

Meropenemのラットおよびサルにおける腎毒性試験

井上 薫

住友化学工業株式会社

生物環境科学研究所*

Murgatroyd L.B. · Jones D.V. · Topham J.C.

ICI Pharmaceuticals, Safety of Medicines Department**

Meropenem(MEPM)の腎臓への影響をラット(5匹/性/群)では他のセフェム系抗生物質のcephaloridine(CER), cefotaxime(CTX), およびceftazidime(CAZ)と比較し, カニクイザル(3頭/性/群)ではCTXおよびCAZの他にカルバペネム系抗生物質のimipenem(IPM, cilastatin sodiumを含まない)と比較した。

1) ラットの14日間静脈内投与試験では, MEPMの500mg/kgおよび1000mg/kg群共に, CTXおよびCAZの1000mg/kg群と同じく腎毒性の指標となる変化を認めなかった。CERの850mg/kg群の雄では組織学的に腎臓の近位尿細管に障害像(尿細管上皮の好塩基性化)を認めた。この変化は血液生化学的検査および尿検査の結果とよく相関するものであった。

2) カニクイザルの7日間静脈内投与試験では, IPMの180mg/kg群で血中尿素窒素およびクレアチニン値の増加, 尿中酵素活性値の増加を認め, 組織学的に尿細管の再生を伴う中等度から高度な急性尿細管壊死を雌雄合せて6例中5例(雄3例, 雌2例)に認めた。これら5例のうち4例では, 尿細管上皮細胞内に中等度の脂肪沈着を認めた。これに対し, MEPMは180mg/kgおよび500mg/kg群で投与初期に尿中酵素活性値の増加を認めたが, 180mg/kg群ではCTXおよびCAZの500mg/kg群と同じく, 組織学的変化を認めなかった。MEPMの500mg/kg群では雌雄合せて6例中3例(雄2例, 雌1例)に尿細管障害像(1例のみに尿細管の再生を伴う軽度な急性尿細管壊死, 他の1例は軽度な尿細管の再生, 残りの1例は尿細管上皮細胞内に中等度の脂肪沈着のみ)を認めたが, その程度はIPMの180mg/kg群に較べ, 明らかに軽いものであった。

Key words : Meropenem, nephrotoxicity, rat, monkey

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の腎臓への影響を, ラットの14日間静脈内投与およびカニクイザルの7日間静脈内投与により検討した。比較対照物質としてセフェム系抗生物質の, ヒトで腎毒性を示さないと考えられているcefotaxime(CTX)¹⁾, ceftazidime(CAZ)²⁾, および実験動物で明かな腎毒性が知られているcephaloridine(CER)^{3,4)}を用い, カルバペネム系抗生物質としてimipenem(IPM, cilastatin sodiumを含まない)を用い比較検討した。

I. 実験材料および方法

1. 被験物質

MEPMは住友製薬株式会社で合成された1バイアル中に2.5g(力価)含有の粉末充填製剤(Lot No.U203)を用いた。投与液は英国局方注射用蒸留水でラットは20%溶液, サルは10%溶液に毎日用時調製した。

比較対照物質としてラットではセフェム系抗生物質のCER(Glaxo Laboratories Limited, Lot No. 4203), CTX(Roussel Laboratories, Lot No. 1087LPN2), CAZ(Glaxo Laboratories Limited Lot No. B4147MBとB5468AB)を用い, カニクイザルではCTX, CAZおよびカルバペネム系抗生物質のIPM(Primaxin, Merck, Sharp & Dohme, Lot No. N-072)を用いた。これらの薬剤はいずれも投与日に調製し, 特にIPMは調製開始から15分以内に使用した。

*〒554 大阪市此花区春日出中3丁目1-98号

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

2. ラットの14日間静脈内投与腎毒性試験

(1) 使用動物および飼育条件

ICI社のSPFげっ歯類飼育部門で繁殖、育成された4～5週齢のAlpk: APfSD(Wistar系)ラットの雌雄各30匹を用いた。14日間の馴化後、健康状態の良い雌雄各30匹を試験に供した。投与開始時には動物は44～46日齢で、体重は雄190～226g、雌144～180g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)に設定された飼育室で、代謝ケージに1匹ずつ収容し、放射線照射滅菌済粉末飼料(NDD, Special Diet Service社製)および飲料水(水道水)を自由に摂取させた。

(2) 投与量、投与方法および群構成

Table 1に示す各群の動物の尾静脈に、1日1回連続14日間投与した。各動物への毎日の投与量は投与前とその後の毎週の体重に基づいて算出した。

なお、対照群には注射用生理食塩液(5ml/kg)を同様に14日間投与した。

(3) 検査項目および検査方法

症状は毎日少なくとも2回観察し、投与後半の7日間獣医師による検査を行った。体重は投与開始前5日間は毎日、投与期間中は毎週、摂餌量および摂水量は投与開始前少なくとも1週間と投与期間中はいずれも全例について毎日測定した。

血液生化学的検査は投与開始6日前、投与3および15日目に全動物からhalothane(Flouthane)麻酔下で眼窩静脈叢より採血しその血漿について以下の項目を測定した。

ブドウ糖、クレアチニン、尿素窒素、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)、アルカリ性フォスファターゼ(ALP)(以上日立705)、 Na^+ 、 K^+ (以上IL943炎光光度計)、および Cl^- (CCMIメーター)。溶血は肉眼的に評価した。

尿検査は投与開始前と投与期間中を通して毎日24時間蓄尿を行い、尿量は比重を1.0と仮定し重量測定を行うことにより算出した。採尿は投与開始前に1回、投与3、5、9および14日目に行い、尿量、比重(屈折計)、浸透圧(Camlabオスモメーター、氷点降下法)、pH(pH試験紙)、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビンおよび潜血(以上Clini-tekマルチステックス)を測定し、沈渣を鏡検した。また、糖、蛋白、クレアチニン、ALP、N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ(NAG)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(γ -GTP)、乳酸脱水素酵素(以上Cobas fara)、 Na^+ および K^+ (以上IL943炎光光度計)を測定した。

病理学的検査は14日間の投与期間終了後、動物をhalothane(Fluothane)吸入により致死させて全例剖検した。左右の腎臓を摘出し重量を測定し、併せて相対重量の算出を行った。ついで、腎臓を10%緩衝ホルマリン液で固定後、パラフィン包埋薄切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン(H・E)染色を施して光学顕微鏡で観察した。

3. カニクイザルの7日間静脈内投与腎毒性試験

(1) 使用動物および飼育条件

Shamrock Farms(Henfield, Sussex, U. K.)より入手したフィリピン産カニクイザル(*Macaca fascicularis*)の雌雄各21頭を用いた。入荷時に獣医学的検査を実施し、体重範囲は1.7～2.9kgであった。3週間の馴化を行い、この期間中に摂餌量、体重増加量の測定、血液生化学的検査および尿検査を実施し、これらの動物が試験に適していることを確認した。

動物は室温約 21°C (変動限界 $18 \sim 23^\circ\text{C}$)、湿度約61%(変動限界 $50 \sim 74\%$)、換気回数15回/時間、12時間照明(7:00～19:00)に設定された飼育室で、ステンレス製ケージ(87×79×95cm)に1頭ずつ収容し、1日1回投与終了後に完全配合飼料(S.D.S Mazuri Diet, Special Diet Services, Witham, Essex, England)を200g与え、飲料水(水道水)は自由に摂取させた。

Table 1. Experimental groups of rats

Group	Dose	Dose volume (ml/kg)	Concentration of dosing solution (mg/ml)	No. of animals	
				Male	Female
Control	(0.9% Saline)	5.0	0	5	5
Meropenem	500 mg/kg	2.5	200	5	5
Meropenem	1000 mg/kg	5.0	200	5	5
Cephaloridine	850 mg/kg	4.3	200	5	5
Cefotaxime	1000 mg/kg	4.0	250	5	5
Ceftazidime	1000 mg/kg	4.0	250	5	5

(2) 投与量, 投与方法および群構成

MEPMとIPMは予備試験の結果を参考に投与量を設定した。投与は使い捨てのmicroflex注入セット(Vygon-25ゲージ)を用い, 1日1回連続7日間, 伏在静脈を交互に使用し, 投与速度約1ml/10秒の速度で行った。実験群, 投与量, 投与液量, 溶液濃度および動物数はTable 2に示した。なお, 対照群には注射用生理食塩液(5ml/kg)を同様に7日間投与した。各動物への毎日の投与液量は最近時の体重に基づいて算出した。

(3) 検査項目および検査方法

病状は毎日定期的に, また少なくとも投与開始2週間前から体重は週1回, 投与期間中は週2回, 摂餌量と摂水量は毎日測定した。

血液生化学的検査および尿検査は共に投与開始前に2回と, 投与1, 3および7日目に実施し, 血液は大腿静脈から採血し, その血漿についてラットと同様の項目(日立704で測定)を測定した他に, アルブミン・グロブリン(A/G)比を算出した。尿は代謝ケージを用い24時間蓄尿を採取し尿量を測定するとともに, pH(Boehringer BM7テスト), 比重(屈折計), 浸透圧(浸透圧計, MSE U. K.社), 蛋白, 糖, クレアチニン, NAG, ALP, γ -GTP, Na^+ および K^+ を測定した。色調の観察と尿沈渣の鏡検を行った。また, クレアチニンクリアランスを血漿と尿中の値から算出した。

病理学的検査は7日間の投与期間終了後にペントバルビタールナトリウム麻酔下で放血致死させ剖検した。次に全身諸臓器を採取し10%中性緩衝ホルマリン液(ただし眼球はダビッドソン氏液)で固定した。これらの臓器のうち, 両側の腎臓についてのみ常法に従ってパラフィン切片を作製しH・E染色, および過ヨウ素酸シッフ(PAS)染色を施し, 更にホルマリン固定した腎臓から凍結切片を作製し, Oil red O染色を行い光学顕微鏡で観察した。

(4) 統計学的処理

体重, 摂餌量, 腎臓重量はラットのみ, 血液生化学的検査および尿検査(定量的検査項目のみ)についてはラット, サル共に実施した。検定はラットではまず分散分析法による検定を行い, Studentのt検定により対照群との間で群間比較を行った。分散分析の結果が有意な場合は最小有意差(LSD)法を用いた。サルでは'F-max'分散比の検定を行い群の分散が均一な場合は分散分析を行い, Studentのt検定で対照群との間で群間比較を行った。分散が均一でない場合は, 等分散性を持たせるため対数または平方根への変換を行った。有意水準の表示が対数または平方根で導かれたものであっても, 要約した表中の平均値は変換前の値で示した。

