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

大野 広志, Steven J. CROME*, 古濱 和久, 野村 護, 小野寺 威

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

*Huntingdon Research Centre Ltd.,

Huntingdon, Cambridgeshire, PE18 6ES, England

TOXICITY OF IODIXANOL, A NEW NONIONIC ISO-OSMOLAR CONTRAST MEDIUM, TO RATS BY REPEATED INTRAVENOUS ADMINISTRATION FOR 4 WEEKS WITH A 4-WEEK RECOVERY PERIOD

Hiroshi OHNO, Steven J. CROME*, Kazuhisa FURUHAMA,
Mamoru NOMURA and Takeshi ONODERA

Drug Safety Research Center, Developmental Research Laboratories,

Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.,

16-13, Kita-Kasai 1-chome, Edogawa-ku, Tokyo 134, Japan

*Huntingdon Research Centre Ltd.,

Huntingdon, Cambridgeshire, PE18 6ES, England

(Received May 2, 1995 ; Accepted August 19, 1995)

ABSTRACT — Groups of 10 male and 10 female Crl : CD (SD) BR rats were given iodixanol, a radiographic contrast medium, by intravenous injection at dosage levels of 30, 100 or 300 mgI/kg/day for four weeks to evaluate its toxicity. An extra 5 rats of each sex were given 300 mgI/kg/day for 4 weeks and then retained for 4 weeks without treatment to assess recovery.

No clinical signs indicative of a toxic effect of iodixanol were noted. No effects of treatment with iodixanol on bodyweight gains, food consumption, laboratory investigations, ophthalmoscopic examinations, organ weights, bone marrow smears or macroscopic pathology were noted.

Treatment related changes were noted microscopically in the kidneys only. Minimal cytoplasmic vacuolation in the proximal tubules was noted in a proportion of rats given 100 mgI/kg/day and all rats given 300 mgI/kg/day at the end of the treatment period. This effect was noted not to be fully reversible during four weeks off

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

dose although recovery did occur in some rats.

KEY WORDS : Iodixanol, Contrast medium, Repeated dose toxicity, Intravenous, Rats.

緒 言

Iodixanol は、ノルウェーの Nycomed 社で開発された非イオン性ダイマー型のヨード X 線造影剤である。本剤は等浸透圧性であり、非イオン性モノマー型造影剤に比べ、造影剤注入時の熱感、疼痛等の不快感など、高浸透圧に伴う副作用の軽減が期待されている。

今回、iodixanol の安全性研究の一環として、本剤をラットに 4 週間静脈内投与し、その毒性を評価するとともに、その後 4 週間休薬し、認められた変化の回復性を検討した。

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-benzenedicarboxamide], 分子量 : 1550) は白色～微黄色の粉末であり、Fig. 1 に構造式を示す。試験には、Nycomed 社で製造された 320 mgI/ml 濃度の調製液 (Lot. No. FF906214) を使用した。本剤は、室温で遮光保存した場合、試験期間中は安定であることが保証されていた。

2. 使用動物

生後 6 週齢の CrI : CD (SD) BR ラット雌雄各 60 匹 (体重範囲 : 雄 162–192 g, 雌 130–159 g) を使用した。動物は約 4 週齢で、体重のばらつき範囲が雄で 15 g, 雌で 12 g のものを Charles River Breeding Laboratories (Portage, Michigan, USA) より購入した。

ラットは金網底の懸架式ケージに性別に無作為に振り分け、1 ケージ当たり 5 匹ずつ収容した。動物室の温度、相対湿度および照明は、それぞれ 20–21℃, 40–60% および 12 時間/日に制御した。臨床検査の項で特に記載した場合を除き、すべてのラットに水道水および固形飼料 (SDS Rat and Mouse No. 1) を自由に摂取させた。

6 日間の馴化期間後に各動物の体重を測定し、平均体重からの逸脱が大きい動物から順に除き、必要数の動物を選択した。これらの動物を、ケージ毎の体重の平均値がほぼ等しくなるように体重階層化法により無作為にケージに振り分けた。その後、各投与群に必要な数のケージを割り当てた。

ケージ識別は、ケージ番号および試験番号を記載したカラーラベルにより、個体識別は、各ラットの後肢に入れ墨したケージ番号ならびにケージ内識別のための耳マークにより行った。試験期間中の空間的な環境因子の関与を出来るだけ投与群間で等しくするために、ケージを分散させて架台に配置した。

Fig. 1. Chemical structure of iodixanol.

動物の群分けから投与開始までに、さらに7日間予備飼育を行い、健康状態を観察した。健康状態の確認後、試験に使用する動物を最終的に決定した。

3. 被験物質の投与

(1) 用量の設定

Iodixanol の100, 170, 310, 560および1,000 mgI/kg/day を雄ラットに7日間静脈内投与した結果、軽度の腎近位尿細管の空胞化が100 mgI/kg/day 以上の用量から認められた。100 mgI/kg/day でも腎の変化が観察されたことから、30 mgI/kg を低用量に、公比3で100および300 mgI/kg/day を中間用量および高用量に設定した。

(2) 試験群の構成

上記投薬群に対照群を加えた4群とし、各群に雌雄各10匹を配分した。また、回復性試験用に対照群および高用量群に雌雄各5匹ずつ配分した。群の構成を Table 1 に示す。

(3) 薬液の調製

100および300 mgI/kg/day 群の投与には、供給された320 mgI/ml の調製液を用いた。30 mgI/kg/day 群の薬液は、この調製液を生理食塩液を用いて106.6 mgI/ml 濃度に希釈して調製した。薬液は、投与前に恒温水槽で37℃に温めて使用した。

(4) 投与方法および投与期間

毎日ほぼ一定時刻に、注射筒および静注用25G翼状針を用いて、1日1回、週7日、4週間尾静脈内に投与した。対照群には生理食塩液を同様に投与した。投与液量は、動物毎に最新の体重測定値に基づいて算出した。回復群の動物はその後4週間未処置で飼育した。

4. 観察および検査

(1) 一般症状

各動物の行動の変化、投与による影響および健康状態を1日1回以上観察した。

(2) 体重

各ラットの体重は、動物の群分け時、投与開始日、それ以後は週1回測定した。

(3) 摂餌量

各ケージごとに1週間の飼料消費量を毎週記録し、1匹当たりの摂餌量 (g/rat/week) を算出した。

Table 1. Composition of the groups in the 4-week intravenous repeated dose toxicity study in male and female rats.

