

CS-807の安全性に関する研究(第3報) イヌにおける急性, 亜急性および慢性毒性試験

森 昌弘・樽見千利・萩原正男・中津川泰充

松沼尚史・宮腰和宏・山下和男

三共株式会社安全性研究所

CS-807の安全性試験の一環として、ビーグル犬を用いて急性毒性試験として800 mg/kg単回投与、亜急性毒性試験として100, 200, 400 mg/kgを28日間、慢性毒性試験として25, 100および400 mg/kgを6ヵ月間連続投与し、毒性的検討を行った。

急性毒性試験では単回投与の最大可能投与量である800 mg/kgでも薬剤の影響は認められなかった。亜急性毒性試験では連続投与における最大可能投与量である400 mg/kgでも薬剤の影響は認められなかった。慢性毒性試験でも最高用量の400 mg/kgまで薬剤の影響は認められなかった。

以上の結果からビーグル犬を用いたCS-807の亜急性、慢性毒性試験における最大無影響量は、最大可能投与量である400 mg/kgと考えられる。

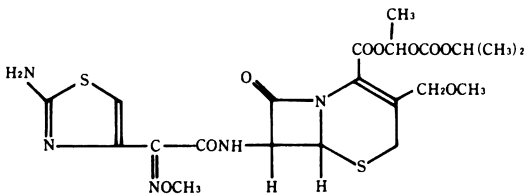
CS-807は三共株式会社でβ-ラクタム系抗生物質として開発中の化合物である。今回本化合物の安全性試験の一環としてビーグル犬における急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性を検討したので報告する。

1. 実験材料および方法

1. 被験物質

CS-807は下記の化学構造式を有する化合物で白色粉末状結晶である。

Fig. 1 Chemical structure of CS-807



2. 使用動物

当安全性研究所で生産、育成されたビーグル犬を急性毒性試験には雄1例(12ヵ月齢, 体重9.1kg), 雌1例(11ヵ月齢, 体重9.4kg), 28日間連続投与試験には雄12例(11~12ヵ月齢, 体重8.3~10.6kg), 雌12例(11~12ヵ月齢, 体重8.1~11.2kg), 6ヵ月間連続投与

試験には雄16例(10~16ヵ月齢, 体重9.4~10.5kg), 雌16例(10~16ヵ月齢, 体重8.2~10.6kg)を用いた。動物は温度 $22 \pm 2^\circ\text{C}$, 照明12時間/日, 換気12回/時間にコントロールされた動物室でアルミ製ケージ(幅70cm, 縦70cm, 奥行80cm)に個別に飼育し, 200gのイヌ用固型飼料(DSタイプ, オリエンタル酵母工業)を毎日午前9時に与え, 水は自動給水装置で自由に摂取させた。

3. 投与量, 群構成および投与方法

投与量は急性毒性試験では単回投与における最大可能投与量である800mg/kgとし, 雌雄各1例に投与した。28日間連続投与試験では連続投与上最大可能投与量である400mg/kgを上限として, 公比2で減じ200, 100 mg/kgを設け, 各投与量および対照群に雌雄各3例を配した。6ヵ月間投与試験では400mg/kgを上限として, 公比4で減じ100および25mg/kgを設け, 各投与群および対照群に雌雄各4例を配した。

実際に投与する検体量は投与日の最直前に測定した体重を基に算出してゼラチンカプセル(1/8オンス, パークデービス, および000号, ノイチ)に充填して強制的に経口投与した。対照群には空カプセルを投与した。

投与は急性毒性試験では1回, 28日および6ヵ月間の連続投与試験では毎日給餌前の午前9時頃に行った。

4. 検査項目および検査方法

1) 一般状態

いずれの試験においても投薬開始前は2週間、毎日1回一般状態を観察し、異常の無いことを確認した。急性毒性試験では単回投与後1, 4, 7.5時間、その翌日から毎日給餌前および給餌後4時間の2回、投与日の2週間後まで観察を行った。28日間連続投与試験および6ヵ月間連続投与試験では、毎日投与前と投与後4時間の2回観察を行った。しかし、土、日曜日には投与前の観察のみを行った。

2) 体重

いずれの試験でも投薬開始前2ないし3週間にわたって毎週1回体重を測定した。急性毒性試験では投与後24時間(投与日の翌日の給餌前)6, 13日に、28日間連続投与試験では6, 13, 21, 27日に、6ヵ月間連続投与試験では毎週1回測定した。

3) 摂餌量

毎日200gの固型飼料を給餌し、翌日の残餌量を差し引いて1日の摂餌量を求め、7日間の平均値として表わした。

4) 摂水量、尿量および尿検査

急性毒性試験を除いて、他の試験では1日2lの給水をし翌日の残量から1日の摂水量を求め、尿量は24時間蓄尿をして測定した。摂水量、尿量は2日間の測定値を平均して表わした。尿検査は屈折比重計(アタゴ)で尿比重を、尿分析器(クリニテックSG, エームス)あるいは試験紙(マルティスティックスIII, マイルス・三共)でpH, 蛋白質, ブドウ糖, ケトン体, 潜血, ウロビリノーゲンを検査した。検査日は急性毒性試験では投薬開始前13, 6日, 投与後6, 13日, 28日間連続投与試験では投薬開始前13, 6日, 投与9, 23日, 6ヵ月間連続投与試験では、投薬開始前3, 1週, 投与9, 18, 25週とした。

5) 糞潜血検査

投与前に排泄されている糞便を採取し、グアヤック法により検査した。検査日は急性毒性試験では投薬開始前13, 6日, 投与後6, 13日, 28日間連続投与試験では、投薬開始前13, 6日, 投与9, 23日, 6ヵ月間連続投与試験では、投薬開始前3, 1週, 投与9, 18, 25週とした。

6) 血液学的、血液生化学的検査

検査日の給餌前に頸静脈から採血し、PTおよびAPTT用には3.13%クエン酸ナトリウム水溶液を、それ以外にはEDTA-2カリウムを用いて凝固防止を施して血液学的検査に供した。血液学的検査のために採血した一部を小試験管にとり、室温に45分間放置後、

2500回転/分で10分間遠心分離して血清を得、それについて血液生化学的検査を行った。検査日は、急性毒性試験では投薬開始前12, 5日, 投与後24時間, 7, 14日, 28日間連続投与試験では投薬開始前12, 5日, 投与14, 24日, 6ヵ月間連続投与試験では投薬開始前3, 2, 1週, 投与4, 8, 12, 16, 20, 24, 26週とした。血液学的検査項目は赤血球数(RBC), ヘモグロビン濃度(Hb), ヘマトクリット値(Ht)(以上CC-720 counter, 東亜), 網状赤血球数(Reti, マイクロックス HEG-70A, 立石電気), 平均赤血球恒数(平均赤血球ヘモグロビン量, MCH, 平均赤血球容積, MCV, 平均赤血球ヘモグロビン濃度, MCHC), 白血球数(WBC)(以上CC-720 counter, 東亜), 白血球数百分率として、好塩基球(Ba), 好酸球(Eo), 好中球(Ne), リンパ球(Ly), 単球(Mo), (以上血液塗抹標本, Wright染色, マイクロックス HEG-70A, 立石電気), 血小板数(PLT, PL-100, 東亜), プロトロンビン時間(PT), 活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)(以上コアグマスター, 三共)とした。ただし、急性毒性試験では網状赤血球数と白血球百分率, 28日間連続投与試験では網状赤血球数の測定は行わなかった。

血液生化学的検査項目はトランスアミナーゼ(GOT, GPT, UV法), アルカリホスファターゼ(ALP, Kind-King変法), 総ビリルビン(T. B., Blue alkalazo bilirubin法), 総コレステロール(T. C., 酵素法), グルコース(Glucose, 酵素法), 総蛋白(T. P., Biuret法), アルブミン(Albumin, Bromocresol green法), A/G比(計算法), 尿素窒素(UN, Urease indophenol法), クレアチニン(Creatinine, Jaffe変法), ナトリウム, カリウム(Na, K, Flame photometric法, 日立775型炎光度計), カルシウム(Ca, OCPC法), 無機リン(IP, Fiske-Subbarow変法)とした。用いた機器は特に記載したもの以外は日立726型自動分析装置(日立製作所)である。

7) 肝機能検査(BSP試験)

急性毒性試験以外の試験ではBromsulphalein 5 W/V%液(第一製薬)を0.1ml/kgずつ前肢腕側皮静脈内に注入し30分後に頸静脈から採血した血液中のBSP停滞率を求めた。検査日は、28日間連続投与試験では投薬開始前9日, 投与25日, 6ヵ月間連続投与試験では投薬開始前2週, 投与25週とした。

8) 腎機能検査(PSP試験)

急性毒性試験以外の試験ではPhenolsulfonphthalein 0.6 W/V%液(第一製薬)を1 mg/kgずつ前肢腕側皮静脈内に注入し, 30分後に頸静脈から採血した血液

中のPSP保持濃度を求めた。検査日は、28日間連続投与試験では投薬開始前12日、投与22日、6ヵ月間連続投与試験では投薬開始前1週、投与24週とした。

9) 心電図

急性毒性試験以外の試験では、動物を右横臥位に保定し心電計(Life Scope 8, 日本光電)を用いて肢誘導IIで心電図を記録した。検査日は28日間連続投与試験では投薬開始前12日、投与22日、6ヵ月間連続投与試験では投薬開始前2週、投与24週とした。

10) 眼科的検査

急性毒性試験以外の試験では、虹彩を肉眼的に観察し、散瞳剤(ミドリンP, 参天製薬)で散瞳後、左右眼球をスリットランプ(SL-2, 興和)で観察し、視神経乳頭部付近の眼底像を眼底カメラ(RC-2, 興和)で観察した。検査日は、28日間連続投与試験では投薬開始前6日、投与23日、6ヵ月間連続投与試験では投薬開始前3週、投与24週とした。

11) 網膜電位図(ERG)

6ヵ月間連続投与試験では動物を1時間以上暗順応させ、散瞳剤(ミドリンP, 参天製薬)で散瞳後、ケタミン(ケタラルール50, パークデービス)の30 mg/kgで麻酔し、左眼球にコンタクトレンズ型電極を装着して網膜電位図を記録した。光源はERG用光刺激装置(SLS-4100, 日本光電)に接続したキセノンランプとし、キセノンランプを眼前15cmに設置し、0.6ジュールの光を1 Hzで10回照射した。発生した網膜電位は増幅器(MEM-3102, 日本光電)で平均加算しX-Y記録計(DAT-3102, 日本光電)に記録した。検査日は投薬開始前3週、投与25週とした。

