新キノロン系抗菌剤Fleroxacinのイヌにおける経口投与による亜急性毒性試験

今井 繁・野本恭之・笠井正博・大竹正二
鳥屋部保・棚瀬裕文#・草嶋久生##
#杏林製薬株式会社 開発技術センター*
##杏林製薬株式会社 中央研究所

Fleroxacinの0（対照群），8，20及び50mg/kg/dayを5箇月齢のビーグル犬に13週間連続経口投与して亜急性毒性を検討し，次の結果を得た。

1） 50mg/kg群では，投与開始直後より，摂餌量減少，摂水状態不良，体重減少，嘔吐，流涎がみられた。その後，雄1例では間代性けいれん，体温下降，自発運動減少も加わり，衰弱著しく6週目に切迫屠殺したが，その他の動物では2～3週目以後回復ないし回復傾向を示した。

2） 50mg/kg群では，臨床検査及び臓器重量測定において脱水，栄養障害，体重減少に起因すると考えられる諸変化がみられたが，その程度はいずれも軽度で，摂餌量，摂水状態及び体重が回復するにつれて改善の方向に向かうものが多かった。8及び20mg/kg群では，摂餌量，摂水状態及び各種検査において20mg/kg群の一部に若干の変動がみられた以外には，ほとんど異常は認められなかった。

3） 関節障害として立位や歩行の忌避及び歩様の異常が20mg/kg以上の群で観察され，fleroxacin投与群のほぼ全例に，関節軟骨表面の水疱及びびらんが認められた。

4） 組織学的検査では切迫屠殺例において精細管，精巣上体管及び前立腺の腺上皮が未成熟段階の状態を呈し，また栄養障害によるとみられるリンパ節，胸腺，膵臓，筋での萎縮，胃，肝臓，腎臓での空胞変性及び骨髄での造血減少も認められた。

5） 以上のように，fleroxacin投与による主な毒性変化は摂餌量減少，摂水状態不良，体重減少及び関節軟骨の異常であった。Fleroxacinの類縁の多くの合成抗菌剤でみられている関節軟骨の異常以外はほとんどが摂餌量減少，摂水状態不良に起因する脱水，栄養障害による二次的なものであると考えられた。

Key words：Fleroxacin, 亜急性毒性試験, イヌ

6, 8-difluoro-1-(2-fluoroethyl)-1, 4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (fleroxacin)は杏林製薬株式会社で合成された新キノロン系抗菌剤である。今回，fleroxacinの安全性評価の一環として，イヌにおける経口投与による亜急性毒性試験を行ったので，結果を報告する。

I. 実験材料及び実験方法

1. 被験物質

Fleroxacinは，無臭，白色～微黄色の結晶性の粉末で，氷酢酸に溶けやすく，クロロホルムに溶けにくく，水又はエタノールに極めて溶けにくく，エーテルにはほとんど溶けない。本試験にはLot No. 0489710の原末を使用した。

2. 実験動物及び飼育条件

日本クレアより購入した4箇月齢の日本EDM産のビーグル犬雌雄各16頭を，39日間の予備飼育期間を設け検疫，馴化した後，試験に供した。投与開始時は5箇月齢で体重は雄8.0～9.7kg，雌5.8～8.6kgであった。

動物は個別にステンレスケージ(90W × 85D × 75H cm)に収容し，温度19～26℃，湿度40～80%，照明時間9～17時の飼育室内で，固型飼料(DS，オリエンタル酵母)を1日250～300g，水(水道水)は1日1リットルを与えて飼育した。

3. 投与量及び投与方法

本試験に先立って行った4週間経口投与による予備試験[1]において100mg/kg群の4例中3例が投与期間中に死亡した。生存した1例でも顕著な摂餌量と体重の減少及び嘔吐がみられ，50mg/kg群でも4例中1例に同様の症状がみられていた。この結果に加え，今回の試験が13週間連続投与であることから，50mg/kg/dayで明確な毒性変化が生ずるであろうと考え，この用量を最高用量とした。以下20及び8mg/kg/dayの3用量を設定した。

* 〒115 東京都北区浮間1-3-32

Fleroxacinは原末を硬ゼラチンカプセル(日本エランコ)に充塡して1日1回，週7日，13週間連続して強制経口投与した。

4. 実験群の構成

前記各用量群に，カプセルのみを投与する対照群を加え，4群を設定した。各群には同腹仔が集中しないように，また体重が偏らないように層別化した後，無作為に雌雄各4頭のイヌを割り付けた。

5. 検査項目及び検査方法

(1) 一般状態の観察，摂餌量及び体重の測定

投与期間中は毎日，通常午前と午後の2回，一般状態を観察し，生死の確認を行った。また投与2週前，投与開始後4，8及び11週目に，呼吸数並びにサーミスター温度計(MGA Ⅲ-219，芝浦電子製作所)を用いて体温(直腸温)を測定した。摂餌，摂水状態は毎日残量を観察し，摂餌量については投与期間中週2回，1日あたりの摂餌量の測定も行った。体重は投与期間中週2回測定した。

(2) 血液学的検査

投与2週前，投与開始後6及び12週目に橈側皮静脈より採血し，白血球数，赤血球数，ヘモグロビン量(自動血球計算器ACM-503，エルマ光学)，血小板数(自動血小板計数器ACM-403，エルマ光学)，ヘマトクリット値(Wintrobe法)，赤血球沈降速度(ESR，Wintrobe法)及び血漿カルシウム再加時間(PRT)を測定した。また同時に耳介静脈より採血し，血液塗抹標本(May-Giemsa染色)を作製，白血球種別分類を行った。

(3) 血液生化学的検査

投与2週前，投与開始後6及び12週目に橈側皮静脈より採血し，得られた血清について，総蛋白(ビウレット法)，アルブミン(BCG法)，アルブミン/グロブリン比(A/G比，演算法)，尿素窒素(BUN，ウレアーゼ・インドフェノール法)，クレアチニン(Jaffé法)，尿酸(UA，酵素法)，グルコース(グルコースオキシダーゼ法)，総コレステロール(酵素法)，遊離コレステロール(酵素法)，トリグリセライド(TG，酵素法)，リン脂質(酵素法)，遊離脂肪酸(FFA，酵素法)，カルシウム(Ca，OCPC法)，無機リン(Pi，Fiske-SubbaRow法)，総ビリルビン(Michaëlsson法)，直接ビリルビン(Michaëlsson法)，間接ビリルビン(演算法)，トランスアミナーゼ(GOT及びGPT，Karmen法)，アルカリホスファターゼ(ALP，Bessey-Lowry法)，コリンエステラーゼ(ChE，柴田ー高橋法)，乳酸脱水素酵素(LDH，Wroblewski-LaDue法)，クレアチンホスホキナーゼ(CPK，Oliver法)を日立705形自動分析装置を用い，ナトリウム(Na^+)，カリウム(K^+)を日立775形炎光光度計を用いて測定した。またチモール混濁試験(TTT)を肝機能研究班標準操作法にて行った。

(4) 眼房水の生化学的検査

剖検時に両側の眼球から採取した眼房水について，総蛋白をLowry法で，Na^+及びK^+を日立775形炎光光度計を用いて測定した。

(5) 器官組織の酵素活性測定

投与期間終了の剖検時に速やかに採取した器官の一部を用いて，骨髄ALP(Kind-King法の変法)，肝グルコース-6-ホスファターゼ(G-6-Pase，Swanson法)，肝β-グルクロニダーゼ(GRD，p-ニトロフェニルグルクロニド法)，腎アデノシントリホスファターゼ(ATPase，Kielleyらの方法)，心及び骨格筋CPK(Nuttall & Wedin法)の活性を測定した。

(6) 尿検査

投与4，5週前，投与開始後4及び11週目に，18時間蓄尿を用いて，尿量並びに試験紙(マルティスティックスⅢ，マイルス・三共)にてpH，蛋白，グルコース，ケトン体，潜血，ビリルビン及びウロビリノーゲンを測定した。また尿比重を尿比重屈折計(ユリコン-S，アタゴ)を用いて，Na^+，K^+を日立775形炎光光度計を用いて測定するとともに，尿沈渣の鏡検を行った。

(7) PSP試験

投与1週前及び投与開始後11週目にフェノールスルホンフタレイン(PSP，第一製薬)を，体重1kgにつき3mgの割合で橈側皮静脈に注入し，30分後反対側の橈側皮静脈より採血し，得られた血清中のPSPを比色定量した。

(8) 心電図

投与3週前，投与開始後6及び10週目に心電計(FD-23，フクダ電子)を用いてA-B誘導(Ⅰ，Ⅱ)，A-B増高単極誘導(aV_R，aV_L)，標準肢誘導(Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ)及び標準肢増高単極誘導(aV_R，aV_L，aV_F)による心電図を記録した。また標準肢第Ⅱ誘導のR-R間隔から心拍数を算出した。

(9) 眼科的検査

投与3週前，投与開始後6及び10週目に外眼部を視診し，瞳孔反射を検査した後，ミドリンP(参天製薬)で散瞳させ，細隙灯顕微鏡(SL-2，興和)を用いて前眼部と中間透光体を，また眼底カメラ(RC-2，興和)を用いて眼底を検査した。

(10) 病理学的検査

生存例は投与期間終了後，切迫屠殺例はその都度，ペントバルビタール麻酔下にて頸動脈より放血屠殺し，剖検するとともに，脳，下垂体，顎下腺，甲状腺(上皮小体を含む)，胸腺，心臓，肺，脾臓，肝臓，盲腸，腎臓，副腎，精巣，精巣上体，前立腺，卵巣，子宮の重量を測定し，体重比を算出した。また環椎後頭関節，環軸関節

及び四肢の可動関節の軟骨表面については，肉眼及び実体顕微鏡により精査した。

重量測定を行った諸器官及び右大腿骨遠位端と右上腕骨近位端に加えて，皮膚，皮下組織(乳腺を含む)，骨(胸骨，肋骨，骨髄を含む)，大腿直筋，下顎リンパ節，腸間膜リンパ節，眼球，視神経，涙腺，蝸牛，脊髄，坐骨神経，気管，胸部大動脈，舌，食道，膵臓，胃，十二指腸，空腸，回腸，結腸，直腸，膀胱，膣及び剖検時肉眼的に異常のみられた部位は10％緩衝ホルマリン溶液で固定し，骨，蝸牛及び関節部は，更に脱灰後，パラフィン包埋した。これらは薄切片を作製してヘマトキシリン・エオシン染色を施し，更に関節についてはトルイジンブルー染色を併用し，鏡検を行った。

なお，精巣，精巣上体については，それぞれ頭部，中間部(体部)，尾部の3切片の組織標本(ヘマトキシリン・エオシン染色)を作製し，通常の鏡検の他に，精巣及び精巣上体の多核巨細胞，剝離精細胞及び壊死精細胞の出現数，更に精巣上体については精子が存在した管腔の割合，剝離した精巣上体上皮のみられる管腔数を計数した。

(11)　骨髄像検査

剖検時，大腿骨より骨髄を採取して塗抹標本を作製し，May-Giemsa染色を施して約300個の有核細胞を鏡検した。

(12)　血清及び尿中fleroxacin及びその代謝物濃度測定

投与開始後1，4及び8週目の投与後4及び24時間，並びに12週目の投与後1，4及び24時間に橈側皮静脈より採血し，血清を得た。また投与開始後11週目の投与後24時間までの蓄尿を採取した。これら血清及び尿中のfleroxacin，その代謝物であるデメチル体及びN-オキシド体濃度をKusajimaら[2]による高速液体クロマトグラフ法に準じて測定した。

5.　統計学的方法

計量値については平均値と標準偏差を算出し，対照群との間にStudentのt-検定を，計数値については対照群との間にχ^2-検定を行い，いずれの検定も危険率5％以下をもって有意と判定した。

Ⅱ. 実　験　成　績

1.　一般状態

50mg/kg群の雄1例では，投与開始後約2週間にわたり嘔吐がほぼ連日みられ，2～3日目以降食思不振，摂水状態不良が持続的に認められた。また投与開始直後より極度の摂餌量及び体重の減少が始まり，2週目の半ばからは削痩状態となり，7，18及び30日目には間代性けいれんがみられ，6週目には体温下降や自発運動減少もみられるなど衰弱著しく，もはや回復不可能と判断し，44日目に切迫屠殺した。

Fleroxacin投与群に嘔吐がみられ，その頻度はほぼ用量依存的であったが，8及び20mg/kg群では多くても週2回程度であり，雌雄とも対照群と差はみられなかった。50mg/kg群の雄3例と雌1例では投与開始後約2週間は比較的多く，週に3～6回の嘔吐がみられたが，その後は対照群とほとんど差は認められなかった。食思不振，摂水状態不良が50mg/kg群の雄3例で投与開始直後より連日みられたが，切迫屠殺例を除き3週目の半ばに急激に回復した。20mg/kg群の雌1例と50mg/kg群の雌2例も1週目頃から，ほぼ連日同様な症状がみられたが，雄のような急激な回復は起こらず徐々に軽減し，6週目以降にはほとんど認められなくなった。50mg/kg群の他の雌2例では1週目頃からほぼ連日同様な症状がみられ，以後若干の軽減はあったものの投与期間を通して回復は遅れていた。投与開始後1週目から50mg/kg群の雄3例と雌1例で流涎が連日みられたが，切迫屠殺例を除いて食思不振，摂水状態不良の回復とほぼ同時期に回復した。

