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

大野 広志, Steven J. CROME*, 源田 百合, 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 CYNOMOLGUS MONKEYS BY REPEATED INTRAVENOUS ADMINISTRATION FOR 4 WEEKS WITH A 4-WEEK RECOVERY PERIOD

Hiroshi OHNO, Steven J. CROME*, Yuri GENDA, 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 11, 1995 ; Accepted August 19, 1995)

ABSTRACT — Groups of 3 male and 3 female wild-caught cynomolgus monkeys were given iodixanol, a radiographic contrast medium, by intravenous injection at dosage levels of 100, 300 or 1,000 mgI/kg/day for four weeks to evaluate its toxicity. An extra 2 animals of each sex were given 1,000 mgI/kg/day for 4 weeks and then retained for 4 weeks without treatment to assess recovery.

There were no deaths during the treatment period.

Bruising at the injection sites was noted clinically and macroscopically was caused in part by the injection procedure itself and in part by the viscosity of the test formulation and the size of the dose. This finding is therefore, of no toxicological significance.

No effects of treatment with iodixanol on body weights, food consumption, laboratory investigations, ophthalmoscopic examinations, organ weights or bone

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

myelograms were noted.

Cytoplasmic vacuolation of the kidney proximal tubules was noted with incidence and severity increasing with dosage level among animals given 100, 300 or 1,000 mgI/kg/day. This effect was noted not to be fully reversible at 1,000 mgI/kg/day after 4 weeks off-dose although reduced severity was noted and recovery was apparent in some animals.

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

緒 言

Iodixanol は、ノルウェーの Nycomed 社で開発された新規の非イオン性等浸透圧造影剤である。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、本剤をカニクイザルに4週間静脈内投与したので、その成績を報告する。

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]、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。本試験には、Nycomed 社で製造された濃度が320 mgI/

ml の調製液（Lot No. FF906214）を使用した。

2. 使用動物

野性捕獲したカニクイザル（*Macaca fascicularis*）を雌雄各16頭ずつ使用した。投薬開始時の推定年齢は3～7.5歳、体重は雄2.9～3.9 kg および雌2.1～3.4 kg であった。入荷する前に少なくとも7週間米国において馴化した動物を Charles River Ltd. より入手した。各動物に独自のコロニー番号を右腕に入れ墨し、飼育室に無作為に収容した。

動物は清潔で安全な環境下で、挾帯、餌箱、給水瓶保定器付き、金網床の、アルミニウムおよびステンレス製ケージで個別に飼育した。動物室は外部の影響から隔離され、室温は20～26℃の範囲に、湿度は45～70%の範囲になるように維持した。動物室内の照明は人工照明を用い、12時間周期で照明した。換気は、1時間あたり約15回の空気入れ替えになるように調整されたシステムにより行った。

各動物に標準固形飼料（サル用飼料：Special Diet Services Ltd.）を午前中あるいは投薬の約1時間後および午後に各100 g ずつ計200 g を与えた。翌朝、給餌前に前日与えた餌の残りを回収し、重量

Fig. 1. Chemical structure of iodixanol.

を測定した。また、補充飼料として麦パンおよび新鮮な果物あるいは野菜を与えた。飲料水は、採尿期間中以外は自由に摂取させた。約53 mg のビタミン C (Blackcurrant Syrup) および Cytacon (140 μ g のシアノコバラミンを含むビタミン B₁₂ 製剤, Glaxo Ltd.) を週に 1 回飲料水に添加した。飼料あるいは飲料水の中に、被験物質に影響を与える可能性のある汚染物質は含まれていなかった。投与前の 4 週の間、全ての動物の体重を測定し、体重による層化無作為抽出法を用いて各群間でばらつきがないように群分けを行った。その後、本試験で使う永久動物番号を割り当て、各動物の胸に入れ墨した。ケージ識別は、動物個体番号、用量および試験番号を記入したカラーラベルにより行った。

3. 被験物質投与

(1) 用量の設定

Iodixanol の30および100 mgI/kg/day を雌雄各 2 例のカニクイザルに 2 週間静脈内投与した予試験の結果、投薬に関連する変化は認められなかった。また、330, 1,000 および 3,000 mgI/kg/day をカニクイザルに 3 週間静脈内間歇投与 (3 回/1 週間) した試験の結果、1,000 mgI/kg/day の雌 1/3 例に腎近位尿細管の空胞化が観察された。したがって、投薬に関連する変化が認められないと考えられる 100 mgI/kg/day を低用量とし、腎近位尿細管の空胞化が観察されると考えられる 1,000 mgI/kg/day を高用量として設定した。中間用量は 100 および 1,000 mgI/kg/day のほぼ等比中項にあたる 300 mgI/kg/day 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計 4 群とし、各群に雌雄各 3 匹を配分した。また、回復群として、対照群および高用量群に雌雄各 2 匹を配分した。群の構成を Table 1 に示す。

(3) 薬液の調製

320 mgI/ml の調製液をそのまま用いた。薬液は、1 日に使用する本数のバイアル瓶を投与前に恒温水槽で 37℃ に暖めた。

(4) 投与方法および投与期間

投与は午前中のほぼ同じ時刻に、プラスチック製

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

Dose level (mgI/kg/day)	No. of animals			
	Main groups		Recovery groups	
	Male	Female	Male	Female
Control (0)	3	3	2	2
100	3	3	—	—
300	3	3	—	—
1,000	3	3	2	2

注射筒と 25 または 23 ゲージの滅菌カニューレ (Vygon Microflex Infusion Set) を用いて、1 日 1 回、週 7 日、合計 4 週間投与した。投与は、10 ml/min の投与速度で、橈側皮静脈および伏在静脈に毎日交互に行った。各動物の投与液量は、毎週 1 回動物の体重を測定し、その体重値からその後の 1 週間の容量を算出した。また、回復群の動物は、4 週間の投与期間終了後休薬して 4 週間飼育した。

