

T-2588 のビーグル犬 6 カ月間経口投与慢性毒性試験

中川 重仁・柴田 哲夫・河村 泰仁・永井 章夫
 佐藤 盛・霜鳥 智也・吉田 一晴・米田 豊昭
 富山化学工業株式会社総合研究所

T-2588 のビーグル犬 6 カ月間経口投与慢性毒性試験を 50 mg/kg, 150 mg/kg, 400 mg/kg 投与群を設定して行ない、以下の結果を得た。

1) 試験期間中死亡例はなかった。T-2588 各投与群で、糞中に被験検体が排泄された。発育、摂餌量、摂水量、糞の潜血検査、尿検査、血液学的検査、直接抗グロブリン試験、眼科的検査結果には異常は認められなかった。

2) T-2588 の 150 mg/kg 投与群 3/8 例と 400 mg/kg 投与群 5/12 例で、投与 4 週以降一過性のトランスアミナーゼ上昇が認められた。これらのイヌの他の肝機能検査値、腎機能検査値や心電図に異常はなく、剖検時肉眼所見にも異常を認めなかった。

3) 組織学的検査では肝細胞壊死や心筋壊死などの障害像はみられなかったが、150 mg/kg 投与群と 400 mg/kg 投与群の一部のイヌで肝細胞内に硝子様の小体が認められた。この小体は電顕的にはミトコンドリアの膨化やクリステの変形として観察された。

4) 本試験における最大無作用量は 50 mg/kg であった。

新規経口セフェム系抗生物質である T-2588 のビーグル犬 6 カ月間経口投与慢性毒性試験を行なったので結果を報告する。本試験の投与は、1983 年 9 月 14 日～1984 年 3 月 20 日まで行ない、3 月 21 日～4 月 25 日までを回復期間とした。

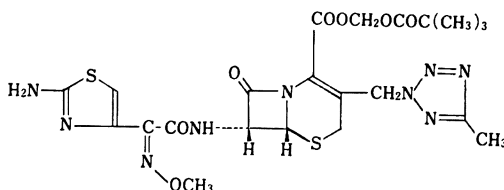
I. 実験材料および方法

1. 被験検体

T-2588 は Fig. 1 に示す化学構造と化学名を有し、水に溶けにくく、エーテルにわずかに可溶、メタノール、アセトン、酢酸エチルおよび塩化メチレンに可溶の白色ないし淡黄色の結晶性粉末で、味は苦い。この試験にはロット No. 580722, 580822, 580928, 581003, 581004 を使用した。

2. 使用動物

Fig. 1 Chemical structure and name of T-2588



pivaloyloxymethyl (+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl)methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

ビーグル犬 (CSK 由来) 40 頭 (雄 20 頭, 雌 20 頭) を 6 カ月齢で購入し、6 カ月間の予備飼育期間をおいた後、12 カ月齢で試験に使用した。投与開始時の体重は雄 8.3～11.1 kg, 雌 7.3～10.2 kg であった。イヌは室温 22±2°C, 湿度 50～70%, 6:00～18:00 人工照明に設定された飼育室で金属製ケージに個別に収容し、固型飼料 (日本クレア, CD-5) 1 日 200 g と水を自由に与えて飼育した。個体識別はケージラベルと耳介の入墨で行なった。

3. 投与方法と投与量

投与はカプセル (日本エランコ製ゼラチンカプセル No. 000) による強制経口投与とした。投与量は T-2588 のビーグル犬 3 カ月間経口投与亜急性毒性試験¹⁾の結果を参考に、最高用量を 400 mg/kg とし、以下 150 mg/kg 投与群, 50 mg/kg 投与群および対照群を設定した。対照群には空カプセルを投与した。イヌは Table 1 に示すように配分した。投与は 1 日 1 回 (午前中), 週 7 回, 6 カ月間にわたって行なった。回復試験用に配分した 8 頭 (雄 4 頭, 雌 4 頭) は 6 カ月間投与終了後、35 日間の休薬期間において検査を行なった。

4. 検査

試験期間中に以下の項目について検査を行なった。

1) 症状観察

毎日観察し、呼吸数, 脈拍数, 体温の測定は週 1 回行なった。

Table 1 Experimental design for the 6 months' oral chronic toxicity study of T-2588 in beagle dogs

Exp. group	Number of dogs (Dog number)			
	6 months' study		Recovery study	
	Male	Female	Male	Female
Control	4 (1, 2, 3, 4)	4 (7, 8, 9, 10)	2 (5, 6*)	2 (11, 12*)
T-2588 50mg/kg	4 (13, 14, 15, 16)	4 (17, 18, 19, 20)		
T-2588 150mg/kg	4 (21, 22, 23, 24)	4 (25, 26, 27, 28)		
T-2588 400mg/kg	4 (29, 31, 32, 33*)	4 (35, 36, 38, 39)	2 (30, 34*)	2 (37, 40*)

* : Collect electromicroscopic specimens

2) 体重測定

週1回、全例について測定した。

3) 摂餌量および摂水量の測定

週1回、全例について測定した。

4) 糞便の潜血反応検査 (投与前, 投与1カ月毎, 回復試験終了時)

排泄されていた糞の一部を朝9時に採取し、潜血検査用試薬 (ヘマテスト[®], マイルス三共) により潜血の有無を調べた。各検査時期とも2日間続けて実施した。

5) 尿検査 (投与前, 投与2カ月毎, 回復試験終了時)

採尿受け皿で採尿した17時間着尿で尿量, pH, 蛋白, 糖, ケトン体, 潜血, ビリルビン, ウロビリノーゲン (以上マルチスティックス[®], マイルス三共), 比重 (比重計), 尿沈渣検査を全例について実施した。

6) 血液学的検査 (投与前, 投与2カ月毎, 回復試験終了時)

前肢浅在静脈から採血し、全例について以下の検査を実施した。

赤血球数 (コールターカウンター)

白血球数 (コールターカウンター)

ヘマトクリット値 (毛細管遠心法)

ヘモグロビン濃度 (シアンメトヘモグロビン法)

網赤血球数 (プリリアントクレシブルブルーによる超生体染色)

血小板数 (Brecher-Cronkite 法)

白血球百分率 (May-Giemsa 染色)

赤血球抵抗 (Parpart 法)

プロトロンビン時間 (PT: Quick 1 段法)

活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT: プラテリンプラスアクティベーター, 三共)。

7) 血液化学検査 (投与前, 投与2カ月毎, 回復試験終了時)

前肢浅在静脈から採血して得た血清を使用し、全例について以下の検査を実施した。

GOT (Karmen 法, オートセラ[®] GOT, 第一化学)

GPT (Karmen 法, オートセラ[®] GPT, 第一化学)

アルカリ性ホスファターゼ, ALP (Bessey-Lowry 法, オートセラ[®] ALP, 第一化学)

乳酸脱水素酵素, LDH (Wróblewski-La Due 法, オートセラ[®] LDH, 第一化学)

γ-グルタミルトランスベプチダーゼ, γ-GTP (γ-グルタミル-CPA 基質法, オートセラ[®] GGT, 第一化学)

ロイシンアミノベプチダーゼ, LAP (L-ロイシル-CPA 基質法, オートセラ[®] LAP, 第一化学)

コリンエステラーゼ, Ch-E (柴田・高橋法, オートセラ[®] CHE, 第一化学)

総コレステロール (酵素法, オートセラ[®] CHO, 第一化学)

トリグリセライド (酵素法, オートセラ[®] TG, 第一化学)

リン脂質 (酵素法, オートセラ[®] PL, 第一化学)

総ビリルビン (Michaëlsson 法, オートセラ[®] BIL, 第一化学)

尿素窒素 (Urease-Indophenol 法, オートセラ[®] UN, 第一化学)

クレアチニン (Jaffe 法, オートセラ[®] CRE, 第一化学)

血糖 (Glucose Oxidase 法, オートセラ[®] GLU, 第一化学)

総蛋白 (Biuret 法, オートセラ[®] TP, 第一化学)

Ca (Orthocresolphthalein complexone 法, オートセラ[®] CA, 第一化学)

以上日立 705 形自動分析装置で測定。

Na (日立 205 D 形炎光光度計)

K (日立 205 D 形炎光光度計)

蛋白分画と A/G (セルロースアセテート膜電気泳動)

なお, GOT と GPT は毎週測定し, 必要に応じて GOT アイソザイムの分画 (GOT アイソザイム分画試薬 '榮研') を行なった。

8) BSP 試験 (投与前, 投与2カ月毎, 回復試験終了時)

スルホプロモフタレイン注射液 (第一製薬) 10 mg/kg

を左前肢浅在静脈に注射し、30分後に反対側肢静脈から採血して血中のBSP残存量を全例について測定した。

9) PSP試験(投与前, 投与2カ月毎, 回復試験終了時)

フェノールスルホフタレイン注射液(第一製薬)3mg/kgを左前肢浅在静脈に注射し、30分後に反対側肢静脈から採血して血中のPSP残存量を全例について測定した。なお、PSP試験はBSP試験実施日と重ならないよう1日以上の間隔をあけて行なった。

10) 直接抗グロブリン試験(投与2カ月毎, 回復試験終了時)

400mg/kg投与群のみ試験を実施した。ヘパリン処理した注射筒で採血し、被験血球を生理食塩液で洗浄後、抗グロブリン血清(抗犬グロブリン家兎血清, Miles Lab. 製)を加えて凝集の有無を観察した。

11) 心電図検査(投与前, 投与3カ月毎, 回復試験終了時)

無麻酔立位で日本光電 ECG 1201 型心電計を用い標準四肢誘導で全例について検査した。

12) 眼科的検査(投与前, 投与2カ月毎, 回復試験終了時)

散瞳剤ミドリンP[®](参天製薬)を点眼した後、結膜、角膜、瞬膜、水晶体を肉眼的に観察し、直像鏡を用いて網膜の状態、血管走行、血管径、出血の有無などを観察した。さらに、投与前、投与6カ月後、回復試験終了時には、眼底カメラ(コーワ RC-2)により乳頭部を中心とする両眼の眼底撮影を行なった。

13) 血中濃度の測定(初回投与時, 投与3カ月後, 最終投与時)

50mg/kg投与群の雄4頭(Nos. 13~16)と400mg/kg投与群の雄4頭(Nos. 29~32)については、投与1, 2, 4, 6, 8, 24時間後に経時的に採血し、T-2588の生体内活性成分であるT-2525の血清中濃度をbioassay法により測定した。

14) 剖検と組織学的検査

投与終了時および休業期間終了時に剖検を行なった。ペントバルビタール麻酔下で眼圧(Schiötz眼圧計)を測定した後、腋窩切断により放血致死させた。肉眼的観察の後、脳、下垂体、顎下腺、甲状腺、胸腺、心、肺、肝、腎、脾、膵、副腎、精巣、前立腺、卵巣、子宮を摘出し、重量を測定した。上記諸臓器の他に、舌、眼球、食道、胃、小腸、大腸、腸間膜リンパ節、肺門リンパ節、大腿骨骨髓、胸骨骨髓、気管、精巣上体、乳腺、腔、膀胱、大腿部骨格筋、皮膚および肉眼的異常部位を10%ホルマリン固定(眼球のみ5%グルタルアルデヒド・

10%リン酸緩衝ホルマリン固定)し、パラフィン包埋、H-E染色を施して組織学的検査を行なった。必要に応じてAzan染色、Trichrome染色、Berline blue染色を行なった。一部のイヌ(Table 1に記載)の肝と腎については2%オスミウム酸固定(0.1M S-コリジン緩衝液pH7.3)、エポキシ樹脂包埋、酢酸ウラニル・クエン酸鉛二重染色を行ない電子顕微鏡的観察を行なった。

II. 実験結果

1. 症状観察

試験期間中死亡例は認められなかった。400mg/kg投与群の少数例は投与期間中時折、投与直後から7時間後までの間に被験検体と思われる白色物質を嘔吐した。150mg/kg投与群では、1例に1回のみ同様の嘔吐が観察された。

T-2588投与後の糞の観察で、白色あるいは黄白色物質の排泄が認められた。この物質は400mg/kg投与群では試験期間を通じて全例にほとんど連日観察された。150mg/kg, 50mg/kg投与群でも少量の同物質の排泄が断続的に、散発的に観察された。分析試験の結果、この物質は吸収されずに消化管を通過したT-2588であった。呼吸数、脈拍数、体温には全例異常は認められなかった。

2. 体重変化

体重変化をFig. 2に示す。T-2588各投与群雌雄とも検体投与によると思われる体重減少は認められなかった。

3. 摂餌量および摂水量

T-2588投与群には摂餌量、摂水量とも全例異常を認めなかった。

4. 糞便の潜血反応検査

試験期間中行なった糞便潜血反応検査は全例陰性であった。

5. 尿検査

結果をTable 2~4に示す。尿潜血反応陽性が対照群を含む各群の雌少数例に認められたが持続的な変化ではなく、経血の混入によるものと思われた。尿量、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、比重、沈渣には検体投与に起因すると思われる異常を認めなかった。

6. 血液学的検査

結果をTable 5~8に示す。T-2588各投与群雌雄とも、血液学的検査値は対照群と同様の数値を示しており、特にT-2588投与によって発現したと思われる変化は認められなかった。

7. 血液化学検査

試験期間中1週間毎に測定した血清トランスアミナー

Fig.2 Body weight changes in beagle dogs administered orally T-2588 for 6 months

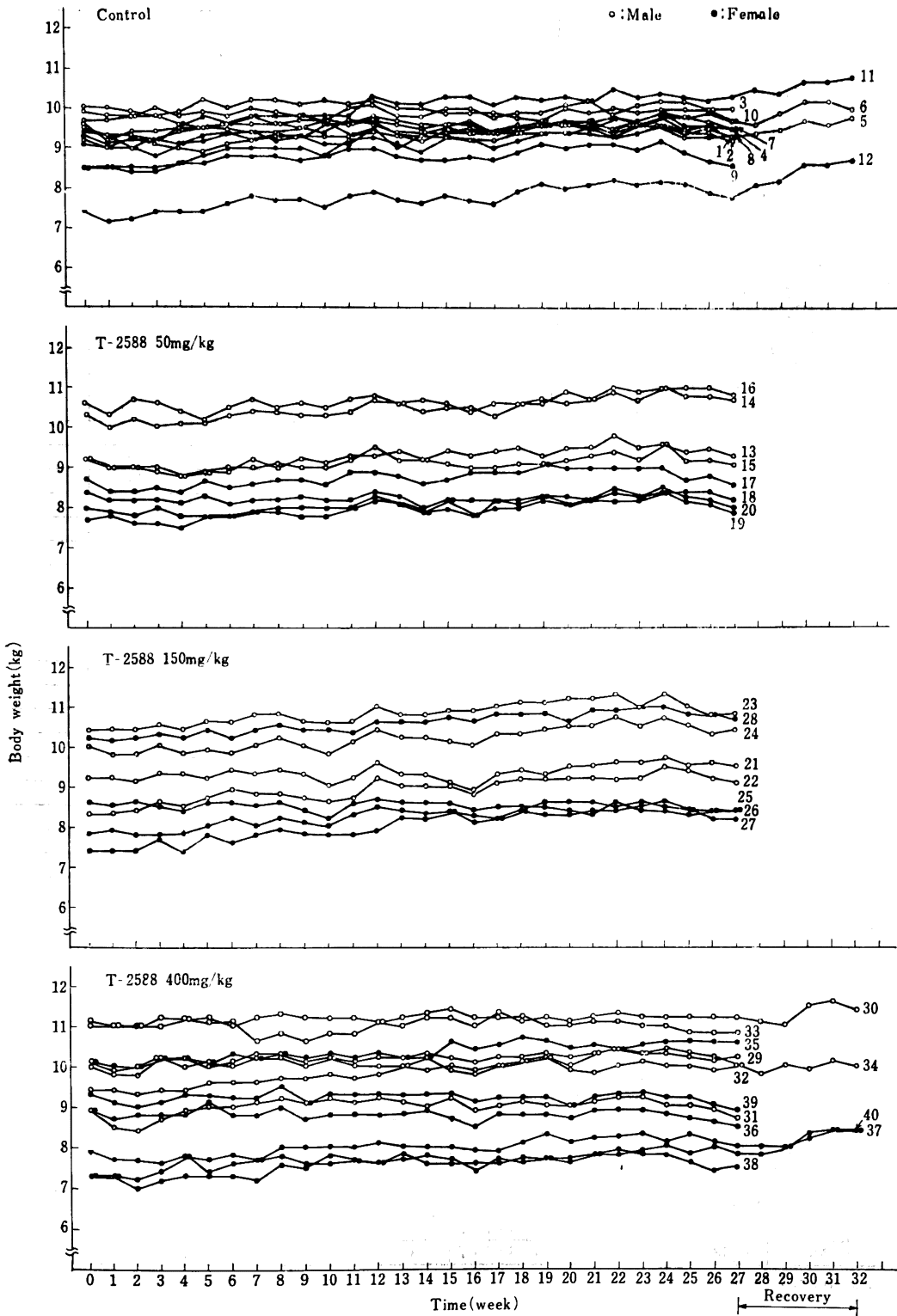


Table 2 Urinary volume, pH, protein and glucose of beagle dogs administered orally T-2588 for 6 months

