Cefaclor のビーグル犬における亜急性毒性試験

小林文彦・松浦　稔・長谷川紀昭
塩野義製薬株式会社研究所

雌雄ビーグル犬 48 匹（1 群 8 匹）を用いて Cefaclor (CCL), 125, 250, 500 または 1,000 mg/kg, Cephalexin (CEX), 1,000 mg/kg をそれぞれ 1 日 1 回，31 日間強制連続経口投与を行ない亜急性毒性試験を行なった。一般状態，体重，摂餌量，血液検査，尿検査，血液及び尿の生化学分析，骨髄検査，BSP 及び PSP 試験，眼検査，肝及び腎の酵素活性変化，臓器重量，光顕及び電顕（腎，肝のみ）検査を実施し，対照群と比較検討した。CCL 投与によって嘔吐，流涎及び下痢症状の発現，血中トリグリセリドの軽度増加，肉眼的に腎及び肝の軽度腫大，腎及び肝組織中の酸性ホスファターゼ活性の軽度増加，電顕的に腎近位尿細管上皮細胞中の autolysosome 様顆粒の軽度増加などが観察されたが，これら所見はいずれも極めて軽微な変化であり，同時に行なった他の諸検査成績はいずれも正常であった。CEX 投与群でも CCL 投与群と同様の変化が同程度に認められた。従って，CCL の犬に於ける亜急性毒性は CEX と質的に差がなく，その程度も CEX と同等またはそれ以下と考えられる。

はじめに

Cefaclor (CCL) は米国 Eli Lilly 社において合成された新しい経口セファロスポリン系抗生物質である。CCL はグラム陽性菌のみならずグラム陰性菌にも強い抗菌力を有し，特に，*K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. coli* に対し cephalexin (CEX) よりも優れた抗菌力を示す事が知られている。[1]一方，ラットの亜急性毒性試験で CCL の毒性は CEX のそれと同質，同程度と判断されている。[2] 本報告は CCL の犬に於ける 31日間連続経口投与による亜急性毒性試験に関するものである。

実験材料および方法

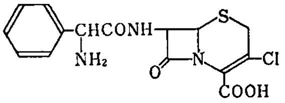
1. 動物

シオノギ製薬油日ラボラトリーズ産，生後 10～12 カ月令，初期体重 6.4～11.0 kg の雌雄ビーグル犬 48 匹を用いた。動物は温度 25±1 °C, 湿度 40±10% に空調された犬舎内で，金属性代謝ケージに個別に収容した。食餌は DB 型固形飼料（オリエンタル酵母社製）180 g を水 600 ml に漬したものを 1 日 1 回，原則として検体投与 5 時間以降に与えた。飲料水は別の給水容器より水道水を自由摂取させた。

2. 検体

CCL は容量 1/8 または 1/4 オンスの大型ゼラチンカプセルに充塡して投与した。用いた CCL および対照薬 CEX の構造式と Lot No. を以下に示す。

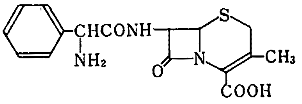
Cefaclor (CCL)
Lot. No. A60-Y29-055 (Eli Lilly)



Cefaclor

3-chloro-7-D-(2-phenylglycinamido)-3-cephem-4-carboxylic acid

Cephalexin (CEX)
Lot. No. ODL-28B (Eli Lilly)



Cephalexin

3-methyl-7-D-(2-phenylglycinamido)-3-cephem-4-carboxylic acid

3. 投与量及び投与方法

CCL の投与量は犬に対する技術的連続投与可能限界量と考えられる，1,000 mg/kg/day を最大投与量として選び，公比 2 で減じた 500, 250 及び 125 mg/kg/day の 4 投与量を設定した。CCL, 1,000 mg/kg は予定臨床常用量 (15 mg/kg/day) の約 67 倍に相当する。各投与群には 8 匹（雄 4 匹，雌 4 匹）の動物を割当て，投与は原則として毎日午前 10～11 時とし，31 日間連続強制経口投与を行なった。対照薬 CEX は CCL の最高量である 1,000 mg/kg/day と同一投与量のみを設定した。対照群には空カプセルのみを投与した。

4. 回復試験

検体投与による変化の可逆性をみる為，各群半数の動物を 31 日間の検体投与終了後 35 日間休薬し，この間

下記各種検査を行なっを後に剖検した。

なお，本実験は 1976 年 8 月～1977 年 1 月の間，当研究所で実施したものである。

5. 検査項目

(1) 一般状態：一般状態の観察は毎日行ない，体重を毎週 1 回測定した。摂餌量は毎日測定し，摂水量は定期的に毎週 3 日間連続測定した。

(2) 血液検査：検体投与開始前 15 および 2 日目，投与開始後 4, 13 および 26 日目，ならびに休薬後 9 および 30 日目にテルモ真空採血管 (EDTA-2K, 2 ml) を用いて各動物の前腕正中皮静脈より採血し，血液学的検査として，赤血球数 (Coulter Counter-ZB)，ヘモグロビン量 (シアンメトヘモグロビン法)，ヘマトクリット値 (毛細管法)，網状球数 (Brecher 法)，ハインツ小体数 (メチルバイオレット染色法)，白血球数 (Coulter Counter-ZB)，白血球型別百分比 (May-Giemsa 染色法)，血小板数 (Brecher-Cronkite 法) の測定を行なった。その他，投与前 9 日目，投与開始後 19 日目ならびに休薬 22 日目に全血凝固時間 (Lee-White 法) およびプロトロンビン時間 (Hyland, Clotek) の測定を行なった。更に血液検査用採血時にテルモ真空採血管 (plain, 10 ml) にて採血し，血清を分離し，血糖 (Hoffman 法)，クレアチニン (Folin 法)，アルカリホスフアターゼ (King-Armstrong 法)，GOT (Babson-Phillips 法)，コレステロール (Leffer法)，トリグリセリド (Acetyl aceton 法)，尿素窒素 (Skeggs, diacetylmonoxine 法)，総蛋白 (Biuret 法)，総ビリルビン (Biuret 法) および LDH の諸項目を Technicon Auto-Analyzer (Model Ⅰ および Ⅱ) で，Na, K, Ca および Mg は原子吸光法，蛋白分画，LDH 分画およびハプトグロビンについては電気泳導，GPT (Reitman-Frankel 法)，リン脂質 (Marinetti 法) および Cl (chloride counter) はマニュアルでそれぞれ測定して血液生化学分析を行なった。

(3) 尿検査：検体投与開始前 15 および 2 日目，投与開始後 4, 13 および 26 日目，ならびに休薬後 9 日および 30 日目に 24 時間尿を採取し，尿量，比重，浸透圧，色調，pH, 糖，蛋白，ケトン体，潜血，ウロビリノーゲンおよびビリルビン (ウロラブスティックス，エームス社製)，クレアチニン，Na, K, Ca および Mg の測定を行なった。また，剖検時に膀胱尿を採取して，1,500 rpm, 5 分間の遠沈後沈渣を検査した。

(4) BSP 試験：検体投与開始前 8 日目，投与開始後 20 日目，ならびに休薬 23 日目に，BSP, 5 mg/kg を右前腕正中皮静脈に注射し，30 分後に左同静脈より採血して，血漿中の BSP 濃度を比色定量した (Seligson 法)。

(5) PSP 試験：検体投与開始前 7 日目，投与開始後 21 日目，ならびに休薬後 24 日目に PSP, 0.6 mg/kg を右前腕正中皮静脈に注射し，15 分後に左同静脈より採血して，血漿中の PSP 濃度を比色定量した (石井変法)。

(6) 眼検査：検体投与開始後 31 日目にミドリン P (参天製薬) の点眼で散瞳後，眼底鏡 (KOWA, RC-2) およびスリットランプ (KOWA, SL-2) を用いて眼検査を行なった。

(7) 肝および腎組織内酵素活性の検討：剖検時に肝および腎組織の一部を採取，−70°C にて保存後，肝では，cytochrome P-450 含量3)，アニリン水酸化酵素活性4)，アミノピリン脱メチル化酵素活性5)，GOT 活性(Kermen 変法)，GPT 活性，酸性ホスファターゼ活性 (Bessey 法)，腎では酸性ホスファターゼ活性をそれぞれ測定した。

(8) 骨髄検査：剖検時に右第 10 助骨を摘出，骨髄の塗抹標本を作製し，May-Giemsa染色を施して，有核細胞 500 ケについて分類した。

(9) 病理学的検査

光顕検査：動物は最終投与翌日にペントバルビタール Na 麻酔下で放血屠殺し，剖検した。脳，下垂体，顎下腺，甲状腺，胸腺，心，肺，肝，脾，腎，膵，副腎，精巣，卵巣，前立腺及び子宮については重量測定後，咽頭後リンパ節，扁桃，耳下腺，気管，大動脈，食道，胃，十二指腸，空腸，回腸，盲腸，結腸，腸間膜リンパ節，横隔膜，輸尿管，膀胱，大腿四頭筋，坐骨神経，膣及び皮フ (乳腺を含む) は直ちに，10% 中性ホルマリン液に，眼球はブァン液に固定し，定法に従ってパラフィン包埋，H・E 染色組織標本を作製，肝，腎及び脾についてはさらにPAS, AZAN 及び鉄染色標本，脳についてはKlüver Barrela染色標本を作製して光顕的に検査した。

電顕検査：各群一部の動物について剖検時に肝及び腎組織約 1 mm^3 を切り出し，直ちに 3% glutaraldehyde および 2% osmic acid による二重固定を行ない，エタノール系列による脱水後，Luftの処法に従って epon 包埋を実施，Reichert ultramicrotome で薄切し，ウラン・鉛の二重染色を施して JEM-100 型電子顕微鏡で微細構造の観察を行なった。

実験成績

(1) 一般状態：CCL または CEX を投与した全動物は 31 日間の連続投与に耐容した。

CCL, 1,000 mg/kg 投与群では，投与期間中嘔吐，軟便，下痢及び流涎が頻繁に認められた。嘔吐は投与回数の増加につれ軽度となったが，流涎は逆により著明とな

Table 1 Body weight changes in dogs before, during and after the administration of cefaclor or cephalexin for 31 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog. No.	Experimental period (day)												
				before dosage			during dosage					withdrawal				
				−17	−10	−3	4	11	18	25	32	39	46	53	60	67
Male	Control	–	1	8.7*	8.8	8.7	8.7	8.6	8.9	8.7	8.9					
			2	8.8	9.2	9.2	9.2	9.2	9.3	9.0	9.1					
			3	9.3	9.2	9.3	9.5	9.5	9.5	9.5	9.7	9.5	9.4	9.5	9.5	9.6
			4	7.9	7.8	7.7	7.8	7.7	7.8	7.8	7.8	7.7	7.5	7.4	7.5	7.6
	Cefaclor	125	5	9.1	9.0	9.1	9.1	9.0	9.1	8.9	9.1					
			6	11.0	11.0	11.1	11.1	11.1	11.1	11.4	11.2					
			7	8.2	8.3	8.5	8.6	8.6	8.7	8.6	8.6	8.6	8.3	8.4	8.2	8.3
			8	9.4	9.5	9.5	9.6	9.6	9.3	9.6	9.5	9.2	9.2	9.1	9.2	9.4
		250	9	10.7	10.5	10.8	10.7	10.2	10.7	10.7	10.8					
			10	9.5	9.4	9.4	9.6	9.3	9.3	9.4	9.5					
			11	10.6	10.4	10.4	10.6	10.7	10.4	10.4	10.5	10.4	10.2	10.3	10.2	10.3
			12	9.6	9.2	9.3	9.2	9.2	9.3	9.3	9.3	9.0	9.0	8.9	8.9	8.9
		500	13	8.5	8.5	8.6	8.6	8.6	8.8	8.7	8.6					
			14	10.5	10.4	10.6	10.7	10.2	10.1	10.3	10.4					
			15	8.8	8.6	8.7	8.5	8.8	8.7	8.6	8.5	8.5	8.5	8.6	8.6	8.7
			16	9.5	9.4	9.4	9.4	9.4	9.3	9.4	9.1	9.2	9.1	9.2	9.5	9.5
		1,000	17	10.4	10.1	10.1	10.2	9.9	10.0	9.8	10.0					
			18	10.5	10.4	10.5	10.6	10.4	10.1	9.8	10.2					
			19	9.2	9.1	9.2	9.5	9.1	8.9	9.0	9.1	8.8	8.8	8.9	8.9	9.1
			20	9.5	9.4	9.5	9.6	9.3	9.3	9.5	9.5	9.3	9.2	9.2	9.4	9.5
	Cephalexin	1,000	21	9.1	9.0	9.1	9.2	9.0	9.0	8.9	9.2					
			22	10.5	10.4	10.2	10.3	10.2	10.0	9.6	10.0					
			23	8.2	8.1	8.0	8.0	8.0	8.0	8.2	8.1	7.7	7.6	7.6	7.7	7.8
			24	9.6	9.8	9.7	9.5	9.6	9.6	9.6	9.9	9.5	9.2	9.4	9.4	9.5
Female	Control	–	25	9.5	9.5	9.4	9.4	9.5	9.3	9.5	9.6					
			26	9.9	9.7	9.6	9.6	9.7	9.7	9.6	9.7					
			27	6.4	6.3	6.1	6.3	6.3	6.4	6.3	6.2	6.2	6.3	6.4	6.3	6.3
			28	6.9	6.8	6.9	7.2	7.1	7.1	7.3	7.1	6.9	7.0	7.0	7.1	7.2
	Cefaclor	125	29	8.7	8.4	8.3	8.5	8.4	8.5	8.6	8.6					
			30	9.9	9.4	9.5	9.5	9.3	9.3	9.4	9.4					
			31	10.4	10.1	10.4	10.5	10.3	10.3	10.3	10.3	10.4	10.3	10.5	10.5	10.4
			32	6.5	6.4	6.3	6.4	6.4	6.5	6.6	6.4	6.3	6.6	6.6	6.7	6.6
		250	33	8.7	8.6	8.7	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8					
			34	8.8	8.8	8.8	9.0	9.0	9.0	9.1	9.0					
			35	9.3	9.2	9.4	9.5	9.5	9.7	9.5	9.7	9.1	9.1	9.3	9.3	9.5
			36	8.7	8.4	8.3	8.5	8.3	8.6	8.6	8.4	8.3	8.5	8.5	8.7	8.6
		500	37	10.3	10.2	9.9	10.2	9.8	9.8	9.9	10.1					
			38	8.7	8.6	8.6	8.9	8.8	8.7	8.7	8.7					
			39	8.3	8.2	8.2	8.5	8.4	8.4	8.3	8.6	8.4	8.5	8.7	8.8	8.8
			40	9.1	8.8	8.6	8.9	8.5	8.5	8.6	8.4	8.3	8.2	8.4	8.5	8.6
		1,000	41	9.0	8.9	9.1	9.1	8.7	8.6	8.5	8.5					
			42	8.6	8.4	8.4	8.4	8.0	8.1	8.1	8.0					
			43	9.1	9.0	9.1	9.2	8.9	8.8	8.6	8.3	8.6	8.6	8.9	8.9	9.0
			44	9.0	8.7	8.7	8.9	8.5	8.5	8.4	8.6	8.5	8.7	8.8	8.5	8.8
	Cephalexin	1,000	45	10.2	10.3	10.2	10.3	9.9	9.8	9.8	9.9					
			46	7.5	7.7	8.0	8.2	8.0	7.6	7.8	7.9					
			47	8.5	8.3	8.5	8.6	8.4	8.3	8.5	8.5	8.3	8.4	8.6	8.7	8.8
			48	7.7	7.5	7.8	8.1	7.8	7.5	7.8	8.0	7.6	7.8	7.9	8.0	8.3

* kg

Table 2 Erythrocyte and leukocyte counts in dogs before, during and after the administration of cefaclor or cephalexin for 31 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog. No.	RBC (10^4 / cmm)							WBC (10^2 / cmm)						
				Experimental period (day)							Experimental period (day)						
				before dosage		during dosage			withdrawal		before dosage		during dosage			withdrawal	
				−15	−2	4	13	26	40	61	−15	−2	4	13	26	40	61
Male	Control	−	1	796	739	705	753	797			123	101	110	120	131		
			2	692	722	654	640	674			126	135	107	125	140		
			3	752	740	733	723	752	747	765	143	112	110	118	122	187	136
			4	740	756	707	688	714	715	716	117	92	86	96	116	99	140
	Cefaclor	125	5	648	652	517	640	630			117	92	100	82	91		
			6	676	606	618	657	627			126	108	101	98	104		
			7	671	663	676	683	692	732	755	147	104	112	115	119	128	126
			8	661	651	636	687	654	644	672	141	98	105	98	97	101	103
		250	9	758	661	661	688	722			152	133	118	142	164		
			10	730	684	683	704	699			143	137	152	131	124		
			11	756	695	648	720	732	646	726	136	114	108	104	141	93	111
			12	715	704	648	678	691	728	668	119	86	101	95	97	93	105
		500	13	752	636	596	714	703			159	125	134	123	129		
			14	771	714	705	715	776			133	115	96	100	145		
			15	712	678	678	716	722	702	759	135	109	132	128	129	111	120
			16	813	740	695	719	728	696	713	128	89	105	94	97	88	97
		1,000	17	808	755	664	739	683			152	139	120	109	122		
			18	685	635	597	623	597			147	119	131	105	116		
			19	751	728	689	683	671	661	702	160	96	114	120	101	128	105
			20	765	667	651	647	703	658	691	158	134	114	129	131	101	136
	Cephalexin	1,000	21	779	702	661	659	664			124	93	106	160	120		
			22	735	730	710	749	744			137	82	93	129	127		
			23	689	641	604	636	597	591	679	145	108	114	118	109	144	126
			24	742	638	700	715	684	703	704	135	118	122	125	130	127	128
Female	Control	−	25	813	755	747	770	694			101	94	98	104	131		
			26	715	735	699	708	663			145	112	119	107	104		
			27	779	799	716	694	726	768	802	144	119	147	107	100	114	103
			28	617	655	626	609	588	708	645	119	94	126	90	95	104	98
	Cefaclor	125	29	692	684	696	719	702			115	108	111	102	100		
			30	772	747	739	712	763			160	173	177	142	117		
			31	653	659	615	650	726	657	655	129	97	108	101	90	100	90
			32	659	696	653	689	679	617	666	136	116	96	103	68	114	99
		250	33	697	752	727	685	703			108	105	105	91	96		
			34	618	678	655	669	679			115	120	120	111	105		
			35	710	742	658	681	664	696	657	123	87	84	83	98	104	115
			36	650	748	710	712	747	790	755	142	143	180	135	137	129	98
		500	37	779	792	770	738	753			156	138	135	115	158		
			38	723	743	749	772	764			122	118	109	101	103		
			39	704	743	681	708	680	673	677	136	156	166	135	119	154	225
			40	755	704	692	664	627	634	689	152	109	98	100	104	103	111
		1,000	41	691	733	684	651	664			133	118	92	80	72		
			42	677	626	613	677	619			96	108	90	93	111		
			43	676	660	661	677	813	661	646	120	121	102	109	83	109	123
			44	796	787	793	736	735	756	790	115	120	114	97	124	118	106
	Cephalexin	1,000	45	676	668	648	631	621			113	136	128	101	142		
			46	677	658	664	651	639			159	153	136	133	141		
			47	688	727	730	742	679	699	704	107	118	105	111	134	159	113
			48	659	668	674	723	644	692	659	104	93	87	71	162	85	103

