

Biapenem のマウス、ラットおよびイヌにおける急性毒性試験

原田 寧・山崎佳之・増田達樹
日本レダリー株式会社生物研究所*

大西瑞男・鮫島秀暢
株式会社 新日本科学

Biapenem(BIPM)の急性毒性をマウス、ラット、イヌおよび幼若ラットと幼若イヌを用いて検討した。投与経路は静脈内とし、幼若ラットのみ皮下で実施した。

1) マウス、ラットにおける最小致死量はいずれも 2000 mg/kg を上回り、イヌにおける最小致死量は 1000 mg/kg を上回った。

2) 幼若ラットにおける最小致死量は 1000 mg/kg を上回った。幼若イヌにおける最小致死量は 500 mg/kg であった。

3) マウスでは 2000 mg/kg で投与直後に呼吸数減少と腹臥位がみられた。ラット、幼若ラットでは軟便が認められ、体重の一過性の減少ないし増加抑制が見られた他には異常は見られなかった。

4) イヌでは赤色粘液便、ゼリー状便、自発運動の減少、蒼白、低体温さらに高用量では振顫、流涎が見られ、体重も一過性に軽度の増加抑制傾向が認められたが、血液学的検査、血液化学的検査では異常は見られなかった。

5) 幼若イヌでは自発運動の減少、嘔吐、血液混入水様性便が投与日に観察され、摂餌量も低下したが、翌日以降回復した。

6) 病理学検査でラットでは盲腸の肥大が散見され、イヌにおいては高用量群で胃腸管粘膜に軽微な充血あるいは出血がみられた。マウスおよび幼若ラットでは異常な所見は見られなかった。幼若イヌでは成獣と同様に腸管粘膜の充血および出血が認められた。

Key words: Biapenem, 急性毒性, マウス, ラット, イヌ

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社で新しく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ラムと強力な抗菌活性を有している。

今回、BIPMの安全性評価の一環として、マウス、ラットおよびイヌならびに幼若ラットおよび幼若イヌを用いて急性毒性試験を実施したのでその結果を報告する。

I. 実験材料および方法

1. 被験物質

BIPMは微黄白色の結晶性粉末である。本試験には日本レダリー株式会社製薬製剤研究所より提供された BIPM (Lot No. 020, 035, 036)を生理食塩液で 2.5% の濃度で用時溶解し、0.45 μ m 孔径のフィルターにより除菌して用いた。

2. 実験動物および飼育条件

1) マウスおよびラット

5週齢のICRマウス(Crj: CD-1)の雄および4週齢のFischerラット(F344/DuCrj)の雌雄を日本チャールス・リバー株式会社より購入し、検疫・馴化ののち6週齢で試験に用いた。

試験開始時の体重はマウスの雄が28.6~36.9gで、ラットの雄が109.3~123.3g、雌が89.4~101.7gであった。マウスはポリカーボネート製ケージ(215×315×130mm)に、ラットは金属製吊り式ケージ(400×300×180mm)に5匹ずつ収容した。飼育室は温度23±1℃、湿度50±5%RH、換気1時間に10回以上の環境に設定し、午前7時から午後7時までの12時間連続人工照明を施した。餌は固形飼料(放射線滅菌CE-2、日本クレア株式会社)を、水は0.22 μ m 孔径のフィルターにより除菌した水道水を自由に摂取させた。

2) イヌ

約5か月齢のビーグル犬(ヘーゼルトン LRE)の雄を加

商株式会社より購入し、検疫・馴化の後、約5カ月齢で試験に用いた。試験開始時の体重は7.70~8.66 kgであった。

金属製ケージ(740×930×770 mm)に個別に収容し、温度 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 10\%$ RH、換気1時間に20回以上、人工照明を午前7時から午後7時までの12時間連続で施した動物室で飼育した。餌は固形飼料(CD-5、日本クレア株式会社)を1日約250 g、水は水道水を0.22 μm 孔径のフィルターで除菌したものを自由に摂取させた。

