the number of animals in each grade.

Grade : 1 : negative or very few/fields, 2 : few/fields, 3 : 1-8/each field, 4 : 9-30/each field, 5 : more than 30/each field

Table 13. Qualitative urinalysis findings in male and female rats treated intravenously with ME1206 for 4 weeks

Day	1												16												27																																			
	Group (mg/kg)	N	pH			Pro.			Gluc	Ket.		Bili.		OB	Urobili.		pH			Pro.			Gluc	Ket.		Bili.		OB	Urobili.		pH			Pro.			Gluc	Ket.		Bili.		OB	Urobili.																	
		5	6	7	8	-	±	+	++	###	-	-±	+	-	-±	+	6	7	8	-	±	+	++	###	-	-±	+	-	-±	+	6	7	8	-	±	+	++	###	-	-±	+	-	-±	+	6	7	8	-	±	+	++	###								
(Male) Control	5	0	1	4	0	2	0	3	0	0	5	2	1	2	5	0	0	5	1	4	1	4	0	1	1	3	0	5	1	2	2	4	0	1	5	0	0	0	0	1	4	0	1	4	0	0	2	3	0	5	0	0	5	0	5	0	0	5	0	5
31	5	0	0	2	3	0	0	4	1	0	5	0	3	2	4	0	1	5	0	5	1	3	1	0	0	5	0	5	0	2	3	5	0	0	4	0	0	1	0	5	0	3	2	0	0	4	1	5	0	1	3	1	5	0	0	5	0	5		
125	5	0	2	3	0	0	1	4	0	0	5	0	4	1	5	0	0	5	0	5	1	4	0	1	1	3	0	5	0	3	2	5	0	0	5	0	0	0	1	4	0	1	4	0	0	0	5	0	5	0	0	4	1	5	0	0	5	0	5	
500	5	1	0	4	0	0	0	3	2	0	5	1	1	3	3	0	2	5	0	5	1	4	0	0	0	5	0	5	0	3	2	4	0	1	4	0	0	1	0	5	2	3	0	0	3	2	5	0	1	4	0	4	0	1	5	0	5			
Untreated	5	0	1	4	0	0	0	3	2	0	5	0	2	3	4	0	1	5	1	4	1	4	0	0	0	3	2	5	0	2	3	4	0	1	5	0	0	0	0	5	1	4	0	0	1	1	3	5	0	1	3	1	5	0	0	5	0	5		
(Female) Control	5	0	0	5	0	1	1	3	0	0	5	2	3	0	4	0	1	5	0	5	1	4	0	0	4	1	0	5	0	5	0	5	0	0	5	0	0	0	0	5	0	4	1	0	2	3	0	5	1	4	0	0	4	0	1	5	0	5		
31	5	0	1	3	1	2	1	1	1	0	5	2	1	2	5	0	0	2	3	0	1	2	1	1	5	1	4	0	5	0	0	5	0	0	1	4	0	0	1	4	0	1	3	1	1	3	1	0	5	4	1	0	0	5	0	0	5	1	4	
125	5	0	2	3	0	2	0	2	0	1	5	2	3	0	4	0	1	5	1	4	1	4	0	1	2	2	0	5	1	4	0	5	0	0	5	0	0	0	0	5	0	3	2	0	4	1	0	5	2	3	0	0	5	0	0	5	0	5		
500	5	0	3	2	0	1	1	3	0	0	5	1	3	1	5	0	0	2	2	1	1	3	0	1	5	4	1	0	5	0	0	4	0	0	1	1	4	0	5	0	1	2	2	0	5	4	1	0	0	5	0	0	5	1	4					
Untreated	5	0	1	4	0	3	1	1	0	0	5	2	3	0	5	0	0	2	3	0	1	4	0	2	3	0	5	0	5	0	5	0	0	1	4	0	2	3	0	2	2	1	0	5	2	3	0	0	5	0	0	5	1	4						

Arabic numerals represent the number of animals in each grade.

Grade : - : negative, ± : suspected, + : slight, ++ : moderate, ### : significant



与群に毒性徴候は認められなかった。5週齢を用いた試験では次の所見が認められた。ME 1207 投与群ではpo 投与群には毒性徴候は認められなかった。sc 投与群には投与部位に硬化などが見られたが、その他の一般状態には変化なく、体重も順調に推移し、剖検でも

投与部位に被験物質の残存のみが認められた。ip 投与群には投与当日に自発運動や呼吸数の減少などが見られ、5000 mg/kg 群では投与の翌日までに雄の8例と

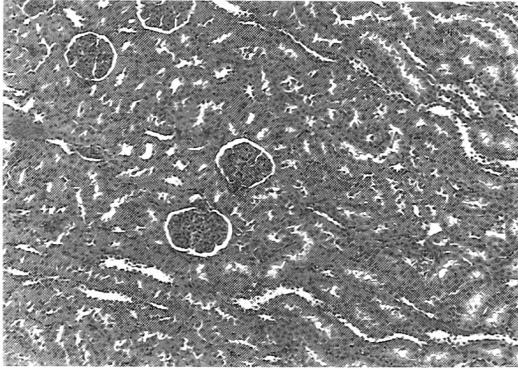


Fig. 3. Micrograph of a kidney preparation from a male rat (No.1) treated intravenously with saline for 4 weeks. Note no abnormalities. (H. E. stain. ×170)

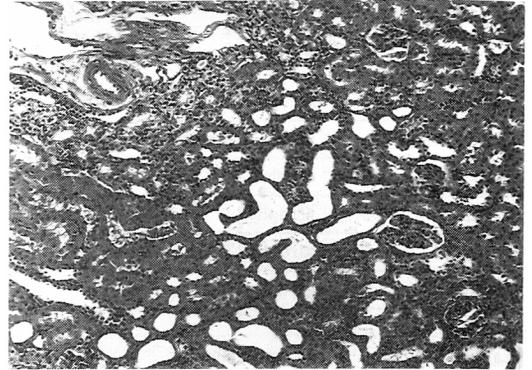


Fig. 4. Micrograph of a kidney preparation from a male rat (No.38) treated intravenously with 500mg/kg of ME1206 for 4 weeks. Note the slight dilatation of renal tubuli and the atrophy of tubular epithelial cells. (H. E. stain. ×170)

Table 16. Microscopic findings in male and female rats treated intravenously with ME1206 for 4 weeks

Organs and findings	Group (mg/kg)	Control			31			125			500			Untreated			
		No. or animals			10			10			10			10			
	Grade	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
(Male)																	
Thymus	: decrease of lymphocytes	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
	: vacuolization of parenchyma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Bone marrow	: congestion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
	: decrease of proper cells	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Kidneys	: dilatation of renal tubuli (unilateral)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-
	: atrophy of tubular epithelial cells (unilateral)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	: regeneration of tubular epithelial cells (unilateral)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
Testes	: decrease of spermiogenic cells (bilateral)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	: atrophy of seminiferous tubuli (bilateral)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
Prostate	: atrophy of parenchyma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
(Female)																	
Kidneys	: dilatation of renal tubuli (unilateral)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
	: atrophy of tubular epithelial cells (unilateral)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
	: regeneration of tubular epithelial cells (unilateral or bilateral)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
	: Interstitial fibrosis (unilateral)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
	: round cell infiltration (unilateral)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-

Arabic numerals represent the number of animals in each grade.

Grade : - ; negative, 1 ; slight, 2 ; moderate, 3 ; severe

No abnormalities were observed in other organs and tissues.

Table 17-1. Quantitative urinalysis findings in male rats treated orally with ME1207 for 26 weeks followed by a 4-week withdrawal of the drug

Day	Group (mg/kg)	N	U. Na	U. K	U. Cl	OP	UV
1	Control	15	98.6	235.7	138.3	1822.7	8.67
			40.1	92.3	59.9	674.1	3.13
	31	10	105.4	273.1	167.5	2174.2	7.39
			15.6	37.1	27.0	313.1	2.74
	63	10	86.9	208.2	123.2	1620.4	9.04
			33.9	60.1	47.0	495.4	2.80
	125	10	91.3	222.3	134.0	1767.4	8.25
			37.2	80.9	64.0	665.4	1.93
250	10	106.8	263.1	165.6	2076.8	8.08	
		15.9	28.9	23.0	220.7	1.99	
500	15	98.5	221.1	137.2	1752.9	8.45	
		31.0	63.5	43.6	546.0	2.77	
Untreated	10	95.2	226.0	135.4	1787.2	8.09	
			34.4	70.8	53.2	554.9	2.09
9	Control	15	91.5	205.2	128.9	1653.6	13.03
			34.6	80.2	54.1	607.2	5.28
	31	10	90.3	251.1	159.7	2009.0	10.44
			47.1	75.9	69.5	630.0	3.69
	63	10	50.9**	249.8	138.8	2027.8	9.43
			34.9	59.6	52.9	415.3	3.79
	125	10	45.4**	239.4	134.4	1884.0	10.64
			22.8	73.1	56.0	624.6	3.71
250	10	45.9**	261.7*	162.0*	2053.0*	11.21	
		18.6	27.5	23.4	199.1	3.15	
500	15	34.8**	224.5	134.7	1775.5	12.14	
		16.0	74.6	50.3	584.9	4.28	
Untreated	10	69.0	190.8	107.0	1530.4	12.41	
			27.3	71.1	54.7	569.3	3.44
30	Control	15	71.5	183.3	87.4	1580.3	13.99
			30.0	75.9	43.0	646.5	6.17
	31	10	70.4	206.3	99.3	1777.8	13.27
			24.3	65.4	45.8	555.2	6.92
	63	10	62.8	211.5	107.4	1807.4	12.23
			25.3	76.3	50.1	579.0	4.93
	125	10	51.1	246.8	126.9	2113.8	11.25
			30.5	79.5	57.7	647.1	2.75
250	10	49.5	274.2**	147.3**	2303.2**	8.62**	
		37.2	36.6	41.8	485.2	2.89	
500	15	35.5**	229.6	115.7	2088.0*	9.46*	
		24.3	68.0	54.0	561.2	2.64	
Untreated	10	69.2	187.2	89.6	1685.6	14.48	
			26.9	65.2	45.3	670.7	5.41
58	Control	15	64.5	165.3	77.5	1616.4	11.71
			37.0	73.5	55.2	696.2	4.37
	31	10	65.5	196.1	95.5	1895.2	10.77
			25.7	62.7	50.5	604.3	6.27
	63	10	56.6	196.8	88.7	1877.4	9.20
			29.9	62.7	51.8	494.0	3.18
	125	10	48.6	232.9*	111.7	2187.6*	8.04*
			31.5	57.0	61.8	511.1	2.81
250	10	58.9	248.4**	141.1*	2372.6**	7.04**	
		43.6	44.5	58.5	401.2	2.07	
500	15	45.0	209.4	102.5	2241.1**	7.59**	
		35.3	53.6	49.8	390.3	2.66	
Untreated	10	69.5	176.6	84.8	1675.8	12.26	
			22.6	40.0	36.3	391.5	3.86
93	Control	15	65.1	203.2	88.3	1915.1	7.72
			35.9	64.5	48.1	563.5	3.53
	31	10	66.7	238.1	93.0	2166.0	7.72
			27.9	66.5	41.3	535.3	3.16
	63	10	64.7	242.6	111.2	2323.4*	6.20
			37.4	61.1	62.7	297.8	2.15
	125	10	45.8	256.2*	111.2	2352.4*	6.72
			36.4	47.4	62.7	371.0	2.54
250	10	43.7	262.6*	137.2*	2378.8*	7.00	
		28.7	44.0	48.2	383.1	2.92	
500	15	38.3*	256.6*	115.7	2329.5*	6.76	
		28.6	40.8	50.8	268.1	2.52	
Untreated	10	58.3	198.9	78.4	1947.0	8.48	
			24.3	47.2	39.1	427.2	4.10

Table 17-2. Quantitative urinalysis findings in male rats treated orally with ME1207 for 26 weeks followed by a 4-week withdrawal of the drug

