

Cephem系経口抗生物質7432-Sの
イヌにおける3ヵ月間経口投与による
亜急性毒性試験

奈良 博・東山 昇・森山哲郎
西村清一・長谷川紀昭・中野 瞭
花房友行・吉田 正・吉崎敏夫

塩野義製薬株式会社研究所*

7432-Sの200, 400および800 mg/kgをビーグル犬に3ヵ月間連続経口投与し, cefaclor (CCL) 800 mg/kgを対照薬として亜急性毒性試験を実施した。

1. 7432-S投与群では, 全例が3ヵ月間の投与に耐容し, 死亡例は認められなかった。CCL投与群では, 1例の途中死亡例と2例の切迫殺例が発生した。

2. 7432-S投与群で嘔吐, 下痢, 流涎が認められたが, いずれもCCL投与群に比して軽度であった。

3. 各検査成績に, 7432-S投与に関連したと思われる変化は認められなかった。

4. 7432-Sの蓄積性を示唆する成績は得られなかった。

5. CCL投与群では, 嘔吐, 下痢, 流涎, 貧血, 骨髓有核細胞数増加, 肝臓の薬物代謝酵素活性低下が認められた。病理検査では, 巨脾, 肝小葉中心帯壊死, 心筋変性などが認められた。

6. 本試験条件下での7432-Sの最大無影響量は400 mg/kg/日と推定された。

Key words : Cephem, 経口剤, Cefitibuten, イヌ, 亜急性毒性

7432-S (ceftibuten) は, 塩野義製薬研究所において新しく合成された経口用セフェム系抗生物質である。本化合物の連続投与時の安全性に関してラットでの亜急性および慢性毒性試験¹⁻³⁾, イヌでの1ヵ月亜急性毒性試験が報告されている⁴⁾。今回, イヌにおける3ヵ月亜急性毒性試験を, cefaclor (CCL) を対照薬として実施したので, 成績を報告する。(実験期間: 1985年3月~1986年3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のビーグル犬雌雄各24頭を用いた。投与開始時の月齢は, 生後8~9ヵ月齢, 体重は, 雄 7.4~9.0 kg, 雌 6.6~8.4 kgであった (Table 1)。

これらのイヌを投与開始の約7週前から室温23±1℃, 相対湿度55±10%, 換気回数新鮮空気15回/時間, 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

に収容し飼育した。1日1回1頭あたり200 gの固型飼料 (DS, オリエンタル酵母工業) を午前中に与え, 飲料水は, 濾過市水道水を自動給水装置にて自由に摂取させた。

2. 検体

7432-Sの原末, Lot No. 4X802 (力価: 885.3 μg/mg) および4X804 (力価: 893.6 μg/mg) を用いた。対照薬としてCCLの原末, Lot No. 294GK4A (力価: 954 μg/mg) および256GK5A (力価: 956 μg/mg) を用いた。各検体 (力価で表示) をセラチンカプセルに充填して用いた。

3. 投与量および投与方法

投与経路は, ヒトの予定臨床適用経路と同じく経口投与とした。

イヌにカプセル剤を連続経口投与する際の技術的な限界は1/2オンスカプセル1個/回/犬である。1/2オンスカプセル1個に充填出来る7432-Sの限界量から換算した800 mg/kg/日を1ヵ月間投与した亜急性毒性試験¹⁾で明らかな毒作用が認められなかったため, 本試

*〒561 豊中市二葉町3-1-1

Table 1. Oral 3 months toxicity study of 7432-S in beagle dogs

Compound ^{a)}	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs		Start of dosage	
		Male	Female	Age(mon)	B.W.(kg)
Control	- ^{b)}	6 (3) ^{c)}	6 (3)	8-9	6.8-9.0
7432-S	200	3	3	8-9	6.8-8.2
7432-S	400	3	3	8-9	7.1-8.6
7432-S	800	6 (3)	6 (3)	8-9	6.6-8.9
Cefaclor	800	6 (2)	6 (2)	8-9	7.1-8.8

a) Compounds were administered using gelatin capsule.

b) Capsule alone

c) (): Numbers of dogs used for recovery study

験でも 800 mg/kg/日を最高用量とし、公比 2 で減じた 400 および 200 mg/kg/日の 3 用量を設定した。CCL は 7432-S の最高投与量に一致させた 800 mg/kg/日を設定した。

雌雄各 24 頭のイヌを Table 1 のように群分けした。群分けに際して、特定の群に同腹仔が集中せず、群間の体重差を少なくするように配慮した。

検体は、1 頭あたり 1/8 (7432-S・200 mg/kg 群)、1/4 (7432-S・400 mg/kg 群) および 1/2 (7432-S・800 mg/kg 群および CCL 800 mg/kg 群) オンスカプセル 1 個に充填し、1 日 1 回 (午前 9:00~12:00)、3 ヶ月間 (91 回、雌の投与期間終了時解剖例のみ 92 回) 強制経口投与した。個体あたりのカプセルへの検体充填量は、3 週毎に補正した。対照群には、1/2 オンスの空カプセル 1 個を同様に投与した。

4. 検査項目

1) 一般状態

一般状態の観察は、全期間を通じて毎日行なった。

2) 体重

投与開始 28 日前より 1 週毎に測定した。

3) 摂餌量

毎日測定記録した。

4) 聴覚検査

投与開始 6 日前、投与 50 および 89 日目、回復 33 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 8 日前、投与 48 および 85 日目、回復 33 日目に視診およびスリットランプ (SL-2, Kowa) による眼検査を行なった。投与開始 7 日前、投与 49 および 88 日目、回復 33 日目に散瞳剤 (Mydrin-P®, 参天製薬) を点眼し、眼底カメラ (RC-2, Kowa) で眼底検査を行なった。

査を行なった。

6) 血液学的検査

投与開始 23 日前および 3 日前、投与 6, 33, 62 および 88 日目、回復 6 および 32 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)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、白血球数 (以上 7 項目 Coulter Counter Model-S)、白血球分画 (GIEMSA 染色)、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・X2) および網状赤血球数 (BRECHER 法) を測定した。

7) 骨髄検査

剖検時に右第 7 および第 8 肋骨を摘出し、その一部を用いて骨髄有核細胞数を測定 (THOMA 計算板) した。さらに、骨髄の塗抹標本作製し、MAY-GRÜNWARD GIEMSA 重染色を施し、有核細胞 500 個について分類を行なった。

8) 血液生化学検査

投与開始 23 日前および 3 日前、投与 6, 14, 33, 47, 62, 75 および 88 日目、回復 6, 14, 21 および 32 日目に前肢静脈より採血して得たヘパリン添加血漿について、下記の項目を検査した。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)、クレアチニン (JAFFÉ 法)、尿素窒素 (ジアセチルモノオキシム法)、GOT (UV 法)、GPT (UV 法)、ALP (BESSEY-LOWRY 法)、LDH (UV 法)、CPK (SIEGEL-COHEN 法)、LAP (NAGEL 法)、アミラーゼ (G₆-DCP 法)、総コレステロール (酵素法)、トリアグリセリド (酵素-UV 法)、総ビリルビン (アルカリアゾビル

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) および総鉄 (フェロザイン法) の 21 項目は, Technicon SMAC III (C9100) システムにより測定し, 総蛋白質値とアルブミン値から計算により A/G 比を求めた。

9) 尿検査

投与開始 20 日前および 1 日前, 投与 8, 35, 64 および 90 日目, 回復 8 および 34 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 3 W II, 富士工業) を測定した。また, pH (pH 試験紙, 東洋濾紙), 蛋白質, ブドウ糖, ケトン体, ビリルビン, 潜血, ウロビリノーゲン (以上 6 項目, マルチスティックス® SG, Ames) および沈渣 (キャピロット®, テルモ) を検査した。

10) 肝臓生化学検査

剖検時に肝臓の一部 (外側左葉) を採取し, 総コレステロール (ZAK-HENLY 法変法), リン脂質 (GOMORI 法変法), トリグリセリド (FLETCHER 法変法), チトクローム P-450 含量⁵⁾, アルコキシマリン脱アルキル化酵素活性⁶⁾ を測定した。なお, 標本は測定の日まで -70°C にて保存した。

11) 検体の血漿中濃度測定

投与 0, 46 および 84 日目の投与後 3 および 24 時間目に採血し, 血漿を分離した。分離した血漿について, 7432-S は *Escherichia coli* 7437 を, CCL は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする band-culture 法で, 7432-S および CCL の血漿中濃度を測定した。

12) 器官重量および病理学的検査

投与期間終了時および回復試験期間終了時に, ペントバルビタールナトリウム (Somnopentyl®, Pitman Moore) 麻酔下で, 頸動脈より放血致死させて解剖し, 肉眼的観察の後, 心臓, 肺, 肝臓, 腎臓, 脾臓, 膵臓, 胸腺, 副腎, 甲状腺, 顎下腺, 脳, 下垂体, 精巣, 前立腺, 卵巣, 子宮の重量を測定した。

また, これらの器官に加えて, 以下の組織を採取した。膀胱, 精巣上体, 耳下腺, 舌, 食道, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 気管, 副甲状腺, 胆嚢, 大動脈 (弓部, 腹部), 扁桃, リンパ節 (頸部, 腸間膜), 輸尿管, 乳腺, 皮膚, 横隔膜, 筋肉, 脊髄 (頸部, 胸部, 腰部), 坐骨神経, 視神経, 胸骨, 肋骨, 大腿骨髄, 眼球, その他肉眼的異常組織。なお, 途中死亡例, 切迫殺例も同様に, 重量測定および組織採取を行なった。

採取した器官・組織は, 10% 中性緩衝ホルマリン液で

固定した (ただし, 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)。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, 必要例には PAS 染色, VON KÓSSA 染色, PTAH 染色, KLÜVER-BARRERA 染色, 鉄染色も併用して光顕的に観察した。また, 各群の雌雄各 2 頭および CCL 群の切迫殺例の肝臓と腎臓の一部をグルタルアルデヒド固定後, オスミウム酸で後固定し, 常法に従って Epok Ⅱ 包埋した。超薄切片をウラン・鉛二重染色し, 電顕的に観察した。

13) 統計学的方法

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

II. 実験成績

1. 一般状態

7432-S 投与群では, 全例が 3 ヶ月間の投与に耐容し, 死亡例はみられなかった。

7432-S 800 mg/kg 群の 2/12 例に軽度流涎が観察された他, 7432-S 投与全群に嘔吐や軟便または下痢が散見された。嘔吐や軟便または下痢の発現頻度は, 7432-S 投与群と対照群の間に差は認められなかった。

CCL 投与群では, ほぼ全例に, 嘔吐, 軟便, 下痢および流涎が認められ, その程度, 頻度とも 7432-S 投与群より明らかに強かった。また, この群では, 投与 1.5 ヶ月目以降に, 途中死亡 1 例 (雄), 切迫屠殺 2 例 (雌雄各 1 例) が発生し, これらの例には, 貧血, 食欲不振, 活動性の低下なども観察された。

2. 体重

7432-S 投与群では, 明らかな体重の変動は認められなかった。CCL 投与群では, 軽度の体重減少が認められた (Fig. 1, Table 2)。

3. 摂餌量

7432-S 投与群では, 摂餌量の低下は認められなかった。CCL 投与群では, 途中死亡例および切迫屠殺例で, 死亡あるいは切迫屠殺の数日前から, 摂餌量の低下を示した。また, 死亡例, 切迫殺例以外にも, 摂餌量の低下を示す個体が, CCL 投与群に散見された (Table 3)。

4. 聴覚検査

PREYER 耳介反射による聴覚検査では, 全例に異常は認められなかった。

5. 眼検査

7432-S 投与群では, スリットランプおよび眼底カメ

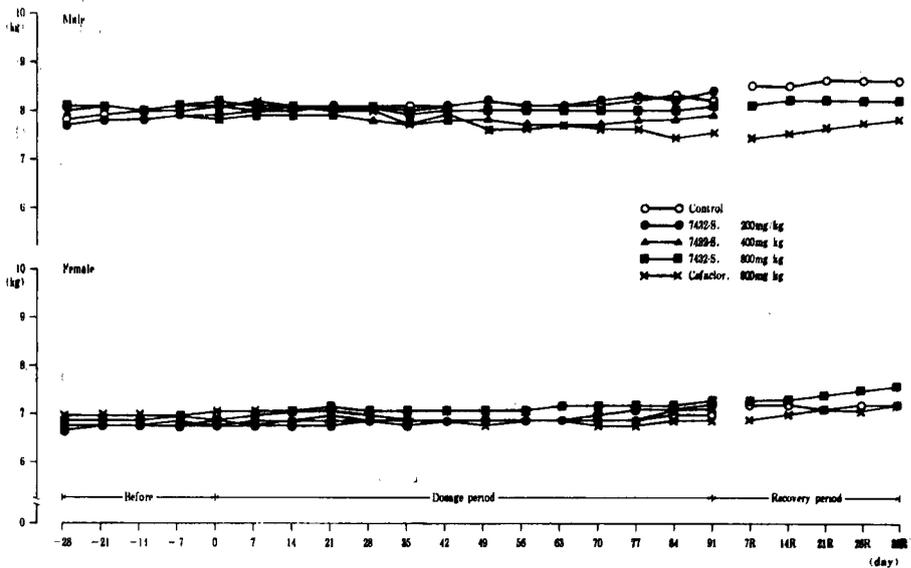


Fig. 1. Body weight changes of dogs before, during and after the oral administration of 7432-S or cefaclor for 3 months.

ラによる検査において、異常は認められなかった。CCL投与群では、投与48日目の検査で3/12例、投与85日目の検査で3/9例に眼瞼結膜の蒼白化が認められた他、途中死亡例で結膜下および虹彩の出血、切迫層殺例で眼底色調の退色が認められた。

6. 血液学的検査

7432-S投与群では、生理的変動範囲を越える変化は認められなかった。CCL投与群の切迫層殺例では、雌雄ともに著明な貧血（赤血球数：雄； $108 \times 10^4/\text{mm}^3$ 雌； $134 \times 10^4/\text{mm}^3$ ）が認められ、生存例においても雄例で貧血が認められた（Table 4, 5）。

7. 骨髓検査

7432-S投与群では、生理的変動範囲を越える変化は認められなかった。CCL投与群の切迫層殺例では、雌雄とも赤血球系細胞数の著増によるM/E比の著明な低下（雄；0.11，雌；0.35）が認められた。CCL投与群の投与期間終了時解剖例のうち、雄では、有核細胞数の軽度増加および赤血球系細胞の増加によるM/E比の低下が認められ、雌では、有核細胞数がやや減少しM/E比に明らかな変化は認められなかった。回復期間終了時の検査では、CCL投与群にも変化は認められなかった（Table 6, 7）。

8. 血液生化学検査

7432-S投与群では、生理的変動範囲を越える変化は

認められなかった。CCL投与群では、切迫層殺例の切迫殺直前の検査で、雄例にGOT（180U/l）、GPT（350U/l）、ALP（197U/l）、LDH（167U/l）および総ビリルビン（0.29mg/dl）の上昇が認められ、雌例にGPT（202U/l）およびLDH（141U/l）の上昇が認められた他は、生理的変動範囲内の変動であった（Table 8, 9）。

9. 尿検査

7432-S投与群では、800mg/kg群の雌に、尿浸透圧の上昇が認められた他に明らかな変化は認められず、尿浸透圧の上昇も、回復試験期間中に正常に復した。CCL投与群では、尿の橙黄色化や酸性化傾向が認められた。

また、対照群を含む全群の少数例に、潜血反応の軽度陽性および沈渣中への赤血球の出現が一過性に認められた（Table 10, 11）。

10. 肝臓生化学検査

7432-S投与群では、生理的変動範囲を越える変化は認められなかった。CCL投与群の投与期間終了時解剖例では、雌雄ともに薬物代謝酵素活性の低下傾向。雄にトリグリセリドの有意な低下が認められた（Table 12）。切迫層殺例では、薬物代謝酵素活性の低下が明らかであった（チトクロームP-450：雄；8.2nmol/g，雌；7.0nmol/g、クマリンDMase：雄；19.7U/g，雌；34.2U/g，クマリンDEase：雄；36.6U/g，雌61.3

Table 3. Food consumption

Compound	Dose (mg/kg/day)	Dog Number	Sex	Period		
				Before	Dosage	Recovery
Control	Capsule alone	1	M	A ^{a)} (30) ^{b)}	A (91)	
		2	M	A (30)	A (91)	
		3	M	A (30)	A (91)	
		4	M*	A (30)	A (91)	A (35)
		5	M*	A (30)	A (91)	A (35)
		6	M*	A (30)	A (91)	A (35)
		7	F	A (30)	A (92)	
		8	F	A (30)	A (92)	
		9	F	A (30)	A (92)	
		10	F*	A (30)	A (91)	A (35)
		11	F*	A (30)	A (91)	A (35)
		12	F*	A (30)	A (91)	A (35)
7432-S	200	13	M	A (30)	A (91)	
		14	M	A (30)	A (91)	
		15	M	A (30)	A (91)	
		16	F	A (30)	A (92)	
		17	F	A (30)	A (92)	
		18	F	A (30)	A (92)	
7432-S	400	19	M	A (30)	A (91)	
		20	M	A (30)	A (91)	
		21	M	A (30)	A (91)	
		22	F	A (30)	A (92)	
		23	F	A (30)	A (92)	
		24	F	A (30)	A (92)	
7432-S	800	25	M	A (30)	A (91)	
		26	M	A (30)	A (91)	
		27	M	A (30)	A (91)	
		28	M*	A (30)	A (91)	A (35)
		29	M*	A (30)	A (91)	A (35)
		30	M*	A (30)	A (91)	A (35)
		31	F	A (30)	A (92)	
		32	F	A (30)	A (92)	
		33	F	A (30)	A (92)	
		34	F*	A (30)	A (91)	A (35)
		35	F*	A (30)	A (91)	A (35)
		36	F*	A (30)	A (91)	A (35)
Cefaclor	800	37	M*	A (30)	A(45),D(4)	
		38	M	A (30)	A(88),B(2),D(1)	
		39	M*	A (30)	A(67),B(1),D(1)	
		40	M	A (30)	A(88),B(2),D(1)	
		41	M*	A (30)	A(82),D(9)	A (35)
		42	M*	A (30)	A(89),C(1),D(1)	A (35)
		43	F	A (30)	A(92)	
		44	F	A (39)	A(90),B(1),D(1)	
		45	F	A (30)	A(92)	
		46	F*	A (30)	A(88),D(3)	A (35)
		47	F*	A (30)	A(51),C(1),D(3)	
		48	F*	A (30)	A(91),D(1)	A (35)

Daily 180 g of dog food was supplied for each dog.

a) A; Consumed 100-75%, B; 75-50%, C; 50-25%, D; 25-0%

b) (): Numbers of day that each dog consumed the indicated amounts of the dog food.

