新規非イオン性等浸透圧造影剤 iodixanol の
マウス, ラットおよびサルにおける
静脈内単回投与毒性

源田 百合, 山村 久, 高橋 裕詞, 石島 奈美,
古濱 和久, 柿畑 耕司, 大野 広志, 野村 護

第一製薬株式会社 開発研究所 安全性研究センター
〒134 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13

INTRAVENOUS SINGLE DOSE TOXICITY OF IODIXANOL,
A NEW NONIONIC ISO-OSMOLAR CONTRAST
MEDIUM, IN MICE, RATS AND MONKEYS

Yuri GENDA, Hisashi YAMAMURA, Yuji TAKAHASHI, Nami ISHIJIMA,
Kazuhisa FURUHAMA, Koji KAKIHATA, Hiroshi OHNO and Mamoru NOMURA

*Drug Safety Research Center, Developmental Research Laboratories,
Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.,
16-13, Kita-Kasai 1-chome, Edogawa-ku, Tokyo 134, Japan*

(Received May 2, 1995 ; Accepted August 18, 1995)

ABSTRACT — The single-dose intravenous toxicities of iodixanol, a new nonionic iso-osmolar contrast medium, were investigated in mice, rats and monkeys.

The LD₅₀ values were estimated to be 17.9 gI/kg for male mice and 16.2 gI/kg for female mice, 18.8 gI/kg for male rats and 22.0 gI/kg for female rats, and more than 10.0 gI/kg for monkeys. There was no marked sex difference in mice or rats, nor any significant difference observed between these two rodent species.

Decrease in spontaneous locomotor activity, ptosis, respiratory depression and abdominal posture were observed in many mice and rats. These signs disappeared mostly by 8 days after dosing in surviving animals. Death occurred between immediately and 4 days after dosing in mice, and between immediately and 14 days after dosing in rats.

Transient depression of body weight gain was observed in the surviving mice and rats by 7 days after dosing.

Histological examinations revealed congestion or hemorrhage in the renal medulla, vacuolation or necrosis of the renal proximal tubular epithelium in mice and rats that died and vacuolation of the renal proximal tubular epithelium in surviving rats.

連絡先：〒134 東京都江戸川区北葛西1丁目16-3
第一製薬(株)安全性研究センター
野村 護

There were no significant treatment-related changes in the laboratory and pathological examinations in monkeys.

KEY WORDS : Iodixanol, Contrast medium, Single dose toxicity, Rats, Mice, Monkeys.

緒 言

Iodixanol は、ノルウェーの Nycomed 社で開発された非イオン性の二量体の新規 X 線造影剤である。本剤は 1 分子中にヨードを 6 原子含有し、等浸透圧（浸透圧比 1）で臨床、尿路、血管、CT および消化器等、幅広い適応が考えられている。

今回、iodixanol の安全性研究の一環として、本剤をマウス、ラットおよびサルに単回静脈内投与し、その毒性を検討した。

実験材料および方法

1. 被験物質

Iodixanol（化学名：A diastereomeric mixture of 5, 5'-[(2-hydroxytrimethylene)bis(acetylimino)]bis[N, N'-bis(2, 3-dihydroxypropyl)-2, 4, 6-triiodo-1, 3-benzene-dicarboxamide]）は白色～微黄色の粉末で、49.1 (W/W) % のヨウ素を含有する。本剤は、水に溶けやすく、水 100 ml に対して 100 g 以上溶解する。Fig. 1 に構造式および分子量を示す。本試験には、Lot No. 902206 を使用した。

2. 使用動物および飼育条件

マウスは、Slc: ddY 系の雌雄各 70 匹を使用し、

日本エスエルシー(株)から購入した。施設の飼育環境に雄では 6 日間、雌では 7 日間馴化させた後、健康と認められた動物を群間の体重が均一化するように、無作為抽出法により 10 匹ずつ雌雄各 7 群に群分けした。投薬開始時の体重は、雄で 28.7–36.4 g、雌で 24.8–31.1 g であり、週齢は 6 週齢であった。動物の個体識別はピクリン酸被毛塗布法、ケージ識別はカードにより行った。動物の飼育は、金属製金網ケージに 1 ケージあたり 5 匹ずつ収容し、温度 (23 ± 2 °C)、湿度 (55 ± 15 %)、照明時間 (8 : 00 – 20 : 00) の一定環境に制御された動物室で、固形飼料 (F-2, 船橋農場製) および塩素添加上水道水を自由に摂取させて行った。

ラットは、Slc: SD 系の雌雄各 60 匹を使用し、日本エスエルシー(株)から購入した。施設の飼育環境に雄では 8 日間、雌では 9 日間馴化させた後、健康と認められた動物を群間の体重が均一化するように、無作為抽出法により 10 匹ずつ雌雄各 6 群に群分けした。投薬開始時の体重は、雄で 189.0–230.4 g、雌で 131.0–163.8 g であり、週齢は 6 週齢であった。動物の個体識別はピクリン酸被毛塗布法、ケージ識別はカードにより行った。動物の飼育は、ステンレス・スチール製金網ケージに 1 ケージあたり 5 匹ずつ収容し、温度 (23 ± 2 °C)、湿度 (55 ± 15 %)、照明時間 (8 : 00 – 20 : 00) の一定環境に制御された

Fig. 1. Chemical structure of iodixanol.