Day	Group (mg/kg)	N	U.Na	U.K	U.Cl	OP	UV
121	Control	15	66.2	189.9	74.1	1803.2	8.28
			35.4	63.0	45.7	555.5	3.10
	31	10	71.1	227.4	93.5	2191.0	7.12
			37.8	46.6	40.8	510.4	5.53
	63	10	69.7	217.2	91.2	2082.2	6.88
			30.9	67.1	61.6	449.8	2.29
	125	10	66.2	247.6*	107.6	2271.6*	6.72
			37.7	35.7	67.8	279.9	2.60
250	10	50.4	249.5*	124.6*	2315.6*	6.14	
		26.8	41.9	51.9	350.8	2.37	
500	15	52.7	241.1*	97.3	2283.7*	6.28	
		24.3	66.1	49.1	387.4	2.51	
Untreated	10	67.7	199.1	78.6	1882.8	8.68	
		24.9	52.4	41.3	423.0	3.24	
149	Control	15	56.9	184.0	58.0	1872.8	7.23
			25.5	54.4	35.6	540.5	2.50
	31	10	89.4*	235.8*	115.9**	2215.4	7.74
			40.6	60.1	61.5	573.2	5.36
	63	10	91.9**	207.8	103.3	2087.4	6.46
			33.2	53.6	67.2	335.9	2.45
	125	10	69.9	229.1*	112.9*	2104.6	7.22
			34.5	51.0	73.1	429.2	2.43
250	10	66.1	234.6*	126.2**	2250.4	6.32	
		23.9	46.3	60.2	306.7	2.18	
500	15	67.3	223.2*	97.8*	2202.7	6.56	
		24.9	38.6	55.6	351.4	2.25	
Untreated	10	70.2	194.1	77.5	1910.4	8.52	
		13.8	44.9	40.8	440.5	2.76	
177	Control	15	71.1	198.9	78.1	1979.7	7.10
			41.3	65.1	51.3	565.7	2.01
	31	10	77.7	233.4	80.2	2338.4	6.73
			33.0	48.6	45.8	503.5	6.05
	63	10	60.9	196.8	69.7	2109.0	6.37
			29.2	54.3	40.5	552.2	3.38
	125	10	68.3	203.3	88.5	1999.6	7.01
			36.9	54.1	54.3	517.8	2.32
250	10	67.7	222.0	109.8	2071.0	6.26	
		44.0	55.3	54.5	483.8	2.30	
500	15	57.4	226.7	89.7	2251.1	6.82	
		30.4	34.6	45.3	333.3	2.44	
Untreated	10	65.3	178.5	71.1	1764.4	9.95*	
		31.8	38.2	45.8	360.5	3.62	
9 <sup>a)</sup>	Control	5	87.6	191.6	84.2	1895.2	7.60
			44.8	68.4	62.8	454.5	0.86
500	5	74.0	180.6	97.4	1986.0	6.80	
		53.4	20.1	50.9	176.2	1.11	
26 <sup>a)</sup>	Control	5	77.8	186.0	72.4	1835.2	8.56
			46.4	68.1	59.0	559.3	2.05
500	5	77.6	190.6	80.2	2016.0	6.92	
		30.1	28.3	37.6	295.2	2.46	

For each determination, the upper figures correspond to the mean value and the lower figures to the standard deviation.

a) : The days after withdrawal of the drug

Significantly different from control \* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$

雌の9例が死亡した。また、体重は3日目に投与前値を下回ったが、生存例の体重及び一般状態は7日目までには回復した。剖検では脾臓に被膜の白濁、肝臓に癒着や肥厚が観察され、被験物質の残存も認められた。一方、ME 1206 投与群では投与当日に呼吸数と自発運動の減少、腰高歩行、匍匐及び黄白濁尿や血尿の排泄などが認められたが、体重はほぼ順調に推移し、剖検

でも異常は認められなかった。

ラットを用いた各試験におけるLD<sub>50</sub>値はTable 3に示した。

## 2. 亜急性毒性試験

### 1) ME 1207

一般観察では全ての被験物質投与群に糞の大型化、湿潤化及び糞数の増加などが投与4日目から観察終了

Table 18-1. Quantitative urinalysis findings in female rats treated orally with ME1207 for 26 weeks followed by a 4-week withdrawal of the drug

Day	Group (mg/kg)	N	U. Na	U. K	U. Cl	OP	UV
1	Control	15	89.3	220.7	133.0	1917.1	8.58
			48.3	83.7	65.6	711.3	3.96
	31	10	104.0	245.4	154.3	2260.6	6.98
			20.9	25.3	30.3	413.1	1.48
	63	10	87.6	193.1	118.6	1846.4	7.90
			19.0	39.8	29.6	396.3	3.04
	125	10	87.0	202.2	128.7	1954.0	7.59
			49.6	64.3	65.9	565.4	3.34
250	10	90.1	225.8	139.8	2111.2	7.26	
		46.7	64.0	59.3	614.5	2.49	
500	15	98.2	216.3	133.3	2019.7	8.26	
		30.8	55.6	39.1	527.6	2.24	
Untreated	10	82.4	203.8	119.7	1906.2	8.20	
		20.4	39.2	32.0	416.1	3.35	
9	Control	15	82.9	221.2	123.5	1977.9	9.32
			24.6	51.3	31.3	503.6	3.51
	31	10	99.8	247.8	138.3	2256.0	8.24
			25.6	44.8	29.0	420.9	2.84
	63	10	47.2*	204.3	117.9	2057.4	7.74
			43.4	66.8	39.0	631.0	3.11
	125	10	35.9**	204.1	113.3	1808.8	10.83
			20.4	81.2	49.6	705.8	5.21
250	10	43.6**	206.8	119.3	1882.2	8.62	
		41.9	68.4	48.9	676.0	4.04	
500	15	34.4**	203.5	114.5	1751.3	13.51*	
		14.7	63.5	34.4	578.6	6.35	
Untreated	10	75.5	195.9	103.8	1954.8	8.65	
		21.2	35.2	23.9	251.4	2.74	
30	Control	15	99.4	231.4	132.7	2111.1	9.20
			23.1	42.2	28.0	395.7	2.62
	31	10	64.3**	227.9	116.0	2017.4	9.62
			23.4	14.8	14.4	204.9	1.27
	63	10	59.1**	212.7	120.9	1965.6	9.70
			34.6	64.2	45.0	599.4	5.46
	125	10	40.6**	221.7	124.1	1987.4	9.18
			43.1	72.6	62.6	594.6	3.18
250	10	22.5**	197.2	113.2	1874.0	9.23	
		18.3	68.4	49.8	543.2	3.65	
500	15	34.0**	216.8	124.3	1948.7	11.19	
		21.4	48.3	30.8	472.4	3.67	
Untreated	10	70.6**	185.5**	90.8**	1760.4*	11.35	
		19.2	35.3	21.6	309.2	4.73	
58	Control	15	84.8	218.9	123.6	2121.2	9.19
			23.2	47.0	34.7	472.2	2.63
	31	10	81.9	219.0	119.1	2106.0	9.91
			34.4	42.9	28.9	424.3	4.02
	63	10	51.4**	205.3	113.1	1985.2	9.66
			30.1	47.3	38.8	541.5	5.02
	125	10	25.3**	195.7	108.2	1924.2	10.27
			17.5	64.8	45.2	564.7	5.61
250	10	30.4**	191.1	106.0	1994.2	8.13	
		26.1	50.1	46.5	477.5	3.82	
500	15	28.5**	222.0	124.1	2053.5	10.93	
		20.8	52.3	35.8	505.6	4.64	
Untreated	10	62.7*	178.3*	89.8*	1841.6	11.26	
		25.8	44.4	33.9	507.0	6.77	
93	Control	15	92.8	242.2	149.4	2081.5	9.16
			34.2	77.9	61.2	698.9	5.26
	31	10	86.6	226.1	132.7	2041.8	9.02
			44.5	69.1	56.6	620.8	3.92
	63	10	82.2	225.8	141.1	1956.2	9.36
			37.3	50.3	39.5	391.2	4.40
	125	10	39.2**	218.4	117.9	1961.4	8.00
			40.2	57.4	52.3	437.9	3.72
250	10	57.5*	224.5	129.2	2107.2	7.04	
		50.6	72.2	68.4	459.8	3.22	
500	15	62.1*	238.3	135.9	2103.3	8.05	
		40.6	51.1	40.3	341.7	1.70	
Untreated	10	74.9	222.0	119.0	2007.2	9.24	
		28.3	44.8	36.7	397.3	3.43	

Table 18-2. Quantitative urinalysis findings in female rats treated orally with ME1207 for 26 weeks followed by a 4-week withdrawal of the drug

Day	Group (mg/kg)	N	U.Na	U.K	U.Cl	OP	UV
121	Control	15	86.9 27.2	209.8 54.5	115.7 34.3	1848.7 582.4	11.52 5.56
	31	10	75.8 32.9	206.2 57.4	108.7 39.4	1769.8 547.4	12.40 5.27
	63	10	69.8 32.5	194.6 27.3	97.8* 19.8	1698.0 359.4	10.18 4.67
	125	10	53.6* 38.4	222.5 53.3	118.5 51.6	1954.4 504.7	9.16 5.33
	250	10	57.2** 21.2	208.9 53.7	122.6 26.4	2054.2 604.1	7.52* 2.88
	500	15	43.6** 21.4	230.7 58.9	117.1 34.3	1935.2 481.5	9.92 3.21
	Untreated	10	74.7 19.3	201.9 43.8	101.8 26.8	1837.2 460.6	10.94 6.19
	149	Control	15	91.3 25.3	206.9 52.2	129.7 39.5	1843.2 486.6
31		10	90.3 38.3	211.8 79.5	128.2 57.5	1899.8 730.6	13.52 8.93
63		10	86.6 34.1	185.1 49.2	117.9 38.9	1682.4 458.7	12.84 4.90
125		10	45.6** 26.7	215.4 58.8	117.4 53.5	1987.4 589.9	10.54 7.67
250		10	63.5 49.2	213.8 41.9	125.7 39.3	2114.4 632.9	8.48 3.98
500		15	63.6** 19.6	204.6 50.7	127.0 33.6	1828.0 415.3	11.45 4.46
Untreated		10	82.0 22.8	186.8 38.5	109.3 32.5	1800.4 499.4	12.22 6.51
177		Control	15	74.9 18.8	178.9 47.1	103.1 28.0	1564.9 424.4
	31	10	72.4 29.3	169.1 68.4	93.9 35.9	1511.8 653.1	19.53 9.43
	63	10	73.0 30.7	169.7 31.9	94.1 19.3	1472.2 312.2	15.79 6.04
	125	10	49.6** 23.9	196.6 32.8	103.3 35.7	1779.2 405.6	10.76* 4.51
	250	10	50.6** 19.7	195.9 52.3	103.4 34.9	1814.4 519.0	10.86* 4.90
	500	15	43.5** 28.2	188.5 60.7	104.9 32.7	1637.3 423.6	15.95 6.34
	Untreated	10	69.0 14.9	163.3 28.8	86.9* 18.2	1544.8 369.2	15.83 8.54
	9 <sup>th</sup>	Control	5	75.8 25.2	166.4 43.2	97.6 27.5	1550.0 417.3
500		5	90.2 57.4	230.6 75.0	135.2 49.5	2011.2 550.2	9.36 4.56
26 <sup>th</sup>	Control	5	91.4 50.3	178.8 79.5	120.2 64.8	1674.8 731.5	13.72 5.52
	500	5	82.6 10.1	222.2 42.3	133.0 24.2	2244.0 446.8	8.06 2.94

For each determination, the upper figures correspond to the mean value and the lower figures to the standard deviation.

a) : The days after withdrawal of the drug

Significantly different from control \* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$

時にかけて、摂水量の増加がほぼ全ての測定日にそれぞれ認められた。糞の変化以外には一般状態に変化なく、体重及び摂餌量も対照群と同様に推移し、聴力及び眼科学的検査の結果にも異常は認められなかった (Fig. 1)。