12) 病理学的検査

①解剖学的検査および臓器重量

急性毒性試験の2週間観察後、28日間および6ヵ月間連続投与終了後全例の動物をペントバルビタールナトリウム(ネンプタール, ダイナボット)で麻酔し、放血によって致死させたのち剖検するとともに、脳、下垂体、顎下腺、甲状腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、前立腺、精巣、精巣上体、子宮、卵巣の重量を測定した。下線を施したものについては左右別々に測定した。ただし顎下腺は急性毒性試験では検査しなかった。

②病理組織学的検査

重量測定した臓器の他に、骨髄、胃、腸、腸間膜リンパ節、涙腺、胆嚢、胸部大動脈、膀胱、脊髄、眼球、骨格筋を加えて病理組織学的検査を行った。各臓器は10%緩衝ホルマリン液で固定し、ヘマトキシリン-エオジン染色を行い病理組織学的に検査した。ただし、眼球

はブアン液で固定した。急性毒性試験では涙腺、眼球については検査を行わなかったが、他の試験と違って坐骨神経と膝窩リンパ節を検査した。28日間連続投与試験では骨格筋は検査しなかった。また、眼球と脊髄に関しては28日、6ヵ月間連続投与試験ともに対照群と400 mg/kg群についてのみ検査した。

13) 統計学的処理

急性毒性試験以外の試験では体重、摂餌量、摂水量、尿量、尿比重値、血液、血液生化学的検査値、BSP検査値、PSP検査値、網膜電位図における各波形の潜時および振幅、臓器重量について、各群の雌雄別に平均値と標準偏差値(SD)を求め、対照群と各投与群の投薬開始後の平均値間の有意差(有意水準1%)の有無についてStudent法によるt検定を行った。なお、以上の検査結果については被験薬の毒性的影響がないことから、検査日すべての結果を表示する必要がないと判断し、実験結果として記載はしたが、Tableには間隔をあけて示した。

II. 実験結果

1. 一般状態

いずれの試験においても投与期間中死亡した動物はなかった。急性毒性試験では投薬翌日に、28日間連続投与試験では400mg/kg群の全例、200mg/kg群の5例で投薬開始1~2日後、100mg/kg群の全例で投与10日後から、6ヵ月間連続投与試験では100,400mg/kg群で糞中に検体と考えられる白色物質が観察された。6ヵ月間連続投与試験では25mg/kg群と100mg/kg群の各1例に前頸胸部および四肢に発赤が投与24週頃から終了まで認められた。いずれの試験でも、上述した以外の一般状態の変化は認められなかった。

2. 体重

Table 1-1~3に急性毒性試験、28日間連続投与試験および6ヵ月間連続投与試験におけるイヌの体重の推移を示した。また、Fig.2-1, 2には急性毒性試験を除いた試験の体重推移を示した。いずれの試験においても投薬に関連したと考えられる体重の変動は認められなかった。

Table 1-1 Body weight (kg) changes after single oral administration of CS-807 in dogs

Dose (mg/kg)	Dog No.	Sex	Days			
			-7	1	6	13
800	1	M	9.1	9.1	9.1	9.1
	2	F	9.4	9.5	9.8	9.4

-7: Pre-administration, M: Male, F: Female

Table 1-2 Body weight changes in dogs treated orally with CS-807 for 28 days

(N=3, Mean±S.D.) (kg)

Dose (mg/kg)	Male					Female				
	-2D	6D	13D	21D	27D	-2D	6D	13D	21D	27D
0	8.8 ±0.7	8.8 ±0.5	9.0 ±0.5	8.7 ±0.6	9.1 ±0.6	9.1 ±1.3	9.1 ±1.2	9.4 ±1.3	9.0 ±1.2	9.2 ±1.2
100	9.2 ±0.8	9.1 ±0.8	9.3 ±0.8	9.1 ±0.7	9.2 ±0.6	8.7 ±1.8	8.6 ±1.8	8.7 ±1.9	8.4 ±1.8	8.4 ±1.8
200	9.2 ±0.7	9.3 ±0.6	9.5 ±0.7	9.1 ±0.8	9.5 ±0.8	9.0 ±0.6	9.1 ±0.5	9.2 ±0.5	9.0 ±0.5	8.9 ±0.6
400	8.8 ±0.8	9.1 ±0.9	8.9 ±0.5	8.8 ±0.6	8.7 ±0.3	8.7 ±0.9	8.7 ±0.9	8.7 ±1.0	8.8 ±0.8	8.7 ±1.0

-2D: pre-administration, D: Days

Table 1-3 Body weight changes in dogs treated orally with CS-807 for 6 months

(N=4, Mean±S.D.) (kg)

Dose (mg/kg)	Male							Female						
	-1W	4W	8W	12W	16W	20W	26W	-1W	4W	8W	12W	16W	20W	26W
0	10.0 ±0.4	9.9 ±0.3	9.9 ±0.5	9.6 ±0.4	9.4 ±0.3	9.1 ±0.4	9.3 ±0.1	9.4 ±1.1	9.3 ±0.9	9.0 ±0.9	9.0 ±0.9	9.0 ±1.0	9.1 ±1.0	9.2 ±1.1
25	9.6 ±0.4	9.5 ±0.5	9.2 ±0.7	9.2 ±0.8	9.1 ±0.7	8.8 ±0.8	9.0 ±0.8	8.5 ±0.7	8.6 ±0.4	8.0 ±0.6	8.1 ±0.6	8.0 ±0.4	7.8 ±0.6	7.9 ±0.5
100	9.7 ±0.4	9.7 ±0.3	9.5 ±0.4	9.6 ±0.5	9.6 ±0.5	9.5 ±0.5	9.7 ±0.5	8.6 ±0.4	8.6 ±0.4	8.2 ±0.3	8.4 ±0.3	8.4 ±0.3	8.4 ±0.3	8.6 ±0.4
400	9.4 ±0.3	9.5 ±0.4	9.3 ±0.4	9.3 ±0.4	9.1 ±0.7	8.7 ±0.9	8.9 ±1.0	8.7 ±0.4	8.7 ±0.3	8.3 ±0.3	8.5 ±0.5	8.5 ±0.5	8.5 ±0.6	8.5 ±0.8

-1W: Pre-administration, W: Weeks

Fig. 2-1 Mean body weight changes in dogs treated orally with CS-807 for 28 days

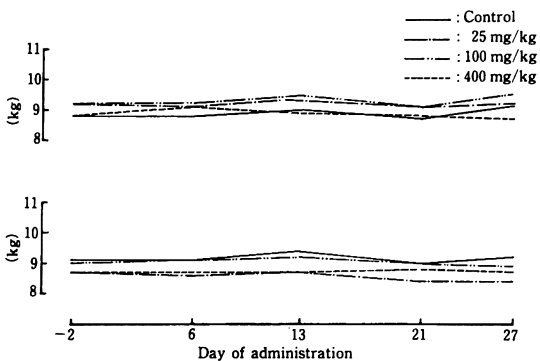
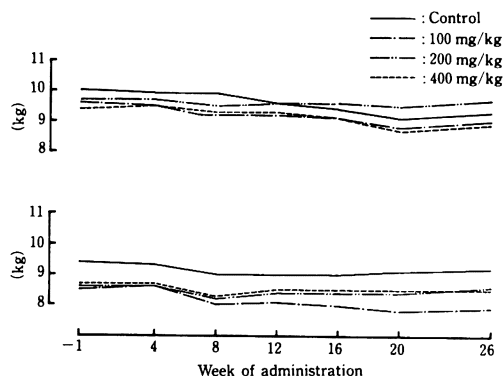


Fig. 2-2 Mean body weight changes in dogs treated orally with CS-807 for 6 months



3. 摂餌量

28日間連続投与試験の400mg/kg群の1例および6ヵ月間連続投与試験の対照群の1例に投与期間中一過性に摂餌量の減少がみられた以外、すべての動物は給餌量すべてを摂取した。

4. 摂水量および尿量, 尿検査

急性毒性試験以外の試験の摂水量, 尿量の変動をTable 2-1, 2およびTable 3-1, 2に示した。

6ヵ月間連続投与試験において400mg/kg群の雄で18週の尿量が有意($P < 0.01$)に低下した以外は尿量, 摂水量とも各試験で対照群と投薬群の間に有意差は認められなかった。尿検査においては, 対照群を含めて蛋白の陽性が散見されたが, 投薬に関係するような尿検査の異常は各試験とも認められなかった。

Table 2-1 Water consumption in dogs treated orally with CS-807 for 28 days

(N=3, Mean \pm S.D.) (ml)

Dose (mg/kg)	Male			Female		
	-6D	9D	23D	-6D	9D	23D
0	457 ± 92	593 ± 40	590 ± 92	597 ± 237	720 ± 286	670 ± 271
100	580 ± 106	643 ± 51	630 ± 95	577 ± 191	640 ± 173	617 ± 176
200	643 ± 51	683 ± 240	630 ± 79	533 ± 31	567 ± 25	613 ± 35
400	677 ± 32	597 ± 64	633 ± 55	510 ± 40	567 ± 125	550 ± 87

-6D: Pre-administration, D: Days

Table 2-2 Water consumption in dogs treated orally with CS-807 for 6 months

(N=4, Mean \pm S.D.) (ml)

Dose (mg/kg)	Male				Female			
	-1W	9W	18W	25W	-1W	9W	18W	25W
0	607 ± 83	635 ± 103	572 ± 180	600 ± 95	567 ± 78	570 ± 153	612 ± 178	565 ± 153
25	485 ± 111	620 ± 164	575 ± 69	560 ± 73	632 ± 95	787 ± 248	677 ± 163	805 ± 411
100	572 ± 118	830 ± 655	587 ± 168	632 ± 258	665 ± 48	725 ± 186	617 ± 140	710 ± 260
400	622 ± 122	632 ± 60	657 ± 37	632 ± 126	617 ± 153	630 ± 61	600 ± 129	610 ± 69

-1W: Pre-administration, W: Weeks

Table 3-1 Urine volume in dogs treated orally with CS-807 for 28 days

(N=3, Mean \pm S.D.) (ml)

Dose (mg/kg)	Male			Female		
	-6D	9D	23D	-6D	9D	23D
0	143 ± 40	143 ± 15	143 ± 25	280 ± 187	333 ± 292	290 ± 200
100	153 ± 32	150 ± 36	157 ± 23	233 ± 60	207 ± 12	170 ± 61
200	247 ± 91	260 ± 201	210 ± 104	173 ± 35	157 ± 12	137 ± 21
400	197 ± 83	160 ± 40	140 ± 26	167 ± 31	133 ± 29	133 ± 45

-6D: Pre-administration, D: Days

5. 糞潜血検査

各試験ともすべての検査日で陰性であった。

6. 血液学的検査

血液学的検査結果をTable 4-1~5に示した。急性毒性試験および28日間連続投与試験では投薬による血液学的検査値の変動は認められなかった。6ヵ月間連続投与試験では, 対照群と投与群の比較で100mg/kg群の雄の活性化部分トロンボプラスチン時間の低値(投与4, 12, 24, 26週), 400mg/kg群の雄の好中球百分率の低値(投与4週), 雄の単球百分率の高値(投与20週)に有意差($P < 0.01$)が認められた。

