

AT-2266 の毒性学的研究 第4報 イヌにおける6カ月の慢性毒性試験

仙田博美・里村州久・佐藤義考・竹本勇一
大西久美雄・松岡信男・吉田耕一
大日本製薬株式会社総合研究所

新しい合成抗菌性物質 AT-2266 の 30, 60 および 120 mg/kg/日 をビーグル犬に 6 カ月間経口投与して慢性毒性試験を実施し、次の結果を得た。

1) 30 および 60 mg/kg/日 群では体重、摂餌、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、BSP 試験、臓器重量、剖検および病理組織学的検査などにおいて異常はみられなかった。

2) 120 mg/kg/日 群では雌 3 例中 2 例が食欲不振につづく飢餓・衰弱状態に陥った。内 1 例は剖検により、飢餓性の諸変化が見られたが、AT-2266 による器質的变化はほとんど認められなかった。他の 1 例は休薬により回復し、投薬を再開しても著変は認められなかった。

また 5 カ月目頃から軽度の貧血傾向を示す例が見られ、骨髓像に貧血の代償性変化である赤芽球系細胞の増殖亢進を認めた。病理組織学的には精子発生抑制が見られた。

以上の結果より、本試験における AT-2266 の最大無作用量は 60 mg/kg/日 と判断される。

AT-2266 は Nalidixic acid, Piromidic acid, Pipemidic acid などと類似の構造を有する新しい抗菌性物質で、緑膿菌を含むグラム陰性菌のみならず一部のグラム陽性菌に対しても強い抗菌作用を有している。本物質の毒性試験の一環としてビーグル犬を用いた 6 カ月の毒性試験を行ったので報告する。

1. 実験材料および方法

1. 実験動物および飼育条件

7 カ月齢で日本 EDM 株式会社より購入した雌雄各 12 頭のビーグル犬（一部は当研究所育成動物）を用い、試験開始までに約 3 カ月間の順化期間を設け、9～10 カ月齢に達してから投与を開始した。投与開始時の体重は雄 8.2～12.2 kg、雌 7.6～10.4 kg であった。

1 群の使用動物数は雌雄各 3 頭とした。飼育は温度 20～26℃、人工照明 12 時間（午前 6 時～午後 6 時）で新鮮空気の供給により陽圧に保持された動物室で行い、イヌは金属製ケージ（80×85×80 cm）に個別に収容した。飲料水（水道水）は自動給水装置により自由に摂らせた。飼料はオリエンタル酵母（株）製のイヌ用 DS を用い、その約 400 g に水を加えたものを 1 日 1 回与えた。給餌時刻は投与 9 日目までは午後 2 時頃とし、その後は午後の投与を行ってからおよそ 30 分後（午後 5 時 30 分頃）に与えた。これはイヌに給餌 2～3 時間後に投与すると AT-2266 の吸収量が空腹時に比べ抑制されることが別の実験より明らかになったためである。

2. 投与方法および実験群

本試験における投与経路は臨床適用予定経路と同じ経

口投与とし、投与期間は 6 カ月間とした。

投与量はイヌについて実施した予備試験の結果を参考に設定した。すなわち、100 mg/kg/日を 1 日 2 回に分割し、1 カ月間強制経口投与することにより、一過性の食欲低下、散発的な嘔吐などが認められた。これらの成績から高用量としては何らかの中毒作用の発現が予測される 120 mg/kg/日、中用量は 60 mg/kg/日、低用量は 30 mg/kg/日を設定した。なお、30 mg/kg/日は推定臨床用量の 2～3 倍に相当する。

被験物質は AT-2266 の無水物で、当社技術部で合成され、品質基準に適合したものであって、投与に際し 0.5% Carboxymethylcellulose (CMC) 水溶液に懸濁し、1 日当りの投与容量が体重 1 kg 当り 4 ml となるよう濃度を調整した。投薬は 1 日量を 2 回に分けて午前 9 時頃と午後 5 時頃に行い、胃管を用いて強制経口投与した。対照群には 0.5% CMC 水溶液のみを同様に与えた。

3. 検査項目

1) 一般症状

一般症状は毎日観察し、体重は投与開始後 7 日目までは毎日、以後は週 2 回測定した。摂餌状態は連日観察し、飼料の摂取量測定は体重測定日に行った。

2) 尿検査

尿検査は投与開始の 1 週間前と開始後の 3, 5, 11, 14, 18, 22 および 25 週目に行い、24 時間の蓄尿について外観を調べ、尿量測定後、尿蛋白を Lowry 法により、 Na^+ 、 K^+ および Cl^- を Technicon AutoAnalyzer, Basic Type

により測定した。ただし、尿蛋白を無処理で Lowry 法により測定すると AT-2266 により pseudoreaction を起すため Sephadex G-25 により前処理のち、同法により測定した。

3) 血液学的検査

投与開始前の3週(−20日)と1週目(−6日)、開始後の1週(8日)、1カ月目(34日)、2カ月(57日)、3カ月(91日)、4カ月(121日)、5カ月(155日)および6カ月目(168日)の朝の投与前にヘパリン処理注射筒を用いて橈側皮静脈より採血を行い、EDTA で処理した後、血液学的検査に供した。測定項目は赤血球数、白血球数、血小板数(TOA Microcellcounter)、血色素量(シアノメトヘモグロビン法)、ヘマトクリット値(毛細管法)および白血球百分比(ギムザ染色)とした。

4) 血液凝固能および血小板凝集能

朝の投与後2時間目より4時間目までの間にクエン酸ナトリウム処理下に橈側皮静脈より採血した。血液凝固能としては投与3カ月目と6カ月目にプロトロンビン時間(PT, Quick 一段法)および活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT, Proctor 法)の測定を行った。血小板凝集能については凝集惹起物質として ADP およびコラーゲンをを用い、投与開始1週前、開始後1カ月、3カ月および6カ月目に Born らの方法により測定した。

5) 血液生化学的検査

血液学的検査のための採血と同時に得た血液を遠心分離して血漿を採取し、血糖、 Ca^{++} 、無機磷、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、Al-P, GOT, GPT (以上 Technicon AutoAnalyzer SMA 12/60)、血漿蛋白分画(セルローズアセテート膜電気泳動法)および電解質(Na^+ , K^+ , Cl^- : Technicon AutoAnalyzer, Basic Type)の測定に供した。

6) BSP 試験

投与開始前1カ月(−23日)、開始後1カ月(35日)、2カ月(66日)、3カ月(100日)および6カ月目(171日)の朝の投与前に5% Sulfobromophthalein (BSP) を2ml/dog の割合で橈側皮静脈に注入し、その3分後から13分後までの10分間における BSP の減少率を求めた。

7) 眼科学的検査

投与開始前1カ月(−30日)、開始後1カ月(28日)、3カ月(85日)および6カ月目(163日)に各ビーグル犬の両眼について角膜、虹彩、水晶体などを細隙灯顕微鏡(Kowa SL型)により、また眼底を眼底カメラ(Kowa

RC-2 型)により観察した。

8) 心電図検査

投与開始前1カ月(−29日)、開始後1カ月(30日)、3カ月(84日)および6カ月目(161日)の朝の投与後2時間目に心電図を第Ⅱ誘導により記録し、波形の異常の有無とP幅、PQ時間、QRS時間、QT間隔およびRR間隔を測定した。

9) 病理解剖学的検査

雄は投与182日目、雌は183日目の朝の投与・2時間後にペントバルビタール麻酔下に放血・致死せしめた。各臓器の異常の有無について観察記録の後、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、下垂体、甲状腺、胸腺、副腎、顎下腺、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣および子宮について秤量し、体重比を算出した。これらの臓器に加え舌、食道、気管、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、リンパ節(腋窩、頸下、肺門、腸間膜および鼠径)、膀胱、胆のう、骨格筋、皮膚、乳腺、動脈、脊髄末梢神経および眼球などの諸臓器を10%中性ホルマリン液内に固定・保存した。

10) 病理組織学的検査

剖検時に固定・保存した上記の各臓器についてパラフィン切片を作製、H・E染色およびPAS染色を施して鏡検した。また、必要に応じて Kossa, Klüber-Barrera, Mallory のPTAHなどの染色を行った。

11) 骨髓検査

剖検直後に大腿骨骨髓の塗抹標本作製しRalph染色を施して、1頭あたり500個の骨髓有核細胞を鏡検識別した。

12) 血漿中薬物濃度

投与初日、10日、1カ月(31日)、3カ月(87日)および6カ月目(178日)の朝の投与後、0、(1)、2、4、6、8、9、10、12、14、16および24時間目にそれぞれ約1mlの血液を採取し、血漿中の未変化のAT-2266濃度を蛍光法¹⁾により測定した。

13) 尿中薬物濃度

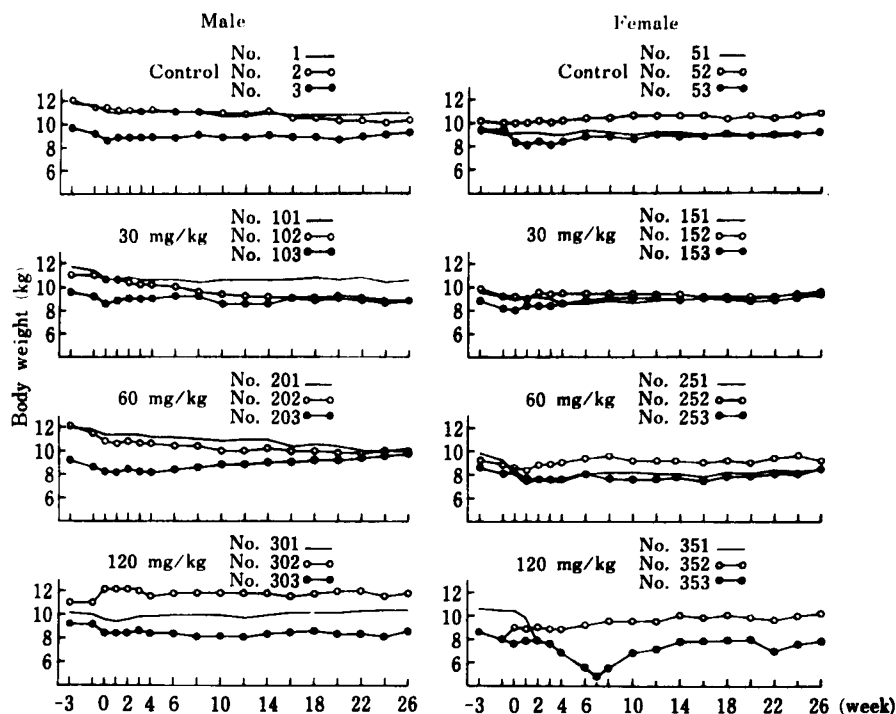
投与開始1カ月(5週)、3カ月(14週)および6カ月(25週)目の尿検査時に採取した24時間の蓄尿中の未変化のAT-2266の量を蛍光法¹⁾により測定した。

14) 組織内薬物濃度

臓器重量測定後、血漿、脳、脊髄、心臓、肺、肝臓、腎臓(皮質および髄質)、脾臓、膵臓、副腎、精巣および骨格筋の組織片をpH7.0の1/15M 磷酸緩衝液でhomogenizeし、*E. coli* Kpを指示菌とする薄層cup-plate法によりAT-2266の組織内濃度を測定した。

II. 実験成績

Fig. 1 Body weight changes in dogs receiving AT-2266 for six months



1. 一般症状, 体重および摂餌

体重の推移は Fig. 1 に, 著しい中毒症状を示した個体の症状の推移は Fig. 2 に示した。

症状としては嘔吐, 食欲不振, 投与に対する忌避反応などが観察された。

嘔吐は対照群を含む各群に散発的に認められたが, 120 mg/kg/日群の5例の発現頻度はやや高かった。120 mg/kg/日群では投与1カ月目までの間に多発し, それ以後は他の実験群と同程度であった。嘔吐の多くは1日1回で投与直後の場合には少量の被験物質様液を吐出し, 1~2時間後の場合には胃液ないし食餌を吐出していた。食欲不振は60 mg/kg/日群の1例および120 mg/kg/日群の2例に認められた。60 mg/kg/日群の1例(No. 252)では飼料の食べ残しが時に認められたが, 一般症状および体重に影響はなかった。120 mg/kg/日群の2例中1例(No. 351)は投与開始翌日より, また他の1例(No. 353)は投与28日目頃より摂食不良となり, その数日後より全く摂食しなくなった。著しい食欲不振の継続したこれら2例の体重は急速に低下し, 間もなく排便が認められなくなった。投与開始翌日から食欲不振に陥った例では3週目頃より著しく消瘦し, 脱水症状が

充進するとともに元気がなくずくまり, 起立不能, 振せんなど瀕死の症状を呈したため, 投与23日目に殺処分し, 病理解剖学的検査に供した。その結果, 著しい脱水の他, 肝臓, 脾臓, 脾臓, 生殖器などの萎縮, 脾臓, 脾臓, 消化管のうつ血ないしうつ血水腫, 直腸部に硬化した毛球状の宿糞が認められた。他の1例の異常症状の発症状況および経過は切迫剖検を行った No. 351 とほとんど同じであったため, 異常な症状が発現し始めてから2週後に食餌(肉汁, 脱脂粉乳)の強制経口補給と補液を5日間行い, さらに, 4日間の休薬と加療を加えた結果, 約1週間タール様下痢便を排泄した後, 異常症状は速やかに改善し, 以後投与を再開したが体重, 症状とも順調に回復した。その後, 投与21週より22週目にかけて一過性の餌残しおよび体重の低下が見られたが, その程度は軽度で, この場合は加療なしに正常に回復した。

上記症状の発現中にモニターした血漿中薬物濃度の trough level は2例ともに約20 $\mu\text{g/ml}$ 以上の値を継続していたが, 休薬した1例において摂食行動が回復した当日の値は0.2 $\mu\text{g/ml}$ に低下していた。また, 瀕死の状況下での血漿中濃度一時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$) は同群の他の動物に比較してほぼ2倍に増加し, 消失半

Fig. 2 Appearance of toxicological signs and plasma compound levels in dogs of Nos. 351 and 353

Day of experiment	1st	5th	10th	15th	20th	23rd				
	Toxicological signs									
Anorexia	+	+	+	+	+	+	Sacrificed at moribund state on 23rd day of dosing.			
Vomit	+	+	+	+	+	+				
Salivation	-	-	+	+	+	+				
Emaciation, Tremor	-	-	-	+	+	+				
Constipation	-	-	-	-	+	+				
Plasma level ($\mu\text{g/ml}$ at 0 hr)	4.5		19.9 16.2	20.5 20.4	16.8 32.9	41.1 (6hr) (59.9)				
Day of experiment	25th	30th	35th	40th	45th	50th	55th	60th		
Toxicological signs										
Anorexia	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Vomit	+	-	+	+	-	+	+	+	-	-
Salivation	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-
Emaciation, Tremor	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
Constipation	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-
Bloody or soft feces	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-
Diarrhea or soft feces	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Remedy period ★	↔								↔	
Discontinuation period of AT-2266	↔								↔	
Plasma level	20.9 14.6 17.9 34.6 21.6 15.9 11.4 0.7								0.5	
($\mu\text{g/ml}$ at 0 hr)	24.0 20.6 21.2 31.2 20.4 3.3 0.2									

+ : appearance of sign, - : no sign
★ : About 50 ml of meat juice or milk were administered by gavage and total amount of 200 ml of saline added glucose was injected subcutaneously or intravenously for 4 days.

減期は約2倍に延長した (Table 10-6)。

薬物の苦味によると思われる著しい投与忌避行動が120 mg/kg/日群の1例 (No. 352) に認められ、同群の他の2例 (Nos. 301, 302) にも苦味に対する反応と推定される泡沫状の唾液分泌が投与時に観察された。

2. 尿検査

検査成績は Table 1-1~1-3 に示した。中、高用量群ではしばしば蓄尿中に白色の結晶性沈殿物が見られた。質量スペクトルおよび赤外スペクトルによる分析の結果、そのほとんどは未変化の AT-2266 であった。しかし、放尿直後の尿中および剖検時の膀胱尿中にはこのような結晶性沈殿物は認められなかった。検査結果に多少の変動は見られたが、用量依存性あるいは投与期間と関連する変化は認められなかった。

3. 血液学的検査

成績は Table 2-1~2-5 に示した。軽度の貧血ないしその傾向 (赤血球、ヘマトクリットおよび血色素の減少) が120 mg/kg/日群で5カ月目より認められた。白血球数およびその百分比に正常範囲を越える変化はなかった。また、血小板の増加が120 mg/kg/日群の1例 (No. 353) で6カ月目に認められた。

120 mg/kg/日群の No. 353 は瀕死の時期であった投与2カ月目の検査で血小板の増加の他、赤血球、ヘマトクリット、および血色素などが著しく低下し貧血が見られたが、これはタール様ないし血様便の排出によるものであろう。

4. 血液凝固能および血小板凝集能

成績は Table 3 および Table 4 に示した。血液凝固能に関し、いずれの群にも PT 値に対する影響は認められなかった。120 mg/kg/日群の2例の APTT 値は、わずかに延長していたが正常範囲の変化であった。血小板凝集能は、30 mg/kg/日群の1例に低下が見られたが投与の影響ではないと考えられた。

5. 血液生化学的検査

成績は Table 5-1~5-8 に示した。グルコース、総コレステロールおよび A/G 比に変化が認められた。グルコースの減少は30 mg/kg/日群の1例では5カ月目以降、120 mg/kg/日群では1例が1カ月目以後、他の例は6カ月目に認められたが、いずれも軽度であった。

総コレステロールは、120 mg/kg/日群で投与期間の後半にやや減少の傾向を示した。

A/G 比の上昇傾向が各投与群に認められたが、これらはアルブミン分画の上昇と β_1 , γ 分画の減少によるものであった。

120 mg/kg/日群で瀕死状態となった2例の場合、No. 351 においては、23日目の剖検直前の検査 (Table 5 の34日目の欄に記載) で無機磷、尿素窒素、クレアチニン、アルブミンなどに異常がみられ、No. 353 においては2カ月目の瀕死期に総蛋白、アルブミン、A/G, GOT, Cl^- などに軽度の異常が認められた。

6. BSP 試験

成績は Table 6 に示した。60 mg/kg/日群の1例に BSP 排泄率の減少傾向が見られたが、投与によると考えられる変化は認められなかった。

7. 眼科学的検査

いずれの群においても投与によると思われる異常は認められなかった。

8. 心電図検査

心電図検査においては6カ月目に对照群の1例に心室性期外収縮が認められたが、薬物によると思われる異常所見は認められなかった。

9. 臓器重量ならびに剖検所見

臓器重量の成績を Table 7-1~7-2 に示した。120 mg/kg/日群で精巣の重量減少および脾臓の重量増加が各1例に見られた。また、同群の1例 (No. 353) の肩関節の軟骨表層下に 4×4 mm および 10×4 mm の水泡様物の形成が認められた。

肝重量の減少傾向が各投与群にみられたが、体重比では差はなく、投与の影響は認められなかった。その他、心筋の退色、乳腺の顕性化、子宮粘膜増殖症、子宮腔水腫などが对照群を含む各群に散発的にみられた。

10. 病理組織学的所見

成績は Table 8 に示した。精巣では精子発生抑制が120 mg/kg/日群の3例全例に認められ、精子発生は精娘細胞ないし精母細胞の段階で停止し、さらには多核巨細胞の出現する精細管も見られ、成熟精子は認められなかった (Photo. 1, 2)。また、同群の精巣上体では、その管内に正常精子は認められず、精細胞の変性・壊死に陥った退化細胞のみが認められた。

腎臓では、尿細管上皮の軽度の非薄化 (尿細管の拡張) (Photo. 3, 4) が30 mg/kg/日群の1例、60 mg/kg/日群の3例、120 mg/kg/日群の全例に見られた。尿細管上皮内への lipofuscin 様色素の沈着が120 mg/kg/日群の雄の3例において増加していたが60 mg/kg/日群および30 mg/kg/日群では对照群と同程度であった。

