

SY5555 のラットを用いた26週間反復経口投与毒性試験

落合 忍仁・佐々木美德・島崎 陽子・山本 景史
加藤 秀成・中田 理美・大高 忠彦
サントリー株式会社医薬センター*

SY5555 の100, 450および2,000mg/kg をSD系ラットに26週間反復投与して毒性徴候を検討した。450mg/kg 以上の群に軟便、飲水量の増加および β -グロブリンの軽度の低下がみられ、2,000mg/kg 群では軟便に伴う肛門周囲の汚れ、軽度の体重の増加抑制、摂餌量の軽度の減少、尿比重の上昇、プロトロンビン時間の軽度の延長、 γ -GTPの低下、トリグリセライドの低下および無機リンの上昇がそれぞれみられた。なお、100mg/kg 以上の群に盲腸の拡張と盲腸重量の増加がみられた。

以上の結果より、100mg/kg で盲腸の拡張と重量増加が認められたが、これらの変化は抗菌薬投与による腸内細菌叢の変化により生じたものと考えられることから、本試験条件下におけるSY5555の無毒性量は100mg/kg であると結論される。

Key words : SY5555, 26週間反復, ラット, 経口

SY5555 はサントリー株式会社で新規に合成された経口用ペネム系抗菌薬であり、幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌作用を有する。今回、SY5555の安全性評価の一環として、ラットを用いて26週間反復経口投与毒性試験を実施したので、その結果を報告する。

なお、本試験は1992年1月から1993年6月にかけて実施した。

I. 材料および方法

1. 被験物質

SY5555 は白色ないし黄白色の結晶性の粉末で、水に溶けやすい。試験にはサントリー株式会社より供給された Lot No. 5591Z07 (力価: 802 μ g/mg) を用いた。

被験物質は日局注射用水に溶解して調製した。なお、投与量は力価で表示した。

2. 使用動物および飼育条件

雌雄各55匹のCrj:CD (SD) ラットを日本チャールス・リバー株式会社より4.5週齢で購入し、ラット用単飼育ケージに個別に飼育した。試験には、5~6日間の検疫期間中一般状態に異常が認められず、順調に発育した雌雄各48匹を使用した。投与開始時の体重範囲は雄133.2~153.9g, 雌119.2~138.5gであった。動物は、温度23 \pm 1 $^{\circ}$ C, 相対湿度50 \pm 20%, 換気回数10回以上/時間および12時間照明(8:00~20:00点灯)に設定された動物飼育室において飼育した。飼料は高圧蒸気滅菌した固型飼料(CRF-1, オリエンタル酵母工業株式会社)を、飲水は水道水を自由に摂取させた。

3. 群構成, 投与量および投与方法

SY5555 の100, 450および2,000mg/kg 群と対照群の計4群, 1群雌雄12匹を設定した。投与経路は臨床適用予定経路に準じて胃ゾンデによる強制経口投与とし、1日1回26週間連続投与した。投与量は各群とも10ml/kg とし、直近の体重に基づいて個別に算出した。

投与量は、先に実施した13週間反復経口投与毒性試験¹⁾において、1,620mg/kg 群に飲水量の増加と盲腸重量の増加がみられた以外に著変がなかったことより、高用量を2,000mg/kg とし、以下450および100mg/kg を設定した。

4. 検査項目

1) 一般状態, 体重, 摂餌量および飲水量

一般状態の観察は1日3回行い、体重は投与第4週までは週2回、その後は週1回、摂餌量および飲水量は週1回それぞれ測定した。

2) 眼科学的検査

投与第26週に各群の約半数例について、前眼部および中間透光体をスリットランプで観察した。さらに、散瞳薬(ミドリン[®] P, 参天製薬株式会社)点眼後、眼底を眼底カメラで検査し、右眼底を撮影した。なお、投与前にも同様の検査を全例について実施した。

3) 尿検査

投与第26週に全生存例について強制排尿により尿を採取し、尿試験紙(N-Multistix[®] SG, マイルス三共

株式会社)でpH, 比重, 蛋白質, 潜血, ケトン体, ブドウ糖, ビリルビン, ウロビリノーゲンおよび亜硝酸塩について検査し, 尿沈渣を尿染色液で染色後検鏡した。さらに, 代謝ケージを用いて約18時間蓄尿により尿を採取し, 尿量(メスシリンダー法)を測定するとともに, Na, K およびClを蛍光光度計(750型, 株式会社日立製作所)を用いて測定した。

4) 血液学的検査

剖検時にエーテル麻酔下で開腹後, 腹大動脈から採血し, 抗凝固剤としてEDTA-2Kを塗布した採血管に約1mlの血液を採取し, 赤血球数(RBC), ヘモグロビン濃度(HB), ヘマトクリット値(HT), 平均赤血球容積(MCV), 平均赤血球ヘモグロビン量(MCH), 平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC), 白血球数(WBC), 血小板数(PLT)を血液学検査装置(THMS H1, 日本テクニコン株式会社)により測定した。さらに, 血液塗抹標本を作製後, 血液像自動分類装置(H8200, 株式会社日立製作所)により網赤血球数(Retic)および白血球型別百分率を測定した。また, 同時に, 3.13%クエン酸ナトリウム0.1mlを入れた採血管に約0.9mlの血液を採取して得られた血漿について, プロトロンビン時間(PT)および活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を全自動血液凝固測定装置(CA4000, 東亜医用電子株式会社)で測定した。

5) 骨髄検査

剖検時に, 各群の半数以上について大腿骨より骨髄を採取し, 骨髄有核細胞数をコールターカウンターZM (Coulter Electronics LTD.)により測定した。

6) 血液化学的検査

剖検時に採血した血液約3.0mlより採取した血清について, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST), アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT), アルカリホスファターゼ(ALP), クレアチニンフォスフォキナーゼ(CPK), 乳酸脱水素酵素(LDH), γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(γ -GTP), 尿素窒素(BUN), クレアチニン(CRN), 総タンパク(TP), アルブミン(ALB), アルブミン/グロブリン比(A/G), 総コレステロール(T-CHO), リン脂質(PL), トリグリセライド(TG), 総ビリルビン(T-BIL), グルコース(GLU), カルシウム(Ca), 鉄(Fe)および無機リン(IP)を生化学自動分析装置(CHEM 1, 日本テクニコン株式会社)を用いて測定した。また, タンパク分画をセルロースアセテート膜電気泳動法により, Na, K およびClを蛍光光度計(750型, 株式会社日立製作所)により測定した。

7) 病理学的検査

全生存例の雌雄について最終投与日夕刻より一晩絶食させた後, エーテル麻酔下で採血致死後に全器官・組織を肉眼的に観察し, 肝臓, 腎臓, 心臓, 肺(気管支を含む), 脾臓, 胸腺, 脳, 下垂体, 顎下腺, 甲状腺(上皮小体を含む), 副腎, 精巣, 精巣上体, 前立腺, 卵巣, 子宮および盲腸(内容物除去前後)の重量を測定するとともに体重比重量を算出した。重量を測定した器官・組織に加えて, 舌, 食道, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸, 結腸, 直腸, 膀胱, 尿管, 胸大動脈, 腸管膜リンパ節, 胸骨および大腿骨(骨髄を含む), 脊髄, 坐骨神経, 精囊, 乳腺, 筋肉, 膈, 皮膚, ハーダー腺, 100および2,000mg/kg群の雄各1例の大網における脂肪腫を10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。また, 全例の眼球(視神経を含む)をDavidson固定液で固定した。対照群および2,000mg/kg群の雌雄の全固定器官・組織(投与過誤により死亡した対照群の雌1例を除く), 100および450mg/kg群の雌雄の盲腸と両群の雌の下垂体, 100mg/kg群の雌の肝臓と肉眼的異常部位について常法に従ってパラフィン切片を作製後, ヘマトキシリン・エオジン染色して鏡検した。

