

7432-S のイヌにおける 1 ヶ月亜急性毒性試験

小林文彦・東山 昇・森山哲郎・西村清一

村岡義博・奈良 博・吉田 正・吉崎敏夫

塩野義製薬株式会社研究所*

Cephem 系抗生物質である 7432-S の 200, 400 および 800 mg/kg を雌雄ビーグル犬に 1 日 1 回, 連続 35 日間経口投与し, cefaclor (CCL) 800 mg/kg を対照薬として亜急性毒性を調べた。

得られた成績は次のように要約される。

(1) 7432-S 800 mg/kg 投与群で, 投与初期の 2 日間に嘔吐, 下痢が散見されたのみで, その程度, 頻度は CCL 投与群に比し遙かに軽度であった。(2) 体重, 摂餌量, 眼検査, 聴覚検査, 尿検査, 血液学的検査, 骨髓検査, 血液および肝臓の生化学的検査, 器官重量および病理組織学的検査で, 7432-S 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。(3) 7432-S 投与後の血中濃度の推移から, 本剤は連続投与しても蓄積性はみられなかった。(4) 本実験条件下では, 7432-S の連続経口投与によっても 800 mg/kg 投与群での嘔吐, 下痢以外著しい毒性がみられなかった事から, 最大無影響量は 800 mg/kg/日と推定された。

Key words : 7432-S, Cephem antibiotic, Oral toxicity, Dog

7432-S は, 塩野義製薬研究所において新しく合成された経口投与で有効な cephem 系抗生物質である。イヌに大量 1 回経口投与した実験から, 7432-S の毒性は弱いことが明らかとなっている¹⁾。今回, 本剤をビーグル犬に 1 日 1 回連続 35 日間経口投与して亜急性毒性試験を行ない, 対照薬である cefaclor (CCL) の作用と比較した。

(実験期間: 1984 年 10 月～1986 年 2 月)

I. 実験材料および方法

1. 実験動物および飼育条件

塩野義製薬油日ラボラトリーズ産, 雌雄ビーグル犬 48 頭を用いた。約 1 ヶ月間の予備飼育の後, 6.0～8.5 ヶ月齢で投与を開始した。投与開始時の体重は雄 6.5～8.8 kg, 雌 6.1～8.4 kg であった。動物は, 全実験期間中, 室温 $23 \pm 1^\circ\text{C}$, 相対湿度 $55 \pm 10\%$, 新鮮空気による 1 時間 15 回換気, 午前 8 時から 12 時間照明に条件設定された飼育室で, ステンレス製代謝ケージ (W 68×D 80×H 85 cm) に個別に収容して飼育した。イヌには 1 日 1 回, 午前中に, 1 頭あたり 180 g の固型飼料 (DS, オリエンタル酵母工業) を与え, 飲水は, 水道水を濾過後自動給水装置で自由に摂取させた。

これら雌雄ビーグル犬の各投与群への配分は, 同腹仔の偏りをさけた体重別層化無作為抽出法で行なった。対

照群, 7432-S および CCL の 800 mg/kg 投与群には, いずれも雌雄各 6 頭, 7432-S の 200 および 400 mg/kg 投与群には雌雄各 3 頭を配分した。このうち, 対照群, 7432-S 800 mg/kg 投与群, CCL 800 mg/kg 投与群の雌雄各 3 頭は, 投与期間終了後, 28 日間の回復試験用とした (Table 1)。

これらのビーグル犬には一連番号をつけた首輪 (ネックレス) をつけて個体識別した。

2. 試験物質および投与検体調製法

7432-S はわずかに特異臭を有する白色～淡黄白色の結晶または結晶性粉末である。本実験では Lot No. 4 X 802 (力価: $885.3 \mu\text{g}/\text{mg}$) を使用した。対照薬 CCL の Lot No. は 294GK 4 A (力価: $997 \mu\text{g}/\text{mg}$) であった。

これら原末を, いずれも 1/8 または 1/4 オンスゼラチンカプセルに充填して投与検体とした。

3. 投与量および投与方法

投与は, ヒトの予定臨床適用経路である経口投与で行なった。7432-S のイヌ急性毒性試験において, 2500 および 5000 mg/kg の 1 回投与では嘔吐, 下痢がみられた以外明らかな毒性変化はみられなかった¹⁾。また, イヌへ大型カプセルを連続経口投与する場合の技術的限界は, 1/4 オンスカプセルを 1 回に 2 個投与することであることを考慮し, 本実験では 1 日当たりの最高投与

Table 1. Oral subacute toxicity study of 7432-S in beagle dogs

Compound ^{a)}	Dose (mg/kg)	No. of dogs		Start of dosage	
		male	female	Age (months)	B.W. (kg)
Control	— ^{b)}	6 (3) ^{c)}	6 (3)	6.5~8.5	6.1~8.8
7432-S	200	3	3	6.5~8.5	6.3~8.3
7432-S	400	3	3	6.0~8.5	6.3~8.4
7432-S	800	6 (3)	6 (3)	6.0~8.5	6.4~8.5
Cefaclor	800	6 (3)	6 (3)	6.0~8.5	6.6~8.7

a Compounds were administered using gelatine capsule

b Capsule alone

c (): Numbers of dogs used for recovery study

量として 800 mg/kg を選び、以下公比 2 で減じた 400 および 200 mg/kg を設定した。CCL の投与量は 7432-S の最高投与量と同じ 800 mg/kg とした (Table 1)。これら各投与量に応じ、原末をイヌ 1 頭あたり 800 mg/kg 投与群では 1/4 オンスカプセル 2 個、400 mg/kg 投与群では 1/4 オンスカプセル 1 個、200 mg/kg 投与群では 1/8 オンスカプセル 1 個にそれぞれ力価換算して充填し、1 日 1 回 (午前 9:00~12:00)、雄には 35 日間、雌には 36 日間 (ただし回復試験群には 35 日間) 強制経口投与した。各個体ごとの投与量は、投与開始後の 14 日分を投与開始 10 日前に測定した体重、残り 21 日分は投与開始後 5 日目に測定した体重から換算して計量した。

4. 検査項目

1) 一般状態

全期間を通じて毎日、一般状態の観察を行なった。

2) 体重

投与開始 15 日前から 5 日毎に測定した。

3) 摂餌量

投与開始 15 日前から毎日記録した。

4) 聴覚検査

投与開始 7 日前、投与 18 および 32 日目、および、回復試験 26 日目に、PREYER 耳介反射による聴覚検査を行なった。

5) 眼検査

投与開始 7 日前、投与 19 および 32 日目、回復試験 27 日目に、スリットランプ (SL-2, Kowa) による眼検査を行ない、投与開始 6 日前、投与 20 および 33 日目、回復試験 27 日目に、散瞳剤 (Mydrin-P®, 参天製薬)

を点眼し、眼底カメラ (RC-2, Kowa) により眼底検査を行なった。

6) 血液学的検査

投与開始 13 および 2 日前、投与 4、14 および 33 日目、さらに回復試験 9 および 27 日目に前肢静脈より採血し、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、白血球数 (以上 7 項目 Coulter Counter Model-S)、白血球分画 (GIEMSA 染色)、網状赤血球数 (BRECHER 法)、血小板数 (Coulter Counter Model-ZB)、全血凝固時間 (LEE-WHITE 法)、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 (以上 2 項目 COAG-A-MATE・X 2, Warner-Lambert) を測定した。

7) 骨髓検査

解剖時に右第 7 および第 8 肋骨を採取し、骨髓単位重量あたりの有核細胞数の計測 (トーマ計算板) を行なうとともに、骨髓の塗抹標本を作製し、MAY-GRÜNWARD、GIEMSA 重染色を施した後、有核細胞 500 個について分類を行なった。

8) 血液生化学的検査

投与開始 13 および 2 日前、投与 4、14 および 33 日目、さらに回復試験 9 および 27 日目に、前肢静脈よりヘパリン添加注射筒で採血し、分離した血漿について、Technicon SMAC III (C 9100) システムを用いて下記の諸項目を測定した。

グルコース (ヘキソキナーゼ法)、総蛋白質 (ビウレット法)、アルブミン (BCG 法)、A/G 比、クレアチニン (JAFÉ 法)、尿素窒素 (ジアセチルモノオキシム法)、

Table 2-1. Hematological findings in male dogs before, during and after the oral administration of 7432-S or cefaclor for 35 days

Compound	Dose mg/kg/day	No. of dogs	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (μ^2)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulo (%)	WBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	WBC differential(%)				Platelets ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Clotting time (min)	Prothrombin time (sec)	APTT (sec)
											E	N	L	M				
13 days before dosage																		
Control	-	6	6.43 ^{a)}	14.9	42.6	66	22.9	34.8	6.9	10.2	8.8	57.7	29.8	3.7	19.8	8.9	6.4	12.1
7432-S	200	3	± 0.16	± 0.4	± 1.1	± 1	± 0.3	± 0.2	± 1.4	± 0.7	± 1.6	± 1.6	± 2.4	± 0.4	± 2.1	± 0.2	± 0.0	± 0.5
7432-S	400	3	6.48	14.7	42.3	65	22.6	34.7	7.8	12.3 [*]	4.3	63.3	30.3	2.0	19.9	9.5	6.4	11.7
7432-S	800	3	± 0.14	± 0.2	± 0.6	± 1	± 0.6	± 0.2	± 2.0	± 0.2	± 1.2	± 1.9	± 2.6	± 0.6	± 1.4	± 0.3	± 0.2	± 0.4
7432-S	800	6	5.86	13.8	39.4	67	23.4	35.0	4.3	9.8	7.3	55.7	33.0	4.0	18.2	9.0	6.9	11.6
7432-S	800	6	± 0.17	± 0.3	± 1.0	± 1	± 0.4	± 0.3	± 1.2	± 0.3	± 1.2	± 7.2	± 6.0	± 0.6	± 1.1	± 0.3	± 0.2	± 0.2
7432-S	800	6	5.94 [*]	14.3	40.5	68	23.8	35.2	5.2	12.0	6.3	59.0	31.8	2.8	21.7	8.7	6.6	12.0
Cefaclor	800	6	± 0.09	± 0.3	± 0.6	± 1	± 0.4	± 0.3	± 0.6	± 1.9	± 1.4	± 4.8	± 4.9	± 0.5	± 1.3	± 0.2	± 0.1	± 0.3
Cefaclor	800	6	5.85 [*]	13.7 [*]	38.9 [*]	66	23.3	35.2	4.0	11.2	7.8	51.7 [*]	38.0	2.5	20.0	8.8	6.7 ^{**}	12.6
Cefaclor	800	6	± 0.11	± 0.3	± 0.8	± 0	± 0.2	± 0.1	± 0.7	± 0.8	± 1.7	± 2.1	± 3.3	± 0.3	± 1.5	± 0.2	± 0.0	± 0.2
2 days before dosage																		
Control	-	6	6.27	14.5	42.3	68	23.0	34.2	7.8	9.1	7.0	56.0	34.7	2.3	19.1	9.2	6.5	12.0
7432-S	200	3	± 0.12	± 0.3	± 0.8	± 1	± 0.2	± 0.1	± 1.3	± 0.6	± 1.8	± 1.7	± 2.4	± 0.3	± 2.1	± 0.2	± 0.1	± 0.5
7432-S	400	3	6.58	14.8	43.2	66	22.3	34.2	9.7	12.4 [*]	5.0	67.0 ^{**}	26.0 [*]	2.0	18.5	8.7	6.6	12.2
7432-S	800	3	± 0.10	± 0.1	± 0.3	± 2	± 0.4	± 0.1	± 3.9	± 1.3	± 2.5	± 2.1	± 1.5	± 0.6	± 1.7	± 0.4	± 0.1	± 0.7
7432-S	800	6	5.75	13.4	39.3	68	23.2	34.2	3.3	9.2	7.0	57.3	33.7	2.0	17.2	9.0	6.7	12.5
7432-S	800	6	± 0.27	± 0.7	± 1.9	± 1	± 0.2	± 0.2	± 1.4	± 0.3	± 1.2	± 7.8	± 8.8	± 0.0	± 2.1	± 0.3	± 0.1	± 0.3
7432-S	800	6	5.89 [*]	14.2	40.7	69	23.9 [*]	34.8 [*]	6.3	10.1	4.7	56.5	36.8	2.0	21.4	9.0	6.7	11.8
Cefaclor	800	6	± 0.12	± 0.2	± 0.7	± 1	± 0.3	± 0.2	± 1.0	± 0.9	± 2.0	± 1.3	± 2.0	± 0.4	± 1.3	± 0.2	± 0.1	± 0.2
Cefaclor	800	6	5.86	13.8	39.3	67	23.4	35.1 [*]	4.0 [*]	12.9	4.8	60.7	32.5	2.0	21.0	8.8	6.8 [*]	12.6
Cefaclor	800	6	± 0.20	± 0.4	± 1.1	± 1	± 0.3	± 0.3	± 0.8	± 3.4	± 1.1	± 6.4	± 5.7	± 0.6	± 1.6	± 0.2	± 0.1	± 0.3
Day 4 of dosage period																		
Control	-	6	6.19	14.6	42.0	68	23.4	34.7	6.8	9.7	7.2	61.7	29.7	1.5	20.3	9.3	6.6	12.2
7432-S	200	3	± 0.16	± 0.4	± 1.0	± 1	± 0.3	± 0.1	± 1.2	± 0.4	± 1.6	± 3.2	± 2.9	± 0.4	± 2.0	± 0.3	± 0.1	± 0.3
7432-S	400	3	6.14	14.1	40.5	66	22.8	34.8	4.8	12.8	6.0	65.0	26.3	2.7	16.4	8.8	6.4	11.5
7432-S	800	3	± 0.01	± 0.3	± 0.8	± 1	± 0.4	± 0.1	± 0.4	± 2.3	± 1.2	± 5.7	± 4.1	± 0.9	± 1.9	± 0.2	± 0.2	± 0.3
7432-S	800	6	5.75	13.7	38.2	67	23.7	35.8 ^{**}	4.0	9.9	7.7	57.0	33.0	2.3	22.3	8.8	6.7	11.3
7432-S	800	6	± 0.21	± 0.6	± 1.8	± 1	± 0.3	± 0.1	± 1.3	± 0.3	± 2.7	± 4.4	± 7.0	± 0.3	± 1.1	± 0.3	± 0.2	± 0.8
7432-S	800	6	5.75	14.1	39.8	70	24.5 [*]	35.5	3.8	11.2	6.2	59.0	33.5	1.3	20.3	8.8	6.7	11.9
Cefaclor	800	6	± 0.16	± 0.4	± 1.2	± 1	± 0.3	± 0.4	± 0.4	± 1.3	± 1.0	± 3.1	± 3.5	± 0.3	± 1.2	± 0.2	± 0.0	± 0.2
Cefaclor	800	6	5.85	14.1	39.9	68	24.0	35.4 [*]	4.1	10.9	5.8	61.8	30.2	2.2	19.9	8.7	6.9 [*]	12.6
Cefaclor	800	6	± 0.14	± 0.3	± 0.9	± 1	± 0.2	± 0.3	± 0.6	± 0.8	± 1.1	± 3.3	± 2.7	± 0.5	± 1.8	± 0.2	± 0.1	± 0.5
Day 14 of dosage period																		
Control	-	6	6.27	14.8	42.9	69	23.4	34.4	7.6	10.7	6.5	59.2	31.3	3.0	18.0	8.9	6.4	13.6
7432-S	200	3	± 0.13	± 0.4	± 1.0	± 1	± 0.3	± 0.2	± 0.7	± 0.5	± 1.4	± 1.9	± 1.1	± 0.3	± 1.5	± 0.2	± 0.1	± 0.5
7432-S	400	3	6.20	14.8	41.4	67	23.8	35.8 [*]	6.7	11.0	5.3	56.7	35.7	2.3	19.0	8.7	6.4	13.0
7432-S	800	3	± 0.14	± 0.3	± 0.6	± 1	± 0.4	± 0.3	± 2.8	± 0.7	± 2.2	± 1.9	± 2.3	± 0.9	± 2.6	± 0.2	± 0.1	± 0.8
7432-S	800	6	5.64 [*]	13.7	39.0	70	24.2	35.1	4.8 [*]	8.9 [*]	8.3	55.0	35.3	1.3 ^{**}	16.0	9.2	6.6	13.6
7432-S	800	6	± 0.18	± 0.4	± 1.3	± 1	± 0.3	± 0.3	± 0.9	± 0.1	± 1.5	± 5.0	± 4.8	± 0.3	± 0.4	± 0.3	± 0.1	± 0.6
7432-S	800	6	5.76 [*]	14.2	40.3	70	24.4 [*]	35.1	4.9 [*]	9.4	4.8	56.0	36.3	2.8	19.3	8.8	6.5	12.8
Cefaclor	800	6	± 0.17	± 0.4	± 1.2	± 1	± 0.4	± 0.2	± 0.8	± 0.6	± 1.5	± 2.4	± 2.8	± 0.7	± 1.1	± 0.2	± 0.1	± 0.2
Cefaclor	800	6	5.72 ^{**}	13.7 [*]	39.3 [*]	69	23.7	34.7	5.2 [*]	10.5	4.8	48.8 ^{**}	44.3 ^{**}	2.0	19.9	8.8	6.6	13.3
Cefaclor	800	6	± 0.09	± 0.2	± 0.7	± 1	± 0.3	± 0.1	± 0.6	± 0.9	± 1.0	± 1.3	± 2.2	± 0.5	± 1.9	± 0.1	± 0.1	± 0.5

