

## 6059-S のイヌにおける亜急性毒性試験

小林文彦・松浦 稔・長谷川紀昭・吉崎敏夫・原田喜男

塩野義製薬株式会社研究所

Oxacephem 系抗生物質 6059-S の 400, 800 および 1,600 (800×2) mg/kg/日をビーグル犬 (雄 25 頭, 雌 24 頭) に 32 日間連続静脈内投与を行い, Cefazolin (CEZ) を対照薬として亜急性毒性試験を実施した。成績を要約すると, 以下のごとくである。

- 1) 一般状態: 流涎, 嘔吐, 排便動作等の中枢作用は, CEZ に比較して 6059-S では軽度であった。
- 2) 肝への影響: 6059-S および CEZ の 800 mg/kg 以上の投与で軽度な肝肥大がみられ, 電顕的にグリコーゲン野の減少をともなった滑面小胞体の軽度増加があったが, 肝単位重量当りの薬物代謝酵素活性はむしろ軽度低下を示したので, この変化は薬剤の大量投与による機能低下に対する単なる非特異的な代償性肥大と考えられる。
- 3) 腎への影響: 6059-S 800 mg/kg 以上の投与で軽度な腎肥大が生じ, 近位尿管上皮細胞で vesicle の増加, lysosome の減少, 細胞間隙の拡張および酸 phosphatase の軽度増加がみられたが, PSP 排泄ではむしろ軽度亢進があったので, この変化は腎の排泄機能亢進像であって, 6059-S には腎障害作用は無いといえる。
- 4) その他: 6059-S 投与群で, 検体の高浸透圧液大量投与を反映した摂水量の増加およびそれともなう尿量の増加, 血漿中 GPT の軽度減少, 脂質の増加, 軽度な局所刺激作用がみられたが, GPT の変化を除いては, いずれも CEZ と同程度であった。CEZ 投与群では GPT の顕著な減少を認めた。その他の検査項目については異常は認められなかった。

## 結 言

Oxacephem 系抗生物質である 6059-S は, *in vitro* で緑膿菌等のグラム陰性菌に優れた抗菌性を有し<sup>1)</sup>, *in vivo* でこれらのグラム陰性菌を含めた嫌気性菌や耐性菌に対し卓越した効果が認められている<sup>2)</sup>。また, 血中濃度の半減期は Cefazolin (CEZ) と同等ないしそれ以上長く<sup>3)</sup>, 毒性面からみると, ウサギの腎毒性作用は CEZ より弱く<sup>4)</sup>, マウスおよびラットの急性毒性も LD<sub>50</sub> 値が CEZ より高値を示し<sup>5)</sup>, サルの亜急性毒性試験でも<sup>6)</sup>, 全般的にわたって毒性の低いことが報告されている。今回, 我々は, イヌにおける亜急性毒性試験を CEZ を対照薬として実施した。

なお, 実験は 1978 年 1 月～9 月に行なった。

## 実験材料および方法

## 1. 実験動物

シオノギ油日ラボラトリー産, 生後 9～13 カ月令, 初期体重 7.15～10.65 kg の雌雄ビーグル犬 49 頭を用いた。動物は, 室温 25±1°C, 湿度 40～50% に空調された犬舎内で金属性代謝ケージに個別に収容し, 飼料は, 原則として午後 1 時に 1 日 1 回 1 頭当り固型飼料 (DB, オリエンタル酵母) 180 g を与え, 飲料水は給水容器より水道水を自由に摂取させた。

## 2. 検体

6059-S (Lot No. A04R, A05D, B03, B04, S046N, S047N, S048N) を用時注射用蒸留水に 25% (w/v) の濃度に溶解し, Sartorius membrane filter (Milipore, 0.45 μ, HA) でろ過して用いた。対照薬の Cefazolin Sodium (CEZ, 市販品) も同様に溶解した。

## 3. 投与量および投与方法

ビーグル犬に 6059-S の 100～3,000mg/kg を 1 回静注した場合の一般症状におよぼす影響を検討した結果では, 特に 2,000mg/kg 以上の投与量で投与量の増大に比例した著しい嘔吐の頻回発現と, その発現に一致して心拍数, 呼吸数および血圧の上昇が認められている<sup>7)</sup>。従って, ビーグル犬での亜急性毒性試験においては, 2,000mg/kg 以上の投与量を継続静注することは over dose であると判断されたので, 最大投与量としては 1,600mg/kg/日 (1日2分割) を選び, 以下 800 および 400mg/kg/日を設定した。

薬剤は, 小型自動ポンプ (ペリスタミン, ミツミ) を用いて 5ml/min の注入速度で動物の前腕正中皮静脈内に 32 日間の連続静注を行なった。ただし, 1,600 mg/kg 投与の場合は, 本薬の臨床的投与法に準じて 800 mg/kg を 1 日 2 回 (午前 9:00, 午後 3:00) 投与した。32 日間の投与後, 一部の動物について 28 日間の休薬試験を行ない, 検体投与による変化の回復性を検討した。なお, これらの投与量は, 予定臨床用量

40mg/kg/日のそれぞれ 10, 20 および 40 倍に相当する量である。対照薬 CEZ についても、6059-S と同様の 400, 800 および 1,600mg/kg/日の 3 投与量とし、6059-S と同様の方法で静脈内投与した。

#### 4. 検査項目

##### 1) 一般状態

中毒症状およびその他の一般状態を毎日観察し、体重測定は週 1 回定期的に行った。摂餌量および摂水量は毎日測定し、それぞれ 1 週間の平均値を算定した。また、検体投与前、投与開始後 29 日目に耳介反射を指標として聴覚器検査を実施した。

##### 2) 血液検査

検体投与前および投与 6, 13, 26 日目、回復期間中の 8 および 23 日目に、前腕正中皮静脈よりテルモ真空採血管 (EDTA-2K 添加) を用いて採血し、以下の項目について血液検査を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCV, MCH, MCHC および白血球数 (Coulter Counter model-S), 白血球型別百分比 (MAY-GIEMSA 染色法), 網状球数 (BRECHER 法), Heinz 小体数 (Methyl violet 染色法), 血小板数 (BRECHER-CRONKITE 法), 全血凝固時間 (LEE-WHITE 法) およびプロトロンビン時間 (Clotek)。

##### 3) 血液生化学検査

検体投与前および投与 6, 13, 26 日目、回復期間中の 8 および 23 日目に、外頸静脈よりヘパリン添加真空採血管 (テルモ) を用いて採血し、血漿を分離して以下の項目について測定した。

総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, 尿素窒素, クレアチニン, LDH, GOT, GPT, ALP, グルコース, コレステロールおよび塩素 (Technicon Autoanalyzer SMA PLUS MICRO), LDH-isozyme (DIETY and LUBRANS 変法), ハプトグロビン (polyacrylamide gel disk 電気泳動法), 蛋白分画 (セルロースアセテート膜電気泳動法), リン脂質 (過塩素酸灰化によるリンモリブデン酸法), triglyceride (VAN HANDEL 法), Na, K, Mg および Ca (原子吸光法)。

##### 4) 血中濃度

第 1, 16 および 31 回目の各検体投与後, 1, 6, 24 時間目 (1,600 mg/kg の 1 日 2 回投与群は, 2 回目投与後 18 時間目) の 3 回について, 伏在静脈より採血して, 血漿を分離し, 6059-S の場合には *E.coli* 7437 を, CEZ の場合には *B.subtilis* ATCC 6633 をそれぞれ検定菌として帯培養法により血中濃度を測定した。

##### 5) 尿検査

血液検査と同時期に, 24 時間尿について以下の項目

について測定した。

尿量, pH (BTB 試験紙), 比重 (Densimeter), 浸透圧 (Advance osmometer), 糖, 蛋白, ケトン体, ビリルビン, ウロビリノーゲン および 潜血 (Multistix, Ames)。

##### 6) BSP 試験

検体投与前, 投与開始後 19 日目に BSP 10 mg/kg を右前腕正中皮静脈内に注射し, 30 分後に左前腕正中皮静脈より採血して, 血漿中 BSP 濃度を比色定量した。

##### 7) PSP 試験

検体投与前, 投与開始後 21 日目に PSP 2 mg/kg を右前腕正中皮静脈内に注射し, 30 分後に左前腕正中皮静脈より採血して, 血漿中 PSP 濃度を比色定量した。

##### 8) 眼検査

検体投与前, 投与開始後 29 日目にスリットランプ (Kowa, SL-2) および散瞳剤 (Mydrin P<sup>®</sup>) 点眼後, 眼底カメラ (Kowa, RC-2) による検査を行い, さらに, 解剖後, 眼球の病理組織学的検査を行った。

##### 9) 病理組織学的検査

32 日間の検体投与の翌日に, ペントバルビタール Na 麻酔下に放血屠殺し, 解剖を行った。脳, 心, 肺, 腎, 肝, 脾, 膵, 副腎, 甲状腺, 下垂体, 顎下腺, 胸腺, 精巣, 前立腺, 卵巣および子宮に関しては, 各臓器の重量測定後に, 気管, 食道, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 膀胱, 輸尿管, 坐骨神経, 大腿四頭筋, 注射局所, 上腕部の正中皮静脈, 皮膚, 乳房, 横隔膜および腔の各組織は, 解剖後直ちに 10% 中性ホルマリンにて固定し, パラフィン切片作製後, H-E 染色を施した。肝および腎については, PAS 染色標本を作製して検査した。眼球は, 摘出後, Bouin 固定によるパラフィン包埋, H-E 組織標本を作成した。大脳 (小脳を含む) は摘出後, 10% 中性ホルマリン固定し, 右大脳半球を前額断にて切り出し, 各片につきパラフィン切片作製後, H-E 染色および KLOVER-BARRERA 染色を施し, 光顕的に検査した。さらに, 各群 1 部の動物の肝および腎について, glutaraldehyde, osmic acid の二重固定を行い, 脱水, エポキシ包埋 (LUFT 法), 薄切後, 酢酸ウランおよびクエン酸鉛による二重染色を行い, JEM-100 B 型電顕で観察した。

##### 10) 骨髄検査

解剖時に右第 10 肋骨を摘出し, MAY-GIEMSA 染色骨髄塗抹標本を作製後, 細胞数 500 個について分類を行った。

##### 11) 肝および腎組織の生化学検査

解剖時, 肝の一部を採取して凍結し, 肝では cytoch-

Table 1 Body weight changes (kg) in dogs before, during and after the intravenous administration of 6059-S or CEZ for 32 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)							
				Before		During			Withdrawal		
				-10	-3	4	18	32	46	60	
Male	Control	-	1	9.30	9.40	9.50	9.50	9.55	8.60	8.55	
			2	7.40	7.40	7.60	7.75	8.00			
			3	8.40	8.40	8.50	8.70	8.90			
	6059-S	400	4	10.00	10.00	10.10	10.20	10.20	9.60	9.70	
			5	10.30	10.00	10.15	10.20	10.30			
			6	9.40	9.45	9.60	9.70	9.60			
		800	7	9.35	9.30	9.40	9.40	9.50	9.15	9.15	
			8	10.65	10.70	10.60	10.65	10.65			
			9	9.20	9.00	9.15	9.05	8.95			
		1,600 (800 x 2)	10	9.40	9.45	9.35	9.30	9.30	8.65	8.70	
			11	8.00	8.05	8.10	8.20	8.00			
			12	9.45	9.40	9.45	9.60	9.55			
			13	9.15	9.00	9.10	9.10	9.05			
		CEZ	400	14	8.90	8.90	8.80	8.75	8.75	9.50	9.40
				15	9.30	9.30	9.50	9.50	9.60		
	16			10.70	10.70	10.80	10.85	10.80			
	800		17	9.25	9.20	9.40	9.50	9.40	10.55	10.50	
			18	9.45	9.50	9.55	9.55	9.25			
			19	8.55	8.55	8.95	8.95	9.10			
			20	9.90	9.90	10.10	10.15	10.10			
	1,600 (800 x 2)		21	10.45	10.45	10.60	10.70	10.70	9.50	9.40	
			22	9.20	9.30	9.30	9.50	9.65			
			23	8.90	8.95	9.10	9.40	9.60			
		24	9.70	9.80	9.90	9.95	10.00				
		25	10.00	9.60	10.00	10.05	10.15				
Female	Control	-	26	8.65	8.75	8.60	8.25	8.10	8.60	8.60	
			27	8.95	8.90	8.85	8.85	8.70			
	6059-S	400	28	9.55	9.55	9.35	9.20	9.15	7.50	7.35	
			29	8.20	8.10	7.90	7.70	7.45			
			30	7.25	7.20	7.30	7.50	7.50			
		800	31	8.10	8.15	8.15	8.00	7.70	7.70	7.65	
			32	9.60	9.60	9.75	10.05	10.15			
			33	8.05	8.20	8.20	8.65	8.40			
			34	7.70	7.85	7.90	8.00	8.00			
		1,600 (800 x 2)	35	8.00	8.15	8.20	8.20	7.90	7.25	7.15	
			36	8.80	8.95	8.90	9.30	9.15			
			37	8.05	8.20	8.20	8.50	8.50			
			38	7.65	7.60	7.60	7.70	7.45			
			39	7.50	7.70	7.65	7.80	7.55			
		CEZ	400	40	9.15	9.25	9.45	9.70	9.20	7.70	7.80
				41	7.75	7.80	7.90	8.00	7.90		
				42	8.05	8.15	8.30	8.45	8.35		
	800		43	8.90	8.90	9.25	9.35	9.30	10.10	10.10	
			44	9.15	9.25	9.45	9.60	9.35			
			45	10.50	10.40	10.55	10.55	10.30			
			46	9.60	9.60	9.50	9.75	9.70			
	1,600 (800 x 2)		47	8.70	8.65	8.80	8.90	8.90	9.05	9.00	
			48	9.30	9.25	9.30	9.50	9.55			
			49	8.90	8.95	8.70	9.40	9.30			

Table 2-1 Erythrocyte counts ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ ) in dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)							
				Before		During			Withdrawal		
				-16	-2	6	13	26	40	55	
Male	Control	-	1	6.23	6.09	6.79	5.96	6.04	6.73	6.44	
			2	6.02	6.80	5.83	6.38	6.54			
			3	6.18	6.00	6.51	6.21	6.24			
	6059-S	400	4	7.35	6.50	6.79	6.55	6.83	6.99	6.84	
			5	6.70	6.56	7.14	6.40	6.47			
			6	6.81	6.94	7.17	6.91	6.79			
		800	7	6.18	6.55	6.53	6.38	6.44	6.00	5.75	
			8	7.11	6.29	6.36	6.30	6.38			
			9	6.65	6.74	6.96	6.62	7.07			
		1,600 (800 x 2)	10	5.90	5.67	5.75	5.81	5.50	6.88	6.46	
			11	5.88	5.77	6.07	5.86	6.23			
			12	6.21	5.97	6.65	6.50	6.43			
		CEZ	400	13	6.31	5.90	6.62	6.06	5.89	6.14	5.63
				14	6.43	6.39	6.55	6.46	6.47		
				15	6.26	5.64	6.31	5.97	6.02		
	800		16	6.48	6.15	5.98	6.08	6.10	7.07	7.09	
			17	6.48	6.35	6.26	6.11	6.20			
			18	6.49	6.05	5.92	5.82	5.65			
	1,600 (800 x 2)		19	6.48	6.39	6.28	6.35	6.15	6.14	5.63	
			20	6.43	6.14	6.01	5.94	6.10			
			21	7.27	6.66	6.83	6.97	7.73			
Female	Control		-	22	6.31	6.21	6.33	6.08	6.38	7.17	6.97
				23	6.45	6.18	6.17	6.01	5.68		
				24	7.18	6.66	6.66	6.65	6.81		
	6059-S	400	25	6.02	5.85	5.74	5.72	6.02	6.94	6.71	
			26	7.01	7.32	7.00	7.12	5.93			
			27	6.79	6.60	6.61	7.40	6.33			
		800	28	6.03	6.50	6.86	7.16	6.29	7.10	6.77	
			29	5.99	6.73	7.07	7.06	6.03			
			30	6.66	6.72	6.84	5.59	6.05			
		1,600 (800 x 2)	31	6.12	5.72	6.08	5.09	5.62	7.17	6.97	
			32	7.21	7.16	6.89	6.79	5.82			
			33	6.59	6.96	6.78	6.84	5.72			
CEZ		400	34	7.08	7.04	7.05	7.05	6.61	6.84	6.70	
			35	5.91	5.55	5.84	5.39	5.33			
			36	7.11	6.67	6.36	6.78	5.35			
	800	37	6.72	6.65	6.62	6.38	6.03	6.51	6.53		
		38	6.39	5.89	5.91	6.38	5.63				
		39	6.51	6.67	6.82	6.41	6.10				
	1,600 (800 x 2)	40	6.74	6.68	6.63	6.41	7.02	6.00	6.12		
		41	7.15	6.53	6.93	6.58	6.07				
		42	7.11	7.38	7.51	6.93	6.54				
	800	43	7.11	6.83	6.82	6.84	6.42	6.00	6.12		
		44	7.28	7.01	6.62	6.39	6.46				
		45	6.76	6.39	6.00	6.29	6.00				
1,600 (800 x 2)	46	6.84	6.40	6.99	6.48	6.00	6.00	6.12			
	47	7.29	6.38	6.37	5.16	6.29					
	48	7.18	6.95	7.15	6.42	6.68					
800	49	6.96	6.18	6.78	6.38	5.60	6.00	6.12			