動物室で、固形飼料（F-2、船橋農場製）および塩素添加上水道水を自由に摂取させて行った。

サルは、日本クレア(株)から購入した野生捕獲の雌カニクイザル2匹を使用した。当施設の飼育環境に約2.5カ月間馴化させた後、試験に供した。投薬開始時の体重は2.00および2.14 kgであり、年齢は3歳以上であった。動物の個体識別は胸部の入れ墨番号により、ケージ識別はカードにより行った。動物の飼育は、金属製金網ケージに個別に収容し、温度(23±2℃)、湿度(55±15%)、照明時間(8:00-20:00)の一定環境に制御された動物室で、1日当たりサル用固形飼料（Primate Chow 5048, Purina社製）約125 gおよびリンゴ1/2個を与え、塩素添加上水道水を自由に摂取させて行った。

3. 薬物投与

(1) 用量の設定

用量は、すべて投与溶液中のヨウ素換算濃度で示した。

マウスでは、雄を用いた予試験において、7.0-25.0 gI/kgの間で6用量を設定したところ、12.1 gI/kg以上の用量で死亡がみられ、20.8 gI/kgで全例死亡したことから雄では9.6-24.0 gI/kgの範囲で6用量を公比1.2で設定した。雌では雄の本試験の投与後24時間までに16.7 gI/kg以上の用量で死亡が観察されたことから9.8 gI/kgの用量を中止し、雄よりもさらに高用量を追加し、11.6-28.8 gI/kgの範囲で6用量を公比1.2で設定した。

ラットでは、雄を用いた予試験において、12.1-25.0 gI/kgの間で3用量を設定したところ、20.8 gI/kgで1例および25.0 gI/kgで全例死亡したことから、雌雄ともに12.1-25.0 gI/kgの範囲の5用量を公比1.2で設定した。

サルでは、マウスおよびラットでのLD₅₀値が15.0-20.0 gI/kgであること、Nycomed社でウサギに12.5 gI/kgを単回静注した試験において死亡が認められなかったことおよびサルでの最大投与可能量を考慮して10.0 gI/kgとした。

(2) 試験群の構成

マウスおよびラットでは上記投薬群に対照群を加えた7および6群とし、各群に雌雄各10匹を、サル

では投薬群のみとし、雌2匹を配分した。なお、マウスおよびラットの対照群には、日本薬局方生理食塩液（扶桑薬品工業(株)）を投与した。

(3) 投与薬液の調製

注射用蒸留水を加温式スターラーで60-70℃にて攪拌しながらiodixanolを少量ずつ加えて溶解した。その後、300 mgI/ml（iodixanolとして611 mg/ml）に調整して、メンブレンフィルター（pore size 0.22 μm, Millex GS, 日本ミリポア(株)）を用いて濾過滅菌後、投与に供した。

(4) 投与方法

マウスでは25 G注射針（テルモ(株)）およびディスポーザブルシリンジ（テルモ(株)）を用い、尾静脈内に1.2 ml/minの注入速度で単回投与した。

ラットでは25 G翼状針およびディスポーザブルシリンジを用い、尾静脈内に2.0 ml/minの注入速度で単回投与した。

サルでは留置針およびディスポーザブルシリンジを用い、サフェナ静脈内に10.0 ml/minの注入速度で単回投与した。

4. 観察および検査

(1) 一般観察

a) 一般症状

動物の生死および一般症状を、投与後14日間観察した。

観察はマウスおよびラットでは投与後10分、30分、1, 2, 3, 4, 6 および24時間に、その後は1日1回行った。サルでは投与直後、1, 2, 3, 4, 5, 6 および24時間に行い、その後は1日1-2回観察した。

b) 体重測定

マウスおよびラットでは投与前、投与後3, 7 および14日に、サルでは投与前日、投与後1, 7 および14日に電子天秤を用いて測定した。

(2) 臨床検査

サルでは、投与前、投与後1, 7 および14日に股静脈より採血し以下の検査を行った。

a) 血液学的検査

EDTA-2K添加血液を用いて、赤血球数（RBC）、ヘモグロビン濃度（Hb）、ヘマトクリット値（Ht）、白血球数（WBC）および血小板数（PLT）を自

動血球計数装置 (E-5000, 東亜医用電子製) により測定した。

b) 血清生化学的検査

血清を用いて, グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT), グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT), アルカリホスファターゼ (ALP), コリンエステラーゼ (CHE), 総ビリルビン (T-BIL), 尿素窒素 (UN), クレアチニン (CRE), グルコース (GLU), 総蛋白 (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), ナトリウム (Na^+), カリウム (K^+), クロライド (Cl^-), 無機リン (IP) およびカルシウム (Ca) を自動血清分析装置736 (日立製作所製) により測定した。

(3) 病理学的検査

14日間の観察期間終了後に, マウスおよびラットではエーテル麻酔下で, サルではケタミン麻酔下で放血屠殺し全身諸臓器を肉眼的に観察した。

マウスおよびラットでは, 肉眼的に変化の認められた臓器あるいは組織の代表例を採取し, サルでは肝, 脾, 腎, 心および肺を採材し, 10%リン酸緩衝ホルマリン液で固定した。その後パラフィン切片を作成し, ヘマトキシリン・エオジン染色を施し, 組織学的に検査した。