*: Dogs assigned for recovery study

∴: Dogs die or moribund kill

Table 4-1. Hematological examination in male dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	RBC ($\times 10^6$ /cmm)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (μ^3)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulo- cyte (%)	WBC ($\times 10^3$ /cmm)	WBC differential (%)			Platelet ($\times 10^4$ /cmm)	Clotting time (min)	Proth- rombin time (sec)	APTT (sec)	
											E	N	L					M
23 days before dosage																		
Control	-	6	5.93 ^{a)} ± 0.11	13.3 ± 0.2	41.3 ± 0.6	70 ± 1	22.4 ± 0.2	32.3 ± 0.3	8.8 ± 0.9	9.6 ± 0.6	6.7 ± 1.1	54.0 ± 3.8	35.2 ± 4.0	4.2 ± 0.8	18.3 ± 1.7	9.3 ± 0.3	7.0 ± 0.2	12.1 ± 0.4
7432-S	200	3	6.11 ± 0.21	13.8 ± 0.6	42.0 ± 1.4	69 ± 0	22.5 ± 0.2	32.8 ± 0.2	5.3 ± 2.4	10.1 ± 0.5	5.3 ± 1.7	59.0 ± 1.2	33.0 ± 1.0	2.7 ± 0.7	15.4 ± 0.9	9.0 ± 0.3	6.8 ± 0.2	12.1 ± 0.3
7432-S	400	3	5.96 ± 0.32	13.1 ± 0.7	40.2 ± 2.0	68 ± 1	21.9 ± 0.6	32.7 ± 0.4	5.3 ± 2.6	11.1 ± 0.9	7.7 ± 0.3	62.7 ± 2.2	26.0 ± 2.0	3.7 ± 0.7	15.8 ± 3.2	9.0 ± 0.0	7.1 ± 0.1	11.6 ± 0.3
7432-S	800	6	6.02 ± 0.08	13.3 ± 0.4	40.2 ± 0.9	67 [*] ± 1	22.0 ± 0.4	33.0 ± 0.3	6.7 ± 1.3	10.9 ± 0.6	9.3 ± 2.6	48.3 ± 2.2	40.5 ± 2.0	1.8 [*] ± 0.6	20.0 ± 1.2	9.1 ± 0.3	7.2 ± 0.1	11.8 ± 0.4
Cefaclor	800	6	5.87 ± 0.19	12.9 ± 0.4	39.9 ± 1.0	68 ± 0	21.9 ± 0.2	32.2 ± 0.2	4.7 ^{**} ± 0.7	10.2 ± 0.7	6.0 ± 1.6	55.7 ± 2.7	35.7 ± 1.1	2.7 ± 0.4	17.7 ± 1.6	9.3 ± 0.3	7.2 ± 0.2	12.3 ± 0.4
3 days before dosage																		
Control	-	6	5.74 ± 0.14	13.7 ± 0.3	39.2 ± 0.6	69 ± 1	23.7 ± 0.1	34.9 ± 0.2	6.0 ± 1.2	9.7 ± 0.6	7.0 ± 1.0	54.0 ± 1.9	36.2 ± 2.0	2.8 ± 0.5	15.3 ± 1.4	9.1 ± 0.2	7.0 ± 0.1	11.7 ± 0.4
7432-S	200	3	5.89 ± 0.24	14.2 ± 0.5	40.0 ± 1.5	68 ± 1	23.9 ± 0.1	35.3 ± 0.2	3.3 ± 0.4	10.9 ± 0.7	5.7 ± 0.3	62.0 ± 3.5	30.7 ± 2.9	1.7 ± 0.3	20.2 ± 0.6	9.0 ± 0.3	6.9 ± 0.1	10.8 ± 0.6
7432-S	400	3	5.90 ± 0.41	13.9 ± 0.8	39.0 ± 2.2	66 ± 1	23.4 ± 0.7	35.5 ± 0.5	4.3 ± 1.4	10.5 ± 0.6	10.0 ± 1.0	64.0 ± 5.3	22.7 [*] ± 4.3	3.3 ± 0.9	17.4 ± 4.0	8.8 ± 0.3	7.0 ± 0.2	12.4 ± 0.4
7432-S	800	6	5.85 ± 0.08	13.7 ± 0.2	39.0 ± 0.6	67 [*] ± 0	23.4 ± 0.2	35.1 ± 0.1	5.5 ± 0.8	10.6 ± 0.4	7.0 ± 1.5	49.8 ± 3.3	40.0 ± 3.8	3.2 ± 0.4	22.1 ^{**} ± 1.3	9.3 ± 0.3	7.0 ± 0.1	12.5 ± 0.4
Cefaclor	800	6	5.78 ± 0.19	13.5 ± 0.4	38.2 ± 1.0	66 [*] ± 0	23.2 [*] ± 0.2	35.3 ± 0.3	5.0 ± 0.6	10.7 ± 0.9	7.7 ± 1.2	58.7 ± 1.5	31.7 ± 0.8	2.0 ± 0.7	18.4 ± 2.3	9.3 ± 0.2	7.1 ± 0.1	12.2 ± 0.6

Note : a) Mean \pm S.E.

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

Table 4-2. Hematological examination in male dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	RBC ($\times 10^6$ /cmm)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (μ^2)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulo-cyte (%)	WBC ($\times 10^3$ /cmm)	WBC differential (%)				Platelet ($\times 10^4$ /cmm)	Clotting time (min)	Prothrombin time (sec)	APTT (sec)
											E	N	L	M				
Day 6 of dosage period																		
Control	-	6	6.13 ^a ± 0.13	14.5 ± 0.3	42.9 ± 0.8	70 ± 1	23.4 ± 0.1	33.6 ± 0.2	8.5 ± 1.3	11.4 ± 0.8	5.2 ± 0.9	57.3 ± 3.6	33.5 ± 3.3	4.0 ± 0.6	18.2 ± 2.1	8.8 ± 0.5	7.0 ± 0.1	12.7 ± 0.6
7432-S	200	3	6.14 ± 0.38	14.3 ± 0.8	42.5 ± 2.4	69 ± 0	23.2 ± 0.2	33.7 ± 0.2	4.3 ± 0.9	12.9 ± 1.8	8.3 ± 2.8	62.3 ± 3.8	26.0 ± 0.6	3.3 ± 0.7	14.4 ± 2.5	8.7 ± 0.3	7.1 ± 0.1	11.9 ± 0.1
7432-S	400	3	6.18 ± 0.48	14.2 ± 0.8	41.4 ± 2.5	67* ± 2	23.0 ± 0.7	34.4* ± 0.3	4.8 ± 2.1	11.5 ± 1.5	6.3 ± 3.5	65.7 ± 7.0	25.7 ± 3.8	2.3 ± 0.3	16.7 ± 2.6	8.2 ± 0.2	7.1 ± 0.2	11.9 ± 0.2
7432-S	800	6	6.16 ± 0.11	14.3 ± 0.3	41.7 ± 0.8	68* ± 1	23.1 ± 0.2	34.2** ± 0.1	4.7* ± 1.0	11.1 ± 0.6	8.0 ± 3.0	52.7 ± 3.1	36.2 ± 3.7	3.2 ± 0.7	20.7 ± 1.0	8.8 ± 0.2	7.2 ± 0.1	11.8 ± 0.5
Cefaclor	800	6	6.01 ± 0.17	14.0 ± 0.4	40.6 ± 1.0	68** ± 1	23.1 ± 0.1	34.4 ± 0.3	3.8* ± 0.5	11.2 ± 0.8	6.3 ± 1.0	58.2 ± 2.9	32.3 ± 2.5	3.2 ± 0.9	16.8 ± 1.6	8.7 ± 0.3	7.3 ± 0.1	12.0 ± 0.3
Day 33 of dosage period																		
Control	-	6	5.92 ± 0.10	14.1 ± 0.2	41.2 ± 0.6	70 ± 1	23.7 ± 0.2	34.3 ± 0.1	9.8 ± 0.8	12.7 ± 1.8	5.7 ± 1.4	66.2 ± 4.7	25.7 ± 3.3	2.5 ± 0.3	21.9 ± 1.6	8.6 ± 0.2	6.5 ± 0.1	12.8 ± 0.4
7432-S	200	3	6.21 ± 0.43	14.7 ± 1.0	42.4 ± 2.6	68 ± 0	23.5 ± 0.0	34.5 ± 0.2	5.7* ± 0.7	9.1 ± 0.3	2.5 ± 2.5	55.7 ± 5.8	31.3 ± 4.3	4.0 ± 1.2	20.5 ± 1.4	8.8 ± 0.4	6.7 ± 0.2	12.5 ± 0.1
7432-S	400	3	6.10 ± 0.36	14.2 ± 0.8	40.6 ± 2.2	67* ± 1	23.2 ± 0.7	35.0 ± 0.3	3.8** ± 1.0	9.8 ± 1.1	8.7 ± 2.6	61.0 ± 7.5	27.0 ± 3.5	3.3 ± 1.7	18.6 ± 3.0	8.3 ± 0.3	6.7 ± 0.2	12.4 ± 0.3
7432-S	800	6	5.93 ± 0.07	14.3 ± 0.2	40.3 ± 0.5	68 ± 1	24.0 ± 0.3	35.4** ± 0.2	6.4* ± 1.1	10.9 ± 0.8	10.2 ± 1.2	53.0* ± 3.0	35.2* ± 2.4	1.7 ± 0.6	20.2 ± 1.2	8.3 ± 0.2	6.6 ± 0.1	11.9 ± 0.4
Cefaclor	800	6	5.78 ± 0.17	13.5 ± 0.4	39.0 ± 0.9	68* ± 1	23.3 ± 0.1	34.6 ± 0.2	6.5* ± 1.1	9.3 ± 0.6	7.0 ± 2.3	56.0 ± 4.3	34.0 ± 2.4	3.0 ± 0.7	16.6 ± 1.8	8.6 ± 0.2	6.6 ± 0.1	12.0 ± 0.6

Note : a) Mean \pm S.E.

Statistically significant against control * ; P < 0.05, ** ; P < 0.01

Table 4-3. Hematological examination in male dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	RBC ($\times 10^6$ /cmm)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (μ^3)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulo- cyte (%)	WBC			WBC differential (%)			Platelet ($\times 10^4$ /cmm)	Clotting time (mm)	Proth- rombin time (sec)	APTT (sec)
										E	N	L	M	L	M				
Day 62 of dosage period																			
Control	-	6	6.17 ^{a)}	15.0	43.0	70	24.2	34.8	9.3	9.5	5.8	60.0	30.7	3.5	17.0	8.8	6.9	12.4	±0.8
7432-S	200	3	6.29	15.0	42.6	68*	23.8	35.2	4.8	9.7	8.3	52.7	32.7	6.3*	16.6	8.7	6.8	12.4	±0.2
7432-S	400	3	5.99	13.9	40.0	67*	23.2	34.8	4.0	9.3	13.3*	58.0	26.3	2.3	13.7	8.7	7.0	12.5	±0.6
7432-S	800	6	5.99	14.2**	40.9**	68*	23.6	34.7	5.9	10.1	10.0	51.2	36.5	2.3	19.8	8.9	6.9	12.5	±0.6
Cefaclor	800	5	5.04*	11.6*	33.9*	67**	22.8**	34.0	3.4*	10.4	11.8	57.2	28.0	3.0	17.0	8.8	7.0	13.1	±0.6
Day 88 of dosage period																			
Control	-	6	6.20	15.1	43.9	71	24.2	34.4	12.1	10.1	4.7	60.0	32.8	2.5	18.6	9.0	6.1	13.6	±0.5
7432-S	200	3	6.26	14.5	43.0	69*	23.0**	33.7	5.5*	9.7	5.3	61.0	29.3	4.3	16.8	8.7	6.8	12.3	±0.2
7432-S	400	3	5.86	13.7*	39.7*	68	23.4	34.6	4.8**	9.2	7.3	63.3	27.0	2.3	14.2	8.7	6.9	12.4	±0.3
7432-S	800	6	5.91	14.6	40.9*	69	24.6	35.7	8.2*	9.8	10.5*	51.0	35.3	3.2	20.9	9.0	6.8	12.9	±0.4
Cefaclor	800	4	4.12	9.5*	28.7*	70	23.1**	33.2	19.8	11.2	12.3	56.8	27.8	3.3	15.7	8.4	6.7	13.1	±0.5

Note : a) Mean \pm S.E.

Statistically significant against control * : P<0.05. ** : P<0.01

Table 4-4. Hematological examination in male dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	RBC ($\times 10^6$ /cmm)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (μ^3)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulo- cyte (%)	WBC ($\times 10^3$ /cmm)	WBC differential (%)				Platelet ($\times 10^4$ /cmm)	Clotting time (min)	Proth- rombin time (sec)	APTT (sec)
											E	N	L	M				
Day 6 of recovery period																		
Control	-	3	6.62 ^a ± 0.24	15.3 ± 0.4	43.7 ± 1.1	66 ± 1	23.0 ± 0.4	35.0 ± 0.2	13.3 ± 0.3	9.7 ± 1.0	4.3 ± 1.8	51.7 ± 4.3	39.7 ± 5.2	4.3 ± 1.2	23.1 ± 2.3	9.0 ± 0.3	7.1 ± 0.1	13.7 ± 1.0
7432-S	800	3	6.24 ± 0.11	14.3 ± 0.2	40.6 ± 0.6	65 ± 0	22.8 ± 0.3	35.2 ± 0.3	6.2** ± 1.2	10.0 ± 0.5	7.7 ± 2.3	54.3 ± 4.4	35.3 ± 3.2	2.7 ± 0.3	22.4 ± 1.2	9.5 ± 0.3	7.2 ± 0.1	13.1 ± 0.8
Cefaclor	800	2	5.28 ± 0.73	12.2 ± 1.6	36.8* ± 2.1	71 ± 6	23.0 ± 0.3	32.9 ± 2.3	37.5 ± 35.5	14.2 ± 1.7	4.5 ± 1.5	73.5 ± 9.5	17.0 ± 6.0	5.0 ± 2.0	12.3* ± 1.5	9.3 ± 1.3	7.0 ± 0.3	13.2 ± 0.7
Day 32 of recovery period																		
Control	-	3	6.55 ± 0.20	14.8 ± 0.3	43.4 ± 0.7	66 ± 1	22.5 ± 0.3	34.1 ± 0.1	13.5 ± 2.0	10.8 ± 0.8	4.3 ± 0.3	53.7 ± 3.8	38.3 ± 3.7	3.7 ± 0.9	21.0 ± 0.2	9.5 ± 0.0	6.6 ± 0.1	12.6 ± 0.9
7432-S	800	3	6.07 ± 0.05	13.7* ± 0.2	39.3** ± 0.3	65 ± 1	22.4 ± 0.3	34.7 ± 0.3	9.5 ± 2.5	11.1 ± 0.8	8.7* ± 0.9	63.3 ± 2.3	24.7* ± 1.5	3.3 ± 1.5	22.7 ± 0.8	9.2 ± 0.4	6.6 ± 0.1	12.1 ± 1.0
Cefaclor	800	2	6.39 ± 0.08	14.2 ± 0.3	41.1 ± 0.1	65 ± 1	22.0 ± 0.1	34.4 ± 0.7	4.5 ± 3.0	9.8 ± 1.1	9.5 ± 3.5	53.5 ± 0.5	33.5 ± 3.5	3.5 ± 0.5	18.9 ± 1.1	9.3 ± 0.3	6.6 ± 0.1	12.8 ± 2.1

Note : a) Mean \pm S.E.

