

Meropenemのラットにおける3カ月間静脈内亜急性毒性試験

木村重紀

住友化学工業株式会社

生物環境科学研究所*

Russell A. W.・Topham J. C.

ICI Pharmaceuticals

Safety of Medicines Department**

カルバペネム系抗生物質であるmeropenem(MEPM)を、120、240および1000 mg/kgの投与量でAPfSD(Wistar系)ラットに3カ月間静脈内投与して亜急性毒性を検討した。

MEPM投与により、120 mg/kg以上で盲腸、脾臓重量の増加、血漿A/G比、AST活性(雌)の上昇、240 mg/kg以上で尿および被毛の着色、尿失禁あと、血中リンパ球数の増加、血漿トリグリセライドの低下が認められた。1000 mg/kgではこれらの他に軽度な体重増加抑制、摂餌量の減少(雄)、赤血球数、好中球数の減少、白血球数の増加、血漿総蛋白、尿中クロライド濃度の低下が認められた。

病理組織学的検査では、120 mg/kg以上で脾臓の濾胞増生の発現例数増加が認められた。1000 mg/kgでは腎臓の尿細管上皮細胞のごく軽度な膨化が24例中4例に、軽度な尿細管上皮細胞の空胞化および好塩基性化が24例中1例に認められたが、これらの形態学的変化に関連したと考えられる機能障害は認められなかった。

投与期間終了時に認められた上記の変化はいずれも6週間の休薬により消失もしくは回復傾向を示した。以上の如く、MEPM投与により主として本剤の抗菌作用に関連すると考えられる変化が低用量群から認められたが、毒性学的に重要と考えられる変化ではなかった。

Key words: Meropenem, 亜急性毒性試験, ラット

Meropenem(MEPM)は住友製薬株式会社で新規に合成されたカルバペネム系抗生物質であり、幅広い抗菌スペクトルを有している。

今回、MEPMの安全性評価の一環として、ラットにおける13週間静脈内投与亜急性毒性試験を英国ICI社において実施したので、結果を報告する(試験期間: 1987年12月22日～1989年2月8日)。

I. 実験材料および方法

1. 検体および検体調製法

今回使用したMEPM(Lot No. U-203, 力価 995 μ g/mg)は炭酸ナトリウム(モル比1:1)と混合された無菌粉末であり、住友製薬株式会社より提供された。溶媒として英国局方注射用蒸留水を用いて、20%溶液を用時調製し、投与液とした。

2. 試験動物および飼育条件

4～6週令のAlpk:APfSD(Wistar系)ラットをICI社

SPFげっ歯類飼育部門から入手し、13日間の予備飼育後、健康状態の良好な雌雄各156匹の動物を試験に供した。投与開始時の体重は、雄176～267g、雌129～196gであった。

動物は室温 $21 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $60 \pm 15\%$ 、12時間照明(6:00～18:00)、換気回数15～20回/時に設定された飼育室で、ステンレス製金網ケージに雄3匹、あるいは雌4匹ずつ収容し、放射線滅菌済固型飼料(NDD, Special Diet Service製)および水道水を自由に摂取させた。

3. 投与量、投与方法および群の構成

ラットに対する連続静脈内投与が可能な最大投与量が5 ml/kgであるためこの処方(20%溶液)における投与可能最大量は1000 mg/kgであった。また先に実施した2週間静脈内投与による予備試験において1000 mg/kgでは死亡は認められず、2週間以上の連続投与

*〒554 大阪市此花区春日中3丁目1-98号

**Alderley Park, Macclesfield Cheshire, SK10 4TG, England

も可能であった。従って、本試験の最高用量は1000 mg/kgとし、以下240および120 mg/kgを設定した。

各群の動物にはMEPM 20%溶液を尾静脈に1日1回連続3カ月間連続投与した（投与速度：約0.1 ml/秒）。投与量は個々の体重と必要な投与量から算出した。また、対照群には注射用生理食塩液を5 ml/kgの液量で同様に投与した。

群の構成はTable 1に示す如く3カ月間の投与後屠殺する主群、3カ月間の投与後、6週間の休薬をおき屠殺する回復群の他、血液凝固能検討群および血中薬物濃度検討群を設定した。

4. 観察および検査項目

1) 一般症状

全動物について1日2回以上、全身状態、行動および生死の有無を観察した。

2) 体重

主群と回復群の全動物について週1回の頻度で測定した。

3) 摂餌量

主群と回復群の全動物について週1回の頻度で連続7日間の摂取量をケージ単位で測定し、1日1匹当たりの摂取量を算出した。

4) 摂水量

主群と回復群の全動物について投与3週および12週に、また回復群についてはさらに休薬期間の最終週（19週）に連続24時間の摂取量をケージ単位で毎日測定し、1日1匹当たりの摂取量を算出した。

5) 獣医学的検査

主群と回復群の全動物について投与5週および13週に、また回復群についてはさらに休薬期間の最終週（19週）に外科獣医師が診察し、必要があれば治療した。

6) 眼底検査

全動物について投与6週および13週に散瞳剤（Mydriacyl[®]，Alcon）処置後、検眼鏡を用いて眼底検査を実施した。

7) 血液学的検査

主群と回復群の全動物について投与4週および13週に、また回復群についてはさらに休薬期間の最終週（19週）にhalothane麻酔下で眼窩静脈より採取した血液に抗凝固剤としてEDTA-2Kを添加し、白血球数、赤血球数、ヘマトクリット値、血色素量、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球血色素量（MCH）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）、血小板数（以上、自動血球計数器、Coulter counter model-S）を測定し、白血球分類（Giemsa染色塗抹標本）を実施した。また、投与13週時に血液凝固能検討群の全動物についてhalothane麻酔下で腹大静脈から採血し、3.13%クエン酸Na加血漿を分取しプロトロンビン時間（PT）および活性化部分トロンボプラスチン時間（PTTK）（以上、Coag-A-Mate・X2）を測定した。

8) 血液生化学的検査

血液学的検査時に採取した血液の一部からヘパリンLi加血漿を分取し、血糖、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリ性ホスファターゼ（ALP）、トリグリセライド、コレステロール、クレアチニン、総ビリルビン、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ（γ-GTP）、Ca（投与4週時は測定せず）（以上、日立705形自動分析装置）、NaおよびK（以上、IL943蛍光光度計）、乳酸脱水素酵素（Cobas fara）、Cl（Meter CCM1）を測定した。なお、アルブミン/グロブリン比（A/G比）を次式より算出した：A/G比＝アルブミン/（総蛋白-アルブミン）。

9) 尿検査

主群と回復群の全動物について投与4週および13週に、また回復群については、さらに休薬期間の最終週（19週）に絶食給水条件下で16時間尿を採取し、尿量、色調、比重（屈折計）、pH（pH試験紙）、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血（以上、Clini-tek・マルチスティックス）を検査後、尿を遠沈して沈渣を鏡検した。さらに、13週および19週時に採取した尿につい

Table 1. Experimental design of 3-month intravenous toxicity study in rats with meropenem

Exp. group	Main test	Recovery test	Coagulation test	Pharmacokinetics	
				Single dose	Multiple doses
Control	12 M & 12 F	12 M & 12 F	6 M & 6 F	0	0
Meropenem 120 mg/kg	12 M & 12 F	0	0	9 M & 9 F	15 M & 15 F*
Meropenem 240 mg/kg	12 M & 12 F	0	0	9 M & 9 F	15 M & 15 F*
Meropenem 1000 mg/kg	12 M & 12 F	12 M & 12 F	6 M & 6 F	9 M & 9 F	15 M & 15 F*

*: only 9 males and 9 females used to provide samples.