II. 実験結果

1. ラットの14日間静脈内投与腎毒性試験

(1) 死亡および症状

CERの850mg/kg群(以下CER群)で投与5日目に雄1例, 13日目に雌1例が投与直後に死亡した。

症状では軟便をMEPMの500mg/kg群の雌雄各3例, 同じく1000mg/kg群の雄3例, 雌2例, CTXの1000mg/kg群(以下CTX群)の雄3例, 雌1例, CAZの1000mg/kg群(以下CAZ群)雄4例に認めた。更に軟便を認めた動物のうち, MEPMの500mg/kgの雌1例および1000mg/kg群の雌雄各1例では下痢を認めた。CERの群では鎮静が投与直後からはほぼ2時間まで観察された。

(2) 体重, 摂餌量および摂水量

体重および摂餌量はいずれの化合物においても影響は認められなかった。摂水量は投与期間中に数例のラットが給水瓶のノズルで「水遊び」をしたため, 統計学的解析は行わなかったが, いずれの化合物も投与による影響は認められなかった。

(3) 血液生化学的検査(Table 3)

Table 2. Experimental groups of cynomolgus monkeys

Group	Dose	Dose volume (ml/kg)	Concentration of dosing solution (mg/ml)	No. of animals	
				Male	Female
Control	(0.9% Saline)	5.0	0	6	6
Meropenem	180 mg/kg	1.8	100	3	3
Meropenem	500 mg/kg	5.0	100	3	3
Imipenem	180 mg/kg	4.5	40	3	3
Cefotaxime	500 mg/kg	2.0	250	3	3
Ceftazidime	500 mg/kg	2.0	250	3	3

Table 3. Blood biochemical findings in rats treated intravenously with meropenem, cephaloridine, cefotaxime and ceftazidime

Index and Time		Control		Meropenem				Cephaloridine		Cefotaxime		Ceftazidime		LSD
				500 mg/kg		1000 mg/kg		850 mg/kg		1000 mg/kg		1000 mg/kg		
Index	Day	No.	Mean	No.	Mean p	No.	Mean p	No.	Mean p	No.	Mean p	No.	Mean p	
Glucose (mmol/l)	-6	10	9.24	10	8.68	9	9.20	9	8.44	9	9.32	10	7.98 *	1.16
	3	10	9.60	10	8.93	10	9.19	10	8.86 *	10	9.00	10	9.12	0.69
	15	10	10.24	10	9.35	10	9.55	8	9.99	10	8.94 **	10	8.67 ***	0.84
Urea (mmol/l)	-6	10	6.62	10	6.84	10	6.49	9	7.96 **	9	6.46	10	6.80	0.98
	3	10	7.74	10	8.24	10	7.90	10	9.17 **	10	7.41	10	7.47	1.00
	15	10	8.05	10	8.09	10	8.48	8	7.44	10	8.28	10	8.56	0.81
Total protein (g/l)	-6	10	54.10	9	54.92	10	54.10	9	57.95 ***	9	53.65	10	53.70	1.79
	3	10	58.10	9	59.58	10	58.70	10	59.30	10	59.00	10	59.20	2.03
	15	10	63.80	8	66.75 *	9	66.20	8	65.38	9	65.25	10	66.90 *	2.74
Albumin (g/l)	-6	10	32.00	9	32.12	8	31.50	9	32.95	9	31.45	9	32.00	1.25
	3	10	33.40	10	34.10	10	33.40	10	32.70	10	33.40	10	33.60	1.13
	15	10	35.80	10	36.50	10	36.30	8	36.12	10	36.20	10	36.20	1.50
Alkaline phosphatase (IU/l)	-6	10	599.8	10	654.1	10	599.1	9	697.8	9	600.4	10	597.5	122.4
	3	10	471.8	10	547.3	9	473.8	10	523.7	10	486.4	10	477.0	86.6
	15	10	410.1	10	472.2	10	409.8	8	396.8	10	442.2	10	361.1	84.9
Alanine aminotransferase (IU/l)	-6	10	77.7	10	67.6	10	75.6	9	75.0	9	77.1	10	82.5	11.0
	3	10	66.6	10	69.2	9	75.1	10	80.1 **	10	72.0	10	76.9 *	10.1
	15	10	63.4	10	62.6	10	60.9	8	57.2	10	64.2	10	66.5	7.3
Aspartate aminotransferase (IU/l)	-6	10	87.0	10	83.4	10	83.3	9	83.7	9	86.8	10	86.1	11.6
	3	10	75.8	10	80.4	10	84.4	10	86.3 *	10	78.6	10	85.8	10.5
	15	10	83.3	10	92.0	10	83.2	8	70.2 *	10	82.7	10	76.7	11.0
Sodium (mmol/l)	-6	10	138.80	10	138.90	10	140.20	9	141.48 **	9	140.58 *	10	140.20	1.54
	3	10	140.70	10	140.30	9	140.28	10	139.40 **	10	141.20	10	141.10	0.92
	15	10	141.70	10	141.60	10	141.50	8	141.88	10	141.70	10	142.40	0.88
Potassium (mmol/l)	-6	10	5.070	10	5.120	10	4.930	9	4.795	9	4.930	10	4.970	0.281
	3	10	4.740	10	4.880	9	4.825	10	4.750	10	4.670	10	4.800	0.286
	15	10	4.460	10	4.650	10	4.550	8	4.600	10	4.600	10	4.520	0.231
Creatinine (μmol/l)	-6	10	41.20	9	40.65	9	42.88	9	41.12	9	40.52	10	40.80	3.83
	3	10	41.00	10	41.80	10	40.80	10	50.70 ***	10	41.40	10	40.60	3.56
	15	10	47.80	10	48.80	10	50.20	8	46.75	10	48.00	10	48.50	3.44
Chloride (mmol/l)	-6	9	104.50	10	103.20	10	103.20	9	102.00 **	9	104.05	8	103.75	1.64
	3	10	104.80	10	105.50	10	105.70	10	107.10 **	10	105.00	10	105.80	1.66
	15	10	102.70	10	103.60	10	103.50	8	105.62 **	10	102.50	9	103.15	1.79

p = Statistical significance of difference from control mean. Significance levels: * p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001.

Combined analysis of both sexes. The least squares means are those with less than 10 rats.

LSD is Least Significant Difference from control mean.

No: Number of evaluated animals except for insufficient sample and no valid result.

N=10, except for cephaloridine at day 15 (N=8).

血漿中の尿素窒素とクレアチニンがCER群で投与3日目に有意に増加した。これらは投与後14日目までには正常範囲内の値を示した。この他の化合物ではいずれの項目にも異常は認められなかった。

(4) 尿検査 (Table 4)

CER群の主として雄で腎毒性を示唆する変化として尿量、糖、蛋白、NAGおよび乳酸脱水素酵素の一過性の増加が、強く認められた。また、これらの時期には雄で尿沈渣中に上皮細胞の剥離片が増加した。これ

らは投与9日目までには正常範囲内の値を示した。

MEPMでは両群共にALPの有意な増加を認めた。しかし、500mg/kg群の群平均値は下痢を起こしていた雌雄各1例の例外的な高値によって生じたものであり、この高値は尿中への糞便の混入によるものと考えられた。また、投与3日目にみられた増加は雌では一貫性が認められず、被験物質投与に起因した変化とは考えられなかった。この他Na⁺の有意な一過性の低下(3,5日目)がMEPMの500mg/kg群, CER, CTX, CAZの各

Table 4-1. Urinary findings in rats treated intravenously with meropenem, cephaloridine, cefotaxime and ceftazidime

Index, Time and Sex			Control		Meropenem				Cephaloridine		Cefotaxime		Ceftazidime		LSD	
					500 mg/kg		1000 mg/kg		850 mg/kg		1000 mg/kg		1000 mg/kg			
Index	Day	Sex	No.	Mean	No.	Mean p	No.	Mean p	No.	Mean p	No.	Mean p	No.	Mean p		
Volume (ml)	-5:-4	M	5	9.0	4	13.0	5	10.6	5	10.8	5	9.4	5	13.6	5.2	
	3	M	5	13.4	5	11.6	5	9.4	5	26.4 ***	5	9.2	5	13.6	7.0	
	5	M	5	12.0	5	14.4	5	12.8	5	27.6 ***	5	11.4	5	17.6	7.4	
	9	M	5	16.0	5	16.8	5	13.4	4	17.5	5	11.0	5	13.4	10.5	
	14	M	5	19.0	5	14.6	5	14.6	4	19.2	4	13.0	5	21.0	12.2	
	-5:-4	F	5	9.6	5	9.2	5	10.4	4	6.2	5	11.2	5	13.4	5.2	
	3	F	5	10.0	5	8.2	5	9.2	5	13.8	5	10.0	5	10.0	7.0	
	5	F	5	11.8	5	6.4	5	8.4	5	15.4	5	15.8	5	13.4	7.4	
	9	F	4	17.8	5	9.6	5	10.8	5	18.0	5	22.6	5	12.0	11.0	
	14	F	5	16.0	5	12.4	5	11.4	4	21.5	5	23.6	5	11.4	12.1	
	Specific gravity	-5:-4	M	5	1.0596	4	1.0490	5	1.0520	5	1.0498	5	1.0600	5	1.0498	0.0191
		3	M	5	1.0444	5	1.0608*	5	1.0622*	5	1.0414	5	1.0628*	5	1.0556	0.0164
		5	M	5	1.0522	5	1.0494	5	1.0478	5	1.0288*	5	1.0572	5	1.0504	0.0187
		9	M	5	1.0392	5	1.0460	5	1.0522	4	1.0382	5	1.0570*	5	1.0572*	0.0160
14		M	5	1.0404	5	1.0508	5	1.0552	4	1.0392	4	1.0562	5	1.0458	0.0174	
-5:-4		F	5	1.0510	5	1.0508	5	1.0488	4	1.0665	5	1.0468	5	1.0468	0.0191	
3		F	5	1.0490	5	1.0612	5	1.0570	5	1.0412	5	1.0544	5	1.0514	0.0164	
5		F	5	1.0488	4	1.0615	5	1.0564	5	1.0362	5	1.0490	5	1.0438	0.0189	
9		F	5	1.0402	5	1.0548	5	1.0456	5	1.0338	5	1.0454	5	1.0468	0.0158	
14		F	5	1.0360	5	1.0532*	5	1.0458	4	1.0318	5	1.0516	5	1.0530*	0.0172	
pH		-5:-4	M	5	6.60	4	6.50 -	5	6.80	5	6.60 -	5	6.40 -	5	6.40 -	
		3	M	5	7.00	5	6.00 -	5	6.20	5	6.40 -	5	6.20 -	5	6.20 -	
		5	M	5	7.00	5	7.00 -	5	7.00	5	7.00 -	5	6.60 -	5	7.00 -	
		9	M	5	7.00	5	6.80 -	5	6.60	4	6.75 -	5	6.60 -	5	6.60 -	
	14	M	5	7.00	5	7.00 -	4	7.00	4	7.00 -	4	6.75	5	7.00 -		
	-5:-4	F	5	6.60	5	6.40 -	5	6.80	4	6.25 -	5	6.40 -	5	6.60 -		
	3	F	5	6.40	5	6.00 -	5	6.00	5	6.40 -	5	6.40 -	5	6.20 -		
	5	F	5	6.80	4	6.25 -	5	6.20	5	7.00 -	5	6.40 -	5	6.80 -		
	9	F	5	6.60	5	6.20 -	5	6.40	5	6.60 -	5	6.60 -	5	6.60 -		
	14	F	5	6.80	5	6.80 -	5	7.00	4	7.00 -	5	6.80 -	5	6.80 -		

