

合成抗菌剤 T-3262 のイヌ 6 カ月間経口投与慢性毒性試験

中川重仁・上原 京・永井章夫
長沢峰子・吉田一晴・米田豊昭
富山化学工業株式会社総合研究所*

T-3262 のビーグル犬 6 カ月間経口投与慢性毒性試験を 400 mg/kg, 100 mg/kg, 25 mg/kg 投与群を設定して行い以下の結果を得た。

1) 症状観察では、糞中への検体の排泄が 400 mg/kg 投与群の全例に投与期間を通じてみられた。同様の現象が 100 mg/kg 投与群の少数例にも散発的に認められたが、25 mg/kg 投与群では認められなかった。軽度の体重減少が 400 mg/kg 投与群 2/12 例に認められた。摂餌量、心電図、眼科的検査結果には、異常は認められなかった。

2) 尿検査では、検体析出によると思われる尿中結晶の出現が 400 mg/kg 投与群 3/12 例, 100 mg/kg 投与群 4/8 例, 25 mg/kg 投与群 2/8 例の尿沈渣中に認められた。

3) 血液学的検査結果には、検体投与に起因すると思われる変化はなかった。

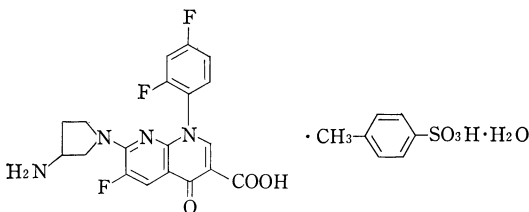
4) 血液化学検査結果では、投与 2 カ月以降総蛋白の軽度減少と A/G 比の軽度増加傾向がみられたが用量相関は明瞭ではなかった。体重減少を示した 2 例のうち 1 例に総蛋白、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質の減少が認められた。

5) 剖検時の肉眼的観察、組織学および電顕の検査結果では、検体投与に起因すると思われる異常は認められなかった。

6) 本試験における最大無影響量は 100 mg/kg であった。

Key words : 合成抗菌剤, T-3262, イヌ, 慢性毒性試験

富山化学工業(株)で新しく開発された T-3262 は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有するピリドンカルボン酸系の合成経口抗菌剤である。今回、T-3262 の毒性試験の一環として、ビーグル犬 6 カ月間経口投与慢性毒性試験を行ったので結果を報告する。本試験の投与は、1986 年 3 月 12 日から 1986 年 9 月 9 日まで行い、9 月 10 日から 10 月 15 日までを回復期間とした。



(±)-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluoro-1-(2, 4-difluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid *p*-toluenesulfonate hydrate

Fig. 1. Chemical structure and name of T-3262.

I. 実験材料および方法

1. 被験検体

T-3262 は Fig. 1 に示す化学構造と化学名を有し、ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水、アセトン、クロロホルム、酢酸エチル、エーテルまたは *n*-ヘキサンにはほとんど溶けない白色～淡黄色の結晶または結晶性の粉末である。本試験には当社製造の Lot TCP4 を使用した。

2. 使用動物

6 カ月齢前後で日本クレア(株)から購入した日本 E. D. M. 産ビーグル犬 40 頭(雄 20 頭, 雌 20 頭)を約 8 カ月の予備飼育期間を置いて 14 カ月齢前後で試験に使用した。投与開始時の体重は、雄 8.8~14.6 kg, 雌 8.0~12.2 kg であった。イヌは室温 23±2°C, 湿度 40~60%, 人工照明 6:00~18:00 に設定された飼育室で金属製ケージ(795×655×695 mm)に個別に収容し、固型飼料(日本クレア, CD-5) 1 日 250 g と水道法に適合した水を自由に摂取させて飼育した。個体識別はケージラベルと耳介の入墨で行った。

3. 投与方法と投与量

Table 1. Experimental design for the 6 months' oral chronic toxicity study of T-3262 in beagles

Experimental group	Number of dogs (dog number)			
	6 months' study		recovery study	
	male	female	male	female
Control	4 (1, 2, 3, 4)	4 (7, 8, 9, 10)	2 (5, 6)	2 (11, 12)
T-3262 25 mg/kg	4 (13, 14, 15, 16)	4 (17, 18, 19, 20)		
T-3262 100 mg/kg	4 (21, 22, 23, 24)	4 (25, 26, 27, 28)		
T-3262 400 mg/kg	4 (29, 30, 31, 32)	4 (35, 36, 37, 38)	2 (33, 34)	2 (39, 40)

投与はカプセル（日本エランコ製セラチンカプセル No.000）による経口投与とし、1日1回（午前中）、6カ月間（182日間）連続の強制経口投与を行った。投与量は T-3262 のビーグル犬 28日間経口投与亜急性毒性試験の結果を参考に、最高投与量を連続投与可能な最大量である 400 mg/kg（体重 10 kg のイヌでカプセル 6個）とし、以下 100 mg/kg、25 mg/kg 投与群および対照群を設定した。対照群には最高投与群と同数の空カプセルを投与した。イヌは Table 1 に示すように配分した。

4. 検査

試験期間中、以下の項目について検査を行った。

1) 症状観察

毎日全例の症状を観察し、呼吸数、脈拍数、体温の測定を週1回行った。

2) 体重

体重を週1回、全例について測定した。

3) 摂餌量

摂餌量を週1回、全例について測定した。

4) 尿検査（投与前、投与2カ月毎、回復試験終了時）

採尿受皿で採尿した17時間蓄尿で、尿量、pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ビリルビン、ウロビリノーゲン（以上 マルチスティックス[®] マイルス三共）、N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG と略、MCP-NAG法、NAG テストシオノギ)、比重の測定、尿沈渣の観察を全例について実施した。

5) 血液学的検査（投与前、投与2カ月毎、回復試験終了時）

前肢浅在静脈から採血し、全例、以下の項目について検査を実施した。

[EDTA-2K 処理]

赤血球数 (Coulter counter, Model ZBI)

白血球数 (Coulter counter, Model ZBI)

ヘマトクリット値 (毛細管遠心法)

ヘモグロビン濃度 (Cyanmethemoglobin 法)

網赤血球数 (New methylene blue による超生体染色)

血小板数 (希釈遠心法, PL-100 東亜医用電子)

白血球百分率 (May-Giemsa 染色)

[クエン酸ソーダ処理]

プロトロンビン時間 (PT: Quick 一段法)

活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT: プラテリンプラスアクティベーター三共)

6) 血液化学検査（投与前、投与2カ月毎、回復試験終了時）

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

GOT (Karmen 法, オートセラ[®] GOT, 第一化学)

GPT (Karmen 法, オートセラ[®] GPT, 第一化学)

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

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

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

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

総コレステロール (CEH-COD-POD 系酵素法, オートセラ[®] CHO-2, 第一化学)

トリグリセライド (GK-GPO-POD 系酵素法, オートセラ[®] TG, 第一化学)

リン脂質 (PLD-COD-POD 系酵素法, オートセラ[®] PL-2, 第一化学)

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

クレアチニン (Jaffé 法, オートセラ[®] CRE, 第一化学)

血糖 (Glucose oxidase 法, オートセラ[®] GLU,

第一化学)

総蛋白 (Biuret 法, オートセラ[®] TP, 第一化学)

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

P (Fiske-Subarrow 法, オートセラ[®] IP, 第一化学)

以上, 日立 705 形自動分析装置で測定。

Na (日立 205 D 形炎光光度計)

K (日立 205 D 形炎光光度計)

蛋白分画と A/G 比 (セルロースアセテート膜電気泳動)

なお, T-3262 のイヌ亜急性毒性試験¹⁾では投与群に軽度~中等度の GPT 上昇が認められたので, 本試験ではトランスアミナーゼ (GOT, GPT) 測定のみ半月毎に実施した。

7) BSP 試験 (投与前, 投与 2 カ月毎, 回復試験終了時)

スルホプロモフタレインナトリウム注射液 (BSP: 第一製薬) 10 mg/kg を左前肢浅在静脈に注射し, 30 分後に反対側肢静脈から採血して血中の BSP 残存量を全例について測定した。

8) PSP 試験 (投与前, 投与 2 カ月毎, 回復試験終了時)

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

9) 心電図 (投与 3 カ月毎, 回復試験終了時)

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

10) 眼科的検査 (投与前, 投与 3 カ月毎, 回復試験終了時)

全例に散瞳剤ミドリン P[®] (参天製薬) を点眼した後,

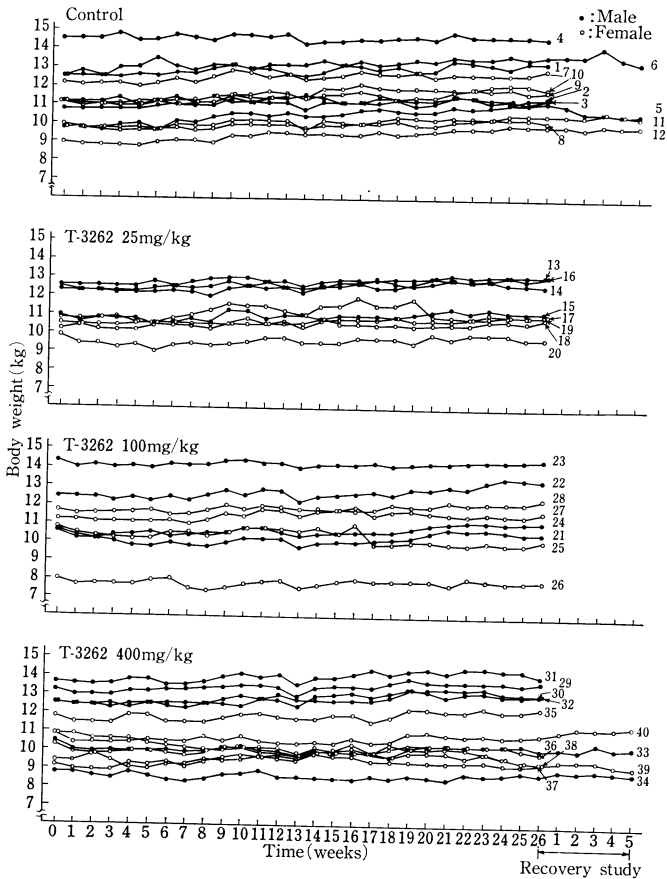


Fig. 2. Body weight changes in beagles administered T-3262 orally for 6 months.

結膜、角膜、瞬膜、水晶体を肉眼的に観察し、直像鏡を用いて網膜の状態、血管走行、血管径、出血の有無などを観察した。さらに、眼底カメラ（コーワ RC-2）により乳頭部を中心とする眼底撮影を行った。

11) 血中濃度（初回投与時、投与3カ月後、最終回投与時）

400 mg/kg, 100 mg/kg, 25 mg/kg の各投与群雌4例については、投与前（投与3カ月後と最終回投与時のみ）、投与1, 2, 4, 6, 8, 10, 24時間後に採血し、T-3262 base (*p*-トルエンスルホン酸1水和物のはずれたもの)の血清中濃度を bioassay 法により測定した。

12) 剖検と組織学的検査

投与終了時および回復試験終了時にペントバルビタール麻酔下で眼圧 (SCHIÖTZ 眼圧計) を測定した後、腋窩切断により放血致死させ剖検を行った。肉眼的観察の後、脳、下垂体、顎下腺、舌下腺、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、心、肺、肝、腎、脾、膵、副腎、精巣、前立腺、精巣上体、卵巣、子宮を摘出し重量を測定した。上記諸臓器に加えて、眼球、脊髄、舌、気管、食道、胃、小腸、大腸、腸間膜リンパ節、下顎部リンパ節、大腿骨、胸骨（骨髄を含む）、大腿部骨格筋、陰、乳線（雌のみ）、膀胱、大動脈、皮膚、関節（大腿骨遠位端）および肉眼的異常部位を10%ホルマリン固定（眼球のみ5%グルタルアルデヒド・10%リン酸緩衝ホルマリン固定）し、パラフィン包埋、H.E.染色を施して組織学的検査を行った。また、400 mg/kg, 25 mg/kg 投与群および対照群の一部のイヌの肝と腎については、2%オスミウム酸固定（0.1 M *s*-collidine 緩衝液 pH 7.3）、Quetol 812 包埋、酢酸ウラニル・クエン酸鉛二重染色を行い、電子顕微鏡的観察を行った。

II. 実験結果

1. 症状観察

T-3262 各投与群とも死亡例は認められなかった。糞中への検体の排泄が400 mg/kg 投与群の全例に全期間

を通じてみられ、100 mg/kg 投与群少数例にも散発的に認められたが、25 mg/kg 投与群では認められなかった。また、検体の少量の嘔吐が投与初期（約2週間）に各投与群少数例に散発的に観察されたが用量相関は明らかではなかった。2週以降も各投与群に検体の嘔吐はみられたが、嘔吐の頻度は投与初期に比べ減少傾向にあった。その他、流涎がT-3262 投与群の少数例に認められたが用量相関はなかった。

呼吸数、脈拍数、体温には全例異常は認められなかった。

2. 体重変化

結果を Fig. 2 に示す。400 mg/kg 投与群雌2例 (Nos. 36, 39) に軽度の体重減少が見られた。1例 (No. 36) は、投与開始後、次第に減少し始め、投与終了時には投与開始時より1.2 kg 減少していた。他の1例 (No. 39) は、投与23週頃まで投与開始時の体重を維持していたが、それ以降回復試験終了時まで減少を示した。100 mg/kg 投与群、25 mg/kg 投与群の体重変化には著変を認めなかった。

3. 摂餌量

対照群を含む各群の1~2例に散発的な摂餌量減少がみられたが、検体投与とは無関係な変化であった。体重減少を示した2例 (Nos. 36, 39) の摂餌量は正常であった。

4. 尿検査

結果を Table 2~4 に示す。対照群を含む各群の雌1~3例に発情出血の混入によると思われる痕跡~中等度の潜血がみられた。また、尿沈渣では、試験期間中に行った3回の検査で400 mg/kg 投与群3/12例 (Nos. 29♂, 30♂, 39♀), 100 mg/kg 投与群4/8例 (Nos. 22♂, 23♂, 25♀, 27♀), 25 mg/kg 投与群2/8例 (Nos. 14♂, 20♀) に直径約30~40 μm の検体析出によると思われるいが栗状の結晶が認められた (Fig. 3)。回復試験では、このような結晶は認められなかった。

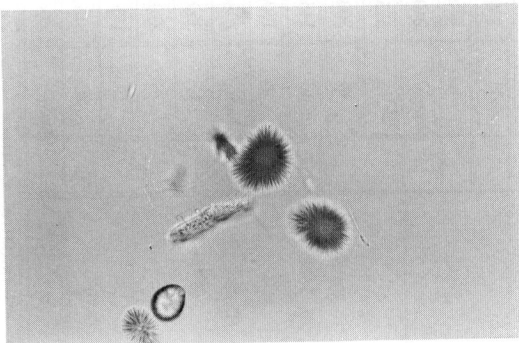


Fig. 3. A spherical crystal with numerous radial spikes (30~40 μm in diameter) is visible in the urinary sediments of a beagle (No. 29 male) administered T-3262 orally at 400 mg/kg/day for 2 months. (×440)

Table 2-1. Urinary volume, pH, protein and glucose of beagles administered T-3262 orally for 6 months

