**10-(3-quinuclidinyl methyl) phenothiazine
(Mequitazine)のビーグル犬による
亜急性毒性試験**

矢野 譲次, 伊郷 春美, 白岩 和己
三浦 昌己, 渡辺 秀之, 佐野 光一
守野 豊彦, 松本 一彦, 早野 和夫*

**Subacute Toxicity and Recovery Tests of
Mequitazine in Beagle Dogs.**

Joji YANO, Harumi IGO, Kazumi SHIRAIWA,
Masami MIURA, Hideyuki WATANABE,
Toyohiko MORINO, Kazuhiko MATSUMOTO
and Kazuo HAYANO*

Research Laboratories, Toyo Jozo Co. Ltd.,
632-1 Mifuku, Ohito-cho, Tagata-gun,
Shizuoka-ken 410-23

Accepted April 22, 1981

Abstracts.....Subacute toxicity and recovery tests of Mequitazine, a new phenothiazine type anti-histamine agent, were carried out using each 20 male and female dogs. The drugs was administered orally in doses of 0, 1, 5 and 25 mg/kg day for 14 weeks. Recovery test was carried out for following 4 weeks.

As a result, transient decrease of the body weights and somnolences were observed in both male and female dogs given 25 mg/kg. In a female dog given 25 mg/kg, extrapyramidal reaction accompanied with tremors and muscle stiffenings was observed. But no dead animals were observed throughout experimental period. Vomitings, mydriasis and loss of appetite were observed with the dose-responsiveness, but these symptoms were reduced after 1-2 weeks administration.

No abnormal changes were observed in hematological, serum biochemical, and other examinations.

In histopathological examinations, slight changes were observed in liver, kidneys, mesenteric lymph nodes, palpebra and conjunctival membrane. But these changes were reversible in recovery period.

From these results, it was suggested that the maximum non-effective and

*: 第2研究部 安全性研究グループ

連絡先: ☎410-23 静岡県田方郡大仁町三福632-1 (株)東洋醸造・安全性研究所 矢野 譲次

maximum safety doses were 1 mg/kg/day and 5 mg/kg/day, respectively.

Key words : Mequitazine, Subacute toxicity, Beagle dogs.

緒 言

Mequitazine は Pharmuka 社（フランス）で開発された新しい Phenothiazine 誘導体の抗ヒスタミン剤である。従来の Phenothiazine 系抗ヒスタミン剤は体内で急速にその側鎖が分解されて失活し、かつ副作用として嗜眠作用を示すという欠点をもつのにに対し、本品は Quinuclidine 核を側鎖に加えることによってこれらの欠点が改良されている。

今回、著者らはビーグル犬40頭を用いて本剤の経口投与による13週間の亜急性毒性試験および4週間の回復試験を行ったので、その結果を報告する。

被験材料

Mequitazine は下記に示す (Fig. 1.) 化学名および構造式を有し分子量322の無臭、わずかに苦味のある白色の粉末で、水には不溶、エチルエーテル、エチルアルコールにはやや溶け、クロロフォルムにはきわめて溶けやすい化学物質である。

一般名：メキタジン (Mequitazine)

化学名：10-(3-quinuclidinyl, methyl) phenothiazine

分子式：C₂₀H₂₂N₂S

分子量：322

融 点：140～145°C

Fig. 1. Chemical structure of Mequitazine

実験方法

1) 使用動物及び飼育条件

生後6～7ヶ月齢のビーグル犬(東洋醸造ビーグルコロニーにて自家繁殖したもの)雌雄各々20頭を室温22～25°C、湿度55±5%の飼育室で2週間予備飼育し、健康状態を確認したうえ本試験に供した。

飼料はピュリナ、ボナンザ（三和畜産、ラルストン・カンパニー、USA）を1日2回（計

Table 1

試験群	雄 (頭)	雌 (頭)
対 照	6 (内 2 頭回復用)	6 (内 2 頭回復用)
1 mg/kg	4	4
5 mg/kg	4	4
25 mg/kg	6 (内 2 頭回復用)	6 (内 2 頭回復用)

Subacute Toxicity & Recovery Tests of Mequitazine in Beagle Dogs

300 g) 水は水道水を自由に与えた。

2) 動物群および投与量の設定

a) 動物群設定については Table-1 に示した通りである。

b) 投与量の設定については、予備実験として、6ヶ月齢の健康なビーグル犬4頭（雌雄各2頭）を用いて、ヒトの推定臨床常用量（0.12 mg/kg）の208倍と416倍に相当する 25, 50 mg/kg/day を経口投与して、急性毒性試験を行った。その結果、50 mg/kg 投与群では雌雄ともに投与後極度の興奮状態（悲鳴発声、嘔吐、卒倒、振戦、あえぎ、腹式呼吸および散瞳など）に陥り、投与後24時間後においても依然、この作用は持続しており、連続投与は不可能と思われた。そこで 50 mg/kg の半分、25 mg/kg を投与したところ、嘔吐や散瞳および自発運動低下などの症状は見られたが、50 mg/kg 投与群で見られたような変化は示さなかった。そこで連続投与が可能と考えられる最大投与量として 25 mg/kg/day を定め、中投与量として、その 1/5 量の 5 mg/kg とし、さらにその量の 1/5 量である 1 mg/kg を最小投与量と設定した。

3) 投与方法および投与期間（回復試験）

投与は13週間毎日、午前中の摂餌前にゼラチンカプセルに充填し、強制的に経口投与した。なお対照群については、乳糖を薬物投与群の最高投与量と同じ 25 mg/kg とし、ゼラチンカプセルに充填して経口投与した。投与期間については13週間とし、回復期間は投与中止後4週間とした。

4) 一般症状観察

摂水量、摂餌量、動作、神経症状、睡眠状態、嘔吐、下痢、便秘、口渴、排尿回数、皮膚状態、皮毛状態および瞳孔計、ペンライトによる眼症状等を毎日観察し、体重は投与期間回復期間とも週1回摂餌前に測定した。

5) 血液、生化学的検査

薬物投与開始前（0週間）、開始後2, 4, 8, 12週目および回復試験終了後に約16時間絶食させ、前腕正中皮静脈より採血し、下記の血液および生化学的検査を行った。検査項目は以下の通りである。

赤血球数 (Coulter-Counter)

白血球数 (Coulter-Counter)

Hemoglobin 量 (Cyanmethemoglobin 法)

Hematocrit 値 (毛細管高速遠沈法)

Hemogram (血液塗沫標本 May-Gimsa 染色鏡検)

G O T (Reitman-Frankel 法)

G P T (Reitman-Frankel 法)

Alkalinephosphatase (Alk-p) (Kind-king 法)

Leucinaminopeptidase (LAP) (松谷法, L-Leucyl- β -naphthylamide 基質, p-dimethyl-aminocinnam aldehyde 発色)

Cholinesterase (Ch-E) (Choline oxidase 法, Acetylcholine 基質, Phenol, 4-aminoantipy-

rine 発色)

Total protein (T. prot.) (Biuret 法)

Alubumine (BCG 法)

A/G 比 (計算法)

Glucose (Glucose oxidase 法, Dimethylaniline, 4-AAP 発色))

Urea-Nitrogen (diacethyl monoxime 法)

Creatinine (Folin-Wu 法)

Total cholesterol (T. Chol.) (Cholesterol oxidase 法, Phenol, 4AAP 発色)

Free cholesterol (Free Chol.) (Cholesterol oxidase 法, Phenol, 4AAP 発色)

Cholesterol ester ratio (計算法)

Triglyceride(T. G.) (Lipase-Glyceroldehydrogenase, NN'-diethylmetatoluidine, 4AAP 発色)

Na, K (炎光光度計法)

Ca (OCPC 法)

P (リン-モリブデン酸, マラカイトグリーン直接比色法)

6) 尿検査

投与終了後および回復試験終了後の解剖時に膀胱内より注射筒で採尿し, pH, 蛋白, 糖, 潜血, Urobilinogen をウロヘマコンビスティック (Ames 社) を用いて半定量試験を行った。

7) 眼底検査

投与開始前, 投与開始後 4, 8, 12 週目および回復試験終了後に散瞳剤 (ミドリン-P) を点眼, 15 分後に眼底カメラ (kowa, RC-2, Model 621) を用いて眼底検査を行った。

8) 心電図検査

投与開始前, 投与開始後 4, 8, 12 週目の薬物投与前と投与後 1 時間目および回復試験終了後に標準双極四肢誘導法で心電図の測定を行った。

9) 剖検

以上の諸検査の終了後ペントバルビタールナトリウム (Somnopentyl®) により麻酔後, 頸動脈より放血殺処分し, 全例を解剖し, 諸臓器について肉眼的に観察した。

10) 臓器重量測定

脳, 下垂体, 胸腺, 心, 肺, 肝, 腎, 脾, 副腎, 甲状腺, 精巣, 精巣上体, 卵巣, 子宮を摘出し, 湿重量を測定した。

11) 病理組織学的検査

上記の諸臓器に加えて, 消化管(食道, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 直腸), 前立腺, 顎下腺, 腸間膜リンパ節, 眼球, 骨格筋, 膀胱および胸椎を摘出し, 10%中性緩衝ホルマリン溶液にて固定しパラフィン包埋, 薄切後ヘマトキシリン, エオジン重染色を行った。また必要に応じて PAS, Asan, Sudan III 等の特殊染色も行い病理組織学的に検討した。

12) 電子顕微鏡学的検査

Subacute Toxicity & Recovery Tests of Mequitazine in Beagle Dogs

摘出した肝と腎のうち対照群と 25 mg/kg 投与群の雌雄各 3 例を 10% グルタルアルデヒドと四酸化オスミウム緩衝液で二重固定し脱水後、エポン樹脂で包埋、薄切後、酢酸ウラニルと「佐藤泰山氏の鉛」で重染色を行い、電子顕微鏡 (JEOL-100 S) で検索した。

13) 推計学的処理

各測定値は平均値およびその標準偏差を求めて対照群と薬物投与群の平均値の差の検定を t-検定により行った。

実験結果

1) 体重変化

Fig. 2, 3 に示したように 25 mg/kg 投与群では雌雄ともに投与後 1 週間で体重の減少が認められたが、その後は順調な体重増加がみられた。回復試験期では対照群、投与群ともほぼ一定体重を示した。

Fig. 2. Body weight changes in male dogs administered orally with Mequitazine for 13 weeks and 4 weeks recovery.

Fig. 3. Body weight changes in female dogs administered orally with Mequitazine for 13 weeks and 4 weeks recovery.

Fig. 4. Changes of mydriasis in male dogs administered orally with Mequitazine for 13 weeks and 4 weeks recovery.

Fig. 5. Changes of mydriasis in female dogs administered orally with Mequitazine for 13 weeks and 4 weeks recovery.