Table 3 Hemoglobin contents and hematocrit values in dogs before, during and after the administration of cefaclor or cephalexin for 31 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog. No.	Hb (g/dl)							Ht (%)						
				Experimental period (day)							Experimental period (day)						
				before dosage		during dosage			withdrawal		before dosage		during dosage			withdrawal	
				−15	−2	4	13	26	40	61	−15	−2	4	13	26	40	61
Male	Control		1	17.8*	16.5	15.5	16.9	18.2			54.2*	49.7	48.7	53.5	54.5		
			2	15.8	15.9	14.5	15.5	16.3			48.5	48.4	45.2	47.3	48.1		
			3	16.6	16.3	16.2	16.2	16.6	17.2	17.6	52.2	50.3	50.5	51.2	50.4	52.5	52.0
			4	16.2	16.7	15.2	15.7	16.0	16.6	17.1	51.2	51.7	48.2	49.7	48.0	48.7	50.0
	Cefaclor	125	5	14.4	15.2	14.7	15.1	14.6			46.1	46.0	44.2	47.0	44.7		
			6	15.1	14.7	14.6	15.9	15.2			47.8	44.8	44.0	50.0	46.3		
			7	14.9	15.8	15.5	15.5	15.7	17.0	17.0	46.7	47.5	47.0	47.7	47.8	51.2	50.3
			8	15.0	15.8	15.1	15.9	15.8	15.8	16.1	47.7	47.5	46.0	49.4	47.6	47.0	48.0
		250	9	16.5	15.1	15.1	15.6	16.8			51.2	45.9	45.1	48.0	50.0		
			10	17.1	16.5	16.4	16.6	16.9			53.6	49.3	50.7	51.7	51.0		
			11	16.5	16.4	14.2	15.8	16.6	15.0	16.5	51.8	49.1	43.8	48.8	49.6	46.2	49.5
			12	15.8	15.8	14.5	15.6	15.6	17.0	15.3	49.5	47.8	45.3	48.7	47.3	50.0	46.0
		500	13	16.4	14.4	13.5	16.2	15.6			51.4	44.0	41.3	51.2	48.5		
			14	16.7	16.6	16.2	16.6	17.0			51.3	50.7	49.8	51.3	51.7		
			15	16.5	16.4	16.3	17.4	16.7	17.2	17.8	50.6	50.3	50.0	53.2	50.8	51.6	53.5
			16	17.6	16.3	15.7	16.4	16.0	15.6	16.5	54.1	50.3	47.5	49.0	48.7	46.5	49.0
		1,000	17	17.7	17.1	15.3	17.4	15.7			55.2	53.0	47.1	53.2	48.0		
			18	15.6	15.2	14.0	15.1	13.6			48.5	45.8	42.0	46.2	42.2		
			19	16.4	16.9	15.8	15.8	15.2	14.9	16.1	50.4	51.3	49.4	49.0	46.7	45.2	48.0
			20	16.8	14.5	14.7	14.8	15.8	15.1	16.2	52.0	44.5	44.6	46.4	49.0	45.3	47.5
	Cephalexin	1,000	21	16.8	15.9	14.9	15.6	14.9			51.5	48.5	46.0	49.0	46.5		
			22	15.9	16.6	15.9	16.4	16.1			49.0	50.5	48.3	51.5	49.0		
			23	14.7	13.9	13.4	14.4	13.5	13.6	15.2	45.7	42.8	41.8	46.0	40.2	42.0	46.0
			24	16.4	14.6	15.5	15.9	15.4	16.8	16.0	50.2	44.8	48.8	52.0	48.0	49.5	49.0
Female	Control	–	25	18.3	17.1	17.1	16.9	15.7			56.5	52.3	52.2	52.1	48.0		
			26	16.5	16.6	16.6	16.3	14.9			49.4	50.3	49.2	50.4	45.2		
			27	18.6	18.8	17.9	17.0	17.1	18.5	18.2	56.1	56.3	53.2	51.5	52.0	54.2	55.3
			28	14.4	15.1	14.8	14.3	13.9	16.7	15.6	42.8	45.2	44.0	44.0	42.3	48.3	46.3
	Cefaclor	125	29	16.1	16.0	16.0	16.1	15.5			49.0	48.0	48.0	49.1	47.5		
			30	17.6	17.6	17.9	16.7	17.4			53.0	53.5	53.8	51.3	53.0		
			31	15.4	15.9	14.9	15.8	17.2	15.6	15.7	47.4	48.2	45.5	48.2	52.0	46.0	47.8
			32	15.6	16.1	15.8	16.2	15.4	14.6	16.1	46.2	48.5	46.8	49.0	46.5	42.2	47.3
		250	33	15.4	16.9	16.0	15.4	15.2			47.3	51.2	49.0	48.0	47.2		
			34	14.0	15.9	15.3	15.5	15.8			43.3	48.5	47.0	47.5	49.2		
			35	16.2	17.4	15.3	16.3	15.9	16.7	15.5	49.8	52.0	46.2	49.5	49.0	49.8	46.0
			36	15.8	17.4	17.0	16.8	17.4	19.5	17.8	47.0	52.4	50.8	51.1	53.0	56.0	52.5
		500	37	17.9	17.9	17.7	16.6	16.6			54.3	54.7	53.2	51.3	50.2		
			38	16.5	16.5	16.8	17.2	16.8			50.4	49.5	50.4	53.0	51.2		
			39	15.7	16.4	15.9	16.0	15.3	15.5	15.1	49.0	50.4	49.5	50.5	48.3	46.8	46.1
			40	17.7	16.5	16.0	15.0	14.4	15.6	15.9	52.3	49.6	48.0	45.6	44.0	45.3	47.0
		1,000	41	15.9	16.3	15.6	14.7	14.9			50.0	50.5	48.2	46.3	47.0		
			42	15.6	14.6	14.5	15.9	14.3			47.5	45.0	44.8	49.1	43.1		
			43	15.3	14.7	15.2	15.7	18.0	15.7	14.6	47.0	45.0	46.2	48.5	56.3	46.7	44.5
			44	18.6	18.2	19.3	17.1	17.0	18.2	18.5	56.0	55.5	57.3	52.2	51.2	53.3	54.3
	Cephalexin	1,000	45	14.9	14.6	14.7	14.1	13.5			46.5	44.8	45.0	43.8	42.2		
			46	15.1	14.9	15.1	15.0	14.5			47.0	46.1	45.5	47.0	45.5		
			47	15.2	16.6	16.6	16.4	15.2	16.1	16.4	47.2	49.8	50.1	50.2	46.5	49.5	48.5
			48	15.2	14.8	15.3	16.2	14.3	15.6	14.7	47.0	45.6	46.7	50.0	44.0	47.4	44.2

* kg

Table 4 Differential leucocyte counts in dogs before, during and after the administration of cefaclor or cephalexin for 31 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Experimental period (day)						
				before dosage		during dosage			withdrawal	
				−15	−2	4	13	26	40	61
				E N L M	E N L M	E N L M	E N L M	E N L M	E N L M	E N L M
Male	Control	–	1	4 63 25 8*	8 55 33 4	7 54 36 3	7 51 34 8	7 50 40 3		
			2	3 64 30 3	6 56 37 1	0 61 36 3	3 73 23 1	4 67 23 6		
			3	5 60 27 8	3 64 30 3	3 63 29 5	3 71 25 1	8 56 30 6	3 70 24 3	3 54 42 1
			4	6 56 27 11	8 61 23 8	15 49 30 6	11 52 35 2	12 55 28 5	10 55 34 1	9 53 36 2
	Cefaclor	125	5	6 62 23 9	10 71 15 4	10 61 26 3	12 48 36 4	5 45 43 7		
			6	5 65 25 5	13 51 29 7	13 63 22 2	16 42 38 4	10 53 36 1		
			7	4 70 21 5	16 62 19 3	8 63 27 2	12 67 17 4	9 69 21 1	9 66 22 3	6 58 33 3
			8	1 76 17 6	2 85 10 3	7 76 14 3	7 70 21 2	5 64 31 0	2 79 17 2	8 67 19 6
		250	9	4 73 21 2	5 58 33 4	2 65 33 0	7 49 43 1	25 37 38 0		
			10	6 69 20 5	7 73 17 3	9 79 10 2	7 65 25 3	7 69 22 2		
			11	10 57 29 4	8 68 23 1	10 67 22 1	7 60 31 2	22 47 31 0	10 50 38 2	6 57 37 0
			12	1 81 16 2	2 69 24 5	2 74 23 1	9 56 34 1	6 64 26 4	12 56 28 4	3 62 32 3
		500	13	5 60 31 4	12 58 25 5	7 67 25 1	4 50 43 3	8 47 42 2		
			14	6 66 23 5	12 56 28 4	21 57 19 3	13 58 28 1	26 40 31 3		
			15	5 77 17 1	6 78 15 1	8 76 13 3	6 74 18 2	17 57 23 3	7 62 21 4	6 62 30 2
			16	5 65 27 3	13 53 33 1	11 65 21 3	13 50 37 0	7 57 33 3	12 63 21 4	11 53 33 3
		1,000	17	6 51 41 2	18 44 37 1	12 57 29 2	11 50 36 3	15 47 35 3		
			18	6 62 26 6	11 61 23 5	7 77 13 3	10 51 39 0	22 47 23 3		
			19	13 63 18 6	13 64 19 4	12 70 16 2	11 66 22 1	10 50 37 3	15 60 19 6	10 55 34 1
			20	6 68 21 5	10 55 32 3	11 54 31 4	8 48 43 1	26 33 40 1	9 53 34 4	12 55 31 2
	Cephalexin	1,000	21	9 70 19 2	12 63 23 2	18 53 28 1	10 67 20 3	29 57 9 6		
			22	6 65 21 8	15 45 37 3	4 74 20 2	9 62 26 3	21 56 22 1		
			23	8 68 22 2	17 42 40 1	3 76 20 1	6 61 29 4	30 44 24 2	1 72 24 3	18 52 27 3
			24	7 68 20 5	7 71 20 2	3 63 31 3	7 55 38 0	9 55 33 3	16 50 34 0	9 56 34 1
Female	Control	–	25	9 57 31 3	9 59 31 1	6 54 38 2	10 56 33 1	6 60 32 2		
			26	5 50 41 4	11 52 37 2	4 54 40 2	10 51 38 1	11 46 42 1		
			27	12 62 24 2	8 58 32 2	4 68 26 2	6 50 41 3	6 58 33 3	8 56 31 1	7 62 30 1
			28	5 53 39 3	8 43 47 2	7 46 46 1	5 46 48 1	7 40 50 3	3 49 46 2	10 50 38 2
	Cefaclor	125	29	5 59 31 5	12 52 36 1	7 60 31 2	4 57 36 3	5 56 38 1		
			30	6 63 27 4	15 57 26 3	14 65 18 3	8 66 25 1	6 63 26 5		
			31	19 46 34 1	10 53 37 1	11 58 29 2	9 46 44 1	7 42 49 2	8 48 43 1	6 58 34 2
			32	3 76 20 1	3 72 23 2	7 71 17 5	0 69 28 3	2 56 41 1	4 66 27 3	6 72 22 0
		250	33	12 51 36 1	9 40 50 1	13 44 40 3	5 38 55 2	11 44 43 2		
			34	7 51 39 3	10 47 42 1	9 56 35 0	6 51 42 1	4 50 41 5		
			35	14 47 37 2	12 46 41 1	12 49 36 1	8 51 39 2	7 49 44 0	16 44 39 1	6 64 29 1
			36	8 72 19 1	3 69 26 2	2 83 14 1	3 74 22 2	25 54 20 1	8 59 29 4	7 50 37 6
		500	37	5 67 26 2	6 59 29 6	7 63 29 1	12 54 31 3	28 40 30 2		
			38	9 46 43 2	21 47 37 1	19 51 28 2	15 42 41 2	14 45 36 5		
			39	4 64 28 4	9 56 33 2	9 51 38 2	14 61 23 2	5 47 47 1	10 56 33 1	5 72 21 2
			40	1 72 24 3	13 60 26 1	13 54 32 1	12 59 26 3	12 53 34 1	11 57 31 1	7 64 25 4
		1,000	41	7 75 14 4	12 62 23 3	13 69 16 2	19 61 18 2	11 67 21 1		
			42	11 57 28 4	9 47 41 3	13 52 35 0	4 61 30 5	17 41 41 1		
			43	14 37 49 0	24 42 34 0	28 37 31 4	10 38 49 3	20 40 37 3	10 34 52 4	4 61 32 3
			44	7 58 28 7	6 62 31 1	8 61 31 0	7 50 42 1	22 44 33 1	9 51 37 3	4 51 39 6
	Cephalexin	1,000	45	5 59 33 3	5 55 36 4	8 57 35 0	11 64 24 1	25 44 30 1		
			46	10 58 27 5	9 69 21 1	10 59 30 1	10 58 29 3	15 65 16 4		
			47	4 67 28 1	7 60 29 4	15 54 38 2	4 50 44 2	18 49 32 1	5 71 21 3	6 56 34 4
			48	7 46 48 0	7 56 34 3	13 54 32 1	7 45 46 2	33 46 16 5	12 54 31 3	10 57 31 2

*: % E : Eosinophile N : Neutrophile L : Lymphocyte M : Monocyte

Table 5 Platelet counts and blood clotting time in dogs before, during and after the administration of cefaclor or cephalexin for 31 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Platelet (10⁴/cmm)							Whole Blood clotting time (min.)		
				Experimental period (day)							Exp Experimental period (day)		
				before dosage		during dosage			withdrawal		before dosage	during dosage	withdrawal
				−15	−2	4	13	26	40	61	−9	19	53
Male	Control	–	1	30.8	34.8	28.4	35.2	26.4			9.5	10.0	
			2	23.6	36.0	29.6	40.0	30.0			9.5	9.0	
			3	30.8	36.0	28.0	34.8	36.4	20.4	28.0	9.0	9.5	9.0
			4	31.6	33.2	26.8	25.6	31.6	27.2	26.4	8.5	9.0	8.5
	Cefaclor	125	5	28.8	18.8	28.8	31.6	31.2			9.0	9.0	
			6	47.6	20.0	31.2	31.2	21.6			9.0	8.0	
			7	38.0	24.8	34.8	37.2	37.2	26.0	26.8	7.5	8.5	9.0
			8	30.0	27.6	29.6	35.2	24.0	24.0	26.4	8.0	9.0	8.0
		250	9	31.2	21.6	32.8	35.6	32.8			9.5	9.0	
			10	23.2	29.2	26.8	34.4	31.6			8.0	9.5	
			11	30.8	28.8	32.4	33.6	31.2	23.6	28.8	8.5	8.0	8.5
			12	23.6	22.4	22.0	32.0	26.4	24.0	21.2	8.5	10.0	9.0
		500	13	34.8	26.8	29.6	33.2	26.0			9.5	10.0	
			14	32.0	23.6	26.8	33.2	21.6			8.5	9.5	
			15	32.8	24.4	26.4	25.2	23.2	28.4	20.0	9.0	10.5	9.0
			16	32.4	20.8	21.2	29.2	26.4	28.0	27.6	9.0	10.0	8.5
		1,000	17	21.2	28.8	32.0	28.0	24.8			9.5	9.0	
			18	19.6	30.0	29.2	19.2	20.4			9.5	9.0	
			19	40.0	27.2	34.0	39.2	33.2	30.4	27.6	10.0	10.0	9.0
			20	30.0	22.8	27.2	26.0	22.0	22.4	24.8	8.5	9.0	9.0
	Cephalexin	1,000	21	28.0	23.2	24.4	22.4	14.4			9.0	10.5	
			22	29.2	26.4	25.6	31.6	20.4			8.5	9.0	
			23	26.4	25.6	26.0	34.4	32.4	15.6	37.6	8.5	9.5	9.0
			24	34.8	32.0	33.2	39.6	35.2	30.8	33.2	8.0	9.0	9.0
Female	Control	–	25	36.4	32.4	37.2	24.4	33.6			8.5	10.0	
			26	33.6	28.4	34.0	36.0	31.2			9.5	9.0	
			27	25.2	28.4	29.6	25.6	27.6	25.2	24.0	10.5	8.5	9.0
			28	28.8	28.0	34.4	33.2	34.8	22.8	36.8	9.5	9.5	7.5
	Cefaclor	125	29	32.4	27.6	25.2	25.2	24.0			9.5	9.0	
			30	28.0	24.8	24.4	28.4	32.0			9.0	8.5	
			31	38.0	38.8	40.4	34.8	36.8	32.8	35.6	10.0	9.0	9.0
			32	32.4	36.8	30.4	29.6	30.8	32.0	28.4	11.0	9.0	8.5
		250	33	29.6	28.0	24.0	24.0	24.4			9.0	8.5	
			34	32.4	32.4	28.4	33.2	22.4			9.5	9.0	
			35	28.4	31.2	23.2	27.2	24.8	30.8	24.4	9.5	9.0	9.0
			36	25.2	31.6	25.2	30.4	27.6	24.8	29.2	10.0	9.5	9.0
		500	37	36.4	27.6	24.8	41.2	32.4			9.0	8.5	
			38	24.0	27.2	31.6	32.0	22.4			9.0	10.5	
			39	35.2	25.2	36.8	21.6	32.8	33.2	30.4	9.5	9.0	8.5
			40	25.6	22.0	23.2	23.6	23.2	27.2	22.8	9.0	8.5	9.0
		1,000	41	34.8	25.2	25.2	31.6	22.0			9.0	9.0	
			42	23.2	21.2	22.8	23.2	17.6			9.5	10.0	
			43	29.6	28.8	24.0	36.0	34.4	30.8	38.4	9.0	9.5	9.0
			44	34.0	32.0	33.6	35.2	27.2	39.6	34.0	8.5	9.0	8.5
	Cephalexin	1,000	45	38.0	33.6	27.6	32.0	32.8			9.5	9.0	
			46	38.4	30.0	30.4	29.2	40.0			9.0	10.0	
			47	30.0	29.2	25.6	36.0	27.2	34.4	31.6	8.5	8.0	8.5
			48	29.6	28.4	26.0	28.0	23.6	22.0	30.4	9.5	9.5	9.0

Table 6 Myelogram of male dogs after the administration of cefaclor or cephalexin for 31 days

