

Meropenemのイヌにおける3ヵ月間静脈内亜急性毒性試験

花井幸次

住友化学工業株式会社
生物環境科学研究所*

Berent C.D.・Topham J.C.

ICI Pharmaceuticals, Safety of Medicines Department**

Meropenem (MEPM) の120, 240および500 mg/kg/日をビーグル犬に3ヵ月間静脈内投与して亜急性毒性試験を実施し、以下の結果を得た。

1) 症状、摂餌・摂水量、体重には被験物質の影響と考えられる異常は認めなかった。また、眼科学的検査、生理学的検査にも異常を認めなかった。なお、投与75日目に高用量群の1例で頸部の腫瘍がみられ、一般状態が悪化したため実験動物取扱い上の倫理的配慮により屠殺した。

2) 血液学的検査では投与群で対照群に比べ赤血球数のごく軽度な減少を認め、500mg/kg/日群ではヘモグロビン量およびヘマトクリット値の低下をいずれもごく軽度に認めた。

3) 血液生化学的検査ではALPおよびトリグリセライドの増加を、またクレアチニンおよび尿素の減少をいずれも120 mg/kg/日群から対照群に比べて軽度に認めたほかに異常はなく、また、尿検査あるいは肝機能検査には異常はなかった。

4) 病理学的検査では、500 mg/kg/日群で対照群に比べて腎臓重量の軽度な増加を認めたが、組織学的な異常はいずれの臓器にも認めなかった。

5) 以上の如くMEPMの120, 240および最大投与可能量である500 mg/kg/日をビーグル犬に3ヵ月間投与した結果、臨床検査項目および腎臓重量に軽度な影響を認めたが、病理組織学的検査などには明らかな臓器毒性を示唆する所見はなかった。

Key words : Meropenem, 亜急性毒性試験, イヌ

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の抗生物質であり、幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有している。

今回、MEPMの安全性評価の一環としてイヌにおける3ヵ月間静脈内投与試験を行ったので、その結果について報告する。

なお、試験は1988年2月8日に開始し、1989年1月11日に終了した。

I. 実験材料および方法

1. 被験物質

MEPMは淡黄色の結晶性粉末である。本試験には住友製薬株式会社より提供された1バイアル中に2.5 g (力価)含有の粉末充填剤(Lot No.U204)を用いた。投与液は英国局方注射用蒸留水で10%溶液に毎日調製した。

2. 使用動物および飼育条件

ICI社のBreeding Unit (Alderley Park) で生産された雌雄のビーグル犬を用いた。投与開始時の動物の週齢は31～57週で、体重は雄12.9～18.0 kg、雌12.6～16.5 kgであった。動物は個別に鉄製ペン(1 m²)に収容し、摂水量測定週は隔日として、そのほかの日には毎日運動場(1×2 m)を往来できる時間を設けた。飼育環境は室温15～24℃、湿度30～70%、照明時間は午前6時からの12時間とした。飼料として固型飼料(Laboratory Diet A, Special Diets Services Ltd.) 400 gを毎日投与前に給餌した。飲料水は通常は自動給水システムにより、摂水量測定時には給水器により自由に摂取させた。

3. 投与量

投与量は先に実施した用量設定試験を参考に、高用

*〒554 大阪市此花区春日出中3丁目1-98号

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

量群にはこの処方での最大連続投与可能量である500 mg/kgを設定し、以下240および120 mg/kgの3用量を設定した。

実験の群構成は対照群を含めて4群とした。動物数は1群雌雄各3頭とし、更に対照群および高用量群には回復試験のために雌雄各3頭を追加した。

4. 投与方法

投与は臍側皮静脈より約12 ml/分の投与速度で、1日1回、週7日、13週間連続で行った。対照群には高用量と同投与液量(5 ml/kg)の注射用生理食塩水を同様に投与した。

対照群と高用量群については投与期間終了後に6週間の休薬期間を設け、回復性について検討した。

5. 検査項目および検査方法

(1) 症状観察, 体重, 摂餌量および摂水量測定

症状は毎日少なくとも2回は観察し、更に投与開始前と投与4, 8, 12週目および休薬6週目に獣医師による精査を行った。

体重は毎週, 摂餌量は毎日いずれも全例について測定した。摂水量は主試験用の雌雄各2例と回復試験用の全例について、投与前2週間および投与3, 7, 11週目に測定した。

(2) 眼科学的検査

全例について投与開始前, 投与4, 8, 12週目に眼科学的検査を実施した。検査は1%Tropicamideで散瞳させ、間接検眼鏡を用いて行った。

(3) 生理学的検査

対照群, 120および500 mg/kg群の全例について、投与開始前に2回と投与5および12週目に直接動脈血圧, 心電図(波形, 心拍数, P-R時間)および直腸温を測定した。投与期間中はいずれの検査項目も投与前および投与後約45分に記録した。

(4) 血液学的検査

投与開始前に原則として2回と投与4, 8, 13および休薬6週目(19週目)にEDTA処理血液について、赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 平均赤血球容積, 平均赤血球ヘモグロビン量, 平均赤血球ヘモグロビン濃度, 白血球数, 血小板数(以上 Coulter Counter Model S-plus IV)を測定し、白血球分類(鏡検)を行った。また、網状赤血球数(鏡検)を投与13週目の対照群と高用量群で算定した。更に、クエン酸三ナトリウム処理血漿についてプロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間(自動凝固装置 Coag-A-Mate x2)を測定した。

(5) 血液生化学的検査

(4)と同時期にヘパリンリチウム処理血漿について、

血糖, 総蛋白, アルブミン, A/G比, トリグリセリド, コレステロール, 総ビリルビン, 尿素, クレアチニン, アラニンアミノトランスフェラーゼ, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, アルカリ性フォスファターゼ(ALP), γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(γ -GTP), Ca(以上日立705形), 乳酸脱水素酵素(LDH) (Cobas Fara), K, Na(炎光光度計 IL943), Cl(Meter CCMI)を測定した。

(6) 尿検査

投与開始前に1回と投与4, 8, 12週目および休薬6週目(19週目)に全動物について、体重の1%の水を負荷した後, カテーテルを用いて膀胱尿を採取し, 色調, 定性的検査(糖, 蛋白, ケトン体, ビリルビン, 潜血) (Bililabstix with Clinitek 200), pH(試験紙)および尿沈渣について検査を行った。更に, 投与8, 12週目および休薬6週目(19週目)には定量的検査として糖, 蛋白, クレアチニン, N-アセチルグルコサミニダーゼ, γ -GTP, ALP(以上Cobas Fara), Na, K(炎光光度計 IL943), Cl (Meter CCMI) および浸透圧 (Camlab Osmometer)を測定した。

(7) 肝機能検査

投与期間終了時の剖検時に、雄全例から肝臓の一部(約10 g)を採取し、ミクロソーム中の蛋白質, チトクロームP450, NADPHチトクロームC還元酵素, アルドリンエポキシダーゼ, エトキシマリン-O-脱エチル酵素およびエトキシレゾルフィン-O-脱エチル酵素活性を測定した。

(8) 剖検および臓器重量

投与期間および休薬期間終了後, 動物をペントバルビタール麻酔下で放血致死させて剖検し, 同時に脳, 下垂体, 顎下腺, 甲状腺, 胸腺, 心臓, 肝臓, 腎臓, 副腎, 精巣, 精巣上体, 前立腺, 卵巣, 子宮について重量を測定し, 更にそれらの臓器の対体重比を算出した。

(9) 病理組織学的検査

重量測定臓器に加え, 大動脈, 胆嚢, 膀胱, 骨および骨髓(肋骨), 気管(支), 頸部, 小腸, 大腸, 肺, リンパ節, 皮膚および乳腺, 骨格筋, 坐骨神経, 食道, 脾臓, 上皮小体, 耳下腺, 舌下腺, 脊髄, 脾臓, 胃, 舌, 陰, および肉眼的異常部位について10%中性ホルマリン液で, また眼球(眼瞼を含む)はZenker液で固定し, パラフィン包埋薄切切片を作製後, H-E染色を施して光学顕微鏡で観察した。腎臓および肝臓については過ヨウ素酸シッフ(PAS)染色も行った。回復試験では, 肝臓, 腎臓, 副腎および唾液腺のみ検査した。

(10) 統計学的検査

体重, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査 (数値データのみ), 生理学的検査および臓器重量のデータについて, 分散分析による検定を行い, 必要に応じてStudentのt-検定により投与群と対照群の有意差を検定した。

II. 実験結果

1. 死亡および症状

投与および休薬期間中に関連した死亡はなかったが, 500 mg/kg/日群の雌1例(回復試験用)で投与75日目

に左側頸部に腫脹を認めた。この腫脹は急速に増大し, それに従い動物の一般状態が悪化して, 直腸温は40.5℃となった。外傷等は認められなかったが, 実験動物取扱い上の倫理的配慮による獣医師の指示に従って当日に屠殺した。

