

BRL14151K および BRL25000 のビーグル犬における慢性毒性試験

CHARLES B. BRECKENRIDGE and BRYAN G. PROCTER
Bio-Research Laboratories Ltd.

TERRY L. HARDY
Beecham Pharmaceuticals Research Division

幸 嶋 祥 亘
ビーチャム薬品株式会社

BRL14151K の 5, 10, 20, 50 mg/kg/日または BRL25000 の 15, 30, 60, 150 mg/kg/日をビーグル犬に 6 か月間連続経口投与した。

BRL14151K では、流涎と嘔吐が主に高用量群で発現したが、体重、摂餌量、摂水量、眼科的検査および心電図には著変は認められなかった。臨床検査において好中球細胞質内に顆粒がみられたが投与に関係したものとは思われず、その他の項目でも著変は認められなかった。病理組織学的検査で肝細胞の水腫様空泡化が高用量群の 8 頭中 4 頭にみられたが、その他の BRL14151K 投与に起因すると思われる肝の所見は認められずまた休薬により回復することから、毒性学的に重要であるとは思われなかった。肝、腎、胃幽門洞の電子顕微鏡的検査では著変は認められなかった。

BRL25000 では、試験期間中死亡はみられなかった。流涎と嘔吐が主に高用量群で発現したが、体重、摂餌量、摂水量、眼科的検査、心電図には著変は認められなかった。好中球細胞質内の顆粒が高用量群を中心に対照群にもみられたが、その他の臨床検査には著変は認められなかった。病理組織学的検査で肝細胞質内グリコーゲンの減少または消失、腎尿細管の空泡化が 30 mg/kg 以上の投与群で認められたが、この尿細管の変化には用量相関性はみられなかった。また両所見とも休薬により回復し、その他の肝および腎の変化を示唆するような所見は認められないことより、これらの変化が毒性学的に重要なものとは思われなかった。臓器重量および肝、腎、胃幽門洞粘膜の電子顕微鏡的検査では著変はみられなかった。

BRL25000 は、Amoxicillin(AMPC) および Potassium clavulanate(BRL14151K) を 2 : 1 に配合した経口抗生物質であり、広範囲な抗菌スペクトラムを有する。BRL14151K が種々の β -lactamase を阻害するため、 β -lactamase 産生により AMPC に対して耐性を獲得した細菌に対しても抗菌力を示し、また合剤にすることにより従来 AMPC 耐性であった細菌に対しても AMPC の抗菌スペクトルを広げている¹⁻⁴⁾。

今回、BRL14151K および BRL25000 のイヌにおける 6 か月間連続投与による慢性毒性試験を行なったので、その結果を報告する。

I. 試験材料および方法

1. 検体

BRL14151K は白色ないし微黄白色の水溶性の粉末である。BRL25000 は AMPC と BRL14151K を 2 : 1 の割合で配合した配合剤である。なお両検体とも投与量はすべて遊離酸表示とした。

2. 使用動物

4 ~ 6 か月齢のビーグル犬を White Eagle Laboratories (Doylestown, Pennsylvania) より購入し、4 週間の予備飼育後実験に使用した。購入時の体重は、雄 5.4 ~ 9.5 kg、雌 3.5 ~ 9.0 kg であった。動物は試験期間を通して通常のステンレスケージ内で個別飼育し、新鮮水を自由に摂取させた。また飼料として 450 g の標準犬用飼料 (Purina Dogchow と Romar 90 を 50 : 50 に混合) を 1 日 1 回、1 時間の給餌時間内に与えた。摂餌量は毎日、給餌時間後最初に与えた 450 g から残存量を差し引いて求めた。

3. 投与量および投与方法

BRL14151K および BRL25000 とともに蒸留水を用いて投与液量が 1 ml/kg になるように毎日調製し、調製後 30 分以内に強制経口投与した。なお対照群には蒸留水を同液量投与した。各群の投与量を下に示す。

BRL14151K

群	投与量		
I 対照群	蒸留水	1 ml/kg/日	
II BRL14151K		5 mg/kg/日	
III BRL14151K		10 mg/kg/日	
IV BRL14151K		20 mg/kg/日	
V BRL14151K		50 mg/kg/日	
BRL25000			
I 対照群	蒸留水	1 ml/kg/日	
II BRL25000		15 mg/kg/日	
III BRL25000		30 mg/kg/日	
IV BRL25000		60 mg/kg/日	
V BRL25000		150 mg/kg/日	

いままで行なわれた試験において、嘔吐が頻繁にみられたことから、BRL14151K 50 mg/kg/日、BRL25000 150 mg/kg/日が連続投与可能な最大量と思われ、本試験での最高用量とした。I 群は雌雄各々4頭とし、投薬期間中毎日1回投与した。I 群およびV 群には雌雄各々3頭を加え投薬期間終了後1か月の休薬期間を設け回復試験を行なった。

4. 一般症状

試験期間を通して、一般症状の観察は毎日行なった。

5. 糞潜血検査

投与開始前、投与 1, 3, 6 か月目および休薬期間終了時に、3日間連続して、WOODMAN 法⁹⁾により糞潜血反応を検査した。

6. 摂餌量

摂餌量は毎日給餌時間後に測定した。

7. 摂水量

摂水量は毎日測定した。

8. 体重

体重は毎週1回測定した。

9. 眼科的検査および心電図

投与開始前、投与 1, 3, 6 か月目および休薬期間終了時に眼科的検査および心電図の測定を行なった。生体顕微鏡検査には Haag-streit 細隙灯を使用し、眼底検査には倒像検眼鏡を用いた。また心電図は投与直前と投与2時間後に標準Ⅱ誘導により測定した。

10. 血液学的検査

投与開始前に2回、投与 1, 3, 6 か月目および休薬期間終了時に、すべての動物から給餌前に頸静脈より採血し、以下の検査を行なった。

赤血球数、白血球数、血小板数（以上、COULTER Counter ZB 1-6）、血球容積（COULTER MCV/HCT/RBC Computer）、ヘモグロビン量（COULTER Hemoglobino-meter）、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間（以上、HYLAND CLOTEK SYSTEM）、

白血球百分率（JENNER GIEMSA 染色）、網赤血球数（New Methylene Blue 染色）および WINTROBE の赤血球平均恒数（計算）。

11. 血液生化学的検査

血液学的検査と同時期に以下の検査を行なった。

空腹時血糖、BUN、総蛋白質、アルブミン、アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT（以上 Abbott Diagnostics Division 変法）、総ビリルビン（RAND, R. N. と di PASQUA, A. 変法および Abbott Diagnostics Division 変法）、グロブリン、A/G 比（以上計算による）、Na, K（イオン選択電極使用の Nova 1 Sodium/Potassium Analyzer）、Cl（CORNING Chloride Meter, Model 920 M）および蛋白質電気泳動（BECKMAN-Model R-101 Microzone Electrophoresis Cell Instruction Manual No. 015-083618-A）。

12. 尿検査

投与開始前、投与 1, 3, 6 か月および休薬期間終了時に、16 時間尿（夜間）を代謝ケージにて採取し、以下の検査を行なった。外観（肉眼）、pH、糖、胆汁色素、ケトン体、蛋白質および潜血（以上、Clini-Tex, Multistix, AMES Division of MILES LABS.）。また遠心後（2,100 回転/分、5 分間）、沈渣を鏡検した。

13. 病理学的検査

6 か月の投薬期間終了後および休薬期間終了後、該当する動物はベントバルビタールナトリウム静注後、腋窩静脈を切断、放血し剖検した。脳、下垂体、心、肺、肝、脾、膵、胸腺、前立腺、腎、甲状腺、副腎および性腺の重量を脂肪を取り除いてから測定した。これらの臓器に加え、気管、リンパ節（頸部、腸間膜）、胆嚢、膀胱、坐骨神経、脊髄（頸部、腰部）、胸骨、皮膚、骨格筋、乳腺、舌、眼、視神経、食道、唾液腺、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸および結腸を摘出して 10% 緩衝ホルマリン液（眼は ZENKER 液）で固定し、常法に従って切片を作製し H-E 染色を施した後、組織学的検査に供した。肝と腎については、多糖類染色（PAS 染色）および脂肪染色（オイルレッド O 染色）も実施した。また脾については GOMORI 法を用いて鉄染色を行なった。

光学顕微鏡検査に加え、回復群を含む各群の雌雄各々1頭について、肝、腎および胃幽門洞の試料を glutaraldehyde-paraformaldehyde 中で固定、エポキシ樹脂に包埋後、LKB ultramicrotome で薄切し、電子顕微鏡（Zeiss）で微細構造の観察を行なった。

14. 骨髄検査

すべての動物の大腿骨骨髄の塗抹標本を作製し、MAY-GRÜNWARD-GIEMSA 染色を施した。

15. 統計解析

各測定値について、群ごとに平均値と標準偏差を計算し、STUDENT の t 検定を用いて有意差検定を行なった。

II. 結 果

1. 死亡率

BRL14151K または BRL25000 投与群のいずれにも、試験期間中死亡はみられなかった。

2. 一般症状

BRL14151K 投与群で、流涎および嘔吐の発現が対照群に比べやや頻繁に認められ、特に 50mg/kg 投与群で多く発現した。BRL25000 投与でも、流涎、嘔吐が主に 150 mg/kg 投与群でみられた。流涎は投与作業中あるいは投与後に、嘔吐は主に BRL25000 投与後 60 分以内におこり稀に血液痕を混じていた。休薬期間中には、流涎、嘔吐は観察されなかった。

糞潜血検査で、陽性例は雌雄ともに極めて低率にしか発生しなかった。その発生率には用量相関性もみられなかったことから、BRL14151K または BRL25000 投与に起因するものとは思われなかった。

3. 体重 (Fig. 1~4)

BRL14151K または BRL25000 のどの投与群にも検体投与に起因すると思われる体重の変化は認められなかった。

4. 摂餌量

試験期間を通して、各個体の摂餌量に週間変動がみられたが、この変動には一定の傾向は認められなかった。

5. 摂水量

雄は雌に比較して摂水量が多くまた、各個体の 1 日当りの平均摂水量には大きな変動が認められたが、BRL 14151K または BRL25000 投与の影響とは思われなかった。

6. 眼科的検査

BRL14151K または BRL25000 投与に起因すると思われる所見は認められなかった。

7. 心電図

対照群および検体投与群の心電図型にほぼ同様な変化がみられたが、これらは正常範囲内の変動であり、BRL 14151K または BRL25000 投与に起因するものではなかった。

Fig. 1 Mean body weights of male dogs treated orally with BRL14151K for six months

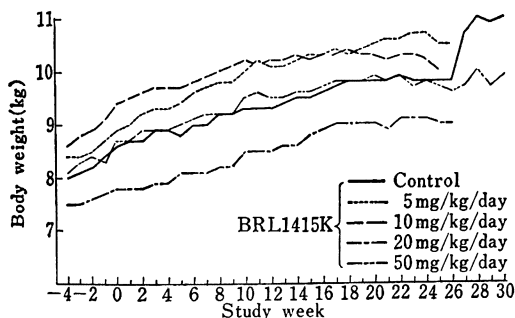


Fig. 2 Mean body weights of female dogs treated orally with BRL14151K for six months

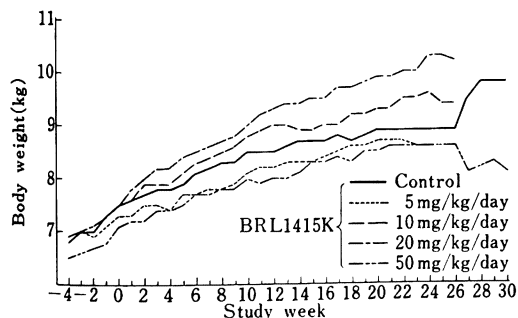


Fig. 3 Mean body weights of male dogs treated orally with BRL25000 for six months

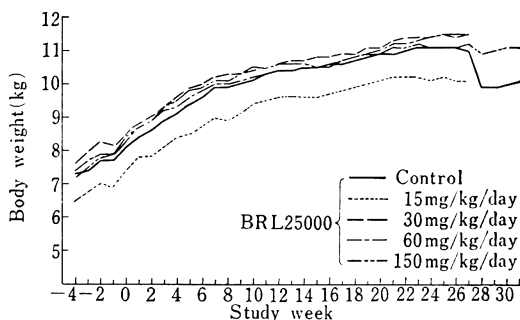


Fig. 4 Mean body weights of female dogs treated orally with BRL25000 for six months

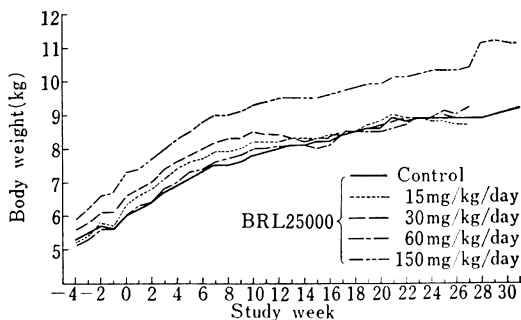


Table 1-1 Haemograms of male dogs treated orally with BRL14151K for six months

	Dosage (mg/kg/day)	HGB (g/100ml)	HCT (%)	MCH (g)	MCHC (%)	Prothrombin time (sec)	APTT (sec)	RBC (10 ⁹ /mm ³)
Two weeks pretreatment	Control	15.7±1.58	44.1±4.41	24.4±0.98	35.3±0.76	6.5±0.15	14.9±1.90	6.5±0.68
	5	15.8±0.79	44.5±1.73	23.5±0.58	35.5±0.58	6.4±0.13	14.3±0.22	6.7±0.27
	10	15.4±1.45	43.0±3.37	23.8±0.96	35.5±1.00	6.5±0.36	16.3±2.32	6.5±0.57
	20	14.6±1.09	41.8±2.63	23.5±0.58	35.0±0.82	7.5±2.55	14.4±2.10	6.2±0.41
	50	14.9±1.02	42.9±2.67	24.0±0.58	34.7±1.11	6.5±0.20	14.6±1.16	6.3±0.46
One week pretreatment	Control	16.9±1.24	48.0±3.11	24.3±0.49	35.1±0.90	6.9±0.24	14.4±1.13	6.9±0.51
	5	17.7±1.41	48.8±3.20	24.0±0.82	36.0±0.82	7.0±0.29	13.9±0.79	7.4±0.49
	10	17.6±0.84	48.5±2.38	24.0±0.00	36.0±0.82	7.2±0.54	14.2±1.03	7.3±0.35
	20	17.1±1.23	47.5±3.11	24.5±0.58	36.0±1.41	6.8±0.47	14.4±1.62	7.0±0.51
	50	16.2±1.08	46.3±2.87	24.1±0.69	35.1±0.90	7.8±2.28	15.2±2.51	6.7±0.44
One month of treatment	Control	15.9±1.34	46.3±3.50	24.4±0.53	34.4±0.79	6.9±0.49	13.6±0.82	6.5±0.56
	5	16.3±1.63	47.0±4.69	24.0±0.82	34.8±0.50	6.7±0.49	12.7±0.42	6.8±0.60
	10	16.2±0.46	46.8±1.50	24.0±0.00	34.3±0.50	6.9±0.35	14.4±1.89	6.8±0.14
	20	16.3±1.94	46.8±5.38	24.3±0.50	35.0±0.00	7.9±2.45	13.6±1.44	6.7±0.74
	50	15.6±1.02	44.9±3.13	24.3±0.95	33.4±3.91	7.3±1.85	13.5±1.52	6.4±0.46
Three months of treatment	Control	15.8±1.00	46.7±2.75	23.9±0.69	33.7±0.76	6.7±0.30	12.8±0.65	6.6±0.38
	5	17.1±0.51	50.0±1.15	24.0±0.00	33.8±0.50	6.6±0.13	12.9±0.59	7.1±0.17
	10	16.5±0.78	48.8±2.99	23.8±0.50	33.8±0.50	6.6±0.13	13.3±1.20	7.0±0.25
	20	16.1±1.81	46.5±5.74	24.3±0.50	34.8±0.96	6.8±0.24	12.7±1.59	6.7±0.80
	50	15.6±1.02	45.3±3.25	24.6±0.53	34.6±0.53	7.3±1.88	13.2±0.77	6.4±0.55
Six months of treatment	Control	16.6±1.1	48.6±2.9	24.0±0.8	34.1±0.7	6.8±0.3	13.0±0.8	6.9±0.39
	5	16.9±0.3	50.0±1.8	23.5±0.6	34.0±0.8	6.6±0.3	12.4±0.3	7.1±0.21
	10	17.0±0.7	50.2±2.6	23.7±1.0	33.7±0.5	6.6±0.4	13.4±1.0	7.2±0.18
	20	17.1±1.3	50.2±3.9	23.7±0.5	34.2±0.5	6.6±0.2	11.8±0.4	7.2±0.48
	50	16.0±0.8	46.7±2.4	24.1±0.4	34.1±0.4	7.4±1.7	11.7±0.6	6.6±0.36
One month of regression	Control	16.5±1.0	48.7±2.5	23.3±0.6	33.7±0.6	7.0±0.2	13.9±0.4	7.1±0.23
	50	14.7±0.4	44.0±1.7	23.3±0.6	33.3±0.6	7.2±0.3	12.6±0.9	6.4±0.34