Experimental group	Sex	Dog No.	Volume (ml/17h)												pH						Protein						Glucose					
			month examined				recovery	month examined				recovery	month examined				recovery	month examined				recovery	month examined				recovery					
			0	2	4	6		0	2	4	6		0	2	4	6		0	2	4	6		0	2	4	6						
Control	♂	1	210	165	140	220		7	7	7	7		-	±	±	-		-	-	-	-		-	-	-	-						
		2	240	150	160	150		7	7	7	6		-	±	±	±		-	-	-	-		-	-	-	-						
		3	140	175	115	185		7	7	7	7		±	±	±	±		-	-	-	-		-	-	-	-						
		4	135	100	95	95		7	7	7	6		±	±	±	±		-	-	-	-		-	-	-	-						
		5	265	115	170	115	110	7	7	7	6	6	-	±	±	±		-	-	-	-		-	-	-	-						
		6	255	150	200	290	330	7	7	7	7	7	-	-	±	-		-	-	-	-		-	-	-	-						
	Mean	208	143	147	176	220	7	7	7	7	7																					
	♀	7	190	185	180	270		7	7	7	7		-	±	±	-		-	-	-	-		-	-	-	-						
		8	360	270	250	305		7	7	7	6		-	-	-	-		-	-	-	-		-	-	-	-						
		9	270	330	265	290		7	7	7	7		-	-	-	-		-	-	-	-		-	-	-	-						
		10	135	235	195	140		7	7	7	7		-	-	±	±		-	-	-	-		-	-	-	-						
		11	210	240	270	220	140	7	7	7	6	7		-	-	±	-		-	-	-	-		-	-	-	-					
12		275	180	150	145	150	7	7	7	6	7		±	±	±	±		-	-	-	-		-	-	-	-						
Mean	240	240	218	228	145	7	7	7	7	7																						
T-3262 25 mg/kg	♂	13	575	240	145	235		7	7	7	6		-	-	±	-		-	-	-	-		-	-	-	-						
		14	200	150	160	160		7	7	7	7		±	±	±	±		-	-	-	-		-	-	-	-						
		15	145	185	150	140		7	7	7	7		±	-	±	-		-	-	-	-		-	-	-	-						
		16	150	110	140	135		7	7	7	7		±	±	±	±		-	-	-	-		-	-	-	-						
		Mean	268	171	149	180		7	7	7	7																					
		17	350	340	215	145		7	7	7	6		-	-	±	-		-	-	-	-		-	-	-	-						
	♀	18	270	150	285	255		7	7	7	6		-	±	-	-		-	-	-	-		-	-	-	-						
		19	175	160	185	225		7	8	7	7		-	±	±	±		-	-	-	-		-	-	-	-						
		20	315	245	155	265		7	7	7	7		-	-	±	-		-	-	-	-		-	-	-	-						
		Mean	278	224	210	223		7	7	7	7																					

- : negative, ± : trace

Table 2. 2. Urinary volume, pH, protein and glucose of beagles administered T-3262 orally for 6 months

Experimental group	Sex	Dog No.	Volume (ml/17h)				pH				Protein				Glucose					
			month examined				recovery	month examined				recovery	month examined				recovery			
			0	2	4	6		0	2	4	6		0	2	4	6				
T-3262 100 mg/kg	♂	21	205	140	180	110		7	7	7	7		-	±	±	-	-	-	-	
		22	165	170	160	150		7	7	7	7		-	±	±	-	-	-	-	
		23	125	255	120	105		7	7	8	7		±	-	+	-	-	-	-	
		24	300	165	155	160		7	6	6	6		-	±	±	-	-	-	-	
	Mean	199	183	154	131		7	7	7	7										
	♀	25	165	185	50	165		7	7	6	7		±	-	±	-	-	-	-	
		26	60	45	90	80		6	7	6	7		±	-	±	-	-	-	-	
		27	295	300	450	375		7	7	7	7		-	-	-	-	-	-	-	
		28	255	230	250	125		7	7	7	7		-	-	-	-	-	-	-	
	Mean	194	190	210	186		7	7	7	7										
	T-3262 400 mg/kg	♂	29	150	155	125	125		7	7	7	7		±	-	±	-	-	-	-
			30	460	555	225	400		7	7	7	7		-	-	-	-	-	-	-
31			130	80	85	65		7	7	7	8		±	±	±	-	-	-	-	
32			160	65	75	125		6	8	8	7		±	±	-	-	-	-	-	
33		140	115	95	120	165		7	7	6	7	7	±	±	-	-	-	-	-	
34		245	355	190	140	140		7	7	7	6	7	-	-	±	±	-	-	-	
Mean		214	221	133	163	153		7	7	7	7									
♀		35	105	215	190	180		8	7	7	7		±	-	-	-	-	-	-	
		36	140	115	145	125		7	6	7	7		-	±	±	-	-	-	-	
		37	130	155	100	185		6	7	6	7		-	-	-	-	-	-	-	
		38	240	150	280	240		7	7	6	7		-	-	-	-	-	-	-	
39		140	130	150	90	100		7	7	7	7	7	-	±	±	-	-	-	-	
40	190	165	70	140	100		7	7	7	6	7	±	-	±	-	-	-	-		
Mean	158	155	156	160	100		7	7	7	7										

- : negative, ± : trace

Table 4-1. Urinary NAG, specific gravity and sediment of beagles administered T-3262 orally for 6 months

Experimental group	Sex	Dog No.	NAG (mU)				Specific gravity				Sediment			
			month examined				month examined				month examined			
			0	2	4	6	0	2	4	6	0	2	4	6
Control	♂	1	1785	710	1610	836	1.042	1.050	1.046	1.034	—	—	—	—
		2	912	315	1120	540	1.032	1.050	1.046	1.048	—	—	—	—
		3	1232	1068	472	1110	1.054	1.048	1.066	1.048	—	—	—	—
		4	405	390	295	333	1.056	1.066	1.066	1.068	—	—	—	—
		5	954	334	561	1564	1.026	1.054	1.042	1.048	1.052	—	—	—
		6	1403	765	440	1044	1.040	1.050	1.038	1.030	1.024	—	—	—
	Mean	1115	597	750	905	1.042	1.053	1.051	1.046	1.038	—	—	—	
	♀	7	323	241	342	486	1.040	1.042	1.042	1.030	—	—	—	—
		8	576	810	425	427	1.026	1.036	1.032	1.026	—	—	—	—
		9	540	561	583	435	1.030	1.032	1.036	1.034	—	—	—	—
		10	189	447	468	378	1.050	1.040	1.046	1.048	—	—	—	—
		11	378	312	540	484	1.042	1.036	1.034	1.038	1.050	—	—	—
12		825	378	450	392	1.048	1.046	1.050	1.060	1.048	—	—	—	
Mean	472	458	468	434	1.039	1.039	1.040	1.039	1.049	—	—	—		
T-3262 25 mg/kg	♂	13	1840	1248	972	2138	1.016	1.034	1.046	1.028	—	—	—	—
		14	620	615	720	704	1.042	1.050	1.046	1.052	—	crystal*	—	—
		15	667	740	570	1064	1.046	1.044	1.056	1.048	—	—	—	—
		16	240	407	280	581	1.042	1.058	1.048	1.048	—	—	—	—
		Mean	842	753	636	1122	1.037	1.047	1.049	1.044	—	—	—	—
		17	420	374	366	479	1.026	1.030	1.042	1.050	—	—	—	—
	♀	18	486	195	656	561	1.032	1.046	1.034	1.032	—	—	—	—
		19	245	416	333	360	1.040	1.050	1.042	1.036	—	—	—	—
		20	441	270	295	451	1.032	1.038	1.050	1.024	—	—	crystal*	—
		Mean	398	314	413	463	1.033	1.041	1.042	1.036	—	—	—	—

* : These crystals seem to be the test materials.

Table 5-1. Red blood cells, white blood cells, hematoctrit and hemoglobin in beagles administered T-3262 orally for 6 months

Experimental group	Sex	Dog No.	RBC ($\times 10^9/\text{mm}^3$)						WBC ($\times 10^9/\text{mm}^3$)						Hematocrit (%)						Hemoglobin (g/dl)					
			month examined			recovery	month examined			recovery	month examined			recovery	month examined			recovery	month examined			recovery				
			0	2	4		6	0	2		4	6	0		2	4	6		0	2	4		6			
Control	♂	1	811	813	758	715		85	72	71	72		53	54	52	49		19.6	18.9	18.7	16.8					
		2	710	681	677	633		107	96	108	89		50	47	48	44		17.1	17.1	16.2	15.0					
		3	784	687	698	688		83	99	67	91		46	43	45	42		16.5	15.2	15.5	14.5					
		4	733	691	689	650		82	74	95	105		48	48	47	45		17.9	17.8	16.7	15.5					
		5	671	645	639	699	665	89	78	75	103	80	45	44	44	47	44		16.3	16.0	14.9	15.5				
		6	669	642	647	664	671	106	96	111	115	112	47	45	46	45	47		16.9	16.1	16.5	16.9				
		Mean	730	693	685	675	668	92	86	88	96	96	48	47	47	45	46		17.4	16.9	16.4	15.7				
	♀	7	738	711	749	742		99	143	83	103		47	50	51	49		17.5	17.4	17.1	16.9					
		8	651	645	639	657		125	96	96	122		43	42	44	44		16.6	15.3	15.0	15.0					
		9	728	639	787	755		143	85	108	82		49	40	48	43		17.8	15.0	17.0	17.2					
		10	685	753	639	600		92	79	75	79		48	49	41	48		17.5	17.8	14.6	14.9					
		11	588	715	602	542	600	94	98	115	91	106	42	45	42	38	42		14.5	16.8	15.1	12.4				
12		617	695	691	626	679	103	99	109	117	95	44	41	48	41	46		15.8	15.2	16.5	14.8					
	Mean	668	693	685	654	640	109	100	98	99	101	46	45	46	44	44		16.6	16.3	15.9	15.2					
T-3262 25 mg/kg	♂	13	618	651	648	645		107	85	90	108		43	45	46	44		15.4	16.0	16.0	15.5					
		14	698	650	673	705		94	88	85	74		48	47	48	47		17.5	17.0	16.5	17.6					
		15	666	648	652	667		110	86	88	105		44	44	45	44		16.3	15.4	15.0	16.0					
		16	703	724	790	779		137	112	107	115		46	48	51	52		16.9	17.6	18.1	18.6					
		Mean	671	668	691	699		112	93	93	101		45	46	48	47		16.5	16.5	16.4	16.9					
		17	742	695	673	647		127	103	86	94		46	48	45	44		17.3	17.1	15.9	15.4					
	♀	18	671	628	673	705		191	108	105	113		45	43	44	46		16.2	15.3	15.4	16.7					
		19	728	707	638	683		92	86	79	77		49	48	46	47		18.4	18.1	15.6	17.0					
		20	688	657	661	676		86	63	66	70		45	44	44	42		16.3	16.2	15.0	15.6					
		Mean	707	672	661	678		124	90	84	89		46	46	45	45		17.1	16.7	15.5	16.2					

Table 5-2. Red blood cells, white blood cells, hematocrit and hemoglobin in beagles administered T 3262 orally for 6 months

Experimental group	Sex	Dog No.	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)						WBC ($\times 10^2/\text{mm}^3$)						Hematocrit (%)						Hemoglobin (g/dl)						
			month examined			recovery			month examined			recovery			month examined			recovery			month examined			recovery			
			0	2	4	6	0	2	4	6	0	2	4	6	0	2	4	6	0	2	4	6	0	2	4	6	
T-3262 100 mg/kg	♂	21	702	680	667	574					107	72	66	76					45	44	45	38	15.7	16.1	16.0	13.5	
		22	671	666	691	696					85	78	89	97					46	47	49	49	16.9	17.3	16.9	17.5	
		23	647	612	566	642					111	109	96	113					40	41	42	42	15.2	14.9	14.0	14.9	
		24	588	644	612	639					85	82	88	80					44	42	41	43	14.2	15.6	14.1	15.1	
	Mean	652	651	634	638					97	85	85	92					44	44	44	43	15.5	16.0	15.3	15.3		
	♀	25	699	680	664	708					138	99	75	137					46	47	48	47	16.8	17.0	16.9	16.5	
		26	739	640	742	635					98	77	81	117					50	45	53	43	18.5	16.8	18.5	15.9	
		27	685	574	640	660					156	96	94	107					47	40	46	46	16.5	14.5	15.9	16.5	
		28	604	664	657	618					88	69	78	79					43	47	47	44	15.5	18.0	16.4	15.5	
	Mean	682	640	676	655					120	85	82	110					47	45	49	45	16.8	16.6	16.9	16.1		
	T-3262 400 mg/kg	♂	29	631	621	609	642					116	94	99	89					43	44	42	47	16.0	15.9	14.8	15.6
			30	617	600	609	627					89	86	105	90					38	41	41	42	13.8	14.8	13.9	14.0
31			689	657	694	640					85	78	83	80					48	48	50	48	17.5	17.0	17.5	16.0	
32			615	716	680	685					103	88	99	90					43	50	48	46	15.4	17.6	16.8	17.2	
33		654	679	659	722	671	630	671	630	115	91	86	84	123	78	45	49	46	48	44	16.6	18.1	16.1	17.0	16.8		
34		540	619	596	671	630	619	630	619	119	85	99	107	78	40	41	40	42	39	14.5	14.2	13.5	14.8	14.3			
Mean		624	649	641	665	651	665	651	665	105	87	95	90	101	43	46	45	46	42	15.6	16.3	15.4	15.8	15.6			
♀		35	695	622	687	696					93	91	71	83					44	43	45	46	14.7	15.2	15.2	16.5	
		36	608	582	572	631					80	63	62	61					42	40	42	45	13.8	14.5	14.2	16.1	
		37	727	755	681	657					165	132	96	83					53	51	48	45	17.4	19.1	16.6	16.2	
		38	696	620	607	702					92	71	75	69					48	43	43	47	16.0	15.2	15.0	17.2	
39		619	602	593	541	535	541	535	541	86	74	79	85	67	42	44	42	37	36	13.5	15.0	14.5	12.8	12.8			
40	692	676	700	531	676	700	531	676	111	77	124	95	88	45	50	48	38	47	15.1	18.2	17.1	13.0	17.4				
Mean	673	643	640	626	606	626	606	626	105	85	85	79	78	46	45	45	43	42	15.1	16.2	15.4	15.3	15.1				

Table 6-1. Reticulocytes, platelets, prothrombin time and active partial thromboplastin time in beagles administered T-3262 orally for 6 months

Experimental group	Sex	Dog No.	Reticulocyte (%)						Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)						P T (sec.)						A P T T (sec.)					
			month examined			recov-ery	month examined			recov-ery	month examined			recov-ery	month examined			recov-ery	month examined			recov-ery				
			0	2	4		6	0	2		4	6	0		2	4	6		0	2	4		6			
Control	♂	1	8	11	5	4		318	255	291	311		7.4	7.1	7.6	7.6		16.6	14.3	15.5	12.8					
		2	10	4	7	2		323	253	302	233		7.3	6.8	6.6	6.6		15.6	13.6	15.1	13.8					
		3	11	5	8	3		349	349	345	385		6.9	6.6	6.3	5.8		15.3	13.3	14.1	13.8					
		4	5	2	3	0		281	245	250	246		7.4	7.3	6.8	6.1		15.8	16.8	17.3	14.6					
		5	7	4	5	8	6	238	250	202	229	267	238	6.4	5.8	6.1	5.6	6.1	15.9	17.1	15.8	15.6	14.9			
		6	3	3	3	0	2	276	310	282	275	293	276	6.9	6.3	7.1	6.6	6.1	16.6	16.4	16.3	14.8	14.6			
		Mean	7	5	5	3	4	305	264	282	289	257	7.1	6.7	6.8	6.4	6.1	16.0	15.3	15.7	14.2	14.8				
		♀	7	9	9	7	11		296	274	289	313		6.2	5.8	6.3	5.8		15.3	14.6	16.3	13.1				
	8		2	8	2	2		337	285	304	324		5.8	6.3	5.6	6.6		15.9	14.3	16.8	16.6					
	9		6	2	1	2		259	179	223	196		6.1	6.1	6.6	6.6		16.6	14.8	15.1	14.3					
	10		3	2	0	0		233	172	225	204		6.8	7.3	6.8	6.8		15.1	15.3	14.1	13.8					
			11	14	3	4	5	281	292	279	291	317	281	6.4	6.0	6.1	6.6	6.1	11.8	14.1	15.8	13.8	12.4			
			12	10	7	3	4	276	289	247	286	279	276	6.9	6.3	7.1	6.6	6.3	15.8	14.6	14.6	12.8	13.6			
			Mean	7	5	3	4	284	239	270	272	279	279	6.4	6.3	6.4	6.5	6.2	15.1	14.6	15.5	14.1	13.0			
	T-3262 25 mg/kg	♂	13	5	4	7	1		197	221	235	223		6.4	6.1	6.6	5.8		15.3	14.1	13.8	13.8				
			14	5	3	2	0		264	210	222	226		7.3	5.6	7.6	5.8		13.9	13.2	13.9	13.3				
			15	2	5	3	4		321	283	289	306		6.4	6.3	6.8	5.8		16.6	14.6	14.6	12.8				
			16	5	1	3	6		341	217	291	288		6.4	6.1	6.3	6.1		17.8	15.9	14.3	14.3				
			Mean	4	3	4	3		281	233	259	261		6.6	6.0	6.8	5.9		15.9	14.5	14.2	13.6				
			17	6	1	3	0		243	232	252	264		6.4	6.1	6.8	6.6		18.1	17.9	17.8	14.8				
		♀	18	5	4	1	2		338	274	314	313		6.7	6.8	6.8	6.3		15.9	14.8	14.6	14.3				
19			3	4	4	0		282	198	279	237		6.1	5.6	7.1	5.8		14.1	15.3	14.1	14.1					
20			3	2	3	2		343	269	284	309		5.3	6.3	7.3	5.8		15.1	14.1	16.2	14.8					
Mean			4	3	3	1		302	243	282	281		6.1	6.2	7.0	6.1		15.8	15.5	15.7	14.5					

