

Lenampicillin hydrochloride (KBT-1585) のビーグル犬 3 カ月間 経口投与による亜急性毒性試験

平川公昭・海野 隆・荻野文雄・武部秀太郎・飯野哲夫・能勢尚志

鐘紡株式会社薬品研究所

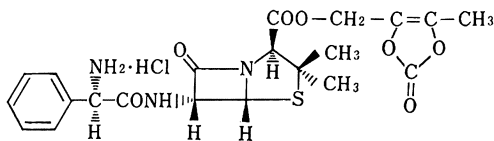
青山卓夫

鳥居薬品株式会社研究所

腸管吸収の優れた Ampicillin の新しいプロドラッグである Lenampicillin hydrochloride (KBT-1585, LAPC) のイヌにおける経口投与の亜急性毒性を検討した。KBT-1585 の 100, 300 および 900 mg/kg を 3 カ月間連続経口投与した結果、嘔吐の発現、流涎、飲水量の増加、血漿タンパク質の減少、A/G 比の上昇、尿の pH の低下および胃粘膜の糜爛性病変などを認めた。これらの多くは、Ampicillin 系薬剤に共通した所見であり、その程度も著しく異なるものではなかった。したがって KBT-1585 は毒性の低い抗生物質であることが確認された。なお、本試験における KBT-1585 の最大無作用量は 100 mg/kg であると推定した。

(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl) methyl D- α -amino-benzylpenicillinate hydrochloride (Lenampicillin hydrochloride, KBT-1585) は、鐘紡株式会社薬品研究所で開発された Fig. 1 の化学構造式を有する腸管吸収の優れた Ampicillin のプロドラッグで、苦味のある、水に易溶な結晶状粉末である。われわれは既に本化合物の安全性試験としてマウス、ラットならびにイヌにおける急性毒性¹⁾ およびラット経口投与における 3 カ月の亜急性毒性²⁾ を報告した。今回、ビーグル犬を用いて KBT-1585 の経口投与による亜急性毒性を検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of KBT-1585



Molecular formula: $C_{21}H_{23}N_3O_7S \cdot HCl$

Molecular weight: 497.95

I. 材料および方法

1. 使用動物ならびに飼育条件

日本 EDM より 6 カ月齢のビーグル犬 (雄 16 頭, 雌 16 頭) を購入し、ジステンパー・伝染性肝炎二種混合ワクチンを接種後 5 週間室温 $22 \pm 2^\circ C$, 湿度 $55 \pm 10\%$ で予備飼育したのち試験に用いた。動物はステンレス製の個別ケージ (650×680×720 mm) に収容し、固型飼料 (日本クレア: CD-5) を毎日夕刻の 1 時間自由に摂取させた。この 1 時間の飼料摂取量が 200 g 以下の個体に対しては飼料を引き続き翌朝まで与えた。水は水道水を自

由に摂取させた。

2. 投与量の設定および投与方法

雑犬を用いた 1 回投与による急性毒性試験¹⁾ では 300 mg/kg 投与で認めるべき症状はなかったが、5 例中 2 例に投与薬物の嘔吐が認められた。この結果から 300 mg/kg が投与薬物の嘔吐を起こす境界量と考えられたので、本試験においては 1 回の投与量を最高 300 mg/kg とし、最高投与量はこれを 1 日 3 回投与すなわち 900 mg/kg とし、以下、300, 100 mg/kg の各用量を設定した。

薬物は原末のままゼラチンカプセルに詰め、1 群雌雄各 4 頭の動物に 100 および 300 mg/kg は 1 日 1 回午前 9 ~ 11 時の間に、900 mg/kg は午前 9 時頃から給餌時まで約 2 時間間隔で 300 mg/kg を 1 日 3 回 3 カ月間連続経口投与した。対照の雌雄各 4 頭の動物にはゼラチンカプセルのみを 1 日 1 回経口投与した。

3. 検査項目

1) 一般臨床所見

投与期間中毎日一般症状を観察するとともに体重、飼料摂取量および飲水量を投与開始 1 週前より週 1 回測定した。

2) 臨床病理学的検査

薬物投与開始 2 週間前、投与開始後 2 週目、1 カ月および 3 カ月目に以下の項目について実施した。

血液学的検査: 赤血球数, 白血球数, 血小板数 (コールターカウンター), 血球容積 (マイクロヘマトクリット法), ヘモグロビン値 (シアンメトヘモグロビン法), プロトロンビン時間 (クイックの 1 ステージ法), 網状赤

血球数 (Brecher 法), 白血球分画 (Pappenheim 法)。

血液化学的検査: GOT 活性値 (Karmen 法), GPT 活性値 (Wroblewski 法), LDH 活性値 (Optimized standard 法), アルカリフォスファターゼ活性値 (Bessey, 30 分法), 総ビリルビン値 (分光光度計), 総タンパク値 (Biuret 法), アルブミン値 (BCG 法), A/G 比, 総コレステロール値 (CHE-COD 法), トリグリセライド値 (酵素法), グルコース値 (GOD-POD 法), クレアチニン値 (Folin-Wu 法), 尿素窒素値 (ウレアーゼインドフェノール法), Ca 値 (OCPC 法), P 値 (Molybrate/Fe 法), Na 値, K 値 (炎光光度計), Cl 値 (クロライドメーター), BSP (30分値)。

尿検査: pH, タンパク, 尿糖, ケトン体, 潜血, ウロビリノーゲン, ビリルビン (Multistix®), 尿沈査。

ただし, BSP 検査については投与 2 週間前と投与後 3 カ月目のみ実施した。血液は桡側皮静脈より採取し, 血液学的検査には, EDTA-2K で抗凝固したものを採血後速やかに用い, 血液化学的検査にはヘパリンで抗凝固・1 時間氷冷後 3,000 rpm で 10 分間遠心分離して得た血漿を用いた。なお, プロトロンビン時間に用いた検体は, 3.8% クエン酸ナトリウムで抗凝固後 3,000 rpm で 10 分間遠心分離して得られた。尿は, カテーテル採尿により得た。

その他, 眼科検査 (外観検査, 瞳孔反射, スリットランプ検査, 眼底検査, ERG) ならびに心電計 (日本光電, ECG-4102) を用いた肢誘導の心電図検査を投与開始 2 週間前と薬物投与終了時に全例に対して実施した。

3) 病理学的検査

3 カ月間の薬物投与終了後, ベントバルビタールナトリウム麻酔下に放血致死させた全群全例の動物に対して病理解剖を実施し, 肉眼的所見を得るとともに, 下垂

体, 甲状腺, 副腎, 脳, 心, 肺, 肝, 脾, 腎, 精巣, 卵巣, 前立腺および子宮について湿重量を測定し, 体重 1 kg 当りの比重量を算出した。病理組織学的検査は, 上記の重量測定臓器の他, 唾液腺, 胸腺, 消化管, 膀胱, 骨格筋, リンパ節 (顎下, 腸間膜), 精巣上体, 皮膚, 乳腺, 眼球, 視神経, 坐骨神経および肋骨骨髄について行なった。これらの各臓器は (眼球は 4% グルタルアルデヒドにて前固定後) 常法通り 10% ホルマリン液で固定後パラフィン切片としヘマトキシリン・エオジン染色を施したのち光顕的に観察した。また, 必要に応じて過ヨウ素酸シッフ染色, アザン染色を行ない検索した。

電子顕微鏡的検査は投与開始後 3 カ月目の対照群ならびに 900 mg/kg 投与群の雌雄各 3 例の肝および腎について実施した。これら臓器は, 2.5% グルタルアルデヒドと 1% 四酸化オスミウムで二重固定後 Epon 812 に包埋, 超薄切片を作製し, 酢酸ウラニルとクエン酸鉛で二重染色ののち電子顕微鏡 (日立 H-500H) にて観察した。

得られた成績のうち数量的に表現できるものは t 検定により, また尿検査については χ^2 検定により統計的に対照群と比較したほか, 必要に応じて投与前値との比較も行なった。

II. 実験成績

1. 一般臨床所見

1) 一般症状

投与開始時より 300 mg/kg および 900 mg/kg 投与群の全例に投与後 1 時間以内に投与薬物の嘔吐が散見された。その頻度は投与開始 6 日目以降漸次減少したが, 試験終了時まで観察された。なお, 100 mg/kg 投与群では投与開始初期に極くまれに投与薬物の嘔吐が観察されたにすぎなかった。その他流涎が投与前および直後に 300

Fig. 2 Body weights (kg) of dogs given KBT-1585 orally for 3 months

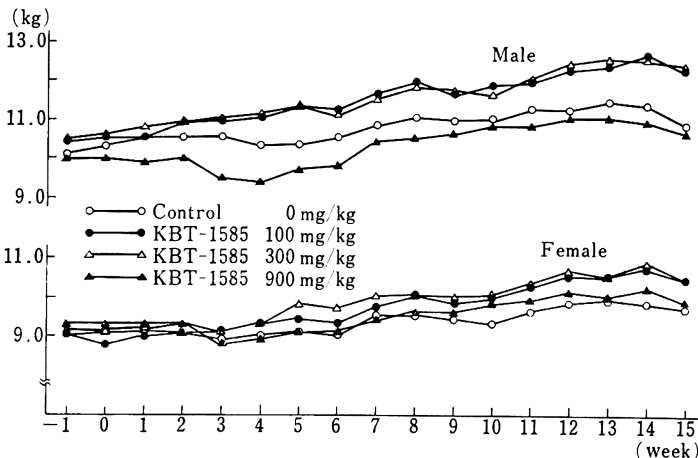


Fig. 3 Food intakes (g) of dogs given KBT-1585 orally for 3 months

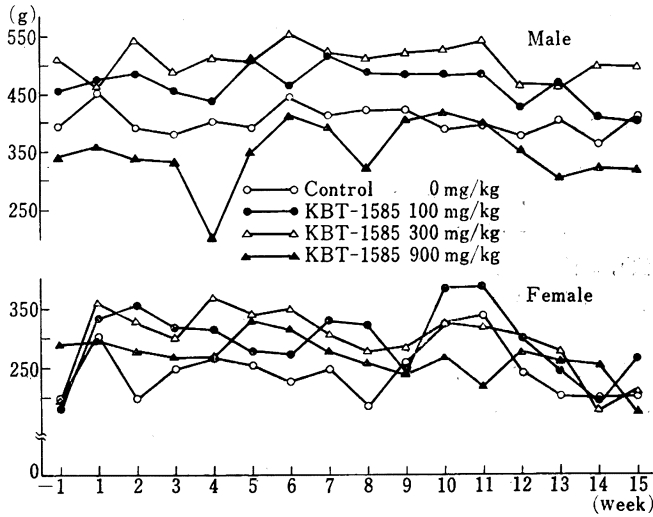
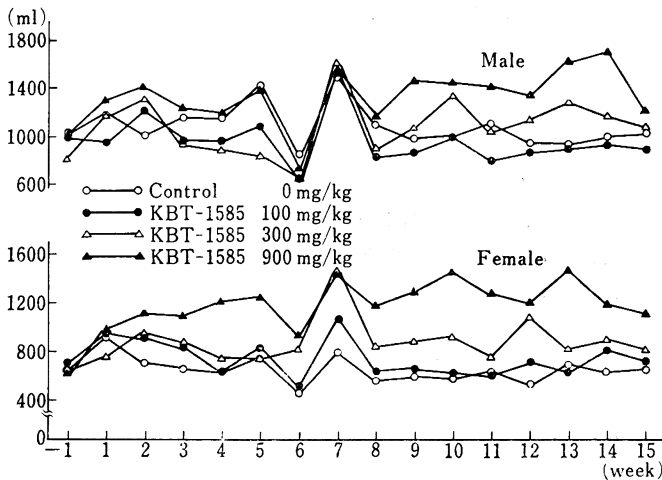


Fig. 4 Water intakes (ml) of dogs given KBT-1585 orally for 3 months



mg/kg および 900 mg/kg 投与群で観察されたが、投与期間を通じて死亡は認められず一般状態の悪化、軟便などの異常所見も全く観察されなかった。

2) 体重、飼料摂取量および飲水量

体重の推移を Fig. 2 に示した。投与期間中対照群に比べ 900 mg/kg 投与群に体重増加抑制の傾向が観察されたが有意な変化ではなかった。

飼料摂取量および飲水量の結果を Fig. 3, 4 に示した。飼料摂取量は雄の 900 mg/kg 投与群で投与開始より 8 週目ならびに投与後期に対照群と比較して低値を示したが有意な変化ではなかった。飲水量は雄の 300 mg/kg および 900 mg/kg, 雌の 900 mg/kg の各投与群で対照群と比較して有意な増加がみられた。

2. 臨床病理学的所見

1) 血液学的所見

血液学的検査の成績を Table 1~8 に示した。雄の 900 mg/kg 投与群で投与 1 カ月目に赤血球数、ヘモグロビン値および白血球数の軽度な減少、MCV 値の軽度な増加がみられたが、投与 3 カ月目にはこのような傾向は認められなかった。その他雌雄とも対照群と投与群の間に有意な差のみられる項目が散見されたが一定した傾向はなく、いずれも生理的な変動範囲を超えるものではなかった。

