

SY5555 のビーグル犬における26週間経口反復投与毒性試験 および5週間回復性試験

釜田 悟・茂野 均・那須 幸弘・長谷 淳一
小林 裕幸・新保幸太郎
株式会社化合物安全性研究所*
岡本 雅春・落合 忍仁・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/dayを、5～6か月齢のビーグル犬に26週間経口投与し、その反復投与毒性および5週間の回復性を検討した。

1) 一般状態では、450および2,000mg/kg群の雌雄に下痢および軟便の頻度の増加が、2,000mg/kg群の雄に投与後の嘔吐の頻度の増加が認められた。2,000mg/kg群の雌雄各1例に耳介および下顎部等に疎毛および発疹が認められた。

2) 飲水量では、雌雄の2,000mg/kg群に高値が認められた。

3) 血液学的検査では、450mg/kg以上の群の雌および2,000mg/kg群の雄に赤血球数、ヘマトクリット値および血色素量の低値が認められた。

4) 器官重量では、2,000mg/kg群の雌に腎臓の相対重量の増加が認められた。

5) 剖検では、2,000mg/kg群の雌1例に耳介および下顎部等に疎毛および発疹が認められ、病理組織学的に軽度から中等度の表皮の肥厚、真皮表層における血管周囲の軽度の細胞浸潤および真皮における軽度の線維化等が認められた。

6) 上述のSY5555投与により生じた変化は、いずれも5週間の休薬により消失した。

以上より、本試験条件下におけるSY5555の無毒性量は雌雄とも100mg/kg/dayであると考えられる。

Key words : SY5555, 26週間反復, ビーグル犬, 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ベネム系抗真菌薬であり、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、ビーグル犬における26週間経口反復投与毒性試験および5週間回復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2月から1993年4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), 5591Z08 (力価: 812 μ g/mg) および5592301 (力価: 813 μ g/mg) を使用した。

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

Hazleton Research Animal, Inc. (USA) で生産された雌雄のビーグル犬を、約4週間の馴化検査後使用した。動物は、温度 $21 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、換気回数12～18回/時間および照明時間12時間(午前8時～午後8時)に設定された飼育室に収容し、金属製スノコ床ケージ(700W×750D×750H, mm)に個別飼育した。1日300gの固型飼料(CD-5, 日本クレア株式会社)を給餌し、上水道水を自由摂取させた。

3. 投与量および群構成

投与量は先に実施したビーグル犬を用いた4週間¹⁾または3か月間反復経口投与毒性試験²⁾を参考に、高用量を2,000mg/kg/dayとし、以下中および低用量に450および100mg/kg/dayを設定した。さらに、空ゼラチンカプセルを投与する対照群を設け計4群とした。対照群のカプセル投与数は2,000mg/kg群と同数にな

るよう体重から算出した。

群分けは各群の平均体重が均一になるように1群に雌雄各3頭を割り当てた。さらに、対照群および2,000 mg/kg 群には回復性試験例として雌雄各2頭を割り当てた。

4. 投与方法

投与経路は臨床適用経路に準じて経口とした。投与は、ゼラチンカプセル(1/2oz, 加商株式会社)内に被験物質を充填して強制的に1日1回の連続26週間行った。投与原体量は直近体重に基づき算出した。また、回復期間は5週間とした。

5. 観察, 測定および検査項目

以下の観察, 測定および検査は電子顕微鏡検査を除き全例について行った。

1) 一般状態観察

投与および回復期間を通じて1日2回以上の頻度で観察した。

2) 体重, 摂餌量および飲水量測定

投与前日, 投与第2日, その後は週に1回の頻度(投与終了日, 回復期間の開始日および終了日を含む)で測定した。

3) 尿検査

投与前, 投与第13週, 投与第26週および休薬第5週に採尿し, 色調, 混濁度, 定性的検査(pH, 蛋白, 糖, ケトン体, ウロビリノーゲン, ビリルビン, 潜血反応: 以上, 試験紙法, マルティスティックス: マイルス・三共), 沈渣(鏡検), 比重(アタゴ製ユリコン), 尿量(容量測定), Na, K(以上, コーニング480型炎光光度計), Cl(平沼CL-6M型クロライドカウンター), Ca, P(以上, 日立7150型自動分析装置)および浸透圧(氷点降下法)を測定した。

4) 血液学的検査

投与前, 投与第13週, 投与第26週および休薬第5週に橈側皮静脈より採血し, EDTA-2Kで処理した血液について, 赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット値, 平均赤血球容積, 平均赤血球ヘモグロビン量, 平均赤血球ヘモグロビン濃度, 血小板数, 白血球数(以上, コールターカウンターT660型), 網赤血球率(Brecher法)および白血球型別百分率(メイ・ギムザ染色標本鏡検)を測定した。また, クエン酸ナトリウム処理後遠心分離して得られた血漿について, プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間(以上, AMELUNG KC-10A, バクスター-KK)を測定した。

5) 血液化学的検査

投与前, 投与第13週, 投与第26週および休薬第5週に橈側皮静脈より採血し, 遠心分離して得られた血清

を用いて, GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ, 乳酸脱水素酵素, γ -GTP, クレアチンフォスフォキナーゼ, 総蛋白, アルブミン, A/G比, 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, 総ビリルビン, 血糖, トリグリセリド, 総コレステロール, リン脂質, Ca, P(以上, 日立7150型自動分析装置), 蛋白分画(セルロースアセテート膜電気泳動法), Na, K(以上, コーニング480型炎光光度計)およびCl(平沼CL-6M型クロライドカウンター)を測定した。Feについては投与第13週, 投与第26週および休薬第5週に測定した(島津紫外可視分光光度計UV-160A)。

6) 眼科学的検査

投与前, 投与第13週, 投与第26週および休薬第5週に散瞳(ミドリリン[®]P, 参天製薬株式会社)または非散瞳下で, 肉眼的観察, スリットランプ(コーワSL-2, 興和株式会社)による検査および眼底検査(眼底カメラ: コーワRC-2, 興和株式会社)を実施した。

7) 心電図検査

投与前, 投与第13週, 投与第26週および休薬第5週に1CH全自動解析心電計(Cardisuny 501AX-D Type 1, フクダ・エム・イー株式会社)を用いて標準肢誘導(I, IIおよびIII)および増高単極肢誘導(aVR, aVLおよびaVF)を記録した。

8) 血圧測定

投与前, 投与第13週, 投与第26週および休薬第5週に, ダイナマップ全自動血圧測定装置[8100, CRITICON, Inc. (USA)]を用いてマンシェット法により測定した。

9) 肝・腎機能検査

投与前, 投与第13週, 投与第26週および休薬第5週に, 肝機能検査としてICGクリアランス試験を次亜塩素酸ナトリウム法で, 腎機能検査としてPSPクリアランス試験を血中PSP濃度法で実施した。

10) 骨髄検査

剖検時に胸骨から骨髄を採取し希釈液に浮遊させた有核細胞数(コールターカウンターT660型)を測定し, 骨髄1mg中の有核細胞数を算出した。ついで, 浮遊液を遠心分離し塗抹標本作製し, メイ・ギムザ染色を施し, 対照群と2,000mg/kg群の雌雄について顕微鏡下で骨髄細胞分類を行った。

11) 剖検および器官重量測定

投与および回復期間終了の翌日に剖検を実施した。体外表の観察後, ペントバルビタールナトリウム(ネンブタール[®]注射液, 大日本製薬株式会社)麻酔下で放血致死させ, 全身の器官・組織を肉眼的に観察した。大脳, 小脳, 下垂体, 顎下腺, 甲状腺(上皮小体を含

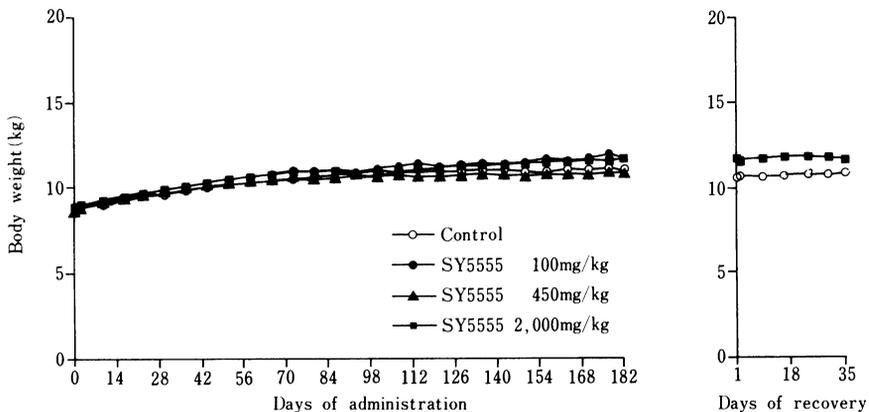


Fig. 1. Body weight changes of male beagle dogs treated orally with SY5555 for 26 weeks and followed by 5-week recovery period

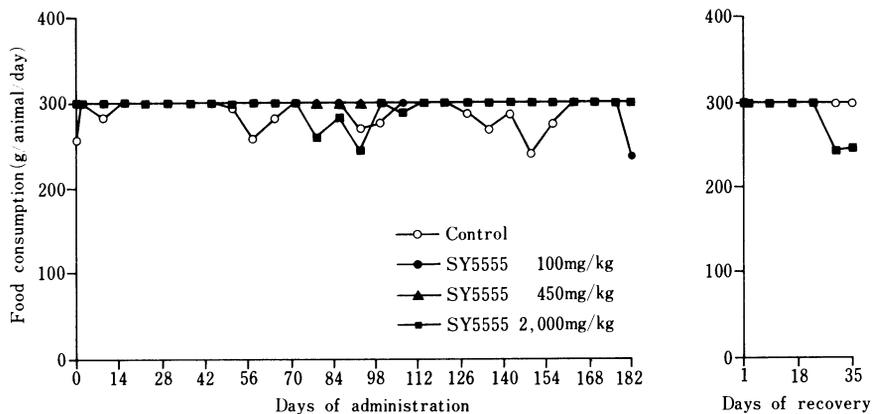


Fig. 2. Food consumption of male beagle dogs treated orally with SY5555 for 26 weeks and followed by 5-week recovery period

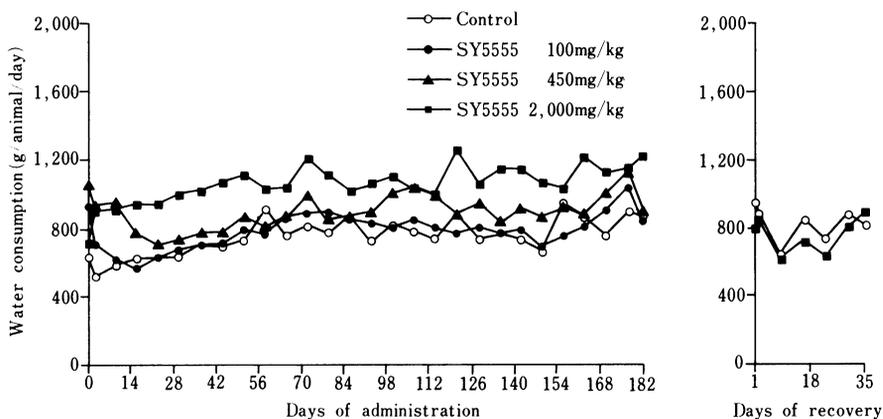


Fig. 3. Water consumption of male beagle dogs treated orally with SY5555 for 26 weeks and followed by 5-week recovery period