症状にはいずれの群においても明らかな異常を認めなかった。

2. 体重(Fig.1, 2), 摂餌量および摂水量

体重, 摂餌量および摂水量のいずれにおいても被験

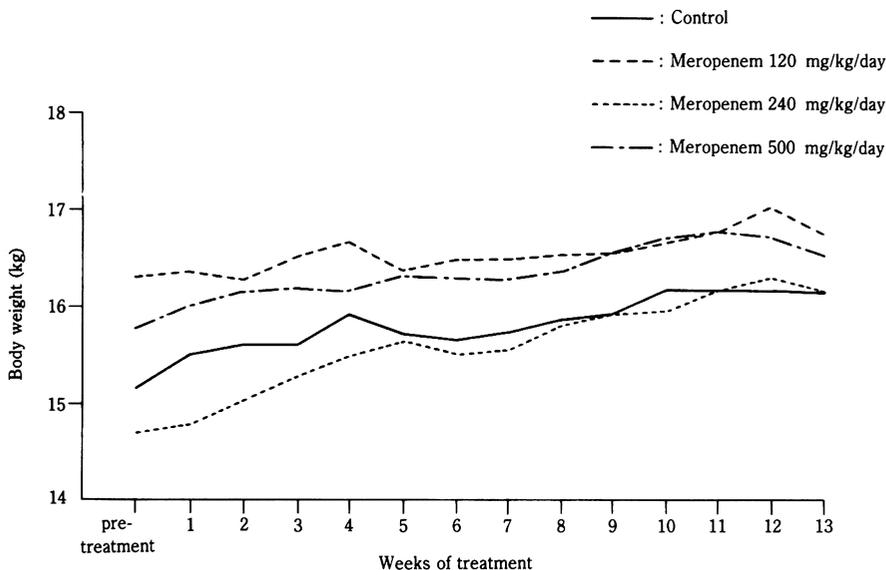


Fig. 1. Group mean body weights — male.

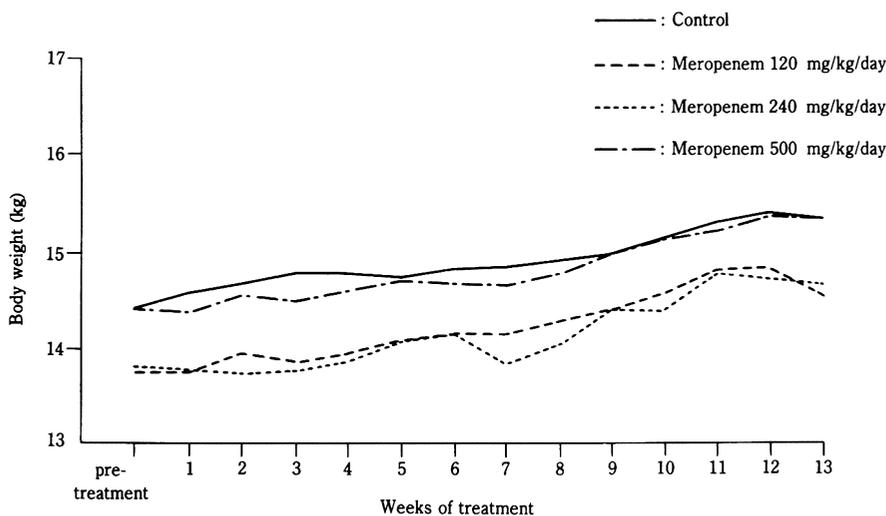


Fig. 2. Group mean body weights — female.

物質投与の影響を認めなかった。

3. 眼科学的検査

全例とも被験物質投与の影響を認めなかった。

4. 生理学的検査

心電図、血圧および直腸温のいずれにも被験物質投与によると考えられる変化は認めなかった。

5. 血液学的検査 (Table 1)

投与13週目に投与全群で赤血球数の減少を対照群に対して統計学的に有意に認めた。500 mg/kg/日群では同時にヘモグロビン量の減少およびヘマトクリット値の低下も認めたが、これらの変化の程度はいずれもごく軽度であった。休薬期間終了時にもこの変化は認められた。その他には被験物質投与の影響と考えられる変化を認めなかった。

6. 血液生化学的検査 (Table 2)

投与全群でALPおよびトリグリセライドの高値およびクレアチニンおよび尿素の低値を投与4週目から軽度ながら用量依存的に認めた。これらの変化は休薬期間終了時には回復した。その他には被験物質投与の影響と考えられる変化を認めなかった。

7. 尿検査 (Table 3)

尿検査のいずれの検査項目においても異常を認めな

かった。

8. 肝機能検査 (Table 4)

測定したいずれの酵素においても用量依存性の変化を認めず、肝臓での酸化酵素誘導を認めなかった。

9. 臓器重量 (Table 5)

臓器重量および対体重比の軽度な増加を雌雄の500 mg/kg/日群で認めた。腎臓重量の増加は低および中用量群の雌でも対照群に対して統計学的に有意に認められたが、対体重比では中用量群には統計学的な有意差は認められなかった。肝臓重量は高用量群の雄で対照群に対して統計学的に有意な増加を認めたが、対体重比では異常はなく毒性学的に重要ではないと考えられた。そのほかの臓器には異常を認めなかった。

10. 剖検所見

投与期間および休薬期間終了時に剖検した全ての例のいずれの臓器においても被験物質投与との関連が考えられる異常を認めなかった。

途中屠殺例では唾液腺周囲の瀰漫性の皮下浮腫を伴った腫瘤を認めた。また、この病変部から採取した材料を細菌学的検査に供したところMicrococciおよびStreptococciが分離された。

11. 病理組織学的検査 (Table 6)

Table 1-1. Hematological findings in dogs intravenously treated with meropenem for 13 weeks

Sex	Male								Female									
	Dose (mg/kg)		Control		120		240		500		Control		120		240		500	
	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
Hemoglobin (g/dl)	-2	6	15.08	3	16.33	2	14.95	6	14.50	5	16.80	3	15.60	3	16.70	6	15.93	
	-1	6	15.12	3	15.90	3	14.77	6	14.48	6	16.98	3	15.67	3	16.83	6	16.30	
	4	6	15.17	3	16.00	3	15.23	6	14.90	6	17.30	2	15.50*	3	16.90	6	16.55	
	8	6	15.70	3	16.63	3	15.20	6	15.20	6	17.40	3	15.60*	3	16.40	6	16.47	
	13	6	15.20	3	15.67	3	14.77	6	13.92*	6	16.93	3	14.67	3	15.10	5	14.70*	
	19	3	15.30					3	14.10	3	17.93					2	13.85	
Red blood cells ($\times 10^{12}/l$)	-2	6	6.45	3	6.87	2	6.30	6	6.12	5	7.06	3	6.60	3	6.97	6	6.70	
	-1	6	6.52	3	6.73	3	6.20	6	6.18	6	7.17	3	6.63	3	7.13	6	6.88	
	4	6	6.43	3	6.63	3	6.30	6	6.25	6	7.27	2	6.40*	3	7.07	6	6.93	
	8	6	6.72	3	7.00	3	6.37	6	6.45	6	7.32	3	6.63*	3	6.90	6	6.95	
	13	6	6.52	3	6.53	3	6.07	6	5.87**	6	7.08	3	6.20*	3	6.23*	5	6.28*	
	19	3	6.57					3	6.00	3	7.47					2	5.90	
Hematocrit (l/l)	-2	6	0.423	3	0.458	2	0.415	6	0.405	5	0.468	3	0.437	3	0.463	6	0.444	
	-1	6	0.429	3	0.448	3	0.413	6	0.409	6	0.473	3	0.437	3	0.473	6	0.456	
	4	6	0.420	3	0.438	3	0.416	6	0.410	6	0.478	2	0.426*	3	0.467	6	0.456	
	8	6	0.439	3	0.461	3	0.420	6	0.421	6	0.481	3	0.435*	3	0.454	6	0.456	
	13	6	0.428	3	0.436	3	0.410	6	0.387*	6	0.473	3	0.415	3	0.422	5	0.419*	
	19	3	0.428					3	0.398	3	0.493					2	0.389	
Mean cell volume (fl)	-2	6	65.62	3	66.70	2	65.85	6	66.18	5	66.30	3	66.20	3	66.43	6	66.23	
	-1	6	65.78	3	66.63	3	66.67	6	66.07	6	66.02	3	65.93	3	66.30	6	66.25	
	4	6	65.20	3	65.97	3	66.03	6	65.48	6	65.75	2	66.60	3	66.10	6	65.83	
	8	6	65.33	3	65.93	3	65.97	6	65.20	6	65.72	3	65.50	3	65.80	6	65.55	
	13	6	65.62	3	66.63	3	67.57*	6	65.90	6	66.82	3	66.77	3	67.60	5	66.70	
	19	3	65.13					3	66.43	3	65.87					2	66.00	

Statistical significance assessed by comparison with control using Student's t-test, *p < 0.05 **p < 0.01.

