

Ceftazidime の安全性に関する研究 (Ⅲ)

ラットにおける慢性毒性試験

三好 幸二・長谷川 隆司・野村 章・仲吉 洋

株式会社野村総合研究所

Ceftazidime (CAZ, SN 401) の, 0.05, 0.1, 0.3 および 1.0 g/kg を SD 系ラットに 26 週間腹腔内投与し慢性毒性試験 (13 週間途中検査と 13 週間休薬試験を含む) を行ない, 以下の結果を得た。

1. Ceftazidime の投与直後に検体の刺激によると思われる腹部伸展が投与各群に認められた。なお, 偶発例ではあるが, 雌の 1.0 g/kg 群で死亡例が 2 例 (投与後 136 日および休薬後 82 日) みられた。

2. 投与期間中, 雌の 0.3 g/kg 以上の群で体重増加の抑制がみられた。休薬後も同群の平均体重は対照群の水準にまで達しなかったが, 体重増加量は対照群と差がなかった。また, 投与期間中, 雌雄の 0.3 g/kg 以上の群で水消費量の増加がみられ, 雄の 1.0 g/kg 群では休薬後もこの増加が継続した。

3. 投与終了時に雄の 0.3 g/kg 以上の群で赤血球数, ヘログロビン量とヘマトクリット値の減少および網状赤血球比率の上昇がみられたが, 休薬によりこれらの変化は消失した。

4. 投与終了時に雄の 0.3 g/kg 以上の群と雌の 1.0 g/kg 群で総コレステロール値の増加および雄の 1.0 g/kg 群で総蛋白量とアルブミン量の減少がみられたが, 休薬によりこれらの変化は消失した。

5. 投与終了時に雌雄の 0.3 g/kg 以上の群で腎臓 (雄では 0.1 g/kg 以上) と肝臓の, 雌雄投与各群で盲腸の重量増加がみられ, 休薬後にも雄では同様の変化がみられたが対照群との差は小さくなった。

6. 投与終了時に雄の 0.1 g/kg 以上の群で近位尿細管上皮の局所壊死, 近位尿細管上皮内好酸性顆粒の増加, 尿細管の拡張, 尿細管上皮内の黄色色素の増加, 尿細管上皮の過形成およびボーマンのうの肥厚が認められた。雌では 0.3 g/kg 以上の群で黄色色素の増加がみられたのみであった。しかし, 休薬によりこれらの雌雄での所見はすべて軽減あるいは消失した。

7. 微細形態学的所見では, 0.1 g/kg 以上の群で近位尿細管上皮内の封入体の増加がみられた。しかし, 休薬によりこの所見は軽減した。

8. 以上の成績から本試験における Ceftazidime の最大無作用量を 0.05 g/kg/day と判断した。

Ceftazidime (CAZ, SN 401) のラットでの亜急性毒性試験¹⁾に引き続き, 26 週間腹腔内投与による慢性毒性試験を行なったので報告する。

I. 実験材料および方法

1. 検体

新日本実業株式会社より提供された CAZ (CAZ·5 H₂O) (Lot EPMD 5/1) を用いた。

2. 検体調製法

前報¹⁾と同様の方法により 30% CAZ 溶液を調製した。なお, ミリポアフィルターで濾過した 30% CAZ 溶液を日局注射用蒸留水で 1/2 に希釈して 15% CAZ 溶液を調製した。

3. 使用動物および飼育条件

4 週齢の Slc:SD ラットを静岡県実験動物農業協同組合より購入し, 1 週間の予備飼育ののち 5 週齢 (雄¹²³ ~147 g, 雌 102~119 g) で試験に供した。動物は温度 24±1°C, 湿度 55±5% に設定された飼育室内でベータチップ® 入りプラスチックケージに 2 匹ずつ収容して飼育した。飼料 (オリエンタル酵母社製 MF) および水 (水道水) は自由に摂取させた。

4. 投与量

本試験に先立ち実施した SD 系ラットを用いた 0.1 および 1.0 g/kg の 28 日間腹腔内投与試験において雌雄ともに体重推移, 血液検査および血清生化学検査では対

照群との間に有意な差がみられなかった。しかし投与 2~4 日以降、1.0 g/kg 群の雌雄全例で投与直後から約 1 分間にわたり腹部伸張がみられ、また投与終了時に腎臓の退色が少数例 (1.0 g/kg 群、雌 1/10 例、雄 6/10 例) に、また盲腸の弛緩拡張 (検体投与全群) がみられた。以上の成績および本試験での投与が 26 週間の長期に及ぶことを勘案して最高投与量を 1.0、最低投与量を 0.05 g/kg とし、中間段階量を 0.1、0.3 g/kg とする 4 投与量を設定した。

5. 群別および群構成

雌雄とも、13週間 (89日) 投与群 (対照群、0.3、1.0 g/kg 群)、26週間 (181日) 投与群 (対照群、0.05、0.1、0.3、1.0 g/kg 群) ならびに休薬群 [26週間投与後 13週間 (91日) 休薬: 対照群、0.1、0.3、1.0 g/kg 群] の 3種類の試験群を設けた。

各試験群ともに 1 群を雌雄各 10 匹で構成し、26 週間投与群および休薬群については電子顕微鏡標本作製用動物雌雄各 2 匹を加えた。

6. 投与方法および投与期間

0.1、0.3 および 1.0 g/kg 群には 30% CAZ 溶液を、0.05 g/kg 群の動物には 15% CAZ 溶液を 1 日 1 回、13 または 26 週間連続腹腔内投与した。また、対照群には生理食塩液 (3.3 ml/kg) を腹腔内投与した。

7. 観察および検査

各試験群ともに毎日一般症状の観察を行なった。投与開始から 5 週間は週 3 回、それ以降は週 2 回個別に体重測定、週 1 回飼料および水消費量の測定を行なった。また、各群雌雄 4 匹について眼底検査 (KOWA RC-2 type 621) を投与後 88、172、174 日と休薬後 83 日に行なった。

13 週間および 26 週間投与終了時ならびに休薬終了時に血液検査、血清生化学検査、尿検査、主要臓器の肉眼的観察、臓器重量測定、病理標本作製および電顕用標本作製を亜急性毒性試験¹⁾に準じて行なった。なお、尿検査は尿量、電解質および色調を 13 週間投与群では投与後 83 (雄)、84 (雌) 日、26 週間投与群では 173 (雄)、176 (雌) 日、休薬群では休薬後 84 (雄)、87 (雌) 日に採尿用ケージに 2 匹ずつ収容して採取した 6 時間尿について測定および観察した。ラットには採尿開始直前に体重 100 g 当り 0.5 ml の蒸留水を負荷 (経口) し採尿中は餌と水を与えなかった。さらに各種定性試験および比重、尿沈渣を 13 週間投与群では投与後 84~88 (雄)、85~89 (雌) 日、26 週間投与群では投与後 167~175 (雄)、167~180 (雌) 日、休薬群では休薬後 86~88 (雄)、83~90 (雌) 日に個別に強制排尿させて得られた新鮮尿について測定および観察した。また電顕による観察は 26

週間投与群および休薬群の対照群、0.3 および 1.0 g/kg について行なった。

8. 統計処理

亜急性毒性試験¹⁾に準じて実施した。

II. 実験成績

1. 一般症状

雌雄の CAZ 投与各群で投与期間中に腹腔内投与直後から約 10~20 秒間にわたり断続的に腹部伸張が観察され、高投与量群ほどその発現時期が早く (0.05 g/kg 群: 投与後 32~39 日、0.1 g/kg 群: 投与後 13~16 日、0.3 g/kg 群: 投与後 4~9 日、1.0 g/kg 群: 投与開始日) またその例数も多かった。しかし、本症状以外に雌雄各群ともに検体投与と関連を有する一般症状の変化はみられず、さらに、眼底検査でも異常はみられなかった。なお、雌の 1.0 g/kg 群で投与後 136 日および休薬後 82 日に各 1 例の死亡が認められた。

2. 体重推移、餌消費量および水消費量

投与期間中に雌の 0.3 g/kg 以上の群で体重増加の抑制が認められた。休薬後もこれらの雌群の平均体重は対照群の水準まで達しなかったが、体重増加量は対照群と変わらなかった。一方、雄投与各群の体重の推移は対照群と比べて差がみられなかった (Fig. 1)。

餌消費量は投与期間と休薬期間を通じて、雌雄ともに対照群と投与群との間に有意の変動が一過性にみられたが、一定の傾向を示す変化ではなかった (Fig. 2, 3)。

水消費量は雄の 0.3 g/kg 以上の群で増加傾向がみられた。雌でも雄とほぼ同様の傾向がみられたが、0.3 g/kg 群では投与後 55 日以降有意の増加はみられなくなった。休薬期間中には雄の 1.0 g/kg 群で明らかな増加がみられたものの、雌では対照群と差がみられなかった (Fig. 4, 5)。

3. 血液検査

26 週間投与終了時に雄の 0.3 g/kg 以上の群で赤血球数、ヘモグロビン量とヘマトクリット値の減少および網状赤血球比率の上昇が認められ、既に 13 週間投与終了時にも同様の傾向がみられた。しかし、休薬によりこれらの変化は消失した。一方、雌では 1.0 g/kg 群で 13 週間投与終了時にのみ雄と同様の変化がみられた。その他、統計的に有意の変動がみられたが、いずれも生理範囲内のものであった (Table 1~3)。

4. 血清生化学検査

26 週間投与終了時に雄の 0.3 g/kg 以上の群と雌の 1.0 g/kg 群で総コレステロール量の増加および雄の 1.0 g/kg 群で総蛋白量とアルブミン量の減少が認められた。総コレステロール量の増加は 13 週間投与終了時に雌雄ともに 0.3 g/kg 以上の群で既に認められた。しか

Fig. 1 Body weight changes in rats during 181 days intraperitoneal administration of CAZ and 91 days recovery

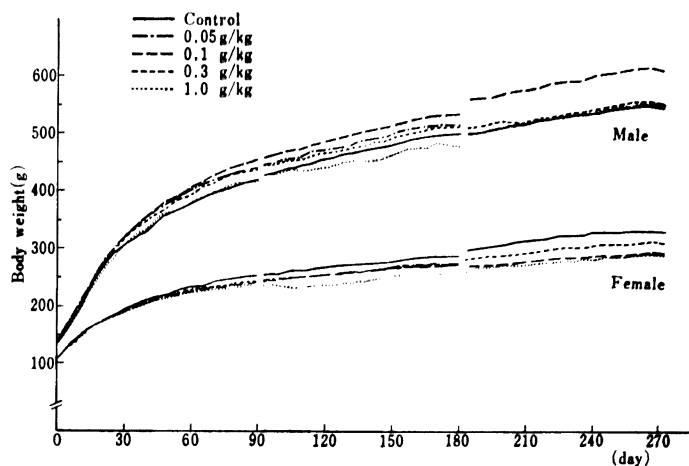


Fig. 2 Food consumption in male rats during 181 days intraperitoneal administration of CAZ and 91 days recovery

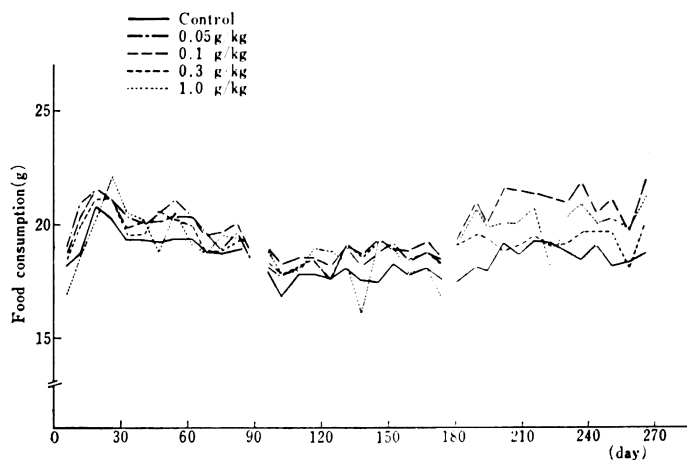


Fig. 3 Food consumption in female rats during 181 days intraperitoneal administration of CAZ and 91 days recovery

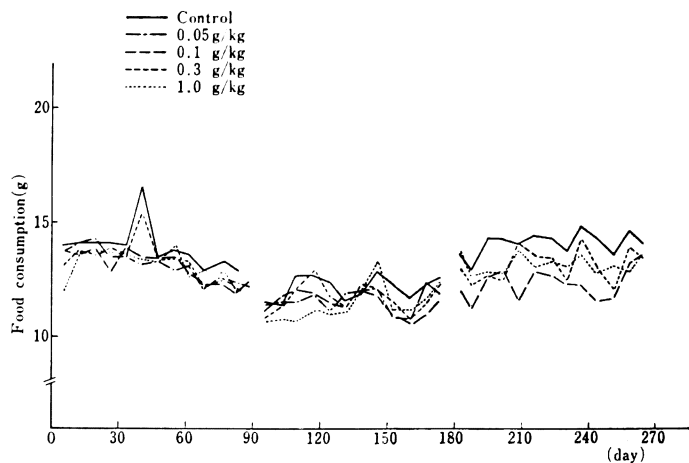


Fig. 4 Water consumption in male rats during 181 days intraperitoneal administration of CAZ and 91 days recovery

