

## Biapenemのラットにおける静脈内投与による亜急性毒性試験

増田達樹・茂田哲哉・坂内なるみ・村上善紀・高木英利・原田 寧

日本レダリー株式会社生物研究所\*

新規のカルバペネム系抗生物質の biapenem(BIPM)をラットに1ヵ月間10, 30, 100, 300あるいは600 mg/kg/日, 3ヵ月間30, 100, 300あるいは600 mg/kg/日の用量で反復静脈内投与することにより毒性試験を実施し, 以下の結果を得た。なお, 両試験共に1ヵ月間の休薬による回復性試験も実施した。

1. 1および3ヵ月毒性試験のいずれにおいても薬物に起因する死亡動物は認められなかった。一般状態観察においては, 主に軟便および水様便が観察された。
2. 体重の増加抑制が1あるいは3ヵ月毒性試験の600 mg/kg/日群で認められた。
3. 腎重量の増加が3ヵ月毒性試験の高用量群で認められ, 組織学的にも腎尿管上皮の軽微な混濁変化がみられた。また, いずれの試験においても盲腸重量の増加が観察されたが, 組織学的な変化は認められなかった。さらに, 3ヵ月毒性試験において高用量群で脾臓重量の増加もみられたが, 組織学的変化は認められなかった。以上の変化はいずれも休薬により回復するものであった。

**Key words:** Biapenem, ラット, 亜急性毒性

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社で新規に合成されたカルバペネム系抗生物質であり, 強い抗菌力と広域な抗菌スペクトルを有している。今回, BIPMをラットに1ヵ月および3ヵ月間静脈内投与し, その亜急性毒性を検討したので報告する。

なお, 1ヵ月毒性試験については当初の試験において毒性量が得られなかったため追加試験を実施し, 以下, 始めに実施した試験を試験Ⅰ, 追加試験を試験Ⅱとして報告する。(試験実施期間:1ヵ月毒性試験(試験Ⅰ):平成元年5月15日~平成2年2月26日, 1ヵ月毒性試験(試験Ⅱ):平成元年10月24日~平成2年2月23日, 3ヵ月毒性試験:平成2年3月6日~平成2年10月16日)

### Ⅰ. 実験材料および方法

#### 1. 被験物質

使用したBIPMのLot No.は1ヵ月毒性試験(試験Ⅰ)では020, 1ヵ月毒性試験(試験Ⅱ)では022および023, 3ヵ月毒性試験では021M, 023および025であった。

#### 2. 使用動物および飼育条件

F344/Crj (Fischer)ラット(日本チャールス・リバー株式会社より購入)を試験に使用した。1ヵ月毒性試験(試験Ⅰ)では雌雄各75匹(6週齢, 試験開始時体重, 雄:

126.9~149.3 g, 雌:104.0~120.0 g), 1ヵ月毒性試験(試験Ⅱ)では雌雄各30匹(6週齢, 試験開始時体重, 雄:111.6~124.7 g, 雌:91.5~100.6 g), 3ヵ月毒性試験では雌雄各75匹(6週齢, 試験開始時体重, 雄:104.5~120.0 g, 雌:86.8~100.0 g)を各々使用した。

動物は検疫・馴化および試験期間を通じ, 室温 $23 \pm 1^\circ\text{C}$ , 湿度 $50 \pm 5\%$ , 換気回数約10回以上/時間, 照明1日12時間(午前7時点灯, 午後7時消灯)に設定されたバリアーシステム動物室でステンレススチール製吊り式ケージに検疫・馴化期間は5匹ずつ(W400×D300×H180 mm), 試験期間は個別(W400×D150×H180 mm)に飼育した。放射線滅菌済み飼料(CE-2, 日本クレア株式会社)および水(水道水を濾過滅菌したものは採尿時および解剖前の絶食期間を除き自由摂取させた。

#### 3. 群構成, 投与量および投与方法

群構成, 投与量等をTable 1および2に示す。

投与回数は1ヵ月毒性試験(試験Ⅰ)で28~30回, 1ヵ月毒性試験(試験Ⅱ)で28回, 3ヵ月毒性試験で91~93回であった。

投与は尾静脈より毎分1~2mlの速度で行った。投与容量は体重測定日(週1回)の体重に基づいて算出し,

\* 〒353 埼玉県志木市柏町1丁目6番34号

それに続く6日間は同一液量を投与した。投与薬液は生理食塩液に溶解し、0.45 $\mu$ mのメンブラン・フィルターで濾過滅菌したものを使用した。

#### 4. 観察および試験項目

##### 1) 一般状態観察

投与および休薬期間中、少なくとも毎日1回行った。ただし、休薬期間中毒性変化が認められなかったため、土・日曜日の観察は省略した。

##### 2) 体重

全動物について、投与および休薬期間中、毎週1回測定した。

##### 3) 摂餌量

全動物について、投与および休薬期間中、毎週1回測定した。

##### 4) 飲水量および尿量

1ヵ月毒性試験(IおよびII)では、全動物について投与開始3週目と休薬2週目に、3ヵ月毒性試験では全動物について投与開始4、12週目と休薬3週目に代謝ケージを用いて16時間値(前日の午後5時から当日の午前9時まで)を測定した。

##### 5) 尿検査

1ヵ月毒性試験(IおよびII)では、全動物について投与開始4週目と休薬3週目に、3ヵ月毒性試験では雌雄各群5例について投与開始5、13週目と休薬4週目に代謝ケージを用いて絶食下で4時間以内の新鮮尿を氷冷下で採取した。尿半定量検査はN-マルティスティックスSG(マイルス・三共株式会社)を用いてクリニテック200(マイルス・三共株式会社)によりpH、蛋白、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血およびウロビリノーゲンを検査し、尿沈渣検査は尿沈渣中の細胞成分および円柱を顕微鏡下で計数した。

##### 6) 眼科学的検査

1ヵ月毒性試験(IおよびII)では雌雄各群動物番号の上位3例について投与開始3週目と休薬3週目に、3ヵ月毒性試験では雌雄各群上位3例について投与開始12週目と休薬3週目に実施した。検査は、スリットランプ顕微鏡(SL-2、興和株式会社)および小動物用眼底カメラ(RC-2、興和株式会社)を用いて行った。

##### 7) 血液学的検査

全動物について、解剖時にエーテル麻酔下で後大静

Table 1. Experimental design - One month subacute toxicity study of biapenem in rats.

Experiment	Compound	Dose (mg/kg/day)	Dose Vol. (ml/kg)	No. of Animals	
				Sacrifice (M/F)	
				End of Dosing	End of Recovery
I	saline	0	12	10/10	5/5
	biapenem	10	12	10/10	5/5
	biapenem	30	12	10/10	5/5
	biapenem	100	12	10/10	5/5
	biapenem	300	12	10/10	5/5
II	saline	0	24	10/10	5/5
	biapenem	600	24	10/10	5/5

Table 2. Experimental design - Three months subacute toxicity study of biapenem in rats.