Dose level (mgI/kg/day)	No. of animals			
	Main groups		Recovery groups	
	Male	Female	Male	Female
Control (0)	10	10	5	5
30	10	10	—	—
100	10	10	—	—
300	10	10	5	5

(4) 飼料効率

体重および摂餌量から、単位増加体重当たりの消費された飼料の重量として、体重増加が認められた場合は算出した。

(5) 摂水量

試験期間中、毎日、給水瓶の水量を目算するとともに、投与3週目には、ケージごとに1日の摂水量を重量で測定し、1匹当たりの摂水量 (g/rat/day) を算出した。

(6) 眼科検査

投与開始前に群分けした全ての動物と、投与4週目に対照群および高用量群の全ての動物について検眼した。検査前に全ての動物の瞳孔を、tropicamide 点眼液 (Mydriacyl, Alcon Laboratories Inc., Fort Worth, Texas, USA) を用いて散大させた。

(7) 臨床検査

投与4週目および回復期間終了時に、エーテル軽麻酔下で全ての生存ラットの眼窩静脈叢より血液を採取した。また、投与4週の前半に、尿を各群の全ラットより一晚採集した。

採取した血液サンプルは、抗凝固剤としてEDTAまたはヘパリンを入れた試験管に分注し、血液学的検査または生化学的検査にそれぞれ用いた。採血の前には動物を一晩絶食させ、尿採取時は一晩絶食および絶水させた。

a) 血液学的検査

Ortho ELT-1500 を用いて標準 Ortho 法により、赤血球数 (RBC, $\times 10^6/\text{mm}^3$), ヘモグロビン濃度 (Hb, g/dl), ヘマトクリット値 (PCV, %), 平

均赤血球血色素濃度 (MCHC, %), 平均赤血球容積 (MCV, fl), 総白血球数 (WBC Total, $\times 10^3/\text{mm}^3$), 血小板数 (Plts, $\times 10^3/\text{mm}^3$) を測定し, Wright 染色の変法を用いて染色した血液塗抹標本を用いて, 型別白血球数 (好中球: N, リンパ球: L, 好酸球: E, 好塩基球: B, 単球: M, $\times 10^3/\text{mm}^3$) および細胞の形態を光学顕微鏡により観察した。

b) 生化学的検査

日立737型自動分析装置 (日立製作所) により, 総タンパク (Protein, g/dl), アルブミン (Alb, g/dl), グロブリン (Glob, g/dl), 尿素窒素 (Urea Nitr, mg/dl), クレアチニン (Creatinine, mg/dl), ナトリウム (Na, mEq/l), カリウム (K, mEq/l), カルシウム (Ca, mEq/l), 無機リン (P, mEq/l), クロライド (Cl, mEq/l), コレステロール (Chol, mg/dl), アルカリホスファターゼ (AP, mU/ml), 総ビリルビン (Bilirubin, mg/dl) を, Roche Cobas 遠心分析装置により, 適切な BCL 検査キットを用いて, グルコース (glucose, ヘキソキナーゼ法, mg/dl), グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT, mU/ml), グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT, mU/ml), トリグリセライド (Triglyc, mg/dl), リン脂質 (Ph Lipid, 和光酵素法検査キット, mg/dl), 尿酸 (Uric acid, mg/dl), クレアチンホスホキナーゼ (CPK, mU/ml), 乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH, mU/ml), γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ GT, mU/ml), オルニチンカルバモイルトランスフェラーゼ (OCT, Geriotti, G. の方法, mU/ml) を測定した。また, トリヨードサイロニン (T_3 , ng/dl) およびサイロキシシン (T_4 , $\mu\text{g/dl}$) を Amersham International 検査キットを用いてラジオイムノアッセイにより測定した。

c) 尿検査

尿量 (ml) はメスシリンダーを用いて, pH は pH メーターを用いて, 比重 (SG, 水を1,000として表示) は屈折計を用いて, 蛋白 (mg/dl) は Roche Cobas 遠心分析装置を用いて Macart, M. & Gerbaut, L. の変法により測定した。定性試験は, Clinitest (Ames 社, Stoke Poges, England) によ

り総還元物質を, Multistix (Ames 社, Stoke Poges, England) によりグルコース, ケトン体, 胆汁色素, ウロビリノーゲンおよび血色素を測定した。結果は, 陰性は0, 痕跡はTR, 少量は+, 中等量は++, 多量は+++と表示した。血色素は陽性または陰性のみを表示した。また, 尿試料の一部を約1,500 g で10分間遠心分離し, 得られた沈渣を鏡検し, 上皮細胞 (E), 多核白血球 (P), 単核白血球 (M), 赤血球 (R), 微生物 (O), 尿細管円柱 (C), 精子 (SP), その他の異常物 (A) の出現頻度 (0 = 全視野に全く認められない, 1 = いくつかの視野に少数, 2 = 全視野に少数, 3 = 全視野に多数) を測定した。

d) 骨髓検査

屠殺直前に麻酔下で各動物の脛骨からガラス毛細管を用いて骨髓を採取した。採取した骨髓の塗抹標本を作成し, 骨髓芽球 (Myelo), 前骨髓球 (Pro Myelo), 好中性骨髓球 (NMC), 好中性後骨髓球 (NMMC), 多核白血球 (Neut Poly), 全好酸球 (E), 全好塩基球 (B), 骨髓球系細胞総数 (Total My), 前正赤芽球 (Pro Eryb), 塩基性正赤芽球 (Early Norb), 多染性正赤芽球 (Int Norb), 正染性正赤芽球 (Late Norb), 赤芽球系細胞総数 (Total Er), リンパ球 (L), 単球 (M), 形質細胞 (Plas), 巨核芽球 (Mega), その他 (Other) を全有核細胞数に対する百分率で表示した。また, 骨髓球系細胞: 赤芽球系細胞比 (My: Er) を算出した。