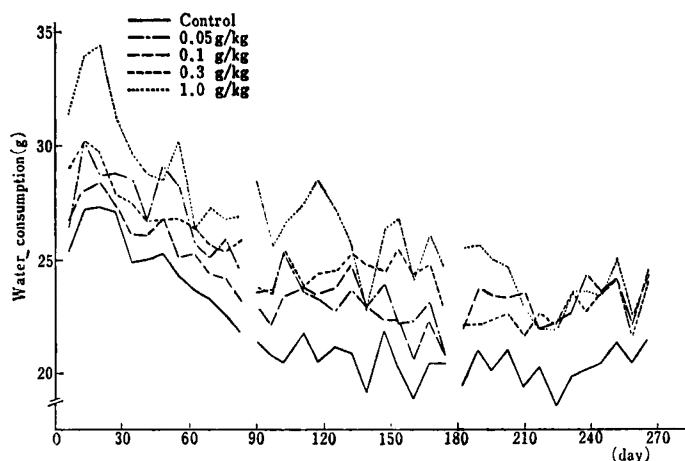
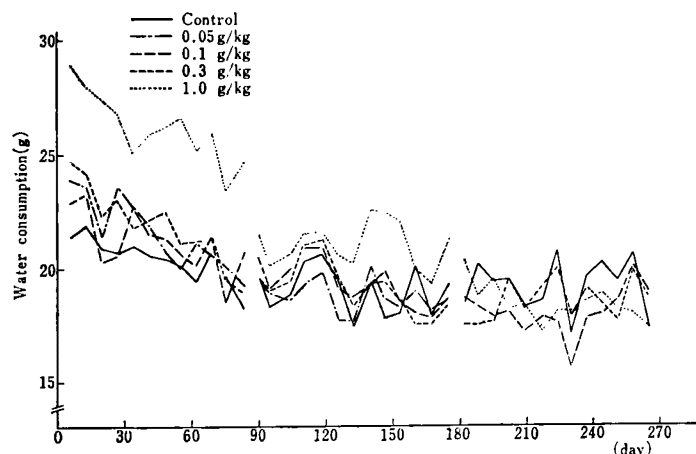


Fig. 5 Water consumption in female rats during 181 days intraperitoneal administration of CAZ and 91 days recovery



し、休業によりこれらの変化は消失した。その他、統計的に有意の変動がみられたが、いずれも生理範囲内のものであった (Table 4~6)。

5. 尿検査

13週間投与終了時に雄の1.0 g/kg群で尿量の減少を、雄投与各群でカリウム量の増加および26週間投与終了時に雄の1.0 g/kg群で比重の低下が認められた。休業終了時には比重の生理範囲内での変動がみられたほかは対照群と差はなくなった。また、13および26週間投与終了時における尿の色調は雌雄ともに対照群の“淡黄色”に比べ検体投与各群では“黄色”を呈する動物が多くみられたが、休業によりその差は消失した。なお、雌雄の対照群と検体投与各群にみられた尿中ナトリウムとクロール量の変動は検体溶液中の成分によるものであ

り、CAZ投与に関連性を有するものではなかった。

その他、13および26週間投与終了時での雌雄各投与群の定性試験(pH, 蛋白質, 糖, ケトン体, ウロビリノーゲン, ビリルビン, 潜血)および尿沈渣観察所見の各成績はいずれも対照群と比べて差がみられなかった (Table 7~9)。

6. 剖検所見

26週間投与終了時に雌雄の1.0 g/kg群で盲腸の弛緩拡張と肝臓表面の粗造および0.05または0.1 g/kg群で腎臓の退色が観察され、13週間投与終了時にはほぼ同様の変化がみられた。しかし、休業によりこれらの変化はいずれも消失した。なお、投与期間中に対照群を含む雌雄各群で注射部位の出血がみられたが、休業後の注射部位には黄色の出血痕のみが残存していた。

Table 1 Hematological observation in rats after 89 days intraperitoneal administration of CAZ.

Sex	No. of animals	Control	CAZ (μ/kg)	
			0.3	1.0
		10	10	10
Male	RBC ($10^3/\text{mm}^3$)	958 ± 33	916 ± 35*	895 ± 26**
	WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	117 ± 16	120 ± 13	111 ± 18
	Hemoglobin (g/dl)	16.3 ± 0.4	15.8 ± 0.3**	15.0 ± 0.5**
	Hematocrit (%)	48.4 ± 1.3	46.8 ± 1.1**	45.0 ± 1.6**
	Platelet ($10^3/\text{mm}^3$)	836 ± 112	1000 ± 125**	1045 ± 112**
	PT ^a (Sec.)	15.4 ± 0.3	15.2 ± 0.3	15.4 ± 0.4
	Reticulocyte (%)	36 ± 9	44 ± 13	60 ± 18**
	MCH (MMG)	17.0 ± 0.3	17.3 ± 0.4	16.8 ± 0.4
	MCV (CM)	50.6 ± 1.6	51.1 ± 1.3	50.3 ± 1.0
	MCC (%)	33.7 ± 0.6	33.8 ± 0.3	33.3 ± 0.4
	Lymphocyte (%)	89 ± 2	89 ± 2	87 ± 4
	Monocyte (%)	3 ± 1	3 ± 1	3 ± 1
	Segment (%)	6 ± 1	6 ± 1	7 ± 1*
	Stab (%)	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1
	Eosinophil (%)	2 ± 1	1 ± 0*	2 ± 1
Female	RBC ($10^3/\text{mm}^3$)	853 ± 35	848 ± 24	804 ± 54*
	WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	89 ± 13	91 ± 12	87 ± 17
	Hemoglobin (g/dl)	15.4 ± 0.5	15.5 ± 0.3	14.5 ± 0.9**
	Hematocrit (%)	45.0 ± 1.4	45.1 ± 1.2	42.8 ± 2.4*
	Platelet ($10^3/\text{mm}^3$)	888 ± 88	940 ± 223	1108 ± 140**
	PT (Sec.)	14.7 ± 0.3	14.5 ± 0.3	14.5 ± 0.9
	Reticulocyte (%)	26 ± 9	32 ± 12	63 ± 24**
	MCH (MMG)	18.1 ± 0.5	18.3 ± 0.3	18.1 ± 0.8
	MCV (CM)	52.8 ± 1.2	53.2 ± 1.2	53.4 ± 2.2
	MCC (%)	34.3 ± 0.4	34.5 ± 0.5	33.9 ± 0.4*
	Lymphocyte (%)	92 ± 2	91 ± 2	89 ± 2*
	Monocyte (%)	2 ± 1	2 ± 1	3 ± 1
	Segment (%)	5 ± 1	5 ± 1	6 ± 2
	Stab (%)	0	1 ± 1	1 ± 1
	Eosinophil (%)	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1

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

a) Prothrombin time

Table 2 Hematological observation in rats after 181 days intraperitoneal administration of CAZ

		Control	CAZ (g/kg)			
			0.05	0.1	0.3	1.0
Sex	No. of animals	10	10	10	10	10
Male	RBC (10 ⁴ /mm ³)	973 ± 15	973 ± 23	959 ± 41	941 ± 29**	875 ± 78**
	WBC (10 ² /mm ³)	101 ± 13	98 ± 17	97 ± 19	93 ± 15	101 ± 20
	Hemoglobin (g/dl)	16.5 ± 0.4	16.4 ± 0.4	16.2 ± 0.6	15.6 ± 0.5**	14.7 ± 0.7**
	Hematocrit (%)	49.0 ± 0.8	48.8 ± 1.2	48.3 ± 2.1	46.8 ± 1.3**	44.6 ± 2.1**
	Platelet (10 ³ /mm ³)	902 ± 56	751 ± 149*	829 ± 138	888 ± 115	988 ± 100 *
	PT ^{a)} (Sec.)	15.3 ± 0.4	16.6 ± 1.6*	16.2 ± 1.4	15.4 ± 0.7	15.7 ± 0.8
	Reticulocyte (%)	21 ± 7	30 ± 7*	31 ± 8**	32 ± 4**	44 ± 9**
	MCH (MCG)	16.9 ± 0.5	16.8 ± 0.3	17.0 ± 0.5	16.6 ± 0.4	16.9 ± 1.3
	MCV (CM)	50.4 ± 1.2	50.1 ± 1.7	50.4 ± 1.5	49.8 ± 1.1	51.3 ± 4.0
	MCC (%)	33.6 ± 0.5	33.6 ± 0.8	33.7 ± 0.6	33.4 ± 0.5	32.9 ± 0.4**
	Lymphocyte (%)	90 ± 2	90 ± 3	89 ± 3	90 ± 2	89 ± 2
	Monocyte (%)	2 ± 1	2 ± 1	3 ± 1	3 ± 1	3 ± 1
	Segment (%)	6 ± 1	6 ± 1	6 ± 1	6 ± 1	7 ± 2
Stab (%)	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	
Eosinophil (%)	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	
Female	RBC (10 ⁴ /mm ³)	869 ± 34	852 ± 23	852 ± 30	855 ± 33	901 ± 37
	WBC (10 ² /mm ³)	88 ± 17	92 ± 16	78 ± 12	85 ± 10	82 ± 10
	Hemoglobin (g/dl)	15.8 ± 0.4	15.6 ± 0.5	15.4 ± 0.5*	15.4 ± 0.5*	16.2 ± 0.6
	Hematocrit (%)	45.8 ± 0.9	45.2 ± 1.3	44.6 ± 1.1*	44.4 ± 1.3*	46.8 ± 1.9
	Platelet (10 ³ /mm ³)	849 ± 136	910 ± 107	820 ± 112	834 ± 140	933 ± 104
	PT (Sec.)	14.5 ± 0.5	14.7 ± 0.9	14.3 ± 0.4	14.1 ± 0.4	14.2 ± 0.5
	Reticulocyte (%)	16 ± 5	19 ± 4	21 ± 3*	21 ± 6	23 ± 4**
	MCH (MCG)	18.2 ± 0.3	18.3 ± 0.4	18.1 ± 0.5	18.0 ± 0.4	18.0 ± 0.5
	MCV (CM)	52.7 ± 1.4	53.1 ± 1.1	52.4 ± 1.2	52.0 ± 1.6	52.0 ± 0.7
	MCC (%)	34.6 ± 0.4	34.5 ± 0.5	34.5 ± 0.3	34.7 ± 0.7	34.6 ± 0.8
	Lymphocyte (%)	90 ± 2	91 ± 3	91 ± 3	90 ± 2	90 ± 2
	Monocyte (%)	1 ± 1	2 ± 1**	2 ± 1	2 ± 1**	2 ± 1
	Segment (%)	6 ± 1	6 ± 2	6 ± 2	6 ± 1	7 ± 2
Stab (%)	1 ± 1	0	0	1 ± 1	1 ± 1	
Eosinophil (%)	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	

* 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) Prothrombin time

Table 3 Hematological observation in rats after 181 days intraperitoneal administration of CAZ and 91 days recovery

Sex	No. of animals	Control	CAZ (g/kg)		
			0.1	0.3	1.0
		10	10	10	10
Male	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	907 $\pm$ 80	937 $\pm$ 53	937 $\pm$ 40	965 $\pm$ 54
	WBC ($10^2/\text{mm}^3$)	91 $\pm$ 8	104 $\pm$ 15*	114 $\pm$ 23*	106 $\pm$ 11**
	Hemoglobin (g/dl)	16.6 $\pm$ 0.5	16.5 $\pm$ 0.4	16.6 $\pm$ 0.5	17.0 $\pm$ 0.3*
	Hematocrit (%)	48.9 $\pm$ 1.0	48.8 $\pm$ 1.5	48.9 $\pm$ 1.2	50.3 $\pm$ 1.0*
	Platelet ($10^3/\text{mm}^3$)	898 $\pm$ 138	885 $\pm$ 103	979 $\pm$ 83	879 $\pm$ 158
	PT ^{a)} (Sec.)	14.6 $\pm$ 0.4	14.7 $\pm$ 0.4	14.6 $\pm$ 0.4	14.6 $\pm$ 0.4
	Reticulocyte (%)	13 $\pm$ 3	15 $\pm$ 6	13 $\pm$ 4	16 $\pm$ 3*
	MCH (MMG)	18.5 $\pm$ 1.5	17.7 $\pm$ 1.0	17.7 $\pm$ 0.8	17.7 $\pm$ 0.8
	MCV (CM)	54.3 $\pm$ 4.7	52.3 $\pm$ 2.7	52.3 $\pm$ 2.1	52.2 $\pm$ 2.4
	MCC (%)	34.0 $\pm$ 0.6	33.8 $\pm$ 0.6	33.9 $\pm$ 0.6	33.9 $\pm$ 0.3
	Lymphocyte (%)	89 $\pm$ 5	87 $\pm$ 5	83 $\pm$ 11	86 $\pm$ 6
	Monocyte (%)	4 $\pm$ 3	3 $\pm$ 1	3 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1
	Segment (%)	3 $\pm$ 1	5 $\pm$ 2*	6 $\pm$ 5	5 $\pm$ 2*
	Stab (%)	4 $\pm$ 2	5 $\pm$ 2	9 $\pm$ 5*	6 $\pm$ 4
	Eosinophil (%)	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1
Female	RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	896 $\pm$ 33	914 $\pm$ 36	921 $\pm$ 56	951 $\pm$ 21**
	WBC ($10^2/\text{mm}^3$)	64 $\pm$ 8	59 $\pm$ 7	69 $\pm$ 28	66 $\pm$ 12
	Hemoglobin (g/dl)	15.2 $\pm$ 0.6	15.7 $\pm$ 0.5	15.5 $\pm$ 0.7	16.0 $\pm$ 0.3**
	Hematocrit (%)	45.1 $\pm$ 1.6	45.7 $\pm$ 1.2	45.3 $\pm$ 2.0	47.1 $\pm$ 0.9**
	Platelet ($10^3/\text{mm}^3$)	787 $\pm$ 75	757 $\pm$ 114	767 $\pm$ 133	830 $\pm$ 88
	PT (Sec.)	12.8 $\pm$ 0.5	13.1 $\pm$ 0.5	13.3 $\pm$ 0.3*	13.0 $\pm$ 0.2
	Reticulocyte (%)	17 $\pm$ 3	17 $\pm$ 4	19 $\pm$ 5	15 $\pm$ 4
	MCH (MMG)	17.0 $\pm$ 0.8	17.1 $\pm$ 0.4	16.8 $\pm$ 0.5	16.8 $\pm$ 0.2
	MCV (CM)	50.4 $\pm$ 2.1	50.0 $\pm$ 1.3	49.3 $\pm$ 1.5	49.6 $\pm$ 0.6
	MCC (%)	33.8 $\pm$ 0.4	34.3 $\pm$ 0.4**	34.2 $\pm$ 0.6	34.0 $\pm$ 0.4
	Lymphocyte (%)	89 $\pm$ 5	88 $\pm$ 3	84 $\pm$ 16	86 $\pm$ 5
	Monocyte (%)	2 $\pm$ 1	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1
	Segment (%)	6 $\pm$ 4	5 $\pm$ 2	8 $\pm$ 12	7 $\pm$ 4
	Stab (%)	3 $\pm$ 2	3 $\pm$ 2	5 $\pm$ 5	4 $\pm$ 2
	Eosinophil (%)	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1

