

Cephem 系経口抗生物質 7432-S の
イヌにおける 6 ヶ月間経口投与による
慢性毒性試験

奈良 博・東山 昇・森山哲郎
西村 清・長谷川紀昭・中野 暁
花房友行・上田元彦・吉田 正
吉崎敏夫

塩野義製薬株式会社研究所*

7432-S の 150, 300 および 600 mg/kg をビーグル犬に 6 ヶ月間連続経口投与して慢性毒性試験を実施した。

1. 全例が 6 ヶ月間の投与に耐容し、死亡例は認められなかった。
2. 600 mg/kg 群 14 例中 4 例に流涎が認められた。
3. 7432-S 投与群の一部の例に、菌交代現象によると思われる皮膚の紅斑が認められた。
4. 体重、摂餌量、聴覚検査、眼検査、心電図検査、血液検査、骨髄検査、尿検査、血漿生化学検査、肝臓生化学検査および病理組織学的検査に、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。
5. 7432-S の蓄積性を示唆する成績は得られなかった。
6. 本試験条件下での最大無影響量は、300 mg/kg/日と推定された。

Key words : Cephem, 経口剤, Ceftibuten, イヌ, 慢性毒性

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⁾、イヌでの亜急性毒性試験が報告されている^{4, 5)}。今回、イヌにおける 6 ヶ月慢性毒性試験を実施したので、成績を報告する。

(実験期間：1985 年 7 月～1987 年 1 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 20 頭を用いた。投与開始時の月齢は、6～8 ヶ月齢、体重は、雄 7.0～9.3 kg、雌 6.5～8.0 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. 55807 (力価：871 μg/mg) および 56811 (力価：876 μg/mg) 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て 600 mg/kg/日を最高用量とし、公比 2 で減じた 300 および 150 mg/kg/日の 3 用量を設定した。

雌雄各 20 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 (150 mg/kg 群)、1/4 (300

*〒561 豊中市二葉町 3-1-1

Table 1. Oral 6 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)}	5 (2) ^{c)}	5 (2)	7-8	7.1-8.8
7432-S	150	4	4	7-8	7.1-9.3
7432-S	300	4	4	7-8	6.5-8.6
7432-S	600	7 (3)	7 (3)	6-8	6.5-8.6

a) Compound were administered using gelatin capsule.

b) Capsule alone

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

mg/kg 群), および 1/2 (600 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), 6 ヶ月間(181 回, 雌の投与期間終了時解剖例のみ 182 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, 4 週毎に補正し, 力価あたりで充填した。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 21 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 8 日前, 投与 99 および 180 日目, 回復 35 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 97 および 176 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 6 日前, 投与 98 および 179 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。

6) 心電図検査

投与開始 17 または 16 日前, 投与 165 または 166 日目, 回復 28 日目に四肢第 I, 第 II, 第 III 誘導心電図をポリグラフ(RMP-6004, 日本光電)を用いて測定した。心拍数, 心電図波形は, 主として第 II 誘導心電図から測定した。

7) 血液学的検査

投与開始 22 日前および 2 日前, 投与 41, 90, 139 および 179 日目, 回復 7 および 34 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 · X 2) および網状赤血球数(BRECHER 法)を測定した。

8) 骨髓検査

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髓有核細胞数を測定(THOMA 計算板)した。さらに, 骨髓の塗抹標本を作製し, 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。

9) 血液生化学検査

投与開始 22 日前および 2 日前, 投与 41, 90, 139 および 179 日目, 回復 7 および 34 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(ヘキシキナーゼ法), 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(G₅-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

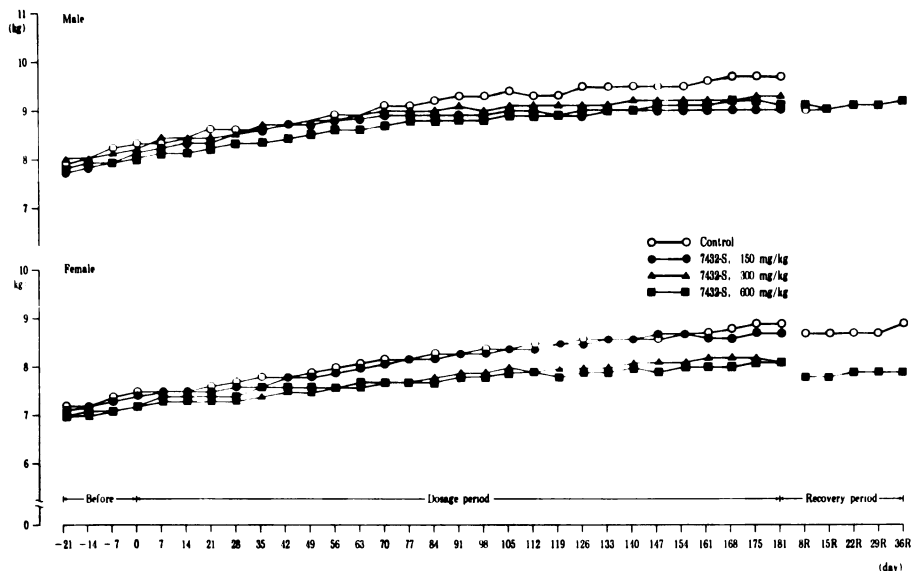


Fig. 1. Body weight changes of dogs before, during and after the oral administration of 7432-S for 6 months.

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 SAMC III (C 9100) 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。

10) 尿検査

投与開始 20 日前および 1 日前, 投与 43, 92, 141 および 176 日目, 回復 9 および 30 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, 蛋白質, ブドウ糖, ケトン体, ウロビリノーゲン, ビリルビン, 潜血 (以上 7 項目 BM テスト 8 II ⊕, シオノギ) および沈渣 (キャピロット ⊕, テルモ) を検査した。

11) 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⁶⁾, アルコキシマリン脱アルキル化酵素活性⁷⁾ を測定した。なお, 標本は測定の日まで -70°C にて保存した。

12) 検体の血漿中濃度測定

投与 0, 1, 95 および 180 日目の投与後 3, 24 および 48 (投与 180 日目の回復群のみ) 時間後に採血し,

血漿を分離した。Escherichia coli 7437 を検定菌とする band-culture 法で 7432-S の血漿中濃度を測定した。

13) 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, 精巣上部, 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, 眼球, その他肉眼的異常組織。

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, MALLORY-Azan 染色, VON KOSSA 染色, KLÜVER-BARRERA 染色, グロコット染色, 鉄染色, 鍍銀染色も併用して光顕的に観察した。

Table 2-1. Body weight changes

Male

Compound	Dose (mg/kg/day)	Day -21		Day -14		Day -7		Day 0		Day 7		Day 14		Day 21		Day 28		Day 35		Day 42		Day 49		Day 56		Day 63		Day 70		Day 77		Day 84		Day 91															
		Mean	S.E.	N	Mean	S.E.	N	Mean	S.E.	N	Mean	S.E.	N	Mean	S.E.	N	Mean	S.E.	N	Mean	S.E.	N	Mean	S.E.	N	Mean	S.E.	N	Mean	S.E.	N	Mean	S.E.	N															
Control	-	7.9a	±0.3	5	8.0	±0.2	5	8.2	±0.3	5	8.3	±0.3	5	8.4	±0.3	5	8.6	±0.3	5	8.6	±0.3	5	8.7	±0.4	5	8.8	±0.4	5	8.8	±0.4	5	8.9	±0.4	5	9.1	±0.4	5												
		7.8	±0.4	4	7.9	±0.4	4	8.1	±0.5	4	8.2	±0.5	4	8.3	±0.5	4	8.5	±0.5	4	8.6	±0.5	4	8.7	±0.5	4	8.7	±0.6	4	8.8	±0.6	4	8.8	±0.6	4	8.9	±0.6	4	9.1	±0.6	4									
		8.0	±0.2	4	8.1	±0.2	4	8.2	±0.2	4	8.4	±0.2	4	8.4	±0.2	4	8.5	±0.2	4	8.7	±0.2	4	8.7	±0.2	4	8.8	±0.2	4	8.8	±0.2	4	8.9	±0.2	4	9.0	±0.2	4	9.0	±0.2	4	9.1	±0.2	4						
7432-S	150	7.9	±0.4	4	7.9	±0.4	4	8.1	±0.5	4	8.2	±0.5	4	8.3	±0.5	4	8.5	±0.5	4	8.6	±0.5	4	8.7	±0.5	4	8.7	±0.6	4	8.8	±0.6	4	8.8	±0.6	4	8.9	±0.6	4	8.9	±0.6	4	9.0	±0.6	4	9.1	±0.6	4			
		7.8	±0.4	4	7.9	±0.4	4	8.1	±0.5	4	8.2	±0.5	4	8.3	±0.5	4	8.5	±0.5	4	8.6	±0.5	4	8.7	±0.5	4	8.7	±0.6	4	8.8	±0.6	4	8.8	±0.6	4	8.9	±0.6	4	8.9	±0.6	4	9.0	±0.6	4	9.1	±0.6	4			
		8.0	±0.2	4	8.1	±0.2	4	8.2	±0.2	4	8.4	±0.2	4	8.4	±0.2	4	8.5	±0.2	4	8.7	±0.2	4	8.7	±0.2	4	8.8	±0.2	4	8.8	±0.2	4	8.9	±0.2	4	8.9	±0.2	4	9.0	±0.2	4	9.0	±0.2	4	9.1	±0.2	4			
7432-S	300	7.7	±0.2	7	7.8	±0.2	7	7.9	±0.2	7	8.1	±0.2	7	8.1	±0.2	7	8.2	±0.2	7	8.3	±0.2	7	8.3	±0.2	7	8.4	±0.2	7	8.5	±0.2	7	8.6	±0.2	7	8.6	±0.2	7	8.7	±0.2	7	8.7	±0.2	7	8.8	±0.2	7	8.8	±0.2	7
		7.7	±0.2	7	7.8	±0.2	7	7.9	±0.2	7	8.1	±0.2	7	8.1	±0.2	7	8.2	±0.2	7	8.3	±0.2	7	8.3	±0.2	7	8.4	±0.2	7	8.5	±0.2	7	8.6	±0.2	7	8.6	±0.2	7	8.7	±0.2	7	8.7	±0.2	7	8.8	±0.2	7	8.8	±0.2	7
		8.0	±0.2	4	8.1	±0.2	4	8.2	±0.2	4	8.4	±0.2	4	8.4	±0.2	4	8.5	±0.2	4	8.7	±0.2	4	8.7	±0.2	4	8.8	±0.2	4	8.8	±0.2	4	8.9	±0.2	4	8.9	±0.2	4	9.0	±0.2	4	9.0	±0.2	4	9.1	±0.2	4			
7432-S	600	7.7	±0.2	7	7.8	±0.2	7	7.9	±0.2	7	8.1	±0.2	7	8.1	±0.2	7	8.2	±0.2	7	8.3	±0.2	7	8.3	±0.2	7	8.4	±0.2	7	8.5	±0.2	7	8.6	±0.2	7	8.6	±0.2	7	8.7	±0.2	7	8.7	±0.2	7	8.8	±0.2	7	8.8	±0.2	7
		7.7	±0.2	7	7.8	±0.2	7	7.9	±0.2	7	8.1	±0.2	7	8.1	±0.2	7	8.2	±0.2	7	8.3	±0.2	7	8.3	±0.2	7	8.4	±0.2	7	8.5	±0.2	7	8.6	±0.2	7	8.6	±0.2	7	8.7	±0.2	7	8.7	±0.2	7	8.8	±0.2	7	8.8	±0.2	7
		8.0	±0.2	4	8.1	±0.2	4	8.2	±0.2	4	8.4	±0.2	4	8.4	±0.2	4	8.5	±0.2	4	8.7	±0.2	4	8.7	±0.2	4	8.8	±0.2	4	8.8	±0.2	4	8.9	±0.2	4	8.9	±0.2	4	9.0	±0.2	4	9.0	±0.2	4	9.1	±0.2	4			

Note: a) kg Statistically significant against control *; P<0.05, **; P<0.01

Table 2-2. Body weight changes

Female

Compound	Dose (mg/kg/day)	Day-21	Day-14	Day 0	Day 7	Day 14	Day 21	Day 28	Day 35	Day 42	Day 49	Day 56	Day 63	Day 70	Day 77	Day 84	Day 91			
Control	Mean	7.2	7.2	7.4	7.5	7.5	7.6	7.7	7.8	7.8	7.9	8.0	8.1	8.2	8.2	8.3	8.3			
	S.E.	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.1	± 0.1	± 0.1	± 0.1	± 0.1	± 0.1	± 0.2	± 0.1	± 0.1	± 0.1	± 0.1	± 0.1			
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			
7432-S	Mean	7.1	7.2	7.3	7.5	7.5	7.5	7.6	7.6	7.8	7.8	7.9	8.0	8.1	8.2	8.2	8.3			
	S.E.	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.3	± 0.2	± 0.2	± 0.3	± 0.3	± 0.3	± 0.3	± 0.3	± 0.3	± 0.3			
	N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4			
7432-S	Mean	7.0	7.0	7.1	7.3	7.3	7.3	7.3	7.4	7.5	7.5	7.6	7.6	7.7	7.7	7.8*	7.9			
	S.E.	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2			
	N	1	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4			
7432-S	Mean	7.0	7.1	7.1	7.1	7.4	7.4	7.4	7.6	7.6	7.6	7.6	7.7	7.7	7.7*	7.7*	7.8*			
	S.E.	± 0.1	± 0.1	± 0.1	± 0.1	± 0.1	± 0.1	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.1	± 0.1	± 0.1			
	N	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7			
Compound	Dose (mg/kg/day)	Day 98	Day 105	Day 112	Day 119	Day 126	Day 133	Day 140	Day 147	Day 154	Day 161	Day 168	Day 175	Day 181	Day 8R	Day 15R	Day 22R	Day 29R	Day 36R	
Control	Mean	8.4	8.4	8.5	8.5	8.6	8.6	8.6	8.6	8.7	8.7	8.8	8.9	8.9	8.9	8.7	8.7	8.7	8.7	8.9
	S.E.	± 0.1	± 0.1	± 0.1	± 0.1	± 0.2	± 0.1	± 0.1	± 0.1	± 0.1	± 0.1	± 0.2	± 0.1	± 0.2	± 0.2	± 0.3	± 0.3	± 0.3	± 0.3	± 0.3
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	2	2	2	2	2
7432-S	Mean	8.3	8.4	8.4	8.5	8.6	8.6	8.6	8.7	8.7	8.7	8.6	8.7	8.7	8.7	8.7	8.7	8.7	8.7	8.9
	S.E.	± 0.3	± 0.3	± 0.3	± 0.3	± 0.3	± 0.3	± 0.3	± 0.3	± 0.3	± 0.3	± 0.3	± 0.3	± 0.3	± 0.3	± 0.3	± 0.3	± 0.3	± 0.3	± 0.3
	N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	2	2	2	2	2
7432-S	Mean	7.9	8.0*	7.9*	8.0*	8.0*	8.1*	8.1*	8.1*	8.1*	8.2*	8.2*	8.2*	8.2*	8.1*	8.1*	8.1*	8.1*	8.1*	7.9
	S.E.	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.1	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2
	N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
7432-S	Mean	7.8*	7.9*	7.9*	7.8**	7.9**	8.0*	8.0*	8.0*	8.0*	8.0**	8.0*	8.1**	8.1**	8.1*	7.8	7.8	7.9	7.9	7.9
	S.E.	± 0.2	± 0.1	± 0.1	± 0.1	± 0.1	± 0.1	± 0.1	± 0.2	± 0.2	± 0.1	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2	± 0.2
	N	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	3	3	3	3	3