	Sex	Dog No.	Volume (ml/17hr)					pH					Protein					Glucose					
			Month examined					Month examined					Month examined					Month examined					
			0	2	4	6	Recovery	0	2	4	6	Recovery	0	2	4	6	Recovery	0	2	4	6	Recovery	
Control	♂	1	150	340	375	525		6	6	6	7		-	-	-	±		-	-	-	-		
		2	215	405	410	330		7	7	6	7		-	-	-	-		-	-	-	-		
		3	65	45	210	95		8	7	7	7		±	-	-	-		-	-	-	-		
		4	115	110	135	100		7	7	7	7		-	-	-	-		-	-	-	-		
		5	125	105	110	110	170	7	7	7	7	6	±	±	-	±	-	-	-	-	-	-	
		6	120	130	265	175	140	6	7	7	7	7	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	
		Mean	132	189	251	223	155	7	7	7	7	7											
	♀	7	180	395	330	415		7	7	7	7		-	-	-	-		-	-	-	-		
		8	260	125	140	175		6	7	6	7		±	±	-	±		-	-	-	-		
		9	300	235	375	315		7	7	7	7		-	-	-	-		-	-	-	-		
		10	150	145	170	135		6	7	6	7		-	-	-	-		-	-	-	-		
		11	255	210	270	245	200	6	7	7	7	7	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
12		90	140	200	280	175	7	6	7	7	7	±	-	-	±	-	-	-	-	-	-		
	Mean	206	208	248	261	188	7	7	7	7	7												
T-2588 50mg/kg	♂	13	45	50	60	60	8	7	6	6	6	±	-	-	±		-	-	-	-			
		14	105	105	105	95	6	7	7	8		±	-	-	-		-	-	-	-			
		15	135	130	175	415		6	6	7	7		-	-	-	-		-	-	-	-		
		16	105	125	145	130		6	7	7	7		-	-	-	±		-	-	-	-		
		Mean	98	103	121	175		7	7	7	7												
	♀	17	205	155	135	125	6	6	7	7		-	-	-	±		-	-	-	-			
		18	450	460	665	365	7	7	7	7		-	-	-	-		-	-	-	-			
		19	100	115	120	115	6	6	6	7		±	-	-	±		-	-	-	-			
20		150	125	135	125	6	7	7	8		±	-	-	-		-	-	-	-				
	Mean	226	214	264	183	6	7	7	7														
T-2588 150mg/kg	♂	21	75	125	110	250	7	6	6	6		-	-	-	-		-	-	-	-			
		22	150	110	125	90	6	6	6	7		-	-	-	±		-	-	-	-			
		23	140	135	145	120	7	6	6	7		-	-	-	±		-	-	-	-			
		24	195	125	130	230	7	7	7	7		±	±	-	-		-	-	-	-			
		Mean	140	124	128	173	7	6	6	7													
	♀	25	200	175	150	135	7	6	7	7		-	±	±	-		-	-	-	-			
		26	345	260	145	195	7	7	7	7		-	-	±	-		-	-	-	-			
		27	350	215	140	110	6	6	6	7		±	-	-	-		-	-	-	-			
28		135	195	210	145	7	6	7	7		±	-	-	-		-	-	-	-				
	Mean	258	211	161	146	7	6	7	7														
T-2588 400mg/kg	♂	29	85	65	60	60	6	6	7	7		-	-	±	±		-	-	-	-			
		30	105	140	145	140	115	8	7	7	7	7	-	±	±	-	-	-	-	-	-		
		31	195	155	150	135	6	7	7	7		-	±	±	-		-	-	-	-			
		32	125	120	125	140	7	6	6	7		±	-	±	±		-	-	-	-			
		33	125	170	100	130	7	6	6	6		±	±	±	±		-	-	-	-			
		34	80	25	75	60	105	7	8	8	8	8	±	±	±	±	-	-	-	-	-		
		Mean	119	113	109	111	110	7	7	7	7	8											
	♀	35	105	105	120	95	7	6	6	7		±	±	±	±		-	-	-	-			
		36	185	235	260	145	6	6	7	7		-	±	-	-		-	-	-	-			
		37	145	145	130	140	130	6	7	7	7	6	-	-	±	±	-	-	-	-	-		
		38	400	210	250	275	6	6	7	7		-	±	-	-		-	-	-	-			
		39	175	130	140	125	6	7	7	7		±	-	-	±		-	-	-	-			
40		240	285	185	195	190	6	6	7	7	6	-	-	-	±	-	-	-	-	-			
	Mean	208	185	181	163	160	6	6	7	7	6												

- : Negative, ± : Trace

Table 3 Urinary ketone bodies, occult blood, bilirubin and urobilinogen of beagle dogs administered orally T-2588 for 6 months

	Sex	Dog No.	Ketone bodies					Occult blood					Bilirubin					Urobilinogen									
			Month examined					Month examined					Month examined					Month examined									
			0	2	4	6	Recovery	0	2	4	6	Recovery	0	2	4	6	Recovery	0	2	4	6	Recovery					
Control	♂	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±		
		2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	
		3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	
		4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	
		5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±
		6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±
	Mean																										
	♀	7	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±		
		8	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±		
		9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±		
		10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±		
		11	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	
12		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±		
Mean																											
T-2588 50mg/kg	♂	13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±			
		14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±		
		15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±		
		16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±		
	Mean																										
	♀	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±		
		18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±		
		19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±		
20		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±			
Mean																											
T-2588 150mg/kg	♂	21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±			
		22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±		
		23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±		
		24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±		
	Mean																										
	♀	25	-	-	-	-	-	#	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±		
		26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±		
		27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±		
28		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±			
Mean																											
T-2588 400mg/kg	♂	29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±			
		30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±		
		31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	
		32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±		
		33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±		
		34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	
	Mean																										
	♀	35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±		
		36	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±		
		37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±	
		38	-	-	-	-	-	-	#	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±		
		39	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±		
40		-	-	-	-	-	-	-	-	-	#	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	±	±		
Mean																											

- : Negative, ± : Trace, + : Slight, # : Moderate

Table 4 Urinary specific gravity and sediment of beagle dogs administered orally T-2588 for 6 months

	Sex	Dog No.	Specific gravity					Sediment				
			Month examined					Month examined				
			0	2	4	6	Recovery	0	2	4	6	Recovery
Control	♂	1	1.045	1.020	1.015	1.015		-	-	-	-	
		2	1.025	1.020	1.010	1.015		-	-	-	-	
		3	1.040	1.030	1.030	1.020		-	-	-	-	
		4	1.055	1.050	1.045	1.045		-	-	-	-	
		5	1.055	1.060	1.050	1.055	1.035	-	-	-	-	-
		6	1.050	1.050	1.025	1.040	1.055	-	-	-	-	-
		Mean	1.045	1.038	1.029	1.032	1.045					
	♀	7	1.040	1.020	1.020	1.015		-	-	-	-	
		8	1.030	1.050	1.040	1.035		-	-	-	-	
		9	1.030	1.030	1.020	1.025		-	-	-	-	
		10	1.045	1.050	1.040	1.045		-	-	-	-	
		11	1.035	1.040	1.030	1.030	1.040	-	-	-	-	-
12		1.045	1.050	1.030	1.040	1.040	-	-	-	-	-	
	Mean	1.038	1.040	1.030	1.032	1.040						
T-2588 50mg/kg	♂	13	1.040	1.045	1.050	1.055		-	-	-	-	
		14	1.055	1.055	1.050	1.055		-	-	-	-	
		15	1.040	1.045	1.030	1.015		-	-	-	-	
		16	1.050	1.050	1.050	1.050		-	-	-	-	
		Mean	1.046	1.049	1.045	1.044						
	♀	17	1.035	1.040	1.030	1.050		-	-	-	-	
		18	1.020	1.010	1.015	1.010		-	-	-	-	
		19	1.050	1.055	1.045	1.050		-	-	-	-	
		20	1.050	1.050	1.045	1.050		-	-	-	-	
		Mean	1.039	1.039	1.034	1.040						
T-2588 150mg/kg	♂	21	1.045	1.040	1.025	1.025		-	-	-	-	
		22	1.040	1.050	1.055	1.045		-	-	-	-	
		23	1.050	1.045	1.045	1.050		-	-	-	-	
		24	1.040	1.050	1.045	1.025		-	-	-	-	
		Mean	1.044	1.046	1.043	1.036						
	♀	25	1.040	1.040	1.045	1.045		-	-	-	-	
		26	1.030	1.030	1.045	1.035		-	-	-	-	
		27	1.025	1.035	1.045	1.045		-	-	-	-	
28		1.050	1.035	1.035	1.040		-	-	-	-		
	Mean	1.036	1.035	1.043	1.041							
T-2588 400mg/kg	♂	29	1.040	1.030	1.045	1.050		-	-	-	-	
		30	1.050	1.055	1.050	1.055	1.050	-	-	-	-	-
		31	1.040	1.045	1.045	1.050		-	-	-	-	
		32	1.050	1.050	1.045	1.050		-	-	-	-	
		33	1.050	1.045	1.055	1.050		-	-	-	-	
		34	1.045	1.045	1.045	1.045	1.030	-	-	-	-	-
		Mean	1.046	1.045	1.048	1.050	1.040					
	♀	35	1.050	1.050	1.050	1.055		-	-	-	-	
		36	1.040	1.035	1.030	1.045		-	-	-	-	
		37	1.045	1.050	1.050	1.045	1.050	-	-	-	-	-
		38	1.020	1.035	1.030	1.025		-	-	-	-	
		39	1.040	1.050	1.050	1.050		-	-	-	-	
40		1.030	1.040	1.040	1.030	1.045	-	-	-	-	-	
	Mean	1.038	1.043	1.042	1.042	1.048						

- : No remarkable changes

Table 6 Reticulocytes and platelets in beagle dogs administered orally T-2588 for 6 months

	Sex	Dog No.	Reticulocyte(‰)					Platelet($\times 10^3/mm^3$)					
			Month examined					Month examined					
			0	2	4	6	Recovery	0	2	4	6	Recovery	
Control	♂	1	0	0	2	0		358	360	384	429		
		2	0	2	4	6		387	346	348	367		
		3	2	0	0	0		384	308	322	409		
		4	0	2	6	4		358	337	293	298		
		5	4	0	2	0	6	293	298	324	301	274	
		6	0	0	4	6	2	310	284	323	337	318	
	Mean	1	1	3	3	4	348	322	332	357	296		
	♀	7	4	0	6	4		323	303	305	278		
		8	0	0	8	0		343	326	422	382		
		9	4	2	2	2		366	332	347	377		
		10	2	0	6	4		315	308	302	305		
		11	0	0	2	6	0	353	298	319	321	355	
12		2	4	8	0	0	324	336	328	308	283		
Mean	2	1	5	3	0	337	317	337	329	319			
T-2588 50mg/kg	♂	13	0	2	6	4		320	337	344	351		
		14	0	0	0	2		303	312	297	297		
		15	2	0	6	0		384	354	349	373		
		16	0	0	0	2		341	288	295	283		
	Mean	1	1	3	2		337	323	321	326			
	♀	17	2	0	8	6		321	335	319	354		
		18	2	2	2	0		347	283	296	284		
		19	0	0	6	2		352	310	352	304		
		20	4	0	4	4		290	317	289	296		
	Mean	2	1	5	3		328	311	314	310			
	T-2588 150mg/kg	♂	21	0	2	8	4		348	307	293	310	
			22	2	0	2	2		305	298	328	286	
23			2	0	2	0		333	318	316	359		
24			0	2	8	2		316	327	282	282		
Mean		1	1	5	2		326	313	305	309			
♀		25	2	0	4	2		336	321	303	284		
		26	0	0	2	0		300	309	362	302		
		27	0	2	0	2		365	367	327	342		
		28	2	0	4	2		313	291	284	275		
Mean		1	1	3	2		329	322	319	301			
T-2588 400mg/kg		♂	29	0	0	2	8		284	345	313	349	
			30	0	0	8	4	4	358	327	316	358	353
	31		2	0	0	8		347	331	331	364		
	32		0	2	2	2		295	293	293	281		
	33		0	8	4	2		294	274	288	286		
	34		2	2	6	0	2	343	287	312	296	313	
	Mean	1	2	4	4	3	320	310	309	322	333		
	♀	35	0	2	8	0		304	274	301	295		
		36	0	6	6	0		346	373	319	284		
		37	2	2	10	2	0	311	297	303	326	296	
		38	0	0	4	0		340	283	326	353		
		39	0	2	4	4		342	344	316	314		
40		4	0	6	0	2	312	300	346	354	345		
Mean	1	2	6	1	1	326	312	319	321	321			

Table 8 Red cell fragility, prothrombin time and active partial thromboplastin time in beagle dogs administered orally T-2588 for 6 months