p = Significantly different from control: * p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001.

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

LSD is Least Significant Difference from control mean.

No.: Number of evaluated animals except for insufficient sample and no valid result.

N=5, except for cephaloridine at day 9, 14 in male and at day 14 in female (N=4).

群で認められ、NAGの有意な増加がCTXおよびCAZ群雄の投与9日目と14日目、MEPMの1000mg/kg群の投与14日目に認められた。

(5) 病理学的検査(Table 5)

剖検ではCER群で腎臓の褪色を雄4例、雌4例に認め、雌雄共に腎臓の絶対重量および相対重量の有意な増加を認めた。

腎臓の病理組織学的検査では、CER群で尿細管の拡張を雌雄合せて3例(1例は中等度の変化)に認め、対照群より程度の強い(軽度ないし中等度)尿細管の好塩

基性を雄の2例に認めた(Fig. 1)。MEPMでは1000mg/kg群の2例で軽微な尿細管拡張を認めた。また、軽微な尿細管の好塩基性と空胞化を認めたが、これらの変化はCTXおよびCAZ群と同程度であった。

2. カニクイザルの7日間静脈内投与腎毒性試験

(1) 死亡および症状

各群共に死亡は認められなかった。

症状は、全投薬群で投与期間中に軟便または下痢を認めたが、MEPMの180mg/kgおよび500mg/kg群では雌雄全例に投与期間中継続して認め、IPM群では雌雄

Table 4-2. Urinary findings in rats treated intravenously with meropenem, cephaloridine, cefotaxime and ceftazidime

Index, Time and Sex			Control		Meropenem				Cephaloridine		Cefotaxime		Ceftazidime		LSD
					500 mg/kg		1000 mg/kg		850 mg/kg		1000 mg/kg		1000 mg/kg		
Index	Day	Sex	No.	Mean	No.	Mean p	No.	Mean p	No.	Mean p	No.	Mean p	No.	Mean p	
Sodium (mmol/l)	-5:-4	M	5	182.2	4	129.6	5	155.8	5	121.9*	5	186.6	5	154.6	56.4
	3	M	5	146.7	5	87.9*	5	132.9	5	73.5**	5	129.7	5	81.4**	45.5
	5	M	5	153.2	5	105.1*	5	117.0	5	69.8***	5	118.3	5	103.4*	45.1
	9	M	5	130.7	5	105.5	5	139.3	4	90.2	5	123.0	5	105.8	52.2
	14	M	5	123.5	5	109.6	5	169.7	4	87.7	5	133.2	5	105.1	47.8
	-5:-4	F	5	131.3	5	145.0	5	140.1	4	171.8	5	132.5	5	127.0	56.4
	3	F	5	146.5	5	119.8	5	135.1	5	54.4***	5	86.7*	5	74.5**	45.5
	5	F	5	120.5	5	69.0*	5	106.4	5	58.5**	5	126.1	5	93.9	45.1
	9	F	5	115.5	4	121.7	4	89.3	5	54.6*	4	87.5	5	90.2	53.4
	14	F	5	107.9	5	122.3	5	153.3	4	65.4	5	94.0	5	108.6	47.8
Potassium (mmol/l)	-5:-4	M	5	354.6	4	301.4	5	305.4	5	286.0	5	378.3	5	304.7	112.6
	3	M	5	276.3	5	296.8	5	288.7	5	153.1*	4	283.4	5	272.7	94.0
	5	M	5	287.3	5	279.9	5	224.2	5	131.6**	5	273.5	5	239.7	89.7
	9	M	5	224.6	5	244.3	5	281.8	4	165.1	5	331.6*	5	267.7	104.4
	14	M	5	217.5	5	264.2	5	249.7	4	196.3	5	295.1*	5	208.4	76.2
	-5:-4	F	5	315.4	5	277.7	5	270.5	4	381.5	5	258.8	5	253.8	112.6
	3	F	5	280.7	5	319.9	5	268.3	5	184.4*	5	278.9	5	220.1	92.9
	5	F	5	246.9	5	260.2	4	257.2	5	156.7*	4	253.0	5	198.5	92.0
	9	F	5	219.5	4	293.6	4	228.6	5	163.0	4	244.4	5	199.3	106.9
	14	F	5	187.6	5	247.7	5	195.3	4	144.4	5	230.3	5	208.8	76.2
Total protein (mg/dl)	-5:-4	M	5	45.2	4	43.0	5	39.1	5	30.2	5	53.2	5	47.5	30.3
	3	M	5	129.0	5	158.0	5	137.9	5	323.2***	5	121.6	5	120.5	76.3
	5	M	5	167.5	5	149.1	5	121.6	5	133.6	5	120.4	5	150.4	51.3
	9	M	5	159.9	5	168.3	5	146.5	4	121.2	5	140.3	5	205.7	56.2
	14	M	5	181.8	5	208.1	5	158.8	4	144.0	5	181.2	4	172.7	80.5
	-5:-4	F	5	24.2	5	27.8	5	29.8	4	31.4	5	34.6	5	24.9	12.5
	3	F	5	25.9	5	31.8	5	32.4	5	44.1*	5	32.5	5	28.6	17.3
	5	F	5	31.2	5	30.6	5	25.6	5	25.7	5	25.6	5	20.2	13.7
	9	F	5	24.6	5	22.9	5	25.8	5	24.9	5	17.8	5	21.3	11.8
	14	F	5	19.9	5	25.2	5	24.3	4	19.2	5	26.6	5	25.8	9.7

p = Significantly different from control: * p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001.

LSD is Least Significant Difference from control mean.

No.: Number of evaluated animals except for insufficient sample and no valid result.

N=5, except for cephaloridine at day 9, 14 in male and at day 14 in female (N=4).

合せて6例中3例で投与1, 2および3日目に認めた。また、嘔吐をMEPMの500mg/kg群の1例, IPM群の3例に認め、尿の暗褐色化をIPM群の3例に認めた。

(2) 体重, 摂餌量および摂水量

IPM群の全例で投与期間中に0.3~0.6kgの体重減少を認め、雄では投与開始前値と比べて13%から43%の摂餌量減少, および摂水量の減少を認めた。MEPMでは500mg/kg群の雌雄各1例で0.3kgの体重減少と17%~19%の摂餌量の減少を認め、このうち雌1例では摂

水量の減少も認めた。この他の化合物では変化を認めなかった。

(3) 血液生化学的検査 (Table 6)

IPM群のみに投与による変化を認めた。投与3日目に雄の1例で尿素窒素の軽度な増加, 雌雄合せて6例中4例にクレアチニンの軽度な増加を認め、投与7日目には4例で尿素窒素, 5例でクレアチニンの軽度から高度の増加を認めた。群平均値では、投与3および7日目のクレアチニン, 投与7日目の尿素窒素に有意

Table 4-3. Urinary findings in rats treated intravenously with meropenem, cephaloridine, cefotaxime and ceftazidime