(8) 剖 検

4 週間の投与終了後および回復期間終了後に, 4 週間投与群または回復群の生存動物全てを二酸化炭素吸入により屠殺し, 剖検した。

屠殺した各動物から, 副腎, 脳, 精巣上体, 心臓, 腎臓, 肝臓, 肺, 卵巣, 下垂体, 前立腺, 脾臓, 精巣, 甲状腺, 子宮を採材し, 脂肪を除去した後, 重量を測定した。

(9) 病理組織学的検査

各動物について, 下記の臓器すべてを10%中性緩衝ホルマリン溶液 (眼球は Davidson 固定液) に保存した。さらに, 肉眼的に異常が認められた組織は,

必要に応じてその隣接組織も含めて保存した。

副腎, 消化器 (食道, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, および直腸), 大動脈, 脳 (延髄, 小脳および大脳), 眼球, 大腿骨 (関節を含む), ハーダー氏腺, 頭部 (鼻腔, 副鼻腔, 口腔, 鼻咽頭部, 中耳, 歯, 涙腺および Zymbal 腺を保存), 心臓, 腎臓, 喉頭および咽頭, 肝臓, 肺 (全葉および幹気管支), リンパ節 (頸部および腸間膜), 乳腺, 卵巣, 脾臓, 下垂体, 前立腺, 唾液腺, 坐骨神経, 精囊, 骨格筋, 皮膚, 脊柱 (頸部, 胸部および腰部の脊椎), 脾臓, 胸骨 (骨および骨髓), 精巣 (精巣上体を含む), 胸腺 (残存する場合), 甲状腺 (副甲状腺を含む), 舌, 気管, 膀胱, 子宮, 陰, 投与部位, その他の肉眼的異常組織

4 週間の投与期間終了時に屠殺した対照群および高用量群全例について, 上記の下線を付した臓器および剖検で異常の認められた組織をパラフィン包埋し, $4\ \mu\text{m}$ に薄切後, ヘマトキシリン・エオジン染色し, 顕微鏡検査を行った。中間用量および低用量群および回復群の腎, および中間用量および低用量群の肉眼的に異常の認められた組織についても同様に組織標本を作成し, 鏡検した。

5. 統計学的解析

摂餌量および摂水量に関するデータはケージ単位で, その他のパラメータは個々の動物単位で解析した。摂餌量および摂水量は一定期間のケージ当たりの累積量を用いて, 体重は体重増加量を用いて解析した。

以下の一連の統計学的検定を, 体重, 摂餌量, 摂水量, 臓器重量および臨床病理データについて行った。すなわち, 最頻値の相対頻度が75%以上であるパラメータについて, 最頻値以外の値を示す各群の動物数を Fisher の正確検定および Mantel 検定を用いて解析した。Fisher 検定は投与群間の差を検定するために用い, Mantel 検定は最頻値以外の値を示す動物数の用量相関性を検出するために用いた。Bartlett 検定は, 投与群間の分散の均一性を検出するために用いた。有意な不均一性 (1%水準において) が認められた場合は, 対数変換を行って, より安定な分散構成が得られるか否か確認した。有意な

不均一性が認められなかった場合 (または変換により不均一性が認められなくなった場合) は, 一元配置分散分析を行った。分散に有意な不均一性が認められ, しかも変換により不均一性が排除できなかった場合は, Kruskal-Wallis の順位検定を行った。分散分析に続いて, Student の t 検定および Williams 検定で用量相関性を調べた。Kruskal-Wallis 検定に続いて, Williams 検定のノンパラメトリック検定 (Shirley 検定) を行った。

臓器重量は分散分析または共分散分析を行った。共分散分析は, 群内で臓器重量と体重の相関が10%水準において有意である場合に, 最終体重を共変数として用いて実施した。臓器重量 (または体重および臓器重量の双方) の $\log(x+1)$ 変換は, Bartlett 検定により臓器重量 (体重) のデータに分散の有意な不均一性 (1%水準において) が認められ, しかも変換後のデータの分散の不均一性が変換前よりも改善される場合に行った。

結 果

1. 一般症状

4 週間の投与期間および回復期間中, 死亡例はなかった。また, iodixanol の投与に関連した毒性症状は認められなかった。

2. 体 重 (Fig. 2)

投薬群の体重増加量は, 投与期間を通して, 対照群と同様の値を示し, 有意な差は見られなかった。回復期間では, 有意な増加が300 mgI/kg/day 群の雄で認められたが, 軽度な変化であり, 雌では有意な差は見られなかった。

3. 摂 餌 量

投薬群の摂餌量は, 投与期間および回復期間を通して, 対照群と同様の値を示し, 有意な差は見られなかった。

4. 飼料効率

投薬群および対照群の飼料効率は, 投与期間ならびに回復期間を通して, 対照群と同様の値を示し, 有意な差は見られなかった。

Fig. 2. Body weight changes in male and female rats treated intravenously with iodixanol for 4 weeks and kept untreated for 4 weeks thereafter.

5. 摂水量

投与3週目の投薬群の摂水量には、対照群と比較して、統計学的に有意な群間差は認められなかった。

6. 眼科検査

投与開始前の検査時では、毒性の評価に影響を及ぼし得る病変は認められなかった。投与4週目の検査でも、iodixanolの投与に起因する変化は認められなかった。したがって、回復期間中は検査を行わなかった。

7. 臨床検査

臨床検査は、投与4週目にすべてのラットについて、回復期間4週目に回復試験群のすべての動物について実施した。

(1) 血液学的検査 (Table 2)

Iodixanolの投与に起因すると考えられる対照群と投薬群との差は認められなかった。300 mgI/kg/day群の雌で認められた統計学的に有意なリンパ球数の減少は極めて軽度であり、毒性学的意義はない

と考えられた。

8. 生化学的検査 (Table 3)

投与4週目および回復期間4週目の検査では、対照群と投薬群のすべての差は、統計学的な有意差を示したものも含めて、極めて軽度であるか、あるいは用量との関連性が認められなかった。したがって、これらの差に毒性学的意義はないと考えられた。

9. 尿検査 (Table 4)

pHの低下が300 mgI/kg/day群の雄で投与4週目に認められ、4週間の回復期間後にはより顕著に認められた。しかし、差は軽度であり、投与4週目の値に用量との関連性が認められないことから、この影響に、毒性学的意義はないと考えられる。

10. 骨髄検査 (Table 5)

4週間投与群および回復群の動物の骨髄塗抹標本を検査した結果、投与に起因する群間差は認められなかった。細胞の形態は、いずれの塗抹標本も正常であった。

Table 2a. Group mean hematological values in male rats treated intravenously with iodixanol for 4 weeks and kept untreated for 4 weeks thereafter.

