

## Ceftazidime の安全性に関する研究 (Ⅳ)

## 成犬における亜急性毒性試験

松川 英彦・佐藤 堅・村上氏廣・永田 次雄

株式会社新日本科学

榎 本 真

日本病理学会認定病理医

田 村 稔

新日本実業株式会社東京研究所

Ceftazidime (CAZ, SN401) の静脈内投与による亜急性毒性を検討するため7ヵ月齢ビーグルに CAZ の 0.1, 0.3 および 1.0g/kg を1日1回, 35日間投与した。0.3 および 1.0g/kg 投与群については投与終了後 35 日間の回復試験を行なった。

1. 一般症状では、嘔吐、流涎および軟便が主なものであった。
2. 血液学的検査では投与5週目に白血球数の有意の減少が 1.0g/kg 投与群の雄雌で認められ、また血清生化学的検査では GOT の有意の減少が投与5週目に 1.0g/kg 投与群の雄雌で認められたにすぎなかった。
3. 病理学的検索を含めた諸検査において上記以外には CAZ の投与によると考えられる毒性学的な変化は認められなかった。
4. 回復試験では、いずれの検査項目においても対照群と異なる所見はなく、上記の嘔吐、流涎、軟便、白血球数および GOT の減少は消失した。
5. 最大無作用量は 0.3g/kg と考えられた。

セファロsporin系抗生物質は多年の間種々の細菌感染症の治療に用いられているが、制限された抗菌スペクトラム、 $\beta$ -lactamase 産生菌を主とする耐性菌の増加、更には生体内での代謝による抗菌力の低下等の種々の弱点を持っていた。

Ceftazidime (CAZ, SN401) はこれらの問題点を大幅に克服し、*P. aeruginosa* をも含む抗菌スペクトラムの拡大と強力な抗菌力を併せ持ち、種々の菌の産生する  $\beta$ -lactamase にも極めて安定であり、生体内でも代謝を受けることなく主として尿中に排泄される<sup>1)</sup>。

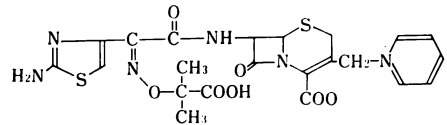
CAZ の毒性試験は、すでにマウス、ラット、ウサギを用いて実施されているが<sup>2-4)</sup>、われわれは今回、CAZ の安全性を更に詳細に検討するためにビーグルを用いて静脈内投与による 35 日間亜急性毒性試験とその 35 日間回復試験を実施したので、その結果について報告する。

(試験実施時期：昭和 55 年 6 月～55 年 11 月)

## I. 実験材料および方法

## 1. 使用薬物

CAZ は、下記の構造式を持つセファロsporin系抗生物質である。



CAZ pentahydrate は新日本実業株式会社より提供された原末 (Lot. No. EPMD 1/7, EPMD 6/6) を用いた。

CAZ の溶解補助剤として用いた無水炭酸ナトリウム (EPLD 12/9, EPMD 6/9) も新日本実業株式会社より提供を受けた。

## 2. 使用動物、群編成および飼育条件

株式会社新日本科学で生産された7ヵ月齢のビーグル雄雌各 21 頭 (体重：雄 7.2～8.2kg, 雌 6.5～7.6kg) を用い、群編成は Table 1 に示すように、対照群, 0.1, 0.3 および 1.0g/kg/day の4群を編成し、各群には雄雌各3頭を配し、更に対照群, 0.3 および 1.0g/kg/day の各群には回復試験に供する雄雌各3頭を追加した (Table 1)。

試験犬は室温  $24 \pm 2^\circ\text{C}$ 、相対湿度  $55 \pm 5\%$  に空調管理され、朝6時～夕6時 (12時間) に照明管理された

Table 1 Experimental design and arrangement

Dose	Sex	Toxicity test group						Recovery test group		
Control	Male	2669	2670	2671	2672	2673	2674	2671	2673	2674
	Female	2675	2676	2677	2678	2679	2680	2676	2677	2680
0.1 g/kg	Male	2681	2682	2683						
	Female	2684	2685	2686						
0.3 g/kg	Male	2687	2688	2689	2690	2691	2692	2690	2691	2692
	Female	2693	2694	2695	2696	2697	2698	2695	2696	2697
1.0 g/kg	Male	2699	2700	2701	2702	2703	2704	2700	2703	2704
	Female	2705	2706	2707	2708	2709	2710	2706	2709	2710

犬舎内のケージ (L: 70cm, W: 80cm, H: 70cm) で個別飼育した。

飼料は日本ペットフード株式会社製の実験用固型飼料 350g を 1 日 1 回、午後 3 時に給餌し、水は滅菌した井戸水を自由に摂取させた。

### 3. 投与量および投与方法

投与量の決定: われわれは、本試験での投与量を決定するために雌ビーグル 8 頭 (株式会社新日本科学生産) を用いて静脈内投与による 14 日間の予備試験を実施した。

投与量は最高投与量を 3.0g/kg/day (pentahydrate として 3.48g/kg/day), 最低投与量を 0.1g/kg/day とし、中間量に 2.0, 0.4g/kg/day を加えて 4 投与群を設定した。

これらの量の CAZ を食後 3 または 6 時間に投与すると著明な嘔吐の発現が認められ、3 日目には食前 6 時間に投与したところ認容性が認められたので以後は食前 6 時間 (午前 9 時) に投与することとした。

14 日間投与の結果、0.4g/kg 投与群では嘔吐が軽度に見られたただけであったが、2.0g/kg 以上の投与群ではかなりの程度の嘔吐、流涎および下痢が見られ、体重減少も見られた。

2.0 および 3.0g/kg 投与群では各 1 例が振戦、強直性ならびに間代性痙攣、転倒、虚脱、瞳孔散大、起立不能の症状を呈してそれぞれ 7 日および 4 日目の投与後 1 ~ 2.5 時間で死亡した。これらの死亡例の剖検所見では、消化管、一部胸部腹部臓器の充血が主な変化であった。

以上の結果を参考に、嘔吐等による衰弱の程度があまり激しくなく 35 日間投与可能と考えられる 1.0g/kg/day を最高投与量とし、以下公比約 3 で減じて 0.3 および 0.1g/kg/day を設定した。更に、対照群を 1 群設けた。

投与方法: CAZ pentahydrate は、日局注射用蒸留

水に無水炭酸ナトリウムを溶解させた水溶液で溶解し、30w/v% の CAZ 溶液を調製した。無水炭酸ナトリウム量は CAZ pentahydrate 量の 1/10 重量とし、溶液は用時調製した。このようにして調製した CAZ 溶液を給餌 6 時間前に試験犬の橈側皮静脈内へ毎日 1 回、35 日間投与した。対照群には最高投与量に相当する日局生理食塩液 (3.3ml/kg/day) を同様に投与した。

回復試験での休業期間は 35 日間とした。

### 4. 検査項目および検査方法

一般臨床検査では薬物投与前後の行動、栄養状態、被毛の光沢、眼瞼および口腔可視粘膜の色調、体表リンパ節腫脹の有無、糞便状態、排糞、排尿行動などを毎日観察記録し、Galtonk whistle による簡単な聴覚機能検査、胸部聴診も 3 日に 1 回実施した。体温および脈拍数は毎週 1 回給餌 1 時間後の午後 4 時に測定した。

摂餌量は毎日残余量を測定して算出し、摂水量は毎週 1 回測定した。

体重測定は体温および脈拍数の測定時に実施した。

心電図検査は、A-B 誘導 (A-B I, II, III) と A-B 増高単極誘導 ( $aV_R$ ,  $aV_L$ ,  $aV_F$ ) により全群について、また標準肢誘導により対照群および 1.0g/kg 投与群の雄雌各 1 頭、計 4 頭についてそれぞれ投与開始前および投与終了時の 2 回実施した。

眼科学的検査は、視診による、涙器、結膜、角膜、虹彩、瞳孔反射および水晶体の検査を両眼について毎日観察記録し、細隙灯顕微鏡 (ポータブル ズームスリットランプ KOWA SL-2) による結膜、涙器、瞬膜、角膜、水晶体、硝子体の検査 (必要に応じて写真撮影) を両眼について毎週 1 回観察記録した。眼底写真の撮影は投与開始前と投与終了時の 2 回、全試験犬について実施した。

尿検査では、投与開始前、投与中間時 (投与開始後 21 日目)、投与終了時および回復試験終了時の計 4 回、新鮮尿について pH、潜血、ケトン体、たんぱく、糖、

ビリルビン、ウロビリノーゲン（マルチステックス、マイルス・三共）をそれぞれ検査し、比重（アタゴ尿比重屈折計、尿中電解質の  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ （炎光光度法）、 $\text{Cl}^-$ （電量滴定法）、 $\text{Ca}^{2+}$ （蛍光光度滴定法）を測定した。また採取した新鮮尿を 1,500 r. p. m. で 5 分間遠心し、得られた沈渣を鏡検して赤血球、白血球、粘膜上皮、円柱、結晶および細菌の有無を検査した。

血液学的検査では、投与開始前、投与中間時（投与開始後 21 日目）、投与終了時および回復試験終了時の計 4 回、いずれも早朝の空腹時に頸静脈より採血し、赤血球数、白血球数（Toa microcell counter）、ヘマトクリット値（高速遠心器による毛細管法）、ヘモグロビン量（Cyanmethemoglobin 法）、血小板数（Toa platelet counter）、プロトロンビン時間（clotek）、網赤血球率（New-Methyleneblue 染色法）、ヘモグラム（Giemsa 染色後、鏡検）を測定、検査した。

血清生化学的検査では、血液学的検査と同時に採血し分離した血清を用いて、GOT、GPT（以上 Reitman-Frankel 法）、ALP（Kind-King 法）、BUN（Urease-indophenol 法）、血糖（OTB 法）、総コレステロール（酵素法）、総ビリルビン量（Malloy-Evelyn 法）、中性脂肪（酵素法）、総たんぱく（屈折法）、たんぱく分画、A/G 比（以上、電気泳動法）、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ （炎光光度法）、 $\text{Cl}^-$ （電量滴定法）、 $\text{Ca}^{2+}$ （蛍光光度滴定法）、Fe（松原法）を測定した。クレアチニン（Jaffé 変法）は中間検査では投与直前に採取した血清を用いて測定したが他の測定時点では上記諸測定と同じ血清を用いた。

骨髄百分率検査（ミエログラム）は対照群と 0.3g/kg 投与群より無作為に抽出した雄雌各 1 頭の計 4 頭について投与開始前および投与終了時の 2 回、実施した。

病理解剖学的検査は投与終了時に回復試験に供する試験犬を除いた残り全例について、また回復試験終了時には供試した全試験犬について、pentobarbital sodium の静脈内投与による麻酔下で放血致死せしめた後剖検し内臓諸臓器の変化を肉眼的に検索して実施した。

臓器重量測定は、心、肺、肝、脾、腎（左右）、副腎（左右）、前立腺、下垂体、脳（含小脳）、卵巣（左右）、精巣（左右）、子宮、精巣上体（左右）、甲状腺（左右）について行ない、これら各臓器の体重比も算出した。

病理組織学的検査では、上記各臓器に加え、胸腺、骨髄（大腿骨）、胃、小腸（2 箇所）、大腸（3 箇所）、脾、腸間膜リンパ節、皮膚、眼球、腹部大動脈弓、膀胱、投与部位（血管およびその周辺部位）、食道、舌、胆のうを摘出し、それぞれ 10% formalin で固定し、常法に従い薄切標本を作製して H-E 染色を行ない、鏡検した。

骨髄塗末標本は大腿骨骨髄より採取し、methanol で固定後 Giemsa 染色して骨髄像検査に付した。

電子顕微鏡検査では、35 日間の投与終了後の剖検時に各群の雄雌各 1 頭、計 8 頭、また回復試験終了時の剖検時に対照群、0.3 および 1.0g/kg 投与群の雄雌各 1 頭、計 6 頭、即ち合計 14 頭を無行為に抽出して肝、腎について検索した。各臓器の一部を細切し、リン酸緩衝液の 2% glutaraldehyde、2% オスミウム酸混合液で混合固定を行ない、Spurr resin に包埋した。Reichert Om-U3 で超薄切片を作製し、酢酸ウランとクエン酸鉛で重染し、JEM-100S 電子顕微鏡で観察した。

以上の各種検査項目のうち、数量的に表現されているものについては、コンピューター（Olivetti P 6060）を使用し、一元配置分散分析を行ない、有意差の認められたものについては更に STUDENT の t 検定を用いて対照群と CAZ 投与群との比較検定を行なった。

