

## Cefuroxime axetil (CXM-AX) の幼若ビーグルに おける 5 週間経口投与亜急性毒性試験

永田 良一・小林 啓三・大西 瑞男  
佐藤 堅・片山 輝久・永田 次雄  
株式会社新日本科学

Cefuroxime axetil (CXM-AX, 0.25, 0.7 および 2.0 g/kg/day) の 3 週齢ビーグルにおける 5 週間強制経口投与亜急性毒性試験を実施し、以下の成績を得た。

死亡例はいずれの投与量群にも見られず、一般臨床検査および病理学的検査においても偶発的な変化が散見されたのみで、CXM-AX によると思われる異常は観察されなかった。従って CXM-AX の幼若ビーグルにおける 5 週間亜急性毒性試験の無影響量は 2.0 g/kg/day と推察された。

Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) は Cefuroxime (CXM) の pro-drug として英国 Glaxo 社によって開発された新しい経口用セファロsporin系抗生物質である。

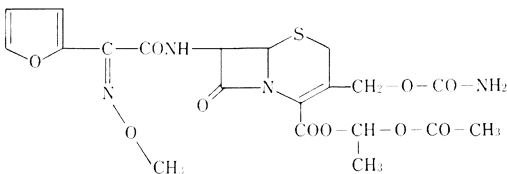
注射剤である Cefuroxime の安全性試験についてはすでに報告されているが<sup>1-9)</sup>、今回我々は、CXM-AX の経口投与による安全性を検討する目的で、成犬における試験<sup>10)</sup>にひきつづき幼若ビーグルによる 5 週間経口投与亜急性毒性試験を行ったので報告する。

なお、試験実施期間は 1983 年 11 月 15 日～1984 年 1 月 24 日であった。

### I. 試験材料および方法

#### 1. 被験物質

被験物質としては、1 錠当り CXM-AX を 300 mg (250 mg 力価相当) 含有する CXM-AX 錠 (Lot No. 38241) を用いた。また、対照物質としては、プラセボ錠 (Lot No. 38231) を用いた。これらの錠剤は新日本実業株式会社より提供を受けた。



#### 2. 試験動物、群編成および飼育条件

試験動物は株式会社新日本科学で生産した 3 週齢の幼若ビーグル (体重: 雄; 0.9~1.5 kg, 雌; 0.9~1.4 kg) 雄雌各 28 頭計 56 頭を試験に供した。群編成は対照群を含む 4 群とし、各群には雄雌各 4 頭を配し、さらに、対照群および中・高用量群の 3 群には、回復試験に供する雄雌各 4 頭を加えた。

試験動物は室温 23±2°C, 相対湿度 55±10%, 換気回数 20 回/時間, 照明時間 1 日 12 時間 (午前 6 時～午後 6 時) に設定された自然採光の犬舎内の個別ケージで飼育した。飼料は日本ペットフード株式会社製の犬用離乳食 [チョビワンフレック (CBF-5)] 40~240 g (発育に伴い増量) を 1 日 2 回に分割して午前 9 時前後および午後 3 時前後に制限給餌し、水は自由に与えた。

#### 3. 投与量および投与方法

投与量はすべて CXM-AX の重量で表した。

CXM-AX 錠 (CXM-AX として 0.5, 1.5, 3.0 g/kg/day) の幼若ビーグルにおける 2 週間の予備試験では死亡は 1 例も見られず、1.5 および 3.0 g/kg 投与群の胃内に白色の検体様物質の塊が観察されたほかは、一般臨床検査および病理学的検査でも特に異常は認められなかった。従って投与量の設定においては、胃内に多量の検体が残留しないと思われる 2.0 g/kg を高用量とし、低用量を 0.25 g/kg, 中間用量を 0.7 g/kg とした。

投与方法は CXM-AX 錠を注射用蒸留水で懸濁 (CXM-AX として 14 w/v%) 後、カテーテルを用いて 1 日 1 回 5 週間連続強制経口投与した。対照群には体重当り高用量群と同じ個数のプラセボ錠を投与した。なお、対照群、中間用量群および高用量群においては 5 週間投薬後、ひき続いて 5 週間休薬による回復試験も実施した。

#### 4. 検査項目および検査方法

##### (1) 一般臨床検査

以下の諸検査を特に明記しない限り全例について実施した。

##### 1) 一般状態

行動、栄養状態、被毛の光沢、眼瞼および口腔可視粘膜の色調、体表リンパ節の腫脹の有無、糞便状態、排便および排尿行動、簡単な視覚検査および聴覚の機能検査

を毎日観察記録した。

### 2) 摂餌量

給与量と残余量を毎日測定し、1日当りの摂餌量を算出した。

### 3) 摂水量

給水量と残余量を毎週1回測定し、摂水量を算出した。

### 4) 体重、体温および脈拍数

体重は電子天秤 (Shimadzu LIBROR ED-56 K)、体温は直腸温を立石電機株式会社製電子体温計 MC-10 を用いて、脈拍数は大腿動脈より毎週1回測定した。

### 5) 眼科学的検査

結膜、虹彩、強膜、角膜、瞳孔反射を毎日肉眼的に検査し、さらに、毎週1回スリットランプ (Kowa SL-2) を用いて角膜、前房、水晶体などの異常の有無を検査した。投与期間終了時および回復期間終了時に眼底カメラ (Kowa RC-2) を用いて眼底の検査および写真撮影を行った。

また、投与開始前、投与期間終了時および回復期間終了時に対照群、0.7 および 2.0 g/kg 投与群の雄雌各2例の右眼について ERG 検査 (Kowa ERG-30) を実施した。

### 6) 心電図

投与開始前、投与期間終了時および回復期間終了時にフクダ電子製 FD-12A を用い各群全例を A-B 誘導 (A-B I, II, III および  $aV_R$ ,  $aV_L$ ,  $aV_F$ ) で、対照群および 2.0 g/kg 投与群の雄雌各1例を標準肢誘導 (I, II, III および  $aV_R$ ,  $aV_L$ ,  $aV_F$ ) で検査記録した。

### 7) 便潜血検査

投与開始前、投与期間終了時および回復期間終了時に便潜血スライド (オルトトリジン法およびグアヤック法) を用いて検査した。

### 8) 尿検査

投与開始前、投与期間終了時および回復期間終了時に採取した 24 時間自然尿について、pH (pH テストペーパー、東洋ろ紙)、たんぱく、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン [MULTISTIX (MILES・三共)], 尿量、尿比重 (ATAGO 尿比重屈折計)、尿沈渣 (遠心分離後鏡検)、Ca [OCPC 法、日本電子製 Clinalyzer (JCA-VS 600 S 型)], Na, K (炎光光度法、HITACHI 775 型) および Cl (電量滴定法、HIRANUMA CL-5 型) を検査した。また、PSP 検査は投与4週目および回復4週目に実施した。

### 9) 血液学的検査

投与開始前、投与期間終了時および回復期間終了時の早朝空腹時に外頸静脈より採血し、赤血球数、白血球

数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、血小板数、MCV, MCH, MCHC (東亜医用電子製多項目自動血球計数装置 CC-800 型、抗凝固剤: EDTA)、網赤血球数 (ブリリアントクレシルブルー染色後鏡検)、白血球分類 (Giemsa 染色後鏡検) を検査した。また、投与期間終了時、回復期間終了時の屠殺例についてプロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間 (CLOTEK、抗凝固剤: クエン酸ナトリウム) を測定した。

### 10) 血清生化学的検査

血液学的検査と同時に採血し、分離して得た血清について GOT, GPT (UV 法), ALP (p-ニトロフェールリン酸基質法), LDH (UV 法),  $\gamma$ -GTP (L- $\gamma$ -グルタミン-p-ニトロアニリド基質法)、総ビリルビン (Jendra-ssik-Cleghorn 法)、総たんぱく (ビューレット法)、総コレステロール (酵素法)、BUN (ウレアーゼ-GLDH 法)、クレアチニン (Jaffé 法)、尿酸 (酵素法)、無機リン (モリブデンブルー直接法)、Fe (TPTZ 法) をそれぞれ日本電子製 Clinalyzer (JCA-VS 600 S 型) を用いて測定した。さらに、剖検時に中性脂肪 (GPO-MEHA 法)、リン脂質 (酵素法)、血糖 (酵素法)、Ca (OCPC 法) (以上 JCA-VS 600 S 型)、Na, K (炎光光度法、HITACHI 775 型)、Cl (電量滴定法、HIRANUMA CL-5 型)、たんぱく分画 (電気泳動法、HIRANUMA HA D-201 P 型) を測定し A/G を算出した。

### (2) 病理学的検査

#### 1) 器官重量

各群全例の心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓 (左右)、副腎 (左右)、胸腺、脳 (含小脳)、膀胱、下垂体、甲状腺 (左右)、顎下腺 (左右)、精巣 (左右)、卵巣 (左右)、精巣上体 (左右)、前立腺、子宮の絶対重量を電子天秤 (Shimadzu LIBROR ED-H 60, ED-H 2000) を用いて測定し、さらに、これら各器官の体重に対する相対重量を算出した。

#### 2) 病理解剖学的検査

投与期間終了時および回復期間終了時の翌日に pentobarbital sodium 麻酔下で放血致死後、各器官および組織の外景、内景を肉眼的に観察した。

#### 3) 病理組織学的検査

##### (i) 光学顕微鏡検査

重量測定した各器官のほか眼に眼球、食道、舌、唾液腺 (耳下腺、舌下腺)、喉頭、気管、気管支、胆嚢、脾臓、胃 (噴門部、胃体部、幽門部)、小腸 (3カ所)、大腸 (3カ所)、骨髄および骨 (大腿骨、胸骨)、大動脈弓、骨髄スミア (胸骨)、腸間膜リンパ節、皮膚、乳腺、顎下リンパ節、上皮小体をそれぞれ 10% 中性 formalin で固定 (眼球は Bouin 固定) 後、常法に従い薄切標本を作製し、