Note : a) kg Statistically significant against control . P<0.05, ** ; P<0.01

Table 3. Food consumption

Compound	Dose (mg/kg/day)	Dog Number	Sex	Period		
				Before	Dosage	Recovery
Control	-	1	M	A ^{a)} (28) ^{b)}	A (181)	
		2	M	A (28)	A (181)	
		3	M	A (28)	A (181)	
		4	M*	A (28)	A (181)	A (36)
		5	M*	A (28)	A (181)	A (36)
		6	F	A (28)	A (182)	
		7	F	A (28)	A (182)	
		8	F	A (28)	A (182)	
		9	F*	A (28)	A (181)	A (36)
		10	F*	A (28)	A (181)	A (36)
7432-S	150	11	M	A (28)	A (181)	
		12	M	A (28)	A (181)	
		13	M	A (28)	A (181)	
		14	M	A (28)	A (181)	
		15	F	A (28)	A (182)	
		16	F	A (28)	A (182)	
		17	F	A (28)	A (182)	
		18	F	A (28)	A (182)	
7432-S	300	19	M	A (28)	A (181)	
		20	M	A (28)	A (181)	
		21	M	A (28)	A (181)	
		22	M	A (28)	A (181)	
		23	F	A (28)	A (182)	
		24	F	A (28)	A (181)B(1)	
		25	F	A (28)	A (182)	
		26	F	A (28)	A (182)	
7432-S	600	27	M	A (28)	A (181)	
		28	M	A (28)	A (181)	
		29	M	A (28)	A (181)	
		30	M	A (28)	A (181)	
		31	M*	A (28)	A (181)	A (36)
		32	M*	A (28)	A (181)	A (36)
		33	M*	A (28)	A (181)	A (36)
		34	F	A (28)	A (180)B(1)C(1)	
		35	F	A (28)	A (182)	
		36	F	A(27)D(1)	A (182)	
		37	F	A (28)	A (182)	
		38	F*	A (28)	A (181)	A (36)
		39	F*	A (28)	A (181)	A (36)
		40	F*	A (28)	A (181)	A (36)

Daily 200 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

また、各群の雌雄各2頭の肝臓と腎臓の一部をグルター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Epkok®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。

14) 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

Table 4. ECG examination in dogs

Sex	Compound	Dose (mg/kg/day)	Exam. day	No. of dogs	Heart rate (beats/min)	PQ (msec)	QRS (msec)	QT (msec)
Male	Control		A ^{a)}	5	124 ± 7 ^{b)}	102 ± 5	46 ± 1	199 ± 5
			B	5	140 ± 10	106 ± 7	48 ± 1	188 ± 4
			C	2	124 ± 3	104 ± 11	47 ± 2	197 ± 7
	7432-S	150*	A	3	139 ± 12	97 ± 4	47 ± 1	187 ± 5
			B	3	137 ± 10	94 ± 6	47 ± 0	186 ± 5
	7432-S	300	A	4	145 ± 4	86 ± 3	48 ± 1	176 ± 3
			B	4	128 ± 10	94 ± 3	46 ± 1	191 ± 10
	7432-S	600	A	7	133 ± 9	91 ± 2	48 ± 1	187 ± 4
			B	7	126 ± 11	94 ± 4	49 ± 1	193 ± 5
			C	2	115 ± 19	97 ± 9	46 ± 1	201 ± 9
	Female	Control	-	A	5	155 ± 8	94 ± 5	50 ± 2
B				5	155 ± 9	97 ± 4	50 ± 3	174 ± 8
C				2	148 ± 16	100 ± 7	46 ± 6	183 ± 15
7432-S		150	A	4	138 ± 6	93 ± 4	48 ± 1	179 ± 6
			B	4	158 ± 14	98 ± 5	49 ± 1	177 ± 8
7432-S		300	A	4	156 ± 8	94 ± 5	47 ± 2	177 ± 4
			B	4	149 ± 9	93 ± 8	48 ± 1	185 ± 7
7432-S		600	A	7	138 ± 8	89 ± 4	49 ± 1	181 ± 5
			B	7	122 ± 10	90 ± 4	51 ± 2	192 ± 7
			C	3	115 ± 12	89 ± 2	51 ± 3	199 ± 4

a) A : 17 or 16 days before dosage

B : Day 165 or 166 of dosage period

C : Day 28 of recovery period

b) Mean ± S.E.

* One dog unable to examine due to struggle

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。心電図の検査値の差の検定には、各群における投与前の平均値と投与期間中および回復試験期間中の平均値との間で STUDENT の t 検定を行なった。

II. 実験成績

1. 一般状態

全例が 6 ヶ月間の投与に耐容し、死亡例はみられなかった。

7432-S 600 mg/kg 群の 14 例中 4 例に、投与 22 日目以降に流涎が観察されたが、回復試験期間中には認められなかった。また、対照群を含む全群で嘔吐や軟便の

排泄が散見されたが、対照群と 7432-S 投与群の間に差は認められなかった。

7432-S 投与群の一部の例に、吻部の紅斑が投与 77 日目以降に観察された。投与期間終了時点での発現例数は、150 mg/kg 群の 2/8 例、300 mg/kg 群の 2/8 例および 600 mg/kg 群の 4/14 例であった。紅斑発現例のうちの 2 例は回復試験に供され、2 例中の 1 例は回復試験期間中に紅斑が消失したが、他の 1 例の紅斑は、回復試験期間終了時まで持続した。

2. 体重

7432-S の 300 および 600 mg/kg 群の雌で、投与 77 日目以降、対照群に対して有意差のある体重増加抑制が認められたが、投与期間中の増体量に有意な差はなかった (Fig. 1, Table 2)。

Table 5-1. Hematological examination in male dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	RBC ($\times 10^6/\text{cmm}$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (μ^2)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulo-cyte (%) ($\times 10^6/\text{cmm}$)	WBC differential (%)				Platelet ($\times 10^6/\text{cmm}$)	Clotting time (min)	Prothrombin time (sec)	APTT (sec)	
										E	N	L	M					
22 days before dosage																		
Control	-	5	6.11*	13.9 ± 0.20	39.1 ± 1.2	64 ± 1	22.6 ± 0.4	35.5 ± 0.3	6.9 ± 1.0	10.8 ± 0.3	7.2 ± 1.2	57.4 ± 3.1	32.2 ± 4.3	3.2 ± 0.6	21.5 ± 1.1	9.5 ± 0.2	6.7 ± 0.6	14.4 ± 0.6
7432-S	150	4	6.16 ± 0.18	13.7 ± 0.4	38.6 ± 0.9	63 ± 1	22.2 ± 0.5	35.5 ± 0.2	4.6 ± 0.7	9.7 ± 0.4	6.0 ± 1.9	60.3 ± 4.0	30.3 ± 2.4	3.5 ± 1.0	22.6 ± 0.2	9.6 ± 0.2	6.8 ± 0.1	12.8 ± 1.1
7432-S	300	4	6.19 ± 0.06	14.3 ± 0.2	39.8 ± 0.7	65 ± 1	23.0 ± 0.3	35.9 ± 0.1	5.6 ± 0.8	10.9 ± 0.4	6.8 ± 1.1	59.5 ± 3.8	31.0 ± 4.8	2.8 ± 0.5	22.6 ± 2.5	9.9 ± 0.1	7.0** ± 0.1	13.1 ± 0.7
7432-S	600	7	6.45 ± 0.18	14.3 ± 0.5	40.4 ± 1.3	69 ± 1	22.0 ± 0.3	35.3 ± 0.1	5.6 ± 0.5	10.4 ± 0.5	4.0* ± 0.9	61.7 ± 3.7	31.9 ± 4.1	2.4 ± 0.7	22.5 ± 1.1	9.6 ± 0.2	7.0 ± 0.1	12.8* ± 0.3
28-32 days before dosage																		
Control	-	5	5.98 ± 0.21	14.0 ± 0.4	39.4 ± 1.0	66 ± 1	23.3 ± 0.5	35.5 ± 0.4	7.1 ± 0.7	10.5 ± 0.3	5.4 ± 1.7	56.8 ± 3.8	34.0 ± 3.0	3.8 ± 1.1	15.2 ± 2.1	8.8 ± 0.1	6.8 ± 0.1	14.2 ± 0.4
7432-S	150	4	6.20 ± 0.24	14.2 ± 0.4	39.6 ± 1.3	64 ± 1	22.8 ± 0.4	35.9 ± 0.2	5.9 ± 0.8	10.1 ± 0.5	7.5 ± 1.8	52.0 ± 2.7	37.5 ± 3.0	3.0 ± 0.0	20.3 ± 1.9	9.0 ± 0.2	6.9 ± 0.1	12.0** ± 0.3
7432-S	300	4	6.13 ± 0.16	14.6 ± 0.5	40.3 ± 1.4	66 ± 1	23.7 ± 0.3	36.2 ± 0.1	6.8 ± 0.8	10.7 ± 0.6	8.0 ± 1.3	51.8 ± 4.0	38.0 ± 3.4	2.3 ± 0.9	20.0 ± 1.6	9.0 ± 0.2	7.0 ± 0.1	12.3* ± 0.7
7432-S	600	7	6.33 ± 0.19	14.9 ± 0.5	40.4 ± 1.3	64 ± 1	23.3 ± 0.3	36.7* ± 0.2	5.6 ± 0.4	10.3 ± 0.5	7.0 ± 1.6	51.3 ± 2.8	38.9 ± 3.4	2.9 ± 0.3	19.5 ± 1.6	9.2 ± 0.2	7.0 ± 0.2	12.8* ± 0.3
Day 41 of dosage period																		
Control	-	5	6.28 ± 0.21	14.8 ± 0.4	41.8 ± 1.0	67 ± 1	23.4 ± 0.5	35.3 ± 0.3	7.1 ± 0.9	12.1 ± 0.7	5.4 ± 1.3	62.8 ± 3.2	30.2 ± 3.4	1.6 ± 0.4	17.0 ± 0.5	9.2 ± 0.3	6.7 ± 0.0	14.4 ± 0.6
7432-S	150	4	6.29 ± 0.21	14.5 ± 0.4	41.0 ± 1.0	65 ± 1	22.9 ± 0.4	35.2 ± 0.0	7.3 ± 1.6	9.9 ± 0.6	7.5 ± 0.9	59.5 ± 4.1	31.0 ± 4.1	3.0* ± 0.4	16.7 ± 1.6	9.3 ± 0.1	6.8 ± 0.1	13.3 ± 0.9
7432-S	300	4	6.29 ± 0.14	14.7 ± 0.5	42.0 ± 1.4	67 ± 1	23.1 ± 0.3	34.8 ± 0.2	5.0 ± 0.5	10.0 ± 0.4	5.3 ± 1.4	57.8 ± 1.5	33.3 ± 2.3	3.8* ± 0.5	15.9 ± 1.5	9.0 ± 0.4	7.0** ± 0.1	12.7 ± 0.6
7432-S	600	7	6.54 ± 0.13	14.8 ± 0.3	42.4 ± 0.8	65 ± 1	22.6 ± 0.3	34.9 ± 0.2	6.5 ± 1.2	10.1 ± 0.6	5.1 ± 0.5	59.7 ± 2.8	32.7 ± 3.0	2.4 ± 0.5	15.9 ± 1.2	9.2 ± 0.1	7.0 ± 0.1	13.2 ± 0.2
Day 90 of dosage period																		
Control	-	5	6.11 ± 0.25	14.4 ± 0.4	41.2 ± 1.3	66 ± 1	23.4 ± 0.4	34.8 ± 0.1	7.4 ± 0.7	10.4 ± 0.6	6.4 ± 1.2	60.4 ± 1.6	30.0 ± 0.6	3.2 ± 0.6	18.5 ± 1.2	9.3 ± 0.3	6.7 ± 0.0	13.5 ± 0.4
7432-S	150	4	6.44 ± 0.28	14.8 ± 0.5	42.2 ± 1.4	66 ± 1	22.8 ± 0.5	34.9 ± 0.1	7.4 ± 1.7	9.9 ± 0.9	7.0 ± 0.5	56.0 ± 2.9	34.3 ± 0.3	2.8 ± 0.2	17.7 ± 1.0	8.6 ± 0.2	6.8 ± 0.1	12.5 ± 0.7
7432-S	300	4	6.25 ± 0.20	14.8 ± 0.6	42.2 ± 1.8	66 ± 1	23.5 ± 0.4	35.0 ± 0.1	5.0 ± 0.9	11.1 ± 0.7	9.3 ± 2.5	52.5* ± 0.6	36.3* ± 0.6	2.0 ± 0.4	17.5 ± 1.8	9.1 ± 0.1	7.0 ± 0.1	12.5 ± 0.1
7432-S	600	7	6.22 ± 0.11	14.5 ± 0.2	40.8 ± 0.6	66 ± 1	23.2 ± 0.2	35.5* ± 0.2	5.8 ± 1.4	9.7 ± 0.4	7.0 ± 1.3	54.0 ± 2.5	36.9 ± 3.2	2.1 ± 0.6	16.6 ± 1.4	8.9 ± 0.2	7.0 ± 0.1	12.4* ± 0.2