Statistically significant against control * ; P<0.05, ** ; P<0.01

Table 5-1. Hematological examination in female dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	RBC		Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (μ^3)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulo-cyte (%)	WBC ($\times 10^3$ /cmm)	WBC differential (%)				Platelet ($\times 10^4$ /cmm)	Clotting time (min)	Prothrombin time (sec)	APTT (sec)
			($\times 10^6$ /cmm)	(g/dl)								E	N	L	M				
23 days before dosage																			
Control	-	6	6.59 ^{a)}	14.5	44.4	68	22.0	32.8	5.6	10.3	7.0	57.3	34.3	1.3	16.2	9.4	7.2	12.0	
			± 0.11	± 0.2	± 0.5	± 1	± 0.2	± 0.3	± 1.2	± 0.5	± 1.3	± 3.4	± 3.0	± 0.3	± 2.4	± 0.1	± 0.1	± 0.5	
7432-S	200	3	6.19	13.5	41.3	67	21.8	32.7	4.5	10.3	8.3	58.7	32.0	1.0	16.4	9.2	7.5	11.9	
			± 0.33	± 0.7	± 1.9	± 1	± 0.1	± 0.2	± 1.4	± 0.4	± 2.9	± 3.2	± 2.6	± 0.6	± 3.0	± 0.2	± 0.4	± 0.2	
7432-S	400	3	5.74 ^{**}	12.8 ^{**}	39.5 ^{**}	69	22.3	32.5	3.7	12.0	7.0	58.3	32.7	2.0	20.0	9.0	7.4	12.8	
			± 0.06	± 0.3	± 0.9	± 1	± 0.4	± 0.2	± 0.7	± 1.4	± 3.0	± 1.7	± 5.0	± 1.0	± 1.6	± 0.3	± 0.1	± 0.5	
7432-S	800	6	6.16 [*]	14.0	41.6 [*]	68	22.5	33.6	6.3	11.8	7.0	56.5	34.3	2.2	16.8	8.9	7.3	12.0	
			± 0.13	± 0.3	± 0.9	± 0	± 0.2	± 0.3	± 1.0	± 0.8	± 1.8	± 3.0	± 3.8	± 0.6	± 2.1	± 0.2	± 0.2	± 0.4	
Cefaclor	800	6	5.87 [*]	13.0	40.0	68	21.9	32.2	5.4	11.1	8.3	58.2	30.8	2.7 [*]	19.2	9.2	7.3	12.9	
			± 0.23	± 0.6	± 1.6	± 0	± 0.3	± 0.3	± 1.0	± 0.5	± 1.8	± 4.1	± 3.4	± 0.5	± 1.3	± 0.2	± 0.2	± 0.6	
3 days before dosage																			
Control	-	6	6.44	15.0	42.9	67	23.2	34.9	4.1	10.2	8.0	52.5	36.5	3.0	18.7	9.2	7.3	11.6	
			± 0.16	± 0.3	± 0.7	± 1	± 0.3	± 0.1	± 0.7	± 0.4	± 0.9	± 2.1	± 2.2	± 0.8	± 0.9	± 0.3	± 0.1	± 0.4	
7432-S	200	3	5.94	14.0	39.1	66	23.4	35.7 ^{**}	3.2	11.1	6.0	57.7	33.7	2.7	19.4	9.3	7.2	13.1	
			± 0.41	± 0.8	± 2.3	± 1	± 0.4	± 0.2	± 0.6	± 0.6	± 1.7	± 1.5	± 1.9	± 0.3	± 2.2	± 0.2	± 0.2	± 0.4	
7432-S	400	3	6.01	14.4	40.6	67	23.7	35.3	4.0	12.4	7.7	49.7	37.7	5.0	22.3	9.5	7.4	13.7 ^{**}	
			± 0.22	± 0.4	± 1.0	± 1	± 0.1	± 0.3	± 1.0	± 2.4	± 1.5	± 3.5	± 2.8	± 0.6	± 1.4	± 0.3	± 0.2	± 0.3	
7432-S	800	6	6.27	14.6	41.2	66	23.2	35.5 [*]	5.1	15.5	6.3	59.8	32.5	1.3	18.1	9.1	7.3	12.7	
			± 0.14	± 0.3	± 0.8	± 1	± 0.1	± 0.1	± 1.3	± 4.5	± 2.0	± 6.0	± 5.2	± 0.5	± 1.2	± 0.2	± 0.2	± 0.5	
Cefaclor	800	6	5.84 [*]	13.7 [*]	38.9 ^{**}	67	23.4	35.2	3.9	10.9	6.5	57.3	33.0	3.2	18.5	9.2	7.2	12.6	
			± 0.16	± 0.4	± 1.0	± 1	± 0.2	± 0.1	± 0.5	± 0.6	± 1.7	± 3.1	± 3.8	± 0.7	± 1.4	± 0.2	± 0.2	± 0.2	

Note : a) Mean \pm S.E.

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

Table 5-2. Hematological examination in female dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	RBC ($\times 10^6$ /cmm)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (μ^3)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulo- cyte (%)	WBC ($\times 10^3$ /cmm)	WBC differential (%)			Platelet ($\times 10^4$ /cmm)	Clotting time (min)	Proth- rombin time (sec)	APTT (sec)	
											E	N	L					M
Day 6 of dosage period																		
Control	-	6	6.68 ^a ± 0.12	15.4 ± 0.2	45.4 ± 0.6	68 ± 1	22.9 ± 0.3	33.8 ± 0.2	5.6 ± 1.3	12.0 ± 1.0	6.8 ± 0.9	59.5 ± 1.9	30.8 ± 2.2	2.8 ± 0.7	19.7 ± 1.2	8.9 ± 0.2	7.3 ± 0.1	12.2 ± 0.3
7432-S	200	3	6.39 ± 0.37	14.6 ± 0.7	42.7 ± 2.0	67 ± 1	22.7 ± 0.3	34.0 ± 0.1	4.0 ± 1.3	10.0 ± 0.9	8.0 ± 1.5	53.7 ± 2.7	36.0 ± 1.5	2.3 ± 0.9	18.3 ± 2.4	8.5 ± 0.0	7.6 ± 0.1	12.8 ± 0.4
7432-S	400	3	6.19* ± 0.05	14.7 ± 0.1	42.8* ± 0.6	69 ± 1	23.6 ± 0.1	34.3 ± 0.4	5.3 ± 0.9	10.9 ± 1.1	6.0 ± 0.6	63.7 ± 2.3	26.7 ± 0.7	3.7 ± 1.3	19.8 ± 1.2	8.5 ± 0.3	7.8 ± 0.3	12.8 ± 0.8
7432-S	800	6	6.66 ± 0.21	15.2 ± 0.4	44.5 ± 1.2	67 ± 0	22.7 ± 0.1	34.1 ± 0.2	6.8 ± 1.4	12.0 ± 0.5	4.8 ± 1.7	58.0 ± 3.7	34.3 ± 3.7	2.8 ± 1.0	21.4 ± 2.5	8.4 ± 0.2	7.4 ± 0.2	11.6 ± 0.2
Cefaclor	800	6	6.19* ± 0.14	14.4 ± 0.4	42.1** ± 0.8	68 ± 1	23.1 ± 0.3	34.2 ± 0.2	5.6 ± 0.9	10.4 ± 0.4	5.0 ± 1.0	64.5 ± 2.6	27.5 ± 2.5	3.0 ± 1.2	18.2 ± 1.9	8.8 ± 0.3	7.4 ± 0.3	12.8 ± 0.3
Day 33 of dosage period																		
Control	-	6	6.52 ± 0.14	15.2 ± 0.1	43.7 ± 0.3	67 ± 1	23.1 ± 0.3	34.5 ± 0.2	6.9 ± 1.8	11.9 ± 0.8	5.2 ± 1.3	59.8 ± 2.7	31.3 ± 2.8	3.7 ± 0.8	22.1 ± 2.3	8.3 ± 0.2	6.9 ± 0.1	12.9 ± 0.3
7432-S	200	3	6.15 ± 0.39	14.1 ± 0.7	40.7 ± 2.2	66 ± 1	22.9 ± 0.3	34.7 ± 0.1	4.8 ± 1.6	9.9 ± 0.9	7.7 ± 1.7	63.0 ± 4.4	26.3 ± 4.4	3.0 ± 0.6	19.2 ± 2.0	8.5 ± 0.3	7.1 ± 0.1	13.1 ± 0.1
7432-S	400	3	6.01* ± 0.06	14.6 ± 0.4	41.3** ± 0.6	69 ± 1	24.2 ± 0.5	35.3 ± 0.4	6.3 ± 1.2	10.3 ± 1.1	6.0 ± 1.2	57.3 ± 2.9	34.3 ± 2.3	2.3 ± 0.9	21.7 ± 1.5	8.3 ± 0.2	7.3 ± 0.3	13.1 ± 0.1
7432-S	800	6	6.47 ± 0.14	15.2 ± 0.3	43.0 ± 0.9	67 ± 0	23.3 ± 0.1	35.2* ± 0.2	6.4 ± 1.0	11.3 ± 0.5	7.0 ± 2.5	59.0 ± 4.5	32.0 ± 5.0	2.0 ± 0.8	22.4 ± 1.6	8.5 ± 0.3	7.0 ± 0.2	11.9 ± 0.5
Cefaclor	800	6	5.87* ± 0.18	13.7* ± 0.4	39.8* ± 1.2	68 ± 0	23.3 ± 0.2	34.5 ± 0.2	3.3 ± 0.8	10.6 ± 0.4	10.3 ± 2.6	53.3 ± 3.7	32.0 ± 4.3	4.3 ± 0.7	18.0 ± 1.7	8.4 ± 0.2	6.9 ± 0.3	12.4 ± 0.2

Note : a) Mean \pm S.E.

Statistically significant against control * ; P < 0.05. ** ; P < 0.01

Table 5-3. Hematological examination in female dogs

Compound (mg/kg/day)	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	RBC ($\times 10^{10}$ /cmm)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (μ^3)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulo- cyte ($\%$)	WBC ($\times 10^3$ /cmm)	WBC differential (%)				Platelet ($\times 10^4$ /cmm)	Clotting time (min)	Proth- rombin time (sec)	APTT (sec)
											E	N	L	M				
Day 62 of dosage period																		
Control	-	6	6.51 ^{a)} ± 0.12	15.7 ± 0.3	43.9 ± 0.6	67 ± 1	23.9 ± 0.3	35.6 ± 0.2	5.0 ± 0.8	11.1 ± 0.5	8.7 ± 1.8	60.2 ± 3.4	27.5 ± 2.9	3.7 ± 1.0	19.3 ± 1.5	9.0 ± 0.2	7.2 ± 0.0	12.8 ± 0.6
7432-S	200	3	6.15 ± 0.36	14.3* ± 0.6	41.0 ± 1.8	67 ± 1	23.1 ± 0.4	34.8* ± 0.1	3.7 ± 0.3	10.3 ± 1.0	8.0 ± 4.0	58.3 ± 4.1	31.3 ± 4.1	2.3 ± 0.9	16.1 ± 1.5	8.8 ± 0.2	7.2 ± 0.2	13.4 ± 0.2
7432-S	400	3	6.16 ± 0.16	14.9 ± 0.2	42.3 ± 0.5	69 ± 1	24.1 ± 0.5	35.1 ± 0.2	5.0 ± 0.9	10.5 ± 1.5	10.3 ± 4.7	54.7 ± 4.8	32.0 ± 2.3	3.0 ± 0.6	19.5 ± 2.9	9.0 ± 0.6	7.4 ± 0.2	13.6 ± 0.4
7432-S	800	6	6.45 ± 0.11	15.0 ± 0.3	43.1 ± 0.8	67 ± 0	23.1* ± 0.2	34.8* ± 0.2	5.8 ± 0.9	10.6 ± 0.6	7.8 ± 2.9	55.2 ± 2.9	35.3 ± 3.3	1.7 ± 0.4	19.6 ± 1.6	9.0 ± 0.1	7.2 ± 0.2	12.6 ± 0.4
Cefaclor	800	5	5.67** ± 0.15	13.3** ± 0.5	38.3** ± 1.2	67 ± 1	23.2 ± 0.3	34.5* ± 0.3	8.0 ± 3.4	8.6* ± 0.8	12.8 ± 2.0	44.8* ± 3.7	40.4* ± 5.2	2.0 ± 0.8	19.5 ± 2.8	9.2 ± 0.3	7.3 ± 0.3	14.1 ± 0.4
Day 88 of dosage period																		
Control	-	6	6.56 ± 0.13	15.2 ± 0.2	44.7 ± 0.6	68 ± 1	23.0 ± 0.3	33.9 ± 0.2	7.5 ± 1.7	11.7 ± 0.9	7.0 ± 1.5	62.5 ± 2.3	27.8 ± 1.4	2.7 ± 0.5	18.9 ± 1.8	8.9 ± 0.3	7.1 ± 0.1	13.7 ± 0.5
7432-S	200	3	6.17 ± 0.32	14.0* ± 0.5	41.6 ± 1.5	68 ± 1	22.6 ± 0.5	33.6 ± 0.3	4.8 ± 2.6	11.4 ± 2.0	7.0 ± 3.5	62.7 ± 2.3	27.3 ± 2.2	3.0 ± 1.0	17.1 ± 0.8	8.7 ± 0.4	7.2 ± 0.2	13.5 ± 0.2
7432-S	400	3	5.89* ± 0.23	14.7 ± 0.3	41.4* ± 1.1	70 ± 1	24.9* ± 0.6	35.6** ± 0.4	6.7 ± 0.9	12.3 ± 2.1	4.0* ± 0.6	65.3 ± 0.7	27.0 ± 1.7	3.7 ± 1.5	22.0 ± 0.5	8.8 ± 0.2	7.3 ± 0.2	13.2 ± 0.4
7432-S	800	6	6.44 ± 0.09	14.9 ± 0.2	43.4 ± 0.6	68 ± 0	23.0 ± 0.1	34.2 ± 0.2	10.0 ± 2.0	11.3 ± 0.7	4.8 ± 0.5	62.8 ± 2.5	28.5 ± 2.4	3.8 ± 0.5	19.3 ± 1.5	8.9 ± 0.3	7.1 ± 0.2	13.1 ± 0.3
Cefaclor	800	5	5.80* ± 0.30	13.4 ± 0.9	39.6 ± 2.0	68 ± 0	22.8 ± 0.4	33.5 ± 0.6	15.7 ± 7.4	10.7 ± 0.6	8.0 ± 1.2	63.8 ± 3.1	25.8 ± 2.5	2.4 ± 0.5	18.4 ± 2.9	8.8 ± 0.3	7.0 ± 0.3	13.2 ± 0.2

Note : a) Mean \pm S.E.

Statistically significant against control : * ; P < 0.05. ** ; P < 0.01

Table 5-4. Hematological examination in female dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	RBC ($\times 10^6$ /cmm)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (μ^3)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulo- cyte (%)	WBC ($\times 10^3$ /cmm)	WBC differential (%)			Platelet ($\times 10^4$ /cmm)	Clotting time (min)	Proth- rombin time (sec)	APTT (sec)	
											E	N	L					M
Day 6 of recovery period																		
Control	-	3	6.49 ^{a)} ± 0.10	15.1 ± 0.3	42.6 ± 0.7	66 ± 1	23.1 ± 0.2	35.3 ± 0.1	6.8 ± 3.1	12.0 ± 1.3	7.0 ± 1.5	63.3 ± 2.3	28.3 ± 0.3	1.3 ± 1.0	21.3 ± 1.0	8.8 ± 0.3	7.4 ± 0.2	14.3 ± 0.5
7432-S	800	3	6.85 ± 0.12	15.4 ± 0.4	43.9 ± 0.9	64 ± 0	22.4* ± 0.1	35.1 ± 0.1	13.2 ± 2.6	11.0 ± 0.5	3.0 ± 1.0	67.7 ± 4.7	26.7 ± 3.4	2.7* ± 0.3	22.1 ± 2.3	8.7 ± 0.2	7.3 ± 0.1	13.5 ± 1.2
Cefaclor	800	2	5.30* ± 0.35	11.9* ± 1.2	35.1* ± 2.4	66 ± 0	22.2 ± 0.7	33.7 ± 1.1	27.5 ± 23.0	11.2 ± 1.2	14.5* ± 0.5	60.0 ± 1.0	23.0 ± 1.0	2.5 ± 0.5	18.9 ± 2.1	9.3 ± 0.8	7.4 ± 0.1	14.7 ± 0.9
Day 32 of recovery period																		
Control	-	3	6.41 ± 0.13	14.9 ± 0.1	41.9 ± 0.5	65 ± 1	23.0 ± 0.3	35.4 ± 0.1	4.8 ± 2.7	10.5 ± 0.5	11.0 ± 1.0	55.0 ± 1.0	32.7 ± 2.7	1.3 ± 0.9	21.5 ± 2.5	9.2 ± 0.2	6.8 ± 0.1	13.7 ± 0.3
7432-S	800	3	7.06** ± 0.04	15.8* ± 0.2	45.5** ± 0.5	64 ± 1	22.3 ± 0.1	34.8 ± 0.2	13.0 ± 2.0	12.4* ± 0.4	4.7 ± 3.7	67.7 ± 4.8	25.0 ± 5.5	2.7 ± 0.3	21.8 ± 3.3	8.8 ± 0.4	6.9 ± 0.1	12.4 ± 1.1
Cefaclor	800	2	6.25 ± 0.21	13.9* ± 0.1	40.1 ± 0.3	65 ± 2	22.1 ± 0.7	34.5* ± 0.2	5.3 ± 0.8	11.4 ± 1.7	13.0 ± 3.0	57.5 ± 3.5	27.5 ± 6.5	2.0 ± 0.0	18.5 ± 1.0	8.8 ± 0.3	7.0 ± 0.1	14.1 ± 0.7

Note : a) Mean \pm S.E.