Fig. 1 Subacute 5-week toxicological study on CXM-AX in juvenile beagle

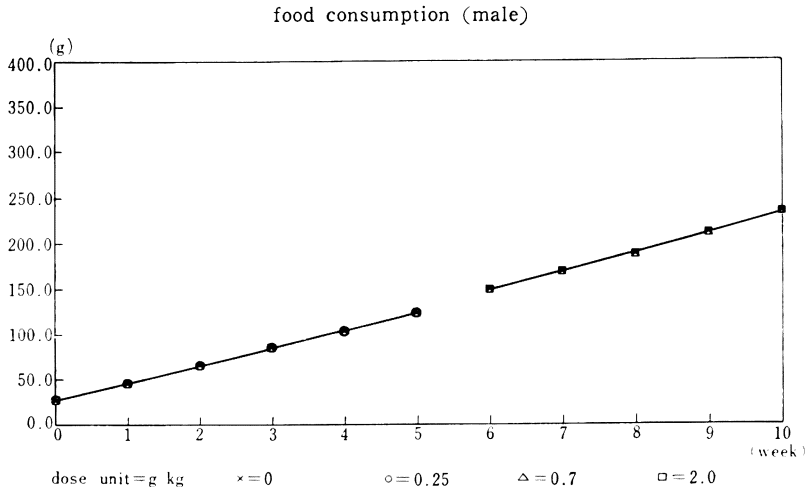
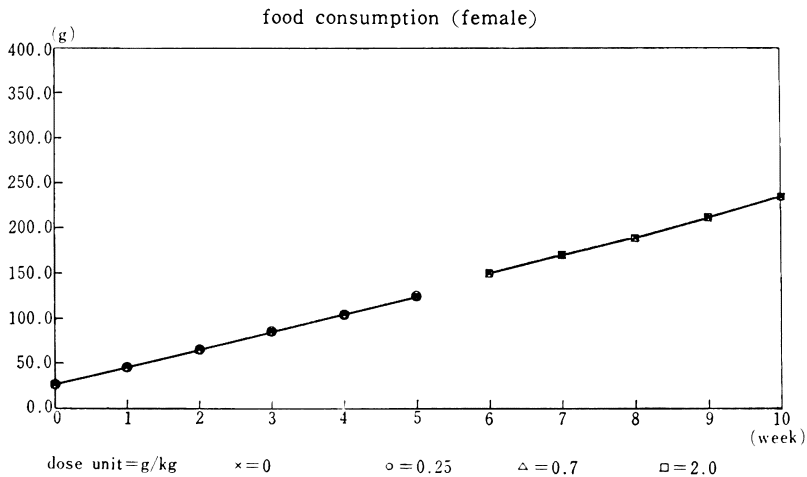


Fig. 2 Subacute 5-week toxicological study on CXM-AX in juvenile beagle



H・E 染色を行った。また、肝臓および腎臓については Oil red O 染色、神経系については K・B 染色も行い、それぞれ鏡検した。

#### (ii) 電子顕微鏡検査

投与期間終了時および回復期間終了時に 0.25 g/kg 群を除く各群の雄雌各 1 例について肝臓および腎臓の一部を 2% osmium tetroxide 溶液で固定、Spurr resin で包埋後、Reichert Om U3 で超薄切片を作製、uranyl acetate と lead citrate で重染色し、電子顕微鏡（日本電子株式会社製 JEM-100 S）で検査した。

#### 5. 統計処理

各検査結果については、Computer (DEC PDP-11/24) を用いて、PITMAN 検定あるいは FISHER 検定

(Grade の付けられない項目) を行った。さらに、Dose Response Test は JONCKHEERE の方法で行った。

## II. 試験成績

### 1. 一般臨床検査

#### (1) 一般状態

投与期間中および回復期間中、死亡例は見られなかった。また、全試験例とも異常は観察されなかった。

#### (2) 摂餌量 (Fig. 1, 2) および摂水量

摂餌量および摂水量については、全投与群ともいずれの検査時においても特に異常は見られなかった。

#### (3) 体重 (Fig. 3, 4)、体温および脈拍数

いずれの測定時においても各項目ともに特に異常は認められなかった。

Fig. 3 Subacute 5-week toxicological study on CXM-AX in juvenile beagle

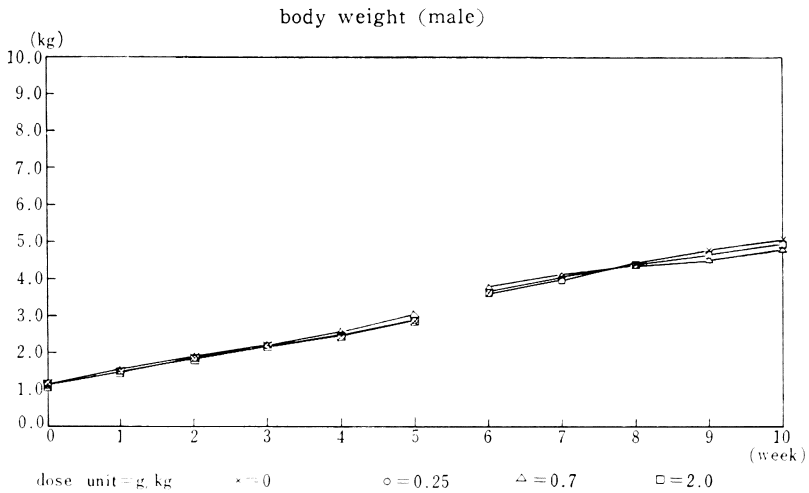
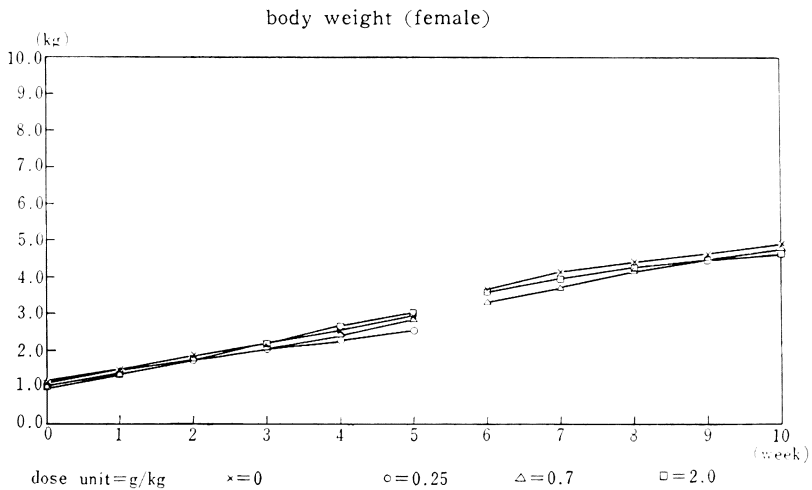


Fig. 4 Subacute 5-week toxicological study on CXM-AX in juvenile beagle



(4) 眼科学的検査および心電図検査

いずれの検査時においても、全投与群で異常は認められなかった。

(5) 便潜血検査

いずれの検査時においても、全投与群で異常は認められなかった。

(6) 尿検査 (Table 1-1~1-3)

投与期間終了時に 2.0 g/kg 投与群の雄で尿中 Ca 濃度の用量相関的高値が認められた。その他には、回復期間を含め特に異常は認められなかった。

(7) 血液学的検査 (Table 2-1~2-6)

投与期間終了時の検査において、雄では、2.0 g/kg 投与群で赤血球数およびヘマトクリット値の高値が、0.7

および 2.0 g/kg 投与群で桿状核好中球比率の用量相関的低値が認められ、雌では 2.0 g/kg 投与群でヘマトクリット値および MCH の用量相関的高値が認められた。その他の変化は用量相関性の乏しいものであった。回復期間終了時の検査では、2.0 g/kg 投与群の雄で MCH の、雌で MCHC のいずれも用量相関的な低値が認められたのみであった。

(8) 血清生化学的検査 (Table 3-1~3-8)

投与期間終了時の検査においては、0.7 g/kg 以上の投与群の雄でアルカリフォスファターゼの用量相関的低値、2.0 g/kg 投与群で  $\alpha_1$ -および  $\gamma$ -グロブリン分画の低値が認められたが、雌では特に異常は認められなかった。なお、上記以外にも有意な変化がみられたが、これ

Table 1-1 Urinalysis findings of juvenile beagles in subacute oral toxicity studies of CXM-AX

Sex	Dose (g/kg)	Volume (ml)			pH			Specific gravity		
		-1 W	5 W	R : 5 W	-1 W	5 W	R : 5 W	-1 W	5 W	R : 5 W
Male	Control	43.6 ±8.5	61.8 ±7.6	74.0 ±7.1	6.1 ±0.4	6.5 ±0.5	6.3 ±0.5	1.031 ±0.006	1.031 ±0.005	1.033 ±0.006
	0.25	48.5 ±11.2	60.5 ±7.3		6.0 ±0.0	7.0 ±0.8		1.027 ±0.003	1.031 ±0.004	
	0.7	54.0 ±13.5	62.1 ±12.0	68.5 ±4.7	6.3 ±0.5	6.6 ±0.7	6.8 ±0.5	1.023 ±0.009	1.035 ±0.010	1.036 ±0.005
	2.0	33.8 ±10.1	69.0 ±13.8	80.8 ±11.5	6.4 ±0.5	6.8 ±0.7	6.5 ±1.0	1.031 ±0.009	1.030 ±0.008	1.030 ±0.010
Female	Control	45.8 ±11.6	70.8 ±14.1	73.3 ±12.1	6.1 ±0.4	6.9 ±0.8	7.0 ±0.8	1.029 ±0.007	1.028 ±0.011	1.034 ±0.011
	0.25	44.0 ±3.5	71.5 ±16.3		6.5 ±0.6	6.3 ±0.5		1.033 ±0.002	1.027 ±0.013	
	0.7	43.1 ±17.1	65.0 ±11.9	74.0 ±10.1	6.3 ±0.5	6.8 ±0.9	6.5 ±0.6	1.026 ±0.012	1.030 ±0.010	1.037 ±0.010
	2.0	35.6 ±13.5	66.5 ±12.9	82.0 ±15.7	6.4 ±0.5	6.9 ±0.8	6.5 ±0.6	1.031 ±0.008	1.031 ±0.009	1.028 ±0.010

Table 1-2 Urinalysis findings of juvenile beagles in subacute oral toxicity studies of CXM-AX