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

Table 5-2. Hematological examination in male dogs

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-cyte (%)	WBC ($\times 10^3/\text{cmm}$)	WBC differential (%)				Platelet ($\times 10^3/\text{cmm}$)	Clotting time (min)	Prothrombin time (sec)	APTT (sec)
											E	N	L	M				
Day 139 of dosage period																		
Control	-	5	6.57 ^{a)} ± 0.32	15.1 ± 0.6	43.7 ± 1.5	67 ± 1	23.0 ± 0.3	34.6 ± 0.2	7.3 ± 0.9	11.0 ± 0.3	6.6 ± 1.6	67.0 ± 2.8	23.8 ± 2.1	2.6 ± 0.7	17.7 ± 0.8	9.1 ± 0.3	6.5 ± 0.0	13.9 ± 0.5
7432-S	150	4	6.46 ± 0.30	14.8 ± 0.7	42.0 ± 1.3	66 ± 1	22.8 ± 0.4	35.1 ± 0.5	5.8 ± 1.7	9.8 ± 0.5	11.8 [*] ± 0.9	58.0 [*] ± 2.2	27.0 ± 2.2	3.3 ± 1.0	17.7 ± 1.3	9.0 ± 0.5	6.7 ± 0.1	13.0 ± 0.8
7432-S	300	4	6.51 ± 0.21	15.4 ± 0.5	43.7 ± 1.8	67 ± 1	23.5 ± 0.3	35.2 ± 0.2	5.6 ± 1.7	9.7 [*] ± 0.4	11.3 ± 2.9	59.5 ± 2.8	27.0 ± 2.8	2.3 ± 0.8	17.8 ± 2.4	8.9 ± 0.1	6.9 [*] ± 0.1	12.7 ± 0.4
7432-S	600	7	6.59 ± 0.09	15.0 ± 0.2	42.9 ± 0.6	65 ± 1	22.7 ± 0.3	34.9 ± 0.2	6.7 ± 1.2	9.2 [*] ± 0.5	7.6 ± 1.3	64.1 ± 1.8	26.4 ± 1.9	1.9 ± 0.6	20.1 ± 1.5	8.8 ± 0.2	6.9 [*] ± 0.1	12.4 [*] ± 0.2
Day 179 of dosage period																		
Control	-	5	6.65 ± 0.36	15.5 ± 0.7	44.6 ± 1.7	68 ± 1	23.2 ± 0.3	34.7 ± 0.3	8.8 ± 0.9	11.0 ± 0.6	6.0 ± 1.4	63.0 ± 2.2	27.6 ± 2.2	3.4 ± 0.7	16.9 ± 0.9	9.0 ± 0.2	6.7 ± 0.0	14.4 ± 0.5
7432-S	150	4	6.36 ± 0.34	14.7 ± 0.6	41.4 ± 1.7	66 ± 1	23.0 ± 0.4	35.4 ± 0.3	6.5 ± 1.8	9.4 ± 0.7	10.8 ± 2.4	54.8 [*] ± 1.6	31.0 ± 3.7	3.5 ± 1.2	19.0 ± 1.7	9.1 ± 0.2	6.8 ± 0.1	13.0 ± 0.8
7432-S	300	4	6.59 ± 0.21	15.5 ± 0.6	44.2 ± 1.8	67 ± 1	23.4 ± 0.3	35.1 ± 0.1	5.9 [*] ± 0.5	10.5 ± 0.7	8.0 ± 1.8	50.0 ^{**} ± 1.2	38.5 [*] ± 2.1	3.5 ± 0.6	17.2 ± 2.1	9.4 ± 0.4	7.0 ± 0.1	12.6 [*] ± 0.5
7432-S	600	7	6.62 ± 0.14	15.2 ± 0.4	43.1 ± 1.0	65 ± 1	22.9 ± 0.2	35.3 ± 0.2	6.2 ± 1.0	9.5 ± 0.7	5.9 ± 1.3	54.7 ± 3.7	36.9 ± 4.3	2.6 ± 0.6	17.3 ± 1.2	8.8 ± 0.3	7.0 [*] ± 0.1	13.3 ± 0.3
Day 7 of recovery period																		
Control	-	2	5.67 ± 0.12	14.8 ± 0.3	40.4 ± 0.8	72 ± 3	26.0 ± 1.0	36.5 ± 0.0	9.0 ± 2.0	9.5 ± 0.4	5.0 ± 2.0	55.5 ± 0.5	38.0 ± 2.0	1.5 ± 0.5	22.2 ± 2.2	9.0 ± 1.0	6.6 ± 0.2	15.1 ± 1.1
7432-S	600	3	6.41 ± 0.18	15.5 ± 0.6	42.5 ± 1.5	67 ± 1	24.0 ± 0.3	36.3 ± 0.1	6.7 ± 0.9	8.7 ± 1.1	4.3 ± 2.0	59.0 ± 3.8	32.7 ± 5.2	4.0 ± 0.6	18.6 ± 1.3	9.0 ± 0.3	6.6 ± 0.1	13.8 ± 0.4
Day 34 of recovery period																		
Control	-	2	6.29 ± 0.19	15.2 ± 0.9	43.9 ± 2.7	70 ± 2	24.0 ± 0.6	34.6 ± 0.2	9.3 ± 1.3	9.5 ± 0.4	8.0 ± 2.0	56.5 ± 1.5	34.5 ± 3.5	1.0 ± 0.0	19.4 ± 3.2	9.5 ± 0.5	6.6 ± 0.0	15.5 ± 1.5
7432-S	600	3	6.65 ± 0.14	15.2 ± 0.5	43.1 ± 1.6	65 ± 1	22.8 ± 0.3	35.2 ± 0.2	6.7 ± 1.4	9.4 ± 0.9	4.3 ± 1.2	58.7 ± 4.4	35.3 ± 4.1	1.7 ± 0.7	18.4 ± 1.0	8.8 ± 0.3	6.9 ± 0.1	13.9 ± 1.1

Note : a) Mean \pm S.E.

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

Statistically significant against control

Table 6-1. Hematological examination in female dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	RBC ($\times 10^6/\text{cmm}$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (μ^3)	MCH (μg)	MCHC (%)	Reticulo-cyte (%)	WBC ($\times 10^3/\text{cmm}$)	WBC differential (%)				Platelet ($\times 10^3/\text{cmm}$)	Clotting time (min)	Prothrombin time (sec)	APTT (sec)
											E	N	L	M				
22 days before dosage																		
Control	-	5	6.37 ^a ± 0.20	14.5 ± 0.4	40.6 ± 0.7	64 ± 1	22.6 ± 0.3	35.6 ± 0.4	6.7 ± 0.9	10.3 ± 0.5	3.2 ± 1.1	59.2 ± 3.3	32.5 ± 2.7	3.0 ± 0.8	26.0 ± 2.1	9.5 ± 0.2	7.4 ± 0.2	12.7 ± 0.2
7432-S	150	4	6.34 ± 0.25	14.6 ± 0.4	40.2 ± 1.2	64 ± 1	22.8 ± 0.3	36.2 ± 0.2	3.9* ± 0.6	11.1 ± 0.5	8.5 ± 3.6	53.5 ± 3.1	34.5 ± 3.9	3.5 ± 1.0	24.0 ± 1.2	9.5 ± 0.2	7.0 ± 0.1	13.2 ± 0.9
7432-S	300	4	6.88 ± 0.15	15.2 ± 0.4	42.8 ± 1.2	63 ± 2	22.0 ± 0.6	35.4 ± 0.2	5.3 ± 1.1	9.6 ± 0.4	10.0 ± 2.1	53.5 ± 1.9	34.3 ± 2.9	2.3 ± 0.9	27.2 ± 1.9	9.1 ± 0.2	7.4 ± 0.3	12.9 ± 0.9
7432-S	600	7	6.38 ± 0.15	14.5 ± 0.3	40.9 ± 0.9	64 ± 1	22.6 ± 0.2	35.5 ± 0.2	4.9 ± 0.7	10.5 ± 0.3	7.6 ± 2.1	58.4 ± 4.1	30.6 ± 3.5	3.4 ± 0.6	27.0 ± 2.2	9.6 ± 0.1	7.2 ± 0.1	13.3 ± 0.3
2 days before dosage																		
Control	-	5	6.21 ± 0.19	14.4 ± 0.3	40.6 ± 0.9	66 ± 1	23.0 ± 0.3	35.3 ± 0.3	4.6 ± 0.6	10.1 ± 0.6	6.8 ± 2.0	49.8 ± 2.2	40.8 ± 3.1	2.6 ± 0.5	21.9 ± 2.3	9.1 ± 0.2	7.9 ± 0.2	12.0 ± 0.6
7432-S	150	4	6.06 ± 0.19	14.2 ± 0.3	39.0 ± 0.8	65 ± 1	23.2 ± 0.2	36.2 ± 0.2	3.4 ± 0.2	11.7 ± 0.8	8.8 ± 2.2	48.8 ± 3.9	41.3 ± 4.6	1.3 ± 0.3	21.7 ± 2.5	9.0 ± 0.2	7.1** ± 0.1	12.5 ± 0.5
7432-S	300	4	6.90 ± 0.29	15.6* ± 0.3	43.3 ± 0.9	63 ± 2	22.5 ± 0.6	36.0 ± 0.1	4.8 ± 0.6	10.6 ± 0.2	7.8 ± 1.5	53.0 ± 4.9	36.0 ± 4.5	3.3 ± 0.3	21.9 ± 3.0	9.3 ± 0.1	7.4 ± 0.2	12.6 ± 0.2
7432-S	600	7	6.31 ± 0.19	14.6 ± 0.4	40.6 ± 1.0	64 ± 0	23.0 ± 0.2	36.0 ± 0.2	4.7 ± 0.7	10.4 ± 0.5	8.7 ± 1.4	55.3 ± 4.5	33.6 ± 4.1	2.4 ± 0.9	23.2 ± 2.0	9.0 ± 0.2	7.3** ± 0.1	12.6 ± 0.3
Day 41 of dosage period																		
Control	-	5	6.46 ± 0.29	15.2 ± 0.5	42.8 ± 1.3	66 ± 1	23.4 ± 0.3	35.3 ± 0.2	7.5 ± 0.5	11.4 ± 0.8	7.0 ± 1.8	61.6 ± 2.8	29.2 ± 2.5	2.2 ± 0.9	20.4 ± 1.6	9.0 ± 0.4	7.2 ± 0.2	12.9 ± 0.4
7432-S	150	4	6.29 ± 0.05	14.5 ± 0.2	41.4 ± 0.6	66 ± 1	22.9 ± 0.3	35.0 ± 0.1	4.9** ± 0.1	10.2 ± 0.5	8.0 ± 0.8	51.0* ± 1.6	39.0* ± 2.0	2.0 ± 0.4	20.8 ± 0.9	9.0 ± 0.2	6.9 ± 0.1	13.8 ± 0.8
7432-S	300	4	6.74 ± 0.29	15.3 ± 0.6	43.0 ± 1.6	64 ± 1	22.5 ± 0.5	35.3 ± 0.2	4.5** ± 0.5	9.8 ± 0.3	9.3 ± 1.1	53.8 ± 4.9	34.0 ± 4.7	3.0 ± 0.8	20.2 ± 0.8	9.1 ± 0.2	7.2 ± 0.3	13.0 ± 0.6
7432-S	600	7	6.37 ± 0.16	14.8 ± 0.3	41.8 ± 0.7	66 ± 1	23.1 ± 0.2	35.2 ± 0.2	4.5** ± 0.4	10.0 ± 0.8	8.3 ± 1.2	60.4 ± 2.5	29.4 ± 2.3	1.9 ± 0.5	21.8 ± 1.8	9.7 ± 0.1	7.1 ± 0.1	12.7 ± 0.3
Day 90 of dosage period																		
Control	-	5	6.19 ± 0.21	14.5 ± 0.4	41.5 ± 1.2	68 ± 1	23.3 ± 0.4	34.8 ± 0.1	4.7 ± 0.5	12.1 ± 1.5	9.0 ± 2.6	56.4 ± 2.6	31.4 ± 2.3	3.2 ± 0.9	20.0 ± 1.3	9.1 ± 0.3	7.3 ± 0.2	12.7 ± 0.3
7432-S	150	4	6.21 ± 0.14	14.6 ± 0.3	41.5 ± 0.9	67 ± 1	23.3 ± 0.3	35.0 ± 0.2	3.9 ± 0.5	11.6 ± 1.1	11.3 ± 3.2	53.8 ± 1.9	32.0 ± 2.9	3.0 ± 0.6	21.0 ± 1.0	9.1 ± 0.3	6.8 ± 0.2	13.1 ± 0.6
7432-S	300	4	6.55 ± 0.31	15.8 ± 0.6	43.2 ± 1.8	66 ± 2	24.0 ± 0.7	36.5** ± 0.3	3.9 ± 0.4	9.5 ± 0.4	8.0 ± 1.2	55.8 ± 2.4	33.8 ± 3.6	2.5 ± 0.9	22.1 ± 1.1	8.8 ± 0.1	7.2 ± 0.2	12.4 ± 0.6
7432-S	600	7	6.44 ± 0.15	15.4 ± 0.4	43.4 ± 0.9	67 ± 1	23.8 ± 0.3	35.4* ± 0.2	4.6 ± 0.7	10.0 ± 0.5	5.4 ± 0.6	59.9 ± 3.1	32.4 ± 3.0	2.3 ± 0.4	22.8 ± 2.1	9.1 ± 0.4	7.1 ± 0.1	12.0 ± 0.3

