

## Cefuroximeの安全性に関する検討

## 第4報：ラット6か月慢性毒性と3か月回復実験

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・斎藤 紀子・関 康弘

株式会社薬効開発研究会

田村 穰

新日本実業株式会社東京研究所

Cefuroxime のラット6か月慢性毒性を皮下注射 (750, 250, 100 mg/kg), 腹腔内注射 (375, 125, 50 mg/kg) により調べ、適用終了3か月後に一部の個体について回復性を検討した。皮下注射では対照薬として Cephalothin (750, 100 mg/kg) を用いた。

検体による異常症状や死亡例はなかった。

体重、飼料効率は Cefuroxime 750 mg/kg 雄に若干の増加抑制と低下をみたが回復した。尿には異常はなく、血液および血清生化学所見は3, 6か月に 750 mg/kg を主とし変動が現われたが、いずれも回復し一過性であった。器官重量、剖検所見、光顕および電顕所見も特異な変化はなかった。対照薬 Cephalothin は Cefuroxime よりもやや強い所見であった。

以上の実験からのラット皮下注射最大安全量は 750 mg/kg/day, 腹腔内注射最大安全量は 375 mg/kg/day であると推定される。

Cefuroxime (CXM) をラットに6か月間の皮下および腹腔内注射し、慢性毒性と適用終了後、一部の動物について3か月間、回復時影響残存の有無について検討した。

## I. 材料と方法

## 1. 検体

Cefuroxime (CXM) および対照薬に用いた Cephalothin (CET) はともに英国 Glaxo 社のものを用いた。

## 2. 供試動物

雌雄の SD-JCL ラット (日本クレア) を4週齢で購入し、1週間予備飼育して環境順化し健康な個体を1群26匹として実験に供した。

## 3. 飼育環境

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

## 4. 適用量および適用方法

適用量は本実験に先立って実施した亜急性毒性実験<sup>1)</sup>の成績を参考にして設定した (Table 1)。

検体はともに注射用蒸留水に溶解し、皮下注射では 20 w/v %, 腹腔内注射では 10 w/v % 濃度溶液に用時調製して用いた。適用は日曜日を除き6か月間行なった。

対照群には生理食塩液を適用した。

## 5. 検査

一般症状の観察は毎日行ない、体重および摂餌摂水量は週1回測定した。

適用3か月、6か月および回復実験終了後にそれぞれ各群の雌雄各8例、10例および8例について下記の諸検査を行なった。

1) 尿検査: pH, 糖, 蛋白, ケトン体, 潜血 (三共 Ames ラブスティックス), ビリルビン (同イクトステックス) およびウロビリノーゲン (同ウロピリスティックス)。

2) 血液検査: 赤血球数, 白血球数 (マイクロセルカウンター), 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) および白血球百分比 (塗抹後ギムザ染色し鏡検)。

3) 血清生化学検査: s-GOT, s-GPT (Reitman-Fränkel 百瀬法), アルカリホスファターゼ (Kind-King 法), 血糖 (オルトトルイジン磷酸法), 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),

Table 1 Experimental design

Route	s. c.		i. p.	
	Dose (mg/kg)	Administered volume (ml/100g)	Dose (mg/kg)	Administered volume (ml/100g)
Saline		0.37		0.37
CXM	100	0.05	50	0.05
	250	0.13	125	0.13
	750	0.37	375	0.37
CET	100	0.05		
	750	0.37		

コレステロール (Zurkowski 変法),  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  (炎光度法) および  $\text{Cl}^-$  (クロライドメータ法)。

4) 器官湿重量測定: 心, 肺, 肝, 脾, 胸腺, 腎, 副腎, 生殖器, 甲状腺, 脳下垂体および脳。

5) 光学顕微鏡検査: 上記諸器官に脾, 胃, 大腸, 小腸, 前立腺, 子宮, 腹部動脈, リンパ節および大腿骨骨髓を加えた諸器官について, 10% ホルマリン固定しパラフィン包埋した後薄切し HE 染色を行ない鏡検した。

6) 電子顕微鏡検査: 適用3か月および6か月後 CXM 適用の各群および対照群の雄1例の肝と腎について検査した。

7) 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

### [I] 皮下注射群

#### (I) CXM (検体)

##### A. 適用3か月までの推移

##### 1. 一般症状, 体重および生死 (Fig. 1)

750 mg/kg 群に軽度の局所疼痛反応がみられた。他に

Fig. 1 Average weight gain of rats administered CXM for 6 months and 3 months recovery (s. c.)

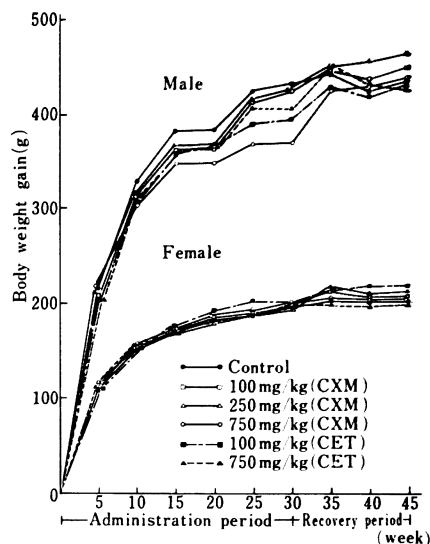


Table 2-1 Food efficacy (s. c.)

Sex	Dose (mg/kg)	5 weeks			10 weeks			15 weeks		
		Net gain (g)	Total intake (g)	Efficacy (%)	Net gain (g)	Total intake (g)	Efficacy (%)	Net gain (g)	Total intake (g)	Efficacy (%)
Male	Control	216.3	903.3	24.0	327.9	1877.3	17.5	380.5	2717.4	14.0
	CXM100	210.1	899.4	23.4	311.2	1850.0	16.8	361.6	2662.6	13.6
	CXM250	213.7	919.7	23.2	315.2	1904.1	16.6	365.9	2765.1	13.2
	CXM750	210.6	960.1	21.9	302.3	1951.8	15.5	345.9	2805.7	12.3
	CET 100	206.4	858.9	24.0	308.5	1819.9	17.0	361.3	2688.9	13.4
	CET 750	202.2	883.0	22.9	311.5	1283.8	17.0	362.5	2671.0	13.6
Female	Control	108.5	614.5	17.7	151.9	1257.0	12.1	168.8	1818.6	9.3
	CXM100	117.7	623.2	18.9	151.7	1303.3	11.8	168.9	1894.5	8.9
	CXM250	110.9	636.2	17.4	153.3	1303.3	11.8	168.9	1894.5	8.9
	CXM750	116.3	658.8	17.7	155.0	1352.8	11.5	169.4	1958.8	8.6
	CET 100	112.9	616.1	18.3	157.3	1283.8	12.3	173.6	1875.3	9.3
	CET 750	112.1	620.2	18.1	155.3	1288.2	12.1	169.1	1870.0	9.0

Table 2-2 Food efficacy (s. c.)

Sex	Dose (mg/kg)	20 weeks			25 weeks			30 weeks		
		Net gain (g)	Total intake (g)	Efficacy (%)	Net gain (g)	Total intake (g)	Efficacy (%)	Net gain (g)	Total intake (g)	Efficacy (%)
Male	Control	380.5	3547.4	10.7	421.0	4291.2	9.8	429.3	5094.7	8.4
	CXM100	361.6	3505.4	10.3	412.1	4294.2	9.6	424.9	5035.3	8.4
	CXM250	365.9	3614.9	10.1	414.1	4431.3	9.3	421.8	5280.4	8.0
	CXM750	345.9	3662.2	9.4	366.2	4487.0	8.2	383.1	5342.3	7.2
	CET 100	361.3	3513.0	10.3	387.3	4294.2	9.0	392.9	5068.7	7.8
	CET 750	362.5	3523.8	10.3	406.5	4341.9	9.4	404.6	5183.0	7.8
Female	Control	180.2	2358.8	7.6	185.9	2853.9	6.5	194.7	3396.4	5.7
	CXM100	182.9	2440.9	7.5	188.2	2954.2	6.4	195.5	3520.4	5.6
	CXM250	179.3	2443.3	7.3	186.9	2979.1	6.3	195.6	3561.0	5.4
	CXM750	181.9	2531.2	7.2	184.4	3064.5	6.0	191.2	3667.5	5.2
	CET 100	192.3	2424.6	7.9	202.7	2933.6	6.9	197.9	3491.1	5.7
	CET 750	178.1	2428.9	7.3	181.4	2964.7	6.1	192.3	3560.5	5.4

Table 2-3 Food efficacy (s. c.)

Sex	Dose (mg/kg)	35 weeks			40 weeks			45 weeks		
		Net gain (g)	Total intake (g)	Efficacy (%)	Net gain (g)	Total intake (g)	Efficacy (%)	Net gain (g)	Total intake (g)	Efficacy (%)
Male	Control	440.1	5867.1	7.5	422.0	6617.7	6.4	433.3	7419.9	5.8
	CXM100	443.6	5848.8	7.6	436.5	6654.0	6.6	448.3	7449.3	6.0
	CXM250	448.3	6140.0	7.3	457.9	6929.3	6.6	461.5	7743.9	6.0
	CXM750	422.1	6289.0	6.7	427.0	7188.6	5.9	457.0	7960.3	5.7
	CET 100	426.1	5880.9	7.2	418.5	6687.4	6.3	431.6	7494.8	5.8
	CET 750	447.4	6027.8	7.4	429.9	6998.6	6.1	424.9	7799.7	5.4
Female	Control	204.0	3919.4	5.2	199.1	4356.1	4.6	200.6	4879.5	4.1
	CXM100	213.5	4138.9	5.2	206.1	4620.9	4.5	208.0	5169.4	4.0
	CXM250	228.5	4142.4	5.5	208.9	4579.1	4.6	210.3	5113.9	4.1
	CXM750	192.6	4279.0	4.5	189.4	4728.2	4.0	192.4	5277.7	3.6
	CET 100	216.8	4090.5	5.3	219.5	4632.2	4.7	218.8	5163.4	4.2
	CET 750	199.3	4100.9	4.9	194.1	4510.5	4.3	198.8	5021.9	4.0

Table 3 Urinary findings (s. c., 3 months)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	pH					Glucose	Protein					Ketone body	Occult blood	Bilirubin	Uro-bilinogen
			6.0	6.5	7.0	7.5	8.0		-	±	+	++	+++				
Male	Control	8	3	1	2	2	8			2	5	1	8	8	8	8	
	CXM100	8	1	3	4		8		2	3	3	8	8	8	8		
	CXM250	8	4	4			8		3	4	1	8	8	8	8		
	CXM750	8		3	3	1	1	8	1	3	2	2	8	8	8	8	
	CET 100	8	2	3	3		8		5	3		8	8	8	8		
	CET 750	8	5	2	1		8		4	4		8	8	8	8		
Female	Control	8	1	3	2	2	8		3	1	4	8	8	8	8		
	CXM100	8	5	2		1	8		2	4	2	8	8	8	8		
	CXM250	8		3	2	2	1	8	3	3	2	8	8	8	8		
	CXM750	8	1	1	3	1	2	8	1	4	3	8	8	8	8		
	CET 100	8	4	1	3		8		2	5	1	8	8	8	8		
	CET 750	8	3	4		1	8		2	5	1	8	8	8	8		

Table 4 Hematological

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	WBC (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)
Male	Control	8	835 ±14.3	66 ±6.9	15.0 ±0.26	43 ±0.4
	CXM 100	8	841 ±19.0	61 ±5.1	15.2 ±0.17	43 ±0.3
	CXM 250	8	870 ±17.2	58 ±4.8	15.5 ±0.15	44 ±0.7
	CXM 750	8	812 ±25.0	60 ±4.2	14.7 ±0.33	45 ±1.5
	CET 100	8	877 ±31.6	65 ±3.5	15.6 ±0.27	45 ±0.5
	CET 750	8	880* ±11.4	72 ±4.3	15.3 ±0.16	44 ±0.7
	Female	Control	8	746 ±32.6	33 ±1.7	15.3 ±0.26
CXM 100		8	830 ±29.1	52** ±2.5	15.7 ±0.3	43 ±0.6
CXM 250		8	761 ±9.6	38 ±3.9	15.6 ±0.22	42 ±0.6
CXM 750		8	729 ±9.3	45** ±3.5	14.6 ±0.21	43 ±0.8
CET 100		8	804 ±26.5	36 ±1.8	15.4 ±0.14	42 ±0.6
CET 750		8	798 ±15.5	34 ±4.4	15.2 ±0.35	42 ±0.7

\* Significant (P&lt;0.05), \*\* Significant (P&lt;0.01)

b) Erythroblast, c) Howell Jolly body, d) Metachromatic erythrocyte

Table 5 Biochemical finding

Sex	Dose	No. of rats	s-GOT (Karmen Unit)	s-GPT (Karmen Unit)	Al-P (K-A Unit)	Glucose (mg/kg)	T-Bil (g/dl)
Male	Control	8	115 ±5.9	38 ±3.6	20.5 ±2.48	184 ±7.8	0.74 ±0.09
	CXM 100	8	118 ±4.1	40 ±2.3	26.1 ±2.80	166 ±7.3	0.41* ±0.07
	CXM 250	8	129 ±6.2	30 ±2.2	19.9 ±1.70	163 ±4.4	0.37** ±0.06
	CXM 750	8	119 ±5.4	26* ±2.1	24.2 ±3.29	131** ±5.2	0.47* ±0.05
	CET 100	8	128 ±8.2	29 ±3.8	21.3 ±1.71	151** ±7.1	0.64 ±0.04
	CET 750	8	122 ±10.8	42 ±7.3	22.6 ±1.24	142** ±9.5	0.55 ±0.03
	Female	Control	8	116 ±11.6	24 ±4.8	19.9 ±1.81	173 ±17.6
CXM 100		8	134 ±12.8	22 ±1.7	13.6** ±0.99	206 ±25.7	0.32 ±0.05
CXM 250		8	118 ±7.7	23 ±1.6	12.9** ±1.25	179 ±10.7	0.35 ±0.09
CXM 750		8	93 ±10.9	25 ±3.1	19.3 ±2.26	194 ±8.0	0.34 ±0.03
CET 100		8	92 ±8.7	29 ±4.9	18.0 ±3.81	195 ±6.7	0.30 ±0.05
CET 750		8	114 ±14.2	32 ±5.7	12.3** ±1.15	170 ±3.1	0.33 ±0.04

\* Significant (P&lt;0.05), \*\* Significant (P&lt;0.01)



findings (s. c., 3 months)

(Mean ± S. E.)

Differential blood count (%)						
Baso	Eosino	N-st	N-seg	Lymph	Mono	Others
0	1.4	0	14.0	83.6	1.0	
0	±0.5	0	±2.0	±2.1	±0.5	
0	1.8	0	13.3	84.5	0.5	
0	±0.7	0	±2.2	±2.4	±0.4	
0.1	1.0	0	19.1	78.9*	1.6	
±0.1	±0.3	0	±2.1	±2.2	±0.7	
0	1.8	0	12.4	84.3	1.6	c) 1
0	±0.6	0	±1.9	±2.3	±0.9	
0	1.6	0	22.0	73.0*	3.4*	c) 1
0	±0.6	0	±3.8	±3.8	±0.7	
0.1	1.6	0.3	25.8**	67.5**	4.0**	b) 1
±0.1	±0.6	±0.3	±1.8	±1.9	±0.6	
0.6	1.9	1.3	22.0	73.8	1.6	
±0.4	±0.5	±1.3	±4.6	±5.1	±0.5	
0	1.8	0.3	14.0	81.4	2.6	
0	±0.8	±0.2	±2.1	±3.2	±1.0	
0.4	1.8	0.4	14.5	80.5	2.5	
±0.2	±0.7	±0.3	±1.9	±2.1	±0.5	
0	1.6	0.13	11.5	84.8	2.0	b) 1
0	±0.7	±0.1	±1.7	±2.0	±0.7	
0.3	3.8	0.3	26.6	66.4	2.6	d) 1
±0.2	±0.9	±0.2	±2.3	±2.4	±0.5	
0.3	1.8	1.3	28.6	67.4	1.9	b) 1
±0.2	±0.6	±1.3	±3.6	±4.0	±0.5	

(s. c., 3 months)

(Mean ± S. E.)

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)
6.47	3.73	1.37	1.0	17.6	78	172	5.3	104
±0.16	±0.09	±0.04	±0.05	±1.08	±7.5	±12.9	±0.68	±0.7
6.27	3.73	1.48	0.9	18.0	70	169	5.3	104
±0.12	±0.07	±0.06	±0.40	±0.70	±4.7	±11.5	±0.37	±0.6
5.96*	3.49	1.45	0.9	16.7	67	167	4.8	101**
±0.14	±0.08	±0.09	±0.06	±0.62	±4.4	±6.6	±0.18	±0.7
6.23	3.18**	1.05**	0.9	18.9	68	168	4.5	103
±0.10	±0.09	±0.05	±0.05	±0.91	±6.3	±9.3	±0.37	±1.2
6.49	3.06**	1.91**	0.8*	17.8	58	184	3.2*	106
±0.14	±0.09	±0.06	±0.04	±0.81	±5.6	±17.8	±0.27	±0.8
6.22	3.11**	1.02**	0.8**	17.8	56*	133	3.0*	105
±0.11	±0.13	±0.07	±0.03	±0.46	±3.0	±23.9	±0.48	±0.5
7.06	3.65	1.08	0.9	22.5	72	160	3.4	102
±0.18	±0.09	±0.03	±0.04	±0.94	±6.5	±26.1	±0.34	±0.8
7.27	3.67	1.05	0.8	18.7*	70	182	4.2	98**
±0.36	±0.14	±0.06	±0.03	±0.93	±4.7	±7.1	±0.50	±0.7
6.99	3.72	1.14	0.8	21.7	66	214	3.3	100
±0.18	±0.11	±0.04	±0.03	±2.03	±6.2	±10.8	±0.43	±0.5
6.73	3.62	1.17	0.7	18.6**	60	141	3.7	101
±0.13	±0.07	±0.05	±0.05	±0.82	±4.1	±21.3	±0.29	±0.8
6.93	3.70	1.16	0.7*	19.9	60	130	4.2	103
±0.21	±0.10	±0.06	±0.03	±1.11	±3.7	±11.0	±0.11	±0.7
6.62	3.48	1.11	0.7*	19.7	65	137	3.4	104
±0.19	±0.10	±0.02	±0.03	±0.90	±7.0	±13.3	±0.12	±1.0

Table 6 Wet organ weight

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	Body Weight (g)	Heart		Lung		Liver	
				wt	%	wt	%	wt	%
Male	Control	8	514 ±15.5	1.33 ±0.03	0.26 ±0.01	1.56 ±0.06	0.31 ±0.01	17.4 ±0.86	3.39 ±0.12
	CXM 100	8	495 ±19.2	1.23* ±0.02	0.25 ±0.01	1.36* ±0.07	0.28 ±0.02	17.1 ±0.82	3.47 ±0.13
	CXM 250	8	503 ±11.7	1.22 ±0.04	0.25 ±0.01	1.55 ±0.08	0.31 ±0.01	16.1 ±0.76	3.19 ±0.09
	CXM 750	8	509 ±16.6	1.22* ±0.03	0.24 ±0.00	1.47 ±0.03	0.29 ±0.01	16.1 ±0.39	3.17 ±0.06
	CET 100	8	517 ±14.1	1.24* ±0.03	0.24 ±0.01	1.57 ±0.07	0.31 ±0.01	17.6 ±0.68	3.40 ±0.08
	CET 750	8	507 ±11.1	1.31 ±0.04	0.26 ±0.01	1.55 ±0.06	0.31 ±0.01	17.9 ±0.54	3.54 ±0.08
Female	Control	8	273 ±4.0	0.74 ±0.02	0.27 ±0.01	1.04 ±0.04	0.38 ±0.01	9.01 ±0.15	3.30 ±0.06
	CXM 100	8	270 ±6.8	0.74 ±0.03	0.27 ±0.01	1.15 ±0.05	0.42* ±0.02	9.52 ±0.30	3.53 ±0.10
	CXM 250	8	282 ±3.9	0.80* ±0.02	0.28 ±0.00	1.23** ±0.05	0.44* ±0.02	9.67* ±0.17	3.44 ±0.08
	CXM 750	8	271 ±5.0	0.77 ±0.02	0.29 ±0.01	1.15 ±0.05	0.43* ±0.02	9.48 ±0.24	3.50 ±0.08
	CET 100	8	263 ±7.4	0.73 ±0.01	0.28 ±0.01	1.15 ±0.09	0.44 ±0.04	8.78 ±0.34	3.36 ±0.18
	CET 750	8	284 ±8.5	0.77 ±0.02	0.27 ±0.01	1.14 ±0.05	0.41 ±0.02	9.74 ±0.37	3.44 ±0.09

Sex	Dose (mg/kg)	Adrenal gland <sup>a)</sup>				Testis/	
		Right		Left		Right	
		wt	%	wt	%	wt	%
Male	Control	25.9 ±0.6	5.06 ±0.16	27.5 ±0.6	5.38 ±0.17	1.68 ±0.03	0.33 ±0.02
	CXM 100	24.6 ±1.1	4.98 ±0.13	25.6 ±1.0	5.21 ±0.24	1.59 ±0.04	0.32 ±0.01
	CXM 250	25.5 ±1.1	5.10 ±0.25	26.1 ±1.1	5.20 ±0.18	1.65 ±0.05	0.33 ±0.01
	CXM 750	27.5 ±1.7	5.43 ±0.34	28.8 ±1.6	5.67 ±0.34	1.58 ±0.04	0.31 ±0.01
	CET 100	26.3 ±0.9	5.10 ±0.21	27.3 ±1.5	5.26 ±0.21	1.52* ±0.05	0.29 ±0.01
	CET 750	25.5 ±1.2	5.03 ±0.20	26.5 ±0.80	5.23 ±0.14	1.59 ±0.03	0.31 ±0.01
Female	Control	28.6 ±0.7	10.48 ±0.27	29.6 ±1.4	10.84 ±0.48	35.3 <sup>a)</sup> ±1.8	12.9 <sup>a)</sup> ±0.57
	CXM 100	26.1 ±1.5	9.68 ±0.55	28.1 ±2.0	10.43 ±0.71	37.4 ±3.5	13.8 ±1.41
	CXM 250	28.1 ±0.7	9.99 ±0.23	30.6 ±1.0	10.88 ±0.31	35.3 ±1.6	12.6 ±0.63
	CXM 750	28.3 ±1.6	10.43 ±0.54	30.6 ±2.1	11.32 ±0.76	32.9 ±3.9	12.1 ±1.36
	CET 100	31.0 ±1.3	11.85* ±0.57	29.6 ±1.5	11.27 ±0.45	39.8 ±3.4	15.0 ±0.95
	CET 750	33.4 ±2.1	11.92 ±0.97	31.3 ±1.8	11.10 ±0.72	40.1 ±2.3	14.3 ±0.99

\* Significant (P&lt;0.05), \*\* Significant (P&lt;0.01)

(s. c., 3 months)

(Mean  $\pm$  S. E.)

