

Cefaclorの急性、亜急性ならびに慢性毒性試験

長谷川 隆 司・三 好 幸 二・清 水 康 資・野 村 章・仲 澤 政 雄

株式会社 野村総合研究所

原田喜男

塩野義製薬株式会社研究所

Cefaclor (以下 CCL) および対照検体 Cephalixin (以下 CEX) を用いた経口, 皮下, 腹腔内投与の急性毒性試験とラットでの 35 日間経口投与による亜急性毒性試験ならびに CCL を用いたラットでの週 6 日 26 週間経口投与による慢性毒性試験を実施した。

急性毒性試験

1. 各投与経路における CCL ならびに CEX のラット, マウスにおける LD₅₀ 値は次の通りである。

Animal	Strain	Sex	P.O. (mg/kg)		I.P. (mg/kg)		S.C. (mg/kg)
			Cefaclor	Cephalixin	Cefaclor	Cephalixin	Cefaclor
Rat	SD	Male	>20,000	>20,000	1,347	4,565	6,540
		Female	>20,000	>20,000	1,274	4,822	7,501
	Wistar	Male	>20,000	>20,000	1,259	4,582	4,838
		Female	>20,000	>20,000	1,259	4,823	6,619
Mouse	ICR	Male	>20,000	2,640	1,575	629	6,598
		Female	>20,000	1,604	1,891	581	7,051
	ddY	Male	>20,000	2,856	1,227	433	4,180
		Female	>20,000	1,495	1,282	564	4,341

2. いずれの投与経路においても, 立毛, 運動性の低下, 歩行異常あるいは腹臥などの中毒症状が観察されたが, 生存例は時間の経過とともに症状が回復した。

3. 途中死亡例では盲腸の弛緩と腸管の軽度のビランを認め, 病理組織学的にはグリソン鞘内に小円形細胞の浸潤, 遠位および近位尿細管腔内に好エオジン性物質を認めた。

亜急性毒性試験

1. 投与期間中, CCL 2,000 mg/kg 雌雄群の少数例に軽度の体温低下を伴う立毛, 流涎, 軟便などの症状がみられた。4,000 mg/kg 雌雄群では発現数, 症状は増強され, 雄で 7/15 例, 雌で 3/15 例死亡した。しかし, これらの症状は休薬期間中に消失した。

2. CCL 1,000 mg/kg 以上の雄群と CEX 500 mg/kg 以上の雄群で体重増加の抑制傾向がみられたが, 休薬により CCL 4,000 mg/kg 雄群の体重増加の抑制以外すべて正常に復した。

3. 投与終了時に全投与群で盲腸, CCL 1,000 mg/kg 以上の雄群と CEX 1,000 mg/kg 雄群で副腎, CCL 4,000 mg/kg 群で腎の湿重量と相対重量の増加を認めたが, 休薬終了時にはすべて正常値に回復した。

4. 剖検および病理組織学的所見で, 全投与群に盲腸の弛緩拡張, CCL 4,000 mg/kg 雌雄群と CEX 1,000 mg/kg 雌群で皮質近位尿細管腔内に蛋白円柱の増加, CCL 4,000 mg/kg 雌雄群でクーパー星細胞の軽度の腫大が観察された。休薬終了時において, CEX 1,000 mg/kg 雌雄群における近位尿細管腔内の蛋白円柱の貯留を除いて異常は認められなかった。

慢性毒性試験

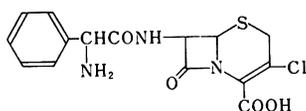
1. 一般症状として雄の 500 mg/kg 以上および雌の 2,000 mg/kg 群のほぼ全例に軽度ながら断続的に軟便, 下痢, 運動性の低下, 立毛などが認められたが, 休薬により直ちに症状が消失した。

2. 雄の 500 mg/kg 以上および雌の 1,000 mg/kg 以上の群で体重増加の抑制傾向がみられたが, 休薬後, 体重増加率の回復がみられ, 雄の 2,000 mg/kg 群を除き対照群と比べ, 体重増加に差はなくなった。また, 雄の 500 mg/kg 以上および雌の 2,000 mg/kg 群で摂水量の増加がみられたが, 休薬により正常に復した。

- 投与終了時に雌雄の 500 mg/kg 以上の群で副腎、雄の 2,000 mg/kg で腎、雄の全投与群と雌の 500 mg/kg 以上の群で盲腸の重量増加を認めたが、休薬終了時にはすべて正常値へ回復した。
- 剖検および病理組織学的所見で、全投与群に盲腸の弛緩拡張ならびに雄の 500 mg/kg 以上と雌の 1,000 mg/kg 以上の群で腎尿細管腔内に蛋白円柱を伴う軽度な管腔の拡張が観察された。休薬終了時にはこれらの変化は軽減した。

I. 緒 言

Cefaclor (以下 CCL) は米国 Eli Lilly 社で開発された Cephalosporin C 系の新しい抗生物質であり、次のような構造式を有するものである。



本剤は他の Cephalosporin 系抗生物質と同様にグラム陽性菌、陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを有している¹⁾。また、経口投与時の吸収がきわめて優れ²⁾、短時間で強い殺菌作用を示すことから、臨床面での効果が期待されている。

われわれは CCL の毒性に関して、ラットとマウスを用いた急性毒性試験ならびにラットを用いた亜急性と慢性毒性試験を実施し、これらの毒性試験成績から本剤の安全性について検討したのでその結果を報告する。

II. 実験材料および方法

1. 使用検体

Lot No. A60-Y29-019, 力価 961.9 $\mu\text{g}/\text{mg}$ (急性, 亜急性毒性試験) および Lot No. 142EF7, 力価, 960.6 $\mu\text{g}/\text{mg}$ (慢性毒性試験) の CCL 原末ならびに Lot No. OBG29A, 力価 956 $\mu\text{g}/\text{mg}$ (急性, 亜急性毒性試験) の CEX 原末を用いた。用時, 両検体を POLYTRON® (Type PT 10-35, 20,000 rpm, 3 min.) により 5% アラビアゴム液に懸濁したものを被検液とした。

2. 使用動物および飼育条件

4 週令の SLC-SD 系, SLC-Wistar 系雌雄ラットならびに SLC-ICR 系, SLC-ddY 系雌雄マウスを静岡県実験動物農業組合より購入し, 1 週間の予備飼育ののち試験に供した。

動物を温度 $24 \pm 1^\circ\text{C}$, 湿度 $55 \pm 5\%$ に保たれた飼育室において 1 プラスチックケージ当り急性毒性試験では, ラット 3 匹, マウス 10 匹, 亜急性と慢性毒性試験では, ラット 2 匹ずつ入れて飼育した。なお, 飼料 (オリエンタル酵母社製 MF) および水はともに自由に摂取させた。

3. 急性毒性試験

ラット, マウスともに雌雄各 10 匹を 1 群とし, あらかじめ 18 時間絶食させた動物に CCL, CEX の等比級数的用量をそれぞれ経口, 腹腔と皮下 (CCL のみ) に 1 回投与した。

投与直後から 6 時間ならびに投与 1 日から 14 日にわたり, 一般症状と死亡状況を観察した。また投与 0 日から 7 日までの連日および 10 日, 12 日と 14 日に体重測定を行ない, LD_{50} 値を LITCHFIELD-WILCOXON 法により算出した。さらに, 全例生存群, 全例死亡群および LD_{50} 値近辺群の少数例の動物については剖検後, 胸腺, 心, 肝, 腎, 副腎, 脾および盲腸の各組織を 10% 中性ホルマリン液に固定後, ヘマトキシリン-エオジン染色を施し, 病理組織学的検索に供した。

4. 亜急性毒性試験

雌雄ともに 1 群 15 匹で構成し, 内 5 匹を回復試験群とし, CCL 250, 500, 1,000, 2,000, 4,000 mg/kg の 5 用量ならびに CEX 250, 500, 1,000 mg/kg の 3 用量を経口用胃ゾンデを用いてラット体重 100 g あたり 0.5 ml の割合で 1 日 1 回 35 日間連続投与した。対照群には 5% アラビアゴム液 (W/V) を投与した。

投与終了後, 各群の回復試験群の 5 匹については, 35 日間の休薬期間を設け回復試験に供した。

また, 対照群および CCL 500, 1,000 mg/kg 群の 3 群については雌雄各 4 匹を加え, これらの雌雄各 2 匹の動物を投与終了時および休薬終了時に電子顕微鏡標本作製のため使用した。

CCL, CEX の投与期間ならびに回復試験期間中はいつでも毎日一般症状の観察と 5 日毎に体重, 摂餌量および摂水量の測定を行ない, 途中死亡例はすべて剖検した。

投与 15 日, 30 日, 休薬 30 日に各群とも, 採尿用ケージに移して平均尿量を測定し, さらに得られた尿を用いて沈渣の観察, pH, 糖, ケトン体, 潜血, ウロビリノーゲンおよびビリルビンの定性試験および比重 (屈折法), ナトリウム, カリウム, カルシウム (以上炎光分析法) とクロル (チオシアン酸水銀比色法) の測定を行った。

投与 29 日および休薬 29 日に, 各群雌雄ラット 2 ないし 7 匹について眼底カメラ (Kowa RC-2) を用いて眼底検査を実施した。

投与終了時および休薬終了時にそれぞれの動物の眼窩静脈叢より採血し, 赤血球数, 白血球数, 血小板数 (以

上東亜ミクロセルカウンター), 網状赤血球数 (BRECHER 法), ヘマトクリット値 (毛細管遠心法), 血色素量 (シアンメトヘモグロビン法), 型別白血球百分率 (WRIGHT-GIEMSA 染色法) およびプロトロンビンタイム (QUICK 1 段法) を測定した。

投与終了翌日および休薬終了翌日の剖検時に約 18 時間絶食させたラットをエーテル麻酔下に大腿動脈より採血し, 室温に 1 時間静置後遠心分離して得られた血清について日立 400 型オートアナライザーを用いて GOT, GPT (いずれも REITMAN-FRANKEL 変法), 乳酸脱水酵素 (ピルビン酸ヒドラゾン発色法), アルカリフォスファターゼ (KIND-KING 変法), 総蛋白 (ビウレット法), アルブミン (BCG 法), 総コレステロール (LIEBERMANN-BURCHAD 法), 血糖 (グルコースオキシダーゼ法), 尿素窒素 (ウレアーゼインドフェノール法), クレアチニン (JAFFE 法), 総ビリルビン (JENDRASSIK-CLEGHORN 法), ナトリウム, カリウム, カルシウム (以上炎光分析法), クロル (チオシアン酸水銀比色法) を測定した。

採血後直ちに開腹して, 諸臓器の肉眼的観察を行った後, 脳, 下垂体, 胸腺, 甲状腺, 肺, 心, 肝, 脾, 副腎, 腎, 膵, 顎下腺, 精巣, 精巣上体, 前立腺, 精のう, 卵巣, 子宮および盲腸の湿重量を測定した。上記諸臓器ならびに胃, 十二指腸, 空腸, 直腸, 腸間膜リンパ節, 耳下腺, 大動脈弓, 脊髄, 骨髄と膀胱については 10% 中性ホルマリン液に, また眼球はブアン液にそれぞれ固定後ヘマトキシリン-エオジン染色を行い, さらに必要に応じて肝および腎については PAS および Sudan III 染色を実施し, 病理組織学的検索に供した。なお, 骨髄については塗抹標本を作り, メタノール固定後 GIEMSA 染色を施し, 赤芽球系および骨髄球系の比率を求めた。

電子顕微鏡用標本作製のため対照群および CCL 500, 1,000 mg/kg 投与群の雌雄各 2 匹ずつを投与終了時と休薬終了時に断頭による放血後, 直ちに肝および腎を採取し細切後, 2.5% グルタルアルデヒド液と 1% オスミウム酸液で二重固定し, アルコール系列で脱水, エポキシ樹脂に包埋した。包埋した試料についてトリミング後, ポーターブル I 型ウルトラミクロームにより薄切後, 酢酸ウランとクエン酸鉛で二重染色し, 日立 H 500 型電子顕微鏡で観察した。

5. 慢性毒性試験

先に実施した亜急性毒性試験における CCL のラットに対する毒性発現量は 1,000 mg/kg であった。したがって, 本試験における投与量の設定はこの成績とともに 26 週間の長期経口投与試験であることを考慮して 250, 500, 1,000 および 2,000 mg/kg の 4 用量とした。

雌雄ともに 1 群を 18 匹で構成しその内 8 匹を回復試験に回した。CCL の 4 用量および対照群として 5% アラビアゴム液 (W/V) を経口用胃ゾンデを用いて 100 g ラット体重あたり 0.5 ml の割合で週 6 日 26 週間経口投与した。

投与終了後, 各群の 8 匹については, 13 週間の休薬期間を設け, 回復試験に供した。

また, 対照群および CCL 500, 1,000 mg/kg 群の 3 群については雌雄各 4 匹を加え, これらの雌雄各 2 匹の動物を投与終了時および休薬終了時に電子顕微鏡用標本作製ならびに観察のために使用した。

CCL の投与期間ならびに回復試験期間中はいずれも毎日一般症状の観察と 7 日毎に体重, 摂餌量 および摂水量の測定を行うとともに途中死亡例については剖検した。

投与開始後 112, 174 日および休薬 86 日には各群とも採尿用ケージに移して平均尿量を測定後, 沈渣の観察および比重 (容積法), ナトリウム, カリウム, カルシウムとクロルの測定を行った。さらに, 投与開始後 178 日と休薬 88 日にはすべての動物について腹部圧迫により採尿し, pH, 蛋白, ブドウ糖, ケトン体, ウロビリノーゲン, ビリルビン, 潜血および細菌の定性試験を行った。

投与開始後 164 日と休薬 80 日には眼底検査を, 投与終了時および休薬終了時には血液検査を実施した。また, 投与終了翌日および休薬終了翌日の剖検時に, 大腿動脈より採血し得られた血清について血清生化学検査を実施するとともに, 剖検後に臓器重量を測定し, 得られた臓器について組織学的検索を行った。

なお, 上記検査の観察項目および方法はすべて亜急性毒性試験に準じて行ない, 電顕による組織学的検索にあたっては日本電子 100CX 型電子顕微鏡を用いた。

III. 実験成績

1. 急性毒性試験

CCL, CEX のラットおよびマウスにおける LD₅₀ 値を Table 1 (765頁) に示し, また, それぞれの投与経路における一般症状の観察, 死亡状況, 剖検所見ならびに病理組織学的所見の結果を以下に示した。

(1) 経口投与

CCL, CEX 投与の Wistar 系, SD 系ラット両雌雄群では, いずれも投与直後から 6 時間まで症状の変化はみられなかったが, 投与翌日から軟便, 立毛, 鼻出血あるいは運動性の低下などの中毒症状が単独あるいは併せて観察された。その後, 症状の軽い動物では投与後 2 日から, また合併症状を呈した動物でも投与後 7 日前

後からそれぞれ症状の回復がみられ、投与後 9 日にはいずれの症状もほぼ消失した。体重変動では、両系ラットともに投与後 7 日まで体重増加抑制あるいは体重減少傾向がみられたが、以後症状の回復にともない顕著な体重の増加がみられるに至った。CCL, CEX 各 10,000 mg/kg 以上の Wistar 系, SD ラット系雌雄群において、投与後 3 日から 9 日にわたり 1 ないし 5 例の途中死亡例がみられた。途中死亡例は胃に内容物をほとんど含まず、盲腸の弛緩拡張と腸管系に軽度のピランを呈し、また病理組織学的には肝グリソソ鞘内の小円形細胞の浸潤と腎の遠位または近位尿管腔内に好エオゾン性物質が認められた。しかし、生存例では軽度の盲腸の弛緩拡張がみられた以外、特徴的な病理組織学的変化は観察されなかった。以上のように CCL, CEX 経口投与による急性毒性試験においてはいずれも系統差、性差は認められなかった。

一方、CCL 投与による ICR 系, ddY 系マウスの雌雄群では投与後 5 分から 30 分の間に一過性の立毛が観察されたが、その後消失した。投与翌日以降、生存例のいずれも中毒症状は示さなかったが、体重増加の抑制が認められた。CEX 投与による両系マウスの雌雄群では投与直後から 6 時間まで中毒症状はみられなかったが、その後立毛、腹部膨張あるいは歩行異常がみられ、これらの症状の程度は投与量の増加につれて顕著になり、また症状の回復が遅延する傾向を示した。これらの投与群では投与翌日から 5 日の間に多数の死亡例がみられ、CEX の LD₅₀ 値は CCL (20,000 mg/kg 以上) に比し明らかに低値 (1,495~2,856 mg/kg) を示し、また両系マウスともに雌で低値を示し、性差が認められた。

CCL, CEX 経口投与による両系マウスの生存例の剖検ならびに病理組織学的所見はいずれもラットにみられたものと類似していた。途中死亡例は盲腸の弛緩拡張、腸の軽度のピランと胃の内面に出血斑の散在が観察され、また病理組織学的には腎の遠位ならびに近位尿管腔内に好エオゾン性物質が認められた。

(2) 腹腔内投与

CCL, CEX 投与の Wistar 系, SD 系ラットの雌雄群において、いずれも投与 6 時間以内に立毛、運動性の低下などの中毒症状が認められた。生存例はいずれも投与後 2 日から 4 日の間に症状が徐々に回復し、これに伴い体重増加率の上昇がみられたが、対照群に比しその成長率はおおむね低値を示した。LD₅₀ 値は両系ラット⁹とともに CEX (4,565~4,823 mg/kg) に比し CCL (1,259~1,347 mg/kg) で低値を示した。両系ラットの途中死亡例は投与後 3 日以内にみられた。剖検の結果、いずれの死亡例も胃に内容物がほとんどなく、盲腸の弛

緩拡張と腸管系の軽度のピランが観察され、また病理組織学的には肝グリソソ鞘内の小円形細胞の浸潤と腎の遠位または近位尿管腔内に好エオゾン性物質が認められた。

生存例はいずれも剖検所見においては軽度の盲腸の弛緩拡張が観察された程度であったが、病理組織学的には肝細胞核の大小不同性、分裂像の増加、好エオゾン染色性の肝細胞の増加などがみられた。

一方、CCL, CEX 投与による ICR 系, ddY 系マウスの雌雄群においては、いずれも投与 6 時間以内に立毛、運動性の低下あるいは歩行異常などの中毒症状が観察されたが投与翌日から 6 日の間に回復がみられた。なお、両系マウスともに体重増加の抑制傾向がみられた。途中死亡例ならびに生存例の剖検ならびに病理所見は両系マウスともに前述のラット腹腔内投与の場合ときわめてよく類似していた。

(3) 皮下投与

CCL 投与の Wistar 系, SD 系ラットならびに ICR 系, ddY 系マウスの雌雄群において、投与 6 時間以内に立毛、運動性の低下あるいは歩行異常などの中毒症状がみられた。その後症状の回復にともない体重の増加がみられたが、対照群に比しその成長率はおおむね低値を示した。ラット、マウスの途中死亡例はほぼ投与翌日から投与後 5 日の間にみられ、LD₅₀ 値はラット、マウスともに雄で低値を、また ddY 系マウス雌雄ともに他の動物に比し低値を示した。

なお、ラット、マウスの生存例ならびに途中死亡例における剖検所見と病理組織学的所見は前述の腹腔内投与時にみられたものとはほぼ同様であった。

2. 急性毒性試験

1) 投与終了時までの成績

(1) 一般症状

CCL, CEX 35 日間連日、経口投与群の観察所見を以下に示した。すなわち、CCL 1,000 mg/kg 以下の群ならびに CEX 群では雌雄とも、一般症状の特徴的な変化はみられなかったが、CCL 2,000 mg/kg 群の雄で体温低下をとまう立毛 (4/15 例)、一過性の流涎 (2/15 例)、雌では立毛と軽度の歩行異常、軟便、流涎、鼻出血などの症状を呈する動物をみるようになり、CCL 4,000 mg/kg 群の雌雄では投与 4 日以降から個体差はあるが、立毛、体温の低下、運動性の低下、歩行異常、軟便、流涎、鼻出血などの症状が現われ、雄で投与 5 日から 12 日の間に 7/15 例、雌で投与 6 日から 10 日間に 3/15 例の死亡がみられた。死亡例は上記の症状の他、投与直後より摂餌量の減少をとまない、著しい体重減少をきたし衰弱して死亡した。剖検の結果、全例共通して胃に検

Fig. 1 Body weight change in rats during 35 days oral administration with cefaclor

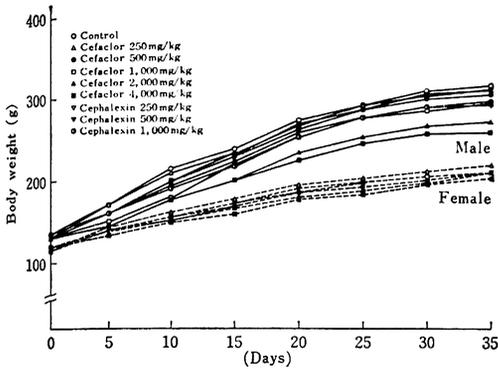


Fig. 2 Body weight change in rats during 35 days of recovery following 35 days oral administration with cefaclor

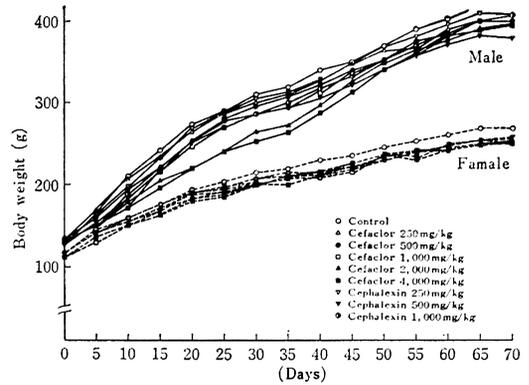


Table 2 Efficiency of food utilization (E.F.U.)

Group (mg/kg)		E. F. U. 1)								
		Control	Cefaclor					Cephalixin		
			250	500	1,000	2,000	4,000	250	500	1,000
A. 4) 0 ~ 35 day	M ²⁾	23.9	24.6	23.9	23.4	20.2	18.8	23.0	22.4	23.7
	F ³⁾	17.6	18.8	17.5	17.1	16.7	17.5	16.0	17.3	16.8
B. 5) 0 ~ 35 day	M	25.3	24.3	23.7	22.1	19.8	21.5	23.4	24.9	23.7
	F	17.6	17.2	16.7	17.6	17.2	17.7	16.5	16.4	15.8
B. 35 ~ 70 day	M	8.9	9.0	9.0	9.3	10.1	11.2	8.9	8.6	9.5
	F	6.0	6.3	6.7	6.8	5.8	4.9	6.1	5.9	6.2

- 1) Body weight gain (g) per 100 g diet consumed
- 2) Male
- 3) Female
- 4) Administration group
- 5) Recovery group

体溶液をみたほかは消化管に内容物はなく、盲腸の弛緩拡張が特徴的であった。CCL 4,000 mg/kg 群の雌雄生存例は投与 20 日以降徐々に回復がみられ、投与終了時には軟便、立毛や流涎などの症状はみられなくなった。なお、生存例では眼底像に異常は認められなかった。

(2) 体重、摂餌量および摂水量

投与期間中の投与試験群と回復試験群の体重 (Fig. 1, 2)、摂餌量および摂水量の変動はおおむね次の通りである。

両試験群ともに雄群において CCL 1,000 mg/kg 以上の群ならびに CEX 500 mg/kg 以上の群に体重増加の抑制傾向が認められ、CCL 群では飼料効率 (EFU,

Table 2) の低下もあわせてみられた。しかし、雌群では CCL あるいは CEX 投与により EFU の低下をとまうあきらかな体重増加の抑制はみられなかった。

摂水量は CCL 1,000 ないし 2,000 mg/kg 以上の雌雄群ならびに CEX 500 mg/kg 以上の雄または雌群に増加傾向がみられた。

(3) 血液検査

CCL 500 mg/kg 以上の雌群と CEX のすべての雌雄群でヘモグロビン量の有意な減少ならびに CEX のすべての雌群で投与量との相関性に乏しいものの赤血球数の増加傾向がそれぞれみられた。これらの変化に伴ない CCL 500 mg/kg 以上の雌群で MCH の低下、CEX 500

Table 3 Hematological observation in male rats after 35 days administration of cefaclor

Compound	Control	Cefaclor						Cephalexin									
		250	500	1,000	2,000	4,000	250	500	1,000	250	500	1,000					
		10	10	10	10	5	10	10	10	10	10	10					
Dose (mg/kg)																	
No. of animals																	
RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	744.70 ± 16.73	832.00 ± 18.80**	756.20 ± 21.91	780.50 ± 18.24	769.00 ± 21.01	805.60 ± 23.01	681.90 ± 12.35**	707.50 ± 23.37	673.40 ± 14.27**								
WBC ($10^2/\text{mm}^3$)	66.30 ± 4.89	57.40 ± 3.47	54.50 ± 3.45	64.10 ± 5.06	57.70 ± 6.12	56.80 ± 9.56	63.40 ± 2.96	60.30 ± 3.26	56.90 ± 3.73								
Hemo. (g/dl)	16.34 ± 0.25	17.20 ± 0.35	16.52 ± 0.26	17.42 ± 0.28*	16.40 ± 0.37	15.84 ± 0.61	15.55 ± 0.23*	14.84 ± 0.15**	14.50 ± 0.17**								
Hematocrit (%)	48.55 ± 0.63	49.80 ± 0.90	49.15 ± 0.58	47.45 ± 0.31	47.60 ± 0.39	47.38 ± 1.03	48.10 ± 0.62	48.65 ± 0.39	47.85 ± 0.31								
Platelet ($10^4/\text{mm}^3$)	83.81 ± 7.09	89.72 ± 4.96	88.74 ± 3.73	100.02 ± 3.86	93.07 ± 4.11	97.94 ± 5.87	76.44 ± 6.83	85.50 ± 8.27	75.93 ± 6.78								
Eosino. (%)	1.20 ± 0.17	0.90 ± 0.15	0.70 ± 0.15	1.00 ± 0.18	0.70 ± 0.08 ⁺	0.60 ± 0.10*	1.00 ± 0.25	1.20 ± 0.37	1.35 ± 0.27								
Neut. (%)	17.90 ± 2.75	14.90 ± 1.84	22.10 ± 2.42	23.80 ± 3.15	27.90 ± 6.01	33.80 ± 7.79	15.15 ± 1.20	18.95 ± 2.83	21.50 ± 2.65								
Lymho. (%)	79.50 ± 2.82	83.00 ± 2.01	75.80 ± 2.52	74.00 ± 3.11	70.50 ± 6.06	64.80 ± 7.91	82.70 ± 1.22	78.05 ± 3.02	75.95 ± 2.53								
Mono. (%)	1.40 ± 0.18	1.20 ± 0.27	1.40 ± 0.39	1.20 ± 0.19	0.90 ± 0.10 ⁺	0.80 ± 0.12*	1.15 ± 0.35	1.70 ± 0.40	1.20 ± 0.27								
Retic. (‰)	25.20 ± 3.71	25.00 ± 2.95	23.70 ± 3.44	30.60 ± 3.74	28.80 ± 2.46	40.60 ± 6.89*	34.40 ± 3.51	21.70 ± 1.49	28.20 ± 3.34								
Proth. (sec.)	11.82 ± 0.48	12.41 ± 0.68	12.11 ± 0.46	12.12 ± 0.32	11.94 ± 0.51	13.80 ± 0.69*	10.85 ± 0.19	12.53 ± 0.47	13.72 ± 0.46*								
MCC (%)	33.6 ± 1.3	34.5 ± 1.1	33.9 ± 1.3	36.3 ± 2.6**	34.5 ± 2.2	33.4 ± 3.0	32.4 ± 1.9	30.5 ± 1.0**	30.3 ± 1.1**								
MCH (pg)	21.7 ± 1.5	20.7 ± 0.7	21.7 ± 1.5	22.1 ± 2.5	21.6 ± 3.1	19.7 ± 2.4	22.9 ± 1.9	21.1 ± 1.6	21.6 ± 1.4								
M/E ^a)	0.98 ± 0.21	0.92 ± 0.23	0.81 ± 0.10	0.88 ± 0.10	0.88 ± 0.17	0.72 ± 0.12	0.90 ± 0.22	0.97 ± 0.28	0.85 ± 0.15								

The values were expressed as mean ± S.E.