M: males

F: females

ては、浸透圧(Camlabオスモメータ)、総蛋白、N-アセチルグルコサミニダーゼ、糖、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、乳酸脱水素酵素、アルカリ性ホスファターゼ、クレアチニン(以上、Cobas fara)、NaおよびK(以上、IL943炎光光度計)、Cl(Meter CCM1)の定量的分析を行った。

10) 血中薬物濃度測定

投与1日と92日目に血中薬物濃度検討群の雌雄各群3匹について、投与10、20および50分時にhalothane麻酔下で腹大静脈から採血し、ヘパリンLi加血漿を分離し、血中のMEPM濃度を測定した。

11) 病理学的検査

主群および回復群の動物について、途中死亡例はその都度、生存例は投与期間終了時または回復期間終了時にhalothane麻酔により致死させた後、諸器官・組織を肉眼的に観察し、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、脳、盲腸(内容物を含まない)、精巣(精巣上体を含む)、前立腺、卵巣、子宮、下垂体、副腎の湿重量を測定した。また、これらの各臓器重量を剖検日の体重で除して相対重量とした。上記の諸臓器に加え、大動脈、骨髓(胸骨)、子宮頸管部、眼球、大腿骨、ハーダー腺、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、肺および気管支、リンパ節(頸部、下顎および腸間膜)、乳腺、大腿部筋肉、坐骨神経、気管、食道、甲状腺および上皮小体、脾臓、唾液腺(耳下腺、顎下腺および舌下腺)、精囊、皮膚、脊髓(頸部および腰部)、胸腺、舌、膀胱、膣、投与部位(尾、肉眼的異常部位のみ)を摘出し、10%中性緩衝ホルマリン液(眼球はダビッドソン液)にて固定後、パラフィン薄切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン(H・E)染色を施し、光学顕微鏡的検査を実施した。

また、剖検時に対照および最高用量群(主群および回復群)の雌雄各2例の左腎(皮質および髓質)から小片を採取し、Caulfield液で固定し、光学顕微鏡的検査で尿細管上皮細胞の空胞化を認めた最高用量群の1例について電子顕微鏡的検査を実施した。

12) 統計学的方法

体重、摂餌量、摂水量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査(定量値のみ)、臓器重量の各データについて、まず分散分析法による検定を行い、各用量群の平均値をStudentのt検定により、対照群との有意差検定を実施した。なお、適宜、他の解析法を用いた。

II. 結果

1. 一般症状および死亡

被験物質投与に起因する死亡は認められなかった(対照群の雄2例を健康状態の悪化または眼の損傷により屠殺)。

投与期間中、240 mg/kgと1000 mg/kg群の雌雄で被験物質またはその代謝物の尿中排泄に起因すると考えられる尿および被毛の着色、または失禁あとが認められた。本変化は1000 mg/kg群で顕著に認められ、また雌に比べ雄での発現率が高かった。休薬期間中には、一般症状に異常は認められなかった。

2. 体重

各群の平均体重の推移をFig. 1に示した。投与期間中、1000 mg/kg群の雌雄で軽度な体重増加抑制が認められたが、休薬により回復傾向を示した。また、120および240 mg/kg群の雌の平均体重は対照群に比べ増加したが、変化の程度は小さく毒性学的意義はないと考えられた。

3. 摂餌量

各群の平均摂餌量の推移をFig. 2に示した。1000 mg/kg群の雄で摂餌量が軽度に減少したが、その他の群では対照群とほぼ同様な摂餌量変化を示した。

4. 摂水量

各群の平均摂水量の推移をFig. 3に示した。各投与群で摂水量の増加傾向が認められたが、用量相関は明らかではなかった。

5. 獣医学的検査および眼科学的検査

被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

6. 血液学的検査

各検査時期の結果をTable 2に示した。4週時の検査では、赤血球数の軽度な減少、ヘマトクリット値の軽度な低下が雌の240 mg/kg以上の群に認められた。また白血球分類では、好中球数の減少が雄の120 mg/kg以上、雌の240 mg/kg以上の群に、リンパ球数の増加が雄の1000 mg/kg群に認められたが、好中球数の変化は軽度で用量相関の乏しい変化であった。

13週時の検査では、赤血球数の軽度な減少、MCV、MCHの軽度な上昇が雌雄の1000 mg/kg群に、白血球数の増加が雄の1000 mg/kg群に認められた。白血球分類では、好中球数の減少が雌雄の1000 mg/kg群に、リンパ球数の増加が雄の1000 mg/kg群、雌の240 mg/kg以上の群に認められた。なお血液凝固能に対する影響は認められなかった。

1000 mg/kg群に認められた変化は6週間の休薬により回復もしくは軽減する可逆性の変化であった。この他にも対照群との間に有意差を示す項目が散見されたが、いずれの変化も軽度で用量に相関したものではなかった。

7. 血液生化学的検査

各検査時期の結果をTable 3に示した。

4週時の検査では、尿素窒素の増加が雄の120 mg/

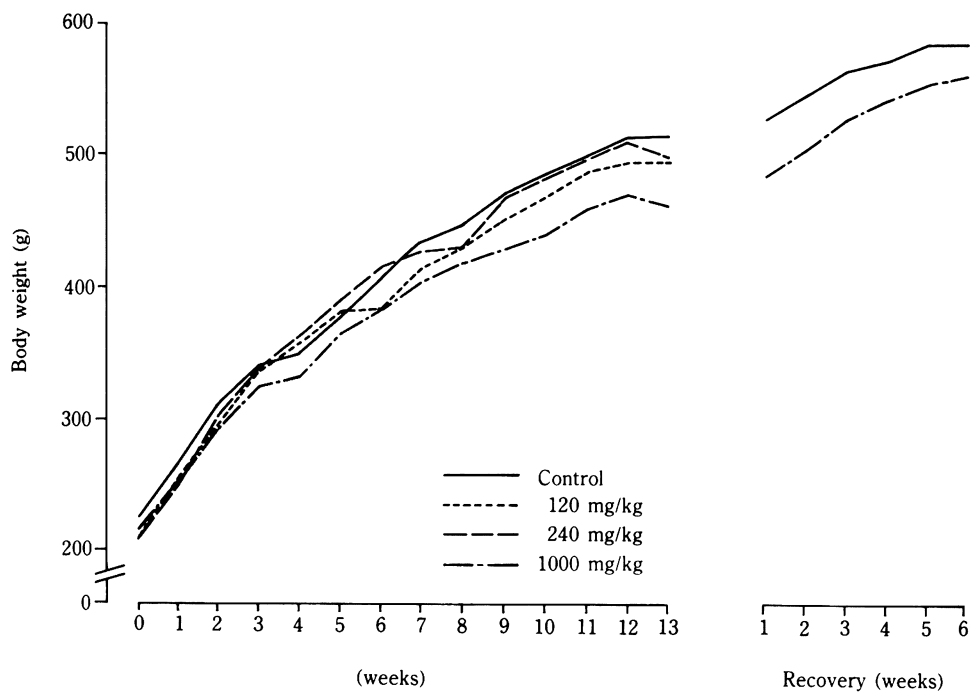


Fig. 1-1. Body weight changes in male rats treated intravenously with meropenem for 3 months followed by a 6-week recovery period.