3) 幼若ラット

日本チャールス・リバー株式会社より購入した Fischer ラット (F344/DuCrj) の雌雄を交配し、自然分娩させて子動物を得た。親動物は交尾確認後、床敷(ホワイトフレック、日本チャールス・リバー株式会社)を入れたポリカーボネート製ケージ(310×360×175 mm)に個別に収容し、上記ラット・マウスと同条件下で飼育した。分娩後は親子とも同一のケージで飼育した。出生日を生後0日として起算し、生後3日に同腹児数を7匹に調整し、余剰児を淘汰した。34匹の出産雌から、合計118匹の雄と120匹の雌の新生児を用いて、生後4日に試験を開始した。開始時の体重は雄が6.55~9.64 g、雌が6.39~9.37 gであった。

4) 幼若イヌ

2週齢の雄ビーグル犬を新日本ブリーディング株式会社より購入し、検疫・馴化後3週齢で試験に用いた。

動物は金属製ケージ(700×800×700 mm)に個別に収容し、室温 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 10\%$ RH、換気回数1時間に15回以上に設定され、午前6時から午後6時までの12時間連続人工照明と自然採光を併用した動物室で飼育した。餌は犬用離乳食(ワンラックベビーフード380G/12、森乳ペットフード株式会社)を20~70 g、成長に応じて増量しつつ、微温湯に混ぜて1日2回に分割して給餌した。水は水道水を自由に摂取させた。試験開始時の体重は1.0~1.8 kgであった。なお、本試験のみ株式会社新日本科学にて実施した。

3. 群構成および投与方法

1) マウス

1000および2000 mg/kgの2群と媒体の生理食塩液を投与する群を設けた。1群の動物数は雄5匹とした。投与日を試験0日目として試験7日目まで観察した。投与は尾部側静脈内に40および80 ml/kgの投与容量で、2 ml/分の速度で実施した。媒体は80 ml/kg、2 ml/分で投与した。

2) ラット

500, 1000, 2000 mg/kgの3群と媒体の生理食塩液を投

与する群を設けた。1群の動物数は雌雄各10匹とし、投与日を試験0日目として試験14日目まで観察した。投与は尾部側静脈内にそれぞれ20, 40および80 ml/kgの投与容量で、媒体は80 ml/kgで実施した。投与速度は2 ml/分とした。

3) イヌ

100, 300および1000 mg/kgの3群を設け、1群の動物数は雄2匹とした。2.5%の薬液をそれぞれ、4, 12, 40 ml/kgの投与容量で、5 ml/分の投与速度で橈側皮静脈内に投与した。投与日を試験0日目として試験14日目まで観察した。

4) 幼若ラット

62.5, 125, 250, 500および1000 mg/kgの5群と媒体の生理食塩液投与群、無処置対照群の計7群を設けた。1群の動物数は雌雄とも約17匹とした。62.5~250 mg/kgは投与容量を10 ml/kgとしたが、薬物が2.5%までしか溶解しないため、500および1000 mg/kgは20および40 ml/kgの容量で投与した。媒体も40 ml/kgの投与容量とした。投与経路は静脈内投与が困難であったので、皮下投与を選択した。投与日を試験0日目とし、試験14日目まで観察した。なお、母体の哺育行動によるデータの偏りを避けるため、同腹児は全て別個の投与群に割り当てた。

5) 幼若イヌ

250, 500および1000 mg/kgの3群を設け、1群の匹数を雄2匹とした。それぞれ、10, 20, 40 ml/kgの投与容量とし、5 ml/分の投与速度で橈側皮静脈内に投与した。投与日を試験0日目として試験14日目まで観察した。