Statistically significant against control * ; P<0.05. ** ; P<0.01

Table 8-1. Plasma components in male dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	T. Proth. ein mg/dl	Albumin g/dl	A/G ratio	Creatinine 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	Choles. terol mg/dl	Trigly ceride mg/dl	T. Bil. rubin mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	P _i mg/dl	Fe μg/dl
Control	-	6	99 ^{a)} ±3	3.2 ±0.1	1.4 ±0.0	0.82 ±0.02	17 ±1	22 ±1	36 ±1	134 ±11	29 ±2	46 ±7	105 ±9	1229 ±100	121 ±6	37 ±5	0.09 ±0.00	149 ±0	4.8 ±0.1	115 ±1	10.0 ±0.1	5.0 ±0.2	150 ±7
7432-S	200	3	102 ±5	5.4 ±0.1	3.2 ±0.1	0.82 ±0.05	16 ±1	20 ±1	27 ±4	128 ±18	25 ±4	41 ±4	81 ±5	1139 ±118	138 ±2	40 ±0	0.10 ±0.00	151 [*] ±0	4.7 ±0.1	117 [*] ±1	10.1 ±0.1	5.2 ±0.2	171 ±21
7432-S	400	3	103 ±2	5.4 ±0.1	3.0 ±0.1	0.79 ±0.05	16 ±1	24 ±1	27 ±8	97 ±8	22 ±3	62 ±17	113 ±12	1270 ±89	119 ±8	25 ±1	0.09 ±0.00	150 ±1	4.6 ±0.1	116 ±1	9.9 ±0.1	5.0 ±0.1	144 ±22
7432-S	800	6	100 ±2	5.3 ±0.1	3.2 ±0.1	0.85 ±0.04	16 ±1	23 ±1	36 ±5	106 ±11	26 ±2	42 ±6	98 ±5	1207 ±51	113 ±6	23 [*] ±6	0.09 ±0.00	150 [*] ±0	4.7 ±0.1	117 ^{**} ±0	10.1 ±0.1	5.3 ±0.1	130 ±11
Cefaclor	800	6	97 ±2	5.2 ^{**} ±0.1	3.1 ±0.1	0.82 ±0.04	18 ±1	24 ±2	31 ±4	119 ±7	22 [*] ±2	47 ±3	98 ±5	1141 ±76	115 ±7	36 ±5	0.06 ^{**} ±0.00	152 ^{**} ±0	4.6 ±0.0	118 ^{**} ±0	10.0 ±0.1	5.4 ±0.2	117 ^{**} ±7
3 days before dosage																							
Control	-	6	96 ±3	5.4 ±0.1	3.2 ±0.1	0.90 ±0.02	19 ±1	24 ±1	37 ±2	126 ±11	24 ±2	80 ±10	96 ±7	1233 ±114	118 ±4	48 ±4	0.08 ±0.00	150 ±0	4.8 ±0.1	116 ±1	10.0 ±0.1	4.7 ±0.2	171 ±12
7432-S	200	3	96 ±1	5.6 ±0.1	3.1 ±0.0	0.88 ±0.07	16 ±0	24 ±3	28 [*] ±4	112 ±16	20 ±2	75 ±8	101 ±10	1270 ±86	142 [*] ±11	35 ±4	0.09 [*] ±0.00	152 [*] ±1	4.5 ±0.1	116 ±0	10.1 ±0.1	4.9 ±0.1	183 ±11
7432-S	400	3	97 ±2	5.4 ±0.1	3.0 ±0.1	0.77 ^{**} ±0.04	14 ^{**} ±0	28 ±3	32 ±6	88 ±7	19 ±2	79 ±21	166 ±41	1166 ±82	108 ±10	30 ±6	0.10 [*] ±0.01	149 ±1	4.4 [*] ±0.1	116 ±1	9.6 ±0.1	4.6 ±0.1	139 ±8
7432-S	800	6	95 ±3	5.3 ±0.1	3.1 ±0.0	0.82 ±0.04	15 ^{**} ±0	22 ±1	34 ±4	102 ±14	23 ±2	58 ±5	84 ±7	1204 ±79	106 ±6	28 ^{**} ±2	0.07 ±0.01	151 ±0	4.5 ^{**} ±0.1	118 ±0	9.9 ±0.1	5.0 ±0.1	143 ±11
Cefaclor	800	6	96 ±1	5.1 ±0.0	3.2 ±0.1	0.88 ±0.03	16 [*] ±1	21 [*] ±1	32 ±5	116 ±6	22 ±2	41 ^{**} ±6	88 ±6	1136 ±73	114 ±8	34 ±8	0.07 ±0.00	151 ±0	4.4 ^{**} ±0.1	119 ^{**} ±1	10.2 ±0.1	5.1 ±0.2	139 ±11
Day 6 of dosage period																							
Control	-	6	95 ±2	5.7 ±0.1	3.3 ±0.1	0.80 ±0.03	17 ±1	22 ±1	35 ±2	128 ±11	25 ±2	60 ±5	98 ±4	1279 ±119	117 ±5	39 ±5	0.09 ±0.00	149 ±0	4.8 ±0.1	115 ±1	10.2 ±0.1	4.8 ±0.1	166 ±8
7432-S	200	3	93 ±3	5.7 ±0.1	3.2 ±0.0	0.83 ±0.06	17 ±1	23 ±2	26 ±5	118 ±18	22 ±3	55 ±5	98 ±11	1253 ±108	127 ±9	35 ±6	0.09 ±0.01	150 ±0	4.5 [*] ±0.1	115 ±0	10.1 ±0.2	4.6 ±0.2	163 ±20
7432-S	400	3	93 ±2	5.6 ±0.0	3.1 ±0.1	0.79 ±0.03	16 ±2	27 ±7	37 ±8	92 ±8	19 ±2	76 ±8	1279 ±118	1185 ±121	103 ±4	31 ±4	0.10 ^{**} ±0.00	149 ±0	4.6 ±0.1	116 ±0	9.7 ±0.2	4.5 ±0.0	155 ±23
7432-S	800	6	93 ±2	5.4 [*] ±0.1	3.2 ±0.0	0.90 [*] ±0.03	16 ±1	26 ±2	36 ±4	101 ±11	22 ±2	58 ±3	126 ±13	1093 ±59	97 [*] ±6	33 ±3	0.09 ±0.00	150 ±0	4.6 ±0.1	116 [*] ±0	9.9 ±0.1	4.5 ±0.2	186 ±10
Cefaclor	800	6	90 ±2	4.9 ^{**} ±0.1	3.0 [*] ±0.1	0.83 ±0.03	18 ±1	28 [*] ±2	40 ±6	112 ±5	21 ±2	60 ±4	142 [*] ±11	1297 ±115	66 ^{**} ±7	30 ±4	0.06 ^{**} ±0.00	146 [*] ±1	4.6 ±0.1	118 ^{**} ±1	10.1 ±0.1	4.8 ±0.2	163 ±21

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

Table 8-2. Plasma components in male dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	T.Prob. ein g/dl	Albumin g/dl	A/G ratio	Creatinine 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	Choles. terol mg/dl	Trigly. ceride mg/dl	T.Bili-rubin mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	Pi mg/dl	Fe µg/dl
Day 14 of dosage period																							
Control	-	6	5.7 ± 0.1	3.3 ± 0.1	1.4 ± 0.1	0.91 ± 0.03	20 ± 1	36 ± 3	119 ± 10	29 ± 2	45 ± 5	79 ± 8	1287 ± 113	116 ± 6	39 ± 1	0.09 ± 0.00	149 ± 0	4.9 ± 0.1	116 ± 0	10.6 ± 0.1	4.9 ± 0.2	159 ± 14	
7432-S	200	3	5.5 ± 0.1	3.3 ± 0.1	1.5 ± 0.1	0.87 ± 0.03	15** ± 1	23 ± 1	31 ± 7	25 ± 2	40 ± 7	91 ± 14	1182 ± 110	129 ± 13	45 ± 1	0.09 ± 0.00	148 ± 0	4.7 ± 0.1	117 ± 0	10.2 ± 0.1	4.9 ± 0.1	188 ± 18	
7432-S	400	3	5.3 ± 0.1	3.1 ± 0.1	1.4 ± 0.1	0.86 ± 0.05	17* ± 1	28 ± 3	36 ± 10	22* ± 2	43 ± 3	128* ± 24	1144 ± 64	100 ± 2	38 ± 0.01	0.07* ± 0.01	148 ± 0	4.7 ± 0.2	118* ± 0	9.9*** ± 0.2	4.7 ± 0.2	196 ± 18	
7432-S	800	6	5.3* ± 0.1	3.1 ± 0.1	1.5 ± 0.1	0.85 ± 0.03	15*** ± 1	28 ± 1	51 ± 7	32 ± 11	24 ± 3	101 ± 9	1101 ± 40	95* ± 5	43 ± 0.01	0.07 ± 0.01	148 ± 0	4.8 ± 0.1	117 ± 0	10.0*** ± 0.2	4.8 ± 0.2	213* ± 14	
Cefaclor	800	6	4.6** ± 0.1	2.9** ± 0.1	1.7** ± 0.1	0.81 ± 0.03	13*** ± 0	28 ± 2	44 ± 6	109 ± 4	21* ± 2	102 ± 7	1155 ± 99	65*** ± 6	42 ± 7	0.06* ± 0.01	148 ± 0	4.9 ± 0.1	118*** ± 0	9.7*** ± 0.1	4.9 ± 0.2	169 ± 16	
Day 33 of dosage period																							
Control	-	6	5.7 ± 0.1	3.3 ± 0.1	1.4 ± 0.1	0.79 ± 0.02	17 ± 1	35 ± 2	106 ± 9	24 ± 2	54 ± 8	79 ± 8	1315 ± 125	120 ± 5	41 ± 2	0.07 ± 0.01	152 ± 1	5.2 ± 0.1	117 ± 0	10.4 ± 0.1	4.4 ± 0.2	139 ± 22	
7432-S	200	3	5.5 ± 0.1	3.3 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.84 ± 0.04	17 ± 0	24 ± 6	29 ± 23	21 ± 3	44 ± 8	95* ± 4	1044 ± 80	122 ± 13	45 ± 3	0.08 ± 0.01	153 ± 1	5.1 ± 0.1	119* ± 0	10.2 ± 0.1	4.5 ± 0.1	191 ± 2	
7432-S	400	3	5.2*** ± 0.1	3.1 ± 0.1	1.5 ± 0.1	0.80 ± 0.03	18 ± 1	26 ± 3	31 ± 8	18 ± 2	47 ± 11	112*** ± 5	1008 ± 53	105 ± 5	39 ± 3	0.08 ± 0.01	151 ± 0	5.0 ± 0.0	120* ± 0	9.9* ± 0.1	4.4 ± 0.1	177 ± 12	
7432-S	800	6	5.2*** ± 0.1	3.2 ± 0.1	1.6* ± 0.1	0.80** ± 0.03	18 ± 1	31*** ± 1	54 ± 9	89 ± 10	22 ± 6	59 ± 6	112*** ± 6	98* ± 4	49*** ± 2	0.07 ± 0.00	153 ± 0	5.2 ± 0.1	121*** ± 0	10.1* ± 0.2	4.6 ± 0.1	190 ± 14	
Cefaclor	800	6	4.7*** ± 0.1	2.9*** ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.84 ± 0.05	16 ± 1	28 ± 7	29 ± 6	87 ± 2	44 ± 5	84 ± 6	1204 ± 99	71** ± 4	64 ± 14	0.05** ± 0.00	150 ± 0	5.4 ± 0.1	121*** ± 0	10.0** ± 0.4	4.8 ± 0.4	179 ± 27	
Day 47 of dosage period																							
Control	-	6	5.8 ± 0.1	3.3 ± 0.1	1.4 ± 0.1	0.82 ± 0.04	19 ± 1	34 ± 2	98 ± 9	27 ± 2	56 ± 8	66 ± 5	1244 ± 113	123 ± 4	42 ± 2	0.06 ± 0.00	148 ± 1	4.7 ± 0.1	116 ± 0	10.3 ± 0.1	4.3 ± 0.1	191 ± 13	
7432-S	200	3	5.5 ± 0.1	3.3 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.83 ± 0.03	18 ± 1	24 ± 4	32 ± 18	25 ± 3	47 ± 8	69 ± 8	1116 ± 54	124 ± 12	43 ± 1	0.07 ± 0.00	150 ± 1	4.6 ± 0.2	117 ± 0	10.0 ± 0.1	4.4 ± 0.1	227 ± 25	
7432-S	400	3	5.2* ± 0.1	3.0* ± 0.1	1.4 ± 0.1	0.77 ± 0.03	21 ± 2	35 ± 3	70 ± 2	21 ± 2	52 ± 8	72 ± 6	1021 ± 43	109 ± 4	46 ± 3	0.06 ± 0.01	149 ± 0	4.6 ± 0.1	119*** ± 0	9.5*** ± 0.1	4.1 ± 0.1	180 ± 17	
7432-S	800	6	5.2** ± 0.1	3.1 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.87 ± 0.04	18 ± 1	29 ± 4	46 ± 9	22 ± 3	49 ± 3	90 ± 8	1008 ± 36	93*** ± 5	51*** ± 2	0.06 ± 0.01	149 ± 0	4.7 ± 0.1	119*** ± 0	9.8*** ± 0.2	4.4 ± 0.1	228 ± 13	
Cefaclor	800	6	5.0*** ± 0.1	2.8** ± 0.1	1.3 ± 0.1	0.77 ± 0.07	15* ± 1	26 ± 5	24 ± 27	109 ± 2	37* ± 6	74 ± 7	1147 ± 131	84*** ± 10	74* ± 11	0.06 ± 0.02	148 ± 2	4.5 ± 0.1	120*** ± 0	9.6*** ± 0.3	4.4 ± 0.3	224 ± 33	

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

Table 8-3. Plasma components in male dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No of dogs	T Prot. em mg/dl	Albumin g/dl	A/G ratio	Creatinine mg/dl	Urea-N mg/dl	GOT U/l	GPT U/l	ALP U/l	LA1 U/l	LDH U/l	CYK U/l	Amylase U/l	Choles terol mg/dl	Trigly ceride mg/dl	T Bilirubin mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	Pi mg/dl	Fe µg/dl
Day 62 of dosage period																							
Control	-	6	5.6 ± 0.1	3.3 ± 0.1	1.4 ± 0.0	0.86 ± 0.02	18 ± 1	22 ± 0	32 ± 1	82 ± 7	25 ± 1	64 ± 5	87 ± 6	1232 ± 119	122 ± 6	36 ± 2	0.06 ± 0.00	147 ± 0	4.9 ± 0.1	116 ± 1	10.1 ± 0.1	4.3 ± 0.1	176 ± 11
7432-S	200	3	5.3 ± 0.1	3.2 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.94 ± 0.03	15 ± 1	22 ± 1	31 ± 8	89 ± 21	23 ± 3	60 ± 10	89 ± 17	1120 ± 116	127 ± 11	37 ± 1	0.06 ± 0.01	147 ± 0.1	4.9 ± 0.1	118 ± 1	9.7 ± 0.1	4.5 ± 0.1	200 ± 5
7432-S	400	3	5.1 ± 0.1	3.0 ± 0.1	1.5 ± 0.1	0.87 ± 0.06	18 ± 2	23 ± 2	32 ± 10	63 ± 3	20 ± 3	58 ± 5	95 ± 8	1043 ± 52	109 ± 5	36 ± 8	0.06 ± 0.01	146 ± 0	4.9 ± 0.1	119 ± 1	9.4 ± 0.1	4.1 ± 0.1	172 ± 18
7432-S	800	6	5.1 ± 0.1	3.1 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.92 ± 0.04	18 ± 1	28 ± 4	45 ± 4	68 ± 8	23 ± 8	79 ± 23	111 ± 14	1026 ± 46	100 ± 8	44 ± 8	0.06 ± 0.00	146 ± 1	5.3 ± 0.1	120 ± 1	9.6 ± 0.1	4.4 ± 0.1	194 ± 12
Cefaclor	800	5	4.7 ± 0.1	2.7 ± 0.1	1.3 ± 0.1	0.72 ± 0.05	16 ± 1	27 ± 3	25 ± 3	71 ± 4	18 ± 2	63 ± 6	86 ± 7	1394 ± 142	76 ± 5	63 ± 13	0.06 ± 0.01	146 ± 1	4.9 ± 0.1	116 ± 1	9.5 ± 0.1	4.9 ± 0.3	263 ± 18
Day 75 of dosage period																							
Control	-	6	5.9 ± 0.3	3.4 ± 0.1	1.4 ± 0.1	0.81 ± 0.02	17 ± 1	22 ± 1	37 ± 4	74 ± 6	22 ± 1	48 ± 2	61 ± 4	1307 ± 122	122 ± 3	22 ± 3	0.06 ± 0.00	151 ± 0	4.7 ± 0.1	114 ± 1	10.2 ± 0.1	4.2 ± 0.2	199 ± 7
7432-S	200	3	5.4 ± 0.1	3.3 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.84 ± 0.06	17 ± 1	20 ± 6	27 ± 6	81 ± 14	19 ± 4	41 ± 3	65 ± 3	1080 ± 68	123 ± 13	26 ± 7	0.07 ± 0.01	153 ± 1	4.4 ± 0.1	117 ± 1	9.9 ± 0.1	4.1 ± 0.1	209 ± 6
7432-S	400	3	5.1 ± 0.1	3.0 ± 0.1	1.4 ± 0.1	0.77 ± 0.04	17 ± 1	22 ± 2	30 ± 9	56 ± 3	15 ± 2	44 ± 2	88 ± 19	995 ± 80	107 ± 7	22 ± 1	0.06 ± 0.01	150 ± 0	4.6 ± 0.1	120 ± 1	9.4 ± 0.1	3.9 ± 0.2	189 ± 12
7432-S	800	6	5.2 ± 0.1	3.2 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.87 ± 0.06	16 ± 1	27 ± 1	64 ± 27	61 ± 8	20 ± 2	56 ± 2	75 ± 4	1006 ± 54	99 ± 7	49 ± 3	0.06 ± 0.01	152 ± 0	5.0 ± 0.1	118 ± 1	9.7 ± 0.1	4.2 ± 0.2	204 ± 9
Cefaclor	800	4	5.0 ± 0.2	2.8 ± 0.0	1.3 ± 0.1	0.62 ± 0.11	16 ± 1	26 ± 2	17 ± 4	71 ± 6	14 ± 0	75 ± 17	66 ± 11	1422 ± 107	78 ± 6	73 ± 8	0.07 ± 0.01	154 ± 0	5.2 ± 0.1	122 ± 1	9.8 ± 0.1	4.6 ± 0.4	241 ± 55
Day 88 of dosage period																							
Control	-	6	5.9 ± 0.3	3.4 ± 0.1	1.4 ± 0.1	0.83 ± 0.02	20 ± 1	22 ± 1	43 ± 3	65 ± 4	24 ± 1	44 ± 1	63 ± 4	1216 ± 123	123 ± 5	36 ± 3	0.06 ± 0.00	148 ± 0	5.2 ± 0.1	116 ± 1	10.0 ± 0.1	4.2 ± 0.2	197 ± 13
7432-S	200	3	5.5 ± 0.0	3.3 ± 0.1	1.5 ± 0.1	0.91 ± 0.14	16 ± 2	23 ± 0	36 ± 7	71 ± 12	21 ± 4	46 ± 3	74 ± 6	1082 ± 54	119 ± 12	45 ± 4	0.06 ± 0.00	149 ± 0	4.8 ± 0.1	117 ± 1	9.6 ± 0.1	4.0 ± 0.1	211 ± 7
7432-S	400	3	5.2 ± 0.1	3.1 ± 0.1	1.5 ± 0.1	0.88 ± 0.02	20 ± 3	23 ± 10	34 ± 10	49 ± 2	13 ± 3	49 ± 2	81 ± 9	933 ± 26	109 ± 5	51 ± 3	0.05 ± 0.01	149 ± 0	4.9 ± 0.1	117 ± 1	9.4 ± 0.1	4.4 ± 0.3	203 ± 1
7432-S	800	6	5.3 ± 0.1	3.2 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.91 ± 0.05	17 ± 1	28 ± 1	49 ± 6	56 ± 6	21 ± 2	58 ± 6	85 ± 7	1078 ± 73	97 ± 8	49 ± 3	0.06 ± 0.01	150 ± 0	4.9 ± 0.1	118 ± 1	9.6 ± 0.1	4.2 ± 0.1	200 ± 9
Cefaclor	800	4	5.2 ± 0.1	2.8 ± 0.0	1.2 ± 0.2	0.75 ± 0.06	16 ± 1	24 ± 2	20 ± 6	74 ± 2	16 ± 1	57 ± 6	66 ± 7	1609 ± 101	78 ± 7	83 ± 5	0.10 ± 0.02	151 ± 1	5.3 ± 0.2	118 ± 1	9.8 ± 0.1	4.4 ± 0.4	275 ± 36