5. 統計学的処理

計量値データに関しては下記の複合検定を行った。すなわち, Bartlettの方法による分散の均一性の検定を行い, 等分散の場合は一元配置分散分析法による検定を, 等分散でない場合は数値を順位に変換後, Kruskal-Wallisの順位和検定を行った。一元配置分散分析法で有意差が認められ, かつ, 対照群と他の各群との間でデータ数が等しい場合はDunnettの多重比較検定を, 異なる場合はSchefféの多重比較検定を行った。また, Kruskal-Wallisの順位和検定で有意差が認められ, かつ, 対照群と他の各群との間でデータ数が等しい場合はDunnett型の順位和検定を, 異なる場合はScheffé型の順位和検定を行った。

II. 結果

1. 一般状態

450mg/kg以上の群の雌雄に軟便がみられた。450mg/kg群では少数例に散見されたただけであったが, 2,000mg/kg群では投与第2週以降約半数例から全例にみられ, 軟便を伴う肛門周囲の汚れがみられる例もあった。なお, 投与第3週に対照群の雌1例が投与過誤により死亡した。この他, 対照群あるいは100mg/kg群に自然発生として軟便, 歯の破壊, 不整咬合等がみられた。

2. 体重 (Fig. 1)

2,000mg/kg群の雄の投与第7週頃から軽度の増加

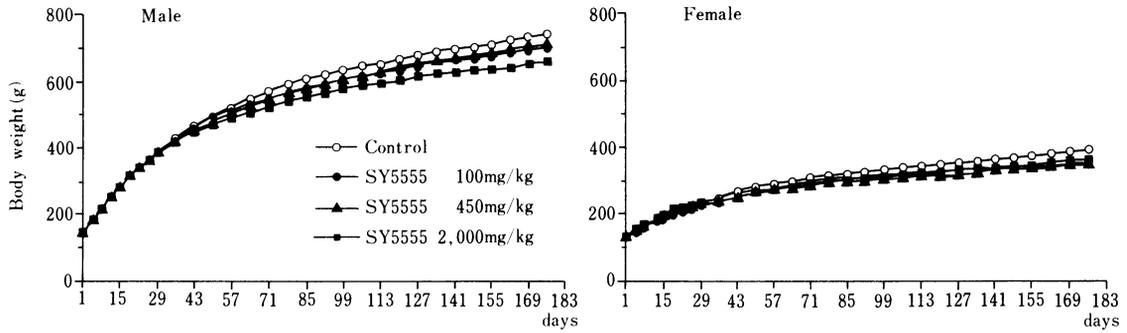


Fig. 1. Body weight in rats treated orally with SY5555 for 26weeks

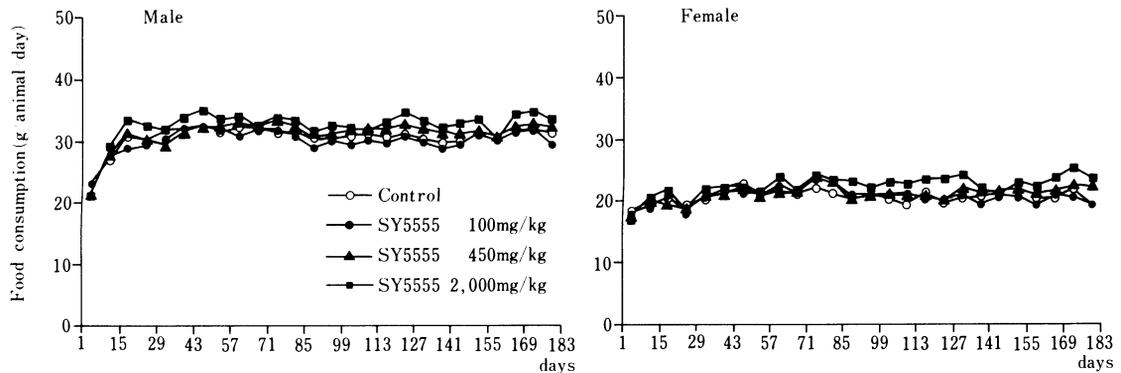


Fig. 2. Food consumption in rats treated orally with SY5555 for 26weeks

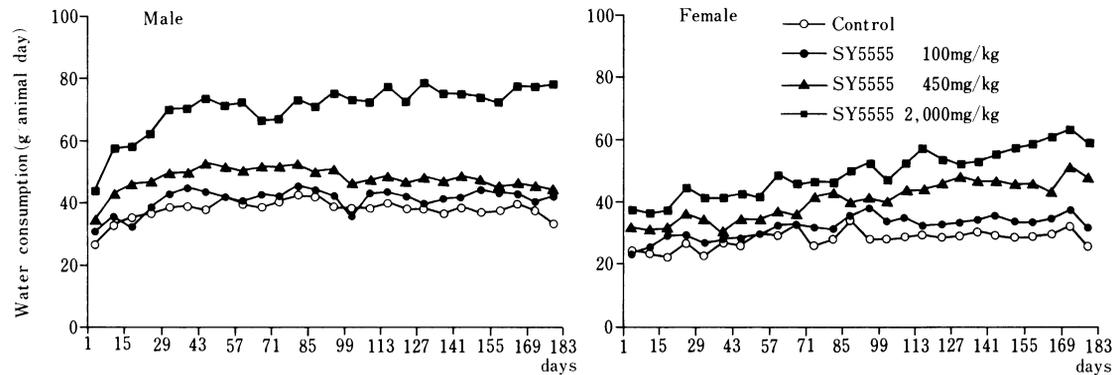


Fig. 3. Water consumption in rats treated orally with SY5555 for 26weeks

抑制が認められた。2,000mg/kg 群の雌および450mg/kg 以下の群の雌雄には明らかな影響はなかった。

3. 摂餌量 (Fig. 2)

2,000mg/kg 群の雌雄の投与第1週に軽度の低値が認められたが、第2週以降は対照群と差はなかった。この他、2,000mg/kg 群の雌に投与期間中わずかな高

値が散見された。

4. 飲水量 (Fig. 3)

450mg/kg 以上の群の雌雄に高値がみられた。100mg/kg 群には明らかな変化はなかった。

5. 尿検査 (Table 1)

2,000mg/kg 群の雌に尿比重の高値がみられた。こ

Table 1-1. Urinary electrolyte values in male rats treated orally with SY5555 for 26 weeks

Dose (mg/kg)		Volume (ml)	Na		K		Cl	
			(mEq/l)	(mEq)	(mEq/l)	(mEq)	(mEq/l)	(mEq)
Control ¹⁾ 0	N	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	14.57	39.7	0.47	156.9	1.85	46.8	0.53
	SD	6.49	29.4	0.20	86.5	0.36	40.9	0.27
SY5555 100	N	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	14.40	48.4	0.56	164.7	2.10	49.3	0.60
	SD	6.94	31.5	0.24	55.2	0.51	38.7	0.48
SY5555 450	N	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	11.00	57.1	0.58	191.0	1.96	42.1	0.42
	SD	3.36	31.1	0.33	54.0	0.37	38.1	0.42
SY5555 2,000	N	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	12.23	49.9	0.62	139.8	1.65	39.8	0.55
	SD	4.36	22.4	0.37	49.2	0.73	38.4	0.59