## II. 試験成績

### 1. 一般臨床症状

#### (1) 一般症状

35 日間の投与期間中、対照群を含む全試験犬で 1 例の死亡も見られなかった。

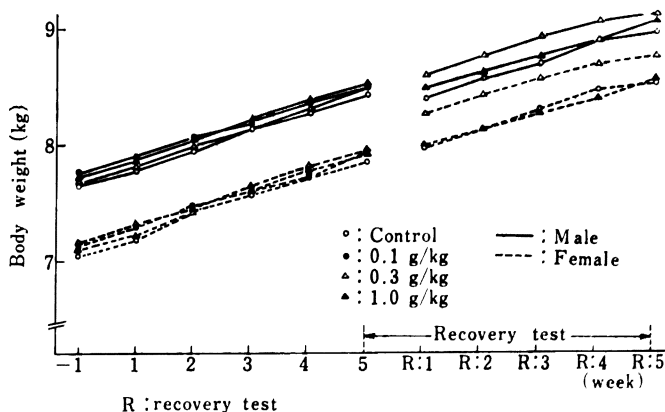
一般症状では、全試験期間中、すべての試験犬で栄養状態、被毛の光沢、眼瞼および口腔可視粘膜の色調、体表リンパ節、音、光に対する反応性などについて異常所見は全く認められず、排糞、排尿行動にも異常は見られなかった。軟便は、雄では対照群を含む全群になかったが、雌では 1.0g/kg 投与群においてのみ 3/6 例に 1～3 回見られた。嘔吐は 0.1g/kg 投与群では認めなかったが、0.3g/kg 投与群の雄では 3/6 例に 1～3 回、雌では 4/6 例に 1～10 回、1.0g/kg 投与群の雌では全例に 3～13 回、雌でも全例に 2～18 回見られた。嘔吐は投与直後の 1 分～6 時間後に見られた。嘔吐内容は白色ないし白黄色泡状物、あるいは食塊（約 10g）、または胆汁様物を含む白濁色ないし白黄色の泡状物質または液状物（約 5～40ml）などであった。流涎は、0.3g/kg 以下の投与群では全く見られなかったが、最高投与量 1.0g/kg 投与群では、雄の全例で投与開始 11 日目より投与終了時まで 4～8 回、雌でも全例に 2～25 回、それぞれ見られた。流涎は、投与直後～投与 1 時間後に見られ、約 2～30ml の白色泡状物あるいは水様物よりなり、全例とも 30 分位で完全に消失した。

回復試験期間中は投与期間中に見られた軟便、嘔吐、流涎などの異常症状は回復期移行後、速やかに消失し、全試験犬ともに異常は全く認められなかった。

#### (2) 摂餌量

全投与期間中、対照群を含めすべての試験犬は給餌全

Fig. 1 Changes of body weight in beagles in subacute (iv) toxicity studies of ceftazidime



量 (350g) を毎日完全摂取し、食欲の低下は全く認められなかった。

回復試験期間においても全試験犬は給餌全量 (350g) を完全摂取し、異常は全く認められなかった。

### (3) 摂水量

全投与期間中、CAZ 投与群のすべての試験犬は対照群の全試験犬と同様の摂水量を示し、異常は認められなかった。

回復試験期間においても全試験犬とも異常を認めなかった。

### (4) 体重

対照群および CAZ 投与群のすべての試験犬はほぼ同様の体重増加を示し、異常は全く認められなかった。

回復試験移行後においても、いずれの試験犬とも順調な発育を示し、異常は全く認められなかった (Fig. 1)。

### (5) 体温

対照群および CAZ 投与群のすべての試験犬において、投与期間および回復試験の全期間を通じ、各測定日の測定値はすべて正常で、異常値は全く認められなかった。

### (6) 脈拍数

CAZ 各投与群はともに対照群とはほぼ同様な変動域内にあり、異常は全く認められなかった。

回復試験期間においても、いずれの試験犬ともすべて正常値を示し、異常は全く認められなかった。

### (7) 胸部聴診および心電図検査

投与期間中および回復試験期間中、対照群を含む全試験犬の各検査時の胸部聴診 (心音、呼吸音) については異常所見は全く認められなかった。

また、投与開始前および投与終了時に実施した心電図検査についても異常所見は認められなかった。

## 2. 眼科学的検査

肉眼およびスリットランプを用いての眼科学的検査では、対照群および CAZ 投与群のいずれの試験犬についても異常は全く認められなかった。また、投与開始前、投与終了時の 2 回撮影した全試験犬の眼底写真についても、とくに CAZ 投与によると思われる著変は認められなかった。

## 3. 尿検査

pH および比重はいずれの投与群も対照群と同様の正常値を示し、異常は認められなかった。また、潜血、ケトン体、たんぱく、糖およびビリルビンはいずれも陰性で、ウロビリノーゲンは土を示し異常な所見は全く見られなかった。

尿中電解質の  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  および  $\text{Ca}^{2+}$  はいずれの投与群も対照群と同様の正常値を示し異常は認められなかった。

尿沈渣所見についても対照群および CAZ 投与群のすべての試験犬で異常な所見は全く認められなかった (Table 2—1—2—3)。

## 4. 血液学的検査

最高投与量の 1.0g/kg 投与群の雄雌において 35 日間投与終了時検査で白血球数の有意な減少が認められた以外には対照群を含むすべての試験犬とも、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、血小板数、プロトロンビン時間、網赤血球率およびヘモグラムのすべての検査で生理的変動範囲内の正常値を示し、異常は全く認められなかった。

回復試験でも、すべての検査において全試験犬とも生理的変動範囲内の正常値を示した (Table 3—1, 3—2)。

## 5. 血清生化学的検査

GOT, GPT, ALP, BUN の検査結果のうち、GOT

Table 2-1 Urinary findings in beagles in subacute (iv) toxicity studies of ceftazidime

Sex	Dose	Week	pH						Specific gravity						Urine electrolyte			
			-1 w		R: 5 w		-1 w		3 w		5 w		R: 5 w		Na <sup>+</sup> (mEq/l)			
			Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.
Male	Control	Mean ±S.D.	7.2 ±0.8	7.0 ±0.6	7.2 ±1.0	6.7 ±0.6	1.0418 ±0.0051	1.0407 ±0.0073	1.0422 ±0.0075	1.0390 ±0.0050	112.85 ±17.90	114.57 ±13.06	114.67 ±17.56	118.23 ±9.60				
	0.1 g/kg	Mean ±S.D.	6.7 ±0.6	7.7 ±0.6	7.3 ±0.6	1.0450 ±0.0044	1.0337 ±0.0032	1.0347 ±0.0055	1.0470 ±0.0040	112.03 ±15.60	110.47 ±21.26	110.60 ±13.18						
	0.3 g/kg	Mean ±S.D.	7.3 ±0.8	7.2 ±0.4	7.3 ±0.5	7.3 ±0.6	1.0422 ±0.0077	1.0373 ±0.0064	1.0382 ±0.0067	1.0413 ±0.0040	112.93 ±14.95	112.22 ±11.14	112.37 ±12.04	113.47 ±7.08				
	1.0 g/kg	Mean ±S.D.	7.0 ±0.9	7.3 ±0.5	7.3 ±0.3	7.0 ±1.0	1.0413 ±0.0060	1.0447 ±0.0068	1.0423 ±0.0067	1.0420 ±0.0056	114.15 ±15.52	114.78 ±15.65	114.78 ±15.65	113.40 ±5.37				
Female	Control	Mean ±S.D.	6.8 ±0.8	7.2 ±0.8	7.3 ±0.8	7.0 ±1.0	1.0422 ±0.0068	1.0388 ±0.0096	1.0400 ±0.0044	1.0400 ±0.0044	112.05 ±17.35	113.13 ±18.46	111.72 ±15.30	114.83 ±19.16				
	0.1 g/kg	Mean ±S.D.	6.7 ±0.6	7.7 ±0.6	7.0 ±0.0	1.0420 ±0.0122	1.0363 ±0.0093	1.0373 ±0.0065	1.0373 ±0.0065	114.87 ±15.75	111.10 ±20.04	113.10 ±12.26						
	0.3 g/kg	Mean ±S.D.	7.0 ±0.9	7.2 ±0.8	6.7 ±0.8	7.3 ±0.6	1.0402 ±0.0087	1.0407 ±0.0066	1.0397 ±0.0053	1.0420 ±0.0053	113.42 ±15.12	114.05 ±17.01	113.05 ±13.79	116.77 ±14.03				
	1.0 g/kg	Mean ±S.D.	7.0 ±0.9	7.0 ±0.9	7.0 ±0.9	7.0 ±1.0	1.0335 ±0.0052	1.0465 ±0.0049	1.0363 ±0.0073	1.0410 ±0.0040	112.92 ±12.66	113.13 ±18.39	111.65 ±10.67	115.13 ±15.72				

Sex	Dose	Week	K <sup>+</sup> (mEq/l)						Cl <sup>-</sup> (mEq/l)						Ca <sup>2+</sup> (mEq/l)									
			-1 w		R: 5 w		-1 w		3 w		5 w		R: 5 w		-1 w			3 w			5 w			
			Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	Mean ±S.D.	
Male	Control	Mean ±S.D.	128.57 ±13.88	131.93 ±5.32	129.10 ±11.44	129.67 ±4.66	120.50 ±20.32	123.67 ±19.61	123.33 ±21.69	120.00 ±29.61	2.00 ±0.30	2.05 ±0.33	2.05 ±0.28	1.87 ±0.32										
	0.1 g/kg	Mean ±S.D.	128.93 ±10.84	129.23 ±12.32	125.83 ±10.53	122.00 ±9.85	123.00 ±9.85	122.00 ±19.31	122.00 ±17.52	122.00 ±14.19	2.07 ±0.21	2.10 ±0.36	1.97 ±0.12											
	0.3 g/kg	Mean ±S.D.	124.92 ±11.38	127.62 ±11.21	126.55 ±12.67	125.23 ±11.53	120.83 ±16.58	120.83 ±18.68	121.67 ±15.46	122.67 ±20.81	2.02 ±0.23	2.05 ±0.19	1.90 ±0.26	2.00 ±0.20										
	1.0 g/kg	Mean ±S.D.	127.45 ±11.74	129.82 ±9.31	126.68 ±6.84	130.17 ±8.31	122.67 ±19.02	122.50 ±19.53	123.00 ±19.45	116.00 ±20.81	2.03 ±0.23	2.08 ±0.21	2.02 ±0.25	1.97 ±0.21										
Female	Control	Mean ±S.D.	127.45 ±12.31	127.82 ±8.50	128.40 ±12.29	125.37 ±13.11	120.33 ±23.94	119.33 ±18.14	124.67 ±20.29	126.67 ±23.18	2.05 ±0.29	2.07 ±0.26	2.05 ±0.22	1.87 ±0.21										
	0.1 g/kg	Mean ±S.D.	127.90 ±7.62	131.43 ±8.42	126.47 ±10.86	128.57 ±4.63	121.67 ±13.58	119.00 ±16.09	123.33 ±10.97	123.33 ±12.33	2.00 ±0.46	1.90 ±0.10	1.97 ±0.35	2.03 ±0.21										
	0.3 g/kg	Mean ±S.D.	128.43 ±7.06	128.05 ±6.62	128.40 ±3.40	128.57 ±4.63	122.67 ±18.62	118.67 ±23.43	121.33 ±14.83	121.33 ±12.66	2.02 ±0.28	2.03 ±0.28	2.05 ±0.21	2.03 ±0.21										
	1.0 g/kg	Mean ±S.D.	128.48 ±13.68	127.07 ±8.76	128.58 ±12.28	127.20 ±4.90	119.50 ±17.52	122.33 ±19.64	117.67 ±18.00	130.00 ±6.24	1.97 ±0.27	1.98 ±0.22	1.97 ±0.31	2.00 ±0.17										

R : recovery tests

Table 2-2 Urinary findings in male beagles in subacute (iv) toxicity studies of ceftazidime

Dose	Dog No.	Occult blood			Ketone body			Protein			Glucose			Bilirubin			Urobilinogen			
		-1w	3w	5w	-1w	3w	5w	-1w	3w	5w	-1w	3w	5w	-1w	3w	5w	-1w	3w	5w	
Control	2669	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2670	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2671	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2672	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2673	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.1g/kg	2681	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2682	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2683	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2687	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2688	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.3g/kg	2689	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2690	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2691	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2692	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2699	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1.0g/kg	2700	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2701	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2702	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2703	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2704	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Dose	Dog No.	RBC			WBC			Crystallization			Epithelial cell			Bacteria			Cast			Other		
		-1w	3w	5w	-1w	3w	5w	-1w	3w	5w	-1w	3w	5w	-1w	3w	5w	-1w	3w	5w	-1w	3w	5w
Control	2669	-	+2	-	+3	-	+2	-	*	-	+1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2670	-	+1	-	+1	-	-	-	*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2671	-	-	-	-	-	-	-	-	*	+2	+3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2672	-	-	+1	-	-	-	-	-	-	+2	+3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2673	-	-	-	-	-	-	-	-	*	-	+3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.1g/kg	2674	-	-	-	-	-	+3	-	-	-	-	+1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2681	-	-	-	-	-	+1	-	-	-	+2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2682	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2683	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2687	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.3g/kg	2688	-	-	-	+3	-	+2	-	-	-	+3	+2	+3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2689	-	-	+1	+1	-	-	-	*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2690	-	-	-	-	-	+3	-	-	-	-	+3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2691	-	-	-	-	-	-	-	-	*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2692	+1	-	-	-	-	+2	-	-	-	+3	-	+1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1.0g/kg	2699	+2	-	+1	+3	-	+1	-	*	-	+2	+3	+1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2700	-	-	-	+3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2701	-	-	+3	+3	-	+3	-	*	-	-	+1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2702	+1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2703	-	-	+1	-	-	-	-	-	*	+1	+2	+3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2704	-	-	-	-	-	+1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