Spleen		Thymus		Kidney			
wt	%	wt	%	Right		Left	
				wt	%	wt	%
0.89 $\pm 0.04$	0.17 $\pm 0.01$	0.28 $\pm 0.02$	0.06 $\pm 0.01$	1.45 $\pm 0.04$	0.29 $\pm 0.01$	1.44 $\pm 0.04$	0.28 $\pm 0.01$
0.76* $\pm 0.03$	0.15* $\pm 0.01$	0.25 $\pm 0.02$	0.05 $\pm 0.00$	1.45 $\pm 0.04$	0.29 $\pm 0.01$	1.47 $\pm 0.05$	0.30 $\pm 0.01$
0.80 $\pm 0.03$	0.16 $\pm 0.00$	0.30 $\pm 0.03$	0.06 $\pm 0.01$	1.49 $\pm 0.04$	0.30 $\pm 0.01$	1.49 $\pm 0.04$	0.30 $\pm 0.01$
0.85 $\pm 0.04$	0.17 $\pm 0.00$	0.27 $\pm 0.02$	0.05 $\pm 0.00$	1.54 $\pm 0.04$	0.30 $\pm 0.01$	1.54 $\pm 0.04$	0.30* $\pm 0.01$
0.91 $\pm 0.05$	0.18 $\pm 0.01$	0.33 $\pm 0.02$	0.06 $\pm 0.01$	1.41 $\pm 0.04$	0.27 $\pm 0.01$	1.43 $\pm 0.06$	0.28 $\pm 0.01$
0.87 $\pm 0.07$	0.17 $\pm 0.01$	0.34 $\pm 0.03$	0.07 $\pm 0.01$	1.50 $\pm 0.03$	0.30 $\pm 0.01$	1.50 $\pm 0.03$	0.30 $\pm 0.01$
0.53 $\pm 0.01$	0.19 $\pm 0.00$	0.26 $\pm 0.03$	0.09 $\pm 0.01$	0.79 $\pm 0.02$	0.29 $\pm 0.01$	0.80 $\pm 0.02$	0.30 $\pm 0.01$
0.53 $\pm 0.03$	0.19 $\pm 0.01$	0.27 $\pm 0.02$	0.10 $\pm 0.01$	0.80 $\pm 0.03$	0.29 $\pm 0.01$	0.81 $\pm 0.03$	0.30 $\pm 0.01$
0.54 $\pm 0.03$	0.19 $\pm 0.01$	0.24 $\pm 0.02$	0.09 $\pm 0.01$	0.83 $\pm 0.04$	0.30 $\pm 0.01$	0.87* $\pm 0.02$	0.31 $\pm 0.01$
0.55 $\pm 0.02$	0.20 $\pm 0.01$	0.29 $\pm 0.02$	0.11 $\pm 0.01$	0.89* $\pm 0.04$	0.33* $\pm 0.01$	0.87 $\pm 0.03$	0.32 $\pm 0.01$
0.56 $\pm 0.02$	0.21* $\pm 0.01$	0.25 $\pm 0.02$	0.10 $\pm 0.01$	0.83 $\pm 0.04$	0.32 $\pm 0.02$	0.82 $\pm 0.03$	0.31 $\pm 0.02$
0.54 $\pm 0.02$	0.19 $\pm 0.01$	0.23 $\pm 0.02$	0.08 $\pm 0.01$	0.89** $\pm 0.02$	0.32 $\pm 0.01$	0.88* $\pm 0.02$	0.31 $\pm 0.01$

Ovarium		Thyroid <sup>a)</sup>		Pituitary <sup>a)</sup>		Brain	
Left		wt	%	wt	%	wt	%
wt	%						
1.67 $\pm 0.03$	0.33 $\pm 0.01$	22.5 $\pm 1.8$	4.38 $\pm 0.32$	14.5 $\pm 1.1$	2.82 $\pm 0.20$	1.82 $\pm 0.04$	0.36 $\pm 0.01$
1.57 $\pm 0.06$	0.32 $\pm 0.02$	22.6 $\pm 1.0$	4.57 $\pm 0.14$	14.6 $\pm 0.7$	2.97 $\pm 0.17$	1.84 $\pm 0.05$	0.38 $\pm 0.02$
1.67 $\pm 0.04$	0.33 $\pm 0.01$	21.0 $\pm 1.2$	4.21 $\pm 0.29$	16.4 $\pm 1.0$	3.26 $\pm 0.20$	1.92 $\pm 0.05$	0.38 $\pm 0.01$
1.61 $\pm 0.04$	0.32 $\pm 0.01$	20.9 $\pm 2.2$	4.13 $\pm 0.44$	15.8 $\pm 1.1$	3.13 $\pm 0.26$	1.86 $\pm 0.04$	0.37 $\pm 0.02$
1.54 $\pm 0.06$	0.30 $\pm 0.01$	21.4 $\pm 2.5$	4.23 $\pm 0.62$	16.6 $\pm 0.4$	3.23 $\pm 0.08$	1.90 $\pm 0.03$	0.37 $\pm 0.01$
1.61 $\pm 0.03$	0.32 $\pm 0.01$	19.5 $\pm 1.7$	3.87 $\pm 0.35$	14.0 $\pm 1.3$	2.79 $\pm 0.28$	1.86 $\pm 0.04$	0.37 $\pm 0.01$
35.4 <sup>a)</sup> $\pm 2.9$	12.9 <sup>a)</sup> $\pm 0.98$	20.4 $\pm 1.4$	7.43 $\pm 0.50$	18.4 $\pm 0.8$	6.74 $\pm 0.32$	1.71 $\pm 0.04$	0.62 $\pm 0.01$
37.5 $\pm 3.1$	13.8 $\pm 0.92$	17.6 $\pm 0.7$	6.54 $\pm 0.26$	17.4 $\pm 0.8$	6.45 $\pm 0.03$	1.73 $\pm 0.03$	0.64 $\pm 0.01$
36.3 $\pm 1.9$	12.9 $\pm 0.68$	18.9 $\pm 1.0$	6.72 $\pm 0.37$	19.4 $\pm 0.8$	6.90 $\pm 0.33$	1.72 $\pm 0.02$	0.61 $\pm 0.01$
34.5 $\pm 3.1$	12.7 $\pm 1.03$	19.6 $\pm 1.4$	7.27 $\pm 0.53$	20.1 $\pm 1.1$	7.45 $\pm 0.41$	1.73 $\pm 0.02$	0.64 $\pm 0.01$
35.4 $\pm 2.8$	13.5 $\pm 1.02$	20.5 $\pm 1.2$	7.84 $\pm 0.51$	19.9 $\pm 0.6$	7.60 $\pm 0.33$	1.78 $\pm 0.04$	0.68* $\pm 0.02$
41.0 $\pm 3.1$	14.5 $\pm 1.03$	21.1 $\pm 0.7$	7.48 $\pm 0.26$	20.4 $\pm 1.0$	7.21 $\pm 0.35$	1.74 $\pm 0.04$	0.62 $\pm 0.03$

(wt : g, a : mg, mg/g  $\times 100$ )

Table 7 Urinary findings (s. c., 6 months)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	pH					Glucose		Protein					Ketone body	Occult blood	Bilirubin	Uro-bilinogen			
			6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	-	+	-	±	+	++	+++	-	±	-	±	-	±	+
Male	Control	10	6	3	1			10			7	3			10	10	10	10			
	CXM 100	10	8		1	1	10			5	1	4		10	10	10	10				
	CXM 250	10	7	1	2		10			5	4	1		10	10	10	10				
	CXM 750	10	8	1	1		10			1	6	3		10	10	10	10				
	CET 100	10	7	1	2		10			9		1		7	3	10	10				
	CET 750	10	7		1	2	10			6	4			2	8	9	1	10			
Fe-male	Control	10	7	1	2		10			1	9			10	10	10	10				
	CXM 100	10	6	3	1		10		1		5	4		9	1	10	10				
	CXM 250	10	2	3	4	1	10			5	5			10	10	10	10				
	CXM 750	10	6		2	2	10			6	4			10	8	2	10	10			
	CET 100	10	4	1	5		10			2	6	2		9	1	10	10	10			
	CET 750	10	4		1	5	10			6	4			10	10	10	10	10			

は症状変化はみられなかった。

体重は対照群に比べ特に変化なく、対照群の雌1例が実験開始2か月後に死亡した。

#### 2. 飼料効率 (Table 2-1)

対照群に比べ特に差異はなかった。

#### 3. 尿所見 (Table 3)

雌雄ともに pH, 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とも対照群との差はなかった。

#### 4. 血液所見 (Table 4)

1) 変化なかった所見: 赤血球数, 血色素量および血球容積。

2) 白血球数: 100, 750 mg/kg 群の雌で有意の増加がみられた。

3) 白血球百分比: 250 mg/kg 群の雌でリンパ球の有意の減少がみられた。750 mg/kg 群の雌1例に Howell Jolly 小体, 雌1例には赤芽球がみられた。

#### 5. 血清生化学所見 (Table 5)

1) 変化なかった所見: s-GOT, クレアチニン, コレステロール, Na<sup>+</sup> および K<sup>+</sup> に関しては対照群に比べて有意差はみられなかった。

2) s-GPT: 750 mg/kg 群の雌で有意の低下がみられた。

3) アルカリホスファターゼ: 100, 250 mg/kg 群の雌で有意の低下がみられた。

4) 血糖: 750 mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。

5) ビリルビン: 雄の全群に有意の減少がみられたが, 用量相関性は認められなかった。

6) 総蛋白: 250 mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。

7) アルブミン: 750 mg/kg 群の雄に有意の減少がみられた。

8) A/G 比: 750 mg/kg 群の雄に有意の低下がみられた。

9) 尿素窒素: 100, 750 mg/kg 群の雄に有意の減少がみられた。

10) Cl<sup>-</sup>: 100 mg/kg 群の雌と 250 mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。

#### 6. 剖検所見

750 mg/kg 群の皮下適用部位に検体様液体の残存と, 750 mg/kg 群の雌1例に皮下出血, 250 mg/kg 群の雌1例に肝の癒着がみられた。盲腸拡張が 250, 750 mg/kg 群の雌雄でみられた。

なお対照群にみられた死亡例では特に異常はみられなかった。

#### 7. 器官湿重量 (Table 6)

##### a. 実重量

1) 増加した器官: 心 (250 mg/kg 群雌), 肺 (250 mg/kg 群雌), 肝 (250 mg/kg 群雌), 腎 (250, 750 mg/kg 群雌)。

2) 減少した器官: 心 (100, 750 mg/kg 群雌), 肺 (100 mg/kg 群雌), 脾 (100 mg/kg 群雌)。

##### b. 比体重値

1) 増加した器官: 肺 (全群雌), 腎 (750 mg/kg 群雌)。

2) 減少した器官: 脾 (100 mg/kg 群雌)。

#### 8. 光顕所見

##### a. 対照群

1) 肝: 雄の1例にクッパー細胞の活性化がまた雌の1例には, うっ血がみられた。

- 2) 心: 雄の1例に間質性心筋炎がみられた。
- b. 100mg/kg 群
- 1) 腎: 雌雄各1例に中等度の間質性小円形細胞浸潤がみられ, 他の雄1例に嚢胞形成がみられた。
- 2) 心: 雄1例に中等度の間質性心筋炎がみられた。
- 3) 前立腺: 1例に炎症がみられた。
- c. 250mg/kg 群
- 1) 腎: 雄の1例では間質の一部増生がみられ, 他の1例では間質性小円形細胞浸潤がみられた。
- 2) 心: 雄1例にやや著明な間質性心筋炎がみられた。
- 3) 皮膚: 雄1例の投与部位に皮下結合組織の肥厚と小円形細胞浸潤がみられた。
- d. 750mg/kg 群
- 1) 肝: 雄の1例に中心静脈周囲の小円形細胞浸潤, 他の1例には小壊死像がみられた。
- 2) 腎: 雌雄の各1例に中等度の間質性小円形細胞浸潤がみられた。
- 3) 心: 雄で心外膜炎を伴う間質性心筋炎を示す1例と, やや著明な間質性心筋炎を示す1例がみられた。
- 4) 皮膚: 雌雄の各3例で, 投与部位の皮下結合組織の肥厚と炎症がみられた。他の数例に出血がみられた。
9. 電顕所見
- 1) 肝: 対照群, 検体群とも特記すべき変化はみられなかった。
- 2) 腎: 対照群, 検体群ともポーマン嚢基底膜の肥厚および膨化がみられ, 基底膜内に顆粒状物質の沈着が認められた。また対照群と250mg/kg群では糸球体変性もみられた。
- B. 適用3か月から6か月までの推移
1. 一般症状, 体重および生死 (Fig. 1)
- 750mg/kg群には軽度の局所疼痛反応がみられた他は変化はなかった。
- 3か月から750mg/kg群の雄で若干の体重抑制がみられ, この傾向は6か月まで続いた。死亡例はなかった。
2. 飼料効率 (Table 2-2)
- 3か月から6か月にかけて軽度の低下が750mg/kg群の雄にみられた。
3. 尿所見 (Table 7)
- pH, 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, 対照群との差はみられなかった。
4. 血液所見 (Table 8)
- 1) 赤血球数: 雌の全群に有意な減少がみられたが, 雄は対照群との間に差はなかった。
- 2) 血色素量: 750mg/kg群の雌雄で有意の減少がみ

- られた。
- 3) 血球容積: 雌雄ともに用量相関性を有する減少がみられた。
- 4) 白血球数: 対照群との間に差はみられなかった。
- 5) 白血球百分比: 250mg/kg群の雌と750mg/kg群の雄に分葉好中球の有意の増加がみられた。750mg/kg群の雌で好酸球と単球の有意の減少ならびに増加がそれぞれみられた。750mg/kg群の雄1例に赤芽球の出現がみられた。
5. 血清生化学所見 (Table 9)
- 1) 変化なかった所見: アルカリホスファターゼ, 血糖, A/G比, 尿素窒素,  $K^+$  および  $Cl^-$  は対照群との間に有意差はみられなかった。
- 2) s-GOT: 100mg/kg群の雄に有意の低下がみられた。
- 3) s-GPT: 雌の全群と750mg/kg群の雌に有意の低下がみられた。
- 4) ビリルビン: 雌雄ともに用量相関性を有する減少がみられ, 250mg/kg群の雌および750mg/kg群の雌雄に有意差が認められた。
- 5) コレステロール: 雄に用量相関性を有する減少がみられ, 750mg/kg群に有意差が認められた。
- 6) 総蛋白: 雌雄ともに用量相関性のある減少がみられ, 雄の全群および雌の750mg/kg群に有意差が認められた。
- 7) アルブミン: 雌雄ともに用量相関性を有する減少がみられ, 750mg/kg群の雄に有意差が認められた。
- 8) クレアチニン: 750mg/kg群の雄に有意の減少がみられた。
- 9)  $Na^+$ : 750mg/kg群の雄に有意の増加がみられた。
6. 剖検所見
- 750mg/kg群の皮下適用部位に検体様液体の残存がみられた。肺炎が対照群の雄1例と100mg/kg群の雄2例(うち1例は肺膿瘍を併発)にみられた。750mg/kg群では, 肺膿瘍と右精巣萎縮が雄で各1例みられ, 250mg/kg群では右卵巣水腫, 左輸卵管水腫および腹水が雌でおのおの1例みられた。250, 750mg/kg群の雌雄では盲腸の拡張がみられた。
7. 器官湿重量 (Table 10)
- a. 実重量
- 1) 増加した器官: 心 (250, 750mg/kg群雌), 肝 (250mg/kg群雌), 脾 (750mg/kg群雌), 胸腺 (750mg/kg群雌), 腎 (750mg/kg群雌, 全群雌), 副腎 (750mg/kg群雌, 250, 750mg/kg群雌)。
- 2) 減少した器官: 肺 (250mg/kg群雌)。

Table 8 Hematological findings

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	WBC (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)
Male	Control	10	775 ±24.9	77 ±7.0	14.0 ±0.24	44 ±0.5
	CXM 100	10	802 ±26.0	77 ±9.0	13.7 ±0.2	42** ±0.4
	CXM 250	10	773 ±11.1	62 ±6.7	13.6 ±0.13	42** ±0.6
	CXM 750	10	739 ±16.7	76 ±10.1	13.1* ±0.19	41** ±0.5
	CET 100	10	831 ±49.5	56.7* ±5.5	14.3 ±0.20	43 ±0.6
	CET 750	10	739 ±27.9	103 ±11.7	12.6 ±0.21	39** ±0.7
	Female	Control	10	743 ±12.9	23 ±2.6	14.3 ±0.14
CXM 100		10	669** ±8.3	22 ±2.5	13.6 ±2.92	40* ±0.5
CXM 250		10	663** ±11.3	20 ±2.2	13.4 ±0.16	39** ±0.4
CXM 750		10	649** ±17.6	28 ±2.7	13.0** ±0.21	39** ±0.6
CET 100		10	705 ±27.1	19 ±2.5	13.6** ±0.2	40** ±0.6
CET 750		10	653** ±8.6	29 ±2.4	13.2** ±0.14	39** ±0.4

\* Significant (P&lt;0.05), \*\* Significant (P&lt;0.01)

b : Erythroblast

Table 9 Biochemical findings

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	s-GOT (Karmen Unit)	s-GPT (Karmen Unit)	Al-P (K-A Unit)	Glucose (g/dl)	T-Bil (g/dl)	T-Pro (g/dl)
Male	Control	10	89 ±3.5	29 ±3.7	19.6 ±1.40	153 ±7.4	0.33 ±0.05	6.21 ±0.15
	CXM 100	10	77* ±3.3	17** ±0.8	19.5 ±1.32	157 ±5.5	0.32 ±0.07	5.83* ±0.09
	CXM 250	10	84 ±5.6	14** ±0.9	18.0 ±1.78	154 ±6.6	0.18* ±0.03	5.77* ±0.07
	CXM 750	10	92 ±4.7	16** ±1.0	19.8 ±1.74	156 ±4.1	0.14** ±0.02	5.41** ±0.11
	CET 100	10	67** ±3.9	17** ±1.7	17.2 ±1.11	164 ±6.6	0.21* ±0.02	6.00 ±0.10
	CET 750	10	87 ±7.0	16** ±0.8	15.7 ±1.60	166 ±8.5	0.17** ±0.03	5.61** ±0.06
	Female	Control	10	144 ±15.8	59 ±13.4	17.0 ±1.83	142 ±4.6	1.08 ±0.29
CXM 100		10	158 ±23.5	59 ±13.2	19.8 ±0.88	133 ±6.0	0.69 ±0.09	7.14 ±0.14
CXM 250		10	136 ±23.2	41 ±8.1	17.7 ±1.20	136 ±4.8	0.52 ±0.10	6.94 ±0.18
CXM 750		10	118 ±10.2	29* ±4.4	14.8 ±1.44	149 ±3.9	0.25** ±0.04	6.18** ±0.15
CET 100		10	107 ±9.6	38 ±6.3	15.1 ±1.00	127* ±3.2	0.49 ±0.07	6.85 <sup>†</sup> ±0.12
CET 750		10	110 ±11.2	41 ±7.8	17.9 ±1.52	152 ±5.4	0.34* ±0.06	6.43* ±0.16

\* Significant (P&lt;0.05), \*\* Significant (P&lt;0.01)

(s. c., 6 months)

(Mean  $\pm$  S. E.)