* Significant difference from control at $P < 0.05$ (STUDENT'S t-test)** Significant difference from control at $P < 0.01$ (STUDENT'S t-test)+ Significant difference from control at $P < 0.05$ (ASPIN-WELCH'S t-test)++ Significant difference from control at $P < 0.01$ (ASPIN-WELCH'S t-test)

s) Myeloid/Erythroid ratio

Table 4 Hematological observation in female rats after 35 days administration of cefaclor

Compound	Dose (mg/kg)	Cefaclor					Cephalexin				
		Control	250	500	1,000	2,000	4,000	250	500	1,000	
No. of animals		10	10	10	10	10	7	10	10	10	
RBC ($10^4/\text{mm}^3$)		717.80 ± 17.09	741.50 ± 21.12	869.00 ± 20.21**	841.50 ± 19.13**	702.60 ± 28.07	743.43 ± 26.82	819.40 ± 16.50**	804.50 ± 19.38**	792.30 ± 18.16**	
WBC ($10^2/\text{mm}^3$)		67.80 ± 4.41	51.50 ± 2.18**	41.50 ± 2.35**	46.00 ± 2.29**	69.50 ± 9.25	56.29 ± 2.11 [†]	61.40 ± 5.91	61.10 ± 5.64	67.70 ± 5.28	
Hemo. (g/dl)		17.66 ± 0.21	17.25 ± 0.22	16.91 ± 0.15**	16.24 ± 0.38**	15.47 ± 0.32**	15.74 ± 0.47**	15.60 ± 0.28**	15.28 ± 0.24**	15.38 ± 0.29**	
Hematocrit (%)		49.10 ± 0.78	45.90 ± 0.61**	48.75 ± 0.68	49.55 ± 0.78	44.85 ± 1.16**	45.29 ± 0.95**	47.10 ± 0.85	46.10 ± 0.78*	46.95 ± 0.86	
Platelet ($10^4/\text{mm}^3$)		104.96 ± 12.24	73.32 ± 5.84 [†]	79.55 ± 4.47	95.62 ± 7.12	73.61 ± 5.01 [†]	87.93 ± 10.55	76.54 ± 2.75	81.91 ± 3.49	76.01 ± 5.12	
Eosino. (%)		0.55 ± 0.26	0.60 ± 0.31	0.80 ± 0.20	0.85 ± 0.17	1.00 ± 0.34	0.50 ± 0.15	1.00 ± 0.30	0.72 ± 0.33	0.65 ± 0.20	
Neut. (%)		10.20 ± 2.19	15.50 ± 2.73	11.80 ± 1.16	16.10 ± 2.52	22.40 ± 3.85*	16.14 ± 2.01	13.90 ± 1.93	13.56 ± 1.75	10.00 ± 1.99	
Lymho. (%)		88.50 ± 2.44	83.55 ± 2.78	86.85 ± 1.02	81.80 ± 2.59	74.80 ± 3.69**	83.07 ± 1.93	84.60 ± 2.08	85.06 ± 1.64	88.70 ± 2.08	
Mono. (%)		0.75 ± 0.20	0.35 ± 0.15	0.55 ± 0.22	1.25 ± 0.30	1.80 ± 0.50	0.29 ± 0.10	0.50 ± 0.13	0.67 ± 0.12	0.65 ± 0.20	
Retic. (‰)		17.00 ± 2.30	22.50 ± 2.89	20.60 ± 3.31	18.40 ± 3.10	23.30 ± 3.08	21.29 ± 2.92	17.00 ± 3.22	14.56 ± 1.21	17.40 ± 2.76	
Proth. (sec.)		11.09 ± 0.36	11.55 ± 0.16	12.07 ± 0.44	10.92 ± 0.20	11.29 ± 0.21	11.43 ± 0.37	11.55 ± 0.27	11.89 ± 0.43	12.57 ± 0.24**	
MCC (%)		36.7 ± 2.4	37.6 ± 1.5	34.3 ± 1.9*	32.5 ± 1.3**	34.5 ± 1.1*	34.8 ± 2.9	33.1 ± 0.9**	33.2 ± 1.3**	32.8 ± 1.1**	
MCH (pg)		24.6 ± 1.5	24.3 ± 1.9	19.3 ± 1.4*	19.0 ± 1.2**	22.3 ± 3.0*	21.3 ± 1.8**	19.1 ± 1.0**	19.1 ± 1.6**	19.5 ± 1.3**	
M/E ^{a)}		1.11 ± 0.39	1.00 ± 0.27	1.12 ± 0.19	1.30 ± 0.33	1.43 ± 0.27	1.29 ± 0.20	1.43 ± 0.30	1.51 ± 0.19*	1.35 ± 0.29*	

The values were expressed as mean ± S.E.

* Significant difference from control at $P < 0.05$ (STUDENT'S t-test)

** Significant difference from control at $P < 0.01$ (STUDENT'S t-test)

+ Significant difference from control at $P < 0.05$ (ASPIN-WELCH'S t-test)

++ Significant difference from control at $P < 0.01$ (ASPIN-WELCH'S t-test)

a) Myeloid/Erythroid ratio

Table 5 Serum biochemical analysis in male rats after 35 days administration of cefalor

Compound	Dose (mg/kg)	No. of animals	Cefalor				Cephalexin					
			Control	250	500	1,000	2,000	4,000	250	500	1,000	
GOT	(Ku)	10	98.00 ± 2.60	100.50 ± 3.06	98.40 ± 2.87	95.80 ± 2.23	88.60 ± 3.90	81.20 ± 6.47*	91.30 ± 3.85	94.67 ± 2.97	81.17	7.19
GPT	(Ku)	10	27.60 ± 1.33	31.80 ± 1.69	30.20 ± 1.65	35.40 ± 4.05	50.10 ± 7.10 [†]	78.40 ± 5.64 ^{††}	48.30 ± 2.46 ^{††}	44.78 ± 3.42 ^{††}	46.17	3.08**
Al-P	(KAU)	10	23.88 ± 2.67	20.70 ± 1.80	15.31 ± 0.87 [†]	16.60 ± 1.06 [†]	17.30 ± 1.64*	13.76 ± 1.01 ^{††}	19.23 ± 0.78	18.91 ± 1.54	15.17	1.07 [†]
LDH	(CWU)	10	231.70 ± 19.42	232.50 ± 20.44	238.30 ± 15.59	232.90 ± 17.22	218.60 ± 13.51	235.60 ± 3.43	238.20 ± 12.71	254.00 ± 18.02	211.50	24.66
Bilir.	(mg/dl)	10	0.26 ± 0.02	0.27 ± 0.02	0.25 ± 0.02	0.30 ± 0.01	0.32 ± 0.01*	0.42 ± 0.04**	0.23 ± 0.02	0.26 ± 0.02	0.28	0.02
Creati.	(mg/dl)	10	20.60 ± 0.48	21.20 ± 0.49	20.70 ± 0.50	21.20 ± 0.47	21.40 ± 0.37	22.20 ± 0.49	20.30 ± 0.40	20.00 ± 0.53	20.33	0.92
Glucose	(mg/dl)	10	130.70 ± 2.29	123.30 ± 3.19	127.90 ± 5.16	125.40 ± 3.74	131.50 ± 4.19	129.00 ± 4.21	145.70 ± 7.28	126.78 ± 5.34	144.00	10.45
U-urea	(mg/dl)	10	19.10 ± 0.81	18.36 ± 0.61	19.81 ± 1.09	18.07 ± 0.92	16.55 ± 0.97	14.68 ± 0.41 ^{††}	31.83 ± 14.36	17.14 ± 0.42	16.97	0.62
Cho.	(mg/dl)	10	36.00 ± 1.71	37.40 ± 2.55	39.50 ± 1.60	38.60 ± 2.13	37.90 ± 2.38	30.20 ± 3.25	31.60 ± 1.59	38.22 ± 1.91	38.00	3.30
Alb.	(g/dl)	10	4.62 ± 0.04	4.56 ± 0.04	4.62 ± 0.04	4.50 ± 0.10	4.38 ± 0.06**	4.50 ± 0.09	4.62 ± 0.04	4.62 ± 0.02	4.55	0.08
T-pro.	(g/dl)	10	8.41 ± 0.08	8.18 ± 0.10	8.22 ± 0.06	8.15 ± 0.10	8.15 ± 0.05*	8.04 ± 0.07**	8.22 ± 0.11	8.23 ± 0.14	8.17	0.16
A/G		10	1.22 ± 0.02	1.26 ± 0.03	1.29 ± 0.03	1.23 ± 0.03	1.17 ± 0.04	1.28 ± 0.09	1.29 ± 0.05	1.30 ± 0.06	1.26	0.04
Na	(mEq/L)	10	144.00 ± 0.75	145.30 ± 0.91	144.90 ± 0.48	146.30 ± 0.92	145.90 ± 0.78	144.60 ± 1.44	143.60 ± 0.56	143.44 ± 0.44	139.33	0.62**
K	(mEq/L)	10	5.27 ± 0.11	5.47 ± 0.19	5.29 ± 0.09	5.22 ± 0.14	5.26 ± 0.09	5.66 ± 0.14	5.03 ± 0.05	5.21 ± 0.14	5.28	0.15
Cl	(mEq/L)	10	110.30 ± 1.12	107.80 ± 0.66	104.80 ± 0.70**	107.40 ± 0.54 [†]	108.67 ± 0.55	111.20 ± 1.36	107.30 ± 0.63*	109.44 ± 0.44	106.83	0.95
Ca	(mEq/L)	10	4.46 ± 0.06	4.54 ± 0.04	4.57 ± 0.04	4.57 ± 0.08	4.58 ± 0.04	4.54 ± 0.06	4.60 ± 0.05	4.54 ± 0.06	4.52	0.13

The values were expressed as mean ± S.E.

* Significant difference from control at P < 0.05 (STUDENT'S t-test)

** Significant difference from control at P < 0.01 (STUDENT'S t-test)

† Significant difference from control at P < 0.05 (ASPIN-WELCH'S t-test)

†† Significant difference from control at P < 0.01 (ASPIN-WELCH'S t-test)

Table 6 Serum biochemical analysis in female rats after 35 days administration of cefaclor

Compound	Dose (mg/kg)	No. of animals	Cefaclor				Cephalexin				
			Control	250	500	1,000	2,000	4,000	250	500	1,000
GOT	(Ku)	10	108.00 ± 4.51	100.60 ± 1.48	90.60 ± 4.11*	90.30 ± 3.70**	94.44 ± 4.03*	86.50 ± 1.96 ⁺⁺	95.90 ± 2.88*	98.56 ± 4.13	93.90 ± 3.33*
GPT	(Ku)	10	25.60 ± 1.25	25.20 ± 1.36	21.10 ± 0.66 ⁺⁺	24.30 ± 2.97	24.67 ± 1.70	27.83 ± 1.97	24.20 ± 1.34	21.56 ± 0.65 [†]	22.50 ± 0.75*
Al-P	(KAU)	10	12.24 ± 1.12	12.50 ± 1.34	10.75 ± 0.74	10.85 ± 1.14	12.52 ± 1.77	13.27 ± 1.35	14.64 ± 1.68	10.43 ± 0.98	11.47 ± 1.26
LDH	(CWU)	10	266.40 ± 18.43	249.30 ± 12.95	217.30 ± 18.79	197.20 ± 13.80**	229.00 ± 14.43	201.67 ± 12.67*	219.80 ± 8.70 [†]	224.33 ± 21.94	198.30 ± 16.91*
Bilir.	(mg/dl)	10	0.31 ± 0.02	0.35 ± 0.04	0.60 ± 0.30	0.29 ± 0.01	0.31 ± 0.01	0.37 ± 0.03	0.34 ± 0.02	0.31 ± 0.01	0.34 ± 0.02
Creati.	(mg/dl)	10	20.80 ± 0.49	23.70 ± 1.66	23.10 ± 0.62**	22.40 ± 0.56*	22.00 ± 0.53	22.83 ± 0.60*	23.30 ± 0.73*	22.67 ± 0.33**	22.90 ± 0.66*
Glucose	(mg/dl)	10	123.30 ± 6.57	129.00 ± 5.58	134.00 ± 4.35	133.00 ± 4.64	127.33 ± 4.19	128.67 ± 8.42	141.50 ± 5.60*	128.44 ± 5.66	142.00 ± 7.17
U-urea	(mg/dl)	10	17.08 ± 0.91	17.51 ± 1.27	17.98 ± 1.09	16.09 ± 0.80	14.32 ± 0.58*	14.65 ± 1.08	15.71 ± 0.52	17.12 ± 0.66	15.86 ± 0.71
Cho.	(mg/dl)	10	46.00 ± 3.48	48.90 ± 2.64	42.60 ± 2.07	44.60 ± 3.42	53.00 ± 2.88	50.50 ± 3.36	53.00 ± 3.39	45.56 ± 2.42	47.50 ± 2.53
Alb.	(g/dl)	10	4.71 ± 0.06	4.86 ± 0.05	4.96 ± 0.05**	4.78 ± 0.07	4.67 ± 0.06	4.55 ± 0.10	4.93 ± 0.07*	4.64 ± 0.06	4.72 ± 0.05
T-pro.	(g/dl)	10	8.29 ± 0.17	8.72 ± 0.12	8.69 ± 0.07	8.58 ± 0.12	8.46 ± 0.16	8.45 ± 0.14	8.72 ± 0.07 [†]	8.27 ± 0.16	8.47 ± 0.15
A/G	(g/dl)	10	1.38 ± 0.14	1.27 ± 0.04	1.33 ± 0.02	1.27 ± 0.04	1.25 ± 0.06	1.17 ± 0.02	1.31 ± 0.04	1.31 ± 0.08	1.27 ± 0.04
Na	(mEq/L)	10	141.50 ± 0.58	141.20 ± 0.87	143.70 ± 1.32	144.80 ± 1.22 [†]	146.89 ± 1.37 ⁺⁺	147.33 ± 2.06	150.90 ± 1.98 ⁺⁺	149.00 ± 1.54 ⁺⁺	148.90 ± 2.12 ⁺⁺
K	(mEq/L)	10	5.58 ± 0.09	5.29 ± 0.09*	5.16 ± 0.08**	5.48 ± 0.15	5.47 ± 0.07	4.97 ± 0.10**	5.65 ± 0.10	5.48 ± 0.07	5.43 ± 0.15
Cl	(mEq/L)	10	109.67 ± 0.62	107.70 ± 0.65*	108.00 ± 0.68	110.33 ± 0.67	111.33 ± 0.88	107.50 ± 1.55	110.00 ± 1.05	113.75 ± 1.31**	114.17 ± 1.49 [†]
Ca	(mEq/L)	10	4.56 ± 0.07	4.64 ± 0.06	4.91 ± 0.08**	4.86 ± 0.07**	4.86 ± 0.11*	4.78 ± 0.15	5.27 ± 0.16 ⁺⁺	5.01 ± 0.05**	5.07 ± 0.13**

The values were expressed as mean ± S.E.

* Significant difference from control at P < 0.05 (STUDENT'S t-test)

** Significant difference from control at P < 0.01 (STUDENT'S t-test)

† Significant difference from control at P < 0.05 (ASPIN-WELCH'S t-test)

++ Significant difference from control at P < 0.01 (ASPIN-WELCH'S t-test)

Table 7 Absolute organ weight in male rats after 35 days administration of cefaclor

Compound	Dose (mg/kg)	No. of animals	Cefaclor				Cephalexin			
			Control	250	500	1,000	250	500	1,000	
Brain	(g)	1.75 ± 0.04	1.74 ± 0.05	1.78 ± 0.03	1.72 ± 0.05	1.68 ± 0.04	1.67 ± 0.05	1.76 ± 0.04	1.69 ± 0.04	1.74 ± 0.04
Pituitary	(mg)	8.30 ± 1.08	9.70 ± 0.52	10.50 ± 0.70	9.70 ± 0.40	8.20 ± 0.79	7.00 ± 1.00	10.20 ± 0.73	8.90 ± 1.10	9.30 ± 0.54
Submax.	(mg)	483.30 ± 23.09	496.50 ± 25.13	493.40 ± 17.62	493.60 ± 21.68	429.30 ± 32.72	433.80 ± 53.05	482.40 ± 29.89	452.20 ± 29.25	474.00 ± 22.78
Thyroid	(mg)	14.60 ± 1.58	16.00 ± 1.49	16.20 ± 1.21	15.80 ± 1.25	14.00 ± 1.30	12.40 ± 0.75	15.20 ± 2.33	14.20 ± 1.41	14.40 ± 1.36
Thymus	(mg)	305.20 ± 27.90	286.40 ± 14.56	278.60 ± 18.78	256.00 ± 21.70	248.80 ± 29.46	249.20 ± 38.52	295.50 ± 20.25	261.60 ± 18.19	284.80 ± 24.85
Lung	(g)	1.39 ± 0.07	1.40 ± 0.08	1.46 ± 0.07	1.35 ± 0.04	1.49 ± 0.11	1.22 ± 0.06	1.31 ± 0.04	1.32 ± 0.07	1.35 ± 0.07
Heart	(mg)	968.20 ± 31.65	994.30 ± 56.17	972.90 ± 43.35	848.40 ± 22.91**	764.40 ± 36.24**	706.20 ± 66.80**	981.30 ± 51.30	893.50 ± 34.05	938.40 ± 28.56
Liver	(g)	8.80 ± 0.22	8.65 ± 0.47	8.87 ± 0.44	8.81 ± 0.29	8.23 ± 0.35	8.41 ± 0.41	9.17 ± 0.27	8.52 ± 0.27	8.86 ± 0.35
Spleen	(mg)	647.80 ± 29.38	620.70 ± 22.64	578.50 ± 21.51	596.20 ± 34.19	586.40 ± 28.22	545.40 ± 21.60*	615.00 ± 27.84	580.20 ± 28.05	654.40 ± 22.96
Kidneys	(g)	2.20 ± 0.04	2.28 ± 0.12	2.19 ± 0.09	2.17 ± 0.07	1.98 ± 0.10	2.30 ± 0.14	2.18 ± 0.06	2.09 ± 0.07	2.21 ± 0.07
Adrenals	(mg)	55.00 ± 1.91	58.60 ± 2.85	60.50 ± 2.55	62.60 ± 2.29*	64.10 ± 3.17*	65.40 ± 4.93*	56.90 ± 2.85	55.10 ± 3.56	62.80 ± 3.03*
Pancreas	(mg)	889.70 ± 42.68	921.40 ± 67.24	914.80 ± 43.51	887.60 ± 40.85	861.00 ± 71.56	698.40 ± 60.33*	788.80 ± 46.30	780.50 ± 44.05	909.20 ± 54.99
Cecum-1 ^a)	(cm)	5.26 ± 0.25	6.11 ± 0.21*	6.44 ± 0.11 ^{††}	6.20 ± 0.25*	6.99 ± 0.22**	6.68 ± 0.47*	6.31 ± 0.20**	6.65 ± 0.29**	7.03 ± 0.33**
Cecum-2 ^b)	(g)	4.54 ± 0.20	6.73 ± 0.62 ^{††}	6.81 ± 0.48 ^{††}	7.95 ± 0.60 ^{††}	9.68 ± 0.67 ^{††}	11.10 ± 0.83 ^{††}	7.33 ± 0.46 ^{††}	8.74 ± 0.41 ^{††}	9.53 ± 1.00 ^{††}
Cecum-3 ^c)	(g)	1.14 ± 0.05	1.42 ± 0.07**	1.55 ± 0.07**	1.71 ± 0.09 ^{††}	1.83 ± 0.09 ^{††}	2.24 ± 0.13 ^{††}	1.31 ± 0.09	1.48 ± 0.05**	1.61 ± 0.10 ^{††}
Testes	(g)	2.93 ± 0.08	2.97 ± 0.11	2.81 ± 0.09	2.80 ± 0.07	2.78 ± 0.12	2.72 ± 0.14	2.79 ± 0.10	2.70 ± 0.13	2.90 ± 0.04
Epitidymis	(mg)	825.30 ± 17.31	830.80 ± 34.88	856.60 ± 26.09	819.70 ± 22.29	742.10 ± 39.05	723.20 ± 48.51	785.80 ± 22.74	755.10 ± 16.56**	798.40 ± 26.35
Seminal	(mg)	473.30 ± 17.63	566.50 ± 34.03	550.20 ± 39.27	517.80 ± 34.56	387.80 ± 35.14	335.80 ± 40.93**	502.40 ± 21.33	470.40 ± 19.58	485.40 ± 27.14
Prostate	(mg)	360.90 ± 24.90	333.70 ± 30.20	354.20 ± 33.24	340.20 ± 32.35	282.40 ± 28.32	248.40 ± 44.22*	352.00 ± 22.85	313.40 ± 16.58	331.90 ± 22.05
Carcass	(g)	232.90 ± 6.30	223.20 ± 9.14	216.70 ± 8.56	206.40 ± 4.98**	184.30 ± 8.62**	168.20 ± 7.93**	226.30 ± 6.25	213.10 ± 5.62*	214.00 ± 7.13
Final B.W.	(g)	317.20 ± 7.44	312.50 ± 12.52	307.40 ± 11.12	295.90 ± 6.37*	272.90 ± 12.70**	260.00 ± 12.21**	310.80 ± 8.48	292.70 ± 6.55*	296.80 ± 9.33

The values were expressed as mean ± S.E.

* Significant difference from control at P < 0.05 (STUDENT'S t-test)

** Significant difference from control at P < 0.01 (STUDENT'S t-test)

+ Significant difference from control at P < 0.05 (ASPIN-WELCH'S t-test)

†† Significant difference from control at P < 0.01 (ASPIN-WELCH'S t-test)

a) Length

b) Cecum with contents

c) Cecum without contents

Table 8 Relative organ weight in male rats after 35 days administration of cefaclor

Compound Dose (mg/kg)	No. of animals	Cefaclor						Cephalexin											
		Control		250		500		1,000		2,000		4,000		250		500		1,000	
		10	10	10	10	10	10	5	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Brain (g %)		0.55 ± 0.02	0.56 ± 0.03	0.58 ± 0.02	0.59 ± 0.02	0.62 ± 0.02*	0.64 ± 0.02**	0.64 ± 0.02**	0.64 ± 0.02**	0.62 ± 0.02*	0.64 ± 0.02**	0.64 ± 0.02**	0.64 ± 0.02**	0.57 ± 0.02	0.58 ± 0.02	0.58 ± 0.02	0.59 ± 0.02	0.59 ± 0.02	0.59 ± 0.02
Pituitary (mg %)		2.59 ± 0.31	3.15 ± 0.23	3.42 ± 0.22*	3.28 ± 0.13	3.04 ± 0.31	2.68 ± 0.31	2.68 ± 0.31	2.68 ± 0.31	3.04 ± 0.31	2.68 ± 0.31	2.68 ± 0.31	2.68 ± 0.31	3.27 ± 0.20	3.03 ± 0.33	3.03 ± 0.33	3.14 ± 0.16	3.14 ± 0.16	3.14 ± 0.16
Submax. (mg %)		153.22 ± 8.47	159.42 ± 6.57	161.46 ± 5.65	166.52 ± 5.24	156.04 ± 7.28	166.82 ± 18.21	166.82 ± 18.21	166.82 ± 18.21	156.04 ± 7.28	166.82 ± 18.21	166.82 ± 18.21	166.82 ± 18.21	154.89 ± 7.39	153.68 ± 7.89	153.68 ± 7.89	159.56 ± 5.42	159.56 ± 5.42	159.56 ± 5.42
Thyroid (mg %)		4.68 ± 0.58	5.15 ± 0.47	5.36 ± 0.49	5.31 ± 0.36	5.12 ± 0.41	4.82 ± 0.38	4.82 ± 0.38	4.82 ± 0.38	5.12 ± 0.41	4.82 ± 0.38	4.82 ± 0.38	4.82 ± 0.38	4.81 ± 0.67	4.79 ± 0.39	4.79 ± 0.39	4.88 ± 0.49	4.88 ± 0.49	4.88 ± 0.49
Thymus (mg %)		95.93 ± 8.03	92.42 ± 4.67	90.66 ± 5.22	85.92 ± 5.98	88.95 ± 7.64	95.13 ± 13.47	95.13 ± 13.47	95.13 ± 13.47	88.95 ± 7.64	95.13 ± 13.47	95.13 ± 13.47	95.13 ± 13.47	94.81 ± 5.53	89.57 ± 6.15	89.57 ± 6.15	95.68 ± 7.84	95.68 ± 7.84	95.68 ± 7.84
Lung (g %)		0.44 ± 0.02	0.46 ± 0.04	0.48 ± 0.02	0.46 ± 0.01	0.56 ± 0.06	0.47 ± 0.03	0.47 ± 0.03	0.47 ± 0.03	0.56 ± 0.06	0.47 ± 0.03	0.47 ± 0.03	0.47 ± 0.03	0.42 ± 0.01	0.45 ± 0.03	0.45 ± 0.03	0.46 ± 0.02	0.46 ± 0.02	0.46 ± 0.02
Heart (mg %)		305.53 ± 7.99	319.69 ± 15.76	316.55 ± 8.54	286.92 ± 5.71	281.08 ± 8.60	269.67 ± 16.74*	269.67 ± 16.74*	269.67 ± 16.74*	281.08 ± 8.60	269.67 ± 16.74*	269.67 ± 16.74*	269.67 ± 16.74*	315.14 ± 11.27	305.23 ± 9.72	305.23 ± 9.72	316.99 ± 7.58	316.99 ± 7.58	316.99 ± 7.58
Liver (g %)		2.78 ± 0.04	2.76 ± 0.08	2.88 ± 0.06	2.97 ± 0.05**	3.02 ± 0.05**	3.24 ± 0.03**	3.24 ± 0.03**	3.24 ± 0.03**	3.02 ± 0.05**	3.24 ± 0.03**	3.24 ± 0.03**	3.24 ± 0.03**	2.95 ± 0.06*	2.91 ± 0.05	2.91 ± 0.05	2.99 ± 0.06*	2.99 ± 0.06*	2.99 ± 0.06*
Spleen (mg %)		204.25 ± 7.95	201.56 ± 10.97	189.03 ± 6.20	201.00 ± 9.32	216.37 ± 9.63	211.97 ± 14.04	211.97 ± 14.04	211.97 ± 14.04	216.37 ± 9.63	211.97 ± 14.04	211.97 ± 14.04	211.97 ± 14.04	198.18 ± 8.41	198.54 ± 9.83	198.54 ± 9.83	221.89 ± 9.04	221.89 ± 9.04	221.89 ± 9.04
Kidneys (g %)		0.69 ± 0.01	0.73 ± 0.02	0.71 ± 0.01	0.73 ± 0.02	0.73 ± 0.02	0.89 ± 0.04**	0.89 ± 0.04**	0.89 ± 0.04**	0.73 ± 0.02	0.89 ± 0.04**	0.89 ± 0.04**	0.89 ± 0.04**	0.71 ± 0.01	0.71 ± 0.01	0.71 ± 0.01	0.75 ± 0.02*	0.75 ± 0.02*	0.75 ± 0.02*
Adrenals (mg %)		17.50 ± 0.91	18.94 ± 1.03	19.70 ± 0.56	21.24 ± 0.90**	23.66 ± 1.09**	25.09 ± 1.23**	25.09 ± 1.23**	25.09 ± 1.23**	23.66 ± 1.09**	25.09 ± 1.23**	25.09 ± 1.23**	25.09 ± 1.23**	18.27 ± 0.59	18.75 ± 0.96	18.75 ± 0.96	21.21 ± 0.86**	21.21 ± 0.86**	21.21 ± 0.86**
Pancreas (mg %)		282.66 ± 16.47	293.92 ± 16.41	299.79 ± 15.06	300.20 ± 12.75	321.11 ± 28.68	271.57 ± 27.70	271.57 ± 27.70	271.57 ± 27.70	321.11 ± 28.68	271.57 ± 27.70	271.57 ± 27.70	271.57 ± 27.70	255.25 ± 16.36	265.74 ± 11.89	265.74 ± 11.89	307.42 ± 19.14	307.42 ± 19.14	307.42 ± 19.14
Cecum-2 ^b (g %)		1.44 ± 0.06	2.18 ± 0.20**	2.23 ± 0.16**	2.70 ± 0.23**	3.57 ± 0.24**	4.30 ± 0.33**	4.30 ± 0.33**	4.30 ± 0.33**	3.57 ± 0.24**	4.30 ± 0.33**	4.30 ± 0.33**	4.30 ± 0.33**	2.36 ± 0.13**	2.99 ± 0.14**	2.99 ± 0.14**	3.19 ± 0.30**	3.19 ± 0.30**	3.19 ± 0.30**
Cecum-3 ^b (g %)		0.36 ± 0.01	0.46 ± 0.02**	0.51 ± 0.02**	0.58 ± 0.03**	0.68 ± 0.03**	0.86 ± 0.03**	0.86 ± 0.03**	0.86 ± 0.03**	0.68 ± 0.03**	0.86 ± 0.03**	0.86 ± 0.03**	0.86 ± 0.03**	0.42 ± 0.02*	0.51 ± 0.02**	0.51 ± 0.02**	0.54 ± 0.02**	0.54 ± 0.02**	0.54 ± 0.02**
Testes (g %)		0.93 ± 0.03	0.96 ± 0.03	0.92 ± 0.03	0.95 ± 0.03	1.02 ± 0.02*	1.05 ± 0.05*	1.05 ± 0.05*	1.05 ± 0.05*	1.02 ± 0.02*	1.05 ± 0.05*	1.05 ± 0.05*	1.05 ± 0.05*	0.90 ± 0.01	0.92 ± 0.04	0.92 ± 0.04	0.99 ± 0.04	0.99 ± 0.04	0.99 ± 0.04
Epididymis (mg %)		261.25 ± 7.48	268.06 ± 11.91	281.88 ± 13.26	277.42 ± 6.86	272.70 ± 11.65	278.54 ± 13.88	278.54 ± 13.88	278.54 ± 13.88	272.70 ± 11.65	278.54 ± 13.88	278.54 ± 13.88	278.54 ± 13.88	253.26 ± 5.23	258.52 ± 5.45	258.52 ± 5.45	269.49 ± 6.15	269.49 ± 6.15	269.49 ± 6.15
Seminal. (mg %)		149.78 ± 6.09	181.92 ± 9.39*	180.01 ± 13.54	175.19 ± 11.09	140.32 ± 7.90	128.58 ± 12.30	128.58 ± 12.30	128.58 ± 12.30	140.32 ± 7.90	128.58 ± 12.30	128.58 ± 12.30	128.58 ± 12.30	162.28 ± 7.11	160.44 ± 4.74	160.44 ± 4.74	162.82 ± 5.62	162.82 ± 5.62	162.82 ± 5.62
Prostate (mg %)		113.67 ± 7.41	106.78 ± 8.51	114.30 ± 7.97	113.82 ± 8.92	102.25 ± 7.41	95.26 ± 15.89	95.26 ± 15.89	95.26 ± 15.89	102.25 ± 7.41	95.26 ± 15.89	95.26 ± 15.89	95.26 ± 15.89	114.09 ± 8.08	106.89 ± 4.71	106.89 ± 4.71	111.80 ± 6.61	111.80 ± 6.61	111.80 ± 6.61
Carcass (g %)		73.37 ± 0.37	71.41 ± 0.48**	70.43 ± 0.38**	69.73 ± 0.57**	67.55 ± 0.57**	64.69 ± 0.05**	64.69 ± 0.05**	64.69 ± 0.05**	67.55 ± 0.57**	64.69 ± 0.05**	64.69 ± 0.05**	64.69 ± 0.05**	72.82 ± 0.44	72.76 ± 0.56	72.76 ± 0.56	72.07 ± 0.44*	72.07 ± 0.44*	72.07 ± 0.44*

The values were expressed as mean ± S.E.