血液・尿検査では 500 mg/kg 以上の投与群に GOT 及び GPT の増加もしくは増加傾向が認められた。そ

の他には Platelet, Neutro. (Seg), Cre., TP, TG, Gluc., Ca 及び U.Na の減少, Lympho., Na 及び A/G の増加もしくは上昇なども見られたが、いずれの項目の変化も用量との関係が明確ではなく、また、殆どが軽微な変化であった (Tables 4 ~ 7)。

病理検査では全ての被験物質投与群に盲腸の膨満が観察された。器官重量の測定では肝臓、前立腺及び卵

Table 19-1. Qualitative urinalysis findings in male rats treated orally with ME1207 for 26 weeks followed by a 4-week withdrawal of the drug

Day	Group (mg/kg)	N	pH				Pro.				Gluc.			Ket.			Bili.			OB				Urobili.					
			5	6	7	8	-	±	+	++	+	±	-	±	+	-	±	+	-	±	+	++	+++	1	2				
1	Control	15	0	5	9	1	3	2	10	0	0	15	0	0	3	7	5	0	7	0	8	15	0	0	0	0	3	12	
	31	10	0	4	6	0	0	1	9	0	0	10	0	0	1	7	2	0	4	0	6	10	0	0	0	0	1	9	
	63	10	0	3	7	0	1	4	5	0	0	10	0	0	1	8	1	0	6	0	4	10	0	0	0	0	1	9	
	125	10	0	5	5	0	1	2	7	0	0	10	0	0	0	6	4	0	5	0	5	10	0	0	0	0	1	9	
	250	10	0	3	7	0	0	1	9	0	0	10	0	0	1	4	5	0	3	0	7	10	0	0	0	0	1	9	
	500	15	0	4	11	0	2	2	11	0	0	15	0	0	1	10	4	0	8	0	7	14	1	0	0	0	2	13	
	Untreated	10	0	4	6	0	1	3	6	0	0	10	0	0	1	6	3	0	5	0	5	10	0	0	0	0	0	10	
9	Control	15	0	5	9	1	2	3	10	0	0	15	0	0	2	8	5	0	13	0	2	15	0	0	0	0	3	12	
	31	10	0	2	8	0	1	2	6	1	0	9	1	0	1	8	1	0	7	0	3	10	0	0	0	0	1	9	
	63	10	0	5	5	0	0	3	7	0	0	9	1	0	1	8	1	0	10	0	0	9	0	1	0	0	2	8	
	125	10	1	7	2	0*	1	2	7	0	0	10	0	0	0	7	3	0	10	0	0	10	0	0	0	0	3	7	
	250	10	0	10	0	0**	0	2	8	0	0	10	0	0	0	9	1	0	10	0	0	10	0	0	0	0	3	7	
	500	15	0	12	3	0*	2	4	9	0	0	15	0	0	3	10	2	0	15	0	0	15	0	0	0	0	5	10	
	Untreated	10	0	5	5	0	1	4	5	0	0	10	0	0	3	4	3	0	9	0	1	10	0	0	0	0	3	7	
30	Control	15	0	2	10	3	1	2	11	1	0	15	0	0	2	4	8	1	14	0	1	14	0	1	0	0	5	10	
	31	10	0	3	7	0	0	1	7	2	0	10	0	0	0	4	5	1	9	0	1	10	0	0	0	0	3	7	
	63	10	0	2	8	0	0	1	8	1	0	10	0	0	0	1	6	3	10	0	0	10	0	0	0	0	2	8	
	125	10	0	6	4	0*	0	1	6	3	0	10	0	0	0	1	9	0	10	0	0	10	0	0	0	0	4	6	
	250	10	0	9	1	0**	0	0	4	5	1**	10	0	0	0	2	6	2	9	0	1	9	0	0	0	0	1	3	7
	500	15	0	14	1	0**	0	0	10	5	0	15	0	0	1	3	9	2	12	0	3	13	1	0	1	0	8	7	
	Untreated	10	0	4	4	2	0	1	8	1	0	10	0	0	0	4	6	0	9	0	1	10	0	0	0	0	3	7	
58	Control	15	0	5	9	1	0	5	5	5	0	13	0	2	1	5	9	0	13	0	2	15	0	0	0	0	5	10	
	31	10	0	7	3	0	0	1	6	3	0	8	0	2	0	5	4	1	8	0	2	9	1	0	0	0	2	8	
	63	10	0	5	5	0	0	0	9	1	0	9	0	1	1	3	4	2	9	0	1	9	1	0	0	0	5	5	
	125	10	0	9	1	0*	0	0	4	6	0	9	0	1	0	3	7	0	9	0	1	8	2	0	0	0	6	4	
	250	10	0	9	1	0*	0	0	3	6	1*	9	0	1	0	2	8	0	9	0	1	8	1	0	0	0	1	7	3
	500	15	0	14	1	0**	0	0	6	8	1	14	0	1	0	6	9	0	13	0	2	12	3	0	0	0	10	5	
	Untreated	10	0	2	7	1	0	0	6	4	0	8	0	2	0	3	6	1	8	0	2	9	0	1	0	0	3	7	
93	Control	15	0	9	6	0	0	1	9	5	0	15	0	0	0	1	9	5	11	0	4	13	2	0	0	0	3	12	
	31	10	0	7	3	0	0	0	5	5	0	10	0	0	0	2	3	5	6	0	4	8	2	0	0	0	2	8	
	63	10	0	9	1	0	0	0	3	7	0	10	0	0	0	2	3	5	3	0	7	10	0	0	0	0	2	8	
	125	10	0	8	2	0	0	0	4	6	0	10	0	0	0	0	10	0	9	0	1	9	1	0	0	0	6	4	
	250	10	0	10	0	0	0	0	4	6	0	10	0	0	0	0	7	3	10	0	0	9	0	0	0	0	1	4	6
	500	15	1	14	0	0*	0	0	6	8	1	15	0	0	0	2	11	2	15	0	0	12	1	1	1	0	5	10	
	Untreated	10	0	5	4	1	0	0	3	7	0	10	0	0	0	1	9	0	6	0	4	5	5	0	0	0	0	10	

Table 19-2. Qualitative urinalysis findings in male rats treated orally with ME1207 for 26 weeks followed by a 4-week withdrawal of the drug

Day	Group (mg/kg)	N	pH					Pro.					Gluc. -	Ket.					Bili.			OB					Urobili.	
			5	6	7	8	9	-	±	+	+	+		-	-	±	+	+	+	-	±	+	-	±	+	+	+	+
121	Control	15	0	5	7	3	0	0	1	6	7	1	15	0	1	11	3	0	10	0	5	10	3	2	0	0	3	12
	31	10	0	7	3	0	0	0	3	6	1	10	0	1	7	2	0	5	0	5	8	1	1	0	0	3	7	
	63	10	0	5	5	0	0	0	4	6	0	10	0	2	3	5	0	5	0	5	8	1	1	0	0	2	8	
	125	10	0	8	1	1	0	0	0	1	9	0	10	0	0	8	2	0	7	0	3	9	0	1	0	0	5	5
	250	10	1	9	0	0	0**	0	0	4	5	1	10	0	0	7	3	0	10	0	0	8	1	0	0	1	5	5
	500	15	0	13	2	0	0**	0	0	3	11	1	15	0	2	9	4	0	15	0	0	11	3	0	0	1	10	5*
149	Untreated	10	0	4	3	3	0	0	3	7	0	10	0	0	6	4	0	5	0	5	5	5	0	0	0	2	8	
	Control	15	0	10	4	1	0	0	1	5	7	2	15	0	2	9	4	0	11	0	4	14	1	0	0	0	5	10
	31	10	0	6	4	0	0	0	2	7	1	10	0	0	6	3	1	6	0	4	8	1	1	0	0	6	4	
	63	10	0	7	3	0	0	0	6	3	1	10	0	0	7	3	0	6	0	4	8	1	1	0	0	5	5	
	125	10	0	7	2	1	0	0	0	3	7	0	10	0	0	9	1	0	10	0	0	9	1	0	0	0	9	1*
	250	10	0	10	0	0	0	0	0	3	6	1	10	0	2	5	3	0	9	0	1	9	0	0	0	1	6	4
177	500	15	1	12	2	0	0	0	6	8	1	15	0	1	12	2	0	14	0	1	13	2	0	0	0	11	4	
	Untreated	10	0	4	5	1	0	0	3	6	1	10	0	1	6	3	0	7	0	3	3	7	0	0	0**	4	6	
	Control	15	0	9	5	1	0	0	0	7	5	3	15	1	0	11	3	0	9	0	6	6	6	3	0	0	7	8
	31	10	0	8	2	0	0	0	2	6	2	10	0	2	7	1	0	7	0	3	6	2	2	0	0	4	6	
	63	10	0	5	5	0	0	0	5	3	2	10	0	3	5	2	0	4	0	6	9	1	0	0	0*	4	6	
	125	10	0	6	3	1	0	0	0	5	3	2	10	0	2	6	2	0	9	0	1	8	2	0	0	0	8	2
9 <sup>a</sup>	250	10	0	9	1	0	0	0	3	6	1	10	0	0	8	2	0	9	0	1	8	1	0	0	1	7	3	
	500	15	0	12	3	0	0	0	3	10	2	15	0	6	8	1	0	14	0	1	12	1	1	0	1	9	6	
	Untreated	10	0	4	4	1	1	0	0	4	3	3	10	0	3	6	1	0	7	0	3	5	5	0	0	0	2	8
	Control	5	0	2	2	0	1	0	0	2	1	2	5	0	0	2	3	0	5	0	0	2	3	0	0	0	3	2
	500	5	0	2	2	0	1	0	0	2	3	0	5	0	2	3	0	0	4	0	1	2	3	0	0	0	3	2
	26 <sup>a</sup>	Control	5	0	1	2	2	0	0	2	1	2	5	0	0	2	3	0	5	0	0	3	2	0	0	0	3	2
500	5	0	2	3	0	0	0	0	2	2	1	5	0	1	4	0	0	4	0	1	5	0	0	0	0	2	3	

Arabic numerals represent the number of animals in each grade.

Significantly different from control \* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$

a) : The days after withdrawal of the drug.