7. 血液生化学的検査

血液生化学的検査結果をTable 5-1~5に示した。

Table 3-2 Urine volume in dogs treated orally with CS-807 for 6 months (N=4, Mean ± S.D.) (ml)

Dose (mg/kg)	Male				Female			
	-1W	9W	18W	25W	-1W	9W	18W	25W
0	177 ± 49	132 ± 27	142 ± 26	182 ± 65	150 ± 21	130 ± 27	170 ± 54	170 ± 27
25	117 ± 15	130 ± 51	110 ± 11	115 ± 34	185 ± 69	257 ± 230	225 ± 94	377 ± 415
100	160 ± 134	387 ± 601	150 ± 120	230 ± 220	207 ± 55	230 ± 193	210 ± 98	305 ± 204
400	115 ± 28	87 ± 33	*77 ± 15	107 ± 17	170 ± 60	135 ± 23	167 ± 75	192 ± 47

-1W: Pre-administration, W: Weeks

*: Significant at 1% level compared with control

急性毒性試験では投薬による血液生化学的検査値の変動は認められなかった。28日間連続投与試験では、対照群と投与群の比較で100mg/kg群の雌雄のカルシウムの低値(投与24日), 200 mg/kg群の雄のナトリウムの低値(投与14日), 雄のクレアチニンの低値(投与24日), 400mg/kg群の雄のALPの高値, 雌のナトリウムの低値(投与24日)に有意差(P<0.01)が認められた。6ヵ月間連続投与試験では、対照群と投与群の比較で25 mg/kg群の雄のALPの低値(投与16週), 雄の総コレステロールの低値(投与16, 20, 24, 26週), 雄の総蛋白の低値(投与20週), 雄のカルシウムの低値(投与16週), 雌のGOTの高値(投与26週), 100mg/kg群の雄のナトリウムの高値(投与24週), 雌のGPTの高値(投与4週), 雌の総蛋白の低値(投与8, 12週), 400 mg/kg群の雄の総ビリルビンの低値(投与8, 20, 26週), 雌の総ビリルビンの低値(投与20週), 雌の総蛋白の低値(投与8週)に有意差(P<0.01)が認められた。

8. 肝機能検査(BSP試験)および腎機能検査(PSP試験)

28日間連続投与試験および6ヵ月間連続投与試験におけるBSP試験およびPSP試験の結果をTable 6に示した。これらの試験における検査値に、投薬による影響は認められなかった。

9. 心電図

28日間連続投与試験および6ヵ月間連続投与試験ともに投薬に関係した心電図の変化は認められなかった。

10. 眼科的検査

28日間連続投与試験および6ヵ月間連続投与試験ともに投薬に関係した眼底および中間透光体の異常は認められなかった。

11. 網膜電位図

網膜電位図の波形の振幅および潜時をTable 7に示した。網膜電位図の波形および振幅には投薬による影響は認められなかった。

Table 4-1 Hematological data after single oral administration of CS-807 in dogs

Dose (mg/kg)	Dog No.	Sex	Days	RBC	Hb	Ht	MCH	MCV	MCHC	WBC	PLT	PT	APTT
				$\times 10^6$ mm ³	<u>g</u> dl	(%)	(pg)	(μ^3)	(%)	$\times 10^3$ mm ³	$\times 10^4$ mm ³	(Sec.)	(Sec.)
800	1	M	- 5	6.65	15.9	49.0	23.9	74	32.4	8.5	36.2	11.5	19.2
			1	7.01	16.6	51.5	23.7	73	32.2	8.6	38.0	11.6	17.9
			7	7.14	17.1	53.5	23.9	75	32.0	7.1	40.2	11.6	18.0
			14	6.80	15.8	50.0	23.2	74	31.6	9.9	35.0	11.6	18.7
	2	F	- 5	7.21	16.6	51.0	23.0	71	32.5	8.2	35.7	10.5	19.7
			1	6.90	16.0	49.5	23.2	72	32.3	7.1	32.7	10.8	21.8
			7	7.39	17.2	53.5	23.3	72	32.1	7.6	34.9	11.0	19.6
			14	7.59	17.4	55.0	22.9	72	31.6	9.2	32.7	10.5	19.0

-5: Pre-administration, M: Male, F: Female

Table 4.2 Hematological data in male dogs treated orally with CS-807 for 28 days (N=3, Mean±S.D.)

Days	Dose (mg/kg)	RBC $\times 10^6 / \text{mm}^3$	Hb g/dl	Ht (%)	MCH (pg)	MCV (μ^3)	MCHC (%)	WBC $\times 10^3 / \text{mm}^3$	Differential count of leukocytes						PLT $\times 10^4 / \text{mm}^3$	PT (Sec.)	APTT (Sec.)
									Ba	Eo	Ne (%)	Ly	Mo				
-5	0	7.25 ± 1.07	16.3 ± 2.8	51.0 ± 8.7	22.5 ± 1.0	70 ± 2	32.1 ± 0.4	10.1 ± 2.1	0.8 ± 1.0	8.5 ± 3.1	60.2 ± 3.8	25.7 ± 2.1	4.8 ± 1.8	24.8 ± 2.9	10.9 ± 0.9	18.4 ± 1.2	
	100	6.68 ± 0.44	15.1 ± 1.0	47.8 ± 3.6	22.7 ± 0.6	71 ± 2	31.7 ± 0.3	9.2 ± 1.3	0 ± 0	7.7 ± 1.6	56.5 ± 10.0	29.3 ± 11.2	6.5 ± 0.5	26.8 ± 4.2	10.5 ± 0.2	19.2 ± 0.2	
	200	6.39 ± 0.13	14.1 ± 0.6	43.5 ± 1.3	22.1 ± 0.8	68 ± 3	32.5 ± 1.1	10.5 ± 2.9	0.5 ± 0.5	7.7 ± 3.8	63.2 ± 14.0	24.0 ± 9.0	4.7 ± 0.8	31.1 ± 7.7	11.1 ± 0.4	19.2 ± 1.1	
	400	6.83 ± 0.07	15.4 ± 0.3	48.0 ± 2.0	22.6 ± 0.4	70 ± 3	32.2 ± 0.7	9.6 ± 2.3	0.2 ± 0.3	9.0 ± 2.6	58.7 ± 1.0	23.2 ± 3.2	9.0 ± 1.8	27.8 ± 2.7	10.6 ± 0.6	18.1 ± 0.5	
14	0	7.40 ± 0.97	16.9 ± 2.0	52.2 ± 6.4	22.9 ± 1.1	70 ± 3	32.5 ± 0.3	10.4 ± 2.0	0 ± 0	12.3 ± 2.9	52.8 ± 5.4	31.0 ± 9.6	3.8 ± 2.8	25.6 ± 3.8	11.1 ± 0.9	19.1 ± 1.7	
	100	6.94 ± 0.21	15.8 ± 0.7	49.5 ± 2.2	22.8 ± 0.8	71 ± 2	32.0 ± 0.3	10.2 ± 1.1	0.3 ± 0.3	7.5 ± 2.2	56.0 ± 10.8	29.8 ± 13.0	6.3 ± 2.4	25.4 ± 2.2	10.8 ± 0.4	18.6 ± 0.4	
	200	6.54 ± 0.23	14.5 ± 0.8	45.2 ± 1.8	22.2 ± 0.8	69 ± 2	32.2 ± 0.9	9.3 ± 2.1	0 ± 0	12.7 ± 6.8	53.3 ± 12.9	28.2 ± 6.8	5.8 ± 1.4	30.4 ± 8.3	11.3 ± 0.5	19.0 ± 0.1	
	400	6.70 ± 0.39	15.1 ± 0.6	47.0 ± 1.0	22.7 ± 0.4	70 ± 2	32.2 ± 0.6	10.5 ± 2.6	0 ± 0	10.2 ± 0.6	51.5 ± 5.6	31.2 ± 5.3	7.2 ± 2.8	23.6 ± 5.1	11.0 ± 0.7	18.5 ± 0.5	
24	0	7.36 ± 0.95	16.6 ± 2.5	51.8 ± 7.6	22.6 ± 1.1	70 ± 2	32.1 ± 0.6	10.4 ± 2.0	0 ± 0	12.2 ± 3.8	50.8 ± 5.0	31.5 ± 9.9	5.5 ± 3.0	24.8 ± 3.4	11.2 ± 0.9	18.5 ± 1.6	
	100	6.81 ± 0.24	15.3 ± 0.8	48.5 ± 2.2	22.6 ± 0.8	71 ± 2	31.7 ± 0.3	8.5 ± 1.1	0 ± 0	9.7 ± 5.1	49.2 ± 6.2	33.0 ± 9.9	8.2 ± 3.2	24.0 ± 1.5	11.0 ± 0.2	19.0 ± 0.6	
	200	6.22 ± 0.45	13.6 ± 1.0	43.0 ± 2.6	21.9 ± 0.3	69 ± 3	31.6 ± 0.9	7.1 ± 2.7	0 ± 0	10.7 ± 1.6	52.3 ± 1.6	29.7 ± 2.0	7.3 ± 1.3	28.2 ± 8.8	11.5 ± 0.5	20.0 ± 0.3	
	400	6.47 ± 0.68	14.5 ± 1.3	45.7 ± 3.6	22.5 ± 0.6	70 ± 2	31.8 ± 0.4	8.3 ± 2.1	0 ± 0	10.0 ± 1.5	50.5 ± 3.5	31.5 ± 4.0	8.0 ± 2.0	25.5 ± 4.0	11.2 ± 0.6	18.7 ± 0.6	

-5: Pre-administration

(N=3, Mean±S.D.)

