

危険ドラッグ短期間投与によるマウスの肝臓及び腎臓への影響

多田 幸恵^a, 高橋 博^a, 湯澤 勝廣^a, 安藤 弘^a, 久保 喜一^a, 長澤 明道^a, 海鉾 藤文^a,
猪又 明子^a, 保坂 三継^b

危険ドラッグ短期間投与による肝臓及び腎臓への影響を検討するため、平成26年度に行動及び神経症状観察を行った危険ドラッグ24物質を投与した動物について病理学的検索を行った。試験は、一群5匹の雄性CrI:CD1(ICR)マウス(6週齢)に、注射用蒸留水で溶解あるいは懸濁させた被験物質を、0, 2, 20あるいは100 mg/kg体重(25-D-NBOMeは、0, 0.11, 1.1あるいは11 mg/kg体重)の用量で、1日1回、2日間連続経口投与し、最終投与から24時間後にイソフルラン麻酔下で放血致死させ、病理学的に検索した。

薬物投与群のマウスでは体重の増加抑制及び肝臓重量の低下が認められた。顕微鏡による組織観察で、2-MAPB, α -PHP, 4-MeO- α -PHPP, α -PBT, 2C-H, 4-F- α -PHPP, 5-DBFPV, α -PNP及び4-Benzylpiperidineを投与したマウスの肝臓に、小葉中心から小葉中間帯にかけて、肝細胞の軽度肥大及び肝細胞の好酸性変化が認められた。5-DBFPV高濃度群の肝臓では小葉中間帯の肝細胞に核分裂像が散在して認められた。腎臓では薬物の投与に関連した組織変化は認められなかった。

キーワード: 危険ドラッグ, ICRマウス, 短期間投与, 肝臓, 腎臓, 病理組織学的検討

はじめに

都内において、薬物が濫用され薬物による被害が深刻化している状況を踏まえ、東京都は平成17年に「東京都薬物の濫用防止に関する条例」¹⁾を制定した。この条例は、薬物の濫用から都民を守り都民が安心して暮らせる安全な社会の実現を図ることを目的とした。

当センターでは、東京都が推進する薬物の濫用防止に関する施策を、科学的知見に基づき適切に実施するため、実験動物を用いたスクリーニング試験法²⁾を開発し、薬物の行動及び神経症状に及ぼす影響を検索し、東京都薬物情報評価委員会に提供してきた。

危険ドラッグは、中枢神経系への作用、行動異常及び脳への後遺症等が問題視されるが、将来的な問題として、全身の臓器組織に対する影響及び慢性中毒作用が懸念される。今回、平成26年度に行動及び神経症状観察を行った危険ドラッグ24物質について、薬物代謝と解毒の主要な臓器である肝臓及び腎臓に及ぼす影響を病理学的に検討したので結果を報告する。

実験方法

1. 被験物質

被験物質24種をTable 1に示した。PMEA (Lot No.AW01)は東京化成工業株式会社、 α -Phthalimidopropiophenone (Lot No.U05L)はMatrix Scientific, 2C-H (Lot No.TLK0687)は和光純薬工業株式会社、25-D-NBOMeはCayman Chemicalからそれぞれ購入し、それ以外の物質は

当センター医薬品研究科で精製したものを使用した。被験物質は注射用蒸留水(大塚蒸留水, 日本薬局方)を用いて溶解あるいは懸濁液とした。水に不溶の物質はアルカリ性(水酸化ナトリウム)あるいは酸性(塩酸)下でできる限り溶解させた後、注射用蒸留水で希釈した。

2. 実験動物及び飼育条件

雄のCrI:CD1(ICR)マウスを日本チャールス・リバー株式会社より5週齢で購入し、3日間馴化飼育後視診上健康なマウスを6週齢で試験に供した。動物は固形の基礎飼料CE-2(日本クレア株式会社)を、限外ろ過処理した水道水と共に自由に摂取させ、室温24±1°C, 湿度50±5%, 換気回数毎時10回(HEPAフィルター経由), 12時間蛍光灯照明の飼育室で、ALPHA-dri (Shepherd Specialty Papers)床敷きのプラスチックケージに1匹飼いたした。