4. 観察および検査

(1) 一般症状

健康状態および投薬に対する反応の全ての症状を毎日記録した。

(2) 体重測定

動物の体重は、投与開始前の 4 週間、投与期間および回復期間は週 1 回測定した。体重測定は午後 2 回目の給餌を行う前に行った。また、投与期間および回復期間終了時にも体重を測定した。

(3) 摂餌量

個々の動物について前日与えた餌 (標準固形飼料) の残量を投与期間中毎日測定した。この残餌量の記録から摂餌量を計算した。

(4) 眼科学的検査

投与開始前 1 週、投与 4 週目および回復期間終了時に、全ての動物について Keeler 直接検眼鏡を用い検査した。検査前に、各動物の瞳孔をトロピカミド点眼溶液 (Mydracyl®, Alcon Laboratories Inc.) により散大させた。投与 4 週目は投与後に検査した。眼科検査を容易にする目的で、動物に塩酸ケタミン (Vetalar®, Parke, Davis & Co.) を筋注し鎮静さ

せた。

(5) 臨床検査

投与開始前2週、投与4週目および回復期間終了時に、大腿静脈から採血した。投与4週目の採血は検査日の投与前に行った。採血前は動物を一夜絶食させた。血液サンプルは、抗凝固剤としてEDTA、クエン酸またはフッ化ナトリウムを入れた各試験管または無処置の試験管に分注し、血液学的検査、凝固系検査または生化学的検査にそれぞれ用いた。尿は、全ての動物から16時間（一晚）採集した。尿採取開始約5時間前から動物を絶水させた。

a) 血液学的検査

Ortho ELT-1500 を用いて標準 Ortho 法により、ヘマトクリット値（PCV, %）、ヘモグロビン濃度（Hb, g/dl）、赤血球数（RBC, $\times 10^6/\text{mm}^3$ ）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（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, $\times 10^3/\text{mm}^3$ ）を測定した。赤血球沈降速度（ESR, mm/hr）は Wintrobe, M. M. らの方法により、網状赤血球（Retic, %）は Dacie, J. V. らの方法により測定し、ライト変法で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, $\times 10^3/\text{mm}^3$ ）および細胞形態を光学顕微鏡により観察した。また、プロトロンビン時間（PT, s）を Quick, A. J. の方法により、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT, s）を Proctor, R. R. & Rapaport, S. I. の方法により測定した。

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、総蛋白（Protein, g/dl）、アルブミン（Alb, g/dl）、グロブリン（Glob, 総蛋白量からアルブミン量を差し引いた量, 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）、総ビリルビン（Bilirubin, mg/dl）、総コレステロール（Chol, mg/dl）、アルカリフォスファターゼ（AP, mU/ml）を、Roche Cobas 遠心分析

装置により BCL 検査キットを用いて、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）、グルコース（Glucose, ヘキソキナーゼ法, mg/dl）を、Merck 検査キットを用いて、ロイシンアミノペプチダーゼ（LAP, mU/ml）を、Amersham International 検査キットを用いて、トリヨードサイロニン（T₃, ng/dl）およびサイロキシン（T₄, $\mu\text{g/dl}$ ）を測定した。

c) 尿検査

尿量（ml）、pH は pH メーターを用いて、比重（SG, 水の値を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 Macart, M. & Gerbaut, L. の方法に準じて定量した。定性検査は、Clinitest（Ames Company, Stoke Poges, England）により総還元性物質を、Multistix（Ames Company, Stoke Poges, England）によりグルコース、ケトン、胆汁色素、ウロビリノーゲンおよび潜血を測定した。結果は、陰性は0、痕跡はTR、軽度は+、中等度は++、重度は+++と表示した。ただし、潜血は陽性または陰性だけで表示した。また、尿試料の一部を1,500 gで10分間遠心し、沈渣を鏡頭し、上皮細胞（E）、多形核白血球（P）、単核白血球（M）、赤血球（R）、細菌（O）、尿細管円柱（C）、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認められる、2＝全視野に少数認められる、3＝全視野に多数認められる）を測定した。

d) 骨髄検査

剖検時の屠殺直前に、各動物を塩酸ケタミン（Vetalar®）の筋注で麻酔し、全ての動物の胸骨から骨髄穿刺針により骨髄を採取し、ライト染色を施した骨髄塗抹標本を作製した。各種骨髄細胞（骨髄芽球：Myelo, 前骨髄球：Pro Myelo, 好中性骨髄球：NMC, 好中性後骨髄球：NMMC, 多核好中球：Neut Poly, 全好酸球：E, 全好塩基球：B, 顆粒球系細胞総数：Total My, 前正赤芽球：Pro-Eryb, 好塩基性正赤芽球：Early Norb, 多染性正赤芽球：Int Norb, 正染性正赤芽球：Late Norb, 全赤芽球

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) を全有核細胞に対する百分率で表示した。また、骨髓細胞：赤芽球系細胞比：My:Er を算出した。

(6) 剖 検

4 週間の投与終了後または 4 週間の回復期間終了後に、動物を致死量のペントバルビタールにより麻酔後、直ちに頸動脈を切断して放血により屠殺した。その後動物を解剖し、各組織の肉眼所見を観察した。屠殺した動物から、副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、下垂体、脾臓、胸腺、甲状腺、子宮あるいは前立腺（精嚢を含む）、卵巣あるいは精巣（精巣上体を含む）を摘出し、脂肪を除去した後、重量を測定した。なお、一对の臓器は左右別々に重量を測定した。

