

Cefuroxime の安全性に関する検討 第5報 ラット, ウサギ, ビーグル犬の腎毒性

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・宮城 誠

木村裕則・高橋美保子・斎藤 紀子・関 康弘・矢野 敬子

株式会社薬効開発研究会

田 村 稜

新日本実業株式会社東京研究所

Cefuroxime を SD 系ラット雌雄, ニュージーランドホワイト系ウサギ雌雄およびビーグル犬雌雄に与えて, 腎に及ぼす影響の有無を調べた。用量はラット皮下注群(1回群 3,000, 1,000 mg/kg, 1週群 1,600, 800 mg/kg/day), ラット静注群(1回群 1,500, 500 mg/kg, 1週群 800, 400 mg/kg/day), ウサギ筋注群(1回群 300, 100 mg/kg, 1週群 100 mg/kg/day, 4週群 100 mg/kg/day), イヌ静注群(1回群 1,000 mg/kg, 1週群 500, 250 mg/kg/day) で, ウサギの1回群のみ Cephaloridine, Cephalothin および Cefazolin と比較した。

Cefuroxime のこの程度の適用では, 動物差, 性差および検体の適用経路によらず, 対照群とほとんど差がなく, 若干の変化のみみられただけであった。ウサギでは, 腎毒性は Cefuroxime にはみられず, Cephaloridine および Cephalothin では大量群に現われ, Cefazolin では疑しい1例があった。Cephaloridine では, 機能的には遠位尿管, 組織学的には尿管および糸球体にも変化のみられ, 腎に対する影響の強さは Cephaloridine, Cephalothin, Cefazolin, Cefuroxime の順序であると考えられる。

Cefuroxime は, この程度の適用量と適用期間では腎毒性を生じないことを示していると思われる。

Cefuroxime (CXM) の腎毒性について, ラットでは皮下注と静注, それぞれ1回のみと1週間連用により, ウサギでは筋注1回単独, 1週間連用および4週間連用により, イヌでは静注1回のみと1週間連用によって検討した。ウサギ1回適用群では Cephaloridine (CER), Cephalothin (CET) および Cefazolin (CEZ) を対照薬として比較した。

I. 材料と方法

1. 検体および調整法

CXM, CER および CET は新日本実業(株)より提供を受け, CEZ は藤沢薬品工業(株)の製品を用いた。

検体は注射用蒸留水に溶解し, 20 w/v% 溶液とし, 用時調整して用いた。

2. 適用量および適用方法

本実験に先立って行なった急性毒性実験¹⁾, ラットとイヌでの亜急性毒性実験^{2,3)}の結果を参考にして, 適用量を設定した (Table 1)。

3. 供試動物

a. ラット: 4週齢の SD-JCL(日本クレア)のラットで体重 100g 前後の健康な個体を雌雄各 1群 10匹とし

て用いた。飼育には固型飼料 (CE-2 日本クレア) と水道水を自由に摂取させた。

b. ウサギ: 6~7ヶ月齢のニュージーランド・ホワイト種 (市川屋) のウサギで体重 2.0 ± 0.5 kg の健康な個体を雌雄各 1群 5羽として用いた。飼育は固型飼料 (CR-1, 日本クレア) と水道水を自由に摂取させた。

Table 1 Schedule of nephrotoxicity experiment of CXM

Administration		Dose (mg/kg)		
Period	Route	Rats	Rabbits	Dogs
1 shot	s. c.	1,000 3,000		
	i. v.	500 1,500		1,000
	i. m.		100 300*	
1 week	s. c.	800 1,600		
	i. v.	400 800		250 500
	i. m.		100	
4 weeks	i. m.		100	

* CET, CER and CEZ were compared with CXM

c. イヌ: 13か月齢のビーグル犬 (CSK 実験動物研究所) で体重 10kg 前後の健康な個体を雌雄 1 群 3 頭として用いた。飼育は固型飼料 (CD-1, 日本クレア) を毎朝 1 回の制限給飼とし, 水道水は自由に摂取させた。

いずれの動物の場合も 1 週間の予備飼育を行なった後, 実験に供し, 飼育は温度 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 湿度 $55 \pm 5\%$ の恒温恒湿下で行なった。

4. 検査

各実験とも適用期間中あるいは終了後に以下の検査を行なった。

a. 一般症状および体重: 一般症状の観察は毎日行ない, 体重はラットは 2 日に 1 回, ウサギとイヌは毎日測定した。

b. 眼底検査: 両眼に散瞳剤ミドリン P (参天製薬) 1 滴を滴下したのち, 小動物用眼底カメラ (コーワ RC 2) により撮影した。

c. 一般尿検査: pH, 糖, 蛋白, ケトン体, 潜血 (ラグスティックス), ビリルビン (イクトスティックス), ウロビリノーゲン (ウロビリスティックス), 24 時間尿量, 尿比重 (尿比重計), Na^+ , K^+ (炎光光度法) および Cl^- (クロライドメーター法)。

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

e. 血清生化学検査: 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), 尿酸 (Brown 変法) 血糖 (オルトトルイジン酸法), Na^+ , K^+ (炎光光度法), Cl^- (クロライドメーター法) および Mg^{2+} (グリコール EDTA 法)。

f. 濃縮試験: 検体適用前に尿比重を測定した後, 完全に排尿せしめた。排尿法は, ラットはエーテル麻酔下, ウサギとイヌは尿管カテーテル導尿法によった。排尿後, 検体を適用し, 16 時間絶食ならびに絶水後の尿比重を測定し両者の差から濃縮率を算出した。

g. 24 時間内因性クレアチニンクリアランス: 解剖前日から代謝ケージに動物を収宿し, 24 時間尿を採取し, 尿中クレアチニンを測定して算出した。

h. PSP 試験: PSP 試薬は 0.6w/v% PSP 注射液 (第一製薬) を用いた。

1) ラット: Pentobarbital sodium 麻酔下で PSP 試薬 0.25ml/100g を股静脈より注入し, 15 分後に腎動脈より採血し, 分光光度計にて吸光度を測定し, 血中停滞率を求めた。

2) ウサギ: PSP 試薬 0.25ml/kg を右耳介静脈より注入し, 15 分後に左耳介動脈より採血した。以後はラ

ットでの方法に準じて行なった。

3) イヌ: PSP 試薬 1ml/body を右前腕頭静脈より注入し, 15 分後尿道カテーテルにて全尿を採取し, 分光光度計にて吸光度を測定し, 尿中排泄量を求めた。

i. 剖検: 外表および内部諸器官について行なった。

j. 器官湿重量測定 (採取器官): 心, 肝, 脾および腎

k. 光顕検査: 上記諸器官に加え, 肺, 胃および骨髄 (ラットの大腿骨, ウサギとイヌの胸骨) について行なった。

1. 統計処理法: 対照群と検体適用群との有意差を t-検定法により検定した。

II. 成績

I. ラット

A. 皮下注 1 回適用

1. 一般症状

変化は認められなかった。

2. 眼底所見

異常は認められなかった。

3. 尿所見 (Table 2-1, 2-2)

1) 変化なかった所見: pH, 糖, 蛋白, ケトン体, 潜血, ビリルビン, ウロビリノーゲン, 24 時間尿量, Cl^- および沈渣に変化または異常はなかった。

2) 尿比重: 3,000mg/kg 群の雌で有意の上昇がみられた。

3) Na^+ : 3,000mg/kg 群の雄に減少, 雌に増加がそれぞれ有意にみられた。

4) K^+ : 3,000mg/kg 群の雌に有意の増加がみられた。

4. 血液所見 (Table 3)

1) 変化なかった所見: 赤血球数と白血球数には変化はみられなかった。

2) 白血球百分比: 雌に好酸球の増加, 雄の 1,000mg/kg 群に分葉好中球の増加とリンパ球の減少, 3,000mg/kg 群に分葉好中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 4)

1) 変化しなかった所見: 総蛋白, アルブミン, A/G 比, 尿素窒素, コレステロール, 血糖, Na^+ および Cl^- に変化はみられなかった。

2) クレアチニン: 雌に有意の減少がみられた。

3) 尿酸: 3,000mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。

4) K^+ : 1,000mg/kg 群の雌に増加, 3,000mg/kg 群の雄に減少がそれぞれ有意にみられた。

5) Mg^{2+} : 3,000mg/kg 群の雌に増加, 雌に減少が

Table 2-2 Urinary findings of rats

(Mean \pm S. E.)

Administration		Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	Volume (ml/body/24hr.)	Urine specific gravity	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)
Route	Period								
s. c.	1 shot	Male	Control	10	5.4 ± 0.92	1.082 ± 0.0376	140.1 ± 21.1	303.5 ± 16.0	167.3 ± 12.5
			1,000	10	4.3 ± 1.32	1.050 ± 0.0050	102.0 ± 20.6	273.6 ± 36.8	175.8 ± 24.8
			3,000	10	7.6 ± 1.29	1.036 ± 0.0036	49.9** ± 8.8	247.3 ± 36.2	142.8 ± 17.3
		Female	Control	10	7.6 ± 1.26	1.040 ± 0.0022	176.5 ± 21.7	200.2 ± 22.3	157.8 ± 11.2
			1,000	10	5.4 ± 1.76	1.053 ± 0.0128	208.3 ± 42.3	239.1 ± 42.7	166.2 ± 33.3
			3,000	10	4.1 ± 1.24	1.086* ± 0.0160	324.6* ± 40.4	383.7** ± 52.4	199.3 ± 22.6
	1 week	Male	Control	10	4.5 ± 0.73	1.064 ± 0.0045	334.0 ± 26.6	517.0 ± 34.8	281.8 ± 13.1
			800	10	3.4 ± 0.56	1.083** ± 0.0043	283.4 ± 22.1	522.0 ± 35.2	354.1** ± 16.6
			1,600	10	4.3 ± 0.38	1.061 ± 0.0026	364.0 ± 35.1	610.0 ± 65.7	294.7 ± 18.4
		Female	Control	10	3.1 ± 0.51	1.113 ± 0.0060	215.9 ± 7.5	358.0 ± 12.1	204.0 ± 28.2
			800	10	3.9 ± 0.85	1.112 ± 0.0080	195.7 ± 9.3	394.0* ± 11.7	286.8 ± 41.3
			1,600	10	4.9 ± 2.22	1.111 ± 0.1010	180.0 ± 17.9	323.8 ± 29.0	225.8 ± 30.6
i. v.	1 shot	Male	Control	10	3.8 ± 0.81	1.119 ± 0.0052	294.6 ± 20.5	404.8 ± 28.9	256.3 ± 16.5
			500	10	2.4 ± 0.49	1.132 ± 0.0055	257.0 ± 24.2	431.0 ± 23.4	295.9 ± 44.0
			1,500	10	3.8 ± 0.60	1.121 ± 0.0044	261.3 ± 29.0	455.4 ± 54.2	232.7 ± 11.1
		Female	Control	10	4.6 ± 0.78	1.046 ± 0.0018	245.1 ± 3.2	291.0 ± 7.1	140.2 ± 31.9
			500	10	5.7 ± 0.85	1.039* ± 0.1389	223.1** ± 4.5	419.2** ± 42.0	141.8 ± 21.8
			1,500	10	5.9 ± 2.00	1.039 ± 0.0035	198.3** ± 14.7	210.9* ± 28.9	150.3 ± 22.5
	1 week	Male	Control	10	2.2 ± 0.45	1.055 ± 0.0019	345.3 ± 13.4	398.0 ± 21.9	268.0 ± 26.4
			400	10	1.8 ± 0.56	1.079 ± 0.0148	273.4 ± 19.9	409.9 ± 34.1	255.0 ± 26.2
			800	10	2.5 ± 0.39	1.063 ± 0.0106	268.3** ± 15.3	407.0 ± 24.3	272.4 ± 21.0
		Female	Control	10	4.2 ± 0.70	1.046 ± 0.0031	200.8 ± 16.8	400.8 ± 28.2	160.3 ± 11.0
			400	10	5.8 ± 0.69	1.048 ± 0.0024	185.9 ± 9.9	388.8 ± 25.1	178.6 ± 12.3
			800	10	5.1 ± 0.75	1.049 ± 0.0017	221.6 ± 13.0	341.0 ± 22.1	184.0 ± 9.7

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

Table 3 Hematological findings of rats

(Mean \pm S. E.)

Administration		Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	RBC ($10^6/mm^3$)	WBC ($10^3/mm^3$)	Differential blood count (%)				
Route	Period						Eosino	N-st	N-seg	Lymph	Mono
s. c.	1 shot	Male	Control	10	491 ± 19.7	136 ± 5.3	0.7 ± 0.2	0.4 ± 0.1	20.7 ± 2.0	76.2 ± 2.2	1.9 ± 0.3
			1,000	10	479 ± 12.9	144 ± 10.5	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1	31.2** ± 2.7	66.8* ± 2.4	1.1 ± 0.5
			3,000	10	503 ± 16.9	137 ± 8.4	0.8 ± 0.3	0.2 ± 0.1	29.8* ± 3.7	67.6 ± 3.5	1.6 ± 0.4
		Female	Control	10	508 ± 16.4	111 ± 5.6	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.2	17.2 ± 1.6	80.5 ± 1.6	1.4 ± 0.3
			1,000	10	560 ± 35.3	105 ± 8.9	1.2* ± 0.2	1.1 ± 0.5	20.7 ± 3.0	75.9 ± 3.0	1.2 ± 0.3
			3,000	10	529 ± 35.0	126 ± 11.3	2.0* ± 0.3	0.4 ± 0.2	18.3 ± 2.9	78.7 ± 3.1	1.4 ± 0.4
	1 week	Male	Control	10	539 ± 23.7	149 ± 10.3	1.2 ± 0.3	0.3 ± 0.1	17.9 ± 2.5	77.6 ± 2.5	3.2 ± 0.5
			800	10	542 ± 21.9	138 ± 13.2	0.6 ± 0.2	0.6 ± 0.2	23.6 ± 4.7	73.0 ± 4.0	2.9 ± 0.3
			1,600	10	521 ± 29.9	149 ± 10.8	0.9 ± 0.2	0.4 ± 0.2	18.2 ± 3.1	77.9 ± 2.9	2.7 ± 0.5
		Female	Control	10	568 ± 26.8	132 ± 11.8	1.5 ± 0.3	0.3 ± 0.2	17.5 ± 2.1	79.8 ± 2.2	1.1 ± 0.3
			800	10	605 ± 21.5	170 ± 16.6	1.1 ± 0.2	0.6 ± 0.2	25.0* ± 2.4	71.7 ± 2.7	1.7 ± 0.2
			1,600	10	573 ± 30.3	130 ± 12.1	1.4 ± 0.3	0.2 ± 0.1	25.6 ± 4.3	71.5 ± 4.3	1.4 ± 0.4
i. v.	1 shot	Male	Control	10	564 ± 11.4	59 ± 2.4	0.8 ± 0.5	0 ± 0	7.3 ± 2.1	88.0 ± 2.7	3.6 ± 1.0
			500	10	582 ± 7.5	71 ± 6.2	0.6 ± 0.2	0.3 ± 0.1	25.7** ± 5.7	71.9* ± 5.3	1.3 ± 0.5
			1,500	10	588 ± 10.5	62 ± 3.9	0.4 ± 0.2	0.2 ± 0.1	6.9 ± 1.1	89.7 ± 1.4	2.6 ± 0.5
		Female	Control	10	554 ± 12.6	59 ± 3.7	1.6 ± 0.7	0.6 ± 0.3	20.2 ± 3.1	74.8 ± 3.6	2.1 ± 0.4
			500	10	527 ± 24.8	58 ± 6.2	0.2 ± 0.2	1.0 ± 0.5	31.7 ± 4.7	62.7 ± 5.1	3.7 ± 1.1
			1,500	10	500 ± 30.0	55 ± 8.1	1.4 ± 0.4	0.5 ± 0.2	13.8 ± 3.9	79.8 ± 3.3	4.2** ± 0.7
	1 week	Male	Control	10	573 ± 5.9	60 ± 2.8	1.5 ± 0.5	0.4 ± 0.2	18.4 ± 2.2	73.3 ± 2.7	6.4 ± 1.1
			400	10	574 ± 9.6	61 ± 6.6	0.8 ± 0.6	0.3 ± 0.2	19.6 ± 3.1	76.3 ± 2.9	4.1 ± 0.8
			800	10	549 ± 10.8	60 ± 3.6	0.6 ± 0.2	0.3 ± 0.2	11.5* ± 1.2	86.1** ± 1.3	1.5** ± 0.4
		Female	Control	10	617 ± 10.5	58 ± 3.0	2.8 ± 0.6	0.1 ± 0.1	18.4 ± 2.6	75.3 ± 2.9	3.2 ± 0.4
			400	10	603 ± 9.1	50 ± 5.1	1.3 ± 0.4	0.2 ± 0.2	28.4 ± 4.5	66.4 ± 4.7	3.5 ± 0.6
			800	10	595 ± 15.7	47 ± 3.6	1.9 ± 0.8	0.5 ± 0.2	19.8 ± 2.9	75.6 ± 3.4	2.6 ± 0.5

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

Table 4 Biochemical findings of rats

Administration		Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	T. protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G	Creatinine (mg/dl)
Route	Period							
s. c.	1 shot	Male	Control	9	4.80 ±0.15	2.68 ±0.08	1.27 ±0.03	0.97 ±0.02
			1,000	10	5.14 ±0.10	2.08 ±0.06	1.20 ±0.02	0.92 ±0.03
			3,000	10	5.07 ±0.19	2.84 ±0.13	1.28 ±0.06	1.02 ±0.04
		Female	Control	10	6.37 ±0.09	3.57 ±0.05	1.30 ±0.05	0.81 ±0.02
			1,000	10	6.36 ±0.08	3.53 ±0.05	1.26 ±0.04	0.71* ±0.04
			3,000	10	6.38 ±0.03	3.55 ±0.05	1.16 ±0.04	0.63** ±0.04
	1 week	Male	Control	10	6.11 ±0.10	3.22 ±0.05	1.13 ±0.04	1.08 ±0.02
			800	10	5.67 ±0.09	3.05 ±0.03	1.17 ±0.03	0.98 ±0.05
			1,600	9	5.75* ±0.09	3.01* ±0.06	1.12 ±0.04	1.02 ±0.04
		Female	Control	10	5.90 ±0.35	3.49 ±0.15	1.32 ±0.12	1.31 ±0.07
			800	10	6.38 ±0.24	3.66 ±0.04	1.41 ±0.09	1.24 ±0.03
			1,600	10	6.03 ±0.20	3.67 ±0.04	1.61 ±0.10	1.09* ±0.04
i. v.	1 shot	Male	Control	10	6.23 ±0.05	3.30 ±0.06	1.13 ±0.04	1.10 ±0.02
			500	10	6.52* ±0.12	3.50 ±0.11	1.16 ±0.04	1.11 ±0.02
			1,500	10	6.24 ±0.07	3.37 ±0.08	1.18 ±0.04	1.10 ±0.03
		Female	Control	10	5.80 ±0.08	3.11 ±0.05	1.16 ±0.02	1.01 ±0.03
			500	10	6.08 ±0.15	3.26 ±0.08	1.16 ±0.04	1.01 ±0.03
			1,500	10	6.04 ±0.13	3.22 ±0.05	1.15 ±0.03	1.02 ±0.03
	1 week	Male	Control	10	4.51 ±0.02	2.44 ±0.04	1.18 ±0.04	1.18 ±0.02
			400	8	4.49 ±0.05	2.39 ±0.06	1.15 ±0.05	1.80 ±0.06
			800	10	4.70** ±0.06	2.49 ±0.06	1.14 ±0.05	1.22 ±0.04
		Female	Control	10	5.74 ±0.06	3.08 ±0.07	1.17 ±0.04	1.11 ±0.03
			400	10	5.77 ±0.12	3.08 ±0.07	1.14 ±0.02	1.21* ±0.03
			800	10	5.75 ±0.05	3.07 ±0.05	1.14 ±0.02	1.18 ±0.02

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

(Mean : \pm S. E.)