2) 血液化学的所見

得られた成績を Table 9~18 に示した。総タンパク値の低下が 900 mg/kg 投与群の雌雄に認められ、A/G

Table 1 Hematological values of dogs given KBT-1585 orally for 3 months

Sex	Compound	Dose (mg/kg)	No.	RBC (10 ⁴ /mm ³)				PCV (%)				Hb (g/dl)				Ret (%)			
				Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M
M	Control	0	1	605	548	639	572	46	43	45	38	15.6	15.2	14.6	16.0	0.8	1.8	0.9	0.8
			2	643	703	667	632	48	48	48	48	16.4	18.0	15.8	14.6	1.1	1.3	0.6	0.4
			3	710	647	626	684	49	47	48	49	19.8	16.0	15.0	18.2	0.5	0.5	0.3	0.2
			4	659	598	561	606	47	45	45	47	16.4	14.8	14.4	15.8	0.3	0.2	0.3	0.1
			Mean	654.2	624.0	623.2	623.5	47.5	45.7	46.5	45.5	17.05	16.00	14.95	16.15	0.67	0.95	0.52	0.37
			S.D.	43.5	66.3	44.8	47.2	1.2	2.2	1.7	5.0	1.87	1.42	0.61	1.50	0.35	0.73	0.28	0.30
			1	636	664	691	664	48	49	51	52	16.0	17.6	16.0	14.2	1.1	0.8	0.9	1.1
			2	594	593	559	608	42	42	43	46	16.4	17.2	13.8	14.4	0.3	0.7	0.4	0.5
			3	620	586	588	667	45	45	48	48	18.4	16.8	14.8	14.4	0.5	0.6	0.3	0.5
			4	627	631	594	604	47	46	50	48	16.2	15.6	15.8	16.0	0.5	0.6	0.4	0.4
			Mean	619.2	618.5	608.0	635.7	45.5	45.5	48.0	48.5	16.75	16.80	15.10	14.75	0.60	0.67	0.50	0.62
			S.D.	18.0	36.2	57.4	34.4	2.6	2.8	3.5	2.5	1.11	0.86	1.01	0.83	0.34	0.09	0.27	0.32
			1	656	620	687	657	47	44	44	48	16.4	15.4	15.8	16.2	0.6	0.5	0.2	0.5
			2	664	632	576	609	45	45	45	46	18.0	16.8	14.6	13.8	0.3	0.2	0.2	0.5
			3	725	733	703	694	51	52	55	54	17.6	17.6	17.4	18.0	0.6	0.6	0.3	0.8
			4	610	547	502	535	45	41	43	39	15.0	13.8	13.4	13.4	0.7	0.6	0.4	0.1
			Mean	663.7	633.0	617.0	623.7	47.0	45.5	46.7	46.7	16.75	15.90	15.30	15.35	0.55	0.47	0.27	0.47
			S.D.	47.2	76.5	95.2	68.6	2.8	4.6	5.5	6.1	1.35	1.66	1.70	2.15	0.17	0.18	0.09	0.28
			1	679	596	539	572	45	44	48	44	16.0	14.4	12.2	16.4	0.8	1.0	1.4	0.3
			2	686	640	552	650	51	46	46	48	16.8	15.0	13.6	16.0	0.4	0.2	0.2	0.2
			3	587	555	562	661	44	42	44	50	14.8	13.6	14.4	16.6	0.5	0.2	0.5	0.5
			4	635	574	553	632	46	42	48	47	16.0	13.8	13.8	15.6	0.6	0.2	0.6	0.4
			Mean	646.7	591.2	551.5*	628.7	46.5	43.5	46.5	47.2	15.90	14.20	13.50*	16.15	0.57	0.40	0.67	0.35
			S.D.	45.7	36.5	9.4	39.6	3.1	1.9	1.9	2.5	0.82	0.63	0.93	0.44	0.17	0.40	0.51	0.12

Significantly different from control; *P < 0.05

Table 2 Hematological values of dogs given KBT-1585 orally for 3 months

Sex	Compound	Dose (mg/kg)	No.	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)					PCV (%)					Hb (g/dl)					Ret (%)																
				Pre	2W	1M	3M	3M	Pre	2W	1M	3M	3M	Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M														
F	Control	0	1	695	720	646	690	48	49	49	47	16.2	17.2	14.0	14.2	0.6	1.0	0.6	0.5																
			2	684	677	680	589	49	50	46	43	17.6	17.2	15.6	16.0	0.6	0.3	0.1	0.4																
			3	664	604	597	670	49	46	49	53	17.8	15.6	14.4	16.6	0.2	0.3	0.7	0.5																
			4	704	645	584	602	49	47	47	47	16.6	15.2	13.2	15.0	0.4	0.2	0.2	0.1																
			Mean	686.7	661.5	626.7	637.7	48.7	48.0	47.7	47.5	17.05	16.30	14.30	15.45	0.45	0.45	0.40	0.37																
			S.D.	17.2	49.1	44.4	49.7	0.5	1.8	1.5	4.1	0.77	1.05	1.00	1.06	0.19	0.36	0.29	0.18																
			1	587	580	584	581	43	52	45	43	14.8	18.0	13.8	16.4	0.7	0.4	0.3	0.1																
			2	669	653	622	528	51	49	51	43	17.4	14.6	16.4	15.0	0.6	0.3	0.5	0.0																
			3	707	689	670	591	50	48	52	45	17.2	14.8	17.0	16.8	0.4	0.3	0.3	0.1																
			4	721	738	698	666	52	53	54	51	17.4	17.8	17.2	17.0	0.7	0.7	0.6	0.3																
Mean	671.0	665.0	643.5	591.5	49.0	50.5	50.5	45.5	16.70	16.30	16.10	16.30	0.60	0.42	0.42	0.12																			
S.D.	60.1	66.5	50.5	56.8	4.0	2.3	3.8	3.7	1.27	1.85	1.57	0.90	0.14	0.18	0.15	0.12																			
																			1	736	714	683	642	53	41	52	49	19.0	14.8	16.6	15.8	0.4	0.6	0.5	0.0
																			2	682	694	615	547	49	50	49	41	17.2	15.2	16.0	15.4	0.5	0.3	0.3	0.3
																			3	752	760	708	698	56	56	58	56	19.8	19.2	18.2	18.8	1.2	1.0	1.2	1.7
																			4	750	701	581	749	52	48	46	54	18.2	16.8	14.0	17.6	0.5	0.3	0.5	0.5
																			Mean	730.0	717.2	648.0	659.0	52.5	48.7	51.2	50.0	18.55	16.50	16.20	16.90	0.65	0.55	0.62	0.62
																			S.D.	32.7	29.6	59.9	86.5	2.8	6.1	5.1	6.6	1.11	1.99	1.73	1.58	0.36	0.33	0.39	0.74
																			1	743	707	680	701	49	48	48	50	17.2	17.0	15.2	13.8	0.4	0.3	0.3	0.1
																			2	745	633	591	654	50	46	47	51	17.4	15.6	14.0	15.6	1.3	1.3	0.9	1.3
																			3	723	690	604	731	52	51	52	57	18.4	17.4	15.8	19.4	0.7	0.7	1.0	0.9
4	679	648	591	657	49	48	45	48	16.8	15.6	15.0	16.2	0.3	0.6	0.2	0.1																			
Mean	722.5	669.5	616.5	685.7	50.0	48.2	48.0	51.5	17.45	16.40	15.00	16.25	0.67	0.72	0.60	0.60																			
S.D.	30.6	34.7	42.7	37.0	1.4	2.0	2.9	3.8	0.68	0.93	0.74	2.33	0.45	0.41	0.40	0.60																			

Significantly different from control; *P < 0.05

Table 3 Hematological values of dogs given KBT-1585 orally for 3 months

Sex	Compound	Dose (mg/kg)	No.	Plat ($10^3/\text{mm}^3$)			Prothrombin time (sec)			WBC ($10^2/\text{mm}^3$)					
				Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M
M	Control	0	1	406	286	324	380	8.1	7.2	8.1	8.0	112	81	96	84
			2	236	153	139	184	8.3	9.0	7.8	9.1	102	105	107	110
			3	289	212	208	248	8.3	8.2	8.4	8.6	112	104	87	85
			4	215	186	168	157	8.4	7.9	8.2	8.0	105	97	99	87
			Mean	286.5	209.2	209.7	242.2	8.27	8.07	8.12	8.42	107.7	96.7	97.2	91.5
			S.D.	85.5	56.5	81.2	99.4	0.12	0.74	0.25	0.53	5.0	11.0	8.2	12.3
			1	246	165	144	216	8.9	9.3	9.2	8.4	96	106	90	96
			2	242	207	197	268	7.9	8.5	8.4	7.5	99	94	88	96
			3	296	282	222	262	8.4	8.6	8.8	8.3	119	112	103	111
			4	306	276	231	220	8.6	9.0	8.4	8.6	113	110	97	108
Mean	272.5	232.5	198.5	241.5	8.45	8.85	8.70*	8.20	106.7	105.5	94.5	102.7			
S.D.	33.2	56.4	39.0	27.2	0.42	0.36	0.38	0.48	11.0	8.0	6.8	7.8			
1	271	209	199	247	8.0	8.5	8.7	8.4	120	120	121	123			
2	222	136	132	165	7.6	8.5	8.0	7.9	89	91	76	80			
3	196	170	141	166	8.4	8.8	8.8	8.0	130	126	118	120			
4	290	199	193	224	8.5	8.2	8.5	7.9	165	127	120	121			
Mean	244.7	178.5	166.2	200.5	8.12	8.50	8.50	8.05	126.0	116.0	108.7	111.0			
S.D.	43.3	32.8	34.6	41.4	0.41	0.24	0.35	0.23	31.3	16.9	21.8	20.7			
1	292	269	288	335	8.3	8.5	8.5	8.5	98	101	80	106			
2	180	230	224	249	7.7	8.7	8.8	8.4	107	100	86	94			
3	216	219	201	216	7.9	7.9	7.4	8.0	93	93	76	83			
4	251	232	204	231	8.5	8.9	9.6	8.8	106	108	79	102			
Mean	234.7	237.5	229.2	257.7	8.10	8.50	8.57	8.42	101.0	100.5	80.2**	96.2			
S.D.	47.9	21.7	40.4	53.2	0.36	0.43	0.91	0.33	6.6	6.1	4.1	10.1			

Significantly different from control; *P < 0.05, **P < 0.01

Table 4 Hematological values of dogs given KBT-1585 orally for 3 months

Sex	Compound	Dose (mg/kg)	No.	Plat ($10^3/\text{mm}^3$)				Prothrombin time (sec)				WBC ($10^2/\text{mm}^3$)			
				Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M
F	Control	0	1	328	248	227	326	8.0	8.5	8.5	8.4	112	83	84	80
			2	278	221	151	231	8.9	9.1	9.0	9.0	124	102	152	105
			3	241	249	196	205	5.0	8.3	8.3	7.9	103	125	90	89
			4	277	218	195	175	7.5	8.0	8.2	8.7	117	91	80	78
			Mean	281.0	234.0	192.2	234.2	8.10	8.47	8.50	8.50	114.0	100.2	101.5	88.0
			S.D.	35.7	16.7	31.2	65.3	0.58	0.46	0.35	0.46	8.8	18.2	33.9	12.3
			1	247	187	177	211	8.2	8.0	8.1	8.6	74	87	78	86
			2	229	169	180	209	8.1	8.5	8.5	7.0	83	79	71	72
			3	171	108	104	133	12.0	12.4	12.1	11.4	93	84	79	78
			4	242	198	109	152	7.8	8.1	8.2	8.0	144	129	118	83
			Mean	222.2	165.5*	142.5	176.2	9.02	9.25	9.22	8.75	98.5	94.7	86.5	79.7
			S.D.	34.9	40.1	41.6	39.7	1.99	2.11	1.92	1.88	31.3	23.0	21.2	6.1
1	214	154	162	268	8.1	8.7	7.6	8.0	83	80	74	87			
2	207	182	152	242	8.4	9.2	9.2	8.6	104	95	99	100			
3	227	196	216	209	8.1	8.3	8.5	7.7	129	133	167	113			
4	247	174	151	219	7.7	7.7	8.4	7.9	159	115	160	107			
Mean	223.7*	176.5**	170.2	234.5	8.07	8.47	8.42	8.05	118.7	105.7	125.0	101.7			
S.D.	17.5	17.5	30.9	26.2	0.28	0.63	0.65	0.38	32.7	23.1	45.7	11.1			
1	219	220	210	236	8.1	8.6	8.8	8.1	87	79	72	82			
2	184	169	178	217	8.1	7.8	7.9	7.7	142	124	109	98			
3	176	151	162	154	8.8	8.6	9.2	8.8	96	94	85	63			
4	253	183	203	254	7.8	8.0	7.9	7.6	118	108	86	89			
Mean	208.0*	180.7*	188.2	215.2	8.20	8.25	8.45	8.05	110.7	101.2	88.0	83.0			
S.D.	35.3	29.2	22.2	43.5	0.42	0.41	0.65	0.54	24.5	19.2	15.3	14.8			

*P < 0.05, **P < 0.01
Significantly different from control; *P < 0.05, **P < 0.01

Table 5 Hematological values of dogs given KBT-1585 orally for 3 months

Sex	Compound	Dose (mg/kg)	No.	MCV (μm^3)				MCH (pg)				MCHC (%)			
				Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M
M	Control	0	1	76	78	70	66	25.8	27.7	22.8	28.0	34	35	32	42
			2	75	68	72	76	25.5	25.6	23.7	23.1	34	38	33	30
			3	69	73	77	72	27.9	24.7	24.0	26.6	40	34	31	37
			4	71	75	80	78	24.9	24.7	25.7	26.1	35	33	32	34
			Mean	72.7	73.5	74.7	73.0	26.02	25.67	24.05	25.95	35.7	35.0	32.0	35.7
			S.D.	3.3	4.2	4.5	5.2	1.30	1.41	1.21	2.06	2.8	2.1	0.8	5.0
			1	75	74	74	78	25.2	26.5	23.2	21.4	33	36	31	27
			2	71	71	77	76	27.6	29.0	24.7	23.7	39	41	32	31
			3	73	77	82	72	29.7	28.7	25.2	21.6	41	37	31	30
			4	75	73	84	79	25.8	24.7	26.6	26.5	34	34	32	33
Mean	73.5	73.7	79.2	76.2	27.07	27.22	24.92	23.30	36.7	37.0	31.5	30.2			
S.D.	1.9	2.5	4.5	3.0	2.02	2.01	1.40	2.37	3.8	2.9	0.5	2.5			
	KBT-1585	300	1	72	71	64	73	25.0	24.8	23.0	24.7	35	35	36	34
			2	68	71	78	76	27.1	26.6	25.3	22.7	40	37	32	30
			3	70	71	78	78	24.3	24.0	24.8	25.9	35	34	32	33
			4	74	75	86	73	24.6	25.2	26.7	25.0	33	34	31	34
			Mean	71.0	72.0	76.5	75.0	25.25	25.15	24.95	24.57	35.7	35.0	32.7	32.7
			S.D.	2.5	2.0	9.1	2.4	1.26	1.08	1.52	1.35	2.9	1.4	2.2	1.8
			1	66	74	89	77	23.6	24.2	22.6	28.7	36	33	25	37
			2	74	72	83	74	24.5	23.4	24.6	24.6	33	33	30	33
			3	75	76	78	76	25.2	24.5	25.6	25.1	34	32	33	33
			4	72	73	87	74	25.2	24.0	25.0	24.7	35	33	29	33
Mean	71.7	73.7	84.2*	75.2	24.62	24.02	24.45	25.77	34.5	32.7	29.2	34.0			
S.D.	4.0	1.7	4.8	1.5	0.75	0.46	1.30	1.96	1.2	0.5	3.3	2.0			