120 mg/kg/日群では1例の舌表面にカンジダ菌糸が局在性に見られ、また、肝細胞の細胞質内における好酸性封入体が同群の別の1例に認められた。

その他の変化として、表に示すような病変が散見され

Table 1-1 Urinary findings in dogs receiving AT-2266 for six months

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	Protein (mg/24 hrs)										Volume (ml/24 hrs)									
			Dosage period (week)										Dosage period (week)									
			-1	3	5	11	14	18	22	25	-1	3	5	11	14	18	22	25				
Control	1	M	6.3	15.6	7.7	4.2	3.2	2.0	20.3	18.7	210	120	110	60	45	65	135	110				
	2	M	26.0	49.4	25.2	24.0	20.0	23.4	6.8	18.9	200	190	140	160	100	130	135	145				
	3	M	4.5	16.2	5.4	7.5	6.8	8.1	8.1	58.8	450	270	180	250	225	115	270	420				
	mean		12.3	27.1	12.8	11.9	10.0	11.2	11.7	32.1	287	193	143	157	123	103	180	225				
	51	F	8.0	13.8	12.2	9.3	7.0	4.4	12.0	43.4	200	460	405	465	350	440	300	310				
30	52	F	4.0	9.5	3.6	5.4	12.0	2.4	8.8	5.0	200	190	120	180	240	235	175	165				
	53	F	5.6	7.5	5.4	5.1	12.3	7.9	18.8	28.8	280	250	180	170	175	395	375	240				
	mean		5.9	10.3	7.1	6.6	10.4	4.9	13.2	25.7	227	300	235	272	255	357	283	238				
	101	M	34.5	38.4	36.8	50.2	11.4	23.9	29.4	71.8	230	320	230	295	285	265	210	205				
	102	M	34.2	22.8	25.2	17.0	13.0	18.7	13.0	51.0	190	120	140	170	130	110	130	170				
60	103	M	21.6	33.6	50.4	9.0	5.1	8.8	20.7	25.0	240	140	180	180	170	220	115	250				
	mean		30.1	31.6	37.5	25.4	9.8	17.1	21.0	49.3	220	193	183	215	195	198	152	208				
	151	F	3.6	7.2	4.5	5.6	2.9	4.2	4.1	18.9	360	240	150	140	95	210	135	270				
	152	F	5.6	11.6	7.2	23.1	9.6	5.5	20.0	22.5	280	290	360	330	480	545	500	450				
	153	F	7.5	18.0	—	15.0	8.4	5.8	13.0	39.6	250	180	—	250	420	580	650	440				
120	mean		5.6	12.3	5.9	14.6	7.0	5.2	12.4	27.0	297	237	255	240	332	445	428	387				
	201	M	9.6	16.8	15.0	21.5	5.1	18.9	—	49.0	480	210	300	215	170	210	—	350				
	202	M	27.6	42.5	16.2	25.8	14.7	50.0	—	46.5	460	170	135	215	210	200	—	150				
	203	M	22.4	16.9	20.3	34.2	30.4	26.1	—	42.0	160	130	145	180	190	145	—	150				
	mean		19.9	25.4	17.2	27.2	16.7	31.7	—	45.8	367	170	193	203	190	185	—	217				
60	251	F	3.8	5.6	7.4	5.6	1.9	6.7	5.8	29.7	190	280	185	280	185	335	290	355				
	252	F	1.8	7.8	7.8	3.5	1.6	4.4	5.1	65.0	180	130	195	175	80	145	170	260				
	253	F	3.7	15.4	8.7	7.6	8.8	6.5	5.2	37.0	370	220	290	190	175	215	260	185				
	mean		3.1	9.6	8.0	5.6	4.1	5.9	5.4	50.6	247	210	223	215	147	232	240	267				
	301	M	19.8	22.1	22.0	21.6	15.8	9.3	—	56.0	220	130	220	135	175	185	—	280				
120	302	M	28.5	19.2	15.6	33.8	45.8	6.2	—	39.8	150	240	260	260	305	310	—	265				
	303	M	5.6	15.2	20.4	22.0	3.6	4.0	47.4	47.4	560	190	170	275	180	200	—	395				
	mean		18.0	18.8	19.3	25.8	21.7	6.5	—	47.7	310	187	217	223	220	232	—	313				
	351	F	1.9	15.0	—	—	—	—	—	—	185	60	—	—	—	—	—	—				
	352	F	4.8	12.0	11.4	18.6	6.1	5.0	5.4	75.3	240	240	285	310	305	250	180	215				
120	353	F	5.8	26.0	18.0	12.6	12.9	9.8	4.2	20.4	290	260	100	315	215	245	140	255				
	mean		4.2	17.7	14.7	15.6	9.5	7.4	4.8	47.9	238	187	193	313	260	248	160	235				

Table 1-2 Urinary findings in dogs receiving AT-2266 for six months

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	Na ⁺ (mEq/24 hrs)										K ⁺ (mEq/24 hrs)									
			Dosage period (week)										Dosage period (week)									
			-1	3	5	11	14	18	22	25	-1	3	5	11	14	18	22	25				
Control	1	M	9.2	13.7	5.8	5.9	0.9	3.8	10.0	16.3	37.0	32.2	24.2	17.5	7.5	9.9	40.2	23.3				
	2	M	21.4	17.1	18.5	17.1	12.6	9.8	9.3	13.6	46.0	38.8	30.8	48.6	31.8	40.8	43.9	40.5				
	3	M	15.8	18.4	14.4	8.3	9.0	8.5	9.5	3.4	31.1	37.8	30.6	30.0	25.2	23.2	31.9	26.9				
	mean		23.0	19.9	21.3	18.4	13.1	12.5	19.4	11.6	38.0	36.3	28.5	32.0	21.5	24.6	38.7	30.2				
	51	F	22.8	22.5	14.6	15.3	20.7	16.7	12.6	17.4	50.4	46.0	38.9	49.3	48.0	51.9	39.6	45.9				
30	52	F	16.8	17.1	11.6	14.4	13.0	5.9	10.2	10.4	42.0	37.6	21.1	36.7	42.2	42.3	34.0	31.4				
	53	F	21.8	22.8	20.9	17.9	13.0	22.9	20.3	24.5	49.3	42.5	41.4	40.1	42.0	51.4	43.1	47.3				
	mean		24.8	21.3	19.6	23.2	24.4	23.5	20.9	18.8	47.2	42.0	33.8	42.0	44.1	48.5	38.9	41.5				
	101	M	10.6	15.4	17.5	18.6	19.4	13.3	2.5	12.5	36.8	35.2	38.2	49.0	45.6	39.8	26.3	32.4				
	102	M	11.6	8.8	11.2	13.3	12.0	8.0	7.9	13.3	42.9	27.8	34.7	40.1	40.8	32.8	37.7	37.7				
60	103	M	23.0	13.4	12.6	12.8	10.9	16.3	8.1	14.5	43.4	30.2	35.6	38.7	33.8	41.8	25.3	38.0				
	mean		24.5	16.9	26.6	26.6	20.7	21.6	15.6	20.0	41.0	31.1	36.2	42.6	40.1	38.1	29.8	36.0				
	151	F	21.6	14.6	8.3	10.2	7.8	13.9	14.0	16.2	48.6	26.2	12.3	24.8	17.5	45.4	23.2	46.2				
	152	F	13.7	15.1	13.0	13.9	12.0	5.5	6.5	17.1	51.5	38.3	28.8	43.6	42.7	36.0	34.0	47.3				
	153	F	11.3	8.5	—	12.3	11.8	2.3	8.5	2.2	43.5	34.9	—	39.0	50.4	45.8	48.1	35.2				
120	mean		25.1	19.3	15.9	24.1	22.5	27.7	17.1	24.3	47.9	33.1	20.6	35.8	36.9	42.4	35.1	42.9				
	201	M	25.4	13.7	18.6	12.9	12.2	13.2	—	13.0	51.8	42.8	43.5	47.9	35.4	41.2	—	41.3				
	202	M	17.0	7.1	10.9	13.8	14.9	12.6	—	12.6	52.4	35.7	35.8	48.2	39.5	47.2	—	42.0				
	203	M	10.6	7.2	11.2	11.0	7.0	5.1	—	5.0	38.1	30.7	31.0	44.3	42.9	39.7	—	31.8				
	mean		17.7	9.3	13.6	12.6	11.4	10.3	—	10.2	47.4	36.4	36.8	46.8	39.3	42.7	—	38.4				
300	251	F	20.3	20.4	14.4	16.0	13.0	13.7	13.3	9.9	47.9	37.0	35.9	35.8	38.9	39.5	37.1	36.9				
	252	F	21.1	9.6	13.3	11.6	0.7	13.8	13.6	15.3	45.0	22.6	38.2	41.0	11.8	29.0	40.1	50.4				
	253	F	17.8	17.6	13.1	14.1	12.3	11.8	16.6	12.2	40.3	45.3	24.9	36.1	37.5	38.7	37.4	30.5				
	mean		19.7	15.9	13.6	13.9	8.7	13.1	14.5	12.5	44.4	35.0	33.0	37.6	29.4	35.7	38.2	39.3				
	600	301	M	5.9	1.6	9.0	5.1	3.9	3.9	—	9.2	37.6	24.2	31.2	35.1	34.0	37.4	—	37.5			
302		M	11.7	5.5	8.3	7.8	18.6	11.5	—	4.5	34.1	33.1	32.0	44.2	71.4	46.8	—	39.0				
303		M	12.3	10.1	7.1	9.1	4.9	12.0	—	13.8	30.2	35.7	29.1	41.3	18.7	40.8	—	50.6				
mean			10.0	5.7	8.1	7.3	9.1	9.1	—	9.2	34.0	31.0	30.8	40.2	41.4	41.7	—	42.4				
1200		351	F	21.1	1.9	—	—	—	—	—	—	33.1	7.4	—	—	—	—	—	—			
	352	F	18.5	17.5	21.1	21.7	17.1	16.0	11.9	7.7	48.7	37.0	30.8	43.7	48.8	39.0	29.9	28.8				
	353	F	8.4	14.0	2.4	8.5	4.5	4.9	0.3	3.1	38.3	36.1	6.3	32.8	33.5	34.1	5.9	27.8				
	mean		16.0	11.1	11.8	15.1	10.8	10.5	6.1	5.4	40.0	26.8	18.6	38.3	41.2	36.6	17.9	28.3				

Table 1-3 Urinary findings in dogs receiving AT-2266 for six months

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	Na ⁺ /K ⁺ ratio										Cl ⁻ (mEq/24 hrs)									
			Dosage period (week)										Dosage period (week)									
			-1	3	5	11	14	18	22	25	-1	3	5	11	14	18	22	25				
Control	1	M	0.25	0.43	0.24	0.34	0.13	0.39	0.25	0.70	20.2	17.3	17.8	8.6	4.5	5.9	21.6	9.9				
	2	M	0.47	0.44	0.60	0.35	0.40	0.24	0.21	0.34	22.2	23.6	26.6	25.6	19.6	21.1	14.3	12.8				
	3	M	0.51	0.49	0.47	0.27	0.36	0.37	0.30	0.12	26.6	18.9	19.6	21.0	15.3	10.6	22.4	12.2				
	mean		0.41	0.45	0.44	0.32	0.30	0.33	0.25	0.39	23.0	19.9	21.3	18.4	13.1	12.5	19.4	11.6				
	51	F	0.45	0.49	0.37	0.31	0.43	0.32	0.32	0.38	27.2	23.9	24.3	29.3	27.7	25.1	19.2	23.3				
30	52	F	0.40	0.45	0.55	0.39	0.31	0.14	0.30	0.33	24.0	22.0	11.9	18.9	24.0	15.5	17.2	11.4				
	53	F	0.44	0.54	0.50	0.44	0.31	0.45	0.47	0.52	23.0	18.0	22.5	21.4	21.5	30.0	26.3	21.6				
	mean		0.43	0.49	0.47	0.38	0.35	0.30	0.36	0.41	24.8	21.3	19.6	23.2	24.4	23.5	20.9	18.8				
	101	M	0.29	0.44	0.46	0.38	0.42	0.33	0.10	0.39	26.2	17.9	25.1	29.5	19.7	20.4	13.4	16.0				
	102	M	0.27	0.31	0.32	0.33	0.29	0.24	0.21	0.35	22.8	15.4	26.3	26.9	20.2	15.5	17.4	20.1				
60	103	M	0.53	0.44	0.35	0.33	0.32	0.39	0.32	0.38	24.5	17.5	28.4	23.4	22.3	29.0	16.1	24.0				
	mean		0.36	0.40	0.38	0.35	0.34	0.32	0.21	0.37	24.5	16.9	26.6	26.6	20.7	21.6	15.6	20.0				
	151	F	0.44	0.56	0.67	0.41	0.45	0.31	0.60	0.35	27.0	16.6	8.0	14.3	8.6	26.9	11.3	27.5				
	152	F	0.27	0.39	0.45	0.32	0.28	0.15	0.19	0.36	24.1	21.5	23.8	29.7	30.7	25.6	18.0	27.9				
	153	F	0.26	0.24	—	0.31	0.23	0.05	0.18	0.06	24.3	19.8	—	28.3	28.1	30.7	22.1	17.6				
120	mean		0.32	0.40	0.56	0.35	0.32	0.17	0.32	0.26	25.1	19.3	15.9	24.1	22.5	27.7	17.1	24.3				
	201	M	0.49	0.32	0.43	0.27	0.35	0.32	—	0.31	33.1	24.8	33.3	28.8	19.0	24.4	—	31.5				
	202	M	0.32	0.20	0.31	0.29	0.38	0.27	—	0.30	31.7	21.8	23.5	32.7	23.7	32.8	—	28.8				
	203	M	0.28	0.23	0.36	0.25	0.16	0.13	—	0.16	18.9	17.9	19.1	28.1	33.4	22.5	—	22.5				
	mean		0.36	0.25	0.37	0.27	0.30	0.24	—	0.26	27.9	21.5	25.3	29.9	25.4	26.6	—	27.6				
300	251	F	0.42	0.55	0.40	0.45	0.33	0.35	0.36	0.27	21.9	25.8	24.4	23.5	22.0	19.4	25.5	26.6				
	252	F	0.47	0.43	0.35	0.28	0.06	0.47	0.34	0.30	25.2	19.8	28.7	27.3	9.8	10.4	21.8	26.0				
	253	F	0.44	0.39	0.52	0.39	0.33	0.31	0.44	0.40	24.1	28.2	18.6	26.6	25.2	24.5	30.2	21.1				
	mean		0.44	0.46	0.42	0.37	0.24	0.38	0.38	0.32	23.7	24.6	23.9	25.8	19.0	18.1	25.8	24.6				
	301	M	0.16	0.06	0.29	0.15	0.11	0.10	—	0.25	22.7	13.0	21.8	16.5	18.0	18.3	—	23.0				
600	302	M	0.34	0.17	0.26	0.18	0.26	0.25	—	0.12	16.8	13.0	18.2	25.2	44.8	28.5	—	13.5				
	303	M	0.41	0.28	0.25	0.22	0.26	0.29	—	0.27	22.4	22.2	21.4	24.8	9.9	29.2	—	32.0				
	mean		0.30	0.17	0.27	0.18	0.21	0.21	—	0.21	20.6	49.4	20.5	22.2	24.2	25.3	—	22.8				
	351	F	0.64	0.26	—	—	—	—	—	—	20.0	2.6	—	—	—	—	—	—				
	352	F	0.38	0.47	0.69	0.50	0.35	0.41	0.40	0.27	26.2	23.0	29.6	25.4	27.5	25.0	14.9	17.8				
1200	353	F	0.22	0.39	0.38	0.26	0.13	0.14	0.05	0.11	19.7	22.4	5.3	19.8	24.5	27.4	4.3	22.2				
	mean		0.41	0.37	0.53	0.38	0.24	0.28	0.23	0.19	22.0	16.0	17.5	22.6	26.0	26.2	9.6	20.0				

Table 2-1 Hematological findings in dogs receiving AT-2266 for six months

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	Erythrocyte (10 ⁶ /mm ³)										Hemoglobin (g/dl)									
			Dosage period (day)										Dosage period (day)									
			-20	-6	8	34	57	91	121	155	168	-20	-6	8	34	57	91	121	155	168		
Control	1	M	706	695	636	675	641	652	611	653	691	16.6	16.0	16.1	16.3	17.2	16.5	15.2	16.3	12.6		
	2	M	756	724	688	765	642	641	705	663	638	18.0	16.9	16.0	16.4	16.6	16.6	17.0	16.2	14.5		
	3	M	753	730	582	639	651	737	648	649	614	17.2	17.1	13.1	14.6	15.4	17.4	14.6	14.3	13.3		
	mean		738	716	635	693	645	677	655	655	648	17.3	16.7	15.1	15.8	16.4	16.8	15.6	15.6	13.5		
	51	F	749	744	592	616	595	615	696	846	704	17.6	13.8	13.5	14.1	13.8	14.1	16.5	17.5	16.7		
30	52	F	645	542	556	605	572	571	654	609	580	15.6	13.2	13.8	14.1	14.5	14.1	15.3	12.7	14.1		
	53	F	628	622	585	627	592	662	724	628	648	14.2	14.1	14.2	12.8	13.5	14.4	16.3	14.9	13.8		
	mean		674	630	578	616	586	616	691	694	644	15.8	13.7	13.8	13.7	13.9	14.2	16.0	15.0	14.9		
	101	M	779	717	657	656	644	685	718	658	671	17.6	16.0	14.8	14.6	15.0	15.8	16.3	14.3	15.4		
	102	M	756	632	699	628	583	573	602	610	586	16.7	14.9	14.6	14.3	14.0	13.9	13.8	12.6	13.5		
60	103	M	596	598	563	630	539	543	606	553	502	14.8	14.3	13.4	12.5	13.3	15.0	14.0	12.5	13.4		
	mean		710	649	640	638	589	600	642	607	586	16.4	15.1	14.3	13.8	14.1	14.9	14.7	13.1	14.1		
	151	F	629	662	648	586	756	658	793	703	674	15.6	15.3	14.4	13.3	16.6	15.9	19.1	16.5	15.2		
	152	F	736	666	665	581	640	686	733	727	684	16.6	15.2	13.7	12.4	—	16.3	16.8	16.6	15.6		
	153	F	733	665	640	753	636	636	707	743	700	16.2	15.5	13.9	15.2	10.9	14.5	16.3	16.2	15.7		
120	mean		706	664	651	640	677	660	744	724	686	16.1	15.3	14.0	13.6	13.8	15.6	17.4	16.4	15.5		
	201	M	716	625	645	626	651	645	596	545	496	15.7	13.9	14.4	14.1	14.1	15.9	13.3	12.7	11.3		
	202	M	704	637	608	606	597	648	585	578	586	17.4	16.1	14.8	15.2	14.6	15.8	14.3	13.6	14.6		
	203	M	693	635	580	650	590	690	662	670	601	15.4	14.3	12.5	15.2	14.2	15.1	15.1	14.8	14.4		
	mean		704	632	611	627	613	661	614	598	561	16.2	14.8	13.9	14.8	14.3	15.6	14.2	13.7	13.4		
60	251	F	703	666	620	573	549	544	593	530	584	17.0	15.8	13.2	12.6	12.9	13.5	13.7	13.8	14.3		
	252	F	648	694	799	667	566	632	677	546	563	15.5	15.9	14.4	12.6	13.1	14.5	15.0	13.6	13.2		
	253	F	671	620	559	624	589	640	625	541	512	15.6	13.8	12.3	14.5	13.7	14.7	13.9	13.3	12.5		
	mean		674	660	659	621	568	572	632	539	553	16.0	15.2	13.3	13.2	13.2	14.2	14.2	13.6	13.3		
	301	M	642	732	587	623	564	629	715	603	522	16.7	17.6	13.6	14.3	13.5	15.3	15.0	13.5	12.3		
120	302	M	741	735	631	643	591	622	559	544	477	17.8	17.0	13.5	14.9	14.2	13.6	12.5	11.8	11.3		
	303	M	656	650	590	617	532	605	548	481	514	15.8	15.2	13.1	13.8	12.6	14.2	12.4	11.6	11.8		
	mean		680	706	603	628	562	619	607	543	504	16.8	16.6	13.4	14.3	13.4	14.4	13.3	12.3	11.8		
	351	F	680	710	700	—	—	—	—	—	—	16.2	16.8	16.9	—	—	—	—	—	—		
	352	F	636	588	649	576	575	545	578	463	434	13.6	12.5	15.0	12.7	14.3	14.0	13.8	11.9	11.4		
120	353	F	684	691	650	755	444	555	604	484	434	15.7	14.5	14.7	16.0	9.4	13.3	15.7	11.2	11.0		
	mean		667	663	666	666	510	550	591	474	434	15.2	14.6	15.5	14.4	1.9	13.7	14.8	11.6	11.2		