BUN (mg/dl)	Cholesterol (mg/dl)	Uric acid (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)	Mg ²⁺ (mg/dl)
17.1 ± 1.1	70.7 ± 3.8	49.0 ± 2.7	187 ± 11.8	128 ± 12.0	6.1 ± 0.09	92.1 ± 4.1	2.24 ± 0.04
18.7 ± 0.5	85.1 ± 7.3	46.6 ± 2.4	176 ± 12.8	127 ± 10.5	6.0 ± 0.17	99.3 ± 1.7	2.38 ± 0.08
19.7 ± 1.6	81.2 ± 6.1	40.9 ± 6.1	210 ± 8.6	117 ± 11.9	4.8** ± 0.22	97.1 ± 3.3	2.80** ± 0.13
20.8 ± 1.1	87.4 ± 2.4	54.7 ± 2.5	220 ± 6.4	156 ± 1.8	4.6 ± 0.12	103.1 ± 0.6	4.52 ± 0.03
22.4 ± 1.4	82.8 ± 2.1	47.3 ± 2.5	209 ± 9.9	153 ± 2.3	5.2* ± 0.22	104.0 ± 0.4	4.45 ± 0.05
20.3 ± 0.4	84.5 ± 5.2	42.0** ± 3.3	223 ± 15.7	154 ± 3.2	4.9 ± 0.15	103.1 ± 0.6	4.35** ± 0.03
25.4 ± 1.4	72.2 ± 3.2	57.4 ± 2.2	213 ± 11.5	145 ± 1.6	6.5 ± 0.10	95.2 ± 0.9	2.57 ± 0.07
21.8 ± 0.9	69.4 ± 3.2	57.1 ± 7.4	256* ± 10.4	146 ± 1.3	6.2 ± 0.14	96.4 ± 1.1	2.41* ± 0.18
25.3 ± 1.7	71.8 ± 3.5	57.3 ± 3.4	222 ± 8.2	155 ± 4.8	6.5 ± 0.19	97.8* ± 0.5	2.34* ± 0.07
26.9 ± 1.7	81.8 ± 3.7	71.8 ± 4.1	205 ± 10.7	126 ± 3.5	6.5 ± 0.20	90.1 ± 2.5	2.28 ± 0.06
25.9 ± 1.1	68.6* ± 3.0	69.5 ± 2.9	206 ± 5.6	128 ± 1.2	6.7 ± 0.06	100.3* ± 0.6	2.26 ± 0.09
28.0 ± 1.3	94.6* ± 4.5	54.2** ± 2.3	202 ± 6.3	140* ± 1.1	6.9 ± 0.17	98.9** ± 0.8	2.57* ± 0.10
20.2 ± 0.7	70.1 ± 5.1	27.0 ± 1.4	194 ± 5.4	140 ± 4.9	4.4 ± 0.10	99.8 ± 0.6	2.46 ± 0.08
24.2** ± 1.2	77.4 ± 7.0	29.6 ± 2.0	177* ± 5.1	153 ± 10.5	4.8 ± 0.20	100.2 ± 0.7	2.77* ± 0.10
26.2** ± 0.9	69.3 ± 2.1	30.0 ± 2.2	163** ± 3.6	161* ± 6.3	4.8* ± 0.12	100.9 ± 0.7	2.78* ± 0.08
18.4 ± 2.0	65.4 ± 3.0	41.0 ± 2.1	185 ± 8.0	150 ± 4.8	4.3 ± 0.16	100.7 ± 0.7	2.32 ± 0.07
23.8 ± 1.9	73.6 ± 5.3	43.3 ± 2.1	175 ± 5.0	149 ± 3.0	4.8 ± 0.17	102.3 ± 0.8	2.47 ± 0.13
24.2* ± 1.3	74.6 ± 4.0	35.6 ± 1.9	181 ± 8.2	153 ± 4.6	4.8 ± 0.26	100.1 ± 0.7	3.11** ± 0.20
14.8 ± 0.8	66.8 ± 2.6	25.9 ± 1.4	173 ± 5.5	133 ± 2.3	4.9 ± 0.13	105.5 ± 0.7	2.60 ± 0.09
18.7** ± 0.9	57.0* ± 1.9	31.5* ± 2.0	171 ± 3.0	138 ± 2.0	4.5 ± 0.18	105.3 ± 1.1	2.64 ± 0.07
19.6* ± 1.1	75.6 ± 10.6	38.0** ± 2.9	165 ± 5.8	150** ± 3.0	4.8 ± 0.14	105.8 ± 0.5	2.91** ± 0.06
21.1 ± 0.9	64.6 ± 6.9	30.9 ± 2.4	192 ± 3.9	131 ± 3.5	4.5 ± 0.12	103.8 ± 0.8	2.56 ± 0.05
25.4 ± 1.2	66.6 ± 4.5	31.8 ± 2.0	189 ± 3.9	133 ± 2.0	4.5 ± 0.17	103.9 ± 1.6	2.67 ± 0.08
27.3** ± 1.6	67.5 ± 3.6	41.5** ± 2.5	182 ± 6.4	141* ± 1.5	4.8 ± 0.15	106.5 ± 1.1	2.81** ± 0.05

Table 5 Kidney function test of rats

(Mean \pm S. E.)

Administration		Sex	Dose (mg/kg)	No. of rats	Initial specific gravity	Final specific gravity	Concentration	Creatinine clearance (ml/body)	PSP-test (%)
Route	Period								
s. c.	1 shot	Male	Control	10	1.0497 ± 0.0017	1.0480 ± 0.0024	0.0017 ± 0.0026	550.1 ± 193.4	22.7 ± 1.56
			1,000	10	1.0510 ± 0.0017	1.0528 ± 0.0009	0.0018 ± 0.0020	681.0 ± 304.5	23.7 ± 1.37
			3,000	10	1.0442 ± 0.0035	1.0495 ± 0.0010	0.0053 ± 0.0041	549.3 ± 125.2	23.1 ± 1.16
		Female	Control	10	1.0428 ± 0.0023	1.0407 ± 0.0029	-0.0021 ± 0.0021	312.9 ± 61.1	12.5 ± 0.63
			1,000	10	1.0469 ± 0.0035	1.0465 ± 0.0035	-0.0004 ± 0.0014	281.8 ± 54.7	13.2 ± 0.86
			3,000	10	1.0371 ± 0.0036	1.0486 ± 0.0012	0.0015** ± 0.0040	402.1 ± 67.8	13.8 ± 0.62
	1 week	Male	Control	10	1.0525 ± 0.0013	1.0525 ± 0.0007	0 ± 0.0017	499.7 ± 117.6	12.9 ± 0.34
			800	10	1.0551 ± 0.0005	1.0523 ± 0.0020	-0.0028 ± 0.0021	470.9 ± 99.6	11.1** ± 0.24
			1,600	10	1.0545 ± 0.0013	1.0532 ± 0.0012	0.0013 ± 0.0018	535.1 ± 71.6	11.9 ± 0.41
		Female	Control	10	1.0428 ± 0.0018	1.0414 ± 0.0030	-0.0014 ± 0.0036	172.9 ± 19.7	11.3 ± 0.77
			800	10	1.0430 ± 0.0018	1.0476 ± 0.0022	0.0046 ± 0.0023	197.2 ± 44.1	9.19* ± 0.29
			1,600	10	1.0550 ± 0.0015	1.0494* ± 0.0012	-0.0006 ± 0.0021	301.7 ± 75.1	10.2 ± 0.62
i. v.	1 shot	Male	Control	10	1.0414 ± 0.0038	1.0447 ± 0.0065	0.0032 ± 0.0093	349.7 ± 62.7	15.0 ± 0.65
			500	10	1.0502 ± 0.0033	1.0531 ± 0.0013	0.0029 ± 0.0034	347.1 ± 29.3	14.5 ± 0.89
			1,500	10	1.0489 ± 0.0017	1.0465 ± 0.0027	0.0010 ± 0.0024	413.2 ± 35.5	15.2 ± 0.68
		Female	Control	10	1.0466 ± 0.0019	1.0431 ± 0.0040	-0.0023 ± 0.0036	321.1 ± 57.3	12.0 ± 0.67
			500	10	1.0515 ± 0.0018	1.0483 ± 0.0020	-0.0032 ± 0.0021	469.9 ± 64.9	12.3 ± 0.84
			1,500	10	1.0531** ± 0.0008	1.0521 ± 0.0017	-0.0008 ± 0.0013	294.0 ± 83.9	12.5 ± 1.02
	1 week	Male	Control	10	1.0371 ± 0.0030	1.0361 ± 0.0032	0.0001 ± 0.0057	208.5 ± 42.4	12.7 ± 0.92
			400	10	1.0408 ± 0.0028	1.0424 ± 0.0031	0.0001 ± 0.0047	198.0 ± 71.8	13.0 ± 0.25
			800	10	1.0439 ± 0.0020	1.0495** ± 0.0019	0.0056 ± 0.0026	242.3 ± 46.4	12.3 ± 0.38
		Female	Control	10	1.0370 ± 0.0054	1.0341 ± 0.0031	0.0028 ± 0.0059	306.6 ± 41.0	11.5 ± 0.33
			400	10	1.0411 ± 0.0039	1.0417 ± 0.0025	0.0007 ± 0.0046	341.6 ± 28.2	11.4 ± 0.52
			800	10	1.0501 ± 0.0019	1.0431 ± 0.0029	0.0042 ± 0.0051	320.1 ± 26.1	10.7 ± 0.57

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

Table 6 Wet organ weight of rats

(Mean \pm S. E.)

Adminis- tration Route	Pe- riod	Sex	Dose (mg/ kg)	No. of rats	Body weight (g)	Heart		Liver		Spleen		Kidney			
						wt	%	wt	%	wt	%	Right		Left	
												wt	%	wt	%
s. c.	1 shot	Male	Control	10	121 ± 1.2	0.51 ± 0.01	0.43 ± 0.01	5.41 ± 0.27	4.47 ± 0.19	0.54 ± 0.02	0.45 ± 0.02	0.62 ± 0.01	0.52 ± 0.01	0.62 ± 0.01	0.52 ± 0.01
			1,000	10	119 ± 2.4	0.47* ± 0.01	0.40 ± 0.01	5.31 ± 0.09	4.49 ± 0.13	0.48 ± 0.02	0.40 ± 0.03	0.62 ± 0.02	0.52 ± 0.02	0.60 ± 0.02	0.51 ± 0.02
			3,000	10	120 ± 1.4	0.44* ± 0.01	0.36* ± 0.01	5.22 ± 0.19	4.37 ± 0.15	0.45* ± 0.02	0.37* ± 0.02	0.63 ± 0.03	0.53 ± 0.02	0.61 ± 0.03	0.51 ± 0.02
		Female	Control	10	144 ± 2.1	0.56 ± 0.02	0.39 ± 0.01	7.29 ± 0.15	5.06 ± 0.09	0.48 ± 0.02	0.34 ± 0.02	0.68 ± 0.02	0.48 ± 0.02	0.67 ± 0.02	0.48 ± 0.02
			1,000	10	143 ± 2.8	0.58 ± 0.02	0.41 ± 0.01	7.21 ± 0.18	5.03 ± 0.09	0.51 ± 0.02	0.35 ± 0.01	0.70 ± 0.01	0.49 ± 0.01	0.70 ± 0.02	0.49 ± 0.01
			3,000	10	145 ± 2.0	0.55 ± 0.02	0.38 ± 0.01	7.05 ± 0.22	4.85 ± 0.11	0.47 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.69 ± 0.03	0.48 ± 0.02	0.70 ± 0.03	0.48 ± 0.02
	1 week	Male	Control	10	170 ± 2.1	0.60 ± 0.02	0.35 ± 0.01	7.90 ± 0.24	4.65 ± 0.13	0.71 ± 0.05	0.41 ± 0.03	0.77 ± 0.02	0.45 ± 0.01	0.77 ± 0.02	0.45 ± 0.01
			800	10	166 ± 2.4	0.55 ± 0.02	0.33 ± 0.01	7.10* ± 0.22	4.26* ± 0.10	0.61 ± 0.04	0.37 ± 0.03	0.78 ± 0.03	0.47 ± 0.01	0.77 ± 0.02	0.46 ± 0.01
			1,600	10	170 ± 2.6	0.58 ± 0.01	0.34 ± 0.01	7.79 ± 0.30	4.59 ± 0.16	0.76 ± 0.04	0.45 ± 0.02	0.80 ± 0.02	0.47 ± 0.01	0.81 ± 0.02	0.48 ± 0.01
		Female	Control	10	149 ± 2.3	0.52 ± 0.01	0.34 ± 0.01	7.64 ± 0.26	5.12 ± 0.10	0.56 ± 0.03	0.38 ± 0.02	0.65 ± 0.02	0.44 ± 0.01	0.66 ± 0.02	0.44 ± 0.01
			800	10	137* ± 1.8	0.46* ± 0.01	0.33 ± 0.01	6.35* ± 0.12	4.63* ± 0.09	0.55 ± 0.03	0.40 ± 0.02	0.63 ± 0.02	0.46 ± 0.01	0.64 ± 0.03	0.47 ± 0.02
			1,600	10	148 ± 1.2	0.48* ± 0.01	0.32 ± 0.01	6.56* ± 0.11	4.43* ± 0.07	0.50 ± 0.02	0.34 ± 0.02	0.67 ± 0.01	0.46 ± 0.01	0.67 ± 0.01	0.45 ± 0.01
i. v.	1 shot	Male	Control	10	176 ± 1.6	0.68 ± 0.02	0.39 ± 0.01	9.40 ± 0.16	5.35 ± 0.07	0.59 ± 0.02	0.34 ± 0.01	0.82 ± 0.02	0.47 ± 0.01	0.83 ± 0.02	0.47 ± 0.01
			500	10	173 ± 3.6	0.66 ± 0.01	0.38 ± 0.01	9.21 ± 0.20	5.34 ± 0.15	0.57 ± 0.02	0.33 ± 0.03	0.80 ± 0.03	0.46 ± 0.02	0.81 ± 0.03	0.47 ± 0.02
			1,500	10	179 ± 1.9	0.67 ± 0.02	0.38 ± 0.01	9.47 ± 0.22	5.28 ± 0.08	0.59 ± 0.03	0.33 ± 0.01	0.86 ± 0.03	0.48 ± 0.01	0.86 ± 0.03	0.48 ± 0.01
		Female	Control	10	124 ± 3.6	0.45 ± 0.01	0.36 ± 0.01	6.55 ± 0.26	5.25 ± 0.13	0.45 ± 0.02	0.36 ± 0.01	0.61 ± 0.02	0.50 ± 0.01	0.62 ± 0.02	0.50 ± 0.02
			500	10	119 ± 2.8	0.46 ± 0.02	0.39 ± 0.01	6.53 ± 0.28	5.47 ± 0.17	0.43 ± 0.03	0.36 ± 0.02	0.62 ± 0.02	0.52 ± 0.02	0.65 ± 0.02	0.55 ± 0.02
			1,500	10	127 ± 1.9	0.47 ± 0.01	0.37 ± 0.01	7.64* ± 0.24	6.00* ± 0.17	0.45 ± 0.02	0.36 ± 0.02	0.65 ± 0.02	0.51 ± 0.02	0.65 ± 0.02	0.51 ± 0.02
	1 week	Male	Control	10	162 ± 2.1	0.63 ± 0.01	0.39 ± 0.01	7.71 ± 0.18	4.76 ± 0.10	0.67 ± 0.02	0.41 ± 0.02	0.75 ± 0.03	0.46 ± 0.02	0.74 ± 0.02	0.46 ± 0.01
			400	10	168 ± 2.8	0.63 ± 0.02	0.37 ± 0.01	8.98* ± 0.36	5.33* ± 0.14	0.64 ± 0.03	0.38 ± 0.02	0.86* ± 0.03	0.51* ± 0.01	0.87* ± 0.03	0.52* ± 0.01
			800	10	164 ± 2.4	0.60 ± 0.01	0.37 ± 0.01	7.77 ± 0.12	4.76 ± 0.09	0.64 ± 0.02	0.39 ± 0.01	0.75 ± 0.02	0.47 ± 0.01	0.78 ± 0.02	0.49 ± 0.01
		Female	Control	10	151 ± 4.0	0.53 ± 0.02	0.35 ± 0.02	8.18 ± 0.31	5.40 ± 0.08	0.46 ± 0.02	0.31 ± 0.01	0.71 ± 0.02	0.49 ± 0.02	0.72 ± 0.02	0.49 ± 0.02
			400	10	146 ± 3.0	0.53 ± 0.02	0.36 ± 0.01	7.37 ± 0.31	5.04 ± 0.16	0.49 ± 0.02	0.34 ± 0.01	0.69 ± 0.03	0.47 ± 0.01	0.67 ± 0.02	0.46 ± 0.01
			800	10	145 ± 2.4	0.54 ± 0.02	0.37 ± 0.01	7.05* ± 0.24	4.85* ± 0.13	0.57* ± 0.02	0.35* ± 0.01	0.69 ± 0.02	0.48 ± 0.01	0.69 ± 0.02	0.47 ± 0.01