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

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

a) Prothrombin time

Table 4 Serum biochemical analysis in rats after 89 days intraperitoneal administration of CAZ

		Control	CAZ (g/kg)	
			0.3	1.0
Sex	No. of animals	10	10	10
Male	GOT (IU/l)	116±36	101±35	92±27
	GPT (IU/l)	54±19	39±23	38±18
	ALP (IU/l)	159±50	162±57	144±43
	Albumin (g/dl)	4.39±0.14	4.45±0.23	4.44±0.09
	Protein (g/dl)	7.23±0.28	7.30±0.34	7.45±0.22
	A/G	1.56±0.08	1.56±0.08	1.48±0.10
	Creatinine (mg/dl)	0.69±0.07	0.66±0.04	0.68±0.04
	Bililubin (mg/dl)	0.23±0.08	0.20±0.05	0.19±0.06
	Glucose (mg/dl)	202±34	191±17	186±15
	Urea-N (mg/dl)	20.1±3.2	18.6±3.1	19.5±2.8
	Cholesterol (mg/dl)	64±9	88±16**	87±15**
	Na (mEq/l)	143±1	143±1	143±2
	K (mEq/l)	4.3±0.3	4.4±0.2	4.4±0.3
	Cl (mEq/l)	101±1	101±1	101±1
	Ca (mg/dl)	10.5±0.3	10.4±0.4	10.4±0.2
Female	GOT (IU/l)	111±57	98±41	100±72
	GPT (IU/l)	47±11	41±10	49±44
	ALP (IU/l)	123±42	103±49	114±37
	Albumin (g/dl)	4.99±0.19	4.87±0.21	4.97±0.18
	Protein (g/dl)	7.71±0.36	7.51±0.32	7.80±0.42
	A/G	1.85±0.14	1.85±0.17	1.79±0.23
	Creatinine (mg/dl)	0.66±0.04	0.68±0.04	0.69±0.05
	Bililubin (mg/dl)	0.21±0.05	0.18±0.06	0.16±0.04*
	Glucose (mg/dl)	191±13	185±16	182±20
	Urea-N (mg/dl)	18.3±2.3	16.4±2.3	18.8±2.4
	Cholesterol (mg/dl)	84±9	95±13*	102±19*
	Na (mEq/l)	142±2	142±2	144±2
	K (mEq/l)	4.3±0.4	4.2±0.3	4.3±0.4
	Cl (mEq/l)	102±2	102±2	101±2
	Ca (mg/dl)	10.8±0.2	10.5±0.3**	10.6±0.2*

* 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 5 Serum biochemical analysis in rats after 181 days intraperitoneal administration of CAZ

Sex	No. of animals	Control	CAZ (g/kg)			
			0.05	0.1	0.3	1.0
		10	10	10	10	10
Male	GOT (IU/l)	149 ± 88	169 ± 77	118 ± 23	117 ± 27	110 ± 25
	GPT (IU/l)	85 ± 56	107 ± 71	60 ± 15	66 ± 30	51 ± 17
	ALP (IU/l)	120 ± 37	143 ± 38	131 ± 32	131 ± 33	102 ± 29
	Albumin (g/dl)	4.57 ± 0.21	4.58 ± 0.20	4.49 ± 0.22	4.57 ± 0.31	4.28 ± 0.28*
	Protein (g/dl)	7.52 ± 0.28	7.47 ± 0.44	7.31 ± 0.32	7.51 ± 0.38	7.17 ± 0.38*
	A/G	1.56 ± 0.12	1.59 ± 0.08	1.60 ± 0.09	1.57 ± 0.19	1.48 ± 0.13
	Creatinine (mg/dl)	0.77 ± 0.07	0.76 ± 0.05	0.73 ± 0.05	0.79 ± 0.07	0.77 ± 0.10
	Bilirubin (mg/dl)	0.25 ± 0.05	0.33 ± 0.10	0.28 ± 0.10	0.22 ± 0.04	0.20 ± 0.05
	Glucose (mg/dl)	191 ± 31	201 ± 32	174 ± 15	183 ± 17	172 ± 20
	Urea-N (mg/dl)	17.8 ± 2.7	18.0 ± 2.6	16.5 ± 2.1	17.2 ± 1.9	17.6 ± 2.8
	Cholesterol (mg/dl)	80 ± 13	88 ± 15	85 ± 14	104 ± 16.**	110 ± 31*
	Na (mEq/l)	143 ± 1	144 ± 1	144 ± 1	144 ± 1	144 ± 1
	K (mEq/l)	4.7 ± 0.3	4.6 ± 0.3	4.8 ± 0.3	4.8 ± 0.3	4.8 ± 0.3
	Cl (mEq/l)	100 ± 2	100 ± 1	101 ± 1	100 ± 1	100 ± 1
	Ca (mg/dl)	10.6 ± 0.3	10.6 ± 0.3	10.6 ± 0.3	10.5 ± 0.2	10.3 ± 0.4*
Female	GOT (IU/l)	122 ± 53	160 ± 50	149 ± 71	125 ± 73	94 ± 20
	GPT (IU/l)	68 ± 39	85 ± 37	82 ± 41	60 ± 39	41 ± 20
	ALP (IU/l)	92 ± 34	100 ± 35	109 ± 57	85 ± 39	96 ± 48
	Albumin (g/dl)	4.98 ± 0.39	5.05 ± 0.49	5.10 ± 0.40	5.12 ± 0.34	4.85 ± 0.32
	Protein (g/dl)	7.60 ± 0.50	7.53 ± 0.62	7.58 ± 0.76	7.82 ± 0.60	7.53 ± 0.59
	A/G	1.90 ± 0.14	2.04 ± 0.13*	2.08 ± 0.20*	1.91 ± 0.16	1.81 ± 0.12
	Creatinine (mg/dl)	0.66 ± 0.04	0.68 ± 0.05	0.67 ± 0.05	0.68 ± 0.03	0.64 ± 0.05
	Bilirubin (mg/dl)	0.27 ± 0.13	0.25 ± 0.14	0.19 ± 0.06	0.21 ± 0.13	0.16 ± 0.06*
	Glucose (mg/dl)	185 ± 10	180 ± 15	178 ± 12	168 ± 24	150 ± 11**
	Urea-N (mg/dl)	16.8 ± 1.9	17.4 ± 1.7	16.4 ± 2.3	14.9 ± 1.7*	14.3 ± 3.4
	Cholesterol (mg/dl)	92 ± 21	94 ± 17	101 ± 27	107 ± 21	125 ± 35*
	Na (mEq/l)	141 ± 1	141 ± 1	141 ± 1	142 ± 1*	142 ± 2*
	K (mEq/l)	4.4 ± 0.2	4.4 ± 0.3	4.3 ± 0.3	4.4 ± 0.2	4.2 ± 0.4
	Cl (mEq/l)	101 ± 2	101 ± 2	100 ± 2	100 ± 2	101 ± 1
	Ca (mg/dl)	10.4 ± 0.2	10.4 ± 0.4	10.4 ± 0.4	10.4 ± 0.4	10.1 ± 0.3*

* 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 6 Serum biochemical analysis in rats after 181 days intraperitoneal administration of CAZ and 91 days recovery

		Control	CAZ (g/kg)		
			0.1	0.3	1.0
Sex	No. of animals	10	10	10	10
Male	GOT (IU/l)	130±33	131±25	120±30	130±26
	GPT (IU/l)	71±25	75±19	60±25	77±40
	ALP (IU/l)	164±40	137±40	154±48	151±40
	Albumin (g/dl)	3.58±0.15	3.59±0.18	3.46±0.18	3.54±0.17
	Protein (g/dl)	6.12±0.24	6.10±0.26	6.09±0.34	5.95±0.22
	A/G	1.41±0.08	1.45±0.18	1.33±0.11	1.48±0.13
	Creatinine (mg/dl)	0.74±0.04	0.76±0.06	0.77±0.05	0.79±0.05*
	Bililubin (mg/dl)	0.40±0.11	0.41±0.23	0.46±0.21	0.44±0.16
	Glucose (mg/dl)	166±13	178±23	176±21	185±22*
	Urea-N (mg/dl)	18.5±1.4	18.3±1.2	19.6±1.9	20.6±1.7**
	Cholesterol (mg/dl)	86±16	87±11	90±10	86±17
	Na (mEq/l)	141±1	142±1	143±1*	142±1
	K (mEq/l)	5.0±0.3	4.9±0.4	5.0±0.5	4.8±0.3
	Cl (mEq/l)	102±1	102±1	103±1	103±2
Ca (mg/dl)	9.8±0.3	9.9±0.3	9.9±0.2	9.8±0.3	
Female	GOT (IU/l)	135±74	133±61	106±46	100±37
	GPT (IU/l)	57±37	60±27	45±15	47±18
	ALP (IU/l)	100±56	93±55	68±18	90±26
	Albumin (g/dl)	4.19±0.18	4.30±0.29	4.27±0.26	4.17±0.36
	Protein (g/dl)	6.99±0.36	6.94±0.40	6.98±0.35	6.73±0.65
	A/G	1.51±0.11	1.63±0.12*	1.58±0.09	1.64±0.11*
	Creatinine (mg/dl)	0.80±0.06	0.78±0.06	0.77±0.04	0.75±0.06
	Bililubin (mg/dl)	0.47±0.14	0.44±0.18	0.50±0.18	0.34±0.14
	Glucose (mg/dl)	155±12	165±28	160±12	160±7
	Urea-N (mg/dl)	17.3±1.9	18.2±2.8	18.5±2.4	18.0±2.0
	Cholesterol (mg/dl)	133±21	114±32	119±18	117±20
	Na (mEq/l)	139±2	139±1	140±2	140±1*
	K (mEq/l)	4.5±0.3	4.2±0.3	4.4±0.4	4.4±0.3
	Cl (mEq/l)	101±1	102±2	102±2	103±2*
Ca (mg/dl)	10.6±0.3	10.6±0.4	10.6±0.2	10.4±0.4	

* 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 7 Urinalysis in rats after 89 days intraperitoneal administration of CAZ

Sex		Male			Female		
Dose (g/kg)		Control	0.3	1.0	Control	0.3	1.0
No. of animals		10	10	10	10	10	10
(Qualitative)							
pH	5.0	0	0	0	0	0	0
	5.5	0	0	1	0	0	1
	6.0	2	2	7	2	1	2
	6.5	0	0	0	3	2	2
	7.0	4	3	2	5	4	4
	7.5	3	4	0	0	2	0
	8.0	1	1	0	0	1	1
Protein	—	7	6	7	9	10	6
	+	0	0	0	0	0	0
	++	1	1	1	1	0	4
	+++	2	2	0	0	0	0
	####	0	1	2	0	0	0
Glucose	—	10	10	10	10	10	10
Ketone	—	10	10	10	10	10	10
Urobilinogen	—	10	10	10	10	10	10
Bilirubin	—	10	10	10	10	10	10
Occult blood	—	10	10	10	10	10	10
(Quantitative)							
Gravity		1.051±0.005	1.046±0.009	1.047±0.008	1.043±0.007	1.042±0.010	1.042±0.008
(Quantitative cage)							
Volume (ml)		6.9±1.6	5.8±2.1	5.1±0.7*	3.0±0.7	3.0±0.5	3.7±0.7
Na (mEq/l)		51 ±8	97 ±24*	180 ±45**	98 ±34	95 ±35	150 ±37*
K (mEq/l)		105 ±19	170 ±37**	234 ±41**	152 ±28	168 ±27	178 ±30
Cl (mEq/l)		79 ±24	80 ±29	63 ±29	120 ±34	83 ±31	45 ±18**
(Qualitative)							
RBC	—	2	6	6	6	7	6
	+	6	3	4	4	2	3
	++	0	0	0	0	0	0
	+++	1	1	0	0	0	0
WBC	—	0	6	8	4	4	5
	+	9	4	2	3	1	4
	++	0	0	0	0	0	0
	+++	0	0	0	0	1	0
	####	0	0	0	1	0	0
Small round cell	—	0	0	0	2	3	0
	+	8	10	10	9	9	9
	++	1	0	0	1	0	0
	+++	0	0	0	0	1	1
Squamous cell	—	0	0	2	0	1	1
	+	4	4	8	3	3	4
	++	2	0	0	1	2	1
	+++	1	2	0	3	3	3
	####	0	3	0	1	0	0
Crystal	—	2	1	0	2	0	0
	+	1	5	10	4	2	1
	++	0	0	0	2	1	1
	+++	3	1	0	2	3	2
	####	0	3	0	1	2	2
		5	1	0	1	1	3

* 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)

RBC, WBC, Small round cell, Squamous cell: —, 0; +, 1~10 cell; ++, 11~20 cell; +++, 21~30 cell; ####, 31~40 cell; #####, 41 or more