Table 2-2 Hematological findings in dogs receiving AT-2266 for six months

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	Hematocrit (%)						Leucocyte (10 ³ /mm ³)											
			Dosage period (day)						Dosage period (day)											
			-20	-6	8	34	57	91	121	155	168	-20	-6	8	34	57	91	121	155	168
Control	1	M	40	47	44	46	49	44	44	48	36	149	145	137	124	139	143	144	134	103
	2	M	50	47	46	48	48	46	51	49	43	122	100	118	113	97	100	119	100	83
	3	M	47	50	37	43	44	48	43	43	40	116	165	107	109	110	108	102	103	73
	mean		46	48	42	46	47	46	46	47	40	129	137	121	115	115	117	122	112	86
	51	F	45	40	39	41	40	40	49	49	50	149	112	135	116	125	178	132	119	124
30	52	F	43	39	39	42	42	40	45	37	42	183	174	164	183	161	159	163	186	149
	53	F	37	40	36	37	38	39	47	43	41	216	136	143	146	128	177	111	113	165
	mean		42	40	38	40	40	40	47	43	44	183	141	147	148	138	171	135	139	146
	101	M	49	46	42	43	43	44	48	43	45	156	152	149	176	172	140	157	136	153
	102	M	45	41	41	42	41	38	40	37	40	118	127	127	104	79	79	97	81	87
60	103	M	36	41	38	37	39	39	41	38	40	126	124	103	106	91	82	87	75	58
	mean		43	43	40	41	41	40	43	39	42	133	134	126	129	114	100	114	97	99
	151	F	37	44	41	39	52	45	56	47	44	166	112	118	105	119	105	114	121	126
	152	F	45	44	39	36	43	45	48	48	45	122	115	115	115	107	141	99	111	92
	153	F	44	43	39	44	42	40	46	47	46	112	113	144	114	99	88	99	79	92
120	mean		42	44	40	40	46	43	50	47	45	97	113	126	111	108	111	104	104	103
	201	M	44	41	40	41	42	46	39	39	34	178	153	144	137	137	149	131	119	129
	202	M	45	44	42	44	43	43	43	41	44	145	126	123	110	96	107	103	76	72
	203	M	42	41	35	43	43	42	45	46	43	103	106	100	102	86	91	83	69	65
	mean		44	42	39	43	43	44	42	42	40	142	128	122	116	106	116	106	88	89
	251	F	46	44	37	37	38	38	41	41	42	153	138	75	86	78	78	73	69	88
	252	F	41	46	42	44	38	41	44	41	39	125	121	143	109	104	100	103	107	99
	253	F	38	40	36	37	40	40	40	40	38	110	112	153	88	93	94	101	104	109
	mean		42	43	38	39	39	40	42	41	40	129	124	124	94	92	91	92	93	99
	301	M	44	48	38	42	40	43	45	41	37	137	131	109	132	112	112	111	94	91
	302	M	46	48	40	44	42	40	39	37	35	106	116	146	137	121	128	137	113	106
	303	M	41	41	37	41	37	40	38	36	36	114	131	118	100	96	117	106	74	69
	mean		44	46	38	42	40	41	41	38	36	119	126	124	123	110	119	118	94	89
	351	F	44	47	48	—	—	—	—	—	—	114	113	104	—	—	—	—	—	—
	352	F	38	37	43	37	41	39	41	36	34	137	181	135	108	107	107	110	98	119
	353	F	42	43	41	47	29	38	39	37	34	148	123	106	80	194	135	91	68	82
	mean		41	42	44	42	35	39	40	37	34	133	139	115	94	151	121	101	83	101

Table 2-3 Hematological findings in dogs receiving AT-2266 for six months

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	Segmented neutrophil (%)										Band neutrophil (%)																		
			Dosage period (day)										Dosage period (day)																		
			-20	-6	8	34	57	91	121	155	168	-20	-6	8	34	57	91	121	155	168											
Control	1	M	62.5	63.5	64.5	57.0	54.0	68.0	65.0	60.5	69.0	4.0	0	3.0	6.0	7.0	2.0	4.5	2.5	7.0	5.5	1.5	4.0	4.0	4.0	5.5	5.0	1.5	7.0		
	2	M	57.5	53.5	52.0	41.5	43.5	58.0	48.0	60.5	55.5	5.5	1.5	4.0	4.0	4.0	5.5	5.0	1.5	7.0	5.5	1.5	4.0	4.0	4.0	5.5	5.0	1.5	7.0		
	3	M	68.5	72.0	53.0	45.0	50.5	53.0	51.0	54.5	51.5	2.0	2.0	5.0	14.5	5.0	4.0	8.0	3.5	5.0	6.0	2.0	5.0	14.5	5.0	4.0	8.0	3.5	5.0		
	mean		62.8	63.0	56.5	47.8	49.3	59.7	54.7	58.5	58.7	3.8	1.2	4.0	8.2	5.3	3.8	5.8	2.5	6.3	5.8	1.2	4.0	8.2	5.3	3.8	5.8	2.5	6.3		
	51	F	61.0	61.0	55.0	42.5	51.5	68.5	44.0	58.5	57.0	7.0	2.5	9.5	8.5	4.5	4.5	5.5	0	3.0	5.0	7.0	2.5	9.5	8.5	4.5	4.5	5.5	0	3.0	
30	52	F	38.0	45.5	47.5	35.0	37.5	43.5	30.5	67.0	45.5	1.5	1.0	7.0	5.0	5.5	3.0	0.5	2.5	6.0	3.5	2.0	8.0	8.0	8.0	8.0	1.5	4.5	16.0	6.0	
	53	F	74.5	60.5	47.5	55.5	54.5	75.0	38.0	62.0	68.5	3.5	2.0	8.0	7.2	6.0	5.2	2.5	2.3	8.3	5.0	1.8	8.2	7.2	6.0	5.2	2.5	2.3	8.3	5.0	
	mean		57.8	55.7	50.0	44.3	47.8	62.3	37.5	62.5	57.0	4.0	1.8	8.2	7.2	6.0	5.2	2.5	2.3	8.3	5.0	1.8	8.2	7.2	6.0	5.2	2.5	2.3	8.3	5.0	
	101	M	21.0	48.5	47.0	32.0	57.5	52.0	45.0	52.0	51.5	7.5	1.0	1.5	9.0	5.5	2.5	2.5	3.0	6.5	5.0	2.5	12.5	10.0	7.0	2.5	5.0	2.0	4.5	4.5	
	102	M	50.0	59.5	48.0	41.0	52.5	51.5	46.0	65.0	71.5	0	2.5	12.5	10.0	7.0	2.5	5.0	2.0	4.5	5.0	2.5	12.5	10.0	7.0	2.5	5.0	2.0	4.5	4.5	
60	103	M	70.0	72.0	63.5	60.5	58.0	58.0	57.5	65.0	69.0	4.5	2.0	8.0	2.5	6.5	1.0	2.0	2.0	6.0	3.0	2.0	8.0	2.5	6.5	1.0	2.0	2.0	6.0	3.0	6.0
	mean		47.0	60.0	52.8	44.5	56.0	53.8	49.5	60.7	64.0	4.0	1.8	7.3	7.2	6.3	4.0	3.2	2.3	5.7	3.0	1.8	7.3	7.2	6.3	4.0	3.2	2.3	5.7	3.0	6.0
	151	F	48.0	49.5	41.0	29.0	44.5	50.5	33.0	68.5	51.0	4.5	2.5	9.0	8.5	4.5	4.5	1.5	4.0	6.0	4.5	2.5	9.0	8.5	4.5	4.5	1.5	4.0	6.0	6.0	
	152	F	58.0	51.5	42.0	35.0	26.0	58.5	48.5	59.5	55.0	3.0	1.5	4.0	7.0	6.5	5.5	0.5	3.0	8.5	3.0	1.5	4.0	7.0	6.5	5.5	0.5	3.0	8.5	8.5	
	153	F	50.5	42.5	56.5	46.0	45.5	57.5	45.0	52.0	53.5	4.0	2.5	6.5	8.5	7.0	4.5	1.5	1.5	4.0	4.5	2.5	6.5	8.5	7.0	4.5	1.5	1.5	4.0	4.0	
120	mean		52.2	47.8	46.5	36.7	38.7	55.5	42.2	60.0	53.2	3.8	2.2	6.5	8.0	6.0	4.8	1.2	2.8	6.2	3.0	2.2	6.5	8.0	6.0	4.8	1.2	2.8	6.2	6.2	
	201	M	41.5	59.0	46.5	31.5	45.0	51.5	34.0	57.0	59.5	1.5	0.5	5.5	1.0	3.5	6.0	3.5	1.5	6.0	5.0	0.5	5.5	1.0	3.5	6.0	3.5	1.5	6.0	6.0	
	202	M	62.0	67.0	65.5	56.0	58.0	66.5	48.0	76.0	63.0	4.5	1.5	4.5	3.0	2.5	5.5	1.5	1.0	5.5	6.0	1.5	4.5	3.0	2.5	5.5	1.5	1.0	5.5	5.5	
	203	M	50.5	63.5	57.5	40.0	52.0	53.0	52.5	52.5	52.5	9.5	3.0	5.0	3.5	1.5	4.5	7.0	3.0	3.5	5.0	3.0	5.0	3.5	1.5	4.5	7.0	3.0	3.5	3.5	
	mean		51.3	63.2	56.5	42.5	51.7	57.0	44.8	61.8	58.3	5.2	1.7	5.0	2.5	2.5	5.3	4.0	1.8	5.0	5.0	1.7	5.0	2.5	2.5	5.3	4.0	1.8	5.0	5.0	
120	251	F	75.0	62.0	57.0	40.5	50.5	50.5	50.5	52.5	60.0	6.0	0	5.5	10.5	10.5	4.0	4.0	5.5	5.0	5.0	0	5.5	10.5	10.5	4.0	4.0	5.5	5.0	5.0	
	252	F	65.5	74.0	81.5	64.0	66.0	68.5	50.0	50.0	70.5	1.5	2.0	4.5	9.5	9.5	1.5	1.0	6.0	5.5	5.5	2.0	4.5	9.5	9.5	1.5	1.0	6.0	5.5	5.5	
	253	F	54.0	61.0	72.0	39.5	47.0	51.5	56.0	74.0	73.5	4.5	2.5	10.0	6.5	6.5	3.0	1.0	5.5	5.5	6.0	2.5	10.0	6.5	6.5	3.0	1.0	5.5	7.0	7.0	
	mean		64.8	65.7	70.2	48.0	54.5	56.8	52.2	58.8	68.0	4.0	1.5	6.7	8.8	8.8	2.8	2.0	5.7	5.8	4.0	1.5	6.7	8.8	8.8	2.8	2.0	5.7	5.8	5.8	
	301	M	45.0	56.0	57.0	50.5	60.5	61.5	60.5	57.5	68.5	5.0	3.0	4.5	10.5	1.5	4.5	3.5	1.5	2.5	5.0	3.0	4.5	10.5	1.5	4.5	3.5	1.5	2.5	2.5	
120	302	M	59.0	60.5	42.5	32.5	37.0	42.5	47.0	48.5	38.0	6.5	3.0	5.0	6.0	3.5	6.0	0.5	1.5	0.5	6.0	3.0	5.0	6.0	3.5	6.0	0.5	1.5	0.5	0.5	
	303	M	77.5	66.0	69.5	50.5	59.5	55.5	65.5	69.5	68.5	6.0	1.5	4.5	9.5	3.0	4.0	6.0	4.5	6.5	6.5	1.5	4.5	9.5	3.0	4.0	6.0	4.5	6.5	6.5	
	mean		60.5	60.8	56.3	44.5	52.3	53.2	57.7	58.5	58.3	5.8	2.5	4.7	8.7	2.7	4.8	3.3	2.5	3.2	5.0	2.5	4.7	8.7	2.7	4.8	3.3	2.5	3.2	3.2	
	351	F	62.5	57.5	57.0	39.0	37.5	52.0	54.0	50.0	49.0	7.0	1.0	8.5	7.5	2.0	0.5	1.5	1.5	8.5	5.0	1.0	8.5	7.5	2.0	0.5	1.5	1.5	8.5	8.5	
	352	F	63.0	70.5	51.0	69.0	70.5	74.0	62.5	73.0	66.0	5.0	2.5	8.0	7.5	12.0	1.0	0	4.0	8.5	6.0	2.5	8.0	7.5	12.0	1.0	0	5.0	8.5	8.5	
mean		60.8	63.7	50.0	54.0	54.0	63.0	58.3	61.5	57.5	6.5	2.2	7.7	7.5	7.0	0.8	0.8	4.5	7.5	5.0	2.2	7.7	7.5	7.0	0.8	0.8	4.5	7.5	7.5		

Table 2-4 Hematological findings in dogs receiving AT-2266 for six months

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	Eosinophile (%)					Lymphocyte (%)				
			Dosage period (day)					Dosage period (day)				
			-20	-6	8	34	57	91	121	155	168	
Control	1	M	3.5	1.5	2.5	4.5	3.5	5.5	7.5	5.5	2.5	21.0
	2	M	2.0	1.0	2.5	2.5	5.0	3.5	6.5	2.0	3.5	31.0
	3	M	2.5	2.0	4.0	3.5	6.5	3.5	5.5	4.5	5.0	36.5
	mean		2.7	1.5	3.0	3.5	5.0	4.0	5.8	4.0	3.7	29.5
	51	F	4.0	2.5	1.5	1.0	2.5	1.5	8.0	2.5	6.0	34.0
	52	F	19.0	18.0	9.5	8.5	9.0	10.5	11.5	4.0	6.5	41.0
	53	F	0.5	1.5	2.0	0.5	2.0	3.0	3.5	3.5	0	15.0
	mean		7.8	7.3	4.3	3.3	4.5	5.0	7.7	3.3	4.2	30.0
30	101	M	7.0	8.5	9.5	10.5	11.0	11.5	13.0	15.5	7.5	34.0
	102	M	3.0	2.5	0	2.5	2.5	3.0	4.0	3.0	1.5	21.0
	103	M	2.5	1.5	2.0	4.0	2.5	7.5	7.5	3.5	0.5	21.0
	mean		4.2	4.2	3.8	5.7	5.3	7.3	8.2	7.3	3.2	25.3
	151	F	1.0	6.5	3.0	2.5	5.0	3.5	5.5	4.0	3.0	39.5
	152	F	2.0	6.0	4.5	2.5	1.5	2.5	3.0	0.5	3.0	32.5
	153	F	4.0	4.0	1.0	2.5	4.5	2.5	4.0	3.0	2.5	38.5
	mean		2.3	5.5	2.8	2.5	3.7	2.8	4.2	2.5	2.8	36.8
	201	M	8.5	4.0	5.5	7.5	6.0	6.5	5.0	3.0	4.0	30.0
	202	M	1.5	0.5	2.0	1.5	0.5	2.5	0.5	2.0	0	29.5
	203	M	0	0.5	1.5	3.0	1.5	1.0	2.5	2.0	2.0	41.5
	mean		3.3	1.7	3.0	4.0	2.7	3.3	2.7	2.3	2.0	33.7
60	251	F	0.5	0.5	0	2.5	2.0	4.0	6.0	4.0	1.5	32.5
	252	F	5.5	1.0	1.5	0.5	2.0	4.0	5.0	4.0	0	20.5
	253	F	1.5	2.5	0	6.0	2.5	2.0	6.0	1.5	4.0	17.5
	mean		2.5	1.3	0.5	3.0	2.2	3.3	5.7	3.2	1.8	23.5
	301	M	1.5	1.5	1.0	1.5	1.0	1.5	3.5	2.5	1.5	27.0
	302	M	0.5	1.0	8.5	0.5	2.0	1.5	0.5	2.5	2.5	58.5
	303	M	1.0	4.0	2.5	1.5	3.5	5.0	6.0	5.5	0	17.5
	mean		1.0	2.2	4.0	1.2	2.2	2.7	3.3	3.5	1.3	36.7
120	351	F	10.5	5.0	1.5	3.5	4.5	3.5	1.5	1.5	6.0	36.0
	352	F	3.0	1.5	2.0	3.5	0	1.0	4.5	1.0	3.0	24.5
	353	F	6.5	2.0	3.0	1.0	0	1.0	2.3	1.3	4.5	30.3
	mean		6.7	2.8	2.2	2.3	2.3	2.3	3.0	1.3	4.5	30.3