Differential blood count (%)						
Baso	Eosino	N-st	N-seg	Lymph	Mono	Others
0	2.0	0	20.3	75.4	2.4	b) 1
0	$\pm 0.4$	0	$\pm 2.9$	$\pm 2.8$	$\pm 0.5$	
0.1	2.4	0	13.2	81.7	2.6	
$\pm 0.1$	$\pm 0.7$	0	$\pm 2.2$	$\pm 2.9$	$\pm 0.5$	
0.1	1.6	0	20.1	75.0	2.6	
$\pm 0.1$	$\pm 0.4$	0	$\pm 3.1$	$\pm 3.4$	$\pm 0.7$	
0	1.8	0.1	30.4*	66.3	1.4	
0	$\pm 0.6$	$\pm 0.1$	$\pm 3.6$	$\pm 3.5$	$\pm 0.5$	
0	4.1*	0	23.7	68.9	1.1*	
0	$\pm 0.7$	0	$\pm 2.8$	$\pm 4.4$	$\pm 0.3$	
0.1	2.1	0	40.9**	54.8**	2.1	
$\pm 0.1$	$\pm 0.3$	0	$\pm 5.2$	$\pm 5.3$	$\pm 0.4$	
0.1	2.5	0	24.7	71.4	1.3	
$\pm 0.1$	$\pm 0.4$	0	$\pm 1.8$	$\pm 1.8$	$\pm 0.4$	
0.1	2.1	0	25.0	71.3	1.4	
$\pm 0.1$	$\pm 0.4$	0	$\pm 3.7$	$\pm 3.8$	$\pm 0.5$	
0	2.0	0	38.6**	56.8	2.7	
0	$\pm 0.4$	0	$\pm 3.9$	$\pm 4.2$	$\pm 0.6$	
0	1.2*	0	22.0	70.8	2.5*	
0	$\pm 0.4$	0	$\pm 3.2$	$\pm 2.4$	$\pm 0.4$	
0	3.4	0	33.8*	60.8**	2.2	
0	$\pm 0.5$	0	$\pm 2.9$	$\pm 2.9$	$\pm 0.9$	
0	2.9	0	37.4**	55.8**	3.9**	
0	$\pm 0.8$	0	$\pm 2.9$	$\pm 3.0$	$\pm 0.5$	

(s. c., 6 months)

(Mean  $\pm$  S. E.)

Alb (g/dl)	A/G	CRT (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CHL (mg/dl)	Na <sup>+</sup> (mEq/l)	K <sup>+</sup> (mEq/l)	Cl <sup>-</sup> (mEq/l)
3.41	1.27	0.9	16.2	64	146	4.6	107
$\pm 0.06$	$\pm 0.10$	$\pm 0.04$	$\pm 0.80$	$\pm 2.7$	$\pm 3.6$	$\pm 0.19$	$\pm 0.9$
3.41	1.44	0.9	17.1	67	152	4.6	108
$\pm 0.07$	$\pm 0.09$	$\pm 0.04$	$\pm 0.61$	$\pm 3.4$	$\pm 1.3$	$\pm 0.10$	$\pm 0.8$
3.24	1.31	0.9	15.1	55	151	4.6	108
$\pm 0.08$	$\pm 0.08$	$\pm 0.06$	$\pm 0.51$	$\pm 4.3$	$\pm 2.5$	$\pm 0.17$	$\pm 0.9$
3.06**	1.34	0.7**	15.9	49**	159*	4.7	109
$\pm 0.09$	$\pm 0.08$	$\pm 0.02$	$\pm 0.21$	$\pm 2.3$	$\pm 2.5$	$\pm 0.09$	$\pm 1.2$
3.26	1.24	0.8*	16.1	57	155	4.3	109
$\pm 0.09$	$\pm 0.09$	$\pm 0.05$	$\pm 0.55$	$\pm 2.8$	$\pm 2.1$	$\pm 0.11$	$\pm 0.9$
2.98**	1.15	0.8*	15.8	62	148	4.4	109
$\pm 0.08$	$\pm 0.06$	$\pm 0.03$	$\pm 0.51$	$\pm 4.0$	$\pm 2.2$	$\pm 0.15$	$\pm 0.8$
3.83	1.23	0.7	23.6	84	153	4.2	110
$\pm 0.18$	$\pm 0.10$	$\pm 0.04$	$\pm 1.44$	$\pm 6.2$	$\pm 2.0$	$\pm 0.13$	$\pm 0.6$
3.77	1.23	0.7	23.8	94	155	4.2	111
$\pm 0.27$	$\pm 0.16$	$\pm 0.09$	$\pm 1.67$	$\pm 7.7$	$\pm 1.7$	$\pm 0.09$	$\pm 0.8$
3.50	1.13	0.7	23.8	101	147	3.9	109
$\pm 0.21$	$\pm 0.15$	$\pm 0.05$	$\pm 1.79$	$\pm 8.0$	$\pm 1.7$	$\pm 0.12$	$\pm 0.7$
3.44	1.30	0.8	24.0	86	152	4.3	108
$\pm 0.08$	$\pm 0.09$	$\pm 0.05$	$\pm 2.01$	$\pm 8.8$	$\pm 1.9$	$\pm 0.14$	$\pm 0.4$
3.71	1.22	0.7	22.2	86	146	4.8**	114**
$\pm 0.11$	$\pm 0.08$	$\pm 0.05$	$\pm 1.62$	$\pm 4.2$	$\pm 2.9$	$\pm 0.10$	$\pm 1.0$
3.53	1.31	0.7	25.0	89	154	4.4	112
$\pm 0.10$	$\pm 0.10$	$\pm 0.04$	$\pm 2.70$	$\pm 7.9$	$\pm 2.5$	$\pm 0.11$	$\pm 1.0$

Table 10 Wet organ weight

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	Body weight (g)	Heart		Lung		Liver	
				wt	%	wt	%	wt	%
Male	Control	10	587 ±23.0	1.38 ±0.04	0.24 ±0.01	2.02 ±0.08	0.35 ±0.01	18.4 ±0.80	3.14 ±0.04
	CXM 100	10	573 ±17.0	1.35 ±0.07	0.24 ±0.01	1.82 ±0.19	0.32 ±0.03	18.3 ±0.94	3.19 ±0.08
	CXM 250	10	563 ±24.8	1.29 ±0.06	0.23 ±0.01	1.69** ±0.06	0.31 ±0.02	17.2 ±0.83	3.06 ±0.07
	CXM 750	10	522** ±14.6	1.34 ±0.04	0.26 ±0.01	1.98 ±0.13	0.38 ±0.03	16.6 ±0.54	3.17 ±0.05
	CET 100	10	533* ±11.0	1.17** ±0.04	0.22 0.01	1.85 ±0.17	0.35 ±0.03	15.5* ±1.17	2.88 ±0.19
	CET 750	10	553 ±11.9	1.26* ±0.03	0.23 ±0.00	1.54** ±0.08	±0.28** ±0.01	18.1 ±0.43	3.29 ±0.09
Female	Control	10	301 ±9.0	0.82 ±0.02	0.27 ±0.00	1.36 ±0.05	0.46 ±0.03	9.46 ±0.23	3.15 ±0.06
	CXM 100	10	301 ±13.2	0.87 ±0.03	0.29 ±0.01	1.31 ±0.05	0.43 ±0.02	10.1 ±0.36	3.33 ±0.14
	CXM 250	10	301 ±6.3	0.95** ±0.03	0.31** ±0.01	1.31 ±0.04	0.44 ±0.01	10.8* ±0.48	3.57** ±0.10
	CXM 750	10	294 ±7.1	0.93* ±0.03	0.32** ±0.01	1.35 ±0.02	0.42 ±0.03	9.75 ±0.42	3.33 ±0.16
	CET 100	10	323 ±8.3	0.90* ±0.02	0.28 ±0.01	1.30 ±0.05	0.40 ±0.02	9.98 ±0.42	3.08 ±0.10
	CET 750	10	302 ±7.3	0.89 ±0.03	0.30** ±0.01	1.48 ±1.11	0.49 ±0.03	10.2 ±0.47	3.39 ±0.12

Sex	Dose (mg/kg)	Adrenal gland <sup>a)</sup>				Testis/	
		Right		Left		Right	
		wt	%	wt	%	wt	%
Male	Control	23.7 ±1.1	3.90 ±0.22	22.3 ±1.3	4.02 ±0.24	1.45 ±0.11	0.25 ±0.02
	CXM 100	23.5 ±1.6	4.10 ±0.26	22.6 ±2.0	4.00 ±0.37	1.57 ±0.04	0.27 ±0.01
	CXM 250	24.7 ±1.4	4.43 ±0.26	24.1 ±1.1	4.20 ±0.19	1.56 ±0.05	0.28 ±0.01
	CXM 750	26.7 ±1.7	5.10** ±0.30	28.1** ±0.8	5.41** ±0.19	1.61 ±0.03	0.31* ±0.01
	CET 100	20.0* ±1.1	3.76 ±0.21	20.3 ±1.2	3.82 ±0.21	1.40 ±0.05	0.26 ±0.01
	CET 750	20.8 ±1.5	3.77 ±0.27	22.9 ±1.7	4.17 ±0.32	1.55 ±0.05	0.28 ±0.01
Female	Control	21.0 ±1.1	7.05 ±0.46	23.6 ±0.67	7.88 ±0.28	23.2 <sup>b)</sup> ±2.7	7.75 <sup>b)</sup> ±0.95
	CXM 100	20.9 ±2.1	6.85 ±0.71	22.5 ±2.2	7.32 ±0.69	18.7 ±1.9	6.18 ±0.70
	CXM 250	24.2* ±1.0	8.07 ±0.36	24.1 ±1.9	8.01 ±0.55	18.8 ±2.1	6.20 ±0.62
	CXM 750	24.4* ±1.1	8.30* ±0.34	24.8 ±1.1	8.45 ±0.37	24.3 ±2.2	8.29 ±0.73
	CET 100	23.9 ±1.8	7.45 ±0.61	28.5** ±1.3	8.91 ±0.54	27.5 ±3.0	8.57 ±0.97
	CET 750	30.6** ±1.6	10.1** ±0.41	31.5** ±1.3	10.5** ±0.43	25.6 ±2.1	8.61 ±0.82

\* Significant (P&lt;0.05), \*\* Significant (P&lt;0.01)



(s. c., 6 months)

(Mean ± S. E.)

Spleen		Thymus		Kidney			
wt	%	wt	%	Right		Left	
				wt	%	wt	%
0.89 ±0.03	0.15 ±0.00	0.22 ±0.02	0.04 ±0.00	1.40 ±0.05	0.24 ±0.00	1.38 ±0.05	0.24 ±0.00
0.81 ±0.04	0.14 ±0.01	0.22 ±0.02	0.04 ±0.00	1.49 ±0.06	0.26* ±0.01	1.48 ±0.06	0.26** ±0.01
0.81 ±0.04	0.14 ±0.00	0.16 ±0.02	0.03 ±0.00	1.53 ±0.08	0.27** ±0.01	1.50 ±0.09	0.27* ±0.01
0.89 ±0.04	0.17** ±0.00	0.19 ±0.03	0.04 ±0.01	1.63** ±0.06	0.31** ±0.01	1.60* ±0.06	0.31** ±0.01
0.75** ±0.03	0.14* ±0.00	0.18 ±0.03	0.04 ±0.01	1.31 ±0.06	0.25 ±0.01	1.33 ±0.05	0.25 ±0.01
0.81 ±0.03	0.15 ±0.00	0.16 ±0.02	0.03 ±0.00	1.51 ±0.03	0.28** ±0.01	1.53* ±0.04	0.28** ±0.01
0.48 ±0.04	0.16 ±0.01	0.14 ±0.01	0.05 ±0.00	0.83 ±0.02	0.27 ±0.01	0.82 ±0.02	0.27 ±0.01
0.55 ±0.02	0.18 ±0.01	0.17 ±0.02	0.06* ±0.00	0.93* ±0.04	0.31* ±0.01	0.92* ±0.04	0.30 ±0.01
0.56 ±0.03	0.19* ±0.01	0.18 ±0.02	0.06* ±0.01	0.98** ±0.02	0.33** ±0.01	0.97** ±0.02	0.32** ±0.01
0.60** ±0.02	0.20** ±0.00	0.24* ±0.03	0.08** ±0.01	0.97** ±0.03	0.34** ±0.01	0.98** ±0.03	0.34** ±0.01
0.57 ±0.02	0.18 ±0.01	0.18 ±0.01	0.06 ±0.01	0.95** ±0.03	0.29 ±0.01	0.96** ±0.03	0.30 ±0.01
0.59** ±0.01	0.20** 0.00	0.19* ±0.01	0.06** ±0.00	0.99** ±0.02	0.33** ±0.01	0.97** ±0.02	0.32** ±0.00

Ovarium		Thyroid <sup>a)</sup>		Pituitary <sup>a)</sup>		Brain	
Left		wt	%	wt	%	wt	%
wt	%						
1.59 ±0.09	0.27 ±0.02	23.1 ±1.1	3.95 ±0.17	12.4 ±0.6	2.13 ±0.11	1.88 ±0.02	0.32 ±0.01
1.61 ±0.04	0.28 ±0.01	20.8 ±1.2	3.65 ±0.22	11.7 ±0.4	2.05 ±0.05	1.88 ±0.03	0.33 ±0.01
1.55 ±0.05	0.28 ±0.01	20.9 ±1.3	3.68 ±0.17	11.8 ±0.7	2.04 ±0.08	1.93 ±0.03	0.35 ±0.01
0.49 ±0.12	0.29 ±0.02	19.4 ±1.5	3.70 ±0.25	11.3 ±0.6	2.18 ±0.14	1.90 ±0.07	0.38** ±0.01
1.43 ±0.05	0.27 ±0.01	18.0** ±1.1	3.38* ±0.19	9.6** ±0.5	1.81* ±0.09	1.78 ±0.06	0.33 ±0.01
0.53 ±0.07	0.28 ±0.01	19.5 ±1.3	3.52 ±0.22	11.0 ±0.4	1.99 ±0.07	1.87 ±0.04	0.34 ±0.01
24.1 <sup>a)</sup> ±3.2	8.06 <sup>a)</sup> ±1.11	12.8 ±1.3	4.27 ±0.43	16.9 ±1.1	5.62 ±0.33	1.70 ±0.03	0.57 ±0.02
22.5 ±2.1	7.31 ±0.66	10.8 ±1.2	3.56 ±0.39	17.3 ±1.2	5.77 ±0.56	1.74 ±0.03	0.57 ±0.01
19.1 ±1.6	6.37 ±0.56	12.2 ±1.3	4.06 ±0.43	18.3 ±1.5	6.12 ±0.50	1.76 ±0.02	0.59 ±0.02
25.8 ±1.9	8.85 ±0.74	13.3 ±1.7	4.58 ±0.60	15.4 ±0.8	5.26 ±0.30	1.74 ±0.03	0.60 ±0.02
31.5 ±3.2	9.74 ±0.97	18.6 ±0.9	5.78* ±0.31	19.5 ±1.3	6.07 ±0.48	1.79 ±0.04	0.55 ±0.02
26.4 ±2.3	8.79 ±0.76	14.8 ±1.6	4.90 ±0.48	19.0 ±1.2	6.30 ±0.42	1.76 ±0.03	0.59 ±0.02

(wt : g, a : mg, mg/g×100)

Table 11 Urinary findings (s. c., 3 months recovery)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	pH					Glucose — ±	Protein					Ketone body — ±	Occult blood — ±	Bilirubin — ± +	Uro-bilinogen — ± +
			6.0	6.5	7.0	7.5	8.0		—	±	+	++	+++				
Male	Control	8	4	1	3			8	1	4	3		8	8	8	8	
	CXM 100	8	3	1	4			8		4	4		8	8	8	8	
	CXM 250	8	3		5			8	1		1	3	3	8	8	8	
	CXM 750	6	4	1	1			6		2	3	1		6	6	6	
	CET 100	8	3	2	2		1	8		2	5	1		8	8	8	
	CET 750	8	3	3	2			8		2	4	2		8	8	8	
Fe-male	Control	7	3	2	1		1	7	2	1	2	2		7	7	7	
	CXM 100	7	1	3	1	1	1	7	1	1	4	1		7	7	7	
	CXM 250	8	1		5	1	1	8	1	1	4	1	1	8	8	8	
	CXM 750	8	4		2		2	8	1	3	3	1		8	8	8	
	CET 100	8			4	2	2	8	2		4	2		8	8	8	
	CET 750	8	3	1		1	3	8	1	2	4	1		8	8	8	

## b. 比体重値

1) 増加した器官：心 (250, 750mg/kg 群雌), 肝 (250mg/kg 群雌), 脾 (250mg/kg 群雌, 750mg/kg 群雌), 胸腺 (全群雌), 腎 (全群雌), 副腎 (750mg/kg 群雌), 精巣 (750mg/kg 群), 脳 (750mg/kg 群雌)。

2) 減少した器官：なし。

## 8. 光顕所見

## a. 対照群

1) 肝：雄 4 例と雌 1 例に大脂肪滴, 雌雄各 1 例に限局性の小壊死がみられた。

2) 腎：雄 1 例の尿管中に限界性のヒアリン円柱が, 雄 4 例と雌 1 例に軽度の間質性小円形細胞浸潤がみられた。

## b. 100mg/kg 群

1) 肝：雄 4 例と雌 2 例に大脂肪滴, 雌 2 例に脂肪変性がみられ, 雄 1 例に肝細胞の軽度の腫脹が, 雌 1 例に肝小葉内小壊死とクッパー細胞の活性化がみられた。

2) 腎：雄 2 例にヒアリン円柱がみられ, そのうち 1 例はやや強い所見を示した。雄の 4 例と雌の 2 例には中等度の間質性小円形細胞浸潤がみられ, 雄 1 例に尿管上皮細胞の菲薄と雌 1 例に軽度の糸球体腫脹がみられた。

3) 心：雄 1 例に間質性心筋炎がみられた。

4) 皮膚：雄 1 例に投与部位の皮下結合組織の肥厚と小円形細胞浸潤がみられた。

## c. 250mg/kg 群

1) 肝：雄 4 例と雌 3 例に大脂肪滴がみられた。他の 1 例に中心性脂肪変性がみられ, 肝細胞の萎縮と類洞拡張とクッパー細胞活性化が認められた。他の雌 2 例に葉

状壊死がみられ, そのうちの 1 例は軽度ながら肝細胞の萎縮とクッパー細胞の活性化が認められた。

2) 肺：雄 1 例に肺膿瘍が, 雌 1 例に気管支炎がみられた。

3) 精巣：造精減退が 1 例みられた。

4) 皮膚：雄 1 例と雌 3 例に投与部位皮下結合組織の肥厚と細胞浸潤がみられ, 他の雄 1 例に一部肉芽形成がみられた。

## d. 750mg/kg 群

1) 肝：雄 2 例と雌 1 例に大脂肪滴が, 雄 1 例に軽度の肝細胞腫脹と核融解がみられた。

雌 1 例にうっ血と類洞拡張, 2 例にクッパー細胞の活性化, 他の 1 例に肝細胞の軽度萎縮がみられた。

2) 腎：雌雄各 1 例の間質に小円形細胞浸潤, 他の雌 1 例に尿管細胞に軽度の腫脹がみられた。

3) 心：雄 1 例に好酸性変性がみられた。

4) 皮膚：雄 1 例の投与部位に結合組織の肥厚と小円形細胞浸潤がみられた。

## 9. 電顕所見

1) 肝：対照群, 検体群ともに脂肪変性とグリコーゲン顆粒の増加がみられた。

2) 腎：対照群, 検体群ともに尿管およびボーマン囊の基底膜肥厚と膨化がみられ, 尿管内および尿管内基底膜内に顆粒状物質沈着がみられ, 尿管のミトコンドリアの一部萎縮と尿管細胞膜陥入部の乱れなどがみられた。

## C. 適用終了後 3 か月までの推移

1. 一般症状, 体重および生死 (Fig. 1)

一般症状の変化はみられなかった。

適用 3~6 か月で 750mg/kg 群の雄にみられた軽度

の体重増加抑制もみられなくなった。750 mg/kg 群雄 1 例と 100 mg/kg 群雌 1 例の死亡例があった。

## 2. 飼料効率 (Table 2-3)

対照群との間には、ほとんど差はなかった。

## 3. 尿所見 (Table 11)

pH, 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変化はなかった。

## 4. 血液所見 (Table 12)

赤血球数, 白血球数, 血色素量, 血球容積および白血球百分比はいずれも対照群との間に差はなかった。

## 5. 血清生化学所見 (Table 13)

1) 変化のみられなかった所見: s-GOT, s-GPT, アルカリホスファターゼ, 血糖, 総蛋白, アルブミン, A/G 比, クレアチニン, 尿素窒素, コレステロール, K<sup>+</sup> および Cl<sup>-</sup> はいずれも対照群との差はなかった。

2) 総ビリルビン: 750 mg/kg 群の雄に有意の増加がみられた。

3) Na<sup>+</sup>: 250, 750 mg/kg 群の雌に有意の増加がみられた。

## 6. 剖検所見

適用後, 3 か月および 6 か月にみられた適用部位皮下の検体様液体の残留はみられなくなった。750 mg/kg 群の雌 1 例の子宮内に白濁の水様物の貯留が, 250 mg/kg 群の雄 1 例に胸腺の肥大が, 100 mg/kg 群の雌 1 例の胸腺に 2 mm 径の黄色粒がみられた。750 mg/kg 群の雌 1 例で胸腺の充血がみられ, 250 mg/kg 群の雌では脳下垂体の肥大がみられた。なお, 死亡例では特に異常はみられなかった。

