

Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) のイヌにおける

6 ヶ月間静脈内投与による慢性毒性試験

満園東治・磯和弘一・小川 仁・鹿島秀敏
 青山典人・大洞大典・石村勝正・波多野宗利
 株式会社 日本生物化学センター

吉崎敏夫・原田喜男
 塩野義製薬株式会社研究所

6315-S (Flomoxef) の 100, 200 および 400 mg/kg/日をビーグル犬に 6 ヶ月間連続静脈内投与し、以下の結論を得た。

一般症状として 400 mg/kg 投与群に嘔吐が低頻度に観察されたのみで、死亡例は認められなかった。6315-S 400 mg/kg の長期投与による軽度な貧血がみられた雄 1 例に、体重増加の軽度抑制を認めたが、この個体を除くと、各群の体重および血液学的検査値に特記すべき変化は認められなかった。器官重量検査で 400 mg/kg 投与群の雌雄に肝臓重量の増加が認められたが、肉眼所見および病理組織学的検査で検体投与に起因すると思われる変化は観察されなかった。しかし、肝臓内薬物代謝酵素のうち、単位肝臓重量当りメトキシマリノ脱メチル化活性の用量依存性低下がみられたことより、肝臓重量の増加は、検体の大量投与によって生じた肝臓単位重量当りの機能低下に対する代償性変化と推察された。

以上の結果、6315-S をビーグル犬に 6 ヶ月間連続静脈内投与した時の最大無影響量は、投与局所刺激性を除いては、200 mg/kg/日と考えられた。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は、塩野義製薬研究所で開発された新しい oxacephem 系抗生物質である。6315-S の安全性に関してラット、イヌでの急性および亜急性毒性試験^{1, 2)}、90 日間亜急性毒性試験^{3, 4)}、ラットでの 6 ヶ月間慢性毒性試験⁵⁾を行ない、すでに報告した。ここでは、6315-S のイヌにおける 6 ヶ月間連続静脈内投与による慢性毒性試験について報告する。

I. 実験材料および方法

1. 実験動物および飼育条件

株式会社 日本生物化学センター産、生後 7~8 ヶ月齢、試験開始時体重 雄 7.5~11.4 kg, 雌 6.6~10.0 kg のビーグル犬雌雄各 24 頭を用いた。

これらのイヌを投与開始 3 週間前から室温 20~25℃、相対湿度 30~80%、換気回数 12 回/時間、照明午前 6 時から午後 5 時に条件設定された飼育室で、アルミニウム製ケージ (W85×D75×H60 cm) に個別に収容し飼育した。1 日 1 回投与終了 30 分~1 時間後 (回復試験例は午前 10 時頃) に、1 頭あたり 300 g の固型飼料 (ラボDストック、日本農産工業) を与え、飲料水は塩素滅

菌水を朝と夕方の 2 回 1,000 ml ずつ給水瓶にセットし、それぞれ摂取させた。

2. 検体

検体として、6315-S (Flomoxef sodium) の凍結乾燥品 (Lot No. 3X01) を使用した。

検体は、用時生理食塩液 (大塚製薬) を加えて、0.25 g (力価)/ml の投与液を調製した。対照群には生理食塩液を用いた。

3. 投与量および投与方法

ヒトの臨床適用経路と同じく、静脈内投与とした。

投与量は、Huntington Research Centre にて実施したイヌにおける 90 日間亜急性毒性試験において、最大無影響量は 200 mg/kg/日と推定された¹⁾ が、400 mg/kg/日の用量でも 6315-S に特異的な毒性を見出さず、400 mg/kg 1 日 2 回投与 (800 mg/kg/日) 群に個体差をもって貧血が認められた。今回の試験は、投与期間が 6 ヶ月であることを考慮し、最小中毒量として 400 mg/kg/日と取り、以下 200 mg/kg および 100 mg/kg/日を設定した (Table 1)。

濃度 0.25 g (力価)/ml の検体溶液を、1 日 1 回、小

Table 1 Intravenous chronic toxicity study of 6315-S in beagle dogs

Drug	Dose (mg/kg/day)	Volume (ml/kg/day)	No. of dogs	
			Male	Female
Control (saline)	0	1.6	6 (2)	6 (2)
6315-S	100	0.4	6 (2)	6 (2)
	200	0.8	6 (2)	6 (2)
	400	1.6	6 (2)	6 (2)

(): Number of dogs used for recovery study

型自動ポンプ(ペリスタミニポンプ, アトー社)を用いて, 5 ml/min の速度で, 180~181 日間, 前腕皮静脈内に投与した。対照群には 6315-S 400 mg/kg に相当する容量 1.6 ml/kg の生理食塩液を, 同様の手法で投与した。なお, 体重変化に伴う投与容量の補正は週ごとに測定した体重値により行なった。各群の雌雄各 2 頭については投与期間終了後 30 日間の回復試験を行なった。

4. 検査項目

1) 一般状態

一般状態の観察は毎日行なった。

2) 体重

投与開始 9 日前, および投与開始後は週 1 回測定記録した。

3) 摂餌量

投与開始 9 日前, および投与開始後は週 1 回測定記録した。

4) 聴覚検査

投与開始 1 週間前, 投与開始後 14, 26 週目および回復試験 27 日目に, Galton 笛に対する耳介反射および警戒反応を指標として聴覚検査を行なった。

5) 眼検査

聴覚検査と同時期に, 投与前スリットランプ (HE-199, 半田屋商店) を用いて各動物の結膜, 角膜, 強膜および虹彩を検査したのち, 散瞳剤 (Mydrin-P®, 参天製薬) を点眼し, 眼底カメラ (RC-2, Kowa) で眼底検査を行なった。

6) 心電図検査

投与開始 1 週間前, 投与開始後 14, 26 週目および回復試験 28 日目の投与前にポータブル心電計 (FD-14, フクダ電子) を用いて測定した。測定はイヌを無麻酔下の横臥位にし, AB 誘導法に従って AB-1, 四肢誘導法に従って I, II, III, aVR, aVL および aVF の各波形

を記録した。

7) 血液学的検査

投与開始 1 週間前, 投与開始後 5, 13, 26 週目および回復試験 29 日目の計 5 回, 無麻酔下で頸静脈より採取した EDTA-2K 加血液について, 赤血球数, 白血球数 (以上 2 項目 Microcellcounter CC-108, 東亜), ヘモグロビン量 (Hemoglobin counter HB-100, 東亜), ヘマトクリット値 (毛細管法), 平均血球血色素量 (MCH), 平均血球容積 (MCV), 平均血球血色素濃度 (MCHC), 白血球分画 (May-GRÜNWARD, GIEMSA 染色), 網状赤血球数 (BRECHER 法) および血小板数 (Platelet counter PL-100, 東亜) を, クエン酸ナトリウム加血漿については, プロトロンビン時間および部分トロンボプラスチン時間 (以上 2 項目 Clotek®, Hyland) を測定した。

8) 骨髄検査

投与試験終了時および回復試験終了時の全層殺例について肋骨骨髄の濃塗抹標本を作製し, May-GRÜNWARD, GIEMSA 染色を施して光顕的に観察した。

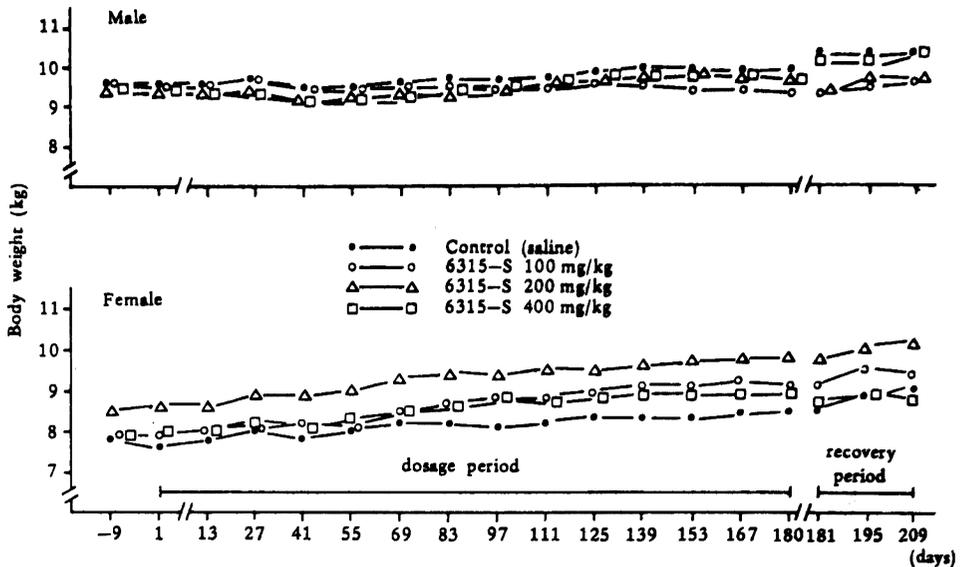
9) 血液生化学検査

血液学的検査用の試料採取時に同時に採血分離した血清を用い, 以下の項目について測定した。グルコース (グルコース・オキシダーゼ法), 総蛋白質 (ビウレット法), クレアチニン (Jaffe 法), 尿素窒素 (ウレアーゼ・インドフェノール変法), GOT (UV 法), GPT (UV 法), ALP (Kind-King 法), LDH (UV 法), CPK (Oliver 法), 総コレステロール (酵素法), トリグリセリド (酵素法), リン脂質 (酵素法), 尿酸 (酵素法), 総ビリルビン (JENDRASSIK-CLEGGIORN 法), Ca (OCPC 法) および無機リン (モリブデンブルー直接法) の以上 16 項目については, Automatic analyzer (706D, 日立) で, Na, K は蛍光光度計 (205D, 日立) で, 塩化物は Chloride counter (CL-5, 平沼) で, 蛋白分画および A/G 比はセルロースアセテート膜による電気泳動法 (Full automatic densitometer ADS-20S, 萱垣) で測定した。

10) 尿検査

投与開始 1 週間前, 投与開始後 6, 13, 25 週目および回復試験 25 日目のそれぞれ一夜 (約 16 時間) の蓄尿について尿量, 比重 (屈折計, アタゴ), 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 7 項目 Multistix® III, Ames) および沈渣を検査するとともに, 投与開始後 25 週目および回復試験 25 日目の採取尿については Na, K (蛍光光度計 205D, 日立) および塩化物 (Chloride counter CL-5, 平沼) を測

Fig. 1 Changes of average body weights (kg) in dogs treated intravenously with 6315-S for 6 months



定した。

11) 肝臓内薬物代謝酵素

解剖時に 6315-S 100 mg/kg 投与群を除く全群の動物から、肝臓の一部を採取し、 -70°C にて保存後、チトクロームP-450含量、アルコキシマリン脱アルキル化酵素活性をそれぞれ測定した。

12) 器官重量および病理組織学的検査

投与試験終了時および回復試験終了時に、ペントバルビタールナトリウム (Somnopentyl[®], Pitman-Moore) 麻酔下で放血致死させ解剖した。主要な器官・組織について肉眼的観察を行ない、以下の器官について重量測定を行なった。心臓、肺、腎臓、肝臓、脾臓、顎下腺、胸腺、脳、副腎、甲状腺、下垂体、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮。

これらの器官に加えて、気管、食道、胃、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、大腸(盲腸、結腸、直腸)、脾臓、脊髄、胸椎骨髄、腸間膜リンパ節、膀胱、投与部位、皮膚および乳腺は10%中性緩衝ホルマリン液(肝臓および腎臓の一部はCarnoy液)で固定、眼球はBouin液で固定し、常法に従いパラフィン切片作製後、ヘマトキシリン・エオジン染色を施すと同時に、肝臓および腎臓については、ほかにPASおよびSudan III染色後、光顕的に観察した。また、対照群および6315-Sの200 mg/kg、400 mg/kg投与群の雌雄各2頭の肝臓および

腎臓(皮質および髄質)をグルタルアルデヒド・オスミウム酸固定し、常法に従ってEpon樹脂包埋後、超薄切片を酢酸ウラン・クエン酸鉛重染色し、電顕的に観察した。

13) 統計学的解析

各投与群と対照群の平均値の差の検定には、まず等分散の検定を行ない、等分散仮説が棄却されるときは、Aspin-Welchの検定を行ない、棄却されないときは、Studentのt検定を行なった。

II. 実験成績および考察

1. 一般状態

6315-S投与群の全例が6ヵ月間の連続投与に耐容した。

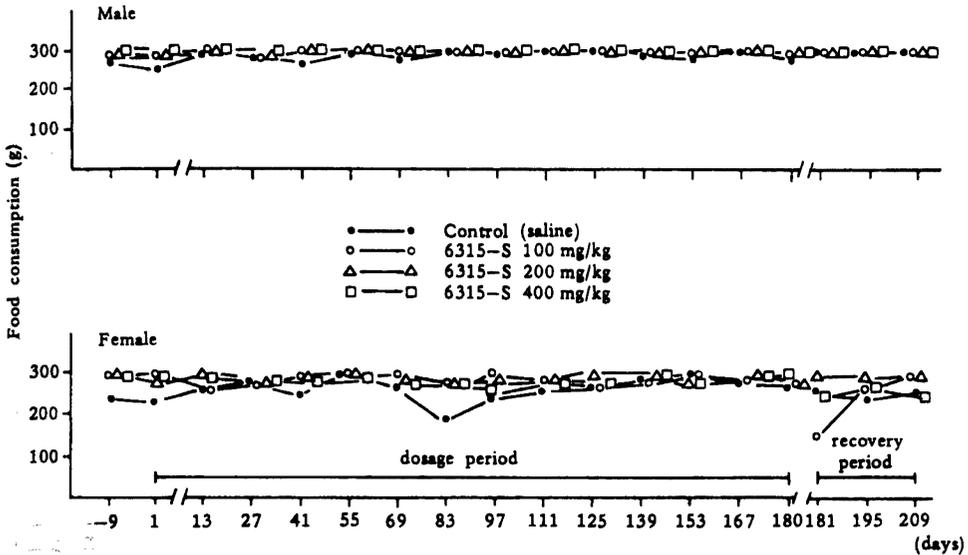
一般状態の変化として、400 mg/kg投与群の雄1例と雌3例で投与直後より1時間以内に一過性の軽度な嘔吐が散発的に認められた。そのほかに対照群を含め各群の少数例に軟便が極く低頻度に認められたが、各群間に差異は認められなかった。