Crystal: +, occasional; ++, few; +++, many; ####, great many

Table 8 Urinalysis in rats after 181 days intraperitoneal administration of CAZ

Sex	Male			Female		
	Control	0.05	0.1	0.3	1.0	1.0
Dose (g/kg)	Control	0.05	0.1	0.3	1.0	1.0
No. of animals	10	10	10	10	10	9
(Qualitative)						
pH	5.0 5.5 6.0 6.5 7.0 7.5 8.0	0 0 2 2 5 1 0	0 0 1 2 4 2 0	0 2 1 4 1 0 0	0 0 1 3 2 2 0	0 0 1 3 2 2 0
Protein	0 0 1 5 2 2 0	0 0 2 2 5 1 0	0 0 1 2 4 2 0	0 2 1 4 1 0 0	0 2 1 3 2 2 0	0 2 1 3 2 2 0
Glucose	0 0 6 6 2 2 0	0 0 0 0 4 2 0	0 0 1 2 6 2 0	0 0 1 2 4 2 0	0 0 1 3 2 2 0	0 0 1 3 2 2 0
Ketone bodies	0 0 10 10 10 10 10	0 0 10 10 10 10 10	0 0 10 10 10 10 10	0 0 10 10 10 10 10	0 0 10 10 10 10 10	0 0 10 10 10 10 10
Urobilinogen	0 0 10 10 10 10 10	0 0 10 10 10 10 10	0 0 10 10 10 10 10	0 0 10 10 10 10 10	0 0 10 10 10 10 10	0 0 10 10 10 10 10
Bilirubin	0 0 10 10 10 10 10	0 0 10 10 10 10 10	0 0 10 10 10 10 10	0 0 10 10 10 10 10	0 0 10 10 10 10 10	0 0 10 10 10 10 10
Occult blood	0 0 10 10 10 10 10	0 0 10 10 10 10 10	0 0 10 10 10 10 10	0 0 10 10 10 10 10	0 0 10 10 10 10 10	0 0 10 10 10 10 10
(Quantitative)						
Gravity	1.054±0.003	1.053±0.004	1.052±0.004	1.050±0.005	1.047±0.005**	1.044±0.006
(Quantitative cage)						
Volume (ml)	3.6±1.5	4.1±1.3	3.4±0.4	3.7±2.3	3.7±2.3	2.3±1.3
Na (mEq/l)	86±15	82±26	83±23	136±21	136±21	115±33
K (mEq/l)	196±81	187±33	233±53	253±20	253±20	142±71
Cl (mEq/l)	143±72	112±41	88±64	56±29	56±29	133±48
(Qualitative)						
RBC	7	25	24	25	7	4
WBC	0	0	1	1	0	0
Small round cell	0	0	0	0	0	0
Squamous cell	0	0	0	0	0	0
Crystal	0	0	0	0	0	0

* P<0.05, ** P<0.01. Significant difference from control (Student's t-test).
 RBC, WBC; Small round cell, Squamous cell; -, 0; +, 1-10 cell; ++, 11-20 cell; +++, 21-30 cell; +++, 31-40 cell; +++, 41 or more.
 Crystal: +, occasional; ++, few; +++, many; +++, great many.

Table 9 Urinalysis in rats after 181 days intraperitoneal administration of CAZ and 91 days recovery

Sex		Male				Female			
Dose (g/kg)		Control	0.1	0.3	1.0	Control	0.1	0.3	1.0
No. of animals		10	10	10	10	10	10	10	9
(Qualitative)									
pH	5.0	2	0	0	0	0	1	0	0
	5.5	1	0	1	0	0	0	0	1
	6.0	2	7	3	2	3	4	2	3
	6.5	1	1	1	2	1	0	3	0
	7.0	4	1	5	3	5	4	5	3
	7.5	0	1	0	2	1	1	0	2
	8.0	0	0	0	0	0	0	0	0
	8.5	0	0	0	1	0	0	0	0
Protein	1	1	2	1	2	0	2	2	1
	±	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	7	4	1	0	0	7	1	2
	++	1	0	1	3	1	0	2	2
	+++	1	5	6	6	7	3	5	4
Glucose	—	10	10	10	10	10	10	10	9
Ketone bodies	—	10	10	10	10	10	10	10	9
Urobilinogen	—	10	10	10	10	10	10	10	9
Bilirubin	—	10	10	10	10	10	10	10	9
Occult blood	—	9	9	10	10	10	10	10	9
	±	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	1	1	0	0	0	0	0	0
(Quantitative)									
Gravity		1.055±0.002	1.053±0.002*	1.053±0.004	1.052±0.004*	1.048±0.012	1.049±0.004	1.050±0.009	1.053±0.006
(Quantitative cage)									
Volume (ml)		3.6±1.6	3.7±0.8	3.4±1.1	4.1±0.6	2.8±1.6	2.3±1.2	2.9±1.3	2.8±1.8
Na	(mEq/l)	139 ± 56	113 ± 28	142 ± 41	125 ± 12	98 ± 19	111 ± 37	95 ± 27	116 ± 70
K	(mEq/l)	220 ± 57	227 ± 52	237 ± 37	252 ± 30	190 ± 36	249 ± 77	214 ± 76	225 ± 69
Cl	(mEq/l)	191 ± 59	186 ± 42	193 ± 46	185 ± 13	167 ± 33	183 ± 45	159 ± 47	180 ± 80
(Qualitative)									
RBC	—	9	9	10	7	9	6	8	9
	+	1	1	0	1	0	3	2	1
	++	0	0	0	0	0	0	0	0
	+++	0	0	0	0	0	0	0	0
	++++	0	0	0	0	1	1	0	0
WBC	—	9	7	4	4	8	4	5	4
	+	1	1	6	4	1	5	5	6
	++	0	2	0	0	0	0	0	0
	+++	0	0	0	0	0	0	0	0
	++++	0	0	0	0	0	0	0	0
Small round cell	—	10	10	7	7	10	10	10	9
	+	0	0	3	1	0	0	0	1
	++	1	1	0	2	1	1	0	1
	+++	7	6	8	6	6	7	5	7
	++++	2	3	1	0	2	0	4	1
Squamous cell	—	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	1
	++	0	0	0	0	0	0	0	0
	+++	0	0	0	0	0	0	0	1
	++++	0	0	1	0	1	2	1	0
Crystal	—	7	5	6	3	6	5	7	7
	+	0	1	1	1	1	1	0	2
	++	0	2	0	0	0	4	3	1
	+++	0	1	1	1	2	0	0	0
	++++	3	1	2	3	1	0	0	0

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

RBC, WBC, Small round cell, Squamous cell: —, 0; +, 1~10 cell; ++, 11~20 cell; +++, 21~30 cell; +++, 31~40 cell; +++++, 41 or more

Crystal: +, occasional; ++, few; +++, many; +++++, great many

Table 10 Organ weight in male rats after 89 days intraperitoneal administration of CAZ.

No. of animals	Control	CAZ (g/kg)	
		0.3	1.0
	10	10	10
Brain (g)	1.97±0.08	2.00±0.06	2.02±0.09
Pituitary (mg)	11 ±2	10 ±2	10 ±1
Thyroid (mg)	20 ±7	25 ±6	26 ±4*
Thymus (mg)	320 ±54	313 ±78	306 ±53
Heart (mg)	1187 ±93	1125 ±106	1096 ±85*
Lung (mg)	1354 ±69	1392 ±119	1352 ±135
Liver (g)	13.0±1.2	14.5±1.9*	14.2±1.5
Spleen (mg)	790 ±94	847 ±188	769 ±114
Adrenals (mg)	58 ±6	60 ±6	60 ±10
Kidneys (g)	2.47±0.17	2.79±0.28**	2.80±0.26**
Cecum (+) ^a (g)	4.70±0.72	9.20±1.34**	10.44±1.35**
Cecum (-) ^b (g)	1.64±0.34	1.92±0.30	2.08±0.28**
Prostate (mg)	452 ±77	532 ±121	476 ±146
Epididymis (mg)	1289 ±96	1281 ±123	1292 ±88
Testes (g)	3.53±0.43	3.48±0.16	3.47±0.16
Carcass (g)	316 ±21	328 ±36	305 ±27
Final body weight (g)	410 ±24	430 ±46	403 ±31
Brain (g%)	0.48±0.03	0.47±0.05	0.50±0.02
Pituitary (mg%)	2.57±0.50	2.28±0.30	2.38±0.24
Thyroid (mg%)	4.76±1.43	5.95±1.72	6.50±0.88**
Thymus (mg%)	78 ±10	72 ±14	76 ±12
Heart (mg%)	290 ±22	262 ±20**	273 ±19
Lung (mg%)	331 ±15	325 ±30	336 ±17
Liver (g%)	3.17±0.21	3.36±0.24	3.52±0.13**
Spleen (mg%)	193 ±20	197 ±38	191 ±19
Adrenals (mg%)	14.3±1.6	13.9±1.0	15.0±1.9
Kidneys (g%)	0.60±0.05	0.65±0.05*	0.70±0.03**
Cecum (+) (g%)	1.15±0.16	2.17±0.41**	2.59±0.25**
Cecum (-) (g%)	0.40±0.08	0.45±0.09	0.52±0.07**
Prostate (mg%)	111 ±19	126 ±36	117 ±29
Epididymis (mg%)	315 ±17	301 ±44	322 ±32
Testes (g%)	0.86±0.11	0.82±0.09	0.87±0.08
Carcass (g%)	77.1±1.1	76.3±1.0	75.8±1.1*

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

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

• Cecum with content, ° Cecum without content

Table 11 Organ weight in female rats after 89 days intraperitoneal administration of CAZ

		Control	CAZ (g/kg)	
			0.3	1.0
No. of animals		10	10	10
Brain	(g)	1.78±0.07	1.85±0.09	1.86±0.08*
Pituitary	(mg)	15 ± 2	16 ± 3	17 ± 3
Thyroid	(mg)	16 ± 4	18 ± 7	18 ± 7
Thymus	(mg)	280 ± 65	263 ± 48	233 ± 56
Heart	(mg)	772 ± 45	746 ± 73	714 ± 58*
Lung	(mg)	1034 ± 55	968 ± 84	969 ± 88
Liver	(g)	7.79±0.64	8.16±0.58	9.32±0.47**
Spleen	(mg)	552 ± 83	590 ± 79	552 ± 97
Adrenals	(mg)	66 ± 9	70 ± 9	67 ± 5
Kidneys	(g)	1.58±0.13	1.62 ± 0.18	1.72±0.17
Cecum (+) ^{a)}	(g)	3.37±0.72	7.45 ± 0.95**	13.49±1.60**
Cecum (-) ^{b)}	(g)	1.33±0.22	1.57 ± 0.21*	2.13±0.18**
Ovaries	(mg)	72 ± 9	76 ± 13	80 ± 8*
Uterus	(mg)	463 ± 90	493 ± 78	487 ± 70
Carcass	(g)	192 ± 12	184 ± 10	169 ± 12**
Final body weight	(g)	249 ± 13	243 ± 14	235 ± 14*
Brain	(g%)	0.72±0.06	0.76±0.04*	0.80±0.05**
Pituitary	(mg%)	5.98±0.91	6.72±1.11	7.18±1.32*
Thyroid	(mg%)	6.44±1.75	7.66±3.11	7.75±2.74
Thymus	(mg%)	112 ± 23	109 ± 20	100 ± 26
Heart	(mg%)	311 ± 20	308 ± 23	304 ± 13
Lung	(mg%)	416 ± 19	399 ± 24	412 ± 24
Liver	(g%)	3.13±0.25	3.37±0.13*	3.97±0.19**
Spleen	(mg%)	222 ± 32	244 ± 35	234 ± 34
Adrenals	(mg%)	26.5±3.9	29.0±3.1	28.5±2.2
Kidneys	(g%)	0.64±0.04	0.67±0.05	0.73±0.06**
Cecum (+)	(g%)	1.35±0.25	3.07±0.26**	5.76±0.82**
Cecum (-)	(g%)	0.54±0.09	0.65±0.07**	0.91±0.08**
Ovaries	(mg%)	28.9±3.5	31.2±5.2	34.1±3.4**
Uterus	(mg%)	186 ± 36	204 ± 36	207 ± 24
Carcass	(g%)	77.2±1.7	75.9±1.6	71.6±1.4**

* 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 content, ^{b)} Cecum without content

Table 12 Organ weight in male rats after 181 days intraperitoneal administration of CAZ