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

Table 6-2. Hematological examination in female dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	RBC ($\times 10^6/\text{cmm}$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (μ^2)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulo-cyte (%)	WBC ($\times 10^3/\text{cmm}$)	WBC differential (%)			Platelet ($\times 10^3/\text{cmm}$)	Clotting time (min)	Prothrombin time (sec)	APTT (sec)	
											E	N	L					M
Day 139 of dosage period																		
Control	-	5	6.48 ^{a)} ± 0.21	15.0 ± 0.5	43.1 ± 1.2	67 ± 1	23.1 ± 0.3	34.8 ± 0.2	5.5 ± 0.8	10.7 ± 0.5	10.0 ± 1.4	63.2 ± 3.0	22.8 ± 2.1	4.0 ± 0.7	20.0 ± 1.2	9.1 ± 0.2	7.2 ± 0.2	12.3 ± 0.5
7432-S	150	4	6.06 ± 0.12	14.0 ± 0.4	40.1 ± 0.9	66 ± 1	23.0 ± 0.3	34.9 ± 0.3	3.5 ± 0.6	10.8 ± 0.6	8.3 ± 0.9	59.0 ± 2.8	30.0 ± 3.5	2.8 ± 1.4	21.8 ± 0.9	9.5 ± 0.2	6.8 ± 0.1	12.4 ± 0.6
7432-S	300	4	6.80 ± 0.15	15.5 ± 0.5	44.0 ± 0.9	65 ± 1	22.7 ± 0.3	35.2 ± 0.5	4.3 ± 1.6	9.5 ± 1.1	8.8 ± 1.1	63.8 ± 1.2	25.0 ± 2.0	2.5 ± 0.9	21.8 ± 1.4	8.8 ± 0.1	7.0 ± 0.2	12.6 ± 0.7
7432-S	600	7	6.19 ± 0.16	14.6 ± 0.3	41.1 ± 0.8	67 ± 1	23.4 ± 0.2	35.4 ± 0.3	4.5 ± 0.9	10.1 ± 0.5	9.0 ± 1.6	67.0 ± 3.4	21.4 ± 2.2	2.6 ± 0.7	25.2 [*] ± 1.7	9.0 ± 0.2	6.8 ± 0.1	12.7 ± 0.3
Day 179 of dosage period																		
Control	-	5	6.32 ± 0.28	14.8 ± 0.6	42.1 ± 1.6	67 ± 1	23.2 ± 0.3	35.0 ± 0.3	4.9 ± 0.5	10.7 ± 0.3	9.0 ± 2.2	58.0 ± 4.7	30.6 ± 3.5	2.4 ± 0.7	19.0 ± 1.6	8.9 ± 0.2	7.3 ± 0.3	12.9 ± 0.3
7432-S	150	4	6.08 ± 0.11	14.2 ± 0.2	40.2 ± 0.3	66 ± 1	23.2 ± 0.3	35.2 ± 0.2	3.1 [*] ± 0.3	10.3 ± 0.3	11.8 ± 0.6	52.0 ± 3.9	34.8 ± 3.5	1.5 ± 0.5	21.6 ± 1.0	8.6 ± 0.4	6.9 ± 0.1	13.6 ± 0.9
7432-S	300	4	6.66 ± 0.13	15.5 ± 0.4	43.2 ± 1.1	65 ± 1	23.1 ± 0.4	35.8 [*] ± 0.2	4.0 ± 0.7	10.6 ± 0.2	9.3 ± 1.4	57.5 ± 4.8	30.8 ± 3.8	2.5 ± 0.9	23.5 ± 1.8	9.1 ± 0.1	7.2 ± 0.2	12.6 ± 0.6
7432-S	600	7	6.19 ± 0.20	14.5 ± 0.3	41.1 ± 0.8	67 ± 1	23.4 ± 0.3	35.3 ± 0.2	3.4 [*] ± 0.4	10.8 ± 0.8	7.9 ± 1.8	63.3 ± 1.9	26.9 ± 2.0	2.0 ± 0.2	25.5 ± 2.4	9.1 ± 0.2	7.0 ± 0.1	12.8 ± 0.3
Day 7 of recovery period																		
Control	-	2	6.43 ± 0.34	15.4 ± 1.1	42.6 ± 3.1	67 ± 2	23.8 ± 0.4	36.1 ± 0.2	7.8 ± 1.3	8.9 ± 0.2	8.0 ± 2.0	62.0 ± 10.0	29.0 ± 8.0	1.0 ± 0.0	22.6 ± 1.3	8.8 ± 0.3	7.1 ± 0.4	14.2 ± 0.5
7432-S	600	3	5.79 ± 0.26	14.2 ± 0.6	39.5 ± 1.1	68 ± 1	24.4 ± 0.1	35.8 ± 0.4	5.7 ± 1.0	12.1 ^{**} ± 0.2	8.0 ± 3.5	65.0 ± 2.9	24.0 ± 4.0	3.0 ± 1.0	25.4 ± 5.8	8.8 ± 0.4	6.6 ± 0.1	12.4 [*] ± 0.2
Day 34 of recovery period																		
Control	-	2	7.04 ± 0.25	16.4 ± 0.9	45.2 ± 2.4	64 ± 1	23.1 ± 0.5	36.2 ± 0.1	8.3 ± 2.3	10.5 ± 0.9	8.0 ± 1.0	59.0 ± 8.0	32.0 ± 8.0	1.0 ± 1.0	22.8 ± 2.2	9.5 ± 0.5	7.1 ± 0.4	12.7 ± 0.6
7432-S	600	3	6.24 ± 0.35	14.5 ± 0.8	41.3 ± 1.8	67 ± 1	23.1 ± 0.1	35.0 ± 0.4	5.2 ± 1.6	9.0 ± 1.2	8.3 ± 2.9	63.0 ± 3.8	26.7 ± 6.4	2.0 ± 0.6	28.5 ± 6.1	9.3 ± 0.2	6.9 ± 0.2	13.1 ± 0.5

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

Table 7. Bone marrow examination of male dogs

Compound Dose (mg/kg dogs /day)	No. of dogs	Nucleated bone marrow cell ($\times 10^6$ /mg)	M/E ratio	Erythrocytic series (%)										Myelocytic series (%)										Others (%)																																																																												
				Total					Baophilic normoblast					Polychromatic normoblast					Orthochromatic normoblast					Total					Stab					Mature					Others (%)																																																													
				Total	Proerythroblast	Baophilic 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	1.74 ^a ± 0.09	1.46 ± 0.20	35.8 ± 2.1	1.3 ± 0.1	5.7 ± 1.1	24.0 ± 1.8	4.9 ± 0.3	51.3 ± 3.6	1.1 ± 0.1	2.2 ± 0.3	5.5 ± 0.9	11.8 ± 0.3	8.9 ± 0.3	19.3 ± 2.8	2.5 ± 0.7	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1	10.7 ± 1.7	0.6 ± 0.1	0.0 ± 0.0	1.1 ± 0.2	0.3 ± 0.0	0.0 ± 0.0	7432-S	4	1.73 ± 0.09	1.22 ± 0.10	40.2 ± 2.0	1.5 ± 0.2	7.5 ± 0.4	25.5 ± 1.3	5.8 ± 0.7	48.5 ± 1.8	0.6* ± 0.1	1.7 ± 0.1	6.8 ± 0.8	8.4 ± 0.5	19.9 ± 1.2	2.2 ± 0.6	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.1	0.0 ± 0.0	8.7 ± 0.7	0.9 ± 0.2	0.0 ± 0.0	1.5 ± 0.2	0.2 ± 0.1	0.0 ± 0.0	7432-S	4	1.72 ± 0.09	1.22 ± 0.16	40.5 ± 2.7	1.3 ± 0.3	7.1 ± 0.9	26.5 ± 1.4	5.7 ± 0.5	48.1 ± 2.6	0.7 ± 0.2	2.0 ± 0.3	5.5 ± 0.7	9.6 ± 0.7	7.7 ± 0.5	20.5 ± 2.1	2.1 ± 0.2	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.1	0.0 ± 0.0	8.9 ± 0.5	0.9 ± 0.2	0.0 ± 0.0	1.3 ± 0.3	0.3 ± 0.1	0.0 ± 0.0	7432-S	4	1.62 ± 0.06	1.33 ± 0.14	38.2 ± 2.3	1.3 ± 0.2	6.8 ± 0.3	24.7 ± 1.5	5.6 ± 1.3	50.0 ± 2.3	0.8 ± 0.2	2.6 ± 0.4	6.4 ± 0.4	11.8 ± 0.4	7.9 ± 1.0	18.3 ± 1.0	2.3 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1	9.3 ± 0.6	0.6 ± 0.3	0.0 ± 0.0	1.7 ± 0.2	0.2 ± 0.1	0.0 ± 0.0
Dogs killed at the end of recovery period																																																																																																				
Control	2	1.53 ± 0.05	1.18 ± 0.04	40.5 ± 0.3	1.2 ± 0.2	6.3 ± 2.1	26.2 ± 2.2	6.8 ± 0.6	47.6 ± 1.4	0.9 ± 0.3	2.0 ± 0.4	6.7 ± 0.7	11.9 ± 1.9	9.9 ± 0.7	14.1 ± 1.1	2.1 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.0	8.3 ± 0.5	0.5 ± 0.1	0.0 ± 0.0	1.5 ± 0.2	0.4 ± 0.0	0.0 ± 0.0	7432-S	3	1.89 ± 0.14	1.28 ± 0.17	38.1 ± 3.3	0.7 ± 0.2	6.3 ± 0.4	26.2 ± 2.4	5.9 ± 0.5	49.1 ± 3.1	0.7 ± 0.2	1.7 ± 0.3	6.1 ± 0.1	12.5 ± 0.4	7.8 ± 0.5	16.1 ± 2.3	1.3 ± 0.6	0.0 ± 0.0	0.5 ± 0.1	0.0 ± 0.0	8.2 ± 0.1	1.1* ± 0.1	0.0 ± 0.0	1.7 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.0 ± 0.0																																																		

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

Table 8. Bone marrow examination of female dogs

Compound	Dose (mg/kg dogs /day)	No. of dogs	Nucleated bone marrow cell ($\times 10^6$ /mg)	M/E ratio	Erythrocytic series(%)										Myelocytic series(%)							Others(%)					
					Total					Basophilic normoblast					Total					Mature							
					Total	Proerythroblast	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	2.04 ^{a)} ±0.02	1.19 ±0.07	40.6 ±1.6	11 ±0.4	8.3 ±1.1	26.5 ±0.6	4.7 ±0.4	4.7 ±0.4	47.9 ±1.3	0.8 ±0.1	2.3 ±0.2	6.5 ±0.8	10.2 ±2.1	7.4 ±0.2	18.8 ±2.3	1.9 ±0.5	0.0 ±0.0	0.1 ±0.1	8.8 ±0.9	0.5 ±0.2	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	1.7 ±0.4	0.2 ±0.1	0.0 ±0.0
7432-S	150	4	1.88 ±0.15	1.13 ±0.06	41.4 ±1.1	1.5 ±0.1	7.1 ±0.8	27.6 ±1.1	5.3 ±0.8	46.4 ±1.5	0.9 ±0.3	2.0 ±0.3	6.2 ±0.2	11.1 ±0.3	11.1 ±0.3	7.0 ±0.8	17.1 ±1.2	2.2 ±0.3	0.0 ±0.0	0.2 ±0.1	8.8 ±1.1	0.5 ±0.1	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	2.5 ±0.4	0.4 ±0.1	0.0 ±0.0
7432-S	300	4	1.86 ±0.11	1.15 ±0.11	42.6 ±2.1	1.3 ±0.2	8.1 ±0.8	27.2 ±1.4	6.1 ±0.9	48.3 ±2.5	0.9 ±0.2	2.3 ±0.3	6.7 ±0.4	10.1 ±0.5	10.1 ±1.0	7.7 ±0.5	18.7 ±1.3	2.2 ±0.6	0.0 ±0.0	0.2 ±0.1	6.4* ±0.5	0.6 ±0.2	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	1.9 ±0.1	0.1 ±0.1	0.0 ±0.0
7432-S	600	4	1.86 ±0.12	1.56 ±0.18	35.0 ±2.1	0.9 ±0.2	6.4 ±0.6	23.2 ±1.4	4.6 ±0.1	53.3 ±3.2	1.2 ±0.3	2.3 ±0.3	6.0 ±0.6	12.0 ±0.6	8.1 ±0.5	21.5 ±1.6	2.3 ±0.8	0.0 ±0.0	0.1 ±0.1	9.2 ±1.3	0.7 ±0.3	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	1.7 ±0.1	0.2 ±0.1	0.0 ±0.0
Dogs killed at the end of recovery period																											
Control	-	2	2.12 ±0.02	1.10 ±0.04	42.1 ±1.1	1.1 ±0.1	6.8 ±0.2	28.6 ±1.6	5.6 ±0.6	46.1 ±0.3	0.5 ±0.1	1.2 ±0.6	6.0 ±0.4	12.9 ±2.1	9.0 ±0.0	14.6 ±0.2	1.9 ±0.9	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.2 ±0.2	8.4 ±1.0	0.7 ±0.1	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	2.2 ±0.2	0.3 ±0.3	0.0 ±0.0
7432-S	600	3	2.02 ±0.20	1.34 ±0.11	38.0 ±1.8	1.1 ±0.1	6.3 ±0.6	25.3 ±1.1	5.3 ±0.3	50.4 ±2.0	0.7 ±0.2	2.4 ±0.4	7.1 ±0.1	10.5 ±0.8	7.7 ±0.7	19.3** ±0.3	2.6 ±0.8	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.2 ±0.1	8.0 ±1.0	0.7 ±0.2	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	2.2 ±0.1	0.5 ±0.2	0.0 ±0.0