Subacute Toxicity & Recovery Tests of Mequitazine in Beagle Dogs

2) 一般症状

1 mg/kg 投与群においては雌雄とも投与後10分～2時間位で嘔吐が散発的に認められた。

5 mg/kg 投与後では雌雄とも軽度から中等度の食欲不振、摂水量減少、鎮静、嗜眠傾向が見られ、嘔吐も全例において週2～4回認められた。また中等度の散瞳(瞳孔径で約4.5 mm, 正常時の1.5倍)も観察された(Fig. 4, 5)。しかし1週目以降では雌雄とも食欲不振や摂水量減少、嗜眠傾向は減少し、嘔吐も軽減する傾向が認められた。散瞳については雌雄差が多少認められ、雌の方が雄よりも瞳孔径が大きかった。

25 mg/kg 投与群においては雌雄とも投与開始後に、中等度から高度の食欲不振、摂水量減少、鎮静、嗜眠および自発運動の減少等の変化が認められ、嘔吐も投与後1週目迄は週3～5回見られた。この嘔吐は1週目以降、軽減する傾向が見られたものの投与終了時まで継続して認められた。散瞳は雌において投与開始後2日目で、ほぼ全例が瞳孔径約8 mmと拡大しており3日目では、瞳孔反射も認められなくなった。雄においては雌よりやや遅れて投与開始後5日目で最大瞳孔径約8 mmを示し、瞳孔反射も消失した。これら散瞳は雌雄とも投与期間中継続して認められた。回復期間中も散瞳は持続して見られたが漸次回復に向い、雄においては投与中止後、約4週目で対照群とほとんど差はなくなった。一方雌においては投与中止後4週目でも軽度な散瞳が依然確認された。しかし瞳孔反射については、雌雄とも回復していた。

その他、観察された症状としては、不安な表情を伴う落ちつきのなさ、夜鳴きなどの神経症状、軽度な便秘や下痢および食欲亢進などの消化器症状および眼瞼の充血や結膜炎、流涙過多などの眼症状を示すものが雌雄ともに高投与群に散発的に認められた。

さらに25 mg/kg 投与群の雌の一例に投与開始後2日目と75日目の2回、頻脈を伴う軽度な全身の痙攣や筋肉の強直を認めた。

3) 血液学的検査 (Table-2, 3)

雄の25 mg/kg 投与群において、リンパ球が対照群に比べ統計に有意な低下を示したが、この群は投与前値ですでに低値を示しており、したがって、投与前値との間には有意差はみられなかった。

他に投与量および経過日数に関係なく、白血球、好酸球、好中球に有意差が散見された。雌においては25 mg/kg 投与群にのみ、経過日数に関係なく、桿状核好中球、リンパ球、単球に有意差が散見された。しかし、いずれもその変化は軽微であり、生理的変動内に含まれていた。赤血球をはじめ、他の血液成分にも異常はみられなかった。

4) 血清生化学的検査 (Table-4, 5)

雄の25 mg/kg 投与群において Glucose が15, 30日目の両検査日に有意な低下を示した。これは投与前値との間でも有意差がみられたがその減少幅は軽度であり、ビーグル犬正常値(92～115)の間にあった。他に投与量、経過日数に無関係に有意差が散見されたが、いずれも生理的変動内にあった。

雌においては、BUN 値が投与群で上昇していた。特に5 mg/kg 投与群の No. 12 は15, 30日目の検査で50.2, 59.8 mg/kgを示したが、この個体は投与前値がすでに25.8 mg/kgという高値

Table 2. Hematological findings in male dogs administered orally with Mequitazine for 13 weeks and after 4 weeks recovery.

Item Dose Weeks	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)				Ht (%)				Hb (g/dl)			
	Control	1mg/kg	5mg/kg	25mg/kg	Control	1mg/kg	5mg/kg	25mg/kg	Control	1mg/kg	5mg/kg	25mg/kg
0	515 ± 72	505 ± 27	498 ± 43	529 ± 30	39 ± 3	41 ± 2	37 ± 4	42 ± 2	14.0 ± 2.5	13.4 ± 1.3	12.9 ± 1.0	13.3 ± 1.7
2	437 ± 17	476 ± 66	439 ± 31	481 ± 44	42 ± 3	42 ± 1	43 ± 1	42 ± 3	13.6 ± 0.7	14.2 ± 2.4	14.0 ± 0.8	14.1 ± 0.7
4	543 ± 41	549 ± 65	511 ± 54	556 ± 42	41 ± 2	43 ± 2	42 ± 4	43 ± 4	13.7 ± 0.7	14.3 ± 1.5	13.8 ± 1.3	13.9 ± 1.4
8	674 ± 61	644 ± 116	725 ± 164	661 ± 81	47 ± 3	45 ± 3	46 ± 4	43 ± 5	18.2 ± 1.3	18.0 ± 3.0	19.3 ± 4.3	18.1 ± 3.5
12	637 ± 46	598 ± 45	606 ± 66	609 ± 52	44 ± 18	47 ± 3	47 ± 4	47 ± 3	17.4 ± 1.0	16.7 ± 1.1	17.1 ± 1.9	16.7 ± 1.1
16(R)	632			630	48			48	17.7			17.4

Item Dose Weeks	WBC ($\times 10^2/\text{mm}^3$)				BASO (%)				EOSINO (%)			
	Control	1mg/kg	5mg/kg	25mg/kg	Control	1mg/kg	5mg/kg	25mg/kg	Control	1mg/kg	5mg/kg	25mg/kg
0	91 ± 27	93 ± 14	92 ± 26	100 ± 26	0	0	0	0	8.0 ± 4.0	5.3 ± 4.0	8.0 ± 6.3	6.3 ± 4.5
2	96 ± 17	89 ± 17	108 ± 9	120 ± 25	0	0	0	0	7.2 ± 2.2	7.7 ± 5.5	5.3 ± 3.4	7.2 ± 2.2
4	100 ± 18	89 ± 11	110 ± 30	117 ± 21	0	0	0	0	9.0 ± 8.2	7.0 ± 1.4	3.5 ± 1.7	8.5 ± 3.1
8	108 ± 16	111 ± 16	105 ± 19	136 $\pm 26^*$	0	0	0	0.2	5.7 ± 3.4	6.0 ± 3.2	13.8 ± 9.1	18.3 $\pm 12.1^*$
12	98 ± 18	80 ± 20	82 ± 12	101 ± 21	0.3	0	0	0	6.0 ± 3.2	6.5 ± 6.2	5.8 ± 1.0	6.5 ± 2.3
16(R)	99			117	0.5			0	10.5			2.5

Item Dose Weeks	STAB (%)				SEG (%)				LYMPHO (%)			
	Control	1mg/kg	5mg/kg	25mg/kg	Control	1mg/kg	5mg/kg	25mg/kg	Control	1mg/kg	5mg/kg	25mg/kg
0	22.5 ± 9.5	27.3 ± 7.6	25.5 ± 11.7	30.8 ± 4.4	24.8 ± 10.8	29.5 ± 9.8	33.3 ± 11.2	26.2 ± 5.4	37.7 ± 7.5	30.5 ± 15.2	26.3 ± 11.9	29.0 $\pm 2.2^*$
2	32.2 ± 4.1	29.7 ± 10.4	29.3 ± 4.3	37.2 ± 3.4	20.5 ± 2.7	28.7 ± 8.1	24.8 ± 4.6	20.8 ± 5.5	33.3 ± 3.8	29.3 ± 9.5	31.8 ± 3.8	24.5 $\pm 7.8^*$
4	25.3 ± 4.4	31.8 ± 3.9	28.5 ± 13.2	32.5 $\pm 4.5^*$	22.8 ± 7.9	19.8 ± 12.9	30.3 ± 13.1	22.7 ± 5.4	33.8 ± 8.7	34.5 ± 7.2	31.5 ± 12.4	25.5 $\pm 5.2^*$
8	22.2 ± 4.1	28.8 ± 5.7	13.8 ± 9.1	28.2 $\pm 6.9^*$	22.3 ± 3.0	28.3 ± 9.4	34.5 $\pm 6.4^*$	22.5 ± 6.8	43.8 ± 3.9	30.3 $\pm 7.1^*$	35.3 $\pm 3.8^*$	33.3 ± 5.5
12	24.7 ± 3.3	29.0 ± 9.1	23.5 ± 9.5	26.2 ± 10.7	20.0 ± 6.6	19.0 ± 7.0	22.8 ± 9.5	14.7 ± 5.2	39.8 ± 6.9	37.8 ± 7.2	40.0 ± 13.1	41.3 ± 10.7
16(R)	27.0			23.0	21.0			35.0	36.0			30.0

Item Dose Weeks	MONO (%)				OTHER (%)			
	Control	1mg/kg	5mg/kg	25mg/kg	Control	1mg/kg	5mg/kg	25mg/kg
0	5.3 ± 3.4	7.5 ± 2.1	7.0 ± 4.2	6.8 ± 2.1	0	0	0	0.3
2	6.0 ± 3.9	3.3 ± 3.5	7.8 ± 1.0	8.8 ± 3.5	0.8	1.0	1.3	1.5
4	7.8 ± 2.8	8.3 ± 4.8	5.8 ± 3.1	9.8 ± 1.9	1.2	1.0	0.8	1.0
8	5.5 ± 1.4	6.3 ± 1.3	8.0 ± 4.2	7.7 ± 2.5	0.7	0.5	0.3	1.0
12	8.2 ± 3.7	6.5 ± 1.3	6.8 ± 3.3	9.5 ± 1.0	1.3	1.3	1.3	1.8
16(R)	4.5			9.0	0.5			0.5

R : Recovery period for 4 weeks * : Significant difference from control ($p=0.05$)

Subacute Toxicity & Recovery Tests of Mequitazine in Beagle Dogs

Table 3. Hematological findings in female dogs administered orally with Mequitazine for 13 weeks and after 4 weeks recovery.

Item Dose Weeks	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)				Ht (%)				Hb (g/dl)			
	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg
0	557 ± 89	578 ± 42	561 ± 79	559 ± 82	44 ± 5	44 ± 3	44 ± 6	42 ± 4	15.3 ± 2.5	16.4 ± 1.7	15.5 ± 3.2	15.5 ± 2.9
2	486 ± 53	466 ± 28	502 ± 59	523 ± 51	45 ± 3	44 ± 3	45 ± 3	47 ± 4	15.1 ± 1.4	14.9 ± 0.7	16.1 ± 1.6	16.1 ± 2.2
4	546 ± 60	583 ± 96	582 ± 49	608 ± 42	43 ± 3	45 ± 3	45 ± 3	47 ± 3	14.3 ± 1.7	15.0 ± 2.9	14.8 ± 1.4	16.1 ± 1.5
8	607 ± 81	663 ± 61	713 ± 87	671 ± 91	47 ± 2	48 ± 3	47 ± 5	47 ± 3	18.1 ± 2.6	18.8 ± 2.9	19.5 ± 2.2	18.8 ± 2.4
12	618 ± 33	638 ± 50	613 ± 40	631 ± 52	48 ± 3	49 ± 5	46 ± 3	47 ± 3	16.7 ± 0.7	17.7 ± 1.9	16.6 ± 0.7	17.2 ± 1.3
16 (R)	603			667	46			50	16.9			19.0
Item Dose Weeks	WBC ($\times 10^2/\text{mm}^3$)				BASO (%)				EOSINO (%)			
	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg
0	91 ± 21	107 ± 10	87 ± 18	92 ± 30	0	0	0	0	4.2 ± 4.4	7.0 ± 5.6	3.8 ± 3.2	4.8 ± 3.0
2	92 ± 13	86 ± 14	96 ± 9	118 ± 37	0	0	0	0	8.8 ± 4.8	12.0 ± 4.9	4.3 ± 2.6	8.0 ± 5.7
4	101 ± 16	95 ± 20	95 ± 20	109 ± 26	0	0	0	0	7.8 ± 3.6	8.0 ± 3.4	3.8 ± 1.7	7.8 ± 2.2
8	114 ± 23	97 ± 14	108 ± 17	138 ± 53	0	0	0	0	7.2 ± 3.1	5.0 ± 2.3	3.8 ± 1.7	8.5 ± 4.7
12	95 ± 24	82 ± 17	92 ± 19	93 ± 17	0	0	0	0	8.5 ± 2.1	9.5 ± 3.3	7.3 ± 3.9	7.5 ± 2.4
16 (R)	94			78	0.5			0	7.0			8.0
Item Dose Weeks	STAB (%)				SEG (%)				LYMPHO (%)			
	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg
0	32.2 ± 10.5	25.0 ± 10.5	31.8 ± 6.8	30.7 ± 6.6	21.7 ± 5.7	19.3 ± 4.5	27.3 ± 10.5	29.7 ± 5.5	35.5 ± 9.2	40.3 ± 11.8	29.0 ± 12.4	28.3 ± 8.3
2	27.8 ± 5.0	25.0 ± 9.9	30.3 ± 5.7	29.7 ± 5.3	21.8 ± 2.0	22.0 ± 6.7	28.0 ± 8.5	33.3 $\pm 8.0^*$	33.0 ± 8.7	35.0 ± 9.0	31.5 ± 6.5	21.3 $\pm 7.2^*$
4	31.2 ± 9.2	31.8 ± 8.5	33.0 ± 4.9	27.4 ± 11.1	23.3 ± 7.7	28.3 ± 5.6	25.5 ± 4.2	28.8 ± 8.8	29.0 ± 4.3	26.3 ± 6.8	28.5 ± 3.1	26.8 ± 7.2
8	34.0 ± 7.9	30.8 ± 7.8	35.0 ± 6.8	30.8 ± 1.9	20.0 ± 8.2	22.3 ± 5.0	21.8 ± 6.4	24.7 ± 11.0	31.7 ± 5.8	36.0 ± 12.8	31.5 ± 7.4	25.5 ± 6.9
12	28.0 ± 4.9	27.8 ± 7.9	23.8 ± 3.1	26.0 ± 2.4	20.5 ± 8.5	13.5 ± 1.9	28.0 ± 2.7	20.7 ± 6.5	34.5 ± 7.6	40.3 ± 11.1	32.0 ± 2.8	34.3 ± 3.0
16 (R)	18.5			26.0	34.0			13.5	32.5			41.0
Item Dose Weeks	MONO (%)				OTHER (%)							
	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg				
0	6.0 ± 1.8	8.0 ± 4.2	8.3 ± 1.3	6.5 ± 2.3	0.3	0.5	0	0.2				
2	7.5 ± 2.3	6.0 ± 2.2	5.3 ± 2.1	7.7 ± 2.7	1.2	0	0.5	0				
4	7.5 ± 2.4	5.5 ± 1.9	8.3 ± 1.9	8.4 ± 4.4	1.2	0.5	1.0	0.7				
8	6.3 ± 1.5	5.8 ± 2.4	5.8 ± 3.0	10.2 $\pm 1.6^*$	0.5	0.3	1.0	0.3				
12	6.8 ± 3.2	7.8 ± 4.4	8.0 ± 0.8	10.5 ± 4.6	0.7	1.3	0.8	1.2				
16 (R)	8.0			11.0	0.5			0				

*: Significant difference from control ($p=0.05$) R: Recovery period for 4 weeks

Table 4—1 Biochemical findings in male dogs administered orally with Mequitazine for 13 weeks and after 4 weeks recovery.