Table 2-2 Hemoglobin contents (g/100 ml) in dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)							
				Before		During			Withdrawal		
				-16	-2	6	13	26	40	55	
Male	Control	-	1	15.1	14.0	15.8	14.0	14.0			
			2	13.8	15.3	13.8	14.7	14.9			
			3	15.3	14.3	15.7	15.0	15.2	16.2	15.9	
	6059-S	400	4	17.8	15.3	16.1	15.4	16.1			
			5	15.0	14.4	15.6	14.1	14.2			
			6	16.9	16.6	17.1	16.5	16.0	16.7	16.8	
		800	7	15.3	16.1	15.9	15.5	15.7			
			8	16.6	14.2	14.7	14.1	14.5			
			9	16.2	15.9	16.5	15.8	16.7			
			10	14.4	13.8	14.1	14.0	13.3	14.3	14.2	
		1,600 (800 x 2)	11	14.2	13.9	14.7	14.1	15.0			
			12	14.7	14.1	15.9	15.4	15.1			
			13	14.4	13.3	15.2	13.7	13.3			
			14	15.1	14.7	15.2	14.7	14.7	15.6	15.1	
		CEZ	400	15	14.8	13.0	14.9	13.7	13.5		
	16			15.3	14.5	14.1	14.3	14.3			
	17			16.3	15.7	15.2	14.9	14.7	15.6	15.5	
	800		18	15.9	14.8	14.2	14.0	13.6			
			19	14.9	14.7	14.6	14.5	14.0			
			20	15.4	14.3	14.3	13.9	14.1			
			21	16.4	14.7	15.0	15.1	16.8	15.4	15.7	
	1,600 (800 x 2)		22	14.8	14.4	14.9	14.1	14.7			
			23	15.4	14.7	14.6	14.0	13.1			
			24	16.9	15.6	15.5	15.2	15.5			
	25	15.0	14.3	14.1	13.7	14.3	14.5	13.8			
Female	Control	-	26	17.2	17.8	16.9	17.4	14.2			
			27	17.2	16.5	16.4	18.2	15.0	16.1	12.5	
	6059-S	400	28	15.2	15.2	17.4	18.1	15.9			
			29	13.9	16.7	16.2	16.6	13.8			
			30	16.9	16.6	16.8	13.7	14.8	16.7	16.0	
		800	31	15.4	14.6	15.5	15.0	14.6			
			32	18.7	18.5	17.7	17.2	14.9			
			33	16.4	17.5	16.8	17.1	14.3			
			34	17.7	17.7	17.7	17.5	16.5	17.6	16.3	
		1,600 (800 x 2)	35	14.5	13.6	14.2	13.2	13.7			
			36	18.5	16.6	16.1	17.1	13.7			
			37	16.4	16.3	16.3	15.9	14.6			
			38	16.1	14.6	14.7	16.0	13.9	18.0	17.1	
		CEZ	400	39	16.9	17.4	17.5	16.6	15.8		
	40			16.7	16.7	16.3	15.7	17.6			
	41			17.0	15.7	16.5	15.9	14.6	16.0	15.7	
	800		42	17.4	18.4	18.3	16.8	15.6			
			43	17.6	17.0	16.7	16.8	15.6			
			44	17.1	16.1	15.5	14.5	14.9			
			45	16.8	15.9	14.9	15.5	14.8	15.9	16.0	
	1,600 (800 x 2)		46	17.3	15.9	17.7	16.2	14.9			
			47	18.4	15.9	16.0	12.9	15.5			
			48	17.7	17.1	17.3	15.8	16.1			
			49	17.0	14.9	16.5	15.7	13.4	14.5	14.7	

Table 2-3 Hematocrit values (%) in dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)							
				Before		During			Withdrawal		
				-16	-2	6	13	26	40	55	
Male	Control	-	1	43	45	47	42	42	50	45	
			2	39	48	41	44	45			
			3	44	44	46	44	45			
	6059-S	400	4	50	45	47	45	47	51	48	
			5	43	43	46	41	42			
			6	46	50	49	48	47			
		800	7	44	48	47	46	46	44	41	
			8	47	43	43	40	43			
			9	46	48	49	46	50			
		10	10	42	42	42	42	40	44	41	
			1,600 (800 x 2)	11	42	43	44	42	45	48	43
				12	42	42	46	46	45		
		13		42	41	45	41	40			
		14		43	44	44	43	42			
		CEZ	400	15	43	39	43	41	41	49	45
	16			43	43	40	41	42			
	17			47	47	45	44	44			
	800		18	46	44	42	42	41	47	44	
19			43	45	43	43	42				
20			44	44	42	42	42				
21	21		46	44	43	45	49	47	44		
	1,600 (800 x 2)		22	43	44	44	42	45	46	40	
			23	44	44	43	42	41			
24		49	46	45	45	47					
25		43	43	41	41	43					
Female	Control	-	26	49	51	48	49	41	46	43	
			27	49	48	47	53	43			
	6059-S	400	28	44	45	50	52	46	48	48	
			29	41	49	48	49	41			
			30	48	48	48	40	43			
		800	31	45	42	44	44	42	51	49	
			32	53	53	50	51	43			
			33	47	50	48	50	42			
			34	51	51	50	51	48			
		1,600 (800 x 2)	35	42	40	42	39	40	51	50	
			36	52	49	46	50	40			
			37	48	47	47	46	43			
			38	46	43	42	47	42			
		CEZ	400	39	49	50	51	48	46	46	48
	40			48	47	47	46	51			
	41			49	45	48	46	42			
	800		42	49	52	52	49	46	46	47	
			43	51	48	48	49	46			
44			50	48	45	44	45				
45			49	46	43	46	43				
1,600 (800 x 2)	46		49	47	51	47	44	44	45		
	47		52	47	47	39	47				
	48		51	49	50	46	48				
	49		49	43	47	46	40				

Table 2-4 Reticulocyte counts (%) in dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)						
				Before		During			Withdrawal	
				-16	-2	6	13	26	40	55
Male	Control	—	1	2	2	1	1	3		
			2	1	8	14	9	7		
			3	4	4	3	3	2	2	2
	6059-S	400	4	9	3	4	2	2		
			5	4	3	1	2	3		
			6	3	4	3	5	2	8	7
		800	7	1	3	5	4	3		
			8	8	3	2	2	3		
			9	4	4	4	4	4		
		10	2	2	1	1	1	4	1	
		1,600 (800 x 2)	11	1	3	4	2	5		
			12	3	1	4	5	5		
			13	5	3	4	5	9		
			14	4	9	4	4	5	11	3
		CEZ	400	15	2	2	4	4	3	
	16			2	3	1	2	1		
	17			7	5	5	3	5	4	3
	800		18	5	3	3	2	5		
19			4	3	2	4	6			
20			2	2	2	2	3			
21	5		3	3	5	5	2	1		
1,600 (800 x 2)	22		2	2	2	2	4			
	23		7	7	6	6	9			
	24	11	6	3	1	6				
	25	2	3	6	6	3	3	2		
Female	Control	—	26	3	6	3	4	5		
			27	5	11	7	6	5	5	2
	6059-S	400	28	2	1	4	10	7		
			29	2	1	2	2	2		
			30	2	1	3	5	2	7	4
		800	31	5	4	6	5	2		
			32	2	5	3	3	4		
			33	4	1	1	3	3		
			34	3	4	4	8	4	11	6
		1,600 (800 x 2)	35	1	2	3	11	2		
			36	2	4	4	8	3		
			37	2	2	2	1	2		
			38	2	3	1	6	6	10	4
		CEZ	400	39	3	2	4	3	3	
	40			2	2	3	8	11		
	41			5	5	3	8	2	5	2
	800		42	6	8	10	10	8		
			43	7	3	8	6	2		
44			2	1	4	4	2			
45	8		2	2	2	2	1	1		
1,600 (800 x 2)	46		12	4	11	6	2			
	47		4	5	3	5	5			
	48	3	5	6	5	4				
	49	2	4	3	4	6	10	5		

Table 2-5 Total leukocyte counts ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) in dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)						
				Before		During			Withdrawal	
				-16	-2	6	13	26	40	55
Male	Control	-	1	10.4	11.0	10.7	11.2	10.0		
			2	10.8	10.8	12.3	10.9	10.3		
			3	9.6	8.0	10.0	8.3	10.6	8.8	8.1
	6059-S	400	4	11.0	9.9	11.1	10.5	10.7		
			5	12.5	11.7	12.0	12.6	12.6		
			6	12.4	11.6	13.1	12.2	12.5	13.7	11.4
		800	7	11.2	10.4	10.6	10.3	10.4		
			8	10.7	10.9	11.1	11.0	11.9		
			9	9.5	13.1	11.8	12.2	11.8		
			10	12.4	10.5	9.4	9.2	10.0	11.5	8.3
		1,600 (800 $\times$ 2)	11	9.1	9.6	12.0	11.1	11.1		
			12	10.4	9.5	11.0	10.7	9.9		
			13	8.8	9.7	12.9	9.1	11.5		
			14	12.7	10.8	11.5	13.5	16.4	14.1	13.1
		CEZ	400	15	16.3	12.4	14.6	12.3	16.7	
	16			10.9	10.8	10.0	11.1	10.8		
	17			10.9	9.9	11.1	9.3	10.0	10.2	8.9
	800		18	11.4	11.6	10.7	10.3	13.3		
			19	11.4	13.2	11.2	12.9	12.8		
			20	14.9	14.0	15.0	17.8	13.0		
	1,600 (800 $\times$ 2)		21	9.9	7.6	9.4	9.4	9.7	10.4	6.7
			22	11.6	10.8	13.0	13.5	15.1		
			23	9.7	9.2	8.8	10.6	11.8		
			24	8.5	8.3	9.8	8.6	11.7		
	Female	Control	-	25	9.8	8.7	13.7	10.0	16.1	17.9
26				9.6	9.6	10.6	11.5	12.7		
6059-S		400	27	8.8	8.8	9.6	10.4	11.4	9.4	8.1
			28	11.3	10.6	11.2	11.1	11.7		
			29	10.8	10.8	8.9	10.2	11.8		
		800	30	9.7	9.2	10.2	10.8	13.2	11.9	9.4
	31		12.0	10.1	9.8	9.9	11.7			
	32		10.3	14.3	9.9	13.0	11.6			
	33		11.4	12.4	8.0	10.6	13.2			
	1,600 (800 $\times$ 2)	34	12.3	12.3	11.9	14.5	17.8	20.3	11.3	
		35	9.7	8.8	9.1	8.4	13.7			
		36	8.8	9.3	10.6	10.9	8.6			
		37	8.7	9.2	11.5	11.6	11.0			
	CEZ	400	38	8.9	10.2	13.4	12.7	11.5	9.3	9.9
			39	7.3	7.8	9.0	9.9	15.1		
40			9.9	9.4	11.3	11.5	10.9			
800		41	10.6	7.2	9.3	8.9	9.4	8.8	8.0	
		42	10.2	8.5	9.8	10.6	12.6			
		43	11.9	14.8	17.8	12.4	11.5			
		44	11.3	10.8	15.8	13.4	17.6			
1,600 (800 $\times$ 2)		45	10.0	8.7	8.4	10.3	10.7	11.8	8.8	
		46	10.4	7.5	11.3	9.9	10.3			
	47	12.3	10.3	17.2	15.0	16.8				
	48	11.6	11.0	13.1	11.1	11.7				
	49	11.5	11.6	13.9	16.0	14.8	16.1	11.0		

Table 2-6 Differential leukocyte counts (%) in male dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)																															
			Before						During						Withdrawal																			
			-16		-2		6		13		26		40		55																			
			E*	N	L	M	E	N	L	M	E	N	L	M	E	N	L	M	E	N	L	M	E	N	L	M								
Control	-	1	14	52	32	2	1	62	35	2	3	63	32	2	6	58	33	3	3	52	42	3												
		2	7	57	33	3	6	54	37	3	1	60	36	3	13	51	35	1	2	55	42	1												
		3	8	51	38	3	9	54	36	1	4	63	32	1	7	59	31	3	6	47	43	4	8	59	32	1	8	63	25	4				
6059-S	400	4	22	49	24	5	7	60	30	3	7	60	32	1	5	50	43	2	13	60	24	3												
		5	18	52	28	2	7	65	26	2	11	59	28	2	6	64	28	2	12	53	30	5												
		6	7	68	22	3	3	63	31	3	3	61	24	2	4	61	30	5	7	68	18	7	2	78	17	3	3	61	34	2				
		7	8	61	28	3	6	63	27	4	5	61	31	3	2	59	34	5	9	57	32	2												
		8	15	45	36	4	8	64	27	1	10	55	33	2	9	55	35	1	8	57	34	1												
		9	7	64	27	2	9	59	30	2	8	73	17	2	4	69	24	3	9	58	31	2												
CEZ	400	10	3	60	35	2	7	62	27	4	11	54	32	3	11	46	40	3	6	66	25	3	9	56	24	1	8	61	31	0				
		11	9	58	32	1	8	58	30	4	1	66	30	3	3	61	32	4	3	57	37	3												
		12	7	59	34	0	12	48	38	2	5	56	34	5	6	54	38	2	9	53	33	5												
		13	20	55	23	2	12	59	26	3	3	67	26	4	7	66	25	2	1	72	20	7												
		14	5	63	31	1	2	58	36	4	1	64	33	2	4	63	31	2	2	78	17	3	0	63	32	5	3	66	30	1				
		15	3	83	10	4	6	63	30	1	4	60	35	1	5	67	25	3	3	60	33	4												
		16	11	60	27	2	12	54	32	2	3	59	34	4	9	47	43	1	8	55	36	1												
6059-S	800	17	5	73	17	5	2	79	15	4	6	71	22	1	2	69	26	3	4	58	33	5	7	61	29	3	5	66	28	1				
		18	9	57	33	1	12	60	25	3	14	53	31	2	6	64	25	5	4	74	19	3												
		19	11	54	34	1	9	48	39	4	9	62	26	3	6	69	23	2	12	64	20	4												
		20	16	51	31	2	6	63	30	1	5	60	28	7	8	64	26	2	5	64	29	2												
		21	1	64	31	4	6	63	29	2	4	66	25	5	2	62	33	3	11	60	27	2	4	64	28	4	10	60	27	3				
		22	23	39	34	4	7	47	46	0	4	68	27	1	15	42	40	3	12	55	31	2												
		23	3	66	30	1	6	58	34	2	7	71	21	1	7	58	35	0	5	64	27	4												
		24	3	66	30	1	15	60	22	3	5	72	19	4	2	66	30	2	2	67	26	5												
		25	7	54	36	3	4	61	28	7	7	55	34	4	7	44	43	6	6	71	22	1	6	70	19	5	12	57	30	1				

\* E : Eosinophile, N : Neutrophile, L : Lymphocyte, M : Monocyte

Table 2-7 Differential leukocyte counts (%) in female dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)																													
			Before						During						26						40						55					
			-16		-2		6		13		26		40		55		26		40		55		26		40		55					
			E*	N	L	M	E	N	L	M	E	N	L	M	E	N	L	M	E	N	L	M	E	N	L	M	E	N	L	M		
Control	-	26	5	52	41	2	2	58	40	2	3	50	43	4	9	49	38	4	1	52	47	0	2	41	56	1	4	56	40	0		
		27	3	53	44	0	3	57	39	1	4	56	40	0	4	44	49	3	3	62	34	1										
6059-S	400	28	18	53	26	3	6	57	37	0	5	68	25	2	10	59	30	1	4	60	33	3										
		29	20	47	33	0	9	58	29	4	10	52	35	3	8	53	36	3	5	63	30	2										
		30	13	56	27	4	10	40	43	7	5	56	33	6	6	56	36	2	5	64	29	2	7	67	26	0	13	54	31	2		
		31	4	60	33	3	7	53	39	1	1	55	42	2	7	37	52	4	2	63	35	0										
		32	5	71	23	1	5	76	18	1	4	63	32	1	2	65	29	4	9	65	25	1										
		33	6	72	21	1	5	74	21	0	8	51	37	4	2	51	45	2	4	56	38	2										
34	9	63	27	1	3	68	24	5	7	67	22	4	4	58	35	3	5	70	20	5	3	69	25	3	8	59	30	3				
CEZ	400	35	9	38	51	2	6	38	56	0	7	40	52	1	3	41	50	6	6	51	40	3										
		36	4	54	41	1	9	46	41	4	5	53	41	1	2	58	38	2	8	59	30	3										
		37	9	47	39	5	3	51	45	1	2	59	38	1	4	63	26	7	4	63	28	5										
		38	12	50	37	1	14	43	40	3	2	75	18	5	6	54	34	6	7	61	30	2	4	66	26	4	9	53	36	2		
		39	8	61	31	0	12	56	39	3	8	44	47	1	9	68	20	3	3	72	21	4										
40	10	39	48	3	4	59	34	3	1	59	36	4	4	47	47	2	2	53	39	6												
41	5	69	20	6	3	59	36	2	10	67	21	2	11	47	41	1	13	57	27	3	9	56	34	1	9	48	36	7				
CEZ	800	42	6	60	32	2	8	53	37	2	4	50	42	4	6	61	31	2	9	58	30	3										
		43	24	43	31	2	3	64	31	2	10	67	23	0	9	56	32	3	14	43	41	2										
		44	12	49	37	2	13	55	31	1	8	59	31	2	7	55	36	2	4	77	19	0										
		45	13	62	25	0	7	61	32	0	6	69	24	1	8	60	30	2	8	64	22	6	4	73	22	1	6	61	33	0		
		46	7	54	37	2	5	53	41	1	1	74	22	3	1	66	29	4	5	66	27	2										
CEZ	1,600 (800 X 2)	47	1	54	42	3	12	37	50	1	8	64	25	3	14	49	32	5	12	61	21	6										
		48	7	48	44	1	4	50	43	3	2	54	43	1	1	54	40	5	6	58	33	3										
		49	15	42	40	3	4	67	29	0	10	57	30	3	10	56	30	4	13	59	27	1	4	74	21	1	11	60	27	2		