a) Mean $\pm$ SE* : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$

Statistically significant against control

Table 2-2. Hematological findings in male dogs before, during and after the oral administration of 7432-S or cefaclor for 35 days

Compound	Dose mg/kg/day	No. of dogs	RBC ($\times 10^9/\text{cmm}$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (μ^3)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulo (%)	WBC ($\times 10^9/\text{cmm}$)	WBC differential(%)				Platelets ($\times 10^9/\text{cmm}$)	Clotting time (min)	Prothrombin time (sec)	APTT (sec)
											E	N	L	M				
Day 33 of dosage period																		
Control	-	6	6.56 ± 0.19	15.0 ± 0.4	44.5 ± 0.9	68 ± 1	22.8 ± 0.2	33.7 ± 0.2	7.5 ± 0.9	9.9 ± 0.8	6.0 ± 1.4	54.5 ± 2.1	36.7 ± 2.5	2.8 ± 0.5	15.6 ± 1.6	9.5 ± 0.2	6.7 ± 0.1	12.9 ± 0.4
7432-S	200	3	6.70 ± 0.23	15.1 ± 0.4	44.5 ± 0.8	67 ± 1	22.4 ± 0.4	33.8 ± 0.3	7.3 ± 2.2	10.3 ± 0.6	4.7 ± 1.8	57.3 ± 1.9	36.3 ± 0.9	1.7 ± 0.3	14.9 ± 1.8	9.3 ± 0.2	6.7 ± 0.2	12.3 ± 0.4
7432-S	400	3	5.47** ± 0.22	13.3* ± 0.6	38.2** ± 1.3	70 ± 1	24.1** ± 0.2	34.7* ± 0.4	4.5 ± 0.8	9.1 ± 0.3	6.0 ± 1.0	54.0 ± 2.6	37.7 ± 4.1	2.3 ± 0.7	21.6 ± 1.9	9.0 ± 0.3	6.7 ± 0.2	12.0 ± 0.7
7432-S	800	6	5.82* ± 0.17	13.7* ± 0.4	40.8* ± 1.1	70 ± 1	23.4 ± 0.3	33.6 ± 0.2	4.3* ± 0.6	9.6 ± 0.4	7.3 ± 1.3	55.0 ± 1.2	34.8 ± 1.3	2.8 ± 0.7	17.4 ± 1.5	9.2 ± 0.2	6.9 ± 0.2	11.9 ± 0.4
Cefaclor	800	6	5.94* ± 0.12	13.6** ± 0.2	40.5** ± 0.5	68 ± 1	22.6 ± 0.3	33.3 ± 0.1	4.0* ± 0.8	10.5 ± 0.6	8.0 ± 1.5	49.2 ± 3.6	40.5 ± 3.8	2.3 ± 0.6	13.6 ± 1.4	9.2 ± 0.2	6.7 ± 0.1	12.2 ± 0.9
Day 8 of recovery period																		
Control	-	3	6.23 ± 0.29	14.2 ± 0.2	41.4 ± 0.9	67 ± 1	22.8 ± 0.8	34.3 ± 0.3	7.3 ± 0.7	10.7 ± 0.4	7.3 ± 1.2	59.7 ± 0.3	30.3 ± 1.5	2.7 ± 0.3	22.6 ± 1.1	9.3 ± 0.2	6.9 ± 0.1	13.7 ± 0.6
7432-S	800	3	5.81 ± 0.17	13.9 ± 0.6	40.7 ± 1.5	70 ± 2	23.7 ± 0.6	34.0 ± 0.3	5.8 ± 1.6	9.7 ± 1.2	7.3 ± 2.3	59.7 ± 3.2	30.0 ± 0.6	3.0 ± 0.6	18.4 ± 3.4	9.3 ± 0.3	6.7 ± 0.0	12.1 ± 0.8
Cefaclor	800	3	5.34 ± 0.46	12.2 ± 0.9	36.2 ± 2.3	68 ± 2	22.8 ± 0.5	33.6 ± 0.5	5.8 ± 1.5	11.2 ± 0.6	8.7 ± 2.0	53.7 ± 4.3	33.7 ± 5.8	4.0 ± 0.6	16.0 ± 2.6	9.3 ± 0.3	6.9 ± 0.1	12.5 ± 0.3
Day 26 of recovery period																		
Control	-	3	6.78 ± 0.24	15.6 ± 0.4	43.2 ± 0.4	64 ± 2	22.8 ± 0.4	35.9 ± 0.8	7.7 ± 0.9	12.2 ± 0.4	8.0 ± 2.5	62.7 ± 0.9	27.0 ± 2.9	2.3 ± 1.3	19.5 ± 0.7	9.3 ± 0.2	6.4 ± 0.1	13.3 ± 1.0
7432-S	800	3	5.84 ± 0.53	14.0 ± 1.0	39.3 ± 3.2	68 ± 2	24.1 ± 0.8	35.8 ± 0.5	4.2 ± 1.5	13.2 ± 1.4	3.7 ± 0.9	69.7 ± 6.2	24.7 ± 5.3	2.0 ± 0.0	17.1 ± 2.6	9.3 ± 0.2	6.4 ± 0.0	13.7 ± 0.8
Cefaclor	800	3	5.99 ± 0.25	13.9* ± 0.4	39.3* ± 1.3	66 ± 1	23.1 ± 0.5	35.2 ± 0.2	7.7 ± 0.7	12.3 ± 0.0	5.3 ± 1.2	65.3 ± 2.8	26.7 ± 1.2	2.7 ± 0.9	17.6 ± 3.0	8.7* ± 0.2	6.5 ± 0.1	14.1 ± 0.8

a) Mean $\pm$ SE

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

Statistically significant against control.

Table 3-1. Hematological findings in female dogs before, during and after the oral administration of 7432-S or cefaclor for 35 days

Compound	Dose mg/kg/day	No. of dogs	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (μ^3)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulo (%)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	WBC differential(%)				Platelets ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Clotting time (min)	Prothrombin time (sec)	APTT (sec)
											E	N	L	M				
13 days before dosage																		
Control	-	6	15.0 ± 0.15	43.4 ± 0.3	67 ± 1	23.2 ± 0.3	34.6 ± 0.2	5.3 ± 0.8	12.0 ± 0.7	7.5 ± 1.7	62.8 ± 3.0	27.0 ± 1.4	2.7 ± 0.7	22.0 ± 2.8	8.8 ± 0.2	6.4 ± 0.0	13.0 ± 0.9	
7432-S	200	3	6.03 ± 0.24	13.6* ± 0.5	40.0* ± 1.0	67 ± 1	22.5 ± 0.3	34.1 ± 1.4	5.5 ± 1.0	9.8 ± 1.3	62.7 ± 0.3	31.7 ± 1.3	2.3 ± 0.3	19.9 ± 4.0	9.2 ± 0.3	6.6 ± 0.2	12.2 ± 0.7	
7432-S	400	3	6.06 ± 0.17	14.1 ± 0.6	40.1 ± 1.0	66 ± 1	23.0 ± 0.6	35.0 ± 1.9	5.2 ± 0.5	9.7 ± 0.5	60.7 ± 4.2	29.0 ± 8.4	2.3 ± 0.3	24.8 ± 1.7	9.0 ± 0.3	6.7* ± 0.1	12.5 ± 0.5	
7432-S	800	6	5.95 ± 0.25	14.0 ± 0.5	39.6 ± 1.5	67 ± 1	23.3 ± 0.4	35.2 ± 0.3	4.3 ± 0.5	10.4 ± 0.6	4.2 ± 0.6	58.8 ± 3.6	34.8 ± 3.4	2.2 ± 0.5	21.7 ± 0.9	6.6 ± 0.2	12.9 ± 0.3	
Cefaclor	800	6	5.87* ± 0.12	13.8* ± 0.3	39.2** ± 0.6	67 ± 1	23.3 ± 0.3	35.2 ± 1.4	5.3 ± 1.0	10.2 ± 1.3	5.7 ± 1.3	61.2 ± 2.4	30.7 ± 1.7	2.5 ± 0.2	24.5 ± 2.1	8.8 ± 0.2	12.1 ± 0.8	
2 days before dosage																		
Control	-	6	6.20 ± 0.14	14.5 ± 0.2	42.3 ± 0.6	69 ± 1	23.3 ± 0.3	34.2 ± 0.1	4.6 ± 0.5	10.9 ± 0.8	6.0 ± 0.7	62.7 ± 2.9	28.3 ± 2.2	2.0 ± 0.5	18.1 ± 1.6	9.2 ± 0.2	6.8 ± 0.2	
7432-S	200	3	6.03 ± 0.21	13.5* ± 0.4	40.5 ± 1.0	67 ± 1	22.3 ± 0.1	33.4** ± 0.2	6.2 ± 0.9	9.4 ± 0.6	5.0 ± 1.7	60.0 ± 3.1	33.0 ± 3.2	2.0 ± 0.0	20.9 ± 3.4	9.7 ± 0.2	11.6 ± 0.1	
7432-S	400	3	5.86 ± 0.21	13.4 ± 0.6	39.2 ± 1.5	67 ± 1	22.7 ± 0.2	34.1 ± 0.3	3.5 ± 0.6	9.2 ± 0.5	8.0 ± 2.0	60.3 ± 5.8	29.7 ± 0.6	2.0 ± 0.6	21.0 ± 1.5	9.0 ± 0.3	12.9 ± 0.4	
7432-S	800	6	5.67 ± 0.19	13.3 ± 0.5	38.4* ± 1.2	68 ± 1	23.3 ± 0.2	34.6* ± 0.1	4.8 ± 0.7	10.4 ± 0.6	6.2 ± 0.8	61.2 ± 1.6	30.7 ± 2.1	2.0 ± 0.4	20.9 ± 1.1	9.0 ± 0.2	12.8 ± 0.5	
Cefaclor	800	6	5.75* ± 0.06	13.8* ± 0.2	39.2** ± 0.3	68 ± 1	23.7 ± 0.3	35.0* ± 0.3	4.5 ± 0.7	9.9 ± 0.8	5.0 ± 3.1	56.3 ± 3.4	36.8 ± 2.1	1.8 ± 0.3	26.0* ± 2.1	9.2 ± 0.1	12.4 ± 0.2	
Day 4 of dosage period																		
Control	-	6	6.17 ± 0.20	14.5 ± 0.3	42.2 ± 0.9	68 ± 1	23.4 ± 0.2	34.4 ± 0.1	7.3 ± 1.1	11.3 ± 0.7	5.8 ± 1.5	61.3 ± 2.6	30.0 ± 2.5	2.8 ± 0.6	21.1 ± 2.4	9.6 ± 0.2	12.5 ± 0.9	
7432-S	200	3	6.26 ± 0.27	14.4 ± 0.6	40.7 ± 0.8	66 ± 2	22.9 ± 0.0	35.4 ± 1.0	6.2 ± 1.5	11.1 ± 0.6	5.0 ± 2.5	60.3 ± 1.2	31.3 ± 3.5	3.3 ± 0.7	25.0 ± 2.1	9.2 ± 0.2	10.6 ± 0.2	
7432-S	400	3	5.88 ± 0.23	13.8 ± 0.4	39.4 ± 1.1	67 ± 1	23.4 ± 0.4	35.1** ± 0.1	5.5 ± 0.8	10.0 ± 0.6	6.7 ± 1.2	58.0 ± 7.1	33.3 ± 6.2	2.0 ± 0.6	23.9 ± 1.4	8.8 ± 0.3	12.5 ± 0.5	
7432-S	800	6	5.74 ± 0.21	13.9 ± 0.5	39.1 ± 1.4	68 ± 1	24.1* ± 0.1	35.6** ± 0.2	4.8 ± 0.5	11.2 ± 0.4	4.7 ± 1.5	56.2 ± 4.0	36.2 ± 2.9	3.0 ± 0.7	22.2 ± 0.9	9.0 ± 0.2	11.6 ± 0.3	
Cefaclor	800	6	6.04 ± 0.12	14.5 ± 0.2	41.2 ± 0.6	68 ± 1	24.0 ± 0.2	35.3** ± 0.1	5.0 ± 0.9	11.0 ± 1.2	6.2 ± 0.6	66.0 ± 3.4	24.7 ± 2.9	3.2 ± 0.5	25.9 ± 1.6	8.7* ± 0.2	12.1 ± 0.4	
Day 14 of dosage period																		
Control	-	6	6.14 ± 0.08	14.8 ± 0.1	42.4 ± 0.3	69 ± 1	23.9 ± 0.4	34.8 ± 0.3	6.0 ± 2.0	11.0 ± 0.7	5.3 ± 1.7	62.3 ± 3.8	28.7 ± 2.1	3.7 ± 0.5	21.9 ± 3.3	8.9 ± 0.2	13.9 ± 0.9	
7432-S	200	3	6.02 ± 0.12	13.9 ± 0.3	40.7* ± 0.7	68 ± 1	23.0 ± 0.2	34.1 ± 0.2	5.0 ± 1.7	9.0 ± 0.4	4.7 ± 0.3	55.3 ± 3.7	36.7 ± 4.2	3.3 ± 0.3	18.8 ± 1.9	8.8 ± 0.4	12.5 ± 0.5	
7432-S	400	3	5.90 ± 0.24	13.9 ± 0.7	40.1 ± 1.3	68 ± 1	23.3 ± 0.4	34.5 ± 0.5	4.3 ± 0.3	8.8 ± 0.6	5.3 ± 1.7	56.0 ± 5.1	36.7 ± 5.5	2.0 ± 0.6	19.5 ± 2.2	9.0 ± 0.3	12.3 ± 0.5	
7432-S	800	6	5.77 ± 0.22	13.9 ± 0.5	39.5 ± 1.4	69 ± 1	23.9 ± 0.1	35.1 ± 0.3	5.4 ± 1.1	10.3 ± 0.3	5.3 ± 1.2	55.3 ± 3.3	36.8 ± 3.2	2.5 ± 0.6	20.4 ± 1.0	9.3 ± 0.2	13.1 ± 0.5	
Cefaclor	800	6	5.85* ± 0.10	14.2 ± 0.2	40.3* ± 0.7	69 ± 1	24.1 ± 0.4	35.2 ± 0.2	3.5 ± 0.7	9.7 ± 0.6	5.2 ± 1.2	54.5 ± 4.2	37.8 ± 2.7	2.5 ± 0.6	26.5 ± 2.0	9.0 ± 0.1	13.4 ± 0.0	

a) Mean $\pm$ SEStatistically significant against control : * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Table 3-2 Hematological findings in female dogs before, during and after the oral administration of 7432-S or CCL for 35 days