Table 1-2 Haemograms of male dogs treated orally with BRL14151K for six months

	Dosage (mg/kg/day)	MCV (U ³)	WBC (10 ³ /mm ³)	Platelets (10 ³ /mm ³)	Retic. (%)	Seg. neut. (%)	Lympho. (%)
Two weeks pretreatment	Control	69.1±1.07	10.9±2.20	263.3±131.57	1.7±0.25	68.1±10.19	28.9±10.90
	5	66.8±1.71	10.6±1.68	222.3±114.34	1.3±0.44	60.3±12.74	27.3±12.34
	10	67.0±0.82	9.9±2.05	225.5± 48.90	1.9±0.34	58.3± 6.70	37.0± 4.16
	20	67.8±0.50	10.3±0.39	299.0±136.60	1.4±0.16	63.5± 3.87	32.5± 3.70
	50	68.4±1.40	10.4±1.79	269.7±115.10	1.4±0.27	68.3±10.59	28.1±11.41
One week pretreatment	Control	69.4±1.13	10.0±1.74	298.0±137.78	1.3±0.32	64.9±10.04	36.9±16.70
	5	66.3±1.50	8.9±1.54	262.5± 82.88	1.2±0.25	65.8± 4.50	28.8± 5.19
	10	68.0±1.41	10.6±2.03	297.8±126.88	1.6±0.16	66.8±10.01	30.0± 7.16
	20	68.8±2.87	10.3±1.53	263.0± 55.66	1.2±0.28	73.3± 6.40	21.8± 4.92
	50	69.6±2.44	8.8±1.75	262.9± 92.17	2.0±2.12	62.3±10.52	30.9±10.21
One month of treatment	Control	70.9±2.04	11.0±3.37	234.6± 91.48	1.5±0.40	70.4± 5.53	26.3± 5.85
	5	69.3±1.26	10.3±1.01	294.0±106.39	1.5±0.44	60.5± 7.19	31.5±10.75
	10	69.3±0.96	10.5±1.21	256.3± 66.52	1.4±0.40	68.8±14.08	27.3±13.72
	20	69.5±1.29	10.2±0.91	280.8± 21.23	1.6±0.30	64.3±12.53	31.8± 9.91
	50	69.9±0.90	9.4±2.15	257.9± 73.97	1.2±0.37	64.7± 7.52	32.1± 7.22
Three months of treatment	Control	71.3±1.38	10.1±2.27	258.4± 70.51	1.2±0.35	64.7±10.00	30.9±10.04
	5	69.8±0.50	9.2±1.23	275.5± 92.44	1.1±0.19	54.8± 9.64	37.0± 9.52
	10	69.8±1.50	9.5±1.29	226.0± 31.75	1.2±0.16	57.0± 2.94	38.8± 5.68
	20	69.5±1.29	9.9±1.33	325.8± 42.30	1.2±0.16	62.8± 8.38	34.3± 8.10
	50	71.6±2.44	12.4±5.79	301.5± 83.80	1.3±0.28	66.3± 5.41	31.1± 6.47
Six months of treatment	Control	70.6±1.5	11.4±2.52	258.0± 41.5	1.1±0.5	71.7± 8.1	25.6± 7.5
	5	70.0±0.8	10.4±0.69	217.3± 25.8	0.9±0.2	67.2± 9.9	28.2±12.0
	10	70.0±2.0	10.2±3.69	248.3± 94.7	0.8±0.1	65.0± 7.8	33.0± 8.3
	20	70.0±0.8	11.0±2.05	235.0± 84.5	0.9±0.1	67.2± 5.3	28.7± 4.3
	50	70.7±1.0	10.2±2.38	270.9± 51.5	0.9±0.3	69.0± 7.7	27.9± 8.9
One month of regression	Control	68.3±2.3	12.0±5.46	308.0±226.6	1.1±0.2	68.3±13.6	27.7±13.8
	50	69.0±1.0	8.4±1.53	267.3± 72.2	1.3±0.4	58.3±16.5	38.7±17.0

Table 2-1 Haemograms of female dogs treated orally with BRL14151K for six months

	Dosage (mg/kg/day)	HGB (g/100ml)	HCT (%)	MCH (g)	MCHC (%)	Prothrombin time (sec)	APTT (sec)	RBC (10 ⁶ /mm ³)
Two weeks pretreatment	Control	16.0±1.26	45.7±2.69	23.7±1.11	34.9±0.90	7.2±2.03	15.1±2.14	6.7±0.44
	5	16.5±0.71	46.3±2.22	24.3±0.96	35.8±0.50	6.5±0.13	16.0±1.23	6.8±0.31
	10	15.1±0.48	42.8±1.71	24.0±0.00	35.3±0.50	8.2±2.39	14.7±1.14	6.3±0.22
	20	15.1±1.33	43.0±2.45	23.5±2.38	34.8±1.26	8.3±2.20	15.4±2.12	6.4±0.45
	50	15.3±1.11	43.6±3.26	24.4±0.98	35.0±0.82	7.2±1.80	15.3±0.79	6.3±0.49
One week pretreatment	Control	17.4±1.30	49.3±3.20	24.4±0.79	35.4±0.79	7.4±1.99	13.9±1.25	7.2±0.61
	5	17.9±1.38	50.3±2.75	24.3±0.50	35.8±1.26	6.7±0.13	14.3±1.28	7.4±0.47
	10	17.4±0.25	49.3±0.50	24.0±0.82	35.5±0.58	7.2±0.63	13.5±0.40	7.3±0.32
	20	16.6±0.95	46.5±2.08	23.8±1.50	35.8±1.26	8.3±2.40	14.3±1.44	6.9±0.19
	50	15.5±3.54	48.3±2.81	24.7±1.11	35.1±1.35	8.3±2.51	14.2±1.12	6.9±0.47
One month of treatment	Control	17.2±1.14	50.0±3.65	24.3±1.11	34.3±0.49	7.5±2.60	14.3±1.64	7.1±0.46
	5	17.0±1.49	48.3±4.99	25.0±0.00	35.5±1.00	6.6±0.22	14.0±1.00	6.8±0.68
	10	17.5±0.79	50.0±2.58	24.5±0.58	35.0±0.00	7.0±0.39	13.6±1.01	7.2±0.37
	20	15.7±1.09	45.3±2.87	24.3±1.50	32.3±5.50	6.9±0.49	13.9±1.31	6.5±0.20
	50	16.3±1.61	46.9±4.89	25.1±1.07	34.7±0.76	7.5±2.03	14.1±0.83	6.5±0.62
Three months of treatment	Control	16.4±0.83	48.3±2.50	23.9±0.90	33.9±0.38	7.3±1.89	13.6±1.37	7.0±0.76
	5	16.9±0.85	49.0±2.58	24.3±0.50	34.3±0.50	6.7±0.21	14.8±1.83	7.0±0.32
	10	16.6±0.59	48.3±1.50	23.8±0.50	34.5±0.58	7.2±0.45	13.8±0.74	7.0±0.15
	20	17.1±1.17	50.3±3.59	24.0±1.83	34.0±0.00	8.0±2.17	13.4±0.59	7.1±0.36
	50	16.2±1.11	46.9±3.13	25.0±0.82	34.6±0.79	8.1±2.12	12.8±0.57	6.5±0.44
Six months of treatment	Control	17.2±1.2	50.1±3.8	23.7±1.1	34.3±0.8	7.5±1.9	13.2±0.6	7.2±0.59
	5	16.8±1.5	49.0±4.3	24.0±0.0	34.2±0.5	6.5±0.2	13.5±0.7	7.0±0.60
	10	16.9±1.2	49.7±3.3	23.7±0.5	34.0±0.0	7.3±0.3	12.7±1.0	7.1±0.44
	20	16.2±0.8	47.7±2.2	24.0±1.8	34.0±0.8	7.3±0.6	12.3±0.5	6.9±0.41
	50	16.9±1.4	49.3±4.2	24.7±0.8	34.3±0.5	8.1±2.2	11.9±0.5	6.8±0.47
One month of regression	Control	15.6±0.7	46.0±1.7	24.0±1.0	34.0±0.0	7.1±0.2	13.6±1.7	6.6±0.31
	50	15.8±1.8	47.3±4.9	23.0±1.0	33.3±0.6	8.5±2.5	13.1±0.4	6.8±0.68

Table 2-2 Haemograms of female dogs treated orally with BRL14151K for six months

	Dosage (mg/kg/day)	MCV (U ³)	WBC (10 ³ /mm ³)	Platelets (10 ³ /mm ³)	Retic. (%)	Seg. neut. (%)	Lympho. (%)
Two weeks pretreatment	Control	68.3±2.56	10.6±3.25	191.0± 74.25	1.6±0.31	63.1± 3.58	32.7± 2.50
	5	67.8±1.26	10.2±2.66	169.5± 94.50	1.4±0.38	63.0± 4.32	31.5± 3.32
	10	67.8±0.96	11.5±1.67	227.8± 70.02	1.3±0.35	65.8± 9.60	30.0±10.80
	20	67.3±4.35	9.6±1.86	202.8± 68.37	1.3±0.12	55.0± 7.44	43.0± 8.16
	50	69.7±2.75	11.6±4.31	261.7±113.16	1.7±0.56	65.6± 9.74	33.0± 9.81
One week pretreatment	Control	69.1±3.89	10.0±2.12	305.3±167.19	1.5±0.25	64.0± 9.40	29.6± 9.02
	5	69.0±0.82	10.0±1.79	276.3± 53.51	1.8±0.10	72.3±12.50	24.0±12.06
	10	68.0±2.71	10.3±1.18	223.3± 12.31	1.7±0.23	62.0±12.83	32.0±14.31
	20	68.3±3.40	10.2±1.96	321.3±121.35	1.3±0.34	63.8± 7.59	31.3± 4.27
	50	70.4±2.57	10.1±2.03	287.4± 75.78	1.6±0.35	65.7±11.01	28.1± 9.60
One month of treatment	Control	70.7±2.29	11.0±2.02	268.7± 93.89	1.6±0.41	65.1± 9.28	30.0± 8.43
	5	70.8±0.96	10.8±2.23	320.0±141.40	1.4±0.10	58.3± 8.66	37.8± 8.26
	10	70.0±0.82	10.4±1.41	328.5±141.60	1.5±0.50	62.8±11.00	34.5±11.90
	20	70.0±4.76	11.0±1.67	337.0±169.29	1.3±0.20	61.5± 6.40	34.5± 7.94
	50	71.6±3.36	10.6±2.02	351.4±149.1	1.2±0.18	63.3± 6.73	33.6± 5.19
Three months of treatment	Control	70.9±2.67	10.6±2.37	268.3± 45.31	1.2±0.26	58.0± 6.98	35.6± 6.60
	5	71.0±0.00	12.3±4.70	264.3± 62.48	1.0±0.28	57.8±13.74	37.3±13.00
	10	69.8±0.96	10.7±1.75	230.0± 47.88	1.2±0.30	66.3± 6.55	28.8± 5.91
	20	70.3±4.27	11.4±0.73	319.8± 60.01	1.2±0.10	50.3± 6.50	47.8± 7.41
	50	71.9±2.27	10.4±1.16	279.7± 98.49	1.2±0.28	60.0± 8.31	36.4± 9.18
Six months of treatment	Control	70.0±2.0	11.4±1.98	285.6± 46.3	0.9±0.2	69.6± 5.2	26.1± 4.6
	5	70.2±0.5	11.2±2.23	227.8± 88.0	1.0±0.2	71.3± 9.7	26.0± 9.6
	10	70.2±0.5	12.1±3.06	289.8±117.2	1.0±0.3	68.8±11.2	28.0±11.4
	20	70.0±5.2	11.5±0.74	272.5± 38.2	0.9±0.1	65.5± 6.8	33.0± 7.4
	50	72.0±2.4	12.9±2.87	338.7±113.6	1.2±0.2	70.1± 5.7	25.7± 5.5
One month of regression	Control	69.7±1.5	11.7±5.46	252.7± 70.1	1.0±0.3	64.0±10.4	33.3±10.7
	50	69.3±3.1	10.1±3.95	373.7± 68.4	1.1±0.2	51.7±17.9	46.3±19.3

Table 3—1 Haemograms of male dogs treated orally with BRL25000 for six months

	Dosage (mg/kg/day)	HGB (g/100ml)	HCT (%)	MCH (g)	MCHC (%)	Prothrombin time (sec)	APTT (sec)	RBC (10 ⁶ /mm ³)
Three weeks pretreatment	Control	15.2±0.5	46.9±1.8	22.6±0.8	32.7±0.5	8.0±1.9	15.3±1.9	6.73±0.22
	15	15.7±0.9	47.5±2.1	22.5±0.6	33.2±1.0	10.3±2.3	14.6±0.8	6.93±0.20
	30	14.4±0.5	44.2±1.0	22.5±0.6	32.7±1.3	7.5±0.3	14.5±0.9	6.42±0.08
	60	15.2±0.6	46.0±2.6	23.0±1.2	33.0±0.8	7.2±0.1	14.2±0.4	6.64±0.49
	150	15.4±0.7	47.6±2.6	22.0±0.0	32.3±1.0	9.1±2.5	15.7±1.3	6.89±0.32
One week pretreatment	Control	14.6±0.9	45.7±3.3	22.6±0.8	32.0±1.4	8.6±1.9	16.4±1.6	6.52±0.27
	15	14.7±1.0	44.8±2.6	22.7±1.0	30.5±5.1	10.2±2.6	15.6±0.5	6.57±0.26
	30	14.1±0.8	42.5±1.9	22.7±1.0	33.2±1.0	7.4±0.1	15.2±1.4	6.23±0.22
	60	14.9±1.2	45.5±3.3	23.2±0.5	32.7±1.0	7.7±0.1	15.3±0.9	6.46±0.56
	150	15.2±0.4	47.4±1.3	22.7±0.5	31.9±0.7	10.2±2.8	18.0±3.6	6.65±0.17
One month of treatment	Control	16.9±0.9	50.0±1.7	23.7±0.8	33.7±0.8	7.9±0.5	14.9±0.8	7.13±0.36
	15	16.8±0.3	50.8±2.1	22.7±0.5	33.0±0.8	10.9±2.8	14.0±0.1	7.35±0.30
	30	15.8±0.3	47.0±1.8	23.7±1.5	33.7±1.0	7.9±0.2	14.5±0.7	6.72±0.38
	60	16.1±1.1	48.7±3.4	23.5±0.6	33.0±0.0	8.0±0.4	13.7±0.4	6.88±0.59
	150	15.6±0.7	46.0±2.2	23.6±0.5	33.9±0.4	10.1±3.2	13.6±1.0	6.61±0.35
Three months of treatment	Control	16.4±1.3	46.3±3.8	24.4±0.8	35.4±0.5	7.6±2.0	14.2±3.2	6.74±0.62
	15	17.1±0.5	47.3±1.0	24.0±0.0	36.2±1.0	9.2±2.7	13.0±0.9	7.09±0.25
	30	15.7±1.2	45.0±2.9	23.7±0.5	34.8±1.0	6.6±0.2	12.4±0.4	6.60±0.56
	60	15.4±1.4	44.5±4.8	24.2±1.0	34.5±1.0	6.7±0.4	13.5±0.8	6.34±0.75
	150	15.7±0.5	45.1±2.0	25.0±0.8	34.9±0.7	8.9±2.6	13.2±1.3	6.30±0.28
Six months of treatment	Control	15.8±0.6	45.3±1.6	24.6±0.5	34.7±0.5	7.6±1.9	14.2±0.8	6.43±0.25
	15	16.1±0.4	48.0±0.8	23.5±0.6	33.7±0.5	9.7±2.4	13.1±0.7	6.94±0.13
	30	16.5±1.0	48.3±2.6	23.7±1.0	34.2±0.5	7.0±0.4	13.1±1.2	6.91±0.38
	60	15.8±1.3	46.2±3.9	24.2±0.5	34.0±0.0	6.7±0.6	13.2±0.2	6.50±0.54
	150	15.4±0.3	45.1±0.9	24.6±0.5	34.1±0.4	8.6±2.6	13.1±0.7	6.24±0.05
One month of regression	Control	15.7±0.5	45.3±0.6	23.3±1.2	34.7±0.6	9.0±3.3	13.0±0.3	6.70±0.12
	150	16.1±0.6	45.0±1.7	24.0±0.0	36.0±0.0	8.6±3.7	12.3±0.5	6.76±0.21

Table 3-2 Haemograms of male dogs treated orally with BRL25000 for six months

	Dosage (mg/kg/day)	MCV (U ³)	WBC (10 ³ /mm ³)	Platelets (10 ³ /mm ³)	Retic. (%)	Seg. neut. (%)	Lympho. (%)
Three weeks pretreatment	Control	69.7±1.3	12.3±3.1	272.1± 72.0	1.4±0.6	73.7± 3.8	21.7± 3.3
	15	68.8±1.5	13.6±2.2	277.8±101.0	1.2±0.4	71.0± 3.7	25.0± 4.2
	30	69.0±0.8	12.3±3.4	366.8± 97.8	1.2±0.6	67.7± 8.2	27.5± 9.2
	60	69.7±1.5	12.1±3.6	254.0± 31.4	1.4±0.5	69.7± 4.9	28.5± 5.8
	150	69.3±1.1	11.2±0.9	256.7± 83.0	1.5±0.6	60.1± 9.7	33.1± 7.6
One week pretreatment	Control	70.0±2.8	11.3±1.6	229.0± 73.1	1.2±0.3	72.1± 5.8	22.6± 5.7
	15	68.0±1.6	9.9±2.2	315.0± 90.7	1.4±0.5	59.3± 4.3	37.0± 4.8
	30	68.3±1.7	11.3±3.8	251.5±133.1	1.1±0.3	63.5±10.1	31.3± 8.7
	60	70.2±1.0	11.7±3.3	269.8± 72.0	1.9±0.3	63.5± 2.4	32.5± 4.0
	150	71.0±1.0	10.8±1.4	183.6± 56.0	1.3±0.2	65.3± 6.4	29.3± 6.2
One month of treatment	Control	70.1±1.6	11.0±1.9	371.0± 95.9	1.0±0.2	74.7± 8.5	23.1± 8.5
	15	69.2±1.5	11.3±3.0	432.0±194.4	0.9±0.2	72.7± 5.9	25.5± 6.1
	30	69.7±1.9	8.5±1.6	218.5±137.5	1.0±0.3	69.0±10.4	27.7±10.9
	60	70.7±1.7	9.8±2.2	293.5± 86.3	1.0±0.5	67.2± 7.1	31.7± 7.0
	150	70.0±1.8	9.9±1.2	200.7± 79.7	1.0±0.2	69.6± 6.2	27.9± 5.6
Three months of treatment	Control	68.7±1.6	10.5±2.4	206.0± 47.8	1.0±0.3	67.1± 7.1	27.1± 7.2
	15	67.0±1.6	10.3±1.6	329.8±121.9	1.3±0.6	64.0±12.2	31.3±11.1
	30	68.0±1.4	9.6±1.6	255.5± 96.0	1.3±0.4	62.2± 7.9	33.0± 7.4
	60	70.0±1.4	10.9±2.9	237.8± 60.8	1.0±0.4	58.5±10.5	36.5±10.2
	150	70.9±0.7	9.7±0.8	226.3± 58.8	0.9±0.3	59.4±11.4	34.9±12.2
Six months of treatment	Control	70.6±1.0	12.0±2.1	285.0± 61.3	0.9±0.1	68.1±10.2	25.4± 9.6
	15	69.2±1.0	10.6±2.1	250.8± 44.9	1.3±0.3	63.5± 9.4	33.0±11.0
	30	69.7±1.5	9.3±2.2	290.3±137.4	1.0±0.2	55.0±14.1	39.8±16.0
	60	71.3±1.5	10.5±2.3	218.3± 52.3	1.1±0.1	56.0± 9.9	40.2±10.8
	150	72.3±1.0	10.7±1.7	313.1± 96.6	1.1±0.2	57.7± 7.4	36.3± 6.7
One month of regression	Control	67.7±0.6	11.0±0.4	441.3±131.2	1.5±0.3	70.0± 5.2	26.0± 4.4
	150	66.7±0.6	12.4±1.5	417.7± 72.9	1.1±0.1	68.3± 5.0	23.3± 6.7