1) Distilled water

Table 1-2. Urinary electrolyte values in female rats treated orally with SY5555 for 26 weeks

Dose (mg/kg)		Volume (ml)	Na		K		Cl	
			(mEq/l)	(mEq)	(mEq/l)	(mEq)	(mEq/l)	(mEq)
Control ¹⁾ 0	N	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	16.97	91.4	1.47	193.6	3.05	126.2	2.02
	SD	5.78	24.5	0.33	54.0	0.45	30.7	0.37
SY5555 100	N	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	15.29	82.7	1.23	178.4	2.62	112.5	1.68
	SD	5.24	26.2	0.42	44.4	0.70	38.9	0.59
SY5555 450	N	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	21.46	73.6	1.45	151.7	2.89	101.1	1.95
	SD	9.30	18.9	0.38	51.0	0.56	33.5	0.47
SY5555 2,000	N	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	26.04	69.5	1.67	120.9**	2.90	79.0**	1.90
	SD	13.58	25.0	0.76	34.6	1.11	25.7	0.76

** $p < 0.01$: Significantly different from the control group (Dunnett's d test)

1) Distilled water

の他、2,000mg/kg 群に K と Cl 濃度の低値がみられたが、これらの総排泄量には明らかな差はなく、毒性的に意味のある変化ではないと判断された。

6. 眼科学的検査

全群の全例に異常はなかった。

7. 血液学的検査 (Table 2)

2,000mg/kg 群の雄にプロトロンビン時間の軽度の延長がみられた。同群の雌にはプロトロンビン時間の軽度の短縮がみられたが、その変化の程度は僅かなものであり、被験物質投与の影響とは考えられなかった。450mg/kg 以下の群には明らかな変化は認められな

かった。

8. 骨髄検査

被験物質投与群と対照群との間に明らかな差はなかった。

9. 血液化学的検査 (Table 3)

450mg/kg 以上の群の雌と2,000mg/kg 群の雄に β -グロブリン値と同比率の軽度の低値、450mg/kg 以上の群の雄と2,000mg/kg 群の雌に γ -グロブリン値と同比率の軽度の低値がみられた。さらに、2,000mg/kg 群の雌雄に γ -GTP 値の低値、同群の雄にトリグリセライド値の低値と無機リン値の高値がそれぞれみられ

Table 1-3. Urinalysis in male rats treated orally with SY5555 for 26 weeks

Dose (mg/kg)		URO	OB	BIL	KET	GLU	PRO		pH	SG
Control ¹⁾ 0	-	12	12	12	11	12	0	N	12	12
	±	0	0		1	0	0	Mean	6.21	1.0258
	+	0	0	0	0	0	1	SD	0.33	0.0060
	#	0	0	0	0	0	10			
	##	0	0	0	0	0	1			
SY5555 100	-	12	12	12	6	12	0	N	12	12
	±	0	0		5	0	0	Mean	6.83	1.0238
	+	0	0	0	1	0	2	SD	0.89	0.0071
	#	0	0	0	0	0	8			
	##	0	0	0	0	0	2			
SY5555 450	-	12	12	12	7	12	0	N	12	12
	±	0	0		5	0	0	Mean	6.46	1.0271
	+	0	0	0	0	0	2	SD	0.45	0.0040
	#	0	0	0	0	0	7			
	##	0	0	0	0	0	3			
SY5555 2,000	-	12	12	12	9	12	0	N	12	12
	±	0	0		3	0	0	Mean	6.79	1.0242
	+	0	0	0	0	0	6	SD	0.94	0.0090
	#	0	0	0	0	0	6			
	##	0	0	0	0	0	0			

1) Distilled water

URO : Urobilinogen (- : 0.01 ± : 1.0 + : 2.0 # : 4.0 ## : ≥8.0 Ehrlich unit/dl)

OB : Occult blood (- : Negative ± : Very slight + : Slight # : Moderate ## : Severe)

BIL : Bilirubin (- : Negative + : Slight # : Moderate ## : Severe)

KET : Ketone body (- : 0 ± : 5 + : 15 # : 40 ## : ≥80mg/dl)

GLU : Glucose (- : 0 ± : 0.1 + : 0.25 # : 0.5 ## : ≥1.0g/dl)

PRO : Protein (- : 0 ± : 0~30 + : 30 # : 100 ## : ≥300mg/dl)

SG : Specific gravity

た。

この他、100mg/kg 群の雌に β -グロブリン値の低値がみられたが、同値の比率には明らかな差はなく、毒性学的に意味のある変化ではないと判断された。また、被験物質投与群に LDH, CPK, 総ビリルビン値, α_1 -グロブリン値, アルブミン比率, Ca 値, Cl 値等の変動がみられたが、いずれも用量相関がないか僅かな変動であり、偶発的な変化と判断された。

10. 病理学的検査 (Table 4, 5)

剖検では、100mg/kg 以上の群の雌雄に盲腸の拡張が用量に依存してみられた。この他、被験物質投与群に大網に淡黄白色塊、腺胃部の黒赤色域、下垂体の暗赤色斑と増大等がみられたが、いずれも用量相関がないか単発の発生であり、被験物質投与によるものではないと判断された。なお、対照群に精巢・精巢上体の小型化、心嚢の肥厚および肺の癒着がみられた。

器官重量では、100mg/kg 以上の群の雌雄に内容物を含んだ盲腸と内容物を除去した盲腸の絶対・相対重量の高値がみられた。この他、被験物質投与群に腎臓、下垂体の相対重量の高値、肺、脾臓の絶対重量の低値がみられたが、いずれもそれぞれ器官の絶対重量あるいは相対重量に差はなく、毒性学的に意味のある変化ではないと判断された。

組織学的検査では、全群に被験物質投与によると考えられる所見は認められなかった。自然発生あるいは偶発所見として、肝臓、腎臓、肺、心臓、盲腸、脾臓、リンパ節、精巢、精巢上体、前立腺、筋肉、副腎および下垂体に所見がみられた。

III. 考 察

SY5555 のラットを用いた反復投与による毒性徴候を検討するために、100, 450および2,000mg/kg を26週間反復経口投与し、その間に一般状態観察、体重・摂

Table 1-4. Urinalysis in female rats treated orally with SY5555 for 26 weeks

Dose (mg/kg)		URO	OB	BIL	KET	GLU	PRO		pH	SG
Control ¹⁾ 0	-	11	11	11	11	11	1	N	11	11
	±	0	0		0	0	6	Mean	7.32	1.0141
	+	0	0	0	0	0	4	SD	0.56	0.0030
	#	0	0	0	0	0	0			
	##	0	0	0	0	0	0			
SY5555 100	-	12	12	12	12	12	0	N	12	12
	±	0	0		0	0	4	Mean	7.50	1.0138
	+	0	0	0	0	0	7	SD	0.88	0.0068
	#	0	0	0	0	0	1			
	##	0	0	0	0	0	0			
SY5555 450	-	12	12	12	11	12	2	N	12	12
	±	0	0		1	0	3	Mean	6.88	1.0175
	+	0	0	0	0	0	5	SD	0.71	0.0075
	#	0	0	0	0	0	2			
	##	0	0	0	0	0	0			
SY5555 2,000	-	12	12	12	12	12	1	N	12	12
	±	0	0		0	0	3	Mean	6.67	1.0233**
	+	0	0	0	0	0	6	SD	0.86	0.0065
	#	0	0	0	0	0	2			
	##	0	0	0	0	0	0			