Table 1-2. Hematological findings in dogs intravenously treated with meropenem for 13 weeks

Sex		Male								Female							
Dose (mg/kg)		Control		120		240		500		Control		120		240		500	
Index	Week	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P
Mean cell hemoglobin (pg)	-2	6	23.40	3	23.80	2	23.75	6	23.70	5	23.80	3	23.60	3	23.93	6	23.75
	-1	6	23.20	3	23.60	3	23.83	6	23.42	6	23.68	3	23.60	3	23.60	6	23.67
	4	6	23.55	3	24.13	3	24.20	6	23.80	6	23.82	2	24.15	3	23.90	6	23.87
	8	6	23.37	3	23.73	3	23.87	6	23.55	6	23.77	3	23.50	3	23.77	6	23.68
	13	6	23.32	3	23.97	3	24.33*	6	23.72	6	23.90	3	23.60	3	24.23	5	23.36
	19	3	23.27					3	23.50	3	23.97					2	23.50
Mean cell hemoglobin concentration (g/dl)	-2	6	35.65	3	35.70	2	36.00	6	35.80	5	35.88	3	35.70	3	36.03	6	35.88
	-1	6	35.27	3	35.43	3	35.73	6	35.45	6	35.90	3	35.83	3	35.57	6	35.75
	4	6	36.15	3	36.53	3	36.60	6	36.37	6	36.22	2	36.35	3	36.17	6	36.28
	8	6	35.78	3	36.03	3	36.17	6	36.13	6	36.18	3	35.90	3	36.17	6	36.08
	13	6	35.53	3	36.00	3	36.03	6	36.00	6	35.75	3	35.37	3	35.83	5	35.04
	19	3	35.73					3	35.40	3	36.43					2	35.60
White blood cells ($\times 10^9/l$)	-2	6	14.5	3	12.7	2	14.2	6	12.2	5	13.5	3	11.9	3	13.7	6	12.0
	-1	6	12.9	3	12.1	3	13.7	6	11.4	6	13.6	3	11.9	3	13.4	6	13.3
	4	6	13.2	3	10.6	3	12.7	6	11.8	6	12.0	2	12.4	3	14.0	6	14.9
	8	6	12.6	3	11.1	3	13.7	6	10.1*	6	11.9	3	12.9	3	14.5	6	13.2
	13	6	12.5	3	13.1	3	15.9	6	12.2	6	11.7	3	14.4	3	19.2*	5	17.6*
	19	3	17.7					3	12.0	3	12.7					2	11.8
Neutrophils ($\times 10^9/l$)	-2	6	9.35	3	8.76	2	8.34	6	8.11	5	10.01	3	8.26	3	8.04	6	8.94
	-1	6	7.92	3	6.68	3	7.73	6	6.36	6	9.87	3	7.99	3	6.82	6	8.20
	4	6	7.91	3	5.18*	3	6.98	6	6.97	6	6.91	2	6.10	3	6.39	6	9.63
	8	6	7.70	3	6.00	3	7.18	6	5.19**	6	7.83	3	8.35	3	7.16	6	7.88
	13	6	7.60	3	8.30	3	8.66	6	7.66	6	7.78	3	8.38	3	11.78	5	12.36*
	19	3	12.27					3	8.06	3	8.53					2	6.43

Statistical significance assessed by comparison with control using Student's t-test, *p = <0.05 **p = <0.01.

Table 1-3. Hematological findings in dogs intravenously treated with meropenem for 13 weeks

Sex		Male								Female							
Dose (mg/kg)		Control		120		240		500		Control		120		240		500	
Index	Week	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P
Lymphocytes ($\times 10^9/l$)	-2	6	4.26	3	3.01	2	4.57	6	3.16	5	2.89	3	2.72	3	4.47	6	2.34
	-1	6	4.36	3	4.37	3	5.31	6	4.21	6	3.03	3	2.78	3	5.39*	6	4.26
	4	6	4.18	3	4.23	3	4.86	6	3.63	6	3.87	2	4.67	3	6.07*	6	3.76
	8	6	4.01	3	4.24	3	5.67	6	3.93	6	3.39	3	3.08	3	6.16**	6	4.14
	13	6	4.10	3	4.22	3	5.85*	6	3.33	6	3.14	3	4.51	3	5.83	5	4.03
	19	3	4.58					3	3.12	3	3.01					2	3.99
Monocytes ($\times 10^9/l$)	-2	6	0.58	3	0.36	2	0.50	6	0.36	5	0.31	3	0.19	3	0.54	6	0.26
	-1	6	0.30	3	0.37	3	0.23	6	0.44	6	0.47	3	0.45	3	0.27	6	0.53
	4	6	0.44	3	0.45	3	0.20	6	0.52	6	0.68	2	0.73	3	0.66	6	0.69
	8	6	0.45	3	0.28	3	0.09	6	0.28	6	0.30	3	0.27	3	0.34	6	0.58
	13	6	0.33	3	0.25	3	0.26	6	0.26	6	0.31	3	0.09	3	0.45	5	0.37
	19	3	0.58					3	0.53	3	0.50					2	0.57
Eosinophils ($\times 10^9/l$)	-2	6	0.32	3	0.54	2	0.79	6	0.54	5	0.25	3	0.70	3	0.67	6	0.42
	-1	6	0.33	3	0.67	3	0.47	6	0.40	6	0.20	3	0.65	3	0.89	6	0.30
	4	6	0.66	3	0.78	3	0.66	6	0.63	6	0.56	2	0.85	3	0.89	6	0.80
	8	6	0.42	3	0.61	3	0.76	6	0.72	6	0.39	3	1.24	3	0.83	6	0.57
	13	6	0.48	3	0.33	3	1.14	6	0.90	6	0.44	3	1.43	3	1.17	5	0.87
	19	3	0.31					3	0.30	3	0.62					2	0.76
Basophils ($\times 10^9/l$)	-2	6	0.00	3	0.00	2	0.00	6	0.00	5	0.00	3	0.00	3	0.00	6	0.00
	-1	6	0.00	3	0.00	3	0.00	6	0.00	6	0.00	3	0.00	3	0.00	6	0.00
	4	6	0.00	3	0.00	3	0.00	6	0.00	6	0.00	2	0.00	3	0.00	6	0.00
	8	6	0.00	3	0.00	3	0.00	6	0.00	6	0.00	3	0.00	3	0.00	6	0.00
	13	6	0.00	3	0.00	3	0.00	6	0.00	6	0.00	3	0.00	3	0.00	5	0.00
	19	3	0.00					3	0.00	3	0.00					2	0.00

Statistical significance assessed by comparison with control using Student's t-test, *p = <0.05 **p = <0.01.

生存例においては肝臓(Fig.3), 腎臓(Fig.4)をはじめいずれの臓器にも被験物質投与に関連した変化を認めなかった。腎臓では500 mg/kg/日群で皮質尿細管の軽度な空胞化を認めたが、同様の変化は対照群にも認められた(Fig.5, 6)。

なお、唾液腺(耳下腺, 顎下腺, 舌下腺)では軽度な慢性唾液腺炎を対照群を含む全群で認めた。途中屠殺例では著明な急性顎下腺炎およびそれに付随して蜂窩織炎および付属リンパ節のリンパ節炎を認めた。そのほかには明らかな異常は認めなかった。

Table 1-4. Hematological findings in dogs intravenously treated with meropenem for 13 weeks

Sex		Male								Female							
Dose (mg/kg)		Control		120		240		500		Control		120		240		500	
Index	Week	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P
Platelets ($\times 10^9/l$)	-2	6	346.7	3	286.7	2	400.0	6	370.0	5	294.0	3	353.3	3	376.7	5	344.0
	-1	6	370.0	3	300.0	3	380.0	6	333.3	6	306.7	3	376.7	3	353.3	6	378.3
	4	6	331.7	3	226.7*	3	313.3	6	318.3	6	285.0	2	390.0	3	266.7	6	331.7
	8	6	341.7	3	266.7*	3	363.3	6	303.3	6	285.0	3	323.3	3	356.7	6	313.3
	13	6	310.0	3	320.0	3	420.0*	6	350.0	5	258.0	2	400.0	3	426.7*	5	378.0
	19	3	320.0					3	326.7	3	310.0					2	435.0
Prothrombin time (sec)	-2	6	7.87	3	7.83	2	7.65	5	7.94	5	7.84	3	8.07	1	7.00*	6	8.00
	-1	6	7.78	3	7.87	3	7.77	5	7.40	6	7.67	3	8.07	3	7.80	6	7.93
	4	6	7.73	3	7.77	3	7.63	6	7.42	6	7.82	3	7.73	3	7.87	5	8.00
	8	5	7.64	3	7.97	3	7.70	5	7.58	6	7.63	3	8.07	3	7.70	6	7.58
	13	6	8.40	3	8.43	3	8.17	6	8.30	6	8.55	2	8.40	3	8.17	5	8.56
Activated partial thromboplastin time (sec)	-2	6	17.03	3	16.70	2	16.65	6	18.07	5	17.66	3	18.47	1	20.00	6	17.72
	-1	6	17.72	3	17.67	3	17.30	5	18.28	6	17.18	3	18.53	3	18.53	6	19.00*
	4	5	16.66	3	17.57	3	17.10	6	17.22	6	17.17	3	18.70	3	17.20	5	17.92
	8	5	19.10	3	18.00	3	17.97	6	18.33	6	18.52	3	19.23	3	18.67	5	18.40
	13	6	15.82	3	15.50	3	15.87	6	16.15	6	15.47	2	16.60	3	16.20	5	16.08

Statistical significance assessed by comparison with control using Student's t-test, *p < 0.05.