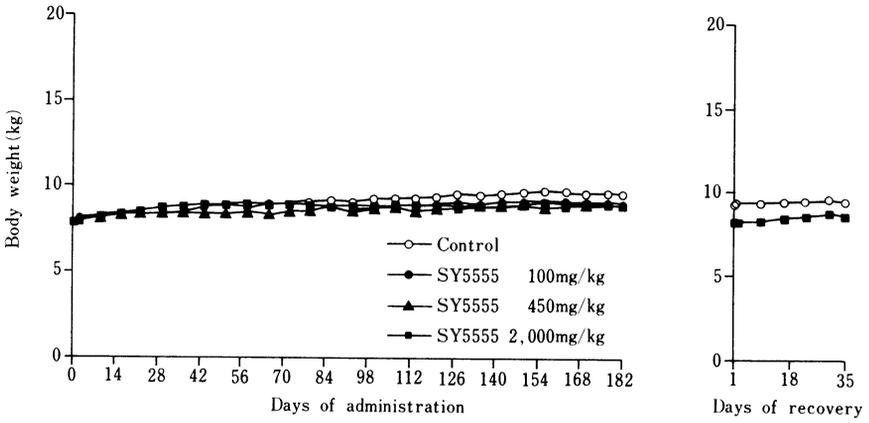


Fig. 4. Body weight changes of female beagle dogs treated orally with SY5555 for 26 weeks and followed by 5-week recovery period

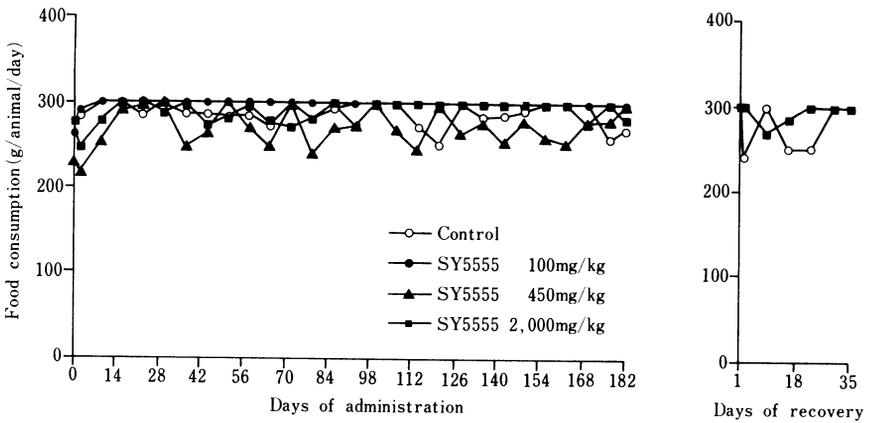


Fig. 5. Food consumption of female beagle dogs treated orally with SY5555 for 26 weeks and followed by 5-week recovery period

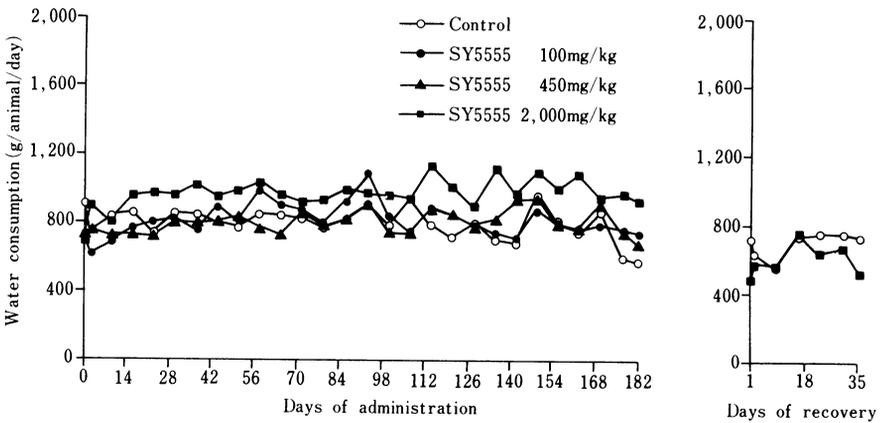


Fig. 6. Water consumption of female beagle dogs treated orally with SY5555 for 26 weeks and followed by 5-week recovery period

Table 1. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	U-Vol (ml)			U-Na (mEq)			U-K (mEq)			U-Cl (mEq)		
		Before	13W	26W	Before	13W	26W	Before	13W	26W	Before	13W	26W
Control	5	86.0 ^a	46.8	97.4	4.790	10.424	15.908	10.496	4.832	7.036	7.496	5.156	5.818
SY5555 100	3	64.2	32.0	65.3	0.590	8.176	8.879	1.473	3.138	5.115	1.673	3.693	2.935
SY5555 450	3	122.7	85.0	55.0	6.967**	11.417	5.657	13.133*	6.510	4.370	8.817	6.697	4.320
SY5555 2,000	5	50.6	40.5	54.8	0.447	4.884	2.874	0.807	2.736	3.324	1.875	1.936	3.193
		79.3	50.0	55.0	7.180**	3.517	7.640	12.187	4.440	5.120	9.513	3.687	4.107
		18.2	33.8	41.9	0.516	1.389	4.311	1.302	1.077	2.519	1.170	1.458	3.129
		125.4	44.0	57.2	6.712**	6.512	11.988	12.918*	5.714	6.748	9.138	6.142	6.458
		37.0	12.7	28.1	0.908	3.358	5.288	0.864	1.221	2.941	1.013	1.335	3.048

Table 1. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	U-Ca (mg)			U-P (mg)			Osmolality (mOsm/l)		
		Before	13W	26W	Before	13W	26W	Before	13W	26W
Control	5	2.106	0.570	1.118	117.994	69.218	60.782	1,438.0	1,412.4	1,141.8
SY5555 100	3	1.972	0.338	0.789	22.655	25.480	21.546	842.9	425.8	557.0
SY5555 450	3	2.110	0.810	0.960	131.560	74.747	61.380	879.7	851.3	1,065.0
SY5555 2,000	5	1.130	0.437	1.109	31.604	34.241	42.157	388.4	326.2	503.0
		0.847	1.090	0.750	128.933	89.587	57.000	1,238.7	1,262.0	1,143.3
		0.195	0.548	0.725	5.465	41.177	19.967	310.1	666.5	712.5
		4.008	1.294*	1.644	135.060	79.020	66.654	875.8	1,321.8	1,290.2
		2.376	0.293	0.627	22.734	22.450	21.924	382.7	366.0	264.4

U-Vol, U-Na, U-K, U-Cl, U-Ca, U-P were measured with 24-hour urine and converted into 6-hour urine in Before and 6-hour urine in 13W and 26W.

Osmolality were measured with 24-hour urine in Before and 6-hour urine in 13W and 26W.

a : Values are means and SD thereunder.

* : Differs from control, $p < 0.05$, ** : Differs from control, $p < 0.01$.

Table 2. Urinary findings of female beagle dogs treated orally with SY5555 for 26 weeks

Group (mg/kg)	No. of animals	pH						Pro						Glu		Ket			
		Before		13W		26W		Before	13W	26W	Before	13W	26W	Before	13W	26W	Before	13W	26W
		6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5	6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5	6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5	6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5	6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5	6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5	6.0 6.5 7.0 7.5 8.0 8.5	- ± +	- ± +	- ± +	-	-	-	-	-	-	-	-
Control	5	0 ^a	1 1 1 1 1	0 0 0 1 3 1	1 0 2 2	2 2 1 2 3	2 1 2 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5
SY5555 100	3	0 0 2 1 0 0	0 0 0 3 0 0	1 2 0 0	3 0 0 3 0 0	2 1 0 3	3 3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3
SY5555 450	3	1 0 1 0 1 0	0 0 1 0 1 1	1 0 2 0	3 0 0 3 0 0	1 2 0 3	3 3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3
SY5555 2,000	5	2 0 3 0 0 0	1 1 2 0 1 0	3 0 2 0	4 1 0 2 3 3	3 2 0 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5

Table 2. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	Uro (EU/dl)						Bil						Occult blood						Color						Turbidity					
		Before		13W		26W		Before	13W	26W	Before	13W	26W	Before	13W	26W	Before	13W	26W	Before	13W	26W	Before	13W	26W	Before	13W	26W	Before	13W	26W
		0.1	0.1	0.1	-	-	-	- ± ± #	- ± ± #	- ± ± #	- ± ± #	- ± ± #	- ± ± #	- ± ± #	- ± ± #	- ± ± #	- ± ± #	- ± ± #	- ± ± #	- ± ± #	- ± ± #	- ± ± #	- ± ± #	- ± ± #	- ± ± #	- ± ± #	- ± ± #	- ± ± #	- ± ± #	- ± ± #	- ± ± #
Control	5	5 5	5 5	5 5	5 5	3 2	4 1 0 0	4 0 0 1	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	
SY5555 100	3	3 3	3 3	3 3	3 3	1 2	3 0 0 0	2 1 0 0	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	
SY5555 450	3	3 3	3 3	3 3	3 3	2 1	2 0 1 0	1 0 1 1	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	3 3	
SY5555 2,000	5	5 5	5 5	5 5	5 5	3 2	3 0 1 1	5 0 0 0	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	

pH, Pro, Glu, Ket, Uro, Bil, Occult blood, Color and Turbidity were judged with fresh urine.

Color : A = Pale yellow or yellow.

Turbidity : A = Clear and B = Slight cloudy.

a : Values are no. of animals with findings.

Table 2. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	U-Vol (ml)			U-Na (mEq)			U-K (mEq)			U-Cl (mEq)		
		Before	13W	26W	Before	13W	26W	Before	13W	26W	Before	13W	26W
Control	5	90.8 ^a	75.0	77.2	5.908	11.594	11.450	10.674	4.918	7.542	6.288	5.162	6.838
		47.8	27.7	33.9	2.242	4.923	6.544	2.270	1.834	2.810	1.954	2.492	3.953
SY5555 100	3	112.3	85.3	46.3	6.037	7.417	2.910	11.963	2.633	2.263*	8.157	2.970	3.627
		7.4	15.5	24.7	0.365	3.726	0.665	0.723	0.737	0.733	1.937	2.295	1.624
SY5555 450	3	120.3	81.7	46.0	5.720	10.463	5.227	10.617	4.990	3.857	7.603	5.237	4.373
		62.1	43.2	33.3	0.947	6.125	2.821	3.811	3.219	1.164	1.315	3.862	3.340
SY5555 2,000	5	82.6	41.8	60.8	2.946	3.900	9.846	8.070	1.936	4.886	7.754	2.892	6.670
		15.0	22.5	31.8	2.066	3.431	6.073	3.955	0.970	3.192	1.597	1.601	6.391

Table 2. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	U-Ca (mg)			U-P (mg)			Osmolality (mOsm/l)		
		Before	13W	26W	Before	13W	26W	Before	13W	26W
Control	5	1.614	0.746	1.508	109.478	57.336	99.360	1,118.6	806.2	1,132.6
		1.557	0.469	1.149	27.779	17.090	71.651	681.1	249.3	291.8
SY5555 100	3	2.217	0.880	1.810	127.347	53.143	59.323	810.3	565.0	1,136.7
		0.251	0.348	1.696	12.241	26.240	20.490	22.0	250.8	393.5
SY5555 450	3	1.570	0.577	0.913	128.627	74.980	60.123	806.7	726.3	1,204.0
		0.550	0.394	0.606	31.721	30.587	17.751	276.4	160.4	421.1
SY5555 2,000	5	2.162	1.126	3.974	113.484	48.764	84.128	990.4	916.6	1,080.6
		2.547	0.562	3.478	36.322	30.739	58.673	244.1	430.5	592.3

U-Vol, U-Na, U-K, U-Cl, U-P were measured with 24-hour urine and converted into 6-hour urine in Before and 6-hour urine in 13W and 26W.

Osmolality were measured with 24-hour urine in Before and 6-hour urine in 13W and 26W.

a : Values are means and SD thereunder.

* : Differs from control, $p < 0.05$.