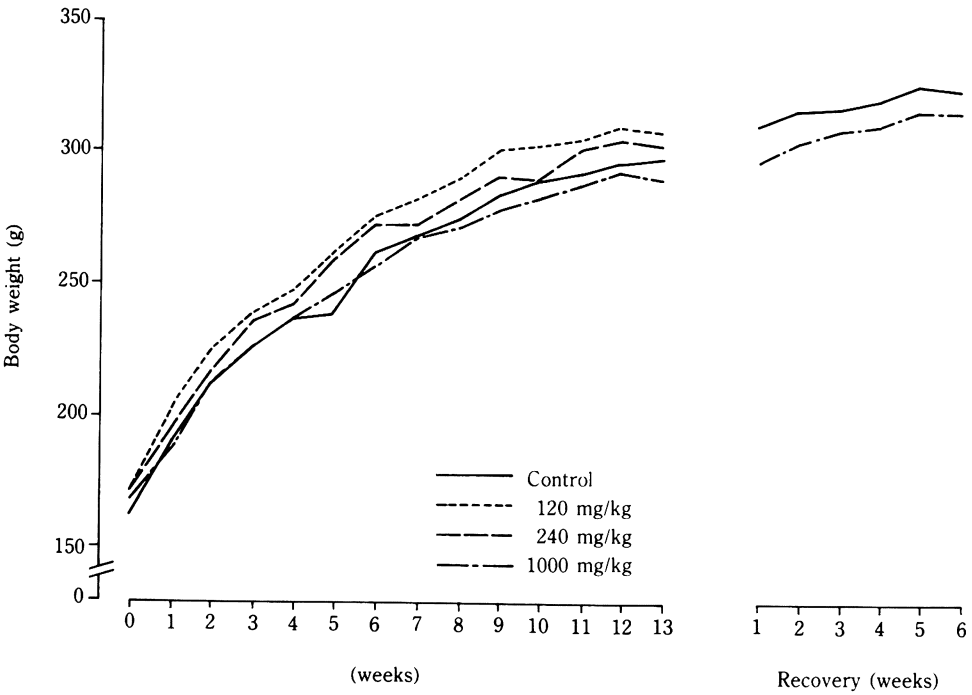


Fig. 1-2. Body weight changes in female rats treated intravenously with meropenem for 3 months followed by a 6-week recovery period.

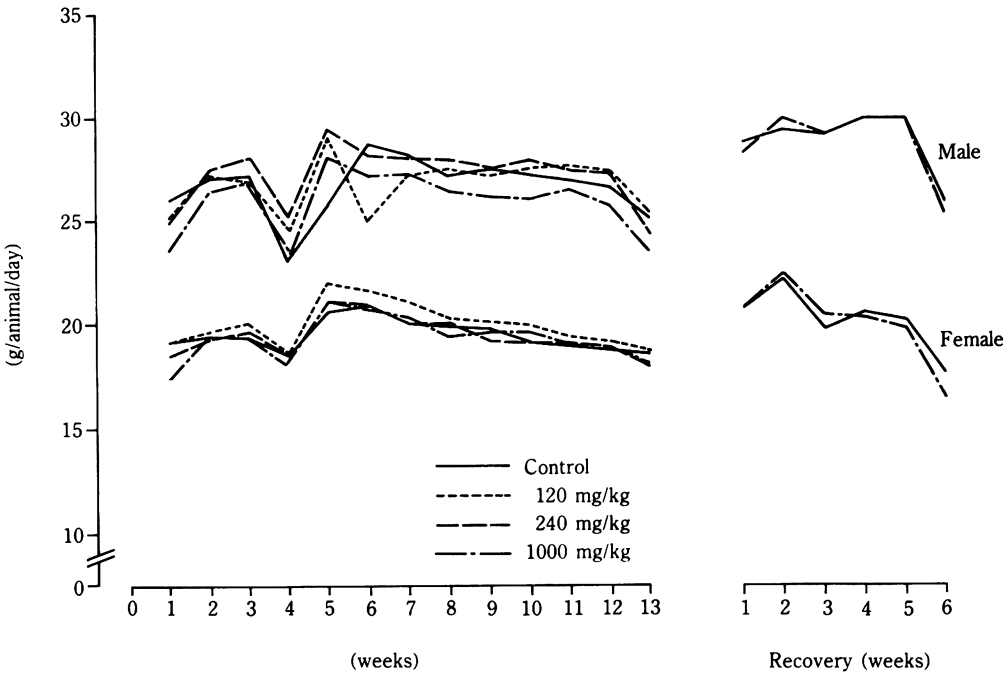


Fig. 2. Food consumption in male and female rats treated intravenously with meropenem for 3 months followed by a 6-week recovery period.

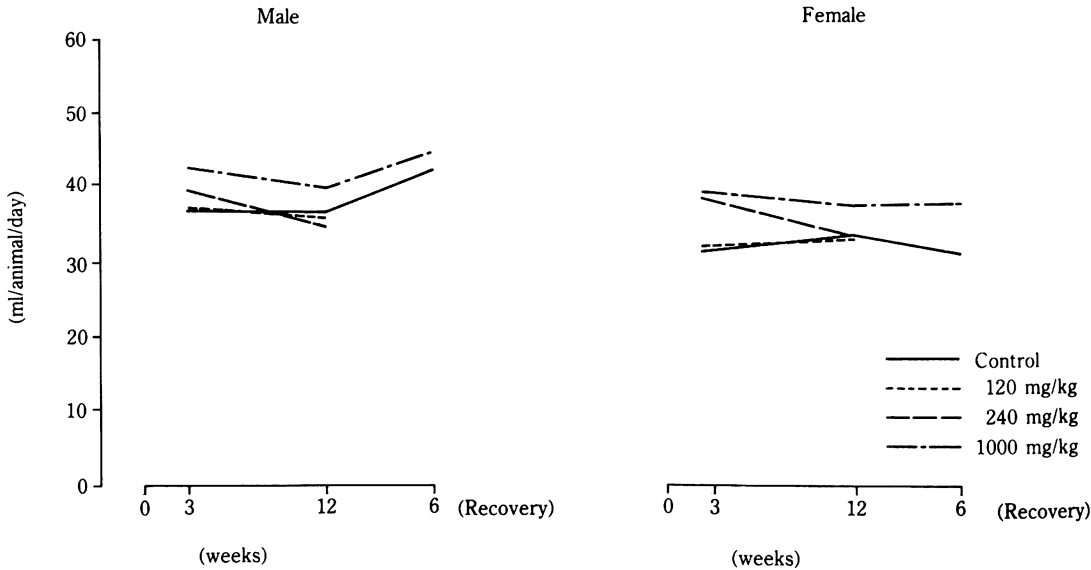


Fig. 3. Water intake in male and female rats treated intravenously with meropenem for 3 months followed by a 6-week recovery period.

kg以上、雌の1000 mg/kg群に、ALP活性の上昇が雄の240 mg/kg以上の群に、AST活性の上昇が雌の120 mg/kg以上の群に、トリグリセライドの低下が雄の1000 mg/kg群、雌の120 mg/kg以上の群に認められた。

13週時の検査では、総蛋白の低下が雄の1000 mg/kg群に、A/G比の上昇が雌雄の120 mg/kg以上の群に、AST活性の上昇が雌の120 mg/kg以上の群に、トリグリセライドの低下が雄の240 mg/kg以上の群と雌の1000 mg/kg群に認められた。

Table 2. Hematological observations in rats treated intravenously with meropenem for 3 months followed by a 6-week recovery period