Table 2-5 Hematological findings in dogs receiving AT-2266 for six months

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	Monocyte (%)										Platelet (10 ⁴ /mm ³)									
			Dosage period (day)										Dosage period (day)									
			-20	-6	8	34	57	91	121	155	168	-20	-6	8	34	57	91	121	155	168		
Control	1	M	0.5	0.5	0.5	2.0	4.5	1.5	0.5	5.0	0	14.5	19.4	16.0	18.2	18.7	12.1	11.8	11.8	15.6		
	2	M	1.5	1.0	0	1.0	2.5	1.5	3.0	4.0	3.0	11.3	15.2	13.1	13.3	17.7	18.8	10.3	12.4	15.9		
	3	M	0	1.5	0	2.0	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	10.1	19.4	15.6	18.1	19.8	11.3	18.3	10.6	15.5		
	mean		0.7	1.0	0.2	1.7	3.0	1.3	1.8	3.7	1.7	12.0	18.0	14.9	16.5	18.7	14.1	13.5	11.6	15.7		
	51	F	1.0	0	0	3.0	1.0	2.5	1.0	0	0	10.2	18.9	19.3	17.8	16.9	18.4	17.1	14.8	18.2		
30	52	F	0	5.0	1.5	1.5	1.0	0.5	2.5	0.5	1.0	10.8	18.1	12.7	15.5	18.2	13.8	13.6	7.7	14.4		
	53	F	0	8.0	1.5	1.0	0	1.0	3.0	0.5	0.5	18.4	22.4	16.9	16.6	18.6	14.8	14.4	14.5	15.7		
	mean		0.3	4.3	1.0	1.8	0.7	1.3	2.2	0.3	0.5	13.1	19.8	16.3	16.6	17.9	15.7	15.2	12.3	15.7		
	101	M	0	0	0.5	0	1.5	1.0	2.5	1.5	0.5	8.6	13.4	12.1	8.8	18.2	15.6	13.8	8.3	15.3		
	102	M	0	2.5	1.0	3.0	1.0	3.5	3.0	0.5	1.5	7.9	12.0	14.1	12.2	14.7	13.1	16.8	11.1	18.0		
60	151	F	1.5	2.0	3.0	2.5	1.0	1.0	2.5	1.0	3.5	17.8	23.3	23.0	21.3	20.3	15.3	23.0	16.5	21.7		
	152	F	0	3.0	2.0	1.5	0	2.0	1.0	1.0	1.0	11.4	16.2	16.4	14.1	17.7	14.7	18.5	12.0	18.3		
	153	F	0	3.0	3.5	1.5	1.5	1.0	0.5	1.0	1.0	13.2	11.1	12.6	9.0	6.6	13.5	11.8	11.3	17.6		
	mean		0.5	2.2	2.2	1.2	0.7	1.7	2.0	1.0	1.0	5.1	15.0	20.0	14.5	15.9	16.2	19.8	12.0	16.5		
	201	M	1.0	0.5	1.5	0	1.0	1.0	0.5	0	0.5	7.7	12.3	8.9	11.8	13.5	12.4	13.3	15.1	14.3		
120	202	M	0.5	0.5	0.5	2.5	2.0	3.5	2.0	2.0	2.0	8.8	12.1	13.1	12.6	14.2	14.4	19.1	14.4	14.5		
	203	M	1.5	0.5	2.0	0	0	1.5	2.5	2.5	0.5	7.4	11.7	9.7	10.2	11.6	9.4	12.6	10.1	7.7		
	mean		1.0	0.5	1.3	0.8	1.0	2.0	1.7	1.5	1.0	8.0	12.0	15.6	11.5	13.1	12.1	15.0	13.2	12.2		
	251	F	1.5	3.0	3.5	6.0	0.5	0.5	2.0	1.0	1.0	9.5	11.7	18.1	16.3	19.5	20.5	19.3	17.5	23.6		
	252	F	0	2.0	0.5	1.0	1.0	2.0	2.5	1.0	0.5	10.7	11.9	9.2	10.0	9.6	13.2	5.5	7.8	15.6		
120	253	F	0.5	0	1.0	0.5	0.5	2.5	2.0	1.0	1.0	8.7	14.9	16.2	16.5	11.9	15.8	18.1	16.5	16.2		
	mean		0.7	1.7	1.7	2.5	0.7	1.7	2.2	1.0	0.8	9.6	12.8	14.5	14.3	13.7	16.5	14.3	13.9	18.5		
	301	M	2.5	0	0.5	0.5	2.5	3.0	2.0	2.0	0.5	12.8	14.4	8.7	12.7	12.4	14.1	18.0	8.8	13.9		
	302	M	1.5	0.5	0.5	3.0	1.5	1.0	1.5	1.5	0.5	6.0	10.6	12.7	15.0	20.2	12.9	16.7	12.0	17.9		
	303	M	0.5	3.0	4.0	2.5	0.5	2.0	1.0	3.0	0.5	12.6	21.0	14.3	16.1	18.4	20.8	23.0	17.6	16.3		
120	mean		1.5	1.2	1.7	2.0	1.5	2.0	1.5	2.2	0.5	10.5	15.3	11.9	14.6	17.0	15.9	19.2	12.8	16.0		
	351	F	1.0	3.5	3.5	1.5	1.5	3.5	0.5	1.5	0.5	11.3	16.2	12.5	14.8	14.6	16.5	18.5	18.2	24.1		
	352	F	2.0	1.0	0.5	1.5	2.0	4.0	1.0	1.0	0.5	6.3	10.3	15.0	14.8	14.6	16.5	18.5	18.2	24.1		
	353	F	0.5	4.0	0.5	1.5	2.0	4.0	1.0	1.0	0	15.3	19.2	17.9	15.3	39.9	28.7	27.2	13.2	34.2		
	mean		1.2	2.8	1.5	1.5	1.8	3.8	0.8	1.3	0.3	11.0	15.2	15.1	15.1	27.3	22.6	22.9	15.7	29.2		

Table 3 Blood coagulation test in dogs receiving AT-2266 for six months

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	PT (sec)		APTT (sec)	
			3 Month	6 Month	3 Month	6 Month
Control	1	M	6.35	7.55	13.60	12.80
	2	M	6.95	6.35	12.35	13.30
	3	M	5.65	7.05	14.35	15.10
	mean		6.32	6.98	13.43	13.73
	51	F	7.55	8.10	13.65	14.85
	52	F	6.55	6.35	14.30	13.10
	53	F	6.90	8.85	15.05	13.55
	mean		7.00	7.77	14.33	13.83
30	101	M	6.35	7.55	12.85	12.60
	102	M	7.35	6.30	14.05	14.85
	103	M	7.90	7.15	14.55	15.10
	mean		7.20	7.00	13.82	14.18
	151	F	6.80	8.05	14.65	14.05
	152	F	6.80	6.35	13.10	13.60
	153	F	6.85	8.85	15.80	12.10
	mean		6.82	7.75	14.52	13.25
60	201	M	6.85	7.60	15.05	13.60
	202	M	6.55	6.55	14.65	14.35
	203	M	7.90	7.35	14.55	14.85
	mean		7.10	7.14	14.75	14.27
	251	F	7.35	8.60	14.55	14.80
	252	F	7.55	7.30	15.05	15.55
	253	F	6.60	8.60	15.15	13.80
	mean		7.17	8.17	14.92	14.72
120	301	M	6.10	8.10	15.55	15.10
	302	M	6.90	6.60	15.80	16.35
	303	M	7.35	7.55	15.05	15.60
	mean		6.78	7.42	15.47	15.68
	352	F	7.05	6.60	16.45	17.10
	353	F	7.30	8.35	17.55	17.30
	mean		7.18	7.48	17.00	17.20

たが、No. 351での所見以外、いずれの変化も投与との関連性は明らかではなかった。

11. 骨髓像

成績は Table 9 に示した。120 mg/kg/日群の2例 (Nos. 352, 353) において M/E 比の低下が認められた。この2例は、投与5カ月目以降に貧血傾向を示したもので骨髓における赤芽球系細胞の増殖亢進像は、貧血に対応した代償性変化と考えられる。その他の動物の骨髓像に投与の影響はなかった。

12. 血漿中薬物濃度

成績は Table 10-1~10-6 および Fig. 3 に示した。各群の peak level は 30 mg/kg/日群で約 5 μg/ml, 60 mg/kg/日群で 10 μg/ml, 120 mg/kg/日群では 15~20 μg/ml 程度を示す例が多く、血漿中濃度の上昇度は、投与

量に依存していた。30 mg/kg/日群および 60 mg/kg/日群では、10日目以降の値はほぼ一定であった。120 mg/kg/日群の178日目ではやや高い値を示したが、これは1例 (No. 352) の一時的上昇に起因するものであった。

投与初日の AUC_{0~24hr} は 30 mg/kg/日群で 43 (24~55) μg·hr/ml, 60 mg/kg/日群で 84 (61~125) μg·hr/ml, 120 mg/kg/日群で 172 (142~241) μg·hr/ml で投与量に比例して増加した。120 mg/kg/日群で異常な食欲不振、衰弱を示した例 (No. 351 の10日目および No. 353 の31日目) および一時的な血漿中薬物濃度の上昇を示した例 (No. 352 の178日目) の AUC_{0~24hr} (それぞれ 529, 561 および 399 μg·hr/ml) 以外、各投与群における10日目以降の AUC_{0~24hr} はほとんど変わらず、いずれの群も初日の1.3~1.7倍のほぼ一定した値を示し、蓄積性のないことが示唆された。

見かけの消失半減期は吸収相の遅れた時に長くなる個体もみられたが、多くは 30 mg/kg/日群で 4~10 時間、60 および 120 mg/kg/日群で 5~12 時間であった。

13. 尿中薬物濃度

成績は Table 11 に示した。尿中への排泄率は血中薬物濃度と同様に投与量、投与期間にかかわらず、ほぼ一定の値を示した。120 mg/kg/日群の No. 353 では著しい食欲不振の継続していた1カ月目の値は他の動物よりも増加していた。

14. 組織内薬物濃度

成績は Table 12 に示した。血漿中濃度に比べ脳、脊髄内濃度は 1/3~1/5 であったが、他の組織内濃度はかなり高かった。脳および脊髄以外、高値を示した臓器は腎臓、肝臓、心臓、脾臓、脾臓などであり、30 mg/kg/日群で 15~30 μg/g, 60 mg/kg/日群で 30~50 μg/g, 120 mg/kg/日群で 70~170 μg/g であった。

III. 総括ならびに考察

AT-2266 の慢性毒性を雌雄 ビーグル 犬を用いて検討した。投与量は 30, 60 および 120 mg/kg/日で、午前9時と午後5時頃に1日当りの用量を等分し、懸濁液として6カ月間強制経口投与した。

30 および 60 mg/kg/日群においてはすべての検査項目に正常範囲を越える異常はなかった。

120 mg/kg/日群においては、雌の3例中2例に食欲不振ないし廃絶、嘔吐、流涎、振せん、便秘、衰弱などの症状が発現した。投与23日目に殺処分した例では、脱水、飢餓、衰弱に伴う諸変化が見られたが、薬物の直接的な作用によると思われる器質的变化はほとんど認められなかった。他の1例は異常症状の発現第21日目 (投与48日目) から4日間の休薬をすることにより回復し、以後、

Table 4 Platelet function test in dogs receiving AT-2266 for six months

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	Extent of aggregation (%)											
			ADP $4 \times 10^{-6}M$				ADP $8 \times 10^{-6}M$				Collagen $10 \mu g/ml$			
			Dosage period (month)				Dosage period (month)				Dosage period (month)			
			Before	1	3	6	Before	1	3	6	Before	1	3	6
Control	1	M	19	25	13	19	33	76	29	85	83	73	76	79
	2	M	20	27	16	49	58	42	26	64	76	83	3	83
	3	M	24	76	95	88	82	79	91	84	92	83	88	88
	mean		21	43	41	52	58	66	49	78	84	80	56	83
	51	F	69	29	23	15	69	74	39	27	80	90	77	71
	53	F	75	77	51	74	85	79	85	74	89	76	81	78
	mean		72	53	37	45	77	77	62	51	85	83	79	75
30	101	M	23	18	47	24	74	31	73	82	84	71	84	85
	102	M	37	28	28	42	60	83	70	73	64	87	82	74
	mean		30	23	38	33	67	57	72	78	74	79	83	80
	151	F	86	22	17	26	89	35	25	74	73	83	76	83
	152	F	78	12	14	9	90	20	24	52	92	78	74	100
	153	F	39	43	8	3	54	48	11	2	75	76	1	1
	mean		68	26	13	13	78	34	20	43	80	79	50	61
60	201	M	74	12	26	100	78	22	72	97	75	86	81	79
	202	M	79	19	26	76	72	57	48	72	87	89	91	76
	203	M	26	24	17	74	59	39	28	86	81	99	4	70
	mean		60	18	23	83	70	39	49	85	81	91	59	75
	251	F	73	35	36	35	81	72	72	82	77	80	88	81
	252	F	38	30	9	21	33	69	16	57	82	80	58	73
	253	F	84	82	78	25	77	84	84	60	98	89	80	75
	mean		65	49	41	27	64	75	57	66	86	83	75	76
120	301	M	16	14	35	68	29	19	64	93	100	81	92	86
	302	M	18	66	91	82	31	72	90	100	96	72	90	77
	303	M	92	85	42	73	96	76	78	92	87	87	84	92
	mean		42	55	56	74	52	56	77	95	94	80	89	85
	352	F	81	70	26	85	83	76	47	88	76	90	72	91
	353	F	66	25	19	76	70	67	31	76	80	75	13	63
	mean		74	48	23	81	77	72	39	82	78	83	43	77

投与を再開しても著変は認められなかった。このような著しい食欲不振を主徴とする異常症状はカニクイザルを用いた本物質の亜急性毒性試験²⁾の瀕死例に見られたものと本質的に同じ現象と考えられる。すなわち、大量のAT-2266の投与により食欲不振が発現し、これが数週間にもわたり継続したため脱水、飢餓、衰弱、瀕死の状態を惹起したものであろう。このことは殺処分例においては極めて高い血中薬物濃度に達していたにもかかわらず、主な病理学的変化が脱水、栄養不良など飢餓性的変化に限られていたこと、他の1例では瀕死期に補液および栄養補給することにより摂食不良以外の異常症状は速やかに軽減され、さらには数日間の休薬によりすべての異常症状が速やかに消失したことによっても支持されるであ

ろう。その他、120 mg/kg/日群においては、5ヶ月目に降における貧血傾向、および精子発生の抑制が見られた。貧血の直接的な原因は明らかでない。骨髓像におけるM/E比の低下は、この貧血に伴う代償性変化であらう。精子発生の抑制はラット³⁾においても見られたものであって、精母細胞から精娘細胞が残存していることから、それ以降の発生段階が障害されたものと推定される。これは投与の中断により回復する性質の変化と考えられる。AT-2266と類似の構造を有するAM-715のラット⁴⁾およびイヌ⁵⁾における慢性毒性試験の成績においても高用量群の少数例に、精巣異常が見られたことが記載されており、類似した現象とも考えられる。

尿細管の軽度の拡張が、120 mg/kg/日群の全例と、

Table 5-1 Blood biochemical findings in dogs receiving AT-2266 for six months

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	Glucose (mg/dl)						Total cholesterol (mg/dl)											
			Dosage period (day)						Dosage period (day)											
			-20	-6	8	34	57	91	121	155	168	-20	-6	8	34	57	91	121	155	168
Control	1	M	128	123	121	132	120	114	132	116	123	162	170	150	167	141	149	151	191	144
	2	M	119	125	122	120	113	115	122	109	125	165	174	160	170	144	157	150	158	144
	3	M	108	114	110	113	101	117	121	112	118	175	180	160	163	150	148	152	150	143
	mean		118	121	118	122	111	115	125	112	122	167	175	157	167	145	151	151	166	144
	51	F	114	120	112	111	105	110	120	104	107	144	154	123	160	168	130	135	161	151
30	52	F	125	132	127	120	120	112	120	124	121	143	149	127	130	130	139	195	166	158
	53	F	112	114	100	108	102	109	121	82	105	170	179	250	155	212	148	139	174	171
	mean		117	122	113	113	109	110	120	103	111	152	161	167	148	170	138	156	167	160
	101	M	116	129	120	125	104	112	120	113	117	145	152	127	148	131	119	119	125	109
	102	M	108	118	118	110	95	95	105	104	101	155	169	147	140	150	140	132	130	116
60	103	M	117	111	100	99	92	96	110	87	83	170	159	150	135	148	147	137	144	140
	mean		114	119	113	111	97	101	112	101	100	157	160	141	141	143	135	129	133	122
	151	F	110	125	120	114	107	111	111	112	99	182	178	204	192	130	143	135	172	176
	152	F	111	122	116	128	105	105	110	111	91	159	179	197	248	180	175	183	195	210
	153	F	100	110	102	113	104	99	112	107	102	163	169	195	180	244	166	147	173	170
120	mean		107	119	113	118	105	105	111	110	97	168	175	199	207	185	161	155	180	185
	201	M	115	125	116	112	104	106	114	103	102	161	184	147	155	137	134	140	133	124
	202	M	115	127	120	108	90	114	104	100	102	155	164	130	114	115	103	100	125	114
	203	M	102	110	102	108	100	121	120	104	97	180	192	160	132	137	133	138	150	129
	mean		111	121	113	109	98	114	113	102	100	165	180	146	134	130	123	126	136	122
60	251	F	111	120	112	93	105	97	124	103	101	150	176	193	204	157	163	155	168	169
	252	F	119	110	115	114	115	113	112	107	104	136	127	95	105	115	100	65	134	144
	253	F	121	121	93	111	93	100	91	104	98	190	194	162	153	142	130	127	131	120
	mean		117	117	107	106	104	103	109	105	101	159	166	150	154	138	131	116	144	144
	301	M	125	126	111	105	94	102	112	102	91	210	220	162	162	137	156	143	158	134
120	302	M	119	121	115	105	97	104	104	106	85	195	216	115	102	105	96	94	111	91
	303	M	114	115	105	88	80	92	97	88	86	195	189	140	100	104	110	107	120	108
	mean		119	121	110	99	90	99	104	98	87	200	208	139	121	115	121	115	130	111
	351	F	128	140	106	122*	--	--	--	--	--	140	138	108	143	--	--	--	--	--
	352	F	105	108	116	103	97	103	109	111	101	156	177	154	180	115	145	116	181	152
120	353	F	109	125	108	94	100	103	91	97	85	170	167	137	150	139	125	103	136	114
	mean		114	124	110	106	99	103	100	104	93	155	161	133	158	127	135	110	159	133

* : examined on 23 rd day (same in the following Table)

Table 5-2 Blood biochemical findings in dogs receiving AT-2266 for six months

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	Ca ⁺⁺ (mg/dl)										Inorganic phosphorus (mg/dl)									
			Dosage period (day)										Dosage period(day)									
			-20	-6	8	34	57	91	121	155	168	-20	-6	8	34	57	91	121	155	168		
Control	1	M	10.6	10.5	10.2	10.3	10.2	10.2	10.0	9.9	9.8	4.1	4.4	4.1	4.3	4.4	3.7	3.7	4.5	3.8		
	2	M	10.1	10.2	10.1	9.8	9.8	9.7	9.6	9.6	9.5	3.9	4.2	4.0	3.8	4.2	3.8	3.8	3.7	3.8		
	3	M	10.2	9.8	9.7	9.6	10.0	10.0	9.6	9.4	9.6	4.3	4.2	3.9	4.4	4.8	4.3	3.5	3.5	3.4		
	mean		10.3	10.2	10.0	9.9	10.0	10.0	9.7	9.6	9.6	4.1	4.3	4.0	4.2	4.5	4.2	3.9	3.9	3.7		
	51	F	9.8	10.1	9.6	9.9	9.7	9.7	9.7	9.9	9.6	3.6	4.3	4.0	4.3	4.5	4.1	4.1	5.1	3.5		
30	52	F	11.0	10.5	10.2	10.0	10.3	10.1	10.2	9.8	10.1	4.9	4.7	4.7	5.5	4.6	4.5	4.4	4.3	4.0		
	53	F	9.6	9.9	9.8	9.6	10.0	9.7	9.5	10.3	9.7	3.9	4.7	4.6	4.5	4.9	4.3	4.1	4.9	3.9		
	mean		10.1	10.2	9.9	9.8	10.0	9.8	9.8	10.0	9.8	4.1	4.6	4.4	4.8	4.7	4.3	4.2	4.8	3.8		
	101	M	10.4	9.9	9.4	9.6	9.6	9.8	9.4	9.7	9.4	4.7	4.4	4.4	4.8	4.5	3.9	4.1	4.3	3.9		
	102	M	10.7	10.2	10.3	10.0	10.2	9.9	10.0	9.6	9.6	4.9	4.6	4.8	4.7	4.3	4.1	4.5	4.3	4.0		
60	103	M	9.9	9.7	9.4	9.5	10.0	10.0	10.1	9.2	9.7	4.0	4.2	4.1	5.1	5.0	4.3	5.0	4.1	4.2		
	mean		10.3	9.9	9.7	9.7	9.9	9.9	9.8	9.5	9.6	4.5	4.4	4.4	4.9	4.6	4.1	4.5	4.2	4.0		
	151	F	10.4	10.2	9.7	9.9	10.0	9.7	9.8	9.6	9.8	4.6	5.1	5.3	5.7	4.9	4.9	5.3	5.2	4.1		
	152	F	10.4	10.3	10.0	9.9	10.1	9.9	9.9	9.6	9.9	5.0	4.9	5.5	5.6	5.0	4.4	4.1	4.3	4.1		
	153	F	10.8	10.5	10.6	10.5	10.7	10.5	10.7	10.4	10.2	4.5	4.3	4.8	4.8	5.7	5.3	5.7	5.3	4.3		
120	mean		10.5	10.3	10.1	10.1	10.3	10.0	10.1	9.9	10.0	4.7	4.8	5.2	5.4	5.2	4.9	5.0	4.9	4.2		
	201	M	10.5	10.1	9.7	10.0	9.9	9.6	9.7	9.4	9.3	4.5	4.4	4.1	4.6	4.7	3.9	4.4	4.0	3.6		
	202	M	10.2	9.8	10.0	9.4	10.0	9.8	9.6	9.6	9.4	3.7	3.9	4.9	5.0	4.3	3.9	4.7	4.1	3.9		
	203	M	10.2	10.0	10.0	9.5	10.1	10.0	9.6	9.6	9.5	4.9	4.8	4.5	5.5	5.2	4.6	5.0	4.6	4.0		
	mean		10.3	10.0	9.9	9.6	10.0	9.8	9.6	9.5	9.4	4.4	4.4	4.5	5.0	4.7	4.1	4.7	4.2	3.8		
30	251	F	10.2	10.4	9.5	9.6	9.9	9.9	9.8	9.7	9.8	4.1	4.5	4.0	4.8	4.7	4.3	4.5	4.3	3.9		
	252	F	10.3	10.2	9.8	9.9	10.6	9.4	9.5	10.1	10.2	4.3	4.4	5.1	5.7	6.5	4.6	4.4	5.1	5.3		
	253	F	10.1	10.1	9.9	9.6	9.5	9.6	9.8	9.6	9.5	4.0	4.3	5.1	3.9	4.2	3.8	3.8	4.4	3.4		
	mean		10.2	10.2	9.7	9.7	10.0	9.6	9.7	9.8	9.8	4.1	4.4	4.7	4.8	5.1	4.2	4.2	4.6	4.2		
	301	M	10.5	10.3	10.0	10.2	10.5	10.0	10.3	10.0	9.9	4.7	4.7	4.3	5.3	4.8	3.9	4.4	4.6	4.3		
60	302	M	10.9	10.5	10.5	10.4	10.5	10.3	10.1	10.2	9.9	4.5	4.3	5.2	4.9	5.3	4.6	5.3	5.0	3.9		
	303	M	10.5	10.5	9.7	9.4	9.7	9.9	9.5	9.7	9.6	5.0	3.5	5.1	5.0	4.9	4.1	4.7	5.8	4.5		
	mean		10.6	10.4	10.1	10.0	10.2	10.1	10.0	10.0	9.8	4.7	4.2	4.9	5.1	5.0	4.2	4.8	5.1	4.2		
	351	F	10.5	10.2	9.8	9.5	10.5	11.0	10.1	10.0	9.8	4.9	5.7	5.8	8.1	4.9	6.1	4.2	4.6	4.2		
	352	F	9.8	9.8	10.4	10.7	8.9	10.0	10.2	10.1	9.7	3.6	4.0	5.0	5.3	3.9	4.9	4.3	3.6	3.5		
120	353	F	10.4	10.4	10.0	10.7	9.7	10.5	10.2	10.1	9.8	4.7	4.2	4.2	5.1	4.4	5.5	4.3	4.1	3.9		
	mean		10.2	10.1	9.8	10.2	9.7	10.5	10.2	10.1	9.8	4.4	4.6	5.0	6.2	4.4	5.5	4.3	4.1	3.9		