3. 試験方法

投与用量は、危険ドラッグとしてヒトが使用する量が定かでないため、陽性対照物質であるメタンフェタミンでの動物行動発現を基に、低用量(以下Lとする)を2 mg/kg体重に設定し、中用量(以下Mとする)をその10倍量(20 mg/kg体重)、高用量(以下Hとする)を50倍量(100 mg/kg体重)とした。25-D-NBOMeについては、薬物1本(5.7 ml)中に含まれる6.8 mgをヒトが全量飲んだと仮定し、日本人の平均体重60 kgで換算した体重1 kg当たりの摂取量0.11 mg/kg体重を(L)とし、(M)を10倍の1.1

^a 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部生体影響研究科
169-0073 東京都新宿区百人町3-24-1

^b 東京都健康安全研究センター薬事環境科学部

Table 1. Chemical Names and Abbreviations of Samples

Abbreviations	IUPAC	purity (%)
2-MAPB	1-(benzofuran-2-yl)-N-methylpropan-2-amine	≧98
DL-4662	(1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(ethylamino)pentan-1-one	≧98
α -PHP	1-phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)hexan-1-one	≧98
4-Meo- α -PHPP	1-(4-methoxyphenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)heptan-1-one	≧95
α -PBT	2-(pyrrolidin-1-yl)-1-(thiophen-2-yl)butan-1-one	≧99
5-MAPB	1-(benzofuran-5-yl)-N-methylpropan-2-amine	≧98
PMEA	N-ethyl-1-(4-methoxyphenyl)propan-2-amine	100
α -Phthalimidopropiophenone	2-(1-oxo-1-phenylpropan-2-yl)isoindoline-1,3-dione	≧99
2C-H	2-(2,5-dimethoxyphenyl)ethanamine	98.5
4-F- α -PHPP	1-(4-fluorophenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)heptan-1-one	≧99
4-MeO- α -POP	1-(4-methoxyphenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)octan-1-one	≧99
2-FMP	1-(2-fluorophenyl)propan-2-amine	≧99
3,4-Methylenedioxy- α -PHP	1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)hexan-1-one	≧99
3,4-Dimethoxy- α -PHP	1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-(pyrrolidin-1-yl)hexan-1-one	≧98
5-DBFPV	1-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one	≧97
α -PNP	1-phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)nonan-1-one	≧99
4-F-IPV	1-(4-fluorophenyl)-2-(isopropylamino)pentan-1-one	≧97
4-F-Octedrone	1-(4-fluorophenyl)-2-(methylamino)octan-1-one	≧97
3-FMP	1-(3-fluorophenyl)propan-2-amine	≧99
25D-NBOMe	2-(2,5-dimethoxy-4-methylphenyl)-N-(2-methoxybenzyl)ethanamine	≧99
4-Benzylpiperidine	4-benzylpiperidine	≧98
5-BPDI	1-(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)hexan-1-one	≧99
2C-P	2-(2,5-dimethoxy-4-propylphenyl)ethanamine	≧99
4-OH-MIPT	4-hydroxy-(N-isopropyl)-N-methyl-tryptamine	≧95

mg/kg体重, (H)を100倍の11 mg/kg体重とした。

1群5匹のマウスに, 経口ゾンデを用いて投与液量0.02 mL/g体重で1日1回, 2日間連続経口投与した。対照群には注射用蒸留水を同様に投与した。

最終投与から24時間後に体重測定し, イソフルラン麻酔下で大腿動静脈切開により放血致死させ, 解剖時の肉眼観察をした後, 肝臓及び腎臓を摘出し, 重量測定後, 体重100 gあたりの相対重量を算出した。10%中性緩衝ホルマリン液で固定した後, 定法に従いパラフィン包埋し, 薄切後ヘマトキシリン・エオジン染色し光学顕微鏡下で観察した。なお今回, 標的器官である肝臓については, 各葉2-2.5 mm厚の細切片を可能な限り切り出し, 1匹あたり25-30の切片を観察した。

実験は, 当センターの動物飼育施設において, 動物実験委員会の承認の下, 当センターの動物実験実施規程に基づいて実施した。実験動物の取扱いについては, 全米研究評議会発行のGuide for the Care and Use of Laboratory Animalsの指針を遵守した³⁾。