回復試験では、各投与群に特記すべき変化は観察されなかった。

2. 体重

各群の平均体重に検体投与の影響と考えられる変化はみられなかった(Fig. 1)。個別的にみると、対照群の

Fig. 2 Changes of average food consumptions (g) in dogs treated intravenously with 6315-S for 6 months



雌雄各1例, 100 mg/kg 投与群の雄1例に軽度な体重減少を認め, 400 mg/kg 投与群の雄1例に比較的顕著な体重減少を認めた。この400 mg/kg 投与群の雄1例では投与開始後3から7週目にかけて1.8 kgの体重減少があり, 以後, 元の体重に回復することなく推移した。この減少はおそらく後述するような6315-Sの大量投与によって生じた軽度な貧血に起因するものと思われた。

3. 摂餌量

試験期間を通じて各投与群に検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった (Fig. 2)。

4. 聴覚検査

対照群を含む各投与群のいずれの個体においてもGalton 笛に対する耳介反射および警戒反応に異常は認められなかった。

5. 眼検査

角膜, 結膜, 強膜, 虹彩および眼底の血管などに検体投与に起因したと考えられる変化は認められなかった。

6. 心電図検査

検体投与に起因したと考えられる心電図の変化は認められなかった。

7. 血液学的検査

軽度な体重減少がみられた400 mg/kg 投与群の雄1例に赤血球数, ヘマトクリット値およびヘモグロビン量の軽度の減少が13週目にそれぞれ $455 \times 10^4 / \text{mm}^3$, 36

%, 11.6 g/dlとみられたが, 26週目にはそれぞれ $491 \times 10^4 / \text{mm}^3$, 37%, 11.9 g/dlと回復の傾向がみられた。しかし, 6315-S 投与群において投与試験中に若干の項目で統計学的に有意な変化がみられたが, いずれも用量相関性を欠き経時的な変動でないこと, また, 投与前値と同等で正常範囲内にあることから, 検体投与に起因した変化とは考えられなかった (Table 2, 3)。

8. 骨髄検査

6315-Sの各投与群に検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった (Table 4, 5)。

9. 血液生化学検査

投与試験中, 6315-S 投与全群にALP活性の軽度上昇がみられ, 主として雄に総コレステロール, トリグリセリド, リン脂質および α_1 -グロブリン値の上昇がみられた。しかし, これらの変動は投与前値と同等もしくは軽度な変動であり, かつ, 経時的な増強もみられなかった。これらの変化は, 30日間の回復期間後に, 対照群値あるいは, 投与前の値へと回復した。そのほかには, 検体投与に起因したと思われる変化は認められなかった (Table 6, 7)。

10. 尿検査

定性検査で潜血陽性反応が13週目に対照群の雌1例と400 mg/kg 投与群の雌雄各1例, 25週目に100 mg/kg 投与群の雌1例にみられたが, 400 mg/kg および

Table 2 Hematological findings in male dogs treated intravenously with 6315-S for 6 months (1)

Drug	Dose (mg/kg)	No. of dogs	RBC ($\times 10^4 / \text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (μ^2)	MCH (γγ)	MCHC (%)	Reticulo-cyte (%)	WBC ($\times 10^3 / \text{mm}^3$)	WBC differential				Platelet ($\times 10^4 / \text{mm}^3$)	PT (sec)	PTT (sec)
											E (%)	N (%)	L (%)	M (%)			
1 week before dosage																	
Control	-	6	663.2 ^{a)} ±65.5	14.7 ±1.1	46.3 ±3.0	70.0 ±3.1	22.2 ±1.1	31.8 ±0.6	1.8 ±0.4	107.5 ±15.1	4.3 ±3.4	62.7 ±9.3	31.7 ±9.3	1.3 ±1.5	31.4 ±12.0	8.5 ±0.4	14.6 ±0.6
6315-S	100	6	679.0 ±68.0	15.3 ±1.2	47.8 ±3.4	70.5 ±2.8	22.5 ±0.7	32.0 ±0.6	1.3 ±0.5	104.7 ±11.9	3.8 ±1.9	70.7 ±6.7	24.0 ±6.2	1.5 ±0.8	28.0 ±2.7	8.1 ±0.3	14.1 ±0.6
6315-S	200	6	638.7 ±104.3	14.6 ±1.9	46.1 ±5.9	72.5 ±2.9	22.9 ±0.8	31.6 ±0.3	1.3 ±0.5	91.7 ±13.3	3.2 ±3.1	60.2 ±10.3	34.2 ±10.4	2.3 ±1.8	27.9 ±4.3	8.2 ±0.5	13.8 ±0.6
6315-S	400	6	604.8 ±23.3	14.0 ±0.8	44.8 ±2.3	74.0 ±3.5	23.2 ±1.1	31.3 ±0.2	1.3 ±0.5	99.0 ±11.2	2.0 ±1.4	65.2 ±6.7	29.7 ±5.1	3.2 ±1.5	30.0 ±8.4	8.6 ±0.3	14.1 ±0.6
Week 5 of dosage period																	
Control	-	6	678.7 ±58.6	15.7 ±1.2	49.8 ±2.8	73.5 ±2.7	23.2 ±1.2	31.6 ±1.3	1.8 ±0.8	96.5 ±15.7	5.7 ±3.3	56.3 ±6.2	37.2 ±6.2	0.8 ±0.4	28.9 ±7.8	6.9 ±0.4	14.3 ±1.3
6315-S	100	6	673.7 ±76.0	15.8 ±1.4	50.5 ±3.8	75.5 ±7.8	23.5 ±0.9	31.3 ±2.0	1.3 ±0.5	80.0 ±13.1	4.3 ±2.0	59.8 ±5.7	34.7 ±5.4	1.2 ±1.5	24.8 ±2.4	7.0 ±0.3	13.8 ±1.3
6315-S	200	6	705.3 ±80.6	16.3 ±1.6	49.2 ±4.7	70.0 ±5.4	23.1 ±0.9	33.2 ±3.0	1.2 ±0.4	82.0 ±6.3	3.3 ±2.3	61.2 ±4.9	34.7 ±3.9	0.8 ±1.2	26.9 ±4.8	7.4 ±0.7	12.9 ±1.4
6315-S	400	6	682.0 ±44.5	15.7 ±0.7	48.9 ±2.3	71.9 ±3.5	23.0 ±1.2	32.0 ±0.3	1.3 ±0.5	88.0 ±17.9	2.3 ±2.2	64.0 ±9.0	32.3 ±9.0	1.3 ±1.4	33.9 ±9.0	7.1 ±0.3	12.2 ±0.7
Week 13 of dosage period																	
Control	-	6	637.2 ±73.9	15.1 ±1.2	48.8 ±3.6	77.0 ±6.6	23.9 ±2.2	31.0 ±0.5	1.3 ±0.5	103.0 ±14.1	8.2 ±4.0	54.3 ±7.7	36.3 ±9.0	1.2 ±1.2	25.8 ±5.2	8.1 ±0.5	13.9 ±1.7
6315-S	100	6	608.2 ±72.6	15.6 ±1.6	48.9 ±5.1	80.6 ±3.8	25.7 ±1.0	31.8* ±0.4	1.3 ±0.5	97.2 ±37.9	7.0 ±3.7	64.8 ±8.2	25.7 ±9.1	2.5 ±1.4	28.3 ±4.1	7.7 ±0.4	12.8 ±1.3
6315-S	200	6	656.2 ±70.7	15.6 ±1.5	48.2 ±3.8	73.7 ±4.1	23.8 ±1.8	32.3 ±1.4	1.7 ±0.8	88.3 ±14.1	3.2* ±1.7	61.7 ±3.6	35.0 ±4.6	0.2 ±0.4	32.4* ±4.1	7.9 ±0.5	12.8 ±1.1
6315-S	400	6	616.2 ±85.5	15.0 ±1.8	46.2 ±5.2	75.2 ±4.0	24.5 ±1.5	32.5** ±0.6	2.0 ±0.6	86.7 ±17.8	5.8 ±4.4	58.5 ±8.7	34.3 ±8.3	1.2 ±1.2	33.1 ±7.9	8.1 ±0.4	11.8* ±0.5

a) Mean ± S.D.
Significantly different from control : * (P < 0.05), ** (p < 0.01)

Table 2 Hematological findings in male dogs treated intravenously with 6315-S for 6 months (2)

Drug	Dose (mg/kg)	No. of dogs	RBC ($\times 10^6 / \text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (μ^3)	MCH ($\gamma\gamma$)	MCHC (%)	Reticulo-cyte (%/100)	WBC ($\times 10^3 / \text{mm}^3$)	WBC differential				Platelet ($\times 10^4 / \text{mm}^3$)	PT (sec)	PTT (sec)
											E (%)	N (%)	L (%)	M (%)			
Week 26 of dosage period																	
Control	—	6	627.5 ^{a)} ±37.1	14.9 ±1.0	46.6 ±3.3	74.3 ±3.8	23.7 ±1.2	31.9 ±0.4	1.5 ±0.8	87.5 ±38.0	3.8 ±2.1	64.3 ±8.5	31.3 ±8.7	0.5 ±0.5	25.6 ±7.6	8.0 ±0.3	14.6 ±0.6
6315-S	100	6	623.7 ±43.2	15.0 ±0.9	46.6 ±2.9	74.9 ±5.5	24.1 ±1.5	32.2 ±0.6	1.3 ±0.5	72.2 ±12.3	3.7 ±2.5	67.5 ±6.7	27.7 ±8.4	1.2 ±0.8	24.1 ±4.5	7.4 ±0.5	15.8 [*] ±1.1
6315-S	200	6	621.3 ±71.0	14.8 ±1.0	44.8 ±3.8	72.3 ±3.1	23.9 ±1.2	33.0 [*] ±0.8	1.5 ±0.5	77.2 ±15.0	2.2 ±3.4	68.3 ±8.4	28.7 ±6.9	0.8 ±0.8	28.8 ±3.5	6.9 ^{**} ±0.6	15.1 ±1.9
6315-S	400	6	603.8 ±58.7	14.6 ±1.4	45.2 ±4.1	74.9 ±2.7	24.2 ±1.3	32.3 ±0.6	1.5 ±0.5	85.2 ±22.4	2.5 ±2.8	72.3 ±6.7	23.7 ±7.5	1.5 [*] ±0.8	32.6 ±10.1	7.3 ±0.8	14.9 ±0.8
End of recovery period																	
Control	—	2	644.0 ±39.6	14.2 ±0.3	45.8 ±1.1	71.2 ±6.0	22.0 ±2.1	30.9 ±0.4	1.5 ±0.7	90.0 ±12.7	6.0 ±0.0	60.0 ±0.0	30.5 ±0.7	3.5 ±0.7	40.3 ±13.2	8.0 ±0.1	13.8 ±0.6
6315-S	100	2	655.5 ±9.2	15.1 ±0.1	47.0 ±0.0	71.7 ±1.0	23.0 ±0.1	32.1 ±0.3	1.5 ±0.7	86.0 ±12.7	0.5 ±0.7	68.0 ±7.1	30.0 ±7.1	1.5 ±0.7	27.2 ±1.4	7.2 ±0.1	14.6 ±0.8
6315-S	200	2	663.0 ±29.7	15.6 ±0.7	47.8 ±2.5	72.0 ±0.5	23.5 ±0.0	32.7 ±0.2	2.0 ±1.4	97.0 ±24.0	3.0 ±2.8	72.0 ±2.8	24.5 ±0.7	0.5 ±0.7	29.8 ±4.2	7.5 ±0.6	13.3 ±0.3
6315-S	400	2	692.5 ±50.2	16.3 ±0.6	49.8 ±1.8	71.9 ±2.7	23.5 ±0.8	32.7 ±0.1	2.0 ±0.0	104.0 ±14.1	4.0 ±2.8	76.5 ±2.1	18.5 ±0.7	1.0 ±0.0	25.9 ±5.7	7.3 ±0.4	13.5 ±0.0

a) Mean ± S.D.
Significantly different from control : * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$)

Table 3 Hematological findings in female dogs treated intravenously with 6315-S for 6 months (1)