(7) 病理組織学的検査

肉眼的に変化を示した組織と共に、下記の組織の一部（あるいは臓器全体）を、10%緩衝ホルマリン液に保存した。ただし、眼球はダビッドソン液に保存し、肝と腎の一部はフォルモールカルシウム液で固定した。組織検査用の標本は、固定した組織をパラフィンに包埋し、4 μm に薄切後、ヘマトキシリン-エオジンで染色した。さらに、腎については過ヨウ素酸-Schiff 試薬（PAS）反応を施した。フォルモールカルシウム液で固定した肝および腎の凍結標本は12 μm に薄切し、Oil Red O（ORO）染色により脂肪を染色した。

全例の動物について、下記の組織の組織検索を行った。

副腎、消化管（食道、胃体部および胃幽門部、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸および直腸）、大動脈（大動脈弓部および腹大動脈）、脳（大脳皮質、視床核、中脳、延髄および小脳）、眼（視神経を含む）、大腿骨（関節を含む）、胆嚢、心臓、投与部位、腎臓、涙腺、肝臓、気管支を含む肺、リンパ節（頸リンパ節および腸間膜リンパ節）、乳腺、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、唾液腺（下顎腺）、坐骨神経、精嚢、骨格筋、皮膚、脊髄（頸部、胸部および腰部）、脾臓、胸骨、精巣（精巣上体を含む）、胸腺、甲状腺（副甲状腺を含む）、舌、気管、膀胱、子宮および膣。

5. 統計処理

統計処理は、摂餌量および体重以外のデータは、例数を増して検出力を高めるために、雌雄をまとめて同一群として行った。

最頻値の出現頻度が75%未満の場合（例えば、ある特定の値に偏っていないデータの場合など）、次の順序に従って統計解析を行った。群間の分散の均一性を検討するために、Bartlett 検定を行った。有意な分散の不均一性が認められた場合は（有意水準1%）、log 変換を行い、分散の均一性が得られればその値を用いた。また、log 変換によっても分散の均一性が得られない場合、平方根変換を行った。有意な分散の不均一性が認められなかった場合（あるいは上記の変換によって満足できる分散性の均一性が得られた場合）、分散分析で検定した。満足できる変換が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（投薬前および休薬期間中のデータ）および投与期間中の用量依存的な反応には Williams 検定を用いた。同様に、Kruskal-Wallis の順位検定に続いて、*t* 検定および Williams 検定のノンパラメトリック検定を行った。

最頻値の出現頻度が75%あるいはそれ以上の項目の場合、各群の中の最頻値を示す動物数と最頻値から外れている動物数を Fisher の正確検定あるいは Mantel 検定を用いて検定した。Fisher の検定法は群間の違いを直接検定する場合に用い、一方、Mantel 検定は最頻値から外れている動物数の用量依存性を検討するときのみ用いた。臓器重量のデータは分散分析あるいは共分散分析を行った。共分散分析は最終体重を用いて行い、同一群内で臓器重量と体重が10%の有意水準で関連性があるときには共分散とした。Bartlett 検定によって1%の有意水準で臓器重量（体重）のデータの分散の不均一性が認められ、なおかつ変換後のデータが変換前のデータより分散の均一性が良い場合、臓器重量（あるいは体重と臓器重量の両方）のデータを $\log(x+1)$ の計算式で変換した。群間の比較は Williams 検定を用いた。

結 果

1. 臨床症状

投与期間および回復期間中に死亡は観察されなかった。

投与部位および周辺部の挫傷が、投与期間中に対照群を含むすべての群の大部分の動物に認められた。重度な挫傷が、1,000 mgI/kg/day 群の複数の動物で、特に1例の雌においてしばしば認められた。この変化は、重度を示した雌1例以外では休薬期間中に回復した。1,000 mgI/kg/day 群の動物の投与部位におけるより顕著な反応には、iodixanol の粘性が一部関与していると考えられる。Iodixanol の投与による全身性の影響はないと考えられることから、この所見に毒性学的意義はないものと考えられた。

その他には、投薬に起因すると考えられる症状は観察されなかった。

2. 体重 (Fig. 2, 3)

体重には、投薬に関連する影響はみられなかった。投与期間を通して、投薬群の体重増加量の群平均値は対照群とほぼ同一であった。回復期間中に対照群の動物を含む一部の動物に軽度の体重の減少が認められたが、毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。

3. 摂餌量

投与期間中の摂餌量には投薬に関連する影響はみられなかった。回復期間中の投薬群の群平均値は投与開始前の値とほぼ等しく、同等の値を維持した。

4. 眼科学的検査

投与開始前の検眼時に、毒性作用の評価に影響を及ぼす可能性のある病変は認められなかった。

投与4週目および回復期間終了時に実施した検査において、投与に起因すると思われる病変は認められなかった。

Body weight (kg)

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

Fig. 3. Body weight changes in female monkeys treated intravenously with iodixanol for 4 weeks and kept untreated for 4 weeks thereafter.

5. 臨床検査

投与開始前, 投与4週目および回復期間終了時に, 全ての動物で臨床検査を実施した。

(1) 血液検査 (Table 2)

投与開始前に測定した血液学的検査値に, 異常は認められなかった。

投与4週目の検査時に, iodixanolの投与に起因する影響は認められなかった。プロトロンビン時間の群平均値の統計学的に有意な増加が1,000 mgI/kg/day群でみられたが, 投与に関連した一定の傾向はなく, 毒性学的意義はないと考えられた。

回復期間終了時の対照群および1,000 mgI/kg/day群の値はほぼ等しかった。

(2) 生化学的検査 (Table 3)

投与開始前の検査時に群平均値の差が認められたが, 個別値を検討した結果, すべてが正常の範囲内であった。

投与4週目の検査時に, iodixanolの投与に起因

する影響は認められなかった。

回復期間終了時の対照群および1,000 mgI/kg/day群の値はほぼ等しかった。

(3) 尿検査 (Table 4)