* Significant ($P < 0.05$)

(Wt : g)

それぞれ有意にみられた。

6. 濃縮試験 (Table 5)

検体群は雌雄とも対照群に比べて濃縮率が高くなる傾向がみられ、3,000 mg/kg 群の雌に有意差がみられた。

7. 24時間内因性クレアチニンクリアランス (Table 5)

対照群との間に差はなかった。

8. PSP 試験 (Table 5)

対照群に比べて変化なかった。

9. 剖検所見

特に異常はみられなかった。

10. 器官湿重量 (Table 6)

a. 実重量

1) 増加した器官：なし

2) 減少した器官：心 (1,000, 3,000 mg/kg 群雄), 脾 (3,000 mg/kg 群雄)。

b. 比体重値

1) 増加した器官：なし

2) 減少した器官：心 (3,000 mg/kg 群雄), 脾 (3,000 mg/kg 群雄)。

11. 光顕所見

1) 腎：1,000 mg/kg 群の雌 1 例に間質増生がみられたのみであった。

2) 肝：対照群, 1,000 および 3,000 mg/kg 群の雄各 1 例にクーパー細胞の移動がみられた。

1,000 mg/kg 群の雌 1 例で巣状壊死と 3,000 mg/kg 群の雌 1 例で類洞拡張がみられた。

3) その他の諸器官：特記すべき変化はみられなかった。

B. 皮下注 1 週間適用

1. 一般症状および体重変化 (Fig. 1, 2)

一般症状, 体重増加量ともに対照群との差はみられなかった。

2. 眼底検査

異常はみられなかった。

3. 尿所見 (Table 2-1, 2-2)

1) 蛋白：雌は (卅)~(卅) の出現が多くなったが, 雄は対照群との差はなかった。

2) 尿比重：800 mg/kg 群の雄に有意の上昇がみられた。

3) K^+ ：800 mg/kg 群の雌に有意の増加がみられた。

4) Cl^- ：800 mg/kg 群の雌に有意の増加がみられた。

5) その他：沈渣を含めた諸検査で異常または変化はなかった。

4. 血液所見 (Table 3)

1) 白血球百分比：800 mg/kg 群の雌で分葉好中球の

Fig. 1 Body weight gain in rats administered CXM subcutaneously for 1 week

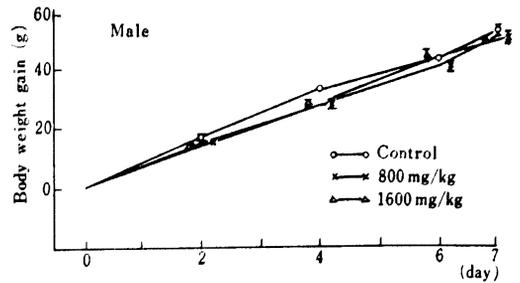
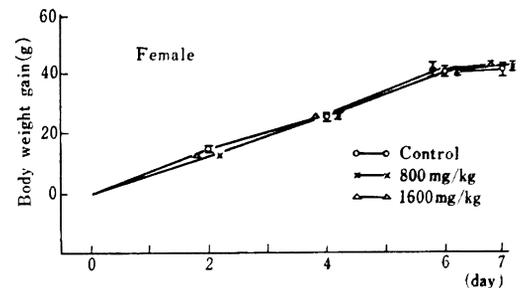


Fig. 2 Body weight gain in rats administered CXM subcutaneously for 1 week



有意の増加がみられたのみであった。

2) その他の検査：変化はみられなかった。

5. 血清生化学所見 (Table 4)

1) コレステロール：雌の 800 mg/kg 群で減少, 1,600 mg/kg 群で増加がそれぞれ有意にみられた。雄では対照群との差はなかった。

2) 血糖：800 mg/kg 群の雄に有意の増加がみられた。

3) 総蛋白：1,600 mg/kg 群の雄に有意の減少がみられた。

4) アルブミン：1,600 mg/kg 群の雄に有意の減少がみられた。

5) クレアチニン：1,600 mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。

6) 尿酸：1,600 mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。

7) Na^+ ：1,600 mg/kg 群の雌に有意の増加がみられた。

8) Cl^- ：800 mg/kg 群の雌と 1,600 mg/kg 群の雌にそれぞれ有意の増加がみられた。

9) Mg^{2+} ：雄に有意の減少がみられ, 雌の 1,600 mg/kg 群に有意の増加がみられた。

10) その他の諸検査：対照群との差はみられなかった。

6. 濃縮試験 (Table 5)

対照群との間に差はなかった。

7. 24時間内因性クレアチンクリアランス (Table 5)

対照群との間に差はなかった。

8. PSP 試験 (Table 5)

800mg/kg 群の雌雄に血中停滞率の有意の低下が認められた。

9. 剖検所見

特に変化は認められなかった。

10. 器官湿重量 (Table 6)

a. 実重量

1) 増加した器官：なし。

2) 減少した器官：心 (800, 1,600mg/kg 群雌) および肝 (800mg/kg 群雌雄, 1,600mg/kg 群雌)。

b. 比体重値

1) 増加した器官：なし

2) 減少した器官：肝 (800mg/kg 群雌雄, 1,600mg/kg 群雌)。

11. 光顕所見

1) 腎：1,600mg/kg 群の雌 1 例に間質増生と嚢胞形成が認められたのみであった。

2) 肝：対照群雌 1 例と 1,600mg/kg 群雌 1 例にクッパー細胞移動と類洞拡張がみられ、800mg/kg 群の雌 1 例にはうっ血とヘモジデリン沈着が認められた。

3) 脾：対照群雌 1 例と 800mg/kg 群雌 1 例に血管内小円形細胞浸潤が認められた。

4) その他の器官：変化は認められなかった。

C. 静注 1 回適用

1. 一般症状

変化は認められなかった。

2. 眼底検査

異常はみられなかった。

3. 尿所見 (Table 2-1, 2-2)

1) 尿比重：500mg/kg 群の雌に有意の低下がみられた。

2) Na^+ ：雌の両群に有意の減少がみられた。

3) K^+ ：雌の 500mg/kg 群に有意の増加, 1,500mg/kg 群に有意の減少がみられた。

4) その他の検査：沈渣も含めて変化または異常はみられなかった。

4. 血液所見 (Table 3)

1) 白血球百分比：500mg/kg 群の雌に分葉好中球の増加とリンパ球の減少がそれぞれ有意にみられ、1,500mg/kg 群の雌に単球の有意の増加がみられた。

2) その他の検査：変化はみられなかった。

5. 血清生化学所見 (Table 4)

1) 血糖：雄の両群に有意の減少がみられた。

2) 総蛋白：500mg/kg 群の雌に有意の増加がみられた。

3) 尿酸窒素：500mg/kg 群の雄と 1,500mg/kg 群の雌雄に有意の増加がみられた。

4) Na^+ ：1,500mg/kg 群の雌に有意の増加がみられた。

5) K^+ ：1,500mg/kg 群の雌に有意の増加がみられた。

6) Mg^{2+} ：500mg/kg 群の雄と 1,500mg/kg 群の雌に有意の増加がみられた。

7) その他の検査：変化はみられなかった。

6. 濃縮試験 (Table 5)

対照群に比べて変化なかった。

7. 24時間内因性クレアチンクリアランス (Table 5)

対照群との間に差はなかった。

8. PSP 試験 (Table 5)

対照群との間に差はなかった。

9. 剖検所見

各群とも変化はみられなかった。

10. 器官湿重量 (Table 6)

1,500mg/kg 群の雌に肝の実重量および比体重値の増加がみられたが、その他の器官は重量、比体重値とも変化なかった。

11. 光顕所見

1) 腎：500mg/kg 群の雌 1 例に軽度の尿細管腫脹、他の 2 例に嚢胞形成、他の 1 例に軽度のうっ血がみられた。1,500mg/kg 群の雌雄各 1 例に尿細管細胞の腫脹と尿細管腔拡張がみられ、対照群の雌 1 例にも同様の所見がみられた。

2) 肝：対照群と 500mg/kg 群の雄各 1 例にクッパー細胞移動と類洞拡張が併せてみられ、1,500mg/kg 群の雌 1 例に巣状壊死がみられた。

D. 静注 1 週間適用

1. 一般症状および体重変化 (Fig. 3, 4)

一般症状に変化はなく、体重変化も検体群と対照群との間に有意差を認めなかった。

2. 眼底検査

異常はみられなかった。

3. 尿所見 (Table 2-1, 2-2)

1) Na^+ ：800mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。

2) その他の検査：沈渣も含め、変化または異常はみられなかった。

Fig. 3 Body weight gain in rats administered CXM intravenously for 1 week

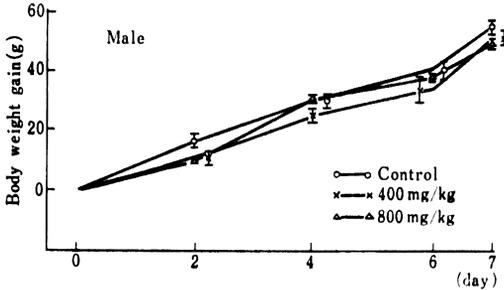
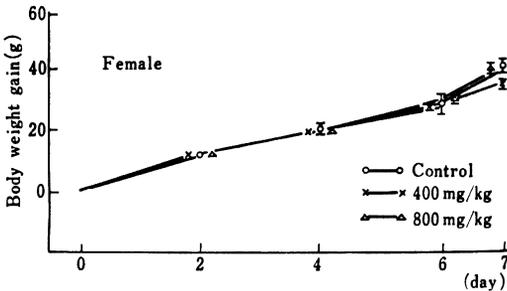


Fig. 4 Body weight gain in rats administered CXM intravenously for 1 week



4. 血液所見 (Table 3)

1) 白血球百分比: 800 mg/kg 群の雄に分葉好中球と単球の減少およびリンパ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 4)

1) コレステロール: 400 mg/kg 群の雄に有意の減少がみられた。

2) 総蛋白: 800 mg/kg 群の雄に有意の増加がみられた。

3) クレアチニン: 400 mg/kg 群の雄に有意の増加がみられた。

4) 尿素窒素: 400 mg/kg 群の雄と 800 mg/kg 群の雌雄に有意の増加がみられた。

5) 尿酸: 400 mg/kg 群の雄と 800 mg/kg 群の雌雄に有意の増加がみられた。

6) Na^+ : 800 mg/kg 群の雌雄に有意の増加がみられた。

7) Mg^{2+} : 800 mg/kg 群の雌雄に有意の増加がみられた。

8) その他の検査: 変化はみられなかった。

6. 濃縮試験 (Table 5)

対照群に比べて変化なかった。

7. 24時間内因性クレアチニンクリアランス (Table

5)

対照群に比べて変化なかった。

8. PSP 試験 (Table 5)

対照群に比べて変化なかった。

9. 剖検所見

対照群および検体群とも変化なかった。

10. 器官湿重量 (Table 6)

a. 実重量

1) 増加した器官: 肝(400 mg/kg 群雄), 脾(800 mg/kg 群雌) および腎 (400 mg/kg 群雄)。

2) 減少した器官: 肝 (800 mg/kg 群雌)。

b. 比体重値

1) 増加した器官: 肝(400 mg/kg 群雄), 脾(800 mg/kg 群雌) および腎 (400 mg/kg 群雌)。

2) 減少した器官: 肝 (800 mg/kg 群雌)。

11. 光顕所見

1) 腎: 尿細管上皮細胞の菲薄が対照群の雌雄各1例, 400 mg/kg 群の雄3例および 800 mg/kg 群の雌雄各1例にみられた。同様の所見がみられた 400 mg/kg 群の雄1例にはさらに尿管管腔拡張が, 800 mg/kg 群の雄1例には糸球体腫張もみられた。糸球体腫張はこれらの他にも対照群の雌1例, 400 mg/kg 群の雌雄各1例および 800 mg/kg 群の雌1例にもみられた。このほか囊胞形成が対照群の雄1例と 800 mg/kg 群の雌2例にみられ, 間質増生が 800 mg/kg 群の雄1例にみられた。

2) 肝: クーパー細胞の活性化が対照群の雌3例と 800 mg/kg 群の雌2例にみられた。グリコーゲン量の増加とうっ血が 400 mg/kg 群の雄1例にみられた。

3) その他の器官: 変化はみられなかった。

II. ウサギ

A. 筋注1回適用

1. 一般症状

CXM, CER, CET および CEZ の各検体の各適用量群とも変化はみられなかった。

2. 眼底検査

CXM, CER, CET および CEZ いずれの適用群でも異常はみられなかった。

3. 尿所見 (Table 7-1, 7-2)

a. CXM

1) 24 時間尿量: 100 mg/kg 群の雄に増加, 雌に減少が有意に認められた。

2) 尿比重: 100 mg/kg 群の雄は有意に減少した。

3) Na^+ : 雄の 100 mg/kg 群に減少, 雌に両群の増加が, それぞれ有意にみられた。

4) K^+ : 100 mg/kg 群の雄に有意の減少がみられた。

5) Cl^- : 雄は 100 mg/kg 群で減少, 雌は両群に増加

Table 7-2 Urinary findings of rabbits after 1 shot

(Mean \pm S. E.)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rabbits	Volume (ml/body/24 hr.)	Urine specific gravity	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)
Male	Control	5	78.2 \pm 11.6	1.043 \pm 0.0026	139.0 \pm 19.3	476.0 \pm 53.8	230.4 \pm 13.6
	CXM 100	5	161.2* \pm 25.4	1.026** \pm 0.0040	58.6* \pm 23.3	118.0** \pm 40.3	117.6** \pm 30.1
	CER 100	5	94.8 \pm 20.4	1.035 \pm 0.0042	187.8 \pm 51.0	314.0 \pm 104.2	184.6 \pm 47.4
	CET 100	5	147.2* \pm 27.3	1.034 \pm 0.0048	169.0 \pm 51.5	407.8 \pm 82.0	220.2 \pm 48.6
	CEZ 100	4	93.3 \pm 57.1	1.021 \pm 0.0083	51.8** \pm 14.0	89.5** \pm 28.6	49.8** \pm 31.9
	CXM 300	4	109.3 \pm 24.3	1.042 \pm 0.0056	150.0 \pm 44.0	426.3 \pm 92.6	221.8 \pm 55.2
	CER 300	5	94.8 \pm 18.8	1.030** \pm 0.0014	199.0 \pm 39.2	304.6 \pm 58.2	173.0 \pm 51.6
	CET 300	5	89.0 \pm 23.4	1.041 \pm 0.0036	108.8 \pm 32.1	345.6 \pm 45.6	127.0** \pm 24.9
	CEZ 300	5	39.6 \pm 14.4	1.061 \pm 0.0149	79.0* \pm 17.2	240.0* \pm 61.5	181.0 \pm 57.1
	Female	Control	5	168.0 \pm 20.6	1.033 \pm 0.0022	67.6 \pm 12.8	336.0 \pm 36.4
CXM 100		5	97.8* \pm 15.1	1.034 \pm 0.0013	116.4* \pm 15.0	249.4 \pm 30.6	218.0** \pm 22.5
CER 100		5	70.2* \pm 20.9	1.041 \pm 0.0040	157.6 \pm 66.8	381.0 \pm 108.1	166.4 \pm 38.3
CET 100		5	113.6 \pm 21.7	1.038 \pm 0.0024	139.0 \pm 28.8	270.6 \pm 51.5	93.4 \pm 28.7
CEZ 100		5	98.0 \pm 23.0	1.040 \pm 0.0035	146.2 \pm 38.2	306.6 \pm 51.0	160.6 \pm 24.4
CXM 300		5	102.6 \pm 23.7	1.042 \pm 0.0036	112.8* \pm 10.2	330.0 \pm 11.0	245.8* \pm 39.2
CER 300		5	129.6 \pm 32.5	1.027 \pm 0.0042	131.4 \pm 30.1	196.0* \pm 43.9	103.2 \pm 35.3
CET 300		5	96.4* \pm 19.7	1.042* \pm 0.0025	229.0** \pm 13.8	402.8 \pm 41.7	190.0* \pm 28.5
CEZ 300		5	56.4** \pm 7.4	1.035 \pm 0.0035	146.6 \pm 49.7	190.8* \pm 27.9	74.6 \pm 17.7