R: recovery tests, w: week, -: none, +: 1: 0 ~ 1/several hpf, +2: 2: 0 ~ 2/several hpf, +3: 3: 0 ~ 3/several hpf, h: hyaline cast, \*: MgNH<sub>4</sub>PO<sub>4</sub>

Table 2-3. Urinary findings in female beagles in subacute (iv) toxicity studies of cefazidime

Dose	Dog No.	Occult blood			Ketone body			Protein			Glucose			Bilirubin			Urobilinogen		
		-1w	3w	5w	-1w	3w	5w	-1w	3w	5w	-1w	3w	5w	-1w	3w	5w	-1w	3w	5w
Control	2675	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2676	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2677	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2678	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.1g/kg	2684	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2685	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2686	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2693	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.3g/kg	2694	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2695	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2696	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2697	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1.0g/kg	2698	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2705	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2706	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2707	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1.0g/kg	2708	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2709	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2710	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Dose	Dog No.	RBC			WBC			Crystallization			Epithelial cell			Bacteria			Cast			Other			
		-1w	3w	5w	-1w	3w	5w	-1w	3w	5w	-1w	3w	5w	-1w	3w	5w	-1w	3w	5w	-1w	3w	5w	
Control	2675	+1	-	+3	-	-	+2	-	-	-	+2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2676	+3	+2	+2	-	+3	-	*	-	*	+1	+3	+1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2677	+1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2678	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.1g/kg	2679	-	-	-	-	-	+3	-	-	-	+1	-	-	+2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2680	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2684	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2685	+2	+1	-	-	+2	-	-	*	-	+1	+1	+3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.3g/kg	2686	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2693	+1	+2	-	-	+2	-	-	-	+3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2694	+3	+1	-	-	+3	-	-	*	-	+1	+2	+1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2695	+2	-	-	-	+2	-	-	-	-	+3	+2	+2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1.0g/kg	2696	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2697	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2698	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2705	+3	+3	-	-	+3	-	-	*	-	+1	+2	+1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1.0g/kg	2706	+3	+2	-	-	+2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2707	-	-	-	-	+3	-	-	*	-	+3	+2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2708	-	-	+3	+1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2709	-	-	-	-	+1	+3	+3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2710	+1	-	-	-	-	-	-	-	*	-	+1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

R: recovery tests, w: week, -: none, +1: 0~1/several hpf, +2: 0~2/several hpf, +3: 0~3/several hpf, h: hyaline cast, \*: MgNH<sub>4</sub>PO<sub>4</sub>

Table 3-1 Hematological findings in beagles in subacute (iv) toxicity studies of ceftazidime

Sex	Dose	Week	RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )				WBC (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )				Hematocrit (%)				Hemoglobin (g/dl)			
			-1 w	3 w	5 w	R: 5 w	-1 w	3 w	5 w	R: 5 w	-1 w	3 w	5 w	R: 5 w	-1 w	3 w	5 w	R: 5 w
Male	Control	Mean	650.5	654.0	664.5	659.0	128.0	125.8	124.7	124.3	44.2	44.0	44.0	14.38	14.48	14.60	14.50	
		±S.D.	±56.8	±54.4	±75.7	±64.2	±9.3	±12.7	±11.8	±11.2	±5.1	±4.4	±4.4	±0.71	±0.84	±1.01	±0.95	
	0.1 g/kg	Mean	646.7	648.7	643.0	648.7	127.7	124.3	128.3	128.3	44.3	44.3	43.3	14.43	14.40	14.30	14.30	
		±S.D.	±54.6	±54.9	±48.7	±48.7	±8.5	±10.0	±10.1	±10.2	±4.7	±4.9	±4.7	±0.50	±0.61	±0.46	±0.46	
0.3 g/kg	Mean	659.5	654.5	662.8	676.7	127.2	129.2	123.0	128.3	44.5	43.7	45.2	14.55	14.55	14.52	14.80		
	±S.D.	±57.9	±33.0	±50.4	±29.4	±10.0	±8.9	±7.9	±10.2	±4.9	±3.7	±5.0	±0.54	±0.32	±0.59	±0.36		
1.0 g/kg	Mean	652.3	657.3	601.2	679.0	128.0	124.2	97.8	123.3	44.3	44.5	39.7	14.50	14.60	13.67	14.73		
	±S.D.	±56.1	±51.7	±47.0	±18.3	±11.5	±12.7	±21.2	±10.4	±5.1	±4.6	±3.6	±0.58	±0.53	±0.56	±0.71		
Female	Control	Mean	657.0	670.5	657.8	668.7	126.8	129.7	125.3	128.7	44.7	45.7	43.8	14.50	14.68	14.53	14.57	
		±S.D.	±77.4	±73.2	±74.6	±82.2	±10.1	±10.3	±10.4	±5.0	±6.3	±5.2	±7.0	±0.59	±0.50	±0.71	±0.50	
	0.1 g/kg	Mean	638.3	662.0	644.0	648.0	126.7	126.7	122.7	122.7	44.0	44.3	45.0	14.33	14.67	14.43	14.43	
		±S.D.	±53.2	±42.6	±37.6	±14.4	±9.6	±15.3	±15.3	±15.3	±4.6	±3.5	±3.0	±0.55	±0.45	±0.38	±0.38	
0.3 g/kg	Mean	654.0	656.2	655.2	645.3	127.5	125.7	127.7	131.3	44.7	45.0	44.8	14.53	14.52	14.58	14.50		
	±S.D.	±35.6	±30.4	±46.4	±30.8	±9.2	±15.0	±11.2	±7.6	±3.5	±3.0	±3.9	±0.37	±0.39	±0.39	±0.44		
1.0 g/kg	Mean	652.2	657.7	603.8	663.0	124.8	122.7	95.7*	121.3	44.5	45.5	39.8	14.42	14.52	13.78	14.50		
	±S.D.	±50.6	±56.4	±24.4	±44.5	±8.3	±16.2	±19.9	±8.1	±4.9	±4.9	±2.9	±0.51	±0.57	±0.25	±0.44		

Sex	Dose	Week	Blood platelet (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )				Prothrombin time (sec)				Reticulocyte (%)				Classification of leucocytes (%)			
			-1 w	3 w	5 w	R: 5 w	-1 w	3 w	5 w	R: 5 w	-1 w	3 w	5 w	R: 5 w	-1 w	3 w	5 w	R: 5 w
Male	Control	Mean	36.3	38.0	34.2	36.0	6.40	6.28	6.47	6.30	6.7	6.3	6.3	7.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		±S.D.	±3.4	±4.2	±3.9	±3.6	±0.23	±0.25	±0.29	±0.10	±0.8	±1.2	±0.8	±1.0	±0.0	±0.0	±0.0	±0.0
	0.1 g/kg	Mean	38.0	37.0	36.7	36.7	6.47	6.60	6.50	6.37	6.7	6.0	6.7	6.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		±S.D.	±5.0	±2.7	±4.5	±4.5	±0.25	±0.26	±0.36	±0.21	±1.5	±1.0	±1.2	±1.0	±0.0	±0.0	±0.0	±0.0
0.3 g/kg	Mean	36.2	36.2	35.8	35.7	6.40	6.30	6.45	6.37	6.5	6.3	6.3	6.7	0.0	0.0	0.0	0.0	
	±S.D.	±3.1	±4.7	±3.9	±2.5	±0.24	±0.30	±0.23	±0.21	±1.0	±1.5	±1.0	±0.6	±0.0	±0.0	±0.0	±0.0	
1.0 g/kg	Mean	35.8	36.2	33.7	35.3	6.42	6.43	6.50	6.43	6.7	6.0	6.5	6.3	0.0	0.0	0.0	0.0	
	±S.D.	±4.3	±2.5	±2.9	±4.0	±0.32	±0.27	±0.30	±0.25	±1.4	±1.1	±1.0	±0.6	±0.0	±0.0	±0.0	±0.0	
Female	Control	Mean	36.7	34.8	35.5	37.0	6.40	6.40	6.37	6.53	6.0	6.3	6.7	6.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		±S.D.	±4.0	±3.3	±3.5	±5.6	±0.18	±0.34	±0.33	±0.38	±0.9	±1.5	±1.2	±0.6	±0.0	±0.0	±0.0	±0.0
	0.1 g/kg	Mean	37.3	37.7	37.0	37.0	6.47	6.43	6.50	6.47	6.3	6.7	6.0	6.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		±S.D.	±2.1	±4.7	±4.0	±4.0	±0.25	±0.35	±0.26	±0.21	±1.5	±1.5	±1.0	±1.0	±0.0	±0.0	±0.0	±0.0
0.3 g/kg	Mean	36.0	36.5	35.0	38.0	6.48	6.53	6.48	6.47	6.2	6.8	6.5	6.7	0.0	0.0	0.0	0.0	
	±S.D.	±4.6	±2.4	±4.8	±2.0	±0.28	±0.27	±0.21	±0.21	±1.2	±1.2	±1.0	±1.5	±0.0	±0.0	±0.0	±0.0	
1.0 g/kg	Mean	35.7	35.7	32.8	36.7	6.42	6.43	6.40	6.50	6.7	6.5	6.7	6.3	0.0	0.0	0.0	0.0	
	±S.D.	±3.8	±4.5	±3.5	±4.7	±0.26	±0.30	±0.26	±0.20	±1.0	±1.0	±1.4	±0.6	±0.0	±0.0	±0.0	±0.0	

\* : Significantly different from control (P<0.05)

R : recovery tests



Table 3-2 Hematological findings in beagles in subacute (iv) toxicity studies of ceftazidime

Sex	Dose	Week	Classification of leucocytes (%)															
			Eosinophil				Lymphocyte				Monocyte				Segment			
			-1 w	3 w	5 w	R:5 w	-1 w	3 w	5 w	R:5 w	-1 w	3 w	5 w	R:5 w	-1 w	3 w	5 w	R:5 w
Male	Control	Mean ±S.D.	4.8 ±2.2	5.0 ±0.9	5.7 ±2.1	6.7 ±1.5	34.8 ±2.6	34.7 ±3.6	33.8 ±3.2	35.0 ±1.0	1.2 ±1.2	1.2 ±0.8	1.0 ±0.6	0.7 ±0.6	57.7 ±3.9	58.2 ±3.1	58.2 ±5.0	56.7 ±2.1
	0.1 g/kg	Mean ±S.D.	5.0 ±2.6	5.3 ±2.1	5.0 ±1.0	5.7 ±1.5	35.3 ±3.2	37.0 ±1.0	36.0 ±1.0	35.0 ±1.0	1.3 ±1.5	1.0 ±1.0	1.3 ±1.5	1.0 ±1.0	57.0 ±5.3	55.7 ±2.1	56.3 ±2.1	56.7 ±1.5
	0.3 g/kg	Mean ±S.D.	5.3 ±1.9	5.7 ±2.3	5.5 ±1.9	5.7 ±1.5	35.5 ±2.4	35.5 ±2.1	34.8 ±3.2	37.0 ±1.7	1.3 ±1.2	1.3 ±1.0	1.2 ±1.2	1.0 ±1.0	56.7 ±5.0	56.0 ±2.1	57.0 ±3.3	55.7 ±1.5
	1.0 g/kg	Mean ±S.D.	5.2 ±1.7	5.7 ±2.2	5.3 ±1.0	7.0 ±1.0	35.8 ±2.3	35.2 ±3.3	35.5 ±2.6	35.0 ±2.6	1.2 ±1.2	1.3 ±1.0	1.2 ±1.0	1.0 ±1.0	56.8 ±3.1	56.5 ±3.5	56.8 ±2.3	56.3 ±4.2
Female	Control	Mean ±S.D.	5.0 ±2.8	5.7 ±1.8	5.3 ±1.6	5.7 ±1.2	35.7 ±2.8	36.3 ±2.0	35.3 ±3.9	36.3 ±0.6	1.0 ±1.1	1.3 ±1.2	1.2 ±0.8	0.7 ±0.6	56.8 ±3.9	55.2 ±1.9	56.8 ±3.4	56.0 ±2.6
	0.1 g/kg	Mean ±S.D.	5.7 ±3.1	5.3 ±1.5	5.7 ±2.5	6.0 ±1.5	36.0 ±3.0	36.7 ±1.5	35.0 ±2.0	35.0 ±2.0	1.0 ±1.0	1.0 ±1.7	1.0 ±1.0	1.0 ±1.0	56.0 ±2.0	56.0 ±3.6	57.0 ±3.5	56.7 ±4.5
	0.3 g/kg	Mean ±S.D.	5.7 ±2.2	5.3 ±2.1	5.3 ±1.9	6.0 ±1.0	35.0 ±3.2	36.2 ±1.9	35.2 ±4.3	34.7 ±3.2	1.3 ±1.0	1.2 ±1.2	1.3 ±1.0	1.0 ±1.0	56.8 ±2.9	56.0 ±4.2	56.8 ±3.1	56.7 ±4.5
	1.0 g/kg	Mean ±S.D.	5.0 ±2.1	5.5 ±2.1	5.3 ±2.1	5.0 ±0.6	36.3 ±3.1	36.0 ±2.4	35.7 ±3.0	36.0 ±2.6	1.5 ±1.0	1.2 ±1.2	1.5 ±1.0	1.3 ±0.6	55.8 ±2.1	56.3 ±3.3	56.0 ±2.4	56.3 ±1.2