Compound	Dose (mg/kg/day)	Dose Vol. (ml/kg)	No. of Animals	
			Sacrifice (M/F)	
			End of Dosing	End of Recovery
saline	0	24	10/10	5/5
biapenem	30	24	10/10	5/5
biapenem	100	24	10/10	5/5
biapenem	300	24	10/10	5/5
biapenem	600	24	10/10	5/5

脈より採血し、以下の項目について測定した。白血球数、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、血小板数(以上、コールターカウンター S8/80、コールター社)、白血球型別百分率(メイ・ギムザ染色鏡検法)、網赤血球数(メチレン・ブルー超生体染色鏡検法)。

8) 血液化学的検査  
全動物について解剖時にエーテル麻酔下で後大静脈より採血し、以下の項目について測定した。  
血糖、尿素窒素、AST、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

Table 3-1. Body weight (g)- One month subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Experiment	Compound (mg/kg/day)	Dosing Period (n=15)				
			Day of Test <sup>a</sup>				
			0	7	14	21	27
Male	I	saline (0)	136.6 ± 4.40	161.7 ± 7.67	187.2 ± 9.55	208.2 ± 10.20	224.0 ± 9.90
		biapenem (10)	139.6 ± 4.92	169.5 ± 9.62*	197.4 ± 12.81*	217.6 ± 13.99**	234.7 ± 14.07*
		(30)	137.2 ± 5.04	162.0 ± 7.86	188.1 ± 10.59	207.5 ± 11.53	223.7 ± 12.46
		(100)	135.5 ± 5.20	158.9 ± 7.88	187.8 ± 6.89	208.9 ± 7.56	224.4 ± 6.53
		(300)	139.8 ± 6.05	156.0 ± 10.07	186.7 ± 15.44	211.3 ± 14.21	227.1 ± 12.29
	II	saline (0)	119.6 ± 2.97	143.1 ± 4.43	167.8 ± 7.36	188.8 ± 9.42	203.4 ± 11.08
biapenem (600)	118.5 ± 3.15	129.3 ± 7.42**	144.0 ± 12.84**	167.9 ± 17.01**	184.3 ± 18.38**		
Female	I	saline (0)	110.8 ± 2.74	125.9 ± 3.79	137.7 ± 4.28	145.3 ± 4.92	154.0 ± 5.52
		biapenem (10)	112.6 ± 3.51	126.1 ± 4.11	139.5 ± 5.21	147.2 ± 4.19	156.4 ± 5.36
		(30)	112.2 ± 3.01	125.5 ± 3.39	138.4 ± 4.46	145.0 ± 4.86	154.6 ± 5.44
		(100)	113.0 ± 3.53	122.3 ± 5.73	136.9 ± 5.88	144.7 ± 6.17	154.7 ± 5.17
		(300)	112.4 ± 3.42	119.9 ± 4.06**	137.7 ± 5.18	146.6 ± 6.51	155.7 ± 6.58
	II	saline (0)	96.0 ± 2.55	109.3 ± 4.48	123.6 ± 3.70	132.3 ± 4.22	138.1 ± 5.35
		biapenem (600)	95.6 ± 2.32	103.1 ± 5.02**	114.1 ± 4.69**	123.0 ± 5.73**	131.8 ± 5.31**

a: The first dosing day was designated as day 0.

Each value represents the mean ± standard deviation.

The statistical comparison in each case is with the vehicle control group.

\*: p ≤ 0.05 \*\* : p ≤ 0.01

Table 3-2. Body weight (g)- One month subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Experiment	Compound (mg/kg/day)	Recovery Period (n=5)						
			Day of Test <sup>a</sup>						
			28	35	42	49	56		
Male	I	saline (0)	228.7 ± 13.71	243.2 ± 12.23	261.8 ± 12.61	273.5 ± 14.87	283.2 ± 15.08		
		biapenem (10)	239.4 ± 18.84	251.0 ± 16.76	269.8 ± 16.50	280.7 ± 14.31	294.0 ± 14.53		
		(30)	223.1 ± 12.72	235.5 ± 13.11	251.6 ± 12.91	264.0 ± 14.83	276.6 ± 16.46		
		(100)	220.0 ± 5.01	235.1 ± 7.06	254.3 ± 8.69	267.0 ± 9.41	274.8 ± 11.26		
		(300)	224.4 ± 16.19	242.4 ± 12.47	259.8 ± 13.64	272.9 ± 14.03	282.5 ± 16.07		
	II	saline (0)	202.9 ± 6.67	223.2 ± 6.69	241.2 ± 7.43	252.5 ± 6.04	261.2 ± 6.49		
		biapenem (600)	185.5 ± 29.53	207.1 ± 33.95	226.8 ± 32.17	239.1 ± 30.11	247.5 ± 32.04		
		Female	I	saline (0)	151.3 ± 3.96	159.4 ± 5.01	165.7 ± 5.68	170.5 ± 7.78	173.4 ± 7.63
				biapenem (10)	153.2 ± 3.80	159.4 ± 2.27	167.1 ± 3.46	168.3 ± 2.84	171.7 ± 3.82
				(30)	149.0 ± 4.27	152.5 ± 3.51*	161.1 ± 3.11	162.4 ± 2.62	165.1 ± 2.22
(100)	155.7 ± 5.34			161.2 ± 7.32	169.8 ± 8.45	171.7 ± 8.39	176.0 ± 6.95		
(300)	154.5 ± 4.57			162.8 ± 6.98	170.2 ± 7.62	173.8 ± 7.05	178.0 ± 8.13		
II	saline (0)	135.7 ± 3.46	146.7 ± 2.19	152.7 ± 1.53	158.1 ± 1.70	162.1 ± 1.46			
	biapenem (600)	133.6 ± 5.05	146.8 ± 5.05	154.2 ± 5.89	157.9 ± 7.27	162.5 ± 7.36			

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(以上、セントリフィケム・アンコールシステム、ペーカー社)、ナトリウム、カリウム(以上、コーニング455、コーニング社)および塩素(コーニング925、コーニング社)

## 9) 病理学的検査

外部検査として栄養状態および皮膚、被毛、四肢、尾、眼、耳、自然孔の粘膜の状態を観察し、次いで開腹・開胸し、諸器官・組織(下記)を肉眼的に観察し、摘出した。\*印を付した器官については重量測定した後、その他の器官・組織は速やかに中性緩衝10%ホルマリン液に固定保存した。眼球についてはデビッドソン法に

Table 4. Food consumption (g/animal/day)-  
One month subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Experiment	Compound (mg/kg/day)	Day of Test <sup>a</sup>							
			Dosing Period (n=15)				Recovery period (n=5)			
			0~7	7~14	14~21	21~27	28~35	35~42	42~49	49~56
Male	I	saline (0)	16.5±0.96	16.8±0.93	17.9±0.92	18.7±1.22	18.8±0.92	19.1±1.81	19.0±1.32	18.4±0.85
		biapenem (10)	17.4±1.38	17.8±1.64	18.8±1.57	19.8±1.85	19.5±1.40	19.4±1.39	18.7±0.95	19.2±1.06
		(30)	16.7±1.31	17.4±1.11	18.1±1.09	18.5±1.41	17.5±1.19	18.1±1.26	17.2±1.36	17.6±0.96
		(100)	16.1±0.85	17.9±1.19**	18.8±1.06*	19.0±1.04	18.0±0.61	17.8±1.42	18.0±0.65	17.6±1.26
		(300)	15.4±1.84*	18.2±2.29	19.6±2.02**	19.5±1.41	18.9±0.87	18.6±0.62	18.9±1.12	18.2±1.21
	II	saline (0)	17.3±0.84	17.2±0.92	18.2±0.88	17.8±1.43	18.2±0.34	18.5±0.70	18.6±0.88	17.9±0.82
biapenem (600)	15.7±0.94**	15.7±1.05**	17.4±1.76	18.1±1.87	17.8±3.32	17.9±2.63	18.1±1.91	17.9±2.20		
Female	I	saline (0)	13.0±0.44	12.9±0.47	12.4±0.66	13.3±0.76	13.6±0.93	13.1±0.92	13.0±0.99	12.5±1.23
		biapenem (10)	12.9±0.60	13.2±0.71	12.7±0.55	13.4±0.76	13.1±0.26	12.9±0.36	11.9±0.29	11.8±0.60
		(30)	12.5±0.61*	13.0±1.03	12.1±0.78	12.9±0.83	12.5±0.62	12.0±0.35	11.5±0.48*	11.2±0.62
		(100)	12.3±1.12*	13.4±1.08	12.4±0.75	13.0±0.86	13.2±1.13	12.8±1.09	11.9±1.11	12.0±0.68
		(300)	11.6±1.06**	14.1±1.33**	13.4±0.84**	13.4±0.89	14.4±1.05	13.5±1.05	12.6±0.49	12.3±1.05
	II	saline (0)	13.3±0.55	13.0±0.68	13.0±0.56	12.7±0.84	12.8±0.67	12.4±0.82	12.2±0.58	12.2±1.00
		biapenem (600)	13.2±0.59	13.0±1.03	12.9±1.41	13.7±1.17*	14.2±0.63*	14.0±0.45**	13.4±0.43**	13.1±0.87

a: The first dosing day was designated as day 0.