立位や歩行を嫌う行動と後肢を引きずるような歩行が投与開始後早期にみられ始め，雌では6日目に20及び50mg/kg群の全例で，雄でも9日目には20mg/kg群の3例と50mg/kg群の全例で出現した。その後雌雄とも2～3週目に症状は最も激しくなったが，以後徐々に軽減し10週目の初めには全例でみられなくなった。症状の程度は用量依存的で雌雄とも8mg/kg群では出現せず，また比較的雄より雌の方が激しく継続期間も長かった。これらを一般状態からみた関節障害として関節部の剖検所見とともにまとめた(Table 15，16)。

その他には呼吸数や体温を含め被験物質の投与によるとみられる異常は認められなかった。

2.　摂餌量

50mg/kg群の雄3例では投与開始直後から持続的で顕著な摂餌量減少がみられ，切迫屠殺例ではほぼ全量を残す状態が続いたが，他の2例では3週目の半ば以降急激に回復し，その後良好となった。50mg/kg群の残りの1例を含め，その他の雄は全例投与期間を通し摂餌状態は良好であった(Fig. 1)。

50mg/kg群の雌4例と20mg/kg群の雌1例では1週目頃から，良好な摂餌状態と変動の大きい減少を不規則に繰り返した。この内比較的早く食思不振の回復を示した50mg/kg群の雌2例では7週目以降摂餌状態は良好となったが，他の3例及び同様の食思不振がみられた対照群の雌2例では，ほぼ投与期間を通して不規則な変動を示す摂餌状態が続いた(Fig. 2)。

3.　体重

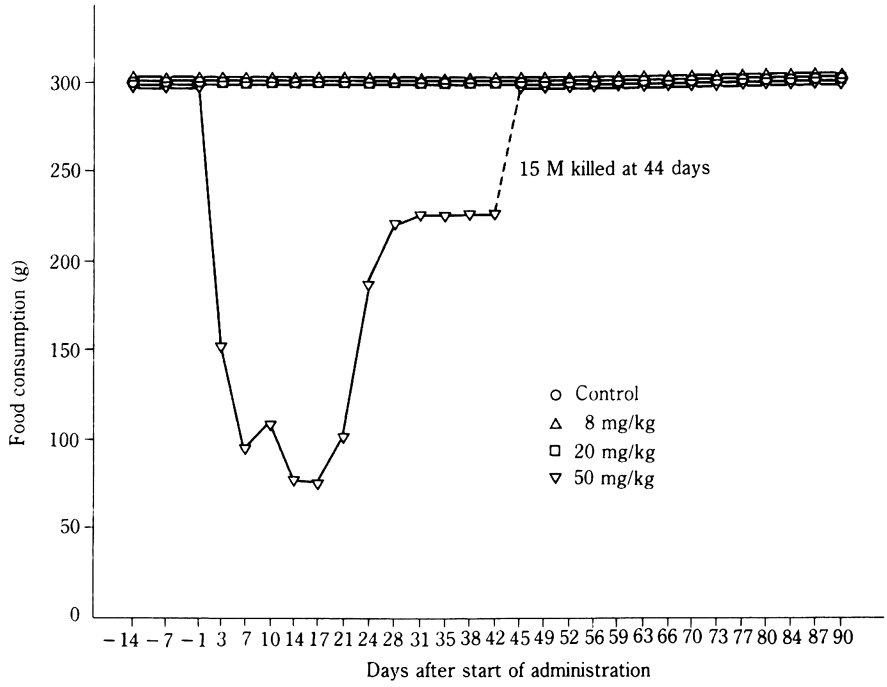

Fig. 1. Food consumption in male dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks.

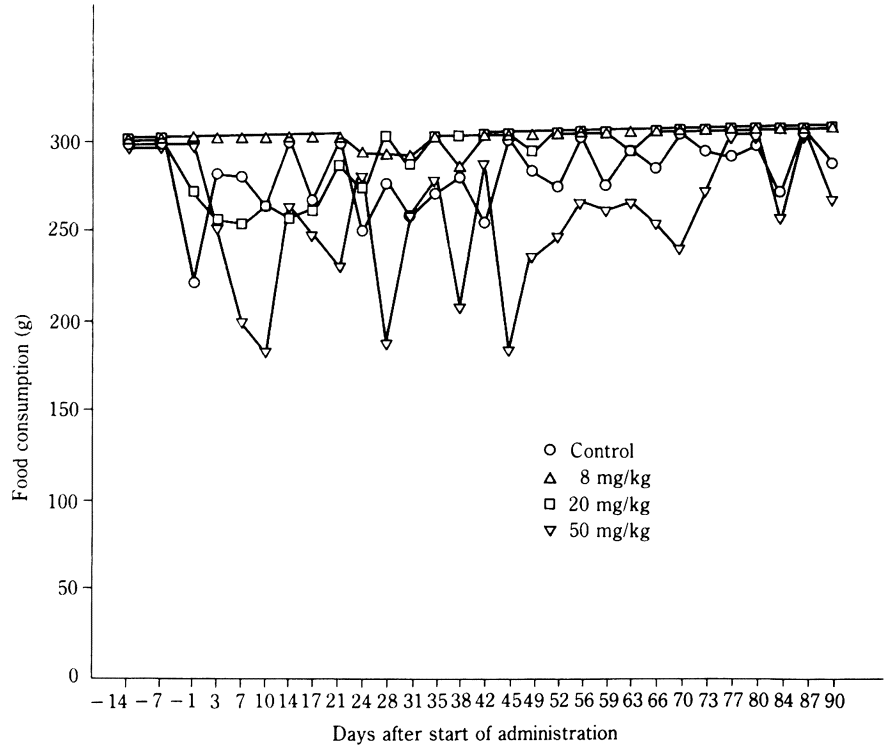

Fig. 2. Food consumption in female dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks.

50mg/kg群の雄3例では投与開始後急激に体重が減少し始めたが，切迫屠殺例以外の2例では3週目の半ばから増加に転じた。その後対照群に比べ増加率では上回る回復を続けたものの，投与期間終了まで対照群の体重に達するまでにはいたらなかった。切迫屠殺例は3週目以降も体重減少を続け，屠殺時には投与開始時に比べ半減していた。50mg/kg群の残りの1例を含め，他の雄投与群では対照群に比べ，若干増加率は低かったが，投与期間を通し体重減少はみられなかった(Fig. 3)。

50mg/kg群の雌全例では投与開始後1週目頃よりかなりの体重減少がみられたが，この内2例は2週目の半ばから増加に転じ，以後対照群と比べ増加率では上回る回復を続け，6週目以降は対照群と差は認められなくなった。他の2例では2週目以後若干の増減を繰り返しながらも徐々に増加を続けたが，投与期間を通して回復は遅かった。その他の雌投与群では若干増加率の低い例も散見されたが，群としては対照群より良好な体重増加を示した(Fig. 4)。

4. 血液学的検査

軽度ではあるが用量依存的な白血球数減少が雌投与群で6週目にみられたが，12週目にはほぼ回復していた。この他にも雌投与群のPRTなどに有意差が認められたが，いずれも対照群あるいは投与前値と比べ，変動は軽度で用量に相関したものではなかった(Table 1, 2)。切迫屠殺例では屠殺直前の検査で白血球数の軽度減少並びに赤血球数，ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の若干増加がみられた。

5. 血液生化学的検査

Fleroxacin投与群では12週目にA/G比の軽度上昇が雌雄ともにみられた。体重著減後回復した50mg/kg群の雄2例では6週目に，LDH，総及び直接ビリルビンの軽度増加がみられたが，12週目には回復していた。また摂餌量減少のみられた対照群の雌1例でも6週目にUA，LDH，総，直接及び間接ビリルビンの軽度増加が認められた。この他に雌雄の投与群のいずれかに6週目のA/G比，FFA，Pi，GPT及びクレアチニン並びに12週目の総蛋白，GOT，GPT，ALP，クレアチニン，Pi，Ca，K^+，FFA，TG，総及び遊離コレステロールに有意差が認められたが，いずれも対照群あるいは投与前値と比べ，変動は軽度で用量に相関したものではなかった(Table 3, 4)。切迫屠殺例では屠殺直前の検査で総蛋白の軽度減少とA/G比の大幅上昇，FFA, BUNの増加及びグルコース，ALP, K^+の著減並びに総コレステロールの若干増加とChEの若干減少がみられた。

6. 眼房水の生化学的検査

対照群と比べ投与群には有意差のみられた項目はなかった(Table 5)。切迫屠殺例ではK^+濃度が4.21meq/lと軽度減少していた。

7. 器官組織酵素活性

雄投与群では対照群に比べ，肝G-6-Pase活性の軽度増加と骨格筋CPK活性の軽度減少がみられ，50mg/kg群ではともに有意であった。切迫屠殺例では肝G-6-Pase活性が0.75U/mg proteinとかなり高く，骨格筋CPK活性が8.3U/mg proteinと幾分低かった。この他に骨髄ALP，肝GRD，腎ATPase及び心CPKに著変は認められなかった(Table 6, 7)。

8. 尿検査

尿量，pH，Na^+濃度，K^+濃度及びNa^+/K^+比に有意差が散見されたが，いずれも対照群あるいは投与前値と比べ変動は軽度で用量に相関したものではなかった。尿沈渣中には無色の方形板状結晶が50mg/kg群の雌2例で4週目に，雄1例と雌2例で11週目にみられた。また50mg/kg群の雌1例で4週目に，8mg/kg群の雌雄各1例で11週目に通常尿中にみられる結晶が認められなかった(Table 8, 9)。切迫屠殺例では尿量の著減とケトン体陽性(卌：大量)が4週目及び屠殺直前に，またビリルビン陽性(＋：少量)が4週目に，蛋白陽性(卄：中等度)が屠殺直前にみられた。

9. PSP試験

対照群及び投与前値と比べ，血清中のPSP濃度に異常はなかった(Table 10)。

10. 心電図

8mg/kg群の雄1例でP波の逆転が10週目に，20mg/kg群の雄1例では心室性期外収縮が投与前，6及び10週目を通して認められた。心拍数には著変は認められなかった。切迫屠殺例ではT波の逆転及びQT間隔の軽度延長が6週目にみられた。

11. 眼科的検査

Fleroxacin投与群には，投与前よりみられていた所見を除き，異常はみられなかった。

12. 器官重量

腎の相対重量は雌雄のfleroxacin投与群で用量に相関して軽度増加し，雌では脾でも同様の変動が認められたが，ともに絶対重量では増加傾向がみられただけで，必ずしも用量依存的ではなかった。また50mg/kg群の雌1例では内容物を含む盲腸の絶対及び相対重量がともに軽度増加していたが，内容物を含まない盲腸重量には変動はみられなかった。20mg/kg群の雌1例で子宮の絶対及び相対重量の著しい増加が認められた。この他に雌雄の投与群のいずれかに心，肺，卵巣及び甲状腺の絶対重量並びに肝，肝/脳比，盲腸，卵巣，下垂体及び甲状腺の相対重量に有意差が認められたが，雌20mg/kg群の左卵

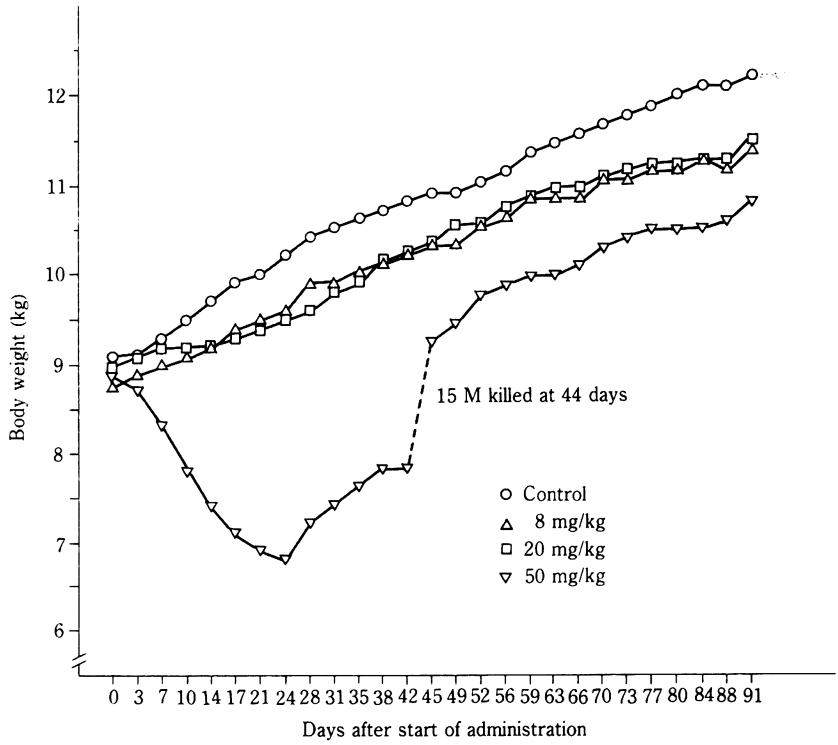

Fig. 3. Body weight changes in male dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks.