Item Dose Weeks	GOT (K. U)				GPT (K. U)				Al-P (K. A. U)			
	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg
0	27.0 ±8.3	24.3 ±2.3	24.3 ±5.6	26.0 ±2.4	17.8 ±2.4	19.2 ±3.0	19.6 ±3.9	22.2 ±6.9	8.4 ±2.6	7.3 ±2.0	8.5 ±2.2	7.9 ±1.5
2	27.8 ±6.1	30.5 ±5.5	35.2 ±3.0	30.3 ±3.1	14.2 ±7.2	18.5 ±1.8	19.4 ±2.6	18.2 ±4.4	9.4 ±2.6	8.5 ±2.8	10.0 ±2.7	6.6 ±2.0
4	30.4 ±6.0	35.4 ±2.8	32.5 ±1.3	31.8 ±2.4	17.8 ±4.5	17.5 ±2.2	17.3 ±1.4	15.8 ±3.7	8.7 ±2.4	7.2 ±3.0	8.6 ±2.1	8.5 ±1.4
8	27.2 ±2.8	28.1 ±1.2	33.4 ±6.1	34.0 ±4.4*	19.0 ±2.5	17.0 ±2.2	19.3 ±1.4	21.9 ±5.3	9.6 ±2.4	8.2 ±1.9	9.3 ±3.2	8.0 ±1.4
12	30.9 ±4.6	30.6 ±1.3	33.9 ±2.9	34.7 ±4.9	20.8 ±3.0	17.9 ±1.0	20.7 ±3.5	16.6 ±3.9	9.6 ±2.9	8.5 ±1.4	9.7 ±1.6	7.3 ±1.0
16 (R)	32.9			33.1	26.8			27.4	7.4			7.3

Item Dose Weeks	LAP (G. R. U)				Ch - E (mu/ml)				T. Protein (g/dl)			
	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg
0	130 ±25	161 ±37	130 ±23	145 ±36	1221 ±232	1454 ±93	1360 ±41	1266 ±203	6.14 ±0.21	6.14 ±0.20	6.02 ±0.23	6.15 ±0.23
2	138 ±19	153 ±36	133 ±28	138 ±37	1372 ±178	1508 ±106	1399 ±88	1248 ±167	6.03 ±0.19	6.28 ±0.11	6.11 ±0.21	5.94 ±0.48
4	122 ±29	153 ±41	121 ±30	133 ±32	1253 ±244	1420 ±168	1305 ±146	1344 ±270	6.48 ±0.28	7.00 ±0.39*	6.83 ±0.26	7.22 ±0.24*
8	138 ±31	149 ±28	122 ±27	154 ±42	1282 ±133	1376 ±78	1251 ±128	1353 ±126	6.18 ±0.47	6.21 ±0.42	6.20 ±0.26	6.37 ±0.24
12	113 ±28	131 ±24	102 ±20	118 ±33	1383 ±61	1402 ±28	1386 ±16	1385 ±48	5.97 ±0.23	6.15 ±0.38	6.09 ±0.28	5.97 ±0.12
16 (R)	104			110	1121			1027	7.15			6.88

Item Dose Weeks	Albumin (g/dl)				A/G				Glucose (mg/dl)			
	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg
0	3.27 ±0.15	3.40 ±0.10	3.30 ±0.31	3.38 ±0.15	1.19 ±0.13	1.25 ±0.14	1.21 ±0.17	1.21 ±0.08	110 ±3	112 ±9	109 ±5	111 ±5
2	3.90 ±0.16	3.81 ±0.03	3.79 ±0.17	3.23 ±0.33*	1.83 ±0.07	1.54 ±0.07	1.65 ±0.19	1.20 ±0.16*	110 ±4	111 ±6	111 ±7	102 ±7*
4	3.85 ±0.16	3.94 ±0.14	3.97 ±0.24	3.73 ±0.19	1.47 ±0.12	1.30 ±0.10	1.39 ±0.13	1.07 ±0.09*	111 ±2	110 ±3	109 ±9	105 ±4*
8	3.53 ±0.20	3.41 ±0.13	3.47 ±0.16	3.32 ±0.17	1.38 ±0.32	1.23 ±0.12	1.28 ±0.13	1.09 ±0.09	113 ±8	112 ±4	117 ±10	111 ±6
12	3.38 ±0.18	3.21 ±0.19	3.27 ±0.16	3.15 ±0.20	1.31 ±0.14	1.12 ±0.21	1.17 ±0.13	1.13 ±0.15	104 ±4	103 ±3	106 ±8	104 ±9
16 (R)	3.97			3.81	1.26			1.25	101			106

Item Dose Weeks	BUN (mg/dl)				Creatinine (mg/dl)			
	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg
0	11.7 ±2.7	12.7 ±0.6	11.0 ±1.8	11.9 ±3.1	0.67 ±0.18	0.78 ±0.18	0.74 ±0.18	0.82 ±0.07
2	16.2 ±5.1	15.2 ±2.3	16.5 ±3.5	16.4 ±1.7	0.81 ±0.11	0.87 ±0.07	0.78 ±0.08	0.75 ±0.11
4	13.6 ±3.1	14.4 ±0.7	16.0 ±2.4	15.6 ±2.9	0.85 ±0.14	0.85 ±0.05	0.75 ±0.14	0.71 ±0.88
8	14.4 ±2.9	14.3 ±1.1	13.6 ±1.1	13.9 ±2.4	1.13 ±0.09	1.18 ±0.05	1.09 ±0.04	1.13 ±0.09
12	14.5 ±4.1	14.9 ±1.8	14.1 ±2.1	14.2 ±0.9	1.18 ±0.11	1.18 ±0.21	1.18 ±0.13	1.18 ±0.05
16 (R)	13.0			12.3	1.25			1.21

*: Significant difference from control (p=0.05) R: Recovery period for 4 weeks

Subacute Toxicity & Recovery Tests of Mequitazine in Beagle Dogs

Table 4—2 Biochemical findings in male dogs administered orally with Mequitazine for 13 weeks and after 4 weeks recovery.

Item Dose Weeks	T-Chol (mg/dl)				Free-Chol (mg/dl)			
	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg
0	115 ±17	131 ±22	123 ±17	110 ±21	36.9 ±8.3	39.4 ±7.5	38.0 ±5.3	34.3 ±6.0
2	120 ±20	130 ±25	122 ±22	106 ±17	40.8 ±7.3	43.9 ±6.4	39.2 ±5.9	35.2 ±6.1
4	133 ±17	142 ±25	139 ±21	117 ±23	38.8 ±5.0	43.6 ±10.2	41.0 ±4.3	34.4 ±6.5
8	141 ±24	142 ±20	133 ±15	133 ±16	44.5 ±7.1	44.8 ±6.4	42.7 ±4.7	40.1 ±3.8
12	159 ±22	158 ±27	152 ±19	135 ±18	47.0 ±7.5	46.2 ±7.8	43.9 ±4.3	38.8 ±4.3*
16 (R)	156			134	46.2			39.0
Item Dose Weeks	Ester ratio				T. G (mg/dl)			
	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg
0	68.1 ±2.3	70.1 ±1.4	69.0 ±0.8	68.9 ±1.1	55.2 ±15.9	52.9 ±2.6	54.1 ±4.2	48.5 ±10.0
2	66.2 ±2.3	65.8 ±2.6	67.8 ±0.9	66.7 ±2.6	57.7 ±7.3	61.6 ±3.5	59.8 ±4.1	53.6 ±7.6
4	70.8 ±1.0	69.4 ±2.6	70.4 ±1.7	70.5 ±2.3	48.8 ±6.5	56.6 ±8.5	52.9 ±3.3	49.2 ±8.8
8	68.7 ±0.8	68.6 ±2.1	68.2 ±0.7	70.0 ±1.7	62.0 ±5.4	63.1 ±0.6	64.6 ±8.0	63.8 ±6.9
12	70.4 ±1.6	70.6 ±1.8	71.0 ±1.8	71.1 ±1.3	56.5 ±7.0	55.4 ±6.1	55.0 ±8.9	52.2 ±7.1
16 (R)	70.1			70.7	48.2			51.2
Item Dose Weeks	Na (mEq/l)				K (mEq/l)			
	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg
0	143 ±2	142 ±2	141 ±3	141 ±3	4.60 ±0.31	4.27 ±0.30	4.41 ±0.17	4.54 ±0.17
2	149 ±5	148 ±2	149 ±2	150 ±4	4.57 ±0.41	4.47 ±0.29	4.75 ±0.30	4.91 ±0.42
4	142 ±7	141 ±6	141 ±5	142 ±3	4.32 ±0.23	4.19 ±0.23	4.16 ±0.11	4.65 ±0.31
8	143 ±2	142 ±2	140 ±4	142 ±2	4.49 ±0.23	4.11 ±0.14*	4.24 ±0.20	4.41 ±0.22
12	142 ±6	142 ±3	143 ±1	142 ±4	4.35 ±0.19	4.12 ±0.07	4.24 ±0.23	4.50 ±0.42
16 (R)	145			144	3.83			4.17
Item Dose Weeks	Ca (mg/dl)				P (mg/dl)			
	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg
0	10.1 ±0.2	10.1 ±0.1	10.2 ±0.4	10.5 ±0.6	6.4 ±0.9	6.5 ±0.5	6.0 ±0.4	6.5 ±0.7
2	10.2 ±0.5	10.1 ±0.1	10.1 ±0.8	10.0 ±0.8	6.8 ±1.2	6.4 ±0.5	5.9 ±0.7	6.4 ±0.5
4	9.8 ±0.3	9.5 ±0.3	9.8 ±0.3	9.7 ±0.4	6.5 ±0.7	6.4 ±1.4	6.0 ±0.3	6.4 ±0.5
8	10.3 ±0.7	10.1 ±0.4	10.1 ±0.6	10.3 ±0.3	5.9 ±0.7	5.8 ±0.3	5.3 ±0.6	5.4 ±0.7
12	10.2 ±0.2	10.1 ±0.4	10.2 ±0.9	10.2 ±0.4	7.3 ±0.4	7.1 ±0.2	6.6 ±0.4*	7.3 ±0.6
16 (R)	10.1			10.2	5.1			5.2

*: Significant difference from control (p=0.05) R: Recovery period for 4 weeks.

Table 5—1 Biochemical findings in female dogs administered orally with Mequitazine for 13 weeks and after 4 weeks recovery.