Drug	Dose (mg/kg)	No. of dogs	RBC ($\times 10^6 / \text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (μ^3)	MCH (Tt)	MCHC (%)	Reticulo-cyte (%/oo)	WBC ($\times 10^3 / \text{mm}^3$)	WBC differential				Platelet ($\times 10^3 / \text{mm}^3$)	PT (sec)	PTT (sec)
											E (%)	N (%)	L (%)	M (%)			
1 week before dosage																	
Control	-	6	614.2 ^{a)} ± 48.7	14.1 ± 1.2	45.6 ± 3.8	74.2 ± 1.4	23.0 ± 0.6	30.9 ± 0.3	1.3 ± 0.5	117.7 ± 24.0	3.7 ± 2.3	58.0 ± 6.1	37.3 ± 5.6	1.0 ± 1.1	28.1 ± 1.2	8.3 ± 0.6	13.4 ± 0.8
6315-S	100	6	599.5 ± 33.8	13.4 ± 0.4	44.3 ± 1.9	73.9 ± 2.5	22.4 ± 1.2	30.4 ± 1.4	1.3 ± 0.5	100.8 ± 15.0	4.5 ± 2.2	53.3 ± 7.3	41.0 ± 5.6	1.2 ± 1.0	28.8 ± 3.2	8.9 ± 0.4	13.9 ± 0.8
6315-S	200	6	604.3 ± 44.9	13.6 ± 1.5	45.5 ± 3.9	75.3 ± 2.1	22.4 ± 0.9	29.8* ± 1.0	1.3 ± 0.5	123.7 ± 27.9	2.8 ± 1.3	57.5 ± 8.3	38.5 ± 6.7	1.2 ± 1.0	27.0 ± 6.4	9.0 ± 0.5	14.2 ± 0.6
6315-S	400	6	613.2 ± 58.2	13.9 ± 1.7	45.4 ± 4.7	74.0 ± 1.7	22.5 ± 0.8	30.4 ± 0.7	1.2 ± 0.4	105.0 ± 17.4	3.7 ± 4.0	54.7 ± 8.2	40.0 ± 11.1	1.7 ± 1.5	29.4 ± 3.5	8.5 ± 0.8	14.5* ± 0.6
Week 5 of dosage period																	
Control	-	6	620.2 ± 34.2	14.2 ± 0.5	46.8 ± 2.8	75.4 ± 1.9	23.0 ± 1.0	30.5 ± 1.4	1.7 ± 0.8	116.2 ± 17.2	3.3 ± 2.9	58.0 ± 9.3	38.3 ± 10.9	0.3 ± 0.8	20.2 ± 3.3	7.1 ± 0.3	13.3 ± 0.7
6315-S	100	6	634.3 ± 45.9	14.4 ± 1.1	45.8 ± 3.2	72.3* ± 1.7	22.7 ± 0.4	31.5 ± 0.7	1.2 ± 0.4	79.5** ± 21.9	3.2 ± 1.5	58.8 ± 16.8	36.5 ± 16.3	1.5 ± 2.0	30.5 ± 14.8	7.1 ± 0.5	13.4 ± 0.7
6315-S	200	6	676.2 ± 51.3	15.4 ± 1.2	49.0 ± 2.8	72.6* ± 1.5	22.8 ± 0.8	31.5 ± 0.9	2.0 ± 1.3	112.3 ± 25.5	4.0 ± 1.1	55.7 ± 12.1	39.7 ± 11.7	0.7 ± 1.2	27.7 ± 7.9	7.6* ± 0.3	12.8 ± 0.5
6315-S	400	6	637.0 ± 113.6	14.5 ± 2.4	44.8 ± 3.9	71.2 ± 7.1	22.7 ± 0.6	32.2 ± 3.2	1.2 ± 0.4	92.0* ± 10.2	2.5 ± 1.8	59.3 ± 9.0	36.0 ± 9.9	2.2* ± 1.6	29.1** ± 3.7	7.4 ± 0.3	13.0 ± 0.5
Week 13 of dosage period																	
Control	-	6	585.0 ± 56.0	14.6 ± 0.7	46.2 ± 2.3	79.2 ± 4.6	25.1 ± 1.4	31.7 ± 0.8	1.5 ± 0.8	94.3 ± 26.2	4.7 ± 4.1	55.3 ± 9.0	38.3 ± 10.6	1.7 ± 1.2	32.5 ± 16.9	7.6 ± 0.6	14.0 ± 0.7
6315-S	100	6	617.2 ± 80.7	15.2 ± 2.2	46.9 ± 6.3	76.0 ± 2.9	24.6 ± 1.1	32.4 ± 0.5	1.5 ± 0.5	96.3 ± 22.1	3.8 ± 2.6	63.0 ± 8.2	32.0 ± 7.9	1.2 ± 1.6	29.7 ± 4.6	7.2 ± 0.4	12.5** ± 0.7
6315-S	200	6	650.3 ± 53.8	15.2 ± 1.3	47.7 ± 4.0	73.3* ± 2.6	23.3* ± 0.9	31.8 ± 0.8	2.0 ± 1.3	100.8 ± 26.2	2.8 ± 2.1	64.0 ± 14.7	32.5 ± 13.3	0.7 ± 0.8	29.1 ± 7.0	8.2 ± 0.6	12.1** ± 0.6
6315-S	400	6	657.7 ± 92.4	15.2 ± 2.3	47.3 ± 6.5	72.0* ± 1.5	23.1** ± 0.7	32.0 ± 0.8	1.3 ± 0.5	90.3 ± 12.5	4.3 ± 4.0	59.8 ± 9.9	32.5 ± 10.0	3.3 ± 2.7	30.1 ± 5.9	7.7 ± 0.6	12.8* ± 0.6

a) Mean \pm S.D.
Significantly different from control: * ($P < 0.05$), ** ($P < 0.01$)

Table 3 Hematological findings in female dogs treated intravenously with 6315-S for 6 months (2)

Drug	Dose (mg/kg)	No. of dogs	RBC ($\times 10^6 / \text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (μ^3)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulo-cyte (%/100)	WBC ($\times 10^3 / \text{mm}^3$)	WBC differential				Platelet ($\times 10^3 / \text{mm}^3$)	PT (sec)	PTT (sec)
											E (%)	N (%)	L (%)	M (%)			
Week 26 of dosage period																	
Control	-	6	636.7 ^{a)} ±43.8	15.8 ±1.4	48.8 ±4.0	76.5 ±2.9	24.8 ±0.9	32.5 ±0.7	1.7 ±0.5	104.2 ±14.9	1.8 ±3.3	61.8 ±12.5	35.2 ±9.5	1.2 ±0.8	23.5 ±1.5	7.4 ±0.6	14.7 ±0.6
6315-S	100	6	633.3 ±56.8	15.2 ±1.4	45.6 ±4.4	72.2 ±5.9	24.1 ±1.7	33.5 ±3.0	2.2 ±1.2	83.8* ±12.7	2.5 ±2.3	64.8 ±4.2	30.7 ±4.0	2.0 ±0.6	25.1 ±3.9	8.0 ±0.4	15.1 ±1.1
6315-S	200	6	644.0 ±26.5	15.1 ±0.6	46.3 ±1.4	71.9* ±2.8	23.4* ±0.8	32.5 ±0.6	1.5 ±0.5	92.5 ±20.6	2.0 ±1.3	65.0 ±6.1	30.0 ±5.7	3.0 ±2.1	25.7 ±5.3	7.7 ±0.5	14.8 ±1.0
6315-S	400	6	597.0 ±52.0	14.3 ±1.5	44.0 ±3.8	73.7 ±1.9	23.8* ±0.5	32.4 ±0.7	1.8 ±1.0	82.5** ±7.1	2.7 ±2.1	56.0 ±6.5	38.8 ±4.2	2.5 ±1.6	29.6* ±5.9	7.7 ±0.4	14.5 ±0.5
End of recovery period																	
Control	-	2	676.5 ±53.0	15.5 ±1.1	47.8 ±3.9	70.6 ±0.2	22.8 ±0.2	32.4 ±0.4	2.5 ±0.7	120.5 ±9.2	4.5 ±3.5	63.0 ±2.8	31.5 ±6.4	1.0 ±0.0	26.0 ±1.3	7.4 ±0.6	13.6 ±0.8
6315-S	100	2	706.5 ±16.3	16.0 ±0.2	49.3 ±1.8	69.7 ±0.9	22.6 ±0.2	32.4 ±0.7	2.0 ±0.0	95.5 ±9.2	3.5 ±2.1	62.5 ±3.5	32.5 ±0.7	1.0 ±0.0	26.6 ±2.1	7.6 ±0.3	13.1 ±0.1
6315-S	200	2	684.0 ±26.9	14.9 ±0.2	46.8 ±0.4	68.4 ±2.2	21.7 ±0.5	31.8 ±0.2	1.5 ±0.7	113.5 ±16.3	1.0 ±0.0	63.0 ±2.8	35.0 ±2.8	1.0 ±0.0	24.7 ±9.5	7.1 ±0.1	13.5 ±1.3
6315-S	400	2	656.0 ±66.5	14.8 ±1.7	45.8 ±3.2	69.9 ±2.2	22.5 ±0.3	32.3 ±1.5	2.0 ±0.0	95.0 ±12.7	3.5 ±5.0	60.0 ±8.5	36.0 ±4.2	0.5 ±0.7	26.6 ±2.0	7.5 ±0.2	13.1 ±1.3

a) Mean ± S.D.

Significantly different from control : * (P < 0.05), ** (p < 0.01)

Table 4 Myelogram in male dogs treated intravenously with 6315-S for 6 months

Drug	Dose (mg/kg)	No. of dogs	Myelocytic series (%)					Erythrocytic series (%)					M/E ratio	Others (%)					
			Myelo-blast	Pro-myelo-cyte	Meta-myelo-cyte	Neuro-philic myelo-cyte	Neutro-phil	Eosino-philic myelo-cyte	Baso-philic myelo-cyte	Proerythro-throblast	Erythro-blast	POEB # NEB		Lympho-cyte	Mono-cyte	Plasma cell	Reis-culum cell	Mast cell	Mega-karyo-cyte
Dogs killed at the end of dosage period																			
Control	-	4	0.6 ^{a)} ±0.3	0.7 ±0.3	0.8 ±0.8	2.9 ±1.4	31.2 ±3.4	1.9 ±1.6	0.1 ±0.1	1.8 ±1.3	0.1 ±0.1	31.6 ±4.0	1.16 ±0.24	26.5 ±4.7	1.3 ±0.7	0.5 ±0.2	0.1 ±0.2	0.0 ±0.0	0.3 ±0.4
6315-S	100	4	0.6 ±0.4	0.9 ±0.4	1.1 ±0.5	3.3 ±1.6	28.4 ±1.5	2.0 ±1.2	0.0 ±0.0	1.9 ±0.6	0.0 ±0.0	34.0 ±6.5	1.04 ±0.23	25.9 ±7.9	1.0 ±0.5	0.5 ±0.1	0.2 ±0.2	0.0 ±0.0	0.4 ±0.2
6315-S	200	4	2.0 ±1.2	1.2 ±0.7	2.0* ±0.6	5.4* ±0.6	24.7* ±3.0	3.0 ±1.1	0.2 ±0.2	1.8 ±0.4	0.0 ±0.0	33.9 ±3.3	1.08 ±0.10	23.7 ±6.9	1.3 ±0.3	0.8 ±0.3	0.1 ±0.1	0.1 ±0.1	0.2 ±0.1
6315-S	400	4	0.9 ±0.3	1.7* ±0.8	0.7 ±0.5	2.9 ±1.8	31.9 ±2.4	2.1 ±1.9	0.4 ±0.3	1.5 ±0.4	0.1 ±0.1	32.5 ±4.5	1.21 ±0.20	23.3 ±3.2	1.7 ±0.5	0.5 ±0.4	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.2 ±0.1
Dogs killed at the end of recovery period																			
Control	-	2	0.9 ±0.4	1.5 ±1.3	1.2 ±0.8	0.6 ±0.3	29.5 ±1.0	3.0 ±0.6	0.1 ±0.1	1.7 ±0.4	0.0 ±0.0	35.3 ±3.5	1.00 ±0.12	23.2 ±1.7	2.1 ±0.1	0.9 ±0.1	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
6315-S	100	2	0.4 ±0.6	0.4 ±0.6	2.3 ±0.7	1.1 ±0.4	34.0 ±2.0	2.2 ±0.3	0.0 ±0.0	1.3 ±0.1	0.0 ±0.0	38.0 ±3.4	1.03 ±0.11	15.9 ±2.1	3.4 ±0.8	0.7 ±0.1	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.3 ±0.1
6315-S	200	2	0.1 ±0.1	0.6 ±0.3	2.3 ±1.0	2.2 ±0.3	30.9 ±0.4	3.3 ±1.3	0.1 ±0.1	1.5 ±0.4	0.4 ±0.6	40.4 ±3.4	0.93 ±0.01	16.4 ±3.4	1.1 ±1.3	0.5 ±0.1	0.1 ±0.1	0.0 ±0.0	0.1 ±0.1
6315-S	400	2	0.6 ±0.0	0.8 ±1.1	1.3 ±0.1	4.7 ±1.6	23.7 ±6.9	2.9 ±1.8	0.0 ±0.0	1.1 ±0.7	0.0 ±0.0	39.4 ±0.3	0.84 ±0.11	23.6 ±5.4	1.4 ±0.6	0.5 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0

a) Mean ± S.D.
*) POEB : Polychromatic erythroblast
NEB : Normochromatic erythroblast
Significantly different from control : * (p < 0.05)