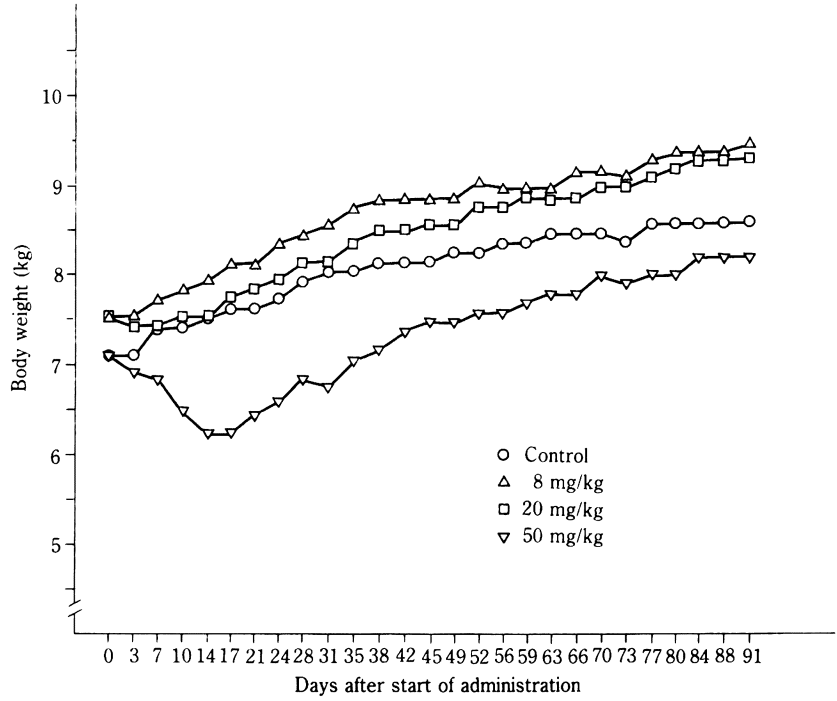

Fig. 4. Body weight changes in female dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks.

Table 1-1. Hematological findings in male dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Week	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	PRT (second)	Differential counts of leucocytes (%)				
				lymphocytes	neutrophils	eosinophils	monocytes	basophils
Before administration	control	4	61.6± 4.8	41.4± 7.2	52.5± 7.0	4.1±3.4	2.0±1.2	0.0±0.0
	8	4	60.4±30.8	35.4± 7.7	62.1± 9.2	2.1±1.7	0.4±0.5*	0.0±0.0
	20	4	62.6± 9.0	37.4± 7.4	60.3± 6.8	1.8±1.0	0.6±0.8	0.0±0.0
	50	4	53.8±14.6	40.0± 8.0	57.3± 6.8	1.1±1.3	1.6±1.1	0.0±0.0
6	control	4	45.8± 8.3	32.0± 5.5	64.9± 5.7	2.5±2.1	0.6±0.6	0.0±0.0
	8	4	43.4± 6.3	36.8± 6.1	59.3± 6.7	3.1±0.9	0.9±0.3	0.0±0.0
	20	4	58.9±14.3	35.9±12.4	60.3±11.1	3.0±1.8	0.9±0.6	0.0±0.0
	50	4	50.1±10.3	28.0± 8.2	68.5± 9.9	3.1±3.3	0.4±0.5	0.0±0.0
12	control	4	73.6±12.1	33.0± 9.0	63.1± 9.0	3.1±2.2	0.8±0.6	0.0±0.0
	8	4	68.0±20.0	36.8± 9.6	61.3± 9.1	1.9±0.5	0.1±0.3	0.0±0.0
	20	4	61.4±12.4	37.6± 7.9	60.3± 8.2	1.5±0.7	0.6±0.3	0.0±0.0
	50	3	74.7±12.2	36.5± 2.8	60.5± 3.3	2.0±1.3	1.0±0.5	0.0±0.0

* Significant difference from the control, $p<0.05$

Table 1-2. Hematological findings in male dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Week	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	PRT (second)	Differential counts of leucocytes (%)				
				lymphocytes	neutrophils	eosinophils	monocytes	basophils
Before administration	control	4	61.6± 4.8	41.4± 7.2	52.5± 7.0	4.1±3.4	2.0±1.2	0.0±0.0
	8	4	60.4±30.8	35.4± 7.7	62.1± 9.2	2.1±1.7	0.4±0.5*	0.0±0.0
	20	4	62.6± 9.0	37.4± 7.4	60.3± 6.8	1.8±1.0	0.6±0.8	0.0±0.0
	50	4	53.8±14.6	40.0± 8.0	57.3± 6.8	1.1±1.3	1.6±1.1	0.0±0.0
6	control	4	45.8± 8.3	32.0± 5.5	64.9± 5.7	2.5±2.1	0.6±0.6	0.0±0.0
	8	4	43.4± 6.3	36.8± 6.1	59.3± 6.7	3.1±0.9	0.9±0.3	0.0±0.0
	20	4	58.9±14.3	35.9±12.4	60.3±11.1	3.0±1.8	0.9±0.6	0.0±0.0
	50	4	50.1±10.3	28.0± 8.2	68.5± 9.9	3.1±3.3	0.4±0.5	0.0±0.0
12	control	4	73.6±12.1	33.0± 9.0	63.1± 9.0	3.1±2.2	0.8±0.6	0.0±0.0
	8	4	68.0±20.0	36.8± 9.6	61.3± 9.1	1.9±0.5	0.1±0.3	0.0±0.0
	20	4	61.4±12.4	37.6± 7.9	60.3± 8.2	1.5±0.7	0.6±0.3	0.0±0.0
	50	3	74.7±12.2	36.5± 2.8	60.5± 3.3	2.0±1.3	1.0±0.5	0.0±0.0

* Significant difference from the control, $p<0.05$

Table 2-1. Hematological findings in female dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Week	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Leucocytes ($\times 10^2/mm^3$)	Erythrocytes ($\times 10^4/mm^3$)	Platelets ($\times 10^4/mm^3$)	Hemoglobin (g/dl)	Hematocrit (%)	ESR (mm/h)
Before administration	control	4	95±10	618±67	22.8±4.9	14.0±1.4	43.5±4.9	1.6±1.4
	8	4	104±15	614±67	25.5±5.1	13.6±1.5	41.9±3.3	1.0±1.1
	20	4	100±22	653±42	27.5±0.8	14.7±1.0	45.5±2.3	0.8±0.2
	50	4	89±20	606±45	28.1±6.0	14.0±1.0	44.7±3.8	1.1±0.8
6	control	4	110±16	649±70	33.2±3.9	15.6±1.9	45.1±5.7	1.0±0.9
	8	4	90± 8	654±22	29.1±2.5	15.2±0.8	45.5±1.2	0.2±0.1
	20	4	86± 9*	630±25	27.9±5.4	15.0±0.7	45.9±2.5	0.2±0.1
	50	4	76±13*	625±87	27.5±8.6	14.6±2.1	43.6±6.1	0.3±0.1
12	control	4	97±15	681±39	22.0±3.2	16.2±0.9	47.3±2.4	0.4±0.4
	8	4	101± 8	684±30	17.1±3.6	16.4±0.5	48.2±1.4	0.1±0.1
	20	4	82± 7	664±28	19.3±5.0	16.3±0.8	48.9±3.0	0.2±0.1
	50	4	98±23	689±63	22.0±7.8	16.2±1.0	49.2±2.3	0.1±0.1

* Significant difference from the control, $p<0.05$

Table 2-2. Hematological findings in female dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Week	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	PRT (second)	Differential counts of leucocytes (%)				
				lymphocytes	neutrophils	eosinophils	monocytes	basophils
Before administration	control	4	53.9±16.3	42.3±4.4	55.4±5.5	0.9±1.1	1.5±0.4	0.0±0.0
	8	4	60.3±22.8	42.0±6.8	54.0±8.1	2.8±3.1	1.3±1.3	0.0±0.0
	20	4	85.4±11.8*	40.4±5.4	57.0±4.8	1.4±1.5	1.3±0.6	0.0±0.0
	50	4	84.9±21.4	43.6±1.2	51.6±3.9	3.5±2.8	1.3±1.3	0.0±0.0
6	control	4	49.3± 8.0	35.4±6.1	62.0±6.2	2.3±0.6	0.4±0.5	0.0±0.0
	8	4	78.7±10.5*	38.8±4.7	57.9±3.9	3.0±1.6	0.4±0.8	0.0±0.0
	20	4	66.5±16.7	32.4±7.7	64.6±7.4	2.1±1.0	0.9±0.8	0.0±0.0
	50	4	86.5±20.6*	39.6±4.0	56.9±2.5	2.6±1.8	0.9±1.1	0.0±0.0
12	control	4	57.3± 7.7	33.4±4.0	63.8±4.3	1.8±1.0	1.1±0.9	0.0±0.0
	8	4	76.0±23.9	33.9±5.1	63.0±4.7	2.6±2.0	0.5±0.4	0.0±0.0
	20	4	68.4±12.3	33.9±4.2	63.9±4.3	1.0±0.9	1.3±0.9	0.0±0.0
	50	4	76.1±10.7*	32.4±5.7	65.0±5.8	1.9±0.5	0.8±0.9	0.0±0.0

* Significant difference from the control, $p<0.05$

Table 3-1. Biochemical findings of serum in male dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Week	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G ratio	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
Before administration	control	4	5.5±0.1	3.2±0.1	1.43±0.15	15.6±3.1	0.8±0.1
	8	4	5.2±0.2	3.0±0.2	1.39±0.12	17.7±1.2	0.7±0.1
	20	4	5.3±0.1	3.1±0.1*	1.34±0.05	16.2±3.5	0.7±0.1*
	50	4	5.2±0.3	3.2±0.2	1.55±0.08	17.5±0.6	0.7±0.1*
6	control	4	5.6±0.3	3.3±0.2	1.40±0.16	16.2±4.6	0.8±0.1
	8	4	5.5±0.1	3.3±0.1	1.48±0.08	18.1±1.9	0.8±0.1
	20	4	5.5±0.2	3.3±0.1	1.46±0.14	16.4±1.6	0.7±0.1
	50	4	5.3±0.4	3.3±0.2	1.72±0.65	19.8±9.2	0.6±0.1*
12	control	4	5.9±0.2	3.4±0.1	1.32±0,08	16.5±2.6	0.8±0.1
	8	4	5.6±0.3	3.4±0.2	1.55±0.08*	18.7±2.0	0.8±0.1
	20	4	5.6±0.2*	3.4±0.1	1.57±0.20	19.1±1.6	0.8±0.1
	50	3	5.3±0.2*	3.4±0.2	1.77±0.11*	15.6±2.0	0.8±0.1

* Significant difference from the control, $p<0.05$

Table 3-2. Biochemical findings of serum in male dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Week	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	UA (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Total cholesterol (mg/dl)	Free cholesterol (mg/dl)	TG (mg/dl)
Before administration	control	4	0.3±0.1	108± 8	172±18	47± 6	48±14
	8	4	0.3±0.1	101± 9	145±30	39± 8	38± 2
	20	4	0.3±0.1	104± 3	171±42	46±12	40± 6
	50	4	0.3±0.1	103± 8	145±12*	40± 3	47±12
6	control	4	0.3±0.1	107± 3	163±16	43± 5	34± 9
	8	4	0.3±0.1	101± 6	147±27	37± 7	34± 2
	20	4	0.3±0.1	103± 8	161±20	41± 5	38±11
	50	4	0.4±0.1	78±37	141±29	39±12	40±18
12	control	4	0.3±0.0	104± 9	157±12	40± 3	33± 8
	8	4	0.3±0.1	101± 3	155±38	38± 8	30± 1
	20	4	0.3±0.1	103± 9	156±17	38± 5	34±14
	50	3	0.3±0.1	105± 5	134± 8*	32± 3*	25± 6

* Significant difference from the control, $p<0.05$

Table 3-3. Biochemical findings of serum in male dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Week	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Phospholipid (mg/dl)	FFA (mg/dl)	Ca (mg/dl)	Na^+ (meq/l)	K^+ (meq/l)
Before administration	control	4	342±25	460±251	10.8±0.3	156.1±1.3	5.62±0.24
	8	4	301±48	508±206	10.7±0.2	156.2±1.1	5.31±0.11
	20	4	332±48	275±112	10.7±0.3	157.2±1.6	5.47±0.12
	50	4	311±27	375±303	10.9±0.2	156.7±1.2	5.40±0.26
6	control	4	318±27	549±107	10.4±0.3	157.1±3.5	5.47±0.20
	8	4	294±32	995±218*	10.2±0.1	158.3±3.6	5.28±0.13
	20	4	327±38	835±253	10.4±0.3	159.2±1.9	5.52±0.39
	50	4	285±29	1639±955	10.2±0.5	159.3±1.3	4.62±0.93
12	control	4	328±24	669±283	9.6±0.4	157.8±2.4	5.35±0.25
	8	4	319±48	1111±145*	9.4±0.2	159.6±1.3	5.36±0.18
	20	4	323±36	633±155	9.5±0.1	159.7±0.7	5.46±0.20
	50	3	291±21	839±402	9.6±0.1	160.1±0.8	5.19±0.19