Table 6-2. Reticulocytes, platelets, prothrombin time and active partial thromboplastin time in beagles administered T-3262 orally for 6 months

Experimental group	Sex	Dog No.	Reticulocyte (%)						Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)						PT (sec.)						APT T (sec.)					
			month examined			recov-ery	month examined			recov-ery	month examined			recov-ery	month examined			recov-ery	month examined			recov-ery				
			0	2	4		6	0	2		4	6	0		2	4	6		0	2	4		6			
T-3262 100 mg/kg	♂	21	4	1	3	2		339	297	261	237		5.9	6.3	6.3	6.1		14.7	15.8	16.8	14.8					
		22	3	2	1	2		261	201	234	224		6.2	6.6	6.3	6.3		16.7	16.8	16.8	14.8					
		23	3	0	2	3		290	230	224	247		6.3	6.1	5.8	6.1		15.1	14.6	13.6	12.6					
		24	4	0	0	1		250	202	221	227		5.4	5.5	5.6	5.6		13.4	13.1	15.8	14.1					
		Mean	4	1	2	2		285	233	235	234		6.0	6.1	6.0	6.0		15.0	15.1	15.8	14.1					
		25	1	1	1	2		337	231	298	314		6.1	5.8	6.3	6.1		17.6	13.3	16.8	13.1					
	♀	26	0	2	2	1		337	252	264	315		6.6	6.3	6.6	6.8		14.0	13.8	15.2	15.8					
		27	2	1	2	3		340	258	315	268		6.8	5.8	6.3	5.8		18.1	15.6	15.3	12.8					
		28	2	2	1	2		233	188	194	201		6.4	5.8	6.1	5.3		13.8	14.8	16.1	13.1					
		Mean	1	2	2	2		312	232	268	275		6.5	5.9	6.3	6.0		15.9	14.4	15.9	13.7					
		29	3	2	0	2		247	229	223	224		6.3	6.1	6.3	6.8		17.9	14.1	16.6	15.6					
		30	6	2	0	2		299	269	247	267		5.6	5.6	5.8	6.8		18.9	16.6	16.8	15.3					
T-3262 400 mg/kg	♂	31	4	0	0	2		265	195	210	203		6.6	6.8	7.3	8.1		16.2	14.0	16.4	12.7					
		32	2	3	2	3		261	234	243	235		5.9	6.3	6.3	6.1		16.4	16.1	17.8	14.1					
		33	2	3	1	4	2	273	228	232	247	229	5.4	6.3	5.8	5.8	5.8	14.1	13.6	15.8	12.8	13.6				
		34	10	6	0	2	2	361	284	299	321	327	6.1	6.3	6.3	6.8	5.8	14.9	14.1	14.3	13.8	14.2				
		Mean	5	3	1	3	2	284	240	242	250	278	6.0	6.2	6.3	6.7	5.8	16.4	14.8	16.3	14.1	13.9				
		35	8	2	4	0		352	307	316	312		5.5	6.8	6.3	6.3		15.1	14.3	14.1	12.6					
	♀	36	2	2	2	3		240	211	222	241		5.9	6.8	6.2	6.8		14.1	13.1	12.8	12.8					
		37	5	4	4	3		260	203	247	218		6.3	6.8	6.3	7.3		15.6	14.8	15.6	14.0					
		38	9	3	5	2		289	242	254	266		6.2	6.1	6.3	6.8		15.3	13.8	14.3	12.8					
		39	9	3	2	4	3	311	270	279	419	418	6.1	6.3	6.6	6.8	6.8	17.1	13.8	14.1	13.3	15.1				
		40	3	0	2	2	4	367	329	312	369	349	6.4	5.8	6.8	6.6	6.6	15.4	15.6	15.3	14.3	13.9				
		Mean	6	2	3	2	4	303	260	272	304	384	6.1	6.4	6.4	6.8	6.7	15.4	14.2	14.4	13.3	14.5				

Table 8-1. Transaminase (GOT) in beagles administered T-3262 orally for 6 months

Experimental group	Sex	Dog No.	GOT (U/l)														recovery	
			month examined															
			0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	0.5	1	
Control	♂	1	28	27	28	25	23	24	24	26	23	26	28	25	26			
		2	21	18	23	19	18	21	24	20	19	19	20	19	25			
		3	20	20	24	21	20	22	19	20	19	17	21	20	18			
		4	19	22	23	21	19	21	18	19	22	20	16	19	18			
		5	29	16	21	17	14	23	15	18	15	13	14	15	20	22	18	
		6	23	20	30	23	22	22	21	20	23	24	22	19	26	24	25	
		Mean	23	21	25	21	19	22	20	21	20	20	20	22	23	22		
	♀	7	21	22	20	19	19	20	18	17	17	19	17	18	17			
		8	19	18	20	18	18	19	16	18	18	15	16	19	19			
		9	20	19	19	14	15	17	15	17	20	19	16	18	21			
		10	24	20	23	21	19	22	20	17	17	16	17	20	36			
		11	21	22	25	21	19	25	20	23	17	21	23	21	21	23	24	
12		30	30	30	25	23	29	28	25	26	28	24	27	25	25	30		
	Mean	23	22	23	20	19	22	20	20	19	20	19	21	23	24	27		
T-3262 25 mg/kg	♂	13	20	19	18	18	16	18	18	17	16	18	15	18	17			
		14	20	18	20	16	17	20	19	15	18	17	18	17	20			
		15	23	21	24	20	22	20	19	22	22	20	22	22	23			
		16	26	22	26	19	19	22	22	18	22	22	20	22	27			
		Mean	22	20	22	18	19	20	20	18	20	19	19	20	22			
	♀	17	23	26	24	23	24	30	24	22	25	21	24	30	22			
		18	22	24	25	16	16	19	19	20	17	19	18	15				
		19	19	24	25	18	19	21	19	19	18	23	19	21	20			
		20	21	22	35	19	19	19	22	18	18	18	17	17	21			
		Mean	21	24	27	19	20	22	21	20	20	20	20	22	20			
T-3262 100 mg/kg	♂	21	24	25	32	25	21	26	20	23	25	27	28	30	23			
		22	21	18	26	18	17	17	21	20	20	21	18	19	18			
		23	21	20	24	22	19	21	18	22	21	24	25	24	25			
		24	22	23	28	22	19	26	25	22	24	22	21	22	22			
		Mean	22	22	28	22	19	23	21	22	23	24	23	24	22			
	♀	25	26	21	29	24	17	18	18	17	24	27	19	21	18			
		26	20	20	26	21	19	22	33	24	21	26	27	22	18			
		27	24	22	21	18	18	21	28	24	25	22	19	21	23			
		28	16	17	19	19	23	17	20	15	15	16	14	15	15			
		Mean	22	20	24	21	19	20	25	20	21	23	20	20	19			
T-3262 400 mg/kg	♂	29	18	23	21	20	18	20	19	20	18	19	20	21	20			
		30	18	22	24	23	18	20	21	20	20	20	18	19	22			
		31	23	22	22	24	22	22	21	26	23	25	25	24	25			
		32	17	18	21	16	14	17	16	12	16	18	15	15	16			
		33	26	24	29	44	25	27	29	25	25	27	25	25	34	28	31	
		34	25	24	26	23	20	25	25	19	24	21	23	22	27	22	27	
		Mean	21	22	24	25	20	22	22	20	21	22	21	21	24	25	29	
	♀	35	16	17	18	18	16	20	19	23	19	21	18	19	16			
		36	24	23	28	22	21	23	24	21	23	22	27	23	24			
		37	15	17	19	18	14	18	13	12	10	12	14	17	14			
38		24	25	27	25	19	19	19	19	22	25	25	23	20				
39		21	23	25	22	23	25	26	27	26	26	23	25	25	29	25		
40		21	25	27	25	24	31	24	21	22	20	25	22	23	23	25		
	Mean	20	22	24	22	20	23	21	21	20	21	22	22	20	26	25		

Table 8-2. Transaminase (GPT) in beagles administered T-3262 orally for 6 months

Experimental group	Sex	Dog No.	GPT (U/l)														recovery	
			month examined															
			0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	0.5	1	
Control	♂	1	27	28	25	26	27	32	31	26	28	29	26	29	27			
		2	23	21	23	22	22	24	25	22	25	25	24	26	22			
		3	28	32	31	29	27	29	30	26	26	26	29	32	27			
		4	23	27	24	23	28	24	31	28	27	39	23	26	24			
		5	27	20	24	23	17	22	17	21	18	35	19	20	21	42	38	
		6	26	26	29	26	26	28	24	26	29	27	28	28	28	29	30	
		Mean	26	26	26	25	25	27	26	25	26	30	25	27	25	36	34	
	♀	7	20	24	22	19	20	20	22	22	25	24	20	25	21			
		8	19	17	17	16	19	20	19	18	18	16	17	21	20			
		9	19	19	20	19	18	18	23	31	31	27	27	27	22			
		10	26	29	30	28	27	29	29	23	23	26	25	28	39			
		11	17	20	20	20	21	21	20	22	15	17	18	20	21	21	21	
12		31	32	34	30	31	39	40	36	48	35	36	38	29	30	39		
	Mean	22	24	24	22	23	25	26	25	27	24	24	27	25	26	30		
T-3262 25 mg/kg	♂	13	20	26	26	23	24	28	39	23	25	27	26	28	28			
		14	24	26	29	35	31	33	33	28	27	30	39	37	34			
		15	19	25	19	18	19	22	28	21	19	19	25	23	23			
		16	15	16	14	15	17	20	24	18	18	16	17	21	24			
		Mean	20	23	22	23	23	26	31	23	22	23	27	27	27			
	♀	17	22	31	27	24	26	29	28	20	26	25	24	31	29			
		18	19	18	20	16	18	18	21	23	21	19	19	21	19			
		19	16	21	21	18	18	17	18	18	19	24	24	23	19			
		20	26	25	24	25	26	28	33	24	25	24	29	29	28			
		Mean	21	24	23	21	22	23	25	21	23	23	24	26	24			
T-3262 100 mg/kg	♂	21	22	26	27	24	25	25	28	24	26	24	26	28	25			
		22	27	31	32	31	35	30	45	30	29	33	33	36	37			
		23	37	25	22	21	20	23	25	25	23	34	29	29	30			
		24	20	26	29	26	25	27	31	22	26	26	23	28	26			
		Mean	27	27	28	26	26	26	32	25	26	29	28	30	30			
	♀	25	26	27	24	22	26	25	25	19	25	31	28	26	22			
		26	20	16	16	19	23	26	29	25	27	26	25	28	21			
		27	17	19	15	15	18	19	23	23	24	22	22	23	19			
		28	22	23	22	31	35	27	26	24	24	24	26	25	24			
		Mean	21	21	19	22	26	24	26	23	25	26	25	26	22			
T-3262 400 mg/kg	♂	29	19	23	19	21	21	24	25	22	23	22	22	25	25			
		30	23	26	27	26	26	25	26	27	28	29	29	27	31			
		31	20	35	24	26	25	25	27	26	27	27	28	30	30			
		32	22	28	22	21	23	25	25	23	23	25	25	27	26			
		33	28	41	37	48	35	35	37	32	31	33	30	35	38	31	32	
		34	23	24	25	24	26	25	30	26	26	24	25	29	28	28	29	
		Mean	23	30	26	28	26	27	28	26	26	27	27	29	30	30	31	
	♀	35	20	26	23	22	27	28	30	30	24	27	23	25	22			
		36	24	29	30	31	29	32	30	31	36	31	32	37	37			
		37	19	28	29	24	23	24	25	25	23	24	25	28	24			
		38	21	33	26	24	23	22	30	27	26	36	33	33	28			
		39	23	33	28	34	27	25	26	24	22	24	21	23	32	23	20	
		40	17	30	25	24	24	24	26	25	23	21	20	22	26	27	29	
		Mean	21	30	27	27	26	26	28	27	26	27	26	28	28	25	25	

Table 9-1. Alkaline phosphatase (ALP), lactate dehydrogenase (LDH), cholinesterase and bilirubin in beagles administered T-3262 orally for 6 months

Experimental group	Sex	Dog No.	ALP (U/l)						LDH (U/l)						Cholinesterase (Δ pH)						Bilirubin (mg/dl)					
			month examined			recovery	month examined			recovery	month examined			recovery	month examined			recovery	month examined			recovery				
			0	2	4		6	0	2		4	6	0		2	4	6		0	2	4		6			
Control	♂	1	17.9	17.5	18.9	17.0		125	88	93	143		0.62	0.71	0.70	0.67		0.2	0.2	0.3	0.3					
		2	16.5	21.4	20.7	18.4		159	182	126	293		0.60	0.62	0.66	0.57		0.2	0.3	0.2	0.3					
		3	12.2	10.5	12.5	14.3		51	56	45	70		0.78	0.79	0.82	0.76		0.2	0.2	0.2	0.2					
		4	16.2	14.1	13.6	12.0		89	137	127	75		0.46	0.52	0.51	0.50		0.3	0.2	0.2	0.2					
		5	14.5	15.4	15.6	15.7	16.5	16.5	94	68	65	137	59	0.51	0.55	0.58	0.55	0.53	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2			
		6	12.1	12.1	12.8	10.3	11.5	11.5	110	134	94	241	97	0.46	0.48	0.50	0.49	0.45	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2			
			Mean	14.9	15.2	15.7	14.6	14.0	105	111	92	160	78	0.57	0.61	0.63	0.59	0.49	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2			
		♀	7	52.2	45.0	37.4	41.0		89	58	85	112		0.57	0.63	0.66	0.61		0.3	0.2	0.2	0.2				
	8		10.5	9.0	10.0	16.7		136	145	104	168		0.35	0.36	0.46	0.38		0.2	0.2	0.2	0.3					
	9		11.1	13.6	14.1	13.8		57	64	84	80		0.43	0.58	0.48	0.44		0.2	0.2	0.3	0.3					
	10		13.0	12.0	13.2	17.8		76	69	54	102		0.74	0.71	0.75	0.78		0.2	0.2	0.2	0.3					
	11		14.0	12.2	15.3	15.2	18.9	18.9	99	117	93	135	78	0.73	0.58	0.56	0.70	0.55	0.2	0.2	0.2	0.3	0.2			
12	19.9		19.4	21.9	26.9	27.3	27.3	72	69	67	83	55	0.74	0.78	0.86	0.73	0.75	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2				
		Mean	20.1	18.5	18.7	21.9	23.1	88	87	81	113	67	0.59	0.61	0.63	0.61	0.65	0.2	0.2	0.2	0.3	0.2				
T-3262 25 mg/kg	♂	13	12.9	16.8	16.9	17.8		52	56	72	101		0.53	0.63	0.66	0.58		0.2	0.2	0.2	0.2					
		14	18.6	15.0	15.8	13.3		75	96	59	152		0.68	0.71	0.73	0.73		0.2	0.2	0.2	0.3					
		15	12.9	12.5	12.6	10.8		123	136	83	180		0.56	0.60	0.60	0.55		0.2	0.2	0.2	0.2					
		16	12.1	15.1	15.5	14.4		136	114	83	201		0.49	0.66	0.67	0.66		0.2	0.2	0.2	0.3					
				Mean	14.1	14.9	15.2	14.1	97	101	74	159		0.57	0.65	0.67	0.63		0.2	0.2	0.2	0.3				
		17	12.7	9.4	9.5	9.5		131	121	75	104		0.65	0.67	0.74	0.76		0.2	0.2	0.2	0.2					
		♀	18	12.6	13.5	12.8	9.8		120	97	78	64		0.53	0.78	0.65	0.66		0.2	0.2	0.2	0.2				
	19		11.3	10.4	15.6	10.4		176	112	114	80		0.71	0.84	0.96	0.76		0.3	0.2	0.2	0.3					
	20		13.1	11.0	11.9	11.9		80	101	68	100		0.37	0.44	0.44	0.42		0.2	0.2	0.2	0.2					
				Mean	12.4	11.1	12.5	10.4	127	108	84	87		0.57	0.68	0.70	0.65		0.2	0.2	0.2	0.2				