* Significant difference from control at P < 0.05 (STUDENT'S t-test)

** Significant difference from control at P < 0.01 (STUDENT'S t-test)

+ Significant difference from control at P < 0.05 (ASPIN-WELCH'S t-test)

++ Significant difference from control at P < 0.01 (ASPIN-WELCH'S t-test)

a) Cecum with contents

b) Cecum without contents

Table 9 Absolute organ weight in female rats after 35 days administration of cefactor

Compound	Dose (mg/kg)	No. of animals	Cefactor				Cephalexin				
			Control	250	500	1,000	2,000	4,000	250	500	1,000
Brain	(g)		1.72 ± 0.05	1.70 ± 0.03	1.71 ± 0.02	1.58 ± 0.05	1.65 ± 0.03	1.66 ± 0.06	1.63 ± 0.04	1.65 ± 0.04	1.63 ± 0.04
Pituitary	(mg)		13.60 ± 1.07	13.90 ± 0.66	10.10 ± 0.85*	12.20 ± 0.73	12.40 ± 0.54	8.71 ± 0.57 ⁺⁺	14.10 ± 1.21	11.60 ± 0.90	12.10 ± 1.11
Submax.	(mg)		379.10 ± 19.48	375.60 ± 14.61	366.50 ± 14.04	345.66 ± 40.27	338.70 ± 12.28	333.43 ± 14.02	374.50 ± 25.32	345.00 ± 11.30	359.70 ± 15.11
Thyroid	(mg)		19.40 ± 1.58	16.00 ± 1.76	17.80 ± 1.72	18.20 ± 1.94	16.00 ± 1.37	12.57 ± 1.56**	15.80 ± 0.76	14.80 ± 0.74 ⁺	14.60 ± 1.12*
Thymus	(mg)		342.00 ± 16.48	343.50 ± 33.88	306.80 ± 15.53	289.20 ± 14.60*	286.70 ± 16.98*	264.86 ± 13.28**	333.50 ± 15.18	357.20 ± 25.51	337.00 ± 23.36
Lung	(g)		1.19 ± 0.05	1.30 ± 0.05	1.11 ± 0.05	1.22 ± 0.05	1.17 ± 0.06	1.11 ± 0.07	1.30 ± 0.09	1.24 ± 0.04	1.11 ± 0.05
Heart	(mg)		699.60 ± 27.83	706.60 ± 26.99	686.60 ± 12.46	668.00 ± 9.75	615.70 ± 19.68*	575.43 ± 28.32**	683.70 ± 19.72	660.80 ± 21.21	711.30 ± 27.88
Liver	(g)		5.68 ± 0.21	6.63 ± 0.41	5.79 ± 0.09	6.10 ± 0.10	6.00 ± 0.18	6.84 ± 0.29**	6.30 ± 0.37	5.68 ± 0.13	6.03 ± 0.27
Spleen	(mg)		494.40 ± 28.50	515.00 ± 28.41	483.40 ± 21.67	491.90 ± 16.71	490.80 ± 15.45	494.57 ± 21.45	471.10 ± 32.04	449.60 ± 18.95	450.70 ± 22.25
Kidneys	(g)		1.48 ± 0.04	1.66 ± 0.05*	1.59 ± 0.05	1.66 ± 0.04**	1.64 ± 0.07	1.91 ± 0.08**	1.59 ± 0.06	1.50 ± 0.03	1.51 ± 0.05
Adrenals	(mg)		74.10 ± 3.18	70.50 ± 3.42	68.30 ± 2.58	73.80 ± 2.32	80.70 ± 3.13	77.29 ± 4.57	77.20 ± 3.78	74.20 ± 3.66	80.30 ± 3.50
Pancreas	(mg)		727.60 ± 40.22	735.70 ± 36.66	654.70 ± 55.43	690.50 ± 55.00	744.90 ± 46.16	752.14 ± 30.79	720.40 ± 43.71	715.50 ± 46.65	713.10 ± 55.89
Cecum-1 ^a	(cm)		4.62 ± 0.17	5.03 ± 0.27	5.61 ± 0.21**	5.58 ± 0.17**	5.30 ± 0.15**	6.86 ± 0.31**	5.34 ± 0.28*	5.18 ± 0.30	6.00 ± 0.31 ⁺⁺
Cecum-2 ^b	(g)		2.68 ± 0.16	3.98 ± 0.36 ⁺⁺	4.65 ± 0.32 ⁺⁺	4.69 ± 0.47 ⁺⁺	5.56 ± 0.58 ⁺⁺	7.29 ± 0.53 ⁺⁺	3.42 ± 0.27*	4.07 ± 0.25**	4.56 ± 0.24**
Cecum-3 ^c	(g)		1.01 ± 0.11	1.11 ± 0.08	1.25 ± 0.04	1.20 ± 0.09	1.41 ± 0.08**	1.75 ± 0.06 ⁺⁺	0.90 ± 0.04	1.12 ± 0.05	1.14 ± 0.04
Uterus	(mg)		403.70 ± 37.31	372.60 ± 33.85	456.20 ± 51.04	446.60 ± 48.86	433.00 ± 44.54	248.14 ± 22.46**	454.30 ± 52.53	390.90 ± 33.09	354.70 ± 33.89
Ovaries	(mg)		85.40 ± 5.01	86.90 ± 4.75	92.10 ± 5.43	96.10 ± 8.85	94.30 ± 4.19	74.71 ± 5.95	90.50 ± 4.45	86.20 ± 3.69	82.40 ± 5.33
Carcass	(g)		150.70 ± 4.63	155.90 ± 3.67	145.00 ± 2.31	146.60 ± 3.95	140.40 ± 3.76	122.57 ± 2.72 ⁺⁺	150.20 ± 3.61	149.10 ± 3.04	146.10 ± 3.23
Final B.W.	(g)		212.90 ± 6.50	218.50 ± 5.81	210.60 ± 3.52	212.40 ± 4.51	211.30 ± 4.39	204.14 ± 8.16	209.90 ± 4.50	210.20 ± 4.01	210.00 ± 5.27

The values were expressed as mean ± S.E.

* Significant difference from control at P < 0.05 (STUDENT'S t-test)

** Significant difference from control at P < 0.01 (STUDENT'S t-test)

+ Significant difference from control at P < 0.05 (ASPIN-WELCH'S t-test)

++ Significant difference from control at P < 0.01 (ASPIN-WELCH'S t-test)

a) Length

b) Cecum with contents

c) Cecum without contents

Table 10 Relative organ weight in female rats after 35 days administration of cefaclor

Compound	Dose (mg/kg)	Cefaclor				Cephalexin							
		Control		2,000		250		500		1,000			
		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		
No. of animals													
Brain (g %)		0.81 ± 0.02	0.78 ± 0.02	0.81 ± 0.01	0.75 ± 0.03	0.79 ± 0.02	0.82 ± 0.03	0.78 ± 0.02	0.79 ± 0.02	0.78 ± 0.02	0.78 ± 0.03		
Pituitary (mg %)		6.36 ± 0.42	6.46 ± 0.45	4.83 ± 0.44*	5.78 ± 0.39	5.90 ± 0.32	4.33 ± 0.35**	6.71 ± 0.53	5.53 ± 0.44	6.71 ± 0.53	5.70 ± 0.43		
Submax. (mg %)		177.42 ± 4.83	172.11 ± 5.60	174.71 ± 7.84	162.99 ± 19.00	160.57 ± 5.88*	164.82 ± 8.89	180.59 ± 16.01	164.26 ± 4.90	180.59 ± 16.01	171.22 ± 5.33		
Thyroid (mg %)		9.28 ± 0.95	7.37 ± 0.84	8.43 ± 0.77	8.65 ± 1.02	7.66 ± 0.72	6.27 ± 0.90*	7.53 ± 0.33	7.08 ± 0.43	7.53 ± 0.33	6.93 ± 0.46 ⁺		
Thymus (mg %)		160.22 ± 4.58	158.40 ± 16.56	145.91 ± 7.51	136.63 ± 7.57*	135.64 ± 7.42*	130.25 ± 6.36**	159.00 ± 6.83	169.21 ± 10.35	159.00 ± 6.83	160.85 ± 11.15		
Lung (g %)		0.56 ± 0.02	0.59 ± 0.02	0.52 ± 0.02	0.57 ± 0.02	0.55 ± 0.03	0.54 ± 0.03	0.62 ± 0.04	0.59 ± 0.02	0.62 ± 0.04	0.53 ± 0.02		
Heart (mg %)		328.75 ± 9.20	322.91 ± 6.73	326.86 ± 8.25	315.91 ± 8.72	291.67 ± 8.20**	281.73 ± 7.91**	323.88 ± 7.06	314.15 ± 6.72	323.88 ± 7.06	338.66 ± 9.69		
Liver (g %)		2.68 ± 0.10	3.05 ± 0.19	2.76 ± 0.04	2.88 ± 0.03	2.84 ± 0.07	3.37 ± 0.14**	3.00 ± 0.14	2.70 ± 0.03	3.00 ± 0.14	2.86 ± 0.07		
Spleen (mg %)		232.90 ± 12.75	236.31 ± 12.00	230.47 ± 11.71	232.40 ± 9.01	232.72 ± 7.45	244.85 ± 14.80	223.75 ± 12.43	213.41 ± 6.37	223.75 ± 12.43	214.71 ± 9.79		
Kidneys (g %)		0.70 ± 0.01	0.76 ± 0.02 ⁺⁺	0.75 ± 0.02 ⁺⁺	0.79 ± 0.03 ⁺	0.78 ± 0.03 ⁺	0.94 ± 0.03 ⁺⁺	0.76 ± 0.02 ⁺	0.72 ± 0.02	0.76 ± 0.02 ⁺	0.72 ± 0.01		
Adrenals (mg %)		34.97 ± 1.58	32.15 ± 1.01	32.42 ± 1.10	34.89 ± 1.31	38.25 ± 1.46	38.19 ± 2.50	36.87 ± 1.85	35.36 ± 1.76	36.87 ± 1.85	38.18 ± 1.14		
Pancreas (mg %)		342.38 ± 18.00	336.63 ± 13.47	310.73 ± 25.41	324.57 ± 24.88	352.53 ± 21.36	370.49 ± 16.60	342.20 ± 17.15	339.94 ± 20.82	342.20 ± 17.15	338.34 ± 23.57		
Cecum-2 ^a (g %)		1.26 ± 0.07	1.84 ± 0.17 ⁺	2.22 ± 0.16 ⁺⁺	2.22 ± 0.23 ⁺⁺	2.63 ± 0.27 ⁺⁺	3.55 ± 0.15**	1.63 ± 0.12*	1.94 ± 0.12**	1.63 ± 0.12*	2.18 ± 0.12**		
Cecum-3 ^b (g %)		0.48 ± 0.05	0.51 ± 0.04	0.60 ± 0.02	0.57 ± 0.05	0.66 ± 0.03**	0.86 ± 0.04**	0.43 ± 0.02	0.53 ± 0.02	0.43 ± 0.02	0.55 ± 0.02		
Uterus (mg %)		190.62 ± 18.32	169.70 ± 13.35	217.43 ± 24.10	212.44 ± 24.72	205.91 ± 21.94	122.32 ± 11.46*	220.17 ± 28.27	187.15 ± 17.09	220.17 ± 28.27	167.57 ± 13.39		
Ovaries (mg %)		40.19 ± 2.14	39.73 ± 1.88	43.90 ± 2.78	45.61 ± 4.72	44.74 ± 1.96	36.98 ± 3.18	43.34 ± 2.38	41.02 ± 1.66	43.34 ± 2.38	39.00 ± 1.84		
Carcass (g %)		70.82 ± 0.76	71.47 ± 1.03	68.88 ± 0.57	68.97 ± 0.73	66.39 ± 0.62**	60.39 ± 1.72 ⁺⁺	71.55 ± 0.66	70.94 ± 0.73	71.55 ± 0.66	69.63 ± 0.45		

The values were expressed as mean ± S.E.

* Significant difference from control at $P < 0.05$ (STUDENT'S t-test)

** Significant difference from control at $P < 0.01$ (STUDENT'S t-test)

+ Significant difference from control at $P < 0.05$ (ASPIN-WELCH'S t-test)

++ Significant difference from control at $P < 0.01$ (ASPIN-WELCH'S t-test)

a) Cecum with contents

b) Cecum without contents

Table 11 Histological findings in male rats after 35 days administration of cefaclor

Organs	Findings	Control						Cefaclor						Cephalexin																							
		250		500		1,000		2,000		4,000		250		500		1,000																					
		-	±	+	++	-	±	+	++	-	±	+	++	-	±	+	++	-	±	+	++																
Pituitary	Dilatation of cyst in the pars intermedia	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	1	0				
		6	4	0	0	5	5	0	0	2	8	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	3	2	0	0	6	4	0	0	4	6	0	0	7	3	0	0
		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	5	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	5	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Lung	Abscess	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	5	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	5	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	5	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	5	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Liver	Small node	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	1	0	5	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	3	2	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	2	3	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	5	0	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0
Kidney	Focal necrosis	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	3	2	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		6	4	0	0	7	3	0	0	6	4	0	0	6	4	0	0	6	4	0	0	0	0	5	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0	7	3	0	0	5	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	5	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Adrenal	Calcium deposit in the distal tubules	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	5	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	1	0	5	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	5	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	5	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Duodenum	Protein cast in the proximal tubules	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	6	4	0	0	6	4	0	0	6	4	0	0	6	4	0	0
		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	7	3	0	0	7	3	0	0	7	3	0	0	7	3	0	0
		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	5	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	5	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Prostate	Erosion	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	1	0	9	0	1	0	9	0	1	0	9	0	1	0
		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	5	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	4	0	1	0	4	0	1	0	4	0	1	0	4	0	1	0
		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	5	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Testis	Atrophy of seminiferous tubules	10	0	0	0	9	0	1	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	5	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		10	0	0	0	9	0	1	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	5	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		10	0	0	0	9	0	1	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	5	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		10	0	0	0	9	0	1	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	5	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Epididymis	Absence of spermatozoa	10	0	0	0	9	0	1	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	5	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		10	0	0	0	9	0	1	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	5	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0

Table 12 Histological findings in female rats after 35 days administration of cefactor

Organs	Findings	Control		Cefactor						Cephalexin																															
		-	±	+	++	250	500	1,000	2,000	4,000	250	500	1,000																												
Pituitary	Dilatation of cyst in the pars intermedia	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0																				
	Perivascular lymphocyte infiltration	4	6	0	0	1	9	0	0	3	7	0	0	2	8	0	0	5	2	0	0	1	9	0	0	2	8	0	0	4	6	0	0								
	Bronchitis	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0						
	Abscess	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0					
	Small node	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0					
Liver	Cell infiltration in Glisson's capsule	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0				
	Swelling of Kupffer cells	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0				
	Perilobular fatty infiltration	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0			
	Focal necrosis	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0			
	Protein cast in the proximal tubules	7	3	0	0	7	3	0	0	8	2	0	0	5	5	0	0	6	4	0	0	0	4	3	0	0	0	4	3	0	0	8	2	0	0	8	2	0	0		
Kidney	Interstitial lymphocyte infiltration	9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	7	0	0	0	7	0	0	0	9	0	1	0	10	0	0	0	0			
	Hyaline cast in the proximal tubules	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	7	0	0	0	7	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0		
	Calcium deposit in the distal tubules	7	3	0	0	8	2	0	0	7	3	0	0	9	1	0	0	8	2	0	0	6	1	0	0	6	1	0	0	8	2	0	0	8	2	0	0	8	2	0	0
	Focal necrosis in the zona fasciculata	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	7	0	0	0	7	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Duodenum	Erosion	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	6	0	1	0	6	0	1	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0

Table 13 Hematological observation in male rats for 35 days recovery test after cessation of 35 days administration of cefactor

Compound	Dose (mg/kg)	No. of animals	Control					Cefactor					Cephalexin				
			5					5					5				
			250	500	1,000	2,000	4,000	250	500	1,000	2,000	4,000	250	500	1,000		
RBC	(10 ⁴ /mm ³)		837.40 ± 25.30	882.00 ± 24.69*	846.40 ± 28.04	881.40 ± 31.33*	839.33 ± 20.25	861.40 ± 47.99	885.80 ± 36.08*	914.80 ± 18.05**							
WBC	(10 ² /mm ³)		86.00 ± 7.58	88.40 ± 5.84	114.40 ± 13.39*	89.00 ± 8.25	88.33 ± 6.89	89.80 ± 4.52	94.40 ± 16.02	73.40 ± 7.14							
Hemo.	(g/dl)		18.00 ± 0.56	18.56 ± 0.40	18.36 ± 0.50	18.88 ± 0.17	19.33 ± 0.24	17.80 ± 0.37	18.12 ± 0.47	17.96 ± 0.23							
Hematocrit	(%)		51.10 ± 1.13	53.90 ± 0.93	50.40 ± 0.62	54.00 ± 0.96	54.50 ± 1.80	53.60 ± 0.84	54.60 ± 1.19	53.80 ± 1.40							
Platelet	(10 ⁴ /mm ³)		124.58 ± 21.54	100.50 ± 17.51	142.80 ± 17.29	110.64 ± 22.04	127.07 ± 22.02	71.78 ± 11.16	88.10 ± 9.49	85.54 ± 11.48							
Eosino.	(%)		1.40 ± 0.37	1.20 ± 0.20	1.00 ± 0.27	0.60 ± 0.10	0.67 ± 0.17	1.10 ± 0.37	1.10 ± 0.48	1.30 ± 0.30							
Neut.	(%)		10.90 ± 2.49	8.00 ± 1.52	11.40 ± 1.72	9.40 ± 1.72	7.33 ± 2.33	9.60 ± 0.81	14.00 ± 2.39	10.20 ± 2.44							
Lympho.	(%)		86.90 ± 2.65	90.60 ± 1.58	87.10 ± 1.83	89.40 ± 1.70	91.50 ± 2.36	88.80 ± 0.87	84.40 ± 2.23	88.00 ± 2.43							
Mono.	(%)		0.80 ± 0.12	0.50 ± 0.0	0.50 ± 0.0	0.60 ± 0.10	0.50 ± 0.0	0.50 ± 0.0	0.50 ± 0.0	0.50 ± 0.0							
Retic.	(%)		10.20 ± 2.33	17.75 ± 0.85 ⁺	16.20 ± 5.76	22.60 ± 3.74*	27.00 ± 2.65**	29.80 ± 3.64**	35.80 ± 3.34**	23.40 ± 2.38**							
Proth.	(sec.)		14.72 ± 0.43	15.20 ± 0.24	14.94 ± 0.63	14.16 ± 0.47	15.90 ± 0.30	14.96 ± 0.35	15.56 ± 0.66	13.34 ± 0.48							
MCC	(%)		35.0 ± 2.2	34.7 ± 2.8	36.8 ± 2.7	34.8 ± 0.9	35.5 ± 1.8	33.4 ± 2.0	33.2 ± 1.0	33.4 ± 1.4							
MCH	(pg)		22.7 ± 2.0	22.5 ± 2.0	21.6 ± 1.4	21.5 ± 1.5	23.1 ± 1.1	20.9 ± 2.1	20.5 ± 1.4	19.7 ± 1.2*							
E/M ^a			1.43 ± 0.32	1.45 ± 0.22	1.57 ± 0.26	1.68 ± 0.26	1.58 ± 0.32	2.10 ± 0.71	2.10 ± 0.63	1.86 ± 0.40							

The values were expressed as mean ± S.E.

* Significant difference from control at P < 0.05 (STUDENT'S t-test)

** Significant difference from control at P < 0.01 (STUDENT'S t-test)

+ Significant difference from control at P < 0.05 (ASPIN-WELCH'S t-test)

++ Significant difference from control at P < 0.01 (ASPIN-WELCH'S t-test)

a) Myeloid/Erythroid ratio

Table 14 Hematological observation in female rats for 35 days recovery test after cessation of 35 days administration of cefaclor

Compound	Dose (mg/kg)	No. of animals	Control			Cefaclor						Cephalexin									
			5			250		500		1,000		2,000		4,000		250		500		1,000	
				S		S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
RBC			721.00 ± 41.52	717.20 ± 22.02	695.00 ± 16.64	753.80 ± 26.40	712.00 ± 26.24	705.00 ± 44.49	702.20 ± 14.97	687.20 ± 23.58	714.00 ± 27.52										
WBC			70.80 ± 5.25	69.00 ± 3.27	65.60 ± 6.01	48.40 ± 6.75*	59.20 ± 3.43	65.60 ± 3.08	46.20 ± 1.53+	54.80 ± 4.31*	60.40 ± 5.27										
Hemo.			18.04 ± 0.27	18.36 ± 0.12	18.28 ± 0.41	18.34 ± 0.14	17.84 ± 0.32	18.68 ± 0.21	18.20 ± 0.30	17.60 ± 0.35	18.00 ± 0.06										
Hematocrit		(%)	50.60 ± 0.62	52.00 ± 0.57	51.20 ± 0.94	51.30 ± 0.56	49.80 ± 0.64	52.60 ± 0.70	50.90 ± 0.87	48.30 ± 0.98	50.40 ± 0.25										
Platelet		(10 ⁴ /mm ³)	130.70 ± 20.57	119.90 ± 16.41	106.22 ± 8.63	129.26 ± 22.30	102.94 ± 22.60	138.70 ± 15.65	79.34 ± 11.12	56.74 ± 9.79*	86.48 ± 13.72										
Eosino.		(%)	0.80 ± 0.12	0.60 ± 0.10	2.00 ± 0.55	1.70 ± 0.54	1.40 ± 0.48	0.90 ± 0.10	1.40 ± 0.48	1.40 ± 0.24	1.60 ± 0.58										
Neut.		(%)	10.00 ± 1.77	13.90 ± 2.27	14.00 ± 2.59	10.20 ± 2.05	11.00 ± 1.17	10.30 ± 1.50	11.70 ± 3.42	9.70 ± 2.31	9.20 ± 1.98										
Lympho.		(%)	88.70 ± 1.88	85.00 ± 2.35	83.50 ± 2.29	87.60 ± 1.56	86.90 ± 1.03	88.30 ± 1.45	86.40 ± 3.04	88.40 ± 2.29	88.70 ± 2.05										
Mono.		(%)	1.51 ± 1.01	1.51 ± 1.01	1.51 ± 1.01	1.51 ± 1.01	0.70 ± 0.12	1.51 ± 1.01	1.51 ± 1.01	1.51 ± 1.01	1.51 ± 1.01										
Retic.		(%)	14.60 ± 4.01	27.60 ± 2.62*	8.60 ± 1.40	14.20 ± 2.15	13.00 ± 3.70	9.40 ± 1.40	22.00 ± 3.16	21.20 ± 3.69	25.20 ± 3.07										
Proth.		(sec.)	12.40 ± 0.19	12.54 ± 0.30	12.12 ± 0.13	12.76 ± 0.39	12.84 ± 0.15	13.16 ± 0.37	12.76 ± 0.17	13.30 ± 0.39	13.08 ± 0.27										
MCC		(%)	35.5 ± 0.7	35.3 ± 1.4	35.8 ± 1.1	36.1 ± 0.9	35.8 ± 1.3	35.5 ± 0.7	35.8 ± 1.0	36.5 ± 1.1	35.7 ± 0.5										
MCH		(pg)	25.4 ± 2.9	26.3 ± 1.5	26.2 ± 1.4	24.9 ± 1.7	25.1 ± 1.2	26.9 ± 3.1	26.0 ± 1.3	25.7 ± 1.2	25.4 ± 2.3										
E/M ^a			2.07 ± 0.68	2.27 ± 0.42	1.96 ± 0.46	2.17 ± 0.65	2.04 ± 0.63	2.18 ± 0.45	1.93 ± 0.44	1.99 ± 0.54	2.41 ± 0.28										

The values were expressed as mean ± S.E.

* Significant difference from control at P < 0.05 (STUDENT'S t-test)

** Significant difference from control at P < 0.01 (STUDENT'S t-test)

+ Significant difference from control at P < 0.05 (ASPIN-WELCH'S t-test)

++ Significant difference from control at P < 0.01 (ASPIN-WELCH'S t-test)

a) Myeloid/Erythroid ratio

Table 15 Serum biochemical analysis in male rats for 35 days recovery test after cessation of 35 days administration of cefaclor

Compound	Dose (mg/kg)	No. of animals	Cefaclor				Cephalexin				
			Control	250	500	1,000	2,000	4,000	250	500	1,000
GOT	(Ku)	5	119.80 ± 2.82	94.20 ± 5.35**	104.80 ± 2.96**	97.20 ± 3.28**	103.60 ± 5.20*	89.67 ± 6.89**	99.40 ± 7.95	97.00 ± 3.03**	85.60 ± 5.13**
GPT	(Ku)	5	34.80 ± 4.10	26.00 ± 1.87	30.20 ± 1.16	27.80 ± 0.97	29.40 ± 1.44	28.00 ± 2.08	31.20 ± 8.01	30.40 ± 1.21	27.60 ± 2.01
Al-P	(KAU)	5	13.44 ± 1.04	13.26 ± 1.49	14.36 ± 1.44	15.18 ± 1.94	18.76 ± 2.20	14.90 ± 4.00	12.72 ± 1.08	14.50 ± 1.11	13.70 ± 0.63
LDH	(CWt)	5	264.38 ± 58.40	230.20 ± 21.27	265.40 ± 21.37	249.40 ± 20.48	242.40 ± 25.72	188.33 ± 28.59	208.80 ± 37.13	158.20 ± 20.99	189.40 ± 20.91
Bilir.	(mg/dl)	5	0.32 ± 0.02	0.26 ± 0.02	0.34 ± 0.07	0.28 ± 0.02	0.28 ± 0.02	0.27 ± 0.03	0.28 ± 0.02	0.30 ± 0.00	0.28 ± 0.02
Creati.	(mg/dl)	5	23.00 ± 0.95	22.00 ± 0.95	22.20 ± 1.56	21.40 ± 0.75	21.20 ± 0.73	20.00 ± 1.00	20.40 ± 0.93	21.00 ± 0.77	21.40 ± 0.93
Glucose	(mg/dl)	5	120.40 ± 7.21	129.80 ± 4.57	136.80 ± 11.85	129.20 ± 5.64	144.80 ± 8.88	144.33 ± 11.33	128.40 ± 9.89	148.40 ± 10.34	151.00 ± 11.10*
U-urea	(mg/dl)	5	20.12 ± 1.01	19.68 ± 0.91	21.88 ± 2.56	19.64 ± 0.89	19.46 ± 1.47	19.63 ± 1.68	19.10 ± 1.39	20.08 ± 0.53	18.22 ± 1.13
Cho.	(mg/dl)	5	39.80 ± 5.45	37.20 ± 4.68	57.00 ± 20.03	30.40 ± 1.29	35.20 ± 4.25	34.00 ± 3.21	29.00 ± 3.27	29.20 ± 1.20	29.80 ± 1.48
Alb.	(g/dl)	5	4.74 ± 0.05	4.72 ± 0.06	4.68 ± 0.08	4.84 ± 0.04	4.72 ± 0.09	4.63 ± 0.09	4.72 ± 0.06	4.72 ± 0.04	4.70 ± 0.03
T-pro.	(g/dl)	5	7.44 ± 0.20	7.26 ± 0.13	7.24 ± 0.12	7.34 ± 0.14	7.34 ± 0.11	7.00 ± 0.10	1.32 ± 0.10	7.06 ± 0.27	7.20 ± 0.14
A/G	(g/dl)	5	1.78 ± 0.11	1.86 ± 0.03	1.85 ± 0.11	1.95 ± 0.07	1.80 ± 0.03	1.96 ± 0.07	1.82 ± 0.06	2.10 ± 0.22	1.90 ± 0.11
Na	(mEq/L)	5	144.40 ± 1.54	144.00 ± 1.22	143.40 ± 0.93	143.00 ± 0.71	141.80 ± 1.68	143.33 ± 1.20	143.60 ± 0.68	141.20 ± 0.60	143.20 ± 0.74
K	(mEq/L)	5	5.48 ± 0.15	5.68 ± 0.17	5.54 ± 0.17	5.30 ± 0.06	5.58 ± 0.06	5.57 ± 0.03	5.24 ± 0.10	5.22 ± 0.12	5.46 ± 0.12
Cl	(mEq/L)	5	107.20 ± 0.58	107.20 ± 0.58	107.20 ± 0.66	107.40 ± 0.40	108.80 ± 0.80	107.50 ± 0.50	108.00 ± 0.86	109.00 ± 0.45*	108.40 ± 0.60
Ca	(mEq/L)	5	5.32 ± 0.33	5.04 ± 0.07	4.74 ± 0.07	4.98 ± 0.10	4.90 ± 0.08	5.17 ± 0.13	4.04 ± 0.28	4.96 ± 0.17	4.90 ± 0.08

The values were expressed as mean ± S.E.

