

## T-1220 の毒性試験 (第5報)

— ビーグル犬静脈内投与における慢性毒性試験 —

高井 明・米田豊昭・河村泰仁  
 正谷博之・柴田哲夫・佐藤 盛  
 富山化学工業株式会社総合研究所

T-1220 の安全性試験に関しては、マウス、ラット、イヌ、サルにおける急性毒性<sup>1)</sup>、ラット腹腔内投与亜急性性、慢性毒性<sup>2)</sup>、ラット1カ月静脈内投与亜急性毒性<sup>3)</sup>、ビーグル犬1カ月筋肉内投与亜急性毒性<sup>4)</sup> について報告した。ここでは T-1220 の安全性試験の一環として行なったビーグル犬6カ月静脈内投与慢性毒性試験の結果について報告する。対照薬としてアミノペンシルペニシリン(Na 塩, ABPC) を採用した。

## I. 実験材料および方法

## 1. 使用動物

日本クレア(株)由来のビーグル犬29頭(雄17, 雌12)を7カ月齢で購入し、室温 22±2°C, 湿度60±5%で、固型飼料(日本クレア CD-5) 1日 300g と水道水を与えて個別ケージ内で、1カ月間の予備飼育を行ない、健康状態を確認した後、実験に使用した。

## 2. 投与量と投与方法

予備実験として、雌雄おのおの2頭の雑犬を使用して、T-1220 2,000 mg/kg を2週間にわたって静脈内投与した。しかし、連続投与可能な可及的大量である 2,000 mg/kg の2週間投与でも死亡がみられず、一過性の嘔吐、下痢の他には異常が認められなかった。この結果から、本実験における最高投与量を 2,000 mg/kg とし、Table 1 の計画に従って実験を行なった。

検体は用時調製とし、蒸留水に溶解し、濾過滅菌したものを前腕正中皮静脈あるいは後肢伏在静脈に、約 15 ml/min の速度で注射した。投与と一般症状の観察は日

曜を除く毎日、体重の測定と摂餌量の測定は1週間ごとに行なった。なお、摂餌量は食べ残しの有無とその量の測定によって行なった。投与期間中、1週間ごとに視覚器に対する影響の検査として、眼球の突出、眼球の動き、眼瞼、結膜、瞬膜の充血、浮腫、滲出物の有無、角膜の混濁の有無、虹彩、前房、水晶体、硝子体の混濁、出血、形態変化などについての肉眼的観察を行なった。

## 3. 検査

投与前と投与開始後1カ月ごとに次の項目について検査を行なった。

## 1) 尿検査

尿量(ml/20hr), 糖, 蛋白, ケトン体, 潜血, pH (Ames, Labstix), ウロビリノーゲン (Ames, Urobilistix), ビリルビン (Ames, Ictostix)

## 2) 血液検査

赤血球数, 白血球数 (Coulter counter), ヘモグロビン (シアンメトヘモグロビン法), ヘマトクリット (毛細管法), 血小板数 (Rees and Ecker 法), 網赤血球数 (超生体染色), 白血球分画 (メイーギムザ染色), プロトロンビンタイム (Quick 1 段法), 部分トロンボプラスチン時間 (Langdell 法)

## 3) 血液化学検査

GOT, GPT, ALP, 総ビリルビン, Cholesterol, BUN, LDH, Ch-E (オリンパス自動分析装置 ACA), LAP (高橋, 竹中法),  $\gamma$ -GTP (Kulhanek 法), Na, K (炎光光度計), Ca (OCPC 法), Cl (Schales-Schales 法), 総蛋白(屈折

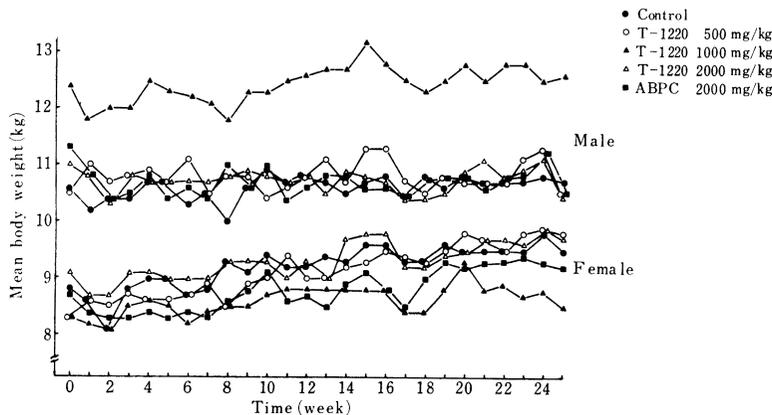
Table 1 Experimental design for chronic toxicity test of T-1220 in beagle dogs (i. v. 6 months)

Exp. group	Concentration and Volume		No. of beagle dogs	
			Male	Female
Control	(saline)	5.0 ml/kg	3	2
T-1220	500 mg/kg	20% sol. 2.5 ml/kg	3	2
T-1220	1,000 mg/kg	20% sol. 5.0 ml/kg	3	2
T-1220	2,000 mg/kg	40% sol. 5.0 ml/kg	4	3
ABPC	2,000 mg/kg	40% sol. 5.0 ml/kg	4	3

Table 2 Scoring criteria of the injected site changes

Score 0	No discernible change
Score 1	Slight sclerosis and discoloration
Score 2	Moderate sclerosis and discoloration
Score 3	Distinct sclerosis and discoloration
Score 4	Distinct sclerosis and discoloration accompanied with localized inflammatory edema
Score 5	Widespread discoloration and inflammatory edema attained to the muscle

Fig. 1 Body weight changes in beagle dogs treated intravenously with T-1220 for 6 months



計), 血糖 (Ames, Dextrostix Reflectance meter), 蛋白分画 (セルローズアセテート膜電気泳動), BSP 検査, PSP 検査。

#### 4. 剖検

投与終了後, 全動物をペントバルビタール麻酔下で放血死させ剖検を行なった。肉眼的観察の後, 脳, 心, 肺, 肝, 腎, 脾, 膵, 副腎, 胸腺, 甲状腺, 顎下腺, 卵巢, 精巣を摘出して重量を測定した。前記組織に加えて胃, 十二指腸, 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 子宮, 腸間膜リンパ節, 下垂体, 大腿骨の骨髓, 膀胱, 骨格筋, 投与部位の皮膚と静脈をホルマリン固定, H・E 染色 (一部の標本は PAS 染色, 鉄染色) して組織学的検査を行なった。

また, T-1220 を連続投与した場合の, 投与部位の血管および周囲組織におよぼす影響を, Table 2 に示す肉眼的の評価基準を設定し, これに従って検討した。肉眼観察は投与部位の皮膚を剥いで裏側から行ない, 四肢のスコアを合計して比較した。

#### 5. 血中濃度におよぼす影響

T-1220 2,000 mg/kg 投与雄 3 例と ABPC 2,000 mg/kg 投与雄 3 例については, 初回投与の時に血中濃度の経時変化を測定しておき, 6 カ月後の最終投与時の血中濃度の変化と比較した。

## II. 実験結果

### 1. 一般症状と死亡経過

投与初期にみられた症状としては, 薬物投与直後の嘔吐, 軟便, 腹鳴, 流涎, 流涙, 眼瞼結膜の充血, 心拍数の増加があった。これらの症状は, T-1220, ABPC の 2,000 mg/kg 投与群でほぼ同程度に認められたが, 腹鳴のみ T-1220 投与群が ABPC 投与群よりも著しかった。1,000 mg/kg 以下の投与群では, 軽度の流涎以外著しい症状がみられなかった。投与初期にみられたこれらの症状は, 投与を続けることによって軽減される傾向があり, 投与 6 カ月後では全般的に軽度になるかあるいは消失していた。眼に対する影響は, 高用量群の投与直後にみられた結膜の充血以外, 異常が認められなかった。

死亡経過では, T-1220 1,000 mg/kg 投与の 1 例 (No. 12 雄) に, 投与 86 日頃から衰弱が現われたので 94 日後に検査の後剖検した。T-1220 2,000 mg/kg 投与群には死亡例がなかった。ABPC 2,000 mg/kg 投与群では, No. 23 (雄) が 68 日後に死亡し, No. 25 (雄) は 94 日後に衰弱が激しいために検査の後剖検した。これら 3 例の死亡例に関する検査結果のうち, 変化のみられたものをまとめて Table 3 に示し, 以後は 6 カ月間の投与に耐えた生存例についてのみ述べる。

Table 3 Examinations in beagle dogs died or sacrificed

	Dog No. 12 Male T-1220 1,000 mg/kg Sacrificed on day 94				
	Before	1 month	2 months	3 months	at autopsy
1. Urinalysis					
Occult blood		—	—	—	
Bilirubin		—	—	—	
2. Hematological findings					
R.B.C. ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	749	732	807	356	289
W.B.C. ( $\times 10^2/\text{mm}^3$ )	134	113	116	51	90
Hematocrit (%)	45	47	56	24	20
Hemoglobin (g/dl)	14.5	14.5	16.4	8.4	5.5
3. Biochemical examinations					
GOT (Karmen unit)	24	10	26	45	20
GPT (Karmen unit)	26	35	67	26	17
ALP (K-A unit)	4.5	4.9	7.4	5.5	9.0
LDH (Wroblewski unit)	220	50	250	1230	732
BUN (mg/dl)	10.4	7.1	12.2	7.1	20.0
Total bilirubin (mg/dl)	0.2	0.2	0.3	0.3	—
4. Inspection	on day 91: Hemafecia. on day 92: Anemia in the auricular region and hemafecia. on day 94: Hemafecia, muscle weakness and debility.				
5. Autopsy	Significant hypertrophy, congestion and brittleness of the spleen. Hemorrhage through the overall intestinal canal.				
6. Organ weight					
† slight increase	Liver	††			
†† moderate increase	Spleen	†††			
††† significant increase					
7. Histological observation and cause of death	Extramedullary hematopoiesis in the liver and spleen. Debility because of hemorrhage in the intestinal canal.				

during the experimental period

Dog No. 23 ABPC 2,000 mg/kg Died on day 68			Dog No. 25 ABPC 2,000 mg/kg Sacrificed on day 94				
Before	1 month	2 months	Before	1 month	2 months	3 months	at autopsy
	—	—		—	—	++	
	—	—		—	±	+	
718	688	653	773	767	732	438	249
141	105	77	149	56	144	424	310
46	46	50	55	47	46	19	22
15.0	12.5	14.5	16.0	13.2	14.0	8.5	5.0
24	19	44	16	12	11	83	212
31	41	197	26	27	40	24	53
4.5	7.1	8.4	4.3	3.5	4.6	2.2	11.0
180	110	320	120	90	450	670	2151
8.7	9.8	11.4	18.7	7.8	13.5	14.9	27.0
0.2	0.2	0.3	0.2	0.2	0.1	0.8	—
on day 41: Vomitus on day 46: Severe vomitus on day 68: Anemia, muscle weakness and latero- position. Died 40 min. after the administration.			on day 86: A large amount of hematuria. on day 91: A large amount of hematuria. on day 94: Debility, depression of spontaneous move- ment, lateroposition and weak reaction on stimuli.				
Hypertrophy of the spleen. Hypertrophy of the liver. Significant hemorrhage of the mucous membrane in the intestinal canal, especially in the duo- denum and jejunum.			Hypertrophy and congestion of the spleen. Hypertrophy of the liver. Yellow-coloration of the subcutaneous fat. Hematuria in the urinary bladder. Yellow-jellied contents in the intestinal canal.				
Liver	+++		Liver	+++			
Spleen	++		Spleen	++			
			Kidney	+			
Cause of death: Hemorrhage in the intestinal canal.			Slightly extramedullary hematopoiesis in the liver and spleen, which seemed to be based on severe hemo- lysis.				

Table 4-1 Urinalysis in beagle dogs treated intravenously with T-1220 for 6 months

Exp. group	Sex	Dog No.	Occult blood						Ketones						Glucose						Protein						Urobilinogen						Bilirubin						
			Time in months		Time in months		Time in months		Time in months		Time in months		Time in months		Time in months		Time in months		Time in months		Time in months		Time in months		Time in months		Time in months		Time in months		Time in months								
			1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	
Control (saline)	Male	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
		2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
		3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	Female	4	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
		5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
T-1220 500 mg/kg	Male	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
		8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	Female	9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
		10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
T-1220 1,000 mg/kg	Male	11	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
		13	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	Female	14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
15		-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	
T-1220 2,000 mg/kg	Male	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
		17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
		18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Female	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		22	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ABPC 2,000 mg/kg	Male	24	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
		26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Female	27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
		29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
T-1220 1,000mg/kg	Male	12*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	
ABPC 2,000mg/kg	Male	23**	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	
ABPC 2,000mg/kg	Male	25*	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	

\* sacrificed on day 94

\*\* died on day 68

Table 4-2 Urinalysis in beagle dogs treated intravenously with T-1220 for 6 months