* Significant difference from the control, $p<0.05$

Table 3-4. Biochemical findings of serum in male dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Week	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Pi (mg/dl)	T-Bilirubin (mg/dl)	D-Bilirubin (mg/dl)	I-Bilirubin (mg/dl)	TTT (Maclagan unit)
Before administration	control	4	7.3±0.6	0.2±0.1	0.1±0.0	0.0±0.0	0.2±0.1
	8	4	7.4±0.2	0.1±0.0	0.1±0.0	0.0±0.0	0.1±0.1
	20	4	7.7±0.7	0.1±0.0	0.1±0.0	0.0±0.0	0.2±0.0
	50	4	7.6±0.7	0.1±0.1	0.1±0.1	0.0±0.0	0.2±0.1
6	control	4	6.7±0.2	0.2±0.0	0.1±0.0	0.0±0.0	0.1±0.1
	8	4	6.3±0.2*	0.3±0.1	0.1±0.1	0.1±0.1	0.1±0.1
	20	4	6.6±0.7	0.2±0.1	0.1±0.0	0.0±0.1	0.1±0.0
	50	4	6.6±0.7	0.5±0.2	0.3±0.2	0.1±0.1	0.2±0.1
12	control	4	6.0±0.3	0.2±0.1	0.1±0.1	0.0±0.1	0.1±0.0
	8	4	5.5±0.2*	0.3±0.1	0.1±0.1	0.0±0.1	0.1±0.1
	20	4	5.8±0.5	0.2±0.0	0.1±0.0	0.0±0.0	0.1±0.1
	50	3	6.0±0.4	0.2±0.0	0.1±0.0	0.0±0.0	0.1±0.1

* Significant difference from the control, $p<0.05$

Table 3-5. Biochemical findings of serum in male dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Week	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	ChE (△pH)	LDH (IU/l)	CPK (IU/l)
Before administration	control	4	26±8	19± 4	399± 72	0.50±0.06	133± 41	195±51
	8	4	25±4	18± 2	439± 65	0.52±0.07	104± 15	171±18
	20	4	22±4	21± 3	399± 82	0.53±0.05	141± 60	197±49
	50	4	23±3	21± 2	360±122	0.53±0.06	114± 69	177±47
6	control	4	23±5	24± 7	277± 46	0.53±0.07	126± 25	143±27
	8	4	26±2	29± 3	337± 46	0.60±0.10	139± 34	149±13
	20	4	27±7	36± 5*	296± 85	0.58±0.07	177±132	182±58
	50	4	29±5	27± 5	187±113	0.49±0.10	364±303	206±108
12	control	4	26±4	22± 6	238± 30	0.53±0.08	140± 52	101±11
	8	4	26±3	29± 4	292± 28*	0.58±0.09	104± 38	93± 9
	20	4	25±4	33± 3*	236± 53	0.55±0.07	158± 95	132±31
	50	3	25±8	47±24	195± 60	0.53±0.07	113± 25	108±29

* Significant difference from the control, $p<0.05$

Table 4-1. Biochemical findings of serum in female dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Week	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G ratio	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
Before administration	control	4	5.2±0.2	3.2±0.2	1.57±0.10	15.6±3.0	0.6±0.1
	8	4	5.4±0.1	3.4±0.1	1.67±0.12	14.3±1.6	0.6±0.1
	20	4	5.2±0.1	3.2±0.1	1.64±0.20	17.8±3.3	0.7±0.1
	50	4	5.3±0.1	3.3±0.1	1.65±0.07	17.3±2.5	0.6±0.1
6	control	4	5.7±0.3	3.3±0.2	1.40±0.11	20.3±6.8	0.8±0.1
	8	4	5.6±0.1	3.5±0.1	1.66±0.13*	17.0±2.1	0.7±0.1
	20	4	5.5±0.1	3.4±0.1	1.58±0.14	17.2±4.9	0.7±0.1
	50	4	5.4±0.1	3.3±0.1	1.61±0.09*	18.2±3.1	0.6±0.1
12	control	4	5.7±0.2	3.4±0.2	1.52±0.07	21.9±4.7	0.8±0.1
	8	4	5.7±0.2	3.6±0.1	1.70±0.17	17.5±1.7	0.8±0.1
	20	4	5.5±0.1	3.5±0.1	1.75±0.10*	19.0±7.3	0.8±0.1
	50	4	5.3±0.1*	3.4±0.1	1.76±0.02*	17.7±4.4	0.6±0.1*

* Significant difference from the control, $p<0.05$

Table 4-2. Biochemical findings of serum in female dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Week	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	UA (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Total cholesterol (mg/dl)	Free cholesterol (mg/dl)	TG (mg/dl)
Before administration	control	4	0.3±0.1	106±10	143±19	37±5	45±10
	8	4	0.2±0.1	101± 4	153±15	39±4	56±11
	20	4	0.3±0.1	104± 6	132± 8	33±3	37± 5
	50	4	0.2±0.1	106± 4	154±10	40±3	47± 5
6	control	4	0.4±0.2	94±13	137±18	35±6	42±13
	8	4	0.3±0.1	102± 7	152± 8	39±3	43± 5
	20	4	0.3±0.1	100± 7	124± 8	31±2	30± 9
	50	4	0.3±0.0	104± 5	135±13	37±5	41±14
12	control	4	0.3±0.1	111± 9	142±21	33±6	31± 7
	8	4	0.3±0.1	109± 8	145±13	33±4	45± 3*
	20	4	0.3±0.0	108± 9	123±10	29±2	36±22
	50	4	0.3±0.1	105±10	135± 3	34±2	33± 8

* Significant difference from the control, $p<0.05$

Table 4-3. Biochemical findings of serum in female dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Week	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Phospholipid (mg/dl)	FFA (mg/dl)	Ca (mg/dl)	Na^+ (meq/l)	K^+ (meq/l)
Before administration	control	4	296±38	712±328	10.8±0.3	157.8±0.6	5.50±0.21
	8	4	324±30	502±195	10.7±0.1	156.1±0.3*	5.66±0.18
	20	4	274±14	772±195	10.7±0.1	158.4±1.0	5.58±0.13
	50	4	333±34	425±213	10.3±1.0	158.9±3.5	5.54±0.18
6	control	4	286±32	1025±291	10.7±0.3	159.8±3.8	5.27±0.29
	8	4	312±18	927±293	10.4±0.1	156.8±3.0	5.38±0.15
	20	4	267±11	927±439	10.7±0.4	158.2±2.7	5.41±0.27
	50	4	309±27	685±284	10.5±0.1	157.5±1.3	5.45±0.26
12	control	4	305±27	1058±253	9.6±0.1	156.5±5.3	5.00±0.31
	8	4	310±25	1021±536	9.5±0.3	158.0±2.7	5.30±0.22
	20	4	272±19	745±335	9.8±0.2*	159.5±1.9	5.46±0.20*
	50	4	312±22	970±425	9.4±0.1	156.7±6.9	5.26±0.19

* Significant difference from the control, $p<0.05$

Table 4-4. Biochemical findings of serum in female dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Week	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Pi (mg/dl)	T-Bilirubin (mg/dl)	D-Bilirubin (mg/dl)	I-Bilirubin (mg/dl)	TTT (Maclagan unit)
Before administration	control	4	7.4±0.8	0.1±0.1	0.1±0.0	0.0±0.0	0.1±0.1
	8	4	7.1±0.1	0.1±0.0	0.1±0.1	0.0±0.0	0.1±0.0
	20	4	7.4±0.3	0.2±0.1	0.1±0.0	0.0±0.0	0.1±0.0
	50	4	7.4±0.6	0.2±0.1	0.1±0.1	0.0±0.0	0.2±0.1
6	control	4	5.9±0.6	0.4±0.3	0.3±0.2	0.1±0.2	0.1±0.0
	8	4	6.5±0.3	0.3±0.1	0.1±0.1	0.0±0.1	0.1±0.1
	20	4	6.9±0.1	0.3±0.1	0.2±0.1	0.0±0.1	0.1±0.1
	50	4	7.5±0.7*	0.3±0.1	0.1±0.0	0.1±0.1	0.1±0.1
12	control	4	5.5±0.5	0.2±0.1	0.1±0.1	0.0±0.0	0.2±0.1
	8	4	5.4±0.6	0.2±0.1	0.1±0.1	0.0±0.0	0.1±0.1
	20	4	5.6±0.5	0.3±0.1	0.2±0.1	0.0±0.0	0.2±0.2
	50	4	6.3±0.5	0.3±0.1	0.1±0.1	0.0±0.1	0.1±0.1

* Significant difference from the control, $p<0.05$

Table 4-5. Biochemical findings of serum in female dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Week	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	ChE (△pH)	LDH (IU/l)	CPK (IU/l)
Before administration	control	4	24± 4	24±2	349±94	0.62±0.13	126± 49	165± 27
	8	4	21± 3	21±3	410±88	0.67±0.17	108± 49	169± 43
	20	4	26± 4	23±3	378±46	0.68±0.11	117± 26	175± 33
	50	4	19± 2	21±2	355±12	0.59±0.09	101± 29	126± 15*
6	control	4	30±10	29±3	231±73	0.68±0.18	296±266	262±225
	8	4	28±10	30±9	278±50	0.68±0.18	179±132	277±272
	20	4	26± 2	36±4*	260±29	0.70±0.09	165± 51	153± 40
	50	4	24± 5	27±4	231± 6	0.56±0.07	198± 88	202±144
12	control	4	28± 2	32±7	203±77	0.67±0.16	130± 39	93± 13
	8	4	25± 3	30±6	239±42	0.68±0.19	100± 26	108± 22
	20	4	28± 4	38±3	199±35	0.69±0.12	107± 26	115± 56
	50	4	22± 1*	32±8	183±18	0.56±0.08	114± 54	94± 13

* Significant difference from the control, $p<0.05$

Table 5. Biochemical findings of aqueous humor in dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Week	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Protein (mg/dl)	Na^+ (meq/l)	K^+ (meq/l)
Male	control	4	50.3± 23.7	150.2±1.1	5.57±0.06
	8	4	61.1± 28.8	151.5±1.1	5.53±0.18
	20	4	72.3± 46.1	148.9±0.7	5.49±0.11
	50	3	115.9±110.0	148.0±3.8	5.35±0.19
Female	control	4	116.9± 48.8	149.2±2.0	5.31±0.14
	8	4	64.3± 32.5	148.5±1.3	5.39±0.25
	20	4	100.7± 25.2	147.8±1.7	5.19±0.28
	50	4	127.7±152.4	146.7±1.6	5.37±0.30

* Significant difference from the control, $p<0.05$

Table 6. Biochemical findings of organs in male dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Alkaline phosphatase (bone marrow)[a]			Glucose-6-phosphatase (liver)[b]		
		protein (mg/g tissue)	activity (U/g tissue)	specific activity (U/g protein)	protein (mg/g tissue)	activity (U/g tissue)	specific activity (U/g protein)
Control	4	27.3± 2.6	1.26±0.75	0.049±0.035	117.6±13.8	32.6±6.0	0.28±0.06
8	4	25.5± 7.4	1.19±0.41	0.048±0.014	113.8±14.3	41.2±8.5	0.36±0.04
20	4	32.2± 9.1	1.34±0.45	0.042±0.008	96.2± 8.8*	30.3±8.6	0.32±0.10
50	3	28.8±11.5	1.37±0.18	0.053±0.019	116.9±12.3	56.3±8.2*	0.49±0.11*

Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	β-Glucuronidase (liver)[c]			Adenosine triphosphatase (kidney)[d]		
		protein (mg/g tissue)	activity (U/g tissue)	specific activity (U/g protein)	protein (mg/g tissue)	activity (U/g tissue)	specific activity (U/g protein)
Control	4	124.2±3.7	2947± 582	23.6±4.0	109.5±11.2	101.0±17.9	0.92±0.14
8	4	122.1±9.9	2947± 656	23.9±3.5	111.9± 4.7	89.6±18.4	0.80±0.17
20	4	122.2±5.3	3457± 712	28.4±6.5	109.1± 6.8	100.6± 5.2	0.93±0.09
50	3	119.8±8.3	3377±1137	27.9±7.8	103.6± 2.5	95.9± 8.0	0.93±0.10

Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Creatine phosphokinase (heart)[e]			Creatine phosphokinase (skeletal muscle)[e]		
		protein (mg/g tissue)	activity (U/g tissue)	specific activity (U/g protein)	protein (mg/g tissue)	activity (U/g tissue)	specific activity (U/g protein)
Control	4	66.8±4.8	449± 42	6.8±1.2	63.3±3.0	970±155	15.3±2.2
8	4	70.6±1.3	449± 39	6.4±0.6	64.0±4.5	883±204	13.8±2.5
20	4	66.5±2.6	455±108	6.8±1.4	63.0±2.4	871±178	13.8±2.3
50	3	66.4±1.4	483± 61	7.3±1.0	62.0±3.7	707±100	11.4±1.2*

a) U: mg phenol/15 min at 37°C, b) U: μmoles Pi/30 min at 30°C
c) U: p-nitrophenol/h at 37°C, d) U: μmoles Pi/10 min at 28°C
e) U: μmoles pyruvate/min at 30°C
* Significant difference from the control, $p<0.05$

Table 7. Biochemical findings of organs in female dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Alkaline phosphatase (bone marrow)[a]			Glucose-6-phosphatase (liver)[b]		
		protein (mg/g tissue)	activity (U/g tissue)	specific activity (U/g protein)	protein (mg/g tissue)	activity (U/g tissue)	specific activity (U/g protein)
Control	4	35.0±7.1	1.32±0.34	0.040±0.015	90.7±13.2	59.0±34.1	0.63±0.31
8	4	30.2±3.0	1.01±0.20	0.034±0.006	107.1±15.7	52.3±15.0	0.48±0.07
20	4	28.7±5.7	1.36±0.39	0.051±0.026	112.2± 3.4*	45.3±18.5	0.40±0.16
50	4	32.2±4.6	1.26±0.05	0.040±0.005	112.5±14.1	53.5± 6.2	0.48±0.08

Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	β-Glucuronidase (liver)[c]			Adenosine triphosphatase (kidney)[d]		
		protein (mg/g tissue)	activity (U/g tissue)	specific activity (U/g protein)	protein (mg/g tissue)	activity (U/g tissue)	specific activity (U/g protein)
Control	4	116.5± 8.2	4238±1069	36.9±11.8	96.4±7.1	91.5± 8.7	0.95±0.14
8	4	115.2± 9.0	3874± 692	33.7± 6.0	101.6±5.8	111.3± 7.9*	1.10±0.09
20	4	122.5±14.1	4315± 681	35.6± 7.1	108.1±8.1	111.6±13.1*	1.03±0.11
50	4	118.8± 6.6	4161± 392	35.1± 3.9	112.2±5.4*	107.7±13.9	0.96±0.14

Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Creatine phosphokinase (heart)[e]			Creatine phosphokinase (skeletal muscle)[e]		
		protein (mg/g tissue)	activity (U/g tissue)	specific activity (U/g protein)	protein (mg/g tissue)	activity (U/g tissue)	specific activity (U/g protein)
Control	4	71.5±4.4	575±139	8.0±1.5	67.4±5.3	847±153	12.5±1.5
8	4	71.5±4.4	494± 92	7.0±1.5	66.3±5.7	912±168	13.7±1.9
20	4	68.2±0.8	398± 67	5.9±1.1	71.0±6.0	1016±184	14.3±1.4
50	4	67.9±5.7	337±217	5.0±3.0	57.1±6.0*	708±169	12.3±2.0

a) U: mg phenol/15 min at 37°C, b) U: μmoles Pi/30 min at 30°C
c) U: p-nitrophenol/h at 37°C, d) U: μmoles Pi/10 min at 28°C
e) U: μmoles pyruvate/min at 30°C
* Significant difference from the control, $p<0.05$

Table 8-1. Urinary findings in male dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Week	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Volume (ml)	Na^+ (meq/l)	K^+ (meq/l)	Na^+/K^+ ratio	pH	Specific gravity
Before administration	control	4	227±109	25.2±31.5	125.3± 93.1	0.22±0.20	7.5±0.7	1.034±0.018
	8	4	133± 51	3.7± 3.4	179.1± 76.3	0.02±0.02	6.9±1.1	1.053±0.016
	20	4	197±150	5.6± 4.4	113.7± 95.1	0.07±0.08	8.0±0.7	1.037±0.019
	50	4	186±129	14.7±13.0	104.6± 52.5	0.13±0.09	7.4±0.5	1.038±0.018
4	control	4	131± 32	18.1±14.4	190.4± 58.8	0.10±0.07	6.8±0.3	1.053±0.016
	8	4	138± 30	16.5±12.1	213.2± 77.5	0.08±0.06	6.5±0.0	1.055±0.010
	20	4	126± 36	19.6±11.2	230.5± 48.2	0.08±0.05	6.8±0.3	1.064±0.013
	50	4	76± 46	25.3±16.1	272.1±114.3	0.14±0.16	6.6±0.5	1.070±0.009
11	control	4	109± 19	13.9± 7.5	213.1± 21.3	0.07±0.04	6.6±0.3	1.065±0.008
	8	4	127± 42	3.0± 3.5*	186.1± 67.2	0.01±0.02*	6.1±0.3*	1.060±0.014
	20	4	108± 17	8.6± 2.2	200.7± 34.0	0.04±0.02	6.4±0.3	1.066±0.006
	50	3	159± 31*	6.3± 6.2	149.6± 28.3*	0.04±0.04	6.3±0.3	1.050±0.008

* Significant difference from the control, $p<0.05$

Table 8-2. Urinary findings in male dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Week	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Protein			Glucose			Ketone bodies		Occult blood		Bilirubin			Urobilinogen	
			−	±	+	−	±	+	−	+++	−	±	−	±	+	0.1	1.0
Before administration	control	4	0	2	2	4	0	0	4	0	3	1	4	0	0	3	1
	8	4	0	3	1	4	0	0	4	0	4	0	4	0	0	4	0
	20	4	0	2	2	4	0	0	4	0	4	0	4	0	0	3	1
	50	4	1	3	0	4	0	0	4	0	4	0	4	0	0	4	0
4	control	4	0	4	0	4	0	0	4	0	3	1	4	0	0	4	0
	8	4	0	4	0	4	0	0	4	0	4	0	4	0	0	4	0
	20	4	0	4	0	4	0	0	4	0	4	0	4	0	0	4	0
	50	4	0	4	0	4	0	0	3	1	4	0	3	0	1	3	1
11	control	4	0	4	0	4	0	0	4	0	4	0	4	0	0	4	0
	8	4	0	4	0	4	0	0	4	0	4	0	4	0	0	4	0
	20	4	0	4	0	4	0	0	4	0	4	0	4	0	0	4	0
	50	3	0	3	0	3	0	0	3	0	3	0	3	0	0	3	0

− : negative, ± : trace, + : slight, +++ : severe

Table 8-3. Urinary findings in male dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Week	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Sediments (score)					
			epithelial cells	leucocytes	red blood cells	organisms	casts	abnormal substances
Before administration	control	4	0±0	0±0	0±0	3±0	0±0	0±0
	8	4	0±0	0±0	0±0	3±0	0±1	0±0
	20	4	0±0	0±0	0±0	3±0	0±0	0±0
	50	4	0±0	0±0	0±0	3±0	1±1	0±0
4	control	4	0±0	0±0	0±0	3±0	0±0	0±0
	8	4	0±0	0±0	0±0	3±0	0±0	0±0
	20	4	0±0	0±0	0±0	3±0	0±0	0±0
	50	4	0±0	0±0	0±0	3±0	0±0	0±0
11	control	4	0±0	0±1	0±0	3±0	0±0	0±0
	8	4	0±0	0±0	0±0	3±0	0±1	0±0
	20	4	0±0	0±0	0±0	3±0	1±1	0±0
	50	3	0±0	0±0	0±0	3±0	0±1	1±1

Score 0: nil in every field, 1: a few in some fields, 2: a few in every field, 3: many in every field

Table 9-1. Urinary findings in female dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Week	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Volume (ml)	Na^+ (meq/l)	K^+ (meq/l)	Na^+/K^+ ratio	pH	Specific gravity
Before administration	control	4	110±49	7.6± 5.3	141.6± 71.9	0.06±0.04	6.8±0.9	1.048±0.013
	8	4	196±48*	11.1±11.5	84.0± 38.9	0.11±0.09	7.1±1.0	1.036±0.010
	20	4	118±57	18.0± 9.6	157.7± 96.0	0.14±0.07	7.3±0.6	1.052±0.020
	50	4	81±33	30.1±21.1	209.6±129.5	0.20±0.18	6.6±0.6	1.063±0.021
4	control	4	131±69	20.0± 9.3	268.2± 75.1	0.09±0.06	6.6±0.3	1.061±0.018
	8	4	171±64	9.2± 6.2	184.2± 70.9	0.05±0.03	6.5±0.4	1.051±0.020
	20	4	195±89	50.5±56.0	158.9± 53.3	0.28±0.26	6.8±0.3	1.043±0.013
	50	4	98±65	82.1±12.2*	161.9± 90.0	0.73±0.61	6.5±0.6	1.046±0.018
11	control	4	159±60	7.0± 6.9	140.1±117.5	0.05±0.05	6.4±0.5	1.048±0.023
	8	4	174±40	5.4±10.8	112.4± 31.4	0.04±0.07	6.1±0.3	1.048±0.010
	20	4	185±47	13.9±12.7	139.4± 51.7	0.09±0.08	6.6±0.5	1.049±0.011
	50	4	142±80	53.0±58.4	176.2± 68.1	0.28±0.31	6.9±0.5	1.053±0.017

* Significant difference from the control, $p<0.05$

Table 9-2. Urinary findings in female dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Week	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Protein			Glucose			Ketone bodies		Occult blood		Bilirubin		Urobilinogen	
			−	±	+	−	±	+	−	+++	−	±	−	±	0.1	1.0
Before administration	control	4	1	2	1	4	0	0	4	0	4	0	4	0	3	1
	8	4	1	2	1	4	0	0	4	0	4	0	4	0	4	0
	20	4	2	1	1	4	0	0	4	0	4	0	4	0	3	1
	50	4	1	3	0	4	0	0	4	0	4	0	4	0	2	2
4	control	4	0	4	0	4	0	0	4	0	4	0	4	0	4	0
	8	4	1	3	0	4	0	0	4	0	4	0	4	0	4	0
	20	4	2	2	0	4	0	0	4	0	4	0	4	0	4	0
	50	4	1	3	0	4	0	0	4	0	4	0	4	0	4	0
11	control	4	0	4	0	4	0	0	4	0	4	0	4	0	4	0
	8	4	0	4	0	4	0	0	4	0	4	0	4	0	4	0
	20	4	0	4	0	4	0	0	4	0	4	0	4	0	4	0
	50	4	0	4	0	4	0	0	4	0	4	0	4	0	4	0

− : negative, ± : trace, + : slight, +++ : severe

Table 9-3. Urinary findings in female dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Week	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Sediments (score)					
			epithelial cells	leucocytes	red blood cells	organisms	casts	abnormal substances
Before administration	control	4	0±0	0±0	0±0	3±0	0±0	0±0
	8	4	0±0	0±0	0±0	3±0	0±0	0±0
	20	4	0±0	0±0	0±0	3±0	0±0	0±0
	50	4	0±0	0±0	0±0	3±0	0±0	0±0
4	control	4	0±0	0±0	0±0	3±0	0±0	0±0
	8	4	0±0	0±0	0±0	3±0	1±1	0±0
	20	4	0±0	0±0	0±0	3±0	1±1	0±0
	50	4	0±0	0±0	0±0	3±0	0±0	2±2
11	control	4	0±0	0±0	0±0	3±0	1±1	0±0
	8	4	0±0	0±0	0±0	3±0	0±1	0±0
	20	4	0±0	0±0	0±0	3±0	0±1	0±0
	50	4	0±0	0±0	0±0	3±0	0±0	2±2

Score 0: nil in every field, 1: a few in some fields, 2: a few in every field, 3: many in every field

Table 10. PSP test in dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Week	Dose (mg/kg/day)	Male		Female	
		no. of dogs	PSP(μg/ml)#	no. of dogs	PSP(μg/ml)#
Before administration	control	4	4.7±1.4	4	4.3±0.6
	8	4	4.5±0.7	4	4.2±0.9
	20	4	4.4±1.0	4	4.4±0.6
	50	4	4.8±0.9	4	4.1±0.4
11	control	4	4.4±0.4	4	4.0±0.6
	8	4	4.4±0.8	4	4.1±0.4
	20	4	4.6±1.1	4	3.7±1.1
	50	3	4.2±0.2	4	3.8±0.2

Serum level at 30 min after intravenous injection of PSP (3 mg/kg)
PSP: phenolsulfonphthalein

Table 11. Absolute organ weights in male dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

(g)

Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Body weight (kg)	Mandibular gland		Thymus	Heart
			left	right		
Control	4	12.2±0.9	7.518±1.920	7.334±1.514	13.325±4.227	82.61± 5.86
8	4	11.3±0.9	7.479±0.896	7.445±1.054	12.065±4.059	85.04± 8.11
20	4	11.4±0.8	7.017±0.875	6.970±0.725	11.307±2.144	84.85± 3.64
50	3	10.7±1.0	6.460±1.165	6.486±1.043	9.694±1.602	83.94±13.38

Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Lung		Liver	Cecum		Spleen
		left	right		+contents	−contents	
Control	4	39.42±2.13	52.16±3.72	301.84±40.74	13.353±3.284	10.189±0.597	28.47±6.77
8	4	37.34±2.93	51.32±4.36	274.97±16.37	9.624±1.668	9.337±1.673	29.18±5.00
20	4	38.43±6.34	54.01±7.98	296.75±23.27	11.801±2.669	10.175±1.651	26.15±2.52
50	3	37.11±5.88	51.54±7.72	290.25±35.05	11.374±1.531	9.901±0.480	25.77±6.46

Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Kidney		Adrenal gland		Tesis	
		left	right	left	right	left	right
Control	4	22.57±1.06	23.26±1.07	0.671±0.168	0.669±0.071	6.672±2.072	6.850±1.170
8	4	21.09±1.78	22.62±1.73	0.723±0.146	0.813±0.222	7.970±2.022	7.405±2.011
20	4	23.32±2.80	23.97±3.07	0.771±0.091	0.742±0.155	7.567±1.568	7.272±1.488
50	3	23.96±1.80	24.34±3.28	0.711±0.238	0.684±0.215	6.403±2.075	6.170±1.947

Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Epididymis		Prostate	Brain	Hypophysis	Thyroid gland	
		left	right				left	right
Control	4	1.492±0.331	1.525±0.302	3.070±0.916	84.99±4.77	0.073±0.006	0.426±0.026	0.528±0.127
8	4	1.426±0.501	1.319±0.412	3.095±1.574	78.28±7.70	0.068±0.012	0.361±0.029*	0.415±0.060
20	4	1.518±0.464	1.508±0.513	3.262±1.590	86.75±4.97	0.079±0.008	0.539±0.103	0.480±0.148
50	3	1.160±0.304	1.254±0.438	2.677±1.461	84.00±6.64	0.078±0.003	0.463±0.078	0.475±0.140

* Significant difference from the control, $p<0.05$

巣を除いて絶対及び相対重量の両方にみられるものはなく，またいずれも対照群に比べ変動は軽度で，用量に相関したものではなかった(Table 11～14)。切迫屠殺例では腎、内容物を含む及び含まない盲腸の相対重量の軽度増加並びに精巣の相対重量の軽度減少がみられた。