Item Dose Weeks	GOT (K. U)				GPT (K. U)				Al-P (K. A. U)			
	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg
0	35.5 ±6.4	26.6 ±4.2*	23.4 ±4.5	24.8 ±7.9*	15.9 ±4.3	17.1 ±0.8	17.2 ±3.0	16.6 ±2.3	5.4 ±2.8	7.9 ±1.9	5.0 ±0.9	5.8 ±1.7
2	26.6 ±5.3	30.7 ±5.9	28.2 ±5.5	33.0 ±4.8	16.7 ±2.6	18.3 ±1.4	16.1 ±1.2	24.0 ±6.5*	6.4 ±3.0	8.8 ±2.8	6.2 ±0.8	5.0 ±1.5
4	29.1 ±4.3	34.0 ±2.5	28.5 ±5.5	27.4 ±3.8	16.2 ±1.3	17.5 ±4.0	17.4 ±3.1	16.5 ±3.7	6.1 ±2.5	8.5 ±2.2	6.2 ±1.1	6.1 ±1.4
8	25.1 ±4.5	25.1 ±3.6	27.3 ±5.6	24.1 ±4.2	15.9 ±1.3	17.6 ±2.4	18.1 ±4.4	18.0 ±2.3	6.2 ±2.2	8.4 ±1.4	6.4 ±1.4	6.7 ±1.3
12	25.7 ±3.5	29.6 ±4.7	25.4 ±3.9	30.2 ±9.7	17.1 ±2.1	17.3 ±2.0	14.0 ±5.3	21.8 ±10.8	6.5 ±2.0	9.9 ±3.1	7.1 ±2.4	6.9 ±1.2
16 (R)	28.0			33.2	18.6			22.1	5.0			7.1

Item Dose Weeks	LAP (G. R. U)				Ch-E (mu/ml)				T. Protein (g/dl)			
	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg
0	136 ±45	156 ±20	123 ±20	137 ±25	1449 ±141	1409 ±166	1213 ±143	1393 ±175	6.43 ±0.31	6.43 ±0.38	6.49 ±0.16	6.50 ±0.30
2	140 ±60	159 ±17	126 ±19	130 ±21	1488 ±220	1420 ±254	1259 ±145	1258 ±127	6.12 ±0.43	6.44 ±0.41	6.39 ±0.90	6.10 ±0.38
4	129 ±36	146 ±21	115 ±14	125 ±15	1358 ±243	1340 ±239	1211 ±189	1316 ±161	6.42 ±0.13	6.67 ±0.36	6.90 ±0.40	6.45 ±0.34
8	130 ±44	145 ±11	107 ±18	124 ±21	1346 ±124	1268 ±178	1293 ±104	1314 ±110	6.19 ±0.07	6.32 ±0.55	6.33 ±0.33	6.15 ±0.40
12	146 ±34	170 ±36	117 ±17	149 ±27	1364 ±60	1376 ±47	1328 ±70	1394 ±46	5.83 ±0.24	6.02 ±0.58	6.02 ±0.40	6.05 ±0.24
16 (R)	110			121	1161			1122	7.80			7.06

Item Dose Weeks	Albumin (g/dl)				A/G				Glucose (mg/dl)			
	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg
0	3.49 ±0.11	3.42 ±0.21	3.39 ±0.22	3.44 ±0.17	1.19 ±0.06	1.14 ±0.08	1.10 ±0.10	1.12 ±0.06	109 ±3	107 ±5	111 ±4	108 ±4
2	4.09 ±0.35	4.14 ±0.27	4.10 ±0.42	3.69 ±0.41	2.01 ±0.26	1.82 ±0.24	1.88 ±0.59	1.54 ±0.22*	111 ±9	107 ±5	116 ±12	100 ±8
4	4.03 ±0.17	4.12 ±0.28	4.15 ±0.13	3.94 ±0.13	1.69 ±0.13	1.62 ±0.16	1.57 ±0.32	1.52 ±0.22	110 ±8	107 ±4	115 ±5	108 ±4
8	3.54 ±0.25	3.54 ±0.25	3.54 ±0.24	3.39 ±0.16	1.33 ±0.11	1.28 ±0.12	1.27 ±0.13	1.27 ±0.16	108 ±6	107 ±8	114 ±4	112 ±9
12	3.22 ±0.15	3.38 ±0.16	3.22 ±0.24	3.39 ±0.08	1.23 ±0.10	1.31 ±0.20	1.18 ±0.25	1.20 ±0.11	103 ±4	99 ±3	104 ±5	104 ±15
16 (R)	3.75			3.82	0.93			1.19	102			96

Item Dose Weeks	BUN (mg/dl)				Creatinine (mg/dl)			
	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg
0	12.2 ±1.3	13.8 ±2.0	19.6 ±4.9*	13.4 ±2.8	0.80 ±0.08	0.87 ±0.13	1.12 ±0.08*	0.84 ±0.11
2	13.9 ±2.0	17.6 ±5.6	29.3 ±14.6*	18.2 ±3.8*	0.86 ±0.09	0.90 ±0.08	1.00 ±0.15	0.79 ±0.12
4	13.0 ±2.2	17.3 ±2.4*	28.9 ±20.6	19.5 ±3.5*	0.84 ±0.10	0.90 ±0.05	0.87 ±0.07	0.83 ±0.09
8	12.8 ±1.9	15.8 ±0.8*	22.6 ±8.4*	17.0 ±4.1*	1.02 ±0.10	1.12 ±0.06	1.18 ±0.05	1.00 ±0.10
12	12.7 ±2.8	13.8 ±1.7	22.4 ±13.2	17.2 ±2.2*	1.16 ±0.08	1.17 ±0.06	1.23 ±0.10	1.19 ±0.08
16 (R)	14.0			12.7	1.19			1.25

*: Significant difference from control (p=0.05) R: Recovery period for 4 weeks.

Subacute Toxicity & Recovery Tests of Mequitazine in Beagle Dogs

Table 5—2 Biochemical findings in female dogs administered orally with Mequitazine for 13 weeks and after 4 weeks recovery.

Item Dose Weeks	T-Chol (mg/dl)				Free-Chol (mg/dl)			
	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg
0	118 ±27	115 ±14	119 ±22	130 ±12	36.3 ±9.0	34.6 ±4.5	36.9 ±8.3	39.9 ±4.2
2	114 ±29	118 ±20	121 ±12	133 ±15	37.8 ±10.1	37.4 ±7.8	38.6 ±3.3	45.4 ±6.3
4	121 ±22	128 ±23	137 ±13	144 ±20	35.9 ±6.9	36.1 ±5.6	39.2 ±35	38.8 ±5.5
8	123 ±17	131 ±19	145 ±17	141 ±5	38.9 ±3.6	42.0 ±6.0	45.0 ±4.3	44.6 ±1.7
12	137 ±13	152 ±31	171 ±27*	164 ±16*	40.4 ±2.3	43.6 ±8.0	48.2 ±5.7*	46.5 ±4.5
16 (R)	196			196	55.1			54.8
Item Dose Weeks	Ester ratio				T. G (mg/dl)			
	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg
0	68.8 ±1.8	67.4 ±4.8	69.2 ±2.1	69.3 ±0.9	59.6 ±6.0	54.8 ±5.1	63.8 ±13.4	62.6 ±10.0
2	67.0 ±0.9	68.4 ±1.4	68.1 ±1.6	65.4 ±6.8	62.9 ±8.9	55.0 ±8.5	60.3 ±6.1	61.6 ±11.9
4	70.3 ±1.7	71.6 ±1.0	71.3 ±1.8	73.0 ±0.9*	50.8 ±4.5	50.5 ±7.0	52.9 ±7.2	48.8 ±10.3
8	68.3 ±2.2	68.2 ±1.4	69.0 ±1.0	68.6 ±0.8	57.0 ±8.3	64.0 ±16.9	58.0 ±4.4	55.8 ±7.2
12	71.1 ±1.9	71.2 ±0.7	71.7 ±1.2	71.7 ±1.2	49.3 ±2.1	50.5 ±5.6	48.8 ±1.3	51.7 ±3.4
16 (R)	72.0			72.1	57.4			57.0
Item Dose Weeks	Na (mEq/l)				K (mEq/l)			
	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg
0	140 ±3	143 ±2	144 ±4	139 ±3	4.38 ±0.13	4.47 ±0.17	4.48 ±0.23	4.46 ±0.43
2	145 ±3	145 ±5	147 ±4	144 ±4	4.32 ±0.21	4.73 ±0.41	4.63 ±0.16	4.98 ±0.61*
4	141 ±1	141 ±2	143 ±4	139 ±2	3.95 ±0.05	4.00 ±0.20	3.97 ±0.14	4.37 ±0.26*
8	141 ±2	141 ±2	142 ±1	141 ±1	4.13 ±0.18	4.22 ±0.22	4.17 ±0.16	4.48 ±0.24*
12	138 ±3	142 ±2	138 ±7	142 ±2	4.14 ±0.26	4.28 ±0.12	4.03 ±0.22	4.68 ±0.30*
16 (R)	141			138	3.83			4.00
Item Dose Weeks	Ca (mg/dl)				P (mg/dl)			
	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg
0	10.0 ±0.3	10.1 ±0.6	10.1 ±0.1	10.4 ±0.7	5.5 ±1.0	6.0 ±1.0	5.6 ±0.5	5.8 ±0.9
2	10.2 ±0.6	10.1 ±0.5	10.1 ±0.8	9.8 ±0.9	5.5 ±1.0	6.0 ±1.1	5.6 ±0.6	5.5 ±0.8
4	9.7 ±0.6	9.7 ±0.3	9.9 ±0.4	10.1 ±0.4	5.2 ±0.8	6.0 ±1.1	5.6 ±1.1	5.9 ±0.8
8	10.1 ±0.5	10.1 ±0.5	10.1 ±0.1	10.3 ±0.3	5.1 ±0.8	5.4 ±0.7	5.4 ±0.7	5.2 ±0.5
12	10.1 ±0.4	10.1 ±0.3	10.1 ±0.2	10.0 ±0.8	5.7 ±0.7	6.5 ±0.6	5.9 ±0.4	5.8 ±0.3
16 (R)	10.1	10.1		10.9	4.8			4.8

*Significant difference from control (p=0.05) R: Recovery period for 4 weeks.

を示していた。また、5 mg/kg 投与群の No. 10, 25 mg/kg 投与群の No. 4 も投与前値が比較的高く、これらの個体は以後もより高値を示した。1 mg/kg, 5 mg/kg 投与群の有意差は対照群とのみ見られ、投与前値との間にはみられなかったが、25 mg/kg 投与群では投与前値との間でも有意差がみられた。しかし、いずれもビーグル犬正常値 (12~22 mg/dl) 内にあった。また、25 mg/kg 投与群の K 値に有意差がみられたが、いずれの検査においても投与前値とは有意差はみられなかった。他に、投与量、経過日数に関係なく有意差が散見されたが、いずれも生理的変動内にあった。

5) 尿検査 (Table-6)

投与終了後と回復試験終了時の検査結果では、いずれの項目においても、対照群と比べて差はなかった。

6) 眼底所見

投与開始前、4, 8, 12週目および回復試験終了後の眼底検査の結果からは、視神経乳頭部付近の眼底血管の蛇行や怒張、走行異常、網膜部の出血、浮腫、剝離および混濁等の著明な変化はいずれの投与群においても認められなかった。

7) 心電図所見 (Table-7, 8)

12週目の検査において、5 mg/kg 投与群の雄の 1 例に薬物投与後 1 時間目に軽度な QRS 群の変化 (S 波の増高) が認められたが、その他、各群の雌雄とも投与開始前、4 週目、12週目および回復試験終了時の心電図の結果からは対照群と比較して、何ら異常を認めることが出来なかった。

Table 6. Urinalysis in male and female dogs administered orally with Mequitazine for 13 weeks and after 4 weeks recovery

Dose			Item grade N	Urobilinogen				Blood				Protein				Glucose				pH			
				—	±	+	++	—	±	+	++	—	±	+	++	—	±	+	++	6	7	8	9
Administration	M	Control	4	0	0	4	0	4	0	0	0	0	0	2	2	4	0	0	0	1	1	2	0
		1 mg/kg	4	0	0	4	0	4	0	0	0	0	0	2	2	4	0	0	0	2	0	2	0
		5 mg/kg	4	0	0	4	0	4	0	0	0	0	1	2	1	4	0	0	0	1	2	1	0
		25 mg/kg	4	0	0	4	0	4	0	0	0	0	0	2	2	4	0	0	0	0	3	1	0
	F	Control	4	0	0	4	0	4	0	0	0	0	2	2	0	4	0	0	0	0	1	2	1
		1 mg/kg	4	0	0	4	0	4	0	0	0	0	1	3	0	4	0	0	0	0	2	2	0
		5 mg/kg	4	0	0	4	0	4	0	0	0	0	1	3	0	4	0	0	0	0	1	2	1
		25 mg/kg	4	0	0	4	0	4	0	0	0	0	2	2	0	4	0	0	0	1	1	2	0
Recovery	M	Control	2	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	1	
		25 mg/kg	2	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	0	1	1	0
	F	Control	2	0	0	2	0	2	0	0	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	1	1
		25 mg/kg	2	0	0	2	0	2	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	1	1

M: Male F: Female

Subacute Toxicity & Recovery Tests of Mequitazine in Beagle Dogs

Table 7. Analysis of E. C. G. in male dogs administered orally with Mequitazine for 13 weeks and after 4 weeks recovery.