4. 統計解析

体重及び器官重量の統計学的解析は, 各群の分散をBartlettの方法で検定し, 等分散の場合は一元配置の分散分析, 不等分散の場合はKruskal-Wallisの方法により, そ

れぞれ検定した。群間に有意差が認められた場合の多重比較はDunnettの方法を用いた。病理組織学的検索結果については, Fisherの直接確率検定を行った⁴⁾。危険率はいずれも5%とした。

結果及び考察

1. 体重及び器官重量

試験期間中, 2-FMPのH群で1日目の投与翌日に1匹, 2日目の投与翌日に1匹, 著しく衰弱したマウスを認めため安楽死の処置を施した。それ以外の物質を投与したマウスでは衰弱を認めなかった。

薬物投与群では体重の増加抑制傾向がみられ, 2-MAPB, α -PHP, 2-FMP, 3,4-Methylenedioxy- α -PHP, 5-DBFPV, 3-FMP, 4-Benzylpiperidine, 2C-PそれぞれのH群, 5-MAPB及び4-F-IPVのM群及びH群で, 対照群と比較し有意な低下が認められた。

肝臓の重量は, 対照群と比較し投与群で低い傾向を示し, α -PHP, 5-MAPB, PMEA, 4-F- α -PHPP, 5-DBFPV, 4-BenzylpiperidineそれぞれのH群, 2-FMP, 3,4-Methylenedioxy- α -PHP, 3-FMPそれぞれのM群及びH群で, 絶対重量及び体重100g当たりの相対重量の有意な低下が認められた。2C-HのH群では絶対重量のみ有意な低下を示した。

Table 2. Histological Findings in ICR Male Mice treated with Dangerous Chemicals for Two Days

Chemicals	Chemical dose (mg/kg BW)	Number of mice	Liver							Kidney					
			Inflammatory cell infiltration	Granulomatous inflammation	Hepatocellular necrosis (single cell)	Hepatocellular necrosis (focal)	Hepatocellular necrosis (massive)	Extramedullary hematopoiesis	Hepatocellular mitosis	Hepatocellular hypertrophy	Inflammatory cell infiltration	Tubular dilation	Cyst formation	Tubular atrophy	Tubular regeneration
2-MAPB	C (0)	5	1 ^a	1	1					1					
	L (2)	5	1		1	1		1		1					
	M (20)	5	3		1	1		1							
	H (100)	5	2		2			5							
DL-4662	C (0)	5	2		1										
	L (2)	5	1					1					1		
	M (20)	5	1		1								1	1	
	H (100)	5	2		1			2		1	1				
α -PHP	C (0)	5	3		2					1	1	1			
	L (2)	5	3	1											
	M (20)	5	4					1		2		1			
	H (100)	5	2		3			5						1	
4-Meo- α -PHPP	C (0)	5	1							1		2			
	L (2)	5	3		1	1				2		3			
	M (20)	5	1		1		1			1		1			
	H (100)	5	3	1	1			5		1		3			
α -PBT	C (0)	5	3		2						4	2	1	2	2
	L (2)	5	3		1			1						1	
	M (20)	5	5		2			1							
	H (100)	5	5	1	1		1	3							1
5-MAPB	C (0)	5	1							- ^b	-	-	-	-	-
	L (2)	5			1					-	-	-	-	-	-
	M (20)	5	1		1	1		5		-	-	-	-	-	-
	H (100)	5	1	1		1		2		-	-	-	-	-	-
PMEA	C (0)	5	2		1		1						1		1
	L (2)	5	4		1		1						1		
	M (20)	5	1		2					2		2			
	H (100)	5	2		1			2							
α -Phthalimidopropiophenone	C (0)	5	3		1			1			1		1		
	L (2)	5													
	M (20)	5	5									1			
	H (100)	5	1												
2C-H	C (0)	5	2	1								1	1		
	L (2)	5	3		1			1							
	M (20)	5	3					1			1	1			
	H (100)	5	4	1				4		1					
4-F- α -PHPP	C (0)	5	2		1					1		1			
	L (2)	5	4							1		1	3		
	M (20)	5	2		2					1	1		1		
	H (100)	5	3					4							
4-MeO- α -POP	C (0)	5	5		2			1		1					
	L (2)	5	2		2	1		1				1	1		
	M (20)	5	3					1			1				
	H (100)	5	3		1										
2-FMP	C (0)	5	3							-	-	-	-	-	-
	L (2)	5	1					1		-	-	-	-	-	-
	M (20)	5	2		1			4		-	-	-	-	-	-
	H (100)	3	2	2	1	2	1	1		-	-	-	-	-	-

