

Cefuroxime の安全性に関する検討 第2報 ラット5週間亜急性毒性と5週間回復実験

伊藤 隆太・川村 弘徳

東邦大学医学部薬理学教室

梶原 三郎・樋田 晋・松浦 慎吾・肥田野 富男

宮坂 誠・木村 裕則・高橋 美保子

株式会社薬効開発研究会

田 村 稷

新日本実業株式会社東京研究所

Cefuroxime のラット5週間亜急性毒性を皮下注あるいは腹腔内注射によって検討し、適用終了後一部の個体でさらに5週間回復実験を行ない影響残存の有無を検討した。皮下注では Cephalothin を対照薬に用いた。

いずれも特記すべき異常症状も死亡例もなく、回復期に皮下注の最高用量 1,500mg/kg 群で体重増加の抑制がみられたが、飼料効率の低下はなく、摂水量も正常範囲内であった。尿所見には異常なく、皮下注の最高用量群で赤血球数、色素量および血球容積の有意な減少が雌雄ともみられたが雌でやや強く、回復期にも残存傾向がみられた。そのほか血液学および血清生化学的所見には有意差の認められたものが存在したが、いずれも一過性あるいは用量相関性を伴わないものであった。剖検でも盲腸の拡張以外に変化なく、湿器重量にも特記すべき増減はみられなかった。光顕ならびに電顕所見で肝に軽度の肝細胞萎縮などがみられた。

これらのことから、中毒量は皮下注で 1,500mg/kg 以上、安全量は約 750mg/kg と推定される。対照薬 Cephalothin も Cefuroxime と同様な所見がみられたので Cefuroxime のラット5週間毒性の程度は Cephalothin と同等もしくはより低いと考えられる。

Cefuroxime (CXM) のラット亜急性毒性を皮下注および腹腔内注射の5週間連続適用によって調べ、適用終了後、一部の個体をさらに5週間の回復実験に供し、影響残存の有無を検討した。

I. 材料と方法

1. 検体、調製法および適用量

Cefuroxime (Glaxo) および対照薬 Cephalothin (CET, Glaxo) は注射用蒸留水に用時溶解し、皮下注用は 20 w/v%, 腹腔内注射用は 10w/v% 溶液として用いた。

適用量は本試験に先立って行なわれた急性毒性実験¹⁾の成績と Glaxo 社のラット亜急性毒性実験を参考に設定した (Table 1)。

適用は日曜日を除く毎日行ない、対照群には生理食塩液を適用した。

2. 供試動物

4週齢の雌雄 SD-JCL ラット (日本クレア) を1週間予備飼育し、環境順化した健康な個体を供した。

1群は雌雄各 18 匹で構成し、回復実験には雌雄各 6 匹を供した。

3. 飼育環境

動物は温度 $23 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ の恒温湿下で飼育し、固形飼料 (JCL, CE-2) と水道水を自由に摂取させた。

4. 検査項目

一般症状の観察は毎日行ない、体重および摂食、摂水量はそれぞれ週2回測定したほか以下の検査を行なう

Table 1 Experimental design

Route	s. c.		i. p.	
	Dose (mg/kg)	Administered volume (ml/100g)	Dose (mg/kg)	Administered volume (ml/100g)
Saline		0.75		1.00
CXM	200	0.10	100	0.10
	500	0.25	300	0.30
	1,500	0.75	1,000	1.00
CET	200	0.10		
	1,500	0.75		

た。

1) 尿検査: pH, 糖, 蛋白, ケトン体, 潜血 (三共 Amesラプスティックス): ビリルビン (同イクトスティックス), ウロビリノーゲン (同ウロビリスティックス)。

2) 血液検査: 赤血球数, 白血球数 (マイクロセルカウンター), 血色素量 (中外製薬 RaBA System シアンメトヘモグロビン法), 血球容積 (毛細管法), 白血球百分比 (塗抹後ギムザ染色し鏡検)。

3) 血清生化学的検査: s-GOT, s-GPT (Reitman-Frankel 百瀬法), アルカリホスファターゼ (Kind-King 法), 血糖 (オルトトルイジン 硼酸法), 総ビリルビン (Evelin-Malloy 変法), 総蛋白 (ビウレット法), アルブミン (BCG 法), A/G 比, クレアチニン (アルカリ性ピクリン酸法), 尿素窒素 (ウレアーゼ・インドフェノール法), コレステロール (Zurkowski 変法), Na⁺, K⁺ (炎光光度法), Cl⁻ (クロライドメータ法)。

4) 剖検: 外表および内部諸器官

5) 器官湿重量測定 (採取器官): 心, 肺, 肝, 脾, 胸腺, 腎, 副腎, 生殖器, 甲状腺, 脳下垂体, 脳。

6) 光学顕微鏡検査: 上記の器官に脾, 胃, 大腸, 小腸, 前立腺, 子宮, 腹動脈, リンパ節, 大腿骨髄および皮膚を 10% ホルマリン固定後, パラフィン包埋し, 薄切後 HE 染色を行ない鏡検した。

7) 電子顕微鏡検査: CXM 投与終了時のみ各群の雄 1 例の肝および腎について行なった。

8) 統計処理法: 体重, 血液検査, 血清生化学検査および器官湿重量の測定値については t 検定を行なった。

II. 成績

CXM

(1) 皮下注群

A. 適用期間中の推移

1. 一般症状, 体重および生死 (Fig. 1)

雌雄ともに体重変化は対照群とほとんど差はなく, 全期間を通じて注目すべき症状および死亡例はなかった。

2. 飼料効率 (Table 2)

性差は特になく, ともに多少の変動を示し, 雌雄とも 3 週目で対照群より高い値を示したが, 5 週目では差はなかった。

3. 摂水量 (Fig. 2)

1, 500 mg/kg 群の雌雄は対照群に比べて高値を示したが, その他の群は正常範囲内の変動で, 全摂水量は対照群との間に差はなかった。

4. 尿所見 (Table 3)

Fig. 1 Body weight gain in rats administered CXM or CET subcutaneously for 5 weeks

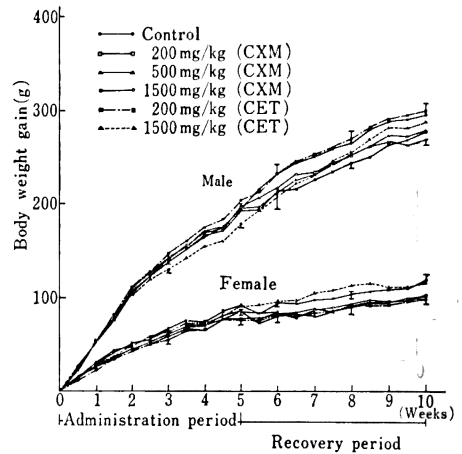


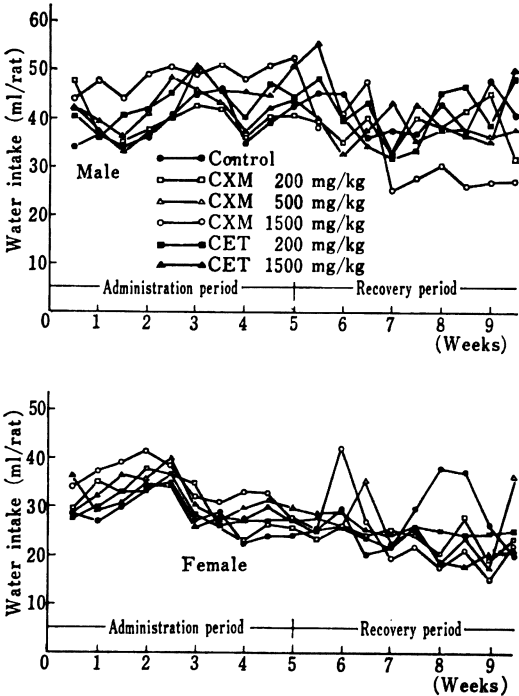
Table 2 Food efficacy (s. c., 5 weeks)

Sex	Dose (mg/kg)	3 weeks			5 weeks			8 weeks			10 weeks		
		Total intake (g)	Net gain (g)	Efficiency (%)	Total intake (g)	Net gain (g)	Efficiency (%)	Total intake (g)	Net gain (g)	Efficiency (%)	Total intake (g)	Net gain (g)	Efficiency (%)
Male	Control	530.5	137.9	26.0	853.7	194.4	22.8	1,361.7	271.2	19.9	1,850.6	302.2	16.3
	CXM 200	488.5	141.2	28.9	825.0	196.9	23.9	1,328.3	251.0	18.9	1,685.6	268.8	15.9
	CXM 500	478.2	142.6	29.8	806.0	195.2	24.2	1,309.6	253.3	19.3	1,672.8	279.0	16.7
	CXM 1,500	459.4	139.6	30.4	806.9	192.9	23.9	1,369.7	243.2	17.8	1,752.3	276.6	15.8
	CET 200	497.2	147.8	29.7	829.2	203.3	24.6	1,343.4	269.5	20.1	1,732.8	300.3	17.3
	CET 1,500	449.9	129.4	28.8	765.5	179.0	23.4	1,323.5	255.2	19.3	1,727.9	268.2	15.5
Female	Control	360.5	60.7	16.8	586.1	84.9	14.5	956.7	103.2	10.8	1,201.3	119.0	9.9
	CXM 200	341.0	58.0	17.0	557.7	77.9	14.0	825.5	92.8	11.2	1,036.3	104.3	10.1
	CXM 500	337.6	65.2	19.3	561.9	85.3	15.2	905.9	90.0	9.9	1,115.2	99.3	8.9
	CXM 1,500	332.5	66.0	19.8	565.4	90.3	16.0	931.1	92.7	10.0	1,159.5	101.3	8.7
	CET 200	347.5	55.3	15.9	583.9	75.8	12.9	907.9	90.8	10.0	1,126.4	98.8	8.8
	CET 1,500	355.1	63.9	18.0	589.2	89.4	15.2	984.4	112.6	11.4	1,223.2	115.8	9.4

Table 3 Urinary findings (s.c. 5 weeks)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	pH					Glucose		Protein					Ketone body		Occult blood		Bilirubin			Urobi-linogen		
			6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	-	±	-	±	+	++	+++	----	±	-	±	-	±	+	-	±	+
Male	Control	12	1	1	3	2	5	12			2	1	7	1	1	12		12		9		3	11	1
	CXM 200	12	6	2	4			12			2	9	1			12		12		9		3	4	8
	CXM 500	12	2	2	2	1	5	12			1	6	5			12		12		12			7	4
	CXM1,500	12		1	2	5	4	12			2	7	2	1		12		12		8		4	6	6
	CET 200	12	2	3	4	2	1	12			1	1	8	2		12		12		7		5	8	4
	CET 1,500	12	1	1	3	4	3	12			1	8	3			12		12		11		1	9	3
Female	Control	11				1	10	11			4	2	3	2		11		11		11			11	
	CXM 200	12	1		4		7	12			6	6				12		12				12	5	7
	CXM 500	12	1	1	3	1	6	12			3	5	2	1	1	12		12		11		1	9	3
	CXM1,500	12	1			2	9	12	1		3	4	2	2		12		12		12			11	1
	CET 200	12	5		3		4	12			2	9	1			12		12		1	11			12
	CET 1,500	11			3	4	4	11	1		6	3	1			11		11		11			10	1

Fig. 2 Water intake of rats administered CXM subcutaneously for 5 weeks



pH は、500, 1,500mg/kg 群の雌雄では対照群と差はなかったが、200mg/kg 群は雄 6.5 前後、雌は逆に 8.0 を示す個体が少数例みられた。その他、糖、蛋白、ケトン体、潜血、ビリルビンおよびウロビリノーゲンには著変なかった。

5. 血液所見 (Table 4)

1) 赤血球数：有意の減少が雄は 1,500mg/kg 群に、雌は全群にみられた。

2) 血色素量：有意の減少が雌は 500, 1,500mg/kg 群に、雄は 1,500mg/kg 群にのみみられた。

3) 血球容積：1,500mg/kg 群の雌雄に有意の減少がみられた。

4) 白血球数：500, 1,500mg/kg 群の雄に増加がみられ、1,500mg/kg 群では対照群に比べて約 30% の増加を示した。また雌は 200, 500mg/kg 群で有意の減少がみられた。

5) 白血球百分比：雌では分葉好中球の増加と相対的なリンパ球の減少がそれぞれ有意にみられたが、用量相関性はいずれにも認められなかった。1,500mg/kg 群に単球の有意の増加がみられた。

雌では 200mg/kg 群にのみ分葉好中球の減少とリンパ球の増加がみられた。

6. 血清生化学的所見 (Table 5)

1) s-GOT：1,500mg/kg 群の雌雄に有意の上昇がみられた。

2) s-GPT：著変はなかった。

3) アルカリホスファターゼ：雄では500, 1,500mg/kg に有意の上昇がみられたが、雌では変化なかった。

4) 総ビリルビン：雌では全群に有意の減少が、雌では 500, 1,500mg/kg 群で有意の減少がみられた。

5) コレステロール：200mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。

6) 血糖：雌では 500, 1,500mg/kg 群に有意の増加がみられ、雌では全群に有意の減少がみられた。

7) 総蛋白：200mg/kg 群の雌雄と 1,500mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。

8) アルブミン：500mg/kg 群の雄と 500, 1,500mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。

Table 4 Hematological findings (s. c. 5 weeks)