Table 9 2. Alkaline phosphatase (ALP), lactate dehydrogenase (LDH), cholinesterase and bilirubin in beagles administered T-3262 orally for 6 months

Experimental group	Sex	Dog No.	ALP (U/l)						LDH (U/l)						Cholinesterase (Δ pH)						Bilirubin (mg/dl)					
			month examined			recovery	month examined			recovery	month examined			recovery	month examined			recovery	month examined			recovery				
			0	2	4		6	0	2		4	6	0		2	4	6		0	2	4		6			
T-3262 100mg/kg	♂	21	13.9	11.7	12.6	10.9		94	79	85	107		0.52	0.61	0.66	0.56		0.2	0.2	0.2	0.2					
		22	13.6	12.1	13.8	12.1		142	80	85	110		0.43	0.52	0.52	0.47		0.3	0.2	0.2	0.3					
		23	34.9	27.4	25.5	30.7		53	40	57	68		0.47	0.53	0.57	0.57		0.2	0.2	0.2	0.2					
		24	19.8	15.3	17.8	19.6		64	46	41	93		0.46	0.57	0.61	0.58		0.2	0.2	0.2	0.2					
		Mean	20.6	16.6	17.4	18.3		88	61	67	95		0.47	0.56	0.59	0.55		0.2	0.2	0.2	0.2					
		25	14.2	15.5	11.1	13.5		126	78	138	87		0.62	0.76	0.81	0.66		0.2	0.3	0.2	0.2					
	♀	26	7.7	6.1	8.0	6.0		80	107	96	147		0.73	0.86	0.87	0.78		0.2	0.2	0.2	0.2					
		27	13.0	13.9	13.3	10.9		78	74	100	95		0.56	0.78	0.68	0.66		0.2	0.2	0.2	0.3					
		28	15.2	11.9	13.4	10.5		70	73	74	70		0.57	0.61	0.61	0.63		0.3	0.3	0.2	0.3					
		Mean	12.5	11.9	11.5	10.2		89	83	102	100		0.62	0.75	0.74	0.68		0.2	0.3	0.2	0.3					
		29	13.8	12.4	12.3	11.4		57	92	95	147		0.48	0.54	0.52	0.51		0.2	0.2	0.2	0.3					
		30	10.2	10.9	10.2	8.4		55	91	89	140		0.57	0.66	0.71	0.65		0.2	0.2	0.2	0.2					
T-3262 400mg/kg	♂	31	17.5	14.1	14.0	11.7		122	97	107	95		0.56	0.60	0.65	0.58		0.3	0.3	0.2	0.2					
		32	16.8	16.7	16.5	14.0		156	95	145	143		0.50	0.50	0.50	0.49		0.3	0.2	0.2	0.2					
		33	12.0	12.2	12.6	11.6	12.5	104	99	95	107	84		0.67	0.78	0.79	0.76	0.76	0.3	0.3	0.2	0.3	0.2			
		34	12.5	13.0	15.9	15.1	13.6	65	63	74	79	52		0.53	0.70	0.72	0.68	0.67	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2			
		Mean	13.8	13.2	13.6	12.0	13.1	93	90	101	119	68		0.55	0.63	0.65	0.61	0.72	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2			
		35	9.5	12.1	10.0	9.7		75	100	122	85		0.63	0.74	0.74	0.75		0.2	0.2	0.2	0.3					
	♀	36	14.6	10.9	12.5	11.8		67	46	54	62		0.72	0.91	0.98	0.93		0.2	0.2	0.2	0.2					
		37	16.9	19.0	16.8	16.6		114	108	49	90		0.54	0.60	0.78	0.58		0.3	0.3	0.2	0.2					
		38	16.8	13.7	16.2	14.7		146	61	84	95		0.55	0.61	0.77	0.63		0.3	0.2	0.2	0.2					
		39	11.8	9.8	10.2	9.1	10.8	129	112	179	292	122		0.51	0.49	0.42	0.42	0.35	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2			
		40	13.3	11.2	9.9	12.5	11.3	71	134	127	201	63		0.82	0.99	0.93	1.00	1.39	0.3	0.2	0.3	0.2	0.2			
		Mean	13.8	12.8	12.6	12.4	11.1	100	94	103	138	93		0.63	0.72	0.77	0.72	0.87	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2			

Table 10. Total cholesterol, triglycerides and phospholipids in beagles administered T-3262 orally for 6 months

Experimental group	Sex	Dog No.	Total cholesterol (mg/dl)				recov- ery	Triglycerides (mg/dl)				recov- ery	Phospholipids (mg/dl)				recov- ery
			month examined					month examined					month examined				
			0	2	4	6		0	2	4	6		0	2	4	6	
Control	♂	1	121	126	126	108		27	29	17	28		252	281	263	248	
		2	183	216	208	175		32	44	42	31		352	413	388	337	
		3	133	132	131	134		18	22	25	20		280	294	278	290	
		4	137	144	150	141		40	48	54	33		279	307	303	296	
		5	171	211	201	186	175	42	70	52	50	39	332	406	387	374	347
		6	130	142	133	126	124	25	42	36	28	32	274	302	286	279	273
		Mean	146	162	158	145	150	31	43	38	32	36	295	334	318	304	310
	♀	7	201	191	172	175		74	81	85	73		387	400	360	368	
		8	105	117	112	139		38	37	51	28		225	255	253	289	
		9	166	296	184	193		30	52	62	44		327	511	348	369	
		10	177	203	310	215		28	37	51	32		317	369	508	376	
		11	143	140	154	157	136	24	32	41	31	26	281	291	301	320	282
12		85	94	103	106	106	13	20	25	26	23	177	212	226	238	232	
	Mean	146	174	173	164	121	35	43	53	39	25	286	340	333	327	257	
T-3262 25 mg/kg	♂	13	174	191	186	194		37	59	62	44		349	391	374	383	
		14	159	145	151	137		37	28	28	27		326	301	306	289	
		15	147	151	157	144		25	27	30	26		295	313	314	311	
		16	129	165	152	136		30	42	40	31		259	336	305	290	
		Mean	152	163	162	153		32	39	40	32		307	335	325	318	
	♀	17	132	114	120	117		28	46	62	21		278	255	282	267	
		18	135	188	130	148		24	47	25	27		275	364	266	301	
		19	118	133	153	113		48	36	42	24		272	280	325	252	
20		154	148	125	133		23	33	17	23		291	300	246	266		
	Mean	135	146	132	128		31	41	37	24		279	300	280	272		
T-3262 100 mg/kg	♂	21	121	125	118	112		24	19	25	21		249	262	253	242	
		22	147	152	169	156		27	26	33	29		299	312	331	319	
		23	165	152	152	160		34	43	55	27		315	316	303	322	
		24	191	197	194	189		30	33	39	27		358	373	367	358	
		Mean	156	157	158	154		29	30	38	26		305	316	314	310	
	♀	25	144	220	150	162		30	64	22	35		298	445	323	323	
		26	174	159	149	154		57	24	36	26		346	291	295	311	
		27	128	188	120	119		38	54	33	20		265	355	260	244	
28		276	194	213	241		55	45	48	62		480	377	379	443		
	Mean	181	190	158	169		45	47	35	36		347	367	314	330		
T-3262 400 mg/kg	♂	29	149	153	141	150		36	38	28	28		302	330	296	325	
		30	218	209	221	201		51	73	59	77		386	412	407	374	
		31	147	127	124	117		31	29	35	28		289	268	264	257	
		32	204	235	225	229		34	51	43	34		373	428	384	395	
		33	125	121	125	109	110	26	21	20	19	16	262	256	250	229	232
		34	127	147	151	141	131	28	55	39	39	31	260	320	326	296	282
		Mean	162	165	165	158	121	34	45	37	38	24	312	336	321	313	257
	♀	35	151	180	160	241		33	49	54	85		305	367	325	463	
		36	137	146	161	163		33	43	33	41		273	291	305	313	
		37	208	239	274	205		35	49	46	35		426	436	484	385	
		38	124	156	148	125		24	41	29	24		248	324	292	276	
		39	141	88	78	76	68	43	40	33	18	26	293	213	177	180	163
40		278	166	200	220	161	58	39	60	25	32	465	310	368	376	294	
	Mean	173	163	170	172	115	38	44	43	38	29	335	324	325	332	229	

Table 11-1. Urea nitrogen, creatinine, glucose and total protein in beagles administered T-3262 orally for 6 months

Experimental group	Sex	Dog No.	Urea nitrogen (mg/dl)						Creatinine (mg/dl)						Glucose (mg/dl)						Total protein (g/dl)					
			month examined			recov- ery	month examined			recov- ery	month examined			recov- ery	month examined			recov- ery	month examined			recov- ery				
			0	2	4		6	0	2		4	6	0		2	4	6		0	2	4		6			
Control	♂	1	15.0	17.5	19.1	16.1		1.0	0.9	0.9	0.9		90	88	109	90		5.9	6.1	5.7	5.7					
		2	15.8	16.6	16.9	14.8		0.9	0.9	0.8	0.8		96	93	87	90		6.2	6.4	6.3	6.2					
		3	16.1	17.9	18.6	18.1		0.8	0.7	0.7	0.8		104	102	100	96		5.5	5.3	5.3	5.6					
		4	14.6	19.7	16.1	15.2		0.9	1.0	0.9	0.9		91	89	83	90		6.0	6.0	5.9	5.8					
		5	12.0	17.6	15.8	14.7	11.8	0.7	0.7	0.6	0.7	0.7	83	89	72	82	84	6.0	6.1	6.3	6.5	6.6				
		6	12.3	13.1	14.2	12.4	14.6	0.9	0.9	0.8	0.8	0.9	95	89	93	92	89	5.8	5.7	5.8	5.8	5.8				
	Mean	14.3	17.1	16.8	15.2	13.2	0.9	0.9	0.8	0.8	0.8	93	92	91	90	87	5.9	5.9	5.9	5.9	6.2					
	♀	7	14.9	14.6	15.6	11.3		0.8	0.7	0.6	0.7		92	98	94	89		6.2	6.2	6.1	6.2					
		8	9.5	11.9	11.1	9.5		0.7	0.8	0.7	0.7		77	75	55	77		6.0	5.6	5.7	6.9					
		9	11.7	18.9	14.7	12.3		0.8	0.8	0.8	0.8		99	97	90	91		6.0	6.0	6.2	6.4					
		10	11.9	12.8	18.8	12.4		0.8	0.8	0.8	0.7		90	91	90	90		5.7	5.7	5.7	5.7					
		11	20.1	19.4	21.2	15.9	15.2	0.9	0.8	0.7	0.8	0.8	89	89	82	84	92	6.3	6.3	6.1	6.3	6.5				
12		23.1	23.6	23.5	17.8	22.3	0.7	0.8	0.8	0.8	0.9	94	98	90	91	91	5.2	5.2	5.7	5.4	5.8					
Mean	15.2	16.9	17.5	13.2	18.8	0.8	0.8	0.7	0.8	0.9	90	91	84	87	92	5.9	5.8	5.9	6.2	6.2						
T-3262 25 mg/kg	♂	13	8.9	12.2	13.2	10.3		0.7	0.8	0.8	0.7		97	89	97	87		5.9	5.9	5.8	6.0					
		14	14.0	17.8	14.5	13.3		0.8	0.8	0.8	0.7		101	96	96	85		5.7	5.2	5.2	5.4					
		15	13.9	16.2	16.5	13.6		0.9	0.9	0.9	0.8		99	95	96	87		5.9	5.5	5.5	5.4					
		16	14.7	23.4	22.6	14.6		1.0	1.0	0.9	0.9		88	86	87	76		6.7	6.4	6.4	6.4					
		Mean	12.9	17.4	16.7	13.0		0.9	0.9	0.9	0.8		96	92	94	84		6.1	5.8	5.7	5.8					
		17	16.8	19.8	18.2	11.4		0.7	0.8	0.7	0.7		85	82	77	86		6.0	5.3	5.3	5.1					
	♀	18	14.8	20.2	16.5	15.2		1.1	0.9	0.8	0.8		93	90	94	93		7.0	5.5	5.6	5.6					
		19	14.9	15.7	16.4	9.7		0.8	0.7	0.7	0.6		95	99	108	104		6.2	5.7	5.3	5.4					
		20	14.7	18.9	16.1	13.9		0.9	0.8	0.8	0.8		80	69	82	85		6.2	5.6	5.3	5.1					
		Mean	15.3	18.7	16.8	12.6		0.9	0.8	0.8	0.7		88	85	90	92		6.4	5.5	5.4	5.3					

Table 11-2. Urea nitrogen, creatinine, glucose and total protein in beagles administered T-3262 orally for 6 months

Experimental group	Sex	Dog No.	Urea nitrogen (mg/dl)						Creatinine (mg/dl)						Glucose (mg/dl)						Total protein (g/dl)					
			month examined			recovery	month examined			recovery	month examined			recovery	month examined			recovery	month examined			recovery				
			0	2	4		6	0	2		4	6	0		2	4	6		0	2	4		6			
T-3262 100 mg/kg	♂	21	18.7	24.2	20.4	15.8		0.9	0.9	0.9	0.9		98	93	92	95		6.2	5.6	5.6	5.1					
		22	12.1	15.0	15.9	12.4		0.9	0.9	0.9	0.9		95	93	87	91		5.6	5.3	5.5	5.3					
		23	16.1	16.2	19.9	16.3		0.9	0.8	0.8	0.8		91	93	88	89		6.1	5.3	5.2	5.6					
		24	14.4	19.3	17.9	17.9		0.8	0.8	0.8	0.8		93	92	80	86		5.8	5.5	5.3	5.1					
		Mean	15.3	18.7	18.5	15.6		0.9	0.9	0.9	0.9		94	93	87	90		5.9	5.4	5.4	5.3					
		25	11.7	22.6	14.6	11.5		0.8	0.7	0.9	0.7		102	99	94	97		6.4	5.9	5.4	5.3					
	♀	26	12.7	13.3	15.7	10.2		0.7	0.7	0.6	0.6		88	98	92	93		6.3	5.3	5.6	5.2					
		27	9.3	14.2	14.0	11.5		0.9	0.9	0.8	0.8		95	90	93	82		6.3	5.5	5.4	5.4					
		28	14.3	14.1	16.9	12.1		0.9	0.8	0.8	0.7		101	99	93	93		6.0	5.7	5.5	5.6					
		Mean	12.0	16.1	15.3	11.3		0.8	0.8	0.8	0.7		97	97	93	91		6.3	5.6	5.5	5.4					
		29	12.9	14.0	15.4	15.0		0.9	0.9	0.8	0.7		96	89	87	83		6.0	5.5	5.4	5.4					
		30	13.4	14.7	16.4	13.0		0.9	0.8	0.8	0.8		91	87	74	80		5.9	5.6	5.5	5.5					
T-3262 400 mg/kg	♂	31	16.4	20.4	18.7	18.5		1.0	0.9	0.9	0.9		96	88	82	85		6.5	5.5	5.6	5.2					
		32	12.7	15.8	14.1	13.9		0.9	1.0	0.9	0.9		84	89	75	85		6.0	5.6	5.4	5.3					
		33	13.9	15.2	16.5	13.0	17.7		0.9	0.9	0.8	0.9	0.9	96	102	90	98		6.6	5.6	5.6	5.5	5.6			
		34	18.6	24.9	23.3	18.4	21.5		0.8	0.8	0.7	0.7	0.7	94	89	81	87		6.1	5.6	5.5	5.3	5.2			
		Mean	14.7	17.5	17.4	15.3	19.6		0.9	0.9	0.8	0.8	0.8	93	91	82	86		6.2	5.6	5.5	5.4	5.4			
		35	14.9	15.0	16.5	12.7		0.9	0.8	0.8	0.8		91	101	96	96		6.3	5.5	5.5	5.7					
	♀	36	12.7	18.6	17.8	12.4		0.8	0.7	0.7	0.6		86	87	72	75		6.7	5.8	6.0	5.8					
		37	26.8	16.7	22.2	17.6		0.9	0.8	0.9	0.8		81	91	96	80		6.6	5.9	5.9	5.5					
		38	17.0	21.2	23.0	14.0		0.9	0.9	0.9	0.8		75	94	73	90		5.9	5.4	5.4	5.4					
		39	18.4	17.8	18.7	13.9	18.2		0.8	0.8	0.7	0.7	0.7	77	84	71	77		6.2	5.6	5.3	5.1	5.7			
		40	17.0	18.6	18.3	10.7	17.6		0.8	0.8	0.7	0.8	0.8	80	84	71	95		6.3	5.7	5.8	5.2	5.5			
		Mean	17.8	18.0	19.4	13.6	17.9		0.9	0.8	0.8	0.8	0.8	82	90	80	86		6.3	5.7	5.7	5.5	5.6			