Dose level (mgI/kg/day)	Main groups				Recovery groups	
	Control	30	100	300	Control	300
No. of animals	15	10	10	15	4	5
RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	7.2 0.32	7.1 0.31	7.2 0.26	7.0 0.18	6.9 0.19	6.9 0.23
Hb (g/dl)	15.8 0.51	15.4 0.69	15.7 0.50	15.4 0.35	14.4 0.77	14.4 0.40
PCV (%)	53 2.0	52 2.0	53 1.8	52 1.2	48 1.0	48 1.4
MCHC (%)	30.0 0.50	29.8 0.46	29.8 0.36	30.0 0.46	29.9 1.89	30.0 0.68
MCV (fl)	74 1.5	73 0.9	73 1.2	74 0.9	70 0.5	69 ⁺ 0.5
WBC : Total ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	13.9 3.70	12.0 2.88	12.5 3.30	11.9 1.96	12.5 1.98	12.5 1.99
N ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1.59 0.703	1.33 0.492	1.01 0.535	1.34 0.610	1.39 0.561	1.54 0.506
L ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	12.23 3.079	10.49 2.515	11.43 2.912	10.56 1.844	10.81 1.623	10.84 2.144
E ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	DF 0.06 0.085	0.14 0.206	0.07 0.071	0.04 0.057	0.28 0.169	0.06 0.134
B ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.00 0.000	0.00 0.000	0.00 0.000	0.00 0.000	0.00 0.000	0.00 0.000
M ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	FA 0.01 0.036	0.00 0.000	0.00 0.000	0.00 0.000	0.06 0.068	0.03 0.063
Plts ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1,207 145.9	1,367 267.0	1,277 233.2	1,241 98.4	1,067 332.6	1,224 94.9

Each value represents mean (upper) or S.D. (lower).

Levels of significance :

Williams' test on treatment phase : No significant differences noted,

Student's *t*-test on recovery phase : ⁺ $P < 0.05$ in comparison with control.

DF : Distribution-free methods of analysis used.

FA : Frequency analysis used.

Table 2b. Group mean hematological values in female rats treated intravenously with iodixanol for 4 weeks and kept untreated for 4 weeks thereafter.

Dose level (mgI/kg/day)	Main groups				Recovery groups	
	Control	30	100	300	Control	300
No. of animals	15	10	10	15	5	5
RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	7.0 0.25	7.1 0.22	7.0 0.25	6.9 0.26	6.8 0.32	6.6 0.25
Hb (g/dl)	15.3 0.41	15.1 0.57	15.2 0.38	14.9 0.57	14.6 0.39	13.8 1.31
PCV (%)	51 1.6	52 1.7	52 1.6	51 1.7	48 2.1	47 1.9
MCHC (%)	29.8 0.40	29.3 0.31	29.6 0.47	29.6 0.50	30.4 0.58	29.4 1.75
MCV (fl)	74 0.8	73 1.1	73 1.0	73 1.5	71 1.1	71 1.8
WBC : Total ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	8.9 1.55	8.5 1.34	8.0 1.59	7.6 2.22	7.4 0.83	8.9 2.15
N ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1.01 0.696	0.68 0.311	0.68 0.304	1.00 0.546	0.86 0.305	1.19 0.490
L ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	7.84 1.311	7.75 1.327	7.23 1.703	6.51* 1.801	6.43 1.004	7.63 1.932
E ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.04 0.051	0.05 0.109	0.06 0.072	0.05 0.055	0.06 0.063	0.05 0.050
B ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.00 0.000	0.00 0.000	0.00 0.000	0.00 0.000	0.00 0.000	0.00 0.000
M ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	FA 0.00 0.018	0.01 0.022	0.01 0.019	0.01 0.037	0.01 0.027	0.03 0.039
Plts ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1,356 226.2	1,311 308.9	1,230 115.0	1,421 309.3	976 99.3	1,151 215.9

Each value represents mean (upper) or S.D. (lower).

Levels of significance :

Williams' test on treatment phase : * $P < 0.05$ in comparison with control,

Student's *t*-test on recovery phase : No significant differences noted.

FA : Frequency analysis used.

Table 3a. Group mean biochemical values in male rats treated intravenously with iodixanol for 4 weeks and kept untreated for 4 weeks thereafter.

Dose level (mgI/kg/day)	Main groups				Recovery groups	
	Control	30	100	300	Control	300
No. of animals	15	10	10	15	5	5
Glucose (mg/dl)	84	85	83	85	117	131
	8.4	6.7	10.3	12.3	15.4	22.6
Protein (g/dl)	6.5	6.5	6.5	6.4	6.6	6.9
	0.18	0.26	0.19	0.21	0.44	0.18
Alb (g/dl)	3.3	3.1**	3.1**	3.1**	3.3	3.3
	0.12	0.16	0.11	0.10	0.11	0.11
Glob (g/dl)	3.2	3.4	3.4	3.3	3.3	3.6
	0.22	0.22	0.17	0.20	0.34	0.11
Urea Nitr (mg/dl)	13	11	12	13	DF 16	15
	1.3	1.8	2.1	1.5		0.4
Creatinine (mg/dl)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6
	0.04	0.05	0.05	0.04	0.08	0.04
AP (mU/ml)	287	280	299	298	196	184
	52.5	79.9	60.5	79.1	34.3	31.8
GPT (mU/ml)	25	23	24	23	30	30
	3.9	3.5	3.8	2.9	2.6	3.2
GOT (mU/ml)	59	59	59	58	75	65
	7.4	6.5	7.7	9.1	23.2	9.0
LDH (mU/ml)	DF 200	206	185	229	433	246
	33.4	102.1	18.6	207.2	374.5	68.5
γ GT (mU/ml)	NA <2	3	2	<2	1	<1
		1.2	0.5		0.0	
OCT (mU/ml)	2.5	2.7	3.1	2.6	4.2	7.5 ⁺
	0.77	0.88	1.18	1.29	0.91	2.17
CPK (mU/ml)	199	194	175	207	528	535
	82.8	43.7	46.6	114.7	348.0	540.5

Each value represents mean (upper) or S.D. (lower).