Table 4-3 Hematological data in female dogs treated orally with CS-807 for 28 days

Days	Dose (mg/kg)	RBC $\times 10^6 / \text{mm}^3$	Hb $\frac{\text{g}}{\text{dl}}$	Ht (%)	MCH (pg)	MCV (μ^3)	MCHC (%)	WBC $\times 10^3 / \text{mm}^3$	Differential count of leukocytes (%)						PLT $\times 10^4 / \text{mm}^3$	PT (Sec.)	APTT (Sec.)
									Ba	Eo	Ne	Ly	Mo				
-5	0	7.30 ±0.78	16.5 ±1.5	51.5 ±5.2	22.6 ±0.4	70 ±2	32.1 ±0.5	10.8 ±3.6	0.2 ±0.3	5.5 ±1.8	56.5 ±10.3	32.2 ±7.3	5.7 ±1.0	30.3 ±3.4	10.7 ±0.6	18.9 ±1.2	
	100	6.42 ±0.46	14.5 ±1.0	44.8 ±2.9	22.6 ±0.3	69 ±0	32.4 ±0.4	8.9 ±2.2	0 ±0	7.0 ±4.3	54.0 ±5.2	28.7 ±5.5	10.3 ±2.8	30.2 ±9.9	10.7 ±0.5	19.4 ±0.5	
	200	6.55 ±0.44	14.8 ±0.9	45.7 ±3.4	22.6 ±0.1	69 ±1	32.4 ±0.6	12.0 ±4.3	0.5 ±0.5	6.7 ±1.6	53.7 ±10.3	34.3 ±8.6	4.8 ±1.4	29.3 ±4.3	12.7 ±3.2	18.6 ±1.3	
	400	6.48 ±0.91	14.7 ±1.9	46.3 ±6.2	22.7 ±0.3	71 ±1	31.7 ±0.5	9.2 ±0.3	0.3 ±0.6	6.8 ±1.5	56.7 ±4.3	31.7 ±5.5	4.5 ±1.7	30.9 ±4.2	10.7 ±0.1	19.1 ±0.6	
14	0	7.59 ±0.89	17.2 ±1.8	53.0 ±5.2	22.8 ±0.3	70 ±2	32.6 ±0.6	11.2 ±3.4	0 ±0	13.5 ±5.3	47.3 ±12.4	35.7 ±8.5	3.5 ±1.3	29.1 ±5.1	11.0 ±0.6	19.9 ±1.8	
	100	6.79 ±0.42	15.2 ±1.1	47.0 ±2.8	22.5 ±0.5	69 ±0	32.5 ±0.5	9.0 ±1.8	0 ±0	10.2 ±4.5	54.2 ±10.1	30.2 ±7.8	5.5 ±0.9	29.8 ±10.3	11.1 ±0.5	18.9 ±0.8	
	200	7.14 ±0.15	16.2 ±0.2	49.7 ±0.8	22.7 ±0.2	69 ±1	32.6 ±0.3	12.2 ±2.4	0 ±0	8.8 ±2.9	57.2 ±11.4	30.3 ±6.8	3.7 ±1.9	24.9 ±8.3	13.0 ±3.1	18.8 ±0.5	
	400	7.33 ±0.83	16.7 ±1.8	52.5 ±6.1	22.8 ±0.1	71 ±0	31.9 ±0.2	9.6 ±1.6	0.8 ±0.6	6.3 ±3.7	58.8 ±8.0	29.0 ±5.8	5.0 ±1.3	30.0 ±6.5	11.2 ±0.2	19.3 ±1.1	
24	0	7.33 ±0.63	16.4 ±1.3	51.2 ±4.1	22.5 ±0.4	70 ±2	32.2 ±0.4	9.7 ±2.5	0 ±0	11.2 ±6.7	45.8 ±11.1	36.0 ±6.6	7.0 ±2.2	28.1 ±4.6	11.1 ±0.5	20.0 ±1.5	
	100	6.30 ±0.35	14.0 ±0.9	43.8 ±2.5	22.2 ±0.3	69 ±0	31.9 ±0.3	7.1 ±3.0	0 ±0	10.2 ±6.9	50.7 ±12.7	29.7 ±5.0	9.5 ±2.6	27.6 ±9.5	11.2 ±0.6	19.8 ±0.5	
	200	6.63 ±0.28	14.9 ±0.6	46.2 ±2.5	22.6 ±0.2	69 ±0	32.5 ±0.5	8.8 ±2.7	0 ±0	8.2 ±4.5	48.7 ±6.4	37.5 ±4.0	5.7 ±1.6	28.1 ±5.9	13.3 ±3.2	19.2 ±0.6	
	400	7.11 ±1.13	16.2 ±2.6	51.0 ±7.9	22.8 ±0.3	71 ±0	31.8 ±0.4	10.3 ±3.1	0 ±0	8.5 ±2.3	59.7 ±11.8	25.8 ±11.3	6.0 ±1.0	32.4 ±5.7	11.2 ±0.1	19.5 ±0.6	

-5: Pre-administration

Table 4.4 Hematological data in male dogs treated orally with CS-807 for 6 months

Weeks	Dose (mg/kg)	Differential count of leukocytes													APTT (Sec.)		
		RBC $\times 10^6$ /mm ³	Hb g/dl	Ht (%)	Reti (%)	MCH (pg)	MCV (μ^2)	MCHC (%)	WBC $\times 10^3$ /mm ³	Ba				PLT $\times 10^4$ /mm ³		PT (Sec.)	
										Ne (%)	Ly	Mo	Mo				
-2	0	7.43 ±0.46	17.8 ±1.4	53.0 ±3.8	0.8 ±0.5	24.1 ±0.5	71 ±1	33.7 ±0.5	8.0 ±0.5	0.1 ±0.2	5.3 ±4.7	52.5 ±6.5	31.5 ±4.7	10.6 ±4.4	30.9 ±5.4	12.1 ±0.3	15.9 ±0.2
	25	7.06 ±0.28	16.8 ±0.6	49.9 ±1.5	0.4 ±0.2	23.3 ±0.4	70 ±1	33.7 ±0.3	8.9 ±2.4	0.1 ±0.2	6.8 ±2.8	55.8 ±6.4	28.0 ±4.1	9.4 ±0.6	26.4 ±7.5	12.9 ±0.6	16.0 ±0.2
	100	7.20 ±0.66	17.1 ±1.8	50.6 ±5.1	0.7 ±0.4	23.8 ±0.6	70 ±1	33.8 ±0.2	9.5 ±1.9	0.1 ±0.2	6.3 ±6.8	54.8 ±4.7	29.5 ±1.6	9.4 ±3.8	27.8 ±7.5	12.4 ±0.3	15.7 ±0.5
	400	7.30 ±0.43	17.3 ±0.7	51.4 ±1.6	0.5 ±0.2	23.8 ±0.7	70 ±2	33.8 ±0.5	8.5 ±0.8	0.1 ±0.2	8.4 ±3.5	51.1 ±6.4	30.9 ±4.0	9.5 ±3.2	25.6 ±8.6	16.5 ±6.5	15.9 ±0.1
8	0	7.19 ±0.89	16.8 ±2.1	50.0 ±6.3	0.4 ±0.2	23.5 ±0.3	69 ±1	33.7 ±0.3	8.3 ±0.8	0.3 ±0.5	6.0 ±5.8	52.4 ±2.4	33.0 ±3.4	8.4 ±1.9	26.5 ±4.4	12.4 ±0.3	16.9 ±0.6
	25	6.92 ±0.08	16.4 ±0.4	48.5 ±0.7	0.4 ±0.3	23.8 ±0.4	70 ±0	34.0 ±0.8	6.7 ±3.0	0.6 ±0.7	8.0 ±3.0	50.3 ±6.8	34.3 ±5.2	6.9 ±3.5	21.1 ±5.4	13.2 ±0.6	16.5 ±0.3
	100	7.15 ±0.29	17.1 ±0.9	50.5 ±2.6	0.5 ±0.3	24.0 ±0.6	70 ±1	33.9 ±0.4	7.6 ±1.0	0.1 ±0.2	10.1 ±6.5	48.8 ±4.4	33.1 ±2.9	7.9 ±1.3	21.6 ±5.4	12.8 ±0.2	15.9 ±0.4
	400	7.08 ±0.44	16.7 ±1.0	49.3 ±3.5	0.3 ±0.2	23.6 ±0.7	69 ±3	33.9 ±0.8	8.4 ±1.9	0.4 ±0.5	7.8 ±4.6	52.6 ±7.9	31.4 ±4.4	7.9 ±1.3	17.9 ±7.0	16.7 ±6.1	16.3 ±0.3
16	0	6.93 ±0.35	16.6 ±0.9	48.4 ±2.7	0.4 ±0.2	24.0 ±0.5	69 ±1	34.3 ±0.3	8.5 ±1.1	0.3 ±0.5	4.0 ±4.4	57.6 ±8.6	29.1 ±6.1	9.0 ±3.3	30.8 ±4.2	12.2 ±0.3	16.7 ±0.5
	25	6.49 ±0.40	15.5 ±0.7	45.9 ±3.0	0.3 ±0.2	24.0 ±0.6	70 ±1	34.0 ±0.8	6.9 ±2.8	0.4 ±0.5	7.5 ±4.0	51.4 ±9.2	34.4 ±5.7	6.4 ±1.7	22.8 ±5.1	13.4 ±0.6	16.4 ±0.5
	100	7.03 ±0.31	17.0 ±0.9	50.3 ±2.7	0.6 ±0.1	24.3 ±0.4	71 ±1	33.9 ±0.1	8.0 ±0.4	0.1 ±0.2	8.8 ±4.6	50.3 ±5.3	34.0 ±3.0	6.9 ±2.5	21.5 ±5.4	12.8 ±0.2	15.7 ±0.4
	400	6.97 ±0.35	16.6 ±0.8	49.1 ±2.7	0.4 ±0.2	23.9 ±0.7	70 ±2	33.9 ±0.4	6.9 ±1.4	0.3 ±0.5	9.1 ±4.0	50.5 ±5.3	32.9 ±2.6	7.3 ±2.1	21.2 ±8.6	17.0 ±6.9	16.3 ±0.4
26	0	6.74 ±0.52	16.0 ±1.3	47.1 ±3.2	0.5 ±0.2	23.9 ±0.6	70 ±1	34.1 ±0.6	8.6 ±1.7	0.1 ±0.2	3.8 ±4.0	58.5 ±9.6	29.9 ±6.4	7.8 ±2.7	30.8 ±5.1	12.2 ±0.3	16.5 ±0.1
	25	6.49 ±0.27	15.5 ±0.6	46.1 ±1.8	0.5 ±0.2	24.0 ±0.4	71 ±1	33.8 ±0.2	6.4 ±2.7	0.5 ±0.7	4.9 ±2.2	55.8 ±14.1	31.1 ±10.6	7.8 ±2.4	23.2 ±5.3	13.1 ±0.6	16.2 ±0.3
	100	6.80 ±0.46	16.4 ±1.2	48.6 ±3.4	0.3 ±0.1	24.2 ±0.4	71 ±1	33.9 ±0.1	6.9 ±0.7	0 ±0	9.1 ±3.9	52.1 ±3.5	29.0 ±5.0	9.8 ±1.9	23.0 ±4.6	12.6 ±0.2	15.6 ±0.4
	400	6.52 ±0.62	15.5 ±1.4	45.9 ±4.4	0.3 ±0.1	23.8 ±0.7	70 ±1	33.9 ±0.3	6.3 ±1.6	0.1 ±0.2	5.8 ±2.6	56.8 ±3.1	29.9 ±4.1	7.5 ±0.6	24.2 ±10.1	17.0 ±6.9	16.4 ±0.3

-2: Pre-administration, * : Significant at 1% level compared with control

(N=4, Mean±S.D.)