## 7. 器官湿重量 (Table 14)

### a. 実重量

1) 増加した器官: 腎 (250 mg/kg 群雄), 脳下垂体 (100, 250 mg/kg 群雌)。

2) 減少した器官: 副腎 (750 mg/kg 群雌), 卵巢 (250, 750 mg/kg 群)。

### b. 比体重値

1) 増加した器官: 腎 (250 mg/kg 群雄)。

2) 減少した器官: 副腎 (750 mg/kg 群雌)。

## 8. 光顕所見

### a. 対照群

1) 肝: 雄で大脂肪滴と小葉内小壊死巣がそれぞれ 1 例みられた。

2) 腎: 雄で 2 例に尿管管内ヒアリン円柱が 4 例に間質性小円形細胞浸潤が, 他の 1 例に糸球体の軽度の腫脹がみられた。

3) 心: 雄で間質性心筋炎と心外膜炎がそれぞれ 1 例みられた。

4) 肺: 雄 1 例に間質性肺炎がみられた。

### b. 100 mg/kg 群

1) 肝: 雄では大脂肪滴と巣状壊死が, それぞれ 1 例みられた。雌では肝細胞の大小不同が 1 例みられた。

2) 腎: 雄 5 例と雌 2 例に尿管管内ヒアリン円柱がみられた。雄では併発例も含めて 4 例に間質性小円形細胞浸潤がみられた。

3) 心: 雄 1 例に間質性心筋炎がみられた。

### c. 250 mg/kg 群

1) 肝: 雄の 3 例に脂肪変性がみられ, 雌雄各 1 例では肝細胞大小不同がみられた。

2) 腎: 尿管管内ヒアリン円柱が雌 4 例と雌 2 例にみられ, 間質性小円形細胞浸潤が併発例を含めて雄 5 例と雌 3 例にみられた。雄では 2 例で間質増生がみられた。

以上の所見は異常所見のみられた雄では全例に, 雌の 1 例では広範囲にみられた。

3) 心: 雄 2 例に間質性心筋炎が, 1 例に心外膜炎がみられた。

4) 子宮: 1 例に化膿性子宮内膜炎, 子宮筋炎および筋層内のプラズマ細胞がみられた。

5) 皮膚: 雄 1 例で投与部位に潰瘍がみられた。

### d. 750 mg/kg 群

1) 肝: 雄の 1 例に大脂肪滴が, 他の 1 例に肝細胞の萎縮と大小不同と, 類洞に著明な細胞浸潤がみられた。雌の 1 例に小葉内細胞浸潤がみられた。

2) 腎: 雌の 4 例の間質に小円形細胞浸潤と雌 1 例に糸球体虚脱がみられた。

3) 心: 雄 1 例に間質性心筋炎がみられた。

4) 子宮: 1 例に子宮の化膿性内膜炎, 他の 1 例に先天的と考えられる良性嚢腫および子宮内の分泌液様物の充満と, 一部に内膜の壊死がみられた。

## 9. 電顕所見

1) 肝: 対照群を含め各群に脂肪変性とグリコーゲン顆粒の増加がみられた。

2) 腎: 尿管管およびボーマン嚢の基底膜肥厚と膨化などがみられた。尿管管内および基底膜内に顆粒状物質の沈着がみられた。以上の所見は, 検体適用群および対照群に共通であった。

## (II) CET (対照薬)

### A. 適用 3 か月までの推移

#### 1. 一般症状, 体重および生死 (Fig. 1)

特記すべき症状変化はみられなかったが, 750 mg/kg 群に局所疼痛がみられ, 雄にやや著明であった。

体重は対照群に比べほとんど変化はなく, CXM の 100, 750 mg/kg 群との差はほとんどなかった。死亡例もみられなかった。

Table 12 Hematological findings

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	WBC (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)
Male	Control	8	735 ±26.2	47 ±4.8	14.2 ±0.4	43 ±1.0
	CXM 100	8	753 ±8.8	57 ±6.6	14.7 ±0.2	45 ±0.4
	CXM 250	8	746 ±11.3	57 ±6.7	14.5 ±0.2	45 ±0.5
	CXM 750	6	717 ±33.8	52 ±1.7	14.9 ±0.2	44 ±0.9
	CET 100	8	748 ±17.7	48.0 ±2.0	14.6 ±0.3	44 ±0.8
	CET 750	8	731 ±55.4	59* ±1.1	12.9 ±1.1	40 ±2.7
Female	Control	7	733 ±14.0	35 ±2.0	14.6 ±0.2	42 ±0.8
	CXM 100	7	694 ±16.9	37 ±2.5	14.2 ±0.2	42 ±0.6
	CXM 250	7	684 ±18.1	36 ±2.5	14.3 ±0.3	42 ±0.8
	CXM 750	8	713 ±12.8	48 ±2.2	14.6 ±0.2	41 ±0.5
	CET 100	8	715 ±9.7	27 ±3.3	13.7* ±0.2	41 ±0.5
	CET 750	8	711 ±11.1	41 ±2.8	14.6 ±0.2	42 ±0.8

\* Significant (P&lt;0.05), \*\* Significant (P&lt;0.01)

b. Erythroblast

Table 13 Biochemical findings

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	s-GOT (Karmen Unit)	s-GPT (Karmen Unit)	Al-P (K-A Unit)	Glucose (mg/kg)	T-Bil (g/dl)	T-Pro (g/dl)
Male	Control	8	85 ±2.2	40 ±3.8	18.6 ±2.43	180 ±10.1	0.32 ±0.04	5.90 ±0.09
	CXM 100	8	94 ±5.3	43 ±6.7	21.4 ±2.77	185 ±11.6	0.34 ±0.02	5.95 ±0.06
	CXM 250	8	84 ±3.9	36 ±2.7	24.1 ±2.04	167 ±7.4	0.45 ±0.10	5.86 ±0.08
	CXM 750	6	123 ±31.1	39 ±5.3	22.5 ±0.08	157 ±14.8	0.59** ±0.08	5.91 ±0.27
	CET 100	8	99 ±17.1	61 ±15.7	20.7 ±1.55	163 ±4.7	0.34 ±0.03	5.73 ±0.12
	CET 750	8	91 ±7.1	47 ±8.4	20.7 ±1.30	170 ±6.5	0.26 ±0.03	5.65 ±0.13
Female	Control	7	101 ±5.8	54 ±7.2	14.9 ±1.31	158 ±12.0	0.72 ±0.19	7.00 ±0.23
	CXM 100	7	96 ±6.1	44 ±4.2	16.1 ±2.29	151 ±9.0	0.58 ±0.15	7.06 ±0.14
	CXM 250	8	118 ±16.2	73 ±17.7	15.4 ±1.89	159 ±7.4	1.18 ±0.38	7.47 ±0.24
	CXM 750	8	108 ±12.3	62 ±12.9	14.6 ±2.16	147 ±6.2	0.50 ±0.07	6.72 ±0.23
	CET 100	8	136 ±18.6	75 ±14.8	16.2 ±1.96	134 ±4.2	1.36 ±0.28	7.50 ±0.18
	CET 750	8	123* ±7.6	75 ±7.7	17.8 ±1.81	159 ±6.0	0.54 ±0.06	6.95 ±0.21

\* Significant (P&lt;0.05), \*\* Significant (P&lt;0.01)

(s. c., 3 months recovery)

(Mean  $\pm$  S. E.)

Differential blood count (%)						
Baso	Eosino	N-st	N-seg	Lymph	Mano	Others
0	3.6	0	28.9	66.0	1.5	
0	$\pm 0.9$	0	$\pm 2.7$	$\pm 3.3$	$\pm 0.5$	
0	2.3	0	30.6	65.3	1.9	b) 2
0	$\pm 0.6$	0	$\pm 3.3$	$\pm 3.5$	$\pm 0.6$	
0	2.4	0	36.6	57.8	3.1	
0	$\pm 0.8$	0	$\pm 3.9$	$\pm 4.0$	$\pm 0.7$	
0	2.6	0	26.6	67.0	3.8	
0	$\pm 0.7$	0	$\pm 2.8$	$\pm 2.8$	$\pm 0.4$	
0.1	3.8	0	34.9	53.5	7.0**	
$\pm 0.1$	$\pm 1.0$	0	$\pm 5.0$	$\pm 5.2$	$\pm 0.5$	
0	3.1	0	46.1*	43.6**	7.3**	b) 1
0	$\pm 0.8$	0	$\pm 5.2$	$\pm 5.1$	$\pm 1.2$	
0	1.7	0	40.4	51.0	2.7	b) 1
0	$\pm 0.6$	0	$\pm 3.8$	$\pm 2.8$	$\pm 0.5$	
0	3.1	0	38.3	54.6	4.0	
0	$\pm 0.6$	0	$\pm 2.1$	$\pm 2.8$	$\pm 0.9$	
0	2.6	0.1	36.1	56.3	4.9	
0	$\pm 0.7$	$\pm 0.1$	$\pm 3.1$	$\pm 3.7$	$\pm 1.0$	
0	3.0	0.1	34.6	59.4	3.1	
0	$\pm 0.6$	$\pm 0.1$	$\pm 3.4$	$\pm 3.3$	$\pm 0.6$	
0	1.0	0	28.3*	69.4	1.0*	b) 1
0	$\pm 0.3$	0	$\pm 3.5$	$\pm 4.6$	$\pm 0.4$	
0	1.6	0	29.6*	66.1**	2.8	
0	$\pm 0.5$	0	$\pm 2.9$	$\pm 2.7$	$\pm 0.7$	

(s. c., 3 months recovery)

(Mean  $\pm$  S. E.)

Alb (g/dl)	A/G	CRT (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CHL (mg/dl)	Na <sup>+</sup> (mEq/l)	K <sup>+</sup> (mEq/l)	Cl <sup>-</sup> (mEq/l)
3.23	1.24	1.0	20.2	68	159	4.6	109
$\pm 0.08$	$\pm 0.09$	$\pm 0.05$	$\pm 1.13$	$\pm 2.4$	$\pm 2.1$	$\pm 0.09$	$\pm 0.7$
3.38	1.32	1.0	19.9	67	162	4.3	109
$\pm 0.06$	$\pm 0.04$	$\pm 0.08$	$\pm 0.91$	$\pm 4.1$	$\pm 2.1$	$\pm 0.13$	$\pm 0.5$
3.16	1.18	0.9	19.8	91	163	4.3	109
$\pm 0.08$	$\pm 0.05$	$\pm 0.06$	$\pm 0.75$	$\pm 14.1$	$\pm 5.0$	$\pm 0.12$	$\pm 0.6$
3.30	1.30	0.9	23.5	74	162	4.4	109
$\pm 0.13$	$\pm 0.08$	$\pm 0.07$	$\pm 2.40$	$\pm 9.0$	$\pm 2.9$	$\pm 0.16$	$\pm 0.9$
3.24	1.25	0.9	19.1	79	156	4.4	110
$\pm 0.10$	$\pm 0.06$	$\pm 0.04$	$\pm 0.75$	$\pm 5.9$	$\pm 3.9$	$\pm 0.11$	$\pm 0.8$
3.16	1.29	0.9	18.5	75	156	4.3*	109
$\pm 0.06$	$\pm 0.07$	$\pm 0.05$	$\pm 1.11$	$\pm 5.8$	$\pm 4.2$	$\pm 0.10$	$\pm 0.5$
3.95	1.33	0.9	22.0	79	154	4.0	109
$\pm 0.21$	$\pm 0.13$	$\pm 0.03$	$\pm 1.46$	$\pm 3.8$	$\pm 2.4$	$\pm 0.11$	$\pm 1.3$
4.01	1.33	0.9	23.0	82	157	3.7	111
$\pm 0.09$	$\pm 0.06$	$\pm 0.05$	$\pm 0.96$	$\pm 5.7$	$\pm 2.3$	$\pm 0.08$	$\pm 0.4$
4.00	1.19	0.9	25.4	95	165**	3.9	111
$\pm 0.13$	$\pm 0.09$	$\pm 0.04$	$\pm 0.98$	$\pm 6.1$	$\pm 2.5$	$\pm 0.05$	$\pm 0.5$
3.85	1.35	0.9	22.8	76	164*	3.9	112
$\pm 0.23$	$\pm 0.10$	$\pm 0.06$	$\pm 1.48$	$\pm 4.7$	$\pm 2.3$	$\pm 0.10$	$\pm 0.6$
4.03	1.18	0.9	23.0	88	158	4.2	111
$\pm 0.11$	$\pm 0.06$	$\pm 0.03$	$\pm 1.19$	$\pm 4.1$	$\pm 4.1$	$\pm 0.11$	$\pm 1.0$
4.08	1.46	0.9	25.5	84	154	4.2	112
$\pm 0.10$	$\pm 0.10$	$\pm 0.04$	$\pm 2.02$	$\pm 5.9$	$\pm 2.6$	$\pm 0.16$	$\pm 0.7$

Table 14 Wet organ weight

Sex	Dose (mg/kg)	No. in rats	Body weight (g)	Heart		Lung		Liver	
				wt	%	wt	%	wt	%
Male	Control	8	584 ±20.1	1.36 ±0.05	0.23 ±0.01	2.37 ±0.38	0.41 ±0.07	16.6 ±0.50	2.86 ±0.08
	CXM 100	8	653 ±52.5	1.51 ±0.07	0.25 ±0.02	2.35 ±0.26	0.40 ±0.05	18.7 ±0.87	3.02 ±0.18
	CXM 250	8	612 ±29.8	1.50 ±0.06	0.24 ±0.02	2.10 ±0.15	0.35 ±0.03	18.4 ±1.51	2.99 ±0.13
	CXM 750	6	608 ±41.3	1.49 ±0.11	0.25 ±0.01	1.82 ±0.10	0.30 ±0.01	18.3 ±1.01	3.04 ±0.08
	CET 100	8	582 ±20.3	1.40 ±0.03	0.24 ±0.00	1.90 ±0.09	0.33 ±0.01	16.6 ±0.57	2.85 ±0.08
	CET 750	8	575 ±14.8	1.51 ±0.06	0.26 ±0.01	1.97 ±0.07	0.35 ±0.02	16.5 ±0.47	2.86 ±0.06
Female	Control	7	304 ±15.1	0.88 ±0.04	0.29 ±0.02	1.54 ±0.18	0.51 ±0.06	9.24 ±0.63	3.07 ±0.21
	CXM 100	7	312 ±17.2	0.91 ±0.04	0.29 ±0.01	1.23 ±0.07	0.40 ±0.04	9.71 ±0.56	3.12 ±0.08
	CXM 250	8	316 ±10.0	0.90 ±0.05	0.28 ±0.01	1.26 ±0.05	0.40 ±0.02	10.3 ±0.43	3.26 ±0.11
	CXM 750	8	297 ±7.3	0.88 ±0.03	0.30 ±0.01	1.50 ±0.15	0.51 ±0.05	8.75 ±0.40	2.95 ±0.13
	CET 100	8	321 ±14.3	0.93 ±0.04	0.29 ±0.00	1.39 ±0.04	0.44 ±0.02	9.49 ±0.87	2.94 ±0.20
	CET 750	8	303 ±8.4	0.91 ±0.04	0.30 ±0.01	1.39 ±0.05	0.46 ±0.02	8.77 ±0.34	2.90 ±0.08

Sex	Dose (mg/kg)	Adrenal gland <sup>a)</sup>				Testis/	
		Right		Left		Right	
		wt	%	wt	%	wt	%
Male	Control	23.0 ±1.9	3.98 ±0.34	23.5 ±1.3	4.05 ±0.25	1.83 ±0.11	0.31 ±0.02
	CXM 100	22.3 ±1.0	3.75 ±0.25	25.1 ±1.1	4.20 ±0.20	1.70 ±0.09	0.29 ±0.02
	CXM 250	23.4 ±1.8	3.86 ±0.35	22.9 ±1.9	3.82 ±0.40	1.81 ±0.11	0.30 ±0.02
	CXM 750	27.5 ±4.4	4.41 ±0.37	29.0 ±4.4	4.68 ±0.38	1.62 ±0.10	0.28 ±0.03
	CET 100	25.0 ±1.3	4.31 ±0.18	25.6 ±1.1	4.42 ±0.16	1.74 ±0.04	0.30 ±0.01
	CET 750	27.5 ±1.1	4.84 ±0.31	27.9* ±1.2	4.89* ±0.29	1.74 ±0.03	0.31 ±0.01
Female	Control	27.9 ±1.1	9.27 ±0.47	30.7 ±1.7	10.2 ±0.59	28.1 <sup>a)</sup> ±1.5	9.44 <sup>a)</sup> ±0.80
	CXM 100	30.9 ±1.5	10.1 ±0.82	31.4 ±1.6	10.3 ±0.84	23.6 ±2.3	7.79 ±1.04
	CXM 250	26.1 ±1.4	8.35 ±0.58	27.3 ±1.3	8.68 ±0.51	25.6 ±0.9	8.12 ±0.24
	CXM 750	24.8 ±1.7	8.42 ±0.74	25.6* ±0.9	8.67* ±0.41	20.9* ±2.0	7.07 ±0.81
	CET 100	36.3** ±1.3	11.4** ±0.44	37.5** ±1.5	11.8 ±0.59	38.4** ±1.9	12.1* ±0.69
	CET 750	25.0 ±1.1	8.31 ±0.42	25.8* ±1.4	8.55* ±0.50	22.9 ±1.6	7.56 ±0.47

\* Significant ( $P < 0.05$ ), \*\* Significant ( $P < 0.01$ )

(s. c., 3 months recovery)						(Mean ± S. E.)	
Spleen		Thymus		Kidney			
				Right		Left	
wt	%	wt	%	wt	%	wt	%
0.86	0.15	0.16	0.03	1.48	0.25	1.47	0.25
±0.04	±0.01	±0.02	±0.00	±0.06	±0.01	±0.05	±0.01
1.08	0.18	0.22	0.04	1.65	0.28	1.59	0.27
±0.10	±0.02	±0.04	±0.01	±0.07	±0.01	±0.07	±0.01
0.90	0.15	0.30	0.05	1.77*	0.29*	1.68	0.28
±0.06	±0.01	±0.13	±0.03	±0.12	±0.01	±0.12	±0.01
1.21	0.19	0.17	0.03	1.65	0.28	1.61	0.27
±0.36	±0.04	±0.02	±0.00	±0.09	±0.01	±0.09	±0.01
0.91	0.16	0.14	0.02	1.59	0.27	1.54	0.27
±0.03	±0.01	±0.01	±0.00	±0.06	±0.01	±0.04	±0.01
0.97	0.17	0.14	0.02	1.61	0.28*	1.56	0.27
±0.05	±0.01	±0.01	±0.00	±0.05	±0.01	±0.06	±0.01
0.50	0.17	0.11	0.04	0.83	0.27	0.86	0.29
±0.03	±0.01	±0.02	±0.01	±0.04	±0.01	±0.05	±0.02
0.57	0.18	0.14	0.05	0.89	0.29	0.95	0.31
±0.05	±0.01	±0.02	±0.01	±0.04	±0.01	±0.04	±0.01
0.52	0.17	0.09	0.03	0.92	0.29	0.90	0.29
±0.03	±0.01	±0.02	±0.01	±0.04	±0.02	±0.03	±0.01
0.51	0.17	0.13	0.04	0.90	0.31	0.91	0.31
±0.03	±0.01	±0.02	±0.01	±0.03	±0.01	±0.04	±0.01
0.52	0.16	0.13	0.04	0.92	0.29	0.92	0.29
±0.04	±0.01	±0.01	±0.00	±0.04	±0.01	±0.03	±0.01
0.50	0.17	0.12	0.04	0.90	0.30	0.87	0.29
±0.02	±0.01	±0.02	±0.01	±0.05	±0.01	±0.03	±0.01
Ovarium		Thyroid <sup>a)</sup>		Pituitary <sup>a)</sup>		Brain	
Left							
wt	%	wt	%	wt	%	wt	%
1.69	0.29	23.0	4.01	14.4	2.48	1.90	0.33
±0.07	±0.01	±1.1	±0.33	±1.1	±0.19	±0.04	±0.01
1.73	0.29	22.8	3.85	15.5	2.62	1.87	0.31
±0.11	±0.02	±2.3	±0.43	±1.4	±0.26	±0.13	±0.02
1.57	0.26	24.1	3.97	16.6	2.75	2.06	0.34
±0.16	±0.03	±1.8	±0.30	±1.3	±0.23	±0.06	±0.02
1.62	0.28	22.8	3.84	16.3	2.72	1.99	0.33
±0.09	±0.03	±2.4	±0.49	±1.0	±0.20	±0.03	±0.02
1.69	0.28	26.1	4.49	16.6	2.87	2.00	0.35
±0.06	±0.01	±1.6	±0.23	±0.6	±0.11	±0.04	±0.01
1.74	0.30	29.5**	5.14*	18.1	3.16**	2.01*	0.35**
±0.04	±0.01	±1.5	±0.28	±0.7	±0.10	±0.03	±0.01
27.1 <sup>a)</sup>	9.11 <sup>a)</sup>	23.0	7.68	19.0	6.35	1.78	0.59
±1.1	±0.70	±2.1	±0.74	±1.4	±0.59	±0.02	±0.03
24.9	8.16	24.9	7.95	24.4*	7.92	1.83	0.60
±1.6	±0.73	±2.6	±0.67	±1.4	±0.47	±0.04	±0.03
24.8*	7.89	22.9	7.28	24.9*	7.85	1.77	0.56
±0.3	±0.27	±1.4	±0.53	±1.7	±0.43	±0.05	±0.02
21.6*	7.31	19.8	6.68	19.0	6.41	1.78	0.60
±1.6	±0.67	±1.4	±0.54	±1.1	±0.37	±0.02	±0.02
34.3*	10.7	34.6**	10.8**	33.6**	10.5**	1.77	0.56
±2.2	±0.37	±1.5	±0.31	±1.7	±0.32	±0.05	±0.02
25.4	8.40	20.8	6.87	20.3	6.68	1.79	0.59
±2.2	±0.73	±0.7	±0.20	±1.4	±0.40	±0.04	±0.02