Cell type	Control				Treatment and dog No.																			
					CCL 125 mg/kg				CCL 250 mg/kg				CCL 500 mg/kg				CCL 1,000 mg/kg				CEX 1,000 mg/kg			
	1	2	3*	4*	5	6	7*	8*	9	10	11*	12*	13	14	15*	16*	17	18	19*	20*	21	22	23*	24*
Granulocyte series																								
Myeloblast	0.4**	1.4	0.6	1.0	1.2	1.0	1.2	0.6	0.6	0.8	1.2	0.6	1.0	1.4	0.8	1.6	0.6	0.6	0.8	1.4	0.6	1.0	0.8	1.4
Pro.	1.8	2.8	1.6	2.4	2.2	2.8	2.6	1.6	1.8	1.8	2.2	1.2	2.6	2.0	2.0	2.8	2.2	1.6	2.8	2.4	2.0	2.2	2.2	1.8
Neutro. myelo.	6.6	5.8	4.6	4.8	5.0	4.4	5.0	5.0	3.2	5.4	4.4	5.8	4.6	3.4	3.6	5.0	4.6	3.2	6.0	4.6	3.6	4.6	5.8	3.0
meta.	4.0	5.8	6.2	4.4	5.6	7.8	5.4	5.2	4.6	5.0	6.8	6.0	4.2	5.2	5.2	4.4	4.6	6.0	6.6	5.6	4.0	5.8	5.6	3.4
band.	8.8	8.6	7.6	7.4	5.4	7.0	7.6	7.6	5.8	8.8	11.0	8.6	5.8	8.0	8.8	6.2	5.6	6.8	8.2	9.0	6.4	8.6	7.8	9.8
segment	25.6	27.8	22.6	19.0	20.4	18.8	22.8	20.2	23.2	20.6	20.2	18.2	23.8	21.4	19.2	22.6	16.0	14.8	14.4	15.4	16.6	17.8	20.8	16.2
Eosi. myelo.	0.6	0.6	0.4	0.4	0.6	0.8	1.6	0	1.6	0.8	0.4	0	0	0.4	0	0	0.6	1.0	0.2	0	2.4	1.2	0.4	0.4
meta.	0.8	1.4	1.2	1.6	1.4	1.4	2.4	0.4	2.4	1.0	0.8	0.2	0.4	2.8	0.4	0.8	3.8	2.2	1.6	0.8	5.2	2.0	0.4	1.6
band.	1.4	1.0	0.6	1.0	0.6	2.2	1.4	1.2	2.0	0.2	1.2	0.8	0	2.2	1.2	1.4	3.4	2.2	2.2	2.4	5.0	2.0	1.6	2.0
segment	1.8	0.2	0.2	1.2	1.2	4.2	2.2	0.2	2.4	1.8	3.2	0.2	0.8	3.4	1.0	2.0	4.0	3.6	2.4	1.0	7.4	1.6	1.8	1.6
Basophil	0	0	0	0	0	0.2	0.4	0	0	0	0	0	0	0.2	0	0	0	0	0	0.2	0.2	0.2	0.2	0
Total	51.8	55.4	45.6	43.2	43.6	50.6	52.2	42.0	47.6	46.2	51.4	41.6	43.2	49.4	42.2	46.8	45.4	42.0	44.2	42.8	53.4	47.0	47.4	41.2
Erythrocyte series																								
Proerythroblast	1.8	1.4	1.2	1.0	2.2	0.8	1.2	1.2	0.8	0.8	1.4	1.2	1.2	1.0	1.2	1.0	1.2	1.2	1.0	1.8	0.8	1.2	1.8	1.2
Basophilic ery.	6.0	4.6	6.6	4.6	6.4	5.8	4.8	3.6	5.6	5.8	3.8	5.4	5.4	4.6	6.0	4.6	5.4	5.8	7.4	6.6	5.0	5.6	6.6	6.8
Polychromat. ery.	23.6	21.8	29.0	31.8	32.2	27.8	25.8	35.4	30.0	29.6	24.6	38.0	29.0	25.0	36.2	29.4	29.0	36.8	31.4	30.6	24.8	30.8	28.8	33.8
Ortho. ery.	4.6	5.0	6.0	6.6	5.0	4.2	4.8	4.2	4.6	6.6	4.8	4.6	5.0	4.4	3.6	3.4	4.0	4.6	5.6	4.0	3.0	4.8	4.0	4.0
Total	36.0	32.8	42.8	44.0	45.8	38.6	36.6	44.4	41.0	42.8	34.6	49.2	40.6	35.0	47.0	38.4	39.6	48.4	45.6	43.0	33.6	42.4	41.2	45.8
Other cell																								
Lymphocyte	7.8	7.6	7.2	8.6	6.2	7.4	6.4	7.4	7.6	6.2	7.6	5.6	7.8	9.6	5.6	7.8	10.0	5.0	6.0	9.4	8.6	5.6	5.6	6.6
Monocyte	0.6	1.0	0.4	1.0	0.2	0.2	0.8	0.6	0.2	0.4	1.4	0.6	0.6	1.0	1.0	1.2	0.6	0.6	0.6	0.8	0.2	1.0	1.0	2.0
Megakaryocyte	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Plasma cell	0.8	1.6	1.0	1.4	0.8	0.2	1.6	2.4	0.6	1.0	1.4	1.0	1.0	1.8	0.8	1.4	1.2	0.8	1.4	0.8	0.4	1.0	1.6	1.0
Reticulum cell	1.6	1.0	1.0	0.2	1.2	1.0	0.8	1.0	0.8	0.8	1.2	0.4	0.8	1.8	1.2	2.8	1.6	1.4	1.0	1.8	1.4	1.4	1.8	1.4
Mitosis	1.2	0.4	1.4	1.4	2.0	0.8	0.8	2.0	1.6	2.2	2.0	1.4	1.8	1.2	2.0	1.4	1.4	1.4	1.0	1.2	2.2	1.4	1.2	1.8
M/E ratio	1.44	1.69	1.07	0.98	0.95	1.31	1.44	0.95	1.16	1.08	1.49	0.85	1.06	1.41	0.98	1.22	1.15	0.87	0.97	1.00	1.59	1.11	1.15	0.90

* Withdrawal of drug for 35 days, **, %

Table 7 Myelogram of female dogs after the administration of cefaclor or cephalexin for 31 days

Cell type	Control				Treatment and dog No.																			
					CCL 125 mg/kg				CCL 250 mg/kg				CCL 500 mg/kg				CCL 1,000 mg/kg				CEX 1,000 mg/kg			
	25	26	27*	28*	29	30	31*	32*	33	34	35*	36*	37	38	39*	40*	41	42	43*	44*	45	46	47*	48*
Granulocyte series																								
Myeloblast	0.4**	1.0	1.2	0.8	1.4	0.6	1.0	1.0	0.8	1.0	0.8	0.6	0.8	1.2	1.0	0.8	1.0	1.2	1.4	1.4	0.6	1.4	1.2	1.4
Pro.	2.0	2.8	1.6	2.0	2.0	1.6	1.8	2.6	2.4	3.0	1.4	1.8	1.2	3.0	2.4	2.6	3.2	1.8	2.2	3.0	1.2	2.6	2.6	3.4
Neutro. myelo.	5.2	5.0	5.0	5.2	5.4	5.8	4.2	4.2	4.8	6.2	4.8	5.4	4.6	5.6	5.0	6.2	5.4	4.2	4.4	4.8	2.8	5.4	4.4	6.0
meta.	5.4	7.4	5.8	5.8	6.0	7.0	5.4	6.0	5.4	4.8	6.6	6.2	5.2	5.8	5.8	6.8	5.6	4.2	4.8	5.8	4.6	5.8	5.4	6.6
band.	11.6	10.4	9.8	10.4	8.2	9.0	9.8	11.2	6.8	7.6	8.8	9.4	6.6	8.6	6.8	8.4	8.2	8.8	8.2	8.8	8.4	7.8	7.6	11.2
segment	20.8	17.8	20.2	17.6	18.4	13.8	16.2	18.0	17.8	14.2	19.8	16.0	17.8	15.8	20.6	16.8	16.8	15.8	18.4	14.6	16.6	19.0	20.6	20.8
Eosi. myelo.	0.4	1.0	0.2	0	0.4	0.8	0	0.2	1.2	0.6	0.4	0.2	2.2	1.0	0.4	0	0.2	1.2	1.8	0.2	1.0	0.8	0	0.4
meta.	1.8	0.8	1.2	1.4	1.2	2.6	1.4	0.8	2.2	1.6	0.8	1.8	3.4	2.6	1.8	0.4	0.4	4.0	2.0	0.2	2.6	2.0	1.6	1.0
band.	1.4	0.8	1.8	1.0	1.0	0.8	1.8	1.2	1.8	2.2	2.0	1.6	4.4	2.8	1.6	0.8	0.8	4.2	3.6	1.4	2.8	2.6	1.8	1.2
segment	0.4	1.0	1.8	1.0	1.6	0.6	1.6	0.8	1.8	3.0	3.0	1.6	6.2	3.4	1.4	1.6	1.8	5.2	4.4	2.0	3.8	1.4	2.6	1.4
Basophil	0.2	0	0.2	0.2	0.4	0.2	0	0	0	0	0.2	0	0.2	0	0	0	0	0	0.6	0.2	0.2	0	0.4	0.2
Total	49.6	48.0	48.8	45.4	46.2	42.8	43.2	46.0	45.0	44.2	48.6	44.6	52.4	49.8	46.8	44.4	43.4	50.6	51.8	42.4	44.6	48.8	48.2	53.6
Erythrocyte series																								
Proerythroblast	1.2	0.8	0.8	1.0	1.0	0.8	0.8	0.8	1.6	1.2	1.0	0.8	1.2	0.8	1.6	1.4	1.4	0.6	0.8	1.6	0.6	0.6	1.8	1.0
Basophilic ery.	6.4	6.6	7.8	7.4	6.0	8.2	7.6	6.6	7.0	6.0	5.6	6.2	4.8	5.4	7.2	7.6	5.2	3.8	5.4	5.6	6.2	6.2	6.4	4.6
Polychromat. ery.	30.2	31.0	29.4	30.6	27.4	33.2	32.6	31.8	29.8	32.2	30.8	33.4	28.4	30.8	31.6	31.6	32.2	27.6	27.8	31.4	34.4	27.6	26.4	26.2
Ortho. ery.	5.0	4.2	3.2	5.0	5.6	4.6	4.0	4.4	4.4	5.2	3.4	4.6	4.0	4.6	4.0	5.4	4.0	5.0	4.8	6.4	5.8	5.2	5.2	3.4
Total	42.8	42.6	41.2	44.0	40.0	47.8	45.0	43.6	42.8	44.6	40.8	45.0	38.4	41.6	44.4	46.0	42.8	37.0	38.6	45.0	47.0	39.6	39.8	35.2
Other cell																								
Lymphocyte	4.2	5.6	6.0	5.4	7.6	4.0	6.0	5.6	7.8	4.4	5.8	5.4	4.2	5.6	3.8	4.8	7.2	8.0	6.8	5.4	3.4	5.2	5.2	6.4
Monocyte	0.2	0.6	0.6	0.4	1.2	1.0	0.6	0.6	0.8	1.0	0.8	0.8	0.2	0.6	0.4	0.4	0.6	0.4	0.2	0.2	0.4	0.8	0.2	0.6
Megakaryocyte	0.2	0.2	0	0	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4	0.2	0.2	0	0.4	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0	0.2	0	0.2
Plasma cell	0.6	0.2	0.8	1.4	2.0	0.6	2.2	1.4	0.6	1.2	0.6	1.2	0.8	1.0	1.4	0.6	0.4	0.8	0.8	0.6	1.2	0.6	1.8	0.2
Reticulum cell	0.8	0.8	0.8	2.0	1.6	1.0	1.0	1.4	1.4	1.6	2.0	1.0	1.8	1.0	1.8	1.0	4.2	1.6	0.8	3.0	1.0	2.0	2.2	1.4
Mitosis	1.4	2.0	1.8	1.2	1.6	2.0	1.8	1.2	1.4	2.8	1.0	1.8	1.8	0.4	1.0	0.2	1.2	1.4	0.6	3.2	2.4	2.8	2.6	2.4
M/E ratio	1.16	1.13	1.18	1.03	1.16	0.90	0.96	1.06	1.05	0.99	1.19	0.99	1.36	1.20	1.05	0.97	1.01	1.37	1.34	0.94	0.95	1.23	1.21	1.52

* Withdrawal of drug for 35 days, **, %

Table 8 Urinary protein and urobilinogen in dogs before, during and after the administration of cefaclor or cephalexin for 31 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Protein							Urobilinogen (Ehrlich unit/dl)						
				Experimental period (day)							Experimental period (day)						
				before dosage		during dosage			withdrawal		before dosage		during dosage			withdrawal	
				−15	−2	4	13	26	40	61	−15	−2	4	13	26	40	61
Male	Control	−	1	−*	−	±	−	±			0.1	0.1	0.1	0.1	0.1		
			2	±	−	−	±	±			0.1	0.1	0.1	0.1	0.1		
			3	−	±	−	±	−	−	−	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
			4	±	±	−	±	−	−	−	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	Cefaclor	125	5	−	−	±	±	±			0.1	0.1	0.1	1.0	1.0		
			6	±	−	−	±	±			0.1	0.1	0.1	1.0	1.0		
			7	±	±	±	±	±	±	−	0.1	0.1	0.1	1.0	0.1	0.1	0.1
			8	±	−	−	−	−	−	−	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
		250	9	±	±	±	±	±			1.0	0.1	0.1	0.1	1.0		
			10	−	−	±	±	±			0.1	0.1	0.1	1.0	1.0		
			11	±	−	±	±	±	−	±	0.1	0.1	0.1	1.0	1.0	0.1	0.1
			12	−	±	±	±	±	−	−	0.1	0.1	0.1	1.0	1.0	0.1	0.1
		500	13	±	−	±	±	+			0.1	0.1	0.1	1.0	1.0		
			14	−	±	±	±	+			0.1	0.1	0.1	1.0	1.0		
			15	−	−	±	±	±	−	−	0.1	0.1	0.1	1.0	1.0	0.1	0.1
			16	±	−	±	±	±	−	−	0.1	0.1	0.1	4.0	1.0	0.1	0.1
		1,000	17	±	−	±	±	±			0.1	0.1	4.0	4.0	4.0		
			18	−	−	±	±	+			0.1	0.1	1.0	4.0	4.0		
			19	±	−	±	±	+	−	−	0.1	0.1	1.0	1.0	4.0	0.1	0.1
			20	−	−	+	+	+	−	−	0.1	0.1	4.0	4.0	1.0	0.1	0.1
	Cephalexin	1,000	21	±	−	+	+	++			0.1	0.1	1.0	1.0	1.0		
			22	±	−	±	+	+			0.1	0.1	1.0	1.0	1.0		
			23	±	±	±	±	+	−	−	0.1	0.1	1.0	1.0	1.0	0.1	0.1
			24	±	±	+	+	+	±	−	0.1	0.1	1.0	1.0	1.0	0.1	0.1
Female	Control	−	25	−	±	−	±	−			0.1	0.1	0.1	0.1	0.1		
			26	−	−	−	±	−			0.1	0.1	0.1	0.1	0.1		
			27	−	+	±	−	+	+	±	0.1	1.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
			28	±	−	−	±	±	±	±	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	Cefaclor	125	29	−	−	−	±	±			0.1	0.1	0.1	0.1	0.1		
			30	±	−	−	−	±			0.1	0.1	0.1	0.1	1.0		
			31	±	−	−	±	±	−	−	0.1	0.1	0.1	1.0	1.0	0.1	0.1
			32	−	−	±	±	−	−	±	0.1	0.1	0.1	1.0	1.0	0.1	0.1
		250	33	−	±	−	−	±			0.1	0.1	0.1	1.0	1.0		
			34	−	±	±	±	±			0.1	0.1	0.1	1.0	1.0		
			35	−	−	±	−	+	−	−	0.1	0.1	0.1	0.1	1.0	0.1	0.1
			36	−	±	±	±	±	±	−	0.1	0.1	1.0	1.0	1.0	0.1	0.1
		500	37	−	−	±	±	±			0.1	0.1	1.0	1.0	1.0		
			38	−	−	−	±	±			0.1	0.1	0.1	1.0	0.1		
			39	−	±	±	±	±	±	−	0.1	0.1	0.1	1.0	4.0	0.1	0.1
			40	±	±	+	+	±	±	±	0.1	0.1	4.0	4.0	4.0	0.1	0.1
		1,000	41	−	−	+	±	+			0.1	0.1	4.0	1.0	1.0		
			42	±	±	+	+	+			0.1	0.1	4.0	1.0	1.0		
			43	−	−	±	±	±	±	±	0.1	0.1	1.0	4.0	1.0	0.1	0.1
			44	−	−	+	+	+	±	−	0.1	0.1	4.0	4.0	1.0	0.1	0.1
	Cephalexin	1,000	45	−	−	+	±	+			0.1	0.1	1.0	1.0	1.0		
			46	±	−	+	±	±			0.1	0.1	1.0	0.1	1.0		
			47	−	−	±	+	+	±	±	0.1	0.1	1.0	0.1	1.0	0.1	0.1
			48	−	−	−	±	±	−	−	0.1	0.1	4.0	0.1	0.1	0.1	0.1

* − : negative ± : trace + : 30 mg/dl ++ : 100 mg/dl

Table 9 BSP and PSP test of dogs before, during and after the administration of cefaclor or cephalexin for 31 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	BSP (μg/dl)			PSP (μg/dl)		
				Experimental period (day)			Experimental period (day)		
				before dosage	during dosage	withdrawal	before dosage	during dosage	withdrawal
				−8	20	54	−7	21	55
Male	Control	–	1	74	105		126	111	
			2	25	161		63	89	
			3	123	175	203	118	133	103
			4	131	147	175	100	126	42
	Cefaclor	125	5	57	133		104	96	
			6	139	126		100	111	
			7	180	224	168	89	100	103
			8	164	210	203	133	130	110
		250	9	147	231		107	118	
			10	164	203		126	96	
			11	66	154	168	111	115	65
			12	254	336	168	130	107	76
		500	13	25	154		96	71	
			14	139	280		148	137	
			15	157	210	245	133	111	110
			16	188	224	259	111	96	65
		1,000	17	106	168		118	96	
			18	164	189		144	96	
			19	188	273	273	133	130	91
			20	139	42	175	107	111	107
	Cephalexin	1,000	21	115	154		104	93	
			22	172	140		89	162	
			23	123	168	182	115	133	77
			24	172	224	189	104	141	99
Female	Control	–	25	119	112		93	115	
			26	245	203		126	111	
			27	266	245	231	141	137	159
			28	168	266	140	111	152	115
	Cefaclor	125	29	217	224		100	100	
			30	287	231		107	93	
			31	182	147	140	93	152	170
			32	175	224	182	93	130	163
		250	33	259	210		152	115	
			34	210	252		130	126	
			35	259	378	182	111	133	96
			36	266	252	182	107	96	104
		500	37	245	238		107	111	
			38	252	203		130	104	
			39	84	189	126	111	111	74
			40	259	336	105	118	111	93
		1,000	41	231	168		107	104	
			42	210	217		107	107	
			43	196	231	105	115	67	78
			44	189	210	161	152	152	122
	Cephalexin	1,000	45	210	91		130	107	
			46	175	112		126	126	
			47	182	217	231	130	144	167
			48	250	126	259	130	137	133