Table 4-5 Hematological data in female dogs treated orally with CS-807 for 6 months

Weeks	Dose (mg/kg)	RBC $\times 10^6$ /mm ³	Hb g/dl	Ht (%)	Reti (%)	MCH (pg)	MCV (μ^2)	MCHC (%)	WBC $\times 10^3$ /mm ³	Differential count of leukocytes (%)					PLT $\times 10^4$ /mm ³	PT (Sec.)	APTT (Sec.)
										Ba	Eo	Ne	Ly	Mo			
-2	0	6.90 ±0.71	17.4 ±1.7	50.8 ±5.0	0.9 ±0.3	25.3 ±0.6	73 ±1	34.3 ±0.2	9.7 ±2.3	0.4 ±0.7	6.0 ±2.0	57.0 ±8.3	30.1 ±9.1	6.5 ±0.7	31.9 ±7.3	16.6 ±7.9	15.9 ±0.5
	25	7.01 ±0.39	16.9 ±1.2	50.3 ±3.2	0.6 ±0.3	24.1 ±0.7	71 ±1	33.6 ±0.3	8.8 ±2.3	0 ±0	6.6 ±2.4	55.6 ±5.1	30.8 ±4.4	7.0 ±2.7	31.2 ±5.6	11.8 ±0.1	15.8 ±0.3
	100	7.26 ±0.18	17.5 ±0.5	51.3 ±1.8	0.7 ±0.4	24.1 ±0.8	70 ±2	34.2 ±0.2	8.0 ±1.9	0 ±0	6.1 ±3.4	53.9 ±4.1	30.5 ±3.7	9.5 ±2.3	29.1 ±4.2	12.2 ±0.9	15.9 ±0.9
	400	6.91 ±0.47	16.9 ±1.2	49.4 ±3.2	0.7 ±0.4	24.5 ±0.8	71 ±1	34.3 ±0.5	10.2 ±2.9	0.1 ±0.2	7.5 ±1.4	56.5 ±4.1	30.1 ±4.7	5.8 ±1.8	30.5 ±3.6	12.7 ±0.8	15.9 ±0.5
8	0	7.01 ±0.17	17.3 ±0.1	51.3 ±0.5	0.7 ±0.5	24.8 ±0.7	73 ±1	33.9 ±0.5	8.4 ±0.7	0.1 ±0.2	5.5 ±2.2	53.1 ±4.9	32.9 ±3.5	8.4 ±6.6	32.6 ±8.7	16.5 ±7.4	16.7 ±0.2
	25	6.90 ±0.41	16.7 ±1.3	49.3 ±3.1	0.6 ±0.6	24.2 ±0.9	71 ±1	33.9 ±0.7	7.3 ±2.0	0.5 ±0.7	7.9 ±0.5	52.3 ±3.3	32.5 ±4.6	6.9 ±1.0	25.6 ±2.7	12.2 ±0.1	16.7 ±0.1
	100	7.26 ±0.46	17.2 ±1.2	50.6 ±3.3	0.4 ±0.4	23.7 ±0.3	69 ±1	34.0 ±0.5	7.4 ±0.6	0.5 ±0.7	7.6 ±5.0	51.0 ±6.6	34.5 ±4.8	6.4 ±0.7	23.2 ±4.7	12.7 ±0.8	16.4 ±0.6
	400	6.81 ±0.44	16.6 ±1.0	48.6 ±2.6	0.4 ±0.2	24.5 ±0.4	71 ±1	34.3 ±0.4	9.3 ±1.6	0.3 ±0.3	8.3 ±2.2	51.6 ±7.7	32.8 ±8.3	7.1 ±1.1	25.6 ±2.4	13.3 ±0.6	17.1 ±0.3
16	0	6.98 ±0.62	17.3 ±1.5	51.4 ±4.3	1.4 ±0.7	24.9 ±0.6	73 ±2	33.8 ±0.4	9.0 ±1.2	0.4 ±0.2	4.4 ±4.4	59.6 ±8.3	30.3 ±4.5	5.4 ±1.1	30.9 ±7.2	16.8 ±8.3	16.6 ±0.3
	25	6.44 ±0.63	15.6 ±1.2	46.3 ±3.7	0.3 ±0.1	24.4 ±1.0	72 ±2	33.9 ±0.4	7.1 ±1.7	0.1 ±0.2	6.5 ±2.1	51.8 ±3.1	35.1 ±2.7	6.5 ±0.8	26.4 ±2.5	12.2 ±0.1	16.3 ±0.1
	100	6.94 ±0.22	16.8 ±0.7	49.5 ±2.7	0.5 ±0.3	24.2 ±0.4	71 ±1	33.9 ±0.3	7.4 ±1.8	0.5 ±0	7.0 ±4.1	50.3 ±7.4	33.5 ±5.1	8.8 ±3.2	25.8 ±4.4	12.6 ±0.7	16.0 ±0.6
	400	6.54 ±0.36	16.1 ±1.0	47.4 ±2.8	0.6 ±0.2	24.7 ±0.3	72 ±0	34.0 ±0.3	8.5 ±0.7	0.4 ±0.5	8.4 ±3.0	51.1 ±7.2	35.4 ±6.2	6.8 ±1.6	28.4 ±3.4	13.2 ±0.7	16.7 ±0.2
26	0	6.90 ±0.50	16.9 ±1.0	49.8 ±3.0	0.4 ±0.4	24.6 ±0.8	72 ±1	34.1 ±0.4	8.0 ±1.0	0.1 ±0.2	4.8 ±1.9	57.8 ±6.6	31.5 ±4.7	5.9 ±1.3	29.7 ±7.8	16.6 ±7.8	16.7 ±0.5
	25	6.67 ±0.25	16.0 ±0.8	47.6 ±1.9	0.4 ±0.2	24.2 ±0.9	71 ±2	33.8 ±0.4	6.4 ±2.2	0.3 ±0.3	9.9 ±4.6	56.5 ±9.7	28.6 ±7.7	4.8 ±2.3	27.7 ±1.1	11.9 ±0.1	16.2 ±0.4
	100	6.90 ±0.52	16.5 ±1.2	48.5 ±2.9	0.6 ±0.3	24.0 ±0.3	70 ±2	34.1 ±0.7	6.9 ±1.5	0.3 ±0.5	8.8 ±2.8	51.6 ±4.6	33.1 ±4.3	6.3 ±0.9	25.8 ±4.7	12.5 ±0.8	16.0 ±0.6
	400	6.75 ±0.33	16.5 ±0.8	48.3 ±2.2	0.6 ±0.2	24.5 ±0.7	71 ±1	34.2 ±0.4	9.3 ±2.5	0 ±0	7.5 ±2.5	57.6 ±2.4	29.9 ±3.5	5.0 ±4.0	29.4 ±4.8	13.0 ±0.8	16.5 ±0.6

-2: Pre-administration

Table 5-1 Serum biochemical data after single oral administration of CS-807 in dogs

Dose (mg/kg)	Dog No.	Sex	Days	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (KA-U)	T.B (mg/dl)	T.C (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	T.P (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G ratio	UN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Ca (mEq/l)	IP (mg/dl)
800	1	M	-5	27	34	6.4	0.10	128	91	5.9	2.4	0.69	16	0.9	144	5.1	10.0	4.9
			1	28	36	5.7	0.08	123	77	5.9	2.4	0.69	14	0.8	145	5.3	9.7	5.1
			7	30	46	6.7	0.09	144	75	6.3	2.6	0.70	22	0.9	151	5.0	10.5	4.9
	14	30	39	6.1	0.07	119	80	5.8	2.5	0.76	15	0.8	143	4.6	9.9	4.4		
	2	F	-5	24	25	3.9	0.11	112	89	6.1	2.8	0.85	13	0.9	143	4.7	11.0	4.3
			1	24	26	3.2	0.08	110	84	6.0	2.8	0.87	15	0.8	145	4.8	10.4	4.6
7			26	32	3.8	0.10	123	85	6.4	3.0	0.88	21	0.9	149	4.4	11.4	4.2	
			14	20	32	3.7	0.13	110	82	6.1	2.8	0.85	19	0.8	143	4.8	10.9	5.7

M : Male, F : Female, -5 : Pre-administration

Table 5-2 Serum biochemical data in male dogs treated orally with CS-807 for 28 days

(N=3, Mean±S.D.)

Days	Dose (mg/kg)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (KA-U)	T.B (mg/dl)	T.C (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	T.P (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G ratio	UN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Ca (mEq/l)	IP (mg/dl)
-5	0	19	27	4.3	0.10	111	86	5.8	2.7	0.88	16	0.8	145	4.5	10.7	3.7
		±5	±4	±0.2	±0.02	±19	±11	±0.1	±0.2	±0.13	±2	±0	±1	±0.3	±0.3	±0.6
	100	22	24	4.1	0.09	105	89	5.5	2.5	0.86	14	0.8	143	4.5	10.3	3.4
		±0	±1	±1.5	±0.01	±17	±5	±0.4	±0.1	±0.07	±0	±0	±1	±0.2	±0.2	±0.1
	200	21	22	5.8	0.07	113	79	5.6	2.5	0.80	12	0.7	143	4.6	10.4	4.3
		±2	±6	±2.6	±0.01	±12	±4	±0.4	±0.1	±0.05	±4	±0	±0	±0.1	±0.3	±0.2
	400	20	25	4.8	0.10	126	88	5.6	2.5	0.82	16	0.9	146	4.5	10.3	3.6
		±2	±2	±0.2	±0.02	±8	±3	±0.1	±0.2	±0.10	±0	±0	±0	±0.3	±0.1	±0.7
14	0	21	28	4.7	0.15	105	87	6.0	2.7	0.80	18	0.9	145	4.8	10.8	3.9
		±5	±3	±0.3	±0.03	±13	±5	±0.	±0.1	±0.09	±0	±0	±0	±0.3	±0.2	±0.4
	100	23	26	4.6	0.13	97	85	5.6	2.5	0.86	17	0.9	144	4.7	10.4	4.1
		±1	±3	±1.5	±0.01	±9	±2	±0.4	±0	±0.10	±1	±0	±1	±0.1	±0.1	±0.1
	200	25	24	5.8	0.09	97	82	5.8	2.6	0.80	17	0.8	*142	4.6	10.5	4.8
		±1	±7	±3.2	±0.02	±2	±1	±0.2	±0.2	±0.06	±3	±0	±0	±0.1	±0.1	±0.3
	400	21	26	5.2	0.08	115	90	5.7	2.6	0.84	17	0.9	144	4.3	10.3	3.6
		±1	±1	±0.4	±0.01	±7	±6	±0.1	±0.2	±0.11	±1	±0	±1	±0.2	±0.1	±0.7
24	0	20	36	4.0	0.09	104	91	5.8	2.6	0.85	17	0.8	145	4.8	10.4	4.1
		±4	±9	±0.4	±0.01	±20	±6	±0.3	±0.2	±0.11	±4	±0	±1	±0.2	±0.1	±0.3
	100	22	30	4.4	0.09	95	89	5.5	2.6	0.90	15	0.8	143	4.4	*9.7	3.8
		±2	±1	±1.5	±0.01	±9	±2	±0.3	±0.	±0.10	±0	±0	±0	±0.1	±0	±0.1
	200	28	32	7.1	0.08	95	81	5.6	2.5	0.84	16	*0.6	143	4.5	9.9	4.5
		±2	±6	±4.7	±0.02	±10	±1	±0.4	±0.2	±0.03	±3	±0	±0	±0.2	±0.1	±0.1
	400	22	29	*5.3	0.09	116	88	5.6	2.6	0.88	16	0.7	143	4.6	9.9	3.6
		±2	±3	±0.2	±0.01	±8	±5	±0.1	±0.1	±0.10	±2	±0	±0	±0.2	±0.2	±0.6

-5: Pre-administration, *: Significant at 1% level compared with control

Table 5-3 Serum biochemical data in female dogs treated orally with CS-807 for 28 days

(N=3, Mean±SD.)

