

Cefuroxime axetil (CXM-AX) 錠のラット における経口投与亜急性毒性試験

岡崎 修三・青木由加利・木口雅夫・竹内雅也・新保幸太郎

株式会社化合物安全性研究所

田辺 恒義

東日本学園大学薬学部薬理学教室

セファロsporin系抗生物質 Cefuroxime axetil の錠剤 (CXM-AX 錠) の SD 系ラットにおける5週間経口投与並びに4週間回復試験による亜急性毒性を検討した。

1. CXM-AX 錠投与群のラットでは、軟便、水消費量の増加、盲腸拡張あるいは盲腸重量の増加が認められたが、特に毒性を示唆するものではなかった。

2. CXM-AX 錠の 1.5 g/kg/day 投与群では、雌雄のラットに死亡もしくは切迫屠殺例が発生し、死亡及び衰弱の原因は固化した残留検体による物理的な胃の障害によることが示唆された。生存例では体重増加抑制、尿中カリウム及びクロールの減少、血清総蛋白の減少及び GPT 活性の上昇が認められた。

3. CXM-AX 錠の 1.0 及び 0.5 g/kg/day 投与群では、体重増加抑制が認められた他、血液検査、血清の生化学的検査、臓器重量に変動が認められ、また胃の軽度の障害所見が少数例に認められた。

4. CXM-AX 錠の 0.25 g/kg/day 以下の群では、CXM-AX 錠による毒性所見は認められなかった。

5. 原末を用いた場合と錠剤を用いた場合の毒性には質並びに程度ともに明らかな差はなかった。

以上のことより、CXM-AX 錠の亜急性毒性試験における毒性学的最大無影響量は 0.25 g/kg/day であることが示された。

セファロsporin系抗生物質 Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) の錠剤について今回、安全性評価の一環として毒性及びその回復性を検討する目的でラットを用いて、5週間連続経口投与を行った後、4週間の休薬期間を設け、亜急性毒性試験を実施し、また CXM-AX の原末を用いた亜急性毒性試験との比較を行ったのでその成績を報告する。

I. 材料及び方法

1. 被験物質及び検体調製法

CXM-AX 錠は、1錠中に Cefuroxime axetil (CXM-AX) を 300 mg 含有する淡黄色の錠剤 (Lot No. 38241) であり、新日本実業株式会社提供のものを用いた。CXM-AX の構造式は前報¹⁾に示す通りであり、また対照物質には CXM-AX 錠中の CXM-AX 以外の成分を錠剤としたもの (以下 placebo と略す, Lot No. 38231) を用いた。なお、被験物質及び対照物質の安定性は新日本実業株式会社で確認された。

検体の調製には 1% CMC (カルボキシメチルセルロ

ースナトリウム、丸石製薬株式会社製) を溶媒として用い、投与液量が 2 ml/100 g B. W. となるように被験物質または対照物質を各投与用量に対応する濃度に懸濁して用時調製した。

2. 動物及び飼育条件

静岡県実験動物農業協同組合生産の生後 3.5 週齢の SD 系ラット (Slc:SD, S.P.F) を購入し、約 1.5 週間の馴化飼育の後、一般状態及び成育状態が良好であり尿潜血反応陰性の動物雌雄各 165 匹を実験に供した。動物を各群の平均体重が均等になるように体重別層化無作為抽出法により群分けした。投与開始時の体重範囲は雄で 136~176 g, 雌で 101~135 g であった。

動物は温度 23±3°C, 湿度 55±10%, 換気回数 13 回/時間 (オールフレッシュエアー方式), 照明時間 12 時間 (午前 8 時~午後 8 時) の一定条件下のバリアシステム飼育室で、ブラケット式金属製金網床ケージ (260 W×380 D×180 H mm) に 2 または 1 匹ずつ収容して飼育した。固形飼料 (CRF-1:オリエンタル酵母工

業株式会社)と水(水道水:札幌市水道局)は自由に摂取させ、それぞれの夾雑物に関する検査結果に異常は認められなかった。

3. 投与量、投与方法及び使用動物数

群構成を Table 1 に示した。

CXM-AX 錠の投与量は、原末の亜急性毒性試験で用いた4用量の他、投与可能と思われる最高用量を設定した。すなわち、CXM-AX 錠は最高用量を 3.0 g/kg とし、以下、1.0, 0.5, 0.25, 0.125 g/kg の5段階とし、他に placebo を CXM-AX 錠 3.0 g/kg 中の CXM-AX 以外の成分と同量となるように投与する placebo 対照群及び無処置対照群の計7群を設け、無処置群を除く全群とも1日1回35日間毎日ゾンデを用いて強制経口投与を行った。しかし、3.0 g/kg の調製液は粘度が高すぎたため投与自体に困難を伴ったこと、また触診でも胃にしこりが確認できたことから、雄では投与開始3日後に最高用量を 3.0 g/kg から 1.5 g/kg に下げた。また雌では投与開始が雄の1週間後であったため、最高用量は 1.5 g/kg とした。なお、それに伴い placebo の投与量も 1/2 とした。

使用動物数は、5週間投与終了時解剖群として雌雄各群15匹ずつ、4週間休薬する回復群として、0.125 g/kg を除く雌雄各群に10匹ずつを充当した。

4. 検査項目及び方法

(1) 一般症状、体重、飼料消費量及び水消費量の測定

試験期間中、一般症状の観察は毎日行い、体重測定は毎日実施し、飼料消費量及び水消費量の測定は各ケージ毎に週2回の頻度で実施した。

(2) 眼科的検査

各群の雌雄各10例につき投与前、投与終了直前及び回復試験終了直前の計3回 Mydrin-P (参天製薬) を点眼して散瞳させた後、コーワ RC-2 型眼底カメラを用いて眼底の検査を実施した。また、同一時期に各群の雌雄各5例につきコーワ SL-2 型スリットランプを用いて角膜及び虹彩の検査を実施した。

(3) 尿検査

5週間投与終了時及び4週間回復試験終了時に動物を1匹ずつ代謝ケージ(夏目製作所, B-1型)に収容し、採尿を行った。非絶食下で採尿した3時間蓄尿について

Table 1 Experimental design and mortality in the subacute toxicity study on CXM-AX tablet^{a)}

Sex	Dose (g/kg/day)	Total No. of rats		No. of rats sacrificed for autopsy at				
		Initial	Available ^{b)}	5 W			R-4 W	
				Alive	Sac. ^{c)}	Dead	Alive	Dead
Male	Control (Placebo)	25	25	15			10	
	0.125	15	15	15				
	0.25	25	25	15			10	
	0.5	25	25	15			10	
	1.0	25	25	15			10	
	1.5	25	24	8	8	3	4	1
	Non-treatment	25	25	15			10	
Female	Control (Placebo)	25	25	15			10	
	0.125	15	15	15				
	0.25	25	25	15			10	
	0.5	25	25	15			10	
	1.0	25	25	15			10	
	1.5	25	24	14	1	1	8	
	Non-treatment	25	25	15			10	

^{a)}: CXM-AX tablet was suspended in 1% carboxymethylcellulose sodium and administered orally

^{b)}: Exception for the rats which died because of error

^{c)}: Sacrificed because of severe moribundity

pH, 蛋白, 糖, ケトン体, ウロビリノーゲン, 潜血 (以上ウロラプスティックスⅢ:マイルス・三共), ビリルビン (イクトスティックスⅡ:マイルス・三共) 及び沈渣の各検査を実施し, また, 絶食下で採尿した 16 時間蓄尿について比重 (屈折計法), 尿量, Na 及び K (炎光法, 日立 205 型炎光光度計) 並びに Cl (Schales-Schales 法) の測定を行った。

(4) 血液学的検査

5 週間投与終了及び 4 週間回復試験終了翌日の剖検時に, 約 16 時間絶食としたラットからエーテル麻酔下で股静脈より採血し, EDTA-2K 処理血液について赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 白血球数 (自動血球計数器, Sysmex CC-120 型), 網状赤血球率 (Brecher 法), 白血球分類 (メイ・ギムザ染色) 及び血小板数 (Fonio 変法) の計測を行い, また腹部大動脈より採血後クエン酸ナトリウム処理し, 遠心分離後に得られた血漿についてプロトロンビン時間 (一段法, シンプラスチン A: 小野薬品) 並びに活性部分トロンボプラスチン時間 (プラテリンプラスアクティベーター: 小野薬品) の測定を実施した。

(5) 生化学的検査

各剖検時にエーテル麻酔下で腹部大動脈より採血後, 遠心分離して得られた血清について GOT (UV 法), GPT (UV 法), アルカリ性フォスファターゼ (Kind-King 変法), LDH (Wróblewski-La Due 法), 総蛋白 (ビウレット法: 以上日立 105-50 型, 105-SP 自動分析ユニット), AG 比, 蛋白分画 (以上セルロースアセテート膜電気泳動法), 尿素窒素 (酵素法), クレアチニン (Jaffé 法), 尿酸 (ウリカーゼ・MEHA 発色法), 血糖 (ムタターゼ・GOD 法), 中性脂肪 (GPO-MEHA 発色法), 総コレステロール (酵素法・MEHA 発色法), リン脂質 (酵素法), 総ビリルビン (Jendrassik-Cleghorn 法: 以上日立 105-50 型, 105-SP 自動分析ユニット), Na (炎光法), K (炎光法: 以上日立 205 型炎光光度計), Cl (Schales-Schales 法), Ca (OCPC 法), P (モリブデン・ブルー直接法: 以上日立 105-50 型, 105-SP 自動分析ユニット) の測定を実施した。

(6) 剖検及び臓器重量

5 週間投与終了及び 4 週間回復試験終了の翌日に全例について体外表の観察後, エーテル麻酔下で放血致死させ, 内部諸臓器の肉眼的観察を行った。臓器摘出後, 脳, 下垂体, 顎下腺, 甲状腺, 胸腺, 心, 肺, 肝, 脾, 腎, 副腎, 精巣, 前立腺, 精巣上体, 精のう, 子宮, 卵巣及び盲腸について重量を測定し, また, 体重比重量の算出も行った。なお, 盲腸については内容物を含んだままのものと内容物を除いたものについて重量の測定を

行った。

(7) 病理組織学的検査

前記の測定臓器に加え, 下顎部リンパ節, 腸間膜リンパ節, 脾, 舌, 舌下腺, 耳下腺, 上皮小体, 乳腺, 皮膚, 眼球, ハーダー腺, 胸骨・大腿骨 (骨髄を含む), 脊髓, 喉頭, 気管, 気管支, 食道, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸, 結腸, 直腸, 膀胱, 腔, 大動脈 (胸部), 筋肉 (右大腿) 及び病変部について 10% 中性緩衝ホルマリンで固定後, パラフィンに包埋して H.E 染色標本を製作し, 鏡検を行った。なお, 眼球及びハーダー腺の固定にはデビッドソン液を使用した。

また, 剖検時に雌雄各群 2 例の肝, 腎について 1% グルタルアルデヒド・カコジル酸緩衝液及び 1% 四酸化オスミウム液で二重固定した。更にアセトン系列で脱水し, エポキシ樹脂に包埋後, 酢酸ウラニル及びクエン酸鉛で二重染色を施し, 電子顕微鏡 (JEM-T 8) による観察を行った。

(8) 統計処理

Placebo 対照群と検体投与群及び無処置対照群との間で分散分析を行い, 等分散の項目に関しては STUDENT の t-検定, 不等分散の項目に関しては ASPIN-WELCH の F-検定を実施し, 2 群間の有意差検定を行った。なお, 各項目中 placebo 対照群との間に有意差を示した検体投与群については更に正常値と考えられる無処置群の値との比較を行いその意義を評価した。

II. 成績

1. 一般症状及び切迫屠殺又は死亡状況

生存例の一般症状では, 軟便が投与開始翌日より CXM-AX 錠投与各群に出現し始め, 投与期間中の本症状の発現期間は用量依存的であった。すなわち, 1.5 及び 1.0 g/kg 群では投与終了時あるいは投与終了の前日まで軟便を示す例が観察されたのに対し, 0.5 g/kg 群では投与開始 26 日目までほとんどの例で回復し, 0.25 及び 0.125 g/kg 群ではそれぞれ 26 及び 19 日目までには観察されなくなった。

死亡例及び切迫屠殺例の分布状況を Table 1 に示した。

投与期間中, 1.5 g/kg 群の雄計 11 例, 雌計 2 例が死亡もしくは切迫屠殺を行った。これらのラットでは, 軟便が投与開始翌日より出現し始め, 腹部膨満, 剖腹, 貧血及び口周囲又は胸部被毛の赤褐色汚染がほぼ全例に, 立毛が一部の例に観察された。また後述するように剖検では, 固化した残留検体による胃粘膜の物理的障害所見が全例に認められた。なお, 雌の 1 例は, 切迫屠殺の 2 日前より胃内にゾンデの挿入が不可能となったために投与を中止していたが, 剖検では上記所見に加え, 食道の

閉塞が認められた。また、上述以外に投与過誤により 1.5 g/kg 群の雌雄各 1 例が死亡し、投与手技上の事故によることが明らかであったため、体重、飼料及び水消費量を除き、他のデータは割愛した。1.0 g/kg 以下の群では死亡は認められなかった。

回復試験では、回復試験開始約 10 日までの間に一過性の軟便または下痢が雄の CXM-AX 錠投与各群及び雌の 0.5 g/kg 以上の群の多数例に認められたが、その発現日数及び頻度に投与量による明らかな差は認められなかった。

回復試験期間中、1.5 g/kg 群の雄 1 例が回復試験開始 5 日目に死亡した。この例では、投与期間中から持続した軟便の他、口周囲及び胸部被毛の赤褐色汚染、腹部膨満が観察され、剖検では、胃に検体残留及び褐色陥凹部が認められた。

2. 体重推移

各群の平均体重の推移を Fig. 1 に示した。

雄では、体重増加の抑制が 1.5 g/kg 群で投与開始 2 日目以降、回復試験開始 8 日目まで、1.0 及び 0.5 g/kg 群でそれぞれ 4 日及び 21 日目以降投与終了時まで継続的にあるいは断続的に認められた。0.25 g/kg 群では 5 日目及び 6 日目に placebo 対照群に比べ低値を示したが偶発的であった。雌では、逆に placebo 対照群よりも高値を示す日が散見され、雄におけるような体重増加抑制は認められなかった。なお、無処置群は概ね placebo 対照群を上回る体重推移を示した。

3. 飼料消費量及び水消費量

各群の平均飼料消費量の推移を Fig. 2 及び Fig. 3 に

示した。飼料消費量の減少が雄の 1.5 g/kg 群で投与開始 4, 8 日目及び 1.0 g/kg 群で 4 日目にのみ認められた。雌では逆に増加が 0.25 g/kg 群で投与開始 8 日目にのみ認められた。回復試験期中は増加が、1.5 g/kg 群の雄で散見された。投与期間中、水消費量の増加もしくはその傾向が 0.125 g/kg 群の雌を除く CXM-AX 錠各投与群で認められた。

回復試験期間中の初期においてもこの水消費量の増加傾向がみられ、1.5 g/kg 群では中期まで継続した。

4. 眼科的検査

スリットランプによる検査では検査対象としたいずれのラットにも角膜及び虹彩に異常所見は認められなかった。

眼底検査では異常血管走行が各検査時期の無処置群雌 1 例に、交叉現象が投与開始前検査時の 1.0 g/kg 群の雌 1 例に認められ、後者においては投与終了時検査では口径不同を示した。また、動静脈の狭細が、投与終了時検査の 0.25 g/kg 群の雌 2 例に認められたがいずれも CXM-AX 錠投与との関連性は認められなかった。回復試験終了時検査では上述の例に投与終了時と同様の所見が認められた。

5. 尿検査

各検査時期の尿検査結果を Table 2, 3 及び 4 に示した。

投与終了時検査例の定性試験の項目では、潜血反応痕跡(±)または陽性(+~卍)を示すものが、雄の無処置群に 1 例、雌の placebo 対照群及び 1.0 g/kg 群に各 1 例、0.5 g/kg 群に 3 例、0.25 g/kg 群に 2 例、また沈

Fig. 1 Growth curves in the rats administered CXM-AX tablet during 5 week-administration period and during subsequent 4 week-recovery period