(wt : g, a : mg, mg/g × 100)

## 2. 飼料効率 (Table 2-1)

CXM と同じく変化はみられなかった。

## 3. 尿所見 (Table 3)

pH, 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変化はなかった。

## 4. 血液所見 (Table 4)

1) 変化なかった所見: 白血球数, 血色素量および血球容積は対照群との間に差異はなかった。

2) 赤血球数: 750 mg/kg 群雌に有意の増加が認められた。

3) 白血球百分比: 750 mg/kg 群雌に分葉好中球増加, 100, 750 mg/kg 群雌にリンパ球の減少と単球の増加がみられた。

## 5. 血清生化学所見 (Table 5)

1) 変化なかった所見: s-GOT, s-GPT, 総ビリルビン, 総蛋白, 尿素窒素,  $\text{Na}^+$  および  $\text{Cl}^-$  は対照群に比べ差異はなかった。

2) アルカリホスファターゼ: 750 mg/kg 群雌に有意の減少がみられた。

3) コレステロール: 750 mg/kg 群雌に有意の減少がみられた。

4) 血糖: 100, 750 mg/kg 群雌に有意の減少がみられた。

5) アルブミン: 100, 750 mg/kg 群雌に有意の減少がみられた。

6) A/G 比: 100, 750 mg/kg 群雌に有意の低下がみられた。

7) クレアチニン: 100, 750 mg/kg 群雌雄とも有意に減少した。

8)  $\text{K}^+$ : 100, 750 mg/kg 群雌に有意の減少がみられた。

## 6. 剖検所見

特に変化はなかった。

## 7. 器官湿重量 (Table 6)

## a. 実重量

1) 増加した器官: 腎 (750 mg/kg 群雌)

2) 減少した器官: 精巣 (100 mg/kg 群), 心 (100 mg/kg 群雌)

## b. 比体重値

1) 増加した器官: 脾 (100 mg/kg 群雌), 副腎 (100 mg/kg 群雌), 脳 (100 mg/kg 群雌)

2) 減少した器官: なし。

## 8. 光顕所見

## a. 100 mg/kg 群

1) 肝: 雄 1 例に軽度の脂肪滴と雌 1 例にクッパー細胞活性化, 他の 1 例に肝小葉内小円形細胞浸潤がみられ

た。

2) 腎: 雄 1 例に間質性小円形細胞浸潤がみられた。

3) 心: 雄 1 例に間質性心筋炎がみられた。

4) 皮膚: 雌 2 例に適用部位の皮下結合組織に炎症がみられた。

## b. 750 mg/kg 群

1) 肝: 雄 1 例に肝小葉壊死と雌 1 例にクッパー細胞活性化がみられた。

2) 腎: 間質性小円形細胞浸潤が, 雄 2 例と雌 1 例にみられたが, 雄 1 例はやや強い変化を示した。

3) 心: 雄 1 例に心外膜炎がみられた。

4) 肺: 雄 1 例に間質性肺炎がみられた。

5) 前立腺: 1 例に炎症がみられた。

6) 皮膚: 適用部位に皮下結合組織の炎症がみられた。

## B. 適用 3 か月から 6 か月までの推移

## 1. 一般症状, 体重および生死 (Fig 1)

750 mg/kg 群に軽度の局所疼痛がみられたほかは特記すべき症状はなく, 体重にも異常はなく死亡例もみられなかった。

## 2. 飼料効率 (Table 2-1)

CXM と同様に特に変化はなかった。

## 3. 尿所見 (Table 7)

pH, 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変化はなかった。

## 4. 血液所見 (Table 8)

1) 赤血球数: 750 mg/kg 群雌に有意の減少がみられた。

2) 血色素量: 100, 750 mg/kg 群雌に有意の減少がみられた。

3) 血球容積: 100 mg/kg 群雌, 750 mg/kg 群雌雄に有意の減少がみられた。

4) 白血球数: 100 mg/kg 群雌に有意の減少がみられた。

5) 白血球百分比: 雌雄とも分葉好中球の増加とリンパ球の減少がみられ, 100 mg/kg 群雌と 750 mg/kg 群雌雄に有意差が認められた。100 mg/kg 群雌で好酸球の増加と単球の減少が, 750 mg/kg 群雌に単球の増加がそれぞれ有意にみられた。

## 5. 血清生化学所見 (Table 9)

1) 変化なかった所見: アルカリホスファターゼ, A/G 比, 尿素窒素, コレステロールおよび  $\text{Na}^+$  は対照群との間に差はなかった。

2) s-GOT: 100 mg/kg 群雌に有意の低下がみられた。

3) s-GPT: 100, 750 mg/kg 雌に有意の低下がみられた。



4) 総ビリルビン: 100mg/kg 群雄, 750mg/kg 群雌雄に有意の減少が認められた。

5) 血糖: 100mg/kg 群雌に有意の減少がみられた。

6) 総蛋白: 750mg/kg 群雌雄に有意の減少がみられた。

7) アルブミン: 750mg/kg 群雌に有意の減少がみられた。

8) クレアチニン: 100, 750mg/kg 群雌に有意の減少がみられた。

9)  $K^+$ : 100mg/kg 群雌に有意の増加がみられた。

10)  $Cl^-$ : 100mg/kg 群雌に有意の増加がみられた。

#### 6. 剖検所見

750mg/kg 群の適用部位皮下に検体様液体の残存がみられたほか, 100, 750mg/kg 群の雄に肺炎がおのおの1例, 750mg/kg 群の雌に肺膿瘍が1例, 輸卵管水腫が1例みられた。盲腸拡張は750mg/kg 群の雌雄にみられた。

#### 7. 器官湿重量 (Table 10)

##### a. 実重量

1) 増加した器官: 腎(750mg/kg 群雌雄, 100mg/kg 群雌), 心(100mg/kg 群雌), 脾(750mg/kg 群雌), 胸腺(750mg/kg 群雌), 副腎(100, 750mg/kg 群雌)

2) 減少した器官: 肝(100mg/kg 群雌), 心(100, 750mg/kg 群雌), 肺(750mg/kg 群雌), 脾(100mg/kg 群雌), 甲状腺(100mg/kg 群雌), 脳下垂体(100mg/kg 群雌), 副腎(100mg/kg 群雌)

##### b. 比体重

1) 増加した器官: 腎(750mg/kg 群雌雄), 心(750mg/kg 群雌), 脾(750mg/kg 群雌), 副腎(750mg/kg 群雌), 甲状腺(100mg/kg 群雌), 胸腺(750mg/kg 群雌)

2) 減少した器官: 肺(750mg/kg 雄), 甲状腺と脳下垂体(100mg/kg 雄), 脾(100mg/kg 雄)

#### 8. 光顕所見

##### a. 100mg/kg 群

1) 肝: 雄4例, 雌1例に大脂肪滴, 雌1例に肝小葉の小壊死と他の1例に類洞拡張とクッパー細胞活性化がみられた。

2) 腎: 雄3例の間質に小円形細胞浸潤がみられた。

3) 心: 雄1例に間質性心筋炎がみられた。

4) 肺: 雄1例に間質性肺炎と気管支肺炎が併せてみられた。

5) 皮膚: 雄2例の適用部位に皮下結合組織肥厚と1例に小円形細胞浸潤がみられた。

##### b. 750mg/kg 群

1) 肝: 雄3例と雌1例に大脂肪滴, 雌1例にクッパー細胞活性化がみられた。

2) 腎: 雄1例に尿細管内ヒアリン円柱と雄6例, 雌

3例に間質の小円形細胞浸潤がみられた。

3) 肺: 雌1例に間質性肺炎と気管支肺炎が併せてみられた。

4) 精巣: 1例に造精減退がみられた。

5) 皮膚: 雄2例, 雌6例の適用部位皮下に結合組織の肥厚と, 1例に肉芽形成がみられた。

#### C. 適用終了後3か月までの推移

##### 1. 一般症状, 体重および生死 (Fig. 1)

一般症状および体重には変化はみられなかった。死亡例もみられなかった。

##### 2. 飼料効率 (Table 2-3)

CXMと同様, ほとんど変化はなかった。

##### 3. 尿所見 (Table 11)

pH, 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変化はなかった。

##### 4. 血液所見 (Table 12)

1) 赤血球数: 対照群との間に差はなかった。

2) 血色素量: 100mg/kg 群雌に有意の減少がみられた。

3) 血球容積: 対照群との間に差はなかった。

4) 白血球数: 750mg/kg 群雌に有意の増加がみられた。

5) 白血球百分比: 雄に分葉好中球の増加とリンパ球の減少がみられ, 750mg/kg 群に有意差が認められた。100, 750mg/kg 群の単球に有意の増加がみられた。

雌100mg/kg 群に分葉好中球と単球の減少, 750mg/kg 群に分葉好中球の減少, リンパ球の増加が有意にみられた。

100mg/kg 群雌と750mg/kg 群雌に赤芽球がおのおの1例づつみられた。

##### 5. 血清生化学所見 (Table 13)

1) 変化なかった所見: s-GPT, アルカリホスファターゼ, 血糖, 総ビリルビン, 総蛋白, アルブミン, A/G比, クレアチニン, 尿素窒素, コレステロール,  $Na^+$ および $Cl^-$ は対照群に比べて変化はなかった。

2) s-GOT: 750mg/kg 群雌で有意の上昇がみられた。

3)  $K^+$ : 750mg/kg 雄で有意の減少がみられた。

#### 6. 剖検所見

適用部位皮下の検体様液体の残存はみられず, 100mg/kg 群雌の1例に左精巣萎縮, 雌の1例に右卵巣水腫, 他の1例に膀胱結石がみられた。750mg/kg 群の雌1例に左輸卵管水腫がみられた。

#### 7. 器官湿重量 (Table 14)

##### a. 実重量

1) 増加した器官: 副腎(100mg/kg 群雌, 750mg/kg

kg 群雌), 卵巣 (100mg/kg 群), 甲状腺 (750mg/kg 群雌, 100mg/kg 群雌), 脳下垂体 (100mg/kg 群雌), 脳 (750mg/kg 群雌)

2) 減少した器官: 副腎 (750mg/kg 群雌)

b. 比体重値

1) 増加した器官: 腎 (750mg/kg 群雌), 副腎 (100mg/kg 群雌, 750mg/kg 群雌), 卵巣 (100mg/kg 群雌),

甲状腺 (100mg/kg 群雌, 750mg/kg 群雌), 脳下垂体 (100mg/kg 群雌, 750mg/kg 群雌), 脳 (750mg/kg 群雌)

2) 減少した器官: 副腎 (750mg/kg 群雌)

8. 光顕所見

a. 100mg/kg 群

1) 肝: 雌雄各1例に脂肪変性がみられたが, 雄はやや強い変化を示した。雄1例に大脂肪滴, 2例にクッパ

Table 15-1 Food efficacy (i. p.)

Sex	Dose (mg/kg)	5 weeks			10 weeks			15 weeks		
		Net gain (g)	Total intake (g)	Efficacy (%)	Net gain (g)	Total intake (g)	Efficacy (%)	Net gain (g)	Total intake (g)	Efficacy (%)
Male	Control	206.7	897.8	23.0	307.5	1856.3	17.0	359.0	2682.4	13.4
	CXM 50	212.9	909.3	23.4	323.4	1923.1	16.8	373.9	2776.4	13.5
	CXM 125	211.5	939.2	22.5	325.2	1981.5	16.4	371.5	2863.9	12.3
	CXM 375	205.4	975.3	21.0	316.7	2028.2	16.0	360.7	2918.2	12.4
Female	Control	107.0	625.7	17.1	149.4	1287.5	11.7	169.3	1872.3	9.0
	CXM 50	110.5	655.5	16.9	149.8	1356.7	11.0	166.6	1964.0	8.5
	CXM 125	108.8	652.9	16.7	150.8	1351.1	11.2	165.9	1947.7	8.5
	CXM 375	112.3	667.2	17.8	152.2	1361.6	11.2	168.7	1952.0	8.6

Table 15-2 Food efficacy (i. p.)

Sex	Dose (mg/kg)	20 weeks			25 weeks			30 weeks		
		Net gain (g)	Total intake (g)	Efficacy (%)	Net gain (g)	Total intake (g)	Efficacy (%)	Net gain (g)	Total intake (g)	Efficacy (%)
Male	Control	393.3	3488.5	11.3	391.4	4235.8	9.2	403.4	5066.7	8.0
	CXM 50	410.7	3631.5	11.3	403.0	4366.7	9.2	426.2	5203.8	8.2
	CXM 125	411.1	3723.8	11.0	411.1	4532.4	9.1	429.0	5403.4	7.9
	CXM 375	386.9	3759.8	10.3	380.2	4532.0	8.4	399.8	5383.0	7.4
Female	Control	184.4	2437.0	7.6	182.0	2973.4	6.1	203.3	3592.9	5.7
	CXM 50	176.6	2532.2	7.0	180.1	3091.3	5.8	200.1	3722.9	5.4
	CXM 125	174.8	2525.8	6.9	179.1	3090.8	5.8	190.9	3705.5	5.2
	CXM 375	185.9	2512.0	7.4	188.4	3068.4	6.1	202.6	3667.8	5.5

Table 15-3 Food efficacy (i. p.)

Sex	Dose (mg/kg)	35 weeks			40 weeks			45 weeks		
		Net gain (g)	Total intake (g)	Efficacy (%)	Net gain (g)	Total intake (g)	Efficacy (%)	Net gain (g)	Total intake (g)	Efficacy (%)
Male	Control	419.4	5850.3	7.2	397.9	6684.5	6.0	408.4	7390.4	5.5
	CXM 50	448.3	6018.1	7.4	406.6	6833.7	5.9	401.8	7602.1	5.3
	CXM 125	465.3	6281.5	7.4	428.9	7064.2	6.1	437.3	7870.4	5.6
	CXM 375	427.1	6207.2	6.9	402.1	7039.6	5.7	410.7	7802.4	5.3
Female	Control	223.8	4171.1	5.4	218.9	4620.4	4.7	219.9	5134.0	4.3
	CXM 50	187.9	4319.4	4.4	197.1	4815.9	4.1	202.6	5354.5	3.8
	CXM 125	223.3	4306.1	5.2	161.0	4740.1	3.4	188.3	5296.6	3.6
	CXM 375	220.3	4227.4	5.2	231.6	4718.5	4.9	216.3	5263.7	4.1

一細胞の活性化がみられた。

2) 腎：雄7例に間質小円形細胞浸潤，うち5例に尿管細管ヒアリン円柱，1例に尿管一部壊死と管腔拡張および石灰沈着がみられた。

雌2例にヒアリン円柱，2例に間質の小円形細胞浸潤，雌雄各1例に間質増生がみられた。

3) 心：雄1例に間質性心筋炎がみられた。

4) 肺：雄1例に間質性肺炎がみられた。

6. 750mg/kg 群

1) 腎：雄4例に間質の小円形細胞浸潤，うち2例に尿管増生がみられた。

雌5例に間質の細胞浸潤，うち2例に糸球体の軽度腫脹がみられた。

2) 肺：雄1例に気管支炎がみられた。

3) 皮膚：雄1例の適用部位皮下結合組織の肥厚がみられた。

〔Ⅱ〕 腹腔内注射群

(I) CXM (検体)

A. 適用3か月までの推移

1. 一般症状，体重および生死 (Fig. 2)

症状および体重に変化はなく，死亡例もみられなかった。

2. 飼料効率 (Table 15-1)

125, 375mg/kg 群雄で若干の低下がみられた。

3. 尿所見 (Table 16)

pH, 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変化はなかった。

4. 血液所見 (Table 17)

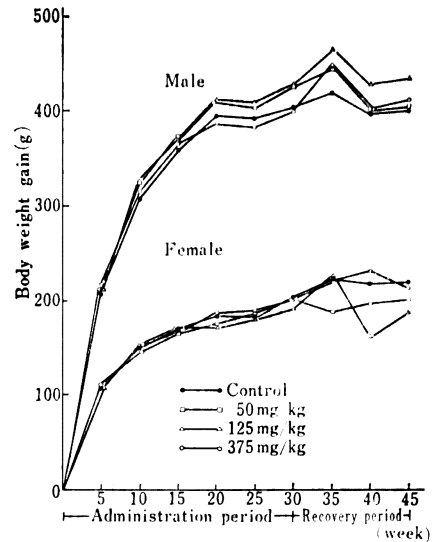
1) 赤血球数：検体全群雄で有意の減少がみられた。

2) 色素量：50mg/kg 群雄に有意の減少がみられた。

3) 血球容積：対照群との差異はなかった。

4) 白血球数：雌の 125, 375mg/kg 群に有意の減少が認められた。

Fig. 2 Average weight gain of administered CXM for 6 months and 3 months recovery (i. p.)



5) 白血球百分比：375mg/kg 群雄に好酸球の増加，125mg/kg 群雌の単球の減少に有意差がみられた。

5. 血清生化学所見 (Table 18)

1) 変化なかった所見：s-GPT, 血糖, 総ビリルビン, コレステロール, Cl<sup>-</sup>。

2) s-GOT：50mg/kg 群雄で有意の減少がみられた。

3) 総蛋白：375mg/kg 群雄で減少。125, 375mg/kg 群雌で増加し，いずれも有意差がみられた。

4) アルブミン：375mg/kg 群雄で減少。125, 375mg/kg 群雌で増加が有意であった。

5) A/G 比：125, 375mg/kg 群雌に有意な上昇がみられた。

6) クレアチニン：125, 375mg/kg 群雌に有意の減少がみられた。

Table 16 Urinary findings (i. p., 3 months)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	pH					Glucose - ±	Protein					Ketone body - ±	Occult blood - ±	Bilirubin - ± +	Uro-bilinogen		
			6.0	6.5	7.0	7.5	8.0		-	±	+	++	+++				----	-	±
Male	Control	8	3			1	4	8			1	3	4	8	8	8			8
	CXM 50	8	1	2	4	1		8			1	2	5	8	8	8			8
	CXM 125	8			2	5	1	8					8	8	8	8			8
	CXM 375	8	1		2	2	3	8				1	5	2	8	7	1	8	8
Female	Control	8	2		3	2	1	8			3	1	3	1	8	8	8		8
	CXM 50	8	1	1	2	1	3	8			1	6	1	8	8	8			8
	CXM 125	8	2	2		1	3	8			1	2	4	1	8	8	8		8
	CXM 375	8	1	2	1	1	3	8			1	1	5	1	8	8	8		8

Table 17 Hematological findings

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	RBC ( $10^4/mm^3$ )	WBC ( $10^2/mm^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)
Male	Control	8	848 $\pm 13.9$	53 $\pm 7.1$	15.1 $\pm 0.19$	45 $\pm 1.3$
	CXM 50	8	832 $\pm 15.3$	44 $\pm 5.8$	14.4* $\pm 0.23$	43 $\pm 0.5$
	CXM 125	8	829 $\pm 14.7$	54 $\pm 5.0$	14.6 $\pm 0.18$	43 $\pm 0.3$
	CXM 375	8	846 $\pm 11.6$	64 $\pm 3.0$	15.6 $\pm 0.18$	44 $\pm 0.6$
Female	Control	8	816 $\pm 16.6$	67 $\pm 9.1$	15.4 $\pm 0.23$	43.3 $\pm 0.7$
	CXM 50	8	749* $\pm 23.6$	54 $\pm 2.9$	14.5 $\pm 0.40$	44 $\pm 0.7$
	CXM 125	8	754* $\pm 14.2$	38** $\pm 1.5$	14.8 $\pm 0.22$	43 $\pm 0.7$
	CXM 375	8	750* $\pm 17.2$	30** $\pm 2.7$	15.0 $\pm 0.20$	43 $\pm 0.8$

\* Significant ( $P < 0.05$ ), \*\* Significant ( $P < 0.01$ )

a) Polychromatic erythrocyte, b) Howell Jolly body

Table 18 Biochemical findings

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)
Male	Control	8	201 $\pm 10.8$	35 $\pm 3.5$	28.8 $\pm 4.83$	164 $\pm 5.0$	0.41 $\pm 0.03$	6.72 $\pm 0.11$
	CXM 50	8	172* $\pm 6.8$	34 $\pm 1.4$	28.6 $\pm 3.48$	167 $\pm 11.5$	0.54 $\pm 0.07$	6.61 $\pm 0.10$
	CXM 125	8	181 $\pm 15.8$	31 $\pm 1.8$	22.8 $\pm 1.72$	156 $\pm 8.2$	0.51 $\pm 0.08$	6.51 $\pm 0.05$
	CXM 375	8	195 $\pm 20.5$	36 $\pm 5.6$	19.3 $\pm 2.77$	156 $\pm 5.8$	0.44 $\pm 0.14$	6.27* $\pm 0.11$
Female	Control	8	87 $\pm 4.5$	24 $\pm 2.9$	25.9 $\pm 2.24$	180 $\pm 11.4$	0.45 $\pm 0.05$	6.24 $\pm 0.10$
	CXM 50	8	122 $\pm 25.6$	30 $\pm 3.2$	24.3 $\pm 2.93$	190 $\pm 8.5$	0.53 $\pm 0.16$	6.52 $\pm 0.25$
	CXM 125	8	93 $\pm 9.5$	31 $\pm 6.7$	23.6 $\pm 2.99$	202 $\pm 5.8$	0.32 $\pm 0.08$	6.64* $\pm 0.12$
	CXM 375	8	75 $\pm 5.9$	33 $\pm 4.1$	21.6 $\pm 2.71$	179 $\pm 5.5$	0.46 $\pm 0.06$	6.76* $\pm 0.18$

\* Significant ( $P < 0.05$ ), \*\* Significant ( $P < 0.01$ )

7) 尿素窒素: 125, 375mg/kg 群雄に有意の減少がみられた。

8)  $Na^+$ : 125mg/kg 群雄に有意の減少がみられた。9)  $K^+$ : 375mg/kg 群雄に有意の増加がみられた。

6. 剖検所見

50mg/kg 群雄に脾腫脹, 雌に腎の小膿瘍がみられた。

375mg/kg 群雌雄に盲腸拡張がみられた。

7. 器官湿重量 (Table 19)

a. 実重量

1) 増加した器官: 肝 (50mg/kg 群雄), 副腎 (125,

375mg/kg 群雌), 甲状腺 (375mg/kg 群雌), 脳下垂体 (50mg/kg 群雄, 125mg/kg 群雌)

2) 減少した器官: 脾 (125mg/kg 群雌)

b. 比体重値

1) 増加した器官: 肝 (50mg/kg 群雄), 副腎 (375mg/kg 群雌)

2) 減少した器官: 肝 (375mg/kg 群雄), 脾 (125mg/kg 群雌)

8. 光顕所見

a. 対照群

(i. p., 3 months)

(Mean ± S. E.)