(Mean \pm S. E.)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	RBC (10 ⁴ /mm ³)	WBC (10 ² /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Differential blood count (%)					
							Eosino	N-st	N-seg	Lymph	Mono	Others
Male	Control	12	766 ± 13	62 ± 4	16.2 ± 0.2	44 ± 1.1	1.3 ± 0.4	0 ± 0	11.6 ± 2.5	87.6 ± 2.7	0.3 ± 0.1	(a) 3
	CXM 200	12	777 ± 27	60 ± 4	15.1 ± 0.2	44 ± 0.7	1.7 ± 0.5	0.1 ± 0.1	22.8** ± 2.5	75.3** ± 3.0	0.8 ± 0.3	
	CXM 500	12	734 ± 13	76* ± 5	15.0 ± 0.2	44 ± 0.5	1.7 ± 0.4	0.3 ± 0.1	19.7* ± 1.9	77.7** ± 2.0	0.5 ± 0.3	(a) 4
	CXM 1,500	12	672** ± 24	81* ± 8	14.0** ± 0.3	41** ± 0.6	1.4 ± 0.4	0.2 ± 0.1	19.4* ± 2.0	76.7* ± 3.1	1.5** ± 0.4	(a) 4
	CET 200	12	760 ± 12	79* ± 5	15.4** ± 0.2	44 ± 0.6	0.8 ± 0.2	0 ± 0	11.8 ± 1.9	86.6 ± 2.0	0.8* ± 0.2	
	CET 1,500	12	703** ± 16	108** ± 8	13.5** ± 0.2	41* ± 1.2	1.3 ± 0.5	0.1 ± 0.1	22.5** ± 2.0	71.3** ± 3.9	1.4** ± 0.4	(a) 9 (b) 1
	Female	Control	12	793 ± 16	70 ± 4	15.5 ± 0.2	43 ± 0.6	1.6 ± 0.4	0.3 ± 0.1	23.9 ± 3.4	73.2 ± 3.5	1.1 ± 0.3
CXM 200		12	731** ± 11	55** ± 3	14.9* ± 0.1	42 ± 0.4	1.5 ± 0.3	0.3 ± 0.1	12.8** ± 1.5	84.6** ± 1.5	0.9 ± 0.3	
CXM 500		12	684** ± 8	52** ± 2	13.9** ± 0.2	42 ± 0.2	2.0 ± 0.4	0.2 ± 0.1	18.8 ± 1.5	78.9 ± 1.6	1.1 ± 0.3	
CXM 1,500		12	627** ± 12	67 ± 4	12.9** ± 0.1	41* ± 0.3	1.8 ± 0.4	0.2 ± 0.1	17.7 ± 1.6	78.7 ± 1.9	1.8 ± 1.5	
CET 200		12	733** ± 10	59 ± 3	14.5** ± 0.2	42 ± 0.5	1.3 ± 0.3	0.1 ± 0.1	15.4* ± 1.7	81.7* ± 1.8	1.6 ± 0.5	
CET 1,500		12	661** ± 17	72 ± 7	12.7** ± 0.3	37* ± 0.9	1.8 ± 0.5	0.2 ± 0.1	24.3 ± 2.3	71.6 ± 2.9	1.7 ± 0.4	(c) 2

* Significant ($p < 0.05$), ** Significant ($p < 0.01$), a : Polychromatic erythrocyte (\pm), b : Erythroblast, c : Howell Jolly body

9) A/G 比 : 500, 1,500mg/kg 群の雌雄に有意の低下がみられた。

10) クレアチニン : 500, 1,500mg/kg 群の雄に有意の減少がみられた。

11) 尿素窒素 : 200, 500mg/kg 群の雄に有意の減少が, 200mg/kg 群の雌に有意の増加がみられた。

12) Na⁺ : 変化なかった。

13) K⁺ : 1,500mg/kg 群の雄に有意の増加がみられた。

14) Cl⁻ : 500, 1,500mg/kg 群の雌に有意の低下がみられた。

7. 剖検所見

500, 1,500mg/kg 群で雌雄ともに盲腸の拡張がみられたが, 他の諸器官には変化なかった。

8. 器官湿重量 (Table 6)

a. 重量

1) 増加した器官 : 肺 (200mg/kg 群雌), 肝 (200mg/kg 群雌), 脾 (1,500mg/kg 群雌), 腎 (500, 1,500mg/kg 群雌), 脳 (1,500mg/kg 群雌)。

2) 減少した器官 : 肝 (1,500mg/kg 群雌), 胸腺 (500, 1,500mg/kg 群雌)。

b. 比体重値

1) 増加した器官 : 肺 (200mg/kg 群雌), 脾 (1,500mg/kg 群雌), 腎 (500, 1,500mg/kg 群雌), 脳下垂体 (200mg/kg 群雌)。

2) 減少した器官 : 肝 (1,500mg/kg 群雌), 胸腺 (500mg/kg 群雌, 500, 1,500mg/kg 群雌), 甲状腺 (1,500mg/kg 群雌)。

9. 光顕所見

1) 肝 : 対照群の雌雄各 2 例, 200mg/kg 群の雌雄各 2 例, 500mg/kg 群の雄 1 例, 雌 2 例および 1,500mg/kg 群の雌 2 例, 雌 1 例に巣状壊死がみられた。200, 1,500mg/kg 群の雄各 1 例には類洞拡張および肝細胞萎縮が, 500mg/kg 群の雌 1 例にはクッパー細胞の移動, 1,500mg/kg 群の雌 1 例には類洞拡張がみられた。

対照群の雌 1 例に軽度の脂肪変性が認められた。

2) 腎 : 500mg/kg 群の雌 1 例に尿管細胞上皮菲薄および管腔拡張, 雄の 1 例に糸球体虚脱がみられた。1,500mg/kg 群の雄では嚢胞形成と小円形細胞浸潤を示す個体が, それぞれ 1 例みられた。

3) 皮膚 : 対照群, 200, 500mg/kg 群の雄各 1 例と 1,500mg/kg 群の雄 3 例に適用部位筋層下結合組織の小

Table 5 Biochemical findings (s. c. 5 weeks)

(Mean \pm S. E.)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	s-GOT (Karmen Unit)	s-GPT (Karmen Unit)	Al-P (K-A Unit)	Glucose (mg/dl)	T-Bil (g/dl)	T-Pro (g/dl)	Alb (g/dl)	A/G	CRT (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CHL (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)
Male	Control	12	183 \pm 9.1	67 \pm 19.0	36.8 \pm 2.08	151 \pm 7.2	0.38 \pm 0.06	6.18 \pm 0.08	3.49 \pm 0.04	1.32 \pm 0.04	1.0 \pm 0.04	24.7 \pm 0.76	66 \pm 2.0	138 \pm 3.5	4.6 \pm 0.09	105 \pm 0.7
	CXM 200	12	151 \pm 18.8	45 \pm 3.9	38.3 \pm 2.10	154 \pm 3.8	0.19* \pm 0.04	5.83** \pm 0.07	3.40 \pm 0.03	1.41 \pm 0.05	1.0 \pm 0.04	22.5* \pm 0.70	66 \pm 1.9	148 \pm 4.7	4.5 \pm 0.15	106 \pm 0.4
	CXM 500	12	200 \pm 12.3	52 \pm 6.7	49.2** \pm 3.39	182** \pm 7.0	0.17* \pm 0.07	6.34 \pm 0.10	3.23** \pm 0.04	1.05** \pm 0.04	0.7** \pm 0.02	22.5* \pm 0.69	67 \pm 2.1	133 \pm 4.8	4.9 \pm 0.18	101** \pm 0.7
	CXM 1,500	11	260** \pm 10.5	47 \pm 8.2	53.9** \pm 4.1	204** \pm 15.6	0.04** \pm 0.01	6.03 \pm 0.07	3.08 \pm 0.07	1.08** \pm 0.06	0.8** \pm 0.04	24.1 \pm 1.10	73 \pm 3.0	146 \pm 7.1	5.3** \pm 0.14	102** \pm 0.9
	CET 200	12	142** \pm 6.5	42** \pm 6.9	36.6 \pm 3.6	166 \pm 4.9	0.42 \pm 0.05	5.85 \pm 0.08	3.26 \pm 0.03	1.28 \pm 0.04	0.9 \pm 0.04	22.1* \pm 0.7	70 \pm 3.2	146 \pm 2.2	4.6 \pm 0.1	107 \pm 0.7
	CET 1,500	12	229** \pm 11.9	54** \pm 7.4	44.1* \pm 2.6	162 \pm 3.6	0.15** \pm 0.03	6.00 \pm 0.04	3.19 \pm 0.03	1.15** \pm 0.04	0.8** \pm 0.04	21.2* \pm 0.6	74* \pm 3.1	140 \pm 4.2	5.2** \pm 0.1	101** \pm 0.6
Female	Control	12	127 \pm 8.7	34 \pm 5.3	26.8 \pm 1.81	231 \pm 24.9	0.25 \pm 0.03	6.46 \pm 0.09	3.75 \pm 0.05	1.42 \pm 0.04	1.0 \pm 0.04	23.7 \pm 1.07	71 \pm 3.3	125 \pm 6.5	4.6 \pm 0.20	106 \pm 0.8
	CXM 200	12	141 \pm 4.1	32 \pm 5.0	27.1 \pm 2.5	174* \pm 5.6	0.16 \pm 0.03	6.09* \pm 0.12	3.59 \pm 0.06	1.47 \pm 0.03	1.0 \pm 0.04	31.3** \pm 2.16	52** \pm 1.9	126 \pm 7.3	4.5 \pm 0.15	106 \pm 0.5
	CXM 500	12	112 \pm 3.4	26 \pm 0.9	27.1 \pm 2.5	164* \pm 8.5	0.13** \pm 0.01	6.31 \pm 0.04	3.37** \pm 0.06	1.18** \pm 0.04	1.0 \pm 0.04	22.5 \pm 0.80	68 \pm 2.3	131 \pm 2.9	4.4 \pm 0.08	105 \pm 0.9
	CXM 1,500	12	163** \pm 4.3	28 \pm 1.2	31.3 \pm 2.7	147** \pm 9.6	0.15** \pm 0.03	5.85** \pm 0.11	3.16** \pm 0.06	1.20** \pm 0.04	0.9 \pm 0.05	32.9 \pm 1.6	65 \pm 2.4	153 \pm 3.4	5.1 \pm 0.1	105 \pm 0.8
	CET 200	12	105 \pm 8.1	31 \pm 2.0	18.9* \pm 2.3	191 \pm 10.3	0.26 \pm 0.02	6.04** \pm 0.06	3.49** \pm 0.05	1.38 \pm 0.03	1.0 \pm 0.02	30.4 \pm 1.7	56** \pm 2.3	129 \pm 4.8	4.6 \pm 0.2	106 \pm 0.7
	CET 1,500	12	192** \pm 6.5	36 \pm 2.2	27.5 \pm 2.6	150** \pm 8.7	0.31 \pm 0.02	5.66** \pm 0.06	3.07** \pm 0.05	1.20** \pm 0.03	1.1** \pm 0.04	29.7 \pm 2.1	83* \pm 3.1	147 \pm 5.0	4.9 \pm 0.2	106 \pm 0.7

* Significant ($p < 0.05$), ** Significant ($p < 0.01$)

Table 6 Average wet organ weight (s. c. 5 weeks)