Table 2-1. Blood biochemical findings in dogs intravenously treated with meropenem for 13 weeks

Sex		Male								Female							
Dose (mg/kg)		Control		120		240		500		Control		120		240		500	
Index	Week	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P
Glucose (mmol/l)	-2	6	6.10	3	5.63*	2	6.15	6	6.05	5	5.80	3	6.30	3	5.60	6	5.70
	-1	6	6.17	3	5.73	3	6.10	6	5.88	6	5.88	3	6.37*	3	5.57	6	5.53
	4	6	5.75	3	5.37	3	6.10	6	5.75	6	5.80	3	5.93	3	5.63	6	5.65
	8	6	5.55	3	5.00*	3	5.50	6	5.33	6	5.23	3	5.53	3	5.10	6	5.13
	13	6	5.48	3	5.30	3	5.57	6	5.38	6	5.47	3	5.60	3	5.10	5	5.18
	19	3	5.33					3	5.17	3	5.30				2	5.10	
Total protein (g/l)	-2	6	58.8	3	60.3	2	59.0	6	57.3	5	57.6	3	57.3	3	58.7	6	58.0
	-1	6	58.8	3	58.3	3	59.0	6	56.3	6	57.5	3	58.3	3	58.0	6	57.3
	4	6	56.2	3	58.0	3	58.7	6	58.8	6	56.8	3	58.7	3	57.3	6	60.0*
	8	6	57.7	3	58.7	3	57.3	6	59.2	6	56.5	3	57.3	3	57.3	6	60.3**
	13	6	57.2	3	59.0	3	58.3	6	58.0	5	57.0	3	58.7	3	57.0	5	58.6
	19	3	59.7					3	57.3	3	57.7				2	59.0	
Albumin (g/l)	-2	6	30.00	3	31.00	2	29.50	6	29.17	5	30.40	3	29.67	3	29.67	6	30.50
	-1	6	29.83	3	29.33	3	29.00	6	29.00	6	30.67	3	30.00	3	30.33	6	30.17
	4	6	29.67	3	31.00	3	30.33	6	30.50	6	31.50	3	31.67	3	30.67	6	31.33
	8	6	29.67	3	31.33	3	30.33	6	29.83	6	30.83	3	31.00	3	30.00	6	30.67
	13	6	30.00	3	31.00	3	30.33	6	29.67	6	31.67	3	30.67	3	29.67	5	30.20
	19	3	32.67					3	32.00	3	34.00				2	33.00	
Albumin Globulin ratio	-2	6	1.048	3	1.057	2	1.000	6	1.043	5	1.120	3	1.076	3	1.025	6	1.111
	-1	6	1.036	3	1.010	3	0.966	6	1.072	6	1.145	3	1.061	3	1.101	6	1.111
	4	6	1.126	3	1.147	3	1.069	6	1.083	6	1.246	3	1.174	3	1.151	6	1.101**
	8	6	1.066	3	1.146	3	1.123	6	1.018	6	1.202	3	1.178	3	1.102	6	1.038**
	13	6	1.106	3	1.109	3	1.083	6	1.055	5	1.229	3	1.097	3	1.091	5	1.066*
	19	3	1.220					3	1.264	3	1.441				2	1.269	

Statistical significance assessed by comparison with control using Student's t-test, *p < 0.05 **p < 0.01.

Table 2-2. Blood biochemical findings in dogs intravenously treated with meropenem for 13 weeks

Sex		Male								Female							
Dose (mg/kg)		Control		120		240		500		Control		120		240		500	
Index	Week	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P
Triglycerides (mmol/l)	-2	6	0.340	3	0.390	2	0.305	6	0.302	5	0.328	3	0.413	3	0.490	6	0.405
	-1	6	0.337	3	0.337	3	0.297	6	0.292	6	0.290	3	0.307	3	0.363	6	0.412
	4	6	0.360	3	0.527*	3	0.493	6	0.513*	6	0.347	3	0.503	3	0.727**	6	0.690***
	8	6	0.323	3	0.427*	3	0.457**	6	0.482***	6	0.290	3	0.463	3	0.683**	6	0.668***
	13	6	0.345	3	0.543*	3	0.537	6	0.512*	6	0.415	3	0.580	3	0.713*	5	0.726**
	19	3	0.327					3	0.327	3	0.483					2	0.565
Cholesterol (mmol/l)	-2	6	4.40	3	4.90	2	4.75	6	4.80	5	4.04	3	4.03	3	3.87	6	4.63
	-1	6	4.17	3	4.37	3	4.90	6	4.47	6	4.08	3	3.93	3	3.60	6	4.52
	4	6	3.37	3	4.37*	3	4.30*	6	4.38**	6	3.52	3	3.87	3	3.97	6	5.05**
	8	6	3.60	3	4.37	3	4.17	6	4.42*	6	3.58	3	3.83	3	3.60	6	4.98**
	13	6	3.82	3	4.10	3	4.33	6	4.22	6	3.73	3	4.33	3	3.80	5	5.36*
	19	3	3.80					3	3.67	3	5.07					2	5.95
Total bilirubin (μmol/l)	-2	5	1.00	3	1.00	2	2.00	6	0.83	5	1.20	3	1.00	3	1.00	6	1.50
	-1	6	1.83	3	1.67	3	1.33	6	0.83*	6	1.50	3	2.00	3	1.67	6	2.33
	4	6	2.00	3	1.67	3	1.67	6	1.50	6	2.50	3	2.00	3	1.33	6	1.83
	8	6	3.50	3	2.33*	3	2.33*	6	2.17**	6	2.83	3	2.67	3	2.33	6	2.83
	13	6	3.17	3	3.00	3	2.67	6	2.67	6	2.83	3	3.33	3	2.33	5	2.60
	19	3	3.67					3	4.00	3	4.67					2	6.50
Urea (mmol/l)	-2	6	4.98	3	5.60	2	4.70	6	4.70	5	5.50	3	5.03	3	5.63	6	5.53
	-1	6	4.60	3	5.23	3	4.83	6	4.70	6	4.88	3	4.87	3	5.17	6	5.28
	4	6	5.63	3	5.27	3	4.17	6	4.67	6	5.55	3	4.80	3	4.73	6	4.08**
	8	6	5.92	3	5.23	3	4.03	6	4.15*	6	5.45	3	4.23*	3	4.40	6	4.25*
	13	6	6.27	3	5.43	3	3.87*	6	4.18*	6	5.57	2	5.20	2	4.80*	5	3.88***
	19	3	6.70					3	5.47	3	6.63					2	6.30

Statistical significance assessed by comparison with control using Student's t-test, *p < 0.05 **p < 0.01 ***p < 0.001.

Table 2-3. Blood biochemical findings in dogs intravenously treated with meropenem for 13 weeks