投与開始前に検査した各値に, 異常は認められなかった。

投与4週目の検査時に, iodixanolの投与に起因する影響は認められなかった。

回復期間終了時の対照群および1,000 mgI/kg/day群の値はほぼ等しかった。

(4) 骨髓検査 (Table 5)

屠殺直前に得た骨髓標本の検査では, 投薬に関連する変化はみられなかった。

投与期間終了時の1,000 mgI/kg/day群の好塩基球数の群平均値は対照群に対して有意に高い値 ($P < 0.05$)を示したが, 個別値について検討した結果, いずれも正常の範囲内であった。4週間の回復期間終了時における1,000 mgI/kg/day群の好塩基性赤芽

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

Dose level mgI/kg/day	No of animals	ESR mm/1hr	RBC ×10 ⁶ /mm ³	Hb g/dl	PCV %	MCHC %	MCV fl	Retic %
Week -2								
Control	10	0	DF 5.3	10.8	39	28.0	73	<2.0
		0.7	0.36	0.62	1.8	0.88	4.1	
100	6	1	5.5	11.2	40	28.1	73	<2.0
		1.6	0.47	0.80	2.8	0.36	2.7	
300	6	0	5.8	11.2	40	28.3	69 ⁺	<2.0
		0.5	0.77	0.64	2.4	0.77	5.4	
1,000	9	0	5.5	11.3	40	28.2	73	<2.0
		0.5	0.44	0.93	2.7	0.71	2.4	
Week 4								
Control	10	FA 0	5.4	11.1	35	31.8	65	<2.0
		0.9	0.39	0.63	1.8	0.73	4.6	
100	6	0	5.6	11.6	37	31.7	66	<2.0
		0.4	0.50	1.05	2.6	0.77	3.7	
300	6	0	5.8	11.3	35	32.0	62	<2.0
		0.0	0.73	0.63	1.8	0.48	6.7	
1,000	10	0	5.4	11.4	36	31.6	67	<2.0
		0.7	0.44	0.98	2.7	0.68	3.4	
Week 8								
Control	4	0	5.5	11.8	39	30.2	72	<2.0
		0.0	0.31	0.30	0.8	1.26	2.9	
1,000	4	0	5.9	12.2	42	29.2	72	<2.0
		0.0	0.94	1.61	4.9	0.83	4.0	

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

Data for males and females were combined prior to statistical analysis.

Levels of significance :

⁺ $P < 0.05$ in comparison with control on pre-dose data (Student's *t*-test).

No statistically significant differences noted in Week 4 data (Williams' test) or Week 8 data (Student's *t*-test).

FA : Frequency analysis used.

DF : Distribution-free methods of analysis used.

Table 2. continued.

Dose level mgI/kg/day	No of animals	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)						Plts $\times 10^3/\text{mm}^3$	PT s	APTT s
		Total	N	L	E	B	M			
Week -2										
Control	10	7.8	3.58	4.02	0.16	0.03	0.03	349	10.1	19.4
		2.56	1.560	2.313	0.188	0.040	0.039	81.4	0.39	1.78
100	6	9.6	4.66	4.59	0.25	0.02	0.06	312	9.9	21.6
		4.90	5.347	1.164	0.207	0.037	0.075	99.2	0.45	2.72
300	6	7.8	2.94	4.59	0.16	0.03	0.06	353	9.9	20.0
		1.49	0.857	1.755	0.113	0.039	0.071	75.3	0.49	1.38
1,000	9	8.9	3.53	4.98	0.25	0.03	0.09	378	10.1	20.4
		1.92	1.683	1.403	0.244	0.050	0.079	107.9	0.28	2.15
Week 4										
Control	10	9.6	3.17	5.99	0.39	0.02	0.06	442	9.1	19.1
		2.57	2.310	1.864	0.184	0.040	0.078	119.2	0.68	1.85
100	6	11.7	3.22	7.74	0.45	0.09	0.18	451	9.3	20.0
		4.88	1.671	4.684	0.450	0.111	0.145	127.6	0.88	1.40
300	6	10.1	3.20	6.55	0.21	0.02	0.10	435	9.9	18.5
		3.25	1.609	3.881	0.194	0.037	0.155	93.3	0.47	1.22
1,000	10	8.8	3.16	5.11	0.38	0.03	0.08	509	9.7*	19.4
		2.71	1.592	1.890	0.366	0.048	0.079	111.1	0.42	1.53
Week 8										
Control	4	10.1	3.41	6.10	0.46	0.00	0.09	389	9.6	19.7
		2.22	0.979	1.810	0.461	0.000	0.114	117.2	0.33	3.28
1,000	4	10.0	2.59	6.79	0.50	0.00	0.13	407	9.7	20.9
		2.76	1.591	1.856	0.451	0.000	0.064	85.2	0.51	1.15

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

Data for males and females were combined prior to statistical analysis.

Levels of significance :

* $P < 0.05$ in comparison with control on Week 4 data (Williams' test).

No statistically significant differences noted in pre-dose or Week 8 data (Student's t -test).