Differential bloodcount (%)						
Baso	Eosino	N-st	N-seg	Lymph	Mono	Others
0	0.5	0	12.4	87.1	0	a) 6
0	±0.3	0	±1.4	±1.5	0	
0	1.0	0	11.5	87.4	0.1	a) 1
0	±0.3	0	±1.9	±1.8	±0.1	
0	1.6	0	14.8	84.6	0.3	a) 1
0	±0.3	0	±2.8	±2.0	±0.2	
0	1.8*	0.1	13.0	83.9	1.3	a) 2
0	±0.5	±0.1	±1.5	±2.0	±0.5	
0	2.3	0	15.0	79.3	3.5	
0	±0.6	0	±3.5	±4.7	±1.0	
0	1.9	0	22.0	74.8	1.4	b) 1
0	±0.4	0	±4.7	±4.8	±0.3	
0.3	2.5	0	18.9	78.0	0.9*	
±0.2	±0.5	0	±2.1	±2.5	±0.3	
0	3.0	0	23.3	71.3	2.7	
0	±0.8	0	±3.0	±3.5	±0.4	

(i. p., 3 months)

(Mean ± S. E.)

Alb (g/dl)	A/G	CRT (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CHL (mg/dl)	Na <sup>+</sup> (mEq/l)	K <sup>+</sup> (mEq/l)	Cl <sup>-</sup> (mEq/l)
3.67	1.21	0.9	20.9	62	192	4.0	98
±0.06	±0.04	±0.02	±0.68	±3.8	±14.1	±0.25	±0.9
3.71	1.28	0.9	19.5	65	152	3.5	99
±0.06	±0.03	±0.04	±0.85	±3.8	±21.3	±0.33	±1.1
3.53	1.19	0.8**	18.1*	68	129*	3.3	98
±0.04	±0.03	±0.01	±0.77	±1.7	±19.9	±0.32	±0.9
3.48*	1.26	0.8*	16.8**	59	169	4.0	98
±0.06	±0.05	±0.04	±0.38	±4.5	±17.7	±0.34	±1.2
3.61	1.35	0.8	22.6	76	139	2.2	104
±0.12	±0.11	±0.04	±0.94	±3.8	±15.7	±0.3	±0.6
3.96	1.55	0.8	23.2	77	123	2.3	103
±0.19	±0.05	±0.06	±1.61	±4.9	±15.8	±0.24	±0.6
4.12*	1.64*	0.8	21.4	75	133	2.7	103
±0.13	±0.08	±0.02	±0.44	±4.9	±12.3	±0.45	±0.7
4.21**	1.67*	0.8	21.8	84	116	3.9**	103
±0.12	±0.08	±0.02	±0.89	±5.1	±19.3	±0.30	±0.8

1) 腎：雄2例と雌1例に間質の小円形細胞浸潤，雄1例に間質の増生と尿細管細胞の一部壊死巣，雌2例に軽度の尿細管石灰沈着がみられた。

2) 肺：雌1例に著明な間質性肺炎がみられた。

b. 50mg/kg 群

1) 肝：雌1例に肝小葉の小壊死巣がみられた。

2) 心：雌1例に間質性心筋炎がみられた。

c. 125mg/kg 群

1) 腎：雄1例に尿細管ヒアリン円柱と軽度の間質性小円形細胞浸潤がみられた。

2) 心：雌1例に軽度の間質性心筋炎がみられた。

d. 375mg/kg 群

1) 肝：雌1例にグリソン鞘内小円形細胞浸潤がみられた。

2) 腎：雌2例に間質の小円形細胞浸潤がみられた。

3) 肺：雌1例に軽度の間質性肺炎，雌1例にうっ血がみられた。

4) 副腎：雌1例に皮質の脂肪痕がみられた。

9. 電顕所見

1) 肝：対照群，検体群とも特記すべき変化はみられ

Table 19 Wet organ weight

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	Body weight (g)	Heart		Lung		Liver	
				wt	%	wt	%	wt	%
Male	Control	8	522 ±16.1	1.36 ±0.05	0.26 ±0.01	1.59 ±0.03	0.31 ±0.01	17.9 ±0.46	3.49 ±0.06
	CXM 50	8	532 ±15.5	1.29 ±0.07	0.24 ±0.01	1.58 ±0.04	0.30 ±0.01	20.3*	3.82**
	CXM 125	8	535 ±10.4	1.32 ±0.07	0.25 ±0.01	1.51 ±0.03	0.28 ±0.01	18.7 ±0.65	3.50 ±0.11
	CXM 375	8	527 ±14.5	1.30 ±0.05	0.25 ±0.01	1.46 ±0.09	0.28 ±0.02	16.5 ±0.52	3.12* ±0.04
Female	Control	8	279 ±10.0	0.81 ±0.03	0.29 ±0.01	1.49 ±0.27	0.55 ±0.12	10.0 ±0.44	3.58 ±0.05
	CXM 50	8	281 ±7.2	0.79 ±0.02	0.28 ±0.01	1.19 ±0.03	0.43 ±0.02	11.0 ±0.53	3.93 ±0.20
	CXM 125	8	284 ±7.9	9.83 ±0.01	0.29 ±0.01	1.21 ±0.06	0.43 ±0.02	10.7 ±0.39	3.78 ±0.15
	CXM 375	8	279 ±7.0	0.80 ±0.03	0.29 ±0.01	1.14 ±0.04	0.41 ±0.02	10.2 ±0.37	3.64 ±0.07

Sex	Dose (mg/kg)	Adrenal gland <sup>a)</sup>				Testis/	
		Right		Left		Right	
		wt	%	wt	%	wt	%
Male	Control	23.8 ±1.0	4.56 ±0.20	24.8 ±1.2	4.75 ±0.22	1.66 ±0.05	0.32 ±0.01
	CXM 50	25.4 ±1.0	4.78 ±0.17	28.1 ±1.3	5.29 ±0.20	1.67 ±0.05	0.31 ±0.01
	CXM 125	25.4 ±1.1	4.75 ±0.22	25.6 ±1.3	4.80 ±0.26	1.66 ±0.03	0.31 ±0.01
	CXM 375	26.0 ±1.0	4.95 ±0.20	27.3 ±0.9	5.20 ±0.23	1.72 ±0.06	0.33 ±0.01
Female	Control	26.5 ±1.5	9.65 ±0.75	26.8 ±1.2	9.69 ±0.58	36.1 <sup>a)</sup> ±2.6	13.1 <sup>a)</sup> ±1.11
	CXM 50	28.6 ±2.3	10.3 ±0.89	31.1 ±1.8	11.1 ±0.75	35.8 ±2.4	12.9 ±1.05
	CXM 125	28.4 ±1.3	10.0 ±0.35	31.0* ±0.9	11.0 ±0.43	38.5 ±2.9	13.7 ±1.25
	CXM 375	27.6 ±0.8	9.96 ±0.36	31.3** ±0.8	11.3* ±0.43	36.5 ±3.1	13.1 ±1.09

\* Significant ( $P < 0.05$ ), \*\* Significant ( $P < 0.01$ )

なかった。

2) 腎: 対照群, 検体群とも尿管基底膜肥厚および膨化がみられ, 375 mg/kg 群では基底膜内に顆粒状物質の沈着, 糸球体変性もみられた。

B. 適用3か月から6か月までの推移

1. 一般症状, 体重および生死 (Fig. 2)

一般症状および体重に変化はなかった。

死亡は 375 mg/kg 群では 3~5 か月前後に雄に 1 例, 雌に 1 例, 125 mg/kg 群では 4 か月前後に雄 1 例および雌 3 例にみられた。

2. 飼料効率 (Table 15-2)

3 か月までみられた 125, 375 mg/kg 群の低値も 6 か月目には対照群との差は小さくなった。

3. 尿所見 (Table 20)

pH, 糖, 蛋白, ビリルビンおよびウロビリノーゲンに変化はなかった。

4. 血液所見 (Table 21)

1) 赤血球数: 125 mg/kg 群の雄に有意の増加がみられた。

2) 血色素量: 対照群に比べ変化はなかった。

3) 血球容積: 50 mg/kg 群の雄で有意の増加があった。

of rats (i. p., 3 months)

(Mean  $\pm$  S. E.)

Spleen		Thymus		Kidney			
wt	%	wt	%	Right		Left	
				wt	%	wt	%
0.90 $\pm 0.04$	0.17 $\pm 0.01$	0.37 $\pm 0.03$	0.07 $\pm 0.01$	1.52 $\pm 0.04$	0.29 $\pm 0.01$	1.51 $\pm 0.03$	0.29 $\pm 0.01$
0.87 $\pm 0.03$	0.16 $\pm 0.01$	0.33 $\pm 0.03$	0.06 $\pm 0.01$	1.46 $\pm 0.03$	0.28 $\pm 0.01$	1.49 $\pm 0.03$	0.28 $\pm 0.01$
0.79* $\pm 0.03$	0.15* $\pm 0.01$	0.31 $\pm 0.02$	0.06 $\pm 0.00$	1.50 $\pm 0.04$	0.28 $\pm 0.01$	1.49 $\pm 0.03$	0.28 $\pm 0.01$
0.88 $\pm 0.03$	0.17 $\pm 0.01$	0.34 $\pm 0.03$	0.06 $\pm 0.00$	1.53 $\pm 0.04$	0.29 $\pm 0.01$	1.56 $\pm 0.02$	0.30 $\pm 0.01$
0.56 $\pm 0.03$	0.20 $\pm 0.01$	0.28 $\pm 0.03$	0.10 $\pm 0.01$	0.91 $\pm 0.03$	0.33 $\pm 0.01$	0.94 $\pm 0.03$	0.34 $\pm 0.01$
0.57 $\pm 0.04$	0.20 $\pm 0.02$	0.27 $\pm 0.02$	0.10 $\pm 0.01$	0.95 $\pm 0.04$	0.34 $\pm 0.02$	0.94 $\pm 0.04$	0.33 $\pm 0.01$
0.53 $\pm 0.03$	0.19 $\pm 0.01$	0.27 $\pm 0.01$	0.10 $\pm 0.00$	0.93 $\pm 0.02$	0.33 $\pm 0.01$	0.93 $\pm 0.02$	0.33 $\pm 0.01$
0.55 $\pm 0.01$	0.20 $\pm 0.01$	0.26 $\pm 0.02$	0.10 $\pm 0.01$	0.93 $\pm 0.03$	0.34 $\pm 0.02$	0.95 $\pm 0.02$	0.34 $\pm 0.01$

Ovarium		Thyroid <sup>a)</sup>		Pituitary <sup>a)</sup>		Brain	
Left		wt	%	wt	%	wt	%
wt	%						
1.68 $\pm 0.04$	0.32 $\pm 0.01$	21.3 $\pm 1.4$	4.08 $\pm 0.26$	14.6 $\pm 0.3$	2.82 $\pm 0.12$	1.93 $\pm 0.05$	0.37 $\pm 0.02$
1.67 $\pm 0.02$	0.32 $\pm 0.01$	23.1 $\pm 1.6$	4.39 $\pm 0.35$	16.9* $\pm 0.9$	3.21 $\pm 0.24$	1.90 $\pm 0.02$	0.36 $\pm 0.01$
1.68 $\pm 0.03$	0.31 $\pm 0.01$	23.4 $\pm 1.2$	4.37 $\pm 0.22$	14.8 $\pm 0.9$	2.76 $\pm 0.19$	1.90 $\pm 0.05$	0.36 $\pm 0.01$
1.72 $\pm 0.06$	0.33 $\pm 0.01$	21.0 $\pm 1.6$	3.99 $\pm 0.28$	16.4 $\pm 0.8$	3.13 $\pm 0.20$	1.91 $\pm 0.04$	0.36 $\pm 0.01$
35.6 <sup>a)</sup> $\pm 1.8$	13.0 <sup>a)</sup> $\pm 0.97$	18.4 $\pm 1.3$	6.62 $\pm 0.49$	17.5 $\pm 1.0$	6.34 $\pm 0.45$	1.81 $\pm 0.03$	0.65 $\pm 0.02$
35.0 $\pm 2.0$	12.5 $\pm 0.75$	18.0 $\pm 1.3$	6.40 $\pm 0.41$	19.1 $\pm 1.3$	6.79 $\pm 0.37$	1.77 $\pm 0.04$	0.63 $\pm 0.01$
33.1 $\pm 3.2$	11.8 $\pm 1.34$	18.8 $\pm 1.3$	6.63 $\pm 0.42$	20.6* $\pm 0.9$	7.34 $\pm 0.42$	1.85 $\pm 0.02$	0.65 $\pm 0.02$
32.0 $\pm 2.2$	11.5 $\pm 0.73$	22.3* $\pm 1.3$	8.03 $\pm 0.52$	20.1 $\pm 0.12$	7.28 $\pm 0.50$	1.72 $\pm 0.03$	0.62 $\pm 0.02$

(wt: g, a: mg, mg/g $\times$ 100)

4) 白血球数: 125, 375mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。

5) 白血球百分比: 375mg/kg 群の雌に分葉好中球の増加とリンパ球の減少が、ともに有意にみられた。

#### 5. 血清生化学所見 (Table 22)

1) 変化なかった所見: s-GOT, s-GPT, 血糖, A/G 比およびクレアチニンに関しては対照群との間に差異がなかった。

2) アルカリホスファターゼ: 50mg/kg 群の雌で有意の上昇がみられた。

3) 総ビリルビン: 125mg/kg 群の雌に有意の増加が

みられた。

4) コレステロール: 50, 125mg/kg 群の雄に有意の増加がみられた。

5) 総蛋白: 375mg/kg 群雌に有意の減少がみられた。

6) アルブミン: 375mg/kg 群雌に有意の減少がみられた。

7) 尿素窒素: 125mg/kg 群雄に有意の減少がみられた。

8) Na<sup>+</sup>: 125mg/kg 群雌雄に有意の増加がみられた。

Table 20 Urinary findings (i. p., 6 months)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	pH					Glucose - ±	Protein					Ketone body - ±	Occult blood - ±	Bilirubin			Uro-bilinogen		
			6.0	6.5	7.0	7.5	8.0		-	±	+	++	+++			++++	-	±	+	-	±
Male	Control	10	2	2	6		10		4	3	3		10	10	10	10					
	CXM 50	10	2	7	1		10		2	5	2	1	10	10	10	10					
	CXM 125	10	8		2		10		2	2	6		10	10	10	10					
	CXM 375	10	8	2			10		1	2	2	5	10	10	10	10					
Fe-male	Control	10	4	1	5		10		2	6	2		10	10	10	10					
	CXM 50	10	4	1	3	2	10		6	4			10	10	10	10					
	CXM 125	10	1	1	3	3	2	10		7	2	1	9	1	10	10	10				
	CXM 375	10	3		4	3		10		6	3	1	9	1	9	1	10				

Table 21 Hematological findings

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	WBC (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)
Male	Control	10	720 ±8.6	31 ±2.2	13.8 ±0.15	43 ±0.2
	CXM 50	10	742 ±7.3	37 ±4.0	14.1 ±0.5	44* ±0.4
	CXM 125	10	748* ±7.1	29 ±2.4	13.9 ±0.12	44 ±0.6
	CXM 375	10	719 ±27.4	34 ±4.7	13.5 ±0.46	42 ±1.5
Female	Control	10	602 ±30.5	54 ±8.9	13.8 ±0.17	40 ±0.5
	CXM 50	10	685 ±12.2	37 ±5.2	13.5 ±0.11	40 ±0.5
	CXM 125	10	681 ±20.5	23** ±2.2	13.7 ±0.26	40 ±0.8
	CXM 375	10	658 ±21.6	22.2** ±1.8	13.7 ±0.24	40 ±0.6

\* Significant (P&lt;0.05), \*\* Significant (P&lt;0.01)

Table 22 Biochemical findings

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	s-GOT (Karmen Unit)	s-GPT (Karmen Unit)	Al-P (A-K Unit)	Glucose (g/dl)	T-Bil (g/dl)	T-Pro (g/dl)
Male	Control	10	101 ±4.8	27 ±4.7	17.6 ±1.37	150 ±8.4	0.17 ±0.03	6.11 ±0.07
	CXM 50	10	114 ±7.6	28 ±3.0	18.4 ±1.41	150 ±10.0	0.41 ±0.16	6.11 ±0.09
	CXM 125	10	101 ±5.9	23 ±2.4	18.5 ±1.56	139 ±4.9	0.32* ±0.05	6.06 ±0.09
	CXM 375	10	95 ±4.5	22 ±2.7	17.4 ±1.32	144 ±5.7	0.42 ±0.18	5.82* ±0.09
Female	Control	10	147 ±19.5	49 ±12.6	16.7 ±1.46	132 ±4.7	0.58 ±0.22	6.86 ±0.18
	CXM 50	10	132 ±9.9	33 ±4.9	22.7** ±1.43	141 ±4.2	0.50 ±0.06	7.08 ±0.16
	CXM 125	10	141 ±10.5	43 ±7.3	20.6 ±1.81	132 ±5.7	0.52 ±0.06	6.86 ±0.16
	CXM 375	10	118 ±9.1	33 ±5.7	18.8 ±1.32	137 ±5.6	0.62 ±0.07	6.54 ±0.17

\* Significant (P&lt;0.05), \*\* Significant (P&lt;0.01)



- 9) K<sup>+</sup> : 375mg/kg 群雌に有意の減少がみられた。
- 10) Cl<sup>-</sup> : 125mg/kg 群雌に有意の増加がみられた。

6. 剖検所見

対照群では雄1例に肝の小結節, 雌雄各1例に膀胱結石, 他の雄の1例に右精嚢出血がみられた。375mg/kg 群では脾の壊死が雌の1例でみられ, その他に左卵巢水腫と腹水が雌で各1例みられ, 盲腸拡張がみられた。対照群の雄 125mg/kg および 375mg/kg 群の雌の各1例に肺膿瘍がみられた。なお死亡例では特に異常はみられなかった。

7. 器官湿重量 (Table 23)

a. 実重量

1) 増加した器官: 肝 (50, 125mg/kg 群雌), 精巢 (検体全群), 甲状腺 (50, 375mg/kg 群雌)。

2) 減少した器官: 肺(50mg/kg 群雌, 125mg/kg 群雌)。

b. 比体重値

1) 増加した器官: 肝 (50, 125mg/kg 群雌), 甲状腺 (検体全群)。

2) 減少した器官: 肺(50mg/kg 群雌, 125mg/kg 群雌), 脳 (125mg/kg 群雌)。

8. 光顕所見

(i. p., 6 months)

(Mean ± S. E.)