Sex		Male								Female							
Dose (mg/kg)		Control		120		240		500		Control		120		240		500	
Index	Week	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P
Creatinine (μmol/l)	-2	6	82.7	3	91.7	2	78.0	6	81.7	5	80.4	3	83.7	3	79.3	6	90.2*
	-1	6	81.2	3	90.3	3	78.0	6	81.2	6	83.7	3	82.0	3	79.0	6	88.5
	4	6	85.8	3	86.0	3	73.7	6	78.5	6	85.3	3	77.3	3	69.3**	6	77.0*
	8	6	91.0	3	88.3	3	75.0*	6	75.2**	6	88.2	3	75.0*	3	69.7**	6	76.7**
	13	6	92.5	3	85.3	3	74.0*	6	73.8**	6	85.3	3	74.3**	3	65.3***	5	71.0***
	19	3	92.0					3	81.3	3	81.0					2	79.0
Alanine aminotransferase (IU/l)	-2	6	47.8	3	49.7	2	63.0	6	46.7	5	41.4	3	54.7	3	46.3	6	58.8*
	-1	6	49.3	3	48.7	3	58.0	6	53.0	6	48.2	3	49.3	3	46.7	6	61.5
	4	6	59.2	3	70.3	3	66.7	6	46.5	6	52.7	3	60.7	3	63.3	6	59.7
	8	6	76.5	3	70.0	3	71.7	6	72.3	6	57.2	3	62.3	3	58.7	6	80.3
	13	6	62.7	3	52.3	3	60.7	6	51.3	6	54.0	3	65.7	3	67.0	5	66.6
	19	3	63.3					3	45.3	3	39.3					2	46.5
Aspartate aminotransferase (IU/l)	-2	6	34.0	3	31.7	2	34.5	6	30.0	5	25.8	3	32.3	3	30.7	6	31.5
	-1	6	32.0	3	35.7	3	31.0	6	33.3	6	30.8	3	30.0	3	32.0	6	34.8
	4	6	41.7	3	36.3	3	36.7	6	35.0	6	34.3	3	35.7	3	37.3	6	36.5
	8	6	42.5	3	41.0	3	41.7	6	33.7	6	41.2	3	34.0	3	37.7	6	39.2
	13	6	41.8	3	38.7	3	36.3	6	31.5	6	33.5	3	41.0	3	44.0	5	34.0
	19	3	40.0					3	32.0	3	27.7					2	23.0
Alkaline phosphatase (IU/l)	-2	6	204.5	3	169.3	2	269.0	6	214.3	5	132.6	3	182.0	3	212.0*	6	187.7*
	-1	6	193.5	3	159.0	3	223.7	6	199.8	6	132.7	3	165.3	3	201.0*	6	172.0
	4	6	176.3	3	209.7	3	274.0*	6	261.2*	6	116.8	3	207.7	3	336.0**	6	269.3**
	8	6	159.0	3	215.7	3	267.3*	6	268.7**	6	104.8	3	219.3	3	394.0***	6	280.0**
	13	6	131.2	3	213.7*	3	234.0**	6	218.0**	5	102.8	3	201.0	3	345.7**	5	242.6*
	19	3	107.3					3	116.7	3	87.0					2	72.5

Statistical significance assessed by comparison with control using Student's t-test, *p < 0.05 **p < 0.01 ***p < 0.001.

Ⅲ. 総括および考察

投与期間および休薬期間を通じて症状には明らかな異常はなく、摂餌量、摂水量、体重、眼科学的検査、生理学的検査にも異常を認めなかった。

投与75日目に高用量群の雌1例で頸部の腫脹とともに一般状態の悪化を認めたため、倫理的配慮により屠

殺した。病理学的には著明な急性顎下腺炎およびそれに付随して蜂窩織炎およびリンパ節炎を認めた。しかし軽度な慢性唾液腺炎はビーグル犬では自然発生病変として知られているものであり^{1,2)}、本試験においても対照群を含む全群で認められたことから、この動物の頸部の腫脹は偶発的なものと考えられた。

Table 2-4. Blood biochemical findings in dogs intravenously treated with meropenem for 13 weeks

Sex	Male								Female								
	Dose (mg/kg)		Control		120		240		500		Control		120		240		500
Index	Week	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P
γ-glutamyl transpeptidase (IU/l)	-2	6	2.67	3	2.33	2	3.00	6	1.83	5	1.40	3	2.00	3	1.67	6	3.17**
	-1	6	3.33	3	3.33	3	3.33	5	3.00	6	2.50	3	3.33	3	2.67	6	3.67
	4	6	3.50	3	2.33	3	2.67	6	2.17	6	2.67	3	2.67	3	2.33	6	4.00
	8	6	4.50	3	4.00	3	2.67	6	3.17	6	3.00	3	3.33	3	3.33	5	3.80
	13	6	2.83	3	2.33	3	2.00	6	1.17	6	1.83	3	2.67	3	1.33	5	2.60
	19	3	5.00					3	4.00	3	3.67					2	4.50
Lactate dehydrogenase (IU/l)	-2	6	123.3	3	122.0	2	106.0	6	142.7	5	99.4	3	184.0	3	104.7	6	142.0
	-1	6	101.2	3	115.0	3	114.7	6	140.3	6	121.0	3	83.7	3	98.3	6	119.8
	4	6	109.7	3	103.3	3	96.3	6	85.3	6	94.8	3	84.0	3	66.0	6	97.2
	8	6	142.2	3	125.7	3	123.0	6	115.0	6	146.2	3	71.3	3	85.3	6	126.3
	13	6	196.2	3	100.7	3	110.3	6	99.3	6	121.0	3	176.7	3	76.3	5	187.0
	19	3	93.7					3	85.0	3	91.7					2	82.0
Calcium (mmol/l)	-1	6	2.680	3	2.643	3	2.667	6	2.737	6	2.652	3	2.693	3	2.723	6	2.693
	4	6	2.745	3	2.613	3	2.667	6	2.752	6	2.778	3	2.720	3	2.650	6	2.695
	8	6	2.677	3	2.613	3	2.623	6	2.660	6	2.712	3	2.647	3	2.597*	5	2.618
	13	5	2.602	3	2.577	3	2.670	5	2.658	6	2.732	3	2.653	3	2.607	4	2.620
Sodium (mmol/l)	-2	6	148.33	3	149.33	2	146.50	6	147.83	5	149.40	3	148.67	3	148.00	6	148.40
	-1	6	148.00	3	149.00	3	146.33	6	148.17	6	149.33	3	148.00	3	147.00*	6	147.33*
	4	6	148.00	3	149.67	3	148.00	6	147.33	6	150.33	3	148.33	3	148.00	6	148.00*
	8	6	149.17	3	149.33	3	147.00	6	147.00*	6	150.50	3	149.00	3	149.00	6	148.00**
	13	6	147.33	3	147.67	3	148.33	6	147.67	6	149.17	3	147.67	3	147.33	5	146.80*
	19	3	147.67					3	148.67	3	148.00					2	147.00

Statistical significance assessed by comparison with control using Student's t-test, *p = <0.05 **p = <0.01.

Table 2-5. Blood biochemical findings in dogs intravenously treated with meropenem for 13 weeks

Sex	Male								Female								
	Dose (mg/kg)		Control		120		240		500		Control		120		240		500
Index	Week	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P
Potassium (mmol/l)	-2	6	4.40	3	4.27	2	4.10	6	4.57	5	3.88	3	4.13	3	4.17	6	4.38**
	-1	6	4.22	3	4.57	3	4.37	6	4.60	6	4.03	3	3.87	3	4.07	6	4.18
	4	6	4.35	3	4.20	3	4.43	6	4.33	6	4.13	3	4.00	3	4.17	6	4.05
	8	6	4.25	3	4.40	3	4.53	6	4.18	6	4.10	3	4.10	3	4.07	6	4.03
	13	6	4.55	3	4.27	3	4.17*	6	4.25*	6	4.15	3	4.23	3	4.10	5	4.02
	19	3	4.27					3	4.73	3	4.20					2	4.60
Chloride (mmol/l)	-2	6	115.67	3	114.67	2	115.00	6	115.00	5	116.00	3	114.00	3	113.33	6	115.50
	-1	6	113.00	3	118.00	3	113.67	6	116.00	6	113.50	3	116.00	3	112.00	6	113.17
	4	6	116.67	3	117.00	3	113.67	6	116.50	6	116.17	3	113.00	3	114.00	6	114.67
	8	6	114.00	3	114.33	3	112.33	6	115.00	6	114.83	3	113.33	3	113.00	6	113.17
	13	6	112.17	3	113.33	3	111.33	6	114.67*	6	114.00	3	113.67	3	111.00	5	112.60
	19	3	113.00					3	116.00	3	110.67					2	113.00

Statistical significance assessed by comparison with control using Student's t-test, *p = <0.05 **p = <0.01.

Table 3-1. Urinary findings (semi-quantitative indices) in dogs treated intravenously with meropenem for 13 weeks