\*E: Eosinophile, N: Neutrophile, L: Lymphocyte, M: Monocyte

Table 2-8 Platelet counts ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ ) in dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)								
				Before		During			Withdrawal			
				-16	-2	6	13	26	40	55		
Male	Control	-	1	29.2	25.2	25.6	23.2	22.4	28.8	21.6		
			2	24.4	32.8	28.0	26.4	29.6				
			3	26.4	19.2	24.8	31.6	20.4				
	6059-S	400	4	30.0	30.4	33.6	24.0	29.2	21.6	24.4		
			5	31.6	28.8	27.2	19.0	20.0				
			6	20.8	22.0	18.4	20.4	21.2				
		800	7	34.0	20.8	29.6	22.4	30.8	24.4	20.4		
			8	28.4	32.8	28.4	25.6	28.8				
			9	25.2	26.8	27.2	22.8	16.4				
		1,600 (800 x 2)	10	36.0	21.2	26.0	28.4	21.6	28.4	28.4		
			11	36.0	28.8	27.6	22.8	32.8				
			12	24.4	21.2	23.6	21.6	14.4				
		CEZ	400	13	28.4	19.6	17.6	20.4	14.8	20.8	26.8	
				14	30.8	30.4	22.0	17.6	22.4			
				15	29.2	29.2	28.4	30.6	25.6			
	800		16	26.4	23.2	19.6	23.4	22.8	26.8	23.2		
			17	38.2	28.4	24.4	29.2	28.0				
			18	30.8	25.2	24.0	25.2	22.0				
	1,600 (800 x 2)		19	27.6	26.4	22.8	34.8	10.8	42.0	30.4		
			20	21.6	22.0	20.0	20.0	26.4				
			21	23.6	26.0	20.8	20.8	15.4				
			22	35.2	28.0	27.2	29.2	27.2				
			23	26.2	27.2	18.6	22.8	22.4				
	Female		Control	-	24	18.0	16.8	16.4	13.2	18.8	32.8	24.8
					25	28.0	28.8	20.0	35.2	22.8		
26		24.0			27.6	23.2	34.9	29.2				
6059-S	400	27	28.8	27.2	33.2	21.5	29.2	32.8	36.4			
		28	22.8	27.2	22.0	19.3	24.4					
		29	37.2	35.2	32.4	20.5	15.2					
	800	30	35.2	36.0	32.0	24.6	25.2	37.2	34.0			
		31	34.8	31.2	34.8	23.0	17.6					
		32	21.6	27.2	29.2	27.2	29.2					
	1,600 (800 x 2)	33	39.2	25.2	38.8	23.3	26.4	28.0	29.2			
		34	28.8	27.2	31.2	24.0	15.4					
		35	32.8	26.8	20.8	21.4	19.2					
	CEZ	400	36	30.4	31.6	21.6	36.6	24.8	30.8	29.6		
			37	24.0	32.4	31.2	23.6	7.2				
			38	20.0	33.2	28.0	24.2	25.6				
		800	39	31.2	35.6	29.6	20.5	21.2	24.0	25.2		
			40	32.4	30.0	33.2	33.3	20.8				
			41	30.0	23.6	26.0	23.7	27.6				
1,600 (800 x 2)		42	23.2	24.8	26.4	20.1	28.0	19.4	33.2			
		43	41.6	41.2	32.8	30.1	27.6					
		44	32.4	33.6	42.8	29.4	30.0					
45		45	38.4	21.2	19.6	22.0	22.0	30.8	30.8			
		46	34.0	29.6	28.0	20.1	21.6					
		47	38.0	27.2	28.4	25.3	27.2					
48	48	24.0	23.6	25.6	30.8	31.2	19.4	33.2				
	49	20.4	22.8	24.4	21.1	30.8						

Table 2-9 Whole blood clotting time and prothrombin time in dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Clotting time (min)			Prothrombin time (sec)			
			Dog No.	Dosage period (day)			Dosage period (day)		
				Before	During	Withdrawal	Before	During	Withdrawal
				-16	26	55	-16	26	55
Male	Control	-	1	9.5	9.5		7.4	7.2	
			2	9.0	10.0		7.3	7.1	
			3	9.0	7.5	9.0	7.7	7.4	7.5
	6059-S	400	4	9.0	10.0		7.5	7.1	
			5	8.5	9.0		7.8	7.6	
			6	8.5	9.0	9.5	7.3	7.2	7.6
		800	7	9.0	9.5		7.2	7.3	
			8	8.5	9.5		8.0	7.9	
			9	8.5	9.0		7.5	7.2	
			10	9.5	9.0	9.5	7.5	7.2	7.8
		1,600 (800 x 2)	11	8.0	9.5		7.1	7.5	
			12	9.0	11.5		7.6	7.9	
			13	8.0	10.5		7.1	7.7	
			14	9.0	10.5	8.5	7.5	10.6	7.4
		CEZ	400	15	8.5	9.0		7.5	7.2
	16			8.5	9.0		8.3	8.3	
	17			8.5	9.5	9.0	7.4	8.0	7.5
	800		18	8.5	10.0		7.8	7.4	
			19	9.0	10.0		7.1	7.0	
			20	10.0	9.0		8.4	8.2	
			21	9.5	9.0	10.0	7.1	7.8	7.3
1,600 (800 x 2)	22		9.5	8.5		8.0	7.6		
	23		8.5	10.0		7.3	7.1		
	24		8.5	8.5		8.0	7.7		
	25		9.0	9.5	8.5	7.8	7.5	7.6	
Female	Control		-	26	10.5	8.5		7.9	7.3
		27		8.0	8.5	9.5	8.3	7.5	8.1
	6059-S	400	28	9.0	9.0		8.4	8.5	
			29	9.0	9.0		7.4	7.3	
			30	9.5	8.0	9.5	7.1	7.1	7.3
		800	31	8.5	9.0		9.5	8.8	
			32	9.0	8.5		8.3	7.9	
			33	9.0	9.5		7.7	7.6	
			34	8.5	9.5	10.0	7.5	7.3	7.0
		1,600 (800 x 2)	35	9.0	10.5		8.7	9.4	
			36	10.0	9.0		8.7	8.1	
			37	8.0	10.5		8.1	7.7	
			38	9.5	10.0	9.5	7.7	7.3	7.5
		CEZ	400	39	10.0	9.0		7.8	7.6
	40			9.5	9.0		7.8	7.3	
	41			9.0	9.0	9.0	7.5	7.0	7.3
	800		42	9.5	7.5		8.4	7.7	
			43	9.0	9.0		7.5	7.5	
			44	9.5	9.0		7.5	7.4	
			45	8.5	8.5	9.5	7.3	7.3	7.0
	1,600 (800 x 2)		46	9.0	8.0		9.1	8.5	
47			9.5	8.5		7.1	7.3		
48			9.0	9.0		7.8	7.6		
49			9.0	8.5	9.0	7.5	7.6	7.0	

Table 3-1 Total protein (g/100ml) of peripheral blood in dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)							
				Before		During			Withdrawal		
				-16	-2	6	13	26	40	55	
Male	Control	-	1	5.9	5.7	5.9	5.7	6.1			
			2	5.9	5.7	6.3	5.7	6.3			
			3	6.0	5.8	6.1	5.7	5.6	6.1	5.9	
	6059-S	400	4	6.2	5.9	6.3	6.1	6.4			
			5	6.2	5.8	6.5	6.0	6.4			
			6	6.2	5.7	6.2	6.1	6.4	6.3	5.9	
		800	7	6.0	5.8	6.4	6.3	6.5			
			8	6.3	5.8	6.4	6.3	6.3			
			9	6.2	6.0	6.2	6.1	6.4			
			10	5.9	5.7	6.1	6.0	6.1	6.1	5.7	
		1,600 (800 x 2)	11	6.0	5.6	6.1	6.2	6.7			
			12	5.7	5.7	6.7	6.5	6.7			
			13	6.3	5.8	6.6	6.5	6.7			
			14	5.8	5.7	6.2	6.5	6.5	6.5	6.0	
		CEZ	400	15	6.2	5.5	6.6	6.2	6.1		
				16	5.9	5.8	6.2	5.6	6.9		
				17	6.1	5.9	6.1	5.8	5.9	5.8	5.6
	800		18	6.0	5.8	6.0	6.5	6.8			
			19	6.2	6.3	6.0	6.7	7.0			
			20	6.0	6.0	6.4	6.1	6.5			
			21	6.4	5.9	6.5	6.1	6.8	6.2	6.2	
	1,600 (800 x 2)		22	5.9	5.7	6.3	6.2	6.2			
			23	5.7	5.8	6.2	6.4	6.7			
			24	5.8	5.9	6.5	6.7	6.8			
			25	6.3	6.3	6.2	6.4	6.6	6.5	6.0	
	Female		Control	-	26	6.0	6.1	6.2	6.8	6.5	
		27			5.8	6.0	6.0	6.4	6.1	5.9	6.5
6059-S		400	28	6.7	6.2	6.5	6.9	6.4			
			29	6.4	6.1	6.4	6.9	6.7			
			30	6.4	6.0	6.4	6.5	6.6	5.9	6.4	
		800	31	6.0	6.1	6.3	6.8	6.8			
			32	6.5	6.3	6.5	6.8	6.8			
			33	6.2	6.2	6.5	6.9	6.8			
			34	6.0	6.2	6.4	7.1	7.0	6.5	6.9	
		1,600 (800 x 2)	35	6.0	5.8	6.4	7.1	7.3			
			36	5.9	6.2	6.2	7.0	6.7			
			37	6.1	6.3	6.2	7.1	7.3			
			38	6.5	6.5	6.6	7.5	7.6	7.0	7.0	
		CEZ	400	39	6.6	6.1	6.3	6.3	6.1		
				40	6.4	5.8	6.1	6.2	6.4		
				41	6.7	6.3	6.4	6.4	6.4	6.1	6.6
			800	42	6.5	6.4	6.6	6.5	6.5		
43				6.9	6.1	6.6	7.0	6.8			
44				6.7	6.1	6.4	6.9	7.0			
45				6.6	6.5	6.6	6.8	6.5	6.2	6.4	
1,600 (800 x 2)			46	6.3	5.8	6.3	6.8	6.3			
	47		6.2	6.3	6.7	7.1	7.8				
	48		6.1	6.1	6.4	6.7	7.0				
	49		6.5	6.2	6.7	6.9	7.2	7.0	6.9		

Table 3-2 Albumin (g/100ml) of peripheral blood in dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)						
				Before		During			Withdrawal	
				-16	-2	6	13	26	40	55
Male	Control	-	1	2.7	3.1	3.1	2.9	3.0	3.6	3.2
			2	3.1	3.3	3.4	3.0	3.2		
			3	3.0	3.4	3.4	3.2	3.0		
	6059-S	400	4	3.1	3.6	3.4	3.3	3.2	3.6	3.2
			5	3.0	3.5	3.4	3.1	3.0		
			6	3.1	3.5	3.6	3.4	3.1		
		800	7	2.9	3.4	3.4	3.3	3.1	3.6	3.2
			8	3.2	3.5	3.5	3.2	3.1		
			9	3.1	3.6	3.5	3.3	3.2		
			10	3.0	3.5	3.2	3.3	3.2		
		1,600 (800 x 2)	11	2.7	3.2	3.1	3.1	3.0	3.4	3.1
			12	2.9	3.4	3.5	3.2	3.1		
			13	3.0	3.3	3.4	3.1	2.9		
			14	3.0	3.6	3.4	3.2	3.1		
		CEZ	400	15	3.0	3.3	3.5	3.2	3.2	3.4
	16			3.0	3.6	3.4	3.2	3.2		
	17			3.1	3.7	3.4	3.3	3.2		
	800		18	3.0	3.3	3.4	3.5	3.5	3.7	3.5
			19	3.1	3.3	3.7	3.6	3.6		
			20	2.9	3.5	3.4	3.3	3.3		
			21	3.3	3.5	3.6	3.5	3.7		
	1,600 (800 x 2)		22	2.8	3.4	3.6	3.3	3.1	2.9	2.7
			23	3.0	3.5	3.6	3.4	3.4		
			24	3.0	3.6	3.8	3.6	3.4		
			25	2.8	3.2	3.1	3.1	3.1		
Female	Control		-	26	3.4	3.3	3.2	3.4	3.4	3.2
		27		3.4	3.5	3.4	3.4	3.5		
	6059-S	400	28	3.4	3.3	3.3	3.3	3.5	3.1	3.9
			29	3.6	3.4	3.4	3.2	3.4		
			30	3.5	3.4	3.4	3.3	3.5		
		800	31	3.4	3.3	3.2	3.3	3.6	3.0	3.5
			32	3.3	3.3	3.2	3.1	3.5		
			33	3.7	3.5	3.3	3.4	3.5		
			34	3.4	3.3	3.2	3.3	3.5		
		1,600 (800 x 2)	35	3.4	3.2	3.1	3.0	3.4	3.1	3.9
			36	3.4	3.3	3.1	3.2	3.4		
			37	3.3	3.3	3.0	3.2	3.4		
			38	3.4	3.3	3.1	3.2	3.4		
		CEZ	400	39	3.5	3.3	3.4	3.3	3.4	3.2
	40			3.1	3.0	3.0	3.0	3.5		
	41			3.6	3.6	3.5	3.4	3.7		
	800		42	3.4	3.3	3.3	3.2	3.5	3.1	3.7
			43	3.4	3.2	3.4	3.5	3.6		
			44	3.4	3.3	3.4	3.3	3.8		
			45	3.3	3.3	3.4	3.3	3.5		
	1,600 (800 x 2)		46	3.5	3.4	3.5	3.5	3.5	3.2	3.9
			47	3.2	3.2	3.5	3.2	3.8		
			48	3.4	3.5	3.3	3.5	3.9		
			49	3.5	3.3	3.5	3.4	3.9		

Table 3-3 GOT activities (mu/ml) of peripheral blood in dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)						
				Before		During			Withdrawal	
				-16	-2	6	13	26	40	55
Male	Control	-	1	27	33	32	33	35		
			2	26	27	28	29	35		
			3	33	27	25	29	32	32	29
	6059-S	400	4	25	24	26	20	27		
			5	33	26	27	24	30		
			6	26	26	24	21	25	24	25
		800	7	26	25	24	21	29		
			8	35	30	31	30	32		
			9	25	24	24	24	24		
		1,600 (800 x 2)	10	33	29	27	26	26	29	29
			11	34	32	29	30	33		
			12	28	22	24	18	21		
	CEZ	400	13	36	32	42	29	37		
			14	32	32	29	29	34	30	30
			15	28	27	29	27	30		
		800	16	34	45	30	24	26		
			17	31	22	21	20	20	23	24
			18	28	23	18	22	23		
1,600 (800 x 2)		19	26	31	23	25	30			
		20	24	24	19	17	25			
		21	31	31	28	23	30	31	30	
Female	Control	-	22	24	24	21	17	18		
			23	17	23	22	21	25		
			24	35	38	34	30	32		
	6059-S	400	25	30	24	24	22	25	25	27
			26	33	40	35	36	45		
			27	21	32	27	30	42	30	32
		800	28	28	30	32	32	30		
			29	42	25	26	25	27		
			30	33	40	35	36	45	40	36
		1,600 (800 x 2)	31	19	19	22	24	28		
			32	35	37	37	30	36		
			33	31	26	27	28	29		
	CEZ	400	34	34	46	33	33	34	29	24
			35	24	25	26	27	82		
			36	29	33	35	33	41		
		800	37	31	35	33	35	45		
			38	22	23	23	27	33	23	25
			39	21	23	22	23	29		
1,600 (800 x 2)		40	24	22	31	26	26			
		41	29	35	29	33	35	35	33	
		42	27	30	31	29	33			
CEZ	400	43	24	25	23	23	26			
		44	29	29	28	30	57			
		45	30	33	32	31	36	29	28	
	800	46	26	22	28	20	22			
		47	28	28	27	26	41			
		48	27	30	21	22	32			
	1,600 (800 x 2)	49	29	31	26	26	34	31	27	

Table 3-4 GPT activities (mu/ml) of peripheral blood in dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)						
				Before		During			Withdrawal	
				-16	-2	6	13	26	40	55
Male	Control	-	1	21	21	23	23	24		
			2	36	38	43	40	42		
			3	22	24	24	28	26	29	26
	6059-S	400	4	35	38	40	32	29		
			5	49	40	36	24	29		
			6	45	43	41	33	33	43	58
		800	7	23	25	22	13	13		
			8	24	20	23	13	12		
			9	36	39	34	24	21		
		10	24	27	27	17	14	20	29	
		1,600 (800 x 2)	11	26	25	16	11	10		
			12	55	37	35	16	14		
	13		20	28	21	9	9			
	14		21	23	22	11	11	15	21	
	CEZ	400	15	37	36	1	0	0		
16			41	55	1	0	0			
17			48	42	1	0	0	16	33	
800		18	31	38	0	0	0			
		19	31	39	0	0	0			
		20	35	41	0	0	0			
		21	37	35	0	0	0	10	24	
1,600 (800 x 2)		22	53	59	1	0	1			
		23	35	45	4	0	0			
	24	45	56	0	0	0				
	25	42	39	0	0	0	10	28		
Female	Control	-	26	14	17	18	18	16		
			27	32	33	31	30	35	31	32
	6059-S	400	28	20	37	47	29	23		
			29	32	32	28	25	24		
			30	38	40	46	36	37	41	43
		800	31	30	26	33	22	28		
			32	42	45	41	22	23		
			33	23	22	19	13	14		
			34	38	39	72	24	21	29	31
		1,600 (800 x 2)	35	34	28	21	16	33		
			36	29	36	37	17	19		
			37	80	53	57	28	33		
			38	36	43	33	23	21	29	34
		CEZ	400	39	36	32	0	0	2	
	40			33	31	3	0	3		
	41			41	41	0	0	2	16	34
	800		42	21	30	0	0	1		
			43	23	21	0	0	2		
44			21	20	0	0	2			
45			37	43	0	0	0	11	27	
1,600 (800 x 2)	46		28	35	2	0	3			
	47		31	24	0	0	1			
	48		39	40	0	0	1			
	49		36	38	0	0	3	10	22	