(continues)

Table 2. (continued)

Chemicals	Chemical dose (mg/kg BW)	Number of mice	Liver						Kidney						
			Inflammatory cell infiltration	Granulomatous inflammation	Hepatocellular necrosis (single cell)	Hepatocellular necrosis (focal)	Hepatocellular necrosis (massive)	Extramedullary hematopoiesis	Hepatocellular mitosis	Hepatocellular hypertrophy	Inflammatory cell infiltration	Tubular dilation	Cyst formation	Tubular atrophy	Tubular regeneration
3,4-Methylenedioxy- α -PHP	C (0)	5	2												
	L (2)	5													
	M (20)	5			1	2		3							
	H (100)	5	2		2										
3,4-Dimethoxy- α -PHP	C (0)	5	1												
	L (2)	5	4		1								1		
	M (20)	5	3							1			1	1	
	H (100)	5	1			1						1			
5-DBFPV	C (0)	5	4												1
	L (2)	5	3			1				1	1	1	1		
	M (20)	5	2							1	1		1		
	H (100)	5	3			2		3	4				1		
α -PNP	C (0)	5	3			1				1					
	L (2)	5	3						1						
	M (20)	5	4			1			1	1	3		1		
	H (100)	5	2			2			3						
4-F-IPV	C (0)	5	1		1										
	L (2)	5	3										2	1	
	M (20)	5	3			1	1								
	H (100)	5	3			2			1						
4-F-octedrone	C (0)	5	3		1					3	1	1	2	1	
	L (2)	5	2		1						1		2		
	M (20)	5	4			1							1		
	H (100)	5	5							1			1		
3-FMP	C (0)	5	2		1					2	1		2		
	L (2)	5	1												1
	M (20)	5	2						3				1		1
	H (100)	5	2		1	1				1	1	1			
25D-NBOMe	C (0)	5	1			1				1			1		1
	L (0.11)	5	1		1								1		
	M (1.1)	5	4		1						2				
	H (11.1)	5	1		2										
4-Benzylpiperidine	C (0)	5	4								1			1	
	L (2)	5	2												
	M (20)	5	2			1	1				1		1		
	H (100)	5	2			1			3			2	4		
5-BPDI	C (0)	5	1		1										
	L (2)	5	3		2									1	
	M (20)	5	4							1			1		
	H (100)	5	4					1							
2C-P	C (0)	5	2												
	L (2)	5	1					1				1	1	2	
	M (20)	5	2			2	1								
	H (100)	5	3			1			2				1		
4-OH-MIPT	C (0)	5	2												
	L (2)	5	3			1	2	1				1		2	
	M (20)	5	3				1					1		1	1
	H (100)	5	3						1						