Table 3. Hematological findings of male beagle dogs treated orally with SY5555 for 26 weeks and followed by 5-week recovery period

Group (mg/kg)	No. of animals	RBC ($10^6/\mu\text{l}$)				Ht. (%)				Hb. (g/dl)			
		Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)
Control	5	5.892 ^a	6.668	6.910	6.625	40.94	45.92	47.94	46.30	13.02	16.08	16.40	16.15
		0.287	0.300	0.511	0.247	2.09	2.22	4.24	0.85	0.68	0.97	1.36	0.21
SY5555 100	3	6.027	6.310	6.550	(2) ^b	42.03	43.60	45.67	(2)	13.47	15.13	15.87	(2)
		0.329	0.404	0.373		2.86	1.95	0.71		1.11	0.50	0.06	
SY5555 450	3	6.297	6.310	6.010	(2)	43.63	43.87	41.73	(2)	13.70	15.23	14.63	(2)
		0.072	0.177	0.622		0.68	2.06	5.51		0.17	0.81	1.81	
SY5555 2,000	5	6.490*	5.966*	6.094	6.970	43.68	40.78*	41.78	48.05	13.78	13.98*	14.32	16.95
		0.278	0.495	0.472	0.212	2.35	3.70	3.46	1.77	0.54	1.38	1.29	0.64

Table 3. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	MCV (fl)				MCH (pg)				MCHC (%)			
		Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)
Control	5	69.52	68.88	69.34	69.85	22.06	24.08	23.68	24.35	31.76	34.96	34.18	34.85
		1.86	2.15	1.85	1.34	0.58	0.94	0.61	0.64	0.15	0.50	0.26	0.21
SY5555 100	3	69.77	69.20	69.80	(2)	22.33	24.00	24.20	(2)	31.97	34.67	34.70	(2)
		3.56	3.65	3.25		1.58	1.44	1.47		0.68	0.47	0.61	
SY5555 450	3	69.37	69.47	69.33	(2)	21.70	24.13	24.27	(2)	31.37	34.70	35.03*	(2)
		1.75	1.45	2.04		0.26	0.91	0.55		0.55	0.96	0.32	
SY5555 2,000	5	67.24	68.32	68.52	68.95	21.20	23.34	23.44	24.25	31.52	34.22	34.22	35.25
		1.38	0.89	0.61	0.49	0.56	0.51	0.50	0.21	0.79	0.37	0.51	0.07

Table 3. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	WBC ($10^3/\mu\text{l}$)				Plat ($10^3/\mu\text{l}$)				Ret (%)			
		Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)
Control	5	11.00	10.54	11.38	12.00	352.0	308.0	293.2	363.0	4.6	4.2	4.4	5.0
		1.73	1.99	1.69	0.57	43.2	36.7	51.4	2.8	1.5	1.6	1.1	0.0
SY5555 100	3	12.57	10.60	12.03	(2)	308.0	278.7	311.3	(2)	5.0	2.3	4.0	(2)
		2.68	2.81	2.78		55.7	22.8	64.9		1.7	1.5	1.0	
SY5555 450	3	11.63	10.27	9.00	(2)	270.3	289.0	280.3	(2)	5.3	3.7	3.0	(2)
		2.97	1.85	2.11		28.9	32.1	35.8		0.6	2.1	1.0	
SY5555 2,000	5	12.22	10.06	10.40	13.35	277.4	284.4	274.4	295.5	4.8	3.6	3.2	6.0
		2.06	1.55	1.40	3.04	82.4	50.2	51.0	108.2	2.6	2.4	1.9	0.0

a : Values are means and SD thereunder.

b : Values in parentheses are no. of animals examined.

* : Differs from control, $p < 0.05$.

Table 3. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	PT (sec)				APTT (sec)				Hemogram of WBC			
		Before	13W	26W	5W Rec	Before	13W	26W	5W Rec	Neutro.			
										Stab. (%)			
Before	13W	26W	5W Rec	Before	13W	26W	5W Rec	Before	13W	26W	5W Rec		
Control	5	6.16 ^a	6.50	6.50	6.25	9.90	10.18	10.66	10.40	2.6	2.6	2.6	2.5
		0.38	0.25	0.19	0.21	0.16	0.32	0.36	0.57	1.5	1.3	1.1	0.7
SY5555 100	3	6.83	7.57	7.43	(2) ^b	10.10	10.10	10.33	(2)	1.7	3.0	3.0	(2)
		0.70	1.26	1.27		0.20	0.46	0.25		1.2	1.0	2.0	
SY5555 450	3	6.17	6.53	6.33	(2)	9.73	9.90	10.20	(2)	3.3	2.3	2.0	(2)
		0.21	0.23	0.06		0.35	0.53	0.26		0.6	1.2	1.0	
SY5555 2,000	5	6.46	7.08	6.88	6.75	9.94	10.22	10.56	10.35	2.4	1.6	2.2	1.0
		0.64	0.76	0.70	0.78	0.22	0.36	0.37	0.64	1.1	0.9	0.8	0.0

Table 3. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	Hemogram of WBC											
		Neutro.				Eos. (%)				Bas. (%)			
		Seg. (%)				Before	13W	26W	5W Rec	Before	13W	26W	5W Rec
Before	13W	26W	5W Rec										
Control	5	53.6	52.8	59.0	59.0	1.6	1.8	2.2	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0
		4.6	3.6	5.2	0.0	0.9	0.8	1.5	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
SY5555 100	3	55.0	59.0	59.3	(2)	2.0	2.3	3.7	(2)	0.0	0.0	0.0	(2)
		7.5	6.2	3.1		3.5	0.6	0.6		0.0	0.0	0.0	
SY5555 450	3	56.3	61.7	62.7	(2)	2.3	2.7	2.3	(2)	0.0	0.0	0.0	(2)
		5.0	12.1	6.1		1.5	1.2	0.6		0.0	0.0	0.0	
SY5555 2,000	5	53.4	54.8	63.2	64.5	3.4	2.6	2.6	2.5	0.0	0.0	0.0	0.0
		3.6	2.7	3.1	6.4	1.7	1.1	0.5	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0

Table 3. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	Hemogram of WBC											
		Mono. (%)				Lymph. (%)				Others (%)			
		Before	13W	26W	5W Rec	Before	13W	26W	5W Rec	Before	13W	26W	5W Rec
Control	5	0.0	0.0	0.0	0.0	42.2	42.8	36.2	37.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0.0	0.0	0.0	0.0	5.1	3.6	5.4	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0
SY5555 100	3	0.0	0.0	0.0	(2)	41.3	35.7	34.0	(2)	0.0	0.0	0.0	(2)
		0.0	0.0	0.0		10.6	5.9	3.6		0.0	0.0	0.0	
SY5555 450	3	0.0	0.0	0.0	(2)	38.0	33.3	33.0	(2)	0.0	0.0	0.0	(2)
		0.0	0.0	0.0		5.2	12.1	7.0		0.0	0.0	0.0	
SY5555 2,000	5	0.0	0.0	0.0	0.0	40.8	41.0	32.0	32.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0.0	0.0	0.0	0.0	4.4	2.7	3.2	5.7	0.0	0.0	0.0	0.0

a : Values are means and SD thereunder.

b : Values in parentheses are no. of animals examined.

Table 4. Hematological findings of female beagle dogs treated orally with SY5555 for 26 weeks and followed by 5-week recovery period

Group (mg/kg)	No. of animals	RBC ($10^6/\mu\text{l}$)				Ht. (%)				Hb. (g/dl)			
		Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)
Control	5	6.702 ^a	6.796	7.076	7.755	45.82	46.42	47.56	53.80	15.00	15.70	16.98	18.80
		0.602	0.579	0.450	0.375	3.76	3.56	2.09	0.14	1.76	1.04	0.88	0.14
SY5555 100	3	6.303	6.423	6.533	(2) ^b	42.87	43.60	44.03	(2)	13.47	15.00	15.57	(2)
		0.384	0.627	0.546		2.61	4.06	3.50		1.11	1.23	1.06	
SY5555 450	3	6.157	5.693*	5.627**	(2)	42.47	39.30*	38.47**	(2)	13.70	13.40*	13.67**	(2)
		0.496	0.097	0.425		4.30	1.92	1.64		1.04	0.87	0.32	
SY5555 2,000	5	6.424	5.542**	5.824**	(2)	44.30	38.96**	40.74**	(2)	14.00	13.00**	14.26**	(2)
		0.534	0.385	0.265	0.198	4.20	2.28	1.60	1.98	1.13	0.93	0.60	0.85

Table 4. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	MCV (fl)				MCH (pg)				MCHC (%)			
		Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)
Control	5	68.48	68.38	67.30	69.45	22.28	22.56	23.96	24.20	32.64	33.82	35.66	34.85
		3.49	2.73	1.87	3.46	0.81	1.34	0.60	0.99	1.81	0.65	0.61	0.35
SY5555 100	3	68.00	67.87	67.40	(2)	21.30	23.33	23.83	(2)	31.33	34.40	35.30	(2)
		0.10	0.38	0.53		0.53	0.49	0.61		0.84	0.52	0.66	
SY5555 450	3	68.90	69.03	68.47	(2)	22.20	23.50	24.30	(2)	32.27	34.07	35.50	(2)
		1.48	2.22	2.31		0.50	1.13	1.35		1.08	0.47	0.80	
SY5555 2,000	5	68.88	70.28	70.00	71.25	21.74	23.46	24.46	24.50	31.60	33.32	34.94	34.35
		1.19	1.72	1.28	0.92	0.38	0.82	0.30	0.57	1.02	1.15	0.40	0.35

Table 4. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	WBC ($10^3/\mu\text{l}$)				Plat ($10^3/\mu\text{l}$)				Ret (%)			
		Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)
Control	5	13.58	12.20	11.00	14.90	344.2	259.2	245.6	251.0	4.6	3.2	2.6	5.0
		2.11	2.34	2.86	2.83	50.5	33.0	57.3	42.4	2.6	0.8	1.3	1.4
SY5555 100	3	13.47	11.13	11.13	(2)	332.0	257.7	298.3	(2)	5.3	4.0	4.3	(2)
		0.91	2.22	0.90		44.2	37.5	46.1		0.6	1.0	1.5	
SY5555 450	3	13.53	11.20	9.70	(2)	323.7	311.7	333.7	(2)	4.0	3.3	3.3	(2)
		3.09	4.29	1.51		55.4	22.5	28.4		0.0	1.5	0.6	
SY5555 2,000	5	13.50	9.28	9.18	11.05	286.0	273.8	325.6	346.5	3.0	3.2	3.6	5.0
		5.77	1.42	2.17	6.29	46.8	57.0	45.8	41.7	1.0	1.3	1.5	1.4

a : Values are means and SD thereunder.

b : Values in parentheses are no. of animals examined.

* : Differs from control, $p < 0.05$. ** : Differs from control, $p < 0.01$.