Table 10 Serum glucose and urea nitrogen in dogs before, during and after the administration of cefaclor or cephalexin for 31 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Glucose (mg%)							Urea-N (mg%)						
				Experimental period (day)							Experimental period (day)						
				before dosage		during dosage			withdrawal		before dosage		during dosage			withdrawal	
				−15	−2	4	13	26	40	61	−15	−2	4	13	26	40	61
Male	Control	–	1	88	77	76	72	73			13.3	14.3	15.6	15.8	14.4		
			2	82	76	77	62	67			14.7	14.0	16.9	15.0	15.1		
			3	81	69	71	66	69	81	74	16.0	16.6	21.0	19.6	19.6	15.4	20.2
			4	76	69	70	69	72	68	72	16.6	16.8	17.0	15.4	14.5	14.5	14.5
	Cefaclor	125	5	80	75	75	64	74			13.2	15.2	17.8	16.6	17.1		
			6	83	70	76	64	66			13.8	16.2	17.9	16.2	17.9		
			7	87	74	75	70	79	77	75	14.4	13.9	13.6	12.2	13.8	12.2	15.8
			8	81	68	74	69	72	78	77	13.4	13.8	15.9	12.8	12.6	11.7	13.8
		250	9	77	67	70	67	75			15.1	16.8	16.8	13.8	14.4		
			10	78	71	71	64	75			17.5	15.4	18.2	13.4	12.7		
			11	85	70	71	63	71	71	76	17.2	17.7	20.6	16.8	17.0	14.0	18.8
			12	81	68	66	65	74	77	72	15.8	15.9	15.0	14.6	14.4	14.1	16.1
		500	13	72	64	69	59	63			14.0	16.6	15.8	14.0	13.5		
			14	85	71	65	71	70			12.2	16.4	15.6	12.8	14.3		
			15	78	66	64	69	68	66	68	15.2	15.9	14.6	11.8	11.3	13.0	16.5
			16	77	66	69	70	69	69	71	14.9	16.1	15.2	11.0	12.3	13.2	14.9
		1,000	17	69	57	62	63	65			12.4	14.5	12.8	10.8	9.4		
			18	82	73	72	74	77			13.7	15.3	16.2	13.8	13.2		
			19	88	70	64	72	77	71	74	13.1	16.6	19.0	14.2	16.3	15.2	18.6
			20	77	71	70	67	65	75	83	14.8	16.0	18.8	14.6	14.0	13.8	17.2
	Cephalexin	1,000	21	69	61	63	68	65			13.8	16.3	17.5	22.8	17.0		
			22	84	61	74	72	77			14.8	15.4	16.2	19.8	20.0		
			23	80	71	68	63	67	71	68	15.3	19.2	26.5	20.6	19.7	16.6	20.1
			24	76	64	60	63	66	61	66	10.3	12.1	17.9	13.8	15.5	14.5	16.0
Female	Control	–	25	65	75	76	75	73			9.1	10.5	11.2	10.1	13.7		
			26	75	70	73	72	75			13.7	12.9	15.7	15.9	18.2		
			27	58	54	67	67	69	63	61	11.7	9.9	15.2	15.5	16.4	18.9	14.0
			28	72	70	81	78	77	66	72	12.8	13.8	16.7	16.9	22.8	14.7	13.4
	Cefaclor	125	29	66	71	72	72	71			12.7	12.6	15.3	18.2	19.1		
			30	70	73	72	76	69			10.6	9.6	11.0	11.5	11.6		
			31	72	72	77	73	70	66	64	16.0	14.2	16.6	16.8	21.8	15.9	14.8
			32	73	72	79	73	69	64	66	21.8	20.6	16.5	19.8	21.7	22.1	20.9
		250	33	73	76	76	75	75			14.7	17.0	15.6	14.6	18.0		
			34	73	69	90	69	71			17.9	17.4	20.6	15.0	22.3		
			35	71	64	74	71	75	65	64	11.6	13.1	15.2	14.9	15.6	13.7	12.0
			36	67	65	73	64	68	62	59	10.6	9.0	10.8	11.2	14.0	9.8	13.1
		500	37	64	72	70	71	71			13.8	8.8	13.6	12.6	18.5		
			38	68	70	78	64	68			15.6	13.5	15.0	13.2	14.5		
			39	75	76	77	70	73	76	70	15.0	15.0	15.5	14.2	19.7	20.4	18.0
			40	72	63	73	67	70	64	63	11.0	12.3	14.3	12.2	15.6	9.3	16.5
		1,000	41	78	72	82	77	72			13.0	14.3	16.5	10.6	21.5		
			42	83	67	72	66	67			12.1	11.6	14.2	12.8	18.0		
			43	74	72	74	66	65	69	66	12.6	11.9	14.8	10.9	10.3	13.7	17.3
			44	70	65	73	69	68	65	62	14.7	12.8	18.5	11.5	16.4	14.6	14.2
	Cephalexin	1,000	45	71	62	81	72	75			15.0	14.0	17.1	12.8	19.9		
			46	69	63	70	66	69			15.6	12.5	19.1	17.0	20.9		
			47	74	73	81	76	79	67	68	11.9	11.8	17.4	16.1	20.3	11.6	15.7
			48	70	71	74	65	74	67	65	12.5	13.1	13.8	19.9	15.7	16.7	15.2

Table 11 Serum haptoglobin and total protein in dogs before, during and after the administration of cefaclor or cephalexin for 31 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Heptoglobin (Hb-BC mg%)							Total protein (g%)						
				Experimental period (day)							Experimental period (day)						
				before dosage		during dosage			withdrawal		before dosage		during dosage			withdrawal	
				−15	−2	4	13	26	40	61	−15	−2	4	13	26	40	61
Male	Control	–	1	236	191	174	179	161			7.00	6.42	6.39	6.57	6.55		
			2	197	173	160	158	265			6.30	5.99	5.85	5.92	5.89		
			3	239	212	206	201	210	268	197	6.64	6.28	6.25	6.30	6.39	6.07	6.23
			4	219	167	178	168	167	166	172	6.39	6.01	5.87	5.81	5.85	5.60	5.72
	Cefaclor	125	5	185	115	108	108	109			6.62	6.22	5.94	5.78	5.90		
			6	189	166	173	158	156			6.41	6.08	5.98	5.71	6.07		
			7	239	224	200	171	152	166	167	6.53	6.66	6.57	5.90	6.35	6.21	6.30
			8	229	202	173	166	136	174	182	6.32	6.16	6.07	6.01	5.90	5.08	6.10
		250	9	229	180	177	149	126			6.64	6.07	5.90	5.89	6.01		
			10	196	159	160	138	142			6.80	6.40	6.10	5.58	5.87		
			11	235	207	163	135	119	168	211	6.34	6.07	5.58	5.67	5.44	4.91	5.76
			12	225	192	159	157	129	225	195	6.55	6.26	5.62	5.45	5.65	5.87	6.05
		500	13	227	192	216	186	168			7.09	6.62	6.39	6.25	6.28		
			14	185	227	191	159	137			6.70	6.57	5.99	5.78	5.96		
			15	154	146	128	117	89	126	140	6.46	6.22	5.78	5.83	5.45	5.67	5.99
			16	190	167	162	151	136	172	186	6.39	5.95	5.49	5.56	5.72	5.60	6.12
		1,000	17	208	187	174	140	139			6.71	6.55	5.80	6.03	5.74		
			18	208	185	163	133	129			6.46	6.24	5.62	5.33	5.22		
			19	213	151	135	113	100	146	131	6.73	6.52	5.67	5.56	6.25	5.54	6.28
			20	231	173	168	138	118	158	177	6.64	6.12	5.80	5.56	5.96	5.62	6.26
	Cephalexin	1,000	21	242	199	222	123	168			6.61	6.42	5.74	6.57	5.45		
			22	248	214	212	162	172			6.68	6.68	6.28	6.28	5.85		
			23	181	157	165	110	102	271	162	6.28	6.14	5.71	5.62	5.33	5.81	5.80
			24	189	157	268	173	144	168	154	6.21	6.12	5.94	5.53	5.62	5.49	5.94
Female	Control	–	25	158	117	128	146	125			6.00	5.97	5.93	5.70	5.49		
			26	137	122	131	160	139			5.91	6.33	6.10	6.29	5.87		
			27	143	100	136	142	120	110	111	6.25	6.37	6.08	6.00	6.06	5.99	6.14
			28	174	118	120	135	134	104	99	6.06	6.23	6.35	6.10	5.99	4.67	6.04
	Cefaclor	125	29	158	105	108	121	95			6.40	6.42	5.99	5.93	5.68		
			30	133	83	94	102	73			6.42	6.16	6.02	5.76	5.74		
			31	179	124	102	126	104	106	133	6.21	6.27	5.78	5.68	5.80	5.59	5.89
			32	182	123	132	112	118	137	167	6.02	6.08	5.81	5.87	5.57	5.78	5.99
		250	33	162	103	93	93	68			6.44	6.46	6.06	5.80	5.57		
			34	206	159	156	143	137			6.75	6.82	6.56	5.87	5.99		
			35	137	116	117	128	110	102	131	6.69	6.46	6.08	5.87	5.83	5.93	5.99
			36	128	99	105	120	98	124	137	6.38	6.31	6.10	5.85	5.95	6.08	6.21
		500	37	147	145	147	159	131			6.52	6.46	6.21	5.83	6.67		
			38	162	128	122	139	102			6.31	6.50	6.35	6.33	6.10		
			39	196	166	157	187	142	151	176	7.13	7.47	7.49	7.28	6.52	5.87	7.01
			40	136	113	120	118	87	102	86	6.25	6.46	5.91	5.74	5.64	5.26	6.08
		1,000	41	165	108	93	101	103			6.02	6.12	5.74	5.15	5.43		
			42	155	133	110	128	113			5.95	6.37	5.80	5.61	5.72		
			43	95	140	26	50	88	101	115	5.81	6.06	5.59	5.40	6.12	5.70	5.99
			44	177	146	124	93	86	134	129	6.50	6.27	6.04	5.11	5.61	6.06	6.08
	Cephalexin	1,000	45	223	134	125	144	138			6.23	6.38	5.95	5.26	5.40		
			46	184	125	129	133	158			6.18	5.66	5.76	5.45	5.45		
			47	182	131	132	138	135	230	151	6.31	6.61	6.16	5.66	5.91	6.00	6.21
			48	163	140	119	216	132	231	144	6.27	6.27	5.57	5.70	5.15	5.74	5.99

Table 12 Serum total cholesterol and triglyceride in dogs before, during and after the administration of cefaclor or cephalexin for 31 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Total Cholesterol (mg%)							Triglyceride (mg%)						
				Experimental period (day)							Experimental period (day)						
				before dosage		during dosage			withdrawal		before dosage		during dosage			withdrawal	
				−15	−2	4	13	26	40	61	−15	−2	4	13	26	40	61
Male	Control	–	1	189	160	155	154	155			62	56	62	88	68		
			2	164	146	142	132	143			36	50	48	48	56		
			3	172	160	148	140	138	151	142	66	66	54	68	52	36	60
			4	162	152	150	137	138	152	141	60	58	56	58	58	42	60
	Cefaclor	125	5	175	156	140	129	118			44	42	42	72	46		
			6	155	137	108	106	96			44	54	44	56	46		
			7	194	178	119	127	106	150	144	60	58	56	56	60	50	48
			8	172	174	130	135	120	151	148	54	58	60	92	72	54	60
		250	9	192	198	138	117	107			56	56	52	62	50		
			10	215	221	168	141	118			54	84	84	86	94		
			11	167	173	114	105	101	146	129	54	50	64	84	58	48	56
			12	247	256	168	162	140	269	222	60	76	80	100	102	56	54
		500	13	201	216	173	144	127			54	56	76	108	74		
			14	184	202	138	118	110			46	62	74	84	52		
			15	201	216	160	115	128	206	200	42	64	82	84	80	56	66
			16	170	170	127	113	98	195	177	42	58	68	102	62	54	80
		1,000	17	174	188	105	93	91			56	68	64	86	68		
			18	185	189	105	90	95			46	52	68	82	66		
			19	205	214	121	122	120	225	208	48	58	56	80	62	72	62
			20	176	174	102	96	86	174	171	44	72	68	90	78	84	74
	Cephalexin	1,000	21	168	173	120	106	146			36	46	52	60	64		
			22	176	156	114	113	106			42	44	44	74	46		
			23	165	169	130	117	115	209	163	40	46	76	68	66	54	56
			24	116	117	101	96	72	134	124	32	40	42	48	50	52	50
Female	Control	–	25	97	102	99	106	118			40	48	26	40	66		
			26	136	158	139	160	140			40	56	52	64	70		
			27	181	200	182	194	202	192	164	42	40	50	72	58	56	40
			28	133	158	156	186	181	163	118	48	56	50	58	56	56	28
	Cefaclor	125	29	153	149	121	128	130			44	34	46	52	64		
			30	140	132	110	106	103			38	32	24	42	40		
			31	172	186	135	136	147	186	176	34	46	42	52	66	46	40
			32	124	145	109	117	114	165	137	76	48	24	78	52	74	34
		250	33	152	178	129	106	108			42	44	46	40	68		
			34	158	190	138	123	128			52	66	62	52	98		
			35	151	192	154	169	168	178	139	56	80	82	114	120	42	46
			36	168	193	146	140	122	198	192	50	40	44	56	58	60	50
		500	37	157	181	110	99	115			50	48	44	88	68		
			38	140	158	117	114	105			54	48	42	34	88		
			39	127	126	94	89	80	137	123	42	38	42	44	66	46	44
			40	127	130	90	116	127	177	136	46	38	74	96	94	44	48
		1,000	41	162	152	100	75	104			50	44	60	56	154		
			42	136	143	92	90	100			38	46	34	52	88		
			43	116	119	83	81	84	142	122	40	34	30	36	52	40	42
			44	144	166	104	79	88	158	142	56	58	50	58	104	74	46
	Cephalexin	1,000	45	132	153	105	97	80			34	34	40	32	40		
			46	155	153	137	124	136			40	50	72	46	120		
			47	144	170	136	121	114	216	189	50	60	78	58	94	72	62
			48	160	175	115	140	105	188	150	38	42	46	40	52	48	34

Table 13 Serum phospholipids and chloride in dogs before, during and after the administration of cefaclor or cephalexin for 31 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Phospholipids (mg%)							Chloride (mEq/l)						
				Experimental period (day)							Experimental period (day)						
				before dosage		during dosage			withdrawal		before dosage		during dosage			withdrawal	
				−15	−2	4	13	26	40	61	−15	−2	4	13	26	40	61
Male	Control	–	1	360	360	320	360	307			111.9	112.3	102.5	113.6	118.9		
			2	360	334	307	334	360			109.5	109.0	102.3	119.0	117.3		
			3	401	360	334	320	360	280	347	105.2	109.4	109.6	117.5	109.1	107.5	109.4
			4	334	334	307	307	280	320	360	112.3	98.9	110.7	117.6	117.1	106.3	112.2
	Cefaclor	125	5	200	334	334	240	280			104.8	104.5	112.7	109.5	112.6		
			6	320	307	267	240	254			109.6	111.1	112.7	116.8	109.8		
			7	347	374	307	254	280	334	401	108.2	106.0	103.9	117.8	109.9	110.4	113.8
			8	347	360	307	267	294	360	454	107.9	110.4	108.2	113.3	107.6	108.2	111.4
		250	9	401	374	320	240	254			106.6	112.8	111.9	112.1	107.1		
			10	414	414	360	267	267			102.5	109.0	108.0	117.2	109.1		
			11	334	347	280	227	214	334	441	108.4	107.0	112.3	120.3	119.1	101.8	115.9
			12	441	441	360	374	294	521	334	104.6	105.8	107.2	119.2	116.8	101.3	110.6
		500	13	427	401	387	294	267			106.3	107.7	112.8	116.6	108.0		
			14	401	347	307	254	214			105.5	105.2	110.9	118.9	111.0		
			15	401	387	347	280	240	467	494	103.9	104.8	107.4	121.8	115.0	105.5	108.6
			16	334	320	294	254	227	387	360	110.8	109.7	110.3	120.5	108.8	103.4	103.5
		1,000	17	360	347	267	227	187			110.5	102.2	107.1	118.0	115.2		
			18	374	347	267	247	187			103.3	107.7	109.0	116.8	120.5		
			19	414	374	307	280	267	441	307	103.0	109.9	121.0	116.3	115.9	102.7	106.9
			20	347	320	267	214	200	360	307	111.1	106.4	116.3	117.6	104.8	100.5	113.1
	Cephalexin	1,000	21	347	320	280	347	227			108.8	105.8	107.1	113.8	105.4		
			22	360	267	280	254	280			109.5	110.1	110.8	115.1	107.5		
			23	347	307	280	254	254	414	320	110.3	105.2	103.9	117.3	119.0	110.8	111.1
			24	254	227	240	200	214	254	307	104.6	116.2	105.0	122.8	118.7	105.5	113.4
Female	Control	–	25	320	267	254	267	294			115.6	115.6	112.6	118.0	109.1		
			26	360	360	387	260	320			127.1	115.1	116.2	113.3	118.1		
			27	467	427	427	441	441	374	414	120.4	117.0	106.8	112.8	118.8	112.7	108.1
			28	401	334	387	374	374	347	294	125.6	112.6	112.0	114.8	119.1	116.8	111.6
	Cefaclor	125	29	427	374	334	267	334			117.7	117.7	115.7	119.1	119.6		
			30	374	294	307	254	294			118.7	118.7	117.5	115.2	111.8		
			31	441	374	347	307	320	401	387	120.3	118.9	118.5	120.5	114.3	117.4	115.3
			32	347	401	307	280	267	347	320	113.1	113.1	114.8	120.4	110.4	113.5	113.1
		250	33	401	401	320	280	280			127.9	111.9	112.8	115.7	104.9		
			34	414	414	334	307	294			123.0	117.4	114.5	113.8	105.6		
			35	360	334	360	374	360	360	334	113.5	113.5	110.2	115.6	111.0	116.0	113.8
			36	454	360	347	320	280	387	401	120.4	120.4	104.0	113.3	109.2	112.1	112.0
		500	37	387	347	294	280	254			120.1	120.1	110.9	114.8	105.3		
			38	360	334	294	334	267			125.1	120.7	120.8	111.8	104.1		
			39	334	294	267	294	214	307	307	124.5	121.4	116.3	110.1	109.1	119.1	111.5
			40	307	320	240	334	294	360	320	128.7	112.5	120.0	113.2	109.0	117.4	112.4
		1,000	41	401	347	254	187	267			125.9	121.1	121.8	116.7	110.0		
			42	334	307	254	227	254			127.3	119.0	106.7	114.8	111.5		
			43	334	307	227	227	240	307	307	117.1	120.8	117.0	116.4	119.5	113.9	113.7
			44	374	360	267	214	240	334	334	122.6	122.6	117.3	120.0	115.0	117.0	114.9
	Cephalexin	1,000	45	294	320	254	254	214			118.2	119.3	120.0	111.1	116.5		
			46	387	347	294	307	294			124.2	120.3	114.4	116.7	115.6		
			47	374	360	320	294	280	401	401	123.5	120.8	115.2	115.9	114.8	119.9	113.8
			48	360	360	294	334	280	374	334	119.5	118.8	115.3	105.6	112.7	122.0	114.8

Table 14 Serum GOT and GPT activities in dogs before, during and after the administration of cefaclor or cephalexin for 31 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	SGOT (Karmen U/ml)							SGPT (Karmen U/ml)						
				Experimental period (day)							Experimental period (day)						
				before dosage		during dosage			withdrawal		before dosage		during dosage			withdrawal	
				−15	−2	4	13	26	40	61	−15	−2	4	13	26	40	61
Male	Control	–	1	27	22	22	23	23			30	32	22	33	29		
			2	39	24	21	21	20			40	25	22	30	17		
			3	31	25	30	22	24	14	24	12	10	10	11	10	10	14
			4	23	29	27	21	21	16	22	24	14	17	18	17	20	18
	Cefaclor	125	5	34	30	30	37	32			25	24	26	54	38		
			6	25	22	30	27	24			20	18	23	29	20		
			7	28	29	26	26	24	16	25	24	19	21	23	21	23	24
			8	21	22	24	22	25	13	22	22	20	22	35	54	36	30
		250	9	23	23	25	27	29			10	14	16	16	16		
			10	23	20	24	25	23			21	21	20	29	22		
			11	27	26	28	30	30	18	21	12	11	12	15	14	13	12
			12	30	24	28	26	24	15	23	24	21	22	29	25	22	23
		500	13	26	25	22	25	24			27	28	27	42	29		
			14	21	35	31	30	30			12	16	13	17	12		
			15	27	24	26	30	24	16	24	26	25	25	41	25	24	25
			16	30	20	24	26	26	15	27	30	31	32	47	34	26	25
		1,000	17	47	23	25	33	31			36	29	28	35	32		
			18	22	22	23	23	29			10	13	15	12	9		
			19	35	26	32	30	28	13	26	15	9	18	19	14	5	11
			20	26	19	22	21	24	13	19	27	21	32	38	23	22	31
	Cephalexin	1,000	21	26	23	24	31	66			21	21	18	34	79		
			22	29	26	32	26	26			16	22	31	33	21		
			23	30	23	30	26	16	15	24	29	21	24	27	18	16	18
			24	32	23	34	29	28	23	31	11	13	15	17	12	14	13
Female	Control	–	25	20	21	19	18	16			18	19	26	21	21		
			26	19	24	23	24	19			23	18	17	25	22		
			27	27	19	17	17	15	16	21	69	15	14	11	10	13	11
			28	21	24	21	16	20	16	22	35	14	14	12	12	18	16
	Cefaclor	125	29	19	26	21	21	18			16	18	20	15	17		
			30	19	52	21	21	21			70	58	26	18	22		
			31	22	26	19	17	17	23	20	30	28	30	30	27	26	30
			32	32	35	21	22	19	27	23	128	168	59	17	21	18	18
		250	33	30	51	25	24	23			25	27	23	19	21		
			34	20	31	21	21	21			22	23	20	17	18		
			35	31	31	22	24	17	28	25	34	17	19	20	17	18	16
			36	28	24	19	21	19	23	21	155	33	29	18	21	22	27
		500	37	19	22	17	19	19			35	12	14	11	7		
			38	31	24	18	19	17			178	34	21	22	14		
			39	21	26	22	25	27	21	20	35	21	21	18	21	18	19
			40	24	30	22	29	21	25	27	24	41	21	15	17	30	21
		1,000	41	24	30	23	27	24			13	9	6	5	9		
			42	21	26	21	21	16			61	23	40	26	25		
			43	26	34	22	27	28	22	21	27	23	24	22	21	20	16
			44	18	32	21	22	21	23	21	20	18	20	15	24	16	22
	Cephalexin	1,000	45	21	34	26	22	26			13	6	9	13	7		
			46	18	24	17	19	15			33	16	21	17	16		
			47	19	31	25	44	24	27	22	24	35	43	25	23	25	28
			48	18	27	24	24	19	65	23	25	15	20	14	15	91	31