Exp. group	Sex	Dog No.	Urine volume (ml/20 hrs)						pH					
			Time in months						Time in months					
			1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Control (saline)	Male	1	180	223	140	140	300	150	7	7	7	7	7	7
		2	142	212	95	60	170	100	6	7	7	6	8	6
		3	192	184	145	175	260	250	7	7	7	7	8	6
		Mean	171	206	127	125	243	167	7	7	7	7	8	6
	Female	4	252	285	195	280	450	220	7	7	7	7	7	7
		5	186	290	250	125	290	250	6	7	6	6	7	6
		Mean	219	288	223	203	370	235	7	7	7	7	7	7
T-1220 500 mg/kg	Male	6	490	200	95	90	110	130	7	6	7	8	8	8
		7	280	210	140	350	250	325	7	6	6	6	7	8
		8	200	180	90	300	220	270	6	6	7	7	7	7
		Mean	323	197	108	247	193	242	7	6	7	7	7	8
	Female	9	180	160	150	160	210	250	7	7	7	6	7	8
		10	160	100	80	170	130	100	7	6	8	7	8	9
		Mean	170	130	115	165	170	175	7	7	8	7	8	9
T-1220 1,000 mg/kg	Male	11	166	500	560	510	320	330	7	6	7	7	7	7
		13	160	220	520	270	250	390	7	6	7	6	7	7
		Mean	163	360	540	390	285	360	7	6	7	7	7	7
	Female	14	190	100	100	30	150	180	6	6	6	6	6	7
		Mean	176	115	155	140	205	150	7	6	7	6	6	8
T-1220 2,000 mg/kg	Male	16	181	160	100	180	130	380	6	6	7	6	7	7
		17	210	190	100	100	170	210	6	6	8	6	7	6
		18	121	20	50	140	90	100	7	7	7	7	6	6
		19	286	260	350	250	200	300	7	7	7	7	8	6
		Mean	200	158	150	168	148	248	7	7	7	7	7	6
	Female	20	172	100	100	170	100	440	7	6	7	7	7	7
		21	120	120	60	160	420	130	7	6	7	7	8	9
		22	130	170	60	130	150	90	8	6	7	7	7	8
		Mean	141	130	73	153	223	220	7	6	7	7	7	8
ABPC 2,000 mg/kg	Male	24	190	180	150	200	160	180	7	7	8	8	8	7
		26	350	180	380	160	130	175	7	7	6	7	7	8
		Mean	270	180	265	180	145	178	7	7	7	8	8	8
	Female	27	130	150	100	90	140	160	7	7	6	7	7	8
		28	230	140	190	280	165	150	7	7	7	7	6	6
		29	170	105	40	40	100	130	7	7	7	6	7	7
		Mean	177	132	110	137	135	147	7	7	7	7	7	7
T-1220 1,000mg/kg	Male	12*	160	220	320			7	6	8				
ABPC 2,000mg/kg	Male	23**	72	200				7	7					
ABPC 2,000mg/kg	Male	25*	17	32	170			8	7	8				

\* sacrificed on day 94

\*\* died on day 68

Table 5-1 Hematological findings in beagle dogs treated intravenously with T-1220 for 6 months

Exp. group	Sex	Dog No.	R. B. C. ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )						W. B. C. ( $\times 10^2/\text{mm}^3$ )						Hematocrit (%)								
			Time in months						Time in months						Time in months								
			0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
Control	Male	1	704	816	745	669	746	640	765	104	111	132	120	123	93	82	46	43	49	43	42	46	41
		2	858	852	854	810	715	627	780	105	113	97	110	75	97	82	53	50	56	51	50	52	46
		3	821	848	819	775	722	738	783	107	81	105	104	86	84	86	53	54	56	50	48	52	47
		Mean	794	839	806	751	728	668	776	105	102	111	111	95	91	83	51	49	54	48	47	50	45
		4	837	799	800	767	758	597	834	100	101	105	151	87	119	106	54	47	54	48	50	45	44
T-1220	Male	5	723	700	789	695	715	753	836	156	92	182	142	128	150	109	43	41	50	43	43	45	44
		Mean	780	750	795	731	737	675	835	128	97	144	147	108	135	108	49	44	52	46	47	45	45
		6	760	716	705	770	771	728	785	87	87	85	74	75	90	85	53	48	51	54	50	53	51
		7	726	711	837	772	770	743	788	135	88	110	108	120	120	121	48	47	56	50	49	53	51
		8	739	730	808	699	722	703	743	127	111	138	113	108	127	135	43	46	58	46	45	50	48
T-1220	Female	Mean	742	719	783	747	754	725	772	116	95	111	98	101	112	114	48	47	55	50	48	52	50
		9	752	749	826	780	758	678	727	88	89	84	70	81	66	82	46	48	57	53	49	49	52
		10	763	790	779	792	831	834	858	125	80	85	70	87	101	98	50	49	53	52	55	57	58
		Mean	758	770	803	786	795	756	793	107	85	85	70	84	84	90	48	49	55	53	52	55	53
		11	776	744	836	839	823	747	867	142	118	137	119	132	96	85	52	48	56	52	51	52	57
T-1220	Male	13	727	739	800	683	666	640	740	113	94	103	106	112	116	103	50	49	57	42	48	46	45
		Mean	752	742	818	761	745	694	804	128	106	120	113	122	106	94	51	49	57	47	50	49	51
		14	716	740	800	663	719	652	753	80	83	115	73	123	72	70	52	48	55	44	48	50	49
		15	790	827	776	813	862	837	817	128	77	103	104	83	98	95	51	54	63	56	56	59	57
		Mean	753	784	788	738	791	745	785	104	80	109	89	103	85	83	52	51	59	50	52	55	53
T-1220	Female	16	763	776	858	832	875	800	837	104	88	98	79	126	110	98	49	46	59	51	52	54	57
		17	726	819	825	813	848	776	832	110	79	82	95	89	71	86	46	51	58	52	54	51	52
		18	707	852	604	600	687	575	776	113	91	70	69	105	82	83	53	53	39	43	41	39	33
		19	760	772	869	753	777	738	779	85	78	101	87	111	79	87	52	46	61	50	51	50	47
		Mean	739	805	789	750	797	722	806	103	84	88	83	108	86	89	50	49	54	49	50	49	47
T-1220	Female	20	792	841	848	810	846	785	853	126	120	160	112	97	147	81	51	52	55	53	51	58	55
		21	813	830	811	827	888	838	803	113	87	80	88	103	104	101	55	54	52	53	54	53	48
		22	715	772	836	859	870	817	881	135	98	66	81	104	88	95	52	49	47	51	53	55	52
		Mean	773	814	832	832	868	813	846	125	102	102	94	101	113	92	52	51	53	53	55	53	54
		24	716	671	633	703	700	703	743	125	123	122	110	114	130	113	44	41	40	47	46	46	46
ABPC	Male	26	683	655	669	650	727	699	678	153	126	180	128	115	117	104	47	46	45	40	48	46	43
		Mean	700	663	651	677	714	701	711	139	125	151	119	115	124	109	46	44	43	44	47	46	45
		27	740	781	749	673	712	722	772	104	80	132	112	77	96	109	48	48	46	41	45	46	39
		28	780	800	734	738	727	590	787	136	105	110	100	60	97	111	55	50	43	46	48	51	49
		29	780	739	782	799	827	832	804	102	106	100	88	75	86	87	51	48	49	51	55	54	51
T-1220	Female	Mean	767	773	755	737	755	715	788	114	97	114	100	71	93	102	51	49	46	46	46	49	46
		12*	749	732	807	356	(289)	134	113	116	51	(90)	45	47	56	24	(20)	46	46	50	46	46	46
		23**	718	688	653	141	105	77	46	46	50	46	46	50	46	46	50	46	46	50	46	46	50
		25*	773	767	732	438	(249)	149	56	144	424	(310)	55	47	46	19	(22)	46	46	50	46	46	50
		Mean	767	773	755	737	755	715	788	114	97	114	100	71	93	102	51	49	46	46	46	49	46

\* sacrificed on day 94 \*\* died on day 68 ( ) values at the sacrifice

Table 5-2 Hematological findings in beagle dogs treated intravenously with T-1220 for 6 months

Exp. group	Sex	Dog No.	Hemoglobin (g/dl)						Platelet ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )						Reticulocyte (%)								
			Time in months						Time in months						Time in months								
			0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
Control (saline)	Male	1	14.9	14.0	15.4	13.1	13.0	13.7	13.1	176	128	148	134	122	142	154	0	5	2	4	10	2	4
		2	16.5	15.8	16.7	15.0	15.0	15.0	14.9	180	142	126	124	146	148	152	5	4	12	4	4	6	4
		3	16.3	16.1	16.4	14.9	14.9	15.6	15.3	150	90	114	120	122	144	126	4	8	2	2	2	4	4
		Mean	15.9	15.3	16.2	14.3	14.3	14.8	14.4	169	120	129	126	130	145	144	3	6	5	3	5	4	4
		4	16.4	15.0	16.4	15.1	14.8	13.6	15.7	138	110	112	120	172	164	132	4	4	4	4	2	2	10
T-1220 500 mg/kg	Male	5	14.5	12.4	14.8	13.1	13.0	13.3	13.8	164	102	146	174	166	110	130	8	4	4	4	2	2	0
		6	15.5	13.7	15.6	14.1	13.9	13.5	14.8	151	106	129	147	169	137	131	6	4	4	4	3	2	1
		7	15.5	14.3	14.7	15.5	14.8	15.9	15.6	156	98	134	122	130	152	120	13	10	16	2	10	10	6
		8	15.0	14.5	16.6	15.3	15.0	15.5	16.2	130	108	140	136	162	152	110	4	4	10	8	2	4	2
		Mean	14.8	14.5	16.2	15.0	14.5	15.4	15.7	147	105	137	131	151	144	119	5	8	10	4	2	0	2
T-1220 1,000 mg/kg	Female	9	14.1	14.0	16.9	16.3	14.7	14.5	16.1	122	98	118	114	126	150	162	3	4	4	0	2	2	4
		10	15.0	14.9	16.4	16.1	16.0	17.0	17.9	140	94	140	116	110	136	150	4	4	10	2	18	4	2
		Mean	14.6	14.7	16.7	16.2	15.4	15.8	17.0	132	96	129	115	118	143	156	4	7	3	9	3	3	2
		11	16.0	14.5	16.9	16.2	14.6	14.6	17.2	164	116	146	116	108	128	146	0	10	6	2	4	2	0
		Mean	15.1	13.6	17.2	14.3	14.0	14.0	14.0	140	152	122	148	106	130	134	4	2	6	4	2	2	0
T-1220 2,000 mg/kg	Male	12	15.5	13.5	15.9	13.6	13.7	14.5	15.9	132	108	128	168	134	124	116	5	6	6	8	6	6	2
		13	15.6	15.0	18.6	17.4	16.4	17.0	18.5	160	110	148	142	132	108	138	3	8	4	10	4	4	2
		Mean	15.6	14.3	17.3	15.5	15.1	15.8	17.2	146	109	138	155	133	116	127	4	7	6	8	5	3	3
		16	14.7	13.7	16.9	15.6	15.6	16.0	17.0	158	138	120	120	176	120	180	1	10	2	2	4	2	2
		Mean	14.5	14.0	16.6	16.1	16.0	15.7	16.9	132	180	136	142	114	150	136	2	14	4	10	2	4	4
T-1220 2,000 mg/kg	Female	17	17.7	14.9	11.8	11.7	12.8	10.9	9.4	142	142	126	140	134	126	162	3	8	8	0	2	18	8
		18	16.3	13.5	17.4	15.9	15.0	15.0	15.5	184	132	120	158	108	130	112	9	4	4	2	2	4	2
		Mean	15.8	14.7	15.7	14.8	14.9	14.4	14.7	154	148	126	140	133	132	148	4	9	5	4	2	7	4
		20	15.7	14.6	16.5	16.1	14.7	17.1	17.0	134	140	130	150	148	136	120	2	6	2	4	6	2	2
		Mean	16.7	14.6	15.9	16.7	15.9	15.7	15.6	136	112	112	140	136	108	162	2	4	4	6	10	10	2
ABPC 2,000 mg/kg	Male	21	14.0	12.6	15.5	15.9	16.2	15.7	17.1	138	116	142	142	114	128	162	1	2	0	4	2	2	2
		22	15.5	13.9	16.0	16.2	15.6	16.2	16.6	136	123	128	144	133	124	148	2	4	2	5	6	5	2
		Mean	13.4	11.1	12.2	14.2	13.7	13.5	13.6	152	152	130	140	108	130	164	0	8	8	4	2	2	0
		24	14.5	11.3	13.2	13.2	13.6	13.5	12.9	140	140	118	130	148	138	168	11	8	12	2	4	4	10
		Mean	14.0	11.2	12.7	13.7	13.7	13.5	13.3	146	146	124	135	128	134	166	6	8	10	3	3	3	5
ABPC 2,000 mg/kg	Female	27	14.3	12.9	13.5	13.3	13.5	14.2	13.6	166	122	136	140	128	120	144	8	6	2	12	2	4	2
		28	17.0	13.2	14.1	14.8	14.7	15.7	15.5	156	122	118	114	108	102	110	1	10	8	2	0	2	8
		Mean	15.6	12.6	15.4	16.5	16.2	16.0	15.9	142	134	144	118	124	126	118	1	6	2	4	2	2	6
		29	15.6	12.9	14.3	14.9	14.8	15.3	15.0	155	126	133	124	120	116	124	3	7	4	6	1	3	5
		Mean	14.5	14.5	16.4	8.4	(5.5)	122	112	116	126	144	148	114	5	12	4	4	4				
T-1220	Male	23**	15.0	12.5	14.5	144	148	114	3	6	4	3	6	4	4	4							
ABPC	Male	25*	16.0	13.2	14.0	158	106	120	150	9	8	6	24	6	24								

\* sacrificed on day 94 \*\*\_died on day 68 ( ) values at the sacrifice

Table 5-3 Hematological findings in beagle dogs treated intravenously with T-1220 for 6 months