Sex		Male								Female							
Dose (mg/kg)		Control		120		240		1000		Control		120		240		1000	
Index	Week	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P
Haemoglobin (g/dl)	4	21	14.595	12	14.542	12	14.658	23	14.648	23	14.009	12	14.017	12	13.200**	24	13.521
	13	23	14.717	11	15.091	11	14.555	24	14.679	24	13.929	12	13.817	12	14.125	24	13.712
	19	11	14.827					12	15.158	11	14.727					12	15.017
Red blood cells ($\times 10^{12}/l$)	4	21	7.405	12	7.450	12	7.425	23	7.461	23	7.048	12	7.075	12	6.642**	24	6.796*
	13	23	8.309	11	8.400	11	8.127	24	8.062*	24	7.412	12	7.300	12	7.475	24	7.042**
	19	11	8.364					12	8.433	11	7.809					12	7.892
Haematocrit	4	21	0.4011	12	0.4007	12	0.4023	23	0.4035	23	0.3908	12	0.3897	12	0.3701**	24	0.3778*
	13	23	0.4150	11	0.4245	11	0.4116	24	0.4155	24	0.3985	12	0.3949	12	0.4055	24	0.3904
	19	11	0.4075					12	0.4184	11	0.4035					12	0.4168**
Mean cell volume (fl)	4	21	54.20	12	53.79	12	54.19	23	54.10	23	55.48	12	55.11	12	55.71	24	55.65
	13	23	50.00	11	50.57	11	50.68	24	51.55**	24	53.80	12	54.32	12	54.27	24	55.48**
	19	11	48.74					12	49.64	11	51.67					12	52.83*
Mean cell haemoglobin (pg)	4	21	19.724	12	19.533	12	19.750	23	19.639	23	19.883	12	19.817	12	19.825	24	19.917
	13	23	17.722	11	17.973	11	17.936	24	18.212**	24	18.812	12	19.008	12	18.925	24	19.500**
	19	11	17.718					12	17.983	11	18.855					12	19.042
Mean cell haemoglobin concentration (g/dl)	4	21	36.376	12	36.292	12	36.458	23	36.304	23	35.835	12	35.975	12	35.600	24	35.800
	13	23	35.461	11	35.536	11	35.336	24	35.338	24	34.954	12	34.975	12	34.842	24	35.138
	19	11	36.382					12	36.242	11	36.500					12	36.017
Platelets ($\times 10^7/l$)	4	22	1026.8	12	1011.7	11	1027.3	23	1014.3	23	932.2	12	952.5	12	850.0	23	989.1
	13	22	959.5	11	971.8	11	907.3	22	916.8	24	907.9	12	912.5	12	894.2	23	866.1
	19	11	926.4					12	895.0	11	840.0					12	816.7
White blood cells ($\times 10^7/l$)	4	22	10.45	12	9.82	12	10.75	23	11.40	23	8.69	12	8.38	12	8.87	24	9.28
	13	23	10.14	11	10.05	11	10.70	24	12.82***	24	7.52	12	6.72	12	8.91	24	8.16
	19	11	10.02					12	11.72*	11	5.55					12	6.95*
Lymphocytes ($\times 10^7/l$)	4	22	8.96	12	8.99	12	9.79	23	10.44**	23	7.30	12	7.31	12	8.11	24	8.39
	13	23	8.02	11	8.61	11	9.01	24	11.46***	24	5.79	12	5.51	12	7.19**	24	7.21**
	19	11	7.71					12	10.02***	11	4.02					12	6.05***
Neutrophils ($\times 10^7/l$)	4	22	1.203	12	0.673**	12	0.745*	23	0.751**	23	1.142	12	0.891	12	0.599*	24	0.703*
	13	23	1.778	11	1.159*	11	1.316	24	1.019***	24	1.479	12	0.991	12	1.250	24	0.770**
	19	11	1.912					12	1.372	11	1.300					12	0.795*
Monocytes ($\times 10^7/l$)	4	22	0.168	12	0.070 —	12	0.146 —	23	0.162 —	23	0.131	12	0.099 —	12	0.102 —	24	0.124 —
	13	23	0.202	11	0.160 —	11	0.177 —	24	0.201 —	24	0.170	12	0.128 —	12	0.336 —	24	0.079 —
	19	11	0.278					12	0.198 —	11	0.129					12	0.076 —
Eosinophils ($\times 10^7/l$)	4	22	0.114	12	0.090 —	12	0.068 —	23	0.051 —	23	0.121	12	0.076 —	12	0.054 —	24	0.066 —
	13	23	0.137	11	0.126 —	11	0.195 —	24	0.121 —	24	0.087	12	0.094 —	12	0.132 —	24	0.096 —
	19	11	0.117					12	0.137 —	11	0.097					12	0.029 —
Basophils ($\times 10^7/l$)	4	22	0	12	0 —	12	0 —	23	0 —	23	0	12	0 —	12	0 —	24	0 —
	13	23	0	11	0 —	11	0 —	24	0 —	24	0	12	0 —	12	0 —	24	0 —
	19	11	0					12	0 —	11	0					12	0 —

Statistical significance assessed by comparison with control using Student's t-test.

*: $p < 0.05$

** : $p < 0.01$

***: $p < 0.001$

A dash (—) under p indicates unsuitable data for significance test.

1000 mg/kg群に認められた上記の変化は6週間の休薬により回復もしくは軽減する可逆性の変化であった。この他にも対照群との間に有意差を示す項目が散見されたが、いずれの変化も軽度で用量に相関したものではなかった。

8. 尿検査

試験紙を用いた糖、蛋白、ケトン体、ビリルビンおよび潜血の定性検査、色調および尿沈渣結果では、いずれの検査時期においても異常は認められなかった。その他の項目について、各検査時期の結果をTable 4に示した。

13週時の検査では、雄の1000 mg/kg群でクロライド濃度の低下が認められたが、休薬により回復する可逆性の変化であった。この他にも対照群との間に有意差を示す項目が散見されたが、いずれの変化も軽度で

用量に相関したものではなかった。

9. 血中薬物濃度

各検査時期の結果をTable 5に示した。

1日目と92日目の被験物質の血中濃度の群平均値に有意差が認められたのは120 mg/kg群のみであった。1日目と92日目の各時点における群平均血中濃度は投与量と直線関係を示した。なお、半減期は10分未満と推察され、MEPMは極めて急速に排泄されるものと考えられた。

10. 剖検所見

被験物質投与に関連した異常所見は、いずれの動物においても認められなかった。

11. 臓器重量

絶対重量および相対重量についてはTable 6に示した。

Table 3-1. Blood biochemical analysis in rats treated intravenously with meropenem for 3 months followed by a 6-week recovery period

Sex		Male								Female							
Dose (mg/kg)		Control		120		240		1000		Control		120		240		1000	
Index	Week	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P
Glucose (m mol/l)	4	24	10.24	12	10.38	12	10.27	24	10.74	23	10.33	12	10.70	12	10.28	24	10.58
	13	23	10.37	12	10.77	12	10.13	23	10.17	24	9.78	12	9.35	12	9.56	24	10.05
	19	11	11.23					12	10.71	12	10.52					12	10.51
Urea (m mol/l)	4	24	7.625	12	8.333**	12	8.250*	24	8.496***	23	8.570	12	8.758	12	8.767	24	9.325*
	13	23	7.691	12	8.842***	12	8.808***	23	8.096	23	9.348	12	9.508	12	10.325*	24	9.208
	19	11	8.673					12	8.508	12	9.108					12	9.017
Total protein (g/l)	4	23	63.30	12	62.58	12	63.67	24	63.25	23	61.70	12	63.08	12	62.08	24	62.21
	13	22	73.14	12	71.25	12	70.25	22	69.05**	24	69.46	12	67.83	12	68.17	24	66.88
	19	10	69.70					9	67.11	10	69.40					11	67.09
Albumin (g/l)	4	24	32.71	12	32.75	12	33.00	24	33.12	23	32.39	12	33.25	12	32.83	24	33.21
	13	23	35.96	12	36.33	12	36.08	23	36.61	24	35.58	12	36.42	12	36.83	24	36.54
	19	11	33.73					11	35.09*	12	34.75					11	35.82
Albumin Globulin ratio	4	23	1.0731	12	1.1004	12	1.0780	24	1.1015	23	1.1078	12	1.1168	12	1.1253	24	1.1463*
	13	22	0.9738	12	1.0416**	12	1.0575***	22	1.1329***	24	1.0551	12	1.1647***	12	1.1783***	24	1.2092***
	19	10	0.9393					9	1.0927***	10	0.9969					11	1.1466***
Total bilirubin (μ mol/l)	4	14	0.57	9	0.56	6	1.17	16	0.81	11	0.09	10	1.00**	10	1.10**	20	0.70*
	13	23	1.43	12	1.67	12	1.75	23	1.13	24	1.71	12	2.00	12	1.83	24	1.38
	19	11	2.36					12	2.25	12	3.08					12	2.92
Alkaline phosphatase (IU/l)	4	24	405.9	12	446.5	12	499.2***	24	462.1**	23	277.1	12	274.6	12	289.8	24	270.9
	13	23	272.2	12	263.8	12	280.9	24	283.9	24	177.6	11	176.7	12	182.2	24	181.5
	19	8	238.8					9	255.1								
Alanine aminotransferase (IU/l)	4	24	60.92	12	58.50	12	61.67	24	57.04	23	48.74	12	54.08	12	58.25**	24	51.12
	13	23	61.83	12	61.08	12	60.25	24	60.21	23	61.30	11	108.55**	12	157.33***	24	86.83
	19	11	62.55					12	61.25	12	68.42					12	80.67

Statistical significance assessed by comparison with control using Student's t-test.