Table 4. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	PT (sec)				APTT (sec)				Hemogram of WBC			
		Before	13W	26W	5W (Rec)	Before	13W	26W	5W (Rec)	Neutro.			
										Stab. (%)			
Before	13W	26W	5W Rec	Before	13W	26W	5W Rec	Before	13W	26W	5W Rec		
Control	5	7.28*	7.40	7.64	6.50	10.20	10.34	10.86	11.05	3.6	3.0	2.0	1.0
		2.14	2.14	2.23	0.14	0.19	0.40	0.51	0.07	0.9	1.2	0.7	0.0
SY5555 100	3	7.70	7.83	7.60	(2) ^b	9.93	10.47	10.43	(2)	3.0	2.7	2.0	(2)
		2.00	1.91	1.91		0.32	0.51	0.31		1.7	1.2	1.7	
SY5555 450	3	6.37	6.40	6.47	(2)	10.47	10.33	11.03	(2)	2.7	2.3	2.7	(2)
		0.06	0.17	0.12		0.12	0.50	0.15		1.2	0.6	1.5	
SY5555 2,000	5	8.44	7.94	8.36	6.45	10.12	9.90	11.02	11.30	3.2	1.6	2.2	1.0
		2.64	1.87	2.29	0.35	0.41	0.28	0.61	0.28	1.5	0.5	1.1	0.0

Table 4. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	Hemogram of WBC											
		Neutro.				Eos. (%)				Bas. (%)			
		Seg. (%)				Before	13W	26W	5W (Rec)	Before	13W	26W	5W Rec
Before	13W	26W	5W (Rec)	Before	13W								
Control	5	57.8	59.2	57.8	60.0	3.4	2.0	2.4	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		6.5	3.3	5.3	8.5	1.5	2.0	1.1	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0
SY5555 100	3	51.7	54.3	53.3	(2)	2.3	3.3	3.0	(2)	0.0	0.0	0.0	(2)
		11.0	3.8	8.1		2.5	0.6	1.0		0.0	0.0	0.0	
SY5555 450	3	57.0	55.0	60.7	(2)	2.0	4.7	5.7	(2)	0.0	0.0	0.0	(2)
		5.3	7.9	4.6		2.0	3.1	4.7		0.0	0.0	0.0	
SY5555 2,000	5	51.4	56.4	57.6	53.5	1.8	1.8	2.6	2.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		7.8	8.4	7.7	16.3	1.3	0.8	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Table 4. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	Hemogram of WBC											
		Mono. (%)				Lymp. (%)				Others (%)			
		Before	13W	26W	5W (Rec)	Before	13W	26W	5W (Rec)	Before	13W	26W	5W Rec
Before	13W												
Control	5	0.0	0.0	0.0	0.0	35.2	35.8	37.8	37.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		0.0	0.0	0.0	0.0	6.1	2.8	4.7	7.1	0.0	0.0	0.0	0.0
SY5555 100	3	0.0	0.0	0.0	(2)	43.0	39.7	41.7	(2)	0.0	0.0	0.0	(2)
		0.0	0.0	0.0		8.9	4.6	6.4		0.0	0.0	0.0	
SY5555 450	3	0.0	0.0	0.0	(2)	38.3	38.0	31.0	(2)	0.0	0.0	0.0	(2)
		0.0	0.0	0.0		5.0	7.0	3.6		0.0	0.0	0.0	
SY5555 2,000	5	0.0	0.0	0.0	0.0	43.6	40.2	37.6	43.5	0.0	0.0	0.0	0.0
		0.0	0.0	0.0	0.0	7.4	9.3	8.8	16.3	0.0	0.0	0.0	0.0

a : Values are means and SD thereunder.

b : Values in parentheses are no. of animals examined.

Table 5. Myelograms of male beagle dogs treated orally with SY5555 for 26 weeks
— End of administration —

Group (mg/kg)	No. of animals	Nucleated cell 10 ⁶ /mg	Erythrocytic series (%)					Total erythrocytes
			Proerythroblast	Basophilic erythroblast	Polychromatic erythroblast	Orthochromatic erythroblast	Mitosis	
Control	3	1.420 ^a	0.03	2.67	49.17	3.20	0.00	55.07
		0.221	0.06	0.98	2.93	1.83	0.00	2.20
SY5555 2,000	3	1.307	0.03	2.13	49.13	3.33	0.00	54.63
		0.168	0.06	1.02	4.23	0.76	0.00	2.45

Table 5. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	Myelocytic series (%)							
		Myeloblast	Promyelocyte	Myelocyte	Metamyelocyte	Stabform neutrophil	Segmented neutrophil	Mitosis	Eosinophil
Control	3	0.23	1.93	8.27	4.37	8.47	14.77	0.03	0.63
		0.23	0.50	0.57	1.15	2.31	1.45	0.06	0.32
SY5555 2,000	3	0.30	1.80	8.05	4.50	9.20	15.17	0.07	0.70
		0.26	0.60	0.32	0.36	1.48	0.25	0.06	0.44

Table 5. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	Myelocytic series (%)		M/E	Others (%)				
		Basophil	Total granulocytes		Lymphocytes	Monocytes	Megakaryocytes	Plasma cells	Others
Control	3	0.00	38.70	0.70	5.73	0.00	0.10	0.23	0.17
		0.00	2.46	0.10	0.31	0.00	0.00	0.12	0.06
SY5555 2,000	3	0.00	39.77	0.73	4.90	0.00	0.10	0.43	0.17
		0.00	2.30	0.06	0.61	0.00	0.00	0.40	0.12

a : Values are means and SD thereunder.

む), 胸腺, 肺, 心臓, 肝臓, 腎臓, 脾臓, 副腎, 精巣, 精巣上体, 前立腺, 卵巣, 子宮および盲腸 (内容物除去前および除去後) の重量を測定し, さらに相対重量 (器官重量/体重×100) を算出した。

12) 病理組織学的検査

上記器官・組織に加えて, 脳幹, 膵臓, 腸間膜リンパ節, 下顎リンパ節, 舌下腺, 耳下腺, 乳腺, 皮膚, 眼球 (視神経を含む), 瞬膜腺, 脊髄 (頸部), 胸骨および大腿骨 (骨髄を含む), 骨格筋 (外側広筋), 胸部大動脈, 坐骨神経, 舌, 喉頭, 気管, 気管支, 食道, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸, 結腸, 直腸, 膀胱, 膈および異常所見部位 (疎毛および発疹が認められた皮膚, 2,000mg/kg群の雌雄各1例) を10%中性緩衝ホルマリン液 (眼球はデビッドソン液) で固定し, 常法に従いヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製して病理組織学的検査を実施した。さらに, 必要と判断された例について腎臓に脂肪染色を, 皮膚にエラスチカ・ワンギーソン染色およびPAS染色を実施し鏡検し

た。

13) 電子顕微鏡的検査

剖検時に対照群および2,000mg/kg群の雌雄各2例について腎臓髓放線部 (右) の一部をグルタルアルデヒドおよびオスミウム酸で二重固定し, 常法に従い超薄切片を作製し, 酢酸ウラニルおよびクエン酸鉛の二重染色を行い, 電子顕微鏡 (JEM-T8, 日本電子株式会社) を用いて観察した。

6. 統計処理

投与期間中の体重, 摂餌量, 飲水量, 尿検査, 血液学的検査, 血液化学的検査, 心電図検査, 血圧, 肝・腎機能検査, 骨髄検査, 器官実測重量およびその相対重量の成績について, Bartlettの等分散検定, 一元配置分散分析法あるいはKruskal-Wallis法を経て, 有意な場合, Dunnettの方法あるいはMann-WhitneyのU検定法により対照群とSY5555投与群との比較を行い, 危険率5%未満で差が認められた場合に統計学的に有意とした。なお, 回復期間中における上記定量的

Table 6. Myelograms of female beagle dogs treated orally with SY5555 for 26 weeks
—End of administration—

Group (mg/kg)	No. of animals	Nucleated cell 10 ⁶ /mg	Erythrocytic series (%)					Total erythrocytes
			Proerythroblast	Basophilic erythroblast	Polychromatic erythroblast	Orthochromatic erythroblast	Mitosis	
Control	3	1.510 ^a	0.00	2.53	46.67	2.50	0.00	51.70
		0.287	0.00	0.40	0.90	0.26	0.00	0.75
SY5555 2,000	3	1.503	0.07	2.80	47.80	2.30	0.00	52.97
		0.341	0.06	1.54	1.81	0.35	0.00	1.53

Table 6. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	Myelocytic series (%)							
		Myeloblast	Promyelocyte	Myelocyte	Metamyelocyte	Stabform neutrophil	Segmented neutrophil	Mitosis	Eosinophil
Control	3	0.10	1.27	8.83	6.90	9.70	15.20	0.00	0.47
		0.10	0.80	0.85	1.61	0.46	0.87	0.00	0.06
SY5555 2,000	3	0.10	1.53	8.23	6.20	9.80	14.77	0.07	0.77
		0.10	0.60	0.91	1.06	0.35	0.68	0.06	0.35

Table 6. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	Myelocytic series (%)		M/E	Others (%)				
		Basophil	Total granulocytes		Lymphocytes	Monocytes	Megakaryocytes	Plasma cells	Others
Control	3	0.00	42.47	0.83	5.37	0.00	0.10	0.17	0.20
		0.00	1.17	0.06	0.74	0.00	0.00	0.12	0.10
SY5555 2,000	3	0.00	41.47	0.77	5.23	0.00	0.07	0.03	0.23
		0.00	2.48	0.12	1.33	0.00	0.06	0.06	0.06

a : Values are means and SD thereunder.

Table 7. Blood chemical findings of male beagle dogs treated orally with SY5555 for 26 weeks and followed by 5-week recovery period

Group (mg/kg)	No. of animals	TP (g/dl)				Alb (g/dl)				A/G			
		Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)
Control	5	5.16 ^a	5.62	5.56	5.80	2.62	2.76	2.76	2.65	1.034	0.974	0.988	0.840
		0.23	0.29	0.17	0.14	0.19	0.17	0.15	0.07	0.109	0.144	0.121	0.085
SY5555 100	3	5.13	5.43	5.70		2.53	2.67	2.60		0.973	0.960	0.843	
		0.15	0.15	0.26		0.21	0.12	0.20		0.107	0.040	0.142	
SY5555 450	3	5.60 ^a	5.93	5.77		2.67	2.87	2.67		0.907	0.937	0.857	
		0.00	0.23	0.25		0.06	0.25	0.23		0.040	0.110	0.081	
SY5555 2,000	5				(2) ^b				(2)				(2)
		5.46	5.64	5.74	6.05	2.66	2.80	2.78	2.85	0.946	0.984	0.934	0.890
		0.09	0.28	0.43	0.49	0.09	0.19	0.19	0.07	0.068	0.095	0.026	0.099

a : Values are means and SD thereunder.

b : Values in parentheses are no. of animals examined.

* : Differs from control, p<0.05.

Table 7. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	Protein fractions (%)											
		Alb				Globulin							
		Before	13W	26W	5W(Rec)	α_1				α_2			
				Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)		
Control	5	59.60 ^a	60.58	64.00	57.40	1.56	0.64	0.66	1.25	4.46	3.72	3.62	4.15
		2.42	4.08	3.07	3.82	0.63	0.59	0.30	0.07	0.35	0.77	0.61	0.07
SY5555 100	3	59.57	61.63	59.73	(2) ^b	0.87	0.23	0.73	(2)	4.20	3.30	4.47	(2)
		2.39	2.75	4.71		0.40	0.15	0.31		0.20	0.72	1.16	
SY5555 450	3	55.10	60.57	59.03	(2)	1.87	0.27	0.47	(2)	4.53	3.17	4.47	(2)
		2.19	3.80	4.19		0.25	0.15	0.12		0.76	0.55	0.76	
SY5555 2,000	5	55.48	61.04	63.00	56.55	1.84	0.94	0.80	2.10	5.10	4.28	4.42	4.30
		2.77	2.88	2.06	2.90	0.71	0.50	0.39	1.56	0.51	0.79	1.05	0.28

Table 7. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	Protein fractions (%)													
		Globulin													
		α_s				β				γ					
				Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)
Control	5	9.14	8.00	6.68	7.35	17.24	17.42	16.26	17.50	8.00	9.64	8.78	12.35		
		0.29	1.17	0.54	0.78	0.73	0.85	1.61	1.13	1.43	2.32	0.95	2.05		
SY5555 100	3	8.97	7.27	6.63	(2)	17.33	18.20	18.37	(2)	9.07	9.37	10.07	(2)		
		0.06	1.17	0.80		0.61	1.47	1.34		2.41	2.89	4.28			
SY5555 450	3	9.60	6.67	6.97	(2)	19.57	19.47	19.77	(2)	9.33	9.87	9.30	(2)		
		1.22	0.84	1.10		2.40	3.04	3.52		0.86	2.67	2.44			
SY5555 2,000	5	9.68	7.78	6.80	8.20	18.88	18.28	17.08	17.90	9.02	7.68	7.90	10.95		
		1.32	0.57	1.44	1.41	1.28	2.78	1.36	0.71	1.30	1.95	1.29	5.44		

Table 7. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	GOT (IU/l)				GPT (IU/l)				ALP (IU/l)			
		Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)
Control	5	24.0	31.0	29.6	26.5	21.4	30.0	33.8	35.5	286.8	194.0	142.2	190.0
		2.0	3.7	3.5	4.9	3.1	3.0	7.0	4.9	119.9	86.3	88.8	113.1
SY5555 100	3	30.7*	42.3**	38.0*	(2)	19.7	29.0	32.7	(2)	304.7	179.0	133.0	(2)
		4.9	5.5	2.6		2.1	2.6	7.1		63.6	20.3	24.3	
SY5555 450	3	28.7	31.7	31.3	(2)	26.3	41.0	40.0	(2)	307.0	218.3	180.3	(2)
		4.2	2.1	3.2		8.1	18.5	19.0		27.5	15.9	30.6	
SY5555 2,000	5	22.2	30.0	33.6	25.0	22.4	24.8	31.6	50.5	252.8	210.4	209.0	83.5
		2.4	3.7	4.6	0.0	5.9	6.6	17.1	31.8	72.7	49.9	84.8	17.7

a : Values are means and SD thereunder.

b : Values in parentheses are no. of animals examined.