Index, Time and Sex			Control		Meropenem				Cephaloridine		Cefotaxime		Ceftazidime		LSD	
					500 mg/kg		1000 mg/kg		850 mg/kg		1000 mg/kg		1000 mg/kg			
Index	Day	Sex	No.	Mean	No.	Mean p	No.	Mean p	No.	Mean p	No.	Mean p	No.	Mean p		
Osmolality (mOsm/kg)	-5:-4	M	5	1984.0	4	1617.5	5	1752.0	5	1648.0	5	2012.0	5	1714.0	570.4	
	3	M	5	1506.0	5	1610.0	5	1736.0	5	1057.8	5	1652.0	5	1580.0	515.5	
	5	M	5	1714.0	5	1640.0	5	1410.0	5	886.6**	5	1648.0	5	1424.0	537.1	
	9	M	5	1380.0	5	1438.0	5	1608.0	4	1152.5	5	1676.0	5	1536.0	490.6	
	14	M	5	1386.0	5	1564.0	5	1682.0	4	1220.0	5	1790.0	5	1310.0	492.7	
	-5:-4	F	5	1862.0	5	1790.0	5	1822.0	4	2272.5	5	1614.0	5	1794.0	570.4	
	3	F	5	1756.0	5	1950.0	5	1658.0	5	1183.8*	5	1652.0	5	1324.0	515.5	
	5	F	5	1692.0	5	1758.0	5	1616.0	5	1093.6*	5	1674.0	5	1346.0	537.1	
	9	F	5	1508.0	5	1788.0	5	1548.0	5	1062.0	5	1410.0	5	1392.0	484.6	
	14	F	5	1288.0	5	1718.0	5	1400.0	4	1036.5	5	1552.0	5	1582.0	492.7	
	N-acetyl- β -D-glucosaminidase (U/l)	-5:-4	M	5	5.63	4	4.97	5	5.01	5	4.57	5	5.51	5	4.99	1.39
		3	M	5	5.46	5	6.50	5	6.28	5	11.24***	5	6.05	5	6.20	2.64
		5	M	5	5.82	5	5.85	5	7.88	5	7.14	5	6.07	5	5.88	2.93
		9	M	5	4.94	5	5.67	5	5.40	4	4.84	5	6.97*	5	8.15***	1.61
14		M	5	4.96	5	6.71	5	6.91*	4	5.28	5	7.34*	5	7.69**	1.90	
-5:-4		F	5	4.73	5	4.98	5	4.53	4	5.59	5	5.03	5	4.58	1.39	
3		F	5	5.31	5	6.05	5	5.05	5	4.38	5	6.34	5	5.40	2.64	
5		F	5	4.51	5	5.37	5	6.17	5	4.13	5	5.98	5	4.20	2.93	
9		F	5	4.03	5	5.26	5	4.62	5	3.79	5	4.51	5	4.76	1.59	
14		F	5	3.91	5	4.82	5	4.47	4	3.64	5	5.44	5	5.96*	1.90	
Lactate dehydrogenase (IU/l)		-5:-4	M	5	33.0	4	23.0	5	22.6	5	21.2	5	30.8	5	29.8	—
		3	M	5	21.2	5	32.8	5	43.6*	5	1045.8***	5	28.2	5	24.8	—
		5	M	5	21.2	5	23.6	5	51.8	5	41.2	5	35.6	5	23.6	—
		9	M	5	25.2	5	26.0	5	33.6	4	22.8	5	24.0	5	101.4	—
	14	M	5	19.2	5	44.2	5	49.4	4	19.2	5	20.2	5	26.8	—	
	-5:-4	F	5	26.8	5	27.8	5	62.6	4	37.2	5	34.0	5	24.6	—	
	3	F	5	25.2	5	45.2	5	49.0*	5	66.4	5	27.0	5	22.0	—	
	5	F	5	27.2	5	27.4	5	54.2	5	25.2	5	36.2	4	18.2	—	
	9	F	5	22.8	5	27.8	5	40.4**	5	17.4	5	20.4	5	12.0*	—	
	14	F	5	22.0	5	26.2	5	34.4	4	14.2	5	24.6	5	25.0	—	

p = Significantly different from control: * p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001.

LSD is Least Significant Difference from control mean.

No.: Number of evaluated animals except for insufficient sample and no valid result.

N=5, except for cephaloridine at day 9, 14 in male and at day 14 in female (N=4).

な増加を認めた。

MEPMでは500mg/kg群で投与7日目にクレアチニンが軽度ではあるが統計学的に有意($P < 0.001$)に増加した。しかし、個体別の値は正常範囲内に留っていた。

この他では、カニクイザルに共通した特徴であるALTの変動を除き、対照群と投薬群の個体別値は通常認められる範囲内であった。

(4) 尿検査(Table 7)

MEPMの180と500mg/kg群、およびIPM群では、NAG、ALP、および γ -GTPの統計学的に有意な増加、

比重、浸透圧、 Na^+ およびpHの軽度な変化を認めた。これらの変化はMEPM投与の両群では一過性で一定せず、投与1日目を最高として減少する傾向を示した。これに対しIPM群では血液生化学的検査結果、中でも投与期間中のNAGの漸増および投与7日目までクレアチンクリアランスの減少がよく相関していた。またIPM群では暗褐色尿が認められた。

CTXおよびCAZ群では尿中酵素活性の変化は伴わなかったが、投与1, 3および7日目に両群共に蛋白が有意に増加した。

Table 4-4. Urinary findings in rats treated intravenously with meropenem, cephaloridine, cefotaxime and ceftazidime

Index, Time and Sex			Control		Meropenem				Cephaloridine		Cefotaxime		Ceftazidime		LSD
					500 mg/kg		1000 mg/kg		850 mg/kg		1000 mg/kg		1000 mg/kg		
Index	Day	Sex	No.	Mean	No.	Mean p	No.	Mean p	No.	Mean p	No.	Mean p	No.	Mean p	
Glucose (mmol/l)	-5:-4	M	5	1.80	4	1.21	5	1.26	5	1.18*	5	1.64	5	1.84	—
		M	5	0.93	5	1.66	5	1.52	5	73.11***	5	1.67*	5	1.31	—
		M	5	1.31	5	1.21	5	1.02	5	8.11	5	1.80	5	1.26	—
		M	5	0.99	5	1.07	5	1.19	4	0.76	5	1.30	5	1.54	—
		M	5	0.88	5	1.14	5	1.07	4	0.79	5	1.20	5	1.13	—
	-5:-4	F	5	1.15	5	1.24	5	1.19	4	1.76	5	1.35	5	1.10	—
		F	5	1.20	5	1.59	5	1.36	5	2.27	5	1.51	5	1.34	—
		F	5	1.21	5	1.65	5	1.70	5	0.95	5	1.34	5	0.92	—
		F	5	0.93	5	1.19	5	1.15	5	0.74	5	0.95	5	0.90	—
		F	5	0.77	5	1.08	5	1.01	4	0.58	5	1.07	5	1.01	—
Gamma glutamyl trans-peptidase (IU/l)	-5:-4	M	5	606.0	4	630.0	5	474.0	5	368.0	5	690.0	5	516.0	370.4
		M	5	1114.0	5	1926.0	5	1662.0	5	1028.0	5	1404.0	5	1612.0	913.1
		M	5	1270.0	4	1045.0	5	1006.0	3	212.7	5	1288.0	5	1324.0	967.5
		M	5	1048.0	4	1255.0	5	1362.0	4	1232.5	5	1406.0	5	1406.0	702.2
		M	5	1108.0	5	1714.0	5	1328.0	4	1470.0	5	1260.0	5	1262.0	922.0
	-5:-4	F	5	310.0	5	316.0	5	232.0	4	400.0	5	298.0	5	274.0	146.1
		F	5	400.0	5	532.0	5	340.0	5	360.0	5	458.0	4	580.0	229.6
		F	5	268.0	5	452.0	5	426.0	5	370.0	5	494.0	5	298.0	241.3
		F	5	392.0	5	476.0	4	347.5	5	232.0	4	292.5	5	364.0	222.0
		F	5	348.0	5	452.0	4	307.5	4	295.0	5	402.0	5	488.0	217.8
Creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	-5:-4	M	5	6675.2	4	5165.2	5	5561.0	5	5491.2	5	5806.8	5	5348.6	2076.2
		M	5	5232.0	5	5918.4	5	6020.0	5	3945.8	5	5930.0	5	5505.4	2050.0
		M	5	6185.2	5	5786.6	5	4594.6	5	3438.2**	5	6001.0	5	5178.2	1938.7
		M	5	5218.4	5	5576.6	5	5466.8	4	5241.8	5	6810.4	5	5683.4	1929.9
		M	5	5100.0	5	6608.0	5	5677.0	4	5323.2	5	6591.4	5	4741.0	2142.2
	-5:-4	F	5	5750.0	5	6124.8	5	5847.8	4	7420.0	5	5503.2	5	5252.4	2076.2
		F	5	6012.0	5	7165.0	5	6028.4	5	5082.2	5	6242.8	5	5844.4	2050.0
		F	5	5333.4	5	5500.6	5	5562.6	5	4590.8	5	6451.6	5	4468.8	1938.7
		F	5	4999.0	5	6233.2	5	5462.6	5	4278.4	5	5110.4	5	5285.6	1906.3
		F	5	4289.4	5	5868.6	5	4841.8	4	3968.2	5	5387.6	5	5905.0	2142.2

p = Significantly different from control: * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$.

LSD is Least Significant Difference from control mean.

No.: Number of evaluated animals except for insufficient sample and no valid result.

N=5, except for cephaloridine at day 9, 14 in male and at day 14 in female (N=4).

Table 4-5. Urinary findings in rats treated intravenously with meropenem, cephaloridine, cefotaxime and ceftazidime

Index, Time and Sex			Control		Meropenem				Cephaloridine		Cefotaxime		Ceftazidime		LSD
					500 mg/kg		1000 mg/kg		850 mg/kg		1000 mg/kg		1000 mg/kg		
Index	Day	Sex	No.	Mean	No.	Mean p	No.	Mean p	No.	Mean p	No.	Mean p	No.	Mean p	
Alkaline phosphatase (IU/l)	-5:-4	M	5	114.6	4	123.2	5	98.2	5	112.2	5	111.0	5	129.6	—
	3	M	5	182.4	5	459.4**	5	402.4**	5	164.6	5	318.8	5	260.4	—
	5	M	5	258.2	5	297.0	5	3861.0	5	68.4*	5	559.6	5	363.6	—
	9	M	5	119.2	4	197.0	5	304.2**	4	138.2	5	189.8	4	285.2*	—
	14	M	5	237.4	5	500.6*	5	950.4	4	232.8	5	301.2	5	287.8	—
	-5:-4	F	5	193.8	5	184.8	5	166.4	4	242.8	5	274.6	5	171.0	—
	3	F	5	244.2	5	633.6	5	268.0	5	87.0*	5	386.8	5	270.2	—
	5	F	5	219.8	5	360.6	5	1459.8*	5	126.6	5	351.2	5	108.4	—
	9	F	5	136.0	5	243.2	5	240.8*	5	70.6	4	232.5	5	122.8	—
	14	F	5	165.8	5	277.6	5	254.2	4	81.8	5	228.4	5	368.8*	—

p = Significantly different from control: * p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001.

LSD is Least Significant Difference from control mean.

No.: Number of evaluate animals except for insufficient sample and no valid result.

N=5, except for cephaloridine at day 9, 14 in male and at day 14 in female (N=4).