Note : a) Mean ± S.E.
 Statistically significant against control * ; P<0.05. ** ; P<0.01

Table 8-4. Plasma components in male dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Glucose mg/dl	T. Prot. g/dl	Albumin g/dl	A/G ratio	Creatinine 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	Choles. total mg/dl	Trigly. ceride mg/dl	T. Bilirubin mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	Pi mg/dl	Fe µg/dl				
																									101 ^a	±6	6.1	±0.1
Control	-	3	101 ^a	±6	6.1	±0.1	3.7	±0.07	14	±1	26	±48	73	±19	46	±46	72	±1186	126	±37	0.05	±0.01	151	±4.9	117	±10.3	4.0	±14
7432-S	800	3	94	±9	5.9 ^{**}	±0.1	3.2 ^{**}	±0.05	13	±0	27	±48	48	±7	44	±70	1218	±111	±38	±0.06	±0.02	153	±4.5	119	±9.9	4.3	±33	
Cefaclor	800	2	89	±4	5.4 [*]	±0.1	3.2 [*]	±0.09	14	±1	19 ^{**}	±28	85	±14	40	±48	1583	±134	±63	±0.07	±0.03	153	±4.9	119	±10.0	4.3	±33	
Day 14 of recovery period																												
Control	-	3	96	±7	6.0	±0.1	3.6	±0.08	16	±1	24	±46	69	±21	45	±63	1234	±121	±34	±0.04	±0.00	154	±4.5	117	±10.5	4.2	±16	
7432-S	800	3	94	±4	5.4 [*]	±0.1	3.9 [*]	±0.04	11	±1	24	±40	49	±21	43	±67	1205	±112	±31	±0.04	±0.01	153	±4.5	120	±10.0 [*]	4.0	±15	
Cefaclor	800	2	93	±2	5.5	±0.1	3.2 [*]	±0.16	15	±1	29	±81	16	±16	40	±56	1305	±142	±50	±0.05	±0.01	154	±4.6	119	±10.2	4.2	±19	
Day 21 of recovery period																												
Control	-	3	92	±9	6.0	±0.2	3.5	±0.1	17	±1	25	±44	66	±22	44	±74	1184	±120	±30	±0.06	±0.01	149	±4.7	114	±10.3	3.9	±17	
7432-S	800	3	94	±1	5.3 [*]	±0.1	3.1 ^{**}	±0.05	15	±1	38	±42	22	±38	38	±72	1141	±103	±26	±0.06	±0.01	150	±4.5	116	±9.9	3.9	±19	
Cefaclor	800	2	90	±2	5.4	±0.1	3.2 [*]	±0.09	17	±1	22	±30	71	±20	34	±50	1273	±185	±46	±0.04	±0.01	150	±4.5	116	±10.1	3.9	±14	
Day 32 of recovery period																												
Control	-	3	93	±7	5.8	±0.1	3.5	±0.03	16	±1	25	±42	67	±23	50	±63	1168	±118	±39	±0.05	±0.00	149	±5.0	115	±10.1	4.1	±17	
7432-S	800	3	93	±2	5.3 [*]	±0.1	3.2 ^{**}	±0.03	14	±1	35	±40 [*]	22	±47	57	±71	1164	±110	±35	±0.05	±0.00	150	±4.5	118	±9.8	4.3	±13	
Cefaclor	800	2	93	±0	5.5	±0.1	3.3	±0.07	18	±1	33	±68	18	±39	43	±131	132	±58	±58	±0.05	±0.01	150	±4.6	117	±10.3	4.3	±18	

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

Table 9-1. Plasma components in female dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Glucose mg/dl	T.Prot. g/dl	Albumin g/dl	A/G ratio	Creatinine mg/dl	Urea-N mg/dl	GOT U/I	GPT U/I	ALP U/I	LAP U/I	LDH U/I	CPK U/I	Amylase U/I	Choles-terol mg/dl	Trigly-ceride mg/dl	T.Bili-rubin mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	P _i mg/dl	Fe μg/dl		
																									23 days before dosage	
Control	-	6	97 ^a)	5.4	3.1	1.4	0.77	18	26	30	99	26	60	106	1097	121	33	0.10	151	4.6	116	10.1	4.7	154		
			±2	±0.1	±0.0	±0.03	±1	±1	±4	±7	±1	±7	±1	±7	±8	±53	±6	±4	±0.01	±0	±0.1	±1	±0.1	±0.2	±18	
			100	5.1	3.1	1.5	0.80	19	25	31	113	24	32*	118	1166	116	29	0.09	150	4.5	116	10.0	4.8	134		
			±4	±0.2	±0.1	±0.2	±0.03	±1	±2	±6	±10	±3	±6	±19	±51	±9	±3	±0.00	±1	±0.1	±1	±0.1	±0.1	±0.1	±8	
7432-S	400	3	99	5.2	3.1	1.4	0.88*	17	23	30	94	24	44	88	1070	114	24	0.10	150	4.5	116	10.0	5.0	141		
			±2	±0.0	±0.1	±0.2	±0.01	±2	±4	±5	±2	±3	±6	±17	±98	±6	±1	±0.01	±0	±0.0	±1	±0.0	±0.3	±26		
7432-S	800	6	103*	5.3	3.1	1.4	0.90**	18	25	34	104	23	47	106	1320	121	25	0.09	151	4.6	118	9.9	4.9	148		
			±1	±0.1	±0.1	±0.02	±0	±4	±1	±3	±4	±1	±3	±7	±114	±5	±3	±0.01	±0	±0.1	±1	±0.1	±0.1	±0.1	±16	
Cefaclor	800	6	98	5.1**	3.1	1.6	0.82	18	27	34	120	23	47	110	1063	117	26	0.07**	152	4.4*	117	10.0	5.1	139		
			±2	±0.1	±0.1	±0.01	±1	±1	±3	±12	±2	±4	±13	±82	±9	±5	±0.01	±0	±0.1	±0	±0.1	±1	±0.1	±0.2	±10	
3 days before dosage																										
Control	-	6	98	5.3	3.1	1.4	0.84	16	26	32	93	21	65	93	1086	120	38	0.09	151	4.7	118	10.0	4.4	172		
			±2	±0.1	±0.0	±0.03	±1	±1	±4	±7	±1	±6	±8	±77	±8	±5	±0.01	±0	±0.1	±1	±0.1	±0.2	±13			
			200	5.1	3.0	1.5	0.85	19	24	29	107	21	51	90	1179	117	39	0.08	150	4.5	116	9.8	4.8	131		
			±2	±0.2	±0.1	±0.2	±0.01	±2	±2	±7	±15	±3	±10	±16	±78	±12	±6	±0.01	±1	±0.1	±1	±0.2	±0.1	±9		
7432-S	400	3	96	5.2	3.1	1.5	0.85	16	22	28	87	22	53	99	1020	115	26	0.08	150	4.4	116	9.9	4.7	161		
			±3	±0.1	±0.1	±0.2	±0.01	±1	±4	±4	±5	±4	±2	±23	±73	±7	±3	±0.01	±0	±0.1	±1	±0.1	±0.4	±26		
7432-S	800	6	97	5.4	3.1	1.3	0.89	17	24	32	106	24	70	94	1180	142	30	0.09	150	4.3**	117	10.0	4.8	144		
			±1	±0.2	±0.1	±0.05	±2	±1	±3	±10	±2	±5	±10	±101	±19	±6	±0.00	±1	±0.1	±0.1	±0.1	±0.2	±15			
Cefaclor	800	6	96	5.2	3.2	1.6	0.91	18	24	31	118	23	51	102	1033	125	29	0.08	151	4.4*	119	10.1	4.7	138		
			±2	±0.1	±0.1	±0.01	±0	±2	±4	±13	±1	±9	±13	±72	±10	±8	±0.00	±0	±0.1	±0.1	±0.1	±0.1	±0.1	±11		
Day 6 of dosage period																										
Control	-	6	95	5.5	3.2	1.3	0.76	17	24	29	95	22	59	101	1146	118	36	0.10	149	4.6	116	9.9	4.3	160		
			±2	±0.1	±0.1	±0.03	±1	±1	±4	±5	±1	±9	±10	±33	±8	±4	±0.01	±1	±0.1	±1	±0.1	±0.2	±9			
			7432-S	200	3	91	5.3	3.1	1.5	0.84	21	26	31	106	22	66	1184	108	31	0.10	150	4.5	115	10.0	4.5	182
			±2	±0.2	±0.1	±0.2	±0.04	±1	±0	±7	±15	±3	±14	±19	±15	±9	±6	±0.00	±0	±0.0	±0	±0.1	±2	±0.2	±6	
7432-S	400	3	91	5.2	3.1	1.6	0.90*	16	26	32	84	23	64	144	1039	100	30	0.10	149	4.5	115	9.7	5.1*	167		
			±2	±0.1	±0.1	±0.2	±0.02	±1	±4	±5	±7	±3	±2	±19	±98	±4	±5	±0.01	±1	±0.0	±1	±0.1	±0.1	±0.1	±8	
7432-S	800	6	96	5.3	3.0	1.3	0.95**	22*	28*	36	101	22	62	132*	1230	107	37	0.09	148	4.5	117	10.1	4.5	190		
			±1	±0.1	±0.1	±0.1	±0.02	±1	±1	±5	±5	±2	±4	±9	±80	±5	±5	±0.01	±1	±0.1	±1	±0.2	±0.1	±17		
Cefaclor	800	6	94	5.2*	3.1	1.5	0.84	18	33*	46	120	23	66	203	1132	72**	21*	0.08	146**	4.4	118	10.3*	4.3	167		
			±2	±0.1	±0.1	±0.02	±1	±3	±8	±12	±2	±8	±73	±95	±6	±4	±0.01	±1	±0.1	±0.1	±0.1	±0.1	±0.2	±22		

Note: a) Mean ± S.E.

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

Table 9-2. Plasma components in female dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	T. Prot.		Creatinine	Urea-N	GOT	GPT	ALP	LAP	LDH	CPK	Amylase	Choles-terol	Trigly-ceride	T. Bilirubin	Na	K	Cl	Ca	P	Fe
			mg/dl	g/dl																		
Day 14 of dosage period																						
Control	-	6	5.5 ± 0.1	3.2 ± 0.1	1.4 ± 0.05	17 ± 1	24 ± 4	29 ± 4	87 ± 6	26 ± 2	44 ± 2	77 ± 6	1188 ± 82	119 ± 8	39 ± 4	0.10 ± 0.01	150 ± 1	4.8 ± 0.1	117 ± 1	10.4 ± 0.1	4.3 ± 0.2	164 ± 14
7432-S	200	3	5.0 ± 0.1	3.1 ± 0.1	1.7 ± 0.07	20 ± 1	34 ± 6	34 ± 6	100 ± 14	24 ± 3	43 ± 6	90 ± 7	1019 ± 39	103 ± 8	38 ± 5	0.00 ± 0.00	148 ± 1	4.6 ± 0.1	118 ± 1	10.1 ± 0.0	4.7 ± 0.3	186 ± 3
7432-S	400	3	5.1 ± 0.1	3.1 ± 0.1	1.6 ± 0.07	17 ± 1	39 ± 4	39 ± 4	79 ± 5	26 ± 3	47 ± 1	109 ± 13	982 ± 82	98 ± 8	37 ± 5	0.10 ± 0.00	148 ± 1	4.7 ± 0.0	117 ± 1	10.0 ± 0.0	4.7 ± 0.4	182 ± 21
7432-S	800	6	5.0 ± 0.1	3.0 ± 0.1	1.5 ± 0.08	16 ± 1	41 ± 7	41 ± 7	89 ± 5	24 ± 2	48 ± 5	98 ± 4	1182 ± 89	97 ± 6	42 ± 0.08	149 ± 1	4.7 ± 0.1	118 ± 1	9.9 ± 0.1	4.7 ± 0.2	213 ± 13	
Cefaclor	800	6	4.8 ± 0.1	3.0 ± 0.1	1.6 ± 0.04	14 ± 1	34 ± 1	51 ± 1	112 ± 10	22 ± 1	56 ± 6	110 ± 6	1060 ± 79	71 ± 5	42 ± 0.08	149 ± 1	4.8 ± 0.1	119 ± 1	9.9 ± 0.1	4.8 ± 0.2	212 ± 19	
Day 33 of dosage period																						
Control	-	6	5.5 ± 0.1	3.2 ± 0.0	1.4 ± 0.07	16 ± 1	26 ± 3	30 ± 3	78 ± 5	22 ± 1	46 ± 6	75 ± 6	1183 ± 90	120 ± 7	42 ± 4	0.09 ± 0.01	152 ± 0	5.0 ± 0.1	118 ± 1	10.3 ± 0.2	3.9 ± 0.2	181 ± 16
7432-S	200	3	5.1 ± 0.1	3.2 ± 0.1	1.8 ± 0.08	22 ± 1	33 ± 7	33 ± 7	95 ± 15	20 ± 2	49 ± 5	112 ± 21	1116 ± 70	105 ± 9	50 ± 4	0.08 ± 0.01	152 ± 1	5.1 ± 0.0	118 ± 2	10.1 ± 0.0	4.4 ± 0.2	171 ± 3
7432-S	400	3	5.1 ± 0.1	3.2 ± 0.1	1.7 ± 0.08	19 ± 1	28 ± 2	28 ± 2	76 ± 5	22 ± 3	47 ± 6	113 ± 14	1011 ± 91	101 ± 6	41 ± 3	0.09 ± 0.02	152 ± 1	5.1 ± 0.1	118 ± 1	10.1 ± 0.1	4.5 ± 0.1	201 ± 18
7432-S	800	6	5.1 ± 0.1	3.2 ± 0.1	1.7 ± 0.08	20 ± 1	28 ± 1	28 ± 1	86 ± 6	23 ± 2	60 ± 6	96 ± 9	1155 ± 108	104 ± 8	50 ± 6	0.08 ± 0.01	152 ± 0	4.9 ± 0.1	121 ± 1	10.2 ± 0.1	4.5 ± 0.2	213 ± 10
Cefaclor	800	6	5.0 ± 0.1	3.0 ± 0.1	1.5 ± 0.08	16 ± 1	29 ± 2	38 ± 2	102 ± 12	22 ± 1	61 ± 6	94 ± 7	1080 ± 85	80 ± 6	61 ± 7	0.05 ± 0.00	151 ± 1	5.2 ± 0.1	128 ± 0	10.2 ± 0.1	5.0 ± 0.2	202 ± 18
Day 47 of dosage period																						
Control	-	6	5.5 ± 0.1	3.2 ± 0.0	1.4 ± 0.07	17 ± 1	27 ± 1	30 ± 1	73 ± 6	26 ± 1	52 ± 6	72 ± 10	1147 ± 86	116 ± 5	45 ± 5	0.07 ± 0.00	149 ± 0	4.5 ± 0.1	118 ± 1	10.0 ± 0.1	4.0 ± 0.2	189 ± 13
7432-S	200	3	4.9 ± 0.1	3.2 ± 0.1	1.8 ± 0.07	22 ± 1	32 ± 6	32 ± 6	92 ± 15	23 ± 2	57 ± 3	76 ± 11	1082 ± 59	100 ± 10	47 ± 6	0.06 ± 0.00	149 ± 1	4.6 ± 0.2	117 ± 2	9.9 ± 0.0	4.5 ± 0.1	197 ± 11
7432-S	400	3	5.0 ± 0.1	3.2 ± 0.1	1.7 ± 0.08	20 ± 1	26 ± 3	26 ± 3	71 ± 4	24 ± 3	51 ± 7	77 ± 3	959 ± 75	102 ± 1	41 ± 0.07	149 ± 0	4.7 ± 0.1	118 ± 2	9.5 ± 0.1	4.2 ± 0.1	211 ± 11	
7432-S	800	6	4.9 ± 0.1	3.1 ± 0.1	1.7 ± 0.08	20 ± 1	35 ± 5	35 ± 5	73 ± 6	21 ± 2	44 ± 3	102 ± 22	983 ± 51	104 ± 8	57 ± 7	0.07 ± 0.01	150 ± 0	4.4 ± 0.1	119 ± 1	9.8 ± 0.1	4.2 ± 0.2	240 ± 8
Cefaclor	800	6	5.0 ± 0.1	2.9 ± 0.1	1.4 ± 0.04	18 ± 1	33 ± 5	33 ± 5	110 ± 10	22 ± 1	51 ± 7	91 ± 13	1141 ± 56	78 ± 11	70 ± 11	0.05 ± 0.01	149 ± 1	4.7 ± 0.1	120 ± 1	9.7 ± 0.1	4.2 ± 0.3	253 ± 22

Note: a.) Mean ± S.E.