Levels of significance :

Williams' test on treatment phase : ** $P < 0.01$ in comparison with control,

Student's *t*-test on recovery phase : ⁺ $P < 0.05$ in comparison with control.

DF : Distribution-free methods of analysis used.

NA : Data not analyzed due to presence of censored values.

Table 3a. continued.

Dose level (mgI/kg/day)	Main groups				Recovery groups	
	Control	30	100	300	Control	300
No. of animals	15	10	10	15	5	5
Bilirubin (mg/dl)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	0.05	0.05	0.05	0.05	0.04	0.05
Na (mEq/l)	142	141	141	141	140	140
	1.7	1.5	0.7	1.2	1.5	1.8
K (mEq/l)	3.7	3.7	3.7	3.8	4.3	4.0
	0.32	0.30	0.27	0.43	0.49	0.36
Ca (mEq/l)	5.5	5.4*	5.4**	5.3**	5.4	5.5
	0.12	0.11	0.15	0.13	0.11	0.15
P (mEq/l)	5.2	4.7**	4.6**	4.8**	4.2	4.1
	0.42	0.28	0.29	0.32	0.16	0.30
Cl (mEq/l)	99	99	99	99	99	99
	1.2	1.9	1.2	1.1	1.6	1.5
Chol (mg/dl)	81	83	80	79	81	75
	13.5	15.0	7.7	10.5	15.5	3.9
Triglyc (mg/dl)	98	113	126	102	143	131
	22.7	16.7	18.8	19.1	28.6	35.6
Ph Lipid (mg/dl)	136	138	136	133	148	141
	18.3	21.3	10.2	16.9	28.0	14.6
Uric Acid (mg/dl)	1.3	1.1	1.4	1.3	1.1	0.9
	0.18	0.11	0.17	0.37	0.24	0.11
T ₃ (ng/dl)	42	36	43	44	41	34
	9.3	6.3	8.8	11.5	11.0	5.5
T ₄ (ng/dl)	3.4	3.2	3.4	3.1*	3.0	2.8
	0.36	0.36	0.37	0.29	0.27	0.13

Each value represents mean (upper) or S.D. (lower).

Levels of significance :

Williams' test on treatment phase : * $P < 0.05$ in comparison with control,

** $P < 0.01$ in comparison with control.

Student's *t*-test on recovery phase : No significant difference noted.

Table 3b. Group mean biochemical values in female rats treated intravenously with iodixanol for 4 weeks and kept untreated for 4 weeks thereafter.

Dose level (mgI/kg/day)	Main groups				Recovery groups	
	Control	30	100	300	Control	300
No. of animals	15	10	10	15	5	5
Glucose (mg/dl)	81	82	83 [#]	82	112	99 ⁺
	9.4	9.7	11.6	7.8	10.4	7.0
Protein (g/dl)	6.7	6.6	6.7	6.7	6.9	6.8
	0.32	0.29	0.19	0.22	0.27	0.55
Alb (g/dl)	3.3	3.3	3.3	3.3	DF 3.6	3.5
	0.16	0.19	0.11	0.20	0.04	0.32
Glob (g/dl)	3.5	3.3	3.4	3.5	3.3	3.3
	0.26	0.17	0.13	0.29	0.24	0.24
Urea Nitr (mg/dl)	19	19	17	18	23	23
	3.9	2.3	3.1	3.9	2.7	4.6
Creatinine (mg/dl)	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.5
	0.05	0.04	0.05	0.06	0.11	0.08
AP (mU/ml)	210	225	225	226	180	152
	47.1	61.8	43.7	41.7	38.5	35.4
GPT (mU/ml)	DF 25 (17)	18	21	18	27	23
	19.9 (3.7)	2.8	3.6	2.8	6.5	3.6
GOT (mU/ml)	DF 65 (53)	58	59	62*	60	69
	30.5 (6.9)	3.4	6.1 [*]	6.4 [**]	6.1	11.9
LDH (mU/ml)	DF 255 (187)	224	189	185	308	395
	183.5 (39.4)	79.9	44.5	90.7	201.1	273.0
γ GT (mU/ml)	NA <1	<1	<1	<1	2	1
					0.5	0.4
OCT (mU/ml)	5.2 (3.1)	3.5	2.6	2.4*	3.9	3.4
	5.93 (1.89)	1.54	1.35	1.21	2.16	1.89
CPK (mU/ml)	146	191	153	149	289	418
	53.4	32.1	34.3	33.2	184.3	255.2

Each value represents mean (upper) or S.D. (lower).

Levels of significance :

Williams' test on treatment phase : * $P < 0.05$ in comparison with control,

** $P < 0.01$ in comparison with control.

Student's *t*-test on recovery phase : + $P < 0.05$ in comparison with control.

DF : Distribution-free methods of analysis used (on data including the two animals only-see below).

NA : Data not analyzed due to presence of censored values.

( ) : Mean or S.D. excluding 2 animals which showed unusually high values.

[ ] : Statistical significance (where different) in comparison with the control data omitting the 2 animals above.

: N=9.

Table 3b. continued.

Dose level (mgI/kg/day)	Main groups				Recovery groups	
	Control	30	100	300	Control	300
No. of animals	15	10	10	15	5	5
Bilirubin (mg/dl)	FA 0.2	0.2	0.2	0.2	DF 0.2	0.1 ⁺⁺
	0.03	0.04	0.05	0.05	0.00	0.00
Na (mEq/l)	140	140	141	141	139	140
	1.0	1.4	0.9	1.4	0.8	1.1
K (mEq/l)	3.8	3.9	3.8	3.6	3.7	3.9
	0.62	0.37	0.39	0.29	0.30	0.31
Ca (mEq/l)	5.5	5.4	5.4	5.3**	5.4	5.2
	0.13	0.14	0.06	0.11	0.15	0.23
P (mEq/l)	4.5	4.2	4.2	4.1*	3.3	3.5
	0.66	0.38	0.28	0.29	0.15	0.37
Cl (mEq/l)	100	100	101	102**	100	103 ⁺⁺
	1.5	2.0	1.5	1.3	0.5	1.6
Chol (mg/dl)	97	86	102	92	94	83
	14.3	7.9	15.6	13.4	11.4	15.5
Triglyc (mg/dl)	86	76	80	88	113	76
	36.3	16.7	25.8	67.9	46.4	14.1
Ph Lipid (mg/dl)	181	166	181	169	211	182
	25.5	19.2	26.6	26.4	21.0	25.4
Uric Acid (mg/dl)	1.3	1.3	1.3	1.2	1.1	1.0
	0.25	0.27	0.18	0.28	0.15	0.27
T ₃ (ng/dl)	55	49	55	50	63	54
	12.9	5.1	6.7	6.5	12.7	14.0
T ₄ (ng/dl)	2.5	2.5	2.9	2.8	2.4	2.2
	0.50	0.47	0.43	0.48	0.61	0.65

Each value represents mean (upper) or S.D. (lower).