Sex	Dose (g/kg)	PSP (%)		Ca (mg/dl)			Na (mEq/l)		
		4 W	R : 4 W	-1 W	5 W	R : 5 W	-1 W	5 W	R : 5 W
Male	Control	53.75 ±5.18	52.50 ±6.45	6.03 ±1.07	2.14 <sup>‡</sup> ±1.23	3.13 ±0.36	9.6 ±11.4	11.3 ±12.1	43.0 ±35.4
	0.25	53.75 ±6.29		6.65 ±1.69	2.03 ±0.81		8.0 ±4.4	58.3 ±91.3	
	0.7	54.38 ±4.96	53.75 ±6.29	5.39 ±1.09	3.34 ±2.08	6.95 ±4.79	5.9 ±4.7	35.3 ±28.2	38.0 ±30.2
	2.0	55.00 ±5.35	52.50 ±6.45	5.71 ±1.11	3.86 <sup>*</sup> ±1.61	5.18 ±2.16	22.5 ±19.0	18.3 ±10.4	46.5 ±47.9
Female	Control	53.75 ±5.18	56.25 ±4.79	5.54 ±0.95	3.50 ±1.17	3.50 ±2.25	12.6 ±12.9	29.4 ±34.2	39.0 ±24.7
	0.25	53.75 ±7.50		5.80 ±1.56	2.48 ±0.73		10.0 ±11.1	28.8 ±23.3	
	0.7	52.50 ±5.98	51.25 ±6.29	5.13 ±0.93	3.33 ±1.73	3.23 ±1.49	5.5 ±4.7	56.9 ±110.7	52.0 ±27.8
	2.0	52.50 ±4.63	55.00 ±4.08	6.10 ±1.64	3.94 ±1.77	5.73 ±2.78	18.8 ±15.6	32.5 ±26.4	37.5 ±28.9

Significance of treatment-control difference : \*P&lt;0.05 ; dose response : #P&lt;0.05

Table 1-3 Urinalysis findings of juvenile beagles in subacute oral toxicity studies of CXM-AX

Sex	Dose (g/kg)	K (mEq/l)			Cl (mEq/l)		
		-1 W	5 W	R : 5 W	-1 W	5 W	R : 5 W
Male	Control	89.5 ±64.1	64.3 ±30.8	164.0 ±52.8	48.1 ±31.4	39.6 ±18.7	31.8 ±23.2
	0.25	103.0 ±36.7	245.3* ±158.7		79.0 ±29.6	58.8 ±30.3	
	0.7	67.8 ±46.1	85.4 ±58.8	192.3 ±56.7	23.1 ±25.5	40.1 ±25.7	108.0 ±94.9
	2.0	112.6 ±81.9	75.1 ±48.4	129.0 ±42.1	42.9 ±25.6	26.3 ±12.5	35.3 ±37.2
Female	Control	69.6 ±28.0	56.8 ±28.9	177.3 ±53.8	39.4 ±34.1	37.0 ±35.1	27.5 ±9.5
	0.25	154.5* ±56.0	85.8 ±69.7		20.8 ±15.5	41.0 ±16.9	
	0.7	69.0 ±21.7	84.6 ±115.7	169.0 ±71.1	34.3 ±29.7	43.5 ±47.7	80.0 ±47.5
	2.0	101.1 ±72.5	77.9 ±30.1	191.3 ±61.4	24.3 ±21.5	29.9 ±15.8	36.8 ±15.4

Significance of treatment control difference : \* P&lt;0.05

Table 2-1 Hematological findings of juvenile beagles in subacute oral toxicity studies of CXM-AX

Sex	Dose (g/kg)	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )			WBC (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )			Hematocrit (%)		
		-1 W	5 W	R : 5 W	-1 W	5 W	R : 5 W	-1 W	5 W	R : 5 W
Male	Control	370.4 ±26.3	457.4 ±27.8	534.5 ±58.2	169.5 ±65.5	171.9 ±52.5	180.0 ±18.7	29.06 ±2.51	31.88 ±1.25	33.38 ±3.12
	0.25	394.5 ±12.2	480.8 ±20.9		137.5 ±18.8	164.0 ±64.7		30.50 ±1.41	32.75 ±2.33	
	0.7	353.1 ±34.4	451.5 ±25.0	513.5 ±16.2	153.5 ±50.2	166.0 ±55.4	167.5 ±30.1	28.63 ±2.08	31.00 ±1.63	31.50 ±0.71
	2.0	367.6 ±18.9	488.6* ±28.6	561.3 ±51.8	139.0 ±38.2	166.8 ±51.0	145.0 ±19.1	28.75 ±1.63	34.38* ±2.68	34.38 ±2.50
Female	Control	398.1 ±20.8	471.4 ±21.2	538.8 ±31.5	145.3 ±56.6	173.8 ±52.9	171.8 ±66.8	30.19 ±1.25	31.38* ±1.30	31.88 ±1.75
	0.25	388.0 ±28.3	491.3 ±65.4		118.8 ±29.9	128.0 ±40.6		30.38 ±2.56	34.63* ±3.04	
	0.7	361.3 ±44.9	453.1 ±25.0	531.5 ±25.1	130.9 ±40.9	163.1 ±49.6	164.5 ±25.5	29.06 ±2.82	31.00 ±2.82	33.63 ±2.25
	2.0	387.8 ±32.7	506.1 ±72.9	497.5 ±20.4	146.6 ±64.0	154.1 ±77.5	201.8 ±35.5	29.63 ±2.66	35.50** ±2.82	32.13 ±1.55

Significance of treatment-control difference : \*P&lt;0.05, \*\*P&lt;0.01 ; dose response : #P&lt;0.05

Table 2-2 Hematological findings of juvenile beagles in subacute oral toxicity studies of CXM-AX

Sex	Dose (g/kg)	Hemoglobin (g/dl)			Blood platelet ( $10^4/\text{mm}^3$ )			MCV (fl)		
		-1 W	5 W	R : 5 W	-1 W	5 W	R : 5 W	-1 W	5 W	R : 5 W
Male	Control	8.74 ±0.76	9.81 ±0.45	11.33 ±0.84	28.15 ±3.63	27.00 ±6.82	27.83 ±4.53	78.4 ±3.9	69.8 ±2.6	62.8 ±2.9
	0.25	9.13 ±0.68	9.73 ±0.43		27.40 ±4.27	21.68* ±1.28		77.3 ±3.4	68.3 ±3.6	
	0.7	8.40 ±0.52	9.41 ±0.43	10.70 ±0.29	26.84 ±4.89	31.78 ±9.74	39.75 ±6.98	81.5 ±3.9	68.8 ±3.7	61.5 ±2.1
	2.0	8.54 ±0.56	10.29 ±0.75	11.25 ±1.08	27.51 ±3.98	28.43 ±9.90	28.65 ±3.32	78.4 ±3.2	70.4 ±5.4	61.5 ±2.5
Female	Control	9.09 ±0.45	9.81 ±0.40	11.18 ±0.63	27.09 ±5.20	31.65 ±10.06	42.85 ±17.11	76.0 ±5.2	66.8 ±4.2	59.5 <sup>‡</sup> ±1.9
	0.25	9.00 ±0.74	10.55 ±1.20		28.60 ±1.68	31.88 ±12.46		78.3 ±1.7	71.0 ±4.8	
	0.7	8.61 ±0.76	9.50 ±0.71	11.33 ±0.91	27.33 ±4.80	30.44 ±7.30	25.10 ±5.65	80.8 ±3.9	68.4 ±4.3	63.3 ±2.4
	2.0	8.90 ±0.83	11.06 ±1.59	10.50 ±0.18	26.49 ±2.60	27.78 ±4.50	45.28 ±12.95	76.6 ±2.9	70.8 ±5.9	64.8 ±4.7

Significance of treatment-control difference : \*  $P < 0.05$  ; dose response : #  $P < 0.05$ 

Table 2 3 Hematological findings of juvenile beagles in subacute oral toxicity studies of CXM-AX

Sex	Dose (g/kg)	MCH (pg)			MCHC (%)			Reticulocyte (%)		
		-1 W	5 W	R : 5 W	-1 W	5 W	R : 5 W	-1 W	5 W	R : 5 W
Male	Control	23.59 ±1.42	21.49 ±1.05	21.25 <sup>‡</sup> ±0.97	30.08 ±0.87	30.80 ±1.41	33.98 ±1.04	7.3 ±0.7	8.3 ±1.3	8.3 ±1.0
	0.25	23.13 ±1.51	20.23** ±0.13		29.88 ±1.12	29.78 ±1.32		7.5 ±1.0	8.8 ±1.0	
	0.7	23.90 ±1.41	20.85 ±0.41	20.85 ±0.84	29.36 ±0.80	30.44 ±1.58	33.98 ±0.33	7.9 ±0.6	8.5 ±1.2	7.0 ±0.8
	2.0	23.25 ±1.09	21.06 ±0.96	20.03* ±0.43	29.70 ±1.15	29.98 ±1.60	32.70 ±1.53	7.8 ±1.3	8.4 ±1.7	7.5 ±1.3
Female	Control	22.88 ±1.82	20.83 <sup>‡‡</sup> ±0.29	20.73 ±0.38	30.10 ±0.78	31.33 ±1.48	35.05 <sup>‡‡</sup> ±0.40	7.9 ±0.8	8.5 ±1.2	7.8 ±1.3
	0.25	23.18 ±0.38	21.55 ±0.93		29.65 ±0.26	30.43 ±1.85		8.0 ±0.8	8.3 ±1.3	
	0.7	23.94 ±1.40	20.94 ±0.80	21.30 ±0.95	29.66 ±0.79	30.70 ±1.18	33.65 ±0.84	7.6 ±1.3	8.6 ±1.2	7.3 ±1.5
	2.0	22.94 ±0.59	21.84** ±0.71	21.13 ±0.93	30.05 ±1.03	31.05 ±2.36	32.70* ±1.10	7.3 ±0.9	7.6 ±1.3	7.0 ±0.8

Significance of treatment control difference : \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  ; dose response : #  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$

Table 2-4 Hematological findings of juvenile beagles in subacute oral toxicity studies of CXM-AX