No. of animals	Control	CAZ (g/kg)			
		0.05	0.1	0.3	1.0
	10	10	10	10	10
Brain (g)	2.07±0.07	2.08±0.09	2.09±0.07	2.04±0.06	1.96±0.27
Pituitary (mg)	10 ± 2	10 ± 2	10 ± 2	9 ± 2	9 ± 3
Thyroid (mg)	12 ± 4	13 ± 4	13 ± 5	13 ± 3	14 ± 4
Thymus (mg)	198 ± 49	181 ± 42	190 ± 73	197 ± 44	188 ± 34
Heart (mg)	1255 ± 92	1277 ± 148	1291 ± 162	1298 ± 196	1160 ± 139
Lung (mg)	1407 ± 105	1429 ± 133	1437 ± 120	1479 ± 169	1468 ± 136
Liver (g)	14.3±0.9	15.5±1.6	15.0±1.8	16.5±2.0**	16.5±1.4**
Spleen (mg)	801 ± 111	769 ± 103	817 ± 79	827 ± 113	975 ± 280
Adrenals (mg)	57 ± 11	55 ± 7	51 ± 7	56 ± 9	60 ± 8
Kidneys (g)	2.65±0.15	2.87±0.28	2.99±0.25**	3.13±0.44**	3.77±1.00**
Cecum (+) ^{a)} (g)	4.69±0.67	6.49±1.02**	6.92±0.86**	7.28±1.65**	10.32±1.98**
Cecum (-) ^{b)} (g)	1.26±0.27	1.62±0.30*	1.71±0.33**	1.85±0.37**	2.17±0.12**
Prostate (mg)	502 ± 94	467 ± 140	512 ± 149	544 ± 192	442 ± 154
Epididymis (mg)	1274 ± 138	1227 ± 91	1215 ± 184	1289 ± 141	1211 ± 105
Testes (g)	3.62±0.28	3.53±0.29	3.54±0.73	3.60±0.25	3.59±0.33
Carcass (g)	398 ± 32	407 ± 47	394 ± 38	396 ± 43	348 ± 33**
Final body weight (g)	501 ± 37	517 ± 55	510 ± 45	515 ± 43	464 ± 47
Brain (g%)	0.41±0.02	0.41±0.05	0.41±0.04	0.40±0.03	0.43±0.08
Pituitary (mg%)	1.98±0.37	1.86±0.44	2.05±0.40	1.68±0.47	2.02±0.78
Thyroid (mg%)	2.44±0.76	2.44±0.78	2.52±0.91	2.57±0.63	3.07±0.92
Thymus (mg%)	40 ± 10	35 ± 10	37 ± 14	38 ± 10	41 ± 10
Heart (mg%)	251 ± 21	247 ± 13	253 ± 18	251 ± 21	251 ± 26
Lung (mg%)	281 ± 19	278 ± 22	283 ± 17	287 ± 23	318 ± 31**
Liver (g%)	2.87±0.19	3.02±0.27	2.93±0.14	3.21±0.20**	3.57±0.19**
Spleen (mg%)	160 ± 24	149 ± 13	161 ± 17	160 ± 11	210 ± 50*
Adrenals (mg%)	11.4±2.0	10.8±1.8	10.0±1.4	10.8±1.4	12.9±2.0
Kidneys (g%)	0.53±0.03	0.56±0.04	0.59±0.03**	0.61±0.08*	0.81±0.18**
Cecum (+) (g%)	0.94±0.17	1.27±0.24**	1.37±0.20**	1.41±0.26**	2.27±0.59**
Cecum (-) (g%)	0.25±0.06	0.31±0.06*	0.34±0.07*	0.36±0.05**	0.47±0.06**
Prostate (mg%)	100.5±19.0	91.6±28.9	101.5±31.5	107.0±39.7	95.1±32.3
Epididymis (mg%)	256 ± 32	240 ± 32	240 ± 36	250 ± 20	263 ± 30
Testes (g%)	0.72±0.06	0.69±0.05	0.70±0.14	0.70±0.07	0.78±0.07
Carcass (g%)	79.4±1.5	78.6±1.4	77.4±1.6*	76.8±3.6	75.2±2.2**

* 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 content, ^{b)} Cecum without content

Table 13 Organ weight in female rats after 181 days intraperitoneal administration of CAZ

No. of animals	Control	CAZ (g/kg)			
		0.05	0.1	0.3	1.0
	10	10	10	10	9
Brain (g)	1.87±0.04	1.79±0.08**	1.88±0.07	1.86±0.04	1.80±0.12
Pituitary (mg)	19 ± 3	16 ± 7	16 ± 4	19 ± 5	17 ± 3
Thyroid (mg)	9 ± 4	8 ± 2	8 ± 1	9 ± 2	11 ± 3
Thymus (mg)	204 ± 47	183 ± 54	189 ± 43	163 ± 26*	181 ± 50
Heart (mg)	816 ± 65	787 ± 68	799 ± 63	799 ± 66	805 ± 81
Lung (mg)	1050 ± 71	1018 ± 77	1094 ± 61	1046 ± 76	1060 ± 83
Liver (g)	8.12 ± 0.45	8.08 ± 1.01	8.48 ± 0.86	8.81 ± 1.18	9.23 ± 1.12*
Spleen (mg)	532 ± 69	570 ± 93	529 ± 71	535 ± 113	519 ± 99
Adrenals (mg)	67 ± 5	60 ± 6**	65 ± 8	65 ± 9	65 ± 12
Kidneys (g)	1.65 ± 0.11	1.71 ± 0.15	1.71 ± 0.15	1.87 ± 0.12**	1.98 ± 0.23**
Cecum (+) ^a (g)	3.35 ± 0.96	4.16 ± 0.59*	4.76 ± 1.32*	7.14 ± 1.48**	7.67 ± 1.56**
Cecum (-) ^b (g)	1.09 ± 0.37	1.13 ± 0.15	1.15 ± 0.16	1.40 ± 0.33	1.73 ± 0.46**
Ovaries (mg)	68 ± 15	60 ± 13	67 ± 8	64 ± 14	72 ± 11
Uterus (mg)	626 ± 163	604 ± 82	578 ± 105	539 ± 120	572 ± 110
Carcass (g)	218 ± 11	213 ± 20	210 ± 16	199 ± 15**	192 ± 11**
Final body weight (g)	279 ± 14	274 ± 25	273 ± 21	262 ± 20*	253 ± 16**
Brain (g%)	0.67 ± 0.04	0.66 ± 0.08	0.69 ± 0.06	0.72 ± 0.07	0.71 ± 0.07
Pituitary (mg%)	6.73 ± 1.14	6.08 ± 2.78	5.69 ± 1.46	7.30 ± 1.64	6.54 ± 1.22
Thyroid (mg%)	3.14 ± 1.30	3.00 ± 0.79	3.10 ± 0.56	3.25 ± 0.73	4.18 ± 0.91
Thymus (mg%)	73 ± 15	66 ± 17	69 ± 13	62 ± 10	71 ± 18
Heart (mg%)	293 ± 18	288 ± 25	293 ± 13	306 ± 21	318 ± 24*
Lung (mg%)	377 ± 29	373 ± 23	401 ± 23	401 ± 35	419 ± 31**
Liver (g%)	2.92 ± 0.22	2.95 ± 0.22	3.11 ± 0.27	3.36 ± 0.26**	3.63 ± 0.28**
Spleen (mg%)	191 ± 25	207 ± 22	194 ± 22	204 ± 38	205 ± 34
Adrenals (mg%)	24.1 ± 2.1	21.9 ± 2.3*	23.7 ± 2.7	24.8 ± 2.3	25.5 ± 4.1
Kidneys (g%)	0.59 ± 0.05	0.63 ± 0.06	0.63 ± 0.05	0.72 ± 0.05**	0.78 ± 0.07**
Cecum (+) (g%)	1.20 ± 0.34	1.53 ± 0.25*	1.74 ± 0.46**	2.74 ± 0.59**	3.03 ± 0.62**
Cecum (-) (g%)	0.39 ± 0.13	0.41 ± 0.05	0.42 ± 0.06	0.54 ± 0.13*	0.68 ± 0.16**
Ovaries (mg%)	24.5 ± 5.3	22.1 ± 4.9	24.7 ± 3.5	24.6 ± 4.9	28.3 ± 4.5
Uterus (mg%)	224 ± 53	223 ± 45	213 ± 42	206 ± 39	225 ± 33
Carcass (g%)	78.1 ± 1.6	77.6 ± 1.6	76.7 ± 2.2	76.2 ± 1.3*	75.9 ± 1.2**

* 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 content, ^b Cecum without content

Table 14 Organ weight in male rats after 181 days intraperitoneal administration of CAZ and 91 days recovery

		Control	CAZ (g/kg)		
			0.1	0.3	1.0
No. of animals		10	10	10	10
Brain	(g)	2.08±0.08	2.08±0.06	2.09±0.07	2.08±0.10
Pituitary	(mg)	12 ±3	12 ±3	11 ±2	12 ±3
Thyroid	(mg)	15 ±2	15 ±3	14 ±3	16 ±4
Thymus	(mg)	144 ±20	170 ±50	157 ±62	143 ±25
Heart	(mg)	1244 ±120	1365 ±97*	1269 ±91	1289 ±100
Lung	(mg)	1544 ±108	1659 ±186	1562 ±213	1583 ±152
Liver	(g)	14.5±1.4	16.9±2.9*	16.4±1.9*	16.4±1.9*
Spleen	(mg)	782 ±71	885 ±145	830 ±128	873 ±98*
Adrenals	(mg)	51 ±11	56 ±6	56 ±10	53 ±10
Kidneys	(g)	2.84±0.21	3.26±0.45*	3.06±0.28	3.07±0.29
Cecum (+) ^{a)}	(g)	4.93±1.16	6.07±1.21*	5.27±1.00	5.91±1.15
Cecum (-) ^{b)}	(g)	1.48±0.21	2.20±0.53**	1.76±0.30*	1.88±0.31**
Prostate	(mg)	464 ±155	558 ±152	534 ±151	567 ±145
Epididymis	(mg)	1242 ±103	1325 ±80	1264 ±114	1312 ±204
Testes	(g)	3.57±0.10	3.99±0.40**	3.59±0.24	3.80±0.29
Carcass	(g)	430 ±33	483 ±66*	432 ±41	442 ±64
Final body weight	(g)	542 ±41	611 ±81*	550 ±48	550 ±56
Brain	(g%)	0.39±0.03	0.35±0.05	0.38±0.04	0.38±0.05
Pituitary	(mg%)	2.14±0.53	1.94±0.58	2.00±0.42	2.17±0.53
Thyroid	(mg%)	2.76±0.42	2.43±0.53	2.50±0.48	2.90±0.82
Thymus	(mg%)	27 ±4	28 ±10	29 ±12	26 ±5
Heart	(mg%)	230 ±22	226 ±21	232 ±22	235 ±18
Lung	(mg%)	285 ±20	274 ±24	284 ±27	289 ±20
Liver	(g%)	2.67±0.15	2.77±0.15	2.98±0.20**	3.00±0.26**
Spleen	(mg%)	145 ±14	146 ±17	151 ±16	159 ±17*
Adrenals	(mg%)	9.4±1.6	9.2±1.0	10.1±1.4	9.7±2.1
Kidneys	(g%)	0.52±0.03	0.54±0.03	0.56±0.03*	0.56±0.04*
Cecum (+)	(g%)	0.91±0.22	1.00±0.16	0.96±0.19	1.09±0.25
Cecum (-)	(g%)	0.27±0.04	0.36±0.07**	0.32±0.05*	0.34±0.05**
Prostate	(mg%)	85.6±27.6	93.4±31.4	97.5±27.2	103.8±26.9
Epididymis	(mg%)	230 ±28	220 ±27	231 ±25	241 ±44
Testes	(g%)	0.66±0.04	0.66±0.08	0.66±0.06	0.70±0.11
Carcass	(g%)	79.3±1.7	79.3±1.7	78.4±2.9	80.1±4.3

* 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 content, ^{b)} Cecum without content

Table 15 Organ weight in female rats after 181 days intraperitoneal administration of CAZ and 91 days recovery

No. of animals		Control	CAZ (g/kg)		
			0.1	0.3	1.0
		10	10	10	10
Brain	(g)	1.89 ± 0.08	1.94 ± 0.06	1.90 ± 0.06	1.87 ± 0.08
Pituitary	(mg)	19 ± 4	21 ± 6	20 ± 5	20 ± 4
Thyroid	(mg)	10 ± 4	9 ± 3	10 ± 2	12 ± 3
Thymus	(mg)	136 ± 22	138 ± 43	139 ± 33	155 ± 59
Heart	(mg)	871 ± 88	845 ± 114	877 ± 71	879 ± 71
Lung	(mg)	1155 ± 64	1052 ± 98*	1107 ± 109	1101 ± 100
Liver	(g)	9.58 ± 0.74	8.92 ± 1.28	9.60 ± 1.69	9.37 ± 1.53
Spleen	(mg)	611 ± 166	539 ± 88	613 ± 92	557 ± 95
Adrenals	(mg)	66 ± 13	64 ± 14	67 ± 7	71 ± 11
Kidneys	(g)	1.90 ± 0.16	1.78 ± 0.23	1.85 ± 0.29	1.97 ± 0.28
Cecum (+) ^{a)}	(g)	3.76 ± 0.50	4.03 ± 0.79	4.34 ± 0.56*	4.88 ± 1.03**
Cecum (-) ^{b)}	(g)	1.35 ± 0.25	1.28 ± 0.19	1.35 ± 0.16	1.57 ± 0.31
Ovaries	(mg)	66 ± 12	52 ± 14*	63 ± 16	62 ± 11
Uterus	(mg)	700 ± 155	690 ± 157	671 ± 110	663 ± 115
Carcass	(g)	253 ± 26	232 ± 24	239 ± 39	222 ± 19**
Final body weight	(g)	327 ± 31	291 ± 30*	309 ± 45	287 ± 27**
Brain	(g%)	0.58 ± 0.07	0.67 ± 0.08*	0.63 ± 0.09	0.65 ± 0.05*
Pituitary	(mg%)	5.82 ± 1.35	7.27 ± 1.73	6.45 ± 2.08	6.85 ± 1.04
Thyroid	(mg%)	2.99 ± 1.28	3.10 ± 1.18	3.31 ± 0.82	4.05 ± 1.09
Thymus	(mg%)	42 ± 7	47 ± 11	45 ± 8	54 ± 19
Heart	(mg%)	267 ± 27	291 ± 23	288 ± 35	307 ± 19**
Lung	(mg%)	355 ± 25	363 ± 27	363 ± 41	384 ± 24*
Liver	(g%)	2.94 ± 0.18	3.06 ± 0.21	3.11 ± 0.31	3.25 ± 0.31*
Spleen	(mg%)	186 ± 43	187 ± 33	201 ± 30	194 ± 27
Adrenals	(mg%)	20.2 ± 3.7	21.8 ± 4.1	21.7 ± 1.5	24.7 ± 2.9**
Kidneys	(g%)	0.58 ± 0.06	0.61 ± 0.05	0.60 ± 0.02	0.69 ± 0.06**
Cecum (+)	(g%)	1.16 ± 0.20	1.40 ± 0.32	1.43 ± 0.27*	1.70 ± 0.36**
Cecum (-)	(g%)	0.41 ± 0.05	0.44 ± 0.07	0.44 ± 0.08	0.55 ± 0.11**
Ovaries	(mg%)	20.4 ± 4.4	18.2 ± 5.2	20.5 ± 3.6	21.6 ± 3.7
Uterus	(mg%)	215 ± 45	236 ± 45	220 ± 37	233 ± 46
Carcass	(g%)	77.4 ± 3.4	79.6 ± 1.5	77.2 ± 3.2	77.4 ± 1.7