Sex	Dose	Week	Classification of leucocytes (%)							
			Bands				Segment			
			-1 w	3 w	5 w	R:5 w	-1 w	3 w	5 w	R:5 w
Male	Control	Mean ±S.D.	1.5 ±1.4	1.0 ±0.9	1.3 ±1.0	1.0 ±1.0	57.7 ±3.9	58.2 ±3.1	58.2 ±5.0	56.7 ±2.1
	0.1 g/kg	Mean ±S.D.	1.3 ±1.5	1.0 ±1.0	1.3 ±0.6	1.0 ±1.0	57.0 ±5.3	55.7 ±2.1	56.3 ±2.1	56.7 ±1.5
	0.3 g/kg	Mean ±S.D.	1.2 ±1.2	1.5 ±1.0	1.5 ±1.0	0.7 ±0.6	56.7 ±5.0	56.0 ±2.1	57.0 ±3.3	55.7 ±1.5
	1.0 g/kg	Mean ±S.D.	1.0 ±1.3	1.3 ±1.2	1.2 ±0.8	0.7 ±0.6	56.8 ±3.1	56.5 ±3.5	56.8 ±2.3	56.3 ±4.2
Female	Control	Mean ±S.D.	1.5 ±1.0	1.0 ±1.0	1.3 ±1.4	1.3 ±0.6	56.8 ±3.9	55.2 ±1.9	56.8 ±3.4	56.0 ±2.6
	0.1 g/kg	Mean ±S.D.	1.3 ±1.5	1.0 ±1.0	1.3 ±0.6	1.0 ±1.0	56.0 ±2.0	56.0 ±3.6	57.0 ±3.5	56.7 ±4.5
	0.3 g/kg	Mean ±S.D.	1.2 ±1.2	1.3 ±0.8	1.3 ±1.0	1.7 ±0.6	56.8 ±2.9	56.0 ±4.2	56.8 ±3.1	56.7 ±4.5
	1.0 g/kg	Mean ±S.D.	1.3 ±1.0	1.0 ±0.9	1.5 ±1.0	1.3 ±0.6	55.8 ±2.1	56.3 ±3.3	56.0 ±2.4	56.3 ±1.2

R : recovery tests

Table 4-1 Biochemical findings in the serum of beagles in subacute (iv) toxicity studies of ceftazidime

Sex	Week	Dose	GOT (K-U)				GPT (K-U)				ALP (K, A-U)				BUN (mg/dl)			
			-1 w	3 w	5 w	R: 5 w	-1 w	3 w	5 w	R: 5 w	-1 w	3 w	5 w	R: 5 w	-1 w	3 w	5 w	R: 5 w
Male	Control	Mean	23.2	24.2	23.5	24.3	19.3	21.2	20.8	20.3	6.43	6.53	6.52	6.43	13.07	13.13	12.87	13.30
		±S.D.	±2.3	±2.7	±2.1	±2.5	±2.3	±2.6	±3.0	±3.5	±0.53	±0.61	±0.52	±0.67	±1.09	±1.08	±0.98	±1.31
	0.1 g/kg	Mean	23.0	23.7	23.0	23.0	19.0	19.3	18.7	19.3	6.43	6.50	6.40	6.43	13.10	12.90	12.97	13.10
		±S.D.	±2.6	±2.5	±2.6	±2.5	±2.6	±1.5	±2.5	±1.5	±0.71	±0.36	±0.79	±1.04	±1.08	±0.91	±1.03	±1.37
0.3 g/kg	Mean	23.5	23.2	23.2	23.3	19.7	19.2	19.7	19.3	6.50	6.33	6.58	6.33	13.02	13.22	13.03	13.10	
	±S.D.	±2.7	±2.4	±1.9	±2.5	±3.0	±2.8	±1.8	±1.5	±0.62	±0.82	±0.53	±0.32	±1.14	±1.03	±1.37	±1.37	
1.0 g/kg	Mean	23.5	23.3	17.5**	22.0	19.5	19.7	18.8	18.0	6.47	6.53	6.48	6.73	13.03	13.18	12.88	13.20	
	±S.D.	±2.3	±2.1	±2.9	±2.6	±2.6	±2.4	±1.7	±2.0	±0.44	±0.61	±0.42	±0.31	±0.74	±0.89	±0.62	±0.30	
Female	Control	Mean	23.2	24.0	23.5	24.0	18.7	19.0	18.3	19.7	6.40	6.25	6.47	6.57	13.03	13.02	12.95	13.03
		±S.D.	±1.7	±2.6	±1.0	±2.0	±1.9	±2.1	±1.0	±1.5	±0.65	±0.48	±0.67	±0.12	±1.00	±0.90	±0.59	±0.59
	0.1 g/kg	Mean	23.7	23.0	23.3	23.7	19.7	18.3	19.3	18.3	6.47	6.33	6.73	6.33	13.07	13.07	13.27	13.27
		±S.D.	±2.5	±1.0	±2.9	±2.5	±1.5	±1.2	±3.1	±1.5	±0.55	±0.91	±0.40	±1.31	±1.23	±1.00	±1.00	±1.00
0.3 g/kg	Mean	24.0	23.5	23.8	23.7	19.3	18.7	19.5	18.3	6.48	6.45	6.47	6.60	12.93	13.22	12.93	12.93	
	±S.D.	±1.8	±2.6	±2.3	±2.5	±1.8	±2.9	±2.1	±2.3	±0.55	±0.61	±0.51	±0.53	±1.07	±0.79	±0.97	±1.15	
1.0 g/kg	Mean	23.7	23.2	17.8**	23.0	20.3	19.5	18.0	19.0	6.47	6.35	6.48	6.37	13.02	13.07	13.02	13.30	
	±S.D.	±2.8	±2.2	±2.6	±2.0	±2.9	±1.9	±1.9	±1.0	±0.44	±0.45	±0.37	±0.57	±1.14	±0.76	±1.07	±0.26	

Sex	Week	Dose	Creatinine (mg/dl)				Glucose (mg/dl)				Total cholesterol (mg/dl)				Total bilirubin (mg/dl)			
			-1 w	3 w	5 w	R: 5 w	-1 w	3 w	5 w	R: 5 w	-1 w	3 w	5 w	R: 5 w	-1 w	3 w	5 w	R: 5 w
Male	Control	Mean	0.835	0.855	0.838	0.843	92.0	93.3	92.7	93.3	135.3	135.2	134.5	136.0	0.208	0.208	0.210	0.213
		±S.D.	±0.036	±0.048	±0.020	±0.021	±5.4	±4.2	±4.2	±4.5	±6.3	±5.2	±4.3	±2.6	±0.017	±0.029	±0.021	±0.021
	0.1 g/kg	Mean	0.850	0.837	0.857	0.843	91.3	93.7	92.3	92.3	134.7	136.7	135.7	135.7	0.220	0.207	0.217	0.210
		±S.D.	±0.036	±0.038	±0.038	±0.038	±4.7	±4.2	±1.5	±1.5	±6.1	±3.8	±4.2	±3.2	±0.026	±0.012	±0.032	±0.010
0.3 g/kg	Mean	0.837	0.843	0.838	0.873	91.8	92.7	92.5	93.3	133.7	136.7	134.5	133.7	0.208	0.213	0.217	0.210	
	±S.D.	±0.039	±0.026	±0.041	±0.025	±4.4	±4.1	±5.6	±2.5	±4.8	±5.6	±3.6	±3.2	±0.023	±0.023	±0.008	±0.010	
1.0 g/kg	Mean	0.842	0.830	0.833	0.837	93.0	93.3	92.2	92.3	136.0	135.5	136.0	135.7	0.213	0.203	0.215	0.213	
	±S.D.	±0.043	±0.034	±0.044	±0.021	±5.0	±4.1	±3.7	±5.5	±5.5	±4.0	±4.1	±4.5	±0.022	±0.019	±0.021	±0.015	
Female	Control	Mean	0.835	0.837	0.858	0.843	92.3	93.3	93.3	95.3	134.5	133.2	133.3	133.3	0.210	0.212	0.208	0.220
		±S.D.	±0.037	±0.050	±0.034	±0.045	±5.1	±5.7	±4.8	±2.5	±5.5	±4.2	±5.5	±1.2	±0.018	±0.019	±0.021	±0.017
	0.1 g/kg	Mean	0.827	0.843	0.823	0.850	93.0	90.7	93.0	94.0	136.0	134.0	134.7	135.7	0.207	0.210	0.200	0.210
		±S.D.	±0.031	±0.021	±0.049	±0.049	±4.4	±6.0	±3.6	±3.6	±3.6	±5.6	±3.5	±6.0	±0.025	±0.026	±0.020	±0.020
0.3 g/kg	Mean	0.842	0.837	0.843	0.850	92.5	92.5	93.3	94.0	134.3	136.5	132.3	135.7	0.203	0.213	0.208	0.210	
	±S.D.	±0.036	±0.036	±0.032	±0.010	±3.1	±7.2	±5.2	±7.0	±3.6	±6.4	±6.4	±6.0	±0.021	±0.020	±0.015	±0.010	
1.0 g/kg	Mean	0.855	0.857	0.853	0.867	90.3	91.3	91.2	92.3	134.8	135.8	133.5	134.3	0.217	0.210	0.218	0.206	
	±S.D.	±0.039	±0.053	±0.038	±0.040	±3.9	±6.5	±3.7	±5.5	±5.2	±3.2	±4.1	±2.1	±0.020	±0.023	±0.017	±0.006	

R : recovery tests

\*\* : Significantly different from control (P&lt;0.01)

については最高投与量の 1.0g/kg 投与群の雌雄の 5 週間投与終了時検査で有意の減少が見られた。その他の検査については対照群と CAZ 投与群との間に有意の変動は全く見られなかった。

クレアチニン、血糖、総コレステロール、総ビリルビンの検査の結果、いずれの検査についても対照群と CAZ 投与群との間に有意差は全く認められなかった。

中性脂肪、総たんぱく、たんぱく分画、A/G 比はいずれの時点の検査でも有意の変動を示さなかった。

血清電解質の  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Fe}$  はいずれの測定時点でも有意の変化は全く認められなかった。

回復試験では投与期間中に見られた有意の変化も休業 35 日目の検査では対照群との間に有意な差を認めず、顕著な回復徴候が確認された (Table 4-1~4-3)。

#### 6. ミエログラム

対照群に比べ、有意の差は全く認められなかった。

また、対照群、CAZ 投与群はともに投与開始前に比較して 35 日間投与終了時に顆粒球系細胞と赤血球系細胞の出現率に若干の変動が認められたが、実験例によってはまったく逆の変化を示し、血液学的検査でも赤血球数、白血球数、ヘモグラムには一定の変化が認められなかったことなどから、とくに CAZ 投与による変化とは考え難い。なお、リンパ球出現率については対照群、CAZ 投与群ともに低下傾向を示した。

対照群の雄 (No. 2669) について投与開始前と 35 日間投与終了時の骨髓像を比較してみると、赤血球系細胞の減少が目立ったが、同定不能の細胞が 31.2% もあり、この影響も考慮しなければならない。

対照群の雌 (No. 2678) では赤血球系細胞が増加した。

0.3g/kg 投与群の雄 (No. 2690) では投与開始前には赤血球系と顆粒球系の細胞がほぼ同数であったが、35 日間投与終了時には顆粒球系の細胞が減少し、赤血球系細胞が増加し、従って G/E は低下した。

0.3g/kg 投与群の雌 (No. 2697) では投与開始前には顆粒球系細胞よりも赤血球系細胞が多く、G/E が 0.53 であったが、35 日間投与終了時には前者が増加し、後者が減少したため G/E は著しく上昇した。この 35 日目の骨髓像で分節核白血球の率がかなり高いことは末梢血の混入の可能性もある。

この他の細胞種については出現率も低く、一定の傾向は決められなかった。ただ、リンパ球は対照群を含めた全例において、投与開始前に比べて 35 日間投与終了時に減少傾向を認めた (Table 5)。

#### 7. 剖検所見

35 日間の投与終了後、対照群および CAZ 投与群の

雌雄各 3 頭、計 24 頭を pentobarbital sodium 麻酔下で放血致死せしめ、剖検に付した。

対照群および 0.1g/kg 投与群については異常は全く認められなかった。0.3g/kg 投与群の雌 (No. 2694) では肝の褪色および小葉明瞭化、1.0g/kg 投与群の雄 (No. 2699)、雌 (No. 2705) では肝の軽度褪色および小葉明瞭化が認められた。他の臓器に関しては異常は認められなかった。

回復試験終了後、対照群および 0.3、1.0g/kg 投与群の雌雄各 3 頭、計 18 頭を剖検に付した。

各臓器に関していずれの試験犬とも異常は全く認められなかった。

#### 8. 臓器重量

投与終了時の絶対重量および相対重量はいずれの臓器についても有意の差は見られず、異常は認められなかった。

回復試験終了時の絶対重量および相対重量もいずれの臓器についても有意の差は見られず、異常は全く認められなかった (Table 6-1, 6-2)。

#### 9. 病理組織学的所見

##### (1) 光顕所見

CAZ 投与による形態的变化は腎のみに認められ、肝、その他には変化なかった。

腎では対照群を含む各群で近位尿管上皮内に好酸性小顆粒が認められ、雌雄とも 0.1g/kg 以上の投与群で増加し、1.0g/kg 群では顆粒の量および大きさも増大し、雄の方が雌よりもやや強い傾向がみられた。この顆粒は PAS 染色で赤ないし黄赤色であった。