(Mean ± S. E.)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	Body weight (g)	Heart		Lung		Liver		Spleen		Thymus		Kidney			
														Right		Left	
				wt	%	wt	%	wt	%	wt	%	wt	%	wt	%	wt	%
Male	Control	12	364 ± 8.1	1.00 ± 0.02	0.28 ± 0.01	1.53 ± 0.04	0.43 ± 0.02	14.2 ± 0.39	3.91 ± 0.05	0.76 ± 0.02	0.21 ± 0.01	0.52 ± 0.04	0.14 ± 0.01	1.12 ± 0.02	0.31 ± 0.01	1.13 ± 0.03	0.31 ± 0.01
	CXM 200	12	368 ± 7.4	1.05 ± 0.03	0.29 ± 0.01	1.53 ± 0.07	0.42 ± 0.02	13.6 ± 0.50	3.69* ± 0.07	0.76 ± 0.02	0.21 ± 0.01	0.48 ± 0.01	0.13 ± 0.01	1.20 ± 0.04	0.33 ± 0.01	1.21 ± 0.04	0.33 ± 0.01
	CXM 500	12	371 ± 5.1	1.05 ± 0.02	0.28 ± 0.004	1.58 ± 0.06	0.43 ± 0.02	13.8 ± 0.44	3.71 ± 0.44	0.82 ± 0.02	0.22 ± 0.01	0.44 ± 0.02	0.12* ± 0.01	1.28** ± 0.03	0.35** ± 0.01	1.27** ± 0.03	0.34** ± 0.01
	CXM 1500	12	364 ± 7.1	0.97 ± 0.02	0.27 ± 0.01	1.50 ± 0.06	0.41 ± 0.14	12.4** ± 0.35	3.40** ± 0.07	0.93** ± 0.03	0.26** ± 0.01	0.46 ± 0.03	0.13 ± 0.01	1.28** ± 0.03	0.35** ± 0.01	1.26** ± 0.04	0.35** ± 0.01
	CET 200	12	370 ± 5.5	1.06 ± 0.03	0.29 ± 0.01	1.48 ± 0.05	0.40 ± 0.02	13.7 ± 0.36	3.70* ± 0.07	0.79 ± 0.03	0.21 ± 0.01	0.52 ± 0.04	0.14 ± 0.01	1.16 ± 0.03	0.32 ± 0.01	1.15 ± 0.03	0.31 ± 0.01
	CET 1500	12	354 ± 6.0	1.01 ± 0.03	0.28 ± 0.01	1.44 ± 0.05	0.41 ± 0.01	16.0** ± 0.42	4.53** ± 0.11	0.88** ± 0.04	0.25** ± 0.01	0.46 ± 0.02	0.13 ± 0.01	1.30** ± 0.03	0.37** ± 0.01	1.28** ± 0.03	0.36** ± 0.01
Female	Control	12	233 ± 5.7	0.70 ± 0.04	0.30 ± 0.02	1.05 ± 0.03	0.45 ± 0.01	8.20 ± 0.17	3.50 ± 0.09	0.57 ± 0.03	0.26 ± 0.02	0.45 ± 0.02	0.19 ± 0.01	0.84 ± 0.04	0.36 ± 0.01	0.80 ± 0.03	0.35 ± 0.01
	CXM 200	12	226 ± 5.1	0.73 ± 0.01	0.33 ± 0.01	1.23** ± 0.03	0.55** ± 0.02	9.05** ± 0.20	4.01 ± 0.08	0.55 ± 0.02	0.24 ± 0.01	0.42 ± 0.02	0.19 ± 0.01	0.84 ± 0.03	0.38 ± 0.01	0.81 ± 0.02	0.36 ± 0.01
	CXM 500	12	233 ± 6.1	0.65 ± 0.02	0.28 ± 0.01	1.14 ± 0.05	0.49 ± 0.01	7.83 ± 0.30	3.36 ± 0.03	0.54 ± 0.01	0.23 ± 0.02	0.36** ± 0.01	0.16** ± 0.01	0.88 ± 0.07	0.38 ± 0.03	0.79 ± 0.03	0.34 ± 0.01
	CXM 1500	12	235 ± 3.6	0.65 ± 0.02	0.29 ± 0.01	1.11 ± 0.04	0.47 ± 0.02	8.47 ± 0.18	3.61 ± 0.04	0.61 ± 0.03	0.26 ± 0.01	0.39* ± 0.01	0.16** ± 0.01	0.88 ± 0.04	0.37 ± 0.02	0.86 ± 0.03	0.37 ± 0.01
	CET 200	12	231 ± 6.0	0.74 ± 0.03	0.32 ± 0.01	1.19* ± 0.04	0.52** ± 0.03	9.57** ± 0.40	4.13** ± 0.08	0.54 ± 0.01	0.24 ± 0.01	0.44 ± 0.03	0.19 ± 0.01	0.86 ± 0.03	0.37 ± 0.00	0.83 ± 0.03	0.36 ± 0.01
	CET 1500	12	232 ± 3.5	0.70 ± 0.02	0.32 ± 0.01	1.17** ± 0.03	0.51** ± 0.01	10.2** ± 0.46	4.40** ± 0.18	0.67* ± 0.03	0.29 ± 0.01	0.37 ± 0.02	0.16 ± 0.01	0.97* ± 0.03	0.42** ± 0.01	0.95** ± 0.05	0.42** ± 0.02
Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	Body weight (g)	Adrenal gland ^{a)}				Testis/Ovarium ^{a)}				Thyroid ^{a)}		Pituitary ^{a)}		Brain	
				Right		Left		Right		Left							
				wt	%	wt	%	wt	%	wt	%	wt	%	wt	%	wt	%
Male	Control	12	364 ± 8.1	25.2 ± 1.39	6.99 ± 0.43	25.5 ± 1.55	7.06 ± 0.44	1.57 ± 0.02	0.44 ± 0.01	1.60 ± 0.02	0.44 ± 0.01	16.2 ± 0.83	4.50 ± 0.28	11.7 ± 0.59	3.23 ± 0.17	1.72 ± 0.02	0.48 ± 0.01
	CXM 200	12	368 ± 7.4	24.0 ± 0.96	6.51 ± 0.20	26.8 ± 1.31	7.25 ± 0.29	1.59 ± 0.03	0.44 ± 0.01	1.57 ± 0.03	0.43 ± 0.01	15.7 ± 0.82	4.27 ± 0.23	11.0 ± 0.20	2.90 ± 0.15	1.73 ± 0.03	0.47 ± 0.01
	CXM 500	12	371 ± 5.1	24.7 ± 1.12	6.66 ± 0.30	26.8 ± 0.96	7.25 ± 0.27	1.60 ± 0.06	0.43 ± 0.02	1.56 ± 0.02	0.42 ± 0.01	16.4 ± 1.30	4.44 ± 0.35	11.4 ± 0.39	3.08 ± 0.11	1.74 ± 0.04	0.47 ± 0.01
	CXM 1500	12	364 ± 7.1	26.1 ± 1.57	7.21 ± 0.48	28.9 ± 1.64	7.98 ± 0.50	1.56 ± 0.03	0.42 ± 0.01	1.54 ± 0.06	0.42 ± 0.02	17.0 ± 0.97	4.68 ± 0.36	11.3 ± 0.36	3.11 ± 0.13	1.78* ± 0.02	0.48 ± 0.01
	CET 200	12	370 ± 5.5	24.0 ± 0.76	6.47 ± 0.17	24.3 ± 0.87	6.57 ± 0.22	1.58 ± 0.05	0.44 ± 0.02	1.61 ± 0.09	0.44 ± 0.02	18.8* ± 0.68	5.08 ± 0.21	11.8 ± 0.61	3.19 ± 0.16	1.72 ± 0.03	0.46 ± 0.01
	CET 1500	12	354 ± 6.0	25.2 ± 0.84	7.15 ± 0.28	27.4 ± 1.19	7.75 ± 0.39	1.53 ± 0.04	0.44 ± 0.02	1.57 ± 0.03	0.45 ± 0.01	17.2 ± 0.98	4.90 ± 0.33	12.4* ± 0.45	3.51 ± 0.11	1.77 ± 0.02	0.51 ± 0.01
Female	Control	12	233 ± 5.7	28.9 ± 1.15	12.55 ± 0.67	30.5 ± 1.03	13.16 ± 0.48	35.1 ± 2.55	15.0 ± 0.99	34.1 ± 1.68	14.7 ± 0.74	16.3 ± 0.77	6.99 ± 0.32	14.5 ± 0.50	6.24 ± 0.21	1.66 ± 0.04	0.72 ± 0.02
	CXM 200	12	226 ± 5.1	27.4 ± 1.06	12.23 ± 0.62	29.4 ± 0.68	13.10 ± 0.46	35.1 ± 2.55	15.5 ± 0.97	33.5 ± 1.25	14.9 ± 0.60	17.4 ± 0.62	7.63 ± 0.56	16.0 ± 0.21	7.08* ± 0.21	1.67 ± 0.01	0.74 ± 0.02
	CXM 500	12	233 ± 6.1	25.9 ± 1.39	11.14 ± 0.50	27.7 ± 1.36	11.88 ± 0.44	36.8 ± 2.04	15.7 ± 0.69	34.1 ± 2.20	14.5 ± 0.66	15.2 ± 0.47	6.55 ± 0.23	15.3 ± 0.48	6.56 ± 0.17	1.63 ± 0.03	0.70 ± 0.01
	CXM 1500	12	235 ± 3.6	29.7 ± 0.95	12.68 ± 0.51	30.3 ± 0.89	12.88 ± 0.47	31.3 ± 1.71	13.3 ± 0.65	32.3 ± 1.54	13.8 ± 0.63	13.8 ± 1.02	5.85* ± 0.43	13.7 ± 0.45	5.82* ± 0.18	1.61 ± 0.03	0.69 ± 0.01
	CET 200	12	231 ± 6.0	27.8 ± 1.24	12.16 ± 0.50	29.3 ± 1.10	12.82 ± 0.45	42.3 ± 2.45	18.4* ± 1.13	36.8 ± 1.60	16.0 ± 0.78	19.5** ± 0.80	8.57* ± 0.50	16.0* ± 0.49	6.97* ± 0.24	1.69 ± 0.02	0.74 ± 0.02
	CET 1500	12	232 ± 3.5	27.3 ± 1.61	11.76 ± 0.64	31.7 ± 2.14	13.72 ± 0.94	38.9 ± 1.60	16.9 ± 0.76	38.9 ± 2.69	16.8 ± 1.10	17.8 ± 1.31	7.66 ± 0.53	14.7 ± 0.56	6.35 ± 0.25	1.65 ± 0.03	0.72 ± 0.01

* Significant (p < 0.05)
 ** Significant (p < 0.01)

(wt: g, a) mg, mg/g x 100)

円形細胞浸潤がみられた。

化を思わせる変化がみられた。その他に著変はなかった。

4) その他の器官: 特記すべき変化はなかった。

10. 電顕所見

1) 肝: 対照群と 1,500mg/kg 群で軽度の脂肪滴がみられ、500mg/kg 群ではミトコンドリアの一部分に膨

2) 腎: 対照群と検体群で尿管陥入部基底膜の一部の軽度膨化ないしは乱れを呈する個体がみられた。このほか脂肪滴のみられた個体も存在した。

Table 7 Urinary findings (s. c. 5 weeks recovery)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	pH					Glucose		Protein					Ketone body		Occult blood		Bilirubin			Urobilinogen				
			6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	-	±	-	±	+	++	+++	-	±	-	±	-	±	+	-	±	+		
Male	Control	6			1			6						6	6	6								6		
	CXM 200	6	2	4			6						2	2	2		6	6	6				5	1		
	CXM 500	6	2	4			6						5	1			6	6	5		1		6			
	CXM1,500	5	2	3			5						2	2	1		5	5	5				5			
	CET 200	6		4	2		6							1	5		6	6	6				6			
	CET 1,500	5	2	1	1	1	5						1	1	3		5	5	5				2	3		
Female	Control	5				2	3	5			3	2				5	5	5						5		
	CXM 200	5				3	2	5	1	1	3					5	5	5						5		
	CXM 500	6			2	3	1	6	1	2	1		2			6	6	6						6		
	CXM1,500	6		2	1	2	1	6	1	4	1					6	6	6					5	1		
	CET 200	6				2	4	6		4	2					6	6	5		1			5	1		
	CET 1,500	5				3	2	5		2	2	1				5	5	5					4	1		

Table 8 Hematological findings(s. c. 5 weeks recovery)

(Mean ± S. E.)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	RBC (10 ⁴ /mm ³)	WBC (10 ² /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Differential blood count (%)					
							Eosino	N-st	N-seg	Lymph	Mono	Others
Male	Control	6	943 ±23	70 ±5	16.6 ±0.1	48 ±0.4	3.0 ±0.7	0 ±0	22.2 ±2.2	73.7 ±3.3	1.0 ±0.5	
	CXM 200	5	860 ±10	74 ±9	16.1 ±0.2	47 ±0.5	1.4 ±0.6	0 ±0	15.0 ±5.2	83.2 ±5.5	0.4 ±0.2	
	CXM 500	6	906 ±20	75 ±5	17.0 ±6.2	49 ±0.3	1.8 ±0.8	0.17 ±0.2	16.7 ±1.9	81.0 ±2.1	0.3 ±0.2	
	CXM 1,500	5	895 ±11	69 ±2	17.2 ±0.3	50 ±1.0	1.2 ±0.6	0 ±0	10.9** ±2.0	87.6** ±1.9	0.4 ±0.2	
	CET 200	6	783** ±19	90** ±4	16.2* ±0.2	46** ±0.2	1.5 ±0.6	0.17 ±0.2	19.8 ±1.9	78.2 ±1.9	0.33 ±0.2	(a) 1 (c) 1
	CET 1,500	5	916 ±60	79 ±3	16.3 ±0.3	48 ±1.0	1.4 ±0.5	0 ±0	25.6 ±3.4	72.6 ±3.8	0.4 ±0.4	
Female	Control	5	703 ±16	49 ±4	15.1 ±0.3	43 ±0.4	0.6 ±0.4	0 ±0	23.6 ±6.1	75.6 ±6.1	0.2 ±0.2	(a) 1
	CXM 200	6	679 ±36	43 ±4	14.9 ±0.2	41 ±0.4	0.7 ±0.2	0.17 ±0.2	15.5 ±3.9	82.7 ±3.8	1.0 ±0.5	
	CXM 500	6	696 ±36	46 ±5	14.9 ±0.2	41 ±0.7	2.0 ±0.6	0 ±0	19.2 ±3.0	78.3 ±2.4	0 ±0	(a) 1
	CXM 1,500	6	746* ±8	53 ±4	16.2* ±0.3	46** ±0.5	0.8 ±0.2	0.17 ±0.2	15.0 ±3.2	83.7 ±3.3	0.3 ±0.2	(a) 1
	CET 200	6	762* ±18	63* ±3	15.4 ±0.4	43 ±0.2	1.0 ±0.5	0.17 ±0.2	26.2 ±5.9	70.8 ±5.9	1.8 ±0.6	
	CET 1,500	6	756* ±12	70* ±7	15.5 ±0.3	44 ±0.5	1.0 ±0.3	0 ±0	20.4 ±6.8	78.6 ±6.5	0 ±0	

* Significant (p<0.05), ** Significant (p<0.01)

a: Polychromatic erythrocyte(±), c: Howell Jolly body

Table 9 Biochemical findings (s. c. 5 weeks, recovery)

(Mean ± S. E.)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	s-GOT (Karmen Unit)	s-GPT (Karmen Unit)	Al-P (K-A Unit)	Glucose (mg/dl)	T-Bil (g/dl)	T-Pro (g/dl)	Alb (g/dl)	A/G	CRT (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CHL (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)
Male	Control	6	185 ± 20.3	45 ± 8.2	24.4 ± 3.35	178 ± 7.9	0.17 ± 0.03	6.13 ± 0.11	3.13 ± 0.09	1.05 ± 0.07	1.1 ± 0.02	31.0 ± 2.39	57 ± 2.9	119 ± 5.1	4.7 ± 1.91	116 ± 1.3
	CXM 200	5	222 ± 19.1	59 ± 12.3	26.7 ± 6.12	197 ± 11.1	0.12 ± 0.02	6.55 ± 0.39	3.69 ± 0.26	1.20 ± 0.07	1.1 ± 0.05	26.6 ± 1.25	51 ± 0.5	140 ± 8.4	4.5 ± 0.05	109 ± 0.7
	CXM 500	6	247* ± 14.4	74 ± 10.3	28.5* ± 3.14	178 ± 13.7	0.20 ± 0.03	6.15 ± 0.07	3.22 ± 0.02	1.10 ± 0.04	1.1 ± 0.04	32.0 ± 2.45	65* ± 2.1	125 ± 8.0	4.7 ± 0.11	110* ± 2.3
	CXM 1,500	5	207 ± 28.8	54 ± 19.5	28.5 ± 3.14	157 ± 16.5	0.41** ± 0.05	6.03 ± 0.08	3.35 ± 0.11	1.26 ± 0.09	1.1 ± 0.04	27.8 ± 0.46	69** ± 4.6	150** ± 5.1	4.7 ± 0.21	114 ± 1.5
	CET 200	6	179 ± 14.5	41 ± 7.6	29.9 ± 2.27	203 ± 10.2	0.25 ± 0.03	6.43 ± 0.11	3.21 ± 0.04	1.02 ± 0.03	1.0 ± 0.02	30.3 ± 3.12	60 ± 1.2	111 ± 2.6	4.7 ± 0.15	111 ± 2.6
	CET 1,500	5	214 ± 21.4	40 ± 5.2	33.5 ± 1.93	206 ± 27.1	0.37** ± 0.05	6.23 ± 0.23	3.50 ± 0.18	1.38 ± 0.24	1.1 ± 0.08	31.0 ± 2.31	62 ± 1.3	126 ± 0.8	5.0 ± 0.29	114 ± 2.5
Female	Control	6	169 ± 7.9	34 ± 2.7	28.3 ± 2.16	150 ± 15.0	0.27 ± 0.03	7.49 ± 0.49	3.79 ± 0.16	1.02 ± 0.05	1.0 ± 0.05	27.6 ± 1.56	68 ± 3.7	148 ± 13.0	3.7 ± 0.23	105 ± 2.13
	CXM 200	6	76** ± 4.8	36 ± 4.6	15.6* ± 3.61	186* ± 5.8	0.21 ± 0.04	6.68 ± 0.10	3.47 ± 0.13	1.03 ± 0.03	1.0 ± 0.03	27.8 ± 1.28	60 ± 3.3	134 ± 12.6	3.5 ± 0.23	105 ± 1.78
	CXM 500	6	134 ± 17.6	33 ± 3.2	22.5 ± 2.72	187* ± 6.7	0.14* ± 0.05	6.40* ± 0.08	3.27* ± 0.09	0.93 ± 0.04	1.1 ± 0.05	33.6 ± 3.11	54* ± 3.0	114* ± 4.4	3.3 ± 0.27	109 ± 0.7
	CXM 1,500	6	162 ± 5.4	28 ± 1.5	18.5 ± 3.39	181 ± 16.9	0.54** ± 0.08	7.12 ± 0.35	3.33 ± 0.14	0.90 ± 0.05	1.1 ± 0.03	34.2* ± 2.30	77 ± 3.1	87** ± 3.2	3.5 ± 0.26	105 ± 0.86
	CET 200	6	203 ± 27.2	47 ± 7.1	22.5 ± 3.89	216** ± 10.2	0.21 ± 0.03	6.14* ± 0.14	3.48 ± 0.14	1.37 ± 0.22	1.2 ± 0.06	29.8 ± 2.58	53* ± 3.7	123 ± 0.63	3.9 ± 0.14	106 ± 2.19
	CET 1,500	5	188 ± 15.5	28 ± 3.5	19.4 ± 5.16	186 ± 6.3	0.28 ± 0.08	6.18* ± 0.15	3.24** ± 0.06	1.10 ± 0.04	1.0 ± 0.08	31.5 ± 1.26	65 ± 8.1	116* ± 6.6	3.9 ± 0.30	107 ± 1.6