Exp. group	Sex	Dog No.	0 month			1 month			2 months									
			Neutro.	Lympho.	Eosino. Baso.	Neutro.	Lympho.	Eosino. Baso.	Neutro.	Lympho.	Eosino. Baso.							
			Mono.	Mono.		Mono.	Mono.		Mono.	Mono.								
Control (saline)	Male	1	80	15	2	3	0	66	22	4	8	0	70	23	3	4	0	
		2	74	19	4	3	0	63	25	1	11	0	72	22	4	2	0	
		3	61	35	2	2	0	74	22	3	1	0	79	16	4	1	0	
	Mean	72	23	3	3	0	68	23	3	7	0	74	20	4	2	0		
	Female	4	63	27	7	3	0	70	19	2	9	0	68	23	4	5	0	
		5	72	22	4	2	0	68	18	6	8	0	72	19	5	4	0	
		Mean	68	25	6	3	0	69	19	4	9	0	70	21	5	5	0	
	T-1220 500 mg/kg	Male	6	84	10	3	3	0	68	28	2	2	0	59	34	6	1	0
			7	57	30	3	10	0	70	21	2	7	0	69	19	4	8	0
			8	75	20	2	3	0	65	22	5	8	0	58	29	4	9	0
Mean		72	20	3	5	0	68	24	3	6	0	62	27	5	6	0		
Female		9	76	21	2	1	0	60	25	6	9	0	56	26	8	10	0	
		10	55	34	5	6	0	61	26	5	8	0	64	27	7	2	0	
		Mean	66	28	4	4	0	61	26	6	9	0	60	27	8	6	0	
T-1220 1,000 mg/kg		Male	11	58	36	4	2	0	63	34	2	1	0	70	22	4	4	0
			13	75	17	2	6	0	68	22	1	9	0	67	20	8	5	0
			Mean	67	27	3	4	0	66	28	2	5	0	69	21	6	5	0
	Female	14	54	35	7	4	0	61	26	9	4	0	60	22	8	10	0	
		15	72	26	1	1	0	74	19	0	7	0	70	23	4	3	0	
		Mean	63	31	4	3	0	68	23	5	6	0	65	23	6	7	0	
	T-1220 2,000 mg/kg	Male	16	77	13	0	10	0	66	24	2	8	0	63	27	5	5	0
			17	75	15	6	4	0	73	16	4	7	0	70	22	8	0	0
			18	77	14	3	6	0	58	34	3	5	0	69	22	9	0	0
		Mean	19	57	43	0	0	0	72	21	3	4	0	57	32	7	4	0
Mean			72	21	2	5	0	67	24	3	6	0	65	26	7	2	0	
20			44	53	3	0	0	70	23	3	4	0	75	16	7	2	0	
Female		21	55	24	7	14	0	39	45	2	14	0	66	21	3	10	0	
		22	66	26	5	3	0	54	37	4	5	0	79	17	2	2	0	
		Mean	55	34	5	6	0	54	35	3	8	0	73	18	4	5	0	

ABPC 2,000 mg/kg	Male	24	72	26	0	2	0	56	33	4	7	0	58	36	1	5	0	
		26	60	29	4	7	0	71	21	3	5	0	71	26	1	2	0	
	Mean	66	28	2	5	0	64	27	4	6	0	65	31	1	4	0	0	
	Female	27	71	23	2	4	0	74	21	1	4	0	74	20	1	5	0	0
		28	75	19	4	2	0	49	48	1	2	0	61	28	2	9	0	0
Mean	29	74	16	6	4	0	55	36	4	5	0	76	19	0	5	0	0	
		Mean	73	19	4	3	0	59	35	2	4	0	70	22	1	6	0	
T-1220 1,000 mg/kg 2,000 mg/kg 2,000 mg/kg	Male	12*	81	18	1	0	0	81	17	2	0	0	46	42	9	3	0	
	Male	23**	73	24	2	1	0	75	20	1	4	0	76	21	2	1	0	
	Male	25*	73	25	2	0	0	68	28	4	0	0	61	35	1	3	0	

\* sacrificed on day 94 \*\* died on day 68

Table 5-4 Hematological findings in beagle dogs treated intravenously with T-1220 for 6 months

Exp. group	Sex	Dog No.	3 months			4 months			5 months										
			Neutro.	Lympho.	Mono. Eosino. Baso.	Neutro.	Lympho.	Mono. Eosino. Baso.	Neutro.	Lympho.	Mono. Eosino. Baso.								
Control (saline)	Male	1	47	45	2	6	0	41	49	5	5	0	51	40	6	3	0		
		2	54	42	0	4	0	70	28	0	2	0	58	31	8	3	0		
		3	60	34	3	3	0	60	36	2	2	0	64	26	4	6	0		
		Mean	54	40	2	4	0	57	38	2	3	0	58	32	6	4	0		
		4	81	11	5	3	0	56	27	4	13	0	65	22	1	12	0		
	Female	5	67	25	2	6	0	64	26	1	9	0	56	40	1	3	0		
		Mean	74	18	4	5	0	60	27	3	11	0	61	31	1	8	0		
		T-1220 500 mg/kg	Male	6	68	27	4	1	0	65	29	2	4	0	64	33	0	3	0
				7	56	35	0	9	0	57	31	3	9	0	71	20	2	7	0
				8	53	39	4	4	0	59	28	4	9	0	62	24	1	13	0
Mean	59	34	3	5	0	60	29	3	7	0	66	26	1	8	0				
9	65	31	1	3	0	71	24	2	3	0	58	35	4	3	0				
Female	Female	10	53	36	2	9	0	46	44	4	6	0	48	43	4	5	0		
		Mean	59	34	2	6	0	59	34	3	5	0	53	39	4	4	0		

T-1220 1,000 mg/kg	Male	11	70	27	3	0	0	56	39	3	2	0	53	39	3	5	0	
		13	64	30	2	4	0	69	19	1	11	0	59	28	4	9	0	
		Mean	67	29	3	2	0	63	29	2	7	0	56	34	4	7	0	
		14	48	43	2	7	0	55	40	2	3	0	53	39	6	2	0	
		15	78	15	4	3	0	77	17	3	3	0	77	14	3	6	0	
	Female	Mean	63	29	3	5	0	66	29	3	3	0	65	27	5	4	0	
		16	61	29	3	7	0	59	28	1	12	0	78	11	9	2	0	
		17	56	35	3	5	1	69	18	6	7	0	53	36	5	6	0	
		18	50	42	2	6	0	58	36	3	3	0	60	36	2	2	0	
		19	64	31	1	4	0	64	18	5	13	0	66	26	3	5	0	
T-1220 2,000 mg/kg	Male	Mean	58	34	2	6	0	63	25	4	9	0	64	27	5	4	0	
		20	63	31	4	2	0	63	29	1	7	0	62	29	5	4	0	
		21	50	37	1	12	0	46	38	2	14	0	44	40	1	15	0	
		22	57	31	1	11	0	63	31	1	5	0	57	32	2	9	0	
		Mean	57	33	2	8	0	57	33	1	9	0	54	34	3	9	0	
	Female	24	70	26	1	3	0	61	28	1	10	0	63	30	1	6	0	
		26	46	50	1	3	0	55	35	6	4	0	55	35	1	9	0	
		Mean	58	38	1	3	0	58	32	4	7	0	59	33	1	8	0	
		27	64	21	2	13	0	67	18	2	13	0	65	14	3	18	0	
		28	40	55	0	5	0	52	41	3	4	0	51	35	6	8	0	
ABPC 2,000 mg/kg	Male	29	62	30	1	7	0	48	42	3	7	0	46	43	3	8	0	
		Mean	55	35	1	8	0	56	34	3	8	0	54	31	4	11	0	
		12*	34	44	21	1	0											
		25*	89	9	1	1	0											
	Female	24	70	26	1	3	0	61	28	1	10	0	63	30	1	6	0	
		26	46	50	1	3	0	55	35	6	4	0	55	35	1	9	0	
		Mean	58	38	1	3	0	58	32	4	7	0	59	33	1	8	0	
		27	64	21	2	13	0	67	18	2	13	0	65	14	3	18	0	
		28	40	55	0	5	0	52	41	3	4	0	51	35	6	8	0	
T-1220 1,000 mg/kg ABPC 2,000 mg/kg	Male	29	62	30	1	7	0	48	42	3	7	0	46	43	3	8	0	
		Mean	55	35	1	8	0	56	34	3	8	0	54	31	4	11	0	
		12*	34	44	21	1	0											
		25*	89	9	1	1	0											
	Female	24	70	26	1	3	0	61	28	1	10	0	63	30	1	6	0	
		26	46	50	1	3	0	55	35	6	4	0	55	35	1	9	0	
		Mean	58	38	1	3	0	58	32	4	7	0	59	33	1	8	0	
		27	64	21	2	13	0	67	18	2	13	0	65	14	3	18	0	
		28	40	55	0	5	0	52	41	3	4	0	51	35	6	8	0	

\* sacrificed on day 94

Table 5-5 Hematological findings in beagle dogs treated intravenously with T-1220 for 6 months

Exp. group	Sex	Dog No.	6 months					
			Neutro.	Lympho.	Mono.	Eosino.	Baso.	
Control (saline)	Male	1	56	34	5	5	0	
		2	60	32	6	2	0	
		3	59	27	9	5	0	
		Mean	58	31	7	4	0	
	Female	4	58	26	7	9	0	
		5	69	24	1	6	0	
		Mean	64	25	4	8	0	
		<hr/>						
T-1220 500 mg/kg	Male	6	78	12	7	3	0	
		7	75	18	4	3	0	
		8	55	35	4	6	0	
		Mean	69	22	5	4	0	
	Female	9	48	34	4	14	0	
		10	62	28	6	4	0	
		Mean	55	31	5	9	0	
		<hr/>						
T-1220 1,000 mg/kg	Male	11	63	32	2	3	0	
		13	69	19	3	9	0	
		Mean	66	26	3	6	0	
		14	64	28	5	3	0	
	Female	15	71	23	3	3	0	
		Mean	68	26	4	3	0	
		<hr/>						
		T-1220 2,000 mg/kg	Male	16	52	29	6	13
17	70			22	1	7	0	
18	46			48	2	4	0	
19	75			10	2	13	0	
Mean	61			27	3	9	0	
Female	20		68	18	7	7	0	
	21		69	20	2	9	0	
	22		63	26	2	9	0	
	Mean		67	21	4	8	0	
	<hr/>							
ABPC 2,000 mg/kg	Male	24	63	26	0	11	0	
		26	49	36	1	14	0	
		Mean	56	31	1	13	0	
		27	58	30	4	8	0	
	Female	28	67	28	2	3	0	
		29	50	40	1	9	0	
		Mean	58	33	2	7	0	
		<hr/>						

Table 5-6 Hematological findings in beagle dogs treated intravenously with T-1220 for 6 months

Exp. group	Sex	Dog No.	Partial thromboplastin time	Prothrombin time
			6 months (sec.)	6 months (sec.)
Control (saline)	Male	1	152	9
		2	160	12
		3	116	11
		Mean	142.7	10.7
	Female	4	150	12
		5	123	8
Mean		136.5	10.0	
T-1220 500 mg/kg	Male	6	117	8
		7	114	9
		8	131	8
		Mean	120.7	8.3
	Female	9	131	17
		10	108	11
Mean		119.5	14.0	
T-1220 1,000 mg/kg	Male	11	135	8
		13	120	9
		Mean	127.5	8.5
	Female	14	135	8
		15	139	8
		Mean	137.0	8.0
T-1220 2,000 mg/kg	Male	16	163	13
		17	129	9
		18	131	8
		19	120	7
		Mean	135.8	9.3
	Female	20	120	8
		21	153	15
		22	142	8
		Mean	138.3	10.3
ABPC 2,000 mg/kg	Male	24	145	9
		26	118	8
		Mean	131.5	8.5
	Female	27	131	11
		28	154	11
		Mean	128.3	10.3

Table 6-1 Biochemical examinations in beagle dogs treated intravenously with T-1220 for 6 months