Days	Dose (mg/kg)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (KA-U)	T.B (mg/dl)	T.C (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	T.P (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G ratio	UN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Ca (mEq/l)	IP (mg/dl)	
-5	0	20	23	3.8	0.12	138	92	5.9	2.8	0.94	15	0.9	146	4.6	11.1	3.7	
		±1	±6	±0.3	±0.01	±11	±6	±0.1	±0	±0.07	±1	±0	±1	±0.1	±0.1	±0.5	
		23	23	5.5	0.11	115	85	5.6	2.6	0.87	13	0.8	145	4.3	*10.4	3.6	
	100	±2	±4	±3.6	±0.02	±10	±2	±0.2	±0	±0.07	±1	±0	±1	±0	±0.2	±0.9	
		19	21	4.5	0.09	108	89	5.5	2.6	0.89	14	0.8	144	4.3	10.5	4.1	
		±1	±3	±0.9	±0.01	±10	±6	±0.1	±0.1	±0.11	±3	±0.1	±1	±0.1	±0.3	±0.2	
	400	17	27	4.0	0.09	124	95	5.4	2.6	0.93	16	0.8	144	4.6	10.5	4.1	
		±2	±7	±0.4	±0.01	±51	±10	±0.2	±0.1	±0.04	±4	±0	±0	±0.2	±0.4	±0.4	
		20	20	4.0	0.13	126	87	5.9	2.8	0.91	17	1.0	145	4.8	11.3	4.4	
	14	0	±2	±3	±0.4	±0.03	±12	±9	±0.2	±0	±0.09	±1	±0	±1	±0.1	±0.2	±0.4
			24	22	5.0	0.12	109	87	5.8	2.7	0.89	16	0.8	144	4.6	10.7	4.3
			±4	±5	±2.5	±0.02	±16	±2	±0.3	±0.1	±0.03	±3	±0	±2	±0.2	±0.3	±0.3
200		20	22	4.1	0.10	103	92	5.7	2.7	0.93	15	0.9	143	4.6	10.6	4.9	
		±1	±3	±0.8	±0.01	±15	±3	±0.3	±0.1	±0.15	±1	±0	±0	±0.1	±0.3	±0.4	
		19	25	3.9	0.09	114	99	5.6	2.8	1.01	17	0.8	143	4.7	10.5	4.3	
400		±7	±5	±0.4	±0.02	±36	±11	±0.2	±0.1	±0.02	±3	±0	±1	±0.2	±0.2	±0.5	
		19	26	4.2	0.11	131	92	5.8	2.8	0.92	16	0.9	146	4.6	10.4	4.0	
		±1	±7	±0.6	±0.01	±12	±5	±0.2	±0	±0.09	±2	±0	±0	±0.1	±0.1	±0.4	
24		100	24	27	5.3	0.10	104	90	5.5	2.6	0.93	16	0.7	144	4.4	*9.9	4.1
			±3	±6	±3.2	±0.04	±14	±2	±0.2	±0.1	±0.06	±3	±0	±1	±0	±0	±0.2
			20	27	4.0	0.10	98	94	5.5	2.6	0.93	16	0.7	143	4.3	10.0	4.2
	200	±3	±8	±0.8	±0.02	±16	±5	±0.2	±0.1	±0.13	±1	±0	±1	±0.1	±0.2	±0.5	
		22	31	4.0	0.09	107	99	5.5	2.8	1.04	16	0.7	*143	4.5	10.3	4.0	
		±5	±11	±0.5	±0.02	±33	±10	±0.2	±0.1	±0.04	±1	±0	±0	±0.3	±0.3	±0.2	

-5: Pre-administration. * : Significant at 1% level compared with control

Table 5-4 Serum biochemical data in male dogs treated orally with CS-807 for 6 months

Weeks	Dose (mg/kg)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (KA-U)	T.B (mg/dl)	T.C (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	T.P (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G ratio	UN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Ca (mEq/l)	IP (mg/dl)
-2	0	20 ± 1	29 ± 6	4.7 ± 0.8	0.08 ± 0.02	136 ± 17	86 ± 15	5.9 ± 0.2	2.8 ± 0	0.89 ± 0.09	14 ± 1	0.8 ± 0	148 ± 1	5.1 ± 0.5	10.5 ± 0.2	4.3 ± 0.7
	25	36 ± 26	80 ± 99	3.7 ± 1.2	0.09 ± 0.01	115 ± 7	81 ± 3	5.9 ± 0.2	2.7 ± 0	0.85 ± 0.08	13 ± 1	0.8 ± 0	*144 ± 0	4.8 ± 0.2	10.2 ± 0.3	3.5 ± 0.6
	100	*24 ± 1	40 ± 11	4.8 ± 1.3	0.08 ± 0.03	129 ± 24	86 ± 2	6.1 ± 0.2	2.8 ± 0	0.85 ± 0.04	12 ± 1	0.8 ± 0	147 ± 1	4.8 ± 0.3	10.6 ± 0.1	4.0 ± 0.6
	400	24 ± 4	40 ± 15	4.5 ± 1.7	0.07 ± 0.02	133 ± 8	85 ± 7	5.9 ± 0.2	2.7 ± 0.1	0.85 ± 0.10	12 ± 1	0.8 ± 0	146 ± 1	4.8 ± 0.3	10.5 ± 0	4.2 ± 0.4
8	0	18 ± 3	28 ± 8	4.4 ± 0.7	0.08 ± 0.01	131 ± 3	87 ± 8	5.7 ± 0.3	2.7 ± 0.2	0.91 ± 0.10	16 ± 1	0.8 ± 0	143 ± 3	4.5 ± 0.2	10.4 ± 0.7	3.7 ± 0.6
	25	22 ± 1	32 ± 6	3.3 ± 1.1	0.08 ± 0.01	112 ± 18	92 ± 2	5.5 ± 0.1	2.7 ± 0.1	0.96 ± 0.09	17 ± 4	0.8 ± 0	144 ± 0	4.8 ± 0	10.0 ± 0.2	3.6 ± 0.3
	100	23 ± 2	36 ± 10	4.7 ± 1.5	0.08 ± 0.01	110 ± 23	97 ± 3	5.7 ± 0.1	2.8 ± 0.1	0.99 ± 0.03	14 ± 2	0.8 ± 0	144 ± 1	4.6 ± 0.3	10.3 ± 0.3	4.1 ± 0.3
	400	26 ± 6	29 ± 5	5.4 ± 2.5	0.06 ± 0.01	125 ± 26	94 ± 4	5.6 ± 0.2	2.8 ± 0.1	1.02 ± 0.09	15 ± 0	0.7 ± 0	142 ± 0	4.4 ± 0.1	10.3 ± 0.4	4.2 ± 0.5
16	0	28 ± 8	28 ± 6	4.9 ± 0.8	0.11 ± 0.02	134 ± 10	89 ± 17	5.8 ± 0.3	2.7 ± 0.1	0.90 ± 0.11	18 ± 2	0.8 ± 0	144 ± 1	4.5 ± 0.1	10.3 ± 0.1	3.8 ± 0.8
	25	24 ± 2	30 ± 8	*2.9 ± 0.6	0.10 ± 0.02	*102 ± 8	97 ± 2	5.4 ± 0.1	2.7 ± 0	1.04 ± 0.13	18 ± 4	0.8 ± 0	142 ± 1	4.6 ± 0.2	*9.6 ± 0.2	3.3 ± 0.2
	100	27 ± 12	43 ± 20	4.6 ± 1.8	0.10 ± 0.01	112 ± 22	99 ± 3	5.8 ± 0.1	2.9 ± 0.1	0.99 ± 0.03	16 ± 1	0.8 ± 0	145 ± 1	4.6 ± 0.3	10.2 ± 0.3	3.7 ± 0.3
	400	32 ± 8	32 ± 9	5.0 ± 2.5	0.07 ± 0.01	123 ± 18	93 ± 7	5.8 ± 0.3	2.9 ± 0.1	1.02 ± 0.07	18 ± 3	0.8 ± 0	142 ± 0	4.4 ± 0.1	10.0 ± 0.4	4.7 ± 0.5
26	0	21 ± 4	30 ± 8	4.9 ± 1.2	0.10 ± 0.01	139 ± 8	83 ± 12	5.9 ± 0.2	2.6 ± 0.1	0.83 ± 0.11	16 ± 2	0.8 ± 0	146 ± 1	4.8 ± 0.2	9.7 ± 0.3	3.6 ± 0.8
	25	26 ± 5	41 ± 22	3.3 ± 0.9	0.09 ± 0.01	*107 ± 7	88 ± 3	5.5 ± 0.1	2.7 ± 0	0.98 ± 0.02	18 ± 3	0.8 ± 0	142 ± 1	4.7 ± 0.1	9.5 ± 0.1	3.5 ± 0.4
	100	21 ± 3	39 ± 14	4.6 ± 2.2	0.09 ± 0.02	118 ± 26	91 ± 4	5.7 ± 0	2.8 ± 0.1	0.98 ± 0.07	14 ± 1	0.8 ± 0	145 ± 0	4.5 ± 0.3	10.1 ± 0.1	4.2 ± 0.3
	400	32 ± 9	33 ± 13	5.7 ± 2.7	*0.07 ± 0.01	121 ± 21	84 ± 4	5.5 ± 0.2	2.6 ± 0.1	0.93 ± 0.09	17 ± 2	0.8 ± 0	143 ± 0	4.7 ± 0.1	9.9 ± 0.5	4.1 ± 0.4

-2: Pre-administration, * : Significant at 1% level compared with control

Table 5.5 Serum biochemical data in female dogs treated orally with CS-807 for 6 months