Sex	Dose (g/kg)	Differential count (%)								
		Stab.			Segment			Eosinophil		
		-1 W	5 W	R : 5 W	-1 W	5 W	R : 5 W	-1 W	5 W	R : 5 W
Male	Control	12.9 ±3.5	14.4 <sup>z</sup> ±2.2	14.0 ±3.2	51.6 ±7.9	51.1 ±4.7	49.8 ±3.0	4.5 ±2.1	3.8 ±2.8	5.3 ±1.3
	0.25	14.0 ±2.9	13.0 ±2.6		48.8 ±6.0	51.3 ±7.7		4.0 ±2.9	4.0 ±1.6	
	0.7	12.6 ±1.7	10.9* ±2.6	12.0 ±3.6	49.4 ±3.2	52.6 ±3.2	50.8 ±3.0	5.1 ±0.8	3.9 ±1.2	5.3 ±2.2
	2.0	11.8 ±3.5	11.8* ±2.1	13.3 ±2.1	51.3 ±6.8	51.8 ±3.4	50.8 ±5.5	5.9 ±1.9	5.3 ±1.8	3.5 ±2.1
Female	Control	10.8 ±4.8	11.5 ±2.1	12.0 ±3.6	49.0 ±10.8	50.9 ±4.9	50.5 ±1.9	6.3 <sup>z</sup> ±1.7	4.0 ±1.1	4.5 ±0.6
	0.25	9.3 ±1.7	11.0 ±2.9		54.0 ±3.6	52.8 ±6.0		5.3 ±1.3	3.5 ±1.7	
	0.7	9.8 ±2.1	10.0 ±2.1	11.0 ±1.4	50.9 ±3.3	52.4 ±3.3	52.5 ±2.6	5.6 ±2.2	4.5 ±2.1	4.3 ±1.7
	2.0	12.0 ±3.7	10.3 ±3.2	14.8 ±3.0	54.0 ±6.4	52.6 ±6.1	48.0 ±6.2	2.4 <sup>**</sup> ±1.4	3.5 ±1.9	5.0 ±2.7

Significance of treatment-control difference : \* P<0.05, \*\* P<0.01 ; dose response : # P<0.05, ## P<0.01

Table 2-5 Hematological findings of juvenile beagles in subacute oral toxicity studies of CXM AX

Sex	Dose (g/kg)	Differential count (%)								
		Basophil			Monocyte			Lymphocyte		
		-1 W	5 W	R : 5 W	-1 W	5 W	R : 5 W	-1 W	5 W	R : 5 W
Male	Control	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	3.3 ±1.0	3.1 ±1.0	2.0 ±0.8	27.8 ±4.9	27.6 ±2.8	29.0 ±3.4
	0.25	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0		3.3 ±1.5	3.0 ±1.4		30.0 ±4.2	28.8 ±3.2	
	0.7	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	3.1 ±0.8	2.6 ±1.1	2.3 ±1.0	29.8 ±2.7	30.0 ±3.3	29.8 ±3.3
	2.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	2.3 ±1.2	2.5 ±0.9	1.5 ±0.6	28.9 ±6.4	28.8 ±3.9	31.0 ±3.8
Female	Control	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	3.0 ±1.5	2.8 ±1.3	2.0 ±1.2	31.0 ±6.9	30.9 ±3.8	31.0 ±4.2
	0.25	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0		2.0 ±0.8	3.3 ±1.0		29.5 ±2.9	29.5 ±2.5	
	0.7	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	2.3 ±1.0	2.8 ±1.2	1.8 ±0.5	31.5 ±3.1	30.4 ±2.9	30.5 ±1.7
	2.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	0.0 ±0.0	1.9 ±0.8	2.8 ±0.9	2.0 ±1.2	29.8 ±4.5	30.9 ±5.5	30.3 ±4.8



Table 2-6 Hematological findings of juvenile beagles in subacute oral toxicity studies of CXM-AX

Sex	Dose (g/kg)	Prothrombin time (sec)		Partial thromboplastine time (sec)	
		5 W	R : 5 W	5 W	R : 5 W
Male	Control	6.30 ±0.39	7.08 ±0.38	17.60 ±0.59	18.28 ±0.49
	0.25	6.30 ±0.36		17.65 ±0.85	
	0.7	6.48 ±0.40	6.78 ±0.22	18.05 ±1.00	18.23 ±0.54
	2.0	6.53 ±0.41	6.83 ±0.39	17.08 ±1.36	18.23 ±0.38
Female	Control	6.75 ±0.42	7.03 ±0.25	17.18 ±1.20	18.45 ±0.57
	0.25	6.95 ±0.47		17.93 ±1.37	
	0.7	7.10 ±0.22	6.90 ±0.29	18.40 ±0.47	18.28 ±0.25
	2.0	6.60 ±0.50	7.15 ±0.54	17.08 ±1.30	18.08 ±0.29

Table 3-1 Biochemical findings in the serum of juvenile beagles subacute oral toxicity studies of CXM-AX

Sex	Dose (g/kg)	GOT (IU/l)			GPT (IU/l)			ALP (IU/l)		
		-1 W	5 W	R : 5 W	-1 W	5 W	R : 5 W	-1 W	5 W	R : 5 W
Male	Control	22.4 ±5.0	32.0 ±6.4	27.0 ±4.2	15.9 ±3.8	20.5 ±5.4	20.5 ±7.0	315.4 ±41.8	423.9 <sup>†</sup> ±94.1	274.5 ±62.6
	0.25	21.0 ±3.2	31.5 ±11.7		15.3 ±1.0	33.8 ±17.3		303.8 ±61.7	288.3 ±79.8	
	0.7	20.4 ±5.2	30.1 ±8.3	29.3 ±2.2	13.6 ±3.7	22.1 ±4.2	23.5 ±7.9	313.8 ±35.3	303.9 <sup>*</sup> ±85.4	317.5 ±123.5
	2.0	24.8 ±4.9	26.8 ±5.7	29.0 ±10.8	13.9 ±3.4	26.0 ±9.7	20.8 ±3.3	300.3 ±33.8	296.4 <sup>*</sup> ±122.5	353.5 ±54.8
Female	Control	23.4 ±2.0	26.8 ±6.8	26.5 ±7.0	14.5 ±2.8	19.0 ±3.3	19.3 ±3.6	291.3 ±51.1	305.4 ±73.4	319.8 ±23.8
	0.25	22.5 ±4.5	32.0 ±11.4		15.5 ±4.0	23.0 ±7.5		353.8 ±51.0	316.5 ±46.3	
	0.7	22.3 ±7.4	29.5 ±7.2	28.3 ±5.1	13.9 ±3.4	20.6 ±4.7	19.8 ±2.6	292.5 ±55.4	394.6 ±143.3	338.3 ±47.1
	2.0	27.6 ±6.2	30.1 ±4.8	28.5 ±5.4	15.8 ±4.1	22.3 ±5.5	21.8 ±4.6	283.8 ±57.1	339.5 ±111.6	277.5 ±143.4

Significance of treatment-control difference : \* P&lt;0.05 ; dose response : † P&lt;0.05

Table 3-2 Biochemical findings in the serum of juvenile beagles subacute oral toxicity studies of CXM-AX

Sex	Dose (g/kg)	LDH (IU/l)			$\gamma$ -GTP (IU/l)			Total bilirubin (mg/dl)		
		-1 W	5 W	R : 5 W	-1 W	5 W	R : 5 W	-1 W	5 W	R : 5 W
Male	Control	342.3 ±72.4	353.0 ±81.9	256.0 ±144.6	2.05 ±1.12	2.58 ±1.25	3.70* ±1.16	0.281 ±0.127	0.208 ±0.079	0.138 ±0.046
	0.25	380.8 ±31.3	313.5 ±102.8		2.98 ±0.68	1.68 ±0.24		0.460 ±0.287	0.178 ±0.046	
	0.7	302.0 ±94.2	343.3 ±65.1	274.0 ±36.1	2.70 ±0.81	2.51 ±1.17	2.33 ±0.67	0.255 ±0.262	0.161 ±0.048	0.103 ±0.017
	2.0	340.6 ±98.5	331.6 ±112.2	231.0 ±29.0	3.14 ±0.93	2.58 ±1.13	1.80 ±0.60	0.456 ±0.270	0.190 ±0.066	0.123 ±0.010
Female	Control	334.8 ±67.1	325.5 ±119.7	179.5 ±61.3	2.33 ±0.93	2.04 ±1.11	2.60 ±1.08	0.291 ±0.105	0.209 ±0.084	0.105 ±0.006
	0.25	398.5 ±16.6	305.5 ±65.7		3.28 ±0.68	2.65 ±1.14		0.395 ±0.279	0.123 ±0.013	
	0.7	295.9 ±77.0	329.0 ±86.6	213.5 ±78.4	2.61 ±1.08	2.33 ±0.55	3.10 ±0.98	0.341 ±0.261	0.169 ±0.078	0.128 ±0.041
	2.0	346.1 ±67.0	364.1 ±58.2	304.8 ±106.2	2.76 ±0.92	2.86 ±1.35	1.80 ±0.96	0.334 ±0.235	0.155 ±0.069	0.128 ±0.031

Dose response : # P&lt;0.05

Table 3-3 Biochemical findings in the serum of juvenile beagles subacute oral toxicity studies of CXM-AX

Sex	Dose (g/kg)	Total protein (g/dl)			Total cholesterol (mg/dl)			BUN (mg/dl)		
		-1 W	5 W	R : 5 W	-1 W	5 W	R : 5 W	-1 W	5 W	R : 5 W
Male	Control	4.31 ±0.51	4.55 ±0.35	5.05 ±0.74	214.5 ±51.3	124.6 ±51.7	111.0 ±25.5	13.79 ±3.70	9.19 ±0.14	7.60 ±1.10
	0.25	3.90 ±0.14	4.13* ±0.19		205.5 ±37.6	107.8 ±35.3		14.60 ±3.17	13.25* ±1.28	
	0.7	4.10 ±0.21	4.45 ±0.27	4.98 ±0.17	170.0 ±44.0	112.4 ±37.9	114.0 ±19.7	14.15 ±4.34	8.84 ±2.84	9.53 ±1.39
	2.0	4.29 ±0.38	4.75 ±0.58	4.80 ±0.08	182.8 ±63.8	133.8 ±48.1	135.8 ±39.6	13.90 ±2.54	11.36 ±2.87	8.23 ±2.49
Female	Control	4.23 ±0.45	4.40 ±0.39	4.83 ±0.45	215.0 ±43.6	108.4 ±29.4	117.3 ±23.3	15.76 ±3.39	11.24* ±2.00	10.10 ±0.96
	0.25	4.10 ±0.29	4.55 ±0.26		199.5 ±57.8	117.8 ±23.2		14.88 ±6.77	10.95 ±1.71	
	0.7	4.23 ±0.36	4.55 ±0.26	5.00 ±0.24	178.9 ±63.7	120.5 ±23.8	114.0 ±17.8	15.31 ±4.21	9.05* ±1.77	9.25 ±1.10
	2.0	4.24 ±0.29	4.41 ±0.34	5.08 ±0.78	178.0 ±63.6	123.5 ±25.8	95.0 ±18.2	14.41 ±5.90	9.84 ±3.28	9.43 ±1.11