5. LD₅₀ 値

マウスおよびラットでは, 投与後14日間の死亡率に基づき, probit 法により算出した。

サルでは, 投与後14日間の死亡状況に基づき, 概略の致死量を推定した。

6. 統計解析

計量的な検査値については平均値±標準誤差を算出し, 対照群と投薬群の平均値の差を Student の *t* 検定により解析した。

実験結果

1. マウス

(1) LD₅₀ 値 (Table 1, 2)

Iodixanol をマウスに単回静脈内投与した時の LD₅₀ 値および死亡経過を Table 1 および 2 に示し

た。LD₅₀ 値は雄で17.9 gI/kg (95%信頼限界: 16.6 gI/kg - 19.7 gI/kg), 雌で16.2 gI/kg (95%信頼限界: 14.2 gI/kg - 18.0 gI/kg) であった。

(2) 一般症状 (Table 3)

生存例では, 投与後10分より自発運動の低下, 眼瞼下垂, 呼吸抑制, 群居性欠如, 腹部着床, 体温低下が散見されたが, これらの症状は投与後6日までにはほぼ全例が正常に回復した。

死亡は雄で16.7 gI/kg 以上の用量で, 雌では13.9 gI/kg 以上の用量で観察され, 投与中あるいは投与直後に死亡するものと投与後自発運動の低下, 眼瞼下垂, 呼吸抑制, 腹部着床, 体温低下および呼吸困難を示し, 投与後6時間-4日までに死亡するものとがあった。

(3) 体重 (Fig. 2, 3)

雄では対照群とほぼ同様の増加を示したが, 雌の20.0 gI/kg 群で投与後3および7日に有意な体重減少が認められた。しかし投与後14日には対照群と同程度にまで回復した。

(4) 病理学的検査

投与中あるいは投与直後に死亡した例では, 肉眼的に肺の鬱血のみ雄の20.0および24.0 gI/kg の3および1例に観察された。

その後に死亡した例では, 肉眼的に腎髄質の暗赤色化が雄の16.7 gI/kg 以上の用量で2-4例に, 雌の13.9 gI/kg 以上の用量で4-8例に, 腎包膜下の出血が雄の20.0および24.0 gI/kg の各1例に, 雌の28.8 gI/kg の3例に認められた。組織学的検査では, 腎皮質尿細管上皮細胞の空胞化, 皮質内層尿細管の壊死並びに髄質の鬱血および出血が認められた。そのほかに, 剖検では肺の鬱血が雄の24.0 gI/kg の1例に, 雌では13.9 gI/kg 以上の用量で1-2例に, 肝の出血巣が雄の24.0 gI/kg の1例に, 雌の24.0および28.8 gI/kg の各2例に, 胸水が雌の20.0 gI/kg 以上の用量で各1例に観察され, 組織学的検査では肺の鬱血水腫, 肝細胞の空胞化, 巣状融解性壊死あるいは出血が認められた。

生存例の剖検では, 腎皮質の褪色が雄の9.6-20.0 gI/kg の用量で1-5例に, 雌の11.6 gI/kg 以上の用量で3-7例に, 腎の萎縮が雄の11.6および16.7 gI/

Table 1. LD₅₀ values of mice, rats and monkeys given a single intravenous administration of iodixanol.

Species	Sex	LD ₅₀ values (gI/kg)	95% confidence limits (gI/kg)
Mouse	Male	17.9	16.6–19.7
	Female	16.2	14.2–18.0
Rat	Male	18.8	17.2–20.7
	Female	22.0	20.4–24.4
Monkey	Female	>10.0	—

Table 2. LD₅₀ values and death occurrence in mice and rats after a single intravenous administration of iodixanol.

Species	Sex	Dose (gI/kg)	Mortality	Time after administration												
				10M	1H	2H	4H	6H	1D	2D	3D	4D	5D	6D	7-13D	14D
Mouse	Male	control	0/10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		9.6	0/10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		11.6	0/10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		13.8	0/10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		16.7	4/10	2	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		20.0	8/10	3	0	0	0	0	1	3	0	1	0	0	0	0
		24.0	9/10	4	0	0	0	1	1	2	1	0	0	0	0	0
	Female	control	0/10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		11.6	0/10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		13.9	5/10	0	0	0	0	0	4	0	0	1	0	0	0	0
		16.7	5/10	1	0	0	0	0	3	0	1	0	0	0	0	0
		20.0	7/10	0	0	0	0	0	5	2	0	0	0	0	0	0
		24.0	10/10	2	0	0	0	0	4	4						
		28.8	10/10	3	0	0	0	0	2	5						
Rats	Male	control	0/10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		12.1	0/10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		14.5	2/10	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		17.4	1/10	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		20.9	9/10	2	0	1	1	0	5	0	0	0	0	0	0	0
		25.0	9/10	2	1	0	0	1	4	0	0	0	0	1	0	0
		Female	control	0/10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	12.1		0/10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	14.5		0/10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	17.4		1/10	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	20.9		2/10	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	25.0		9/10	6	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0

M : Minutes, H : Hour(s), D : Day(s)

Table 3. Clinical signs in mice receiving a single intravenous administration of iodixanol.