*: $p < 0.05$

** : $p < 0.01$

***: $p < 0.001$

投与期間終了時の検査では、脾臓および盲腸の絶対・相対重量の増加または増加傾向が雌雄の120 mg/kg以上の群に、副腎の相対重量の増加が雄の1000 mg/kg群に認められた。また雄の1000 mg/kg群では肝臓、腎臓、心臓、脳の絶対重量の減少が認められたが、相対重量では顕著な変化は認められなかったことから、これらの変化はいずれも体重の変動に起因した二次的变化と考えられた。

休業期間終了時の検査では、脾臓および盲腸重量の増加または増加傾向が認められたが、投与期間終了時に比べ、いずれも回復傾向を示した。この他にも対照群との間に有意差を示す項目があったが、いずれも体重変化に起因したものかあるいは用量に相関しないも

のであった。

12. 病理組織学的検査

主要な所見をTable 7に示した。

腎臓：投与期間終了時の検査では、尿細管上皮細胞のごく軽度な膨化が1000 mg/kg群の雄3例、雌1例に認められた(Fig. 4-1, 4-2)。また、対照群を含む全群に尿細管上皮細胞の空胞化、好塩基性化および管腔の拡張が認められた。この中で1000 mg/kg群の雄1例では、尿細管上皮細胞の空胞化および好塩基性化の程度が軽度を示し、わずかに強かった。休業期間終了時の検査では、尿細管上皮細胞の膨化は認められず、この他の変化も対照群との間に差は認められなかった。

脾臓：投与期間終了時の検査では、濾胞増生が120

Table 3-2. Blood biochemical analysis in rats treated intravenously with meropenem for 3 months followed by a 6-week recovery period

Sex		Male								Female							
Dose (mg/kg)		Control		120		240		1000		Control		120		240		1000	
Index	Week	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P
Aspartate aminotransferase (IU/l)	4	24	99.0	12	91.0	12	93.2	24	96.2	23	82.1	12	97.9*	12	102.2**	24	96.5*
	13	23	94.6	12	94.3	12	97.0	24	104.8	23	96.9	11	217.2***	12	262.7***	24	187.9***
	19	11	98.1					12	100.4	12	122.2					12	143.1
Sodium (m mol/l)	4	24	140.67	12	141.08	12	141.42	24	141.38	23	141.35	12	141.58	12	141.17	24	140.58
	13	23	142.96	12	144.33	11	143.91	22	144.36	24	143.25	12	144.08	12	143.33	24	142.92
	19	11	143.36					12	143.75	12	142.25					12	142.50
Potassium (m mol/l)	4	24	4.862	12	4.733	12	4.642	24	4.633*	23	4.291	12	3.975**	12	4.067*	24	4.088*
	13	23	4.378	12	4.317	11	4.300	22	4.436	24	4.121	12	4.067	12	4.058	24	4.029
	19	11	4.227					12	4.300	12	3.675					12	3.700
Calcium (m mol/l)	13	23	2.658	12	2.622	12	2.590*	24	2.640	21	2.555	9	2.622*	10	2.600	22	2.569
	19	9	2.609					9	2.632	5	2.622					5	2.666
Creatinine (μ mol/l)	4	24	47.04	12	47.33	12	46.67	24	45.62	23	49.57	12	53.50**	12	55.25***	24	51.67
	13	23	59.00	12	61.00	12	57.50	22	54.55**	24	59.71	12	60.58	12	61.75	24	59.29
	19	11	60.00					11	56.91	12	62.17					11	60.36
Chloride (m mol/l)	4	24	103.17	12	105.17*	12	104.25	24	104.46	23	105.78	12	106.58	12	105.25	24	104.21*
	13	21	107.19	12	107.50	10	107.00	21	108.24*	23	108.13	12	108.17	11	107.55	19	108.16
	19	11	105.82					12	106.25	12	108.00					12	107.33
Triglycerides (m mol/l)	4	24	1.772	12	1.796	12	1.546	24	1.397**	23	1.061	12	0.708**	12	0.699***	24	0.557***
	13	23	1.786	12	1.505	12	1.274**	22	1.282***	24	0.941	12	0.840	12	0.831	24	0.661**
	19	11	2.105					11	1.799	12	1.151					12	1.031
Cholesterol (m mol/l)	4	24	1.842	12	2.092*	12	2.133*	24	2.000	23	1.830	12	1.992	12	1.867	24	1.700
	13	23	2.230	12	2.267	12	2.100	24	2.079	24	2.083	11	2.227	12	2.033	24	1.812**
	19	11	2.664					10	2.560	12	2.158					12	2.275
Lactate dehydrogenase (IU/l)	4	23	615.0	12	420.8	12	443.6	23	390.9*	23	327.7	12	306.8	12	355.6	24	272.2
	13	23	424.0	12	372.0	11	338.3	22	399.6	24	381.7	12	492.4	12	420.3	24	452.0
	19	11	409.6					11	352.0	11	307.2					12	424.2

Statistical significance assessed by comparison with control using Student's t-test.

*: p = <0.05

**: p = <0.01

***: p = <0.001

Table 4. Urinalysis in rats treated intravenously with meropenem for 3 months followed by a 6-week recovery period