Levels of significance :

Williams' test on treatment phase : * $P < 0.05$ in comparison with control,

** $P < 0.01$ in comparison with control.

Student's *t*-test on recovery phase : ⁺⁺ $P < 0.01$ in comparison with control.

DF : Distribution-free methods of analysis used.

FA : Frequency analysis used.

Table 4. Group mean urinalysis values in male and female rats treated intravenously with iodixanol for 4 weeks and kept untreated for 4 weeks thereafter.

	Dose level (mgI/kg/day)	Main groups				Recovery groups	
		Control	30	100	300	Control	300
Male	No. of animals	15	10	10	15	5	5
	Volume (ml)	6.6 2.35	5.7 1.57	7.0 2.92	7.4 2.17	8.5 2.73	7.4 3.04
	pH	DF 6.6 0.37	6.7 0.13	6.7 0.23	6.5** 0.12	7.3 0.17	6.9 ⁺⁺ 0.11
	SG	1,028 5.7	1,030 3.6	1,027 3.9	1,029 5.0	1,026 2.4	1,030 8.7
	Protein (mg/dl)	DF 100 15.6	128 100.9	142 105.8	103 15.6	114 13.5	124 25.2
	No. of animals	15	10	10	15	5	5
	Volume (ml)	5.6 2.46	5.5 2.03	4.5 2.15	4.5 1.35	4.5 2.28	4.0 1.74
Female	pH	6.2 0.14	6.3 0.26	6.2 0.26	6.1 0.24	6.5 0.30	6.3 0.11
	SG	1,030 5.7	1,028 5.2	1,031 4.0	1,033 6.0	1,036 7.4	1,043 14.1
	Protein (mg/dl)	44 9.7	43 9.3	42 5.7	47 9.7	64 17.6	70 17.2
	No. of animals	15	10	10	15	5	5

Each value represents mean (upper) or S.D. (lower).

Levels of significance :

Williams' test on treatment phase : ** $P < 0.01$ in comparison with control,

Student's *t*-test on recovery phase : ⁺⁺ $P < 0.01$ in comparison with control.

DF : Distribution-free methods of analysis used.

Table 5a. Group mean myelogram values in male rats treated intravenously with iodixanol for 4 weeks and kept untreated for 4 weeks thereafter.

Dose level (mgI/kg/day)	Main groups				Recovery groups	
	Control	30	100	300	Control	300
No. of animals	10	10	10	9	4	5
Myelo (%)	1.4	1.0	1.4	1.3	1.0	1.0
Pro Myero (%)	1.0	0.7	0.6*	0.3**	1.3	0.6
NMC (%)	5.3	4.8	6.0	6.5	6.9	6.0
NMMC (%)	10.9	11.0	9.4	10.7	14.8	12.2
Neut Poly (%)	11.7	12.1	11.3	10.7	16.0	14.3
E (%)	1.9	1.6	2.0	2.0	2.6	2.5
B (%)	0.4	0.3	0.4	0.2	0.8	0.9
Total My (%)	32.4	31.4	30.9	31.7	43.3	37.4
Pro Eryb (%)	2.0	1.9	1.7	2.2	1.3	1.2
Early Norb (%)	6.5	7.2	7.7	6.9	4.6	4.8
Int Norb (%)	17.0	17.9	16.7	15.9	13.4	13.3
Late Norb (%)	4.1	4.4	6.7**	5.8**	5.0	5.5
Total Er (%)	29.5	31.3	32.8	30.9	24.3	24.8
L (%)	37.6	36.9	35.8	36.7	31.6	37.4
M (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Plas (%)	0.5	0.4	0.5	0.6	0.8	0.3
Mega (%)	FA 0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
Other (%)	FA 0.1	0.1	0.1	0.1	FA 0.1	0.1
My:Er ratio	1.10	1.04	0.97	1.07	1.81	1.63

Levels of significance :

Williams' test on treatment phase : * $P < 0.05$ in comparison with control,

** $P < 0.01$ in comparison with control.

Student's *t*-test on recovery phase : No significant differences noted.

FA : Frequency analysis used.

Table 5b. Group mean myelogram values in female rats treated intravenously with iodixanol for 4 weeks and kept untreated for 4 weeks thereafter.

Dose level (mgI/kg/day)	Main groups				Recovery groups	
	Control	30	100	300	Control	300
No. of animals	10	10	10	10	3	5
Myelo (%)	1.4	1.2	1.1	1.0	1.0	1.4
Pro Myero (%)	0.6	0.6	0.7	0.5	1.3	0.9
NMC (%)	6.2	6.7	5.6	5.2	7.3	6.8
NMMC (%)	10.5	9.6	9.6	8.6*	12.7	15.7
Neut Poly (%)	11.2	8.1	10.8	9.5	9.8	12.7
E (%)	1.7	2.2	2.0	2.1	1.7	3.3
B (%)	0.6	0.4	0.5	0.3	0.3	0.4
Total My (%)	32.1	28.7	30.2	27.0**	34.2	41.2
Pro Eryb (%)	1.8	1.6	1.8	1.7	0.8	1.1
Early Norb (%)	6.9	8.4	8.5	9.1*	6.3	3.5 ⁺
Int Norb (%)	18.8	20.7	17.2	20.2	13.0	13.9
Late Norb (%)	6.3	6.1	7.6	6.6	5.2	3.9
Total Er (%)	33.8	36.6	35.0	37.6	25.3	22.4
L (%)	33.6	34.4	34.3	34.5	39.2	34.8
M (%)	FA 0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
Plas (%)	0.7	0.4	0.5	0.5	1.2	1.4
Mega (%)	FA 0.0	0.0	0.0	0.3	0.0	0.0
Other (%)	FA 0.0	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2
My:Er ratio	0.97	0.81	0.88	0.74	DF 1.35	1.89 ⁺

Levels of significance :

Williams' test on treatment phase : * $P < 0.05$ in comparison with control,** $P < 0.01$ in comparison with control.Student's *t*-test on recovery phase : ⁺ $P < 0.05$ in comparison with control.