Compound	Dose mg/kg/day	No. of dogs	RBC ($\times 10^6/\text{cmm}$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (μ^3)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulo (%)	WBC ($\times 10^6/\text{cmm}$)	WBC differential(%)				Platelet ($\times 10^6/\text{cmm}$)	Clotting time (min)	Prothrombin time (sec)	APTT (sec)
											E	N	L	M				
Day 33 of dosage period																		
Control	-	6	6.25 ± 0.22	14.7 ± 0.4	43.0 ± 1.0	69 ± 1	23.4 ± 0.3	34.1 ± 0.2	5.7 ± 1.3	11.7 ± 0.7	6.7 ± 1.0	59.5 ± 3.1	30.8 ± 2.7	3.0 ± 0.8	17.0 ± 1.7	9.2 ± 0.2	6.6 ± 0.1	12.6 ± 0.3
7432-S	200	3	6.14 ± 0.32	14.3 ± 0.8	41.7 ± 2.0	68 ± 1	23.1 ± 0.4	34.2 ± 0.4	5.3 ± 0.7	8.3 ± 1.4	8.0 ± 2.1	58.3 ± 5.2	32.3 ± 6.4	1.3 ± 0.3	18.3 ± 3.8	9.3 ± 0.3	6.7 ± 0.0	12.7 ± 1.1
7432-S	400	3	5.89 ± 0.18	13.6 ± 0.3	39.9 ± 0.7	68 ± 1	22.9 ± 0.5	34.0 ± 0.2	4.0 ± 1.0	10.0 ± 0.9	7.7 ± 1.9	51.3 ± 6.5	38.0 ± 4.6	3.0 ± 0.6	17.5 ± 2.1	8.8 ± 0.3	6.7 ± 0.1	12.4 ± 1.0
7432-S	800	6	6.07 ± 0.17	14.0 ± 0.4	41.5 ± 1.3	69 ± 1	22.9 ± 0.2	33.6 ± 0.2	4.9 ± 0.6	10.0 ± 0.4	6.3 ± 1.1	55.2 ± 2.4	35.2 ± 2.8	3.3 ± 0.6	17.7 ± 0.8	8.8 ± 0.2	6.7 ± 0.1	12.5 ± 0.4
Cefaclor	800	6	5.97 ± 0.16	13.8 ± 0.3	41.0 ± 0.9	69 ± 1	23.0 ± 0.3	33.6 ± 0.2	2.3 ± 0.5	10.9 ± 0.9	11.8 ± 2.5	44.2** ± 1.9	41.8* ± 2.7	2.2 ± 0.5	16.9 ± 0.8	8.9 ± 0.2	6.6 ± 0.0	13.1 ± 0.4
Day 8 of recovery period																		
Control	-	3	6.09 ± 0.24	14.3 ± 0.5	41.7 ± 1.1	69 ± 1	23.4 ± 0.2	34.3 ± 0.3	8.7 ± 1.8	11.7 ± 0.3	6.7 ± 0.3	63.7 ± 2.8	27.0 ± 2.5	2.7 ± 0.3	26.4 ± 1.8	9.7 ± 0.2	7.1 ± 0.1	15.0 ± 0.8
7432-S	800	3	5.88 ± 0.17	13.7 ± 0.4	40.6 ± 0.8	69 ± 1	23.2 ± 0.2	33.8 ± 0.2	4.8 ± 0.3	8.9 ± 0.8	6.0 ± 1.5	56.3 ± 2.0	35.3 ± 4.1	3.3 ± 0.9	17.8 ± 5.0	9.2 ± 0.3	6.9 ± 0.1	12.8 ± 0.3
Cefaclor	800	3	5.67 ± 0.35	12.9 ± 0.6	38.1 ± 2.0	68 ± 1	22.7 ± 0.3	33.8 ± 0.2	4.7 ± 1.0	11.0 ± 0.4	5.3 ± 1.8	56.0 ± 2.3	36.3 ± 3.5	2.3 ± 0.7	24.5 ± 0.5	9.0 ± 0.0	6.9 ± 0.1	12.6 ± 0.4
Day 26 of recovery period																		
Control	-	3	6.35 ± 0.30	15.2 ± 0.7	42.0 ± 1.4	67 ± 1	23.7 ± 0.2	36.0 ± 0.5	6.7 ± 1.2	13.3 ± 1.4	6.3 ± 0.9	66.0 ± 4.6	24.7 ± 3.9	3.0 ± 1.0	25.2 ± 3.5	9.7 ± 0.3	6.4 ± 0.1	14.3 ± 1.2
7432-S	800	3	6.02 ± 0.20	14.7 ± 0.3	39.9 ± 1.3	66 ± 0	24.3 ± 0.5	36.9 ± 0.6	3.7 ± 0.7	11.5 ± 0.8	7.3 ± 0.7	63.3 ± 4.5	27.0 ± 3.8	2.3 ± 1.3	17.3 ± 0.4	9.0 ± 0.5	6.3 ± 0.2	12.4 ± 0.7
Cefaclor	800	3	6.11 ± 0.20	14.3 ± 0.3	40.0 ± 0.9	66 ± 1	23.4 ± 0.8	35.8 ± 1.0	5.5 ± 1.0	11.0 ± 0.9	8.3 ± 1.2	58.7 ± 3.0	34.3 ± 2.0	3.7 ± 0.9	23.5 ± 1.8	8.7 ± 0.2	6.6 ± 0.2	13.2 ± 1.1

a) Mean $\pm$ SEStatistically significant against control * : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$

Table 4. Bone marrow examination of male dogs given oral administration of 7432-S or cefaclor for 35 days

Dose No. Compound mg/kg /day	Nucleated bone marrow cell (×10 ⁴ /mg)	Erythrocytic series(%)					Myelocytic series(%)										Mature					Others(%)				
		Total	Proerythroblast	Basophilic normoblast	Polychromatic normoblast	Orthochromatic normoblast	Total	Myeloblast	Promyelocyte	Myelocyte	Metamyelocyte	Stab	Neutrophil	Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lymphocyte	Plasma cell	Megakaryocyte	Mitotic cell	Miscellaneous cell	Unidentified cell				
Dogs killed at the end of dosage period																										
Control	3	1.51 ¹⁾	1.44	36.5	0.9	6.7	22.7	4.8	52.5	0.6	1.5	4.6	10.8	12.6	21.1	1.3	0.0	0.0	0.0	0.1	0.5	0.0	0.6	0.7	0.0	
7432-S	200	±0.07	±0.11	±0.8	±0.2	±0.8	±1.7	±0.3	±2.8	±0.0	±0.2	±0.6	±0.6	±1.3	±3.1	±0.7	±0.0	±0.0	±0.0	±0.1	±0.0	±0.2	±0.2	±0.2	±0.0	
7432-S	400	±0.15	±0.19	±2.9	±0.1	7.3	23.9	5.6	52.1	0.5	1.3	4.9	9.6	11.5	22.7	1.6	0.0	0.1	7.5	0.3	0.0	0.5	0.4	0.0	0.0	
7432-S	400	±0.154	±0.138	38.4	1.0	8.0	24.0	4.6	51.9	0.5	1.2	4.6	10.4	10.6	23.3	1.3	0.0	0.1	8.7	0.3	0.0	0.3	0.3	0.0	0.0	
7432-S	800	±0.04	±0.18	±3.1	±0.1	±1.5	±2.3	±1.2	±2.3	±0.1	±0.2	±0.3	±0.9	±1.1	±2.8	±0.3	±0.0	±0.1	±0.9	±0.1	±0.0	±0.1	±0.1	±0.1	±0.0	
7432-S	800	±1.73	±1.53	35.0	1.1	6.6	21.4	4.9	53.6	0.7	1.4	5.1	11.1	13.0	20.6	1.7	0.0	0.1	10.1	0.4	0.0	0.2	0.6	0.0	0.0	
7432-S	800	±0.11	±0.08	±0.7	±0.2	±0.8	±1.0	±0.4	±1.8	±0.1	±0.2	±0.6	±0.3	±0.1	±1.3	±0.7	±0.0	±0.1	±1.2	±0.2	±0.0	±0.1	±0.1	±0.1	±0.0	
Cefaclor	800	±1.39	±1.51	38.3	0.9	7.5	20.9	6.1	54.6	0.5	3.1	5.1	11.6	13.9	19.1	3.3	0.1	0.0	1.1	0.7	0.0	0.8	0.6	0.0	0.0	
Cefaclor	800	±0.07	±0.03	±0.4	±0.1	±0.4	±0.8	±0.6	±0.6	±0.1	±0.1	±0.9	±1.2	±0.7	±2.1	±0.5	±0.1	±0.0	±0.4	±0.3	±0.0	±0.2	±0.2	±0.2	±0.0	
Dogs killed at the end of recovery period																										
Control	3	1.42	1.61	35.0	0.9	6.3	21.1	5.5	55.4	0.6	1.6	4.5	10.8	12.4	23.9	1.6	0.0	0.1	7.8	0.7	0.0	0.5	0.5	0.0	0.0	
7432-S	800	±0.03	±0.21	±2.6	±0.1	±0.3	±1.4	±0.5	±3.5	±0.2	±0.2	±0.3	±0.9	±1.6	±3.0	±0.4	±0.0	±0.1	±1.2	±0.2	±0.0	±0.1	±0.1	±0.1	±0.0	
7432-S	800	±1.34	±1.51	38.4	1.0	6.8	21.5	5.9	54.5	0.4	1.2	4.5	10.5	10.0	26.3	1.5	0.0	0.1	7.9	0.5	0.0	0.3	0.4	0.0	0.0	
7432-S	800	±0.07	±0.10	±1.5	±0.1	±0.6	±0.6	±0.7	±1.4	±0.2	±0.1	±0.6	±0.9	±0.7	±1.5	±0.2	±0.0	±0.1	±0.7	±0.2	±0.0	±0.1	±0.1	±0.1	±0.0	
Cefaclor	800	±1.57	±1.39	39.6	0.9	7.5	22.1	7.9	52.5	0.4	1.0	4.9	11.7	14.5	18.7	1.4	0.0	0.0	6.7	0.4	0.0	0.5	0.3	0.0	0.0	
Cefaclor	800	±0.19	±0.26	±4.7	±0.1	±0.5	±2.1	±1.8	±4.9	±0.1	±0.2	±0.9	±0.8	±2.8	±2.9	±0.3	±0.0	±0.0	±0.9	±0.2	±0.0	±0.3	±0.1	±0.1	±0.0	

Table 5. Bone marrow examination of female dogs given oral administration of 7432-S or cefactor for 35 days

Dose No. of dogs	Compound mg/kg /day	Nucleated bone marrow cell (×10 ⁶ /mg)	Erythrocytic series(%)					Myelocytic series(%)										Others(%)							
			Total	Proerythroblast	Basophilic normoblast	Polychromatic normoblast	Orthochromatic normoblast	Total	Myeloblast	Promyelocyte	Myelocyte	Metamyelocyte	Stab	Neutrophil	Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lymphocyte	Plasma cell	Megakaryocyte	Mitotic cell	Miscellaneous cell	Unidentified cell		
Dogs killed at the end of dosage period																									
Control	-	3	1.87 ^a ±0.10	1.41 ±0.17	36.9 ±2.8	1.3 ±0.2	8.1 ±0.8	21.3 ±0.5	5.3 ±0.5	51.1 ±2.8	2.1 ±0.2	4.4 ±0.2	9.6 ±0.9	10.7 ±1.4	20.9 ±1.7	2.5 ±0.3	0.0 ±0.0	0.3 ±0.1	10.5 ±0.6	0.3 ±0.2	0.0 ±0.0	0.5 ±0.2	0.5 ±0.1	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
7432-S	200	3	1.82 ±0.10	1.68 ±0.11	32.7 ±1.6	1.1 ±0.2	5.9 ±0.5	20.1 ±1.0	4.6 ±0.4	54.5 ±1.1	1.8 ±0.3	3.8 ±0.2	11.3 ±0.7	11.7 ±0.2	21.1 ±0.7	2.0 ±0.4	0.0 ±0.0	0.1 ±0.1	10.5 ±0.6	0.9 ±0.1	0.1 ±0.1	0.5 ±0.2	0.7 ±0.2	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
7432-S	400	3	1.65 ±0.12	1.36 ±0.16	38.5 ±2.3	0.9 ±0.2	7.2 ±0.5	23.9 ±1.8	5.3 ±1.0	51.7 ±2.8	1.7 ±0.3	4.6 ±0.2	9.6 ±0.2	11.3 ±1.0	21.7 ±0.6	2.1 ±0.4	0.0 ±0.0	0.2 ±0.0	8.4 ±0.3	0.3 ±0.2	0.0 ±0.0	0.2 ±0.1	0.7 ±0.1	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
7432-S	800	3	1.55 ±0.11	1.33 ±0.04	37.8 ±1.3	1.3 ±0.1	8.3 ±0.4	21.7 ±1.9	5.3 ±0.8	50.3 ±1.3	1.6 ±0.2	3.9 ±0.1	10.9 ±1.1	11.4 ±0.9	20.3 ±1.4	1.6 ±0.3	0.0 ±0.0	0.3 ±0.1	10.1 ±0.5	0.5 ±0.2	0.0 ±0.0	0.4 ±0.1	0.6 ±0.1	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
Cefactor	800	3	1.57 ±0.15	1.40 ±0.15	38.7 ±3.1	0.7 ±0.2	6.6 ±0.4	24.5 ±3.2	5.4 ±0.8	53.1 ±2.1	1.5 ^a ±0.1	4.3 ±0.4	9.5 ±1.0	11.7 ±1.0	22.3 ±1.8	3.3 ±0.0	0.1 ±0.1	7.1 ±0.3	0.3 ±0.2	0.0 ±0.0	0.4 ±0.1	0.2 ±0.1	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
Dogs killed at the end of recovery period																									
Control	-	3	1.66 ±0.05	1.42 ±0.21	38.1 ±2.7	1.1 ±0.2	7.7 ±0.3	21.9 ±0.7	6.2 ±0.4	53.2 ±4.4	0.5 ±0.1	1.3 ±0.1	5.1 ±0.8	9.2 ±1.3	23.6 ±1.3	2.2 ±0.0	0.0 ±0.1	0.1 ±0.1	7.1 ±0.5	0.5 ±0.2	0.0 ±0.0	0.5 ±0.2	0.4 ±0.1	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
7432-S	800	3	1.64 ±0.10	1.60 ±0.12	34.7 ±2.1	0.8 ±0.2	6.2 ^a ±0.4	20.9 ±2.3	5.6 ±0.8	55.1 ±1.0	0.5 ±0.1	1.8 ±0.1	5.4 ±0.7	11.3 ±0.1	22.9 ±0.5	1.3 ±0.0	0.1 ±0.1	0.1 ±0.1	7.8 ±0.7	0.7 ±0.0	0.0 ±0.0	0.5 ±0.2	0.9 ±0.4	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0
Cefactor	800	3	1.56 ±0.15	1.17 ±0.05	41.0 ±1.0	1.4 ±0.2	8.7 ±0.1	22.7 ±1.0	7.5 ±0.7	48.6 ±1.2	0.5 ±0.2	1.3 ±0.1	4.2 ±0.6	10.9 ±0.9	20.0 ±1.4	0.0 ±0.0	0.1 ±0.1	8.4 ±0.3	0.3 ±0.2	0.0 ±0.0	0.3 ±0.1	0.5 ±0.1	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0