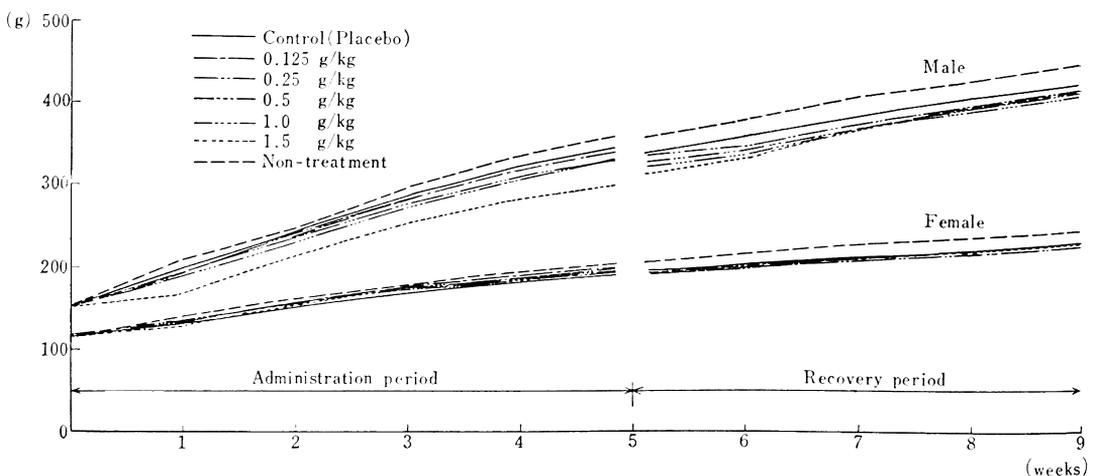


Fig. 2 Amount of the food consumed by the rats administered CXM-AX tablet during 5 week-administration period and during subsequent 4 week-recovery period (g/rat/day)

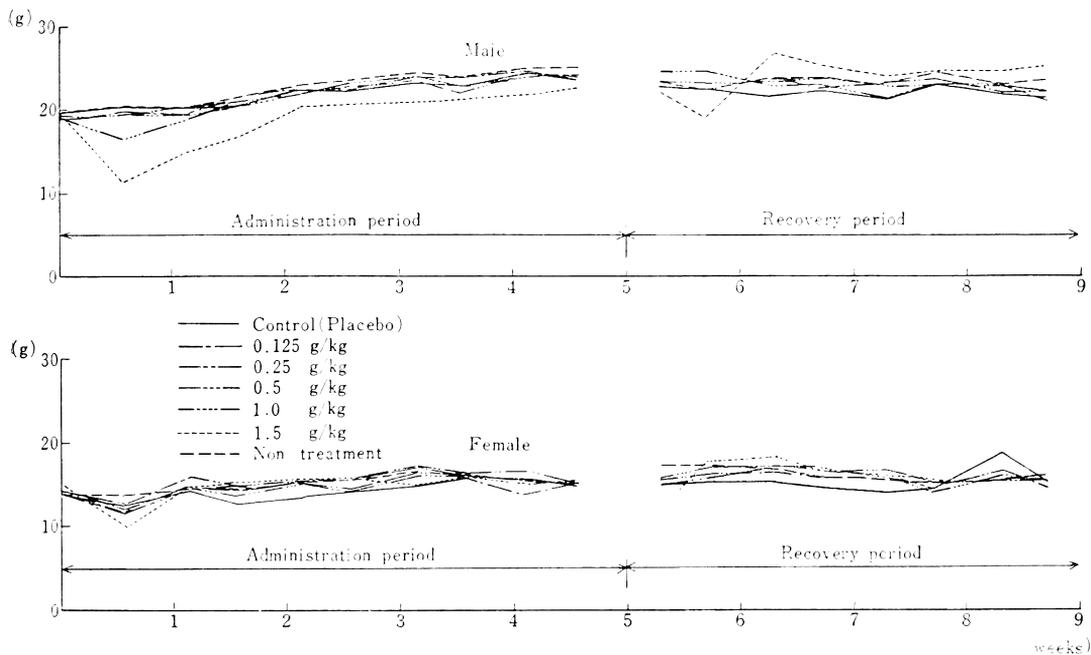
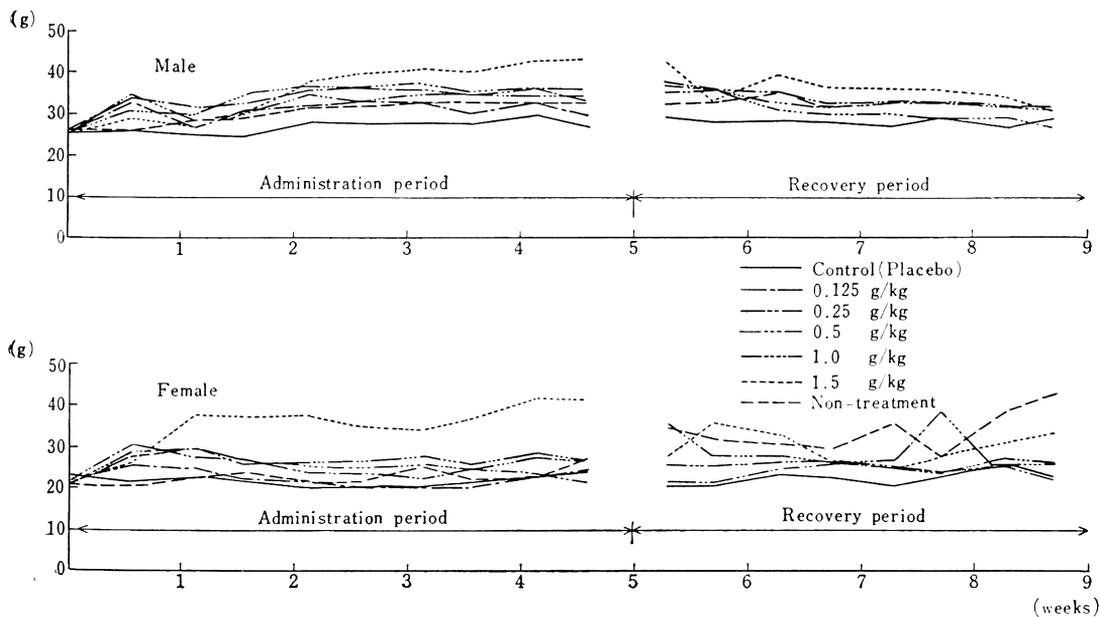


Fig. 3 Amount of the water consumed by the rats administered CXM-AX tablet during 5 week-administration period and during subsequent 4 week-recovery period (g/rat/day)



渣でも赤血球あるいは白血球が少数例に散見されたが、その程度及び頻度と検体投与との間に関連性は認められなかった。

定量試験の項目では placebo 対照群と比較し、クロールの低下が雄の 0.5 g/kg 以上及び雌の 1.5 g/kg 群に、カリウムの低下が雄の 0.5 及び 1.5 g/kg 群に認められた。なお雄の 0.5 g/kg 群に認められたクロール及びカリウムの低下はこの群に偶発的にみられた尿量の減少によるものと考えられた。

回復試験終了時検査例では、潜血痕跡例または陽性例が少数例のラットにみられたが、CXM-AX 錠投与との間に関連性は認められなかった。

6. 血液学的検査

各検査時期の血液学的検査結果を Table 5-1, 5-2 に示した。

投与終了時検査では placebo 対照群と比較し、1.5 g/kg 群の雄に赤血球数の減少、APTT の短縮、雌に PT の短縮がみられたがその他は、用量に依存しない変化であり、CXM-AX 錠投与との関連性は認められなかった。

回復試験終了時検査ではヘマトクリット値の増加が雄の 0.5 g/kg 以上の群に、ヘモグロビン量の増加が雄の 1.0 及び 0.5 g/kg 群に認められたのみであった。

7. 生化学的検査

各検査時期の生化学検査結果を Table 6-1, 6-2 及び 7-1, 7-2 に示した。

投与終了時検査では、placebo 対照群と比較し、GPT 活性の上昇が 1.5 g/kg 群の雄に、LDH 活性の上昇が 1.5 g/kg 群の雌に、カルシウムの増加が雄の全群に、クロールの低下が雄の 1.0 g/kg 以上雌の 1.5 g/kg 群に、無機リンの上昇が雄の 1.0 g/kg 以上の群に認められた。また、総蛋白の低下が雄の 0.5 g/kg 以上の群及び雌の 1.5 g/kg 群に認められた。また、アルカリ性フォスファターゼ活性、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン及び尿酸に軽度の変動が散見されたが、いずれも placebo 対照群を下回る値であり、毒性を示すものではなかった。他に、投与量に依存しない変動が血糖、中性脂肪、総コレステロール、リン脂質、カリウム及び蛋白分画に認められた。

回復試験終了時検査では投与終了時に認められた変動は一部（雄の無機リン、雌の総蛋白、クロールの変動）を除いて回復を示した。しかし、新たな変動として雄の 1.5 g/kg 群に中性脂肪の低下、雌の 0.25, 0.5 及び 1.5 g/kg 群にカルシウムの低下がみられた。なお、CXM-AX の用量と関連性のない変動も散見された。

8. 臓器重量

各検査時期の実重量及び体重比重量を Table 8-1, 8-

2, 9-1, 9-2, 10-1, 10-2 及び 11-1, 11-2 に示した。

投与終了時検査では、placebo 対照群と比較し、盲腸の実重量及び体重比重量の用量依存的な増加が CXM-AX 錠投与の雌雄全群に認められた。肝では CXM-AX 錠投与群で変動が見られたものの、検体投与との間に明らかな関連性はみられなかった。脾の実重量及び体重比重量の減少が雄の 0.5 g/kg 以上の群に、実重量のみの減少が雄の 0.25 g/kg 群に認められた。胸腺の実重量及び体重比重量の減少が雄の 1.5 g/kg 群に、実重量のみの減少が雄の 1.0 g/kg 群に認められた。上記以外に、副腎の体重比重量の増加傾向が雄の 1.5 g/kg 群にみられ、また、体重の減少に伴うと考えられる実重量の減少あるいは体重比重量の増加もしくは用量に無関係な変動が、その他の臓器に認められた。

回復試験終了時検査では盲腸の実重量及び体重比重量の増加が雄の CXM-AX 錠投与全群及び雌の 0.5 g/kg 以上の群に認められたが、投与終了時と比較してその程度は、軽減化を示していた。

9. 剖検

生存例の投与終了時検査では下痢に伴う肛門周囲被毛の褐色汚染、胸腺の小型化が 1.5 g/kg 群の雄 1 例に、盲腸拡張が CXM-AX 錠投与全群に認められた。また胃内検体残留が雄では 0.125 g/kg 群及び 0.5 g/kg 以上の群、雌では 0.25 g/kg 以上の群に認められたが、0.25 g/kg 以下の群には粘膜の障害を示唆する所見は観察されなかった。

一方、1.5 g/kg 群の切迫屠殺例並びに死亡例の多数例に剖瘦、貧血、立毛、鼻孔・口周囲・胸・腹部被毛の暗赤色汚染が観察された。また、切迫屠殺例及び死亡例では腹部膨満を示し、胃内には多量の固化した検体が認められると共に、残留検体塊の物理的障害と考えられる穿孔性潰瘍、陥凹あるいは赤色化等の所見が消化管、主に前胃及び腺胃に認められ、少数例のラットでは更に腹水あるいは腹腔内臓器の癒着、肝、腎及び脾の褪色、精のうの小型化が重複して認められた。切迫屠殺例及び死亡例では他に、盲腸拡張及び胸腺の小型化が主に観察された。

回復試験終了時検査では CXM-AX 錠投与に起因すると考えられる異常所見は観察されなかった。なお、上述した所見以外に、無処置ラットを含む少数例で胸腺あるいは肺に異常所見が観察された他、胃ゾンデによる長期強制経口投与に際して時折遭遇する胸腔内臓器の癒着、炎症等の所見が少数例に散見された。

10. 病理組織学的検査

(1) 光顕所見

各検査時期の主な所見を Table 12-1, 12-2 及び 13-1,

Table 3 Urinary findings — quantitative analysis — in the rats administered orally CXM AX tablet

Experi- mental period	Male						Female							
	Dose (g/kg)	No. of rats	Vol. (ml)	Grav. (mEq/day)	Na (mEq/day)	K (mEq/day)	Cl (mEq/day)	Dose (g/kg)	No. of rats	Vol. (ml)	Grav. (mEq/day)	Na (mEq/day)	K (mEq/day)	Cl (mEq/day)
Administration for 5 W	Control (Placebo)	15	23.52 ±7.60	1.0206 ±0.0063	0.7068 ±0.1993	1.5812 ±0.2692	0.7282 ±0.2085	Control (Placebo)	15	13.68 ±5.79	1.0228 ±0.0067	0.5316 ±0.1168	0.9105 ±0.1346	0.5240 ±0.0850
	0.125	15	24.19 ±8.30	1.0209 ±0.0057	0.7517 ±0.1771	1.5136 ±0.2226	0.6722 ±0.1601	0.125	15	15.38 ±3.76	1.0190 ±0.0047	0.5015 ±0.1291	0.8296 ±0.1264	0.4819 ±0.0923
	0.25	15	19.97 ±7.80	1.0227 ±0.0066	0.6660 ±0.3341	1.4436 ±0.2547	0.5641 ±0.2102	0.25	15	19.63 ±7.49	1.0177 ±0.0051	0.6209 ±0.1592	0.9515 ±0.1216	0.5341 ±0.1109
	0.5	15	16.39 ±8.94	1.0267 ±0.0099	0.5555 ±0.2305	1.3758 ±0.2394	0.4950 ±0.1656	0.5	15	15.82 ±5.66	1.0199 ±0.0086	0.5228 ±0.1311	0.8229 ±0.1717	0.5271 ±0.1519
	1.0	15	20.86 ±3.88	1.0214 ±0.0020	0.5500 ±0.1648	1.5007 ±0.3342	0.5360 ±0.2080	1.0	15	22.51 ±7.48	1.0150 ±0.0051	0.5761 ±0.1481	0.9171 ±0.1710	0.5254 ±0.1007
	1.5	9	17.25 ±9.68	1.0236 ±0.0073	0.4938 ±0.3543	1.1295 ±0.4143	0.4793 ±0.2748	1.5	15	18.02 ±8.46	1.0176 ±0.0058	0.4827 ±0.1870	0.8469 ±0.1918	0.4353 ±0.0959
	Non- treatment	15	24.37 ±9.12	1.0210 ±0.0075	0.5689 ±0.1675	1.6326 ±0.2302	0.6373 ±0.1395	Non- treatment	15	17.20 ±7.10	1.0188 ±0.0080	0.4336 ±0.1187	0.8804 ±0.1812	0.5552 ±0.1182
	Control (Placebo)	10	15.52 ±5.76	1.0286 ±0.0082	0.5907 ±0.2279	1.4043 ±0.2284	0.8291 ±0.2383	Control (Placebo)	10	11.74 ±7.42	1.0318 ±0.0123	0.4953 ±0.1972	1.0191 ±0.2415	0.6072 ±0.1915
	0.25	10	23.31 ±9.36	1.0225 ±0.0060	0.6995 ±0.2337	1.5583 ±0.3984	0.8539 ±0.2931	0.25	10	11.42 ±3.46	1.0287 ±0.0063	0.4672 ±0.1346	1.0551 ±0.2502	0.5891 ±0.1315
	0.5	10	23.25 ±7.39	1.0212 ±0.0063	0.7261 ±0.2691	1.5024 ±0.2331	0.8402 ±0.2144	0.5	10	11.91 ±6.58	1.0294 ±0.0074	0.4826 ±0.1318	1.1124 ±0.1745	0.6296 ±0.1565
1.0	10	15.15 ±5.67	1.0280 ±0.0084	0.5543 ±0.2086	1.3221 ±0.2056	0.6915 ±0.2020	1.0	10	14.50 ±8.01	1.0267 ±0.0072	0.4917 ±0.1168	1.0211 ±0.2091	0.6317 ±0.1280	
1.5	4	20.08 ±7.45	1.0248 ±0.0051	0.7135 ±0.1887	1.4830 ±0.3457	0.8033 ±0.1797	1.5	8	13.64 ±6.87	1.0284 ±0.0087	0.5199 ±0.1631	0.9961 ±0.1747	0.6299 ±0.1290	
Non- treatment	10	21.35 ±7.62	1.0237 ±0.0071	0.6328 ±0.2113	1.6255 ±0.3000	0.8138 ±0.2051	Non- treatment	10	14.69 ±5.46	1.0255 ±0.0074	0.5190 ±0.1611	1.0488 ±0.1694	0.6225 ±0.1452	

***: Significantly different from control (Placebo), p<0.05(0.01)

#(##): Significantly different from Non-treatment, p<0.05(0.01)

(): No. of rats examined

Mean
±S.D.