* Significant difference from control at P < 0.05 (STUDENT'S t-test)

** Significant difference from control at P < 0.01 (STUDENT'S t-test)

+ Significant difference from control at P < 0.05 (ASPIN-WELCH'S t-test)

++ Significant difference from control at P < 0.01 (ASPIN-WELCH'S t-test)

Table 16 Serum biochemical analysis in female rats for 35 days recovery test after cessation of 35 days administration of cefaclor

Compound	Dose (mg/kg)	No. of animals	Cefaclor					Cephalexin				
			Control	250	500	1,000	2,000	4,000	250	500	1,000	
GOT	(Ku)	5	94.00 ± 2.95	93.80 ± 5.56	98.80 ± 6.55	97.20 ± 3.18	88.60 ± 3.31	85.80 ± 2.00	91.80 ± 4.15	99.40 ± 8.14	94.80 ± 6.70	
GPT	(Ku)	5	26.40 ± 1.29	24.80 ± 2.78	27.40 ± 2.14	26.60 ± 1.44	25.00 ± 1.70	23.60 ± 0.93	24.40 ± 1.89	24.20 ± 1.36	25.40 ± 1.50	
Al-P	(KAU)	5	8.90 ± 1.38	7.90 ± 0.44	8.08 ± 1.34	5.68 ± 0.62	7.60 ± 1.43	5.90 ± 0.58	7.10 ± 0.29	9.58 ± 1.39	8.42 ± 0.85	
LDH	(CWU)	5	232.80 ± 13.57	238.20 ± 22.42	242.60 ± 25.13	229.20 ± 24.71	200.80 ± 15.05	187.20 ± 13.44*	223.40 ± 21.83	278.60 ± 40.07	240.40 ± 38.33	
Bilir.	(mg/dl)	5	0.91 ± 0.61	0.32 ± 0.02	0.91 ± 0.61	0.91 ± 0.61	0.91 ± 0.61	0.91 ± 0.61	0.91 ± 0.61	0.91 ± 0.61	0.91 ± 0.01	
Creati.	(mg/dl)	5	27.40 ± 0.75	25.80 ± 0.92	27.80 ± 0.86	25.20 ± 0.73	25.60 ± 1.86	23.20 ± 0.86**	21.20 ± 0.97**	22.40 ± 1.12**	24.60 ± 0.37*	
Glucose	(mg/dl)	5	132.80 ± 3.43	130.80 ± 8.00	137.60 ± 3.57	130.60 ± 6.47	141.20 ± 8.53	132.20 ± 3.29	128.40 ± 7.80	116.80 ± 3.80*	122.60 ± 4.94	
U-urea	(mg/dl)	5	21.44 ± 0.75	20.38 ± 0.73	21.02 ± 2.12	19.40 ± 0.82	20.02 ± 1.47	17.98 ± 0.98*	18.92 ± 1.40	17.94 ± 2.25	17.94 ± 1.32*	
Cho.	(mg/dl)	5	46.00 ± 5.38	49.00 ± 5.60	48.00 ± 2.39	41.20 ± 2.13	54.80 ± 4.23	53.00 ± 3.07	51.80 ± 1.91	58.40 ± 3.82	46.40 ± 2.62	
Alb.	(g/dl)	5	4.90 ± 0.06	4.76 ± 0.07	4.94 ± 0.05	4.94 ± 0.05	4.96 ± 0.08	4.90 ± 0.10	4.88 ± 0.11	5.04 ± 0.08	5.08 ± 0.12	
T-pro.	(g/dl)	5	7.52 ± 0.05	7.48 ± 0.15	7.40 ± 0.16	7.58 ± 0.12	7.50 ± 0.28	7.46 ± 0.14	7.24 ± 0.14	7.62 ± 0.09	7.74 ± 0.15	
A/G		5	1.87 ± 0.05	1.76 ± 0.06	2.04 ± 0.14	1.89 ± 0.10	2.01 ± 0.18	1.92 ± 0.09	2.11 ± 0.17	1.98 ± 0.14	1.91 ± 0.04	
Na	(mEq/L)	5	142.80 ± 1.16	144.20 ± 1.16	142.80 ± 0.58	144.80 ± 0.80	143.00 ± 0.71	143.60 ± 0.98	142.40 ± 2.18	141.40 ± 1.12	141.60 ± 0.87	
K	(mEq/L)	5	5.30 ± 0.18	5.56 ± 0.16	5.34 ± 0.23	5.14 ± 0.10	4.68 ± 0.10*	4.74 ± 0.21	4.80 ± 0.19	4.94 ± 0.14	4.84 ± 0.10	
Cl	(mEq/L)	5	108.00 ± 0.32	109.80 ± 0.20**	108.60 ± 0.68	107.00 ± 1.05	108.00 ± 0.84	109.00 ± 0.63	108.80 ± 0.73	107.00 ± 0.55	109.40 ± 1.08	
Ca	(mEq/L)	5	5.10 ± 0.06	4.88 ± 0.05*	4.98 ± 0.10	5.22 ± 0.12	4.92 ± 0.07	4.90 ± 0.05*	5.22 ± 0.21	5.10 ± 0.06	4.82 ± 0.10*	

The values were expressed as mean ± S.E.

* Significant difference from control at $P < 0.05$ (STUDENT'S t-test)

** Significant difference from control at $P < 0.01$ (STUDENT'S t-test)

+ Significant difference from control at $P < 0.05$ (ASPIN-WELCH'S t-test)

++ Significant difference from control at $P < 0.01$ (ASPIN-WELCH'S t-test)

Table 17 Absolute organ weight in male rats for 35 days recovery test after cessation of 35 days administration of cefalor

Compound	Dose (mg/kg)	No. of animals	Control			Cefalor					Cephalexin				
			5	250	500	1,000	5	2,000	4,000	250	500	1,000			
Brain	(g)		1.93 ± 0.03	1.88 ± 0.04	1.88 ± 0.05	1.84 ± 0.05	1.85 ± 0.07	1.89 ± 0.02	1.92 ± 0.09	1.91 ± 0.04	1.96 ± 0.04				
Pituitary	(mg)		12.40 ± 0.81	12.60 ± 0.68	10.20 ± 1.11	12.40 ± 0.93	11.80 ± 0.49	14.00 ± 1.15	12.40 ± 0.68	14.80 ± 0.49*	14.00 ± 1.34				
Submax.	(mg)		593.60 ± 27.39	540.40 ± 22.74	564.00 ± 14.82	519.40 ± 47.95	557.80 ± 26.14	584.67 ± 14.77	609.20 ± 27.21	631.80 ± 54.47	539.20 ± 31.92				
Thyroid	(mg)		21.80 ± 1.47	17.60 ± 1.63	17.60 ± 3.43	18.00 ± 0.89	16.40 ± 0.75*	14.87 ± 1.76*	19.80 ± 1.17	19.00 ± 1.33	22.80 ± 1.50				
Thymus	(mg)		322.80 ± 68.85	264.00 ± 38.54	257.80 ± 41.25	229.40 ± 19.87	250.00 ± 19.60	249.67 ± 24.74	267.40 ± 21.48	233.40 ± 32.71	201.40 ± 15.54				
Lung	(g)		1.59 ± 0.08	1.63 ± 0.11	1.47 ± 0.05	1.59 ± 0.09	1.72 ± 0.13	1.63 ± 0.08	1.72 ± 0.06	1.55 ± 0.07	1.92 ± 0.39				
Heart	(g)		1.17 ± 0.06	1.14 ± 0.06	1.15 ± 0.09	1.10 ± 0.07	1.16 ± 0.06	1.20 ± 0.05	1.22 ± 0.04	1.12 ± 0.04	1.20 ± 0.06				
Liver	(g)		10.42 ± 0.37	10.36 ± 0.81	10.49 ± 0.48	10.44 ± 0.59	11.14 ± 0.87	11.85 ± 0.93	10.85 ± 0.35	9.81 ± 0.37	11.21 ± 0.49				
Spleen	(mg)		694.20 ± 30.10	701.80 ± 45.14	663.60 ± 23.96	657.40 ± 41.69	617.60 ± 40.01	675.33 ± 52.99	761.80 ± 62.87	647.60 ± 31.15	693.20 ± 48.04				
Kidneys	(g)		2.60 ± 0.07	2.62 ± 0.18	2.62 ± 0.17	2.73 ± 0.14	2.79 ± 0.17	3.06 ± 0.09**	2.75 ± 0.11	2.45 ± 0.12	2.79 ± 0.12				
Adrenals	(mg)		59.80 ± 2.42	70.40 ± 3.96	60.00 ± 3.18	60.60 ± 5.61	58.00 ± 4.27	67.33 ± 6.89	70.20 ± 3.34*	56.20 ± 2.13	62.80 ± 3.04				
Pancreas	(mg)		992.20 ± 62.26	905.40 ± 132.66	1009.60 ± 73.25	951.20 ± 96.21	780.80 ± 165.14	1157.50 ± 22.50	1061.60 ± 149.48	886.80 ± 69.82	903.20 ± 132.17				
Cecum-1 ^a	(cm)		5.06 ± 0.23	6.76 ± 0.39**	5.50 ± 0.25	5.32 ± 0.15	5.90 ± 0.21*	6.20 ± 0.21*	6.04 ± 0.25*	6.52 ± 0.17**	6.46 ± 0.54*				
Cecum-2 ^b	(g)		4.32 ± 0.28	5.39 ± 0.48	5.17 ± 0.48	4.96 ± 0.19	5.71 ± 0.46*	6.38 ± 0.91*	5.17 ± 0.53	5.80 ± 0.46*	4.65 ± 0.55				
Cecum-3 ^c	(g)		1.38 ± 0.13	1.48 ± 0.04	1.43 ± 0.11	1.58 ± 0.12	1.55 ± 0.06	1.80 ± 0.15	1.27 ± 0.10	1.28 ± 0.06	1.17 ± 0.09				
Testes	(g)		3.00 ± 0.15	3.03 ± 0.20	3.20 ± 0.06	2.98 ± 0.06	2.93 ± 0.07	3.14 ± 0.12	2.97 ± 0.16	2.89 ± 0.14	3.16 ± 0.13				
Epididymis	(mg)		1.16 ± 0.06	1.15 ± 0.05	1.18 ± 0.03	1.15 ± 0.05	1.14 ± 0.05	1.15 ± 0.06	1.13 ± 0.07	1.12 ± 0.06	1.11 ± 0.05				
Seminal	(mg)		680.20 ± 38.88	734.00 ± 127.19	688.20 ± 86.77	698.60 ± 19.30	758.80 ± 83.43	717.33 ± 38.75	858.00 ± 69.58	749.60 ± 41.23	845.80 ± 104.90				
Prostate	(mg)		514.20 ± 50.84	562.20 ± 55.61	495.00 ± 67.77	487.00 ± 67.93	508.80 ± 76.77	411.33 ± 25.15	541.00 ± 65.72	493.80 ± 71.93	517.00 ± 51.56				
Carcass	(g)		309.60 ± 6.95	308.80 ± 18.86	296.80 ± 8.88	294.60 ± 12.98	287.00 ± 16.35	294.33 ± 7.31	302.40 ± 12.34	281.00 ± 7.21*	299.40 ± 12.72				
Final B.W.	(g)		416.60 ± 8.39	406.20 ± 20.53	400.20 ± 12.13	399.20 ± 19.30	395.87 ± 21.90	393.67 ± 9.02	406.40 ± 15.00	379.60 ± 9.77*	407.20 ± 15.66				

The values were expressed as mean ± S.E.

* Significant difference from control at P < 0.05 (STUDENT'S t-test)

** Significant difference from control at P < 0.01 (STUDENT'S t-test)

+ Significant difference from control at P < 0.05 (ASPIN-WELCH'S t-test)

++ Significant difference from control at P < 0.01 (ASPIN-WELCH'S t-test)

a) Length

b) Cecum with contents

c) Cecum without contents

Table 18 Relative organ weight in male rats for 35 days recovery test after cessation of 35 days administration of cefalor

Compound	Control					Cefalor					Cephalexin				
	Dose (mg/kg)	No. of animals	250	500	1,000	2,000	4,000	250	500	1,000	2,000	4,000	250	500	1,000
Brain	(g%)	5	0.46 ± 0.01	0.47 ± 0.02	0.46 ± 0.02	0.47 ± 0.02	0.48 ± 0.01	0.47 ± 0.02	0.48 ± 0.01	0.48 ± 0.01	0.47 ± 0.02	0.48 ± 0.01	0.47 ± 0.02	0.50 ± 0.02	0.48 ± 0.02
Pituitary	(mg%)	5	3.00 ± 0.26	3.12 ± 0.19	3.14 ± 0.31	3.02 ± 0.22	3.55 ± 0.25	3.08 ± 0.25	3.91 ± 0.16*	3.51 ± 0.48	3.02 ± 0.22	3.55 ± 0.25	3.08 ± 0.25	3.91 ± 0.16*	3.51 ± 0.48
Submax.	(mg%)	5	143.18 ± 6.92	134.21 ± 7.86	141.02 ± 1.15	142.09 ± 7.41	148.63 ± 4.28	150.05 ± 5.34	139.05 ± 11.70	132.92 ± 8.06	142.09 ± 7.41	148.63 ± 4.28	150.05 ± 5.34	139.05 ± 11.70	132.92 ± 8.06
Thyroid	(mg%)	5	5.20 ± 0.38	4.38 ± 0.44	4.54 ± 0.27	4.19 ± 0.26	3.71 ± 0.37*	4.84 ± 0.27	5.21 ± 0.50	5.64 ± 0.45	4.19 ± 0.26	3.71 ± 0.37*	4.84 ± 0.27	5.21 ± 0.50	5.64 ± 0.45
Thymus	(mg%)	5	76.78 ± 15.45	65.88 ± 10.82	63.86 ± 8.97	63.33 ± 4.24	63.26 ± 5.33	65.68 ± 4.09	60.97 ± 7.76	64.85 ± 5.36	63.33 ± 4.24	63.26 ± 5.33	65.68 ± 4.09	60.97 ± 7.76	64.85 ± 5.36
Lung	(g%)	5	0.38 ± 0.02	0.40 ± 0.01	0.40 ± 0.02	0.44 ± 0.06	0.42 ± 0.03	0.42 ± 0.01	0.41 ± 0.01	0.48 ± 0.11	0.44 ± 0.06	0.42 ± 0.03	0.42 ± 0.01	0.41 ± 0.01	0.48 ± 0.11
Heart	(g%)	5	0.28 ± 0.01	0.28 ± 0.01	0.28 ± 0.01	0.29 ± 0.00	0.31 ± 0.01	0.30 ± 0.01	0.29 ± 0.01	0.29 ± 0.01	0.29 ± 0.00	0.31 ± 0.01	0.30 ± 0.01	0.29 ± 0.01	0.29 ± 0.01
Liver	(g%)	5	2.50 ± 0.08	2.54 ± 0.07	2.61 ± 0.06	2.81 ± 0.11	3.00 ± 0.18*	2.68 ± 0.07	2.59 ± 0.09	2.75 ± 0.06*	2.81 ± 0.11	3.00 ± 0.18*	2.68 ± 0.07	2.59 ± 0.09	2.75 ± 0.06*
Spleen	(mg%)	5	166.45 ± 5.12	173.33 ± 9.15	164.20 ± 3.07	156.68 ± 7.75	171.46 ± 12.00	187.10 ± 12.79	171.73 ± 12.50	171.70 ± 14.84	156.68 ± 7.75	171.46 ± 12.00	187.10 ± 12.79	171.73 ± 12.50	171.70 ± 14.84
Kidneys	(g%)	5	0.63 ± 0.02	0.64 ± 0.01	0.69 ± 0.02	0.71 ± 0.03*	0.78 ± 0.02**	0.68 ± 0.03	0.65 ± 0.02	0.69 ± 0.03	0.63 ± 0.02	0.78 ± 0.02**	0.68 ± 0.03	0.65 ± 0.02	0.69 ± 0.03
Adrenals	(mg%)	5	14.35 ± 0.47	17.35 ± 0.55**	15.21 ± 1.31	14.80 ± 1.22	17.17 ± 1.98	17.31 ± 0.74**	14.82 ± 0.52	15.42 ± 0.48	14.35 ± 0.47	17.35 ± 0.55**	17.31 ± 0.74**	14.82 ± 0.52	15.42 ± 0.48
Pancreas	(mg%)	5	238.15 ± 13.70	221.45 ± 27.68	236.02 ± 14.01	202.88 ± 43.50	263.31 ± 33.81	262.00 ± 36.38	233.00 ± 15.20	225.30 ± 38.61	238.15 ± 13.70	221.45 ± 27.68	263.31 ± 33.81	262.00 ± 36.38	233.00 ± 15.20
Cecum-2 ^a	(g%)	5	1.04 ± 0.06	1.34 ± 0.13	1.25 ± 0.06*	1.46 ± 0.13*	1.63 ± 0.27	1.28 ± 0.14	1.48 ± 0.14*	1.15 ± 0.14	1.04 ± 0.06	1.34 ± 0.13	1.28 ± 0.14	1.48 ± 0.14*	1.15 ± 0.14
Cecum-3 ^b	(g%)	5	0.33 ± 0.03	0.37 ± 0.02	0.39 ± 0.02	0.40 ± 0.04	0.46 ± 0.05	0.31 ± 0.02	0.34 ± 0.02	0.29 ± 0.03	0.33 ± 0.03	0.37 ± 0.02	0.31 ± 0.02	0.34 ± 0.02	0.29 ± 0.03
Testes	(g%)	5	0.72 ± 0.04	0.75 ± 0.05	0.75 ± 0.03	0.75 ± 0.03	0.80 ± 0.03	0.73 ± 0.02	0.76 ± 0.05	0.78 ± 0.04	0.72 ± 0.04	0.75 ± 0.03	0.73 ± 0.02	0.76 ± 0.05	0.78 ± 0.04
Epididymis	(mg%)	5	0.28 ± 0.02	0.28 ± 0.01	0.29 ± 0.00	0.29 ± 0.01	0.29 ± 0.02	0.28 ± 0.02	0.30 ± 0.02	0.27 ± 0.01	0.28 ± 0.02	0.29 ± 0.01	0.28 ± 0.02	0.30 ± 0.02	0.27 ± 0.01
Seminal.	(mg%)	5	164.22 ± 12.86	178.46 ± 23.69	176.72 ± 10.02	190.99 ± 15.79	182.35 ± 9.63	210.87 ± 16.55	197.41 ± 9.17	207.57 ± 23.85	164.22 ± 12.86	178.46 ± 23.69	182.35 ± 9.63	210.87 ± 16.55	197.41 ± 9.17
Prostate	(mg%)	5	122.92 ± 11.05	139.62 ± 15.77	120.84 ± 15.79	126.77 ± 14.62	104.63 ± 6.95	135.22 ± 19.94	129.80 ± 17.89	127.59 ± 13.74	122.92 ± 11.05	139.62 ± 15.77	104.63 ± 6.95	135.22 ± 19.94	129.80 ± 17.89
Carcass	(g%)	5	74.30 ± 0.24	75.88 ± 1.28	73.87 ± 0.41	72.56 ± 0.84	74.76 ± 0.38	74.37 ± 0.52	74.03 ± 0.41	73.48 ± 0.53	74.30 ± 0.24	75.88 ± 1.28	74.76 ± 0.38	74.37 ± 0.52	74.03 ± 0.41

The values were expressed as mean ± S.E.

* Significant difference from control at P < 0.05 (STUDENT'S t-test)

** Significant difference from control at P < 0.01 (STUDENT'S t-test)

+ Significant difference from control at P < 0.05 (ASPIN-WELCH'S t-test)

++ Significant difference from control at P < 0.01 (ASPIN-WELCH'S t-test)

a) Cecum with contents

b) Cecum without contents

Table 19 Absolute organ weight in female rats for 35 days recovery test after cessation of 35 days administration of cefactor

Compound	Cefactor												Cephalexin					
	Control		250		500		1,000		2,000		4,000		250		500		1,000	
	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
Brain (g)	1.90 ± 0.04	1.78 ± 0.06	1.78 ± 0.02*	1.75 ± 0.05*	1.79 ± 0.05	1.80 ± 0.07	1.88 ± 0.03	1.88 ± 0.02*	1.89 ± 0.02	1.80 ± 0.07	1.80 ± 0.07	1.88 ± 0.03	1.89 ± 0.02	1.88 ± 0.03	1.88 ± 0.02*	1.88 ± 0.02*	1.88 ± 0.02*	1.88 ± 0.02*
Pituitary (mg)	14.40 ± 2.11	12.80 ± 1.59	9.00 ± 0.89*	12.60 ± 0.87	12.80 ± 1.50	13.40 ± 1.72	14.40 ± 1.63	14.40 ± 1.63	12.20 ± 0.86	13.40 ± 1.72	13.40 ± 1.72	14.40 ± 1.63	12.20 ± 0.86	14.40 ± 1.63	11.40 ± 2.34	11.40 ± 2.34	11.40 ± 2.34	11.40 ± 2.34
Submax. (mg)	442.20 ± 24.28	398.80 ± 22.34	380.40 ± 5.61	370.60 ± 16.01*	348.60 ± 21.22*	404.00 ± 38.41	417.80 ± 23.88	417.80 ± 23.88	398.00 ± 30.85	404.00 ± 38.41	404.00 ± 38.41	417.80 ± 23.88	398.00 ± 30.85	417.80 ± 23.88	413.20 ± 17.64	413.20 ± 17.64	413.20 ± 17.64	413.20 ± 17.64
Thyroid (mg)	18.00 ± 2.37	12.40 ± 1.33	13.60 ± 1.33	19.20 ± 1.85	15.20 ± 2.06	16.80 ± 1.96	18.80 ± 5.43	18.80 ± 5.43	18.40 ± 1.47	16.80 ± 1.96	16.80 ± 1.96	18.80 ± 5.43	18.40 ± 1.47	18.80 ± 5.43	14.00 ± 1.41	14.00 ± 1.41	14.00 ± 1.41	14.00 ± 1.41
Thymus (mg)	305.00 ± 20.47	314.00 ± 25.78	243.20 ± 18.95	289.60 ± 33.76	274.60 ± 11.51	301.40 ± 30.22	299.60 ± 30.49	299.60 ± 30.49	201.80 ± 31.28*	301.40 ± 30.22	301.40 ± 30.22	299.60 ± 30.49	201.80 ± 31.28*	299.60 ± 30.49	241.20 ± 17.35*	241.20 ± 17.35*	241.20 ± 17.35*	241.20 ± 17.35*
Lung (g)	1.37 ± 0.07	1.36 ± 0.12	1.14 ± 0.05*	1.23 ± 0.09	1.27 ± 0.06	1.30 ± 0.05	1.32 ± 0.06	1.32 ± 0.06	1.41 ± 0.04	1.30 ± 0.05	1.30 ± 0.05	1.32 ± 0.06	1.41 ± 0.04	1.32 ± 0.06	1.26 ± 0.07	1.26 ± 0.07	1.26 ± 0.07	1.26 ± 0.07
Heart (mg)	822.60 ± 40.42	749.00 ± 24.29	728.40 ± 22.54	751.00 ± 22.95	740.00 ± 13.03	782.40 ± 48.29	824.00 ± 37.57	824.00 ± 37.57	747.00 ± 42.04	782.40 ± 48.29	782.40 ± 48.29	824.00 ± 37.57	747.00 ± 42.04	824.00 ± 37.57	773.00 ± 72.16	773.00 ± 72.16	773.00 ± 72.16	773.00 ± 72.16
Liver (g)	6.87 ± 0.24	6.25 ± 0.29	5.88 ± 0.26*	6.48 ± 0.17	6.65 ± 0.22	7.06 ± 0.24	8.32 ± 0.25	8.32 ± 0.25	6.73 ± 0.24	7.06 ± 0.24	7.06 ± 0.24	8.32 ± 0.25	6.73 ± 0.24	8.32 ± 0.25	7.18 ± 0.35	7.18 ± 0.35	7.18 ± 0.35	7.18 ± 0.35
Spleen (mg)	506.00 ± 32.36	520.20 ± 55.02	458.00 ± 29.91	500.60 ± 31.54	451.60 ± 18.15	493.80 ± 31.89	499.80 ± 23.48	499.80 ± 23.48	528.00 ± 51.02	493.80 ± 31.89	493.80 ± 31.89	499.80 ± 23.48	528.00 ± 51.02	499.80 ± 23.48	507.00 ± 46.39	507.00 ± 46.39	507.00 ± 46.39	507.00 ± 46.39
Kidneys (g)	1.77 ± 0.08	1.55 ± 0.09	1.42 ± 0.04**	1.67 ± 0.05	1.67 ± 0.06	1.84 ± 0.10	1.71 ± 0.07	1.71 ± 0.07	1.74 ± 0.06	1.84 ± 0.10	1.84 ± 0.10	1.71 ± 0.07	1.74 ± 0.06	1.71 ± 0.07	1.80 ± 0.09	1.80 ± 0.09	1.80 ± 0.09	1.80 ± 0.09
Adrenals (mg)	83.60 ± 3.91	70.20 ± 3.29*	67.80 ± 4.08*	74.20 ± 6.86	71.80 ± 2.29*	73.60 ± 5.10	78.20 ± 4.91	78.20 ± 4.91	75.80 ± 5.37	73.60 ± 5.10	73.60 ± 5.10	78.20 ± 4.91	75.80 ± 5.37	78.20 ± 4.91	77.20 ± 4.68	77.20 ± 4.68	77.20 ± 4.68	77.20 ± 4.68
Pancreas (mg)	919.40 ± 101.94	697.80 ± 49.55	657.00 ± 57.73	723.40 ± 120.03	806.60 ± 115.07	858.60 ± 145.41	844.60 ± 84.05	844.60 ± 84.05	844.60 ± 84.05	858.60 ± 145.41	858.60 ± 145.41	844.60 ± 84.05	844.60 ± 84.05	844.60 ± 84.05	551.00 ± 91.09*	551.00 ± 91.09*	551.00 ± 91.09*	551.00 ± 91.09*
Cecum-1 ^a) (cm)	4.70 ± 0.10	4.68 ± 0.12	4.58 ± 0.18	5.12 ± 0.41	5.50 ± 0.25*	6.12 ± 0.27**	5.34 ± 0.21*	5.34 ± 0.21*	5.74 ± 0.22**	6.12 ± 0.27**	6.12 ± 0.27**	5.34 ± 0.21*	5.74 ± 0.22**	5.34 ± 0.21*	5.52 ± 0.17**	5.52 ± 0.17**	5.52 ± 0.17**	5.52 ± 0.17**
Cecum-2 ^b) (g)	3.96 ± 0.44	3.95 ± 0.18	3.53 ± 0.36	4.32 ± 0.98	3.82 ± 0.23	4.27 ± 0.25	3.34 ± 0.38	3.34 ± 0.38	3.54 ± 0.33	4.27 ± 0.25	4.27 ± 0.25	3.34 ± 0.38	3.54 ± 0.33	3.34 ± 0.38	4.01 ± 0.20	4.01 ± 0.20	4.01 ± 0.20	4.01 ± 0.20
Cecum-3 ^c) (g)	1.09 ± 0.08	1.23 ± 0.09	1.16 ± 0.08	1.22 ± 0.10	1.21 ± 0.08	1.19 ± 0.07	1.10 ± 0.10	1.10 ± 0.10	1.07 ± 0.10	1.19 ± 0.07	1.19 ± 0.07	1.10 ± 0.10	1.07 ± 0.10	1.10 ± 0.10	1.07 ± 0.04	1.07 ± 0.04	1.07 ± 0.04	1.07 ± 0.04
Uterus (mg)	473.20 ± 25.03	459.20 ± 31.50	388.80 ± 50.63	426.20 ± 46.33	417.20 ± 47.21	467.60 ± 90.80	520.60 ± 62.44	520.60 ± 62.44	350.60 ± 23.88**	467.60 ± 90.80	467.60 ± 90.80	520.60 ± 62.44	350.60 ± 23.88**	520.60 ± 62.44	442.60 ± 62.44	442.60 ± 62.44	442.60 ± 62.44	442.60 ± 62.44
Ovaries (mg)	105.20 ± 13.34	80.20 ± 5.70	79.40 ± 9.71	94.80 ± 10.34	80.60 ± 5.39	118.80 ± 10.11	74.80 ± 1.86	74.80 ± 1.86	89.00 ± 5.04	118.80 ± 10.11	118.80 ± 10.11	74.80 ± 1.86	89.00 ± 5.04	74.80 ± 1.86	104.60 ± 15.58	104.60 ± 15.58	104.60 ± 15.58	104.60 ± 15.58
Carcass (g)	197.60 ± 9.24	187.60 ± 6.15	182.80 ± 5.59	181.80 ± 7.39	180.20 ± 6.79	178.80 ± 8.32	185.80 ± 9.64	185.80 ± 9.64	185.40 ± 7.55	178.80 ± 8.32	178.80 ± 8.32	185.80 ± 9.64	185.40 ± 7.55	185.80 ± 9.64	182.60 ± 7.37	182.60 ± 7.37	182.60 ± 7.37	182.60 ± 7.37
Final B.W. (g)	268.40 ± 11.63	254.40 ± 6.87	250.20 ± 9.85	251.20 ± 7.55	252.60 ± 8.39	249.00 ± 6.30	254.60 ± 10.35	254.60 ± 10.35	253.20 ± 5.28	249.00 ± 6.30	249.00 ± 6.30	254.60 ± 10.35	253.20 ± 5.28	254.60 ± 10.35	252.40 ± 10.56	252.40 ± 10.56	252.40 ± 10.56	252.40 ± 10.56

The values were expressed as mean ± S.E.