Significance of treatment-control difference : \* P&lt;0.05 ; dose response : # P&lt;0.05

Table 3-4 Biochemical findings in the serum of juvenile beagles subacute oral toxicity studies of CXM-AX

Sex	Dose (g/kg)	Creatinine (mg/dl)			Uric-acid (mg/dl)			IP (mg/dl)		
		-1 W	5 W	R : 5 W	-1 W	5 W	R : 5 W	-1 W	5 W	R : 5 W
Male	Control	0.321 ±0.049	0.341 ±0.035	0.393 ±0.062	0.570 ±0.276	0.791 ±0.389	0.823 <sup>#</sup> ±0.274	7.505 ±0.877	7.401 ±0.812	7.893 ±0.503
	0.25	0.323 ±0.062	0.330 ±0.014		0.960 ±0.592	0.445 ±0.093		7.563 ±0.916	7.033 ±1.116	
	0.7	0.323 ±0.043	0.333 ±0.028	0.385 ±0.017	0.584 ±0.530	0.564 ±0.120	0.520 ±0.029	6.956 ±0.561	7.308 ±1.512	7.920 ±0.349
	2.0	0.351 ±0.042	0.454 ±0.139	0.378 ±0.059	1.238* ±0.739	0.768 ±0.331	0.495 ±0.082	7.701 ±0.996	7.589 ±1.156	7.730 ±0.728
Female	Control	0.340 ±0.035	0.356 ±0.050	0.435 <sup>#</sup> ±0.051	0.605 ±0.233	0.631 ±0.284	0.508 ±0.099	7.506 ±0.553	7.423 ±1.383	7.773 ±0.137
	0.25	0.350 ±0.029	0.338 ±0.005		0.965 ±0.834	0.420 ±0.024		7.490 ±0.882	7.948 ±0.593	
	0.7	0.345 ±0.037	0.375 ±0.055	0.448 ±0.062	0.829 ±0.598	0.573 ±0.132	0.600 ±0.084	7.301 ±0.596	7.868 ±0.653	7.860 ±0.433
	2.0	0.343 ±0.037	0.383 ±0.077	0.335 ±0.079	1.170 ±0.895	0.620 ±0.167	0.658 ±0.115	7.239 ±0.692	7.814 ±0.534	6.393 ±1.078

Significance of treatment-control difference : \* P&lt;0.05 ; dose response : # P&lt;0.05

Table 3-5 Biochemical findings in the serum of juvenile beagles subacute oral toxicity studies of CXM-AX

Sex	Dose (g/kg)	Fe (10 <sup>-3</sup> mg/dl)			Triglyceride (mg/dl)		Phospholipid (mg/dl)		Glucose (mg/dl)	
		-1 W	5 W	R : 5 W	5 W	R : 5 W	5 W	R : 5 W	5 W	R : 5 W
Male	Control	141.0 ±64.9	105.9 ±37.7	101.0 ±18.8	47.5 ±22.9	37.0 ±12.0	259.3 ±27.1	207.5 ±77.7	102.0 ±7.4	99.3 ±8.3
	0.25	144.8 ±60.2	105.3 ±45.1		41.3 ±17.3		212.3 ±49.2		76.8 ±23.3	
	0.7	158.3 ±71.9	87.3 ±32.0	111.5 ±18.2	43.0 ±11.8	31.5 ±3.7	224.3 ±26.5	231.3 ±39.6	96.3 ±11.5	89.5 ±6.8
	2.0	148.8 ±65.1	107.8 ±24.0	76.3 ±28.0	42.8 ±17.7	37.3 ±15.9	274.5 ±39.5	255.3 ±39.3	98.3 ±16.8	104.5 ±6.1
Female	Control	144.4 ±34.9	84.0 ±34.7	93.0 ±36.3	32.5 <sup>#</sup> ±15.9	30.5 ±3.9	225.0 ±29.3	235.3 ±44.5	94.3 ±6.6	96.5 <sup>#</sup> ±9.3
	0.25	157.5 ±85.7	65.3 ±30.4		31.5 ±7.0		242.5 ±42.4		100.5 ±11.0	
	0.7	149.1 ±63.3	77.0 ±20.2	113.8 ±25.1	34.0 ±4.2	36.8 ±7.8	226.3 ±40.9	233.8 ±30.6	96.3 ±10.1	99.5 ±3.9
	2.0	110.9 ±29.1	84.6 ±26.0	80.0 ±43.4	53.5 ±20.9	38.5 ±5.8	251.5 ±27.1	203.0 ±46.9	95.0 ±19.0	79.0 ±8.5

Dose response : # P&lt;0.05

Table 3-6 Biochemical findings in the serum of juvenile beagles subacute oral toxicity studies of CXM-AX

Sex	Dose (g/kg)	Ca (mg/dl)		Na (mEq/l)		K (mEq/l)	
		5 W	R : 5 W	5 W	R : 5 W	5 W	R : 5 W
Male	Control	11.18 ±0.82	10.38 ±0.39	143.8 <sup>f</sup> ±0.5	141.5 ±1.3	4.93 ±0.26	4.55 ±0.37
	0.25	10.43 ±1.19		140.8* ±1.0		4.70 ±0.54	
	0.7	10.93 ±0.49	10.88 ±0.48	140.5* ±0.6	141.5 ±1.9	4.90 ±0.61	4.93 ±0.57
	2.0	11.00 ±0.18	10.85 ±0.95	140.8 ±1.5	140.0 ±0.8	5.23 ±0.21	4.70 ±0.65
Female	Control	10.78 ±0.81	11.00 ±0.37	143.0 ±2.0	142.0 ±1.6	4.95 ±0.31	4.93 ±0.50
	0.25	11.25 ±0.06		141.8 ±1.0		5.05 ±0.21	
	0.7	11.00 ±0.54	10.88 ±0.13	141.3 ±1.5	142.5 ±1.3	5.13 ±0.10	4.45 ±0.54
	2.0	10.93 ±0.82	10.23 ±0.55	141.8 ±1.3	139.8 ±0.5	5.05 ±0.29	4.50 ±0.32

Significance of treatment-control difference : \* P&lt;0.05 ; dose response : # P&lt;0.05

Table 3-7 Biochemical findings in the serum of juvenile beagles subacute oral toxicity studies of CXM-AX

Sex	Dose (g/kg)	Cl (mEq/l)		Albumin (%)		$\alpha_1$ -globulin (%)		$\alpha_2$ -globulin (%)	
		5 W	R : 5 W	5 W	R : 5 W	5 W	R : 5 W	5 W	R : 5 W
Male	Control	99.0 ±3.2	102.3 ±1.5	50.68 ±8.50	51.00 ±4.18	10.63 ±1.16	6.13 ±0.77	10.35 ±6.77	8.08 ±1.46
	0.25	100.3 ±2.6		53.90 ±6.41		10.18 ±0.97		10.98 ±4.24	
	0.7	100.8 ±1.7	103.8 ±2.5	50.08 ±2.89	54.40 ±1.85	12.03 ±1.89	6.58 ±1.07	8.28 ±1.75	9.43 ±0.69
	2.0	99.8 ±1.0	99.8 ±1.7	62.10 ±5.61	53.80 ±6.22	7.43* ±1.16	6.90 ±1.07	9.45 ±1.81	11.65 ±6.48
Female	Control	100.3 ±1.7	101.5 ±2.5	48.85 ±2.88	53.45 ±2.61	10.93 ±1.46	6.45 ±0.42	10.53 ±4.40	9.75 ±0.44
	0.25	101.5 ±1.7		64.48* ±5.46		9.83 ±2.61		5.80 ±2.14	
	0.7	100.8 ±1.3	102.5 ±2.6	56.00 ±6.94	56.00 ±1.67	7.38* ±1.54	6.40 ±0.32	9.98 ±2.64	8.53 ±0.61
	2.0	98.5 ±1.9	103.8 ±2.2	54.70 ±11.11	49.00 ±5.32	8.98 ±1.06	5.90 ±0.60	11.93 ±7.16	12.45* ±3.04

Significance of treatment-control difference : \* P&lt;0.05

Table 3-8 Biochemical findings in the serum of juvenile beagles subacute oral toxicity studies of CXM-AX

Sex	Dose (g/kg)	$\beta$ -globulin (%)		$\gamma$ -globulin (%)		A/G	
		5 W	R : 5 W	5 W	R : 5 W	5 W	R : 5 W
Male	Control	22.10 ±2.06	25.13 ±2.14	5.93 ±1.85	9.38 ±3.22	1.075 ±0.311	1.060 ±0.185
	0.25	23.23 ±2.85		1.48* ±1.70		1.210 ±0.309	
	0.7	24.78 ±1.43	22.50 ±1.68	4.58 ±2.05	6.85 ±1.36	1.013 ±0.115	1.203 ±0.088
	2.0	17.93 ±2.48	21.95 ±1.82	2.88* ±1.04	5.43 ±3.00	1.695 ±0.409	1.203 ±0.291
Female	Control	23.98 ±2.95	23.10 ±0.92	5.40 ±1.58	7.00 ±2.30	0.968 ±0.115	1.158 ±0.120
	0.25	18.93 ±4.00		0.63* ±0.57		1.888* ±0.508	
	0.7	20.28 ±2.66	23.38 ±2.01	6.03 ±2.59	5.45 ±0.69	1.330 ±0.374	1.283 ±0.090
	2.0	20.13 ±3.17	23.88 ±0.91	4.03 ±2.06	8.50 ±2.33	1.325 ±0.603	0.985 ±0.204