Weeks	Dose (mg/kg)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (KA·U)	T.B (mg/dl)	T.C (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	T.P (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G ratio	UN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Ca (mEq/l)	IP (mg/dl)
-2	0	18 ± 3	21 ± 7	4.6 ± 0.8	0.10 ± 0.01	134 ± 30	83 ± 10	5.8 ± 0.2	2.8 ± 0.1	0.93 ± 0.04	15 ± 1	0.9 ± 0	146 ± 1	4.7 ± 0.2	10.4 ± 0.3	4.0 ± 0.8
	25	26 ± 2	27 ± 6	4.9 ± 0.9	0.10 ± 0.01	118 ± 13	89 ± 3	5.8 ± 0.1	2.8 ± 0.1	0.98 ± 0.06	14 ± 1	0.9 ± 0.1	145 ± 1	4.5 ± 0.2	10.3 ± 0.3	2.9 ± 0.2
	100	22 ± 1	26 ± 3	4.3 ± 0.9	0.09 ± 0.01	119 ± 3	95 ± 3	5.6 ± 0.1	2.8 ± 0.1	1.02 ± 0.07	14 ± 2	0.9 ± 0	146 ± 0	4.6 ± 0.3	10.8 ± 0.3	3.2 ± 0.2
	400	31 ± 23	53 ± 55	5.7 ± 0.6	0.08 ± 0.01	124 ± 11	94 ± 6	5.7 ± 0.1	2.7 ± 0.1	0.94 ± 0.05	15 ± 0	0.8 ± 0	146 ± 1	4.4 ± 0.2	10.3 ± 0.1	3.7 ± 0.2
8	0	16 ± 0	17 ± 3	4.6 ± 1.4	0.11 ± 0.03	148 ± 45	90 ± 4	5.9 ± 0.1	2.9 ± 0.1	1.01 ± 0.11	17 ± 2	0.9 ± 0.8	142 ± 1	4.7 ± 0.2	10.4 ± 0.2	4.1 ± 0.1
	25	25 ± 4	23 ± 3	4.2 ± 0.5	0.10 ± 0.01	111 ± 14	90 ± 1	5.5 ± 0.2	2.9 ± 0.1	1.09 ± 0.06	16 ± 1	0.8 ± 0	144 ± 1	4.5 ± 0.1	10.0 ± 0.1	3.4 ± 0.4
	100	19 ± 3	23 ± 0	4.2 ± 1.0	0.07 ± 0.01	118 ± 25	92 ± 1	5.4 ± 0.1	2.8 ± 0.1	1.11 ± 0.09	15 ± 1	0.8 ± 0.1	142 ± 2	4.5 ± 0.1	10.1 ± 0.1	3.5 ± 0.5
	400	29 ± 11	29 ± 8	5.7 ± 0.9	0.07 ± 0.01	114 ± 15	89 ± 4	5.4 ± 0.1	2.8 ± 0.1	1.05 ± 0.06	17 ± 0	0.8 ± 0	143 ± 0	4.4 ± 0.2	10.3 ± 0.2	4.0 ± 0.4
16	0	19 ± 2	17 ± 4	4.7 ± 1.3	0.10 ± 0.03	138 ± 14	82 ± 7	6.1 ± 0.3	2.9 ± 0	0.95 ± 0.11	19 ± 1	0.9 ± 0	141 ± 1	4.8 ± 0.1	10.1 ± 0.2	3.8 ± 0.1
	25	26 ± 4	23 ± 6	4.1 ± 0.8	0.11 ± 0.02	115 ± 10	89 ± 3	5.7 ± 0.2	2.9 ± 0	1.05 ± 0.08	17 ± 1	0.8 ± 0	142 ± 1	4.8 ± 0.4	9.8 ± 0.1	3.5 ± 0.1
	100	22 ± 4	24 ± 2	3.5 ± 1.0	0.08 ± 0.02	113 ± 13	89 ± 3	5.6 ± 0.1	2.9 ± 0.1	1.14 ± 0.08	17 ± 3	0.8 ± 0	142 ± 0	4.6 ± 0.1	10.0 ± 0	3.5 ± 0.2
	400	27 ± 9	25 ± 13	5.5 ± 1.0	0.08 ± 0.02	131 ± 25	82 ± 4	5.6 ± 0.1	2.8 ± 0.1	1.03 ± 0.04	21 ± 2	0.8 ± 0	141 ± 0	4.4 ± 0.2	10.1 ± 0.2	4.0 ± 0.2
26	0	19 ± 2	21 ± 5	4.5 ± 1.4	0.09 ± 0.02	126 ± 15	83 ± 7	6.0 ± 0.2	2.8 ± 0.1	0.90 ± 0.11	17 ± 1	0.9 ± 0	142 ± 1	4.6 ± 0.2	9.9 ± 0.3	3.9 ± 0.3
	25	29 ± 4	26 ± 7	5.0 ± 1.7	0.10 ± 0.01	107 ± 9	86 ± 3	5.7 ± 0.2	2.8 ± 0.1	1.02 ± 0.11	18 ± 0	0.9 ± 0	145 ± 1	4.6 ± 0	10.3 ± 0.9	3.1 ± 0.3
	100	22 ± 4	26 ± 3	4.5 ± 2.6	0.08 ± 0.01	115 ± 9	88 ± 3	5.5 ± 0.1	2.8 ± 0.1	1.06 ± 0.07	17 ± 3	0.9 ± 0.1	146 ± 0	4.5 ± 0.1	10.2 ± 0.1	3.5 ± 0.3
	400	26 ± 8	26 ± 9	5.7 ± 0.7	0.08 ± 0.02	131 ± 41	85 ± 2	5.6 ± 0.1	2.8 ± 0.1	1.02 ± 0.06	18 ± 4	0.9 ± 0	144 ± 0	4.4 ± 0.3	10.0 ± 0.2	3.7 ± 0.4

-2: Pre-administration. *: Significant at 1% level compared with control.

Table 6 BSP and PSP tests in dogs treated orally with CS-807 for 28 days and 6 months

(Mean \pm S.D.)

28 days					6 months						
Dose (mg/kg)	Sex	BSP (%)		PSP (mg/dl)		Dose (mg/kg)	Sex	BSP (%)		PSP (mg/dl)	
		-9D	25D	-12D	22D			-2W	25W	-1W	24W
0	M	2.8 ± 0.5	2.5 ± 0.6	0.14 ± 0.02	0.11 ± 0.02	0	M	2.6 ± 0.6	1.6 ± 0.3	0.13 ± 0.02	0.10 ± 0.01
	F	3.0 ± 0.2	2.3 ± 0.8	0.12 ± 0	0.13 ± 0.02		F	1.9 ± 0.5	1.7 ± 1.0	0.14 ± 0.02	0.11 ± 0.03
100	M	2.6 ± 0.2	2.4 ± 0.5	0.13 ± 0.02	0.11 ± 0.01	25	M	2.8 ± 0.5	2.4 ± 0.4	0.12 ± 0.02	0.11 ± 0.01
	F	2.6 ± 0.3	2.0 ± 0.3	0.13 ± 0.03	0.12 ± 0.02		F	2.5 ± 0.5	2.0 ± 0.6	0.13 ± 0.01	0.10 ± 0.01
200	M	3.4 ± 0.8	2.1 ± 0.4	0.12 ± 0.03	0.09 ± 0.02	100	M	2.8 ± 0.4	2.5 ± 0.5	0.14 ± 0.03	0.09 ± 0.01
	F	2.5 ± 0.1	1.7 ± 0.2	0.14 ± 0.03	0.12 ± 0.01		F	2.9 ± 0.3	1.8 ± 0.6	0.15 ± 0.02	0.10 ± 0.02
400	M	2.7 ± 0.7	1.6 ± 0.5	0.14 ± 0.02	0.10 ± 0.01	400	M	2.6 ± 0.6	2.9 ± 1.1	0.11 ± 0.01	0.08 ± 0.02
	F	2.9 ± 0.2	1.9 ± 0.4	0.18 ± 0.04	0.11 ± 0.01		F	2.9 ± 0.8	2.1 ± 0.5	0.13 ± 0.03	0.08 ± 0.01

-9D, -12D, -2W, -1W: Pre-administration, D: Days, W: Weeks, M: Male, F: Female

Table 7 Amplitude and latency of ERG in dogs treated orally with CS-807 for 6 months

(0, 25 mg/kg: N=4, 100, 400 mg/kg: N=3, Mean \pm S.D.)

Dose (mg/kg)	Weeks	Male				Female			
		Amplitude (μ V)		Latency (msec)		Amplitude (μ V)		Latency (msec)	
		A-wave	B-wave	A-wave	B-wave	A-wave	B-wave	A-wave	B-wave
0	-3	32 ± 13	61 ± 17	13 ± 1	31 ± 1	39 ± 10	99 ± 32	13 ± 1	31 ± 1
	25	31 ± 12	68 ± 20	13 ± 1	30 ± 1	35 ± 15	88 ± 36	12 ± 1	30 ± 1
25	-3	31 ± 7	71 ± 24	14 ± 1	31 ± 1	36 ± 12	127 ± 27	13 ± 1	30 ± 1
	25	36 ± 3	60 ± 14	13 ± 1	31 ± 1	38 ± 10	150 ± 22	13 ± 1	30 ± 1
100	-3	28 ± 9	103 ± 18	13 ± 1	31 ± 1	36 ± 8	92 ± 23	13 ± 1	31 ± 0
	25	35 ± 10	129 ± 54	13 ± 1	31 ± 1	32 ± 4	107 ± 24	13 ± 1	30 ± 1
400	-3	20 ± 3	76 ± 12	13 ± 1	32 ± 1	41 ± 14	86 ± 5	14 ± 1	31 ± 1
	25	26 ± 6	75 ± 22	13 ± 1	31 ± 2	35 ± 4	110 ± 12	13 ± 0	31 ± 1

-3: Pre-administration

12. 病理学的検査

1) 解剖学的所見

いずれの試験においても投薬に関係した解剖学的異常は認められなかった。

2) 臓器重量

各試験における臓器重量の結果を Table 8-1~3 に示した。6ヵ月間連続投与試験には対照群と投薬群の間でいずれの臓器も有意差 ($P < 0.01$) を示すものはなかった。28日間連続投与試験では、200mg/kg 群および 400mg/kg 群の雄の下垂体、200mg/kg 群の雄の左右の顎下腺が有意な高値 ($P < 0.01$) を示した。