Significantly different from control; *P < 0.05

Table 6 Hematological values of dogs given KBT-1585 orally for 3 months

Sex	Compound	Dose (mg/kg)	No.	MCV (μm^3)			MCH (pg)			MCHC (%)					
				Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M
F	Control	0	1	69	68	76	68	23.3	23.9	21.7	20.6	34	35	29	30
			2	72	74	68	73	25.7	25.4	22.9	27.2	36	34	34	37
			3	74	76	82	79	26.8	25.8	24.1	24.8	36	34	29	31
			4	70	73	80	78	23.6	23.6	22.6	24.9	34	32	28	32
			Mean	71.2	72.7	76.5	74.5	24.85	24.67	22.82	24.37	35.0	33.7	30.0	32.5
			S.D.	2.2	3.4	6.1	5.0	1.68	1.08	0.99	2.75	1.1	1.2	2.7	3.1
			1	73	90	77	74	25.2	31.0	23.6	28.2	34	35	31	38
			2	76	75	82	81	26.0	22.4	26.4	28.4	34	30	32	35
			3	71	70	78	76	24.3	21.5	25.4	28.4	34	31	33	37
			4	72	72	77	77	24.1	24.1	24.6	25.5	33	34	32	33
Mean	73.0	76.7	78.5	77.0	24.90	24.75	25.00*	27.62	33.7	32.5	32.0	35.7			
S.D.	2.1	9.0	2.3	2.9	0.87	4.30	1.18	1.41	0.5	2.3	0.8	2.2			
1	72	57	76	76	25.8	20.7	24.1	24.6	36	36	32	32			
2	72	72	80	75	25.2	21.9	26.0	28.2	35	30	33	38			
3	74	74	82	80	26.3	25.3	25.7	26.9	35	34	31	34			
4	69	68	79	72	24.3	24.0	24.1	23.5	35	35	30	33			
Mean	71.7	67.7	79.2	75.7	25.40	22.97	24.97*	25.80	35.2	33.7	31.5	34.2			
S.D.	2.0	7.5	2.5	3.3	0.86	2.06	1.01	2.13	0.5	2.6	1.2	2.6			
1	66	68	71	71	23.1	24.0	22.4	19.7	35	35	32	28			
2	67	73	80	78	23.4	24.6	23.7	23.9	35	34	30	31			
3	72	74	86	78	25.4	25.2	26.2	26.5	35	34	30	34			
4	72	74	76	73	24.7	24.1	25.4	24.7	34	33	33	34			
Mean	69.2	72.2	78.2	75.0	24.15	24.47	24.42	23.70	34.7	34.0	31.2	31.7			
S.D.	3.2	2.8	6.3	3.5	1.08	0.55	1.70	2.87	0.5	0.8	1.5	2.8			

Significantly different from control; *P < 0.05

Table 7 Hematological values of dogs given KBT-1585 orally for 3 months

Sex	Compound	Dose (mg/kg)	No.	Differential leukocyte count (%)																							
				Pre						2W						1M						3M					
				EOS.	STB.	SFG.	LYMP.	MON.	EOS.	STB.	SEG.	LYMP.	MON.	EOS.	STB.	SEG.	LYMP.	MON.	EOS.	STB.	SEG.	LYMP.	MON.				
M	Control	0	1	1	1	50	45	3	0	0	45	52	3	4	0	0	35	58	3	5	0	37	58	0			
			2	5	0	60	32	3	4	0	0	68	26	2	3	1	65	29	2	4	0	72	19	5			
			3	1	1	44	52	2	3	1	56	35	5	0	0	0	55	41	4	0	0	62	34	4			
			4	2	0	51	44	3	3	0	41	55	1	0	0	0	43	57	0	1	0	53	44	2			
			Mean	2.2	0.5	51.2	43.2	2.7	2.5	0.2	52.5	42.0	2.7	1.7	1.7	0.2	49.5	46.2	2.2	2.5	0.0	56.0	38.7	2.7			
			S.D.	1.8	0.5	6.6	8.3	0.5	1.7	0.5	12.1	13.8	1.7	2.0	2.0	0.5	13.2	13.8	1.7	2.3	0.0	14.8	16.4	2.2			
			1	8	0	49	37	6	8	1	48	41	2	7	0	56	33	4	3	0	53	37	7				
			2	8	1	59	30	2	12	0	42	42	4	6	0	47	44	3	6	0	45	49	0				
			3	3	0	47	48	2	4	0	54	38	4	4	0	49	46	1	0	0	56	42	2				
			4	3	0	62	29	6	8	0	61	28	3	7	0	57	34	2	5	1	67	26	1				
Mean	5.5	0.2	54.2	36.0	4.0	8.0*	0.2	51.2	37.2	3.2	6.0*	0.0	52.2	39.2	2.5	3.5	0.2	55.2	38.5	2.5							
S.D.	2.8	0.5	7.3	8.7	2.3	3.2	0.5	8.1	6.3	0.9	1.4	0.0	4.9	6.7	1.2	2.6	0.5	9.1	9.6	3.1							
	KBT-1585	300	1	3	0	46	45	6	2	0	43	53	2	4	0	45	45	6	0	1	53	40	6				
			2	1	3	59	36	1	0	1	57	38	4	0	0	65	32	3	5	1	47	45	2				
			3	1	1	57	39	2	0	0	60	35	5	2	0	54	43	1	5	1	67	22	5				
			4	1	1	64	26	8	3	0	62	27	8	1	0	70	27	2	3	0	72	25	0				
			Mean	1.5	1.2	56.5	36.5	4.2	1.2	0.2	55.5	38.2	4.7	1.7	1.7	0.0	58.5	36.7	3.0	3.2	0.7	59.7	33.0	3.2			
			S.D.	1.0	1.2	7.5	7.9	3.3	1.5	0.5	8.5	10.8	2.5	1.7	1.7	0.0	11.2	8.6	2.1	2.3	0.5	11.7	11.2	2.7			
			1	3	0	51	40	6	6	0	58	33	3	1	0	47	46	6	9	2	63	24	2				
			2	2	0	46	49	3	4	0	54	40	2	1	0	27	62	10	6	1	55	35	3				
			3	8	1	54	36	1	4	0	48	44	4	6	0	31	61	2	2	2	68	26	2				
			4	3	0	47	48	2	2	0	52	36	10	2	1	38	57	2	2	2	44	51	1				
Mean	4.0	0.2	49.5	43.2	3.0	4.0	0.0	53.0	38.2	4.7	2.5	2.5	0.2	35.7	56.5	5.0	4.7	1.7	57.5	34.0	2.0						
S.D.	2.7	0.5	3.6	6.2	2.1	1.6	0.0	4.1	4.7	3.5	2.3	2.3	0.5	8.7	7.3	3.8	3.4	0.5	10.4	12.3	0.8						

Significantly different from control; *P < 0.05

Table 8 Hematological values of dogs given KBT-1585 orally for 3 months

Sex	Compound	Dose (mg/kg)	No.	Differential leukocyte count (%)																							
				Pre						2W						1M						3M					
				EOS.	STB.	SEG.	LYMP.	MON.	EOS.	STB.	SEG.	LYMP.	MON.	EOS.	STB.	SEG.	LYMP.	MON.	EOS.	STB.	SEG.	LYMP.	MON.				
F	Control	0	1	5	1	43	47	4	4	0	37	55	4	2	0	45	47	6	3	0	48	42	7				
			2	1	0	64	31	4	0	0	53	44	3	3	0	66	28	3	3	3	59	33	2				
			3	4	0	59	34	3	4	0	66	27	3	1	0	58	40	1	4	1	59	33	3				
			4	1	0	68	27	4	2	0	58	38	2	2	0	47	46	5	1	0	46	49	4				
			Mean	2.7	0.2	58.5	34.7	3.7	2.5	0.0	53.5	41.0	3.0	2.0	2.0	0.0	54.0	40.2	3.7	2.7	1.0	53.0	39.2	4.0			
			S.D.	2.0	0.5	10.9	8.6	0.5	1.9	0.0	12.2	11.6	0.8	0.8	0.8	0.0	9.8	8.7	2.2	1.2	1.4	6.9	7.7	2.1			
			1	0	0	54	44	2	1	0	52	41	6	5	0	58	32	5	1	0	53	41	5				
			2	2	0	60	34	4	2	0	58	39	1	2	0	57	40	1	4	1	50	42	3				
			3	5	1	41	47	6	1	0	61	37	1	5	0	55	36	4	9	1	47	39	4				
			4	2	0	61	34	3	5	0	53	38	4	0	0	46	48	6	0	2	51	44	3				
Mean	2.2	0.2	54.0	39.7	3.7	2.2	0.0	56.0	38.7	3.0	3.0	3.0	0.0	54.0	39.0	4.0	3.5	1.0	50.2	41.5	3.7						
S.D.	2.0	0.5	9.2	6.7	1.7	1.8	0.0	4.2	1.7	2.4	2.4	2.4	0.0	5.4	6.8	2.1	4.0	0.8	2.5	2.0	0.9						
1	3	0	55	38	4	2	0	67	27	4	1	0	46	45	8	7	0	58	30	5							
2	1	1	51	43	4	4	1	53	41	1	7	0	50	41	2	6	1	50	42	1							
3	4	0	43	49	4	4	0	63	30	3	6	0	71	22	1	9	0	58	31	2							
4	1	1	59	31	8	2	0	59	35	4	0	0	73	23	4	2	0	57	36	5							
Mean	2.2	0.5	52.0	40.2	5.0	3.0	0.2	60.5	33.2	3.0	3.5	3.5	0.0	60.0	32.7	3.7	6.0	0.2	55.7	34.7	3.2						
S.D.	1.5	0.5	6.8	7.6	2.0	1.1	0.5	5.9	6.1	1.4	3.5	3.5	0.0	13.9	11.9	3.0	2.9	0.5	3.8	5.5	2.0						
1	0	0	58	40	2	1	0	49	47	3	5	0	53	38	4	2	1	55	34	8							
2	0	0	43	51	6	4	0	37	55	4	6	0	37	55	2	2	0	47	47	4							
3	0	2	57	40	1	0	0	66	30	4	1	0	75	17	7	0	0	62	36	2							
4	0	2	58	38	2	6	0	51	41	2	5	0	41	54	0	0	0	42	49	9							
Mean	0.0	1.0	54.0	42.2	2.7	2.7	0.0	50.7	43.2	3.2	4.2	4.2	0.0	51.5	41.0	3.2	1.0	0.2	51.5	41.5	5.7						
S.D.	0.0	1.1	7.3	5.9	2.2	2.7	0.0	11.8	10.5	0.9	2.2	2.2	0.0	17.0	17.7	2.9	1.1	0.5	8.8	7.5	3.3						

No significantly different from control

Table 9 Biochemical findings in the plasma of dogs given KBT-1585 orally for 3 months

Sex	Compound	Dose (mg/kg)	No.	GOT (U/l)			GPT (U/l)			LDH (U/l)			ALP (U/l)							
				Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M					
M	Control	0	1	17	26	25	26	24	25	26	29	62	50	62	45.7	44.3	50.9	64.8		
			2	16	20	28	26	20	32	31	35	35	64	56	75	33.1	27.2	23.2	23.1	
			3	21	18	23	18	21	23	25	29	29	64	36	33	27.0	21.5	18.0	13.8	
			4	28	25	27	26	19	19	24	22	22	61	48	38	65	18.4	10.3	11.3	
			Mean	21	22	26	24	21	25	27	29	29	63	57	45	59	30.5	27.8	25.6	28.2
			S.D.	5.4	3.9	2.2	4.0	2.2	5.4	3.1	5.3	5.3	1.5	10.1	9.6	18.0	11.56	17.68	24.89	
			1	45	20	22	20	54	30	28	32	32	62	65	43	53	48.0	31.3	31.3	35.8
			2	31	34	26	25	32	38	36	47	47	76	53	51	67	21.6	16.2	13.0	18.6
			3	27	30	24	28	23	38	30	27	27	79	62	45	56	20.3	16.3	16.5	19.0
			4	25	22	32	21	23	22	23	27	27	88	87	82	55	30.2	38.0	19.5	19.9
Mean	32	27	26	24	33	32	29	33	33	76	67	55	58	30.0	25.4	20.1	23.3			
S.D.	9.0	6.6	4.3	3.7	14.6	7.7	5.4	9.5	9.5	10.8	14.4	18.2	6.3	12.76	10.97	7.94	8.33			
	KBT-1585	300	1	24	24	22	22	20	21	23	20	53	60	39	47	30.7	16.8	18.9	14.8	
			2	22	24	21	25	25	20	20	20	20	74	55	57	22.8	17.0	15.3	17.1	
			3	33	28	26	24	16	22	26	21	21	78	64	56	31.7	30.5	22.5	17.2	
			4	28	26	29	25	16	21	22	24	24	64	59	61	17.2	18.4	12.4	11.2	
			Mean	27	26	25	24	19	21	23	21*	21*	67	60	53	70	25.6	20.7	17.3	15.1
			S.D.	4.9	1.9	3.7	1.4	4.3	0.8	2.5	1.9	1.9	11.2	3.7	9.7	35.7	6.87	4.38	2.81	
			1	29	33	24	25	28	34	27	33	33	92	76	59	72	23.8	18.2	16.6	18.8
			2	23	23	22	17	21	27	16	17	17	63	51	45	43	18.2	11.5	12.2	18.6
			3	25	21	22	21	18	21	22	30	30	53	58	50	162	34.3	26.5	17.9	33.5
			4	26	20	23	20	29	30	23	21	21	72	57	72	72	34.3	26.5	23.3	17.9
Mean	26	24	23*	21	24	28	22	25	25	70	61	57	87	27.6	20.7	17.5	22.2			
S.D.	2.5	6.0	1.0	3.3	5.4	5.5	4.5	7.5	7.5	16.6	10.8	11.8	51.7	8.01	7.26	4.57	7.54			

Significantly different from control; *P < 0.05

Table 10 Biochemical findings in the plasma of dogs given KBT-1585 orally for 3 months