Sex		Male								Female							
Dose (mg/kg)		Control		120		240		500		Control		120		240		500	
Index	Week	No.	- ± + + #	No.	- ± + + #	No.	- ± + + #	No.	- ± + + #	No.	- ± + + #	No.	- ± + + #	No.	- ± + + #	No.	- ± + + #
Protein	pre-	6	4 1 1 0 0	3	2 0 0 1 0	3	3 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0	6	5 0 0 1 0	3	3 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0
	4	6	2 1 2 1 0	3	1 0 2 0 0	3	3 0 0 0 0	6	4 0 2 0 0	6	4 0 1 0 1	3	3 0 0 0 0	3	2 0 1 0 0	6	6 0 0 0 0
	8	6	0 1 4 1 0	3	0 0 1 2 0	3	1 1 1 0 0	6	4 0 2 0 0	6	4 0 1 1 0	3	2 1 0 0 0	3	1 2 0 0 0	6	6 0 0 0 0
	12	6	4 0 2 0 0	3	0 0 1 2 0	3	3 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	5	5 0 0 0 0
	19	3	0 2 1 0 0					2	2 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0				2	2 0 0 0 0	
Glucose	pre-	6	6 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0
	4	6	6 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0
	8	6	6 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0
	12	6	6 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	5	5 0 0 0 0
	19	3	3 0 0 0 0					2	2 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0				2	2 0 0 0 0	
Ketones	pre-	6	4 2 0 0 0	3	2 1 0 0 0	3	3 0 0 0 0	6	5 1 0 0 0	6	5 1 0 0 0	3	3 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0
	4	6	2 2 2 0 0	3	2 1 0 0 0	3	3 0 0 0 0	6	5 1 0 0 0	6	4 2 0 0 0	3	3 0 0 0 0	3	2 1 0 0 0	6	6 0 0 0 0
	8	6	3 3 0 0 0	3	3 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0	6	4 2 0 0 0	3	3 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0
	12	6	5 1 0 0 0	3	1 2 0 0 0	3	3 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	5	5 0 0 0 0
	19	3	1 2 0 0 0					2	2 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0				2	2 0 0 0 0	
Bilirubin	pre-	6	5 0 1 0 0	3	2 0 1 0 0	3	3 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0
	4	6	4 0 2 0 0	3	0 0 3 0 0	3	3 0 0 0 0	6	5 0 1 0 0	6	5 0 1 0 0	3	3 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0
	8	6	4 0 2 0 0	3	0 0 3 0 0	3	3 0 0 0 0	6	4 0 2 0 0	6	5 0 1 0 0	3	3 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0
	12	6	5 0 1 0 0	3	0 0 3 0 0	3	3 0 0 0 0	6	5 0 1 0 0	6	6 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	5	5 0 0 0 0
	19	3	3 0 0 0 0					2	2 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0				2	2 0 0 0 0	
Blood	pre-	6	6 0 0 0 0	3	2 1 0 0 0	3	2 0 1 0 0	6	6 0 0 0 0	6	5 1 0 0 0	3	3 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	6	5 0 0 1 0
	4	6	6 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	3	2 0 1 0 0	6	6 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0
	8	6	6 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	6	6 0 0 0 0
	12	6	6 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	6	5 1 0 0 0	6	5 0 0 1 0	3	3 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0	5	5 0 0 0 0
	19	3	3 0 0 0 0					2	2 0 0 0 0	3	3 0 0 0 0				2	2 0 0 0 0	

Table 3-2. Urinary findings (sediment) in dogs treated intravenously with meropenem for 13 weeks

Sex		Male								Female							
Dose (mg/kg)		Control		120		240		500		Control		120		240		500	
Index	Week	No.	- ± + ≥ #	No.	- ± + ≥ #	No.	- ± + ≥ #	No.	- ± + ≥ #	No.	- ± + ≥ #	No.	- ± + ≥ #	No.	- ± + ≥ #	No.	- ± + ≥ #
Red blood cell count	pre-	6	4 1 1 0	3	3 0 0 0	3	3 0 0 0	5	5 0 0 0	5	3 2 0 0	3	3 0 0 0	3	3 0 0 0	6	5 1 0 0
	4	6	4 2 0 0	3	3 0 0 0	3	3 0 0 0	6	5 1 0 0	6	6 0 0 0	3	3 0 0 0	3	3 0 0 0	6	4 2 0 0
	8	6	3 3 0 0	3	2 1 0 0	3	3 0 0 0	6	5 1 0 0	6	3 3 0 0	3	2 1 0 0	3	1 2 0 0	6	6 0 0 0
	12	6	3 3 0 0	3	2 1 0 0	3	2 1 0 0	6	3 3 0 0	6	5 1 0 0	3	3 0 0 0	3	3 0 0 0	5	5 0 0 0
	19	1	1 0 0 0					2	2 0 0 0	2	2 0 0 0				2	2 0 0 0	
White blood cell count	pre-	6	4 2 0 0	3	2 1 0 0	3	3 0 0 0	5	5 0 0 0	5	4 1 0 0	3	2 1 0 0	3	3 0 0 0	6	5 1 0 0
	4	6	3 3 0 0	3	2 1 0 0	3	2 1 0 0	6	4 2 0 0	6	5 1 0 0	3	3 0 0 0	3	1 2 0 0	6	5 1 0 0
	8	6	3 3 0 0	3	1 2 0 0	3	2 1 0 0	6	5 1 0 0	6	6 0 0 0	3	2 1 0 0	3	3 0 0 0	6	6 0 0 0
	12	6	2 4 0 0	3	1 2 0 0	3	3 0 0 0	6	5 1 0 0	6	3 3 0 0	3	3 0 0 0	3	3 0 0 0	5	5 0 0 0
	19	1	1 0 0 0					2	2 0 0 0	2	2 0 0 0				2	2 0 0 0	
Epithelial cells	pre-	6	1 3 2 0	3	1 2 0 0	3	0 3 0 0	5	1 4 0 0	5	1 4 0 0	3	1 2 0 0	3	1 2 0 0	6	0 5 1 0
	4	6	1 3 2 0	3	0 3 0 0	3	0 3 0 0	6	0 6 0 0	6	1 5 0 0	3	0 3 0 0	3	0 2 1 0	6	0 5 1 0
	8	6	0 4 1 1	3	0 1 2 0	3	0 0 3 0	6	0 3 1 2	6	0 6 0 0	3	0 3 0 0	3	0 2 1 0	6	0 5 1 0
	12	6	1 5 0 0	3	0 3 0 0	3	0 3 0 0	6	0 6 0 0	6	0 6 0 0	3	0 3 0 0	3	0 3 0 0	5	1 4 0 0
	19	2	0 2 0 0					2	0 2 0 0	3	0 3 0 0				2	1 1 0 0	
Casts	pre-	6	6 0 0 0	3	3 0 0 0	3	3 0 0 0	5	5 0 0 0	5	5 0 0 0	3	3 0 0 0	3	3 0 0 0	6	6 0 0 0
	4	6	6 0 0 0	3	3 0 0 0	3	3 0 0 0	6	6 0 0 0	6	6 0 0 0	3	3 0 0 0	3	3 0 0 0	6	6 0 0 0
	8	6	6 0 0 0	3	3 0 0 0	3	3 0 0 0	6	6 0 0 0	6	6 0 0 0	3	3 0 0 0	3	3 0 0 0	6	6 0 0 0
	12	6	6 0 0 0	3	3 0 0 0	3	3 0 0 0	6	6 0 0 0	6	6 0 0 0	3	3 0 0 0	3	3 0 0 0	5	5 0 0 0
	19	2	2 0 0 0					2	2 0 0 0	3	3 0 0 0				2	2 0 0 0	

Sediment: -: 0/5 grid squares, ±: ~20/5 grid squares, +: ~60/5 grid squares, ≥+: over 60/5 grid squares.

血液学的検査では対照群に比べて投与群で赤血球数やヘモグロビン量、ヘマトクリット値の低下を認めたが、いずれもごく軽度な変化であった。また、赤血球平均恒数や網状赤血球数には異常を認めず、病理組織学的にも脾臓や骨髄などに異常がなかったことから毒性学的に重要な変化とは考えられなかった。血液生化学的検査ではALPおよびトリグリセライドの増加、ク

レアチニンおよび尿素の低下を認め、また病理学的検査では腎臓重量の増加を認めた。しかしこれらはいずれも軽度な変化であり、肝機能検査や尿検査、更に病理組織学的検査においても関連すると考えられる変化を認めなかったことから毒性学的に重要な影響とは考えられなかった。

以上の如くMEPMの120、240および最大投与可能

Table 3-3. Urinary findings in dogs intravenously treated with meropenem for 13 weeks

Sex	Male								Female								
	Dose (mg/kg)		Control		120		240		500		Control		120		240		500
Index	Week	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P
pH	pre	6	6.83	3	6.33	3	5.67	6	6.17	6	6.67	3	6.67	3	6.67	6	6.67
	4	6	6.33	3	6.67	3	6.00	6	6.17	6	6.83	3	6.67	3	5.67	6	6.50
	8	6	6.67	3	6.33	3	6.67	6	6.83	6	7.00	3	6.67	3	7.67	6	6.83
	12	6	6.67	3	6.33	3	6.67	6	6.67	6	6.83	3	6.67	3	6.33	5	6.40
	19	3	7.00						3	6.00	3	6.67				2	6.50
Sodium (mmol/l)	8	6	70.5	3	63.9	3	19.1	6	26.3	6	14.4	3	37.1	3	61.2	6	7.3
	12	6	34.1	3	77.7	3	24.2	6	20.6	6	40.0	3	15.8	3	61.6	5	5.3**
	19	3	20.5					3	4.5*	3	22.7				2	11.4	
Potassium (mmol/l)	8	6	72.1	3	134.2*	3	41.4	6	28.7*	6	57.4	3	13.1	3	38.7	6	12.1
	12	6	41.4	3	140.7	3	10.1	6	14.7	6	14.3	3	7.8	3	17.3	5	3.2*
	19	3	53.4					3	14.3*	3	10.8				2	7.2	
Total protein (mg/dl)	8	6	23.3	3	33.4	3	13.2	6	9.6**	6	7.0	3	6.5	3	4.8	6	3.5
	12	6	17.0	3	43.8	3	5.6	6	5.3	6	3.5	3	2.4	3	3.0	5	1.5**
	19	3	21.3					3	10.8	3	2.4				2	1.9	
Osmolality (mosm/kg)	8	6	810.5	3	1250.0	3	339.7*	6	429.8*	6	528.0	3	481.7	3	403.3	6	139.2*
	12	6	488.3	3	1340.7*	3	107.0*	6	198.7	6	234.3	3	140.0	3	378.3	5	80.6***
	19	3	598.3					3	259.0*	3	206.7				2	179.5	
N-acetyl glucosaminidase (U/l)	8	6	3.88	3	8.37*	3	2.75	6	2.14	6	1.62	3	2.25	3	1.50	6	1.52
	12	6	2.10	3	6.68	3	0.97*	6	1.07*	6	0.95	3	1.13	3	1.18	5	0.89
	19	3	1.68					3	1.57	3	0.84				2	0.78	

Statistical significance assessed by comparison with control using Student's t-test, *p < 0.05 **p < 0.01 ***p < 0.001.