13. 剖検所見

Fleroxacin投与群の関節軟骨表面には水疱形成及びびらんがみられた。関節の損傷の程度は雌雄ともほぼ用量に相関しており，一般状態で関節障害が認められなかった8mg/kg群でも若干の損傷がみられていた。損傷がみられた骨端数を，一般状態からみた関節障害とともにまとめた(Table 15, 16)。この他にfleroxacin投与群のみに出現した所見としては，胆石(20mg/kg群　雄1例)及び肺中葉一部の胸膜への癒着(50mg/kg群　雌1例)がみられた。切迫屠殺例では全身的に削瘦状態が顕著で，関節軟骨表面には多くの水疱形成及びびらんがみられたが，その他には異常は認められなかった。

14. 組織学的所見

所見はTable 17, 18に要約した。生存例において，精巣では対照群を含む各群の個体で，精細管管腔内に多核巨細胞，剝離精細胞及び壊死精細胞がみられたが，いずれも個体差と思われる程度の変動で，対照群と各投与群に差は認められなかった。精上皮及びその他の部位においても異常は認められなかった(Fig. 5)。精巣上体では，対照群を含む各群の個体で，管腔内に正常精子の他に多核巨細胞，剝離精細胞，壊死精細胞並びに精巣輸出管あるいは精巣上体管の上皮の剝離細胞がみられたが，その出現頻度には対照群と各投与群に差は認められなか

Table 12. Absolute organ weights in female dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

(g)

Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Body weight (kg)	Mandibular gland		Thymus	Heart
			left	right		
Control	4	8.7±1.4	4.986±1.430	4.759±1.358	8.594±2.144	65.69± 6.39
8	4	9.6±0.6	5.718±0.378	5.594±0.230	10.016±4.281	77.86± 2.08*
20	4	9.4±1.1	5.513±1.247	5.315±1.062	12.910±4.220	72.41± 6.08
50	4	8.3±1.1	5.286±1.428	5.209±0.890	13.613±5.577	67.66±12.29

Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Lung		Liver	Cecum		Spleen
		left	right		+contents	−contents	
Control	4	28.86±4.10	39.98±6.44	223.11±36.80	8.887±1.045	8.324±1.399	20.38±4.90
8	4	34.24±1.26*	46.07±2.89	269.24±23.45	11.575±3.211	10.043±2.207	26.17±3.68
20	4	32.02±3.89	44.03±4.38	232.60±28.59	9.566±1.900	8.961±1.207	26.24±9.61
50	4	28.97±6.26	40.13±8.19	252.11±48.46	11.135±4.469	7.477±1.287	25.26±4.93

Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Kidney		Adrenal gland		Uterus
		left	right	left	right	
Control	4	17.08±3.75	16.84±2.22	0.552±0.163	0.593±0.111	2.415±1.247
8	4	20.80±1.75	21.90±2.30*	0.605±0.038	0.613±0.076	2.391±1.094
20	4	18.68±2.56	18.95±3.16	0.611±0.055	0.592±0.066	7.139±9.160
50	4	19.92±3.76	21.17±4.18	0.547±0.045	0.537±0.028	3.260±1.842

Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Ovary		Brain	Hypophysis	Thyroid gland	
		left	right			left	right
Control	4	0.337±0.118	0.292±0.133	75.71±6.56	0.060±0.010	0.336±0.101	0.441±0.105
8	4	0.400±0.090	0.349±0.065	80.02±5.55	0.072±0.008	0.421±0.023	0.385±0.100
20	4	0.576±0.150*	0.484±0.167	83.62±9.38	0.062±0.012	0.586±0.221	0.525±0.131
50	4	0.413±0.119	0.341±0.057	76.17±5.30	0.064±0.013	0.488±0.204	0.462±0.111

* Significant difference from the control, $p<0.05$

った。その他の間質等にも異常は認められなかった。

肉眼的に雌雄投与群にみられた関節軟骨表面の損傷は，組織学的には軟骨基質の限局性の空隙形成あるいはびらんとして認められた。空隙は偏平嚢状で周囲軟骨基質は粗鬆化し，軟骨基質及び細胞が空隙内に剝離し，融解壊死しているものも認められた(Fig. 6)。外壁を形成する軟骨組織が剝離し，びらんを形成している例も認められた。環椎後頭関節及び環軸関節では巨大化した変性軟骨細胞が認められた。

また白脾髄萎縮が雄50mg/kg群の1例に，肝細胞の空胞変性が雄50mg/kg群の1例に，リンパ球浸潤を伴った膵臓の出血が雄20mg/kg群の1例に，膵臓の白血球浸潤が雌50mg/kg群の1例に，肺胞細胞増生及び好酸球浸潤を伴う肺の痕跡的な胸膜への癒着が雌50mg/kg群の1例に認められた。更に，雌20mg/kg群の1例には，発情期性と思われる子宮頚部及び腟粘膜の肥厚がみられ，下垂体前葉の嚢胞が雌雄対照群及び雌8mg/kg群の各1例に認められた。

6週目に切迫屠殺した雄1例では，精細管は管径が小さく，ほとんど精祖細胞のみが基底膜上に充実して1～2層で並んでみられ，中心部はセルトリ細胞の胞体と思われるもので満たされていた。一部の精細管では精祖細胞の他に，若干の精母細胞もみられた(Fig. 7)。精巣上体管も管腔径の小さい傾向及び間質との割合から未熟段階のものとみられた。また前立腺も腺上皮がその細胞数や腺胞形成の状態及び間質との割合から，未熟段階のものと認められた。その他，脾臓の白脾髄萎縮(Fig. 8)，骨髄での著しい造血減少，肝臓の小葉中心あるいは中間

Table 13. Relative organ weights in male dogs orally treated with Fleroxacin for 13 weeks

(g/kg BW)

Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Mandibular gland		Thymus	Heart	Lung	
		left	right			left	right
Control	4	0.624±0.185	0.609±0.151	1.105±0.388	6.820±0.624	3.250±0.151	4.297±0.207
8	4	0.668±0.124	0.666±0.140	1.079±0.375	7.531±0.507	3.308±0.190	4.549±0.359
20	4	0.614±0.049	0.610±0.050	0.989±0.172	7.458±0.688	3.361±0.482	4.717±0.520
50	3	0.599±0.056	0.602±0.040	0.918±0.233	7.793±0.544	3.452±0.355	4.870±0.660

Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Liver	Liver/Brain (g/g)	Cecum		Spleen
				+contents	−contents	
Control	4	24.770±1.783	3.547±0.372	1.094±0.217	0.840±0.026	2.336±0.459
8	4	24.379±1.247	3.530±0.299	0.848±0.100	0.822±0.088	2.598±0.520
20	4	25.997±1.639	3.434±0.386	1.026±0.167	0.888±0.098	2.298±0.293
50	3	27.042±1.974	3.450±0.195	1.057±0.046	0.926±0.058*	2.389±0.445

Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Kidney		Adrenal gland		Testis	
		left	right	left	right	left	right
Control	4	1.861±0.085	1.921±0.152	0.055±0.012	0.055±0.004	0.544±0.138	0.563±0.071
8	4	1.870±0.144	2.005±0.123	0.064±0.015	0.072±0.021	0.701±0.152	0.651±0.158
20	4	2.036±0.111*	2.091±0.137	0.068±0.008	0.065±0.012	0.661±0.119	0.636±0.117
50	3	2.235±0.051*	2.264±0.134*	0.065±0.016	0.063±0.014	0.588±0.135	0.567±0.126

Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Epididymis		Prostate	Brain	Hypophysis	Thyroid gland	
		left	right				left	right
Control	4	0.122±0.018	0.125±0.016	0.252±0.072	7.011±0.453	0.006±0.001	0.035±0.003	0.044±0.012
8	4	0.125±0.040	0.116±0.034	0.275±0.146	6.939±0.641	0.006±0.001	0.032±0.001	0.037±0.004
20	4	0.133±0.039	0.132±0.043	0.290±0.148	7.633±0.871	0.007±0.000*	0.048±0.010*	0.043±0.014
50	3	0.107±0.020	0.115±0.030	0.246±0.132	7.855±0.733	0.007±0.001*	0.043±0.006*	0.044±0.011

* Significant difference from the control, $p<0.05$

帯での空胞変性散在，膵臓の島細胞萎縮及び外分泌細胞の萎縮と壊死，胃の主細胞の空胞変性，腸間膜リンパ節及び下顎部リンパ節のリンパ小節萎縮，胸腺の萎縮及び線維化，大腿筋の筋線維萎縮，腎臓の遠位尿細管の空胞変性が認められ，関節軟骨の病変は生存例と同様の所見であった。

15. 骨髄像

雌50mg/kg群で幼若顆粒球比の上昇がみられたが，その程度は軽度であり，fleroxacin投与によるとみられる著変は認められなかった(Table 19, 20)。切迫屠殺例では，顕著な骨髄細胞の減少がみられ，その減少は各種骨髄細胞にわたっていたが，特に赤芽球系細胞に著しく，そのため顆粒球系細胞比の上昇が認められた。

16. 血清及び尿中fleroxacin及びその代謝物濃度測定

1) 血清中濃度

測定結果をTable 21, 22に示した。集計からは除外したが，切迫屠殺した50mg/kg群雄1例のfleroxacin濃度は1週目の4時間値46.0, 24時間値28.5及び4週目の4時間値52.5, 24時間値31.6 μg/mlとその他の動物と比較して著しく高値を示した。しかし，他のfleroxacin各投与群では投与の繰り返しによる蓄積は認められなかった。デメチル体及びN-オキシド体濃度については，4時間でそれぞれfleroxacin濃度の約1/10で，連続投与期間中，濃度の顕著な上昇はみられなかった。また，以上の結果には性差は認められなかった。

2) 尿中濃度

測定結果をTable 23に示した。Fleroxacin, デメチル体及びN-オキシド体の濃度については，雌雄ともに用

Table 14. Relative organ weights in female dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

(g/kg BW)

Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Mandibular gland		Thymus	Heart	Lung	
		left	right			left	right
Control	4	0.564±0.069	0.539±0.067	0.980±0.157	7.601±0.722	3.334±0.419	4.624±0.732
8	4	0.596±0.044	0.584±0.035	1.062±0.492	8.127±0.427	3.571±0.137	4.811±0.414
20	4	0.582±0.068	0.562±0.048	1.359±0.313	7.768±0.955	3.426±0.454	4.713±0.539
50	4	0.630±0.104	0.627±0.068	1.614±0.621	8.095±0.456	3.454±0.323	4.791±0.405

Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Liver	Liver/Brain (g/g)	Cecum		Spleen
				+contents	−contents	
Control	4	25.668±2.879	2.935±0.271	1.024±0.050	0.955±0.075	2.320±0.268
8	4	28.049±1.818	3.367±0.211*	1.215±0.380	1.052±0.263	2.734±0.429
20	4	24.823±2.536	2.786±0.249	1.015±0.126	0.955±0.095	2.746±0.746
50	4	30.122±2.071*	3.291±0.429	1.392±0.702	0.897±0.086	3.021±0.260*

Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Kidney		Adrenal gland		Uterus
		left	right	left	right	
Control	4	1.964±0.366	1.947±0.235	0.063±0.016	0.068±0.007	0.269±0.098
8	4	2.165±0.086	2.279±0.157	0.063±0.003	0.064±0.008	0.245±0.095
20	4	1.989±0.199	2.017±0.277	0.065±0.005	0.063±0.005	0.835±1.141
50	4	2.386±0.271	2.531±0.269*	0.067±0.010	0.066±0.008	0.379±0.171

Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Ovary		Brain	Hypophysis	Thyroid gland	
		left	right			left	right
Control	4	0.038±0.007	0.033±0.009	8.783±1.043	0.007±0.001	0.040±0.015	0.052±0.016
8	4	0.042±0.009	0.036±0.006	8.359±0.796	0.008±0.001	0.044±0.002	0.040±0.012
20	4	0.061±0.010*	0.051±0.013	8.909±0.413	0.007±0.001	0.062±0.021	0.055±0.010
50	4	0.049±0.008	0.041±0.004	9.220±0.734	0.008±0.001	0.058±0.020	0.056±0.010

* Significant difference from the control, $p<0.05$

Table 15. Arthropathy in male dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Dose (mg/kg/day)	Animal no.	General state (score) at days after start of administration									Macroscopic finding (no. of injured epiphyses)					
		2	7	14	21	28	42	56	70	91	I	II	III	IV	V	Total
Control	01 M	−	−	−	−	−	−	−	−	−	0	0	0	0	0	0
	02 M	−	−	−	−	−	−	−	−	−	0	0	0	0	0	0
	03 M	−	−	−	−	−	−	−	−	−	0	0	0	0	0	0
	04 M	−	−	−	−	−	−	−	−	−	0	0	0	0	0	0
8	05 M	−	−	−	−	−	−	−	−	−	0	2	0	0	0	2
	06 M	−	−	−	−	−	−	−	−	−	0	6	0	0	0	6
	07 M	−	−	−	−	−	−	−	−	−	0	0	0	0	0	0
	08 M	−	−	−	−	−	−	−	−	−	0	0	2	3	1	6
20	09 M	−	±	+	±	±	−	−	−	−	1	10	2	5	3	21
	10 M	−	−	−	−	−	−	−	−	−	0	5	0	5	0	10
	11 M	−	±	+	+	±	±	−	−	−	3	5	9	10	18	45
	12 M	−	−	+	±	±	−	−	−	−	1	8	5	8	4	26
50	13 M	−	±	+	±	+	±	−	−	−	4	11	23	12	28	78
	14 M	−	±	+	++	+	+	−	−	−	4	6	5	8	14	37
	15 M#	−	+	++	++	++	++		(killed)		4	5	9	9	12	39
	16 M	±	+	++	++	++	++	±	−	−	4	11	7	10	8	40

killed at 44 days
score ; − : negative, ± : trace, + : slight, ++ : moderate
I: atlanto-occipital and atlanto-axial joint, II: shoulder, elbow and carpal joints,
III: metacarpal and phalangeal (forepaw) joints, IV: hip, knee and tarsal joints,
V: metatarsal and phalangeal (hindpaw) joints