Significance of treatment-control difference : \*P&lt;0.05

Table 4-1 Organ weight of juvenile beagles in subacute oral toxicity studies of CXM-AX  
— at 5-week treatment —

Sex	Dose (g/kg)	Body weight (kg)	Heart (g)	Lung (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Kidney		Adrenal		Thymus (g)	Brain (g)
							Left (g)	Right (g)	Left (g)	Right (g)		
Male	Control	2.88 ±0.53	19.45 ±3.37	27.53 ±3.17	95.63 ±19.11	8.25 ±1.36	9.58 ±1.31	9.65 ±1.45	0.215 ±0.013	0.205 ±0.013	5.60 ±1.45	59.40## ±5.42
	0.25	2.50 ±0.54	19.53 ±3.74	25.75 ±4.95	90.78 ±13.26	10.23 ±1.64	9.75 ±1.45	9.23 ±0.83	0.220 ±0.048	0.223 ±0.034	5.50 ±2.34	56.03 ±3.12
	0.7	3.04 ±0.47	17.78 ±1.92	27.83 ±1.37	93.35 ±14.25	9.90 ±1.15	12.35 ±2.06	12.63 ±1.55	0.213 ±0.026	0.203 ±0.034	6.28 ±2.50	55.00 ±2.20
	2.0	2.88 ±0.42	17.13 ±2.53	27.58 ±3.12	91.20 ±14.72	11.05 ±2.59	10.20 ±1.24	10.95 ±1.77	0.230 ±0.036	0.230 ±0.056	4.95 ±1.23	50.93 ±3.92
Female	Control	2.93 ±0.54	17.75 ±3.36	22.65 ±6.85	89.28 ±14.68	8.15 ±3.03	9.80 ±1.45	9.60 ±1.59	0.230 ±0.041	0.223 ±0.043	4.65 ±1.82	57.33 ±2.63
	0.25	2.53 ±0.48	17.45 ±5.05	24.28 ±7.07	98.78 ±19.47	11.00 ±4.01	12.85 ±2.72	12.28 ±3.38	0.203 ±0.053	0.220 ±0.078	6.05 ±2.72	53.13 ±7.11
	0.7	2.84 ±0.45	18.55 ±2.74	23.15 ±4.85	89.75 ±19.75	8.70 ±2.17	9.93 ±1.66	9.68 ±1.34	0.205 ±0.042	0.210 ±0.042	4.70 ±2.82	53.90 ±2.05
	2.0	3.00 ±0.44	19.05 ±3.36	26.83 ±4.00	96.78 ±14.30	10.10 ±2.84	10.93 ±1.41	9.98 ±1.48	0.210 ±0.016	0.205 ±0.013	5.15 ±1.35	53.43 ±5.22

Dose response : ##P&lt;0.01

Table 4-2 Organ weight of juvenile beagles in subacute oral toxicity studies of CXM-AX  
—at 5-week treatment—

Sex	Dose (g/kg)	Urinary bladder (g)	Pituitary (mg)	Thyroid		Submandibular gland		Testis (Ovary)		Epididymis		Prostate (Uterus) (g)
				Left (g)	Right (g)	Left (g)	Right (g)	Left (g)	Right (g)	Left (g)	Right (g)	
Male	Control	1.68 ±0.10	36.5 ±3.7	0.160 ±0.037	0.153 ±0.029	2.20 ±0.71	2.23 ±0.82	0.23 ±0.10	0.23 ±0.10	0.15 ±0.06	0.18 ±0.05	0.43 ±0.10
	0.25	1.55 ±0.24	33.3 ±5.5	0.168 ±0.060	0.173 ±0.057	2.33 ±0.59	2.28 ±0.78	0.20 ±0.08	0.20 ±0.08	0.15 ±0.06	0.15 ±0.06	0.50 ±0.08
	0.7	1.63 ±0.26	33.8 ±6.9	0.193 ±0.015	0.185 ±0.019	2.10 ±0.29	2.10 ±0.14	0.20 ±0.00	0.18 ±0.05	0.23 ±0.05	0.23 ±0.05	0.43 ±0.13
	2.0	1.70 ±0.18	31.8 ±2.8	0.185 ±0.049	0.190 ±0.067	2.28 ±0.39	2.35 ±0.38	0.18 ±0.10	0.18 ±0.10	0.18 ±0.05	0.18 ±0.05	0.50 ±0.08
Female	Control	1.63 ±0.33	32.8 ±3.6	0.165 ±0.017	0.160 ±0.016	1.90 ±0.41	1.80 ±0.42	0.168 ±0.033	0.145 ±0.006			0.58 ±0.21
	0.25	2.05 ±0.75	32.5 ±6.2	0.193 ±0.034	0.170 ±0.022	1.75 ±0.26	1.98 ±0.32	0.163 ±0.059	0.173 ±0.057			0.63 ±0.40
	0.7	1.48 ±0.29	34.8 ±10.3	0.163 ±0.061	0.150 ±0.050	2.00 ±0.47	2.03 ±0.40	0.158 ±0.039	0.173 ±0.049			0.65 ±0.44
	2.0	1.55 ±0.19	27.0 ±3.5	0.198 ±0.043	0.190 ±0.033	2.33 ±0.43	2.38 ±0.56	0.168 ±0.041	0.155 ±0.047			0.48 ±0.17

Table 4-3 Organ weight of juvenile beagles in subacute oral toxicity studies of CXM-AX  
—at 5-week recovery—

Sex	Dose (g/kg)	Body weight (kg)	Heart (g)	Lung (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Kidney		Adrenal		Thymus (g)	Brain (g)
							Left (g)	Right (g)	Left (g)	Right (g)		
Male	Control	5.05 ±0.68	35.85 ±4.52	52.50 ±11.81	187.65 ±45.05	14.75 ±2.99	18.98 ±1.23	17.63 ±1.44	0.378 ±0.091	0.363 ±0.091	10.30 <sup>a</sup> ±4.97	62.35 ±6.31
	0.7	4.78 ±0.48	31.58 ±6.10	49.40 ±10.58	179.53 ±16.50	13.75 ±1.87	17.43 ±1.86	18.18 ±2.15	0.348 ±0.064	0.345 ±0.062	11.58 ±2.02	65.13 ±2.66
	2.0	4.93 ±0.59	31.55 ±5.29	53.60 ±6.47	174.65 ±39.41	14.15 ±1.02	17.00 ±0.96	16.53 ±1.47	0.285 ±0.024	0.280 ±0.038	4.60 ±1.75	62.23 ±10.00
Female	Control	4.90 ±0.53	33.85 ±5.25	47.75 ±5.80	173.35 ±19.14	13.28 ±1.07	16.85 ±1.53	16.83 ±1.69	0.310 ±0.036	0.308 ±0.033	5.23 ±1.36	64.43 ±5.60
	0.7	4.78 ±0.38	29.68 ±3.76	43.00 ±4.01	154.15 ±17.86	13.40 ±2.33	17.13 ±2.50	17.15 ±1.99	0.353 ±0.048	0.375 ±0.059	8.73 ±4.61	60.65 ±4.48
	2.0	4.63 ±0.63	31.65 ±5.43	44.88 ±6.26	157.65 ±29.54	13.28 ±2.90	17.00 ±1.56	17.28 ±1.67	0.310 ±0.041	0.308 ±0.050	5.98 ±1.13	61.05 ±3.42

Dose response : # P<0.05

Table 4-4 Organ weight of juvenile beagles in subacute oral toxicity studies of CXM-AX  
— at 5-week recovery —

Sex	Dose (g/kg)	Urinary bladder (g)	Pituitary (mg)	Thyroid		Submandibular gland		Testis (Ovary)		Epididymis		Prostate (Uterus) (g)
				Left (g)	Right (g)	Left (g)	Right (g)	Left (g)	Right (g)	Left (g)	Right (g)	
Male	Control	2.95 ±0.68	50.5 ±6.0	0.320 ±0.071	0.335 ±0.079	3.13 ±0.76	3.20 ±0.67	0.43 ±0.15	0.43 ±0.15	0.40 <sup>±</sup> ±0.08	0.40 <sup>±</sup> ±0.08	0.90 ±0.08
	0.7	2.53 ±0.50	47.8 ±6.5	0.235 ±0.051	0.273 ±0.089	3.43 ±0.70	3.48 ±0.40	0.48 ±0.10	0.48 ±0.10	0.33 ±0.05	0.35 ±0.06	0.85 ±0.34
	2.0	1.93 ±0.78	42.0 ±6.6	0.225 ±0.097	0.228 ±0.088	2.83 ±0.61	2.58 ±0.57	0.45 ±0.13	0.45 ±0.13	0.28 ±0.05	0.28 ±0.05	0.73 ±0.28
Female	Control	2.28 ±0.63	45.8 ±3.9	0.278 ±0.075	0.253 ±0.056	2.73 ±0.15	2.60 ±0.27	0.230 ±0.054	0.225 ±0.048			1.15 ±0.31
	0.7	2.25 ±0.71	43.3 ±12.3	0.293 ±0.103	0.273 ±0.099	2.78 ±0.73	2.83 ±0.52	0.205 ±0.042	0.225 ±0.041			1.03 ±0.48
	2.0	1.73 ±0.33	40.5 ±5.7	0.210 ±0.037	0.235 ±0.070	3.10 ±0.73	3.00 ±0.74	0.223 ±0.068	0.228 ±0.061			0.80 ±0.42

Dose response : # P&lt;0.05

Table 5-1 Relative organ weight of juvenile beagles in subacute oral toxicity studies of CXM-AX  
— at 5-week treatment —  
(g/kg B.W.)