Table 4—1 Haemograms of female dogs treated orally with BRL25000 for six months

	Dosage (mg/kg/day)	HGB (g/100ml)	HCT (%)	MCH (g)	MCHC (%)	Prothrombin time (sec)	APTT (sec)	RBC (10 ⁶ /mm ³)
Three weeks pretreatment	Control	15.0±0.9	47.4±2.2	22.3±1.0	31.4±0.8	7.3±0.5	15.3±0.9	6.77±0.29
	15	14.7±1.4	44.5±3.1	23.2±0.5	32.7±1.0	7.8±0.7	15.8±0.6	6.32±0.52
	30	16.2±1.4	49.7±4.9	22.5±1.0	32.7±0.5	7.5±0.6	14.9±1.2	6.91±0.46
	60	13.5±0.4	42.2±1.0	22.0±0.8	32.3±0.5	6.9±0.2	15.0±0.3	6.15±0.14
	150	16.2±0.8	50.0±2.5	22.4±0.5	32.3±0.8	7.0±0.3	15.3±1.1	7.20±0.38
One week pretreatment	Control	14.2±0.5	44.3±1.1	22.3±1.0	32.3±0.8	7.8±0.4	16.6±1.1	6.36±0.26
	15	14.0±1.7	43.0±4.2	23.0±0.8	32.5±1.3	7.4±0.4	16.3±0.4	6.07±0.54
	30	15.6±1.3	48.3±3.4	22.5±0.6	32.5±0.6	7.7±0.2	15.3±0.7	6.91±0.57
	60	14.0±0.7	42.5±1.7	22.5±0.6	32.7±0.5	7.4±0.2	17.8±1.6	6.24±0.41
	150	15.3±1.4	47.9±3.4	22.4±0.5	32.0±1.2	7.4±0.5	16.5±1.0	6.81±0.54
One month of treatment	Control	16.2±0.8	48.1±1.7	23.3±0.8	33.4±0.8	7.6±0.3	14.6±1.2	6.93±0.37
	15	16.3±1.6	48.7±4.8	23.7±0.5	33.5±0.6	8.4±0.3	14.8±1.0	6.78±0.66
	30	17.8±0.9	54.0±3.2	23.2±0.5	33.0±0.8	7.9±0.5	13.9±0.6	7.63±0.32
	60	15.2±0.9	46.0±2.4	23.0±0.8	32.7±1.0	7.7±0.2	15.1±0.6	6.65±0.45
	150	17.1±1.3	50.9±3.9	23.0±0.8	33.9±1.1	7.1±0.5	13.3±0.8	7.42±0.47
Three months of treatment	Control	16.5±0.8	47.0±1.9	24.6±0.8	35.1±0.7	7.0±0.5	13.3±1.4	6.73±0.28
	15	16.1±0.8	45.5±1.7	24.7±0.5	35.2±0.5	6.8±0.3	13.9±0.5	6.44±0.39
	30	16.6±1.0	47.3±3.2	24.7±0.5	35.0±0.0	6.4±0.3	14.0±0.7	6.82±0.39
	60	15.6±0.2	45.2±1.0	23.5±0.6	34.5±0.6	6.5±0.4	14.7±1.6	6.62±0.18
	150	18.0±1.7	51.1±4.5	24.7±1.0	35.1±0.9	6.8±0.5	12.7±1.7	7.27±0.61
Six months of treatment	Control	15.9±0.6	46.0±1.6	24.3±0.8	34.4±0.5	6.8±0.2	14.3±0.6	6.55±0.28
	15	16.0±1.3	47.0±3.4	24.2±0.5	34.2±0.5	7.5±0.4	14.2±0.7	6.64±0.51
	30	16.7±1.5	48.7±3.5	24.0±0.8	34.2±1.0	6.8±0.2	13.3±1.6	6.96±0.43
	60	16.0±0.4	46.5±1.7	24.2±0.5	34.2±0.5	6.9±0.2	14.0±1.3	6.62±0.27
	150	16.9±1.7	50.0±4.8	24.0±0.8	33.7±0.5	7.3±2.0	13.2±1.1	7.04±0.66
One month of regression	Control	16.0±1.2	46.3±3.5	23.3±0.6	34.7±1.2	7.0±0.4	13.3±0.2	6.79±0.51
	150	16.9±0.2	47.7±0.6	23.7±0.6	35.7±0.6	6.6±0.2	12.4±0.1	7.10±0.19

Table 4-2 Haemograms of female dogs treated orally with BRI.25000 for six months

	Dosage (mg/kg/day)	MCV (U ³)	WBC (10 ³ /mm ³)	Platelets (10 ³ /mm ³)	Retic. (%)	Seg. neut. (%)	Lympho. (%)
Three weeks pretreatment	Control	69.7±1.4	11.7±1.9	247.0± 89.0	1.4±0.3	66.1± 8.0	28.4± 7.8
	15	70.5±0.6	12.9±3.7	401.8± 55.8	1.8±0.4	71.3±12.0	26.5±12.6
	30	69.0±1.8	11.4±4.0	192.8± 57.8	1.8±0.4	61.7± 6.1	33.5± 6.5
	60	68.5±1.7	9.5±1.4	228.3± 50.2	1.0±0.3	74.0± 5.9	21.5± 7.2
	150	69.7±1.1	11.8±2.2	286.1± 85.1	1.7±0.4	64.3± 7.7	30.9± 8.5
One week pretreatment	Control	69.7±2.3	10.5±3.1	196.9± 51.7	1.6±0.4	69.4± 6.9	25.0± 6.8
	15	70.7±1.0	10.4±0.7	331.0± 85.7	1.8±0.6	61.7± 5.9	33.2± 8.1
	30	70.0±2.6	12.9±5.2	160.3± 32.3	1.4±0.4	60.8± 7.6	33.5± 9.3
	60	68.5±2.1	9.0±2.9	272.3± 78.8	0.9±0.6	60.0± 5.5	33.5± 6.0
	150	70.3±1.1	12.0±2.4	181.0± 66.1	1.4±0.5	66.0± 6.2	29.6± 6.0
One month of treatment	Control	69.6±2.1	9.8±2.2	222.9±108.1	1.5±0.5	74.0± 2.9	24.6± 3.2
	15	71.7±0.5	10.4±2.9	320.5± 93.6	0.8±0.3	68.0± 4.4	29.5± 4.0
	30	70.5±2.6	9.7±2.8	381.8±172.5	1.1±0.5	72.2± 4.6	25.7± 4.0
	60	69.0±1.4	9.8±1.8	202.0± 62.6	1.0±0.5	70.2± 3.3	27.5± 3.4
	150	69.1±1.8	9.5±1.0	305.9±138.8	1.2±0.4	66.7± 6.0	30.9± 6.1
Three months of treatment	Control	69.6±1.3	11.3±1.8	233.6± 80.2	1.2±0.2	66.7± 5.4	28.0± 5.2
	15	70.7±2.2	10.2±2.3	309.0± 79.3	1.0±0.4	65.5±15.9	31.0±16.8
	30	68.8±1.3	10.2±1.8	196.3± 83.2	1.3±0.6	67.5± 9.5	27.7± 9.6
	60	68.5±1.3	10.0±1.4	182.5± 30.3	1.1±0.3	67.2± 8.5	27.7± 8.0
	150	70.0±1.7	10.0±2.7	302.7± 94.1	1.3±0.4	67.0± 4.5	27.9± 4.8
Six months of treatment	Control	70.7±1.6	11.4±3.2	274.1± 74.6	1.1±0.2	61.4± 8.6	30.4± 8.9
	15	70.5±0.6	9.6±1.2	240.0± 79.7	0.9±0.1	55.8±12.2	39.0±12.9
	30	69.7±1.3	10.7±2.2	220.8± 90.2	1.1±0.3	56.7± 5.6	36.2± 6.8
	60	70.5±1.3	10.5±2.0	248.0±100.8	0.9±0.1	58.8± 7.3	36.2± 9.7
	150	71.3±1.7	11.4±2.2	378.1±107.9	1.2±0.3	61.9± 5.3	30.3± 6.0
One month of regression	Control	68.0±1.0	15.1±2.9	317.0±162.7	1.3±0.3	68.7± 6.1	25.3± 5.1
	150	67.7±1.5	11.7±3.3	294.7± 97.7	1.3±0.1	67.3±10.0	25.0± 7.2

8. 血液学的検査 (Table 1~4)

BRL14151K 投与によると思われる変化は認められなかったが、好中球内に異常顆粒がみられた。この顆粒は暗染する封入体として細胞質内に認められ、好中球によって食食された異物のようであった。この顆粒は 50 mg/kg 投与群の雄で投与 1, 3, 6 か月目に、雌で 1 か月目にやや高頻度に観察された。同所見は他の検体投与群でも時おり認められたが、投与開始前の検査または対照群ではみられなかった。休薬期間終了時の検査で 50 mg/kg 投与群の雄 3 頭中 1 頭、雌 3 頭中 1 頭に、同顆粒が観察された。

BRL25000 では、試験期間を通してすべての検査項目で検体投与群と対照群の値はほぼ同様であった。しかし、暗染する封入体が好中球細胞質内にみられた。この顆粒は 150 mg/kg 投与群の雌雄で投与 1, 3 か月目に高頻度にみられたが、投与 6 か月目には他の群でも散見された。同所見は投与開始前の検査では観察されなかったが、投与 1 か月目に対照群の雄 2 頭と雌 1 頭で認められた。また休薬期間終了時に 150 mg/kg 投与群の雄 3 頭中 2 頭にみられた。本試験におけるこの顆粒の意味については投与 1 か月目に対照群でも認められたことから明らかではなく、BRL25000 投与の直接的な影響とは考えられなかった。

9. 血液生化学的検査 (Table 5~10)

BRL14151K では、いずれの検査項目でも検体投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

BRL25000 では、主に雄の血糖、総蛋白質に統計学的に有意な差がみられた。しかし両者とも検体投与群と対照群の値の差は小さくまた、実測値はともにビーグル犬の正常範囲内に納まるものであった。したがってこれらの変動あるいは有意差に生物学的な意味があるとは考えられなかった。

10. 尿検査

BRL14151K では、各検査時において、すべての群の雌雄で潜血、ケトン体、蛋白質およびビリルビンが散発的に検出されたが、検体投与と関連するものではなかった。尿沈渣の検査においても同様に全群で白血球、上皮細胞が認められた。尿の pH の高値が投与開始前、投薬期間中にみられたが、これはアンモニア臭と一致する傾向があった。

BRL25000 では、検体投与と関連するような所見は認められなかった。

11. 臓器重量 (Table 11~14)

雌雄ともに脾、生殖腺、子宮、前立腺の重量に大きな変動がみられた。これらの臓器の群平均値の有意差は、1 頭あるいは 2 頭の動物の値によるもので、BRL14151K

または BRL25000 投与と関連するものとは考えられなかった。

12. 剖検所見 (Table 15, 16)

BRL14151K では、胃腸管の粘膜表面の軽度な発赤あるいは点状出血がみられた。この所見は非特異的であったが、対照群あるいは回復群に比較して検体投与群でやや多く認められた。肝、腎をはじめその他の臓器には偶発的な所見はみられるものの検体投与と関連するような所見は認められなかった。

BRL25000 では、投薬期間終了後の剖検で胃幽門洞粘膜の軽度な巣状発赤あるいは点状出血が全検体投与群の雄および 150 mg/kg, 15 mg/kg 投与群の雌でみられた。この所見は対照群あるいは休薬期間終了後に剖検した 150 mg/kg 投与群では認められなかったことより、BRL25000 投与による胃粘膜の巣状の変化は可逆的なものと思われた。また、肝の白色斑あるいは慢性の蒼白化が投薬期間終了後、150 mg/kg 投与群の雄 3 頭、雌 3 頭また 60 mg/kg 投与群の雄 1 頭にみられたが、対照群あるいは休薬期間終了後に剖検した動物には認められなかった。したがって主に高用量群でみられた肝の所見は可逆的であると考えられた。腎の皮髄境界に沿った白色線条が検体投与群でやや多く観察されたが、投薬期間あるいは休薬期間終了後に剖検した対照群の雌でも同様の所見が認められ、検体投与に起因するものとは思われなかった。

13. 病理組織学的所見 (Table 17, 18)

BRL14151K では、剖検時に胃粘膜の点状出血が観察されたが、病理組織学的には特に著変は認められなかった。その他潜在性の併発感染あるいはその続発症と考えられる軽度な所見がいくつかみられたが、これらは対照群にも同様に認められた。50 mg/kg 投与群の 4 頭に肝細胞の水腫様空胞化、すなわち肝細胞の細胞質内に脂肪または PAS 染色に陰性の淡明な空胞がみられた。肝細胞の核はよく形が保たれておりまた、肝細胞の壊死も認められなかった。この空胞は 50 mg/kg 投与群の雄 4 頭中 1 頭、雌 4 頭中 3 頭にみられたが、休薬期間終了後には認められず、可逆的な変化と考えられた。

BRL25000 では、PAS 染色によって肝のグリコーゲンの減少、すなわち主に小葉中心性の、時に中間帯にまで及ぶ肝細胞質内のグリコーゲン減少あるいは消失が認められた。この所見は巣状または多巣状に分布し、肝細胞の明瞭な壊死はみられなかった。同所見の出現には用量相関性がみられ 150 mg/kg 投与群で 8 頭中 4 頭、60 mg/kg 投与群では 8 頭中 3 頭、30 mg/kg 投与群では 8 頭中 2 頭に観察され、性差はなかった。しかしその程度は、1 頭が中等度であったのを除きすべて軽度であっ

Table 5-1 Blood biochemistry of male dogs treated with BRL14151K for six months

	Dosage (mg/kg/day)	Serum glucose (mg/dl) (fasted)	BUN (mg/dl)	Total bilirubin (mg/dl)	Total protein (g/dl)	Serum albumin (g/dl)	Serum globulin (g/dl)	A/G ratio
Two weeks pretreatment	Control	107.1± 8.51	13.9± 1.77	0.3±0.04	6.1±0.34	3.2±0.25	3.0±0.27	1.1±0.13
	5	105.3± 6.90	14.3± 4.03	0.3±0.08	6.4±0.24	3.3±0.17	3.1±0.12	1.1±0.05
	10	111.5± 7.05	13.5± 3.11	0.3±0.05	6.0±0.34	3.2±0.21	2.8±0.15	1.1±0.05
	20	107.5± 5.45	21.5±12.12	0.3±0.05	6.1±0.32	3.2±0.14	2.9±0.29	1.1±0.13
	50	110.6±11.28	12.7± 2.87	0.3±0.09	5.9±0.28	3.2±0.28	2.7±0.17	1.2±0.14
One week pretreatment	Control	110.7± 9.64	19.9± 5.58	0.3±0.04	6.5±0.43	3.5±0.33	3.1±0.48	1.1±0.21
	5	108.0± 5.29	18.3± 3.10	0.3±0.05	6.8±0.08	3.7±0.39	3.2±0.42	1.2±0.26
	10	115.0± 7.75	18.3± 4.65	0.3±0.05	6.4±0.37	3.6±0.35	2.9±0.26	1.3±0.19
	20	104.5± 9.57	27.3±10.72	0.4±0.22	6.7±0.37	3.7±0.36	3.0±0.13	1.3±0.13
	50	110.6± 9.74	18.1± 9.12	0.3±0.08	6.4±0.33	3.3±0.26	3.1±0.10	1.1±0.08
One month of treatment	Control	108.1± 8.11	16.7± 4.27	0.4±0.05	6.2±0.33	3.3±0.16	2.9±0.45	1.1±0.25
	5	101.5± 3.70	16.0± 1.83	0.3±0.08	6.5±0.17	3.2±0.17	3.3±0.13	1.0±0.05
	10	97.3±10.34	18.8± 3.86	b0.1±0.06	6.3±0.43	3.3±0.18	3.0±0.48	1.1±0.25
	20	a94.8± 7.93	23.0±10.42	0.3±0.14	6.2±0.21	3.4±0.17	2.8±0.38	1.2±0.27
	50	99.7± 8.62	14.6± 4.35	b0.3±0.05	b5.7±0.24	3.1±0.24	2.6±0.39	1.2±0.24
Three months of treatment	Control	105.4± 6.43	18.6± 3.69	0.3±0.04	6.5±0.44	3.3±0.17	3.2±0.52	1.1±0.21
	5	102.8± 3.40	18.5± 4.36	0.3±0.06	6.8±0.49	3.5±0.28	3.3±0.36	1.1±0.13
	10	101.0± 7.35	19.3± 2.22	a0.2±0.05	6.5±0.43	3.4±0.21	3.1±0.24	1.1±0.05
	20	98.8± 5.19	23.0± 7.26	0.3±0.05	6.2±0.17	3.4±0.08	2.8±0.13	1.2±0.05
	50	105.6± 8.42	a13.6± 4.76	0.2±0.05	b5.8±0.41	3.1±0.17	a2.6±0.28	1.2±0.09
Six months of treatment	Control	113.0± 8.6	20.7± 3.6	0.3±0.1	7.1±0.3	3.4±0.2	3.7±0.5	1.0±0.2
	5	110.3± 3.8	20.5± 5.2	0.2±0.0	7.4±0.5	3.4±0.3	4.0±0.6	0.9±0.2
	10	102.3± 8.7	23.2± 5.5	0.2±0.0	7.2±0.5	3.4±0.3	3.8±0.3	0.9±0.1
	20	102.5± 7.0	29.0±16.1	0.3±0.3	7.0±0.5	3.4±0.2	3.6±0.3	0.9±0.1
	50	104.7± 8.2	21.3± 5.3	0.2±0.1	6.6±0.5	a3.2±0.2	3.4±0.4	0.9±0.1
One month of regression	Control	113.3± 7.0	17.3± 0.6	0.2±0.1	6.7±0.3	3.5±0.3	3.2±0.5	1.1±0.3
	50	103.7±13.9	18.3± 0.6	0.1±0.1	6.6±0.2	3.2±0.2	3.4±0.2	0.9±0.1