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

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

^{a)} Cecum with content, ^{b)} Cecum without content

Table 16 Histopathological findings in male rats after 89 days intraperitoneal administration of CAZ

Findings	Compound		Control	CAZ (g/kg)										
	Dose (g/kg)			0.3				1.0						
	No. of animals		10				10				10			
	Grade*		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Thyroid														
Dilatation of follicles			9	1	0	0	7	3	0	0	7	3	0	0
Lung														
Hemorrhage			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Foam cells			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Adenomataous hyperplasia			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Thickening of capsule			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Liver														
Cellular infiltration in Glisson's sheath			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Proliferation of bile ducts			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Fibrosis in Glisson's sheath			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Focal necrosis			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Hemosiderin deposition			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Hypertrophy of hepatic cells			10	0	0	0	10	0	0	0	8	2	0	0
Infarct			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Kidney														
Interstitial cellular infiltration			9	1	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0
Hyaline casts			8	2	0	0	8	1	1	0	8	2	0	0
Eosinophilic granules in tubular epithelia			8	2	0	0	8	2	0	0	2	3	5	0
Hypertro. and hyperpla. of transitional epithel.			9	0	1	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Regeneration of renal tubuli			3	7	0	0	4	5	1	0	6	4	0	0
Yellow pigment in tubular epitheria and lumens			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Tubular necrosis			10	0	0	0	10	0	0	0	5	5	0	0
Dilatation of renal tubuli			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Hyperplasia of tubular epithelia			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Vacuolation of tubular epithelia			10	0	0	0	8	1	1	0	7	3	0	0
Thickening of Bowman's capsule			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Spleen														
Thickening of capsule			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Seminal vesicle														
Cellular infiltration			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Testis														
Atrophy of seminiferous tubuli			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Hyperplasia of Leydig's cells			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Leydig's cell tumor			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Epididymis														
Absence of sperm cells			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Injection site														
Hemorrhage			9	1	0	0	7	3	0	0	4	6	0	0
Cellular infiltration			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Fibrosis			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Hemosiderin			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0

*.Degree of histopathological changes : (0) no lesion, (1) slight, (2) moderate and (3) marked.

No remarkable findings in cerebrum, cerebellum, pituitary, eye, submaxillary gland, thymus, heart, pancreas, stomach, duodenum, ileum, cecum, rectum, adrenal, mesenteric lymphnode, prostate, urinary bladder and bone marrow.

Table 17 Histopathological findings in female rats after 89 days intraperitoneal administration of CAZ

Findings	Compound	Control				CAZ (g/kg)							
	Dose (g/kg)					0.3				1.0			
	No. of animals	10				10				10			
	Grade*	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Pituitary													
Congestion		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Hemorrhage in Rathke's pauch		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Thyroid													
Dilatation of follicles		7	3	0	0	6	4	0	0	5	5	0	0
Eye													
Panophthalmitis		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Lung													
Foam cells		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Liver													
Cellular infiltration in Glisson's sheath		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Proliferation of bile ducts		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Fibrosis in Glisson's sheath		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Focal necrosis		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Hemosiderin deposition		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Hypertrophy of hepatic cells		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Kidney													
Interstitial cellular infiltration		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Dilatation of pelvis		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Hyaline casts		10	0	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0
Regeneration of renal tubuli		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Yellow pigment in tubular epitheria and lumens		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Thickening of capsule		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Nephroblastoma		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Vacuolation of tubular epithelia		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Thickening of Bowman's capsule		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Injection site													
Hemorrhage		7	3	0	0	4	6	0	0	3	7	0	0
Cellular infiltration		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Fibrosis		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Hemosiderin		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Calcium deposition		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0

* Degree of histopathological changes : (0) no lesion, (1) slight, (2) moderate and (3) marked.

No remarkable findings in cerebrum, cerebellum, submaxillary gland, thymus, heart, pancreas, stomach, duodenum, ileum, cecum, rectum, adrenal, mesenteric lymphnode, ovary, uterus, urinary bladder and bone marrow.

Table 18 Histopathological findings in male rats after 181 days intraperitoneal administration of CAZ

Findings	Compound		Control	CAZ (g/kg)																			
	Dose (g/kg)			0.05				0.1				0.3				1.0							
	No. of animls			10				10				10				10							
	Grade*			0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3				
Thyroid																							
Dilatation of follicles				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	7	3	0	0	9	1	0	0
Lung																							
Hemorrhage				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0
Foam cells				10	0	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0
Adenomatous hyperplasia				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Thickening of capsule				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Liver																							
Cellular infiltration in Glisson's sheath				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	8	2	0	0
Proliferation of bile ducts				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	7	2	1	0
Fibrosis in Glisson's sheath				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	1	0
Focal necrosis				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	8	2	0	0	10	0	0	0
Hemosiderin depositon				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	7	2	1	0
Hypertrophy of hepatic cells				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	7	2	1	0
Infarct				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Kidney																							
Interstitial cellular infiltration				9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	6	3	1	0
Hyaline casts				9	0	1	0	6	3	1	0	6	3	1	0	4	4	1	1	0	4	3	3
Eosinophilic granules in tubular epithelia				8	2	0	0	8	2	0	0	8	2	0	0	9	1	0	0	5	5	0	0
Hypertro. and hyperpla. of transitional epithel.				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	1	0	9	1	0	0
Regeneration of renal tubuli				4	5	1	0	6	4	0	0	3	7	0	0	0	8	2	0	0	4	5	1
Yellow pigment in tubular epithelia and lumens				10	0	0	0	10	0	0	0	7	3	0	0	4	2	4	0	0	2	4	4
Tubular necrosis				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	8	2	0	0
Dilatation of renal tubuli				10	0	0	0	10	0	0	0	8	2	0	0	6	3	1	0	2	6	2	0
Hyperplasia of tubular epithelia				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	1	0	7	1	2	0
Vacuolation of tubular epithelia				9	1	0	0	9	1	0	0	6	4	0	0	6	1	3	0	1	5	2	2
Thickening of Bowman's capsule				9	1	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0	5	3	0	2
Spleen																							
Thickening of capsule				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Seminal vesicle																							
Cellular infiltration				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Testis																							
Atrophy of seminiferous tubuli				10	0	0	0	10	0	0	0	8	0	2	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Hyperplasia of Leydig's cells				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Leydig's cell tumor				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Epididymis																							
Absence of sperm cells				10	0	0	0	10	0	0	0	8	0	2	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Injection site																							
Hemorrhage				9	1	0	0	10	0	0	0	5	3	2	0	2	4	4	0	0	0	7	3
Cellular infiltration				8	2	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0	5	4	1	0	1	6	3	0
Fibrosis				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	8	1	1	0	7	0	3	0
Hemosiderin				9	1	0	0	9	1	0	0	9	1	0	0	5	4	1	0	1	5	4	0

*Degree of histopathological changes : (0) no lesion, (1) slight, (2) moderate and (3) marked.

No remarkable findings in cerebrum, cerebellum, pituitary, eye, submaxillary gland, thymus, heart, pancreas, stomach, duodenum, ileum, cecum, rectum, adrenal, mesenteric lymphnode, prostate, urinary bladder and bone marrow.

Table 19 Histopathological findings in female rats after 181 days intraperitoneal administration of CAZ

Findings	Compound	Control	CAZ (g/kg)																			
	Dose (g/kg)		0.05				0.1				0.3				1.0							
	No. of animals		10				10				10				9							
	Grade*		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Pituitary																						
Congestion			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	0	0
Hemorrhage in Rathke's pouch			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	0	0
Thyroid																						
Dilatation of follicles			7	3	0	0	7	3	0	0	9	1	0	0	7	3	0	0	5	4	0	0
Eye																						
Panophthalmitis			10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	1	0	10	0	0	0	9	0	0	0
Lung																						
Foam cells			9	1	0	0	9	1	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	8	1	0	0
Liver																						
Cellular infiltration in Glisson's sheath			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	8	1	0	0
Proliferation of bile ducts			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	8	1	0	0
Fibrosis in Glisson's sheath			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	8	1	0	0
Focal necrosis			9	0	1	0	10	0	0	0	9	1	0	0	9	1	0	0	9	0	0	0
Hemosiderin deposition			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	6	3	0	0
Hypertrophy of hepatic cells			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	6	3	0	0
Kidney																						
Interstitial cellular infiltration			10	0	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	9	0	0	0
Dilatation of pelvis			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	0	0
Hyaline casts			9	0	0	1	9	1	0	0	9	1	0	0	7	3	0	0	7	2	0	0
Regeneration of renal tubuli			9	0	1	0	9	1	0	0	9	1	0	0	6	4	0	0	6	3	0	0
Yellow pigment in tubular epithelia and lumens			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	8	2	0	0	3	5	1	0
Thickening of capsule			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	0	0
Nephroblastoma			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	0	0
Vacuolation of tubular epithelia			9	1	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	0	0
Thickening of Bowman's capsule			9	1	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	0	0
Injection site																						
Hemorrhage			8	0	2	0	9	0	1	0	9	1	0	0	10	0	0	0	9	0	0	0
Cellular infiltration			9	1	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	0	0
Fibrosis			9	0	1	0	9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	0	0
Hemosiderin			7	2	1	0	9	1	0	0	10	0	0	0	8	2	0	0	2	7	0	0
Calcium deposition			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	0	0

* Degree of histopathological changes: (0) no lesion, (1) slight, (2) moderate and (3) marked.

No remarkable findings in cerebrum, cerebellum, submaxillary gland, thymus, heart, pancreas, stomach, duodenum, ileum, cecum, rectum, adrenal, mesenteric lymphnode, ovary, uterus, urinary bladder and bone marrow.

Table 20 Histopathological findings in male rats after 181 days intraperitoneal administration of CAZ and 91 days recovery

Findings	Compound		Control	CAZ (g/kg)															
	Dose (g/kg)			0.1				0.3				1.0							
	No. of animals			10				10				10							
	Grade*			0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3				
Thyroid																			
Dilatation of follicles				9	1	0	0	10	0	0	0	8	2	0	0	8	2	0	0
Lung																			
Hemorrhage				9	1	0	0	9	1	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0
Foam cells				8	2	0	0	8	2	0	0	9	1	0	0	7	3	0	0
Adenomatous hyperplasia				10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	1	0	10	0	0	0
Thickening of capsule				10	0	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Liver																			
Cellular infiltration in Glisson's sheath				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Proliferation of bile ducts				6	4	0	0	7	3	0	0	8	2	0	0	7	3	0	0
Fibrosis in Glisson's sheath				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Focal necrosis				7	3	0	0	8	2	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0
Hemosiderin deposition				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Hypertrophy of hepatic cells				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Infarct				10	0	0	0	10	0	0	0	8	1	1	0	10	0	0	0
Kidney																			
Interstitial cellular infiltration				9	1	0	0	8	2	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Hyaline casts				8	1	1	0	4	6	0	0	3	4	1	2	3	3	4	0
Eosinophilic granules in tubular epithelia				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Hypertro. and hyperpla. of transitional epithel.				10	0	0	0	9	1	0	0	9	1	0	0	9	1	0	0
Regeneration of renal tubuli				6	3	1	0	4	4	2	0	0	6	3	1	1	3	5	1
Yellow pigment in tubular epithelia and lumens				10	0	0	0	9	1	0	0	6	2	2	0	2	4	3	1
Tubular necrosis				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Dilatation of renal tubuli				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Hyperplasia of tubular epithelia				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Vacuolation of tubular epithelia				10	0	0	0	9	1	0	0	9	0	1	0	10	0	0	0
Thickening of Bowman's capsule				8	2	0	0	7	2	1	0	6	1	3	0	4	4	2	0
Spleen																			
Thickening of capsule				10	0	0	0	9	0	1	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Seminal vesicle																			
Cellular infiltration				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	1	0
Testis																			
Atrophy of seminiferous tubuli				10	0	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	8	0	2	0
Hyperplasia of Leydig's cells				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	1	0
Leydig's cell tumor				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	1	0
Epididymis																			
Absence of sperm cells				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	8	0	2	0
Injection site																			
Hemorrhage				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Cellular infiltration				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Fibrosis				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Hemosiderin				10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	7	2	1	0

* Degree of histopathological changes : (0) no lesion, (1) slight, (2) moderate and (3) marked.

No remarkable findings in cerebrum, cerebellum, pituitary, eye, submaxillary gland, thymus, heart, pancreas, stomach, duodenum, ileum, cecum, rectum, adrenal, mesenteric lymphnode, prostate, urinary bladder and bone marrow.

Table 21 Histopathological findings in female rats after 181 days intraperitoneal administration of CAZ and 91 days recovery

Findings	Compound		Control	CAZ (g/kg)														
	Dose (g/kg)			0.1				0.3				1.0						
	No. of animals		10				10				10				10			
	Grade		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Pituitary																		
Congestion			10	0	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Hemorrhage in Rathke's pauch			9	0	1	0	10	0	0	0	7	3	0	0	10	0	0	0
Thyroid																		
Dilatation of follicles			8	2	0	0	7	3	0	0	9	1	0	0	7	3	0	0
Eye																		
Panophthalmitis			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Lung																		
Foam cells			7	3	0	0	8	2	0	0	7	3	0	0	8	2	0	0
Liver																		
Cellular infiltration in Glisson's sheath			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Proliferation of bile ducts			9	1	0	0	8	2	0	0	9	1	0	0	7	3	0	0
Fibrosis in Glisson's sheath			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Focal necrosis			10	0	0	0	10	0	0	0	8	2	0	0	8	2	0	0
Hemosiderin deposition			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Hypertrophy of hepatic cells			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Kidney																		
Interstitial cellular infiltration			7	3	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	1	0	0
Dilatation of pelvis			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	1	0
Hyaline casts			2	5	2	1	6	2	2	0	5	2	2	1	6	1	1	2
Regeneration of renal tubuli			3	3	3	1	6	2	2	0	5	2	2	1	4	3	2	1
Yellow pigment in tubular epitheria and lumens			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	8	2	0	0
Thickening of capsule			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	8	2	0	0
Nephroblastoma			10	0	0	0	10	0	0	0	9	0	0	1	10	0	0	0
Vacuolation of tubular epithelia			10	0	0	0	9	1	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Thickening of Bowman's capsule			7	2	1	0	8	1	1	0	9	1	0	0	6	3	1	0
Injection site																		
Hemorrhage			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Cellular infiltration			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Fibrosis			10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Hemosiderin			8	2	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Calcium deposition			9	0	1	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0

* Degree of histopathological changes : (0) no lesion, (1) slight, (2) moderate and (3) marked.