a) Mean±SE
Statistically significant against control : * p<0.05 ** : p<0.01

Table 6-1. Plasma analysis in male dogs before, during and after the oral administration of 7432-S or cefaclor for 35 days

Compound	Dose mg/kg/day	No. of dogs	Glucose mg/dl	T prot- en g/dl	Albumin g/dl	A/G ratio	Creat- inine mg/dl	Urea-N mg/dl	GOT U/l	GPT U/l	ALP U/l	LAP U/l	LDH U/l	CPK U/l	Amylase U/l	Chole- sterol mg/dl	Trigl- yceride mg/dl	T Bil- irubin mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl- mEq/l	Ca mg/dl	Pi mg/dl	Fe μg/dl
13 days before dosage																								
Control	-	6	112 ^{a)} ±3	5.4 ±0.1	3.2 ±0.1	1.4 ±0.0	0.74 ±0.01	15 ±1	26 ±1	49 ±5	110 ±12	28 ±1	49 ±7	117 ±10	1152 ±44	125 ±6	43 ±4	0.09 ±0.00	150 ±0	4.9 ±0.1	119 ±1	10.6 ±0.1	5.4 ±0.3	161 ±14
7432-S	200	3	115 ±2	5.5 ±0.2	3.2 ±0.0	1.4 ±0.1	0.80 [*] ±0.02	19 ±3	30 ±5	55 ±6	108 ±12	25 ±1	49 ±9	166 ±54	1483 ±182	126 ±3	21 [*] ±7	0.09 ±0.01	151 ±1	4.9 ±0.1	118 ±1	10.9 ±0.2	5.4 ±0.7	126 ±13
7432-S	400	3	112 ±2	5.3 ±0.2	3.1 ±0.1	1.4 ±0.0	0.75 ±0.05	14 ±1	27 ±3	62 ±16	113 ±17	28 ±3	10 ±9	125 ±103	1016 ±103	120 ±7	25 [*] ±2	0.08 ±0.01	148 ^{**} ±0	4.8 ±0.1	119 ±1	10.2 ±0.1	5.2 ±0.0	148 ±29
7432-S	800	6	109 ±3	5.5 ±0.1	3.2 ±0.0	1.4 ±0.0	0.82 ^{**} ±0.02	13 ±1	28 ±3	39 ±6	128 ±12	27 ±3	47 ±6	110 ±14	1244 ±65	124 ±4	14 ^{**} ±5	0.09 ±0.00	151 ±0	4.6 [*] ±0.1	117 ±1	10.7 ±0.1	5.4 ±0.3	130 ±22
Cefaclor	800	6	106 ±3	5.3 ±0.1	3.1 ±0.0	1.4 ±0.0	0.90 ^{**} ±0.02	14 ±1	27 ±1	41 ±4	109 ±6	29 ±3	59 ±5	131 ±11	1081 ±90	124 ±4	28 [*] ±3	0.08 ±0.01	150 ±0	4.5 ^{**} ±0.1	118 ±0	10.5 ±0.2	5.8 ±0.2	124 ±13
2 days before dosage																								
Control	-	6	105 ±3	5.3 ±0.1	3.1 ±0.1	1.5 ±0.1	0.73 ±0.00	15 ±1	25 ±2	42 ±4	113 ±11	29 ±2	55 ±15	115 ±13	1232 ±91	118 ±7	22 ±3	0.09 ±0.00	148 ±0	4.6 ±0.0	116 ±1	10.4 ±0.1	5.2 ±0.3	168 ±18
7432-S	200	3	106 ±3	5.5 ±0.3	3.2 ±0.1	1.4 ±0.1	0.77 ±0.03	18 ±4	30 ±4	44 ±3	110 ±11	26 ±1	59 ±14	186 ±69	1593 ±157	123 ±5	21 ±20	0.09 ±0.08	148 ±0	4.5 ±0.1	116 ±1	10.7 ±0.1	5.1 ±0.4	154 ±83
7432-S	400	3	104 ±1	5.1 ±0.1	3.1 ±0.0	1.5 ±0.1	0.77 ±0.03	14 ±1	23 ±2	49 ±9	109 ±15	28 ±2	60 ±3	112 ±11	980 ±114	121 ±8	20 ±5	0.08 ±0.01	148 ±0	4.4 ±0.1	118 ±1	10.1 ±0.2	4.9 ±0.1	183 ±27
7432-S	800	6	104 ±2	5.3 ±0.1	3.2 ±0.0	1.5 ±0.1	0.81 [*] ±0.02	14 ±1	26 ±2	32 ±5	132 ±13	28 ±2	63 ±8	99 ±8	1186 ±76	116 ±6	30 ±2	0.08 ±0.01	149 ±0	4.2 ^{**} ±0.1	118 ±1	10.6 ±0.1	5.3 ±0.2	168 ±17
Cefaclor	800	6	100 ±3	5.4 ±0.1	3.2 ±0.1	1.5 ±0.1	0.90 ^{**} ±0.03	14 ±1	26 ±2	34 ±4	111 ±4	27 ±2	38 ±16	108 ±9	1080 ±85	122 ±5	27 ±3	0.09 ±0.00	149 ±0	4.4 ±0.2	118 ^{**} ±0	10.3 ±0.1	5.5 ±0.1	145 ±17
Day 4 of dosage period																								
Control	-	6	108 ±4	5.2 ±0.1	3.2 ±0.1	1.5 ±0.0	0.73 ±0.02	16 ±1	27 ±1	46 ±5	109 ±11	28 ±1	34 ±5	110 ±8	1293 ±63	119 ±7	28 ±4	0.08 ±0.01	151 ±0	4.8 ±0.1	116 ±1	10.3 ±0.1	5.3 ±0.3	169 ±15
7432-S	200	3	108 ±2	5.4 ±0.2	3.2 ±0.0	1.5 ±0.1	0.81 [*] ±0.02	21 ±4	32 ±5	49 ±6	111 ±14	25 ±1	59 [*] ±9	220 ±90	1519 ±117	118 ±7	25 ±30	0.08 ±0.06	151 ±48	4.8 ±0.1	115 ±0.2	10.3 ±0.7	5.3 ±0.8	154 ±98
7432-S	400	3	100 ±4	4.8 ±0.2	3.0 ±0.0	1.6 ±0.1	0.79 ±0.04	14 ±0	26 ±4	46 ±10	103 ±11	26 ±1	40 ±12	109 ±10	913 ^{**} ±79	112 ±6	30 ±6	0.06 ±0.01	148 ±2	4.8 ±0.1	115 ±2	9.7 [*] ±0.2	5.0 ±0.1	198 ±15
7432-S	800	6	101 ±1	5.1 ±0.1	3.1 ±0.0	1.6 ±0.1	0.89 ^{**} ±0.02	17 ±4	29 ±6	39 ±6	131 ±12	26 ±2	40 ±6	122 ±9	1182 ±93	106 ±7	40 [*] ±31	0.07 ±0.00	151 ±0	4.9 ±0.1	118 ±1	10.2 ±0.1	5.1 ±0.2	200 ±17
Cefaclor	800	6	95 [*] ±3	4.8 [*] ±0.1	2.9 [*] ±0.1	1.6 ±0.1	0.90 ^{**} ±0.01	15 ±1	29 ±2	44 ±4	111 ±6	19 ^{**} ±2	44 ±11	103 ±5	1037 [*] ±80	81 ^{**} ±5	31 ±5	0.06 ^{**} ±0.00	151 ±0	5.1 ±0.1	118 [*] ±0	9.9 ^{**} ±0.1	5.2 ±0.2	195 ±25
Day 14 of dosage period																								
Control	-	6	105 ±3	5.3 ±0.1	3.2 ±0.1	1.5 ±0.0	0.73 ±0.02	16 ±1	29 ±1	46 ±4	111 ±12	26 ±1	38 ±5	110 ±8	1226 ±71	119 ±8	32 ±3	0.09 ±0.00	150 ±0	4.7 ±0.1	115 ±1	10.3 ±0.1	5.2 ±0.3	177 ±6
7432-S	200	3	106 ±3	5.4 ±0.2	3.2 ±0.1	1.5 ±0.1	0.82 [*] ±0.02	20 ±4	34 ±7	47 ±17	121 ±17	21 [*] ±1	43 ±9	214 ±90	1367 ±207	115 ±5	24 ±4	0.08 ±0.00	152 ±4	4.6 ±0.2	117 ±1	10.5 ±0.2	5.0 ±0.5	213 [*] ±17
7432-S	400	3	107 ±3	5.1 ±0.2	3.1 ±0.1	1.6 ±0.1	0.78 ±0.07	15 ±6	30 ±6	62 ±17	107 ±24	32 ±12	121 ±13	920 [*] ±13	113 ±74	113 ±2	38 ±8	0.07 ±0.01	152 ^{**} ±0	4.8 ±0.1	118 [*] ±1	10.1 ±0.2	5.0 ±0.2	233 ±25
7432-S	800	6	105 ±1	5.2 ±0.1	3.2 ±0.0	1.6 ±0.1	0.90 ^{**} ±0.03	19 ±1	31 ±2	43 ±7	141 ±9	23 ±2	30 ±5	112 ±9	1090 ±80	108 ±5	51 ^{**} ±3	0.08 ±0.00	152 ^{**} ±0	4.8 ±0.1	119 ^{**} ±0	10.4 ±0.1	5.3 ±0.2	231 [*] ±16
Cefaclor	800	6	96 ±3	4.8 [*] ±0.1	2.9 [*] ±0.1	1.5 ±0.0	0.78 ±0.02	15 ±1	36 [*] ±2	54 ±10	115 ±9	24 ±3	53 ±8	106 ±6	986 [*] ±54	74 ^{**} ±5	57 ±10	0.07 ±0.01	152 ±0	5.0 ^{**} ±0.0	120 ^{**} ±0	10.0 ±0.1	5.4 ±0.2	222 [*] ±15

a) Mean ± SE

Statistically significant against control

* p<0.05 ** p<0.01

Table 6-2. Plasma analysis in male dogs before, during and after the oral administration of 7432-S or cefaclor for 35 days

Compound	Dose mg/kg/day	No. of dogs	Glucose mg/dl	T. prot- en g/dl	Albumin g/dl	A/G ratio	Creat- inine mg/dl	Urea-N mg/dl	GOT U/l	GPT U/l	ALP U/l	LAP U/l	LDH U/l	CPK U/l	Amylase U/l	Chole- sterol mg/dl	Trigly- ceride mg/dl	T. Bil- irubin mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl- mEq/l	Ca mg/dl	Pi mg/dl	Fe μg/dl
Day 33 of dosage period																								
Control	-	6	106 ±2	5.4 ±0.1	3.2 ±0.0	1.4 ±0.0	0.79 ±0.02	18 ±1	24 ±2	42 ±4	102 ±8	27 ±1	48 ±6	80 ±5	1260 ±55	116 ±7	32 ±3	0.08 ±0.00	148 ±1	4.9 ±0.1	117 ±1	10.4 ±0.1	4.9 ±0.3	203 ±20
7432-S	200	3	102 ±1	5.4 ±0.2	3.4 ±0.1	1.6** ±0.1	0.86 ±0.03	20 ±4	34 ±5	52 ±6	122 ±12	26 ±1	70 ±20	190 ±59	1275 ±148	117 ±7	18* ±2	0.10 ±0.01	151* ±0	4.9 ±0.0	119 ±2	10.6 ±0.1	4.7 ±0.4	226 ±25
7432-S	400	3	100 ±3	5.1 ±0.1	3.2 ±0.1	1.7** ±0.0	0.83 ±0.05	16 ±2	26 ±5	54 ±14	112 ±15	28 ±2	64 ±13	114* ±17	896** ±73	110 ±3	33 ±5	0.07 ±0.01	150 ±1	4.9 ±0.1	120 ±1	10.1 ±0.1	4.6 ±0.1	236 ±9
7432-S	800	6	103 ±1	5.0* ±0.1	3.1 ±0.0	1.7* ±0.1	0.92** ±0.01	17 ±1	26 ±2	39 ±6	139 ±15	26 ±3	44 ±4	101 ±11	1007* ±60	104 ±6	54** ±5	0.08 ±0.01	150* ±0	4.8 ±0.1	122** ±1	10.1 ±0.1	4.8 ±0.3	234 ±17
Cefaclor	800	6	91** ±2	4.9** ±0.1	2.9** ±0.1	1.4 ±0.0	0.73 ±0.02	15 ±2	30 ±2	43 ±6	111 ±4	25 ±1	54 ±4	105** ±5	982* ±82	77** ±3	71 ±15	0.07 ±0.00	150 ±1	5.0 ±0.1	118 ±1	9.8** ±0.1	5.0 ±0.2	225 ±21
Day 8 of recovery period																								
Control	-	3	102 ±5	5.3 ±0.2	3.2 ±0.1	1.5 ±0.1	0.79 ±0.03	13 ±1	26 ±1	53 ±8	94 ±5	28 ±0	48 ±1	144 ±28	1164 ±27	106 ±10	28 ±3	0.08 ±0.01	151 ±0	4.5 ±0.1	120 ±1	10.1 ±0.1	4.6 ±0.1	187 ±19
7432-S	800	3	95 ±1	5.3 ±0.1	3.2 ±0.0	1.6 ±0.1	0.84 ±0.01	14 ±0	24 ±2	28 ±5	125 ±17	26 ±3	48 ±2	94 ±21	987 ±86	112 ±12	39 ±6	0.10 ±0.02	152 ±0	4.6 ±0.2	118 ±1	10.2 ±0.2	5.0 ±0.5	197 ±11
Cefaclor	800	3	93 ±4	5.2 ±0.2	2.9 ±0.1	1.3 ±0.1	0.83 ±0.03	15 ±2	25 ±2	28 ±5	92 ±3	24** ±1	56 ±4	116 ±10	1062 ±157	107 ±9	41 ±7	0.08 ±0.00	151 ±0	4.5 ±0.1	118 ±1	9.8* ±0.1	5.3* ±0.2	142 ±15
Day 26 of recovery period																								
Control	-	3	109 ±4	5.4 ±0.2	3.2 ±0.1	1.5 ±0.1	0.75 ±0.03	15 ±2	28 ±1	57 ±3	78 ±6	26 ±0	40 ±1	106 ±4	1249 ±132	104 ±10	29 ±8	0.08 ±0.01	151 ±0	4.7 ±0.0	118 ±0	9.9 ±0.1	4.6 ±0.1	214 ±17
7432-S	800	3	107 ±3	5.1 ±0.0	3.1 ±0.1	1.6 ±0.1	0.75 ±0.02	13 ±1	23 ±2	29* ±8	106 ±19	23 ±3	48 ±11	75 ±12	1132 ±70	104 ±8	39 ±5	0.08 ±0.00	151 ±1	4.5 ±0.1	118 ±1	9.9 ±0.1	4.2 ±0.3	154 ±53
Cefaclor	800	3	96 ±3	5.7 ±0.1	3.2 ±0.1	1.3 ±0.1	0.84 ±0.06	13 ±1	25 ±2	34* ±7	76 ±3	28 ±1	58 ±4	88* ±12	1108 ±173	102 ±2	28 ±17	0.07 ±0.00	152 ±0	4.8 ±0.2	117 ±1	10.1 ±0.1	4.9 ±0.0	165 ±11