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

Dose level mgI/kg/day	No of ani- mals	Glu- cose mg/dl	Protein (g/dl)			Urea Nitr mg/dl	Creat- inine mg/dl	AP mU/ml	GPT mU/ml	GOT mU/ml	LAP mU/ml
			Total	Alb	Glob						
Week -2											
Control	9	80 [#]	8.5	4.8	3.6	16	0.8	694	37	18	33
		20.7	0.33	0.31	0.39	4.7	0.08	334.5	16.4	4.8	8.6
100	6	74	8.7	4.7	4.0	16	0.9	824	26	22	27 ⁺
		19.0	0.35	0.32	0.23	1.4	0.10	422.7	13.5	10.6	4.2
300	6	70	8.9 ⁺	4.9	4.1	18	0.9	846	30	20	26 ⁺
		14.4	0.26	0.27	0.33	2.6	0.16	310.5	27.4	5.3	2.9
1,000	10	80	8.4	4.9	3.5	17	0.8	797	27	20	31
		15.2	0.37	0.32	0.57	4.2	0.06	423.0	18.2	4.2	5.4
Week 4											
Control	10	79	8.0	4.6	3.5	19	0.8	640	35	11	32
		9.4	0.37	0.26	0.47	3.2	0.11	300.4	11.7	2.7	15.1
100	6	82	8.3	4.5	3.7	22	0.8	801	25	13	23
		8.5	0.30	0.23	0.27	4.1	0.10	336.8	11.7	5.0	4.4
300	6	80	8.4	4.6	3.7	19	0.8	915	30	15	26
		9.4	0.23	0.29	0.15	1.9	0.20	379.6	24.4	7.4	4.8
1,000	10	75	8.2	4.8	3.5	18	0.7	750	22	11	25
		7.9	0.24	0.25	0.29	2.8	0.09	414.5	8.7	3.4	5.4
Week 8											
Control	4	83	7.7	4.7	3.1	15	0.8	688	31	13	27
		9.9	0.24	0.31	0.38	1.7	0.05	379.3	11.9	1.9	9.0
1,000	4	73	8.4	5.1	3.4	12	0.8	927	21	14	26
		15.3	0.61	0.29	0.44	1.9	0.08	601.5	9.0	2.2	2.2

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

Data for males and females were combined prior to statistical analysis.

Levels of significance :

⁺ P<0.05 in comparison with control on pre-dose data (Student's *t*-test).

No statistically significant differences noted in Week 4 (Williams' test) or Week 8 (Student's *t*-test) data.

[#] : N=10

Table 3. continued.

Dose level mgI/kg/day	No of animals	Bilirubin mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Ca mEq/l	P mEq/l	Cl mEq/l	Chol mg/dl	T ₃ ng/dl	T ₄ ng/dl
Week -2										
Control	9	0.3	152	4.9	5.3	3.5	105	153	167	4.4
		0.12	2.3	0.56	0.14	0.35	1.7	47.4	26.1	0.69
100	6	0.4	154	5.4	5.3	3.7	108 ⁺	154	171	4.9
		0.19	4.3	0.57	0.23	0.28	3.0	33.5	28.0	1.22
300	6	0.4	155	5.7 ⁺	5.6 ⁺⁺	4.2 ⁺	107	164	189	5.4
		0.08	2.9	0.31	0.29	0.57	1.7	30.4	16.9	1.21
1,000	10	0.3	151	5.0	5.3	3.9	104	151	170	4.3
		0.14	3.6	0.55	0.19	0.68	2.5	29.5	28.2	0.75
Week 4										
Control	10	DF								
		0.2	147	4.5	5.0	2.7	106	153	169	4.3
		0.05	2.5	0.28	0.13	0.49	2.5	41.0	23.3	1.02
		0.2	149	4.8	5.1	2.7	107	143	160	4.5
100	6	0.16	2.8	0.46	0.20	0.69	2.1	27.2	25.5	0.52
		0.2	149	4.6	5.0	3.0	106	149	172	4.9
300	6	0.05	2.6	0.28	0.18	0.67	1.6	30.2	18.3	0.71
		0.2	148	4.5	5.1	3.0	105	151	178	4.6
1,000	10	0.10	1.9	0.63	0.22	0.72	1.5	30.8	24.1	0.83
Week 8										
Control	4	0.2	149	4.4	4.9	3.0	108	152	173	3.5
		0.06	2.9	0.66	0.22	0.74	1.3	47.9	34.6	0.42
1,000	4	0.2	152	4.6	5.2	3.7	107	155	185	4.0
		0.13	4.0	0.24	0.35	0.49	1.7	27.0	39.2	0.83

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

Data for males and females were combined prior to statistical analysis.

Levels of significance :

⁺ P<0.05 in comparison with control on pre-dose data (Student's *t*-test),

⁺⁺ P<0.01 in comparison with control on pre-dose data (Student's *t*-test).

No statistically significant differences noted in Week 4 (Williams' test) or Week 8 (Student's *t*-test) data.

DF : Distribution-free methods of analysis used.

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

Dose level mgI/kg/day	No of animals	Volume ml	pH	SG	Protein mg/dl
Week -2					
Control	9	46	7.6	1,029	17
		22.7	0.32	4.4	5.5
100	6	44	7.7	1,029	19
		14.8	0.21	2.9	9.4
300	6	49	7.8	1,029	26
		16.8	0.10	4.1	24.6
1,000	9	43	7.7	1,029	17
		23.6	0.18	4.9	4.5
Week 4					
Control	10	58	7.3	1,025	16
		35.2	0.34	5.5	5.6
100	6	64	7.6	1,023	15
		19.9	0.15	5.5	6.3
300	6	53	7.4	1,029	18
		14.7	0.24	2.8	4.1
1,000	10	67	7.4	1,026	17
		23.3	0.43	6.8	5.5
Week 8					
Control	4	81	7.4	1,026	11
		24.9	0.13	4.9	3.6
1,000	4	59	7.2	1,032	15
		35.2	0.38	4.4	4.3

Each value represents mean (upper) or S.D. (lower). Data for males and females were combined prior to statistical analysis.