Table 5-3 Blood biochemical findings in dogs receiving AT-2266 for six months

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	Urea nitrogen (mg/dl)								Creatinine (mg/dl)									
			Dosage period (day)								Dosage period (day)									
			-20	-6	8	34	57	91	121	155	168	-20	-6	8	34	57	91	121	155	168
Control	1	M	10	13	12	17	18	15	15	21	19	0.8	0.7	0.8	0.7	0.7	0.8	0.8	0.7	0.8
	2	M	17	16	16	21	25	24	22	25	27	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7	0.8	0.9
	3	M	15	16	17	17	18	18	20	19	17	0.8	0.7	0.7	0.6	0.7	0.7	0.7	0.6	0.7
	mean		14	15	15	18	20	19	19	22	21	0.8	0.7	0.8	0.7	0.8	0.8	0.7	0.7	0.8
	51	F	16	28	15	25	25	20	20	23	18	0.8	0.9	0.8	0.8	0.8	0.7	0.9	0.7	0.8
30	52	F	29	34	33	51	39	46	49	39	39	1.0	1.0	1.0	0.9	1.0	1.0	1.0	0.9	1.0
	53	F	11	16	14	21	19	16	16	23	18	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.8	0.7	0.8
	mean		19	26	21	32	28	27	28	28	25	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.9	0.8	0.9
	101	M	11	11	10	17	17	14	15	18	17	0.7	0.7	0.8	0.7	0.7	0.7	0.8	0.7	0.7
	102	M	18	15	17	21	26	25	31	27	28	0.8	0.9	0.8	0.8	0.8	0.7	0.8	0.7	0.8
60	103	M	15	17	17	21	27	21	26	25	21	0.8	0.9	0.8	0.8	0.9	0.8	0.9	0.7	0.9
	mean		15	14	15	20	23	20	24	23	22	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7	0.8	0.7	0.8
	151	F	15	16	17	22	24	23	25	22	19	0.8	0.8	0.7	0.8	0.8	0.8	0.9	0.8	0.8
	152	F	15	15	17	27	19	19	19	18	20	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8	0.8	0.7	0.7	0.8
	153	F	24	19	20	24	27	27	23	29	24	0.7	0.8	0.8	0.6	0.7	0.8	0.8	0.7	0.9
120	mean		18	17	18	24	23	23	22	23	21	0.7	0.8	0.7	0.7	0.8	0.8	0.8	0.7	0.8
	201	M	12	12	10	17	16	13	17	17	14	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.6	0.7	0.6	0.7
	202	M	11	12	11	19	17	14	20	19	17	0.8	0.8	0.8	0.8	0.9	0.8	0.9	0.8	0.8
	203	M	18	16	17	28	24	18	24	23	17	0.6	0.6	0.6	0.7	0.6	0.6	0.7	0.6	0.7
	mean		14	13	13	21	19	15	20	20	16	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8	0.7	0.7
30	251	F	14	17	23	33	28	26	25	24	19	0.8	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8	0.9	0.7	0.8
	252	F	15	16	14	17	18	17	18	14	16	0.8	0.8	0.7	0.7	0.6	0.8	0.6	0.7	0.8
	253	F	18	16	30	25	23	21	23	25	16	0.9	0.8	1.1	0.8	0.7	0.8	0.9	0.7	0.8
	mean		16	16	22	25	23	21	22	21	17	0.8	0.8	0.8	0.7	0.7	0.8	0.8	0.7	0.8
	301	M	14	14	14	25	22	21	26	26	22	0.6	0.6	0.8	0.8	0.8	0.9	0.9	0.9	0.9
60	302	M	19	16	22	23	23	23	29	29	22	0.8	0.8	1.0	1.0	1.0	1.1	1.0	1.0	1.0
	303	M	17	18	21	24	26	27	27	32	20	0.8	0.8	0.9	0.8	0.7	0.8	0.8	0.8	0.7
	mean		17	16	19	24	24	24	27	29	21	0.7	0.7	0.9	0.9	0.8	0.9	0.9	0.9	0.9
	351	F	16	22	33	105	—	—	—	—	—	0.9	0.9	1.3	1.6	—	—	—	—	—
	352	F	18	12	16	26	22	25	22	29	23	0.9	0.7	0.7	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.9
120	353	F	14	12	16	23	22	23	25	14	19	0.7	0.8	0.7	1.0	0.5	0.9	0.9	0.9	0.8
	mean		16	15	22	51	22	24	24	22	21	0.8	0.8	0.9	1.1	0.7	0.9	0.9	0.9	0.9

Table 5-5 Blood biochemical findings in dogs receiving AT-2266 for six months

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	Total bilirubin (mg/dl)										A/G ratio									
			Dosage period (day)										Dosage period (day)									
			-20	-6	8	34	57	91	121	155	168	-20	-6	8	34	57	91	121	155	168		
Control	1	M	0.05	0.10	0.10	0.05	0.05	0.10	0.10	0.05	0.05	1.44	1.40	1.36	1.43	1.31	1.53	1.74	1.52	1.26		
	2	M	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	1.42	1.20	1.60	1.55	1.32	1.76	1.87	1.62	1.34			
	3	M	0.05	0.10	0.10	0.10	0.15	0.10	0.10	0.10	1.68	1.24	1.30	1.12	1.14	1.57	1.43	1.23	1.44			
	mean		0.07	0.10	0.10	0.07	0.08	0.12	0.10	0.08	1.51	1.28	1.42	1.37	1.26	1.62	1.68	1.46	1.35			
30	51	F	0.15	0.05	0.10	0.05	0.10	0.10	0.10	0.10	1.37	1.25	1.63	1.40	1.46	1.57	1.57	1.60	1.79			
	52	F	0.05	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	1.21	1.22	1.90	1.16	1.29	1.32	1.13	1.11	1.46			
	53	F	0.10	0.05	0.05	0.05	0.05	0.15	0.10	0.15	0.89	0.75	0.68	0.63	0.59	1.05	1.23	1.02	1.10			
	mean		0.10	0.07	0.08	0.05	0.08	0.08	0.10	0.12	1.16	1.07	1.41	1.06	1.11	1.31	1.31	1.24	1.45			
60	101	M	0.05	0.05	0.10	0.05	0.05	0.10	0.10	0.10	0.05	1.21	1.04	1.46	1.40	1.20	1.49	1.60	1.45	1.49		
	102	M	0.05	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	1.35	1.09	1.50	1.64	1.41	1.84	1.72	1.78	1.42			
	103	M	0.05	0.10	0.05	0.05	0.10	0.10	0.10	0.10	0.90	0.90	0.95	1.18	1.22	1.39	1.68	1.66	1.32			
	mean		0.05	0.08	0.08	0.07	0.08	0.10	0.10	0.10	1.15	1.01	1.30	1.41	1.28	1.57	1.67	1.63	1.41			
90	151	F	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.10	0.10	0.10	1.09	1.02	1.18	1.26	1.29	1.80	1.72	1.78	2.02			
	152	F	0.10	0.05	0.10	0.05	0.10	0.10	0.15	0.15	1.34	1.16	1.25	1.37	1.59	2.04	1.82	1.68	1.84			
	153	F	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.10	0.15	0.10	1.21	1.14	1.43	1.14	1.13	1.84	1.85	2.18	1.67			
	mean		0.07	0.05	0.07	0.05	0.07	0.10	0.12	0.12	1.21	1.11	1.29	1.26	1.34	1.89	1.80	1.88	1.84			
120	201	M	0.10	0.05	0.05	0.05	0.10	0.10	0.10	0.10	1.02	0.84	1.73	1.49	1.44	1.79	1.70	1.54	1.61			
	202	M	0.15	0.10	0.10	0.05	0.10	0.10	0.10	0.10	1.10	0.99	1.37	1.68	1.50	2.14	1.73	1.67	2.00			
	203	M	0.05	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.99	0.97	1.31	1.62	1.54	1.83	1.68	1.67	1.96			
	mean		0.10	0.08	0.08	0.07	0.10	0.10	0.10	0.10	1.04	0.93	1.47	1.60	1.49	1.92	1.70	1.63	1.86			
150	251	F	0.10	0.10	0.10	0.05	0.10	0.15	0.10	0.15	1.41	1.34	1.29	1.20	1.69	1.88	1.74	1.77	1.66			
	252	F	0.10	0.05	0.10	0.10	0.10	0.10	0.15	0.10	1.47	1.49	2.04	1.48	1.50	2.24	1.78	1.47	1.26			
	253	F	0.15	0.10	0.20	0.10	0.10	0.15	0.15	0.10	1.01	0.93	1.85	1.44	1.57	2.45	1.72	1.93	1.60			
	mean		0.12	0.08	0.13	0.08	0.10	0.13	0.13	0.13	1.30	1.25	1.73	1.37	1.59	2.19	1.75	1.72	1.51			
180	301	M	0.05	0.05	0.05	0.05	0.10	0.10	0.10	0.15	1.13	1.20	1.78	1.49	1.46	1.96	1.83	1.68	2.24			
	302	M	0.10	0.10	0.05	0.05	0.10	0.10	0.10	0.10	1.13	1.13	1.65	1.64	1.67	2.06	1.77	1.96	2.19			
	303	M	0.05	0.10	0.05	0.10	0.05	0.10	0.10	0.10	1.15	1.16	1.50	1.95	1.45	2.13	1.95	2.10	1.97			
	mean		0.07	0.08	0.05	0.07	0.08	0.10	0.10	0.10	1.14	1.16	1.64	1.69	1.53	2.05	1.85	1.91	2.13			
210	351	F	0.05	0.05	0.10	0.20	0.10	0.15	0.10	0.15	1.36	1.31	2.15	1.74	1.46	1.96	1.70	1.54	1.61			
	352	F	0.15	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.15	0.15	1.11	1.00	1.46	1.74	1.61	1.62	1.76	1.90	1.78			
	353	F	0.05	0.10	0.10	0.10	0.10	0.15	0.25	0.20	1.04	1.09	1.36	1.81	0.80	2.01	1.76	2.28	1.74			
	mean		0.08	0.08	0.10	0.17	0.10	0.15	0.20	0.18	1.17	1.13	1.66	1.78	1.20	1.82	1.73	2.09	1.76			

Table 5-6 Blood biochemical findings in dogs receiving AT-2266 for six months

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	Alkaline phosphatase (mU/ml)						GOT (mU/ml)											
			Dosage period (day)						Dosage period (day)											
			-20	-6	8	34	57	91	121	155	168	-20	-6	8	34	57	91	121	155	168
Control	1	M	84	76	68	66	58	50	54	46	42	32	28	24	24	30	24	34	18	24
	2	M	72	72	58	50	42	36	40	40	44	28	30	34	26	20	26	24	24	27
	3	M	94	88	72	60	58	54	54	49	41	44	18	32	30	26	28	24	26	31
	mean		83	79	66	59	53	47	49	45	42	35	25	30	27	25	26	27	23	27
			108	80	66	54	54	80	52	55	70	36	30	30	32	20	28	28	27	36
30	51	F	70	68	60	50	52	42	88	55	55	26	24	26	32	40	30	24	31	32
	52	F	76	68	170	92	60	60	54	42	57	40	26	34	20	24	28	28	24	58
	53	F	85	69	99	65	55	64	49	62	61	34	27	30	28	28	29	27	27	42
	mean		80	80	66	60	56	46	50	40	41	28	32	30	32	22	34	28	31	30
			90	92	76	58	54	38	46	48	37	46	30	22	30	22	30	26	26	36
60	101	M	112	106	88	84	70	76	72	60	57	36	28	20	24	20	22	20	23	23
	102	M	94	93	77	67	60	53	56	49	45	37	30	24	29	21	29	25	27	30
	151	F	80	80	66	60	56	46	50	40	41	28	32	30	32	22	34	28	31	30
	152	F	90	92	76	58	54	38	46	48	37	46	30	22	30	22	30	26	26	36
	153	F	112	106	88	84	70	76	72	60	57	36	28	20	24	20	22	20	23	23
120	mean		94	93	77	67	60	53	56	49	45	37	30	24	29	21	29	25	27	30
			126	114	88	80	72	80	86	75	68	40	34	26	30	30	34	30	26	28
	201	M	76	80	68	60	56	46	50	40	41	28	32	30	32	22	34	28	31	30
	202	M	90	78	68	60	62	60	46	43	44	50	42	34	30	28	38	44	25	35
	203	M	90	84	72	67	63	66	60	58	54	41	34	34	29	28	35	35	27	29
180	mean		95	84	72	67	63	66	60	58	54	41	34	34	29	28	35	35	27	29
			76	80	68	66	52	44	50	52	44	26	28	30	24	18	32	20	24	26
	251	F	104	114	86	60	60	60	54	58	51	24	34	48	24	20	38	20	23	19
	252	F	90	106	86	54	46	54	46	40	38	42	38	42	38	34	46	34	36	34
	253	F	90	100	80	60	53	53	50	47	44	31	33	40	29	24	39	25	28	26
240	mean		90	100	80	60	53	53	50	47	44	31	33	40	29	24	39	25	28	26
			76	80	68	66	52	44	50	52	44	26	28	30	24	18	32	20	24	26
	251	F	100	100	110	64	50	60	54	54	58	38	34	42	34	30	40	34	38	41
	252	F	88	74	68	50	50	58	40	43	45	44	36	60	30	30	46	42	45	29
	253	F	96	82	102	72	66	68	58	58	49	52	38	28	22	24	56	30	40	28
360	mean		95	85	93	62	55	62	51	52	51	45	36	61	29	28	47	35	41	33
			100	100	110	64	50	60	54	54	58	38	34	42	34	30	40	34	38	41
	301	M	60	54	80	52	50	38	38	40	33	26	22	46	28	32	40	26	30	22
	302	M	94	96	66	48	42	34	36	34	33	40	32	30	30	20	26	26	21	14
	303	M	90	84	78	42	32	44	40	42	37	32	34	50	26	22	38	32	18	13
540	mean		81	78	75	47	41	39	38	39	34	33	29	39	28	25	35	28	23	16
			90	84	84	66	50	38	38	40	33	26	22	46	28	32	40	26	30	22
	351	F	112	96	92	64	54	58	40	41	46	42	30	38	16	20	26	24	16	7
	352	F	110	100	90	46	64	50	52	38	36	36	34	34	32	80	28	26	15	16
	353	F	100	93	89	59	59	54	46	40	41	35	30	33	33	50	27	25	11	12
900	mean		107	93	89	59	59	54	46	40	41	35	30	33	33	50	27	25	11	12
			90	84	84	66	50	38	38	40	33	26	22	46	28	32	40	26	30	22
	351	F	112	96	92	64	54	58	40	41	46	42	30	38	16	20	26	24	16	7
	352	F	110	100	90	46	64	50	52	38	36	36	34	34	32	80	28	26	15	16
	353	F	100	93	89	59	59	54	46	40	41	35	30	33	33	50	27	25	11	12

Table 5-7 Blood biochemical findings in dogs receiving AT-2286 for six months

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	GPT (mU/ml)						Na ⁺ (mEq/l)											
			Dosage period (day)						Dosage period (day)											
			-20	-6	8	34	57	91	121	155	168	-20	-6	8	34	57	91	121	155	168
Control	1	M	50	50	74	55	48	45	64	66	55	146	147	144	143	147	146	147	147	142
	2	M	55	45	50	50	52	51	56	56	48	147	149	147	141	147	146	146	145	147
	3	M	50	44	50	46	44	57	54	51	55	144	145	146	141	145	145	146	143	145
	mean		52	46	58	50	48	51	58	58	53	146	147	146	142	146	146	146	145	145
	51	F	44	41	40	35	37	48	42	46	54	143	147	144	141	145	146	146	147	144
30	52	F	35	36	41	40	60	48	32	52	46	149	150	144	143	146	149	144	144	146
	53	F	35	28	33	22	25	32	30	39	54	147	142	140	139	144	147	144	146	145
	mean		38	35	38	32	41	40	35	46	51	146	146	143	141	145	147	145	146	145
	101	M	37	38	50	45	40	45	40	44	48	145	146	143	142	147	146	145	147	141
	102	M	52	40	40	29	30	37	34	35	39	147	147	148	141	150	147	148	146	148
60	103	M	38	35	38	42	41	35	38	41	45	145	146	146	140	146	145	144	144	145
	mean		42	38	43	39	37	39	37	40	44	146	146	146	141	148	146	146	146	145
	151	F	44	40	38	40	47	48	48	37	45	147	145	143	142	145	148	145	145	145
	152	F	36	29	40	42	50	53	48	48	45	150	144	143	144	145	148	144	143	145
	153	F	56	39	36	30	30	47	50	46	47	148	146	145	142	146	148	144	143	144
120	mean		45	36	38	37	42	49	49	44	46	148	145	144	143	145	148	145	144	145
	201	M	45	55	46	50	52	48	50	51	50	145	143	144	140	146	147	143	145	140
	202	M	42	60	50	55	65	62	68	59	74	143	147	145	143	148	147	147	145	147
	203	M	56	55	68	85	98	87	72	82	88	150	147	142	142	149	147	149	144	145
	mean		48	57	55	63	72	66	63	64	71	146	146	144	142	148	147	146	145	144
60	251	F	34	30	62	35	39	51	48	46	49	149	146	144	143	145	150	144	142	145
	252	F	45	43	60	55	48	71	62	126	73	147	145	144	144	146	149	147	145	144
	253	F	49	45	69	31	45	49	38	49	44	145	142	142	141	145	148	144	142	146
	mean		43	39	64	40	44	57	49	74	55	147	144	143	143	145	149	145	143	145
	301	M	40	39	55	45	56	74	54	61	67	148	147	145	142	149	147	145	146	142
120	302	M	50	46	57	72	75	70	68	64	65	149	147	148	144	149	149	151	147	148
	303	M	29	25	42	48	45	48	50	51	59	146	144	143	139	145	149	147	144	144
	mean		40	37	51	55	59	64	57	59	64	148	146	145	142	148	148	148	146	145
	351	F	67	56	62	80	—	—	—	—	—	148	146	139	140	—	—	—	—	—
	352	F	40	35	50	30	38	30	34	221	52	145	144	146	143	146	150	146	145	147
120	353	F	32	30	42	75	37	45	30	41	35	144	144	141	146	144	149	144	143	147
	mean		46	40	51	62	38	38	32	131	44	146	145	142	143	145	150	145	144	147