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

Table 9-1. 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/I	GPT U/I	ALP U/I	LAP U/I	LDH U/I	CPK U/I	Amylase U/I	Cholesterol 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
22 days before dosage																								
Control	-	5	107 ^a 5.4 ± 0.1	3.1 ± 0.1	1.4 ± 0.1	0.79 ± 0.03	13 ± 2	30 ± 4	27 ± 2	112 ± 9	29 ± 1	43 ± 5	117 ± 7	1242 ± 94	153 ± 15	27 ± 5	0.08 ± 0.00	151 ± 1	4.8 ± 0.1	112 ± 1	10.2 ± 0.1	6.1 ± 0.1	129 ± 8	
7432-S	150	4	106 ± 3	3.2 ± 0.1	1.5 ± 0.1	0.94* ± 0.04	15 ± 3	17* ± 4	26 ± 3	108 ± 16	30 ± 1	63 ± 7	108 ± 29	1241 ± 72	134 ± 12	32 ± 3	0.07 ± 0.01	150 ± 1	4.8 ± 0.1	111 ± 0	10.2 ± 0.2	5.7 ± 0.2	113 ± 12	
7432-S	300	4	111 ± 1	3.3 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.88 ± 0.02	11 ± 1	26 ± 4	26 ± 1	116 ± 5	32 ± 3	40 ± 11	106 ± 14	1234 ± 84	140 ± 8	20 ± 3	0.06 ± 0.01	153* ± 1	4.6 ± 0.1	111 ± 1	10.6 ± 0.2	6.1 ± 0.1	128 ± 11	
7432-S	600	7	112 ± 3	3.2 ± 0.0	1.4 ± 0.0	0.83 ± 0.04	14 ± 1	30 ± 5	26 ± 1	91 ± 8	25* ± 1	47 ± 5	89* ± 9	1339 ± 23	140 ± 7	20 ± 3	0.06 ± 0.01	151 ± 1	4.5** ± 0.1	112 ± 1	10.3 ± 0.1	5.5* ± 0.2	101* ± 7	
2 days before dosage																								
Control	-	5	102 ± 2	3.4 ± 0.1	1.5 ± 0.1	0.80 ± 0.04	15 ± 2	29 ± 5	22 ± 1	123 ± 7	24 ± 2	43 ± 6	100 ± 5	1209 ± 94	155 ± 16	40 ± 6	0.07 ± 0.00	149 ± 1	4.9 ± 0.1	118 ± 2	10.1 ± 0.1	5.7 ± 0.1	185 ± 18	
7432-S	150	4	104 ± 4	3.2 ± 0.1	1.5 ± 0.2	0.86 ± 0.02	15 ± 2	14* ± 4	23 ± 2	111 ± 14	26 ± 1	46 ± 5	102 ± 12	1117 ± 62	134 ± 13	33 ± 3	0.07 ± 0.01	149 ± 1	4.9 ± 0.1	116 ± 1	10.0 ± 0.1	5.4 ± 0.3	126 ± 12	
7432-S	300	4	108 ± 1	3.2 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.87 ± 0.02	11* ± 1	24 ± 4	32 ± 4	115 ± 4	29 ± 2	62 ± 15	117 ± 17	1255 ± 71	143 ± 5	25 ± 3	0.07 ± 0.01	149 ± 1	4.8 ± 0.1	118 ± 1	10.4 ± 0.1	5.9 ± 0.2	119 ± 17	
7432-S	600	7	107 ± 1	3.2 ± 0.1	1.5 ± 0.1	0.94* ± 0.02	15 ± 2	24 ± 6	32 ± 6	100 ± 9	24 ± 1	43 ± 6	81 ± 8	1290 ± 33	135 ± 6	22* ± 2	0.07 ± 0.00	149 ± 1	4.5** ± 0.1	117 ± 1	10.0 ± 0.1	5.1* ± 0.2	125* ± 8	
Day 41 of dosage period																								
Control	-	5	98 ± 2	3.6 ± 0.1	1.4 ± 0.1	0.83 ± 0.03	14 ± 1	26 ± 3	31 ± 1	132 ± 2	25 ± 1	51 ± 5	103 ± 12	1307 ± 145	156 ± 15	38 ± 8	0.07 ± 0.00	147 ± 1	4.7 ± 0.1	115 ± 1	10.1 ± 0.1	4.9 ± 0.1	150 ± 19	
7432-S	150	4	99 ± 3	3.3 ± 0.0	1.5 ± 0.0	0.91 ± 0.07	17 ± 1	19* ± 4	26 ± 4	112 ± 15	23 ± 1	49 ± 8	105 ± 21	1184 ± 51	121 ± 10	34 ± 6	0.07 ± 0.01	147 ± 0	4.7 ± 0.1	117 ± 0	10.0 ± 0.1	4.7 ± 0.3	187 ± 11	
7432-S	300	4	99 ± 4	3.3 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.90 ± 0.02	14 ± 3	43 ± 5	28 ± 3	132 ± 8	26 ± 3	45 ± 8	108 ± 15	1153 ± 26	127 ± 8	34 ± 9	0.06 ± 0.01	147 ± 0	4.6 ± 0.1	115 ± 1	10.1 ± 0.1	5.1 ± 0.1	190 ± 17	
7432-S	600	7	101 ± 2	3.2 ± 0.0	1.6 ± 0.1	0.89 ± 0.02	17 ± 1	37 ± 8	27 ± 1	105 ± 12	23 ± 1	38* ± 3	82 ± 10	1306 ± 149	128 ± 6	40 ± 3	0.11** ± 0.00	147 ± 1	4.4 ± 0.1	114 ± 0	10.0 ± 0.1	4.6* ± 0.1	202* ± 14	
Day 90 of dosage period																								
Control	-	5	99 ± 2	3.4 ± 0.1	1.4 ± 0.1	0.80 ± 0.03	15 ± 3	28 ± 4	23 ± 1	122 ± 10	21 ± 1	53 ± 9	154 ± 82	1290 ± 105	145 ± 15	41 ± 7	0.08 ± 0.00	149 ± 1	4.7 ± 0.1	115 ± 1	9.9 ± 0.1	4.3 ± 0.1	179 ± 11	
7432-S	150	4	103 ± 3	3.4 ± 0.1	1.6 ± 0.0	0.86 ± 0.06	20** ± 3	17* ± 4	25 ± 3	80 ± 12	20 ± 1	27 ± 7	132 ± 13	1282 ± 110	120 ± 8	36 ± 7	0.06 ± 0.01	149 ± 0	4.9 ± 0.1	117 ± 1	9.9 ± 0.1	4.3 ± 0.3	194 ± 3	
7432-S	300	4	100 ± 3	3.2 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.86 ± 0.04	14* ± 2	40 ± 8	26 ± 8	98 ± 8	21 ± 2	30 ± 5	82 ± 11	1303 ± 85	121 ± 7	32 ± 8	0.07 ± 0.01	150 ± 1	4.6 ± 0.1	115 ± 0	10.0 ± 0.1	4.5 ± 0.1	215 ± 17	
7432-S	600	7	98 ± 2	3.0 ± 0.0	1.6 ± 0.0	0.90** ± 0.02	17 ± 1	35 ± 8	22 ± 2	72 ± 8	20 ± 1	22* ± 2	77 ± 9	1258 ± 53	120 ± 4	37 ± 5	0.07 ± 0.00	149 ± 1	4.5** ± 0.1	114 ± 1	9.7 ± 0.1	4.2 ± 0.3	218 ± 13	

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

Table 9-2. 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. terol mg/dl	Trigly. ceride mg/dl	T. Bil. rubin mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl ⁻ mEq/l	Ca mg/dl	Pi mg/dl	Fe μg/dl		
Day 139 of dosage period																										
Control	-	5	96a)	5.4	3.2	1.4	0.93	15	27	34	76	21	24	59	1392	132	33	0.05	149	4.6	116	9.9	4.2	183		
			±1	±0.1	±0.1	±0.05	±1	±1	±5	±9	±2	±4	±9	±89	±15	±8	±0.00	±1	±0.1	±1	±0.1	±1	±0.1	±0.2	±16	
7432-S	150	4	103	5.2	3.2	1.7	1.02	16	29	16*	64	21	22	65	1290	107	25	0.06	150	4.7	117	9.8	3.8	184		
			±4	±0.1	±0.1	±0.0	±1	±3	±4	±10	±1	±6	±12	±62	±8	±7	±0.01	±1	±0.1	±1	±0.1	±0.2	±10			
7432-S	300	4	99	5.3	3.3	1.6	0.90	13	29	44	87	24	32	67	1421	115	27	0.06	149	4.7	114	9.9	4.1	211		
			±4	±0.1	±0.1	±0.02	±0	±2	±6	±11	±2	±8	±14	±83	±6	±6	±0.01	±2	±0.2	±0.1	±14					
7432-S	600	7	98	4.9**	3.0	1.6	1.01	14	26	34	57	20	15	61	1311	117	26	0.05	148	4.6	114	9.6	3.9	203		
			±2	±0.1	±0.0	±0.03	±1	±2	±7	±7	±1	±2	±8	±58	±4	±3	±0.00	±1	±0.1	±0.1	±0.1	±0.1	±0.1	±16		
Day 179 of dosage period																										
Control	-	5	102	5.3	3.2	1.5	0.80	13	26	42	76	22	36	75	1444	132	37	0.05	145	4.6	115	9.7	3.7	179		
			±1	±0.1	±0.1	±0.03	±1	±2	±6	±10	±2	±3	±7	±139	±12	±5	±0.00	±1	±0.1	±0.1	±0.1	±0.1	±0.1	±15		
7432-S	150	4	99	5.1	3.1	1.6	0.80	16	27	24	65	22	37	64	1281	106	39	0.05	147*	4.7	114	9.6	3.6	171		
			±4	±0.1	±0.0	±0.05	±1	±3	±5	±13	±1	±3	±13	±122	±10	±7	±0.01	±1	±0.1	±0	±0.2	±0.2	±11			
7432-S	300	4	101	5.1	3.1	1.6	0.81	14	30	52	86	24	35	75	1293	116	36	0.05	148*	4.3	113	9.7	3.7	205		
			±4	±0.1	±0.1	±0.03	±1	±3	±8	±12	±3	±4	±15	±113	±3	±11	±0.01	±0	±0.1	±1	±0.1	±0.1	±0.1	±19		
7432-S	600	7	101	4.8**	3.0	1.6	0.84	14	29	41	53*	20	37	86	1420	115	33	0.05	147*	4.4	113	9.3	3.6	191		
			±2	±0.1	±0.0	±0.02	±1	±2	±9	±5	±1	±4	±10	±92	±3	±5	±0.00	±1	±0.0	±1	±0.2	±0.2	±9			
Day 7 of recovery period																										
Control	-	2	103	5.5	3.2	1.4	0.75	12	28	29	90	24	37	76	1364	126	22	0.07	148	4.3	115	9.8	4.0	179		
			±6	±0.1	±0.1	±0.09	±1	±6	±4	±16	±0	±6	±17	±101	±24	±2	±0.01	±1	±0.0	±2	±0.1	±0.1	±0.1	±11		
7432-S	600	3	103	5.2	3.1	1.5	0.90	16	35	36	57	19	34	220	1526	134	24	0.08	148	4.4	116	9.6	3.8	175		
			±6	±0.1	±0.0	±0.01	±1	±11	±21	±5	±2	±3	±167	±204	±3	±5	±0.00	±0	±0.0	±0.2	±1	±0.0	±0.2	±17		
Day 34 of recovery period																										
Control	-	2	105	5.3	3.1	1.4	0.80	13	25	27	81	24	41	68	1307	122	21	0.07	148	3.9	114	9.6	3.6	204		
			±9	±0.1	±0.2	±0.05	±1	±4	±5	±16	±0	±3	±10	±314	±20	±0	±0.02	±1	±0.0	±1	±0.1	±0.1	±0.1	±23		
7432-S	600	3	97	5.0	3.0	1.5	0.88	15	23	28	52	20	34	49	1344	123	21	0.05	147	4.1	113	9.2	3.6	197		
			±4	±0.1	±0.1	±0.04	±1	±2	±12	±8	±2	±1	±8	±126	±5	±2	±0.01	±1	±0.1	±0	±0.2	±0.3	±13			