Recovery for 4 W

Table 4 Urinary findings —urinary sediments— in the rats administered orally CNM-AX

Experimental period	Male																
	Dose (g/kg)	No. of rats	RBC				WBC	Epithelial cell									
			—	0~1	0~2	many		S.E.			S.R.E.		R.E.		Sp.E.		
				/1HPF	/1HPF	/1HPF		—	±	+	—	±	—	±	—	±	
Administration for 5 W	Vehicle control	15	15	0	0	0	15	12	3	0	13	2	15	0	15	0	
	0.125	15	15	0	0	0	15	13	2	0	13	2	15	0	15	0	
	0.25	15	15	0	0	0	15	11	4	0	15	0	15	0	15	0	
	0.5	15	15	0	0	0	15	10	5	0	14	1	15	0	15	0	
	1.0	15	15	0	0	0	15	13	2	0	14	1	15	0	15	0	
	CEX 1.0	15	15	0	0	0	15	13	2	0	14	1	15	0	15	0	
	Non-treatment	15	15	0	0	0	15	12	3	0	14	1	15	0	15	0	
Recovery for 4 W	Vehicle control	10	10	0	0	0	10	7	3	0	9	1	10	0	10	0	
	0.25	10	10	0	0	0	10	5	5	0	9	1	10	0	10	0	
	0.5	10	8	1	0	1	10	6	4	0	9	1	8	2	10	0	
	1.0	10	10	0	0	0	10	3	7	0	8	2	9	1	10	0	
	CEX 1.0	10	10	0	0	0	10	6	4	0	6	4	8	2	10	0	
	Non-treatment	10	10	0	0	0	10	5	5	0	8	2	10	0	10	0	

Experimental period	Female																
	Dose (g/kg)	No. of rats	RBC				WBC	Epithelial cell									
			—	0~1	0~2	many		S.E.			S.R.E.		R.E.		Sp.E.		
				/1HPF	/1HPF	/1HPF		—	±	+	—	±	—	±	—	±	
Administration for 5 W	Vehicle control	15	15	0	0	0	15	12	3	0	12	3	14	1	15	0	
	0.125	15	15	0	0	0	15	6	9	0	15	0	13	2	15	0	
	0.25	15	15	0	0	0	15	11	4	0	15	0	13	2	15	0	
	0.5	15	15	0	0	0	15	10	5	0	15	0	12	3	15	0	
	1.0	15	15	0	0	0	15	8	7	0	15	0	14	1	14	1	
	CEX 1.0	15	15	0	0	0	15	6	9	0	15	0	9	6	14	1	
	Non-treatment	15	15	0	0	0	15	7	8	0	14	1	13	2	15	0	
Recovery for 4 W	Vehicle control	10	10	0	0	0	10	4	6	0	10	0	8	2	10	0	
	0.25	10	10	0	0	0	10	5	3	2	9	1	10	0	10	0	
	0.5	10	10	0	0	0	10	4	5	1	9	1	10	0	10	0	
	1.0	10	10	0	0	0	10	4	4	2	10	0	10	0	10	0	
	CEX 1.0	10	10	0	0	0	10	2	4	4	9	1	9	1	10	0	
	Non-treatment	10	9	0	1	0	10	5	1	4	9	1	10	0	10	0	

S.E. : Squamous epithelial cell

S.R.E. : Small round epithelial cell

R.E. : Round epithelial cell

Sp.E. : Spindle epithelial cell

Table 5-1 Hematological findings in the male rats administered orally CXM-AX tablet

Experimental period	Dose (g/kg)	No. of rats	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Ht (%)	Hb (g/dl)	Ret. (%)	Plac. (10 ⁶ /mm ³)	P.T. (sec.)	APTT (sec.)	WBC (10 ⁶ /mm ³)	Hemogram (%)						
											Neutro.		Eos.	Bas.	Mono.	Lymph.	Other
											Stab.	Seg.					
Administration for 5 W	Control (Placebo)	15	806.5 ± 37.7	45.1 ± 1.85	15.4 ± 0.41	31.6 ± 6.9	88.0 ± 11.7	13.57 ± 2.86	22.38 ± 1.41	82.2 ± 10.9	0.27 ± 0.32	10.83 ± 3.38	0.37 ± 0.58	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	88.53 ± 3.61	0.00 ± 0.00
	0.125	14	811.1 ± 37.0	45.61 ± 1.81	15.11 ± 0.67	30.3 ± 7.8	87.9 ± 13.6	19.89 ± 5.41	22.29 ± 2.32	81.4 ± 16.6	0.18 ± 0.37	7.36 ± 3.37	0.25 ± 0.38	0.04 ± 0.13	0.01 ± 0.13	92.14 ± 3.63	0.00 ± 0.00
	0.25	15	795.5 ± 43.7	45.03 ± 2.01	15.69 ± 0.51	33.1 ± 9.7	79.2 ± 10.6	19.92 ± 3.16	22.24 ± 1.71	68.1 ± 10.7	0.23 ± 0.37	8.80 ± 2.76	0.60 ± 0.66	0.07 ± 0.18	0.00 ± 0.00	90.30 ± 2.70	0.00 ± 0.00
	0.5	15	810.8 ± 31.0	46.16 ± 1.77	15.47 ± 0.60	29.7 ± 9.0	86.6 ± 11.8	20.54 ± 2.44	22.71 ± 1.47	77.0 ± 14.0	0.13 ± 0.23	8.93 ± 2.98	0.93 ± 0.68	0.00 ± 0.00	0.03 ± 0.13	89.97 ± 3.42	0.00 ± 0.00
	1.0	15	814.5 ± 34.6	46.29 ± 1.48	15.49 ± 0.36	32.7 ± 8.9	88.1 ± 18.3	21.76 ± 3.95	22.53 ± 1.56	79.3 ± 21.1	0.10 ± 0.21	8.57 ± 3.09	0.43 ± 0.53	0.03 ± 0.13	0.00 ± 0.00	90.87 ± 3.09	0.00 ± 0.00
	1.5	8	767.6 ± 48.3	45.10 ± 2.38	15.16 ± 1.03	36.8 ± 7.5	88.3 ± 12.0	17.14 ± 2.63	20.86 ± 1.66	76.1 ± 22.2	0.13 ± 0.23	21.13 ± 24.80	0.50 ± 0.46	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	78.25 ± 24.57	0.00 ± 0.00
	Non-treatment	15	812.2 ± 31.6	45.80 ± 1.37	15.32 ± 0.41	34.8 ± 7.1	86.3 ± 14.5	16.96 ± 2.57	21.42 ± 1.45	77.3 ± 10.3	0.10 ± 0.21	10.63 ± 3.73	1.03 ± 0.83	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	88.23 ± 4.18	0.00 ± 0.00
	Control (Placebo)	10	806.4 ± 37.7	42.21 ± 1.65	14.39 ± 0.51	30.4 ± 6.6	82.7 ± 13.3	16.35 ± 1.82	20.54 ± 1.43	72.7 ± 16.2	0.30 ± 0.35	15.05 ± 6.69	0.55 ± 0.64	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	84.10 ± 6.64	0.00 ± 0.00
	0.25	10	810.9 ± 30.2	42.90 ± 1.13	14.90 ± 0.42	35.0 ± 4.3	77.5 ± 7.2	15.88 ± 1.48	20.57 ± 1.14	65.1 ± 10.8	0.30 ± 0.48	11.85 ± 3.92	0.45 ± 0.28	0.05 ± 0.16	0.00 ± 0.00	87.35 ± 4.06	0.00 ± 0.00
	0.5	10	837.2 ± 39.4	44.41 ± 2.09	15.22 ± 0.53	32.0 ± 7.1	82.4 ± 11.5	17.37 ± 1.14	20.91 ± 1.38	68.1 ± 14.6	0.20 ± 0.48	13.70 ± 5.66	0.55 ± 0.64	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	85.55 ± 5.89	0.00 ± 0.00
1.0	10	810.0 ± 17.8	43.46 ± 0.88	15.09 ± 0.39	31.8 ± 6.8	83.6 ± 13.4	17.51 ± 2.30	21.02 ± 1.24	65.8 ± 11.9	0.10 ± 0.21	11.75 ± 4.16	0.60 ± 0.39	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	87.55 ± 3.91	0.00 ± 0.00	
1.5	4	823.8 ± 53.6	45.10 ± 2.97	15.13 ± 0.76	30.8 ± 4.9	85.0 ± 13.0	16.40 ± 1.73	20.43 ± 1.67	60.0 ± 13.4	0.00 ± 0.00	10.75 ± 4.52	0.38 ± 0.48	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	88.88 ± 4.96	0.00 ± 0.00	
Non-treatment	10	826.2 ± 43.9	42.33 ± 1.45	14.61 ± 0.35	32.0 ± 3.9	91.8 ± 13.7	15.24 ± 1.58	20.09 ± 0.91	78.9 ± 11.9	0.05 ± 0.16	15.80 ± 5.26	0.65 ± 0.47	0.05 ± 0.16	0.00 ± 0.00	83.45 ± 5.14	0.00 ± 0.00	

Mean ± S.D.

***: Significantly different from control (Placebo), p < 0.05(0.01)

#: Significantly different from Non treatment, p < 0.05(0.01)

() : No. of rats examined

Table 5-2 Hematological findings in the female rats administered orally CXM-AX tablet

Experi- mental period	Dose (g/kg)	No. of rats	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Ht (%)	Hb (g/dl)	Ret. (%)	Plat. (10 ⁹ /mm ³)	P.T. (sec.)	APTT (sec.)	WBC (10 ³ /mm ³)	Hemogram (%)					Other	
											Neutro.		Eos.	Bas.	Mono.		Lymph.
											Stab.	Seg.					
Administration for 5 W	Control (Placebo)	15	768.4 ±31.9	43.49 ±1.61	15.01 ±0.47	28.8 ±9.1	82.3 ±11.0	13.31 ±0.78	19.61 ±1.18	71.9 ±22.6	10.32 ±3.00	0.57 ±0.68	0.04 ±0.13	0.00 ±0.00	88.89 ±3.01	0.00 ±0.00	
	0.125	15	756.5 ±27.7	42.96 ±1.37	14.95 ±0.44	37.5 ±6.0	80.9 ±10.2	12.91 ±0.80	18.82 ±0.96	64.3 ±12.2	8.13 ±2.79	0.50 ±0.63	0.03 ±0.13	0.03 ±0.13	90.93 ±2.81	0.00 ±0.00	
	0.25	15	769.8 ±29.6	43.69 ±1.66	15.05 ±0.51	33.9 ±7.8	79.5 ±13.2	12.93 ±0.67	18.92 ±1.36	62.3 ±10.7	9.40 ±4.91	0.77 ±0.59	0.00 ±0.00	0.03 ±0.13	89.43 ±5.40	0.00 ±0.00	
	0.5	15	769.9 ±26.9	44.08 ±1.31	15.23 ±0.47	30.9 ±6.0	74.3 ±10.2	12.77 ±0.58	19.09 ±0.91	59.3 ±11.3	6.57 ±3.47	0.67 ±0.77	0.00 ±0.00	0.03 ±0.13	92.63 ±3.31	0.00 ±0.00	
	1.0	15	775.9 ±41.4	44.22 ±2.00	15.23 ±0.53	25.9 ±8.8	84.5 ±11.1	12.79 ±0.75	19.21 ±1.34	60.5 ±17.0	6.93 ±3.50	0.53 ±0.58	0.00 ±0.00	0.03 ±0.13	92.37 ±3.42	0.00 ±0.00	
	1.5	14	770.3 ±44.0	44.20 ±1.93	15.40 ±0.52	27.5 ±8.3	81.4 ±11.6	12.66 ±0.64	19.31 ±1.06	70.7 ±23.0	8.73 ±4.21	0.50 ±0.46	0.00 ±0.00	0.00 ±0.00	90.58 ±4.22	0.00 ±0.00	
	Non- treatment	15	768.8 ±32.8	43.75 ±1.93	15.16 ±0.47	30.7 ±7.7	79.1 ±9.7	13.15 ±1.02	18.93 ±1.29	61.6 ±18.8	9.03 ±4.21	0.27 ±0.32	0.03 ±0.13	0.00 ±0.00	90.53 ±4.34	0.00 ±0.00	
	Control (Placebo)	10	812.3 ±47.2	45.43 ±2.29	15.49 ±0.55	27.9 ±5.2	98.8 ±15.6	12.44 ±0.57	18.47 ±1.14	56.9 ±15.5	12.90 ±3.26	0.80 ±0.59	0.00 ±0.00	0.00 ±0.00	86.05 ±3.75	0.00 ±0.00	
	0.25	10	816.8 ±46.3	46.28 ±2.03	15.47 ±0.52	33.3 ±7.8	95.1 ±14.1	12.68 ±0.61	18.91 ±1.19	53.1 ±10.1	12.05 ±3.63	0.80 ±0.79	0.00 ±0.00	0.00 ±0.00	86.95 ±3.55	0.00 ±0.00	
	0.5	10	811.7 ±56.4	45.56 ±2.63	15.40 ±0.67	29.5 ±4.9	90.5 ±20.4	12.30 ±0.52	18.95 ±0.92	49.9 ±10.5	14.45 ±5.86	0.60 ±0.61	0.00 ±0.00	0.00 ±0.00	84.80 ±6.25	0.00 ±0.00	
1.0	10	817.4 ±49.4	46.36 ±2.42	15.53 ±0.62	30.1 ±5.6	96.5 ±17.0	12.26 ±0.45	18.15 ±0.87	52.2 ±13.7	15.25 ±5.98	0.65 ±0.71	0.00 ±0.00	0.00 ±0.00	83.95 ±5.99	0.00 ±0.00		
1.5	8	811.9 ±44.7	46.79 ±2.29	15.65 ±0.48	28.3 ±4.7	91.5 ±14.7	12.45 ±0.46	18.98 ±1.00	52.3 ±8.8	12.88 ±5.65	0.56 ±0.32	0.13 ±0.23	0.00 ±0.00	86.31 ±5.24	0.00 ±0.00		
Non- treatment	10	813.3 ±25.3	45.82 ±1.43	15.42 ±0.35	30.7 ±5.9	109.2 ±10.2	12.36 ±0.59	18.89 ±0.99	49.1 ±8.6	16.95 ±4.51	0.85 ±0.91	0.00 ±0.00	0.00 ±0.00	82.05 ±4.86	0.00 ±0.00		

Mean
±S.D.
***: Significantly different from control (Placebo), p<0.05(0.01)
#: Significantly different from Non-treatment, p<0.05
(): No. of rats examined

Table 6-1 Biochemical findings in the male rats administered orally CXM-AX tablet