Table 3-5 ALP activities (mu/ml) of peripheral blood in dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)						
				Before		During			Withdrawal	
				-16	-2	6	13	26	40	55
Male	Control	-	1	66	70	61	63	68		
			2	57	52	55	37	54		
			3	39	49	43	36	45	45	46
	6059-S	400	4	73	76	81	72	99		
			5	36	35	34	29	34		
			6	40	41	34	31	37	44	43
		800	7	81	72	66	72	93		
			8	39	40	41	37	43		
			9	40	43	32	28	46		
			10	36	34	32	27	32	40	40
		1,600 (800 x 2)	11	46	52	46	47	75		
			12	39	48	43	43	57		
			13	34	36	39	34	46		
			14	59	61	51	48	64	67	70
		CEZ	400	15	69	70	85	99	123	
	16			37	43	40	37	49		
	17			57	57	46	57	52	64	51
	800		18	54	49	40	47	61		
19			43	46	52	60	81			
20			37	45	37	37	46			
21	46		46	49	58	79	76	60		
1,600 (800 x 2)	22		69	78	76	81	115			
	23		54	63	63	70	78			
	24	33	47	43	51	72				
	25	36	68	43	49	70	78	47		
Female	Control	-	26	54	52	49	49	46		
			27	33	29	26	24	24	27	29
	6059-S	400	28	38	48	45	42	38		
			29	55	38	38	42	45		
			30	47	39	51	49	62	53	43
		800	31	38	31	30	36	40		
			32	58	56	54	55	59		
			33	58	46	55	67	86		
			34	112	116	144	139	147	103	75
		1,600 (800 x 2)	35	26	27	35	50	53		
			36	27	29	34	48	52		
			37	45	45	41	48	56		
			38	44	51	67	68	75	67	60
		CEZ	400	39	23	25	26	24		
	40			75	94	124	152	89		
	41			31	30	30	31	35	36	28
	800		42	81	69	75	93	106		
			43	38	33	33	38	31		
44			54	53	67	72	80			
45			45	50	69	74	69	70	48	
1,600 (800 x 2)	46		29	29	36	34	41			
	47		46	33	48	61	73			
	48		35	33	33	28	30			
	49		46	79	68	48	39	58	44	

Tabl 3-6 LDH activities (mu/ml) of peripheral blood in dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)						
				Before		During			Withdrawal	
				-16	-2	6	13	26	40	55
Male	Control	-	1	49	55	34	34	34		
			2	59	40	40	37	40		
			3	28	9	39	36	42	39	51
	6059-S	400	4	43	28	29	28	63		
			5	34	47	33	23	42		
			6	48	28	28	28	34	23	41
		800	7	33	29	30	16	34		
			8	99	9	43	43	51		
			9	51	9	33	21	29		
		10	33	28	30	34	36	33	45	
		1,600 (800 x 2)	11	64	40	34	43	52		
			12	51	12	33	29	25		
			13	42	31	45	33	34		
			14	39	28	37	37	51	49	59
		CEZ	400	15	43	17	33	53	40	
	16			49	18	23	33	41		
	17			51	33	22	16	37	23	16
	800		18	39	29	25	31	40		
19			64	52	27	47	43			
20			54	37	34	29	41			
21	46		33	43	22	41	29	54		
1,600 (800 x 2)	22		47	25	34	16	34			
	23		46	35	24	41	34			
	24	55	57	43	47	40				
	25	48	66	45	39	43	40	47		
Female	Control	-	26	81	92	99	60	101		
			27	74	31	58	79	72	70	78
	6059-S	400	28	65	63	70	85	45		
			29	99	70	47	67	58		
			30	69	45	27	63	58	81	69
		800	31	60	52	34	79	58		
			32	63	69	63	54	58		
			33	92	42	43	74	45		
			34	74	65	58	63	51	56	69
		1,600 (800 x 2)	35	54	31	34	74	106		
			36	63	16	29	70	88		
			37	63	52	52	54	45		
			38	54	74	31	60	96	81	115
		CEZ	400	39	54	60	31	74	72	
	40			81	54	70	74	83		
	41			60	63	47	74	56	128	78
	800		42	63	27	74	79	69		
			43	92	69	69	79	83		
44			106	38	52	141	123			
45			83	63	27	79	69	52	58	
1,600 (800 x 2)	46		88	20	81	38	69			
	47		74	27	97	83	115			
	48		85	54	25	69	96			
	49		92	63	87	70	115	70	79	

Table 3-7 Cholesterol (mg/100 ml) of peripheral blood in dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)								
				Before		During			Withdrawal			
				-16	-2	6	13	26	40	55		
Male	Control	-	1	160	149	144	140	142				
			2	145	134	142	131	137				
			3	127	127	125	112	107	119	133		
	6059-S	400	400	4	156	151	165	175	206			
				5	103	107	117	119	129			
				6	124	105	121	132	146	150	120	
		800	800	7	153	151	165	193	224			
				8	118	107	128	142	151			
				9	122	110	111	129	155			
		1,600 (800 x 2)	1,600 (800 x 2)	10	127	126	137	154	150	135	130	
				11	125	119	129	163	190			
				12	137	148	175	214	255			
		CEZ	400	400	13	114	108	139	161	173		
					14	114	112	131	151	172	163	162
					15	176	152	167	177	188		
	800		800	16	132	139	133	124	146			
				17	146	148	132	140	136	139	127	
				18	122	105	107	128	139			
	1,600 (800 x 2)		1,600 (800 x 2)	19	165	164	179	196	218			
				20	131	148	153	161	183			
				21	136	124	127	136	163	145	138	
22				142	139	146	163	176				
23				185	174	178	201	223				
24				99	121	116	136	147				
25	132	170	125	150	164	193	136					
Female	Control	-	26	135	128	132	140	136				
			27	137	108	110	116	108	108	99		
	6059-S	400	400	28	137	163	161	172	166			
				29	140	143	157	171	170			
				30	138	137	148	162	168	149	120	
		800	800	31	135	121	116	148	160			
				32	164	159	169	206	215			
				33	133	131	158	198	210			
		1,600 (800 x 2)	1,600 (800 x 2)	34	140	145	161	186	205	181	149	
				35	151	179	219	257	206			
				36	140	141	161	210	205			
		CEZ	400	400	37	143	146	161	225	211		
					38	206	225	225	245	235	201	173
					39	128	131	132	134	150		
	800		800	40	213	270	280	271	225			
				41	149	138	132	138	145	142	128	
				42	161	153	143	145	147			
	1,600 (800 x 2)		1,600 (800 x 2)	43	150	131	149	147	132			
				44	140	131	131	135	149			
				45	164	163	174	177	192	192	160	
	1,600 (800 x 2)	1,600 (800 x 2)	46	125	132	127	140	135				
47			167	133	142	164	185					
48			120	118	131	145	152					
49			146	144	145	180	191	140	133			

Table 3-8 Phospholipids (mg/100ml) of peripheral blood in dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)							
				Before		During			Withdrawal		
				-16	-2	6	13	26	40	55	
Male	Control	-	1	377	409	341	344	353	290	293	
			2	355	345	334	321	308			
			3	365	308	294	281	261			
	6059-S	400	4	319	422	390	444	464	349	319	
			5	188	266	272	317	276			
			6	244	284	322	338	358			
		800	7	522	379	420	484	510	324	333	
			8	270	260	308	332	346			
			9	263	276	251	348	360			
			10	264	305	334	411	372			
		1,600 (800 x 2)	11	316	319	331	418	469	351	382	
			12	402	389	415	411	550			
			13	274	283	305	391	376			
			14	333	330	330	400	406			
		CEZ	400	15	369	393	328	441	454	326	322
				16	278	365	264	308	317		
				17	316	348	270	364	326		
	800		18	224	270	304	331	369	325	332	
			19	333	391	455	488	509			
			20	238	362	361	421	432			
			21	336	352	340	360	408			
	1,600 (800 x 2)		22	308	333	364	425	425	377	326	
			23	288	411	464	482	495			
			24	287	299	311	318	335			
			25	263	382	341	367	365			
Female	Control		-	26	337	322	335	359	306	244	183
		27		338	284	362	215	234			
	6059-S	400	28	351	426	407	316	379	311	237	
			29	350	383	394	319	375			
			30	309	318	306	379	363			
		800	31	315	289	222	272	357	392	308	
			32	370	318	454	383	458			
			33	354	319	353	402	397			
			34	330	367	460	383	406			
		1,600 (800 x 2)	35	296	465	348	645	458	547	362	
			36	318	394	466	341	440			
			37	363	385	361	606	494			
			38	570	521	513	539	541			
		CEZ	400	39	286	361	334	216	357	352	251
				40	517	433	623	420	501		
				41	360	268	343	281	356		
			800	42	367	316	338	262	311	405	349
	43			385	318	399	280	295			
	44			347	321	218	312	361			
	45			396	398	318	413	406			
	1,600 (800 x 2)		46	309	274	359	253	318	382	291	
			47	336	313	298	326	351			
			48	294	330	343	235	374			
			49	376	428	330	344	429			

Table 3-9 Triglyceride (mg/100ml) of peripheral blood in dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)						
				Before		During			Withdrawal	
				-16	-2	6	13	26	40	55
Male	Control	-	1	34	23	48	47	54	26	27
			2	45	33	38	40	54		
			3	18	17	33	29	29		
	6059-S	400	4	47	37	86	66	72	44	21
			5	29	26	47	51	57		
			6	16	16	45	34	45		
		800	7	24	26	99	80	72	32	31
			8	20	22	49	55	51		
			9	15	13	38	51	58		
			10	20	21	52	54	49		
		1,600 (800 x 2)	11	15	20	55	59	65	33	30
			12	23	25	73	119	123		
			13	9	11	49	56	62		
			14	10	15	51	54	68		
		CEZ	400	15	30	32	139	104	56	25
	16			25	26	69	52	48		
	17			22	23	82	49	42		
	800		18	18	22	52	46	60	34	35
			19	91	58	156	193	198		
			20	26	30	66	59	66		
			21	29	26	54	70	70		
1,600 (800 x 2)	22		34	40	81	91	78	49	40	
	23		55	38	96	140	116			
	24	17	27	73	90	80				
	25	30	43	77	83	54				
Female	Control	-	26	39	50	48	69	48	43	26
			27	37	22	43	52	22		
	6059-S	400	28	37	31	57	49	70	30	32
			29	52	72	46	59	54		
			30	30	34	43	57	42		
		800	31	15	34	48	74	59	39	62
			32	39	56	63	57	64		
			33	30	39	64	75	71		
			34	42	46	52	72	60		
		1,600 (800 x 2)	35	53	88	114	103	79	62	78
			36	24	43	70	82	88		
			37	44	42	59	84	83		
			38	67	66	87	108	112		
		CEZ	400	39	37	86	77	67	82	20
	40			79	82	110	105	58		
	41			27	28	40	40	34		
	800		42	61	50	73	84	57	38	34
			43	36	34	52	48	45		
			44	32	44	67	64	31		
			45	39	46	47	52	55		
	1,600 (800 x 2)		46	26	52	55	60	56	44	40
47			54	45	84	80	86			
48			42	50	72	59	48			
49			49	57	39	47	72			

Table 3-10 Urea-N (mg/100ml) of peripheral blood in dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)							
				Before		During			Withdrawal		
				-16	-2	6	13	26	40	55	
Male	Control	-	1	18	16	21	18	16			
			2	16	16	20	17	18			
			3	11	12	16	13	12	13	13	
	6059-S	400	4	18	17	20	18	19			
			5	19	14	23	19	15			
			6	13	13	17	15	16	15	14	
		800	7	18	16	23	19	16			
			8	13	13	18	16	16			
			9	15	12	18	13	17			
		1,600 (800 x 2)	10	12	12	18	19	16	12	14	
			11	14	16	18	13	13			
			12	20	17	23	18	20			
	CEZ	400	13	19	17	20	18	17			
			14	13	14	21	14	15	16	13	
			15	21	16	20	17	15			
		800	16	14	11	15	14	14			
			17	22	21	20	19	22	19	19	
			18	15	17	20	19	18			
1,600 (800 x 2)		19	16	16	18	14	14				
		20	16	15	18	15	18				
		21	10	12	14	11	12	13	12		
Female		Control	-	22	14	18	18	13	14		
				23	20	15	19	13	14		
				24	14	16	19	16	16		
	6059-S	400	25	14	13	11	11	10	12	12	
			26	15	18	15	18	18			
			27	16	12	17	17	14	24	13	
		800	28	13	16	12	15	14			
			29	13	17	14	18	14			
			30	16	17	15	18	15	16	15	
		1,600 (800 x 2)	31	17	23	17	26	19			
			32	16	17	14	17	15			
			33	16	20	15	16	19			
CEZ	400	34	19	22	14	17	15	17	21		
		35	18	23	19	21	19				
		36	20	15	12	10	13				
800	400	37	17	16	11	13	14				
		38	14	18	12	15	12	14	19		
		39	11	14	12	15	13				
	800	40	16	16	14	16	15				
		41	18	17	15	13	15	16	13		
		42	19	20	16	15	18				
	1,600 (800 x 2)	43	14	12	9	12	12				
		44	19	18	15	15	18				
		45	15	18	13	15	16	21	14		
CEZ	400	46	16	16	9	9	11				
		47	23	17	13	11	12				
		48	15	16	12	11	13				
800	49	17	19	11	11	17	18	19			

Table 3-11 Creatinine (mg/100ml) of peripheral blood in dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)								
				Before		During			Withdrawal			
				-16	-2	6	13	26	40	55		
Male	Control	-	1	0.9	0.9	0.9	1.0	0.9	0.8	0.8		
			2	0.3	0.8	0.9	0.9	0.9				
			3	0.8	0.7	0.7	0.8	0.8				
	6059-S	400	400	4	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.8	0.8	
				5	0.8	0.9	0.9	0.9	0.8			
				6	0.8	0.9	0.8	0.8	0.8			
		800	800	800	7	0.9	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7	0.8
					8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8		
					9	0.8	0.8	0.7	0.7	0.8		
					10	0.8	0.8	0.7	0.9	0.8		
		1,600 (800 x 2)	1,600 (800 x 2)	1,600 (800 x 2)	11	0.8	0.8	0.8	0.7	0.7	0.7	0.8
					12	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9		
					13	0.9	0.9	0.8	0.8	0.7		
					14	0.8	0.8	0.8	0.7	0.9		
		CEZ	400	400	15	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.9
	16				0.8	0.8	0.8	0.8	0.9			
	17				0.9	0.8	0.9	0.8	0.8			
	800		800	800	18	0.8	0.8	0.8	0.8	0.9	0.7	0.9
					19	0.8	0.9	0.8	0.8	0.8		
					20	0.9	0.9	0.8	0.9	1.0		
					21	0.7	0.8	0.7	0.7	0.8		
	1,600 (800 x 2)		1,600 (800 x 2)	1,600 (800 x 2)	22	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
					23	0.9	0.9	0.8	0.7	0.7		
					24	1.1	0.9	0.8	0.9	0.9		
					25	0.8	0.7	0.7	0.7	0.7		
Female	Control		-	26	0.7	0.8	0.7	0.9	0.7	0.9	0.8	
		27		0.8	0.8	0.8	0.8	0.9				
	6059-S	400	400	28	0.7	0.9	0.8	0.9	0.8	0.9	0.8	
				29	0.7	0.8	0.8	0.8	0.7			
				30	0.7	0.7	0.8	0.8	0.8			
		800	800	800	31	0.7	0.8	0.8	0.8	0.7	0.9	0.9
					32	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7		
					33	0.7	0.8	0.7	0.7	0.7		
					34	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7		
		1,600 (800 x 2)	1,600 (800 x 2)	1,600 (800 x 2)	35	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7	0.7	0.8
					36	0.8	0.8	0.7	0.6	0.6		
					37	0.7	0.7	0.7	0.7	0.6		
					38	0.7	0.7	0.7	0.7	0.6		
		CEZ	400	400	39	0.7	0.7	0.7	0.8	0.6	0.9	0.8
					40	0.7	0.7	0.8	0.8	0.8		
					41	0.8	0.9	0.8	0.8	0.7		
			800	800	800	42	0.8	0.9	0.9	0.8	0.8	0.9
	43					0.6	0.7	0.7	0.7	0.7		
	44					0.9	0.8	0.8	0.8	0.8		
	45					0.7	0.8	0.8	0.8	0.7		
	1,600 (800 x 2)		1,600 (800 x 2)	1,600 (800 x 2)	46	0.8	0.9	0.7	0.7	0.7	0.9	0.9
					47	0.9	0.8	0.7	0.7	0.7		
					48	0.8	0.8	0.7	0.7	0.7		
					49	0.8	0.8	0.8	0.9	0.8		