** $p < 0.01$: Significantly different from the control group (Dunnett's d test)

1) Distilled water

URO : Urobilinogen (- : 0.01 ± : 1.0 + : 2.0 # : 4.0 ## : ≥8.0 Ehrlich unit/dl)

OB : Occult blood (- : Negative ± : Very slight + : Slight # : Moderate ## : Severe)

BIL : Bilirubin (- : Negative + : Slight # : Moderate ## : Severe)

KET : Ketone body (- : 0 ± : 5 + : 15 # : 40 ## : ≥80mg/dl)

GLU : Glucose (- : 0 ± : 0.1 + : 0.25 # : 0.5 ## : ≥1.0g/dl)

PRO : Protein (- : 0 ± : 0~30 + : 30 # : 100 ## : ≥300mg/dl)

SG : Specific gravity

餌量・飲水量測定, 眼科学的検査, 尿検査を, 剖検時に血液学的検査, 骨髓検査, 血液化学的検査および病理学的検査を行った。

一般状態で450mg/kg以上の群に軟便と飲水量の増加, 病理学的検査で100mg/kg以上の群に組織学的な変化を伴わない盲腸の拡張と重量の増加がみられた。これらの変化は抗生物質を反復投与した際にしばしばみられる²⁻⁴⁾もので, 腸内細菌叢の変化によるものと考えられる。また, 2,000mg/kg群の雄に軽度の体重増加抑制がみられた。同群の摂餌量は投与第1週に軽度に低下したが, その後は明らかな変動がみられなかったことから, 同群の体重増加抑制は軟便による二次的な影響と推測される。

血液化学的検査で450mg/kg以上の群にβおよびγ-グロブリンの軽度の減少とそれぞれの比率の低下が

みられ, さらに, 2,000mg/kg群にトリグリセライドの低下, 無機リンの上昇がみられた。抗生物質を反復投与すると腸内細菌叢が変化し, γ-グロブリンが減少することが知られており⁵⁾, γ-グロブリンの減少は腸内細菌叢の変化に基づく二次的なものであると考えられる。また, β-グロブリンの減少, γ-GTPおよびトリグリセライドの低下, 無機リンの上昇については, いずれも肝臓等のこれらの変化と関連すると考えられる器官・組織に明らかな変化はみられず, 重篤な毒性徴候ではないと推察される。

2,000mg/kg群に尿比重の上昇がみられたが, 尿量の減少, 尿中電解質の排泄量の増加, 腎組織の変化等はみられず, 重篤な影響とは考えられない。また, 2,000mg/kg群にプロトロンビン時間の軽度の延長がみられたが, 赤血球数, ヘモグロビン濃度およびヘマトク

Table 1-5. Urinary sediments in rats treated orally with SY5555 for 26 weeks

Male

Dose (mg/kg)	Grade	WBC	RBC	SEC	AMP	CAP	NAU	UA	Other
Control ¹⁾ 0	-	6	6	6	5	6	6	4	5
	+	0	0	0	1	0	0	1	1
	#	0	0	0	0	0	0	1	0
	##	0	0	0	0	0	0	0	0
SY5555 100	-	6	6	3	2	6	6	6	3
	+	0	0	3	3	0	0	0	0
	#	0	0	0	1	0	0	0	1
	##	0	0	0	0	0	0	0	2
SY5555 450	-	6	6	6	1	6	6	6	4
	+	0	0	0	5	0	0	0	0
	#	0	0	0	0	0	0	0	2
	##	0	0	0	0	0	0	0	0
SY5555 2,000	-	6	6	5	3	6	5	6	4
	+	0	0	1	3	0	1	0	1
	#	0	0	0	0	0	0	0	0
	##	0	0	0	0	0	0	0	1

Female

Dose (mg/kg)	Grade	WBC	RBC	SEC	AMP	CAP	NAU	UA
Control ¹⁾ 0	-	6	6	6	3	6	6	5
	+	0	0	0	3	0	0	1
	#	0	0	0	0	0	0	0
	##	0	0	0	0	0	0	0
SY5555 100	-	6	6	6	1	5	6	6
	+	0	0	0	5	1	0	0
	#	0	0	0	0	0	0	0
	##	0	0	0	0	0	0	0
SY5555 450	-	6	6	6	2	6	6	6
	+	0	0	0	4	0	0	0
	#	0	0	0	0	0	0	0
	##	0	0	0	0	0	0	0
SY5555 2,000	-	6	6	6	2	6	6	6
	+	0	0	0	3	0	0	0
	#	0	0	0	1	0	0	0
	##	0	0	0	0	0	0	0

1) Distilled water

SEC : Squamous epithelial cell (- : 0 + : 1~20 # : 21~50 ## : more than 51)

AMP : Ammonium magnesium phosphate (- : 0 + : 1~10 # : 11~20 ## : more than 21)

CAP : Calcium phosphate (- : 0 + : 1~10 # : 11~20 ## : more than 21)

NAU : Sodium urate (- : 0 + : 1~10 # : 11~20 ## : more than 21)

UA : Uric acid (- : 0 + : 1~10 # : 11~20 ## : more than 21)

Other : Spermatozoa (- : 0 + : 1~20 # : 21~50 ## : more than 51)

Renal and transitional epithelial cells were not observed in all animals examined.

Table 2-1. Hematological values in male rats treated orally with SY5555 for 26 weeks

Dose (mg/kg)	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Ht (%)	Hb (g/dl)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)	Retic (%)	PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	PT (sec)	APTT (sec)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)
Control ¹⁾ 0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	9.102	47.80	16.33	52.57	17.94	34.17	2.16	1,119.7	13.46	19.70	12.097
	0.458	2.05	0.63	1.58	0.60	0.85	0.65	171.5	0.76	2.01	4.382
SY5555 100	12	12	12	12	12	12	12	12	11	11	12
	9.051	46.27	15.67	51.13	17.33	33.89	2.09	1,104.9	14.08	18.34	9.805
	0.357	1.94	0.62	1.27	0.69	1.02	0.64	133.2	1.57	1.94	2.126
SY5555 450	12	12	12	12	12	12	12	12	11	11	12
	9.082	46.98	16.08	51.77	17.75	34.28	1.93	1,097.3	14.31	18.83	9.999
	0.579	2.27	0.52	1.59	0.75	0.69	0.71	80.4	1.18	1.30	2.428
SY5555 2,000	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	9.046	46.93	16.08	51.90	17.79	34.29	2.03	1,107.3	16.29##	20.54	9.220
	0.347	2.11	0.66	1.65	0.39	0.78	0.90	145.6	2.62	1.15	2.668

$p < 0.01$: Significantly different from the control group (Dunnnett type mean rank test)

1) Distilled water

Table 2-1. (Continued)