Dose (g/kg) <Findings>	Time after administration																				
	10M	30M	1H	2H	3H	4H	6H	1D	2D	3D	4D	5D	6D	7D	8D	9D	10D	11D	12D	13D	14D
control	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
9.6	0	0	0	0	3	7	8	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Decrease in locomotor activity	10	10	10	10	7	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ptoxis	10	10	10	10	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory depression	10	10	10	10	5	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lack of huddling behavior	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11.6	0	0	0	0	1	4	6	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	9	9	9	9
Decrease in locomotor activity	10	10	10	10	8	6	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ptoxis	10	10	10	10	7	6	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory depression	10	10	10	10	9	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lack of huddling behavior	2	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	0	9	0	10	6	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of hair																					
lumbus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
chest and abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
13.8	0	0	0	0	1	1	3	6	7	8	8	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Decrease in locomotor activity	10	10	10	10	9	9	7	4	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ptoxis	10	10	10	10	9	9	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory depression	10	10	10	10	9	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lack of huddling behavior	1	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	0	10	10	9	9	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

M : minutes, H : hour(s), D : day(s)
No. of animals showing the findings.

Table 3. continued. Sex : Male

Dose (g/kg) <Findings>	Time after administration																					
	10M	30M	1H	2H	3H	4H	6H	1D	2D	3D	4D	5D	6D	7D	8D	9D	10D	11D	12D	13D	14D	
16.7	Normal	0	0	0	0	0	0	0	3	3	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	Decrease in locomotor activity	8	8	8	8	8	8	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Ptosis	3	8	8	8	8	7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Respiratory depression	5	8	7	8	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Hypothermia	0	6	7	8	8	7	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Tachypnea	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Death	2 ¹⁾	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
20.0	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
	Decrease in locomotor activity	7	7	7	7	7	7	5	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Ptosis	3	7	7	7	7	7	5	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Respiratory depression	0	6	7	7	7	7	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Hypothermia	0	3	7	7	7	7	6	5	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Lying on side	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Dyspnea	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Death	3 ²⁾	0	0	0	0	0	0	1	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
24.0	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	
	Decrease in locomotor activity	6	6	6	6	6	6	5	4	2	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	
	Ptosis	6	6	6	6	6	6	4	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Respiratory depression	6	6	6	6	6	6	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Hypothermia	0	6	6	6	6	6	4	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Prostration, abdominal posture	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Death	4 ³⁾	0	0	0	0	0	1	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

M : minutes, H : hour(s), D : day(s)

No. of animals showing the findings.

1) : One animal died during dosing.

2) : These animals died during dosing.

3) : Three animals died immediately after dosing.

Table 3. continued. Sex : Female

Dose (gI/kg) <Findings>	Time after administration																				
	10M	30M	1H	2H	3H	4H	6H	1D	2D	3D	4D	5D	6D	7D	8D	9D	10D	11D	12D	13D	14D
control Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
11.6 Normal	2	1	1	2	6	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Decrease in locomotor activity	8	9	9	8	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ptosis	0	7	7	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	0	7	9	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13.9 Normal	0	0	0	0	1	1	4	5	5	6	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Decrease in locomotor activity	10	10	10	10	9	9	6	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ptosis	2	3	3	7	5	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory depression	0	1	0	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	0	10	9	10	7	6	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16.7 Normal	0	0	2	2	2	3	3	3	3	3	3	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Decrease in locomotor activity	9	9	7	7	7	6	6	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ptosis	2	3	2	4	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory depression	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	0	9	7	7	5	3	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Death	1 ¹⁾	0	0	0	0	0	0	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20.0 Normal	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Decrease in locomotor activity	10	10	10	10	10	10	10	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ptosis	4	5	7	9	10	9	9	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory depression	0	0	0	5	7	7	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	0	10	10	10	10	10	10	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prostration, abdominal posture	0	1	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0	0	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

M : minutes, H : hour(s), D : day(s)

No. of animals showing the findings.

1) : These animals died during dosing.

Table 3. continued. Sex : Female

Dose (g/kg) <Findings>	Time after administration																				
	10M	30M	1H	2H	3H	4H	6H	1D	2D	3D	4D	5D	6D	7D	8D	9D	10D	11D	12D	13D	14D
24.0	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	8	8	8	8	8	8	8	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ptosis	1	2	8	8	8	8	8	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Respiratory depression	0	0	4	5	6	7	7	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	0	8	8	8	8	8	8	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prostration, abdominal posture	1	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Death	2 ¹⁾	0	0	0	0	0	0	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28.8	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	7	7	7	7	7	7	7	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ptosis	0	2	4	6	7	7	7	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Respiratory depression	0	0	2	1	5	7	7	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	0	7	7	7	7	7	7	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prostration, abdominal posture	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Death	3 ²⁾	0	0	0	0	0	0	2	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

M : minutes, H : hour(s), D : day(s)

No. of animals showing the findings.

1) : These animals died during dosing.

2) : Two animals died during dosing.

Fig. 2. Body weight changes in male mice given a single intravenous administration of iodixanol.