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

Legend: compound and dose

Table 9-3. Plasma components in female dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No of dogs	Glucose mg/dl	T Prot. ein g/dl	Albumin g/dl	A/G ratio	Creati. mine 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	Choles. lcerol mg/dl	Trigly. ceride mg/dl	T Bilirubin mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	P _i mg/dl	Fe μg/dl
Day 62 of dosage period																								
Control	-	6	94 a)	5.3 ± 0.1	3.1 ± 0.0	1.4 ± 0.1	0.82 ± 0.02	16 ± 1	22 ± 1	29 ± 5	64 ± 5	24 ± 1	54 ± 2	78 ± 5	1128 ± 86	122 ± 8	38 ± 6	0.07 ± 0.01	146 ± 0	4.9 ± 0.0	117 ± 1	9.8 ± 0.1	3.9 ± 0.2	196 ± 10
7432-S	200	3	90 ± 3	4.9** ± 0.1	3.1 ± 0.1	1.8* ± 0.1	0.84 ± 0.01	19 ± 2	28 ± 8	28 ± 8	81 ± 2	21 ± 2	49 ± 4	100 ± 12	1201 ± 112	96 ± 7	37 ± 3	0.06 ± 0.00	147 ± 0	4.8 ± 0.0	117 ± 1	9.7 ± 0.0	4.2 ± 0.2	172 ± 13
7432-S	400	3	86 ± 4	5.0* ± 0.1	3.2 ± 0.1	1.8* ± 0.1	0.97** ± 0.02	17 ± 2	34 ± 4	34 ± 4	61 ± 4	23 ± 4	52 ± 2	105* ± 4	1051 ± 76	104 ± 11	33 ± 5	0.07 ± 0.01	146 ± 0	5.0 ± 0.1	118 ± 1	9.7 ± 0.1	4.4 ± 0.5	209 ± 16
7432-S	800	6	93 ± 2	4.9** ± 0.1	3.1 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.95* ± 0.05	19* ± 1	27* ± 3	33 ± 3	64 ± 6	20 ± 3	66 ± 11	102** ± 4	1053 ± 77	117 ± 10	51 ± 8	0.08 ± 0.01	147* ± 0	4.5 ± 0.1	120* ± 1	9.6* ± 0.2	4.2 ± 0.2	207 ± 14
Cefaclor	800	5	91 ± 2	4.7** ± 0.1	2.8** ± 0.0	1.5 ± 0.1	0.74 ± 0.04	15 ± 2	26* ± 1	31 ± 8	99** ± 9	21 ± 2	53 ± 5	102 ± 16	995 ± 43	78** ± 8	63 ± 16	0.06 ± 0.02	146 ± 0	4.9 ± 0.1	116 ± 1	9.4** ± 0.0	4.3 ± 0.2	244* ± 20
Day 75 of dosage period																								
Control	-	6	97 ± 3	5.5 ± 0.1	3.3 ± 0.0	1.5 ± 0.1	0.76 ± 0.04	16 ± 1	23 ± 2	31 ± 6	58 ± 5	20 ± 2	43 ± 2	63 ± 4	1103 ± 94	124 ± 10	34 ± 6	0.09 ± 0.01	152 ± 0	4.6 ± 0.1	116 ± 1	10.0 ± 0.2	3.9 ± 0.2	213 ± 13
7432-S	200	3	91 ± 5	4.9* ± 0.1	3.1 ± 0.1	1.7 ± 0.2	0.85 ± 0.04	19 ± 2	25 ± 4	30 ± 9	72 ± 13	17 ± 2	53 ± 6	80 ± 12	972 ± 101	95 ± 10	23 ± 4	0.06 ± 0.01	150* ± 1	4.5 ± 0.0	117 ± 2	9.6* ± 0.1	3.9 ± 0.2	180 ± 6
7432-S	400	3	93 ± 3	5.0* ± 0.1	3.2 ± 0.1	1.7 ± 0.1	0.90 ± 0.05	19* ± 0	22 ± 2	33 ± 5	55 ± 1	19 ± 4	47 ± 2	79 ± 8	1018 ± 125	104 ± 13	24 ± 2	0.07 ± 0.01	151 ± 0	4.3 ± 0.0	117 ± 2	9.6* ± 0.1	4.2 ± 0.5	224 ± 17
7432-S	800	6	98 ± 2	5.0* ± 0.1	3.1* ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.85 ± 0.05	18 ± 1	23 ± 3	30 ± 3	59 ± 6	19 ± 2	45 ± 3	75 ± 5	1047 ± 61	119 ± 13	61* ± 7	0.07 ± 0.00	155** ± 0	4.7 ± 0.1	118 ± 1	9.8 ± 0.1	4.1 ± 0.1	225 ± 10
Cefaclor	800	5	91 ± 4	5.0 ± 0.2	2.9** ± 0.1	1.4 ± 0.1	0.67 ± 0.04	14 ± 1	25 ± 2	35 ± 13	107* ± 17	18 ± 1	51 ± 8	64 ± 6	1055 ± 85	83* ± 8	60* ± 8	0.06 ± 0.01	154 ± 1	4.9 ± 0.2	120* ± 1	9.6** ± 0.1	4.7** ± 0.1	236 ± 33
Day 88 of dosage period																								
Control	-	6	94 ± 3	5.6 ± 0.1	3.3 ± 0.0	1.4 ± 0.0	0.88 ± 0.06	17 ± 2	24 ± 2	33 ± 5	55 ± 4	23 ± 2	51 ± 1	68 ± 3	1099 ± 95	129 ± 10	55 ± 7	0.07 ± 0.01	149 ± 1	4.9 ± 0.1	117 ± 1	9.8 ± 0.1	3.8 ± 0.2	205 ± 14
7432-S	200	3	90 ± 4	5.1** ± 0.0	3.2 ± 0.1	1.7* ± 0.1	0.84 ± 0.01	20 ± 2	24 ± 8	32 ± 8	62 ± 13	19 ± 2	46 ± 3	86 ± 12	1025 ± 123	99 ± 13	50 ± 2	0.06 ± 0.00	149 ± 0	4.9 ± 0.0	115 ± 1	9.6 ± 0.0	4.1 ± 0.2	167 ± 5
7432-S	400	3	89 ± 3	5.1* ± 0.1	3.2 ± 0.1	1.7 ± 0.2	0.94 ± 0.01	20** ± 0	23 ± 6	37 ± 6	49 ± 2	21 ± 2	45 ± 5	83 ± 10	956 ± 31	108 ± 18	53 ± 3	0.07 ± 0.01	150 ± 1	4.8 ± 0.1	116 ± 1	9.5 ± 0.1	4.1 ± 0.5	215 ± 13
7432-S	800	6	95 ± 2	5.2** ± 0.1	3.1 ± 0.1	1.5 ± 0.1	0.94 ± 0.03	19 ± 1	26 ± 2	32 ± 3	60 ± 7	22 ± 2	68 ± 7	79* ± 4	1271 ± 155	120 ± 16	57 ± 7	0.08 ± 0.01	153** ± 0	4.7 ± 0.1	120* ± 1	10.0 ± 0.3	4.3 ± 0.1	204 ± 11
Cefaclor	800	5	93 ± 2	5.3 ± 0.3	3.0* ± 0.1	1.4 ± 0.2	0.81 ± 0.04	16 ± 1	24 ± 1	34 ± 11	115* ± 20	20 ± 1	49 ± 2	73 ± 7	1212 ± 94	90* ± 8	64 ± 17	0.07 ± 0.01	154** ± 1	5.0 ± 0.3	118 ± 1	9.8 ± 0.1	4.8* ± 0.3	224 ± 28

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

Table 9-4. Plasma components in female dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	T. Prot. ein mg/dl	Albumin g/dl	A/G ratio	Creatinine mg/dl	Urea-N mg/dl	GOT U/I	GPT U/I	ALP U/I	LAP U/I	LDH U/I	CPK U/I	Amylase U/I	Choles-terol mg/dl	Trigly-ceride mg/dl	T. Bilirubin mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl- mEq/l	Ca mg/dl	Pi mg/dl	Fe µg/dl
Day 6 of recovery period																							
Control	-	3	5.7 ± 0.3	3.5 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.87 ± 0.07	14 ± 2	24 ± 1	28 ± 1	54 ± 8	21 ± 2	48 ± 10	65 ± 7	1088 ± 131	140 ± 21	57 ± 16	0.07 ± 0.01	150 ± 2	4.7 ± 0.1	119 ± 1	10.2 ± 0.2	4.0 ± 0.5	237 ± 11
7432-S	800	3	5.4 ± 1	3.4 ± 0.1	1.6 ± 0.0	0.94 ± 0.06	17 ± 2	26 ± 4	35 ± 4	66 ± 8	23 ± 3	46 ± 5	75 ± 8	1286 ± 86	167 ± 27	35 ± 10	0.09 ± 0.01	154 ± 0	4.7 ± 0.1	121 ± 1	10.1 ± 0.1	3.9 ± 0.3	163 ± 31
Cefaclor	800	2	5.3 ± 0.3	3.0* ± 0.2	1.4 ± 0.4	0.74 ± 0.03	13 ± 0	22 ± 2	22 ± 2	96 ± 20	18 ± 2	49 ± 19	60 ± 3	1458 ± 196	139 ± 5	50 ± 17	0.05 ± 0.00	153 ± 1	4.5 ± 0.2	117 ± 3	9.6 ± 0.2	4.0 ± 0.3	151 ± 13
Day 14 of recovery period																							
Control	-	3	5.7 ± 0.2	3.5 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.86 ± 0.07	14 ± 2	25 ± 1	22 ± 1	58 ± 8	22 ± 2	44 ± 4	67 ± 8	1149 ± 111	136 ± 18	53 ± 10	0.06 ± 0.01	154 ± 1	4.3 ± 0.0	118 ± 2	10.5 ± 0.2	3.9 ± 0.3	190 ± 31
7432-S	800	3	5.5 ± 0.1	3.4 ± 0.1	1.6 ± 0.0	0.97 ± 0.05	16 ± 3	25 ± 4	33 ± 4	66 ± 8	23 ± 3	40 ± 3	64 ± 3	1262 ± 55	159 ± 22	36 ± 3	0.05 ± 0.00	154 ± 1	4.5 ± 0.1	120 ± 2	10.3 ± 0.1	3.9 ± 0.3	176 ± 16
Cefaclor	800	2	5.6 ± 0.5	3.2 ± 0.1	1.4 ± 0.3	0.78 ± 0.01	12 ± 1	21 ± 2	21 ± 1	98 ± 30	21 ± 5	53 ± 13	58 ± 6	1075 ± 76	160 ± 3	46 ± 22	0.04 ± 0.02	153 ± 0	4.2 ± 0.2	123 ± 3	9.8 ± 0.3	3.9 ± 0.3	157 ± 43
Day 21 of recovery period																							
Control	-	3	5.6 ± 0.1	3.4 ± 0.1	1.5 ± 0.1	0.93 ± 0.02	16 ± 1	24 ± 0	20 ± 0	55 ± 10	24 ± 1	35 ± 2	58 ± 7	1076 ± 27	136 ± 15	55 ± 7	0.09 ± 0.01	150 ± 1	4.4 ± 0.1	116 ± 1	10.4 ± 0.1	3.9 ± 0.2	242 ± 30
7432-S	800	3	5.5 ± 0.2	3.3 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.96 ± 0.05	17 ± 1	28 ± 6	32 ± 6	67 ± 10	25 ± 3	43 ± 14	63 ± 5	1304* ± 87	151 ± 15	33* ± 4	0.09 ± 0.01	150 ± 1	4.5 ± 0.1	116 ± 1	10.1* ± 0.1	3.5 ± 0.2	203 ± 26
Cefaclor	800	2	5.4 ± 0.3	3.1 ± 0.0	1.4 ± 0.2	0.88 ± 0.00	15 ± 1	21 ± 3	21 ± 1	98 ± 24	23 ± 3	44* ± 2	83 ± 3	1152 ± 101	153 ± 19	51 ± 17	0.07 ± 0.01	150 ± 1	4.3 ± 0.0	117 ± 3	9.9 ± 0.3	4.2 ± 0.6	190 ± 38
Day 32 of recovery period																							
Control	-	3	5.6 ± 0.1	3.4 ± 0.1	1.5 ± 0.1	0.97 ± 0.03	15 ± 1	25 ± 0	20 ± 0	57 ± 12	27 ± 2	44 ± 9	58 ± 5	1081 ± 98	152 ± 7	65 ± 5	0.07 ± 0.01	150 ± 0	4.6 ± 0.0	117 ± 2	10.3 ± 0.1	3.9 ± 0.3	239 ± 15
7432-S	800	3	5.5 ± 0.2	3.4 ± 0.1	1.7 ± 0.1	1.04 ± 0.01	16 ± 1	31 ± 6	38* ± 3	61 ± 8	25 ± 3	56 ± 3	69 ± 13	1305 ± 102	141 ± 12	34** ± 2	0.10 ± 0.00	151 ± 0	4.4 ± 0.2	118 ± 2	10.1 ± 0.1	3.7 ± 0.2	227 ± 32
Cefaclor	800	2	5.3 ± 0.1	3.2 ± 0.1	1.5 ± 0.2	0.94 ± 0.06	16 ± 1	24 ± 2	24 ± 1	78 ± 17	25 ± 3	41 ± 0	65 ± 11	1115 ± 49	140 ± 17	57 ± 12	0.06 ± 0.00	148 ± 0	4.6 ± 0.3	117 ± 2	9.8* ± 0.1	4.1 ± 0.2	182 ± 45

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

Table 10-1. Urinary examination of male dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No of dogs	16 hrs volume (ml)	Osmolarity (mOsm/l)	pH	Protein	Glucose	Ketone bodies	Bilirubin	Occult blood	Urobilinogen	WBC			RBC			Sediment			
												±	+	++	±	+	++	±	+	++	±
20 days before dosage																					
Control	-	6	72 ^{a)}	2.473 ± .86	6.6 ± 0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	200	3	68 ± 11	2.353 ± .268	6.3 ± 0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	400	3	61 ± 4	2.599 ± .62	6.9 ± 0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	800	6	78 ± 7	2.269 ± .70	7.0 ± 0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cefaclor	800	6	74 ± 4	2.445 ± .149	6.6 ± 0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 day before dosage																					
Control	-	6	55 ± 6	2.461 ± .48	6.8 ± 0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	200	3	64 ± 12	2.435 ± .245	6.8 ± 0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	400	3	49 ± 3	2.611 ± .79	7.3 ± 0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	800	6	90 ± 6	2.073 ± .92	7.0 ± 0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cefaclor	800	6	81 ± 6	2.121 ± .176	7.1 ± 0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Day 8 of dosage period																					
Control	-	6	62 ± 7	2.527 ± .97	6.9 ± 0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	200	3	77 ± 25	2.367 ± .372	7.1 ± 0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	400	3	51 ± 3	2.842 ± .124	6.5 ± 0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	800	6	66 ± 6	2.637 ± .86	6.4 ± 0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cefaclor	800	6	85 ± 14	2.125 ± .142	6.1 ± 0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Day 35 of dosage period																					
Control	-	6	75 ± 7	2.289 ± .103	6.5 ± 0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	200	3	90 ± 33	2.367 ± .417	7.1 ± 0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	400	3	59 ± 2	2.783 ± .208	6.3 ± 0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	800	6	62 ± 9	2.665 ± .96	6.3 ± 0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cefaclor	800	6	77 ± 11	2.102 ± .206	5.7 ± 0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a) Mean ± S.E. b) No. of dogs with the indicated finding
 Statistically significant against control * : P<0.05, ** : P<0.01