球数の群平均値が対照群に比較して有意に低い値 ($P < 0.05$) を示したが、個別値について検討した結果、これは、対照群の2匹の動物の個別値が高値を示したことに起因するものであった。

6. 病理学的検査

4週間の投与期間終了時に対照群および投薬群の雌雄各3頭を、その後の4週間回復期間終了時に対照群および高用量群の雌雄各2頭を屠殺し、剖検を実施した。

(1) 臓器重量 (Table 6, 7)

投与期間または回復期間終了時の臓器重量に、毒性学的に意義があると考えられる変化は認められなかった。回復期間終了時に、1,000 mgI/kg/day 群の動物の肺重量が対照群に比較してやや高い値を示した。しかし、正常範囲内の変動であり、組織学的にも変化は認められなかった。

(2) 肉眼所見

肉眼所見には、iodixanol の投与によると考えられる変化は観察されなかった。観察された変化としては、全ての群を通して24例中20例の投与部位周囲に、血管周囲の出血がみられた。しかし、出血の強さには用量との間に明らかな関係は認められなかった。4週間の回復期間終了時に8例中1例の動物のみが同様の所見を示した。投与期間および回復期間終了時に認められたその他の変化として、胸膜の癒着、軽度の肝病変および消化管における寄生虫であり、これらの変化は対照群を含めた全ての群で観察された。

(3) 組織学的検査 (Table 8)

投薬に関連した変化として、腎近位尿細管の微小な細胞質空胞形成がすべての投薬群の動物に認められたが、100 mgI/kg/day 群の変化の程度はより弱く(巣状)、この群では雄の3例中1例および雌の3例中2例に変化が認められた。この変化は、4週間の回復期間後にも1,000 mgI/kg/day 群の雌雄各2例中1例に認められた。

卵巣において黄体の欠除が投与期間終了時に300 mgI/kg/day 群の雌3例中1例、1,000 mgI/kg/day 群の雌3例中2例、および回復期間終了時に1,000 mgI/kg/day 群の雌2例中1例に認められた。しかし、これらの頻度の差は発情周期の相違に起因し、毒性学的意義はないと考えられた。

その他に観察されたすべての変化は、いずれも偶発性または寄生虫による病変であり、毒性学的意義はないものと考えられた。

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

Dose level (mgI/kg/day)	Main groups				Recovery groups	
	Control	100	300	1,000	Control	1,000
No. of animals	6	6	6	6	4	4
Myelo (%)	0.3	0.3	0.2	0.5	0.4	0.1
Pro Myero (%)	1.0	1.2	0.3	0.8	1.8	0.5
NMC (%)	1.9	2.8	2.4	2.8	2.3	3.9
NMMC (%)	11.2	10.5	11.0	8.1	10.4	12.9
Neut Poly (%)	33.1	26.8	32.1	29.2	33.0	28.3
E (%)	1.2	1.3	1.0	1.3	2.4	1.0
B (%)	0.2	0.1	0.0	0.5*	0.3	0.1
Total My (%)	48.8	42.8	46.9	43.1	50.4	46.8
Pro Eryb (%)	0.5	1.5	0.9	1.0	1.3	0.5
Early Norb (%)	2.8	4.0	4.3	4.3	5.3	1.4 ⁺
Int Norb (%)	13.1	18.0	15.8	17.8	12.0	12.8
Late Norb (%)	11.1	14.3	10.0	15.2	10.1	12.3
Total Er (%)	27.5	37.8	30.9	38.2	28.6	26.9
L (%)	23.0	17.8	21.7	17.6	20.1	25.6
M (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Plas (%)	0.8	1.6	0.5	1.2	0.8	0.8
Mega (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	FA 0.1	0.0
Other (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
My:Er ratio	1.87	1.30	1.56	1.28	1.89	1.79

Data for males and females were combined prior to statistical analysis.

Levels of significance :

⁺ P<0.05 in comparison with control on Week 4 data (Williams' test),

* P<0.05 in comparison with control on Week 8 data (Student's *t*-test).

FA : Frequency analysis applied.

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

Dose level (mgI/kg/day)	Main groups				Recovery groups	
	Control	100	300	1,000	Control	1,000
No. of animals	♂ 3 + ♀ 3	♂ 3 + ♀ 3	♂ 3 + ♀ 3	♂ 3 + ♀ 3	♂ 2 + ♀ 2	♂ 2 + ♀ 2
Body weight (g)	♂ 3147	3380	3501	3326	♂ 3905	4036
	♀ 2634	2622	2812	2540	♀ 3312	3260
	2890	3001	3157	2933	3608	3648
Brain (g)	♂ 65.3	70.3	62.9	62.0	♂ 71.4	71.6
	♀ 60.9	55.5	61.3	59.9	♀ 59.7	68.5
	63.1	62.9	62.1	61.0	65.5	70.0
	A 63.7	62.9	61.2	61.3		
Pituitary (mg)	♂ 52	46	54	48	♂ 59	67
	♀ 66	56	62	57	♀ 67	71
	59	51	58	52	63	69
	A 57	51	60	51		
Heart (g)	♂ 10.3	12.2	11.3	11.2	♂ 12.7	16.0
	♀ 9.9	9.6	9.5	9.1	♀ 11.9	10.7
	10.1	10.9	10.4	10.2	12.3	13.3
	A 10.4	10.9	10.0	10.3	A 12.4	13.2
Lungs (g)	♂ 17.9	18.8	18.6	17.0	♂ 19.3	22.3
	♀ 15.9	12.4	15.2	14.4	15.0	16.9
	16.9	15.6	16.9	15.7	17.1	19.6
	A 17.3	15.6	16.3	15.9	A 17.3	19.5 ⁺
Liver (g)	♂ 68.3	67.1	71.0	75.6	♂ 79.4	82.1
	♀ 62.9	56.5	64.3	61.3	♀ 74.5	66.1
	65.6	61.8	67.6	68.5	76.9	74.1
	A 67.0	61.7	65.5	69.3		
Spleen (g)	♂ 6.1	9.3	11.3	7.9	♂ 6.8	8.1
	♀ 6.1	5.4	6.3	4.7	♀ 6.4	7.1
	6.1	7.4	8.8	6.3	6.6	7.6
	A 6.5	7.3	8.2	6.5		

Data for males and females were combined prior to statistical analysis.

Levels of significance :

Williams' test on treatment phase : No statistically significant differences.