Sex	Compound	Dose (mg/kg)	No.	GOT (U/l)						GPT (U/l)						LDH (U/l)						ALP (U/l)					
				Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M				
F	Control	0	1	26	30	33	27	16	21	21	16	21	16	83	98	86	62	62	83	45.1	24.6	27.6	25.7				
			2	18	22	19	18	19	23	24	18	19	23	18	78	59	64	64	58	22.4	13.2	22.7	17.5				
			3	30	25	30	28	25	23	23	33	23	23	33	123	68	58	58	72	26.3	23.1	21.0	12.9				
			4	25	32	26	24	21	26	31	22	22	26	31	58	62	36	36	59	20.6	17.4	11.9	10.6				
			Mean	25	27	27	24	20	23	25	22	22	23	25	89	69	55	55	68	28.6	19.6	20.8	16.7				
			S.D.	5.0	4.6	6.1	4.5	3.8	2.1	4.3	7.6	12.1	12.1	11.9	11.9	11.9	5.26	6.56	6.67	23.7	19.3	18.9	23.7				
			1	26	29	29	22	27	22	30	30	30	30	30	30	84	96	49	49	39	27.7	19.3	18.9	23.7			
			2	34	22	26	15	26	40	26	22	22	22	26	22	65	53	53	53	27	22.0	15.6	16.7	17.1			
			3	36	22	22	20	52	34	26	24	24	24	26	24	58	58	39	39	42	21.6	14.6	15.9	17.2			
			4	31	23	23	19	19	23	27	26	26	26	27	26	81	74	37	37	71	16.6	16.9	13.8	13.4			
Mean	32	24	25	19	31	30	27	26	26	26	27	26	72	70	45	45	45	22.0	16.6	16.3	17.8						
S.D.	4.3	3.4	3.2	2.9	14.4	8.7	1.9	3.4	12.5	19.4	7.7	18.7	4.54	2.03	2.11	4.28	18.7	4.54	2.11	4.28							
1	24	16	21	21	24	37	29	20	20	20	29	20	62	54	40	40	43	22.7	17.9	19.1	17.6						
2	24	22	24	21	28	25	22	22	22	22	22	22	81	65	55	55	49	27.6	26.0	19.0	25.4						
3	26	20	21	19	30	24	31	24	24	24	31	24	69	62	43	43	57	17.8	16.2	12.4	15.5						
4	16	17	15	17	24	25	16	22	22	22	16	22	74	53	47	47	58	28.3	31.3	35.3	16.1						
Mean	23	19*	20	20	27*	28	25	22	22	22	25	22	72	59	46	46	52	24.1	22.8	21.4	18.6						
S.D.	4.4	2.8	3.8	1.9	3.0	6.2	6.9	1.6	8.0	5.9	6.5	7.1	4.88	7.07	9.75	4.59	7.1	4.88	7.07	9.75	4.59						
1	32	26	21	20	26	21	20	20	20	20	20	20	76	54	36	36	58	25.2	18.2	16.3	16.5						
2	22	20	19	21	33	35	21	22	22	22	21	22	52	50	33	33	50	30.1	17.1	21.5	21.9						
3	30	36	24	21	14	17	24	18	18	18	24	18	85	59	56	56	66	26.1	26.1	18.3	13.3						
4	25	18	24	23	20	19	18	22	22	22	18	22	65	70	56	56	71	18.5	19.9	17.7	13.3						
Mean	27	25	22	21	23	23	21	21	21	21	21	21	70	58	45	45	61	25.0	20.3	18.4	16.2						
S.D.	4.6	8.1	2.4	1.3	8.1	8.2	2.5	1.9	14.2	8.7	12.5	9.2	4.81	4.02	2.20	4.06	9.2	4.81	4.02	2.20	4.06						

Significantly different from control; *P < 0.05

Table 11 Biochemical findings in the plasma of dogs given KBT-1585 orally for 3 months

Sex	Compound	Dose (mg/kg)	No.	Total bilirubin (mg/dl)					Total protein (g/dl)					Albumin (g/dl)					A/G				
				Pre	2W	1M	3M	3M	Pre	2W	1M	3M	3M	Pre	2W	1M	3M	3M	Pre	2W	1M	3M	
M	Control	0	1	0.1	0.1	0.2	0.0	5.9	5.5	5.6	6.2	3.4	3.2	3.2	3.4	3.4	1.4	1.4	1.3	1.2			
			2	0.1	0.2	0.1	0.0	6.8	6.4	5.6	6.4	3.6	3.2	3.2	3.5	3.5	1.1	1.2	1.3	1.2			
			3	0.2	0.1	0.1	0.0	5.4	5.9	5.2	5.5	3.5	3.4	3.4	3.7	3.7	1.8	1.7	1.9	2.1			
			4	0.1	0.0	0.1	0.0	5.0	4.8	4.9	5.1	3.4	3.2	3.3	3.5	3.5	2.1	2.0	2.1	2.2			
			Mean	0.1	0.1	0.1	0.0	5.8	5.6	5.3	5.8	3.5	3.3	3.3	3.5	3.5	1.6	1.6	1.7	1.7			
			S.D.	0.05	0.08	0.05	0.0	0.78	0.68	0.34	0.61	0.10	0.24	0.10	0.13	0.45	0.35	0.38	0.53				
				KBT-1585	100	1	0.0	0.1	0.1	0.0	6.5	5.5	5.2	5.7	3.8	3.0	3.2	3.5	3.5	1.4	1.2	1.6	1.6
						2	0.1	0.1	0.1	0.0	5.2	5.5	4.8	5.4	3.3	3.2	3.1	3.4	3.4	1.7	1.4	1.8	1.7
						3	0.0	0.1	0.2	0.0	6.1	5.3	5.6	5.9	3.5	3.3	3.4	3.6	3.6	1.3	1.6	1.5	1.6
						4	0.0	0.0	0.2	0.0	5.4	5.4	5.4	5.1	3.2	3.2	3.4	3.3	3.3	1.5	1.5	1.7	1.8
Mean	0.0*	0.1				0.1	0.0	5.8	5.4	5.3	5.5	3.4	3.2	3.3	3.4	3.4	1.5	1.4	1.7	1.7			
S.D.	0.05	0.05				0.06	0.0	0.61	0.10	0.34	0.35	0.26	0.13	0.15	0.13	0.17	0.19	0.19	0.12	0.12			
		300				1	0.0	0.1	0.2	0.1	5.6	4.3	4.7	4.9	3.5	2.5	3.1	3.4	3.4	1.7	1.4	1.9	2.3
						2	0.1	0.2	0.1	0.0	6.0	5.4	5.3	5.2	3.2	3.0	3.0	3.0	3.0	1.1	1.3	1.3	1.4
						3	0.0	0.0	0.1	0.0	5.4	5.1	5.1	5.4	3.3	3.3	3.4	3.5	3.5	1.6	1.8	2.0	1.8
						4	0.2	0.0	0.1	0.0	5.5	5.1	4.8	4.8	3.2	3.1	3.1	3.2	3.2	1.4	1.6	1.8	2.0
			Mean	0.1	0.1	0.1	0.0	5.6	5.0	5.0	5.1	3.3	3.0	3.1	3.3	3.4	1.4	1.5	1.8	1.9			
			S.D.	0.10	0.10	0.05	0.05	0.26	0.47	0.28	0.28	0.14	0.34	0.17	0.22	0.23	0.25	0.32	0.38				
					900	1	0.0	0.1	0.1	0.1	6.5	4.7	4.7	4.7	3.6	2.8	2.9	3.0	3.0	1.2	1.5	1.6	1.8
						2	0.1	0.1	0.1	0.0	5.7	5.1	4.8	5.4	3.4	3.2	3.0	3.2	3.2	1.5	1.7	1.7	1.5
						3	0.0	0.0	0.1	0.0	6.4	5.5	4.7	5.0	3.3	3.1	2.9	3.2	3.1	1.1	1.3	1.6	1.8
						4	0.1	0.0	0.1	0.0	5.7	4.8	4.6	5.0	3.3	3.0	2.9	3.1	3.1	1.4	1.7	1.7	1.6
Mean	0.1	0.1				0.1	0.0	6.1	5.0	4.7*	5.0	3.4	3.0*	2.9**	3.1**	3.1**	1.3	1.5	1.6	1.7			
S.D.	0.06	0.06				0.0	0.05	0.43	0.36	0.08	0.29	0.14	0.17	0.05	0.10	0.18	0.18	0.15					

Significantly different from control; *P < 0.05, **P < 0.01

Table 12 Biochemical findings in the plasma of dogs given KBT-1585 orally for 3 months

Sex	Compound	Dose (mg/kg)	No.	Total bilirubin (mg/dl)						Total protein (g/dl)						Albumin (g/dl)						A/G					
				Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M				
F	Control	0	1	0.1	0.2	0.2	0.0	6.4	5.6	5.1	5.5	3.6	3.3	3.2	3.3	1.3	1.4	1.7	1.5								
			2	0.1	0.2	0.1	0.0	6.0	5.8	5.4	5.8	3.6	3.5	3.3	3.5	1.5	1.5	1.6	1.5								
			3	0.0	0.1	0.1	0.4	5.4	5.3	5.1	5.2	3.3	3.1	3.1	3.3	1.6	1.4	1.6	1.7								
			4	0.0	0.0	0.1	0.0	5.5	5.0	5.1	5.8	3.6	3.3	3.4	3.7	1.9	1.9	2.0	1.8								
			Mean	0.1	0.1	0.1	0.1	5.8	5.4	5.2	5.6	3.5	3.3	3.3	3.4	1.6	1.6	1.7	1.6								
			S.D.	0.06	0.10	0.05	0.20	0.46	0.35	0.15	0.29	0.15	0.16	0.13	0.19	0.25	0.25	0.25	0.21	0.14							
			1	0.1	0.1	0.1	0.0	5.6	4.9	4.9	5.5	3.4	3.0	3.2	3.4	1.5	1.6	1.9	1.6								
			2	0.0	0.1	0.1	0.1	5.2	5.1	5.0	5.6	3.4	3.4	3.5	3.5	1.9	2.0	2.3	1.7								
			3	0.1	0.1	0.1	0.0	5.2	5.3	5.2	5.5	3.5	3.6	3.5	3.5	2.1	2.1	2.1	1.8								
			4	0.0	0.0	0.2	0.0	5.8	5.2	5.3	5.7	3.4	3.1	3.4	3.5	1.4	1.5	1.8	1.6								
Mean	0.1	0.1	0.1	0.0	5.4	5.1	5.1	5.6	3.4	3.3	3.4	3.5	1.7	1.8	2.0	1.7											
S.D.	0.06	0.05	0.05	0.05	0.30	0.17	0.18	0.10	0.05	0.28	0.14	0.05	0.30	0.31	0.24	0.07											
	KBT-1585	100	1	0.1	0.1	0.2	0.1	5.9	4.5	5.0	3.7	3.0	3.3	3.5	1.7	2.0	1.9	1.7									
			2	0.0	0.1	0.1	0.0	5.2	5.1	4.8	5.0	3.2	3.2	3.0	3.2	1.6	1.7	1.7	1.8								
			3	0.0	0.0	0.1	0.1	5.8	5.3	4.8	5.4	3.5	3.3	3.0	3.4	1.5	1.6	1.7	1.7								
			4	0.0	0.0	0.1	0.1	5.8	5.6	5.4	5.2	3.5	3.4	3.3	3.5	1.5	1.5	1.6	2.1								
			Mean	0.0	0.1	0.1	0.1	5.7	5.1	5.0	5.3	3.5	3.2	3.1	3.4	1.6	1.7	1.7	1.8								
			S.D.	0.05	0.06	0.05	0.05	0.32	0.46	0.28	0.26	0.21	0.17	0.17	0.14	0.08	0.20	0.16	0.18								
			1	0.1	0.1	0.2	0.1	6.5	5.2	5.1	5.5	4.0	3.3	3.3	3.7	1.6	1.7	1.8	2.1								
			2	0.0	0.1	0.1	0.0	5.6	5.2	4.7	4.9	3.3	3.2	3.0	3.2	1.4	1.6	1.8	1.9								
			3	0.0	0.0	0.1	0.0	6.1	5.1	4.9	4.8	3.5	3.1	3.1	3.2	1.3	1.6	1.7	2.0								
			4	0.0	0.0	0.2	0.0	4.9	4.9	4.6	4.6	3.2	3.1	2.9	3.0	1.9	1.7	1.7	1.9								
Mean	0.0	0.1	0.1	0.0	5.8	5.1	4.8*	4.9*	3.5	3.2	3.1	3.3	1.6	1.7	1.7	1.9											
S.D.	0.05	0.06	0.06	0.05	0.69	0.14	0.22	0.39	0.36	0.10	0.17	0.30	0.24	0.09	0.06	0.09	2.0**										

Significantly different from control; *P < 0.05, **P < 0.01

Table 13 Biochemical findings in the plasma of dogs KBT-1585 orally for 3 months

Sex	Compound	Dose (mg/kg)	No.	Triglyceride (mg/dl)				Total cholesterol (mg/dl)				Glucose (mg/dl)				BSP (%)	
				Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M	Pre	3M
M	Control	0	1	47	47	60	48	198	220	214	206	102	117	91	85	3.0	2.8
			2	60	42	50	40	148	127	126	104	101	100	112	86	3.0	2.7
			3	45	38	37	33	149	152	149	127	105	101	107	100	3.6	3.1
			4	40	29	38	54	118	133	110	102	103	101	98	104	2.2	2.9
			Mean	48	39	46	44	153	158	150	135	103	105	102	94	2.9	2.9
			S.D.	8.5	7.6	10.9	9.2	33.1	42.7	45.7	48.8	1.7	8.2	9.3	9.7	0.57	0.17
			1	40	35	40	44	146	133	151	135	106	100	104	92	2.7	3.6
			2	47	42	50	52	106	125	125	122	108	101	100	109	1.2	2.2
			3	55	49	64	65	126	125	140	141	103	108	96	98	4.3	4.3
			4	35	45	56	35	114	133	128	117	90	89	98	105	2.1	2.5
Mean	44	43	53	49	123	129	136	129	102	100	100	101	2.6	3.1			
S.D.	8.7	5.9	10.1	12.7	17.4	4.6	11.9	11.1	8.1	7.9	3.4	7.5	1.30	0.97			
	KBT-1585	300	1	27	29	38	47	111	120	121	125	120	101	106	115	1.9	1.9
			2	25	31	42	42	148	141	147	133	96	84	88	95	3.3	2.7
			3	47	53	56	56	97	125	144	127	105	106	106	98	1.9	2.0
			4	38	22	35	21	106	105	102	102	96	92	96	102	2.2	2.2
			Mean	34	34	43	42	116	123	129	122	104	96	99	103	2.3	2.2*
			S.D.	10.2	13.4	9.3	14.8	22.4	14.8	21.1	13.6	11.3	9.7	8.7	8.8	0.67	0.36
			1	45	49	60	46	113	109	129	112	119	102	95	97	3.3	2.8
			2	22	22	37	33	133	130	174	173	107	102	102	105	2.2	2.5
			3	42	53	48	67	160	144	140	189	109	106	100	109	2.7	2.0
			4	38	58	62	40	149	173	179	142	113	108	108	102	3.3	2.0
Mean	37	46	52	47	139	139	156	154	112*	105	101	103	2.9	2.3*			
S.D.	10.2	16.1	11.6	14.7	20.4	26.8	24.7	34.1	5.3	3.0	5.4	5.1	0.53	0.39			