* Significant (p < 0.05), ** Significant (p < 0.01)

B. 適用終了後の推移

1. 一般症状, 体重および生死 (Fig. 1)

検体群では体重の増加抑制がみられた。この間, 特記すべき症状も死亡例もみられなかった。

2. 飼料効率 (Table 2)

対照群との差はなかった。

3. 摂水量 (Fig. 2)

対照群との差はなかった。

4. 尿所見 (Table 7)

pH は対照群を含め雄では酸性側に, また雌ではアルカリ性に偏る傾向がみられた。その他, 糖, 蛋白, ケトン体, 潜血, ビリルビンおよびウロビリノーゲンは変化なかった。

5. 血液所見 (Table 8)

1) 赤血球数: 適用中に雌でみられた有意の減少はみられず, 1,500mg/kg 群に有意の増加がみられた。雄は対照群に比べて若干低い傾向がみられたが, 有意差はなかった。

2) 血色素量: 1,500mg/kg 群の雌に有意の増加がみられたほか変化はみられなくなった。

3) 血球容積: 適用中にみられた変化はなくなり, 1,500mg/kg 群の雌に有意の増加がみられた。

4) 白血球数: 対照群に比べて変化はみられなくなった。

5) 白血球百分比: 1,500mg/kg 群の雌に分葉好中球の減少と相対的なリンパ球の増加がそれぞれ有意に認められた。

6. 血清生化学的所見 (Table 9)

1) みられなかった変化および消失した変化: s-GPT には変化なく, A/G 比, クレアチニンおよび K^+ の変化は消失した。

2) s-GOT: 適用中にみられた 1,500mg/kg 群雌雄での変化はなくなり, 500mg/kg 群の雌に有意の上昇が, 200mg/kg 群の雌に有意の低下がみられたのみであった。

3) アルカリホスファターゼ: 適用中に 1,500mg/kg 群の雌にみられた変化はなくなり, 500mg/kg 群の雌に有意の上昇が, 200mg/kg 群の雌に有意の低下がみられた。

4) 総ビリルビン: 500mg/kg 群雌の有意な減少を除き, 適用中にみられた変化はなくなり, 1,500mg/kg 群の雌雄に有意の増加がみられた。

5) コレステロール: 500, 1,500mg/kg 群の雌に有意の増加が, 500mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。

6) 血糖: 適用中にみられた変化はなくなり, 200,

500mg/kg 群の雌に有意の増加がみられた。

7) 総蛋白: 500mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。

8) アルブミン: 500mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。

9) 尿素窒素: 1,500mg/kg 群の雌に有意の増加がみられた。

10) Na^+ : 雄では, 1,500mg/kg 群に有意の増加がみられ, 雌では 500, 1,500mg/kg 群に有意の減少がみられた。

11) Cl^- : 500mg/kg 群の雄で有意に減少した。

7. 剖検所見

適用中にみられた盲腸拡張はみられなくなった。他の諸器官に変化はなかった。

8. 器官湿重量 (Table 10)

a. 実重量

1) 増加した器官: 卵巣 (1,500mg/kg 群)。

2) 減少した器官: 心 (200mg/kg 群雄, 全群雌), 肺 (200mg/kg 群雌雄), 脾 (200, 1,500mg/kg 群雌), 甲状腺 (500, 1,500mg/kg 群雄), 脳下垂体 (500, 1,500mg/kg 群雄)。

b. 比体重値

1) 増加した器官: 肝 (200, 500mg/kg 群雄), 腎 (200, 500mg/kg 群雄), 脳 (200mg/kg 群雄), 胸腺 (1,500mg/kg 群雄), 卵巣 (500, 1,500mg/kg 群)。

2) 減少した器官: 脾 (200mg/kg 群雌), 脳下垂体 (500, 1,500mg/kg 群雄)。

9. 光顕所見

1) 肝: 1,500mg/kg 群の雌 1 例に巣状壊死がみられた。

2) 腎: 対照群の雄 2 例に近位尿管に混濁腫脹および小円形細胞浸潤がみられた。

3) 心: 対照群の 3 例に間質性心筋炎がみられた。

4) 肺: 500mg/kg 群の雄 1 例に軽度のうっ血が, 1,500mg/kg 群の雄 1 例に肺気腫, 対照群の雌 1 例に肺気腫および軽度の出血がみられた。

5) 甲状腺: 200, 500mg/kg 群の雄各 1 例に炎症がみられた。

6) 前立腺: 200, 500mg/kg 群の雄各 2 例に炎症がみられた。

7) その他の器官: 特記すべき変化はなかった。

(2) 腹腔内注射群

A. 適用期間中の推移

1. 一般症状, 体重および生死 (Fig. 3)

雄では個体間の体重のパラッキも小さく, 各群とも対照群との差はなかった。雌では 300, 1,000mg/kg 群で

Table 10 Average wet organ weight (s. c. 5 weeks, recovery)

(Mean ± S. E.)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	Body weight (g)	Heart		Lung		Liver		Spleen		Thymus		Kidney			
														Right		Left	
				wt	%	wt	%	wt	%	wt	%	wt	%	wt	%	wt	%
Male	Control	6	466 ±13.3	1.22 ±0.04	0.26 ±0.01	1.59 ±0.04	0.34 ±0.01	15.8 ±0.64	3.40 ±0.07	0.84 ±0.04	0.18 ±0.01	0.35 ±0.03	0.08 ±0.01	1.26 ±0.04	0.27 ±0.01	1.28 ±0.03	0.28 ±0.01
	CXM 200	6	443 ±5.0	1.10* ±0.02	0.25 ±0.00	1.40* ±0.06	0.32 ±0.01	17.1 ±0.61	3.85** ±0.11	0.86 ±0.03	0.19 ±0.01	0.43 ±0.05	0.10 ±0.01	1.35 ±0.04	0.31** ±0.01	1.37 ±0.03	0.31** ±0.01
	CXM 500	6	448 ±10.2	1.15 ±0.03	0.26 ±0.01	1.55 ±0.05	0.35 ±0.01	16.7 ±0.37	3.73* ±0.08	0.80 ±0.05	0.18 ±0.01	0.38 ±0.05	0.09 ±0.01	1.36 ±0.05	0.31* ±0.01	1.38 ±0.04	0.31* ±0.01
	CXM 1,500	5	445 ±6.0	1.12 ±0.03	0.26 ±0.01	1.49 ±0.04	0.34 ±0.02	16.2 ±0.78	3.64 ±0.15	0.85 ±0.02	0.20 ±0.01	0.42 ±0.01	0.10* ±0.01	1.30 ±0.05	0.30 ±0.02	1.34 ±0.05	0.34 ±0.01
	CET 200	6	469 ±5.9	1.08* ±0.04	0.23** ±0.01	1.43* ±0.04	0.30** ±0.01	17.0 ±0.42	3.63 ±0.12	0.79 ±0.04	0.17 ±0.01	0.37 ±0.02	0.08 ±0.01	1.28 ±0.04	0.27 ±0.01	1.25 ±0.01	0.27 ±0.01
	CET 1,500	5	455 ±16.0	1.19 ±0.02	0.26 ±0.01	1.52 ±0.06	0.34 ±0.01	18.7* ±0.91	4.09* ±0.08	0.87 ±0.04	0.19 ±0.01	0.43 ±0.04	0.09 ±0.01	1.39 ±0.06	0.31 ±0.01	1.30 ±0.05	0.30 ±0.01
Female	Control	5	268 ±9.4	0.74 ±0.02	0.28 ±0.01	1.15 ±0.07	0.43 ±0.03	9.66 ±0.58	3.59 ±0.12	0.56 ±0.02	0.21 ±0.01	0.28 ±0.02	0.10 ±0.01	0.76 ±0.02	0.29 ±0.01	0.77 ±0.03	0.29 ±0.01
	CXM 200	6	248 ±5.8	0.64* ±0.03	0.26 ±0.01	0.93* ±0.06	0.38 ±0.02	9.13 ±0.27	3.69 ±0.08	0.46** ±0.02	0.19* ±0.01	0.25 ±0.01	0.10 ±0.01	0.77 ±0.04	0.31 ±0.01	0.76 ±0.04	0.31 ±0.01
	CXM 500	6	251 ±7.8	0.65* ±0.02	0.26 ±0.01	1.03 ±0.03	0.41 ±0.02	8.75 ±0.31	3.50 ±0.09	0.52 ±0.02	0.21 ±0.01	0.30 ±0.02	0.12 ±0.01	0.78 ±0.04	0.31 ±0.01	0.76 ±0.02	0.30 ±0.01
	CXM 1,500	6	249 ±3.3	0.66* ±0.02	0.27 ±0.01	1.01 ±0.04	0.41 ±0.02	8.64 ±0.24	3.47 ±0.10	0.49* ±0.02	0.20 ±0.01	0.32 ±0.04	0.13 ±0.02	0.80 ±0.04	0.32 ±0.02	0.78 ±0.05	0.31 ±0.02
	CET 200	6	238 ±10.5	0.67 ±0.03	0.28 ±0.01	1.03 ±0.05	0.44 ±0.02	8.57 ±0.33	3.60 ±0.08	0.52 ±0.03	0.22 ±0.01	0.27 ±0.02	0.12 ±0.01	0.72 ±0.05	0.30 ±0.01	0.73 ±0.04	0.30 ±0.01
	CET 1,500	5	264 ±10.6	0.76 ±0.05	0.29 ±0.01	1.23 ±0.06	0.47 ±0.01	10.22 ±1.11	3.83 ±0.27	0.62 ±0.05	0.24 ±0.02	0.29 ±0.01	0.11 ±0.01	0.72 ±0.06	0.27 ±0.02	0.73 ±0.06	0.28 ±0.02

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	Body weight (g)	Adrenal gland ^{a)}				Testis/Ovarium ^{a)}				Thyroid ^{a)}		Pituitary ^{a)}		Brain	
				Right		Left		Right		Left		wt	%	wt	%	wt	%
				wt	%	wt	%	wt	%	wt	%						
Male	Control	6	466 ±13.3	27.3 ±1.78	5.89 ±0.40	28.5 ±2.16	6.12 ±0.44	1.69 ±0.06	0.36 ±0.02	1.67 ±0.06	0.36 ±0.02	21.2 ±0.83	4.58 ±0.29	17.7 ±1.00	3.79 ±0.18	1.79 ±0.06	0.38 ±0.01
	CXM 200	6	443 ±5.0	25.3 ±1.82	5.77 ±0.36	26.2 ±2.36	6.09 ±0.55	1.53 ±0.04	0.35 ±0.01	1.52 ±0.04	0.35 ±0.01	20.7 ±1.41	4.66 ±0.30	15.0 ±1.13	3.40 ±0.26	1.85 ±0.04	0.42* ±0.01
	CXM 500	6	448 ±10.2	23.3 ±1.76	5.24 ±0.38	23.0 ±1.90	5.16 ±0.37	1.62 ±0.06	0.36 ±0.01	1.69 ±0.06	0.38 ±0.01	16.8* ±1.42	3.88 ±0.36	12.7** ±0.71	2.85** ±0.15	1.85 ±0.01	0.42 ±0.01
	CXM 1,500	5	445 ±6.0	25.2 ±1.36	5.77 ±0.25	25.8 ±2.62	5.62 ±0.24	1.59 ±0.01	0.36 ±0.01	1.47 ±0.12	0.34 ±0.03	16.4* ±1.21	3.77 ±0.30	13.0** ±0.89	2.99* ±0.24	1.79 ±0.05	0.41 ±0.01
	CET 200	6	469 ±5.9	23.2 ±0.83	4.95 ±0.21	24.3 ±1.15	5.20 ±0.26	1.58 ±0.03	0.34 ±0.01	1.56 ±0.02	0.33 ±0.01	20.5 ±0.89	4.21 ±0.32	15.8 ±0.87	3.39 ±0.22	1.81 ±0.07	0.39 ±0.02
	CET 1,500	5	455 ±16.0	28.4 ±1.57	6.23 ±0.24	28.8 ±1.62	6.32 ±0.25	1.54 ±0.05	0.34 ±0.01	1.55 ±0.06	0.34 ±0.01	21.8 ±1.96	4.78 ±0.38	17.2 ±0.86	3.78 ±0.17	1.87 ±0.04	0.41 ±0.02
Female	Control	5	268 ±9.4	27.0 ±0.84	10.1 ±0.34	28.0 ±0.84	10.5 ±0.35	33.0 ±1.70	12.3 ±0.56	31.6 ±1.57	11.8 ±0.57	17.6 ±0.68	6.59 ±0.37	16.4 ±0.81	6.11 ±0.20	1.64 ±0.02	0.61 ±0.02
	CXM 200	6	248 ±5.8	26.8 ±1.56	11.0 ±0.54	27.5 ±1.57	11.2 ±0.55	34.0 ±2.78	13.7 ±0.97	32.5 ±3.20	13.1 ±1.06	14.8 ±1.01	6.01 ±0.48	16.5 ±0.62	6.68 ±0.29	1.64 ±0.03	0.66 ±0.02
	CXM 500	6	251 ±7.8	24.5 ±1.20	9.78 ±0.39	26.0 ±1.15	10.41 ±0.49	34.8 ±4.33	13.9 ±1.59	38.2 ±3.37	15.2* ±1.21	16.5 ±0.99	6.57 ±0.24	16.8 ±0.79	6.75 ±0.38	1.57 ±0.02	0.63 ±0.03
	CXM 1,500	6	249 ±3.3	25.7 ±0.67	10.3 ±0.25	25.5 ±0.96	10.24 ±0.33	37.5 ±3.43	15.1 ±1.44	38.2* ±2.18	15.3* ±0.88	15.8 ±0.60	6.37 ±0.26	16.0 ±1.06	6.43 ±0.47	1.65 ±0.03	0.66 ±0.01
	CET 200	6	238 ±10.5	27.0 ±2.14	11.5 ±1.06	28.7 ±1.74	12.2 ±0.93	34.3 ±3.22	14.4 ±1.13	34.3 ±3.35	14.4 ±1.20	15.5 ±0.72	6.51 ±0.17	17.2 ±0.70	7.26* ±0.40	1.67 ±0.05	0.70** ±0.01
	CET 1,500	5	264 ±10.6	27.8 ±0.86	10.6 ±0.62	29.8 ±0.80	11.4 ±0.62	37.8 ±3.25	14.3 ±1.16	40.6** ±0.40	15.5** ±0.71	17.4 ±1.03	6.58 ±0.21	17.4 ±0.24	6.63 ±0.26	1.60 ±0.04	0.60 ±0.01