Grade (except for Urobili.) : - : negative, ± : suspected, + : slight, + : moderate, + : significant

Grade in Urobili. : 1 : 0.1EU/dl (normal), 2 : 1EU/dl (normal)

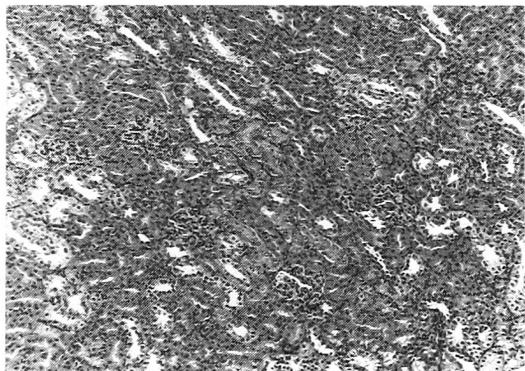


Fig. 5. Micrograph of a kidney preparation from a female rat (No.36) treated intravenously with 500mg/kg of ME1206 for 4 weeks. Note the slight regeneration of tubular epithelial cells. (H. E. stain.  $\times 170$ )

巢重量の減少などが認められたが、これらいずれの器官重量の変化にも用量相関性が見られず、変化の程度も軽微であった (Table 8)。また、病理組織学的検査でもいずれの器官・組織にも被験物質の毒性を示唆する所見は観察されず、肝臓及び腎臓に関して実施した電顕観察においても特に異常所見は認められなかった。

## 2) ME 1206

一般観察では全ての被験物質投与群に糞の湿潤化など、摂水量に増加もしくは増加傾向が見られ、さらに、125 mg/kg 以上の投与群には尿残渣に被験物質様の黄白色物質が投与の初期から観察終了時にかけて認められ、500 mg/kg 群では血尿も散見された。これらの所見以外には一般状態に変化なく、体重及び摂餌量も対照群と同様に推移し、聴力及び眼科学的検査の結果

Table 20-1. Qualitative urinalysis findings in female rats treated orally with ME1207 for 26 weeks followed by a 4-week withdrawal of the drug

Day	Group (mg/kg)	N	pH				Pro.				Gluc. -	Ket.			Bili.			OB				Urobili.		
			5	6	7	8	-	±	+	‡		-	±	+	-	±	+	-	±	+	‡	‡‡	1	2
1	Control	15	0	8	7	0	5	5	4	1	15	1	4	0	11	0	4	15	0	0	0	0	1	14
	31	10	0	4	6	0	0	4	6	0	10	0	8	2	5	0	5	10	0	0	0	0	0	10
	63	10	1	3	6	0	0	6	4	0	10	3	7	0	7	0	3	10	0	0	0	0	1	9
	125	10	0	6	4	0	1	6	2	1	10	3	6	1	6	0	4	10	0	0	0	0	1	9
	250	10	0	5	5	0	0	5	4	1	10	0	9	1	6	0	4	10	0	0	0	0	0	10
	500	15	0	4	10	1	2	7	6	0	15	4	8	3	11	0	4	15	0	0	0	0	1	14
	Untreated	10	0	6	4	0	1	7	2	0	10	2	7	1	5	0	5	10	0	0	0	0	0	10
9	Control	15	0	7	8	0	1	6	7	1	15	4	11	0	15	0	0	15	0	0	0	0	1	14
	31	10	0	5	5	0	0	3	6	1	10	1	9	0	9	0	1	10	0	0	0	0	0	10
	63	10	0	9	1	0	0	5	5	0	10	5	5	0	7	0	3	9	1	0	0	0	4	6
	125	10	0	8	2	0	3	2	5	0	10	6	4	0	10	0	0	10	0	0	0	0	4	6
	250	10	0	8	2	0	2	3	4	1	10	4	5	1	10	0	0	10	0	0	0	0	4	6
	500	15	0	10	5	0	3	7	5	0	15	7	8	0	15	0	0	15	0	0	0	0	5	10
	Untreated	10	0	4	6	0	0	5	5	0	10	3	7	0	9	0	1	10	0	0	0	0	2	8
30	Control	15	0	2	13	0	0	3	11	1	15	3	12	0	15	0	0	15	0	0	0	0	1	14
	31	10	0	5	5	0	0	2	8	0	10	2	8	0	10	0	0	10	0	0	0	0	1	9
	63	10	0	5	5	0	0	3	7	0	10	4	6	0	9	0	1	10	0	0	0	0	4	6
	125	10	0	9	1	0**	0	6	3	1	10	3	7	0	10	0	0	10	0	0	0	0	5	5
	250	10	0	9	1	0**	1	2	7	0	10	4	6	0	10	0	0	10	0	0	0	0	7	3**
	500	15	0	13	2	0**	1	4	10	0	15	2	13	0	15	0	0	15	0	0	0	0	9	6*
	Untreated	10	0	3	7	0	0	3	7	0	10	5	5	0	9	0	1	10	0	0	0	0	2	8
58	Control	15	0	2	13	0	0	4	10	1	15	5	10	0	12	0	3	15	0	0	0	0	3	12
	31	10	0	5	5	0	1	0	7	2	10	3	6	1	9	0	1	10	0	0	0	0	2	8
	63	10	0	7	3	0*	0	4	5	1	10	4	6	0	9	0	1	10	0	0	0	0	5	5
	125	10	0	7	3	0*	1	4	5	0	10	3	6	1	10	0	0	10	0	0	0	0	9	1**
	250	10	0	8	2	0**	0	5	4	1	10	3	7	0	10	0	0	10	0	0	0	0	8	2*
	500	15	0	13	2	0**	0	3	12	0	15	4	10	1	15	0	0	15	0	0	0	0	6	9
	Untreated	10	1	2	7	0	1	3	6	0	10	7	3	0	8	0	2	10	0	0	0	0	4	6
93	Control	15	0	2	11	2	2	4	6	3	15	5	10	0	13	0	2	14	0	0	1	0	1	14
	31	10	0	7	3	0*	0	2	7	1	10	1	8	1	9	0	1	10	0	0	0	0	1	9
	63	10	0	4	6	0	0	5	5	0	10	3	7	0	10	0	0	10	0	0	0	0	2	8
	125	10	0	6	4	0*	1	4	4	1	10	3	6	1	10	0	0	9	0	0	0	1	3	7
	250	10	0	7	3	0*	0	3	6	1	10	2	8	0	10	0	0	10	0	0	0	0	3	7
	500	15	0	11	4	0**	0	3	11	1	15	0	13	2	15	0	0	15	0	0	0	0	2	13
	Untreated	10	0	2	8	0	0	2	7	1	10	1	9	0	10	0	0	10	0	0	0	0	1	9

Table 20-2. Qualitative urinalysis findings in female rats treated orally with ME1207 for 26 weeks followed by a 4-week withdrawal of the drug

Day	Group (mg/kg)	15	pH				Pro.				Gluc.	Ket.			Bili.			OB					Urobili.			
			5	6	7	8	9	-	±	+		++	≡	-	±	+	-	±	+	-	±	+	++	≡	1	2
121	Control	15	0	1	12	2	0	4	4	5	2	0	15	7	8	0	15	0	0	15	0	0	0	0	7	8
	31	10	0	3	7	0	0	0	5	3	2	0	10	4	6	0	10	0	0	8	1	0	1	0	1	9
	63	10	0	3	7	0	0	0	7	2	1	0	10	1	8	1	10	0	0	10	0	0	0	0	2	8
	125	10	0	6	3	1	0*	1	2	7	0	0	10	3	6	1	10	0	0	10	0	0	0	0	5	5
	250	10	2	8	0	0	0**	0	6	3	0	1	10	1	9	0	10	0	0	8	0	2	0	0	5	5
	500	15	0	9	6	0	0**	2	4	9	0	0	15	2	12	1	15	0	0	15	0	0	0	0	9	6
	Untreated	10	0	3	6	1	0	1	3	5	0	1	10	4	6	0	8	0	2	10	0	0	0	0	2	8
149	Control	15	0	1	13	1	0	0	7	6	1	1	15	5	10	0	15	0	0	15	0	0	0	0	2	13
	31	10	0	1	9	0	0	1	1	6	1	1	10	4	6	0	10	0	0	9	0	0	0	1	1	9
	63	10	0	1	8	1	0	0	6	4	0	0	10	4	6	0	10	0	0	10	0	0	0	0	2	8
	125	10	0	6	4	0	0*	1	2	5	2	0	10	2	6	2	10	0	0	10	0	0	0	0	4	6
	250	10	1	4	5	0	0	0	3	5	2	0	10	1	9	0	10	0	0	10	0	0	0	0	2	8
	500	15	1	7	7	0	0*	0	6	8	0	1	15	1	13	1	15	0	0	15	0	0	0	0	4	11
	Untreated	10	0	2	6	2	0	1	1	7	0	1	10	6	4	0	8	0	2	10	0	0	0	0	2	8
177	Control	15	0	1	14	0	0	3	5	5	1	1	15	8	7	0	15	0	0	14	1	0	0	0	2	13
	31	10	0	1	9	0	0	2	2	5	0	1	10	5	5	0	10	0	0	9	0	0	0	1	2	8
	63	10	0	1	7	2	0	1	6	3	0	0	10	6	4	0	9	0	1	10	0	0	0	0	1	9
	125	10	0	5	5	0	0	1	4	3	2	0	10	3	5	2	9	0	1	10	0	0	0	0	3	7
	250	10	0	8	2	0	0**	0	6	3	1	0	10	2	7	1	10	0	0	10	0	0	0	0	2	8
	500	15	0	9	6	0	0*	2	7	6	0	0	15	6	9	0	15	0	0	15	0	0	0	0	7	8
	Untreated	10	1	1	6	2	0	1	5	3	0	1	10	6	4	0	9	0	1	10	0	0	0	0	2	8
9 <sup>a)</sup>	Control	5	0	1	3	1	0	1	3	0	1	0	5	4	1	0	5	0	0	5	0	0	0	0	0	5
	500	5	0	0	5	0	0	0	1	3	1	0	5	1	4	0	3	0	2	5	0	0	0	0	0	5
26 <sup>a)</sup>	Control	5	0	0	5	0	0	0	2	1	2	0	5	4	1	0	5	0	0	5	0	0	0	0	0	5
	500	5	0	1	4	0	0	0	1	4	0	0	5	0	5	0	3	0	2	5	0	0	0	0	0	5

Arabic numerals represent the number of animals in each grade.

Significantly different from control \* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$

a) : The days after withdrawal of the drug.

Grade (except for Urobili.) : - : negative, ± : suspected, + : slight, ++ : moderate, ≡ : significant

Grade in Urobili. : 1 : 0.1EU/dl (normal), 2 : 1EU/dl (normal)

にも異常は認められなかった。ただし、500 mg/kg 群の雄 1 例の体重増加度は明らかに鈍化した (Fig. 2)。

血液・尿検査では 500 mg/kg 群で BUN の増加が認められた。この他には TG, Gluc. 及び U.Na の減少, A/G の低下, U.K と Na の増加及び OP の上昇などが認められたが、これら項目の変化と投与量との関係は明確ではなく、また、いずれも軽微な変化であった (Tables 9 ~ 13)。

病理検査では病理組織学的検査で 500 mg/kg 群の雌雄の 3/10 例に尿細管の拡張、尿細管上皮細胞の萎縮や再生又は腎臓間質に線維化及び円形細胞の浸潤などが認められた (Figs. 3 ~ 5)。この他にはほぼ全ての被験物質投与群に盲腸重量の増加、125 mg/kg 以上の投与群に盲腸膨満が認められた。盲腸の所見の他には

胸腺や肝臓重量の減少も認められたが、用量との関係は明確ではなく、病理組織学的検査の結果にも被験物質の毒性を示唆する所見は認められなかった。また、500 mg/kg 群で明らかな体重増加の抑制が見られた 1 例には、剖検で胸腺・前立腺・精巣の萎縮及び精囊の消失が見られ、病理組織学的検査では胸腺にリンパ球の減少と実質部の空胞化、精巣に生殖細胞の減少と精細管の萎縮、前立腺実質部の萎縮及び骨髓にうっ血と骨髓細胞の減少などが観察された (Tables 14 ~ 16)。死亡例で見られたこれらの所見は ME 1207 も含めた反復投与試験全体で雌 1 例に認められたのみであり偶発性と考えられた。

### 3. 慢性毒性試験

一般観察では糞の湿潤化と大型化、加えて糞数の増

加が試験の早期から見られたが、糞数の増加及び低投与群の糞の湿潤化と大型化は試験の中期頃からは消退した。高投与群の糞の形状変化は回復期間終了時には消退した。また、摂水量の増加もしくは増加傾向も見られ、その傾向は回復期間中も同様に認められた。以上の外には一般状態に変化なく、体重及び摂餌量も対照群とほぼ同様に推移し、聴力及び眼科学的検査でも異常は認められなかった (Fig. 6)。

なお、500 mg/kg 群の 1 例が最終投与の翌日(183 日目)に死亡したが、剖検で胸腔内に被験物質と考えられる物質が見られ、誤投与による死亡と判定した。

血液・尿検査では 500 mg/kg 群で試験の中間期に尿沈渣内赤血球数の増加が見られ、同群の試験終了時の検査では GPT と ChE の上昇も認められた。これらの他には尿検査で U.Na の減少、U.K の増加、OP の上昇及び pH の低下などが見られたが、変化の程度と投与量との関係は明確ではなかった。また、血液検査でも Platelet, WBC, RBC, Hb, TP, TG 及び Gluc.