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

Table 10-1. 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/l	GPT U/l	ALP U/l	LAP U/l	LDH U/l	CPK U/l	Amylase U/l	Cholesterol mg/dl	Triglyc. 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		
22 days before dosage																										
Control	-	5	108 ^{a)} 5.5 ± 0.1	3.3 ± 0.1	3.3 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.83 ± 0.02	15 ± 1	27 ± 2	23 ± 4	90 ± 11	27 ± 2	39 ± 9	90 ± 8	1315 ± 79	112 ± 2	19 ± 2	0.08 ± 0.01	150 ± 1	4.7 ± 0.1	110 ± 1	10.4 ± 0.2	5.5 ± 0.2	121 ± 12		
7432-S	150	4	113 ± 0.1	5.2 ± 0.1	3.3 ± 0.1	1.7 ± 0.1	0.87 ± 0.05	13 ± 1	27 ± 1	27 ± 4	120 ± 10	29 ± 2	48 ± 3	93 ± 7	1266 ± 129	131 ± 16	20 ± 1	0.07 ± 0.00	151 ± 1	4.7 ± 0.1	112 ± 1	10.5 ± 0.1	5.8 ± 0.1	120 ± 8		
7432-S	300	4	109 ± 0.1	5.3 ± 0.1	3.4 ± 0.1	1.9 ± 0.1	0.89 ± 0.01	13 ± 1	26 ± 1	32 ± 5	102 ± 6	24 ± 1	29 ± 9	114 ± 17	1241 ± 127	130 ± 11	18 ± 1	0.08 ± 0.01	152 ± 1	4.5 ± 0.0	111 ± 1	10.5 ± 0.2	5.5 ± 0.2	108 ± 15		
7432-S	600	7	111 ± 0.1	5.3 ± 0.1	3.3 ± 0.1	1.7 ± 0.1	0.88 ± 0.02	13 ± 1	27 ± 1	37 ± 3	95 ± 7	23 ± 2	46 ± 5	101 ± 10	1174 ± 58	120 ± 7	18 ± 1	0.06 ± 0.00	153 ± 1	4.4 ± 0.1	114 ± 1	10.4 ± 0.1	5.7 ± 0.2	111 ± 6		
2 days before dosage																										
Control	-	5	102 ± 0.1	5.2 ± 0.1	3.2 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.80 ± 0.04	14 ± 1	23 ± 1	21 ± 4	80 ± 8	22 ± 1	51 ± 4	97 ± 9	1308 ± 70	111 ± 5	25 ± 2	0.08 ± 0.01	149 ± 1	4.8 ± 0.0	118 ± 1	10.1 ± 0.1	5.4 ± 0.3	161 ± 17		
7432-S	150	4	107 ± 0.1	5.1 ± 0.1	3.3 ± 0.1	1.8 ± 0.1	0.83 ± 0.05	14 ± 1	26 ± 1	26 ± 5	121 ± 14	25 ± 1	51 ± 9	99 ± 9	1149 ± 100	130 ± 17	24 ± 5	0.07 ± 0.00	150 ± 1	4.6 ± 0.1	116 ± 1	10.3 ± 0.0	5.3 ± 0.1	125 ± 13		
7432-S	300	4	108 ± 0.1	5.3 ± 0.1	3.5 ± 0.1	1.9 ± 0.1	0.89 ± 0.02	14 ± 1	26 ± 1	32 ± 6	106 ± 6	22 ± 2	40 ± 10	153 ± 28	1240 ± 120	126 ± 9	24 ± 3	0.08 ± 0.01	149 ± 1	4.6 ± 0.1	118 ± 1	10.2 ± 0.2	5.0 ± 0.1	126 ± 20		
7432-S	600	7	105 ± 0.1	5.3 ± 0.1	3.3 ± 0.1	1.7 ± 0.1	0.82 ± 0.04	15 ± 1	27 ± 1	37 ± 3	105 ± 7	21 ± 2	29 ± 7	83 ± 9	1130 ± 67	119 ± 6	22 ± 3	0.08 ± 0.01	151 ± 1	4.3 ± 0.1	117 ± 1	10.4 ± 0.1	5.3 ± 0.2	129 ± 8		
Day 41 of dosage period																										
Control	-	5	98 ± 0.1	5.5 ± 0.1	3.3 ± 0.1	1.5 ± 0.1	0.84 ± 0.05	16 ± 1	26 ± 1	26 ± 6	98 ± 9	23 ± 1	53 ± 3	96 ± 10	1277 ± 92	124 ± 6	33 ± 4	0.08 ± 0.01	146 ± 1	4.6 ± 0.1	115 ± 1	10.1 ± 0.1	4.5 ± 0.2	153 ± 12		
7432-S	150	4	103 ± 0.1	5.0 ± 0.1	3.3 ± 0.1	1.9 ± 0.1	0.87 ± 0.04	15 ± 1	28 ± 1	34 ± 7	120 ± 12	23 ± 1	50 ± 4	92 ± 10	1170 ± 151	122 ± 12	29 ± 1	0.07 ± 0.00	147 ± 1	4.5 ± 0.0	117 ± 1	10.1 ± 0.1	4.9 ± 0.2	162 ± 8		
7432-S	300	4	102 ± 0.1	5.1 ± 0.1	3.3 ± 0.1	1.9 ± 0.1	0.86 ± 0.04	16 ± 1	27 ± 1	35 ± 7	110 ± 2	21 ± 2	48 ± 2	184 ± 12	1121 ± 121	125 ± 9	36 ± 3	0.10 ± 0.02	147 ± 1	4.4 ± 0.1	115 ± 1	9.9 ± 0.1	4.4 ± 0.1	219 ± 4		
7432-S	600	7	100 ± 0.1	5.2 ± 0.1	3.3 ± 0.1	1.8 ± 0.1	0.87 ± 0.03	16 ± 1	31 ± 1	48 ± 4	120 ± 11	22 ± 1	51 ± 7	98 ± 7	1067 ± 67	115 ± 8	33 ± 3	0.11 ± 0.00	147 ± 1	4.3 ± 0.1	114 ± 1	10.2 ± 0.2	4.5 ± 0.2	207 ± 13		
Day 90 of dosage period																										
Control	-	5	103 ± 0.1	5.3 ± 0.1	3.3 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.76 ± 0.04	15 ± 1	24 ± 1	25 ± 5	87 ± 8	19 ± 1	31 ± 4	80 ± 8	1273 ± 85	126 ± 9	32 ± 3	0.08 ± 0.00	148 ± 1	4.7 ± 0.1	115 ± 1	9.9 ± 0.1	4.0 ± 0.1	181 ± 16		
7432-S	150	4	103 ± 0.1	5.0 ± 0.1	3.3 ± 0.1	2.0 ± 0.1	0.85 ± 0.05	17 ± 1	29 ± 1	29 ± 5	83 ± 8	19 ± 2	27 ± 5	97 ± 14	1128 ± 144	121 ± 10	28 ± 2	0.07 ± 0.01	150 ± 1	4.4 ± 0.1	117 ± 1	9.9 ± 0.1	4.0 ± 0.1	183 ± 10		
7432-S	300	4	97 ± 0.1	5.1 ± 0.1	3.3 ± 0.1	1.9 ± 0.1	0.82 ± 0.03	17 ± 1	25 ± 1	32 ± 5	76 ± 2	17 ± 2	24 ± 1	82 ± 10	1277 ± 151	132 ± 12	35 ± 4	0.08 ± 0.01	148 ± 1	4.4 ± 0.0	115 ± 1	9.8 ± 0.1	4.0 ± 0.1	217 ± 14		
7432-S	600	7	100 ± 0.1	5.0 ± 0.1	3.3 ± 0.1	1.9 ± 0.1	0.89 ± 0.03	16 ± 1	34 ± 1	40 ± 3	81 ± 9	19 ± 1	25 ± 3	87 ± 13	1085 ± 60	116 ± 6	32 ± 3	0.07 ± 0.00	150 ± 1	4.3 ± 0.1	115 ± 1	10.0 ± 0.1	3.9 ± 0.2	241 ± 14		

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

Table 10-2. 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	Cholest. mg/dl	Trigly. ceride mg/dl	T. Bih. rubm mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl ⁻ mEq/l	Ca mg/dl	Pi mg/dl	Fe μg/dl		
Day 139 of dosage period																										
Control	-	5	98a) 5.3 ± 2	5.1 ± 0.1	3.3 ± 0.0	1.6 ± 0.0	0.93 ± 0.05	14 ± 1	26 ± 6	25 ± 6	58 ± 13	21 ± 1	26 ± 5	51 ± 5	1423 ± 200	108 ± 5	19 ± 2	0.07 ± 0.01	147 ± 1	4.5 ± 0.1	115 ± 1	9.8 ± 0.1	3.6 ± 0.1	203 ± 14		
7432-S	150	4	101 ± 3	5.0 ± 0.1	3.2 ± 0.1	1.8* ± 0.1	0.99 ± 0.05	14 ± 1	33 ± 8	33 ± 8	67 ± 7	22 ± 2	23 ± 5	53 ± 3	1142 ± 74	128 ± 11	28 ± 4	0.06 ± 0.01	148 ± 1	4.4 ± 0.1	117 ± 0.1	9.8 ± 0.1	3.7 ± 0.2	214 ± 29		
7432-S	300	4	98 ± 4	5.0 ± 0.1	3.2 ± 0.1	1.8 ± 0.1	0.89 ± 0.02	15 ± 1	33 ± 5	33 ± 5	65 ± 10	18 ± 2	15 ± 3	77** ± 6	1277 ± 184	137 ± 14	40** ± 4	0.06 ± 0.01	149 ± 1	4.7 ± 0.1	115 ± 0.1	9.7 ± 0.1	3.6 ± 0.2	245 ± 14		
7432-S	600	7	94 ± 2	4.8** ± 0.1	3.1* ± 0.1	1.8 ± 0.1	0.95 ± 0.02	15 ± 2	36 ± 3	36 ± 3	62 ± 7	19 ± 1	32 ± 7	65 ± 6	1158 ± 38	112 ± 4	30* ± 3	0.06** ± 0.00	148 ± 1	4.4 ± 0.1	115 ± 0.1	9.7 ± 0.1	3.6 ± 0.2	218 ± 6		
Day 179 of dosage period																										
Control	-	5	98 ± 2	5.2 ± 0.1	3.2 ± 0.0	1.6 ± 0.0	0.76 ± 0.05	16 ± 1	30 ± 7	30 ± 7	58 ± 13	20 ± 1	34 ± 4	52 ± 7	1327 ± 162	122 ± 10	39 ± 5	0.07 ± 0.00	146 ± 1	4.4 ± 0.1	113 ± 0.1	9.6 ± 0.1	3.5 ± 0.1	172 ± 9		
7432-S	150	4	101 ± 4	4.9* ± 0.1	3.1 ± 0.0	1.7* ± 0.0	0.76 ± 0.05	16 ± 2	34 ± 4	34 ± 4	69 ± 7	22 ± 2	34 ± 4	62 ± 8	1176 ± 56	132 ± 8	39 ± 6	0.06* ± 0.00	148 ± 1	4.3 ± 0.0	115 ± 0.1	9.6 ± 0.1	3.5 ± 0.1	172 ± 18		
7432-S	300	4	100 ± 3	4.9* ± 0.1	3.2 ± 0.0	1.8* ± 0.1	0.76 ± 0.02	15 ± 1	37 ± 6	37 ± 6	68 ± 9	20 ± 2	38 ± 4	86* ± 8	1293 ± 125	138 ± 12	51 ± 12	0.07 ± 0.00	148 ± 0	4.3 ± 0.1	114 ± 0.1	9.5 ± 0.0	3.4 ± 0.1	211* ± 11		
7432-S	600	7	98 ± 2	4.7*** ± 0.1	3.0* ± 0.1	1.8 ± 0.1	0.75 ± 0.02	15 ± 2	43 ± 4	43 ± 4	63 ± 8	19 ± 1	39 ± 3	70 ± 3	1216 ± 72	112 ± 10	39 ± 7	0.06 ± 0.01	148* ± 0	4.2 ± 0.1	114 ± 0.1	9.5 ± 0.1	3.3 ± 0.1	203 ± 12		
Day 7 of recovery period																										
Control	-	2	104 ± 3	5.7 ± 0.2	3.4 ± 0.0	1.5 ± 0.1	0.79 ± 0.08	16 ± 2	34 ± 16	34 ± 16	77 ± 30	20 ± 1	35 ± 7	57 ± 18	1208 ± 57	130 ± 16	45 ± 19	0.09 ± 0.01	148 ± 1	4.5 ± 0.1	117 ± 0.1	10.0 ± 0.2	3.6 ± 0.2	197 ± 52		
7432-S	600	3	94 ± 7	5.1* ± 0.1	3.1 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.77 ± 0.02	14 ± 1	30 ± 10	30 ± 10	63 ± 12	19 ± 1	41 ± 10	62 ± 16	1346 ± 151	116 ± 18	32 ± 10	0.06* ± 0.00	148 ± 1	4.2 ± 0.2	116 ± 0.1	9.8 ± 0.1	4.0 ± 0.3	138 ± 57		
Day 34 of recovery period																										
Control	-	2	98 ± 10	5.4 ± 0.1	3.3 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.82 ± 0.05	16 ± 2	32 ± 14	32 ± 14	89 ± 31	20 ± 0	41 ± 4	55 ± 16	1438 ± 364	125 ± 7	27 ± 4	0.08 ± 0.00	147 ± 0	4.2 ± 0.1	113 ± 0.1	9.7 ± 0.2	3.3 ± 0.3	188 ± 4		
7432-S	600	3	93 ± 6	5.3 ± 0.2	3.1 ± 0.1	1.5 ± 0.2	0.79 ± 0.01	15 ± 1	33 ± 11	33 ± 11	45 ± 7	21 ± 1	37 ± 6	48 ± 6	1270 ± 98	112 ± 27	36 ± 14	0.06 ± 0.02	147 ± 1	4.1 ± 0.1	113 ± 0.1	9.6 ± 0.1	3.5 ± 0.3	183 ± 33		