4. 観察および検査項目

1) マウス

(1) 一般状態観察

試験0日目は投与直後から30分間、および投与60, 90, 120, 240, 360分後に観察し、試験1日目からは1日1回、毎日観察した。

(2) 体重測定

観察期間中毎日測定した。

(3) 病理学的検査

試験7日目に動物を全例剖検して主要器官・組織の肉眼的観察を行った。

2) ラット

(1) 一般状態観察

試験0日目は投与直後から30分間、および投与60, 120, 240分後に観察し、試験1日目からは1日1回、毎日観察した。

(2) 体重測定

試験0, 1, 3, 7, 10および14日目に測定した。

(3) 病理学的検査

試験 14 日目に動物を全例剖検して主要器官・組織の肉眼的観察を行った。

3) イヌ

(1) 一般状態観察

試験 0 日目は投与中から 8 時間後まで約 1 時間毎に観察し、試験 1 日目からは 1 日 1 回、毎日観察した。

(2) 体重測定

試験 0, 1, 3, 7, 10 および 14 日目に測定した。

(3) 血液学的検査

投与前日、試験 7 および 14 日目に橈側皮静脈から採血し、EDTA-2K で抗凝固処理して赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、血色素量、血小板数をコールターカウンター (S8/80, コールター社) で測定した。一部を塗抹して血液標本とし、白血球型別百分率をメイ・ギムザ染色法で、網赤血球数をニューメチレンブルー超生体染色法で顕微鏡下に観察し、求めた。

(4) 血液化学的検査

血液学的検査と同時期に血清を採取し、血糖、尿素窒素、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリ性ホスファターゼ、クレアチニン、総コレステロール、トリグリセリド、リン脂質、総蛋白、アルブミン、A/G 比、カルシウム、無機リンについてセントリフィケムアンコール (ペーカー社) で、ナトリウム、カリウムについて炎光光度計 (455, コーニング社) で、塩素についてイオン電極計 (925, コーニング社) で測定した。

(5) 病理学的検査

試験 14 日目にペントバルビタールナトリウム麻酔下に頸動脈から放血安楽死させ、剖検して主要器官・組織の肉眼的観察を行った。10% ホルマリン固定した主要組織のうち、肉眼的検査で異常の認められた胃・十二指腸および直腸について脱水、包埋後、薄切してヘマトキシリン・エオジン染色を施し、顕微鏡下に観察を行った。

Table 1. Mortality and Clinical Findings (I)

Species and Strain	Dosing Route	Dose mg/kg	Sex	No. of Animals	No. of Dead	Abnormal Clinical Signs
Mouse, ICR	IV	1000	♂	5	0	None
		2000	♂	5	0	
Rat, Fischer	IV	500	♂	10	0	Soft feces, Smudge of Peri-anal area, Transient decrease in body weight
			♀	10	0	
		1000	♂	10	0	
			♀	10	0	
		2000	♂	10	0	
			♀	10	0	
Dog, Beagle	IV	100	♂	2	0	Soft feces Inactive, Emesis, Palor, Red mucous feces, Hypothermia, Gelatinous feces, Membranous feces (day 2), Green mucous feces (day 2), Soft feces, Transient decrease in body weight
			♂	2	0	
		300	♂	2	0	
			♂	2	0	
		1000	♂	2	0	Inactive, Emesis, Palor, Red mucous feces, Hypothermia, Gelatinous feces, Tremor, Salivation, Green mucous feces (day 1, 5), Membranous feces (day 1), Soft feces, Transient decrease in body weight

4) 幼若ラット
 (1) 一般状態
 試験0日目は投与直後から30分間、および投与60, 120, 240分後に観察し、試験1日目以後は1日1回、毎日観察した。
 (2) 体重測定
 試験0, 1, 3, 7, 10および14日目に測定した。
 (3) 病理学的検査
 試験14日目に剖検して主要器官・組織の肉眼的観察を行った。

5) 幼若イヌ
 (1) 一般状態
 試験0日目は投与直後、10, 20, 30分後および1, 2, 3, 4, 5, 6時間後に観察し、試験1日目からは1日2回、午前と午後毎日観察した。
 (2) 体重測定
 投与前日、試験0, 1, 4, 8, 13, 14日目に測定した。
 (3) 病理学的検査
 死亡例は発見後ただちに、生存動物は試験14日目にペントバルビタールナトリウム麻酔下で放血安楽死さ

Table 2. Mean of Body Weight (g) in Rats

Sex : Male

Compound	Dose (mg/kg)		Day of Test ^a					
			0	1	3	7	10	14
Saline	0	Mean	116.54	117.94	125.91	144.63	156.34	179.24
		S.D.	3.46	3.90	4.17	5.95	7.37	9.71
		n	10	10	10	10	10	10
Biapenem	500	Mean	116.75	116.95	108.57**	134.00**	146.59*	171.36
		S.D.	3.55	3.97	6.75	8.52	9.57	11.36
		n	10	10	10	10	10	10
	1000	Mean	116.13	114.95	113.16**	133.85**	145.50**	169.32*
		S.D.	3.67	3.60	6.64	6.39	7.29	9.98
		n	10	10	10	10	10	10
	2000	Mean	116.50	113.65*	110.79**	133.15**	146.70**	170.23*
		S.D.	4.05	3.42	5.83	6.18	7.29	9.08
		n	10	10	10	10	10	10