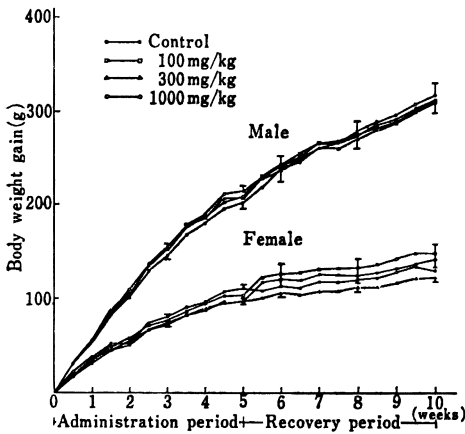
* Significant (p < 0.05)
 ** Significant (p < 0.01)

(wt: g, a: mg, mg/g × 100)

Table 11 Food efficacy (i. p. 5 weeks)

Sex	Dose (mg/kg)	3 weeks			5 weeks			8 weeks			10 weeks		
		Total intake (g)	Net gain (g)	Efficiency (%)	Total intake (g)	Net gain (g)	Efficiency (%)	Total intake (g)	Net gain (g)	Efficiency (%)	Total intake (g)	Net gain (g)	Efficiency (%)
Male	Control	444.3	145.2	32.7	769.8	202.2	26.3	1,279.1	275.2	21.5	1,597.0	296.2	18.5
	CXM 100	452.8	152.5	33.7	770.1	208.9	27.1	1,278.9	277.0	21.7	1,596.6	311.0	19.5
	CXM 300	465.9	154.4	33.1	811.7	210.2	25.9	1,572.7	269.0	17.1	1,908.2	310.3	16.3
	CXM 1,000	468.0	152.2	32.5	822.9	215.5	26.2	1,356.7	278.8	20.5	1,723.2	318.3	18.5
Female	Control	322.4	70.6	21.9	534.7	98.2	18.4	829.6	124.8	18.4	1,045.1	141.0	13.5
	CXM 100	329.6	77.7	23.6	545.4	103.1	18.9	904.3	134.0	14.8	1,139.8	148.7	13.1
	CXM 300	326.3	73.4	22.5	700.9	97.8	14.0	998.4	112.5	11.3	1,214.8	122.0	10.0
	CXM 1,000	315.8	80.9	25.6	538.7	111.3	20.7	863.6	121.1	14.0	1,088.3	133.3	12.2

Fig. 3 Body weight gain in rats administered CXM intraperitoneally for 5 weeks



適用期間中、対照群よりやや強い増加率を示した。100 mg/kg 群と対照群との間に差はなかった。

適用期間中、顕著な異常は発現せず死亡例もなかった。

2. 飼料効率 (Table 11)

300mg/kg 群の雌雄では適用5週目に低値がみられ、他の適用群では一般的に高い傾向を示した。

3. 摂水量 (Fig. 4)

1,000mg/kg 群の雌は対照群に比べて高値を示したが、その他の群は正常範囲内の変動を示した。

4. 尿所見 (Table 12)

いずれの検査項目も著変はなかった。

5. 血液所見 (Table 13)

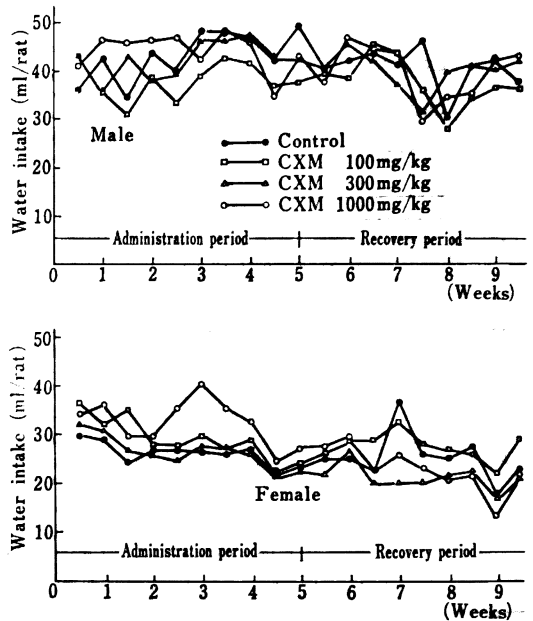
1) 赤血球数：1,000mg/kg 群の雄に有意の減少が、300, 1,000mg/kg 群の雌に有意の増加がみられた。

2) 血色素量：対照群との差はなかった。

3) 血球容積：1,000mg/kg 群の雄に有意の増加がみられた。

4) 白血球数：300mg/kg 群の雄に有意の減少がみら

Fig. 4 Water intake of rats administered CXM intraperitoneally for 5 weeks



れた。

5) 白血球百分比：300mg/kg 群の雄に分葉好中球の有意な減少が、100, 300mg/kg 群の雌にリンパ球の有意な増加がみられた。

300mg/kg 群の雄1例と1,000mg/kg 群の雌1例にHowell-Jolly 小体がみられた。

6. 血清生化学的所見 (Table 14)

1) s-GOT：著変はなかった。

2) s-GPT：著変はなかった。

3) アルカリホスファターゼ：著変はなかった。

4) 総ビリルビン：300mg/kg 群の雄に有意な減少がみられた。

5) コレステロール：1,000mg/kg 群の雄に有意な増

Table 12 Urinary findings (i. p. 5 weeks)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	pH					Glucose		Protein					Ketone body		Occult blood		Bilirubin			Urobilinogen				
			6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	-	±	-	±	+	++	+++	-	±	-	±	-	±	+	-	±	+		
Male	Control	12		3	4	2	3	12			2	6	4			12		12		8		4		4	8	
	CXM 100	12	1	4	6	1		12			3	8	1			12		12		8		4		2	10	
	CXM 300	12	3	4	1	4		12			6	4	2			12		12		10		2		5	7	
	CXM1,000	12		4		6	2	12			3	8	1			12		12		10		2		7	5	
Female	Control	12	5		4	1	2	12			3	7	1	1		12		12		12					9	3
	CXM 100	12	1	1	1	4	5	12			5	6	1			12		12		12					11	1
	CXM 300	12	1		2		9	12			3	7	2			12		12		10	1	1			8	4
	CXM1,000	12	3		6	2	1	12			4	7	1			12		12		11	1				6	6

Table 13 Hematological findings (i. p. 5 weeks)

(Mean ± S. E.)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	RBC (10 ⁴ /mm ³)	WBC (10 ² /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Differential blood count (%)					
							Eosino	N-st	N-seg	Lymph	Mono	Others
Male	Control	11	810 ±15	70 ±4	16.0 ±0.2	47 ±0.9	1.6 ±0.3	0.1 ±0.1	16.4 ±2.8	79.4 ±2.8	2.6 ±0.7	(c) 1
	CXM 100	12	807 ±10	76 ±5	15.7 ±0.2	47 ±0.7	0.9 ±0.2	0 ±0	11.7 ±1.8	86.2 ±1.8	1.2 ±0.3	
	CXM 300	12	780 ±20	53* ±5	15.8 ±0.3	49 ±0.4	2.8 ±1.1	0.2 ±0.2	15.9* ±1.8	77.6 ±2.9	3.5 ±0.6	
	CXM 1,000	12	767* ±10	60 ±4	15.8 ±0.2	49* ±0.6	1.9 ±0.4	0.1 ±0.1	24.0 ±3.7	70.8 ±4.0	3.6 ±0.6	
Female	Control	12	710 ±18	51 ±3	15.2 ±0.2	42 ±0.5	0.7 ±0.2	0.3 ±0.1	22.8 ±3.1	74.9 ±3.2	1.3 ±0.4	(c) 1
	CXM 100	12	729 ±12	51 ±5	15.1 ±0.1	43 ±1.0	0.8 ±0.3	0 ±0	14.9 ±1.5	83.2* ±1.5	1.0 ±0.3	
	CXM 300	12	781* ±20	51 ±4	15.2 ±0.1	42 ±0.5	0.4 ±0.2	0.8 ±0.5	13.7 ±2.3	84.5* ±2.4	0.9 ±0.2	
	CXM 1,000	12	804** ±22	47 ±3	15.1 ±0.1	43 ±0.6	0.7 ±0.2	0.1 ±0.1	23.2 ±2.3	74.3 ±2.5	1.8 ±0.4	

* Significant (p<0.05) ** Significant (p<0.01)

c : Howell Jolly body

加がみられた。

6) 血糖 : 300, 1,000mg/kg 群の雄に有意な減少がみられた。

7) 総蛋白 : 100mg/kg 群の雄に有意な減少がみられた。

8) アルブミン : 300mg/kg 群の雄に有意な増加がみられた。

9) A/G 比 : 100mg/kg 群の雄に有意な上昇がみられた。

10) クレアチニン : 1,000mg/kg 群の雄に有意な増加がみられた。

11) 尿素窒素 : 300, 1,000mg/kg 群の雄に有意な減少がみられた。

12) Na⁺ : 著変はなかった。

13) K⁺ : 100, 1,000mg/kg 群の雄に増加が, 1,000

mg/kg 群の雌に減少がそれぞれ有意差を伴ってみられた。

14) Cl⁻ : 著変はなかった。

7. 剖検所見

300, 1,000mg/kg 群の雌雄に盲腸の拡張がみられたほかは変化なかった。

8. 器官湿重量 (Table 15)

a. 実重量

1) 増加した器官 : 心 (100, 300mg/kg 群雌), 肺 (100mg/kg 群雌), 肝 (100mg/kg 群雌, 300mg/kg 群雌), 腎 (300mg/kg 群雌, 1,000mg/kg 群雌), 副腎 (300mg/kg 群雌), 脳下垂体 (300mg/kg 群雌), 脳 (1,000mg/kg 群雌)。

2) 減少した器官 : 肺 (300, 1,000mg/kg 群雌), 卵巣 (300, 1,000mg/kg 群), 甲状腺 (100mg/kg 群雌)。

Table 14 Biochemical findings (i. p. 5 weeks)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	(Mean ± S.E.)													
			s-GOT (Karmen Unit)	s-GPT (Karmen Unit)	Al-P (K-A Unit)	Glucose (mg/dl)	T-Bil (g/dl)	T-pro (g/dl)	Alb (g/dl)	A/G	CRT (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CHL (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)
Male	Control	11	201 ± 13.1	55 ± 8.2	50.4 ± 6.77	286 ± 38.5	0.24 ± 0.05	6.20 ± 0.10	3.36 ± 0.08	1.26 ± 0.08	0.7 ± 0.07	23.0 ± 0.89	56 ± 4.5	151 ± 2.7	4.4 ± 0.10	106 ± 0.9
	CXM 100	12	221 ± 10.4	76 ± 10.6	46.0 ± 4.01	223 ± 20.9	0.35 ± 0.06	5.76** ± 0.10	3.50 ± 0.04	1.54** ± 0.05	0.7 ± 0.08	21.8 ± 0.53	52 ± 2.9	151 ± 7.8	5.2*** ± 0.20	104 ± 0.65
	CXM 300	12	234 ± 16.6	66 ± 6.8	37.9 ± 2.6	168* ± 4.7	0.12* ± 0.02	6.08 ± 0.10	3.55* ± 0.05	1.45 ± 0.07	0.7 ± 0.03	23.3 ± 0.89	53 ± 2.4	144 ± 7.6	4.4 ± 0.14	106 ± 0.8
	CXM 1,000	12	212 ± 9.67	41 ± 3.0	43.5 ± 3.40	186* ± 9.6	0.18 ± 0.04	6.10 ± 0.06	3.46 ± 0.09	1.43 ± 0.12	0.9** ± 0.05	22.5 ± 0.76	68* ± 1.8	146 ± 5.1	5.7*** ± 0.13	105 ± 1.1
Female	Control	11	121 ± 7.4	36 ± 1.9	29.9 ± 2.38	187 ± 20.2	0.29 ± 0.02	7.28 ± 0.13	3.88 ± 0.09	1.17 ± 0.04	0.7 ± 0.03	20.0 ± 1.54	53 ± 2.1	131 ± 7.2	4.1 ± 0.12	106 ± 0.6
	CXM 100	12	118 ± 5.0	34 ± 1.5	25.8 ± 1.99	223 ± 19.3	0.27 ± 0.03	7.37 ± 0.10	3.93 ± 0.09	1.16 ± 0.06	0.8 ± 0.05	27.8 ± 0.95	71 ± 3.7	131 ± 4.6	3.9 ± 0.09	102 ± 0.8
	CXM 300	12	125 ± 8.5	34 ± 1.1	27.0 ± 2.8	195 ± 17.1	0.14 ± 0.03	7.21 ± 0.10	3.93 ± 0.10	1.17 ± 0.06	0.8 ± 0.03	12.6** ± 1.16	50 ± 3.1	122 ± 5.0	3.7* ± 0.10	107 ± 0.7
	CXM 1,000	12	120 ± 6.0	34 ± 1.5	32.2 ± 1.97	211 ± 18.9	0.21 ± 0.04	7.17 ± 0.13	3.95 ± 0.13	1.23 ± 0.06	0.8 ± 0.03	14.6* ± 1.68	52 ± 1.9	126 ± 5.5	3.7* ± 0.11	105 ± 0.9

Significant (p < 0.05), ** Significant (p < 0.01)

Table 15 Average wet organ weight (i. p., 5 weeks)