Fig. 3. Body weight changes in female mice given a single intravenous administration of iodixanol.

kg の 1 および 2 例に、雌の 13.9 gI/kg の 5 例に、腎盂拡張が雄の 11.6 gI/kg の 2 例に、肺の鬱血巣が雄の 13.8 および 16.7 gI/kg の各 1 例で認められた。組織学的検査では、腎皮質内層および髄質外層尿細管の壊死が 13.9 gI/kg 以上の用量で認められた。

2. ラット

(1) LD₅₀ 値 (Table 1, 2)

Iodixanol をラットに単回静脈内投与した時の LD₅₀ 値および死亡経過を Table 1 および 2 に示した。LD₅₀ 値は雄で 18.8 gI/kg (95%信頼限界: 17.2 gI/kg - 20.7 gI/kg), 雌で 22.0 gI/kg (95%信頼限界: 20.4 gI/kg - 24.4 gI/kg) であった。

(2) 一般症状 (Table 4)

投与後 6 時間以内に雌雄ともにすべての投薬群で粘稠尿の排泄がみられた。生存例では投与後自発運動の低下、眼瞼下垂、呼吸抑制、腹部着床、顔面あるいは四肢の浮腫およびチアノーゼが認められ、発赤、よろめき歩行、体温低下および横臥も散見された。これらの症状は投与後 30 分 - 4 時間より回復傾向がみられ、投与後 8 日までにはほぼ全例で消失した。しかし、投与後 7 日以降より雌雄ともに尾の限局性の化膿、腫脹あるいは肥厚が散見され、1 例を除き観察期間終了時まで認められた。

一方、死亡例は投与中あるいは投与直後から観察され、投与後 1 日までに多数例が死亡した。その後、雄の 25.0 gI/kg の 1 例では投与後 6 日に、雌では投与後 2 日に 17.4 および 20.9 gI/kg に各 1 例、投与後 4 日に 25.0 gI/kg の 1 例および投与後 14 日に 20.9 gI/kg の 1 例で観察された。死亡例は、投与後生存例とほぼ同様の症状を示し、投与後 2 日以降に死亡した動物のうち雌の 17.4 gI/kg の 1 例以外は、その後体温低下、眼周囲、口周囲および外陰部周囲の被毛汚染、流涙等の症状悪化を示し、死亡した。

(3) 体重 (Fig. 4, 5)

雄の 17.4 gI/kg で投与後 3 日に有意な体重減少および 7 日に体重増加抑制を示したが、それ以外には有意な変化はみられなかった。

(4) 病理学的検査

投与中あるいは投与直後に死亡した例では、肉眼的に腹水が全例にみられ、肺の鬱血あるいは水腫、

腎の暗赤色化、腎皮質褪色、胸腺の出血が雄の 20.9 gI/kg の 1 あるいは 2 例に認められた。

その後に死亡した例では、肉眼的に腎皮質の褪色が雄の 20.9 および 25.0 gI/kg に各 3 例、雌の 17.4 および 20.9 gI/kg の各 1 例、腎皮質の出血が雄の 25.0 gI/kg の 3 例、腎髄質の暗赤色化が雄の 20.9 および 25.0 gI/kg の 7 および 5 例、雌の 20.9 および 25.0 gI/kg の 1 および 3 例に観察された。脳室内出血が雄の 20.9 gI/kg 以上の用量で、雌の 25.0 gI/kg の各 1 例に観察された。そのほかに、腹水が雄の 20.9 gI/kg 以上の用量で、雌の 25.0 gI/kg の多数例に観察され、胸水は雄の 20.9 および 25.0 gI/kg に 5 および 3 例、雌の 25.0 gI/kg の 1 例に観察された。組織学的検査では、腎皮質尿細管の拡張および腎皮質近位尿細管の空胞化がみられ、髄質のうっ血、小出血および皮質内層尿細管の壊死を伴っていた。脳では脳室内出血あるいは脳室内出血による脳実質の圧迫が認められた。

生存例では腎の褪色および腫大が雄のほぼすべてに、雌では 17.4 gI/kg 以上の用量で観察され、組織学的検査では腎皮質近位尿細管上皮細胞の空胞化が観察された。

3. サル

(1) LD₅₀ 値 (Table 2)

Iodixanol の 10.0 gI/kg を単回静脈内投与しても 14 日間の観察期間中に死亡は認められず、LD₅₀ 値は 10.0 gI/kg よりも大きかった。

(2) 一般症状

投与後 1 日までに粘稠尿が 2 例ともに認められた。

(3) 体重 (Fig. 6)

投与前の体重に比べ観察期間中、変化は認められなかった。

(4) 臨床検査

a) 血液学的検査 (Table 5)

投与後 1 日に白血球数の軽度な上昇が 1 例 (Animal No. 4597) に認められ、また投与後 7 日には血小板数の軽度な上昇が別の 1 例 (Animal No. 4599) に認められたが、それ以外に明らかな変化は認められなかった。

Table 4. Clinical signs in rats receiving a single intravenous administration of iodixanol. Sex : Male

Dose	(gI/kg) <Findings>	Time after administration																				
		10M	30M	1H	2H	3H	4H	6H	1D	2D	3D	4D	5D	6D	7D	8D	9D	10D	11D	12D	13D	14D
control	Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
12.1	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	10	10	10	10	10	10	10	8	8	8	8	8	8
	Decrease in locomotor activity	10	10	10	10	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Respiratory depression	9	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prostration, abdominal posture	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Edema (face and/or extremities)	10	10	10	10	10	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suppuration, tail body	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0
	Swelling, tail body	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2
14.5	Thickening, tail body	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	0	0	0	0	0	0	1	5	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	Decrease in locomotor activity	10	9	10	10	10	10	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ptosis	5	8	8	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Respiratory depression	8	8	8	9	5	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prostration, abdominal posture	6	5	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Edema (face and/or extremities)	9	10	10	10	10	9	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Cyanosis	5	7	7	7	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Staggering gait	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Purpura, eye region	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Clonic convulsion	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Death	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	17.4	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	1	7	2	4	5	8	8	8	8	8	8	8
Decrease in locomotor activity		10	10	10	10	9	10	10	8	2	7	5	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Ptosis		10	10	9	5	7	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory depression		10	10	10	10	10	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prostration, abdominal posture		7	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia		4	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Edema (face and/or extremities)		10	10	10	10	10	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cyanosis		10	10	10	10	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Staggering gait		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lying on side		3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Staining coat																						
anal region		0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Suppuration, tail body		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
Swelling, tail body	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	
Death	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

M : minutes, H : hour(s), D : day(s)
 No. of animals showing the findings.