* Significant difference from control at P < 0.05 (STUDENT'S t-test)

** Significant difference from control at P < 0.01 (STUDENT'S t-test)

+ Significant difference from control at P < 0.05 (ASPIN-WELCH'S t-test)

++ Significant difference from control at P < 0.01 (ASPIN-WELCH'S t-test)

a) Length

b) Cecum with contents

c) Cecum without contents

Table 20 Relative organ weight in female rats for 35 days recovery test after cessation of 35 days administration of cefaclor

Compound	Dose (mg/kg)	Cefaclor					Cephalexin				
		Control	250	500	1,000	2,000	4,000	250	500	1,000	
No. of animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	
Brain (g %)		0.71 ± 0.03	0.70 ± 0.03	0.72 ± 0.03	0.70 ± 0.03	0.71 ± 0.03	0.73 ± 0.04	0.74 ± 0.03	0.75 ± 0.03	0.75 ± 0.03	
Pituitary (mg %)		5.40 ± 0.81	5.05 ± 0.64	3.85 ± 0.44	5.02 ± 0.35	5.13 ± 0.66	5.38 ± 0.86	5.88 ± 7.64	4.49 ± 0.89	4.49 ± 0.89	
Submax. (mg %)		164.58 ± 3.40	156.83 ± 8.67	153.20 ± 7.56	147.79 ± 6.35*	138.15 ± 7.59*	161.29 ± 11.05	164.72 ± 10.27	164.08 ± 5.81	164.08 ± 5.81	
Thyroid (mg %)		6.74 ± 0.92	4.86 ± 0.47	5.53 ± 0.72	7.63 ± 0.67	6.12 ± 0.93	6.70 ± 0.62	7.18 ± 1.69	5.55 ± 0.50	5.55 ± 0.50	
Thymus (mg %)		113.98 ± 7.39	123.37 ± 9.39	97.42 ± 7.55	114.19 ± 9.97	108.80 ± 3.64	120.53 ± 10.44	117.09 ± 8.84	95.61 ± 5.89	95.61 ± 5.89	
Lung (g %)		0.51 ± 0.01	0.54 ± 0.04	0.46 ± 0.02*	0.49 ± 0.03	0.50 ± 0.02	0.52 ± 0.01	0.52 ± 0.02	0.50 ± 0.02	0.50 ± 0.02	
Heart (mg %)		306.68 ± 8.49	294.62 ± 7.93	293.08 ± 15.71	299.87 ± 11.74	293.71 ± 6.92	314.51 ± 19.43	323.89 ± 9.62	304.31 ± 18.19	304.31 ± 18.19	
Liver (g %)		2.57 ± 0.07	2.48 ± 0.07	2.35 ± 0.05*	2.58 ± 0.04	2.64 ± 0.12	2.83 ± 0.03**	2.48 ± 0.05	2.85 ± 0.08*	2.85 ± 0.08*	
Spleen (mg %)		189.63 ± 13.81	205.66 ± 23.50	182.99 ± 9.32	198.92 ± 8.73	179.45 ± 8.83	197.87 ± 9.39	190.93 ± 9.40	201.92 ± 19.14	201.92 ± 19.14	
Kidneys (g %)		0.66 ± 0.02	0.61 ± 0.02	0.57 ± 0.01**	0.67 ± 0.04	0.67 ± 0.04	0.74 ± 0.04	0.67 ± 0.02	0.71 ± 0.01*	0.71 ± 0.01*	
Adrenals (mg %)		31.19 ± 0.98	27.74 ± 1.75	27.42 ± 2.45	29.72 ± 3.10	28.59 ± 1.56	29.43 ± 1.32	29.96 ± 1.75	30.67 ± 1.76	30.67 ± 1.76	
Pancreas (mg %)		345.41 ± 42.91	275.60 ± 22.32	264.15 ± 26.24	292.30 ± 52.76	321.68 ± 49.93	345.51 ± 59.62	296.68 ± 29.28	218.45 ± 33.84*	218.45 ± 33.84*	
Cecum-2 ^a (g %)		1.49 ± 0.18	1.56 ± 0.07	1.42 ± 0.15	1.73 ± 0.39	1.52 ± 0.12	1.71 ± 0.09	1.32 ± 0.16	1.60 ± 0.11	1.60 ± 0.11	
Cecum-3 ^b (g %)		0.40 ± 0.02	0.48 ± 0.03	0.46 ± 0.03	0.49 ± 0.04	0.48 ± 0.05	0.48 ± 0.02*	0.43 ± 0.04	0.43 ± 0.02	0.43 ± 0.02	
Uterus (mg %)		176.81 ± 7.42	180.85 ± 13.03	153.74 ± 14.16*	172.16 ± 22.89	164.40 ± 16.05	187.23 ± 35.73	205.56 ± 19.64	177.29 ± 28.94	177.29 ± 28.94	
Ovaries (mg %)		39.79 ± 5.94	31.74 ± 2.88	31.97 ± 4.25	37.48 ± 3.34	31.89 ± 1.68	47.81 ± 4.30	29.50 ± 1.47	40.81 ± 4.29	40.81 ± 4.29	
Carcass (g %)		73.58 ± 0.59	73.72 ± 0.90	73.17 ± 0.91	72.33 ± 1.33	71.31 ± 0.58*	71.74 ± 0.86	72.87 ± 1.17	72.38 ± 0.65	72.38 ± 0.65	

The values were expressed as mean ± S.E.

* Significant difference from control at P < 0.05 (STUDENT'S t-test)

** Significant difference from control at P < 0.01 (STUDENT'S t-test)

+ Significant difference from control at P < 0.05 (ASPIN-WELCH'S t-test)

++ Significant difference from control at P < 0.01 (ASPIN-WELCH'S t-test)

a) Cecum with contents

b) Cecum without contents

Table 21 Histological findings in male rats after 35 days recovery test of cefaclor

Organs	Findings	Control						Cefaclor						Cephalexin											
		250		500		1,000		2,000		4,000		250		500		1,000									
		-	±	+	++	-	±	+	++	-	±	+	++	-	±	+	++	-	±	+	++				
Pituitary	Dilatation of cyst in the pars intermedia	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0
	Perivascular lymphocyte infiltration	1	4	0	0	0	5	0	0	2	3	0	0	3	2	0	0	0	3	0	0	2	3	0	0
Lung	Bronchitis	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	3	0	0	0	5	0	0	0
	Abscess	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	3	0	0	0	5	0	0	0
	Small node	4	0	1	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	3	0	0	0	5	0	0	0
Liver	Cell infiltration in Glisson's capsule	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	3	0	0	0	5	0	0	0
	Swelling of Kupfer cells	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	3	0	0	0	5	0	0	0
	Perilobular fatty infiltration	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	3	0	0	0	5	0	0
	Focal necrosis	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	3	0	0	0	5	0	0	0
Kidney	Protein cast in the proximal tubules	4	1	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	4	1	0	0	2	1	0	0	5	0	0	0
	Interstitial lymphocyte infiltration	4	1	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	3	2	0	0	2	1	0	0	5	0	0	0
	Hyaline cast in the proximal tubules	5	0	0	0	5	0	0	0	4	0	1	0	5	0	0	0	3	0	0	0	5	0	0	0
	Calcium deposit in the distal tubules	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	3	0	0	0	5	0	0	0
Adrenal	Focal necrosis in the zona fasciculata	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	3	0	0	0	5	0	0	0
Duodenum	Erosion	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	3	0	0	0	5	0	0	0
Prostate	Atrophy of epithelial cells	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	3	0	0	0	5	0	0	0
	Interstitial lymphocyte infiltration	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	3	0	0	0	4	1	0	0
Testis	Atrophy of Seminiferous tubules	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	3	0	0	0	5	0	0	0
	Giant cell in the seminiferous tubules	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	3	0	0	0	5	0	0	0
Epididymis	Absence of spermatozoa	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	3	0	0	0	5	0	0	0

Table 22 Histological findings in female rats after 35 days recovery test of cefaclor

Organs	Findings	Control					Cefaclor					Cephalexin									
		Control					Cefaclor					Cephalexin									
		250	500	1,000	2,000	4,000	250	500	1,000	2,000	4,000	250	500	1,000							
		-	±	+	++	-	±	+	++	-	±	+	++	-	±	+	++	-	±	+	++
Pituitary	Dilatation of cyst in the pors intermedia	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0
	Perivascular lymphocyte infiltration	2	3	0	0	1	4	0	0	0	5	0	0	3	2	0	0	1	4	0	0
Lung	Bronchitis	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0
	Abscess	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0
	Small node	5	0	0	0	4	1	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0
	Cell infiltration in Glisson's capsule	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0
Liver	Swelling of kupffer cells	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0
	Perilobular fatty infiltration	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0
	Focal necrosis	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0
	Protein cast in the proximal tubules	3	2	0	0	5	0	0	0	3	2	0	0	3	2	0	0	3	2	0	0
Kidney	Interstitial lymphocyte infiltration	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	3	2	0	0	5	0	0	0
	Hyaline cast in the proximal tubules	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0
	Calcium deposit in the distal tubules	4	1	0	0	4	1	0	0	4	1	0	0	3	2	0	0	3	2	0	0
Adrenal	Focal necrosis in the zona fasciculata	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0
Duodenum	Erosion	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0

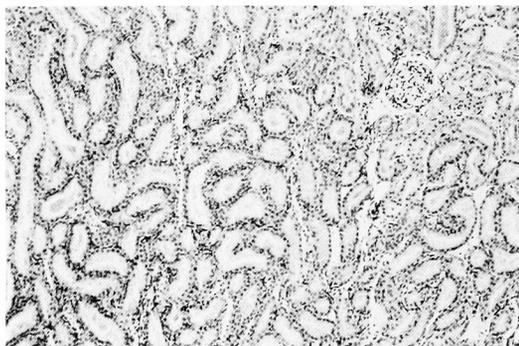


Photo 1 The kidney from a SD rat administrated orally with cefaclor at 4,000 mg/kg for 35 days. Protein casts in the dilated proximal tubules are observed.

× 100, H. E. staining

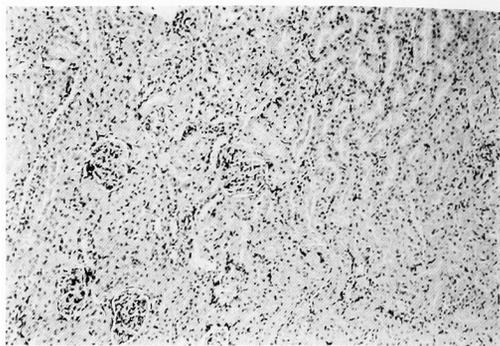


Photo 2 The kidney from a SD rat administrated orally with cephalixin at 1,000 mg/kg for 35 days. Protein casts in the proximal tubules are observed.

× 100, H. E. staining

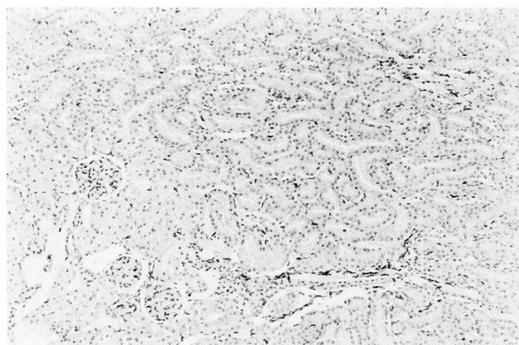


Photo 3 The kidney from a SD rat administrated orally with cefaclor at 2,000 mg/kg for 35 days. No significant changes are seen both in the glomerulus and the renal tubules.

× 100, H. E. staining

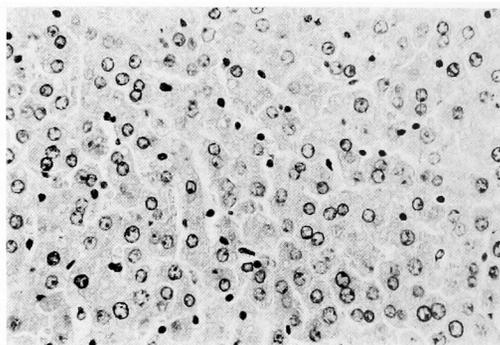


Photo 4 The liver cells from a SD rat administrated orally with cefaclor at 4,000 mg/kg for 35 days. Swollen Kupffer cells are observed.

× 400, H. E. staining

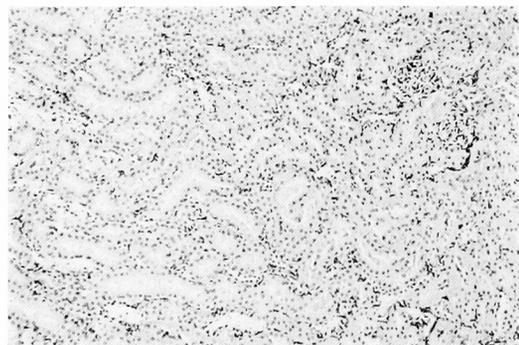


Photo 5 The kidney from a SD rat after 35 days recovery following oral administration with cephalixin at 1,000 mg/kg for 35 days. Protein cast in the proximal tubules are observed.

× 100, H. E. staining

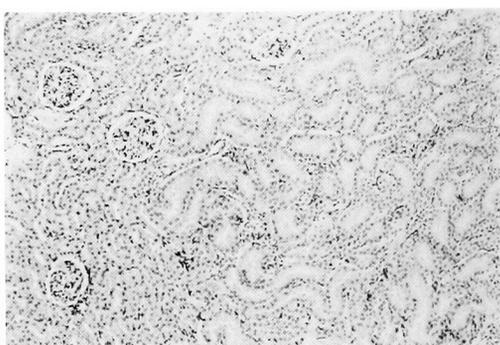


Photo 6 The kidney from a SD rat after 35 days recovery following oral administration with cefaclor at 4,000 mg/kg for 35 days. No significant changes are seen in the glomerulus, but slightly dilated tubules are observed.

× 100, H. E. staining

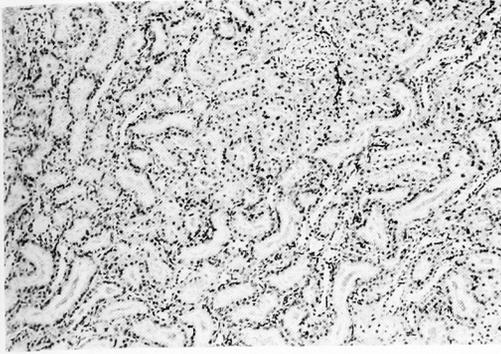


Photo 7 The kidney from a SD rat administrated orally with cefaclor at 2,000 mg/kg for 26 weeks. Protein casts and dilatation of the proximal tubules are observed. $\times 100$, H. E. staining

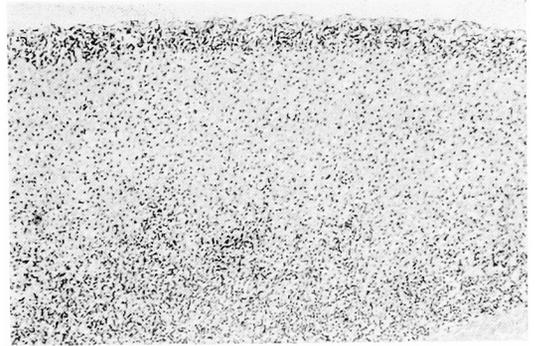


Photo 8 The adrenal from a SD rat administrated orally with cefaclor at 2,000 mg/kg for 26 weeks. Fat droplets in the fascicular zone are observed. $\times 100$, H. E. staining

mg/kg 以上の雄群で MCC の低下ならびに CEX のすべての雌群で MCC と MCH の低下がそれぞれ認められた (Table 3, 4)。

(4) 血清生化学検査

CCL 2,000 mg/kg 以上の雄群と CEX のすべての雌群で GPT 活性値の上昇ならびに CCL 500 mg/kg 以上の雄群と CEX 1,000 mg/kg 雄群でアルカリフォスファターゼ活性値の低下がそれぞれ認められた (Table 5, 6)。

CCL 1,000 mg/kg 以上の雌群ならびに CEX のすべての雌群にみられたナトリウムの増加は必ずしも投与量に相関した変化ではなかった。また、CCL, CEX 投与群の雄または雌群において GOT, 蛋白, 尿素窒素, クレアチニンの変動がみられているが、いずれも生理範囲内の変化と考えられる。

(5) 尿検査

CCL, CEX 投与の雄または雌群において、尿量, ナトリウム, カリウム, カルシウムなどの増加あるいは減少がみられたが、これは採尿条件あるいは動物の個体差によるものと考えられる。なお、尿の定性試験, 比重の測定および尿沈渣の観察を行ったが、CCL, CEX 投与に由来すると思われる変化は認められなかった。

(6) 臓器重量

投与量に相関した変化として、CCL, CEX 投与のすべての群で盲腸, CCL 投与の 1,000 mg/kg 以上の雄群と CEX 1,000 mg/kg 雄群で副腎ならびに CCL 4,000 mg/kg 雌群で腎の湿重量と相対重量の増加がそれぞれ認められた (Table 7~10)。

CCL 1,000 mg/kg 以上の雄群と 2,000 mg/kg 以上の雌群で心, CCL 1,000 mg/kg 以上の雌群で胸腺, CCL

4,000 mg/kg 雌群で子宮重量の有意の変動がそれぞれみられたが、病理組織学的には異常を認めなかったことから CCL による直接作用とは考え難い。

その他、雄の CCL, CEX 投与群で脳, 肝, 腎および精巣の相対重量の増加がみられたが、これは各投与群の個々の動物の体重減少に伴う相対変化であった。

(7) 剖検所見

CCL, CEX 投与の雌雄各群で盲腸の弛緩拡張が全例に、雌の CEX 1,000 mg/kg 群で腸のヒランが 1 例みられた。その他、雄の CCL 2,000 mg/kg 群で偶発的と思われる肺の膿瘍が 1 例みられた。

(8) 組織学的所見

投与終了時における各群の観察所見 (Table 11, 12) は次の通りである。腎では雌雄の CCL 4,000 mg/kg 群および雌の CEX 1,000 mg/kg 群のみに皮質近位尿管内に蛋白円柱の形成の増加が認められたが (Photo 1, 2), 近位尿管上皮の腫大はなく、遠位尿管, 集合管, 腎盂, 糸球体などにも変化はみられなかった。また、CCL 1,000 mg/kg 群および 2,000 mg/kg 群の雌雄の腎では変化は認められておらず (Photo 3), CCL の腎への影響は CEX に比べ小さいものと考えられる。なお腎のズダン III および PAS 染色所見でも異常は認められなかった。

肝では CCL 4,000 mg/kg 雌雄群でクッパー星細胞の軽度の腫大 (Photo 4), グリソン鞘内の軽度なりンパ球浸潤および軽度な小壊死巣がみられたが、CCL 2,000 mg/kg 以下および CEX 投与群では異常はみられなかった。肝のズダン III 染色所見では、肝小葉末梢領域の脂肪浸潤を示すズダン陽性顆粒をみたが、対照群を含めて群間に差はみられなかった。

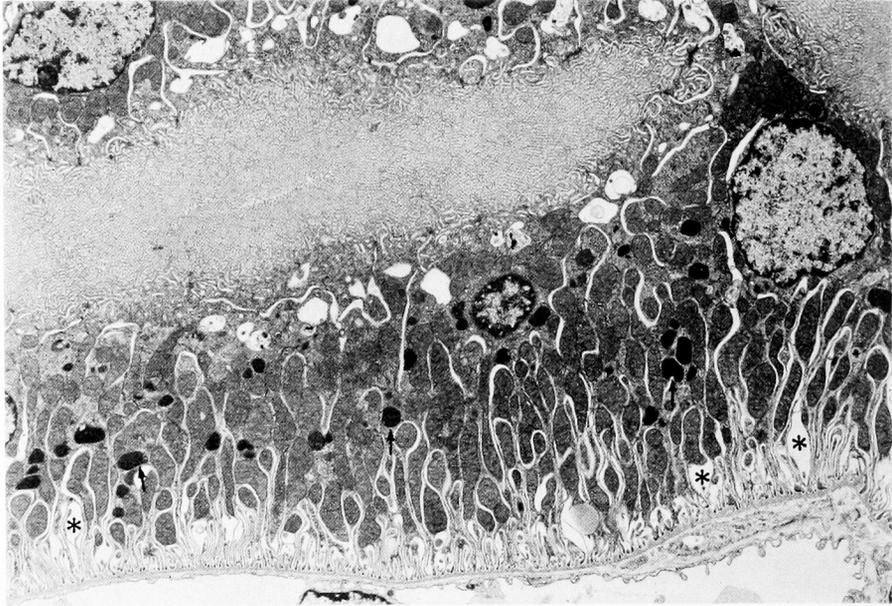


Photo 9 Electronmicrograph of the renal proximal tubule from a male rat given CCL at 1,000 mg/kg for 35 days. The number of lysosome-like dense bodies (arrows) increased in the cytoplasm. The interstitial space between the basal infoldings (asterisks) is expanded. Some lamellated bodies are frequently found in the apical cytoplasm. No other organelles undergo significant changes. $\times 3,400$ Double fixation with 2.5% glutaraldehyde buffered with 0.1 M sodium cacodylate and 1% osmic acid. Double staining with uranyl acetate and lead citrate.

CCL 4,000 mg/kg 群の雌 1 例に十二指腸の軽度のビランがみられた。

臓器重量の減少のみられた心および子宮は、組織学的には何ら変化は認められなかった。

その他の臓器については CCL, CEX 投与に関連すると考えられる異常は認められなかった。

途中死亡例の組織学的所見では、腎に遠位尿細管の壊死および近位尿細管上皮中に多数の空胞が認められたが死後変化と考えられた。肝では、クッパー星細胞の顕著な腫大および死後変化による核融解像がみられた。

(9) 電顕による病理組織学的所見

腎：CCL 1,000 mg/kg 群で近位尿細管上皮細胞の基底膜陥入が顕著であり、陥入間隙の拡張が認められた。細胞内には lysosome 様顆粒の増加が認められた。細胞頂部には小型のミエリン様小体がわずかにみられた。ミトコンドリアの形状および封入体には著明な変化は認められなかった (Photo 9)。

遠位尿細管では細胞の形および細胞内小器官に関して著しい変化はなかった。やや明るい細胞質とそこに散在

するリボソームのロゼット形成がみられ、小型のミトコンドリアも細胞内全体に認められた (Photo 10)。

糸球体は有窓性の内皮細胞およびその外側に接する足細胞および間質性の間血管膜細胞より成るが、これらいずれにも顕著な変化は認められなかった。内皮細胞と足細胞終末間に介在する基底膜の肥厚も認められなかった (Photo 11)。

CCL 500 mg/kg 群では対照群に比し有意な変化は認められなかった。

肝：薬物投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

2) 休薬終了時の成績

(1) 一般症状

CCL 2,000, 4,000 mg/kg 雌雄群にみられた立毛、体温低下、運動性の低下、歩行異常、軟便、流涎、鼻出血などの症状は投与 20 日以降から徐々に軽減し、休薬開始時にはすでに消失していた。休薬期間中、CCL, CEX いずれの群も一般症状の異常はみられず、また死亡例はなかった。

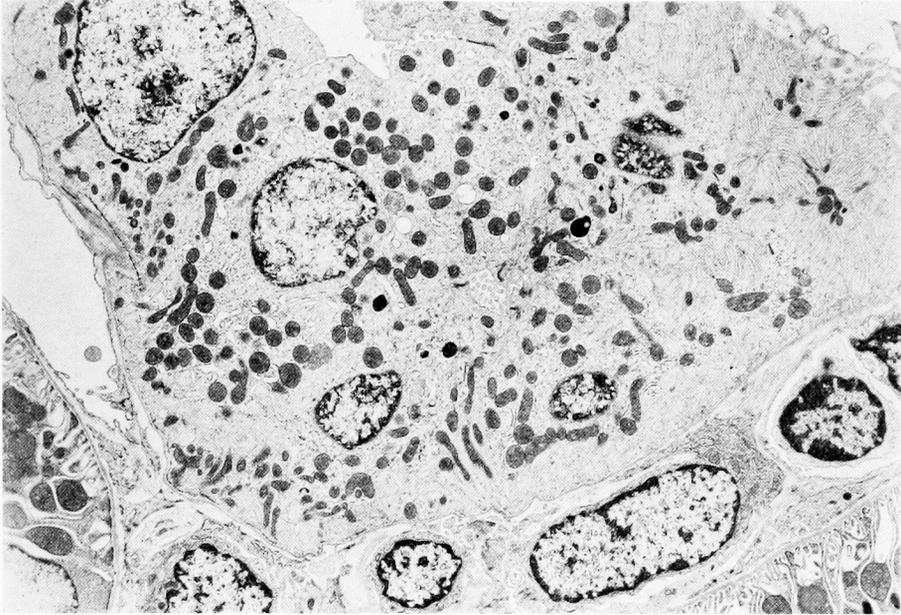


Photo 10 Slightly cross sectioned renal distal tubule from a male rat given CCL at 1,000 mg/kg for 35 days. shows no significant changes. Well developed junctional complexes are found between adjacent cells. $\times 4,000$ Double fixation with 2.5 % glutaraldehyde and 1 % osmic acid. Double staining with uranyl acetate and lead citrate.