Significantly different from control; *P < 0.05

Table 14 Biochemical findings in the plasma of dogs given KBT-1585 orally for 3 months

Sex	Compound	Dose (mg/kg)	No.	Triglyceride (mg/dl)			Total cholesterol (mg/dl)			Glucose (mg/dl)			BSP (%)				
				Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M	Pre	3M				
F	Control	0	1	65	64	58	62	172	165	155	158	112	95	101	95	3.0	2.8
			2	58	76	60	69	187	191	202	334	90	101	111	95	3.3	5.2
			3	18	24	35	33	122	133	131	126	114	107	96	97	2.2	2.1
			4	35	33	33	40	117	112	94	146	118	104	95	95	2.5	3.5
			Mean	44	49	47	51	150	150	146	191	109	102	101	96	2.8	3.4
			S.D.	21.6	24.7	14.5	17.2	35.2	34.8	45.3	96.2	12.6	5.1	7.3	1.0	0.49	1.33
			1	—	38	35	79	143	119	116	241	106	93	107	98	3.0	4.2
			2	24	25	37	69	104	140	151	314	111	107	103	103	2.4	4.6
			3	17	31	38	56	116	141	134	247	102	98	95	88	3.4	5.2
			4	56	53	58	69	170	178	176	230	99	98	96	97	4.0	5.3
Mean	32	37	42	68	133	145	144	258	105	99	100	97	3.2	4.8			
S.D.	20.8	12.1	10.7	9.4	29.4	24.5	25.5	38.0	5.2	5.8	5.7	6.2	0.67	0.52			
	KBT-1585	300	1	25	49	46	56	141	127	142	148	107	107	105	101	3.1	3.1
			2	33	29	29	46	119	127	127	225	109	97	97	103	1.8	2.8
			3	25	35	60	48	131	148	180	200	106	113	105	109	3.0	5.0
			4	51	49	60	62	130	203	261	146	104	98	101	93	2.7	3.1
			Mean	34	41	49	53	130	151	178	180	107	104	102	103	2.6	3.5
			S.D.	12.3	10.1	14.7	7.4	9.0	35.9	60.0	39.2	2.1	7.6	3.8	4.6	0.59	1.01
			1	40	40	42	44	115	129	133	134	102	98	95	95	3.4	2.8
			2	44	51	60	58	116	112	131	124	120	97	101	98	2.7	2.4
			3	24	27	35	44	128	171	178	161	115	109	107	102	2.5	1.8
			4	22	25	42	42	113	131	178	185	106	103	103	111	2.8	1.8
Mean	33	36	45	47	118	136	160	151	111	102	102	102	2.8	2.2			
S.D.	11.1	12.1	10.7	7.4	6.8	25.0	22.0	27.5	8.2	5.5	5.0	7.0	0.39	0.49			

No significantly different from control

Table 15 Biochemical findings in the plasma of dogs given KBT-1585 orally for 3 months

Sex	Compound	Dose (mg/kg)	No.	BUN (mg/dl)						Creatinine (mg/dl)						Na (mEq/l)						K (mEq/l)					
				Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M				
M	Control	0	1	17.6	19.5	18.4	16.0	0.80	0.89	0.84	149	146	149	152	4.6	4.8	4.9	4.6	4.6	4.8	4.9	4.6	4.6				
			2	14.3	14.0	9.8	9.7	0.78	0.75	0.74	149	144	149	154	4.2	4.3	4.4	4.4	4.2	4.3	4.4	4.4	4.4				
			3	14.8	11.9	10.4	9.7	0.76	0.66	0.92	146	152	151	149	4.4	4.4	4.3	4.4	4.4	4.4	4.3	4.4	4.4	4.4			
			4	15.3	15.3	15.6	14.3	0.90	0.87	0.90	146	148	149	144	4.4	4.4	4.3	4.2	4.4	4.4	4.3	4.4	4.3	4.2	4.2		
			Mean	15.5	15.2	13.5	12.4	0.81	0.78	0.85	148	148	149	150	4.4	4.4	4.5	4.4	4.4	4.4	4.5	4.5	4.5	4.4	4.4		
			S.D.	1.46	3.21	4.15	3.22	0.062	0.113	0.108	1.7	3.4	2.1	4.3	0.16	0.22	0.29	0.16	0.22	0.29	0.16	0.22	0.29	0.16	0.16	0.16	
			1	16.0	16.0	17.8	12.9	0.88	0.85	0.94	147	150	152	148	4.7	4.7	4.4	4.3	4.7	4.7	4.4	4.7	4.4	4.3	4.3	4.3	
			2	19.1	14.9	12.9	15.3	0.80	0.87	0.94	147	152	148	149	4.8	4.6	4.5	4.5	4.8	4.6	4.5	4.7	4.5	4.5	4.5	4.5	
			3	17.7	13.3	15.1	14.0	0.97	0.89	1.06	149	152	151	146	4.4	4.5	4.4	4.3	4.4	4.5	4.4	4.3	4.4	4.4	4.3	4.3	
			4	15.2	13.9	13.4	13.4	0.74	0.76	0.89	147	152	149	152	4.0	4.2	4.2	4.1	4.0	4.2	4.2	4.2	4.2	4.1	4.1	4.1	
Mean	17.0	14.5	14.8	13.9	0.85	0.84	0.96	148	152	150	149	4.5	4.5	4.4	4.3	4.5	4.4	4.4	4.5	4.4	4.3	4.3	4.3				
S.D.	1.75	1.18	2.21	1.04	0.100	0.057	0.072	1.0	1.0	1.8	2.5	0.36	0.22	0.13	0.22	0.13	0.22	0.13	0.22	0.13	0.16	0.16	0.16				
1	15.0	13.8	13.7	10.9	0.76	0.85	0.79	151	150	149	155	4.4	4.7	4.5	4.5	4.4	4.7	4.5	4.7	4.5	4.5	4.5	4.5				
2	13.2	15.1	13.5	10.8	0.76	0.74	0.87	149	141	148	147	4.3	4.3	4.4	4.7	4.3	4.3	4.4	4.3	4.4	4.7	4.7	4.7				
3	14.7	14.6	12.9	12.4	0.80	0.87	1.00	145	147	150	149	4.3	4.5	4.6	4.4	4.3	4.5	4.6	4.5	4.6	4.4	4.4	4.4				
4	15.2	14.2	12.3	12.2	0.76	0.79	0.91	150	151	149	149	4.5	4.5	4.3	4.1	4.5	4.5	4.3	4.5	4.3	4.1	4.1	4.1				
Mean	14.5	14.4	13.1	11.6	0.77	0.81	0.89	149	147	149	150	4.4	4.5	4.4	4.4	4.4	4.4	4.3	4.5	4.4	4.4	4.4	4.4				
S.D.	0.91	0.56	0.63	0.84	0.020	0.059	0.087	2.6	4.5	0.8	3.5	0.10	0.16	0.13	0.16	0.13	0.25	0.10	0.16	0.13	0.25	0.25	0.25				
1	21.8	18.0	17.0	16.4	0.97	0.79	0.89	147	148	147	148	4.6	4.7	4.5	4.2	4.6	4.7	4.5	4.7	4.5	4.2	4.2	4.2				
2	12.5	13.6	14.3	12.2	0.80	0.79	0.81	146	147	146	153	4.4	4.3	4.6	4.4	4.4	4.6	4.5	4.3	4.6	4.4	4.4	4.4				
3	18.9	16.2	13.1	13.0	0.84	0.72	0.87	145	149	146	151	4.3	4.6	4.5	4.4	4.3	4.6	4.5	4.6	4.5	4.4	4.4	4.4				
4	13.7	16.5	15.1	12.5	0.80	0.74	0.87	148	151	148	149	4.4	4.4	4.5	4.5	4.4	4.5	4.5	4.6	4.5	4.5	4.5	4.5				
Mean	16.7	16.1	14.9	13.5	0.85	0.76	0.86	147	149	147	150	4.4	4.4	4.5	4.4	4.4	4.5	4.5	4.6	4.5	4.5	4.5	4.5				
S.D.	4.38	1.83	1.64	1.94	0.081	0.036	0.035	1.3	1.7	1.0	2.2	0.13	0.18	0.05	0.13	0.05	0.13	0.13	0.18	0.05	0.13	0.13	0.13				

No significantly different from control

Table 16 Biochemical findings in the plasma of dogs given KBT-1585 orally for 3 months

Sex	Compound	Dose (mg/kg)	No.	BUN (mg/dl)					Creatinine (mg/dl)					Na (mEq/l)					K (mEq/l)				
				Pre	2W	1M	3M	3M	Pre	2W	1M	3M	3M	Pre	2W	1M	3M	3M	Pre	2W	1M	3M	
F	Control	0	1	17.4	12.8	12.1	11.7	11.7	0.99	0.87	0.94	1.05	1.05	149	151	149	151	151	4.5	4.2	4.3	4.1	
			2	26.6	23.7	14.9	16.6	16.6	0.95	0.85	0.79	0.90	0.90	148	154	151	151	151	4.3	4.4	4.2	4.4	
			3	19.1	17.4	19.9	26.9	26.9	0.92	0.74	0.94	1.01	1.01	147	149	153	145	145	4.1	4.4	4.6	4.4	
			4	14.6	15.4	15.2	13.9	13.9	0.84	0.85	0.91	0.90	0.90	152	149	149	146	146	4.3	4.3	4.4	4.2	
			Mean	19.4	17.3	15.5	17.3	17.3	0.92	0.83	0.89	0.96	0.96	149	151	151	148	148	4.3	4.3	4.4	4.3	
			S.D.	5.13	4.65	3.23	6.72	6.72	0.064	0.059	0.071	0.077	0.077	2.2	2.4	1.9	3.2	3.2	0.16	0.10	0.17	0.15	
			1	15.3	13.5	11.6	12.4	12.4	0.80	0.64	0.75	0.88	0.88	145	151	148	147	147	4.3	4.6	4.3	4.3	
			2	18.0	15.6	14.9	19.4	19.4	0.92	0.81	0.91	0.99	0.99	147	150	155	149	149	4.2	4.2	4.3	4.3	
			3	13.9	15.0	13.4	14.1	14.1	0.97	0.76	0.85	0.88	0.88	150	151	149	148	148	4.5	4.5	4.5	4.4	
			4	16.0	16.0	15.3	18.2	18.2	0.71	0.85	0.94	0.86	0.86	146	151	148	154	154	4.5	4.6	4.4	4.6	
			Mean	15.8	15.0	13.8	16.0	16.0	0.85	0.76	0.86	0.90	0.90	147	151	150	150	150	4.4	4.5	4.4	4.4	
			S.D.	1.71	1.10	1.68	3.32	3.32	0.117	0.091	0.084	0.059	0.059	2.2	0.5	3.4	3.1	3.1	0.15	0.19	0.10	0.14	
	KBT-1585	300	1	11.9	13.1	12.1	8.9	8.9	0.80	0.70	0.81	0.82	152	147	151	150	150	4.3	4.4	4.8	4.3		
			2	13.3	17.0	15.1	11.7	11.7	0.82	0.66	0.83	0.86	149	151	153	148	148	4.5	4.7	5.0	4.4		
			3	12.0	13.4	11.2	11.3	11.3	0.82	0.81	0.91	0.82	147	151	147	149	149	4.3	4.9	4.7	4.7		
			4	12.7	15.4	12.2	12.2	12.2	0.71	0.76	0.83	0.80	150	151	146	146	146	4.2	4.3	4.1	4.3		
			Mean	12.5	14.7	12.6	11.0	11.0	0.79*	0.73	0.84	0.82*	150	150	149	148	148	4.3	4.6	4.6	4.4		
			S.D.	0.66	1.83	1.69	1.46	1.46	0.053	0.066	0.044	0.025	0.025	2.1	2.0	3.3	1.7	1.7	0.13	0.28	0.39	0.19	
			1	19.7	16.8	16.6	17.3	17.3	0.95	0.89	0.93	0.80	0.80	150	151	148	153	153	4.7	4.5	4.3	4.4	
			2	18.1	14.6	14.2	12.3	12.3	0.80	0.64	0.77	0.80	0.80	148	151	153	146	146	4.7	4.5	4.8	4.6	
			3	19.4	17.0	14.3	11.3	11.3	0.74	0.81	0.87	0.82	0.82	149	149	149	153	153	4.3	4.5	4.1	4.3	
			4	12.0	12.3	10.9	13.4	13.4	0.76	0.74	0.75	0.80	0.80	147	150	151	155	155	4.4	4.3	4.4	4.6	
			Mean	17.3	15.2	14.0	13.6	13.6	0.81	0.77	0.83	0.80*	0.80*	149	150	150	152	152	4.5	4.4	4.4	4.5	
			S.D.	3.60	2.20	2.35	2.63	2.63	0.095	0.106	0.085	0.010	0.010	1.3	1.0	2.2	3.9	3.9	0.21	0.10	0.29	0.15	

Significantly different from control; *P < 0.05

Table 17 Biochemical findings in the plasma of dogs given KBT-1585 orally for 3 months