Exp. group	Sex	Dog No.	GOT (Karmen unit)						GPT (Karmen unit)						ALP (K-A unit)									
			Time in months						Time in months						Time in months									
			0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	
Control (saline)	Male	1	20	17	12	29	19	18	24	25	34	26	25	21	19	21	2.3	2.9	2.5	1.2	2.6	2.9	2.3	
		2	29	17	19	21	24	21	20	23	22	33	22	26	16	23	3.9	3.2	3.5	2.3	2.7	3.1	3.4	
		3	13	12	15	18	15	19	21	21	16	29	25	24	18	22	2.7	2.7	3.4	1.9	1.0	2.5	2.5	
	Female	Mean	21	17	15	23	19	19	22	23	22	29	24	24	18	22	3.0	2.9	3.1	1.8	2.1	2.8	2.7	
		4	20	18	22	16	20	20	20	24	28	26	28	43	20	25	5.0	4.0	3.8	4.4	3.9	4.2	2.5	
		5	30	19	17	24	24	19	23	21	19	27	22	26	18	25	4.7	4.4	4.5	1.8	4.2	4.2	3.4	
Mean	25	19	20	20	22	20	22	23	24	27	25	35	19	25	4.9	4.2	4.2	3.1	4.1	4.2	3.0			
T-1220 500 mg/kg	Male	6	25	16	29	29	25	17	19	32	18	24	34	27	18	24	5.0	3.7	4.8	5.2	4.0	4.9	3.6	
		7	8	8	22	13	17	19	19	19	21	42	29	24	17	49	2.4	2.0	1.9	3.2	2.9	2.8	2.6	
		8	22	21	30	16	22	16	19	19	22	20	26	24	22	18	21	2.9	3.9	4.7	2.8	5.1	4.9	3.7
	Female	Mean	18	15	27	19	22	17	19	25	27	26	27	24	18	31	3.4	3.2	3.8	3.7	4.0	4.2	3.3	
		9	21	25	23	39	31	20	21	19	17	35	26	30	19	26	4.2	3.5	3.4	1.9	4.8	4.6	3.4	
		10	25	15	18	32	24	20	17	31	29	37	26	40	26	20	4.8	3.1	3.0	1.7	4.2	3.2	3.1	
Mean	23	20	21	36	28	20	19	25	23	36	26	35	23	23	4.5	3.3	3.2	1.8	4.5	3.9	3.3			
T-1220 1,000 mg/kg	Male	11	20	14	24	28	20	17	16	31	15	27	26	28	17	28	3.6	2.2	3.6	2.0	3.6	3.2	3.5	
		13	20	20	29	24	12	20	17	16	24	20	21	4	7	10	4.1	3.5	3.8	2.7	4.8	5.6	4.9	
		Mean	20	17	27	26	16	19	17	17	28	18	24	15	18	14	22	3.9	2.9	3.7	2.4	4.2	4.4	4.2
	Female	14	21	12	19	26	11	17	18	18	38	25	35	18	21	22	2.3	3.8	4.1	0.9	3.7	3.0	3.0	
		15	20	18	30	33	34	25	22	22	16	16	25	18	19	12	2.9	2.5	3.2	1.8	2.3	3.6	3.0	
		Mean	21	15	25	30	23	21	20	20	27	21	30	18	20	17	2.6	3.2	3.7	1.4	3.0	3.3	3.0	
T-1220 2,000 mg/kg	Male	16	28	15	28	26	20	21	22	23	13	18	10	14	13	21	3.7	2.7	2.6	0.8	2.6	3.1	2.3	
		17	29	20	24	31	21	17	17	22	20	23	32	19	24	16	2.7	3.2	3.8	2.0	3.5	4.4	4.2	
		18	28	16	28	28	15	18	14	14	31	17	14	10	16	26	4.6	4.2	3.3	2.0	3.3	4.3	3.2	
	Female	19	28	12	15	23	10	15	12	12	43	15	17	15	17	14	5.0	4.8	5.1	3.6	4.2	4.7	4.5	
		Mean	28	16	24	27	17	18	18	18	29	17	20	14	18	17	23	4.0	3.7	3.7	2.1	3.4	4.1	3.6
		20	21	17	32	41	20	17	17	15	32	37	27	18	21	15	4.2	3.2	3.0	2.3	3.0	2.9	2.4	
21	19	10	16	24	19	16	13	13	32	20	32	16	26	25	2.2	2.6	2.2	2.6	2.6	2.8	1.4			
Mean	22	20	13	26	18	23	16	15	38	26	46	28	48	21	25	3.8	3.3	3.8	3.1	4.2	3.9	2.7		
ABPC 2,000 mg/kg	Male	24	18	21	28	26	19	18	16	28	109	22	10	14	18	24	2.3	3.9	3.4	0.9	4.0	4.6	3.6	
		26	31	23	28	32	20	17	22	22	18	36	12	7	13	8	4.1	4.2	3.3	1.4	4.3	5.6	4.6	
		Mean	25	22	28	29	20	18	19	19	23	73	17	9	14	13	3.2	4.1	3.4	1.2	4.2	5.1	4.1	
	Female	27	25	21	26	26	15	14	15	15	22	38	22	10	18	19	5.0	3.9	4.1	3.3	4.0	3.9	2.8	
		28	28	19	35	34	18	21	17	17	24	50	43	20	24	24	4.6	4.9	3.5	2.0	3.9	5.0	3.9	
		Mean	29	21	23	39	11	16	14	14	24	81	30	15	19	14	2.6	4.5	4.6	1.5	4.4	6.4	4.8	
29	25	20	28	33	15	17	15	15	23	56	32	15	20	19	4.1	4.4	4.1	2.3	4.1	5.3	3.8			
T-1220 1,000 mg/kg ABPC 2,000 mg/kg ABPC 2,000 mg/kg	12*	24	10	26	45	(20)				26	35	67	26	(17)		4.5	4.9	7.4	5.5	(9.0)				
	23**	24	19	44						31	41	197	40	24	(53)	4.5	7.1	8.4						
	25*	16	12	11	83	(212)				26	27	40	24			4.3	3.5	4.6	2.2	2.2	(11.0)			

\* sacrificed on day 94 \*\* died on day 68 ( ) values at the sacrifice

Table 6-2 Biochemical examinations in beagle dogs treated intravenously with T-1220 for 6 months

Exp. group	Sex	Dog No.	LAP (C-R unit)						γ-GTP (mU/ml)						LDH (W. U)								
			Time in months						Time in months						Time in months								
			0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
Control (saline)	Male	1	150	139	115	100	90	75	118	3.2	5.5	2.8	2.5	1.8	1.8	1.7	180	150	150	220	130	100	100
		2	155	155	125	103	108	85	137	3.2	5.5	2.7	2.4	2.2	2.3	2.2	170	110	150	260	140	90	110
		3	160	152	115	88	105	85	135	3.5	6.0	2.7	2.1	1.5	2.2	1.7	130	130	150	210	120	130	180
	Female	Mean	155	148	118	97	101	82	130	3.3	5.7	2.7	2.3	1.8	2.1	1.9	160	130	150	230	130	107	130
		4	135	139	210	85	68	83	116	3.1	4.6	2.6	2.4	2.2	2.3	1.7	160	170	160	230	110	110	100
		5	150	132	105	90	90	70	112	3.3	5.1	2.7	2.2	1.5	1.9	1.6	250	60	160	140	110	80	90
Mean	143	136	158	88	79	77	114	3.2	4.9	2.7	2.3	1.9	2.1	1.7	205	115	160	185	110	95	95		
T-1220 500mg/kg	Male	6	105	100	87	70	70	60	87	3.2	5.4	2.7	2.0	1.8	2.2	1.7	240	190	180	260	180	130	130
		7	110	95	85	65	64	55	87	3.0	5.5	2.2	2.1	1.5	1.9	1.7	100	150	170	120	110	80	100
		8	120	113	100	82	83	72	103	3.2	5.2	2.7	2.2	1.5	1.9	1.9	140	110	160	190	160	90	110
	Female	Mean	112	103	91	72	72	62	92	3.1	5.4	2.5	2.1	1.6	2.0	1.8	160	150	170	190	150	100	113
		9	75	135	115	102	98	54	122	3.2	4.9	2.5	2.3	1.5	2.1	1.9	220	80	150	80	100	80	70
		10	195	190	87	127	130	106	137	3.0	5.3	2.7	2.5	1.4	2.4	2.5	210	160	150	100	110	80	80
Mean	135	163	101	115	114	80	130	3.1	5.1	2.6	2.4	1.5	2.3	2.2	215	120	150	90	105	80	75		
T-1220 1,000mg/kg	Male	11	135	102	150	78	85	65	103	3.4	4.9	2.4	2.5	1.9	2.2	2.2	150	120	160	120	120	70	70
		13	80	102	85	62	65	58	62	2.8	5.1	2.7	1.9	1.8	1.9	1.7	90	60	170	110	80	70	70
		Mean	108	102	118	70	75	62	83	3.1	5.0	2.6	2.2	1.9	2.1	2.0	120	90	165	115	100	70	70
	Female	14	155	146	100	85	98	50	69	3.3	4.1	3.0	1.8	1.1	2.1	1.7	160	140	130	120	140	120	150
		15	165	177	95	125	130	100	56	2.8	4.6	2.9	2.1	2.3	1.8	1.7	270	130	150	220	160	210	100
		Mean	160	162	98	105	114	75	63	3.1	4.4	3.0	2.0	1.7	2.0	1.7	215	135	140	170	150	165	125
T-1220 2,000mg/kg	Male	16	115	104	140	68	75	53	84	3.0	5.2	2.7	1.8	1.9	1.9	1.7	130	120	180	120	120	170	500
		17	100	98	85	66	69	61	92	2.5	5.5	2.0	1.8	2.2	1.9	1.7	130	110	170	100	110	80	100
		18	130	111	95	80	80	82	112	3.7	5.1	2.7	2.1	2.2	2.7	2.6	150	80	250	430	230	190	210
	Female	19	155	118	95	75	78	71	101	3.5	4.2	2.3	2.0	1.4	2.1	2.1	200	210	160	200	140	90	50
		Mean	125	108	104	72	76	67	97	3.2	5.0	2.4	1.9	1.9	2.2	2.0	153	130	190	213	150	133	215
		20	160	124	85	95	97	85	119	3.0	5.3	2.5	2.1	1.7	2.6	1.7	140	120	160	150	100	70	50
21	115	131	80	74	75	65	91	2.5	3.8	2.5	1.7	1.3	1.8	1.7	70	70	120	90	120	80	50		
22	175	118	85	125	125	94	153	3.0	4.2	2.2	2.5	1.8	2.4	2.3	70	120	130	130	130	140	50		
Mean	150	124	83	98	99	81	121	2.8	4.4	2.4	2.1	1.6	2.3	1.9	93	103	137	123	117	97	50		
ABPC 2,000mg/kg	Male	24	155	124	115	98	100	85	118	2.8	5.5	1.9	2.0	1.3	1.8	3.0	80	80	320	120	110	40	40
		26	110	126	85	65	70	58	97	3.2	4.4	2.3	1.4	1.5	2.1	1.7	70	90	290	120	200	90	80
		Mean	133	125	100	82	85	72	108	3.0	5.0	2.1	1.7	1.4	2.0	2.4	75	85	305	120	155	65	60
	Female	27	140	143	115	110	108	86	88	3.2	4.2	1.8	1.4	1.9	1.8	1.7	130	50	290	200	130	130	50
		28	190	198	130	118	118	96	137	3.2	4.0	1.6	1.7	1.5	1.8	1.7	160	80	340	240	150	180	60
		29	155	160	105	95	95	75	120	2.5	4.6	1.6	1.5	1.5	1.9	1.7	70	40	200	90	70	100	30
Mean	162	167	117	108	107	86	115	3.0	4.3	1.7	1.5	1.6	1.8	1.7	120	57	277	177	117	137	47		
T-1220 ABPC 2,000mg/kg	12*	120	107	100	73				3.4	5.3	2.6	1.7				220	50	250	1230	(732)			
	23**	120	198	90					2.9	4.4	2.5					180	110	320					
	25*	130	154	95	103				3.5	4.8	2.3	2.5				120	90	450	670	(2151)			

\* sacrificed on day 94 \*\* died on day 68 ( ) values at the sacrifice

Table 6-3 Biochemical examinations in beagle dogs treated intravenously with T-1220 for 6 months

Exp. group	Sex	Dog No.	BUN (mg/dl)						Chol. (mg/dl)						Ch-E (μpH)									
			Time in months						Time in months						Time in months									
			0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	
Control (saline)	Male	1	10.1	8.7	10.4	7.2	9.2	8.7	9.5	159	170	188	158	165	170	164	0.61	0.57	0.62	0.62	0.66	0.66	0.59	0.56
		2	7.1	7.2	9.1	6.2	6.4	8.0	10.4	115	134	141	128	126	107	107	0.44	0.44	0.49	0.49	0.49	0.49	0.39	0.45
		3	6.1	7.1	7.8	6.0	5.3	6.4	7.0	113	136	139	124	125	133	108	0.55	0.55	0.59	0.62	0.63	0.60	0.60	0.52
	Mean	7.8	7.7	9.1	6.5	7.0	7.7	9.0	129	147	156	137	139	137	126	0.53	0.52	0.57	0.58	0.59	0.59	0.59	0.51	
	Female	4	11.5	10.4	11.6	6.6	9.1	7.2	8.9	142	143	153	160	158	237	161	0.53	0.50	0.60	0.55	0.56	0.60	0.60	0.67
Mean	9.2	9.1	10.9	5.8	7.3	9.2	8.4	144	153	173	168	185	158	213	0.62	0.61	0.60	0.65	0.69	0.60	0.60	0.65		
T-1220 500 mg/kg	Male	6	7.2	7.3	10.3	5.2	5.9	5.9	7.8	123	102	142	140	150	138	150	0.40	0.40	0.41	0.50	0.50	0.60	0.60	0.44
		7	7.5	5.6	4.6	4.2	5.6	7.5	11.8	105	103	133	116	135	105	113	0.44	0.42	0.45	0.48	0.44	0.50	0.40	0.41
		8	6.9	7.1	10.5	4.7	6.4	8.3	9.1	100	124	147	113	123	103	116	0.47	0.49	0.50	0.52	0.57	0.60	0.50	0.50
	Mean	7.2	6.7	8.5	4.7	6.0	7.2	9.6	109	110	141	123	136	115	126	0.44	0.44	0.45	0.50	0.50	0.50	0.57	0.45	
	Female	9	8.3	13.1	8.1	6.0	8.0	7.0	9.7	141	168	158	148	158	156	159	0.56	0.60	0.64	0.74	0.75	0.60	0.73	0.73
Mean	7.5	8.2	8.1	5.8	7.3	6.8	11.1	131	127	146	137	130	151	139	0.71	0.71	0.69	0.71	0.75	0.60	0.70	0.70		
T-1220		Mean	7.9	10.7	8.1	5.9	7.7	6.9	10.4	136	148	152	143	144	154	149	0.64	0.66	0.67	0.73	0.75	0.60	0.72	0.72
T-1220 1,000 mg/kg	Male	11	16.5	7.0	12.8	8.8	6.7	6.4	9.9	144	151	153	140	155	146	149	0.45	0.52	0.53	0.53	0.75	0.60	0.50	0.50
		13	9.4	9.0	10.9	6.1	7.3	6.3	10.6	166	162	145	166	156	147	146	0.45	0.47	0.48	0.52	0.50	0.56	0.48	0.48
		Mean	13.0	8.0	11.9	7.5	7.0	6.4	10.3	155	157	149	153	156	147	148	0.45	0.50	0.51	0.53	0.63	0.58	0.49	0.49
	Female	14	14.1	7.1	8.0	6.6	10.1	5.0	10.5	115	131	154	182	184	100	120	0.52	0.62	0.64	0.75	0.75	0.61	0.73	0.73
	Mean	15	5.8	5.1	10.0	6.1	6.7	5.5	10.3	122	154	154	144	148	136	147	0.58	0.58	0.62	0.64	0.68	0.62	0.60	0.60
T-1220		Mean	10.0	6.1	9.0	6.4	8.4	5.3	10.4	119	143	154	163	166	118	134	0.55	0.50	0.63	0.70	0.72	0.62	0.67	0.67
T-1220 2,000 mg/kg	Male	16	13.0	5.6	10.1	3.9	5.7	4.7	8.7	121	131	158	133	152	151	128	0.59	0.67	0.73	0.75	0.77	0.68	0.72	0.72
		17	7.1	5.8	6.5	5.1	6.6	5.6	10.0	115	157	170	154	168	167	139	0.55	0.64	0.70	0.71	0.74	0.68	0.69	0.69
		18	12.5	7.9	7.0	6.0	6.0	10.9	8.0	126	154	151	159	165	159	175	0.56	0.70	0.62	0.84	0.79	0.87	0.79	0.79
	Mean	19	10.6	10.4	7.4	8.8	10.5	8.2	9.6	139	186	160	169	187	107	183	0.53	0.67	0.63	0.69	0.69	0.86	0.64	0.64
	Female	20	10.8	7.4	7.8	6.0	7.2	7.4	9.1	125	157	160	154	168	146	156	0.56	0.67	0.67	0.75	0.75	0.77	0.71	0.71
Mean	21	13.1	10.1	7.7	7.2	8.7	10.8	8.7	169	183	201	218	261	213	230	0.80	0.53	0.56	0.65	0.68	0.87	0.49	0.49	
T-1220		Mean	11.8	9.7	11.6	8.8	9.6	8.8	9.3	105	136	143	133	142	140	152	0.60	0.43	0.40	0.47	0.47	0.87	0.38	0.38
ABPC		Mean	10.7	9.1	8.4	7.1	8.2	8.6	8.4	126	147	152	157	182	155	166	0.71	0.55	0.58	0.65	0.66	0.87	0.52	0.52
ABPC 2,000 mg/kg	Male	24	12.2	7.0	6.7	4.2	6.3	5.7	7.4	119	144	155	169	183	176	155	0.40	0.43	0.44	0.57	0.52	0.87	0.49	0.49
		26	12.7	8.3	10.4	9.1	9.5	10.7	11.5	126	153	158	155	175	137	146	0.55	0.57	0.64	0.69	0.70	0.88	0.63	0.63
		Mean	12.5	7.7	8.6	6.7	7.9	8.2	9.5	123	149	157	162	179	157	151	0.48	0.50	0.54	0.63	0.61	0.88	0.56	0.56
	Female	27	16.5	8.4	8.3	8.2	6.9	6.5	7.5	90	116	147	133	148	126	126	0.47	0.54	0.59	0.60	0.59	0.89	0.55	0.55
	Mean	28	8.6	8.5	6.9	6.0	8.7	7.2	8.4	129	151	161	158	190	160	166	0.54	0.60	0.77	0.79	0.74	0.87	0.66	0.66
T-1220		Mean	8.7	10.1	7.6	6.7	9.5	8.6	6.7	121	136	178	173	187	169	177	0.62	0.60	0.72	0.78	0.73	0.89	0.72	0.72
ABPC		Mean	11.3	9.0	7.6	7.0	8.4	7.4	113	134	162	155	175	152	156	0.54	0.58	0.69	0.72	0.69	0.88	0.64	0.64	
T-1220		12*	10.4	7.1	12.2	7.1	(20)		118	132	163	146				0.58	0.68	0.71	0.71					
ABPC		23**	8.7	9.8	11.4				126	164	199					0.53	0.52	0.68						
ABPC		25*	18.7	7.8	13.5	14.9	(27)		142	153	156	199				0.35	0.49	0.59	0.69					