Table 15 Serum Al-P and LDH activities in dogs before, during and after the administration of cefaclor or cephalexin for 31 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Al-P (KA/dl)							LDH (mU/ml)						
				Experimental period (day)							Experimental period (day)						
				before dosage		during dosage			withdrawal		before dosage		during dosage			withdrawal	
				−15	−2	4	13	26	40	61	−15	−2	4	13	26	40	61
Male	Control	–	1	7.9	5.4	4.7	5.5	7.4			155	84	52	68	56		
			2	5.4	4.2	3.6	6.5	5.8			158	210	68	132	122		
			3	13.3	11.6	10.5	11.8	11.8	11.6	9.4	261	272	108	300	220	83	146
			4	14.0	11.4	9.8	11.3	12.0	12.1	8.9	93	395	145	313	143	90	157
	Cefaclor	125	5	7.4	5.1	4.9	6.2	6.7			158	150	87	114	77		
			6	9.9	7.4	7.4	8.5	8.1			112	162	93	225	73		
			7	12.8	9.8	7.6	9.0	11.6	11.8	8.5	130	368	163	240	117	51	126
			8	10.4	6.9	6.9	7.9	8.5	9.6	8.3	113	170	95	154	71	36	118
		250	9	9.9	7.2	6.3	6.5	6.9			93	111	70	78	59		
			10	10.6	8.5	8.0	8.1	9.0			118	91	66	53	85		
			11	7.4	5.1	4.7	5.8	5.8	4.9	3.8	123	231	194	133	175	63	123
			12	11.7	8.7	7.4	8.1	10.2	14.7	9.6	176	193	98	115	96	45	92
		500	13	8.1	6.3	5.4	6.7	9.5			184	227	63	125	117		
			14	5.6	4.5	4.0	4.4	5.8			182	161	95	83	171		
			15	10.1	8.3	7.8	8.3	9.0	11.4	9.6	129	115	104	112	59	39	88
			16	8.1	6.5	5.1	6.7	7.6	9.2	6.7	171	81	79	102	101	54	178
		1,000	17	5.4	3.8	3.4	4.9	7.2			146	82	112	55	72		
			18	8.6	5.8	5.1	6.0	6.5			135	151	74	75	76		
			19	20.7	14.7	11.8	13.2	17.1	16.8	15.9	156	139	96	91	82	34	150
			20	9.7	6.5	5.6	6.0	8.1	11.8	6.9	180	161	69	151	121	50	99
	Cephalexin	1,000	21	5.1	4.0	3.6	5.5	6.9			97	75	78	69	76		
			22	8.3	6.0	5.8	6.2	5.1			216	216	146	233	67		
			23	14.2	10.5	10.5	11.3	11.1	12.3	9.4	141	126	134	189	70	30	100
			24	5.9	4.7	5.1	5.1	5.1	4.5	3.8	270	322	172	225	206	230	293
Female	Control	–	25	9.5	8.6	8.0	7.6	6.5			57	40	41	40	32		
			26	11.2	11.2	10.2	10.2	8.1			45	95	99	76	43		
			27	10.9	10.9	10.6	10.2	9.0	6.8	6.6	71	65	31	65	71	105	105
			28	7.2	7.2	4.8	4.3	4.5	3.6	3.7	95	91	117	64	99	82	101
	Cefaclor	125	29	7.9	7.9	5.9	5.6	5.6			85	85	112	112	44		
			30	6.7	6.7	5.6	5.4	6.3			45	73	48	48	49		
			31	8.8	8.8	7.6	7.2	7.2	7.0	7.2	108	127	69	42	55	108	78
			32	7.4	7.4	5.2	6.1	5.9	6.5	5.9	122	122	51	124	65	120	136
		250	33	9.5	9.5	6.9	6.7	6.3			107	112	85	85	54		
			34	8.8	8.8	9.5	7.6	8.8			97	79	69	36	51		
			35	6.3	6.3	4.3	4.8	5.4	4.3	4.0	128	128	140	99	36	160	114
			36	7.2	7.2	6.9	6.5	5.4	5.6	6.4	118	118	91	91	57	59	81
		500	37	9.5	9.5	8.2	7.4	11.7			81	81	102	102	102		
			38	8.4	8.4	6.1	6.1	6.5			42	68	70	124	88		
			39	6.3	6.3	5.2	5.0	5.4	5.0	5.1	48	142	75	156	82	61	75
			40	7.4	7.4	4.6	4.6	7.0	5.9	5.1	106	130	46	121	87	87	84
		1,000	41	5.6	5.6	4.3	3.5	6.1			133	151	84	88	150		
			42	7.7	7.7	5.0	5.0	7.7			49	149	53	71	32		
			43	5.3	5.3	4.6	4.3	5.9	5.9	4.0	121	240	82	167	77	79	132
			44	10.0	10.0	8.2	5.9	5.4	6.3	6.4	60	131	58	45	50	49	47
	Cephalexin	1,000	45	5.6	5.6	4.3	3.5	4.1			66	262	111	134	88		
			46	7.9	7.9	6.9	6.1	7.4			75	152	110	115	82		
			47	7.0	7.0	8.7	6.9	6.3	6.5	6.1	68	142	110	96	56	111	50
			48	6.3	6.3	5.4	5.4	4.5	6.5	4.2	71	175	118	90	66	52	43

Table 16 Serum total bilirubin and creatinine in dogs before, during and after the administration of cefaclor or cephalexin for 31 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Total bilirubin (mg%)							Creatinine (mg%)						
				Experimental period (day)							Experimental period (day)						
				before dosage		during dosage			withdrawal		before dosage		during dosage			withdrawal	
				−15	−2	4	13	26	40	61	−15	−2	4	13	26	40	61
Male	Control	–	1	0.13	0.12	0.15	0.15	0.14			0.80	0.77	0.81	0.79	0.79		
			2	0.12	0.12	0.13	0.13	0.13			0.85	0.80	0.89	0.80	0.80		
			3	0.14	0.12	0.14	0.14	0.15	0.14	0.14	0.90	0.83	0.90	0.90	0.90	0.73	0.90
			4	0.15	0.14	0.14	0.14	0.13	0.16	0.12	0.83	0.82	0.83	0.81	0.76	0.73	0.86
	Cefaclor	125	5	0.16	0.15	0.14	0.16	0.13			0.80	0.80	0.86	0.78	0.74		
			6	0.15	0.14	0.15	0.15	0.15			0.90	0.93	1.00	0.90	0.88		
			7	0.13	0.14	0.13	0.13	0.15	0.16	0.13	0.80	0.70	0.75	0.65	0.63	0.65	0.84
			8	0.14	0.15	0.15	0.16	0.15	0.15	0.13	0.80	0.76	0.87	0.77	0.64	0.69	0.84
		250	9	0.15	0.14	0.15	0.16	0.15			1.00	0.86	0.96	0.84	0.72		
			10	0.14	0.13	0.14	0.14	0.15			0.90	0.80	0.87	0.80	0.66		
			11	0.14	0.14	0.14	0.15	0.13	0.13	0.12	0.90	0.90	0.95	0.86	0.81	0.74	0.92
			12	0.16	0.15	0.14	0.15	0.14	0.14	0.13	0.92	0.79	0.80	0.79	0.68	0.65	0.80
		500	13	0.13	0.14	0.14	0.11	0.13			0.90	0.75	0.81	0.76	0.70		
			14	0.14	0.14	0.15	0.14	0.13			1.02	0.83	0.92	0.83	0.76		
			15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.16	0.14	1.00	0.86	0.88	0.80	0.73	0.70	0.87
			16	0.15	0.14	0.14	0.15	0.15	0.14	0.13	0.98	0.80	0.84	0.76	0.65	0.67	0.84
		1,000	17	0.14	0.16	0.15	0.17	0.15			0.90	0.82	0.82	0.75	0.63		
			18	0.14	0.16	0.15	0.15	0.16			0.96	0.90	0.93	0.90	0.73		
			19	0.15	0.16	0.15	0.17	0.16	0.14	0.13	0.94	0.90	0.95	0.81	0.73	0.68	0.90
			20	0.15	0.14	0.16	0.16	0.16	0.14	0.13	0.94	0.87	0.93	0.82	0.70	0.67	0.85
	Cephalexin	1,000	21	0.15	0.16	0.14	0.31	0.15			0.92	0.84	0.90	0.95	0.77		
			22	0.15	0.15	0.14	0.15	0.16			0.90	0.85	0.92	0.95	0.93		
			23	0.14	0.14	0.14	0.14	0.13	0.13	0.13	0.90	0.88	1.00	0.91	0.84	0.67	0.82
			24	0.15	0.16	0.15	0.16	0.15	0.18	0.14	0.91	0.79	1.02	0.81	0.73	0.70	0.80
Female	Control	–	25	0.13	0.13	0.12	0.12	0.15			0.64	0.65	0.67	0.68	0.68		
			26	0.12	0.13	0.11	0.12	0.11			0.80	0.85	0.83	0.81	0.88		
			27	0.14	0.20	0.11	0.11	0.14	0.14	0.14	0.80	0.85	0.80	0.82	0.79	0.82	0.82
			28	0.10	0.14	0.11	0.12	0.12	0.12	0.12	0.68	0.65	0.67	0.78	0.80	0.86	0.86
	Cefaclor	125	29	0.12	0.15	0.10	0.12	0.11			0.72	0.72	0.72	0.80	0.70		
			30	0.12	0.15	0.13	0.12	0.18			0.75	0.85	0.82	0.80	0.70		
			31	0.13	0.13	0.13	0.11	0.12	0.14	0.12	0.80	0.87	0.88	0.87	0.88	0.90	0.90
			32	0.12	0.13	0.11	0.08	0.13	0.12	0.11	0.83	0.85	0.91	0.88	0.82	0.92	0.97
		250	33	0.10	0.13	0.10	0.11	0.10			0.74	0.79	0.80	0.78	0.72		
			34	0.12	0.14	0.11	0.12	0.10			0.74	0.80	0.88	0.84	0.80		
			35	0.12	0.15	0.11	0.11	0.10	0.10	0.11	0.70	0.75	0.77	0.72	0.70	0.83	0.77
			36	0.12	0.17	0.12	0.12	0.14	0.18	0.13	0.68	0.70	0.73	0.70	0.70	0.74	0.74
		500	37	0.12	0.15	0.12	0.11	0.12			0.80	0.80	0.85	0.80	0.53		
			38	0.12	0.15	0.12	0.16	0.12			0.72	0.79	0.71	0.77	0.70		
			39	0.14	0.13	0.11	0.11	0.10	0.11	0.11	0.79	0.89	0.82	0.88	0.85	0.87	0.90
			40	0.12	0.17	0.11	0.10	0.11	0.12	0.13	0.80	0.83	0.80	0.77	0.70	0.82	0.87
		1,000	41	0.13	0.15	0.11	0.16	0.15			0.80	0.85	0.84	0.83	0.84		
			42	0.12	0.13	0.11	0.11	0.11			0.80	0.82	0.82	0.78	0.86		
			43	0.12	0.16	0.12	0.15	0.14	0.12	0.11	0.73	0.80	0.75	0.80	0.79	0.80	0.81
			44	0.14	0.15	0.12	0.12	0.11	0.12	0.12	0.70	0.79	0.90	0.81	0.80	0.77	0.80
	Cephalexin	1,000	45	0.14	0.14	0.10	0.14	0.10			0.72	0.79	0.89	0.90	0.94		
			46	0.12	0.11	0.10	0.11	0.10			0.77	0.77	0.84	0.88	0.87		
			47	0.12	0.13	0.10	0.12	0.11	0.10	0.12	0.78	0.80	0.89	0.95	0.90	0.86	0.97
			48	0.13	0.14	0.10	0.15	0.10	0.10	0.12	0.72	0.70	0.77	0.88	0.80	0.80	0.80

Table 17 Serum sodium and potassium in dogs before, during and after the administration of cefaclor or cephalexin for 31 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Sodium (mEq/l)							Potassium (mEq/l)						
				Experimental period (day)							Experimental period (day)						
				before dosage		during dosage			withdrawal		before dosage		during dosage			withdrawal	
				−15	−2	4	13	26	40	61	−15	−2	4	13	26	40	61
Male	Control	–	1	155	150	151	156	151			4.7	5.2	4.8	5.1	5.1		
			2	148	149	147	150	151			4.8	5.4	4.9	4.9	5.0		
			3	153	143	147	151	142	155	157	5.1	5.3	5.0	5.3	4.6	4.8	4.7
			4	153	140	145	152	145	152	152	4.8	5.0	5.2	5.3	4.8	4.9	4.8
	Ceraclor	125	5	151	144	147	149	148			5.1	5.0	4.5	5.2	4.9		
			6	143	140	145	149	149			4.8	4.8	5.1	5.1	5.2		
			7	147	138	143	151	148	154	155	5.2	4.5	4.7	5.2	4.7	4.7	4.6
			8	150	154	146	151	150	151	154	5.0	4.3	5.1	5.6	5.4	4.9	4.6
		250	9	152	140	149	143	143			5.2	4.8	4.8	4.6	4.7		
			10	152	144	149	148	149			4.8	4.9	4.7	4.8	4.8		
			11	150	146	148	152	147	148	156	4.9	4.8	4.7	5.5	4.9	4.8	4.7
			12	148	140	147	149	145	147	150	4.8	4.9	4.9	5.3	4.9	4.5	4.1
		500	13	152	152	147	156	157			5.4	6.0	4.9	4.9	5.6		
			14	155	157	147	150	154			5.1	5.4	4.6	4.9	5.3		
			15	153	144	148	149	155	153	151	4.8	4.8	4.5	4.9	5.1	4.5	4.6
			16	156	148	150	151	153	155	153	4.8	4.9	4.8	5.2	5.4	4.8	4.5
		1,000	17	151	145	151	157	154			4.8	4.9	4.5	5.2	5.2		
			18	152	142	145	167	157			4.9	4.6	4.7	5.4	5.3		
			19	152	143	144	153	149	155	155	5.0	4.7	4.6	5.0	5.2	4.9	4.9
			20	152	147	144	150	149	155	155	5.2	4.9	4.8	5.1	5.2	4.9	5.0
	Cephalexin	1,000	21	150	147	149	154	158			4.6	4.8	4.5	4.7	5.6		
			22	154	149	147	158	150			4.5	4.9	4.7	5.0	5.0		
			23	154	152	148	160	150	154	140	4.8	4.9	4.8	5.5	5.3	4.7	4.7
			24	153	149	146	160	156	156	148	5.1	5.6	4.9	6.7	5.9	5.3	5.1
Female	Control	–	25	178	160	152	163	155			5.7	5.0	4.9	5.1	4.7		
			26	169	158	149	155	152			5.1	5.3	4.8	5.0	5.0		
			27	151	160	146	157	150	155	153	4.8	5.3	4.9	5.6	5.7	4.7	4.8
			28	160	154	144	151	148	152	152	5.2	5.5	4.8	5.6	5.7	5.1	4.9
	Cefaclor	125	29	161	147	148	157	159			5.1	5.0	4.4	5.2	5.0		
			30	167	159	148	158	156			5.1	5.2	4.2	4.9	5.2		
			31	166	155	148	156	154	150	153	5.2	5.4	5.1	5.4	5.0	5.0	4.9
			32	179	156	143	157	157	152	155	6.0	5.9	4.6	5.4	5.5	5.0	5.2
		250	33	169	153	149	157	154			5.4	5.5	4.7	4.9	5.5		
			34	163	154	145	155	152			4.6	4.8	4.7	4.7	4.9		
			35	178	156	146	153	154	152	150	5.7	6.0	5.8	5.1	5.5	4.9	5.0
			36	167	156	150	160	157	150	150	5.0	5.3	4.4	4.9	5.0	4.6	4.5
		500	37	167	159	151	160	154			5.5	5.1	4.7	5.0	5.0		
			38	164	158	147	152	150			5.1	5.1	4.7	4.8	4.7		
			39	162	150	152	154	155	152	152	5.3	5.2	5.1	4.8	5.1	5.6	5.1
			40	156	157	146	152	151	153	151	4.6	5.3	4.4	5.0	4.7	4.8	4.5
		1,000	41	156	154	151	156	155			4.7	5.0	5.0	4.9	5.6		
			42	160	156	146	153	160			4.9	5.2	4.3	4.8	5.8		
			43	151	152	149	149	166	154	153	5.0	5.1	4.9	4.9	5.6	4.7	5.0
			44	156	161	151	158	163	156	153	4.6	4.9	4.7	5.2	4.8	4.8	4.7
	Cephalexin	1,000	45	167	158	146	157	160			5.4	4.8	4.9	4.3	5.0		
			46	158	162	160	156	158			5.2	5.1	5.5	4.9	5.1		
			47	159	158	150	158	157	154	152	5.1	5.1	5.1	5.2	4.9	5.1	4.8
			48	157	158	160	152	157	154	154	5.0	5.2	5.2	4.6	4.6	5.1	4.9

Table 18 Serum calcium and magnesium in dogs before, during and after the administration of cefaclor or cephalexin for 31 days