Dose (mg/kg)	BAND ($\times 10^3/\text{mm}^3$) (%)	SEG ($\times 10^3/\text{mm}^3$) (%)	LYM ($\times 10^3/\text{mm}^3$) (%)	MONO ($\times 10^3/\text{mm}^3$) (%)	EOS ($\times 10^3/\text{mm}^3$) (%)	BASO ($\times 10^3/\text{mm}^3$) (%)	OTHER ($\times 10^3/\text{mm}^3$) (%)					
								N	Mean	SD	N	Mean
Control ¹⁾ 0	12	12	12	12	12	12	12					
	0.00	0.0	1.49	10.01	0.50	4.0	0.08	0.7	0.00	0.0	0.03	0.3
	0.00	0.0	0.99	3.79	0.32	1.9	0.08	0.8	0.00	0.0	0.05	0.5
SY5555 100	12	12	12	12	12	12	12					
	0.00	0.0	1.68	7.63	0.36	3.7	0.11	1.2	0.00	0.0	0.04	0.4
	0.00	0.0	1.86	1.41	0.17	1.6	0.11	1.2	0.00	0.0	0.07	0.7
SY5555 450	12	12	12	12	12	12	12					
	0.00	0.0	1.18	8.23	0.45	4.6	0.13	1.3	0.00	0.0	0.01	0.1
	0.00	0.0	0.41	2.31	0.22	2.2	0.13	1.3	0.00	0.0	0.02	0.3
SY5555 2,000	12	12	12	12	12	12	12					
	0.00	0.0	1.01	7.62	0.38	3.9	0.17	1.8	0.00	0.0	0.04	0.5
	0.00	0.0	0.32	2.35	0.29	2.0	0.10	1.1	0.00	0.0	0.06	0.9

1) Distilled water

Table 2-2. Hematological values in female rats treated orally with SY5555 for 26 weeks

Dose (mg/kg)	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Ht (%)	Hb (g/dl)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)	Retic (%)	PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	PT (sec)	APTT (sec)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)
Control ¹⁾ 0	N	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	8.345	45.23	15.78	54.23	18.89	34.86	2.10	1,026.8	12.32	17.03
	SD	0.214	1.18	0.52	1.03	0.67	0.90	0.45	145.3	0.58	1.71
SY5555 100	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	8.315	44.32	15.68	53.33	18.87	35.38	1.55	1,031.6	12.48	16.11
	SD	0.442	2.26	0.73	1.00	0.57	0.90	0.48	94.7	0.44	1.45
SY5555 450	N	12	12	12	12	12	12	12	12	10	12
	Mean	8.251	44.00	15.56	53.38	18.89	35.39	1.68	1,049.8	11.93	16.09
	SD	0.473	2.06	0.66	1.98	0.93	0.86	0.66	77.8	0.37	0.98
SY5555 2,000	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	8.066	43.45	15.15	53.92	18.81	34.87	1.74	1,048.0	11.67**	16.56
	SD	0.636	3.15	0.84	1.74	1.01	1.26	0.60	97.5	0.27	1.30

** $p < 0.01$: Significantly different from the control group (Dunnett's d test)

1) Distilled water

Table 2-2. (Continued)

Dose (mg/kg)		BAND	SEG	LYM	MONO	EOS	BASO	OTHER				
		($\times 10^3/\text{mm}^3$) (%)										
Control ¹⁾ 0	N	11	11	11	11	11	11	11				
	Mean	0.00	0.68	5.42	0.26	4.1	0.10	1.6	0.00	0.0	0.01	0.2
	SD	0.00	0.0	1.71	5.8	0.12	1.8	0.10	1.4	0.00	0.0	0.02
SY5555 100	N	12	12	12	12	12	12	12				
	Mean	0.00	0.68	5.24	0.31	5.0	0.09	1.5	0.00	0.0	0.00	0.0
	SD	0.00	0.0	1.54	7.6	0.11	1.8	0.06	1.1	0.00	0.0	0.00
SY5555 450	N	12	12	12	12	12	12	12				
	Mean	0.00	0.60	4.45	0.23	4.5	0.08	1.7	0.00	0.0	0.00	0.0
	SD	0.00	0.0	1.57	5.4	0.07	1.5	0.06	1.3	0.00	0.0	0.00
SY5555 2,000	N	12	12	12	12	12	12	12				
	Mean	0.00	0.67	4.12	0.16	3.3	0.06	1.2	0.00	0.0	0.01	0.3
	SD	0.00	0.0	0.97	5.5	0.09	1.7	0.04	0.7	0.00	0.03	0.6

1) Distilled water

Table 3-1. Blood chemical values in male rats treated orally with SY5555 for 26 weeks

Dose (mg/kg)		AST (mU/ml)	ALT (mU/ml)	LDH (mU/ml)	γ -GTP (mU/ml)	ALP (mU/ml)	CPK (mU/ml)	BUN (mg/dl)	CRN (mg/dl)	GLU (mg/dl)	TGL (mg/dl)
Control ¹⁾ 0	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	54.3	27.1	90.0	0.60	64.1	69.6	13.2	0.345	194.3	223.1
	SD	10.1	5.7	85.4	0.26	15.2	26.4	1.7	0.061	27.1	61.3
SY5555 100	N	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	55.3	24.9	63.1	0.55	63.1	62.6	12.8	0.364	197.5	201.2
	SD	8.3	5.6	47.9	0.13	22.0	16.1	1.3	0.052	12.2	102.7
SY5555 450	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	75.3	30.9	154.3	0.59	54.6	86.8	13.1	0.363	201.0	232.8
	SD	34.5	6.1	172.3	0.20	10.8	34.6	1.2	0.065	24.2	136.5
SY5555 2,000	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	52.8	25.6	43.8	0.34**	56.1	62.8	13.5	0.342	196.7	145.0#
	SD	11.3	6.0	22.2	0.18	9.7	11.9	1.8	0.051	20.8	49.6

Table 3-1. (Continued)

Dose (mg/kg)		PL (mg/dl)	T. CHO (mg/dl)	T.BIL (mg/dl)	TP (g/dl)	ALB (g/dl)	A/G	ALPHA1 (g/dl)	ALPHA2 (g/dl)	BETA (g/dl)	GAMMA (g/dl)
Control ¹⁾ 0	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	165.5	107.8	0.099	6.07	3.14	1.082	1.315	0.415	1.010	0.173
	SD	27.0	20.1	0.038	0.17	0.16	0.107	0.198	0.041	0.065	0.046
SY5555 100	N	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	153.8	99.7	0.108	5.93	3.07	1.084	1.388	0.383	0.953	0.125
	SD	32.7	21.8	0.030	0.16	0.11	0.096	0.108	0.041	0.101	0.063
SY5555 450	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	151.2	100.5	0.127	5.89	3.04	1.081	1.454	0.395	0.905**	0.093**
	SD	26.7	18.8	0.025	0.26	0.19	0.154	0.315	0.040	0.078	0.044
SY5555 2,000	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	135.0	92.3	0.095	5.92	3.11	1.110	1.409	0.422	0.881**	0.094**
	SD	26.3	19.5	0.022	0.19	0.12	0.076	0.186	0.036	0.053	0.050

Table 3-1. (Continued)