Table 5 Myelogram in female dogs treated intravenously with 6315-S for 6 months

Drug	Dose (mg/kg)	No. of dogs	Myelocytic series (%)					Erythrocytic series (%)			M/E ratio	Others (%)				Mega-karyocyte			
			Myelo-blast	Pro-myelo-cyte	Meta-myelo-cyte	Neuro-philic myelo-cyte	Neutro-phil	Eosino-philic myelo-cyte	Baso-philic myelo-cyte	Proery-throblast		Erythro-blast	POEB # NEB	Lympho-cyte	Mono-cyte		Plasma cell	Reti-culum cell	Mast cell
Dogs killed at the end of dosage period																			
Control	-	4	1.3 ^{a)} ±0.7	1.7 ±0.3	1.8 ±1.2	2.1 ±0.6	28.4 ±1.9	1.8 ±1.0	0.1 ±0.2	2.2 ±0.7	0.0 ±0.0	36.7 ±3.5	0.97 ±0.17	21.9 ±4.5	1.5 ±1.2	0.5 ±0.2	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.3 ±0.2
6315-S	100	4	0.8 ±0.4	2.6 ±0.9	1.8 ±0.7	3.2 ±1.0	29.2 ±7.0	2.2 ±1.2	0.1 ±0.1	2.3 ±0.9	0.0 ±0.0	36.4 ±4.9	1.05 ±0.33	20.9 ±6.4	0.5 ±0.3	0.3 ±0.2	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0* ±0.0
6315-S	200	4	0.8 ±0.5	2.3 ±0.5	1.5 ±0.3	3.5 ±1.8	28.4 ±7.1	1.4 ±1.6	0.2 ±0.2	1.7 ±1.2	0.0 ±0.0	35.9 ±6.7	1.07 ±0.50	23.1 ±6.1	0.5 ±0.4	0.9 ±0.7	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.1 ±0.1
6315-S	400	4	0.9 ±0.4	2.8 ±1.1	1.8 ±0.8	2.8 ±0.8	29.3 ±5.2	1.2 ±1.2	0.1 ±0.1	2.4 ±1.2	0.0 ±0.0	32.3 ±2.4	1.13 ±0.23	25.4 ±2.7	0.4 ±0.4	0.7 ±0.3	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.2 ±0.2
Dogs killed at the end of recovery period																			
Control	-	2	0.7 ±0.1	1.0 ±0.0	0.9 ±0.1	2.0 ±1.7	31.6 ±5.1	2.8 ±0.0	0.0 ±0.0	0.6 ±0.8	0.0 ±0.0	37.0 ±11.6	1.13 ±0.55	22.0 ±5.7	0.9 ±0.4	0.4 ±0.3	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.1 ±0.1
6315-S	100	2	0.3 ±0.1	0.2 ±0.3	0.9 ±0.7	3.4 ±2.0	30.0 ±0.8	1.6 ±1.1	0.1 ±0.1	0.5 ±0.4	0.0 ±0.0	40.9 ±2.1	0.88 ±0.03	20.9 ±0.7	0.4 ±0.6	0.7 ±0.7	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.1 ±0.1
6315-S	200	2	0.2 ±0.3	0.7 ±0.1	1.6 ±0.8	3.6 ±0.6	29.8 ±5.2	1.4 ±0.3	0.0 ±0.0	1.2 ±0.0	0.0 ±0.0	36.3 ±3.0	0.99 ±0.01	25.0 ±5.7	0.2 ±0.3	0.2 ±0.3	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
6315-S	400	2	0.4 ±0.0	0.3 ±0.1	1.7 ±0.1	2.7 ±1.3	31.8 ±6.8	1.8 ±1.4	0.0 ±0.0	1.0 ±0.0	0.0 ±0.0	36.8 ±2.8	1.03 ±0.25	22.4 ±4.2	0.7 ±0.1	0.1 ±0.1	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.3 ±0.4

#) POEB : Polychromatic erythroblast
NEB : Normochromatic erythroblast

a) Mean ± S.D.
Significantly different from control : * (p < 0.05)

Table 6-1 Biochemical findings in male dogs treated intravenously with 6315-S for 6 months (1)

Drug	Dose (mg/kg)	No. of dogs	Glucose (mg/dl)	T. protein (g/dl)	A/G	Creatinine (mg/dl)	Urea-N (mg/dl)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	ALP (KA)	LDH (mU/ml)	CPK (mU/ml)	T. cholesterol (mg/dl)	Tri-glyceride (mg/dl)
1 week before dosage														
Control	-	6	107.3 ^{a)} ±6.2	5.18 ±0.18	1.21 ±0.14	0.82 ±0.13	12.72 ±3.48	22.7 ±3.4	28.0 ±4.3	5.5 ±1.1	38.2 ±10.6	45.3 ±19.9	133.0 ±30.4	27.3 ±5.5
6315-S	100	6	114.5 ±8.8	5.18 ±0.17	1.28 ±0.14	0.78 ±0.08	11.35 ±1.86	23.7 ±4.6	28.5 ±4.1	6.8* ±0.7	43.0 ±9.6	64.2 ±29.2	139.0 ±21.2	31.7 ±6.3
6315-S	200	6	109.2 ±6.1	5.38 ±0.26	1.34 ±0.14	0.78 ±0.10	12.40 ±1.30	23.0 ±4.0	27.0 ±5.8	6.2 ±0.9	48.3 ±14.2	53.8 ±12.8	121.7 ±18.3	31.8 ±4.8
6315-S	400	6	109.2 ±9.2	5.30* ±0.21	1.25 ±0.14	0.82 ±0.12	13.10 ±2.47	29.7* ±6.2	26.8 ±2.1	7.0* ±1.0	42.3 ±7.3	93.2 ±31.4	143.3 ±35.5	34.5 ±7.7
Week 5 of dosage period														
Control	-	6	109.3 ±2.7	5.23 ±0.21	1.42 ±0.15	0.83 ±0.05	13.22 ±1.16	28.5 ±5.6	37.8 ±11.6	5.3 ±1.4	57.0 ±3.7	58.8 ±18.9	105.5 ±17.4	32.7 ±4.8
6315-S	100	6	117.0* ±6.2	5.43 ±0.10	1.63* ±0.15	0.73** ±0.05	15.48 ±2.63	24.8 ±6.7	33.5 ±9.8	6.9* ±0.7	60.3 ±22.9	60.3 ±18.8	139.0* ±23.9	38.3* ±2.7
6315-S	200	6	106.7 ±6.9	5.57* ±0.24	1.50 ±0.10	0.75 ±0.08	19.23* ±4.33	23.7 ±4.2	31.3 ±6.9	7.3 ±1.8	65.3 ±16.4	60.8 ±10.6	136.7** ±15.8	39.8 ±7.7
6315-S	400	6	106.2 ±9.6	5.67** ±0.24	1.32 ±0.10	0.72* ±0.10	18.40* ±4.74	28.2 ±4.8	36.3 ±9.4	9.7** ±1.8	66.2** ±4.4	61.8 ±18.2	181.5** ±31.2	44.2** ±7.1
Week 13 of dosage period														
Control	-	6	102.2 ±7.6	5.47 ±0.30	1.38 ±0.14	0.90 ±0.11	14.18 ±2.61	26.8 ±2.6	37.8 ±6.6	5.9 ±1.3	71.2 ±11.2	59.2 ±23.8	107.0 ±18.1	36.2 ±4.1
6315-S	100	6	108.3 ±5.5	5.75 ±0.30	1.45 ±0.17	0.85 ±0.08	15.03 ±2.24	27.2 ±8.8	41.2 ±7.6	7.4 ±1.2	75.7 ±24.6	62.7 ±27.4	145.2** ±21.8	45.3 ±16.1
6315-S	200	6	101.0 ±5.5	5.87* ±0.14	1.41 ±0.09	0.78 ±0.08	15.87 ±2.38	28.0 ±7.0	45.3 ±11.3	7.3 ±1.7	88.0 ±31.0	63.3 ±9.6	135.8** ±12.8	52.0* ±14.0
6315-S	400	6	102.3 ±6.9	5.65 ±0.36	1.26 ±0.15	0.77* ±0.08	15.25 ±1.24	28.7 ±4.6	47.3 ±10.2	9.4** ±1.5	66.7 ±9.6	53.2 ±15.1	162.2** ±25.4	52.2* ±12.1

a) Mean ± S.D.

Significantly different from control : * (p < 0.05), ** (p < 0.01)

Table 6-1 Biochemical findings in male dogs treated intravenously with 6315-S for 6 months (2)

Drug	Dose (mg/kg)	No. of dogs	Glucose (mg/dl)	T. protein (g/dl)	A/G	Creatinine (mg/dl)	Urea-N (mg/dl)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	ALP (KA)	LDH (mU/ml)	CPK (mU/ml)	T. cholesterol (mg/dl)	Tri-glyceride (mg/dl)
Week 26 of dosage period														
Control	-	6	95.2 ±9.1	5.27 ±0.20	1.28 ±0.11	0.87 ±0.14	12.83 ±2.44	31.0 ±6.7	38.7 ±11.3	4.8 ±1.3	49.8 ±14.5	42.8 ±16.9	95.0 ±10.6	29.2 ±10.5
6315-S	100	6	98.2 ±3.8	5.32 ±0.17	1.42 ±0.16	0.78 ±0.10	12.95 ±0.61	30.5 ±8.2	31.7 ±6.6	6.9** ±0.9	56.0 ±13.1	48.3 ±15.9	114.8* ±17.7	33.7 ±3.6
6315-S	200	6	98.0 ±7.6	5.37 ±0.15	1.39 ±0.21	0.77 ±0.14	13.30 ±3.06	26.8 ±5.2	34.7 ±10.1	7.2* ±1.8	47.0 ±11.5	66.8 ±61.8	120.7** ±8.3	35.3 ±6.7
6315-S	400	6	95.8 ±4.2	5.60 ±0.36	1.21 ±0.17	0.73 ±0.15	11.47 ±1.32	30.0 ±4.0	49.2 ±28.4	9.0** ±1.6	48.8 ±12.0	38.3 ±8.1	158.3** ±35.7	39.0 ±5.9
End of recovery period														
Control	-	2	99.0 ±1.4	5.25 ±0.21	1.16 ±0.18	0.80 ±0.00	11.35 ±1.06	26.5 ±5.0	34.5 ±9.2	5.1 ±0.8	44.5 ±6.4	61.5 ±51.6	117.0 ±1.4	23.5 ±5.0
6315-S	100	2	99.5 ±5.0	5.65 ±0.21	1.30 ±0.18	0.80 ±0.00	13.70 ±2.97	21.0 ±2.8	32.5 ±7.8	6.0 ±0.6	53.0 ±12.7	43.0 ±15.6	133.5 ±6.4	24.5 ±2.1
6315-S	200	2	103.5 ±0.7	5.55 ±0.07	1.17 ±0.01	0.75 ±0.07	12.25 ±0.21	21.5 ±2.1	30.0 ±1.4	5.9 ±0.9	66.0 ±17.0	39.5 ±2.1	119.5 ±2.1	28.0 ±7.1
6315-S	400	2	108.5 ±10.6	5.80 ±0.42	1.31 ±0.04	0.90 ±0.00	12.45 ±0.07	34.5 ±16.3	48.0 ±25.5	5.9 ±0.8	87.0 ±9.9	57.0 ±19.8	148.0 ±25.5	33.5 ±2.1

a) Mean ± S.D.

Significantly different from control : * (p < 0.05), ** (p < 0.01)

Table 6-2 Biochemical findings in male dogs treated intravenously with 6315-S for 6 months (1)

Drug	Dose (mg/kg)	No. of dogs	Phospholipids (mg/dl)	Uric acid (mg/dl)	T. bilirubin (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	Ca (mg/dl)	Pi (mg/dl)	Protein fraction (%)				
											Albumin	α_1 -G	α_2 -G	β -G	γ -G
1 week before dosage															
Control	-	6	278.2 ^{a)} ±51.4	0.28 ±0.04	0.30 ±0.06	152.5 ±1.9	5.12 ±0.20	110.67 ±1.21	10.27 ±0.14	4.95 ±0.21	54.58 ±2.96	6.88 ±1.57	4.83 ±0.63	10.55 ±1.82	22.83 ±2.08
6315-S	100	6	271.3 ±35.1	0.22* ±0.04	0.30 ±0.00	151.1 ±0.3	5.07 ±0.12	110.00 ±1.10	10.63* ±0.31	5.07 ±0.44	56.10 ±2.72	7.38 ±1.17	5.38 ±0.57	10.20 ±0.39	20.65 ±1.93
6315-S	200	6	262.0 ±33.8	0.22 ±0.10	0.30 ±0.06	154.0 ±2.1	5.32 ±0.38	112.83 ±2.93	10.75** ±0.14	5.22 ±0.33	57.15 ±2.52	6.68 ±1.04	5.48 ±0.46	9.22 ±0.89	21.13 ±1.49
6315-S	400	6	299.5 ±60.7	0.13** ±0.05	0.30 ±0.06	154.2 ±1.3	5.02 ±0.24	113.50 ±2.88	10.63** ±0.19	4.97 ±0.56	55.45 ±2.77	7.73 ±1.50	4.92 ±0.72	9.23 ±1.05	22.40 ±3.04
Week 5 of dosage period															
Control	-	6	224.7 ±28.0	0.32 ±0.12	0.27 ±0.08	150.0 ±1.0	5.04 ±0.19	115.17 ±1.84	10.03 ±0.28	4.98 ±0.33	58.52 ±2.68	6.20 ±1.54	4.97 ±0.95	7.48 ±1.42	22.43 ±1.68
6315-S	100	6	278.7* ±35.7	0.37 ±0.12	0.27 ±0.08	149.9 ±0.5	5.02 ±0.20	115.17 ±1.94	10.27 ±0.20	5.23 ±0.32	61.93* ±2.17	6.85 ±0.68	4.53 ±0.49	7.57 ±1.12	18.87** ±1.62
6315-S	200	6	281.2** ±23.4	0.43 ±0.08	0.32 ±0.08	151.2 ±1.8	5.25 ±0.25	117.33 ±2.66	10.00 ±0.21	5.32 ±0.29	60.02 ±1.64	7.32 ±0.81	4.95 ±0.27	7.45 ±0.68	19.95* ±1.37
6315-S	400	6	353.7** ±46.0	0.47* ±0.08	0.28 ±0.04	151.0 ±1.8	5.16 ±0.18	115.50 ±4.23	9.83 ±0.30	5.05 ±0.46	56.92 ±1.77	8.68** ±0.92	4.88 ±0.59	7.92 ±0.79	21.32 ±2.09
Week 13 of dosage period															
Control	-	6	226.7 ±18.2	0.20 ±0.06	0.38 ±0.04	148.2 ±1.6	4.92 ±0.23	117.17 ±1.61	9.95 ±0.36	4.33 ±0.35	58.03 ±2.52	5.95 ±0.55	5.20 ±0.56	7.95 ±1.38	22.52 ±2.66
6315-S	100	6	303.3** ±42.4	0.27 ±0.23	0.43 ±0.10	150.0 ±2.7	5.04 ±0.17	117.17 ±2.79	9.78 ±0.30	4.73 ±0.55	59.02 ±2.63	8.10* ±1.56	4.48 ±0.81	8.57 ±1.20	19.53* ±1.11
6315-S	200	6	285.5** ±20.9	0.27 ±0.16	0.38 ±0.04	150.5* ±1.0	4.85 ±0.17	118.50 ±2.17	10.47* ±0.24	5.02* ±0.47	58.40 ±1.46	8.03** ±0.86	4.45* ±0.49	8.72 ±0.97	20.08 ±1.97
6315-S	400	6	331.2** ±47.9	0.25 ±0.08	0.40 0.00	149.3 ±1.2	4.90 ±0.09	117.00 ±1.67	10.12 ±0.21	5.10* ±0.60	55.65 ±3.16	9.60** ±0.73	4.63 ±0.62	8.13 ±0.97	21.67 ±2.74

a) Mean ± S.D.