Table 5. Organ weights and histopathological findings of rats treated intravenously with meropenem, cephaloridine, cefotaxime and ceftazidime

Item (No. of animals/sex)		Control	Meropenem		Cephaloridine	Cefotaxime	Ceftazidime
		Mean (5)	500 mg/kg Mean p (5)	1000 mg/kg Mean p (5)	850 mg/kg Mean p (4)	1000 mg/kg Mean p (5)	1000 mg/kg Mean p (5)
Body weight	(M) ^{a)}	292.2	312.6*	292.2	288.5	279.0	295.6
	(F)	207.0	195.2	197.6	204.2	210.2	197.2
Kidney organ weights (Absolute)	(M)	2.350	2.556	2.381	3.238***	2.237	2.608*
	(F)	1.819	1.620**	1.672*	2.157***	1.816	1.766
(% body wt.)	(M)	0.805	0.819	0.816	1.125***	0.801	0.884
	(F)	0.880	0.832	0.846	1.056***	0.867	0.897

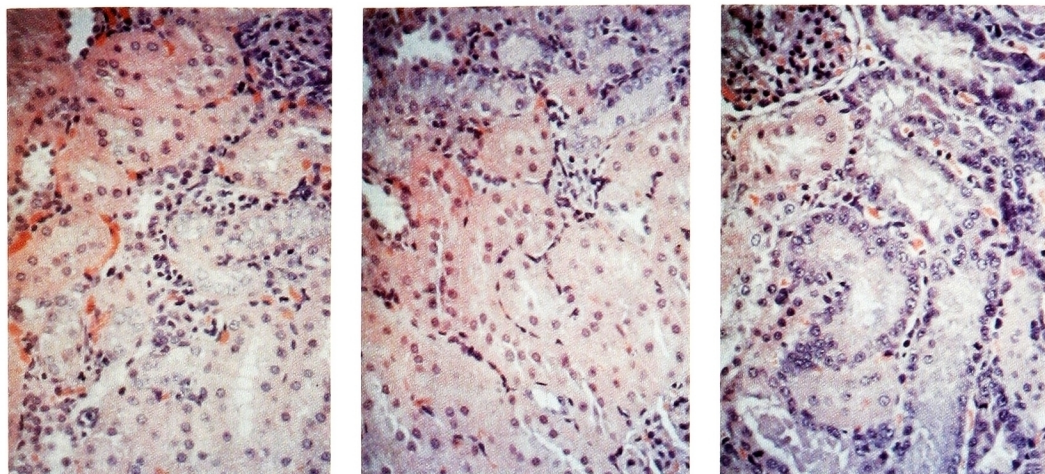
A summary of the important histopathological findings in the kidney

Lesions Grade ^{b)}		Control	Meropenem		Cephaloridine	Cefotaxime	Ceftazidime
		- ± + (5)	500 mg/kg - ± + ++ # (5)	1000 mg/kg - ± + ++ # (5)	850 mg/kg - ± + ++ # (5)	1000 mg/kg - ± + ++ # (5)	1000 mg/kg - ± + ++ # (5)
Tubular dilatation	(M)	5 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0	3 1 1 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
	(F)	5 0 0	5 0 0 0 0	3 2 0 0 0	4 1 0 0 0	5 0 0 0 0	5 0 0 0 0
Tubular basophilia	(M)	2 3 0	1 4 0 0 0	2 3 0 0 0	1 2 1 1 0	2 3 0 0 0	0 5 0 0 0
	(F)	1 4 0	1 4 0 0 0	1 4 0 0 0	2 3 0 0 0	1 4 0 0 0	4 1 0 0 0
Tubular vacuolation	(M)	5 0 0	3 2 0 0 0	4 1 0 0 0	3 2 0 0 0	4 1 0 0 0	3 2 0 0 0
	(F)	5 0 0	4 1 0 0 0	2 3 0 0 0	4 1 0 0 0	4 1 0 0 0	4 1 0 0 0

p = Statistical significance of difference from control mean. Significance levels — * p<0.05 ** p<0.01 p<0.001.

a) M: male, F: female.

b) —: no abnormalities detected, ±: minimal, +: mild, ++: moderate, #: marked.



1-1. Control group, Male, H-E. Kidney: Minimal cortical tubular basophilia.
 1-2. Meropenem 1000 mg/kg group, Male, H-E. Kidney: Minimal cortical tubular basophilia.
 1-3. Cephaloridine 850 mg/kg group, Male, H-E. Kidney: Moderate cortical tubular basophilia.

Fig. 1. Rats treated intravenously with meropenem, cephaloridine, cefotaxime and ceftazidime for 14 days.

Table 6-1. Blood biochemical findings in cynomolgus monkeys treated intravenously with meropenem, imipenem, cefotaxime and ceftazidime

Sex		Male and Female													
Dose (mg/kg)		Control		Meropenem				Imipenem		Cefotaxime		Ceftazidime			
Index	Time	No.	Mean ± SD	No.	Mean ± SD	p	No.	Mean ± SD	p	No.	Mean ± SD	p	No.	Mean ± SD	p
Blood urea nitrogen (mmol/l)	Pret-2	12	8.8 ± 1.5	6	8.7 ± 1.1	6	8.2 ± 1.6	6	9.8 ± 1.9	6	8.3 ± 1.9	6	9.0 ± 1.5		
	Pret-1	12	9.0 ± 1.5	6	9.0 ± 1.7	6	7.9 ± 0.7	6	9.2 ± 1.9	6	8.3 ± 1.9	6	8.8 ± 1.3		
	Day 1	12	7.8 ± 1.5	6	7.2 ± 2.4	6	6.6 ± 0.7	6	7.2 ± 1.6	6	7.5 ± 1.2	6	6.4 ± 1.0		
	Day 3	12	7.7 ± 1.1	6	6.4 ± 1.4	6	6.9 ± 1.3	6	9.4 ± 2.8	6	7.5 ± 1.7	6	7.5 ± 1.8		
	Day 7	12	8.2 ± 1.4	6	8.0 ± 1.2	6	6.8 ± 1.3	6	20.0 ± 16.4**	6	8.3 ± 1.2	6	7.6 ± 1.4		
Creatinine (μmol/l)	Pret-2	12	62 ± 5	6	67 ± 5	6	63 ± 5	6	62 ± 3	6	69 ± 10	6	66 ± 3		
	Pret-1	12	63 ± 6	6	68 ± 5	6	65 ± 4	6	67 ± 6	6	68 ± 8	6	64 ± 4		
	Day 1	12	58 ± 5	6	65 ± 7	6	66 ± 4	6	65 ± 5	6	63 ± 9	6	60 ± 5		
	Day 3	12	61 ± 5	6	66 ± 7	6	70 ± 9	6	93 ± 27***	6	66 ± 8	6	64 ± 5		
	Day 7	12	61 ± 6	6	63 ± 6	6	71 ± 4***	6	240 ± 231***	6	64 ± 5	6	63 ± 3		
Glucose (mmol/l)	Pret-2	12	4.70 ± 0.81	6	5.40 ± 0.42	6	4.83 ± 0.92	6	4.13 ± 0.65	6	5.17 ± 1.04	6	6.19 ± 3.37		
	Pret-1	12	4.85 ± 0.63	6	5.28 ± 0.74	6	5.68 ± 1.07	6	4.70 ± 0.24	6	4.76 ± 1.09	6	5.40 ± 0.99		
	Day 1	12	3.88 ± 0.56	6	3.94 ± 0.59	6	4.08 ± 0.33	6	3.95 ± 0.50	6	4.27 ± 0.82	6	4.27 ± 0.65		
	Day 3	12	3.55 ± 0.44	6	3.84 ± 0.45	6	3.88 ± 0.50	6	3.28 ± 0.56	6	3.86 ± 0.47	6	3.79 ± 0.39		
	Day 7	12	3.81 ± 0.62	6	4.60 ± 1.24	6	3.73 ± 0.66	6	3.48 ± 1.37	6	4.23 ± 0.58	6	3.93 ± 0.31		
Potassium (mmol/l)	Pret-2	12	4.8 ± 0.7	6	4.8 ± 0.5	6	4.4 ± 0.6	6	5.3 ± 0.5	6	4.2 ± 0.6*	6	4.5 ± 0.3		
	Pret-1	12	4.3 ± 0.5	6	4.2 ± 0.5	6	4.0 ± 0.2	6	4.4 ± 0.4	6	4.1 ± 0.4	6	4.3 ± 0.4		
	Day 1	12	4.8 ± 0.4	6	4.4 ± 0.3	6	4.2 ± 0.3	6	4.6 ± 0.7	6	4.7 ± 0.3	6	4.4 ± 0.6		
	Day 3	12	4.6 ± 0.4	6	4.6 ± 0.6	6	4.3 ± 0.7	6	5.3 ± 0.4**	6	4.6 ± 0.2	6	4.8 ± 0.5		
	Day 7	12	4.5 ± 0.7	6	4.3 ± 0.7	6	4.3 ± 0.6	6	3.9 ± 0.6	6	4.2 ± 0.7	6	4.5 ± 0.5		

p = Significantly different from control: * p < 0.05 ** p < 0.01 *** p < 0.001.
 Pret: pretest.

Table 6-2. Blood biochemical findings in cynomolgus monkeys treated intravenously with meropenem, imipenem, cefotaxime and ceftazidime