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

が、それぞれ有意にみられた。

6) その他の検査:変化はみられなかった。

b. CER

1) 24時間尿量:100mg/kg 群の雌で有意の減少がみられた。

2) 尿比重:300mg/kg 群の雄で有意の低下がみられた。

3) 糖:300mg/kg 群では(±)を示す個体が雌雄ともに多数みられた。

4) 蛋白:100, 300mg/kg 群で(+)~(卅)を示す個体が雌雄とも多くみられた。

5) K⁺:300mg/kg 群の雌で有意の減少がみられた。

6) その他の検査:変化はみられなかった。

c. CET

1) 24時間尿量:100mg/kg 群の雄で増加し,300mg/kg 群の雌で減少し,ともに有意差を認めた。

2) 尿比重:300mg/kg 群の雌で有意の上昇がみられた。

3) 蛋白:100mg/kg 群の雄, 300mg/kg 群の雌に(卅)を示す個体がやや多かった。

4) Na⁺:300mg/kg 群の雌で有意の増加がみられた。5) Cl⁻:300mg/kg 群の雌で減少,雌で増加し,ともに有意差が認められた。

6) その他の検査:変化はみられなかった。

d. CEZ

Table 8 Hematological findings of rabbits after 1 shot (Mean \pm S. E.)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rabbits	RBC ($10^4/mm^3$)	WBC ($10^3/mm^3$)	Differential blood count (%)					
					Eosino	N-st	N-seg	Lymph	Mono	
Male	Control	5	529.0 ± 25.7	61.0 ± 5.9	0 ± 0	1.4 ± 0.2	23.6 ± 4.9	63.0 ± 10.7	1.6 ± 0.7	
	CXM 100	3	417.7* ± 33.2	93.3 ± 26.4	0.3 ± 0.3	1.3 ± 0.7	44.7 ± 7.8	49.3 ± 8.1	1.3 ± 0.9	
	CER 100	5	740.4* ± 71.0	96.2 ± 20.2	0.2 ± 0.2	0.6 ± 0.4	38.0 ± 4.8	59.0 ± 4.1	2.2 ± 1.7	
	CET 100	5	661.6* ± 37.0	78.6 ± 8.9	0 ± 0	1.7 ± 0.7	38.6 ± 8.6	55.8 ± 9.8	3.7 ± 1.6	
	CEZ 100	4	570.8 ± 29.2	71.0 ± 7.3	0 ± 0	1.3 ± 0.8	29.8 ± 1.9	66.0 ± 1.5	3.6 ± 1.2	
	CXM 300	5	543.3 ± 54.8	77.5 ± 9.5	0 ± 0	1.2 ± 0.6	22.8 ± 4.3	72.0 ± 4.7	3.0 ± 0.8	
	CER 300	5	685.2* ± 52.2	120.8 ± 29.3	0.2 ± 0.2	0.2** ± 0.2	62.6** ± 6.8	33.6 ± 7.5	3.4 ± 2.0	
	CET 300	5	575.4 ± 20.6	95.6* ± 9.5	0 ± 0	2.7 ± 1.1	32.8 ± 5.5	63.3 ± 4.1	3.0 ± 0.6	
	CEZ 300	5	573.0 ± 22.7	72.4 ± 5.8	0.4 ± 0.4	1.6 ± 0.7	44.2* ± 6.6	47.0 ± 6.5	6.6** ± 1.2	
	Female	Control	5	571.5 ± 27.1	79.5 ± 10.5	0.2 ± 0.2	2.0 ± 0.9	38.4 ± 4.4	57.8 ± 4.6	0.8 ± 0.4
		CXM 100	4	511.3 ± 36.7	51.8 ± 13.4	0 ± 0	1.0 ± 0.4	41.0 ± 3.7	56.0 ± 4.2	2.8 ± 2.1
		CER 100	5	759.4** ± 26.0	135.4* ± 15.4	0 ± 0	1.2 ± 0.5	62.2 ± 10.3	31.9 ± 10.9	4.5* ± 1.4
CET 100		5	571.4 ± 13.9	73.4 ± 5.9	0 ± 0	3.8 ± 2.2	29.8 ± 6.0	58.8 ± 5.0	7.2* ± 1.5	
CEZ 100		5	501.4 ± 26.3	61.2 ± 5.0	0 ± 0	1.0 ± 0.3	33.4 ± 6.1	62.6 ± 7.4	3.0 ± 1.4	
CXM 300		5	512.7 ± 6.8	59.0 ± 4.5	0 ± 0	1.6 ± 0.6	39.4 ± 6.3	53.8 ± 7.2	4.2* ± 1.1	
CER 300		4	760.0** ± 16.0	166.8** ± 11.1	0.3 ± 0.3	0.5 ± 0.3	68.5** ± 5.2	21.5** ± 5.9	9.3** ± 1.6	
CET 300		5	538.2 ± 22.9	69.0 ± 5.3	0 ± 0	2.4 ± 0.5	32.4 ± 5.5	62.4 ± 5.4	2.5 ± 0.7	
CEZ 300		5	585.6 ± 30.7	85.6 ± 12.0	0 ± 0	0.8 ± 0.4	33.6 ± 4.5	63.8 ± 4.6	1.0 ± 0.6	

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

1) 24 時間尿量: 300mg/kg 群の雌で有意の減少がみられた。

2) 蛋白: 100mg/kg 群の雌および 300mg/kg 群の雌雄に(+)~(++)を示す個体がやや多かった。

3) Na^+ : 100, 300mg/kg 群の雌で有意の減少がみられた。

4) K^+ : 100mg/kg 群の雄と 300mg/kg 群の雌雄で有意の減少がみられた。

5) Cl^- : 100mg/kg 群の雌で有意の減少がみられた。

6) その他の検査: 変化はみられなかった。

4. 血液所見 (Table 8)

a. CXM

1) 赤血球数: 100mg/kg 群の雄に有意の減少がみられた。

2) 白血球白分比: 300mg/kg 群の雌に単球の有意な増加がみられた。

3) 白血球数: 対照群との間に差はなかった。

b. CER

1) 赤血球数: 100, 300mg/kg の雌雄とも有意の増加がみられた。

2) 白血球数: 雌で 100, 300mg/kg 群とも有意の増加がみられた。

3) 白血球百分化: 100mg/kg 群の雌に単球の増加, 300mg/kg 群の雌に桿状好中球の減少と分葉好中球の増

Table 9 Biochemical findings of rabbits after 1 shot (Mean \pm S. E.)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rabbits	T-Pro (g/dl)	Alb (g/dl)	A/G	CRT (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CHL (mg/dl)	Uric acid (mg/dl)	Gluc (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)	Mg ⁺⁺ (mg/dl)	
Male	Control	5	6.03 \pm 0.13	3.60 \pm 0.15	1.51 \pm 0.12	1.36 \pm 0.05	25.9 \pm 3.5	81.6 \pm 6.2	33.6 \pm 3.3	201 \pm 7.4	201 \pm 20.1	6.5 \pm 0.4	99 \pm 1.3	2.76 \pm 0.6	
	CXM 100	3	6.68 \pm 0.31	3.52 \pm 0.12	1.15 \pm 0.14	1.90* \pm 0.21	20.0 \pm 1.9	148.3** \pm 17.8	24.0 \pm 2.3	179 \pm 21.3	167* \pm 10.7	3.8 \pm 0.4	97 \pm 1.5	2.64 \pm 0.3	
	CER 100	5	6.36 \pm 0.25	3.20 \pm 0.12	1.02** \pm 0.03	3.22 \pm 1.05	37.1 \pm 4.0	92.4 \pm 10.9	44.0 \pm 7.4	180 \pm 15.9	161** \pm 5.5	5.0 \pm 0.5	101 \pm 2.7	3.74 \pm 0.4	
	CET 100	5	6.17 \pm 0.23	3.34 \pm 0.13	1.20 \pm 0.13	1.70** \pm 0.08	20.6 \pm 2.0	117.4 \pm 15.5	40.2 \pm 2.5	187 \pm 5.4	150** \pm 12.9	3.9* \pm 0.1	106** \pm 1.6	3.10 \pm 0.3	
	CEZ 100	4	6.24 \pm 0.29	3.28 \pm 0.17	1.11* \pm 0.06	1.10** \pm 0.0	27.7 \pm 7.2	93.3 \pm 11.7	34.3 \pm 2.4	174 \pm 15.4	183 \pm 13.3	5.2 \pm 0.0	105* \pm 2.1	2.53 \pm 0.2	
	CXM 300	5	6.50 \pm 0.19	3.64 \pm 0.15	1.30 \pm 0.13	1.38 \pm 0.12	26.6 \pm 3.6	97.8 \pm 24.6	42.2 \pm 3.4	180 \pm 15.4	204 \pm 12.5	6.8 \pm 0.7	102 \pm 1.9	2.33 \pm 0.3	
	CER 300	5	6.44 \pm 0.22	3.61 \pm 0.17	1.24 \pm 0.10	6.24* \pm 1.56	72.0* \pm 2.7	226.8** \pm 24.1	52.0* \pm 6.0	176 \pm 12.3	152** \pm 9.7	5.6 \pm 0.9	105 \pm 1.4	4.26 \pm 0.9	
	CET 300	5	6.05 \pm 0.22	3.27 \pm 0.11	1.18* \pm 0.06	1.60** \pm 0.04	21.7 \pm 2.8	85.0 \pm 9.0	39.6 \pm 2.1	185 \pm 8.6	155** \pm 9.0	3.7* \pm 0.3	104* \pm 1.5	2.74 \pm 0.2	
	CEZ 300	4	6.28 \pm 0.20	3.31 \pm 0.12	1.12* \pm 0.04	1.43 \pm 0.36	29.7 \pm 12.0	159.5 \pm 35.8	38.5 \pm 1.0	147 \pm 7.3	168 \pm 24.0	3.7 \pm 0.4	100 \pm 3.0	2.94 \pm 0.6	
	Female	Control	4	6.23 \pm 0.35	3.52 \pm 0.25	1.33 \pm 0.13	1.55 \pm 0.11	26.3 \pm 4.8	116.0 \pm 15.5	41.3 \pm 7.8	212 \pm 22.3	200 \pm 22.0	6.1 \pm 1.4	103 \pm 1.2	2.52 \pm 0.3
		CXM 100	5	6.42 \pm 0.26	3.51 \pm 0.19	1.26 \pm 0.07	1.78 \pm 0.08	16.8 \pm 0.7	119.6 \pm 24.7	32.0 \pm 1.8	198 \pm 9.8	150 \pm 7.9	5.7 \pm 1.0	106 \pm 1.4	3.11 \pm 0.1
		CER 100	5	6.28 \pm 0.28	3.54 \pm 0.20	1.30 \pm 0.07	1.34 \pm 0.12	36.0 \pm 9.7	154.8 \pm 50.4	38.8 \pm 3.9	162 \pm 14.1	156 \pm 9.3	3.9 \pm 0.3	104 \pm 0.7	3.44 \pm 0.3
CET 100		5	6.42 \pm 0.22	3.46 \pm 0.22	1.18 \pm 0.07	1.64 \pm 0.06	17.8 \pm 1.3	107.4 \pm 19.8	33.0 \pm 3.3	186 \pm 16.2	146* \pm 6.0	3.8 \pm 0.4	103 \pm 1.5	2.67 \pm 0.2	
CEZ 100		5	6.12 \pm 0.17	3.21 \pm 0.07	1.11 \pm 0.04	1.56 \pm 0.25	23.1 \pm 4.3	101.4 \pm 14.4	42.2 \pm 6.3	222 \pm 34.7	180 \pm 23.1	6.2 \pm 1.0	105 \pm 1.7	3.20 \pm 0.4	
CXM 300		3	6.65 \pm 0.19	3.66 \pm 0.10	1.23 \pm 0.06	1.40 \pm 0.06	32.5 \pm 6.0	111.7 \pm 3.4	44.3 \pm 5.5	203 \pm 26.3	194 \pm 13.4	5.8 \pm 0.5	100 \pm 1.2	2.00 \pm 0.3	
CER 300		3	6.39 \pm 0.24	3.37 \pm 0.09	1.13 \pm 0.13	7.43** \pm 1.85	69.2** \pm 0.0	264.0** \pm 43.5	44.7 \pm 5.9	187 \pm 22.1	154 \pm 3.8	4.0 \pm 0.6	103 \pm 1.2	2.86 \pm 0.1	
CET 300		5	6.54 \pm 0.29	3.48 \pm 0.15	1.14 \pm 0.04	1.64 \pm 0.05	19.7 \pm 0.9	121.8 \pm 29.9	35.4 \pm 2.7	189 \pm 5.6	145* \pm 2.0	4.0 \pm 0.2	104 \pm 1.4	2.50 \pm 0.1	
CEZ 300		5	6.16 \pm 0.26	3.23 \pm 0.07	1.12 \pm 0.06	1.54 \pm 0.15	40.9 \pm 9.0	185.2 \pm 51.8	65.8 \pm 18.0	185 \pm 38.3	161 \pm 8.2	4.9 \pm 0.7	105 \pm 2.0	3.35 \pm 0.5	

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

Table 10 Kidney function test of rabbits after 1 shot

(Mean ± S. E.)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rabbits	Initial specific gravity	Final specific gravity	Concentration	Creatinine clearance (ml/body)	PSP-test (%)	
Male	Control	5	1.0474 ±0.0035	1.0388 ±0.0022	-0.0086 ±0.0054	6.65 ±1.31	16.5 ±3.34	
	CXM 100	4	1.0413 ±0.0034	1.0420 ±0.2530	0.0013 ±0.0025	3.17 ±0.52	38.7 ±9.06	
	CER 100	5	1.0354 ±0.0043	1.0390 ±0.0031	0.0028 ±0.0042	3.82 ±0.70	30.9 ±5.82	
	CET 100	4	1.0408 ±0.0084	1.0390 ±0.0053	-0.0018 ±0.0121	6.42 ±0.77	28.1* ±1.98	
	CEZ 100	4	1.0440 ±0.0052	1.0310 ±0.0073	-0.0130 ±0.0052	6.57 ±1.69	33.8 ±4.57	
	CXM 300	5	1.0418 ±0.0027	1.0410 ±0.0023	0.0000 ±0.0038	6.82 ±1.45	17.9 ±1.82	
	CER 300	5	1.0208 ±0.0017	1.0228** ±0.0018	0.0020 ±0.0024	2.17* ±1.12	38.9 ±9.32	
	CET 300	5	1.0420 ±0.0043	1.0466 ±0.0037	0.0042 ±0.0015	6.79 ±1.09	31.6* ±3.49	
	CEZ 300	4	1.0348 ±0.0064	1.0388 ±0.0027	0.0040 ±0.0064	5.20 ±0.71	45.3* ±10.5	
	Female	Control	4	1.0463 ±0.0023	1.0480 ±0.0019	0.0018 ±0.0010	5.53 ±1.11	17.3 ±1.93
		CXM 100	5	1.0404 ±0.0019	1.0424 ±0.0022	0.0020 ±0.0020	3.24 ±0.71	20.4 ±3.43
		CER 100	5	1.0406 ±0.0028	1.0394 ±0.0033	-0.0012 ±0.0044	4.93 ±0.79	39.8** ±3.13
CET 100		4	1.0450 ±0.0086	1.0433 ±0.0023	0.0123 ±0.0058	7.71 ±0.43	52.2** ±10.7	
CEZ 100		5	1.0422 ±0.0021	1.0360 ±0.0049	-0.0062 ±0.0043	5.07 ±0.84	25.8 ±3.02	
CXM 300		5	1.0448 ±0.0018	1.0398 ±0.0044	-0.0050 ±0.0055	7.36 ±2.74	16.8 ±2.78	
CER 300		5	1.0254 ±0.0021	1.0304** ±0.0039	0.0050 ±0.0023	1.37* ±0.25	18.7 ±5.60	
CET 300		5	1.0352 ±0.0075	1.0374* ±0.0027	0.0082 ±0.0087	6.96 ±0.68	53.2* ±13.0	
CEZ 300		5	1.0280** ±0.0041	1.0318* ±0.0049	0.0056 ±0.0056	3.96 ±1.02	33.3 ±8.88	

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

加, 雌に分葉好中球と単球の増加とリンパ球の減少がいずれも有意に認められた。

c. CET

1) 赤血球数: 100mg/kg 群の雌に有意の増加がみられた。

2) 白血球数: 300mg/kg 群の雌に有意の増加がみられた。

3) 白血球百分比: 100mg/kg 群の雌に単球の増加がみられた。

d. CEZ

1) 白血球百分比: 300mg/kg 群の雌に分葉好中球と単球の増加がそれぞれ有意にみられた。

2) その他の検査: 変化はみられなかった。

5. 血清生化学所見 (Table 9)

a. CXM

1) コレステロール: 100mg/kg 群の雌で有意の増加がみられた。

2) クレアチニン: 100mg/kg 群の雌で有意の増加がみられた。

3) Na⁺: 100mg/kg 群の雌で有意の減少がみられた。

4) その他の検査: 変化はみられなかった。

b. CER

1) コレステロール: 300mg/kg 群の雌に有意の増加がみられた。

2) A/G 比: 100mg/kg 群の雌に有意の低下がみられた。

3) クレアチニン: 300mg/kg 群の雌雄に有意の増加がみられた。

4) 尿酸窒素: 300mg/kg 群の雌雄に有意の増加がみられた。

5) 尿酸: 300mg/kg 群の雄で有意の増加がみられた。

6) Na^+ : 100, 300mg/kg 群の雄で有意の減少がみられた。

7) その他の検査: 変化はみられなかった。

c. CET

1) A/G 比: 300mg/kg 群の雄に有意の低下がみられた。

2) クレアチニン: 100 および 300mg/kg 群の雄に有意の増加がみられた。

3) Na^+ : 100, 300mg/kg 群の雌雄に有意の減少がみられた。

4) K^+ : 100, 300mg/kg 群の雄に有意の減少がみられた。

5) Cl^- : 100, 300mg/kg 群の雄に有意の増加がみられた。

6) その他の検査: 変化はなかった。

d. CEZ

1) A/G 比: 100, 300mg/kg 群の雄に有意の低下がみられた。

2) クレアチニン: 100mg/kg 群の雄に有意の減少がみられた。

3) Cl^- : 100mg/kg 群の雄に有意の増加がみられた。

4) その他の検査: 変化はみられなかった。

6. 濃縮試験 (Table 10)