Significantly different from control : * (p < 0.05), ** (p < 0.01)

Table 6-2 Biochemical findings in male dogs treated intravenously with 6315-S for 6 months (2)

Drug	Dose (mg/kg)	No. of dogs	Phospholipids (mg/dl)	Uric acid (mg/dl)	T. bilirubin (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	Ca (mg/dl)	Pi (mg/dl)	Protein fraction (%)				
											Albumin	α_1 -G	α_2 -G	β -G	γ -G
Week 26 of dosage period															
Control	-	6	194.8 ^{a)} ±21.2	0.38 ±0.10	0.33 ±0.05	149.1 ±1.0	4.70 ±0.14	113.17 ±1.48	9.05 ±0.19	3.78 ±0.32	56.08 ±2.14	6.17 ±0.87	5.38 ±0.33	8.67 ±0.96	23.42 ±2.49
6315-S	100	6	227.8 ±36.8	0.42 ±0.13	0.32 ±0.04	150.1 ±1.0	4.80 ±0.20	111.83 ±1.33	8.93 ±0.40	3.80 ±0.37	58.55 ±2.99	6.60 ±1.08	5.53 ±0.60	8.85 ±1.70	20.25* ±1.62
6315-S	200	6	237.2** ±14.1	0.40 ±0.00	0.28 ±0.04	149.4 ±1.4	4.72 ±0.13	113.83 ±2.49	9.40* ±0.23	4.18* ±0.17	57.87 ±3.76	7.07 ±1.31	5.23 ±0.12	8.65 ±1.25	20.87 ±2.79
6315-S	400	6	296.0** ±63.2	0.45 ±0.06	0.37 ±0.05	148.4 ±1.2	4.75 ±0.10	111.83 ±2.14	9.53 ±0.47	4.08 ±0.49	54.63 ±3.73	9.02** ±1.71	5.08 ±0.81	8.42 ±0.81	22.58 ±2.73
End of recovery period															
Control	-	2	236.5 ±0.7	0.25 ±0.07	0.25 ±0.05	145.3 ±1.4	4.81 ±0.18	113.50 ±3.54	9.00 ±0.14	3.90 ±0.42	53.50 ±3.68	8.45 ±0.21	4.15 ±0.21	10.55 ±3.04	23.05 ±0.21
6315-S	100	2	272.5 ±3.5	0.25 ±0.07	0.25 ±0.2	144.3 ±2.2	4.73 ±0.02	112.00 ±0.00	9.60 ±0.42	3.75 ±0.07	56.45 ±3.47	8.30 ±0.14	3.55 ±0.21	7.90 ±0.71	23.55 ±2.76
6315-S	200	2	245.5 ±3.5	0.30 ±0.00	0.30 ±0.00	145.8 ±0.7	4.56 ±0.25	115.00 ±1.41	9.20 ±0.14	3.95 ±0.21	54.00 ±0.29	7.95 ±0.92	3.65 ±0.21	9.55 ±0.78	24.50 ±0.42
6315-S	400	2	299.0 ±36.8	0.55 ±0.07	0.40 ±0.14	145.4 ±0.3	4.92 ±0.18	113.00 ±1.41	9.35 ±0.35	3.75 ±0.35	56.70 ±0.85	9.25 ±0.78	3.30 ±0.28	9.15 ±0.07	21.35 ±0.35

a) Mean ± S.D.

Significantly different from control : * (p < 0.05), ** (p < 0.01)

Table 7-1 Biochemical findings in female dogs treated intravenously with 6315-S for 6 months (1)

Drug	Dose (mg/kg)	No. of dogs	Glucose (mg/dl)	T. protein (g/dl)	A/G	Creatinine (mg/dl)	Urea-N (mg/dl)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	ALP (KA)	LDH (mU/ml)	CPK (mU/ml)	T. cholesterol (mg/dl)	Tri-glyceride (mg/dl)
1 week before dosage														
Control		6	111.0 ^{a)} ±6.8	5.48 ±0.25	1.32 ±0.14	0.72 ±0.10	12.72 ±2.36	27.8 ±7.0	31.7 ±4.8	8.0 ±3.8	54.3 ±18.6	90.0 ±47.5	140.8 ±11.4	42.5 ±11.6
6315-S	100	6	112.3 ±5.6	5.27 ±0.25	1.27 ±0.18	0.72 ±0.04	12.32 ±2.78	25.2 ±3.3	28.0 ±4.5	45.2 ±2.7	10.1 ±10.1	27.2 ±27.2	128.8 ±21.8	37.7 ±5.5
6315-S	200	6	108.8 ±8.4	5.13 [*] ±0.16	1.13 ±0.19	0.75 ±0.08	11.35 ±1.31	27.0 ±3.0	28.7 ±4.8	8.7 ±2.5	49.8 ±11.1	79.0 ±20.5	140.2 ±30.0	36.8 ±8.1
6315-S	400	6	108.2 ±9.7	5.22 ±0.25	1.31 ±0.23	0.73 ±0.12	12.40 ±1.99	25.0 ±5.2	29.0 ±10.1	8.0 ±1.5	46.7 ±13.9	70.0 ±20.1	137.3 ±14.2	33.3 ±3.0
Week 5 of dosage period														
Control		6	107.0 ±5.6	5.18 ±0.23	1.36 ±0.17	0.67 ±0.08	13.70 ±1.38	31.7 ±7.4	33.0 ±7.0	7.0 ±3.7	62.5 ±14.7	85.3 ±50.2	120.2 ±16.8	37.7 ±6.6
6315-S	100	6	108.2 ±8.0	5.32 ±0.10	1.37 ±0.15	0.62 ±0.08	14.55 ±3.34	24.8 ±4.0	34.2 ±5.9	10.8 ±3.8	64.8 ±16.6	60.2 ±14.9	140.0 ±25.5	48.2 [*] ±7.3
6315-S	200	6	104.7 ±7.3	5.22 ±0.08	1.38 ±0.17	0.73 ±0.05	13.72 ±1.56	29.2 ±5.7	32.8 ±9.4	11.0 ±3.4	56.8 ±3.9	66.2 ±9.9	151.2 ±30.0	39.2 ±6.2
6315-S	400	6	109.5 ±6.2	5.30 ±0.17	1.36 ±0.20	0.67 ±0.14	14.95 ±2.84	23.8 ±4.5	30.7 ±13.2	10.4 ±2.2	62.0 ±18.3	68.0 ±19.8	176.7 [*] ±52.1	44.8 ±6.4
Week 13 of dosage period														
Control		6	108.5 ±2.2	5.68 ±0.31	1.23 ±0.19	0.72 ±0.12	15.75 ±3.12	27.5 ±8.2	39.0 ±5.0	6.0 ±2.0	67.7 ±16.7	69.8 ±38.7	164.5 ±43.1	36.0 ±5.9
6315-S	100	6	102.8 ±7.8	5.77 ±0.22	1.33 ±0.18	0.70 ±0.09	15.10 ±2.94	24.5 ±2.6	39.3 ±5.5	9.9 [*] ±2.8	64.8 ±8.7	49.7 ±22.0	161.5 ±40.0	53.2 ^{**} ±10.1
6315-S	200	6	101.7 ±8.7	5.55 ±0.12	1.42 ±0.15	0.73 ±0.05	14.40 ±1.32	27.0 ±2.1	48.3 [*] ±8.2	11.4 [*] ±3.8	65.5 ±5.2	55.5 ±6.3	154.0 ±18.8	40.2 ±9.8
6315-S	400	6	100.7 [*] ±6.0	5.68 ±0.22	1.40 ±0.13	0.70 ±0.09	14.92 ±3.12	25.3 ±3.0	41.5 ±16.9	10.4 ^{**} ±2.3	65.8 ±11.1	52.7 ±12.6	176.8 ±27.9	55.7 ^{**} ±10.9

a) Mean ± S.D.

Significantly different from control : * (P<0.05), ** (p<0.01)

Table 7-1 Biochemical findings in female dogs treated intravenously with 6315-S for 6 months (2)

Drug	Dose (mg/kg)	No. of dogs	Glucose (mg/dl)	T. protein (g/dl)	A/G	Creatinine (mg/dl)	Urea-N (mg/dl)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	ALP (KA)	LDH (mU/ml)	CPK (mU/ml)	T. cholesterol (mg/dl)	Tri-glyceride (mg/dl)
Week 26 of dosage period														
Control	-	6	102.2 ^{a)} ±4.4	5.50 ±0.28	1.29 ±0.21	0.83 ±0.16	14.08 ±2.54	31.0 ±8.9	35.0 ±5.9	4.9 ±2.2	51.2 ±10.9	48.3 ±28.1	123.0 ±31.0	36.3 ±10.1
6315-S	100	6	96.7 ±4.7	5.37 ±0.24	1.42 ±0.18	0.77 ±0.10	12.03 ±2.09	27.8 ±3.9	40.2 ±9.4	8.4 ±3.3	44.4 ±6.2	37.0 ±8.9	133.0 ±37.4	43.0 ±4.8
6315-S	200	6	97.7 ±5.6	5.37 ±0.14	1.29 ±0.12	0.77 ±0.05	12.95 ±2.49	27.7 ±2.0	40.3 ±9.2	8.8 [*] ±2.3	42.3 ±8.4	46.8 ±32.5	163.3 ±46.6	46.7 ±10.2
6315-S	400	6	94.5 ±7.5	5.35 ±0.18	1.32 ±0.17	0.65 [*] ±0.06	12.43 ±3.06	25.0 ±6.0	32.8 ±15.0	9.3 [*] ±2.8	44.5 ±10.1	35.2 ±9.0	165.7 ±40.1	48.5 [*] ±6.5
End of recovery period														
Control	-	2	106.0 ±5.7	5.40 ±0.00	1.20 ±0.01	0.80 ±0.14	15.35 ±0.78	21.0 ±2.8	29.0 ±0.0	4.2 ±1.1	41.5 ±6.4	35.0 ±11.3	162.5 ±46.0	32.5 ±16.3
6315-S	100	2	105.5 ±6.4	5.30 ±0.14	1.37 ±0.06	0.80 ±0.00	13.55 ±2.19	25.0 ±0.0	31.5 ±5.0	6.0 ±1.2	56.5 ±6.4	36.5 ±3.5	125.5 ±17.7	34.0 ±8.5
6315-S	200	2	99.0 ±14.1	5.30 ±0.14	1.36 ±0.28	0.85 ±0.07	13.25 ±2.33	23.0 ±0.0	30.5 ±5.0	6.6 ±0.3	57.0 ±4.2	37.0 ±2.8	142.5 ±34.6	38.0 ±7.1
6315-S	400	2	94.0 ±1.4	5.50 ±0.00	1.20 ±0.21	0.65 ±0.07	11.80 ±0.71	27.5 ±0.7	42.5 ±27.6	4.1 ±0.4	50.5 ±5.0	29.5 ±2.1	125.0 ±7.1	34.0 ±0.0

a) Mean ± S.D.

Significantly different from control : * (P<0.05), ** (p<0.01)

Table 7-2 Biochemical findings in female dogs treated intravenously with 6315-S for 6 months (1)

Drug	Dose (mg/kg)	No. of dogs	Phospholipids (mg/dl)	Uric acid (mg/dl)	T. bilirubin (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	Ca (mg/dl)	Pi (mg/dl)	Protein fraction (%)				
											Albumin	α_1 -G	α_2 -G	β -G	γ -G
1 week before dosage															
Control		6	298.3 ^{a)} ±119.0	0.18 ±0.08	0.32 ±0.08	153.8 ±2.4	3.06 ±0.34	112.17 ±2.32	11.18 ±0.37	5.70 ±0.60	56.83 ±2.45	9.55 ±1.02	3.72 ±0.60	8.45 ±0.39	21.18 ±2.71
6315-S	100	6	274.0 ±32.7	0.13 ±0.05	0.30 ±0.06	151.7 ±3.3	3.05 ±0.12	110.83 ±2.64	10.90 ±0.18	5.43 ±0.58	55.70 ±3.62	8.48 ±1.67	4.37 ±0.40	9.45* ±0.75	21.72 ±3.05
6315-S	200	6	289.3 ±51.0	0.18 ±0.10	0.28 ±0.08	152.5 ±2.5	4.76 ±0.27	112.17 ±1.94	10.75 ±0.46	5.02* ±0.29	52.92 ±4.34	8.40 ±1.84	5.05** ±0.35	9.55** ±0.62	23.82 ±2.98
6315-S	400	6	289.0 ±27.4	0.17 ±0.05	0.28 ±0.04	153.6 ±1.6	4.87 ±0.21	112.00 ±1.41	11.02 ±0.43	5.22 ±0.56	56.40 ±4.47	6.45** ±1.00	5.63** ±0.48	9.35 ±1.58	21.62 ±2.71
Week 5 of dosage period															
Control		6	241.0 ±35.7	0.47 ±0.08	0.23 ±0.05	149.3 ±1.1	4.85 ±0.17	113.33 ±1.75	10.38 ±0.21	5.15 ±0.30	57.47 ±3.01	6.60 ±0.97	5.32 ±0.23	7.23 ±0.69	23.08 ±2.90
6315-S	100	6	271.7 ±35.9	0.40 ±0.06	0.20 ±0.00	150.1 ±2.2	4.96 ±0.13	114.17 ±3.97	10.22 ±0.13	4.98 ±0.25	57.77 ±2.62	7.57 ±1.22	4.80** ±0.21	8.12 ±1.75	21.48 ±2.78
6315-S	200	6	287.5 ±48.9	0.37* ±0.05	0.23 ±0.05	148.9 ±0.6	5.10* ±0.20	114.33 ±1.75	10.30 ±0.21	5.67* ±0.31	57.83 ±3.15	8.02 ±1.38	5.45 ±0.31	7.18 ±0.96	21.15 ±2.81
6315-S	400	6	341.5* ±83.8	0.50 ±0.17	0.30 ±0.09	149.3 ±1.5	5.14** ±0.08	113.17 ±1.48	10.12* ±0.18	5.33 ±0.62	57.45 ±3.64	8.60 ±2.71	5.90* ±0.51	7.47 ±1.32	20.32 ±1.16
Week 13 of dosage period															
Control		6	321.3 ±74.9	0.27 ±0.14	0.40 ±0.06	150.2 ±1.8	4.80 ±0.25	115.83 ±1.94	10.57 ±0.27	4.60 ±0.49	54.92 ±3.60	8.73 ±1.55	5.45 ±0.83	7.20 ±0.96	23.42 ±3.54
6315-S	100	6	313.8 ±60.4	0.23 ±0.12	0.40 ±0.00	149.2 ±1.5	4.89 ±0.13	115.67 ±3.21	10.52 ±0.29	4.88 ±0.46	56.97 ±3.38	8.85 ±0.94	5.43 ±1.22	7.90 ±1.02	20.55 ±2.57
6315-S	200	6	287.0 ±22.0	0.15 ±0.06	0.35 ±0.06	148.3 ±1.5	4.48* ±0.18	115.67 ±2.16	10.53 ±0.18	5.08 ±0.40	58.53 ±2.47	8.37 ±1.32	5.70 ±0.69	7.43 ±0.71	19.65* ±2.11
6315-S	400	6	348.0 ±43.5	0.25 ±0.14	0.35 ±0.08	149.0 ±1.4	4.74 ±0.15	115.67 ±1.97	10.73 ±0.20	5.10 ±0.42	58.27 ±2.13	8.83 ±1.28	5.65 ±0.48	8.03 ±1.36	18.97* ±1.61

a) Mean ± S.D.