Table 3-12 Sodium (mEq/L) in peripheral blood in dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)							
				Before		During			Withdrawal		
				-16	-2	6	13	26	40	55	
Male	Control	-	1	149	151	149	149	147			
			2	152	147	148	146	149			
			3	146	149	149	148	149	150	148	
	6059-S	400	4	149	146	147	150	148			
			5	125	146	148	146	149			
			6	126	149	150	148	149	150	149	
		800	7	147	148	147	148	149			
			8	151	149	148	150	149			
			9	151	146	149	150	149			
		10	10	145	145	148	148	150	150	150	150
			1,600 (800 x 2)	11	149	147	151	148	148		
				12	150	146	147	147	150		
		13		146	148	150	152	150			
		14		147	149	150	148	150	151	149	
		CEZ	400	15	150	148	146	146	146		
	16			148	146	145	147	149			
	17			148	148	147	148	150	150	149	
	800		18	149	148	147	152	150			
			19	149	150	147	149	154			
			20	148	144	151	147	154			
	21		21	149	150	150	152	151	149	151	
			1,600 (800 x 2)	22	143	149	150	150	149		
				23	144	150	148	149	148		
	24			148	148	150	150	153			
	25			148	148	148	148	153	151	150	
Female	Control		-	26	150	147	151	157	154		
		27		150	148	148	150	148	150	150	
	6059-S	400	28	144	149	144	149	149			
			29	146	152	144	151	147			
			30	148	147	146	152	148	153	145	
		800	31	148	149	149	149	150			
			32	150	148	152	153	151			
			33	148	151	153	153	150			
			34	148	150	153	153	150	150	148	
		1,600 (800 x 2)	35	146	150	153	151	147			
			36	144	150	151	150	150			
			37	150	148	149	155	152			
			38	144	153	153	154	158	151	152	
		CEZ	400	39	146	152	146	152	154		
				40	149	148	147	149	151		
				41	148	148	149	152	152	154	148
			800	42	145	148	148	152	150		
	43			149	151	150	151	148			
	44			152	149	145	154	150			
	45			142	152	147	157	151	150	148	
	1,600 (800 x 2)		46	146	152	148	151	151			
			47	149	148	150	153	150			
			48	150	148	149	153	155			
			49	149	150	149	156	157	160	151	

Table 3-13 Potassium (mEq/L) of peripheral blood in dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)						
				Before		During			Withdrawal	
				-16	-2	6	13	26	40	55
Male	Control	-	1	4.3	4.2	4.3	4.3	4.2		
			2	4.8	4.3	4.6	4.2	4.3		
			3	3.9	4.1	4.2	4.1	4.1	4.2	4.3
	6059-S	400	4	4.4	4.1	4.2	4.2	4.2		
			5	3.4	4.0	3.9	4.0	4.0		
			6	3.7	3.9	4.2	4.0	4.1	4.3	4.2
		800	7	4.1	4.1	4.2	4.0	4.0		
			8	4.4	3.9	4.2	3.9	3.9		
			9	4.3	3.8	4.3	4.0	4.2		
			10	3.9	3.8	4.1	3.9	3.9	4.2	4.1
		1,600 (800 x 2)	11	4.3	4.1	4.2	4.1	4.0		
			12	4.5	4.2	4.4	4.2	4.2		
			13	4.4	4.2	4.4	4.5	4.3		
			14	4.1	4.3	4.4	4.0	4.3	4.5	4.5
		CEZ	400	15	4.2	4.1	4.1	4.2	4.2	
	16			4.4	4.0	3.9	4.2	4.4		
	17			4.0	3.7	4.1	4.0	4.0	4.2	4.2
	800		18	4.1	3.8	4.0	3.8	4.1		
			19	4.6	4.1	4.3	4.0	3.9		
			20	4.5	4.0	4.1	3.9	3.9		
			21	4.3	3.9	4.2	4.0	4.3	3.9	4.2
	1,600 (800 x 2)		22	4.0	4.1	4.5	4.1	4.3		
			23	4.6	4.3	4.2	4.0	4.3		
			24	4.7	4.0	4.0	4.0	3.9		
			25	4.3	3.9	4.1	4.2	4.0	4.0	4.1
Female	Control		-	26	4.8	4.9	4.4	5.2	4.9	
		27		4.4	4.5	4.3	4.6	4.4	4.6	4.2
	6059-S	400	28	4.2	4.4	3.9	4.7	4.3		
			29	4.2	4.5	4.5	4.6	4.4		
			30	4.2	4.2	4.2	4.4	4.2	4.5	4.3
		800	31	4.9	4.8	4.6	4.8	4.6		
			32	4.5	4.5	4.3	4.2	4.1		
			33	4.4	4.3	4.1	4.8	4.6		
			34	4.3	4.2	4.6	4.3	4.5	4.2	
		1,600 (800 x 2)	35	4.2	4.7	5.0	5.1	4.3		
			36	4.2	4.5	4.0	4.3	4.2		
			37	4.2	4.4	4.0	4.2	4.0		
			38	4.2	4.4	4.3	4.3	4.0	4.4	3.9
		CEZ	400	39	4.2	4.7	4.3	4.3	4.3	
	40			4.5	4.6	4.4	4.4	4.8		
	41			4.2	4.2	4.1	4.3	4.1	4.2	3.8
	800		42	4.4	4.6	4.2	4.3	4.3		
			43	4.8	4.7	4.6	4.3	4.3		
			44	4.5	4.4	4.1	4.3	4.1		
			45	4.0	4.3	4.1	4.3	4.2	4.2	4.2
	1,600 (800 x 2)		46	4.5	4.9	4.7	4.4	4.5		
47			4.4	4.5	4.2	4.3	4.5			
48			4.5	4.5	4.5	4.3	4.2			
49			4.5	4.3	3.9	3.8	4.3	4.5	3.9	

Table 3-14 Chloride (mEq/L) of peripheral blood in dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)						
				Before		During			Withdrawal	
				-16	-2	6	13	26	40	55
Male	Control	-	1	108	113	114	113	113		
			2	106	112	111	112	111		
			3	111	114	113	115	115	112	116
	6059-S	400	4	107	112	109	112	111		
			5	109	114	113	112	116		
			6	109	112	113	112	111	109	110
		800	7	109	113	113	113	112		
			8	109	113	111	115	114		
			9	109	113	112	112	113		
			10	111	115	112	114	114	111	111
		1,600 (800 x 2)	11	109	112	109	115	111		
			12	109	110	110	112	112		
			13	109	114	113	115	115		
			14	110	114	114	115	114	112	112
		CEZ	400	15	112	109	111	114	113	
	16			108	110	113	112	115		
	17			106	110	112	112	113	109	110
	800		18	111	112	112	118	119		
			19	107	109	118	112	115		
			20	110	112	114	115	118		
			21	109	111	113	112	113	111	112
1,600 (800 x 2)	22		110	115	113	116	114			
	23		107	110	108	112	109			
	24		108	113	113	119	117			
	25		107	110	109	113	113	107	111	
Female	Control		-	26	111	110	114	115	116	
		27		110	112	112	110	113	114	111
	6059-S	400	28	112	113	114	111	113		
			29	112	113	111	113	113		
			30	113	113	112	112	114	112	112
		800	31	113	114	111	112	112		
			32	111	112	110	112	112		
			33	111	113	113	113	113		
			34	110	110	110	110	110	109	110
		1,600 (800 x 2)	35	113	110	108	111	112		
			36	110	112	109	111	112		
			37	110	111	112	114	112		
			38	109	111	112	113	114	110	110
		CEZ	400	39	111	114	112	113	114	
	40			108	108	107	109	108		
	41			116	113	113	113	115	115	113
	800		42	111	113	113	113	115		
			43	110	112	112	113	114		
			44	111	113	112	115	118		
			45	112	112	112	114	115	113	111
	1,600 (800 x 2)		46	112	112	111	113	114		
47			110	114	112	112	114			
48			110	111	109	111	114			
49			110	113	101	110	117	117	113	

rome P-450 含量, アニリン水酸化酵素活性, アミノピリン脱メチル化酵素活性, GOT 活性, GPT 活性および酸性ホスファターゼ活性, 蛋白, コレステロール, リン脂質およびトリグリセライド含量を, 腎では酸性ホスファターゼ活性についてそれぞれ測定を行った。

## 実験結果

### 1. 一般状態

全試験期間中, 6059-S および CEZ 全投与群に死亡例はみられなかった。

6059-S 投与では, 雌雄ともに 800 および 1,600 mg/kg 投与群において, 用量相関性をもって検体投与中ないし投与直後に, 軽度な流涎, 嘔吐運動, 排便動作や軟便の排泄が全投与期間にわたってみられた。しかし, 嘔吐の頻度は, 投与回数が増加するにともなって減少する傾向が認められた。400 mg/kg 投与群では軽度な嘔吐運動がみられたが, 流涎, 排便等の症状に関しては対照群と差が認められなかった。この他, 1,600mg/kg 投与群に投与期間後半に, 検体投与前短時間の痙攣様発作を観察した例があったが, 発作発現が投与前であること, また, 6059-S の血中濃度が極めて低い時点であることより薬剤に関連性のない発作と考えられた。他方, CEZ 投与群では, 800 および 1,600 mg/kg 投与群で流涎, 嘔吐および排便などの症状が, 投与中ないし投与直後に著明に発現し, 嘔吐の頻度は投与回数が増加するにともなって減少, 流涎は症状の程度が強くなる傾向がみられた。これらの症状の程度, 頻度は, 6059-S 1,600 mg/kg 投与群に比較してはるかに強く, CEZ 400 mg/kg 投与群でも軽度ながら認められた。回復試験では, 6059-S 投与群では特記すべき症状はまったく認められなかったが, CEZ 1,600 mg/kg 投与群の回復例で流涎が条件反射としてみられ, 4 週間の回復期間中に徐々に消失した。この例では流涎と同時に下痢がみられた。なお, 解剖前の耳介反射による聴覚器試験において全投与群に異常はみられなかった。

### 2. 摂餌量

6059-S および CEZ の全投与群において, 投与期間中は対照群との間に差異はみられなかった。

### 3. 摂水量

6059-S および CEZ の全投与群において, 検体投与期間中に摂水量の増加傾向がみられた。しかし, 休薬後の回復試験ではこの増加傾向は減少し, 投与前値に回復した。

### 4. 体重変化 (Table 1)

6059-S および CEZ 投与群ともに, 投与期間中の体重については対照群との間に差がみられなかった。休薬

後の回復試験においては, CEZ 1,600 mg/kg 投与群の 1 例で下痢がみられ, 体重の軽度減少がみられた。

### 5. 血液検査 (Table 2-1~2-9)

6059-S 1,600 mg/kg 投与群の 1 例に, プロトロンビン時間 および 全血凝固時間の軽度延長がみられた以外, その他の血液検査値について薬物起因性と考えられる異常は認められなかった。

### 6. 血液生化学検査 (Table 3-1~3-14)

6059-S 投与群では, 800 mg/kg 以上の投与群で血中 GPT の軽度減少, コレステロール, リン脂質およびトリグリセライドの軽度増加がみられた。CEZ でも, 800 mg/kg 以上の投与群で 6059-S と同様な血中コレステロール, リン脂質およびトリグリセライドの軽度増加がみられた。血中 GPT に関しては CEZ のいずれの投与群においても著明な減少がみられた。これらの両検体投与による上記変化は, いずれも休薬後 22 日目の検査で回復を示した。

### 7. 血中濃度 (Table 4-1, 4-2)

6059-S および CEZ 投与群の 1, 16 および 31 日目の投与後の血中濃度は, 両薬剤ともに良好な用量-濃度相関を示し, いずれの投与群においても血中濃度の蓄積傾向は認められず, 投与後 24 時間 (1,600 mg/kg では 18 時間) ではほぼ血中から消失した。

### 8. 尿検査 (Table 5-1~5-4)

対照群を含む全投与群で, 投与期間中に尿量の増加が散発的にみられたが, 6059-S 投与群ではその他の尿検査項目に著変はみられなかった。しかし, CEZ 投与群では, 1,600 mg/kg 投与群の 1 例で, 尿酸性化, 尿量の減少およびケトン体陽性化が投与後 26 日目の検査でみられた。休薬後の回復試験では, いずれの投与群でも特記すべき異常はみられなかった。

### 9. BSP 試験

6059-S および CEZ の各投与群で, 雌雄ともに BSP の血中消失遅延はまったくみられず, むしろ軽度消失亢進傾向を示した。

### 10. PSP 試験

6059-S および CEZ の各投与群で, 雌雄ともに PSP 血中消失遅延はまったくみられず, むしろ軽度消失亢進傾向を示した。

### 11. 眼検査所見

眼底カメラおよびスリットランプによる検査, 解剖後の眼組織学的検査において, 6059-S および CEZ いずれの投与群でも, 投与検体に起因すると考えられる異常な所見はみられなかった。

### 12. 肝および腎組織の生化学検査 (Table 6-1~6-4)

肝: 6059-S および CEZ 投与各群で, 雌雄ともに肝

Table 4-1 Plasma levels in male dogs given intravenously 6059-S or CEZ

Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Plasma levels ( $\mu\text{g/ml}$ )									
			Day 1			Day 16			Day 31			
			1	6	24 hrs	1	6	24 hrs	1	6	24 hrs	
6059-S	400	4	740	29.6	<0.1	645	22.4	0.36	607	21.4	<0.1	
		5	740	58.0	<0.1	580	51.4	<0.1	530	33.2	<0.1	
		6	750	34.1	<0.1	510	12.2	0.51	469	13.4	<0.1	
	800	7	1,160	42.7	<0.1	1,080	20.9	<0.1	920	23.0	<0.1	
		8	1,140	54.0	<0.1	1,000	48.6	<0.1	1,040	29.4	<0.1	
		9	1,100	48.3	<0.1	820	23.0	<0.1	830	22.2	<0.1	
		10	1,200	34.1	<0.1	820	19.9	<0.1	890	16.8	<0.1	
	1,600 (800 x 2)	11	1,170	43.4	0.90*	810	13.8	0.35*	830	21.6	0.47*	
		12	1,400	115.0	1.53*	910	45.4	0.62*	1,000	54.0	0.80*	
		13	1,290	62.0	0.87*	970	19.4	0.54*	940	27.4	0.48*	
		14	1,250	49.0	0.67*	980	17.9	0.35*	830	20.2	0.40*	
	CEZ	400	15	529	29.0	<1.0	500	20.6	<1.0	546	29.1	<1.0
			16	524	30.1	<1.0	454	16.3	<1.0	423	24.7	<1.0
			17	442	24.3	<1.0	449	11.2	<1.0	459	27.9	<1.0
800		18	1,000	41.1	<1.0	893	67.0	<1.0	673	18.1	<1.0	
		19	1,290	65.7	<1.0	887	35.6	<1.0	836	34.9	<1.0	
		20	1,190	43.1	<1.0	898	73.0	<1.0	1,025	76.1	<1.0	
		21	940	16.2	<1.0	765	29.3	<1.0	800	31.7	<1.0	
1,600 (800 x 2)		22	1,240	45.6	<1.0*	1,020	27.3	<1.0*	1,015	38.3	<1.0*	
		23	1,230	73.1	<1.0*	842	22.8	<1.0*	847	29.5	<1.0*	
		24	1,043	44.7	<1.0*	1,060	68.4	<1.0*	908	48.3	<1.0*	
		25	836	23.8	<1.0*	750	13.0	<1.0*	678	21.8	<1.0*	

\*: At 18 hours

Table 4-2 Plasma levels in female dogs given intravenously 6059-S or CEZ

Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Plasma levels ( $\mu\text{g/ml}$ )									
			Day 1			Day 16			Day 31			
			1	6	24 hrs	1	6	24 hrs	1	6	24 hrs	
6059-S	400	28	636	22.7	<0.2	561	9.2	<0.2	536	10.6	<0.2	
		29	601	31.3	<0.2	581	14.5	<0.2	591	23.7	<0.2	
		30	539	14.1	<0.2	486	8.0	<0.2	331	9.4	<0.2	
	800	31	1,060	46.2	<0.2	1,180	32.3	<0.2	990	28.1	<0.2	
		32	1,000	38.4	<0.2	950	17.2	<0.2	1,030	14.1	<0.2	
		33	1,080	39.1	<0.2	1,110	14.3	0.66	1,190	14.7	<0.2	
		34	1,250	64.5	<0.2	1,170	18.7	<0.2	900	17.6	<0.2	
	1,600 (800 x 2)	35	1,240	49.3	0.32*	1,540	21.6	0.74*	1,100	20.6	0.73*	
		36	1,040	41.9	0.35*	930	13.2	0.27*	970	12.8	<0.2*	
		37	954	43.4	0.30*	970	15.5	0.33*	940	11.1	0.26*	
		38	1,050	55.2	0.42*	760	12.2	0.23*	680	14.3	<0.2*	
	CEZ	400	39	376	7.0	<1.0	392	5.8	<1.0	300	3.83	<1.0
			40	638	21.9	<1.0	527	7.3	<1.0	368	8.27	<1.0
			41	627	18.2	<1.0	521	6.5	<1.0	285	6.29	<1.0
800		42	1,030	27.9	<1.0	873	10.4	<1.0	783	12.4	<1.0	
		43	1,190	32.4	<1.0	768	9.7	<1.0	834	13.9	<1.0	
		44	1,240	57.8	<1.0	888	17.6	<1.0	897	21.8	<1.0	
		45	1,100	40.3	<1.0	933	15.3	<1.0	810	21.6	<1.0	
1,600 (800 x 2)		46	1,090	26.1	<1.0*	768	-	<1.0*	837	17.4	<1.0*	
		47	1,310	41.3	<1.0*	722	14.3	<1.0*	668	9.3	<1.0*	
		48	1,180	21.5	<1.0*	734	7.7	<1.0*	789	7.9	<1.0*	
		49	1,170	33.7	<1.0*	1,045	29.2	<1.0*	842	21.6	<1.0*	