CXM, CER, CET および CEZ の各適用量群とも対照群に比べて変化なかった。

7. 24 時間内因性クレアチニンクリアランス (Table 10)

CER の 300mg/kg 群雌雄に有意の低下がみられた他は CXM, CET および CEZ の各適用群とも対照群との差はなかった。

8. PSP 試験 (Table 10)

a. CXM

対照群との差はなかった。

b. CER

100mg/kg 群の雌に血中停滞率の有意の上昇がみられた。

c. CET

100, 300mg/kg 群の雌雄ともに血中停滞率の有意の上昇がみられた。

d. CEZ

100, 300mg/kg 群の雄に血中停滞率の有意の上昇がみられた。

9. 剖検所見

CXM, CER, CET および CEZ の各適用群とも外表および内部諸器官ともに変化はみられなかった。

10. 器官湿重量 (Table 11)

a. CXM

1) 実重量

a) 増加した器官: なし。

b) 減少した器官: なし。

2) 比体重値

a) 増加した器官: 心 (100mg/kg 群雌)。

b) 減少した器官: なし。

b. CER

1) 実重量

a) 増加した器官: 腎 (300mg/kg 群雌雄)。

b) 減少した器官: 脾 (300mg/kg 群雌雄)。

2) 比体重値

a) 増加した器官: 心 (100mg/kg 群雌, 300mg/kg 群雌雄) および 腎 (100mg/kg 群雌, 300mg/kg 群雌雄)。

b) 減少した器官: 脾 (300mg/kg 群雌雄)。

c. CET

1) 実重量

a) 増加した器官: 心 (100mg/kg 群雌) および 脾 (300mg/kg 群雌)。

b) 減少した器官: なし。

2) 比体重値

a) 増加した器官: 心 (100mg/kg 群雌) および 腎 (100, 300mg/kg 群雌)。

b) 減少した器官: なし。

d. CEZ

1) 実重量

a) 増加した器官: 心 (100mg/kg 群雌)。

b) 減少した器官: なし。

2) 比体重値

a) 増加した器官: 心 (100mg/kg 群雌)。

b) 減少した器官: なし。

11. 光顕所見

a. 対照群

1) 腎: 著変はみられなかった。

2) 肝: 雄 1 例でグリコーゲン量増加と雌 1 例でクーパー細胞活性化がみられたのみであった。

3) 胃: 雌 2 例に胃粘膜萎縮がみられた。

4) その他の器官: 変化はみられなかった。

b. CXM

Table 11 Wet organ weight of rabbits after 1 shot

(Mean \pm S. E.)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of rabbits	Body weight (kg)	Heart		Liver		Spleen		Kidney			
				wt	%	wt	%	wt	%	Right		Left	
										wt	%	wt	%
Male	Control	5	2.01 ± 0.09	4.37 ± 0.21	0.22 ± 0.00	74.4 ± 9.66	3.69 ± 0.44	0.81 ± 0.09	0.04 ± 0.00	5.74 ± 0.30	0.29 ± 0.01	5.65 ± 0.27	0.28 ± 0.00
	CXM 100	5	1.80 ± 0.09	4.91 ± 0.80	0.27 ± 0.04	58.7 ± 5.76	3.23 ± 0.20	0.54 ± 0.07	0.03 ± 0.00	5.83 ± 0.39	0.33 ± 0.03	5.66 ± 0.43	0.32 ± 0.03
	CER 100	5	1.81 ± 0.16	4.59 ± 0.32	0.26 ± 0.02	74.0 ± 12.5	4.02 ± 0.42	0.56 ± 0.14	0.03 ± 0.01	6.72 ± 0.75	0.38 ± 0.05	6.98 ± 0.84	0.39 ± 0.06
	CET 100	5	2.05 ± 0.09	4.82 ± 0.29	0.23 ± 0.01	78.1 ± 8.06	3.82 ± 0.31	0.93 ± 0.09	0.04 ± 0.00	6.19 ± 0.33	0.30 ± 0.01	6.13 ± 0.34	0.30* ± 0.00
	CEZ 100	4	2.02 ± 0.10	4.45 ± 0.31	0.22 ± 0.00	92.5 ± 8.60	4.55 ± 0.21	1.42 ± 0.43	0.07 ± 0.02	6.09 ± 0.43	0.30 ± 0.02	6.09 ± 0.39	0.30 ± 0.01
	CXM 300	5	1.95 ± 0.10	4.37 ± 0.31	0.22 ± 0.01	87.2 ± 10.7	4.40 ± 0.35	1.22 ± 0.20	0.06 ± 0.01	6.09 ± 0.54	0.31 ± 0.02	6.07 ± 0.45	0.31 ± 0.02
	CER 300	5	1.45* ± 0.03	4.24 ± 0.15	0.29** ± 0.01	63.7 ± 7.58	4.40 ± 0.51	0.35** ± 0.04	0.02** ± 0.00	10.60 ± 2.33	0.71* ± 0.16	8.73** ± 0.47	0.62** ± 0.03
	CET 300	5	1.98 ± 0.04	4.55 ± 0.28	0.23 ± 0.01	76.6 ± 5.99	3.87 ± 0.31	0.97 ± 0.10	0.05 ± 0.01	5.90 ± 0.10	0.30 ± 0.00	5.90 ± 0.13	0.30* ± 0.01
	CEZ 300	5	1.77* ± 0.05	4.35 ± 0.12	0.25 ± 0.01	62.5 ± 10.1	3.50 ± 0.47	0.78 ± 0.19	0.04 ± 0.01	5.69 ± 0.32	0.32 ± 0.02	5.78 ± 0.33	0.33 ± 0.02
	Female	Control	5	2.21 ± 0.03	4.38 ± 0.18	0.20 ± 0.01	71.0 ± 10.3	3.21 ± 0.46	0.75 ± 0.05	0.04 ± 0.00	5.81 ± 0.42	0.26 ± 0.02	5.73 ± 0.42
CXM 100		5	2.03 ± 0.08	5.80 ± 0.68	0.29* ± 0.04	74.9 ± 8.98	3.77 ± 0.58	0.69 ± 0.11	0.04 ± 0.01	5.97 ± 0.32	0.30 ± 0.02	5.88 ± 0.27	0.29 ± 0.02
CER 100		5	1.75* ± 0.17	4.34 ± 0.39	0.25* ± 0.01	68.3 ± 7.84	3.95 ± 0.37	0.79 ± 0.19	0.04 ± 0.01	6.46 ± 0.29	0.38* ± 0.03	6.33 ± 0.40	0.37* ± 0.03
CET 100		5	2.10 ± 0.12	5.49* ± 0.19	0.26* ± 0.01	88.9 ± 10.7	4.26 ± 0.54	0.93 ± 0.06	0.05 ± 0.00	6.16 ± 0.28	0.29 ± 0.01	6.32 ± 0.30	0.30 ± 0.01
CEZ 100		5	2.19 ± 0.09	5.60* ± 0.44	0.26* ± 0.02	83.8 ± 8.83	3.81 ± 0.33	1.00 ± 0.12	0.05 ± 0.01	5.70 ± 0.28	0.26 ± 0.01	5.67 ± 0.30	0.26 ± 0.01
CXM 300		5	2.09 ± 0.08	4.90 ± 0.52	0.23 ± 0.02	84.5 ± 7.24	4.03 ± 0.29	0.85 ± 0.07	0.04 ± 0.00	6.15 ± 0.40	0.30 ± 0.02	6.28 ± 0.38	0.30 ± 0.02
CER 300		5	1.59** ± 0.13	5.03 ± 0.50	0.33* ± 0.05	58.5 ± 3.47	3.75 ± 0.31	0.40** ± 0.05	0.03* ± 0.00	7.79* ± 0.70	0.49** ± 0.03	7.92* ± 0.69	0.50* ± 0.03
CET 300		5	2.11 ± 0.14	4.60 ± 0.17	0.22 ± 0.01	88.0 ± 9.00	4.13 ± 0.21	0.91* ± 0.03	0.04 ± 0.00	6.12 ± 0.16	0.30 ± 0.02	6.24 ± 0.25	0.30 ± 0.02
CEZ 300		5	2.02* ± 0.05	4.73 ± 0.18	0.24 ± 0.01	66.8 ± 4.22	3.32 ± 0.21	0.96 ± 0.10	0.05 ± 0.01	6.12 ± 0.46	0.31 ± 0.03	6.12 ± 0.47	0.30 ± 0.03

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

(wt : g)

1) 腎 : 100 mg/kg 群に中等度の尿管腫脹と軽度の糸球体腫脹が雌 2 例にみられ、雄 1 例では集合管にヒアリン円柱がみられた。

2) 肝 : 100 mg/kg 群の雄にうっ血とヘモジデリン沈着が 1 例、中等度の間質増生が 1 例みられた。

300 mg/kg 群の雌雄各 1 例にグリコーゲン量の増加、他の雌 1 例の間質に小円形細胞浸潤がみられた。

3) 肺 : 100 mg/kg 群の雌 2 例に気管支肺炎、雌 1 例に軽度のうっ血がみられた。

4) 脾 : 100 mg/kg 群の雌雄各 1 例に軽度の白髓縮小がみられた。

5) 胃 : 100 mg/kg 群雌雄各 1 例と 300 mg/kg 群の雌 2 例、雌 1 例に胃粘膜萎縮がみられた。

6) その他の器官 : 心および骨髄には特記すべき変化はみられなかった。

c. CER

1) 腎 : 100, 300 mg/kg 群の雌雄全例に著明な腎炎がみられ、雄の全例に尿管管変性壊死が認められ、尿管管内石灰沈着と尿管管内ヒアリン円柱を認めた。これらの所見は 300 mg/kg 群でより著明であった。

2) 肝 : 100 mg/kg 群の雄の 1 例に中等度の巣状壊死、脂肪変性および出血、他の 1 例にグリコーゲン量の

Table 12-1 Urinary findings of rabbits

Admini- stration period	Sex	Dose (mg/ kg)	No. of rab- bits	pH					Glucose			Protein					Ke- tone body		Occult blood		Bilirubin			Urobi- linogen					
				6.	0.	6.	7.	0.	7.	5.	8.	0.	-	+	++	-	±	+	++	+++	----	-	±	-	±	+	-	±	+
1 week	Male	Control	4					4	4					2	2				4	4	4					1	3		
		100	4	1				3	4					1	2	1			4	4	4					1	3		
1 week	Fe- male	Control	5					5	5					2	3				5	5	5						5		
		100	3					3	3					1	2				3	3	3					2	1		
4 weeks	Male	Control	5				2	3	5					5					5	5	5					4	1		
		100	5	1			1	3	5					5					5	5	5					5			
4 weeks	Fe- male	Control	4			1	2	1	4					4					4	4	4					4			
		100	5	1			4	3	1	1				5					5	5	5					5			

Table 12-2 Urinary findings of rabbits

(Mean ± S. E.)

Admini- stration period	Sex	Dose (mg/kg)	No. of rabbits	Volume (ml/body/ 24 hr.)	Urine specific gravity	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)
1 week	Male	Control	4	85.8 ±26.3	1.038 ±0.0027	136.8 ±24.7	355.8 ±77.9	126.8 ±14.5
		100	4	77.5 ±21.8	1.043 ±0.0034	112.5 ±31.5	430.8 ±81.3	105.8 ±19.6
	Female	Control	5	100.4 ±8.5	1.041 ±0.0014	105.2 ±17.4	458.0 ±41.3	136.6 ±15.4
		100	3	126.7 ±18.6	1.041 ±0.0015	156.3 ±16.8	386.7 ±40.6	133.0 ±2.5
4 weeks	Male	Control	5	222.2 ±45.5	1.033 ±0.0042	67.8 ±12.7	183.2 ±45.3	136.8 ±24.7
		100	5	121.6 ±12.8	1.043 ±0.0016	127.6 ±28.0	292.6 ±36.2	208.8 ±33.7
	Female	Control	4	82.3 ±6.8	1.041 ±0.0015	187.8 ±15.3	550.0 ±25.2	227.0 ±41.5
		100	5	225.4** ±29.5	1.041 ±0.0019	86.6 ±40.0	224.0** ±70.0	128.8* ±15.5

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

中等度増加がみられた。300mg/kg 群の雄に1例、クッパー細胞の活性化とやや強い間質の小円形細胞浸潤と類洞拡張がみられ、中等度の肝細胞萎縮もみられた。その他、雄の1例に軽度のクッパー細胞活性化、間質の小円形細胞浸潤がみられ、雌の1例に軽度のうっ血がみられた。

3) 心：100mg/kg 群の雄1例に好酸性変性がみられたのみであった。

4) 肺：300mg/kg 群の雄1例に軽度の間質性肺炎がみられた。

5) 胃：100mg/kg 群雄3例に軽度ながら胃粘膜萎縮とともに粘膜上皮剥離がみられた。100mg/kg 群雌1例と300mg/kg 群雌2例、雌1例に胃粘膜の萎縮が認め

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。

d. CET

1) 腎：軽度の嚢胞形成が100mg/kg 群雌1例と300mg/kg 群雌2例にみられたほか、100mg/kg 群の雄1例に中等度の間質性腎炎および間質の小円形細胞浸潤がみられた。100mg/kg 群の雌雄各1例に尿管管腔拡張が認められた。

2) 肝：グリコーゲン量の軽度の増加が、100および300mg/kg 群の各雌1例、雄2例に中等度の増加が300mg/kg 群の雄1例にみられた。300mg/kg 群では雄1例に中等度の巣状壊死、雌1例に軽度のうっ血がみられ

Table 13 Hematological findings of rabbits (Mean ± S. E.)

Administration period	Sex	Dose (mg/kg)	No. of rabbits	RBC (10 ⁶ /mm ³)	WBC (10 ³ /mm ³)	Differential blood-count (%)				
						Eosino	N-st	N-seg	Lymph	Mono
1 week	Male	Control	4	598 ±15.0	74.5 ±7.8	0.5 ±0.3	0.3 ±0.3	25.8 ±7.9	71.5 ±8.8	2.0 ±1.2
		100	5	566 ±13.2	74.8 ±5.7	1.0 ±0.6	2.0 ±1.5	38.2 ±7.1	57.0 ±9.2	1.8 ±1.6
	Female	Control	5	545 ±22.5	75.4 ±4.3	0.4 ±0.2	0.6 ±0.2	41.2 ±3.1	56.4 ±3.1	1.4 ±0.9
		100	5	547 ±27.7	78.8 ±7.0	0.6 ±0.4	0.4 ±0.2	42.0 ±7.1	55.2 ±7.0	1.8 ±0.6
4 weeks	Male	Control	5	586 ±8.9	83.6 ±12.4	0.4 ±0.4	0 ±0	25.8 ±3.2	69.8 ±3.7	4.0 ±2.8
		100	5	556** ±3.6	80.2 ±7.2	1.2 ±1.2	0 ±0	28.0 ±6.2	70.0 ±6.7	0.8 ±0.4
	Female	Control	4	566 ±9.3	85.5 ±14.6	0.5 ±0.3	0.3 ±0.3	28.8 ±2.7	67.8 ±2.6	2.8 ±1.3
		100	5	560 ±21.6	61.0 ±12.4	0.4 ±0.2	0.4 ±0.4	22.4 ±4.0	72.6 ±5.7	4.0 ±1.9

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

た。

3) 胃：100mg/kg 群の雌1例と 300mg/kg 群の雌雄各1例に胃粘膜萎縮がみられ、100, 300mg/kg 群の雌各1例に粘膜上皮の剥離がみられた。

4) その他の諸器官：特記すべき変化はみられなかった。

d. CEZ

1) 腎：100mg/kg 群では雄1例に軽度の間質小円形細胞浸潤を認めた。300mg/kg 群では雌雄各1例に腎炎、尿管変性壊死、尿管内石灰沈着および尿管内ヒアリン円柱が認められた。尿管内石灰沈着は 300 mg/kg 群の雌1例、雄2例にも認められた。

2) 肝：300mg/kg 群の雌1例に軽度であるが、間質性小円形細胞浸潤、間質増生およびグリコーゲン量増加が認められた。100mg/kg 群雌1例、300mg/kg 群雄1例に間質の小円形細胞浸潤がみられ、100mg/kg 群の1例にグリコーゲン量の増加が認められた。

3) 脾：100mg/kg 群の雌1例に軽度の白髄縮小を認めたのみであった。

4) 胃：100mg/kg 群の雌1例と 300mg/kg 群の雌雄各1例に胃粘膜の萎縮がみられ、300mg/kg 群の雌1例に粘膜上皮剥離を認めた。

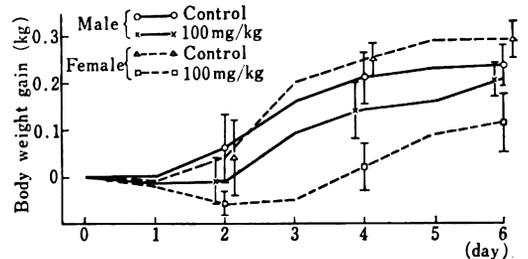
5) その他の器官：特記すべき変化はみられなかった。

B. 筋注1週間適用

1. 一般症状および体重変化 (Fig. 5)

特異な症状変化はみられなかった。雌では、適用開始

Fig. 5 Body weight gain in rabbits administered CXM intramuscularly for 1 week



2日目以降、体重増加抑制が発現し4日後には有意となった。

2. 眼底検査

異常はみられなかった。

3. 尿所見 (Table 12-1, 12-2)

すべての検査について変化あるいは異常所見はみられなかった。

4. 血液所見 (Table 13)

すべての検査は、対照群との間に差はなかった。

5. 血清生化学所見 (Table 14)

すべての検査は対照群との間に差はなかった。

6. 濃縮試験 (Table 15)

対照群に比べて変化なかった。

7. 24時間内因性クレアチンクリアランス (Table

15)

100mg/kg 群の雌に有意の増加がみられた。

Table 14 Biochemical findings of rabbits

(Mean ± S. E.)