Significantly different from control : * (P<0.05), ** (p<0.01)

Table 7-2 Biochemical findings in female dogs treated intravenously with 6315-S for 6 months (2)

Drug	Dose (mg/kg)	No. of dogs	Phospholipids (mg/dl)	Uric acid (mg/dl)	T. bilirubin (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	Ca (mg/dl)	Pi (mg/dl)	Protein fraction (%)				
											Albumin	α_1 -G	α_2 -G	β -G	γ -G
Week 26 of dosage period															
Control		6	234.7 ^{a)} ±62.1	0.47 ±0.18	0.33 ±0.08	152.2 ±2.5	4.86 ±0.21	116.33 ±0.82	9.58 ±0.28	4.05 ±0.47	56.18 ±4.05	8.22 ±2.15	5.22 ±0.96	7.38 ±0.99	22.73 ±4.75
6315-S	100	6	259.7 ±64.1	0.37 ±0.08	0.32 ±0.04	150.9 ±1.4	4.91 ±0.06	116.17 ±1.94	9.45 ±0.30	3.68 ±0.28	58.47 ±3.28	8.92 ±2.28	4.72 ±0.89	7.15 ±0.86	20.47 ±2.55
6315-S	200	6	296.7 ±54.2	0.35 ±0.06	0.33 ±0.05	149.6* ±1.1	4.57* ±0.10	116.00 ±1.27	9.67 ±0.27	3.95 ±0.50	56.30 ±2.24	8.87 ±1.57	5.55 ±0.25	7.98 ±0.72	21.03 ±1.04
6315-S	400	6	299.5 ±50.2	0.45 ±0.11	0.33 ±0.05	149.1* ±0.7	4.76 ±0.18	114.33 ±1.97	9.63 ±0.10	4.10 ±0.34	56.78 ±3.21	8.18 ±1.90	6.42* ±0.52	8.30 ±0.66	20.02 ±2.42
End of recovery period															
Control		2	298.0 ±70.7	0.25 ±0.07	0.25 ±0.07	147.2 ±0.9	4.61 ±0.21	112.50 ±0.71	9.65 ±0.21	3.55 ±0.35	54.50 ±0.29	11.00 ±0.57	4.95 ±1.77	7.55 ±0.21	21.70 ±2.26
6315-S	100	2	246.5 ±24.7	0.20 ±0.00	0.30 ±0.00	148.0 ±1.1	4.51 ±0.02	114.00 ±0.00	9.30 ±0.43	3.15 ±0.07	57.75 ±1.06	9.90 ±0.57	3.90 ±0.42	7.05 ±0.35	21.20 ±1.56
6315-S	200	2	267.5 ±51.6	0.15 ±0.07	0.30 ±0.00	148.3 ±0.3	4.44 ±0.11	116.50 ±0.71	9.40 ±0.02	3.60 ±0.57	57.40 ±5.09	9.00 ±2.40	4.40 ±0.71	7.45 ±0.78	21.50 ±2.55
6315-S	400	2	244.0 ±11.3	0.30 ±0.00	0.25 ±0.07	147.2 ±0.9	4.57 ±0.09	114.00 ±2.83	9.35 ±0.07	4.25 ±0.21	54.25 ±4.17	9.30 ±1.84	5.30 ±0.20	8.90 ±0.71	22.00 ±5.66

a) Mean ± S.D.

Significantly different from control : * (P<0.05), ** (p<0.01)

Table 8 Urinalyses in male dogs treated intravenously with 6315-S for 6 months

Drug	Dose (mg/kg)	No. of dogs	16 hrz volume (ml)	S.G.	pH	Protein	Glucose	Ketone bodies	Bilirubin	Occult blood	Urobilinogen	Sediment				Abnormal crystal Presence	CAS
												EPC	LC	EC	CAS		
2 weeks before dosage																	
Control	-	6	163.3 ^{a)} ±118.7	1.040 ±0.011	1 0 4 1	0 3 3 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	0.1 1 2	0 0 0 6	4 2 0 0	5 1 0 0	0	5 1 0 0	
6315-S	100	6	160.0 ±51.6	1.040 ±0.005	1 3 1 1	0 5 1 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	0 0 0 6	5 1 0 0	5 1 0 0	0	3 3 0 0	
6315-S	200	6	242.5 ±132.4	1.033 ±0.010	1 1 4 0	0 5 1 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	0 0 0 6	4 2 0 0	5 1 0 0	0	6 0 0 0	
6315-S	400	6	184.2 ±98.0	1.034 ±0.011	3 3 0 0	2 3 1 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	0 0 0 6	5 1 0 0	6 0 0 0	0	4 2 0 0	
Week 6 of dosage period																	
Control	-	6	139.2 ±77.3	1.038 ±0.013	2 2 2 0	1 3 2 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	0 0 0 6	5 1 0 0	4 2 0 0	0	4 1 1 0	
6315-S	100	6	171.7 ±64.1	1.043 ±0.006	0 2 4 0	1 5 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	0 0 1 5	6 0 0 0	6 0 0 0	0	6 0 0 0	
6315-S	200	6	194.2 ±88.6	1.040 ±0.005	0 2 3 1	1 4 1 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	0 0 3 3	6 0 0 0	6 0 0 0	0	5 1 0 0	
6315-S	400	6	125.0 ±73.1	1.044 ±0.008	0 2 4 0	0 5 1 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	0 0 3 3	6 0 0 0	6 0 0 0	0	6 0 0 0	
Week 13 of dosage period																	
Control	-	6	253.3 ±180.2	1.034 ±0.011	0 3 3 0	0 5 1 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	0 0 0 6	3 2 0 1	5 1 0 0	0	5 1 0 0	
6315-S	100	6	223.3 ±42.9	1.038 ±0.004	0 2 4 0	0 5 1 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	0 0 0 6	6 0 0 0	6 0 0 0	0	5 1 0 0	
6315-S	200	6	236.7 ±116.7	1.039 ±0.010	0 2 3 1	1 3 1 1	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	5 1 0	0 0 2 4	5 1 0 0	6 0 0 0	0	4 2 0 0	
6315-S	400	6	198.3 ±118.0	1.040 ±0.010	1 4 1 0	0 4 2 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	5 0 1	5 1 0	0 2 0 4	6 0 0 0	6 0 0 0	0	4 2 0 0	
Week 25 of dosage period																	
Control	-	6	192.5 ±108.2	1.035 ±0.007	2 2 1 1	3 2 1 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	0 1 0 5	5 0 0 1	6 0 0 0	0	2 4 0 0	
6315-S	100	6	263.7 ±81.5	1.031 ±0.008	5 1 0 0	4 1 1 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	0 1 2 3	6 0 0 0	6 0 0 0	0	4 2 0 0	
6315-S	200	6	217.5 ±59.1	1.035 ±0.005	5 1 0 0	4 2 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	0 0 1 5	6 0 0 0	6 0 0 0	0	3 3 0 0	
6315-S	400	6	200.3 ±97.6	1.038 ±0.007	5 0 1 0	4 1 1 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	0 1 1 4	5 1 0 0	6 0 0 0	0	4 2 0 0	
End of recovery period																	
Control	-	2	288.5 ±135.3	1.024 ±0.002	0 2 0 0	2 0 0 0	2 0 0	2 0 0	2 0 0	2 0 0	2 0 0	0 0 0 2	2 0 0 0	2 0 0 0	0	1 1 0 0	
6315-S	100	2	150.0 ±103.2	1.037 ±0.010	1 0 1 0	1 0 1 0	2 0 0	2 0 0	2 0 0	2 0 0	2 0 0	0 0 2 0	2 0 0 0	2 0 0 0	0	2 0 0 0	
6315-S	200	2	208.0 ±86.3	1.034 ±0.009	1 0 1 0	1 0 1 0	2 0 0	2 0 0	2 0 0	2 0 0	1 1 0	0 0 0 2	2 0 0 0	1 0 0 1	0	2 0 0 0	
6315-S	400	2	187.5 ±137.9	1.029 ±0.004	2 0 0 0	1 1 0 0	2 0 0	2 0 0	2 0 0	2 0 0	2 0 0	0 0 0 2	1 1 0 0	2 0 0 0	0	2 0 0 0	

a) Mean ± S.D.

Table 9 Urinalyses in female dogs treated intravenously with 6315-S for 6 months

Drug	Dose (mg/kg)	No. of dogs	16 hrs volume (ml)	S.G.	pH	Protein	Glucose	Ketone bodies	Biliru- bin	Occult blood	Urethri- nogen	Sediment			CAS	
												EPC	LC	EC		Abnormal crystal Presence
2 weeks before dosage																
Control	-	6	159.9 ^{a)} ±61.5	1.038 ±0.008	2 1 3 0	1 4 1 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	0 0 0 6	6 0 0 0	6 0 0 0	0	5 1 0 0
6315-S	100	6	229.2 ±114.4	1.033 ±0.011	0 6 0 0	1 5 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	0 0 2 4	5 0 0 1	5 1 0 0	0	4 1 0 0
6315-S	200	6	315.8 ±169.2	1.028 ±0.012	1 5 0 0	4 2 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	0 0 2 4	4 1 0 1	6 0 0 0	0	5 1 0 0
6315-S	400	6	273.3 ±146.4	1.030 ±0.009	1 4 1 0	2 4 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	0 0 0 6	5 1 0 0	5 1 0 0	0	3 3 0 0
Week 6 of dosage period																
Control	-	6	131.7 ±44.1	1.043 ±0.007	0 3 3 0	0 5 1 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	5 1 0	0 0 0 6	6 0 0 0	4 2 0 0	0	6 0 0 0
6315-S	100	6	191.7 ±88.1	1.040 ±0.007	0 4 2 0	1 5 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	0 0 1 5	5 1 0 0	3 3 0 0	0	2 4 0 0
6315-S	200	6	206.7 ±70.9	1.037 ±0.007	0 0 6 0	2 4 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	0 1 0 5	6 0 0 0	5 1 0 0	0	5 1 0 0
6315-S	400	6	163.3 ±51.1	1.042 ±0.006	0 1 5 0	1 5 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	0 1 1 4	5 1 0 0	5 1 0 0	0	6 0 0 0
Week 13 of dosage period																
Control	-	6	175.8 ±63.2	1.039 ±0.012	0 3 3 0	0 6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	5 0 1	6 0 0	0 0 1 5	6 0 0 0	5 1 0 0	0	4 2 0 0
6315-S	100	6	238.3 ±129.6	1.039 ±0.010	0 2 4 0	2 3 1 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	0 0 1 5	6 0 0 0	5 1 0 0	0	5 1 0 0
6315-S	200	6	318.3 ±143.9	1.027 ±0.011	0 5 1 0	1 5 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	0 1 0 5	6 0 0 0	6 0 0 0	0	5 1 0 0
6315-S	400	6	197.5 ±80.4	1.040 ±0.006	0 3 3 0	0 6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	5 0 1	6 0 0	0 0 1 5	6 0 0 0	5 1 0 0	0	5 1 0 0
Week 25 of dosage period																
Control	-	6	182.7 ±116.8	1.034 ±0.009	3 2 1 0	5 1 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	0 2 0 4	6 0 0 0	6 0 0 0	0	4 2 0 0
6315-S	100	6	229.0 ±137.6	1.033 ±0.010	2 3 0 1	2 4 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	5 0 1	6 0 0	0 1 1 4	6 0 0 0	6 0 0 0	0	5 1 0 0
6315-S	200	6	217.5 ±118.8	1.031 ±0.008	3 3 0 0	5 1 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	0 0 2 4	6 0 0 0	6 0 0 0	0	5 1 0 0
6315-S	400	6	191.8 ±80.4	1.034 ±0.010	3 3 0 0	3 3 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	6 0 0	0 0 1 5	6 0 0 0	6 0 0 0	0	4 2 0 0
End of recovery period																
Control	-	2	253.5 ±16.5	1.030 ±0.000	1 1 0 0	1 1 0 0	2 0 0	2 0 0	2 0 0	2 0 0	2 0 0	0 0 0 2	2 0 0 0	2 0 0 0	0	2 0 0 0
6315-S	100	2	122.0 ±24.0	1.043 ±0.009	0 1 1 0	0 2 0 0	2 0 0	2 0 0	2 0 0	2 0 0	2 0 0	0 1 0 1	2 0 0 0	2 0 0 0	0	2 0 0 0
6315-S	200	2	227.5 ±31.8	1.026 ±0.006	2 0 0 0	2 0 0 0	2 0 0	2 0 0	2 0 0	1 0 1	2 0 0	0 0 0 2	2 0 0 0	2 0 0 0	0	2 0 0 0
6315-S	400	2	270.0 ±168.3	1.023 ±0.006	1 1 0 0	2 0 0 0	2 0 0	2 0 0	2 0 0	2 0 0	2 0 0	0 0 0 2	2 0 0 0	2 0 0 0	0	2 0 0 0

a) Mean ± S.D.