(Mean ± S. E.)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	Body weight (g)	Heart		Lung		Liver		Spleen		Thymus		Kidney			
				wt	%	wt	%	wt	%	wt	%	wt	%	Right		Left	
														wt	%	wt	%
Male	Control	12	365 ±5.5	1.10 ±0.03	0.30 ±0.01	1.58 ±0.06	0.43 ±0.02	14.7 ±0.45	4.03 ±0.09	0.85 ±0.09	0.24 ±0.02	0.54 ±0.03	0.15 ±0.01	1.16 ±0.05	0.32 ±0.01	1.23 ±0.05	0.34 ±0.01
	CXM 100	12	371 ±6.0	1.11 ±0.02	0.30 ±0.01	1.58 ±0.16	0.43 ±0.05	15.5 ±0.36	4.17 ±0.08	0.82 ±0.03	0.22 ±0.01	0.54 ±0.03	0.15 ±0.01	1.24 ±0.03	0.33 ±0.01	1.24 ±0.04	0.33 ±0.01
	CXM 300	12	372 ±5.7	1.08 ±0.03	0.29 ±0.01	1.38* ±0.05	0.37* ±0.01	16.1* ±0.38	4.36 ±0.13	0.75 ±0.02	0.20 ±0.01	0.53 ±0.04	0.14 ±0.01	1.28* ±0.03	0.35 ±0.01	1.27 ±0.04	0.34 ±0.01
	CXM1,000	12	377 ±5.8	1.07 ±0.03	0.29 ±0.01	1.36** ±0.04	0.36** ±0.01	15.0 ±0.39	3.97 ±0.08	0.79 ±0.03	0.21 ±0.01	0.60 ±0.04	0.16 ±0.01	1.28 ±0.04	0.34 ±0.01	1.26 ±0.03	0.33 ±0.01
Female	Control	12	206 ±3.5	0.60 ±0.01	0.29 ±0.01	0.94 ±0.03	0.45 ±0.01	7.49 ±0.23	3.63 ±0.07	0.51 ±0.03	0.25 ±0.01	0.42 ±0.02	0.20 ±0.01	0.68 ±0.02	0.33 ±0.01	0.68 ±0.02	0.33 ±0.01
	CXM 100	12	213 ±2.9	0.64* ±0.01	0.30 ±0.01	1.08** ±0.04	0.51** ±0.02	8.24** ±0.20	3.87** ±0.07	0.51 ±0.01	0.24 ±0.01	0.43 ±0.02	0.21 ±0.01	0.71 ±0.02	0.34 ±0.01	0.71 ±0.02	0.34 ±0.01
	CXM 300	12	206 ±2.5	0.64* ±0.01	0.31* ±0.01	0.98 ±0.03	0.48 ±0.01	7.78 ±0.16	3.77 ±0.06	0.51 ±0.01	0.25 ±0.00	0.46 ±0.02	0.22 ±0.01	0.72 ±0.02	0.35 ±0.00	0.72 ±0.02	0.35 ±0.01
	CXM 1,000	12	224 ±6.6	0.62 ±0.03	0.28 ±0.01	1.00 ±0.03	0.45 ±0.01	7.89 ±0.25	3.53 ±0.07	0.53 ±0.02	0.23 ±0.01	0.44 ±0.02	0.20 ±0.01	0.75 ±0.02	0.34 ±0.00	0.79** ±0.03	0.35 ±0.01
Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	Body weight (g)	Adrenal gland ^{a)}				Testis/Ovarium ^{a)}				Thyroid ^{a)}		Pituitary ^{a)}		Brain	
				Right		Left		Right		Left		wt	%	wt	%	wt	%
				wt	%	wt	%	wt	%	wt	%						
Male	Control	12	365 ±5.5	25.2 ±1.50	6.91 ±0.42	25.6 ±1.03	7.03 ±0.31	1.60 ±0.03	0.44 ±0.01	1.59 ±0.03	0.44 ±0.01	24.1 ±1.25	6.61 ±0.37	12.8 ±0.48	3.50 ±0.14	1.86 ±0.01	0.51 ±0.01
	CXM 100	12	371 ±6.0	25.4 ±0.73	6.85 ±0.19	26.1 ±1.05	7.04 ±0.30	1.61 ±0.11	0.43 ±0.03	1.57 ±0.03	0.42 ±0.01	19.9 ±1.19	5.37* ±0.32	13.1 ±0.38	3.54 ±0.12	1.85 ±0.02	0.50 ±0.01
	CXM 300	12	372 ±5.7	29.7* ±1.44	8.01 ±0.41	30.1* ±0.80	8.13* ±0.29	1.56 ±0.02	0.42 ±0.01	1.56 ±0.03	0.42 ±0.01	23.4 ±1.58	6.30 ±0.42	15.1** ±0.60	4.07 ±0.16	1.86 ±0.02	0.50 ±0.01
	CXM 1000	12	377 ±5.8	26.0 ±0.84	6.92 ±0.23	27.3 ±0.98	7.26 ±0.25	1.61 ±0.07	0.43 ±0.02	1.49 ±0.11	0.39 ±0.03	22.1 ±1.78	5.85 ±0.45	14.2 ±0.64	3.76 ±0.16	1.82 ±0.03	0.48 ±0.01
Female	Control	12	206 ±3.5	24.1 ±0.60	11.7 ±0.31	25.5 ±0.71	12.4 ±0.37	36.9 ±1.26	17.9 ±0.62	35.3 ±1.24	17.1 ±0.64	13.4 ±0.57	6.54 ±0.31	12.8 ±0.56	6.24 ±0.28	1.62 ±0.02	0.79 ±0.02
	CXM 100	12	213 ±2.9	25.6 ±0.92	12.0 ±0.44	26.3 ±0.97	12.4 ±0.43	34.0 ±1.36	16.0* ±0.64	36.7 ±1.73	17.3 ±0.93	11.9 ±0.72	5.64 ±0.39	14.0 ±0.52	6.60 ±0.26	1.57 ±0.02	0.74* ±0.01
	CXM 300	12	206 ±2.5	23.8 ±0.91	11.6 ±0.47	26.3 ±1.15	12.8 ±0.53	29.4** ±1.14	14.2** ±0.45	30.4** ±1.42	14.7** ±0.64	12.3 ±0.74	5.93 ±0.29	12.3 ±0.64	5.93 ±0.33	1.63 ±0.03	0.79 ±0.01
	CXM 1000	12	224 ±6.6	23.5 ±0.87	10.6 ±0.42	25.8 ±0.94	11.6 ±0.39	31.0** ±1.22	13.9** ±0.51	31.2* ±1.15	14.0** ±0.60	14.5 ±1.16	6.52 ±0.57	12.2 ±0.66	5.47 ±0.30	1.71** ±0.02	0.77 ±0.02

* Significant (p<0.05)

** Significant (p<0.01)

(wt: g, a: mg, mg/g×100)

b. 比体重値

1) 増加した器官: 心 (300mg/kg 群雌), 肺 (100mg/kg 群雌), 肝 (100mg/kg 群雌), 副腎 (300mg/kg 群雌)。

2) 減少した器官: 肺 (300, 1,000mg/kg 群雌), 卵巣 (100, 300, 1,000mg/kg 群), 甲状腺 (100mg/kg 群雌), 脳 (100mg/kg 群雌)。

9. 光顕所見

1) 肝: 巣状壊死が 1,000mg/kg 群の雌 1 例, 300mg/kg 群の雌 3 例, 雌 2 例, 100mg/kg 群の雌 4 例, 雌 1 例および対照群の雌 1 例, 雌 2 例にみられた。1,000mg/kg 群の同一例ではクーパー細胞移動と類洞拡張および肝細胞萎縮が, 300mg/kg の 3 例の雌のうちの 1 例

ではうっ血がそれぞれ伴ってみられた。300, 1,000mg/kg 群の雌 1 例にクーパー細胞移動が, 1,000mg/kg 群の雌 1 例には肝細胞萎縮とうっ血がみられた。対照群の雌の 1 例には間質の小円形細胞浸潤が対照群と 100mg/kg 群の雌各 1 例に類洞拡張および肝細胞萎縮がみられた。

2) 腎: 嚢胞形成および尿管腔内ヒアリン円柱が 1,000mg/kg 群の雌 1 例に, 嚢胞形成が対照群の雌 1 例にみられた。間質性小円形細胞浸潤が 1,000mg/kg 群の雌 1 例に, 尿管上皮細胞菲薄および管腔拡張が 300mg/kg 群の雌 1 例にみられた。

3) 副腎: 皮質出血が 300mg/kg 群の雌 1 例にみられた。

- 4) 精巣：精細管の崩壊が対照群の雄1例にみられた。
- 5) 脳：大脳および小脳の出血が 100mg/kg 群の雌1例にみられた。
- 6) 前立腺：対照群の雄1例に炎症がみられた。
- 7) 盲腸：1,000mg/kg 群の雌1例に粘膜炎出血がみられた。
- 8) その他の器官：特記すべき変化はみられなかった。

10. 電顕所見

- 1) 肝：1,000mg/kg 群でミトコンドリアの一部に膨化を思わせる変化がみられたのみであった。
- 2) 腎：300, 1,000mg/kg 群で尿細管陥入部基底膜の一部に軽度の乱れがみられた。1,000mg/kg 群および対照群に脂肪滴がみられた。その他、特記すべき変化はなかった。

B. 適用終了後の推移

1. 一般症状、体重および生死 (Fig. 3)

雄は体重増加に関して対照群との間には差がなかった。雌の 300, 1,000mg/kg 群は検体適用中に比べて増加抑制がみられ、ほかに特記すべき症状ならびに死亡例はなかった。

2. 飼料効率 (Table 11)

特に変化はなかった。

3. 摂水量 (Fig. 4)

特に変化はなかった。

4. 尿所見 (Table 16)

100mg/kg 群雌に pH が 7.5 以上を示す個体がやや多くみられた。その他の検査項目には異常なかった。

5. 血液所見 (Table 17)

- 1) 赤血球数：対照群との差はなくなった。
- 2) 血色素量：300mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。
- 3) 血球容積：適用中にみられた変化はなくなり300

mg/kg 群の雌に有意の増加がみられた。

- 4) 白血球数：300, 1,000mg/kg 群の雌に有意な減少がみられたが、雄に変化はみられなくなった。

- 5) 白血球百分比：分葉好中球およびリンパ球の変化はなくなり対照群との差はなかった。対照群を含めた雌雄に多染性赤芽球と Howell-Jolly 小体が散見された。

6. 血清生化学的所見 (Table 18)

- 1) みられなかった変化および消失した変化：適用中にみられた総蛋白, アルブミン, A/G比, クレアチニンおよび尿素窒素での変化はみられなくなり、対照群と大差なかった。

- 2) 総ビリルビン：300, 1,000mg/kg 群の雌に有意の増加がみられた。

- 3) コレステロール：1,000mg/kg 群の雌に有意の増加がみられた。

- 4) 血糖：300, 1,000mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。

- 5) K⁺：1,000mg/kg 群雌に有意の増加を除き変化はみられなくなった。

7. 剖検所見

適用期間中にみられた 300, 1,000mg/kg 群の盲腸拡張はみられず、他の器官でも著変なかった。

8. 器官湿重量 (Table 19)

a. 実重量

- 1) 増加した器官：胸腺 (1,000mg/kg 群雌)。
- 2) 減少した器官：副腎 (300, 1,000mg/kg 群雌); 脳下垂体 (300mg/kg 群雌)。

b. 比体重値

- 1) 増加した器官：肺 (300mg/kg 群雌), 肝 (100mg/kg 群雌, 300mg/kg 群雌), 胸腺 (1,000mg/kg 群雌), 腎 (300mg/kg 群雌), 脳下垂体 (300mg/kg 群雌), 脳 (300mg/kg 群雌), 副腎 (300mg/kg 群雌)。
- 2) 減少した器官：副腎 (300mg/kg 群雌), 脳下垂体 (300mg/kg 群雌)。

Table 16 Urinary findings (i. p. 5 weeks recovery)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	pH					Glucose		protein					Ketone body		Occult blood		Bilirubin			Urobilinogen		
			6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	-	±	-	±	+	++	+++	-	±	-	±	-	±	+	-	±	+
Male	Control	5	1	1	1	2		5				1	2	2		5	5	4	1		5			
	CXM 100	6	3	1		1	1	6			1	1	4		6	6	5	1		5	1			
	CXM 300	6	3	1	1	1		6				3	2	1	6	6	4	2		6				
	CXM1,000	6	2			3	1	6			1	3	2		6	6	6			6				
Female	Control	6	4		2			6			1	3	2		6	6	5	1		5	1			
	CXM 100	6		1	2	1	2	6			2	1	3		6	6	4	2		6				
	CXM 300	6	2	3	1			6			3	3			6	6	5	1		6				
	CXM1,000	6	2	1	1	1	1	6							6	6	5	1		4	2			

Table 17 Hematological findings (i. p. 5 weeks recovery)

(Mean \pm S. E.)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	RBC (10 ⁴ /mm ³)	WBC (10 ³ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Diferential blood count (%)						
							Eosino	N-st	N-seg	Lymph	Mono		Others
Male	Control	6	830 ± 9	78 ± 7	15.8 ± 0.1	45 ± 0.6	1.0 ± 0.4	0 ± 0	27.5 ± 7.5	69.7 ± 7.2	1.8 ± 0.9	(a) 1	
	CXM	100	6	856 ± 20	66 ± 6	15.7 ± 0.3	47 ± 1.1	2.6 ± 0.8	0 ± 0	19.6 ± 6.1	74.4 ± 5.6	3.4 ± 1.1	(c) 1
	CXM	300	5	789 ± 33	66 ± 5	16.1 ± 0.5	47 ± 1.1	2.4 ± 1.2	0 ± 0	14.2 ± 1.7	80.6 ± 2.7	2.8 ± 0.7	(c) 1
	CXM	1,000	6	795 ± 32	78 ± 6	16.4 ± 0.3	45 ± 1.3	1.7 ± 0.5	1.7 ± 1.7	11.3 ± 1.0	82.5 ± 1.7	2.8 ± 0.3	
Female	Control	6	893 ± 36	82 ± 6	15.8 ± 0.3	43 ± 0.7	1.2 ± 0.7	0.2 ± 0.2	20.4 ± 3.5	75.0 ± 4.5	3.2 ± 0.6	(c) 1	
	CXM	100	6	866 ± 10	73 ± 3	15.7 ± 0.2	43 ± 0.8	1.8 ± 0.3	0 ± 0	19.2 ± 2.0	74.2 ± 2.6	4.7 ± 1.1	(a) 1 (c) 2
	CXM	300	6	856 ± 20	63* ± 3	14.4** ± 0.2	47* ± 1.1	1.5 ± 0.6	0.2 ± 0.2	17.8 ± 2.3	77.3 ± 2.5	3.2 ± 0.7	
	CXM	1,000	6	864 ± 7	67* ± 2	15.2 ± 0.3	45 ± 0.8	1.2 ± 0.7	0.3 ± 0.3	13.0 ± 3.7	83.0 ± 4.7	2.5 ± 0.8	(c) 1