* : Differs from control, $p < 0.05$. ** : Differs from control, $p < 0.01$.

Table 7. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	LDH (IU/l)				γ -GTP (IU/l)				CPK (IU/l)			
		Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)
Control	5	101.0 ^a	157.4	119.2	74.5	2.70	3.36	3.36	4.65	193.8	165.2	113.0	85.0
		20.5	77.6	46.0	20.5	0.86	1.64	1.32	1.63	35.0	56.8	32.2	24.0
SY5555 100	3	127.7	206.0	140.3	(2) ^b	3.23	2.63	3.00	(2)	238.3	230.7	148.0	(2)
		8.1	56.4	37.5		0.75	0.67	1.01		64.5	11.4	20.0	
SY5555 450	3	149.7	142.7	114.7	(2)	2.23	2.93	2.73	(2)	249.7	238.3	157.7	(2)
		23.1	28.3	18.1		0.38	0.92	0.74		50.3	106.5	49.7	
SY5555 2,000	5	104.2	168.8	103.2	73.0	2.34	2.62	2.56	3.10	198.4	172.8	108.2	77.5
		54.3	68.3	45.6	25.5	0.98	0.34	0.25	1.13	51.2	18.1	15.3	3.5

Table 7. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	T-Bil (mg/dl)				Glu (mg/dl)				T-Cho (mg/dl)			
		Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)
Control	5	0.10	0.10	0.10	0.10	104.2	90.6	99.4	104.0	168.6	155.2	150.6	168.5
		0.00	0.00	0.00	0.00	5.4	12.3	5.5	5.7	20.5	25.3	28.6	6.4
SY5555 100	3	0.10	0.10	0.10	(2)	102.3	94.3	102.3	(2)	149.0	144.7	148.3	(2)
		0.00	0.00	0.00		2.5	6.7	2.5		47.8	34.2	40.6	
SY5555 450	3	0.10	0.10	0.10	(2)	97.3	102.0	101.0	(2)	174.3	191.7	204.3	(2)
		0.00	0.00	0.00		3.5	1.0	4.6		40.8	56.6	63.7	
SY5555 2,000	5	0.10	0.10	0.10	0.10	105.4	95.8	100.8	103.0	181.4	166.4	166.4	140.0
		0.00	0.00	0.00	0.00	4.8	8.0	7.6	8.5	40.2	28.0	32.8	22.6

Table 7. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	TG (mg/dl)				PL (mg/dl)				BUN (mg/dl)			
		Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)
Control	5	41.4	30.8	25.6	39.0	348.6	330.4	315.2	363.0	14.04	16.92	15.14	18.05
		9.7	9.8	6.0	1.4	36.7	33.7	32.4	25.5	2.23	1.56	0.78	2.33
SY5555 100	3	30.0	33.7	37.7	(2)	301.0	298.7	322.3	(2)	10.47	14.03	15.13	(2)
		7.8	5.0	10.0		76.3	45.4	75.2		2.45	1.59	4.34	
SY5555 450	3	56.3	48.7	43.0	(2)	357.0	393.7	395.3	(2)	14.23	16.17	14.73	(2)
		10.7	9.3	5.3		53.6	92.6	98.2		1.48	2.48	2.06	
SY5555 2,000	5	47.8	52.0*	55.2**	40.0	366.4	367.6	353.4	322.5	12.28	12.94	13.42	13.65
		4.5	11.8	12.3	18.4	53.6	43.1	49.1	47.4	2.05	3.79	2.12	2.33

a : Values are means and SD thereunder.

b : Values in parentheses are no. of animals examined.

* : Differs from control, $p < 0.05$. ** : Differs from control, $p < 0.01$.

Table 7. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	Crea (mg/dl)				UA (mg/dl)				Na (mEq/l)			
		Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)
Control	5	0.60 ^a	0.78	0.82	(2) ^b	0.16	0.32	0.28	(2)	147.30	150.30	148.40	(2)
		0.07	0.04	0.04	0.07	0.05	0.04	0.04	0.07	0.97	1.30	0.96	1.06
SY5555 100	3	0.57	0.63*	0.70*		0.20	0.33	0.33		147.33	147.83**	148.17	
		0.06	0.06	0.00		0.00	0.06	0.06		0.58	0.76	1.61	
SY5555 450	3	0.57	0.70	0.67*		0.23	0.33	0.27		147.83	148.17*	146.83	
		0.06	0.10	0.06		0.06	0.06	0.06		0.76	1.04	1.53	
SY5555 2,000	5	0.58	0.60**	0.58**	(2)	0.16	0.32	0.38	(2)	147.40	147.90**	147.70	(2)
		0.08	0.07	0.04	0.07	0.05	0.04	0.08	0.07	1.64	0.22	0.84	0.71

Table 7. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	K (mEq/l)				Cl (mEq/l)				Ca (mg/dl)			
		Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)
Control	5	4.912	4.516	4.384	(2)	109.2	112.2	112.2	(2)	11.02	10.82	10.42	(2)
		0.241	0.358	0.196	0.085	1.5	2.0	1.3	4.2	0.13	0.23	0.13	0.35
SY5555 100	3	4.967	4.603	4.780*		109.7	112.7	114.7		11.03	10.43	10.43	
		0.055	0.065	0.243		1.2	2.1	2.5		0.12	0.25	0.25	
SY5555 450	3	5.053	4.580	4.257		108.3	112.7	112.3		11.27	10.93	10.40	
		0.166	0.215	0.102		1.2	1.2	0.6		0.23	0.31	0.53	
SY5555 2,000	5	4.906	4.596	4.358	(2)	108.4	110.2	111.2	(2)	11.40	10.96	10.72	(2)
		0.159	0.207	0.161	0.106	2.2	1.3	1.6	2.1	0.50	0.25	0.39	0.21

Table 7. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	P (mg/dl)				Fe (μg/dl)			
		Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)
Control	5	6.70	5.04	4.06	(2)				(2)
		0.50	0.42	0.22	0.64	199.322	175.524	266.320	36.322 45.755 101.173
SY5555 100	3	6.60	4.90	4.57		223.827	168.157		
		0.10	0.53	0.65		62.757	31.933		
SY5555 450	3	6.63	5.23	3.87		280.247	210.157		
		0.49	0.42	0.15		41.428	44.147		
SY5555 2,000	5	6.56	5.40	4.08	(2)				(2)
		0.44	1.48	0.80	0.64	214.430	187.228	141.080	43.895 36.848 14.892

a : Values are means and SD thereunder.

b : Values in parentheses are no. of animals examined.

* : Differs from control, p<0.05. ** : Differs from control, p<0.01.

Table 8. Blood chemical findings of female beagle dogs treated orally with SY5555 for 26 weeks and followed by 5-week recovery period

Group (mg/kg)	No. of animals	TP (g/dl)				Alb (g/dl)				A/G			
		Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)
Control	5	5.40 ^a	5.40	5.44	5.60	2.68	2.74	2.76	2.85	0.982	1.030	1.032	1.050
		0.29	0.10	0.11	0.14	0.23	0.15	0.17	0.21	0.085	0.120	0.117	0.212
SY5555 100	3	5.47	5.20*	5.50	(2) ^b	2.60	2.73	2.77	(2)	0.907	1.113	1.010	(2)
		0.40	0.00	0.10		0.10	0.15	0.12		0.061	0.133	0.056	
SY5555 450	3	5.30	5.10*	5.20	(2)	2.50	2.53	2.50	(2)	0.893	0.987	0.930	(2)
		0.20	0.00	0.17		0.00	0.15	0.10		0.065	0.122	0.135	
SY5555 2,000	5	5.54	5.20*	5.32	5.50	2.66	2.66	2.70	2.70	0.930	1.044	1.032	0.965
		0.25	0.10	0.19	0.28	0.17	0.11	0.19	0.00	0.133	0.072	0.115	0.092

Table 8. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	Protein fractions (%)											
		Alb				Globulin							
		Before	13W	26W	5W(Rec)	α_1				α_2			
Before	13W					26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)		
Control	5	57.20	61.38	61.58	60.05	2.44	0.52	0.48	0.75	4.94	4.56	4.42	3.90
		0.64	2.13	2.83	1.34	1.26	0.22	0.23	0.92	0.54	0.25	0.33	0.00
SY5555 100	3	55.97	61.43	58.97	(2)	2.17	0.53	0.70	(2)	5.53	4.30	4.93	(2)
		1.12	2.92	1.70		0.47	0.21	0.30		0.29	0.30	0.42	
SY5555 450	3	55.23*	60.07	59.07	(2)	1.53	0.50	0.43	(2)	5.10	4.60	4.73	(2)
		1.16	2.90	2.29		0.21	0.36	0.06		0.17	0.56	0.35	
SY5555 2,000	5	55.32	60.86	60.80	61.65	2.14	0.68	0.42	0.20	4.74	4.88	4.66	3.25
		3.15	3.02	4.28	1.20	0.55	0.36	0.08	0.14	0.65	0.97	0.69	0.07

Table 8. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	Protein fractions (%)											
		Globulin											
		α_3				β				γ			
Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)		
Control	5	8.32	6.46	6.26	6.85	17.96	16.64	16.50	16.80	9.14	10.44	10.76	11.65
		1.43	1.19	1.22	1.06	0.55	1.83	1.79	0.57	1.38	1.68	1.49	3.89
SY5555 100	3	9.47	6.30	7.23	(2)	18.93	17.30	18.30	(2)	7.93	10.13	9.87	(2)
		0.12	0.17	0.75		0.76	1.44	1.51		0.50	1.98	1.56	
SY5555 450	3	8.70	6.33	5.80	(2)	19.80	18.03	17.80	(2)	9.63	10.47	12.17	(2)
		0.36	1.06	0.61		0.78	1.39	1.15		0.45	1.27	0.81	
SY5555 2,000	5	9.34	5.78	6.28	7.05	19.20	17.06	17.98	17.10	9.26	10.74	9.86	10.75
		1.52	0.73	1.54	0.21	1.76	0.73	2.34	0.99	0.96	1.25	0.89	1.77

a : Values are means and SD thereunder.

b : Values in parentheses are no. of animals examined.

* : Differs from control, $p < 0.05$.