Table 5-8 Blood biochemical findings in dogs receiving AT-2266 for six months

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	K ⁺ (mEq/l)						Cl ⁻ (mEq/l)											
			Dosage period (day)						Dosage period (day)											
			-20	-6	8	34	57	91	121	155	168	-20	-6	8	34	57	91	121	155	168
Control	1	M	4.2	4.7	4.2	4.6	4.8	4.3	4.8	4.8	4.5	116	112	110	113	119	115	115	114	115
	2	M	4.2	3.9	3.7	4.0	4.5	4.2	4.4	4.3	4.0	108	110	110	111	115	112	114	114	115
	3	M	4.0	4.4	4.0	4.5	4.7	4.3	4.9	4.6	4.3	116	114	114	114	117	115	116	118	118
	mean		4.1	4.3	4.0	4.4	4.7	4.3	4.7	4.6	4.3	113	112	111	113	117	114	115	115	116
	51	F	3.7	3.8	3.8	4.2	4.4	4.2	4.4	4.4	4.3	110	115	112	112	117	115	115	114	116
30	52	F	4.2	4.2	3.9	4.1	4.2	4.4	4.6	4.4	4.0	111	113	110	113	116	115	115	114	112
	53	F	3.8	4.2	4.5	4.4	4.5	4.4	4.4	4.1	4.0	111	110	108	108	114	115	116	108	114
	mean		3.9	4.1	4.1	4.2	4.4	4.3	4.5	4.3	4.1	111	113	110	111	116	115	112	112	114
	101	M	4.6	4.1	4.2	4.5	4.9	4.5	4.7	4.7	4.4	110	110	113	113	118	116	115	115	115
	102	M	4.0	4.2	4.2	4.1	4.4	4.4	4.5	4.7	3.9	108	109	110	112	115	114	114	113	116
60	103	M	3.7	3.7	4.0	4.1	4.3	4.4	4.5	4.2	4.2	115	111	112	112	118	115	116	106	115
	mean		4.1	4.0	4.1	4.2	4.5	4.4	4.6	4.5	4.2	111	110	112	112	117	115	115	111	115
	151	F	4.0	4.1	3.7	4.3	4.8	4.5	4.6	4.6	4.3	108	110	109	110	114	113	115	114	113
	152	F	4.0	4.2	3.7	4.1	4.0	3.5	3.8	4.1	3.8	110	112	112	115	115	115	115	115	115
	153	F	3.9	4.6	3.5	3.8	4.5	4.1	4.0	4.3	4.0	108	111	110	108	115	112	110	112	113
120	mean		4.0	4.3	3.6	4.1	4.4	4.0	4.1	4.4	4.0	109	111	110	110	114	113	113	114	114
	201	M	4.1	4.0	4.0	4.1	4.3	3.8	4.2	4.3	4.2	112	113	111	112	116	115	116	115	115
	202	M	4.0	3.8	3.5	4.0	4.4	4.0	4.5	4.2	3.7	110	112	113	113	116	118	116	115	118
	203	M	4.2	4.3	4.2	4.6	4.6	4.7	4.4	4.8	4.5	120	112	112	115	118	116	118	114	116
	mean		4.1	4.0	3.9	4.2	4.4	4.2	4.4	4.4	4.1	114	112	112	113	117	116	117	115	116
150	251	F	4.0	3.8	3.7	4.6	4.5	4.2	4.5	4.6	4.1	110	113	112	117	118	115	116	115	116
	252	F	4.0	3.9	3.6	4.2	4.6	4.2	4.0	4.2	4.0	112	112	112	112	115	115	115	110	113
	253	F	4.1	3.9	3.5	4.1	4.2	4.1	4.0	4.6	3.8	112	110	107	112	115	114	114	113	114
	mean		4.0	3.9	3.6	4.3	4.4	4.2	4.2	4.5	4.0	111	112	110	114	116	115	115	113	114
	301	M	4.6	4.1	3.7	4.4	4.4	4.2	4.5	4.6	4.4	114	111	111	111	114	114	113	113	114
180	302	M	4.1	3.9	3.9	3.7	4.4	3.8	4.5	4.7	3.7	112	110	113	110	116	114	116	114	115
	303	M	4.0	4.5	3.5	3.9	4.3	4.3	4.2	4.3	3.8	114	109	112	113	118	116	120	115	116
	mean		4.2	4.2	3.7	4.0	4.4	4.1	4.4	4.5	4.0	113	110	112	111	116	115	116	114	115
	351	F	3.9	3.9	4.2	4.3	—	—	—	—	—	112	114	102	89	—	—	—	—	—
	352	F	3.9	3.8	3.6	4.5	4.5	3.9	4.4	4.6	3.9	108	111	112	110	114	112	114	115	115
210	353	F	4.0	4.0	3.7	3.7	4.0	4.7	4.2	3.7	3.6	108	112	112	103	125	114	115	113	118
	mean		3.9	3.9	3.8	4.2	4.3	2.9	4.3	4.2	3.8	109	112	109	101	120	113	115	114	117

1088-

Table 6 BSP tests in dogs receiving AT-2266 for six months

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	Dosage period (day)				
			-23	35	66	100	171
Control	1	M	83.2*	87.4	84.8	85.1	86.9
	2	M	85.5	86.8	83.1	84.9	82.3
	3	M	84.6	76.9	79.2	87.0	88.4
	mean		84.4	83.7	82.4	85.7	85.9
	51	F	85.8	78.5	78.6	84.1	86.4
	52	F	86.7	82.1	81.7	83.7	85.0
	53	F	82.3	80.0	86.1	87.5	68.4
	mean		84.9	80.2	82.1	85.1	79.9
	101	M	85.1	80.8	81.4	82.7	84.1
	102	M	88.9	83.3	76.1	81.2	86.7
30	103	M	83.1	76.9	82.8	71.1	74.1
	mean		85.7	80.3	80.1	78.3	81.6
	151	F	84.7	73.1	84.9	65.1	72.0
	152	F	80.0	71.0	75.6	75.9	64.5
	153	F	71.0	78.6	87.0	75.9	89.0
	mean		78.6	74.2	82.5	72.3	75.2
	201	M	83.2	80.1	73.3	83.0	73.9
	202	M	87.5	79.3	75.3	74.9	84.2
	203	M	81.7	80.3	80.9	80.4	85.6
	mean		84.1	79.9	76.5	79.4	81.2
60	251	F	78.0	65.2	68.8	54.9	63.7
	252	F	86.8	79.2	81.9	84.2	80.7
	253	F	71.3	71.3	69.5	70.1	71.6
	mean		78.7	71.9	73.4	69.7	72.0
	301	M	82.7	85.5	74.6	80.0	85.9
	302	M	81.8	86.5	83.8	80.2	91.9
	303	M	86.4	76.6	81.8	68.8	78.2
	mean		83.6	82.9	80.1	76.3	85.3
	351	F	91.6	—	—	—	—
	352	F	79.4	64.0	83.0	81.9	73.2
120	353	F	80.7	68.7	69.7	80.2	82.5
	mean		83.9	66.4	76.4	81.1	77.9

*: Clearance rate (%) of BSP from plasma for 10 minutes

30, 60 mg/kg/日群の一部に見られているが、ラット¹⁾およびサル²⁾で見られた変化と同質のものである。腎機能に関連する臨床生化学的指標に何らの変化もなく、また質的にも Pipemidic acid を反復投与したイヌに認められた変化³⁾と同じであった。毒性学的に特に問題となる所見ではないと考える。

120 mg/kg/日群の1例の関節軟骨に軽度の障害が認められた。この障害は本系統の抗菌性物質を幼若犬に投与したときに生じるものとしてすでに知られている⁴⁾。今回障害を発現したイヌは全使用動物中最も若い個体(9ヵ月齢)で障害発現の上限年齢に相当していた。

組織内薬物濃度は脳、脊髄以外、血漿中薬物濃度より

もかなり高かった。特に腎臓、肝臓、脾臓などでは高濃度に分布していたが、これらの臓器においても器質的变化はほとんど認められず、AT-2266の直接的な臓器障害性は軽微であることが示唆された。

以上より、AT-2266はイヌにおいては、60 mg/kg/日が最大無作用量、120 mg/kg/日は中毒量と結論される。

これらのイヌにおける最大無作用量および中毒量はラットの慢性毒性試験¹⁾におけるそれぞれの用量(雌雄の成熟ラットでそれぞれ、300 mg/kg/日および1,500 mg/kg/日)に比べ明らかに低いが、これはAT-2266の吸収率の種族差に起因するものと考えられる。すなわち、吸

Table 7-1 Absolute organ weights in dogs receiving AT-2266 for six months

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	Body weight (kg)	Brain (g)	Heart (g)	Lung (g)	Liver (g)	Kidney			Spleen (g)	Pan- creas tary (g)	Pitui- tary (mg)	Thy- roid (g)	Thy- mus (g)	Adre- nal (g)	Sub- maxi- lary gland (g)	Testis or ovary (g)	Epidi- dymis or uterus (g)	Pro- state (g)
								left	right	Total										
Control	1	M	10.8	85.4	89.6	102.0	294	23.6	21.5	45.1	22.8	21.3	59	0.63	9.2	0.98	7.9	12.5	3.05	4.10
	2	M	10.2	85.8	83.8	98.5	324	23.6	21.8	45.4	28.5	18.4	76	0.66	—	1.33	9.9	11.2	3.14	3.42
	3	M	9.2	84.8	90.7	91.5	291	21.2	21.2	42.4	23.6	22.3	61	0.74	1.9	1.08	10.4	12.6	3.32	7.28
	mean		10.1	85.3	88.0	97.3	303	22.8	21.5	44.3	25.0	20.7	65	0.68	5.6	1.13	9.4	12.1	3.17	4.93
	51	F	9.2	83.4	91.4	98.5	358	19.8	19.5	39.3	25.6	26.7	68	0.80	4.2	1.20	10.9	1.20	14.74	—
30	52	F	10.8	71.9	79.5	92.0	311	15.4	16.6	32.0	26.1	19.5	65	0.50	11.1	1.43	9.7	1.00	4.30	—
	53	F	9.2	81.2	75.4	81.1	319	20.7	21.9	42.6	21.6	21.1	79	0.81	4.4	1.24	8.0	1.36	14.76	—
	mean		9.7	78.8	82.1	90.5	329	18.6	19.3	38.0	24.4	22.4	71	0.70	6.6	1.29	9.5	1.19	11.27	—
	101	M	10.6	81.6	92.6	95.5	294	31.3	28.3	59.6	26.8	18.4	74	1.28	5.9	1.07	12.9	18.6	4.56	9.20
	102	M	8.8	83.2	86.9	75.5	294	20.8	19.8	40.6	23.6	21.2	61	0.76	—	0.94	18.1	9.0	3.04	5.75
60	103	M	8.8	79.8	72.2	85.1	272	20.2	19.5	39.7	16.4	21.1	89	0.74	—	0.96	10.8	14.8	2.91	6.33
	mean		9.4	81.5	83.9	85.4	287	24.1	22.5	46.6	22.3	20.2	75	0.93	5.9	0.99	13.9	14.1	3.50	7.09
	151	F	9.2	77.1	75.5	77.0	254	18.7	18.2	36.9	22.2	16.9	58	0.91	6.3	1.30	10.2	2.15	13.55	—
	152	F	9.6	74.7	80.8	78.6	269	19.3	18.7	38.0	24.2	21.6	63	1.21	3.6	1.22	9.1	1.91	16.74	—
	153	F	9.4	79.9	73.1	58.6	269	18.0	18.8	36.8	22.0	20.4	74	0.56	4.5	0.72	11.7	1.64	15.45	—
120	mean		9.4	77.2	76.5	71.4	264	18.7	18.6	37.2	22.8	19.6	65	0.89	4.8	1.08	10.3	1.90	15.25	—
	201	M	10.2	85.7	92.4	94.0	296	30.0	28.7	58.7	26.0	24.8	51	0.97	2.0	1.39	11.2	15.3	3.24	6.53
	202	M	10.0	78.6	104.2	94.8	272	23.8	21.6	45.4	25.9	26.6	49	0.59	1.6	1.08	12.6	12.1	3.47	10.78
	203	M	9.8	81.9	87.3	86.7	264	24.3	24.4	48.7	28.7	15.0	50	0.64	3.3	0.87	10.9	11.2	3.29	8.21
	mean		10.0	82.1	94.6	91.8	277	26.0	24.9	50.8	26.9	22.1	50	0.73	2.3	1.11	11.6	12.9	3.33	8.51
120	251	F	8.4	79.0	95.8	78.9	265	18.1	18.0	36.1	19.3	17.9	64	0.83	3.6	1.48	10.8	1.73	18.66	—
	252	F	9.2	74.2	73.2	87.5	276	21.0	20.2	41.2	34.6	20.5	64	0.63	2.5	0.95	10.1	1.40	17.64	—
	253	F	8.4	78.0	86.9	86.5	244	18.8	18.7	37.5	22.4	17.0	26	0.95	1.9	1.25	11.2	2.63	14.80	—
	mean		8.7	77.1	85.3	84.3	262	19.3	19.0	38.3	25.4	18.5	51	0.80	2.7	1.23	10.7	1.92	17.03	—
	301	M	10.4	83.8	85.0	92.5	312	24.5	23.1	47.6	25.8	19.4	76	0.55	8.2	0.74	12.4	10.6	2.47	8.00
120	302	M	11.8	86.3	118.2	121.0	302	22.5	22.7	45.2	27.9	20.1	83	0.73	3.7	1.40	15.3	11.9	3.93	10.77
	303	M	8.6	87.8	78.2	78.0	266	19.0	17.2	36.2	18.9	23.3	72	0.72	—	1.25	10.4	6.8	2.38	6.07
	mean		10.3	86.0	93.8	97.2	293	22.0	21.0	43.0	24.2	20.9	77	0.67	6.0	1.13	12.7	9.8	2.93	8.28
	351*	F	6.4	74.9	64.9	79.8	192	17.9	17.2	35.1	24.9	14.9	66	0.51	—	1.62	8.6	0.42	0.89	—
	352	F	10.2	78.6	94.7	94.1	279	22.7	22.3	45.0	19.2	17.8	76	1.30	5.7	1.54	13.0	1.75	15.96	—
120	353	F	7.8	73.0	73.7	75.5	238	17.7	16.4	34.1	34.6	22.4	86	0.58	3.6	1.07	9.9	1.24	7.19	—
	mean		8.1	75.5	77.8	83.1	236	19.4	18.6	38.1	26.2	18.4	76	0.80	4.7	1.41	10.5	1.14	8.01	—

*: Sacrificed on 23rd day in moribund state

Table 7-2 Relative organ weights in dogs receiving AT-2266 for six months

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	Brain*	Heart	Lung	Liver	Kidney	Spleen	Pancreas	Pitui- tary	Thyroid	Thymus	Adrenal	Sub- maxil- lary gland	Testis or ovary	Epidi- dymis or uterus	Pro- state
Control	1	M	7.91	8.30	9.44	27.2	4.18	2.11	1.97	5.46	0.06	0.85	0.09	0.73	1.16	0.28	0.38
	2	M	8.41	8.22	9.66	31.8	4.45	2.79	1.80	7.45	0.06	—	0.13	0.97	1.10	0.31	0.34
	3	M	9.22	9.86	9.95	31.6	4.61	2.57	2.42	6.63	0.08	0.21	0.12	1.13	1.37	0.36	0.79
	mean		8.51	8.79	9.68	30.2	4.41	2.49	2.06	6.51	0.07	0.53	0.11	0.94	1.21	0.32	0.50
	51	F	9.07	9.93	10.71	38.9	4.27	2.78	2.90	7.39	0.09	0.46	0.13	1.18	0.13	1.60	
	52	F	6.66	7.36	8.52	28.8	2.96	2.42	1.81	6.02	0.05	1.03	0.13	0.90	0.09	0.40	
	53	F	8.83	8.20	8.82	34.7	4.63	2.35	2.29	8.59	0.09	0.48	0.13	0.87	0.15	1.60	
	mean		8.19	8.50	9.35	34.1	3.95	2.52	2.33	7.33	0.08	0.66	0.13	0.98	0.12	1.20	
30	101	M	7.70	8.74	9.01	27.7	5.62	2.53	1.74	6.98	0.12	0.56	0.10	1.22	1.75	0.43	0.87
	102	M	9.45	9.88	8.58	33.4	4.61	2.68	2.41	6.93	0.09	—	0.11	2.06	1.02	0.35	0.65
	103	M	9.07	8.20	9.67	30.9	4.51	1.86	2.40	10.11	0.08	—	0.11	1.23	1.68	0.33	0.72
	mean		8.74	8.94	9.09	30.7	4.91	2.36	2.18	8.01	0.10	0.56	0.11	1.50	1.48	0.37	0.75
	151	F	8.03	8.21	8.37	27.6	4.01	2.41	1.84	6.30	0.10	0.68	0.14	1.11	0.23	1.47	
	152	F	7.78	8.42	8.19	28.0	3.96	2.52	2.25	6.56	0.13	0.38	0.13	0.95	0.20	1.74	
	153	F	8.50	7.78	6.23	28.6	3.91	2.34	2.17	7.87	0.06	0.48	0.08	1.24	0.17	1.64	
	mean		8.10	8.14	7.60	28.1	3.96	2.42	2.09	6.91	0.10	0.51	0.12	1.10	0.20	1.62	
60	201	M	8.40	9.06	9.22	29.0	5.75	2.55	2.43	5.00	0.10	0.20	0.14	1.10	1.50	0.32	0.64
	202	M	7.86	10.42	9.48	27.2	4.54	2.59	2.66	4.90	0.06	0.16	0.11	1.26	1.21	0.35	0.82
	203	M	8.36	8.91	8.85	26.9	4.97	2.93	1.53	5.10	0.07	0.34	0.09	1.11	1.14	0.34	0.84
	mean		8.21	9.46	9.18	27.7	5.09	2.69	2.21	5.00	0.08	0.23	0.11	1.16	1.28	0.34	0.77
	251	F	9.40	11.40	9.39	31.5	4.30	2.30	2.13	7.62	0.10	0.43	0.18	1.29	0.21	2.22	
	252	F	8.07	7.96	9.51	30.0	4.48	3.76	2.23	6.96	0.07	0.27	0.10	1.10	0.15	1.92	
	253	F	9.29	10.34	10.30	29.0	4.46	2.67	2.02	3.10	0.11	0.23	0.15	1.33	0.31	1.76	
	mean		8.92	9.90	9.73	30.2	4.41	2.91	2.13	5.89	0.09	0.31	0.14	1.24	0.22	1.97	
120	301	M	8.06	8.17	8.89	30.0	4.58	2.48	1.87	7.31	0.05	0.79	0.07	1.19	1.02	0.24	0.77
	302	M	7.31	10.00	10.25	25.6	3.83	2.36	1.70	7.03	0.06	0.31	0.12	1.30	1.01	0.33	0.91
	303	M	10.21	9.90	9.07	30.9	4.21	2.20	2.71	8.37	0.08	—	0.15	1.21	0.79	0.28	0.71
	mean		8.53	9.36	9.40	28.8	4.21	2.35	2.09	7.57	0.06	0.55	0.11	1.23	0.94	0.28	0.80
	351	F	11.70	10.14	12.47	30.0	5.48	3.89	2.33	10.31	0.08	—	0.25	1.34	0.07	0.14	
	352	F	7.71	9.28	9.23	27.4	4.41	1.88	1.75	7.45	0.13	0.56	0.15	1.27	0.17	1.56	
	353	F	9.36	9.45	9.68	30.5	4.37	4.44	2.87	11.03	0.07	0.46	0.14	1.27	0.16	0.92	
	mean		9.59	9.62	10.46	29.3	4.75	3.40	2.32	9.60	0.09	0.51	0.18	1.29	0.13	0.87	

* : g per kg body weight except for pituitary (mg per kg body weight)

Table 8 Histopathological findings in dogs receiving AT-2266 for six months

Organ and findings			Dose (mg/kg)										Sex Animal No.											
			Control						30				60				120							
			Male			Female			Male		Female		Male		Female		Male		Female					
1	2	3	51	52	53	101	102	103	151	152	153	201	202	203	251	252	253	301	302	303	351	352	353	
Testis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
Epididymis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
Kidney	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Tongue	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Liver	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Heart	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Stomach	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Stomach & duodenum	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Spleen	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinary bladder	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Axillary lymph node	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thyroid	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pituitary	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Muscle	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Brain	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Shoulder joint	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Atrophy, congestion and edema in some organs*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* : Stomach, intestine, liver, spleen, pancreas, ovary and uterus.
No histopathological alterations were found in lung, trachea, thymus, adrenal, submaxillary gland, prostate, ovary, esophagus, lymph nodes (cervical, bronchial, mesenteric and inguinal), gallbladder, peripheral nerves (axillary and ishiadic), aorta, spinal cord, and eye ball.