Table 3-4. Urinary findings in dogs intravenously treated with meropenem for 13 weeks

Sex	Male								Female								
	Dose (mg/kg)		Control		120		240		500		Control		120		240		500
Index	Week	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P
Glucose (mmol/l)	8	6	0.163	3	0.453*	3	0.130	6	0.180	6	0.163	3	0.153	3	0.123	6	0.078
	12	6	0.108	3	0.480*	3	0.030	6	0.057	6	0.052	3	0.050	3	0.107	5	0.026
	19	3	0.117						3	0.063	3	0.037				2	0.025
γ-Glutamyl transpeptidase (IU/l)	8	6	31.7	3	89.0	3	19.3	6	25.5	6	19.3	3	22.0	3	14.7	6	7.2
	12	6	15.2	3	87.7*	3	5.7	6	12.2	6	6.7	3	7.3	3	12.3	5	4.4
	19	3	19.0						3	11.0	3	4.7				2	4.5
Creatinine (μmol/l)	8	6	11245.3	3	21098.0*	3	4938.3*	6	6044.8*	6	8935.0	3	7598.7	3	4427.0	6	1940.5
	12	6	6115.3	3	20874.7*	3	1593.0**	6	2927.8	6	3167.3	3	2877.7	3	4508.0	5	1191.0*
	19	3	8834.0						3	4222.0	3	2306.0				2	1970.0
Chloride (mmol/l)	8	6	38.5	3	38.7	3	11.0	6	21.2	6	12.7	3	25.3	3	27.7	6	14.0
	12	6	25.3	3	29.3	3	4.7	6	8.3	6	28.0	3	13.7	3	53.0	5	0.0
	19	3	14.3						3	0.0**	3	7.3				2	10.5
Alkaline phosphatase (IU/l)	8	6	194.2	2	206.5	3	173.3	6	90.8	6	15.0	3	42.3	3	38.7	6	28.7
	12	6	70.2	3	124.7*	3	18.3	6	45.2	6	6.7	3	17.7*	3	18.3	5	15.8
	19	3	57.0						2	61.0							

Statistical significance assessed by comparison with control using Student's t-test, *p < 0.05 **p < 0.01.

Table 4. Hepatic microsomal mixed function oxidase enzyme activities in the male dogs treated intravenously with meropenem for 13 weeks

Dose (mg/kg)	Control		120		240		500	
	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P
Cytochrome P450 (nmol/mg protein)	3	0.63	3	0.51*	3	0.55	3	0.58
NADPH-cytochrome c reductase (nmol/mg/min)	3	64	3	67	3	64	3	79
Aldrin epoxidase (nmol/mg/min)	3	0.33	3	0.33	3	0.27	3	0.33
Ethoxycoumarin O-deethylase (nmol/mg/min)	3	0.59	3	0.46*	3	0.33*	3	0.59
Ethoxyresorufin O-deethylase (pmol/mg/min)	3	172	3	86*	3	80*	3	140

Statistical significance assessed by comparison with control using Student's t-test, *p < 0.05.

Table 5-1. Organ weights in dogs treated intravenously with meropenem for 13 weeks (after treatment period)

Sex	Male								Female							
	Control		120		240		500		Control		120		240		500	
Index	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P
Body weight (kg)	3	14.45	3	15.73	3	15.20	3	15.92	3	13.66	3	13.79	3	13.88	3	14.10
Testes (g)	3	27.6	3	24.8	3	24.9	3	27.6								
Epididymides (g)	3	4.51	3	4.87	3	3.75	3	4.16								
Prostate (g)	3	7.8	3	6.9	3	5.0	3	6.2								
Ovaries (g)									3	1.50	3	2.68	3	1.62	3	1.81
Uterus (g)									3	11.8	3	15.7	3	9.8	3	10.9
Adrenals (g)	3	1.233	3	1.434	3	1.461	3	1.500	3	1.341	3	1.287	3	1.429	3	1.277
Kidneys (g)	3	63.7	3	72.4	3	74.5	3	83.1*	3	53.2	3	63.3*	3	61.8*	3	68.4**
Heart (g)	3	114.7	3	137.2*	3	110.7	3	112.5	3	108.1	3	109.4	3	112.3	3	107.8
Liver (g)	3	485.0	3	507.4	3	548.3	3	565.6*	3	421.8	3	454.2	3	509.7	3	471.7
Brain (g)	3	81.8	3	92.1*	3	82.0	3	87.1	3	84.8	3	80.5	3	76.9	3	82.8
Thyroid (g)	3	0.9	3	1.1	3	1.0	3	1.1	3	0.9	3	1.0	3	0.9	3	0.8
Pituitary (g)	3	0.0890	3	0.0953	3	0.0960	3	0.0933	3	0.0833	3	0.0947*	3	0.0923*	3	0.0920
Thymus (g)	3	15.2	3	18.3	3	19.3	2	14.0	3	17.6	3	18.1	3	23.6	3	15.5
Submaxillary glands (g)	3	13.0	3	16.8	3	12.4	3	12.2	3	11.3	3	11.2	3	11.3	3	13.2

Statistical significance assessed by comparison with control using Student's t-test, *p < 0.05 **p < 0.01.

Table 5-2. Relative organ weights in dogs treated intravenously with meropenem for 13 weeks (after treatment period)

Sex	Male						Female									
	Control		120		240		500		Control		120		240		500	
Dose (mg/kg)	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P
Index	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean P	No.	Mean P
Testes (g%)	3	0.191	3	0.157	3	0.164	3	0.174								
Epididymides (g%)	3	0.0312	3	0.0309	3	0.0248	3	0.0260								
Prostate (g%)	3	0.0528	3	0.0439	3	0.0334	3	0.0375								
Ovaries (g%)									3	0.0108	3	0.0189	3	0.0118	3	0.0127
Uterus (g%)									3	0.082	3	0.109	3	0.071	3	0.076
Adrenals (g%)	3	0.0088	3	0.0091	3	0.0096	3	0.0095	3	0.0098	3	0.0094	3	0.0103	3	0.0089
Kidneys (g%)	3	0.446	3	0.459	3	0.490	3	0.521*	3	0.389	3	0.459*	3	0.447	3	0.487*
Heart (g%)	3	0.799	3	0.872	3	0.728	3	0.707*	3	0.789	3	0.792	3	0.809	3	0.764
Liver (g%)	3	3.400	3	3.222	3	3.605	3	3.556	3	3.101	3	3.292	3	3.680*	3	3.344
Brain (g%)	3	0.573	3	0.585	3	0.540	3	0.550	3	0.624	3	0.586	3	0.557	3	0.590
Thyroid (g%)	3	0.006	3	0.007	3	0.007	3	0.007	3	0.006	3	0.007	3	0.006	3	0.006
Pituitary (g%) (× 1000)	3	0.609	3	0.606	3	0.632	3	0.587	3	0.612	3	0.690	3	0.669	3	0.655
Thymus (g%)	3	0.1060	3	0.1163	3	0.1267	2	0.0845	3	0.1280	3	0.1308	3	0.1670	3	0.1100
Submaxillary glands (g%)	3	0.090	3	0.108	3	0.081	3	0.076	3	0.083	3	0.082	3	0.081	3	0.094

Statistical significance assessed by comparison with control using Student's t-test, *p = <0.05.