\*: At 18 hours

Table 5-1 Urine volume (ml/day) in dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)						
				Before		During			Withdrawal	
				-16	-2	6	13	26	40	55
Male	Control	-	1	155	390	330	725	325	180	300
			2	190	225	185	175	170		
			3	555	225	270	500	655		
	6059-S	400	4	350	330	500	520	420	140	110
			5	335	215	300	420	450		
			6	155	155	175	195	145		
		800	7	160	235	360	700	390	180	130
			8	225	200	540	340	235		
			9	155	205	285	190	150		
			10	175	190	275	210	220		
		1,600 (800 x 2)	11	180	80	280	375	400	220	335
			12	160	120	310	500	485		
			13	150	255	275	270	285		
			14	470	240	320	375	450		
		CEZ	400	15	235	110	150	195	525	240
	16			300	355	360	310	280		
	17			230	750	200	180	150		
	800		18	355	595	160	170	150	155	430
19			225	270	332	265	270			
20			195	240	246	355	275			
21			140	250	395	420	425			
1,600 (800 x 2)	22		145	145	370	250	300	355	320	
	23		270	160	105	255	350			
	24		230	180	230	200	70			
	25		160	150	155	335	275			
Female	Control		-	26	120	125	75	125	140	80
		27		205	115	180	150	205		
	6059-S	400	28	250	195	240	490	400	150	160
			29	285	140	120	150	185		
			30	175	190	155	185	180		
		800	31	100	410	250	150	375	115	140
			32	375	160	200	265	320		
			33	120	325	330	225	320		
			34	205	215	250	225	340		
		1,600 (800 x 2)	35	120	180	370	440	345	115	120
			36	45	165	250	380	420		
			37	190	215	345	350	530		
			38	150	130	245	315	480		
		CEZ	400	39	145	130	90	75	130	180
	40			345	155	230	270	290		
	41			170	180	165	170	205		
	800		42	140	145	180	175	180	210	265
			43	115	160	275	315	340		
44			400	340	290	335	560			
45			190	160	245	185	120			
1,600 (800 x 2)	46		95	105	130	360	350	240	170	
	47		260	155	225	225	400			
	48		125	135	305	600	350			
	49		220	185	205	190	360			

Table 5-2 Urine pH in dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)							
				Before		During			Withdrawal		
				-16	-2	6	13	26	40	55	
Male	Control		1	7.4	7.2	7.4	7.0	7.4	7.4	7.4	
			2	7.4	6.0	7.8	6.8	7.2			
			3	7.4	7.8	7.6	7.6	7.4			
	6059-S	400	4	7.2	7.8	7.6	7.4	7.2	7.0	7.0	
			5	7.6	8.2	6.2	6.8	7.0			
			6	7.4	7.4	7.8	7.4	6.4			
		800	7	7.8	7.2	7.6	7.2	7.2	7.6	7.4	
			8	7.4	7.6	7.6	7.2	6.8			
			9	7.2	7.8	7.8	7.6	7.4			
		10	10	7.4	7.2	7.2	7.0	7.4	7.4	7.4	
			11	7.0	8.8	7.6	7.6	7.2			
			12	6.4	8.4	7.4	7.2	7.2			
		1,600 (800 x 2)	13	7.2	8.2	7.4	7.4	7.4	7.4	7.2	
			14	6.8	7.8	7.8	7.6	7.4			
			15	7.0	8.8	7.6	7.6	7.2			
	CEZ	400	15	6.6	8.0	7.6	7.4	7.4	7.0	7.2	
			16	7.8	7.8	7.8	7.8	7.4			
			17	6.0	6.6	7.2	7.2	7.4			
		800	18	7.6	7.4	7.8	7.2	7.2	6.8	7.0	
			19	7.6	7.6	7.2	7.2	6.6			
			20	6.6	7.4	7.6	7.6	7.2			
		21	21	7.8	7.4	7.6	7.4	7.4	7.0	7.0	
			22	7.6	7.6	7.4	6.8	7.0			
			23	6.6	7.0	8.0	7.0	7.2			
		1,600 (800 x 2)	24	7.4	7.2	7.4	6.6	5.6	7.0	7.0	
25			7.4	6.2	7.4	7.0	6.8				
26			6.6	6.6	7.4	6.6	7.0				
Female	Control	-	26	6.6	6.6	7.4	6.6	7.0	7.4	7.4	
			27	6.6	7.4	7.2	7.6	7.2			
	6059-S	400	28	7.2	7.0	7.6	7.4	7.4	7.0	7.6	
			29	6.0	7.4	7.2	7.6	6.6			
			30	6.6	5.8	7.2	7.4	6.8			
		800	31	6.0	6.4	7.8	7.2	7.4	6.6	6.8	
			32	6.4	6.2	7.2	7.4	7.2			
			33	8.0	6.6	7.2	7.4	7.0			
			34	6.4	6.4	7.4	7.4	7.2			
		1,600 (800 x 2)	35	7.0	6.8	7.6	7.4	6.8	7.4	7.4	
			36	6.0	7.6	7.4	7.4	7.0			
			37	6.2	6.2	7.4	7.4	7.0			
			38	6.2	6.2	7.0	7.6	7.2			
		CEZ	400	39	6.4	7.6	7.6	7.8	7.6	7.2	7.6
				40	6.6	6.8	7.4	7.8	7.6		
				41	7.4	7.4	7.6	7.6	7.2		
			800	42	6.6	6.8	7.4	7.4	7.4	7.6	6.6
	43			7.4	6.0	7.4	7.2	6.8			
	44			6.6	6.8	7.6	7.6	7.2			
	45			6.8	6.6	7.4	7.2	7.8			
	1,600 (800 x 2)		46	6.8	6.6	8.4	7.6	6.8	6.6	7.2	
			47	6.2	7.8	7.6	7.6	7.2			
			48	7.0	6.6	7.4	7.4	6.8			
			49	6.8	6.8	7.2	7.4	7.0			

Table 5-3 Urinary protein in dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)								
				Before		During			Withdrawal			
				-16	-2	6	13	26	40	55		
Male	Control	-	1	±	-	-	-	-	-	-	-	
			2	-	-	-	±	-	-	-	-	
			3	-	-	-	±	-	-	-	-	-
	6059-S	400	4	-	-	-	-	-	-	-	-	
			5	-	-	-	±	-	-	-	-	
			6	±	-	±	±	±	±	±	±	
		800	7	-	-	-	-	±	-	-	-	-
			8	-	-	-	+	±	-	-	-	-
			9	±	-	±	+	-	-	-	-	-
			10	-	-	-	+	-	-	±	±	
		1,600 (800 × 2)	11	-	-	-	+	-	-	-	-	-
			12	±	-	-	-	-	-	-	-	-
			13	±	-	±	±	±	-	-	-	-
			14	-	-	-	±	-	-	-	-	-
		CEZ	400	15	-	-	±	-	-	-	-	-
	16			-	-	-	±	-	-	-	-	
	17			-	-	±	+	±	-	-	-	
	800		18	-	-	±	±	±	-	-	-	-
			19	-	-	-	±	-	-	-	-	-
			20	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			21	±	-	-	-	-	-	±	-	
	1,600 (800 × 2)		22	-	-	±	±	-	-	-	-	-
			23	-	-	±	±	-	-	-	-	-
			24	-	-	±	±	+	-	-	-	-
			25	-	-	±	±	-	-	-	-	-
Female	Control	-	26	-	-	-	-	-	-	-	-	
			27	-	-	-	-	-	-	±	-	
	6059-S	400	28	-	-	-	-	-	-	-	-	
			29	-	-	±	±	-	-	-	-	
			30	±	-	-	-	-	-	-	±	
		800	31	-	±	-	-	-	-	-	-	-
			32	-	-	-	-	±	-	-	-	-
			33	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			34	-	-	±	-	±	±	±	-	-
		1,600 (800 × 2)	35	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			36	±	-	-	-	-	-	-	-	-
			37	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			38	±	-	-	-	-	-	-	-	-
		CEZ	400	39	-	-	-	±	±	-	-	-
	40			-	-	-	-	-	-	-	-	
	41			-	±	-	-	±	±	+	-	
	800		42	-	-	±	±	-	-	-	-	-
			43	-	±	-	-	-	-	-	-	-
			44	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			45	-	±	-	±	±	-	-	-	-
1,600 (800 × 2)	46		-	-	±	-	-	-	-	-	-	
	47		-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	48		-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	49		-	-	-	-	±	-	-	-	-	

Table 5-4 Urinary keton body in dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Dosage period (day)							
				Before		During			Withdrawal		
				-16	-2	6	13	26	40	55	
Male	Control	-	1	-	-	-	-	-	-	-	
			2	-	-	-	-	-	-	-	
			3	-	-	-	-	-	-	-	
	6059-S	400	4	-	-	-	-	-	-	-	
			5	-	-	-	-	-	-	-	
			6	-	-	-	-	-	-	-	
		800	7	-	-	-	-	-	-	-	
			8	-	-	-	-	-	-	-	
			9	-	-	-	-	-	-	-	
		1,600 (800 x 2)	10	-	-	-	-	-	-	-	
			11	-	-	-	-	-	-	-	
			12	-	-	-	-	-	-	-	
			13	-	-	-	-	-	-	-	
		CEZ	400	14	-	-	-	-	-	-	-
				15	-	-	-	-	-	-	-
	16			-	-	-	-	-	-	-	
	800		17	-	-	-	-	-	-	-	
			18	-	-	-	-	-	-	-	
			19	-	-	-	-	-	-	-	
			20	-	-	-	-	-	-	-	
	1,600 (800 x 2)		21	-	-	-	-	-	-	-	
			22	-	-	-	-	-	-	-	
			23	-	-	-	-	-	-	-	
		24	-	-	-	-	-	+	-		
		25	-	-	-	-	-	-	-		
Female	Control	-	26	-	-	-	-	-	-	-	
			27	-	-	-	-	-	-	-	
	6059-S	400	28	-	-	-	-	-	-	-	
			29	-	-	-	-	-	-	-	
			30	-	-	-	-	-	-	-	
		800	31	-	-	-	-	-	-	-	
			32	-	-	-	-	-	-	-	
			33	-	-	-	-	-	-	-	
			34	-	-	-	-	-	-	-	
		1,600 (800 x 2)	35	-	-	-	-	-	-	-	
			36	-	-	-	-	-	-	-	
			37	-	-	-	-	-	-	-	
			38	-	-	-	-	-	-	-	
			39	-	-	-	-	-	-	-	
	CEZ	400	40	-	-	-	-	-	-	-	
			41	-	-	-	-	-	-	-	
			42	-	-	-	-	-	-	-	
		800	43	-	-	-	-	-	-	-	
			44	-	-	-	-	-	-	-	
			45	-	-	-	-	-	-	-	
		1,600 (800 x 2)	46	-	-	-	-	-	-	-	
47			-	-	-	-	-	-	-		
48			-	-	-	-	-	-	-		
49	-		-	-	-	-	-	-			

Table 6-1 Liver components in male dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Protein (mg/g)	Cholesterol (mg/g)	Phospholipids (mg/g)	Triglyceride (mg/g)	GOT (U/mg)	GPT (U/mg)	Acid phosphatase (U/mg)
Control	—	1	177	1.86	28.7	3.6	241	154	5.13
		2	150	1.71	24.8	2.8	201	137	5.28
		3*	179	2.51	29.5	4.1	231	150	5.34
6059-S	400	4	146	1.95	26.9	4.2	247	112	5.43
		5	150	1.66	26.5	2.4	216	117	5.77
		6*	210	2.74	33.8	5.1	291	190	6.82
	800	7	153	1.52	28.1	4.3	266	62	5.27
		8	156	1.66	26.3	5.4	252	56	5.20
		9	168	1.81	27.3	3.7	285	88	5.58
		10*	189	2.36	29.5	3.7	273	129	6.13
	1,600 (800 x 2)	11	186	1.82	30.1	3.9	226	59	5.73
		12	169	1.49	26.7	5.1	236	71	5.26
		13	156	1.80	28.8	3.4	206	55	5.89
		14*	181	2.57	31.8	4.5	235	115	5.86
	CEZ	400	15	163	1.65	28.7	5.3	205	25
16			155	2.20	26.6	3.3	223	23	5.18
17*			164	2.71	29.3	4.1	243	132	5.88
800		18	170	2.03	28.2	4.2	214	22	5.48
		19	131	1.57	25.4	5.8	186	21	5.05
		20	152	1.51	28.8	4.9	228	26	5.48
		21*	194	2.77	30.1	4.3	228	121	5.60
1,600 (800 x 2)		22	155	1.51	30.5	4.2	195	28	4.78
		23	154	1.51	28.0	4.0	185	19	4.98
		24	182	1.80	28.7	3.8	197	19	5.27
		25*	188	2.31	31.6	3.8	231	127	6.38

\* Withdrawal of drug for 28 days

Table 6-2 Liver components in female dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Protein (mg/g)	Cholesterol (mg/g)	Phospholipids (mg/g)	Triglyceride (mg/g)	GOT (U/mg)	GPT (U/mg)	Acid phosphatase (U/mg)
Control	—	26	132	2.37	27.2	3.9	208	107	3.38
		27*	179	2.12	26.8	5.5	214	80	6.16
6059-S	400	28	132	2.36	27.9	3.3	207	70	3.58
		29	169	2.39	30.4	2.1	223	120	4.59
		30*	234	2.60	32.7	6.0	270	145	7.50
	800	31	169	2.38	28.8	3.2	255	75	5.06
		32	146	2.17	28.4	2.9	212	65	4.03
		33	142	2.23	27.3	2.5	197	57	4.57
		34*	151	2.21	23.7	4.2	241	109	6.53
	1,600 (800 x 2)	35	170	2.42	30.2	4.6	225	73	6.35
		36	155	2.27	31.1	4.7	195	61	4.62
		37	174	2.33	32.1	2.6	255	79	5.04
		38*	156	2.07	22.7	5.0	195	87	5.89
	CEZ	400	39	131	2.39	24.2	3.6	192	25
40			96	2.05	24.1	2.9	210	51	4.06
41*			147	2.13	23.3	6.5	224	123	6.55
800		42	176	2.49	31.1	4.3	229	19	4.86
		43	140	2.36	28.1	3.1	193	21	3.58
		44	158	2.41	27.9	4.9	221	16	4.65
		45*	180	2.21	25.6	5.4	240	124	6.64
1,600 (800 x 2)		46	192	2.47	35.5	4.5	224	29	4.02
		47	140	2.35	26.1	3.1	184	17	2.67
		48	149	2.54	27.4	3.5	195	22	4.79
		49*	268	2.55	30.1	5.7	253	122	7.46

\* Withdrawal of drug for 28 days

Table 6-3 Enzymatic activities in liver and kidney of male dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Liver			Kidney	
			Cytochrome P-450 content (nmol/g)	Aniline hydroxylase activity (nmol/min/g)	Aminopyrine N-demethylase activity ( $\mu$ mol/min/g)	Acid phosphatase activity (nmol/min/g)	
						Cortex	Medulla
Control	-	1	24.3	8.88	0.44	7.36	3.88
		2	18.3	6.13	0.46	7.67	2.82
		3*	24.1	9.19	0.50	8.34	3.82
6059-S	400	4	12.1	3.68	0.42	7.59	2.20
		5	17.1	4.90	0.42	7.08	2.65
		6*	27.7	8.88	0.55	8.06	3.20
	800	7	19.5	3.98	0.42	7.81	3.88
		8	14.9	5.51	0.46	6.73	2.24
		9	18.8	3.98	0.46	7.63	2.20
		10*	18.1	7.05	0.44	7.92	3.53
	1,600 (800 x 2)	11	15.4	2.14	0.35	6.75	2.77
		12	13.6	4.29	0.40	8.81	2.26
		13	16.9	5.51	0.44	5.79	2.86
		14*	22.0	6.13	0.42	7.96	3.08
	CEZ	400	15	19.9	5.51	0.44	6.55
16			21.0	4.60	0.51	9.94	2.79
17*			32.1	10.72	0.59	4.94	3.45
800		18	16.0	5.21	0.48	8.69	2.49
		19	17.2	3.98	0.50	6.57	3.31
		20	16.7	4.60	0.46	6.02	3.49
		21*	15.1	6.74	0.55	7.36	3.26
1,600 (800 x 2)		22	16.6	3.98	0.46	6.14	2.10
		23	14.9	2.45	0.44	6.65	2.84
		24	18.9	6.74	0.48	6.77	3.79
		25*	23.4	7.35	0.50	6.02	2.55

\* Withdrawal of drug for 28 days

Table 6-4 Enzymatic activities in liver and kidney of female dogs given intravenously 6059-S or CEZ for 32 days

Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Liver			Kidney	
			Cytochrome P-450 content (nmol/g)	Aniline hydroxylase activity (nmol/min/g)	Aminopyrine N-demethylase activity ( $\mu$ mol/min/g)	Acid phosphatase activity (nmol/min/g)	
						Cortex	Medulla
Control		26	15.4	14.09	0.46	9.53	3.49
		27*	24.2	12.26	0.33	9.81	3.90
6059-S	400	28	16.3	7.05	0.35	16.53	3.57
		29	17.6	8.58	0.39	9.79	2.69
		30*	33.6	9.80	0.37	9.69	4.65
	800	31	18.8	6.43	0.37	11.16	4.43
		32	10.1	4.29	0.37	9.61	4.18
		33	14.5	5.52	0.35	9.26	4.02
		34*	29.2	13.79	0.39	9.51	3.90
	1,600 (800 x 2)	35	19.4	6.74	0.37	12.75	3.67
		36	12.2	7.05	0.29	11.40	3.26
		37	13.6	3.98	0.33	10.53	4.35
		38*	16.3	8.58	0.28	9.61	3.57
	CEZ	400	39	19.6	7.66	0.42	9.36
40			20.0	5.52	0.42	8.94	3.24
41*			20.4	10.72	0.33	9.42	3.90
800		42	18.5	4.90	0.39	9.85	4.14
		43	14.8	5.82	0.35	10.04	4.92
		44	21.7	5.82	0.35	8.87	4.57
		45*	20.4	9.19	0.33	11.24	4.26
1,600 (800 x 2)		46	23.1	8.86	0.39	8.63	2.69
		47	12.8	5.52	0.37	9.34	3.84
		48	17.6	5.52	0.33	9.32	4.69
		49*	31.5	9.19	0.37	10.40	4.45