^aNumber of mice with the lesion.^b -, not examined

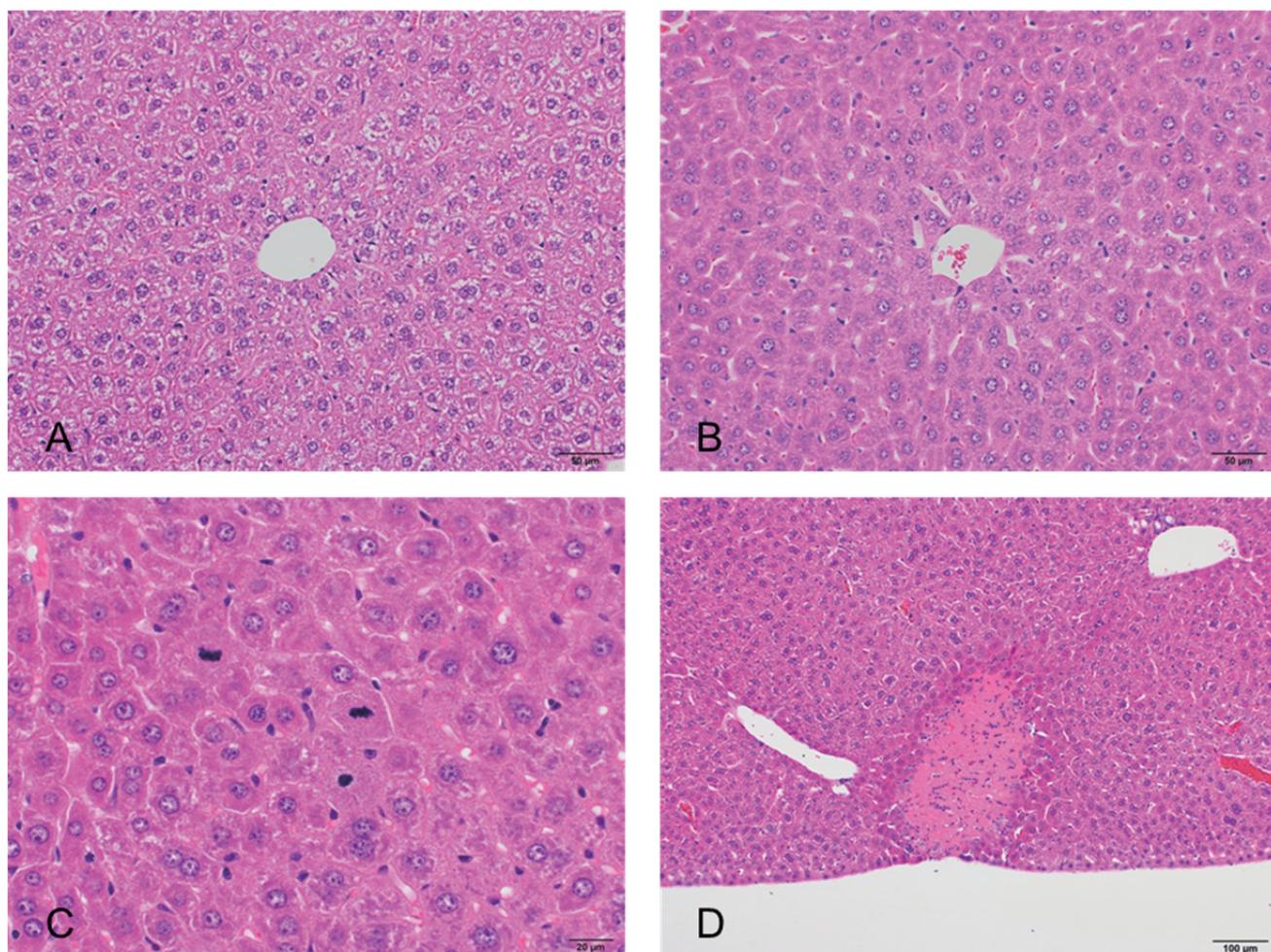


Fig. 1. Microscopic views of the liver from ICR male mice of the control (A), high dose (α -PHP, 100 mg/kg body weight; B), high dose (5-DBFPV, 100 mg/kg body weight; C) and control (D) groups. (hematoxylin and eosin). Note the hepatocellular hypertrophy with eosinophilic cytoplasm (B), mitosis of hepatocyte (C) and coagulative necrosis (D).

腎臓の重量は、対照群と比較し5-MAPBのH群, 3,4-Methylenedioxy- α -PHPのM群及びH群で絶対重量の有意な低下を認めたが、相対重量では有意な差がなかった。2-FMPのM群では、絶対重量及び相対重量が有意に高値を示した。

2. 病理学的検査

肝臓及び腎臓の組織所見をTable 2に示した。被験物質の投与に関連すると思われる変化を以下に示した。

肝臓では、2-MAPB, α -PHP, 4-MeO- α -PHPP, α -PBT, 2C-H, 4-F- α -PHPP, 5-DBFPV, α -PNP, 4-Benzylpiperidineを投与したマウスで、小葉中心から中間帯にかけて、軽度な肝細胞の肥大及び肝細胞の好酸性変化 (Fig. 1B) が用量相関性に認められた。2-FMPのH群5例中1例で、小葉中心性に肝細胞の単細胞壊死が認められた。5-DBFPVを投与したマウスではH群5例中3例の肝臓で、小葉中間部に肝細胞の分裂像が散在して認められた (Fig. 1C)。この変化が見られたマウスに肝細胞の増殖性病変は認められなかった。