Each value represents the mean ± standard deviation.

The statistical comparison in each case is with the vehicle control group.

\*:  $p \leq 0.05$  \*\*:  $p \leq 0.01$

Table 5. Water intake and urine volume (ml/animal/day)-  
One month subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Experiment	Compound (mg/kg/day)	Water intake		Urine volume	
			Dosing Period (n=14 or 15)	Recovery Period (n=4 or 5)	Dosing Period (n=14 or 15)	Recovery Period (n=4 or 5)
			Day 15~16 or 16~17	Day 43~44	Day 15~16 or 16~17	Day 43~44
Male	I	saline (0)	17.5 ± 1.65	19.8 ± 1.69	4.0 ± 0.99	4.6 ± 0.89
		biapenem (10)	17.5 ± 2.73	19.9 ± 0.65	5.4 ± 4.99	3.6 ± 0.75
		(30)	17.2 ± 2.32	19.2 ± 2.39	5.7 ± 5.95	4.8 ± 0.84
		(100)	16.4 ± 1.86	18.4 ± 1.36	5.1 ± 1.39*	4.4 ± 1.39
		(300)	20.1 ± 2.37**	21.4 ± 1.97	5.1 ± 1.22*	5.0 ± 1.22
	II	saline (0)	18.1 ± 1.46	22.0 ± 2.01	4.3 ± 0.70	2.2 ± 0.57
biapenem (600)	29.0 ± 3.73**	21.1 ± 4.30	4.1 ± 1.31	3.1 ± 2.19		
Female	I	saline (0)	12.5 ± 5.29	15.5 ± 2.51	4.0 ± 1.76	3.9 ± 1.08
		biapenem (10)	13.2 ± 3.78	15.8 ± 1.26	4.5 ± 0.90	3.3 ± 0.97
		(30)	14.2 ± 2.45	16.1 ± 1.99	3.6 ± 0.93	3.7 ± 1.04
		(100)	15.0 ± 2.16	16.1 ± 2.91	4.8 ± 1.20	3.8 ± 0.84
		(300)	15.0 ± 2.24	16.5 ± 3.43	4.4 ± 1.20	3.5 ± 1.00
	II	saline (0)	14.4 ± 1.66	16.0 ± 1.89	3.1 ± 0.96	2.1 ± 0.55
		biapenem (600)	20.7 ± 5.24**	19.8 ± 2.86*	2.4 ± 1.38	3.3 ± 0.84*

The first dosing day was designated as day 0.

Each value represents the mean ± standard deviation.

The statistical comparison in each case is with the vehicle control group.

\*:  $p \leq 0.05$  \*\*:  $p \leq 0.01$

Table 6-1. Hematological values- One month subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Experiment	Compound (mg/kg/day)	End of Dosing Period (n=10)				
			WBC (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	PLT (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )
Male	I	saline (0)	61 ± 8.2	859 ± 16.8	16.8 ± 0.26	50.2 ± 1.25	854 ± 42.7
		biapenem (10)	56 ± 10.6	853 ± 20.2	16.8 ± 0.47	49.8 ± 1.13	804 ± 32.3**
		(30)	57 ± 5.8	850 ± 16.8	16.7 ± 0.44	49.5 ± 1.29	812 ± 45.8*
		(100)	57 ± 6.4	841 ± 13.8*	16.8 ± 0.19	48.7 ± 0.90**	869 ± 75.3
		(300)	58 ± 11.3	845 ± 15.9	17.0 ± 0.34	49.1 ± 0.99*	906 ± 43.6*
	II	saline (0)	44 ± 11.3	859 ± 19.7	17.2 ± 0.44	50.8 ± 1.48	817 ± 33.9
	biapenem (600)	51 ± 13.6	827 ± 23.3**	17.0 ± 0.51	48.2 ± 1.51**	923 ± 83.3**	
Female	I	saline (0)	55 ± 8.4	846 ± 24.9	16.7 ± 0.55	49.3 ± 1.86	860 ± 63.2
		biapenem (10)	50 ± 8.2	848 ± 23.7	16.7 ± 0.51	49.6 ± 1.54	841 ± 56.5
		(30)	48 ± 9.9	864 ± 29.2	17.1 ± 0.54	50.6 ± 1.88	850 ± 51.8
		(100)	51 ± 9.7	865 ± 27.7	17.2 ± 0.57	50.3 ± 1.91	909 ± 51.8
		(300)	49 ± 13.6	868 ± 37.2	17.3 ± 0.76	50.5 ± 2.31	855 ± 80.1
	II	saline (0)	49 ± 7.4	889 ± 30.3	18.0 ± 0.57	52.3 ± 2.03	849 ± 47.0
		biapenem (600)	63 ± 31.8	863 ± 38.9	17.7 ± 0.83	50.3 ± 2.62	1001 ± 143.1**

RBC : Red blood cell count    WBC : White blood cell count    Hb : Hemoglobin concentration    Ht : Hematocrit value

PLT : Platelet count

Each value represents the mean ± standard deviation.

The statistical comparison in each case is with the vehicle control group.

\* : p ≤ 0.05    \*\* : p ≤ 0.01

Table 6-2. Hematological values- One month subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Experiment	Compound (mg/kg/day)	End of Recovery Period (n=5)						
			WBC (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	PLT (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )		
Male	I	saline (0)	54 ± 14.9	813 ± 18.5	16.5 ± 0.40	46.3 ± 1.17	868 ± 23.3		
		biapenem (10)	69 ± 12.1	813 ± 19.5	16.5 ± 0.47	46.8 ± 0.96	862 ± 40.8		
		(30)	64 ± 9.3	812 ± 21.3	16.4 ± 0.43	46.5 ± 1.54	841 ± 43.6		
		(100)	61 ± 15.5	825 ± 22.9	16.9 ± 0.72	47.3 ± 1.50	894 ± 30.7		
		(300)	57 ± 20.7	828 ± 47.0	16.8 ± 0.80	47.9 ± 3.19	926 ± 37.6*		
	II	saline (0)	48 ± 8.4	834 ± 12.1	16.9 ± 0.32	47.8 ± 0.67	748 ± 15.3		
		biapenem (600)	47 ± 15.6	802 ± 20.9*	16.5 ± 0.36	46.6 ± 1.21	887 ± 33.1**		
		Female	I	saline (0)	42 ± 13.1	860 ± 22.8	17.1 ± 0.51	49.7 ± 1.45	841 ± 72.1
				biapenem (10)	51 ± 11.9	873 ± 19.4	17.4 ± 0.25	50.8 ± 1.89	862 ± 31.3
				(30)	53 ± 9.3	865 ± 31.9	17.3 ± 0.69	50.2 ± 2.07	838 ± 38.6
(100)	47 ± 15.8			842 ± 6.3	16.9 ± 0.16	49.2 ± 0.29	843 ± 31.7		
(300)	49 ± 13.0			834 ± 12.4	16.8 ± 0.19	48.6 ± 0.80	887 ± 29.1		
II	saline (0)	33 ± 13.3	844 ± 14.8	17.1 ± 0.33	48.7 ± 0.93	816 ± 90.4			
	biapenem (600)	36 ± 6.1	799 ± 18.6**	16.6 ± 0.42	46.7 ± 1.24*	908 ± 31.3			