Photo. 1

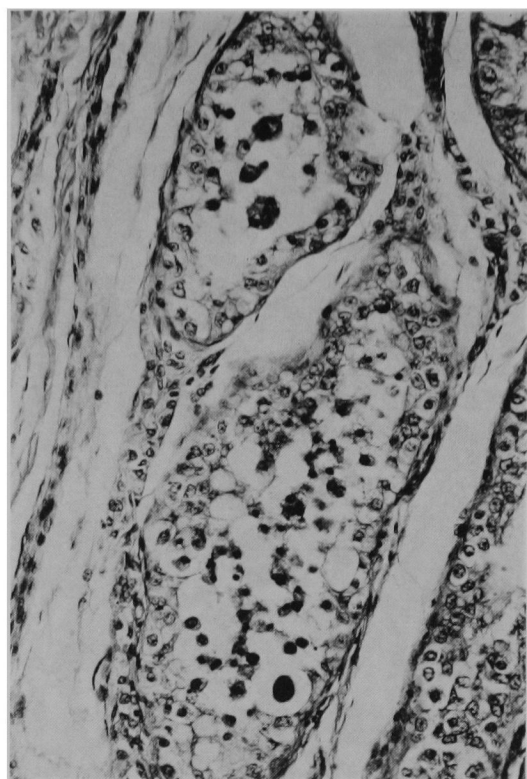


Photo. 2

Photo. 1 The seminiferous tubules of control dog, showing mature architecture composed of developmental process of sperm. $\times 100$ H. E. staining

Photo. 2 The seminiferous tubules of dog (No. 302) receiving 120 mg/kg of AT-2266. A decrease in the number of spermatids and a few multinucleated cells are shown. $\times 100$ H. E. staining

収量に関する pharmacokinetic parameter である AUC $0\sim 24$ hr をとり、反復投与後の AUC $0\sim 24$ hr で比較すると、イヌにおける最大無作用量の 60 mg/kg/日 群の AUC $0\sim 24$ hr は 92~166 (平均 134) $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 、中毒量 120 mg/kg/日 群の AUC $0\sim 24$ hr は 199~399 (平均 260) $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ であった。一方、雄ラットの慢性毒性試験¹⁾の最終投与 1 時間および 24 時間後の血漿中薬物濃度から AUC $0\sim 24$ hr を概算すると成熟ラットにおける最大無作用量 300 mg/kg/日 群では 161 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ となり両種族間に大差はないものと考えられる。また、120 mg/kg/日 群の 2 頭で食欲不振が継続中の時点では trough level は約 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上 (同群の食欲不振を示さない個体では約 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下)、peak level は約 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上 (同 15~20 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、 $t_{1/2}$ は 14.8~17.7 hr (同 5~10 hr)、

AUC $0\sim 24$ hr は約 400 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 以上で、食欲不振・飢餓性変化を示さなかった個体との間には明らかな差がみられた。この成績はカニクイザルを用いた亜急性毒性試験²⁾での瀕死例の場合とよく一致していた。サルでの最大無作用量および中毒量とその AUC $0\sim 24$ hr の関係はそれぞれ 40 mg/kg/日 で平均 71 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ および 80 mg/kg/日 で平均 200 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ である。これらの事実を総合的に判断すると種族を問わず、吸収量を反映した AUC $0\sim 24$ hr 換算で約 200 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ 以上の値が長期間継続した場合、中毒症状を示す可能性があると考えられる。また、ラット¹⁾とサル²⁾における成績および今回のイヌにおける成績から最大無作用量は 40 mg/kg/日 (サル)~300 mg/kg/日 (成熟ラット) の範囲にあり、AUC $0\sim 24$ hr では約 70 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ (サル)~約 160 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ (成熟ラッ

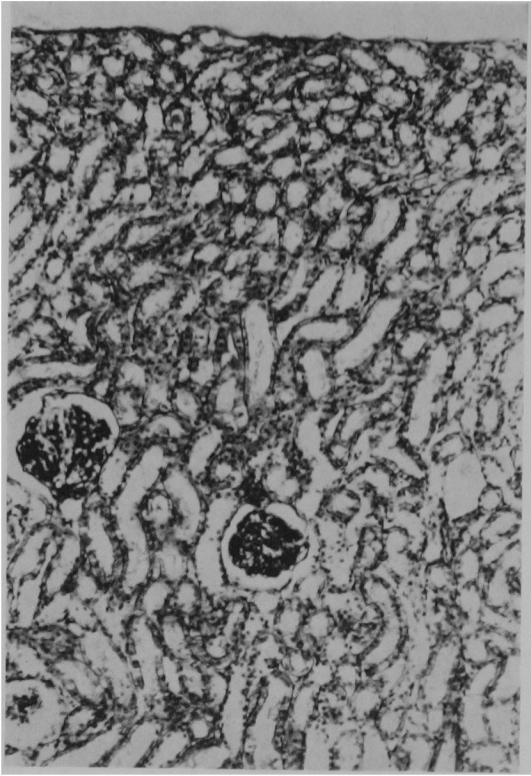


Photo. 3

Photo. 3 The kidney of control dog. No significant changes are seen.

× 100 PAS staining

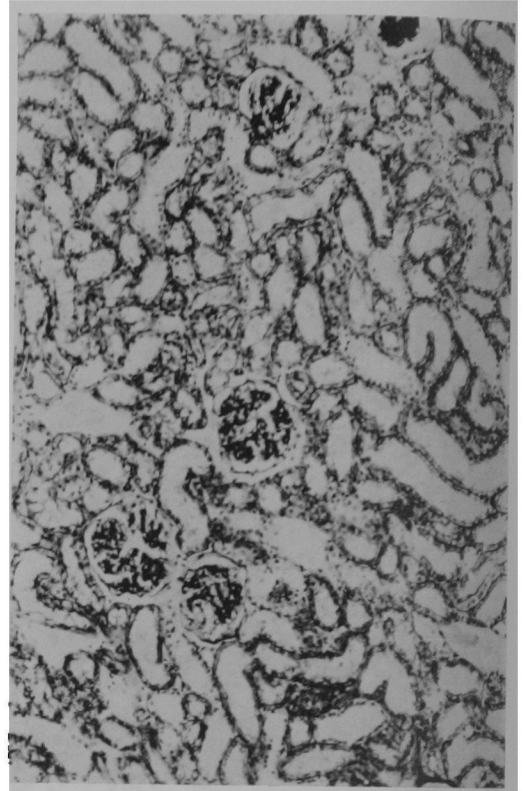


Photo. 4

Photo. 4 The kidney of dog (No. 301) receiving AT-2266, showing the dilated uriniferous tubules.

× 100 PAS staining

ト)であった。これらの成績から AT-2266 の臨床的な反復適用時の無作用量は 40 mg/kg/日以下、 $AUC_{0\sim 24\text{ hr}}$ では約 $70\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ 以下と推定される。

稿を終るにあたり本実験に終始協力された横山雅子、近藤澄子、黒部暢之、山吉迪子、釜浦正恵らの諸氏に感謝します。

(本実験は昭和54年12月から56年7月までの間に実施した)

文 献

- 1) 竹本勇一、仙田博美、中野幸穂、山添浩史、山吉迪子、松岡信男、大西久美雄、吉田耕一：AT-2266 の毒性学的研究第2報ラットにおける亜急性および慢性毒性試験。Chemotherapy 32(S-3)：199～220, 1984
- 2) 仙田博美、矢寺成次、竹本勇一、大西久美雄、松岡信男、吉田耕一：AT-2266 の毒性学的研究 第3報 サルにおける6週間の亜急性毒性試験。Chemotherapy 32(S-3)：221～241, 1984
- 3) 入倉 勉、杉本 勉、相島 博、土屋 剛：AM-715 の毒性学的研究 第4報 ラットにおける慢性毒性試験。Chemotherapy 29(S-4)：829～848, 1981
- 4) 入倉 勉、杉本 勉、今井 繁、池田岳雄、棚瀬裕文、神田和実：AM-715 の毒性学的研究 第5報 イヌにおける慢性毒性試験。Chemotherapy 29(S-4)：849～884, 1981
- 5) 仙田博美、松岡信男、藤本勝造、矢寺成次、大西久美雄、辰巳 照：Pipemidic acid の毒性学的研究 第3報 イヌにおける亜急性ならびに慢性毒性試験。Chemotherapy 23：2748～2764, 1975
- 6) TATSUMI H.; H. SENDA, S. YATERA, Y. TAKEMOTO, M. YAMAYOSHI, K. OHNISHI : Toxicological studies on pipemidic acid. V. Effect on diarthrodial joints of experimental animals. J. Toxicol. Sci. 3: 357～367, 1978

Table 9 Myelograms in dogs receiving AT-2266 for six months

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	Erythroids (E)			Myeloids (M)				Mono- cyte	Lym- phocyte	Mitosis	Plasma cell	Total of M cells	Total of E cells	M/E ratio
			Rubri- blast	Rubri- cyte	Myelo- blast	Early Neut.	Late Neut.	Eosino- phile	Baso- phile							
0	1	M	24	228	17	147	0	10	0	5	56	1	10	174	252	0.690
	2	M	4	289	8	170	0	4	0	3	16	0	6	182	293	0.621
	3	M	11	261	7	177	0	2	1	1	33	0	7	188	272	0.687
	51	F	4	218	3	136	0	9	0	0	125	0	5	148	222	0.666
	52	F	5	266	4	151	0	17	0	0	48	2	6	172	271	0.634
	53	F	0	200	0	261	0	2	0	0	31	0	6	263	200	1.315
30	101	M	4	330	7	77	0	10	0	3	66	0	3	94	334	0.281
	102	M	1	200	8	219	2	8	0	1	57	0	4	237	201	1.179
	103	M	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	151	F	7	247	6	141	0	10	1	2	79	2	5	158	254	0.622
	152	F	10	241	3	189	0	11	0	3	41	0	2	203	251	0.808
	153	F	5	215	1	168	0	9	0	1	97	0	4	178	220	0.809
60	201	M	1	276	5	96	0	4	0	2	114	0	2	105	277	0.379
	202	M	0	163	3	136	1	8	0	2	179	0	8	148	163	0.907
	203	M	2	262	3	136	0	3	1	7	80	0	6	143	264	0.541
	251	F	4	239	2	182	1	3	1	0	61	0	7	189	243	0.777
	252	F	6	305	11	130	1	9	0	0	31	0	7	151	311	0.485
	253	F	7	290	12	154	1	11	1	0	18	0	6	179	298	0.600
120	301	M	11	298	13	129	1	11	0	0	34	0	3	154	309	0.498
	302	M	2	147	2	138	4	3	0	3	188	0	13	147	149	0.986
	303	M	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	351	F	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	352	F	7	320	4	81	0	2	0	4	77	2	3	87	327	0.266
	353	F	7	376	7	82	0	7	0	1	17	0	1	96	383	0.250

Table 10-1 Plasma compound levels in dogs receiving AT-2266 for six months —First day—

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	Time (hr) after administration in the morning									
			2	4	6	8	9	10	12	14	16	24
30	101	M	4.0*	3.0	2.4	1.7	2.4	2.5	2.3	1.8	1.2	0.4
	102	M	1.4	1.0	0.7	0.5	0.9	1.2	1.3	1.1	1.2	0.8
	103	M	4.3	3.3	2.8	1.9	2.2	2.3	2.2	2.0	1.7	0.8
	mean		3.2	2.4	2.0	1.4	1.8	2.0	1.9	1.6	1.4	0.7
	151	F	2.1	1.5	1.2	0.7	2.2	2.8	2.8	2.0	1.9	0.9
	152	F	4.4	3.7	2.8	2.0	3.4	3.3	3.1	2.4	1.7	0.6
	153	F	4.7	3.7	2.6	1.7	2.1	2.3	2.2	1.9	1.5	0.7
	mean		3.7	2.6	2.2	1.5	2.6	2.8	2.7	2.1	1.7	0.7
60	201	M	2.7	2.6	2.4	1.8	4.2	4.5	4.7	3.9	3.0	1.2
	202	M	6.6	5.2	4.4	3.0	3.9	4.2	4.3	4.0	3.5	2.1
	203	M	8.3	7.0	5.5	3.8	5.1	5.9	5.1	3.9	2.7	1.8
	mean		5.9	4.9	4.1	2.9	4.4	4.9	4.7	3.9	3.1	1.7
	251	F	3.8	3.2	2.2	1.4	2.7	2.7	2.8	3.3	2.9	1.9
	252	F	3.5	3.1	2.5	1.7	1.7	1.9	2.1	2.4	3.3	2.5
	253	F	10.0	8.3	6.8	4.8	4.9	5.4	4.7	4.0	4.9	3.1
	mean		5.8	4.9	3.8	2.6	3.1	3.3	3.2	3.2	3.7	2.5
120	301	M	9.7	8.7	6.1	4.1	11.3	11.5	10.5	6.8	5.0	2.4
	302	M	5.0	5.5	5.4	3.9	8.6	9.6	8.4	7.8	6.9	3.9
	303	M	14.3	12.0	9.1	6.5	10.0	10.5	10.0	8.2	7.1	3.0
	mean		9.7	8.7	6.9	4.8	10.0	10.5	9.6	7.6	6.3	3.1
	351	F	11.2	8.8	7.0	5.2	13.5	15.6	13.3	14.7	13.7	4.5
	352	F	7.3	7.1	5.7	3.9	9.8	10.4	9.1	7.5	5.7	2.1
	353	F	11.6	10.5	7.7	5.0	5.4	5.8	5.5	5.3	5.1	8.9
	mean		10.0	8.8	6.8	4.7	9.6	10.6	9.3	9.2	8.2	5.2

The compound was administered at 0 hr (9: 00 a.m.) and 8 hr (5: 00 p.m.) by gavage.

*: $\mu\text{g/ml}$

Fig. 3 Plasma compound levels in dogs receiving AT-2266 for six months

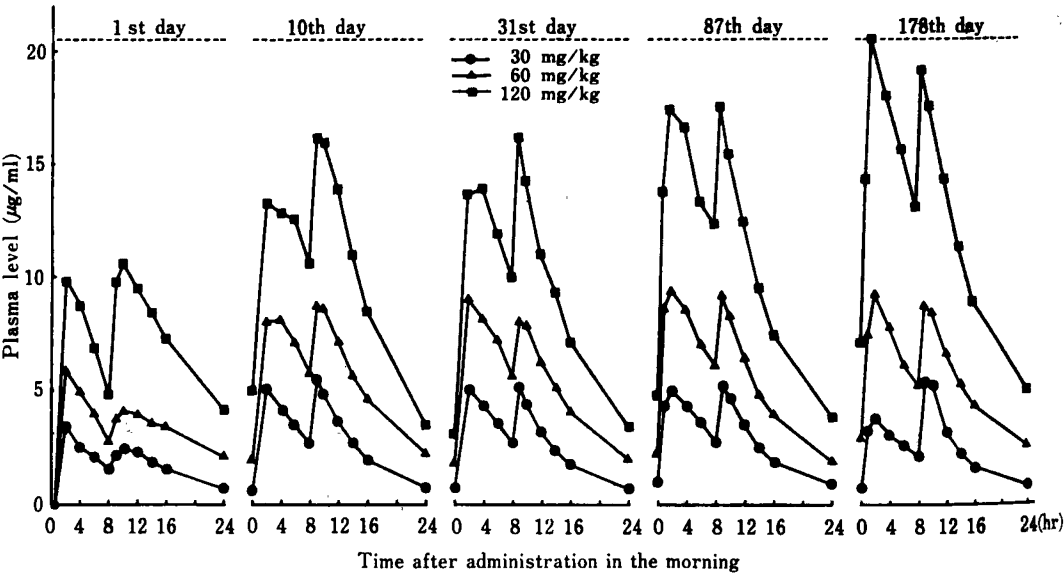


Table 10-2 Plasma compound levels in dogs receiving AT-2266 for six months —10 th day—

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	Time (hr) after administration in the morning										
			0	2	4	6	8	9	10	12	14	16	24
30	101	M	0.6*	4.0	3.0	2.5	1.9	5.0	4.6	3.1	2.1	1.3	0.4
	102	M	0.8	4.5	3.9	3.4	2.6	6.4	5.3	3.6	2.6	1.8	0.7
	103	M	0.6	4.7	4.3	3.5	2.8	3.9	3.7	3.3	2.6	1.9	1.1
	mean		0.7	4.4	3.7	3.1	2.4	5.1	4.5	3.3	2.4	1.7	0.7
	151	F	0.5	6.1	4.4	3.9	3.0	7.1	6.1	4.7	3.7	2.8	1.4
	152	F	0.5	5.8	4.6	4.0	3.1	6.7	5.4	3.7	2.6	1.9	0.5
	153	F	0.6	5.3	4.0	3.5	2.7	3.7	3.8	3.3	2.6	1.9	0.6
	mean		0.5	5.7	4.3	3.8	2.9	5.8	5.1	3.9	3.0	2.2	0.8
60	201	M	2.1	7.1	7.7	7.3	5.6	9.4	9.9	8.0	6.5	5.5	1.6
	202	M	2.3	6.2	6.5	5.8	5.0	8.6	8.2	6.3	5.2	4.3	3.3
	203	M	1.8	8.8	9.2	8.2	6.7	9.1	9.4	8.1	6.2	5.1	1.9
	mean		2.1	7.4	7.8	7.1	5.8	9.0	9.2	7.5	6.0	5.0	2.3
	251	F	2.3	9.6	9.7	8.3	6.8	7.2	7.0	6.8	5.8	5.0	2.8
	252	F	1.3	4.9	4.9	4.4	3.5	6.1	6.0	5.1	3.9	3.0	2.3
	253	F	1.9	11.9	10.3	8.4	6.8	12.0	10.7	8.2	5.8	4.5	1.5
	mean		1.8	8.6	8.3	7.0	5.7	8.4	7.9	6.7	5.2	4.2	2.2
120	301	M	4.2	16.3	15.1	16.0	12.3	20.2	18.6	14.8	11.8	9.8	3.3
	302	M	5.1	13.7	13.2	13.8	11.5	15.1	17.2	16.1	12.4	9.8	3.9
	303	M	5.1	10.8	10.6	9.8	7.9	9.1	12.0	12.5	10.1	7.6	4.6
	mean		4.8	13.6	13.0	13.2	10.6	14.8	15.9	14.5	11.4	9.1	3.9
	351	F	(19.9)	(26.3)	(23.0)	(18.2)	(17.4)	(29.4)	(28.8)	(24.8)	(23.5)	(22.8)	(16.2)
	352	F	4.8	12.2	13.3	13.3	12.0	18.7	17.8	14.1	12.1	8.6	3.4
	353	F	5.6	13.5	11.9	10.2	9.0	16.2	13.9	12.3	8.9	6.9	2.7
	mean		5.2	12.9	12.6	11.8	10.5	17.5	15.9	13.2	10.5	7.8	3.1

The compound was administered at 0 hr (9: 00 a.m.) and 8 hr (5: 00 p.m.) by gavage.