3) 病理組織学的所見

いずれの試験においても、投薬に関係するような異常は認められなかった。

III. 考 察

新規 β -ラクタム系抗生物質である CS-807 のイヌにおける急性毒性試験、28日間連続投与試験、6ヵ月間連続投与試験を行った。各試験とも単回投与および連続投与試験におけるそれぞれの投与可能な最大量である 800mg/kg、400mg/kg をカプセルに充填して投与した結果、血液、血液生化学的検査値、臓器重量に一部有意差をみた。すなわち、血液学的検査では6ヵ月間連続投与試験の 100mg/kg 群の雄の活性化部分トロンボプラスチ時間の低値、400mg/kg 群の雄の好中球百分率の低値、雄の単球百分率の高値が対照群と有意差を示したが、用量反応性のないことから投薬に起因したものは考えられない。また、血液生化学的検査では、28日間連続投与試験の 100mg/kg 群の雌雄のカルシウムの低値、200mg/kg 群の雄のナトリウムの低値、雄のクレアチニンの低値、400mg/kg 群の雄のアルカリホスファターゼの高値、雌のナトリウムの低値に対照群との間で有意差を認めた。6ヵ月間連続投与試験では、25mg/kg 群の雄のアルカリホスファターゼの低値、雄の総コレステロールの低値、雄の総蛋白の低値、雄のカルシウムの低値、雌の GOT の高値、100mg/kg 群の雄のナトリウムの高値、雌の GPT の高値、雌の総蛋白の低値、400mg/kg 群の雄の総ビリルビンの低値、雌の総ビリルビンの低値、雌の総蛋白の低値に対照群との間で有意差を認めた。血液生化学的検査値のこれらの変化は、連続的な変化ではないことや用量反応性のないことから、CS-807 の投薬に起因したものは考えられない。臓器重量においては、28日間連続投与試験の 200mg/kg 群および 400mg/kg 群の雄の下垂体、200mg/kg 群の雄の左右の顎下腺が対照群との間に有意差を示した。

Table 8-1 Organ weights after single oral administration of CS-807 in dogs

Dose (mg/kg)	No.	Sex	Brain		Hypo-physis	Thyroid	Heart	Lung	Liver	Spleen	Pancreas	Kidney	Adrenal		Prostate	Testis	Epididymis		Uterus	Ovary		
			R	L									R	L			R	L		R	L	
800	1	M	88	0.10	0.65	0.64	80	73	254	22	19	27	27	0.62	0.51	4.5	7.7	7.4	1.6	1.8		
	2	F	80	0.06	0.36	0.33	91	83	245	32	22	26	28	0.51	0.52	2.6	0.42	0.51				

R : Right, L : Left, M : Male, F : Female

Table 8-2 Organ weights in dogs treated orally with CS-807 for 28 days (N=3, Mean±S.D.) (g)

Dose (mg/kg)	Sex	Brain		Hypophysis		Submandibular gland		Thyroid		Heart		Lung		Liver		Spleen		Pancreas		Kidney		Adrenal		Prostate		Testis		Epididymis		Uterus		Ovary	
		R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L		
0	M	79	0.04	5.4	5.7	0.45	0.40	82	75	238	26	26	20	26	0.55	0.55	6.4	6.3	6.8	2.1	2.3												
		±4	±0.01	±0.5	±0.4	±0.11	±0.10	±2	±8	±18	±3	±4	±6	±7	±0.05	±0.08	±0.6	±1.3	±1.3	±0.3	±0.5												
	F	77	0.06	5.4	5.3	0.46	0.46	77	74	225	28	23	19	21	0.60	0.56																	
		±7	±0.02	±1.5	±1.3	±0.11	±0.04	±7	±12	±31	±6	±2	±5	±2	±0.07	±0.03																	
100	M	79	0.05	6.4	6.6	0.46	0.42	80	78	237	26	24	24	24	0.64	0.60	4.9	5.3	5.8	1.4	1.4												
		±5	±0.02	±0.9	±0.7	±0.06	±0.06	±11	±6	±31	±1	±3	±0	±2	±0.15	±0.11	±1.2	±0.7	±0.5	±0.4													
	F	75	0.04	5.1	4.9	0.32	0.39	72	71	208	21	22	21	21	0.63	0.65																	
		±3	±0.02	±0.8	±0.6	±0.08	±0.10	±9	±9	±24	±4	±4	±3	±3	±0.03	±0.04																	
200	M	84	*0.07	*7.1	*7.1	0.44	0.36	78	73	240	26	24	26	28	0.66	0.58	3.3	6.9	7.2	1.7	1.7												
		±5	±0.01	±0.3	±0.1	±0.16	±0.16	±7	±6	±2	±4	±2	±3	±2	±0.19	±0.15	±1.4	±1.2	±1.1	±0.4	±0.2												
	F	72	0.04	5.6	5.4	0.37	0.37	80	73	222	25	26	19	20	0.66	0.61																	
		±1	±0.02	±0.8	±0.5	±0.04	±0.01	±9	±8	±13	±3	±1	±2	±2	±0.10	±0.05																	
400	M	82	*0.07	6.5	6.3	0.51	0.52	72	79	244	25	26	22	22	0.48	0.56	4.4	6.9	6.9	1.5	1.4												
		±4	±0.01	±0.6	±0.3	±0.24	±0.30	±9	±3	±15	±3	±4	±3	±4	±0.08	±0.12	±2.2	±0.5	±0.7	±0.4	±0.3												
	F	76	0.04	5.4	5.2	0.47	0.50	77	72	217	27	20	20	20	0.59	0.63																	
		±5	±0.02	±1.3	±1.2	±0.10	±0.12	±13	±13	±24	±4	±2	±2	±2	±0.11	±0.08																	

R : Right, L : Left, M : Male, F : Female, * : Significant at 1% level compared with control

(N=4, Mean±S.D.) (g)

Table 8-3 Organ weights in dogs treated orally with CS-807 for 6 months

Dose (mg/kg)	Sex	Brain		Hypophysis		Submandibular gland		Thyroid		Heart	Lung	Liver	Spleen	Pancreas	Kidney		Adrenal		Prostate	Testis		Epididymis		Uterus		Ovary	
		R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L
0	M	83	0.05	6.7	6.6	0.44	0.44	85	81	269	27	24	28	*23	0.60	0.60	6.9	7.2	5.7	1.7	1.6						
		±1	±0.01	±1.5	±1.9	±0.15	±0.10	±13	±9	±28	±3	±4	±11	±1	±0.11	±0.05	±2.6	±1.0	±2.3	±0.2	±0.6						
	F	78	0.08	5.8	5.9	0.49	0.43	88	73	238	27	22	20	21	0.69	0.66								9.1	0.53	0.48	
		±2	±0.02	±0.8	±0.5	±0.19	±0.11	±9	±10	±30	±5	±2	±1	±2	±0.14	±0.09									±10.7	±0.25	±0.15
25	M	80	0.05	6.2	5.5	0.40	0.43	81	80	232	21	20	23	24	0.55	0.53	5.8	5.9	6.4	1.6	1.4						
		±2	±0.01	±0.4	±0.6	±0.08	±0.08	±9	±10	±19	±5	±2	±3	±2	±0.03	±0.04	±0.3	±2.2	±2.4	±1.0	±0.8						
	F	81	0.06	5.7	5.7	0.38	0.37	80	68	194	23	23	20	20	0.69	0.64								3.9	0.45	0.48	
		±3	±0.02	±0.2	±0.6	±0.12	±0.10	±6	±7	±12	±2	±1	±2	±2	±0.07	±0.06									±1.1	±0.06	±0.05
100	M	79	0.06	6.0	5.9	0.40	0.37	83	84	245	27	24	26	27	0.59	0.59	8.8	7.2	7.7	2.0	2.2						
		±5	±0.01	±0.8	±0.8	±0.04	±0.03	±7	±11	±37	±5	±5	±3	±3	±0.09	±0.07	±1.2	±1.0	±1.1	±0.2	±0.4						
	F	76	0.06	5.4	5.3	0.33	0.33	69	63	209	22	21	*19	22	0.60	0.60								3.6	0.43	0.40	
		±4	±0.01	±0.5	±0.5	±0.05	±0.06	±8	±3	±15	±2	±2	±1	±4	±0.05	±0.03									±0.5	±0.10	±0.06
400	M	77	0.06	5.6	5.7	0.42	0.48	76	77	250	21	22	25	26	0.71	0.65	6.3	6.7	7.0	1.8	2.0						
		±6	±0.03	±0.9	±0.8	±0.10	±0.15	±8	±4	±28	±6	±5	±3	±4	±0.12	±0.14	±1.4	±0.6	±0.7	±0.3	±0.4						
	F	76	0.06	5.8	5.8	0.32	0.29	80	64	234	24	20	19	19	0.62	0.60								10.1	0.55	0.56	
		±2	±0.01	±0.5	±0.5	±0.08	±0.04	±5	±6	±15	±3	±3	±1	±2	±0.05	±0.05									±8.2	±0.19	±0.05

R: Right, L: Left, M: Male, F: Female, * : N=3

これらの変化もより長期間の6ヵ月間連続投与試験の400mg/kg群に認められていないこと。また用量反応性が少ないことから、CS-807の投薬に起因したものは考えられない。また、一般状態観察で6ヵ月間連続投与試験の25,100mg/kg群で皮膚の発赤がみられたが、用量反応性のないことや、長期間の投薬でも悪化しないこと、また例数が少なく、当研究所の無処置対照でもたまにみられる接触性皮膚炎と類似していること等から、投薬には関係しないものと判断した。そのほかの一般状態の観察で糞中に白色物質がみられたが、その物質は化学分析によってCS-807本体であることが確認された。一方、この事実からCS-807本体の吸収性が懸念される

が、吸収代謝実験から本薬剤の良好な吸収性は証明されている¹⁾。ただ毒性試験に用いる検体量の多さから未吸収の検体が糞中へ排泄されることは避け難いことであるように推察される。

以上の結果を総合すると、CS-807のイヌにおける28日間および6ヵ月間連続投与試験の無影響量は400mg/kgと推察される。本用量は臨床における本薬剤の1日量が200mg/bodyであることから約100倍以上に相当すると推定され、安全性の高い薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 三共研究所 データ未発表

TOXICOLOGICAL STUDY ON CS-807 ACUTE, SUBACUTE AND CHRONIC TOXICITY STUDIES IN THE BEAGLE

MASAHIRO MORI, CHITOSHI TARUMI, MASAO HAGIWARA, YASUMITSU NAKATSUGAWA,
NAOCHIKA MATSUNUMA, NOBUHIRO MIYAKOSHI and KAZUO YAMASHITA
Laboratory Animal Science and Toxicology Laboratories, Sankyo Co. Ltd., Tokyo

CS-807 was orally administered to beagles for 1 day (at a dose of 800mg/kg/day), 28 days (100, 200 or 400mg/kg/day) and 6 months (25, 100 or 400mg/kg/day). There were no treatment-related changes in physical signs, body weight, food and water intake, urinalysis, ophthalmoscopic examination, serum chemistry, hematological parameters, fecal occult blood test, liver and renal function tests, gross or histopathological findings. Dosage levels of 800mg/kg/day and 400mg/kg/day were the maximum doses which could be administered singly and serially. From our results, we estimate that the maximum no-effect doses of CS-807 in beagles are 800mg/kg/day for 1 day, and 400mg/kg/day for 28 days or 6 months.