DF : Distribution-free methods of analysis applied.

FA : Frequency analysis used.

11. 臓器重量 (Table 6)

4週間投与群および回復群の動物の臓器重量を評価した結果、投与に起因する群間差は認められなかった。統計学的に有意差を示すものも含めて、対照群との差はいずれも極めて軽度であるか、あるいは用量との関連性が見られず、毒性学的意義はないと考えられる。

12. 剖 検

4週間の投与期間後または4週間の回復期間後のラットの剖検により、iodixanolの投与に起因した変化は認められなかった。

13. 病理組織学的検査 (Table 7, 8)

投与に関連した変化は腎にのみ認められた。

微小な近位尿細管細胞質内空胞形成が、4週間の投与期間終了時に100 mgI/kg/day 群の雄10例中2例および雌10例中4例と300 mgI/kg/day 群の雌雄各10例の全動物に認められた。上記の病変は、回復期間終了時では300 mgI/kg/day 群の雄5例中2例および雌5例中2例に認められた。

30 mgI/kg/day 群のラットの腎に病変は認められなかった。

その他に病理組織学的変化が認められたが、いず

Table 6a. Group mean organ weights in male rats treated intravenously with iodixanol for 4 weeks and kept untreated for 4 weeks thereafter.

Dose level (mgI/kg/day)	Main groups				Recovery groups	
	Control	30	100	300	Control	300
No. of animals	10	10	10	10	5	5
Body weight (g)	331	312	321	322	411	431
Brain (g)	1.95	1.91	1.94	1.96	1.97	2.03
Pituitary (mg)	A 13.0 (13.3)	12.4 (12.1)	11.9 (11.9)	12.5 (12.6)	13.2	12.1
Thyroids (mg)	19.6	17.1	17.0	17.4	A 23.3 (21.6)	18.1 (19.8)
Heart (g)	A 1.21 (1.24)	1.19 (1.15)	1.17 (1.17)	1.13 (1.14)	1.32	1.45 ⁺
Lungs (g)	A 1.34 (1.36)	1.22* (1.20)	1.24* (1.23)	1.24* (1.25)	1.39	1.38
Liver (g)	A 18.4 (18.9)	16.6 (16.2)	18.0 (17.9)	17.0* (17.0)	DF 19.3	22.5
Spleen (g)	A 0.70 (0.71)	0.68 (0.66)	0.63 (0.63)	0.62* (0.62)	0.63	0.66
Kidneys (g)	A 2.51 (2.54)	2.55 (2.51)	2.42 (2.42)	2.56 (2.56)	2.50	2.97
Adrenals (mg)	53.8	54.0	51.5	50.8	51.5	60.5 ⁺⁺
Prostate (g)	0.701	0.694	0.693	0.735	0.874	0.887
Testes (g)	3.04	3.04	3.05	3.11	3.34	3.05
Epididymides (g)	0.82	0.79	0.79	0.83	1.11	1.09

Levels of significance :

Williams' test on treatment phase : * $P < 0.05$ in comparison with control,

Student's *t*-test on recovery phase : + $P < 0.05$ in comparison with control,

++ $P < 0.01$ in comparison with control.

DF : Distribution-free methods of analysis used.

A : Data adjusted for bodyweight as covariant during statistical analysis ; unadjusted means are shown in parentheses.

Table 6b. Group mean organ weights in female rats treated intravenously with iodixanol for 4 weeks and kept untreated for 4 weeks thereafter.

Dose level (mgI/kg/day)	Main groups				Recovery groups	
	Control	30	100	300	Control	300
No. of animals	10	10	10	10	5	5
Body weight (g)	207	210	209	208	243	232
Brain (g)	A 1.81 (1.81)	1.82 (1.82)	1.80 (1.80)	1.82 (1.82)	1.88	1.79
Pituitary (mg)	A 13.1 (13.0)	13.9 (14.0)	15.8* (15.8)	14.3* (14.3)	A 15.8 (17.2)	15.0 (13.5)
Thyroids (mg)	16.1	16.2	15.3	16.0	DF 13.0	15.1
Heart (g)	A 0.83 (0.82)	0.88 (0.88)	0.86 (0.86)	0.86 (0.86)	0.94	0.94
Lungs (g)	A 1.07 (1.06)	1.02 (1.02)	1.01 (1.01)	1.04 (1.04)	1.07	0.97 ⁺
Liver (g)	A 10.3 (10.2)	9.9 (10.0)	9.9 (9.9)	10.5 (10.5)	A 9.8 (10.0)	9.6 (9.4)
Spleen (g)	0.48	0.52	0.51	0.48	0.44	0.37
Kidneys (g)	A 1.78 (1.77)	1.71 (1.72)	1.69 (1.69)	1.72 (1.72)	A 1.72 (1.77)	1.73 (1.67)
Adrenals (mg)	A 60.7 (60.4)	56.9 (57.3)	59.2 (59.2)	54.5 (54.4)	65.0	55.9
Uterus (g)	0.51	0.45	0.44	0.57	A 0.52 (0.55)	0.47 (0.44)
Ovaries (mg)	A 74.9 (74.6)	79.8 (80.2)	74.3 (74.4)	75.6 (75.5)	73.7	76.1

Levels of significance :

Williams' test on treatment phase : * $P < 0.05$ in comparison with control,Student's *t*-test on recovery phase : ⁺ $P < 0.05$ in comparison with control.

DF : Distribution-free methods of analysis applied.

A : Data adjusted for bodyweight as covariant during statistical analysis ; unadjusted means are shown in parentheses.