Administration period	Sex	Dose (mg/kg)	No. of rabbits	T-pro (g/dl)	Alb (g/dl)	A/G	CRT (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CHL (mg/dl)	Uric acid (mg/dl)	Gluc (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)	Mg ⁺⁺ (mg/dl)
1 week	Male	Control	4	6.33 ±0.23	3.51 ±0.22	1.25 ±0.08	1.30 ±0.10	21.1 ±2.5	101.0 ±20.2	77.8 ±16.3	169.0 ±8.3	170.3 ±4.3	5.18 ±0.14	101.5 ±0.5	4.74 ±0.05
			5	6.07 ±0.12	3.30 ±0.16	1.20 ±0.09	1.22 ±0.06	18.3 ±1.6	79.4 ±6.5	107.2 ±1.6	150.8 ±5.3	182.4 ±11.5	5.41 ±0.07	104.0 ±2.1	4.62 ±0.04
	Female	Control	5	6.17 ±0.30	3.39 ±0.20	1.22 ±0.06	1.30 ±0.04	19.6 ±0.7	93.6 ±13.2	122.4 ±5.5	204.6 ±16.5	164.6 ±3.0	5.24 ±0.33	107.2 ±1.6	4.79 ±0.05
			5	5.95 ±0.26	3.21 ±0.13	1.18 ±0.05	1.18 ±0.09	19.0 ±1.3	102.2 ±6.4	111.2 ±2.2	169.4 ±8.6	151.6 ±6.3	5.44 ±0.43	105.0 ±1.5	4.67 ±0.06
4 weeks	Male	Control	5	6.29 ±0.29	3.36 ±0.15	1.15 ±0.08	1.40 ±0.06	22.1 ±2.8	86.2 ±4.4	41.8 ±1.6	176.0 ±20.5	156.0 ±9.0	3.84 ±0.05	105.8 ±1.5	2.48 ±0.04
			5	5.88 ±0.14	3.38 ±0.05	1.36 ±0.05	1.56 ±0.08	22.2 ±1.4	69.6 ±10.0	40.2 ±3.2	165.8 ±14.5	157.8 ±7.0	4.12 ±0.18	104.2 ±1.5	2.13* ±0.14
	Female	Control	4	6.08 ±0.19	3.46 ±0.09	1.34 ±0.09	1.68 ±0.18	19.4 ±1.2	76.3 ±6.0	57.8 ±5.3	189.3 ±5.8	160.5 ±11.8	4.13 ±0.13	106.3 ±2.8	3.33 ±0.50
			5	5.81 ±0.14	3.34 ±3.34	1.38 ±1.38	1.54 ±1.54	22.5 ±2.3	74.4 ±9.8	43.6 ±4.2	185.4 ±10.9	157.8 ±6.5	3.64* ±0.12	105.0 ±2.0	2.65 ±0.23

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

Table 15 Kidney function test of rabbits

(Mean ± S. E.)

Administration period	Sex	Dose (mg/kg)	No. of rabbits	Initial specific gravity	Final specific gravity	Concentration	Creatinine clearance (ml/body)	PSP-test (%)
1 week	Male	Control	5	1.0416 ±0.0037	1.0362 ±0.0039	-0.0054 ±0.0039	6.36 ±1.97	30.7 ±4.2
			5	1.0412 ±0.0042	1.0326 ±0.0029	-0.0090 ±0.0059	8.66 ±2.25	24.7 ±3.3
	Female	Control	5	1.0440 ±0.0060	1.0370 ±0.0051	-0.0045 ±0.0073	7.53 ±0.44	23.2 ±4.3
			5	1.0326 ±0.0064	1.0364 ±0.0047	0.0038 ±0.0093	16.27** ±2.46	36.5* ±2.0
4 weeks	Male	Control	5	1.0374 ±0.0050	1.0338 ±0.0023	-0.0036 ±0.0035	5.65 ±1.01	35.0 ±1.5
			5	1.0444 ±0.0006	1.0400 ±0.0021	-0.0044 ±0.0019	4.47 ±0.54	43.2 ±4.8
	Female	Control	4	1.0470 ±0.0025	1.0375 ±0.0017	-0.0095 ±0.0031	4.18 ±0.76	30.5 ±3.2
			5	1.0442 ±0.0025	1.0444* ±0.0020	0.0002 ±0.0035	5.45 ±0.64	39.9 ±3.2

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

8. PSP 試験 (Table 15)

100mg/kg 群の雌に血中停滞率の有意の上昇がみられた。

9. 剖検

全群の雌雄ともに特記すべき異常は認められなかった。

10. 器官湿重量 (Table 16)

全群の雌雄ともに重量および比体重値のいずれも対照群との間に差のみられた器官は存在しなかった。

11. 光顕所見

a. 対照群

1) 腎: 軽度の腎炎像が雌2例にみられ, これらの個体では尿細管変性壊死, 尿細管内ヒアリン円柱がみられ, 尿細管および糸球体の腫脹も認められた。その1例の間質に増生が認められ間質性腎炎の症状であった。雌の1例でも間質の小円形細胞浸潤, 尿細管内ヒアリン円柱などが若干強くみられた。

2) 肝: 雌1例に軽度の脂肪変性, うっ血, ヘモジデ

Table 16 Wet organ weight of rabbits

(Mean ± S. E.)

Administ- ration period	Sex	Dose (mg/ kg)	No. of rab- bits	Body weight (kg)	Heart		Liver		Spleen		Kidney			
					wt	%	wt	%	wt	%	Right		Left	
											wt	%	wt	%
1 week	Male	Control	5	1.97	4.78	0.25	74.4	3.81	0.78	0.04	7.10	0.37	6.47	0.32
				±0.11	±0.13	±0.02	±4.29	±0.27	±0.06	±0.00	±0.81	±0.05	±0.73	±0.06
	100	5	2.01	4.90	0.25	83.4	4.18	0.69	0.03	5.68	0.29	5.55	0.28	
			±0.06	±0.47	±0.03	±6.16	±0.39	±0.05	±0.00	±0.17	±0.01	±0.18	±0.01	
Female	Control	5	2.03	4.73	0.23	82.3	4.06	0.95	0.05	6.46	0.32	6.38	0.32	
			±0.03	±0.11	±0.01	±3.88	±0.24	±0.10	±0.00	±0.36	±0.02	±0.28	±0.02	
100	5	2.04	4.90	0.24	95.7	4.69	0.82	0.04	7.44	0.37	7.38	0.38		
		±0.06	±0.08	±0.01	±11.4	±0.56	±0.07	±0.00	±0.48	±0.03	±0.42	±0.02		
4 weeks	Male	Control	5	2.34	5.57	0.24	107.9	4.60	1.17	0.05	7.65	0.33	7.50	0.32
				±0.13	±0.24	±0.01	±7.99	±0.18	±0.22	±0.01	±0.82	±0.03	±0.74	±0.03
	100	5	2.55	5.57	0.22	107.2	4.21	1.22	0.05	6.66	0.26	6.97	0.27	
			±0.03	±0.22	±0.01	±10.1	±0.40	±0.19	±0.01	±0.17	±0.00	±0.25	±0.01	
Female	Control	4	2.62	5.60	0.21	120.4	4.60	1.29	0.05	6.86	0.26	6.98	0.27	
			±0.09	±0.32	±0.01	±9.01	±0.34	±0.15	±0.01	±0.32	±0.01	±0.24	±0.01	
100	5	2.52	5.92	0.23	113.5	4.47	0.99	0.04	7.25	0.29*	6.90	0.27		
		±0.11	±0.35	±0.01	±13.4	±0.42	±0.17	±0.01	±0.44	±0.01	±0.53	±0.01		

* Significant (P<0.05),

(wt : g)

リンの沈着を認めた。

雌 1 例に中等度のグリコーゲン量の増加がみられた。

3) 心 : 雌 1 例に軽度の間質性心筋炎がみられた。

4) 肺 : 雌 1 例に軽度の気管支肺炎がみられた。

5) 胃 : 胃炎を認めた雄の 2 例に胃粘膜萎縮と粘膜上皮の剥離がみられた。

b. 検体適用群

1) 腎 : 雄 1 例に軽度の尿細管腫脹がみられたのみであった。

2) 肝 : 雄 2 例と雌 1 例に軽度のグリコーゲン量の増加がみられた。

3) 胃 : 雄 1 例に軽度の胃粘膜上皮剥離がみられた。

4) その他の器官 : 変化はみられなかった。

C. 筋注 4 週間適用

1. 一般症状および体重変化 (Fig. 6)

特異な症状変化はみられなかった。体重は雄で対照群との差はみられなかったが、雌は適用 2 日目より対照群にのみ体重増加抑制がみられたため、検体適用各群との間に差を生じた。

対照群における体重増加抑制は適用 6 日目以降には解消されたもののその後も引き続き検体群との差は存続したが有意差はなかった。

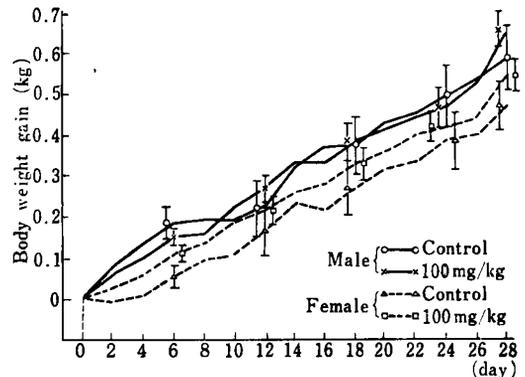
2. 眼底検査

異常はみられなかった。

3. 尿所見 (Table 12-1, 12-2)

1) 24 時間尿量 : 100mg/kg 群の雌に有意の増加がみられた。

Fig. 6 Body weight gain in rabbits administered CXM intramuscularly for 4 weeks



2) K⁺ : 100mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。
3) Cl⁻ : 100mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。
4) その他の検査 : 異常ならびに変化は認められなかった。

4. 血液所見 (Table 13)

1) 赤血球数 : 100mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。

2) その他の検査 : 対照群に比べ変化はみられなかった。

5. 血清生化学所見 (Table 14)

1) K⁺ : 100mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。
2) Mg²⁺ : 100mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。

Table 17-1 Urinary findings of dogs (1 shot)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	pH	Glucose	Protein	Ketone body	Occult blood	Bilirubin	Urobilinogen	Volume (ml/body/24 hr.)	Specific gravity	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)
Male	Control	59	7.0	—	T	—	—	—	±	140.0	1.049	154	4.6	100
		60	7.0	—	+	—	—	—	±	108.0	1.047	144	4.2	102
		61	6.0	—	+	—	—	+	±	63.0	1.045	189	4.2	100
		Mean								103.0	1.047	162.3	4.3	100.7
		S. E.								±22.28	±0.001	±13.6	±0.1	±0.7
	1,000	62	7.0	—	T	—	—	—	±	351.0	1.032	139	4.8	97
		63	7.0	—	+	—	+	—	±	161.0	1.038	149	4.2	95
		64	6.0	—	+	—	—	—	±	326.0	1.055	149	4.1	105
		Mean								279.3	1.042	145.7	4.4	99.0
		S. E.								±59.61	±0.007	±3.3	±0.2	±3.1
Female	Control	65	6.0	—	+	—	+	—	±	159.0	1.047	149	4.0	96
		66	7.0	—	+	—	+	—	±	193.0	1.033	144	3.8	103
		67	8.0	—	+	—	+	—	±	171.0	1.040	139	4.0	104
		Mean								174.3	1.040	144.0	3.9	101.0
		S. E.								±9.96	±0.004	±2.9	±0.1	±2.5
	1,000	68	7.0	—	+	—	+	—	±	176.0	1.043	149	4.4	102
		69	7.0	—	+	—	—	—	±	267.0	1.021	154	4.6	100
		70	7.0	—	+	—	+	—	±	203.0	1.030	169	5.4	104
		Mean								215.3	1.031	157.3	4.8	102.0
		S. E.								±26.98	±0.006	±6.0	±0.3	±1.2

T : trace

た。

3) その他の検査：対照群に比べて変化はみられなかった。

6. 濃縮試験 (Table 15)

対照群との差はなかった。

7. 24時間内因性クレアチンクリアランス (Table 15)

対照群との差はなかった。

8. PSP 試験 (Table 15)

対照群との差はなかった。

9. 剖検所見

雌雄とも特記すべき変化はみられなかった。

10. 器官湿重量 (Table 16)

100mg/kg 群の雌にみられた腎比体重値の有意の増加

を除き、重量ならびに比体重値とも対照群との差がみられた器官は存在しなかった。

11. 光顕所見

a. 対照群

1) 腎：雄1例に軽度ないし中等度の間質性小円形細胞浸潤および間質増生がみられた。

2) 肝：雄1例に間質性小円形細胞浸潤とグリコーゲン量の増加、雌1例にグリコーゲン量の増加がみられた。

3) 胃：雄1例に胃粘膜の萎縮がみられた。

4) その他の器官：変化はみられなかった。

b. 検体適用群

1) 腎：雄1例と雌3例に軽度の尿細管腫脹がみられ、雄1例には間質性小円形細胞浸潤がみられた。

Table 17-2 Urinary findings of dogs (1 week)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	pH	Glucose	Protein	Ketone body	Occult blood	Bilirubin	Urobilinogen	Volume (ml/body/24 hr.)	Specific gravity	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)
Male	Control	41	6.0	-	+	-	-	-	±	120.0	1.048	159	4.6	100
		42	6.5	-	++	-	-	-	±	289.0	1.045	159	4.4	100
		43	7.0	-	T	-	-	-	±	131.0	1.046	139	3.9	101
		Mean								180.0	1.046	152.3	4.3	100.3
		S. E.								±54.6	±0.001	±6.7	±0.2	±0.3
	250	44	8.0	-	+	-	-	-	±	68.0	1.049	154	4.4	101
		45	7.5	-	+	-	-	-	±	94.0	1.052	154	4.8	103
		46	7.5	-	+	-	-	-	±	89.0	1.037	159	4.3	95
		Mean								83.7	1.046	155.7	4.5	99.7
		S. E.								±8.0	±0.005	±1.7	±0.2	±17.3
	500	47	6.0	-	+	-	-	-	±	121.0	1.048	159	4.8	95
		48	8.0	-	+	-	-	-	±	236.0	1.032	159	4.6	96
49		8.5	-	+	-	-	-	±	314.0	1.032	159	5.0	99	
Mean									223.7	1.037	159.0	4.8	96.7	
S. E.									±56.1	±0.005	±0.0	±0.1	±4.3	
Female	Control	50	6.0	-	+	-	-	-	±	319.0	1.042	159	4.8	99
		51	6.0	-	T	-	-	-	±	90.0	1.042	154	4.7	97
		52	6.0	-	+	-	-	-	±	144.0	1.043	159	4.6	99
		Mean								184.3	1.042	197.3	4.7	98.3
		S. E.								±69.1	±0.000	±1.7	±0.1	±0.7
	250	53	7.0	-	T	-	-	-	±	390.5	1.041	169	4.8	108
		54	7.0	-	+	-	-	-	±	108.0	1.057	159	4.8	93
		55	6.0	-	+	-	-	-	±	211.5	1.051	144	4.4	97
		Mean								236.7	1.050	157.3	4.7	99.3
		S. E.								±82.5	±0.005	±7.3	±0.1	±4.5
	500	56	7.0	-	++	-	-	-	±	352.0	1.039	169	4.4	95
		57	7.0	-	+	-	-	-	±	202.0	1.043	159	5.6	94
58		8.5	-	+	-	-	-	±	234.0	1.042	164	4.6	97	
Mean									262.7	1.041	164.0	4.9	95.3	
S. E.									±45.6	±0.001	±2.9	±0.4	±0.9	