Sticky urine was seen in the rat groups from 12.1 gI/kg to 25.0 gI/kg iodixanol at the time from 0 to 6 hours.

Table 4. continued. Sex : Male

Dose (g/kg) <Findings>	Time after administration																					
	10M	30M	1H	2H	3H	4H	6H	1D	2D	3D	4D	5D	6D	7D	8D	9D	10D	11D	12D	13D	14D	
20.9	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Normal																						
Decrease in locomotor activity	8	8	8	7	7	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Ptosis	8	8	7	7	5	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Respiratory depression	8	7	6	6	4	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Prostration, abdominal posture	8	8	8	5	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Edema (face and/or extremities)	8	8	8	7	7	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Cyanosis	8	8	8	7	4	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Clonic convulsion	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Hypothermia	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Death	2 ¹⁾	0	0	1	0	1	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
25.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	
Normal																						
Decrease in locomotor activity	9	8	7	7	7	7	6	2	2	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	
Ptosis	2	4	4	2	2	0	3	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Respiratory depression	9	7	6	4	3	6	5	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Prostration, abdominal posture	8	7	3	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Hypothermia	5	7	7	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Edema (face and/or extremities)	8	8	7	7	7	6	6	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Cyanosis	6	7	4	2	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Lying on side	2	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Ataxia	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Lacrimation	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Purpura, eye region	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Staining coat																						
anal region	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
nose region	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Diarrhea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Death	2	0	1	0	0	0	1	4	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	

M : minutes, H : hour(s), D : day(s)

No. of animals showing the findings.

¹⁾ : These animals died during or immediately after dosing.

Sticky urine was seen in the rat groups from 12.1 g/kg to 25.0 g/kg iodixanol at the time from 0 to 6 hours.

Table 4. continued. Sex : Female

Dose (g/kg) <Findings>	Time after administration																					
	10M	30M	1H	2H	3H	4H	6H	1D	2D	3D	4D	5D	6D	7D	8D	9D	10D	11D	12D	13D	14D	
control Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
12.1 Normal	0	0	0	0	0	5	6	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
Decrease in locomotor activity	10	10	10	10	5	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Ptosis	9	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Respiratory depression	8	10	10	9	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Prostration, abdominal posture	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Edema (face and/or extremities)	9	9	8	8	9	5	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
14.5 Normal	0	0	0	0	0	0	2	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
Decrease in locomotor activity	10	10	10	10	10	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Ptosis	10	5	8	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Respiratory depression	10	9	10	9	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Prostration, abdominal posture	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Edema (face and/or extremities)	10	10	10	10	10	10	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Lacrimation	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
17.4 Normal	0	0	0	0	0	0	1	1	4	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	
Decrease in locomotor activity	10	10	10	10	10	10	7	9	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Ptosis	9	7	7	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Respiratory depression	10	10	10	10	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Prostration, abdominal posture	8	6	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Edema (face and/or extremities)	10	10	10	10	10	10	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Cyanosis	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

M : minutes, H : hour(s), D : day(s)

No. of animals showing the findings.

Sticky urine was seen in the rat groups from 12.1 g/kg to 25.0 g/kg iodixanol at the time from 0 to 6 hours.

Table 4. continued. Sex : Female

Dose (g/kg)	Findings	Time after administration																				
		10M	30M	1H	2H	3H	4H	6H	1D	2D	3D	4D	5D	6D	7D	8D	9D	10D	11D	12D	13D	14D
20.9	Normal	0	0	0	0	0	0	0	1	3	3	3	3	6	7	7	7	7	7	7	7	7
	Decrease in locomotor activity	10	10	10	10	10	10	10	9	6	6	6	6	3	1	1	1	1	1	1	1	0
	Ptosis	7	8	8	6	7	7	3	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0
	Respiratory depression	5	7	7	7	10	10	9	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0
	Prostration, abdominal posture	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	Edema (face and/or extremities)	10	10	10	10	10	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lying on side	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0
	Reddening	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Staining coat																					
	mouth region	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	genital region	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Suppuration, tail body	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
	Swelling, tail body	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
25.0	Lying on back	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Chromodacryorrhea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0
	Bleeding, unknown or genital region	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0
	Extension, hindleg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
	Death	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
	Decrease in locomotor activity	4	4	4	4	4	4	3	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	Ptosis	1	2	1	2	3	2	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Respiratory depression	4	4	3	3	3	3	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prostration, abdominal posture	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia	0	0	0	0	0	0	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Edema (face and/or extremities)	4	4	4	4	4	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Cyanosis	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Clonic convulsion	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lying on side	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Lacrimation	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Convulsion	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Hematuria	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Staining coat																						
anal region	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
mouth region	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
genital region	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
eye region	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Swelling, tail body	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	
Death	6 ¹⁾	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

M : minutes, H : hour(s), D : day(s)

No. of animals showing the findings.

1) : Five animals died during or immediately after dosing.