より固定した。固定した組織片は常法に従い、パラフィン切片とし、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した。また、硬組織については固定後に脱灰した。骨格筋、骨(大腿骨)、\*心臓、大動脈、気管、\*肺、舌、顎下腺、食道、胃、小腸、大腸、\*盲腸(内容物を

含む)、\*肝臓、膵臓、\*腎臓、膀胱、尿道、\*精巣、精巣上体、\*前立腺、\*精囊、卵巣、\*子宮、膈、\*胸腺、骨髄(大腿骨)、\*脾臓、腸間膜リンパ節、\*下垂体、甲状腺、上皮小体、\*副腎、\*脳、皮膚、脊髄、坐骨神経、眼球、ハーダー腺、乳腺、投与部位

Table 7-1. Hematological values- One month subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Experiment	Compound (mg/kg/day)	End of Dosing Period (n=10)							
			Leucocytes					Erythrocytes		
			WBC (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Neutrophils (10 <sup>2</sup> /mm <sup>2</sup> )	Eosinophils (10 <sup>2</sup> /mm <sup>2</sup> )	Basophils (10 <sup>2</sup> /mm <sup>2</sup> )	Monocytes (10 <sup>2</sup> /mm <sup>2</sup> )	Lymphocytes (10 <sup>2</sup> /mm <sup>2</sup> )	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Reticulocytes (10 <sup>4</sup> /mm <sup>2</sup> )
Male	I	saline (0)	61±8.2	7.3±1.78	0.2±0.24	0.0±0.00	0.0±0.10	53.4±7.73	859±16.8	28.2±5.05
		biapenem (10)	56±10.6	5.3±2.71	0.2±0.26	0.0±0.00	0.0±0.00	50.9±8.62	853±20.2	25.1±2.50
		(30)	57±5.8	4.9±1.71**	0.3±0.19	0.0±0.00	0.1±0.12	51.3±5.43	850±16.8	23.7±2.47*
		(100)	57±6.4	5.4±1.37*	0.3±0.22	0.0±0.00	0.0±0.09	51.0±6.53	841±13.8*	24.8±3.18
		(300)	58±11.3	6.0±1.35	0.2±0.26	0.0±0.00	0.0±0.00	52.0±10.63	845±15.9	24.7±5.54
	II	saline (0)	44±11.3	3.6±1.15	0.3±0.20	0.0±0.00	0.1±0.11	40.5±10.90	859±19.7	24.8±2.32
biapenem (600)	51±13.6	7.4±3.49**	0.1±0.17	0.0±0.00	0.1±0.14	43.6±11.43	827±23.3**	33.9±4.90**		
Female	I	saline (0)	55±8.4	6.4±2.60	0.2±0.20	0.0±0.00	0.0±0.07	48.2±6.99	846±24.9	20.9±3.25
		biapenem (10)	50±8.2	4.8±1.55	0.3±0.23	0.0±0.00	0.0±0.00	45.3±7.38	848±23.7	22.2±5.46
		(30)	48±9.9	4.9±1.73	0.1±0.16	0.0±0.00	0.0±0.11	42.5±10.28	864±29.2	20.9±2.58
		(100)	51±9.7	5.0±2.06	0.2±0.22	0.0±0.00	0.0±0.05	45.5±8.86	865±27.7	23.6±4.94
		(300)	49±13.6	5.1±2.35	0.1±0.15	0.0±0.00	0.0±0.00	43.3±12.48	868±37.2	22.8±4.38
	II	saline (0)	49±7.4	3.8±1.76	0.3±0.37	0.0±0.00	0.0±0.09	45.0±6.93	889±30.3	18.2±3.47
	biapenem (600)	63±31.8	12.0±13.90	0.1±0.12	0.0±0.00	0.0±0.09	50.4±18.87	863±38.9	31.0±5.58**	

Each value represents the mean ± standard deviation.

The statistical comparison in each case is with the vehicle control group.

\*: p ≤ 0.05 \*\* : p ≤ 0.01

Table 7-2. Hematological values- One month subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Experiment	Compound (mg/kg/day)	End of Recovery Period (n=5)								
			Leucocytes					Erythrocytes			
			WBC (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Neutrophils (10 <sup>2</sup> /mm <sup>2</sup> )	Eosinophils (10 <sup>2</sup> /mm <sup>2</sup> )	Basophils (10 <sup>2</sup> /mm <sup>2</sup> )	Monocytes (10 <sup>2</sup> /mm <sup>2</sup> )	Lymphocytes (10 <sup>2</sup> /mm <sup>2</sup> )	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Reticulocytes (10 <sup>4</sup> /mm <sup>2</sup> )	
Male	I	saline (0)	54±14.9	7.6±3.59	0.1±0.26	0.0±0.00	0.0±0.00	45.9±12.33	813±14.9	19.7±4.56	
		biapenem (10)	69±12.1	8.3±2.89	0.5±0.61	0.0±0.00	0.0±0.00	60.0±11.43	813±19.5	19.7±2.30	
		(30)	64±9.3	7.4±1.94	0.1±0.19	0.0±0.00	0.1±0.15	55.9±8.45	812±21.3	22.2±2.27	
		(100)	61±15.5	8.3±3.67	0.1±0.20	0.0±0.00	0.0±0.00	52.3±12.24	825±22.9	21.2±3.50	
		(300)	57±20.7	6.5±3.23	0.3±0.33	0.0±0.00	0.0±0.00	50.4±17.62	828±47.0	23.2±3.34	
	II	saline (0)	48±8.4	7.1±1.46	0.5±0.43	0.0±0.00	0.1±0.12	40.4±7.53	834±12.4	20.4±2.63	
	biapenem (600)	47±15.6	7.5±4.03	0.3±0.23	0.0±0.00	0.1±0.10	39.2±12.30	802±20.9*	23.3±2.83		
	Female	I	saline (0)	42±13.1	6.3±1.41	0.1±0.13	0.0±0.00	0.1±0.08	35.2±12.75	860±22.8	20.3±3.25
			biapenem (10)	51±11.9	6.5±1.47	0.1±0.16	0.0±0.00	0.0±0.00	44.0±10.91	873±19.4	18.5±3.36
			(30)	53±9.3	7.0±1.71	0.2±0.12	0.0±0.00	0.0±0.00	45.4±9.06	865±31.9	17.3±1.93
(100)			47±15.8	5.6±1.66	0.2±0.20	0.0±0.00	0.0±0.00	41.0±14.11	842±6.3	20.5±2.90	
(300)			49±13.0	3.6±1.11*	0.2±0.38	0.0±0.00	0.0±0.00	45.6±12.48	834±12.4	20.5±4.39	
II		saline (0)	33±13.3	6.0±2.32	0.2±0.31	0.0±0.00	0.0±0.00	26.8±11.63	844±14.8	17.2±1.84	
biapenem (600)		36±6.1	5.4±1.77	0.4±0.17	0.0±0.00	0.0±0.06	30.0±5.33	799±18.6**	22.0±4.10*		