T : trace

Table 18-1 Hematological findings of dogs (1 shot)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	RBC (10 ⁶ /mm ³)	WBC (10 ³ /mm ³)	Differential blood-count (%)					
					Baso	Eosino	N-st	N-seg	Lymph	Mono
Male	Control	59	550	94	0	1.0	1.0	41.0	53.0	4.0
		60	576	91	0	1.0	4.0	50.0	41.0	4.0
		61	559	67	0	0	1.0	47.0	48.0	4.0
		Mean	561.7	84.0	0	0.67	2.00	46.0	47.3	4.0
		S. E.	±7.6	±8.5	±0	±0.3	±1.00	±2.65	±3.48	±0.0
	1,000	62	542	92	0	1.0	1.0	71.0	20.0	7.0
		63	538	99	0	0	3.0	41.0	48.0	8.0
		64	581	90	0	2.0	1.0	50.0	46.0	1.0
		Mean	553.7	93.7	0	0.58	1.67	54.0	38.0	5.33
		S. E.	±13.7	±2.7	±0	±0.50	±0.67	±8.89	±9.02	±2.18
Female	Control	65	691	60	3.5	0	8.0	52.0	31.0	5.5
		66	659	88	4.0	0	8.0	63.0	22.5	2.5
		67	599	79	2.0	0	6.0	51.0	35.0	5.0
		Mean	649.7	75.7	3.17	0	7.33	55.3	29.5	4.33
		S. E.	±27.0	±8.3	±0.6	±0	±0.67	±3.84	±3.69	±0.93
	1,000	68	544	112	2.0	0	9.0	50.0	38.0	2.0
		69	618	80	0	0	6.5	30.0	61.5	2.0
		70	529	80	0.5	0	8.5	45.5	44.5	1.0
		Mean	563.7	90.7	0.83*	0	8.00	41.8	48.0	1.67
		S. E.	±27.5	±10.7	±0.6	±0	±0.76	±6.05	±7.01	±0.33

* Significant (P<0.05)

2) 胃：雌1例に胃粘膜の萎縮がみられたほか、雌雄各1例には粘膜上皮の剝離がみられた。

3) その他の器官：変化はみられなかった。

III. イ ヌ

A. 静注1回適用

1. 一般症状

特異な症状変化はみられなかった。

2. 眼底検査

異常はみられなかった。

3. 尿所見 (Table 17-1)

すべての検査において対照群との差はみられず、対照群を含め雌で潜血が(+)~(++)を示したほか異常はみられなかった。

4. 血液所見 (Table 18-1)

1) 白血球百分比：雌に好塩基球の有意な減少がみられた。

2) その他の検査：対照群との差はなかった。

5. 血清生化学所見 (Table 19-1)

1) アルブミン：雌に有意の減少がみられた。

2) その他の検査：対照群との差はなかった。

6. 濃縮試験 (Table 20-1)

対照群との差はなかった。

7. 24時間内因性クリアチニンクリアランス (Table 20-1)

対照群との差はなかった。

8. PSP 試験 (Table 20-1)

雌に尿中排泄率の有意の上昇がみられた。

9. 剖検所見

Table 18-2 Hematological findings of dogs (1 week)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	RBC (10 ⁶ /mm ³)	WBC (10 ³ /mm ³)	Differential blood count (%)					
					Baso	Eosino	N-st	N-seg	Lymph	Mono
Male	Control	41	535	102	0	0	0	80.0	18.0	2.0
		42	548	118	0	2.0	1.0	72.0	25.0	0
		43	609	118	0	3.0	0	45.0	48.0	4.0
		Mean	564.0	112.7	0	1.6	0.3	65.7	30.3	2.0
		S. E.	±22.8	±5.3	±0	±0.9	±0.3	±10.6	±9.1	±1.2
	250	44	600	104	0	0	0	73.0	26.0	1.0
		45	618	126	0	0	1.0	77.0	14.0	8.0
		46	710	158	0	4.0	4.0	64.0	27.0	1.0
		Mean	642.7	129.3	0	1.3	1.7	71.3	22.3	3.3
		S. E.	±34.1	±15.7	±0	±1.3	±1.2	±3.8	±4.2	±2.3
	500	47	577	158	0	3.0	0	59.0	30.0	8.0
		48	489	178	0	1.0	1.0	72.0	21.0	5.0
		49	608	218	0	0	0	50.0	49.0	1.0
		Mean	558.0	184.7	0	1.3	0.3	60.3	33.3	4.7
		S. E.	±35.6	±17.6	±0	±0.9	±0.3	±6.4	±8.3	±2.0
Female	Control	50	658	120	0	1.0	0	86.0	13.0	0
		51	545	71	0	0	0	46.0	54.0	0
		52	364	106	0	0	0	62.0	36.0	2.0
		Mean	522.3	99.0	0	0.3	0	64.7	34.3	0.7
		S. E.	±85.6	±14.6	±0	±0.3	±0	±11.6	±11.9	±0.7
	250	53	695	127	0	5.0	0	53.0	38.0	4.0
		54	583	132	0	2.0	1.0	63.0	25.0	8.0
		55	819	117	0	0	0	54.0	42.0	4.0
		Mean	699.0	125.3	0	2.3	0.3	56.7	35.0	5.3*
		S. E.	±68.2	±4.4	±0	±1.5	±0.3	±3.2	±5.1	±1.3
	500	56	604	116	0	2.0	0	54.0	38.0	6.0
		57	602	84	0	4.0	1.0	57.0	30.0	8.0
		58	654	128	0	0	0	47.0	46.0	7.0
		Mean	620.0	109.3	0	2.0	0.3	52.7	38.0	7.0**
		S. E.	±17.0	±13.1	±0	±1.2	±0.3	±3.0	±4.6	±0.6

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

Table 19-1 Biochemical findings of dogs (1 shot)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	T-pro (g/dl)	Alb (g/dl)	A/G	CRT (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CHL (mg/dl)	Uric acid (mg/dl)	Gluc (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)	Mg ²⁺ (mg/dl)
Male	Control	59	5.67	3.44	1.54	0.8	15.2	125	6	134	144	4.6	100	2.26
		60	5.57	3.61	1.84	0.8	22.3	135	9	90	140	4.1	102	1.98
		61	5.84	3.21	1.15	0.9	18.1	160	6	126	177	4.1	100	2.28
		Mean	5.69	3.39	1.51	0.8	18.5	140.0	7.0	116.7	153.7	4.3	100.7	2.17
		S. E.	±0.08	±0.14	±0.20	±0.0	±2.1	±10.4	±1.0	±13.5	±11.7	±0.2	±0.7	±0.10
	1,000	62	5.65	3.69	1.88	1.1	14.8	159	8	111	136	4.8	97	1.87
		63	5.18	2.66	1.06	0.9	21.1	124	4	137	145	4.2	95	1.99
		64	5.53	3.86	2.31	0.8	13.6	156	11	159	145	4.1	105	2.09
		Mean	5.45	3.40	1.75	0.9	16.5	146.3	7.7	135.7	142.0	4.4	99.0	1.98
		S. E.	±0.14	±0.37	±0.37	±0.1	±2.3	±11.2	±2.0	±13.9	±3.0	±0.2	±3.1	±0.06
Female	Control	65	6.41	3.40	1.13	0.9	8.4	177	5	98	145	4.0	96	2.15
		66	6.19	3.40	1.22	0.7	7.2	162	7	104	140	4.8	103	1.88
		67	6.00	3.42	1.33	0.9	9.4	154	9	99	136	4.0	104	2.88
		Mean	6.20	3.41	1.23	0.8	8.3	164.3	7.0	100.3	140.3	4.3	101.0	2.10
		S. E.	±0.12	±0.01	±0.06	±0.1	±0.6	±6.7	±1.2	±1.9	±2.6	±0.3	±2.5	±0.11
	1,000	68	6.25	3.28	1.11	0.8	16.4	163	11	83	145	4.4	102	2.30
		69	5.53	3.18	1.35	0.6	7.2	142	11	89	149	4.6	100	2.09
		70	5.84	3.31	1.31	0.7	14.4	142	10	104	161	5.4	104	2.55
		Mean	5.87	3.26**	1.26	0.7	12.7	149.0	10.7	92.0	151.7	4.8	102.0	2.31
		S. E.	±0.21	±0.04	±0.07	±0.1	±2.8	±7.0	±0.3	±6.2	±4.8	±0.3	±1.2	±0.13

** Significant (P<0.01)

対照群, 検体適用群の雌雄とも特記すべき変化はみられなかった。

10. 器官湿重量 (Table 21-1)

雌雄いずれの諸器官でも重量ならびに比体重値とも、対照群と有意差を認めなかった。

11. 光顕所見

a. 対照群

- 1) 腎: 特記すべき変化はみられなかった。
- 2) 肝: 雌雄各2例に肝細胞索核の一部消失が軽度ながらみられ、雌2例に類洞拡張もみられた。
- 3) その他の諸器官: 変化はみられなかった。

b. 検体適用群

- 1) 腎: 特記すべき変化はみられなかった。
- 2) 肝: 雌2例に軽度の肝細胞索核の一部消失がみら

れ、雄1例にグリコーゲン量の増加が、雌雄各1例に軽度のうっ血がみられた。

- 3) その他の器官: 変化はみられなかった。

B. 静注1週間適用

1. 一般症状および体重変化 (Fig. 7)

特異な症状変化はみられず、体重変化も雌は対照群との差はみられなかった。雄は250, 500mg/kg 両群とも対照群に比べて増加傾向が顕著であった。

2. 眼底検査

異常はみられなかった。

3. 尿所見 (Table 17-2)

すべての検査は対照群との差も異常所見もみられなかった。

4. 血液検査 (Table 18-2)

Table 19-2 Biochemical findings of dogs (1 week)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	T-pro (g/dl)	Alb (g/dl)	A/G	CRT (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CHL (mg/dl)	Uric acid (mg/dl)	Gluc (mg/dl)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	Cl ⁻ (mEq/l)	Mg ⁺⁺ (mg/dl)
Male	Control	41	5.24	3.11	1.46	0.7	9.2	182	7	147	152	4.6	100	2.73
		42	4.67	2.72	0.92	2.0	22.7	195	16	171	152	4.4	100	2.21
		43	6.23	3.04	0.95	1.0	18.8	175	13	163	136	3.9	101	2.70
		Mean	5.71	2.96	1.11	0.9	16.9	184.0	12.0	160.3	146.7	4.3	100.3	2.55
		S. E.	±0.29	±0.12	±0.18	±0.2	±4.0	±5.9	±2.6	±7.1	±5.3	±0.2	±0.3	±0.17
	250	44	5.28	2.74	1.08	1.4	11.5	162	9	141	144	4.4	101	2.31
		45	5.63	2.75	0.95	2.3	13.6	153	15	119	144	4.8	103	2.31
		46	6.06	3.09	1.04	1.2	14.4	174	16	149	152	4.3	95	2.42
		Mean	5.66	2.86	1.02	1.1	13.1	163.0	13.3	136.3	146.7	4.5	99.7	2.35
		S. E.	±0.23	±0.12	±0.04	±0.2	±0.9	±6.1	±2.2	±9.0	±2.7	±0.2	±2.4	±0.04
	500	47	5.63	2.96	1.11	0.9	13.1	165	11	101	152	4.8	95	2.08
		48	5.88	3.18	1.18	1.0	10.8	275	25	211	152	4.6	96	2.38
		49	5.69	4.01	2.39	1.1	13.5	183	15	137	152	5.0	99	2.42
		Mean	5.73	3.38	1.56	1.0	12.5	207.7	17.0	149.7	152.0	4.8	96.7	2.29
		S. E.	±0.08	±0.32	±0.42	±0.1	±0.8	±34.1	±4.2	±32.4	±0.0	±0.1	±1.2	±0.11
Female	Control	50	5.79	2.95	1.04	1.0	22.3	231	20	95	152	4.8	99	2.10
		51	5.67	3.22	1.31	0.9	19.3	189	18	124	144	4.7	97	2.06
		52	6.06	3.62	1.48	1.0	15.7	180	14	87	152	4.6	99	2.06
		Mean	5.84	3.26	1.28	1.0	19.1	216.7	17.3	102.0	149.3	4.7	98.3	2.07
		S. E.	±0.12	±0.19	±0.13	±0.0	±1.9	±32.3	±1.8	±11.2	±2.7	±0.1	±0.7	±0.01
	250	53	5.43	3.31	1.56	1.0	17.2	167	13	198	161	4.8	108	2.21
		54	5.26	2.96	1.29	2.2	15.4	221	16	127	152	4.8	93	2.23
		55	7.79	3.10	0.66	1.2	15.5	186	20	101	140	4.4	97	1.98
		Mean	6.16	3.12	1.17	1.5	16.0	191.3	16.3	142.0	151.0	4.7	99.3	2.14
		S. E.	±0.82	±0.10	±0.27	±0.4	±0.6	±15.8	±2.0	±29.0	±6.1	±0.1	±4.5	±0.08
	500	56	7.79	3.56	0.84	0.9	18.3	308	11	222	161	4.4	95	1.98
		57	6.08	3.10	1.04	1.0	8.7	294	10	161	152	5.6	94	2.09
		58	5.84	3.61	1.62	1.0	14.4	209	16	143	156	4.6	97	1.88
		Mean	6.57	3.42	1.17	1.0	13.8	270.3	12.3	175.3*	156.3	4.9	95.3*	1.98
		S. E.	±0.61	±0.16	±0.23	±0.0	±2.8	±30.9	±1.9	±23.9	±2.6	±0.4	±0.9	±0.06

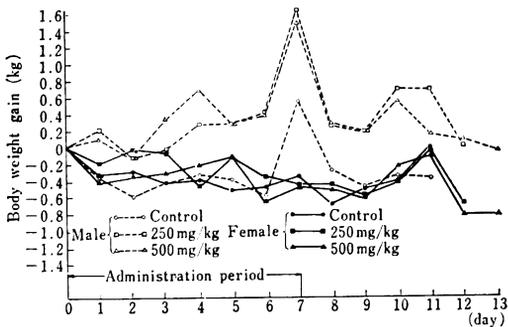
* Significant (P<0.05)

Table 20-1 Kidney function test of dogs (1 shot)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	Initial specific gravity	Final specific gravity	Concentration	Creatinine clearance (l/day)	PSP-test (%)
Male	Control	59	1.049	1.052	0.003	39.3	25.5
		60	1.047	1.052	0.005	22.5	40.5
		61	1.045	1.044	-0.001	18.5	40.0
		Mean	1.047	1.049	0.002	26.77	35.33
		S. E.	±0.001	±0.003	±0.002	±6.37	±4.92
	1,000	62	1.032	1.050	0.018	38.9	48.5
		63	1.038	1.047	0.009	28.2	22.0
		64	1.055	1.048	-0.007	70.4	37.5
		Mean	1.042	1.048	0.007	45.83	36.00
		S. E.	±0.007	±0.001	±0.007	±12.67	±7.69
Female	Control	65	1.047	1.028	-0.019	19.8	16.3
		66	1.033	1.048	0.015	52.8	16.0
		67	1.040	1.050	0.010	25.4	19.5
		Mean	1.040	1.042	0.002	32.67	17.27
		S. E.	±0.004	±0.007	±0.011	±10.20	±1.12
	1,000	68	1.043	1.044	0.001	12.9	26.4
		69	1.021	1.044	0.023	29.8	24.0
		70	1.030	1.045	0.015	34.8	25.0
		Mean	1.031	1.044	0.013	25.83	25.13**
		S. E.	±0.006	±0.000	±0.006	±6.63	±0.70

** Significant ($P < 0.01$)

Fig. 7 Body weight gain in dogs administered CXM intravenously for 1 week



1) 白血球百分比: 250, 500mg/kg 両群の雌に単球の有意な増加がみられた。

2) その他の検査: 対照群との差はなかった。

5. 血清生化学所見 (Table 19-2)

1) 血糖: 500mg/kg 群の雌に有意の増加がみられた。

2) Cl^- : 500mg/kg 群の雌に有意の減少がみられた。

3) その他の検査: 対照群との差はなかった。

6. 濃縮試験 (Table 20-2)

対照群との差はなかった。

7. 24時間内因性クレアチニンクリアランス (Table 20-2)

対照群との差はなかった。

8. PSP 試験 (Table 20-2)

Table 20-2 Kidney function test of dogs (1 week)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	Initial specific gravity	Final specific gravity	Concentration	Creatinine clearance (l/day)	PSP-test (%)
Male	Control	41	1.048	1.051	0.003	24.4	29.0
		42	1.045	1.044	-0.001	14.0	29.0
		43	1.046	1.050	0.004	21.2	33.5
		Mean	1.046	1.048	0.002	19.9	30.1
		S. E.	±0.001	±0.002	±0.002	±3.08	±1.50
	250	44	1.049	1.047	-0.002	54.5	33.5
		45	1.052	1.044	-0.008	89.9	28.0
		46	1.037	1.042	0.005	15.3	27.5
		Mean	1.046	1.044	-0.002	53.2	29.7
		S. E.	±0.005	±0.001	±0.001	±21.54	±1.92
	500	47	1.048	1.045	-0.003	16.0	27.8
		48	1.032	1.044	0.012	31.7	43.0
		49	1.032	1.042	0.010	58.0	29.0
		Mean	1.037	1.044	0.006	35.2	33.3
		S. E.	±0.005	±0.001	±0.005	±12.25	±4.88
Female	Control	50	1.042	1.048	0.006	59.2	35.0
		51	1.042	1.052	0.010	20.4	27.0
		52	1.043	1.051	0.008	25.4	37.5
		Mean	1.042	1.050	0.008	35.0	32.2
		S. E.	±0.000	±0.001	±0.001	±12.19	±3.17
	250	53	1.041	1.049	0.008	52.5	17.5
		54	1.057	1.044	-0.013	87.0	31.0
		55	1.051	1.042	-0.009	31.4	33.5
		Mean	1.050	1.045	-0.005	57.0	27.3
		S. E.	±0.005	±0.002	±0.006	±16.20	±4.97
	500	56	1.039	1.053	0.014	76.8	28.0
		57	1.043	1.050	0.007	37.1	40.5
		58	1.042	1.048	0.006	35.4	10.5
		Mean	1.041	1.050	0.009	49.8	26.3
		S. E.	±0.001	±0.001	±0.003	±13.53	±8.70