の減少、Ht, LDH 及び HBD の低下、Mono. と Na の増加及び A/G の上昇なども見られたが、変化と投与量との関係は明確ではなく、殆どの変化が軽微であった。回復期間終了時においては A/G 及び LAP の軽微な上昇のみが認められた (Tables 17~23)。

病理検査では最終投与翌日の検査で全ての被験物質投与群に盲腸の膨満と重量増加が見られ、さらに、500 mg/kg 群には腎臓重量の増加も認められた。この他に肝臓重量の減少と下垂体重量の増加なども認められた。なお、死亡例には食道壁に出血及び胸腔内に被験物質様の物質などが観察された。回復期間終了時の検査では盲腸の膨満と重量増加、前立腺重量の減少及び副腎重量の増加などが認められたが、盲腸重量の増加度は最終投与翌日に比較し約半減した。一方、病理組織学的検査では最終投与翌日及び回復期間終了時いずれの検査時にも被験物質の投与に起因したと考えられる異常所見は認められなかった (Tables 24~27)。

Table 21. Qualitative urinalysis findings in male and female rats treated orally with ME1207 for 26 weeks followed by a 4-week withdrawal of the drug

Day	Sediment											
	1			93			177			26 <sup>a)</sup>		
Group (mg/kg)	RBC 1 2 3	WBC 1 2 3	SC 1 2 3	RBC 1 2 3 4 5	WBC 1 2 3 4	SC 1 2 3	RBC 1 2 3 4 5	WBC 1 2 3	SC 1 2 3 4	RBC 1 2 3	WBC 1 2	SC 1 2 3
(Male) Control	8 2 5	4 6 5	3 6 6	9 1 5 0 0	10 4 1 0	10 4 1	6 1 4 4 0	12 2 1	15 0 0 0	3 0 2	5 0	5 0 0
31	4 2 4	4 1 5	2 0 8	2 2 5 1 0	6 2 2 0	8 0 2	5 1 2 2 0	8 1 1	9 1 0 0			
63	3 5 2	3 4 3	3 1 6	3 1 5 1 0	3 6 1 0	7 2 1	7 0 3 0 0	8 2 0	9 1 0 0			
125	6 3 1	4 3 3	0 3 7	3 0 6 1 0	4 3 3 0	4 6 0	3 2 4 1 0	9 1 0	7 0 3 0			
250	4 2 4	1 2 7	1 1 8	2 2 5 0 1	5 2 3 0	7 3 0	7 0 1 1 1	7 2 1	7 3 0 0			
500	6 3 6	4 4 7	0 2 13*	3 1 5 5 1**	7 4 4 0	7 5 3	6 2 6 0 1	13 2 0	15 0 0 0	2 1 2	3 2	4 1 0
Untreated	4 2 4	3 3 4	1 2 7	1 5 3 1 0	5 3 2 0	6 2 2	2 2 5 1 0	7 3 0	8 1 1 0			
(Female) Control	6 2 7	4 4 7	1 6 8	1 4 6 3 1	6 4 4 1	10 2 3	4 0 10 1 0	12 3 0	9 3 3 0	2 2 1	4 1	1 3 1
31	4 2 4	4 1 5	2 3 5	2 0 6 2 0	5 3 2 0	7 0 3	4 1 3 2 0	10 0 0	6 2 1 1			
63	7 1 2	2 4 4	1 2 7	1 1 7 1 0	6 2 2 0	5 5 0	5 1 4 0 0	8 2 0	7 3 0 0			
125	3 5 2	4 3 3	1 2 7	2 1 6 1 0	3 5 2 0	8 2 0	3 0 7 0 0	8 2 0	6 2 2 0			
250	7 1 2	1 5 4	1 3 6	2 1 4 3 0	3 6 1 0	2 7 1	5 0 4 1 0	9 1 0	5 3 2 0			
500	6 3 6	4 8 3	0 4 11	0 0 11 4 0	6 5 4 0	9 3 3	5 2 7 1 0	14 0 1	10 3 2 0	1 0 4	5 0	5 0 0
Untreated	5 1 4	2 4 4	1 4 5	1 1 6 2 0	5 3 2 0	6 3 1	5 3 2 0 0	9 1 0	6 2 2 0			

Arabic numerals represent the number of animals in each grade.

a) : The days after withdrawal of the drug.

Grade : 1;negative or very few/fields, 2;few/fields,

3;1-8/each field, 4;9-30/each field, 5;more than 30/each field

Table 22. Hematological findings in male and female rats treated orally with ME1207 for 26 weeks followed by a 4-week withdrawal of the drug

Group (mg/kg)	N	Platelet	WBC	RBC	Hb	Ht	MCV	MCH	MCHC	Baso.	Eosino.	Neutro. (St)	Nettro. (Seg)	Lympho.	Mono.	PT	PTT
(Male)	20	726.1	8.03	8.742	14.97	44.68	51.0	17.12	33.49	0.0	0.70	0.45	13.00	84.68	1.17	14.18	33.02
Control		40.1	1.94	0.374	1.04	1.68	1.8	1.17	2.16	0.0	0.43	0.25	6.86	7.22	0.78	0.47	2.13
31	20	725.3	7.28	8.739	14.89	44.42	50.9	17.07	33.55	0.0	0.96	0.44	10.59	86.82	1.19	14.25	33.86
		59.6	1.63	0.348	0.89	1.30	1.9	1.21	2.19	0.0	0.45	0.34	3.01	3.31	0.55	0.35	1.68
63	20	714.9	7.59	8.651	14.94	44.79	51.9	17.29	33.36	0.0	1.21*	0.51	11.51	85.84	0.93	14.21	33.11
		43.3	1.73	0.555	1.15	1.74	2.0	1.28	2.25	0.0	0.72	0.33	3.57	3.90	0.63	0.34	1.46
125	20	710.0	8.31	8.583	14.98	44.24	51.6	17.46	33.85	0.0	0.90	0.51	12.52	84.62	1.45	14.23	33.09
		61.9	2.47	0.347	0.92	1.24	1.5	1.18	2.19	0.0	0.45	0.29	5.70	6.10	0.84	0.45	1.79
250	20	685.4*	7.48	8.632	15.01	44.41	51.5	17.38	33.77	0.0	0.91	0.51	15.64	82.12	0.82	14.23	33.21
		69.4	2.16	0.327	0.91	1.30	1.5	1.19	2.24	0.0	0.57	0.56	9.08	9.46	0.52	0.60	1.73
500	19	673.4**	7.98	8.433*	14.46	43.19**	51.5	17.14	33.42	0.0	0.80	0.48	12.92	84.86	0.94	14.25	34.24
		58.7	2.25	0.492	1.16	1.14	2.5	1.17	2.38	0.0	0.54	0.43	8.94	9.51	0.64	0.55	3.15
Untreated	20	748.8	8.65	8.821	14.85	44.43	50.4	16.87	33.43	0.0	0.64	0.50	10.23	87.51	1.12	14.17	33.49
		102.6	1.58	0.436	0.92	1.40	2.0	1.50	2.26	0.0	0.47	0.37	4.17	4.80	0.89	0.48	1.43
(Female)	20	658.7	5.57	7.271	13.53	40.72	56.2	18.60	33.18	0.0	0.93	0.55	16.05	81.43	1.04	13.55	34.56
Control		56.8	1.31	0.334	0.53	1.53	1.2	0.41	0.41	0.0	0.72	0.49	7.99	8.63	0.43	0.50	2.31
31	20	660.1	6.01	7.275	13.54	40.79	56.4	18.64	33.17	0.0	0.85	0.43	10.52*	87.13*	1.07	13.33	34.11
		57.1	2.59	0.364	0.51	1.54	2.2	0.75	0.43	0.0	0.53	0.28	6.40	6.85	0.49	0.46	1.86
63	20	660.9	4.69*	7.314	13.42	40.51	55.7	18.38	33.11	0.0	0.85	0.49	9.31**	87.77**	1.58*	13.45	34.59
		62.3	1.27	0.403	0.42	1.39	1.6	0.55	0.42	0.0	0.65	0.22	4.17	4.38	0.78	0.40	2.27
125	20	642.7	4.16**	7.182	13.29	40.08	56.1	18.55	33.18	0.0	1.12	0.40	11.92	85.12	1.44	13.50	34.14
		39.6	1.35	0.361	0.47	1.49	1.4	0.64	0.46	0.0	0.87	0.25	4.89	5.61	0.97	0.42	1.91
250	20	676.8	4.92	7.103	12.91**	39.34*	55.6	18.19**	32.82**	0.0	0.89	0.39	11.48	85.54	1.70**	13.41	34.05
		85.8	1.62	0.384	0.62	1.82	1.5	0.48	0.40	0.0	0.47	0.29	7.53	8.10	0.93	0.42	2.14
500	20	653.3	4.48*	7.041*	12.95**	39.15**	55.9	18.43	33.12	0.0	1.07	0.60	14.75	82.06	1.52*	13.34	33.72
		57.2	1.28	0.368	0.46	1.47	1.3	0.54	0.44	0.0	0.98	0.53	7.63	8.16	0.87	0.46	1.73
Untreated	20	676.1	5.95	7.247	13.44	40.36	55.9	18.57	33.32	0.0	0.75	0.48	11.41*	86.23*	1.13	13.23*	33.68
		65.8	1.53	0.398	0.56	1.78	1.4	0.58	0.52	0.0	0.47	0.27	4.99	5.43	0.77	0.44	1.98
(Male) <sup>a)</sup>	10	725.0	7.14	8.779	14.69	43.94	50.1	16.74	33.40	0.0	0.56	0.36	12.16	85.54	1.38	13.71	31.13
Control		62.0	1.56	0.391	0.53	1.38	1.5	0.55	0.32	0.0	0.35	0.26	5.09	5.20	0.79	0.34	1.31
500	10	716.4	7.32	8.717	14.32	43.12	49.5	16.43	33.20	0.0	0.80	0.40	13.64	83.66	1.50	13.95	30.91
		107.5	0.99	0.330	0.58	1.59	1.1	0.44	0.39	0.0	0.92	0.37	4.57	5.20	0.73	0.37	0.72
(Female) <sup>a)</sup>	10	640.0	4.15	7.783	13.26	40.40	52.1	17.06	32.80	0.0	0.82	0.58	17.12	79.56	1.92	13.60	36.28
Control		50.6	1.20	0.413	0.42	1.41	1.4	0.51	0.35	0.0	0.33	0.35	7.44	8.11	0.96	0.42	4.19
500	10	671.8	3.93	7.888	13.10	40.06	50.8	16.64	32.72	0.02	1.14	0.62	15.14	81.26	1.82	13.85	34.42
		64.5	0.68	0.478	0.64	2.17	1.5	0.62	0.58	0.06	0.90	0.40	5.97	6.83	0.73	0.70	3.66

For each determination, the upper figures correspond to the mean value and the lower figures to the standard deviation.

Significantly different from control \* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$

a) : After a 4-week recovery period.