Dose (mg/kg)		ALB% (%)	ALPH1% (%)	ALPH2% (%)	BETA% (%)	GAMMA% (%)	IP (mg/dl)	Ca (mg/dl)	Fe (μ g/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
Control ¹⁾ 0	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	48.48	23.18	7.31	17.93	3.10	5.56	9.72	138.2	140.5	4.803	103.8
	SD	3.68	3.24	0.79	1.42	0.89	0.60	0.31	28.8	2.0	0.587	0.9
SY5555 100	N	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	47.91	25.40	6.99	17.40	2.30	5.54	9.59	125.2	141.1	4.661	102.9
	SD	2.52	1.56	0.78	1.57	1.13	0.40	0.30	26.8	1.0	0.253	1.5
SY5555 450	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	47.67	26.59	7.33	16.69	1.73**	5.73	9.78	128.5	140.3	4.889	102.6
	SD	3.65	4.88	0.96	1.63	0.88	0.42	0.29	26.1	1.6	0.241	1.2
SY5555 2,000	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	49.32	25.39	7.63	15.92**	1.74**	6.37**	9.81	142.0	140.9	4.579	102.4
	SD	1.62	2.62	0.83	1.15	0.91	0.60	0.20	22.8	1.4	0.339	1.7

$p < 0.05$: Significantly different from the control group (Dunnett type mean rank test)

** $p < 0.01$: Significantly different from the control group (Dunnett's d test)

1) Distilled water

Table 3-2. Blood chemical values in female rats treated orally with SY5555 for 26 weeks

Dose (mg/kg)		AST (mU/ml)	ALT (mU/ml)	LDH (mU/ml)	γ -GTP (mU/ml)	ALP (mU/ml)	CPK (mU/ml)	BUN (mg/dl)	CRN (mg/dl)	GLU (mg/dl)	TGL (mg/dl)
Control ¹⁾ 0	N	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	93.6	52.0	75.5	0.83	30.8	51.5	14.2	0.388	165.5	161.2
	SD	45.9	22.4	54.6	0.60	16.2	10.1	1.7	0.051	19.1	89.1
SY5555 100	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	99.4	52.3	141.9*	0.67	27.8	81.0#	15.2	0.378	173.1	136.4
	SD	41.2	32.9	66.7	0.42	12.4	29.6	2.2	0.060	22.5	95.5
SY5555 450	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	93.8	38.2	155.1**	0.48	28.1	91.8##	14.6	0.395	168.8	121.5
	SD	69.3	17.3	58.4	0.17	13.2	23.0	1.3	0.078	18.8	76.1
SY5555 2,000	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	96.8	38.4	140.2*	0.41#	22.0	83.8##	13.8	0.378	174.3	112.8
	SD	75.3	23.3	65.6	0.17	6.3	24.0	2.1	0.100	24.9	51.7

Table 3-2. (Continued)

Dose (mg/kg)		PL (mg/dl)	T. CHO (mg/dl)	T.BIL (mg/dl)	TP (g/dl)	ALB (g/dl)	A/G	ALPHA1 (g/dl)	ALPHA2 (g/dl)	BETA (g/dl)	GAMMA (g/dl)
Control ¹⁾ 0	N	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	204.7	111.9	0.233	6.97	4.16	1.491	1.148	0.400	1.043	0.212
	SD	44.9	32.5	0.042	0.43	0.32	0.155	0.200	0.060	0.068	0.050
SY5555 100	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	174.3	96.6	0.220	6.70	4.02	1.501	1.149	0.374	0.948*	0.208
	SD	45.9	23.9	0.026	0.50	0.34	0.121	0.170	0.029	0.076	0.044
SY5555 450	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	195.1	112.1	0.216	6.85	4.15	1.541	1.223	0.389	0.900**	0.187
	SD	55.0	34.7	0.032	0.65	0.41	0.114	0.223	0.024	0.079	0.035
SY5555 2,000	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	202.5	120.6	0.189**	6.95	4.18	1.508	1.348*	0.408	0.846**	0.170
	SD	40.7	32.7	0.018	0.49	0.33	0.103	0.123	0.041	0.088	0.059

Table 3-2. (Continued)

Dose (mg/kg)		ALB% (%)	ALPH1% (%)	ALPH2% (%)	BETA% (%)	GAMMA% (%)	IP (mg/dl)	Ca (mg/dl)	Fe (μ g/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
Control ¹⁾ 0	N	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	54.95	18.45	6.38	16.79	3.44	5.01	10.19	311.4	140.4	4.058	103.7
	SD	3.72	3.18	0.71	1.61	0.87	1.10	0.25	50.7	1.1	0.263	2.5
SY5555 100	N	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12	12
	Mean	56.83	18.41	6.05	15.37	3.34	5.50	10.12	331.8	140.1	4.185	103.6
	SD	1.71	1.33	0.55	1.80	0.64	0.79	0.28	70.2	0.9	0.455	3.5
SY5555 450	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	57.87	18.95	6.13	14.12**	2.94	5.52	10.48	312.2	140.3	4.108	101.6
	SD	1.63	1.70	0.62	1.37	0.64	0.72	0.43	71.9	1.4	0.406	2.9
SY5555 2,000	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	58.38#	20.23	6.14	12.73**	2.53*	5.77	10.68**	323.9	140.0	4.038	99.7**
	SD	1.64	0.78	0.61	1.16	0.84	0.61	0.35	55.0	0.9	0.502	2.2

$p < 0.05$, ## $p < 0.01$: Significantly different from the control group (Dunnett type mean rank test)* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: Significantly different from the control group (Dunnett's d test)

1) Distilled water

Table 4-1. Organ weights in male rats treated orally with SY5555 for 26 weeks

Dose (mg/kg)		Body weight		Caecum		Caecum ¹⁾		Liver		Heart		Pituitary	
		(g)	(g%)	(g)	(g%)	(g)	(g%)	(g)	(g%)	(mg)	(mg%)	(mg)	(mg%)
Control ²⁾ 0	N	12		12		12		12		12		12	
	Mean	710.69		1.608	0.2282	4.542	0.6490	19.668	2.7682	1,765.0	249.80	16.30	2.309
	SD	83.24		0.204	0.0325	0.753	0.1390	2.509	0.1582	179.3	24.33	1.74	0.249
SY5555 100	N	12		12		12		12		12		12	
	Mean	667.21		2.189	0.3341#	10.925	1.6897	17.878	2.6828	1,676.9	253.21	17.93	2.719
	SD	89.05		0.398	0.0828	3.101	0.6678	2.513	0.1872	242.0	33.17	3.60	0.574
SY5555 450	N	12		12		12		12		12		12	
	Mean	669.63		2.602##	0.3931##	19.679##	2.9920##	17.711	2.6169	1,673.1	251.19	16.69	2.486
	SD	76.88		0.380	0.0744	5.258	0.9532	4.291	0.3517	142.7	18.51	3.28	0.359
SY5555 2,000	N	12		12		12		12		12		12	
	Mean	621.07		4.479##	0.7397##	36.000##	5.8614##	16.958	2.7276	1,561.5	252.89	17.36	2.815*
	SD	78.91		0.782	0.1847	13.800	2.2948	2.716	0.2442	189.4	27.99	2.59	0.417

Table 4-1. (Continued)