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

Table 11-1. 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			Abnormal crystal presence	Cast presence			
												±	+	++	±	+	++	±	+	++			±	+	++
20 days before dosage																									
Control	-	5	61 ^{a)} ± 4	2,301 ± 141	7.2 ± 0.4	0 ^{b)}	0	0	0	0	0	5	0	1	1	3	0	0	0	0	1	4	0	0	
7432-S	150	4	67 ± 21	2,470 ± 348	6.7 ± 0.1	0	0	0	0	0	4	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	4	0	0	
7432-S	300	4	53 ± 8	2,310 ± 167	7.1 ± 0.5	0	0	0	0	0	4	0	0	0	3	0	0	0	1	1	2	0	0	0	
7432-S	600	7	61 ± 5	2,356 ± 103	6.6 ± 0.1	0	0	0	0	0	7	0	0	2	5	0	0	0	0	2	5	0	0	0	
1 day before dosage																									
Control	-	5	71 ± 6	2,297 ± 75	6.6 ± 0.3	0	0	0	0	0	1	0	5	0	0	2	3	0	0	1	1	2	2	0	0
7432-S	150	4	62 ± 3	2,488 ± 271	6.9 ± 0.5	0	0	0	0	0	4	0	0	2	2	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0
7432-S	300	4	73 ± 10	2,272 ± 193	6.6 ± 0.1	0	0	0	0	0	4	0	1	0	2	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0
7432-S	600	7	69 ± 5	2,311 ± 102	6.8 ± 0.4	0	0	0	0	0	7	0	0	3	3	0	0	0	1	5	0	0	0	0	0
Day 43 of dosage period																									
Control	-	5	64 ± 8	2,563 ± 146	7.1 ± 0.4	0	0	0	0	0	5	0	1	1	3	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0
7432-S	150	4	79 ± 4	2,508 ± 197	7.3 ± 0.2	0	0	0	0	0	4	0	0	1	3	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0
7432-S	300	4	52 ± 8	2,795 ± 128	6.6 ± 0.1	0	0	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0
7432-S	600	7	75 ± 4	2,690 ± 40	6.5 ± 0.3	0	0	0	0	0	7	0	0	2	5	0	0	0	1	6	0	0	0	0	0
Day 92 of dosage period																									
Control	-	5	66 ± 10	2,374 ± 177	6.6 ± 0.4	0	0	0	0	0	5	0	1	1	3	0	0	0	1	0	4	0	0	0	0
7432-S	150	4	107 ± 18	2,154 ± 335	6.8 ± 0.4	0	0	0	0	0	4	0	0	2	2	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0
7432-S	300	4	61 ± 4	2,560 ± 165	6.7 ± 0.2	0	0	0	0	0	4	0	1	1	2	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0
7432-S	600	7	73 ± 7	2,511 ± 35	6.5 ± 0.3	0	0	0	0	0	7	0	0	1	6	0	0	0	0	2	5	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 11-2. 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	Sediment			
												WBC	RBC	Epithel.	Abnormal crystal presence
Day 141 of dosage period															
Control	-	5	73a) ± 7	2,365 ±138	6.8 ±0.3	0b)1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	150	4	76 ± 9	2,520 ±186	7.1 ±0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	300	4	51 ± 7	2,615 ±160	6.8 ±0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	600	7	77 ± 3	2,515 ±104	6.6 ±0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Day 176 of dosage period															
Control	-	5	57 ± 9	2,440 ±172	6.7 ±0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	150	4	76 ± 25	2,327 ± 969	6.7 ±0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	300	4	51 ± 8	2,665 ±136	6.8 ±0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	600	7	73 ± 5	2,525 ± 47	6.6 ±0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Day 9 of recovery period															
Control	-	2	59 ± 22	2,523 ± 391	6.2 ±0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	600	3	71 ± 9	2,428 ± 72	7.4* ±0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Day 30 of recovery period															
Control	-	2	54 ± 12	2,312 ± 434	6.1 ±0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	600	3	100 ± 32	2,001 ± 466	6.3 ±0.1	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 12-1. 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			Epithel.			Abnormal crystal presence	Cast presence			
												±	+	++	±	+	++	±	+	++			±	+	++
20 days before dosage																									
Control	-	5	51 ^{a)}	2,444	7.2	0 ^{b)}	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0	0	0	0	0	2	3	0	0	
			± 7	±117	±0.4																				
7432-S	150	4	74	2,033	6.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	1	3	0	0	
			±10	±133	±0.3																				
7432-S	300	4	75*	1,937*	6.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	4	0	0	
			± 4	± 28	±0.2																				
7432-S	600	7	62	2,170	6.6	0	0	0	0	0	0	0	1	1	5	0	0	0	0	0	2	5	0	0	
			± 7	±127	±0.2																				
1 day before dosage																									
Control	-	5	82	2,434	6.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	1	0	4	0	0
			± 5	±163	±0.1																				
7432-S	150	4	109	1,717*	6.0*	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0
			±19	±211	±0.2																				
7432-S	300	4	127	1,637*	6.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	1	0	2	2	0	0	0
			±23	±186	±0.1																				
7432-S	600	7	78	2,342	6.2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	6	0	0	0	0	0	1	1	5	0	0
			± 6	±114	±0.2																				
Day 49 of dosage period																									
Control	-	5	76	2,576	7.0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0
			±14	±187	±0.5																				
7432-S	150	4	94	2,407	6.7	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	1	3	0	0	0
			±11	±181	±0.2																				
7432-S	300	4	86	2,434	7.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0
			± 5	±168	±0.5																				
7432-S	600	7	66	2,654	6.7	0	3	0	0	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	7	0	0
			± 8	± 65	±0.3																				
Day 92 of dosage period																									
Control	-	5	90	2,422	6.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0
			± 8	±157	±0.3																				
7432-S	150	4	100	2,307	7.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	1	0	4	0	0
			±17	±197	±0.3																				
7432-S	300	4 ^{c)}	135	1,985	6.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0
			±26	±254	±0.2																				
7432-S	600	7	77	2,599	6.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	7	0	1	0
			±10	± 54	±0.1																				

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

Table 12-2. 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	WBC			RBC			Sediment			Abnormal crystal presence	Cast presence	
												±	+	++	±	+	++	±	+	++			±
Day 141 of dosage period																							
Control	-	5	75 ^{a)} ± 5	2,524 ± 201	6.3 ± 0.1	0	0	0	0	0	1	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	150	4	87 ± 10	2,543 ± 257	6.3 ± 0.3	0	0	0	0	0	0	4	0	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0
7432-S	300	4	106 ± 25	1,908 ± 401	5.9 ± 0.1	0	0	0	0	0	1	4	0	0	1	2	0	0	1	0	0	0	0
7432-S	600	7	78 ± 3	2,683 ± 67	6.2 ± 0.1	0	0	0	0	0	1	7	0	1	1	5	0	0	1	0	2	5	0
Day 176 of dosage period																							
Control	-	5	73 ± 4	2,406 ± 137	6.1 ± 0.1	0	0	0	0	0	0	5	0	0	3	2	0	0	0	0	2	3	0
7432-S	150	4	62 ± 5	2,605 ± 147	6.8 ± 0.5	0	0	0	0	0	0	4	0	1	1	2	0	0	0	0	1	3	0
7432-S	300	4	87 ± 15	2,363 ± 238	6.4 ± 0.4	0	0	0	0	0	0	4	0	1	0	1	0	0	0	0	0	4	0
7432-S	600	7	64 ± 9	2,738* ± 63	6.1 ± 0.1	0	0	0	0	0	1	7	0	0	1	6	0	0	1	0	0	7	0
Day 9 of recovery period																							
Control	-	2	86 ± 2	2,314 ± 20	7.3 ± 1.3	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2	0
7432-S	600	3	80 ± 7	2,389 ± 59	6.3 ± 0.2	0	0	0	0	0	1	3	0	0	1	2	0	0	1	0	0	3	0
Day 30 of recovery period																							
Control	-	2	102 ± 49	1,920 ± 600	6.1 ± 0.1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0
7432-S	600	3	84 ± 5	2,101 ± 108	6.1 ± 0.1	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	3	0	1	0	0	0	3	0

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

Table 13. Hepatic components in dogs

Male										
Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Liver weight (g)	Cholesterol (mg/g)	Phospholipid (mg/g)	Triglyceride (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	244.5 ^{a)} ±16.6	2.10 ±0.15	30.7 ±1.6	3.3 ±0.4	17.7 ±2.1	38.5 ±8.9	77.5 ±20.6	17.0 ±3.8
7432-S	150	4	230.4 ±14.7	2.19 ±0.07	29.7 ±1.9	3.6 ±1.6	17.9 ±0.7	38.3 ±1.4	71.5 ±1.0	16.1 ±0.5
7432-S	300	4	224.2 ±9.0	2.11 ±0.07	32.0 ±0.5	3.4 ±0.3	18.3 ±1.3	36.1 ±1.4	69.1 ±2.9	14.6 ±0.9
7432-S	600	4	242.0 ±12.9	2.22 ±0.09	31.9 ±1.6	4.2 ±0.3	17.8 ±2.2	37.4 ±4.1	74.2 ±10.0	15.9 ±2.2
Dogs killed at the end of recovery period										
Control	-	2	237.6 ±29.4	2.29 ±0.14	27.8 ±0.2	3.7 ±0.5	15.2 ±1.4	38.4 ±3.2	80.8 ±1.1	17.0 ±1.7
7432-S	600	3	221.9 ±12.2	2.17 ±0.04	28.9 ±1.3	2.8 ±0.4	18.0 ±1.9	42.3 ±6.7	90.3 ±13.4	18.7 ±2.9
Female										
Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Liver weight (g)	Cholesterol (mg/g)	Phospholipid (mg/g)	Triglyceride (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	208.0 ±6.5	2.24 ±0.08	32.8 ±1.8	2.9 ±0.2	21.2 ±0.5	45.6 ±4.4	94.2 ±9.6	19.4 ±2.2
7432-S	150	4	218.3 ±8.6	2.17 ±0.06	31.8 ±1.0	3.1 ±0.3	20.0 ±1.0	47.2 ±4.0	93.7 ±9.5	20.1 ±1.5
7432-S	300	4	209.3 ±7.1	2.18 ±0.05	32.8 ±1.6	3.4 ±0.5	19.1 ±2.1	46.1 ±4.4	99.7 ±10.0	20.5 ±2.5
7432-S	600	4	223.2 ±12.9	2.12 ±0.03	31.0 ±0.9	3.4 ±0.6	17.0* ±1.0	42.8 ±2.7	89.3 ±8.2	19.1 ±2.2
Dogs killed at the end of recovery period										
Control	-	2	226.9 ±11.5	1.99 ±0.08	28.0 ±0.1	4.4 ±0.5	17.3 ±1.1	46.1 ±1.2	99.4 ±2.6	17.7 ±2.4
7432-S	600	3	209.9 ±16.7	2.29 ±0.10	30.2 ±0.6	3.9 ±0.3	17.6 ±1.1	51.0 ±4.1	118.4 ±11.7	22.1 ±1.8

Note a) : Mean ± S.E.

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

Table 14. Plasma levels of 7432-S in dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Time after administration (hrs)		
			3	24	48
Day 0 of dosage period					
7432-S	150	4 ^{a)}	59.9 ± 16.4 ^{b)}	0.45 ± 0.13	—
	300	4	129.0 ± 11.9	0.41 ± 0.14	—
	600	4	113.8 ± 15.2	1.82 ± 0.45	—
Day 1 of dosage period					
7432-S	150	4	78.0 ± 8.2	0.36 ± 0.17	—
	300	4	118.5 ± 4.8	0.23 ± 0.03	—
	600	4	103.0 ± 17.3	3.28 ± 2.51	—
Day 95 of dosage period					
7432-S	150	4	68.0 ± 17.3	0.24 ± 0.05	—
	300	4	93.5 ± 13.7	0.55 ± 0.23	—
	600	10	136.6 ± 8.5	7.25 ± 4.18	—
Day 180 of dosage period					
7432-S	150	4	70.8 ± 16.7	1.05 ± 0.60	—
	300	4	111.8 ± 9.0	2.57 ± 1.62	—
	600	10 (6) ^{c)}	136.6 ± 10.0	1.57 ± 0.31	< 0.16

a) male + female

b) Mean ± S.E., $\mu\text{g/ml}$

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

3. 摂餌量

検体投与による摂餌量の低下は、どの投与群にも認められなかった (Table 3)。

4. 聴覚検査および眼検査

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。また、スリットランプおよび眼底カメラによる検査および組織検査において、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。

5. 心電図検査

検体投与による心電図波形への影響は認められなかった (Table 4)。

6. 血液学的検査および骨髄検査

全投与群において、生理的変動範囲を越える変化は認められなかった (Table 5～8)。

7. 血液生化学検査

全投与群において、生理的変動範囲を越える変化は認められなかった (Table 9, 10)。

8. 尿検査

対照群を含む全群で、尿蛋白陽性、潜血反応陽性および沈渣中への赤血球の出現が散見されたが、対照群と7432-S 投与群の間に明らかな差は認められなかった (Table 11, 12)。

9. 肝臓生化学検査

全投与群において、生理的変動範囲を越える変化は認められなかった (Table 13)。

10. 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。また、600 mg/kg/日投与群の最終投与後 48 時間目の血漿中濃度は、全例が検出限界以下であり、7432-S の蓄積傾向は認められなかった (Table 14)。

11. 器官重量

検体投与群の投与期間終了時雌例で、肝臓の相対重量が用量相関性をもって有意に増加した。これ以外に、検体投与に起因したと考えられる変化は認められなかった (Table 15, 16)。