Sex : Female

Compound	Dose (mg/kg)		Day of Test ^a					
			0	1	3	7	10	14
Saline	0	Mean	95.07	96.41	100.66	110.81	116.31	126.56
		S.D.	2.93	2.78	3.36	3.06	3.59	3.65
		n	10	10	10	10	10	10
Biapenem	500	Mean	95.82	96.21	94.16**	108.63	115.20	128.29
		S.D.	3.01	3.58	5.27	5.25	5.83	5.75
		n	10	10	10	10	10	10
	1000	Mean	96.38	95.36	94.54**	107.40	112.95	126.80
		S.D.	3.63	4.34	8.28	7.09	6.96	6.84
		n	10	10	10	10	10	10
	2000	Mean	96.61	94.02	91.64**	105.45**	112.39	124.84
		S.D.	3.20	2.92	7.71	6.92	6.57	5.95
		n	10	10	10	10	10	10

a : Day 0 is the dosing day.

S. D. : Standard Deviation

n : Number of Animals

*, **, : Significant difference from the Saline control group (* : p < 0.05, ** : p < 0.01)

せた後、剖検し、主要器官・組織について肉眼的観察を行った。10%ホルマリンで固定した主要組織中、肉眼的に異常の認められた十二指腸、空腸、結腸および直腸についてのみ常法に従って薄切標本を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して顕微鏡観察を実施した。

II. 結 果

1. マウス (Table 1)

死亡例は認められなかった。2000 mg/kg群で投与直後から30分間にわたって呼吸数の減少および腹臥位が2例に認められた。試験1日目以降は異常な症状は認められなかった。体重には薬物の影響は見られなかった。解剖時にも薬物の影響と考えられる異常所見はなかった。

2. ラット (Table 1, 2)

死亡例は認められなかった。投与直後にも特に異常な症状は見られなかった。試験1日目以降軟便や肛門周囲汚れが、ほぼ全例に認められた。体重は雄雌とも試験1, 3日目に減少が認められたが、その後回復傾向を示した。解剖時に盲腸の肥大が、雄では用量相関的に認められ、特に雄の2000 mg/kg群ではほぼ全例に認められたが、雌では同群においても2例に見られたのみであった。

3. イヌ (Table 1, 3, 4, 5)

死亡動物はみられなかった。試験0日目には300 mg/

kg以上の群で不活発、蒼白、低体温、赤色粘液便、ゼリー状便が見られ、1000 mg/kgではさらに振顫、流涎が認められた。試験1日目以降は緑色粘液便や剥離腸管粘膜の排泄が認められたが、試験5日目までに消失した。体重は300 mg/kg以上の群で軽度の体重増加抑制がみられた。血液検査、血液化学的検査においては薬物の影響と考えられる異常な変化は見られなかった。解剖時に1000 mg/kg群に胃幽門部の散在性赤色斑、十二指腸粘膜のびまん性赤色化、直腸粘膜の線状赤色化が認められ、組織学的検査でこれらは胃幽門部粘膜固有層の軽微な出血、十二指腸粘膜固有層の軽微な充血、直腸粘膜固有層の軽微な出血と判明した。

4. 幼若ラット (Table 6)

62.5 mg/kg群の雄1例が試験12日目に、250 mg/kg群の雌1例が試験2日目に死亡した。雄の死亡例では死亡前に呼吸数の減少および不活発が認められたが、雌の死亡例では異常は見られなかった。剖検したところ、死後変化が進行していたため、消化管への影響は不明であったが、その他の器官・組織には異常は見られなかった。

125 mg/kg群の雄1例(動物番号65)に試験13日目以後、ふらつき歩行、眼瞼未開裂、低体重などの所見が認められた。その他の動物には、試験中を通じて異常な症状、所見は見られなかった。体重は1000 mg/kg群で試