Sex		Male								Female							
Dose (mg/kg)		Control		120		240		1000		Control		120		240		1000	
Index	Week	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P
Volume + (ml)	4	24	19.2	12	16.2	12	17.0	24	13.8*	24	10.5	12	12.2	12	12.5	24	12.5
	13	23	13.0	12	19.5	12	15.5	24	14.8	24	11.8	12	16.5	12	13.8	24	13.5
	19	11	14.0					12	16.0	12	14.5					12	13.5
Specific gravity	4	24	1.0171	12	1.0196	12	1.0211	24	1.0256*	23	1.0235	12	1.0247	12	1.0188	24	1.0201
	13	23	1.0235	12	1.0216	12	1.0246	24	1.0264	24	1.0250	12	1.0215	12	1.0227	24	1.0240
	19	11	1.0312					12	1.0257	12	1.0278					12	1.0246
pH	4	24	6.8	12	6.6 —	12	6.7 —	24	6.5 —	24	6.2	12	6.2 —	12	6.3 —	24	6.2 —
	13	23	6.9	12	6.8 —	12	6.4 —	24	6.4 —	24	6.3	12	5.8 —	12	6.0 —	24	6.3 —
	19	11	6.3					12	6.5 —	12	5.7					12	6.0 —
Sodium (m mol/l)	13	23	31.8	12	22.0	12	34.9	24	28.4	24	42.4	12	25.2*	12	31.0	24	38.2
	19	11	45.8					12	33.7	12	25.7				12	12	30.2
Potassium (m mol/l)	13	23	78.0	12	63.5	12	73.3	24	63.1	24	70.6	12	56.9	12	57.3	24	55.6
	19	11	97.0					12	69.3	12	67.0				12	12	62.8
Total protein (mg/dl)	13	23	87.6	12	65.6	12	81.6	24	72.5	24	11.5	12	13.3	12	12.0	24	12.4
	19	11	100.3					12	69.8	12	13.2				12	12	10.9
Osmolality mosmol/kg of water	13	23	689.5	12	605.6	12	715.1	24	696.2	24	774.8	12	629.6	12	636.6	24	700.5
	19	11	926.4					12	668.9	12	708.5				12	12	670.3
N-Acetyl glucosaminidase (U/l)	13	23	4.07	12	4.49	12	5.03	24	4.60	24	3.91	12	3.91	12	3.94	24	3.96
	19	11	5.45					12	4.01	12	3.67				12	12	3.77
Lactate de- hydrogenase (IU/l)	13	19	13.2	9	12.6	6	9.8	18	13.1	24	13.7	8	12.9	8	8.1*	21	11.2
	19	11	28.5					12	18.6	12	17.2				12	12	16.7
Glucose (m mol/l)	13	23	0.382	12	0.342	12	0.465	24	0.524	21	0.342	11	0.326	12	0.300	24	0.340
	19	11	0.550					12	0.490	12	0.397				11	11	0.378
G-Glutamyl transpeptidase (IU/l)	13	19	1324.1	11	1216.9	10	1599.4	15	1661.8	12	399.1	12	383.0	12	345.7	12	504.3
	19	11	1680.9					12	1355.5	12	360.8				12	12	358.5
Creatinine (μ mol/l)	13	23	6846.6	12	5263.0	12	6252.3	24	6996.0	24	5460.8	12	4440.2	12	4306.5	24	5251.8
	19	11	7707.6					12	5165.9	12	4611.3				12	12	4291.0
Chloride + (m mol/l)	13	23	36.0	12	15.5**	12	20.0	24	5.5***	24	49.5	12	28.0*	12	28.0*	24	34.5
	19	11	34.0					12	23.5	11	33.0				12	12	26.0
Alkaline phosphatase (IU/l)	13	12	249.5	12	175.0	12	258.0	12	249.0	12	83.0	12	68.3	12	66.8	12	91.3
	19	11	281.9					12	173.8	12	98.8				12	12	122.5

Statistical significance assessed by comparison with control using Student's t-test.

*: $p < 0.05$ **: $p < 0.01$ ***: $p < 0.001$

A plus (+) indicates a non-parametric analysis, medians are presented for volume and chloride.

A dash (—) under p indicates unsuitable data for significance test.

mg/kg以上の群で用量に相関して認められた(Fig. 5-1, 5-2)。休薬期間終了時の検査においても濾胞増生は認められたが、投与期間終了時に比べ、発現例数は減少した。

骨髄：血液学的検査で被験物質投与によると考えられる変化が認められたため、投与期間終了時に1000

mg/kg群で骨髄塗抹標本の検査を行ったが、異常は認められなかった。

その他、検査諸器官、組織には異常は認められなかった。なお、1000 mg/kg群の雄1例の腎臓について電子顕微鏡による観察を実施したが、異常は認められなかった。

Table 5. Mean concentrations of meropenem in rat plasma after single and multiple dosing

Time post-dose (mins)	Mean plasma concentration (μg/ml) (± SE)					
	120 mg/kg		240 mg/kg		1000 mg/kg	
	Day 1	Day 92	Day 1	Day 92	Day 1	Day 92
10	143 (7.95)	96.4** (10.8)	251 (28.6)	212 (40.3)	1239 (79.7)	1167 (59.3)
20	15.9 (2.14)	10.0* (1.48)	37.6 (5.74)	30.9 (4.37)	235 (36.8)	149 (19.8)
50	NC	0.56 (0.09)	3.28 (1.69)	4.39 (2.93)	15.7 (4.42)	8.73 (1.31)

NC = not calculated; plasma concentration below limit of detection in 4/6 animals.

Statistical significance assessed by comparison with Day 1 using

Student's t-test *: p = <0.05

** : p = <0.01

Table 6-1. Absolute organ weights in rats treated intravenously with meropenem for 3 months

Organ	Sex	Control		120 mg/kg		240 mg/kg		1000 mg/kg	
		No.	Mean	No.	Mean p	No.	Mean p	No.	Mean p
Body weight	M	11	519.0	12	495.8	12	500.6	12	458.3**
	F	12	289.9	12	307.8**	12	302.7*	12	289.0
Testes	M	11	4.943	12	4.548	12	4.593	12	5.013
Prostate	M	11	0.565	12	0.566	12	0.598	12	0.462
Ovaries	F	12	0.1095	12	0.1093	12	0.1058	12	0.1121
Uterus	F	12	0.527	12	0.553	12	0.456	12	0.438
Spleen	M	11	1.094	12	1.260*	12	1.323**	12	1.350**
	F	12	0.780	12	0.892*	12	0.921**	12	1.067***
Adrenals	M	11	0.0688	12	0.0742	12	0.0735	12	0.0723
	F	12	0.0961	12	0.1013	12	0.0987	12	0.1033
Kidneys	M	9	3.611	12	3.394	12	3.481	10	3.306*
	F	10	2.340	12	2.316	12	2.231	10	2.335
Heart	M	11	1.577	12	1.493	12	1.543	12	1.426**
	F	12	1.052	12	1.073	10	1.044	12	1.018
Liver	M	11	20.37	12	19.73	12	19.53	12	17.07***
	F	12	12.25	12	11.88	12	11.50	12	11.50
Brain	M	11	2.193	12	2.165	12	2.177	12	2.121*
	F	12	1.985	12	2.008	12	1.985	12	1.999
Pituitary	M	11	0.0130	12	0.0123	12	0.0120	12	0.0117
	F	12	0.0157	12	0.0168	12	0.0153	12	0.0161
Caecum	M	10	1.355	11	1.898***	12	1.990***	12	1.699**
	F	12	1.089	12	1.354**	12	1.431***	12	1.488***

Statistical significance assessed by comparison with control using Student's t-test.

*: p = <0.05

** : p = <0.01

***: p = <0.001

Table 6-2. Relative organ weights in rats treated intravenously with meropenem for 3 months

Organ	Sex	Control		120 mg/kg		240 mg/kg		1000 mg/kg	
		No.	Mean	No.	Mean p	No.	Mean p	No.	Mean p
Testes	M	11	0.963	12	0.921	12	0.925	12	1.100*
Prostate	M	11	0.1086	12	0.1153	12	0.1206	12	0.1028
Ovaries	F	12	0.0377	12	0.0356	12	0.0350	12	0.0389
Uterus	F	12	0.1833	12	0.1799	12	0.1510	12	0.1524
Spleen	M	11	0.2114	12	0.2535**	12	0.2642***	12	0.2951***
	F	12	0.2686	12	0.2890	12	0.3038*	12	0.3713***
Adrenals	M	11	0.0133	12	0.0149	12	0.0148	12	0.0159**
	F	12	0.0331	12	0.0330	12	0.0326	12	0.0359
Kidneys	M	9	0.6959	12	0.6884	12	0.6964	10	0.7286
	F	10	0.8046	12	0.7530*	12	0.7369**	10	0.8076
Heart	M	11	0.3045	12	0.3025	12	0.3094	12	0.3112
	F	12	0.3636	12	0.3487	10	0.3457	12	0.3529
Liver	M	11	3.926	12	3.974	12	3.899	12	3.726*
	F	12	4.224	12	3.860**	12	3.802**	12	3.992
Brain	M	11	0.4246	12	0.4398	12	0.4373	12	0.4662*
	F	12	0.6858	12	0.6545*	12	0.6574	12	0.6931
Pituitary × 1000	M	11	2.496	12	2.494	12	2.388	12	2.576
	F	12	5.405	12	5.459	12	5.071	12	5.585
Caecum	M	10	0.2617	11	0.3756***	12	0.3991***	12	0.3710***
	F	12	0.3758	12	0.4409*	12	0.4737***	12	0.5162***

Statistical significance assessed by comparison with control using Student's t-test.