回復試験後では、投与終了時と比較し、顆粒は減少した。

なお、一般症状で観察された嘔吐、流涎、軟便、および剖検時に一部のビーグルで観察された肝の褪色ならびに小葉明瞭化を裏付ける器質的变化は全く認められず、また胸腺萎縮、注射部位の炎症および線維化は対照群を含む全群に認められた。

##### (2) 電顕所見

肝臓：投与終了時の対照群の雌雄とも肝細胞はほぼ正常構造を示し、0.1g/kg 群でしばしば大きい空胞、雌で脂肪滴や小さい層板状構造、0.3g/kg 群では雄でゴルジ装置の空胞化、雌で脂肪滴、層板状構造がみられ、1.0g/kg 群では雄で滑面小胞体が良く発達していたものの、雌雄とも特に異常所見はなかった。

回復期間終了時には対照群の雌に層板状構造がみられた以外、0.3 および 1.0g/kg 群とも異常所見はなかった。

腎臓：投与終了時には対照群を含む全群の腎小体、遠

Table 4-2 Biochemical findings in the serum of beagles in subacute (iv) toxicity studies of ceftazidime

Sex	Dose	Week	Triglyceride (mg/dl)					Total protein (g/dl)					Albumin (%)					Alpha 1-globulin (%)					
			-1 w	3 w	5 w	R: 5 w	-1 w	3 w	5 w	R: 5 w	-1 w	3 w	5 w	R: 5 w	-1 w	3 w	5 w	R: 5 w	-1 w	3 w	5 w	R: 5 w	
Male	Control	Mean	59.3	58.0	60.0	61.3	6.07	6.18	6.03	6.20	50.17	50.30	50.35	50.40	7.27	7.25	7.30	7.13	7.27	7.25	7.30	7.30	7.13
		±S.D.	±4.1	±7.4	±5.2	±3.2	±0.25	±0.50	±0.34	±0.36	±1.48	±2.71	±1.98	±1.73	±0.60	±0.69	±0.64	±0.35	±0.60	±0.69	±0.64	±0.35	
	0.1 g/kg	Mean	61.0	59.7	60.7	58.3	6.10	6.10	6.00	6.13	50.17	50.53	50.47	49.78	7.33	7.13	7.27	7.00	7.33	7.32	7.28	7.00	
		±S.D.	±3.0	±2.5	±5.1	±1.5	±0.30	±0.79	±0.10	±0.40	±2.45	±1.37	±1.38	±0.78	±0.67	±0.60	±0.64	±0.62	±0.67	±0.60	±0.64	±0.62	
0.3 g/kg	Mean	58.7	59.3	58.5	58.3	6.02	6.05	6.12	6.13	50.15	50.28	50.15	49.78	7.27	7.32	7.28	7.00	7.27	7.32	7.28	7.00		
	±S.D.	±5.5	±3.6	±4.2	±1.5	±0.26	±0.61	±0.35	±0.40	±2.25	±1.49	±1.97	±0.78	±0.70	±0.69	±0.62	±0.62	±0.70	±0.69	±0.69	±0.62		
1.0 g/kg	Mean	60.0	60.5	59.5	63.0	6.03	6.05	6.05	6.03	50.18	50.28	50.22	49.80	7.20	7.12	7.23	7.30	7.20	7.12	7.23	7.30		
	±S.D.	±6.5	±4.9	±7.3	±6.2	±0.45	±0.33	±0.24	±0.21	±2.38	±1.85	±2.07	±2.00	±0.76	±0.38	±0.80	±0.66	±0.76	±0.38	±0.80	±0.66		
Female	Control	Mean	59.8	59.5	59.8	61.7	6.10	6.20	6.07	5.97	50.18	50.05	50.08	51.57	7.25	7.17	7.20	7.47	7.25	7.17	7.20	7.47	
		±S.D.	±6.6	±9.1	±4.0	±6.1	±0.40	±0.36	±0.34	±0.49	±2.20	±2.40	±2.51	±1.07	±0.78	±0.88	±0.60	±0.91	±0.78	±0.88	±0.60	±0.91	
	0.1 g/kg	Mean	61.0	57.7	58.3	61.0	6.03	6.00	6.03	6.03	50.17	50.33	50.17	50.17	7.20	7.17	7.40	7.70	7.20	7.17	7.40	7.70	
		±S.D.	±2.7	±6.7	±2.9	±7.9	±0.31	±0.50	±0.32	±0.21	±1.71	±2.85	±2.23	±0.87	±0.89	±0.95	±0.92	±0.44	±0.89	±0.95	±0.92	±0.44	
0.3 g/kg	Mean	59.2	59.5	59.3	61.0	6.12	6.32	6.12	6.13	49.95	50.45	50.30	50.87	7.33	7.23	7.32	7.70	7.33	7.23	7.32	7.70		
	±S.D.	±5.4	±7.7	±5.9	±3.8	±0.48	±0.43	±0.47	±0.21	±1.82	±2.43	±1.90	±1.71	±0.79	±0.72	±0.69	±0.44	±0.79	±0.72	±0.69	±0.44		
1.0 g/kg	Mean	59.8	60.0	59.3	60.0	6.00	6.03	6.00	6.00	50.18	50.02	50.48	50.83	7.22	7.23	7.23	7.50	7.22	7.23	7.23	7.50		
	±S.D.	±6.0	±7.4	±3.8	±2.0	±0.53	±0.49	±0.41	±0.17	±2.15	±1.83	±1.86	±1.94	±0.83	±0.67	±0.83	±0.95	±0.83	±0.67	±0.83	±0.95		

Sex	Dose	Week	Alpha 2-globulin (%)					Beta-globulin (%)					Gamma-globulin (%)					A/G ratio				
			-1 w	3 w	5 w	R: 5 w	-1 w	3 w	5 w	R: 5 w	-1 w	3 w	5 w	R: 5 w	-1 w	3 w	5 w	R: 5 w	-1 w	3 w	5 w	R: 5 w
Male	Control	Mean	12.63	12.73	12.63	12.43	23.08	23.35	23.13	23.40	6.85	6.37	6.58	6.63	1.007	1.020	1.015	1.020	1.007	1.020	1.015	1.020
		±S.D.	±0.66	±0.43	±0.98	±0.42	±1.29	±2.11	±1.26	±1.66	±1.27	±1.27	±0.91	±0.75	±0.062	±0.112	±0.081	±0.072	±0.062	±0.112	±0.081	±0.072
	0.1 g/kg	Mean	12.53	12.97	12.47	12.40	23.33	23.00	23.33	24.13	6.63	6.37	6.47	6.77	1.010	1.020	1.020	0.987	1.010	1.012	1.010	0.987
		±S.D.	±0.91	±0.85	±0.02	±0.20	±2.03	±0.98	±1.07	±1.46	±0.35	±1.42	±0.55	±1.60	±0.100	±0.056	±0.053	±0.029	±0.100	±0.056	±0.053	±0.029
0.3 g/kg	Mean	12.63	12.52	12.68	12.40	23.22	23.28	23.53	24.13	6.73	6.60	6.35	6.77	1.010	1.012	1.010	0.987	1.010	1.012	1.010	0.987	
	±S.D.	±0.70	±0.56	±0.60	±0.10	±2.04	±1.38	±1.81	±1.46	±1.32	±0.89	±1.86	±1.60	±0.091	±0.062	±0.079	±0.029	±0.091	±0.062	±0.079	±0.029	
1.0 g/kg	Mean	12.65	12.63	12.87	12.70	23.10	23.47	22.77	23.73	6.87	6.50	6.92	6.47	1.010	1.013	1.010	0.993	1.010	1.013	1.010	0.993	
	±S.D.	±0.86	±0.34	±0.80	±0.26	±1.49	±1.19	±1.33	±1.27	±0.94	±0.83	±0.85	±1.20	±0.098	±0.074	±0.084	±0.075	±0.098	±0.074	±0.084	±0.075	
Female	Control	Mean	12.62	12.58	12.65	12.50	23.30	23.58	23.48	22.60	6.65	6.62	6.58	5.87	1.012	1.005	1.010	1.067	1.012	1.005	1.010	1.067
		±S.D.	±0.58	±0.52	±0.87	±0.72	±1.34	±1.73	±1.28	±0.53	±1.25	±1.11	±1.01	±1.42	±0.089	±0.097	±0.099	±0.046	±0.089	±0.097	±0.099	±0.046
	0.1 g/kg	Mean	12.53	12.37	12.60	12.73	23.50	23.60	23.40	22.50	6.60	6.53	6.43	6.20	1.007	1.020	1.015	1.037	1.007	1.020	1.015	1.037
		±S.D.	±0.96	±1.39	±0.70	±0.86	±0.95	±1.64	±1.45	±1.82	±0.80	±1.62	±1.57	±0.44	±0.067	±0.115	±0.091	±0.067	±0.067	±0.115	±0.091	±0.067
0.3 g/kg	Mean	12.53	12.62	12.50	12.73	23.27	23.43	23.17	22.50	6.92	6.27	6.72	6.20	1.000	1.025	1.015	1.037	1.000	1.025	1.015	1.037	
	±S.D.	±0.80	±0.78	±0.77	±0.86	±2.13	±1.70	±2.09	±1.82	±1.05	±0.69	±0.97	±0.44	±0.072	±0.100	±0.077	±0.067	±0.072	±0.100	±0.077	±0.067	
1.0 g/kg	Mean	12.72	12.67	12.63	12.67	23.33	23.62	23.18	23.00	6.55	6.47	6.47	6.00	1.012	1.003	1.022	1.037	1.012	1.003	1.022	1.037	
	±S.D.	±0.90	±0.61	±0.79	±0.65	±1.73	±1.39	±1.61	±1.91	±0.37	±1.01	±0.58	±0.44	±0.087	±0.076	±0.074	±0.076	±0.087	±0.076	±0.074	±0.076	

R : recovery tests

Table 4-3 Biochemical findings in the serum of beagles in subacute (iv) toxicity studies of ceftazidime

Sex	Dose	Week	Serum electrolyte															
			Na <sup>+</sup> (mEq/l)				K <sup>+</sup> (mEq/l)				Cl <sup>-</sup> (mEq/l)				Ca <sup>++</sup> (mEq/l)			
			-1 w	3 w	5 w	R: 5 w	-1 w	3 w	5 w	R: 5 w	-1 w	3 w	5 w	R: 5 w	-1 w	3 w	5 w	R: 5 w
Male	Control	Mean ± S.D.	146.0 ± 1.1	146.0 ± 0.9	146.2 ± 1.2	145.7 ± 0.6	4.67 ± 0.12	4.65 ± 0.10	4.68 ± 0.08	4.63 ± 0.06	105.3 ± 2.2	104.7 ± 3.1	105.0 ± 2.9	105.3 ± 0.6	4.63 ± 0.12	4.68 ± 0.15	4.70 ± 0.13	4.70 ± 0.10
	0.1 g/kg	Mean ± S.D.	146.0 ± 1.0	146.3 ± 0.6	146.0 ± 1.0	145.7 ± 0.6	4.70 ± 0.10	4.67 ± 0.06	4.70 ± 0.10	4.63 ± 0.08	105.0 ± 3.6	105.7 ± 3.1	105.3 ± 3.2	104.0 ± 1.0	4.67 ± 0.15	4.65 ± 0.15	4.63 ± 0.06	4.63 ± 0.06
	0.3 g/kg	Mean ± S.D.	145.8 ± 0.8	146.3 ± 1.2	146.3 ± 0.5	145.7 ± 0.6	4.65 ± 0.14	4.63 ± 0.08	4.67 ± 0.12	4.63 ± 0.12	104.8 ± 2.4	105.3 ± 2.9	104.8 ± 2.6	104.0 ± 1.0	4.68 ± 0.15	4.65 ± 0.14	4.65 ± 0.10	4.60 ± 0.10
	1.0 g/kg	Mean ± S.D.	146.3 ± 1.2	146.2 ± 1.2	146.5 ± 1.4	146.0 ± 1.0	4.62 ± 0.12	4.67 ± 0.10	4.60 ± 0.09	4.60 ± 0.10	105.3 ± 3.3	104.8 ± 2.1	105.3 ± 3.1	104.7 ± 2.5	4.68 ± 0.16	4.72 ± 0.10	4.65 ± 0.16	4.67 ± 0.15
Female	Control	Mean ± S.D.	146.3 ± 1.0	147.0 ± 0.9	146.3 ± 1.0	146.3 ± 1.5	4.63 ± 0.10	4.67 ± 0.12	4.65 ± 0.10	4.60 ± 0.10	104.2 ± 3.1	103.8 ± 2.1	104.3 ± 2.4	104.0 ± 1.0	4.70 ± 0.14	4.70 ± 0.09	4.68 ± 0.12	4.67 ± 0.06
	0.1 g/kg	Mean ± S.D.	146.7 ± 1.5	146.0 ± 1.0	146.7 ± 1.5	146.7 ± 1.5	4.70 ± 0.10	4.63 ± 0.15	4.67 ± 0.06	4.63 ± 0.06	105.0 ± 3.0	104.0 ± 2.7	104.7 ± 3.8	104.3 ± 1.5	4.63 ± 0.12	4.67 ± 0.12	4.63 ± 0.15	4.63 ± 0.15
	0.3 g/kg	Mean ± S.D.	146.7 ± 1.2	146.7 ± 1.4	146.8 ± 0.8	146.7 ± 1.5	4.65 ± 0.10	4.63 ± 0.12	4.67 ± 0.08	4.63 ± 0.12	105.3 ± 2.6	104.5 ± 2.7	106.0 ± 2.6	104.3 ± 1.5	4.68 ± 0.12	4.68 ± 0.12	4.67 ± 0.10	4.73 ± 0.06
	1.0 g/kg	Mean ± S.D.	146.5 ± 0.8	146.3 ± 1.2	146.8 ± 0.8	146.7 ± 0.6	4.63 ± 0.12	4.63 ± 0.12	4.67 ± 0.08	4.63 ± 0.12	104.7 ± 3.0	104.5 ± 2.0	105.7 ± 3.1	105.0 ± 2.7	4.68 ± 0.08	4.72 ± 0.12	4.70 ± 0.09	4.73 ± 0.15