* Significant ($p < 0.05$), ** Significant ($p < 0.01$)a: Polychromatic erythrocyte (\pm), c: Howell Jolly body

9. 光顕所見

1) 肝: 対照群の雄1例, 雌2例および100mg/kg群の雌1例に巣状壊死がみられた。

2) 腎: 300mg/kg群では雄の1例に尿細管の一部萎縮あるいは管腔拡張がみられた。

対照群の雄1例には間質の小円形細胞浸潤および尿管壊死がみられた。

3) 心: 100mg/kg群の雄1例に間質性心筋炎がみられ, 対照群の雄の1例でも間質性心筋炎, 小円形細胞浸潤および筋線維壊死がみられた。

4) 肺: 1,000mg/kg群の雌に軽度のうっ血と気管支周囲巣状肺炎が各1例みられた。

5) 前立腺: 100mg/kg群の3例と300mg/kg群の1例に炎症がみられた。

6) その他の器官: 特記すべき変化はみられなかった。

CET (対照薬)

(1) 皮下注群

A. 適用期間中の推移

1. 一般症状, 体重および生死 (Fig. 1)

体重増加には, 雌雄とも200mg/kg群は対照群との間の差はみられなかったが, 1,500mg/kg群では増加抑制がみられた。適用期間中, 顕著な症状や死亡例もみられなかった。

2. 飼料効率 (Table 2): 200mg/kg群の雌は対照群に比べてやや低い値を示した。

3. 摂水量 (Fig. 2)

200, 1,500mg/kg群とも適用期間中, 正常範囲内の摂水量であった。

4. 尿所見 (Table 3)

ビリルビンおよびウロビリノーゲンは, 200mg/kg群の雌に(+)を示した個体が多くみられたほかはpH, 糖, 蛋白, ケトン体および潜血は対照群に比べ変化なかった。

5. 血液所見 (Table 4)

1) 赤血球数: 200mg/kg群の雌および1,500mg/kg群の雌雄に有意の減少がみられた。

2) 血色素量: 200, 1,500mg/kg群の雌雄とも有意の減少がみられた。

3) 血球容積: 1,500mg/kg群の雌雄に有意の低下がみられた。

4) 白血球数: 200, 1,500mg/kg群の雌に30~70%の有意の増加がみられた。

5) 白血球百分比: 雌では1,500mg/kg群に分葉好中球の増加と相対的なリンパ球の減少ならびに単球の増加がそれぞれ有意にみられた。

9例で多染性赤血球が, 1例に赤芽球がみられた。200mg/kg群では単球の有意な増加がみられた。

雌では, 200mg/kg群に分葉好中球の減少と相対的なリンパ球の増加がともに有意にみられた。1,500mg/kg群では2例にHowell-Jolly小体が認められた。

6. 血清生化学的所見 (Table 5)

1) s-GOT: 1,500mg/kg群の雌雄に有意の上昇, 200mg/kg群の雌に有意の低下がみられた。

Table 18 Biochemical findings (i. p. 5 weeks, recovery) (Mean \pm S. E.)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	s-GOT (Karmen Unit)	s-GPT (Karmen Unit)	Al-P (K-A Unit)	Glucose (mg/dl)	T-Bil (g/dl)	T-Pro (g/dl)	Alb (g/dl)	A/G	CRT (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CHL (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)
Male	Control	6	170 ± 18.3	58 ± 15.3	25.8 ± 2.10	212 ± 14.8	0.16 ± 0.02	5.72 ± 0.11	3.23 ± 0.07	1.28 ± 0.04	1.1 ± 0.03	26.2 ± 1.48	50 ± 1.7	136 ± 11.2	4.4 ± 0.80	103 ± 0.40
	CXM 100	6	161 ± 9.2	81 ± 14.2	29.2 ± 3.99	168 ± 4.0	0.19 ± 0.03	5.65 ± 0.10	3.25 ± 0.06	1.43 ± 0.10	1.1 ± 0.04	28.3 ± 7.40	53 ± 2.4	124 ± 4.8	4.7 ± 0.14	104 ± 0.83
	CXM 300	5	192 ± 20.1	71 ± 9.7	22.3 ± 1.38	159* ± 14.8	0.32* ± 0.06	5.65 ± 0.18	3.29 ± 0.06	1.42 ± 0.12	1.1 ± 0.06	32.0 ± 2.24	50 ± 0.68	149 ± 6.8	4.7 ± 1.39	103 ± 0.86
	CXM 1,000	6	185 ± 22.5	85 ± 20.5	31.0 ± 2.34	163* ± 12.9	0.36* ± 0.06	6.02 ± 0.10	3.39 ± 0.10	1.32 ± 0.10	1.1 ± 0.10	32.0 ± 2.25	56* ± 2.21	144 ± 3.8	4.9** ± 0.01	105 ± 0.62
Female	Control	6	145 ± 9.1	43 ± 4.4	18.9 ± 2.27	177 ± 9.8	0.22 ± 0.04	6.49 ± 0.14	3.63 ± 0.08	1.25 ± 0.04	1.0 ± 0.07	32.5 ± 3.26	56 ± 3.5	123 ± 7.4	4.0 ± 0.17	104 ± 0.80
	CXM 100	6	161 ± 9.2	39 ± 3.2	19.3 ± 3.23	155 ± 8.0	0.18 ± 0.04	6.44 ± 0.16	3.64 ± 0.12	1.32 ± 0.06	1.0 ± 0.03	35.9 ± 2.05	59 ± 3.4	131 ± 4.3	4.4 ± 0.22	105 ± 0.60
	CXM 300	6	138 ± 9.5	41 ± 6.5	21.5 ± 1.42	178 ± 20.4	0.12 ± 0.03	6.29 ± 0.10	3.56 ± 0.10	1.25 ± 0.07	1.0 ± 0.05	35.6 ± 3.43	58 ± 1.8	130 ± 1.5	4.3 ± 0.15	103 ± 0.73
	CXM 1,000	6	162 ± 23.6	48 ± 13.4	18.7 ± 3.08	187 ± 12.9	0.20 ± 0.09	6.19 ± 0.11	3.64 ± 0.11	1.42 ± 0.09	0.9 ± 0.04	34.6 ± 2.54	61 ± 1.50	133 ± 4.4	4.3 ± 0.15	104 ± 0.67

* Significant ($p < 0.05$), ** Significant ($p < 0.01$)

Table 19 Average wet organ weight (i. p. 5 weeks, recovery) (Mean \pm S. E.)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	Body weight (g)	Heart		Lung		Liver		Spleen		Thymus		Kidney			
				wt	%	wt	%	wt	%	wt	%	wt	%	Right		Left	
														wt	%	wt	%
Male	Control	6	451 ± 13.8	1.15 ± 0.03	0.26 ± 0.01	1.59 ± 0.10	0.35 ± 0.02	15.20 ± 0.71	3.36 ± 0.07	0.79 ± 0.03	0.18 ± 0.01	0.41 ± 0.03	0.09 ± 0.01	1.29 ± 0.05	0.29 ± 0.01	1.33 ± 0.06	0.29 ± 0.01
	CXM 100	6	450 ± 11.8	1.09 ± 0.03	0.024 ± 0.00	1.46 ± 0.04	0.33 ± 0.02	16.70 ± 0.83	3.71* ± 0.13	0.81 ± 0.06	0.18 ± 0.01	0.38 ± 0.03	0.09 ± 0.01	1.30 ± 0.08	0.29 ± 0.02	1.30 ± 0.08	0.29 ± 0.02
	CXM 300	6	448 ± 9.9	1.16 ± 0.04	0.26 ± 0.01	1.43 ± 0.11	0.32 ± 0.03	17.30 ± 0.68	3.87** ± 0.12	0.82 ± 0.06	0.19 ± 0.01	0.42 ± 0.03	0.09 ± 0.01	1.45 ± 0.06	0.33* ± 0.01	1.47 ± 0.08	0.33 ± 0.02
	CXM 1,000	6	457 ± 15.8	1.23 ± 0.07	0.27 ± 0.01	1.49 ± 0.04	0.34 ± 0.01	17.20 ± 0.77	3.79 ± 0.19	0.83 ± 0.04	0.18 ± 0.00	0.54* ± 0.04	0.12* ± 0.01	1.29 ± 0.04	0.29 ± 0.01	1.30 ± 0.03	0.29 ± 0.01
Female	Control	6	251 ± 8.0	0.75 ± 0.04	0.31 ± 0.02	1.04 ± 0.03	0.42 ± 0.02	8.60 ± 0.38	3.42 ± 0.11	0.52 ± 0.02	0.21 ± 0.01	0.33 ± 0.02	0.13 ± 0.01	0.77 ± 0.04	0.31 ± 0.01	0.94 ± 0.18	0.37 ± 0.07
	CXM 100	6	262 ± 11.6	0.72 ± 0.04	0.27 ± 0.00	1.15 ± 0.06	0.44 ± 0.02	8.95 ± 0.30	3.43 ± 0.07	0.54 ± 0.03	0.21 ± 0.01	0.33 ± 0.03	0.12 ± 0.01	0.78 ± 0.05	0.30 ± 0.01	0.77 ± 0.04	0.30 ± 0.00
	CXM 300	6	199 ± 3.1	0.65 ± 0.02	0.32 ± 0.01	0.99 ± 0.03	0.50** ± 0.01	8.33 ± 0.26	4.18** ± 0.10	0.46 ± 0.01	0.23 ± 0.01	0.27 ± 0.03	0.13 ± 0.01	0.71 ± 0.02	0.36* ± 0.01	0.73 ± 0.01	0.36 ± 0.01
	CXM 1,000	6	244 ± 3.8	0.69 ± 0.02	0.28 ± 0.01	1.06 ± 0.05	0.43 ± 0.03	8.73 ± 0.27	3.58 ± 0.15	0.50 ± 0.01	0.21 ± 0.01	0.33 ± 0.03	0.14 ± 0.01	0.76 ± 0.02	0.31 ± 0.01	0.73 ± 0.02	0.30 ± 0.01

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	Body weight (g)	Adrenal gland ^{a)}				Testis/Ovarium ^{a)}				Thyroid ^{a)}		Pituitary ^{a)}		Brain	
				Right		Left		Right		Left		wt	%	wt	%	wt	%
				wt	%	wt	%	wt	%	wt	%						
Male	Control	6	451 ± 13.8	26.2 ± 1.42	5.84 ± 0.40	29.7 ± 0.57	6.62 ± 0.27	1.68 ± 0.05	0.38 ± 0.02	1.57 ± 0.09	0.35 ± 0.02	17.3 ± 1.86	3.88 ± 0.45	15.0 ± 0.68	3.33 ± 0.13	1.87 ± 0.04	0.42 ± 0.02
	CXM 100	6	450 ± 11.8	26.5 ± 2.19	5.89 ± 0.44	29.0 ± 1.03	6.45 ± 0.24	1.71 ± 0.04	0.38 ± 0.01	1.71 ± 0.02	0.38 ± 0.01	17.8 ± 2.55	3.97 ± 0.56	14.0 ± 0.93	3.10 ± 0.15	1.86 ± 0.04	0.42 ± 0.02
	CXM 300	6	448 ± 9.9	26.8 ± 1.49	6.00 ± 0.32	26.3* ± 1.09	5.88* ± 0.17	1.64 ± 0.07	0.37 ± 0.01	1.61 ± 0.09	0.36 ± 0.02	19.3 ± 0.95	4.32 ± 0.17	12.2* ± 0.70	2.71** ± 0.13	1.88 ± 0.04	0.42 ± 0.01
	CXM 1000	6	457 ± 15.8	21.8 ± 1.54	4.86 ± 0.46	22.0** ± 1.03	4.87 ± 0.32	1.71 ± 0.10	0.38 ± 0.01	1.66 ± 0.12	0.37 ± 0.02	19.8 ± 1.64	4.33 ± 0.25	13.7 ± 0.56	3.03 ± 0.21	1.84 ± 0.05	0.41 ± 0.01
Female	Control	6	251 ± 8.0	29.2 ± 1.19	11.7 ± 0.63	28.8 ± 0.74	11.5 ± 0.50	37.3 ± 3.21	14.9 ± 1.34	39.0 ± 1.95	15.5 ± 0.44	14.0 ± 1.32	5.63 ± 0.62	17.0 ± 0.86	6.80 ± 0.37	1.70 ± 0.03	0.68 ± 0.02
	CXM 100	6	262 ± 11.6	27.0 ± 1.79	10.4 ± 0.82	31.2 ± 2.44	11.9 ± 0.62	37.8 ± 2.85	14.4 ± 0.70	40.7 ± 2.70	15.5 ± 0.44	14.8 ± 0.83	5.70 ± 0.35	17.0 ± 0.93	6.53 ± 0.35	1.71 ± 0.05	0.66 ± 0.03
	CXM 300	6	199 ± 3.1	25.5 ± 1.52	12.8 ± 0.77	29.0 ± 1.90	14.6* ± 0.94	33.8 ± 2.63	17.0 ± 1.30	36.2 ± 4.10	18.1 ± 1.92	16.0 ± 1.44	8.05 ± 0.76	17.3 ± 0.76	8.71** ± 0.38	1.69 ± 0.02	0.85* ± 0.01
	CXM 1000	6	244 ± 3.8	26.5 ± 1.50	10.8 ± 0.57	28.0 ± 2.00	11.4 ± 0.73	39.0 ± 1.60	16.0 ± 0.61	32.8 ± 2.23	13.4 ± 0.88	15.2 ± 1.06	6.23 ± 0.46	17.7 ± 0.61	7.26 ± 0.32	1.65 ± 0.02	0.68 ± 0.01

* Significant ($p < 0.05$) ** Significant ($p < 0.01$)(wt: g, a: mg, mg/g $\times 100$)