a pvt<0.05
b pvt<0.01

Table 5-2 Blood biochemistry of male dogs treated with BRL14151K for six months

	Dosage (mg/kg/day)	SAP (IU/l)	SGOT (IU/l)	SGPT (IU/l)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
Two weeks pretreatment	Control	117.9±23.36	26.7± 4.96	36.6± 8.66	151.4±1.90	4.5±0.25	109.4±3.05
	5	114.0±28.58	27.3± 7.37	30.3± 7.23	151.0±1.83	4.4±0.42	108.5±1.73
	10	100.8±19.45	30.5± 3.32	37.8± 5.68	150.5±1.91	4.5±0.15	110.0±2.16
	20	117.8±26.89	25.8± 2.87	35.3± 8.54	152.5±2.08	4.5±0.26	110.3±2.06
	50	116.9±23.67	25.6±12.04	35.7±11.10	152.0±3.06	4.7±0.30	110.9±2.97
One week pretreatment	Control	111.9±20.51	22.3± 4.03	42.3±19.25	156.4±3.95	4.7±0.28	116.6±4.16
	5	116.0±35.17	23.0± 5.23	31.5± 5.20	157.8±3.30	4.6±0.15	115.0±4.08
	10	102.8±22.68	25.3± 1.71	46.8±12.26	157.5±4.36	4.9±0.31	117.5±3.70
	20	121.5±36.27	23.8± 4.65	39.0± 9.97	155.3±9.22	4.7±0.43	116.5±3.51
	50	110.4±24.11	20.9± 4.41	33.7±11.18	149.4±9.36	4.4±0.38	114.0±3.96
One month of treatment	Control	92.3±21.66	24.7± 4.39	36.7± 8.75	153.3±2.06	4.6±0.18	116.9±2.41
	5	93.0±29.54	28.0± 6.22	32.8± 8.46	152.8±1.89	4.4±0.15	116.3±2.22
	10	77.8±16.15	27.3± 1.71	33.8± 4.35	153.3±0.96	4.7±0.28	116.5±1.00
	20	94.8±19.09	26.0± 6.38	35.5± 6.45	152.8±0.90	4.5±0.29	116.5±1.91
	50	93.7±21.51	21.9± 2.97	28.9± 7.31	153.7±1.11	4.5±0.30	119.1±1.57
Three months of treatment	Control	72.1±24.76	22.4± 6.40	35.7± 8.16	152.7±2.69	4.7±0.17	114.9±2.61
	5	83.3±43.40	21.8± 6.90	34.8± 7.63	155.5±1.91	4.6±0.10	115.0±2.00
	10	57.3±16.21	23.5± 4.36	39.0± 7.48	154.8±0.50	4.9±0.29	115.0±1.41
	20	74.0±23.54	22.8± 2.22	36.8± 7.14	154.0±1.41	4.5±0.15	116.5±1.29
	50	75.1±27.87	19.7± 4.07	28.0± 6.43	153.3±2.14	4.7±0.20	116.6±2.44
Six months of treatment	Control	59.7±18.8	23.6± 3.6	41.3±15.1	156.9±2.9	4.5±0.4	120.1±3.9
	5	75.5±45.5	22.2± 7.4	41.7± 7.8	159.3±2.1	4.6±0.3	121.0±3.7
	10	48.0± 7.2	23.5± 3.9	47.3±14.3	160.8±3.3	4.8±0.2	121.8±4.0
	20	67.5±17.1	25.0± 4.2	41.7± 8.5	160.5±1.9	4.7±0.1	122.3±1.3
	50	53.6±14.9	21.4± 5.0	30.4± 6.3	158.7±2.9	4.8±0.5	122.3±3.1
One month of regression	Control	51.3±12.7	20.3± 4.0	31.0±12.1	151.3±1.2	4.1±0.3	116.3±1.5
	50	77.7± 8.6	23.7± 3.8	33.0±14.4	150.7±1.2	4.5±0.3	119.0±2.0

a pvt<0.05

Table 6—1 Blood biochemistry of female dogs treated orally with BRL14151K for six months

	Dosage (mg/kg/day)	Serum glucose (mg/dl) (fasted)	BUN (mg/dl)	Total bilirubin (mg/dl)	Total protein (g/dl)	Serum albumin (g/dl)	Serum globulin (g/dl)	A/G ratio
Two weeks pretreatment	Control	104.9±6.47	14.0± 1.63	0.3±0.00	6.0±0.36	3.3±0.14	2.7±0.29	1.2±0.11
	5	103.3±4.11	14.0± 4.8	0.3±0.12	6.1±0.26	3.3±0.10	2.8±0.21	1.2±0.10
	10	110.5±6.45	15.0± 1.41	0.3±0.05	6.0±0.36	3.2±0.26	2.8±0.13	1.2±0.05
	20	107.5±5.45	13.8± 0.50	0.3±0.05	5.8±0.18	3.1±0.17	2.7±0.05	1.2±0.06
	50	107.4±3.05	a11.3± 2.69	0.3±0.07	5.8±0.33	3.3±0.34	2.6±0.22	1.3±0.22
One week pretreatment	Control	110.6±7.55	21.3± 2.56	0.4±0.20	6.6±0.38	3.6±0.39	3.0±0.29	1.2±0.22
	5	105.0±8.76	21.5±13.80	0.4±0.14	6.6±0.37	3.8±0.39	2.8±0.40	1.4±0.27
	10	111.0±7.39	21.0± 3.37	0.4±0.14	6.4±0.22	3.7±0.32	2.7±0.25	1.4±0.22
	20	109.0±4.97	22.0± 2.16	0.4±0.05	6.4±0.51	3.6±0.34	2.9±0.42	1.3±0.28
	50	111.1±8.55	21.1± 5.15	0.4±0.07	6.5±0.42	3.5±0.33	3.0±0.16	1.2±0.10
One month of treatment	Control	102.9±7.58	19.0± 3.64	0.4±0.07	6.3±0.29	3.5±0.20	2.8±0.38	1.3±0.24
	5	103.8±6.40	a14.5± 2.08	0.3±0.05	6.1±0.26	3.4±0.13	2.8±0.17	1.2±0.10
	10	95.5±6.61	19.3± 7.04	0.3±0.05	6.1±0.41	3.5±0.19	b2.7±0.33	1.3±0.18
	20	97.3±4.11	19.0± 2.45	a0.3±0.05	5.9±0.65	a3.2±0.10	2.7±0.56	1.3±0.26
	50	107.4±7.61	16.4± 5.44	b0.3±0.05	5.8±0.54	3.4±0.60	2.5±0.57	1.5±0.67
Three months of treatment	Control	105.0±4.16	18.4± 3.87	0.3±0.07	6.3±0.42	3.5±0.21	2.9±0.53	1.3±0.33
	5	98.8±8.58	18.8± 8.45	0.3±0.08	6.4±0.22	3.5±0.19	2.9±0.08	1.2±0.05
	10	97.5±9.68	21.0± 4.69	0.3±0.08	6.3±0.24	3.5±0.15	2.8±0.29	1.3±0.13
	20	103.8±2.75	18.5± 4.43	0.3±0.08	6.2±0.17	3.4±0.15	2.7±0.05	1.3±0.05
	50	104.1±8.43	17.6± 4.69	0.3±0.07	a5.8±0.42	3.3±0.29	2.5±0.40	1.4±0.26
Six months of treatment	Control	110.7±8.7	20.3± 3.0	0.3±0.1	7.0±0.4	3.6±0.3	3.5±0.3	1.0±0.1
	5	110.3±5.9	25.7± 9.7	0.3±0.1	7.2±0.4	3.5±0.3	3.7±0.3	1.0±0.1
	10	106.5±6.6	23.0± 3.2	0.3±0.2	6.8±0.5	3.4±0.1	3.4±0.5	1.0±0.2
	20	104.3±9.5	22.5± 3.1	0.3±0.1	6.7±0.7	3.3±0.4	3.4±0.4	1.0±0.1
	50	107.0±2.6	20.6± 4.4	b0.2±0.1	6.6±0.7	3.3±0.2	3.3±0.6	1.0±0.2
One month of regression	Control	113.0±1.7	19.0± 5.3	0.1±0.1	6.7±0.4	3.6±0.1	3.1±0.4	1.1±0.2
	50	98.3±6.7	21.7± 4.6	0.1±0.0	6.3±0.4	3.3±0.3	3.0±0.1	1.1±0.1

a pvt<0.05

b pvt<0.01

Table 6-2 Blood biochemistry of female dogs treated orally with BRL14151K for six months

	Dosage (mg/kg/day)	SAP (IU/l)	SGOT (IU/l)	SGPT (IU/l)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
Two weeks pretreatment	Control	107.1±20.38	28.4±4.65	36.4± 7.32	150.1±0.90	4.8±0.33	106.9±1.68
	5	109.8±22.88	a20.8±5.56	30.5± 3.11	151.3±0.96	4.6±0.29	108.8±2.06
	10	a140.0±24.10	28.5±8.43	33.0±12.57	152.8±4.35	5.0±0.88	109.0±2.16
	20	a137.8±11.70	25.3±2.22	41.0± 9.93	150.5±0.58	4.5±0.22	b110.3±1.26
	50	123.6±15.74	28.7±5.90	38.1±10.96	150.1±2.34	4.5±0.38	108.1±1.46
One week pretreatment	Control	101.7±20.17	23.1±3.44	35.7± 8.90	156.4±5.50	4.7±0.25	114.4±2.40
	5	104.8±23.77	17.3±6.13	32.0± 4.24	158.0±4.76	4.6±0.14	117.3±5.44
	10	a133.5±16.11	24.3±6.08	34.8±11.70	154.8±8.66	4.6±0.36	116.5±2.38
	20	a139.5±20.21	20.0±1.83	39.3±12.69	157.0±9.83	4.8±0.57	118.3±5.74
	50	121.6±21.74	24.3±4.92	36.0±10.88	155.7±7.54	4.7±0.50	115.3±5.96
One month of treatment	Control	80.4±18.08	25.9±3.63	33.0± 3.87	153.4±2.64	4.7±0.22	116.0±2.08
	5	92.5±23.90	24.8±9.14	31.0± 8.91	150.8±0.50	4.5±0.19	115.3±1.50
	10	a108.3±18.00	25.0±2.58	35.3±15.28	153.0±2.16	4.7±0.29	115.3±2.50
	20	a115.5±29.37	24.8±1.50	35.8± 7.72	152.5±2.08	4.5±0.32	116.8±2.63
	50	b111.3±17.66	25.3±5.99	38.7± 9.27	152.7±2.63	4.5±0.35	117.3±2.56
Three months of treatment	Control	63.4±26.35	24.1±2.54	36.1± 5.34	153.3±1.80	4.7±0.33	144.7±1.70
	5	77.8±25.60	19.5±6.66	36.0± 9.90	154.5±2.38	4.8±0.22	115.0±2.94
	10	89.0±24.45	25.3±3.20	34.0±10.98	153.5±1.29	4.8±0.26	114.5±1.73
	20	97.5±33.81	20.8±4.79	39.3± 8.42	153.0±2.71	4.8±0.17	116.5±3.32
	50	86.7±26.11	22.4±4.04	30.9± 6.26	152.3±2.75	4.6±0.40	114.9±2.61
Six months of treatment	Control	50.4±21.7	27.0±9.8	53.0±25.2	156.1±3.2	4.4±0.7	118.6±3.6
	5	60.5±21.3	22.5±7.3	37.2± 6.4	158.8±3.1	4.3±0.9	121.8±1.7
	10	77.2±22.9	20.7±2.6	40.2±14.6	158.8±3.8	4.7±0.2	120.8±3.6
	20	93.3±55.8	19.2±1.5	37.0±11.1	158.0±3.6	4.9±0.4	121.3±4.3
	50	a83.3±32.0	21.6±4.3	32.6± 6.2	157.6±4.6	4.4±0.3	120.1±4.7
One month of regression	Control	55.3±18.0	22.0±6.2	30.7± 6.1	150.3±1.5	4.3±0.1	114.3±3.1
	50	51.0±19.7	20.0±2.6	30.0± 5.2	148.3±2.5	4.6±0.4	115.3±3.2

a pvt<0.05

b pvt<0.01

Table 7-1 Serum protein electrophoresis of dogs treated orally with BRL14151K for six months

	Dosage (mg / kg / day)	Males					
		Albumin (%)	Globulins(%)				
			α 1	α 2	β 1	β 2	γ
Two weeks pretreatment	Control	54.1±4.60	5.0±0.80	6.7±0.61	15.9±1.25	11.3±1.59	6.9±2.21
	5	55.7±2.90	4.6±0.68	8.1±3.55	14.5±4.23	11.5±2.79	5.8±2.13
	10	54.4±1.57	5.0±0.83	7.0±0.72	14.9±1.76	11.0±1.08	7.6±1.11
	20	53.8±0.73	5.3±0.74	7.4±1.09	17.0±2.21	9.5±0.94	7.1±2.06
	50	52.5±2.51	5.2±0.82	a7.5±0.78	16.4±1.73	10.8±1.09	7.4±1.20
One week pretreatment	Control	52.3±6.24	4.6±0.61	9.3±3.63	15.1±3.99	11.1±2.07	7.6±2.20
	5	50.6±4.34	4.3±1.05	10.3±4.07	15.2±2.36	11.9±2.53	7.9±1.49
	10	51.3±1.94	4.7±0.46	6.9±0.51	19.1±1.63	10.5±0.61	7.5±1.68
	20	49.7±1.20	5.1±0.37	8.5±1.02	19.0±0.73	9.8±0.22	8.0±1.57
	50	53.1±3.59	4.9±0.68	7.6±1.13	15.5±2.09	10.9±1.17	8.0±0.62
One month of treatment	Control	53.9±4.47	4.7±1.04	9.0±2.93	15.9±3.79	10.3±1.64	6.3±1.35
	5	52.3±2.37	4.3±1.25	6.5±1.45	18.5±1.74	11.7±1.11	6.7±1.15
	10	56.4±1.66	4.3±0.57	5.7±0.92	15.6±4.39	12.4±5.18	5.5±0.37
	20	57.5±2.02	4.6±0.86	6.8±1.07	18.3±1.60	8.8±0.79	a4.1±0.82
	50	55.7±1.84	5.2±0.67	8.1±3.60	16.2±2.97	9.1±1.75	5.5±0.71
Three months of treatment	Control	53.1±5.07	9.5±1.80	7.8±0.88	12.0±2.42	9.2±1.64	8.4±2.37
	5	54.7±4.37	11.1±1.44	8.7±2.07	9.4±1.26	8.7±0.55	7.4±1.95
	10	55.3±2.12	10.0±1.26	8.9±1.73	10.5±0.37	8.5±0.36	6.8±2.18
	20	58.4±1.84	9.1±1.83	8.7±1.55	a8.6±0.54	8.7±0.92	6.4±1.19
	50	52.4±2.11	10.6±0.97	8.4±1.69	10.4±0.61	9.4±1.35	8.8±1.70
Six months of treatment	Control	53.5±3.7	11.5±1.2	6.9±1.7	10.7±1.7	10.0±1.4	7.4±1.6
	5	49.8±5.8	10.9±0.5	8.9±1.6	11.7±1.4	10.3±0.8	8.3±3.2
	10	52.5±5.4	11.0±0.6	8.1±2.8	11.7±1.4	9.2±0.4	7.4±2.2
	20	54.3±1.3	11.5±2.3	7.4±0.6	10.6±0.8	9.0±0.7	7.1±2.0
	50	50.9±4.1	b13.0±0.7	8.4±1.7	10.4±0.9	9.7±0.9	7.6±1.7
One month of regression	Control	55.5±6.4	11.3±0.7	7.4±1.5	10.1±2.1	9.7±1.8	6.0±2.1
	50	48.5±3.7	11.3±0.4	8.6±1.5	10.7±1.3	11.5±1.0	9.4±0.9

a pvt<0.05

b pvt<0.01

Table 7-2 Serum protein electrophoresis of dogs treated orally with BRL14151K for six months