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

A : Data adjusted for bodyweight as covariant during statistical analysis.

Table 6. continued.

Dose level (mgI/kg/day)	Main groups				Recovery groups	
	Control	100	300	1,000	Control	1,000
No. of animals	♂ 3 + ♀ 3	♂ 3 + ♀ 3	♂ 3 + ♀ 3	♂ 3 + ♀ 3	♂ 2 + ♀ 2	♂ 2 + ♀ 2
Pancreas (g)	♂ 6.1	6.2	6.6	6.3	♂ 6.4	6.3
	♀ 4.9	5.4	4.9	4.4	♀ 5.2	6.1
	5.5	5.8	5.7	5.4	5.8	6.2
	A 5.6	5.8	5.5	5.5		
Thymus (g)	♂ 3.9	4.2	4.9	4.3	♂ 5.8	7.3
	♀ 4.3	2.7	2.7	2.2	♀ 2.4	4.0
	4.1	3.4	3.8	3.2	4.1	5.6
Prostate/ Uterus (g)	♂ 4.83	5.99	4.69	8.62	♂ 4.17	3.54
	♀ 9.14	8.09	7.71	6.85	♀ 8.91	9.43
Kidneys (g)	♂ 13.5	15.8	14.5	15.5	♂ 15.4	16.5
	♀ 12.8	10.5	12.3	12.8	♀ 12.7	14.2
	13.1	13.2	13.4	14.2	14.1	15.4
	A 13.5	13.1	12.8	14.4	A 14.1	15.3
Thyroids (g)	♂ 0.41	0.45	0.47	0.59	♂ 0.48	0.41
	♀ 0.49	0.47	0.36	0.45	♀ 0.50	0.47
	0.45	0.46	0.42	0.52	0.49	0.44
Adrenals (mg)	♂ 0.54	0.53	0.58	0.64	♂ 0.49	0.43
	♀ 0.54	0.53	0.54	0.56	0.57	0.54
	0.54	0.53	0.56	0.60	0.53	0.48
Testes/ Ovaries (g)	♂ 15.68	16.87	16.27	18.77	♂ 14.29	8.25
	♀ 0.30	0.31	0.28	0.21	♀ 0.39	0.38

Data for males and females were combined prior to statistical analysis except for prostate/uterus and testes/ovaries values.

Prostate/uterus and testes/ovaries values were excluded from statistical analysis in recovery phase, means of only 2 values/group.

A : Data adjusted for bodyweight as covariant during statistical analysis.

Table 7. Group mean relative organ weights in male and female monkeys treated intravenously with iodoxanol for 4 weeks and kept untreated for 4 weeks thereafter.

Dose level (mgI/kg/day)	Main groups				Recovery groups	
	Control	100	300	1,000	Control	1,000
No. of animals	♂3 + ♀3	♂3 + ♀3	♂3 + ♀3	♂3 + ♀3	♂3 + ♀3	♂3 + ♀3
Brain	♂ 2.10	2.10	1.82	1.88	♂ 1.83	1.78
	♀ 2.32	2.13	2.18	2.37	♀ 1.80	2.11
	2.21	2.12	2.00	2.13	1.81	1.94
Pituitary	♂ 0.00168	0.00136	0.00160	0.00144	♂ 0.00152	0.00165
	♀ 0.00249	0.00214	0.00222	0.00232	♀ 0.00201	0.00214
	0.00209	0.00175	0.00191	0.00188	0.00176	0.00190
Heart	♂ 0.33	0.36	0.33	0.34	♂ 0.33	0.40
	♀ 0.38	0.37	0.34	0.36	♀ 0.36	0.33
	0.35	0.36	0.33	0.35	0.34	0.36
Lungs	♂ 0.57	0.56	0.53	0.52	♂ 0.50	0.56
	♀ 0.61	0.47	0.55	0.57	♀ 0.46	0.52
	0.59	0.52	0.54	0.55	0.48	0.54
Liver	♂ 2.18	2.00	2.04	2.27	♂ 2.03	2.04
	♀ 2.39	2.16	2.29	2.41	♀ 2.25	2.04
	2.29	2.08	2.17	2.34	2.14	2.04
Spleen	♂ 0.20	0.28	0.32	0.24	♂ 0.17	0.20
	♀ 0.23	0.20	0.22	0.18	♀ 0.20	0.22
	0.21	0.24	0.27	0.21	0.18	0.21
Pancreas	♂ 0.19	0.18	0.19	0.19	♂ 0.16	0.16
	♀ 0.18	0.21	0.18	0.18	♀ 0.16	0.19
	0.19	0.20	0.18	0.18	0.16	0.17
Thymus	♂ 0.13	0.12	0.15	0.13	♂ 0.15	0.18
	♀ 0.16	0.10	0.09	0.08	♀ 0.07	0.12
	0.14	0.11	0.12	0.11	0.11	0.15
Prostate/ Uterus	♂ 0.150	0.174	0.132	0.257	♂ 0.107	0.088
	♀ 0.346	0.308	0.267	0.280	♀ 0.270	0.287
Kidneys	♂ 0.43	0.47	0.42	0.47	♂ 0.40	0.41
	♀ 0.49	0.40	0.44	0.50	♀ 0.39	0.44
	0.46	0.44	0.43	0.49	0.39	0.43
Thyroids	♂ 0.0128	0.0132	0.0139	0.0174	♂ 0.0123	0.0101
	♀ 0.0187	0.0182	0.0129	0.0181	♀ 0.0149	0.0145
	0.0158	0.0157	0.0134	0.0178	0.0136	0.0123
Adrenals	♂ 0.0175	0.0161	0.0166	0.0197	♂ 0.0124	0.0107
	♀ 0.0207	0.0204	0.0195	0.0228	♀ 0.0171	0.0163
	0.0191	0.0183	0.0180	0.0212	0.0147	0.0135
Testes/ Ovaries	♂ 0.4806	0.4863	0.4418	0.5751	♂ 0.3664	0.2030
	♀ 0.0115	0.0117	0.0097	0.0087	♀ 0.0116	0.0113

Each value is expressed as a percentage of terminal bodyweight.