Sex	Dose	Week	Serum electrolyte			
			Fe (μg/dl)			
			-1 w	3 w	5 w	R: 5 w
Male	Control	Mean ± S.D.	130.2 ± 21.1	131.5 ± 19.1	131.3 ± 22.9	141.7 ± 7.2
	0.1 g/kg	Mean ± S.D.	135.3 ± 11.2	131.0 ± 27.2	134.0 ± 24.3	
	0.3 g/kg	Mean ± S.D.	131.3 ± 21.1	133.3 ± 23.7	131.3 ± 16.1	147.0 ± 8.0
	1.0 g/kg	Mean ± S.D.	132.2 ± 17.5	133.0 ± 14.2	133.8 ± 12.3	144.0 ± 8.2
Female	Control	Mean ± S.D.	131.7 ± 22.8	130.0 ± 19.4	130.2 ± 20.3	136.3 ± 14.8
	0.1 g/kg	Mean ± S.D.	133.3 ± 10.7	132.3 ± 15.3	134.0 ± 11.4	
	0.3 g/kg	Mean ± S.D.	131.7 ± 17.6	134.0 ± 21.5	131.2 ± 19.3	134.0 ± 14.5
	1.0 g/kg	Mean ± S.D.	130.7 ± 17.0	131.8 ± 24.2	130.5 ± 16.6	137.7 ± 20.8

R : recovery tests

Table 5 Myelogram of beagles in subacute (iv) toxicity studies of ceftazidime

Date of sampling	Dose	Sex	Dog No.	G/E	Erythrocyte series					Granulocyte series																				
					Proe	Be	Pe	Oe	Mb	Prom	Mc	Met	St	B	E	N	Mon	L	Pl	Megk	n.i.	Ret								
before commencement	Control	Male	2669	1.73	0.6	2.4	27.0	3.8	1.6	1.6	1.6	5.2	14.6	30.8	0.0	0.8	4.0	0.6	6.6	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Female	2678	1.77	0.2	1.4 (0.2)*	27.6	3.2	0.8	0.8	1.0	1.6	8.6	32.8	0.0	1.2	11.2	1.6	8.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Male	2690	1.10	0.0	0.8	40.4 (0.4)*	3.4	0.6	0.6	0.6	2.8	9.8	28.2	0.0	0.2	6.8	0.0	6.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Female	2697	0.53	0.0	2.0	53.0 (0.4)*	5.0	0.8	0.6	0.6	3.8	8.8	12.4	0.0	0.0	5.2	0.8	7.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2
35--day	Control	Male	2669	2.20	0.0	0.0	18.8	1.6	0.2	0.0	2.2	7.2	27.2	0.0	0.0	8.0	1.0	2.4	0.2	0.0	0.0	31.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Female	2678	1.38	0.0	2.0	34.0 (1.0)*	4.8	2.0	0.8	2.2	11.0	28.6	0.0	0.0	11.8	0.4	1.6	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4
	Male	2690	0.56	0.2	0.8	54.6 (0.6)*	4.6	0.6	0.6	4.6	9.0	15.6	0.0	0.0	3.4	0.4	3.0	1.2	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Female	2697	1.59	0.0	1.4	30.8 (0.4)*	5.0	0.4	0.4	0.4	1.6	9.8	26.8	0.0	0.2	20.0	0.4	2.8	0.0	0.0	0.0	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	0.0

\* : frequency (%) of cells showing mitosis

- G/E Ratio of granulocyte to erythrocyte series
- Proe Proerythroblast
- Be Basophilic erythroblast
- Pe Polychromatophilic erythroblast
- Oe Orthochromatic erythroblast
- Mb Myeloblast
- Prom Promyelocyte
- Mc Myelocyte
- Met Metamyelocyte
- St Stab form
- Seg Segmented
- B Basophil
- E Eosinophil
- N Neutrophil
- Mon Monocyte
- L Lymphocyte
- Pl Plasma cell
- Megk Megakaryocyte
- n.i. not identified
- Ret Reticular cell

Tabel 6-1 Organ weight in beagles in subacute (iv) toxicity studies of ceftazidime

Dose		Control	0.1 $\mu$ /kg	0.3 g/kg	1.0 $\mu$ /kg	
Sex	Organ	Mean $\pm$ S.D.	Mean $\pm$ S.D.	Mean $\pm$ S.D.	Mean $\pm$ S.D.	
Male	Body weight (kg)	8.57 $\pm$ 0.31	8.50 $\pm$ 0.53	8.53 $\pm$ 0.40	8.73 $\pm$ 0.15	
	Brain (g)	75.0 $\pm$ 4.6	74.7 $\pm$ 5.7	74.3 $\pm$ 4.9	75.7 $\pm$ 3.1	
	Pituitary (g)	0.047 $\pm$ 0.012	0.047 $\pm$ 0.006	0.050 $\pm$ 0.010	0.043 $\pm$ 0.006	
	Thyroid-L (g)	0.353 $\pm$ 0.067	0.343 $\pm$ 0.025	0.343 $\pm$ 0.035	0.347 $\pm$ 0.032	
	Thyroid-R (g)	0.367 $\pm$ 0.070	0.350 $\pm$ 0.010	0.360 $\pm$ 0.010	0.350 $\pm$ 0.036	
	Heart (g)	68.50 $\pm$ 3.96	66.87 $\pm$ 4.10	67.63 $\pm$ 2.30	69.40 $\pm$ 3.50	
	Lung (g)	85.3 $\pm$ 4.5	84.7 $\pm$ 5.9	83.7 $\pm$ 6.4	85.3 $\pm$ 5.0	
	Liver (g)	246.7 $\pm$ 25.2	240.0 $\pm$ 36.1	246.7 $\pm$ 32.1	250.0 $\pm$ 30.0	
	Adrenal-L (g)	0.533 $\pm$ 0.105	0.503 $\pm$ 0.083	0.493 $\pm$ 0.110	0.533 $\pm$ 0.100	
	Adrenal-R (g)	0.530 $\pm$ 0.082	0.507 $\pm$ 0.095	0.510 $\pm$ 0.089	0.510 $\pm$ 0.046	
	Kidney-L (g)	23.13 $\pm$ 1.70	23.07 $\pm$ 2.02	23.10 $\pm$ 1.87	23.07 $\pm$ 1.52	
	Kidney-R (g)	23.17 $\pm$ 1.35	22.97 $\pm$ 1.89	22.97 $\pm$ 1.58	23.13 $\pm$ 1.55	
	Spleen (g)	24.47 $\pm$ 1.25	24.07 $\pm$ 1.41	24.43 $\pm$ 0.65	24.37 $\pm$ 1.17	
	Testis-L (g)	8.03 $\pm$ 0.71	7.93 $\pm$ 0.87	7.93 $\pm$ 0.65	8.00 $\pm$ 0.66	
	Testis-R (g)	8.00 $\pm$ 0.46	7.97 $\pm$ 0.55	8.00 $\pm$ 0.40	7.97 $\pm$ 0.61	
	Epididymis-L (g)	1.55 $\pm$ 0.10	1.51 $\pm$ 0.06	1.53 $\pm$ 0.10	1.56 $\pm$ 0.03	
	Epididymis-R (g)	1.55 $\pm$ 0.07	1.52 $\pm$ 0.03	1.56 $\pm$ 0.10	1.56 $\pm$ 0.04	
	Prostate (g)	6.97 $\pm$ 0.93	6.77 $\pm$ 0.99	7.13 $\pm$ 0.95	7.37 $\pm$ 0.55	
	Female	Brain (g%)	8.73 $\pm$ 0.29	8.80 $\pm$ 0.61	8.73 $\pm$ 0.15	8.67 $\pm$ 0.25
		Pituitary (g%)	0.0053 $\pm$ 0.0015	0.0057 $\pm$ 0.0006	0.0060 $\pm$ 0.0010	0.0053 $\pm$ 0.0006
Thyroid-L (g%)		0.0410 $\pm$ 0.0062	0.0407 $\pm$ 0.0032	0.0400 $\pm$ 0.0026	0.0397 $\pm$ 0.0032	
Thyroid-R (g%)		0.0423 $\pm$ 0.0070	0.0410 $\pm$ 0.0026	0.0420 $\pm$ 0.0010	0.0400 $\pm$ 0.0036	
Heart (g%)		7.990 $\pm$ 0.177	7.870 $\pm$ 0.304	7.930 $\pm$ 0.180	7.947 $\pm$ 0.355	
Lung (g%)		9.97 $\pm$ 0.15	9.97 $\pm$ 0.06	9.80 $\pm$ 0.30	9.77 $\pm$ 0.49	
Liver (g%)		28.73 $\pm$ 1.99	28.17 $\pm$ 2.89	28.90 $\pm$ 3.60	28.70 $\pm$ 2.80	
Adrenal-L (g%)		0.0620 $\pm$ 0.0100	0.0590 $\pm$ 0.0062	0.0577 $\pm$ 0.0099	0.0610 $\pm$ 0.0121	
Adrenal-R (g%)		0.0617 $\pm$ 0.0076	0.0593 $\pm$ 0.0074	0.0597 $\pm$ 0.0076	0.0583 $\pm$ 0.0061	
Kidney-L (g%)		2.700 $\pm$ 0.105	2.713 $\pm$ 0.180	2.707 $\pm$ 0.112	2.640 $\pm$ 0.131	
Kidney-R (g%)		2.703 $\pm$ 0.064	2.703 $\pm$ 0.202	2.687 $\pm$ 0.076	2.650 $\pm$ 0.131	
Spleen (g%)		2.857 $\pm$ 0.049	2.830 $\pm$ 0.044	2.867 $\pm$ 0.075	2.790 $\pm$ 0.095	
Testis-L (g%)		0.937 $\pm$ 0.050	0.933 $\pm$ 0.059	0.930 $\pm$ 0.044	0.917 $\pm$ 0.060	
Testis-R (g%)		0.930 $\pm$ 0.027	0.940 $\pm$ 0.020	0.937 $\pm$ 0.021	0.913 $\pm$ 0.057	
Epididymis-L (g%)		0.181 $\pm$ 0.005	0.178 $\pm$ 0.008	0.180 $\pm$ 0.009	0.179 $\pm$ 0.001	
Epididymis-R (g%)	0.181 $\pm$ 0.001	0.180 $\pm$ 0.009	0.183 $\pm$ 0.009	0.179 $\pm$ 0.003		
Prostate (g%)	0.813 $\pm$ 0.078	0.793 $\pm$ 0.087	0.837 $\pm$ 0.078	0.843 $\pm$ 0.050		
Female	Body weight (kg)	7.83 $\pm$ 0.32	7.93 $\pm$ 0.35	7.80 $\pm$ 0.36	8.03 $\pm$ 0.15	
	Brain (g)	73.4 $\pm$ 3.1	73.1 $\pm$ 2.7	73.0 $\pm$ 1.6	74.1 $\pm$ 2.1	
	Pituitary (g)	0.050 $\pm$ 0.010	0.050 $\pm$ 0.010	0.047 $\pm$ 0.006	0.047 $\pm$ 0.006	
	Thyroid-L (g)	0.380 $\pm$ 0.060	0.383 $\pm$ 0.021	0.380 $\pm$ 0.010	0.390 $\pm$ 0.017	
	Thyroid-R (g)	0.383 $\pm$ 0.050	0.387 $\pm$ 0.042	0.373 $\pm$ 0.035	0.397 $\pm$ 0.021	
	Heart (g)	68.53 $\pm$ 2.90	67.87 $\pm$ 3.88	68.03 $\pm$ 5.06	67.83 $\pm$ 3.37	
	Lung (g)	83.7 $\pm$ 4.0	84.0 $\pm$ 2.0	85.0 $\pm$ 4.0	83.7 $\pm$ 2.5	
	Liver (g)	253.3 $\pm$ 35.1	263.3 $\pm$ 15.3	260.0 $\pm$ 26.5	260.0 $\pm$ 26.5	
	Adrenal-L (g)	0.483 $\pm$ 0.068	0.493 $\pm$ 0.071	0.450 $\pm$ 0.066	0.473 $\pm$ 0.087	
	Adrenal-R (g)	0.477 $\pm$ 0.064	0.477 $\pm$ 0.091	0.450 $\pm$ 0.046	0.470 $\pm$ 0.069	
	Kidney-L (g)	24.33 $\pm$ 0.93	23.97 $\pm$ 1.51	24.27 $\pm$ 1.16	24.30 $\pm$ 1.35	
	Kidney-R (g)	24.17 $\pm$ 0.81	23.97 $\pm$ 1.42	24.20 $\pm$ 1.49	24.50 $\pm$ 1.40	
	Spleen (g)	24.30 $\pm$ 2.21	24.87 $\pm$ 2.42	24.53 $\pm$ 1.98	25.00 $\pm$ 1.05	
	Ovary-L (g)	0.370 $\pm$ 0.050	0.350 $\pm$ 0.046	0.387 $\pm$ 0.076	0.377 $\pm$ 0.049	
	Ovary-R (g)	0.360 $\pm$ 0.061	0.367 $\pm$ 0.047	0.383 $\pm$ 0.057	0.387 $\pm$ 0.045	
Uterus (g)	7.10 $\pm$ 0.53	6.90 $\pm$ 0.56	7.03 $\pm$ 0.47	7.20 $\pm$ 0.46		
Female	Brain (g%)	9.37 $\pm$ 0.17	9.22 $\pm$ 0.08	9.37 $\pm$ 0.23	9.22 $\pm$ 0.12	
	Pituitary (g%)	0.0063 $\pm$ 0.0012	0.0063 $\pm$ 0.0012	0.0057 $\pm$ 0.0006	0.0057 $\pm$ 0.0006	
	Thyroid-L (g%)	0.0487 $\pm$ 0.0061	0.0483 $\pm$ 0.0025	0.0487 $\pm$ 0.0012	0.0487 $\pm$ 0.0012	
	Thyroid-R (g%)	0.0487 $\pm$ 0.0049	0.0490 $\pm$ 0.0053	0.0480 $\pm$ 0.0026	0.0493 $\pm$ 0.0035	
	Heart (g%)	8.747 $\pm$ 0.122	8.553 $\pm$ 0.200	8.720 $\pm$ 0.310	8.443 $\pm$ 0.271	
	Lung (g%)	10.67 $\pm$ 0.15	10.60 $\pm$ 0.44	10.93 $\pm$ 0.12	10.40 $\pm$ 0.26	
	Liver (g%)	32.30 $\pm$ 3.20	33.17 $\pm$ 0.46	33.30 $\pm$ 2.19	32.33 $\pm$ 2.99	
	Adrenal-L (g%)	0.0617 $\pm$ 0.0057	0.0620 $\pm$ 0.0075	0.0577 $\pm$ 0.0084	0.0590 $\pm$ 0.0098	
	Adrenal-R (g%)	0.0607 $\pm$ 0.0057	0.0600 $\pm$ 0.0092	0.0577 $\pm$ 0.0051	0.0583 $\pm$ 0.0075	
	Kidney-L (g%)	3.107 $\pm$ 0.012	3.020 $\pm$ 0.076	3.110 $\pm$ 0.123	3.023 $\pm$ 0.110	
	Kidney-R (g%)	3.083 $\pm$ 0.040	3.017 $\pm$ 0.085	3.103 $\pm$ 0.159	3.047 $\pm$ 0.121	
	Spleen (g%)	3.097 $\pm$ 0.155	3.130 $\pm$ 0.195	3.143 $\pm$ 0.110	3.113 $\pm$ 0.074	
	Ovary-L (g%)	0.0473 $\pm$ 0.0047	0.0440 $\pm$ 0.0036	0.0497 $\pm$ 0.0078	0.0470 $\pm$ 0.0052	
	Ovary-R (g%)	0.0463 $\pm$ 0.0076	0.0460 $\pm$ 0.0044	0.0487 $\pm$ 0.0055	0.0480 $\pm$ 0.0046	
	Uterus (g%)	0.907 $\pm$ 0.035	0.867 $\pm$ 0.031	0.900 $\pm$ 0.017	0.897 $\pm$ 0.050	