Dose (mg/kg)	Thyroid		Submax. gl.		Epididymis		Prostate		Spleen		Thymus	
	(mg)	(mg%)	(mg)	(mg%)	(mg)	(mg%)	(mg)	(mg%)	(mg)	(mg%)	(mg)	(mg%)
Control ²⁾ 0	12		12		12		12		12		12	
	34.93	4.942	747.8	105.96	1,414.3	200.69	1,124.8	159.33	859.2	121.82	193.3	27.33
	4.75	0.661	71.6	10.85	146.9	25.16	212.5	30.48	136.4	19.99	59.0	8.13
SY5555 100	12		12		12		12		12		12	
	35.30	5.394	751.1	114.41	1,396.7	213.83	941.5	144.21	814.3	122.73	206.7	30.76
	3.82	0.978	94.6	21.26	133.0	41.13	321.0	53.63	161.8	21.32	88.4	11.39
SY5555 450	12		12		12		12		12		12	
	31.79	4.778	752.8	113.10	1,487.5	224.65	940.2	141.31	881.4	132.35	171.7	25.65
	5.04	0.799	90.2	13.95	140.2	31.78	268.0	37.69	125.2	18.46	36.8	5.00
SY5555 2,000	12		12		12		12		12		12	
	31.60	5.149	754.7	123.16	1,419.5	231.54	997.9	164.15	782.5	126.38	140.2	22.36
	3.31	0.700	52.7	16.72	121.0	31.73	185.2	42.64	102.2	11.49	59.1	8.14

Table 4-1. (Continued)

Dose (mg/kg)	Brain		Testes		Lungs		Adrenals		Kidneys	
	(g)	(g%)	(g)	(g%)	(mg)	(mg%)	(mg)	(mg%)	(g)	(g%)
Control ²⁾ 0	12		12		12		12		12	
	2.196	0.3124	3.428	0.4855	1,753.4	248.20	65.3	9.21	3.692	0.5216
	0.077	0.0333	0.392	0.0578	149.9	20.52	12.6	1.51	0.365	0.0368
SY5555 100	12		12		12		12		12	
	2.152	0.3276	3.413	0.5201	1,681.9	255.01	57.6	8.71	3.653	0.5525
	0.045	0.0429	0.282	0.0807	151.2	32.28	6.6	0.96	0.402	0.0651
SY5555 450	12		12		12		12		12	
	2.203	0.3328	3.610	0.5460	1,699.5	255.88	59.4	8.92	3.679	0.5501
	0.084	0.0381	0.307	0.0795	138.1	26.90	7.4	0.97	0.457	0.0366
SY5555 2,000	12		12		12		11		12	
	2.157	0.3518	3.441	0.5632	1,588.3*	258.19	62.1	10.22	3.945	0.6390**
	0.042	0.0399	0.243	0.0911	118.3	26.58	10.1	2.23	0.398	0.0570

$p < 0.05$, ## $p < 0.01$: Significantly different from the control group (Dunnett type mean rank test)* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: Significantly different from the control group (Dunnett's d test)

1) Contained contents

2) Distilled water

Table 4-2. Organ weights in female rats treated orally with SY5555 for 26 weeks

Dose (mg/kg)		Body weight		Caecum		Caecum ¹⁾		Liver		Heart	
		(g)	(mg%)	(g)	(g%)	(g)	(g%)	(g)	(g%)	(mg)	(mg%)
Control ²⁾ 0	N	11		11		11		11		10	
	Mean	374.55		1.103	0.2960	3.110	0.8345	8.938	2.3965	1,076.9	288.20
	SD	26.80		0.108	0.0360	0.746	0.2111	0.721	0.2429	92.2	34.27
SY5555 100	N	12		12		12		12		12	
	Mean	333.18		1.556	0.4699	7.526	2.2696	8.183	2.4495	991.1	298.74
	SD	34.72		0.194	0.0628	1.666	0.4978	1.465	0.2950	75.5	19.32
SY5555 450	N	12		12		12		12		12	
	Mean	329.08		1.900##	0.5801##	17.133##	5.2727##	8.229	2.4953	962.2	293.42
	SD	34.72		0.660	0.2225	2.335	0.9935	1.382	0.2736	88.7	21.29
SY5555 2,000	N	12		12		12		12		12	
	Mean	337.78		2.917##	0.8734##	21.446##	6.5748##	9.041	2.6663	978.5	291.49
	SD	52.84		0.445	0.1389	6.934	2.4557	2.030	0.2458	134.9	26.07

Table 4-2. (Continued)

Dose (mg/kg)	Pituitary		Thyroid		Submax. gl.		Ovaries		Uterus	
	(mg)	(mg%)	(mg)	(mg%)	(mg)	(mg%)	(mg)	(mg%)	(mg)	(mg%)
Control ²⁾ 0	11		11		11		11		11	
	20.99	5.645	23.05	6.209	469.7	125.90	69.3	18.57	701.5	189.84
	5.32	1.573	2.65	1.068	33.7	11.55	26.4	7.30	188.6	60.22
SY5555 100	12		12		12		12		12	
	19.90	5.964	23.01	6.874	445.3	134.48	66.3	20.22	704.0	212.75
	4.73	1.217	4.91	1.005	37.8	13.48	21.6	7.06	149.3	47.69
SY5555 450	12		12		12		12		12	
	23.57	7.228	24.18	7.356	463.8	141.64	59.6	18.21	753.9	230.53
	6.35	2.145	5.56	1.561	48.9	15.12	18.6	5.70	200.2	62.82
SY5555 2,000	12		12		12		12		12	
	31.69	9.048#	23.99	7.174	460.4	138.26	59.9	18.13	803.7	238.65
	21.48	4.263	3.84	1.077	68.2	24.03	14.1	5.11	143.6	28.18

Table 4-2. (Continued)

Dose (mg/kg)	Spleen		Thymus		Brain		Lungs		Adrenals		Kidneys	
	(mg)	(mg%)	(mg)	(mg%)	(g)	(g%)	(mg)	(mg%)	(mg)	(mg%)	(g)	(g%)
Control ²⁾ 0	11		11		11		10		10		11	
	576.9	155.01	178.8	48.45	1.974	0.5301	1,228.3	328.84	67.6	18.40	2.197	0.5897
	143.6	41.29	61.0	17.95	0.059	0.0491	64.9	33.11	12.9	4.38	0.128	0.0597
SY5555 100	12		12		12		12		12		12	
	531.6	160.41	156.9	47.53	1.979	0.5998	1,215.5	366.89	76.8	23.12	2.192	0.6603*
	58.8	18.15	45.9	14.96	0.068	0.0673	107.7	34.01	10.5	2.81	0.233	0.0577
SY5555 450	12		12		12		12		12		12	
	469.9#	143.63	157.1	48.18	1.931	0.5926	1,211.9	369.70	67.9	20.75	2.149	0.6551*
	65.7	21.23	56.2	17.94	0.050	0.0614	115.6	30.80	9.8	3.09	0.294	0.0803
SY5555 2,000	12		12		12		12		12		12	
	500.3	148.81	144.2	43.32	1.940	0.5876	1,218.3	366.96	72.0	21.65	2.411	0.7147**
	96.0	21.40	33.2	11.38	0.096	0.0991	65.0	48.93	16.6	5.43	0.419	0.0527

$p < 0.05$, ## $p < 0.01$: Significantly different from the control group (Dunnett type mean rank test)* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: Significantly different from the control group (Dunnett's d test)

1) Contained contents

2) Distilled water

Table 5-1. Microscopic findings in male rats treated orally with SY5555 for 26 weeks