Table 10 Hepatic cytochrome P-450 content and drug-metabolizing enzyme activity in dogs treated intravenously with 6315-S for 6 month

Drug	Dose (mg/kg)	No. of dogs	Cytochrome P-450 (nmol/g liver)	7-Alkoxy coumarin O-dealkylase activity (nmol/min/g liver)		
				7-Methoxy-coumarin O-demethylase	7-Ethoxy-coumarin O-deethylase	7-Propoxy-coumarin O-depropylase
Male dogs killed at the end of dosage period						
Control	—	4	14.3 ± 0.5 ^{a)}	47.0 ± 9.9	100.0 ± 20.8	19.7 ± 4.3
6315-S	200	4	14.3 ± 1.4	35.8 ± 4.4	77.1 ± 5.9	14.6 ± 2.8
6315-S	400	4	16.9 ± 2.1	47.3 ± 9.2	110.3 ± 19.1	18.3 ± 2.7
Male dogs killed at the end of recovery period						
Control	—	2	15.9	44.0	85.2	17.2
6315-S	200	2	13.2	42.5	86.4	15.8
6315-S	400	2	14.0	44.5	94.3	20.0
Female dogs killed at the end of dosage period						
Control	—	4	18.9 ± 4.0	61.1 ± 6.4	135.0 ± 17.6	22.0 ± 3.9
6315-S	200	4	17.8 ± 3.4	49.3 ± 4.0*	117.6 ± 16.8	19.3 ± 3.5
6315-S	400	4	16.0 ± 4.9	44.4 ± 6.2**	114.9 ± 12.7	18.4 ± 2.4
Female dogs killed at the end of recovery period						
Control	—	2	19.7	51.3	106.1	20.6
6315-S	200	2	18.2	59.1	138.4	27.3
6315-S	400	2	15.6	59.2	120.4	22.8

a) Mean ± S.D.

Statistically significant against control: * (p<0.05), ** (p<0.01)

100 mg/kg 投与群の雌各1例は発情による性器出血であった。対照群の雌と400 mg/kg 投与群の雄についてはその原因は明らかでなかったが、他の諸検査に異常は認められず、かつ、継続した変化でないことから偶発性の所見と考えられた。そのほか、尿量、比重、電解質および沈渣の検査においても検体投与に起因したと考えられる所見は認められなかった (Table 8, 9)。

11. 肝臓内薬物代謝酵素

6315-S 200 mg/kg および 400 mg/kg 投与群雌に、単位肝臓重量当りメトキシマリン脱メチル化酵素活性の用量依存的低下がみられた。しかし、肝臓重量の増加があるため、肝臓当りの活性は、対照群のそれと変わらなかった (Table 10)。

12. 器官重量

400 mg/kg 投与群雌雄に肝臓重量の増加、雄に腎臓相対重量の増加および脾臓重量の減少がみられた (Table 11, 12)。しかし、これら器官の組織学的検査において、重量変動に対応する変化は認められなかった。そのほか、100 mg/kg 投与群の雌に用量相関性を欠く胸腺重量の軽度な減少が認められた。回復試験群では、投与終了時にみられた肝臓、腎臓および脾臓重量の変化

は観察されなかった。精巣に有意な重量減少がみられたが、性成熟の個体差を反映した偶発的变化と判断された。

13. 解剖時肉眼所見

各群の雌雄とも検体投与に起因した用量依存性のある変化は認められず、偶発的变化として、100 mg/kg 投与群雄1例に左側の精巣および精巣上体の萎縮、他の雄1例に胸腺の萎縮と前立腺低形成、雌1例に胃噴門部粘膜の粗造化と同部に点状出血、200 mg/kg 投与群雄1例と400 mg/kg 投与群雄2例に前立腺低形成がそれぞれ観察され、6315-Sの生殖系への影響が考えられたが、精巣および下垂体に組織学的変化がみられないことからおそらく性成熟の個体差を反映したものと思われる。

14. 病理組織学的検査

投与試験終了後の検査で、胃噴門部に慢性胃炎が100 mg/kg 投与群の雌1例 (Photo. 1) に、限局性の肝細胞壊死が200 mg/kg 投与群の雄1例 (Photo. 2) に、腎臓の間質への細胞浸潤が200 mg/kg 投与群の雄1例 (Photo. 3) に、胸腺の退縮が対照群の雄2例、100 mg/kg 投与群の雄2例と雌1例、200 mg/kg 投与群の雌雄各1例 (Photo. 4) および400 mg/kg 投与

Table 11 Organ weights in male dogs treated intravenously with 6315-S for 6 months

Drug	Dose (mg/kg)	No. of dogs	Final BW (kg)	Heart (g)	Lung (g)	Kidney (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Submaxillary gland (g)	Thymus (g)	Brain (g)	Adrenal (g)	Thyroid (g)	Pituitary (mg)	Testis (g)	Epididymis (g)	Prostate (g)	
Absolute organ weights of dogs killed at the end of dosage period																		
Control	—	4	9.80 ^{a)} ±1.18	91.00 ±12.40	101.15 ±6.73	42.83 ±2.76	246.02 ±26.28	30.4 ±5.9	10.80 ±1.70	6.19 ±1.11	75.69 ±1.06	1.24 ±0.12	0.85 ±0.18	61.0 ±18.2	14.83 ±2.98	3.45 ±0.61	4.58 ±1.71	
6315-S	100	4	9.30 ±1.15	92.30 ±11.70	104.79 ±20.63	48.59 ±3.90	278.14 ±35.11	29.9 ±6.3	11.17 ±2.41	7.30 ±2.75	75.19 ±2.94	1.25 ±0.18	0.91 ±0.12	64.8 ±5.0	12.86 ±3.77	2.84 ±0.61	2.75 ±1.48	
6315-S	200	4	9.65 ±0.62	80.72 ±5.55	97.87 ±9.00	46.34 ±7.27	281.00 ±15.27	28.8 ±5.0	11.92 ±1.87	7.95 ±1.99	83.47 ±13.11	1.28 ±0.04	0.80 ±0.14	62.3 ±7.7	15.70 ±1.14	3.74 ±0.61	4.28 ±1.96	
6315-S	400	4	9.35 ±1.07	80.14 ±17.57	90.73 ±16.10	49.62 ±6.04	308.61 ^{**} ±8.86	20.3 [*] ±4.4	11.20 ±2.64	5.51 ±1.69	74.98 ±5.80	1.17 ±0.02	0.87 ±0.25	64.5 ±1.3	14.57 ±4.21	2.92 ±0.77	2.42 ±1.31	
Relative organ weights (per kg body weight) of dogs killed at the end of dosage period																		
Control	—	4		9.33 ±1.24	10.45 ±1.52	4.42 ±0.60	25.31 ±3.48	3.1 ±0.5	1.10 ±0.11	0.64 ±0.16	7.81 ±0.96	0.13 ±0.01	0.09 ±0.01	6.2 ±1.9	1.50 ±0.13	0.35 ±0.02	0.46 ±0.16	
6315-S	100	4		10.00 ±1.44	11.31 ±2.07	5.32 ±1.00	29.95 ±2.33	3.2 ±0.3	1.20 ±0.19	0.77 ±0.22	8.15 ±0.75	0.14 ±0.02	0.10 ±0.03	7.1 ±0.3	1.38 ±0.31	0.30 ±0.04	0.29 ±0.15	
6315-S	200	4		8.38 ±0.59	10.15 ±0.83	4.79 ±0.54	29.22 ±2.52	3.0 ±0.4	1.24 ±0.23	0.83 ±0.24	8.69 ±1.57	0.13 ±0.01	0.08 ±0.01	6.5 ±0.9	1.64 ±0.19	0.39 ±0.06	0.44 ±0.20	
6315-S	400	4		8.52 ±1.11	9.67 ±0.92	5.31 [*] ±0.38	33.27 ^{**} ±3.18	2.2 [*] ±0.3	1.20 ±0.26	0.58 ±0.14	8.12 ±1.36	0.13 ±0.02	0.10 ±0.04	7.0 ±0.8	1.54 ±0.36	0.31 ±0.06	0.25 ±0.12	
Absolute organ weights of dogs killed at the end of recovery period																		
Control	—	2	10.40 ±0.42	106.14 ±9.52	104.20 ±6.20	49.95 ±0.18	272.85 ±22.74	29.5 ±4.2	11.03 ±0.30	6.72 ±3.06	79.41 ±2.16	0.99 ±0.11	0.87 ±0.15	63.0 ±9.9	19.11 ±0.35	4.42 ±0.29	8.37 ±3.27	
6315-S	100	2	9.50 ±1.41	90.27 ±2.58	93.35 ±3.83	45.06 ±10.66	270.02 ±6.32	29.1 ±5.7	10.81 ±0.74	6.17 ±1.29	77.50 ±4.60	1.14 ±0.11	0.73 ±0.13	60.5 ±6.4	16.48 [*] ±0.47	3.34 ±0.33	4.77 ±2.14	
6315-S	200	2	9.70 ±0.57	98.66 ±6.05	94.31 ±2.18	48.96 ±1.03	275.13 ±13.04	28.9 ±0.3	11.22 ±0.12	7.18 ±4.37	73.93 ±1.35	1.25 ±0.13	0.80 ±0.01	47.5 ±10.6	16.91 ±4.52	3.69 ±0.33	4.37 ±0.42	
6315-S	400	2	10.20 ±0.28	96.81 ±18.50	90.79 ±0.46	51.03 ±0.36	301.08 ±41.50	31.4 ±4.7	11.91 ±0.06	6.04 ±1.53	71.49 ±3.52	1.35 ±0.09	0.89 ±0.10	62.5 ±7.8	15.73 [*] ±0.75	4.05 ±1.25	4.48 ±0.79	
Relative organ weights (per kg body weight) of dogs killed at the end of recovery period																		
Control	—	2		10.20 ±0.50	10.02 ±0.19	4.81 ±0.21	26.30 ±3.26	2.8 ±0.3	1.06 ±0.07	0.64 ±0.27	7.64 ±0.11	0.10 ±0.01	0.08 ±0.02	6.1 ±1.2	1.84 ±0.04	0.42 ±0.01	0.81 ±0.35	
6315-S	100	2		9.59 ±1.16	10.18 ±1.92	4.71 ±0.42	28.69 ±3.61	3.1 ±0.2	1.15 ±0.09	0.65 ±0.04	8.21 ±0.74	0.13 ±0.01	0.08 ±0.03	6.4 ±0.3	1.78 ±0.02	0.35 ±0.02	0.49 ±0.15	
6315-S	200	2		10.17 ±0.04	9.75 ±0.79	5.07 ±0.40	28.45 ±3.00	3.0 ±0.2	1.16 ±0.08	0.73 ±0.41	7.64 ±0.59	0.13 ±0.01	0.08 ±0.01	4.9 ±1.4	1.73 ±0.37	0.38 ±0.01	0.45 ±0.07	
6315-S	400	2		9.47 ±1.55	8.90 ±0.29	5.01 ±0.18	29.47 ±3.25	3.1 ±0.5	1.17 ±0.04	0.59 ±0.13	7.01 ±0.54	0.13 ±0.01	0.09 ±0.01	6.1 ±0.6	1.54 ±0.03	0.40 ±0.11	0.44 ±0.07	

a) Mean ± S.D.
Significantly different from control : * (p<0.05), ** (p<0.01)

Table 12 Organ weights in female dogs treated intravenously with 6315-S for 6 months