Table 23. Biochemical findings in male and female rats treated orally with ME1207 for 26 weeks followed by a 4-week withdrawal of the drug

Group (mg/kg)	N	GPT	GOT	LAP	ChE	ALP	LDH	HBD	CPK	BUN	Cre.	TP	Alb.	Ca	Chol.	TG	Gluc.	A/G	H/L	Na	K	Cl
(male)	20	34.9	87.5	66.6	0.207	261.2	1817.2	300.2	430.4	20.97	0.40	5.53	3.03	9.26	59.0	134.1	146.3	1.215	0.165	141.2	4.92	103.1
Control		6.6	20.5	7.7	0.069	56.4	556.9	99.0	120.0	1.94	0.15	0.26	0.17	0.30	12.7	58.6	12.4	0.079	0.007	1.1	0.30	1.5
31	20	34.7	81.5	64.5	0.214	228.7	1614.5	264.8	492.2	21.09	0.35	5.24**	2.98	9.17	55.8	117.5	144.6	1.322**	0.164	141.5	4.95	103.5
		8.3	16.3	7.6	0.068	52.7	441.3	74.9	236.0	1.95	0.07	0.36	0.23	0.43	12.0	49.6	15.2	0.107	0.005	1.2	0.37	1.5
63	20	32.1	78.0	62.7	0.220	229.1	1551.4	258.2	454.5	20.45	0.35	5.12**	2.92*	9.05*	57.5	104.6	149.0	1.335**	0.167	141.7	4.97	104.1**
		8.2	16.2	7.4	0.061	56.9	678.1	116.1	209.9	2.03	0.09	0.18	0.14	0.28	18.1	46.5	13.7	0.090	0.006	1.1	0.38	1.4
125	20	32.5	73.0**	68.6	0.216	255.7	1325.8**	219.7**	362.2*	20.97	0.36	5.21**	2.99	9.10	57.8	104.9	138.3*	1.349**	0.167	142.2**	4.87	103.9
		8.1	9.8	10.0	0.066	65.6	464.7	77.0	86.3	1.61	0.10	0.29	0.15	0.32	10.9	44.0	10.9	0.088	0.005	1.1	0.27	1.7
250	20	37.6	80.1	68.0	0.225	291.4	1338.8**	222.0*	416.7	21.25	0.39	5.08**	2.93	9.04*	60.7	104.1	137.3*	1.376**	0.165	142.5**	4.91	103.7
		9.2	20.2	9.4	0.068	84.9	551.0	97.5	175.1	1.62	0.09	0.29	0.17	0.35	7.6	50.7	10.1	0.134	0.006	1.4	0.39	2.0
500	19	36.0	84.5	65.8	0.261*	287.3	1305.5**	217.1*	482.4	20.89	0.33	5.04**	2.94	9.09	59.7	83.2**	135.4**	1.409**	0.166	142.5**	4.95	103.4
		11.8	30.8	7.7	0.092	83.2	608.3	106.7	252.3	2.12	0.08	0.24	0.13	0.36	11.1	36.5	11.3	0.098	0.006	1.3	0.42	1.5
Untreated	20	31.0	75.0	62.4	0.198	228.0	1442.2	240.2	446.8	21.10	0.49	5.51	3.07	9.32	65.0	174.6*	160.3*	1.258	0.167	141.2	5.06	102.7
		5.6	21.0	7.1	0.053	68.7	673.2	113.7	255.7	2.44	0.27	0.26	0.17	0.33	17.1	55.5	19.8	0.073	0.006	1.0	0.37	1.6
(Female)	20	46.4	98.8	52.2	0.739	171.3	1248.9	208.0	423.2	22.57	0.51	5.84	3.57	9.37	65.2	158.9	133.0	1.578	0.166	140.5	5.02	104.1
Control		26.3	58.7	6.5	0.167	72.1	491.6	82.5	198.6	2.38	0.24	0.41	0.30	0.39	15.1	113.4	10.2	0.139	0.005	1.5	0.35	2.1
31	20	59.3	111.6	53.9	0.859*	193.0	1245.5	208.2	368.5	22.65	0.54	5.95	3.83*	9.45	68.3	154.9	131.5	1.817**	0.167	140.8	4.91	103.7
		45.6	67.5	5.9	0.159	64.8	576.7	99.9	124.0	2.80	0.21	0.62	0.40	0.32	14.8	97.8	11.9	0.146	0.006	1.4	0.51	2.8
63	20	49.7	107.5	54.0	0.801	176.6	1379.8	229.9	378.0	22.77	0.43	5.73	3.66	9.44	62.8	121.3	127.8	1.776**	0.168	141.1	5.08	104.4
		26.4	42.5	9.9	0.173	77.1	564.7	94.1	155.0	1.89	0.10	0.52	0.37	0.47	18.1	66.6	13.2	0.183	0.007	1.1	0.47	2.1
125	20	45.4	105.4	51.0	0.831	203.7	1410.5	235.8	496.0	23.40	0.39	5.56*	3.64	9.34	66.5	88.1*	124.7*	1.912**	0.166	141.1	5.31*	104.6
		12.2	26.0	7.2	0.211	99.0	706.8	121.8	241.6	1.92	0.12	0.45	0.33	0.38	14.2	48.6	9.2	0.188	0.005	1.8	0.46	2.2
250	20	51.0	113.9	46.9**	0.802	169.0	1469.8	245.4	510.2	23.27	0.40	5.64	3.63	9.39	63.5	95.4*	122.0**	1.807**	0.168	140.5	5.33	103.1
		22.4	50.0	5.7	0.170	78.0	626.2	106.0	313.7	2.52	0.09	0.49	0.36	0.47	11.6	36.0	11.1	0.151	0.006	1.4	0.62	2.1
500	20	62.9*	131.1	49.4	0.760	205.9	1428.0	236.6	568.8	23.13	0.46	5.93	3.85**	9.53	69.6	135.7	115.9**	1.866**	0.166	140.7	5.16	101.8**
		23.3	55.7	7.2	0.147	65.5	579.9	96.5	291.1	2.67	0.18	0.40	0.27	0.39	17.5	97.7	8.8	0.157	0.006	1.0	0.52	2.3
Untreated	20	80.5	139.0	53.0	0.870*	153.1	1593.1*	267.9*	459.8	21.69	0.59	6.16*	3.85**	9.56	73.3	204.5	138.4	1.675*	0.169*	140.2	5.20	102.6*
		83.7	101.5	7.2	0.163	66.7	555.1	96.6	221.5	2.15	0.20	0.45	0.31	0.36	19.9	98.9	11.0	0.139	0.004	1.4	0.61	2.2
(male) <sup>a)</sup>	10	42.2	85.8	61.2	0.220	232.8	1722.0	288.6	552.5	21.85	0.40	5.50	2.98	9.05	61.9	137.9	143.7	1.191	0.167	140.0	4.79	104.5
Control		14.3	18.7	7.5	0.029	77.8	427.8	77.5	392.1	1.44	0.09	0.28	0.21	0.37	11.7	43.4	10.0	0.129	0.007	0.9	0.28	1.3
500	10	46.3	104.4	69.9*	0.251	266.6	1859.3	310.8	586.1	23.08	0.35	5.34	3.06	9.10	63.2	126.9	148.9	1.345**	0.165	139.9	4.73	104.8
		28.5	40.3	6.1	0.040	84.6	701.0	122.0	213.4	1.38	0.07	0.24	0.14	0.22	19.5	51.7	14.7	0.084	0.005	0.7	0.35	1.2
(Female) <sup>a)</sup>	10	57.1	124.6	53.6	0.871	145.0	1711.7	277.5	702.0	24.97	0.46	6.16	3.83	9.39	68.2	111.7	125.4	1.648	0.162	140.6	5.03	103.0
Control		35.3	58.0	6.8	0.122	44.8	503.6	80.7	418.9	2.89	0.11	0.38	0.25	0.40	19.3	32.3	6.3	0.112	0.004	0.8	0.43	1.9
500	10	38.8	88.7	55.1	0.807	170.6	1318.2	217.3	739.1	25.59	0.47	5.78	3.71	9.29	62.4	141.9	120.5	1.793*	0.165	140.4	4.94	103.3
		8.1	25.2	5.5	0.175	46.4	558.8	93.7	645.1	3.05	0.19	0.52	0.37	0.34	17.7	88.3	9.7	0.114	0.005	1.0	0.39	1.8

For each determination, the upper figures correspond to the mean value and the lower figures to the standard deviation.

Significantly different from control \* : P<0.05, \*\* : P<0.01

a) : After a 4-week recovery period.

Table 24. Organ weights in male and female rats treated orally with ME1207 for 26 weeks followed by 4-week withdrawal of the drug