	Sex	Dog No.	Red cell fragility (saline%)					PT (sec)					APTT (sec)				
			Month examined					Month examined					Month examined				
			0	2	4	6	Recovery	0	2	4	6	Recovery	0	2	4	6	Recovery
Control	♂	1	0.439	0.438	0.434	0.430		6.8	6.4	6.4	7.2		19.3	17.2	15.2	17.7	
		2	0.426	0.429	0.448	0.430		4.6	6.6	6.4	7.1		17.3	14.3	16.9	15.5	
		3	0.437	0.441	0.455	0.427		5.3	7.1	6.4	7.4		15.3	13.8	16.4	16.4	
		4	0.445	0.445	0.467	0.453		5.4	7.1	5.7	7.1		17.8	16.8	15.6	15.9	
		5	0.440	0.453	0.446	0.440	0.426	7.9	9.6	9.1	9.4	9.8	14.3	15.3	15.6	13.7	16.8
		6	0.449	0.437	0.454	0.432	0.430	5.3	5.3	5.4	7.2	6.3	13.3	15.6	17.4	16.7	16.3
	Mean	0.439	0.441	0.451	0.435	0.428	5.9	7.0	6.6	7.6	8.1	16.2	15.5	16.2	16.0	16.6	
	♀	7	0.426	0.424	0.424	0.414		4.9	5.1	5.7	6.6		14.8	15.8	14.6	16.3	
		8	0.382	0.404	0.397	0.411		5.3	5.4	4.6	6.3		15.1	14.3	12.9	17.4	
		9	0.424	0.388	0.430	0.420		4.9	6.1	4.7	6.9		14.3	14.3	13.4	14.6	
		10	0.385	0.395	0.401	0.417		5.7	5.3	4.9	6.9		12.1	15.3	13.8	17.7	
		11	0.421	0.444	0.414	0.441	0.428	6.1	6.4	4.8	6.8	6.3	11.6	14.8	15.1	17.4	16.7
12		0.430	0.449	0.431	0.472	0.420	5.3	5.8	5.2	6.9	5.9	12.3	15.1	15.6	18.7	17.9	
Mean	0.411	0.417	0.416	0.429	0.424	5.4	5.7	5.0	6.7	6.1	13.4	14.9	14.2	17.0	17.3		
T-2588 50mg/kg	♂	13	0.436	0.459	0.442	0.466		6.4	6.7	5.4	7.4		13.4	14.4	13.9	16.6	
		14	0.454	0.457	0.457	0.478		6.1	6.6	7.0	7.9		14.9	15.3	15.9	18.7	
		15	0.433	0.444	0.438	0.438		4.8	5.4	5.1	6.3		12.6	13.4	15.8	15.3	
		16	0.439	0.438	0.436	0.452		5.3	5.9	4.9	6.4		11.8	13.9	15.4	15.4	
	Mean	0.441	0.450	0.446	0.459		5.7	6.2	5.6	7.0		13.2	14.3	15.3	16.5		
	♀	17	0.415	0.420	0.442	0.405		5.6	5.3	5.4	6.6		12.1	13.6	16.7	16.4	
		18	0.439	0.442	0.452	0.459		5.3	6.1	7.4	6.4		13.6	15.0	18.4	16.3	
		19	0.460	0.443	0.458	0.451		5.8	5.9	5.6	7.4		13.1	13.4	14.1	17.8	
		20	0.417	0.423	0.420	0.423		5.3	6.6	5.9	6.1		12.9	12.1	15.9	14.6	
		Mean	0.433	0.432	0.443	0.435		5.5	6.0	6.1	6.6		12.9	13.5	16.3	16.3	
T-2588 150mg/kg		♂	21	0.482	0.484	0.480	0.485		5.3	6.1	5.4	6.1		12.6	14.9	14.1	17.6
	22		0.483	0.483	0.467	0.487		5.6	5.4	6.1	7.1		11.1	14.1	15.4	19.3	
	23		0.440	0.448	0.431	0.448		5.8	5.7	5.4	6.4		13.1	14.7	16.1	17.1	
	24		0.443	0.435	0.443	0.440		5.8	5.3	4.9	5.9		13.2	14.6	15.6	17.6	
	Mean	0.462	0.463	0.455	0.465		5.6	5.6	5.5	6.4		12.5	14.6	15.3	17.9		
	♀	25	0.425	0.442	0.423	0.455		5.6	5.7	5.9	5.9		11.9	15.1	13.1	18.2	
		26	0.440	0.440	0.426	0.432		5.6	5.9	5.4	7.6		13.4	15.4	14.2	18.7	
		27	0.437	0.463	0.444	0.446		5.8	6.1	5.6	5.9		14.1	17.8	15.4	20.3	
		28	0.451	0.459	0.458	0.469		6.1	6.1	5.4	6.1		12.6	15.1	15.9	15.9	
		Mean	0.438	0.451	0.438	0.451		5.8	6.0	5.6	6.4		13.0	15.9	14.7	18.3	
T-2588 400mg/kg		♂	29	0.433	0.429	0.423	0.420		5.6	5.8	5.4	6.3		12.4	15.0	14.4	17.8
	30		0.427	0.419	0.425	0.428	0.419	6.6	5.8	4.9	6.1	5.9	13.1	14.6	15.8	17.6	16.9
	31		0.433	0.428	0.447	0.445		6.3	6.9	7.8	7.1		13.6	11.4	14.9	18.1	
	32		0.439	0.449	0.451	0.456		5.6	5.9	5.1	7.3		14.4	11.1	15.9	17.6	
	33		0.433	0.437	0.438	0.465		6.3	5.8	5.4	6.1		14.6	14.7	15.4	16.1	
	34		0.453	0.460	0.475	0.477	0.470	5.8	10.4	6.4	6.1	6.1	14.9	16.2	16.6	18.7	18.1
	Mean	0.436	0.437	0.443	0.449	0.445	6.0	6.8	5.8	6.5	6.0	13.8	13.8	15.5	17.7	17.5	
	♀	35	0.450	0.465	0.448	0.478		6.6	7.2	6.4	6.6		15.1	18.4	16.9	18.7	
		36	0.434	0.433	0.443	0.451		5.8	5.8	5.8	6.8		13.9	15.8	16.9	16.6	
		37	0.440	0.427	0.440	0.443	0.425	5.6	6.1	5.9	6.9	6.1	15.6	16.6	13.4	15.9	14.1
38		0.430	0.424	0.430	0.434		5.8	6.4	7.1	7.6		16.4	15.7	16.8	15.6		
39		0.442	0.455	0.455	0.470		5.3	6.3	6.7	7.6		15.9	16.4	18.6	18.6		
40		0.420	0.429	0.429	0.441	0.435	5.3	5.8	6.6	6.6	5.4	16.4	14.9	17.7	18.4	16.6	
Mean	0.436	0.439	0.441	0.453	0.430	5.7	6.3	6.4	7.0	5.8	15.6	16.3	16.7	17.3	15.4		

Table 10-2. Transaminase(GPT) in beagle dogs administered orally T-2588 for 6 months

Dog No.	Sex	G.P.T. (U/l)																																				
		Week examined																																				
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32				
29	♀	29	32	33	28	28	31	36	35	29	35	36	35	38	33	33	34	40	33	37	33	37	33	37	34	38	36	37	33									
30	♀	25	28	29	35	32	28	32	37	47	65	66	51	47	44	38	35	36	40	38	38	36	36	34	34	36	36	34	37									
31	♀	18	22	20	17	20	19	20	29	50	65	70	55	43	39	36	30	39	35	36	33	29	32	33	37	42	42	37	43									
32	♀	23	38	33	31	33	31	34	34	38	41	39	37	35	38	37	37	43	41	41	34	41	34	37	38	40	38	40	36									
33	♀	24	26	28	29	44	168	693	513	275	129	75	50	35	34	35	50	74	101	123	123	91	68	60	67	93	103	92	71									
34	♀	17	23	23	28	29	54	40	36	35	30	28	27	28	26	25	29	38	48	92	108	64	39	32	30	35	36	34	28									
Mean		22	28	28	29	31	55	141	114	79	59	53	43	38	36	34	35	41	49	54	61	56	46	40	46	46	46	42	33									
35	♀	19	23	21	26	25	20	24	27	28	23	24	21	21	21	21	21	21	21	21	20	20	20	24	22	25	28	28										
36	♀	22	28	31	31	33	46	58	148	448	421	219	96	56	43	38	37	40	44	44	40	38	46	43	45	52	61	63	51									
37	♀	24	27	28	30	31	33	85	49	40	38	41	35	41	37	34	40	43	37	41	32	28	34	30	32	32	35	32	32									
38	♀	21	23	24	24	25	25	30	31	26	26	23	25	25	26	23	20	20	21	26	22	29	27	30	31	33	36	32										
39	♀	15	18	18	13	15	14	14	17	18	19	19	17	19	19	19	24	24	24	23	18	24	20	20	20	20	19	20	16									
40	♀	23	23	22	24	29	30	29	29	28	25	29	30	35	26	27	28	29	29	26	28	25	26	30	27	26	32	27	23									
Mean		21	24	24	25	26	28	40	50	99	92	60	37	33	29	28	29	29	29	30	29	25	31	29	30	31	34	34	30									

ゼ (GOT, GPT) の経時変化を Table 9~10 に、2 カ月毎に測定した血液化学検査の結果を Table 11~15 に示す。また一部のイヌについてのみ測定した GOT アミノザイム分画を Fig.3 に示す。

一週間毎に測定したトランスアミナーゼの変動をみると、投与期間中 400 mg/kg 投与群の 12 例中 5 例 (Nos. 30 雄, 31 雄, 33 雄, 34 雄, 36 雌) に軽度から高度の、150 mg/kg 投与群 8 例中 3 例 (Nos. 22 雄, 23 雄, 26 雌) に軽度から中等度の GOT, GPT の一過性上昇が認められた。GOT, GPT 上昇は投与開始後 4~7 週を経過した後に突然発現し、急激な上昇を示すが、その後しだいに減少し、上昇の発現後 3~8 週ではほぼ正常値にまで復するという傾向が共通して認められた。トランスアミナーゼ値がピークを示している時のイヌは元気であり、食欲、体温には異常を認めず、眼球結膜の黄疸などの所見も観察されなかった。400 mg/kg 投与群 No. 33 雄の GOT, GPT は、投与開始 15 週後から 20 週後にかけて再び中等度上昇を示し、さらに 24 週から 26 週後にかけて 3 度目の軽度上昇のピークを示していた。また同群の No. 34 雄は他のイヌと異なり、投与 4~7 週後はトランスアミナーゼ上昇を示さなかったが、投与開始 18 週後から 21 週後にかけて中等度の一過性上昇を示していた。50 mg/kg 投与群ではこのような変化は認められなかった。

GOTm を、400 mg/kg 投与群 3 例 (Nos. 31 雄, 33 雄, 36 雌) の投与開始 7~8 週後の GOT 上昇時に測定した。増加した GOT 中の GOTm の割合は、対照群よりも小さくなる傾向があった。

2 カ月毎に測定した血液化学検査値では、アルカリ性ホスファターゼ、乳酸脱水素酵素、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、ロイシニアミノペプチダーゼ、コリンエステラーゼ、総ビリルビン、A/G 比など肝障害の指標となる検査値に異常はみられず、他の検査項目にも異常は認められなかった。

回復試験終了時の検査では、400 mg/kg 投与群 No. 40 雌に総コレステロールとリン脂質の軽度上昇が認められたが、T-2588 との関係は明らかでなかった。

8. BSP 試験と PSP 試験

結果を Table 16 に示す。T-2588 各投与群とも BSP および PSP 色素の血中停滞率に異常を認めなかった。

9. 直接抗グロブリン試験

400 mg/kg 投与群で行なった直接抗グロブリン試験では、全例陽性化は認められなかった。

10. 心電図検査

P 波, QRS 群, T 波の型, PQ 間隔, ST 部分の変化などに全例異常を認めなかった。

Table 11 Alkaline phosphatase(ALP), lactate dehydrogenase(LDH), γ -glutamyl transpeptidase(γ -GTP) and leucine aminopeptidase(LAP) in beagle dogs administered orally T-2588 for 6 months

	Sex	Dog No.	ALP (U/l)					LDH (U/l)					γ -GTP (U/l)					LAP (G-R U)				
			Month examined					Month examined					Month examined					Month examined				
			0	2	4	6	Recovery	0	2	4	6	Recovery	0	2	4	6	Recovery	0	2	4	6	Recovery
Control	♂	1	12.9	13.0	14.3	12.5		79	83	66	71		3	5	3	2		142	150	126	138	
		2	14.7	14.4	16.0	16.5		110	106	57	139		4	6	6	4		94	97	94	90	
		3	12.7	13.0	10.3	10.1		98	80	75	81		3	4	4	3		127	136	134	118	
		4	15.3	18.9	13.2	13.7		104	70	64	98		3	4	4	2		140	145	143	143	
		5	10.3	9.5	8.7	9.8	10.0	131	112	103	166	77	3	4	4	3	4	119	121	114	127	131
		6	9.9	10.8	15.9	8.4	13.0	92	94	64	99	81	3	5	6	2	4	100	104	92	92	95
	Mean	12.6	13.3	13.1	11.8	11.5	102	91	72	109	79	3	5	5	3	4	120	126	117	118	113	
	♀	7	11.7	10.9	12.7	9.3		129	109	160	94		2	5	4	1		108	123	111	107	
		8	16.1	14.1	16.1	16.1		130	54	108	100		2	5	4	3		139	157	139	155	
		9	14.6	15.2	15.3	15.8		98	65	78	103		3	5	4	2		94	104	100	104	
		10	11.0	10.2	14.5	13.7		68	76	65	81		2	5	4	4		99	108	95	89	
		11	18.5	22.3	19.2	19.1	21.1	96	69	207	92	36	4	5	6	4	4	92	120	120	106	114
12		20.8	15.8	16.4	16.8	15.4	71	72	122	86	87	2	5	4	2	5	103	131	108	120	135	
Mean	15.5	14.8	15.7	15.1	18.3	99	74	123	93	62	3	5	4	3	5	106	124	112	114	125		
T-2588 50mg/kg	♂	13	14.6	29.5	18.5	15.6		77	63	86	75		3	7	5	4		71	87	72	74	
		14	11.4	15.5	13.9	11.7		84	48	62	92		2	7	5	3		141	160	158	139	
		15	17.6	23.1	17.5	13.2		62	71	83	49		2	6	6	4		117	117	110	111	
		16	13.6	13.8	13.8	11.7		72	61	89	93		4	4	4	3		102	94	98	90	
	Mean	14.3	20.5	15.9	13.1		74	61	80	77		3	6	5	4		108	115	110	104		
	♀	17	13.1	12.9	17.9	14.5		116	51	87	47		4	4	5	3		112	93	109	108	
		18	32.7	54.1	65.4	45.0		77	54	109	168		3	4	5	3		128	113	117	100	
		19	15.3	16.4	16.3	14.4		78	75	134	80		1	5	5	4		113	115	117	100	
		20	10.5	10.2	8.6	9.1		88	76	93	75		2	5	5	3		123	120	119	108	
		Mean	17.9	23.4	27.1	20.8		90	64	106	93		3	5	5	3		119	110	116	104	
T-2588 150mg/kg		♂	21	12.6	10.8	10.9	10.8		65	64	60	72		3	4	5	4		102	106	99	102
	22		17.8	15.0	14.3	17.3		112	103	56	76		3	3	4	3		93	93	94	91	
	23		12.9	17.2	16.3	14.6		207	120	194	167		4	4	5	4		98	95	91	92	
	24		8.8	7.8	7.7	7.3		111	94	112	115		3	5	5	3		111	123	116	119	
	Mean	13.0	12.7	12.3	12.5		124	95	106	108		3	4	5	4		101	104	100	101		
	♀	25	10.0	12.0	15.1	11.0		91	53	49	65		2	3	5	3		93	93	99	88	
		26	11.8	9.4	7.9	6.6		78	106	89	72		2	3	5	3		100	99	102	95	
		27	16.8	14.7	11.8	12.3		73	68	87	83		2	3	5	2		100	109	119	121	
		28	15.3	19.2	16.4	14.5		126	91	125	151		3	3	4	3		126	120	114	110	
		Mean	13.5	13.8	12.8	11.1		92	80	88	93		2	3	5	3		105	105	109	104	
T-2588 400mg/kg		♂	29	9.6	8.6	7.6	7.7		81	63	81	134		3	4	5	3		74	77	72	71
	30		8.0	8.2	7.0	6.6	6.7	79	76	69	73	61	3	3	6	4	4	114	113	107	112	103
	31		22.7	21.4	21.9	17.2		67	101	141	59		2	3	5	3		128	128	131	125	
	32		17.2	20.4	19.3	17.8		85	100	105	126		3	4	6	3		87	84	79	80	
	33		9.7	10.2	7.7	7.1		97	161	116	119		3	3	5	3		113	94	99	101	
	34		10.4	13.3	12.8	11.3	10.5	91	80	103	57	44	4	4	5	4	5	92	90	89	87	88
	Mean	12.9	13.7	12.7	11.3	8.6	83	97	103	95	53	3	4	5	3	5	101	98	96	96	96	
	♀	35	14.0	19.9	19.2	17.5		71	49	56	47		4	3	4	3		108	101	92	114	
		36	12.7	14.0	13.8	11.5		142	118	111	86		4	4	6	3		101	96	100	96	
		37	18.5	17.9	21.0	17.9	14.7	141	71	123	130	48	3	4	5	3	3	87	93	94	103	103
38		17.3	21.7	18.1	16.6		143	50	109	60		4	4	6	3		87	87	88	87		
39		17.9	21.4	22.4	18.7		116	82	82	61		4	4	7	3		78	92	92	82		
40		16.7	20.1	21.4	15.0	19.6	85	53	81	51	53	4	3	5	3	4	94	90	90	79	84	
Mean	16.2	19.2	19.3	16.2	17.2	116	71	94	73	51	4	4	6	3	4	93	93	93	94	94		

Table 12 Cholinesterase, total cholesterol, triglyceride and phospholipids in beagle dogs administered orally T-2588 for 6 months