Fig. 4. Body weight changes in male rats given a single intravenous administration of iodixanol.

Fig. 5. Body weight changes in female rats given a single intravenous administration of iodixanol.

Fig. 6. Body weight changes in female monkeys given a single intravenous administration of iodixanol.

Table 5. Hematological values in female monkeys given a single intravenous administration of iodixanol.

	Animal No.	Before	Days after administration		
			1	7	14
RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	4597	6.22	5.71	6.29	6.23
	4599	6.80	6.29	6.69	6.89
Hb (g/dl)	4597	10.6	9.7	11.1	11.1
	4599	11.8	10.9	11.9	12.0
Ht (%)	4597	39.4	36.7	39.3	39.6
	4599	41.8	38.5	41.1	43.0
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	4597	15.0	21.5	17.3	14.7
	4599	14.0	10.2	12.5	14.4
PLT ($10^4/\text{mm}^3$)	4597	25.9	47.9	33.1	50.6
	4599	30.6	46.3	69.1	43.2

Table 6. Serum biochemical values in female monkeys given a single intravenous administration of iodoxanol.

	Animal No.	Before	Days after administration		
			1	7	14
GOT	4597	126	147	65	36
(IU/l)	4599	42	110	51	25
GPT	4597	105	190	304	72
(IU/l)	4599	92	303	116	89
ALP	4597	32.5	32.8	26.4	40.8
(KAU)	4599	26.4	30.0	42.0	26.2
CHE	4597	2,648	2,506	2,602	2,674
(IU/l)	4599	2,562	2,386	2,797	2,671
T-BIL	4597	0.22	0.22	0.15	0.22
(mg/dl)	4599	0.19	0.32	0.27	0.17
UN	4597	18.0	24.1	21.4	21.5
(mg/dl)	4599	14.6	16.4	23.0	17.9
CRE	4597	0.74	0.76	0.72	0.82
(mg/dl)	4599	0.68	0.66	0.77	0.66
GLU	4597	97	95	104	93
(mg/dl)	4599	76	63	93	85
TP	4597	8.21	7.80	7.59	8.60
(g/dl)	4599	7.35	7.00	8.60	7.51
ALB	4597	3.65	3.48	3.17	3.70
(g/dl)	4599	3.17	3.03	3.71	3.18
A/G	4597	0.80	0.81	0.72	0.76
	4599	0.76	0.76	0.76	0.73
T-CHO	4597	144	124	119	152
(mg/dl)	4599	109	104	160	115
Na ⁺	4597	152	148	143	149
(mEq/l)	4599	146	146	148	142
K ⁺	4597	5.9	5.1	4.4	5.2
(mEq/l)	4599	4.9	5.5	5.7	5.6
Cl ⁻	4597	105	102	101	101
(mEq/l)	4599	104	107	101	105
IP	4597	5.9	4.4	4.5	7.2
(mg/dl)	4599	3.9	4.0	7.3	3.8
Ca	4597	9.4	9.0	9.2	9.0
(mg/dl)	4599	9.2	9.2	9.8	9.1

b) 血清生化学的検査 (Table 6)

GPT の上昇が投与後 1 日に 2 例ともに、投与後 7 日に 1 例 (Animal No. 4597) で認められたが、投与後 14 日目には、投与前値に回復していた。そのほかに、UN の増加が投与後 1 日より認められた。

(5) 病理学的検査

剖検の結果、左肺の胸腔との癒着および胃での小指大腫瘤および幽門部の乳白色化が 1 例に観察されたが、これは偶発的変化とみなされた。肝、脾、腎、心および肺の組織学的検査では、投薬に関連する変化は特に認められなかった。

考 察

非イオン性二量体の X 線造影剤である iodixanol をマウス、ラットおよびサルに単回静脈内投与して、その毒性を検討した。

その結果、LD₅₀ 値はマウスでは雄が 17.9 gI/kg, 雌が 16.2 gI/kg, ラットでは雄が 18.8 gI/kg, 雌が 22.0 gI/kg およびサルでは 10.0 gI/kg よりも大きいと推定された。マウスおよびラットでは、性差は認められず、また、明らかな種差も認められなかった。

主な毒性症状として、自発運動の低下、眼瞼下垂、呼吸抑制および腹部着床がマウスおよびラットの多くの例に認められ、マウスでは投与中から投与後 4 日まで、ラットでは投与中から投与後 14 日に死亡が観察された。一方、生存例ではこれらの症状は投与後 8 日にはほぼ回復した。その他に、ラットおよびサルでは投与後に粘稠尿の排泄がみられ、これは粘稠性の高い投与溶液が腎で濃縮されて排泄されたためと推察された。

生存例では、一過性の体重増加抑制が観察されたが、試験終了時には対照群とほぼ同様の体重増加を示した。

病理学的検査では、投与中あるいは投与直後に死亡した例に肺の鬱血水腫が、その後に死亡した例に腎髄質の鬱血、出血、皮質尿管上皮細胞の空胞化あるいは皮質内層尿管の壊死が観察されたが、これらと類似した変化が他の非イオン性造影剤でも報告されている (石原ら, 1992)。これらは生理食塩

液と比較して高浸透圧および高粘稠度の投与溶液を大量投与したことに起因する急激な電解質の不均衡ないし循環障害により死亡したものと推察されている。Iodixanol は浸透圧比が約 1 であるが、高粘稠溶液であることから本試験で観察された変化は、高粘稠溶液の大量投与に起因した物理的影響によるものであると推察された。