Sex	Compound	Dose (mg/kg)	No.	Cl (mEq/l)				Ca (mg/dl)				P (mg/dl)			
				Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M
M	Control	0	1	110	113	114	112	9.5	10.5	10.5	10.4	5.3	4.9	5.1	4.8
			2	116	113	111	117	10.5	10.7	10.4	9.9	4.8	5.3	5.3	4.1
			3	109	108	109	114	11.0	10.8	10.9	10.2	4.8	4.5	4.8	4.0
			4	114	113	110	110	9.6	10.0	9.7	9.7	5.4	4.6	4.5	3.7
			Mean	112	112	111	113	10.1	10.5	10.4	10.0	5.1	4.8	4.9	4.1
		S.D.	3.3	2.5	2.2	3.0	0.72	0.36	0.50	0.31	0.32	0.36	0.35	0.47	
		KBT-1585	1	109	114	113	113	10.7	11.6	10.5	10.2	4.9	4.4	5.2	4.2
			2	112	112	112	109	9.6	10.3	10.4	10.1	5.4	3.6	4.9	4.3
			3	109	110	107	108	9.7	10.1	10.8	10.0	4.4	4.0	4.5	3.6
			4	114	111	114	114	9.8	10.0	10.1	9.7	4.9	4.4	4.2	3.7
Mean	111		112	112	111	9.9	10.5	10.4	10.0	4.9	4.1*	4.7	3.9		
S.D.	2.4	1.7	3.1	2.9	0.51	0.74	0.29	0.22	0.41	0.38	0.44	0.35			
	300	1	111	110	114	113	10.3	10.5	10.0	9.4	5.1	3.8	4.4	3.4	
		2	108	112	113	112	10.1	10.0	10.9	9.6	4.8	4.1	4.5	3.6	
		3	111	110	112	110	10.1	10.1	10.5	9.8	5.8	4.8	5.1	4.3	
		4	114	110	111	114	10.1	10.2	9.9	9.5	5.6	4.2	4.2	3.7	
		Mean	111	111	113	112	10.1	10.2	10.3	9.6*	5.3	4.2	4.5	3.8	
	S.D.	2.4	1.0	1.3	1.7	0.10	0.22	0.46	0.17	0.46	0.42	0.39	0.39		
	900	1	112	112	113	113	9.9	9.1	9.6	9.6	4.5	4.2	4.2	3.4	
		2	110	109	115	116	9.5	10.3	10.8	9.8	5.0	4.6	6.3	4.5	
		3	110	114	110	111	10.4	9.8	9.8	9.8	5.1	4.3	4.0	3.9	
		4	109	106	109	114	9.8	10.1	10.4	9.5	5.5	4.3	5.1	3.7	
Mean		110	110	112	114	9.9	9.8	10.1	9.7	5.0	4.3	4.9	3.9		
S.D.	1.3	3.5	2.8	2.1	0.37	0.53	0.55	0.15	0.41	0.17	1.05	0.46			

*Significantly different from control; *P < 0.05

Table 18 Biochemical findings in the plasma of dogs given KBT-1585 orally for 3 months

Sex	Compound	Dose (mg/kg)	No.	Cl (mEq/l)				Ca (mg/dl)				P (mg/dl)			
				Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M	Pre	2W	1M	3M
F	Control	0	1	113	114	111	111	10.2	9.7	10.7	9.6	3.7	3.0	3.4	2.8
			2	116	113	113	110	9.8	11.0	10.8	10.6	5.9	4.7	4.2	4.3
			3	110	112	114	112	9.9	9.8	10.5	9.4	4.4	3.6	4.2	4.1
			4	109	115	110	109	10.0	10.4	10.6	9.9	4.7	4.0	4.4	3.9
			Mean	112	114	112	111	10.0	10.2	10.6	9.9	4.7	3.8	4.0	3.8
			S.D.	3.2	1.3	1.8	1.3	0.17	0.60	0.13	0.53	0.92	0.71	0.44	0.67
	KBT-1585	100	1	112	114	116	115	10.1	9.7	10.9	10.3	4.6	4.9	4.8	4.6
			2	110	111	113	115	10.2	10.4	10.7	10.3	4.3	3.2	3.5	4.2
			3	111	109	112	113	9.9	11.3	11.1	10.2	4.1	3.9	3.9	4.2
			4	112	111	108	114	11.6	10.2	11.2	10.4	4.9	4.5	5.0	4.0
			Mean	111	111	112	114**	10.4	10.4	11.0*	10.3	4.5	4.1	4.3	4.3
			S.D.	1.0	2.1	3.3	1.0	0.78	0.67	0.22	0.08	0.35	0.74	0.72	0.25
KBT-1585	300	1	111	114	116	114	10.1	9.8	10.1	10.2	4.2	4.3	4.3	4.2	
		2	115	113	114	113	9.8	10.1	10.6	10.0	4.5	4.4	4.9	5.1	
		3	110	105	113	114	11.3	9.5	10.1	9.5	4.2	3.8	4.3	3.2	
		4	113	114	109	116	9.8	11.4	11.4	10.0	5.3	4.4	5.6	4.2	
		Mean	112	112	113	114**	10.2	10.2	10.5	9.9	4.5	4.2	4.8	4.2	
		S.D.	2.2	4.4	2.9	1.3	0.71	0.84	0.61	0.30	0.52	0.29	0.62	0.78	
KBT-1585	900	1	111	110	111	113	10.3	9.8	10.5	9.6	4.0	3.9	4.3	3.7	
		2	114	109	110	114	10.5	10.2	11.0	9.9	5.2	4.2	5.4	4.3	
		3	112	115	113	113	9.7	10.9	10.8	9.4	4.7	4.1	4.0	3.1	
		4	114	113	112	110	10.5	9.6	9.7	9.5	3.7	3.3	3.2	3.4	
		Mean	113	112	112	113	10.2	10.1	10.5	9.6	4.4	3.9	4.2	3.6	
		S.D.	1.5	2.8	1.3	1.7	0.38	0.57	0.57	0.22	0.68	0.40	0.91	0.51	

Significantly different from control; *P < 0.05, **P < 0.01

Table 19 Urinary findings of dogs given KBT-1585 orally for 3 months

Period	Sex	Compound	Findings		n	pH					Protein (mg/dl)			Glucose (g/dl)		Ketone		Bilirubin		Occult blood			Urobilinogen (E.U./dl)							
			Dose (mg/kg)			5	6	7	8	9	neg.	30	100	>300	neg.	trace	neg.	+	neg.	+	neg.	+	neg.	+	0.1	1.0	4.0			
Pre 2 W	M	Control	0	4	2	2	0	0	0	2	2	0	2	2	0	0	4	4	0	4	0	4	0	4	0	4	0	0		
				4	1	0	3	0	0	0	1	2	0	0	4	0	0	4	4	0	4	0	4	0	4	0	4	0	0	
		4	300	2	1	1	0	0	0	2	2	0	2	2	0	0	4	4	0	4	0	4	0	4	0	4	0	0		
		4	900	4	0	3	0	1	0	1	2	0	1	2	0	1	4	4	0	4	3	1	3	0	1	4	0	0		
	F	Control	0	4	1	1	2	0	0	2	1	1	0	2	1	0	4	4	0	4	3	1	4	0	4	0	4	0	0	
				4	100	4	1	0	2	1	0	3	1	0	0	4	0	0	4	0	4	0	4	0	2	2	0	4	0	0
		4	300	4	1	2	0	1	0	3	0	0	1	4	0	0	4	0	4	3	1	3	0	1	4	0	0	0		
		4	900	4	1	0	1	0	1	2	1	0	2	1	0	2	1	4	4	0	2	2	3	1	0	4	0	0		
	2 W	M	Control	0	4	1	0	0	2	1	1	2	0	1	2	0	4	4	0	4	4	0	4	0	3	0	1	4	0	0
					4	100	4	3	0	1	0	2	1	1	0	4	0	0	4	0	4	0	4	0	4	0	4	0	0	0
			4	300	4	4	0	0	0	0	0*	3	1	0	4	0	0	4	0	4	4	0	4	0	4	0	4	0	0	0
			4	900	4	3	1	0	0	0	2	2	0	0	4	0	0	4	0	4	3	1	3	1	0	4	0	4	0	0
F		Control	0	4	0	1	1	1	1	1	1	2	1	1	2	1	4	4	0	4	4	0	4	0	3	0	1	4	0	0
				4	100	4	0	1	2	1	0	3	0	0	1	4	0	0	4	0	4	0	4	0	1	1	2	4	0	0
		4	300	4	3	0	1	0	0*	4	0	0	0*	4	0	0	4	0	4	4	0	4	0	4	0	4	0	0	0	
		4	900	4	1	2	0	0	0	1	2	1	0	4	0	1	1	4	4	0	4	3	1	0	4	0	4	0	0	

Significantly different from control; *P < 0.05

Table 20 Urinary findings of dogs given KBT-1585 orally for 3 months

Period	Sex	Compound	Findings		pH						Protein (mg/dl)		Glucose (g/dl)		Ketone		Bilirubin		Occult blood		Urobilinogen (E.U./dl)					
			Dose (mg/kg)	n	5	6	7	8	9	neg.	30	100	>300	neg.	trace	neg.	+	neg.	+	+	+	0.1	1.0	4.0		
1 M	M	Control	0	4	0	0	3	1	0	0	1	0	3	0	4	0	4	0	2	2	0	0	4	0	0	
		KBT-1585	100	4	2	0	1	1	0	0	1	0	2	1	4	0	4	0	4	0	0	0	4	0	0	
			300	4	0	1	1	2	0	0	0	1	2	1	4	0	4	0	2	2	0	0	4	0	0	0
			900	4	1	2	1	0	0*	1	1	1	1	4	0	4	0	4	0	2	2	0	0	4	0	0
	F	Control	0	4	0	0	2	1	1	1	3	0	1	0	4	0	4	0	4	0	0	1	0	4	0	0
		KBT-1585	100	4	1	1	0	1	1	1	2	1	0	1	4	0	4	0	4	0	2	2	0	4	0	0
			300	4	4	0	0	0	0	0*	3	1	0	0	4	0	4	0	4	0	4	0	0	4	0	0
			900	4	0	3	1	0	0*	2	1	1	0	4	0	4	0	4	0	2	2	0	1	4	0	0
3 M	M	Control	0	4	0	0	2	2	0	0	1	2	0	4	0	4	0	3	1	0	0	4	0	0	0	
		KBT-1585	100	4	0	0	3	1	0	0	0	2	2	0	4	0	4	0	4	0	0	4	0	0	0	
			300	4	0	1	1	2	0	0	0	2	2	0	4	0	4	0	2	2	0	4	0	0	0	0
			900	4	0	3	1	0	0*	0	1	3	0	4	0	4	0	4	0	1	3	0	4	0	0	0
	F	Control	0	4	2	0	0	1	1	1	1	2	1	0	4	0	4	0	4	0	0	3	1	0	4	0
		KBT-1585	100	4	2	2	0	0	0	0	3	1	0	0	4	0	4	0	4	0	3	1	0	4	0	0
			300	4	1	3	0	0	0	0	3	1	0	0	4	0	4	0	4	0	4	0	4	0	0	0
			900	4	1	3	0	0	0	0	2	1	0	1	4	0	4	0	2	2	2	2	0	3	0	1

Significantly different from control; *P < 0.05

Table 25 Final body weights and organ weights of dogs given KBT-1585 orally for 3 months

Sex	Compound	Dose (mg/kg)	No.	Body weight (kg)	Brain (g)	Hypo-physis (mg)	Thyroid (mg)	Heart (g)	Lung (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Kidney		Adrenal gl.		Testis		Prostate (mg)
												R (g)	L (g)	R (mg)	L (mg)	R (mg)	L (mg)	
M	Control	0	1	8.4	78.3	160	790	69.9	63.9	331	16.2	20.6	21.5	560	290	4670	4590	3380
			2	12.0	82.0	70	970	92.3	89.5	344	42.0	35.1	34.0	650	770	11510	11350	11370
			3	10.0	77.8	46	494	67.5	67.2	281	22.8	18.7	19.0	478	501	5045	5199	5917
			4	14.0	74.7	63	927	83.3	69.5	349	39.1	23.4	25.8	556	533	8622	7577	6420
			Mean	11.1	78.2	85	795	78.3	72.5	326	30.0	24.4	25.1	561	524	7462	7179	6772
			S.D.	2.43	2.99	51.2	215.0	11.66	11.55	31.1	12.50	7.36	6.58	70.3	196.5	3233.6	3064.8	3341.8
			1	13.0	73.9	30	1010	90.1	69.9	315	32.8	25.8	25.5	530	660	7530	8310	9690
			2	13.0	79.1	74	916	102.7	82.0	401	35.3	26.7	24.7	515	603	7925	7789	10077
			3	13.0	78.1	75	776	72.4	65.7	292	26.8	27.1	28.3	475	540	7274	7552	8399
			4	10.8	77.8	53	525	98.1	78.1	343	31.9	22.3	23.5	582	615	6590	6807	1711
			Mean	12.4	77.2	58	807	90.8	73.9	338	31.7	25.5	25.5	526	605	7330	7615	7469
			S.D.	1.10	2.29	21.2	211.0	13.34	7.45	47.0	3.57	2.19	2.04	44.2	49.5	561.2	624.5	3905.3
1	12.2	75.8	61	707	81.9	79.5	311	27.7	29.4	30.2	614	534	7421	7665	9203			
2	9.0	67.6	50	521	84.8	67.9	285	28.3	20.1	21.1	500	520	6014	6336	4940			
3	14.0	71.5	74	1538	101.6	98.0	402	44.7	37.1	38.7	894	870	11112	11646	5956			
4	13.8	74.9	61	898	103.2	98.6	310	32.3	28.8	28.8	548	573	5928	6178	8299			
Mean	12.2	72.4	62	916	92.9	86.0	327	33.3	28.8	29.7	639	624	7619	7956	7100			
S.D.	2.31	3.73	9.8	442.3	11.08	14.97	51.4	7.90	6.95	7.21	176.3	165.4	2427.3	2548.6	1986.2			
1	11.0	81.2	60	680	98.8	84.0	320	29.2	25.8	28.1	1020	1020	5890	6220	6110			
2	9.6	72.2	61	607	67.8	60.8	264	25.9	21.1	20.1	527	560	4281	4032	4458			
3	10.2	79.4	48	389	74.8	68.5	357	33.7	24.8	27.5	688	629	5854	6075	4090			
4	11.5	74.8	57	649	79.4	71.1	381	29.5	31.6	31.0	489	537	6988	6627	7942			
Mean	10.6	76.9	57	581	80.2	71.1	331	29.6	25.8	26.7	681	687	5753	5739	5650			
S.D.	0.84	4.13	5.9	131.6	13.29	9.65	50.9	3.20	4.35	4.64	241.9	225.7	1113.7	1161.4	1762.5			

No significantly different from control

Table 26 Final body weights and organ weights of dogs given KBT-1585 orally for 3 months