肝細胞の肥大及び好酸性変化は、生体内に取り込まれた

生体外異物に対して、生体はその機能の恒常性を保持するため、肝細胞の薬物代謝酵素を誘導し、生体外異物に対する代謝能を上げて対応した結果である。好酸性変化は、一般に細胞質内の小器官のびまん性あるいは限局性の増加、好酸性物質の過剰蓄積が原因で、好酸性染色域はミトコンドリア、滑面小胞体あるいはペルオキシゾームに相当することが多い⁵⁾。肝細胞の肥大及び好酸性変化は毒性学的意義が問題となるが⁶⁾、今回の試験では、投与群で肝臓重量の増加がみられず、病理形態学的にも軽度な変化であったことから直ちに毒性影響とは考え難い。しかしながら最近、中川等は、ラットの遊離肝細胞を用いて向精神薬ベンゾフラン誘導体の細胞毒性を検討し、5-MAPBがミトコンドリアの機能障害あるいは酸化ストレスを介して肝細胞毒性を発現することを報告した⁷⁾。また5-MAPBは、ヒトで重症な肝障害が報告された⁸⁾アンフェタミンに化学構造が良く似ている。今回の危険ドラッグ投与条件 (最高用量100 mg/kg体重で単回投与2日間) では明らかな肝毒性は認められなかったが、薬物投与が長期にわたった場合、あるいはさらに高用量を投与した場合、肝臓の組織変化がどのよ

うな推移をたどるか興味深い。

その他の所見として、対照群及び投与群の肝臓で、炎症性細胞浸潤、肉芽腫様炎症、肝細胞の巣状及び広範性壊死、髄外造血像が認められた。肝細胞の壊死は、その大半が凝固壊死で (Fig. 1D)、対照群のマウスにも認められたことから、Ctrl:CD1(ICR)マウスの肝臓における自然発生病変であると考えられる。今回24物質の試験で病理検索した478匹のマウスにおける肝細胞壊死の出現率を、投与薬物の濃度群ごとに比較してみると、対照群では120匹中、巣状壊死及び広範性壊死を有する個体が、それぞれ12.5及び1.7% (計14.2%)、低濃度群では120匹中、それぞれ12.5及び4.2% (計16.7%)、中濃度群では120匹中、それぞれ14.2及び6.7% (計20.9%)、高濃度群では118匹中、それぞれ20.3及び4.2% (計24.5%)であった (Fig. 2)。Fisherの直接確率検定の結果、統計学的に有意な差ではなかったが、薬物の投与により壊死巣の発現が高くなる傾向を示していた。肝細胞の壊死に関しては、さらに観察例数を増やし検討を進める必要があると思われる。

腎臓では、被験物質の投与に関連した変化は認められず、対照群及び投与群において、炎症性細胞浸潤、尿細管の拡張、嚢胞形成、尿細管の萎縮、再生尿細管及び尿細管の肥大が自然発生病変として認められた。

当研究科では、これまで危険ドラッグ等神経系に影響を及ぼす物質の肝臓及び腎臓への影響を検討し、2008年の研究年報で報告した⁹⁾。被験物質をICRマウスに1日1回、3日間連続経口投与し、肝臓及び腎臓を病理学的に検索した結果、コカイン (100 mg/kg体重)、メタンフェタミン (30 mg/kg体重)、5-MeO-DIPT (0.16及び16 mg/kg体重)、PMMA (200 mg/kg体重)の4物質 (麻薬あるいは覚醒剤に指定)で、肝臓の小葉中心あるいは小葉中間に帯状 (zonal) の肝細胞の壊死及び炎症性細胞の浸潤等の組織変化を観察した。今回の危険ドラッグ投与試験は、被験物質の供給量が少なかったため、2日間投与で試験を行った。前回報告した投与試験とは投与条件が異なり単純な比較はできないが、前回報告した4物質のような肝臓の帯状壊死は観察されなかった。