Differential bloodcount (%)						
Baso	Eosino	N-st	N-seg	Lymph	Mono	Others
0	2.3	0.1	26.4	67.4	3.8	
0	±0.7	±0.1	±2.6	±3.0	±0.6	
0	2.3	0	24.0	70.2	3.5	
0	±0.7	0	±1.8	±2.7	±0.9	
0.1	2.5	0	25.1	67.6	3.7	
±0.1	±0.8	0	±2.6	±2.1	±0.5	
0	2.3	0	26.1	68.1	3.5	
0	±0.7	0	±2.4	±2.6	±0.4	
0	1.2	0	16.9	78.9	2.0	
0	±0.5	0	±1.8	±2.6	±0.5	
0	1.6	0.2	19.5	77.2	1.5	
0	±0.7	±0.1	±3.6	±4.2	±0.6	
0.1	2.5	0	24.0	72.3	1.1	
±0.1	±0.7	0	±3.7	±3.4	±0.4	
0	1.5	0	30.9**	65.3*	2.3	
0	±0.4	0	±4.1	±3.9	±0.4	

(i. p., 6 months)

(Mean ± S. E.)

Alb (g/dl)	A/G	CRT (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CHL (mg/dl)	Na <sup>+</sup> (mEq/l)	K <sup>+</sup> (mEq/l)	Cl <sup>-</sup> (mEq/l)
3.37	1.25	0.8	16.6	68	145	4.3	108
±0.11	±0.08	±0.02	±0.58	±2.0	±3.7	±0.11	±0.5
3.48	1.34	0.8	17.1	85*	147	4.3	108
±0.08	±0.07	±0.02	±0.54	±7.6	±2.4	±0.09	±0.5
3.33	1.22	0.8	14.5*	102**	153*	4.3	108
±0.07	±0.03	±0.04	±0.47	±11.3	±1.2	±0.12	±0.6
3.30	1.32	0.8	14.6	80	147	4.3	110
±0.04	±0.03	±0.04	±0.79	±9.2	±2.3	±0.16	±0.9
3.87	1.31	0.8	19.0	88	153	4.6	110
±0.20	±0.09	±0.05	±1.07	±9.4	±2.1	±0.07	±0.9
3.79	1.21	0.8	18.7	99	155	4.5	111
±0.18	±0.12	±0.05	±0.95	±6.9	±2.4	±0.16	±0.8
3.63	1.15	0.7	17.8	88	162*	4.4	113*
±0.17	±0.09	±0.03	±0.73	±3.1	±2.6	±0.11	±0.8
3.38*	1.11	0.8	17.7	88	157	4.3*	112
±0.07	±0.08	±0.04	±0.76	±7.8	±2.0	±0.09	±0.7

Table 23 Wet organ weight

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	Body weight (g)	Heart		Lung		Liver	
				wt	%	wt	%	wt	%
Male	Control	10	553 ±20.9	1.29 ±0.04	0.24 ±0.00	1.87 ±0.06	0.34 ±0.01	17.3 ±0.80	3.12 ±0.07
	CXM 50	10	568 ± 8.3	1.31 ±0.02	0.23 ±0.00	1.91 ±0.10	0.34 ±0.01	20.2* ±0.79	3.55** ±0.11
	CXM 125	10	580 ± 9.2	1.32 ±0.03	0.23 ±0.00	1.65* ±0.07	0.29** ±0.01	20.7** ±0.77	3.57** ±0.11
	CXM 375	10	545 ±16.2	1.28 ±0.04	0.24 ±0.00	1.95 ±0.15	0.36 ±0.03	17.7 ±0.57	3.26 ±0.06
Female	Control	10	311 ± 7.0	0.89 ±0.02	0.29 ±0.01	1.44 ±0.07	0.47 ±0.03	10.4 ±0.35	3.34 ±0.11
	CXM 50	10	323 ± 7.4	0.92 ±0.03	0.29 ±0.01	1.27* ±0.03	0.39* ±0.01	11.2 ±0.43	3.46 ±0.10
	CXM 125	10	297 ±10.2	0.87 ±0.02	0.29 ±0.01	1.31 ±0.06	0.44 ±0.03	10.3 ±0.32	3.48 ±0.13
	CXM 375	10	310 ± 6.0	0.86 ±0.02	0.28 ±0.00	1.29 ±0.05	0.42 ±0.01	10.5 ±0.40	3.38 ±0.13

Sex	Dose (mg/kg)	Adrenal gland <sup>a)</sup>				Testis/	
		Right		Left		Right	
		wt	%	wt	%	wt	%
Male	Control	23.1 ± 1.8	4.15 ±0.26	26.3 ± 1.2	4.77 ±0.18	1.53 ±0.06	0.28 ±0.01
	CXM 50	23.0 ± 1.3	4.05 ±0.22	25.1 ± 0.8	4.43 ±0.16	1.60 ±0.02	0.28 ±0.00
	CXM 125	26.1 ± 1.7	4.49 ±0.27	24.7 ± 1.3	4.26 ±0.21	1.62 ±0.04	0.28 ±0.01
	CXM 375	24.9 ± 1.0	4.58 ±0.17	24.3 ± 1.9	4.46 ±0.33	1.60 ±0.03	0.30 ±0.01
Female	Control	23.3 ± 2.6	7.54 ±0.83	27.3 ± 1.4	8.77 ±0.44	29.4 <sup>a)</sup> ± 4.0	9.51 <sup>a)</sup> ±1.33
	CXM 50	24.8 ± 1.5	7.73 ±0.52	28.8 ± 1.9	8.98 ±0.68	32.1 ± 6.0	9.95 ±1.88
	CXM 125	25.0 ± 0.9	8.55 ±0.52	26.9 ± 1.9	9.15 ±0.75	24.6 ± 2.1	8.29 ±0.66
	CXM 375	25.0 ± 1.5	8.10 ±0.51	30.6 ± 1.6	9.88 ±0.50	33.5 ± 3.1	10.90 ±1.07

\* Significant (P<0.05), \*\* Significant (P<0.01)

Table 24 Urinary findings (i. p., 3 months recovery)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	pH					Glucose	Protein					Ketone body	Occult blood	Birubin	Urobilinogen					
			6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	-	±	-	±	+	++	+++	-	±	-	±	+	-	±	+
			Male	Control	8	5	3			8	1	3	1	3	8	8	8	8	8			
	CXM 50	8	5	3			8		1	4	3	8	8	8	8	8						
	CXM 125	7	4	3			7		1	5	1	7	7	7	7	7						
	CXM 375	7	3	1	3		7	1	3	3		7	7	7	7	7						
Female	Control	8	4	1	3		8		5	2	1	8	8	8	8	8						
	CXM 50	8	2	1	2	3	8		1	4	3	8	8	8	8	8						
	CXM 125	4	1	2	1		4		2	2		4	4	4	4	4						
	CXM 375	7	4	2	1		7		3	2	2	7	7	7	7	6	1					

(i. p., 6 months)

(Mean  $\pm$  S. E.)

Spleen		Thymus		Kidney			
wt	%	wt	%	Right		Left	
				wt	%	wt	%
0.78 $\pm 0.02$	0.14 $\pm 0.01$	0.16 $\pm 0.02$	0.03 $\pm 0.00$	1.46 $\pm 0.09$	0.26 $\pm 0.01$	1.46 $\pm 0.10$	0.26 $\pm 0.02$
0.84 $\pm 0.05$	0.15 $\pm 0.01$	0.14 $\pm 0.02$	0.03 $\pm 0.00$	1.54 $\pm 0.05$	0.27 $\pm 0.01$	1.58 $\pm 0.04$	0.28 $\pm 0.01$
0.85 $\pm 0.04$	0.15 $\pm 0.01$	0.13 $\pm 0.01$	0.02 $\pm 0.00$	1.60 $\pm 0.06$	0.27 $\pm 0.01$	1.60 $\pm 0.06$	0.28 $\pm 0.01$
0.82 $\pm 0.05$	0.15 $\pm 0.01$	0.14 $\pm 0.02$	0.03 $\pm 0.00$	1.56 $\pm 0.03$	0.29 $\pm 0.01$	1.59 $\pm 0.04$	0.29 $\pm 0.01$
0.50 $\pm 0.02$	0.16 $\pm 0.01$	0.17 $\pm 0.02$	0.06 $\pm 0.01$	0.92 $\pm 0.02$	0.30 $\pm 0.01$	0.90 $\pm 0.01$	0.29 $\pm 0.01$
0.55 $\pm 0.03$	0.17 $\pm 0.01$	0.18 $\pm 0.01$	0.06 $\pm 0.00$	0.96 $\pm 0.03$	0.30 $\pm 0.01$	0.94 $\pm 0.03$	0.29 $\pm 0.01$
0.52 $\pm 0.02$	0.18 $\pm 0.00$	0.18 $\pm 0.02$	0.06 $\pm 0.01$	0.89 $\pm 0.04$	0.30 $\pm 0.01$	0.89 $\pm 0.04$	0.30 $\pm 0.01$
0.54 $\pm 0.02$	0.18 $\pm 0.01$	0.22 $\pm 0.02$	0.07 $\pm 0.01$	0.96 $\pm 0.02$	0.31 $\pm 0.01$	0.95 $\pm 0.03$	0.31 $\pm 0.01$

Ovarium		Thyroid <sup>a)</sup>		Pituitary <sup>a)</sup>		Brain	
Left		wt	%	wt	%	wt	%
wt	%						
1.52 $\pm 0.05$	0.28 $\pm 0.01$	25.5 $\pm 1.8$	4.62 $\pm 0.28$	15.5 $\pm 1.2$	2.78 $\pm 0.15$	1.93 $\pm 0.03$	0.35 $\pm 0.01$
1.71* $\pm 0.06$	0.30 $\pm 0.01$	22.8 $\pm 1.2$	4.02 $\pm 0.23$	16.3 $\pm 1.3$	2.86 $\pm 0.19$	1.91 $\pm 0.02$	0.34 $\pm 0.01$
1.66* $\pm 0.03$	0.29 $\pm 0.00$	24.9 $\pm 0.8$	4.30 $\pm 0.13$	15.3 $\pm 0.5$	2.64 $\pm 0.09$	1.72 $\pm 0.10$	0.30* $\pm 0.02$
1.65* $\pm 0.03$	0.30 $\pm 0.01$	22.0 $\pm 0.7$	4.07 $\pm 0.18$	16.0 $\pm 0.6$	2.95 $\pm 0.11$	1.94 $\pm 0.02$	0.36 $\pm 0.01$
28.9 <sup>b)</sup> $\pm 2.0$	9.38 <sup>b)</sup> $\pm 1.00$	12.5 $\pm 1.3$	3.99 $\pm 0.38$	19.3 $\pm 1.9$	6.20 $\pm 0.59$	1.78 $\pm 0.03$	0.57 $\pm 0.02$
31.8 $\pm 5.7$	9.89 $\pm 1.77$	17.2** $\pm 1.0$	5.33* $\pm 0.30$	20.4 $\pm 2.2$	6.26 $\pm 0.56$	1.74 $\pm 0.04$	0.54 $\pm 0.02$
26.3 $\pm 3.6$	8.73 $\pm 0.97$	15.8 $\pm 1.3$	5.34* $\pm 0.42$	17.8 $\pm 1.3$	6.05 $\pm 0.49$	1.72 $\pm 0.03$	0.58 $\pm 0.02$
47.6 $\pm 15.8$	15.4 $\pm 5.05$	22.3** $\pm 2.5$	7.18** $\pm 0.79$	20.0 $\pm 1.4$	6.47 $\pm 0.45$	1.72 $\pm 0.03$	0.56 $\pm 0.02$

(wt : g, a : mg, mg/g  $\times$  100)

## a. 対照群

1) 肝: 雄2例に大脂肪滴, 雄1例と雌2例に限局性の小壞死巣, 雌1例に肝小葉内細胞浸潤, 他の雄1例に肝細胞の大小不同がみられた。

2) 腎: 雄2例と雌1例に尿細管内ヒアリン円柱がみられ, 雌では著明であった。雄3例と雌1例に間質の小円形細胞浸潤がみられた。尿細管腫脹が雄1例に, 糸球体腫脹が雄の2例にみられたが, いずれも軽度であった。他の雌1例に嚢胞形成がみられた。

3) 心: 雄1例に間質性心筋炎がみられた。

4) 肺: 雌2例に間質性肺炎がみられ, そのうち1例に気管支肺炎の併発がみられた。

## b. 50 mg/kg 群

1) 肝: 雄では大脂肪滴, 巣状壊死およびうっ血がそれぞれ1例みられ, 雌にうっ血が1例みられた。

2) 腎: 雄の5例に間質性小円形細胞浸潤, うち4例に尿細管内ヒアリン円柱がみられ, 雌2例に間質性小円形細胞浸潤がみられた。雄の3例は遠位尿管上皮の混濁腫脹と一部変性がみられた。

3) 心: 間質性心筋炎が雄の1例にみられた。

4) 肺: うっ血が雄1例にみられた。

5) 前立腺: 膿瘍が1例みられた。

## c. 125 mg/kg 群

1) 肝: 雄の2例に大脂肪滴がみられ, 雌の2例にク

Table 25 Hematological findings

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	WBC (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)
Male	Control	8	716 ±40.8	52 ± 2.0	13.5 ± 1.0	41 ± 2.6
	CXM 50	8	773 ±15.8	59 ± 7.2	14.7 ± 0.1	45 ± 1.1
	CXM 125	7	751 ± 5.7	77 ±18.0	13.5 ± 0.7	42 ± 1.4
	CXM 375	7	778 ±15.2	53 ± 3.2	14.4 ± 0.3	44 ± 1.4
Female	Control	8	691 ±17.8	30 ± 4.4	13.4 ± 0.1	40 ± 0.5
	CXM 50	8	760 ±39.0	25 ± 1.7	13.3 ± 0.3	42 ± 0.6
	CXM 125	4	695 ± 4.1	27 ± 3.1	13.9* ± 0.2	41 ± 0.5
	CXM 375	7	717 ±19.0	24 ± 2.8	13.9* ± 0.2	40 ± 1.0

\* Significant (P<0.05), \*\* Significant (P<0.01)  
b : Erythroblast

Table 26 Biochemical findings

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)
Male	Control	8	81 ± 6.7	26 ± 2.2	21.1 ±1.09	169 ± 6.2	0.46 ±0.05	6.02 ±0.17
	CXM 50	8	78 ± 5.7	32 ± 1.8	19.9 ±1.65	189 ±16.2	0.61 ±0.10	6.10 ±0.13
	CXM 125	7	93 ± 9.4	37 ± 6.2	24.5 ±2.06	195* ± 7.6	0.43 ±0.04	6.07 ±0.13
	CXM 375	7	83 ±11.6	41 ±11.0	19.2 ±2.57	189 ±13.5	0.59 ±0.06	5.96 ±0.09
Female	Control	8	104 ±10.1	55 ± 8.6	21.6 ±1.83	148 ± 9.0	1.18 ±0.18	6.95 ±0.17
	CXM 50	8	115 ±21.8	64 ±17.5	13.3 ±2.45	155 ±10.2	0.76 ±0.10	7.01 ±0.19
	CXM 125	4	87 ± 7.3	50 ±4.64	18.3 ±2.86	167 ± 3.5	1.00 ±0.20	7.23 ±0.18
	CXM 375	7	82 ± 4.1	41 ± 2.7	16.3 ±2.19	170 ± 7.7	0.80 ±0.18	6.94 ±0.25

\* Significant (P<0.05), \*\* Significant (P<0.01)

ッパー細胞の活性化と他の1例に黄褐色顆粒の沈着がみられた。

2) 腎：雄の8例と雌の1例に尿細管内ヒアリン円柱がみられ、そのうち雄の3例は広範囲の著明な所見を示した。上記の雌雄のうち、雄3例に間質の小円形細胞浸潤、雄1例では尿細管の一部変性が併せてみられ、雌の1例に尿細管上皮細胞の菲薄と尿細管の一部変性が併せてみられた。他の雄1例に遠位尿細管上皮の混濁腫脹がみられ、雌1例では出血がみられた。

3) 心：雄1例に間質性心筋炎がみられた。

4) 胃：雄1例、雌2例に胃粘膜の軽度のびらんがみられた。

d. 375 mg/kg 群

1) 肝：雌雄各1例に大脂肪滴がみられた。他の雄に限局性の小壊死巣と中心静脈周囲の小円形細胞浸潤が各1例、うっ血と類洞内細胞浸潤の合併が1例みられた。

雌に肝細胞の軽度腫脹とクッパー細胞の活性化が1例みられた。

2) 腎：雄3例に尿細管内ヒアリン円柱がみられ、うち1例は著明な所見を示した。雄2例と雌1例の間質に

(i. p., 3 months recovery)

(Mean ± S. E.)

## Differential bloodcount (%)

Baso	Eosino	N-st	N-seg	Lymph	Mono	Others
0	1.5	0	33.3	63.8	1.5	b)1
0	± 0.5	0	± 4.8	± 4.9	± 0.4	
0	2.4	0.1	26.5	69.4	1.6	
0	± 1.1	± 0.1	± 3.2	± 2.9	± 0.6	
0	2.1	0.1	30.3	66.1	1.3	
0	± 0.7	± 0.1	± 4.1	± 4.3	± 0.4	
0	2.6	0	23.1	71.6	2.4	
0	± 0.8	0	± 2.3	± 2.9	± 0.8	
0	1.6	0	28.3	67.8	2.4	
0	± 0.5	0	± 1.3	± 1.8	± 0.8	
0	3.5	0	33.0	61.5	2.0	
0	± 1.0	0	± 4.6	± 4.2	± 0.5	
0	1.3	0	34.5	60.8	3.3	
0	± 0.6	0	± 9.0	± 9.8	± 1.5	
0.2	3.4**	0	43.3**	49.7**	3.4	
± 0.2	± 0.4	0	± 1.7	± 2.1	± 1.0	

(i. p., 3 months recovery)

(Mean ± S. E.)

Alb (g/dl)	A/G	CRT (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CHL (mg/dl)	Na <sup>+</sup> (mEq/l)	K <sup>+</sup> (mEq/l)	Cl <sup>-</sup> (mEq/l)
3.53	1.42	0.8	24.9	78	161	4.7	113
±0.10	±0.05	±0.03	±6.96	± 4.7	± 0.8	±0.16	± 0.8
3.40	1.27	0.9*	19.4	106*	163	4.8	111
±0.05	±0.05	±0.05	±0.72	±11.7	± 2.7	±0.15	± 0.8
3.43	1.35	0.7	19.2	95*	157	4.8	111
±0.11	±0.09	±0.05	±0.80	± 3.7	± 3.2	±0.16	± 0.8
3.51	1.44	0.8	19.0	114**	165	4.3*	109**
±0.06	±0.06	±0.05	±0.58	±11.6	± 4.1	±0.08	± 0.4
3.69	1.15	0.9	22.9	75	156	3.9	113
±0.11	±0.06	±0.04	±0.56	± 4.5	± 3.0	±0.07	± 1.0
3.73	1.14	0.9	22.9	69	161	3.9	113
±0.12	±0.03	±0.03	±0.78	± 4.8	± 2.0	±0.10	± 1.2
4.00	1.25	0.9	22.1	82	155	4.0	113
±0.12	±0.08	±0.05	±1.27	± 4.7	± 1.5	±0.13	± 1.3
3.86	1.29	0.8	20.7	76	156	4.0	111
±0.09	±0.08	±0.06	±1.18	± 4.5	± 2.7	±0.08	± 0.8

小円形細胞浸潤がみられ、雄の1例では嚢胞の形成がみられた。

3) 心：雌の1例に好酸性変性がみられた。

4) 肺：雄の1例に気管支肺炎と間質性肺炎の併発がみられた。

9. 電顕所見

1) 肝：対照群、検体群ともに脂肪変性とグリコーゲン顆粒の増加がみられた。

2) 腎：対照群、検体群ともに尿細管およびボーマン嚢の基底膜肥厚と膨化などがみられた。このほか尿細管

内および尿細管内基底膜に顆粒状物質の沈着がみられ、尿細管ミトコンドリアの一部萎縮と尿細管細胞内陥入部の乱れなどがみられた。

C. 適用終了後3か月までの推移

1. 一般症状、体重および生死 (Fig. 2)

一般症状に変化はみられず、体重も対照群に比べて変化はなかった。試験後期に125 mg/kg 群の雌1例が死亡した。

2. 飼料効率 (Table 15-3)

雌雄とも対照群との間にほとんど差はみられなくな

Table 27 Wet organ weight

Sex	Dose (mg/kg) (g)	No. of rats	Body weight (g)	Heart		Lung		Liver	
				wt	%	wt	%	wt	%
Male	Control	8	558 ±21.3	1.35 ±0.04	0.25 ±0.01	1.70 ±0.05	0.31 ±0.01	16.2 ±0.33	2.92 ±0.08
	CXM 50	8	573 ±15.4	1.42 ±0.04	0.25 ±0.01	2.24 ±0.30	0.40 ±0.06	17.9** ±0.35	3.13 ±0.07
	CXM 125	7	591 ±32.3	1.50 ±0.07	0.26 ±0.02	2.36 ±0.40	0.42 ±0.09	17.9** ±1.13	3.08 ±0.24
	CXM 375	7	573 ±12.5	1.41 ±0.04	0.25 ±0.00	1.82 ±0.19	0.32 ±0.03	18.5** ±0.94	3.28* ±0.12
Female	Control	8	333 ±8.7	0.89 ±0.04	0.27 ±0.01	1.57 ±0.17	0.48 ±0.05	10.9 ±0.70	3.27 ±0.20
	CXM 50	8	319 ±12.9	0.90 ±0.04	0.28 ±0.01	1.49 ±0.15	0.47 ±0.05	10.1 ±0.76	3.14 ±0.12
	CXM 125	4	329 ±18.6	0.90 ±0.02	0.29 ±0.01	1.09 ±0.14	0.35 ±0.05	10.5 ±0.74	3.30 ±0.20
	CXM 375	7	330 ±16.5	0.89 ±0.03	0.27 ±0.01	1.40 ±0.10	0.43 ±0.04	9.76 ±0.45	2.98 ±0.14

Sex	Dose (mg/kg)	Adrenal gland <sup>a)</sup>				Testis/	
		Right		Left		Right	
		wt	%	wt	%	wt	%
Male	Control	21.3 ±1.0	3.83 ±0.16	21.9 ±0.8	3.94 ±0.15	1.70 ±0.10	0.31 ±0.02
	CXM 50	20.3 ±1.0	3.57 ±0.23	21.4 ±0.9	3.76 ±0.19	1.66 ±0.05	0.29 ±0.01
	CXM 125	22.0 ±1.6	3.76 ±0.29	21.6 ±1.9	3.70 ±0.36	1.65 ±0.05	0.28 ±0.01
	CXM 375	2.09 ±1.7	3.67 ±0.32	22.7 ±1.4	3.96 ±0.22	1.80 ±0.02	0.32 ±0.01
Female	Control	30.3 ±2.7	9.15 ±0.95	34.0 ±2.5	10.3 ±0.87	27.5 <sup>a)</sup> ±3.0	8.29 <sup>a)</sup> ±0.94
	CXM 50	26.1 ±1.5	8.18 ±0.37	25.3** ±1.5	7.93* ±0.43	29.6 ±3.7	9.15 ±0.83
	CXM 125	24.0 ±2.1	7.62 ±0.93	27.5 ±1.7	8.68 ±0.66	24.8 ±1.7	7.83 ±0.74
	CXM 375	21.0* ±1.8	6.33* ±0.37	23.7** ±1.8	7.17** ±0.44	25.3 ±4.6	7.04 ±0.93

\* Significant ( $P < 0.05$ ), \*\* Significant ( $P < 0.01$ )

た。

### 3. 尿所見 (Table 24)

pH, 糖, 蛋白, ケトン体, 潜血, ビルルビンおよびウロビリノーゲンについては対照群に比べ変化はみられなかった。

### 4. 血液所見 (Table 25)

1) 変化なかった所見: 赤血球数, 白血球数および血球容積については対照群との間には差がみられなかった。

2) 血色素量: 125, 375 mg/kg 群雌に有意の増加がみられた。

3) 白血球百分比: 375 mg/kg 群雌に好酸球と分葉好

中球の増加ならびにリンパ球の減少がみられ, いずれも有意差が認められた。

### 5. 血清生化学所見 (Table 26)

1) 変化なかった所見: s-GOT, s-GPT, アルカリホスファターゼ, 総ビルルビン, 総蛋白, アルブミン, A/G 比, 尿素窒素および  $\text{Na}^+$  については対照群の間に差はみられなかった。

2) コレステロール: 全群の雄で有意の増加がみられた。

3) 血糖: 125 mg/kg 群雌に有意の増加がみられた。

4) クレアチニン: 50 mg/kg 群雌に有意の増加がみられた。

(i. p., 3 months recovery)

(Mean  $\pm$  S. E.)