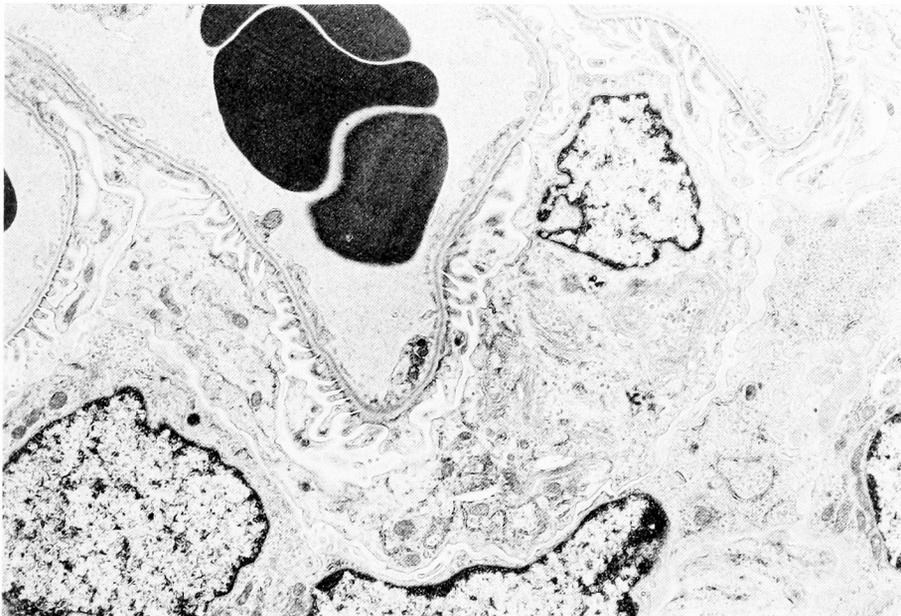


Photo 11 A portion of the renal glomerulus from a male rat given CCL at 1,000 mg/kg for 35 days. Each component shows no significant changes. Golgi complexes are numerous in the endoplasm of a podocyte. $\times 6,000$ Double fixation with 2.5 % glutaraldehyde and 1 % osmic acid. Double staining with uranyl acetate and lead citrate.



Photo 12 The renal proximal tubule from a male rat given CCL at 1,000 mg/kg for 26 weeks. The number of lysosomes increased and their contents are not homogeneous. Tips of basal infoldings penetrated deep into the basal lamina, which is thicker than usual. Spaces between adjacent infolding seem to be expanded than those in Photo 9. The number of apical vacuoles increased to some extents. $\times 3,700$
Double fixation with 2.5% glutaraldehyde and 1% osmic acid. Double staining with uranyl acetate and lead citrate.

(2) 体重, 摂餌量および摂水量

雄群では, 投与期間中体重増加の抑制がみられた CCL 1,000 mg/kg 以上の群と CEX 500, 1,000 mg/kg 群で休薬とともに成長率が增大 (Fig. 2), EFU も上昇 (Table 2) し, 休薬 5 日以降 CCL 4,000 mg/kg 群と CEX 500 mg/kg 群を除く他の群では対照群と同程度にまで回復した。

雌群では, 休薬期間中においてもいずれの投与群も対照群に比し有意の体重変動は認められなかった。摂水量も, 休薬期間中対照群に比べて投与量と関連性のある変化を認めなかった。

(3) 血液検査

投与終了時に認められた CCL 500 mg/kg 以上の雌群と CEX のすべての雌雄群のヘモグロビン量の減少は, 休薬終了時には正常に復した (Table 13, 14)。

(4) 血清生化学検査

投与終了時にみられた GPT の上昇 (CCL 2,000, 4,000 mg/kg 雄群と CEX の雄全群) ならびにアルカリフォスファターゼ活性値の低下 (CCL 500 mg/kg 以

上の雄群と CEX 1,000 mg/kg 雄群) も, 休薬終了時には両酵素ともに正常に復した。また, 雄の CEX 1,000 mg/kg 群で血糖の有意な増加が認められたが, 膵, 肝あるいは内分泌系器官に病理組織学的異常がみられなかったことから, 血糖の変動は CEX 投与によるものとは判断し難い (Table 15, 16)。

(5) 尿検査

尿量ならびに尿中の電解質の定量試験, pH, 糖, ケトン体, ビリルビン, ウロビリノーゲンと潜血の定性試験, 比重の測定および尿沈渣の観察において, いずれの投与群ともに検体投与と関連を有する変化はみられなかった。

(6) 臓器重量

投与終了時に認められた雄の副腎 (CCL 1,000 mg/kg 以上の群と CEX 1,000 mg/kg 群) ならびに盲腸 (両検体投与の全群) の湿重量と相対重量の増加は, 休薬 35 日後には副腎重量の完全回復, 盲腸重量もほぼ正常に復したと考えられる (Table 17, 18)。

また, 雌で投与終了時にみられた盲腸 (CCL, CEX の

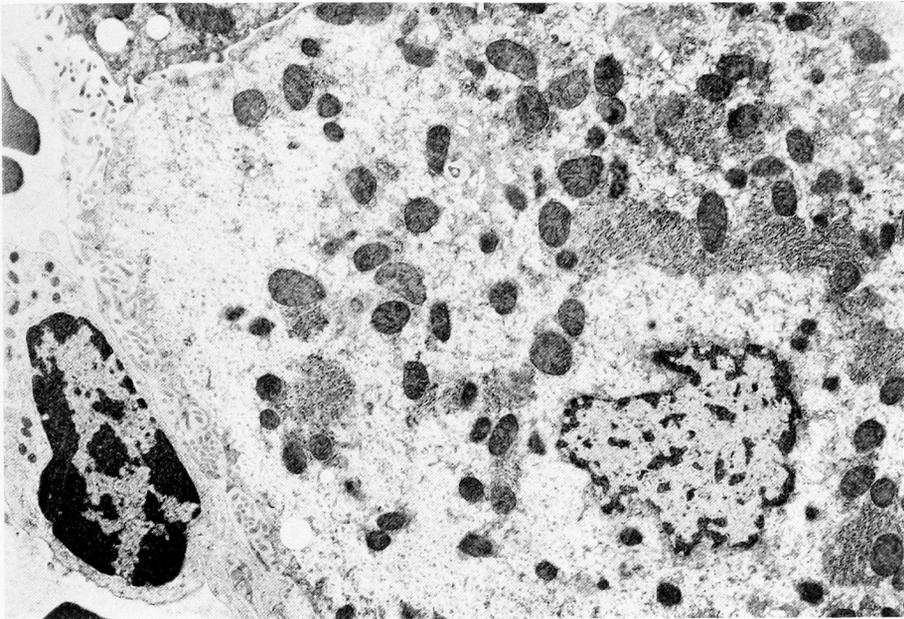


Photo 13 Portion of hepatocytes and a kupffer cell from a male rat given CCL at 1,000mg/kg for 26 weeks The glycogen area is extended in the cytoplasm. Small aggregates of rough endoplasmic reticula and mitochondria are seen in the large glycogen area. Other organelles in hepatocytes and kupffer cells show no remarkable changes. $\times 5,000$ Double fixation with 2.5% glutaraldehyde and 1% osmic acid. Double staining with uranyl acetate and lead citrate.

全群)と腎(CCL 4,000 mg/kg 群)の湿重量と相対重量の増加も、休薬 35 日後にはほぼ正常に復した (Table 19, 20)。

(7) 剖検所見

投与終了時にあきらかに認められた CCL, CEX 群の盲腸の弛緩拡張が雄の高投与群で未だ軽度ながら認められたが、雌ではいずれも完全に回復していた。

その他、肉眼的な臓器の異常はみられなかった。

(8) 組織学的所見

休薬終了時における各群の観察所見 (Table 21, 22) は次の通りである。

投与終了時にみられた CCL 4,000 mg/kg 雌雄群および CEX 1,000 mg/kg 雌群における腎皮質近位尿管腔内の蛋白円柱の形成は、休薬終了時には CEX 1,000 mg/kg 雌群にのみみられた (Photo 5, 6)。

肝および腎のズダンⅢ染色および PAS 染色所見はいずれも投与終了時と同様正常であり、その他の臓器についても CCL, CEX 投与に関連すると思われる異常はみられなかった。

(9) 電顕による病理組織学的所見

腎: CCL 投与終了時にみられた変化は認められな

った。

肝: 対照群に比し特記すべき変化は認められなかった。

3. 慢性毒性試験

1) 投与終了時までの成績

(1) 一般症状

投与試験群, 回復試験群ともに 250 mg/kg 雌雄群で、軽度の軟便あるいは運動性の低下が少数例にみられたが、雌雄の 500 mg/kg 群では軽度の運動性の低下および雄の 1,000 mg/kg 群で軽度の軟便がそれぞれ投与 100 日以降ほぼ全例に断続的にみられ、さらに両投与群の雄では少数例の動物に一過性の下痢あるいは立毛もあわせてみられた。

雄の 2,000 mg/kg 群では、投与 2 日以降から軟便、41 日以降から立毛、60 日以降から運動性の低下傾向がそれぞれ投与終了時まで個体間に程度の差はあるものの、ほぼすべての動物に断続的にみられた。一方、雌の 2,000 mg/kg 群では投与初期に一過性の尿道口の汚染、体温低下、流涎等がみられ、投与中期 (100日) から投与終了時まで、ほぼ全例に軽度ながら立毛、体温低下あるいは運動性の低下がみられるにいたった。

その他、雄の 500 mg/kg 群 (投与開始後 161 日) な

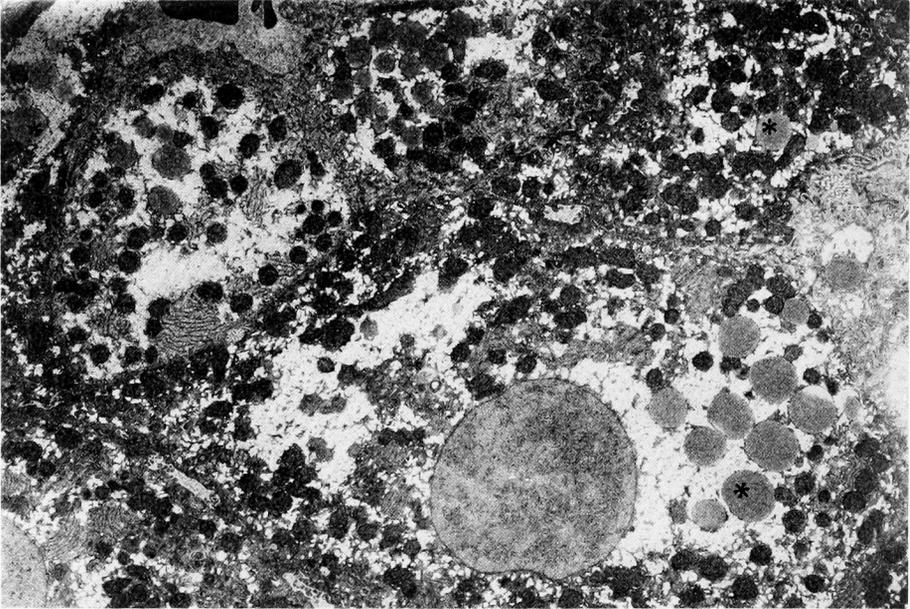


Photo 14 Electronmicrograph of hepatocytes and surrounding sinusoidal elements from a male rat given CCL at 1,000 mg/kg for 26 weeks and recovered for 13 weeks. The size of glycogen areas is still extensive in hepatocytes. But fragmentation of rough endoplasmic reticula are not observed any more. Some lipid droplets (Asterisks) are found in the peripheral cytoplasm of hepatocytes. This might be due to changes with aging of the experimental animals. No significant changes are recognized in the sinusoidal elements. $\times 3,400$ Double fixation with glutaraldehyde and osmic acid. Double staining with uranyl acetate and lead citrate.

らびに雌の 2,000 mg/kg 群 (投与開始後 105 日) で各 1 例ずつ誤飲による死亡がみられた。

(2) 体重, 摂餌量および摂水量

雄では 500~1,000 mg/kg 群, 雌では 1,000~2,000 mg/kg 群において体重増加の抑制傾向 (Fig. 3, 4) がみられ, 摂餌量および EFU (Table 23) もほぼ体重変動と相関したものであった。また, 摂水量は雄の 500 mg/kg 以上の群, 雌の 2,000 mg/kg 群でそれぞれ投与量と相関を有する増加が認められた。

(3) 血液検査

雌雄いずれの投与群ともに, 投与量あるいは病理組織学的所見との関連性を有する変化は認められなかった (Table 24, 25)。

(4) 血清生化学検査

すべての雌雄群でアルカリフォスファターゼ活性値の低下ならびに雌のすべての投与群で有意のカリウム減少が認められた (Table 26, 27)。また雄の 2,000 mg/kg 群で蛋白の減少, 雌の 1,000, 2,000 mg/kg 群で蛋白と

アルブミンの減少がそれぞれみられたが, これらの変動は生理範囲内の変動と考えられた。その他, 雄のすべての投与群でナトリウムの減少がみられたが, 生理範囲内の変動であり, さらに血糖 (雄群), 尿素窒素, 総コレステロール, ナトリウム, クロル (以上雌群) の変動もみられ, 投与量との相関性のないものであった。

(5) 尿検査

投与試験群ならびに回復試験群において尿量, 比重, ナトリウム, カリウム, カルシウムなどの増加あるいは減少が散発的にみられたが, 尿沈渣, pH, 蛋白, 糖, ケトン, ビリルビン, ウロビリノーゲン, 潜血, 細菌等の検査においては変化はみられなかった。

(6) 臓器重量

投与量に相関した変化として, 雌雄ともに 500 mg/kg 以上の群で副腎の湿重量と相対重量 (雄では, 250 mg/kg 群を含む) の増加, 雄のすべての投与群と雌の 500 mg/kg 以上の群で盲腸の湿重量と相対重量 (雌では 250 mg/kg 群を含む) の増加ならびに雌の 2,000 mg/kg 群

Fig. 3 Body weight changes in SD-rat during the chronic toxicity test of cefaclor

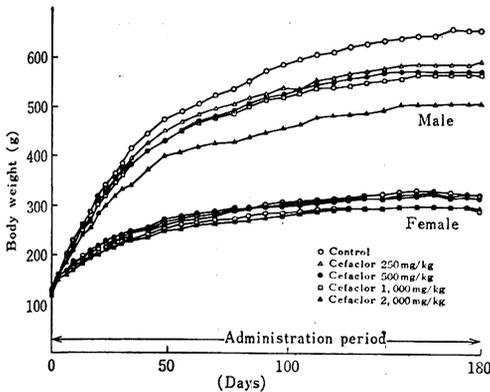
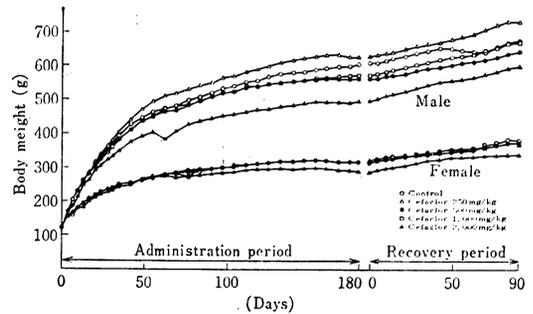


Fig. 4 Body weight changes in SD-rat during the chronic toxicity test of cefaclor

Table 23 Efficiency in food utilization¹⁾ (E.F.U.) in rats during 26 weeks oral administration with cefaclor and 13 weeks recovery period

Sex	Group	No. of animals	Control	Cefaclor			
				250 mg/kg	500 mg/kg	1,000 mg/kg	2,000 mg/kg
♂	A. ²⁾ 0~26 weeks	10	10.51 ± 0.31	9.88 ± 0.30	9.46 ± 0.27*	9.02 ± 0.33**	8.14 ± 0.27**
	B. ³⁾ 0~26 weeks	8	10.09 ± 0.27	10.49 ± 0.32	9.17 ± 0.31	9.04 ± 0.57	8.10 ± 0.34**
	B. 26~39 weeks	8	3.00 ± 0.31	4.08 ± 0.26	3.36 ± 0.38	3.98 ± 0.29*	4.43 ± 0.33**
♀	A. 0~26 weeks	10	6.25 ± 0.23	6.28 ± 0.22	6.20 ± 0.32	5.52 ± 0.16*	5.45 ± 0.30*
	B. 0~26 weeks	8	6.19 ± 0.44	6.23 ± 0.14	6.26 ± 0.28	5.90 ± 0.31	5.03 ± 0.19 ⁺
	B. 26~39 weeks	8	3.52 ± 0.55	3.15 ± 0.27	3.13 ± 0.52	2.77 ± 0.60	3.15 ± 0.58

The values are expressed as Mean ± S.E.

* P < 0.05, ** P < 0.01, Significant difference from control (STUDENT's t-test)

+ P < 0.05, ++ P < 0.01, Significant difference from control (ASPIN-WELCH's t-test)

1) Body weight gain (g) per 100 g diet consumed

2) Administration group

3) Recovery group

で腎の湿重量の増加がみられた (Table 28~31)。

雌の 2,000 mg/kg 群で顎下腺および子宮重量に有意の変動がみられたが、病理組織学的には何ら異常がなかったことから、CCL による直接作用とは考え難い。その他、CCL 投与と関連性を有する臓器重量の変動はみられなかった。

(7) 剖検所見

投与終了時における臓器の肉眼的観察において、雌雄の投与各群で盲腸の弛緩拡張、腎の軽度の退色が雌の 250, 500, 1,000, 2,000 mg/kg 群で、それぞれ 1, 1, 4 例、雄の 2,000 mg/kg 群で 1 例が認められ、ま

た副腎の腫大が雌の 1,000, 2,000 mg/kg 群でそれぞれ 1, 2 例認められた。

(8) 病理組織学的所見

投与終了時における病理組織学的所見 (Table 32, 33) は、次の通りである。

腎では雄 500 mg/kg 以上、雌 1,000 mg/kg 以上の群で対照群に比べ近位尿細管腔内蛋白円柱の貯留増加を伴う軽度な管腔の拡張が認められた (Photo 7)。この他尿細管の再生上皮が雄の 2,000 mg/kg 群に多く認められたが、同様の所見が対照群においてもその程度は弱いながらもみられていることから、CCL 投与による直接作用

Table 24 Hematological observation in male rats after 26 weeks oral administration with cefaclor

Compound	Dose (mg/kg)	Control	Cefaclor			
			250	500	1,000	2,000
No. of animals		10	10	9	10	10
RBC ($10^6/\text{mm}^3$)		780 ± 17	848 ± 11 **	836 ± 26	833 ± 10 *	808 ± 16
WBC ($10^2/\text{mm}^3$)		64 ± 3	58 ± 4	81. ± 5 **	55 ± 3 *	56 ± 4
Platelet ($10^6/\text{mm}^3$)		171 ± 23	206 ± 9	306 ± 27 **	226 ± 23	208 ± 19
Retic (%)		48 ± 3	33 ± 3 **	33 ± 4 **	26 ± 2 **	34 ± 2 **
Hb (g/dl)		15.8 ± 0.2	16.2 ± 0.2	16.0 ± 0.2	15.9 ± 0.2	15.7 ± 0.3
Ht (%)		48.8 ± 0.6	47.6 ± 0.4	46.8 ± 0.7	48.1 ± 0.3	47.9 ± 0.4
Proth. (sec.)		14.7 ± 0.3	14.4 ± 0.2	14.5 ± 0.6	14.2 ± 0.3	14.2 ± 0.4
Lympho. (%)		89 ± 2	90 ± 2	74 ± 3 **	85 ± 3	87 ± 2
Segment (%)		10 ± 1	8 ± 1	24 ± 2 **	14 ± 2	11 ± 2
Stab (%)		0 ± 0	0 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0
Mono (%)		0 ± 0	1 ± 0 +	1 ± 0 +	1 ± 0	1 ± 0
Eosino (%)		1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0
MCH (pg)		20 ± 0	19 ± 0 +	19 ± 1	19 ± 0 +	19 ± 0
MCV (μ^3)		63 ± 1	56 ± 1 ++	56 ± 1 **	58 ± 1 ++	59 ± 1 *
MCC (%)		32 ± 0	34 ± 0 **	34 ± 0 **	33 ± 0	32 ± 0
M/E ^{a)}		0.82 ± 0.19	0.72 ± 0.22	1.03 ± 0.51	0.93 ± 0.43	0.84 ± 0.14

The values were expressed as mean ± S.E.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ $P < 0.05$, ++ $P < 0.01$ Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

a) Myeloid/Erythroid ratio

Table 25 Hematological observation in female rats after 26 weeks oral administration with cefaclor

Compound	Dose (mg/kg)	Control	Cefaclor			
			250	500	1,000	2,000
No. of animals		10	10	10	10	9
REC ($10^4/\text{mm}^3$)		773 ± 13	767 ± 14	807 ± 9 *	769 ± 12	787 ± 15
WBC ($10^2/\text{mm}^3$)		59 ± 4	60 ± 4	61 ± 5	60. ± 5	61 ± 3
Platelet ($10^6/\text{mm}^3$)		211 ± 31	222 ± 10	230 ± 31	256 ± 23	221 ± 25
Retic (%)		24 ± 1	26 ± 7	20 ± 2	23 ± 1	21 ± 1
Hb (g/dl)		16.2 ± 0.2	16.0 ± 0.2	16.2 ± 0.2	15.9 ± 0.1	16.0 ± 0.2
Ht (%)		45.5 ± 0.7	45.1 ± 0.5	45.0 ± 0.3	44.0 ± 0.5	45.6 ± 0.6
Proth. (sec.)		12.9 ± 0.5	12.9 ± 0.5	13.1 ± 0.5	12.8 ± 0.3	12.5 ± 0.1
Lympho. (%)		87 ± 3	85 ± 3	82 ± 3	86 ± 3.0	82 ± 2
Segment (%)		13 ± 2	14 ± 2	16 ± 2	13 ± 2	15 ± 2
Stab (%)		0 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	0 ± 0	1 ± 0 *
Mono (%)		0 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0 *
Eosino (%)		0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
MCH (pg)		21 ± 0	21 ± 0	20 ± 0	21 ± 0	20 ± 0
MCV (μ^3)		55 ± 1	59 ± 1	56 ± 0 +	57 ± 0	58 ± 1
MCC (%)		36 ± 0	35 ± 0	36 ± 0	36 ± 0	35 ± 0
M/E ^{a)}		1.45 ± 0.50	1.02 ± 0.30*	1.31 ± 0.61	1.14 ± 0.31	1.28 ± 0.07

The values were expressed as mean ± S.E.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ $P < 0.05$, ++ $P < 0.01$ Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

a) Myeloid/Erythroid ratio

Table 26 Serum biochemical analysis in male rats after 26 weeks oral administration with cefaclor

Compound	Dose (mg/kg)	Control	Cefaclor			
			250	500	1,000	2,000
No. of animals		10	10	9	10	10
GOT (Ku)		81 ± 6	74 ± 5	75 ± 6	73 ± 6	70 ± 5
GPT (Ku)		34 ± 3	34 ± 2	34 ± 1	37 ± 3	36 ± 1
Al-P (KAU)		17.6 ± 1.8	12.1 ± 1.3*	9.1 ± 1.1**	7.4 ± 0.9**	5.9 ± 0.3**
LDH (CWu)		161 ± 18	135 ± 16	175 ± 21	179 ± 21	186 ± 24
Albumin (g/dl)		3.7 ± 0.0	3.7 ± 0.0	3.7 ± 0.0	3.7 ± 0.0	3.6 ± 0.0
Protein (g/dl)		6.6 ± 0.1	6.6 ± 0.1	6.7 ± 0.1	6.7 ± 0.1	6.3 ± 0.1*
A/G		1.24 ± 0.01	1.25 ± 0.01	1.25 ± 0.03	1.25 ± 0.02	1.33 ± 0.05
Creati. (mg/dl)		2.7 ± 0.1	2.7 ± 0.1	2.7 ± 0.0	2.8 ± 0.1	2.7 ± 0.1
Bilir. (mg/dl)		0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0
Glucose (mg/dl)		205 ± 7	202 ± 7	183 ± 7 *	170 ± 12 *	179 ± 6 *
Urea-N (mg/dl)		20.9 ± 0.8	21.2 ± 0.8	19.5 ± 0.6	19.8 ± 0.7	20.2 ± 0.8
Cholest. (mg/dl)		74 ± 5	66 ± 3	66 ± 2	81 ± 3	77 ± 4
Na (mEq/L)		141 ± 0	139 ± 1 **	139 ± 1 +	139 ± 0 **	140 ± 0 **
K (mEq/L)		4.8 ± 0.1	4.9 ± 0.1	4.7 ± 0.1	4.6 ± 0.1	4.6 ± 0.1
Ca (mEq/L)		4.8 ± 0.1	4.9 ± 0.0	4.9 ± 0.1	4.9 ± 0.0	4.7 ± 0.0
Cl (mEq/L)		100 ± 0	100 ± 0	101 ± 0	101. ± 1	100 ± 1

The values were expressed as mean ± S.E.

* P < 0.05, ** P < 0.01 Significant difference from control (STUDENT's t-test)

+ P < 0.05, ++ P < 0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH's t-test)

Table 27 Serum biochemical analysis in female rats after 26 weeks oral administration with cefaclor

Compound	Dose (mg/kg)	Control	Cefaclor			
			250	500	1,000	2,000
No. of animals		10	10	10	9	
GOT (Ku)		82 ± 8	85 ± 6	90 ± 7	76 ± 7	57 ± 4 +
GPT (Ku)		32 ± 6	42 ± 5	45 ± 4	33 ± 5	29 ± 2
Al-P (KAU)		8.5 ± 0.5	4.3 ± 0.7**	3.9 ± 0.4**	4.9 ± 0.8**	5.3 ± 1.2+
LDH (CWu)		108 ± 17	121 ± 18	124 ± 13	126 ± 21	116 ± 9
Albumin (g/dl)		4.2 ± 0.1	4.2 ± 0.0	4.1 ± 0.0	4.0 ± 0.1*	4.0 ± 0.1*
Protein (g/dl)		7.4 ± 0.2	7.3 ± 0.1	7.3 ± 0.1	6.9 ± 0.1*	6.9 ± 0.1*
A/G		1.33 ± 0.05	1.34 ± 0.02	1.34 ± 0.02	1.34 ± 0.02	1.35 ± 0.02
Creati. (mg/dl)		2.8 ± 0.1	2.9 ± 0.1	2.9 ± 0.1	2.7 ± 0.1	2.7 ± 0.0
Bilir. (mg/dl)		0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0
Glucose (mg/dl)		158 ± 3	159 ± 6	158 ± 4	171 ± 6	163. ± 4
Urea-N (mg/dl)		18.3 ± 0.8	16.0 ± 0.4+	17.5 ± 1.0	16.8 ± 1.0	16.8 ± 1.3
Cholest. (mg/dl)		88 ± 6	78 ± 4	81 ± 4	72 ± 3 +	77 ± 3
Na (mEq/L)		139 ± 0	143 ± 0 **	144 ± 1 ++	139 ± 1	139 ± 1
K (mEq/L)		4.4 ± 0.1	3.8 ± 0.1**	3.7 ± 0.1**	3.5 ± 0.1**	3.5 ± 0.1**
Ca (mEq/L)		5.0 ± 0.1	5.0 ± 0.0	4.9 ± 0.0	4.9 ± 0.0	5.0 ± 0.1
Cl (mEq/L)		102 ± 0	100 ± 1 *	102 ± 1	99 ± 1 +	99 ± 1 +

The values were expressed as mean ± S.E.

* P < 0.05, ** P < 0.01 Significant difference from control (STUDENT's t-test)

+ P < 0.05, ++ P < 0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH's t-test)

とは言い難い。また、投与量と相関性はないもの間質へのリンパ球と組織球の浸潤、尿管管内に硝子円柱が見られた。

副腎の皮質束状帯部分に脂肪貯留による空胞が雌雄とも 500 mg/kg 以上の群に見られ、投与量との相関性が

認められた (Photo 8)。この他、対照群を含めて皮質網状帯部分に軽度のヘモジデリン色素の沈着が見られた。

その他の臓器においては CCL 投与に関連すると考えられる異常はみられなかった。

(9) 電顕による病理組織学的所見

Table 28 Absolute organ weight in male rats after 26 weeks oral administration with cefaclor

Compound	Dose (mg/kg)	Cefaclor				
		Control	250	500	1,000	2,000
No. of animals		10	10	9	10	10
Brain (g)		2.01 ± 0.05	2.01 ± 0.04	2.05 ± 0.05	2.05 ± 0.03	2.00 ± 0.04
Pituitary (mg)		11 ± 1	13 ± 1	11 ± 1	12 ± 1	11 ± 1
Thymus (mg)		182 ± 17	166 ± 20	116 ± 10 **	147 ± 15	106 ± 12 **
Thyroid (mg)		26 ± 2	26 ± 3	27 ± 4	25 ± 1	25 ± 2
Lung (g)		1.70 ± 0.07	1.69 ± 0.09	1.86 ± 0.15	1.86 ± 0.12	1.50 ± 0.03 [†]
Heart (g)		1.54 ± 0.03	1.52 ± 0.06	1.50 ± 0.06	1.45 ± 0.06	1.29 ± 0.04**
Liver (g)		18.0 ± 0.7	18.2 ± 1.0	17.9 ± 0.8	17.9 ± 0.7	16.0 ± 0.5*
Spleen (mg)		1020 ± 50	1037 ± 30	1047 ± 64	881 ± 44	880 ± 36 *
Adrenal (mg)		46 ± 2	52 ± 3	58 ± 2 **	57 ± 2 **	52 ± 2 *
Kidney (g)		3.39 ± 0.13	3.43 ± 0.17	3.45 ± 0.12	3.58 ± 0.11	3.36 ± 0.13
Submand. (mg)		688 ± 33	664 ± 31	707 ± 45	697 ± 35	667 ± 22
Testis (g)		3.62 ± 0.17	3.73 ± 0.12	3.80 ± 0.12	3.50 ± 0.06	3.48 ± 0.07
Epididymis (mg)		1.40 ± 0.03	1.48 ± 0.05	1.51 ± 0.05	1.36 ± 0.04	1.36 ± 0.04
Prostate (mg)		412 ± 32	464 ± 73	503 ± 37	546 ± 56	481 ± 54
Seminal. (mg)		959 ± 68	936 ± 81	935 ± 102	816 ± 49	792 ± 76
Cecum (+) ^{a)} (g)		6.32 ± 0.24	7.78 ± 0.49 [†]	10.02 ± 0.72 ^{††}	11.82 ± 0.77 ^{††}	10.85 ± 0.69 ^{††}
Cecum (-) ^{b)} (g)		1.82 ± 0.08	2.20 ± 0.10**	2.23 ± 0.10**	2.59 ± 0.11**	2.43 ± 0.12**
Carcass (g)		513 ± 18	454 ± 15 *	436 ± 17 **	424 ± 12 **	371 ± 10 **
Final B.W. (g)		654 ± 19	592 ± 22 *	572 ± 23 *	566 ± 18 **	502 ± 13 **

The values were expressed as mean ± S.E.