Sex	Compound	Dose (mg/kg)	No.	Body weight (kg)	Brain (g)	Hypo-physis (mg)	Thyroid (mg)	Heart (g)	Lung (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Kidney		Adrenal gl.		Ovary		Uterus (mg)
												R (g)	L (g)	R (mg)	L (mg)	R (mg)	L (mg)	
F	Control	0	1	11.0	85.7	99	815	79.7	87.8	278	22.2	24.4	24.1	747	716	503	543	4798
			2	8.8	74.7	74	475	53.8	56.8	280	19.4	18.4	17.6	422	483	478	800	15171
			3	9.8	73.9	34	529	70.1	66.7	208	24.2	16.1	16.1	480	531	326	374	6455
			4	10.0	70.6	51	1003	61.6	70.2	304	24.3	20.1	21.8	544	475	617	1520	17879
			Mean	9.9	76.2	65	706	66.3	70.4	268	22.5	19.8	19.9	548	551	481	809	11076
			S.D.	0.90	6.56	28.2	248.2	11.14	12.93	41.4	2.30	3.51	3.70	141.6	112.6	119.7	505.2	6424.3
			1	10.2	75.3	39	738	63.4	65.1	265	24.2	21.9	21.7	525	510	502	734	24114
			2	10.6	80.7	62	766	61.1	72.7	396	27.4	21.2	20.5	818	667	501	1022	16148
			3	9.8	72.8	51	786	64.1	65.6	301	27.3	18.5	21.4	565	525	673	935	19833
			4	10.0	74.1	82	638	79.5	59.0	316	31.1	22.1	21.4	536	596	742	922	9081
			Mean	10.1	75.7	59	732	67.0	65.6	320	27.5*	20.9	21.2	611	575	605	903	17294
			S.D.	0.34	3.47	18.3	65.7	8.42	5.60	55.3	2.82	1.66	0.52	139.0	72.2	122.2	121.3	6369.9
1	10.2	71.4	36	976	71.8	63.3	270	35.0	22.3	22.6	642	635	926	815	22957			
2	9.5	76.4	48	561	63.8	65.3	313	32.6	19.9	21.7	519	490	521	605	19962			
3	11.5	80.7	75	495	78.8	83.5	288	43.1	22.9	21.7	687	824	437	730	6878			
4	9.2	72.1	35	571	58.8	55.3	268	23.0	17.5	17.2	545	497	429	325	2582			
Mean	10.1	75.1	49	651	68.3	66.8	285	33.4*	20.6	20.8	598	612	578	619	13095			
S.D.	1.02	4.31	18.6	219.4	8.81	11.91	20.9	8.28	2.47	2.44	79.4	156.6	235.5	214.0	9892.6			
1	9.4	65.9	59	1219	74.9	66.0	236	28.7	20.4	20.3	796	833	323	328	2655			
2	9.8	78.2	73	474	77.1	68.4	305	38.0	23.0	23.7	605	572	1122	638	3308			
3	9.2	83.2	61	502	66.9	58.7	257	29.1	18.9	18.7	558	489	364	400	3110			
4	10.0	69.2	55	536	66.2	61.0	315	32.5	22.1	21.8	634	681	462	520	6029			
Mean	9.6	74.1	62	683	71.3	63.5	278	32.1**	21.1	21.1	648	644	568	472	3776			
S.D.	0.37	7.98	7.7	358.4	5.54	4.46	37.9	4.30	1.82	2.13	103.4	148.7	374.1	136.4	1527.0			

Significantly different from control; *P < 0.05, **P < 0.01

Table 27 Final body weights and relative organ weights (organ weight/kg body weight) of dogs given KBT-1585 orally for 3 months

Sex	Compound	Dose (mg/kg)	No.	Body weight (kg)	Brain (g)	Hypo-physis (mg)	Thyroid (mg)	Heart (g)	Lung (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Kidney		Adrenal gl.		Testis		Prostate (mg)	
												R (g)	L (g)	R (mg)	L (mg)	R (mg)	L (mg)		
M	Control	0	1	8.4	9.32	19.05	94.0	8.32	7.61	39.4	1.93	2.45	2.56	66.7	34.5	556	546	402	
			2	12.0	6.83	5.83	80.8	7.69	7.46	28.7	3.50	2.93	2.83	2.83	54.2	64.2	959	946	948
			3	10.0	7.78	4.60	49.4	6.75	6.72	28.1	2.28	1.87	1.90	1.87	47.8	50.1	505	520	592
			4	14.0	5.34	4.50	66.2	5.95	4.96	24.9	2.79	1.67	1.84	1.67	39.7	38.1	616	541	459
			Mean	11.1	7.32	8.50	72.6	7.18	6.69	30.3	2.63	2.23	2.28	2.23	52.1	46.7	659	638	600
			S.D.	2.43	1.672	7.061	19.21	1.043	1.213	6.30	0.683	0.570	0.490	0.570	11.38	13.41	205.3	205.3	244.9
			1	13.0	5.68	2.31	77.7	6.93	5.38	24.2	2.52	1.98	1.96	1.98	40.8	50.8	579	639	745
			2	13.0	6.08	5.69	70.5	7.90	6.31	30.8	2.72	2.05	1.90	2.05	39.6	46.4	610	599	775
			3	13.0	6.01	5.77	59.7	5.57	5.05	22.5	2.06	2.08	2.18	2.08	36.5	41.5	560	581	646
			4	10.8	7.20	4.91	48.6	9.08	7.23	31.8	2.95	2.06	2.18	2.06	53.9	56.9	610	630	158
Mean	12.4	6.25	4.67	64.1	7.37	5.99	27.3	2.56	2.05	2.05	2.05	42.7	48.9	590	612	581			
S.D.	1.10	0.662	1.622	12.71	1.489	0.982	4.67	0.378	0.043	0.144	0.043	7.67	6.55	24.7	27.1	287.2			
	KBT-1585	300	1	12.2	6.21	5.00	58.0	6.71	6.52	25.5	2.27	2.41	2.48	50.3	43.8	608	628	754	
			2	9.0	7.51	5.56	57.9	9.42	7.54	31.7	3.14	2.23	2.34	55.6	57.8	668	704	549	
			3	14.0	5.11	5.29	109.9	7.26	7.00	28.7	3.19	2.65	2.76	2.65	63.9	62.1	794	832	425
			4	13.8	5.43	4.42	65.1	7.48	7.14	22.5	2.34	2.09	2.09	39.7	41.5	430	448	601	
			Mean	12.2	6.06	5.07	72.7	7.72	7.05	27.1	2.74	2.35	2.42	2.35	52.4	51.3	625	653	583
			S.D.	2.31	1.070	0.486	25.01	1.181	0.425	3.98	0.500	0.242	0.282	0.242	10.11	10.20	151.4	160.6	136.2
			1	11.0	7.38	5.45	61.8	8.98	7.64	29.1	2.65	2.35	2.55	2.35	92.7	92.7	535	565	555
			2	9.6	7.52	6.35	63.2	7.06	6.33	27.5	2.70	2.20	2.09	2.20	54.9	58.3	446	420	464
			3	10.2	7.78	4.71	38.1	7.33	6.72	35.0	3.30	2.43	2.70	2.43	67.5	61.7	574	596	401
			4	11.5	6.50	4.96	56.4	6.90	6.18	33.1	2.57	2.75	2.70	2.75	42.5	46.7	608	576	691
Mean	10.6	7.30	5.37	54.9	7.57	6.72	31.2	2.81	2.43	2.51	2.43	64.4	64.9	541	539	528			
S.D.	0.84	0.555	0.728	11.56	0.957	0.653	3.48	0.337	0.232	0.285	0.232	21.45	19.06	69.7	80.5	125.7			

No significantly different from control

Table 28 Final body weights and relative organ weights (organ weight/1kg body weight) of dogs given KBT-1585 orally for 3 months

Sex	Compound	Dose (mg/kg)	No.	Body weight (kg)	Brain (g)	Hypo-physis (mg)	Thyroid (mg)	Heart (g)	Lung (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Kidney		Adrenal gl.		Ovary		Uterus (mg)	
												R (g)	L (g)	R (mg)	L (mg)	R (mg)	L (mg)		
F	Control	0	1	11.0	7.79	9.00	74.1	7.25	7.98	25.3	2.02	2.22	2.19	67.9	65.1	45.7	49.4	436	
			2	8.8	8.49	8.41	54.0	6.11	6.45	31.8	2.20	2.09	2.00	48.0	54.9	54.3	90.9	1724	
			3	9.8	7.54	3.47	54.0	7.15	6.81	21.2	2.47	1.64	1.64	49.0	54.2	33.3	38.2	659	
			4	10.0	7.06	5.10	100.3	6.16	7.02	30.4	2.01	2.18	2.01	54.4	47.5	61.7	152.0	1788	
			Mean	9.9	7.72	6.49	70.6	6.67	7.07	27.2	2.28	1.99	2.00	54.8	55.4	48.8	82.6	1152	
			S.D.	0.90	0.595	2.648	21.96	0.615	0.654	4.86	0.210	0.247	0.256	9.18	7.26	12.21	51.53	704.1	
	KBT-1585	300	100	1	10.2	7.38	3.82	72.4	6.22	6.38	26.0	2.37	2.15	2.13	51.5	50.0	49.2	72.0	2364
				2	10.6	7.61	5.85	72.3	5.76	6.86	37.4	2.58	2.00	1.93	77.2	62.9	47.3	96.4	1523
				3	9.8	7.43	5.20	80.2	6.54	6.69	30.7	2.79	1.89	2.18	57.7	53.6	68.7	95.4	2024
				4	10.0	7.41	8.20	63.8	7.95	5.90	31.6	3.11	2.21	2.14	53.6	59.6	74.2	92.2	908
				Mean	10.1	7.46	5.77	72.2	6.62	6.46	31.4	2.71	2.06	2.10	60.0	56.5	59.8	89.0	1705
				S.D.	0.34	0.105	1.828	6.70	0.944	0.422	4.67	0.314	0.145	0.111	11.75	5.82	13.60	11.50	633.5
KBT-1585	900	300	1	10.2	7.00	3.53	95.7	7.04	6.21	26.5	3.43	2.19	2.22	62.9	62.3	90.8	79.9	2251	
			2	9.5	8.04	5.05	59.1	6.72	6.87	32.9	3.43	2.09	2.28	54.6	51.6	54.8	63.7	2101	
			3	11.5	7.02	6.52	43.0	6.85	7.26	25.0	3.75	1.99	1.89	59.7	71.7	38.0	63.5	598	
			4	9.2	7.84	3.80	62.1	6.39	6.01	29.1	2.50	1.90	1.87	59.2	54.0	46.6	35.3	281	
			Mean	10.1	7.47	4.73	65.0	6.75	6.59	28.4	3.28*	2.04	2.06	59.1	59.9	57.6	60.6	1303	
			S.D.	1.02	0.544	1.368	22.12	0.273	0.581	3.47	0.539	0.123	0.217	3.42	9.08	23.19	18.52	1012.8	
KBT-1585	900	900	1	9.4	7.01	6.28	129.7	7.97	7.02	25.1	3.05	2.17	2.16	84.7	88.6	34.4	34.9	282	
			2	9.8	7.98	7.45	48.4	7.87	6.98	31.1	3.88	2.35	2.42	61.7	58.4	114.5	65.1	338	
			3	9.2	9.04	6.63	54.6	7.27	6.38	27.9	3.16	2.05	2.03	60.7	53.2	39.6	43.5	338	
			4	10.0	6.92	5.50	53.6	6.62	6.10	31.5	3.25	2.21	2.18	63.4	68.1	46.2	52.0	603	
			Mean	9.6	7.74	6.46	71.6	7.43	6.62	28.9	3.34**	2.20	2.20	67.6	67.1	58.7	48.9	390	
			S.D.	0.37	0.993	0.809	38.85	0.622	0.454	3.00	0.370	0.121	0.161	11.43	15.65	37.54	12.88	144.2	

Significantly different from control; *P < 0.05, **P < 0.01

Table 29 Gross findings of dogs given KBT-1585 orally for 3 months

Organ	Findings	Sex Dose (mg/kg) No. of dog		Male				Female			
		0	4	100	300	900	0	100	300	900	
				4	4	4		4	4	4	
Brain	Hydrocephalus	0	0	0	0	1	0	1	0	0	
Pituitary	Cyst	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
Eye	Conjunctivitis	0	3	4	4	1	2	2	2	1	
Stomach	Congestion	0	0	3	3	0	1	1	1	2	
	Petechia	0	1	1	1	2	1	0	2	2	
	Erosion	0	0	0	0	1	0	0	0	2	
	Whitening of mucous	0	0	0	2	2	0	0	2	3	
Small intestine	Congestion	0	1	2	2	2	1	1	3	3	
Liver	Congestion	0	0	0	2	0	0	0	0	0	
	Hematoma	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	Diaphragmatic hernia	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Kidney	Congestion	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	Scar lesion	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
Spleen	Anesthetic congestion	1	2	0	0	0	0	0	0	0	
Urinary bladder	Petechia	0	0	0	0	1	1	0	0	0	
Prostate	Atrophy	0	1	0	0	0	—	—	—	—	
Posthite	Suppurative posthitis	2	2	1	1	1	—	—	—	—	
Ovary	Development of corpus luteum	—	—	—	—	—	0	2	0	0	
Mammary gland	Hyperplasia	0	0	0	0	0	2	3	3	1	

Table 30 Microscopic findings of male dogs given KBT-1585 orally for 3 months

Organ	Compound Dose (mg/kg) Grade sign	Control 0 (n=4)				KBT-1585 100 (n=4)				KBT-1585 300 (n=4)				KBT-1585 900 (n=4)			
		-	+	#	##	-	+	#	##	-	+	#	##	-	+	#	##
		Brain															
Dilatation of cerebral ventricle		4	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	3	1	0	0
Pituitary		4	0	0	0	3	1	0	0	3	1	0	0	2	2	0	0
Remnant of Rathke's pouch		4	0	0	0	3	1	0	0	3	1	0	0	2	2	0	0
Salivary gland		4	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0	2	2	0	0
Atrophy of serous gland						(n=3)											
Lung		3	1	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0
Congestion		4	0	0	0	4	0	0	0	3	1	0	0	4	0	0	0
Focal squamous cell metaplasia		4	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0
Foam cell aggregation		4	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0
Liver		3	1	0	0	3	1	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0
Congestion		4	0	0	0	2	2	0	0	4	0	0	0	3	1	0	0
Cell infiltration		4	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	3	1	0	0
Focal necrosis		4	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	3	1	0	0
Stomach		4	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	3	1	0	0
Cell infiltration		4	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	3	0	1	0
Erosion		4	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	3	1	0	0
Kidney		4	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	3	1	0	0
Interstitial nephritis		4	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	3	1	0	0
Degeneration of tubular epithelium		4	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	2	2	0	0
Spleen		3	1	0	0	4	0	0	0	3	1	0	0	2	2	0	0
Congestion																	
Prostate		3	1	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	3	1	0	0
Cell infiltration																	
Adrenal gland		4	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	3	1	0	0
Swelling of zona fasciculata																	