12. 病理学的検査

Table 15. 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 dosage period																		
Control	-	3	10.1 ^a ±0.4	72.1 ±3.2	57.4 ±2.8	35.4 ±2.9	244.5 ±16.6	23.1 ±1.3	17.8 ±2.1	9.0 ±0.5	4.0 ±1.1	84.5 ±3.6	896 ±72	608 ±135	68 ±6	12.1 ±1.0	6.3 ±0.9	
7432-S	150	4	9.0 ±0.8	63.3 ±3.6	62.8 ±3.5	35.1 ±2.4	230.4 ±14.7	19.3 ±2.7	18.0 ±0.9	9.4 ±0.5	4.3 ±1.9	80.6 ±2.9	850 ±37	581 ±77	58 ±3	13.2 ±1.6	6.3 ±0.8	
7432-S	300	4	9.3 ±0.4	64.7 ±3.7	68.7 ±5.4	40.9 ±1.7	224.2 ±9.0	19.1 ±1.3	18.3 ±1.6	8.2 ±0.2	4.1 ±1.0	77.2 ±4.4	840 ±49	609 ±30	57 ±2	13.8 ±1.5	5.8 ±1.3	
7432-S	600	4	9.2 ±0.5	61.2 ^a ±1.1	61.1 ±3.2	39.0 ±2.1	242.0 ±12.9	20.3 ±0.8	17.3 ±0.7	7.9 ±0.3	2.9 ±0.5	81.4 ±5.1	925 ±35	776 ±77	63 ±2	13.0 ±1.2	5.9 ±0.9	
Relative organ weights (per kg body weight) of dogs killed at the end of dosage period																		
Control	-	3		7.2 ±0.6	6.7 ±0.5	3.5 ±0.3	24.2 ±0.9	2.3 ±0.2	1.8 ±0.2	0.89 ±0.02	0.39 ±0.09	8.4 ±0.4	89 ±8	60 ±12	6.8 ±0.6	1.20 ±0.10	0.62 ±0.07	
7432-S	150	4		7.1 ±0.4	7.0 ±0.3	4.0 ±0.5	25.8 ±0.7	2.1 ±0.2	2.0 ±0.1	1.06 ±0.11	0.44 ±0.16	9.1 ±0.5	96 ±8	64 ±3	6.5 ±0.3	1.45 ±0.10	0.70 ±0.08	
7432-S	300	4		7.0 ±0.2	7.2 ±0.6	4.5 ±0.3	24.3 ±0.7	2.1 ±0.1	2.0 ±0.1	0.89 ±0.05	0.44 ±0.10	8.4 ±0.7	91 ±3	66 ±4	6.2 ±0.4	1.48 ±0.12	0.64 ±0.15	
7432-S	600	4		6.7 ±0.3	6.7 ±0.4	4.3 ±0.1	26.5 ±0.8	2.2 ±0.2	1.9 ±0.1	0.87 ±0.06	0.33 ±0.07	9.0 ±0.7	102 ±6	85 ±7	6.9 ±0.3	1.42 ±0.12	0.65 ±0.11	
Absolute organ weights of dogs killed at the end of recovery period																		
Control	-	2	9.2 ±1.2	68.9 ±4.2	59.1 ±3.8	40.6 ±3.6	237.6 ±29.4	18.5 ±1.6	20.7 ±3.5	8.7 ±0.2	7.1 ±1.2	80.3 ±1.5	913 ±49	619 ±31	62 ±8	14.5 ±1.6	5.0 ±2.2	
7432-S	600	3	8.2 ±0.3	62.4 ±4.0	59.3 ±1.9	33.8 ±1.6	221.9 ±12.2	19.4 ±1.3	20.5 ±1.1	7.9 ±0.3	4.0 ±1.7	73.3 ±1.7	882 ±70	517 ^a ±9	58 ±2	12.6 ±1.3	6.2 ±0.7	
Relative organ weights (per kg body weight) of dogs killed at the end of recovery period																		
Control	-	2		7.0 ±0.4	6.5 ±0.4	4.6 ±1.0	26.0 ±0.1	2.0 ±0.1	2.3 ±0.1	0.97 ±0.14	0.78 ±0.04	8.9 ±0.9	102 ±18	68 ±5	6.7 ±0.0	1.39 ±0.08	0.58 ±0.31	
7432-S	600	3		6.8 ±0.4	6.4 ±0.2	3.7 ±0.0	24.2 ±2.3	2.1 ±0.1	2.2 ±0.2	0.85 ±0.01	0.42 ±0.17	8.0 ±0.4	96 ±7	56 ±1	6.3 ±0.4	1.35 ±0.09	0.67 ±0.06	

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

Table 16. Organ weights of female dogs

Compound	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs ^a	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	9.0 ^a ±0.2	63.8 ±3.3	60.5 ±3.5	34.2 ±2.0	208.0 ±6.5	20.4 ±1.5	16.5 ±1.1	7.5 ±0.2	5.6 ±2.4	72.6 ±1.6	952 ±105	601 ±46	65 ±3	762 ±108	6.2 ±1.8	
7432-S	150	4	8.7 ±0.3	60.3 ±1.4	55.3 ±2.1	30.9 ±1.9	218.3 ±8.6	19.8 ±0.5	18.3 ±1.3	8.1 ±0.6	4.4 ±1.7	70.9 ±0.6	1011 ±65	644 ±37	59 ±6	860 ±126	6.6 ±2.2	
7432-S	300	4	8.1 [*] ±0.2	56.6 ±1.5	52.7 ±1.7	30.9 ±1.0	209.3 ±7.1	19.7 ±2.6	17.7 ±1.0	7.7 ±0.3	2.7 ±0.5	70.9 ±1.7	969 ±56	958 ±253	60 ±4	905 ±144	10.5 ±3.3	
7432-S	600	4	8.3 ±0.3	55.0 ±2.9	57.8 ±3.8	32.0 ±1.4	223.2 ±12.9	19.0 ±0.7	18.2 ±1.8	7.8 ±0.6	2.8 ±0.4	73.1 ±4.7	923 ±62	556 ±38	61 ±6	1082 ±308	8.5 ±2.9	
Relative organ weights (per kg body weight) of dogs killed at the end of dosage period																		
Control	-	3		7.1 ±0.4	6.7 ±0.5	3.8 ±0.2	23.0 ±0.3	2.3 ±0.1	1.8 ±0.1	0.83 ±0.02	0.61 ±0.25	8.0 ±0.3	106 ±13	67 ±5	7.2 ±0.4	84 ±10	0.67 ±0.18	
7432-S	150	4		7.0 ±0.3	6.4 ±0.3	3.5 ±0.1	25.1 ^{**} ±0.3	2.3 ±0.1	2.1 ±0.1	0.93 ±0.06	0.50 ±0.17	8.2 ±0.3	117 ±8	74 ±5	6.8 ±0.8	99 ±13	0.76 ±0.25	
7432-S	300	4		7.0 ±0.3	6.5 ±0.3	3.8 ±0.2	25.7 ^{**} ±0.4	2.4 ±0.3	2.2 ±0.1	0.95 [*] ±0.03	0.34 ±0.06	8.7 ±0.3	119 ±8	116 ±28	7.4 ±0.6	112 ±20	1.32 ±0.42	
7432-S	600	4		6.7 ±0.3	7.0 ±0.4	3.9 ±0.1	27.0 [*] ±1.1	2.3 ±0.1	2.2 ±0.2	0.94 ±0.05	0.34 ±0.05	8.9 ±0.4	112 ±10	67 ±4	7.3 ±0.7	128 ±32	1.01 ±0.34	
Absolute organ weights of dogs killed at the end of recovery period																		
Control	-	2	8.9 ±0.3	58.8 ±6.9	56.3 ±1.0	30.5 ±0.1	226.9 ±11.5	21.0 ±1.0	17.7 ±0.9	7.6 ±0.5	5.8 ±1.2	71.5 ±1.6	1059 ±2	757 ±14	67 ±2	1173 ±37	12.1 ±4.3	
7432-S	600	3	7.9 ±0.2	60.2 ±4.5	61.1 ±4.0	33.3 ±2.0	209.9 ±16.7	20.7 ±2.3	20.2 ±1.0	7.6 ±0.4	3.3 ±1.2	75.2 ±7.1	913 ±67	549 ^{**} ±21	63 ±3	968 ±360	7.1 ±4.3	
Relative organ weights (per kg body weight) of dogs killed at the end of recovery period																		
Control	-	2		6.7 ±1.0	6.4 ±0.3	3.5 ±0.1	25.6 ±0.6	2.4 ±0.2	2.0 ±0.0	0.86 ±0.08	0.65 ±0.12	8.1 ±0.4	120 ±3	86 ±4	7.5 ±0.4	133 ±8	1.38 ±0.52	
7432-S	600	3		7.6 ±0.5	7.7 [*] ±0.3	4.2 ±0.2	26.4 ±1.3	2.6 ±0.2	2.5 [*] ±0.1	0.96 ±0.08	0.42 ±0.16	9.4 ±0.6	115 ±6	69 ±4	7.9 ±0.6	120 ±41	0.87 ±0.50	

Note : a) Mean ± S.E.

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

投与期間終了時の肉眼検査では、吻部の紅斑が、7432-S 各投与群でそれぞれ 8 例中 2 例に認められた。また、300 mg/kg 群の雌 4 例中 1 例に、右子宮角の軟腫瘍が認められた。回復試験期間終了時には、600 mg/kg 群の 6 例中 1 例に吻部の紅斑が認められた。これら以外に特異な変化は認められなかった。

光顕検査において、吻部の紅斑は、慢性湿疹像を示し、子宮の軟腫瘍は、乳頭状腺腫であった。また、600 mg/kg 群の 1 例の皮膚にリンパ腫が、他の 1 例の虹彩に黒色腫が認められた。これら以外には、電顕検査を含めて、特異な変化は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

7432-S 150, 300 および 600 mg/kg/日 を 6 ヶ月間経口投与した。7432-S の投与により、一部の例に流涎と吻部の紅斑が認められた。

流涎は、毎日の検体投与の前後に認められたが、紅斑は一度発現するとそのまま持続し、毎日の検体投与との関係は明らかではなかった。流涎は、イヌにおける経口セフェム系抗生剤の毒性試験では、cephalexin⁹⁾ と cefaclor¹⁰⁾ で報告されており、7432-S に特異的なものではない。また、イヌにおけるセフェム系抗生剤の毒性試験で発赤または紅斑が認められたという報告があるが¹⁰⁻¹²⁾、これらはすべて非経口投与による試験で、投与中～投与直後に一過性に発現したと報告されている。この発赤の原因として、高野は¹¹⁾、薬剤がイヌの皮膚 mast cell に作用してヒスタミンを放出させたため、イヌに特異的な変化であると推定している。しかし、本試験での紅斑は、持続的変化(回復試験期間中も持続)であること、明らかな用量関係が認められないこと、一部の例にしか認められないことなどから、高野の推定するヒスタミン放出と同一の機序によるものとは考えられず、7432-S 投与により菌交代現象が生じ、軽い皮膚炎を起こしたものと推定され、7432-S の直接作用によるものではないと判断された。

器官重量で、雌の肝臓相対重量に用量相関性のある増加が認められたが、増加程度は軽度であり、また、絶対重量には用量相関性がみられなかった。さらに、血漿および肝臓生化学検査、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、特に器官毒性を示すものではないと判断された。

病理検査で 3 種の腫瘍が 300 mg/kg 群の 1 例と 600 mg/kg 群の 2 例に認められ、7432-S のラット慢性毒性試験³⁾でも 7432-S 投与群の 1 例に腫瘍の発生が報告されている。本試験で認められた虹彩の黒色腫は、馴

化期間中から茶褐色膨隆として認められており、子宮の乳頭腫は時折経験する類のものであった。リンパ腫は多くの動物種で最もよくみられる腫瘍であり¹³⁾、7432-S 投与ラットに認められた乳腺癌も自然発生腫瘍として周知のものであった。従って、本試験で認められた腫瘍は、7432-S 投与によって惹起されたものではないと判断された。

以上のことから、今回のイヌ慢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、皮膚の紅斑のように 7432-S 投与との直接的な関係がないと考えられる変化を除外すると、600 mg/kg 群で流涎が生ずることから、本試験条件下での 7432-S の最大無影響量は 300 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 系経口抗生物質 7432-S (Ceftibuten) のラットにおける 1 カ月亜急性毒性試験。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 系経口抗生物質 7432-S のラットにおける 3 カ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 瞭, 花房友行, 渡辺 弘, 吉崎敏夫: Cephem 系経口抗生物質 7432-S (ceftibuten) のラットにおける 6 カ月慢性毒性試験。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 カ月亜急性毒性試験。Chemotherapy 37 (S-1): 833~857, 1989
- 5) 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: Cephem 系経口抗生物質 7432-S のイヌにおける 3 カ月間経口投与による亜急性毒性試験。Chemotherapy 37 (S-1): 883~918, 1989
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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 & Chemother.* 1968 : 489~496, 1969
- 9) 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
- 10) 林 裕造, 松浦 稔, 奈良 博, 今井 清, 針原明弘, 石川路夫, 吉田 正 : Sodium cephalothin の beagle 犬における急性および亜急性毒性試験。 *Jpn. J. Antibiotic.* 28 (2) : 205~230, 1975
- 11) 高野喜一 : Cefotiam (SCE-963) の亜急性および慢性毒性試験。 *Chemotherapy* 27 (S-3) : 163~171, 1979
- 12) 齊藤知一, 鈴木 弘, 吉田俊夫, 尾崎 浩, 三木寿雄, 塩原有一 : Cefpiramide (SM-1652) のビーグル犬における静脈内投与 6 週間毒性試験。 *基礎と臨床* 17 (1) : 7~31, 1983
- 13) JONES, T. C. & HUNT, R. D. : *Veterinary pathology*. 5th ed., p.1300. Lea & Febiger, 1983

CHRONIC TOXICITY STUDY OF 7432-S IN DOGS

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

Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.
3-1-1, Futabacho, Toyonaka, Osaka 561, Japan

A chronic toxicity study of 7432-S was conducted by oral administration to male and female beagle dogs once daily for six months consecutively at dose levels of 150, 300 and 600 mg/kg.

1. All dogs survived throughout the test period.
2. Salivation was observed in 4 of 14 dogs in the 600 mg/kg group.
3. 7432-S caused no marked changes in body weight, food consumption, auditory examination, ophthalmology, ECG, 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. The maximum no-effect dose of 7432-S was 300 mg/kg/day in this study.