* P < 0.05, ** P < 0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P < 0.05, ++ P < 0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

a) Cecum with contents

b) Cecum without contents

Table 29 Relative organ weight in male rats after 26 weeks oral administration with cefaclor

Compound	Dose (mg/kg)	Cefaclor				
		Control	250	500	1,000	2,000
No. of animals		10	10	9	10	10
Brain (g %)		0.31 ± 0.01	0.34 ± 0.01*	0.36 ± 0.01**	0.37 ± 0.01**	0.40 ± 0.01**
Pituitary (mg %)		1.72 ± 0.10	2.13 ± 0.11*	1.94 ± 0.16	2.11 ± 0.09*	2.11 ± 0.14*
Thymus (mg %)		27.95 ± 2.44	27.97 ± 2.89	20.43 ± 1.88*	26.12 ± 2.55	21.22 ± 2.50
Thyroid (mg %)		3.96 ± 0.30	4.35 ± 0.41	4.70 ± 0.49	4.50 ± 0.23	5.03 ± 0.44
Lung (g %)		0.26 ± 0.01	0.29 ± 0.01	0.32 ± 0.02**	0.33 ± 0.02 [†]	0.30 ± 0.01**
Heart (g %)		0.24 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.26 ± 0.01**	0.26 ± 0.01*	0.26 ± 0.01*
Liver (g %)		2.75 ± 0.07	3.06 ± 0.06**	3.13 ± 0.05**	3.16 ± 0.05**	3.18 ± 0.06**
Spleen (mg %)		156.21 ± 7.33	176.49 ± 5.79*	183.90 ± 10.36*	155.72 ± 6.17	175.62 ± 6.78
Adrenal (mg %)		6.98 ± 0.27	8.87 ± 0.42**	10.18 ± 0.42**	10.17 ± 0.55 ^{††}	10.41 ± 0.46**
Kidney (g %)		0.52 ± 0.01	0.58 ± 0.02*	0.61 ± 0.01**	0.64 ± 0.02**	0.67 ± 0.02**
Submand. (mg %)		105.08 ± 3.41	112.91 ± 5.39	123.13 ± 3.64**	123.16 ± 4.12**	133.73 ± 5.59**
Testis (g %)		0.56 ± 0.03	0.63 ± 0.02	0.67 ± 0.01 [†]	0.62 ± 0.02	0.70 ± 0.02**
Epididymis (mg %)		0.22 ± 0.01	0.25 ± 0.01*	0.27 ± 0.01 ^{††}	0.24 ± 0.01	0.27 ± 0.01**
Prostate (mg %)		64.01 ± 6.22	79.99 ± 13.64	88.43 ± 6.08*	58.01 ± 10.62*	96.46 ± 11.49 [†]
Seminal. (mg %)		145.96 ± 8.59	158.94 ± 12.64	164.81 ± 17.43	145.39 ± 9.60	159.55 ± 17.04
Cecum (+) ^{a)} (g %)		0.97 ± 0.04	1.32 ± 0.08**	1.76 ± 0.13 ^{††}	2.11 ± 0.15 ^{††}	2.18 ± 0.15 ^{††}
Cecum (-) ^{b)} (g %)		0.28 ± 0.01	0.37 ± 0.01**	0.39 ± 0.02**	0.46 ± 0.02**	0.49 ± 0.03 ^{††}
Carcass (g %)		78.34 ± 0.94	76.78 ± 0.35	76.26 ± 0.62	75.03 ± 0.43 ^{††}	73.84 ± 0.34 ^{††}

The values were expressed as mean ± S.E.

* P < 0.05, ** P < 0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P < 0.05, ++ P < 0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

a) Cecum with contents

b) Cecum without contents

Table 30 Absolute organ weight in female rats after 26 weeks oral administration with cefaclor

Compound	Dose (mg/kg)	Control	Cefaclor			
			250	500	1,000	2,000
No. of animals	10	10	10	10	9	
Brain (g)	1.82 ± 0.03	1.72 ± 0.03*	1.84 ± 0.03	1.83 ± 0.05	1.82 ± 0.03	
Pituitary (mg)	20 ± 1	19 ± 2	22 ± 2	19 ± 1	17 ± 1	
Thymus (mg)	126 ± 13	129 ± 8	153 ± 13	128 ± 7	125 ± 9	
Thyroid (mg)	25 ± 3	21 ± 2	20 ± 2	19 ± 1	19 ± 2	
Lung (g)	1.30 ± 0.09	1.27 ± 0.09	1.30 ± 0.08	1.20 ± 0.07	1.13 ± 0.03	
Heart (g)	0.96 ± 0.05	0.93 ± 0.04	0.87 ± 0.03	0.85 ± 0.02	0.87 ± 0.02	
Liver (g)	8.51 ± 0.47	8.66 ± 0.26	8.33 ± 0.25	8.27 ± 0.24	9.22 ± 0.42	
Spleen (mg)	584 ± 48	553 ± 41	587 ± 19	586 ± 37	564 ± 22	
Adrenal (mg)	60 ± 4	69 ± 3	72 ± 4 *	73 ± 3 *	76 ± 3 **	
Kidney (g)	1.85 ± 0.08	1.99 ± 0.08	2.01 ± 0.07	1.99 ± 0.04	2.27 ± 0.05**	
Submand. (mg)	426 ± 21	426 ± 18	429 ± 14	425 ± 14	460 ± 15	
Ovary (mg)	61 ± 5	58 ± 3	62 ± 3	62 ± 4	70 ± 7	
Uterus (mg)	690 ± 47	682 ± 46	635 ± 20	602 ± 46	545 ± 49 *	
Cecum (+) ^{a)} (g)	3.65 ± 0.38	4.86 ± 0.43*	6.54 ± 0.31**	6.27 ± 0.33**	7.22 ± 1.02**	
Cecum (-) ^{b)} (g)	1.12 ± 0.12	1.32 ± 0.13	1.59 ± 0.11**	1.55 ± 0.07**	1.67 ± 0.12**	
Carcass (g)	249 ± 7	247 ± 6	238 ± 10	216 ± 5 **	213 ± 8 **	
Final B.W. (g)	320 ± 10	321 ± 9	315 ± 11	290 ± 6 *	293 ± 10	

The values were expressed as mean ± S.E.

* P < 0.05, ** P < 0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P < 0.05, ++ P < 0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

a) Cecum with contents

b) Cecum without contents

Table 31 Relative organ weight in female rats after 26 weeks oral administration with cefaclor

Compound	Dose (mg/kg)	Control	Cefaclor			
			250	500	1,000	2,000
No. of animals	10	10	10	10	9	
Brain (g %)	0.57 ± 0.02	0.54 ± 0.01	0.59 ± 0.02	0.63 ± 0.02*	0.63 ± 0.02	
Pituitary (mg %)	6.08 ± 0.28	5.74 ± 0.56	6.86 ± 0.44	6.54 ± 0.48	5.64 ± 0.22	
Thymus (mg %)	39.36 ± 3.66	39.98 ± 2.01	48.56 ± 3.46	44.16 ± 1.98	42.65 ± 3.20	
Thyroid (mg %)	7.71 ± 0.76	6.65 ± 0.55	6.32 ± 0.68	6.55 ± 0.39	6.31 ± 0.57	
Lung (g %)	0.40 ± 0.02	0.40 ± 0.03	0.42 ± 0.03	0.41 ± 0.02	0.39 ± 0.01	
Heart (g %)	0.30 ± 0.01	0.29 ± 0.01	0.28 ± 0.01	0.29 ± 0.00	0.30 ± 0.01	
Liver (g %)	2.64 ± 0.08	2.70 ± 0.04	2.66 ± 0.06	2.85 ± 0.10	3.14 ± 0.07**	
Spleen (mg %)	182.51 ± 13.78	173.57 ± 14.54	187.91 ± 7.02	200.63 ± 9.51	192.94 ± 6.94	
Adrenal (mg %)	18.73 ± 1.05	21.48 ± 1.08	22.89 ± 1.28*	25.12 ± 1.12**	26.21 ± 1.11**	
Kidney (g %)	0.58 ± 0.01	0.62 ± 0.02	0.64 ± 0.03 ⁺	0.69 ± 0.01**	0.78 ± 0.02**	
Submand. (mg %)	133.58 ± 6.36	132.92 ± 4.99	137.62 ± 6.35	146.89 ± 5.60	158.29 ± 7.44*	
Ovary (mg %)	19.04 ± 1.17	18.06 ± 0.78	19.94 ± 1.27	21.46 ± 1.58	23.96 ± 2.10	
Uterus (mg %)	216.74 ± 14.56	212.36 ± 12.46	203.28 ± 8.20	207.70 ± 16.20	187.85 ± 18.26	
Cecum (+) ^{a)} (g %)	1.15 ± 0.11	1.52 ± 0.14	2.11 ± 0.14**	2.16 ± 0.11**	2.46 ± 0.33**	
Cecum (-) ^{b)} (g %)	0.35 ± 0.04	0.42 ± 0.05	0.51 ± 0.05*	0.53 ± 0.02**	0.57 ± 0.04**	
Carcass (g %)	77.64 ± 0.26	76.86 ± 0.55	75.43 ± 0.45**	74.55 ± 0.97*	72.68 ± 0.40**	

The values were expressed as mean ± S.E.

* P < 0.05, ** P < 0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P < 0.05, ++ P < 0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

a) Cecum with contents

b) Cecum without contents

Table 32 Histological findings in male rats after 26 weeks oral administration with cefaclor

Location	Findings	Control	250 mg/kg	500 mg/kg	1,000 mg/kg	2,000 mg/kg
		1~10	21~30	31~40	41~50	51~60
		± ++	- ± ++	- ± ++	- ± ++	- ± ++
Lung	Foam cell	5 2 3	9 1	9	9 1	7 3
	Cell infiltration	7 3	9 1	9	9 1	7 3
Liver	Centrolobular fatty infiltration	6 4	10	9	10	8 2
	Cell infiltration in the Glisson's capsule	9 1	10	8 1	10	10
	Peripheral fatty infiltration	10	10	9	10	10
	Hyperplasia of bile duct	10	10	9	10	10
Kidney	Protein cast & dilatation of proximal tubules	8 2	6 4	2 3 4	0 3 7	1 1 7 1
	Regeneration	7 2 1	7 3	4 4 1	6 3 1	4 2 4
	Cell infiltration in the interstice	7 2 1	8 2	7 2	8 2	8 2
	Hyaline cast in the renal tubules	8 2	9 1	8 1	8 2	8 2
	Hydronephrosis	10	10	9	10	10
Adrenal	Fat droplets of zona fasciculata	7 3	8 2	5 3 1	6 3 1	3 7
	Hemodiderin deposition	8 2	5 5	6 3	7 3	7 3
Urinary bladder	Edema	10	8 2	8 1	6 4	9 1
Testis	Atrophy of seminiferous tubules	9 1	9 1	9	10	10

Table 33 Histological findings in female rats after 26 weeks oral administration with cefaclor

Location	Findings	Control	250 mg/Kg	500 mg/Kg	1,000 mg/Kg	2,000 mg/Kg
		1~10	21~30	31~40	41~50	51~60
		- ± ++	- ± ++	- ± ++	- ± ++	- ± ++
Lung	Foam cell	8 2	8 2	6 4	8 2	9
	Cell infiltration	8 2	7 3	6 2 2	8 2	9
Liver	Centrolobular fatty infiltration	10	10	9 1	10	8 1
	Cell infiltration in the Glisson's capsule	10	10	10	10	9
	Peripheral fatty infiltration	10	10	10	10	9
	Hyperplasia of bile duct	10	10	10	10	9
Kidney	Protein cast & dilatation of proximal tubules	8 2	7 3	5 5	3 3 4	0 2 7
	Regeneration	8 2	9 1	9 1	10	9
	Cell infiltration in the interstice	10	7 2 1	5 4 1	7 3	9
	Hyaline cast in the renal tubules	9 1	10	8 1 1	10	9
	Hydronephrosis	10	10	10	10	9
Adrenal	Fat droplets of zona fasciculata	10	10	9 1	7 3	5 3 1
	Hemodiderin deposition	3 7	4 6	2 8	9 1	7 2
Urinary bladder	Edema	9 1	10	9 1	9 1	9

1,000 mg/kg 群で近位尿管細胞の基底膜陥入は著しく発達し、かつこの配列は乱れる傾向にあった。これに接する基底板はやや肥厚し、この中に基底膜陥入の先端部が深く入りこむ像が多かった。基底膜陥入間の拡張も亜急性毒性試験の場合と同様に顕著に認められた。細胞質中の lysosome 様顆粒は大小さまざまで特に大型顆粒の内部にはさらに電子密度の高い部分が認められた。細胞頂部の空胞の数も増加傾向にあり、ミエリン様小体の数も亜急性毒性試験の場合と同様に認められた。細胞長軸に沿って配列するミトコンドリアには特に異常は認められなかったが、基底膜陥入の配列が乱れている部分ではミトコンドリアの配列が不整であった。尿管腔は

微絨毛により閉ざされているが、場所によっては脱落細胞の小片と思われる小空胞および小型ミトコンドリアを含む構造が認められた (Photo 12)。

肝：肝における変化は主として肝細胞に限られ、最も顕著な変化はグリコーゲン野の拡大とその間に島状に存在する粗面小胞体と小型ミトコンドリアであった。毛細胆管の形状にも異常は認められず、毛細胆管周辺の細胞質にみられるゴルジ装置および多胞小体の数に関して著しい差は認められなかった。類洞壁を構成する内皮細胞およびクッパーの貪食細胞の形状に関しては変化を認めなかった (Photo 13)。

2) 休薬終了時までの成績

Table 34 Hematological observation in male rats after 13 weeks of recovery following 26 weeks oral administration with cefaclor

Compound	Dose (mg/kg)	Control	Cefaclor			
			250	500	1,000	2,000
No. of animals		8	8	8	6	8
RBC ($10^4/\text{mm}^3$)		658 \pm 32	645 \pm 14	691 \pm 18	685 \pm 19	727 \pm 27
WBC ($10^2/\text{mm}^3$)		92 \pm 5	80 \pm 6	75 \pm 6	77 \pm 5	70 \pm 4 **
Platelet ($10^4/\text{mm}^3$)		211 \pm 39	320 \pm 25 *	252 \pm 18.	233 \pm 17	254 \pm 35
Retic (%)		23 \pm 2	19 \pm 1	19 \pm 1	22 \pm 2	26 \pm 4
Hb (g/dl)		16.3 \pm 0.3	16.7 \pm 0.1	16.8 \pm 0.2	16.3 \pm 0.3	16.4 \pm 0.2
Ht (%)		47.3 \pm 0.8	48.3 \pm 0.5	48.7 \pm 0.4	47.5 \pm 0.4	47.4 \pm 0.6
Proth. (sec.)		12.5 \pm 0.3	12.5 \pm 0.3	12.2 \pm 0.2	12.8 \pm 0.6	13.8 \pm 1.3
Lympho. (%)		82 \pm 4	86 \pm 2	81 \pm 2	82 \pm 3	84 \pm 2
Segment (%)		14 \pm 2	12 \pm 1	14 \pm 2	16 \pm 2	11 \pm 2
Stab (%)		1 \pm 0	0 \pm 0	1 \pm 0	1 \pm 1	1 \pm 0
Mono (%)		1 \pm 0	1 \pm 0	1 \pm 0	1 \pm 0.	0 \pm 0
Eosino (%)		3 \pm 1	2 \pm 1	3 \pm 1	1 \pm 0	2 \pm 0
MCH (pg)		25 \pm 1	26 \pm 0	24 \pm 1	24 \pm 1	23 \pm 1
MCV (μ^3)		73 \pm 4	75 \pm 2	71 \pm 2	70 \pm 2	66 \pm 2
MCC (%)		34 \pm 0	35 \pm 0	34 \pm 0	34 \pm 0	35 \pm 0
M/E ^{a)}		0.96 \pm 0.13	0.95 \pm 0.15	0.91 \pm 0.25	0.88 \pm 0.13	0.79 \pm 0.17*

The values were expressed as mean \pm S.E.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ Significant difference from control (STUDENT's t-test)

+ $P < 0.05$, ++ $P < 0.01$ Significant difference from control (ASPIN-WELCH's t-test)

a) Myeloid/Erythroid ratio

Table 35 Hematological observation in female rats after 13 weeks of recovery following 26 weeks oral administration with cefaclor

Compound	Dose (mg/kg)	Control	Cefaclor			
			250	500	1,000	2,000
No. of animals		8	8	8	8	8
RBC ($10^4/\text{mm}^3$)		819 \pm 21	813 \pm 20	824 \pm 14	806 \pm 8	795 \pm 17
WBC ($10^2/\text{mm}^3$)		43 \pm 2	48 \pm 3	50 \pm 5	46 \pm 2	40 \pm 3
Platelet ($10^4/\text{mm}^3$)		208 \pm 19	142 \pm 16 *	167 \pm 23	179 \pm 16	168 \pm 23
Retic (%)		20 \pm 2	23 \pm 2	20 \pm 2	16 \pm 1 ⁺	20 \pm 2
Hb (g/dl)		15.8 \pm 0.2	15.1 \pm 0.1*	15.0 \pm 0.1 ⁺⁺	15.1 \pm 0.2*	15.2 \pm 0.2
Ht (%)		45.2 \pm 0.7	44.5 \pm 0.3	43.9 \pm 0.4	43.6 \pm 0.6	44.3 \pm 0.6
Proth. (sec.)		12.5 \pm 0.3	13.9 \pm 0.4*	12.9 \pm 0.6	12.8 \pm 0.3	11.8 \pm 0.4
Lympho. (%)		87 \pm 1	82 \pm 2 *	86 \pm 2	83 \pm 3	87 \pm 2
Segment (%)		12 \pm 1	16 \pm 1 *	14 \pm 2	16 \pm 3	13 \pm 1
Stab (%)		0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Mono (%)		1 \pm 0	1 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Eosino (%)		0 \pm 0	2 \pm 1	0 \pm 0	1 \pm 0	0 \pm 0
MCH (pg)		19 \pm 0	19 \pm 0	18 \pm 0	19 \pm 0	19 \pm 0
MCV (μ^3)		55 \pm 1	55 \pm 1	53 \pm 1	54 \pm 0	56 \pm 1
MCC (%)		35 \pm 0	34 \pm 0 **	34 \pm 0 *	35 \pm 0	34 \pm 0 *
M/E ^{a)}		0.87 \pm 0.19	0.84 \pm 0.16	1.13 \pm 0.23*	1.06 \pm 0.30	0.89 \pm 0.17

The values were expressed as mean \pm S.E.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ Significant difference from control (STUDENT's t-test)

+ $P < 0.05$, ++ $P < 0.01$ Significant difference from control (ASPIN-WELCH's t-test)

a) Myeloid/Erythroid ratio

Table 36 Serum biochemical analysis in female rats after 13 weeks of recovery following 26 weeks oral administration with cefaclor

Compound	Dose (mg/kg)	Control	Cefaclor			
			250	500	1,000	2,000
No. of animals		8	8	8	8	8
GOT (Ku)		76 ± 1	81 ± 5	86 ± 9	79 ± 7	76 ± 4
GPT (Ku)		28 ± 2	30 ± 2	43 ± 14	33 ± 6	30 ± 4
A&P (KAu)		16.2 ± 1.8	13.9 ± 0.7	12.9 ± 0.9	15.2 ± 2.0	14.4 ± 1.2
LDH (CWu)		164 ± 11	197 ± 17	197 ± 26	172 ± 17	153 ± 13
Albumin (g/dl)		3.7 ± 0.0	3.9 ± 0.0*	3.9 ± 0.0*	3.8 ± 0.1	3.8 ± 0.1
Protein (g/dl)		6.6 ± 0.1	6.9 ± 0.0*	6.7 ± 0.0	6.5 ± 0.1	6.6 ± 0.1
A/G		1.29 ± 0.01	1.30 ± 0.02	1.35 ± 0.02*	1.42 ± 0.06	1.38 ± 0.03 ⁺
Creati. (mg/dl)		2.6 ± 0.1	3.0 ± 0.2*	2.8 ± 0.0	2.7 ± 0.1	3.0 ± 0.1**
Bilir. (mg/dl)		0.2 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.3 ± 0.0
Glucose (mg/dl)		205 ± 8	182 ± 8	188 ± 7	191 ± 10	199 ± 10
Urea-N (mg/dl)		19.7 ± 0.6	18.1 ± 0.6	19.3 ± 0.7	18.3 ± 0.4	20.5 ± 1.1
Cholest. (mg/dl)		60 ± 5	72 ± 5	58 ± 5	61 ± 6	61 ± 3
Na (mEq/L)		140 ± 0	138 ± 1*	138 ± 0**	139 ± 0	140 ± 0
K (mEq/L)		4.9 ± 0.1	4.9 ± 0.1	4.8 ± 0.1	4.7 ± 0.1	4.7 ± 0.1**
Ca (mEq/L)		4.9 ± 0.0	4.9 ± 0.0	4.9 ± 0.0	4.9 ± 0.0	4.9 ± 0.1
Cl (mEq/L)		100 ± 0	101 ± 0	102 ± 1**	101 ± 0*	102 ± 0**

The values were expressed as mean ± S.E.

* F < 0.05, ** P < 0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ F < 0.05, ++ P < 0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

Table 37 Serum biochemical analysis in female rats after 13 weeks of recovery following 26 weeks oral administration with cefaclor

Compound	Dose (mg/kg)	Control	Cefaclor			
			250	500	1,000	2,000
No. of animals		8	8	8	8	8
GOT (Ku)		92 ± 10	91 ± 16	80 ± 8	75 ± 3	76 ± 5
GPT (Ku)		50 ± 9	54 ± 25	28 ± 4	24 ± 3 ⁺	32 ± 4
A&P (KAu)		13.1 ± 1.3	9.1 ± 1.5	7.8 ± 0.8**	10.0 ± 2.4	11.6 ± 3.1
LDH (CWu)		122 ± 14	120 ± 13	103 ± 13	115 ± 6	119 ± 9
Albumin (g/dl)		4.3 ± 0.1	4.4 ± 0.1	4.3 ± 0.1	4.4 ± 0.1	4.4 ± 0.1
Protein (g/dl)		7.5 ± 0.1	7.7 ± 0.1	7.5 ± 0.1	7.6 ± 0.2	7.7 ± 0.1
A/G		1.33 ± 0.04	1.32 ± 0.06	1.25 ± 0.02	1.38 ± 0.02	1.38 ± 0.02
Creati. (mg/dl)		2.9 ± 0.2	3.1 ± 0.1	3.2 ± 0.2	3.4 ± 0.2	3.2 ± 0.3
Bilir. (mg/dl)		0.2 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.1
Glucose (mg/dl)		173 ± 4	170 ± 4	169 ± 7	184 ± 7	171 ± 6
Urea-N (mg/dl)		17.4 ± 0.7	15.6 ± 0.9	15.3 ± 0.8	15.5 ± 0.5	16.3 ± 0.5
Cholest. (mg/dl)		81 ± 6	89 ± 6	82 ± 4	85 ± 7	80 ± 5
Na (mEq/L)		137 ± 0	137 ± 0	137 ± 0	139 ± 0**	139 ± 0**
K (mEq/L)		4.2 ± 0.1	4.4 ± 0.1	4.3 ± 0.1	4.4 ± 0.1	4.4 ± 0.1
Ca (mEq/L)		5.0 ± 0.1	5.0 ± 0.1	5.1 ± 0.1	5.1 ± 0.1	5.1 ± 0.1
Cl (mEq/L)		101 ± 1	100 ± 0	101 ± 0	101 ± 1	100 ± 1

The values were expressed as mean ± S.E.

* F < 0.05, ** P < 0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ F < 0.05, ++ P < 0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

(1) 一般症状

投与期間中、雄の 1,000 mg/kg 以上の群および雌の 2,000 mg/kg 群のほぼすべての動物に断続的にみられた軟便、立毛あるいは運動性の低下傾向は休薬 5 日頃

にはすでに消失し、以後これらの群を含まいずれの投与群ともに異常はみられず、また死亡例もなかった。

(2) 体重、摂餌量および摂水量

投与期間中にみられた雄の 2,000 mg/kg 群における

Table 38 Absolute organ weight in male rats after 13 weeks of recovery following 26 weeks oral administration with cefaclor

Compound	Dose (mg/kg)	Cefaclor				
		Control	250	500	1,000	2,000
No. of animals		8	8	8	8	8
Brain (g)		2.12 ± 0.05	2.16 ± 0.07	2.02 ± 0.04	2.08 ± 0.03	2.17 ± 0.11
Pituitary (mg)		12 ± 0	13 ± 1	14 ± 1	14 ± 1 ⁺	11 ± 1
Thymus (mg)		84 ± 15	127 ± 13	104 ± 11	115 ± 11	72 ± 10
Thyroid (mg)		29 ± 1	23 ± 3	29 ± 3	31 ± 3	28 ± 2
Lung (g)		1.92 ± 0.12	1.88 ± 0.11	1.81 ± 0.11	1.80 ± 0.08	1.53 ± 0.06*
Heart (g)		1.67 ± 0.08	1.69 ± 0.08	1.65 ± 0.08	1.61 ± 0.07	1.49 ± 0.07
Liver (g)		19.6 ± 0.8	20.9 ± 0.9	19.9 ± 0.9	19.4 ± 0.7	18.3 ± 1.0
Spleen (mg)		1022 ± 38	1109 ± 66	1002 ± 43	1054 ± 47	1084 ± 72
Adrenal (mg)		49 ± 2	56 ± 2 *	50 ± 2	55 ± 4	53 ± 3
Kidney (g)		3.73 ± 0.11	3.60 ± 0.15	3.69 ± 0.13	3.93 ± 0.13	3.59 ± 0.20
Submand. (mg)		708 ± 32	725 ± 35	681 ± 29	766 ± 35	680 ± 22
Testis (g)		3.95 ± 0.10	4.07 ± 0.14	3.78 ± 0.17	4.09 ± 0.17	3.84 ± 0.13
Epididymis (mg)		1.55 ± 0.05	1.38 ± 0.08	1.44 ± 0.06	1.53 ± 0.07	1.39 ± 0.07
Prostate (mg)		601 ± 49	554 ± 55	511 ± 55	652 ± 51	377 ± 35 **
Seminal. (mg)		1006 ± 62	875 ± 67	932 ± 60	1040 ± 97	781 ± 42 **
Cecum (+) ^{a)} (g)		6.43 ± 0.32	6.39 ± 0.27	5.76 ± 0.61	6.55 ± 0.54	5.19 ± 0.39*
Cecum (-) ^{b)} (g)		1.69 ± 0.11	1.56 ± 0.10	1.73 ± 0.12	1.90 ± 0.10	1.74 ± 0.11
Carcass (g)		525 ± 17	565 ± 23	485 ± 14	519 ± 24	445 ± 14 **
Final B.W. (g)		673 ± 21	726 ± 29	640 ± 21	668 ± 27	596 ± 21 *

The values were expressed as mean ± S.E.