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Calcium (mg%)							Magnesium (mg%)						
				Experimental period (day)							Experimental period (day)						
				before dosage		during dosage			withdrawal		before dosage		during dosage			withdrawal	
				-15	-2	4	13	26	40	61	-15	-2	4	13	26	40	61
Male	Control	–	1	10.8	10.8	10.8	11.2	10.6			2.2	2.0	2.1	2.1	2.1		
			2	10.3	10.3	10.0	10.3	10.3			2.0	1.9	1.9	2.0	2.0		
			3	11.1	10.3	10.0	10.9	10.0	10.3	10.0	2.1	2.0	2.1	2.1	2.0	2.0	2.0
			4	10.6	10.0	10.0	10.0	10.0	9.5	9.6	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.0	2.0
	Cefaclor	125	5	10.8	10.6	10.3	10.3	9.7			2.1	1.9	2.0	2.0	2.0		
			6	10.8	9.8	10.0	10.9	10.6			2.0	2.0	2.1	2.1	2.2		
			7	10.6	10.6	10.3	11.5	10.3	10.3	10.5	2.0	1.8	2.0	2.2	2.1	1.9	2.0
			8	10.8	11.1	10.0	10.9	10.3	9.9	10.3	2.0	2.1	2.0	2.1	2.0	1.9	1.9
		250	9	11.1	9.8	10.6	10.0	9.7			2.1	1.7	1.9	1.8	1.8		
			10	11.4	10.3	10.3	10.3	10.6			2.1	1.8	2.0	2.0	2.0		
			11	10.8	9.5	10.0	10.6	10.0	9.9	9.8	2.2	1.8	2.1	2.2	2.1	1.9	2.0
			12	10.6	9.8	10.3	10.3	9.7	9.9	10.0	2.1	1.9	2.0	2.0	1.9	1.8	1.9
		500	13	11.4	11.7	10.8	11.5	11.5			2.2	2.2	1.9	2.2	2.2		
			14	10.8	11.7	10.6	10.3	10.6			2.3	2.2	2.0	2.2	2.2		
			15	11.1	10.6	10.8	10.3	10.6	9.9	10.3	2.2	1.9	2.0	2.0	2.1	1.9	2.0
			16	10.8	10.3	10.3	10.0	10.6	10.3	10.5	2.0	1.9	1.9	1.9	2.1	1.8	1.9
		1,000	17	11.1	11.1	11.1	10.9	10.9			2.2	1.8	1.8	2.0	2.0		
			18	11.1	10.3	10.3	11.5	10.3			2.2	2.0	2.1	2.4	2.1		
			19	11.7	10.6	10.3	10.3	10.3	10.3	11.0	2.0	2.0	2.0	2.1	2.1	1.9	1.9
			20	11.4	10.3	10.6	10.6	10.6	10.3	11.2	2.4	2.1	2.1	2.2	2.2	2.0	2.1
	Cephalexin	1,000	21	11.1	10.8	10.6	11.2	10.9			2.0	2.0	1.9	2.2	2.1		
			22	11.1	10.6	10.3	11.2	10.0			2.2	2.1	2.1	2.3	2.2		
			23	11.4	10.0	10.0	10.9	10.0	10.6	9.4	2.2	2.0	2.1	2.4	2.1	1.9	1.9
			24	10.8	10.0	9.8	10.9	10.3	10.3	9.8	2.3	2.3	2.3	2.4	2.5	2.2	2.1
Female	Control	–	25	12.8	11.7	10.5	11.3	10.8			2.3	2.1	1.9	2.1	2.2		
			26	11.4	12.2	10.7	11.5	11.0			2.1	2.2	2.0	2.2	2.0		
			27	10.3	12.0	10.5	11.7	11.2	10.5	10.4	2.0	2.1	2.0	2.3	2.1	2.2	2.0
			28	11.2	12.0	10.8	11.5	10.8	10.5	10.8	2.1	2.2	2.0	2.1	2.1	2.1	2.0
	Ceraclor	125	29	11.9	12.0	10.5	11.9	12.0			2.2	2.2	2.1	2.2	2.1		
			30	11.7	11.5	10.8	11.3	11.5			2.1	2.0	1.9	2.1	1.9		
			31	11.9	10.9	10.2	11.1	11.5	10.3	10.6	2.3	2.1	2.0	2.1	2.1	2.0	2.0
			32	11.9	11.5	10.2	11.3	11.5	10.8	10.6	2.4	2.3	2.0	2.2	2.1	2.0	2.1
		250	33	12.1	12.4	10.3	11.3	11.3			2.3	2.2	2.0	2.2	2.1		
			34	11.9	12.2	10.8	11.1	10.8			2.1	2.2	2.2	2.1	2.2		
			35	12.6	11.7	10.6	11.9	11.3	10.7	10.8	2.2	2.1	2.0	2.0	1.9	1.9	1.8
			36	11.0	11.5	10.5	11.3	11.3	10.5	10.6	2.1	2.1	2.0	2.2	2.0	2.0	1.9
		500	37	12.3	12.2	10.8	11.7	11.2			2.2	2.2	2.1	2.2	2.3		
			38	11.9	12.2	10.8	11.7	11.0			2.4	2.3	2.0	2.1	2.0		
			39	11.4	11.5	10.5	11.5	10.8	10.1	10.6	2.4	2.4	2.2	2.2	2.3	2.2	2.1
			40	11.0	11.7	10.0	11.3	10.7	10.8	10.8	2.1	2.1	1.9	2.1	2.0	1.9	1.9
		1,000	41	11.0	11.3	10.2	11.1	10.8			2.3	2.3	2.2	2.2	2.3		
			42	11.0	12.0	10.2	11.3	12.5			2.2	2.1	2.0	2.1	2.5		
			43	11.2	12.2	10.6	11.3	11.2	10.7	10.6	2.2	2.4	2.1	2.1	2.4	2.1	2.1
			44	11.0	12.0	10.8	11.3	11.5	10.5	10.8	2.1	2.2	2.3	2.2	2.2	2.0	2.0
	Cephalexin	1,000	45	11.9	11.7	10.3	11.5	12.5			2.5	2.3	2.1	2.1	2.4		
			46	11.2	11.5	10.8	11.7	11.7			2.2	2.1	2.3	2.1	2.2		
			47	10.7	11.7	10.8	12.1	11.2	10.3	10.4	2.1	2.1	2.1	2.3	2.1	1.9	1.9
			48	11.7	11.7	11.0	11.7	11.7	10.8	10.6	2.3	2.2	2.3	2.2	2.1	2.0	2.0

Table 19 Hepatic cytochrome P-450 content, aniline hydroxylase, aminopyrine N-demethylase and acid phosphatase, and renal acid phosphatase activities in dogs after the administration of cefaclor or cephalexin for 31 dyas

Sex	Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Liver				Kidney
				Cytochrome P-450 content nmol/g	Aniline hydroxylase activity nmol/g	Aminopyrine N-demethylase activity nmol/g	Acid phosphatase activity nmol/min/mg	Acid phosphatase activity nmol/min/mg
Male	Control	–	1	31.15	7.66	0.85	3.98	8.69
			2	22.50	5.52	0.75	4.20	8.39
				(26.83)	(6.59)	(0.80)	(4.09)	(8.54)
	Cefaclor	125	5	23.75	2.45	0.74	3.69	8.25
			6	24.90	1.83	0.74	4.24	9.75
				(24.33)	(2.14)	(0.74)	(3.97)	(9.00)
		250	9	17.89	3.06	0.74	4.08	10.49
			10	22.50	0.92	0.75	3.32	8.08
				(20.20)	(1.99)	(0.75)	(3.70)	(9.29)
		500	13	18.37	2.76	0.75	3.94	8.19
			14	17.69	–	0.75	3.90	8.56
				(18.03)		(0.75)	(3.92)	(8.38)
		1,000	17	21.15	2.76	0.77	3.84	9.55
			18	19.90	2.15	0.77	4.24	9.81
				(20.53)	(2.46)	(0.77)	(4.04)	(9.68)
	Cephalexin	1,000	21	14.71	2.76	0.74	5.73	8.80
			22	22.31	1.84	0.86	4.59	7.91
				(18.51)	(2.30)	(0.80)	(5.16)	(8.36)
Female	Control	–	25	22.31	9.40	0.48	3.67	7.22
			26	21.54	7.05	0.40	3.90	9.40
				(21.93)	(8.23)	(0.44)	(3.79)	(8.31)
	Cefaclor	125	29	22.21	7.46	0.44	3.43	8.12
			30	33.27	8.68	0.52	3.55	8.78
				(27.74)	(8.07)	(0.48)	(3.49)	(8.45)
		250	33	23.94	6.03	0.48	3.61	8.91
			34	18.85	5.62	0.38	3.30	9.33
				(21.40)	(5.83)	(0.43)	(3.46)	(9.12)
		500	37	23.46	6.54	0.48	3.71	9.24
			38	21.25	6.84	0.43	3.45	8.90
				(22.36)	(6.69)	(0.46)	(3.58)	(9.07)
		1,000	40	18.75	5.00	0.34	2.92	10.06
			41	19.33	5.82	0.42	3.69	8.93
				(19.04)	(5.41)	(0.38)	(3.31)	(9.50)
	Cephalexin	1,000	44	25.19	7.35	0.35	4.32	7.15
			45	25.77	8.89	0.49	4.02	8.47
				(25.48)	(8.12)	(0.42)	(4.17)	(7.81)

( ) : mean values

り，実験者の接近により条件反射的に流涎を示す様になった。これら症状の程度，頻度は投与量との間に相関がみられ，125 mg/kg 投与群でも，少数例ながら散発的に観察された。CEX, 1,000 mg/kg 投与群でもほぼ同様の症状を示した。35 日間の休薬により，CCL および CEX 投与群ともにこれら症状はしだいに回復した。

(2) 体重変化および摂餌量（Table 1）：CCL および CEX いずれの投与群においても，対照群に比べ，体重変化及び摂餌量の著変はみられなかった。

(3) 摂水量：CCL, 500 および 1,000 mg/kg, CEX, 1,000 mg/kg 各投与群で摂水量増加がみられたが，休薬により速やかに回復した。

(4) 血液学的所見（Table 2〜5）：CCL および CEX 投与各群で投与開始後 26 日目に末梢血中の好酸球数増

Table 20 Absolute and relative organ weights of male dogs after the administration of cefaclor or cephalexin for 31 days

Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Final B.W. (kg)	Brain (g)	Heart (g)	Lung (g)	Kidney		Liver		Spleen (g)	Pancreas (g)	Adrenal		Thymus (g)	Thyroid (mg)	Pituitary (mg)	Submax. gland		Testis (g)	Prostate (g)
							(g)	(g %)	(g)	(g %)			(mg)	(mg %)				(g)	(g %)		
Control	–	1	8.9	70	70	74	41	0.46	284	3.19	17	15	750	8.42	13.3	690	56	5.7	0.06	12.6	5.3
		2	9.1	84	68	63	47	0.52	260	2.86	18	19	680	7.47	5.2	810	82	8.2	0.09	10.1	5.9
		3*	9.7	68	70	62	34	0.35	242	2.49	18	17	770	7.94	5.6	570	48	7.7	0.08	13.8	5.9
		4*	7.6	72	63	58	34	0.45	182	2.39	15	12	710	9.34	4.5	455	49	6.5	0.09	12.0	3.3
Cefaclor	125	5	9.1	83	65	76	43	0.47	325	3.57	21	15	1,110	12.20	5.7	590	67	6.7	0.07	14.4	4.6
		6	11.2	77	81	73	39	0.35	312	2.79	23	22	990	8.84	4.3	690	65	9.8	0.09	11.4	6.1
		7*	8.3	74	68	61	38	0.46	231	2.78	19	16	816	9.83	4.8	790	49	5.8	0.07	12.8	6.8
		8*	9.5	75	68	65	40	0.48	262	3.16	21	17	760	9.16	4.5	740	37	6.2	0.07	13.7	4.3
	250	9	10.8	86	77	67	43	0.40	327	3.03	25	30	830	7.69	12.8	770	57	10.3	0.10	8.7	6.3
		10	9.5	69	66	66	43	0.45	367	3.86	22	14	760	8.00	7.8	830	60	8.6	0.09	12.3	4.1
		11*	10.3	77	87	79	40	0.39	269	2.61	24	15	850	8.25	4.5	730	52	9.8	0.10	14.5	12.1
		12*	8.9	74	76	64	45	0.51	244	2.74	17	13	860	9.66	3.8	710	53	7.2	0.08	13.2	3.8
	500	13	8.6	72	60	75	45	0.53	387	4.50	21	14	810	9.42	8.2	560	50	5.3	0.06	12.1	5.3
		14	10.4	80	67	68	43	0.41	310	2.98	24	22	980	7.00	4.9	980	65	13.0	0.13	10.9	8.1
		15*	8.7	74	70	65	37	0.43	248	2.85	19	14	770	8.85	5.2	770	45	7.3	0.08	12.5	3.5
		16*	9.6	71	71	68	43	0.45	233	2.43	15	17	880	9.17	6.2	630	53	6.7	0.07	13.5	4.2
	1,000	17	10.0	80	78	70	63	0.63	359	3.59	29	16	970	9.70	9.7	830	52	9.2	0.09	13.0	5.5
		18	10.2	90	69	78	51	0.50	335	3.28	27	22	1,080	10.59	3.5	790	75	13.7	0.13	11.4	6.8
		19*	9.2	74	68	68	36	0.39	261	2.84	18	17	790	8.59	3.5	620	50	6.8	0.07	14.1	6.2
		20*	9.5	84	67	71	43	0.45	284	2.99	23	17	880	9.26	10.8	980	45	7.9	0.08	16.0	10.8
Cephalexin	1,000	21	9.2	80	60	90	50	0.54	418	4.54	39	36	1,030	11.20	4.6	640	58	8.8	0.10	13.4	4.8
		22	10.0	79	64	66	46	0.46	242	2.42	23	17	1,050	10.50	4.1	930	61	10.9	0.11	11.3	3.9
		23*	7.8	76	59	71	34	0.44	260	3.33	18	16	690	8.85	6.2	630	49	7.3	0.09	11.6	3.8
		24*	9.5	82	79	73	40	0.42	257	2.71	24	13	840	8.84	9.8	800	44	10.3	0.11	19.1	11.3

* withdrawal of drug for 35 days

Table 21 Absolute and relative organ weights of female dogs after the administration of cefaclor or cephalexin for 31 days

Compound	Daily dose (mg/kg)	Dog No.	Final B.W. (kg)	Brain	Heart	Lung	Kidney		Liver		Spleen	Pancreas	Adrenal		Thymus	Thyroid	Pituitary	Submax. gland		Ovary	Uterus
				(g)	(g)	(g)	(g)	(g %)	(g)	(g %)	(g)	(g)	(mg)	(mg %)	(g)	(mg)	(mg)	(g)	(g %)	(mg)	(g)
Control	–	25	9.6	80	81	68	44	0.46	324	3.38	24	20	920	9.58	8.3	920	65	3.8	0.04	3,260**	15.0**
		26	9.7	80	80	70	38	0.39	280	2.89	23	18	790	8.14	5.9	590	49	6.6	0.07	760	1.8
		27*	6.3	66	46	43	22	0.35	161	2.56	19	10	670	10.63	4.3	390	33	4.9	0.08	470	1.9
		28*	7.2	64	54	48	28	0.39	194	2.69	19	12	840	11.67	8.1	660	44	5.9	0.08	620	2.4
Cefaclor	125	29	8.6	75	63	54	32	0.37	246	2.86	18	13	890	10.35	7.2	720	51	6.5	0.08	480	2.5
		30	9.4	74	64	63	34	0.36	276	2.94	23	16	880	9.36	6.2	460	49	7.7	0.08	820	1.7
		31*	10.4	81	85	65	37	0.36	323	3.11	25	18	750	7.21	9.3	410	52	7.0	0.07	830	3.9
		32*	6.6	75	43	46	21	0.32	163	2.47	16	9	910	13.79	6.6	500	55	5.5	0.08	740	9.2
	250	33	8.8	75	69	63	35	0.40	268	3.05	22	12	750	8.52	8.1	750	60	7.8	0.09	580	3.2
		34	9.0	72	67	58	32	0.36	323	3.59	24	13	640	7.11	3.3	500	41	6.6	0.07	560	2.0
		35*	9.5	66	67	74	36	0.35	256	2.69	25	15	970	10.21	11.3	890	51	7.1	0.07	970	3.2
		36*	8.6	80	67	57	34	0.40	230	2.67	26	14	940	10.93	7.4	540	57	7.5	0.09	700	1.5
	500	37	10.1	79	66	59	39	0.39	296	2.93	27	14	900	8.91	3.5	570	56	6.4	0.06	640	1.3
		38	8.7	70	61	60	36	0.41	279	3.21	25	12	880	10.11	7.3	730	50	7.0	0.08	830	2.0
		39*	8.8	74	70	108***	33	0.38	244	2.77	22	15	620	7.05	4.4	460	43	5.1	0.06	420	1.7
		40*	8.6	70	65	52	34	0.40	244	2.84	28	13	980	11.40	10.8	640	47	8.1	0.09	630	3.1
	1,000	41	8.5	73	58	59	38	0.45	339	3.99	25	19	1,160	13.65	2.1	690	44	8.7	0.10	1,100**	8.6**
		42	8.0	80	63	64	43	0.54	315	3.94	22	16	1,040	13.00	6.3	540	58	6.9	0.09	800	1.1
		43*	9.0	72	80	63	34	0.38	218	2.42	24	13	880	9.78	12.9	990	53	7.3	0.08	1,470**	13.0**
		44*	8.8	75	63	59	31	0.35	242	2.75	23	12	710	8.07	6.8	550	44	6.1	0.07	510	1.4
Cephalexin	1,000	45	9.9	74	77	63	40	0.40	300	3.03	31	22	1,110	11.21	7.5	680	70	8.7	0.09	820	4.0
		46	7.9	70	54	50	34	0.43	280	3.54	21	14	860	10.89	9.6	1,240	55	6.8	0.09	300	1.8
		47*	8.8	76	77	58	32	0.36	245	2.78	20	14	660	7.50	6.1	460	51	7.6	0.09	810	2.3
		48*	8.3	72	62	60	34	0.41	225	2.71	24	12	870	10.48	10.9	940	60	7.2	0.09	1,500**	15.2**

* withdrawal of durg for 35 days ** estrus *** aspiration of blood by exsanguination

Table 22 Pathological findings in male dogs after repeated oral administration of cefaclor or cephalexin for 1 month

Organ	Pathological findings	Control				Cefaclor																Cephalexin			
	Daily dose (mg/kg)	–				125				250				500				1,000				1,000			
	Dog No.	1	2	3*	4*	5	6	7*	8*	9	10	11*	12*	13	14	15*	16*	17	18	19*	20*	21	22	23*	24*
Kidney	Macroscopically enlargement	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	±	–	–	–	–	±	–	–	+	–	–	–
	Increase in yellow pigment granules in the proximal tubular epithelia	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	±	–	–	–	±	±	–	–	±	–	–	–
Liver	Macroscopically enlargement	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	±	–	–	–	±	±	–	–	±	±***	–	–
	Increase in hemosiderosis in the kupffer cells	–	–	–	–	–	–	±	–	–	–	–	–	±	–	–	–	–	–	–	–	±**	–	–	–
Submaxillaxy gland Parotid gland	Hypertrophy of glandular epithelia	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	±	±	–	–	±	±	–	–	±	±	–	–
Caecum Colon	Macroscopically dilatation	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	±	–	–	±	±	–	–	±	±	–	–
Bone marrow	Increase in hemosiderosis	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	±	–	–	–	±	–	–	–	±	–	–	–
	Increase in eosinophile series	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	±	–	–	–	±	–	–	–
Spleen Lymph node	Increase in hemosiderosis	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	±	–	–	–	±	–	–	–	±	–	–	–

Arbitrary grade : – ; negative, ± ; slight, + ; mild, ++ ; moderate, +++ ; severe

* ; Withdrawal of drug for 1 month

** ; Atrophy

*** ; consinophilic leucocyte infiltration in bile duct, gallbladder, pancreatic duct, and interstitium of other organs

Table 23 Pathological findings in Female dogs after repeated oral administration of cefaclor or cephalexin for 31 days

	Compound	Control				Cefaclor																Cephalexin			
Organ	: Pathological findings / Daily dose (mg/kg)	−				125				250				500				1,000				1,000			
	Dog No.	25	26	27*	28*	29	30	31*	32*	33	34	35*	36*	37	38	39*	40*	41	42	43*	44*	45	46	47*	48*
Kidney	: Macroscopically enlargement	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±	−	−	−	±	−	−
	: Increase in yellow pigment granules in the proximal tubular epithelia	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±	−	−	−	−	−	−
Liver	: Macroscopically enlargement	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±	±	−	−	−	±	−	−
	: Increase in hemosiderosis in the kupffer cells	−	−	−	−	±	−	−	−	−	−	−	±	−	−	−	−	−	±	−	−	−**	−	−	−
Submaxillaxy gland Parotid gland	: Hypertrophy of glandular epithelia	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±	±	−	−	±	±	−	−	±	±	−	−
Caecum Colon	: Macroscopically dilatation	−	−	−	−	−	−	−	−	±	±	−	−	±	±	−	−	±	+	−	−	±	±	−	−
Bone marrow	: Increase in hemosiderosis	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±	−	−	−	±	−	−
	: Increase in eosinophile series	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±	−	−	−	−	±	−	−	±	±	−	−	±	±
Spleen Lymph node	: Increase in hemosiderosis	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	±	±	−	−	−	−	−	−