Sex		Male and Female											
Dose (mg/kg)		Control		Meropenem		Imipenem		Cefotaxime		Ceftazidime			
Index	Time	No.	Mean ± SD	No.	Mean ± SD p	No.	Mean ± SD p	No.	Mean ± SD p	No.	Mean ± SD p		
Albumin/globulin ratio	Pret -2	12	1.1 ± 0.1	6	1.2 ± 0.1	6	1.2 ± 0.1	6	1.2 ± 0.3	6	1.2 ± 0.1	6	1.2 ± 0.2
	Pret -1	12	1.2 ± 0.1	6	1.3 ± 0.1	6	1.3 ± 0.2	6	1.2 ± 0.3	6	1.3 ± 0.1	6	1.3 ± 0.2
	Day 1	12	1.2 ± 0.1	6	1.3 ± 0.1	6	1.3 ± 0.2	6	1.3 ± 0.2	6	1.3 ± 0.1	6	1.3 ± 0.2
	Day 3	12	1.3 ± 0.1	6	1.3 ± 0.1	6	1.3 ± 0.1	6	1.3 ± 0.3	6	1.4 ± 0.1	6	1.4 ± 0.2
	Day 7	12	1.3 ± 0.1	6	1.3 ± 0.2	6	1.3 ± 0.1	6	1.1 ± 0.1*	6	1.3 ± 0.1	6	1.4 ± 0.1
Aspartate aminotransferase (TU/l)	Pret -2	12	32 ± 18	6	25 ± 8	6	23 ± 3	6	35 ± 34	6	31 ± 11	6	30 ± 11
	Pret -1	12	37 ± 30	6	23 ± 6	6	25 ± 8	6	27 ± 7	6	24 ± 2	6	30 ± 10
	Day 1	12	26 ± 9	6	26 ± 5	6	30 ± 10	6	23 ± 4	6	28 ± 7	6	27 ± 6
	Day 3	12	29 ± 18	6	28 ± 6	6	34 ± 13	6	27 ± 5	6	40 ± 37	6	30 ± 12
	Day 7	12	31 ± 25	6	24 ± 6	6	41 ± 22	6	36 ± 14	6	24 ± 7	6	40 ± 22
Alanine aminotransferase (TU/l)	Pret -2	12	54 ± 54	6	31 ± 17	6	28 ± 7	6	81 ± 106	6	40 ± 19	6	52 ± 36
	Pret -1	12	69 ± 97	6	33 ± 16	6	40 ± 23	6	61 ± 50	6	46 ± 28	6	54 ± 38
	Day 1	12	60 ± 77	6	32 ± 13	6	54 ± 52	6	43 ± 12	6	47 ± 46	6	46 ± 29
	Day 3	12	49 ± 42	6	32 ± 15	6	72 ± 82	6	47 ± 13	6	84 ± 141	6	55 ± 53
	Day 7	12	57 ± 64	6	33 ± 15	6	94 ± 89	6	41 ± 34	6	87 ± 154	6	107 ± 133
Alkaline phosphatase (TU/l)	Pret -2	12	849 ± 215	6	636 ± 71	6	716 ± 170	6	742 ± 127	6	795 ± 67	6	715 ± 237
	Pret -1	12	894 ± 246	6	653 ± 107	6	778 ± 155	6	807 ± 161	6	824 ± 129	6	760 ± 321
	Day 1	12	865 ± 383	6	681 ± 106	6	805 ± 88	6	794 ± 185	6	799 ± 212	6	800 ± 287
	Day 3	12	933 ± 296	6	689 ± 130	6	818 ± 116	6	823 ± 208	6	757 ± 189	6	772 ± 297
	Day 7	12	1046 ± 342	6	696 ± 114	6	824 ± 124	6	767 ± 106	6	824 ± 205	6	804 ± 301

p = Significantly different from control: * p < 0.05 ** p < 0.01 *** p < 0.001.
 Pret: pretest.

Table 6-3. Blood biochemical findings in cynomolgus monkeys treated intravenously with meropenem, imipenem, cefotaxime and ceftazidime

Sex		Male and Female											
Dose (mg/kg)		Control		Meropenem		Imipenem		Cefotaxime		Ceftazidime			
Index	Time	No.	Mean ± SD	No.	Mean ± SD p	No.	Mean ± SD p	No.	Mean ± SD p	No.	Mean ± SD p		
Sodium (mmol/l)	Pret -2	12	154 ± 3	6	152 ± 3	6	153 ± 3	6	152 ± 3	6	154 ± 7	6	151 ± 2
	Pret -1	12	152 ± 3	6	152 ± 3	6	152 ± 2	6	153 ± 3	6	153 ± 3	6	152 ± 1
	Day 1	12	154 ± 3	6	152 ± 3	6	153 ± 3	6	153 ± 3	6	154 ± 2	6	153 ± 3
	Day 3	12	153 ± 4	6	153 ± 3	6	153 ± 1	6	154 ± 2	6	155 ± 4	6	156 ± 3
	Day 7	12	152 ± 4	6	149 ± 4	6	152 ± 2	6	151 ± 6	6	152 ± 1	6	151 ± 2
Chloride (mmol/l)	Pret -2	12	108 ± 3	6	108 ± 1	6	109 ± 4	6	109 ± 3	6	105 ± 5	6	107 ± 3
	Pret -1	12	106 ± 3	6	106 ± 3	6	106 ± 2	6	104 ± 2	6	103 ± 4	6	105 ± 3
	Day 1	12	106 ± 3	6	106 ± 4	6	106 ± 3	6	103 ± 6	6	108 ± 3	6	105 ± 3
	Day 3	12	106 ± 3	6	105 ± 5	6	108 ± 3	6	111 ± 4	6	107 ± 4	6	106 ± 2
	Day 7	12	104 ± 4	6	104 ± 2	6	108 ± 4	6	109 ± 10	6	105 ± 2	6	103 ± 2
Total protein (g/l)	Pret -2	12	83 ± 3	6	82 ± 2	6	83 ± 4	6	81 ± 4	6	84 ± 3	6	82 ± 4
	Pret -1	12	82 ± 3	6	83 ± 3	6	84 ± 2	6	82 ± 4	6	83 ± 3	6	82 ± 3
	Day 1	12	81 ± 4	6	83 ± 4	6	81 ± 6	6	81 ± 3	6	79 ± 5	6	81 ± 5
	Day 3	12	82 ± 3	6	84 ± 4	6	82 ± 5	6	81 ± 6	6	82 ± 3	6	83 ± 4
	Day 7	12	81 ± 4	6	82 ± 2	6	82 ± 7	6	81 ± 6	6	81 ± 4	6	80 ± 4
Albumin (g/l)	Pret -2	12	44 ± 2	6	45 ± 3	6	45 ± 1	6	43 ± 4	6	47 ± 1	6	44 ± 3
	Pret -1	12	45 ± 2	6	47 ± 2	6	47 ± 1	6	45 ± 4	6	47 ± 2	6	46 ± 3
	Day 1	12	45 ± 2	6	46 ± 4	6	46 ± 1	6	45 ± 4	6	45 ± 3	6	46 ± 4
	Day 3	12	46 ± 1	6	47 ± 3	6	46 ± 2	6	44 ± 4	6	47 ± 2	6	48 ± 3
	Day 7	12	46 ± 2	6	47 ± 3	6	45 ± 3	6	43 ± 3	6	46 ± 2	6	46 ± 3

p = Significantly different from control: * p < 0.05 ** p < 0.01 *** p < 0.001.
 Pret: pretest.

Table 7-1. Urinary findings in cynomolgus monkeys treated intravenously with meropenem, imipenem, cefotaxime and ceftazidime

Sex		Male and Female											
Dose (mg/kg)		Control		Meropenem				Imipenem		Cefotaxime		Ceftazidime	
				180		500		180		500		500	
Index	Time	No.	Mean ± SD	No.	Mean ± SD p	No.	Mean ± SD p	No.	Mean ± SD p	No.	Mean ± SD p	No.	Mean ± SD p
pH	Pret -2	12	6.9 ± 0.8	6	6.8 ± 0.7	6	6.9 ± 1.2	6	6.7 ± 1.0	6	6.6 ± 0.4	6	6.9 ± 0.7
	Pret -1	12	7.3 ± 0.7	6	7.4 ± 0.5	6	7.7 ± 0.4	6	7.4 ± 0.6	6	7.3 ± 0.3	6	7.5 ± 0.2
	Day 1	12	7.0 ± 0.7	6	6.6 ± 0.4	6	7.7 ± 0.3**	6	7.5 ± 0.4	6	7.7 ± 0.4**	6	7.4 ± 0.2
	Day 3	12	7.2 ± 0.5	6	6.9 ± 0.5	6	7.2 ± 0.6	6	7.1 ± 0.3	6	7.6 ± 0.3*	6	7.7 ± 0.5*
	Day 7	12	7.3 ± 0.6	6	7.3 ± 0.2	6	7.6 ± 0.5	6	6.2 ± 0.2***	6	7.8 ± 0.3*	6	7.8 ± 0.3*
Specific gravity	Pret -2	12	1.014 ± 0.005	6	1.015 ± 0.003	6	1.015 ± 0.002	6	1.015 ± 0.003	6	1.012 ± 0.004	6	1.015 ± 0.004
	Pret -1	12	1.013 ± 0.003	6	1.015 ± 0.006	6	1.016 ± 0.003	6	1.017 ± 0.004	6	1.013 ± 0.003	6	1.016 ± 0.002
	Day 1	12	1.015 ± 0.004	6	1.020 ± 0.005*	6	1.020 ± 0.003*	6	1.013 ± 0.003	6	1.019 ± 0.006	6	1.021 ± 0.006**
	Day 3	12	1.015 ± 0.003	6	1.013 ± 0.006	6	1.016 ± 0.005	6	1.012 ± 0.003	6	1.018 ± 0.006	6	1.022 ± 0.003**
	Day 7	12	1.015 ± 0.004	6	1.016 ± 0.004	6	1.014 ± 0.005	6	1.016 ± 0.006	6	1.018 ± 0.006	6	1.021 ± 0.004
Total protein (g/l)	Pret -2	12	0.70 ± 0.39	6	0.68 ± 0.32	6	0.66 ± 0.49	6	1.42 ± 1.42	6	0.60 ± 0.30	6	1.97 ± 3.24
	Pret -1	12	0.95 ± 0.77	6	1.60 ± 2.47	6	2.02 ± 1.92	6	2.05 ± 1.72	6	1.39 ± 1.64	6	0.75 ± 0.33
	Day 1	12	0.59 ± 0.24	6	1.16 ± 1.26	6	0.52 ± 0.25	6	1.24 ± 1.67	6	13.39 ± 13.29***	6	40.09 ± 15.52***
	Day 3	12	1.29 ± 0.43	6	1.66 ± 1.00	6	2.14 ± 1.03	6	2.70 ± 1.64	6	6.54 ± 5.46***	6	11.96 ± 10.00***
	Day 7	12	0.84 ± 0.72	6	1.85 ± 3.56	6	0.63 ± 0.52	6	2.67 ± 2.68*	6	8.03 ± 4.99***	6	18.67 ± 8.21***
N-acetyl-β-D-glucosaminidase (IU/l)	Pret -2	10	1.5 ± 0.6	6	0.8 ± 0.4	6	6.9 ± 13.7	6	1.4 ± 0.6	6	2.3 ± 1.6	6	2.3 ± 1.5
	Pret -1	12	2.7 ± 0.7	6	3.1 ± 1.0	6	3.1 ± 1.7	6	3.0 ± 1.3	6	3.8 ± 3.7	6	3.2 ± 0.7
	Day 1	11	1.7 ± 0.7	6	18.1 ± 23.0***	6	5.7 ± 4.4*	6	6.3 ± 6.3*	6	2.5 ± 2.4	6	2.5 ± 1.1
	Day 3	12	2.3 ± 1.1	6	14.7 ± 16.1***	6	5.7 ± 1.9***	6	8.9 ± 7.4***	6	2.5 ± 1.7	6	2.7 ± 0.6
	Day 7	12	2.2 ± 1.3	6	4.5 ± 2.5	6	5.6 ± 5.2*	6	22.4 ± 18.7***	6	1.6 ± 1.3	6	2.3 ± 1.8

p = Significantly different from control: * p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001.