\* sacrificed on day 94 \*\* died on day 68 ( ) values at the sacrifice



Table 6-5 Biochemical examinations in beagle dogs treated intravenously with T-1220 for 6 months

Exp. group	Sex	Dog No.	Na (mEq/l)						K (mEq/l)						Ca (mg/dl)								
			Time in months		Time in months		Time in months		Time in months		Time in months		Time in months		Time in months		Time in months						
			0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
Control (saline)	Male	1	145	131	135	141	143	132	135	4.4	4.0	4.9	4.4	4.7	4.3	4.6	10.7	9.7	11.3	10.6	11.0	9.3	9.4
		2	136	123	135	143	130	136	130	4.6	4.1	4.8	4.4	4.3	4.1	4.6	9.8	9.4	10.9	10.2	10.3	9.6	9.4
		3	139	131	140	141	135	143	128	4.4	4.0	4.8	4.4	4.3	4.4	4.5	11.1	10.0	10.7	10.6	10.7	9.7	9.5
	Female	Mean	140	128	137	142	136	137	131	4.5	4.0	4.8	4.4	4.4	4.3	4.6	10.5	9.7	11.0	10.5	10.7	9.5	9.4
		4	141	139	130	143	137	141	135	4.8	4.6	4.2	4.6	4.5	4.6	5.1	11.9	10.6	12.0	10.8	11.9	9.9	9.4
		5	145	136	135	145	139	138	135	4.5	4.0	4.7	4.0	4.1	4.1	4.3	10.6	10.9	11.6	10.6	10.5	10.9	9.9
Mean	143	138	133	144	138	140	135	4.7	4.3	4.5	4.3	4.3	4.4	4.7	11.3	10.8	11.8	10.7	11.2	10.4	9.7		
T-1220 500 mg/kg	Male	6	141	134	138	143	139	138	130	3.9	3.7	4.5	4.0	4.2	3.9	4.1	10.8	10.2	11.1	10.6	9.6	9.3	10.3
		7	145	139	128	143	137	141	130	4.8	4.2	4.5	4.5	4.6	4.5	4.5	10.6	10.7	11.6	10.4	10.5	9.5	10.5
		8	139	136	135	145	136	127	128	4.7	4.4	3.4	4.5	4.3	4.1	4.2	10.3	9.9	11.4	10.4	10.2	9.7	10.4
	Female	Mean	142	136	134	144	137	135	129	4.5	4.1	4.1	4.3	4.4	4.2	4.3	10.6	10.3	11.4	10.5	10.1	9.5	10.4
		9	136	131	138	145	141	141	130	4.3	4.5	4.7	4.6	4.6	4.2	4.4	11.6	10.6	11.2	10.8	11.1	9.9	10.7
		10	139	131	135	145	135	132	126	4.1	4.1	4.4	4.2	4.4	4.3	4.5	11.9	10.7	11.4	10.8	11.1	10.2	10.9
Mean	138	131	137	145	138	137	128	4.2	4.3	4.6	4.4	4.5	4.3	4.5	11.8	10.7	11.3	10.8	11.1	10.1	10.8		
T-1220 1,000 mg/kg	Male	11	139	134	133	143	136	136	126	4.3	3.9	4.4	4.5	4.3	4.0	4.1	11.6	10.5	11.7	11.0	10.9	9.9	10.5
		13	129	134	126	143	138	136	121	4.4	4.3	4.4	4.4	4.3	4.0	4.2	11.1	10.3	12.0	10.7	10.9	10.2	10.5
		Mean	134	134	130	143	137	136	124	4.4	4.1	4.4	4.5	4.3	4.0	4.2	11.4	10.4	11.9	10.9	10.9	10.1	10.5
	Female	14	132	131	133	139	135	150	130	4.2	4.0	3.8	4.2	4.0	3.9	4.4	10.4	11.2	11.4	10.9	11.1	10.0	10.4
		15	134	134	138	141	130	145	138	4.2	4.4	4.5	4.3	4.0	3.8	3.9	11.2	10.4	11.6	11.0	10.5	10.5	10.6
		Mean	133	133	136	140	133	148	134	4.2	4.2	4.2	4.3	4.0	3.9	4.2	10.8	10.8	11.5	11.0	10.8	10.3	10.5
T-1220 2,000 mg/kg	Male	16	148	129	135	143	129	136	132	4.8	4.1	4.5	3.8	3.8	3.6	3.8	10.8	10.4	12.0	10.8	10.4	10.8	10.6
		17	143	129	135	141	130	132	130	4.1	4.0	4.5	4.0	4.0	3.7	4.2	11.5	10.3	11.4	10.1	10.9	10.4	10.1
		18	141	134	135	139	129	127	124	4.6	4.3	4.0	4.6	4.6	5.3	4.8	11.3	10.3	10.7	10.6	10.5	10.3	10.3
	Female	19	136	131	140	139	123	125	124	4.5	3.9	4.5	4.4	4.1	4.2	3.9	11.9	10.7	11.4	11.1	11.2	10.3	10.7
		Mean	142	131	136	141	128	130	128	4.5	4.1	4.4	4.2	4.1	4.2	4.2	11.4	10.4	11.4	10.7	10.8	10.5	10.4
		20	141	126	138	143	128	132	118	4.5	4.2	4.2	5.1	4.5	5.0	5.1	10.8	10.9	11.8	11.1	11.0	10.6	10.5
21	145	139	135	141	128	129	121	4.2	4.2	5.2	4.2	4.3	3.9	4.2	11.3	10.8	10.9	10.4	11.1	10.3	9.9		
22	132	131	135	143	129	127	121	4.0	3.9	4.2	4.2	4.2	4.0	3.8	4.2	11.6	12.2	11.7	11.3	11.1	10.8	10.8	
Mean	139	132	136	142	128	129	120	4.2	4.1	4.5	4.5	4.1	4.2	4.5	11.2	11.3	11.5	10.9	11.1	10.6	10.4		
ABPC 2,000 mg/kg	Male	24	132	129	133	139	130	125	121	4.5	3.8	4.0	4.2	4.2	4.0	4.4	12.1	12.0	11.8	11.5	11.3	10.3	10.6
		26	145	135	135	139	135	134	126	4.8	4.3	4.9	4.4	4.8	4.4	4.2	11.9	10.3	11.6	10.6	11.2	10.9	11.1
		Mean	139	132	134	139	133	130	124	4.7	4.1	4.5	4.3	4.5	4.2	4.3	12.0	11.2	11.7	11.1	11.3	10.6	10.9
	Female	27	134	136	133	139	125	124	124	4.1	4.2	4.8	4.7	4.7	4.7	4.7	10.6	9.3	11.2	10.0	10.2	9.2	9.9
		28	139	139	138	141	127	127	121	4.8	3.9	4.4	4.3	3.9	4.0	3.7	11.3	10.2	10.9	11.0	11.1	10.3	10.1
		29	136	136	135	139	135	138	124	4.8	4.0	4.1	4.1	4.5	4.0	3.9	11.6	10.3	11.6	10.8	11.6	10.9	10.6
Mean	136	137	135	140	129	130	123	4.6	4.0	4.4	4.4	4.4	4.2	4.1	11.2	9.9	11.2	10.6	11.0	10.1	10.2		
T-1220 ABPC ABPC	12*	136	131	133	139				4.6	4.2	3.8	4.3				11.1	10.6	11.4	9.3				
	23**	139	127	138					4.4	3.9	4.6					11.4	10.7	11.4					
	25*	141	131	135	141				4.5	3.9	4.5	4.6				11.4	10.0	11.4	10.5				

\* sacrificed on day 94 \*\* died on day 68

Table 6-6 Biochemical examinations in beagle dogs treated intravenously with T-1220 for 6 months

Exp. group	Sex	Dog No.	Cl (mEq/l)						Glucose (mg/dl)						PSP (%) 6 months	BSP (%) 6 months		
			Time in months						Time in months									
			0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4			5	6
Control (saline)	Male	1	118	115	119	117	127	115	111	84	84	82	93	75	86	93	0.3	4.8
		2	111	113	117	120	120	115	113	72	77	95	72	82	94	86	0.3	5.5
		3	122	114	117	119	118	116	114	78	81	93	76	80	83	100	0.4	3.8
	Mean	117	114	118	119	122	115	113	78	81	90	80	79	88	93	0.3	4.7	
	Female	4	119	112	117	119	115	113	113	83	73	88	80	88	90	95	0.5	9.5
		5	119	111	118	120	118	114	113	82	89	84	78	81	80	92	0.6	5.5
Mean	119	112	118	120	117	114	113	83	81	86	79	85	85	94	0.6	7.5		
T-1220 500 mg/kg	Male	6	122	119	121	122	121	119	116	85	91	91	86	96	95	109	0.2	4.8
		7	118	112	116	120	122	116	114	83	84	85	78	82	82	81	0.5	5.5
		8	119	114	113	122	121	116	117	80	88	87	76	78	80	93	0.4	4.7
	Mean	120	115	117	121	121	117	116	83	88	88	80	85	86	94	0.4	5.0	
	Female	9	115	112	117	120	114	115	114	78	77	88	82	74	90	86	0.3	6.3
		10	114	113	119	118	114	113	114	78	87	78	74	72	78	80	0.4	7.0
Mean	115	113	118	119	114	114	114	78	82	83	78	73	84	83	0.4	6.7		
T-1220 1,000 mg/kg	Male	11	114	116	116	117	119	114	114	84	100	86	78	74	82	78	0.6	6.6
		13	115	114	113	124	122	118	117	94	92	80	76	87	83	100	0.4	4.0
		Mean	115	115	115	121	121	116	116	89	96	83	77	81	83	89	0.5	5.3
	Female	14	113	119	115	121	112	114	113	82	97	90	88	85	89	86	0.4	5.0
		15	114	119	117	120	119	114	116	82	79	75	88	79	81	78	0.4	5.0
	Mean	114	119	116	121	116	114	115	82	88	83	88	82	85	82	0.4	5.0	
T-1220 2,000mg/kg	Male	16	112	117	116	122	114	114	113	82	86	84	100	82	79	100	0.3	5.0
		17	117	117	118	122	116	114	112	81	87	80	83	76	78	86	0.4	4.5
		18	114	114	118	119	115	113	113	89	79	100	92	78	96	93	0.3	4.3
	Mean	19	119	111	121	123	119	115	116	73	84	82	94	78	83	91	0.4	5.1
		20	116	115	118	122	116	114	114	81	84	87	92	79	84	93	0.4	4.7
	Female	21	113	115	115	117	118	114	112	84	78	81	80	83	83	78	0.5	6.3
22		112	116	119	121	120	115	114	91	88	87	82	74	92	97	0.4	4.1	
Mean	114	116	117	120	112	114	112	83	78	85	92	84	82	100	0.4	5.8		
ABPC 2,000 mg/kg	Male	24	114	116	117	119	117	114	113	86	81	84	85	80	86	92	0.4	5.4
		26	112	117	120	120	117	115	113	101	108	100	80	81	92	93	0.3	3.3
		Mean	116	116	118	119	119	114	112	111	94	92	86	82	93	98	0.4	5.8
	Female	27	114	117	119	120	118	115	113	106	101	96	83	82	93	96	0.4	4.6
		28	117	111	118	124	120	116	117	95	77	89	86	77	82	91	0.3	5.8
	Mean	115	117	117	123	123	117	117	87	80	90	96	78	82	88	0.2	5.5	
29	118	115	118	122	116	116	118	89	95	88	86	80	85	87	0.3	4.9		
Mean	117	114	118	123	120	116	117	90	84	89	89	78	86	89	0.3	5.4		
T-1220	Male	12*	114	116	121	122												
ABPC	Male	23**	113	114	120													
ABPC	Male	25*	120	119	120	124												