Table 12-1. Calcium, phosphorus, sodium and potassium in beagles administered T-3262 orally for 6 months

Experimental group	Sex	Dog No.	Ca (mg/dl)						P (mg/dl)						Na (mEq/l)						K (mEq/dl)					
			month examined			recov-ery	month examined			recov-ery	month examined			recov-ery	month examined			recov-ery	month examined			recov-ery				
			0	2	4		6	0	2		4	6	0		2	4	6		0	2	4		6			
Control	♂	1	10.3	10.5	10.2	10.1		5.3	5.4	5.1	3.7		148.0	149.0	148.6	147.2		5.08	5.23	5.07	4.51					
		2	10.5	10.2	10.2	10.0		5.1	4.6	4.2	3.7		147.7	145.4	145.8	143.8		5.13	5.17	4.61	4.33					
		3	10.4	10.1	10.2	9.9		5.1	4.7	4.0	4.0		149.5	149.0	148.5	149.7		4.72	4.50	4.81	4.05					
		4	10.4	10.3	10.3	9.6		5.2	4.5	4.1	3.8		149.9	148.9	145.9	147.3		5.09	5.26	4.74	4.54					
		5	10.5	10.4	10.1	10.2	10.0	4.3	4.3	4.0	3.3	3.6	148.6	145.8	147.3	146.1	144.1	5.06	4.50	4.48	4.43					
		6	10.4	10.2	10.2	10.3	10.0	4.9	4.4	4.4	3.7	3.9	148.1	146.7	148.5	146.9	145.2	5.00	5.15	5.08	4.54					
	Mean	10.4	10.3	10.2	10.0	10.0	5.0	4.7	4.3	3.7	3.8	148.6	147.5	147.4	146.8	144.7	5.01	4.97	4.80	4.40						
	7	10.5	10.4	10.1	10.1		5.5	5.3	5.2	5.0		150.0	146.1	148.3	147.6		5.12	4.57	5.11	4.91						
	8	9.8	9.8	9.6	9.8		4.0	3.7	4.2	3.4		149.5	147.5	147.6	146.0		4.48	4.44	4.40	3.91						
	9	10.4	10.1	10.3	10.3		4.6	4.7	4.4	3.4		149.6	146.9	147.4	145.8		4.76	5.01	4.84	4.35						
	10	10.1	10.2	10.1	9.9		3.7	3.4	3.9	3.3		148.0	145.6	145.5	146.3		4.42	4.32	4.43	3.92						
	11	10.0	9.9	9.6	9.5	9.5	4.4	4.5	4.5	3.7	3.5	149.0	147.1	146.7	146.6	145.9	4.24	4.07	4.28	4.00						
12	10.0	9.8	10.2	9.8	9.9	4.6	4.5	4.9	3.8	3.8	149.5	147.1	148.9	148.7	147.2	4.61	4.73	4.40	4.42							
Mean	10.1	10.0	10.0	9.9	9.7	4.5	4.4	4.5	3.8	3.7	149.3	146.7	147.4	146.8	146.6	4.61	4.52	4.58	4.25							
T-3262 25mg/kg	♂	13	10.3	10.2	10.5	10.0		4.5	4.4	4.8	3.8		150.9	147.4	147.2	147.5		4.55	4.72	4.85	4.36					
		14	10.4	9.7	9.6	9.8		4.4	4.3	4.1	3.7		150.4	148.5	148.6	149.3		4.31	4.50	4.62	4.26					
		15	10.4	10.1	10.1	10.1		4.1	4.7	3.7	3.3		148.4	146.7	147.1	147.3		4.82	4.76	4.71	4.53					
		16	10.4	10.4	10.3	10.3		4.9	4.3	4.3	3.8		149.9	148.2	149.4	149.9		5.32	5.02	4.78	5.05					
		Mean	10.4	10.1	10.1	10.1		4.5	4.4	4.2	3.7		149.9	147.7	148.1	148.5		4.75	4.75	4.74	4.55					
		17	10.5	10.0	10.0	9.6		4.2	3.9	4.2	3.1		149.8	145.8	148.4	148.0		4.39	4.52	4.60	4.00					
	18	10.4	10.3	10.1	10.6		4.1	4.4	4.2	4.0		146.6	146.2	146.6	148.0		4.52	4.75	4.30	4.35						
	19	10.5	10.3	9.7	9.8		4.7	4.3	4.3	3.3		149.6	149.6	148.3	147.2		4.49	4.54	4.25	3.91						
	20	10.3	10.1	9.7	9.7		4.1	4.5	3.9	3.5		150.4	147.3	147.5	148.4		4.52	4.28	4.27	4.10						
	Mean	10.4	10.2	9.9	9.9		4.3	4.3	4.2	3.5		149.1	147.2	147.7	147.9		4.48	4.52	4.36	4.09						

Table 13-2. Protein fraction and A/G in beagles administered T-3262 orally for 6 months

Experimental group	0										2										4									
	Month		Alb (%)		Globulin (%)				A/G	Alb (%)		Globulin (%)				A/G	Alb (%)		Globulin (%)				A/G							
	Sex	Dog No.	α_1	α_2	β_1	β_2	γ		α_1	α_2	β_1	β_2	γ		α_1	α_2	β_1	β_2	γ		α_1	α_2	β_1	β_2	γ					
T-3262 100 mg/kg	♂	21	52.5	9.2	10.0	10.8	10.8	6.7	1.11	58.1	12.4	4.8	6.7	9.5	8.6	1.39	55.0	9.9	7.2	8.1	11.7	8.1	1.22							
		22	51.9	6.7	7.7	10.6	12.5	10.6	1.08	58.3	6.8	6.8	6.8	11.7	9.7	1.40	57.1	12.2	6.1	6.1	11.2	7.1	1.33							
		23	52.0	8.0	11.0	14.0	10.0	5.0	1.08	58.0	10.7	5.4	9.8	8.9	7.1	1.38	48.8	10.9	8.5	6.2	14.0	11.6	0.95							
		24	55.6	5.6	6.5	10.2	12.0	10.2	1.25	62.4	9.7	4.3	9.7	9.7	4.3	1.66	52.3	12.8	7.3	8.3	10.1	9.2	1.10							
	Mean		53.0	7.4	8.8	11.4	11.3	8.1	1.13	59.2	9.9	5.3	8.3	10.0	7.4	1.46	53.3	11.5	7.3	7.2	11.8	9.0	1.15							
	♀	25	54.1	9.2	8.2	9.2	13.3	6.1	1.18	58.8	10.8	4.9	10.8	8.8	5.9	1.43	58.1	10.5	6.7	9.5	8.6	6.7	1.39							
		26	57.7	7.2	8.2	8.2	10.3	8.2	1.37	52.5	11.5	6.6	8.2	9.8	11.5	1.10	58.9	10.5	6.3	6.3	9.5	8.4	1.44							
		27	50.9	9.5	7.8	9.5	12.9	9.5	1.04	60.8	11.3	5.2	8.2	7.2	7.2	1.55	56.4	10.6	5.3	7.4	9.6	10.6	1.29							
		28	52.5	7.1	10.1	12.1	11.1	7.1	1.11	61.2	8.7	4.9	8.7	8.7	7.8	1.57	59.0	11.4	6.7	8.6	9.5	4.8	1.44							
	Mean		53.8	8.3	8.6	9.8	11.9	7.7	1.18	58.3	10.6	5.4	9.0	8.6	8.1	1.41	58.1	10.8	6.3	8.0	9.3	7.6	1.39							
T-3262 400 mg/kg	♂	29	51.0	9.4	11.5	10.4	5.2	1.04	61.0	8.0	7.0	8.0	10.0	6.0	1.56	57.3	9.4	5.2	8.3	8.3	11.5	8.3	1.34							
		30	53.0	9.8	6.8	12.9	10.6	6.8	1.13	60.2	10.8	6.5	7.5	10.8	4.3	1.51	56.8	12.5	8.0	8.0	9.1	5.7	1.32							
		31	57.3	9.4	8.3	7.3	9.4	8.3	1.34	58.9	13.7	4.2	8.4	7.4	7.4	1.44	55.3	9.6	6.1	9.6	10.5	8.8	1.24							
		32	48.4	9.8	9.0	11.5	12.3	9.0	0.94	58.9	8.4	4.2	11.6	8.4	8.4	1.44	54.9	12.1	7.7	7.7	8.8	8.8	1.22							
	33	53.6	10.3	6.2	11.3	10.3	8.2	1.16	56.9	8.8	5.9	8.8	10.8	8.8	1.32	54.2	9.3	5.9	11.0	11.9	7.6	1.19								
	34	54.5	10.9	6.4	10.9	10.9	6.4	1.20	57.9	11.2	6.5	9.3	8.4	6.5	1.38	54.0	11.5	6.2	8.8	11.5	8.0	1.17								
	Mean		53.0	9.9	8.0	11.1	10.7	7.3	1.14	59.0	10.2	5.7	8.9	9.3	6.9	1.44	55.4	10.7	6.5	8.9	10.0	8.4	1.25							
	♀	35	48.6	12.1	9.3	9.3	13.1	7.5	0.95	58.2	7.7	4.4	8.8	8.8	12.1	1.39	60.2	10.2	5.7	8.0	9.1	6.0	1.51							
		36	46.3	13.8	7.3	13.8	11.4	7.3	0.86	58.4	10.1	4.5	10.1	10.1	6.7	1.41	56.7	12.2	4.4	8.9	7.8	10.0	1.31							
		37	43.9	12.2	9.4	13.7	12.2	8.6	0.78	58.3	12.5	6.3	9.4	6.3	7.3	1.40	52.4	15.5	6.8	7.8	10.7	6.8	1.10							
38		52.4	12.6	5.8	9.7	9.7	9.7	1.10	61.8	7.9	7.9	9.0	7.9	5.6	1.62	59.3	12.0	6.5	7.4	9.3	5.6	1.45								
39	53.9	9.8	8.8	10.8	10.8	5.9	1.17	60.4	9.4	5.2	9.4	9.4	6.3	1.53	63.5	9.4	4.7	7.1	10.6	4.7	1.74									
40	57.3	9.4	5.2	9.4	10.4	8.3	1.34	64.0	10.5	5.8	7.0	8.1	4.7	1.77	61.1	11.6	5.3	7.4	8.4	6.3	1.57									
Mean		50.4	11.7	7.6	11.1	11.3	7.9	1.03	60.2	9.7	5.7	9.0	8.4	7.1	1.52	58.9	11.8	5.6	7.8	9.3	6.7	1.45								

Table 13-3. Protein fraction and A/G in beagles administered T-3262 orally for 6 months

Experimental group	Month		6						Recovery								
	Sex	Dog No.	Alb (%)	Globulin (%)					A/G	Ald (%)	Globulin (%)					A/G	
				α_1	α_2	β_1	β_2	γ			α_1	α_2	β_1	β_2	γ		
Control	♂	1	52.0	8.7	7.9	7.9	12.6	11.0	1.08								
		2	44.7	9.3	6.7	13.3	13.3	12.7	0.81								
		3	50.7	9.6	8.1	11.8	10.3	9.6	1.03								
		4	54.9	7.8	4.9	8.8	11.8	11.8	1.22								
		5	48.8	8.5	8.5	10.9	13.2	10.1	0.95	46.5	10.7	8.2	12.6	13.2	8.8	0.87	
		6	54.9	8.0	5.3	8.8	11.5	11.5	1.22	57.1	7.9	5.6	10.3	10.3	8.7	1.33	
		Mean	51.0	8.7	6.9	10.3	12.1	11.1	1.05	51.8	9.3	6.9	11.5	11.8	8.8	1.10	
	♀	7	47.9	11.1	7.6	10.4	11.8	11.1	0.92								
		8	43.5	9.5	4.8	13.6	15.0	13.6	0.77								
		9	49.6	10.1	6.7	10.1	11.8	11.8	0.98								
10		50.9	11.6	8.0	9.8	10.7	8.9	1.04									
11		44.6	10.1	3.4	13.5	16.9	11.5	0.80	41.6	9.0	4.2	15.7	15.1	14.5	0.71		
12		51.1	9.0	6.0	11.3	12.8	9.8	1.05	51.5	9.6	5.9	11.8	11.8	9.6	1.06		
	Mean	47.9	10.2	6.1	11.5	13.2	11.1	0.93	46.6	9.3	5.1	13.8	13.5	12.1	0.89		
T-3262 25 mg/kg	♂	13	48.8	10.4	7.2	11.2	12.8	9.6	0.95								
		14	60.0	10.5	4.8	8.6	9.5	6.7	1.50								
		15	56.4	8.9	5.9	7.9	9.9	10.9	1.30								
		16	54.8	8.9	4.8	11.3	10.5	9.7	1.21								
		Mean	55.0	9.7	5.7	9.8	10.7	9.2	1.24								
	♀	17	62.6	9.9	5.5	6.6	7.7	7.7	1.68								
		18	59.6	10.6	5.8	7.7	9.6	6.7	1.48								
		19	59.5	8.9	5.1	8.9	8.9	8.9	1.47								
		20	53.5	11.8	6.3	9.4	8.7	10.2	1.15								
		Mean	58.8	10.3	5.7	8.2	8.7	8.4	1.45								
T-3262 100 mg/kg	♂	21	58.6	10.8	5.4	7.2	9.9	8.1	1.41								
		22	56.6	10.4	7.5	5.7	10.4	9.4	1.30								
		23	49.6	9.8	9.8	8.1	11.4	11.4	0.98								
		24	59.1	10.8	5.4	6.5	10.8	7.5	1.45								
		Mean	56.0	10.5	7.0	6.9	10.6	9.1	1.29								
	♀	25	63.1	9.5	4.8	7.1	8.3	7.1	1.71								
		26	62.4	11.8	3.5	5.9	9.4	7.1	1.66								
		27	61.2	9.4	4.7	5.9	9.4	9.4	1.58								
		28	56.6	12.3	6.6	8.5	8.5	7.5	1.30								
		Mean	60.8	10.8	4.9	6.9	8.9	7.8	1.56								
T-3262 400 mg/kg	♂	29	56.9	10.3	6.9	6.0	10.3	9.5	1.32								
		30	57.9	11.4	7.0	7.0	8.8	7.9	1.37								
		31	60.0	7.8	4.4	7.8	10.0	10.0	1.50								
		32	56.1	12.3	7.0	7.0	8.8	8.8	1.28								
		33	58.0	8.0	4.5	8.9	11.6	8.9	1.38	53.9	8.6	5.5	12.5	10.9	8.6	1.17	
		34	52.5	10.0	7.5	9.2	10.0	10.8	1.11	52.2	10.3	5.9	11.8	8.1	11.8	1.09	
		Mean	56.9	10.0	6.2	7.7	9.9	9.3	1.33	53.1	9.5	5.7	12.2	9.5	10.2	1.13	
	♀	35	56.3	12.5	6.3	7.3	11.5	6.3	1.29								
		36	53.3	12.4	4.4	8.0	10.9	10.9	1.14								
		37	56.9	12.7	5.9	7.8	9.8	6.9	1.32								
38		60.0	10.5	6.3	7.4	9.5	6.3	1.50									
	Mean	56.4	12.1	5.6	7.7	10.1	8.2	1.30	52.0	7.4	4.7	14.9	10.1	10.8	1.08		
	Mean	56.4	12.1	5.6	7.7	10.1	8.2	1.30	57.5	11.0	6.3	7.9	8.7	8.7	1.35		