Table 7. Summary of microscopic findings in male and female rats treated intravenously with iodixanol for 4 weeks.

Sex	Male				Female			
	Control	30	100	300	Control	30	100	300
Animals completed	10	10	10	10	10	10	10	10
Kidneys								
Examined	10	10	10	10	10	10	10	10
No abnormality detected	10	9	8	0	10	8	6	0
Hydronephrosis	0	1	0	0	0	2	1	0
Cytoplasmic vacuolation in proximal tubules (Total)	0	0	2	10	0	0	4	10
Minimal	0	0	2	10	0	0	4	10

Table 8. Summary of microscopic findings in male and female rats treated intravenously with iodixanol for 4 weeks and kept untreated for 4 weeks thereafter.

Sex	Male		Female	
Dose level (mgI/kg/day)	Control	300	Control	300
Animals completed	5	5	5	5
Kidneys				
Examined	5	5	5	5
No abnormality detected	5	3	5	3
Cytoplasmic vacuolation in proximal tubules (Total)	0	2	0	2
Minimal	0	2	0	2

れも本系統に通常見られる自然発生的なものであり、毒性学的意義はないものと考えられた。

総括および考察

各群雌雄各10匹の CrI: CD (SD) BR ラットに、非イオン性ダイマー型等浸透圧ヨード X 線造影剤である iodixanol を30, 100または300 mgI/kg/day の投与量で4週間静脈内投与し、その毒性を検討した。さらに雌雄各5匹のラットに300 mgI/kg/day を4週間投与した後、4週間休薬して、回復性を調べた。

その結果、iodixanol の毒性を示す臨床症状は観察されなかった。体重増加量、摂餌量、臨床検査、眼科検査、臓器重量、骨髄像および剖検において、投薬の影響は認められなかった。

投薬に関連した変化が、組織学的に腎にのみ認められた。即ち、微小な近位尿細管細胞質内空胞形成が、投与期間終了時に100 mgI/kg/day 群の少数例および300 mgI/kg/day 群の全例に観察された。この変化は4週間の休薬後でも300 mgI/kg/day 群の雌雄の各5例中2例に見られたが、発生頻度は低下し、回復する傾向が認められた。

腎近位尿細管の空胞化は、種々のヨード X 線造影剤の静注後に観察される可逆性の変化であり (Ralston *et al.*, 1989; Morisetti *et al.*, 1994; 古野ら, 1993; 石田ら, 1994), mannitol, sucrose および dextran などの静注後にも観察されている

(Maunsbach *et al.*, 1962)。ヨード X 線造影剤によるこの変化は、尿細管中に排泄された造影剤が endocytosis により細胞内に取り込まれて空胞を形成したものであり、その後 exocytosis により尿細管腔に徐々に排泄されると考えられている (Battenfeld *et al.*, 1991; Nordby *et al.*, 1990)。また、この変化は、腎機能の変化とは相関しないことが報告されている (Moreau *et al.*, 1980)。本試験においても、空胞化以外の変化は腎に観察されず、尿検査および血液生化学検査において腎機能パラメーターにも変化は見られていないことから、この変化の毒性学的意義は少ないものと考えられる。また、本薬剤をヒトに1.2 gI/kg 投与した場合、糸球体機能には変化は見られず、投与後早期に認められた一過性の尿細管機能の変化は、非イオン性モノマー型の造影剤である iopentol および iopamidol よりも軽度であることが報告されている (Jacobsen *et al.*, 1992)。

なお、本薬剤は含ヨウ素化合物であるが、血清の T₃ および T₄ に変化は見られず、組織学的にも甲状腺に変化は観察されなかった。

以上より、本試験において認められた投薬に関連する唯一の変化は、100 mgI/kg/day 以上の用量で観察された腎近位尿細管の細胞質内空胞形成であり、この変化は、4週間の休薬により回復傾向が認められた。30 mgI/kg/day では、投薬に起因する変化は観察されなかった。

要 約

非イオン性ダイマー型の等浸透圧ヨード X 線造影剤である iodixanol を 30, 100 および 300 mgI/kg/day の用量でラットに 4 週間静脈内投与し, 毒性学的影响を検討するとともに, その後 4 週間休薬して回復性を検討した。

その結果, 死亡は認められず, 臨床症状, 体重, 摂餌量, 臨床検査, 眼科検査, 臓器重量および剖検では投薬に起因した変化は観察されなかった。

組織学的検査では, 軽微な腎近位尿細管の空胞化が, 100 mgI/kg/day 群の少数例および 300 mgI/kg/day 群の全例に観察された。この変化は, 4 週間の休薬後も 300 mgI/kg/day 群で見られたが, 発生頻度は低下し, 回復する傾向が認められた。

文 献

Battenfeld, R., Khater, A. R., Drommer, W., Guenzel, P. and Kaup, F.-J. (1991): Ioxaglate-induced light and electron microscopic alterations in the renal proximal tubular epithelium of rats. *Invest. Radiol.*, **26**, 35-39.

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** (Suppl.), 17-37.

石田小津枝, 岩井克己, 児玉直己(1994): Iopromide の毒性研究—ラットにおける 5 週間反復投与毒性試験—.

Prog. Med., **14** (Suppl. 1), 1041-1055.

Jacobsen, J. A., Lundby, B., Kristoffersen, D. T., Borch, K. W., Hald, J. K. and Berg, K. J. (1992): Evaluation of renal function with delayed CT after injection of nonionic monomeric and dimeric contrast media in healthy volunteers. *Radiology*, **182** (2), 419-424.

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), 421-431.

Moreau, J.-F., Droz, D., Noel, L.-H., Leibowitch, J., Jungers, P. and Michel, J.-R. (1980): Tubular Nephrotoxicity of water-soluble iodinated contrast media. *Invest. Radiol.*, **15** (6), S54-S60.

Morisetti, A., Tirone, P., Luzzani, F. and de Haën, C. (1994): Toxicological safety assessment of iomeprol, a new X-ray contrast agent. *Eur. J. Radiol.*, **18** (Suppl. 1), S21-S31.

Nordby, A., Tvedt, K. E., Halgunset, J. and Haugen, A. (1990): Intracellular penetration and accumulation of radiographic contrast media in the rat kidney. *Scanning Microscopy*, **4** (3), 651-666.

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