Arbitrary grade : − ; negative, ± ; slight, + ; mild, ++ ; moderate, +++ ; severe

* ; Withdrawal of drug for 1 month

** ; Slight eosinophile infiltration in Glisson

Photo. 1

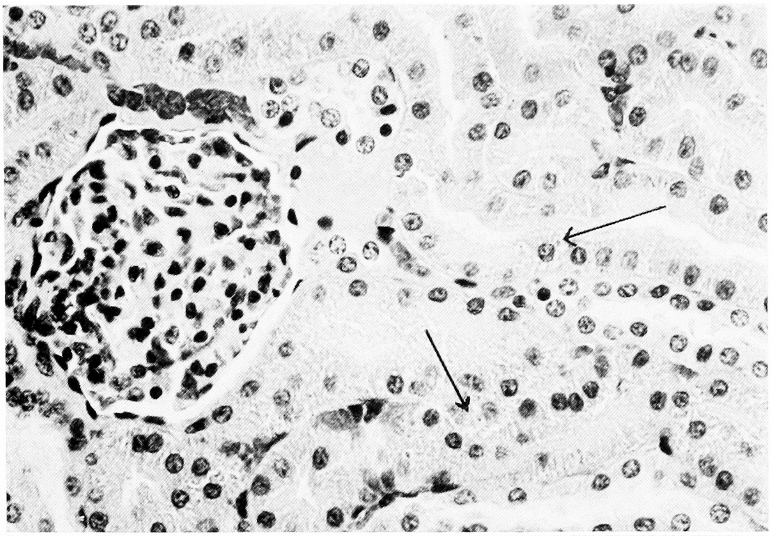


Photo. 2

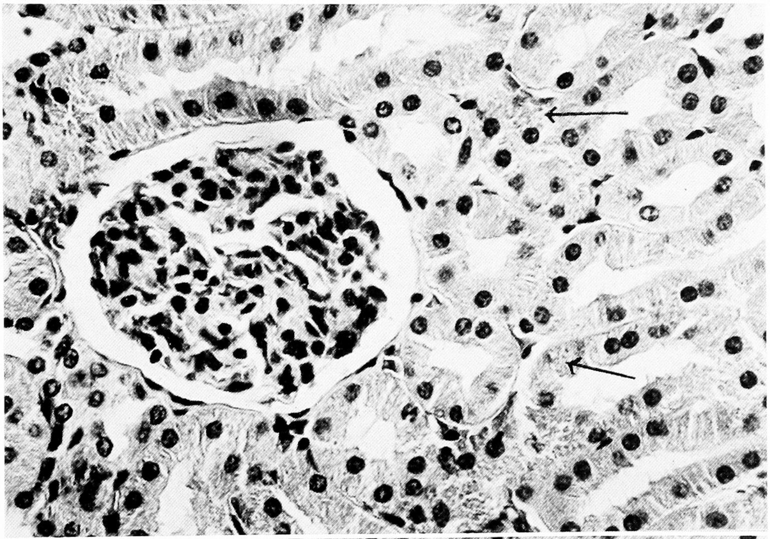


Photo. 3

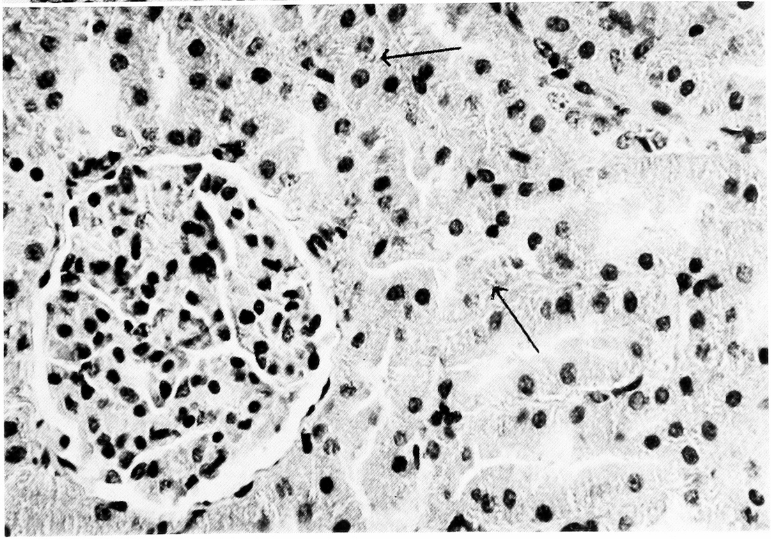


Photo. 4

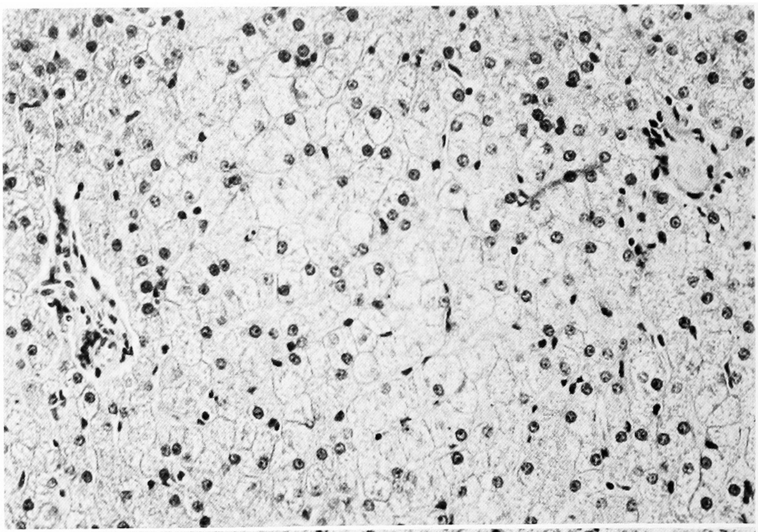


Photo. 5

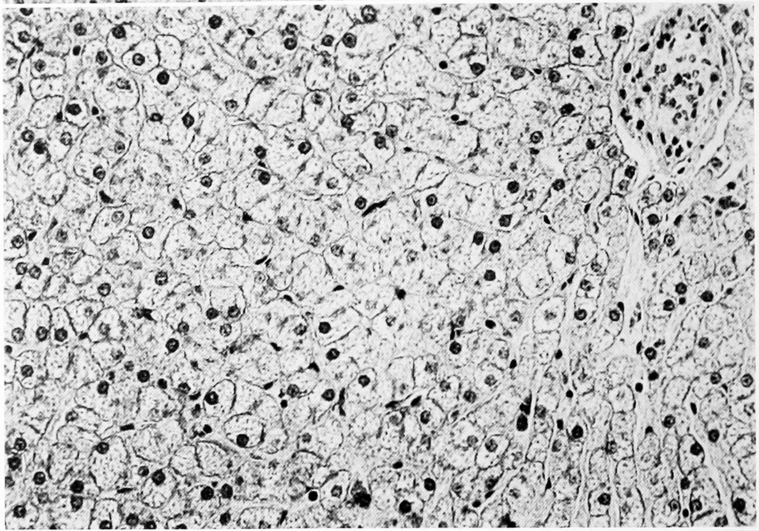


Photo. 6

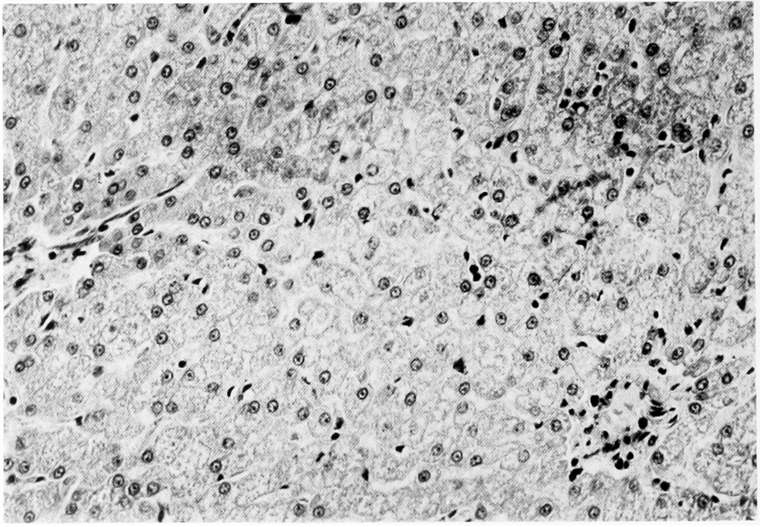


Photo. 7

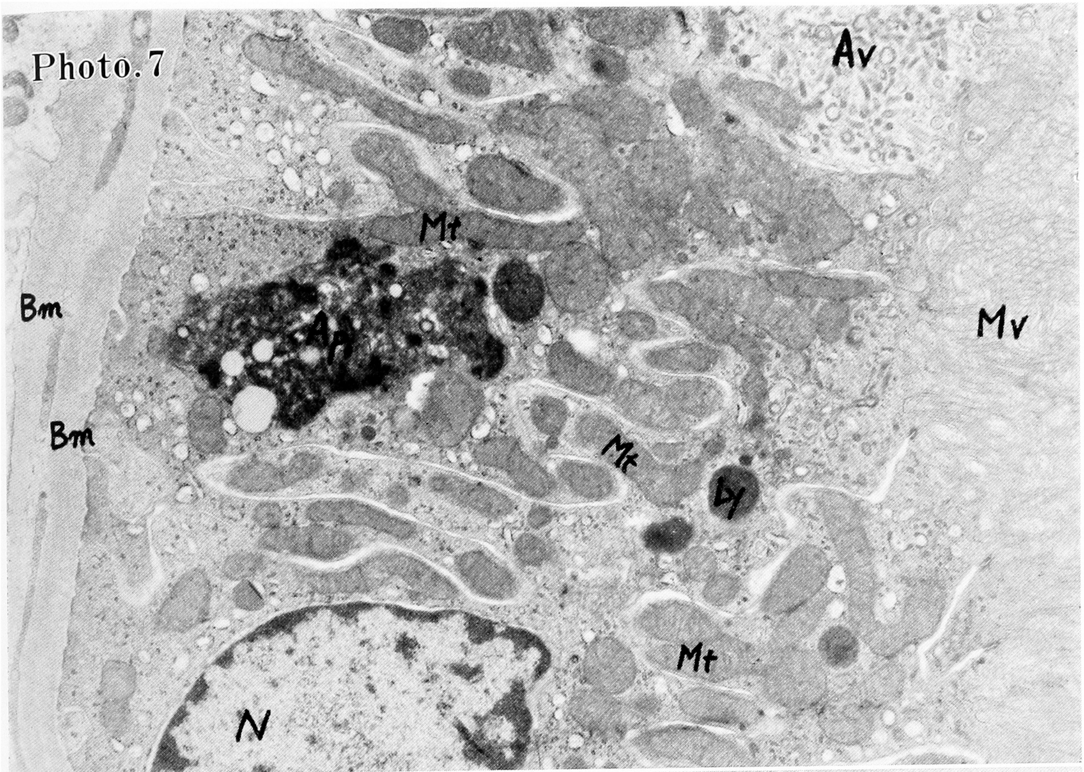

Av
Mt
Bm
Mv
Ap
Bm
Mt
Ly
Mt
N

Photo. 8

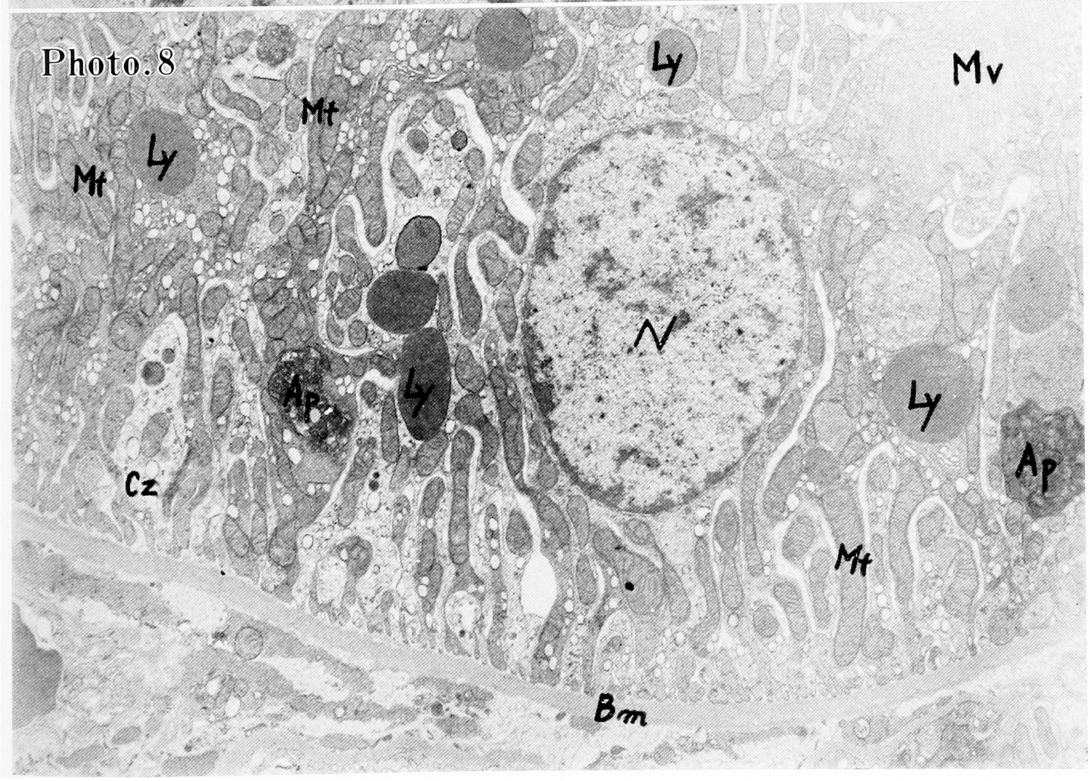

Ly
Mv
Mt
Ly
Mt
N
Ap
Ly
Ly
Ap
Cz
Mt
Bm

Photo. 9

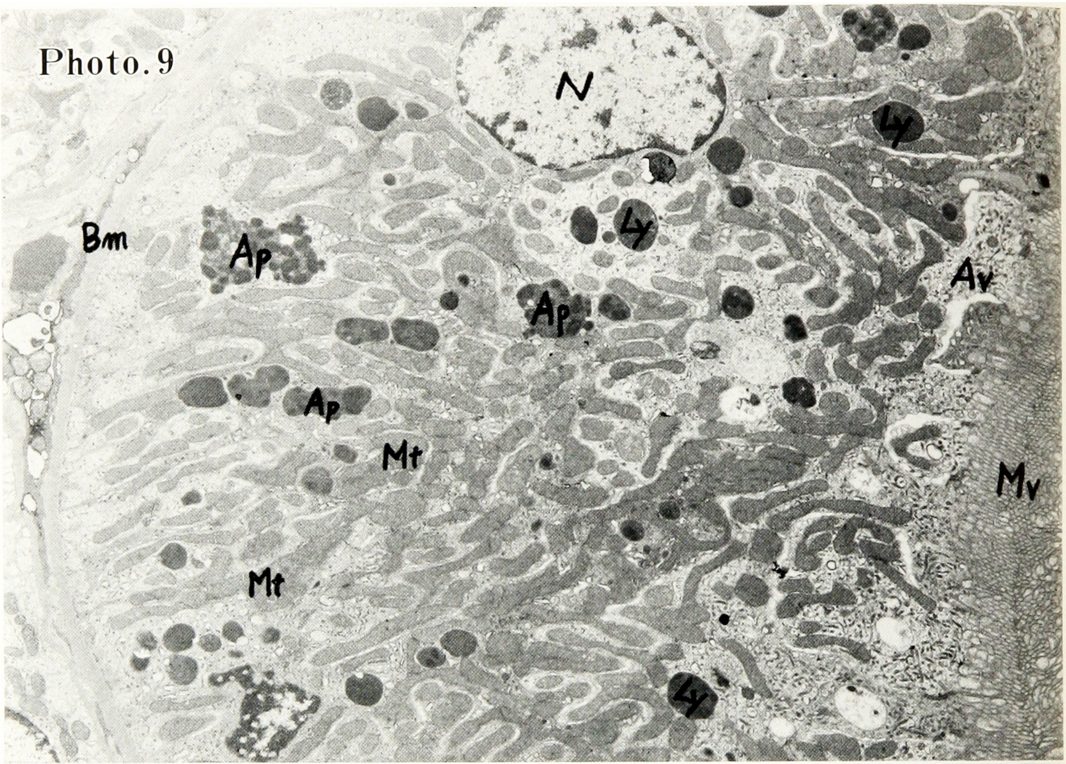

N
Ly
Ly
Bm
Ap
Ap
Av
Ap
Mt
Mv
Mt
Ly

Photo. 10

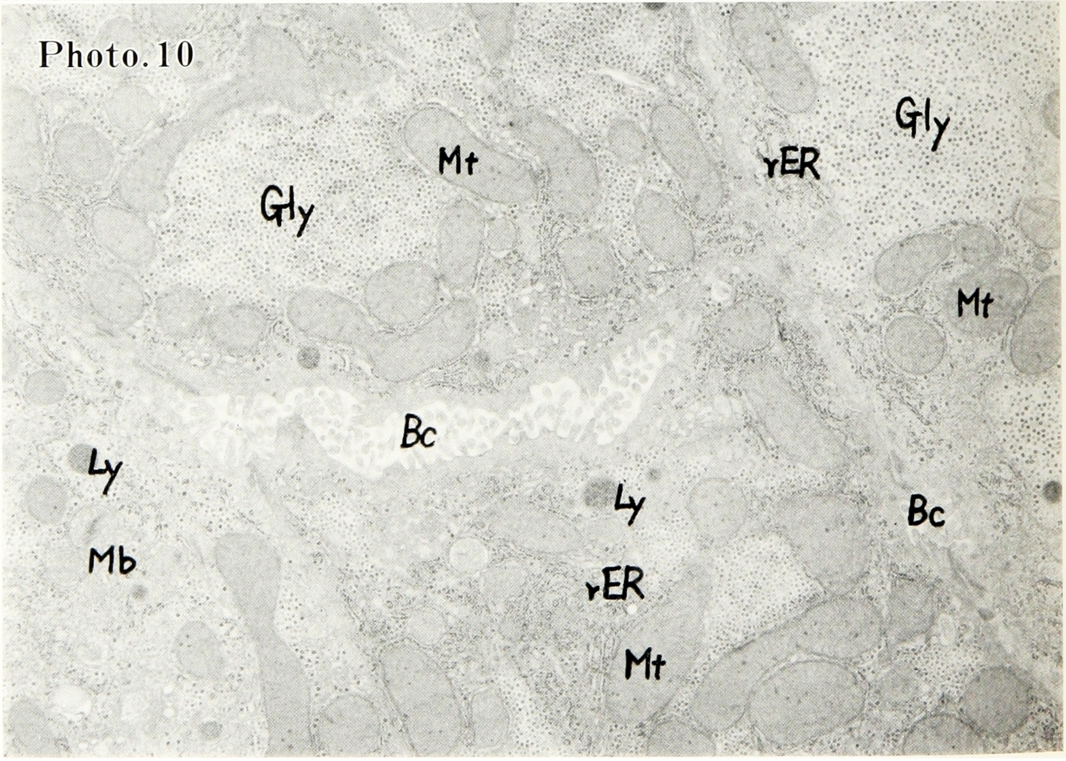

Gly
Mt
rER
Gly
Mt
Bc
Ly
Ly
Bc
Mb
rER
Mt

Photo. 11

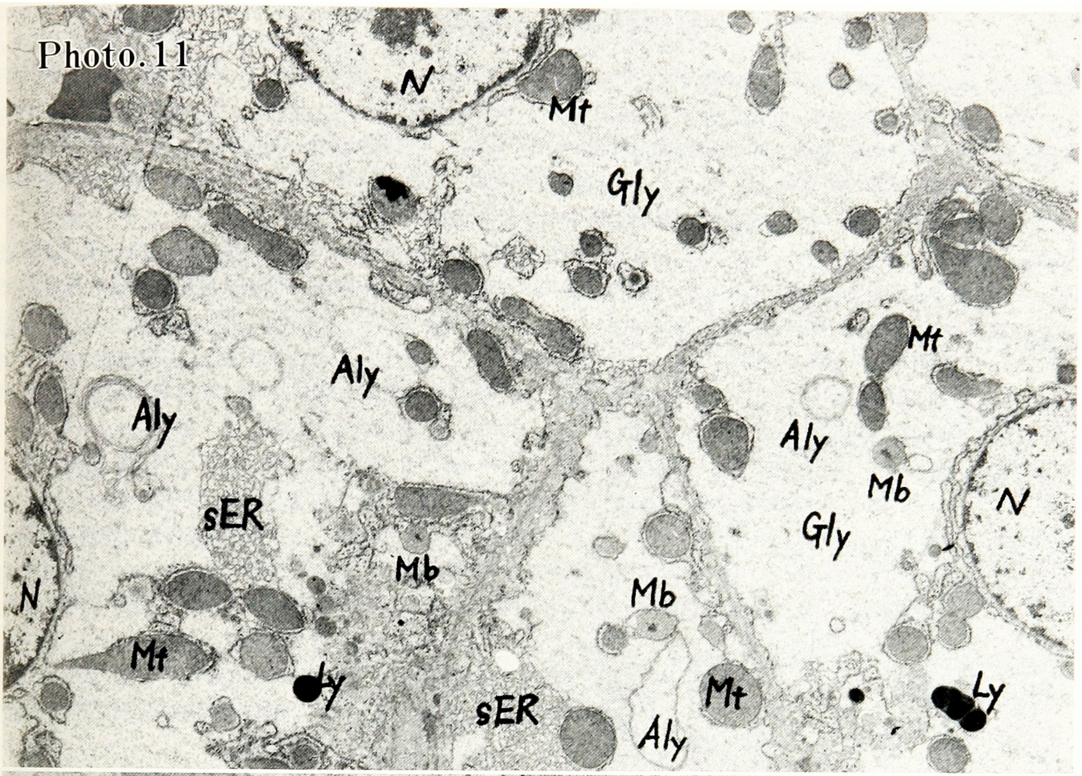
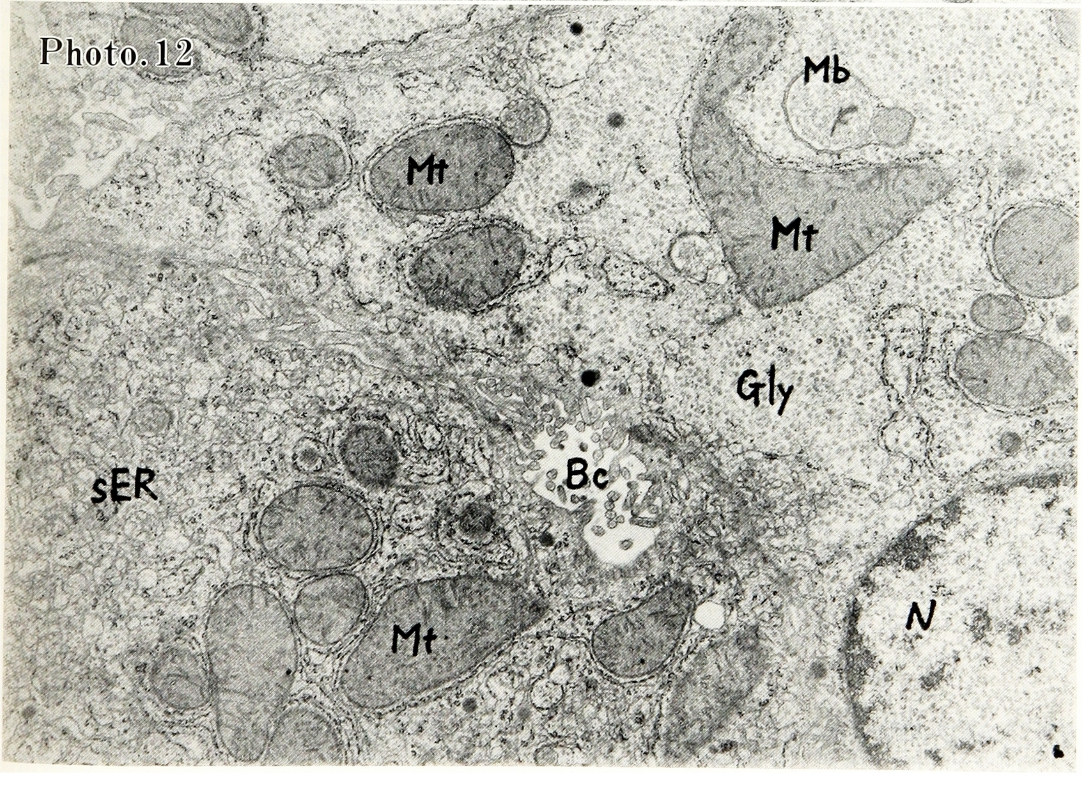

N
Mt
Gly
Mt
Aly
Aly
Aly
Mb
N
sER
Mb
Gly
Mb
N
Mt
Ly
sER
Mt
Aly
Ly

Photo. 12


Mb
Mt
Mt
Gly
sER
Bc
Mt
N

Explanations for photographs

Photo. 1 Renal cortex of a control male dog. H. E. staining, × 400 : Yellow pigment granules (arrow) are seen in the proximal tubular epithelial cells.

Photo. 2 Renal cortex of a male dog administered CCL, 1,000 mg/kg/day, for 31 days. H. E. staining, × 400 : Slight increase in the number of yellow pigment granules (arrow) are observed in the proximal tubular epithelial cells compared with that of control.

Photo. 3 Renal cortex of a male dog administered CEX, 1,000 mg/kg/day, for 31 days. H. E. staining, × 400 : Slight increase in the number of yellow pigment granules (arrow) are seen in the proximal tubular epithelial cells.

Photo. 4 Liver of a control male dog. H. E. staining, × 250.

Photo. 5 Liver of a male dog administered CCL, 1,000 mg/kg/day, for 31 days. H. E. staining, × 250 : No notable changes are seen.

Photo. 6 Liver of a male dog administered CEX, 1,000 mg/kg/day, for 31 days. H. E. staining, × 250 : Slight hyperplasia of the Kupffer cells is seen, but the hypatocytes are normal.

Photo. 7 Proximal tubular epithelial cells of a control female dog. × 4,200 : Large autolysosome-like granule (Ap) containing amorphous material is seen in the center.
N : Nucleus, Mt : Mitcchondria, Mr : Microvilli, Ar : Apical vacuole, Ly : Lysosome, Bm : Basement membrane

Photo. 8 Proximal tubular epithelial cells of a male dog administered CCL, 1,000 mg/kg/day, for 31 days. × 3,000 : High density autolysosome-like granules (Ap) containing membranous material are see at either side.
N : Nucleus, Mt : Mitcchondria, Mr : Microvilli, Cz : Clear zone, Ly : Lysosome, Bm : Basement membrane

Photo. 9 Proximal tubular epithelial cells of a female dog administered CEX, 1,000 mg/kg/day, for 31 days. × 2,400 : Numerous autolysosome- or lysosome-like granules are seen.
N : Nucleus, Mt : Mitochondria, Mr : Microvilli, Ly : Lysosome, Bm : Basement membrane

Photo. 10 Hepatocytes of a control female dog. × 4,200 : Well developed microvilli surrounding the bile canaliculi (Bc) are seen. Glycogen granules (Gly) are dense in the glycogen fields.
Mt : Mitochondria, Ly : Lysosome, Mb : Microbody, rER : Rough endoplasmic reticulum

Photo. 11 Hepatocytes of a male dog administered CCL, 1,000 mg/kg/day, for 31 days. × 5,400 : The figures (Aly) in which the cytoplasma surrounded by 1 or 3 layers of membrane are seen in the lower 3 hepatocytes. The density of the glycogen fields (Gly) decreased.
N : Nucleus, Mt : Mitcchondria, Mb : Microbody, Ly : Lysosome, sER : Smooth endoplasmic reticulum

Photo. 12 Hepatocytes of a male dog administered CEX, 1,000 mg/kg/day, for 31 days. × 5400 : Slight swelling of mitochondria (Mt) and increased sER are seen.
N : Nucleus, Mb : Microbody, Bc : Bile canaliculi

加例が散見された以外，他のいずれの測定項目においても異常は認められなかった。

(5) 骨髄検査（Table 6～7）：CCL および CEX 投与各群の一部動物で投与終了剖検時及び回復後剖検時ともに好酸球系の増加が認められたが，他の指標には変化はみられなかった。

(6) 尿所見（Table 8）：CCL，500 および 1,000 mg/kg 投与群雌雄で尿色調の橙黄色化，尿の酸性化傾向及びウロビリノーゲンの増加傾向がみられた以外，測定諸項目に異常はみられなかった。CEX，1,000 mg/kg 投与群でも同様の尿酸性化傾向がみられ，また本群の 2 例（No. 21 および No. 22）で投与中期に一過性の潜血反応陽性がみられた。しかし他の測定諸項目には異常が認められなかった。

(7) BSP 及び PSP 試験（Table 9）：CCL 又は CEX いずれの投与群に於ても，BSP および PSP の血中濃度は対照群と差がなく，肝，腎よりの色素排泄能に異常はみられなかった。

(8) 血液生化学分析所見（Table 10～18）：CCL および CEX 各投与群で末梢血中のコレステロール，燐脂質およびハプトグロビンの軽度低下とトリグリセリドの軽度増加が散見されたが，他の測定項目には特記すべき異常はみられなかった。

(9) 肝及び腎の酵素変化（Table 19）：雄 CCL および CEX 投与群では，肝単位重量当りの cytochrome P-450 含量，アニリン水酸化酵素活性の軽度減少がみられたが，雌では，CCL，1,000 mg/kg 投与群にのみ，この傾向がみられた。これら薬剤代謝酵素系の減少も，肝重量の増加があるため，肝全体としては正常レベルを示した。一方，酸性ホスファターゼ活性についてみると，雌雄の CEX 投与群で肝酸性ホスファターゼ活性の軽度増加，雌雄の CCL 投与群で腎酸性ホスファターゼ活性の軽度増加がみられた。

(10) 眼検査：CCL および CEX 投与の各動物で，眼底鏡，スリットランプおよび組織学的検査で異常所見は全く認められなかった。

(11) 臓器重量（Table 20～21）：雌雄の CCL 1,000 mg/kg 投与群および CEX 1,000 mg/kg 投与雄群の一部で腎重量軽度増加，CCL および CEX 投与雌雄群で，肝，副腎及び顎下腺重量の軽度増加及び胸腺重量の減少が散見された。

(12) 剖検及び光顕所見（Table 22, 23）：腎（Photo 1～3）：CCL 1,000 mg/kg および CEX 1,000 mg/kg の各投与群の一部で，軽度な腎腫大がみられたが，組織学的に著変はみられず，対照犬にも存在する近位尿細管上皮細胞内黄色色素顆粒の増加傾向がみられたのみで，この増加も 35 日間の休薬で回復した。