-- : No lesion, + : Slight, # : Moderate, ## : Remarkable

Table 31 Microscopic findings of female dogs given KBT-1585 orally for 3 months

Organ	Findings	Control 0 (n=4)				KBT-1585 100 (n=4)				KBT-1585 300 (n=4)				KBT-1585 900 (n=4)			
		-	+	#	##	-	+	#	##	-	+	#	##	-	+	#	##
		Pituitary Remnant of Rathke's pouch Salivary gland Atrophy of serous gland Lung Congestion Focal squamous cell metaplasia Foam cell aggregation Liver Congestion Cell infiltration Focal necrosis Stomach Cell infiltration Erosion Kidney Calcification Spleen Congestion Ovary Development of corpus luteum Uterus Hyperplasia of uterine glands Mammary gland Proliferation															
4	0	0	0	3	1	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	0	
2	1	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	0	
4	0	0	0	3	1	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	0	
3	1	0	0	4	0	0	0	3	1	0	0	4	0	0	0	0	
4	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	3	1	0	0	0	
4	0	0	0	3	1	0	0	3	1	0	0	4	0	0	0	0	
3	1	0	0	3	1	0	0	4	0	0	0	3	1	0	0	0	
4	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	2	2	0	0	0	
4	0	0	0	3	1	0	0	3	2	0	0	3	1	0	0	0	
4	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	0	
4	0	0	0	4	0	0	0	4	3	1	0	4	0	0	0	0	
4	0	0	0	4	0	0	0	4	3	1	0	3	1	0	0	0	
1	2	1	0	0	1	3	0	0	0	0	4	3	1	0	0	0	
2	1	1	0	1	1	2	0	0	3	1	1	2	2	0	0	0	
3	0	1	0	0	1	3	0	0	1	0	3	0	4	0	0	0	

- : No lesion, + : Slight, # : Moderate, ## : Remarkable

此の有意な上昇が雌でみられた。さらに雄では投与前値に比べ A/G 比の軽微な上昇傾向が 900 mg/kg 投与群で観察された。その他雌の 300 mg/kg 以上の投与群でクレアチニン値の低下、雄でアルブミン値の低下が認められた以外には各項目とも薬物の影響と考えられる変化は認められなかった。

3) 尿検査所見

尿検査の成績を Table 19～24 に示した。pH の低下が投与 2 週目より主として高用量群に観察された。その他投与前の検査を含む試験期間中の 4 回の検査を通じて、ビリルビン・潜血・タンパクが各群とも雌雄に散発的に陽性化したが、一定した傾向はみられなかった。また投与期間を通じ、尿糖、ケトン体には変動は認められなかった。尿沈査においては雄で投与 2 週目より高用量群で尿円柱の増加が認められたが、雌では著しい変化は観察されなかった。

4) 眼科検査所見

投与前より瞬膜腺の肥大、軽度の瞳孔膜遺残などの異常が少数例に観察されたが、瞳孔反射、眼底所見、ERG などには異常はなかった。

5) 心電図検査所見

投与前値との比較で雌雄の 900 mg/kg 投与群の PR 間隔が軽度に延長したが生理的変動範囲にあった。

3. 病理学的検査所見

1) 臓器重量

得られた成績を Table 25～28 に示した。300 mg/kg 以上の投与群の雌で脾の実重量および体重比重量が有意な増加を示した以外、薬物の影響と考えられる変化は認められなかった。

2) 剖検所見

得られた成績を Table 29 に示した。胃粘膜の点状出血ならびに白色化、小腸の充血、膀胱粘膜の点状出血、肝における血腫ならびに横隔膜ヘルニアなどが認められた。これらの所見のうち膀胱粘膜ならびに胃粘膜の点状出血は対照群にもみられた所見であり、肝の血腫は雄の、肝の横隔膜ヘルニアは雌の 900 mg/kg 投与群の 1 例にのみに認められた所見であった。胃粘膜の白色化、小腸の充血は、薬物投与群に、特に 900 mg/kg 投与群では雌雄ともに胃粘膜の糜爛が観察された。その他の臓器組織には薬物に起因すると考えられる変化は認められなかった。

3) 病理組織学的所見

得られた成績を Table 30, 31 に示した。肺には対照群を含めて扁平上皮化生を伴った結節性病変が散見された。肝においては、剖検時血腫のみられた 900 mg/kg 投与群の雄の 1 例に細胞浸潤などの組織反応の極めて微弱

な小壊死巣が播種性にみられたが、それ以外の個体では肝細胞の肥大など著明な変化は認められなかった。電顕的には 900 mg/kg 投与群の雌雄にゴルジ装置の軽度な増生、さらに雌を中心にミトコンドリアの形態変化が観察されたが、大量の薬物投与に基づく非特異的な変化あるいは毒性学的に意義の少ない変化であると考えられた。腎では陳旧な間質性腎炎が雄の 900 mg/kg 投与群の 1 例に認められた。また雄の 900 mg/kg 投与群の 2 例に

Photo. 1 KBT-1585 900 mg/kg/day (Male)
Liver : No abnormal changes. (H-E stain, $\times 200$)

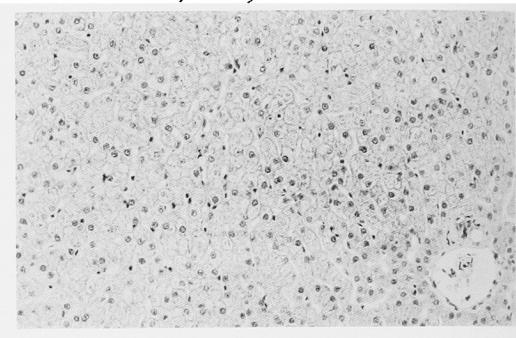


Photo. 2 KBT-1585 900mg/kg/day (Male)
Kidney : No abnormal changes. (H-E stain, $\times 100$)

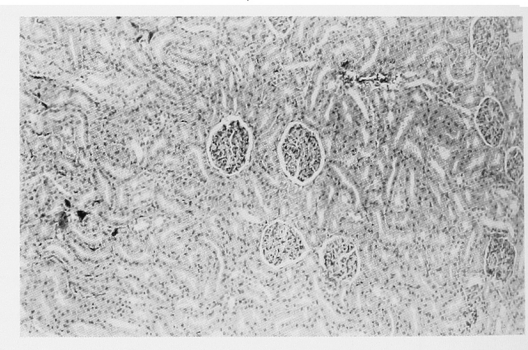


Photo. 3 KBT-1585 900mg/kg/day (Male)
Stomach : Erosion in glandular portion. (H-E stain, $\times 100$)

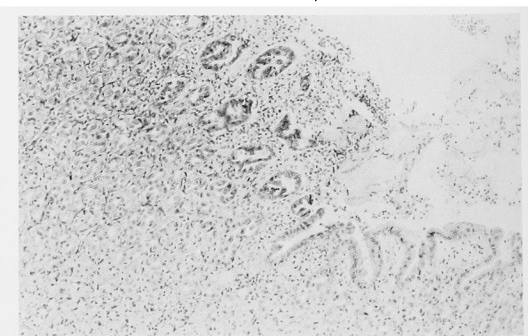
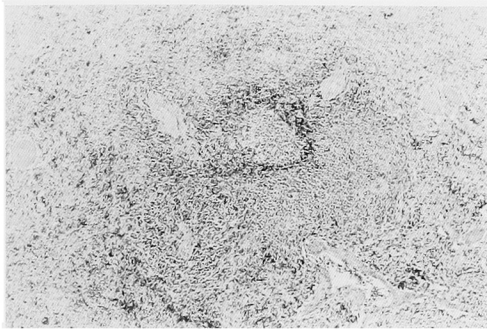


Photo. 4 KBT-1585 900 mg/kg/day (Female)
Spleen : No abnormal changes.
(H-E stain, ×100)



限局した尿管上皮の軽微な変性が観察されたのみで電顕的にも特記すべき変化は認められなかった。消化管においては薬物投与群に胃粘膜の主として好中球浸潤を伴った炎症性変化が散見された他、900 mg/kg 投与群の数例に糜爛性病変が観察されたが、いずれも粘膜表面に限局するもので潰瘍などの著しい病変は認められなかった。上記以外の臓器組織には、重量変化のみられた脾を含め特記すべき組織学的変化は認められなかった (Photo. 1~4)。

III. 考 察

1) 連続経口投与による毒性発現

ビーグル犬に KBT-1585 を3カ月間連続経口投与し亜急性毒性を検討した。本試験の成績で薬物の影響が疑われる変化として、嘔吐の発現、流涎、飲水量の増加、血漿タンパク質の減少、アルブミン値の減少、A/G 比の上昇、クレアチニン値の低下、尿の pH の低下、尿円柱の増加、脾重量の増加の他、胃粘膜における好中球浸潤、糜爛等の炎症性変化があげられる。

試験期間中、300 mg/kg および 900 mg/kg 投与群に投与1時間以内に投与薬物の嘔吐が観察されたが1週目以降その回数は減少した。ビーグル犬におけるこのような嘔吐の発現は、Talampicillin や Pivampicillin のような他の Ampicillin 系の薬物においても認められており^{3,4)}、その程度もこれらの報告とほぼ同様であった。300 mg/kg および 900 mg/kg 投与群で観察された流涎はラットの場合²⁾と同様に、投与期間を通じて投与時に散見されるもので、本薬物の特異な苦味に基づく反応と考えられた。この他、飲水量の増加が雄で 300 mg/kg 以上、雌で 900 mg/kg 投与群で認められたが、大量に負荷された薬物の尿中排泄亢進に伴う非特異的な反応と推察され薬物の毒性に関与している所見とは考えられない。

血液化学的検査においては総タンパク値の低下、A/G

比の上昇が認められた。本所見はラットにおける KBT-1585 の亜急性毒性試験²⁾ならびに同じ Ampicillin 系薬物の Bacampicillin のラット連続投与でも認められており⁵⁾、ともにこれらの変化は抗菌作用を有する薬物にみられる共通した所見であると考えられる。クレアチニン値の減少は軽微な変化であり糸球体、下垂体などには異常は認められなかったことから偶発的な変化と考えられる。

尿の pH の低下は体液の酸塩基平衡の変化を示唆する一般臨床所見を伴っていなかったことから、酸性薬物を投与した結果として通常観察される生理的变化と考えられる。尿円柱の増加が 900 mg/kg 投与群で認められたが、腎の病理組織に重篤な変化は観察されず毒性学的な意義が少ないものと考えられる。

臓器重量において観察された雌の脾重量の増加は、血液学的・組織学的にも異常を伴っていないことなどから、薬物の作用というよりむしろ偶発的な所見と推察できる。

病理学的検査において薬物投与群に胃粘膜の白色化が認められたが、組織学的にはほとんど変化がなく極く少数例に軽度な粘膜の炎症性変化としてとらえられた。この変化は粘膜表面に限局する極めて軽度なもので、投与量の増加に伴って増悪するものではなかったが高用量の数例に糜爛性病変が認められた他、小腸の充血が薬物投与群で散見されており、300 mg/kg 以上の投与群で嘔吐の発現がみられることなどから、薬物の消化管粘膜に対する刺激作用が示唆された。

2) 最大無作用量

KBT-1585 の連続投与において薬物の毒性と考えられるのは、投与群に散発的に認められた嘔吐と胃粘膜の炎症性変化であった。投与薬物の嘔吐は投与開始6日目より漸次減少し、投与後半にはほとんど認められなくなった。また嘔吐は 300 mg/kg ならびに 900 mg/kg 投与群に集中して観察された。

胃粘膜の炎症性変化は投与各群に認められたが、糜爛性の病変を伴っていたのは 900 mg/kg 投与群のみであった。

これらの結果より、KBT-1585 のビーグル犬における3カ月間経口投与時の最大無作用量は 100 mg/kg と推察される。

文 献

- 1) 荻野文雄, 海野 隆, 武部秀太郎, 平川公昭, 飯野哲夫, 能勢尚志, 青山卓夫: Lenampicillin hydrochloride (KBT-1585) のマウス, ラットおよびイヌにおける急性毒性試験. Chemotherapy 投稿中
- 2) 荻野文雄, 海野 隆, 武部秀太郎, 平川公昭, 飯野哲夫, 能勢尚志, 青山卓夫: Lenampicillin

- hydrochloride (KBT-1585) のラット経口投与による3カ月亜急性毒性試験。Chemotherapy 投稿中
- 3) 増田 裕, 鈴木善雄, 小此木丘: Pivampicillin の実験動物に対する毒性試験。Chemotherapy 22: 357~371, 1974
- 4) 鈴木 弘, 吉田俊夫, 三木寿雄, 佐渡卓朗: Talampicillin hydrochloride (TAPC) の毒性学的研究, 第4報 ビーグル犬における経口投与5週間毒性試験。感染症学雑誌 49: 746~759, 1975
- 5) 枝長正修, 北 敏郎, 奥田教隆, 堀添 宏: Bacampicillin hydrochloride の急性, 亜急性および慢性毒性試験。Chemotherapy 27: 17~29, 1979

3-MONTHS SUBACUTE TOXICITY STUDY OF LENAMPICILLIN HYDROCHLORIDE (KBT-1585) IN DOGS

KIMIYAKI HIRAKAWA, TAKASHI UNNO, FUMIO OGINO, HIDETARO TAKEBE,
TETSUO IINO and TAKASHI NOSE
Pharmaceuticals Research Center, Kanebo, Ltd.
TAKUO AOYAMA
Research Laboratories, Torii & Co., Ltd.

Subacute toxicity of lenampicillin hydrochloride (KBT-1585), a new ampicillin prodrug with excellent enteral absorbancy, was examined in dogs by oral administration at a daily dose of 100, 300 and 900 mg/kg for three consecutive months. The typical findings associated with the drug were vomiting, salivation, the increase of water intake and A/G ratio, the decrease of total protein and urinary pH, and the erosion of the gastric mucosa. Above toxic findings were substantially similar to those of the other ampicillin derivatives in the incidence and extent.

It was resulted that KBT-1585 might be low toxic antibiotic and its maximum oral non-toxic dosage in dogs was 100 mg/kg/day in this study.