Table 8-1. Serum biochemistry data- One month subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Ex-periment	Compound (mg/kg/day)	End of Dosing Period (n=10)									
			AST (U/l)	ALT (U/l)	AIP (U/l)	Glc (mg/dl)	UN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Chol (mg/dl)	TG (mg/dl)	PL (mg/dl)	
Male	I	saline (0)	63±4.7	29±3.1	166±16.7	186±27.1	19.8±1.76	0.61±0.080	43±5.3	61±10.2	84±4.5	
		biapenem (10)	65±5.6	29±3.8	164±16.9	179±27.8	20.3±1.47	0.60±0.102	45±3.7	72±14.3*	85±5.3	
		(30)	66±5.3	27±4.2	168±18.4	176±30.9	18.9±3.19	0.57±0.072	48±5.1	67±10.5	87±6.4	
		(100)	66±6.2	28±3.5	178±16.2	160±18.8*	19.3±2.05	0.59±0.078	43±5.0	71±17.8	82±8.8	
	(300)	66±13.2	32±9.5	174±15.8	164±28.1	18.8±1.97	0.57±0.092	47±3.9	80±16.7**	88±4.5		
	II	saline (0)	55±9.7	25±3.9	177±8.6	234±43.2	18.2±1.35	0.64±0.054	49±4.6	60±8.7	88±7.6	
		biapenem (600)	58±5.1	23±2.7	184±12.3	241±58.9	16.8±1.24*	0.60±0.079	54±5.6*	60±12.2	93±8.5	
		Female	I	saline (0)	55±15.6	26±11.5	129±12.2	136±26.0	21.4±1.80	0.51±0.088	70±9.3	37±7.1
biapenem (10)				62±7.8	26±6.9	124±10.3	137±20.4	20.4±1.49	0.57±0.052	69±6.0	37±8.4	112±10.6
(30)	53±5.8*			24±3.1	126±7.8	149±22.0	21.0±1.55	0.52±0.081	71±9.3	34±9.3	108±11.0	
(100)	58±8.5			24±5.4	134±8.0	144±19.4	22.0±2.08	0.51±0.123	71±10.2	38±9.4	112±19.0	
(300)	59±9.6	26±5.6	141±10.1*	152±30.0	19.1±2.19*	0.54±0.071	71±8.4	36±6.4	114±10.1			
II	saline (0)	55±8.2	21±2.3	151±6.3	171±19.7	19.3±1.10	0.56±0.066	72±7.8	35±6.5	112±12.6		
	biapenem (600)	62±9.0	23±4.7	174±11.3**	201±45.6	17.5±1.42**	0.50±0.072	61±10.4*	38±9.2	99±15.3		

AST : aspartate aminotransferase ALT : alanine aminotransferase AIP : alkaline phosphatase Glc : glucose  
 UN : urea nitrogen Cr : creatinine Chol : total cholesterol TG : triglycerides PL : phospholipid  
 Each value represents the mean ± standard deviation.

The statistical comparison in each case is with the vehicle control group.

\* : p ≤ 0.05 \*\* : p ≤ 0.01

Table 8-2. Serum biochemistry data- One month subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Ex-periment	Compound (mg/kg/day)	End of Dosing Period (n=10)								
			TP (g/dl)	Alb (g/dl)	A/G	Ca (mg/dl)	IP (mg/dl)	Na (mmol/l)	K (mmol/l)	Cl (mmol/l)	
Male	I	saline (0)	5.89±0.390	3.47±0.243	1.44±0.171	10.7±0.95	8.4±0.89	145±1.5	4.8±0.74	103±1.4	
		biapenem (10)	5.74±0.474	3.45±0.231	1.52±0.172	10.4±0.58	8.2±1.07	146±1.7	4.8±0.69	103±1.2	
		(30)	5.69±0.370	3.43±0.201	1.53±0.171	10.5±0.75	8.2±0.91	145±1.1	4.9±0.80	103±1.6	
		(100)	5.60±0.348	3.40±0.241	1.57±0.229	10.4±0.64	8.0±0.86	145±1.1	4.7±0.98	103±2.3	
	(300)	5.56±0.291*	3.34±0.229	1.53±0.222	10.2±0.73	8.1±1.23	144±2.8	5.0±1.07	102±3.2		
	II	saline (0)	5.56±0.247	3.43±0.192	1.61±0.139	10.9±0.70	10.2±1.46	143±1.6	5.8±1.32	101±2.0	
		biapenem (600)	5.34±0.217*	3.31±0.172	1.65±0.207	11.1±0.81	11.1±1.34	143±2.7	6.9±1.00*	100±2.6	
		Female	I	saline (0)	5.40±0.247	3.29±0.204	1.57±0.192	10.0±1.39	8.3±1.06	145±0.9	5.0±0.91
biapenem (10)				5.36±0.301	3.34±0.284	1.67±0.245	10.5±0.63	8.2±0.74	146±0.7	5.1±1.16	105±2.7
(30)	5.31±0.274			3.33±0.239	1.68±0.190	10.6±1.08	8.2±1.07	145±1.1	5.1±1.16	106±1.7	
(100)	5.49±0.391			3.43±0.233	1.69±0.203	10.9±1.36	9.2±1.79	145±1.0	5.8±1.71	106±1.3	
(300)	5.54±0.176	3.45±0.300	1.68±0.285	11.1±0.91	9.6±1.49*	146±1.2	6.0±1.21	105±2.1			
II	saline (0)	5.32±0.177	3.43±0.160	1.83±0.207	10.5±0.46	9.9±0.96	143±0.8	6.1±0.52	103±1.3		
	biapenem (600)	5.17±0.223	3.32±0.201	1.81±0.256	10.8±0.45	11.2±1.09*	143±0.7	6.7±0.79	102±2.0		

TP : total protein Alb : albumin A/G : albumin/globulin ratio Ca : calcium IP : inorganic phosphorus  
 Na : sodium K : potassium Cl : chlorine

Table 8-3. Serum biochemistry data- One month subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Experiment	Compound (mg/kg/day)	End of Recovery Period (n=5)										
			AST (U/l)	ALT (U/l)	AIP (U/l)	Glc (mg/dl)	UN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Chol (mg/dl)	TG (mg/dl)	PL (mg/dl)		
Male	I	saline (0)	62±11.6	30±4.0	120±4.5	191±53.6	18.9±5.07	0.66±0.120	48±3.5	72±29.6	85±9.4		
		biapenem (10)	65±5.0	30±3.4	114±8.4	162±23.9	18.5±1.16	0.61±0.123	51±4.7	86±20.3	91±8.0		
		(30)	69±14.5	31±13.2	115±7.8	178±22.6	18.2±1.30	0.65±0.120	48±3.6	76±15.4	86±4.2		
		(100)	66±7.4	29±5.8	124±15.0	197±44.1	20.6±1.23	0.68±0.102	48±1.3	77±12.8	88±3.0		
		(300)	62±7.8	28±4.8	119±9.1	227±74.2	20.9±1.06	0.69±0.107	46±2.3	72±17.3	84±3.7		
	II	saline (0)	83±17.0	41±13.1	134±6.2	266±39.2	20.1±1.35	0.74±0.041	47±1.9	63±4.4	95±4.3		
		biapenem (600)	82±33.2	41±26.1	137±18.2	247±40.2	20.1±1.24	0.70±0.046	43±1.3**	63±17.3	92±4.9		
		Female	I	saline (0)	62±19.9	30±10.2	95±8.1	139±42.7	19.7±2.53	0.62±0.129	63±11.1	37±7.4	119±11.4
				biapenem (10)	64±6.5	30±4.7	89±9.2	122±14.9	21.7±2.95	0.59±0.136	70±10.8	40±2.6	124±21.6
				(30)	60±14.2	28±7.6	96±9.2	141±20.6	22.4±4.39	0.60±0.096	70±5.2	35±7.2	118±5.9
(100)	55±4.9			24±3.5	90±5.7	136±10.3	20.1±2.36	0.62±0.099	67±6.1	40±4.3	115±7.7		
(300)	54±11.1			25±4.1	90±14.9	150±21.4	21.4±1.74	0.56±0.069	68±6.4	35±6.4	117±8.6		
II	saline (0)		79±30.0	46±31.3	116±12.9	197±33.1	21.4±1.76	0.69±0.039	66±8.4	37±7.7	122±11.6		
	biapenem (600)		67±18.2	31±10.3	107±5.4	164±9.6	21.1±1.72	0.61±0.080	67±4.4	30±7.3	120±8.7		

AST : aspartate aminotransferase ALT : alanine aminotransferase AIP : alkaline phosphatase Glc : glucose

UN : urea nitrogen Cr : creatinine Chol : total cholesterol TG : triglycerides PL : phospholipid

Each value represents the mean ± standard deviation.