2) s-GPT: 200, 1,500 mg/kg 群の雄に有意の低下がみられた。

3) アルカリホスファターゼ: 200 mg/kg 群の雌に減少, 1,500 mg/kg 群の雄に上昇がそれぞれ有意にみられた。

4) 総ビリルビン: 1,500 mg/kg 群の雌に有意な減少がみられた。

5) コレステロール: 1,500 mg/kg 群の雌雄に有意な増加が, 200 mg/kg 群の雌に有意な減少がみられた。

6) 血糖: 1,500 mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。

7) 総蛋白: 200, 1,500 mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。

8) アルブミン: 200, 1,500 mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。

9) A/G比: 1,500 mg/kg 群の雌雄に有意な低下がみられた。

10) クレアチニン: 1,500 mg/kg 群の雌に減少が, 雌に増加がそれぞれ有意にみられた。

11) 尿素窒素: 200, 1,500 mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。

12) Na⁺: 変化はなかった。

13) K⁺: 1,500 mg/kg 群の雌に有意の増加がみられた。

14) Cl⁻: 1,500 mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。

7. 剖検所見

1,500mg/kg 群の雌雄で盲腸の拡張がみられたが、その他の器官には著変なかった。

8. 器官湿重量 (Table 6)

a. 実重量

1) 増加した器官：肺 (200, 1,500mg/kg 群雌), 肝 (200mg/kg 群雌, 1,500mg/kg 群雌雄), 脾 (1,500mg/kg 群雌雄), 腎 (1,500mg/kg 群雌雄), 甲状腺 (200mg/kg 群雌雄), 脳下垂体 (200mg/kg 群雌, 1,500mg/kg 群雄)。

2) 減少した器官：なし

b. 比体重値

1) 増加した器官：肺 (200, 1,500mg/kg 群雌), 肝 (200mg/kg 群雌, 1,500mg/kg 群雌雄), 脾 (1,500mg/kg 群雄), 腎 (1,500mg/kg 群雌雄), 卵巣 (200mg/kg 群), 甲状腺 (200mg/kg 群雌), 脳下垂体 (200mg/kg 群雌)。

2) 減少した器官：肝 (200mg/kg 群雄)。

9. 光顕所見

1) 肝：200mg/kg 群では雌の 1 例に巣状壊死が、雄の 1 例に巣状壊死および軽度の脂肪変性、他の 1 例に間質の小円形細胞浸潤がみられた。1,500mg/kg 群の雌雄各 2 例と 200mg/kg 群の雌 1 例にクッパー細胞の移動がみられ、1,500mg/kg 群の雌 1 例に軽度の肝細胞萎縮の併発がみられた。

2) 腎：1,500mg/kg 群の雄 1 例に嚢胞形成がみられた。

3) 心：200mg/kg 群の雄 1 例に間質性心筋炎がみられた。

4) その他の器官：特記すべき変化はみられなかった。

B. 適用終了後の推移

1. 一般症状, 体重および生死 (Fig. 1)

雄では 200mg/kg 群は対照群に比べて体重の変動に差がみられず、検体適用後期に 1,500mg/kg 群でみられた増加抑制も徐々に消失し、対照群と差がみられなくなった。

雌では 200mg/kg 群で体重増加抑制がみられたが、1,500mg/kg 群では対照群と差はみられなかった。この期間、特記すべき症状変化はなく、死亡例もなかった。

2. 飼料効率 (Table 2)

対照群との差はなかった。

3. 摂水量 (Fig. 2)

対照群との差はなかった。

4. 尿所見 (Table 7)

200, 1,500mg/kg 群の雄は蛋白 (卅) を示す個体が対

照群に比べてやや多かったほか、pH, 糖, ビリルビンおよびウロビリノーゲンでみられた変化は消失し、その他のケトン体および潜血に著変はなかった。

5. 血液所見 (Table 8)

1) 赤血球数：適用期間中にみられた 1,500mg/kg 群の雄では変化はなくなり、200mg/kg 群の雄に有意な減少、200, 1,500mg/kg 群の雌に有意な増加がみられた。

2) 血色素量：適用期間中にみられた 1,500mg/kg 群での変化はなくなり、200mg/kg 群の雄に有意な減少がみられた。

3) 血球容積：適用期間中にみられた 1,500mg/kg 群での変化はなくなり、200mg/kg 群の雌に有意な低下がみられた。

4) 白血球数：200mg/kg 群の雌雄と 1,500mg/kg 群の雌に有意な増加がみられた。

5) 白血球百分比：適用期間中にみられた分葉好中球およびリンパ球での変化はなくなり、対照群に比べ変化なかった。

200mg/kg 群の雄で多染性赤芽球と Howell-Jolly 小体がおのおの 1 例にみられた。

6) 血清生化学的所見 (Table 9)

1) 消失した変化：適用期間中にみられた s-GOT, s-GPT, アルカリホスファターゼ, A/G 比, クレアチニン, 尿素窒素, K^+ および Cl^- の変化はみられなくなった。

2) 総ビリルビン：適用期間中にみられた変化はなくなり、1,500mg/kg 群の雌に有意な増加がみられた。

3) コレステロール：適用期間中に 1,500mg/kg 群でみられた変化はなくなったが、200mg/kg 群の雌に有意な減少がひきつづいてみられた。

4) 血糖：適用期間中に 1,500mg/kg 群の雌にみられた変化はなくなり、200mg/kg 群の雌に有意な増加がみられた。

5) 総蛋白：200, 1,500mg/kg 群の雌に有意な減少がみられた。

6) アルブミン：1,500mg/kg 群の雌に有意な減少がみられた。

7) Na^+ ：1,500mg/kg 群の雌に有意な減少がみられた。

7. 剖検所見

適用終了時に 1,500mg/kg 群の雌雄にみられた盲腸の拡張は消失し、その他の器官にも特に変化はみられなかった。

8. 器官湿重量 (Table 10)

a. 実重量

1) 増加した器官：肝 (1,500mg/kg 群雄), 卵巣 (1,500mg/kg 群)。

2) 減少した器官：心 (200mg/kg 群雄), 肺 (200mg/kg 群雄)。

b. 比体重値

1) 増加した器官：肝 (1,500mg/kg 群雄), 卵巣 (1,500mg/kg 群), 脳下垂体 (200mg/kg 群雌), 脳 (200mg/kg 群雌)。

2) 減少した器官：心 (200mg/kg 群雄), 肺 (200mg/kg 群雄)。

9. 光顕所見

1) 腎：1,500mg/kg 群の雌1例で間質腎炎がみられた。

2) 前立腺：1,500mg/kg 群で1例に炎症がみられた。

3) その他の器官：特記すべき変化はみられなかった。

III. 考 察

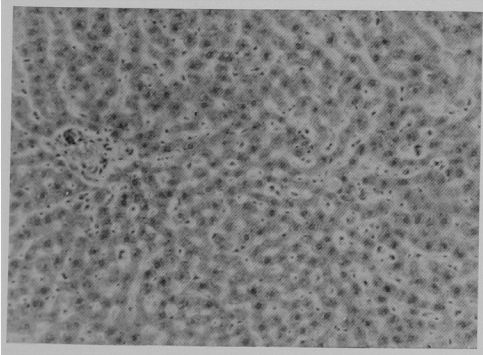
1. 症状とその強さ

一般的に致死量以下の抗生物質を連続的に適用された動物では体重の増加がみられる。本実験もその例外ではなく最高用量の皮下注 1,500mg/kg, 腹腔内注射 1,000mg/kg で体重増加抑制あるいは体重減少はみられなかった。

両経路とも一般症状の異常, ならびに死亡例はみられず, 尿所見にも異常はみられなかった。血液ならびに血清生化学所見ではやや多くの変動が皮下注群にみられ, 回復実験後にも皮下注 1,500mg/kg 群の雌に赤血球の減少とそれに伴う色素量の減少ならびに血球容積の低下がみられたが, 造血機能の抑制を示唆するほどの変化ではなかった。

1,500mg/kg 皮下注群により多くの変化がみられた

Photo. 1 Liver (rat) : CXM 1,500mg/kg (s. c.), male, $\times 100$, H. E.
Dilatation of sinusoid and atrophy of hepatic cells



が, 腹腔内注射では最高用量が 1,000mg/kg なので経路差は明らかではない。

剖検で盲腸の拡張がみられたが, 抗生物質の一般的現象である。光顕ならびに電顕所見で肝における軽度の肝細胞萎縮を含めた諸々の所見があったが, 非特異的なも

Photo. 2 Liver (rat) : CXM 1,500mg/kg (s. c.), male, $\times 100$, H. E.
Focal necrosis of hepatic cells

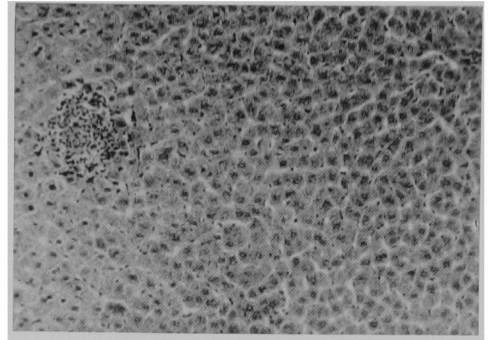


Photo. 3 Kidney (rat) : CXM 1,500mg/kg (s. c.), male, $\times 100$, H. E.
Formation of cysts in tubules



Photo. 4 Kidney (rat) : CXM 1,000mg/kg (i. p.), male, $\times 100$, H. E.
Small round cell infiltration in interstitial tissue

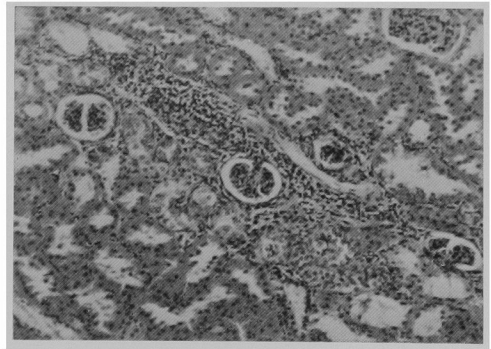


Photo. 5 Skin(rat):CXM 1,500mg(s. c.), male,
 ×40, H. E.
 Small round cell infiltration in subcutaneous connective tissues

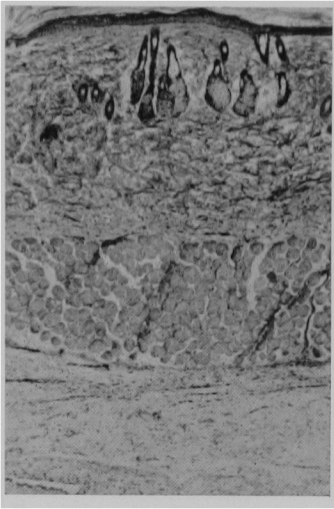


Photo. 6 Liver (rat) :CXM 1,500mg/kg (s. c.),
 male, ×3,000
 Fat droplets in hepatic cells

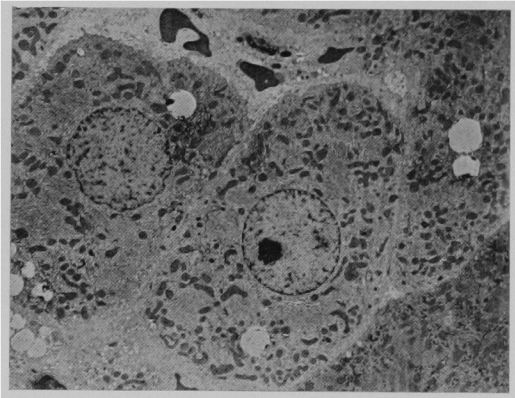
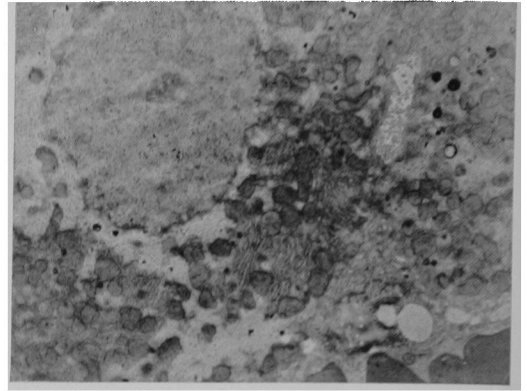


Photo. 7 Liver (rat) :CXM 1,000mg/kg (i. p.),
 male, ×8,000
 Quellung of mitochondria



のであった。

皮下注群で対照薬として用いたCETでの所見もCXMとほとんど差異はみられなかった。

2. 安全性

CXMのラット5週間連続適用の最大安全量は皮下注では、1,500mg/kgで軽度の変化がみられたのでこれを強いて中毒量とみれば、安全量は500mg/kgと1,500mg/kgの間の750mg/kg/dayと推定することも可能と考えられる。一方、腹腔内注射での安全量は1,000mg/kg/dayと考えられる。ヒトでの推定臨床量を750mg×3回/日であるとし、成人の体重を60kgと仮定すると体重1kg当りの1日用量は37.5mg/kg/dayとなり、本実験での安全量は20~27倍に相当する。

以上よりCXMはラット5週間連続投与実験ではCETと同等もしくはより高い安全性を有していると考えられる。

文 献

- 1) 田村 穰, 他: Cefuroximeの安全性に関する検討 第1報 マウス, ラットおよびウサギにおける急性毒性. Chemotherapy: 124~129, 1979

STUDY ON THE SAFETY OF CEFUROXIME
(2) FIVE-WEEK SUBACUTE TOXICITY AND 5-WEEK
RECOVERY IN RATS

RYUTA ITO and HIRONORI KAWAMURA

Department of Pharmacology, Toho University school of Medicine

SABURO KAJIWARA, SUSUMU TODA, SHINGO MATSUURA, TOMIO HIDANO,

MAKOTO MIYASAKA, HIRONORI KIMURA and MIHOKO TAKAHASHI

Yokosuka Institute for Applied Pharmacology

JOH TAMURA

Tokyo Research Laboratories, Shin Nihon Jitsugyo Co., Ltd.

For the study on the safety of CXM, 1,500, 500 and 200 mg/kg of CXM and 1,000, 300 and 100 mg/kg of CXM were injected daily for 5 weeks subcutaneously and intraperitoneally, and also the recovery was observed for additional 5 weeks after the termination of dosing. In subcutaneous groups, 1,500 and 200 mg/kg of CET were used as control.

No evident influence was observed on body weight gain, Feed efficacy and water intake, while slight changes of hematological and biochemical data appeared in 1,500 mg/kg : decrease in erythrocytes, hemoglobin, albumin, total bilirubin, creatinine ; increase in s-GOT, alkaline phosphatase, glucose and K⁺. These tendencies became obscure in 500 mg/kg group, and not different from control in 200 mg/kg group. Histologically, even in small percentage, liver cell atrophy in the highest dose group was only the visible change. In recovery experiment, these hematological, biochemical and histological changes disappeared. In intraperitoneal groups, the grade of changes observed in the highest dose group situated between those observed in 1,500 and 500 mg/kg subcutaneous groups.

No essential difference existed between CXM and CET. Maximal safety doses are assumed to be 750 mg/kg subcutaneously and 1,000 mg/kg intraperitoneally.