Pret: pretest.

No.: Number of evaluated animals except for insufficient sample and no valid result.

N=12, in control and N=6, in treated groups.

Table 7-2. Urinary findings in cynomolgus monkeys treated intravenously with meropenem, imipenem, cefotaxime and ceftazidime

Sex		Male and Female											
Dose (mg/kg)		Control		Meropenem				Imipenem		Cefotaxime		Ceftazidime	
				180		500		180		500		500	
Index	Time	No.	Mean ± SD	No.	Mean ± SD p	No.	Mean ± SD p	No.	Mean ± SD p	No.	Mean ± SD p	No.	Mean ± SD p
Glucose ^{a)} (mmol/l)	Pret -2	12	— ^{b)}	6	—	6	—	6	—	6	—	6	—
	Pret -1	12	—	6	—	6	—	6	—	6	—	6	—
	Day 1	12	—	4	0.56 ± 0.21	6	3.60 ± 5.55	6	3.23 ± 3.68	6	2.39 ± 4.96	6	0.49 ± 0.36
	Day 3	12	—	6	13.61 ± 24.80	6	5.84 ± 5.78	6	1.86 ± 1.78	6	0.78 ± 0.71	6	0.38 ± 0.33
	Day 7	12	—	5	2.73 ± 2.87	6	1.93 ± 2.46	6	1.53 ± 1.02	6	0.47 ± 0.36	6	0.60 ± 0.63
Volume (ml)	Pret -2	12	340 ± 144	6	223 ± 121	6	255 ± 149	6	236 ± 159	6	249 ± 114	6	253 ± 169
	Pret -1	12	319 ± 103	6	209 ± 118	6	227 ± 108	6	236 ± 106	6	265 ± 80	6	218 ± 67
	Day 1	12	203 ± 87	6	144 ± 152	6	142 ± 80	6	207 ± 87	6	191 ± 81	6	153 ± 93
	Day 3	12	193 ± 96	6	213 ± 124	6	170 ± 139	6	161 ± 111	6	223 ± 94	6	130 ± 45
	Day 7	12	241 ± 99	6	189 ± 83	6	177 ± 94	6	124 ± 54	6	231 ± 121	6	159 ± 57
Creatinine (μmol/l)	Pret -2	12	1930 ± 737	6	2567 ± 681	6	2583 ± 907	6	2693 ± 881	6	2303 ± 696	6	2553 ± 1010
	Pret -1	12	1892 ± 556	6	2393 ± 1183	6	2660 ± 815	6	2567 ± 814	6	2153 ± 519	6	2707 ± 441
	Day 1	12	2573 ± 494	6	4377 ± 2663	6	3273 ± 936	6	1890 ± 578	6	3630 ± 2015	6	4737 ± 1371**
	Day 3	12	2572 ± 737	6	2377 ± 1258	6	3327 ± 1406	6	2580 ± 654	6	2500 ± 679	6	3180 ± 821
	Day 7	12	2050 ± 911	6	2803 ± 999	6	2683 ± 1184	6	3930 ± 1547**	6	2390 ± 635	6	3190 ± 735*
Alkaline phosphatase (IU/l)	Pret -2	10	7 ± 4	6	5 ± 2	6	6 ± 5	6	6 ± 3	6	12 ± 9	6	7 ± 3
	Pret -1	12	6 ± 3	6	5 ± 2	6	6 ± 5	6	6 ± 3	6	7 ± 4	6	6 ± 2
	Day 1	12	7 ± 3	6	866 ± 818***	6	143 ± 115***	6	121 ± 251*	6	15 ± 24	6	14 ± 14
	Day 3	12	7 ± 2	6	539 ± 714***	6	198 ± 267***	6	50 ± 41**	6	20 ± 38	6	22 ± 21*
	Day 7	12	6 ± 5	6	173 ± 298***	6	42 ± 26***	6	94 ± 102***	6	4 ± 4	6	8 ± 5

p = Significantly different from control: * p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001.

a) No statistical comparison performed. Control values were below detectable limit.

b) —: Below detectable limit.

Pret: pretest.

No.: Number of evaluated animals except for insufficient sample and no valid result.

N=12, in control and N=6, in treated groups.

(5) 病理学的検査 (Table 8)

剖検ではIPM群のみに、腎臓の灰色または褐色の病巣、小斑点または線条痕あるいはその両方を伴った腎臓の淡色化を雌雄合せて6例中5例に認めた。

腎臓の病理組織学的検査では、近位曲尿細管を主座とし、尿細管上皮の再生を伴う急性尿細管壊死をMEPMの500mg/kg群の雄1例、IPM群の雄3例と雌2例に認めた。このうちMEPMの500mg/kgの1例は軽度な変化(Fig. 2-1)であり、尿細管上皮細胞の細胞質内には中等度の蛋白質小滴の形成を認めたが脂肪沈着を伴うものではなかった。他方、IPM群の5例は共に中等度から高度の変化(Fig. 2-2)であり、尿細管の上皮細胞内に蛋白質小滴および管腔内に蛋白の存在(Fig. 2-3)を認め、更に脂肪沈着を4例では中等度に1例では軽度に認めた。MEPMの500mg/kg群では壊死を伴わない尿細管上皮の再生を1例に認めた。この他、対照群を始めMEPM, CER, CTXおよびCAZ群で脂肪沈着および尿細管腔内の蛋白を認めた。この中で脂肪沈着はMEPMの500mg/kg群およびIPM群で他の群より強く、更にIPM群では尿細管腔内の蛋白も程度が強くなっていた。

Ⅲ. 考 察

ラットでは比較対照物質として用いたCER群のみで腎毒性を示唆する変化を認めた。投与3日目に顕著な尿中蛋白と糖の増加を認め、この変化と尿中酵素の増加は腎臓で尿細管上皮細胞が投与5日までに一時的に障害され、尿細管からの吸収に対する影響が生じたことを示唆していた。また、血漿中の尿素窒素とクレアチニンの増加は、主に雄で腎障害が生じたことを示していた。14日目の投与終了後に行った腎臓の病理組織学的検査では、CER群の少数例で回復過程を反映している尿細管の好塩基性を対照群より強く認めた。このことは、投与期間中の腎機能障害を裏付けるものと考えられた。MEPMでは500mg/kg群でNa⁺、1000mg/kg群でNa⁺とNAGの軽微な変化を認めたが、この程度の変化は腎毒性の陰性対照として用いたCTXおよびCAZ群でも観察されていることより、腎毒性の観点からは重要性が少ないと考えられた。

サルでは、比較対照物質として用いたIPMの180mg/kg群で尿中酵素活性(ALP, γ -GTPおよびNAG)の増加、血中尿素窒素とクレアチニンの増加と、組織学的にも腎臓でこれらの変化を裏付ける尿細管上

Table 7-3. Urinary findings in cynomolgus monkeys treated intravenously with meropenem, imipenem, cefotaxime and ceftazidime

Sex		Male and Female													
Dose (mg/kg)		Control		Meropenem				Imipenem		Cefotaxime		Ceftazidime			
Index	Time	No.	Mean \pm SD	No.	Mean \pm SD	p	No.	Mean \pm SD	p	No.	Mean \pm SD	p	No.	Mean \pm SD	p
Gamma glutamyl transpeptidase (μ mol/l)	Pret -2	12	22 \pm 8	6	25 \pm 7	6	28 \pm 12	6	34 \pm 22	6	37 \pm 24	6	27 \pm 13		
	Pret -1	12	23 \pm 9	6	23 \pm 11	6	26 \pm 2	6	29 \pm 14	6	26 \pm 7	6	32 \pm 11		
	Day 1	12	33 \pm 11	6	133 \pm 70***	6	68 \pm 33**	6	38 \pm 22	6	29 \pm 16	6	38 \pm 20		
	Day 3	12	32 \pm 9	6	79 \pm 76	6	82 \pm 71*	6	85 \pm 71*	6	25 \pm 12	6	37 \pm 20		
	Day 7	12	24 \pm 9	6	42 \pm 36	6	66 \pm 40**	6	139 \pm 140***	6	23 \pm 9	6	35 \pm 12		
Osmolality (mOsm/kg)	Pret -2	12	519 \pm 267	6	647 \pm 232	6	672 \pm 205	6	629 \pm 260	6	445 \pm 244	6	572 \pm 277		
	Pret -1	12	600 \pm 128	6	671 \pm 257	6	594 \pm 108	6	686 \pm 148	6	584 \pm 140	6	681 \pm 70		
	Day 1	12	487 \pm 145	6	496 \pm 219	6	350 \pm 83	6	438 \pm 242	6	522 \pm 202	6	557 \pm 165		
	Day 3	12	492 \pm 99	6	317 \pm 70**	6	436 \pm 201	6	332 \pm 101*	6	441 \pm 161	6	524 \pm 136		
	Day 7	12	441 \pm 153	6	424 \pm 115	6	355 \pm 125	6	419 \pm 218	6	485 \pm 214	6	609 \pm 178		
Sodium (mmol/l)	Pret -2	12	41 \pm 16	6	33 \pm 11	6	44 \pm 16	6	44 \pm 25	6	34 \pm 22	6	47 \pm 27		
	Pret -1	12	39 \pm 12	6	44 \pm 14	6	49 \pm 10	6	55 \pm 13*	6	35 \pm 15	6	54 \pm 13*		
	Day 1	12	42 \pm 12	6	34 \pm 12	6	49 \pm 14	6	31 \pm 17	6	47 \pm 18	6	36 \pm 9		
	Day 3	12	43 \pm 14	6	23 \pm 11*	6	53 \pm 23	6	27 \pm 11	6	43 \pm 16	6	50 \pm 16		
	Day 7	12	43 \pm 12	6	36 \pm 11	6	41 \pm 17	6	32 \pm 21	6	49 \pm 21	6	49 \pm 14		
Potassium (mmol/l)	Pret -2	12	36 \pm 13	6	35 \pm 2	6	43 \pm 10	6	43 \pm 13	6	30 \pm 19	6	41 \pm 18		
	Pret -1	12	34 \pm 10	6	38 \pm 15	6	45 \pm 9	6	44 \pm 14	6	33 \pm 15	6	45 \pm 12		
	Day 1	12	32 \pm 9	6	44 \pm 20	6	35 \pm 11	6	28 \pm 8	6	47 \pm 13	6	41 \pm 21		
	Day 3	12	37 \pm 15	6	26 \pm 11	6	41 \pm 19	6	32 \pm 11	6	41 \pm 17	6	54 \pm 21		
	Day 7	12	34 \pm 11	6	42 \pm 12	6	32 \pm 11	6	43 \pm 33	6	40 \pm 14	6	47 \pm 12		

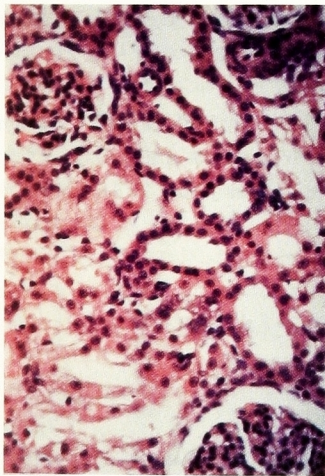
p = Significantly different from control: * p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001.