Sex	Dose (g/kg)	Body weight (kg)	Heart	Lung	Liver	Spleen	Kidney		Adrenal		Thymus	Brain
							Left	Right	Left	Right		
Male	Control	2.88 ±0.53	7.550 ±0.850	10.770 ±1.363	36.938 ±4.434	3.195 ±0.153	3.715 ±0.122	3.743 ±0.249	0.0843 ±0.0096	0.0808 ±0.0132	2.193 ±0.595	23.185 ±1.680
	0.25	2.90 ±0.54	6.775 ±0.737	8.890 ±0.663	31.615 ±3.447	3.610 ±0.792	3.415 ±0.569	3.233 ±0.410	0.0768 ±0.0165	0.0778 ±0.0120	1.833 ±0.483	19.745 ±3.107
	0.7	3.04 ±0.47	6.463 ±0.196	10.198 ±1.119	34.593 ±8.965	3.643 ±0.639	4.528 ±0.852	4.638 ±0.749	0.0773 ±0.0033	0.0738 ±0.0090	2.245 ±0.719	20.218 ±2.860
	2.0	2.88 ±0.42	6.495 ±0.915	10.500 ±1.522	34.855 ±7.480	4.253 ±1.226	3.868 ±0.452	4.170 ±0.798	0.0873 ±0.0132	0.0873 ±0.0207	1.915 ±0.637	19.350* ±1.756
Female	Control	2.93 ±0.54	6.865 ±0.431	8.423 ±1.647	34.688 ±2.889	3.098 ±0.727	3.885 ±0.898	3.810 ±0.929	0.0908 ±0.0202	0.0875 ±0.0188	1.758 ±0.437	22.575 ±2.624
	0.25	2.53 ±0.48	6.825 ±0.906	9.505 ±0.979	39.075 ±1.367	4.378 ±1.504	5.078 ±0.348	4.810 ±0.498	0.0798 ±0.0062	0.0865 ±0.0206	2.373 ±0.943	21.335 ±3.158
	0.7	2.84 ±0.45	6.898 ±0.541	8.535 ±0.405	33.055 ±2.545	3.188 ±0.339	3.695 ±0.390	3.618 ±0.483	0.0758 ±0.0070	0.0778 ±0.0076	1.678 ±0.715	20.385 ±3.474
	2.0	3.00 ±0.44	6.828 ±0.625	9.683 ±1.271	35.018 ±5.121	3.590 ±0.722	3.953 ±0.472	3.600 ±0.445	0.0758 ±0.0057	0.0743 ±0.0055	1.843 ±0.362	19.313 ±1.732

Significance of treatment-control difference : \* P&lt;0.05

Table 5-2 Relative organ weight of juvenile beagles in subacute oral toxicity studies of CXM-AX  
 —at 5-week treatment—  
 (g/kg B.W.)

Sex	Dose (g/kg)	Urinary bladder	Pituitary (mg/kg B.W.)	Thyroid		Submandibular gland		Testis (Ovary)		Epididymis		Prostate (Uterus)
				Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	
Male	Control	0.663 ±0.109	14.33 ±2.27	0.0635 ±0.0212	0.0605 ±0.0180	0.843 ±0.186	0.848 ±0.219	0.088 ±0.034	0.088 ±0.034	0.060 ±0.018	0.070 ±0.022	0.165 ±0.021
	0.25	0.550 ±0.155	11.75 ±2.95	0.0565 ±0.0127	0.0583 ±0.0099	0.810 ±0.194	0.785 ±0.241	0.070 ±0.016	0.070 ±0.016	0.053 ±0.017	0.053 ±0.017	0.173 ±0.005
	0.7	0.598 ±0.128	12.33 ±2.54	0.0710 ±0.0114	0.0675 ±0.0045	0.768 ±0.116	0.768 ±0.059	0.070 ±0.008	0.060 ±0.014	0.080 ±0.022	0.083 ±0.032	0.158 ±0.049
	2.0	0.645 ±0.064	12.18 ±2.28	0.0720 ±0.0267	0.0725 ±0.0272	0.873 ±0.212	0.895 ±0.188	0.063 ±0.033	0.063 ±0.033	0.063 ±0.017	0.063 ±0.017	0.193 ±0.050
Female	Control	0.640 0.139	13.00 ±2.80	0.0643 ±0.0033	0.0628 ±0.0083	0.735 ±0.132	0.705 ±0.178	0.0655 ±0.0122	0.0575 ±0.0086			0.225 ±0.097
	0.25	0.798 ±0.187	13.03 ±2.29	0.0765* ±0.0047	0.0680 ±0.0054	0.703 ±0.105	0.798 ±0.170	0.0633 ±0.0102	0.0680 ±0.0166			0.235 ±0.110
	0.7	0.565 ±0.163	12.90 ±3.44	0.0588 ±0.0134	0.0545 ±0.0104	0.748 ±0.172	0.758 ±0.138	0.0580 ±0.0101	0.0640 ±0.0164			0.245 ±0.171
	2.0	0.560 ±0.050	9.80 ±1.57	0.0728 ±0.0238	0.0698 ±0.0182	0.835 ±0.121	0.855 ±0.177	0.0618 ±0.0221	0.0575 ±0.0243			0.173 ±0.057

Significance of treatment-control difference : \* P<0.05

Table 5-3 Relative organ weight of juvenile beagles in subacute oral toxicity studies of CXM-AX  
 —at 5-week recovery—  
 (g/kg B.W.)

Sex	Dose (g/kg)	Body weight (kg)	Heart	Lung	Liver	Spleen	Kidney		Adrenal		Thymus	Brain
							Left	Right	Left	Right		
Male	Control	5.05 ±0.68	7.145 ±0.840	10.378 ±1.599	36.805 ±4.836	2.905 ±0.240	3.793 ±0.381	3.523 ±0.409	0.0743 <sup>±</sup> ±0.0118	0.0710 ±0.0102	2.013 ±0.805	12.410 ±0.945
	0.7	4.78 ±0.48	6.588 ±0.908	10.390 ±2.219	37.628 ±0.727	2.893 ±0.409	3.650 ±0.115	3.803 ±0.167	0.0725 ±0.0090	0.0718 ±0.0094	2.458 ±0.563	13.743 ±1.443
	2.0	4.93 ±0.59	6.433 ±0.951	11.125 ±2.713	35.125 ±4.320	2.898 ±0.325	3.508 ±0.651	3.423 ±0.747	0.0583 ±0.0056	0.0570 ±0.0050	0.943 ±0.360	12.820 ±2.784
Female	Control	4.90 ±0.53	6.925 ±0.936	9.748 ±0.561	35.448 ±2.537	2.720 ±0.169	3.460 ±0.372	3.460 ±0.471	0.0640 ±0.0101	0.0633 ±0.0073	1.065 ±0.251	13.238 ±1.509
	0.7	4.78 ±0.38	6.198 ±0.319	9.040 ±1.003	32.235 ±1.609	2.803 ±0.407	3.588 ±0.451	3.598 ±0.418	0.0743 ±0.0131	0.0790 ±0.0163	1.868 ±1.068	12.755 ±1.284
	2.0	4.63 ±0.63	6.973 ±1.708	9.713 ±0.545	33.945 ±2.518	2.875 ±0.515	3.743 ±0.709	3.808 ±0.761	0.0688 ±0.0171	0.0685 ±0.0204	1.330 ±0.410	13.463 ±2.600

Dose response : # P<0.05



Table 5-4 Relative organ weight of juvenile beagles in subacute oral toxicity studies of CXM-AX  
— at 5-week recovery —  
(g/kg B.W.)

Sex	Dose (g/kg)	Urinary bladder	Pituitary (mg/kg B.W.)	Thyroid		Submandibular gland		Testis (Ovary)		Epididymis		Prostate (Uterus)
				Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	
Male	Control	0.590# ±0.127	10.05 ±0.69	0.0628# ±0.0058	0.0655 ±0.0093	0.613 ±0.090	0.633 ±0.061	0.085 ±0.026	0.085 ±0.026	0.080## ±0.014	0.080# ±0.014	0.178 ±0.025
	0.7	0.528 ±0.062	10.00 ±0.88	0.0493 ±0.0077	0.0558 ±0.0153	0.730 ±0.215	0.733 ±0.113	0.100 ±0.023	0.100 ±0.023	0.068 ±0.010	0.073 ±0.010	0.175 ±0.056
	2.0	0.385 ±0.126	8.63 ±1.65	0.0445 ±0.0144	0.0453 ±0.0130	0.573 ±0.101	0.520 ±0.092	0.090 ±0.018	0.090 ±0.018	0.055* ±0.006	0.055* ±0.006	0.145 ±0.044
Female	Control	0.458 ±0.111	9.40 ±0.95	0.0558 ±0.0100	0.0515 ±0.0090	0.560 ±0.040	0.533 ±0.041	0.0468 ±0.0083	0.0460 ±0.0067			0.233 ±0.048
	0.7	0.473 ±0.144	8.98 ±2.01	0.0613 ±0.0205	0.0565 ±0.0169	0.583 ±0.153	0.593 ±0.110	0.0428 ±0.0078	0.0468 ±0.0071			0.218 ±0.104
	2.0	0.378 ±0.090	8.80 ±0.88	0.0460 ±0.0100	0.0528 ±0.0235	0.683 ±0.200	0.673 ±0.256	0.0495 ±0.0187	0.0500 ±0.0154			0.170 ±0.073

Significance of treatment-control difference: \* P<0.05; dose response: # P<0.05, ## P<0.01

Table 6-1 Histopathological findings of juvenile beagles in subacute toxicity studies of CXM-AX  
— at 5-week treatment —  
(4 dogs/sex/group)

Dose (g/kg)	Control						0.25			0.7			2.0								
	Male			Female			Male			Female			Male			Female					
Findings	Grade*			Grade*			Grade*			Grade*			Grade*			Grade*					
Bone marrow (Sternum)																					
Fatty change	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lung																					
Granulomatous region	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Colon																					
Leukocyt. infiltr. in submucosa	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rectum																					
Erosion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Liver																					
Portal inflammation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0

\* Grading was done as follows; 1 = very slight, 2 = slight, 3 = moderate

らは用量相関性の乏しいものであった。

回復期間終了時の検査では、雌の 2.0 g/kg 投与群で  $\alpha_2$ -グロブリン分画の高値が認められたのみであった。

## 2. 病理学的検査

### (1) 器官重量 (Table 4-1~4-4, 5-1~5-4)

投与期間終了時に 2.0 g/kg 投与群の雄の脳相対重量に低値、回復期間終了時の 2.0 g/kg 投与群の精巣上体 (左右) 相対重量で用量相関的低値が認められたのみで、その他には特に異常は認められなかった。