a) Mean±SE
Statistically significant against control : * p<0.05 ** p<0.01

Table 7-1. Plasma analysis in female dogs before, during and after the oral administration of 7432-S or cefaclor for 35 days

Compound	Dose mg/kg/day	No of dogs	T prot- en g/dl	Albumin g/dl	A/G ratio	Creat- inine mg/dl	Urea-N mg/dl	GOT U/l	GPT U/l	ALP U/l	LAP U/l	LDH U/l	CPK U/l	Amylase U/l	Chole- sterol mg/dl	Trigly- ceride mg/dl	T bil- irubin mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl- mEq/l	Ca mg/dl	Pi mg/dl	Fe μg/dl	
13 days before dosage																								
Control	-	6	114 ^{±3}	5.5	3.2	1.4	0.74	15	28	41	111	28	69	118	1114	127	23	0.09	149	4.7	118	10.7	4.8	165
7432-S	200	3	118	5.2	3.2	1.6	0.75	12*	27	48	105	28	78	118	1014	115	22	0.08	148	4.7	119	10.4	5.4	182
7432-S	400	3	116	5.3	3.2	1.5	0.76	14	23	48	108	24	44	90*	1142	112	24	0.08	150	4.6	119	10.6	5.2	176
7432-S	800	6	114	5.2**	3.1**	1.5	0.87	15	25	48	153*	30	45	105	1085	132	23	0.09	149	4.4*	118	10.7	5.7*	145
Cefaclor	800	6	115	5.1**	3.2	1.6*	0.87**	13	28	48	102	26	53	125	1090	128	21	0.08	149	4.2**	119	10.5	5.1	105**
			±2	±0.0	±0.0	±0.1	±0.03	±1	±2	±4	±5	±1	±5	±15	±77	±13	±2	±0.00	±0	±0.1	±0	±0.1	±0.3	±14
2 days before dosage																								
Control	-	6	106	5.3	3.2	1.5	0.72	15	23	35	112	27	49	83	1154	121	25	0.09	148	4.4	116	10.6	4.7	179
7432-S	200	3	113	5.1	3.2	1.7	0.75	13*	23	43	104	26	47	97	1065	108	18	0.08	148	4.4	118	10.4	5.1	154
7432-S	400	3	109	5.2	3.2	1.6	0.81	13	21	41	110	21	22	83	1269	112	20	0.09	148	4.3	117	10.6	5.2	173
7432-S	800	6	108	5.1*	3.1	1.6	0.81*	14	22	43	150*	29	46	102	1134	127	19	0.08	148	4.2**	118	10.5	5.3	135*
Cefaclor	800	6	108	5.0	3.2	1.8	0.83**	13*	26	45	105	25	42	111	1113	122	20	0.07	149	3.9**	119**	10.5	5.0	124*
			±2	±0.1	±0.1	±0.1	±0.03	±1	±2	±4	±7	±1	±8	±17	±76	±10	±2	±0.01	±1	±0.1	±0	±0.1	±0.3	±10
Day 4 of dosage period																								
Control	-	6	106	5.2	3.2	1.6	0.74	16	24	38	105	28	37	90	1144	118	27	0.08	151	4.8	116	10.3	4.9	138
7432-S	200	3	109	5.0	3.1	1.7	0.78	14	26	52	98	25	44	106	1109	105	25	0.07	151	4.8	119	10.1	5.3	188*
7432-S	400	3	110	5.1	3.2	1.6	0.77	14	22	47	106	22	23	87	1120	108	27	0.05**	152*	4.8	118	10.3	4.8	198*
7432-S	800	6	109	5.0	3.1	1.6	0.86**	15	26	48	144*	20	34	112	1038	121	28	0.06**	151	4.7	118	10.3	5.1	182*
Cefaclor	800	6	104	4.7**	3.0	1.8	0.83	14	26	53	102	15**	33	101	1185	85**	24	0.06**	151	4.6	119*	10.1	4.8	172
			±3	±0.1	±0.1	±0.1	±0.03	±1	±2	±7	±7	±1	±6	±15	±96	±5	±5	±0.00	±0	±0.1	±0	±0	±0.3	±14
Day 14 of dosage period																								
Control	-	6	104	5.3	3.2	1.5	0.74	18	30	38	105	26	44	96	1122	122	29	0.09	152	4.6	116	10.6	4.9	166
7432-S	200	3	108	5.1	3.1	1.6	0.82	15	32	56	100	24	53	118*	1033	101*	32	0.08	152	4.8	118*	10.3	5.2	215*
7432-S	400	3	113	5.1	3.2	1.7	0.77	15*	31	54	104	21	38	117*	1134	103	40	0.09	152	4.6	119*	10.3	4.7	225*
7432-S	800	6	111	5.0	3.1	1.6	0.82	16	33	54	146*	25	45	118	1016	113	32	0.08	151	4.5	119*	10.4	5.2	198
Cefaclor	800	6	105	4.6**	3.0*	1.9*	0.70	15	34	57	107	20*	47	102	1084	77**	44	0.06*	152	4.6	121**	10.1*	5.3	227**
			±2	±0.1	±0.1	±0.1	±0.03	±1	±2	±8	±10	±1	±10	±9	±76	±6	±8	±0.00	±0	±0.2	±1	±0.1	±0.2	±12

a) Mean±SE

* Statistically significant against control : p<0.05 ** : p<0.01

Table 7-2. Plasma analysis in female dogs before, during and after the oral administration of 7432-S or cefaclor for 35 days

Compound	Dose mg/kg/day	No. of dogs	Glucose mg/dl	T. prot- ein g/dl	Albumin g/dl	A/G ratio	Great- inine mg/dl	Urea-N mg/dl	GOT U/l	GPT U/l	ALP U/l	LAP U/l	LDH U/l	CPK U/l	Amylase U/l	Chole- sterol mg/dl	Trigt- yosterol mg/dl	T. Bil- irubin mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl- mEq/l	Ca mg/dl	Pi mg/dl	Fe µg/dl
Day 33 of dosage period																								
Control	-	6	105 ±2	5.4 ±0.1	3.2 ±0.1	1.5 ±0.1	0.76 ±0.03	16 ±1	25 ±2	35 ±3	101 ±8	28 ±2	56 ±3	76 ±7	1109 ±43	120 ±6	31 ±1	0.09 ±0.01	150 ±1	4.7 ±0.1	118 ±1	10.4 ±0.1	4.6 ±0.2	204 ±16
7432-S	200	3	107 ±1	5.1 ±0.1	3.3 ±0.1	1.9* ±0.0	0.88* ±0.03	18 ±0	27 ±2	45 ±2	90 ±8	27 ±1	46 ±10	89 ±10	1010 ±84	99 ±7	31 ±5	0.08 ±0.00	151 ±0	4.9 ±0.1	120 ±1	10.4 ±0.1	5.2 ±0.3	253 ±12
7432-S	400	3	109 ±5	5.0 ±0.1	3.2 ±0.0	1.8 ±0.1	0.84 ±0.03	15 ±1	28 ±2	55* ±10	107 ±10	24 ±2	34** ±2	84 ±28	1066 ±70	95 ±11	34 ±5	0.07 ±0.01	151 ±0	4.6 ±0.1	122* ±1	10.2 ±0.1	4.5 ±0.2	286* ±11
7432-S	800	6	105 ±2	5.0 ±0.1	3.2 ±0.0	1.7 ±0.0	0.82 ±0.03	15 ±1	27 ±2	52 ±9	153* ±16	30 ±2	49 ±12	128* ±17	1009 ±39	111 ±16	39 ±3	0.09 ±0.01	152 ±1	4.8 ±0.2	121 ±1	10.2 ±0.1	4.9 ±0.2	265 ±14
Cefaclor	800	6	99 ±4	4.7*** ±0.1	2.9*** ±0.1	1.6 ±0.1	0.72 ±0.03	13* ±1	28 ±2	46 ±5	106 ±10	24 ±1	52 ±3	100* ±7	1079 ±109	82** ±5	50*** ±5	0.06** ±0.00	151 ±1	4.6 ±0.1	120 ±1	9.8** ±0.1	4.9 ±0.4	217 ±20
Day 8 of recovery period																								
Control	-	3	99 ±4	5.2 ±0.1	3.2 ±0.0	1.6 ±0.1	0.82 ±0.03	16 ±1	23 ±2	34 ±6	96 ±7	23 ±1	45 ±3	86 ±6	1161 ±53	114 ±12	29 ±5	0.08 ±0.01	151 ±0	4.5 ±0.1	119 ±0	10.1 ±0.0	4.2 ±0.3	141 ±20
7432-S	800	3	99 ±4	5.2 ±0.1	3.2 ±0.1	1.7 ±0.0	0.86 ±0.03	15 ±2	24 ±1	46 ±9	141 ±35	31 ±3	50 ±3	122 ±16	1042 ±42	135 ±35	27 ±4	0.09 ±0.00	152 ±1	4.2 ±0.2	117 ±1	10.3 ±0.2	5.0 ±0.3	151 ±15
Cefaclor	800	3	97 ±4	4.9 ±0.1	3.0 ±0.1	1.6 ±0.1	0.75 ±0.07	13 ±2	24 ±1	58 ±17	77 ±4	22 ±1	53 ±2	106 ±18	936 ±7	112 ±9	40 ±4	0.07 ±0.01	152 ±1	4.1 ±0.2	120 ±0	9.8* ±0.1	4.9 ±0.4	149 ±27
Day 26 of recovery period																								
Control	-	3	102 ±4	5.3 ±0.0	3.2 ±0.0	1.5 ±0.0	0.78 ±0.04	15 ±0	22 ±1	36 ±6	87 ±4	23 ±1	50 ±4	73 ±7	1236 ±23	115 ±8	25 ±4	0.09 ±0.02	152 ±0	4.6 ±0.1	118 ±1	9.9 ±0.1	3.6 ±0.3	198 ±21
7432-S	800	3	100 ±0	5.3 ±0.1	3.2 ±0.1	1.5 ±0.0	0.79 ±0.02	15 ±2	24 ±2	51 ±6	126 ±30	30 ±2	46 ±5	102 ±22	1072* ±40	135 ±33	33 ±5	0.08 ±0.01	152 ±0	4.3* ±0.1	118 ±1	10.0 ±0.2	4.8* ±0.3	187 ±21
Cefaclor	800	3	100 ±2	5.1 ±0.2	3.2 ±0.1	1.7 ±0.1	0.81 ±0.02	13 ±2	28 ±2	53 ±9	81* ±6	24 ±0	51 ±6	118 ±34	945** ±14	94 ±10	29 ±4	0.06 ±0.00	151 ±1	4.5 ±0.2	120 ±1	9.9 ±0.1	4.3 ±0.3	171 ±11

a) Mean ± SE

Statistically significant against control ** p < 0.05, *** p < 0.01

Table 8-1. Urinalysis of male dogs before, during and after the oral administration of 7432-S or cefaclor for 35 days

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	16 hrs volume (ml)	Osmolality (mOsm/l)	pH	Protein	Glucose	Ketone body		Biliri- bin	Occult blood		Urobili- nogen		WBC		RBC	Epithel		Abnormal crystal presence	Cast presence			
								±	±		±	±	±	±	±	±		±	±			±	±	±
14 days before dosage																								
Control	-	6	69a)	2134 ± 78	6.9 ± 0.3	4 1 0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0			
7432-S	200	3	85	1949 ± 25	7.2 ± 0.3	3 0 0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	1	0	2	0	0	0			
7432-S	400	3	71	2285 ± 6	6.2 ± 0.0	3 0 0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	1	2	0	0	0			
7432-S	800	6	68	2284 ± 3	6.6 ± 0.3	4 1 0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	1	3	1	0	0	0			
Cefaclor	800	6	83	2066 ± 8	6.8 ± 0.4	6 0 0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	1	2	3	0	0	0			
1 day before dosage																								
Control	-	6	78	2327 ± 61	7.4 ± 0.3	4 2 0	0	0	0	0	1	0	0	6	0	0	1	1	4	0	0			
7432-S	200	3	80	2182 ± 15	7.3 ± 0.4	3 0 0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3	0	0	0			
7432-S	400	3	71	2367 ± 12	6.5 ± 0.2	2 1 0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	1	2	0	0	0			
7432-S	800	6	84	2258 ± 9	7.0 ± 0.3	6 0 0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	2	1	3	0	0	0			
Cefaclor	800	6	73	2215 ± 53	7.5 ± 0.3	4 2 0	0	0	0	0	0	1	0	6	0	0	2	0	4	0	0			
Day 5 of dosage period																								
Control	-	6	81	2328 ± 58	7.7 ± 0.3	6 0 0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	1	2	3	0	0	0			
7432-S	200	3	82	2259 ± 8	7.4 ± 0.4	2 1 0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	1	2	0	0	0			
7432-S	400	3	80*	2500 ± 5	6.8 ± 0.2	3 0 0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	2	0	1	0	0	0			
7432-S	800	6	77	2552* ± 6	6.7* ± 0.3	4 2 0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	2	4	0	0	0			
Cefaclor	800	6	88	2188 ± 53	6.6** ± 0.1	6 0 0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	3	1	2	0	0	0			
Day 15 of dosage period																								
Control	-	6	78	2181 ± 72	7.1 ± 0.3	5 1 0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	1	5	0	0	0			
7432-S	200	3	67	2289 ± 12	7.0 ± 0.3	2 1 0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	1	1	0	0	0	0			
7432-S	400	3	76	2593** ± 3	6.6 ± 0.5	2 1 0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0	0			
7432-S	800	6	68	2610* ± 6	6.3* ± 0.2	5 1 0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0			
Cefaclor	800	6	83	2299 ± 9	6.2 ± 0.3	4 1 0	0	0	0	0	0	0	1	5	0	1	4	0	0	0	0			

a) Mean ± S.E.