* P < 0.05, ** P < 0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P < 0.05, ++ P < 0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

a) Cecum with contents

b) Cecum without contents

Table 39 Relative organ weight in male rats after 13 weeks of recovery following 26 weeks oral administration with cefaclor

Compound	Dose (mg/kg)	Cefaclor				
		Control	250	500	1,000	2,000
No. of animals		8	8	8	8	8
Brain (g %)		0.32 ± 0.01	0.30 ± 0.01	0.32 ± 0.01	0.31 ± 0.01	0.37 ± 0.02
Pituitary (mg %)		1.85 ± 0.07	1.82 ± 0.10	2.12 ± 0.15	2.12 ± 0.08*	1.76 ± 0.12
Thymus (mg %)		12.57 ± 2.34	18.04 ± 2.36	16.67 ± 2.07	17.21 ± 1.56	12.36 ± 1.96
Thyroid (mg %)		4.34 ± 0.30	3.10 ± 0.44*	4.51 ± 0.39	4.65 ± 0.46	4.78 ± 0.43
Lung (g %)		0.29 ± 0.02	0.26 ± 0.02	0.28 ± 0.01	0.27 ± 0.01	0.26 ± 0.01
Heart (g %)		0.25 ± 0.01	0.23 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.24 ± 0.01	0.25 ± 0.00
Liver (g %)		2.92 ± 0.10	2.88 ± 0.04	3.11 ± 0.06	2.92 ± 0.08	3.06 ± 0.07
Spleen (mg %)		153.43 ± 8.63	153.06 ± 7.13	156.73 ± 4.75	157.82 ± 3.05	184.45 ± 16.09
Adrenal (mg %)		7.33 ± 0.22	7.79 ± 0.45	7.76 ± 0.18	8.21 ± 0.39	8.93 ± 0.37**
Kidney (g %)		0.56 ± 0.02	0.50 ± 0.01*	0.58 ± 0.02	0.59 ± 0.02	0.60 ± 0.03
Submand. (mg %)		105.93 ± 5.33	100.36 ± 4.42	106.77 ± 4.03	114.82 ± 3.06	114.27 ± 1.94
Testis (g %)		0.59 ± 0.02	0.56 ± 0.02	0.59 ± 0.02	0.62 ± 0.02	0.65 ± 0.02
Epididymis (mg %)		0.23 ± 0.01	0.19 ± 0.01	0.23 ± 0.01	0.23 ± 0.01	0.23 ± 0.01
Prostate (mg %)		89.25 ± 6.97	78.39 ± 9.66	81.80 ± 10.43	99.16 ± 10.08	62.56 ± 4.22**
Seminal. (mg %)		151.00 ± 11.41	120.97 ± 8.87	146.76 ± 10.40	154.47 ± 10.59	132.38 ± 8.52
Cecum (+) ^{a)} (g %)		0.96 ± 0.04	0.89 ± 0.06	0.90 ± 0.08	0.97 ± 0.05	0.88 ± 0.06
Cecum (-) ^{b)} (g %)		0.25 ± 0.01	0.22 ± 0.02	0.27 ± 0.02	0.28 ± 0.01	0.30 ± 0.02
Carcass (g %)		78.11 ± 0.28	77.81 ± 0.79	75.94 ± 0.94	77.60 ± 0.63	74.90 ± 1.57

The values were expressed as mean ± S.E.

* P < 0.05, ** P < 0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P < 0.05, ++ P < 0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

a) Cecum with contents

b) Cecum without contents

Table 40 Absolute organ weight in female rats after 13 weeks of recovery following 26 weeks oral administration with cefaclor

Compound	Dose (mg/kg)	- Cefaclor				
		Control	250	500	1,000	2,000
No. of animals		8	8	8	8	8
Brain (g)		2.00 ± 0.02	1.90 ± 0.04*	1.92 ± 0.02*	1.98 ± 0.02	1.90 ± 0.03*
Pituitary (mg)		27 ± 4	24 ± 2	21 ± 2	23 ± 2	23 ± 2
Thymus (mg)		83 ± 10	92 ± 11	94 ± 11	74 ± 8	81 ± 9
Thyroid (mg)		19 ± 2	20 ± 2	20 ± 2	20 ± 2	23 ± 1
Lung (g)		1.23 ± 0.06	1.27 ± 0.08	1.27 ± 0.07	1.26 ± 0.06	1.21 ± 0.03
Heart (g)		1.03 ± 0.04	1.02 ± 0.04	1.02 ± 0.05	1.04 ± 0.06	1.04 ± 0.04
Liver (g)		10.20 ± 0.46	10.75 ± 0.46	10.63 ± 0.41	10.79 ± 0.60	10.74 ± 0.39
Spleen (mg)		580 ± 18	602 ± 20	562 ± 28	610 ± 23	589 ± 29
Adrenal (mg)		68 ± 5	75 ± 3	75 ± 4	75 ± 5	79 ± 4
Kidney (g)		2.07 ± 0.10	2.11 ± 0.05	2.11 ± 0.09	2.26 ± 0.12	2.24 ± 0.06
Submand. (mg)		462 ± 9	450 ± 14	472 ± 15	466 ± 12	471 ± 26
Ovary (mg)		76 ± 3	65 ± 8	73 ± 7	71 ± 8	74 ± 7
Uterus (mg)		778 ± 88	735 ± 33	670 ± 48	755 ± 44	805 ± 91
Cecum (+) ^a (g)		3.64 ± 0.26	3.85 ± 0.13	4.32 ± 0.30	4.63 ± 0.30*	4.55 ± 0.30*
Cecum (-) ^b (g)		1.29 ± 0.06	1.25 ± 0.04	1.30 ± 0.05	1.31 ± 0.05	1.44 ± 0.10
Carcass (g)		295 ± 20	289 ± 10	289 ± 14	282 ± 15	272 ± 13
Final B.W. (g)		376 ± 26	371 ± 12	369 ± 19	364 ± 22	338 ± 10

The values were expressed as mean ± S.E.

* P < 0.05, ** P < 0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P < 0.05, ++ P < 0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

a) Cecum with contents

b) Cecum without contents

Table 41 Relative organ weight in female rats after 13 weeks of recovery following 26 weeks oral administration with cefaclor

Compound	Dose (mg/kg)	Cefaclor				
		Control	250	500	1,000	2,000
No. of animals		8	8	8	8	8
Brain (g %)		0.55 ± 0.03	0.51 ± 0.01	0.53 ± 0.02	0.56 ± 0.03	0.57 ± 0.02
Pituitary (mg %)		7.28 ± 0.84	6.47 ± 0.77	5.84 ± 0.56	6.39 ± 0.55	6.71 ± 0.58
Thymus (mg %)		22.06 ± 2.52	24.53 ± 2.52	26.14 ± 3.38	21.14 ± 2.64	24.13 ± 2.76
Thyroid (mg %)		5.14 ± 0.60	5.38 ± 0.43	5.25 ± 0.47	5.64 ± 0.63	6.75 ± 0.38*
Lung (g %)		0.33 ± 0.02	0.35 ± 0.03	0.35 ± 0.03	0.35 ± 0.01	0.36 ± 0.01
Heart (g %)		0.28 ± 0.01	0.28 ± 0.00	0.28 ± 0.01	0.29 ± 0.01	0.31 ± 0.01
Liver (g %)		2.74 ± 0.06	2.90 ± 0.05	2.90 ± 0.11	2.97 ± 0.09*	3.18 ± 0.06**
Spleen (mg %)		160.08 ± 8.39	162.47 ± 3.51	153.53 ± 8.16	170.13 ± 9.00	174.75 ± 7.35
Adrenal (mg %)		18.34 ± 1.07	20.27 ± 1.20	20.40 ± 1.29	20.81 ± 1.05	23.47 ± 1.00**
Kidney (g %)		0.56 ± 0.03	0.57 ± 0.02	0.58 ± 0.02	0.63 ± 0.03	0.67 ± 0.02**
Submand. (mg %)		125.89 ± 6.96	122.08 ± 5.11	129.36 ± 6.13	130.50 ± 7.25	139.15 ± 5.52
Ovary (mg %)		20.92 ± 1.54	17.52 ± 1.98	20.18 ± 2.22	19.90 ± 2.28	21.86 ± 1.83
Uterus (mg %)		213.84 ± 28.55	199.60 ± 11.01	181.21 ± 7.70	213.13 ± 18.21	240.02 ± 28.40
Cecum (+) ^a (g %)		1.00 ± 0.10	1.05 ± 0.05	1.20 ± 0.11	1.30 ± 0.11	1.36 ± 0.10*
Cecum (-) ^b (g %)		0.35 ± 0.03	0.34 ± 0.01	0.36 ± 0.02	0.36 ± 0.02	0.43 ± 0.03
Carcass (g %)		78.49 ± 1.08	77.84 ± 0.41	78.18 ± 0.42	77.73 ± 0.92	80.90 ± 3.93

The values were expressed as mean ± S.E.

* P < 0.05, ** P < 0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P < 0.05, ++ P < 0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

a) Cecum with contents

b) Cecum without contents

Table 42 Histological findings in male rats after 13 weeks of recovery following 26 weeks oral administration with cefaclor

Location	Findings	Control	250 mg/kg	500 mg/kg	1,000 mg/kg	2,000 mg/kg
		11~18	31~38	41~48	51~58	61~68
		- ± + ++	- ± + ++	- ± + ++	- ± + ++	- ± + ++
Lung	Foam cell	7 1	7 1	7 1	8	8
	Cell infiltration	7 1	7 1	7 1	8	8
Liver	Centrolobular fatty infiltration	8	6 2	6 2	8	8
	Cell infiltration in the Glisson's capsule	8	8	8	7 1	8
	Peripheral fatty infiltration	8	8	8	7 1	8
	Hyperplasia of bile duct	8	8	8	8	8
Kidney	Protein cast & dilatation of proximal tubules	2 4 2	1 6 1	1 5 2	2 4 2	2 3 3
	Regeneration	2 4 2	2 4 2	0 3 3 2	2 5 1	0 2 4 2
	Cell infiltration in the interstice	3 4 1	1 4 2 1	0 2 4 2	2 4 2	2 4 2
	Hyaline cast in the renal tubules	7 1	3 4	3 1 4	4 4	7 1
	Hydronephrosis	8	8	8	8	7 1
Adrenal	Fat droplets of zona fasciculata	7 1	7 1	7 1	7 1	6 2
	Hemodiderin deposition	1 7	2 6	3 5	5 3	5 3
Urinary bladder	Edema	5 3	7 1	7 1	8	7 1
	Papilloma	8	8	8	8	7 1
Testis	Atrophy of seminiferous tubules	8	6 2	8	8	8

Table 43 Histological findings in female rats after 13 weeks of recovery following 26 weeks oral administration with cefaclor

Location	Findings	Control	250 mg/kg	500 mg/kg	1,000 mg/kg	2,000 mg/kg
		11~18	31~38	41~48	51~58	61~68
		- ± + ++	- ± + ++	- ± + ++	- ± + ++	- ± + ++
Lung	Foam cell	6 2	5 2 1	4 3 1	8	7 1
	Cell infiltration	6 2	5 3	4 1 3	8	7 1
Liver	Centrolobular fatty infiltration	8	7 1	8	8	8
	Cell infiltration in the Glisson's capsule	7 1	7 1	8	8	8
	Peripheral fatty infiltration	8	8	8	7 1	8
	Hyperplasia of bile duct	7 1	8	8	8	8
Kidney	Protein cast & dilatation of proximal tubules	2 6	2 6	2 6	2 6	3 4 1
	Regeneration	6 2	7 1	8	6 2	6 2
	Cell infiltration in the interstice	4 4	8	8	7 1	7 1
	Hyaline cast in the renal tubules	6 1 1	7 1	7 1	5 2 1	7 1
	Hydronephrosis	8	8	8	8	8
Adrenal	Fat droplets of zona fasciculata	8	8	8	8	8
	Hemodiderin deposition	1 7	1 7	3 5	4 4	2 6
Urinary bladder	Edema	6 2	6 2	8	7 1	8

体重増加の抑制は、休薬開始とともに、徐々に成長率の回復がみられ、それにともない休薬終了時に EFU の上昇が認められたが、体重増加の抑制は休薬終了時まで継続した。

雌群では投与および休薬のいずれの期間においても対照群と差はみられなかった。

休薬期間中に雄または雌群で摂餌量および摂水量の変動もみられたが、いずれも投与量に相関した変化ではなかった。

(3) 血液検査

雌の各群でヘモグロビンの減少傾向とそれにとりなう

MCC の低下がみられたが、いずれも生理範囲内の変動であった (Table 34, 35)。

その他、雄または雌群において投与量との関連性を有する変化は認められなかった。

(4) 血清生化学検査

投与終了時にみられたアルカリフォスファターゼ活性値の低下 (CCL 投与のすべての雌雄群) およびカリウムの減少等はいずれも休薬終了時にはすべて正常に復した (Table 36, 37)。

その他の検査項目に散見された変動は生理範囲内のものか、あるいは投与量との相関性に乏しいものであり、

CCL 投与による影響とは考えられない。

(5) 尿検査

雄の 2,000 mg/kg 群で明らかな潜血を呈する動物が 1 例認められた以外、尿の定量ならびに定性試験において投与量と相関を有する変化は認められなかった。

(6) 臓器重量

投与終了時にみられた雌雄の 500 mg/kg 以上の群の副腎重量の増加、雌の 2,000 mg/kg における腎重量の増加ならびに雌雄の投与群の盲腸重量の増加は、休業終了時においてもなお認められた。このほかに雌の 1,000 mg/kg 以上の群で肝、雌の 2,000 mg/kg 群で甲状腺の相対重量の増加および 2,000 mg/kg 群で前立腺の湿重量と相対重量の減少がそれぞれみられたが、いずれも病理組織学的には著変は認められなかった (Table 38~41)。

雄の 2,000 mg/kg 群で肺、精のうおよびカーカスの湿重量の減少がみられているが、相対重量には影響がなく、体重減少にともなう相対的变化と思われる。

その他には、CCL 投与と関連性を有する臓器重量の変動はなかった。

(7) 剖検所見

投与終了時にみられた雌雄各投与群における盲腸の弛緩拡張は休業終了時にはまったく認められず、すべて正常に復し、また投与量と相関した変化はみられなかった。

(8) 病理組織学的所見

休業終了時における病理組織学的所見 (Table 42, 43) は次の通りである。

腎では雌雄の 2,000 mg/kg 群において近位尿管腔内の蛋白円柱の貯留の増加、雄の 2,000 mg/kg 群で尿管の再生上皮の増加ならびに水腎症が各 1 例見られた。その他、間質へのリンパ球と組織球の浸潤、尿管腔内の硝子円柱が対照群を含む雌雄各群に見られたが、いずれも投与量との相関はみられなかった。

その他の臓器においては CCL 投与に関連すると考えられる異常は認められなかった。

(9) 電顕による病理組織学的所見

腎: CCL 投与終了時にみられた変化は認められなかった。

肝: 肝細胞における変化は、主としてグリコーゲン野の大きさ、脂肪滴の出現、核の異形性であった。グリコーゲン野は投与終了時に比してやや減少し、その中に散在していた粗面小胞体群およびミトコンドリアはみられなくなった。脂肪滴は主として肝細胞周辺部に出現するが、これは加齢変化と考えられる。ディッセ腔に面する細胞の変化および毛細胆管の変化は認められなかった。

類洞壁を形成する諸要素に関しては、対照群および投与終了時群と同様の形状であり変化があるとは認めがたい (Photo 14)。

IV. 考 察

Cephalosporin 系抗生物質である CCL および対照検体 CEX を用いて急性毒性試験、亜急性毒性試験、ならびに CCL を用いた慢性毒性試験を実施し、以下のような成績を得た。

(1) 急性毒性試験

CCL の経口投与によるラットおよびマウスにおける LD₅₀ 値はいずれも 20,000 mg/kg 以上であった。一方、CEX 投与の場合、LD₅₀ 値はラットでは CCL と同様 20,000 mg/kg 以上であったが、ICR 系、ddY 系マウス雌雄では 1,495~2,856 mg/kg と CCL に比し低値を示し、特にその傾向は雄に比し雌でより顕著であった。CCL の腹腔内投与によるラットおよびマウスの LD₅₀ 値は系統、雌雄の違いにより顕著な差はみられていないが、CEX 投与では種属による差が大で、ラット (4,565~4,823 mg/kg) に比しマウス (433~629 mg/kg) では明らかに低値を示した。CCL の皮下投与による LD₅₀ 値は、ddY 系マウスのみ他の動物に比べて低値を示しており、またラット、マウスともに雌に比べて雄で低値を示した。

ラット、マウスともに CCL、CEX の急性中毒症状はいずれの投与経路においても、その発現時期やその程度に差があるものの、立毛、運動性の低下、歩行異常あるいは腹臥などが観察された。生存例は時間の経過とともに徐々に症状は回復に向ったが、体重増加は抑制される傾向にあった。途中死亡例は胃に内容物をほとんど含まず、盲腸の弛緩と腸管系に軽度のピランを呈し、また病理組織学的には盲腸に異常はなく、グリソン鞘内の小円形細胞の浸潤と遠位または近位尿管腔内に好エオジン性物質がみられている。以上の所見より CCL、CEX の急性毒性試験における死亡動物の死因はいずれも盲腸の弛緩および運動性の低下に由来する摂餌量の抑制、体重の極度の減少による全身衰弱であると推定された。

(2) 亜急性毒性試験

CCL 2,000 mg/kg 以上の雌雄群で軽度ながら体温低下を伴う立毛、流涎、軟便などの症状が断続的に認められ、また CCL 4,000 mg/kg 群の雄で 7/15 例、雌で 3/15 例の死亡がみられるに至った。

途中死亡例は肝のクッパー星細胞の腫大がみられたほかは死因を説明する病理組織学的所見は得られなかったものの、いずれも症状の発現が生存例に比べてより早くかつ顕著であり、投与開始直後より摂餌量の減少を伴っ

た体重の極度の減少を示している。さらに剖検所見においても盲腸の弛緩拡張が特徴的であり胃内には検体が残留し、餌は認められていない。したがって、CCL 投与の雌雄死亡例は死亡前には著しい衰弱状態にあったものと言える。しかしながら、CCL 2,000 mg/kg 以上の生存例では雌雄ともに投与 20 日以降一般症状は徐々に回復に向い、休薬開始直後には完全に回復している。これらの死亡例を含む CCL の高投与群でみられた症状変化は CCL の急性毒性試験の大量経口投与時の観察所見とよく一致している。

投与期間中の体重変動は、CCL 1,000 mg/kg 以上の雄群と CEX 500 mg/kg 以上雄群で主として軟便によると考えられる体重増加の抑制傾向がみられたが、休薬開始直後から摂餌量の増加と一般症状の回復により体重増加率の上昇がみられ、休薬 10 日以降には CCL 4,000 mg/kg 雄群を除く他の群では対照群と比べて体重変動の差はみられなくなった。

さらに、CCL 1,000 mg/kg 以上の雌雄群と CEX 500 mg/kg 以上の雄または雌群に摂水量の増加傾向がみられているが、これらの投与群に断続的にみられている軟便と関連性を有するものと思われる。

CCL 500 mg/kg 以上の雌群と CEX のすべての雌雄群でヘモグロビン量の変動がみられているが、MCC ならびに MCH 値は必ずしも投与量に相関しておらず、また骨髄所見あるいは網状赤血球比率においてもこれらの群において貧血症は認められていない。したがって、これらの変動は CCL および CEX 投与に由来するものとは思われない。

臓器重量ならびに病理組織学的所見では、投与終了時に CCL ならびに CEX 投与の雌雄各群で盲腸の弛緩拡張を伴う盲腸重量の増加がみられたが、病理組織学的変化はなく、休薬終了時はいずれの群も完全に回復した。これらの変化は通常抗生物質投与により共通にみられるものであり³⁻⁹⁾、腸内細菌叢の変化により生ずるものと推定される。

副腎重量の増加が CCL 1,000 mg/kg 以上および CEX 1,000 mg/kg 投与の雄群にのみみられているが、これらはいずれも検体の多量投与による非特異的ストレスによるものと考えられる。

腎の皮質近位尿管腔内に蛋白円柱の形成が対照群にもみられているが、CCL 4,000 mg/kg 雌雄群および CEX 1,000 mg/kg 雌群でより明らかにみられ、かつその例数が増加している。この変化はいずれも近位尿管腔内のみ限られ、尿管および糸球体組織には異常はみられず、また尿検査では蛋白の増加を認めないことから、腎にみられた変化としては軽微なものと考えられ

る。休薬終了時の CEX 1,000 mg/kg 群では僅かながらこれらの腎の所見が残るのに比べ CCL 4,000 mg/kg では対照群とほぼ同程度まで回復していたことから、CCL の腎に対する影響は CEX よりも軽いものと推定される。

以上の所見より、ラット 35 日間亜急性毒性試験における CCL の最大無作用量は 500 mg/kg/day と推定された。

(3) 慢性毒性試験

雄の 500 mg/kg 以上ならびに雌の 2,000 mg/kg 群では全例の動物に軽度ながら軟便、下痢、立毛あるいは運動性の低下が断続的にみられている。これらの症状は雌では 2,000 mg/kg 群にのみ投与 1 日以降からみられたが、雄では投与量の増加につれてその発現時期が早まる傾向を示し、2,000 mg/kg 群では投与 2 日からみられている。しかし、観察期間中 CCL 投与による死亡例はみられなかった。これらの一般症状は Cephalixin³⁾、Cephaloglycin⁴⁾、Cefatrizine⁵⁾、Cephadrine⁶⁾、Cephalothin^{7,8)} などのセファロsporin系抗生物質を始め、Cefaclor の亜急性毒性試験においてもみられており、セファロsporin系抗生物質に共通にみられる現象であろう。

投与期間中の体重変動は、雄の 500 mg/kg 以上の群ならびに雌の 1,000 mg/kg 以上の群で主として軟便あるいは下痢に起因すると思われる体重増加の抑制傾向がみられた。しかし、休薬開始直後から一般症状の回復とともに徐々に体重増加率の上昇がみられ、雄の 2,000 mg/kg 群を除く他の群では対照群と比べて体重変動の差はみられなくなった。

同様に、投与期間中雄の 500 mg/kg 以上の群ならびに雌の 2,000 mg/kg 群にみられた摂水量の増加もこれらの投与群に断続的にみられた軟便あるいは下痢と関連性を有するものと考えられる。

亜急性毒性試験の投与終了時において雌雄の 4,000 mg/kg 群で皮質近位尿管腔内に蛋白円柱の形成がみられているが、慢性毒性試験時においても尿管腔内の蛋白円柱と尿管の拡張が雄の 500 mg/kg、雌の 1,000 mg/kg 以上の群でそれぞれみられている。本試験においてはこれらの症状の発現は投与期間が長期に亘るために亜急性毒性試験時に比べ低投与量でみられており、かつ休薬終了時においても雌雄とも 2,000 mg/kg 群で尿管の拡張はみられないものの、わずかに蛋白円柱の貯留が認められた。CCL の経口投与によるラット全身オートラジオグラフィの成績⁹⁾ をみると、CCL が腸管内はもちろんのこと他の臓器の中では腎へ一時的に最も多く移行しており、これが腎の病理組織学的変化と何ら

かの関連性を示唆しているものと思われる。しかしながら、投与終了時ならびに休薬終了時において糸球体に異常はみられず、また尿沈渣、血中尿素窒素、尿中電解質や尿量などに著変はないことから、腎の病理組織学的所見は腎に機能障害を起こすほどの変化ではなく、いずれも休薬により回復可能な比較的軽微な変化と考えられる。

なお、血液、血清生化学、臓器重量ならびに肉眼的剖検所見の結果は、亜急性毒性試験でみられた変化とよく一致した。

亜急性ならびに慢性毒性試験において、CCLのラットにおよぼす影響は主として、一般症状の変化、盲腸の弛緩拡張を伴う盲腸重量の増加ならびに腎の病理組織学的変化（近位尿管腔内の蛋白円柱の形成）である。しかし、これらの変化はいずれも休薬により回復可能な可逆的变化である。以上の事実から、慢性毒性試験におけるCCLのラットに対する最大無作用量は500 mg/kg/dayと推定され、これは予定されている臨床1日常用量（15 mg/kg）の約33倍に相当するものである。

文 献

- 1) 吉田 正, 亀田康雄, 元川清司, 村上和久: Cefaclor の *in vitro* 抗菌作用. *Chemotherapy* 27(S-7): 71~97, 1979
- 2) 神木照雄, 山用秀雄, 尾熊隆嘉: Cefaclor の臨床第一相試験. *Chemotherapy* 27(S-7): 158~174, 1979
- 3) 峰下鏡雄, 村岡義博, 矢原 功, 狗田忠義, 上原今朝生, 倉本ユミノ, 岡 英子, 川口順子, 岡田照子: マウスおよびラットにおける Cephalexin の毒性試験. *Clin. Rep.* 3: 390~416, 1969
- 4) 峰下鏡雄, 村岡義博, 矢原 功, 狗田忠義, 石川路夫, 上原今朝生, 川口順子, 岡田照子: Cephaloglycin の毒性について. *Chemotherapy* 18: 22~38, 1970
- 5) 松崎明紀, 吉田昭雄, 土田 稔, 奥山大輔, 関野 実, 佐村恵治, 福島順乃, 浅野昌子 Cefatrizine (S-640P) の毒性に関する研究. 第3報, ラットにおける慢性毒性. *Jpn. J. Antibiot.* 29: 670~687, 1976
- 6) 増田 裕, 鈴木善雄, 小此木丘: Cephadrine の実験動物に対する毒性試験および胎仔に及ぼす影響について. *Chemotherapy* 23: 37~68, 1975
- 7) 倉本昌明, 石村泰子, 森本順子, 大久保孝明, 李 雄毅: Sodium Cephalothin (CET) 大量投与による毒性について. 第1報, 急性毒性, 亜急性毒性. *Jpn. J. Antibiot.* 27: 746~765, 1974
- 8) 倉本昌明, 石村泰子, 森本順子, 李 雄毅, 香取恒男, 大久保孝明: Sodium Cephalotin (CET) 大量投与による毒性について, 第2報, 慢性毒性. *Jpn. J. Antibiot.* 28: 195~229, 1975
- 9) 棚野義博, 菅野浩一, 堤内正美: Cefaclor の吸収・分布・代謝・排泄 (第1報) ラットにおける吸収・分布・排泄. *Chemotherapy* 27(S-7): 116~130, 1979

ACUTE, SUBACUTE AND CHRONIC TOXICITY STUDIES OF CEFACLOR

TAKASHI HASEGAWA, KOJI MIYOSHI, YASUYOSHI SHIMIZU, AKIRANOMURA, MASAO NAKAZAWA

Life Sciences Department, Nomura Research Institute

YOSHIO HARADA

Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.

Acute, subacute and chronic toxicities of cefaclor (CCL) were examined in mice and rats.

LD₅₀ values (mg/kg) of CCL were as follows: (male, female) in SD strain rat; (p. o.) >20,000, >20,000, (i. p.) 1,347, 1,274, (s. c.) 6,540, 7,501, in Wistar strain rat; (p. o.) >20,000, >20,000, (i. p.) 1,259, 1,259, (s. c.) 4,838, 6,619, in ICR strain mouse; (p. o.) >20,000, >20,000 (i. p.) 1,575, 1,891, (s. c.) 6,598, 7,051, in ddY strain mouse; (p. o.) >20,000, >20,000, (i. p.) 1,227, 1,282, (s. c.) 4,180, 4,341. Reduced spontaneous locomotor activity, pilo-erection and proneness were observed in mice and rats given CCL orally, intraperitoneally or subcutaneously.

Subacute toxicity study on CCL was carried out in SD rats by oral administration at the doses of 250, 500, 1,000, 2,000 and 4,000 mg/kg/day for 35 days. Cephalexin (CEX) was also administered in the same manner at the doses of 250, 500, and 1,000 mg/kg/day as a reference compound. Pilo-erection, salivation and slight diarrhea were noted in all rats at the doses of 2,000 and 4,000 mg/kg/day. Body weight gain was suppressed in male rats given more than 1,000 mg/kg/day of CCL and 500 mg/kg/day of CEX. These symptoms, however, ceased during the 35 day-recovery period. Death was observed in 7 male and 3 female rats at the dose of 4,000 mg/kg/day of CCL. Histologically, protein cast in proximal renal tubular lumina was noticed in rats at the dose of 4,000 mg/kg/day of CCL and 1,000 mg/kg/day of CEX. This change was reversible in CCL-treated animals, but not in CEX-treated one.

Chronic toxicity study on cefaclor was carried out in rats by oral administration at the doses of 250, 500, 1,000 and 2,000 mg/kg/day for 26 weeks. Pilo-erection, reduced spontaneous locomotor activity, slight diarrhea and suppression of body weight gain were found in male and female rats at the dose of more than 500 mg/kg/day. These symptoms were disappeared during the 13 week-recovery period. Histologically, protein cast in proximal tubular lumina and slight dilatation of renal tubular lumina were noticed in male and female rats at the doses of more than 500 and 1,000 mg/kg/day, respectively. These changes were reversible as same as those in the case of subacute study.

From these results, the maximum no-effect dose of cefaclor was assumed to be 500 mg/kg/day.