\* Withdrawal of drug for 28 days

Table 7-1 Relative organ weights in male dogs after the intravenous administration of 6059-S or CEZ for 32 days

Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Heart	Lung	Kidney	Liver	Spleen	Pancreas	Brain	Pituitary	Adrenal	Thyroid	Submaxillary gland	Prostate	Testis	Thymus
Control	—	1	7.12**	5.55**	3.14**	22.51**	2.30**	1.57**	7.75**	5.45***	71.20***	67.01***	0.89**	0.65**	1.60**	0.76**
		2	7.50	6.00	4.00	26.63	2.63	1.75	11.38	6.25	67.50	86.25	0.89	0.34	1.41	0.75
		3*	7.84	6.70	4.44	25.96	3.27	1.75	9.12	5.96	100.58	92.40	1.30	0.73	1.53	1.13
6059-S	400	4	6.47	5.88	3.53	29.12	2.16	1.47	7.25	5.10	86.27	53.92	0.74	0.58	1.41	0.37
		5	7.57	7.48	4.17	33.11	3.88	1.65	8.16	6.31	68.93	69.90	0.86	0.85	1.63	0.62
		6*	7.22	6.39	4.23	22.16	2.37	1.65	8.35	4.33	82.47	75.26	0.93	0.63	1.32	0.44
		7	7.05	6.32	4.00	34.63	2.53	1.58	8.21	4.84	70.53	87.37	0.96	0.34	1.09	0.54
		8	7.23	7.14	4.60	29.67	2.63	1.50	9.20	6.48	78.87	87.32	0.99	0.79	1.35	0.82
		9	8.49	7.15	5.14	31.28	2.68	1.34	8.94	6.15	79.33	62.57	0.93	0.67	1.46	0.30
CEZ	1,600 (800 x 2)	10*	8.74	8.63	4.48	27.87	2.51	2.40	9.07	6.56	84.15	122.40	1.03	1.05	1.37	0.39
		11	8.00	7.00	4.63	37.50	3.00	1.75	8.63	5.25	111.25	48.75	0.91	0.66	1.26	0.53
		12	7.96	8.23	3.77	38.53	3.56	1.57	8.38	7.23	94.24	42.93	0.87	0.52	1.37	0.45
		13	8.18	8.73	4.75	38.78	5.97	1.77	8.29	5.86	100.55	27.62	1.03	0.82	1.76	0.39
		14*	8.97	7.36	4.14	28.28	2.07	2.53	9.20	5.40	87.36	96.55	1.13	0.55	1.32	0.67
		15	7.50	5.52	3.44	27.92	2.08	1.67	8.13	5.31	88.20	102.08	0.97	0.26	1.02	0.70
CEZ	400	16	6.30	6.48	3.61	26.11	2.50	1.57	8.15	5.46	93.52	47.22	0.87	0.94	1.57	0.69
		17*	7.91	6.92	3.96	28.68	2.20	1.54	9.01	7.36	74.73	81.32	1.07	0.43	1.55	0.38
		18	8.43	7.68	5.08	35.68	3.35	2.05	8.54	6.92	99.46	42.16	1.06	0.67	1.13	0.45
		19	7.47	4.95	4.28	41.21	2.64	1.54	9.12	6.15	83.52	49.45	0.98	0.38	1.43	0.63
		20	7.52	6.24	4.75	32.87	2.18	1.49	7.62	5.94	69.31	44.55	0.79	0.61	1.53	0.25
		21*	7.52	6.48	4.19	24.00	2.67	1.43	8.38	6.81	77.14	88.57	0.86	8.56	1.03	0.67
CEZ	1,600 (800 x 2)	22	6.94	5.70	4.04	34.40	2.90	1.24	8.08	5.18	78.76	61.14	1.14	0.54	1.14	0.34
		23	8.33	6.35	4.06	36.46	2.50	1.46	9.58	6.04	82.29	56.25	0.97	0.23	1.48	0.29
		24	6.90	6.60	4.00	30.40	5.00	1.80	7.60	7.20	99.00	40.00	1.14	0.50	1.37	0.31
		25*	7.98	7.66	4.57	23.62	2.02	1.60	8.72	7.77	76.60	92.55	0.95	0.53	1.48	0.46

\* Withdrawal of drugs for 28 days, \*\* g per kg body weight, \*\*\* mg per kg body weight

Table 7-2. Absolute organ weights in male dogs after the intravenous administration of 60S9-S or CEZ for 32 days

Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Heart (g)	Lung (g)	Kidney (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Pancreas (g)	Brain (g)	Pituitary (mg)	Adrenal (mg)	Thyroid (mg)	Submaxillary gland (g)	Prostate (g)	Testis (g)	Thymus (g)	
Control	—	1	68	53	30	215	22	15	74	52	680	640	8.5	6.2	15.3	7.3	
		2	60	48	32	213	21	14	14	91	50	540	690	7.1	2.7	11.3	6.0
		3*	67	58	38	222	28	15	15	78	51	860	790	11.1	6.2	13.1	9.7
60S9-S	400	4	66	60	36	297	22	15	74	52	880	550	7.6	5.9	11.6	3.8	
		5	78	77	43	341	40	17	84	84	65	710	720	8.9	8.8	16.8	6.4
		6*	70	62	41	215	23	16	81	81	42	800	730	9.0	6.1	12.8	4.3
	800	7	67	60	38	329	24	15	15	78	46	670	830	9.1	3.2	10.4	5.1
		8	77	76	49	316	28	16	16	98	69	840	930	10.5	8.4	14.4	8.7
		9	76	64	46	280	24	12	80	80	55	710	560	8.3	6.0	13.1	2.7
1,600 (800 X 2)	10*	80	79	41	255	23	22	22	83	60	770	1,120	9.4	9.6	12.5	3.6	
	11	64	56	37	300	24	14	14	69	42	890	770	7.3	5.3	10.1	4.2	
	12	76	79	36	368	34	15	15	80	69	900	830	8.3	5.0	13.1	4.3	
CEZ	400	13	74	79	43	351	54	16	75	53	910	550	9.3	7.4	15.9	3.5	
		14*	78	64	36	246	18	22	22	80	47	760	840	9.8	4.8	11.5	5.8
		15	72	53	33	268	20	16	16	78	51	770	1,890	9.3	2.5	9.8	6.7
	800	16	68	70	39	282	27	17	17	88	59	1,010	1,000	9.4	10.2	17.0	7.4
		17*	72	63	36	261	20	14	14	82	67	680	740	9.7	3.9	14.1	3.5
		18	78	71	47	330	31	19	19	79	64	920	940	9.8	6.2	10.5	4.2
1,600 (800 X 2)	19	68	45	39	375	24	14	14	83	56	760	960	8.9	3.5	13.0	5.7	
	20	76	63	48	332	22	15	15	77	60	700	970	8.0	6.2	15.5	2.5	
	21*	79	68	44	252	28	15	15	88	61	810	930	9.0	5.9	10.8	7.0	
* Withdrawal of drugs for 28 days	1,600 (800 X 2)	22	67	55	39	332	28	12	78	50	760	1,070	11.0	5.2	11.0	3.3	
		23	80	61	39	350	24	14	14	92	58	790	1,110	9.3	2.2	14.2	2.8
		24	69	66	40	304	50	18	18	76	72	990	800	11.4	5.0	13.7	3.1
		25*	75	72	43	222	19	15	15	82	73	720	870	8.9	5.0	13.9	4.3

\* Withdrawal of drugs for 28 days

Table 8-1 Relative organ weights in female dogs after the intravenous administration of 6059-S or CEZ for 32 days

Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Heart	Lung	Kidney	Liver	Spleen	Pancreas	Brain	Pituitary	Adrenal	Thyroid	Submaxillary gland	Uterus	Ovary	Thymus
Control	-	26	8.02**	6.42**	3.58**	26.54**	3.09**	1.48**	8.89**	6.30***	96.30***	79.01***	0.72**	0.25**	58.02***	0.59**
		27*	8.37	6.16	3.95	23.95	2.91	1.63	8.95	3.95	102.32	97.67	1.00	1.09	90.70	0.43
		28	8.52	6.89	4.15	28.20	3.06	1.86	9.62	6.12	126.78	66.67	0.75	0.28	69.94	0.61
6059-S	400	29	8.19	6.44	4.16	29.40	4.30	1.34	9.66	5.64	96.64	76.51	0.85	0.60	107.38	0.78
		30*	8.21	6.09	3.97	23.31	2.52	1.85	7.95	5.43	94.04	51.66	0.81	0.40	55.63	0.81
		31	7.92*	6.88	4.03	30.78	3.64	1.56	11.17	7.14	105.19	76.62	0.88	0.34	87.01	0.48
CEZ	1,600 (800 X 2)	32	8.87	6.31	3.84	33.50	3.15	1.67	8.08	5.81	81.77	68.96	0.71	1.15	169.46	0.73
		33	8.33	7.02	4.40	39.05	2.74	1.43	10.48	7.26	86.90	73.81	0.76	1.15	136.90	0.43
		34*	7.97	6.27	3.40	33.86	3.27	1.57	10.20	5.36	100.65	57.52	0.91	0.24	70.59	0.37
		35	7.47	5.95	4.05	34.81	6.20	1.77	9.24	7.09	108.86	73.42	0.86	1.10	116.46	0.53
CEZ	400	36	8.96	7.21	4.70	36.50	2.08	2.08	8.85	4.48	95.08	91.80	0.81	1.11	205.46	0.95
		37	9.29	7.41	4.47	42.00	4.47	1.76	9.65	8.94	100.00	130.59	0.75	1.55	221.18	0.61
		38*	7.55	6.01	4.75	34.13	3.08	1.68	9.79	3.78	89.51	75.52	0.84	0.29	85.31	0.22
		39	10.07	6.62	5.56	37.62	2.65	1.85	9.93	5.96	90.07	80.79	0.37	1.63	344.37	0.17
		40	6.96	6.63	4.24	32.93	2.83	1.52	7.72	5.98	94.57	81.52	0.37	0.45	90.22	0.27
		41*	9.23	5.64	4.23	27.05	2.82	1.92	8.46	5.77	120.51	107.69	0.81	0.21	52.56	0.71
		42	9.34	7.78	4.19	33.89	4.07	1.68	10.30	6.11	142.51	142.51	95.81	0.48	0.34	117.36
CEZ	800	43	7.20	7.63	4.41	34.84	2.47	2.04	8.28	6.99	88.17	82.80	0.52	1.56	205.38	0.40
		44	8.06	6.77	3.87	31.51	3.33	1.72	8.71	5.59	95.70	69.89	0.40	0.30	80.65	0.60
		45*	7.82	7.03	3.66	26.73	2.38	1.49	7.52	6.63	91.09	101.98	0.87	0.21	70.30	0.48
		46	8.25	6.91	5.26	29.90	3.71	1.86	8.25	6.29	92.78	106.19	0.52	0.28	100.00	0.30
		47	6.97	7.19	4.27	36.52	3.03	1.80	8.65	4.94	94.38	88.76	0.44	0.26	78.65	0.35
CEZ	1,600 (800 X 2)	48	7.33	5.86	4.19	33.19	2.83	1.57	8.38	6.70	84.82	104.71	0.42	0.22	92.15	0.66
		49*	7.22	5.67	3.44	22.44	2.22	1.44	8.11	5.56	87.78	72.22	0.77	1.00	106.67	1.03

\* Withdrawal of drugs for 28 days, \*\* g per kg body weight, \*\*\* mg per kg body weight

Table 8-2 Absolute organ weights in female dogs after the intravenous administration of 6059-S or CEZ for 32 days

Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Heart (g)	Lung (g)	Kidney (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Pancreas (g)	Brain (g)	Pituitary (mg)	Adrenal (mg)	Thyroid (mg)	Submaxillary gland (g)	Uterus (g)	Ovary (mg)	Thymus (g)	
Control	—	26	65	52	29	215	25	12	72	51	780	640	5.8	2.0	470	4.8	
		27*	72	53	34	206	25	14	77	34	880	840	8.6	9.4	780	3.7	
6059-S	400	28	78	63	38	258	28	17	88	56	1,160	610	6.9	2.6	640	5.6	
		29	61	48	31	219	32	10	72	42	720	570	6.3	4.5	800	5.8	
		30*	62	46	30	176	19	14	60	60	41	710	390	6.1	3.0	420	6.1
	800	31	61	53	31	237	28	12	86	86	55	810	590	6.8	2.6	670	3.7
		32	90	64	39	340	32	17	82	59	59	830	700	7.2	11.7	1,720	7.4
		33	70	59	37	328	23	12	88	61	61	730	620	6.4	9.7	1,150	3.6
1,600 (800 X 2)	34*	61	48	26	259	25	25	78	78	41	770	440	7.0	1.8	540	2.8	
	35	59	47	32	275	49	14	73	73	56	860	580	6.8	8.7	920	4.2	
	36	82	66	43	334	43	19	81	41	41	870	840	7.4	10.2	1,880	8.7	
CEZ	400	37	79	63	38	357	38	15	82	76	850	1,110	6.4	13.2	1,880	5.2	
		38*	54	43	34	244	22	12	70	27	640	540	6.0	2.1	610	1.6	
		39	76	50	42	284	20	14	75	45	45	680	610	5.9	12.3	2,600	1.3
	800	40	64	61	39	303	26	14	71	55	870*	750	6.5	4.0	830	2.5	
		41*	72	44	33	211	22	15	66	45	940	840	6.3	1.6	410	5.5	
		42	78	65	35	283	34	14	86	51	1,190	800	8.0	2.8	980	5.8	
1,600 (800 X 2)	43	67	71	41	324	23	19	77	65	820	770	10.0	14.5	1,910	3.7		
	44	75	63	36	293	31	16	81	52	890	650	7.8	2.8	750	5.6		
	45*	79	71	37	270	24	15	76	67	920	1,030	8.8	2.1	710	4.8		
1,600 (800 X 2)	46	80	67	51	290	36	18	80	61	900	1,030	10.3	10.3	970	2.9		
	47	62	64	38	325	27	16	77	44	840	790	7.7	7.7	700	3.1		
	48	70	56	40	317	27	13	80	64	810	1,000	7.9	7.9	880	6.3		
49*	65	51	31	202	20	13	73	50	790	650	6.9	6.9	960	9.3			

\* Withdrawal of drugs for 28 days

Table 9-1 Necropsy findings in male dogs after the intravenous administration of 6059-S or CEZ for 32 days

Compound Daily dose (mg/kg) Dog No.	Control						6059-S						CEZ												
	1	2	3*	4	5	6*	7	8	9	10*	11	12	13	14*	15	16	17*	18	19	20	21*	22	23	24	25*
Liver: Swelling of hepatocytes	-	-	-	-	-	-	±	-	±	-	±	±	±	-	-	-	-	-	±	-	-	±	±	±	-
Kidney: Hypertrophy of proximal epithelium	-	-	-	-	-	-	-	±	±	-	±	±	±	-	±	-	-	±	±	±	-	±	±	±	-
Spleen: Increase in erythropoiesis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	-
Hemosiderosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-
Thymus: Decrease in lymphocytes	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	±	-	±	-	-	±	-	-
Injection site: Inflammation	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±

\* Withdrawal of drug for 28 days  
Arbitrary grade: ±; slight, +; mild, ++; moderate, +++; severe

Table 9-2 Necropsy findings in female dogs after the intravenous administration of 6059-S or CEZ for 32 days

Compound Daily dose (mg/kg) Dog No.	Control		6059-S						CEZ															
	26	27*	28	29	30*	31	32	33	34*	35	36	37	38*	39	40	41*	42	43	44	45*	46	47	48	49*
Liver: Swelling of hepatocytes	-	-	-	-	-	±	±	-	-	±	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	-
Kidney: Hypertrophy of proximal epithelium	-	-	-	-	-	±	-	-	-	±	-	-	-	±	±	-	-	±	-	-	±	±	±	-
Spleen: Increase in erythropoiesis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	-
Hemosiderosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thymus: Decrease in lymphocytes	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-
Injection site: Inflammation	±	-	-	-	-	±	-	-	-	±	±	±	±	-	±	-	-	±	-	-	±	±	±	±

\* Withdrawal of drug for 28 days  
Arbitrary grade: ±; slight, +; mild, ++; moderate, +++; severe

Photo. 1 Liver of female dog given intravenous administration of 6059-S, 1,600 mg/kg/day, for 32 days. H-E staining.  $\times 250$ . Hydropic swelling of hepatocytes is observed at the mid-zone of hepatic lobule.