Table 3. Body Weight Change (kg) in Dogs

Dose (mg/kg)	Study Animal Number	Body Weight [Gain] (kg)						Total weight gain (Day 0~14)* (kg)
		Day of Study*						
		0	1	3	7	10	14	
100	1	8.06	8.03 (-0.03)	8.33 (+0.30)	8.28 (-0.05)	8.24 (-0.04)	8.44 (+0.20)	+0.38
	2	7.88	7.80 (-0.08)	7.95 (+0.15)	8.06 (+0.11)	8.45 (+0.39)	8.43 (-0.02)	+0.55
300	3	8.21	7.82 (-0.39)	8.03 (+0.21)	8.23 (+0.20)	8.26 (+0.03)	8.46 (+0.20)	+0.25
	4	8.66	8.32 (-0.34)	8.74 (+0.42)	8.97 (+0.23)	8.90 (-0.07)	8.77 (-0.13)	+0.11
1000	5	7.70	7.56 (-0.14)	7.84 (+0.28)	7.89 (+0.05)	8.05 (+0.16)	7.83 (-0.22)	+0.13
	6	8.04	7.93 (-0.11)	8.40 (+0.47)	8.43 (+0.03)	8.58 (+0.15)	8.23 (-0.35)	+0.19

*: Dosing day was designated as day 0.

Table 4. Results of Hematology in Dogs

Compound (Dose, mg/kg)	Study Animal Number	Day of Study*	WBC ($10^2/mm^3$)	RBC ($10^4/mm^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	PLT ($10^3/mm^3$)
Biapenem (100)	1	-1	116	627	14.4	43.8	346
		7	112	704	16.3	51.5	384
		14	110	693	16.0	47.5	287
	2	-1	143	644	14.3	44.1	287
		7	112	706	16.0	50.8	344
		14	114	649	14.6	43.9	252
Biapenem (300)	3	-1	130	586	13.2	40.9	344
		7	106	596	13.6	42.8	461
		14	156	599	13.8	40.9	424
	4	-1	112	667	14.7	44.5	311
		7	135	659	14.4	45.3	440
		14	133	615	13.6	40.2	322
Biapenem (1000)	5	-1	118	645	15.1	47.1	371
		7	96	640	15.3	48.1	393
		14	94	654	15.6	46.5	282
	6	-1	142	713	16.7	50.6	339
		7	120	702	16.3	51.2	398
		14	143	690	16.2	47.9	145

* : The dosing day was designated as day 0.

験1および3日目の雄雌の体重および500 mg/kg群で試験3日目の雄の体重が有意に低値を示したが、試験7日目には回復した。解剖時の所見として、125 mg/kg群の雄1例(動物番号65)の胃腸管内に黒色内容物の貯留、胸腺萎縮、副腎の赤色化が認められた。その他の動物には異常な所見は見られなかった。

5. 幼若イヌ (Table 6)

500 mg/kg群で1例、1000 mg/kg群では2例が、いずれも試験0日目に死亡した。これらは投与30分後または2時間後から自発運動の減少が出現し、徐々に全身状態が悪化して死に至った。死亡した全例に嘔吐と水様性血液混入便が観察された。解剖したところ、全例に十二指腸および空腸粘膜の赤色化、結腸および直腸粘膜に線状暗赤色巣が認められ、組織学的検査によりこれらの組織での軽度な充血および出血が認められた。

生存例では試験0日目に250および500 mg/kg群で自発運動の減少および水様性血液混入便が観察され、250 mg/kg群の2匹には嘔吐も見られたが、500 mg/kg群の1例では嘔吐はなかった。試験1日目以降異常な症状・所見は見られなかった。試験0日目は死亡例も含め、薬物投与した動物の食欲は低下していたが、翌日以後は正常であった。生存例の体重には異常な変化はみられなかった。解剖時に250 mg/kg群の1例に直腸粘膜の軽

度線状暗赤色化が観察され、組織学的にも同所に軽度ないし中等度の出血、充血および鉄質化が認められた。

III. 総括および考察

BIPMの急性毒性をマウス、ラット、イヌならびに幼若ラット、幼若イヌを用いて検討した。

マウス・ラットとも最小致死量は2000 mg/kg以上で、2000 mg/kgを投与しても特に重篤な副作用は認められなかった。ラットで見られた軟便および盲腸の肥大は、抗生物質を投与した時にしばしば認められる所見^{1,2)}であり、本化合物の抗菌活性から生じた腸内細菌叢の変動によって起きたものと考えられる³⁾。