	Dosage (mg / kg / day)	Females					
		Albumin (%)	Globulins(%)				
			α 1	α 2	β 1	β 2	γ
Two weeks pretreatment	Control	56.5 $\pm$ 3.48	4.8 $\pm$ 1.14	5.7 $\pm$ 0.53	16.6 $\pm$ 2.52	10.1 $\pm$ 2.18	6.4 $\pm$ 1.18
	5	57.9 $\pm$ 4.72	6.5 $\pm$ 3.05	b8.8 $\pm$ 2.27	b10.0 $\pm$ 2.01	9.7 $\pm$ 1.77	7.0 $\pm$ 2.38
	10	55.2 $\pm$ 1.65	5.6 $\pm$ 2.01	6.6 $\pm$ 1.68	16.0 $\pm$ 1.30	11.2 $\pm$ 1.11	5.4 $\pm$ 1.11
	20	55.1 $\pm$ 3.54	b7.2 $\pm$ 0.84	6.2 $\pm$ 1.72	16.1 $\pm$ 1.83	10.2 $\pm$ 1.69	5.3 $\pm$ 1.60
	50	54.4 $\pm$ 5.96	5.9 $\pm$ 0.93	6.4 $\pm$ 1.47	15.1 $\pm$ 1.34	10.0 $\pm$ 0.98	8.3 $\pm$ 4.45
One week pretreatment	Control	54.9 $\pm$ 3.76	5.2 $\pm$ 0.48	8.8 $\pm$ 3.95	13.6 $\pm$ 3.57	10.4 $\pm$ 1.41	7.2 $\pm$ 2.34
	5	54.7 $\pm$ 1.42	4.7 $\pm$ 0.54	11.2 $\pm$ 4.13	12.1 $\pm$ 1.89	9.7 $\pm$ 0.98	7.8 $\pm$ 2.63
	10	53.6 $\pm$ 1.28	5.1 $\pm$ 0.19	6.9 $\pm$ 0.95	a18.0 $\pm$ 1.01	10.2 $\pm$ 0.68	6.3 $\pm$ 0.91
	20	51.9 $\pm$ 4.14	5.4 $\pm$ 0.94	7.5 $\pm$ 1.68	a18.3 $\pm$ 0.99	10.8 $\pm$ 1.70	6.2 $\pm$ 1.86
	50	54.6 $\pm$ 4.59	5.2 $\pm$ 0.45	6.3 $\pm$ 1.47	14.4 $\pm$ 1.45	11.7 $\pm$ 0.86	7.9 $\pm$ 2.47
One month of treatment	Control	57.7 $\pm$ 3.27	5.2 $\pm$ 1.13	7.6 $\pm$ 2.79	15.4 $\pm$ 3.44	9.3 $\pm$ 1.66	4.8 $\pm$ 1.04
	5	58.7 $\pm$ 2.08	4.2 $\pm$ 0.66	6.5 $\pm$ 0.93	15.7 $\pm$ 0.22	9.4 $\pm$ 0.88	5.5 $\pm$ 1.33
	10	57.7 $\pm$ 3.68	5.1 $\pm$ 0.53	5.5 $\pm$ 1.39	17.2 $\pm$ 2.03	8.8 $\pm$ 0.85	5.7 $\pm$ 2.77
	20	55.7 $\pm$ 4.16	a6.9 $\pm$ 0.90	6.3 $\pm$ 1.06	16.5 $\pm$ 0.29	10.3 $\pm$ 2.30	4.4 $\pm$ 1.15
	50	57.5 $\pm$ 5.91	5.6 $\pm$ 0.50	11.5 $\pm$ 4.30	11.2 $\pm$ 3.55	8.5 $\pm$ 1.41	5.7 $\pm$ 2.17
Three months of treatment	Control	55.4 $\pm$ 5.65	9.9 $\pm$ 1.96	6.8 $\pm$ 0.98	10.4 $\pm$ 2.25	8.9 $\pm$ 2.16	8.6 $\pm$ 2.59
	5	56.2 $\pm$ 2.28	10.6 $\pm$ 1.35	a8.9 $\pm$ 1.49	8.7 $\pm$ 0.54	9.0 $\pm$ 0.40	6.8 $\pm$ 1.54
	10	55.7 $\pm$ 1.83	12.4 $\pm$ 2.16	a8.2 $\pm$ 0.70	9.5 $\pm$ 0.52	8.7 $\pm$ 1.41	5.6 $\pm$ 1.66
	20	56.3 $\pm$ 1.04	10.5 $\pm$ 0.52	6.3 $\pm$ 0.66	9.4 $\pm$ 1.39	9.4 $\pm$ 1.06	8.2 $\pm$ 0.60
	50	57.1 $\pm$ 2.97	12.2 $\pm$ 2.07	6.7 $\pm$ 1.33	9.0 $\pm$ 0.76	8.7 $\pm$ 0.58	6.5 $\pm$ 2.11
Six months of treatment	Control	53.1 $\pm$ 3.0	11.8 $\pm$ 1.2	7.6 $\pm$ 0.9	10.4 $\pm$ 2.3	9.4 $\pm$ 1.8	7.8 $\pm$ 1.2
	5	53.2 $\pm$ 2.6	12.0 $\pm$ 1.6	7.0 $\pm$ 0.3	10.0 $\pm$ 1.2	9.3 $\pm$ 0.9	8.3 $\pm$ 1.3
	10	55.1 $\pm$ 3.2	b14.0 $\pm$ 1.2	6.3 $\pm$ 1.3	9.2 $\pm$ 0.9	9.5 $\pm$ 1.1	5.8 $\pm$ 2.1
	20	53.8 $\pm$ 1.2	12.9 $\pm$ 1.6	7.2 $\pm$ 2.0	10.1 $\pm$ 1.0	9.6 $\pm$ 0.4	6.3 $\pm$ 1.8
	50	52.5 $\pm$ 2.8	a13.9 $\pm$ 1.8	7.4 $\pm$ 1.6	10.6 $\pm$ 1.4	9.1 $\pm$ 0.7	6.5 $\pm$ 2.1
One month of regression	Control	53.0 $\pm$ 4.4	13.0 $\pm$ 2.4	6.0 $\pm$ 0.7	11.3 $\pm$ 3.1	8.8 $\pm$ 2.4	8.0 $\pm$ 1.2
	50	49.2 $\pm$ 3.9	13.3 $\pm$ 1.1	7.1 $\pm$ 0.7	9.8 $\pm$ 1.7	10.9 $\pm$ 1.3	9.7 $\pm$ 0.5

a pvt<0.05

b pvt<0.01

Table 8-1 Blood biochemistry of male dogs treated orally with BRL25000 for six months

	Dosage (mg/kg/day)	Serum glucose (mg/dl) (fasted)	BUN (mg/dl)	Total bilirubin (mg/dl)	Total protein (g/dl)	Serum albumin (g/dl)	Serum globulin (g/dl)	A/G ratio
Three weeks pretreatment	Control	110.4± 4.1	13.4± 2.4	0.4±0.0	5.7±0.3	3.5±0.1	2.3±0.2	1.5±0.1
	15	114.8± 7.5	15.2± 5.6	0.3±0.1	5.7±0.4	3.3±0.1	2.3±0.3	1.5±0.2
	30	117.0± 7.0	16.2± 2.6	b0.3±0.1	5.6±0.1	b3.2±0.0	2.4±0.1	1.3±0.1
	60	111.8± 4.8	12.2± 1.3	b0.7±0.1	a5.3±0.2	b3.2±0.1	2.1±0.1	1.5±0.1
	150	113.7± 6.3	15.1± 3.0	0.4±0.1	5.8±0.2	3.5±0.1	2.3±0.2	1.5±0.1
One week pretreatment	Control	102.1± 7.8	11.4± 1.3	0.4±0.1	5.0±0.3	3.1±0.1	1.9±0.2	1.6±0.2
	15	105.5± 3.4	14.0± 4.3	0.4±0.1	5.2±0.4	3.0±0.1	2.2±0.3	1.4±0.2
	30	110.0± 2.4	12.7± 1.7	0.3±0.1	5.4±0.2	3.0±0.1	a2.4±0.2	a1.3±0.2
	60	103.5± 5.8	10.0± 2.9	0.3±0.1	5.1±0.2	3.0±0.1	2.1±0.2	1.4±0.1
	150	103.3± 7.9	a13.9± 2.3	0.4±0.1	5.2±0.3	3.1±0.1	2.1±0.2	1.5±0.1
One month of treatment	Control	102.4± 6.9	22.1± 3.2	0.4±0.1	6.0±0.3	3.4±0.1	2.6±0.2	1.4±0.1
	15	a114.0± 3.8	23.2±12.0	0.3±0.1	5.9±0.3	3.3±0.1	2.6±0.3	1.3±0.1
	30	b117.5± 3.5	21.5± 1.7	0.3±0.1	5.7±0.1	b3.3±0.1	2.5±0.1	1.3±0.1
	60	a114.0± 3.4	a16.8± 3.4	0.3±0.1	b5.3±0.1	b3.2±0.1	b2.1±0.1	a1.5±0.1
	150	b116.4± 4.6	22.0± 4.0	b0.3±0.0	b5.6±0.2	a3.3±0.1	b2.3±0.1	1.5±0.1
Three months of treatment	Control	102.0± 7.5	16.6± 2.2	0.4±0.1	6.4±0.4	3.4±0.3	3.0±0.3	1.2±0.3
	15	a112.0± 1.4	21.2±13.5	a0.3±0.1	6.0±0.4	3.5±0.3	b2.5±0.2	1.4±0.1
	30	108.5± 2.9	a21.7± 3.6	a0.3±0.1	6.1±0.4	3.5±0.3	a2.6±0.2	1.3±0.1
	60	110.5± 8.1	19.0± 5.3	b0.2±0.0	b5.6±0.1	3.3±0.1	b2.3±0.1	1.4±0.1
	150	107.3± 7.6	19.4± 7.9	a0.3±0.0	a5.8±0.4	3.4±0.2	b2.4±0.2	1.4±0.1
Six months of treatment	Control	76.9± 8.7	16.3± 2.5	0.3±0.1	6.6±0.4	3.3±0.1	3.1±0.5	1.1±0.3
	15	a92.5±10.1	25.0±12.9	a0.4±0.1	6.1±0.5	3.1±0.3	3.0±0.3	1.1±0.1
	30	a91.2± 4.3	a23.7± 4.8	0.4±0.0	6.5±0.4	3.1±0.1	3.4±0.3	0.9±0.1
	60	b98.7± 4.3	19.5± 3.1	0.4±0.1	b5.9±0.1	b2.9±0.1	2.9±0.1	1.0±0.1
	150	b99.7± 4.7	a21.7± 5.3	0.3±0.0	b5.9±0.4	3.1±0.2	2.8±0.3	1.1±0.2
One month of regression	Control	106.7± 7.5	12.3± 1.2	0.2±0.1	6.4±0.2	3.2±0.1	3.2±0.3	1.0±0.1
	150	107.7±10.3	18.7± 6.4	0.3±0.1	6.5±0.3	3.4±0.2	3.1±0.4	1.1±0.2

a pvt<0.05
b pvt<0.01

Table 8—2 Blood biochemistry of male dogs treated orally with BRL25000 for six months

	Dosage (mg/kg/day)	SAP (IU/l)	SGOT (IU/l)	SGPT (IU/l)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
Three weeks pretreatment	Control	127.4±26.6	22.0± 3.9	26.9± 2.6	154.6±1.7	4.9±0.2	114.7±0.8
	15	130.3±29.5	25.0± 5.0	27.7± 3.6	155.5±1.3	a5.5±0.6	b117.8±2.2
	30	147.0±19.1	23.7± 4.6	29.0± 5.0	154.0±0.8	5.2±0.8	113.8±1.0
	60	135.0±23.5	25.2± 4.0	24.5± 4.8	154.0±0.8	4.7±0.1	a116.8±1.5
	150	136.9±18.0	22.6± 4.0	27.0± 6.2	153.7±1.8	5.0±0.3	113.7±2.1
One week pretreatment	Control	120.4±24.9	28.9± 4.9	32.1± 4.7	147.3±1.4	4.8±0.2	111.1±1.6
	15	105.8±30.6	26.3± 5.6	34.5±12.1	a149.0±0.0	4.9±0.2	111.5±0.6
	30	127.8±22.0	24.7± 5.6	34.2± 5.1	149.5±2.9	4.6±0.3	109.5±2.5
	60	113.0±15.0	31.5± 9.6	27.7± 3.2	b151.8±0.5	4.6±0.1	111.5±1.3
	150	125.3±17.5	26.0± 4.1	30.0± 4.9	149.0±2.5	4.9±0.2	110.9±2.0
One month of treatment	Control	109.7±23.4	27.1± 5.2	36.7± 7.7	160.6±2.6	4.8±0.1	118.9±1.7
	15	94.0±25.7	26.0± 6.3	31.3± 8.3	158.8±2.9	4.8±0.3	117.5±3.4
	30	112.5±22.1	21.7± 3.9	29.0± 5.9	157.8±2.1	a4.6±0.1	b109.3±2.6
	60	93.5±10.9	27.0± 6.1	28.0± 2.9	157.8±2.2	a4.5±0.1	b110.3±1.3
	150	107.0±17.8	22.0± 4.4	29.0± 6.4	a157.3±1.7	4.6±0.4	118.0±0.8
Three months of treatment	Control	71.4±17.6	29.0± 4.5	35.9± 5.1	156.0±1.9	4.8±0.3	117.1±1.2
	15	68.5±24.7	32.3±10.0	37.0± 7.1	b152.0±2.0	5.0±0.1	a115.3±1.3
	30	80.8±17.5	29.7± 3.3	33.2± 4.8	153.3±2.2	4.6±0.2	115.8±1.3
	60	59.7± 7.7	28.5± 6.2	a29.5± 1.0	a153.0±2.2	4.7±0.4	117.3±1.5
	150	75.3±15.7	24.3± 5.0	33.7± 6.4	a153.7±1.7	4.8±0.4	116.9±1.1
Six months of treatment	Control	55.3±12.4	25.0± 5.4	37.4± 5.4	154.1±1.2	4.5±0.2	116.0±1.5
	15	55.2±31.3	27.5± 8.6	36.7± 8.8	154.3±2.5	4.7±0.1	117.8±2.8
	30	63.5±26.7	27.7± 4.1	38.5± 4.9	153.5±0.6	4.6±0.3	116.3±1.7
	60	49.7± 1.7	22.0± 6.7	a29.2± 5.6	155.5±1.3	4.5±0.2	118.5±3.1
	150	63.6±23.4	20.0± 6.9	a31.7± 3.6	b151.9±0.7	4.7±0.3	116.0±1.9
One month of regression	Control	45.7±14.0	23.7± 4.7	29.7± 4.0	152.0±1.7	4.6±0.1	115.0±1.0
	150	44.0± 4.4	19.0± 6.9	29.7± 6.1	153.0±1.0	4.7±0.2	114.0±2.6

a pvt<0.05

b pvt<0.01

Table 9-1 Blood biochemistry of female dogs treated orally with BRL25000 for six months

	Dosage (mg/kg/day)	Serum glucose (mg/dl) (fasted)	BUN (mg/dl)	Total bilirubin (mg/dl)	Total protein (g/dl)	Serum albumin (g/dl)	Serum globulin (g/dl)	A/G ratio
Three weeks pretreatment	Control	113.4± 4.8	17.0±5.1	0.4±0.1	5.7±0.3	3.5±0.1	2.2±0.2	1.5±0.1
	15	109.8± 1.3	13.2±0.5	a0.3±0.1	5.3±0.3	b3.2±0.0	2.1±0.2	1.5±0.1
	30	107.8±18.7	12.0±3.6	0.4±0.3	5.6±0.2	3.3±0.2	2.3±0.2	1.4±0.2
	60	113.5± 9.9	14.2±2.9	0.5±0.1	5.2±0.4	a3.2±0.1	2.0±0.3	1.6±0.2
	150	b99.9± 4.8	14.7±3.1	0.4±0.1	6.1±0.5	3.4±0.1	a2.7±0.4	a1.3±0.2
One week pretreatment	Control	104.7± 8.8	13.7±4.7	0.4±0.1	5.2±0.3	3.1±0.2	2.0±0.2	1.5±0.1
	15	107.0± 3.5	12.7±1.0	0.3±0.1	4.9±0.3	a2.9±0.1	2.0±0.2	1.4±0.1
	30	103.0± 2.4	12.0±1.4	0.3±0.1	5.3±0.1	3.0±0.1	a2.3±0.1	a1.3±0.1
	60	106.3± 5.4	11.0±1.6	0.3±0.1	5.0±0.3	3.0±0.1	2.0±0.3	1.5±0.2
	150	106.4± 4.4	10.6±2.4	0.3±0.1	5.0±0.3	3.1±0.1	1.9±0.2	1.6±0.1
One month of treatment	Control	109.1± 3.8	19.6±5.3	0.3±0.1	5.9±0.3	3.4±0.1	2.5±0.3	1.4±0.1
	15	a114.3± 3.0	17.7±2.2	0.4±0.0	5.8±0.3	3.3±0.0	2.4±0.2	1.3±0.1
	30	108.3± 7.6	18.8±2.1	0.3±0.1	5.9±0.3	3.4±0.1	2.6±0.3	1.3±0.1
	60	114.3±11.6	18.0±1.4	0.3±0.1	a5.4±0.3	3.2±0.1	2.2±0.2	1.5±0.1
	150	104.7± 6.6	15.0±2.9	0.3±0.1	5.7±0.3	3.3±0.2	2.3±0.2	1.5±0.1
Three months of treatment	Control	103.1± 6.7	17.3±6.2	0.4±0.1	6.4±0.5	3.5±0.1	2.9±0.4	1.2±0.2
	15	105.0± 7.4	18.8±3.5	b0.3±0.1	5.9±0.2	3.4±0.2	2.5±0.2	1.4±0.1
	30	107.3± 6.1	18.5±3.3	b0.3±0.0	5.9±0.4	3.5±0.3	a2.4±0.2	a1.5±0.1
	60	106.8± 6.4	18.5±2.4	b0.3±0.1	a5.8±0.2	3.5±0.1	a2.3±0.1	a1.5±0.1
	150	a111.0± 5.6	17.7±5.6	a0.3±0.0	6.1±0.3	3.5±0.2	2.7±0.2	1.3±0.1
Six months of treatment	Control	86.9± 9.0	18.9±6.2	0.4±0.1	6.7±0.3	3.3±0.2	3.3±0.3	1.0±0.1
	15	89.2± 8.4	23.0±4.1	0.5±0.1	6.6±0.2	3.3±0.2	3.3±0.2	1.0±0.1
	30	89.7± 7.7	17.5±1.9	0.4±0.1	6.4±0.5	3.3±0.3	3.1±0.2	1.1±0.1
	60	96.3± 8.3	17.0±2.4	0.4±0.1	6.1±0.4	3.1±0.1	3.0±0.3	1.0±0.1
	150	a96.3± 5.3	14.7±5.0	0.3±0.1	b6.0±0.4	3.3±0.2	b2.7±0.2	b1.2±0.1
One month of regression	Control	104.7± 7.5	13.3±4.0	0.3±0.1	6.5±0.4	3.3±0.2	3.2±0.6	1.1±0.3
	150	110.0± 4.0	14.0±2.0	0.4±0.1	6.5±0.2	3.3±0.1	3.2±0.3	1.0±0.2

a pvt<0.05
b pvt<0.01

Table 9—2 Blood biochemistry of female dogs treated orally with BRL25000 for six months