	Sex	Dog No	Cholinesterase(Δ pH)					Total cholesterol(mg/dl)					Triglyceride(mg/dl)					Phospholipids(mg/dl)				
			Month examined					Month examined					Month examined					Month examined				
			0	2	4	6	Recovery	0	2	4	6	Recovery	0	2	4	6	Recovery	0	2	4	6	Recovery
Control	♂	1	0.57	0.62	0.61	0.61		223	274	235	247		31	45	36	33		379	456	396	420	
		2	0.54	0.56	0.56	0.55		147	151	146	140		31	43	37	33		293	304	285	282	
		3	0.56	0.59	0.54	0.52		183	195	193	158		23	21	22	16		330	356	350	304	
		4	0.58	0.59	0.62	0.61		201	207	192	177		22	22	16	16		343	375	343	325	
		5	0.60	0.59	0.56	0.58	0.59	120	115	102	105	118	22	22	21	30	28	264	263	241	247	275
		6	0.57	0.57	0.58	0.59	0.56	130	133	134	110	117	37	28	33	36	27	269	286	291	248	262
	Mean	0.57	0.59	0.58	0.58	0.58	167	179	167	156	118	28	30	28	27	28	313	340	318	304	269	
	♀	7	0.43	0.47	0.49	0.44		150	149	132	120		34	40	36	37		304	312	285	255	
		8	0.55	0.54	0.61	0.48		136	170	156	151		27	37	37	31		292	358	344	330	
		9	0.55	0.57	0.74	0.51		148	190	231	166		30	37	45	27		314	399	452	339	
		10	0.54	0.62	0.64	0.43		123	141	147	173		33	39	57	72		279	324	325	376	
		11	0.48	0.67	0.55	0.52	0.55	116	158	116	103	183	45	50	42	41	49	230	288	238	220	362
		12	0.57	0.61	0.64	0.83	0.71	155	162	164	179	145	52	36	46	36	39	295	327	341	351	320
	Mean	0.52	0.58	0.61	0.54	0.63	138	162	158	149	164	37	40	44	41	44	286	335	331	312	341	
T-2588 50mg/kg	♂	13	0.49	0.54	0.48	0.45		143	168	120	111		35	32	28	23		281	318	258	226	
		14	0.81	0.85	0.88	0.80		212	206	188	170		38	52	36	31		375	370	328	304	
		15	0.55	0.56	0.53	0.47		158	181	157	117		32	33	31	23		286	346	292	236	
		16	0.62	0.64	0.66	0.58		123	121	110	99		44	30	28	23		385	274	256	232	
	Mean	0.62	0.65	0.64	0.58		159	169	144	124		37	37	31	25		332	327	284	250		
	♀	17	0.66	0.72	0.86	0.60		148	163	202	114		30	41	48	39		307	322	390	262	
		18	0.77	0.77	0.86	0.78		209	222	234	233		37	46	56	58		368	390	416	408	
		19	0.94	0.99	1.10	0.96		129	113	125	108		36	32	36	38		270	268	285	242	
		20	0.58	0.52	0.58	0.54		132	117	120	107		46	24	29	27		268	253	258	232	
		Mean	0.74	0.75	0.85	0.72		155	154	170	141		37	36	42	41		303	308	337	286	
T-2588 150mg/kg		♂	21	0.83	0.93	0.88	0.96		137	161	127	141		27	23	22	30		283	320	265	297
	22		0.68	0.80	0.84	0.87		176	153	138	148		34	28	15	25		348	335	314	327	
	23		0.71	0.88	0.79	0.82		119	158	136	141		27	38	19	45		264	336	302	324	
	24		0.67	0.65	0.66	0.69		128	135	130	136		37	33	32	39		268	298	281	300	
	Mean		0.72	0.82	0.79	0.84		140	152	133	142		31	31	22	35		291	322	291	312	
	♀	25	0.62	0.68	0.65	0.67		138	217	134	135		22	25	19	37		296	403	293	287	
		26	0.69	0.75	0.73	0.73		140	125	113	103		30	18	16	12		292	274	252	244	
		27	0.62	0.76	0.76	0.78		277	242	259	177		45	30	31	31		438	410	450	340	
		28	0.80	0.81	0.84	0.85		145	155	160	157		33	29	24	33		316	333	342	349	
		Mean	0.68	0.75	0.75	0.76		175	185	167	143		33	26	23	28		336	355	334	305	
T-2588 400mg/kg	♂	29	0.54	0.58	0.59	0.56		98	93	82	85		20	15	10	21		225	228	207	215	
		30	0.56	0.63	0.61	0.65	0.63	98	107	97	96	99	19	14	14	25	23	230	256	235	224	228
		31	0.60	0.63	0.66	0.66		194	181	184	179		47	26	35	21		349	347	340	346	
		32	0.61	0.63	0.64	0.58		113	144	127	115		30	29	29	32		263	311	276	256	
		33	0.54	0.66	0.69	0.65		105	159	132	133		19	21	16	19		236	323	289	296	
		34	0.48	0.53	0.60	0.53	0.61	121	125	122	111	154	18	16	21	22	19	264	263	270	252	308
	Mean	0.56	0.61	0.63	0.61	0.62	122	135	124	120	127	26	20	21	23	21	261	288	270	265	268	
	♀	35	0.68	0.62	0.66	0.62		197	211	256	205		24	19	30	56		360	366	423	372	
		36	0.75	0.88	0.88	0.86		142	168	152	134		21	21	19	25		312	358	337	298	
		37	0.48	0.48	0.53	0.45	0.47	157	146	165	134	138	26	20	35	27	31	306	288	328	277	298
		38	0.59	0.63	0.76	0.59		171	188	206	135		20	44	41	34		329	363	392	285	
		39	0.56	0.67	0.60	0.57		166	171	152	135		22	23	21	43		309	320	300	271	
		40	0.63	0.66	0.69	0.63	0.67	176	222	217	209	308	19	24	19	36	40	339	386	388	371	526
		Mean	0.62	0.66	0.69	0.62	0.57	168	184	191	159	223	22	25	28	37	36	326	347	361	312	412

Table 13 Bilirubin, urea nitrogen, creatinine and glucose in beagle dogs administered orally T-2588 for 6 months

	Sex	Dog No.	Bilirubin(mg/dl)					Urea nitrogen(mg/dl)					Creatinine(mg/dl)					Glucose(mg/dl)				
			Month examined					Month examined					Month examined					Month examined				
			0	2	4	6	Recovery	0	2	4	6	Recovery	0	2	4	6	Recovery	0	2	4	6	Recovery
Control	♂	1	0.2	0.2	0.1	0.2		17.1	19.6	17.2	20.0		0.8	0.9	0.8	0.8		85	83	87	79	
		2	0.2	0.1	0.1	0.2		11.4	13.8	10.8	14.6		0.7	0.8	0.7	0.7		88	84	85	78	
		3	0.2	0.1	0.2	0.2		13.8	17.6	16.3	17.0		0.8	0.9	0.8	0.9		80	85	83	83	
		4	0.2	0.1	0.2	0.2		19.6	22.7	18.9	21.2		0.9	1.0	0.9	0.8		91	91	86	77	
		5	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	14.7	18.2	15.4	17.3	19.0	0.8	0.9	0.8	0.8	0.8	81	84	82	82	83
		6	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2	15.0	17.3	17.6	19.4	18.0	0.8	0.9	0.8	0.8	0.8	85	84	85	78	83
	Mean	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	15.3	18.2	16.0	18.3	19.0	0.8	0.9	0.8	0.8	0.8	85	85	85	80	83	
	♀	7	0.2	0.2	0.2	0.2		15.3	17.1	16.3	18.3		1.0	1.0	0.9	0.9		78	79	66	76	
		8	0.2	0.2	0.2	0.2		15.2	17.2	17.3	17.8		0.9	1.0	0.8	0.8		83	80	84	84	
		9	0.2	0.2	0.2	0.2		11.9	13.1	14.7	14.9		0.8	0.8	0.8	0.7		87	84	82	79	
		10	0.2	0.2	0.2	0.2		11.6	12.6	13.1	14.3		0.8	0.8	0.7	0.6		92	90	88	89	
		11	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	13.4	14.2	13.7	14.0	16.7	0.7	0.8	0.7	0.7	0.7	90	103	83	85	96
12		0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	17.1	20.2	17.6	21.0	22.2	0.8	0.9	0.8	0.8	0.8	76	87	72	82	79	
Mean	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	14.1	15.7	15.5	16.7	19.5	0.8	0.9	0.8	0.8	0.8	84	87	79	83	88		
T-2588 50mg/kg	♂	13	0.1	0.2	0.2	0.2		12.7	16.0	14.7	13.8		0.7	0.9	0.8	0.7		79	94	84	94	
		14	0.2	0.2	0.2	0.2		15.7	24.0	16.3	20.5		0.9	1.0	0.8	0.8		87	98	78	83	
		15	0.1	0.1	0.1	0.2		15.7	21.5	16.1	15.1		0.8	0.9	0.9	0.8		92	98	76	86	
		16	0.2	0.1	0.2	0.2		10.9	17.1	14.0	15.3		0.7	0.8	0.8	0.8		87	91	80	94	
	Mean	0.2	0.2	0.2	0.2		13.8	19.7	15.3	16.2		0.8	0.9	0.8	0.8		86	95	80	89		
	♀	17	0.2	0.1	0.2	0.2		11.8	16.2	13.0	13.5		0.7	0.7	0.7	0.7		82	92	87	87	
		18	0.2	0.1	0.2	0.3		12.6	15.1	13.6	16.2		0.8	0.8	0.7	0.7		86	80	70	78	
		19	0.2	0.2	0.2	0.2		14.6	14.7	16.1	15.4		0.8	0.8	0.8	0.7		84	85	68	84	
20		0.2	0.1	0.2	0.2		16.8	17.8	19.6	21.7		0.9	0.8	0.9	0.9		78	83	68	92		
Mean	0.2	0.1	0.2	0.2		14.0	16.0	15.6	16.7		0.8	0.8	0.8	0.8		83	85	73	85			
T-2588 150mg/kg	♂	21	0.2	0.2	0.2	0.2		12.5	19.0	13.8	18.2		0.8	0.9	0.8	0.9		80	97	81	84	
		22	0.2	0.2	0.2	0.2		12.3	14.9	16.7	15.3		0.8	0.7	0.8	0.7		78	88	84	84	
		23	0.2	0.2	0.2	0.3		12.7	13.9	13.7	17.0		0.8	0.7	0.7	0.7		70	69	72	69	
		24	0.2	0.2	0.2	0.3		13.9	14.7	14.2	18.6		0.9	0.8	0.9	0.8		86	83	86	77	
	Mean	0.2	0.2	0.2	0.3		12.9	15.6	14.6	17.3		0.8	0.8	0.8	0.8		79	84	81	79		
	♀	25	0.2	0.2	0.2	0.2		11.7	13.4	11.0	17.3		0.8	0.7	0.8	0.8		91	91	97	93	
		26	0.2	0.2	0.2	0.3		17.3	15.0	16.1	14.0		0.7	0.7	0.7	0.6		83	84	87	89	
		27	0.2	0.2	0.3	0.2		19.0	22.0	21.3	21.5		0.7	0.9	0.8	0.7		83	81	85	80	
28		0.3	0.2	0.2	0.3		16.2	17.5	16.5	22.9		0.9	0.8	0.8	0.8		79	85	82	80		
Mean	0.2	0.2	0.2	0.3		16.1	17.0	16.2	17.3		0.8	0.8	0.8	0.7		84	85	88	86			
T-2588 400mg/kg	♂	29	0.2	0.2	0.2	0.2		13.0	17.5	14.0	17.9		0.7	0.7	0.7	0.7		85	79	71	69	
		30	0.2	0.2	0.2	0.3	0.2	14.9	20.2	18.1	22.4	19.6	0.8	0.8	0.8	0.7	0.7	89	87	76	92	83
		31	0.2	0.2	0.2	0.2		14.9	15.8	17.5	17.4		0.7	0.7	0.7	0.5		85	82	68	81	
		32	0.3	0.2	0.3	0.3		13.9	15.2	15.6	19.5		0.9	0.7	0.8	0.7		57	73	77	72	
	Mean	0.2	0.2	0.2	0.3	0.2	13.6	16.1	15.8	18.4	17.0	0.8	0.7	0.7	0.6	0.7	76	79	74	78		
	♀	33	0.2	0.2	0.2	0.3		13.0	15.1	17.1	20.8		0.9	0.7	0.7	0.5		59	67	75	69	
		34	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2	11.9	12.5	12.7	12.3	14.4	0.8	0.7	0.6	0.6	0.6	79	83	75	82	92
		35	0.2	0.2	0.2	0.2		15.6	20.4	20.8	22.9		0.8	0.8	0.8	0.7		69	85	79	85	88
36		0.3	0.2	0.2	0.2		16.1	17.2	18.1	24.0		0.8	0.7	0.7	0.5		64	83	76	80		
Mean	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	16.2	17.9	19.9	22.1	22.0	0.8	0.8	0.8	0.7	0.8	68	82	86	78	76		
♀	37	0.2	0.2	0.2	0.3		13.3	14.3	14.5	20.3		0.7	0.7	0.7	0.5		78	96	83	71		
	38	0.2	0.2	0.2	0.2		14.4	14.8	15.1	18.1		0.8	0.8	0.8	0.7		68	89	86	85		
	39	0.2	0.2	0.2	0.2		14.3	16.1	15.9	22.3	21.5	0.9	0.9	0.8	0.7	0.8	70	92	78	82	93	
	40	0.2	0.2	0.2	0.3	0.2	14.3	16.1	15.9	22.3	21.5	0.9	0.9	0.8	0.7	0.8	70	92	78	82	93	
Mean	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	15.0	16.8	17.4	21.6	21.8	0.8	0.8	0.8	0.6	0.8	70	88	81	80	85		

Table 14-1 Total protein, sodium, potassium and calcium in beagle dogs administered orally T-2588 for 6 months