Experi- mental period	Dose (g/kg)	No. of rats	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	Al-P (KAU)	LDH (I.U.)	Glu. (mg/dl)	T-Chol. (mg/dl)	T.G. (mg/dl)	P.L. (mg/dl)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Crea. (mg/dl)	U.A. (mg/dl)	
Administration for 5W	Control (Placebo)	15	105.2 ±23.8	16.1 ±3.3	17.73 ±2.13	2283.2 ±495.8	139.5 ±17.0	54.3 ±7.1	76.1 ±16.7	78.6 ±9.1	0.33 ±0.06	14.0 ±1.1	0.63 ±0.17	1.22 ±0.47	
	0.125	14	102.1 ±15.0	14.6 ±2.7	18.12 ±2.57	2321.3 ±619.8	135.0 ±15.6	57.1 ±11.3	67.9 ±18.1	82.0 ±11.3	0.34 ±0.08	14.1 ±1.9	0.61 ±0.14	1.40 ±0.31	
	0.25	15	96.2 ±12.3	15.3 ±1.9	17.49 ±3.25	2113.5 ±575.3	129.4 ±14.0	57.8 ±11.7	71.9 ±27.6	81.7 ±16.3	0.31 ±0.05	13.1 ±1.2	0.63 ±0.12	1.15 ±0.20	
	0.5	15	103.1 ±23.2	15.8 ±5.3	18.11 ±3.95	2190.0 ±586.5	119.9 ±14.0	49.7 ±8.7	57.9 ±17.0	73.7 ±10.7	0.29 ±0.06	12.6 ±1.2	0.51 ±0.09	1.04 ±0.14	
	1.0	15	103.5 ±12.1	16.3 ±3.4	18.22 ±3.18	2236.5 ±469.6	115.8 ±12.7	54.2 ±12.0	61.4 ±18.8	78.7 ±12.0	0.29 ±0.06	12.1 ±1.2	0.60 ±0.18	1.26 ±0.35	
	1.5	8	108.6 ±17.1	19.0 ±1.8	17.59 ±5.56	2271.8 ±583.9	123.3 ±31.7	69.4 ±35.2	62.4 ±17.4	93.0 ±34.0	0.39 ±0.11	13.9 ±6.4	0.51 ±0.12	1.54 ±0.55	
	Non- treatment	15	103.5 ±16.6	16.1 ±2.3	18.13 ±2.33	2322.5 ±408.9	133.8 ±12.7	61.1 ±14.2	85.1 ±22.1	86.2 ±14.8	0.37 ±0.09	14.7 ±1.8	0.56 ±0.19	1.11 ±0.18	
	Recovery for 4W	Control (Placebo)	10	113.8 ±17.5	19.0 ±5.7	15.01 ±2.33	2657.6 ±401.0	141.6 ±16.1	64.7 ±18.5	71.7 ±19.0	93.7 ±15.7	0.44 ±0.11	14.7 ±0.8	0.76 ±0.16	1.46 ±0.23
		0.25	9	112.0 ±16.8	17.7 ±9.8	13.92 ±2.87	2483.8 ±194.1	136.2 ±9.1	61.3 ±10.2	60.8 ±20.3	89.3 ±9.5	0.32 ±0.07	14.8 ±1.1	0.70 ±0.11	1.40 ±0.28
		0.5	10	109.0 ±22.1	17.6 ±4.6	14.32 ±2.94	2345.2 ±455.1	134.8 ±8.5	62.7 ±14.0	64.9 ±20.7	92.4 ±16.6	0.34 ±0.15	14.6 ±1.7	0.75 ±0.18	1.44 ±0.43
		1.0	10	107.1 ±17.9	16.6 ±1.4	13.21 ±1.90	2506.8 ±379.7	133.7 ±17.8	62.1 ±12.2	58.6 ±11.9	93.5 ±11.9	0.32 ±0.06	14.2 ±1.7	0.76 ±0.21	1.37 ±0.21
		1.5	4	111.8 ±13.1	18.5 ±4.0	16.00 ±3.51	2464.0 ±312.9	145.8 ±17.7	62.8 ±8.2	45.8 ±9.2	93.8 ±7.7	0.33 ±0.05	13.8 ±1.0	0.78 ±0.15	1.45 ±0.21
		Non- treatment	10	105.3 ±9.4	19.3 ±2.8	14.96 ±3.50	2432.5 ±565.3	115.3 ±10.5	67.5 ±13.0	62.9 ±17.5	98.0 ±13.7	0.40 ±0.11	15.7 ±2.2	0.76 ±0.11	1.26 ±0.31

* , * , * : Significantly different from control (Placebo), $p < 0.05(0.01)$ # , # : Significantly different from Non-treatment, $p < 0.01$ Mean
± S.D.

Table 6-2 Biochemical findings in the male rats administered orally CXM AX tablet

Experimental period	Dose (g/kg)	No. of rats	Na (mEq l)	K (mEq l)	Cl (mEq l)	Ca (mg dl)	I (mg dl)	T.P. (g dl)	A/G	Electrophoresis (%)				γ	
										Alb.	α_1	α_2	β		
Administration for 5 W	Control (Placebo)	15	147.6 ± 2.3	5.11 ± 0.23	107.1 ± 1.6	9.67 ± 0.66	8.35 ± 0.69	5.49 ± 0.16	1.161 ± 0.085	18.88 ± 1.47	9.13 ± 0.86	13.97 ± 0.92	4.28 ± 0.98		
			147.8 ± 1.3	5.03 ± 0.39	107.2 ± 1.4	10.16 ± 0.50	8.69 ± 0.43	5.30 ± 0.21	1.131 ± 0.125	53.09 ± 2.99	19.12 ± 2.91	9.97 ± 0.97	14.46 ± 1.16	3.36 ± 0.88	
			147.4 ± 2.4	4.93 ± 0.25	108.2 ± 1.5	10.39 ± 0.40	8.92 ± 1.00	5.37 ± 0.18	1.100 ± 0.193	52.05 ± 5.00	20.72 ± 4.08	9.97 ± 1.24	14.55 ± 1.66	2.71 ± 0.73	
	0.5	15	148.3 ± 1.6	4.86 ± 0.28	106.7 ± 1.5	10.19 ± 0.36	8.79 ± 0.61	5.30 ± 0.23	1.185 ± 0.088	17.53 ± 1.79	10.71 ± 1.03	15.05 ± 1.51	2.16 ± 0.42		
	1.0	15	147.8 ± 1.9	4.86 ± 0.58	104.7 ± 2.8	10.41 ± 0.37	9.02 ± 0.78	5.27 ± 0.18	1.124 ± 0.142	17.75 ± 3.89	10.97 ± 1.19	15.49 ± 1.59	2.96 ± 0.53		
	1.5	8	147.8 ± 2.2	5.01 ± 0.40	105.1 ± 1.4	10.43 ± 0.21	9.49 ± 0.96	5.16 ± 0.23	1.143 ± 0.148	18.43 ± 3.88	10.09 ± 1.56	15.48 ± 1.56	2.81 ± 0.81		
	Non-treatment	15	147.5 ± 1.5	5.02 ± 0.31	105.1 ± 1.6	10.40 ± 0.47	8.97 ± 0.61	5.55 ± 0.21	1.070 ± 0.175	21.11 ± 4.43	10.09 ± 1.14	14.65 ± 1.37	2.71 ± 0.38		
	Recovery for 4 W	Control (Placebo)	10	146.5 ± 1.5	4.86 ± 0.16	107.7 ± 2.1	11.08 ± 0.33	6.97 ± 0.60	5.36 ± 0.21	1.165 ± 0.160	19.56 ± 2.20	8.79 ± 1.42	15.11 ± 1.07	2.81 ± 0.58	
				147.1 ± 2.1	4.80 ± 0.11	108.1 ± 2.3	11.03 ± 0.19	7.40 ± 0.48	5.22 ± 0.10	1.241 ± 0.055	55.47 ± 1.09	19.29 ± 1.04	8.79 ± 1.18	14.22 ± 0.60	2.23 ± 0.51
		0.25	9	147.1 ± 2.1	4.80 ± 0.11	108.1 ± 2.3	11.03 ± 0.19	7.40 ± 0.48	5.22 ± 0.10	1.241 ± 0.055	55.47 ± 1.09	19.29 ± 1.04	8.79 ± 1.18	14.22 ± 0.60	2.23 ± 0.51
		0.5	10	147.1 ± 1.9	4.85 ± 0.19	107.7 ± 1.8	11.05 ± 0.26	7.66 ± 0.61	5.27 ± 0.22	1.158 ± 0.161	19.86 ± 4.16	9.12 ± 0.95	11.69 ± 0.87	2.81 ± 0.32	
		1.0	10	146.9 ± 1.4	4.97 ± 0.26	106.9 ± 1.4	11.05 ± 0.46	7.69 ± 0.72	5.24 ± 0.19	1.187 ± 0.168	20.26 ± 3.28	8.99 ± 0.97	13.86 ± 1.67	2.76 ± 0.44	
		1.5	4	147.8 ± 0.5	4.85 ± 0.21	109.0 ± 3.7	11.15 ± 0.37	7.93 ± 0.43	5.25 ± 0.26	1.263 ± 0.112	18.43 ± 2.75	8.93 ± 0.43	11.20 ± 0.55	2.60 ± 0.27	
		Non-treatment	10	146.6 ± 1.4	4.88 ± 0.14	107.2 ± 1.6	11.15 ± 0.26	7.64 ± 0.56	5.53 ± 0.26	1.194 ± 0.017	18.88 ± 1.63	8.58 ± 0.57	14.42 ± 0.73	3.62 ± 1.51	

Mean ± S.D.
 (***) : Significantly different from control (Placebo), p < 0.05(0.01)
 (**) : Significantly different from Non-treatment, p < 0.05(0.01)

Table 7-1 Biochemical findings in the female rats administered orally CXMI-AX tablet

Experi- mental period	Dose (g/kg)	No. of rats	GOF (I.U.)	GPT (I.U.)	AlP (KAU)	LDH (I.U.)	Glu. (mg/dl)	T-Chol. (mg/dl)	T.G. (mg/dl)	P.L. (mg/dl)	T.Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Crea. (mg/dl)	U.A. (mg/dl)
Administration for 5 W	Control (Placebo)	15	135.0 ±32.8	15.0 ±3.8	14.19 ±2.45	2736.5 ±237.5	120.9 ±21.1	80.6 ±13.7	38.9 ±9.4	119.5 ±18.8	0.45 ±0.20	17.5 ±1.7	0.95 ±0.26	1.55 ±0.78
	0.125	15	113.4 ±23.8	15.1 ±3.9	11.43 ±2.63	2591.7 ±405.9	117.5 ±8.9	82.3 ±17.0	38.3 ±9.2	121.3 ±19.8	0.37 ±0.10	16.4 ±2.2	0.87 ±0.23	1.26 ±0.28
	0.25	15	115.7 ±26.4	14.3 ±7.1	11.45 ±2.42	2425.8 ±530.4	116.0 ±14.9	71.3 ±11.2	29.5 ±5.2	119.1 ±16.5	0.33 ±0.06	15.5 ±2.0	0.75 ±0.18	1.14 ±0.31
	0.5	15	117.0 ±20.3	12.8 ±1.6	12.01 ±3.19	2704.7 ±208.8	107.6 ±11.2	73.5 ±12.6	29.5 ±2.7	119.1 ±13.2	0.35 ±0.09	14.7 ±1.7	0.69 ±0.10	0.97 ±0.23
	1.0	15	122.0 ±15.7	13.5 ±2.3	11.41 ±1.99	2850.2 ±223.6	106.1 ±12.5	62.0 ±9.0	28.1 ±6.8	106.3 ±9.6	0.29 ±0.06	13.8 ±1.9	0.67 ±0.15	0.93 ±0.17
	1.5	14	118.2 ±18.7	13.2 ±2.0	10.47 ±2.81	3023.8 ±197.5	112.1 ±11.9	75.8 ±15.1	33.2 ±10.2	119.0 ±19.4	0.31 ±0.06	14.0 ±1.7	0.76 ±0.18	1.41 ±1.26
	Non- treatment	15	120.7 ±31.4	17.4 ±12.2	12.47 ±1.95	2558.6 ±550.4	115.1 ±12.3	72.7 ±12.5	30.9 ±5.0	117.1 ±15.4	0.33 ±0.05	18.0 ±2.9	0.79 ±0.12	0.74 ±0.18
	Control (Placebo)	10	122.5 ±25.3	16.4 ±4.4	8.53 ±2.45	2792.6 ±277.6	115.5 ±12.3	93.2 ±15.4	39.4 ±10.5	130.0 ±16.5	0.48 ±0.15	16.8 ±1.9	0.81 ±0.10	1.74 ±0.57
	0.25	10	120.0 ±19.9	16.3 ±7.4	8.40 ±2.00	2803.4 ±471.1	124.3 ±6.5	89.0 ±11.7	34.8 ±4.6	124.6 ±15.6	0.43 ±0.14	16.7 ±1.3	0.83 ±0.12	1.62 ±0.43
	0.5	10	113.8 ±20.8	15.8 ±10.1	9.18 ±2.82	2819.1 ±407.9	122.9 ±13.4	85.6 ±13.2	33.4 ±5.7	123.6 ±15.8	0.35 ±0.07	17.2 ±2.5	0.83 ±0.27	1.36 ±0.33
1.0	10	100.8 ±17.2	15.2 ±4.4	8.12 ±2.05	2500.6 ±451.0	118.2 ±17.3	83.8 ±9.2	32.7 ±5.8	126.6 ±11.8	0.33 ±0.07	17.3 ±3.0	0.82 ±0.10	1.35 ±0.23	
1.5	8	128.6 ±39.5	17.0 ±8.4	8.09 ±2.55	2798.3 ±271.8	113.4 ±16.7	80.0 ±17.7	32.9 ±6.2	118.0 ±20.6	0.34 ±0.09	17.3 ±2.0	0.79 ±0.08	1.70 ±0.32	
Non- treatment	10	119.2 ±18.7	17.2 ±3.2	7.17 ±2.25	2823.5 ±296.4	118.3 ±17.0	82.0 ±15.6	32.7 ±4.8	119.6 ±18.1	0.42 ±0.11	19.4 ±2.2	0.79 ±0.09	1.65 ±0.21	

Mean
±S.D.

*:***: Significantly different from control (Placebo), p<0.05(0.01)
#:##: Significantly different from Non-treatment, p<0.05(0.01)
(): No. of rats examined

Table 7-2 Biochemical findings in the female rats administered orally CXM-AX tablet

Experimental period	Dose (g/kg)	No. of rats	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	T.P. (g/dl)	A/G	Electrophoresis (%)				
										Alb.	α_1	α_2	β	γ
Administration for 5 W	Control (Placebo)	15	148.7 ± 2.3	4.89 ± 0.28	103.2 ± 1.9	10.37 ± 0.92	7.75 ± 1.10	5.78 ± 0.46	1.381 ± 0.136	57.88 ± 3.20	16.98 ± 2.67	7.22 ± 0.61	13.99 ± 0.88	3.93 ± 0.63
	0.125	15	147.9 ± 1.4	4.83 ± 0.28	103.0 ± 1.5	10.11 ± 0.43	7.85 ± 0.77	5.68 ± 0.28	1.364 ± 0.136	57.63 ± 2.81	18.00 ± 2.56	7.04 ± 0.82	13.76 ± 0.96	3.57 ± 0.56
	0.25	15	148.2 ± 1.4	4.82 ± 0.28	102.5 ± 1.7	10.27 ± 0.29	7.61 ± 0.66	5.70 ± 0.25	1.385 ± 0.056	58.14 ± 0.97	18.33 ± 1.66	6.73 ± 0.82	13.31 ± 1.10	3.48 ± 0.58
	0.5	15	149.0 ± 1.4	4.71 ± 0.23	100.8 ± 2.8	10.56 ± 0.47	7.75 ± 0.88	5.68 ± 0.33	1.373 ± 0.147	57.75 ± 3.07	19.18 ± 2.83	7.02 ± 0.61	13.11 ± 1.03	2.95 ± 0.47
	1.0	15	149.1 ± 1.8	4.86 ± 0.35	101.8 ± 1.9	10.28 ± 0.33	7.95 ± 0.61	5.53 ± 0.27	1.396 ± 0.095	58.30 ± 1.80	19.23 ± 2.20	6.73 ± 0.69	12.81 ± 0.59	2.93 ± 0.51
	1.5	14	148.9 ± 1.7	4.69 ± 0.40	100.4 ± 2.3	10.11 ± 0.30	8.30 ± 0.64	5.37 ± 0.28	1.297 ± 0.222	56.12 ± 4.78	20.25 ± 4.16	7.14 ± 0.77	13.52 ± 0.68	2.98 ± 0.48
	Non-treatment	15	148.2 ± 1.5	5.02 ± 0.33	100.7 ± 2.9	10.05 ± 0.34	8.02 ± 0.59	5.61 ± 0.14	1.376 ± 0.121	57.87 ± 2.42	18.41 ± 1.96	6.83 ± 0.71	13.58 ± 0.86	3.31 ± 0.51
	Control (Placebo)	10	147.1 ± 2.2	5.09 ± 0.31	105.6 ± 1.3	9.50 ± 0.28	6.51 ± 0.83	5.77 ± 0.35	1.299 ± 0.198	56.30 ± 4.10	17.50 ± 3.05	7.01 ± 0.94	14.96 ± 1.46	4.23 ± 1.54
	0.25	10	147.4 ± 2.4	5.09 ± 0.33	105.0 ± 1.4	8.84 ± 0.41	6.33 ± 0.59	5.47 ± 0.21	1.328 ± 0.186	56.85 ± 3.87	17.26 ± 2.88	7.03 ± 0.56	15.25 ± 1.28	3.61 ± 0.62
	0.5	10	148.4 ± 2.8	4.94 ± 0.22	104.7 ± 1.3	9.10 ± 0.22	6.46 ± 0.76	5.51 ± 0.46	1.396 ± 0.132	58.21 ± 2.53	15.70 ± 2.23	7.24 ± 0.79	15.32 ± 1.41	3.53 ± 0.46
1.0	10	148.0 ± 1.8	4.77 ± 0.38	104.1 ± 0.7	9.42 ± 0.26	6.15 ± 0.92	5.62 ± 0.17	1.403 ± 0.079	58.40 ± 1.36	16.23 ± 1.59	7.23 ± 0.81	14.54 ± 1.21	3.60 ± 0.59	
1.5	8	148.3 ± 2.5	4.81 ± 0.32	104.1 ± 1.4	9.10 ± 0.26	6.46 ± 0.71	5.46 ± 0.17	1.400 ± 0.092	58.31 ± 1.56	16.13 ± 1.38	6.79 ± 0.94	14.78 ± 0.58	3.70 ± 0.81	
Non-treatment	10	148.1 ± 2.0	5.05 ± 0.32	104.2 ± 1.2	9.18 ± 0.40	6.91 ± 1.00	5.61 ± 0.27	1.357 ± 0.155	57.47 ± 3.09	16.66 ± 2.09	6.83 ± 0.68	14.91 ± 1.21	4.08 ± 0.94	

***: Significantly different from control (Placebo), p<0.05(0.01)

#: Significantly different from Non-treatment, p<0.05(0.01)

(): No. of rats examined

Mean ±S.D.