また、マウスおよびラットでは腎近位尿管の空胞化が観察されたが、この空胞化は本剤と同様の非イオン性造影剤 (Tervahartiala *et al.*, 1991; 真田ら, 1986) あるいは不活性物質であるマンニトール、ショ糖およびデキストラン (Maunsbach *et al.*, 1962) でも観察されている変化であり、可逆性の変化であることが報告されている (古野ら, 1993; 岩井ら, 1986; Ralston *et al.*, 1989; Morisetti *et al.*, 1994)。本試験において、サルではこの変化は観察されなかったが、ラットおよびサルを用いた静脈内 4 週間反復投与毒性試験において、両種とも 0.1 gI/kg 以上の用量で腎近位尿管の空胞化が観察されている (大野ら, 1995; 大野ら, 1995) ことから腎に対する明らかな種差はないものと推察された。

サルでは、白血球数、血小板数、GPT および UN の増加傾向がみられたが、臓器障害を示唆するような組織学的検査の変化は認められず、これらの変動の毒性学的意味は明らかではなかった。

要 約

非イオン性二量体の X 線造影剤である iodixanol をマウス、ラットおよびサルに単回静脈内投与して、その毒性を検討した。

その結果、LD₅₀ 値はマウスでは雄が 17.9 gI/kg, 雌が 16.2 gI/kg, ラットでは雄が 18.8 gI/kg, 雌が 22.0 gI/kg およびサルでは 10.0 gI/kg よりも大きいと推定された。マウスおよびラットでは、性差は認められず、また、明らかな種差も認められなかった。

主な毒性症状として、自発運動の低下、眼瞼下垂、呼吸抑制および腹部着床がマウスおよびラットの多くの例に認められ、その後体温低下等を示し、マウ

スでは投与中、投与直後および投与後1日から4日まで、ラットでは投与中から投与後14日に死亡が観察された。一方、生存例ではこれらの症状は投与後8日にはほぼ消失した。その他に、ラットおよびサルでは投与日に粘稠尿の排泄がみられた。

生存例では、一過性の体重増加抑制が観察されたが、試験終了時には対照群とほぼ同様の体重増加を示した。

マウスおよびラットの死亡例では肉眼的に腎髄質の暗赤色化、鬱血あるいは出血がみられ、組織学的検査により皮質尿細管上皮細胞の空胞化、皮質内層尿細管の壊死、腎髄質の鬱血あるいは出血が認められた。さらに、ラットでは高用量群に胸水および腹水が観察された。生存例では腎の褪色が観察され、ラットではさらに腎近位尿細管の空胞化が観察された。

サルの臨床検査において、白血球数、血小板数、GPT および UN の増加が認められたが、病理学的検査において投薬に関連する明らかな変化は認められなかった。

参考文献

古野徹, 松沢陽子, 三沢保幸, 小松博道, 堤紀美子, 諫山真樹, 小倉昌子, 有賀恭子, 鈴木雅実, 鶴川幸一(1993): Ioxilan のラットにおける4週間反復静脈内投与毒性試験. 薬理と治療, **21**, 17-37.

石原勝, 野崎善弘, 藤岡繁, 坂口靖江, 中澤政雄(1992): Ioversol (MP-328) のラットにおける静脈内投与単回毒性試験一. 薬理と治療, **20**, 4, 121-127.

岩井克己, 石盛顕明, 伊東一女, 原麻奈子, 三輪美貴子, 中尾寿夫(1986): Iotrolan の毒性研究(2) - ラットにおける亜急性毒性試験一. 日獨医報, **31**, 2, 71-87.

大野広志, Crome, J. S., 古濱和久, 野村護, 小野寺威(1995): 新規非イオン性等浸透圧造影剤 iodixanol のラットにおける4週間静脈内反復投与毒性および4週間回復性. J. Toxicol. Sci., **20**, Suppl. I, 67-85.

大野広志, Crome, J. S., 源田百合, 古濱和久, 野村護, 小野寺威(1995): 新規非イオン性等浸透圧造影剤 iodixanol のカニクイザルにおける4週間静脈内反復投与毒性および4週間回復性. J. Toxicol. Sci., **20**, Suppl. I, 87-105.

Maunsbach, A. B., Madden, S. C. and Latta, H. (1962): Light and electron microscopic changes in proximal tubules of rats after administration of glucose, mannitol, sucrose, or dextran. Lab. Invest., **11**, 6, 421-432.

Morisetti, A., Tirone, P., Luzzani, F. and de Haën, C. (1994): Toxicological safety assessment of iomeprol, a new X-ray contrast agent. Eur. J. Radiology, **18**, S1, 21-31.

Ralston, W. H., Robbins, M. S. Coveney, J. and Blair, M. (1989): Acute and subacute toxicity studies of ioversol in experimental animals. Invest. Radiol., **24**, Suppl. 1, S2-S9.

真田緑, 原麻奈子, 三輪美貴子, 中尾寿夫(1986): Iotrolan の毒性研究(1) - ラット, マウスにおける急性毒性試験一. 日獨医報, **31**, 2, 67-70.

Tervahartiala, P., Kivisaari, L., Kivisaari, R., Virtanen, I. and Standertskjöld-Nordenstam, C. G. (1991): Contrast media-induced renal tubular vacuolization - a light and electron microscopic study on rat kidneys-. Invest. Radiol., **26**, 10, 882-887.