Sex	Dog No	Total protein (g/dl)						Na (mEq/l)						K (mEq/l)						Ca (mg/dl)					
		Month examined						Month examined						Month examined						Month examined					
		0	2	4	6	Recovery	0	2	4	6	Recovery	0	2	4	6	Recovery	0	2	4	6	Recovery				
Control	1	5.3	6.0	5.2	5.7		144.9	146.7	147.2	149.8		4.76	4.44	4.88	4.94		10.3	10.6	9.7	10.4					
	2	5.8	6.0	5.6	6.0		145.3	148.4	147.5	148.0		4.98	4.37	4.84	5.02		10.2	10.0	9.4	9.7					
	3	5.5	6.0	5.8	5.6		149.6	146.7	148.6	149.6		4.87	4.87	4.48	4.79		10.3	10.5	10.1	10.1					
	4	5.5	5.8	5.4	5.6		149.7	148.4	148.6	149.8		4.94	4.42	4.40	4.63		10.3	10.4	9.9	10.2					
	5	5.5	5.9	5.5	5.8	5.9	145.4	145.9	149.6	148.5	150.3	4.96	4.95	4.46	4.90	5.19	10.5	10.3	9.9	10.1	11.0				
	6	5.5	5.9	5.3	5.3	5.3	146.3	146.6	148.3	148.4	147.3	4.94	4.72	4.44	4.60	5.12	10.3	10.3	9.9	10.0	10.3				
	Mean	5.5	5.9	5.5	5.7	5.6	146.9	147.1	148.3	149.0	148.8	4.91	4.63	4.58	4.81	5.16	10.3	10.4	9.8	10.1	10.7				
	7	5.7	6.1	5.5	5.4		149.0	146.2	148.0	149.6		4.81	4.85	4.50	4.99		10.1	10.3	9.7	9.9					
	8	5.6	6.1	5.2	5.6		144.7	146.4	147.3	149.2		4.73	4.90	4.55	4.40		10.3	10.5	9.9	10.3					
	9	5.6	6.3	5.7	5.8		143.5	144.3	147.9	148.6		4.65	5.05	4.38	4.87		10.2	10.2	10.2	10.0					
	10	5.7	6.2	5.8	6.0		149.0	145.6	150.4	150.9		4.91	4.87	4.53	4.43		10.4	10.3	10.4	10.4					
	11	5.7	5.8	5.6	5.4	5.6	145.9	145.6	150.2	149.7	148.1	4.62	4.93	4.32	3.96	4.94	10.3	10.3	10.0	9.9	10.7				
12	5.4	5.9	5.4	5.1	5.4	144.4	144.9	150.2	148.1	148.4	4.57	5.00	4.43	4.73	4.67	10.0	10.1	9.9	9.6	10.7					
Mean	5.6	6.1	5.5	5.6	5.5	146.1	145.5	149.0	149.4	148.3	4.72	4.93	4.45	4.56	4.81	10.2	10.3	10.0	10.0	10.7					
T-2588 50mg/kg	13	6.0	6.3	5.7	5.4		145.8	145.2	149.1	146.2		4.49	4.75	4.47	4.43		10.1	10.1	9.9	9.6					
	14	5.5	6.1	5.6	5.3		147.3	147.7	145.8	149.8		4.40	5.01	4.99	4.38		10.4	10.5	10.2	9.8					
	15	5.5	6.0	5.6	5.4		146.6	146.9	148.9	149.8		4.92	5.00	4.95	4.31		10.0	10.0	9.7	9.5					
	16	5.5	5.8	5.6	5.0		147.6	145.9	146.9	148.3		5.01	4.83	5.45	4.61		10.2	10.0	10.1	9.9					
	Mean	5.6	6.1	5.6	5.3		146.8	146.4	147.7	148.5		4.71	4.90	4.97	4.43		10.2	10.2	10.0	9.7					
	17	5.8	5.7	5.7	5.4		149.4	145.9	146.3	149.9		4.70	4.94	4.82	4.19		10.5	10.2	10.3	9.9					
T-2588 150mg/kg	18	5.8	5.5	6.0	5.7		143.2	148.2	147.9	148.1		4.35	4.91	4.88	4.45		10.4	10.0	10.3	9.8					
	19	5.5	5.5	5.8	5.1		146.3	146.4	146.0	150.7		4.90	5.01	5.37	4.63		10.1	10.0	10.0	9.7					
	20	5.3	5.0	5.2	4.9		149.7	146.7	145.4	148.8		4.75	4.84	4.96	4.35		10.2	10.0	10.0	9.6					
	Mean	5.6	5.4	5.7	5.3		147.2	146.8	146.4	149.4		4.68	4.93	5.01	4.41		10.3	10.1	10.2	9.8					
T-2588 150mg/kg	21	5.5	5.7	5.2	5.5		146.2	148.6	147.3	152.4		4.47	4.79	5.26	4.63		10.0	10.2	9.9	10.2					
	22	5.8	5.5	5.3	5.4		149.8	147.1	146.6	149.1		4.73	4.86	5.00	4.31		10.2	10.1	9.9	10.0					
	23	5.7	6.1	5.8	5.8		145.8	149.5	150.1	150.4		4.77	4.68	5.11	4.90		10.5	10.7	10.5	10.5					
	24	5.5	5.5	5.3	5.4		145.8	147.2	147.8	148.5		4.90	4.77	5.23	4.91		9.9	9.8	9.7	9.6					
Mean	5.6	5.7	5.4	5.5		146.9	148.1	148.0	150.1		4.72	4.78	5.15	4.69		10.2	10.2	10.0	10.1						
T-2588 150mg/kg	25	6.1	5.8	5.6	5.5		149.0	147.7	145.9	150.4		4.71	4.61	4.22	4.28		10.8	10.2	10.5	10.4					
	26	5.4	5.2	5.1	5.0		149.5	149.9	148.1	151.9		4.73	4.77	4.98	4.49		10.3	10.0	9.9	9.9					
	27	6.0	5.6	5.6	5.3		146.1	148.2	146.0	148.6		4.36	4.99	4.57	5.12		10.5	10.2	10.1	9.9					
	28	6.0	6.0	5.8	5.9		147.2	149.5	143.4	150.6		4.46	4.96	5.36	4.63		10.9	10.8	10.7	10.3					
Mean	5.9	5.7	5.5	5.4		148.0	148.8	145.9	150.4		4.57	4.83	4.78	4.63		10.6	10.3	10.3	10.1						

Table 14-2 Total protein, sodium, potassium and calcium in beagle dogs administered orally T-2588 for 6 months

Sex	Dog No.	Total protein (g/dl)						Na (mEq/l)						K (mEq/l)						Ca (mg/dl)					
		Month examined						Month examined						Month examined						Month examined					
		0	2	4	6	Recovery	0	2	4	6	Recovery	0	2	4	6	Recovery	0	2	4	6	Recovery				
♂	29	5.4	5.7	5.3	5.4		146.3	149.0	148.2	150.7		4.95	4.75	4.56	4.49		10.1	10.1	10.1	9.7					
	30	5.5	5.6	5.4	5.6	5.5	148.0	149.5	150.0	151.0	149.3	4.90	4.83	4.65	4.51	5.01	10.6	10.3	10.1	10.0	10.7				
	31	5.9	5.5	5.4	5.3		146.0	145.7	148.8	149.3		4.87	4.70	4.66	4.35		10.4	10.1	9.9	9.9					
	32	6.2	5.8	5.6	5.3		147.1	145.6	148.1	148.8		5.00	4.88	4.55	4.39		10.7	10.2	9.8	9.7					
♀	33	5.8	5.7	5.4	5.6		146.8	147.1	147.3	148.0		4.98	4.76	5.83	5.24		10.3	10.0	10.3	10.1					
	34	5.3	5.2	5.4	5.1	5.4	147.3	144.9	147.8	147.5	147.9	4.85	5.01	4.74	4.25	5.03	10.4	10.1	10.0	9.9	10.6				
	35	5.7	5.6	5.4	5.4	5.5	146.9	147.0	148.4	149.2	148.6	4.93	4.82	4.83	4.54	5.02	10.4	10.1	10.0	9.9	10.7				
	36	5.9	5.9	6.0	5.5		144.2	146.6	148.6	148.6		4.72	4.56	4.73	4.43		10.8	10.3	10.5	10.1					
Mean		5.7	5.6	5.4	5.4		147.3	148.4	151.1	150.7		4.57	4.82	5.14	4.79		11.0	10.7	10.8	10.1					
		5.7	5.3	5.7	5.3		142.2	144.0	147.9	148.5	146.6	4.99	4.41	4.67	4.37	4.90	10.0	9.6	9.7	9.4	10.6				
		5.5	5.2	5.5	5.0	5.4	145.4	146.2	148.8	150.0		4.92	4.67	4.96	4.14		10.3	10.2	10.1	9.7					
		5.8	5.7	5.6	5.1		145.5	144.3	149.0	149.5		4.81	4.61	4.76	4.37		10.6	10.0	9.9	9.6					
Mean		5.8	5.3	5.4	5.1		147.4	146.2	150.6	149.9	146.2	4.64	4.09	4.40	3.88	4.98	10.6	10.3	10.3	9.5	10.9				
		5.5	5.7	5.5	5.3	5.7	145.3	146.0	149.3	149.5	146.4	4.78	4.53	4.78	4.33	4.94	10.6	10.2	10.2	9.7	10.8				

Fig. 3 GOT_s and GOT_m in the beagle dogs

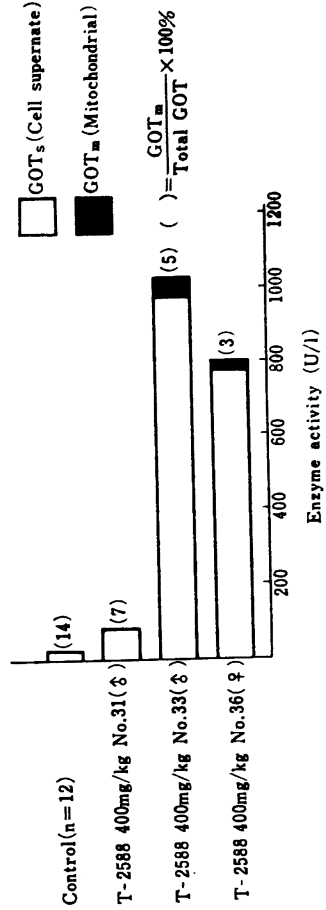


Table 19-1 Protein fraction and A/G in beagle dogs administered orally T-2588 for 6 months

Table with multiple columns for protein fractions (Alb., Globulin, A/G) and their sub-fractions (alpha1, alpha2, beta1, beta2, gamma) at three time points (0, 2, 4, 6 months) and a final Recovery section. Includes data for Control, T-2588 50mg/kg, and T-2588 150mg/kg groups with individual dog values and means.

Table 16 BSP and PSP function tests in beagle dogs administered orally T-2588 for 6 months

	Sex	Dog No.	BSP ($\mu\text{g}/\text{dl}$)					PSP ($\mu\text{g}/\text{dl}$)				
			Month examined					Month examined				
			0	2	4	6	Recovery	0	2	4	6	Recovery
Control	♂	1	528.5	605.3	460.7	587.2		349.8	339.9	258.6	411.5	
		2	469.8	370.4	478.8	659.5		256.2	234.0	236.4	303.1	
		3	361.4	356.8	397.5	469.8		285.7	290.7	280.8	354.8	
		4	487.8	501.4	686.4	799.5		421.2	347.3	374.4	399.2	
		5	478.8	406.5	528.5	605.3	370.4	283.3	288.2	248.8	308.0	310.3
		6	456.2	420.1	542.0	609.8	460.7	312.8	315.3	322.7	381.9	401.5
	Mean	463.8	443.4	515.7	621.9	415.6	318.2	302.6	287.0	359.8	355.9	
	♀	7	393.0	352.3	438.1	402.0		290.7	258.6	327.6	364.7	
		8	356.8	551.0	356.8	483.3		273.4	300.5	243.8	362.2	
		9	325.2	329.7	478.8	402.0		293.1	236.5	273.4	418.9	
		10	361.4	316.2	551.1	442.7		293.1	261.1	307.9	325.2	
		11	460.7	469.7	352.3	370.4	582.7	266.0	285.7	266.0	288.3	335.0
12		374.9	275.5	302.6	537.5	402.0	349.8	320.2	310.3	354.8	349.7	
Mean	378.7	382.4	443.3	439.7	492.4	294.4	277.1	288.2	352.4	342.4		
T-2588 50mg/kg	♂	13	356.8	365.9	551.1	519.5		342.4	290.7	241.4	335.1	
		14	514.9	505.9	582.7	605.3		354.7	352.2	335.0	421.3	
		15	343.3	338.8	478.8	487.8		347.3	288.2	285.7	330.2	
		16	433.6	451.7	542.0	655.0		278.3	226.6	209.4	295.7	
	Mean	412.2	415.6	538.7	566.9		330.7	289.4	267.9	345.6		
	♀	17	253.0	275.5	483.3	456.2		246.3	219.2	238.9	273.5	
		18	695.5	505.9	528.5	587.2		322.7	278.3	204.4	337.6	
		19	487.8	632.4	546.4	731.8		371.9	275.9	283.2	416.4	
		20	293.6	402.0	329.7	365.9		342.4	263.6	307.9	300.6	
	Mean	432.5	454.0	472.0	535.3		320.8	259.3	258.6	332.0		
T-2588 150mg/kg	♂	21	510.4	645.9	618.8	564.6		312.8	248.8	290.6	354.8	
		22	433.6	560.0	537.4	591.7		266.0	197.1	238.9	293.2	
		23	496.9	469.7	506.0	691.1		243.9	221.7	211.8	224.2	
		24	505.9	501.4	506.0	691.1		347.3	271.0	302.9	293.2	
	Mean	486.7	544.3	542.1	634.6		292.5	234.7	261.1	291.4		
	♀	25	374.9	627.8	402.0	519.5		266.0	241.4	280.8	342.5	
		26	397.5	374.9	356.8	456.2		359.6	209.4	241.4	293.2	
		27	393.0	636.9	564.6	528.5		357.2	283.3	330.0	322.8	
		28	496.9	537.5	478.8	524.0		359.6	261.1	266.0	271.0	
	Mean	415.6	544.3	450.6	507.1		335.6	248.8	279.6	307.4		
T-2588 400mg/kg	♂	29	411.0	447.2	492.4	578.2		219.2	177.4	174.9	216.8	
		30	361.4	478.8	560.1	388.5	338.8	211.8	238.9	202.0	207.0	226.6
		31	514.8	551.0	542.0	397.5		305.4	234.0	238.9	202.0	
		32	560.1	537.5	628.0	686.6		275.9	216.8	246.3	258.7	
		33	560.1	542.0	487.8	641.4		357.2	229.1	192.1	246.4	
		34	325.2	379.4	271.0	361.4	302.6	320.2	236.5	184.7	268.6	253.7
	Mean	455.4	489.3	496.9	508.9	320.7	281.6	222.1	206.5	233.3	240.2	
	♀	35	438.1	478.8	623.3	533.0		327.6	283.3	285.7	362.2	
		36	438.1	456.2	609.8	474.3		261.6	253.7	219.2	258.7	
		37	496.9	546.5	546.6	447.2	383.9	399.0	261.1	332.5	347.4	327.6
38		361.4	505.9	438.1	406.5		285.7	221.7	209.4	288.3		
39	551.1	465.2	555.6	524.0		305.4	234.0	202.0	256.3			
40	320.7	483.3	460.7	478.8	542.0	261.1	238.9	221.7	295.7	354.7		
Mean	434.4	489.3	539.0	477.3	463.0	306.7	248.8	245.1	301.4	341.2		

Table 17 Intraocular pressure in beagle dogs administered orally T-2588 for 6 months

	Sex	Dog No.	Intraocular pressure (Schiotz mmHg)		
			Right	Left	
6 month study	Control	♂	1	14.57	14.57
		♂	2	17.30	17.30
		♂	3	17.30	17.30
		♂	4	18.86	18.86
		♀	7	17.30	17.30
		♀	8	17.30	17.30
	T-2588 50mg/kg	♀	9	17.30	17.30
		♂	10	14.57	14.57
		♂	13	17.30	17.30
		♂	14	17.30	17.30
		♂	15	17.30	17.30
		♂	16	17.30	17.30
	T-2588 150mg/kg	♀	17	20.55	20.55
		♀	18	20.55	20.55
		♀	19	17.30	17.30
		♀	20	17.30	17.30
		♂	21	17.30	17.30
		♂	22	17.30	17.30
	T-2588 400mg/kg	♂	23	20.55	20.55
		♂	24	20.55	20.55
		♀	25	17.30	17.30
		♀	26	17.30	17.30
		♀	27	17.30	17.30
		♀	28	17.30	17.30
Recovery study	Control	♂	29	17.30	17.30
		♂	31	17.30	17.30
		♂	32	17.30	17.30
	T-2588 400mg/kg	♀	33	17.30	17.30
		♀	35	17.30	17.30
		♀	36	20.55	20.55
	♀	38	17.30	17.30	
	♀	39	17.30	17.30	
	♂	5	17.30	17.30	
	♂	6	17.30	17.30	
	♀	11	17.30	17.30	
	♀	12	17.30	17.30	
	♂	30	17.30	17.30	
	♂	34	17.30	17.30	
	♀	37	17.30	17.30	
		40	17.30	17.30	

Fig. 4 Drug concentration in beagle dogs administered orally T-2588 for 6 months (n=4)