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

Table 8-2. Urinalysis of male dogs before, during and after the oral administration of 7432-S or cefaclor for 35 days

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	16 hrs volume (ml)	Osmolarity (mOsm/l)	pH	Protein	Glucose	Ketone body	Biliru- bin	Occult blood	Urobili- nogen	Sediment				Abnormal crystal presence	Cast presence
												WBC	RBC	Epithel			
Day 34 of dosage period																	
Control	-	6	73 ± 4	2416 ± 80	6.9 ± 0.1	5 1 0	0	0	0	1 0 0	6 0 0	0 0 6	0 0 0	0 1 5	0	0	0
7432-S	200	3	73 ± 6	2148 ± 50	6.9 ± 0.3	3 0 0	0	0	0	0 0 0	3 0 0	0 1 2	0 0 0	0 1 2	0	0	0
7432-S	400	3	58* ± 1	2576 ± 88	6.8 ± 0.3	1 2 0	0	0	0	0 0 0	3 0 0	0 1 2	0 0 0	1 0 2	0	0	0
7432-S	800	6	77 ± 7	2467 ± 134	6.5* ± 0.1	4 2 0	0	0	0	0 0 0	6 0 0	1 0 5	0 0 0	0 2 4	0	0	0
Cefaclor	800	6	67 ± 11	2123* ± 79	5.7* ± 0.3	5 0 0	0	0	0	0 0 0	1 5 0	1 2 3	0 0 0	0 2 4	0	0	0
Day 9 of recovery period																	
Control	-	3	72 ± 6	2119 ± 88	6.3 ± 0.2	2 0 0	0	0	0	0 0 0	3 0 0	0 0 3	0 0 0	0 0 3	0	0	0
7432-S	800	3	131 ± 34	1848 ± 454	6.5 ± 0.2	1 1 0	0	0	0	0 0 0	3 0 0	1 1 1	0 0 0	1 0 2	0	0	0
Cefaclor	800	3	91 ± 21	1870* ± 69	6.5 ± 0.1	3 0 0	0	0	0	0 0 0	3 0 0	0 0 3	0 0 0	0 0 3	0	0	0
Day 27 of recovery period																	
Control	-	3	78 ± 3	2141 ± 103	6.9 ± 0.5	3 0 0	0	0	0	0 0 0	3 0 0	0 1 2	0 0 0	0 1 2	0	0	0
7432-S	800	3	98 ± 23	2067 ± 219	6.5 ± 0.3	3 0 0	0	0	0	1 0 0	3 0 0	1 1 1	0 0 0	0 2 1	0	0	0
Cefaclor	800	3	81 ± 26	1877 ± 118	7.5 ± 0.7	2 0 0	0	0	0	0 0 0	3 0 0	0 0 3	0 0 0	0 0 3	0	0	0

a) Mean ± S.E.

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

Table 9-1. Urinalysis of female dogs before, during and after the oral administration of 7432-S or cefaclor for 35 days

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	16 hrs volume (ml)	Osmolarity (mOsm/l)	pH	Protein	Glucose	Ketone body	Biliru- bin	Occult blood	Urobili- nogen	WBC			RBC			Epithel			Abnormal crystal presence	Cast presence	
												±	+	+	+	+	+	+	+	+			+
14 days before dosage																							
Control	-	6	98 a)	2079 ±10	7.0 ±0.3	5 1 0	0	0	0	0 0 0	6 0 0	0 1 5	0 0 0	0 2 4	0	0	0	0	0	0	0	0	
7432-S	200	3	95	1920 ±18	6.7 ±0.5	2 0 0	0	0	0	0 0 0	3 0 0	0 1 2	0 0 0	0 1 2	0	0	0	0	0	0	0	0	
7432-S	400	3	71	2152 ±6	7.5 ±0.7	2 1 0	0	0	0	0 0 0	3 0 0	1 1 1	0 0 0	0 2 1	0	0	0	0	0	0	0	0	
7432-S	800	6	91	1970 ±11	7.0 ±0.3	6 0 0	0	0	0	0 0 0	6 0 0	2 2 2	0 0 0	0 4 2	0	0	0	0	0	0	0	0	
Cefaclor	800	6	82	2037 ±19	7.1 ±0.3	5 1 0	0	0	0	0 0 0	6 0 0	0 4 2	0 0 0	0 1 5	0	0	0	0	0	0	0	0	
1 day before dosage																							
Control	-	6	95	2156 ±11	7.0 ±0.3	5 1 0	0	0	0	0 0 0	6 0 0	0 3 3	0 0 0	0 3 3	0	0	0	0	0	0	0	0	
7432-S	200	3	101	1995 ±14	6.2 ±0.1	1 0 0	0	0	0	0 0 0	3 0 0	0 2 1	0 0 0	0 1 2	0	0	0	0	0	0	0	0	
7432-S	400	3	120	1852 ±31	6.9 ±0.5	2 1 0	0	0	0	0 0 0	3 0 0	0 0 2	0 0 0	0 1 2	0	0	0	0	0	0	0	0	
7432-S	800	6	97	2109 ±9	6.9 ±0.3	6 0 0	0	0	0	0 0 0	6 0 0	1 1 4	0 0 0	0 2 4	0	0	0	0	0	0	0	0	
Cefaclor	800	6	83	2149 ±187	7.4 ±0.4	3 2 0	0	0	0	0 0 0	6 0 0	0 1 5	1 0 0	1 1 4	0	0	0	0	0	0	0	0	
Day 5 of dosage period																							
Control	-	6	100	2207 ±10	6.8 ±0.2	6 0 0	0	0	0	0 0 0	6 0 0	0 3 3	0 0 0	0 2 4	0	0	0	0	0	0	0	0	
7432-S	200	3	79	2241 ±2	6.8 ±0.3	3 0 0	0	0	0	0 0 0	3 0 0	1 0 2	0 0 0	0 1 2	0	0	0	0	0	0	0	0	
7432-S	400	3	105	2293 ±11	7.7* ±0.3	2 1 0	0	0	0	0 0 0	3 0 0	0 1 1	0 0 0	0 1 2	0	0	0	0	0	0	0	0	
7432-S	800	6	78	2340 ±6	6.9 ±0.2	3 3 0	0	0	0	1 0 0	6 0 0	0 0 6	0 0 0	0 2 4	0	0	0	0	0	0	0	0	
Cefaclor	800	6	80	2160 ±129	6.8 ±0.5	5 1 0	0	0	0	0 0 0	6 0 0	0 1 5	0 0 0	0 1 5	0	0	0	0	0	0	0	0	
Day 15 of dosage period																							
Control	-	6	94	2168 ±5	6.8 ±0.2	6 0 0	0	0	0	0 0 0	6 0 0	0 2 4	0 0 0	0 0 6	0	0	0	0	0	0	0	0	
7432-S	200	3	79	2361 ±2	7.1 ±0.5	3 0 0	0	0	0	0 0 0	3 0 0	0 1 2	0 0 0	0 1 2	0	0	0	0	0	0	0	0	
7432-S	400	3	148	2115 ±62	7.2 ±0.5	3 0 0	0	0	0	0 0 0	3 0 0	1 0 2	0 0 0	0 0 3	0	0	0	0	0	0	0	0	
7432-S	800	6	84	2281 ±8	6.6 ±0.3	3 3 0	0	0	0	0 0 0	6 0 0	0 0 6	0 0 0	0 0 6	0	0	0	0	0	0	0	0	
Cefaclor	800	6	80	2146 ±137	6.0* ±0.2	4 1 0	0	0	0	0 0 0	3 3 0	0 1 5	0 0 0	0 1 5	0	0	0	0	0	0	0	0	

a) Mean ± S.E.

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

Table 9-2. Urinalysis of female dogs before, during and after the oral administration of 7432-S or cefaclor for 35 days

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	16 hrs volume (ml)	Osmolarity (mOsm/l)	pH	Protein	Glucose	Ketone body		Bilirubin		Occult blood		Urobilinogen		WBC	RBC		Epithel		Abnormal crystal presence	Cast presence		
								±	≤	±	≤	±	+	+	+		+	+	+	+			+	+
Day 34 of dosage period																								
Control	-	6	100 ±10	2175 ±150	6.7 ±0.2	5 0 0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 0 0	0 2 4	0 0 0	0 3 3	0	0	0			
7432-S	200	3	84 ±12	2190 ±204	6.3 ±0.1	3 0 0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 0 0	0 1 2	0 0 0	0 1 2	0	0	0			
7432-S	400	3	61 ±12	2455 ±189	7.3 ±0.6	2 1 0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 0 0	0 1 2	0 0 0	0 0 3	0	0	0			
7432-S	800	6	73 ±8	2465 ±127	6.2 ±0.2	6 0 0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 0 0	1 0 5	0 0 0	1 2 3	0	0	0			
Cefaclor	800	6	59* ±3	1817 ±219	5.7** ±0.2	5 0 0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 5 0	1 1 4	0 0 0	0 2 4	0	0	0			
Day 9 of recovery period																								
Control	-	3	82 ±9	2144 ±78	6.3 ±0.1	3 0 0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 0 0	0 0 3	0 0 0	0 0 3	0	0	0			
7432-S	800	3	140 ±28	1528 ±371	6.2 ±0.3	1 0 0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 0 0	0 0 3	0 0 1	0 0 3	0	0	0			
Cefaclor	800	3	83 ±3	2110 ±126	6.1 ±0.2	3 0 0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 0 0	0 1 2	0 0 0	0 2 1	0	0	0			
Day 27 of recovery period																								
Control	-	3	114 ±20	2067 ±110	6.7 ±0.4	3 0 0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 0 0	0 1 2	0 0 0	0 1 2	0	0	0			
7432-S	800	3	117 ±46	1825 ±455	6.4 ±0.2	2 0 0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 0 0	1 0 2	0 0 0	0 0 3	0	0	0			
Cefaclor	800	3	58 ±12	2359 ±116	6.7 ±0.4	3 0 0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 0 0	0 1 2	0 0 0	0 1 2	0	0	0			

a) Mean ± S.E.
Statistically significant against control * : p < 0.05, ** : p < 0.01

Table 10. Liver components in dogs given oral administration of 7432-S or cefaclor for 35 days

Sex	Compound	Dose mg/kg /day	No. of dogs	Liver							
				Liver weight g	Choles- terol mg/g	Phosp- holipid mg/g	Trigly- ceride mg/g	Cytoch- rome P-450 nmol/g	Coumar. DMase unit/g	Coumar. DEase unit/g	Coumar. DPase unit/g
at the end of dosage period											
Male	Control	-	3	229.7 ^{a)} ±12.2	2.08 ±0.06	31.4 ±1.1	2.5 ±0.6	17.7 ±3.7	48.0 ±1.5	96.4 ±0.5	19.4 ±2.2
	7432-S	200	3	227.1 ±16.9	2.06 ±0.02	30.6 ±0.6	2.7 ±0.2	13.9 ±2.5	51.6 ±5.1	126.9 ±13.5	23.3 ±2.2
	7432-S	400	3	219.5 ±13.3	2.00 ±0.11	29.5 ±2.0	3.0 ±1.4	15.4 ±2.3	47.9 ±6.0	110.8 ±5.3	23.4 ±1.9
	7432-S	800	3	227.5 ±17.0	2.06 ±0.05	28.7 ±2.1	2.3 ±0.4	15.4 ±1.2	42.6 ±3.5	111.9** ±2.0	19.2 ±1.9
	Cefaclor	800	3	231.0 ±14.3	2.21 ±0.12	27.9 ±2.3	2.0 ±0.3	16.8 ±1.7	43.1 ±7.1	100.6 ±17.6	22.7 ±3.7
	at the end of recovery period										
	Control	-	3	209.9 ±8.2	2.07 ±0.08	29.4 ±1.4	2.6 ±0.3	15.7 ±1.3	38.1 ±2.8	78.3 ±8.8	14.5 ±1.5
	7432-S	800	3	222.5 ±15.1	2.11 ±0.09	30.0 ±1.5	3.1 ±0.8	17.8 ±1.5	41.1 ±1.4	92.9 ±6.2	16.5 ±1.2
	Cefaclor	800	3	209.1 ±8.7	2.05 ±0.11	29.3 ±0.8	2.2 ±0.1	15.2 ±2.1	39.5 ±4.7	84.6 ±7.4	18.5 ±2.1
	at the end of dosage period										
Female	Control	-	3	189.7 ±6.6	2.13 ±0.11	32.4 ±3.4	2.9 ±0.3	19.3 ±2.1	56.1 ±2.1	133.1 ±3.1	27.3 ±0.8
	7432-S	200	3	188.2 ±9.8	2.06 ±0.13	31.0 ±1.8	2.6 ±0.1	18.0 ±3.6	55.8 ±0.9	129.3 ±4.3	26.7 ±2.2
	7432-S	400	3	192.1 ±15.2	2.18 ±0.09	31.0 ±0.5	2.9 ±0.9	16.5 ±1.5	50.0 ±4.8	108.9 ±13.8	21.7 ±3.7
	7432-S	800	3	212.0 ±22.7	1.96 ±0.03	29.1 ±1.3	4.0 ±2.1	15.8 ±3.7	46.7 ±5.8	110.7 ±15.9	22.1 ±3.0
	Cefaclor	800	3	224.0 ±13.6	2.02 ±0.10	28.0 ±2.5	3.9 ±0.8	12.4 ±2.0	33.2* ±5.5	77.5* ±12.6	16.6* ±3.0
	at the end of recovery period										
	Control	-	3	210.2 ±16.6	2.16 ±0.06	29.5 ±1.2	3.3 ±0.3	16.9 ±1.1	43.0 ±1.3	91.7 ±2.7	19.5 ±0.2
	7432-S	800	3	202.3 ±16.9	2.24 ±0.09	30.2 ±0.9	3.6 ±0.4	17.1 ±0.9	46.9 ±7.4	103.7 ±21.2	20.3 ±4.0
	Cefaclor	800	3	188.4 ±11.0	2.15 ±0.08	30.5 ±1.0	2.9 ±0.3	17.5 ±0.7	50.8 ±5.9	106.1 ±9.1	22.0 ±3.8

a) Mean ± SE

* : p < 0.05 ** : p < 0.01

Table 11. Plasma levels of 7432-S or cefaclor in dogs

Compound	Dose mg/kg/day	No. of dogs	Hours after administration	
			3	24
On day 0 of dosage period				
7432-S	200	4 ^{a)}	94.8 ± 9.8 ^{b)}	5.73 ± 2.93
7432-S	400	4	90.3 ± 12.5	3.72 ± 1.91
7432-S	800	4	124.3 ± 27.0	11.48 ± 7.55
Cefaclor	800	4	66.1 ± 14.1	2.63 ± 0.64
On day 31 of dosage period				
7432-S	200	4	79.0 ± 17.6	0.89 ± 0.33
7432-S	400	4	75.3 ± 23.6	4.36 ± 1.11
7432-S	800	4	104.3 ± 21.4	9.04 ± 2.89
Cefaclor	800	4	47.5 ± 4.2	0.57 ± 0.11

a) 2 males and 2 females

b) Mean ± SE

GOT (UV 法), GPT (UV 法), ALP (BESSEY-LOWRY 法), LDH (UV 法), CPK (SIEGEL-COHEN 法), LAP (NAGEL), アミラーゼ (G₆-DCP 法), 総コレステロール (酵素法), トリグリセリド (酵素-UV 法), 総ビリルビン (アルカリアゾビリルビン法), Na (イオン選択ガラス電極法), K (イオン選択バリノマイシン電極法), 塩化物 (チオシアン酸第二水銀法), Ca (クレゾールフタレインコンプレクソン法), 無機リン (リンモリブデン黄法), Fe (フェロザイン法)。