肝（Photo 4～6）：CCL 500 mg/kg 以上および CEX 1,000 mg/kg 投与群の一部で肉眼的に軽度な肝腫大がみられたが，組織学的には肝細胞に異常は認められず，一部の動物でクッパー細胞のヘモジデローシスの軽度増加がみられたにすぎなかった。これら変化はいずれも 35 日間の休薬で回復した。

唾液腺：CCL 500 mg/kg 以上及び CEX 1,000 mg/kg 投与群の一部動物で組織学的に顎下腺および耳下腺腺上皮細胞の軽度肥大がみられたが，35 日間の休薬により回復した。

盲腸：CCL 500 mg/kg 以上および CEX 1,000 mg/kg 投与群で肉眼的に盲腸の軽度拡張がみられたが，組織学的に異常は認められなかった。この変化はいずれも 35 日間の休薬で回復した。

骨髄：CCL および CEX 投与群で好酸球系細胞の増加を示す例が散見された。CCL および CEX 投与雌回復群でも，これらの変化が認められる例があった。

その他：副腎の軽度重量増加を示した動物で光顕的に束状層細胞の軽度腫大，胸腺では重量減少を示した動物で，皮質リンパ球の減少を伴う胸腺の萎縮がみられた。CEX，1,000 mg/kg 投与群雄の一例（No. 21）に主として好酸球よりなる胆管周囲炎がみられ，好酸球滲潤は，胆嚢，膵管にもおよび間質性腎炎もみられた。

以上の所見以外に心，肺，大動脈，食道，胃，十二指腸，空腸，回腸，膵，甲状腺，脳，下垂体，精巣，前立腺，卵巣，子宮，膣，乳腺，膀胱，輸尿管，大腿四頭筋，坐骨神経，横隔膜，咽頭後リンパ節，腸間膜リンパ節，扁桃及び皮フ（乳腺を含む）について検体の投与に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。

(13) 電顕所見

腎（Photo 7～9）：CEX 1,000 mg/kg 投与例で近位尿細管上皮細胞内の autolysosome 様顆粒の軽度増加がみられたのみで，CCL 投与例ではいずれの投与量においても対照例と各部位の細胞内小器管について差異は認められなかった。

肝（Photo 10～12）：CCL 1,000 mg/kg 及び CEX 1,000 mg/kg 投与例で肝実質細胞内の autolysosome 様顆粒の軽度増加がみられたのみで，他の細胞内小器管には対照例と差異は認められなかった。

考察

雌雄ビーグル犬に CCL または CEX を連続 31 日間経口投与した本試験において観察された一般症状は，嘔吐，流涎および下痢であった。

嘔吐は，一般に犬に薬物を経口投与する際，しばしば

経験する症状であり，また他の経口セファロスポリン系抗生物質であるケフグリシン投与時にも発現したと云う報告6)もある。さらに組織学的所見より髄膜刺激症状を推測させる様な中枢神経の変化，および胃障害等も認められない等より，おそらく嘔吐中枢への刺激による反応であると思われる。

流涎についても，同様な刺激の繰り返しに対する条件反射的な機序が考えられるが，流涎の増量は唾液腺上皮細胞の軽度肥大に由来したものと考えられる。下痢については，投与経路如何に拘らず，ペニシリン・セファロスポリン系薬剤投与時に続発する腸内細菌叢の変化に伴う盲腸の肥大，拡張が誘因とみられる。しかし，この盲腸の変化は，一般に齧歯類，ウサギ等で著しく，犬ではほとんど見られないと云うが7,8)，今回の CCL, CEX 大量投与群に軽度ながら認められたことは，量的差ならびに経口投与による差とも思われる。

CCL 及び CEX 大量投与群で腎ならびに肝重量の軽度増加がみられた。腎の光顕所見では対照犬にも認められる近位尿細管上皮細胞内の黄色色素顆粒の軽度増加以外には変化はみられず，電顕的には，CEX 投与群に近位尿細管上皮細胞内 autolysosome 様顆粒の軽度増加，および酵素活性で CCL 投与群の腎組織内酸性フォスファターゼ活性の軽度上昇等，腎における薬物排泄過程の活性を反映している像9)と理解されたが，この他には PSP 試験でも異常を認めず，CCL 及び CEX による腎障害は今回の実験においてはほとんどないものと思われた。肝においても，光顕的に肝細胞に異常を認めず，電顕的にも autolysosome 様顆粒の軽度増加のみが認められた。酵素的には肝全体として薬物代謝酵素活性には異常はなかったが，酸性フォスファターゼ活性は軽度増加しており，肝においても薬物排泄過程の亢進を認めたが，休薬により上述の変化は消失し CCL および CEX 共に肝障害作用はないものと思われる。

今回の実験で，CCL または CEX を投与した一部の動物の肝クッパー細胞にヘモジデローシスの軽度亢進及び末梢血中ハプトグロビン値の極めて軽度な減少がみられたが，血液学的に赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，網赤血球数等の指標に異常なく，骨髄にても，赤芽球系，巨核球系に異常を認めなかったので，CCL および CEX 共に溶血作用や造血器障害作用はないものと考えられる。この他 CCL および CEX 投与の一部の動物で用量依存性のない末梢血中の好酸球増加，骨髄において投与終了時および回復期間後における好酸球増加をみたが，一般症状等を勘案して薬剤アレルギーを考えるよりは，潜在的な寄生虫感染との関連性が強いものと思われる。

謝辞

稿を終えるに当り，御協力を頂いた当研究所の松原尚志，北風 猛，東山 昇，森山哲郎，中野 瞭，花房友行，小川幹男，梅原日出生，堂崎 猛，島村洋子，松本美智子，重村通子の諸氏に厚く御礼申し上げます。

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) 長谷川隆司，三好幸二，清水康資，野村 章，仲沢政雄，原田喜男：Cefaclor の急性，亜急性ならびに慢性毒性試験。Chemotherapy 27 (S-7)：765～811, 1979

3) MATSUBARA, T.; M. KOIKE, T. TOUCHI, Y. TOCHINO & K. SUGENO : Quantitative determination of cytochrome P-450 in rat liver homogenate. Anal. Biochem. 75 : 596～603,1976

4) MATSUBARA, T. & Y. TOCHINO : Inhibitory action of cyanide on aniline hydroxylase. FEBS Lett. 52 : 77～80, 1975

5) MATSUBARA, T.; A. TOUCHI & Y. TOCHINO : Hepatic aminopyrine N-demethylase system : Further studies of assay procedure. Jpn. J. Pharmacol. 27 : 127～136, 1977

6) 峰下銕雄，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：Cephloglycin の毒性について。Chemotherapy 18(1)：22～38, 1970

7) 林 裕造，松浦 稔，奈良 博，今井 清，針原明弘，石川路夫，吉田 正：Sodium cephalothin の beagle 犬における急性および亜急性毒性。J. Antibiot 28(2)：205～230, 1975

8) 渡辺信夫，岩波黄葵，藤井登志之：Cefazolin sodium の毒性および胎児への影響。Chemotherapy 18(5)：528～543, 1970

9) WATANABE M. : Drug-induced lysosomal changes and nephrotoxicity in rats. Acta. Path. Jap. 28(6) : 867～889, 1978

SUBACUTE TOXICITY STUDY ON CEFACLOR IN BEAGLE DOGS

Fumihiko Kobayashi, Minoru Matsuura and Toshiaki Hasegawa
Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.,

Subacute toxicity study on cefaclor (CCL) was carried out in beagle dogs, 24 males and 24 females, by giving the compound orally for consecutive 31 days. Several toxicological parameters were examined before, during and after the administration of CCL, and compared with those of cephalexin (CEX). The dose levels tested were 125, 250, 500 and 1,000 mg/kg/day for CCL and 1,000 mg/kg/day for CEX.

In male and female dogs given CCL, especially in higher dosage groups, the following findings were observed as the toxic signs of CCL; (1) vomiting, salivation and diarrhea during and after the administration, (2) slight increase in the concentration of triglyceride in the peripheral blood, (3) slight swelling of the liver and kidney, (4) slight increase in the activity of acid phosphatase in the liver and kidney, and (5) slight increase in the number of autolysosome-like granules in the liver cells and in the epithelial cells of the proximal tubules of the kidney under the electron microscopic observation. The dogs given CEX also exhibited the similar toxic signs as observed in the animals administered the same dosage of CCL. All of these findings, however, were minor changes to be mentioned and recovered after the withdrawal of either compound. No other toxic findings were observed by the administration of either CCL or CEX. It is concluded, therefore, that subacute toxicity of CCL in beagle dogs is similar to that of CEX qualitatively and quantitatively.