The statistical comparison in each case is with the vehicle control group.

\* : p ≤ 0.05 \*\* : p ≤ 0.01

Table 8-4. Serum biochemistry data- One month subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Experiment	Compound (mg/kg/day)	End of Recovery Period (n=5)									
			TP (g/dl)	Alb (g/dl)	A/G	Ca (mg/dl)	IP (mg/dl)	Na (mmol/l)	K (mmol/l)	Cl (mmol/l)		
Male	I	saline (0)	5.89±0.399	3.58±0.203	1.56±0.184	10.7±0.96	7.8±1.13	146±0.7	5.3±0.90	103±2.8		
		biapenem (10)	5.63±0.253	3.49±0.061	1.66±0.256	10.4±0.47	7.3±1.07	145±0.4*	4.9±0.97	102±1.8		
		(30)	5.53±0.326	3.57±0.107	1.87±0.418	10.2±0.31	7.7±1.03	144±1.3*	5.4±1.17	102±1.1		
		(100)	5.80±0.298	3.69±0.175	1.75±0.139	10.8±0.77	8.1±1.15	145±1.4	5.9±1.30	102±0.8		
		(300)	5.89±0.262	3.74±0.186	1.74±0.134	10.8±0.58	8.6±0.94	145±1.9	5.6±0.65	103±1.8		
	II	saline (0)	6.03±0.149	3.64±0.083	1.53±0.111	10.6±0.46	9.1±0.58	143±0.9	5.6±0.40	101±1.1		
		biapenem (600)	5.70±0.185	3.60±0.160	1.71±0.129*	10.3±0.39	9.0±0.30	143±1.3	5.2±0.72	102±1.1		
		Female	I	saline (0)	5.99±0.282	3.65±0.136	1.57±0.119	10.3±0.94	10.0±1.88	145±2.9	6.6±1.67	105±3.6
				biapenem (10)	5.77±0.184	3.63±0.177	1.70±0.115	10.2±0.55	9.0±1.45	144±2.5	6.3±1.87	107±2.7
				(30)	5.68±0.193	3.59±0.128	1.73±0.139	9.9±0.53	7.6±1.26*	144±4.3	5.1±0.94	105±3.2
(100)	5.55±0.217*			3.57±0.190	1.81±0.139*	10.1±0.43	7.7±1.39	144±2.4	5.4±1.69	105±2.9		
(300)	5.52±0.162*			3.65±0.115	1.95±0.168**	9.9±0.35	7.8±0.89*	142±4.1	5.2±1.17	104±1.6		
II	saline (0)		5.74±0.263	3.54±0.091	1.62±0.110	11.9±2.41	9.8±1.57	143±2.1	7.3±2.02	105±1.3		
	biapenem (600)		5.59±0.227	3.55±0.136	1.75±0.106	10.1±0.41	8.6±1.72	141±1.9	6.7±2.07	105±1.3		

TP : total protein Alb : albumin A/G : albumin/globmin ratio Ca : calcium IP : inorganic phosphorus

Na : sodium K : potassium Cl : chlorine



Table 9-1. Organ Weight (Absolute)—One month subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Experiment	Compound (mg/kg/day)	End of Dosing Period (n=10)										
			Body weight g	Heart mg	Lungs mg	Salivary glands mg	Liver g	Kidneys g	Testes g	Prostate mg	Seminal vesicles mg	Ovaries mg	Uterus mg
Male	I	saline (0)	203.4±7.56	729±44.0	827±51.5	388±25.2	6.89±0.495	1.64±0.107	2.54±0.144	318±60.8	280±80.7	—	—
		biapenem (10)	212.3±11.07	756±55.3	824±39.7	396±15.4	7.13±0.522	1.69±0.102	2.63±0.078	334±47.7	359±93.9	—	—
		(30)	204.2±11.74	740±43.3	837±64.4	382±35.9	6.70±0.646	1.62±0.150	2.58±0.125	311±74.0	278±95.6	—	—
		(100)	205.7±6.60	729±27.1	811±39.5	370±22.3	6.68±0.407	1.66±0.103	2.62±0.099	295±85.9	292±113.3	—	—
Male	II	saline (0)	207.0±9.65	754±25.8	824±51.1	380±22.9	6.90±0.405	1.72±0.091	2.68±0.131*	331±51.6	335±79.1	—	—
		biapenem (600)	184.3±11.76	704±59.1	805±60.9	348±28.2	6.48±0.519	1.61±0.129	2.45±0.203	220±81.4	180±93.5	—	—
		(10)	161.4±8.85**	617±50.9**	762±43.2	318±16.2**	5.81±0.440**	1.68±0.073	2.30±0.280	177±58.1	111±46.6	—	—
		(300)	139.3±5.53	537±29.6	700±51.3	294±20.0	4.28±0.173	1.20±0.039	—	—	—	68±16.7	280±65.1
Female	I	saline (0)	142.6±6.11	548±46.7	683±41.1	302±18.5	4.48±0.147*	1.26±0.055*	—	—	—	—	77±12.4
		biapenem (30)	142.3±4.36	534±15.6	671±31.1	299±16.2	4.38±0.151	1.25±0.052*	—	—	—	—	62±6.2
		(100)	138.6±2.88	506±16.8*	666±27.2	293±9.2	4.38±0.182	1.25±0.051*	—	—	—	—	68±15.8
		(300)	139.8±7.82	517±31.0	682±39.2	289±12.5	4.43±0.242	1.28±0.059**	—	—	—	—	65±11.9
Female	II	saline (0)	126.0±4.69	500±31.4	637±39.5	275±33.2	4.12±0.265	1.18±0.053	—	—	—	—	68±14.7
		biapenem (600)	115.9±5.15**	475±26.4	621±38.2	261±12.5	4.06±0.194	1.26±0.059**	—	—	—	—	44±11.1**
		(10)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	162±53.0
		(300)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	134±48.8

Each value represents the mean ± standard deviation.  
The statistical comparison in each case is with the vehicle control group.  
\* : p ≤ 0.05 \*\* : p ≤ 0.01

Sex	Experiment	Compound (mg/kg/day)	End of Dosing Period (n=10)						
			Thymus mg	Spleen mg	Pituitary gland mg	Adrenal glands mg	Brain g	Cecum with Contents g	
Male	I	saline (0)	235±30.8	492±26.7	6.3±0.37	45.9±3.53	1.89±0.038	3.91±0.520	
		biapenem (10)	233±30.8	503±30.6	6.3±0.50	44.0±5.17	1.87±0.039	4.51±1.082	
		(30)	262±24.6*	504±30.0	6.1±0.65	46.2±2.25	1.87±0.044	5.97±1.007**	
		(100)	244±16.8	501±27.1	6.1±0.49	46.3±3.62	1.87±0.023	7.04±0.763**	
Male	II	saline (0)	237±23.3	486±29.3	5.7±0.67*	49.0±3.03*	1.86±0.030	7.59±1.510**	
		biapenem (600)	255±14.9	445±27.2	5.5±1.06	44.5±3.82	1.86±0.039	3.92±0.323	
		(10)	242±26.6	426±32.4	4.8±0.33(9)	43.9±4.95	1.82±0.028*	8.10±1.371**	
		(300)	—	—	—	—	—	—	
Female	I	saline (0)	235±20.9	394±32.8	7.7±1.38	52.5±2.84	1.74±0.077	3.43±0.773	
		biapenem (10)	221±28.2	415±34.2	8.6±1.09	54.0±3.86	1.75±0.036	4.17±0.720*	
		(30)	225±13.3	406±25.0	7.9±1.77	54.1±3.49	1.78±0.032	6.06±1.139**	
		(100)	221±17.4	407±24.6	7.9±1.21	51.8±5.09	1.76±0.022	8.11±1.188**	
Female	II	saline (0)	229±20.0	393±37.3	8.4±1.05	55.6±4.22	1.77±0.031	7.05±1.203**	
		biapenem (600)	246±14.7	347±30.1	5.3±1.00	47.1±5.67	1.75±0.040	3.48±0.480	
		(10)	215±28.6**	325±28.8	5.5±1.25	44.4±3.68	1.69±0.041**	6.3±1.043**	
		(300)	—	—	—	—	—	—	