9) 尿検査

投与開始 14 および 1 日前, 投与 5, 15, 34 日目, さらに回復試験 10 および 28 日目に, 16 時間蓄尿を用い, 尿量, 色調, 浸透圧 (アドバンス浸透圧計・3WII, 富士工業), pH (試験紙, 東洋濾紙), 沈渣 (キャピロット®, テルモ), 蛋白質, ブドウ糖, ケトン体, ビリルビン, 潜血およびウロビリノーゲン (以上 6 項目 Multistix®SG, Ames) の諸項目について検査した。

10) 肝臓成分の分析

解剖時に肝臓の一部 (外側左葉) を採取し, 総コレステロール (ZAK-HENLY 法の変法), リン脂質 (GOMORI 法の変法), トリグリセリド (アセチルアセトン法), チトクローム P-450²⁾, アルコキシクマリン脱アルキル化酵素活性³⁾ をそれぞれ測定した。

11) 検体の血漿中濃度測定

投与開始日および投与 31 日目の投与後 3 および 24 時

間目に採血, 分離した血漿について, 7432-S は *Escherichia coli* 7437, CCL は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする band-culture 法で各血漿中濃度の測定を行なった。

12) 器官重量および病理組織学的検査

投与終了時および回復試験終了時に, 各ビーグル犬をペントバルビタールナトリウム (Somnopentyl®, Pitman-Moore) 麻酔下で, 頸動脈より放血致死させ, 解剖した。主要器官について肉眼的観察を行なった後, 心臓, 肺, 肝臓, 腎臓, 脾臓, 膵臓, 胸腺, 副腎, 甲状腺 (副甲状腺を含む), 脳, 下垂体, 精巣, 前立腺, 卵巣, 子宮, 顎下腺について重量測定を行なった。また, これらの器官に加えて, 次の各組織を採取した。耳下腺, 舌, 食道, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 気管, 大動脈 (弓部, 腹部), 胆嚢, 扁桃腺, リンパ節 (頸部, 腸間膜), 輸尿管, 膀胱, 精巣上体, 乳腺 (雌), 皮膚, 横隔膜, 筋肉, 脊髄 (頸部, 胸部, 腰部), 坐骨神経, 眼球, 視神経, 肋骨, 胸骨。これら採取した器官・組織は, 10% 中性緩衝ホルマリン液で固定, 眼球は 3% グルタルアルデヒド・2.5% ホルマリン混合液で固定し, 常法に従いパラフィン切片作製後, ヘマトキシリン・エオジン染色を施し, また, 神経系については KLÜVER-BARRERA 染色を行なって, いずれも, 光顕的に観察した。また, 対照群を含む全投与群の雌雄各 2 頭の肝臓 (外側左葉) と腎臓 (右腎の皮質) をグルタルアルデヒド

Table 12. Absolute and relative organ weights of male dogs given oral administration of 7432-S or cefaclor for 35 days

Compound	Dose mg/kg/day	No. of Final BW dogs	Heart g	Lung g	Kidney g	Liver g	Spleen g	Pancreas g	Submax g	Thymus g	Brain g	Adrenal mg	Thyroid mg	Pituitary mg	Testis g	Prostate g
Absolute organ weights of dogs killed at the end of dosage period																
Control	-	3	8.1 ^{a)} ±0.2	55.5 ±2.2	33.7 ±2.1	229.7 ±12.2	25.5 ±2.8	14.2 ±0.6	8.3 ±0.3	5.9 ±0.4	77.2 ±2.9	762 ±58	984 ±378	63 ±5	11.7 ±1.1	3.3 ±1.2
7432-S	200	3	7.5 ±0.4	56.5 ±2.1	30.0 ±1.4	227.1 ±16.9	20.6 ±4.1	11.2 ±1.6	8.5 ±0.6	6.3 ±1.8	74.4 ±0.5	736 ±29	851 ±85	55 ±4	9.5 ±1.1	1.9 ±0.6
7432-S	400	3	7.8 ±0.6	58.3 ±3.9	30.9 ±3.1	219.5 ±13.3	18.3 ±2.2	16.2 ±0.6	7.6 ±0.2	3.9 ±0.7	83.0 ±5.6	808 ±90	816 ±154	65 ±7	12.0 ±3.3	3.1 ±0.9
7432-S	800	3	8.0 ±0.4	57.4 ±0.8	32.4 ±1.8	227.5 ±17.0	19.4 ±1.5	12.9 ±1.0	7.9 ±1.2	5.4 ±1.1	77.4 ±3.2	755 ±71	721 ±157	65 ±1	10.6 ±2.1	3.2 ±1.6
Cefaclor	800	3	8.0 ±0.4	52.0 ±0.5	43.0 ±3.5	231.0 ±14.3	24.4 ±3.3	13.7 ±0.5	7.7 ±0.4	5.0 ±1.4	78.7 ±2.6	902 ±21	771 ±159	62 ±1	9.1 ±2.3	1.9 ±0.9
Relative organ weights of dogs killed at the end of dosage period																
Control	-	3	6.9 ±0.4	7.4 ±0.5	4.2 ±0.3	23.6 ±2.1	3.2 ±0.4	1.8 ±0.0	1.03 ±0.07	0.74 ±0.07	9.6 ±0.1	94 ±5	124 ±49	7.8 ±0.4	1.45 ±0.10	0.41 ±0.16
7432-S	200	3	7.5 ±0.3	7.4 ±0.6	4.0 ±0.2	30.1 ±1.0	2.7 ±0.5	1.5 ±0.3	1.14 ±0.12	0.83 ±0.23	9.9 ±0.7	98 ±3	115 ±17	7.3 ±0.8	1.26 ±0.13	0.25 ±0.09
7432-S	400	3	7.5 ±0.4	7.8 ±0.5	4.9 ±0.6	28.1 ±1.5	2.3 ±0.2	2.1 [*] ±0.1	0.98 ±0.09	0.49 ±0.07	10.7 ±1.2	102 ±5	106 ±24	8.4 ±1.2	1.49 ±0.33	0.38 ±0.10
7432-S	800	3	7.2 ±0.4	7.9 ±0.4	4.8 ±0.2	28.6 ±2.9	2.5 ±0.3	1.6 ±0.1	0.97 ±0.11	0.68 ±0.16	9.7 ±0.7	95 ±10	89 ±18	8.1 ±0.2	1.31 ±0.22	0.38 ±0.17
Cefaclor	800	3	6.5 ±0.3	7.7 ±0.4	5.4 ±0.4	28.8 ±1.4	3.1 ±0.5	1.7 ±0.1	0.95 ±0.03	0.65 ±0.20	9.8 ±0.3	113 ±5	97 ±23	7.7 ±0.4	1.12 ±0.25	0.23 ±0.10
Absolute organ weights of dogs killed at the end of recovery period																
Control	-	3	7.8 ±0.3	60.9 ±2.2	37.3 ±1.1	209.9 ±8.2	17.0 ±1.4	16.4 ±0.5	8.3 ±0.9	4.1 ±0.9	81.8 ±4.0	757 ±27	681 ±56	65 ±8	12.1 ±0.4	5.1 ±1.2
7432-S	800	3	7.9 ±0.1	60.9 ±4.3	34.1 ±1.0	222.5 ±15.1	19.3 ±0.4	16.7 ±2.3	6.8 ±0.6	5.2 ±1.0	82.1 ±2.7	909 ±103	637 ±51	60 ±2	11.9 ±0.5	3.5 ±0.9
Cefaclor	800	3	7.7 ±0.2	57.9 ±1.1	36.7 ±1.4	209.1 ±8.7	18.1 ±1.5	15.5 ±1.0	7.8 ±0.6	3.8 ±0.6	79.1 ±0.5	718 ±47	629 ±66	59 ±3	10.7 ±1.0	2.4 ±0.9
Relative organ weights of dogs killed at the end of recovery period																
Control	-	3	7.8 ±0.5	7.9 ±0.4	4.8 ±0.2	26.8 ±1.0	2.2 ±0.2	2.1 ±0.0	1.06 ±0.09	0.53 ±0.12	10.5 ±0.6	97 ±3	87 ±5	8.4 ±1.2	1.55 ±0.06	0.65 ±0.14
7432-S	800	3	7.7 ±0.6	8.0 ±0.2	4.3 ±1.6	28.0 ±1.6	2.4 ±0.0	2.1 ±0.3	0.85 ±0.08	0.66 ±0.13	10.4 ±0.5	114 ±12	80 ±82	7.6 ±0.3	1.50 ±0.05	0.44 ±0.11
Cefaclor	800	3	7.5 ±0.3	7.3 ±0.2	4.8 ±0.2	27.1 ±1.5	2.3 ±0.2	2.0 ±0.2	1.01 ±0.08	0.48 ±0.07	10.2 ±0.2	93 ±5	82 ±9	7.7 ±0.3	1.38 ±0.10	0.30 ±0.11

a): Mean±SE

Statistically significant against control: *p<0.05

Table 13. Absolute and relative organ weights of female dogs given oral administration of 7432-S or cefaclor for 35 days

Compound	Dose mg/kg/day	No. of Final BW dogs	Heart g	Lung g	Kidney g	Liver g	Spleen g	Pancreas g	Submax g	Thymus g	Brain g	Adrenal mg	Thyroid mg	Pituitary mg	Ovary mg	Uterus g
Absolute organ weights of dogs killed at the end of dosage period																
Control	-	3	7.0 ^{a)} ±0.2	55.3 ±4.1	28.7 ±1.8	189.7 ±6.6	21.2 ±1.4	13.6 ±0.4	6.2 ±0.3	5.3 ±0.9	73.6 ±3.7	852 ±121	611 ±93	55 ±4	473 ±51	1.5 ±0.1
7432-S	200	3	7.1 ±0.3	51.6 ±3.9	30.7 ±1.4	188.2 ±9.8	24.3 ±3.4	16.8 ±1.8	7.5 ±0.5	4.7 ±0.1	73.7 ±2.6	861 ±101	763 ±198	59 ±3	556 ±44	1.6 ±0.7
7432-S	400	3	7.3 ±0.3	50.4 ±5.7	31.0 ±4.4	182.1 ±15.2	17.3 ±1.2	15.2 ±1.7	6.8 ±0.3	5.0 ±0.5	78.3 ±3.2	797 ±77	654 ±31	56 ±0	499 ±47	1.8 ±0.3
7432-S	800	3	7.4 ±0.4	52.4 ±3.3	33.5 ±1.3	212.0 ±22.7	19.6 ±0.9	15.0 ±2.4	6.5 ±0.5	6.2 ±1.1	79.2 ±5.2	818 ±77	670 ±69	61 ±7	561 ±63	1.3 ±0.1
Cefaclor	800	3	7.2 ±0.2	50.4 ±1.1	33.6 ±0.8	224.0 ±13.6	22.8 ±1.3	16.5 ^{**} ±0.3	7.2 ±0.3	4.5 ±1.0	72.6 ±2.2	806 ±23	825 ±171	56 ±4	492 ±66	1.2 ±0.2
Relative organ weights of dogs killed at the end of dosage period																
Control	-	3	7.2 ±0.4	7.9 ±0.3	4.1 ±0.1	27.2 ±1.5	3.0 ±0.3	1.9 ±0.1	0.88 ±0.04	0.76 ±0.11	10.5 ±0.6	122 ±17	87 ±12	7.9 ±0.5	67 ±7	0.21 ±0.01
7432-S	200	3	7.3 ±0.3	7.7 ±0.5	4.4 ±0.1	26.8 ±2.5	3.5 ±0.7	2.4 ±0.2	1.07 ±0.10	0.67 ±0.02	10.4 ±0.3	121 ±10	111 ±34	8.4 ±0.5	78 ±4	0.23 ±0.10
7432-S	400	3	6.9 ±0.6	7.3 ±0.3	4.3 ±0.1	26.3 ±0.9	2.4 ±0.1	2.1 ±0.3	0.94 ±0.01	0.69 ±0.09	10.8 ±0.3	110 ±4	90 ±1	7.8 ±0.3	68 ±5	0.25 ±0.04
7432-S	800	3	7.1 ±0.5	7.7 ±0.8	4.6 ±0.4	28.5 ±1.6	2.7 ±0.1	2.1 ±0.4	0.88 ±0.10	0.83 ±0.12	10.8 ±1.3	112 ±16	91 ±11	8.4 ±1.4	77 ±13	0.17 ±0.02
Cefaclor	800	3	7.1 ±0.3	7.1 ±0.7	4.7 [*] ±0.1	31.3 ±2.1	3.2 ±0.3	2.3 ±0.1	1.00 ±0.04	0.64 ±0.15	10.2 ±0.5	113 ±6	116 ±25	7.8 ±0.7	69 ±9	0.17 ±0.02
Absolute organ weights of dogs killed at the end of recovery period																
Control	-	3	7.4 ±0.3	56.4 ±3.3	28.9 ±1.2	210.2 ±16.6	18.1 ±1.9	15.1 ±1.6	7.0 ±0.8	4.2 ±0.6	72.1 ±0.3	765 ±64	649 ±76	55 ±3	583 ±20	2.0 ±0.3
7432-S	800	3	7.5 ±0.5	51.9 ±2.1	32.3 ±1.0	202.3 ±16.9	18.9 ±0.1	17.7 ±0.4	6.6 ±0.2	3.9 ±0.6	75.1 [*] ±0.6	1001 ±74	715 ±69	61 ±6	647 ±54	2.0 ±0.1
Cefaclor	800	3	7.3 ±0.3	57.8 ±1.4	33.5 [*] ±1.1	188.4 ±11.0	19.0 ±2.2	13.8 ±1.1	7.0 ±0.6	5.7 ±0.6	74.2 ±3.2	794 ±72	772 ±153	69 ±9	449 ^{**} ±14	1.9 ±0.5
Relative organ weights of dogs killed at the end of recovery period																
Control	-	3	7.6 ±0.2	7.8 ±0.4	3.9 ±0.2	28.4 ±1.3	2.4 ±0.2	2.0 ±0.2	0.95 ±0.07	0.57 ±0.08	9.8 ±0.3	104 ±7	88 ±8	7.6 ±0.6	80 ±4	0.27 ±0.03
7432-S	800	3	7.0 ±0.5	8.2 ±0.9	4.4 ±0.4	27.0 ±0.9	2.5 ±0.1	2.4 ±0.2	0.89 ±0.03	0.52 ±0.08	10.2 ±0.7	136 ±18	97 ±15	8.2 ±1.0	86 ±4	0.28 ±0.04
Cefaclor	800	3	7.9 ±0.4	7.5 ±0.1	4.8 [*] ±0.1	25.7 ±0.7	2.6 ±0.2	1.9 ±0.1	0.96 ±0.07	0.77 ±0.08	10.1 ±0.2	108 ±8	104 ±19	9.4 ±0.9	61 [*] ±2	0.26 ±0.06