Data for males and females were combined prior to statistical analysis except for prostate/uterus and testes/ovaries values.

Prostate/uterus and testes/ovaries values were excluded from statistical analysis in recovery phase, means of only 2 values/group.

Table 8. Summary of microscopic findings in male and female monkeys treated intravenously with iodixanol for 4 weeks.

Sex	Male				Female			
	Control	100	300	1,000	Control	100	300	1,000
Dose level (mgI/kg/day)								
Animals completed	3	3	3	3	3	3	3	3
Kidneys								
Examined	3	3	3	3	3	3	3	3
No abnormality detected	2	2	1	0	3	1	1	0
Cytoplasmic (fine) vacuolation								
in proximal tubules (Total)	0	1	2	3	0	2	2	3
Minimal	0	1	2	3	0	2	2	3
Several crystal/glanulomata	0	1	0	0	0	0	0	0
Cortical scar	1	1	0	0	0	0	0	0

Table 9. Summary of microscopic findings in male and female monkeys treated intravenously with iodixanol for 4 weeks and kept untreated for 4 weeks thereafter.

Sex	Male		Female	
	Control	1,000	Control	1,000
Dose level (mgI/kg/day)				
Animals completed	2	2	2	2
Kidneys				
Examined	2	2	2	2
No abnormality detected	1	1	2	1
Cytoplasmic vacuolation in				
proximal tubules (Total)	0	1	0	1
Minimal	0	1	0	1
Brown pigment in epithelium of				
medullary tubules (Total)	1	0	0	0
Minimal	1	0	0	0

総括および考察

新規の非イオン性等浸透圧造影剤である iodixanol を雌雄カニクイザルに 4 週間静脈内投与し、その毒性を検討するとともに、その後 4 週間休薬して回復性を調べた。

投与期間中に死亡は観察されず、臨床症状としては、投与期間中にすべての群（対照群を含む）の大部分の動物に投与部位周辺の挫傷が認められた。挫傷は 1,000 mgI/kg/day 群の複数の動物ではしばしばより重度であった。この変化は休薬期間中に回復し、

4 週間の休薬期間終了時には 1,000 mgI/kg/day 群の 1 例にのみ認められた。この変化は、剖検では投与部位の血管周囲の出血として観察された。この変化は、投与操作自体（対照群のサルにおける反応に示される通り）が一因であり、さらに投与製剤の粘性および投与液量も一因と考えられた。したがって、この所見に毒性学的意義はないものと考えられた。

体重、摂餌量、臨床検査、眼科検査、臓器重量または骨髓像に対する iodixanol の投与の影響は見られなかった。

投与に関連した変化は組織学的には腎にのみ認め

られた。軽微または軽微巣状の細胞質空胞形成が、4週間の投与期間終了時に100または300 mgI/kg/day 群の一部の動物および1,000 mgI/kg/day 群のすべての動物に認められ、用量の増加に従って、変化の頻度および程度も増加していた。この変化は、4週間の休薬期間後にも1,000 mgI/kg/day 群の雌雄各2例中の1例に認められたが、程度は減少し、回復性は明らかであった。

腎近位尿細管の空胞化は、mannitol, sucrose および dextran などの静注後にも観察されることが知られており (Maunsbach *et al.*, 1962), 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ることが報告されている (Ralston *et al.*, 1989; Morisetti *et al.*, 1994; 古野ら, 1993; 石田ら, 1994)。本試験においても4週間の休薬によりこの変化の回復性が認められ、可逆性であることが確認された。また、本薬剤のラットにおける4週間反復静脈内投与毒性試験 (大野ら, 1995) でも、100 mgI/kg 以上の用量で同様に腎近位尿細管の空胞化が観察されており、この変化に明らかな種差はないものと考えられた。

ヨード X 線造影剤による腎近位尿細管の空胞化は、尿細管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)。本試験においても、尿検査および血液生化学検査において腎機能の変化を示す徴候はみられず、組織学的にも腎に尿細管の空胞化以外は観察されなかった。また、上記のように可逆性と考えられることから、この変化の毒性学的意義は少ないものと考えられた。また、ヒトにおいて本薬剤の1.2 gI/kg を投与しても、糸球体機能に変化は見られないことが確認されており、投与後早期に一過性の尿細管機能の変化が認められるが、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与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。

要 約

新規の非イオン性等浸透圧造影剤である iodixanol を雌雄カニクイザルに4週間静脈内投与し、その毒性を検討するとともに、その後4週間休薬して回復性を調べた。

その結果、投与操作、投与製剤の粘性あるいは投与量に起因すると考えられる投与部位周辺の挫傷が投与期間中にすべての群 (対照群を含む) の大部分の動物に認められた。挫傷は、1,000 mgI/kg/day 群の複数の動物ではしばしばより重度であったが、休薬期間中に回復し、4週間の休薬期間終了時には1,000 mgI/kg/day 群の1例にのみ認められた。

体重、摂餌量、臨床検査、眼科検査、臓器重量または骨髄像に対する iodixanol の投与の影響は見られなかった。

投与に関連した変化は組織学的には、腎にのみ認められた。軽微な細胞質空胞形成が、4週間の投与期間終了時に100または300 mgI/kg/day 群の一部の動物および1,000 mgI/kg/day 群のすべての動物に認められた。この変化は、4週間の休薬期間後にも1,000 mgI/kg/day 群の雌雄各2例中の1例に認められたが、発生頻度は低下し、回復する傾向が認められた。

参 考 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.
- 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.
- 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.