Table 21-1 Wet organ weight of dogs (1 shot)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	Body weight (kg)	Heart		Liver		Spleen		Kidney			
				wt	%	wt	%	wt	%	Right		Left	
										wt	%	wt	%
Male	Control	59	10.4	91.5	0.88	332.0	3.19	22.43	0.22	30.34	0.29	28.75	0.28
		60	9.9	74.0	0.75	326.0	3.29	30.40	0.31	24.31	0.25	24.29	0.25
		61	10.0	86.5	0.87	332.8	3.33	23.84	0.24	26.63	0.27	26.51	0.27
		Mean	10.1	84.0	0.83	330.3	3.27	25.56	0.26	27.09	0.27	26.52	0.27
		S. E.	±0.2	±5.2	±0.04	±2.1	±0.04	±2.45	±0.03	±1.75	±0.07	±1.29	±0.01
	1,000	62	10.3	86.5	0.84	440.0	4.27	16.90	0.16	26.46	0.26	25.30	0.25
		63	9.8	85.6	0.87	292.4	2.98	20.08	0.20	26.67	0.27	27.11	0.28
		64	9.8	82.3	0.84	315.0	3.21	28.36	0.29	27.34	0.28	26.11	0.27
		Mean	10.0	84.8	0.85	349.1	3.49	21.78	0.22	26.82	0.27	26.17	0.27
		S. E.	±0.2	±1.3	±0.01	±45.9	±0.40	±3.41	±0.04	±0.27	±0.01	±0.52	±0.01
Female	Control	65	9.9	73.9	0.75	322.5	3.26	48.56	0.49	25.30	0.26	23.08	0.23
		66	9.3	74.5	0.80	288.7	3.10	28.15	0.30	26.00	0.28	25.20	0.27
		67	9.0	100.5	1.12	373.0	4.14	30.76	0.34	31.22	0.35	30.31	0.34
		Mean	9.4	83.0	0.89	328.1	3.50	35.82	0.38	27.51	0.30	26.20	0.28
		S. E.	±0.3	±8.8	±0.12	±24.5	±0.32	±6.41	±0.06	±1.87	±0.03	±2.14	±0.03
	1,000	68	10.5	79.9	0.76	360.0	3.43	26.89	0.26	24.76	0.24	24.50	0.23
		69	9.0	80.2	0.89	317.0	3.52	30.26	0.34	27.65	0.31	28.28	0.31
		70	10.1	76.5	0.76	330.8	3.28	37.66	0.37	29.97	0.30	28.96	0.29
		Mean	9.9	78.9	0.80	335.9	3.41	31.60	0.32	27.46	0.28	27.25	0.28
		S. E.	±0.4	±1.2	±0.04	±12.7	±0.07	±3.18	±0.03	±1.51	±0.02	±1.39	±0.02

(wt : g)

対照群との差はなかった。

9. 剖検所見

対照群を含め、いずれの群の雌雄にも変化はみられなかった。

10. 器官湿重量 (Table 21-2)

250, 500mg/kg 両群の雌雄いずれの諸器官も、重量ならびに比体重値は、対照群との有意差を認めなかった。

11. 光顕所見

1) 腎: 対照群の雄1例に間質の小円形細胞浸潤がみられたのみで、250, 500mg/kg 両群には変化はみられなかった。

2) 肝: 対照群の雄1例と 250, 500mg/kg 群の雄1

例ならびに雌2例に肝細胞索核の一部消失がみられ、同様な所見のみられた対照群雄の2例、250, 500mg/kg 両群の雌各1例には類洞拡張もみられ、その他 250mg/kg 群雄1例に巣状壊死がみられた。

IV. 考 察

1. ラット

a. 皮下注: CXMの1回適用および1週間連続適用のいずれの場合にも、尿および血清電解質の検査値に若干の変動が認められた。しかし尿の変化はごくわずかであり、また血清電解質の変化も増加または減少で、毒性と関連づけられる一定の傾向はみられなかった。

連続適用の場合に蛋白尿が雌の全群でかなり多くみられたことは、腎に対して若干の影響があることを思わせ

Table 21-2 Wet organ weight of dogs (1 week)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of dog	Body weight (kg)	Heart		Liver		Spleen		Kidney			
				wt	%	wt	%	wt	%	Right		Left	
										wt	%	wt	%
Male	Control	41	10.0	79.0	0.79	296.2	2.96	31.14	0.31	25.42	0.25	25.06	0.25
		42	9.6	89.5	0.93	369.8	3.85	34.49	0.36	none	—	53.00	0.55
		43	8.5	68.0	0.80	267.8	3.15	22.69	0.27	21.42	0.25	18.32	0.22
		Mean	9.4	78.8	0.84	311.3	3.32	29.44	0.31	(23.57)	(0.25)	32.13	0.34
		S. E.	±0.4	±6.2	±0.05	±30.4	±0.27	±3.51	±0.03	(±1.75)	(±0.05)	±10.61	±0.11
	250	44	8.8	79.7	0.91	312.8	3.55	22.46	0.26	27.22	0.31	28.84	0.33
		45	8.3	75.5	0.91	294.0	3.54	39.30	0.47	28.14	0.34	29.82	0.36
		46	8.0	82.4	1.03	302.5	3.78	25.94	0.32	26.80	0.34	30.27	0.38
		Mean	8.4	79.2	0.95	303.1	3.62	29.23	0.35	27.39	0.33	29.64	0.36
		S. E.	±0.2	±2.0	±0.04	±5.4	±0.08	±5.13	±0.06	±0.40	±0.01	±0.42	±0.01
	500	47	9.0	72.9	0.81	399.9	4.44	41.26	0.46	30.68	0.34	28.63	0.32
		48	8.2	70.1	0.85	281.4	3.43	22.24	0.27	24.73	0.30	24.67	0.30
		49	8.0	75.1	0.94	224.7	2.81	26.33	0.33	22.18	0.28	20.27	0.25
		Mean	8.4	72.7	0.87	302.0	3.56	29.93	0.35	25.86	0.31	24.52	0.29
		S. E.	±0.3	±1.4	±0.04	±51.6	±0.47	±5.76	±0.06	±2.52	±0.02	±2.41	±0.02
Female	Control	50	12.0	91.8	0.77	387.0	3.23	20.42	0.17	29.11	0.24	30.13	0.25
		51	10.5	89.0	0.85	324.0	3.09	29.19	0.28	24.92	0.24	24.55	0.23
		52	9.2	81.5	0.89	310.0	3.37	28.90	0.31	23.12	0.25	23.53	0.26
		Mean	10.6	87.4	0.84	340.3	3.23	26.17	0.25	25.72	0.24	26.07	0.25
		S. E.	±0.8	±3.1	±0.04	±23.7	±0.08	±2.87	±0.04	±1.77	±0.00	±2.05	±0.01
	250	53	13.2	114.6	0.87	416.0	3.15	38.30	0.29	35.11	0.27	35.66	0.27
		54	10.0	89.9	0.90	328.5	3.29	35.17	0.35	30.51	0.31	32.76	0.33
		55	8.9	79.9	0.90	280.0	3.15	33.73	0.38	25.63	0.29	25.92	0.29
		Mean	10.7	94.8	0.89	341.5	3.20	35.73	0.34	30.42	0.29	31.45	0.30
		S. E.	±1.3	±10.3	±0.01	±39.8	±0.05	±1.35	±0.03	±2.74	±0.01	±2.89	±0.02
	500	56	12.2	99.8	0.82	327.1	2.68	21.03	0.17	32.48	0.27	32.34	0.27
		57	10.0	86.5	0.87	300.3	3.00	31.58	0.32	27.20	0.27	29.97	0.30
		58	10.6	105.5	1.00	349.2	3.29	28.48	0.27	26.42	0.25	26.12	0.25
		Mean	10.9	97.3	0.90	325.5	2.99	27.03	0.25	28.70	0.26	29.48	0.27
		S. E.	±0.7	±5.6	±0.05	±14.1	±0.18	±3.13	±0.04	±1.9	±0.01	±1.81	±0.01

(wt : g)

Photo. 1 Kidney (rat) : CXM 1,500 mg/kg (i. v.), female, $\times 100$, H. E.
Dilatation of the tubular cavity

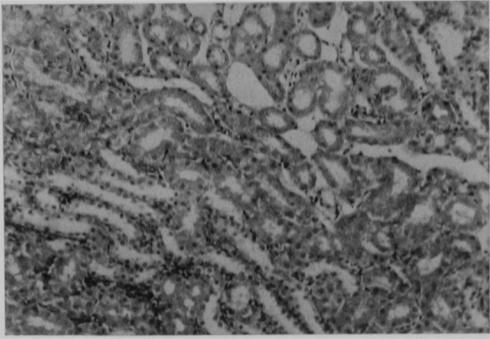


Photo. 4 Kidney (rabbit) : CER 300 mg/kg (i. m.), male, $\times 100$, H. E.
Degeneration and necrosis of tubules
calcium deposition and hyaline casts
in the tubules

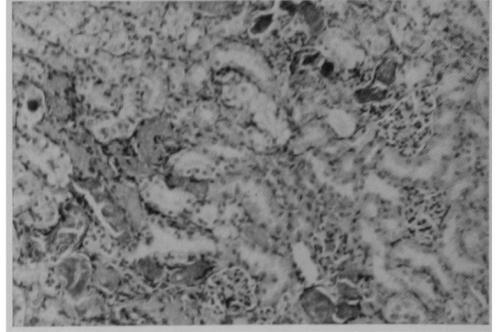


Photo. 2 Kidney (rat) : CXM 800 mg/kg (i. v. 1 week), female, $\times 100$, H. E.
Formation of cystis in tubules

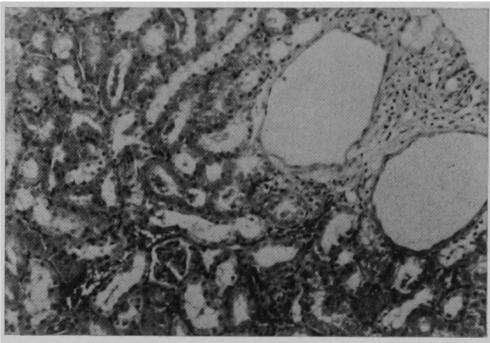


Photo. 5 Kidney (rabbit) : CET 100 mg/kg (i. m.), male, $\times 100$, H. E.
Hyperplasia of interstitial tissues

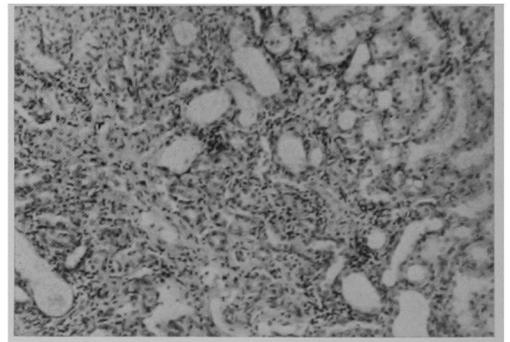


Photo. 3 Kidney (rabbit) : CXM 300 mg/kg (i. m.), male, $\times 100$, H. E.
Swelling of tubules and glomerules

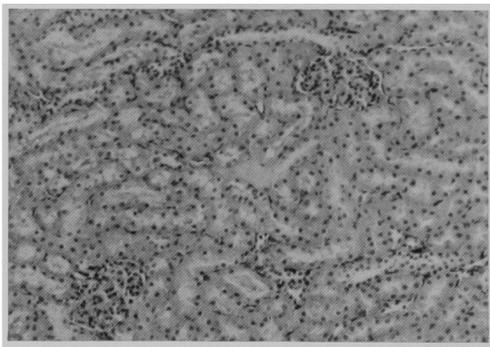


Photo. 6 Kidney (rabbit) : CEZ 300 mg/kg (i. m.), female, $\times 100$, H. E.
Degeneration and necrosis of tubules

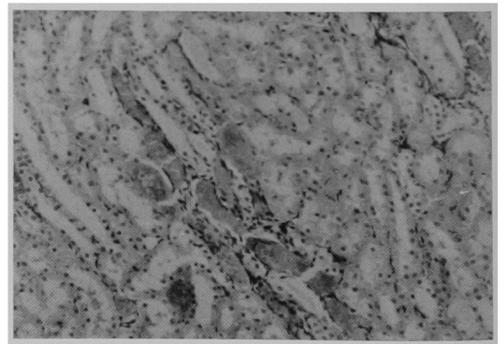
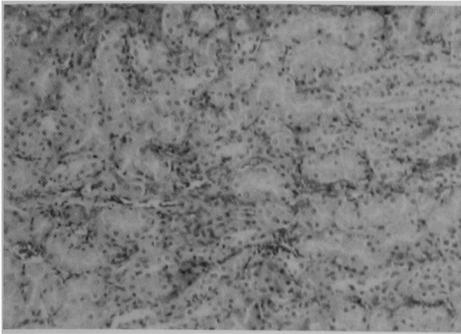


Photo. 7 Kidney (rabbit) : CXM 100mg/kg (i. m. 4 weeks), male, $\times 100$, H. E.
Swelling of tubules and small round cell infiltration in interstitial tissues



るが、尿素窒素には変化はみられず、クレアチニンは減少で腎機能障害を示唆するものとは考え難い。また、病理組織学的にも特異的な変化はみられなかったことを考え併せると、CXMの3,000mg/kg 1回または1,600mg/kg 1週間の皮下注ではラットの腎に及ぼす障害はないといってよいと思われる。

b. 静注 : CXMの1回適用および1週間連続適用のいずれの場合にも、血清の尿素窒素の増加がみられたがクレアチニンにはほとんど変化なかった。また血清電解質では Na^+ と Mg^{2+} の増加がみられたが、これらの電解質の軽度の変化はBUNの増加と関連したもので腎機能障害の徴候を示唆しているものと推定される。しかし他にはほとんど異常はみられず、病理組織学的にも異常は認められなかったため、CXMの静注の場合には皮下注の場合に比べて腎に対する影響が若干あるものと推定されるがごく軽微なものと考えられる。

2. ウサギ

筋注1回適用ではCXMを3種の対照薬(CER, CET, CEZ)と比較しながら腎に対する影響を検討した。

CXMでは機能検査で用量に依存しない若干の散発的な変化がみられた程度であり、血清クレアチニンとコレステロールがわずかな増加を示したにとどまった。病理組織学的にも特異的な変化は認められず、CXMの腎に対する毒性はないと考えられる。

なお、対照薬の腎に関する所見からその影響の強さを比較すると、CERでは尿蛋白、尿糖、赤血球、血清ク

レアチニン、血清コレステロールおよび尿素窒素に上昇がみられ、尿比重の低下や腎重量の増加や尿細管の変性もみられるなど対照薬のなかでは最も強い影響を示し、CETでは白血球と血清クレアチニンの増加、およびPSP血中停滞率に上昇がみられた程度で影響は弱かった。CEZは雄大量群においてのみPSP血中停滞率に上昇がみられたのみで、影響はさらに弱かった。

これらの対照薬に比べると、CXMはCEZにみられたような変化さえもほとんどみられず、これら類縁化合物の中では腎への影響のいちばん少ない薬物であると考えてよいと思われる。

CXMの筋注1週間および4週間連続適用の場合にも、機能検査と組織所見からは腎に関する特異的な変化を認めなかった。すなわち腎毒性はこの期間継続しても出現しないとよいと思われる。

3. イヌ

CXMの静注1回および1週間連続適用のいずれの場合にも、機能検査と組織学的所見から腎に関連する変化を認めることはできなかった。イヌに対する腎毒性もないといってよいと思われる。

4. 総合評価

以上のように、CXMをラット、ウサギ、イヌの3種の動物に皮下注、筋注および静注により適用したいずれの場合にも、腎の血管系、糸球体、近位尿細管および遠位尿細管などの主な機能検査所見と病理組織学的所見から腎に対する特異的な影響を認めることはできなかった。

3種の動物の中では最も薬剤に敏感なウサギに筋注1回適用した場合に、対照薬ではクレアチニンと尿素窒素の上昇が少なくともみられたことと比較して考えると、CXMはこの範囲での適用量と適用期間ではヒトの腎に大きな影響を及ぼすことはまずないと結論してもよさそうに思われる。

文 献

- 1) 田村 稔, 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
- 2) 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
- 3) 伊藤隆太, 他 : Cefuroxime の安全性に関する検討 第3報 ビーグル犬5週間亜急性毒性と回復実験. *Chemotherapy* : 152~170, 1979

STUDY ON THE SAFETY OF CEFUROXIME
(5) NEPHROTOXICITY IN RATS, RABBITS AND DOGS

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, YASUHIRO SEKI and KEIKO YANO

Yokosuka Institute for Applied Pharmacology

JOH TAMURA

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

Cefuroxime (CXM) was given subcutaneously to rats at a dose of 3,000 and 1,000 mg/kg singly, 1,600 and 800 mg/kg daily for a week : also to rats intravenously, 1,500 and 500 mg/kg singly and 800 and 400 mg/kg daily for a week : to rabbits intramuscularly, 300 and 100 mg/kg singly, 100 mg/kg daily for a week and also 100 mg/kg daily for 4 weeks : and to dogs, intravenously, 1,000 mg/kg singly and 500 and 250 mg/kg daily for a week. Single dose groups of CXM in rabbits were compared with those of cephaloridine (CER), cephalothin (CET) and cefazolin (CEZ).

Single and repeated administration of CXM with these dosages did not involve nephrotoxicity, irrespective of animal species, sex and administration routes. In rabbits, CXM showed no nephrotoxicity, but CER and CET at a large dose revealed it, and it was doubtful in one case of CEZ. CER-induced changes were found functionally in distal tubulus and histologically in tubulus and glomerulus. Grade of nephrotoxicity was estimated in the order of CER>CET>CEZ>CXM.

These results may suggest that no nephrotoxicity will be revealed with doses and repeat administration of CXM used in the present studies.