a): Mean ± SE

Statistically significant against control: *p<0.05 **p<0.01

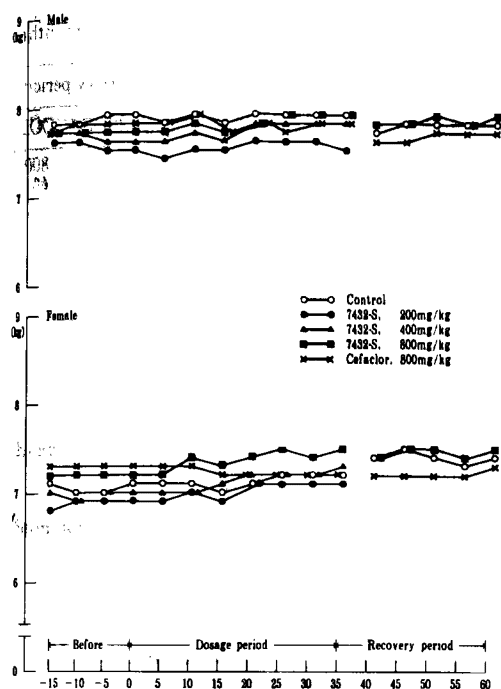


Fig. 1. Body weight changes of dogs before, during and after the oral administration of 7432-S or cefaclor for 35 days.

固定後、オスミウム酸で後固定し、常法に従って Epok 包埋した。これらの超薄切片を作製し、ウラン・鉛重染色し、電顕的に観察した。

5. 統計学的解析

各投与群の対照群に対する平均値の差の検定には、まず等分散の検定を行ない、等分散仮説が棄却される場合は COCHRAN-COX の検定、棄却されない場合は STUDENT の t 検定を行なった。

II. 実験成績

1. 一般状態

7432-S および CCL 投与群の全例が、35 日間の連続投与に耐容した。7432-S 投与群では、800 mg/kg 投与群の少数例で投与 2 日目までに嘔吐および下痢が対照群に比してやや多くみられた以外、一般状態に特に変化はみられなかった。CCL 投与群では、ほぼ全例で投与期間中頻繁に嘔吐、軟便、下痢、粘液便および流涎がみられ、その程度、頻度とも 7432-S 投与群に比し明らかに著しかった。しかし、これらの症状は、回復試験に入るとみられなくなった。

2. 体重 (Fig. 1)

全実験期間を通じて、対照群を含むすべての投与群において明らかな体重の変動は認められなかった。

3. 摂餌量

検体投与による摂餌量の低下は、対照群、検体投与群のどの例にも認められなかった。

4. 聴覚検査

対照群を含むすべての投与群において PREYER 耳介反射に異常はなかった。

5. 眼検査

全投与群で、スリットランプおよび眼底カメラによる検査、さらに眼球の組織学的検査において検体投与に起因したと思われる変化は認められなかった。

6. 血液学的検査 (Table 2, 3)

7432-S および CCL 各投与群において、投与前の検査から対照群に比し統計学的有意差を示す項目が散見され、この差は実験期間中も継続した。これらの差はいずれも正常変動範囲内の変化と考えられるものであり、また、各投与群の投与期間中の諸測定値も投与前値との比較で何ら差がなかった。なお、CCL 投与群では、雄 1 例が回復試験 8 日目に一過性の軽度な貧血を示した。

7. 骨髓検査 (Table 4, 5)

骨髓有核細胞数および骨髓細胞分画には、7432-S ならびに CCL 投与に関連したと考えられる変化はみられなかった。

8. 血液生化学的検査 (Table 6, 7)

7432-S 投与群において、対照群に比し統計学的に有意差を示す項目が散見された。しかし、これらの変化の程度はいずれも軽微で、また、何ら用量相関性もみられず、正常変動範囲内の変化と考えられるもののみであった。CCL 投与群でも 7432-S 投与群と同様の変化がみられたが、総蛋白質、アルブミンおよび総コレステロール値の減少がやや著しかった。しかし、これらの変化はすべて、回復試験終了時には正常に回復していた。

9. 尿検査 (Table 8, 9)

7432-S 投与群および CCL 投与群で、尿の酸性化またはその傾向、CCL 投与群の尿の橙黄色化がみられた以外、薬物起因性と考えられる変化はいずれの指標でもみられなかった。尿の酸性化、橙黄色化は休薬により消失した。

10. 肝臓成分の分析 (Table 10)

7432-S 投与群では、肝臓成分の分析値、薬物代謝酵素活性に変化を認めなかった。CCL 投与群では、雌でクマリン脱アルキル化酵素活性の低下がみられたが、雄では変化がなく、また、他の指標にも異常はみられなかった。

Table 14. Gross pathological findings in beagle dogs administered 7432-S or cefaclor for one month

Organ	Findings	End of dosage period				End of recovery period		
		Control (6) ^b	7432-S			Control (6)	7432-S	
			200 ^a (6)	400 (6)	800 (6)		800 (6)	800 (6)
Stomach	Petechia on pyloric mucosa, marked		1				1	
	Dark spots in submucosa							1
Small intestine	Attachment of pseudomembranous materials on mucosa		1	1				2
	Hyperemia on mucosa				2			
Large intestine	Hyperemia and/or petechia	1	1					
	Dilatation				1		1	
Testis	Small	1	2	1	1			
Prostate	Small	1	2	1	1			2
Pancreas	Edematous						1	

a Daily dose, mg/kg

b () : No. of dogs

た。

11. 検体の血漿中濃度 (Table 11)

7432-S 投与後の血漿中濃度の推移は個体差が大きく、明らかな用量依存性はみられなかった。しかし、連続 32 回目投与後の 24 時間値は、初回投与後の 24 時間値の変動範囲内にあり、連続投与しても本剤の蓄積の可能性はないことが示された。CCL 投与群でも同様の成績がみられた。

12. 器官重量 (Table 12, 13)

7432-S 投与群では、薬物起因性と考えられる器官重量の変化は認められなかった。CCL 投与群では、投与期間終了時解剖例で腎臓の絶対および相対重量の増加傾向、回復試験終了時解剖例の雌で腎臓および卵巣の絶対・相対重量の増加や減少がみられた。しかし、これらの変化はいずれも著しいものでなかった。他の器官重量には特に変化はみられなかった。

13. 剖検時肉眼所見および病理組織学的検査

(Table 14, 15)

剖検時の肉眼所見では、すべての投与群に検体投与に関係すると思われる明らかな変化は認められなかった。

病理組織学的検査では、7432-S および CCL 各投与

群の 1～2 例で、精巣の精細管上皮の限局性萎縮あるいは発育遅延、前立腺の発育遅延が認められた。その他、CCL 投与群の雄 1 例、雌 2 例で顎下腺の粘液細胞の分泌顆粒減少がみられた。

肝臓と腎臓の電顕的観察では、7432-S、CCL いずれの投与群にも対照群との間に差はみられなかった。

Ⅲ. 考 察

ビーグル犬に 7432-S 200, 400, 800 mg/kg の各用量を 35 日間連続経口投与して亜急性毒性試験を行ない、対照薬 CCL の 800 mg/kg 投与による毒性と比較した。

7432-S 投与群の一般状態の変化としては、800 mg/kg 投与群において投与 2 日目まで軽度な嘔吐と下痢が一過性に発現したのみであった。これに対し CCL 投与群では、これらの症状が 7432-S 投与群に比し強く現れ、さらに、流涎も投与期間中頻繁にみられた。これらの症状は、cephalexin, CCL, cefadroxil などの経口セファロsporin 系抗生物質投与実験でも発現が報告されており、嘔吐はおそらく嘔吐中枢への刺激による反応、流涎は経口投与の繰り返しに対する条件反射的な反応と考えられ、下痢は腸内細菌叢の変化が誘因と考えられて

Table 15. Main microscopic findings in beagle dogs administered 7432-S or cefaclor for one month

Organ	Findings	End of dosage period				End of recovery period		
		Control (6) ^b	7432-S			Control (6)	7432-S	
			200 ^a (6)	400 (6)	800 (6)		800 (6)	800 (6)
Spleen	Hyperplasia of white pulp				1			
Kidney	Inflammatory cells infiltration, dilatation of vessels and PAS-positive granules in papillary tip Calcification at collecting tubu- lar epithelium				1	1	1	1
Heart	Mononuclear cells infiltration in muscular layer				1			
Stomach	Hemorrhage or inflammatory cells infiltration in submucosa Erosion				2 1		1	
Small intestine	Congestion of mucosa Inflammatory cells infiltration in lamina propria				3 1			1
Submax. gland	Acinous atrophy Decrease of mucigen in mucous acinus	1			3			
Pancreas	Decrease of zymogen granule Interstitial hyperplasia Acinar atrophy		2	1			1	1
Pituitary	Extramedullary hematopoiesis Mononuclear cells infiltration	1			1 2			
Urinary bladder	Atrophy of muscular layer				1			
Testis	Atrophy of seminiferous epithelium Development retardation		1 1	1	1 1			
Prostate	Development retardation		2	1	1	1		1
Bone marrow	Increase of erythropoiesis							1

^a Daily dose, mg/kg^b () ; No. of dogs

いる¹⁻⁷⁾。

尿検査では、7432-S および CCL 投与群で尿の酸性化がみられたが、これは尿中に排泄された投与検体の抗菌作用によりアンモニア発酵が抑制されたためと思われる。

血液生化学的検査では、CCL 投与群で総蛋白質、アルブミンおよび総コレステロールの減少が認められたが、同様の変化は既に報告されている⁵⁾。

病理組織学的検査で 7432-S および CCL 各投与群にみられた前立腺や精巣の精細管上皮の限局性萎縮や発育

遅延は、用量作用関係のないこと、使用した月齢（7～9ヵ月）のイヌでは精巣や前立腺の発育に著しい個体差のあること²¹などから、その原因を 7432-S および CCL 投与に帰することは困難である。

CCL 投与群で、顎下腺粘液細胞の分泌顆粒減少が、投与期間終了時解剖例の半数にみられたが、これは一般状態の変化として観察された流涎に対応した変化と考えられた。

初回投与後 3 時間目および 24 時間目の血漿中濃度値に用量相関性を認めなかったが、これは 7432-S 大量経口投与時の腸管からの吸収に遅延があること（塩野義製薬株式会社 社内資料）、によると考えられる。24 時間目の値で、7432-S の吸収のばらつきを反映したかなりの残存、いわゆる“carry over”を認めた。しかし、連続 32 回投与後 24 時間目の血漿中濃度が初回投与時の値よりも少ないことより、本剤は連続投与しても蓄積性はないものと判断される。

7432-S をイヌに 800 mg/kg まで 35 日間連続経口投与しても、800 mg/kg 投与群で投与初期の 2 日間に一過性の嘔吐、下痢を認めたのみで、顕著な毒性は発現しなかったことから、最大無影響量は 800 mg/kg/日と推定された。

文 献

- 小林文彦, 他: 7432-S およびその trans 体のラット、イヌにおける急性毒性試験. *Chemotherapy* 37 (S-1): ~, 1989
- MATSUBARA, T.; M. KOIKE; A. TOUCHI; Y. TOCHINO & K. SUGENO: Quantitative determination of cytochrome P-450 in rat liver hemogenate. *Anal. Biochem.* 75: 596~603, 1976
- MATSUBARA, T.; S. OTSUBO; E. YOSHIHARA & A. TOUCHI: Biotransformation of coumarin derivatives (2) Oxidative metabolism of 7-alkoxycoumarin by microsomal enzymes and a simple assay procedure for 7-alkoxycoumarin O-dealkylase. *Jpn. J. Pharmacol.* 33: 41~56, 1983
- WELLES, J. S.; R. O. FROMAN; W. R. GIBSON; N. V. OWEN & R. C. ANDERSON: Toxicology and pharmacology of cephalexin in laboratory animals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1968: 489~496, 1968
- 小林文彦, 松浦 稔, 長谷川紀昭: Cefaclor のビーグル犬における亜急性毒性試験. *Chemotherapy* 27 (S-7): 812~845, 1979
- HASEGAWA, G. K.; N. V. OWEN; W. R. GIBSON; D. G. HOFFMAN & D. M. MORTON: An evaluation of the toxicity of cefaclor in laboratory animals. *Postgraduate Medical J.* 55 (4): 17~21, 1979
- 田内清意, 川西広明, 五十嵐章之, 前田康之, 前山由紀, 海老耕一: Cefadroxil (S-578) の毒性に関する研究, 第 4 報・イヌにおける亜急性ならびに慢性毒性. *J. Antibiotics*. 32 (12): 1289~1334, 1979
- 福井正信, 友田勇, 上田雄幹: 実験用ビーグルの研究, その繁殖, 成長, 薬理・生理, 疾病. 105 頁, ソフトサイエンス社, 1976

SUBACUTE TOXICITY STUDY OF 7432-S IN DOGS

FUMIHIKO KOBAYASHI, NOBORU HIGASHIYAMA, TETSURO MORIYAMA,
KIYOKAZU NISHIMURA, YOSHIHIRO MURAOKA, HIROSHI NARA,
TADASHI YOSHIDA and TOSHIO YOSHIZAKI
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.
5-12-4, Sagisu, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan

The subacute toxicity of 7432-S was studied by administering the compound orally to beagle dogs for 35 days at daily dose levels of 200, 400, and 800 mg/kg, and its effect compared to that of a reference drug, cefaclor (CCL).

1) In the 7432-S 800 mg/kg group, vomiting and diarrhea, were observed but the extent and frequency were far less than in the case of CCL.

2) No changes attributable to administration of 7432-S were observed in body weight, food consumption, ophthalmoscopy, auditory examination, hematological examination, urinalysis, bone marrow tests blood and liver biochemistry, organ weight and histopathological examination.

3) The serum levels of 7432-S after administration indicate that it does not accumulate in the body even when administered orally for a consecutive period.

4) There were no indications of marked toxicity produced by 7432-S in the present study, and it is anticipated that the maximum no-effect dose in dogs is 800 mg/kg/day.