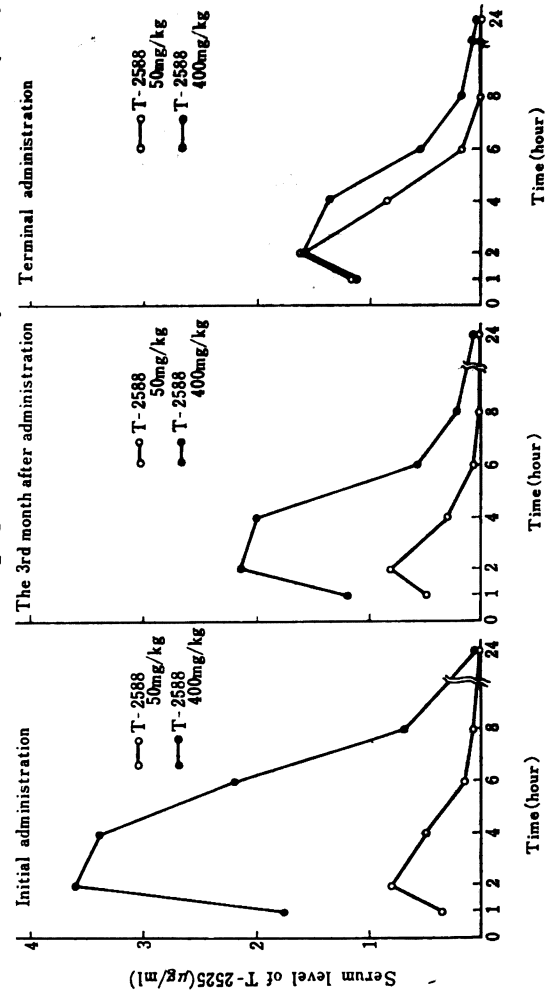


Table 18-1 Absolute organ weights in beagle dogs administered orally T-2588 for 6 months

Sex	Dog No.	Organ weight (g)																
		Body weight	Brain	Hypophysis	Submaxillary glands	Thyroids	Thymus	Heart	Lung	Liver	Kidney		Spleen	Pancreas	Adrenals	Testis		Prostate
Control	1	9,400	94	0.06	11.36	0.72	4.00	108	87	320	22.36	21.65	24.06	25.27	1.13	5.59	6.15	4.32
	2	9,400	92	0.04	10.53	0.85	1.52	82	90	324	24.40	26.65	16.55	24.36	1.17	9.66	9.16	9.95
	3	10,400	90	0.05	9.40	0.85	2.80	108	90	344	23.15	22.65	34.95	35.50	1.05	7.15	8.00	7.65
	4	9,400	94	0.05	9.80	0.85	4.29	102	92	295	22.20	21.13	26.76	21.46	1.40	6.33	6.17	5.54
	Mean	9,650	93	0.05	10.27	0.82	3.15	100	90	321	23.03	23.02	25.58	26.65	1.19	7.18	7.37	6.87
T-2588 50mg/kg	13	9,400	90	0.04	10.43	0.65	3.52	98	90	280	24.05	23.40	24.55	23.06	1.38	5.86	6.44	4.40
	14	10,700	94	0.05	12.13	1.06	6.19	116	90	352	26.08	26.26	43.14	25.85	1.26	7.05	7.23	4.21
	15	9,200	89	0.08	11.53	0.90	2.57	108	91	313	24.26	25.59	25.87	22.95	1.51	7.74	7.80	4.28
	16	11,100	90	0.05	9.30	1.02	7.12	102	95	298	25.15	27.06	26.52	25.80	1.60	8.47	8.50	9.08
	Mean	10,100	91	0.06	10.85	0.91	4.85	106	92	311	24.89	25.58	30.02	24.42	1.44	7.28	7.49	5.49
T-2588 150mg/kg	21	9,800	74	0.06	11.12	1.25	4.51	92	90	350	22.94	22.27	32.94	23.98	1.25	7.05	7.06	10.72
	22	9,400	74	0.05	11.69	1.06	3.75	112	90	334	26.13	24.94	34.79	22.94	1.16	7.83	7.12	11.75
	23	10,800	84	0.06	9.83	0.83	3.15	110	77	336	30.31	30.10	25.85	21.80	1.17	8.08	8.64	8.20
	24	10,500	86	0.04	13.13	0.93	4.70	94	96	320	24.79	24.48	25.40	28.96	1.48	8.57	7.91	12.22
	Mean	10,125	80	0.05	11.44	1.02	4.03	102	88	335	26.04	25.45	29.75	24.42	1.27	7.88	7.68	10.72
T-2588 400mg/kg	29	10,000	81	0.04	9.32	0.82	5.49	93	86	296	29.48	28.98	36.71	28.05	1.27	7.08	7.02	8.26
	31	8,500	89	0.06	9.53	0.81	4.65	112	74	331	26.96	26.50	24.28	27.40	1.52	8.45	8.01	3.30
	32	10,100	82	0.06	11.01	0.99	2.62	98	80	321	29.54	28.25	31.55	24.62	1.18	8.09	8.09	6.90
	33	10,800	79	0.05	10.56	0.79	5.15	112	84	329	29.00	30.26	36.13	20.14	1.16	8.75	8.81	6.74
	Mean	9,850	83	0.05	10.11	0.85	4.48	104	81	319	28.72	28.50	32.17	25.05	1.28	8.09	7.98	6.30

Table 18-2 Absolute organ weights in beagle dogs administered orally T-2588 for 6 months

Sex	Dog No.	Organ weight (g)																
		Body weight	Brain	Hypophysis	Submaxillary glands	Thyroids	Thymus	Heart	Lung	Liver	Kidney		Spleen	Pancreas	Adrenals	Ovaries	Uterus	
♀	Control	7	9,900	81	0.05	10.78	0.80	7.14	89	73	247	18.62	18.56	23.16	27.43	1.38	0.87	2.28
		8	9,500	77	0.04	7.86	0.85	3.67	83	60	276	18.56	19.24	16.44	25.97	1.38	0.55	3.07
		9	8,800	78	0.05	8.64	1.13	9.35	91	66	261	19.98	20.18	19.53	26.57	1.38	0.78	3.18
		10	9,900	81	0.05	8.28	1.07	7.08	92	71	335	25.82	22.36	26.51	27.82	1.63	1.59	14.50
		Mean	9,525	79	0.05	8.89	0.96	6.81	89	68	280	20.75	20.09	21.41	26.95	1.44	0.95	5.76
	T-2588 50mg/kg	17	8,800	74	0.05	9.92	0.85	6.25	85	74	282	22.69	21.59	25.19	25.20	1.19	0.76	3.95
		18	8,600	78	0.05	10.06	0.91	2.67	86	77	280	21.56	20.56	28.79	28.48	1.47	2.71	16.68
		19	8,100	72	0.04	9.70	0.93	2.14	78	77	281	21.71	20.93	23.95	22.60	1.45	0.78	4.86
		20	8,400	78	0.05	8.57	1.00	4.03	78	74	262	27.41	26.96	27.49	22.11	1.26	0.72	1.92
		Mean	8,475	76	0.05	9.56	0.92	3.77	82	76	276	23.34	22.51	26.36	24.60	1.34	1.24	6.85
T-2588 150mg/kg	25	8,400	85	0.05	8.95	0.66	2.74	89	76	251	22.41	21.74	26.50	25.28	1.37	0.68	3.35	
	26	8,200	83	0.06	8.60	0.72	2.90	83	74	288	24.34	23.74	26.15	31.30	1.58	0.69	3.15	
	27	8,400	90	0.04	9.48	1.21	7.78	96	84	285	23.06	23.34	28.23	23.67	1.37	0.88	3.80	
	28	11,000	74	0.08	10.34	0.90	3.08	104	82	318	27.44	24.06	39.95	27.66	1.39	0.68	2.05	
	Mean	9,000	83	0.06	9.34	0.87	4.13	93	79	286	24.31	23.22	30.21	26.98	1.43	0.73	3.09	
T-2588 400mg/kg	35	10,800	92	0.07	12.03	1.32	5.58	104	83	320	24.28	24.73	31.73	23.75	1.30	0.85	4.62	
	36	8,600	69	0.05	11.68	1.06	9.16	92	67	285	22.98	22.11	29.03	26.45	1.33	0.71	2.15	
	38	7,200	90	0.07	9.04	0.75	2.88	81	83	299	23.33	22.18	21.43	22.80	1.23	0.75	3.77	
	39	9,200	90	0.06	8.21	0.78	4.01	88	83	294	21.34	20.85	20.84	24.04	1.56	0.99	12.62	
	Mean	8,950	85	0.06	10.24	0.98	5.41	91	79	300	22.98	22.47	25.76	24.26	1.36	0.83	5.79	

Table 19-1 Relative organ weights in beagle dogs administered orally T-2588 for 6 months

Sex	Dog No.	Relative organ weight (%)															
		Brain	Hypophysis	Submaxillary glands	Thyroids	Thymus	Heart	Lung	Liver	Kidney		Spleen	Pancreas	Adrenals	Testis		Prostate
										Left	Right				Left	Right	
Control	1	1.000	0.0006	0.121	0.008	0.043	1.149	0.926	3.404	0.238	0.230	0.256	0.269	0.012	0.059	0.065	0.046
	2	0.979	0.0004	0.112	0.009	0.016	0.872	0.957	3.447	0.260	0.284	0.176	0.259	0.012	0.103	0.097	0.106
	3	0.865	0.0005	0.090	0.008	0.027	1.038	0.865	3.308	0.223	0.218	0.336	0.341	0.010	0.069	0.077	0.074
	4	1.000	0.0005	0.104	0.009	0.046	1.085	0.979	3.138	0.236	0.225	0.285	0.228	0.015	0.067	0.066	0.059
	Mean	0.961	0.0005	0.107	0.009	0.033	1.036	0.932	3.324	0.239	0.239	0.263	0.274	0.012	0.075	0.076	0.071
T-2588 50mg/kg	13	0.957	0.0004	0.111	0.007	0.037	1.043	0.957	2.979	0.256	0.249	0.261	0.245	0.015	0.062	0.069	0.047
	14	0.878	0.0005	0.113	0.010	0.058	1.084	0.841	3.290	0.244	0.245	0.403	0.242	0.012	0.066	0.068	0.039
	15	0.967	0.0009	0.125	0.010	0.028	1.174	0.989	3.402	0.264	0.278	0.281	0.249	0.016	0.084	0.085	0.047
	16	0.811	0.0005	0.084	0.009	0.064	0.919	0.856	2.685	0.227	0.244	0.239	0.232	0.014	0.076	0.077	0.082
	Mean	0.903	0.0006	0.108	0.009	0.047	1.055	0.911	3.089	0.248	0.254	0.296	0.242	0.014	0.072	0.075	0.054
T-2588 150mg/kg	21	0.755	0.0006	0.113	0.013	0.046	0.939	0.918	3.571	0.234	0.227	0.336	0.245	0.013	0.072	0.072	0.109
	22	0.787	0.0005	0.124	0.011	0.040	1.191	0.957	3.553	0.278	0.265	0.370	0.244	0.012	0.083	0.076	0.125
	23	0.778	0.0006	0.091	0.008	0.029	1.019	0.713	3.111	0.281	0.279	0.239	0.202	0.011	0.075	0.080	0.076
	24	0.819	0.0004	0.125	0.009	0.045	0.895	0.914	3.048	0.236	0.233	0.242	0.276	0.014	0.082	0.075	0.116
	Mean	0.785	0.0005	0.113	0.010	0.040	1.011	0.876	3.321	0.257	0.251	0.297	0.242	0.013	0.078	0.076	0.107
T-2588 400mg/kg	29	0.810	0.0004	0.093	0.008	0.055	0.930	0.860	2.960	0.295	0.290	0.367	0.281	0.013	0.071	0.070	0.083
	31	1.047	0.0007	0.112	0.010	0.055	1.318	0.871	3.894	0.316	0.312	0.286	0.322	0.018	0.099	0.094	0.039
	32	0.812	0.0006	0.109	0.010	0.026	0.970	0.792	3.178	0.292	0.280	0.312	0.244	0.012	0.080	0.080	0.068
	33	0.731	0.0005	0.098	0.007	0.048	1.037	0.778	3.046	0.269	0.280	0.335	0.186	0.011	0.081	0.082	0.062
	Mean	0.850	0.0006	0.103	0.009	0.046	1.064	0.825	3.270	0.293	0.291	0.325	0.258	0.014	0.083	0.082	0.063

Table 19-2 Relative organ weights in beagle dogs administered orally T-2588 for 6 months

Sex	Dog No.	Relative organ weight (%)															
		Brain	Hypophysis	Submaxillary glands	Thyroids	Thymus	Heart	Lung	Liver	Kidney		Spleen	Pancreas	Adrenals	Ovaries	Uterus	
											Left	Right					
Control	7	0.818	0.0005	0.109	0.008	0.072	0.899	0.737	2.495	0.188	0.187	0.234	0.277	0.014	0.009	0.023	
	8	0.811	0.0004	0.083	0.009	0.039	0.874	0.632	2.905	0.195	0.203	0.173	0.273	0.015	0.006	0.032	
	9	0.886	0.0006	0.098	0.013	0.106	1.034	0.750	2.966	0.227	0.229	0.222	0.302	0.016	0.009	0.036	
	10	0.818	0.0005	0.084	0.011	0.072	0.929	0.717	3.384	0.261	0.226	0.268	0.281	0.016	0.016	0.146	
	Mean	0.833	0.0005	0.094	0.010	0.072	0.934	0.709	2.938	0.218	0.211	0.224	0.283	0.015	0.010	0.059	
T-2588 50mg/kg	17	0.841	0.0006	0.113	0.010	0.071	0.966	0.841	3.205	0.258	0.245	0.286	0.286	0.014	0.009	0.045	
	18	0.907	0.0006	0.117	0.011	0.031	1.000	0.895	3.256	0.251	0.239	0.335	0.331	0.017	0.032	0.194	
	19	0.889	0.0005	0.120	0.011	0.026	0.963	0.951	3.469	0.268	0.258	0.296	0.279	0.018	0.010	0.060	
	20	0.929	0.0006	0.102	0.012	0.048	0.929	0.881	3.119	0.326	0.321	0.327	0.263	0.015	0.009	0.023	
	Mean	0.892	0.0006	0.113	0.011	0.044	0.965	0.892	3.262	0.276	0.266	0.311	0.290	0.016	0.015	0.081	
T-2588 150mg/kg	25	1.012	0.0006	0.107	0.008	0.033	1.060	0.905	2.988	0.267	0.259	0.315	0.301	0.016	0.008	0.040	
	26	1.012	0.0007	0.105	0.009	0.035	1.012	0.902	3.512	0.297	0.290	0.319	0.382	0.019	0.008	0.038	
	27	1.071	0.0005	0.113	0.014	0.093	1.143	1.000	3.393	0.275	0.278	0.336	0.282	0.016	0.010	0.045	
	28	0.673	0.0007	0.094	0.008	0.028	0.945	0.745	2.891	0.249	0.219	0.363	0.251	0.013	0.006	0.019	
	Mean	0.942	0.0006	0.105	0.010	0.047	1.040	0.888	3.196	0.272	0.262	0.333	0.304	0.016	0.008	0.036	
T-2588 400mg/kg	35	0.852	0.0006	0.111	0.012	0.052	0.963	0.769	2.963	0.225	0.229	0.294	0.220	0.012	0.008	0.043	
	36	0.802	0.0006	0.136	0.012	0.107	1.070	0.779	3.314	0.267	0.257	0.338	0.308	0.015	0.008	0.025	
	38	1.250	0.0010	0.126	0.010	0.040	1.125	1.153	4.153	0.324	0.308	0.298	0.317	0.017	0.010	0.052	
	39	0.978	0.0007	0.089	0.008	0.044	0.957	0.902	3.196	0.232	0.227	0.227	0.261	0.017	0.011	0.137	
	Mean	0.971	0.0007	0.116	0.011	0.061	1.029	0.901	3.407	0.262	0.255	0.289	0.277	0.015	0.009	0.064	

Table 20 Absolute organ weights in beagle dogs administered orally T-2588 for 6 months (Recovery study)