Group	mg/kg	Organ		Brain		Heart		Lung		Liver		Kidneys		Spleen		Thymus		Testes/Ovaries		Prostate/Uterus		Adrenals		Pituitary		Cecum			
		(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)	(g)	(%)
(Male)	20	2.12	0.371	1.52	0.264	1.95	0.340	19.18	3.330	3.60	0.627	0.88	0.153	0.480	0.0835	3.515	0.6139	1.174	0.2037	0.0715	0.01248	0.0151	0.00264	9.325	1.6328				
Control		0.07	0.034	0.13	0.026	0.10	0.032	2.22	0.257	0.28	0.053	0.12	0.019	0.215	0.0385	0.281	0.0647	0.304	0.0477	0.0120	0.00222	0.0023	0.00048	1.458	0.3052				
31	20	2.15	0.391	1.48	0.266	1.94	0.351	18.76	3.353	3.70	0.669*	0.86	0.155	0.523	0.0937	3.546	0.6433	1.236	0.2224	0.0688	0.01246	0.0150	0.00272	15.721**	2.8635**				
		0.07	0.039	0.16	0.019	0.19	0.043	3.53	0.319	0.36	0.067	0.11	0.022	0.236	0.0407	0.169	0.0624	0.254	0.0402	0.0166	0.00311	0.0017	0.00038	7.470	1.4069				
63	20	2.13	0.391	1.44	0.264	1.92	0.351	17.61*	3.207	3.63	0.666	0.87	0.158	0.519	0.0954	3.404	0.6245	1.082	0.1983	0.0673	0.01238	0.0146	0.00266	16.044**	2.9150**				
		0.07	0.033	0.14	0.020	0.14	0.024	2.15	0.238	0.29	0.071	0.14	0.025	0.155	0.0299	0.169	0.0538	0.184	0.0349	0.0113	0.00240	0.0024	0.00044	6.619	1.1244				
125	20	2.17	0.390	1.45	0.259	1.84**	0.331	17.57*	3.133*	3.62	0.649	0.89	0.159	0.446	0.0789	3.414	0.6150	1.116	0.1977	0.0677	0.01210	0.0138	0.00249	23.782**	4.2837**				
		0.11	0.042	0.18	0.025	0.13	0.032	2.33	0.222	0.36	0.066	0.13	0.020	0.200	0.0318	0.308	0.0793	0.274	0.0392	0.0163	0.00278	0.0019	0.00036	7.909	1.5295				
250	20	2.14	0.385	1.48	0.265	1.94	0.346	17.62	3.111**	3.76	0.670*	0.88	0.156	0.483	0.0869	3.398	0.6112	1.109	0.1986	0.0721	0.01290	0.0145	0.00259	28.032**	4.9992**				
		0.09	0.046	0.15	0.025	0.27	0.054	3.01	0.234	0.34	0.060	0.16	0.020	0.224	0.0431	0.235	0.0894	0.220	0.0447	0.0113	0.00217	0.0031	0.00062	6.068	1.0495				
500	19	2.12	0.381	1.46	0.261	1.98	0.354	17.44*	3.099**	3.90**	0.696**	0.92	0.163	0.457	0.0812	3.374	0.6028	1.082	0.1938	0.0725	0.01300	0.0142	0.00254	30.350**	5.4381**				
		0.08	0.035	0.15	0.018	0.20	0.037	2.51	0.234	0.40	0.062	0.15	0.020	0.199	0.0356	0.340	0.0535*	0.213	0.0397	0.0124	0.00227	0.0023	0.00037	6.154	1.1545				
Untreated	20	2.17	0.347*	1.55	0.247*	2.04*	0.326	21.05*	3.355	3.63	0.579**	0.93	0.148	0.579	0.0924	3.452	0.5524**	1.310	0.2084	0.0685	0.01097*	0.0143	0.00229**	9.277	1.4848				
		0.09	0.031	0.16	0.020	0.17	0.034	2.40	0.317	0.33	0.058	0.14	0.021	0.190	0.0309	0.290	0.0596	0.303	0.0461	0.0132	0.00227	0.0020	0.00032	1.266	0.2352				
(Female)	20	1.95	0.619	0.95	0.301	1.49	0.470	10.57	3.329	2.23	0.704	0.60	0.189	0.405	0.1268	0.146	0.0460	1.067	0.3285	0.0820	0.02574	0.0168	0.00531	6.406	2.0183				
Control		0.07	0.051	0.09	0.030	0.16	0.050	1.20	0.215	0.25	0.058	0.12	0.033	0.152	0.0427	0.036	0.0108	0.997	0.2536	0.0180	0.00433	0.0030	0.00089	1.038	0.2913				
31	20	1.96	0.621	0.97	0.306	1.41	0.445	11.17	3.486*	2.31	0.723	0.66	0.204	0.431	0.1357	0.131	0.0417	1.004	0.3154	0.0805	0.02532	0.0189	0.00587	9.196**	2.9031**				
		0.07	0.078	0.13	0.050	0.18	0.061	1.57	0.256	0.29	0.077	0.14	0.031	0.125	0.0414	0.039	0.0139	0.375	0.1214	0.0146	0.00478	0.0048	0.00104	1.165	0.4530				
63	20	1.95	0.640	0.94	0.309	1.44	0.473	10.24	3.343	2.24	0.732	0.62	0.202	0.405	0.1323	0.149	0.0490	0.882	0.2912	0.0836	0.02727	0.0163	0.00533	14.308**	4.7097**				
		0.07	0.064	0.11	0.040	0.09	0.036	1.27	0.327	0.22	0.056	0.12	0.048	0.130	0.0420	0.037	0.0126	0.286	0.1034	0.0134	0.00380	0.0037	0.00113	6.595	2.2684				
125	20	1.97	0.656*	0.88*	0.291	1.39*	0.461	9.91	3.289	2.32	0.772**	0.56	0.187	0.339	0.1124	0.137	0.0454	1.213	0.4043	0.0800	0.02662	0.0175	0.00585	23.113**	7.7053**				
		0.08	0.046	0.09	0.022	0.11	0.029	0.85	0.203	0.15	0.069	0.07	0.021	0.116	0.0380	0.027	0.0083	1.076	0.3646	0.0106	0.00374	0.0041	0.00148	5.175	1.6949				
250	20	1.94	0.631	0.89*	0.287	1.40	0.455	10.48	3.388	2.32	0.750*	0.57	0.184	0.375	0.1208	0.138	0.0445	1.393	0.4710	0.0798	0.02599	0.0176	0.00570	24.116**	7.8101**				
		0.09	0.056	0.07	0.017	0.12	0.045	0.82	0.128	0.21	0.059	0.09	0.028	0.106	0.0324	0.027	0.0083	2.114	0.7758	0.0111	0.00437	0.0041	0.00134	3.606	1.1526				
500	20	1.95	0.637	0.95	0.308	1.42	0.464	11.07	3.577**	2.47**	0.804**	0.59	0.190	0.362	0.1180	0.127	0.0415	1.553	0.4977	0.0809	0.02623	0.0206*	0.00665**	24.148**	7.9099**				
		0.09	0.068	0.12	0.025	0.09	0.052	1.54	0.222	0.26	0.071	0.12	0.019	0.110	0.0385	0.027	0.0105	1.287	0.3927	0.0150	0.00410	0.0068	0.00193	4.394	1.6465				
Untreated	20	1.98	0.585*	1.00	0.293	1.49	0.439*	11.75*	3.440	2.34	0.688	0.61	0.181	0.408	0.1202	0.135	0.0395	0.974	0.2885	0.0785	0.02308	0.0209*	0.00608	6.331	1.8565				
		0.06	0.055	0.12	0.023	0.16	0.045	1.78	0.351	0.20	0.070	0.11	0.030	0.135	0.0412	0.041	0.0109	0.449	0.1331	0.0140	0.00409	0.0070	0.00174	1.126	0.2925				
(Male) <sup>b)</sup>	10	2.16	0.374	1.56	0.270	1.91	0.331	19.71	3.409	3.57	0.618	0.84	0.144	0.440	0.0765	3.314	0.5758	1.313	0.2294	0.0585	0.01013	0.0158	0.00273	9.457	1.6332				
Control		0.10	0.026	0.13	0.017	0.18	0.032	1.81	0.221	0.21	0.038	0.13	0.017	0.134	0.0240	0.213	0.0579	0.172	0.0451	0.0148	0.00257	0.0026	0.00038	1.464	0.2104				
500	10	2.11	0.376	1.48	0.262	2.07	0.366*	19.04	3.348	3.62	0.643	1.21	0.213	0.754**	0.1337**	3.299	0.5882	1.058**	0.1873*	0.0714*	0.01261*	0.0141	0.00250	14.374**	2.5635**				
		0.09	0.036	0.17	0.025	0.24	0.038	2.99	0.224	0.34	0.056	0.99	0.171	0.099	0.0158	0.307	0.0770	0.143	0.0215	0.0119	0.00150	0.0023	0.00030	1.699	0.3882				
(Female) <sup>b)</sup>	10	1.99	0.631	0.95	0.298	1.51	0.475	10.78	3.390	2.34	0.739	0.59	0.186	0.482	0.1522	0.155	0.0490	1.149	0.3605	0.0877	0.02782	0.0216	0.00686	6.282	1.9840				
Control		0.07	0.052	0.13	0.021	0.13	0.026	1.47	0.219	0.22	0.044	0.08	0.022	0.193	0.0599	0.046	0.0138	0.470	0.1363	0.0127	0.00418	0.0037	0.00124	0.722	0.1858				
500	10	2.00	0.634	0.95	0.301	1.53	0.487	11.69	3.652*	2.49	0.784	0.65	0.204	0.411	0.1309	0.148	0.0474	0.960	0.3074	0.0833	0.02647	0.0208	0.00654	11.408**	3.5996**				
		0.10	0.083	0.11	0.035	0.10	0.060	2.07	0.292	0.31	0.077	0.14	0.033	0.157	0.0542	0.038	0.0141	0.234	0.0881	0.0140	0.00556	0.0043	0.00122	2.111	0.6566				

For each determination, the upper figures correspond to the mean value and the lower figures to the standard deviation.

Significantly different from control \* : P < 0.05, \*\* : P < 0.01

a) : (organ weight/body weight) × 100

b) : After a 4-week recovery period.

Table 25. Gross findings in male and female rats treated orally with ME1207 for 26 weeks

	Group	Control			31mg/kg			63mg/kg			125mg/kg			250mg/kg			500mg/kg			Untreated		
		No. of animals			20			20			20			20			19 <sup>a)</sup>			20		
Organs and findings	Grade	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
(Male)																						
Lung : Partial calcification		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Large Intestine : Cecum distention		-	-	-	5	1	2	7	2	2	7	4	8	1	3	16	1	-	18	-	-	-
Liver : Diaphragmatic hernia		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Heart : Whitish pericardium		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Other : Abscess in the inguinal region		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
: Yellowish nodule in the adipose tissue		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
(Female)																						
Large intestine : cecum distention		-	-	-	2	-	-	6	3	2	-	12	7	1	10	9	1	10	9	-	-	-
Small intestine : Ileum distention		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Heart : Whitish pericardium		-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Spleen : Whitish covering capsule		-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
: Brebs on covering capsule		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
Lymph nodes and bone marrow		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterus : Fluid retention		-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	1	1	1	-

Arabic numerals represent the number of animals in each grade.

Grade : - : negative, 1 : slight, 2 : moderate, 3 : severe

a): Dead animal (No.129) Esophagus : hemorrhage (moderate). Large intestine : cecum distention (moderate). other : hydrothorax (severe) and test substance retention in the thoracic cavity (moderate).

No abnormalities were observed in other organs and tissues of animals that survived.

### III. 考 察

経口セフェム系抗生物質の ME 1207 及びその活性本体である ME 1206 の急毒、亜急毒及び ME 1207 の慢毒を小動物を用いて検討した。

その結果、急性毒性試験における死亡は ME 1207 の物理的に投与可能な上限量に近い 5000 mg/kg を ip 投与したマウス、ラットのものに認められた。マウスでは雌雄のほぼ半数に、ラットでは雄に 8/10 例、雌に 9/10 例観察された。その他の試験群には各投与経路で物理的にはほぼ上限と考えられる用量を投与しても死亡は認められず、一般観察及び剖検でも ME 1207 又は ME 1206 の特徴的な毒性を示唆する所見は認められなかった。これらの知見から LD<sub>50</sub> 値は ME 1207 投与群ではマウスで po と sc, ラットで 3 と 21 日齢及び 5 週齢の po, 5 週齢の sc で各 5000 mg/kg 以上, ip ではマウスで約 5000 mg/kg, ラットで 2000 mg/kg 以上 5000 mg/kg 未満であった。ME 1206 投与群では iv でマウス、ラットともに 3000 mg/kg 以上, ラットの 3 と 21 日齢の ip では 2000 mg/kg 以上であり, ME 1207 と ME 1206 の急性毒性は弱いものであった。また、

ME 1207 で見られた急性毒性は、他の経口セフェム系抗生物質である cefatrizine, cefaclor (CCL), cefroxadine, cefixime (CFIX), ceftam pivoxil (CFTM-PI) 及び cefpodoxime proxetil (CPDX-PR) などの急性毒性試験<sup>1-6)</sup>で見られるものと大略同等で、質及び強度ともに特に異なるものではなかった。

反復投与毒性では ME 1207 の慢毒で最高投与群の 500 mg/kg 群に腎臓の重量増加と尿沈渣内赤血球数の増加が、ME 1206 亜急毒の最高投与群 500 mg/kg 群で一般状態に血尿及び少数例に尿管の拡張、尿管上皮細胞の萎縮や再生又は腎臓間質に線維化や円形細胞の浸潤などが観察され、腎臓への影響が認められた。また、ME 1207 投与群では亜急毒の 500 mg/kg 以上の投与群で GOT と GPT に、慢毒の最高投与群 500 mg/kg 群で GPT と ChE に、それぞれ上昇もしくは上昇傾向も見られ、肝臓への影響も示唆された。しかしながら肝臓への影響は光顕及び電顕でその組織像に異常が観察されていないことからごく軽微と考えられる。

これらの腎臓及び肝臓への影響を示唆する所見は ME 1207 の慢毒で実施した 28 日間の回復性試験では

Table 26. Microscopic findings in male and female rats treated orally with ME1207 for 26 weeks

Organs and findings	Group	Control		31mg/kg			63mg/kg			125mg/kg			250mg/kg			500mg/kg			Untreated			
		No. of animals	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
	Grade	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
(Male)																						
Lung	: Appearance of foam cells	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
	: Eosinophils infiltration around bronchus	1	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	: Appearance of giant cells	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	3	-	-	1	-	-
Pancreas	: Atrophy of acinar cells accompanied with lymphocytes infiltration and fibroblasts appearance	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
Heart	: Fibroblasts appearance and lymphocytes infiltration (occasionally accompanied with neutrophils and eosinophils infiltration)	2	-	-	2	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-
	: Edematous hypertrophy of pericardium accompanied with fibroblasts appearance	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Kidneys	: Hyalin cast formation	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	: Atrophy of tubular epithelial cells	2	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-	3	-	-
	: Regeneration of tubular epithelial cells (occasionally accompanied with lymphocytes and histiocytes infiltration)	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	: Abscess formation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-
	Abscess in the inguinal region	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	Proliferation of adipose tissue accompanied with fibroblasts appearance	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
(Female)																						
Thymus	: Gland like structure formation	-	-	-	2	-	-	-	-	-	2	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Lung	: Appearance of foam cells	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	: Eosinophils infiltration around bronchus	-	-	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Large intestine	: granuloma formation on serosa	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Heart	: Edematous hypertrophy of pericardium accompanied with fibroblasts appearance	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	: Fibroblasts appearance and lymphocytes infiltration	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Spleen	: Edematous hypertrophy of covering capsule accompanied with fibroblasts appearance and lymphocytes infiltration	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	: Acidphilic fine nodule on covering capsule	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
Kidneys	: Hyalin cast formation (occasionally accompanied with lymphocytes and histiocytes infiltration and fibroblasts appearance)	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-	-
Uterus	: Dilatation of lumen	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-

Arabic numerals represent the number of animals in each grade.