イヌでは1000 mg/kgまで投与したが、死亡は見られず、最小致死量は1000 mg/kg以上と考えられた。水様性便の排泄および便への血液混入など消化管障害を示唆する所見が認められたが、カルバペネム系薬を含む他の抗生物質においても報告されている^{2,4,5)}。血液混入便については、原因が今のところ不明であるが、体重に及ぼした影響も軽度で、血液学的検査や血液化学的検査にも異常は認められず、病理組織所見も軽微であった。これらの所見は病状と一致しないが単回投与後7日もしくは14日後の所見であるので、投与直後の病態が回復したものと考えられる。

幼若ラットは投与経路が皮下投与であったが、1000

Table 5. Results of Clinical Chemistry in Dogs

Compound (Dose, mg/kg)	Study Animal Number	Day of Study*	AST (U/l)	ALT (U/l)	ALP (U/l)	GLU (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CRT (mg/dl)	CHOL (mg/dl)	TG (mg/dl)	PL (mg/dl)	TPRO (g/dl)	ALB (g/dl)	A/G	CA (mg/dl)	IP (mg/dl)	NA (mmol/l)	K (mmol/l)	CL (mmol/l)
Biapenem (100)	1	-1	15	9	193	87	9.8	0.75	146	36	299	5.07	2.74	1.18	11.4	6.5	144	4.6	110
		7	11	15	173	81	9.5	0.56	170	44	345	5.40	2.80	1.08	11.0	6.7	143	5.1	109
		14	12	164	81	14.6	0.64	162	42	310	5.25	2.79	1.13	10.6	6.9	144	5.1	110	
2	2	-1	15	9	127	99	9.0	0.60	183	38	373	5.53	2.69	0.95	11.1	6.5	147	4.8	110
		7	15	12	146	91	7.7	0.69	179	50	364	5.34	2.69	1.02	11.1	7.1	143	5.3	112
		14	13	8	140	84	10.4	0.75	177	51	361	5.22	2.66	1.04	11.3	7.4	144	4.9	110
Biapenem (300)	3	-1	8	8	220	81	11.8	0.62	177	34	312	4.82	2.66	1.23	10.8	7.4	143	5.0	113
		7	10	8	214	85	11.4	0.72	173	33	296	5.05	2.46	0.95	10.7	7.8	143	5.3	112
		14	14	7	202	81	10.2	0.77	183	36	314	5.11	2.53	0.98	10.4	6.9	144	5.2	111
4	4	-1	10	7	182	95	9.6	0.80	227	49	424	5.58	2.81	1.01	11.1	6.4	144	5.0	109
		7	11	5	200	93	9.2	0.77	254	67	377	5.15	2.52	0.96	10.5	7.2	144	5.2	112
		14	12	5	175	90	10.4	0.69	224	55	411	5.21	2.60	1.00	10.7	6.5	146	5.1	110
Biapenem (1000)	5	-1	11	12	322	106	7.0	0.69	158	29	317	5.76	3.09	1.16	11.2	6.7	151	5.2	112
		7	9	10	254	107	9.1	0.79	164	47	318	5.03	2.78	1.24	11.5	6.9	144	5.0	111
		14	12	11	256	98	10.6	0.70	142	32	278	5.20	2.92	1.28	11.5	6.9	145	4.8	113
6	6	-1	12	8	349	83	10.0	0.64	139	25	284	5.32	2.88	1.18	10.8	6.4	145	5.0	110
		7	8	6	278	86	6.3	0.63	188	57	351	4.73	2.60	1.22	10.6	6.5	149	5.0	111
		14	13	7	278	100	6.4	0.68	151	34	315	5.06	2.78	1.22	10.5	6.4	146	4.2	111

* : The dosing day was designated as day 0.