Recovery for 4 W

Table 8-1 Absolute and relative organ weights in the male rats administered orally CXM-AX tablet for 5 weeks

Dose (g/kg)	No. of rats	R.W. (g)	Brain (g)	Hypophysitis (mg)	Submandibular glands		Thyroid (mg)	Thymus (mg)	Heart (g)	Lung (g)	Liver (g)	Spleen (g)
					R : (mg)	L : (mg)						
Absolute	Control (Placebo)	338.9 ±21.0	2.024 ±0.074	10.72 ±1.17	219.5 ±21.0	219.4 ±21.4	9.92 ±2.30	497.4 ±87.9	1.037 ±0.052	1.140 ±0.063	9.610 ±0.774	0.676 ±0.068
	0.125	313.1 ±18.6	1.987 ±0.065	10.24 ±1.87	214.7 ±25.8	211.3 ±26.0	8.65 ±1.93	463.9 ±66.8	1.027 ±0.097	1.087 ±0.098	9.002 ±0.859	0.646 ±0.071
	0.25	313.9 ±23.4	2.039 ±0.064	10.63 ±2.00	208.3 ±27.8	214.4 ±23.4	8.24 ±1.55	462.7 ±87.3	0.992 ±0.081	1.121 ±0.091	8.900 ±1.193	0.607 ±0.058
	0.5	314.5 ±27.4	2.009 ±0.073	10.55 ±0.86	213.3 ±23.0	208.7 ±26.1	9.76 ±1.88	451.1 ±88.6	0.964 ^{##} ±0.062	1.083 ±0.090	8.497 ±0.858	0.587 ±0.052
	1.0	306.1 ±24.0	1.969 ±0.059	9.55 ±1.18	207.0 ±29.5	213.3 ±24.1	9.39 ±3.13	428.4 ±69.0	0.965 ±0.068	1.071 ±0.098	8.490 ±0.923	0.581 ±0.068
Relative	1.5	273.5 ±35.7	1.933 ±0.053	9.78 ±1.22	188.6 ±42.7	186.0 ±37.2	8.90 ±1.69	335.0 ±117.9	0.808 ±0.114	1.085 ±0.173	7.855 ±0.785	0.491 ±0.097
	Non-treatment	331.4 ±15.2	2.060 ±0.062	10.74 ±1.54	218.3 ±22.6	218.8 ±20.3	9.73 ±2.57	505.9 ±79.5	1.083 ±0.097	1.179 ±0.050	9.990 ±0.826	0.693 ±0.047
	Control (Placebo)		0.617 ±0.047	3.27 ±0.32	66.79 ±5.53	66.81 ±6.33	3.01 ±0.64	151.11 ±24.13	0.316 ±0.024	0.347 ±0.026	2.923 ±0.174	0.207 ±0.023
	0.125		0.635 ±0.037	3.28 ±0.62	68.63 ±7.81	67.54 ±8.00	2.77 ±0.62	148.03 ±19.26	0.328 ±0.027	0.347 ±0.024	2.871 ±0.145	0.207 ±0.024
	0.25		0.653 ±0.048	3.39 ±0.59	66.21 ±5.86	68.35 ±6.32	2.66 ±0.59	146.77 ±21.68	0.316 ±0.018	0.357 ±0.023	2.825 ±0.201	0.193 ±0.019
Mean ±S.D.	0.5		0.642 ±0.052	3.38 ±0.42	68.23 ±8.50	66.67 ±8.58	3.11 ±0.59	144.32 ±29.68	0.309 ^{##} ±0.028	0.345 ±0.029	2.711 ±0.247	0.189 ±0.021
	1.0		0.647 ±0.054	3.13 ±0.30	67.58 ±7.60	69.63 ±5.29	3.11 ±1.21	140.31 ±23.41	0.317 ±0.023	0.350 ±0.030	2.769 ±0.152	0.190 ±0.013
	1.5		0.719 ±0.097	3.61 ±0.46	68.49 ±10.47	67.96 ±10.12	3.30 ±0.76	120.61 ±35.52	0.318 ±0.009	0.401 ±0.073	2.889 ±0.209	0.181 ±0.032
	Non-treatment		0.623 ±0.039	3.25 ±0.49	65.95 ±7.18	66.10 ±5.96	2.95 ±0.86	153.56 ±29.61	0.328 ±0.033	0.356 ±0.023	3.013 ±0.170	0.211 ±0.012
	Mean											

***: Significantly different from control (Placebo), p<0.05(0.01)
 #(#): Significantly different from Non-treatment, p<0.05(0.01)
 (): No. of rats examined

Table 8-2 Absolute and relative organ weights in the male rats administered orally CXM-AX tablet for 5 weeks

Dose (g/kg)	No. of rats	Kidneys		Adrenals		Testes		Epididymides		Prostate (mg)	Seminal vesicle (g)	Cecum (g)	Cecum with contents (g)
		R:(g)	L:(g)	R:(mg)	L:(mg)	R:(g)	L:(g)	R:(g)	L:(g)				
Absolute	Control (Placebo)	1.109 ±0.076	1.110 ±0.077	29.8 ±3.5	31.4 ±3.3	1.644 ±0.078	1.655 ±0.075	0.418 ±0.030	0.414 ±0.038	286.3 ±66.2	0.743 ±0.163	1.041 ±0.134	3.247 ±0.601
	0.125	1.080 ±0.069	1.095 ±0.080	29.3 ±3.0	30.9 ±2.0	1.636 ±0.091	1.630 ±0.095	0.405 ±0.024	0.393 ±0.029	296.9 ±41.8	0.750 ±0.118	1.445 ±0.233	7.132 ±2.718
	0.25	1.087 ±0.076	1.080 ±0.083	30.2 ±4.1	31.7 ±3.8	1.593 ±0.080	1.603 ±0.082	0.411 ±0.030	0.407 ±0.027	273.6 ±71.9	0.688 ±0.112	1.867 ±0.216	11.783 ±3.755
	0.5	1.122 ±0.105	1.132 ±0.100	30.3 ±3.9	31.0 ±2.3	1.592 ±0.145	1.598 ±0.144	0.397 ±0.042	0.403 ±0.042	263.3 ±52.1	0.727 ±0.122	2.065 ±0.254	14.870 ±2.505
	1.0	1.092 ±0.098	1.099 ±0.105	30.0 ±3.8	30.9 ±3.8	1.561 ±0.096	1.624 ±0.204	0.393 ±0.028	0.388 ±0.028	266.2 ±52.7	0.681 ±0.161	2.064 ±0.225	14.925 ±3.051
Relative	1.5	1.005 ±0.118	0.984 ±0.115	27.5 ±3.1	29.6 ±2.9	1.499 ±0.131	1.519 ±0.107	0.356 ±0.054	0.354 ±0.056	209.6 ±72.0	0.594 ±0.243	2.571 ±0.235	18.393 ±3.161
	Non-treatment	1.175 ±0.084	1.160 ±0.078	27.7 ±2.4	29.6 ±2.1	1.610 ±0.105	1.611 ±0.101	0.427 ±0.034	0.409 ±0.027	318.1 ±78.2	0.747 ±0.131	1.071 ±0.095	3.536 ±1.052
	Control (Placebo)	0.337 ±0.018	0.338 ±0.020	9.07 ±0.98	9.59 ±1.12	0.501 ±0.035	0.504 ±0.034	0.127 ±0.010	0.127 ±0.012	87.43 ±20.31	0.227 ±0.051	0.317 ±0.041	0.992 ±0.206
	0.125	0.346 ±0.015	0.350 ±0.016	9.36 ±0.98	9.89 ±0.79	0.523 ±0.022	0.521 ±0.026	0.129 ±0.010	0.127 ±0.012	95.01 ±13.60	0.242 ±0.038	0.462 ±0.080	2.283 ±0.906
	0.25	0.347 ±0.020	0.345 ±0.019	9.63 ±1.31	10.11 ±0.99	0.509 ±0.032	0.511 ±0.028	0.132 ±0.012	0.130 ±0.008	86.97 ±20.90	0.220 ±0.036	0.599 ±0.081	3.806 ±1.351
Mean ±S.D.	0.5	0.358 ±0.036	0.361 ±0.042	9.67 ±1.24	9.91 ±0.92	0.509 ±0.054	0.510 ±0.051	0.127 ±0.014	0.129 ±0.010	84.27 ±16.36	0.232 ±0.038	0.659 ±0.084	4.741 ±0.777
	1.0	0.357 ±0.029	0.359 ±0.033	9.84 ±1.35	10.11 ±1.34	0.513 ±0.041	0.533 ±0.076	0.128 ±0.009	0.127 ±0.008	86.49 ±12.50	0.221 ±0.048	0.678 ±0.063	4.880 ±0.987
	1.5	0.369 ±0.017	0.365 ±0.024	10.16 ±1.48	11.04 ±2.12	0.551 ±0.036	0.551 ±0.051	0.130 ±0.012	0.129 ±0.015	74.86 ±19.21	0.211 ±0.069	0.959 ±0.185	6.855 ±1.677
	Non-treatment	0.354 ±0.022	0.351 ±0.024	8.35 ±0.75	8.93 ±0.63	0.486 ±0.034	0.487 ±0.037	0.129 ±0.012	0.124 ±0.009	95.83 ±23.03	0.225 ±0.037	0.323 ±0.036	1.073 ±0.334

Mean ±S.D.
 (**): Significantly different from control (Placebo), p<0.05(0.01)
 (#): Significantly different from Non-treatment, p<0.05(0.01)
 (): No. of rats examined

Table 9-1 Absolute and relative organ weights in the female rats administered orally CXM-AX tablet for 5 weeks

Dose (µg/kg)	No. of rats	B.W. (g)	Brain (g)	Hypophysis (mg)	Submandibular glands		Thyroid (mg)	Thymus (mg)	Heart (g)	Lung (g)	Liver (g)	Spleen (g)
					R : (mg)	L : (mg)						
Control (Placebo)	15	179.1 ± 8.9	1.893 ± 0.063	11.11 ± 1.29	144.8 ± 16.7	140.3 ± 16.1	5.01 ± 1.46	373.9 ± 78.9	0.679 ± 0.050	0.849 ± 0.084	5.015 ± 0.359	0.399 ± 0.059
0.125	15	185.6 ± 15.7	1.871 ± 0.065	11.22 ± 2.03	141.9 ± 17.4	139.5 ± 17.1	5.78 ± 1.57	381.6 ± 52.9	0.673 ± 0.062	0.855 ± 0.066	5.324 ± 0.451	0.403 ± 0.059
0.25	15	187.1 ± 9.4	1.877 ± 0.034	11.82 ± 1.43	149.0 ± 13.1	148.3 ± 16.8	5.63 ± 1.86	361.9 ± 57.6 ^{ns}	0.671 ± 0.044	0.839 ± 0.054	5.347 ± 0.513	0.405 ± 0.045
0.5	15	178.9 ± 9.9	1.868 ± 0.055	10.25 ± 1.80	131.9 ± 12.7	132.7 ± 14.9	5.71 ± 1.45	341.4 ± 30.0	0.651 ± 0.058	0.823 ± 0.067	4.906 ± 0.377	0.369 ± 0.048
1.0	15	183.7 ± 10.7	1.853 ± 0.046	11.49 ± 1.90	144.2 ± 18.3	143.1 ± 17.6	6.30 ± 1.25	345.7 ± 53.9	0.631 ± 0.036 ^{***}	0.818 ± 0.049	5.222 ± 0.410	0.406 ± 0.034
1.5	14	180.8 ± 17.0	1.854 ± 0.070	11.61 ± 2.45	145.1 ± 18.6	140.6 ± 25.0	6.41 ± 2.27	350.1 ± 85.9	0.639 ± 0.068	0.819 ± 0.028	5.399 ± 0.661	0.391 ± 0.064
Non-treatment	15	189.1 ± 14.1	1.910 ± 0.063	11.25 ± 1.78	147.6 ± 18.2	150.1 ± 15.1	5.81 ± 2.07	388.8 ± 49.6	0.701 ± 0.080	0.847 ± 0.081	5.310 ± 0.528	0.423 ± 0.047
Control (Placebo)	15		(g %)	(mg %)	(mg %)	(mg %)	(mg %)	(mg %)	(g %)	(g %)	(g %)	(g %)
0.125	15		1.014 ± 0.071	6.09 ± 1.27	76.41 ± 5.66	75.21 ± 7.71	3.13 ± 0.75	206.67 ± 31.76	0.363 ± 0.023	0.461 ± 0.029	2.871 ± 0.126	0.217 ± 0.025
0.25	15		1.005 ± 0.049	6.32 ± 0.73	79.85 ± 8.35	79.29 ± 8.33	3.01 ± 0.91	193.61 ± 23.01 ^{ns}	0.359 ± 0.019	0.451 ± 0.029	2.858 ± 0.227	0.215 ± 0.022
0.5	15		1.046 ± 0.060	5.73 ± 0.93	73.97 ± 8.32	74.38 ± 9.22	3.21 ± 0.86	191.14 ± 16.71	0.363 ± 0.027	0.462 ± 0.044	2.744 ± 0.157	0.207 ± 0.026
1.0	15		1.012 ± 0.059	6.25 ± 1.01	78.40 ± 7.90	77.95 ± 9.13	3.43 ± 0.67	187.58 ± 21.87	0.344 ± 0.023 ^{***}	0.447 ± 0.031	2.842 ± 0.114	0.221 ± 0.022
1.5	14		1.032 ± 0.079	6.41 ± 1.13	80.65 ± 10.24	77.60 ± 10.06	3.54 ± 1.10	193.79 ± 44.99	0.354 ± 0.016 ^{**}	0.455 ± 0.033	2.980 ± 0.174 ^{***}	0.216 ± 0.030
Non-treatment	15		1.014 ± 0.074	5.95 ± 0.73	78.29 ± 10.08	79.57 ± 7.72	3.05 ± 0.99	205.28 ± 18.15	0.371 ± 0.033	0.450 ± 0.041	2.807 ± 0.155	0.223 ± 0.015

Mean ± S.D.
 ***: Significantly different from control (Placebo), p<0.05(0.01)
 **: Significantly different from Non-treatment, p<0.05(0.01)
 (): No. of rats examined

Table 9-2 Absolute and relative organ weights in the female rats administered orally CXM-AX tablet for 5 weeks