	Sex	No. Dogs	Organ weight (g)																
			Body weight	Brain	Hypophysis	Submaxillary glands	Thyroids	Thymus	Heart	Lung	Liver	Kidney		Spleen	Pancreas	Adrenals	Testis		Prostate
												Left	Right				Left	Right	
Control	♂	5	9,700	84	0.05	9.05	0.84	2.41	97	90	274	25.11	23.95	29.11	25.39	1.19	6.45	6.18	9.67
		6	10,000	90	0.04	9.77	0.75	5.71	111	84	289	24.56	23.95	26.67	25.35	1.36	5.02	5.05	6.06
	Mean	9,850	87	0.05	9.41	0.80	4.06	104	87	282	24.84	23.95	27.89	25.37	1.28	5.74	5.62	7.87	
T-2588 400mg/kg	♂	30	11,400	86	0.05	10.79	0.81	8.02	131	82	354	25.19	25.53	39.75	26.29	1.45	6.13	5.91	7.67
		34	10,000	86	0.05	9.26	0.92	3.99	101	82	328	27.07	26.80	30.88	31.27	1.40	7.31	7.26	5.85
	Mean	10,700	86	0.05	10.03	0.87	6.01	116	82	341	26.13	26.17	35.32	28.78	1.43	6.72	6.59	6.76	

	Sex	No. Dogs	Organ weight (g)															
			Body weight	Brain	Hypophysis	Submaxillary glands	Thyroids	Thymus	Heart	Lung	Liver	Kidney		Spleen	Pancreas	Adrenals	Ovaries	Uterus
												Left	Right					
Control	♀	11	10,800	80	0.05	10.98	0.83	3.80	98	86	316	23.27	21.59	26.25	24.76	1.45	2.39	24.59
		12	8,800	82	0.05	9.76	0.78	4.75	84	73	286	18.65	18.55	24.14	24.25	1.44	0.99	4.53
	Mean	9,800	81	0.05	10.37	0.81	4.28	91	80	301	20.96	20.07	25.20	24.51	1.45	1.69	14.56	
T-2588 400mg/kg	♀	37	8,400	84	0.05	8.70	0.75	7.10	84	64	270	20.40	19.48	21.22	22.52	1.60	0.83	3.90
		40	8,400	82	0.08	9.15	0.65	3.55	81	85	303	16.87	19.86	21.16	22.41	1.29	1.69	19.86
	Mean	8,400	83	0.07	8.93	0.70	5.33	83	75	287	18.64	19.67	21.19	22.47	1.45	1.26	11.88	

Table 21 Relative organ weights in beagle dogs administered orally T-2588 for 6 months (Recovery study)

Sex	Dog No.	Relative organ weight (%)															
		Brain	Hypo- physis	Submaxil- lary glands	Thyroids	Thymus	Heart	Lung	Liver	Kidney		Spleen	Pancreas	Adrenals	Testis		Prostate
										Left	Right				Left	Right	
♀	5	0.866	0.0005	0.093	0.009	0.025	1.000	0.928	2.825	0.259	0.247	0.300	0.262	0.012	0.066	0.064	0.100
	6	0.900	0.0004	0.098	0.008	0.057	1.110	0.840	2.890	0.246	0.240	0.267	0.254	0.014	0.050	0.051	0.061
	Mean	0.883	0.0005	0.096	0.009	0.041	1.055	0.884	2.858	0.253	0.244	0.284	0.258	0.013	0.058	0.058	0.081
♂	30	0.754	0.0004	0.095	0.007	0.070	1.149	0.719	3.105	0.221	0.224	0.349	0.231	0.013	0.054	0.052	0.067
	34	0.860	0.0005	0.093	0.009	0.040	1.010	0.820	3.280	0.271	0.268	0.309	0.313	0.014	0.073	0.073	0.059
	Mean	0.807	0.0005	0.094	0.008	0.055	1.080	0.770	3.193	0.246	0.246	0.329	0.272	0.014	0.064	0.064	0.063

Sex	Dog No.	Relative organ weight (%)														
		Brain	Hypo- physis	Submaxil- lary glands	Thyroids	Thymus	Heart	Lung	Liver	Kidney		Spleen	Pancreas	Adrenals	Ovaries	Uterus
									Left	Right						
♀	11	0.741	0.0005	0.102	0.008	0.035	0.907	0.796	2.926	0.215	0.200	0.243	0.229	0.013	0.022	0.228
	12	0.932	0.0006	0.111	0.009	0.054	0.955	0.830	3.250	0.212	0.211	0.274	0.276	0.016	0.011	0.051
	Mean	0.837	0.0006	0.107	0.009	0.045	0.931	0.813	3.088	0.214	0.206	0.259	0.253	0.015	0.017	0.140
♀	37	1.000	0.0006	0.104	0.009	0.085	1.000	0.762	3.214	0.243	0.232	0.253	0.268	0.019	0.010	0.046
	40	0.976	0.0010	0.109	0.008	0.042	0.964	1.012	3.607	0.201	0.236	0.252	0.267	0.015	0.020	0.236
	Mean	0.988	0.0008	0.107	0.009	0.064	0.982	0.887	3.411	0.222	0.234	0.253	0.268	0.017	0.015	0.141

Table 22 Macroscopic findings in beagle dogs administered orally T-2588 for 6 months

Exp. group	Sex	Dog No.	Macroscopic findings	
6 months study	♂	1	No remarkable changes	
		2	Thymus : Atrophy	
		3	No remarkable changes	
		4	No remarkable changes	
	♀	7	No remarkable changes	
		8	No remarkable changes	
		9	No remarkable changes	
		10	No remarkable changes	
	T-2588 50mg/kg	♂	13	No remarkable changes
			14	No remarkable changes
			15	No remarkable changes
			16	No remarkable changes
	♀	17	No remarkable changes	
		18	Ovary : Cystic dilatation	
		19	No remarkable changes	
		20	No remarkable changes	
	T-2588 150mg/kg	♂	21	No remarkable changes
			22	Lung : White area in a part of pulmonary lobule
			23	No remarkable changes
			24	No remarkable changes
♀	25	No remarkable changes		
	26	No remarkable changes		
	27	No remarkable changes		
	28	Lung : Grayish white area in a part of pulmonary lobule		
T-2588 400mg/kg	♂	29	No remarkable changes	
		31	No remarkable changes	
		32	Lung : Grayish white area in a part of pulmonary lobule	
		33	No remarkable changes	
♀	35	No remarkable changes		
	36	Lung : Grayish white area in a part of pulmonary lobule		
	38	No remarkable changes		
	39	No remarkable changes		
Recovery test	♂	5	No remarkable changes	
		6	No remarkable changes	
	♀	11	Ovary : Cystic dilatation	
		12	No remarkable changes	
	T-2588 400mg/kg	♂	30	No remarkable changes
			34	No remarkable changes
		♀	37	No remarkable changes
			40	No remarkable changes

Table 23 Histological findings in beagle dogs administered orally T-2588 for 6 months

Exp. group	Control						T-2588 50mg/kg						T-2588 150mg/kg						T-2588 400mg/kg						Recovery study															
	♂			♀			♂			♀			♂			♀			♂			♀			♂			♀												
Dog No.	1	2	3	4	7	8	9	10	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	31	32	33	35	36	38	39	5	6	11	12	30	34	37	40
Liver : Focal cell infiltration in the parenchyma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Appearance of hyaline bodies in the hepatocytes	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hemosiderin deposition in Kupffer's cells	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Focal fibrosis associated with proliferation of bile ductles and capillaries	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lung : Bronchopneumonia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fibrous thickening of the alveolar wall and proliferation of the terminal bronchiolar epithelium	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thymus : Involution	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ovaries : Corpus luteum cyst	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- : No remarkable changes + : Slight

There were no significant changes in the other organs

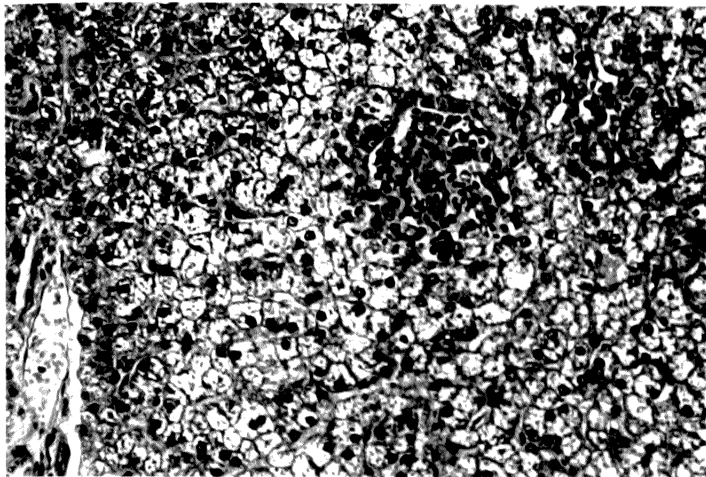


Photo. 1 Liver from a beagle dog administered orally T-2588 at 400 mg/kg/day for 6 months (No. 33 male). Focal cell infiltration is seen in the parenchyma. $\times 220$ H. E. staining.

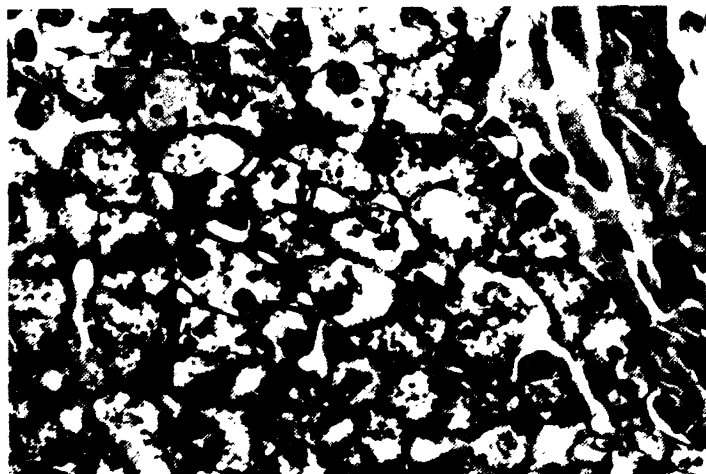


Photo. 2 Liver from a beagle dog administered orally T-2588 at 400 mg/kg/day for 6 months (No. 33 male). Hyaline bodies are seen in the several hepatocytes. $\times 580$ H. E. staining.

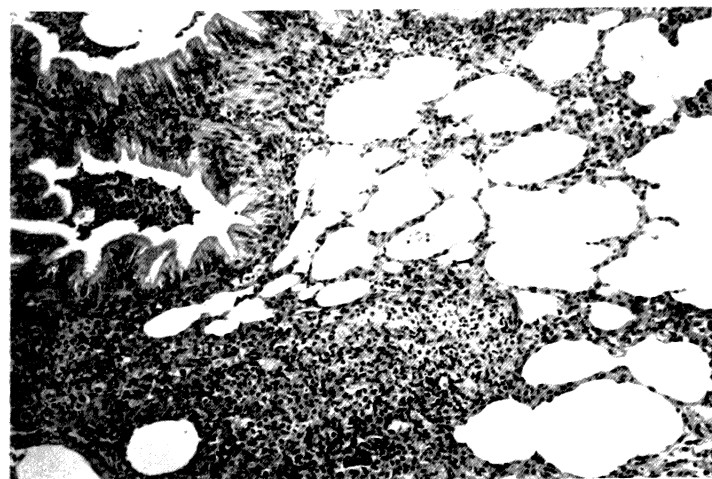


Photo. 3 Lung from a beagle dog administered orally T-2588 at 400 mg/kg/day for 6 months (No. 36 female). Inflammatory cell infiltration is seen in the alveolar wall and the bronchiole. $\times 110$ H. E. staining.



Photo. 4 Lung from a beagle dog administered orally T-2588 at 150 mg/kg/day for 6 months (No. 22 male). Fibrous thickening of the alveolar wall and proliferation of the terminal bronchiolar epithelium are seen. $\times 110$
H. E. staining.

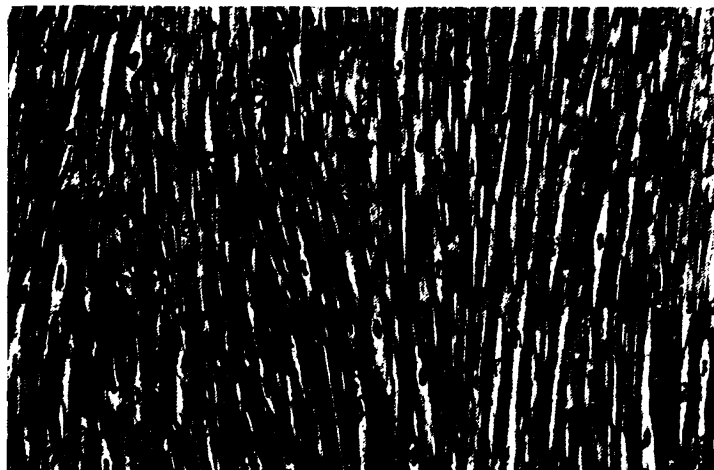


Photo. 5 Heart from a beagle dog administered orally T-2588 at 400 mg/kg/day for 6 months (No. 33 male). No significant changes are seen. $\times 220$
H. E. staining.

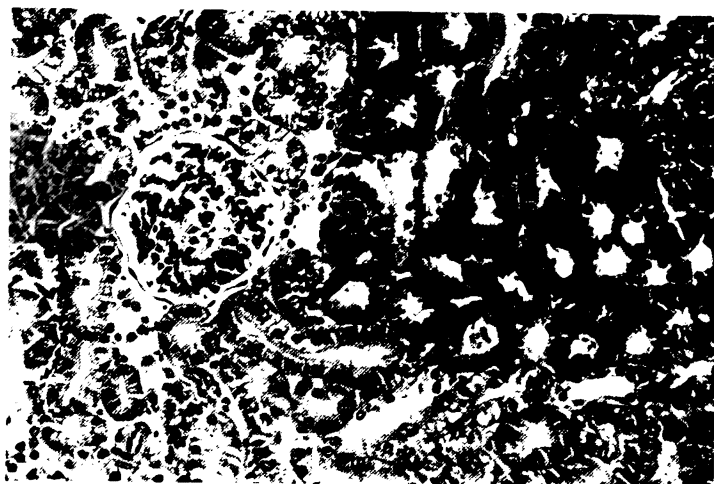


Photo. 6 Kidney from a beagle dog administered orally T-2588 at 400 mg/kg/day for 6 months (No. 33 male). No significant changes are seen. $\times 220$
H. E. staining.

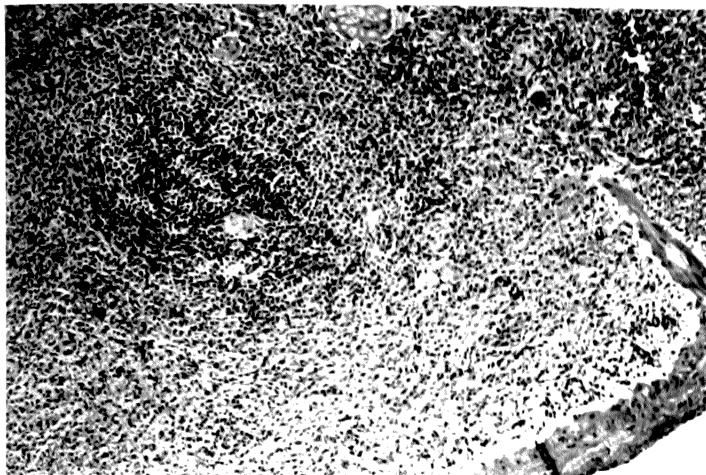


Photo. 7 Spleen from a beagle dog administered orally T-2588 at 400 mg/kg/day for 6 months (No. 33 male). No significant changes are seen. $\times 110$ H. E. staining.



Photo. 8 Stomach from a beagle dog administered orally T-2588 at 400 mg/kg/day for 6 months (No. 35 female). No significant changes are seen. $\times 110$ H. E. staining.