Table 6. Mortality and Clinical Findings (II)

Species and Strain	Dosing Route	Dose mg/kg	Sex	No. of Animals	No. of Dead	Abnormal Clinical Signs
Juvenile rat Fischer, 4 days old	SC	62.5	♂	17	1	None
			♀	17	0	None
		125	♂	16	0	One animal : Staggering gait, Closed eye-lid, Low body weight
			♀	18	0	None
		250	♂	17	0	None
			♀	17	1	None
		500	♂	17	0	Low body weight (day 3)
			♀	17	0	None
		1000	♂	17	0	Low body weight (day 1, 3)
			♀	17	0	Low body weight (day 1, 3)
Infant dog Beagle, 3 weeks old	IV	250	♂	2	0	Decrease in spontaneous movement, Emesis, Bloody diarrhea
			♀	2	1	Decrease in spontaneous movement, Emesis, Bloody diarrhea
		1000	♂	2	2	Decrease in spontaneous movement, Emesis, Bloody diarrhea

mg/kgを投与しても異常な行動、症状および死亡は見られず、最小致死量は1000 mg/kgを越える量と考えられた。低い用量で死亡例を認めたが、少数であり、かつ高用量群にみられてないことから用量相関性のない偶発的なものと考えられた。

幼若イヌでは成犬と同様、消化管障害が発現し、500 mg/kgから死亡が認められ、1000 mg/kgでは全例が死亡した。消化管障害の内容は成犬のそれと全く同等であり、若齢ゆえに抵抗力がなかったか、感受性に差があったことが考えられた。

以上、BIPMの致死量は、マウス、ラットでは2000 mg/kg以上、イヌでは1000 mg/kg以上であり、幼若ラットでも2000 mg/kg以上で幼若イヌで500 mg/kgであった。薬物の影響として軟便、水様性便、粘液便、血液混入便などの消化管障害が認められた。

文 献

- 1) 小倉一晃、菅沼彰純、山中宏志、細川 暁、渡辺武仁、瀧 豊彦、中野渡純一、見上 孝:Cefclidinの

マウス、ラット、イヌにおける単回投与毒性試験。Chemotherapy 40(S-4): 95~105, 1992

- 2) 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
- 3) 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及ぼす各種抗生物質投与の影響。Chemotherapy 26: 345~350, 1978
- 4) 小林文彦、矢原 功、小川幹男、東山 昇、村岡義博、古川 仁、奈良 博、吉田 正、吉崎敏夫:7432-Sおよびそのtrans体のラット、イヌにおける急性毒性試験。Chemotherapy 37(S-1): 804~815, 1989
- 5) 甲田 彰、三崎義則、花井幸次、井上 薫、加藤暉成、山田宏彦:Meropenemのラット、マウスおよびイヌにおける急性毒性試験。Chemotherapy 40(S-1):182~191, 1992

Acute toxicity studies of Biapenem in mice, rats and dogs

Yasushi Harada, Yoshiyuki Yamazaki, and Tatsuki Masuda

Biological Research Laboratories, Lederle (Japan), Ltd.

Kashiwa-cho 1-6-34, Shiki-shi, Saitama-ken, Japan 353

Mizuo Onishi and Hidenobu Sameshima

Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

Miyanoura 2438, Yoshida-cho, Kagoshima-gun, Kagoshima-ken, Japan 891-13

Acute toxicity studies of Biapenem(BIPM), a newly developed carbapenem antibiotic, were conducted intravenously in mice, rats, dogs and infant dogs and subcutaneously in juvenile rats.

1) The minimal lethal doses for mice and rats were over 2000 mg/kg and those for dogs and juvenile rats were over 1000 mg/kg.

2) The minimal lethal dose for infant dogs was 500 mg/kg.

3) Decreased respiration and prone position were seen immediately after dosing of 2000 mg/kg in mice. There were soft feces and a slight decrease in body weight or body weight gain in rats and juvenile rats.

4) There were bloody mucous stool, gelatinous stool, a decrease in spontaneous movement, paleness, hypothermia, tremor and salivation in dogs. A transient decrease in body weight gain was also observed, but no abnormalities were seen in the hematology and serum clinical chemistry.

5) There were a decrease in spontaneous movements, emesis, bloody diarrhea and decreased food consumption on the day of dosing in infant dogs, which recovered by the next day.

6) On the pathological examination, enlarged cecum in rats and slight congestion and hemorrhage in gastro-intestinal mucosa in dogs and infant dogs were observed. There were no abnormal findings in mice and juvenile rats.