Table 6-2 Organ weight in recovery test in beagles in subacute (*iv*) toxicity studies of ceftazidime

Sex	Dose		Control		0.3 g/kg		1.0 g/kg	
	Organ		Mean ± S.D.		Mean ± S.D.		Mean ± S.D.	
Male	Body weight	(kg)	8.97 ± 0.12		9.13 ± 0.25		9.07 ± 0.15	
	Brain	(g)	77.7 ± 4.0		79.0 ± 4.6		79.0 ± 3.0	
	Pituitary	(g)	0.047 ± 0.006		0.047 ± 0.006		0.047 ± 0.006	
	Thyroid-L	(g)	0.387 ± 0.050		0.373 ± 0.045		0.393 ± 0.055	
	Thyroid-R	(g)	0.390 ± 0.030		0.377 ± 0.025		0.370 ± 0.060	
	Heart	(g)	70.00 ± 1.67		69.23 ± 1.75		70.40 ± 1.11	
	Lung	(g)	88.0 ± 2.6		88.3 ± 2.5		88.7 ± 1.5	
	Liver	(g)	280.0 ± 20.0		290.0 ± 10.0		280.0 ± 10.0	
	Adrenal-L	(g)	0.537 ± 0.057		0.537 ± 0.067		0.513 ± 0.086	
	Adrenal-R	(g)	0.540 ± 0.069		0.527 ± 0.055		0.510 ± 0.087	
	Kidney-L	(g)	24.53 ± 0.74		24.70 ± 0.95		24.43 ± 0.76	
	Kidney-R	(g)	24.60 ± 0.70		24.73 ± 1.16		24.53 ± 0.84	
	Spleen	(g)	25.93 ± 0.75		25.80 ± 0.44		26.10 ± 0.36	
	Testis-L	(g)	8.50 ± 0.70		8.37 ± 0.71		8.57 ± 0.78	
	Testis-R	(g)	8.57 ± 0.91		8.47 ± 0.70		8.67 ± 0.67	
	Epididymis-L	(g)	1.71 ± 0.18		1.74 ± 0.11		1.73 ± 0.09	
	Epididymis-R	(g)	1.70 ± 0.18		1.75 ± 0.10		1.71 ± 0.10	
	Prostate	(g)	7.83 ± 0.71		7.73 ± 0.49		7.87 ± 0.67	
	Brain	(g%)	8.67 ± 0.35		8.63 ± 0.25		8.70 ± 0.26	
	Pituitary	(g%)	0.0053 ± 0.0012		0.0047 ± 0.0006		0.0050 ± 0.0010	
	Thyroid-L	(g%)	0.0430 ± 0.0050		0.0410 ± 0.0040		0.0430 ± 0.0056	
	Thyroid-R	(g%)	0.0433 ± 0.0031		0.0413 ± 0.0021		0.0407 ± 0.0060	
	Heart	(g%)	7.807 ± 0.129		7.577 ± 0.025		7.763 ± 0.047	
	Lung	(g%)	9.83 ± 0.25		9.70 ± 0.00		9.80 ± 0.10	
	Liver	(g%)	31.23 ± 1.91		31.80 ± 1.74		30.87 ± 0.90	
	Adrenal-L	(g%)	0.0597 ± 0.0057		0.0587 ± 0.0057		0.0563 ± 0.0086	
	Adrenal-R	(g%)	0.0600 ± 0.0069		0.0577 ± 0.0046		0.0560 ± 0.0087	
	Kidney-L	(g%)	2.737 ± 0.068		2.700 ± 0.030		2.697 ± 0.050	
	Kidney-R	(g%)	2.743 ± 0.047		2.707 ± 0.058		2.707 ± 0.065	
	Spleen	(g%)	2.890 ± 0.053		2.827 ± 0.042		2.880 ± 0.040	
	Testis-L	(g%)	0.950 ± 0.066		0.913 ± 0.057		0.947 ± 0.068	
	Testis-R	(g%)	0.953 ± 0.093		0.927 ± 0.050		0.957 ± 0.058	
	Epididymis-L	(g%)	0.191 ± 0.018		0.191 ± 0.008		0.190 ± 0.008	
Epididymis-R	(g%)	0.190 ± 0.018		0.192 ± 0.006		0.189 ± 0.008		
Prostate	(g%)	0.877 ± 0.070		0.843 ± 0.035		0.867 ± 0.058		
Female	Body weight	(kg)	8.53 ± 0.40		8.77 ± 0.21		8.57 ± 0.21	
	Brain	(g)	75.0 ± 3.6		77.0 ± 3.6		76.7 ± 1.5	
	Pituitary	(g)	0.043 ± 0.006		0.047 ± 0.006		0.047 ± 0.006	
	Thyroid-L	(g)	0.373 ± 0.032		0.377 ± 0.040		0.377 ± 0.038	
	Thyroid-R	(g)	0.367 ± 0.025		0.373 ± 0.038		0.383 ± 0.021	
	Heart	(g)	66.47 ± 1.91		67.23 ± 2.11		67.23 ± 2.06	
	Lung	(g)	85.7 ± 2.5		86.7 ± 2.5		85.7 ± 3.8	
	Liver	(g)	266.7 ± 20.8		266.7 ± 15.3		270.0 ± 20.0	
	Adrenal-L	(g)	0.527 ± 0.075		0.530 ± 0.046		0.507 ± 0.055	
	Adrenal-R	(g)	0.520 ± 0.062		0.527 ± 0.051		0.517 ± 0.038	
	Kidney-L	(g)	24.10 ± 0.76		24.13 ± 0.96		24.17 ± 0.57	
	Kidney-R	(g)	24.10 ± 0.76		24.03 ± 0.80		24.30 ± 0.53	
	Spleen	(g)	24.37 ± 1.02		24.60 ± 0.95		25.07 ± 0.91	
	Ovary-L	(g)	0.383 ± 0.047		0.373 ± 0.035		0.390 ± 0.010	
	Ovary-R	(g)	0.387 ± 0.040		0.383 ± 0.049		0.377 ± 0.031	
	Uterus	(g)	7.13 ± 0.57		7.13 ± 0.60		7.03 ± 0.35	
	Brain	(g%)	8.80 ± 0.17		8.80 ± 0.36		8.93 ± 0.32	
	Pituitary	(g%)	0.0050 ± 0.0010		0.0057 ± 0.0006		0.0057 ± 0.0006	
	Thyroid-L	(g%)	0.0437 ± 0.0025		0.0430 ± 0.0040		0.0440 ± 0.0036	
	Thyroid-R	(g%)	0.0430 ± 0.0010		0.0423 ± 0.0038		0.0443 ± 0.0021	
	Heart	(g%)	7.800 ± 0.312		7.673 ± 0.327		7.847 ± 0.180	
	Lung	(g%)	10.03 ± 0.15		9.90 ± 0.20		10.00 ± 0.17	
	Liver	(g%)	31.23 ± 1.23		30.40 ± 1.13		31.53 ± 2.27	
	Adrenal-L	(g%)	0.0620 ± 0.0072		0.0603 ± 0.0035		0.0593 ± 0.0067	
	Adrenal-R	(g%)	0.0610 ± 0.0070		0.0600 ± 0.0044		0.0603 ± 0.0049	
	Kidney-L	(g%)	2.827 ± 0.092		2.757 ± 0.087		2.820 ± 0.000	
	Kidney-R	(g%)	2.830 ± 0.113		2.743 ± 0.067		2.840 ± 0.010	
	Spleen	(g%)	2.857 ± 0.065		2.803 ± 0.072		2.923 ± 0.047	
	Ovary-L	(g%)	0.0450 ± 0.0035		0.0427 ± 0.0035		0.0453 ± 0.0006	
	Ovary-R	(g%)	0.0450 ± 0.0026		0.0437 ± 0.0046		0.0440 ± 0.0030	
	Uterus	(g%)	0.833 ± 0.042		0.817 ± 0.059		0.820 ± 0.027	



Photo.1 Liver (male, subacute, CAZ 1.0g/kg)  
No remarkable changes (H. E. stain,  $\times 200$ )

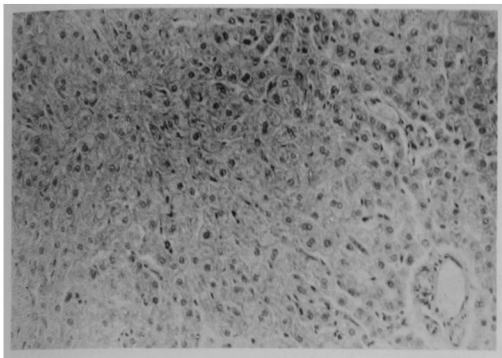


Photo.4 Liver (male, subacute, CAZ 1.0g/kg)  
The developed agranular endoplasmic reticulum in the hepatic cells ( $\times 12,500$ )

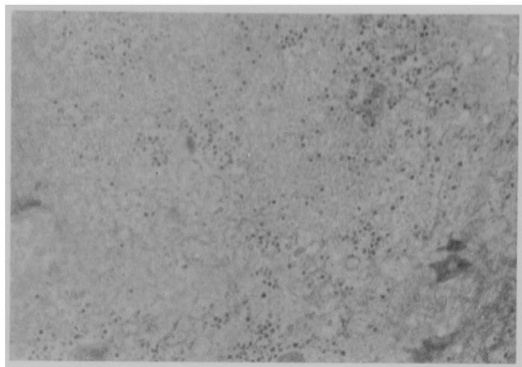


Photo.2 Kidney (male, subacute, CAZ 1.0g/kg)  
Eosinophilic (PAS-positive) granules (arrows) in the proximal tubular epithelia (PAS stain,  $\times 400$ )