No remarkable findings in cerebrum, cerebellum, submaxillary gland, thymus, heart, pancreas, stomach, duodenum, ileum, cecum, rectum, adrenal, mesenteric lymphnode, ovary, uterus, urinary bladder and bone marrow.

投与後 136 日に死亡した雌の 1 例は肝に部分的な白色化が、また休薬後 82 日に死亡した同群の 1 例は下垂体に血腫を伴う腫瘍が認められた。

7. 臓器重量

26 週間投与終了時に雌雄の 0.3 g/kg 以上の群で腎臓(雄では 0.1 g/kg 以上)と肝臓の、雌雄投与各群で盲腸の湿重量または相対重量の増加が認められた。これらの変化は 13 週間投与終了時にも既に認められた。休薬終了時にも雄の腎臓、肝臓および雌雄の盲腸で重量増加はみられたものの、いずれも投与終了時の測定値に比べ対照群との差は小さくなっていた。

その他、統計的に有意な変動が散見されたが、いずれも体重変動に由来するか、投与量との関連性に乏しい変化であった (Table 10~15)。

8. 病理組織学的所見

CAZ 投与と関連を有すると考えられる病理組織学的所見は次のようなものであった (Table 16~21)。

26 週間投与群の腎臓では、13 週間投与終了時に既にみられた近位尿細管上皮の局所的壊死 (Photo. 1) および近位尿細管上皮内好酸性顆粒の増加 (Photo. 2) が雄の 1.0 g/kg 群で、また尿細管上皮細胞の空胞化が雄の 0.1 g/kg 以上の群で増加した。13 週間投与終了時に雄投与群で散発的にみられていた尿細管上皮の再生像、硝子円柱および間質細胞浸潤は 26 週間投与群では 0.3 または 1.0 g/kg 群で明らかとなった。さらに、雄では 0.1 g/kg 以上の群で尿細管の拡張と尿細管上皮内に微細顆粒状黄色色素の沈着および 0.3 g/kg 以上の群で尿細管上皮の過形成が認められるとともに 1.0 g/kg 群でボーマンのうの肥厚を示す例が増加した (Photo. 3~5)。一方、雌では 0.3 g/kg 以上の群で黄色色素の増加のみがみられた。休薬後も雄の投与各群に尿細管上皮の再生像、硝子円柱およびボーマンのうの肥厚が投与終了時とはほぼ同様に認められた。しかし、雄での尿細管上皮の黄色色素の沈着の程度は休薬により軽減し、その発症例数も減少した (Photo. 6)。また、投与終了時に認められた雄での尿細管の拡張、尿細管上皮の過形成、尿細管上皮の空胞化および間質細胞浸潤は休薬により消失あるいは対照群との差がなくなった。一方、雌では 1.0 g/kg 群に黄色色素の沈着が認められたが、雄と同様休薬により軽減した。なお、雌の 0.3 g/kg 群で偶発的に腎芽細胞腫 (1/10 例) がみられた。

26 週間投与終了時には、肝臓では 13 週間投与終了時に既に認められた肝小葉中心性の肝細胞の肥大 (Photo. 7) が、雄の 1.0 g/kg 群でみられ、この変化は雌の 1.0 g/kg 群でも軽度でみられた。また、雌雄の 1.0 g/kg 群の少数例に胆管増生、胆管周囲への線維の増生、ヘモジ

デリンの沈着 (Photo. 8) と細胞浸潤がみられた。休薬終了時には対照群を含む各群で小壊死巣と胆管の増生が、また雄の 0.3 g/kg 群で局所的な梗塞がいずれも少数例ながらみられたが、検体投与と関連するものではなく、投与終了時の変化は消失したものと考えられる。なお、肝細胞の肥大は休薬により回復した (Photo. 9)。

13 週間投与群で投与部位の出血が雌雄とも対照群を含む全群にみられたが、0.3 および 1.0 g/kg 群でその例数が増加した。26 週間投与終了時には上記の変化は雌の 0.1 g/kg 以上の群にもみられ、さらに 0.3 g/kg 以上の群でヘモジデリンの沈着、細胞浸潤および線維化がみられた。一方、雌ではヘモジデリンの沈着が対照群に比べ 1.0 g/kg 群で多くみられたほかは投与量と関連する所見は得られなかった。休薬終了時には雄の 1.0 g/kg 群と雌の対照群でヘモジデリンの沈着あるいは石灰沈着がみられたのみであった。

雌の 1.0 g/kg 群で投与後 136 日に死亡した 1 例に肝臓のうっ血性梗塞および肝小葉中心付近の肝細胞の凝固壊死が認められた。また、同群の休薬時に死亡した例の剖検所見では下垂体に小豆大の血腫を伴う腫瘍がみられたが、死後変化が進行していたため明確な病理組織学的所見は得られなかった。

9. 微細形態学的所見

腎臓の糸球体および遠位尿細管には対照群と異なる変化は認められなかった。投与終了時に近位尿細管において 0.1 g/kg 以上の群で封入体の数が増加し、大きさも大きくなる傾向が認められ、不整形で大型あるいは円形で小型の封入体が多数存在していた (Photo. 10)。休薬後も 1.0 g/kg 群で不整形で大小さまざまな封入体が残存していた (Photo. 11)。

肝細胞では 0.1 g/kg 群でやや細長の糸粒体がみられたのを除いて対照群とはほぼ同様の所見が得られたが、0.3 および 1.0 g/kg 群では細長の糸粒体、多数の分泌物を含んだ Golgi 空胞、小胞の増加と核の異型 (核膜の陥凹とヘテロクロマチンの減少) が認められた (Photo. 12)。休薬後には 1.0 g/kg 群で糸粒体の異型性が認められたのを除いて異常はなかった (Photo. 13)。

III. 考 察

CAZ の Slc:SD ラットを用いた 26 週間腹腔内投与 (13 週間途中検査および 13 週間休薬を含む) による慢性毒性試験を実施した。

雌雄の検体投与各群で腹腔内投与直後の短時間内に断続的な腹部伸展が観察され、高投与量群ほどその発現時期 (1.0 g/kg 群では投与開始日から) が早く、発症後は投与終了時まで投与時ごとに継続してみられた。本症状は、静脈内投与¹⁾ によっては生じないことより、検体が

Photo. 1 Kidney (CAZ 1.0 g/kg, 13 weeks, male)

Proximal tubular necrosis (H. E., $\times 150$)

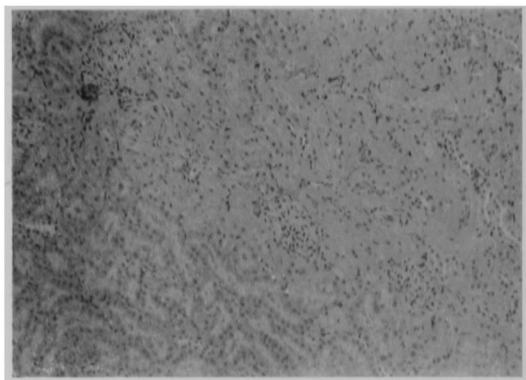


Photo. 2 Kidney (CAZ 1.0 g/kg, 13 weeks, male)

Increase in eosinophilic granules in proximal tubular epithelia (H. E., $\times 300$)

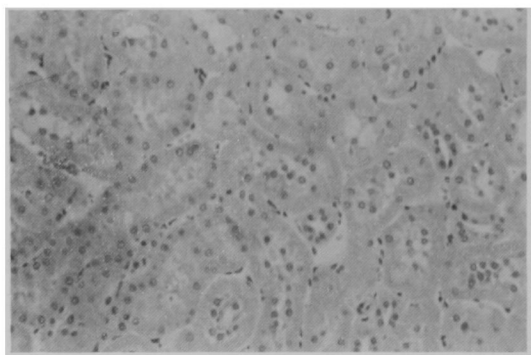


Photo. 3 Kidney (CAZ 1.0 g/kg, 26 weeks, male)

Thickening of Bowman's capsule, regeneration and dilatation of renal tubules (H. E., $\times 150$)

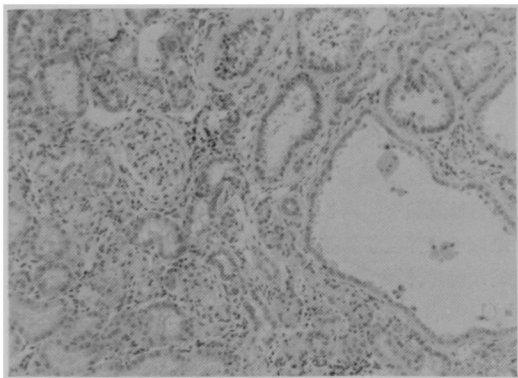


Photo. 4 Kidney (CAZ 1.0 g/kg, 26 weeks, male)

Thickening of Bowman's capsule, yellow pigment in and vacuolation of tubular epithelia and interstitial cellular infiltration (H. E., $\times 150$)

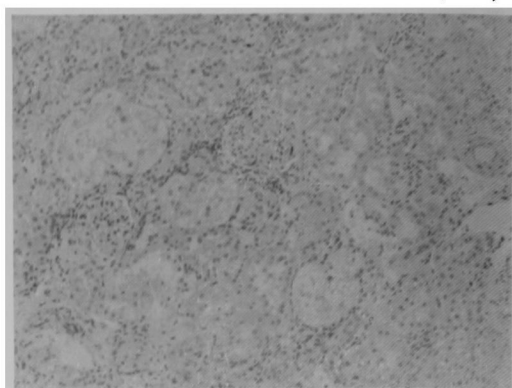


Photo. 5 Kidney (CAZ 1.0 g/kg, 26 weeks, male)

Thickening of Bowman's capsule, hyperplasia and vacuolation of tubular epithelia, dilatation of renal tubuli and interstitial cellular infiltration (H. E., $\times 150$)

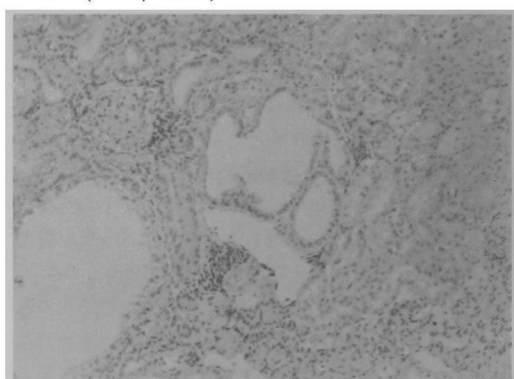


Photo. 6 Kidney (CAZ 1.0 g/kg, recovery, male)

Thickening of Bowman's capsule, yellow pigment in and regeneration of tubular epithelia and hyaline cast in tubuli (H. E., $\times 150$)

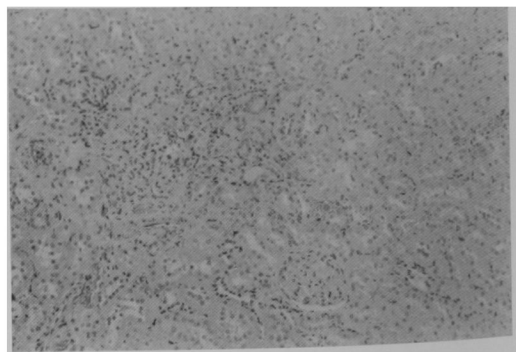


Photo. 7 Liver (CAZ 1.0 g/kg, 13 weeks, male)

Slight hypertrophy of hepatic cells (H. E., $\times 300$)

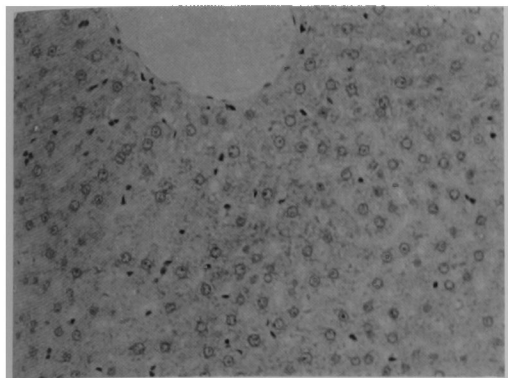


Photo. 8 Liver (CAZ 1.0 g/kg, 26 weeks, male)

Proliferation of bile duct and hemosiderin deposition (H. E., $\times 150$)

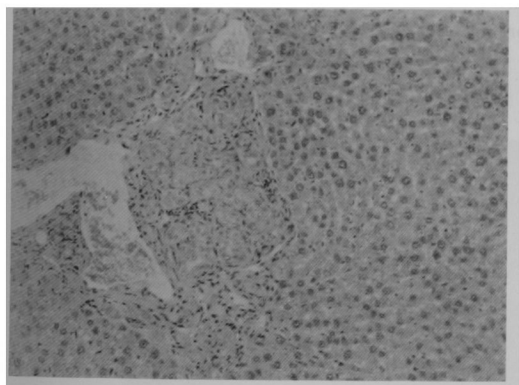
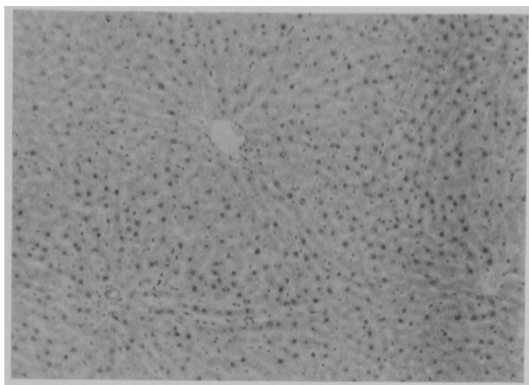