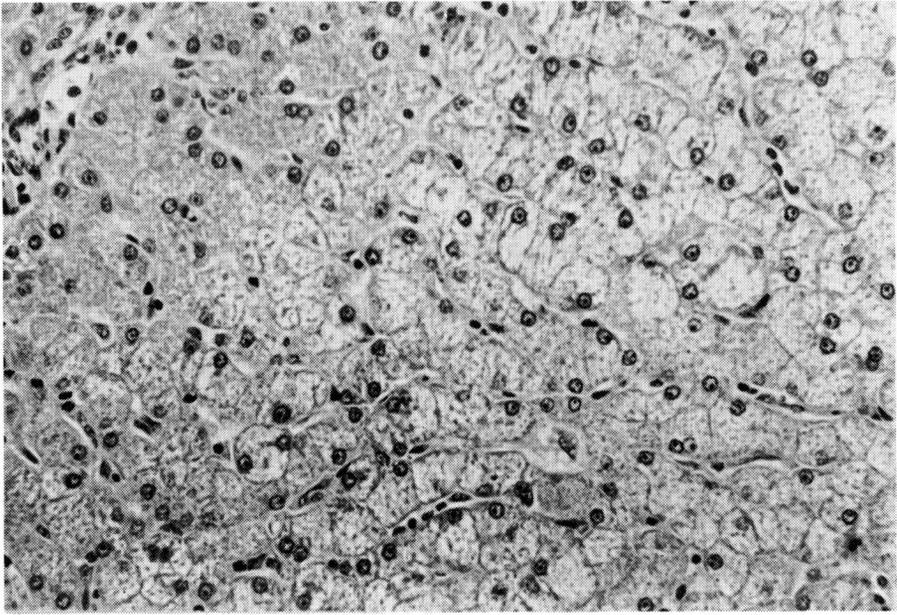
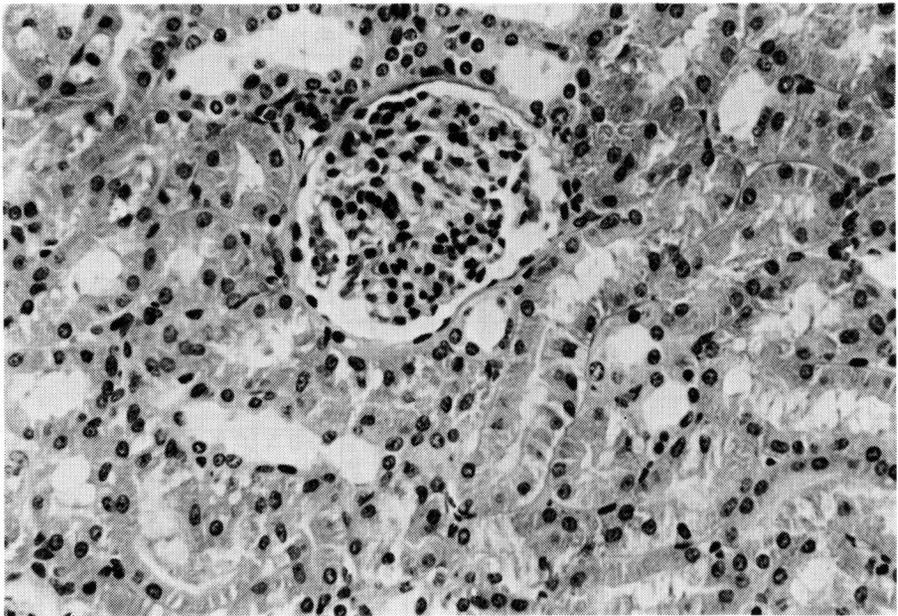


Photo. 2 Kidney of female dog given intravenous administration of 6059-S, 1,600 mg/kg/day, for 32 days. H-E staining.  $\times 250$ . Hypertrophy of the proximal tubular epithelium is observed.



内 GPT 活性の減少がみられたが、6059-S 投与群に比較して CEZ 投与群の減少のほうが著明であった。薬物代謝酵素系では、6059-S および CEZ 投与群ともに雌

雄で 肝内 cytochrome P-450 含量およびアニリン水酸化酵素活性が肝単位重量当りでは軽度低下していたが、肝肥大があるため肝全体では対照群と差がみられなかつ

Photo. 3 Electronmicrograph of the hepatocytes of male dog given intravenous administration of 6059-S, 1,600 mg/kg/day, for 32 days.  $\times 3,600$ : Moderate increase in SER and decrease in glycogen area are noted.

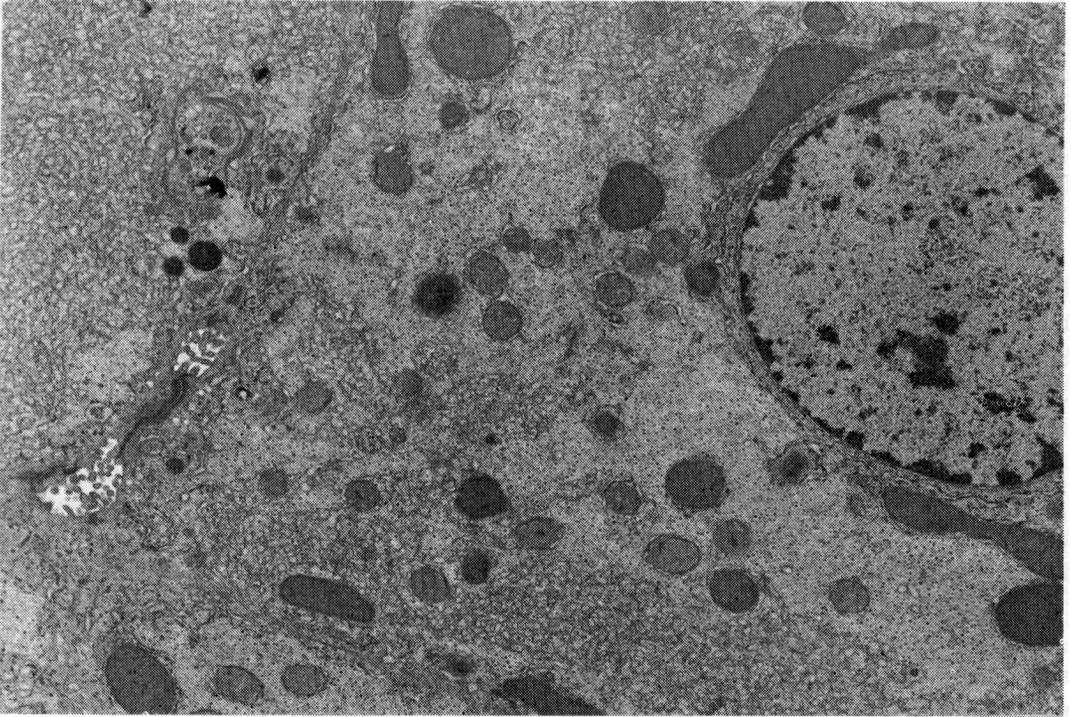
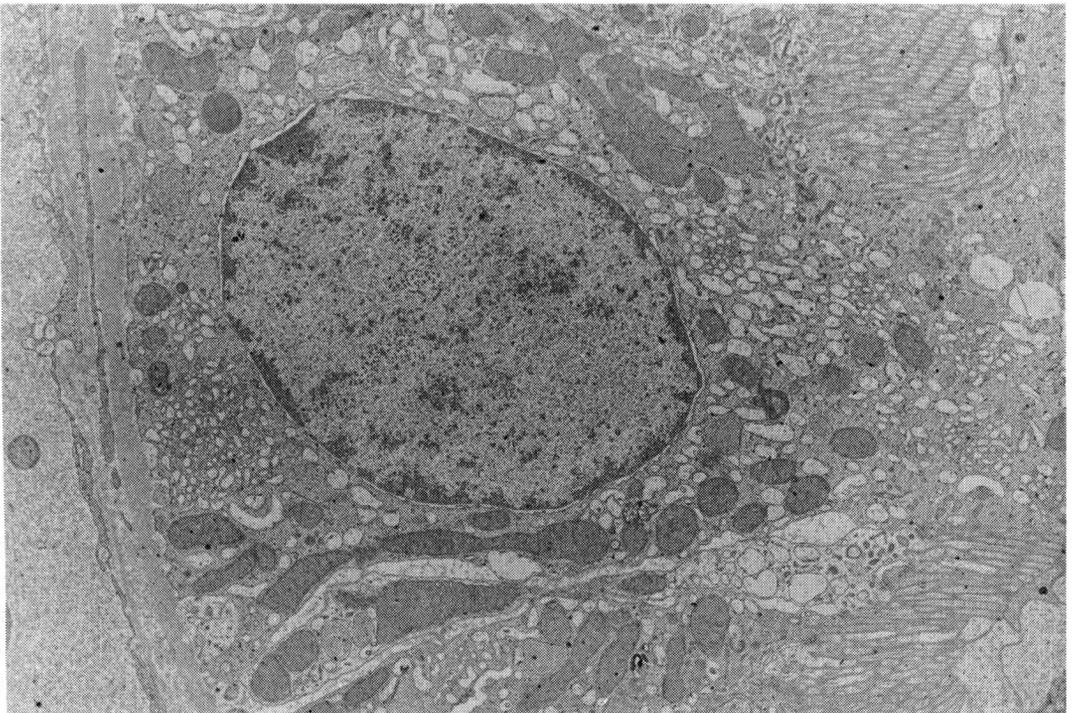


Photo. 4 Electronmicrograph of the proximal tubular epithelial cells of male dog given intravenous administration of 6059-S, 1,600 mg/kg/day, for 32 days.  $\times 3,600$ : Increase in vesicular number adjacent to nucleus and apical area, dilatation of intercellular spaces, and decrease in number of lysosomes are observed.



た。また、休薬後の回復試験においては、これらの変化は回復した。

腎：6059-S および CEZ とともに 1,600 mg/kg 投与群の雌雄で acid phosphatase 活性の軽度増加がみられたが、休薬後の回復試験では回復傾向が明らかであった。

### 13. 骨髓検査

骨髓塗抹標本で、6059-S および CEZ 投与に起因すると考えられる異常所見は、雌雄ともにみられなかった。

### 14. 臓器重量 (Table 7-1, 7-2, 8-1, 8-2)

6059-S および CEZ 800 mg/kg 以上の投与群で、腎および肝重量のごく軽度な増加がみられ、さらに副腎および脾重量の増加、胸腺重量の減少が散発的にみられた。休薬後の回復例ではこれらの変化は正常に回復した。

### 15. 病理組織学的所見 (Table 9. 10)

#### 1) 肉眼および光顕所見

肝：6059-S ならびに CEZ の 800 mg/kg 以上の投与群で、雌雄ともに肉眼的に軽度な肝肥大がみられ、光顕的には肝小葉中間帯肝細胞の水腫様肥大が軽度に見られたが、いずれも休薬により回復した (Photo. 1)。

腎：6059-S 800 mg/kg 以上の投与群で、雌雄ともに肉眼的に腎肥大が軽度に見られ、組織学的には近位尿管上皮細胞の軽度肥大が認められた (Photo. 2)。CEZ 投与群では、投与全群の雌雄で 6059-S と同様の所見がみられた。しかし、これらの変化はいずれも休薬により回復した。

注射局所：生理食塩水投与の対照群においても、雌雄ともに注射針の頻回の穿刺による機械的障害がみられたが、6059-S および CEZ 投与群では、検体投与に起因すると考えられる局所の炎症性反応は極く軽微であった。なお、6059-S 投与群と CEZ 投与群との間には変化の程度に差はみられなかった。休薬後の回復試験で、これら所見は回復傾向を示した。

その他の臓器：6059-S および CEZ 各投与群の一部の動物 (雌雄) で、脾腫、脾の髄外造血の軽度亢進および hemosiderosis の軽度増加、副腎束状層の増巾、リンパ球減少をともなった胸腺の軽度萎縮等がみられた。以上の所見以外には、その他の諸臓器において両検体の投与に起因すると考えられる異常な変化はみられなかった。

#### 2) 電顕的所見

肝：6059-S 800 mg/kg 以上の雌雄投与群で、光顕所見でみられた腫大した肝細胞は、電顕ではグリコーゲン野の減少をともなった滑面小胞体の軽度増加の所見として認められた。その他の小器管には変化を認めなかった。CEZ 投与群でも、雌雄ともに 6059-S と同様の所

見を示した (Photo. 3)。

腎：6059-S 800 mg/kg 以上の雌雄投与群で、細胞間隙の軽度拡張、細胞上部および核周囲に vesicle の増加 (一部の動物で vesicle の集合体形成)、lysosome および cytosegresome 顆粒の軽度減少がみられた。CEZ 投与群では、雌雄ともに 6059-S 投与群でみられた変化よりもその変化の程度がやや強く、さらに、小型ミトコンドリアの増加、細胞上部に高電子密度の 200~500 m $\mu$  の小顆粒の出現 (顆粒の一部でミエリン様構造を示すものがある) が認められる例があった (Photo. 4)。遠位尿管、集合管、糸球体には変化はなかった。

## 考 察

今回の実験で、6059-S 投与により流涎、嘔吐および排便動作等の症状がみられたが、これらはいずれもセファロスポリン系抗生物質のイヌを用いた毒性試験でよく発現することが知られているが<sup>9)</sup>、6059-S 投与群での症状の程度は CEZ 投与群に比較してはるかに軽微であった。

6059-S あるいは CEZ 投与期間中に摂水量および尿量の増加例が散見されたが、摂水量の増加は、検体の高浸透圧液大量投与による渴水現象を反映したもので、その結果として尿量増加を引き起こしたものと考えられる。なお、CEZ 1,600 mg/kg 投与群の 1例で尿量の減少、尿酸性化およびケトン体の陽性反応が一過性 (投与 26 日目) にみられたが、この所見に関連するような肝、腎での組織学的な変化は見出されなかった。

本実験で、6059-S および CEZ 投与によって肝細胞のグリコーゲン野の減少をともなった滑面小胞体の増加による軽度肝肥大がみられたが、肝単位重量中の cytochrome P-450 含量およびアニリン水酸化酵素活性の軽度低下がみられ、肝全体としてはこれら酵素活性は対照群と差がなかった。従って、生じた変化がいずれも軽微であることから、6059-S および CEZ の肝への影響は、検体の大量投与によって生じた肝単位当りの機能低下に対する単なる代償性変化ではないかと推察される。

今回の実験において、6059-S あるいは CEZ の 800 mg/kg 以上の投与群で軽度な腎肥大がみられ、光顕的には、近位尿管上皮細胞の軽度肥大を認めた。電顕的には、vesicle の増加、lysosome および cytosegresome の減少、細胞間隙の軽度拡張が、特に 1,600 mg/kg 投与群にみられた。しかし、糸球体、集合管には変化はみられなかった。腎の acid phosphatase 活性にも軽度な増加がみられたが、PSP 試験ではむしろ血中消失亢進が認められ、従って、上述の腎肥大は異物排泄能亢進によるものと考えられる。このような変化は、CEZ 投

与群のほうが6059-S投与群よりも強く現れ、さらに、CEZ投与では小型ミトコンドリアの増加、高電子密度の小顆粒の出現が細胞上部に認められた。

6059-Sの注射部位での局所刺激性については、注射針の頻回の穿刺による機械的障害に対する炎症性反応が、対照群よりもやや強くみられた程度であり、6059-Sの局所刺激性は軽微なものと考えられる。

以上、イヌにおける6059-Sの32日間連続静注による亜急性毒性試験時の主たる変化を病理組織学的所見を含めて総合的にみるならば、本薬のイヌにおける最大無作用量は400 mg/kg/日と判断された。

また、これらの6059-Sによる変化は、質的にはCEZと同様であり、量的にはCEZよりも軽微であると結論できる。

## 謝 辞

稿を終えるに当たり、本報告に御協力頂いた当研究所の小川幹男、東山昇、三日月幸治、溝口毅、奈良博、森聖、北川喜代子、重村通子、松原尚志、吉田正、村岡義博の諸氏に深く感謝します。

## 文 献

- 1) 吉田 正, 亀田康雄, 元川清司: Oxacephem系抗生物質6059-Sの*in vitro*抗菌作用。Chemotherapy 28 (S-7): 86~131, 1980
- 2) 松浦真三, 三和秀明, 深尾 孝: 6059 Sの*in vivo*抗菌作用。Chemotherapy 28 (S-7): 171~177, 1980
- 3) 吉田 正, 木村靖雄, 棚野義博: Oxacephem系抗生物質6059-Sの各種動物における体内動態。Chemotherapy 28 (S-7): 194~206, 1980
- 4) 原田喜男, 豊島久美子: 腎毒性を指標にした6059 Sの家兎における毒性試験。一単回および7日間連続投与試験一。Chemotherapy 28 (S-7): 1202~1225, 1980
- 5) 小林文彦, 古川 仁, 原田喜男, 波多野宗利, 石村勝正: 6059-Sのマウスおよびラットにおける急性毒性試験。Chemotherapy 28 (S-7): 1002~1006, 1980
- 6) 村岡義博, 矢原 功, 吉崎敏夫, 原田喜男: 6059-Sの赤毛ザルにおける亜急性毒性試験。Chemotherapy 28 (S-7): 1072~1088, 1980
- 7) 山本研一, 沢田 享, 吉村弘二, 広瀬勝己, 松下 享, 上田元彦, 木本定利, 中村益久, 堤内正美: Oxacephem系抗生物質6059-Sの一般薬理作用。Chemotherapy 28 (S-7): 1158~1190, 1980
- 8) 林 裕造, 松浦 稔, 奈良 博, 今井 清, 針原明弘, 石川路夫, 吉田 正: Sodium Cephalothinのbeagle犬における急性および亜急性毒性。J. Antibiotic. 28: 205~230, 1975

## SUBACUTE TOXICITY OF 6059-S IN DOGS

FUMIHIKO KOBAYASHI, MINORU MATSUURA,  
NORIAKI HASEGAWA, TOSHIO YOSHIZAKI and YOSHIO HARADA  
Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.

Adult beagle dogs (at least 4 per sex per dose group) were given daily intravenous doses (via the cephalic vein) of 6059-S at 400, 800 and 1,600 mg/kg, the latter in divided doses. These groups were compared to the control group given saline and similar numbers of dogs dosed with cefazolin at 400, 800 and 1,600 mg/kg/day. All dogs were dosed every day for 32 days. One or two dogs per sex per dose group were kept without drug for 30 days to constitute a recovery period. Slight salivation and vomiting were observed in dogs given 800 and 1,600 mg/kg/day 6059-S.

Increased water consumption and urine volume and decreased food consumption were observed at 1,600 mg/kg 6059-S together with a slight decrease in body weight. 6059-S caused minor irritation at the site of injection.

Compound 6059-S had only slight effects on hematological and serum biochemical parameters, but the highest dose slightly increased liver and kidney weights. Similar effects were observed with lower doses of cefazolin. Microscopic examination of the kidneys showed 6059-S to cause less nephrotoxicity than cefazolin. The maximal "no effect" dose of 6059-S in the dogs was 400 mg/kg/day.