PSP %: Serum concentration in peripheral blood at 30min. after injection of PSP 3 mg/kg

BSP %: Serum concentration in peripheral blood at 30min. after injection of BSP 5 mg/kg

\* sacrificed on day 94

\*\* died on day 68

Table 7 Evaluation of gross local reactions of injected site with 6 different scores in beagle dogs treated intravenously with T-1220 for 6 months

Group	Dog	Total score of four legs						Average score/dog	
		1	2	3	4	5	6		7
Control (saline)		4	3	5	4	3	—	—	3.80
T-1220 500 mg/kg		4	5	3	5	3	—	—	4.00
T-1220 1,000 mg/kg		5	d.	3	5	4	—	—	4.25
T-1220 2,000 mg/kg		4	3	5	4	6	5	5	4.57
ABPC 2,000 mg/kg		d.	14	d.	11	7	14	8	10.80

d. death

## 2. 体重の変化と摂餌量

体重では Fig. 1 に示すように、各投与群の雌雄とも発育におよぼす影響は認められなかった。摂餌量では、投与期間中食べ残しはみられず、食欲は良好であった。

## 3. 尿検査 (Table 4-1, 4-2)

T-1220 投与群では、2,000 mg/kg 投与の雌 1 例 (No. 21) に、6 カ月後の検査で軽度の尿蛋白の出現をみた以外、検体投与に起因すると思われる明瞭な異常を認めなかった。ABPC 2,000 mg/kg 投与群では、雄 1 例 (No. 26)、雌 2 例 (No. 27, No. 29) に軽度の尿蛋白の出現がみられた。

## 4. 血液学的検査 (Table 5-1, 5-2, 5-3, 5-4, 5-5, 5-6)

T-1220 投与群では、2,000 mg/kg 投与雄の 1 例 (No. 18) にのみ、投与 2 カ月以後の検査で、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少傾向がみられた。この例の白血球数には著しい変化がなかった。他の各検査項目には、各投与群とも検体投与に起因する異常が認められなかった。

## 5. 血液化学検査 (Table 6-1, 6-2, 6-3, 6-4, 6-5, 6-6)

T-1220 では、2,000 mg/kg 投与の雄 1 例 (No. 18) の、投与 2 カ月以降の検査で、軽度の LDH 上昇がみられた。また、No. 16 (雄) は投与 6 カ月後の検査のみ LDH 上昇を示した。ABPC 2,000 mg/kg 投与群では、1 カ月後の検査で、雌雄全例に GPT の軽度上昇が認められたが、2 カ月以後の検査では回復していた。また、2 カ月後の検査の雌雄全例には LDH の軽度上昇が認められ、一部の例ではこの変化が投与 4 カ月後まで持続した。他の各検査項目には、各投与群とも検体投与に起因すると思われる異常が認められなかった。

## 6. 剖検所見

剖検時の肉眼的観察では、T-1220 各投与群とも異常が認められなかった。ただ脾臓の辺縁部に限局した軽度のうっ血と肥大が、対照群を含む各投与群に散発的に認

められた。四肢の投与部位の血管および周囲組織の変化 (Photo. 1, 2, 3, 4) を、Table 2 の基準に従って肉眼的に比較した結果を Table 7 に示す。T-1220 各投与群の投与部位の障害は投与量に比例して若干強くなる傾向はあるものの、2,000 mg/kg 投与での結果を T-1220 と ABPC で比較すると、T-1220 の投与局所に対する障害作用は ABPC よりも明らかに弱いという結果が得られた。これは、投与期間中、投与部位の触診で得た印象と一致するものであった。

## 7. 臓器重量 (Table 8) と臓器重量体重比 (Table 9)

T-1220 投与群では、2,000 mg/kg 投与雄 1 例 (No. 18) の肝および脾の軽度重量増加と、雌 1 例 (No. 22) の脾の軽度重量増加があった以外、異常が認められなかった。ABPC 2,000 mg/kg 投与では、雄 1 例 (No. 26) に軽度の肝重量増加がみられた。

## 8. 組織学的検査

Table 10 に示すように、T-1220 投与群では、脾に限局した赤脾髄のうっ血が投与量と無関係に散発的に認められたほか、2,000 mg/kg 投与の 2 例 (No. 18, 19) に巨核球の増加があり (Photo. 5)、脾での髄外造血を示していた。前肢投与部位の組織学的所見では、連続投与の影響によると思われる血管周囲の線維増加や炎症反応が、対照群を含めた各投与群に認められた。他の諸臓器には、検体投与に起因すると思われる異常がみられなかった (Photo. 6, 7, 8, 9)。ABPC 投与群でも、脾の巨核球増加や投与部位の障害は、同様に現われていた。投与部位の血管周囲の線維増加は、ABPC の方が T-1220 よりも強かった。また、ABPC 投与の 1 例 (No. 29 雌) の腎遠位尿細管上皮には、水腫変性 (Photo 10) が認められた。

## 9. 血中濃度に及ぼす影響

Fig. 2 に T-1220, ABPC 2,000 mg/kg 投与の雄 3 例を使用した初回投与と最終投与における血中濃度の変化を示した。6 カ月間連続投与での最終投与血中濃度と、

Table 8 Organ weight in beagle dogs treated

Exp. group	Sex	Dog No.	Final B. W. (kg)	Brain (g)	Heart (g)	Lung (g)	Kidney		Liver (g)	Spleen (g)
							left (g)	right (g)		
Control (saline)	Male	1	10.0	63	79	68	29.0	27.0	291	26.0
		2	10.5	80	85	70	28.5	26.0	313	30.0
		3	11.5	74	79	83	25.0	25.0	310	30.0
	Mean	10.7	72	81	74	27.5	26.0	305	28.7	
	Female	4	10.0	80	62	58	18.0	16.0	264	22.0
		5	9.0	96	77	70	24.0	24.0	297	31.0
Mean	9.5	88	70	64	21.0	20.0	281	26.5		
T-1220 500 mg/kg	Male	6	9.5	74	72	69	20.5	21.5	293	27.0
		7	11.5	78	95	93	26.0	24.0	285	33.0
		8	10.5	73	102	69	26.0	25.0	333	22.0
	Mean	10.5	75	90	77	24.2	23.5	304	27.3	
	Female	9	9.5	79	70	68	19.0	20.0	268	32.0
		10	10.0	82	78	80	20.0	20.0	237	40.0
Mean	9.8	81	74	74	19.5	20.0	253	36.0		
T-1220 1,000 mg/kg	Male	11	13.5	85	100	92	31.0	31.0	350	35.0
		13	11.7	80	102	113	24.0	25.0	285	36.0
		Mean	12.6	83	101	103	28.0	28.0	318	36.0
	Female	14	9.0	81	76	70	25.0	22.0	290	28.0
		15	8.0	74	69	61	19.0	20.0	212	24.0
	Mean	8.5	78	73	66	22.0	21.0	251	26.0	
T-1220 2,000 mg/kg	Male	16	10.5	76	100	83	24.0	30.0	248	29.0
		17	10.5	91	100	98	32.0	30.0	294	24.0
		18	10.0	87	100	90	28.0	31.0	394	67.0
		19	10.5	75	92	100	20.0	21.0	350	25.0
	Mean	10.4	82	98	93	26.0	28.0	322	36.3	
	Female	20	9.5	70	67	55	23.0	19.0	257	21.0
		21	9.5	75	74	60	21.0	22.0	284	24.0
		22	10.0	85	78	77	24.0	22.0	268	78.0
Mean		9.7	77	73	64	22.6	21.0	270	41.0	
ABPC 2,000 mg/kg	Male	24	10.5	67	80	79	31.0	31.0	350	28.0
		26	10.5	82	82	80	26.0	26.0	403	22.0
		Mean	10.5	75	81	80	28.5	28.5	377	25.0
	Female	27	10.1	83	78	79	27.0	27.0	321	30.0
		28	9.0	70	80	75	24.0	25.0	294	28.0
		29	8.5	72	64	74	19.0	20.0	281	30.0
Mean	9.2	75	74	76	23.3	24.0	299	29.3		
T-1220 1,000mg/kg	Male	12*	9.8	82	90	88	24.0	24.0	327	202.0
ABPC 2,000mg/kg	Male	23**	11.2	62	103	95	29.0	30.0	532	67.0
ABPC 2,000mg/kg	Male	25*	9.5	90	80	90	32.0	32.0	409	77.0

\* sacrificed on day 94

\*\* died on day 68

intravenously with T-1220 for 6 months

Pancreas (g)	Adrenals (g)	Thymus (g)	Thyroids (g)	Submax. glands (g)	Ovaries (g)	Testis	
						left (g)	right (g)
23.0	0.96	4.51	0.68	14.00		6.97	6.46
29.0	0.50	2.40	0.60	12.79		4.10	3.81
23.0	1.28	—	0.76	15.57		9.70	9.93
25.0	0.91	3.46	0.68	14.12		6.92	6.73
26.0	2.10	5.14	0.85	9.00	0.97		
26.0	1.71	2.40	0.75	12.32	1.35		
26.0	1.91	3.77	0.80	10.66	1.16		
22.0	1.09	2.69	0.41	14.01		6.60	6.58
27.0	1.18	3.77	0.48	14.77		8.04	8.07
32.0	1.69	7.81	0.91	12.07		7.99	8.15
27.0	1.32	4.76	0.60	13.62		7.54	7.60
23.0	1.27	5.43	0.52	7.41	0.67		
25.0	1.75	7.00	0.94	4.99	0.76		
24.0	1.51	6.22	0.73	6.20	0.72		
28.0	1.42	8.30	0.60	12.97		7.65	7.29
30.0	1.57	6.71	1.00	12.00		8.18	8.11
29.0	1.50	7.51	0.80	12.49		7.92	7.70
24.0	1.31	7.67	0.45	8.02	0.52		
25.0	1.07	4.27	0.89	8.92	0.50		
24.5	1.19	5.97	0.67	8.47	0.51		
24.0	1.50	7.73	0.64	10.68		9.10	8.01
26.0	1.60	11.11	0.80	11.71		8.78	7.36
27.0	1.96	5.32	1.22	14.30		6.95	7.49
33.0	1.19	2.51	0.95	15.40		7.70	7.02
27.5	1.56	6.67	0.90	13.02		8.13	7.47
27.0	1.43	7.00	0.58	12.50	0.93		
22.0	1.48	9.70	0.77	9.65	1.85		
26.0	1.49	11.35	1.00	12.59	0.81		
25.0	1.47	9.35	0.78	11.58	1.20		
27.0	1.53	12.70	0.71	12.65		6.93	6.16
34.0	1.29	14.00	0.61	14.32		11.01	10.94
30.5	1.41	13.35	0.66	13.49		8.97	8.55
30.0	1.18	13.66	1.12	12.85	0.74		
27.0	1.41	7.16	0.76	11.74	0.95		
22.0	0.85	8.00	0.70	11.14	0.56		
26.3	1.15	9.61	0.86	11.91	0.75		
24.0	1.10	3.34	0.69	12.00		10.00	10.00
16.0	1.16	7.00	0.86	18.05		7.40	7.16
22.0	1.57	2.10	0.71	9.00		10.00	9.00

Table 9 Relative organ weight per 100 g body weight in beagle dogs

Exp. group	Sex	Dog No.	Kidney						
			Brain	Heart	Lung	left	right	Liver	Spleen
Control (saline)	Male	1	0.63	0.79	0.68	0.29	0.27	2.91	0.26
		2	0.76	0.81	0.67	0.27	0.25	2.98	0.29
		3	0.64	0.68	0.72	0.22	0.22	2.70	0.26
	Female	Mean	0.68	0.76	0.69	0.26	0.25	2.86	0.27
		4	0.80	0.62	0.58	0.18	0.16	2.64	0.22
		5	1.07	0.86	0.78	0.27	0.27	3.30	0.34
Mean	0.94	0.74	0.68	0.23	0.22	2.97	0.28		
T-1220 500 mg/kg	Male	6	0.78	0.76	0.73	0.22	0.23	3.08	0.28
		7	0.68	0.83	0.81	0.23	0.21	2.48	0.29
		8	0.70	0.97	0.66	0.25	0.24	3.17	0.21
	Female	Mean	0.72	0.85	0.73	0.23	0.23	2.91	0.26
		9	0.83	0.74	0.72	0.20	0.21	2.82	0.34
		10	0.82	0.78	0.80	0.20	0.20	2.37	0.40
Mean	0.83	0.76	0.76	0.20	0.21	2.60	0.37		
T-1220 1,000 mg/kg	Male	11	0.63	0.74	0.68	0.23	0.23	2.59	0.26
		13	0.68	0.87	0.97	0.21	0.21	2.44	0.31
		Mean	0.66	0.81	0.83	0.22	0.22	2.52	0.29
	Female	14	0.90	0.84	0.78	0.28	0.24	3.22	0.31
		15	0.93	0.86	0.76	0.24	0.25	2.65	0.30
		Mean	0.92	0.85	0.77	0.26	0.25	2.94	0.31
T-1220 2,000 mg/kg	Male	16	0.72	0.95	0.79	0.23	0.29	2.36	0.28
		17	0.87	0.95	0.93	0.31	0.29	2.80	0.23
		18	0.87	1.00	0.90	0.28	0.31	3.94	0.67
	Female	19	0.71	0.88	0.95	0.19	0.20	3.33	0.24
		Mean	0.79	0.95	0.89	0.25	0.27	3.11	0.36
		20	0.74	0.71	0.58	0.24	0.20	2.71	0.22
Female	21	0.79	0.78	0.63	0.22	0.23	2.99	0.25	
	22	0.85	0.78	0.77	0.24	0.22	2.68	0.78	
	Mean	0.79	0.76	0.66	0.23	0.22	2.80	0.42	
ABPC 2,000 mg/kg	Male	24	0.64	0.76	0.75	0.30	0.30	3.33	0.27
		26	0.78	0.78	0.76	0.25	0.25	3.84	0.21
		Mean	0.71	0.77	0.76	0.28	0.28	3.59	0.24
	Female	27	0.82	0.77	0.78	0.27	0.27	3.18	0.30
		28	0.78	0.89	0.83	0.27	0.28	3.27	0.31
		29	0.85	0.75	0.87	0.22	0.24	3.31	0.35
Mean	0.82	0.80	0.83	0.25	0.26	3.25	0.32		
T-1220 1,000 mg/kg	Male	12*	0.84	0.92	0.90	0.25	0.25	3.34	2.06
ABPC 2,000 mg/kg	Male	23**	0.55	0.92	0.85	0.26	0.27	4.75	0.60
ABPC 2,000 mg/kg	Male	25*	0.95	0.84	0.95	0.34	0.34	4.31	0.81