Table 8. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	GOT (IU/l)				GPT (IU/l)				ALP (IU/l)			
		Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)
Control	5	27.4*	26.0	26.6	26.0	20.6	25.8	29.0	25.5	264.8	163.6	108.6	100.5
		6.1	2.3	4.0	4.2	2.2	1.9	4.7	2.1	66.4	34.5	30.6	31.8
SY5555 100	3	30.0	29.0	28.0	(2) ^b	29.3*	33.0	33.7	(2)	309.7	248.0	190.7	(2)
		2.0	7.8	3.6		7.1	3.6	6.1		45.7	38.5	39.8	
SY5555 450	3	30.0	30.3	34.7*	(2)	23.3	26.3	28.3	(2)	286.0	241.3	180.3	(2)
		2.0	0.6	4.9		3.1	2.1	8.5		62.6	100.3	96.9	
SY5555 2,000	5	24.2	25.6	27.4	(2)	23.2	30.2	30.4	27.5	280.0	195.4	164.0	126.0
		4.1	4.6	4.0	2.8	1.6	11.2	11.1	2.1	77.2	37.5	65.3	62.2

Table 8. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	LDH (IU/l)				γ -GTP (IU/l)				CPK (IU/l)			
		Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)
Control	5	98.2	124.6	148.6	99.0	2.80	2.66	3.06	2.20	208.0	142.2	118.6	80.5
		26.3	58.6	86.9	14.1	0.44	0.80	0.98	0.71	65.9	21.7	33.6	6.4
SY5555 100	3	147.7	85.0	123.0	(2)	2.53	2.57	2.77	(2)	219.7	178.3	149.0	(2)
		68.0	18.4	66.1		1.17	0.68	0.47		17.4	70.5	22.9	
SY5555 450	3	82.7	78.0	89.3	(2)	3.17	2.70	2.93	(2)	181.0	142.0	120.7	(2)
		28.4	19.5	33.5		0.25	0.26	0.21		45.4	38.0	10.6	
SY5555 2,000	5	92.6	62.8*	115.4	(2)	2.90	2.66	3.20	3.15	171.6	99.4**	108.4	75.0
		35.1	10.5	71.9	21.2	0.45	0.71	0.73	0.49	43.1	8.7	20.5	7.1

Table 8. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	T-Bil (mg/dl)				Glu (mg/dl)				T-Cho (mg/dl)			
		Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)
Control	5	0.10	0.10	0.10	0.10	103.4	99.6	98.6	97.0	158.0	141.0	155.4	146.5
		0.00	0.00	0.00	0.00	4.2	4.8	9.5	4.2	10.6	17.4	20.1	21.9
SY5555 100	3	0.10	0.10	0.10	(2)	109.3	100.7	100.7	(2)	186.0	166.0	230.0	(2)
		0.00	0.00	0.00		7.1	5.5	4.6		21.4	36.3	83.0	
SY5555 450	3	0.10	0.10	0.10	(2)	103.0	97.3	96.3	(2)	157.0	150.3	136.3	(2)
		0.00	0.00	0.00		3.5	3.8	3.8		8.7	19.1	36.6	
SY5555 2,000	5	0.10	0.10	0.10	(2)	110.8	110.2	102.8	103.0	162.0	146.4	144.2	133.5
		0.00	0.00	0.00	0.00	6.2	12.0	5.4	9.9	20.3	24.3	23.2	3.5

a : Values are means and SD thereunder.

b : Values in parentheses are no. of animals examined.

* : Differs from control, $p < 0.05$. ** : Differs from control, $p < 0.01$

Table 8. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	TG (mg/dl)				PL (mg/dl)				BUN (mg/dl)			
		Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)
Control	5	53.8 ^a	33.4	34.2	29.5	345.0	310.6	334.8	326.0	16.16	16.64	16.42	15.45
		12.4	7.4	15.7	12.0	32.9	39.2	43.1	59.4	4.92	2.39	1.57	1.63
SY5555 100	3	34.0	35.7	37.0	(2) ^b	382.7	348.0	442.0	(2)	12.50	13.00	15.33	(2)
		6.1	4.5	9.5		35.8	52.4	108.3		1.91	0.70	1.31	
SY5555 450	3	40.3	43.3	39.0	(2)	328.7	325.0	298.7	(2)	14.17	15.90	15.60	(2)
		9.7	6.7	5.6		14.7	21.5	50.5		0.78	1.04	0.35	
SY5555 2,000	5	43.4	58.0	47.4	(2)	340.8	336.2	323.2	(2)	16.06	19.30	16.46	(2)
		15.2	22.7	16.3	10.6	37.2	50.9	43.4	2.1	2.21	2.97	3.63	2.55

Table 8. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	Crea (mg/dl)				UA (mg/dl)				Na (mEq/l)			
		Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W Rec
Control	5	0.60	0.70	0.80	0.75	0.28	0.24	0.26	0.25	148.00	148.10	147.60	148.75
		0.07	0.07	0.12	0.07	0.04	0.05	0.05	0.07	1.06	0.74	1.34	0.35
SY5555 100	3	0.50	0.63	0.67	(2)	0.27	0.23	0.23	(2)	147.17	147.00	145.33	(2)
		0.10	0.06	0.06		0.06	0.06	0.06		1.61	0.87	1.04	
SY5555 450	3	0.60	0.63	0.70	(2)	0.30	0.30	0.27	(2)	147.33	147.17	148.17	(2)
		0.10	0.06	0.10		0.00	0.00	0.06		0.58	1.44	1.53	
SY5555 2,000	5	0.60	0.60	0.60*	0.75	0.24	0.28	0.30	0.30	147.40	147.60	146.90	147.75
		0.07	0.07	0.10	0.07	0.05	0.04	0.07	0.00	0.96	1.08	1.29	1.06

Table 8. (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	K (mEq/l)				Cl (mEq/l)				Ca (mg/dl)			
		Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W Rec
Control	5	4.640	4.478	4.466	4.585	112.2	111.8	113.6	112.5	11.26	10.78	10.72	10.60
		0.322	0.213	0.293	0.219	2.8	1.1	0.9	0.7	0.17	0.31	0.49	0.42
SY5555 100	3	4.773	4.343	4.460	(2)	112.0	111.3	113.3	(2)	11.10	10.50	10.63	(2)
		0.391	0.274	0.101		1.0	1.5	1.2		0.10	0.17	0.21	
SY5555 450	3	4.617	4.237	4.230	(2)	111.7	112.0	114.7	(2)	10.93*	10.20	10.33	(2)
		0.321	0.165	0.035		0.6	1.0	2.3		0.21	0.30	0.21	
SY5555 2,000	5	4.716	4.496	4.404	4.665	111.4	111.2	112.8	113.0	11.32	10.66	10.56	10.55
		0.084	0.178	0.111	0.092	1.1	1.3	1.3	0.0	0.15	0.33	0.21	0.21

a : Values are means and SD thereunder.

b : Values in parentheses are no. of animals examined.

* : Differs from control, $p < 0.05$.

Table 8. (Continued)

Group mg/kg	No. of animals	P (mg/dl)				Fe (μ g/dl)			
		Before	13W	26W	5W(Rec)	Before	13W	26W	5W(Rec)
Control	5	6.76 ^a	4.52	4.14	4.20	157.620	199.722	148.870	
		0.93	0.62	0.53	0.85	50.594	56.651	99.122	
SY5555 100	3	6.93	4.13	4.33	(2) ^b	167.387	231.110		(2)
		0.55	0.23	0.59		77.708	74.915		
SY5555 450	3	6.50	4.50	4.40		203.623	168.947		
		0.46	0.35	0.72		19.447	27.846		
SY5555 2,000	5	6.56	4.52	4.28	4.45	198.204	205.646	127.130	
		0.33	0.28	0.38	0.49	23.915	50.616	20.902	

a : Values are means and SD thereunder.

b : Values in parentheses are no. of animals examined

項目については、群別の平均値および標準偏差のみを表示した。

II. 結 果

1. 一般状態

投与期間中、450mg/kg以上の群の雌雄に对照群と比較して下痢および軟便の頻度の増加が認められた。また、2,000mg/kg群の雄に对照群と比較して投与後の嘔吐の頻度の増加が、雌雄各2例に主に投与直後からの一過性の流涎が認められた。さらに、450mg/kg群の雌1例に投与第4から10週に全身性の疎毛および発疹、2,000mg/kg群の雌1例に投与第24週以降に耳介、下顎部、胸部等の疎毛および発疹、同群の雄1例に投与第25週以降に耳介、下顎部等の疎毛および発疹がそれぞれ認められた。回復期間では、2,000mg/kg群の雄1例にみられていた皮膚の疎毛および発疹は休薬第3週に回復した。その他に、SY5555投与と関連した変化は認められなかった。

2. 体重 (Fig. 1, 4)

SY5555投与と関連した変化は認められなかった。

3. 摂餌量 (Fig. 2, 5)

SY5555投与と関連した変化は認められなかった。

4. 飲水量 (Fig. 3, 6)

投与期間中、2,000mg/kg群の雌雄に飲水量の高値が認められた。その他に、回復期間を含めSY5555投与と関連した変化は認められなかった。

5. 尿検査 (Table 1, 2)

SY5555投与と関連した変化は認められなかった。

6. 血液学的検査 (Table 3, 4)

投与第13および26週に450mg/kg以上の群の雌およ

び2,000mg/kg群の雄に赤血球数、ヘマトクリット値および血色素量の低値が認められた。その他に、休薬第5週を含めSY5555投与と関連した変化は認められなかった。

7. 骨髄検査 (Table 5, 6)

SY5555投与と関連した変化は認められなかった。

8. 血液化学的検査 (Table 7, 8)

投与第13および26週にSY5555各群の雄および2,000mg/kg群の雌にクレアチニンの低値が認められた。その他に、休薬第5週を含めSY5555投与と関連した変化は認められなかった。

9. 眼科学的検査

投与および回復期間にSY5555各群に異常は認められなかった。

10. 心電図検査

SY5555投与と関連した変化は認められなかった。

11. 血圧

SY5555投与と関連した変化は認められなかった。

12. 肝・腎機能検査

SY5555投与と関連した変化は認められなかった。

13. 器官重量 (Table 9, 10)

投与第26週では、2,000mg/kg群の雌に腎臓相対重量の高値が認められた。その他、SY5555投与群の雌に小脳相対重量の高値、2,000mg/kg群の雄に前立腺重量の低値、雌に心臓相対重量、卵巣および子宮重量の低値並びに肝臓相対重量の高値が認められたが、個体別の値はいずれも背景データ^{3,4)}の範囲内に含まれており、これらは生理的変動範囲内の変化と判断した。休薬後ではSY5555投与と関連した変化は認められな

Table 9. Absolute and relative organ weights of male beagle dogs treated orally with SY5555 for 26 weeks and followed by 5-week recovery period

1) End of administration

Group (mg/kg)	No. of animals	Body weight kg	Brain				Pituitary gland		Submandibular gland		Thyroid	
			Cerebrum		Cerebellum		mg	10 ⁻³ %	g	%	mg	10 ⁻³ %
			g	%	g	%						
Control	3	11.50 ^a	67.480	0.587	8.550	0.073	65.7	0.570	11.620	0.103	942.0	8.273
		1.30	6.533	0.032	0.429	0.006	10.2	0.030	1.302	0.012	245.7	2.298
SY5555 100	3	11.60	61.940	0.537	8.157	0.073	58.0	0.500	12.487	0.107	871.7	7.510
		0.87	3.880	0.074	0.215	0.006	10.6	0.085	2.209	0.012	127.4	0.854
SY5555 450	3	10.73	65.553	0.627	8.390	0.080	58.0	0.557	12.580	0.117	904.3	8.337
		1.68	6.391	0.150	0.711	0.017	8.9	0.170	0.044	0.021	275.0	1.446
SY5555 2,000	3	11.50	65.297	0.570	7.993	0.067	69.3	0.607	11.357	0.100	939.0	8.190
		1.06	4.499	0.017	1.229	0.006	4.7	0.085	2.891	0.020	210.7	1.760

2) End of recovery

Group (mg/kg)	No. of animals	Body weight kg	Brain				Pituitary gland		Submandibular gland		Thyroid	
			Cerebrum		Cerebellum		mg	10 ⁻³ %	g	%	mg	10 ⁻³ %
			g	%	g	%						
Control	2	10.80	67.845	0.630	8.835	0.085	68.0	0.625	10.910	0.105	809.0	7.480
		1.13	1.195	0.057	0.064	0.007	17.0	0.092	0.170	0.007	107.5	0.212
SY5555 2,000	2	11.70	55.705	0.475	7.765	0.065	62.5	0.535	12.875	0.110	707.5	6.055
		0.14	3.571	0.035	0.728	0.007	3.5	0.035	2.058	0.014	106.8	0.983

a : Values are means and SD thereunder.