	Dose (g/kg)	No. of rats	Kidneys		Adrenals		Ovaries		Uterus (g)	Cecum (g)	Cecum with contents (g)
			R:(g)	L:(g)	R:(mg)	L:(mg)	R:(mg)	L:(mg)			
Absolute	Control (Placebo)	15	0.666 ±0.047	0.662 ±0.015	31.0 ±4.3	32.5 ±5.3	33.3 ±5.3	31.3 ±6.1	0.471 ±0.173	0.706 ±0.086	2.602 ±0.114
	0.125	15	0.706 ±0.063	0.701 ±0.051	31.4 ⁽ⁱⁱ⁾ ±4.8	31.9 ±3.5	35.5 ±6.7	35.3 ±4.8	0.418 ±0.120	0.924 ±0.236	4.853 ±2.638
	0.25	15	0.711 [*] ±0.054	0.700 [*] ±0.052	31.4 ±3.6	33.0 ±3.6	34.5 ±5.2	35.0 ±5.4	0.513 ±0.132	1.271 ±0.302	8.154 ±4.965
	0.5	15	0.675 ±0.039	0.655 ±0.040	29.1 ±4.2	31.1 ±2.7	32.3 ±5.4	31.7 ±4.8	0.381 ±0.169	1.549 ±0.232	12.368 ±2.757
	1.0	15	0.693 ±0.042	0.694 ±0.044	33.7 ±4.4	34.6 ±4.4	34.3 ±5.1	34.5 ±5.1	0.382 ±0.080	1.735 ±0.211	13.909 ±2.008
	1.5	14	0.693 ±0.062	0.704 ±0.072	32.0 ±5.1	34.1 ±4.3	31.4 ±8.3	32.9 ±8.9	0.494 ±0.201	1.819 ±0.307	14.131 ±3.072
	Non-treatment	15	0.709 [*] ±0.047	0.713 [*] ±0.072	33.0 ⁽ⁱⁱ⁾ ±4.5	33.8 ±4.1	35.1 ±6.0	34.1 ±3.2	0.437 ±0.160	0.709 ±0.104	2.763 ±0.391
Relative	Control (Placebo)	15	(g%) 0.373 ±0.019	(g%) 0.371 ±0.018	(mg%) 17.34 ±2.56	(mg%) 18.17 ±3.08	(mg%) 18.57 ±2.61	(mg%) 17.47 ±3.48	(g%) 0.263 ±0.092	(g%) 0.395 ±0.048	(g%) 1.450 ±0.192
	0.125	15	0.381 ±0.030	0.379 ±0.026	17.05 ⁽ⁱⁱ⁾ ±2.17	17.24 ±1.69	19.11 ±3.10	19.00 ±2.27	0.227 ±0.065	0.495 ±0.108	2.609 ±1.351
	0.25	15	0.381 ±0.023	0.375 ±0.021	16.85 ±2.23	17.68 ±2.08	18.43 ±2.67	18.71 ±2.75	0.274 ±0.069	0.682 ±0.172	4.379 ±2.724
	0.5	15	0.378 ±0.024	0.367 ±0.024	16.32 ±2.28	17.41 ±1.73	18.11 ±3.06	17.79 ±2.83	0.213 ±0.086	0.869 ±0.139	6.939 ±1.631
	1.0	15	0.377 ±0.021	0.379 ±0.022	18.44 ±2.75	18.86 ±2.48	18.65 ±2.50	18.81 ±2.71	0.211 ±0.051	0.943 ±0.100	7.557 ±0.898
	1.5	14	0.388 ±0.020	0.390 [*] ±0.014	17.76 ±2.89	18.94 ±2.67	17.26 ±3.71	17.97 ±3.77	0.281 ±0.134	1.007 ±0.142	7.836 ±1.568
	Non-treatment	15	0.375 ±0.026	0.377 ±0.034	17.43 ⁽ⁱⁱ⁾ ±2.24	17.89 ±2.00	18.63 ±3.48	18.08 ±1.83	0.231 ±0.083	0.375 ±0.044	1.460 ±0.169

Mean ±S.D. *** : Significantly different from control (Placebo), p<0.05(0.01)

: Significantly different from Non-treatment, p<0.01

() : No. of rats examined

13-2 に示した。

肝：投与終了時検査では小葉周辺帯の脂肪滴、小結節（小円形細胞の局所性集簇）、肝細胞壊死などが散見されたが CXM-AX 錠投与との関連性は認められなかった（Photo. 1）。CXM-AX 錠投与群の死亡例にクッパー細胞の腫大及び被膜の炎症、うっ血が雄及び雌の各 1 例に認められた。

回復試験終了時検査では 1.5g/kg 群の死亡例雄 1 例に肝細胞核の変性が認められたのみであった。

腎：投与終了時検査では、雄に観察される尿管上皮の

好酸性物質の出現頻度が CXM-AX 錠投与群で減少する傾向を示した。またうっ血が 1.5g/kg 群の雌の死亡例 1 例に認められた。他に細胞浸潤、尿管上皮の好塩基性変性（再生像とも考えられる）などが散見されたが、CXM-AX 錠投与との関連性は認められなかった（Photo. 2）。

回復試験終了時検査では CXM-AX 錠投与によると考えられる所見は認められなかった。

脾：髓外造血の増加（Photo. 3）が 1.5g/kg 群の生存例の雄 2 例に、リンパ球の減少が切迫屠殺あるいは死亡

Table 10-1 Absolute and relative organ weights in the male rats at the end of 4 week-recovery period. The animals had been administered orally CXM-AX tablet previous 5 weeks.

Dose (g/kg)	No. of rats	B.W. (g)	Brain (g)	Hypophysis (mg)	Submandibular glands		Thyroid (mg)	Thymus (mg)	Heart (g)	Lung (g)	Liver (g)	Spleen (g)	
					R : (mg)	L : (mg)							
Absolute	Control (Placebo)	386.0 ±26.8	2.100 ±0.069	10.95 ±1.23	244.5 ±19.6	238.0 ±14.3	10.24 ±2.47	401.1 ±65.7	1.186 ±0.089	1.198 ±0.146	10.488 ±1.265	0.738 ±0.074	
	0.25	382.5 ±19.9	2.154 ±0.048	11.15 ±0.95	245.9 ±38.6	252.1 ±21.2	11.32 ±2.50	392.9 ±64.4	1.151 ±0.096	1.185 ±0.080	10.189 ±1.140	0.746 ±0.070	
	0.5	378.6 ±33.2	2.112 ±0.063	10.56 ±2.37	239.5 ±27.8	248.0 ±28.0	9.88 ±1.97	384.2 ±70.9	1.159 ±0.094	1.168 ±0.126	10.208 ±1.628	0.685 ±0.071	
	1.0	376.3 ±32.4	2.117 ±0.072	11.05 ±1.25	235.8 ±32.6	241.5 ±33.9	11.16 ±3.62	395.5 ±77.1	1.140 ±0.110	1.191 ±0.124	10.126 ±1.167	0.679 ±0.082	
	1.5	379.3 ±21.2	2.108 ±0.044	11.10 ±1.52	253.0 ±18.1	248.5 ±18.2	10.43 ±3.63	359.5 ±70.7	1.210 ±0.080	1.195 ±0.081	10.658 ±1.302	0.688 ±0.086	
Relative	Non-treatment	414.7 [*] ±28.1	2.159 ±0.122	11.77 ±1.76	254.1 ±24.3	256.2 ±16.9	9.98 ±1.65	437.2 ±64.3	1.230 ±0.095	1.297 ±0.133	11.499 ±1.329	0.811 ±0.122	
	Control (Placebo)		(g %) 0.545 ±0.030	(mg %) 2.85 ±0.36	(mg %) 63.44 ±4.81	(mg %) 61.84 ±4.49	(mg %) 2.67 ±0.69	(mg %) 103.96 ±15.05	(g %) 0.308 ±0.025	(g %) 0.312 ±0.029	(g %) 2.712 ±0.200	(g %) 2.662 ±0.202	(g %) 0.191 ±0.021
	0.25		0.564 ±0.025	2.92 ±0.32	64.63 ±11.73	66.18 ±7.60	2.98 ±0.70	102.85 ±16.86	0.300 ±0.019	0.310 ±0.018	2.662 ±0.202	0.195 ±0.014	
	0.5		0.561 ±0.046	2.77 ±0.48	63.45 ±7.36	65.59 ±5.79	2.61 ±0.58	101.72 ±18.36	0.306 ±0.022	0.309 ±0.022	2.685 ±0.236	0.181 ±0.017	
	1.0		0.565 ±0.044	2.95 ±0.26	62.69 ±7.57	64.05 ±5.57	2.98 ±0.90	104.58 ±14.94	0.304 ±0.027	0.317 ±0.029	2.688 ±0.118	0.182 ±0.023	
	4		0.558 ±0.038	2.93 ±0.34	67.03 ±8.15	65.78 ±7.23	2.75 ±0.95	94.28 ±14.62	0.320 ±0.024	0.315 ±0.017	2.803 ±0.202	0.180 ±0.016	
Non-treatment	10		0.523 ±0.048	2.83 ±0.37	61.56 ±7.72	62.03 ±6.30	2.40 ±0.36	105.75 ±16.53	0.298 ±0.015	0.313 ±0.035	2.767 ±0.155	0.195 ±0.029	

* : Significantly different from control (Placebo), $p < 0.05$

Mean
± S.D.

Table 10-2 Absolute and relative organ weights in the male rats at the end of 4 week-recovery period. The animals had been administered orally CXM-AX tablet previous 5 weeks.

Dose (g/kg)	No. of rats	Kidneys		Adrenals		Testes		Epididymides		Prostate (mg)	Seminal vesicle (g)	Cecum (g)	Cecum with contents (g)
		R: (g)	L: (g)	R: (mg)	L: (mg)	R: (g)	L: (g)	R: (g)	L: (g)				
Absolute	Control (Placebo)	1.223 ±0.118	1.200 ±0.115	27.8 ±2.9	29.6 ±4.1	1.641 ±0.106	1.676 ±0.105	0.550 ±0.050	0.550 ±0.033	395.5 ±62.1	1.059 ±0.197	1.023 ±0.140	3.565 ±0.600
	0.25	1.217 ±0.059	1.214 ±0.072	28.6 ±3.3	30.4 ±3.5	1.636 ±0.059	1.631 ±0.076	0.550 ±0.035	0.537 ±0.047	386.8 ±67.4	1.122 ±0.116	1.465 ±0.264	6.235 ±1.544
	0.5	1.225 ±0.135	1.207 ±0.137	28.8 ±4.4	29.7 ±3.3	1.654 ±0.131	1.670 ±0.110	0.566 ±0.051	0.551 ±0.040	393.6 ±96.4	1.021 ±0.174	1.475 ±0.313	5.969 ±2.783
	1.0	1.242 ±0.110	1.234 ±0.109	28.1 ±1.9	29.3 ±2.3	1.666 ±0.092	1.663 ±0.094	0.543 ±0.041	0.531 ±0.040	371.1 ±80.6	0.984 ±0.150	1.455 ±0.309	5.678 ±2.135
	1.5	1.193 ±0.057	1.183 ±0.072	27.0 ±1.8	30.0 ±3.3	1.678 ±0.074	1.668 ±0.047	0.540 ±0.037	0.565 ±0.021	358.0 ±77.9	1.100 ±0.115	1.575 ±0.144	5.123 ±0.981
Non-treatment	10	1.249 ±0.073	1.238 ±0.105	29.8 ±2.7	32.4 ±1.8	1.648 ±0.104	1.674 ±0.096	0.572 ±0.045	0.558 ±0.047	441.2 ±81.4	1.034 ±0.184	1.118 ±0.126	3.518 ±1.083
Relative	Control (Placebo)	0.317 ±0.025	0.312 ±0.030	7.21 ±0.71	7.68 ±0.85	0.426 ±0.032	0.436 ±0.035	0.143 ±0.018	0.143 ±0.013	103.04 ±18.19	0.274 ±0.049	0.266 ±0.031	0.927 ±0.158
	0.25	0.319 ±0.017	0.317 ±0.017	7.48 ±0.81	7.94 ±1.03	0.430 ±0.018	0.427 ±0.018	0.143 ±0.009	0.141 ±0.014	101.70 ±19.89	0.296 ±0.035	0.385 ±0.073	1.633 ±0.410
	0.5	0.326 ±0.022	0.320 ±0.018	7.60 ±0.91	7.87 ±0.68	0.440 ±0.049	0.443 ±0.046	0.150 ±0.018	0.146 ±0.013	103.89 ±23.47	0.270 ±0.040	0.389 ±0.066	1.546 ±0.581
	1.0	0.331 ±0.021	0.329 ±0.019	7.52 ±0.81	7.84 ±0.98	0.445 ±0.037	0.445 ±0.039	0.145 ±0.015	0.142 ±0.017	100.04 ±26.64	0.265 ±0.057	0.387 ±0.079	1.512 ±0.566
	1.5	0.315 ±0.006	0.313 ±0.005	7.15 ±0.68	7.93 ±1.24	0.443 ±0.035	0.443 ±0.034	0.143 ±0.015	0.150 ±0.012	95.40 ±25.86	0.293 ±0.050	0.418 ±0.021	1.355 ±0.275
Non-treatment	10	0.302 ±0.018	0.298 ±0.020	7.24 ±0.97	7.84 ±0.74	0.398 ±0.033	0.405 ±0.036	0.138 ±0.009	0.137 ±0.011	107.08 ±23.11	0.249 ±0.037	0.270 ±0.029	0.843 ±0.220

Mean ± S.D.
 ***): Significantly different from control (Placebo), p<0.05(0.01)
 # (=:): Significantly different from Non-treatment, p<0.05(0.01)

Table 11-1 Absolute and relative organ weights in the female rats at the end of 4 week-recovery period. The animals had been administered orally CXM-AX tablet previous 5 weeks.

Dose (g/kg)	No. of rats	B.W. (g)	Brain (g)	Hypophysis (mg)	Submandibular glands		Thyroid (mg)	Thymus (mg)	Heart (g)	Lung (g)	Liver (g)	Spleen (g)
					R : (mg)	L : (mg)						
Absolute	Control (Placebo)	215.1 ±19.3	1.945 ±0.058	14.20 ±3.54	154.2 ±18.7	160.3 ±23.0	7.65 ±1.63	345.3 ±64.1	0.741 ⁽⁹⁾ ±0.081	0.892 ⁽⁹⁾ ±0.076	5.540 ±0.679	0.455 ±0.055
	0.25	212.9 ±17.3	1.946 ±0.066	14.57 ±2.47	149.8 ±12.8	160.4 ±17.3	8.40 ±2.61	313.8 ±52.3	0.728 ±0.065	0.866 ±0.088	5.486 ±0.551	0.453 ±0.061
	0.5	209.8 ±13.9	1.906 ±0.064	13.54 ±2.70	157.4 ±11.6	152.3 ±16.0	7.91 ±2.50	303.7 ±29.3	0.741 ±0.105	0.849 ⁽⁹⁾ ±0.068	5.355 ±0.599	0.440 ±0.063
	1.0	208.6 ±11.7	1.933 ±0.061	13.61 ±2.50	160.5 ±19.0	152.5 ±24.1	8.71 ±2.27	326.6 ±88.5	0.710 ±0.037	0.834 ±0.055	5.408 ±0.461	0.413 ±0.034
	1.5	210.1 ±21.6	1.936 ±0.062	13.48 ±1.54	152.3 ±32.4	162.9 ±26.8	7.49 ±1.94	307.3 ±92.2	0.709 ±0.054	0.858 ±0.089	5.560 ±0.618	0.469 ±0.061
Relative	Non-treatment	225.7 ±20.4	1.945 ±0.059	14.30 ±3.26	161.5 ±17.0	157.6 ±17.6	8.48 ±2.12	303.6 ±41.9	0.771 ±0.098	0.906 ±0.081	5.565 ±0.655	0.465 ±0.062
	Control (Placebo)		0.909 ±0.076	6.59 ±1.52	71.95 ±8.55	74.84 ±11.91	3.54 ±0.69	160.94 ±27.04	0.347 ⁽⁹⁾ ±0.025	0.418 ⁽⁹⁾ ±0.034	2.573 ±0.141	0.212 ±0.024
	0.25		0.919 ±0.070	6.89 ±1.22	70.60 ±6.08	75.34 ±5.58	3.96 ±1.24	147.55 ±22.49	0.344 ±0.037	0.408 ±0.039	2.575 ±0.137	0.213 ±0.022
	0.5		0.912 ±0.062	6.43 ±1.05	75.33 ±7.55	72.75 ±7.48	3.79 ±1.28	145.43 ±17.77	0.352 ±0.030	0.406 ±0.030	2.547 ±0.153	0.209 ±0.026
	1.0		0.929 ±0.044	6.57 ±1.32	77.24 ±10.93	73.20 ±11.49	4.18 ±1.12	157.32 ±46.86	0.342 ±0.021	0.401 ±0.018	2.592 ±0.124	0.198 ±0.020
Mean ±S.D.	1.5		0.929 ±0.097	6.45 ±0.85	72.49 ±12.84	77.64 ±10.49	3.64 ±1.17	146.00 ±38.01	0.338 ±0.014	0.410 ±0.040	2.646 ±0.088	0.224 ±0.030
	Non-treatment		0.867 ±0.072	6.31 ±1.26	71.51 ±3.18	70.04 ±7.30	3.77 ±0.98	135.02 ±19.44	0.340 ±0.039	0.404 ±0.036	2.462 ±0.097	0.205 ±0.013

* : Significantly different from control (Placebo), $p < 0.05$

() : No. of rats examined

Table 11-2 Absolute and relative organ weights in the female rats at the end of 4 week-recovery period.
The animals had been administered orally CXM-AX tablet previous 5 weeks.