### (2) 病理解剖学的検査

投与期間終了時の検査では、2.0 g/kg 投与群の雄 1 例の胸腺に約 1 mm の赤色点が見られ、同群の雄 1 例の胃内には検体様黄白色物の少量貯留が、0.7 g/kg 投与群の雄 1 例に脾臓の軽度腫大がそれぞれ見られた。なお、対照群を含む全群で腹水の貯留が、0.7 g/kg 投与群の雄 1 例には胸水の貯留が見られたが、これらはいずれも軽度であり、通常幼若犬に見られ得る程度のものであった。

回復期間終了時にも幼若犬で通常にみられる程度の腹水の貯留が散見されたが、その他に異常は観察されな

Table 6-2 Histopathological findings of juvenile beagles in subacute toxicity studies of CXM-AX at 5 week recovery (4 dogs/sex/group)

Dose (g/kg)		Control						0.7						2.0					
Sex		Male			Female			Male			Female			Male			Female		
Findings	Grade*	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Bone marrow (Femoral)	Fatty change	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Bone marrow (Sternum)	Fatty change	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Lung	Granulomatous region	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
Jejunum	Catarrh	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Kidney	Fatty deposition	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Interstit. round cell infilt.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Bronchus	Bronchitis	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

\* Grading was done as follows; 1 = very slight, 2 = slight, 3 = moderate

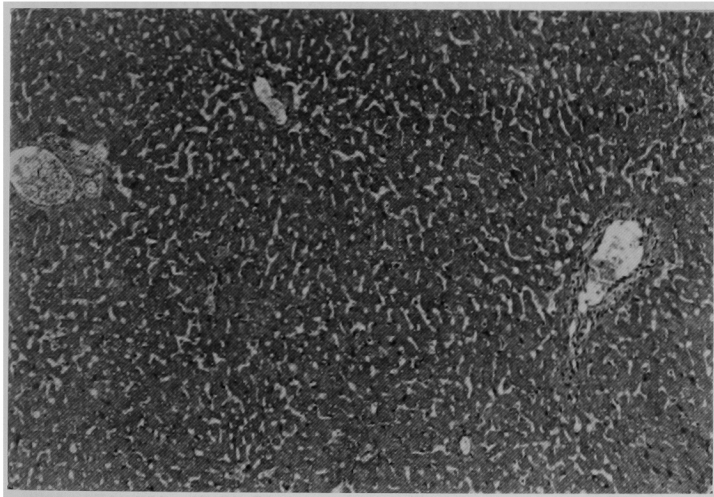


Photo.1 Liver from a juvenile female beagle (No. 55) orally administered CXM-AX 2.0 g/kg/day for 5 weeks. The liver appears normal. H & E  $\times 100$

った。

### (3) 病理組織学的検査

#### 1) 光学顕微鏡検査 (Table 6-1, 6-2)

投与期間終了時の検査では結腸の粘膜下白血球浸潤、直腸のびらん形成、肝臓門脈域の炎症細胞浸潤などが見られたが、これらの所見はいずれも幼若犬に通常見られる程度および頻度の変化であった (Photo 1, 2)。

#### 2) 電子顕微鏡検査

肝臓については肝細胞、毛細胆管、類洞、類洞周囲隙などを観察した結果、2.0 g/kg 投与群の雌の一部分に滑面小胞体の増生像が見られたが、同例のそのほかの部分では異常は観察されず、検査した全例において異常は認

められなかった。腎臓については、主として腎小体、ネフロン近位部並びに遠位部、集合管などを観察したが、検査した全例において異常は見られなかった。

### III. 考 察

CXM-AX 錠を用いて 0.25, 0.7 および 2.0 g/kg/day の CXM-AX を 3 週齢の幼若ビーグルに 5 週間強制経口投与して亜急性毒性試験を実施した。

試験期間中、死亡例は見られず、一般状態、摂餌量、摂水量、体重、体温、脈拍数、眼科学的検査、心電図、便潜血検査にも異常な変化は認められなかった。尿検査では投与終了時の雄に尿中 Ca 濃度の増加が認められたが、その他の一般臨床検査および病理学的検査の成績や

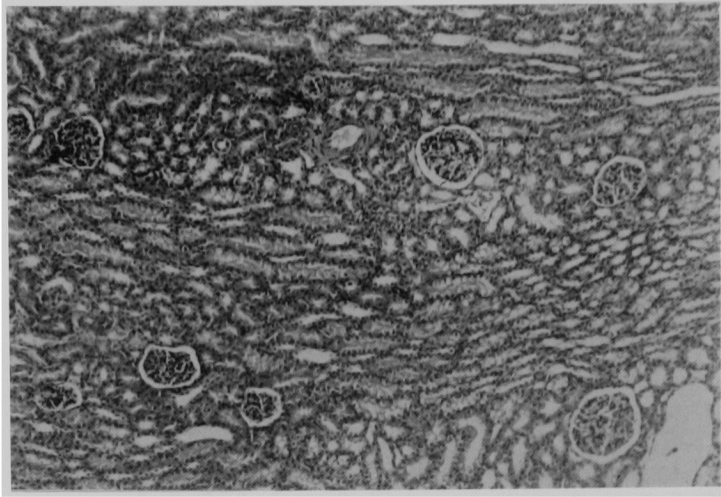


Photo. 2 Kidney from a juvenile male beagle (No. 43) orally administered CXM-AX 2.0 g/kg/day for 5 weeks. The kidney appears normal. H & E  $\times 100$

成犬での試験成績<sup>10)</sup>を考慮すると、薬物投与との関連性はないと思われた。

血液学的検査では投与期間終了時に雄または雌において、赤血球数、ヘマトクリット値および MCH の増加、桿状核好中球比率の減少が、回復期間終了時には MCH および MCHC の減少が認められ、さらに血清生化学的検査では、投与期間終了時に、アルカリフォスファターゼ、 $\alpha_1$ -グロブリン分画の減少、回復期間終了時に  $\alpha_2$ -グロブリン分画の増加が認められた。しかし、これらの項目における個別検査値には特に異常を示す値はなく、一般状態および病理学的検査からもこれらの変化と関連する所見は得られていないことから、これらは CXM-AX 投与による変化とは考え難く、偶発的变化と思われた。

病理学的検査では、投与期間終了時の雄の脳および回復期間終了時の両側精巣上体にいずれも相対重量の低値が認められた。しかし、これらの器官の絶対重量には差はみられず光顕検査でも異常は認められなかったことより、この変化は偶発的な変化であり毒性所見とは考え難い。また、剖検では胸腺に赤色点の散在および脾臓の腫大がそれぞれ 1例に観察された。しかし、これらについてもいずれも光顕で特に異常が見られず、その発現頻度も低いことから偶発的变化と考えられ、胃内の検体様黄色物質の貯留も含め毒性学的に意味のある変化ではないと思われた。光顕並びに電顕検査で見られた変化はすべて対照群にも観察されるか、通常幼若犬でしばしば見られることから偶発的变化と思われた。

従って、CXM-AX の幼若ビーグルにおける 5 週間亜急性毒性試験では、CXM-AX 投与によると思われる毒性的変化は認められなかったことから、無影響量は 2.0

g/kg/day であると推察された。

#### 謝 辞

この試験の病理学的検査(光顕)の実施には、鹿児島大学南方海域研究センター教授寺師慎一氏の御協力を得たことに感謝する。

#### 文 献

- 1) CAPEL-EDWARDS, K. et al.: The toxicology of cefuroxime. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 70 (S-9): 11~17, 1977
- 2) 田村 稔, 他: Cefuroxime の安全性に関する検討 第 1 報 マウス, ラットおよびウサギにおける急性毒性. *Chemotherapy* 27 (S-6): 124~129, 1979
- 3) 伊藤隆太, 他: Cefuroxime の安全性に関する検討 第 2 報 ラット 5 週間亜急性毒性と 5 週間回復実験. *Chemotherapy* 27 (S-6): 130~151, 1979
- 4) 伊藤隆太, 他: Cefuroxime の安全性に関する検討 第 3 報 ビーグル犬 5 週間亜急性と回復実験. *Chemotherapy* 27 (S-6): 152~170, 1979
- 5) 伊藤隆太, 他: Cefuroxime の安全性に関する検討 第 4 報 ラット 6 か月慢性毒性と 3 か月回復実験. *Chemotherapy* 27 (S-6): 171~208, 1979
- 6) 伊藤隆太, 他: Cefuroxime の安全性に関する検討 第 5 報 ラット, ウサギ, ビーグル犬の腎毒性. *Chemotherapy* 27 (S-6): 209~244, 1979
- 7) 大高彦彦, 他: Cefuroxime のラット生殖に及ぼす影響に関する研究. *Chemotherapy* 27 (S-6): 245~272, 1979
- 8) 古橋忠和, 他: Cefuroxime のウサギ生殖に及ぼす影響に関する研究 (器官形成期投与試験). *Chemotherapy* 27 (S-6): 273~279, 1979
- 9) 永田次雄, 他: Cefuroxime の幼若ビーグル犬における血中濃度推移と 1 ヶ月亜急性毒性試験. 応

- 用薬理 19 (6) : 919~942, 1980  
10) 永田良一, 他 : Cefuroxime axetil (CXM-AX)  
のビーグルにおける経口投与急性および亜急性

毒性試験。Chemotherapy 34(S-5) : 134~155,  
1986

## 5-WEEK SUBACUTE ORAL TOXICITY STUDY ON CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX) IN JUVENILE BEAGLES

RYOICHI NAGATA, KEIZO KOBAYASHI, MIZUO ONISHI, MITSURU SATO,  
TERUHISA KATAYAMA and TSUGIO NAGATA  
Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

Subacute toxicity study on cefuroxime axetil (CXM-AX) was carried out by 5-week oral administration at doses of 0.25, 0.7 and 2.0 g/kg/day in 3-week-old beagles. The experimental results obtained are as follows :

There was no death in the test animals, and no abnormalities attributable to CXM-AX were observed in general clinical laboratory tests or pathological tests, excepting for a few accidental changes.

From the above-mentioned results, the non-effect dose level of CXM-AX in juvenile beagles was considered to be 2.0 g/kg/day in this 5-week subacute toxicity study.