\* sacrificed on day 94

\*\* died on day 68

treated intravenously with T-1220 for 6 months

(g %)

Pancreas	Adrenals	Thymus	Thyroids	Submax. glands	Ovaries	Testis	
						left	right
0.23	0.01	0.05	0.01	0.14		0.07	0.06
0.28	0.01	0.02	0.01	0.12		0.04	0.04
0.20	0.01	—	0.01	0.14		0.08	0.09
0.24	0.01	0.04	0.01	0.13		0.06	0.06
0.26	0.02	0.05	0.01	0.09	0.01		
0.29	0.02	0.03	0.01	0.14	0.02		
0.28	0.02	0.04	0.01	0.12	0.02		
0.23	0.01	0.03	0.01	0.15		0.07	0.07
0.24	0.01	0.03	0.01	0.13		0.07	0.07
0.31	0.02	0.07	0.01	0.12		0.08	0.08
0.26	0.01	0.04	0.01	0.13		0.07	0.07
0.24	0.01	0.06	0.01	0.08	0.01		
0.25	0.02	0.07	0.01	0.05	0.01		
0.25	0.02	0.07	0.01	0.07	0.01		
0.21	0.01	0.06	0.01	0.10		0.06	0.05
0.26	0.01	0.06	0.01	0.10		0.07	0.07
0.24	0.01	0.06	0.01	0.10		0.07	0.06
0.27	0.02	0.09	0.01	0.09	0.01		
0.31	0.01	0.05	0.01	0.11	0.01		
0.29	0.02	0.07	0.01	0.10	0.01		
0.23	0.01	0.07	0.01	0.10		0.09	0.08
0.25	0.02	0.11	0.01	0.11		0.08	0.07
0.27	0.02	0.05	0.01	0.14		0.07	0.08
0.31	0.01	0.02	0.01	0.15		0.07	0.07
0.27	0.02	0.06	0.01	0.13		0.08	0.08
0.28	0.02	0.07	0.01	0.13	0.01		
0.23	0.02	0.10	0.01	0.10	0.02		
0.26	0.02	0.11	0.01	0.13	0.01		
0.26	0.02	0.09	0.01	0.12	0.01		
0.26	0.02	0.12	0.01	0.12		0.07	0.06
0.32	0.01	0.13	0.01	0.14		0.11	0.10
0.29	0.02	0.13	0.01	0.13		0.09	0.08
0.30	0.01	0.14	0.01	0.13	0.01		
0.30	0.02	0.08	0.01	0.13	0.01		
0.26	0.01	0.09	0.01	0.13	0.01		
0.29	0.01	0.10	0.01	0.13	0.01		
0.25	0.01	0.03	0.01	0.12		0.10	0.10
0.14	0.01	0.06	0.01	0.16		0.07	0.06
0.23	0.02	0.02	0.01	0.10		0.11	0.10

Table 10 Histological observation in beagle dogs treated intravenously with T-1220 for 6 months

Exp. group Dog No. Sex	Control (saline)					T-1220 1,000 mg/kg					T-1220 2,000 mg/kg					ABPC 2,000 mg/kg										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	24	26	27	28	29
	M	M	M	F	F	M	M	M	F	F	M	M	F	F	M	M	M	M	F	F	F	M	M	F	F	F
Kidney																										
Hydropic degeneration of the epithelium of the distal tubule	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Degenerative cellular debris within the distal tubular lumen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Injected site																										
Hemorrhage in the subcutaneous connective tissue	##	-	##	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	##	-	+	+	-	-	-	-	+	-		
Exudative inflammation in the subcutaneous connective tissue	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	##	-	-	-	-	+	-		
Hemosiderosis in the subcutaneous connective tissue	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-		
Fibrosis surrounding the blood vessel	-	+	-	+	-	+	+	-	+	-	##	-	-	+	-	-	-	##	-	-	-	-	##	+		
Cell infiltration and fibrosis of the wall of the blood vessel	-	-	-	+	-	-	+	-	-	##	##	##	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+		
Coagulated blood or thrombus within the blood vessel	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	##	-		
Spleen																										
Focal congestion in the red pulp	-	-	-	+	+	##	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	##	-	-	-	-	+	##		
Increase of megakaryocyte	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+	-	##	-	##	##	##	##	+		
Testis																										
Reduction of spermatogenesis	-	##	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

No significant changes were seen in brain, hypophysis, heart, lung, liver, thyroids, thymus, submaxillary glands, adrenals, pancreas, stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, uterus, ovaries, urinary bladder, mesentery lymph nodes, skeletal muscle and bone marrow.



Photo. 1 The injection site (V. mediana) from a beagle dog given T-1220 at 2,000 mg/kg with intravenous injection for 6 months (No. 20, female). This change was equivalent to score 2.

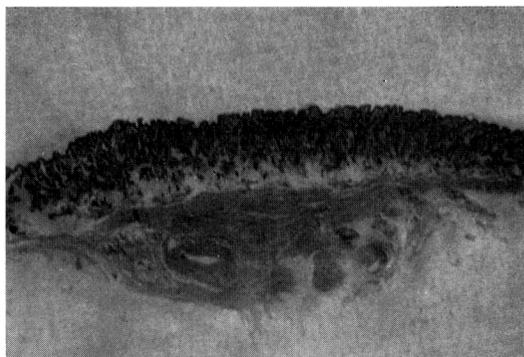


Photo. 2 The histological observation of the same site (Photo. 1). Cross section of V. mediana. There is moderate change.  $\times 8$ , H. E. staining.

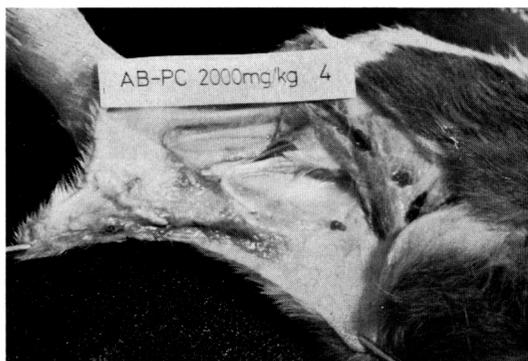


Photo. 3 The injection site (V. saphena) from a beagle dog given AB-PC at 2,000 mg/kg with intravenous injection for 6 months (No. 26, male). This change was equivalent to score 4.

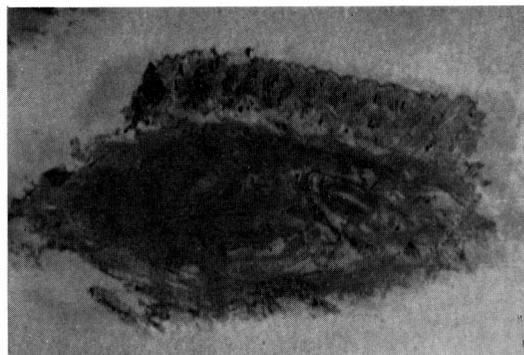


Photo. 4 The histological observation of the same site (Photo. 3). Cross section of V. saphena. There observed remarkable fibrosis and inflammation.  $\times 8$ , H. E. staining.

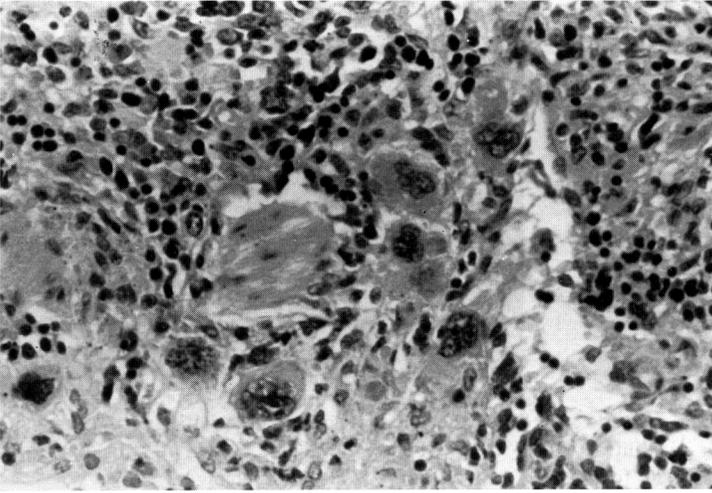


Photo. 5 The spleen from a beagle dog given T-1220 at 2,000 mg/kg with intravenous injection for 6 months. (No. 18, male). There observed megakaryocyte in red pulp.  $\times 660$ , H. E. staining.

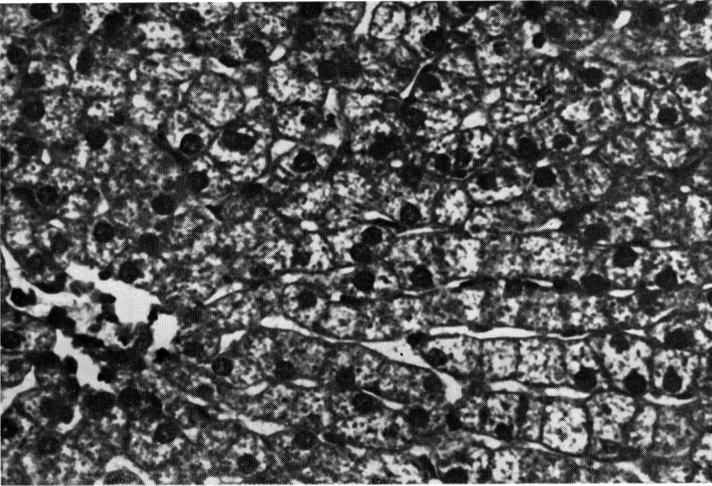


Photo. 6 The liver from a beagle dog given T-1220 at 2,000 mg/kg with intravenous injection for 6 months. (No. 22, female). No significant changes.  $\times 660$ , H. E. staining.

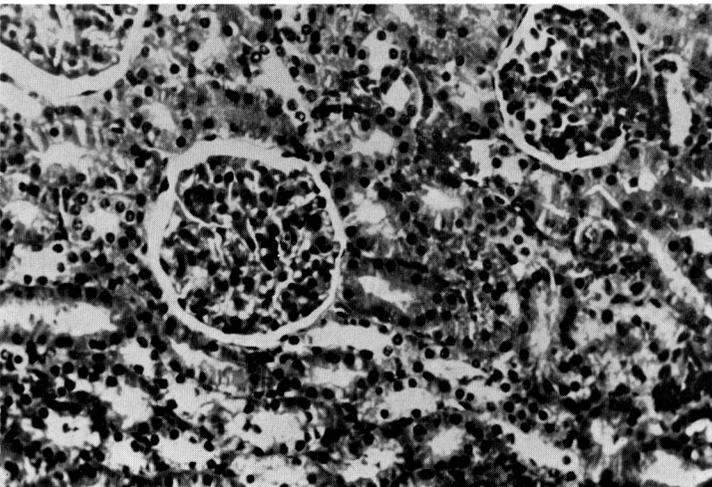


Photo. 7 The kidney from a beagle dog given T-1220 at 2,000 mg/kg with intravenous injection for 6 months. (No. 17, male). No significant changes.  $\times 330$ , H. E. staining.

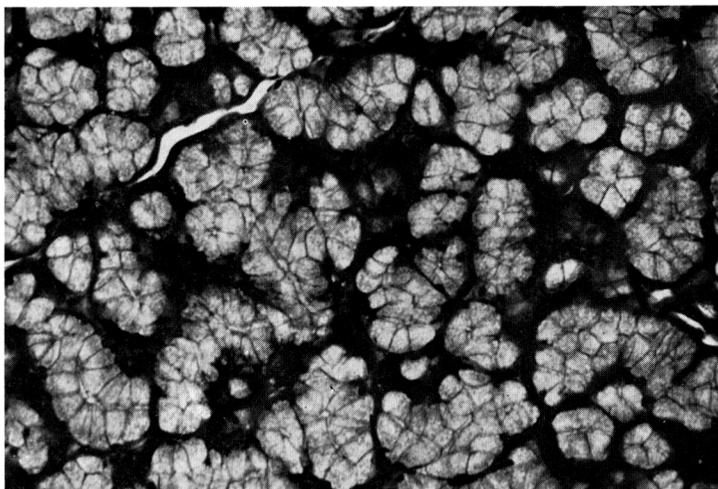


Photo. 8 The submaxillary gland from a beagle dog given T-1220 at 2,000 mg/kg with intravenous injection for 6 months (No. 19, male). No significant changes.  $\times 330$ , H. E. staining.