Table 9. (Continued)

1) (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	Thymus		Heart		Lung		Liver		Spleen		Kidney	
		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	3	4.203 ^a	0.037	89.977	0.780	88.100	0.767	313.370	2.717	32.843	0.290	55.350	0.483
		1.841	0.012	13.357	0.030	7.523	0.035	48.758	0.129	4.711	0.078	5.867	0.006
SY5555 100	3	6.227	0.053	85.783	0.737	84.797	0.733	297.830	2.570	26.847	0.233	61.127	0.527
		2.774	0.021	10.629	0.057	1.314	0.067	15.731	0.085	1.405	0.032	2.126	0.021
SY5555 450	3	2.793	0.027	83.910	0.790	85.700	0.793	311.030	2.933	36.817	0.360	57.900	0.547
		0.362	0.006	7.909	0.070	21.774	0.115	20.002	0.370	11.559	0.173	4.776	0.108
SY5555 2,000	3	3.250	0.027	87.040	0.760	85.990	0.747	360.893	3.153	32.417	0.277	68.373	0.603
		1.589	0.012	3.370	0.072	6.852	0.023	21.351	0.291	10.301	0.072	8.909	0.136

2) (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	Thymus		Heart		Lung		Liver		Spleen		Kidney	
		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	2	10.730	0.100	88.795	0.820	85.870	0.805	308.505	2.890	23.600	0.220	51.925	0.490
		8.655	0.071	11.137	0.014	10.493	0.177	35.490	0.636	0.566	0.028	6.640	0.113
SY5555 2,000	2	3.310	0.030	86.330	0.740	85.225	0.730	329.780	2.825	43.050	0.370	52.880	0.450
		1.457	0.014	5.261	0.057	1.096	0.014	33.262	0.318	23.094	0.198	7.212	0.071

a : Values are means and SD thereunder.

Table 9. (Continued)

1) (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	Adrenal		Testis		Epididymis		Prostate		Cecum with contents		Cecum	
		mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	3	1,141.0 ^a	9.930	14.523	0.123	2.933	0.027	9.447	0.083	10.800	0.093	9.250	0.080
		197.1	1.334	2.526	0.015	0.159	0.006	1.215	0.012	2.192	0.012	1.196	0.000
SY5555 100	3	1,072.7	9.247	19.377	0.167 ^{**}	3.397	0.027	7.490	0.063	12.627	0.113	8.297	0.073
		344.7	2.780	3.232	0.015	0.648	0.006	4.388	0.032	5.685	0.059	1.990	0.025
SY5555 450	3	1,096.7	10.123	14.587	0.137	3.167	0.030	7.043	0.070	9.570	0.093	8.640	0.083
		305.0	1.869	2.699	0.012	0.102	0.000	2.844	0.036	0.709	0.025	0.497	0.015
SY5555 2,000	3	1,104.3	9.637	15.120	0.130	2.783	0.027	4.087	0.037	9.717	0.087	9.220	0.080
		86.6	0.824	1.953	0.010	0.713	0.006	0.811	0.012	1.526	0.015	1.402	0.020

2) (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	Adrenal		Testis		Epididymis		Prostate		Cecum with contents		Cecum	
		mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	2	1,161.0	10.815	13.495	0.125	3.080	0.030	6.200	0.055	12.115	0.115	10.140	0.095
		9.9	1.223	0.092	0.007	0.014	0.000	4.653	0.035	3.429	0.021	2.277	0.007
SY5555 2,000	2	1,241.5	10.615	18.335	0.155	3.000	0.025	7.895	0.070	15.245	0.130	6.710	0.060
		67.2	0.700	3.118	0.021	0.339	0.007	1.379	0.014	1.761	0.014	9.489	0.085

a : Values are means and SD thereunder.

** : Differs from control, p<0.01.

Table 10. Absolute and relative organ weights of female beagle dogs treated orally with SY5555 for 26 weeks and followed by 5-week recovery period

1) End of administration

Group (mg/kg)	No. of animals	Body weight kg	Brain				Pituitary gland		Submandibular gland		Thyroid	
			Cerebrum		Cerebellum		mg	10 ⁻³ %	g	%	mg	10 ⁻³ %
			g	%	g	%						
Control	3	9.90 ^a	57.397	0.593	7.283	0.073	64.3	0.657	10.893	0.107	850.7	8.573
		1.99	5.316	0.115	0.909	0.006	9.0	0.074	1.551	0.006	208.6	1.086
SY5555 100	3	8.93	63.843	0.713	8.023	0.093 [*]	60.7	0.683	9.473	0.110	826.7	9.263
		0.25	1.264	0.021	0.480	0.006	7.1	0.096	1.412	0.017	150.2	1.722
SY5555 450	3	8.67	60.263	0.703	7.757	0.093 [*]	57.0	0.673	8.923	0.107	775.3	9.003
		1.29	6.902	0.115	0.533	0.006	8.5	0.200	1.054	0.015	70.9	0.650
SY5555 2,000	3	9.27	59.647	0.647	8.477	0.090 [*]	67.0	0.730	9.397	0.103	782.7	8.460
		1.00	4.647	0.023	0.327	0.010	2.6	0.089	0.967	0.023	215.9	2.278

2) End of recovery

Group (mg/kg)	No. of animals	Body weight kg	Brain				Pituitary gland		Submandibular gland		Thyroid	
			Cerebrum		Cerebellum		mg	10 ⁻³ %	g	%	mg	10 ⁻³ %
			g	%	g	%						
Control	2	9.45	60.340	0.640	8.065	0.085	62.5	0.660	8.965	0.095	782.0	8.265
		0.07	1.230	0.014	0.021	0.007	2.1	0.014	2.496	0.021	234.8	2.425
SY5555 2,000	2	8.45	58.715	0.700	7.285	0.085	59.5	0.700	9.810	0.115	762.5	9.025
		0.21	6.951	0.099	0.346	0.007	4.9	0.042	0.962	0.007	38.9	0.233

a : Values are means and SD thereunder.

* : Differs from control, p<0.05.

Table 10. (Continued)

1) (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	Thymus		Heart		Lung		Liver		Spleen		Kidney	
		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	3	3.263 ^a	0.033	81.280	0.820	81.887	0.837	298.480	3.010	26.197	0.263	48.293	0.487
		1.680	0.012	18.185	0.035	14.080	0.107	64.099	0.211	8.616	0.035	9.280	0.031
SY5555 100	3	5.407	0.060	74.237	0.833	80.607	0.903	303.153	3.387	21.083	0.237	45.927	0.513
		1.466	0.020	2.809	0.057	11.927	0.125	40.639	0.358	1.964	0.012	4.140	0.040
SY5555 450	3	2.773	0.030	67.713	0.777	76.883	0.897	263.760	3.040	24.593	0.287	46.103	0.537
		1.619	0.017	12.802	0.038	7.847	0.115	41.826	0.035	2.381	0.055	3.141	0.046
SY5555 2,000	3	2.597	0.027	66.170	0.713*	81.633	0.890	345.490	3.713*	33.560	0.363	55.013	0.593*
		1.490	0.015	6.161	0.015	20.806	0.255	60.423	0.323	7.853	0.085	4.935	0.015

2) (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	Thymus		Heart		Lung		Liver		Spleen		Kidney	
		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	2	3.900	0.040	78.780	0.835	78.240	0.830	282.905	2.990	30.650	0.325	42.550	0.450
		2.701	0.028	5.402	0.049	7.142	0.071	19.453	0.184	11.950	0.120	6.491	0.071
SY5555 2,000	2	3.835	0.045	58.555	0.695	67.825	0.805	233.115	2.755	25.860	0.305	36.805	0.435
		2.355	0.021	2.722	0.049	5.862	0.092	8.761	0.035	3.946	0.035	2.920	0.049

a : Values are means and SD thereunder.

* : Differs from control, $p < 0.05$.

Table 10. (Continued)

1) (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	Adrenal		Ovary		Uterus		Cecum with contents		Cecum	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	g	%
Control	3	1,525.7 ^a	15.373	1,726.3	16.383	11.510	0.113	11.757	0.120	9.287	0.093
		466.6	3.725	1,260.2	9.212	7.805	0.076	2.593	0.026	2.488	0.025
SY5555 100	3	1,066.3	11.900	1,224.0	13.713	11.333	0.127	9.603	0.107	7.907	0.087
		212.1	2.027	321.5	3.685	7.417	0.083	1.351	0.015	0.471	0.006
SY5555 450	3	1,093.7	12.660	1,319.3	14.850	6.983	0.077	8.687	0.103	8.217	0.097
		132.2	0.468	696.2	6.220	7.203	0.072	2.131	0.021	2.463	0.021
SY5555 2,000	3	1,254.3	13.570	1,114.0	12.003	5.743	0.057	11.937	0.127	8.420	0.090
		157.5	1.382	417.7	4.390	3.947	0.042	4.390	0.045	1.565	0.010

2) (Continued)

Group (mg/kg)	No. of animals	Adrenal		Ovary		Uterus		Cecum with contents		Cecum	
		g	%	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	g	%
Control	2	1,128.0	11.935	1,257.5	13.285	7.025	0.075	14.540	0.155	9.200	0.100
		138.6	1.379	542.4	5.636	6.583	0.064	7.099	0.078	0.170	0.000
SY5555 2,000	2	1,122.5	13.275	951.5	11.265	3.305	0.040	9.575	0.110	8.340	0.100
		75.7	0.559	2.1	0.304	0.290	0.000	0.813	0.014	0.269	0.000

a : Values are means and SD thereunder.

Table 11. Autopsy findings of male beagle dogs treated orally with SY5555 for 26 weeks and followed by 5-week recovery period

Item	End of administration				End of recovery	
	Control	SY5555 (mg/kg)			Control	SY5555 2,000mg/kg
		100	450	2,000		
No. of animals examined	3	3	3	3	2	2
Organ : Findings						
Cerebellum : Cyst formation in dorsolateral surface	0 ^a	0	1	0	0	0

There were no abnormal findings in the other organs or tissues.

a : Values are no. of animals with findings.

Table 12. Autopsy findings of female beagle dogs treated orally with SY5555 for 26 weeks and followed by 5-week recovery period

Item	End of administration				End of recovery	
	Control	SY5555 (mg/kg)			Control	SY5555 2,000mg/kg
		100	450	2,000		
No. of animals examined	3	3	3	3	2	2
Organ : Findings						
Skin of orbital, auricle, cervical, submandibular, thoracic and antebrachium regions : Thin hair	0 ^a	0	0	1	0	0
Skin of auricle, cervical, submandibular, thoracic and antebrachium regions : Eruption	0	0	0	1	0	0
Cecum : Round elevated area on mucosa	0	1	0	0	0	0
Kidney : Cyst formation in cortex	0	0	0	0	0	1

There were no abnormal findings in the other organs or tissues.

a : Values are no. of animals with findings.