Pret: pretest

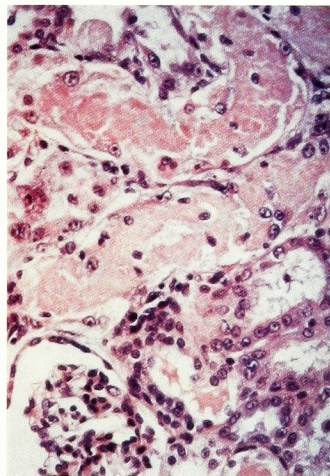
Table 8. Histopathological findings of cynomolgus monkeys treated intravenously with meropenem, imipenem, cefotaxime and ceftazidime
 — A summary of the important histopathological findings in the kidney —

Lesions	Grade ^{a)}	Control	Meropenem		Imipenem	Cefotaxime	Ceftazidime
		- ± +	180 mg/kg	500 mg/kg	180 mg/kg	500 mg/kg	500 mg/kg
			- ± + ++ #	- ± + ++ #	- ± + ++ #	- ± + ++ #	- ± + ++ #
(No. of animals/sex)		(6)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)
Acute tubular necrosis (with regeneration)	(M) ^{b)}	6 0 0	3 0 0 0 0	2 0 1 0 0	0 0 0 2 1	3 0 0 0 0	3 0 0 0 0
	(F)	6 0 0	3 0 0 0 0	3 0 0 0 0	1 0 0 1 1	3 0 0 0 0	3 0 0 0 0
Tubular epithelial regeneration (without necrosis)	(M)	6 0 0	3 0 0 0 0	2 0 1 0 0	3 0 0 0 0	3 0 0 0 0	3 0 0 0 0
	(F)	6 0 0	3 0 0 0 0	3 0 0 0 0	3 0 0 0 0	3 0 0 0 0	3 0 0 0 0
Intratubular protein	(M)	4 2 0	2 1 0 0 0	3 0 0 0 0	0 0 1 2 0	3 0 0 0 0	3 0 0 0 0
	(F)	4 2 0	3 0 0 0 0	3 0 0 0 0	1 0 1 0 1	2 1 0 0 0	2 1 0 0 0
Tubular intracytoplasmic protein droplets	(M)	6 0 0	3 0 0 0 0	1 1 0 1 0	0 3 0 0 0	3 0 0 0 0	3 0 0 0 0
	(F)	6 0 0	3 0 0 0 0	3 0 0 0 0	1 0 2 0 0	3 0 0 0 0	3 0 0 0 0
Tubular fat accumulation	(M)	5 1 0	3 0 0 0 0	0 1 2 0 0	0 0 1 2 0	3 0 0 0 0	2 0 1 0 0
	(F)	6 0 0	3 0 0 0 0	0 1 1 1 0	0 0 1 2 0	2 1 0 0 0	3 0 0 0 0

a) —: no abnormalities detected, ±: minimal, +: mild, ++: moderate, #: marked.
 b) M: male, F: female.



2-1. Meropenem 500 mg/kg group, Male, H-E.
 Kidney: Acute tubular necrosis (grade +) with mild tubular epithelial regeneration.



2-2. Imipenem 180 mg/kg group, Male, H-E.
 Kidney: Acute tubular necrosis (grade #) with tubular epithelial regeneration.



2-3. Imipenem 180 mg/kg group, Female, PAS.
 Kidney: Intratubular protein (grade #)

Fig. 2. Monkeys treated intravenously with meropenem, imipenem, cefotaxime and ceftazidime for 7 days.

皮の再生を伴った中等度から高度の急性尿細管壊死を6例中5例に認めた。これらの変化は既に報告されているIPMの結果とよく一致していた³⁾。MEPMでは500mg/kg群で尿中酵素活性(ALP, γ -GTP, NAG)の一過性の上昇を認め、組織学的には6例中3例の腎臓に器質的变化を伴っていた。これら3例の中で1例のみIPM群で認めたのと同様の急性尿細管壊死を認めた。しかし、この変化はIPM群よりも軽度であり、更にIPM群と異なり脂肪沈着および尿細管腔内の蛋白を伴うものではなかった。別の1例では壊死を伴わない尿細管上皮の再生、他の1例は尿細管上皮細胞内に中等度の脂肪沈着のみみられただけで、この他の変化は認められなかった。MEPMの180mg/kg群では組織学的に変化を伴うものではなかったが、投与後1日目を最高として減少する傾向を示した尿中酵素活性(ALP, γ -GTP, NAG)の上昇は、腎機能に対する一過性の影響を示唆するものと考えられた。CTXおよびCAZの500mg/kg群では投与期間中、尿中蛋白が増加したが、尿中酵素活性の上昇および腎臓に組織学的変化を伴うものではなく、CTXおよびCAZでのこの変化は腎機能への影響を示唆するものとは考えられなかった。

以上、ラットでは14日間静脈内投与において、MEPMは500mg/kgおよび1000mg/kgともに腎毒性の陰性対照として用いたCTXおよびCAZの1000mg/kgと同じく、腎毒性の指標となる血液生化学的变化、尿検査の異常および病理組織学的変化は認められなかった。カニクイザルでは7日間静脈内投与において、MEPMは180mg/kgで尿中酵素活性の一過性の変化のみを認めたが、CTXおよびCAZと同じく組織学的変化

は認めなかった。また、500mg/kgでは更に尿中酵素活性の一過性の増加と腎臓に組織学的変化を認めた。しかし、これらの変化はIPMの180mg/kgに較べ明らかに弱いものであった。

文 献

- 1) Doerr B I, Glomot R, Kief H, Kramer M, and Sakaguchi T: Cefotaxime toxicity studies: A review of preclinical studies and some clinical reports. *Rev Infect Dis* 4 (Suppl): S354 ~ S359, 1982
- 2) Mondorf A W, Heynold F T, Scherberich J E, Hess H and Schoeppe W: Assessment of nephrotoxic potential of ceftazidime and ceftazidime/tobramycin combination in volunteers. *Infection (Munich)* 11 (Suppl 1): 57 ~ 62, 1983
- 3) Silverblatt F, Harrison W O, and Turck M: Nephrotoxicity of cephalosporin antibiotics in experimental animals. *J Infect Dis* 128 (Suppl): S367~S372, 1973
- 4) Perkins R L, Apicella M A, Lee In-Sung, Cuppage F E, and Saslaw S: Cephaloridine and cephalothin: Comparative studies of potential nephrotoxicity. *J Lab & Clin Med* 71: 75~84, 1968
- 5) Birnbaum J, Kahan F M, Kropp H and Macdonald J S: Carbapenems, a new class of betalactam antibiotics. *Am J Med* 78 (Suppl 6A): 3~21, 1985

NEPHROTOXICITY STUDY OF MEROPENEM IN RATS AND MONKEYS

Kaoru Inoue

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

L.B. Murugatroyd, D. V. Jones and J.C. Topham
Safety of Medicines Department, ICI Pharmaceuticals
Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG, England

The effect of meropenem (MEPM) on animal kidneys has been assessed in rats (5 of each sex/group) and cynomolgus monkeys (3 of each sex/group) in intravenous studies. These studies were undertaken to evaluate the nephrotoxic potential of MEPM and to compare it with cephaloridine (CER), cefotaxime (CTX) and ceftazidime (CAZ) in rats, and imipenem (IPM, without cilastatin), CTX and CAZ in cynomolgus monkeys.

1) After 14 days' administration to rats, no evidence of nephrotoxicity was seen with MEPM (500 and 1000 mg/kg), CTX or CAZ (both at 1000 mg/kg). The sequence of renal proximal tubular damage and repair (mild to moderate tubular basophilia) observed during the course of CER administration was well correlated particularly in male animals on days 3~5 with the changes in blood chemistry, urinalysis and urinary enzyme activity.

2) After 7 days' administration to cynomolgus monkeys, IPM (180 mg/kg) caused increases in group mean blood urea nitrogen and creatinine together with increases in urinary enzyme activities, and moderate to marked renal acute tubular necrosis with tubular epithelial regeneration in 5/6 animals (3 males, 2 females). Four of these 5 animals had a moderate amount of fat in the tubular epithelial cells. No tubular damage was seen with MEPM at 180 mg/kg. There were transient changes in urinary enzyme activities in animals receiving MEPM (180 and 500 mg/kg), in urinary protein and glucose in animals receiving CTX and CAZ (all at 500 mg/kg), these were accompanied by mild histological changes in the kidney only at 500 mg/kg of MEPM. With MEPM at 500 mg/kg, evidence of tubular damage was seen in 3/6 animals (2 males, 1 female), with acute tubular necrosis in one of them. Another animal had mild regeneration, and the third animal had a moderate amount of fat accumulation in tubule cells with no other changes. These changes were much less severe than those in animals receiving IPM at 180 mg/kg.