Organ/Tissue Findings	Dose (mg/kg)	0 ¹⁾				100				450				2,000				
	No. of animals	12				12				12				12				
	Grade	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	
Liver																		
Microgranuloma-like lesion		7	5	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10	2	0	0
Steatosis		10	2	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	/	12	0	0	0
Proliferation of bile duct		11	1	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	/	12	0	0	0
Kidney																		
Hyaline cast		8	4	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10	2	0	0
Focal atrophy of proximal tubular epithelium		7	5	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	/	7	5	0	0
Small round cell infiltrate in interstitium		11	1	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	/	11	1	0	0
Inflammatory cell infiltrate in pelvis		11	1	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10	2	0	0
Thickening of urothelium		9	3	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10	2	0	0
Dilated pelvocalyceal cavity		11	1	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	/	12	0	0	0
Lung																		
Foreign body granuloma		11	1	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	/	11	1	0	0
Pleurisy		11	1	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	/	12	0	0	0
Focal pneumonia		11	1	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	/	12	0	0	0
Heart																		
Focal myocarditis		10	2	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	/	12	0	0	0
Epicarditis		10	1	1	0	/	/	/	/	/	/	/	/	/	10	2	0	0
Caecum																		
Granuloma in serosa		11	0	1	0	12	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	
Pancreas																		
Focal pancreatitis		7	5	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	/	7	5	0	0
Mononuclear cell aggregation		10	2	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	/	12	0	0	0
Fibrosis of islet		9	3	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	/	11	1	0	0
Lymph node																		
Granuloma		8	4	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	/	7	5	0	0
Testis																		
Atrophy		11	0	0	1 ²⁾	/	/	/	/	/	/	/	/	/	12	0	0	0
Prostate																		
Chronic prostatitis		11	1	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	/	12	0	0	0
Epididymis																		
Decrease of sperm in ductus epididymis		11	1	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	/	12	0	0	0
Omentum ³⁾																		
Focal fat necrosis and granuloma		/	/	/	/	0	1	0	0	/	/	/	/	0	1	0	0	

1) Distilled water 2) Unilateral 3) Examined in 2 animals showing pale yellow mass

Grade 0 : No changes, 1 : Slight, 2 : Moderate, 3 : Severe, / : Not examined

No remarkable changes in spleen, thymus, trachea, esophagus, stomach, duodenum, jejunum, ileum, colon, rectum, submandibular gland, tongue, cerebrum, cerebellum, spinal cord, sciatic nerve, seminal vesicle, urinary bladder, sternum, femur, muscle, skin, eye-ball, Harder's gland, mammary gland, aorta, thyroid, parathyroid, adrenal and pituitary

Table 5-2. Microscopic findings in female rats treated orally with SY5555 for 26 weeks

Organ/Tissue Findings	Dose (mg/kg)	0 ¹⁾				100				450				2,000			
	No. of animals	11				12				12				12			
	Grade	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Liver																	
Microgranuloma-like lesion		7	4	0	0	9	3	0	0	/	/	/	/	8	4	0	0
Diaphragmatic hernia		10	0	0	1	12	0	0	0	/	/	/	/	12	0	0	0
Hemorrhage		7	4	0	0	8	3	1	0	/	/	/	/	12	0	0	0
Focal necrosis		8	3	0	0	8	4	0	0	/	/	/	/	12	0	0	0
Proliferation of bile duct		10	1	0	0	12	0	0	0	/	/	/	/	12	0	0	0
Kidney																	
Hyaline cast		10	1	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	10	2	0	0
Focal atrophy of proximal tubular epithelium		10	1	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	11	1	0	0
Thickening of urothelium		7	4	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	7	5	0	0
Mineralization in renal pelvis		8	3	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	9	3	0	0
Lung																	
Granuloma and abscess of pulmonary pleura		10	0	0	1	/	/	/	/	/	/	/	/	12	0	0	0
Fibrosis of pulmonary pleura		10	0	0	1	/	/	/	/	/	/	/	/	12	0	0	0
Heart																	
Granuloma and abscess in epicardium		10	0	0	1	/	/	/	/	/	/	/	/	12	0	0	0
Fibrosis of epicardium		10	0	1	0	/	/	/	/	/	/	/	/	10	2	0	0
Focal myocarditis		11	0	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	11	1	0	0
Pancreas																	
Focal pancreatitis		10	1	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	9	3	0	0
Lymph node																	
Granuloma		7	4	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	7	5	0	0
Muscle																	
Focal atrophy of muscle fiber		10	1	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	12	0	0	0
Adrenal																	
Cystic degeneration		11	0	0	0	/	/	/	/	/	/	/	/	11	1	0	0
Pituitary																	
Adenoma in pars distalis		11	0	0	0	11	1	0	0	12	0	0	0	11	1	0	0
Focal hyperplasia in pars distalis		11	0	0	0	11	1	0	0	12	0	0	0	11	1	0	0

1) Distilled water

Grade 0 : No changes, 1 : Slight, 2 : Moderate, 3 : Severe, / : Not examined

No remarkable changes in spleen, thymus, trachea, esophagus, stomach, duodenum, jejunum, ileum, caecum, colon, rectum, submandibular gland, tongue, cerebrum, cerebellum, spinal cord, sciatic nerve, uterus, vagina, ovary, urinary bladder, sternum, femur, skin, eye-ball, Harder's gland, mammary gland, aorta, thyroid and parathyroid

リット値並びに肝臓等に異常はみられず、僅かな影響と考えられる。

以上のように、本試験条件下におけるSY5555の無毒性量は100mg/kgと結論される。

文 献

1) Spicer E J F : SUN5555 のラットを用いた3か月間

反復経口投与毒性試験および1か月間回復試験。サントリー株式会社社内資料

2) 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。Chemotherapy 32(S-8) : 35~56, 1984

3) 竹内雅也, 木口雅夫, 橋本由香里, 岡崎修三, 新保幸

- 太郎, 田辺恒義: Cefuroxime axetil (CXM-AX) のラットにおける経口投与亜急性毒性試験。Chemotherapy 34 (S-5) : 72~100, 1986
- 4) 本山径子, 角 明美, 三浦昌己, 矢野譲次, 守野豊彦, 松本一彦, 山本 宏: Miporamycin のラットにおける28日間混餌亜急性毒性試験。Jap J Antibiot 42 : 2422~2446, 1989
- 5) 竹内雅也, 木口雅夫, 橋本由香里, 岡崎修三, 新保幸太郎, 田辺恒義: Cefuroxime axetil (CXM-AX) のラットにおける経口投与慢性毒性試験。Chemotherapy 34 (S-5) : 176~208, 1986

Twenty-six-week oral repeated dosing toxicity study of SY5555 in rats

Taehito Ochiai, Yosinori Sasaki, Yoko Shimazaki, Keiji Yamamoto,
Hideshige Kato, Satomi Nakada and Tadahiko Otaka

Suntory Bio · Pharma Tech Center

2716-1 Kurakake, Akaiwa, Chiyoda-machi, Ohra-gun, Gunma 370-05, Japan

A 26-week oral toxicity study of SY5555 was performed in SD rats at dosage levels of 100, 450 and 2,000 mg/kg/day. Soft feces, increased water consumption and a slight decrease in serum β -globulin were observed at 450 mg/kg or more, and soil around the anus accompanied with soft feces, slight suppression of body weight gain, slight decrease in food consumption, an increase in urinary specific gravity, slightly prolonged prothrombin time, decreases in serum γ -GTP and triglyceride, and an increase in serum inorganic phosphate were observed at 2,000 mg/kg. Enlargement and increased weight of the caecum was observed at 100 mg/kg or more.

Although the changes were observed in the caecum at 100 mg/kg, these changes were considered to be caused by changes in the bacterial flora in the gastro-intestine when treated with antibiotics. Therefore, the non-toxic dosage level was estimated to be 100 mg/kg/day under this experimental condition.