かった。

14. 剖検 (Table 11, 12)

投与第26週に2,000mg/kg 群の雌1例に耳介, 下顎部, 胸部等の疎毛および発疹が認められた。その他に, 休薬第5週を含め SY5555 投与と関連した変化は認められなかった。

15. 病理組織学的検査 (Table 13, 14)

投与第26週に疎毛および発疹がみられた2,000mg/kg 群の雌1例の皮膚に軽度から中等度の表皮の肥厚, 真皮表層における血管周囲のリンパ球および形質細胞を主とする軽度の細胞浸潤, 真皮における軽度の線維化, 軽度の微小膿瘍, 毛嚢の軽度の減少が認められた。また, 回復期間中に疎毛および発疹が消失した2,000mg/kg 群の雄1例の皮膚にいずれも軽度の表皮の肥厚, 真皮表層における血管周囲のリンパ球および形質細胞を主とする細胞浸潤, 真皮における線維化が認められた。さらに, 投与第26週に2,000mg/kg 群の雌1例の腎臓に近位尿管直部における尿管上皮の脂肪滴が多く認められた。その他, 前立腺, 卵巣および子宮を含む諸器官に SY5555 投与と関連した変化は認められなかった。

16. 腎臓 (髓放線部) の電子顕微鏡的検査

いずれの検査例にも刷子縁およびその他の細胞内小器官には異常を認めなかった。

III. 考 察

一般状態では, 450mg/kg 以上の群の雌雄に下痢および軟便が, 2,000mg/kg 群の雄に投与後の嘔吐が頻繁に認められ, SY5555 の大量投与による影響と考えられた。2,000mg/kg 群の雌雄にみられた飲水量の増加は下痢, 嘔吐により生じた水分損失に伴う代償性的変化と考えられた。2,000mg/kg 群の雌雄各2例に流涎が認められたが, 主に投与直後から一過性に認められたことから, SY5555 の大量投与に対する条件反射であると考えられた。以上の症状は, いずれも連続投与による状態の悪化は認められず, その毒性学的意義は少ないと考えられた。また, 投与後期に2,000mg/kg 群の雌雄各1例に耳介および下顎部等に疎毛および発疹が認められ, 投与期間終了時に剖検した雌の例には病理組織学的に表皮の肥厚, 真皮における血管周囲の細胞浸潤, 真皮の線維化等が認められた。このうち, 回復性試験に供した雄の例は肉眼的に回復を示し, 病理組織学的検査においても回復性が窺えたことから, SY5555 投与による皮膚に対する影響が考えられた。

Table 13. Histopathological findings of male beagle dogs treated orally with SY5555 for 26 weeks and followed by 5-week recovery period

Item	End of administration				End of recovery		
	Control	SY5555 (mg/kg)			Control	SY5555	
No. of animals examined	3	3	3	3	2	2	
Organ : Findings							
		(Grade) ^a					
Kidney : Lipid droplets of proximal tubular epithelium in straight portions	(+)	2 ^b	0	0	2	0	0
Calcium deposition in renal papilla	(+)	2	2	1	1	0	1
Cerebellum : Subdural cyst	(+)	0	0	1	0	0	0
Pituitary gland : Ciliated epithelial cyst	(+)	1	0	0	0	0	0
Parathyroid : Ciliated epithelial cyst	(+)	0	0	0	1	0	0
Thymus : Atrophy	(+)	2	1	1	1	0	1
	(#)	0	0	2	0	0	0
Submandibular gland : Focal atrophy of glandular cells	(+)	1	0	0	0	0	0
Parotid gland : Focal atrophy of glandular cells	(+)	2	0	3	0	2	0
Tongue : Focal perivascular infiltration of cells, mainly lymphocytes	(+)	0	1	1	0	0	0
Epididymis : Spermatic granuloma	(+)	0	0	0	0	1	0
Prostate : Focal atrophy of glandular epithelium	(+)	1	0	0	0	0	0
Focal interstitial infiltration of cells, mainly lymphocytes	(+)	0	1	1	0	0	0
Skin with thin hair and eruption recovered :							
Thickening of epidermis	(+)	— ^c	—	—	—	—	1(1) ^d
Perivascular infiltration of cells, mainly lymphocytes and plasma cells in superficial zone of dermis	(+)	—	—	—	—	—	1(1)
Fibrosis in dermis	(+)	—	—	—	—	—	1(1)

There were no abnormal findings in the liver, gallbladder, spleen, heart, lung, cerebrum, brain stem, adrenal, thyroid, pancreas, mesenteric lymph node, submandibular lymph node, sublingual gland, skin (nortal region), mammary gland, eyeball, nictitating gland, spinal cord, femur, sternum, skeletal muscle, aorta, sciatic nerve, larynx, trachea, bronchus, esophagus, stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, urinary bladder or testis.

a : + : Slight, # : Moderate

b : Values are no. of animals with findings.

c : — : Blank value

d : Values in parentheses are no. of animals examined.

同様な症状は450mg/kg群の雌1例にも認められたが、2,000mg/kg群とはその発現時期が異なり、また、一過性的な変化であることから、SY5555投与との関連は明らかではなかった。

血液学的検査では、450mg/kg以上の群の雌および2,000mg/kg群の雄に赤血球数、ヘマトクリット値および血色素量の低値が認められた。これらは先に実施したビーグル犬を用いた4週間反復経口投与毒性試験¹⁾やカルバペネム系抗生物質であるMeropenemのイヌにおける3カ月間静脈内急性毒性試験⁵⁾でも認められており、SY5555投与による影響と考えられた。しかしながら、他の関連項目に変動は認められず、病理組織学的検査においても脾臓、骨髄、肝臓などに異常は認められなかったことから、その影響は軽度と考えられた。

器官重量では、2,000mg/kg群の雌に腎臓相対重量

の高値が認められた。この変化は背景データ³⁾を上回っており、休薬後の重量に对照群と比較して差が認められなかったことからSY5555投与による影響と考えられた。しかし、臨床検査、腎機能検査および腎臓の病理組織学的検査においても異常が認められなかったことから、腎臓の相対重量増加は毒性学的に重要な変化ではないと考えられる。同様な変化はMeropenemを投与した場合にも認められており⁵⁾、SY5555に特有な変化ではないと考えられる。

なお、腎臓の病理組織学的検査で、2,000mg/kg群の雌1例に近位尿管直部における尿管上皮の脂肪滴が多く認められたが、超微形態学的に細胞内小器官に変化が認められず関連項目にも変化が認められないことや、尿管直部上皮内における脂肪滴はビーグル犬に生理的に認められ、特に雌に多いこと^{6,7)}から生理的なものであると判断した。

Table 14. Histopathological findings of female beagle dogs treated orally with SY5555 for 26 weeks and followed by 5-week recovery period

Item		End of administration			End of recovery		
		Control	SY5555 (mg/kg)		Control	SY5555	
			100	450	2,000	2,000mg/kg	2
No. of animals examined		3	3	3	3	2	2
Organ : Findings							
	(Grade) ^a						
Kidney : Lipid droplets of proximal tubular epithelium in straight portions	(+)	3 ^b	3	3	2	2	2
Calcium deposition in renal papilla	(#)	0	0	0	1	0	0
Simple cyst	(+)	1	1	1	1	0	0
Pituitary gland : Ciliated epithelial cyst	(+)	0	0	0	0	0	1
Parathyroid : Ciliated epithelial cyst	(+)	0	1	1	0	0	0
Thymus : Atrophy	(+)	1	1	1	0	0	0
Parotid gland : Focal atrophy of glandular cells	(+)	1	0	0	1	1	1
Tongue : Focal perivascular infiltration of cells, mainly lymphocytes	(+)	1	2	2	0	0	1
Stomach : Atrophy of gastric glandular cells of fundus	(+)	1	1	0	0	0	0
Infiltration of cells, mainly lymphocytes in lamina propria mucosae of fundus	(+)	1	0	1	0	0	0
Cecum : Hyperplasia of lymph follicles	(+)	1	0	1	0	0	0
Nictitating gland : Atrophy of glandular cells	(+)	0	1	0	0	0	0
Skin with thin hair and eruption :							
Thickening of epidermis	(+ ~ #)	0(1) ^c	- ^d	-	1(1)	-	-
Perivascular infiltration of cells, mainly lymphocytes and plasma cells in superficial zone of dermis	(+)	0(1)	-	-	1(1)	-	-
Fibrosis in dermis	(+)	0(1)	-	-	1(1)	-	-
Microabscess	(+)	0(1)	-	-	1(1)	-	-
Decrease in hair follicles	(+)	0(1)	-	-	1(1)	-	-

There were no abnormal findings in the liver, gallbladder, spleen, heart, lung, cerebrum, cerebellum, brain stem, adrenal, thyroid, pancreas, mesenteric lymph node, submandibular lymph node, submandibular gland, sublingual gland, skin (total region), mammary gland, eyeball, spinal cord, femur, sternum, skeletal muscle, aorta, sciatic nerve, larynx, trachea, bronchus, esophagus, duodenum, jejunum, ileum, colon, rectum, urinary bladder, ovary, uterus or vagina.

a : + : Slight, # : Moderate

b : Values are no. of animals with findings.

c : Values in parentheses are no. of animals examined.

d : - : Blank value

また、血液化学的検査で、SY5555 各群の雄および 2,000mg/kg 群の雌にクレアチニンの低値が認められたが、ほとんどの例が背景データ³⁾内の値を示しており、腎機能検査および血中尿素窒素などの関連項目に変化が認められないことからその毒性学的意義はないと判断した。

上述の SY5555 投与により生じた変化は、いずれも 5 週間の休薬により消失したことから回復可能なものと考えられた。

以上より、本試験条件下における SY5555 の無毒性量は雌雄とも 100mg/kg/day であると考えられる。

文 献

1) 増永昭彦：SUN5555 のビーグル犬を用いた 4 週間反復経口投与毒性試験。サントリー株式会社社内資料

料

- 2) Spicer E J F : SUN5555 のビーグル犬を用いた 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
- 3) 株式会社化合物安全性研究所社内資料
- 4) 後藤信男：解剖学的性状。実験動物の生物学的特性データ(田嶋嘉雄監修), p. 58~59, ソフトサイエンス社, 東京, 1989
- 5) 花井幸次, Berent C D, Topham J C : Meropenem のイヌにおける 3 か月間静脈内亜急性毒性試験。Chemotherapy 40 (S-1) : 207~220, 1992
- 6) 榎本 眞, 赤崎兼義：泌尿器系病変。カラーアトラス毒性病理学, p. 171~188, ソフトサイエンス社, 東京, 1987
- 7) 渡辺満利：泌尿器系。毒性試験講座 毒性病理学(前川昭彦, 林 祐造編), p. 267~300, 地人書館, 東京, 1991

Twenty-six-week oral repeated dosing toxicity study of
SY5555 in beagle dogs followed by 5-week recovery study

Satoru Kamada, Hitoshi Shigeno, Yukihiro Nasu, Junichi Nagaya,
Hiroyuki Kobayashi and Kotaro Shimpo
Safety Research Institute for Chemical Compounds, Co., Ltd.
2-20, Kita 30-jo, Nishi 11-chome, Kita-ku, Sapporo 001, Japan
Masaharu Okamoto, Taehito Ochiai and Tadahiko Otaka
Suntory Bio · Pharma Tech Center

SY5555 was administered orally to beagle dogs for 26 weeks at doses of 100, 450 and 2,000 mg/kg/day to examine repeated-dosing toxicity, followed by 5 weeks' recovery, and the following results were obtained.

1) General signs included an increase in the frequency of diarrhea and soft feces in both sexes of the 450 and 2,000 mg/kg groups, increase in the frequency of vomiting in males of the 2,000 mg/kg group, and thin hair and eruption on auricle, submandibular and other regions in one male and one female of the 2,000 mg/kg group.

2) Higher water consumption was noted in both sexes of the 2,000 mg/kg group.

3) Hematological examination revealed decreases in red blood cell count, hematocrit and hemoglobin concentration in females of groups given 450 mg/kg and upwards and in males of the 2,000 mg/kg group.

4) Organ weight study revealed an increase in relative weight of the kidney in females of the 2,000 mg/kg group.

5) Autopsy revealed thin hair and eruption on auricle, submandibular and other regions, and histopathological findings such as slight or moderate thickening of the epidermis, slight perivascular infiltration of cells in the superficial zone of the dermis and slight fibrosis in the dermis were detected in those skins.

6) The changes mentioned above disappeared by the end of the 5-week recovery period.

On the basis of the results mentioned above, the non-toxic dose level of SY5555 was estimated at 100 mg/kg/day for both sexes.