Table 5-3. Organ weights in dogs treated intravenously with meropenem for 13 weeks (after withdrawal period)

Sex	Male				Female			
	Control		500		Control		500	
Dose (mg/kg)	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean	No.	Mean P
Index	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean	No.	Mean P
Body weight (kg)	3	15.98	3	15.92	3	15.92	2	15.73
Testes (g)	3	28.6	3	27.8				
Epididymides (g)	3	4.82	3	5.06				
Prostate (g)	3	8.1	3	9.9				
Ovaries (g)					3	2.06	2	2.24
Uterus (g)					3	30.2	2	23.6
Adrenals (g)	3	1.48	3	1.62	3	1.54	2	1.75
Kidneys (g)	3	69.1	3	75.7	3	60.2	2	65.9
Heart (g)	3	125.1	3	124.6	3	125.6	2	105.1
Liver (g)	3	551.7	3	580.0	3	469.3	2	509.3
Brain (g)	3	83.2	3	85.0	3	82.3	2	84.9
Thyroid (g)	3	1.1	3	1.1	3	1.0	2	1.2
Pituitary (g)	3	0.0873	3	0.0933	3	0.0827	2	0.0972
Thymus (g)	3	12.0	2	8.6	3	21.2	2	15.1*
Submaxillary glands (g)	3	13.53	3	12.54	3	12.50	2	10.90

Statistical significance assessed by comparison with control using Student's t-test, *p = <0.05.

Table 5-4. Relative organ weights in dogs treated intravenously with meropenem for 13 weeks (after withdrawal period)

Sex	Male				Female			
	Control		500		Control		500	
	No.	Mean	No.	Mean P	No.	Mean	No.	Mean P
Testes (g%)	3	0.180	3	0.175				
Epididymides (g%)	3	0.0304	3	0.0318				
Prostate (g%)	3	0.0502	3	0.0623				
Ovaries (g%)					3	0.0130	2	0.0143
Uterus (g%)					3	0.19	2	0.15
Adrenals (g%)	3	0.0093	3	0.0101	3	0.0097	2	0.0111
Kidneys (g%)	3	0.434	3	0.476	3	0.379	2	0.422
Heart (g%)	3	0.785	3	0.783	3	0.788	2	0.668
Liver (g%)	3	3.46	3	3.64	3	2.95	2	3.26*
Brain (g%)	3	0.523	3	0.534	3	0.519	2	0.542
Thyroid (g%)	3	0.007	3	0.007	3	0.006	2	0.008
Pituitary (g%) (×1000)	3	0.545	3	0.586	3	0.521	2	0.625
Thymus (g%)	3	0.074	2	0.054	3	0.133	2	0.097
Submaxillary glands (g%)	3	0.0854	3	0.0788	3	0.0786	2	0.0687

Statistical significance assessed by comparison with control using Student's t-test, *p = < 0.05.

Table 6. Incidence of salient histopathological findings of dogs treated intravenously with meropenem for 13 weeks

Sex	After treatment period								After withdrawal period			
	Male				Female				Male		Female	
	Dose (mg/kg)				Dose (mg/kg)				Dose (mg/kg)		Dose (mg/kg)	
Index	Control	120	240	500	Control	120	240	500	Control	500	Control	500
<u>Liver</u>												
Multifocal portal chronic inflammatory cell infiltration	1/3 ^{a)}	1/3	2/3	1/3	1/3	0/30	0/3	3/3	1/3	1/3	1/3	2/3
Focal capsular cysts	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
Hepatic vacuolation	0/3	1/3	0/3	1/3	0/3	0/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
<u>Kidneys</u>												
Multifocal papillary and corticomedullary casts	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
Bilateral chronic pyelitis	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
Focal unilateral cortical chronic inflammatory cell infiltration	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
Tubular vacuolation	0/3	0/3	0/3	3/3	2/3	0/3	0/3	1/3	1/3	0/3	1/3	0/3
Tubular mineralization	0/3	1/3	0/3	2/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
<u>Adrenal glands</u>												
Selective vacuolation of zona glomerulosa	0/3	0/3	1/3	1/3	0/3	0/3	0/3	2/3	1/3	1/3	0/3	0/3
<u>Salivary glands</u> (Submaxillary glands)												
Sialoadenitis	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1 ^{b)/} 3
<u>Salivary glands</u> (Parotid glands)												
Sialoadenitis	1/3	1/3	2/3	1/3	0/3	0/3	1/3	2/3	0/3	0/3	0/3	0/3
<u>Salivary glands</u> (Sublingual glands)												
Sialoadenitis	1/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3

a): Number of animals (recognized/observed) b): Animal sacrificed on day 75

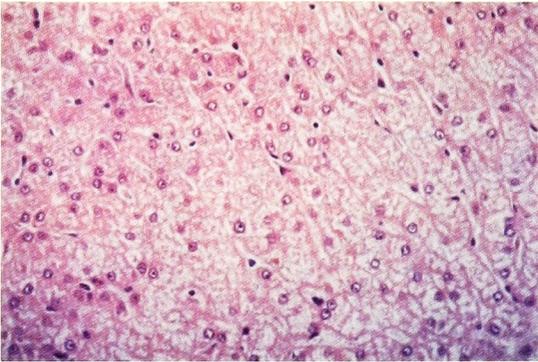


Fig. 3. Meropenem (500 mg/kg), male.
Liver: No abnormalities detected.

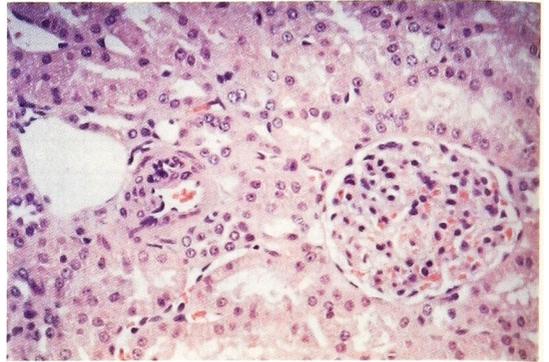


Fig. 4. Meropenem (500 mg/kg), female.
Kidney: No abnormalities detected.

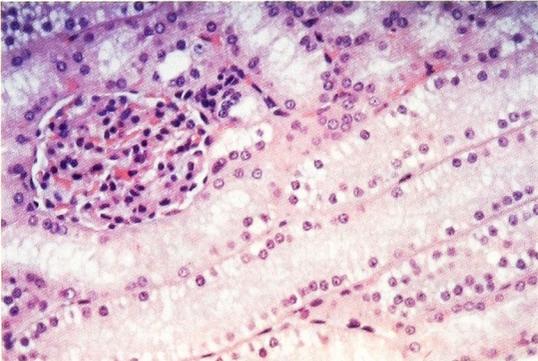


Fig. 5. Control, female.
Kidney: Mild cortical tubular vacuolation.

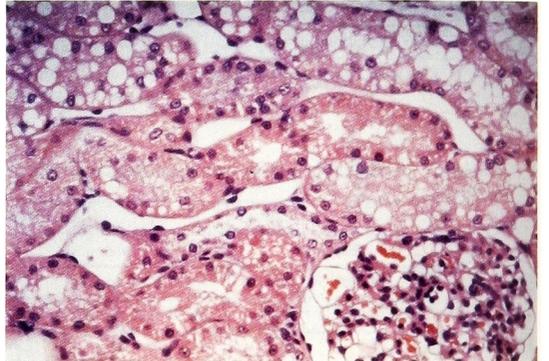


Fig. 6. Meropenem (500 mg/kg), male.
Kidney: Mild cortical tubular vacuolation.

量である500 mg/kg/日をビーグル犬に3ヵ月投与した結果、臨床検査項目などに軽度な影響を認めたが、病理組織学的検査などには明らかな臓器毒性を示唆する所見はなく、いずれも毒性学的に重要な変化と考えられなかった。

文 献

1) Hottendorf G H and Hirth R S: Lesions of

spontaneous subclinical disease in beagle dogs. *Vet Path* 11: 240~258, 1974

2) Morishima H, Nonoyama T, Sasaki S, and Miyajima H: Spontaneous lesions in beagle dogs used in toxicity studies. *Exp Anim* 39: 239~248, 1990

SUBACUTE INTRAVENOUS TOXICITY STUDY OF MEROPENEM IN DOGS

Koji Hanai

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

C.D. Berent and J.C. Topham

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

A subacute intravenous toxicity study of meropenem (MEPM) was carried out in beagle dogs treated with 120, 240 and 500 mg/kg/day for 13 weeks. The following results were obtained.

- 1) There was no evidence of any compound-related effect in clinical signs, food and water consumption, body weight, ophthalmology or physiological measurements.
- 2) In hematology, erythrocyte count was slightly reduced in all dose groups, and hemoglobin and hematocrit were also reduced slightly at 500 mg/kg/day compared with the control.
- 3) In blood biochemistry, alkaline phosphatase and triglycerides were increased and urea and creatinine were decreased at all dose groups compared with the control. However, the magnitude of these changes was slight and there was no evidence of any compound-related effect in urinalysis or hepatic function tests.
- 4) Kidney weight was slightly increased at 500 mg/kg/day compared with the control. However, no histopathological changes considered to be caused by treatment of MEPM were seen in any organs.
- 5) As mentioned above, no toxicologically important effects were seen when MEPM was administered to beagle dogs for three months at doses of 120, 240 and 500 mg/kg/day.

Only some slight changes associated with MEPM treatment were seen in clinical pathology and kidney weight. There were no associated histopathological changes indicating organ toxicity.