Table 14. BSP and PSP function tests in beagles administered T-3262 orally for 6 months

Experimental group	Sex	Dog No.	BSP ($\mu\text{g}/\text{dl}$)				recov- ery	PSP ($\mu\text{g}/\text{dl}$)				recov- ery
			month examined					month examined				
			0	2	4	6		0	2	4	6	
Control	♂	1	464	691	714	610		384	375	475	347	
		2	447	723	601	551		313	335	382	305	
		3	373	515	352	393		271	306	281	259	
		4	668	1039	989	759		434	416	483	369	
		5	257	551	650	429	312	266	303	328	271	219
		6	292	375	673	352	813	387	404	409	367	362
	Mean		417	649	663	516	563	343	357	393	320	291
	♀	7	447	741	519	542		352	377	369	362	
		8	415	379	542	366		308	362	377	323	
		9	341	1061	583	637		276	414	367	333	
		10	317	397	741	370		288	288	352	318	
		11	703	447	569	556	641	303	271	320	323	318
12		317	429	375	407	361	372	372	367	367	369	
Mean		423	576	555	480	501	317	347	359	338	344	
T-3262 25 mg/kg	♂	13	345	456	551	434		237	241	239	236	
		14	352	470	547	407		384	362	404	387	
		15	359	434	592	434		306	298	347	283	
		16	496	646	705	678		328	426	426	340	
	Mean		388	502	599	488		314	332	354	312	
	♀	17	401	470	560	456		288	382	399	355	
		18	433	930	574	425		338	463	453	406	
		19	306	574	650	407		301	328	372	308	
		20	419	533	538	425		335	439	470	389	
	Mean		390	627	581	428		316	403	424	365	
T-3262 100 mg/kg	♂	21	426	497	569	438		362	379	468	421	
		22	503	578	623	524		303	298	367	315	
		23	489	944	678	628		278	286	320	298	
		24	397	614	727	447		259	296	305	254	
	Mean		454	658	649	509		301	315	365	322	
	♀	25	412	704	759	510		308	384	337	345	
		26	317	411	370	312		251	271	286	241	
		27	524	1161	592	538		377	476	436	352	
		28	985	1088	813	723		357	318	328	362	
	Mean		560	841	634	521		323	362	347	325	
T-3262 400 mg/kg	♂	29	545	641	754	623		320	301	320	298	
		30	499	790	741	669		404	387	426	345	
		31	538	1012	921	831		473	409	421	315	
		32	580	935	696	800		407	278	382	342	
		33	457	596	659	547	465	340	335	392	345	355
		34	317	506	538	407	388	266	234	251	241	271
	Mean		489	747	718	646	427	368	324	365	314	313
	♀	35	288	474	420	587		323	377	352	470	
		36	499	646	650	560		335	291	357	372	
		37	521	510	727	426		323	320	320	399	
38		211	537	705	533		355	453	475	379		
39		338	357	397	312	411	315	281	239	200	254	
40		777	515	538	519	411	367	325	347	365	337	
Mean		439	507	573	490	411	336	341	348	364	296	

他の検査項目には、検体投与に起因すると思われる異常は認められなかった。

5. 血液学的検査

結果を Table 5~7 に示す。投与 6 カ月後の検査で、400 mg/kg 投与群雌 2/6 例 (Nos. 39, 40), 100 mg/kg 投与群雄 1/4 例 (No. 21) の赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度がわずかに低値を示していたが、対照群の雌でも同程度の値を示す例 (No. 11) があり、T-3262 投与に起因するものではなかった。また、投与 6 カ月後と回復試験終了時の検査で、400 mg/kg 投与群 1 例 (No. 39 ♀) の血小板数が若干高い値を示していたが、異常値とは言えなかった。白血球数、網赤血球数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、白血球百分率には検体投与に起因すると思われる異常は認められなかった。

6. 血液化学検査

結果を Table 8~13 に示す。T-3262 各投与群の総蛋白と A/G 比の平均値をみると、投与 2 カ月以降、用量相関の不明瞭な軽度の総蛋白減少傾向と A/G 比の増加傾向がみられた。A/G 比の軽度増加は β_1 , β_2 , γ グロブリン分画の減少によるものであった。

GOT の正常値の範囲内での軽度上昇が、400 mg/kg 投与群 1 例 (No. 33 ♂) の投与 1.5 カ月後の検査で観察された。また、GPT の軽度上昇が、400 mg/kg 投与群 1 例 (No. 33 ♂) と 100 mg/kg 投与群 1 例 (No. 22 ♂) に認められたが、対照群の 1 例 (No. 12 ♀) にも同程度の変動を示す例があったことから検体投与に起因するものとは思われなかった。400 mg/kg 投与群で体重減少のみられた 2 例のうち 1 例 (No. 39 ♀) の総コレステロールとトリグセライドが投与 4 カ月以降減少傾向にあり、またリン脂質も回復試験終了時には低値を示していた。

その他、投与とは無関係に投与開始時から投与終了時まで ALP 値の高い例が 2 例 (100 mg/kg 投与群: No. 23 ♂, 対照群: No. 7 ♀) 認められた以外、他の検査項目には異常を認めなかった。

7. BSP 試験と PSP 試験

結果を Table 14 に示す。BSP および PSP 試験とも全例異常を認めなかった。

8. 心電図検査

全例、心電図に異常を認めなかった。

9. 眼科的検査

T-3262 各投与群とも、視覚器の肉眼的観察、眼底所見および剖検時に測定した眼圧 (Table 15) に異常を認めなかった。

10. 血中濃度

T-3262 各投与群の平均血中濃度を Fig. 4 に示す。初

Table 15. Intraocular pressure in beagles administered orally T-3262 for 6 months

Experimental group	Sex	Dog No.	Intraocular pressure (Schiötz mmHg)				
			Left	Right			
Control	♂	1	20.55	20.55			
		2	17.30	17.30			
		3	20.55	20.55			
		4	20.55	20.55			
	♀	7	17.30	17.30			
		8	17.30	17.30			
		9	20.55	20.55			
		10	20.55	20.55			
		6 months' study	♂	13	17.30	17.30	
				14	17.30	17.30	
15	20.55			20.55			
16	17.30			17.30			
♀	17		20.55	20.55			
	18		17.30	17.30			
	19		20.55	20.55			
	20		17.30	17.30			
	T-3262 100 mg/kg		♂	21	20.55	20.55	
				22	17.30	17.30	
23		17.30		17.30			
24		17.30		17.30			
♀		25	20.55	20.55			
		26	17.30	17.30			
		27	17.30	17.30			
		28	17.30	17.30			
T-3262 400 mg/kg	♂	29	20.55	20.55			
		30	17.30	17.30			
		31	17.30	17.30			
		32	17.30	17.30			
	♀	35	17.30	17.30			
		36	20.55	20.55			
		37	17.30	17.30			
		38	20.55	20.55			
		Recovery study	Control	♂	5	17.30	17.30
				♂	6	17.30	17.30
♀	11			17.30	17.30		
♀	12			17.30	17.30		
T-3262 400 mg/kg	♂		33	17.30	17.30		
	♂		34	20.55	20.55		
♀	39	17.30	17.30				
♀	40	17.30	17.30				

Table 16-1. Absolute organ weights in beagles administered T-3262 orally for 6 months

Experimental group	Sex	Dog No.	Body weight (kg)	Absolute organ weight (g)																	
				brain	hypo-physis glands	subma-xillary glands	sublin-gual glands	thy-roids	tny-mus	heart	lung	liver	kidney left	kidney right	spleen	pan-creas	adre-nals	testis left	testis right	pros-tate	epi-didymis
Control	♂	1	13.2	80	0.05	9.15	1.12	0.98	3.90	124	89	334	27.65	26.62	31.18	31.15	1.25	7.80	8.00	7.65	4.05
		2	11.2	89	0.05	8.45	0.95	0.61	5.65	110	88	310	24.70	24.26	31.77	23.23	1.13	7.26	7.38	9.16	3.72
		3	11.5	82	0.05	12.98	1.35	0.60	2.90	108	82	304	25.48	26.25	31.42	28.75	1.62	9.70	10.10	8.25	4.65
		4	14.4	82	0.08	12.72	0.65	0.68	5.25	109	124	356	31.78	31.62	48.12	26.15	1.62	11.85	11.48	10.38	5.28
		Mean	12.6	83	0.06	10.83	1.02	0.72	4.43	113	96	326	27.40	27.19	35.62	27.32	1.41	9.15	9.24	8.86	4.43
T-3262 25 mg/kg	♂	13	13.4	78	0.05	9.92	0.80	0.98	2.53	100	98	352	29.63	29.68	43.37	34.41	1.10	8.32	7.57	8.55	6.20
		14	12.8	79	0.05	10.72	0.96	0.91	4.96	109	92	319	24.41	23.78	31.56	33.30	1.59	7.82	6.13	7.66	5.22
		15	11.4	86	0.07	8.65	1.08	0.52	6.35	103	88	321	24.42	24.58	34.28	28.02	1.02	7.32	7.58	14.35	3.32
		16	13.2	90	0.05	12.65	1.00	0.72	2.18	108	110	300	24.40	24.62	28.70	31.45	1.10	7.72	7.22	21.12	4.18
		Mean	12.7	83	0.06	10.49	0.96	0.78	4.01	105	97	321	25.72	25.67	34.48	31.80	1.20	7.80	7.13	12.92	4.73
T-3262 100 mg/kg	♂	21	10.6	90	0.05	13.55	0.98	0.98	4.23	104	84	294	41.65	—	28.62	25.35	1.32	9.32	11.25	6.68	5.82
		22	13.6	90	0.05	9.92	0.80	0.63	3.90	105	92	293	25.17	26.02	35.65	27.03	1.26	8.47	8.52	9.01	4.62
		23	14.5	82	0.07	11.20	1.33	0.70	1.32	101	108	364	36.33	34.40	42.50	32.50	1.48	7.62	6.92	10.63	9.68
		24	11.3	90	0.05	10.05	1.08	0.85	2.15	89	106	309	27.28	27.50	31.55	24.55	1.02	8.45	8.34	9.71	6.42
		Mean	12.5	88	0.06	11.18	1.05	0.79	2.90	100	98	315	32.61	29.31	34.58	27.36	1.27	8.47	8.76	9.01	6.64
T-3262 400 mg/kg	♂	29	14.0	92	0.05	12.22	1.40	0.66	6.18	120	106	288	27.50	27.75	40.88	28.20	1.07	9.56	9.65	11.75	5.21
		30	13.6	80	0.06	12.47	1.48	0.92	3.86	99	86	384	26.42	26.95	35.22	28.74	1.57	7.08	7.38	11.16	5.52
		31	15.0	94	0.08	13.46	0.94	1.00	4.80	114	112	324	32.58	31.78	45.72	27.90	1.23	10.38	10.25	14.52	7.76
		32	13.6	86	0.05	11.95	0.78	0.96	4.00	101	106	300	24.36	23.60	38.00	25.85	1.06	7.93	7.48	9.67	6.92
		Mean	14.1	88	0.06	12.53	1.15	0.89	4.71	109	103	324	27.72	27.52	39.96	27.67	1.23	8.74	8.69	11.78	6.35

- : Defect of the right kidney

Table 16-2. Absolute organ weights in beagles administered T-3262 orally for 6 months

Experimental group	Sex	Dog No.	Body weight (kg)	Absolute organ weight (g)															
				brain	hypo-physis	submaxillary glands	sublingual glands	thyroids	thymus	heart	lung	liver	kidney		spleen	pancreas	adrenals	ovaries	uterus
													left	right					
Control	♀	7	13.0	82	0.08	9.16	1.20	0.64	5.32	92	96	414	25.88	27.41	37.52	36.29	1.73	0.86	9.83
		8	10.4	76	0.04	9.06	0.93	0.57	1.93	91	91	323	21.31	21.11	27.07	26.58	1.58	0.96	3.30
		9	12.0	80	0.05	9.85	0.52	0.80	3.21	94	74	323	23.14	21.40	36.14	24.89	1.22	0.95	4.15
		10	12.2	77	0.05	11.13	1.65	1.14	4.19	104	104	303	25.06	23.52	45.03	24.95	1.86	1.07	7.49
		Mean	11.9	79	0.06	9.80	1.08	0.79	3.66	95	91	341	23.85	23.36	36.44	28.18	1.60	0.96	6.19
T-3262 25 mg/kg	♀	17	11.0	90	0.05	9.75	0.55	0.92	4.44	94	90	295	24.31	24.16	39.14	26.15	1.40	1.06	5.90
		18	11.0	86	0.05	9.83	1.02	0.83	6.22	91	89	319	18.93	20.72	33.67	32.52	1.38	1.92	22.62
		19	11.4	69	0.04	10.10	0.75	0.64	4.86	94	80	267	24.40	25.41	38.36	25.60	1.05	0.55	3.37
		20	10.1	82	0.05	9.60	1.00	0.77	1.30	96	104	314	20.88	20.52	26.37	24.56	1.72	0.80	4.63
		Mean	10.9	82	0.05	9.82	0.83	0.79	4.21	94	91	299	22.13	22.70	34.39	27.21	1.39	1.08	9.13
T-3262 100 mg/kg	♀	25	10.5	84	0.05	11.08	0.88	0.98	2.82	99	79	268	21.48	20.72	23.85	26.92	1.20	1.18	16.18
		26	8.3	79	0.06	8.58	0.96	0.64	4.74	85	76	246	21.86	19.41	33.95	21.46	1.14	1.53	19.33
		27	11.9	82	0.05	12.23	0.85	0.80	4.85	97	87	260	22.55	22.15	32.90	30.85	1.31	0.88	4.70
		28	12.8	84	0.05	10.12	1.07	0.93	3.23	110	98	432	23.25	23.08	46.20	25.60	1.52	1.95	18.70
		Mean	10.9	83	0.05	10.50	0.94	0.84	3.91	98	85	302	22.29	21.34	34.23	26.21	1.29	1.39	14.73
T-3262 400 mg/kg	♀	35	12.8	75	0.05	9.32	0.86	0.74	3.25	89	86	409	26.04	25.36	35.49	29.03	1.65	1.72	23.14
		36	9.9	78	0.05	11.38	1.02	0.60	2.60	96	98	292	24.28	25.12	26.82	21.85	1.68	0.58	3.15
		37	9.8	85	0.05	11.05	1.04	0.87	6.00	87	77	285	22.13	23.11	30.41	22.45	1.51	0.87	6.10
		38	10.0	80	0.07	9.72	0.78	0.98	2.58	94	78	252	20.05	20.48	29.72	26.10	1.60	1.12	3.48
		Mean	10.6	80	0.06	10.37	0.93	0.80	3.61	92	85	310	23.13	23.52	30.61	24.86	1.61	1.07	8.97

Table 17-1. Relative organ weights in beagles administered T-3262 orally for 6 months