Spleen		Thymus		Kidney			
				Right		Left	
wt	%	wt	%	wt	%	wt	%
0.88	0.16	0.18	0.03	1.43	0.26	1.43	0.26
$\pm 0.05$	$\pm 0.01$	$\pm 0.03$	$\pm 0.01$	$\pm 0.04$	$\pm 0.01$	$\pm 0.03$	$\pm 0.01$
0.84	0.15	0.15	0.03	1.54	0.27	1.53*	0.27
$\pm 0.03$	$\pm 0.01$	$\pm 0.02$	$\pm 0.00$	$\pm 0.03$	$\pm 0.01$	$\pm 0.03$	$\pm 0.01$
0.85	0.15	0.17	0.03	1.56	0.26	1.52	0.26
$\pm 0.03$	$\pm 0.01$	$\pm 0.02$	$\pm 0.00$	$\pm 0.03$	$\pm 0.02$	$\pm 1.11$	$\pm 0.02$
0.89	0.16	0.17	0.03	1.50	0.26	1.53	0.26
$\pm 0.02$	$\pm 0.00$	$\pm 0.03$	$\pm 0.01$	$\pm 0.05$	$\pm 0.01$	$\pm 0.06$	$\pm 0.01$
0.62	0.19	0.14	0.04	0.90	0.27	0.92	0.28
$\pm 0.03$	$\pm 0.01$	$\pm 0.02$	$\pm 0.01$	$\pm 0.04$	$\pm 0.01$	$\pm 0.05$	$\pm 0.01$
0.61	0.19	0.13	0.04	0.93	0.29	0.88	0.28
$\pm 0.05$	$\pm 0.01$	$\pm 0.02$	$\pm 0.00$	$\pm 0.04$	$\pm 0.01$	$\pm 0.03$	$\pm 0.01$
0.56	0.17	0.10	0.03	0.91	0.29	0.91	0.29
$\pm 0.04$	$\pm 0.02$	$\pm 0.02$	$\pm 0.01$	$\pm 0.06$	$\pm 0.01$	$\pm 0.04$	$\pm 0.01$
0.60	0.18	0.12	0.04	0.93	0.29	0.91	0.28
$\pm 0.03$	$\pm 0.01$	$\pm 0.01$	$\pm 0.00$	$\pm 0.03$	$\pm 0.02$	$\pm 0.02$	$\pm 0.01$

Ovarium		Thyroid <sup>a)</sup>		Pituitary <sup>a)</sup>		Brain	
Left							
wt	%	wt	%	wt	%	wt	%
1.62	0.29	22.9	4.14	12.5	2.27	1.94	0.35
$\pm 0.04$	$\pm 0.01$	$\pm 1.0$	$\pm 0.22$	$\pm 0.9$	$\pm 0.20$	$\pm 0.04$	$\pm 0.02$
1.58	0.28	20.3*	3.56*	13.9	2.44	1.96	0.34
$\pm 0.08$	$\pm 0.02$	$\pm 0.3$	$\pm 0.12$	$\pm 0.9$	$\pm 0.16$	$\pm 0.02$	$\pm 0.01$
1.75	0.30	20.9	3.60	14.3	2.45	2.02	0.35
$\pm 0.06$	$\pm 0.01$	$\pm 1.1$	$\pm 0.29$	$\pm 0.5$	$\pm 0.14$	$\pm 0.03$	$\pm 0.02$
1.75*	0.31	19.7	3.46	15.0*	2.63	1.96	0.34
$\pm 0.03$	$\pm 0.00$	$\pm 1.7$	$\pm 0.30$	$\pm 0.2$	$\pm 0.07$	$\pm 0.02$	$\pm 0.01$
29.8 <sup>a)</sup>	8.96 <sup>a)</sup>	29.1	8.79	24.5	7.38	1.76	0.53
$\pm 2.8$	$\pm 0.87$	$\pm 1.6$	$\pm 0.56$	$\pm 2.2$	$\pm 0.68$	$\pm 0.06$	$\pm 0.02$
29.8	9.26	24.5*	7.77	18.8	5.88	1.80	0.57
$\pm 4.2$	$\pm 1.10$	$\pm 1.3$	$\pm 0.53$	$\pm 2.2$	$\pm 0.67$	$\pm 0.04$	$\pm 0.02$
24.0	7.68	21.3*	6.89	20.8	6.56	1.84	0.58
$\pm 3.4$	$\pm 1.39$	$\pm 1.9$	$\pm 1.01$	$\pm 1.4$	$\pm 0.58$	$\pm 0.04$	$\pm 0.02$
23.9	7.02	19.9**	5.98**	17.3*	5.24*	1.76	0.54
$\pm 4.0$	$\pm 0.85$	$\pm 1.6$	$\pm 0.23$	$\pm 1.2$	$\pm 0.26$	$\pm 0.08$	$\pm 0.03$

(wt : g, a : mg, mg/g  $\times$  100)5) K<sup>+</sup> : 375 mg/kg 群雄で有意の減少がみられた。6) Cl<sup>-</sup> : 375 mg/kg 群雄で有意の減少がみられた。

## 6. 剖検所見

50 mg/kg 群に左精巣萎縮と右卵巣水腫が各1例みられた。375 mg/kg 群の雌に左輸卵管の水腫および子宮内に赤血球のみられた1例があり、膀胱結石が雌1例にみられた。対照群の雌に肺膿瘍と肺気腫がそれぞれ1例にみられ、50 mg/kg 群の雌に左右肺前部の無気肺および一部膿瘍が1例みられた。125 mg/kg 群の雄1例に肺の退色と結節がみられた。

死亡例では特に異常はみられなかった。

## 7. 器官湿重量 (Table 27)

## a. 重量

1) 増加した器官: 肝 (検体全群雄), 腎 (50 mg/kg 群雄), 精巣 (375 mg/kg 群), 脳下垂体 (375 mg/kg 群雄)。

2) 減少した器官: 副腎 (50, 375 mg/kg 群雌), 甲状腺 (50 mg/kg 群雌, 検体全群雌), 脳下垂体 (375 mg/kg 群雌)。

## b. 比体重値

1) 増加した器官: 肝 (375 mg/kg 群雄)。

2) 減少した器官: 副腎 (50, 375 mg/kg 群雌), 甲状腺 (50 mg/kg 群雌, 375 mg/kg 群雌), 脳下垂体

(375 mg/kg 群雌)。

8. 光顕所見

a. 対照群

1) 肝：雌雄各1例に肝小葉内小壊死巣がみられ、さらに雌1例に中心静脈周囲の小円形細胞浸潤、他の雌1例にうっ血と大脂肪滴、その他の1例に類洞内細胞浸潤がみられたが、いずれも軽度な変化であった。

2) 腎：雄4例と雌1例に尿細管内ヒアリン円柱と間質の小円形細胞浸潤がみられ、うち雌1例に強い変化があった。雌1例に限局性の尿細管石灰沈着がみられた。

3) 心：雄の1例に間質性心筋炎がみられた。

4) 肺：雌の1例に間質性肺炎がみられた。

b. 50 mg/kg 群

1) 肝：雄1例に肝小葉内小壊死巣、雌1例にクッパー細胞活性化がみられた。

2) 腎：雄8例と雌1例に尿管円柱と間質の小円形細胞浸潤がみられた。そのうち雄5例は広範囲に強い変化を示し、糸球体腫脹および集合管内にヒアリン円柱がみられた。

3) 心：雄で心外膜炎と間質性心筋炎がそれぞれ1例みられた。

4) 肺：雌2例に間質性肺炎がみられた。

c. 125 mg/kg 群

1) 肝：雄に脂肪変性、小葉内細胞浸潤、肝細胞大小不同ならびにうっ血が各1例にみられた。

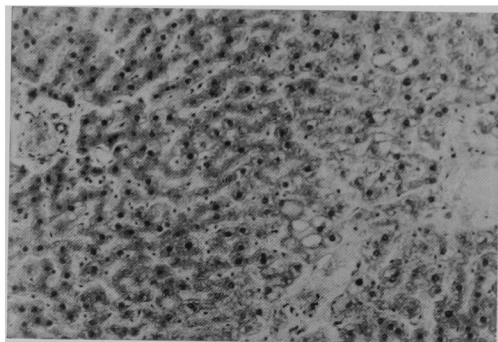
雌では巣状壊死とクッパー細胞の活性化が各1例にみられた。

しかし脂肪変性を除いては軽度な変化であった。

2) 腎：雄4例と雌1例に尿細管内ヒアリン円柱がみられ、うち雄2例では広範囲の強い変化であった。雄7例と雌1例に小円形細胞浸潤がみられた。

Photo. 1 Liver (rat) : CXM 250 mg/kg (s. c.), male,  $\times 100$ , H. E.

Fatty degeneration and dilatation of sinusoid



3) 肺：雄1例に間質性肺炎と気管支肺炎の併発がみられた。

d. 375 mg/kg 群

1) 肝：雌雄各1例にグリソソ翰内細胞浸潤がみられた。さらに雄では間質の増生とヘモジデリン沈着が各1例みられ、このほかうっ血と小葉内細胞浸潤の合併が1例、類洞内細胞浸潤とクッパー細胞活性化の合併が1例みられた。

2) 腎：雄4例と雌1例に尿細管内ヒアリン円柱と細胞浸潤がみられ、このうち雌2例では強い所見を示した。このほか雄では尿管管腔拡張と尿管上皮細胞菲薄の合併が1例と腎盂腎炎が1例みられた。

3) 心：雄1例に間質性心筋炎が、雌1例に好酸性変性が、それぞれみられた。

### III. 考 察

#### 1. 変化を中心として

以上の所見は、いずれも一過性、あるいは偶発的なもので、先に報告した亜急性毒性実験<sup>1)</sup>と本質的な差異はみられなかった。すなわち、皮下注射ならびに腹腔内注射のいずれでも CXM による一般症状の異常はみられず、尿にも異常はなかった。

皮下注射の最高用量 750 mg/kg 群の血液検査では赤血球に関連した若干の変動が適用開始3および6か月目にみられたにとどまり、血清生化学所見でも若干の変動がみられた検査値があった。しかし、これらの変動は回復実験終了後の検査ではいずれも消失しており、CXM の血液や肝および腎に対する影響は極めて少ないと考えられる。

剖検所見でみられた盲腸の拡張は抗生物質では一般的にみられるもので CXM に特異的なものではない。この変化は回復期間後には消失したので一過性の現象である

Photo. 2 Liver (rat) : CXM 375 mg/kg (i. p.), male,  $\times 400$ , H. E.

Fat droplets in hepatic cells and congestion

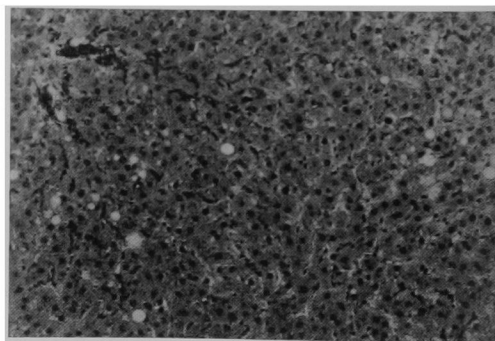




Photo. 3 Kidney (rat) : CXM 250 mg/kg (s. c.), male,  $\times 100$ , H. E.  
Hyaline casts in the tubules

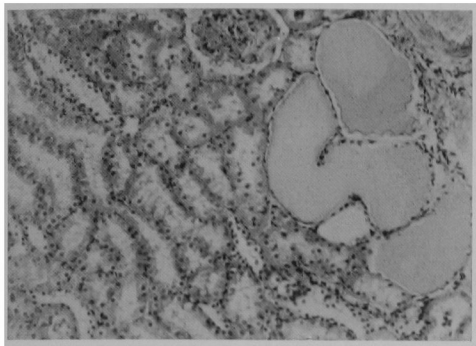


Photo. 4 Kidney (rat) : CXM 250 mg/kg (s. c.), female,  $\times 100$ , H. E. Hyaline casts in the tubules and cell infiltration

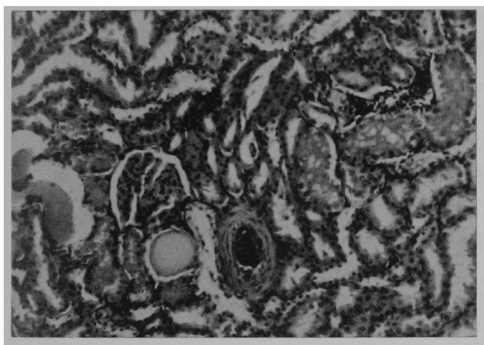


Photo. 5 Skin (rat) : CXM 750 mg/kg (s. c.), male,  $\times 40$ , H. E.  
Thickening of subcutaneous connective tissues

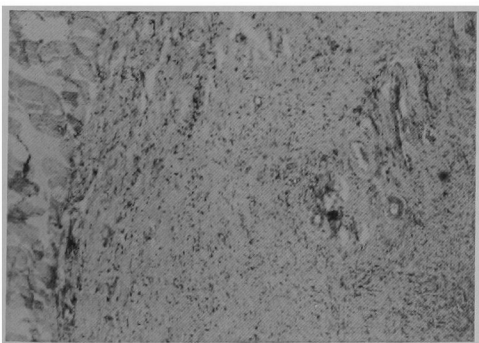


Photo. 6 Kidney (rat) : Control (s. c.), male,  $\times 10,000$ .  
Degeneration of tubules and thickening the Bowman's capsule basement membrane

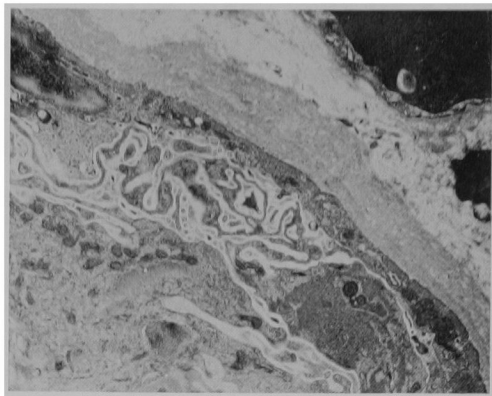


Photo. 7 Kidney (rat) : CXM 750 mg/kg (s. c.), male,  $\times 10,000$ .  
Degeneration of tubules and thickening of the Bowman's capsule basement membrane

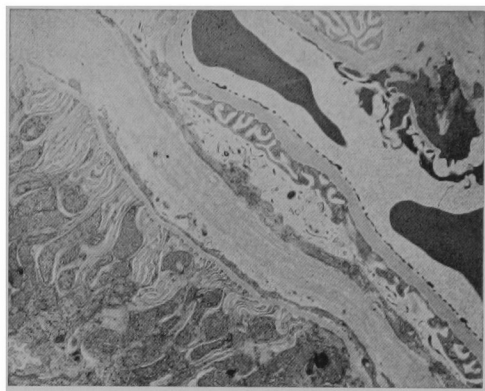
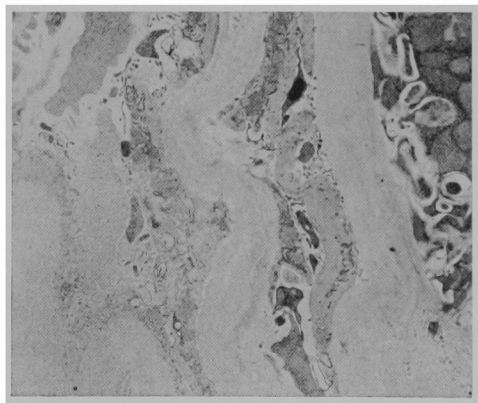


Photo. 8 Kidney (rat) : CXM 125 mg/kg (i. p.), male,  $\times 10,000$ .  
Quellung and thickening of the Bowman's capsule basement membrane



といてよい。

なお投与期間中および回復期間中に、対照群を含め数例の死亡例がみられたが、いずれにおいても特に異常はみられず、投与過誤による偶発例と考えられる。

器官の湿重量と比体重値も対照群に比べて変動のみられた器官は多少存在したが、CXM に起因すると思われる特異な変動は存在しなかった。

組織学的にも変化は少なく、適用6か月目の所見は3か月目よりも主として肝と腎に若干の変化の増加がみられたが、これには加齢による変化も加わっていると考えられる。

皮下注射群の対照薬 CET でみられた変化を CXM の

場合と比較すると、血液および血清生化学検査において CET の変化が強かった。

## 2. 安全性について

以上の結果より CXM のラット6か月連続適用の安全量は、皮下注射で 750 mg/kg/day、腹腔内注射で 375 mg/kg/day と推定される。この適用量はヒトでの推定臨床量 37.5 mg/kg/day の約 10~20 倍に相当する。

## 文 献

- 1) 伊藤隆太, 他: 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。Chemotherapy: 130~151, 1979

# STUDY ON THE SAFETY OF CEFUROXIME (4) : SIX-MONTH CHRONIC TOXICITY AND 3-MONTH RECOVERY IN RATS

RYUTA ITO and HIRONORI KAWAMURA

Department of Pharmacology,

Toho University School of Medicine

SABURO KAJIWARA, SUSUMU TOIDA, SHINGO MATSUURA, TOMIO

HIDANO, MAKOTO MIYASAKA, HIRONORI KIMURA, MIHOKO

TAKAHASHI, NORIKO SAITO and YASUHIRO SEKI

Yokosuka Institute for Applied Pharmacology

JOH TAMURA

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

For the study on the safety of CXM, 750, 250 and 100 mg/kg and 375, 125 and 50 mg/kg of CXM were injected daily for 6 months subcutaneously and intraperitoneally, respectively. In subcutaneous group, 750 and 100 mg/kg of CET were used as control.

No abnormalities and death attributable to CXM were observed in any rat. The body weight gain and feed efficacy in male rats were slightly suppressed at 750 mg/kg of CXM, though those recovered at 6th month. In urinary analysis, no abnormality was observed. In hematological and biochemical findings, some changes were found at both 3rd and 6th month in 750 mg/kg group. These findings, however, were transient and recovered after the termination of CXM administration. No specific change was observed in liver, kidneys and others in absolute and relative weight and histological findings. The changes observed in CET groups were similar to those of CXM.

Maximum safety daily dose of CXM was assumed to be 750 mg/kg subcutaneously and 375 mg/kg intraperitoneally.