Table 16. Arthropathy in female dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Dose (mg/kg/day)	Animal no.	General state (score) at days after start of administration									Macroscopic finding (no. of injured epiphyses)					
		2	7	14	21	28	42	56	70	91	I	II	III	IV	V	Total
Control	01 F	−	−	−	−	−	−	−	−	−	0	0	0	0	0	0
	02 F	−	−	−	−	−	−	−	−	−	0	0	0	0	0	0
	03 F	−	−	−	−	−	−	−	−	−	0	0	0	0	0	0
	04 F	−	−	−	−	−	−	−	−	−	0	0	0	0	0	0
8	05 F	−	−	−	−	−	−	−	−	−	0	2	5	3	2	12
	06 F	−	−	−	−	−	−	−	−	−	0	1	0	0	0	1
	07 F	−	−	−	−	−	−	−	−	−	0	0	0	0	0	0
	08 F	−	−	−	−	−	−	−	−	−	0	1	1	2	1	5
20	09 F	−	±	+	±	±	−	−	−	−	3	9	0	6	0	18
	10 F	−	±	±	±	±	±	−	−	−	1	5	0	6	2	14
	11 F	−	+	+	±	±	−	−	−	−	4	3	0	7	1	15
	12 F	−	+	+	+	+	±	−	−	−	4	6	1	7	0	18
50	13 F	±	++	+++	+++	+++	++	±	−	−	4	14	7	10	5	40
	14 F	+	++	+++	+++	++	±	−	−	−	4	6	9	7	4	30
	15 F	+	++	++	++	++	++	±	−	−	4	7	1	7	0	19
	16 F	−	±	++	++	+	±	−	−	−	3	6	2	5	1	17

score ; − : negative, ± : trace, + : slight, ++ : moderate, +++ : Severe
I: atlanto-occipital and atlanto-axial joint, II: shoulder, elbow and carpal joints,
III: metacarpal and phalangeal (forepaw) joints, IV: hip, knee and tarsal joints,
V: metatarsal and phalangeal (hindpaw) joints

Table 17-1. Microscopic findings in male dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Microscopic finding / Dose (no. of dogs) score	Control (n=4)					8 mg/kg (n=4)					20 mg/kg (n=4)					50 mg/kg (n=4*)				
	−	±	+	++	+++	−	±	+	++	+++	−	±	+	++	+++	−	±	+	++	+++
Testis																				
Appearance of giant multinucleated cells	0	4	0	0	0	1	3	0	0	0	0	4	0	0	0	1*	3	0	0	0
Appearance of exfoliated spermatogenic cells	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0	1*	3	0	0	0
Appearance of necrotic spermatogenic cells	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0	1*	3	0	0	0
Immature pattern	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	3	0	0	1*	0
Epididymis																				
Decreased ratio of ducts with spermatozoa	4	0	0	0	0	3	1	0	0	0	4	0	0	0	0	2	1	0	0	1*
Appearance of giant multinucleated cells	2	2	0	0	0	2	2	0	0	0	2	2	0	0	0	3*	1	0	0	0
Appearance of exfoliated spermatogenic cells	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0	1*	3	0	0	0
Appearance of necrotic spermatogenic cells	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0	1*	3	0	0	0
Appearance of exfoliated epithelial cells of epididymal ducts	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0
Immature pattern	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	3	0	0	1*	0
Prostate																				
Immature pattern	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	3	0	0	1*	0
Articular cartilage of knee and shoulder joints																				
Cavitation, ruptured cavitation and/or erosion with rarefaction and/or colliquative necrosis of matrix	4	0	0	0	0	1	0	0	3	0	0	0	0	3	1	0	0	0	3*	1
Spleen																				
Atrophy of white pulp	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	2	0	2*	0	0
Bone marrow																				
Decreased hematopoiesis	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	3	0	0	0	1*

* One animal was killed at 44 days' score; − : negative, ± : trace (within normal limits), + : slight, ++ : moderate, +++ : severe

Table 17-2. Microscopic findings in male dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Microscopic finding / Dose (no.of dogs) / score	Control (n=4)			8 mg/kg (n=4)			20 mg/kg (n=4)			50 mg/kg (n=4*)			
	−	+	++	−	+	++	−	+	++	−	±	+	++
Liver													
Vacuolar degeneration, centri- and/or midlobular, scattered	4	0	0	4	0	0	4	0	0	2	1	0	1*
Stomach													
Vacuolar degeneration of chief cells	4	0	0	4	0	0	4	0	0	3	0	0	1*
Pancreas													
Hemorrhage with lymphocytic infiltration	4	0	0	4	0	0	3	0	1	4	0	0	0
Leukocytic infiltration	4	0	0	4	0	0	3	1	0	4	0	0	0
Atrophy and/or necrosis of islet and acinar cells	4	0	0	4	0	0	4	0	0	3	0	0	1*
Mesenteric lymph node													
Atrophy of lymphatic nodules	4	0	0	4	0	0	4	0	0	3	0	0	1*
Mandibular lymph node													
Atrophy of lymphatic nodules	4	0	0	4	0	0	4	0	0	3	0	0	1*
Thymus													
Atrophy and fibrosis	4	0	0	4	0	0	4	0	0	3	0	0	1*
Muscle													
Atrophy of muscle fibers	4	0	0	4	0	0	4	0	0	3	0	1*	0
Kidney													
Vacuolar degeneration of distal tubules	4	0	0	4	0	0	4	0	0	3	0	0	1*
Hypophysis													
Cyst in anterior lobe	3	1	0	4	0	0	4	0	0	4	0	0	0

* One animal was killed at 44 days' score; − : negative, ± : trace (within normal limits), + : slight, ++ : moderate

Table 18. Microscopic findings in female dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Microscopic finding / Dose (no. of dogs) score	Control (n=4)					8 mg/kg (n=4)					20 mg/kg (n=4)					50 mg/kg (n=4)				
	−	±	+	++	+++	−	±	+	++	+++	−	±	+	++	+++	−	±	+	++	+++
Articular cartilage of knee and shoulder joints																				
Cavitation, ruptured cavitation and/or erosion with rarefaction and/or colliquative necrosis of matrix	4	0	0	0	0	1	0	1	2	0	0	0	0	3	1	0	0	0	4	0
Pancreas																				
Leukocytic infiltration	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	3	0	1	0	0
Lung																				
Adhesion to pleura with proliferation of alveolar cells and eosinophilic cellular infiltration	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	3	1	0	0	0
Hypophysis																				
Cyst in anterior lobes	3	0	1	0	0	3	0	1	0	0	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0
Uterus (cervix)																				
Hypertrophy of lamina proprias	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	3	0	0	1	0	4	0	0	0	0
Vagina																				
Hypertrophy of epithelium and lamina proprias	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	3	0	0	1	0	4	0	0	0	0

score; − : negative, ± : trace (within normal limits), + : slight, ++ : moderate, +++ : severe

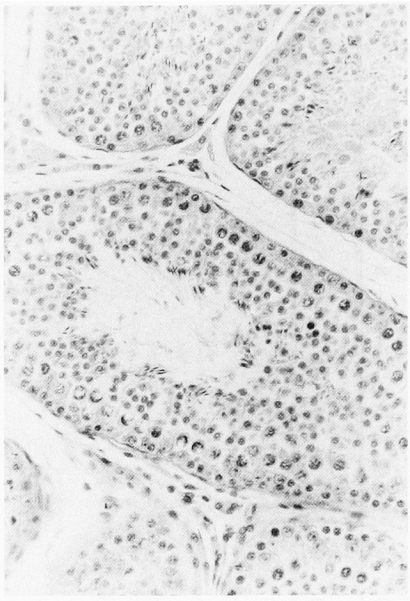

Fig. 5. Testis from a male dog orally treated with 50 mg/kg of fleroxacin for 13 weeks.
No remarkable changes.
HE stain, ×66

Fig. 7. Testis from a male dog orally treated with 50 mg/kg of fleroxacin for 44 days and killed in extremis.
Immature pattern.
Spermatogonia and some spermatocytes are seen.
HE stain, ×66

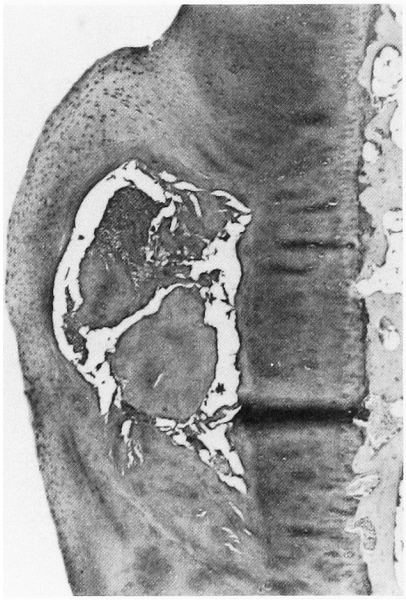

Fig. 6. Articular cartilage from a male dog orally treated with 20 mg/kg of fleroxacin for 13 weeks.
Blister on distal end of right femur: cavitation with rarefaction and desquamation of matrix.
Toluidine blue stain, ×13.2

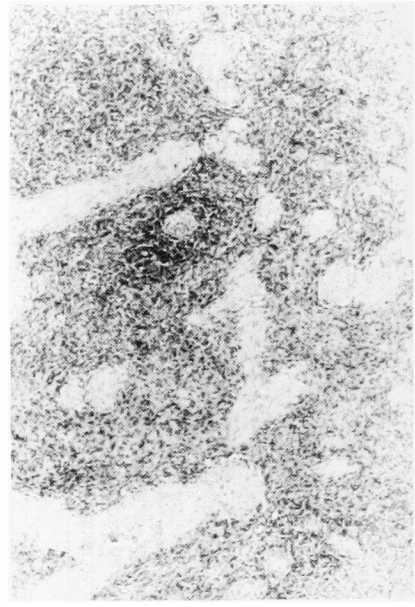

Fig. 8. Spleen from a male dog orally treated with 50 mg/kg of fleroxacin for 44 days and killed in extremis.
Atrophy of white pulp.
HE stain, ×33

量に比例した値を示したが，尿中排泄率に用量との相関性はみられなかった。また尿中総排泄率は，雄で23.8～29.3%，雌で32.2～39.1%であり，雌の尿中排泄がやや多い傾向にあったが，fleroxacin及びその代謝物の尿中における存在割合に明らかな相違はみられなかった。

Ⅲ. 考　　察

Fleroxacinの0，8，20及び50mg/kg/dayをビーグル犬に13週間連続経口投与して，亜急性毒性を検討した。

その結果，50mg/kg群では，雄1例を除く全例で，投与開始直後より，摂餌量減少，摂水状態不良，嘔吐，流涎，体重減少が認められた。このうち，雄1例は衰弱著しく，6週目に切迫屠殺した。その他のイヌでは2～3週目以後これらの症状は雄では急激に，雌では徐々に軽減した。

Table 19. Myelogram in male dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Myelogram (%)					
		young neutrophilic granulocytes	old neutrophilic granulocytes	eosino-philic granulocytes	baso-philic granulocytes	myelo-blasts	erythroid cells
Control	4	1.98±1.99	21.45± 3.59	3.06±2.08	0.00±0.00	0.07±0.14	72.33± 6.02
8	4	2.44±1.43	20.70±10.96	2.76±1.02	0.00±0.00	0.00±0.00	73.45±11.35
20	4	4.98±3.91	23.95± 4.40	5.13±2.39	0.00±0.00	0.00±0.00	63.68± 6.58
50	3	2.68±0.32	17.29± 1.27	3.46±1.82	0.00±0.00	0.11±0.19	75.07± 2.27

Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Myelogram (%)				
		lympho-cytes	megakaryo-cytes	others	total granulo-cytes	G/E ratio
Control	4	0.82±0.58	0.07±0.14	0.23±0.15	26.48± 5.18	0.37±0.11
8	4	0.49±0.62	0.00±0.00	0.16±0.18	25.90±11.70	0.38±0.25
20	4	1.38±1.29	0.32±0.45	0.57±0.56	34.05± 5.52	0.55±0.13
50	3	0.75±0.20	0.00±0.00	0.64±0.30	23.43± 2.12	0.31±0.04

G/E: granulocytes/erythroid cells

Table 20. Myelogram in female dogs orally treated with fleroxacin for 13 weeks

Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Myelogram (%)					
		young neutrophilic granulocytes	old neutrophilic granulocytes	eosino-philic granulocytes	baso-philic granulocytes	myelo-blasts	erythroid cells
Control	4	2.92±1.12	19.28±10.38	2.84±0.97	0.00±0.00	0.08±0.17	73.90±12.32
8	4	4.79±2.54	22.55± 7.64	2.68±1.54	0.00±0.00	0.00±0.00	68.45±10.03
20	4	4.23±1.57	21.14± 5.94	2.20±1.03	0.00±0.00	0.00±0.00	71.28± 6.86
50	4	5.00±0.97*	20.96± 3.61	3.12±0.66	0.00±0.00	0.00±0.00	70.60± 3.08

Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Myelogram (%)				
		lympho-cytes	megakaryo-cytes	others	total granulo-cytes	G/E ratio
Control	4	0.57±0.56	0.00±0.00	0.41±0.31	25.05±12.34	0.37±0.26
8	4	0.80±0.74	0.00±0.00	0.73±0.39	30.03± 9.89	0.46±0.22
20	4	1.14±0.19	0.00±0.00	0.00±0.00	27.58± 6.88	0.40±0.14
50	4	0.33±0.27	0.00±0.00	0.00±0.00	29.07± 2.95	0.42±0.06

* Significant difference from the control, $p<0.05$　G/E: granulocytes/erythroid cells

Table 21. Serum concentrations of fleroxacin and its metabolites in male dogs orally treated with fleroxacin

Week	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Serum concentration (μg/ml) 1 h			4 h			24 h		
			fleroxacin	demethyl	N-oxide	fleroxacin	demethyl	N-oxide	fleroxacin	demethyl	N-oxide
1	8	4	—	—	—	2.49±0.40	0.19±0.03	0.25±0.06	0.29±0.05	0.07±0.01	0.09±0.04
	20	4	—	—	—	5.63±1.17	0.50±0.12	0.52±0.12	0.91±0.25	0.16±0.04	0.16±0.07
	50	3	—	—	—	24.4±9.8	1.31±0.17	1.20±0.10	9.98±5.69	0.79±0.27	0.65±0.12
4	8	4	—	—	—	2.13±1.20	0.30±0.15	0.24±0.16	0.51±0.16	0.13±0.03	0.10±0.05
	20	4	—	—	—	6.76±0.32	0.68±0.14	0.72±0.17	1.04±0.50	0.22±0.02	0.21±0.07
	50	3	—	—	—	16.8±1.8	1.18±0.26	1.30±0.40	2.40±0.82	0.41±0.11	0.47±0.16
8	8	4	—	—	—	3.17±0.36	0.44±0.11	0.32±0.11	0.64±0.21	0.11±0.03	0.11±0.04
	20	4	—	—	—	7.07±1.82	1.17±0.31	1.03±0.31	1.55±1.08	0.36±0.20	0.28±0.15
	50	3	—	—	—	15.9±5.3	1.92±0.72	1.47±0.98	4.67±0.23	0.95±0.08	0.61±0.19
12	8	4	3.32±1.88	0.18±0.05	0.16±0.09	3.04±0.60	0.25±0.03	0.27±0.08	0.57±0.23	0.12±0.01	0.11±0.02
	20	4	8.38±2.24	0.48±0.10	0.46±0.18	6.96±0.75	0.74±0.15	0.81±0.13	1.11±0.49	0.26±0.06	0.21±0.08
	50	3	18.2±15.2	0.92±0.23	0.84±0.26	14.7±11.0	1.09±0.49	1.18±0.75	4.83±0.72	0.90±0.36	0.62±0.23

— : not measured

Table 22. Serum concentrations of fleroxacin and its metabolites in female dogs orally treated with fleroxacin

Week	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Serum concentration (μg/ml) 1 h			4 h			24 h		
			fleroxacin	demethyl	N-oxide	fleroxacin	demethyl	N-oxide	fleroxacin	demethyl	N-oxide
1	8	4	—	—	—	1.65±1.12	0.15±0.08	0.17±0.10	0.30±0.20	0.04±0.03	0.08±0.03
	20	4	—	—	—	6.58±2.33	0.58±0.16	0.46±0.27	0.86±0.29	0.14±0.05	0.13±0.08
	50	4	—	—	—	19.5±2.9	1.15±0.16	0.95±0.34	5.40±1.23	0.55±0.22	0.38±0.03
4	8	4	—	—	—	2.39±0.40	0.22±0.05	0.22±0.04	0.45±0.14	0.09±0.04	0.09±0.04
	20	4	—	—	—	5.52±2.87	0.36±0.13	0.30±0.07	1.40±0.74	0.24±0.14	0.21±0.19
	50	4	—	—	—	19.6±5.7	0.91±0.26	0.95±0.36	2.81±1.83	0.32±0.21	0.24±0.07
8	8	4	—	—	—	2.16±1.40	0.32±0.22	0.27±0.20	0.56±0.14	0.12±0.07	0.09±0.05
	20	4	—	—	—	6.98±0.68	0.83±0.06	0.50±0.23	1.39±0.47	0.22±0.04	0.16±0.02
	50	4	—	—	—	16.8±4.4	1.39±0.28	1.01±0.38	3.44±1.79	0.53±0.41	0.35±0.18
12	8	4	3.01±1.14	0.15±0.05	0.17±0.07	2.59±0.19	0.24±0.02	0.26±0.08	0.42±0.08	0.09±0.02	0.07±0.03
	20	4	8.63±4.69	0.38±0.12	0.36±0.24	6.24±1.00	0.47±0.18	0.44±0.28	1.21±0.65	0.22±0.05	0.14±0.06
	50	4	22.3±15.7	0.74±0.41	0.57±0.22	20.3±8.0	1.10±0.40	1.11±0.35	3.48±0.29	0.45±0.07	0.34±0.12

— : not measured

Table 23. Urinary excretion of fleroxacin and its metabolites in dogs orally treated with fleroxacin

Sex	Dose (mg/kg/day)	No. of dogs	Volume (ml)	Concentration (μg/ml)			Urinary recovery (% of daily dose)			
				fleroxacin	demethyl	N-oxide	fleroxacin	demethyl	N-oxide	total
Male	8	4	127±42	83.2± 37.1	57.7± 16.8	35.5±18.3	10.8±1.8	8.4±3.1	4.6±2.4	23.8±3.7
	20	4	108±17	268± 34	178± 27	121±42	12.8±1.2	8.9±1.9	5.6±1.8	27.3±4.4
	50	3	159±31	491±124	283± 26	183±43	14.9±4.1	8.9±0.8	5.4±1.8	29.3±6.4
Female	8	4	174±40	58.0± 16.4	54.3± 22.8	30.4±14.8	13.3±1.7	12.6±4.2	6.3±2.0	32.2±5.8
	20	4	185±47	205± 38	120± 27	61.5±15.3	20.5±2.4	12.6±2.5	6.1±2.2	39.1±2.6
	50	4	142±80	645±320	382±167	210±77	18.6±3.9	11.9±4.9	6.1±1.6	36.7±6.2

Samples were collected for 24 h after dosing on week 11.

上記症状の推移とfleroxacin血中濃度との関係をみると，雄においては，切迫屠殺例では常時fleroxacinの血中濃度が高いためついに回復せず，他の1例では最初から低濃度を維持したために無症状となり，他の2例では初期には比較的高い濃度であったので切迫屠殺例と似た症状を示したが，2～3週目以後低濃度となり急激な回復を示したものと推察された。

また，雌においては，全例とも雄の切迫屠殺例より低濃度であったが，投与期間を通してほぼ同じ水準が続いており，このことが雄のように急激に回復せず，症状の軽減が徐々にしか認められなかった原因と思われた。

切迫屠殺例では上記の症状以外にも各種検査で若干の変動がみられたが，この内には血中の白血球数，血清中の総蛋白，グルコース，K^+濃度，眼房水中のK^+濃度及び骨格筋CPK活性の減少並びに血清A/G比の上昇，尿中ケトン体陽性及びQT間隔の延長など，摂餌・摂水量減少に起因する脱水・栄養障害からくる二次的な変化と思われるものが多かった。このことは50mg/kg群の他の雄2例及び雌4例でみられた同様の変動の多くが，摂餌・摂水量及び体重が回復するにつれて改善の方向に向かったことからも示唆されている。

8及び20mg/kg群では雌雄とも体重が減少した例はなく，また摂餌量，摂水状態及び各種検査でも20mg/kg群の一部に若干の変動がみられた以外にはほとんど異常は認められなかった。

組織学的検査において，生存例では精細管の精上皮または管腔内に多核巨細胞，管腔内に剥離精細胞及び壊死精細胞がみられ，精巣上体は管腔内に正常精子の他に多核巨細胞，剥離精細胞，壊死精細胞並びに精巣輸出管あるいは精巣上体管の上皮の剥離細胞がみられたが，いずれも出現頻度は正常範囲内と考えられ，精巣及び精巣上体のその他の部位にも異常は認められなかった。Fleroxacinと類縁の合成抗菌剤であるofloxacinの7箇月齢のイヌを用いた亜急性毒性試験[3]及びenoxacinの9～10箇月齢のイヌを用いた慢性毒性試験[4]においては精巣重量減少や精子形成の抑制が高用量群で認められている。本試験においてfleroxacinの雄性生殖器に及ぼす影響としては，50mg/kg群の切迫屠殺例で精巣，精巣上体及び前立腺の異常が認められた。しかし，これらの異常は今回用いた動物が投与開始時5箇月齢で精子形成が未成熟の段階と思えること，投与開始直後より著しい摂餌量や体重の減少が続いていたこと，病理組織学的にみて成熟した組織が退行性に変化した像とは考え難いこと，並びに当所の背景データからも4～5箇月齢のイヌでの所見と一致することから，未成熟の段階での発育停止状態と考えられた。

切迫屠殺例ではこの他に栄養障害によると思われるリンパ節，胸腺，骨格筋での萎縮及び胃，肝臓，腎臓での空胞変性並びに骨髄での造血減少などの退行性変化が認められた。切迫屠殺例でみられた白脾髄の萎縮あるいは肝細胞の空胞変性は，雄50mg/kg群の生存例でも各1例ずつに認められたがfleroxacin投与との因果関係は不明である。この他に散見された病変はその種類及び発生頻度からみて偶発的なものと考えられた。

Fleroxacin投与群にみられた関節軟骨表面の損傷は，類縁の合成抗菌剤において幼若犬に認められているものと同様の変化であり[3,4]，また成犬を用いて行った予備試験[1]ではなんら関節異常はみられなかったことから，今回用いたイヌが投与開始時5箇月齢と幼若であったために発現したものと考えられた。

文　献

1) 今井　繁，野本恭之，笠井正博，大竹正二，鳥屋部　保，棚瀬裕文，吉田安彦：Fleroxacinのイヌにおける経口投与による亜急性毒性試験のための予備試験。杏林製薬株式会社，社内資料，1985

2) Kusajima H, Ooie T, Kawahara F and Uchida H : High-performance liquid chromatographic determination of 6, 8-difluoro-1-(2-fluoroethyl)-1, 4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid and its metabolites in laboratory animals. J Chromatogr 381 : 137～148, 1986

3) 野村　護，稲毛富士朗，赤羽浩一，加藤道幸，柿畑耕司，山田明甫，小野寺　威：合成抗菌剤DL-8280のイヌにおける4週経口亜急性毒性。Chemotherapy 32(S-1) : 1105～1121, 1984

4) 仙田博美，里村州久，佐藤義考，竹本勇一，大西久美雄，松岡信男，吉田耕一：AT-2266の毒性学的研究(第4報)　イヌにおける6カ月の慢性毒性試験。Chemotherapy 32(S-3) : 242～278, 1984

SUBACUTE ORAL TOXICITY STUDY ON FLEROXACIN IN DOGS

SHIGERU IMAI, YASUYUKI NOMOTO, MASAHIRO KASAI, SHOJI OHTAKE, TAMOTSU TORIYABE and HIROFUMI TANASE
Technical Center of Development, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.
1-3-32, Ukima, Kita-ku, Tokyo 115, Japan

HISAO KUSAJIMA
Central Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.

We performed a subacute toxicity study of fleroxacin in 5-month old beagles. Fleroxacin was given orally at daily doses of 0 (control), 8, 20 and 50 mg/kg for 13 weeks. The following results were obtained.

1. In the 50 mg/kg group, reduced food and water consumption, body weight loss, vomiting and salivation were seen immediately after the beginning of fleroxacin administration. Subsequently, one male showed clonic convulsion, reduced body temperature and spontaneous motor activity and was killed on study week 6 because of deterioration in general condition. In the other animals, the changes mentioned above normalized or showed a tendency to recover after 2 to 3 weeks.

2. In the 50 mg/kg group, some changes were found in the clinical examination and organ weight measurements. These were considered to be due to dehydration, malnutrition and body weight loss. In the survivors, however, most of these changes tended to improve together with a recovery in food consumption, water intake and body weight gain. In the 8 mg/kg and 20 mg/kg group, no abnormalities of body weight, food and water consumption or other parameters were seen apart from some minor deviations in the 20 mg/kg group.

3. In the dogs given 20 mg/kg or more, reluctance to stand or walk and abnormal gait were seen as a clinical manifestation of arthropathy. At autopsy, blistering and erosions on the articular cartilage surfaces were found in all dose groups.

4. In the histopathological examination, the seminiferous tubules, epididymal ducts and prostatic epithelia showed immature patterns in the killed animals. Further histopathological findings thought to be due to malnutrition in these animals were atrophy of the lymph nodes, thymus, pancreas and skeletal muscle and vacuolar degeneration of the chief cells of the stomach, hepatocytes and renal distal tubules as well as reduced hematopoiesis in the bone marrow.

5. As mentioned above, the main toxic changes induced by fleroxacin were reduced food and water consumption, body weight loss and injuries of the articular cartilage. Most of the other changes were considered to be due to dehydration and malnutrition.