Experimental group	Sex	Dog No.	Relative organ weight (%)																	
			brain	hypo-physis	subma-xillary glands	subli-ngual glands	thy-roids	thymus	heart	lung	liver	kidney		spleen	pan-creas	adre-nals	testis		pros-tate	epidi-dymis
Control	♂	1	0.606	0.0004	0.069	0.008	0.007	0.030	0.939	0.674	2.530	0.209	0.202	0.236	0.236	0.009	0.059	0.061	0.058	0.031
		2	0.795	0.0004	0.075	0.008	0.005	0.050	0.982	0.786	2.768	0.221	0.217	0.284	0.207	0.010	0.065	0.066	0.082	0.033
		3	0.715	0.0004	0.113	0.012	0.005	0.025	0.939	0.713	2.643	0.222	0.228	0.273	0.250	0.014	0.084	0.088	0.072	0.040
		4	0.569	0.0006	0.088	0.005	0.005	0.036	0.757	0.861	2.472	0.221	0.220	0.334	0.182	0.011	0.082	0.080	0.072	0.037
		Mean	0.671	0.0005	0.086	0.008	0.006	0.035	0.904	0.759	2.603	0.218	0.217	0.282	0.219	0.011	0.073	0.074	0.071	0.035
T-3262 25 mg/kg	♂	13	0.582	0.0004	0.074	0.006	0.007	0.019	0.746	0.731	2.627	0.221	0.221	0.324	0.257	0.008	0.062	0.056	0.064	0.046
		14	0.617	0.0004	0.084	0.008	0.007	0.039	0.852	0.719	2.492	0.191	0.186	0.247	0.260	0.012	0.061	0.048	0.060	0.041
		15	0.754	0.0006	0.076	0.009	0.005	0.056	0.904	0.772	2.737	0.214	0.216	0.301	0.246	0.009	0.064	0.066	0.126	0.029
		16	0.682	0.0004	0.096	0.008	0.005	0.017	0.818	0.833	2.273	0.185	0.187	0.217	0.238	0.008	0.058	0.055	0.160	0.032
		Mean	0.659	0.0005	0.083	0.008	0.006	0.033	0.830	0.764	2.532	0.203	0.203	0.272	0.250	0.009	0.061	0.056	0.103	0.037
T-3262 100 mg/kg	♂	21	0.849	0.0005	0.128	0.009	0.009	0.040	0.981	0.792	2.774	0.393	—	0.270	0.239	0.012	0.088	0.106	0.063	0.055
		22	0.662	0.0004	0.073	0.006	0.005	0.029	0.772	0.676	2.154	0.185	0.191	0.262	0.199	0.009	0.062	0.063	0.066	0.034
		23	0.566	0.0005	0.077	0.009	0.005	0.009	0.697	0.745	2.510	0.251	0.237	0.293	0.224	0.010	0.053	0.048	0.073	0.067
		24	0.796	0.0004	0.089	0.010	0.008	0.019	0.788	0.938	2.735	0.241	0.243	0.279	0.217	0.009	0.075	0.074	0.086	0.057
		Mean	0.718	0.0005	0.092	0.009	0.007	0.024	0.810	0.788	2.543	0.268	0.224	0.276	0.220	0.010	0.070	0.073	0.072	0.053
T-3262 400 mg/kg	♂	29	0.657	0.0004	0.087	0.010	0.005	0.044	0.857	0.757	2.057	0.196	0.198	0.292	0.201	0.008	0.068	0.069	0.084	0.037
		30	0.588	0.0004	0.092	0.011	0.007	0.028	0.728	0.632	2.824	0.194	0.198	0.259	0.211	0.012	0.052	0.054	0.082	0.041
		31	0.627	0.0005	0.090	0.006	0.007	0.032	0.760	0.747	2.160	0.217	0.212	0.305	0.186	0.008	0.069	0.068	0.097	0.052
		32	0.632	0.0004	0.088	0.006	0.007	0.029	0.743	0.779	2.206	0.179	0.174	0.279	0.190	0.008	0.058	0.055	0.071	0.051
		Mean	0.626	0.0004	0.089	0.008	0.007	0.033	0.772	0.729	2.312	0.197	0.196	0.284	0.197	0.009	0.062	0.062	0.084	0.045

— : Defect of the right kidney

Table 17-2. Relative organ weights in beagles administered T-3262 orally for 6 months

Experimental group	Sex	Dog No.	Relative organ weight (%)															
			brain	hypo-physis	subma-xillary glands	thyr-roids	thymus	heart	lung	liver	kidney		spleen	pan-creas	adrenals	ovaries	uterus	
Control	♀	7	0.631	0.0006	0.070	0.009	0.005	0.041	0.708	0.738	3.185	0.199	0.211	0.289	0.279	0.013	0.007	0.076
		8	0.731	0.0004	0.087	0.009	0.005	0.019	0.875	0.875	3.106	0.205	0.203	0.260	0.256	0.015	0.009	0.032
		9	0.667	0.0004	0.082	0.004	0.007	0.027	0.783	0.617	2.692	0.193	0.178	0.301	0.207	0.010	0.008	0.035
		10	0.631	0.0004	0.091	0.014	0.009	0.034	0.852	0.852	2.484	0.205	0.193	0.369	0.205	0.015	0.009	0.061
		Mean	0.665	0.0005	0.083	0.009	0.007	0.805	0.771	2.867	0.201	0.196	0.305	0.237	0.013	0.008	0.051	
T-3262 25 mg/kg	♀	17	0.818	0.0005	0.089	0.005	0.008	0.040	0.855	0.818	2.682	0.221	0.220	0.356	0.238	0.013	0.010	0.054
		18	0.782	0.0005	0.089	0.009	0.008	0.057	0.827	0.809	2.900	0.172	0.188	0.306	0.296	0.013	0.017	0.206
		19	0.605	0.0004	0.089	0.007	0.006	0.043	0.825	0.702	2.342	0.214	0.223	0.336	0.225	0.009	0.005	0.030
		20	0.812	0.0005	0.095	0.010	0.008	0.013	0.950	1.030	3.109	0.207	0.203	0.261	0.243	0.017	0.008	0.046
		Mean	0.754	0.0005	0.091	0.008	0.008	0.864	0.840	2.758	0.204	0.209	0.315	0.251	0.013	0.010	0.084	
T-3262 100 mg/kg	♀	25	0.800	0.0005	0.106	0.008	0.009	0.027	0.943	0.752	2.552	0.205	0.197	0.227	0.256	0.011	0.011	0.154
		26	0.952	0.0007	0.103	0.012	0.008	0.057	1.024	0.916	2.964	0.263	0.234	0.409	0.259	0.014	0.018	0.233
		27	0.689	0.0004	0.103	0.007	0.007	0.041	0.815	0.731	2.185	0.189	0.186	0.276	0.259	0.011	0.007	0.039
		28	0.656	0.0004	0.079	0.008	0.007	0.025	0.859	0.766	3.375	0.182	0.180	0.361	0.200	0.012	0.015	0.146
		Mean	0.774	0.0005	0.098	0.009	0.008	0.910	0.791	2.769	0.210	0.199	0.318	0.244	0.012	0.013	0.143	
T-3262 400 mg/kg	♀	35	0.586	0.0004	0.073	0.007	0.006	0.025	0.695	0.672	3.195	0.203	0.198	0.277	0.227	0.013	0.013	0.181
		36	0.788	0.0005	0.115	0.010	0.006	0.026	0.970	0.990	2.949	0.245	0.254	0.271	0.221	0.017	0.006	0.032
		37	0.867	0.0005	0.113	0.011	0.009	0.061	0.888	0.786	2.908	0.226	0.236	0.310	0.229	0.015	0.009	0.062
		38	0.800	0.0007	0.097	0.008	0.010	0.026	0.940	0.780	2.520	0.201	0.205	0.297	0.261	0.016	0.011	0.035
		Mean	0.760	0.0005	0.100	0.009	0.008	0.873	0.807	2.893	0.219	0.223	0.289	0.235	0.015	0.010	0.078	

Table 18-1. Absolute organ weights in beagles administered T-3262 orally for 6 months (Recovery study)

Experimental group	Sex	Dog No.	Body weight (kg)	Absolute organ weight (g)								
				brain	hypo-physis	subma-xillary glands	sublin-gual glands	thyroids	thymus	heart	lung	liver
Control	♂	5	10.7	73	0.06	13.05	0.76	1.01	2.14	104	92	356
		6	13.0	80	0.08	9.90	0.85	1.05	9.18	118	98	314
	Mean		11.9	77	0.07	11.48	0.81	1.03	5.66	111	95	335
	♀	11	10.8	78	0.05	11.10	1.20	0.82	4.76	90	96	302
		12	10.2	84	0.05	11.82	1.15	0.78	4.78	90	84	324
	Mean		10.5	81	0.05	11.46	1.18	0.80	4.77	90	90	313
T-3262 400 mg/kg	♂	33	10.6	86	0.05	12.90	0.62	0.68	3.48	110	98	286
		34	9.3	75	0.05	10.12	1.10	0.95	6.23	93	88	315
	Mean		10.0	81	0.05	11.51	0.86	0.82	4.86	102	93	301
	♀	39	9.4	78	0.04	9.75	0.70	0.55	2.75	98	70	320
		40	11.8	88	0.05	10.05	0.93	0.72	12.78	92	90	350
	Mean		10.6	83	0.05	9.90	0.82	0.64	7.77	95	80	335

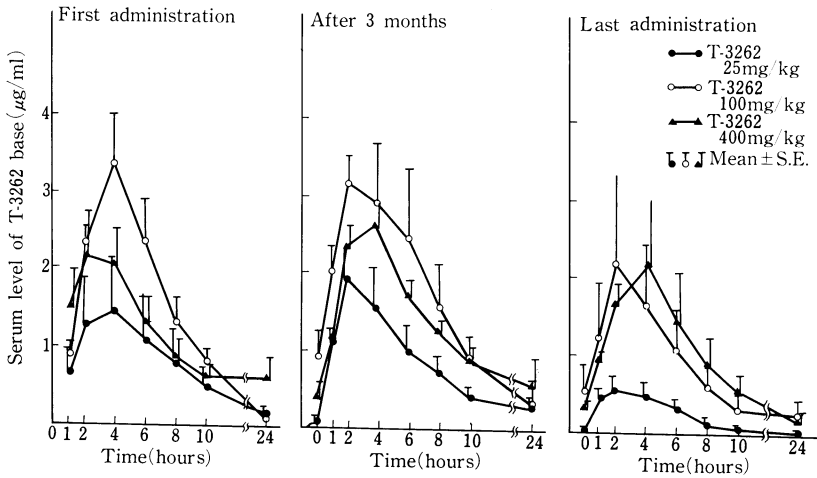


Fig. 4. Mean serum level of T-3262 base in beagles administered T-3262 orally for 6 months (n=4).

Table 18-2. Absolute organ weights in beagles administered T-3262 orally for 6 months (Recovery study)

Experimental group	Sex	Dog No.	Absolute organ weight (g)										
			kidney		spleen	pan-creas	adrenals	testis		prostate	epididymis	ovaries	uterus
			left	right				left	right				
Control	♂	5	24.45	25.06	33.60	34.08	1.18	7.35	7.76	9.71	4.97	—	—
		6	26.15	25.38	35.48	30.23	1.55	10.18	10.18	5.85	3.68	—	—
		Mean	25.30	25.22	34.54	32.16	1.37	8.77	8.97	7.78	4.33	—	—
	♀	11	25.22	24.13	62.92	29.95	1.44	—	—	—	—	0.93	5.26
		12	22.08	21.58	42.65	23.45	1.48	—	—	—	—	0.92	2.80
Mean	23.65	22.86	52.79	26.70	1.46	—	—	—	—	—	0.93	4.03	
T-3262 400 mg/kg	♂	33	23.98	22.88	25.58	24.68	0.98	5.73	5.20	9.82	3.45	—	—
		34	26.76	24.52	20.25	25.72	1.31	4.60	4.51	7.94	4.96	—	—
		Mean	25.37	23.70	22.92	25.20	1.15	5.17	4.86	8.88	4.21	—	—
	♀	39	23.87	22.65	21.55	24.36	1.23	—	—	—	—	0.88	5.74
		40	24.42	24.55	35.12	29.43	1.52	—	—	—	—	1.13	5.10
Mean	24.15	23.60	28.34	26.90	1.38	—	—	—	—	—	1.01	5.42	

回、3カ月後、最終回のいずれの測定結果にも血中濃度ピークに用量相関はなかった。初回投与と最終回投与での血中濃度推移を比較すると、最終回投与時の血中濃度ピークが、初回時よりも若干低い傾向があったが、ばらつきが大きいため統計的有意差 (STUDENT の t 検定) はみられなかった。血中濃度の推移をみる限り、T-3262 には蓄積性はなかった。

11. 臓器重量および重量比

6カ月間投与終了時に解剖したイヌの臓器重量と重量比を各々 Table 16 と 17 に、回復試験例の臓器重量と重量比を各々 Table 18 と 19 に示す。

100 mg/kg 投与群 1 例 (No. 21♂) に右腎の先天的欠損と左腎の代償性の重量および重量比の増加が認められた。また、回復試験で対照群 1 例 (No. 11♀) の脾重量および脾重量比の軽度増加が認められた。他には注目すべき変化は認められなかった。

12. 剖検時肉眼所見

結果を Table 20 に示す。先天的に右腎が欠如している例が 100 mg/kg 投与群 1 例 (No. 21♂) に認められ、この犬の左腎は代償性に軽度肥大していた。他には、回復試験の対照群 1 例 (No. 11♀) の脾が軽度肥大してい

た以外、肉眼的異常はなかった。T-3262 は幼若イヌの関節に対して、弱いながらも障害作用のあることが知られている²⁾ので、四肢関節の骨端部軟骨を精査したが、全例異常は認められなかった。

13. 組織学的検査

結果を Table 21 に示す。T-3262 投与群にのみ認められた変化は、雄では、100 mg/kg 投与群 1/4 例 (No. 22) の前立腺間質の軽度の限局性細胞浸潤と、100 mg/kg 投与群の 1 例 (No. 23) と 25 mg/kg 投与群 1 例 (No. 14) にみられた精巣上体間質の軽度限局性細胞浸潤であり、雌では、100 mg/kg 投与群 2/4 例 (Nos. 25, 26) の卵巣にみられた黄体嚢胞であった。これらの変化はいずれも用量相関のない軽度のものであり、偶発的変化と思われた。その他、対照群を含む各群に、胸腺の退縮と乳腺の軽度～中等度の腺管増生が少数例に観察された。乳腺の腺管の中には、拡張し腺腔内にエオジン好性の物質を貯留しているものも認められた。

T-3262 投与群の心、肺、肝、腎、脾、精巣、その他の諸臓器、組織には組織学的異常を認めなかった (Fig. 5-10)。

対照群の 1 例 (No. 8♀) に偶発所見として冠状動脈の

Table 19-1. Relative organ weights in beagles administered T-3262 orally for 6 months (Recovery study)

Experimental group	Sex	Dog No.	Relative organ weight (%)									
			brain	hypo-physis	submaxillary glands	sublingual glands	thyroids	thymus	heart	lung	liver	kidney left
Control	♂	5	0.682	0.0006	0.122	0.007	0.009	0.020	0.972	0.860	3.327	0.229
		6	0.615	0.0006	0.076	0.007	0.008	0.071	0.908	0.754	2.415	0.201
	Mean		0.649	0.0006	0.099	0.007	0.009	0.046	0.940	0.807	2.871	0.215
	♀	11	0.722	0.0005	0.103	0.011	0.008	0.044	0.833	0.889	2.796	0.234
		12	0.824	0.0005	0.116	0.011	0.008	0.047	0.882	0.824	3.176	0.216
	Mean		0.773	0.0005	0.110	0.011	0.008	0.046	0.858	0.857	2.986	0.225
T-3262 400 mg/kg	♂	33	0.811	0.0005	0.122	0.006	0.006	0.033	1.038	0.925	2.698	0.226
		34	0.806	0.0005	0.109	0.012	0.010	0.067	1.000	0.946	3.387	0.288
	Mean		0.836	0.0005	0.116	0.009	0.008	0.050	1.019	0.936	3.043	0.257
	♀	39	0.830	0.0004	0.104	0.007	0.006	0.029	1.043	0.745	3.404	0.254
		40	0.746	0.0004	0.085	0.008	0.006	0.108	0.780	0.763	2.966	0.207
	Mean		0.788	0.0004	0.095	0.008	0.006	0.069	0.912	0.754	3.185	0.231

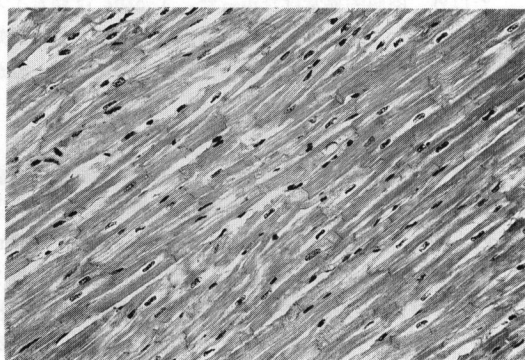


Fig. 5. Heart from a beagles administered T-3262 orally at 400 mg/kg/day for 6 months (No. 30 male). No significant changes are visible. H. E. ($\times 220$)

軽度の肥厚と炎症性細胞浸潤が認められた。

14. 電子顕微鏡的観察

電子顕微鏡的観察を行った 400 mg/kg および 25 mg/kg 投与群のイヌの肝 (Fig. 11) と腎 (Fig. 12) には、超微構造レベルでの形態的異常は認められなかった。