Table 10-2. Urinary examination of male dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	16 hrs volume (ml)	Osmolarity (mOsm/l)	pH	Protein	Glucose	Ketone bodies	Bilirubin	Occult blood	Urobilinogen	WBC			RBC			Sediment			Cast presence	
												±	+	++	±	+	++	±	+	++		±
Day 64 of dosage period																						
Control	-	6	2218 ± 8	6.8 ± 0.2	3 ^{b)}	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	200	3	208 ± 87	6.6 ± 0.3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	400	3	450 ± 37	6.6 ± 0.3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	800	6	2862 ± 51	6.6 ± 0.6	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cefaclor	800	5	127 ± 74	6.4 ± 0.1	1	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			± 70	± 0.1																		
			2,058 ± 185	5.8** ± 0.2																		
Day 90 of dosage period																						
Control	-	6	2,291 ± 64	6.9 ± 0.3	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	200	3	182 ± 27	6.6 ± 0.2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	400	3	416 ± 53	6.6 ± 0.2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	800	6	2,879 ± 65	6.6 ± 0.2	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cefaclor	800	4	139 ± 49	6.2 ± 0.1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			± 8	± 0.2																		
			2,934 ± 123	5.7* ± 0.2																		
Day 8 of recovery period																						
Control	-	3	2,979 ± 33	6.1 ± 0.7	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	800	3	187 ± 81	6.7 ± 0.3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cefaclor	800	2	124 ± 58	6.3 ± 0.3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			± 130	± 0.3																		
Day 34 of recovery period																						
Control	-	3	2,242 ± 55	7.3 ± 0.6	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	800	3	210 ± 102*	7.1 ± 0.3	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cefaclor	800	2	109 ± 46	6.9 ± 0.9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			± 111	± 0.9																		
			1,688 ± 724	6.9 ± 0.9																		

a) Mean ± S.E. b) No. of dogs with the indicated finding
 * Statistically significant against control ; P < 0.05, ** ; P < 0.01

Table 11-1. Urinary examination of female dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	16 hrs volume (ml)	Osmolarity (mOsm/l)	pH	Protein	Glucose	Ketone bodies	Bilirubin	Occult blood	Urobilinogen	WBC			RBC			Sediment			Abnormal crystal presence	Cast presence
												+	+	+	+	+	+	+	+	+		
20 days before dosage																						
Control	-	6	75 ^{a)}	2,274 ± 108	6.6 ± 0.2	6 ^{b)} 0 0	0	0	0	0 0 0	6 0 0	0 0 0	0 0 6	0 0 0	0 0 0	0 2 4	0	0				
7432-S	200	3	67	2,414 ± 55	6.9 ± 0.5	3 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	400	3	78	2,301 ± 16	6.2 ± 0.1	3 0 0	0	0	0	0 0 0	3 0 0	1 0 2	0 0 0	0 0 3	0	0	0					
7432-S	800	6	71	2,516 ± 69	6.7 ± 0.1	5 1 0	0	0	0	0 0 0	6 0 0	0 1 5	0 0 0	0 0 6	0	0	0					
Cefaclor	800	6	82	2,318 ± 132	6.5 ± 0.2	6 0 0	0	0	0	1 0 0	6 0 0	0 0 6	0 0 0	0 4 2	0	0	0					
1 day before dosage																						
Control	-	6	68	2,390 ± 100	6.7 ± 0.2	6 0 0	0	0	0	0 0 0	6 0 0	0 1 5	1 0 0	1 2 3	0	0	0					
7432-S	200	3	69	2,433 ± 78	6.3 ± 0.1	3 0 0	0	0	0	0 0 0	3 0 0	1 0 2	0 0 0	1 0 2	0	0	0					
7432-S	400	3	77	2,313 ± 54	6.2 ± 0.1	3 0 0	0	0	0	0 0 0	3 0 0	0 0 3	0 0 0	0 1 2	0	0	0					
7432-S	800	6	65	2,394 ± 105	6.4 ± 0.2	6 0 0	0	0	0	0 0 0	6 0 0	0 1 5	0 0 0	0 3 3	0	0	0					
Cefaclor	800	6	73	2,245 ± 109	6.6 ± 0.3	6 0 0	0	0	0	0 0 0	6 0 0	0 0 5	0 0 0	0 0 6	0	0	0					
Day 8 of dosage period																						
Control	-	6	80	2,360 ± 98	6.9 ± 0.3	5 1 0	0	0	0	0 0 0	5 1 0	0 0 6	0 0 0	0 1 5	0	0	0					
7432-S	200	3	72	2,543 ± 32	6.8 ± 0.5	3 0 0	0	0	0	0 0 0	2 1 0	0 0 3	0 0 0	0 1 2	0	0	0					
7432-S	400	3	71	2,374 ± 188	6.1 ± 0.3	2 1 0	0	0	0	1 0 0	3 0 0	1 0 2	0 0 0	1 0 2	0	0	0					
7432-S	800	6	63	2,789 ± 88	6.3 ± 0.1	3 3 0	0	0	0	0 0 0	4 2 0	0 1 4	0 0 0	1 0 5	0	0	0					
Cefaclor	800	6	70	2,260 ± 131	6.5 ± 0.2	6 0 0	0	0	0	0 0 0	0 6 0	0 2 4	0 0 0	0 2 4	0	0	0					
Day 35 of dosage period																						
Control	-	6	77	2,402 ± 111	6.9 ± 0.3	5 1 0	0	0	0	0 0 0	6 0 0	0 1 4	0 0 1	2 1 3	0	0	0					
7432-S	200	3	63	2,653 ± 30	7.0 ± 0.5	2 1 0	0	0	0	0 0 0	3 0 0	0 1 2	0 0 0	1 0 2	0	0	0					
7432-S	400	3	70	2,514 ± 101	6.2 ± 0.2	3 0 0	0	0	0	0 0 0	3 0 0	0 0 3	0 0 0	0 1 2	0	0	0					
7432-S	800	6	66	2,808 ± 51	6.2 ± 0.1	3 3 0	0	0	0	0 0 0	6 0 0	1 1 4	0 0 0	0 0 6	0	0	0					
Cefaclor	800	6	84	2,175 ± 181	6.0 ± 0.1	5 0 0	0	0	0	0 0 0	0 6 0	0 2 3	0 0 0	0 1 5	0	0	0					

a) Mean ± S.E. b) No. of dogs with the indicated finding
 Statistically significant against control * : P<0.05, ** : P<0.01

Table 11-2. Urinary examination of female dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	16 hrs volume (ml)	Osmolarity (mOsm/l)	pH	Protein	Glucose	Ketone bodies	Bilirubin	Occult blood	Urobilinogen	Sediment								
												WBC	RBC	Epithel.	Abnormal crystal presence	Cast presence				
Day 64 of dosage period																				
Control	-	6	70 ^{a)}	2,498 ± 86	6.5 ± 0.1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
7432-S	200	3	73	2,800 ± 48	6.6 ± 0.2	1	2	0	0	1	0	0	1	2	0	0	0	0	0	
7432-S	400	3	56	2,454 ± 56	6.3 ± 0.1	3	0	0	0	0	0	3	0	0	2	0	0	0	1	
7432-S	800	6	65	2,790 ± 64	6.2 ± 0.1	3	3	0	0	0	0	6	0	1	0	5	0	0	0	
Cefaclor	800	5	59	2,127 ± 200	6.0 ± 0.1	4	1	0	0	0	0	1	4	0	0	4	0	0	0	3
Day 90 of dosage period																				
Control	-	6	83	2,412 ± 59	6.7 ± 0.2	5	1	0	0	0	0	1	6	0	0	3	3	0	0	1
7432-S	200	3	64	2,595 ± 99	7.1 ± 0.5	1	2	0	0	0	0	3	0	0	3	0	0	1	0	1
7432-S	400	3	89	2,369 ± 80	6.6 ± 0.1	3	0	0	0	0	1	3	0	1	0	2	0	0	2	0
7432-S	800	6	75	2,698 ± 47	6.3 ± 0.1	2	4	0	0	0	0	6	0	1	2	3	0	0	0	1
Cefaclor	800	5	57	2,164 ± 161	5.6 ± 0.2	5	0	0	0	0	1	0	5	0	1	0	3	0	0	1
Day 8 of recovery period																				
Control	-	3	71	2,658 ± 184	6.9 ± 0.2	2	1	0	0	0	0	3	0	0	0	2	0	0	1	0
7432-S	800	3	56	2,706 ± 188	6.7 ± 0.8	2	1	0	0	0	0	1	2	0	1	0	2	0	0	0
Cefaclor	800	2	62	2,686 ± 346	6.3 ± 0.3	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	2	0	0	1	0
Day 34 of recovery period																				
Control	-	3	68	2,519 ± 103	6.6 ± 0.2	2	1	0	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0	0
7432-S	800	3	74	2,335 ± 178	7.3 ± 0.9	3	0	0	0	1	0	3	0	1	0	1	0	0	1	0
Cefaclor	800	2	60	2,850 ± 220	6.1 ± 0.1	1	1	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0

a) Mean ± S.E. b) No. of dogs with the indicated finding
 Statistically significant against control * P < 0.05, ** P < 0.01

Table 12. Hepatic components in dogs

Male										
Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Liver weight (g)	Choles- terol (mg/g)	Phospho- lipid (mg/g)	Trigly- ceride (mg/g)	Cytochrome P-450 (nmol/g)	Coumarin DMase (unit/g)	Coumarin DEase (unit/g)	Coumarin DPase (unit/g)
Dogs killed at the end of dosage period										
Control	-	3	221.4 ^{a)} ±12.9	2.33 ±0.12	32.3 ±2.7	2.9 ±0.1	19.1 ±2.7	51.0 ±10.7	108.5 ±24.1	26.2 ±8.2
7432-S	200	3	220.0 ±23.2	2.36 ±0.12	30.4 ±2.0	2.7 ±0.2	16.0 ±3.4	44.5 ±5.7	93.7 ±13.1	22.0 ±3.6
7432-S	400	3	205.6 ±14.9	2.37 ±0.06	30.8 ±2.3	3.4 ±0.4	20.6 ±1.3	46.2 ±2.1	100.9 ±6.9	23.8 ±1.7
7432-S	800	3	214.1 ±2.1	2.30 ±0.05	29.9 ±0.6	2.9 ±0.3	17.7 ±0.2	50.2 ±3.0	108.4 ±9.5	26.8 ±2.6
Cefaclor	800	2	298.1 ±30.5	2.10 ±0.01	23.5 ±0.8	1.5 ^{**} ±0.2	13.5 ±1.5	39.7 ±2.1	85.4 ±8.6	21.1 ±2.2
Dogs killed at the end of recovery period										
Control	-	3	220.0 ±8.6	2.37 ±0.05	30.4 ±1.1	2.6 ±0.5	18.3 ±0.5	49.1 ±3.3	118.0 ±10.7	25.6 ±1.0
7432-S	800	3	217.7 ±5.8	2.39 ±0.08	32.7 ±0.6	2.5 ±0.2	19.2 ±1.7	52.5 ±4.3	128.0 ±11.9	26.2 ±4.5
Cefaclor	800	2	251.8 ±17.8	2.30 ±0.06	29.6 ±0.2	2.5 ±0.2	18.6 ±0.3	56.5 ±4.0	118.4 ±5.2	27.6 ±0.3
Female										
Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Liver weight (g)	Choles- terol (mg/g)	Phospho- lipid (mg/g)	Trigly- ceride (mg/g)	Cytochrome P-450 (nmol/g)	Coumarin DMase (unit/g)	Coumarin DEase (unit/g)	Coumarin DPase (unit/g)
Dogs killed at the end of dosage period										
Control	-	3	205.2 ±3.5	2.27 ±0.10	30.4 ±1.6	2.7 ±0.3	22.6 ±0.8	47.4 ±1.9	106.1 ±0.9	25.3 ±1.6
7432-S	200	3	202.7 ±10.3	2.29 ±0.14	30.0 ±1.1	3.7 ±0.3	19.8 ±1.1	50.9 ±4.1	113.1 ±13.5	27.4 ±3.0
7432-S	400	3	202.5 ±8.9	2.26 ±0.11	30.7 ±1.0	4.0 ±1.5	20.6 ±0.8	48.6 ±2.6	104.8 ±6.5	23.1 ±1.5
7432-S	800	3	191.5 ±10.9	2.24 ±0.03	32.2 ±0.2	3.3 ±0.5	20.2 ±0.5	51.4 ±2.3	111.1 ±8.2	27.1 ±2.2
Cefaclor	800	2	238.6 ±23.9	2.08 ±0.08	29.3 ±2.3	3.7 ±0.3	16.9 [*] ±1.6	37.9 ±4.2	90.1 ±9.5	22.0 ±2.9
Dogs killed at the end of recovery period										
Control	-	3	203.5 ±5.1	2.24 ±0.01	30.4 ±1.3	3.4 ±0.4	21.2 ±1.1	59.2 ±2.5	152.3 ±4.0	31.4 ±3.1
7432-S	800	3	191.1 ±10.7	2.48 ^{**} ±0.03	32.8 ±0.6	3.1 ±0.2	21.0 ±0.6	59.0 ±1.2	149.6 ±5.4	29.5 ±2.3
Cefaclor	800	2	204.8 ±16.1	2.59 ^{**} ±0.02	31.6 ±0.4	3.1 ±0.4	18.1 ±0.5	56.7 ±0.3	146.6 ±1.6	31.2 ±0.0

Note : a) Mean±S.E.

Statistically significant against control : * ; P<0.05, ** ; P<0.01

Table 13. Plasma levels of 7432-S or cefaclor in dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Plasma level ($\mu\text{g/ml}$)	
			3 hrs after administration	24 hrs after administration
Day 0 of dosage period				
7432-S	200	4 ^{a)}	96.25 \pm 12.91 ^{b)}	0.89 \pm 0.26
7432-S	400	4	88.25 \pm 11.00	8.54 \pm 3.77
7432-S	800	4	115.50 \pm 26.99	4.41 \pm 1.18
Cefaclor	800	4	53.85 \pm 11.36	6.49 \pm 1.98
Day 46 of dosage period				
7432-S	200	4	58.75 \pm 7.05	1.18 \pm 0.55
7432-S	400	4	56.50 \pm 20.46	1.26 \pm 0.59
7432-S	800	4	106.25 \pm 25.07	15.88 \pm 9.78
Cefaclor	800	4	83.83 \pm 29.05	2.34 \pm 1.96
Day 84 of dosage period				
7432-S	200	4	68.00 \pm 16.62	0.72 \pm 0.18
7432-S	400	4	96.75 \pm 40.55	1.81 \pm 1.11
7432-S	800	4	98.75 \pm 18.54	2.68 \pm 0.69
Cefaclor	800	3	52.00 \pm 7.94	0.43 \pm 0.04

a) Male + Female

b) Mean \pm S.E.