Grade : - : negative, 1 : slight, 2 : moderate, 3 : severe

a) : Dead animal (No.129) Thymus : involution (severe), Lung : pneumonia (severe), Esophagus : fragmentation of wall, hemorrhage, fibroblasts appearance and lymphocytes infiltration (severe), Liver : congestion (slight), Heart : fibroblasts appearance and lymphocytes infiltration (slight).

No abnormalities were observed in other organs and tissues of animals that survived.

Table 27. Gross and microscopic findings in male and female rats treated orally with ME1207 for 26 weeks followed by a 4-week withdrawal of the drug

	Organs and findings	Male						Female						
		Group	Control			500mg/kg			Control			500mg/kg		
		No. of animals	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Grade	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
Gross findings	Large intestine : Cecum distention	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	5	3	-
	Spleen : Hypertrophy	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Microscopic findings	Thymus : Gland like structure formation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-
	Lung : Eosinophils infiltration around bronchus	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Pancreas : Hyperplasia of pancreatic duct	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Heart : Fibroblasts appearance and lymphocytes infiltration	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Spleen : Nodular proliferation of reticuloendothelial cells	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
	Lymph nodes and bone marrow	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Kidneys : Hyalin cast formation (occasional accompanied with lymphocytes and histiocytes infiltration and fibroblasts appearance) : Atrophy of tubular epithelial cells	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1

Arabic numerals represent the number of animals in each grade.

Grade: - : negative, 1 : slight, 2 : moderate, 3 : severe

No abnormalities were observed in other organs and tissues of animals that survived.

認められておらず、両臓器への影響は可逆性と判断される。また、類薬のラットを用いた試験でも CFTM-PI の活性本体 CFTM の亜急性毒で腎臓への影響<sup>7)</sup>が、CFTM-PI の慢毒で肝臓、腎臓への影響を示唆している所見<sup>8)</sup>が、CFIX 及び cefroxadine の慢毒で腎臓への影響<sup>4,9)</sup>が認められ、これらの試験での無影響量は 500 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg 及び 320 mg/kg と記載されている。従って、ME 1207 の反復投与時の毒性は類薬と特に異なるものではないと考えられる。

以上の所見の外には一般観察で糞の湿潤化や摂水量の増加もしくは増加傾向、血液・尿検査で TG と Gluc. の減少、血中 Na の増加及び尿中 Na の減少など、病理検査で盲腸の膨満や重量増加及び肝臓などの各種器官重量の減少が各試験に共通して認められた。これらの所見と投与量との関係はいずれの項目においても明確ではなく、また、病理組織学的検査の結果にも前記した腎臓の所見を除き被験物質の毒性を示唆する所見は観察されていない。盲腸の膨満は抗菌剤を齧歯類に投与すると通常見られる所見<sup>8,10~14)</sup>で、腸内細菌叢の変

化<sup>15,16)</sup>により電解質の動態が変化し招来される現象<sup>12,17)</sup>と考えられている。また、抗菌剤投与時の血中成分や器官重量の変化も細菌叢の変化に原因するとの報告<sup>18)</sup>も見られている。

これらのことから ME 1207 及び ME 1206 の反復投与試験で認められた上記の諸変化も被験物質が腸内細菌叢を変化させたことにより招来された変化で被験物質の毒性によるものではないと考える。なお、回復性試験においては投与終了時に見られた盲腸重量の増加が約半減し、それに伴うように諸変化も消退した。従って、腸内細菌叢の変化によると考えられた諸変化も可逆性と判断された。

以上の考察からマウス、ラット（幼若を含む）を用いた急性毒性試験における LD<sub>50</sub>値は ME 1207 では経口投与で 5000 mg/kg 以上、ME 1206 では静脈内投与で 3000 mg/kg 以上（成熟）、腹腔内投与で 2000 mg/kg 以上（3日齢、3週齢）と判断された。また、ラットを用いた反復投与試験における無影響量は ME 1207 では亜急性毒、慢毒ともに 250 mg/kg、ME 1206 では

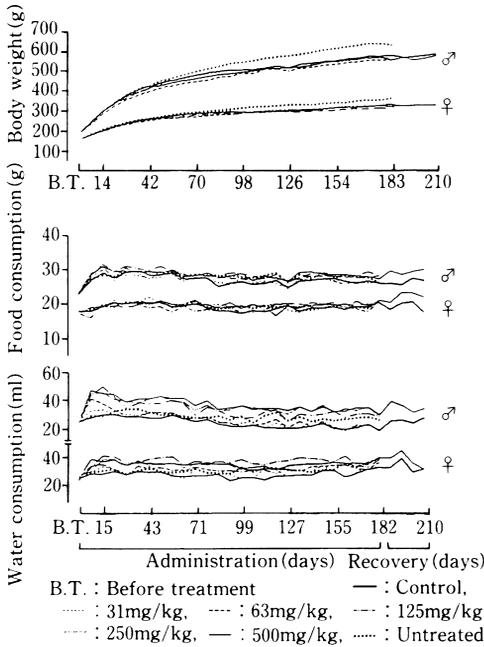


Fig. 6. Body weight changes, and food and water consumption in male and female rats treated orally with ME1207 for 26 weeks followed by a 4-week withdrawal of the drug

125 mg/kg であり、ME 1207 は高用量を長期間にわたり連続して投与すると類薬<sup>4,8,9)</sup>と同様に肝臓及び腎臓に何らかの影響を及ぼすと考えられた。

#### 文 献

- 松崎明紀, 中村浩一, 阿久津貞夫, 飯母清孝, 石川久芳, 島村達夫, 関野 実, 佐村恵治, 福島三枝子, 浅野昌子: Cefatrizine(S-640P)の毒性に関する研究 第1報 急性毒性およびラットにおける亜急性毒性。Jpn J Antibiot 29(6): 612~638, 1976
- 長谷川隆司, 三好幸二, 清水康資, 野村 章, 仲沢政雄, 原田喜男: Cefaclorの急性, 亜急性ならびに慢性毒性試験。Chemotherapy 27(S-7): 765~811, 1979
- 森本宏一, 清水 充, 田所 規, 高橋昌三, 宮地 徹: Cefroxadine(CGP-9000)の毒性試験 第1報 急性毒性試験。Chemotherapy 28(S-3): 98~102, 1980
- 伊藤位一, 古川 剛, 岩波黄葵, 谷本純一, 中岡農, 植松六志, 平子幸雄, 坂本 博, 藤井登志之, 天正 明: Cefiximeの毒性試験 第1報 一急性, 亜急性および慢性毒性試験。基礎と臨床 20(7): 3509~3540, 1986
- 佐藤 盛, 中川重仁, 柴田哲夫, 河村泰仁, 永井章夫, 霜島智也, 吉田一晴, 米田豊昭: T-2588のマウス, ラット, イヌでの急性毒性試験。Chemotherapy 34(S-2): 166~172, 1986
- 平野光一, 森 昌弘, 木村邦男, 戸塚繁夫, 増田 裕: CS-807の安全性に関する研究 第1報—マウス及びラットによる急性毒性試験—。Chemotherapy36(S-1): 274~279, 1988
- 中村昌三, 中川重仁, 佐藤 盛, 霜島智也, 米田豊昭: T-2525 Naのラット1ヶ月間静脈内投与と亜急性毒性試験。Chemotherapy34(S-2): 173~189, 1986
- 佐藤 盛, 永井章夫, 柴田哲夫, 河村泰仁, 霜島智也, 岩井信治, 米田豊昭: T-2588のラット6ヶ月間経口投与慢性毒性試験。Chemotherapy34(S-2): 190~211, 1986
- 森本宏一, 清水 充, 田所 規, 高橋昌三, 宮地 徹: Cefroxadine(CGP-9000)の毒性試験 第3報 慢性毒性試験。Chemotherapy28(S-3): 116~130, 1980
- Savage D C, Dubos R: Alterations in the mouse cecum and its flora produced by antibacterial drugs. J Exp Med 128: 97~110, 1968
- 竹本勇一, 仙田博美, 中野幸穂, 山添浩史, 山吉迪子, 松岡信男, 大西久美雄, 吉田耕一: AT-2266の毒性学的研究。第2報 ラットにおける亜急性ならびに慢性毒性試験。Chemotherapy32(S-3): 199~220, 1984
- 小野寺威, 稲毛富士郎, 吉田貢由, 加藤道幸, 山田明甫: 合成抗菌剤DL-8280のラットにおける4週経口亜急性毒性。Chemotherapy32(S-1): 1091~1104, 1984
- 加藤道幸, 大野広志, 吉田貢由, 山田明甫, 小野寺威: 合成抗菌剤DL-8280のラットにおける26週間経口慢性毒性。Chemotherapy32(S-1): 1122~1141, 1984
- 山手丈至, 信田 敏, 工藤 悟, 丸山喜弘, 竹原孝一, 田島正典, 能勢尚志, 青山卓夫: Lenampicillin hydrochloride(KBT-1585)のラットにおける亜急性毒性および回復試験。Chemotherapy32(S-8): 35~56, 1984
- Gordon H A, Nakamura S: Elevated levels of colloid osmotic pressure in cecal contents of germfree animals. Proc Soc Exp Biol Med 149: 46~49, 1975
- Hoskins, L C, Zamcheck N: Bacterial degradation of gastro intestinal mucins. I. Comparison of mucus constituents in the stools of germ-free and conventional rats. Gastroenterology54: 210~217, 1968
- 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週間経口投与と亜急性毒性試験。Chemotherapy36(S-2): 343~370, 1988
- 松沼尚史, 木村邦男, 宮腰昶宏, 山下和男, 大橋芳

彦、松本悦嗣、戸塚 保、増田 裕：CS-807 の安全性に関する研究 第2報 ラットにおける経口投与

による亜急性ならびに慢性毒性試験。Chemotherapy36(S-1)：280～299, 1988

## TOXICITY STUDIES OF ME1207, A NEW ORAL CEPHEM ANTIBIOTIC I. ACUTE TOXICITY STUDY OF ME1207 IN MICE AND RATS, AND SUBACUTE AND CHRONIC TOXICITY STUDIES OF ME1207 IN RATS

Tetsutaro Niizato, Masatoshi Onishi, Chanhee Park,  
Hiroyasu Hayasaka, Akira Shiraishi, Naoko Matsushita,  
Noriko Wakikawa, Shoji Nishiyama, Shinichi Nishida,  
Masataka Fujita

Pharmaceutical Research Center, Meiji Seika Kaisha, Ltd.  
760 Morooka-cho, Kohoku-ku, Yokohama 222, Japan

Acute toxicity in mice and rats, and subacute and chronic toxicity in rats of ME1207 an oral cephem antibiotic, were investigated. Acute toxicity of ME1206, an active metabolite of ME1207, in mice and rats, and subacute toxicity of ME1206 in rats were also investigated. ME1207 was administered orally at doses of 125, 250, 500 and 1000mg/kg for 4 weeks in the subacute toxicity study and at doses of 31, 63, 125 and 500mg/kg for 26 weeks in the chronic toxicity study. ME1206 was administered intravenously at doses of 31, 125 and 500mg/kg for 4 weeks.

In the acute toxicity study, no deaths occurred in adult mice, or in adult and infant rats treated orally with ME1207 at a dose of 5000mg/kg. Single intravenous administration of ME1206 to adult mice and rats at a dose of 3000mg/kg and single intraperitoneal administration of ME1206 to infant rats at a dose of 2000mg/kg caused no deaths either. In the repeated dose studies of ME1207, slightly increased GOT and GPT, transiently increased RBC in urine sediment, and an increase in the kidney weights was observed, but abnormal microscopic findings were not observed even in high dose groups. In the repeated dose study of ME1206, slightly abnormal microscopic findings of the kidney were observed in the highest dose group.

The results suggest that the acute toxicity of ME1207 in mice and rats is low, and the no-effect dose level of ME1207 in rats is 250mg/kg in the subacute and chronic toxicity studies and that of ME1206 in rats is 125mg/kg in the subacute toxicity study. The results also indicate that ME1207 affects the kidney and liver when administered repeatedly for long periods at high dose levels.