	Dosage (mg/kg/day)	SAP (IU/l)	SGOT (IU/l)	SGPT (IU/l)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
Three weeks pretreatment	Control	164.7±21.8	23.7± 5.6	28.7± 3.5	154.9±1.7	4.7±0.3	115.4±2.1
	15	155.0±34.1	27.0± 4.4	a34.8± 1.5	155.3±1.7	4.7±0.3	117.0±1.4
	30	150.3±33.6	23.2± 5.0	26.5± 3.1	153.3±1.5	5.2±0.4	112.8±1.7
	60	130.5±31.6	21.2± 3.4	34.2± 5.6	a151.8±1.5	4.4±0.2	114.8±2.2
	150	165.9±30.4	21.9± 4.5	30.1± 3.2	157.0±3.3	a5.1±0.2	116.0±2.5
One week pretreatment	Control	145.9±19.9	31.4± 6.9	35.1± 6.0	149.4±1.1	4.9±0.3	111.1±1.7
	15	143.0±25.7	29.7± 7.1	35.0± 2.2	149.5±3.1	4.7±0.1	111.3±1.3
	30	143.5±29.7	26.3± 7.0	33.2± 6.5	151.0±1.6	4.8±0.3	110.0±1.4
	60	119.8±26.7	25.0± 2.8	41.0± 8.8	149.3±1.7	4.4±0.3	110.8±2.5
	150	141.9±28.8	25.7± 6.0	34.3± 6.0	149.3±1.7	4.7±0.2	110.3±1.8
One month of treatment	Control	125.0±28.2	28.9± 6.3	37.0± 4.9	158.9±2.9	4.6±0.3	117.6±2.4
	15	105.8±29.7	24.7± 4.9	35.0± 1.4	158.0±2.9	4.5±0.2	114.5±1.7
	30	110.8±20.9	22.5± 5.8	31.3± 4.3	159.3±1.0	4.9±0.2	b110.0±1.8
	60	103.0±25.6	21.7± 3.6	33.7± 5.1	159.5±2.1	4.4±0.4	b108.5±1.3
	150	120.3±17.6	25.7± 4.4	34.9± 4.3	160.0±3.5	4.7±0.2	117.1±3.3
Three months of treatment	Control	98.3±42.9	30.4± 5.0	38.3± 6.8	155.6±1.1	4.9±0.4	116.6±1.7
	15	92.2±43.3	35.2± 2.1	43.3± 6.0	a153.3±1.3	a4.4±0.2	116.0±0.8
	30	74.5±20.4	31.0± 6.9	37.5±10.8	b152.5±1.3	4.5±0.3	115.0±1.8
	60	77.7±28.6	24.7± 3.6	35.7± 4.0	b152.0±1.8	a4.3±0.2	115.5±1.9
	150	73.7± 8.7	a21.7± 7.4	a29.6± 7.0	156.0±2.6	4.7±0.2	a119.1±1.7
Six months of treatment	Control	81.1±15.2	22.7± 4.5	37.4± 6.2	153.7±1.1	4.5±0.2	114.7±1.4
	15	82.0±47.1	24.0± 3.3	38.2± 4.9	a156.8±2.1	4.4±0.3	a118.0±2.6
	30	a54.7±14.5	29.2±10.2	37.5± 7.4	154.8±2.2	4.5±0.3	115.8±1.5
	60	59.0±21.6	21.0± 3.6	33.7± 5.4	152.8±1.9	4.3±0.3	114.0±0.8
	150	69.1±11.4	19.3± 6.0	32.0± 7.0	151.9±2.2	4.6±0.5	115.0±1.5
One month of regression	Control	57.3±11.9	24.3± 2.5	31.0± 5.6	154.0±2.0	4.7±0.5	116.3±1.5
	150	45.0± 8.9	18.3± 7.6	33.0± 4.0	155.3±2.1	4.8±0.2	117.0±3.5

a pvt<0.05

b pvt<0.01

Table 10-1 Serum protein electrophoresis of dogs treated orally with BRL25000 for six months

	Dosage (mg / kg / day)	Males					
		Albumin (%)	Globulins(%)				
			α 1	α 2	β 1	β 2	γ
Three weeks pretreatment	Control	51.3±3.8	5.1±0.4	7.7±0.9	18.5±1.4	10.8±1.3	6.7±1.8
	15	51.3±1.2	5.7±0.6	7.4±1.9	17.6±0.9	11.8±0.6	6.2±0.6
	30	49.3±5.2	5.5±0.6	7.4±0.7	17.7±2.8	11.8±1.4	8.3±1.7
	60	50.2±2.8	4.9±1.6	7.9±1.0	a15.9±1.7	b13.5±1.3	7.5±1.5
	150	50.2±1.6	5.7±0.7	8.3±1.0	18.4±1.0	11.5±0.8	5.9±1.1
One week pretreatment	Control	52.8±2.5	4.8±0.6	7.8±2.1	15.8±2.1	11.3±1.8	7.6±1.6
	15	54.1±0.8	5.2±0.3	7.3±1.5	15.7±0.6	10.3±1.1	7.4±0.9
	30	52.1±5.4	5.4±0.3	6.0±0.6	16.0±1.8	11.7±1.6	8.6±2.9
	60	56.7±3.9	5.2±1.4	6.0±1.4	14.2±2.5	11.5±1.0	6.2±1.1
	150	54.3±1.8	5.1±0.8	6.4±0.5	17.6±1.0	10.2±0.6	6.4±1.0
One month of treatment	Control	57.0±2.9	4.5±0.7	5.8±1.1	16.4±1.9	10.5±1.5	5.8±1.1
	15	55.6±2.6	4.8±0.7	6.5±1.2	15.4±1.7	10.7±1.7	6.9±0.8
	30	56.9±2.6	5.4±0.9	4.5±0.8	16.1±1.1	11.3±1.5	5.7±0.9
	60	58.0±1.6	4.8±1.1	5.3±0.4	14.7±0.5	11.4±1.3	5.7±0.8
	150	58.8±2.5	5.3±0.8	6.8±2.7	15.1±2.7	9.6±1.0	b4.4±0.5
Three months of treatment	Control	49.1±3.4	5.7±0.7	7.0±0.8	16.2±1.3	12.8±0.8	9.2±2.5
	15	b56.9±2.5	4.8±0.9	7.3±1.8	a14.3±0.9	b11.0±0.8	a5.6±1.6
	30	a55.1±2.5	6.5±1.0	6.0±0.9	16.2±0.8	b9.5±1.2	6.6±1.6
	60	b58.5±3.2	4.6±0.9	b11.4±0.9	b10.6±1.7	b9.0±0.3	a5.8±1.4
	150	a55.0±4.3	5.2±1.2	7.6±0.9	15.0±2.2	11.4±2.0	a5.9±2.2
Six months of treatment	Control	50.5±6.3	4.3±1.1	8.4±1.7	18.1±5.5	11.0±1.7	7.8±2.4
	15	54.5±3.9	b9.9±2.5	9.6±1.5	b8.8±0.7	10.8±2.0	6.4±1.8
	30	51.5±3.5	b11.3±0.6	9.4±0.6	a9.5±1.3	10.0±0.7	8.3±1.8
	60	53.7±2.8	b9.6±0.6	9.2±0.6	a9.1±1.8	10.8±0.8	7.5±1.9
	150	55.1±2.7	4.4±0.8	7.9±3.4	13.9±4.1	10.6±2.3	8.2±4.1
One month of regression	Control	53.6±3.6	8.7±1.6	7.2±0.3	9.6±0.9	10.3±1.2	10.6±1.6
	150	55.1±5.2	8.9±1.3	8.1±0.7	10.1±1.4	9.6±1.0	8.2±2.4

a pvt<0.05

b pvt<0.01

Table 10-2 Serum protein electrophoresis of dogs treated orally with BRL25000 for six months

	Dosage (mg / kg / day)	Females					
		Albumin (%)	Globulins(%)				
			α 1	α 2	β 1	β 2	γ
Three weeks pretreatment	Control	50.4±1.5	6.2±1.2	7.0±1.6	18.2±1.3	11.3±0.6	6.9±1.1
	15	49.4±1.5	5.7±1.2	6.5±1.2	19.2±1.7	b12.6±0.3	6.7±1.0
	30	52.5±5.4	5.1±0.2	7.8±1.5	15.5±3.8	11.6±1.7	7.3±2.2
	60	b53.4±1.0	5.2±0.5	7.1±0.7	16.7±0.6	11.8±0.5	5.8±0.4
	150	50.6±3.2	5.4±1.2	7.3±2.2	18.1±0.8	12.3±2.3	6.3±1.9
One week pretreatment	Control	52.4±3.2	4.9±0.6	6.5±1.1	15.8±3.3	12.9±3.8	7.6±2.4
	15	53.7±1.9	b6.3±0.6	5.7±0.7	15.4±1.0	11.7±0.6	7.1±0.8
	30	54.8±4.0	5.2±0.4	7.6±0.3	15.5±2.5	11.1±1.6	5.7±0.9
	60	54.4±3.9	4.9±0.3	6.4±0.9	16.1±2.4	11.8±0.4	6.4±0.6
	150	53.8±4.1	5.3±1.5	6.3±1.2	17.2±1.1	11.3±1.5	6.1±2.0
One month of treatment	Control	57.1±3.1	5.8±1.1	8.7±2.1	13.6±2.3	9.0±1.0	5.8±1.4
	15	54.4±2.3	5.5±0.8	a5.8±0.3	a16.8±1.4	b11.3±0.7	6.2±0.2
	30	58.8±4.0	a4.4±0.5	a5.3±1.0	13.8±1.0	11.3±2.7	6.2±0.7
	60	60.5±3.0	5.3±0.8	b4.9±1.0	15.4±1.7	8.9±0.9	4.9±1.5
	150	57.9±4.8	5.6±0.8	8.9±1.7	12.3±3.1	10.2±2.3	4.9±1.1
Three months of treatment	Control	52.1±4.5	5.5±0.9	8.5±2.1	13.5±1.8	13.0±1.8	7.4±2.0
	15	56.9±4.5	6.3±1.1	a5.3±0.8	14.9±1.8	a10.2±1.1	6.4±1.7
	30	b60.3±2.0	5.5±1.1	9.6±2.1	11.1±1.4	b8.3±1.6	5.1±1.2
	60	b61.4±1.9	6.5±0.8	9.6±0.6	b9.2±1.2	b8.8±0.7	a4.4±0.3
	150	54.4±3.6	6.6±1.2	a6.3±1.5	15.2±1.7	12.4±1.8	a5.1±1.2
Six months of treatment	Control	51.2±3.1	3.9±0.5	8.7±4.2	17.8±4.1	11.2±1.8	7.2±1.7
	15	54.7±5.1	b11.0±1.4	9.0±2.1	b8.5±1.8	10.8±1.4	5.9±0.7
	30	a56.1±1.2	b7.7±2.4	5.9±1.1	b9.1±2.0	14.1±3.6	7.0±1.1
	60	b57.3±1.9	b11.1±2.5	9.3±1.0	b8.0±1.0	9.9±2.3	a4.3±1.2
	150	52.1±3.9	4.6±1.0	7.8±1.3	20.0±2.9	10.7±1.7	a4.7±1.5
One month of regression	Control	51.1±7.9	10.1±1.0	6.0±0.4	10.6±3.8	11.3±2.4	10.9±2.2
	150	50.1±5.0	12.0±0.1	7.9±1.0	10.3±0.6	10.9±2.1	8.8±2.1

a pvt<0.05

b pvt<0.01

Table 11 Organ weights (g) of dogs treated orally with BRL14151K

		Dosage (mg/kg/day)						
		Six months of treatment				After one month of regression		
		Control	5	10	20	50	Control	50
Males								
Body weight (kg)		9.0±0.8	10.5±1.5	9.9±0.5	9.1±1.5	9.6±1.4	11.0±1.6	10.2±1.3
Brain		79.91±9.24	75.80±7.97	77.23±6.19	73.06±4.10	71.79±4.21	85.09±5.15	79.87±2.87
Pituitary		0.066±0.019	0.086±0.017	0.081±0.015	0.057±0.013	0.085±0.011	0.061±0.007	0.064±0.004
Heart		82.76±3.60	83.46±7.50	80.80±4.69	76.43±15.75	78.44±12.57	84.69±10.64	80.31±9.58
Lungs		85.47±1.32	86.72±4.51	85.22±10.85	76.86±17.00	83.67±10.94	82.82±8.96	80.70±9.80
Liver		271.38±25.47	289.22±30.70	267.49±31.44	266.50±43.71	250.87±41.02	319.90±53.12	311.98±32.11
Spleen		35.01±12.97	44.82±23.67	30.99±9.80	43.96±19.26	35.39±14.96	53.41±10.07	53.00±9.29
Pancreas		17.822±4.169	18.286±5.637	18.971±5.238	18.798±3.997	19.718±4.842	27.513±7.103	20.160±8.246
Thymus		3.189±1.206	5.785±1.125	2.614±0.984	3.863±1.775	3.105±1.348	5.997±1.800	8.503±4.469
Prostate		3.800±0.668	7.785±3.579	5.593±1.378	7.069±3.471	4.800±1.912	7.010±0.991	4.836±1.285
Kidneys	L	21.394±1.653	26.312±4.123	23.791±3.779	21.242±2.265	21.638±4.115	25.886±2.773	24.792±1.884
	R	20.783±1.246	25.637±3.794	24.687±4.269	21.174±2.295	21.484±3.875	24.421±2.820	25.633±1.830
Thyroid lobes	L	0.318±0.084	0.336±0.056	0.386±0.076	0.397±0.096	0.279±0.066	0.385±0.065	0.305±0.085
	R	0.345±0.061	0.367±0.094	0.386±0.059	0.379±0.050	0.349±0.111	0.300±0.114	0.308±0.018
Adrenals	L	0.457±0.036	0.477±0.088	0.544±0.080	0.544±0.138	0.493±0.099	0.643±0.140	0.573±0.105
	R	0.517±0.066	0.495±0.093	0.508±0.026	0.507±0.092	0.504±0.078	0.668±0.092	0.550±0.100
Gonads	L	8.387±1.743	8.557±1.315	7.892±1.085	7.460±2.376	9.245±3.418	7.985±2.555	7.845±0.412
	R	8.161±1.455	8.669±0.973	7.424±0.967	7.859±1.625	7.934±1.561	8.148±2.720	8.478±1.197
Females								
Body weight (kg)		8.5±0.7	8.7±2.9	9.3±1.7	10.5±1.8	8.7±1.7	9.9±3.6	8.3±0.6
Brain		70.26±4.87	71.87±3.72	69.93±2.55	75.50±5.16	72.46±3.28	73.23±2.08	73.35±2.54
Pituitary		0.061±0.019	0.083±0.016	0.066±0.017	0.059±0.024	0.058±0.015	0.043±0.009	0.050±0.020
Heart		66.61±10.46	60.53±13.12	65.47±3.83	68.56±8.43	61.49±9.41	68.40±20.14	63.68±11.63
Lungs		71.64±11.94	66.38±14.41	74.56±9.27	73.36±14.66	70.72±15.35	71.72±22.20	64.54±5.47
Liver		249.33±38.01	233.70±56.39	260.87±25.62	309.00±64.76	236.82±31.20	257.27±62.38	262.93±14.65
Spleen		33.79±5.35	37.87±9.05	31.58±5.74	45.82±23.00	43.28±12.93	52.32±15.90	32.49±5.57
Pancreas		18.663±4.255	20.465±3.916	14.018±3.178	18.880±2.409	18.454±3.488	13.822±1.926	19.293±2.454
Thymus		3.329±1.208	3.628±1.243	2.975±0.390	4.719±1.415	3.099±0.116	4.164±0.829	6.204±0.522
Uterus		10.556±7.812	4.424±4.550	8.705±5.960	16.870±3.308	6.412±5.599	10.032±6.185	12.752±2.730
Kidneys	L	17.762±0.715	19.756±4.105	18.336±1.804	21.205±2.571	18.867±2.968	20.664±3.634	19.437±3.146
	R	17.270±1.086	19.705±4.982	18.475±3.154	19.816±1.898	18.228±2.434	17.185±5.330	19.350±3.210
Thyroid lobes	L	0.369±0.056	0.382±0.091	0.311±0.053	0.283±0.021	0.333±0.062	0.295±0.033	0.365±0.073
	R	0.333±0.059	0.329±0.132	0.364±0.029	0.325±0.054	0.292±0.061	0.277±0.042	0.314±0.102
Adrenals	L	0.529±0.025	0.534±0.086	0.504±0.015	0.522±0.023	0.523±0.151	0.657±0.123	0.576±0.022
	R	0.514±0.046	0.565±0.086	0.475±0.087	0.561±0.015	0.544±0.139	0.685±0.124	0.609±0.072
Gonads	L	0.668±0.305	0.574±0.237	0.655±0.249	0.873±0.210	0.720±0.383	0.668±0.202	0.683±0.231
	R	0.566±0.160	0.330±0.062	0.536±0.209	0.731±0.094	0.341±0.065	0.756±0.545	0.678±0.019

Table 12 Relative organ weights (g/kg of body weight) of dogs treated orally with BRL 14151K