ま と め

危険ドラッグ短期間投与による肝臓及び腎臓への影響を検討するため、危険ドラッグ24物質を投与した動物について病理学的検索を行った。

薬物投与群のマウスでは、体重の増加抑制及び肝臓重量の低下が認められた。顕微鏡による組織観察で、2-MAPB、 α -PHP、4-Meo- α -PHPP、 α -PBT、2C-H、4-F- α -PHPP、5-DBFPV、 α -PNP及び4-Benzylpiperidineの9物質を投与したマウスの肝臓で、小葉中心から小葉中間帯にかけて、肝細胞の軽度肥大及び肝細胞の好酸性変化が認められた。5-DBFPV高濃度群の肝臓では小葉中間帯の肝細胞に核分裂像が散在して認められた。腎臓では薬物の投与に関連した組織変化はみられなかった。

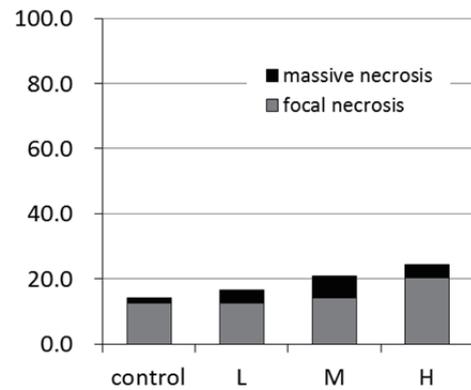


Fig. 2. Incidence of hepatocellular focal and massive necrosis

文 献

- 1) 東京都薬物の濫用防止に関する条例平成十七年三月三十一日条例第六七号
http://www.reiki.metro.tokyo.jp/reiki_honbun/g1013514001.html (2016年9月20日現在。なお本URLは変更または抹消の可能性がある)。
- 2) 福森信隆, 田中豊人, 安藤 弘, 他: 日本薬学会第125年回講演要旨集, 2005.
- 3) ILAR: *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*, 8th ed. National Research Council, 2011, National Academies Press, Washington DC.
- 4) Gad, S.C. and Weil, C.S.: Statistics for toxicologist, In Hayes, A.W. (ed), *Principles and Methods of Toxicology 3rd ed.*, 221-274, 1994, Raven Press, New York.
- 5) 伊藤信行: 肝/胆嚢, 毒性病理組織学第1版, 179-213, 2000, 日本毒性病理学会, 東京.
- 6) 吉田 緑, 梅村隆志, 小島弘幸, 他: 食衛誌, 56,43-48, 2014.
- 7) Nakagawa, Y., Suzuki, T., Tada, Y. et al.: *J Appl Toxicol*, June 13. DOI: 10.1002/jat.3351.
- 8) Andreu, V., Mas, A., Bruguera, M. et al.: *J. Hepatol.*, 29, 394-397, 1998.
- 9) 多田幸恵, 福森信隆, 矢野範男, 他: 東京健安研七周年報, 59, 901-906, 2008.

Histopathological Study on the Liver and Kidney of Male ICR Mice Following the Short-term Administration of Dangerous Drugs

Yukie TADA^a, Hiroshi TAKAHASHI^a, Katsuhiko YUZAWA^a, Hiroshi ANDO^a, Yoshikazu KUBO^a,
Akemichi NAGASAWA^a, Fujifumi KAIHOKO^a, Akiko INOMATA^a and Mitsugu HOSAKA^a

The effects of 24 dangerous drugs on the livers and kidneys of 6-week-old male CrI:CD1 (ICR) mice were investigated. The mice were administered four different concentrations of each drug (0, 0.11, 1.1 or 11 mg/kg body weight for 25D-NBOMe; and 0, 2, 20 or 100 mg/kg body weight for all other drugs), by gavage once per day for 2 days. Twenty-four hours after the final dose, the mice were anesthetized under isoflurane, and necropsied.

The body and liver weights of the dosed mice were lower than those of the control mice. Microscopic examination revealed slight hepatocellular hypertrophy with an eosinophilic cytoplasm in the centrilobular hepatocytes of the 2-MAPB, α -PHP, 4-Meo- α -PHPP, α -PBT, 2C-H, 4-F- α -PHPP, 5-DBFPV, α -PNP, and 4-Benzylpiperidine treatment groups. Mitosis in midlobular hepatocytes was also recognized in the 5-DBFPV high-dose group. By contrast, there were no treatment-related histological changes to the kidneys in the drug-treated groups.

Keywords: dangerous drug, ICR mouse, short-term administration, liver, kidney, histopathological study

^a Tokyo Metropolitan Institute of Public Health,
3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073, Japan