*: $p = < 0.05$

** : $p = < 0.01$

***: $p = < 0.001$

Table 6-3. Absolute organ weights in rats treated intravenously with meropenem for 3 months (Recovery test)

Organ	Sex	Control		1000 mg/kg	
		No.	Mean	No.	Mean p
Body weight	M	11	583.0	12	562.4
	F	12	324.5	12	314.9
Testes	M	11	4.854	12	4.827
Prostate	M	11	0.703	12	0.614
Ovaries	F	12	0.1092	12	0.1079
Uterus	F	12	0.519	12	0.510
Spleen	M	11	1.128	12	1.215
	F	12	0.750	12	0.806
Adrenals	M	11	0.0691	12	0.0661
	F	12	0.1038	12	0.1019
Kidneys	M	9	3.843	10	3.819
	F	10	2.269	10	2.410
Heart	M	11	1.696	12	1.718
	F	12	1.081	12	1.041
Liver	M	11	21.82	12	21.01
	F	12	12.46	12	11.64*
Brain	M	11	2.200	12	2.192
	F	11	2.036	12	1.997
Pituitary	M	11	0.0133	12	0.0134
	F	12	0.0172	12	0.0156
Caecum	M	11	1.682	12	1.908
	F	12	1.153	12	1.374**

Statistical significance assessed by comparison with control using Student's t-test.

*: $p = < 0.05$

** : $p = < 0.01$

Table 6-4. Relative organ weights in rats treated intravenously with meropenem for 3 months (Recovery test)

Organ	Sex	Control		1000 mg/kg	
		No.	Mean	No.	Mean p
Testes	M	11	0.831	12	0.869
Prostate	M	11	0.1206	12	0.1094
Ovaries	F	12	0.0341	12	0.0343
Uterus	F	12	0.1608	12	0.1615
Spleen	M	11	0.1936	12	0.2178*
	F	12	0.2318	12	0.2565
Adrenals	M	11	0.0118	12	0.0118
	f	12	0.0321	12	0.0324
Kidneys	M	9	0.6531	10	0.6668
	F	10	0.7220	10	0.7561
Heart	M	11	0.2910	12	0.3057*
	F	12	0.3339	12	0.3304
Liver	M	11	3.747	12	3.732
	F	12	3.840	12	3.698
Brain	M	11	0.3781	12	0.3932
	F	11	0.6284	12	0.6353
Pituitary × 1000	M	11	2.286	12	2.408
	F	12	5.317	12	4.962
Caecum	M	11	0.2880	12	0.3414*
	F	12	0.3560	12	0.4364**

Statistical significance assessed by comparison with control using Student's t-test.

*: p = <0.05

** : p = <0.01

***: p = <0.001

Table 7-1. Histopathological findings in rats treated intravenously with meropenem for 3 months

Lesions		Incidence of lesions (Numeric)								
		Group	Males				Females			
			0 mg/kg/ day	120 mg/kg/ day	240 mg/kg/ day	1000 mg/kg/ day	0 mg/kg/ day	120 mg/kg/ day	240 mg/kg/ day	1000 mg/kg/ day
KIDNEYS:		(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	
Focal tubular basophilia	minimal mild		4	2	1 1	2	3			
Multifocal cortical tubular basophilia	minimal	7			5	3				
Focal tubular vacuolation	minimal mild		1	2	3 1		1			
Multifocal cortical tubular vacuolation	minimal			1	4					
Minimal focal cortical tubular ballooning degeneration					3				1	
Focal tubular dilatation	minimal	1	1	2		1				
Multifocal tubular dilatation	minimal				1					
SPLEEN:		(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	
Focal follicular hyperplasia	mild					1			1	
Multifocal follicular hyperplasia	minimal mild	1 1		1 6			1 4	2 4		

Figures in brackets represent the number of animals from which this tissue was examined microscopically.

Ⅲ. 考 察

カルバペネム系抗生物質であるMEPMをAPfSD (Wistar系)ラットに120, 240および1000 mg/kgの用量で3カ月間静脈内投与して亜急性毒性を検討し、さらに1000 mg/kgについては6週間の休薬期間を設けてその回復性を検討した。

その結果、240 mg/kg以上の群では尿および被毛の着色または失禁あとが、1000 mg/kg群では軽度な体重増加抑制、摂餌量の減少(雄)が認められたが、いずれの変化も休薬により回復傾向を示した。

低用量群から認められた血中好中球数の減少、リンパ球数の増加ならびにグロブリン分画の減少による血漿A/G比の上昇は、本剤の抗菌作用に関連したものと考えられた。このような変化は、抗生物質をSPFラットに投与した際によくみられる変化である。即ち、抗生物質を投与することによる腸内細菌数の減少により、“germ-free”動物に近い状態が惹起されることによるものと考えられた。“germ-free”動物では免疫応答が阻害されていることが知られており¹⁾、血中の好中球数や血漿グロブリンの減少²⁾が予期される。また、本変化は上記免疫応答の阻害に基づくものと考えられたが、いずれも軽度であり、病理組織学的検査においても造血系への作用を示唆する変化は認められず、休薬により回復する可逆性の変化であった。

主に雌雄の1000 mg/kg群に認められた赤血球数の

減少は、検体投与時にしばしば報告されている^{3,4)}局所からの出血に伴う貧血と考えられたが、変化の程度はごく軽度で休薬により回復する可逆性の変化であった。

投与4週時に雄の240 mg/kg以上の群に認められた血漿ALP活性の上昇については、13週時および休薬期間終了時には認められなかったことから、その毒性学的意義は明らかではなかった。同様に雌の120 mg/kg以上の群に認められたAST活性の上昇については、肝臓への影響が示唆されたが、肝臓の重量、剖検および病理組織学的検査では変化は認められなかった。

低用量群から認められた血漿トリグリセライドの低下については、形態学的変化を伴っていないことからその毒性学的意義は小さいと考えられた。

投与4週時に認められたごく軽度な尿素窒素の増加については、投与13週および休薬期間終了時には認められず、また尿検査においても著変は認められていないことから、腎障害を示唆する所見とは考えられなかった。

雄の1000 mg/kg群で認められた副腎の相対重量の増加についての毒性学的意義は不明であるが、病理組織学的検査では変化は認められず、また休薬により回復する可逆性の変化であった。

盲腸重量の増加は全投与群で認められたが、組織学的変化を伴わず、抗生物質を投与したげっ歯類⁵⁻⁸⁾に

Table 7-2. Histopathological findings in rats treated intravenously with meropenem for 3 months (Recovery test)

Lesions		Incidence of lesions (Numeric)			
		Males		Females	
	Group	0 mg/kg/day	1000 mg/kg/day	0 mg/kg/day	1000 mg/kg/day
KIDNEYS:		(12)	(12)	(12)	(12)
Focal cortical tubular basophilia	minimal	1	4		1
Multifocal cortical tubular basophilia	minimal	5	3		
Focal cortical tubular vacuolation	minimal	3	2		1
Focal cortical tubular dilatation	minimal	2	2		1
Multifocal tubular dilatation	minimal	2	3		
SPLEEN:		(12)	(12)	(12)	(12)
Focal follicular hyperplasia	minimal	1			
	mild	1			
Multifocal follicular hyperplasia	mild		6	1	3

Figures in brackets represent the number of animals from which this tissue was examined microscopically.