	Dose (g/kg)	No. of rats	Kidneys		Adrenals		Ovaries		Uterus (g)	Cecum (g)	Cecum with contents (g)
			R: (g)	L: (g)	R:(mg)	L:(mg)	R:(mg)	L:(mg)			
Absolute	Control (Placebo)	10	0.740 ±0.059	0.725 ±0.074	32.4 ±4.0	34.6 ±5.0	35.1 ±6.8	35.6 ±6.7	0.492 ±0.179	0.768 ±0.127	2.796 ±0.358
	0.25	10	0.725 ±0.069	0.700 ±0.069	32.5 ±3.1	35.5 ±5.7	38.7 ±7.2	38.9 ±9.5	0.535 ±0.166	0.902 ±0.247	3.335 ±0.485 ^{**}
	0.5	10	0.705 ±0.059	0.690 ±0.064	32.1 ±5.5	34.1 ±5.8	36.2 ±8.1	34.7 ±6.3	0.450 ±0.125	1.038 ±0.169 ^{####}	4.691 ±0.835 ^{####}
	1.0	10	0.727 ±0.073	0.698 ±0.085	32.4 ±3.1	34.9 ±4.3	36.4 ±3.4	38.2 ±6.1	0.464 ±0.133	1.051 ±0.212 ^{####}	5.203 ±1.092 ^{####}
	1.5	8	0.703 ±0.068	0.703 ±0.061	33.4 ±3.6	34.0 ±5.0	37.1 ±4.5	38.3 ±5.1	0.449 ±0.133	1.058 ±0.202 ^{####}	5.263 ±1.892 ^{####}
	Non-treatment	10	0.733 ±0.088	0.730 ±0.076	32.2 ±6.6	34.5 ±7.5	37.6 ±10.0	34.0 ±5.4	0.398 ±0.090	0.752 ±0.114	2.837 ±0.343
Relative	Control (Placebo)	10	(g%) 0.344 ±0.020	(g%) 0.337 ±0.025	(mg%) 15.09 ±1.69	(mg%) 16.08 ±1.87	(mg%) 16.22 ±2.22	(mg%) 16.48 ±2.22	(g%) 0.232 ±0.095	(g%) 0.357 ±0.050	(g%) 1.306 ±0.160
	0.25	10	0.341 ±0.022	0.328 ±0.018	15.31 ±1.65	16.68 ±2.45	18.25 ±3.54	18.29 ±4.16	0.251 ±0.081	0.419 ±0.080	1.574 ±0.247 ^{####}
	0.5	10	0.336 ±0.020	0.328 ±0.019	15.27 ±2.19	16.19 ±1.97	17.11 ±2.86	16.52 ±2.53	0.211 ±0.048	0.493 ±0.065 ^{####}	2.237 ±0.373 ^{####}
	1.0	10	0.349 ±0.022	0.333 ±0.028	15.56 ±1.40	16.75 ±1.97	17.49 ±1.80	18.39 ±3.15	0.221 ±0.057	0.504 ±0.095 ^{####}	2.495 ±0.530 ^{####}
	1.5	8	0.335 ±0.022	0.335 ±0.021	15.99 ±1.90	16.24 ±2.30	17.80 ±2.64	18.31 ±2.73	0.216 ±0.065	0.503 ±0.062 ^{####}	2.491 ±0.801 ^{####}
	Non-treatment	10	0.326 ±0.016 [*]	0.324 ±0.013	14.19 ±2.13	15.22 ±2.51	16.61 ±3.73	15.11 ±2.41	0.178 ±0.038	0.335 ±0.045	1.259 ±0.132

Mean (**): Significantly different from control (Placebo), $p < 0.05(0.01)$

±S.D. (#): Significantly different from Non-treatment, $p < 0.05(0.01)$

Table 12.1. Histopathological findings in the male rats administered orally CCM-AN tablet

Phase	5 W										R 4 W											
	Control (Placebo)	0.125		0.25		0.5		1.0		1.5		Non- treat.	Control (Placebo)	0.25		0.5		1.0		1.5		Non- treat.
		15	15	15	15	15	15	15	15	8	8			3	15	10	10	10	10	4	4	
Organ findings																						
Liver																						
swelling of Kupffer cells	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
degeneration of hepatic nucleus	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
congestion	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
inflammation in capsule	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kidneys																						
eosinophilic substance in tubular epithelium	+	13	10	8	5	3	0	0	0	0	0	0	12	9	9	9	9	10	4	0	0	10
congestion	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Spleen																						
increase in extramedullary hematopoiesis	+	6	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
decrease of lymphocytes	+	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	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Adrenal																						
increase of vacuoles	+	9	12	8	9	3	2	1	0	0	0	9	6	7	8	7	3	0	0	0	0	8
Thymus																						
atrophy of cortex	+	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
#	+	0	0	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
atrophy of medulla	+	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
#	+	0	0	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
fragment of lymphocytes in reticulum cells	+	0	0	0	0	0	1	7	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
#	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pancreas																						
increase of exocrine granules	+	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Fore-stomach																						
ulcer	+	0	0	0	0	0	1	7	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
edema of lamina propria mucosae	+	0	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
edema of submucosae	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
erosion	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

() : No of rats examined

Table 12-2 Histopathological findings in the male rats administered orally CXM AX tablet

Phase	5 W										R-4 W				
	Control (Placebo)	0.125	0.25	0.5	1.0	1-5		Non-treat.	Control (Placebo)	0.25	0.5	1.0	1-5		Non-treat.
						Alive	Dead						Alive	Dead	
No. of rats	15	15	15	15	15	8	3	15	10	10	10	10	4	1	10
Organ findings															
Grade															
Glandular stomach															
degeneration mucous epithelium	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ulcer	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
cell infiltration	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
congestion	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
erosion	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
edema submucosae	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sternum bone marrow															
fat vacuoles	15	15	15	15	15	6	2	15	10	10	10	10	4	1	10
decrease of myeloid cells	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
congestion	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0
increase of erythroblasts	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0
Femur bone marrow															
fat vacuoles	14	14	15	15	14	5	2	15	8	9	9	9	3	1	9
decrease in myeloid cells	0	1	0	0	1	3	0	0	2	1	1	1	1	0	1
congestion	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
increase of erythroblasts	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	1	0
Epididymis															
degenerative cells in tubules	0	0	0	0	0	0	1 ⁽²⁾	0	0	0	0	0	0	0	0
decrease of sperm in tubules	0	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0

() : No of rats examined

Table 13.1 Histopathological findings in the female rats administered orally CNM AX tablet

Phase	Control (Placebo)	5 W						R 4W					
		0.125	0.25	0.5	1.0	1.5		Control (Placebo)	0.25	0.5	1.0	1.5	Non treat.
						Alive	Dead						
Organ findings	15	15	15	15	15	14	1	15	10	10	10	8	10
Grade													
Liver													
swelling of Kupffer cells	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
degeneration of hepatic nucleus	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
congestion	+	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
inflammation in capsule	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kidneys													
eosinophilic substance in tubular epithelium	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
congestion	+	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Spleen													
increase in extramedullary hematopoiesis	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
decrease of lymphocytes	+	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	#	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Adrenal													
increase of vacuoles	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thymus													
atrophy of cortex	+	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
atrophy of medulla	+	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	#	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
fragment of lymphocytes in reticulum cells	+	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	#	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pancreas													
increase of exocrine granules	+	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Fore stomach													
ulcer	+	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
edema of lamina propria mucosae	+	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
edema of submucosae	+	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
erosion	+	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

Table 13.2 Histopathological findings in the female rats administered orally CXM AX tablet

Phase	5 W										R-4 W				
	Control (Placebo)	0.125	0.25	0.5	1.0	1.5			Control (Placebo)	0.25	0.5	1.0	1.5	Non-treat.	
						Alive	Sac.	Dead							
No. of rats	15	15	15	15	15	14	1	1	15	10	10	10	8	10	
Organ findings															
Grade															
Glular stomach															
degeneration mucous epithelium	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
ulcer	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
cell infiltration	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
congestion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
erosion	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
edema submucosae	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
Sternum bone marrow															
fat vacuoles	15	13	15	15	13	14	0	1	15	10	8	10	8	9	
decrease of myeloid cells	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0	1	
congestion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
increase of erythroblasts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Femur bone marrow															
fat vacuoles	11	13	12	14	13	14	0	1	13	8	7	6	5	8	
decrease in myeloid cells	0	2	3	1	2	0	0	0	2	2	3	4	3	2	
congestion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
increase of erythroblasts	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	

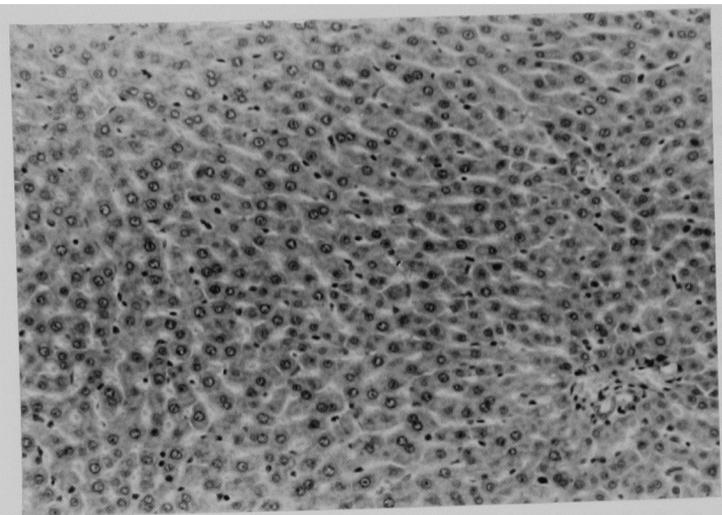


Photo.1 Liver from a male rat treated with CXM-AX tablet 1.5 g/kg/day for 5 weeks.
H. E. Staining. $\times 100$
No significant changes were seen.

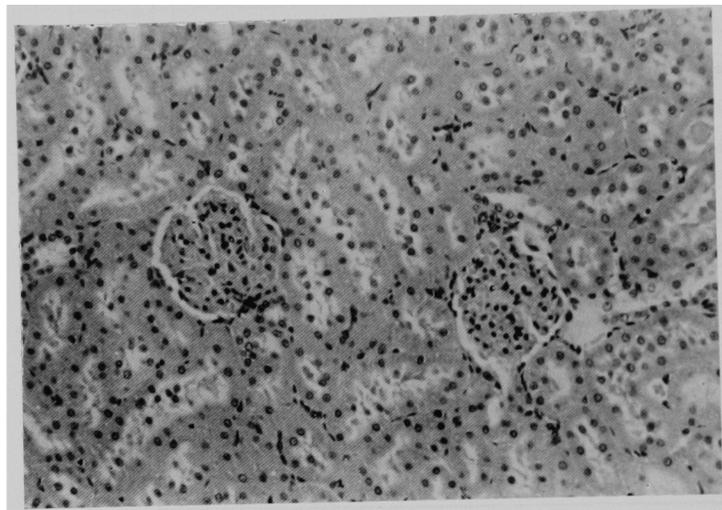


Photo.2 Kidney from a male rat treated with CXM-AX tablet 1.5 g/kg/day for 5 weeks.
H. E. Staining. $\times 100$
No significant changes were seen.

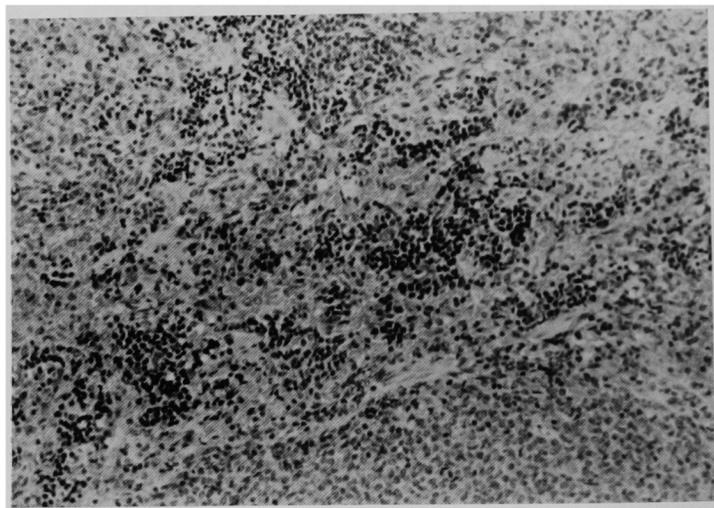


Photo.3 Spleen from a male rat treated with CXM-AX tablet 1.5 g/kg/day for 5 weeks.
H. E. Staining. $\times 100$
Increase in extramedullary hematopoiesis was noted slightly.

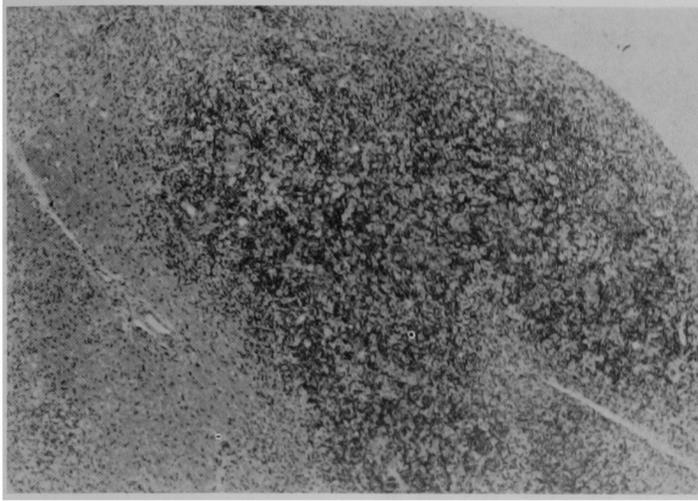


Photo. 4 Thymus from a male rat treated with CXM-AX tablet 1.5 g/kg/day and sacrificed due to severe moribundity.
H. E. Staining, $\times 40$

Moderate atrophy of cortex and medulla, fragment of lymphocytes in reticulum cells and hemorrhage were noted.

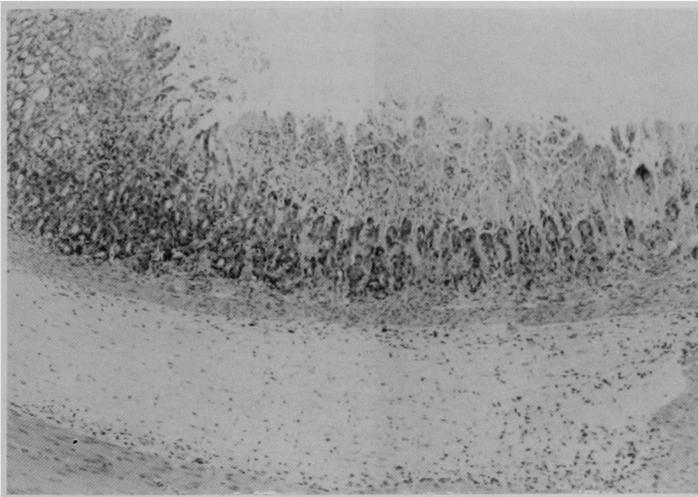


Photo. 5 Glandular stomach from a male rat treated with CXM-AX tablet 1.5 g/kg/day and sacrificed due to severe moribundity.
H. E. Staining, $\times 40$

Erosion, slight edema of submucosa and congestion were noted.