Dose	N	weeks	Heart rate (Beats/min)	P	QRS	T	P		QRS Complex		P-R Interval (sec)	Q-T Interval (sec)	K	Ca (mg/dl)	Arrhythmia				
				(+)	(+)	(+)	(mv)	(sec)	(mv)	(sec)					N	S	S	W	P
Control	6	0	$\bar{X}$ 135.0 S.D 11.2	6	6	5	0.18 0.04	0.037 0.005	2.48 0.47	0.037 0.008	0.088 0.008	0.19 0.01	4.35 0.42	10.10 0.20	1	5			
	6	12 B.	$\bar{X}$ 137.6 S.D 15.3	6	6	4	0.24 0.07	0.032 0.004	2.38 0.57	0.033 0.010	0.098 0.008	0.17 0.01	4.52 0.23	10.17 0.23	1	5			
	6	12 A.	$\bar{X}$ 143.7 S.D 18.2	6	6	4	0.25 0.08	0.038 0.004	2.53 0.56	0.032 0.012	0.090 0.009	0.17 0.02			3	3			
	2	16(R)	$\bar{X}$ 100.0	2	2	1	0.25	0.030	2.85	0.035	0.100	0.19	3.83	10.10	2	1			
1 mg/kg	4	0	$\bar{X}$ 146.5 S.D 28.2	4	4	3	0.15 0.00	0.038 0.005	2.15 0.41	0.035 0.006	0.098 0.013	0.19 0.01	4.34 0.05	10.23 0.44	3	1			
	4	12 B.	$\bar{X}$ 144.5 S.D 32.4	4	4	3	0.29 0.06	0.033 0.005	2.23 0.33	0.025 0.006	0.088 0.005	0.19 0.01	4.12 0.07	10.13 0.37	3	1	1		
	4	12 A.	$\bar{X}$ 141.0 S.D 31.2	4	4	3	0.24 0.08	0.035 0.006	2.05 0.80	0.023 0.005	0.095 0.010	0.17 0.02			3	1	1		
	4	0	$\bar{X}$ 124.3 S.D 20.4	4	4	3	0.16 0.03	0.040 0.000	2.25 0.66	0.035 0.006	0.100 0.000	0.19 0.01	4.39 0.33	10.18 0.35		4			
5 mg/kg	4	12 B.	$\bar{X}$ 145.0 S.D 31.1	4	4	3	0.23 0.05	0.033 0.005	2.28 0.78	0.025 0.006	0.095 0.010	0.18 0.02	4.24 0.23	10.15 0.86	3	1			
	4	12 A.	$\bar{X}$ 136.5 S.D 21.0	4	4	4	0.19 0.03	0.038 0.005	2.38 0.86	0.028 0.005	0.095 0.010	0.18 0.01			3	1			
	6	0	$\bar{X}$ 130.0 S.D 29.1	6	6	4	0.15 0.04	0.038 0.004	2.48 0.69	0.038 0.004	0.087 0.008	0.18 0.01	4.69 0.37	10.53 0.58	5	1			
	6	12 B.	$\bar{X}$ 131.3 S.D 11.8	6	6	6	0.20 0.05	0.033 0.006	2.60 0.78	0.030 0.011	0.092 0.005	0.18 0.02	4.50 0.42	10.15 0.42	6				
25 mg/kg	6	12 A.	$\bar{X}$ 129.3 S.D 15.3	6	6	5	0.22 0.05	0.035 0.005	2.63 0.70	0.028 0.008	0.085 0.010	0.19 0.01			6				
	2	16(R)	$\bar{X}$ 84.0	2	2	2	0.20	0.035	3.40	0.040	0.090	0.19	4.17	10.15	2	1			
	Normal range		73 ~179				<0.45	<0.05	<3.4	<0.05	0.07~ 0.12	0.15~ 0.12	3.79~ 4.83	9.18~ 11.14					

R : Recovery period for 4 weeks
 0 : Pre-administration (0 days)
 90 B : Before Administration in 90 days
 120 A : 1 hr. after Administration in 90 days
 120 : Recovery, 30 days after the treatment. (120 days)
 NSR : Normal Sinus Rhythm
 SAT : Sinus Arrhythmia
 SA : Sinus Arrest
 WP : Wandering Pacemaker
 + : Positive direction
 - : Negative direction
 B : Biphasic Wave
 K : Potassium in serum. (mEq/l)
 Ca : Calcium in serum. (mg/dl)

Table 8 Analysis of E. C. G. in female dogs administered orally with Mequitazine for 13 weeks and after 4 weeks recovery.

Dose	N	weeks	Heart rate (Beats/min)	P (+)	QRS (+)	T (+)	P		QRS Complex		P-R Interval (sec)	Q-T Interval (sec)	K (mEq/l)	Ca (mg/dl)	Arrhythmia N S S W R A A P
							(mv)	(sec)	(mv)	(sec)					
Control	6	0	$\bar{X}$ 111.3 S.D. 20.5	6	6	2 2 2	0.17 0.03	0.040 0.006	2.48 0.42	0.035 0.005	0.098 0.016	0.19 0.01	4.67 0.57	10.03 0.31	6
	6	12 B.	$\bar{X}$ 92.0 S.D. 15.5	6	6	2 3 1	0.19 0.04	0.037 0.005	2.63 0.48	0.025 0.005	0.098 0.018	0.19 0.01	4.02 0.22	10.08 0.39	5 1 1
	6	12 A.	$\bar{X}$ 82.7 S.D. 38.5	6	6	5 1	0.17 0.05	0.033 0.005	2.42 0.15	0.027 0.005	0.102 0.008	0.19 0.01			5 1
	2	16(R)	$\bar{X}$ 94.0	2	2	1 1	0.20	0.035	2.40	0.030	0.085	0.20	3.83	10.10	2
1 mg/kg	4	0	$\bar{X}$ 112.5 S.D. 24.7	4	4	3 1	0.16 0.08	0.040 0.006	2.18 0.41	0.038 0.005	0.095 0.010	0.19 0.01	4.49 0.21	10.13 0.58	4
	4	12 B.	$\bar{X}$ 108.0 S.D. 20.0	4	4	2 2	0.23 0.06	0.035 0.006	2.23 0.51	0.020 0.005	0.093 0.015	0.18 0.01	4.28 0.12	10.10 0.34	4
	4	12 A.	$\bar{X}$ 108.0 S.D. 23.5	4	4	1 3	0.24 0.08	0.033 0.009	2.13 0.32	0.022 0.005	0.095 0.010	0.19 0.01			4
	4	0	$\bar{X}$ 132.0 S.D. 36.3	4	4	2 1 1	0.23 0.05	0.040 0.005	2.13 0.58	0.035 0.006	0.100 0.008	0.17 0.01	4.77 0.34	10.13 0.10	1 3
5 mg/kg	4	12 B.	$\bar{X}$ 115.5 S.D. 23.2	4	4	2 1 1	0.23 0.05	0.038 0.005	2.20 0.56	0.035 0.013	0.095 0.010	0.18 0.02	4.03 0.22	10.08 0.22	1 3
	4	12 A.	$\bar{X}$ 117.0 S.D. 23.2	4	3 1	4	0.20 0.08	0.038 0.005	1.88 0.93	0.035 0.010	0.095 0.010	0.19 0.02			1 3 1
	6	0	$\bar{X}$ 134.0 S.D. 30.3	6	6	6	0.20 0.05	0.040 0.006	1.87 0.85	0.038 0.012	0.098 0.004	0.19 0.01	4.68 0.19	10.37 0.68	5 1
	6	12 B.	$\bar{X}$ 138.0 S.D. 25.2	6	6	5 1	0.24 0.05	0.035 0.005	1.87 1.03	0.030 0.015	0.095 0.014	0.19 0.01	4.68 0.30	9.97 0.83	6
25 mg/kg	6	12 A.	$\bar{X}$ 132.0 S.D. 24.0	6	6	5 1	0.23 0.05	0.035 0.005	2.05 0.94	0.037 0.014	0.098 0.010	0.19 0.01			6
	2	16(R)	$\bar{X}$ 114.0	2	2	2	0.20	0.035	2.30	0.020	0.110	0.17	3.96	10.85	2
	Normal range						<0.45	<0.05	<3.4	<0.05	0.07~ 0.12	0.15~ 0.21	3.79~ 4.83	9.18~ 11.14	

R : Recovery period for 4 weeks
 0 : Preadministration (0 days)
 90 B : Before Administration in 90 days
 90 A : 1 hr. after Administration in 90 days
 120 : Recovery, 30 days after the treatment. (120 days)
 NSR : Normal Sinus Rhythm
 SAT : Sinus Arrhythmia
 SA : Sinus Arrest
 WP : Wandering Pacemaker
 + : Positive direction
 - : Negative direction
 K : Biphase Wave
 Ca : Potassium in serum. (mEq/l)
 : Calcium in serum. (mg/dl)

Subacute Toxicity & Recovery Tests of Mequitazine in Beagle Dogs

Table 9. Organ weights in male dogs administered orally with Mequitazine for 13 weeks.

Dose	Organ Body Weight (kg) A&R w	Brain		Pituitary		Thyroid		Thymus	
		A.W (g)	R.W(g/kg)	A.W(mg)	R.W(mg/kg)	A.W(mg)	R.W(mg/kg)	A.W (g)	R.W(g/kg)
Control	11.4 ±2.3	78.1 ±4.4	7.07 ±1.40	70.6 ±10.7	6.31 ±0.96	897 ±186	74.9 ±9.5	14.40 ±7.22	1.241 ±0.574
1 mg/kg	11.3 ±1.7	71.1 ±8.0	6.41 ±1.08	68.0 ±7.5	6.06 ±0.30	1,094 ±342	100.4 ±42.0	6.33 ±3.01	0.580 ±0.330
5 mg/kg	11.0 ±2.2	74.4 ±7.8	6.91 ±1.31	73.3 ±7.1	6.86 ±1.57	984 ±583	85.4 ±35.6	7.55 ±5.57	0.721 ±0.574
25 mg/kg	10.5 ±0.9	75.8 ±7.7	7.26 ±0.87	76.9 ±10.2	7.33 ±0.76	953 ±293	90.5 ±24.8	14.93 ±9.69	1.411 ±0.728
Dose	Organ Body Weight (kg) A&R w	Heart		Lung		Liver		Spleen	
		A.W (g)	R.W(g/kg)	A.W (g)	R.W(g/kg)	A.W((g)	R.W(g/kg)	A.W (g)	R.W(g/kg)
Control	11.4 ±2.3	79.9 ±15.3	7.05 ±0.45	88.0 ±14.6	7.82 ±0.93	280 ±58	24.7 ±2.9	272 ±6.6	2.41 ±0.47
1 mg/kg	11.3 ±1.7	74.0 ±3.1	6.66 ±0.67	84.5 ±9.1	7.57 ±0.77	266 ±25	23.8 ±2.3	27.1 ±4.4	2.47 ±0.68
5 mg/kg	11.0 ±2.2	77.4 ±6.2	7.15 ±0.83	82.8 ±13.9	7.61 ±1.12	292 ±30	27.2 ±0.5	23.6 ±6.0	2.20 ±0.67
25 mg/kg	10.5 ±0.9	68.5 ±11.3	6.51 ±0.70	87.0 ±9.7	8.31 ±0.65	281 ±17	26.8 ±1.2	23.6 ±3.9	2.25 ±0.26
Dose	Organ Body Weight (kg) A&R w	Kidney(R)		Kidney(L)		Adrenal(R)		Adrenal(L)	
		A.W (g)	R.W(g/kg)	A.W (g)	R.W(g/kg)	A.W(mg)	R.W(mg/kg)	A.W(mg)	R.W(mg/kg)
Control	11.4 ±2.3	25.4 ±5.0	2.24 ±0.21	26.8 ±4.6	2.37 ±0.20	529 ±100	46.8 ±5.6	512 ±102	45.3 ±7.4
1 mg/kg	11.3 ±1.7	22.6 ±3.9	2.01 ±0.11	24.7 ±3.7	2.19 ±0.79	545 ±113	48.6 ±8.8	513 ±88	46.2 ±9.6
5 mg/kg	11.0 ±2.2	22.7 ±2.3	2.11 ±0.39	24.6 ±3.0	2.28 ±0.41	586 ±184	53.0 ±1.1	513 ±76	47.4 ±8.7
25 mg/kg	10.5 ±0.9	23.5 ±2.4	2.24 ±0.14	24.2 ±2.0	2.31 ±0.09	423 ±33	50.1 ±4.2	480 ±63	45.8 ±5.1
Dose	Organ Body Weight (kg) A&R w	Testis(R)		Testis(L)		Epididymis(R)		Epididymis(L)	
		A.W (g)	R.W(g/kg)	A.W (g)	R.W(g/kg)	A.W (g)	R.W(g/kg)	A.W (g)	R.W(g/kg)
Control	11.4 ±2.3	7.03 ±2.52	0.630 ±0.215	7.08 ±2.67	0.628 ±0.198	1.41 ±0.44	0.126 ±0.043	1.42 ±0.38	0.127 ±0.038
1 mg/kg	11.3 ±1.7	6.58 ±2.12	0.613 ±0.248	7.39 ±0.89	0.672 ±0.153	1.12 ±0.19	0.102 ±0.026	1.30 ±0.21	0.115 ±0.005
5 mg/kg	11.0 ±2.2	8.12 ±0.78	0.759 ±0.172	8.35 ±1.33	0.776 ±0.178	1.44 ±0.27	0.136 ±0.043	1.42 ±0.30	0.134 ±0.045
25 mg/kg	10.5 ±0.9	7.94 ±1.35	0.756 ±0.098	8.19 ±1.75	0.779 ±0.139	1.45 ±0.37	0.139 ±0.039	1.26 ±0.49	0.121 ±0.052