Drug	Dose (mg/kg)	No. of dogs	Final BW (kg)	Heart (g)	Lung (g)	Kidney (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Submaxillary gland (g)	Thymus (g)	Brain (g)	Adrenal (g)	Thyroid (g)	Pituitary (mg)	Ovary (g)	Uterus (g)
Absolute organ weights of dogs killed at the end of dosage period																
Control	-	4	8.55 ^{a)} ±0.77	74.46 ±7.01	91.52 ±16.36	41.92 ±2.72	236.68 ±19.85	28.2 ±4.7	9.17 ±0.79	7.60 ±1.29	72.21 ±6.56	1.07 ±0.10	0.82 ±0.24	64.8 ±14.2	1.51 ±1.16	10.34 ±10.03
6315-S	100	4	8.93 ±2.08	75.17 ±10.96	84.24 ±18.30	44.49 ±3.07	279.92 ±30.44	25.8 ±7.6	10.69* ±0.77	5.23* ±0.73	68.91 ±3.68	1.09 ±0.11	0.76 ±0.20	63.3 ±6.5	1.35 ±0.31	9.21 ±5.46
6315-S	200	4	9.80 ±1.22	82.31 ±17.84	92.28 ±19.80	43.20 ±6.03	287.42* ±31.50	32.1 ±7.2	11.17 ±1.67	10.19 ±3.59	79.37 ±3.59	1.17 ±0.14	0.84 ±0.22	70.0 ±6.4	1.13 ±0.46	6.78 ±6.19
6315-S	400	4	8.90 ±0.85	73.83 ±11.20	106.52 ±9.86	45.81 ±1.95	279.08* ±16.85	22.2 ±8.5	9.68 ±0.82	7.43 ±2.09	74.71 ±7.58	1.19 ±0.15	0.78 ±0.13	65.5 ±13.4	1.01 ±0.26	5.95 ±6.29
Relative organ weights (per kg body weight) of dogs killed at the end of dosage period																
Control	-	4		8.76 ±1.17	10.72 ±1.87	4.93 ±0.54	27.70 ±0.70	3.3 ±0.3	1.07 ±0.04	0.89 ±0.08	8.49 ±1.03	0.13 ±0.02	0.10 ±0.03	7.6 ±1.8	0.17 ±0.12	1.14 ±1.04
6315-S	100	4		8.60 ±1.21	9.76 ±2.62	5.15 ±0.96	32.31 ±5.80	2.9 ±0.4	1.25 ±0.29	0.60** ±0.10	8.09 ±2.20	0.13 ±0.03	0.09 ±0.03	7.5 ±2.5	0.16 ±0.05	1.04 ±0.60
6315-S	200	4		8.37 ±1.24	9.35 ±1.01	4.41 ±0.35	29.57 ±4.12	3.3 ±0.7	1.15 ±0.16	1.03 ±0.48	8.17 ±0.79	0.12 ±0.01	0.09 ±0.01	7.3 ±1.6	0.12 ±0.07	0.76 ±0.78
6315-S	400	4		8.27 ±0.57	12.03 ±1.27	5.17 ±0.32	31.45** ±1.51	2.5 ±0.8	1.09 ±0.10	0.83 ±0.20	8.41 ±0.66	0.13 ±0.01	0.09 ±0.01	7.4 ±1.3	0.12 ±0.04	0.68 ±0.71
Absolute organ weights of dogs killed at the end of recovery period																
Control	-	2	8.90 ±1.56	81.02 ±13.95	80.18 ±14.64	37.89 ±1.19	244.22 ±5.49	23.6 ±8.0	10.25 ±2.92	6.48 ±0.03	73.72 ±6.29	1.22 ±0.02	0.88 ±0.07	60.0 ±0.0	1.75 ±0.37	7.44 ±7.16
6315-S	100	2	9.40 ±0.14	75.11 ±0.06	79.04 ±2.96	39.42 ±3.61	230.51 ±18.55	29.3 ±4.3	10.19 ±0.45	4.73 ±0.24	75.16 ±0.15	1.28 ±0.28	0.68 ±0.04	69.5 ±2.1	0.94 ±0.03	2.23 ±0.11
6315-S	200	2	10.05 ±0.21	83.28 ±0.33	105.08 ±5.36	42.64 ±4.89	258.98 ±17.80	31.7 ±7.6	13.63 ±3.75	8.17 ±0.67	78.76 ±2.31	1.30 ±0.03	0.92 ±0.20	69.5 ±7.8	1.39 ±0.70	9.99 ±10.84
6315-S	400	2	8.75 ±2.33	87.25 ±21.03	93.51 ±19.37	44.06 ±13.70	266.23 ±42.23	21.4 ±5.6	11.27 ±2.40	7.64 ±3.47	75.35 ±4.77	1.21 ±0.04	0.73 ±0.27	74.5 ±7.8	0.87 ±0.21	3.08 ±1.00
Relative organ weights (per kg body weight) of dogs killed at the end of recovery period																
Control	-	2		9.11 ±0.03	9.00 ±0.07	4.36 ±0.86	27.81 ±4.25	2.6 ±0.4	1.14 ±0.13	0.74 ±0.13	8.47 ±2.19	0.14 ±0.02	0.10 ±0.01	6.8 ±1.2	0.14 ±0.06	0.92 ±0.97
6315-S	100	2		7.99 ±0.12	8.41 ±0.19	4.20 ±0.32	24.54 ±2.34	3.1 ±0.4	1.08 ±0.06	0.50 ±0.02	8.00 ±0.13	0.14 ±0.00	0.07 ±0.01	7.4 ±0.3	0.10 ±0.00	0.24 ±0.02
6315-S	200	2		8.29 ±0.21	10.45 ±0.31	4.25 ±0.58	25.76 ±1.23	3.2 ±0.8	1.35 ±0.34	0.81 ±0.08	7.84 ±0.06	0.13 ±0.00	0.09 ±0.02	6.9 ±0.9	0.14 ±0.07	0.98 ±1.06
6315-S	400	2		10.01 ±0.27	10.77 ±0.66	5.01 ±0.23	30.88 ±3.41	2.4 ±0.0	1.30 ±0.07	0.95 ±0.17	8.85 ±1.81	0.15 ±0.05	0.08 ±0.01	8.7 ±1.4	0.10 ±0.00	0.38 ±0.22

a) Mean ± S.D.

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

Photo. 1 Stomach from a female dog given intravenous administration of 100 mg/kg/day of 6315-S for 6 months showing chronic gastritis. H-E, $\times 100$

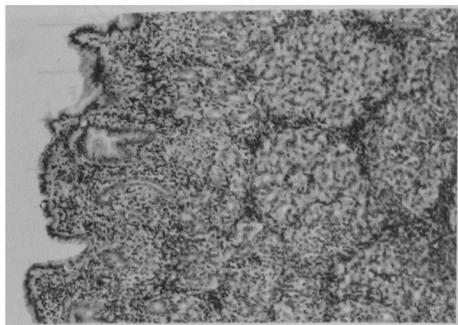


Photo. 4 Thymus from a male dog given intravenous administration of 200 mg/kg/day of 6315-S for 6 months showing involution. H-E, $\times 100$



Photo. 2 Liver from a male dog given intravenous administration of 200 mg/kg/day of 6315-S for 6 months showing focal necrosis of hepatocytes. H-E, $\times 200$

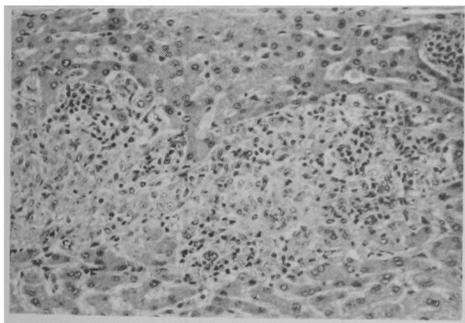


Photo. 5 Injection site from a male control dog given intravenous administration of saline daily for 6 months showing cell infiltration, hemorrhage and granulation tissue. H-E, $\times 100$

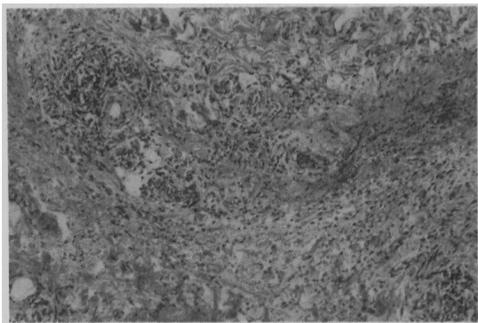


Photo. 3 Kidney from a male dog given intravenous administration of 200 mg/kg/day of 6315-S for 6 months showing interstitial cell infiltration. H-E, $\times 100$



Photo. 6 Injection site from a male dog given intravenous administration of 400 mg/kg/day of 6315-S for 6 months showing cell infiltration, hemorrhage and granulation tissue. H-E, $\times 100$

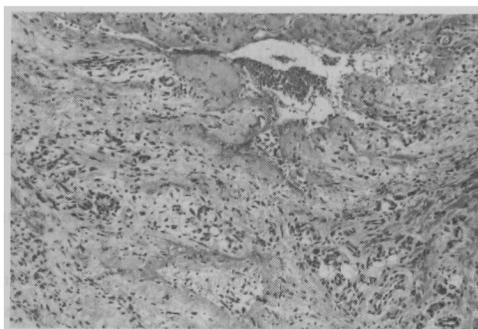


Table 13 Histopathological findings

Findings	Day examined		After 26 weeks of treatment							
	Drug		Control		6315-S					
	Dose (mg/kg)		-		100		200		400	
	Sex		M	F	M	F	M	F	M	F
	No. of dogs		4	4	4	4	4	4	4	4
Stomach										
Chronic gastritis	0 ^{a)}	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Liver										
Focal necrosis of hepatocytes	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Kidney										
Granuloma with central caseous necrosis	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Cell infiltration in interstitium	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Hyaline casts	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Testis										
Disorder of spermatogenesis	0	-	1 ^{b)}	-	0	-	0	-	0	-
Epididymis										
Disappearance of sperm and atrophy of epididymal ducts	0	-	1 ^{c)}	-	0	-	0	-	0	-
Prostate										
Hypoplasia	0	-	1	-	1	-	2	-	2	-
Thymus										
Involution	2	0	2	1	1	1	3	1	3	1
Mammary gland										
Atrophy of ducts	1/1*	1	1/1	1	1/1	1	1/1	1	1/1	1
Injection site										
Hemorrhage	3	2	4	3	4	3	4	3	4	3
Granulation tissue	2	3	2	4	4	4	2	4	2	4
Cell infiltration	1	2	2	1	2	3	2	2	2	2
Necrosis of connective tissue	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Appearance of foreign body giant cell	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Hemosiderin deposition	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Dermatitis	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1

a) No. of dogs with findings

b) With atrophy and calcification of seminiferous tubules in the sinistral testis

c) In the sinistral epididymis

* No. of dogs with findings / No. of dogs examined

No abnormal findings were found in other organs

Table 14 Histopathological findings

Findings	Day examined		End of recovery period							
	Drug		Control		6315-S					
	Dose (mg/kg)		-		100		200		400	
	Sex		M	F	M	F	M	F	M	F
	No. of dogs		2	2	2	2	2	2	2	2
Thymus										
Involution	0 ^{a)}	0	0	1	1	0	2	0		
Mammary gland										
Atrophy of ducts	1/1*	0	1/1	0	2/2	0	2/2	0		

a) No. of dogs with findings

* No. of dogs with findings / No. of dogs examined

No abnormal findings were found in other organs

群の雄3例と雌1例にそれぞれ認められた。そのほか、いくつかの器官に異常が観察されたが、いずれも軽度で6315-Sの投与量と相関する変化ではなく、正常のイヌに偶発する所見であった (Table 13)。そのほか投与部皮下に出血、肉芽腫の形成または細胞浸潤が対照群を含む6315-S投与各群のほとんどの例に (Photo. 5, 6)、結合織の壊死が100 mg/kg投与群雄2例、異物巨細胞の出現が100 mg/kg投与群雄1例、ヘモジデリンの沈着が対照群雄、100 mg/kgおよび400 mg/kg投与群の雌各1例、皮膚炎が400 mg/kg投与群の雌雄各1例にそれぞれ観察された。これら投与部位にみられた変化は投与後の止血の不完全さと6ヵ月間におよぶ注射針の連続穿刺による機械的刺激に対する炎症性反応と考えられ、6315-S投与によって増悪する変化ではなかった。

回復試験終了後の解剖例においても6315-S投与に起因した異常所見はみられなかった (Table 14)。

15. 電子顕微鏡的観察

肝臓および腎臓の電顕的所見に特記すべき異常は認められなかった。

(実験期間：1983年10月～1984年12月)

謝 辞

稿を終えるにあたり、電顕的検査の労を賜りました和歌山医科大学矢野一郎先生に深謝致します。

文 献

1) 村岡義博, 矢原 功, 渡辺 弘, 松井信志,

西部泰弘, 中野 瞭, 花房友行, 松原尚志, 吉崎敏夫, 原田喜男: Oxacephem系抗生物質6315-S (Flomoxef)のラットにおける急性ならびに1ヵ月亜急性毒性試験. *Chemotherapy* 35 (S-1): 207~225, 1987

2) 奈良 博, 武居秀夫, 渡辺 弘, 佐藤誠二, 西部泰弘, 豊島久美子, 村岡義博, 吉崎敏夫, 上田元彦, 吉田 正, 松原尚志, 原田喜男: Oxacephem系抗生物質6315-S (Flomoxef)のイヌにおける急性および1ヵ月亜急性毒性試験. *Chemotherapy* 35 (S-1): 226~250, 1987

3) 村岡義博, 矢原 功, 西部泰弘, 中野 瞭, 東山 昇, 花房友行, 渡辺 弘, 吉崎敏夫, 小林文彦, 原田喜男: Oxacephem系抗生物質6315-S (Flomoxef)のラットにおける3ヵ月亜急性毒性試験. 塩野義製薬株式会社 社内資料

4) CHESTERMAN, H.; L. DONALD, R. HEYWOOD, A. E. STREET, C. GOPINATH, S. K. MAJEED, 原田喜男: Oxacephem系抗生物質6315-S (Flomoxef)のイヌにおける90日間静脈内投与による亜急性毒性試験. *Chemotherapy* 35 (S-1): 251~269, 1987

5) 小林文彦, 矢原 功, 村岡義博, 吉崎敏夫, 原田喜男: Oxacephem系抗生物質6315-S (Flomoxef)のラットにおける6ヵ月慢性毒性試験. *Chemotherapy* 35 (S-1): 270~291, 1987

INTRAVENOUS CHRONIC TOXICITY STUDY
OF 6315-S (FLOMOXEF) IN BEAGLES

TOJI MITSUZONO, KOICHI ISOWA, HITOSHI OGAWA, HIDETOSHI KASHIMA,
NORITO AOYAMA, DAISUKE OHBORA, KATSUMASA ISHIMURA
and MUNETOSHI HATANO
Gifu Research Laboratory,
The Center of Japan Biological Chemistry Co., Ltd.

YOSHIO HARADA
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

A chronic intravenous toxicity study of 6315-S (flomoxef) was carried out in beagles dosed with 100 mg/kg, 200 mg/kg or 400 mg/kg/day for 6 months.

All dogs of the 6315-S treated groups survived throughout the experimental period without showing any toxic signs other than occasional vomiting in the 400 mg/kg/day dose group. There were no significant group differences in body-weight changes and values relating to hematological parameters ; but one male receiving 400 mg/kg/day of 6315-S gained slightly less body weight and showed slight anemia as compared with the control males.

Liver weight in the 400 mg/kg/day dose group increased slightly without any accompanying pathological alterations.

The animals recovered from all of these slight changes after cessation of administration.

Apart from the local irritative effect in the injection sites, the maximum non-effect dose is considered to be 200 mg/kg/day.