Numerals in parentheses were not included in the mean values.

*: µg/ml

Table 10-3 Plasma compound levels in dogs receiving AT-2266 for six months —31 st day—

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	Time (hr) after administration in the morning										
			0	2	4	6	8	9	10	12	14	16	24
30	101	M	0.4*	4.8	3.7	2.7	2.0	4.6	3.6	2.3	1.9	1.2	0.3
	102	M	0.9	5.4	4.4	3.6	2.8	5.3	4.3	3.2	2.3	1.7	0.7
	103	M	0.8	4.4	3.7	3.4	2.8	5.4	4.4	3.1	2.4	1.8	1.0
	mean		0.7	4.9	3.9	3.2	2.5	5.1	4.1	2.9	2.2	1.6	0.7
	151	F	1.0	6.3	5.2	4.3	3.4	6.5	5.5	4.1	2.9	2.0	1.1
	152	F	0.8	5.4	5.0	4.1	3.1	3.9	3.8	3.1	2.5	2.2	0.6
	153	F	0.6	3.9	3.8	3.2	2.3	5.3	4.4	3.0	2.0	1.4	0.5
	mean		0.8	5.2	4.7	3.9	2.9	5.2	4.6	3.4	2.5	1.9	0.7
60	201	M	1.4	10.3	8.5	6.9	5.1	8.3	8.4	6.5	5.5	4.6	2.3
	202	M	2.5	10.6	9.0	7.8	6.3	8.8	8.1	6.6	5.5	4.4	1.7
	203	M	1.2	7.4	7.7	7.1	5.6	6.7	6.8	5.7	5.0	4.2	1.5
	mean		1.7	9.4	8.4	7.3	5.7	7.9	7.8	6.3	5.3	4.4	1.8
	251	F	2.0	7.1	6.7	6.6	5.6	6.7	7.6	6.4	5.2	4.2	2.9
	252	F	2.7	9.8	8.8	7.8	6.0	8.4	7.4	5.7	4.7	3.4	2.5
	253	F	1.2	8.9	7.9	6.8	4.8	9.2	8.4	6.1	4.7	3.4	1.2
	mean		2.0	8.6	7.8	7.1	5.5	8.1	7.8	6.1	4.9	3.7	2.2
120	301	M	2.9	11.3	13.9	10.4	8.8	16.0	13.6	10.2	8.4	6.3	2.0
	302	M	4.2	19.5	18.0	16.3	13.2	18.7	16.6	13.2	11.2	8.6	4.0
	303	M	5.3	16.4	15.5	13.9	11.8	15.6	15.0	12.5	11.1	7.8	5.3
	mean		4.1	15.7	15.8	13.5	11.3	16.8	15.1	12.0	10.2	7.6	3.8
	351	F	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	352	F	2.1	11.5	11.9	10.3	8.6	15.4	13.3	9.9	8.4	6.6	3.0
	353	F	(24.0)	(31.2)	(27.8)	(28.7)	(19.8)	(30.4)	(28.3)	(23.5)	(23.3)	(21.4)	(14.6)
	mean		2.1	11.5	11.9	10.3	8.6	15.4	13.3	9.9	8.4	6.6	3.0

The compound was administered at 0 hr (9: 00 a.m.) and 8 hr (5: 00 p.m.) by gavage.

Numerals in parentheses were not included in the mean values.

*: µg/ml

Table 10-4 Plasma compound levels in dogs receiving AT-2266 for six months —87th day—

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	Time (hr) after administration in the morning											
			0	1	2	4	6	8	9	10	12	14	16	24
30	101	M	0.6*	4.5	4.8	3.7	2.8	2.2	4.2	4.1	3.3	2.1	1.7	0.6
	102	M	0.7	3.0	6.1	5.1	4.3	3.4	6.9	5.6	3.7	2.5	1.8	0.8
	103	M	1.9	4.2	5.5	4.7	4.1	3.2	3.5	3.5	3.0	2.4	2.1	1.5
	mean		1.1	3.9	5.5	4.5	3.7	2.9	4.9	4.4	3.3	2.3	1.9	1.0
	151	F	1.1	4.4	4.1	3.9	3.5	2.0	4.9	4.4	3.4	2.5	1.6	0.7
60	152	F	1.0	6.6	6.0	5.1	4.2	3.7	6.6	5.9	4.5	3.4	2.5	0.8
	153	F	0.9	3.4	3.5	3.5	2.8	2.2	4.9	4.3	3.2	2.2	1.6	0.8
	mean		1.0	4.8	4.5	4.2	3.5	2.6	5.5	4.9	3.7	2.7	1.9	0.8
	201	M	1.9	6.2	8.1	7.8	6.3	4.6	8.8	8.1	5.9	4.7	3.7	1.5
	202	M	3.1	10.7	11.5	9.4	7.9	7.1	9.9	9.1	7.8	5.6	5.1	2.2
120	203	M	1.6	8.3	8.6	8.4	6.9	6.1	8.3	7.9	6.0	4.4	3.4	1.0
	mean		2.2	8.4	9.4	8.5	7.0	5.9	9.0	8.4	6.6	4.9	4.1	1.6
	251	F	1.7	9.2	9.7	9.1	7.5	7.1	10.1	9.2	6.6	4.9	3.7	3.1
	252	F	3.7	7.0	7.2	7.1	5.9	5.2	6.2	6.1	5.4	4.6	4.1	2.5
	253	F	1.6	10.3	11.2	9.7	7.7	6.6	11.5	9.0	6.5	4.5	3.5	1.1
	mean		2.3	8.8	9.4	8.6	7.0	6.3	9.3	8.1	6.2	4.7	3.8	2.2
	301	M	3.3	10.3	14.2	13.4	11.2	10.3	15.3	14.0	11.0	8.4	6.6	2.9
	302	M	5.9	15.6	19.7	20.4	17.5	14.9	19.5	17.5	14.1	11.2	8.7	4.4
	303	M	6.2	13.0	15.7	18.7	15.6	14.7	18.8	16.1	13.9	10.5	8.4	3.6
	mean		5.1	13.0	16.5	17.5	14.8	13.3	17.9	15.9	13.0	10.0	7.9	3.6
	351	F	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	352	F	5.2	15.1	17.0	14.6	12.5	10.8	16.7	15.3	12.9	10.3	7.6	4.9
	353	F	3.9	13.9	19.4	16.8	13.0	11.8	17.5	14.4	10.9	7.9	6.3	3.3
	mean		4.6	14.5	18.2	15.7	12.8	11.3	17.1	14.9	11.9	9.1	7.0	4.1

The compound was administered at 0 hr (9: 00 a.m.) and 8 hr (5: 00 p.m.) by gavage.

*: $\mu\text{g/ml}$

Table 10-5 Plasma compound levels in dogs receiving AT-2266 for six months —178th day—

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	Time (hr) after administration in the morning											
			0	1	2	4	6	8	9	10	12	14	16	24
30	101	M	0.5*	3.9	3.3	2.4	2.0	1.6	4.7	3.9	2.8	1.9	1.3	0.5
	102	M	0.8	3.9	5.0	4.1	3.5	2.9	5.9	4.1	3.1	2.1	1.5	0.7
	103	M	1.3	2.0	4.8	4.4	3.8	3.1	6.2	4.6	3.4	2.4	1.9	1.2
	mean		0.9	3.3	4.4	3.6	3.1	2.5	5.6	4.2	3.1	2.1	1.6	0.8
	151	F	0.7	3.6	3.4	2.8	2.4	2.0	6.5	5.5	4.2	3.0	1.9	1.0
60	152	F	0.6	2.8	2.8	2.4	2.0	1.6	6.1	4.7	3.3	2.4	1.7	0.7
	153	F	0.6	3.5	3.4	2.3	2.0	1.5	3.1	2.6	2.1	1.8	1.5	0.7
	mean		0.6	3.3	3.2	2.5	2.1	1.7	5.2	4.3	3.2	2.4	1.7	0.8
	201	M	2.5	7.5	11.2	8.7	6.2	5.2	7.4	6.7	5.9	5.0	3.9	2.4
	202	M	3.7	6.9	12.1	9.3	8.1	7.0	10.5	9.9	7.9	6.0	5.9	2.8
120	203	M	1.8	6.6	8.7	8.5	6.6	5.5	10.6	10.0	7.4	5.4	4.0	1.7
	mean		2.7	7.0	10.7	8.8	7.0	5.9	9.5	8.9	7.1	5.5	4.6	2.3
	251	F	3.8	6.4	6.9	6.3	4.7	4.4	9.0	7.7	5.7	4.2	3.2	3.1
	252	F	3.3	11.3	11.1	9.4	7.3	6.0	8.6	8.9	7.9	6.8	5.1	3.1
	253	F	2.1	6.0	5.2	4.3	3.5	3.0	6.1	7.1	4.8	4.1	3.6	2.2
	mean		3.1	7.9	7.7	6.7	5.2	4.5	7.9	7.9	6.1	5.0	4.0	2.8
	301	M	5.0	14.4	19.9	19.3	15.8	13.7	20.2	17.9	14.3	11.9	9.5	4.5
	302	M	6.1	7.7	19.5	18.7	16.0	13.1	19.4	18.3	15.3	12.5	9.5	5.1
	303	M	5.1	12.3	15.4	12.2	12.2	10.5	14.5	13.4	11.7	8.8	7.5	5.6
	mean		5.4	11.5	18.3	16.7	14.7	12.4	18.0	16.6	13.8	11.1	8.8	5.1
	352	F	10.6	21.3	30.1	25.5	22.1	18.4	24.9	22.8	19.4	15.8	11.1	4.9
	353	F	7.2	12.8	15.3	12.8	10.8	9.0	15.4	13.9	10.2	7.1	6.7	4.8
	mean		8.9	17.1	22.7	19.2	16.5	13.7	20.2	18.4	14.8	11.5	8.9	4.9

The compound was administered at 0 hr (9: 00 a.m.) and 8 hr (5: 00 p.m.) by gavage.

*: $\mu\text{g/ml}$

Table 10-6 Area under the plasma concentration curve and biological half life (T_{1/2}) of AT-2266

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	First day		10th day		31st day		87th day		178th day	
			AUC	t _{1/2} -1	t _{1/2} -2	AUC	t _{1/2} -1	t _{1/2} -2	AUC	t _{1/2} -1	AUC	t _{1/2} -1
30	101	M	43	5.0	5.0	53	5.7	4.0	51	4.7	60	5.3
	102	M	24	4.0	18.1	67	7.8	4.7	66	6.4	76	7.2
	103	M	49	5.3	8.8	65	7.9	7.9	64	9.6	72	7.9
	mean		39	4.8	10.6	62	7.1	5.5	60	6.9	69	6.8
30	151	F	40	3.9	7.7	87	6.2	6.4	81	6.8	63	7.1
	152	F	55	5.2	5.4	73	6.9	4.0	69	7.4	87	8.3
	153	F	49	4.1	7.8	63	6.4	5.1	57	5.5	58	8.6
	mean		48	4.4	7.0	74	6.5	5.2	69	6.6	69	8.0
60	201	M	66	10.7	6.0	142	8.7	5.3	138	6.0	121	7.3
	202	M	90	5.5	11.3	125	10.6	10.6	141	8.1	159	8.6
	203	M	100	5.4	8.0	149	8.7	6.0	119	8.7	124	11.3
	mean		85	7.2	8.4	139	9.3	7.3	133	7.6	135	9.1
60	251	F	62	4.1	12.7	147	7.8	10.7	125	19.1	147	12.3
	252	F	61	5.8	N.D.	92	8.2	10.2	132	8.7	119	11.9
	253	F	125	5.8	19.2	157	8.1	5.0	121	6.9	141	7.6
	mean		83	5.2	16.0	132	8.0	8.6	126	11.6	136	10.6
120	301	M	153	4.7	6.0	281	17.6	5.7	200	6.1	218	12.1
	302	M	143	8.1	10.8	266	28.8	6.3	283	8.9	304	8.8
	303	M	190	5.2	7.4	208	13.6	8.6	260	12.6	278	11.5
	mean		162	6.0	8.1	252	20.0	6.9	248	9.2	267	10.8
120	351	F	241	5.5	7.7	(529)	(9.4)	(17.7)	—	—	—	—
	352	F	142	6.6	5.9	255	N.D.	6.0	199	8.5	257	9.1
	353	F	164	4.9	32.8	215	10.1	5.8	(561)	(N.D.)	244	7.9
	mean		182	5.7	15.5	235	10.1	5.9	199	8.5	251	8.5

AUC 0~24 hr (area under plasma concentration curve) : $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$
t_{1/2}-1 or t_{1/2}-2: half-life (h) calculated from plasma levels after the first or second dosing in the day, respectively
N.D.: could not be calculated
Numerals in parentheses were not included in the mean values.
—: no data

Table 11 Urinary concentration and recovery of AT 2266 in 24 hours urine

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	1st month			3rd month			6th month		
			Concent- ration (μ g/ml)	Recovery (mg)	Recovery* (%)	Concent- ration (μ g/ml)	Recovery (mg)	Recovery* (%)	Concent- ration (μ g/ml)	Recovery (mg)	Recovery* (%)
30	101	M	560	129	40.5	363	104	32.6	298	61	19.6
	102	M	614	86	28.7	667	87	32.1	477	81	30.7
	103	M	399	72	26.6	441	75	29.8	434	108	40.1
	mean		524	96	31.9	490	89	31.5	403	83	30.1
	151	F	524	79	29.1	809	77	29.3	268	72	26.2
60	152	F	200	72	25.6	196	94	33.4	167	75	26.1
	153	F	—	—	—	188	79	29.2	180	79	29.4
	mean		362	76	27.4	398	83	30.6	205	75	27.2
	201	M	794	238	34.8	704	120	18.5	738	258	43.1
	202	M	1,143	154	24.3	593	125	20.8	1,093	164	27.3
120	203	M	865	152	26.1	568	108	20.4	877	132	22.8
	mean		934	181	28.4	622	118	19.9	903	185	31.1
	251	F	486	90	20.3	624	115	24.1	300	106	21.1
	252	F	822	160	29.0	460	37	6.5	686	178	31.6
	253	F	450	130	29.4	593	104	22.2	547	101	20.5
	mean		586	127	26.2	559	85	17.6	511	128	24.4
	301	M	1,167	257	22.3	1,254	219	18.3	1,001	280	22.5
	302	M	1,414	368	26.0	889	271	18.8	1,322	350	24.3
	303	M	1,204	205	20.9	1,241	223	22.4	1,174	464	46.0
	mean		1,262	277	23.1	1,128	238	19.8	1,166	365	30.9
	352	F	803	229	21.7	630	192	16.7	1,136	244	20.4
	353	F	4,046	405	43.2	1,118	240	26.4	1,130	288	31.6
	mean		2,425	317	32.5	874	216	21.6	1,133	266	26.0

*: Percentage of renal excretion per treated dosage

Table 12 Tissue levels of AT-2266 in dogs receiving AT-2266 for six months

Dose (mg/kg)	Animal No.	Sex	Plas- ma	Brain	Spinal cord	Heart	Lung	Liver	Kidney		Spleen	Pan- creas	Ad- renal	Testis	Mus- cle
									cortex	me- dulla					
30	101	M	2.2	0.52	0.61	7.1	3.9	15	10	11	8	12	5.0	2.5	5.7
	102	M	4.4	0.80	1.10	14.1	6.2	13	17	21	15	14	8.7	7.7	11.7
	103	M	4.3	0.68	0.66	17.2	7.4	25	21	17	12	13	8.9	4.6	11.6
	mean		3.6	0.67	0.79	12.8	5.8	18	16	16	12	13	7.5	4.9	9.7
	151	F	5.7	1.39	1.52	16.6	9.1	26	35	32	20	27	10.2	—	12.1
	152	F	5.7	1.40	1.32	16.5	14.2	28	42	29	20	30	13.8	—	20.0
	153	F	4.3	0.78	1.10	15.0	11.5	29	25	29	12	17	10.3	—	9.9
	mean		5.2	1.19	1.31	16.0	11.6	28	34	30	17	25	11.4	—	14.0
60	201	M	7.2	1.58	2.11	19.6	13.3	28	30	24	28	37	16.3	11.8	14.6
	202	M	12.3	2.26	2.13	37.3	18.1	65	59	69	29	47	23.1	18.4	26.3
	203	M	9.0	2.06	2.44	28.4	16.1	34	37	59	35	39	20.0	16.1	17.8
	mean		9.5	1.97	2.23	28.4	15.8	42	42	51	31	41	19.8	15.4	19.6
	251	F	8.9	2.50	2.82	28.8	38.9	27	66	44	28	47	23.8	—	24.5
	252	F	6.4	1.60	1.85	19.9	15.6	36	43	32	23	39	13.5	—	15.1
	253	F	12.0	2.18	1.97	44.5	25.1	67	60	67	36	63	31.3	—	31.4
	mean		9.1	2.09	2.21	31.1	26.5	43	56	48	29	50	22.9	—	23.7
120	301	M	16.3	3.18	3.93	52.4	32.8	82	69	82	80	60	34.8	27.6	39.3
	302	M	19.6	4.31	5.28	72.2	33.6	138	127	127	190	80	44.7	37.6	50.3
	303	M	18.9	3.54	5.04	85.7	40.1	145	108	106	54	64	45.7	48.4	62.9
	mean		18.3	3.68	4.75	70.1	35.5	122	101	105	108	68	41.7	37.9	50.8
	352	F	18.5	5.53	4.59	61.5	55.2	206	115	132	160	133	55.0	—	53.9
	353	F	20.9	5.04	—	75.9	56.8	143	146	—	191	128	70.0	—	66.7
	mean		19.7	5.24	4.59	68.7	56.0	175	131	132	176	131	62.5	—	60.3

Concentration in plasma ($\mu\text{g}/\text{ml}$) or tissues ($\mu\text{g}/\text{g}$)

Specimens were collected at 2 hours after the last dosing in the morning.

TOXICOLOGICAL STUDIES OF AT-2266

IV. SIX-MONTH CHRONIC TOXICITY STUDY IN DOGS

HIROMI SENDA, KUNIHISA SATOMURA, YOSHITAKA SATOH,
YUICHI TAKEMOTO, KUMIO OHNISHI, NOBUO MATSUOKA and KOUICHI YOSHIDA
Research Laboratories, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.

AT-2266, a newly synthesized antibacterial agent, was administered orally to beagle dogs twice a day for 6 months at daily dose levels of 30, 60 and 120 mg/kg.

The results obtained were as follows:

- 1) In 30 and 60 mg/kg dosing groups, there found no abnormal findings in body weight, food consumption, urinalysis, hematology, blood biochemistry, BSP excretion test, organ weight, necropsy and histopathology.
- 2) As for changes related to the administration of the compound, 2 of 3 females of 120 mg/kg dosing group developed decrease or loss of appetite, followed by emaciation due to continual anorexia for 3 weeks or more. In 1 female sacrificed in extremis on the 23rd day of dosing, various changes associated with lymphathitis and dehydration were observed grossly and histopathologically, while alterations attributable to direct effects of the compound were scarcely observed in all organs examined. The other female recovered by the discontinuation of dosing for 4 days, thereafter, no remarkable changes took place following the resumption of dosing. In the survivals of 120 mg/kg dosing group, there found slight anemia on and after 5th month of dosing and proliferative changes of erythroid cells in the bone marrow which might be a compensatory change to anemia. Furthermore, atrophic changes of seminiferous tubules which might suggest an inhibition of latter stage of spermatogenesis were observed histopathologically in all males of 120 mg/kg dosing group.

From the results mentioned above, the maximum safety dose of AT-2266 in dogs was estimated to be 60 mg/kg/day.