*Significant difference from control (p=0.05)

A. W. : Absolute weight

R. W. : Relative weight

Table 10. Organ weights in female dogs administered orally with Mequitazine for 13 weeks.

Dose	Body Weight (kg)	Organ A&R w	Brain		Pituitary		Thyroid		Thymus	
			A.W (g)	R.W(g/kg)	A.W(mg)	R.W(mg/kg)	A.W(mg)	R.W(mg/kg)	A.W (g)	R.W(g/kg)
Control	8.3 ±1.1		74.3 ±7.4	8.98 ±0.74	61.9 ±8.5	7.44 ±0.36	742 ±249	90.7 ±32.4	9.95 ±7.92	1.126 ±0.743
1 mg/kg	9.2 ±1.5		70.5 ±3.5	7.79 ±1.20	61.5 ±11.0	6.93 ±1.39	624 ±159	67.8 ±13.9	11.90 ±2.40	1.329 ±0.314
5 mg/kg	8.9 ±0.9		74.0 ±5.0	8.38 ±1.14	64.8 ±15.1	7.32 ±1.92	729 ±89	81.8 ±6.7	12.20 ±6.13	1.343 ±0.611
25 mg/kg	8.5 ±1.6		71.8 ±4.2	8.71 ±1.42	54.0 ±4.3	6.56 ±1.36	720 ±163	85.6 ±15.9	8.04 ±2.74	0.877 ±0.123
Dose	Body Weight (kg)	Organ A&R w	Heart		Lung		Liver		Spleen	
			A.W (g)	R.W(g/kg)	A.W (g)	R.W(g/kg)	A.W (g)	R.W(g/kg)	A.W (g)	R.W(g/kg)
Control	8.3 ±1.1		66.7 ±14.0	7.99 ±1.00	72.6 ±10.5	8.72 ±0.33	232 ±28	28.0 ±2.3	21.2 ±4.8	2.53 ±0.33
1 mg/kg	9.2 ±1.5		62.3 ±9.8	6.77 ±0.42	73.5 ±7.9	8.10 ±1.29	217 ±52	23.4 ±3.6*	21.9 ±4.3	2.37 ±0.16
5 mg/kg	8.9 ±0.9		58.5 ±9.0	6.53 ±0.46	69.3 ±12.0	7.75 ±0.95*	242 ±30	27.1 ±1.3	20.6 ±3.7	2.32 ±0.40
25 mg/kg	8.5 ±1.6		51.5 ±7.9	6.14 ±0.86*	67.9 ±9.0	8.10 ±0.98	231 ±37	27.3 ±1.9	20.0 ±8.4	2.36 ±0.85
Dose	Body Weight (kg)	Organ A&R w	Kidney(R)		Kidney(L)		Adrenal(R)		Adrenal(L)	
			A.W (g)	R.W(g/kg)	A.W (g)	R.W(g/kg)	A.W(mg)	R.W(mg/kg)	A.W(mg)	R.W(mg/kg)
Control	8.3 ±1.1		19.1 ±2.5	2.32 ±0.31	20.3 ±2.3	2.46 ±0.26	596 ±115	68.7 ±12.7	560 ±107	67.2 ±9.4
1 mg/kg	9.2 ±1.5		18.1 ±3.5	1.97 ±0.24	18.8 ±2.9	2.06 ±0.28*	600 ±234	65.4 ±20.3	614 ±207	67.5 ±22.1
5 mg/kg	8.9 ±0.9		17.7 ±2.5	1.99 ±0.25	18.0 ±3.3	2.02 ±0.26*	614 ±123	68.3 ±7.0	630 ±130	70.4 ±10.1
25 mg/kg	8.5 ±1.6		16.0 ±2.8	1.91 ±0.36	19.1 ±1.7	2.29 ±0.30	506 ±109	60.7 ±13.2	518 ±106	62.2 ±13.6
Dose	Body Weight (kg)	Organ A&R w	Ovary(R)		Ovary(L)					
			A.W(mg)	R.W(mg/kg)	A.W(mg)	R.W(mg/kg)				
Control	8.3 ±1.1		543 ±379	41.6 ±15.1	530 ±276	62.7 ±30.3				
1 mg/kg	9.2 ±1.5		342 ±92	37.6 ±9.8	350 ±76	38.7 ±10.0				
5 mg/kg	8.9 ±0.9		568 ±189	63.8 ±20.3	720 ±367	80.9 ±39.3				
25 mg/kg	8.5 ±1.6		294 ±88	34.7 ±7.7	324 ±103	38.1 ±8.3				

*Significant difference from control. (p=0.05)

Subacute Toxicity & Recovery Tests of Mequitazine in Beagle Dogs

Table 11. Main histopathological findings in male dogs administered orally with Mequitazine for 13 weeks

Group	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg
Head of the dogs	6	4	4	6
Findings \ Grade	- ± + ++ #	- ± + ++ #	- ± + ++ #	- ± + ++ #
<u>Lung</u>				
Circular disturbance	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	3 1 0 0 0	6 0 0 0 0
Cell infiltration	4 1 1 0 0	3 0 1 0 0	4 0 0 0 0	4 2 0 0 0
Emphysema	4 2 0 0 0	2 1 1 0 0	4 0 0 0 0	6 0 0 0 0
Hyperplasia of the interstitial wall	5 0 1 0 0	4 0 0 0 0	3 1 0 0 0	6 0 0 0 0
Pneumonia	6 0 0 0 0	3 0 1 0 0	4 0 0 0 0	4 1 1 0 0
<u>Liver</u>				
Circular disturbance	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	3 1 0 0 0	6 0 0 0 0
Cell infiltration	4 0 2 0 0	3 0 1 0 0	1 0 3 0 0	4 1 1 0 0
Clearing of the cytoplasm	4 0 1 1 0	3 1 0 0 0	4 0 0 0 0	3 2 1 0 0
Fatty degeneration	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	4 0 0 0 0	6 0 0 0 0
Atrophy	4 2 0 0 0	2 2 0 0 0	3 0 1 0 0	3 1 2 0 0
Hypertrophy	6 0 0 0 0	3 1 0 0 0	4 0 0 0 0	5 1 0 0 0
Bile thrombus	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	4 0 0 0 0	6 0 0 0 0
Proliferation of the connective tissue	5 1 0 0 0	4 0 0 0 0	4 0 0 0 0	6 0 0 0 0
<u>Kidney</u>				
Circular disturbance	6 0 0 0 0	3 1 0 0 0	4 0 0 0 0	5 0 1 0 0
Glomerular degeneration	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	3 1 0 0 0	4 2 0 0 0
Dilatation of the renal tubules	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	3 1 0 0 0	5 1 0 0 0
Fatty degeneration	4 1 1 0 0	4 0 0 0 0	2 1 1 0 0	3 2 1 0 0
Casts in the tubular lumina	1 1 2 2 0	0 0 2 2 0	0 2 1 1 0	2 1 2 1 0
Cell infiltration	4 0 2 0 0	4 0 0 0 0	4 0 0 0 0	5 0 1 0 0
<u>Spleen</u>				
Circular disturbance	5 0 1 0 0	2 2 0 0 0	4 0 0 0 0	4 2 0 0 0
Changes of the follicles	6 0 0 0 0	2 2 0 0 0	3 0 1 0 0	4 1 1 0 0
Disposition of the hematogenic pigments	4 2 0 0 0	1 2 1 0 0	2 2 0 0 0	3 2 1 0 0
<u>Lymph nodes</u>				
Circular disturbance	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	4 0 0 0 0	5 1 0 0 0
Changes of the follicles	5 1 0 0 0	4 0 0 0 0	2 1 1 0 0	2 2 2 0 0
Erythrophagia	4 1 0 1 0	3 1 0 0 0	2 2 0 0 0	5 1 0 0 0
<u>Pancreas</u>				
Circular disturbance	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	4 0 0 0 0	6 0 0 0 0
Cell infiltration	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	4 0 0 0 0	6 0 0 0 0
Changes of the exocrine gland	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	3 1 0 0 0	3 1 2 0 0
Changes of the endocrine gland	5 1 0 0 0	4 0 0 0 0	4 0 0 0 0	6 0 0 0 0
<u>Digestive organs</u> (Stomach, Small intestine, Large intestine)				
Circular disturbance	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	3 1 0 0 0	6 0 0 0 0
Cell infiltration	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	4 0 0 0 0	6 0 0 0 0
Edema	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	4 0 0 0 0	6 0 0 0 0
Ulcer or Catarrh	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	4 0 0 0 0	5 1 0 0 0
Dilatation of the central lacteal	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	4 0 0 0 0	6 0 0 0 0

Table 12. Main histopathological findings in female dogs administered orally with Mequitazine for 13 weeks.