		Dosage (mg/kg/day)						
		Six months of treatment					After one month of regression	
		Control	5	10	20	50	Control	50
Males								
Brain		9.00±1.64	7.29±1.06	7.78±0.35	8.14±0.94	7.58±1.19	7.82±0.62	7.92±0.82
Pituitary		0.007±0.002	0.008±0.002	0.008±0.001	0.006±0.001	0.009±0.002	0.006±0.001	0.006±0.001
Heart		9.25±0.43	8.04±1.25	8.16±0.70	8.41±1.09	8.15±0.45	7.73±0.19	7.90±0.25
Lungs		9.58±0.87	8.34±0.95	8.64±1.48	8.43±0.99	8.77±1.14	7.57±0.24	7.99±1.13
Liver		30.37±3.41	27.67±2.48	26.95±2.91	29.31±1.14	26.08±2.18	29.21±3.52	30.97±4.92
Spleen		3.86±1.21	4.14±1.99	3.10±0.85	5.09±2.72	3.86±2.02	4.89±0.79	5.33±1.48
Pancreas		1.979±0.399	1.715±0.358	1.933±0.613	2.152±0.746	2.036±0.320	2.497±0.513	2.017±0.955
Thymus		0.360±0.151	0.566±0.171	0.261±0.087	0.444±0.240	0.337±0.165	0.539±0.084	0.817±0.354
Prostate		0.426±0.087	0.713±0.263	0.600±0.141	0.841±0.547	0.501±0.217	0.642±0.072	0.490±0.176
Kidneys	L	2.389±0.148	2.501±0.208	2.392±0.295	2.353±0.163	2.255±0.364	2.370±0.156	2.450±0.189
	R	2.324±0.174	2.440±0.206	2.486±0.383	2.346±0.192	2.230±0.205	2.234±0.128	2.538±0.258
Thyroid lobes	L	0.036±0.011	0.033±0.011	0.039±0.009	0.046±0.017	0.029±0.007	0.035±0.001	0.031±0.011
	R	0.039±0.008	0.036±0.011	0.039±0.008	0.042±0.007	0.036±0.009	0.027±0.008	0.030±0.003
Adrenals	L	0.051±0.006	0.047±0.016	0.055±0.011	0.061±0.020	0.051±0.005	0.060±0.017	0.056±0.005
	R	0.058±0.007	0.049±0.017	0.051±0.005	0.057±0.014	0.052±0.004	0.062±0.013	0.055±0.016
Gonads	L	0.934±0.175	0.812±0.042	0.797±0.119	0.804±0.137	0.939±0.199	0.756±0.307	0.780±0.110
	R	0.908±0.131	0.827±0.040	0.750±0.107	0.861±0.096	0.822±0.078	0.770±0.317	0.833±0.043
Females								
Brain		8.26±0.50	8.80±2.26	7.67±1.02	7.34±1.21	8.54±1.29	8.02±2.55	8.84±0.81
Pituitary		0.007±0.003	0.009±0.002	0.008±0.003	0.006±0.003	0.007±0.001	0.005±0.002	0.006±0.002
Heart		7.82±1.13	7.12±0.81	7.21±1.19	6.66±1.24	7.21±1.34	7.03±0.51	7.63±1.14
Lungs		8.37±0.95	7.81±1.00	8.16±1.27	7.04±1.19	8.24±1.44	7.37±0.70	7.74±0.21
Liver		29.16±2.76	27.35±2.42	28.55±4.09	29.39±1.75	27.58±2.31	27.49±9.12	31.73±3.98
Spleen		3.95±0.39	4.75±2.05	3.41±0.29	4.35±1.74	5.31±2.52	5.37±0.41	3.90±0.60
Pancreas		2.205±0.542	2.436±0.428	1.532±0.383	1.816±0.143	2.171±0.503	1.479±0.347	2.311±0.186
Thymus		0.386±0.111	0.442±0.162	0.331±0.083	0.460±0.144	0.368±0.072	0.444±0.124	0.744±0.037
Uterus		1.281±0.980	0.520±0.510	0.927±0.622	1.628±0.328	0.747±0.623	1.091±0.848	1.540±0.366
Kidneys	L	2.095±0.203	2.348±0.425	1.998±0.184	2.060±0.391	2.202±0.317	2.180±0.356	2.323±0.246
	R	2.032±0.155	2.335±0.484	1.997±0.155	1.930±0.373	2.133±0.308	1.766±0.292	2.311±0.243
Thyroid lobes	L	0.044±0.007	0.048±0.023	0.034±0.008	0.028±0.006	0.039±0.010	0.033±0.013	0.044±0.007
	R	0.039±0.008	0.042±0.028	0.040±0.009	0.031±0.001	0.034±0.007	0.030±0.012	0.038±0.011
Adrenals	L	0.062±0.007	0.065±0.019	0.055±0.009	0.051±0.007	0.060±0.007	0.069±0.012	0.069±0.006
	R	0.061±0.007	0.068±0.016	0.053±0.016	0.055±0.010	0.062±0.006	0.073±0.017	0.073±0.007
Gonads	L	0.080±0.037	0.065±0.016	0.071±0.025	0.084±0.020	0.083±0.042	0.076±0.043	0.082±0.025
	R	0.067±0.022	0.039±0.007	0.060±0.029	0.072±0.020	0.040±0.005	0.073±0.035	0.082±0.007

Table 13 Organ weights (g) of dogs treated orally with BRL 25000

		Dosage (mg/kg/day)						
		Six months of treatment				After one month of regression		
		Control	15	30	60	150	Control	150
Males								
Body weight (kg)		11.9±1.0	10.1±1.6	11.5±1.5	11.4±1.0	11.2±1.5	10.1±1.1	11.1±1.2
Brain		82.27±3.67	79.60±4.34	77.58±0.40	81.80±5.89	74.87±8.54	82.80±3.44	82.03±4.42
Pituitary		0.064±0.019	0.071±0.010	0.073±0.019	0.079±0.012	0.060±0.012	0.067±0.035	0.073±0.014
Heart		93.51±11.64	79.99±6.84	90.14±10.71	98.54±8.42	87.10±8.07	88.64±20.62	94.02±11.90
Lungs		85.99±4.19	71.55±17.98	80.71±3.88	88.28±7.99	77.40±8.83	83.06±8.82	84.22±4.56
Liver		309.84±39.99	287.22±19.87	328.01±24.51	315.32±30.49	334.90±40.08	276.56±18.93	334.42±44.30
Spleen		38.89±13.42	25.75±5.96	40.44±16.26	36.99±13.30	43.71±30.03	35.76±5.85	74.60±34.44
Pancreas		24.67±2.81	24.67±2.29	21.26±3.35	18.73±4.63	22.21±2.80	24.03±5.78	23.88±6.91
Thymus		5.517±1.154	7.344±3.617	7.689±3.078	7.173±1.433	3.401±1.106	6.059±3.644	8.648±3.398
Prostate		7.944±1.782	7.059±6.665	6.771±2.315	8.131±2.440	3.589±0.952	6.353±1.630	7.161±2.312
Kidneys	L	26.95±2.31	22.04±4.29	24.86±2.87	27.99±2.70	23.21±2.83	27.10±2.05	24.54±2.29
	R	26.48±2.58	22.45±3.41	24.95±2.33	27.07±2.89	23.21±3.03	25.32±3.09	23.58±1.74
Thyroid lobes	L	0.419±0.094	0.328±0.071	0.408±0.077	0.454±0.152	0.423±0.139	0.275±0.075	0.395±0.115
	R	0.391±0.047	0.298±0.052	0.434±0.100	0.346±0.117	0.409±0.106	0.317±0.075	0.393±0.060
Adrenals	L	0.532±0.069	0.508±0.087	0.602±0.062	0.567±0.050	0.606±0.087	0.492±0.071	0.530±0.039
	R	0.522±0.063	0.506±0.111	0.578±0.067	0.562±0.040	0.656±0.034	0.496±0.059	0.519±0.040
Gonads	L	9.186±1.080	7.675±1.054	8.702±1.217	9.556±1.572	8.395±0.417	9.669±1.204	9.626±0.961
	R	8.716±1.284	7.485±1.326	8.771±1.717	9.443±1.496	9.359±1.866	9.938±1.847	8.874±1.372
Females								
Body weight (kg)		8.9±1.2	8.7±1.0	8.9±0.6	9.2±1.8	9.8±1.8	9.2±2.7	11.1±1.7
Brain		73.62±6.66	74.76±4.07	70.62±7.13	73.54±3.44	78.11±1.64	72.71±7.03	74.04±6.96
Pituitary		0.054±0.016	0.069±0.006	0.063±0.011	0.063±0.007	0.056±0.011	0.067±0.006	0.077±0.021
Heart		64.72±8.24	73.81±13.24	69.27±7.66	64.26±10.06	70.39±10.71	67.48±17.83	75.86±9.01
Lungs		68.43±9.68	72.16±6.48	67.40±6.30	64.50±11.58	77.33±11.20	64.84±9.39	69.43±7.89
Liver		238.35±27.84	253.33±24.20	222.00±21.92	241.63±23.76	273.68±29.59	211.93±68.29	276.55±25.88
Spleen		30.35±4.57	33.85±17.02	35.00±11.44	43.86±18.38	45.57±16.23	49.11±14.42	64.75±6.37
Pancreas		18.66±4.34	19.11±1.69	19.07±5.48	17.97±1.84	22.34±2.29	18.76±5.26	16.37±4.30
Thymus		2.957±1.425	6.995±3.671	4.422±1.699	5.168±1.329	4.135±1.956	8.336±0.727	9.916±3.413
Uterus		11.788±10.440	6.297±2.898	2.279±0.228	16.135±8.260	8.320±10.214	7.687±4.629	11.655±6.342
Kidneys	L	18.63±5.11	20.13±2.16	19.46±3.73	19.07±1.79	22.52±3.04	19.99±4.23	22.72±1.34
	R	19.04±4.33	19.81±1.66	19.11±3.74	19.97±2.12	22.40±3.52	19.27±4.52	22.29±1.27
Thyroid lobes	L	0.318±0.136	0.294±0.084	0.309±0.041	0.348±0.091	0.365±0.052	0.245±0.107	0.386±0.090
	R	0.366±0.132	0.262±0.047	0.364±0.065	0.426±0.117	0.468±0.132	0.236±0.102	0.382±0.019
Adrenals	L	0.500±0.042	0.460±0.044	0.486±0.055	0.472±0.084	0.461±0.093	0.467±0.095	0.595±0.171
	R	0.501±0.056	0.502±0.037	0.484±0.101	0.457±0.087	0.563±0.066	0.470±0.124	0.575±0.106
Gonads	L	0.636±0.445	0.408±0.058	0.384±0.085	0.661±0.213	0.635±0.337	0.530±0.288	0.993±0.185
	R	0.655±0.391	0.378±0.141	0.359±0.075	0.654±0.197	0.544±0.201	0.390±0.259	0.511±0.062

Table 14 Relative organ weights (g/kg of body weight) of dogs treated orally with BRL 25000

		Dosage (mg/kg/day)						
		Six months of treatment					After one month of regression	
		Control	15	30	60	150	Control	150
Males								
Brain		6.95±0.81	7.99±1.15	6.82±1.05	7.19±0.27	6.71±0.77	8.30±1.10	7.40±0.47
Pituitary		0.005±0.002	0.007±0.001	0.006±0.002	0.007±0.002	0.005±0.001	0.007±0.004	0.007±0.001
Heart		7.88±1.04	8.05±1.50	7.84±0.72	8.65±0.18	7.80±0.71	8.78±1.70	8.45±0.62
Lungs		7.27±0.99	7.06±1.37	7.09±1.07	7.75±0.23	6.92±0.69	8.27±0.73	7.60±0.53
Liver		25.94±1.66	28.72±3.17	28.88±5.12	27.70±1.86	29.85±1.62	27.78±4.43	30.05±2.19
Spleen		3.28±1.19	2.54±0.47	3.46±1.10	3.34±1.54	3.90±2.79	3.56±0.57	6.54±2.40
Pancreas		2.07±0.14	2.48±0.39	1.86±0.30	1.66±0.51	2.00±0.36	2.44±0.79	2.12±0.40
Thymus		0.466±0.109	0.702±0.222	0.659±0.222	0.639±0.181	0.303±0.095	0.613±0.400	0.760±0.226
Prostate		0.673±0.170	0.646±0.509	0.575±0.154	0.712±0.188	0.318±0.063	0.630±0.147	0.633±0.148
Kidneys	L	2.27±0.21	2.22±0.52	2.18±0.32	2.46±0.22	2.09±0.38	2.70±0.23	2.22±0.22
	R	2.23±0.25	2.26±0.45	2.18±0.28	2.38±0.24	2.09±0.35	2.51±0.15	2.14±0.31
Thyroid lobes	L	0.036±0.012	0.033±0.012	0.035±0.003	0.040±0.014	0.038±0.013	0.028±0.010	0.035±0.007
	R	0.033±0.007	0.030±0.010	0.037±0.005	0.030±0.010	0.037±0.009	0.032±0.010	0.035±0.002
Adrenals	L	0.045±0.006	0.050±0.005	0.053±0.013	0.050±0.002	0.054±0.008	0.049±0.009	0.048±0.002
	R	0.044±0.006	0.050±0.007	0.051±0.011	0.049±0.003	0.059±0.006	0.050±0.010	0.047±0.003
Gonads	L	0.773±0.087	0.762±0.066	0.775±0.224	0.837±0.113	0.758±0.120	0.972±0.196	0.866±0.044
	R	0.733±0.112	0.744±0.116	0.788±0.285	0.826±0.097	0.842±0.182	1.002±0.259	0.796±0.081
Females								
Brain		8.32±0.98	8.72±1.21	7.88±0.44	8.21±1.67	8.20±1.64	8.29±1.96	6.82±1.67
Pituitary		0.006±0.001	0.008±0.001	0.007±0.001	0.007±0.001	0.006±0.002	0.008±0.003	0.007±0.003
Heart		7.28±0.65	8.53±1.35	7.75±0.84	7.02±0.52	7.22±0.42	7.40±0.22	6.93±1.44
Lungs		7.70±0.92	8.34±0.33	7.52±0.26	7.06±0.86	7.95±0.66	7.30±1.23	6.30±0.85
Liver		26.78±1.75	29.58±5.04	24.81±1.99	26.63±3.13	28.29±2.79	23.05±3.74	25.08±3.05
Spleen		3.45±0.77	4.03±2.43	3.88±1.08	4.85±2.00	4.65±1.21	5.36±0.63	5.89±0.88
Pancreas		2.08±0.32	2.23±0.35	2.11±0.50	1.98±0.25	2.36±0.59	2.08±0.37	1.53±0.63
Thymus		0.332±0.144	0.780±0.358	0.502±0.214	0.564±0.104	0.405±0.139	0.985±0.395	0.883±0.261
Uterus		1.350±1.241	0.757±0.407	0.255±0.018	1.668±0.771	0.768±0.846	0.781±0.351	1.095±0.729
Kidneys	L	2.06±0.33	2.35±0.39	2.16±0.30	2.11±0.34	2.32±0.25	2.22±0.23	2.08±0.37
	R	2.11±0.24	2.31±0.34	2.12±0.31	2.22±0.42	2.30±0.20	2.13±0.19	2.04±0.36
Thyroid lobes	L	0.035±0.013	0.035±0.011	0.035±0.005	0.039±0.016	0.039±0.014	0.028±0.012	0.034±0.004
	R	0.041±0.012	0.031±0.008	0.041±0.005	0.047±0.012	0.049±0.017	0.027±0.012	0.035±0.004
Adrenals	L	0.057±0.008	0.054±0.009	0.054±0.007	0.052±0.006	0.048±0.013	0.052±0.006	0.054±0.017
	R	0.057±0.011	0.059±0.011	0.054±0.011	0.050±0.009	0.058±0.007	0.053±0.012	0.053±0.012
Gonads	L	0.069±0.044	0.048±0.010	0.043±0.007	0.072±0.021	0.063±0.024	0.057±0.026	0.090±0.020
	R	0.074±0.044	0.045±0.019	0.040±0.007	0.071±0.017	0.055±0.013	0.041±0.025	0.047±0.009

Table 15 Incidence of macroscopic findings in target organs of dogs treated orally with BRL14151K for six months

	Tissue	Macroscopic finding	Dose (mg/kg/day)									
			Control		5		10		20		50	
			M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Six months of treatment (4 dogs/sex/group)	Stomach	Glandular and/or mucosal reddening	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1
	Kidneys	Paleness	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
	Liver	Firm raised area and/or white or yellow area	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
One month of regression (3 dogs/sex/group)	Stomach	Glandular and/or mucosal reddening	1	1							0	1
	Kidneys	Paleness	0	1							0	0
	Liver	Firm raised area and/or white or yellow area	1	1							1	0

Table 16 Incidence of macroscopic findings in target organs of dogs treated orally with BRL25000 for six months

	Tissue	Macroscopic finding	Dose (mg/kg/day)									
			Control		15		30		60		150	
			M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Six months of treatment (4 dogs/sex/group)	Stomach	Petechiation/erosion/reddening of mucosa	0	0	2	1	1	0	1	0	4	3
	Kidneys	White streaks along corticomedullary junction	0	2	2	2	3	4	4	2	3	3
	Liver	White patches or paleness throughout	0	0	0	0	0	0	1	0	3	3
One month of regression (3 dogs/sex/group)	Stomach	Petechiation/erosion/reddening of mucosa	0	0							0	0
	Kidneys	White streaks along corticomedullary junction	0	1							0	0
	Liver	White patches or paleness throughout	0	0							0	0

Table 17 Incidence of microscopic findings in dogs treated orally with BRL 14151K for six months and after one month of post-treatment regression