Table 9-2. Organ Weight (Relative) - One month subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Experiment	Compound (mg/kg/day)	End of Dosing Period (n=10)											
			Body weight g	Heart mg	Lungs mg	Salivary glands mg	Liver g	Kidneys g	Testes g	Prostate mg	Seminal vesicles mg	Ovaries mg	Uterus mg	
Male	I	saline (0)	203.4±7.56	359±20.1	407±25.7	191±7.4	3.38±0.157	0.81±0.043	1.25±0.048	156±26.6	137±37.7	—	—	
		biapenem (10)	212.3±11.07	356±12.7	388±16.8	187±7.9	3.35±0.102	0.80±0.024	1.24±0.045	157±20.7	169±41.7	—	—	
		(30)	204.2±11.74	363±18.3	410±17.4	187±9.6	3.28±0.140	0.80±0.032	1.27±0.044	151±30.9	135±42.1	—	—	
	II	(100)	205.7±6.60	355±13.8	395±23.5	180±8.4**	3.25±0.136	0.81±0.030	1.27±0.025	143±40.3	141±53.2	—	—	
		(300)	207.0±9.65	365±12.5	398±14.6	184±10.7	3.36±0.092	0.83±0.025	1.30±0.059	160±20.6	161±34.6	—	—	
		saline (0)	184.3±11.76	382±22.4	437±21.1	189±9.5	3.52±0.144	0.87±0.037	1.33±0.064	118±40.7	95±44.5	—	—	
Female	I	saline (0)	161.4±8.85**	382±23.5	472±20.2**	197±9.2	3.60±0.151	1.04±0.040**	1.42±0.127	109±32.4	67±26.2	—	—	
		biapenem (10)	139.3±5.53	385±12.8	502±26.4	211±8.4	3.07±0.079	0.86±0.035	—	—	—	48±11.8	200±43.9	
		(30)	142.6±6.11	384±22.6	479±14.1*	212±12.3	3.14±0.087	0.88±0.022	—	—	—	54±8.2	237±46.5	
	II	(100)	138.6±2.88	365±14.7**	481±18.6	212±8.2	3.16±0.104*	0.90±0.031**	—	—	—	44±4.1	205±50.2	
		(300)	139.8±7.82	370±16.8*	488±16.2	207±11.0	3.17±0.100*	0.92±0.050**	—	—	—	49±11.3	199±41.6	
		saline (0)	126.0±4.69	397±15.4	505±17.4	218±22.1	3.27±0.123	0.94±0.031	—	—	—	54±11.2	128±39.6	
		biapenem (600)	115.9±5.15**	410±16.4	535±20.3**	226±6.1	3.50±0.074**	1.09±0.026**	—	—	38±10.0**	115±40.0		

Sex	Experiment	Compound (mg/kg/day)	End of Dosing Period (n=10)										
			Thymus mg	Spleen mg	Pituitary gland mg	Adrenal glands mg	Brain g	Cecum with Contents g	Relative weight mg/100 g body weight	Standard deviation	Statistical comparison		
Male	I	saline (0)	116±14.6	262±10.1	3.1±0.18	22.5±1.32	0.93±0.036	1.92±0.237	—	—	—	—	—
		biapenem (10)	110±13.0	237±8.4	3.0±0.25	20.8±2.81	0.88±0.037**	2.12±0.482	—	—	—	—	—
		(30)	129±15.3	247±6.9	3.0±0.24	22.7±0.93	0.92±0.044	2.92±0.426**	—	—	—	—	—
	II	(100)	119±9.0	243±8.6	3.0±0.23	22.5±1.88	0.91±0.030	3.42±0.357**	—	—	—	—	—
		(300)	115±13.6	235±7.3	2.7±0.25**	23.7±1.74	0.90±0.040	3.69±0.853**	—	—	—	—	—
		saline (0)	139±10.8	242±9.4	3.0±0.44	24.2±1.75	1.01±0.055	2.08±0.164	—	—	—	—	—
Female	I	saline (0)	150±11.3*	264±14.2**	2.9±0.20(9)	27.2±2.87*	1.13±0.053**	5.02±0.815**	—	—	—	—	—
		biapenem (10)	169±15.4	283±16.0	5.5±0.87	37.7±2.10	1.25±0.059	2.46±0.551	—	—	—	—	—
		(30)	155±19.7	291±14.5	6.0±0.65	37.9±2.31	1.23±0.053	2.92±0.443	—	—	—	—	—
	II	(100)	158±7.9	285±11.5	5.5±1.20	38.0±2.20	1.25±0.042	4.26±0.755**	—	—	—	—	—
		(300)	159±11.0	294±15.9	5.7±0.88	37.4±3.33	1.27±0.032	5.86±0.828**	—	—	—	—	—
		saline (0)	164±7.7	281±17.8	6.0±0.71	39.9±3.99	1.27±0.059	5.02±0.665**	—	—	—	—	—
		biapenem (600)	196±16.8	276±19.0	4.2±0.72	37.3±3.77	1.39±0.035	2.76±0.355	—	—	—	—	
		(300)	186±21.9	280±21.3	4.7±0.97	38.4±3.49	1.46±0.050**	5.49±0.928**	—	—	—	—	

Relative weight was calculated as g or mg/100 g body weight.  
 Each value represents the mean ± standard deviation.  
 The statistical comparison in each case is with the vehicle control group.  
 \* : P ≤ 0.05 \*\* : P ≤ 0.01

Table 9-3. Organ Weight (Absolute) - One month subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Experiment	Compound (mg/kg/day)	End of Recovery Period (n=5)												
			Body weight g	Heart mg	Lungs mg	Salivary glands mg	Liver g	Kidneys g	Testes g	Prostate mg	Seminal vesicles mg	Ovaries mg	Uterus mg		
Male	I	saline (0)	261.2±12.94	839±47.3	923±79.9	453±54.9	8.23±0.639	1.93±0.140	2.80±0.056	545±56.0	678±99.2	-	-		
		biapenem (10)	270.8±14.24	857±87.0	911±64.7	457±37.6	8.29±0.672	1.94±0.174	2.35±0.119	496±61.4	606±132.9	-	-		
	II	saline (0)	253.5±15.16	827±64.8	871±56.0	478±31.4	7.81±0.540	1.86±0.155	2.82±0.093	478±39.3	602±128.3	-	-		
		biapenem (300)	252.3±9.72	809±66.6	924±41.9	446±19.3	8.16±0.396	1.93±0.105	2.71±0.098	453±102.2	662±54.2	-	-		
Female	I	saline (0)	234.4±4.55	761±25.0	872±22.8	439±26.6	7.71±0.268	1.85±0.088	2.80±0.072	479±33.8	546±41.3	-	-		
		biapenem (600)	223.9±29.73	734±77.8	828±30.0*	413±44.8	7.85±1.285	1.85±0.169	2.71±0.158	392±100.2	501±142.7	-	-		
	II	saline (0)	158.0±7.20	566±31.5	739±31.3	331±16.2	4.69±0.183	1.32±0.050	-	-	-	80 ±12.4	419±42.5		
		biapenem (300)	150.0±2.55	539±22.2	682±20.5**	311±13.9	4.12±0.211**	1.19±0.059**	-	-	-	74 ±14.4	364±61.9		
Male	I	saline (0)	161.1±7.24	581±44.7	713±30.4	330±8.3	4.47±0.122	1.28±0.049	-	-	-	88 ±10.5	358±71.6		
		biapenem (300)	162.2±7.69	573±17.6	712±47.7	323±16.5	4.51±0.273	1.30±0.073	-	-	-	74 ±12.7	375±30.7		
	II	saline (0)	144.6±2.23	545±31.1	680±14.4	316±19.0	4.53±0.192	1.30±0.064	-	-	-	83 ±14.5	320±44.9		
		biapenem (600)	143.8±5.74	529±9.9	681±28.0	332±14.2	4.46±0.227	1.29±0.081	-	-	-	70 ±9.9	312±59.7		