Group	Control	1 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg
Head of the dogs	6	4	4	6
Findings \ Grade	- ± + ++ ###	- ± + ++ ###	- ± + ++ ###	- ± + ++ ###
<u>Lung</u>				
Circular disturbance	5 1 0 0 0	4 0 0 0 0	4 0 0 0 0	6 0 0 0 0
Cell infiltration	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	4 0 0 0 0	6 0 0 0 0
Emphysema	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	4 0 0 0 0	6 0 0 0 0
Hyperplasia of the interstitial wall	6 0 0 0 0	3 1 0 0 0	3 1 0 0 0	5 1 0 0 0
Pneumonia	4 1 1 0 0	4 0 0 0 0	3 0 1 0 0	3 1 2 0 0
<u>Liver</u>				
Circular disturbance	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	4 0 0 0 0	6 0 0 0 0
Cell infiltration	1 1 4 0 0	2 1 1 0 0	3 0 1 0 0	4 0 2 0 0
Clearing of the cytoplasm	2 1 2 1 0	4 0 0 0 0	3 0 1 0 0	3 2 1 0 0
Fatty degeneration	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	4 0 0 0 0	6 0 0 0 0
Atrophy	5 1 0 0 0	4 0 0 0 0	3 0 1 0 0	4 2 0 0 0
Hypertrophy	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	4 0 0 0 0	5 1 0 0 0
Bile thrombus	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	4 0 0 0 0	6 0 0 0 0
Proliferation of the connective tissue	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	4 0 0 0 0	6 0 0 0 0
<u>Kidney</u>				
Circular disturbance	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	3 0 1 0 0	4 2 0 0 0
Glomerular degeneration	6 0 0 0 0	2 1 1 0 0	3 1 0 0 0	6 0 0 0 0
Dilatation of the renal tubules	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	3 0 1 0 0	5 1 0 0 0
Fatty degeneration	0 2 2 2 0	0 1 2 1 0	0 1 2 1 0	0 2 3 1 0
Casts in the tubular lumina	0 4 1 1 0	1 2 1 0 0	3 1 0 0 0	2 3 1 0 0
Cell infiltration	5 1 0 0 0	3 1 0 0 0	4 0 0 0 0	6 0 0 0 0
<u>Spleen</u>				
Circular disturbance	5 1 0 0 0	2 2 0 0 0	3 1 0 0 0	4 2 0 0 0
Changes of the follicles	4 2 0 0 0	3 1 0 0 0	3 1 0 0 0	3 3 0 0 0
Disposition of the hemogenic pigments	2 3 1 0 0	2 1 1 0 0	0 2 2 0 0	3 2 1 0 0
<u>Lymph nodes</u>				
Circular disturbance	5 1 0 0 0	4 0 0 0 0	3 1 0 0 0	5 1 0 0 0
Changes of the follicles	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	4 0 0 0 0	3 2 1 0 0
Erythrophagia	3 1 2 0 0	3 1 0 0 0	3 1 0 0 0	5 1 0 0 0
<u>Pancreas</u>				
Circular disturbance	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	4 0 0 0 0	6 0 0 0 0
Cell infiltration	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	3 1 0 0 0	5 0 1 0 0
Changes of the exocrine gland	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	4 0 0 0 0	3 2 1 0 0
Changes of the endocrine gland	6 0 0 0 0	3 1 0 0 0	4 0 0 0 0	6 0 0 0 0
<u>Digestive organs</u> (Stomach, Small intestine, Large intestine)				
Circular disturbance	5 0 1 0 0	3 1 0 0 0	3 0 1 0 0	6 0 0 0 0
Cell infiltration	5 1 0 0 0	4 0 0 0 0	3 1 0 0 0	5 1 0 0 0
Edema	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	4 0 0 0 0	6 0 0 0 0
Ulcer or Catarrh	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	4 0 0 0 0	6 0 0 0 0
Dilatation of the central lacteal	6 0 0 0 0	4 0 0 0 0	4 0 0 0 0	6 0 0 0 0

Subacute Toxicity & Recovery Tests of Mequitazine in Beagle Dogs

8) 剖検所見

対照群の雌において、十二指腸粘膜部の充出血、腎皮質部の充血、右腎の矮小化および腎の髓放線の明瞭化がそれぞれ1例ずつ見られ、さらに対照群の雄の1例に精巣の発育不良が認められた。

1 mg/kg 投与群において、雌の1例に胃底腺部に軽度な点状出血痕がみられ、また他の1例に腎髓放線の明瞭化がみられた。

5 mg/kg 投与群の雌において、腎の皮質に軽度な充血、脾の赤髄に軽度な鬱血、十二指腸粘膜部に軽度な充出血が、それぞれ1例ずつ見られた。

25 mg/kg 投与群では、雌の2例に5 mg/kg 投与群で見られた変化と同様、軽度の腎や脾における鬱血が見られ、雄の1例には十二指腸や盲腸(主に回盲部)に軽度な充出血が認められた。

9) 臓器重量 (Table-9, 10)

対照群と1 mg/kg 投与群の雄の各1例に精巣の発育不良に伴う、絶対重量、相対重量の低下がみられた。ただし、1 mg/kg 投与群の1例は右精巣のみ重量の低下が見られた。また25 mg/kg 投与群の雌の1例に右腎の絶対重量、相対重量の低下が認められた。心と脾において投与量と相関関係をもって、絶対重量、相対重量とも軽度に減少する傾向が認められた。その他の諸臓器においては対照群と比較して何ら変化は認められなかった。

10) 病理組織学的所見 (Table-11, 12)

肺：対照群でも雌雄の区別なく軽微から軽度の間質および細気管支周囲の細胞浸潤や肺胞壁

Photo. 1 Focal carnification in the lung (parenchyma) of a female control dog.
H & E×30

Photo. 2 Slight diffuse atrophy of hepatocytes in the liver of a male dog administered 25 mg/kg for 13 weeks. H & E×300

の肥厚，気腫，肺炎様病変，肉芽腫および気管支カタルなどの変化が散見された (Photo-1)。回復試験群においても，ほぼ同様な変化が見られた。

肝：25 mg/kg 投与群の雌 2 例，雄 1 例に軽微から軽度のび慢性の細胞質の萎縮が見られた (Photo-2)。また全群の雌雄少数例に軽度から中等度の細胞質の淡明化や小円形細胞よりなる結節性細胞浸潤が認められた。回復試験群では，対照群，25 mg/kg 投与群とも雌雄数例に細胞質の淡明化が認められた。

腎：5 および 25 mg/kg 投与群の雌雄数例の糸球体内に軽微から軽度の充血がみられ，また尿細管腔の拡張などの軽微な変化が投与群の少数例に認められた (Photo-3)。また対照群も含め，いずれの投与群においても，尿細管腔内には軽度から中等度の蛋白様，あるいは硝子様円柱の沈着が認められた。さらに対照群，投与群の区別なく雌の近位尿細管上皮細胞内に Sudan III 染色で橙黄色から橙赤色に染まる比較的大型の軽度から中等度の中性脂肪滴の存在が認められた。雄では雌と比べ脂肪滴沈着の程度はかなり弱く，雌雄差が認められた。回復試験においては，充血が糸球体内にみられたが尿細管の拡張は認められなかった。また対照群も含めて，尿円柱や中性脂肪の沈着が認められた。

脾：対照群もふくめ，いずれの投与群においても赤脾髄内の軽度な鬱血や濾胞の変性および血色素性色素 (血鉄素 hemosiderin, 類鉄素 hematoisin など) の沈着が認められ，回復試験群においても同様な変化がみられた。

リン巴節：対照群，投与群ともに髄質内に軽度な赤血球の鬱滞や大食細胞の赤血球貪食像が散

Photo. 3 Slight dilation of renal tubules and glomerulus congestion in the kidney of a male dog administered 25 mg/kg for 13 weeks . H & E×90

Photo. 4 Slight destruction of lymphocytes and reticular cells in the cortical nodules of a male dog administered 25 mg/kg for 13 weeks . H & E×150

Subacute Toxicity & Recovery Tests of Mequitazine in Beagle Dogs

見された。25 mg/kg 投与群では雌雄ともリンパ濾胞の低形成や濾胞内リン巴球崩壊などの変化が軽度認められた (Photo-4)。しかしこれらの変化は回復試験群においては認められなかった。

精巣、精巣上体および卵巣：対照群、投与群とも精巣においては、軽度の萎縮や精細胞の未成熟および精細管内大型異形細胞浸潤などの変化が少数例に認められた。精巣上体では、これら精巣の変化に対応して少数例に軽度の萎縮や発育不良などの変化も見られた (Photo-5)。卵巣においては対照群、投与群ともに未成熟と考えられる所見が数例に見られた。

消化管(胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸および直腸)：対照群の雌の一例に、粘膜上皮直下あるいは粘膜上皮内に点状出血斑を認めた。1 mg/kg 投与群の雌の1例にも胃粘膜上皮に点状出血、および粘膜の剝離などの軽度の変化が認められた。5 mg/kg 投与群では、雌の1例に十二指腸粘膜下組織および上皮内に点状出血を認めた。

なお、その他諸臓器：大脳、小脳、下垂体、甲状腺、顎下腺、心臓、脾臓、副腎、子宮、膀胱、食道、皮下および眼球 (Photo-7) などにおいては、いずれも対照群と比較して、何ら変化は認められなかった。回復群についても同様いずれも変化は認められなかった。

11) 電子顕微鏡学的所見

肝：対照群と比較して、25 mg/kg 投与群の雌雄で軽度のミトコンドリアの機能亢進像、滑面小胞体の増加と粗面小胞体の減少およびグリコーゲン顆粒の減少などの変化が認められた。しかしゴルジ装置や細胆管、微絨毛および核内クロマチン分散などには変化が認められなかった (Photo-7, 10)。

Photo. 5 Left: Normal seminiferous tubules in the testis of a male dog administered 1 mg/kg for 13 weeks.
Right: Marked hypospermatogenesis in the testis of a male control dog. H & E×150

Photo. 6 Normal retina and choroid membrane in the eye of a female dog administered 25 mg/kg for 13 weeks.
H & E×225

腎：雌雄とも 25 mg/kg 投与群において糸球体毛細血管の充血が見られたが、メサングウム細胞の増加、足突起（糸球体囊の内葉細胞）の癒着および基底膜の肥厚などの変化は見られなかった。また近位尿細管では、ミトコンドリアの機能亢進像、基底部細胞膜嵌入、一部基底膜の肥厚、脂肪滴充満細胞の出現などの変化が観察されたが、その他著変は認められなかった。また遠位尿細管および集合管においても著変はみられなかった。

回復試験群の 25 mg/kg 投与群の肝においては、対照群と比較して特に変化は認められず正常な基本構造を保っていた。腎においては、軽度の糸球体毛細血管の充血と糸球体内の各細胞成分の増加および尿細管上皮細胞のミトコンドリアの機能亢進像などが観察されたが、その他著変は認められなかった（Photo-8, 9, 11）。

Photo. 7 Electronic micrograph of liver from a male dog administered 25 mg/kg. Increase of number of mitochondria and amount of smooth surfaced endoplasmic reticulum, decrease in amount of rough surfaced endoplasmic reticula and middle depletion of glycogen particles. $\times 1000$

Photo. 8 Electronic micrograph of renal corpuscle from kidney of a female dog administered 25 mg/kg. No structural alteration of the renal corpuscle cells can. $\times 1000$

Photo. 9 Electronic micrograph of proximal tubule from kidney of a male dog administered 25 mg/kg. Slight increase in number of mitochondria, dilation of basal intussusception (infolding of the basal plasma membrane), slight hypertrophy of partial basement membrane and mild increase in number of fat droplets. $\times 1000$

Photo. 10 Electronic micrograph of liver from a male dog of recovery group. Similar structure as hepatic cells in control dogs. $\times 1000$

Photo. 11 Electronic micrograph of proximal tubule and renal corpuscle in kidney of a male dog of recovery group. Slight increase in number of mitochondria of the proximal tubule cells. $\times 1000$

考 察

抗ヒスタミン薬として、Ethanolamine 類, Ethylenediamine 類, Alkylamine 類, Piperazine 類などに加え, Promethazine 等に代表される Phenothiazine 類は強力な抗ヒスタミン作用をもつが, アレルギー疾患を治療する過程において, 鎮静作用が最も特徴的な副作用であることが知られている (稲永他, 1973 Louis et al 1974)。

今回, 実験に供した Mequitazine は Promethazine と同じ Phenothiazine 骨格を有するが, 側鎖に生体内で代謝されにくい Quinuclidine 核をもち, 薬効の持続性を延長したばかりでなく, Promethazine より優れた薬効と且つ鎮静, 嗜眠作用の低減に成功した新しい抗ヒスタミン薬である。藤村ら (藤村他, 1981) はラットの経口投与による急性毒性において LD_{50} 値を 245~400 mg/kg としており, 亜急性毒性試験では, 最高投与量 108 mg/kg と 54 mg/kg で実施し, 雌雄とも最高投与量の 108 mg/kg で全例死亡し, 散瞳, 鎮静, 体重増加の低減などの変化を観察している (平松他, 1981)。また金戸らはラットでの身体依存性試験において Mequitazine は身体依存形成能はもたないことを報告している (金戸, 1981)。

そこで今回, 著者らは 6~7 ヶ月齢のビーグル犬 40 頭を用いて本剤を 1, 5, 25 mg/kg/day の投与量で 13 週間連続経口投与を行い, その亜急性毒性を検討した。

その結果, 試験期間中の体重変化については, 25 mg/kg 投与群では Fig. 2, 3 に示した如く投

投与開始翌日から約1週間にわたり顕著な体重減少が見られた。この変化は投与開始後1週目以降では摂餌、摂水量が回復するにつれて、他の群と同様、体重の増加が見られたことから摂餌、摂水量の減少および嘔吐などによると考えられる。