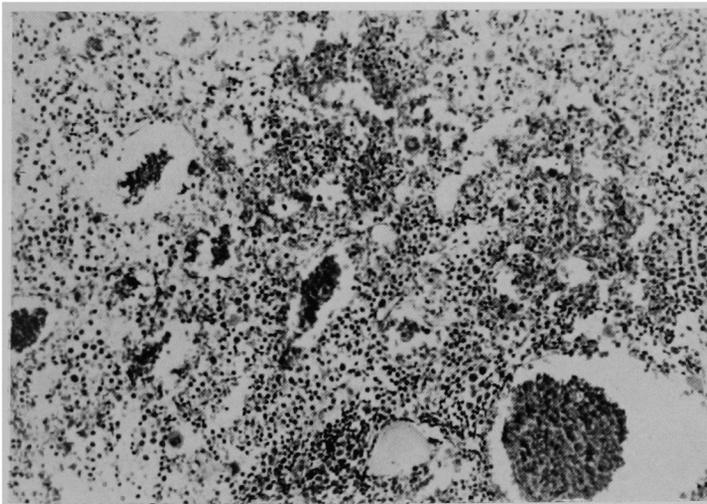


Photo. 6 Sternum bone marrow from a male rat treated with CXM-AX tablet 1.5 g/kg/day and sacrificed due to severe moribundity.
H. E. Staining, $\times 100$

Congestion and decrease in myeloid cells were noted slightly.

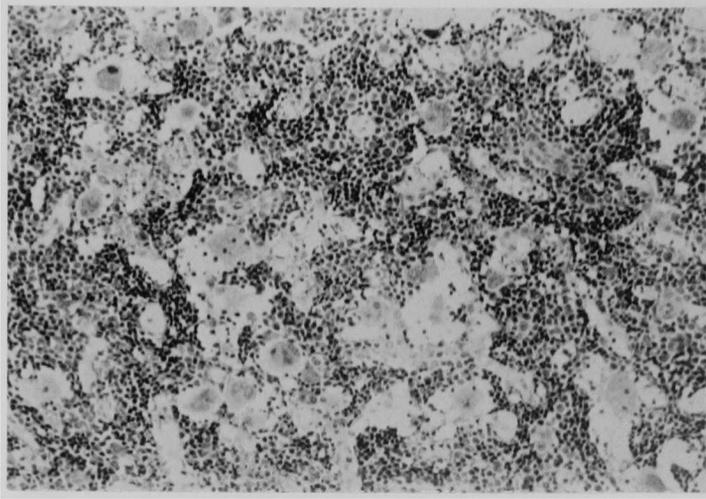


Photo. 7 Sternum bone marrow from a male rat treated with CXM-AX tablet 1.5 g/kg/day and sacrificed due to severe moribundity. H. E. Staining. $\times 100$
Increase in erythroblastic cells was noted slightly.

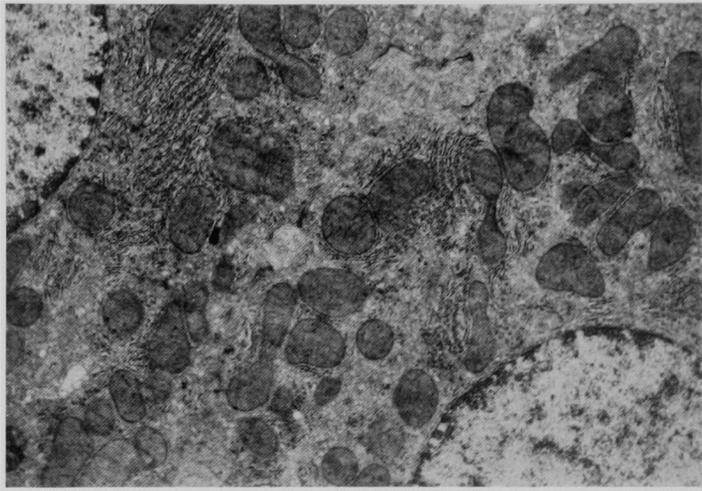


Photo. 8 Electron micrograph of liver (central zone) from a male rat treated with CXM-AX tablet 1.5 g/kg/day for 5 weeks. $\times 5000$
No significant changes were seen.

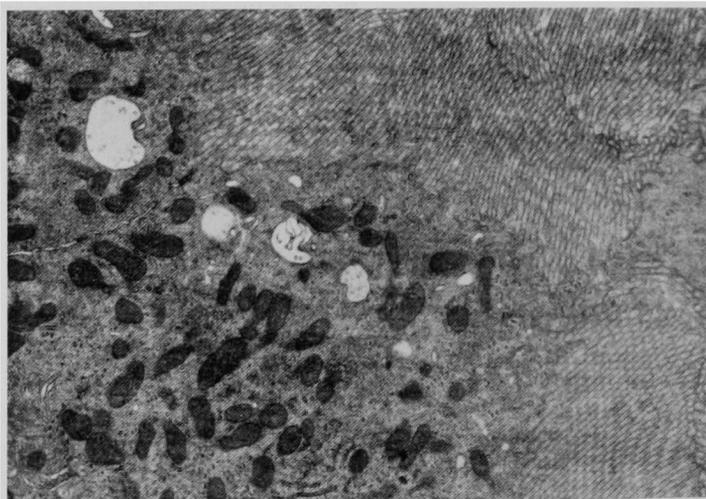


Photo. 9 Electron micrograph of kidney (proximal tubule) from a male rat treated with CXM-AX tablet 1.5 g/kg/day for 5 weeks. $\times 5000$
No significant changes were seen.

例の雌雄それぞれ2及び4例に認められた。

回復試験終了時検査では死亡例1例にのみリンハ球の減少が認められた。

副腎：投与終了時検査では皮質細胞の空胞の増加を示す例数の減少が CXM-AX 錠の雄 1.0 g/kg 以上の群に認められた。

回復試験終了時検査では雄における上述の所見の出現頻度はほぼ同程度であった。

胸腺：投与終了時検査では 1.5 g/kg 群の1例にのみ細網細胞内のリンハ球崩壊物が認められた。他に出血などが少数例に散見されたが、回復試験終了時検査を含め CXM-AX 錠投与に関連する変化は認められなかった。切迫屠殺及び死亡例の多くのラットに皮質及び髄質の萎縮並びに細網細胞内のリンハ球崩壊物 (Photo. 4) が認められた。

前胃：1.5 g/kg 群の生存例の雌雄各1例に粘膜の変化（糜爛及び粘膜下織の水腫）が、切迫屠殺及び死亡例の多くのラットに潰瘍及び粘膜固有層の水腫が認められたが、その他、回復試験終了時検査を含め、異常は認められなかった。

腺胃：投与終了時検査では 1.5 g/kg 群の切迫屠殺例、死亡例及び生存例の少数のラットに潰瘍、糜爛、粘膜上皮の変性、粘膜下織の水腫、うっ血、細胞浸潤が認められた (Photo. 5)。1.0 g/kg 群の雌2例に細胞浸潤が認められた。0.5 g/kg 以下の群には異常所見は認められなかった。回復終了時検査では異常所見は認められなかった。

胸骨及び大腸骨骨髓：切迫屠殺及び死亡例の多くのラットでは骨髓細胞の減少、うっ血 (Photo. 6) がみられた他、切迫屠殺の雄1例のみに赤芽球系細胞の増加 (Photo. 7) が認められたが、その他、CXM-AX 錠投与によると考えられる変化は認められなかった。

その他の臓器：上述以外の臓器にも異常所見が散見されたが、CXM-AX 錠によると考えられる所見は認められなかった。

(2) 電顕所見

肝：異形ミトコンドリアを有する肝細胞が placebo 対照群を含め各群に、また針状結晶及び少数の脂肪滴を有する肝細胞が 0.125 g/kg 群の1例にのみ観察されたが、投与終了時及び回復試験終了時検査とも CXM-AX 錠によると考えられる所見は認められなかった (Photo. 8)。

腎：変性した近位尿管上皮細胞、多数のライソゾームあるいは脂肪滴を有する近位尿管上皮細胞が低用量群に散見されたが、投与終了時及び回復試験終了時検査とも CXM-AX 錠によると考えられる所見は認め

られなかった (Photo. 9)。

III. 考 察

セファロsporin系抗生物質 Cefuroxime axetil の錠剤 (CXM-AX 錠) を SD 系ラットに5週間経口投与しその亜急性毒性を検討するとともに、4週間の休薬期間を設定し、その回復性についても検討した。

投与期間中、最高投与量群で雄11例、雌2例が死亡もしくは子後不良と判断し切迫屠殺を行い、さらに、回復試験期間に入って雄1例が死亡した。切迫屠殺及び死亡例では、削瘦、貧血が観察され、剖検により胃内には固化した大型の検体塊が観察されるとともに、前胃または腺胃に穿孔をはじめとして残留検体塊による物理的障害像が認められた。病理組織学的にも、前胃、腺胃における潰瘍、糜爛などが認められた。さらに、胃からの出血の反映と考えられる胸骨並びに大腸骨骨髓における赤芽球系細胞の増加が認められた。また、骨髓における骨髓細胞の減少及び脾におけるリンハ球の減少、胸腺における皮質及び髄質の萎縮、リンハ球の崩壊等リンハ系細胞及び骨髓細胞に対する障害所見が認められたが、これらの所見はストレスによるものと推察される。また、肝の被膜の炎症及びクッパー細胞の腫大が雄の死亡例1例に見られたが、これらの所見は穿孔した胃からの炎症の波及によるものと推察される。切迫屠殺例及び死亡例では、上述の如く、胃内の残留検体による胃の物理的障害が衰弱あるいは死亡の主たる要因と考えられるが、さらに胃内に多量の検体が残留したための摂餌量の低下に伴う栄養障害もその一因と推察される。

1.5 g/kg 群の生存例のラットにおいても、剖検及び病理組織学的検索で胃粘膜の障害所見が観察された他、脾における髓外造血の増加を示す例も見られた。1.0 及び 0.5 g/kg 群のラットでは、胃における軽度な障害所見が剖検上極く少数に認められ、胃内の残留検体による障害は軽度ながら 0.5 g/kg 群まで及んでいることが示された。1.0 g/kg あるいは 1.5 g/kg 群の生存例で副腎重量の増加傾向、胸腺及び脾重量の減少が認められ、病理組織学的検索では副腎皮質細胞の空胞の減少が観察されたが、これらの所見は切迫屠殺あるいは死亡例にみられたストレス性の変化がより軽度で発現したものと推測される。

一般に抗生物質投与による軟便はよく知られており²⁾、今回の試験においても軟便が CXM-AX 錠投与の雌雄全例に投与翌日より認められるようになり、1.5 及び 1.0 g/kg 群では投与終了まで続いたが、それ以下の群では、投与量に応じて回復が認められた。また、軟便に伴うと考えられる水消費量の増加が雌雄の 0.25 g/kg 以上の群に、体重増加の抑制が雄の 0.5 g/kg 以上の群

に、飼料消費量の減少が雄の 1.5 g/kg 群に認められた。前述の軟便に加えて、抗生物質の投与によって惹起される変化に盲腸の拡張及び重量の増加が知られており³⁾、今回の試験でも CXM-AX 錠投与の雌雄の全例に重量増加が認められたが、これ自体は中毒性の変化とは考え難い。

尿検査では、尿中カリウムあるいはクロール排泄量の低下が認められたが、生化学的検査では腎機能障害を示唆する所見は見られないことから、消化管の障害に伴う電解質の吸収抑制及び軟便に伴う便中排泄の増加によることが推測される。なお、腎の組織学的検索では雄で尿細管上皮の好酸性物質を示す例が用量依存的に減少する傾向を示したが、雌ラットではもともと同所見は観察されないものであることを考えると、特に毒性を示す所見とは考え難い。

血液学的検査においては、1.5 g/kg 群の雄に赤血球数の減少がみられた。他に雄にみられた APTT の縮短及び雌にみられた P.T. の短縮については、いずれも生理的範囲内のものであり、中毒性の変化とは考え難い。なお、回復試験終了時のみに認められたヘマトクリット値及びヘモクロビン量の変動は、関連する他の検査項目に有意差がなく、病理組織学的にも毒性を示唆する変化がみられていないことから、中毒性の変化とは考え難い。

生化学的検査においては、総蛋白量の低下が 0.5 g/kg 以上の群の雄及び 1.5 g/kg 群の雌で、また、1.5 g/kg 群の雄では血清 GPT 活性の軽度の上昇、雌では LDH 活性の上昇認められたが、肝の病理組織学的検索では CXM-AX 錠投与によると考えられる異常所見は認められなかった。なお、雄にみられたクロール及びカルシウムの変動については無処置対照群の値と比較して、それ自身は異常な値ではなく、また、個々の値についてもとくに異常なものはみられなかった。さらに、CXM-AX の原末を用いた試験^{1,4)} (1.0 g/kg の 5 週間、0.5 g/kg の 26 週間投与)でも同様の変動は認められていない。したがって、これらは生物学的に意義のない変動と考えられた。無機リンの変動についても同様にとくに異常な

値とは考えられなかったが、回復群にも類似の変動がみられ、また、原末での亜急性毒性試験でも類似の傾向がみられていることより、毒性学的な意義を考慮すべき所見と考えられた。一方回復期間終了時には、これらの大部分の項目には変動は認められず、休薬によりほぼ回復するものであった。また回復期間終了時に新たにみられた変化については、毒性学的意義の不明なもの、あるいは用量との関連性のないものであった。

以上の如く、本試験においては、CXM-AX 錠本来の作用によると考えられる所見よりは、むしろ胃内残留検体による変化が重篤であった。なお、CXM-AX 原末の亜急性毒性試験¹⁾では体重推移を除いて、本試験とほぼ同様の項目に変化が認められた。即ち、前報では主な変化として軟便の発現、盲腸重量の増加、血糖、中性脂肪及び総蛋白の減少が報告されている。また、今回の試験では、原末の試験の場合より最高投与用量が高かったため、胃に対する物理的障害が重篤に発現したが、1.0 g/kg 以下の群における毒性の質並びに程度に関しては、ほぼ同等であると考えられた。

以上のことより、本試験での CXM-AX 錠の毒性学的最大無影響量は CXM-AX 原末と同様、0.25 g/kg/day であることが示唆された。

(試験実施期間：1983 年 10 月～1983 年 12 月)

文 献

- 1) 竹内雅也、他：Cefuroxime axetil (CXM-AX) のラットにおける経口投与亜急性毒性試験。Chemotherapy 34 (S-5) : 72~100, 1986
- 2) 今井章浩、他：マウスの盲腸内細菌叢と盲腸内容の揮発性脂肪酸組成に及ぼす各種抗生物質投与の影響 1、経口投与による影響。Chemotherapy 26 (3) : 345~350, 1978
- 3) LOESCHE, W. J. Effect of bacterial contamination on cecal size and cecal contents of gnotobiotic rodents. J. Bacteriol., 99(2) : 520~526, 1969
- 4) 竹内雅也、他：Cefuroxime axetil (CXM-AX) のラットにおける経口投与慢性毒性試験。Chemotherapy 34 (S-5) : 176~209, 1986

SUBACUTE TOXICITY STUDY ON CEFUROXIME AXETIL
(CXM-AX) TABLET ORALLY ADMINISTERED TO RATS

SHUZO OKAZAKI, YUKARI AOKI, MASAO KIGUCHI,

MASAYA TAKEUCHI and KOTARO SHIMPO

Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd.

TSUNEYOSHI TANABE

Department of Pharmacology, Higashi-Nippon-Gakuen University

A study on subacute toxicity of cefuroxime axetil tablet (CXM-AX tablet), a cephalosporin derivative, was carried out using Sprague Dawley rats. CXM-AX tablet was orally administered to the rat at doses of 0.125, 0.25, 0.5, 1.0 and 1.5 g/kg/day, as CXM-AX itself, for 5 weeks followed by the recovery period of 4 weeks.

In the CXM-AX tablet treated groups, soft feces, increase in water consumption, enlargement or weight increase of the cecum were observed, while none of these changes were thought to be due to the toxicity of CXM-AX tablet.

In the group of 1.5 g/kg/day, there were several rats which died or showed severe moribundity. These were considered to be attributable to mechanical stimulation of stomach by residual solid test substance in the stomach. In the other live rats, decreases in body weight gain, urinary potassium and chloride, and serum protein levels, and increase in serum GPT were observed.

In the groups of 1.0 and 0.5 g/kg/day, decrease in body weight gain, changes in hematological and biochemical test findings, changes in organ weights and slight damages to stomach were observed in a few animals.

In the groups of 0.25 and 0.125 g/kg/day, no toxicological findings were observed. These results indicated that the maximum non-toxic dose level of CXM-AX tablet was 0.25 g/kg as CXM-AX itself in this subacute toxicity study.

There were no essential differences in toxicity between CXM-AX and CXM-AX tablet.