Photo. 9 Liver (CAZ 1.0 g/kg, recovery, male)

No abnormality (H. E., $\times 150$)



腹腔内に投与された際に検体溶液と臓器または腹膜との直接の接触による刺激作用によって生じるものと推定される。なお、セファロsporin系抗生剤の腹腔内投与の際に腹部伸展がみられたとの報告²⁾がなされており、本症状はCAZに特有なものとは考え難い。

雄群では、投与期間および休薬期間を通じて対照群と投与各群との間に体重の推移に有意の差はみられなかったが、雌群では投与期間中1.0 g/kg群において体重増加の抑制が認められ、休薬期間中にも同群の平均体重は対照群のレベルにまで回復していない。しかし種々の検査においては後述するように、雌における変化はむしろ雄よりは全体的に軽度なものであった。

血液検査において、26週間投与終了時に雄の0.3 g/kg以上の群で赤血球数、ヘモグロビン量とヘマトクリット値の減少および網状赤血球比率の上昇が認められ、

Photo. 10 Renal proximal tubular epithelium (CAZ 1.0 g/kg, 26 weeks, male)
Increase in large fused inclusion bodies. (Double staining with uranyl acetate and lead citrate, $\times 7,000$)

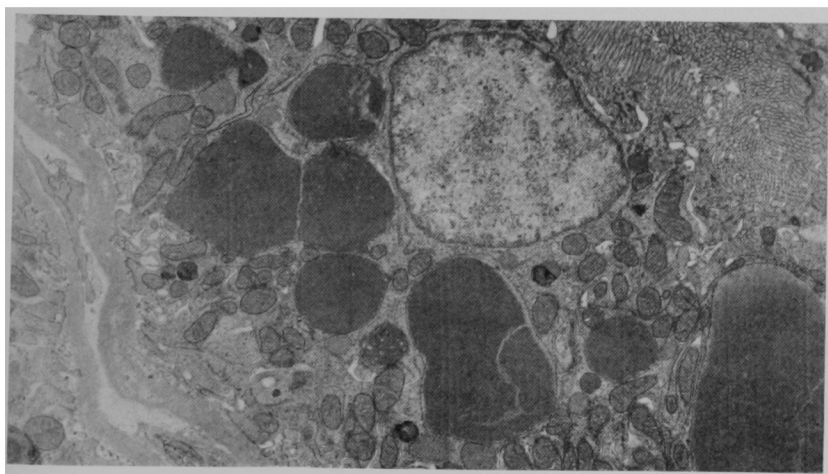


Photo. 11 Renal proximal tubular epithelium (CAZ 1.0 g/kg, recovery, male)
Numerous large and small inclusion bodies. (Double staining with uranyl acetate and lead citrate, $\times 6,000$)

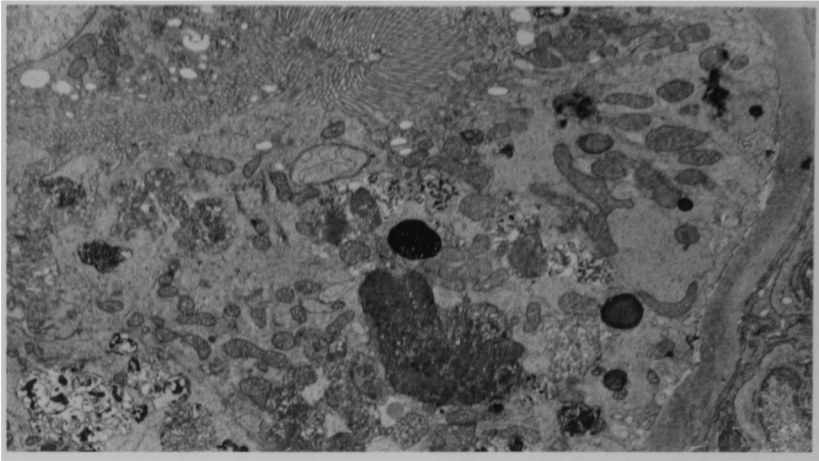
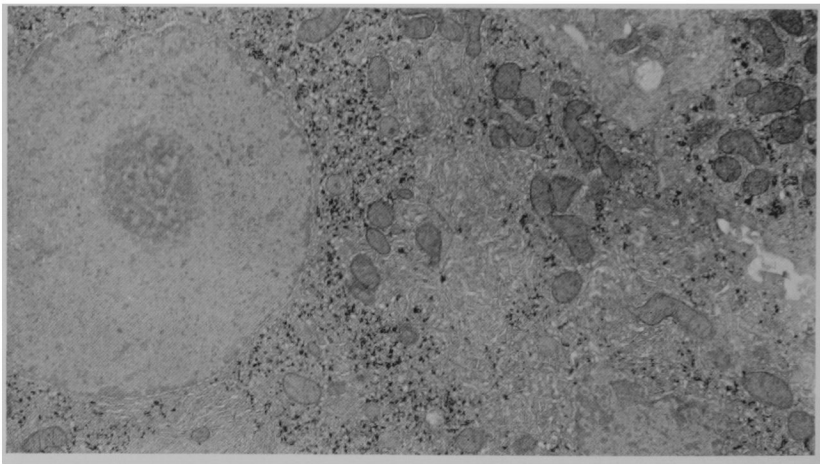


Photo. 12 Hepatocyte (CAZ 1.0 g/kg, 26 weeks, female)
Amorphous nucleus with invagination or undulation of nuclear membrane, elongated mitochondria, Golgi vacuole containing secretory materials and disorder of rough surfaced endoplasmic reticulum. (Double staining with uranyl acetate and lead citrate, $\times 7,000$)



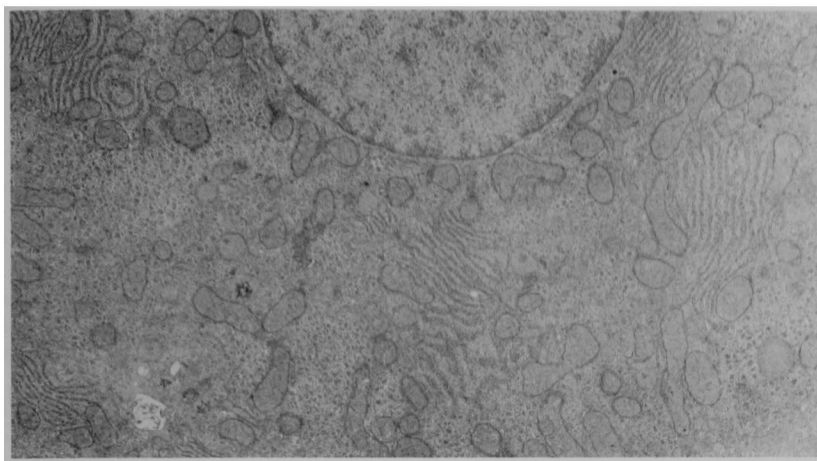
13 週間投与終了時にも雄の 0.3 g/kg 以上の群と雌の 1.0 g/kg 群で同様の傾向が認められた。しかし、投与終了時における骨髓の病理組織学的所見には異常はなく造血器への影響によるものではないと考えられる。さらに、休業終了時には雌雄の 1.0 g/kg 群で赤血球数、ヘモグロビン量あるいはヘマトクリット値は対照群に比べて逆に増加傾向を示していることから、これらは回復可能な軽度な変化であった。

血清生化学検査においては、亜急性毒性試験¹⁾と同様総コレステロールの増加が 13 および 26 週間投与終了

時に雌雄の 0.3 g/kg 以上の群でみられたが、休業終了時には対照群との間に差がなくなり、回復可能な変化であった。血清コレステロール値の増加要因と考えられる低血糖によるグリコーゲンの蓄積あるいは近位尿管の変性は本試験ではみられなかった。

13 週間および 26 週間腹腔内投与後の解剖時において、雌雄検体投与群に腎臓の退色が認められた。この変化は後述のごとく尿管の拡張、尿管上皮の空胞化などの病理組織学的所見と関連を有するものと考えられる。また、雌雄の投与各群で盲腸の弛緩拡張が観察され

Photo. 13 Hepatocyte (CAZ 1.0 g/kg, recovery, male)
Nothing abnormal except for irregular mitochondria. (Double staining with uranyle acetate and lead citrate, $\times 7,000$)



ているが、これは通常セファロスポリン系抗生剤投与により共通にみられるものである。なお、腎臓の退色および盲腸の弛緩拡張の各所見は休薬により軽減ないしほぼ正常に復するものであった。

CAZ の腹腔内投与によると考えられる病理組織学的変化は投与部位以外では、腎臓および肝臓のみにみられ、これらの臓器には重量増加も認められた。腎臓における変化は主に近位尿管に認められた。すなわち、13週間投与終了時では雄の 0.3 または 1.0 g/kg 群で近位尿管上皮の局所壊死像、近位尿管上皮内好酸性顆粒の増加および尿管上皮の空胞化がみられ、また、26週間投与終了時には、上記の所見のほか新たな所見として雄の 0.3 g/kg 以上の群で尿管上皮の再生像、硝子円柱、間質細胞浸潤、雄の 0.1 ないし 0.3 g/kg 以上の群で尿管の拡張、尿管上皮の過形成、尿管上皮に黄色色素の沈着および雄の 1.0 g/kg 群でポーマンのうの肥厚が認められている。これらの腎臓の組織学的変化は一部の所見を除き 13 週間の休薬期間中にほぼ完全に回復した。一方、雌投与群では、26週間投与終了後の 0.3 g/kg 以上の群において黄色色素の沈着がみられた程度であり、雄群に比べて CAZ の腎臓に与えた影響は非常に軽微なものであった。以上のように CAZ の 26 週間投与で腎臓に種々の病理組織学的変化が認められたが、これらは比較的軽度であり、さらに血清生化学検査および尿検査においてこれらの変化を反映する結果は得られなかったことより CAZ の腎臓への機能障害はほとんどないものといえる。

肝臓については 26 週間投与終了時に雌雄の 1.0 g/kg

群で中心静脈周囲の肝細胞の肥大がみられ、さらに胆管増生、胆管周囲への線維の増生、ヘモジデリンの沈着と細胞浸潤がみられている。これらの所見はいずれも軽度な変化であり、休薬により回復可能な変化であった。なお、いずれも雌の 1.0 g/kg 群で投与後 136 日に肝臓のうっ血性梗塞を伴った死亡と休薬後 82 日に下垂体の血腫を伴う腫瘍による死亡が偶発例ながら各 1 例ずつみられた。

以上のように、CAZ の 26 週間腹腔内投与慢性毒性試験において CAZ に起因すると考えられる変化として、(1) 腹腔内投与直後の腹部伸展、(2) 体重増加の抑制、(3) 水消費量の増加、(4) 軽度の貧血傾向、(5) 総コレステロール量の増加、(6) 腎臓、肝臓および盲腸重量の増加、(7) 腎臓の退色、(8) 腎臓および肝臓の病理組織学的変化が挙げられ、これらの所見はいずれも 13 週間の休薬期間中にほぼ完全に回復するか、回復可能な可逆的な変化であった。

これらの結果から、本試験における CAZ の最大無作用量は 0.05 g/kg と判断した。

(試験期間：昭和 55 年 8 月～昭和 56 年 6 月)

文 献

- 1) 長谷川隆司、細川常通、野村 章、仲吉 洋：Ceftazidime の安全性に関する研究 (II) ラットにおける静脈内投与亜急性毒性試験。Chemotherapy 31 (S-3) : 842~853, 1983
- 2) 小林文彦、佐々木和則：Cefamandole のラット交配前および妊娠初期投与試験。Chemotherapy 27 (S-5) : 649~657, 1979

SAFETY STUDY ON CEFTAZIDIME (III)

CHRONIC TOXICOLOGY IN RATS BY INTRAPERITONEAL INJECTION

KOJI MIYOSHI, TAKASHI HASEGAWA, AKIRA NOMURA and HIROSHI NAKAYOSHI

Nomura Research Institute

Chronic toxicology study on ceftazidime (CAZ, SN401) was carried out in SD rats by intraperitoneal administration at the doses of 0.05, 0.1, 0.3 and 1.0 g/kg/day for 26 weeks. (Interim examinations after 13-week administration and 13-week recovery test).

Stretching was observed in all the treated animals immediately after the injection of CAZ. Accidental death was occurred in 2 females treated with 1.0 g/kg. There was suppression of body weight gain in females treated with 0.3 g/kg or more. Also, increase in water intake was observed in both sexes at the same dosage, which still remained in some groups after 13-week recovery period, although the degree was getting less.

There was decrease in RBC counts, hemoglobin and hematocrit and increase in reticulocyte ratio in males treated with 0.3 g/kg or more. There was also increase in total cholesterol concentration in males treated with 0.3 g/kg or more and in total protein and albumin in males treated with 1.0 g/kg. These changes returned to normal after 13-week recovery period.

There were increases in weight of kidneys and liver in both sexes treated with 0.3 g/kg or more, and of the caecums in all treated groups. These changes remained in less degree after the recovery period. The histological examination revealed changes in the kidneys such as localized necrosis and increase in eosinophilic granules in the proximal tubular epithelia, dilatation of renal tubuli, hyperplasia of tubular epithelia and thickening of Bowman's capsule in males treated with 0.1 g/kg or more, and yellow pigment in tubular epithelia and lumens in both sexes at the same dosage. Electromicroscopic examination revealed an increase in inclusion body in the proximal tubular epithelial cells in the group treated with 0.1 g/kg or more. These changes were, however, recoverable.

In conclusion, the maximum no-effect dose of CAZ was assumed to be 0.05 g/kg/day in rats under these test conditions.