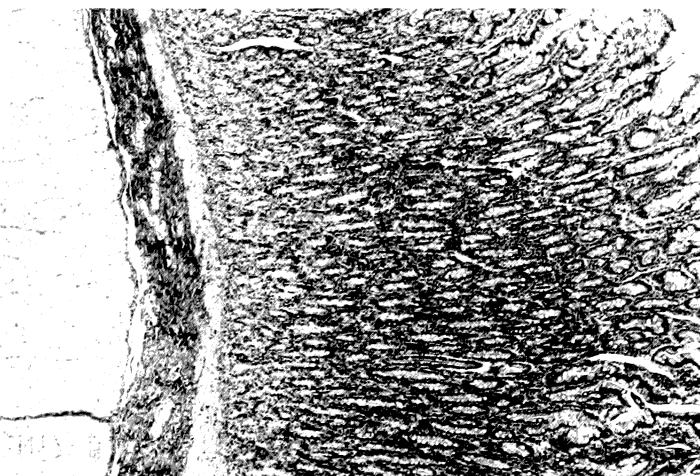


Photo. 9 Small intestine from a beagle dog administered orally T-2588 at 400 mg/kg/day for 6 months (No. 35 female). No significant changes are seen. $\times 44$ H. E. staining.

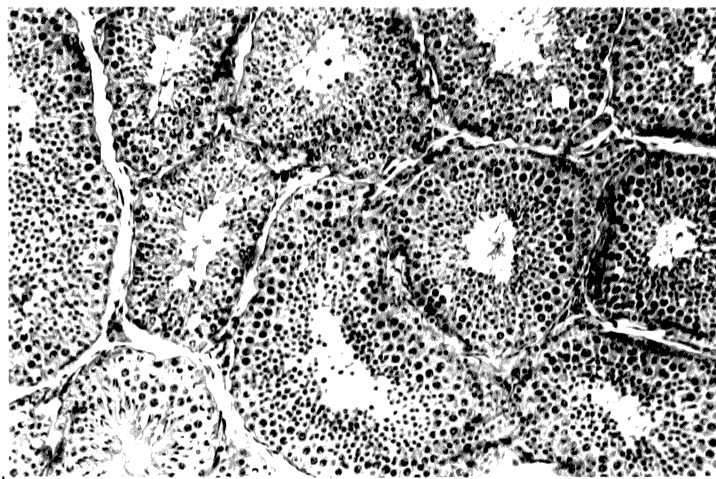


Photo. 10 Testis from a beagle dog administered orally T-2588 at 400 mg/kg/day for 6 months (No. 32 male). No significant changes are seen. $\times 110$ H. E. staining.



Photo. 11 Bone marrow from a beagle dog administered orally T-2588 at 400 mg/kg/day for 6 months (No. 33 male). No significant changes are seen. $\times 440$ H. E. staining

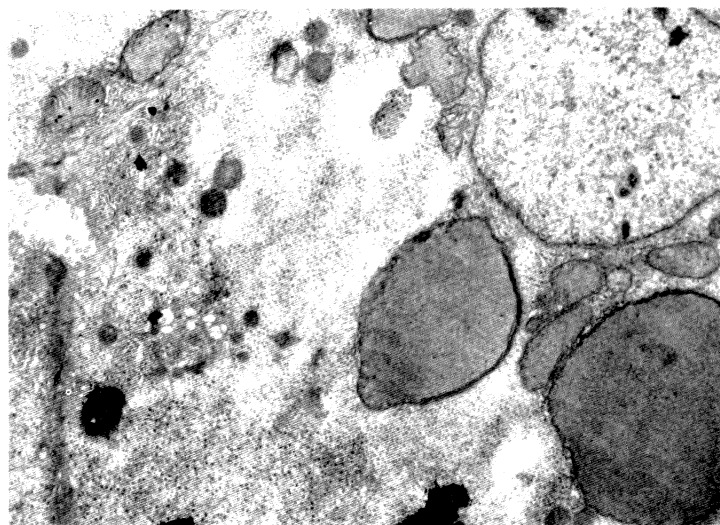


Photo. 12 Electronmicrograph of hepatocyte from a beagle dog administered orally T-2588 at 400 mg/kg/day for 6 months (No. 33 male). Swelling of mitochondria and disappearance of cristae are seen. Decrease of rough endoplasmic reticulum is seen, too. $\times 10300$ Double staining with uranyl acetate and lead citrate.

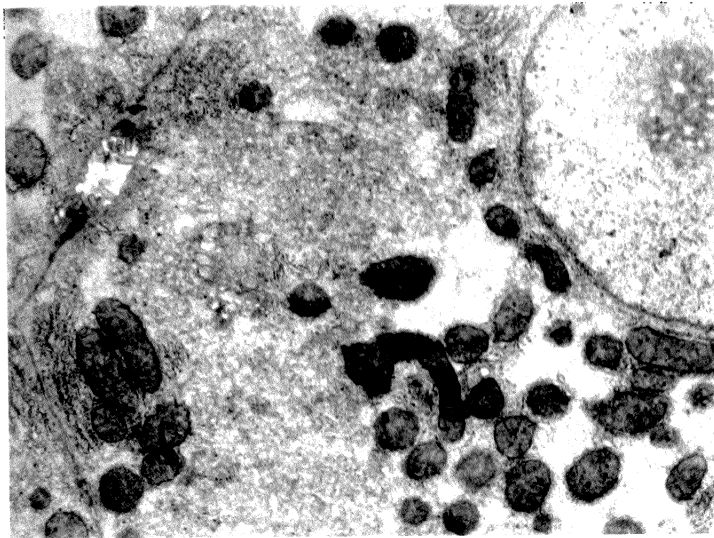


Photo. 13 Electronmicrograph of hepatocyte from a beagle dog after 1 month recovery period following 6 months peroral administration of T-2588 at 400 mg/kg/day (No. 34 male). No significant changes are seen. $\times 12500$ Double staining with uranyl acetate and lead citrate.

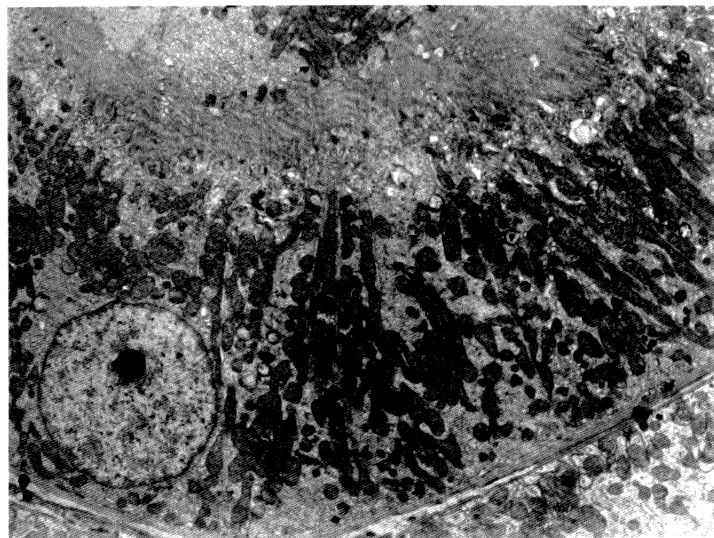


Photo. 14 Electronmicrograph of proximal tubular epithelium from a beagle dog administered orally T-2588 at 400 mg/kg/day for 6 months (No. 33 male). No significant changes are seen. $\times 5000$ Double staining with uranyl acetate and lead citrate.

(No. 22 雄) に軽度に、肝辺縁部に細胆管と毛細血管の増生を伴った軽度の限局性の線維化が 150 mg/kg 投与群の 1 例 (No. 28 雌) に、また Kupffer 細胞へのヘモジリン沈着が対照群と 50 mg/kg, 400 mg/kg 投与群の少数例にそれぞれみられた以外著変が認められなかった。肝細胞細胞質内硝子様小体は Azan 染色, Trichrome 染色での染色態度からみてミトコンドリアであろうと思われた。これら肝の形態的变化はいずれも GOT, GPT 上昇の原因となり得るほどのものではなく、また GOT, GPT 上昇例との関連も明らかでなかった。

400 mg/kg 投与群の 2 例 (Nos. 32 雄, 36 雌) と 150 mg/kg 投与群の 1 例 (No. 28 雌) にみられた一部肺葉の灰白色部位は気管支肺炎の像 (Photo. 3) を呈していた。

3 例とも限局した軽度の変化であったが、うち 1 例 (No. 28 雌) では一部の血管壁に炎症性の細胞浸潤が観察された。また 150 mg/kg 投与群の他の 1 例 (No. 22 雄) の白色部位では、限局性の肺胞壁の肥厚と終末気管支上皮の増殖像 (Photo. 4) がみられた。

その他肉眼的に認められた 50 mg/kg 投与群の卵巣の囊胞 (No. 18 雌) は、組織学的に黄体囊胞であった。胸腺では対照群を含む各群の少数例に退縮がみられた。

心、腎、脾、胃、小腸、精巣、骨髄その他の諸臓器には全例組織学的異常を認めなかった (Photo. 5~11)。

回復試験では 400 mg/kg 投与群雌雄とも組織学的異常を認めなかった。対照群では 1 例 (No. 11 雌) に卵巣の黄体囊胞およびヘモジリンの Kupffer 細胞への沈着

が、また他の1例 (No. 5 雄) に胸腺の退縮が認められた。

16. 電顕的観察

T-2588 400 mg/kg 投与群の3例 (Nos. 29 雄, 33 雄, 36 雌) の肝細胞を電顕的に検査した。3例とも一部の肝細胞でミトコンドリアの膨化, クリステの減少, 消失あるいは配列異常 (Photo. 12) が認められた。また粗面小胞体の軽度減少が2例 (Nos. 29 雄, 33 雌) に観察された。50 mg/kg 投与群の2例 (Nos. 13 雄, 14 雌) の肝細胞の電顕的観察結果には異常を認めなかった。また投与期間中トランスアミナーゼ上昇を認めた 400 mg/kg 投与群 No. 34 雄の1カ月間休薬後の肝細胞にも電顕的異常を認めなかった (Photo. 13)。

400 mg/kg と 50 mg/kg 投与群の一部の動物の腎近位尿管上皮細胞 (Photo. 14), 遠位尿管上皮細胞, 糸球体の電顕的観察では形態的異常を認めなかった。

III. 総括と考察

新規経口セフェム系抗生物質である T-2588 のビーグル犬6カ月間経口投与慢性毒性試験を 50 mg/kg, 150 mg/kg, 400 mg/kg の3用量群を設定して行なった。

試験期間中死亡例はなかった。T-2588 投与群では糞中に被験検体が塊状に排泄された。

発育, 摂餌量, 摂水量, 糞の潜血検査, 尿検査, 血液学的検査, 直接抗グロブリン試験, 眼科的検査結果には, いずれも T-2588 投与による異常はみられなかった。

血液化学検査結果では, 投与4週後以降に軽度~高度の一過性のトランスアミナーゼ上昇が 400 mg/kg 投与群 5/12 例, 150 mg/kg 投与群 3/8 例に認められた。しかし, 他の臨床検査値には肝障害を暗示するような変化はなく, 心電図異常や腎障害をうかがわせるような所見もなかった。組織学的検査でも肝, 心, 腎などに GOT, GPT 上昇の原因となり得る明らかな障害像を見出すことができなかった。電顕的に観察した 400 mg/kg 投与群3例の肝細胞にはミトコンドリアの膨化やクリステの変形が観察されたほか粗面小胞体の軽度減少も観察され, T-2588 が肝に対して細胞内小器官レベルでの影響を与えていることは否定できなかった。しかし, この肝細胞の電顕的变化は 50 mg/kg 投与群では認められず, 回復試験の結果からみて可逆的な変化であった。

先に行なった T-2588 のビーグル犬3カ月間経口投与亜急性毒性試験¹⁾でも, 原因となり得る組織学的な障害像を伴わない GOT, GPT の一過性上昇と, 電顕的な肝細胞ミトコンドリアの膨化, クリステの変形があった。3カ月試験の結果と本試験の結果を比較した場合, 高用量群の一部のイヌで一過性のトランスアミナーゼ上昇を

周期的にくり返す例が出現していたことを除くと, 得られた結果に差はほとんど認められず, 投与期間を延長することによって肝に対する障害作用が増強したり, 新たな毒性が出現したりすることはなかった。

150 mg/kg 以上の T-2588 をビーグル犬に連続経口投与した場合に出現するトランスアミナーゼ上昇の理由は明確ではない。肝細胞壊死や門脈域の変化など薬剤性肝炎の変化を全く伴っていないけれども, T-2588 には肝ミトコンドリアに対する影響はあるものと思われる。

T-2588 のラット3カ月間亜急性毒性試験²⁾やラット6カ月間慢性毒性試験³⁾の検査結果では GOT や GPT の上昇は認められていない。

T-2588 と同じ pivaloyloxymethyl 基を有する, 経口ペニシリン剤 pivampicillin (PVPC) のビーグル犬 57 日あるいは 81 日間投与亜急性毒性試験⁴⁾結果でも, 投与開始 40 日前後で本試験に類似した一過性のトランスアミナーゼ上昇を認めているが, 本試験結果と異なり組織学的に限局性の肝細胞変性壊死を観察している。

150 mg/kg 投与群1例と 400 mg/kg 投与群2例にみられた気管支肺炎は, カプセルに充填した被験検体を大量に長期間経口投与している間におきた誤嚥性肺炎の可能性が強かった。また 150 mg/kg 投与群の1例に認められた肺胞壁の線維性肥厚と終末気管支上皮の増殖像は, 400 mg/kg 投与群にみられないこと, この1例だけの軽度の限局した変化であることなどの理由から, 投与とは無関係な偶発所見と考えられた。

以上の結果から, 本試験における最大無作用量は, トランスアミナーゼ上昇や肝の細胞質内に硝子様の小体が出現しない最大量である 50 mg/kg と推定された。

謝辞

本試験の遂行にあたり, 組織標本の診断と御校閲を賜りました金沢大学医学部第二病理学教室 太田五六教授に深甚なる感謝の意を表します。

文 献

- 1) 中川重仁, 柴田哲夫, 河村泰仁, 永井章夫, 霜島智也, 岩井信治, 吉田一晴, 稲場淳子, 長沢峰子, 和田直子, 吉田恵智子, 塩谷紀雄, 野沢 公, 米田豊昭: T-2588 のビーグル犬3カ月間経口投与亜急性毒性試験。富山化学工業株式会社社内報
- 2) 佐藤 盛, 柴田哲夫, 河村泰仁, 永井章夫, 霜島智也, 岩井信治, 稲場淳子, 和田直子, 長沢峰子, 米田豊昭: T-2588 のラット3カ月間経口投与亜急性毒性試験。富山化学工業株式会社社内報
- 3) 佐藤 盛, 永井章夫, 柴田哲夫, 河村泰仁, 霜島智也, 岩井信治, 米田豊昭: T-2588 のラット6カ月間経口投与慢性毒性試験。Chemotherapy 34(S-2): 190~211, 1986

4) 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 (4) : 352~372, 1974

SIX MONTHS ORAL CHRONIC TOXICITY STUDY OF T-2588 IN BEAGLE DOGS

SHIGEHITO NAKAGAWA, TETSUO SHIBATA, YASUHITO KAWAMURA,
AKIO NAGAI, SHIGERU SATO, TOMOYA SHIMOTORI,
KAZUHARU YOSHIDA and TOYOAKI YONEDA
Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.

The chronic toxicity study of T-2588 was carried out in 40 beagle dogs (20 males and 20 females) by oral administration. The dogs were divided into three groups at dose levels of 50, 150 and 400 mg/kg/day and a control group.

The following results were obtained.

1) No mortality occurred during the course of the study. Compound-like material was observed in the stools of all treated dogs. There were no significant changes in body weight gain, food intake, water intake, urinalysis, hematological examination, direct antiglobulin test and ophthalmic examinations.

2) Three of the 8 dogs at dose level of 150 mg/kg and 5 of the 12 dogs at dose level of 400 mg/kg showed transient elevation of serum transaminase levels after approximately 4-5 weeks of administration. However, these dogs showed no significant changes in other clinical chemistry measurements and electrocardiogram. No gross anatomical changes were noted at necropsy that were considered to be related to treatment with T-2588.

3) The result of the histological examination did not distinguish treated from control dogs except that the hyaline bodies were observed in hepatocytes of some dogs at dose levels of 150 mg/kg and 400 mg/kg.

Electron microscopy of these bodies showed a swelling of the mitochondria and absent or distorted cristae.

4) Based upon the above results, the maximum no-effect dose of T-2588 was estimated to be 50 mg/kg.