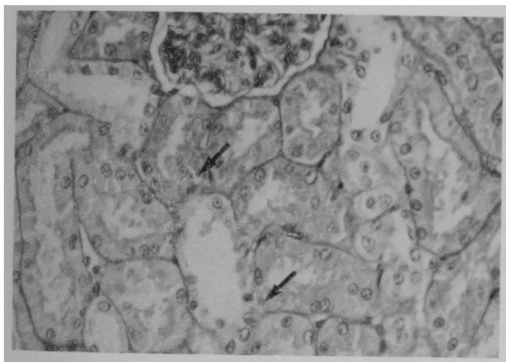


Photo.5 Kidney (male, subacute, CAZ 1.0g/kg)  
No remarkable changes in the glomeruli ( $\times 12,500$ )



Photo.3 Kidney (male, recovery, CAZ 1.0g/kg)  
Eosinophilic (PAS-positive) granules (arrows) slightly in the proximal tubular epithelia (PAS stain,  $\times 400$ )

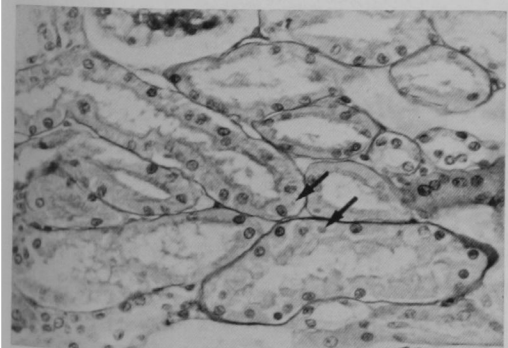


Photo.6 Kidney (male, subacute, CAZ 1.0g/kg)  
Numerous large-sized lysosome-like granules in the proximal tubular epithelia ( $\times 12,500$ )

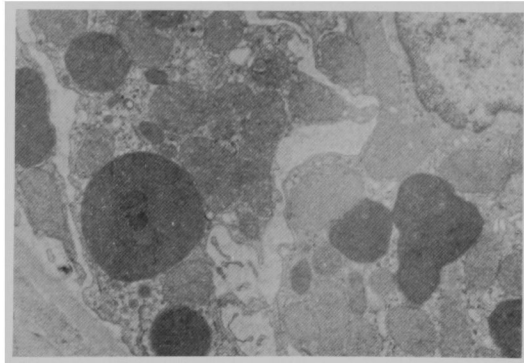
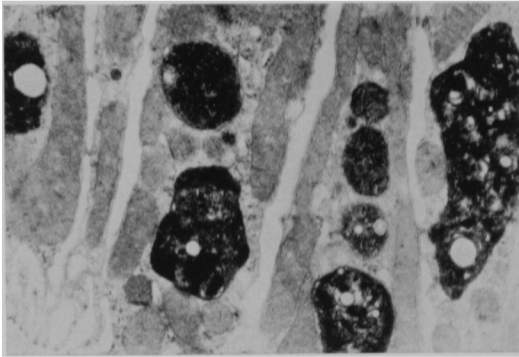


Photo.7 Kidney (male, recovery, CAZ 1.0g/kg)  
Irregular large-sized lysosome-like granules in  
the proximal tubular epithelia ( $\times 12,500$ )



位尿管および集合管に特に異常はなかった。

近位尿管上皮では 0.1g/kg 以上の投与群でライソソーム様顆粒の増加がみられ、1.0g/kg 群ではライソソーム様顆粒の大型化、不整形化がみられた以外、その他の小器官に異常はなかった。

回復期間終了時には内容の不均一、大型不整形のライソソーム様顆粒が 0.3 および 1.0g/kg 群に認められたが、その他に異常はなかった (Photo 1~7)。

### III. 総括ならび考察

CAZ の 0.1, 0.3 および 1.0g/kg を 1 群雄雌各 6 ないし 3 頭のビーグルに 1 日 1 回、35 日間静脈内投与を行ない、その後 0.1g/kg 投与群を除く 2 投与群について 35 日間の回復試験を行なった。

一般症状としては、0.3g/kg 以上の投与群で検体投与後に嘔吐が見られ、1.0g/kg 投与群で流涎、軟便を示すものがあつたが、それ以外には症状は認められず、死亡は 1 例もなかった。

いずれの実験群においても摂餌、摂水量の低下および体重増加の抑制は認められなかった。

胸部聴診、聴覚機能、体温、脈拍数、心電図検査、眼科学的検査、尿検査の各種臨床検査において、いずれの投与群においても異常は認められなかった。

血液学および血清生化学的検査では、1.0g/kg 投与群の雄雌で白血球数と GOT の有意の減少が 35 日間投与終了時に認められたのみであった。

骨髄像所見では有意の差は全く認められず、対照群、CAZ 投与群ともに顆粒球系細胞と赤血球系細胞の出現率およびリンパ球出現率に若干の変動が認められたが、その意義は明らかでない。その他同定不能の細胞による赤血球系細胞の変動や末梢血混入によると思われる G/E の変化などが見られたが、いずれも、とくに CAZ 投与

によると思われる変化は全く認められなかった。

病理学的検査では、各臓器の肉眼所見、重量に特に異常はなく、また病理組織学的所見においては検体投与による影響として、腎の近位尿管上皮内に好酸性顆粒の増加が見られた程度で、その他の臓器には変化なかった。各群の雄雌それぞれ 1 例について行なった電子顕微鏡検査では、肝臓については、1.0g/kg 投与群では雄で滑面小胞体が良く発達していた程度で、特に異常はなかった。腎臓については近位尿管上皮細胞内にライソソーム様顆粒の増加がみられたが、これは光顕所見における好酸性顆粒に一致するものと考えられた。その他に対照群と異なる所見はなかった。

回復試験においては、すべての検査において対照群と特に異なるところがなく、前述の投与期間中に見られた嘔吐、流涎、軟便は消失し、投与終了時に認められた 1.0g/kg 投与群における白血球数および GOT の減少も回復した。また電子顕微鏡検査では、CAZ の投与による変化として、近位尿管上皮細胞内に大型、不整形のライソソーム様顆粒の残存が認められた以外に変化は見られなかった。

以上のことから、本試験において CAZ 投与による影響として認められたのは 0.3g/kg 以上の投与群における嘔吐、流涎、軟便の発現と 1.0g/kg 投与群での白血球数と GOT の減少および腎の近位尿管上皮内にライソソーム様顆粒の増加がみられたのみで、少なくとも肉眼的および光顕的観察の範囲では CAZ 投与による毒性を示唆する程の器質的障害はいずれの臓器にも見出し得なかった。

嘔吐と流涎はイヌでは薬物を大量に投与した場合には一般的にみられる現象であり、CAZ に特異的な作用ではない。また軟便も抗生物質投与による腸内細菌叢の変化に起因した二次的なものと言われており、一般的にみられるものである。

投与終了時の電子顕微鏡検査では、0.3g/kg 以下の低投与量群で肝細胞に空胞、脂肪滴、小さい層板状構造の存在が認められたが、これらの所見の発現には投与量との関連性がみられないことと、回復試験における対照群においても層板状構造が見られていることなどから、前述の所見を特に CAZ 投与の影響によるものとは考え難い。

要するに 1.0g/kg 投与群で見られた白血球数と GOT の減少および腎の近位尿管上皮内のライソソーム様顆粒の増加が、本試験において認められた主な所見であるが、GOT の減少に関しては毒性学的意味に乏しく、また腎の近位尿管上皮内にみられた好酸性顆粒 (光顕) およびライソソーム様顆粒 (電顕) も、セファロスポリ

ン系抗生物質を投与した場合には一般的に認められるもので<sup>1)</sup> CAZ に特異的なものではない。白血球数が減少した理由については今後の試験において更に検討すべきであろう。しかし静脈内投与での 1.0g/kg という投与量を考えると CAZ の安全性は他のセファロスポリン系抗生物質と同様に比較的高いと考えられる。

#### 最大無作用量

1.0g/kg 投与群では血液、血清生化学的な変化も見られたが、0.3g/kg 投与群では一般症状として嘔吐が見られたのみであった。またその嘔吐も 0.3g/kg 投与群においては全例に見られたものではなく雄 3/6 例、雌 4/6 例であり、しかもその各例に見られた嘔吐状況はほとんどが投与初期の一過性のものであり CAZ の連続投与の結果による中毒的なものとは考えられなかった。また腎の近位尿管上皮内にみられたライソゾーム様顆粒の増加は CAZ の毒性を示唆する変化ではなく、CAZ の投与に対応する細胞の積極的な適応反応と考えられる。

従って最大無作用量は 0.3g/kg/day と推察した。

#### 文 献

- O'CALLAGHAN, C. H.; P. ACREAD, P. B. HARPAR, D. M. RYAN, S. M. KIREY & S. M. HARDING: GR 20263, a new broad-spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 876~883, 1980
- 田村 稷, 佐藤憲雄, 江崎洋志, 宮本晴美, 小田早苗, 平井清美, 戸門洋志, 松本道男, 白井俊一: Ceftazidime の安全性に関する研究 (I), 急性毒性試験並びにラットにおける皮下投与亜急性毒性試験。 *Chemotherapy* 31 (S-3): 817~841, 1983
- 田村 稷, 佐藤憲雄, 神崎淳二, 戸門洋志, 平井清美, 横山真二, 宮本晴美, 松本道男, 白井俊一: Ceftazidime の安全性に関する研究 (X), ラットにおける腎障害性。 *Chemotherapy* 31(S-3): 987~996, 1983
- 田村 稷, 佐藤憲雄, 小田早苗, 宮本晴美, 戸門洋志, 松本道男, 白井俊一: Ceftazidime の安全性に関する研究 (X), 腎障害性の他剤との比較並びに furosemide および glycerol 併用による増強効果。 *Chemotherapy* 31 (S-3): 997~1015, 1983
- SILVERBLATT, F.; WILLIAM, O. HARRISON & M. TURCK: Nephrotoxicity of Cephalosporin antibiotics in experimental animals. *The Journal of Infectious Diseases.* 128: S 367~S 372, 1973
- 田中寿子, 飯塚 壯, 今井敏子: Cephacetrile の毒性に関する研究, ラットおよびマウスにおける一般毒性試験。 *実中研・前臨床* 2(1): 1~18, 1976
- 土屋院司, 田中紀子, 倉科宏彰, 織田 茂: Cephacetrile と既知セファロスポリンの腎および肝障害作用の比較。 *Chemotherapy* 24(1): 94~106, 1976
- WATANABE, M.: Drug-induced lysosomal changes and nephrotoxicity in rats. *Acta Path. Jap.* 28 (6): 867~889, 1978
- 渡辺満利, 小泉治子, 田中寿子: Sisomicin のイヌにおける 4 週間および 3 か月間筋肉内投与毒性とその回復について。 *実中研・前臨床*, 4(1): 73~106, 1978
- 米田豊昭, 柴田哲夫, 正谷博之, 佐藤 盛, 河村泰仁, 岩崎信一, 永井章夫, 滝本陽子, 長沢峰子, 高井 明: Cefoperazone (T-1551) の毒性試験 (第 2 報), ラット腹腔内投与亜急性, 慢性毒性試験。 *Chemotherapy* 28 (S-6): 189~218, 1980
- 森岡 浩, 矢島隆二, 稲津水穂, 小林孝好, 林昌亮: Cefotaxime のラットにおける皮下投与時の亜急性毒性試験。 *応用薬理*, 20 (6): 1247~1263, 1980
- 森岡 浩, 矢島隆二, 稲津水穂, 小林孝好, 林昌亮: Cefotaxime のラットにおける皮下投与時の慢性毒性試験。 *応用薬理*, 21 (1): 143~160, 1981
- 森岡 浩, 小林孝好, 林 昌亮: ラットに Cefotaxime と Gentamicin あるいは Furosemide とを 28 日間連続同時併用した時の腎臓への影響。 *応用薬理*, 21 (1): 161~177, 1981

SAFETY STUDY ON CEFTAZIDIME (IV)  
SUBACUTE TOXICITY IN ADULT BEAGLES

HIDEHIKO MATSUKAWA, MITSURU SATO, UJIHIRO MURAKAMI and TSUGIO NAGATA,  
Shin Nippon Biochemical Laboratories, Ltd.

MAKOTO ENOMOTO  
Consultant Pathologist

JOH TAMURA  
Tokyo Research Laboratories, Shin Nihon Jitsugyo Co., Ltd.

The subacute toxicity was carried out in 7-month-old beagles by intravenous administration of ceftazidime (CAZ, SN 401) at 3 dose levels of 0.1, 0.3 and 1.0 g/kg/day for 35 days. Thirty-five day recovery tests were also conducted employing 0.3 and 1.0 g/kg groups.

1. As general symptoms, vomiting occurred in several cases in 0.3 and 1.0 g/kg groups. Also salivation and soft stools were noted in several cases in 1.0 g/kg groups.
2. In hematological and serum biochemical examinations, decrease in WBC counts and GOT levels were observed 5 weeks after the administration in the both sexes in 1.0 g/kg groups.
3. In the other examinations including pathologic studies, no toxicological changes attributable to CAZ administration were noticed.
4. In the recovery tests, no different findings from those in the control group were observed. The above stated vomiting, salivation, soft stool, decrease in WBC counts and GOT level disappeared.
5. The maximum ineffective dose is estimated to be 0.3 g/kg/day.