III. 総括と考察

ピリドンカルボン酸系抗菌剤として開発された T-3262 のビーグル犬 6 カ月間経口投与慢性毒性試験を

400 mg/kg, 100 mg/kg, 25 mg/kg の各投与群を設定して行った。対照群には空カプセルを投与した。

症状観察では、400 mg/kg 投与群の全例に連日、また 100 mg/kg 投与群の少数例に散発的に、糞中への検体の排泄が観察されたが、それ以外には、明らかに検体投与に起因すると思われる変化はなかった。T-3262 投与による食餌への影響は認められなかったが、400 mg/kg 投与群 2/12 例に軽度の体重減少傾向が認められた。

Table 19-2. Relative organ weights in beagles administered T-3262 orally for 6 months (Recovery study)

Experimental group	Sex	Dog No.	Relative organ weight (%)									
			kidney right	spleen	pan-creas	adrenals	testis		pros-tate	epi-didymis	ovaries	uterus
							left	right				
Control	♂	5	0.234	0.314	0.319	0.011	0.069	0.073	0.091	0.046	—	—
		6	0.195	0.273	0.233	0.012	0.078	0.078	0.045	0.028	—	—
		Mean	0.215	0.294	0.276	0.012	0.074	0.076	0.068	0.037	—	—
	♀	11	0.223	0.583	0.277	0.013	—	—	—	—	0.009	0.049
		12	0.212	0.418	0.230	0.015	—	—	—	—	0.009	0.027
		Mean	0.218	0.501	0.254	0.014	—	—	—	—	0.009	0.038
T-3262 400 mg/kg	♂	33	0.216	0.241	0.233	0.009	0.054	0.049	0.093	0.033	—	—
		34	0.264	0.218	0.277	0.014	0.049	0.048	0.085	0.053	—	—
		Mean	0.240	0.230	0.255	0.012	0.052	0.049	0.089	0.043	—	—
	♀	39	0.241	0.229	0.259	0.013	—	—	—	—	0.009	0.061
		40	0.208	0.298	0.249	0.013	—	—	—	—	0.010	0.043
		Mean	0.225	0.264	0.254	0.013	—	—	—	—	0.010	0.052

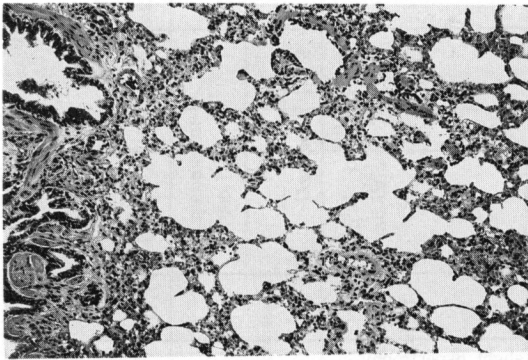


Fig. 3. Lung from a beagles administered T-3262 orally at 400 mg/kg/day for 6 months (No. 36 female). No significant changes are visible. H. E. ($\times 110$)

尿検査では、投与2ヵ月以降 T-3262 各投与群少数例に検体の析出によると思われる微細な結晶が観察された。結晶の出現には明瞭な用量相関はなく、また投与期間の延長によって、その程度が強くなることはなかった。尿中結晶が認められた例の腎機能検査値には異常はなく、また腎や膀胱の組織学的検査でも結晶が認められなかったことから本試験で観察された尿中結晶は尿中の T-3262 base が排尿後の温度低下や外気との接触などに

より析出してきたものと思われる。尿中の検体の結晶析出は Cinoxacin[®] や Enoxacin (AT-2266)^{4,5)} をラットあるいはイヌに投与した場合にも認められている。

血液化学検査では、投与2ヵ月以降の検査で、総蛋白の軽度減少傾向と A/G 比の軽度増加傾向がみられたが用量相関は明瞭ではなかった。その他の検査項目では明らかに T-3262 投与に起因すると思われる異常は認められなかった。T-3262 のイヌ亜急性毒性試験¹⁾ でみられ

Table 20. Macroscopic findings in beagles administered T-3262 orally for 6 months

Experimental group	Sex	Dog No.	Macroscopic findings		
Control	♂	1	—		
		2	—		
		3	—		
		4	—		
	♀	7	—		
		8	—		
		9	—		
		10	—		
		T-3262 25 mg/kg	♂	13	—
				14	—
15	—				
16	—				
♀	17		—		
	18		—		
	19		—		
	20		—		
T-3262 100 mg/kg	♂	21	kidney : defect of the right kidney compensatory hypertrophy of the left kidney		
		22	—		
		23	—		
		24	—		
	♀	25	—		
		26	—		
		27	—		
		28	—		
T-3262 400 mg/kg	♂	29	—		
		30	—		
		31	—		
		32	—		
	♀	35	—		
		36	—		
		37	—		
		38	—		
Recovery study	Control	♂	5	—	
		6	—		
		♀	11	spleen : slight hypertrophy	
		12	—		
	T-3262 400 mg/kg	♂	33	—	
			34	—	
		♀	39	—	
			40	—	

— : No significant changes

There were no significant changes in the other organs or tissues.

Table 21-2. Histological findings in beagles administered T-3262 orally for 6 months

Histological findings	Experimental group	T-3262 400 mg/kg							Recovery							
		control				400 mg/kg				control				400 mg/kg		
	Sex	♂		♀		♂		♀		♂		♀		♂		♀
Dog No.	29	30	31	32	35	36	37	38	5	6	11	12	33	34	39	40
Coronary artery :																
Thickening of vascular wall and inflammatory cell infiltration		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thymus : involution		-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-
Prostate gland :																
focal cell infiltration in the interstitium		-	-	-	-								-	-		
Epididymis :																
focal cell infiltration in the interstitium (bilateral)		-	-	-	-				-	-			-	-		
focal cell infiltration in the interstitium (unilateral)		-	-	-	-				-	-			-	-		
Ovary : corpus luteum cyst						-	-	-			-	-			-	-
Mammary gland : proliferation of the ducts						-	-	+	-		-	-			-	+

- : No significant changes, + : Slight, # : Moderate
There were no significant changes in the other organs or tissues.

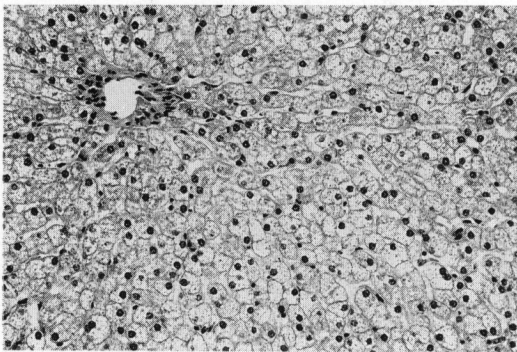


Fig. 7. Liver from a beagles administered T-3262 orally at 400 mg/kg/day for 6 months (No. 29 male). No significant changes are visible. H. E. ($\times 220$)

た GPT 上昇は、本試験では再現性がなかった。400 mg/kg 投与群で軽度の体重減少が認められた 2 例のうち 1 例の血液化学検査では、総蛋白の軽度減少に加えて投与 4 カ月以降、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質にも減少傾向が認められたが、組織学的には各臓器、組織に明らかな異常は認められなかった。他の 1 例には、体重減少の原因となるような注目すべき変化を認めなかった。

組織学的検査では、T-3262 投与群の少数例に、前立腺あるいは精巣上体の間質の軽度限局性細胞浸潤や卵巣

の黄体嚢胞が観察されたが、いずれも T-3262 投与とは無関係な偶発所見であった。ビロドンカルボン酸系薬剤の中には、幼若ビーグル犬に関節毒性を有するものが多く⁶⁻⁹⁾、T-3262 にも弱いながらもその作用があることが知られている²⁾。しかし、成犬を使った亜急性毒性¹⁾や本試験結果には関節異常が認められなかった。

以上、本試験における最大無影響量は、体重減少が認められず、また、血液学、血液化学および組織学的検査等に明らかな異常の認められなかった最大量である 100 mg/kg と推定される。

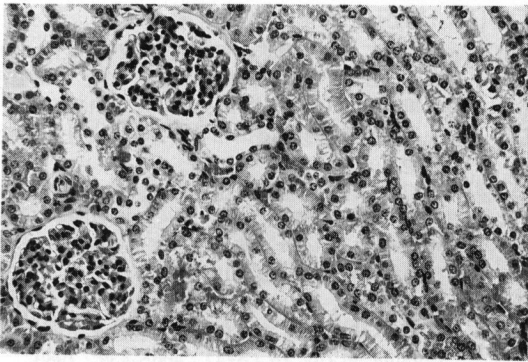


Fig. 8. Kidney from a beagles administered T-3262 orally at 400 mg/kg/day for 6 months (No. 35 female). No significant changes are visible. H. E. ($\times 220$)

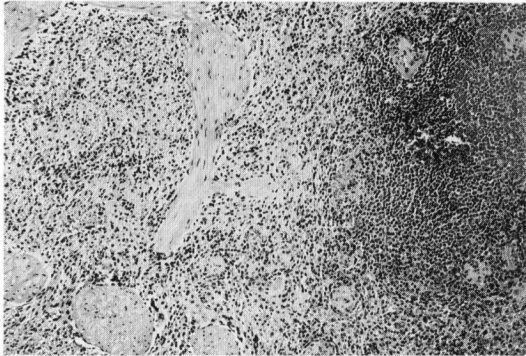


Fig. 9. Spleen from a beagles administered T-3262 orally at 400 mg/kg/day for 6 months (No. 32 male). No significant changes are visible. H. E. ($\times 110$)

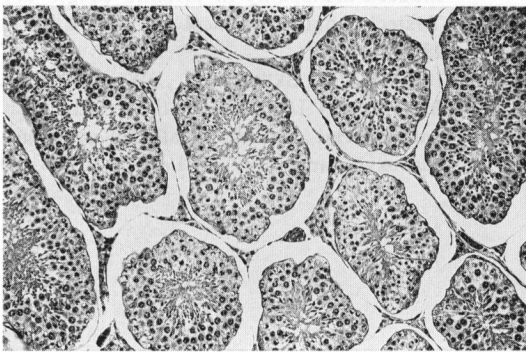


Fig. 10. Testis from a beagles administered T-3262 orally at 400 mg/kg/day for 6 months (No. 29 male). No significant changes are visible. H. E. ($\times 110$)

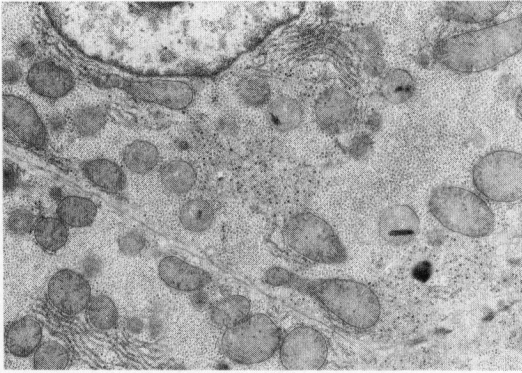


Fig. 11. Electronmicrograph of hepatocyte from a beagles administered T-3262 orally at 400 mg/kg/day for 6 months (No. 29 male). No significant changes are visible. Double staining with uranyl acetate and lead citrate. ($\times 12,000$)

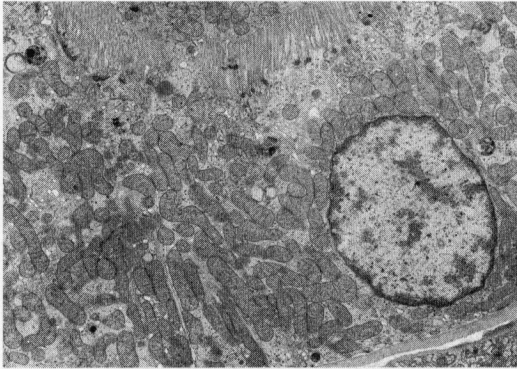


Fig. 12. Electronmicrograph of proximal tubular epithelium from a beagles administered T-3262 orally at 400 mg/kg/day for 6 months (No. 29 male). No significant changes are visible. Double staining with uranyl acetate for lead citrate. ($\times 8,000$)

謝 辞

本試験の遂行にあたり、本論文の御校閲を賜わりました金沢大学医学部第二病理学教室 中沼安二教授に深甚

なる感謝の意を表します。

文 献

- 1) 中川重仁, 永井章夫, 柴田哲夫, 河村泰仁, 加賀英俊, 吉田一晴, 長沢峰子, 上原 京, 吉田暢子, 米田豊昭: T-3262 のビーグル犬 28 日間経口投与 亜急性毒性試験。富山化学工業株式会社社内報, 1986
- 2) 中川重仁, 三善隆広, 小前憲久, 加賀英俊, 永井章夫, 吉田一晴, 上原 京, 米田豊昭: T-3262 の幼若ビーグル犬の関節に及ぼす影響。富山化学工業株式会社社内報, 1986
- 3) 奈良間 功, 土谷 稔, 佐野正樹, 齋藤 実, 原田喜男: Cinoxacin の急性および亜急性毒性試験。Chemotherapy 28 (S-4): 406~439, 1980
- 4) 仙田博美, 里村州久, 佐藤義考, 竹本勇一, 大西久美雄, 松岡信男, 吉田耕一: AT-2266 の毒性的研究 第 4 報 イヌにおける 6 カ月の慢性毒性試験。Chemotherapy 32 (S-3): 242~278, 1984
- 5) 竹本勇一, 仙田博美, 中野幸穂, 山添浩史, 山吉迪子, 松岡信男, 大西久美雄, 吉田耕一: AT-2266 の毒性的研究 第 2 報 ラットにおける亜急性ならびに慢性毒性試験。Chemotherapy 32 (S-3): 199~220, 1984
- 6) GOUGH A, BARSOUM NJ, MITCHELL L, McGUIRE EJ, DELAIGLESIA FA: Juvenile canine drug-induced arthropathy. Clinicopathological studies on articular lesions caused by oxolinic and pipemidic acid. Toxicol Appl Pharmacol 51: 177~187, 1979
- 7) TATSUMI H, SENDA H, YATERA S, TAKEMOTO Y, YAMAYOSI M, OHNISHI K: Toxicological studies on pipemidic acid. V. Effect on diarthroidal joints of experimental animals. J Toxicol Sci 3: 357~367, 1978
- 8) HOWARD LH, VANSICKLE DC, DESHMUKH K, GRIFFING WJ, OWEN NV: Cinoxacin induced arthropathy in juvenile beagle dogs. Toxicol Appl Pharmacol 48: part 2, A 145, 1979
- 9) INGHAM B, BRETNALL DW, DALE EA, MCFADZEAN JA: Arthropathy induced by antibacterial fused N-alkyl-4-pyridone-3-carboxylic acid. Toxicol Lett 1: 21~26, 1977

SIX MONTH ORAL CHRONIC TOXICITY STUDY OF T-3262 IN BEAGLES

SHIGEHITO NAKAGAWA, KYO UEHARA, AKIO NAGAI,
MINEKO NAGASAWA, KAZUHARU YOSHIDA and TOYOAKI YONEDA

Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.
2-4-1 Shimookui, Toyama-shi 930, Japan

We carried out a chronic toxicity study of T-3262, a new synthetic antibacterial agent, in 40 beagles (20 males and 20 females) by oral administration. The dogs were divided into three groups at dose levels of 400, 100 and 25 mg/kg/day and a control group.

The following results were obtained.

1) Symptomatically, test material was observed in the feces of all dogs given 400 mg/kg/day throughout the study. The same phenomenon was sporadically recognized in a few dogs receiving 100 mg/kg/day, but not in the 25 mg/kg/day group. Two of the 12 dogs in the 400 mg/kg/day group showed a slight decrease of body weight. There were no significant changes in food intake, electrocardiogram and ophthalmic examination.

2) In urinalysis, crystals which seemed to be test material in the urinary sediment, were observed in 3 of 12 dogs, 4 of 8 dogs and 2 of 8 dogs at dose levels of 400 mg/kg, 100 mg/kg and 25 mg/kg, respectively.

3) No T-3262-related abnormality was observed in hematological examination.

4) A slight decrease in total protein and slight increase in the A/G ratio were found in all T-3262-treated groups from 2 months of administration, but these changes showed no clear dose-dependent relationship. A slight decrease in total protein, total cholesterol, triglycerides and phospholipids was found in one of the two dogs which showed slight body-weight loss.

5) No remarkable changes were seen in gross anatomical, histological and electronmicroscopic examinations.

6) Based upon the above results, the maximum no-effect dose of T-3262 was estimated to be 100 mg/kg.