U/g, クマリン DPase : 雄 ; 8.7 U/g, 雌 14.5 U/g)。

11. 血漿中濃度

7432-S の血漿中濃度に、明らかな用量-濃度相関は認められなかった。しかし、投与 85 日目の 24 時間値は、初回投与時のそれのばらつき範囲内にあり、蓄積性はないことが示唆された。同様に CCL 投与群にも蓄積性はないと判断された。

12. 器官重量

7432-S 投与群では、検体投与に起因したと考えられる変化は認められなかった。CCL 投与群では、対照群に対して有意差は認められなかったが、雄で脾臓、肝臓および腎臓重量の増加傾向が認められた。これらの変化は、回復試験期間終了時には認められなかった (Table 14, 15)。CCL 投与群の途中死亡例では、胸腺の完全退縮および副腎重量の増加 (1.42 g) が、切迫屠殺例では、脾臓重量の増加 (雄 ; 68.5 g, 雌 ; 71.8 g) および胸腺重量の減少 (雄 ; 1.7 g, 雌 2.0 g) が認められた。

13. 病理学的検査

7432-S 投与群では、投与期間終了時解剖例および回復試験期間終了時解剖例ともに、7432-S 投与に起因し

たと考えられる変化は、肉眼的、光顕的および電顕的にも認められなかった。

CCL 投与群では、投与期間終了時解剖例において、脾腫 (雄 2 例) および大腿骨骨髓の赤色化 (雄 1 例) が認められた。組織検査では、肝臓で、肝細胞の大小不同とヘモジデリン沈着が認められ、電顕的には中心静脈域肝細胞でミトコンドリアの膨化とグリコーゲン顆粒の減少が認められた。また、脾臓で赤脾髄血液量の著増および骨髄で造血細胞の充実などが認められた。途中死亡例では、肉眼的に全身性の出血傾向、胸腺の完全退縮および脾臓の軽度萎縮が、組織学的に多くの器官で出血が認められた他、骨髄の荒廃などが認められた。切迫屠殺例では、肉眼的に脾腫、胸腺の退縮および副腎皮質腫大が認められた。組織学的に、肝臓で、肝小葉中心帯壊死と著明なヘモジデリン沈着が認められ、電顕的には中心静脈域肝細胞の変性・壊死と門脈域肝細胞のミトコンドリアの膨化、滑面小胞体の増生、autolysome の増加とグリコーゲン顆粒の減少が認められた。また、脾臓で赤脾髄血液量の著増および骨髄で造血細胞の充実 (雄例) あるいは線維化 (雌例)、心臓で左室壁の心筋変性 (雄例)

Table 14-1. Organ weights of male dogs

Compound (mg/kg/day)	Dose	No. of dogs	Final body wt. (kg)	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	7.9 ^a ±0.1	60.9 ±1.3	63.7 ±2.3	32.1 ±1.6	224.4 ±12.9	17.6 ±1.4	14.2 ±0.1	7.7 ±0.6	6.4 ±2.6	74.1 ±1.3	810 ±78	686 ±86	57 ±4	14.1 ±0.9	2.8 ±0.4	
7432-S	200	3	8.4 ^{**} ±0.0	58.8 ±2.0	58.5 ⁺ ±0.7	36.2 ±1.7	220.0 ±23.2	19.6 ⁺ ±2.2	18.1 ⁺ ±2.4	7.1 ±0.3	6.3 ±0.7	81.6 ±4.3	805 ±46	649 ±76	55 ±3	15.4 ±1.4	4.0 ±0.9	
7432-S	400	3	7.9 ±0.6	56.8 ±4.2	55.7 [*] ±1.0	36.7 ±0.9	205.6 ±14.9	16.2 ±1.0	14.6 ±1.0	8.1 ±0.2	1.9 ±0.3	74.0 ±3.5	773 ±40	577 ±23	58 ±3	12.3 ±1.3	5.8 ±1.9	
7432-S	800	3	7.9 ±0.4	51.7 [*] ±2.7	57.2 ±1.2	36.7 ±1.7	214.1 ±21.1	18.2 ±4.4	13.8 ±0.8	8.0 ±1.0	2.4 ±0.6	79.7 ±3.4	918 ±102	689 ±62	54 ±2	12.9 ±1.5	3.3 ±0.8	
Cefaclor	800	2	7.4 [*] ±0.1	55.7 ±2.4	57.2 ±0.7	42.6 ±5.7	298.1 ±30.5	63.0 ±9.5	16.0 ±2.5	8.9 ±1.9	2.3 ±0.0	82.1 ±3.1	914 ±86	682 ±31	63 ±2	12.5 ±0.4	3.1 ±0.3	
Relative organ weights (per kg body weight) of dogs killed at the end of dosage period																		
Control	-	3		7.7 ±0.1	8.1 ±0.2	4.1 ±0.2	28.6 ±1.9	2.2 ±0.2	1.8 ±0.0	0.98 ±0.09	0.83 ±0.34	9.4 ±0.1	103 ±10	87 ±10	7.3 ±0.5	1.79 ±0.10	0.35 ±0.05	
7432-S	200	3		7.0 [*] ±0.2	7.0 ⁺ ±0.1	4.3 ±0.2	26.1 ±2.8	2.3 ⁺ ±0.3	2.2 ⁺ ±0.3	0.84 ±0.03	0.75 ±0.09	9.7 ±0.5	95 ±5	77 ±9	6.5 ±0.4	1.82 ±0.16	0.47 ±0.10	
7432-S	400	3		7.2 ±0.3	7.1 ±0.4	4.7 ±0.3	26.2 ±0.2	2.1 ±0.0	1.9 ±0.1	1.05 ±0.10	0.25 ±0.05	9.5 ±0.4	99 ±9	74 ±8	7.4 ±0.6	1.55 ±0.06	0.72 ±0.18	
7432-S	800	3		6.5 ^{**} ±0.2	7.2 ±0.4	4.6 ±0.2	27.1 ±1.3	2.3 ±0.4	1.8 ±0.2	1.01 ±0.12	0.30 ±0.06	10.1 ±0.5	115 ±8	87 ±3	6.8 ±0.5	1.61 ±0.11	0.41 ±0.07	
Cefaclor	800	2		7.6 ±0.3	7.8 ±0.1	5.8 ±0.7	40.5 ±3.9	8.6 ±1.2	2.2 ±0.3	1.21 ±0.26	0.31 ±0.00	11.2 [*] ±0.5	124 ±11	93 ±4	8.5 ±0.3	1.70 ±0.07	0.42 ±0.04	

Note : a) Mean ± S.E.

Statistically significant against control * ; P<0.05. ** ; P<0.01

+) Data from 2 dogs

Table 14-2. Organ weights of male dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Final body wt (kg)	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 recovery period																		
Control	-	3	8.6 ^a ±0.4	63.4 ±2.0	64.4 ±0.3	34.5 ±3.4	220.0 ±8.6	16.6 ±1.0	15.8 ±0.6	8.9 ±0.6	3.5 ±0.5	78.0 ±1.0	769 ±26	721 ±44	60 ±5	12.1 ±1.9	4.1 ±0.9	
7432-S	800	3	8.2 ±0.3	63.9 ±1.4	62.5 ±2.0	42.7 ±4.2	217.7 ±5.8	18.7 ±1.1	17.6 ±2.0	8.0 ±0.8	3.5 ±1.1	81.4 ±1.7	812 ±89	593 ±43	62 ±2	13.8 ±2.1	4.0 ±0.4	
Cefaclor	800	2	7.8 ±0.3	59.9 ±2.2	55.7 ^{**} ±0.1	31.5 ±1.2	251.8 ±17.8	22.2 ±3.0	16.0 ±0.4	9.1 ±0.5	9.0 ±2.7	75.7 ±3.7	927 [*] ±11	619 ±75	51 ±5	13.0 ±1.7	3.8 ±0.5	
Relative organ weights (per kg body weight) of dogs killed at the end of recovery period																		
Control	-	3		7.4 ±0.2	7.5 ±0.3	4.0 ±0.4	25.6 ±0.7	1.9 ±0.2	1.8 ±0.1	1.04 ±0.07	0.41 ±0.06	9.1 ±0.4	90 ±7	85 ±9	7.0 ±0.6	1.43 ±0.27	0.47 ±0.08	
7432-S	800	3		7.9 ±0.4	7.7 ±0.3	5.3 ±0.7	26.8 ±1.5	2.3 ±0.1	2.2 ±0.3	0.97 ±0.08	0.43 ±0.16	10.0 ±0.6	100 ±12	72 ±3	7.6 ±0.4	1.72 ±0.33	0.49 ±0.05	
Cefaclor	800	2		7.7 ±0.0	7.2 ±0.2	4.1 ±0.3	32.5 [*] ±1.3	2.9 ±0.3	2.1 ±0.0	1.17 ±0.03	1.18 ±0.38	9.8 ±0.2	120 ±5	80 ±12	6.6 ±0.9	1.68 ±0.16	0.50 ±0.05	

Note : a) Mean ± S.E.

* ; P < 0.05, ** ; P < 0.01

Statistically significant against control

Table 15-1. Organ weights of female dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Final body wt. (kg)	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	7.3 ^a ±0.3	56.4 ±0.8	52.4 ±2.2	28.9 ±1.9	205.2 ±3.5	16.0 ±1.8	16.6 ±1.4	8.0 ±0.8	5.1 ±2.0	71.2 ±1.3	845 ±42	589 ±65	56 ±9	833 ±180	4.6 ±1.7	
7432-S	200	3	7.6 ±0.4	56.1 ±2.3	56.9 ±2.7	31.0 ±1.3	202.7 ±10.3	19.4 ±2.4	15.1 ±0.7	7.8 ±0.1	4.6 ±1.1	77.4* ±1.8	806 ±5	691 ±105	60 ±4	1506 ±777	6.2 ±4.2	
7432-S	400	3	7.6 ±0.1	56.5 ±2.7	57.9 ±4.5	32.6 ±2.6	202.5 ±8.9	18.8 ±0.9	16.5 ±1.3	7.6 ±0.4	4.4 ±0.8	69.2 ±3.4	897 ±43	637 ±97	59 ±4	1284 ±405	11.5 ±5.0	
7432-S	800	3	7.7 ±0.4	53.6 ±3.4	55.9 ±2.7	30.3 ±1.3	191.5 ±10.9	18.2 ±0.9	16.1 ±1.2	7.8 ±0.1	6.0 ±0.6	72.8 ±3.1	793 ±58	743 ±58	51 ±4	539 ±137	2.1 ±0.4	
Cefaclor	800	3	7.4 ±0.3	51.9* ±1.3	55.8 ±1.4	35.6 ±2.1	238.6 ±23.9	20.4 ±1.0	16.7 ±0.6	8.5 ±1.5	3.7 ±0.4	75.0 ±1.4	888 ±53	670 ±19	62 ±8	804 ±151	7.7 ±5.6	
Relative organ weights (per kg body weight) of dogs killed at the end of dosage period																		
Control	-	3		7.7 ±0.4	7.1 ±0.2	3.9 ±0.2	28.0 ±0.6	2.2 ±0.2	2.3 ±0.3	1.11 ±0.15	0.68 ±0.25	9.7 ±0.2	115 ±5	80 ±6	7.5 ±1.0	112 ±21	0.62 ±0.21	
7432-S	200	3		7.4 ±0.5	7.6 ±0.7	4.1 ±0.3	26.8 ±2.2	2.6 ±0.3	2.0 ±0.0	1.03 ±0.06	0.60 ±0.11	10.2 ±0.5	107 ±6	91 ±14	7.9 ±0.9	189 ±88	0.76 ±0.49	
7432-S	400	3		7.4 ±0.3	7.6 ±0.6	4.3 ±0.3	26.5 ±1.2	2.5 ±0.1	2.2 ±0.2	1.00 ±0.06	0.57 ±0.11	9.1 ±0.5	118 ±6	83 ±12	7.8 ±0.6	169 ±53	1.52 ±0.66	
7432-S	800	3		6.9 ±0.2	7.3 ±0.3	4.0 ±0.3	24.9* ±0.6	2.4 ±0.0	2.1 ±0.1	1.01 ±0.04	0.78 ±0.08	9.5 ±0.4	103 ±9	96 ±4	6.7 ±0.4	71 ±19	0.27 ±0.06	
Cefaclor	800	3		7.0 ±0.4	7.5 ±0.4	4.8 ±0.4	31.9 ±1.7	2.7 ±0.0	2.3 ±0.1	1.13 ±0.15	0.50 ±0.05	10.1 ±0.5	120 ±9	91 ±6	8.5 ±1.4	107 ±15	0.97 ±0.67	

Note a) Mean ± S.E.

Statistically significant against control * ; P < 0.05. ** ; P < 0.01

Table 15-2. Organ weights of female dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Final body wt. (kg)	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 recovery period																		
Control	-	3	7.7 ±0.3	59.1 ±2.8	55.5 ±1.7	31.1 ±1.3	203.5 ±5.1	17.7 ±1.5	15.1 ±0.4	6.7 ±0.6	4.8 ±0.9	70.4 ±4.6	754 ±67	642 ±87	58 ±6	1124 ±213	10.8 ±2.8	
7432-S	800	3	8.1 ±0.2	57.7 ±1.1	53.5 ±3.7	29.5 ±1.7	191.1 ±10.7	17.3 ±0.5	14.3 ±1.0	6.7 ±0.0	5.5 ±0.6	73.1 ±7.0	847 ±82	611 ±80	51 ±1	715 ±149	3.3 ±0.3	
Cefaclor	800	2	7.7 ±0.3	57.2 ±3.7	50.3 ±2.5	32.4 ±0.6	204.8 ±16.1	19.0 ±2.0	15.7 ±0.8	10.1* ±0.3	8.6 ±0.5	73.0 ±3.6	949 ±11	660 ±61	59 ±1	976 ±285	8.7 ±5.1	
Relative organ weights (per kg body weight) of dogs killed at the end of recovery period																		
Control	-	3	7.7 ±0.2	7.2 ±0.1	4.0 ±0.1	26.5 ±0.7	2.3 ±0.2	2.0 ±0.1	0.87 ±0.06	0.63 ±0.14	9.1 ±0.5	98 ±11	84 ±14	7.5 ±0.5	145 ±25	1.39 ±0.31		
7432-S	800	3	7.2 ±0.3	6.6 ±0.3	3.7* ±0.1	23.7 ±0.8	2.1 ±0.0	1.8 ±0.1	0.83 ±0.02	0.68 ±0.06	9.0 ±0.7	105 ±8	76 ±9	6.4 ±0.2	88 ±16	0.42 ±0.05		
Cefaclor	800	2	7.4 ±0.2	6.5* ±0.1	4.2 ±0.1	26.6 ±1.1	2.5 ±0.2	2.0 ±0.0	1.31** ±0.01	1.11 ±0.02	9.5 ±0.1	123 ±3	86 ±11	7.6 ±0.2	128 ±42	1.16 ±0.71		

Note : a) Mean ± S.E.

* Statistically significant against control ; P < 0.05. ** ; P < 0.01

などが認められた。回復試験期間終了時解剖例では、肉眼的に大腿骨骨髓の赤色化（雌 1 例）が認められたが、光顕および電顕的に著変は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

7432-S 200, 400, および 800 mg/kg/日ならびに対照薬として CCL 800 mg/kg/日を 3 ヶ月間経口投与した。

7432-S の投与により、一部の例に流涎が認められた。また、対照群との間に明らかな差は認められなかったが、嘔吐、軟便および下痢が観察された。これらの変化は、イヌにおける経口セフェム系抗生剤の毒性試験では、cephalexin⁷⁾ cefaclor⁸⁾ で報告されており、7432-S に特異的なものではない。CCL 投与群におけるこれらの変化は、7432-S 投与群に比し、はるかに顕著にみられ、3 例は 3 ヶ月間の投与に耐容せず途中死亡あるいは切迫屠殺となった。

各検査において、7432-S 投与に起因したと考えられる変化は、800 mg/kg 群の雌における尿浸透圧の上昇のみであった。この変化は、血液生化学検査、光顕および電顕検査で異常が認められなかったことから、尿量減少によるものと考えられ、腎毒性を示唆する変化ではないと判断された。

CCL 投与群に認められた異常は、各検査の結果から、大量の CCL を長期間投与したことにより、赤血球系へ障害を与えたものと推測された。

以上のことから、今回のイヌ 3 ヶ月亜急性毒性試験において、7432-S 投与に関連したと考えられる重篤な毒作用を示唆する変化は認められず、800 mg/kg 群での流涎を考慮し、本試験条件下での 7432-S の最大無影響量は 400 mg/kg/日と推定された。

文 献

- 1) 小林文彦, 矢原 功, 吉崎敏夫, 村岡義博: Cephem 系経口抗生剤 7432-S (Ceftibuten)

のラットにおける 1 ヶ月亜急性毒性試験。Chemotherapy 37 (S-1): 816~832, 1989

- 2) 古川 仁, 東山 昇, 森山哲郎, 亀田康雄, 吉崎敏夫, 吉田 正: Cephem 系経口抗生剤 7432-S のラットにおける 3 ヶ月経口投与による亜急性毒性試験。Chemotherapy 37 (S-1): 858~882, 1989
- 3) 矢原 功, 針原明弘, 藤島昇一, 中野 暁, 花房友行, 渡辺 弘, 吉崎敏夫: Cephem 系経口抗生剤 7432-S (Ceftibuten) のラットにおける 6 ヶ月慢性毒性試験。Chemotherapy 37 (S-1): 919~944, 1989
- 4) 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: 7432-S のイヌにおける 1 ヶ月亜急性毒性試験。Chemotherapy 37 (S-1): 833~857, 1989
- 5) MATSUBARA, T., TOUCHI, A. & OGAWA, A.: Heterogenous distribution of the cytochrome P-450 monooxygenase system in rat liver lobes. Jpn. J. Pharmacol. 32: 999~1011, 1982
- 6) MATSUBARA, T.; OTSUBO, S.; YOSHIHARA, E. & TOUCHI, A.: Biotransformation of coumarin derivatives (2). Oxidative metabolism of 7-alkoxycoumarin O-dealkylase. Jpn. J. Pharmacol. 33: 41~56, 1983
- 7) WELLES, J.S.; FROMAN, R.O.; GIBSON, W.R.; OWEN, N.V. & ANDERSON, R.C.: Toxicology and pharmacology of cephalixin in laboratory animals. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1968: 489~496, 1969
- 8) 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

3 MONTHS SUBACUTE TOXICITY STUDY OF ORAL CEPHEM ANTIBIOTIC 7432-S IN DOGS

HIROSHI NARA, NOBORU HIGASHIYAMA, TETSURO MORIYAMA,
KIYOKAZU NISHIMURA, TOSHIAKI HASEGAWA, AKIRA NAKANO,
TOMOYUKI HANAFUSA, TADASHI YOSHIDA
and TOSHIO YOSHIZAKI

Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

3 - 1 - 1, Futabacho, Toyonaka 561, Japan

A subacute toxicity study of 7432-S was conducted by oral administration to male and female beagle dogs once daily for three months consecutively at dose levels of 200, 400 or 800 mg/kg of 7432-S, and 800 mg/kg of cefaclor (CCL), a reference compound.

1. The 7432-S-treated dogs survived throughout the test period, but 3 of 12 dogs in the CCL group died or were killed in a moribund state.
2. Although vomiting, diarrhea and salivation were observed in all dose groups of 7432-S, these changes were slighter than those of the CCL groups.
3. 7432-S caused no marked changes in body weight, food consumption, auditory examination, ophthalmology, hematology, bone marrow examination, urinalysis, plasma analysis, liver analysis and pathological examination.
4. Plasma levels of 7432-S showed no tendency to drug accumulation.
5. CCL-treated dogs showed anemia, decrease of hepatic drug-metabolizing enzyme activity, splenomegaly, centrilobular hepatocyte necrosis and myocardial necrosis.
6. The maximum no-effect dose of 7432-S was 400 mg/kg/day in this study.