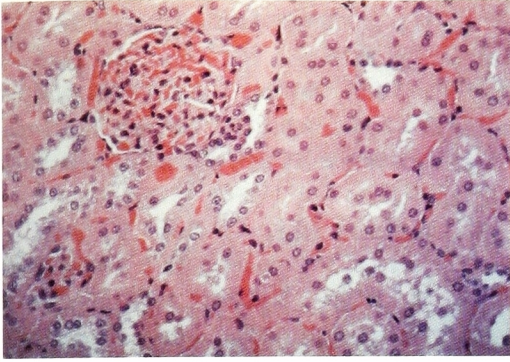


Fig. 4-1. Normal kidney (control).

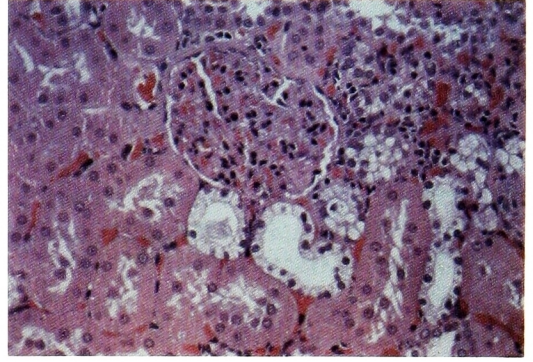


Fig. 4-2. Kidney with minimal tubular ballooning degeneration (1000 mg/kg).

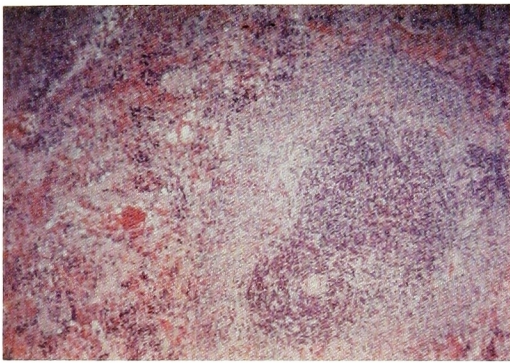


Fig. 5-1. Normal spleen (control).

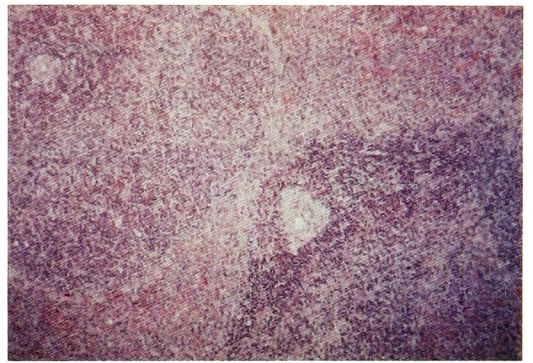


Fig. 5-2. Spleen with follicular hyperplasia (1000 mg/kg).

共通の腸内細菌叢の変動⁹⁾に起因したものと考えられた。

軽度の脾臓の重量増加と濾胞増生については、他のカルバペネム系抗生物質⁹⁾でも報告されている白脾髄における軽度なリンパ球細胞網細胞密度の増加によるものと考えられた。本変化は休薬により回復傾向を示す可逆性の変化ではあったが、その毒性学的意義は明らかにし得なかった。

腎臓におけるごく軽度な尿細管上皮細胞の空胞化、好塩基性化および管腔の拡張は、対照群と投与群の両方に認められたことから、被験物質投与の影響ではないと考えられた。しかしながら、1000 mg/kg群の1例に認められた軽度な尿細管上皮細胞の好塩基性化と空胞化は、同群の4例に認められた尿細管のごく軽度な膨化と共に、被験物質投与の影響と考えられた。

以上の結果から、MEPMの3カ月間静脈内投与によって1000 mg/kg群では、軽度な体重増加抑制、尿お

よび被毛の着色または失禁あとの発現例数の増加、副腎の相対重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、腎臓の尿細管上皮細胞におけるごく軽度な膨化と軽度な空胞化、好塩基性化が認められたが、血液生化学的検査あるいは尿検査では、これらの形態学的変化に関連すると考えられる機能障害は認められなかった。主として本剤の抗菌作用に関連すると考えられる変化が低用量群から認められたが、毒性学的に重要と考えられる変化ではなかった。

文 献

- 1) Gordon H A and Pesti L : The gnotobiotic animal as a tool in the study of host microbial relationships. Bacteriological Reviews 35 (No.4) : 390~429, 1971
- 2) 野村岳之, 渡辺満利, 河上喜之, 平田真理子, 鈴木修三, 柳田知司 : NY-198のラット13週間経口投与亜急性毒性試験。Chemotherapy

- 36 (S-2) : 343~370, 1988
- 3) 倉片康雄, 植村昌平, 西岡佳隆, 幸嶋祥亘, 大高忠彦, 根田公一, 大滝義博, 三好幸二, 野村 章, 仲吉 洋 : Potassium clavulanate およびBRL28500の急性毒性および亜急性毒性試験。Chemotherapy 34 (S-4) : 69~95, 1986
- 4) 村岡義博, 伊藤文男, 吉崎敏夫, 原田喜男 : 6059-Sのラットにおける慢性毒性試験。Chemotherapy 28 (S-7) : 1089~1107, 1980
- 5) 臼居敏仁, 久野博司, 松井恭子, 花見正幸, 田中浩二 : Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791)の安全性に関する研究(第2報)ラットにおける静脈内または皮下投与による亜急性ならびに慢性毒性試験。Chemotherapy 33 (S-4) : 129~180, 1985
- 6) 高山 敏, 古浜和久, 加藤道幸, 山田明甫, 小野寺 威, 小河秀正, 秋元 健 : Cefoxitinの安全性に関する研究, 第1報 : 急性, 亜急性および慢性毒性。Chemotherapy 26 : 150~175, 1978
- 7) 二本力夫, 塩田尚三, 宇佐美正義, 野口午郎, 杉山 修, 大川広行, 高垣義男 : Ceftezoleの一般毒性および胎仔への影響。Chemotherapy 24 (No.4) : 671~701, 1976
- 8) 森本宏一, 清水 充, 田所 規, 高橋昌三, 宮地 徹 : Cefroxadine (CGP-9000)の毒性試験 第2報 : 亜急性毒性試験。Chemotherapy 28 (S-3) : 103~115, 1980
- 9) 今井章浩 : マウスの盲腸内細菌叢と盲腸内容の揮発性脂肪酸組成におよぼす各種抗生物質投与の影響。Chemotherapy 26 : 345~350, 1978

SUBACUTE INTRAVENOUS TOXICITY STUDY OF MEROPENEM IN RATS

Juki Kimura

Environmental Health Science Laboratory, Sumitomo Chemical Co. Ltd.
1-98 Kasugade-naka, 3 chome, Konohana-ku, Osaka 554, Japan

A. W. Russell and J. C. Topham

Safety of Medicines Department, ICI Pharmaceuticals
Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, England

A three-month intravenous toxicity study on meropenem (MEPM), a newly synthesized carbapenem antibiotic, was conducted in APfSD (Wistar derived) rats at dosages of 120, 240 or 1000 mg/kg/day.

The following treatment-related changes were detected in clinical laboratory investigations: increased plasma albumin/globulin ratio (120 mg/kg or more), increased plasma AST (females of 120 mg/kg or more), urine staining/incontinence and coat staining, increased lymphocyte count, decreased plasma triglycerides (240 mg/kg or more), reduction in body weight gains and food consumption (male only), decreased RBC and neutrophil counts, increased WBC count, decreased plasma total protein and urinary chloride values (1000 mg/kg). Pathological examination revealed increased caecum weight and increased spleen weight with splenic hyperplasia (120 mg/kg or more), increased relative adrenal weight, and minimal tubular ballooning degeneration, mild tubular vacuolation and basophilia in the kidney (1000 mg/kg).

The above treatment-related changes were shown to be reversible six weeks after the cessation of dosing.