Tissue	Microscopic finding	Dose (mg/kg/day)													
		Six months (4 dogs/sex/group)										Regression (3 dogs/sex/group)			
		Control		5		10		20		50		Control		50	
		M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Lung	Mild diffuse interstitial thickening	2*		2	2	2	2	4	2	1	2	2	1	2	
	Mild diffuse interstitial thickening with bronchiolar hyperplasia and/or subpleural granulomas	2	1		1	1			2	1			1		
	Focal mononuclear infiltration									1	1			1	
	Mild bronchiolar hyperplasia		1												
Thyroid	Chronic lymphocytic thyroiditis	1	2	1	2	1	1	1	2	2					
Pituitary	Cyst	2						1		1					
Adrenal	Mild nodular hyperplasia											1		1	
Lymph node	Congestion			1											
Kidneys	Mild chronic interstitial nephritis							1							
	Focal tubular dilatation									1				1	
	Renal carcinoma												1		
Ileocaecum	Congestion-lymphoid follicles	1			1										
Colon	Mild congestion					1			1	1					
Liver	Focal mononuclear infiltration		2		2	1	2	1		1	1				2
	Focal mixed cell infiltration		1									1			
	Mild diffuse hydropic vacuolisation									1	3				
	Cholangiofibrosis											1			
	Focal capsular scarring												1		
Stomach	Focal eosinophilic infiltration				1					1					
	Mild focal ulceration											1			
Uterus	Cystic glandular hyperplasia								1						
Mammary gland	Stromal haemorrhage		1				1						1		2
	Congestion								1						
	Stromal hyperplasia								1						
Ovaries	Cyst												1		
Other															
Salivary gland	Focal mononuclear infiltration						1		1						
Right paw	Cutaneous histiocytoma								1						
Mass in thorax	Haemangiosarcoma			1											

* Number of dogs

Table 18 Incidence of microscopic findings in dogs treated orally with BRL25000 for six months and after one month of post-treatment regression

Tissue	Microscopic finding	Dose (mg/kg/day)													
		Six months (4 dogs/sex/group)										Regression (3 dogs/sex/group)			
		Control		15		30		60		150		Control		150	
		M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Stomach	Mild mucosal congestion	4*	2	4	2	4	3	1	2	4	2				
	Mild chronic focal gastritis							1							
	Mild acute focal gastritis									1					
Liver	Focal mononuclear infiltration	1	3	1	1	2		3	2	2	3	2	2	1	1
	Sinusoidal congestion	1	1			1	1								
	Mild to moderate focal glycogen diminution					1	1	1	2	2	2				
Kidney	Mild congestion	1							1						
	Focal mononuclear infiltration		2	1											
	Mild epithelial cytoplasmic vacuolisation					1	1	1		1					
	Chronic interstitial nephritis			1											
	Mild fatty change											1	3	2	3
Small intestine	Mild chronic ulcerative duodenitis	1													
	Mild congestion of jejunum						1		1						
Large intestine	Mild congestion of caecum	1									1				
	Mild superficial haemorrhage/congestion of colon mucosa					1	1	1			1				
Thyroid	Mild chronic lymphocytic thyroiditis	3	2	1	3	1	2	3	2	3	3	1	2	1	
	Focal parafollicular hyperplasia						1								1
Lung	Interstitial thickening	1	3	3	2	4	4	4	4	4	4	3	3	2	2
	Vascular engorgement													1	
	Focal granuloma				1	1	2	1	2	1	4		1	2	
	Bronchial hyperplasia		1			1	2					1			
	Perivascular lymphocytic infiltration					1							1		1
Heart	Focal myocardial mononuclear infiltration		1							1		2			
	Focal myocardial mineralisation													1	
	Pericardial haematoma												1		
	Mild chronic pericarditis												1		
Salivary gland	Mild chronic sialoadenitis				1			1							
Adrenal gland	Mild nodular hyperplasia	1	2	1				1	1	1		1			
Lymph nodes	Congestion/haemorrhage					2	1	2	2	2		2	1		1
Spleen	Congestion					1			1	1		1			
	Mild haemosiderosis													1	
Pituitary	Cyst		1		1	1				1	1				
Gall-bladder	Hyperplasia of goblet cells											1			
Bladder	Mild chronic cystitis/vascular engorgement											2			
Trachea	Hyperplasia of goblet cells												1		
Brain	Mild chronic meningitis											1			
Skeletal muscle	Focal sarcosporidial myositis			1											
Prostate	Mild chronic prostatitis									1					
Mammary gland	Mild stromal haemorrhage		1						2						1
	Duct ectasia with adenomatous proliferation														1
Ovary	Multiple corpora lutea		1												
Uterus	Endometrial hyperplasia							1							
	Mild chronic endometritis												1		

* Number of dogs

Photo. 1 BRL14151K 50 mg/kg
Liver : No abnormal findings PAS×330

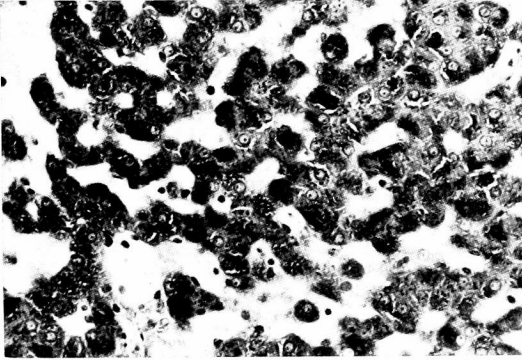


Photo. 2 BRL14151K 50 mg/kg
Liver : No abnormal findings PAS×130

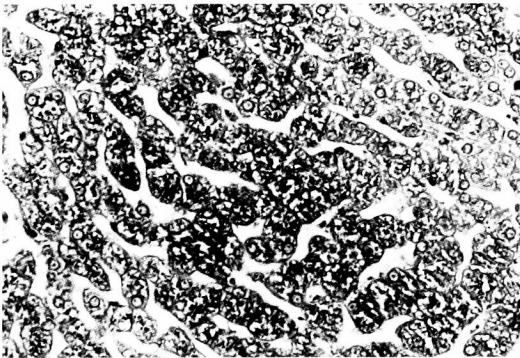


Photo. 3 BRL14151K 50 mg/kg
Kidney : No abnormal findings HE×130

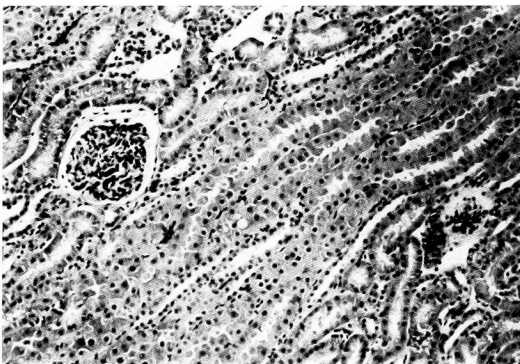


Photo. 4 BRL14151K 50 mg/kg
Stomach : No abnormal findings HE×130

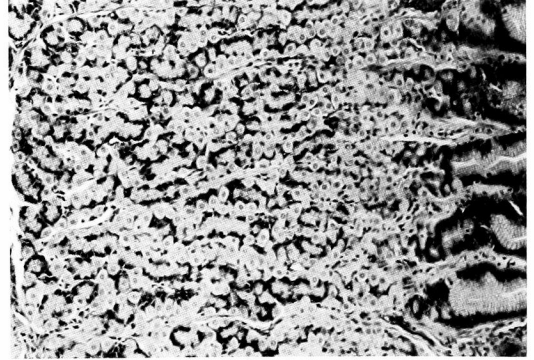


Photo. 5 BRL25000 150 mg/kg
Liver : Moderate glycogen diminution PAS×330

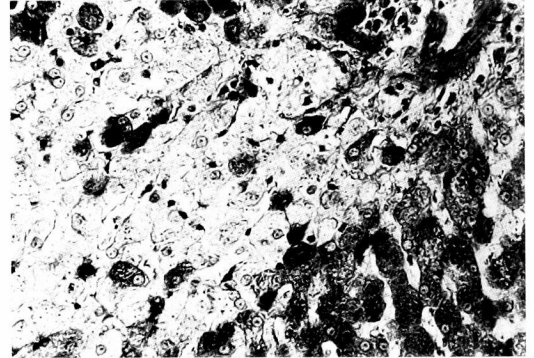
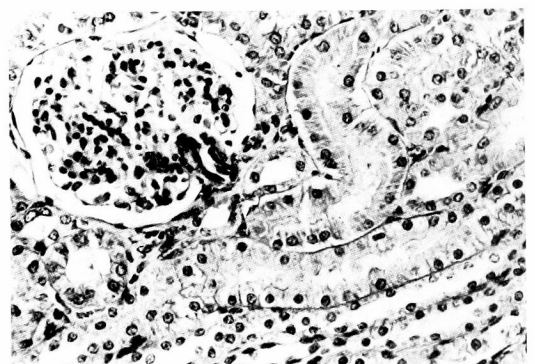


Photo. 6 BRL25000 150 mg/kg
Kidney : No abnormal findings HE×330



た。対照群および 15 mg/kg 投与群には、この所見は認められなかった。腎では、尿細管の空胞化、すなわち細胞質のエオジン染色性の低下および水腫様空胞化が特に髓放線部に多くみられた。この所見は 150 mg/kg 投与群で 1 頭、60 mg/kg 投与群で 1 頭、30 mg/kg 投与群で 2 頭認められたが尿細管上皮の壊死はみられなかつ

た。対照群および低投与群では同所見は認められなかった。投薬期間終了後に解剖した動物に観察された肝のグリコーゲン減少および腎尿細管の空胞化は休薬期間終了後には認められなかった。肉眼的に観察された胃の軽度なびらん、点状出血または出血という所見は、組織学的には胃底部、幽門洞部の表在粘膜における毛細血管の拡

Photo. 7 BRL25000 150 mg/kg
Kidney : Mild epithelial cytoplasmic
vacuolation HE×130

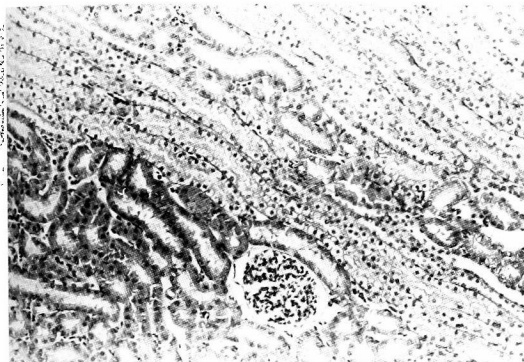


Photo. 8 BRL25000 150 mg/kg
Stomach : Mild congestion HE×130



張および少量の赤血球の溢出として認められた。しかしこれは検体投与群と対照群に同等にみられたことからBRL25000投与に関連するものとは思われなかった。以上まとめると、BRL25000の低用量群を除く3投与群で軽度の肝グリコーゲン減少および腎尿細管の水腫様空胞化が認められた。しかし休薬期間終了後には、これらの所見は認められないことから、可逆的であると考えられた。

14. 電子顕微鏡的検査所見

肝、腎、胃幽門洞の電子顕微鏡的検査において、BRL14151KまたはBRL25000投与に起因すると思われる微細構造の変化は認められなかった。

III. 考 察

BRL14151KおよびBRL25000をビーグル犬に6か月間経口投与し、その毒性を検討した。両試験とも対照群を含む5群で行ない、BRL14151Kでは1日投与量を5, 10, 20, 50 mg/kgとし、BRL25000では15, 30, 60, 150 mg/kgとした。対照群には蒸留水を投与した。6か月

の投薬期間終了後、最高用量群と対照群の雌雄各々3頭について1か月の休薬期間を設け検体投与による変化の回復性も検討した。

試験期間中死亡動物はみられなかった。BRL14151K、BRL25000ともに高用量群で嘔吐、流涎がみられ、BRL25000では時に嘔吐物中に血液痕が混じていた。しかし糞潜血検査では検体投与の影響と思われる所見は認められなかった。

体重、摂餌量、摂水量、眼科的検査および心電図には検体投与の影響はみられなかった。血液学的、尿および血液生化学的検査において、BRL14151K投与群と対照群の結果はほぼ同様であった。ただ主として高用量群で好中球細胞質内に異常顆粒が認められた。同所見は休薬期間終了時にも、高用量群の一部の動物でみられた。BRL25000でも、特に150 mg/kg投与群で好中球細胞質内に異常顆粒が認められた。しかし同所見が投与1か月目に対照群でもみられたことから、この顆粒の出現がBRL14151KまたはBRL25000の投与によるものとは考え難かった。

尿検査にはBRL25000投与の影響は認められなかったが、投薬期間中に行なった血液生化学的検査において、血糖が全投与群の雄および150, 15 mg/kg投与群の雌で対照群と比べ統計的に有意に上昇した。また総蛋白質が150 mg/kg投与群の雌雄で有意に低下した。しかし両者とも対照群との値の差は小さく、その実測値はビーグル犬の正常範囲内に納まるものであった。その他の血液生化学的検査項目では、BRL25000投与群と対照群の値はほぼ同様であった。

剖検で、BRL14151K投与群で胃粘膜の発赤が認められたが、同様の所見が回復試験の対照群でもみられた。BRL25000投与群では胃幽門洞粘膜の発赤、点状出血、肝の白色斑および腎皮髄境界に沿った白色線条が対照群に比べ多く認められた。これらの所見は休薬期間終了後には観察されなかった。

病理組織学的検査において、投薬期間終了後BRL14151Kの50 mg/kg投与群の8頭中4頭で可逆的な肝細胞の水腫様空胞化がみられた。これは肝細胞の細胞質内に淡明な空胞として認められた。同所見は休薬期間終了後には認められず可逆的なものと判断された。剖検では胃粘膜の変化が認められたが、病理組織学的には検体投与群と対照群でみられた所見はほぼ同様であり、BRL14151K投与に関連したものとは思われなかった。肝、腎、胃幽門洞の電子顕微鏡的検査ではBRL14151K投与に起因すると思われる細胞の変化は認められなかった。BRL25000では、投薬期間終了後肝の細胞質内グリコーゲンの減少および腎の尿細管の空胞化がみられた

が、これらの所見は休薬期間終了後には認められず可逆的であると考えられた。剖検では胃幽門洞粘膜の発赤、点状出血が観察されたが、病理組織学的には検体投与群と対照群でみられた所見はほぼ同様であり BRL25000 投与と関連したものとは思われなかった。臓器重量および電子顕微鏡的検査においては BRL25000 投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

結論として、BRL14151K または BRL25000 を投与した全動物は 6 か月間の連続投与に耐容した。高用量群において、嘔吐および流涎の他に検体投与と関連すると思われる変化は剖検時に観察された胃粘膜の軽度な発赤（病理組織学的には著変は認められなかった）および肝と腎の軽度な所見のみであった。これらの変化はすべて可逆的であり毒性学的に重要なものとは考えられなかった。

以上、両検体とも軽度ながら胃に対して刺激作用があると考えられ、本試験における最大無作用量を定めるならば、BRL14151K では 20 mg/kg、BRL25000 では 60 mg/kg と推定された。しかしこの胃に対する影響も休薬により消失し、毒性学的にそれほど重要なものとは思

われなかった。

文 献

- 1) READING, C. & M. COLE: Clavulanic acid: a beta-lactamase-inhibiting beta lactam from *Streptomyces clavuligerus*. Antimicrob. Agents & Chemother. 11 : 852~857, 1977
- 2) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: *In vitro* study of clavulanic acid in combination with penicillin, amoxycillin and carbenicillin. Antimicrob. Agents & Chemother. 13 : 389~393, 1978
- 3) NELSON, J. D. & C. GRASSI: Current Chemotherapy and Infectious Disease. American Society for Microbiology., 1. Activity of amoxycillin/clavulanic acid (2 : 1) (BRL25000 Augmentin) *in vitro* and *in vivo* (COMBER, K. R.; R. HORTON, L. MIZEN, A. R. WHITE & R. SUTHERLAND), pp. 343~344, 1980
- 4) O'GRADY, F. W.: Twenty-one years of beating beta-lactamases. Brit. Med. Journal. 284 : 369~370, 1980
- 5) WOODMAN, D. D.: Clinica Chemica Acta. 29 : 249, 1970

CHRONIC TOXICITY STUDIES OF BRL14151K AND OF BRL25000 IN THE BEAGLE DOG

CHARLES B. BRECKENRIDGE and BRYAN G. PROCTER
Bio-Research Laboratories Ltd.

TERRY L. HARDY
Beecham Pharmaceuticals
Research Division

YOSHINOBU KOSHIMA
Beecham Yakuhin K.K.

1. BRL14151K

BRL14151K was administered orally to beagle dogs for six months at dose levels of 5, 10, 20 and 50 mg/kg/day. Particularly at the high-dose level, treatment with BRL14151K caused salivation and emesis. Growth and food and fluid intake were unaffected by treatment with BRL14151K and ophthalmological and electrocardiographic studies revealed no effect of compound administration. With the exception of cytoplasmic granulations in the neutrophils, not related to treatment, the findings of the clinical pathology studies were unremarkable. Histopathology study revealed reversible, hepatic, hydropic vacuolisation in four of eight high-dose dogs after six months of treatment with BRL14151K. There was no evidence of any other hepatic change with BRL14151K. Since the hepatic changes were reversible these are unlikely to have toxicological significance. Ultrastructural study of the liver, kidney and pyloric antrum yielded no evidence of an effect of this drug.

2. BRL25000

BRL25000, an antibiotic formulation of amoxicillin trihydrate and BRL14151K, was administered orally to beagle dogs for six months at dose levels of 15, 30, 60 and 150 mg/kg/day. There were no deaths during the study but salivation and emesis were associated with BRL25000 treatment, particularly at the high-dose level. The results of body weight determinations, fluid and food consumption measurements, ophthalmological studies and electrocardiography were uneventful. Similarly, the results of clinical pathology studies were unremarkable. Cytoplasmic granulations in the neutrophils were observed frequently in high-dose and control dogs. Microscopic examination of tissues revealed reversible hepatic and renal changes in dogs treated with BRL25000 at doses of 30 mg/kg and above. These changes took the form of cytoplasmic glycogen diminution or disappearance and tubular vacuolisation. The liver change, like that seen BRL14151K, is reversible and no accompanied by any other hepatic change. The mild kidney change was not dose related also reversible and not accompanied by any other evidence of renal toxicity. Therefore the hepatic and renal changes seen are unlikely to be of toxicological significance. The results of organ weight measurements and of ultrastructural studies of the liver, kidneys and pyloric antrum were unremarkable.