嘔吐については、投与試験初期には、対照群でも散発的に見られたが、薬物投与群には用量相関をもって比較的高頻度にみとめられた。一般的にイヌの毒性試験では経口、非経口投与にかかわらず、“嘔吐”は頻繁に認められ、犬に特異的な現象であるといわれている(長倉他, 1970 Wang et al, 1956)。

散瞳については Fig. 4, 5 で示したように、この作用は本剤のもつ薬理作用である副交感神経遮断作用すなわち抗コリン作用により生じたと考えられる(稲永他, 1973 石川他, 1976 Louis et al, 1974)。また、回復試験において、投与中止後も長期(約4~5週)に亘って散瞳が持続したのは、一般に Phenothiazine 誘導体あるいはその代謝産物は生体の中でも特に、角質よりの代謝速度が遅く、長期間残留する傾向があり(稲永, 1973 Louis et al, 1974)、本剤にもまた同じような性質があるものと考えられる。さらに散瞳に加え、25 mg/kg 投与群の雄の一例と雌の2例に、眼瞼の充血、結膜炎および流涙過多などの眼症状を示す例が見られたが、これらの眼症状も Phenothiazine 系薬剤特有の作用の一つと考えられる(Louis et al, 1974 中島, 1978 鬼木他, 1978)。

さらに鎮静、嗜眠、自発運動量の低下および夜鳴きなどの神経症状が、5 mg/kg 投与群の2例、25 mg/kg 投与群の9例に、投与開始後2週目迄に見られたが、これらの症状はいずれも投与開始後2~3週目において消失または軽減した。Kornetsky, Mirsky らは(Kornetsky et al, 1959 Mirsky, 1959)、Phenothiazine 系薬剤の鎮静作用に対する耐性が数日ないし数週間後に起こることを報告しており、今回みられたこれらの神経症状軽減も連続投与による耐性獲得と考えられる(金戸, 1980)。一方、Phenothiazine 系薬剤(Promethazine, etc.)の抗ヒスタミン作用に対する耐性の出現は明らかにされていない(金戸, 1978 Louis, 1974 吉川他, 1972)。また25 mg/kg 投与群の一例に投与開始後2日目と75日目に、顕著な全身の振戦、筋肉の強直および頻脈を伴う症状がみられたが、この変化もまた Phenothiazine 系薬剤の特徴的な作用の一つで(Snycler et al, 1974 田中他, 1978 融, 1978 吉川, 1972)、特に重篤な副作用とは言われていない(Louis et al, 1974)。なお、今回の試験で見られた雌の1例は特に本剤のような薬物に対して感受性が高かったものと考えられる。

これら諸症状以外に、Phenothiazine 系薬剤は一般に Major tranquilizer として用いられ、これら薬剤には稀にヒトの臨床において黄疸、アルカリフォスファターゼやトランスアミナーゼの上昇、顆粒球減少症および心電図異常などの変化があると報告されている(有田他, 1978 真柴他, 1967 田中他, 1978)。しかし、本試験の結果では、いずれもこのような兆候は、特に認められなかった。

血清生化学検査において、雌でみられた BUN の上昇傾向は 5 mg/kg 投与群で最も強く、それも投与前の値ですでに高値を示す例が特に強い上昇を示した。また経過日数からみても、この傾向は嘔吐、下痢、体重および摂餌量の減少がみられた初期(15~30日目)に強く、以後

Subacute Toxicity & Recovery Tests of Mequitazine in Beagle Dogs

低下していることから、腎障害によるものではなく、むしろ頻回みられた嘔吐や下痢に起因するものと思われる。それは、Creatinine 値や病理組織学的検査において、異常組織像がみられないことから推察される。この BUN の上昇傾向は用量相関もなく、多くはビーグル犬の正常値内にあり、また雄では全くみられないことから、重篤な作用とは思われない。

臓器重量において、対照群と 1 mg/kg 投与群の各 1 例に見られた精巣の低形成は、幼若齢から開始するイヌを用いる毒性試験で、しばしば経験することである。これは成長の個体差（特に生殖器に対する）や自然発生的なもので、本剤とは何ら因果関係はないものであろう。同様に 25 mg/kg 投与群の雌の 1 例に見られた右腎の形成不全も、自然発生的なものであると考えられる。一方、用量相関をもって心と脾の絶対および相対重量がともに減少する傾向が見られたが、心電図、血清生化学および病理組織学的検査の結果、機能的および器質的变化は何ら認められず、本剤による毒性発現とは考えられない。

剖検所見、病理組織学的所見および電子顕微鏡学的所見の結果から、肺における炎症性変化、肝の結節性小円形細胞浸潤および生殖器の発育不全などの変化が対照群、投与群ともに散見されたが、これらの変化は本剤の投与とは無関係であり、いわゆる自然発生病変と考えられる。なお肝において Phenothiazine 系に化合物の投与により稀に発生すると言われる黄疸や細胆管炎などの変化は(永島他, 1978 高杉, 1974 田中他, 1978), 今回の実験において認められなかったが、5 および 25 mg/kg 投与群の数例に限局性でかつ、極く軽度な中心性の細胞質萎縮が認められた。しかし、この変化は臨床生化学的变化としてもとらえることが出来ず、また電子顕微鏡所見においてもミトコンドリアの機能亢進像や滑面小胞体の増加などの進行性の変化を認めたが、病態像とは考えられなかった。腎においては糸球体毛細血管や小葉間動静脈の充血、鬱血および尿管腔の拡張などが見られたが、これらの変化は極く軽微であり、また糸球体や尿管などに变性や壊死などの退行性変化は見られなかった。また腸間膜リンパ節における胚中心のリンパ球の变性や崩壊が 25 mg/kg 投与群に軽度であるが散見された。しかし、その他のリンパ性器管にはこのような変化は見られなかったことや末梢血でのリンパ球数に変化がなかったことから、特に重篤な障害とは考え難い。視覚器については、一般眼検査および眼底カメラによる眼底撮影と組織学的検査を行ったが、本剤の投与により、散瞳や一部に結膜炎などの眼症状が見られた以外、眼底には特に障害性は見られなかった。一般に Phenothiazine 系化合物(特に piperidine 系の Thioridazine 等)では、網膜や角膜等に色素沈着症や視神経障害が起ると報告されているが(J. Blamoutler, 1978 大島他, 1978 高橋他, 1976, 1979 Vernon et al, 1957), 今回の試験においては、いずれの投与群においてもそのような変化は認められず、特に眼球組織に対する障害性はないものと考えられる。

回復試験群では、肝と腎に極く軽微な変化が散見されたが、腸間膜リンパ節において見られた変化は 25 mg/kg 投与群で見られず、対照群と比較して差はなかった。よって肝、腎および腸間膜リンパ節などに見られた変化は可逆性がある変化であり、本剤はこれらの臓器に重篤な障害性を及ぼすとは考え難い。

以上の諸知見より、1 mg/kg 投与群では、対照群と比較して、特に変化は見られなかったこ

とから、本試験においては 1 mg/kg/day が最大無作用量と考え、また 5 mg/kg 投与群から散瞳等の薬理作用に伴う変化が見られたが、特に機能的かつ器質的障害性を示すとは思われなかった。そこで 5 mg/kg/day を最大安全量と考えた。また体重減少および散瞳回復の遅延と病理組織学的所見の結果から 25 mg/kg/day 以上を中毒量と推定した。

結 論

- 1) 本薬剤 25 mg/kg 投与群（最大投与量）では死亡例は見られなかったが、投与初期に嘔吐、嗜眠傾向などにより、体重減少が見られた。
- 2) 本薬剤の薬効（抗コリン作用）に伴う散瞳が雌雄とも 5 mg/kg 群より見られ、回復期間中においても暫く持続した。
- 3) 血液、血清生化学検査、尿検査において、いずれの投与群においても機能障害に伴う異常値は見られなかった。
- 4) 病理組織学的検査においては、5 mg/kg, 25mg/kg 群で肝の極く軽度な中心性細胞質の萎縮、腎の軽度な糸球体毛細血管や小葉間動静脈の充血、鬱血および尿細管の拡張、また 25mg/kg 群の腸間膜リンパ節における胚中心のリンパ球（細網細胞）の軽度な変性、崩壊像などが散見されたが、眼球をはじめその他の諸臓器においては特筆すべき変化は認められなかった。そして、回復試験群においても肝、腎においてのみ極く軽度な変化が認められただけであった。また、電子顕微鏡学的所見においても病変は見られなかった。
- 5) 本薬剤の最大無作用量は 1 mg/kg、最大安全量は 5 mg/kg、中毒量は 25mg/kg 以上と推定された。

6 参考文献

- 有田真，高柴哲次郎，伊東祐信：向精神薬の副作用としての洞性頻脈，精神医学，**20**，727（1978）
Blamoutier J. : Comparative trial of two antihistamine, mequitazine and brompheniramine. Curr. Med. Res. Opin. **5**, 366 (1978)
藤村一，平松保造・他：Mequitazine の急性毒性試験，投稿中
平松保造，田村洋平，藤村一，宮本誠，他：Mequitazine のラットにおける経口投与による亜急性毒性試験およびその回復試験，投稿中
稲永和豊，嶺嶺教三：向精神薬の理論と実際，医歯薬出版，**217**，(1973)
石川哲，疋田春夫：瞳孔と自律神経，医学のあゆみ，**98**，321（1976）
金戸洋：Toxicology，地人書館，174（1978）
金戸洋：薬物の安全性とは一薬物依存を中心に一 薬局，**31**，725（1980）
金戸洋：Meguitazine (10-(3-quinuclidinyl-methyl)-phenothiazine, LM-209) のバルビタール型身体的依存形成能に関する研究. J. Toxicol. Sci., **6**, 61 (1981)
Kornetsky, C., Vates, T. S. and Kessler, E. K. A comparison of hypnotic and residual psychological effects of single dose of CPZ and secobarbital in man. J. Pharmac. Exp. Ther., **127**, 51 (1959)
Goodman, Louis. S., Gilman Alfred: The Pharmacological Basis of Therapeutics The Macmillan

Subacute Toxicity & Recovery Tests of Mequitazine in Beagle Dogs

- Company **4**, 159 (1974)
- 真柴裕人, 有田真, 他: Propranol (Inderal) の基礎と臨床—向精神薬によっておこされた心電図異常に及ぼす効果, 臨床と研究, **44**, 2662 (1967)
- Mirsky, A. F., Primac, D. W. and Bates, R: The effects of chlorpromazine and secobarbital on the c. p. t. j. nerv. ment Dis., **64**, 57 (1959)
- 長倉義夫: 犬疾病学, 内科, 伝染病篇, **1**, 237 (1970)
- 永島成晃・他: 向精神薬, 抗てんかん薬長期報用による軽度肝機能障害について, 肝臓, **19**, 814 (1978)
- 中島章: 医薬品による視機能障害の現状, Toxicology, 地人書館, 382 (1978)
- 鬼木信及夫, 糸永義明, 入江慎二: 経時的にみた向精神薬 (propericazine) の眼科的副作用, 眼科臨床医報, **72**, 804 (1978)
- 大鳥利文・他: チオリダジン (メレルル) 中毒によるとおもわれる視神経障害の一例, 眼科臨床医報, **72**, 703 (1978)
- Snycler, S. H., Banerjee, S. P., Yamamura, H. I., Greenberg, D. : Science, **184**, 1243 (1974)
- 高橋日出彦: 続・くすりの毒性, 南江堂 **41** (1976)
- 高橋日出彦, 宮下武美, 戸塚和男: Bromazepam [7-bromo-1,3-dihydro-5 (2-pyridyl) -2H-1, 4-benzodiazepin-2-one, Ro 5-3350] の急性毒性と眼毒性, 応用薬理, **17**, 115, (1979)
- 高杉益充: 薬物の副作用, 医歯薬出版, **61**, 108 (1974)
- 田中潔・他: 現代の薬理学, 91 (1978)
- 融道男: 精神分裂病とドーパミン, 蛋白質 核酸 酵素 **23**, 65 (1978)
- Vernon Kinross-Wright : Clinical trial of a new phenothiazine compound : NP-207 Psychiat. Res. Rep., Anev. Rpsychiat. Ass, **4**, 89 (1957)
- Wang, S. C. and Chinn, H. I. Experimental motion sickness in dogs. Am. J. Physiol, **185**, 617 (1956)
- 吉川政己, 森松光紀: トランキライザーの副作用—とくに依存性—内科, **30**, 1050 (1972)