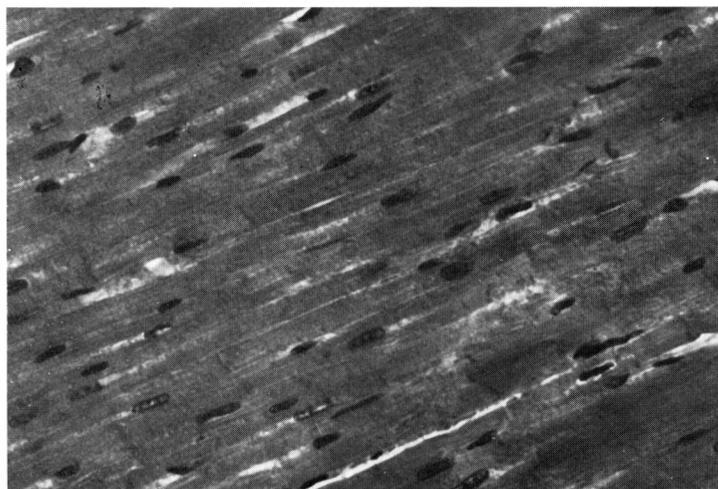


Photo. 9 The heart from a beagle dog given T-1220 at 2,000 mg/kg with intravenous injection for 6 months (No. 19, male). No significant changes.  $\times 660$ , H. E. staining.

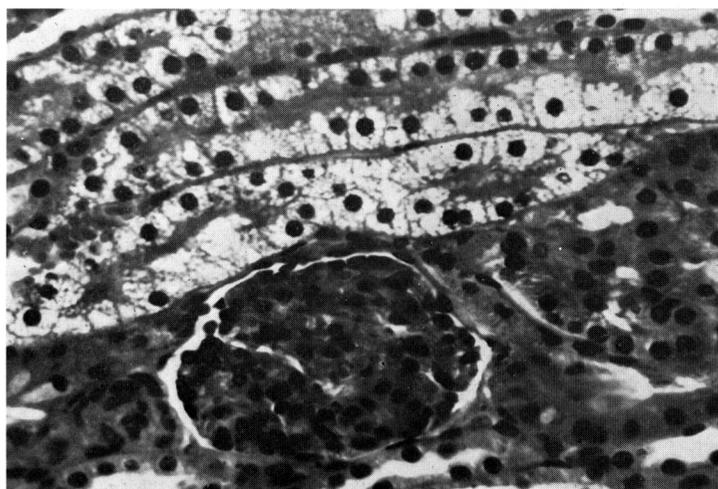


Photo. 10 The kidney from a beagle dog given ABPC at 2,000 mg/kg with intravenous injection for 6 months (No. 29, female). Hydropic degeneration of the distal tubular epithelium is observed.  $\times 660$ , H. E. staining.

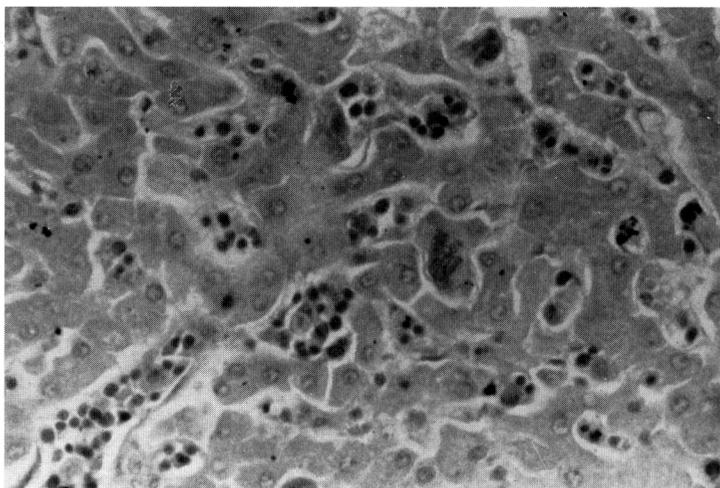


Photo. 11 The liver from a beagle dog given T-1220 at 1,000 mg/kg with intravenous injection (No. 12, male: sacrificed on day 94). Extramedullary hematopoiesis is observed.  $\times 660$ , H. E. staining.

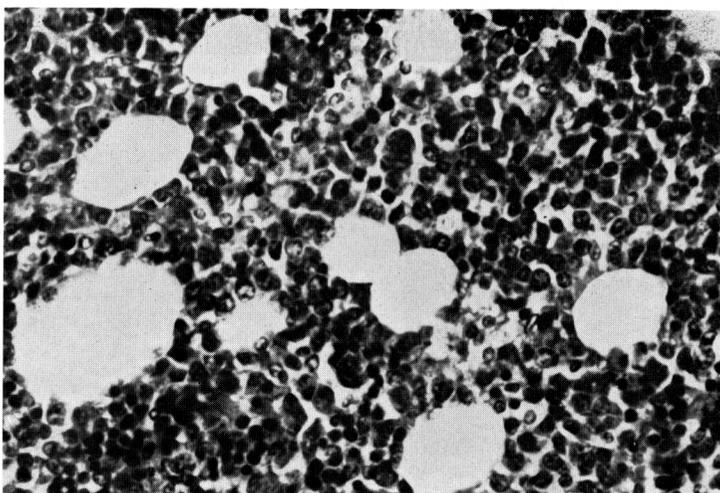
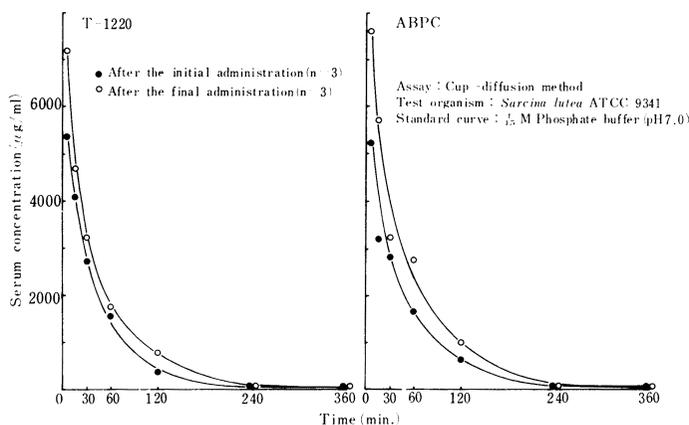


Photo. 12 The bone marrow from a beagle dog given T-1220 at 1,000 mg/kg with intravenous injection (No. 12, male: sacrificed on day 94). Abundant cells are seen.  $\times 660$ , H. E. staining.

Fig. 2 Serum concentration of T-1220 and ABPC at the initial and final administration of chronic toxicity for 6 months (2,000 mg/kg i. v.)



初回投与血中濃度の間に差は認められなかった。

### III. 総括と考察

T-1220 の静脈内投与での安全性をビーグル犬6カ月間投与で検討した。投与後、2,000 mg/kg 投与群で、嘔吐、軟便、流涎などの症状がみられたものの、発育に対する抑制は認められなかった。T-1220 の投与局所の障害は、連続投与による静脈硬化は避けられないにしても、血管および血管周囲組織に与える障害作用や血栓の形成の程度は、対照薬のABPC投与群よりも明らかに少なかった。T-1220 2,000 mg/kg 投与の7例は、全例6カ月間の連続投与に耐えたが、1,000 mg/kg 投与の5例中1例 (No. 12 雄)と、ABPC 2,000 mg/kg 投与の7例中2例 (No. 23 雄, No. 25 雄)は、投与期間中に死亡または激しい衰弱のため屠殺した。これら3例に共通した変化は、高度の貧血、脾の腫大、LDH の上昇および肝の肥大であり、また、No. 12 と No. 23 では高度の腸管出血が認められた。組織学的には、脾と肝に髄外造血がみられたが (Photo. 11)、骨髄は富細胞性であり (Photo. 12)、腸管からの持続的出血による脾、肝の髄外造血と考えられる。

また、肝には組織学的な異常がなく、LDH の上昇は溶血性貧血に起因する変化と思われた。これら途中死亡例にみられた所見を、6カ月間投与の生存例に対比して結果をみた場合、T-1220 2,000 mg/kg 投与の1例 (No. 18雄)に、軽度ではあるが、死亡例との共通点が見られた。この例では、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少、LDH の軽度上昇、肝重量、脾重量の軽度増加があった。組織学的には、脾に髄外造血があるにもかかわらず、骨髄は富細胞性であり、肝には異常がないこ

とから、溶血や持続的な出血 (多分腸管からの) による変化と考えられる。

これらのことから、T-1220 のビーグル犬静脈内大量投与での毒性は、腸管からの漏出性出血と溶血であり、これが貧血、脾腫、髄外造血あるいはLDH 上昇として表現されたものと考えられる。このT-1220 投与に起因すると考えられる一連の異常は、2,000 mg/kg 投与生存例のうち、前述のNo. 18 (雄) 以外にも、例えばNo. 22 (雌) の脾の軽度重量増加やNo. 19 (雄) の脾の巨核球増加の所見のように、部分的に軽度の変化をうかがわせる例もあった。1,000 mg/kg 投与の生存例では、T-1220 の毒性による異常をまったく認めなかったが、T-1220 投与によると思われる高度の変化を示した1例 (No. 12雄) の途中屠殺例があった。500 mg/kg 投与群には異常を認めなかった。対照薬として使用したABPC 2,000 mg/kg 投与群では、7例中2例 (雄) の死亡または屠殺例に、T-1220 と同様の変化を認めた。両検体とも、死亡例はすべて雄であり、生存例でも雄に対する毒性が若干強い傾向があった。

以上の結果から、本実験におけるT-1220 の最大無作用量は、途中死亡例あるいは屠殺例がなく、すべての検査項目に異常を認めない最大量として判断すると、雄では500 mg/kg であり、雌では1,000 mg/kg であった。

### 結 論

T-1220 2,000 mg/kg, 1,000 mg/kg, 500 mg/kg をビーグル犬に6カ月間静脈内投与し、その安全性をABPC 2,000 mg/kg と比較検討し、次の結果を得た。

1) T-1220 1,000 mg/kg 投与5例中1例 (雄) とABPC 2,000 mg/kg 投与7例中2例 (雄) が死亡した。

- 2) 6カ月生存例では、発育に異常がみられなかった。
- 3) T-1220 2,000mg/kg 投与7例中1例(雄)に、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少、LDHの軽度上昇、脾と肝の軽度重量増加がみられた。
- 4) 組織学的には、T-1220 2,000mg/kg 投与群の脾臓に巨核球の増加がみられた。
- 5) T-1220の投与局所の障害はABPCよりも軽度であった。
- 6) 本実験における最大無作用量は、雌1,000mg/kg、雄500mg/kgであった。

### 謝 辞

本実験の遂行にあたり、組織標本の観察、診断と校閲を賜った金沢大学医学部第2病理学教室、太田五六教授に深甚なる感謝の意を表します。また、実験に協力を頂いた当研究所、中田弘子、大森雅春、荒井博敏、池上輝久、中田吉孝、中村昌三、岡野悦子、稲場淳子の各氏に感謝します。

### 文 献

- 1) 高井 明, 米田豊昭, 中田弘子, 正谷博之, 室田恒夫, 柴田哲夫, 中村昌三, 河村泰仁, 佐藤 盛: T-1220の毒性試験(第1報) マウス, ラット, イヌ, サルにおける急性毒性試験。Chemotherapy 25(5): 816~828, 1977
- 2) 高井 明, 米田豊昭, 中田弘子, 正谷博之, 柴田哲夫, 河村泰仁, 佐藤 盛: T-1220の毒性試験(第2報) ラット腹腔内投与における亜急性, 慢性毒性試験。Chemotherapy 25(5): 829~856, 1977
- 3) 高井 明, 米田豊昭, 正谷博之, 柴田哲夫, 河村泰仁, 佐藤 盛, 中田弘子, 稲場淳子: T-1220の毒性試験(第3報) ラット静脈内投与における亜急性毒性試験。Chemotherapy 25(5): 857~868, 1977
- 4) 高井 明, 米田豊昭, 河村泰仁, 柴田哲夫, 正谷博之, 佐藤 盛: T-1220の毒性試験(第4報) ビーグル犬筋注における亜急性毒性試験。Chemotherapy 25(5): 869~883, 1977

## TOXICITY TESTS OF T-1220 (V): CHRONIC TOXICITY IN BEAGLE DOGS WITH THE INTRAVENOUS ADMINISTRATION

AKIRA TAKAI, TOYOAKI YONEDA, YASUHIRO KAWAMURA,  
HIROYUKI MASATANI, TETSUO SHIBATA and SHIGERU SATO  
Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.

The chronic toxicity of T-1220 was tested in beagle dogs using the intravenous administration, and compared with that of aminobenzylpenicillin (ABPC). Dogs were administered in daily intravenous doses of T-1220 for 6 months at 500, 1,000 and 2,000 mg/kg. ABPC was used at 2,000 mg/kg. Control dogs were treated with physiological saline.

The results are as follows.

- 1) 1 (male) out of 5 dogs of T-1220 at 1,000 mg/kg and 2 (male) out of 7 dogs of ABPC died or were killed because of debility during the experimental period.
- 2) The significant change of body weight was not seen in all dogs alive.
- 3) In 1 (male) out of 7 dogs of T-1220 at 2,000 mg/kg, decreases of RBC, hemoglobin and hematocrit values, increase of LDH value and slight increases of kidney and liver weights were observed.
- 4) The megakaryocyte of spleen increased, histologically, in dogs treated with T-1220 at 2,000 mg/kg.
- 5) The injury of injection site of T-1220 was milder than that of ABPC.
- 6) The maximum safety dose of intravenous administration of T-1220 to dogs estimated to be 500 mg/kg in male and 1,000 mg/kg in female.