Sex	Experiment	Compound (mg/kg/day)	End of Recovery Period (n=5)									
			Thymus mg	Spleen mg	Pituitary gland mg	Adrenal glands mg	Brain g	Cecum with Contents g				
Male	I	saline (0)	228±39.2	583±56.3	6.2±0.36	48.5±4.54	1.92±0.048	3.54±0.331	-	-		
		biapenem (10)	198±24.3	590±42.0	6.8±1.23	47.9±6.56	1.96±0.030	3.93±0.350	-	-		
	II	saline (0)	200±24.8	569±56.0	6.6±0.69	44.0±6.85	1.93±0.040	4.39±0.941	-	-		
		biapenem (300)	212±37.9	577±18.1	7.0±0.54*	51.4±2.85	1.94±0.083	4.59±0.151**	-	-		
Female	I	saline (0)	191±31.5	598±61.4	7.2±0.81*	48.1±1.93	1.91±0.032	5.21±1.109*	-	-		
		biapenem (600)	192±9.2	522±25.0	6.5±0.92	43.5±3.32	1.93±0.019	3.28±0.366	-	-		
	II	saline (0)	194±45.8	550±74.6	6.3±2.36	49.1±3.59*	1.91±0.047	4.87±0.737**	-	-		
		biapenem (300)	208±17.0	420±30.7	9.9±1.95	57.5±10.13	1.82±0.037	3.54±0.526	-	-		
Male	I	saline (0)	179±18.7*	398±23.6	10.8±1.91	54.1±5.91	1.83±0.048	3.73±0.866	-	-		
		biapenem (30)	174±8.6**	377±15.3*	8.8±1.72	51.1±3.58	1.80±0.042	4.76±0.923*	-	-		
	II	saline (0)	198±10.9	422±17.0	9.4±2.13	53.8±5.28	1.76±0.061	5.36±1.722	-	-		
		biapenem (300)	194±17.1	412±31.7	9.3±1.65	59.3±6.31	1.75±0.080	5.48±1.025**	-	-		
Female	II	saline (0)	180±17.1	378±14.4	7.0±1.43	59.0±5.11	1.81±0.040	3.47±0.629	-	-		
		biapenem (600)	175±11.6	388±27.3	8.2±0.97	52.8±3.68	1.78±0.047	5.03±1.585	-	-		

Each value represents the mean ± standard deviation.  
 The statistical comparison in each case is with the vehicle control group.  
 \* : p ≤ 0.05 \*\* : p ≤ 0.01

Table 9-4. Organ Weight (Relative) - One month subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Experiment	Compound (mg/kg/day)	End of Recovery Period (n=5)										
			Body weight g	Heart mg	Lungs mg	Salivary glands mg	Liver g	Kidneys g	Testes g	Prostate mg	Seminal vesicles mg	Ovaries mg	Uterus mg
Male	I	saline (0)	261.2±12.94	321±19.1	353±19.9	173±17.7	3.15±0.122	0.74±0.036	1.07±0.035	210±27.9	260±38.5	—	—
		biapenem (10)	270.8±14.24	316±16.5	337±18.0	169±10.6	3.06±0.166	0.72±0.043	1.05±0.048	183±19.3	223±43.5	—	—
		biapenem (30)	253.5±15.16	327±21.2	344±3.7	188±7.9	3.08±0.115	0.73±0.032	1.11±0.044	189±22.5	237±43.0	—	—
		biapenem (100)	252.3±9.72	320±17.0	366±15.2	177±5.1	3.23±0.110	0.77±0.043	1.08±0.034	181±45.6	262±15.1	—	—
Female	II	saline (0)	234.4±4.55	325±12.9	372±9.6	187±12.0	3.29±0.066	0.79±0.036	1.19±0.022	204±13.6	233±20.4	—	—
		biapenem (600)	223.9±29.73	329±24.2	374±38.5	185±10.0	3.50±0.125*	0.83±0.049	1.22±0.094	173±22.9*	221±46.6	—	—
		saline (0)	158.0±7.20	358±15.1	468±24.8	210±11.5	2.97±0.070	0.83±0.037	—	—	—	51 ±8.2	265±15.7
		biapenem (10)	156.7±3.27	367±15.4	457±25.6	212±13.7	2.90±0.140	0.81±0.062	—	—	—	47 ±8.5	233±41.6
Male	I	saline (0)	150.0±2.55	359±17.9	455±20.3	207±9.7	2.75±0.159*	0.79±0.040	—	—	—	—	—
		biapenem (30)	161.1±7.24	361±15.3	443±15.2	205±9.5	2.78±0.100**	0.80±0.038	—	—	—	—	—
		biapenem (100)	162.2±7.69	354±15.1	439±30.2	199±7.0	2.78±0.043**	0.80±0.008	—	—	—	—	—
		biapenem (300)	144.6±2.23	377±25.5	470±13.8	219±10.8	3.14±0.152	0.90±0.039	—	—	—	—	—
Female	II	saline (0)	143.8±5.74	368±16.6	474±21.5	231±14.4	3.10±0.133	0.90±0.061	—	—	—	—	—
		saline (0)	87±12.3	223±13.4	2.4±0.16	18.5±1.41	0.74±0.029	1.35±0.107	—	—	—	—	—
		biapenem (10)	73±8.8	218±6.7	2.5±0.35	17.7±2.50	0.73±0.032	1.46±0.158	—	—	—	—	—
		biapenem (30)	79±10.1	224±10.5	2.6±0.35	17.4±2.72	0.76±0.039	1.73±0.328	—	—	—	—	—
Male	I	saline (0)	84±14.3	229±10.9	2.8±0.15**	20.4±1.77	0.77±0.039	1.82±0.036**	—	—	—	—	—
		biapenem (100)	73±8.0	231±15.8	2.8±0.25*	18.4±0.86	0.75±0.039	2.01±0.413*	—	—	—	—	—
		biapenem (300)	82±3.5	223±9.8	2.8±0.38	18.6±1.46	0.82±0.017	1.40±0.133	—	—	—	—	—
		biapenem (600)	86±14.9	245±3.4**	2.8±0.91	22.1±2.19*	0.86±0.098	2.19±0.287**	—	—	—	—	—
Female	I	saline (0)	131±5.0	265±9.1	6.3±1.31	36.5±7.21	1.15±0.037	2.24±0.317	—	—	—	—	—
		biapenem (10)	114±10.2**	254±13.4	6.9±1.12	34.6±4.28	1.17±0.042	2.38±0.525	—	—	—	—	—
		biapenem (30)	116±4.7**	251±10.3	5.9±1.19	34.1±2.51	1.20±0.037	3.17±0.387*	—	—	—	—	—
		biapenem (100)	123±5.0*	262±9.6	5.8±1.23	33.4±3.38	1.09±0.057	3.30±0.951	—	—	—	—	—
Female	II	saline (0)	120±9.7*	254±18.6	5.8±1.00	36.6±3.88	1.08±0.060	3.39±0.719*	—	—	—	—	—
		biapenem (600)	125±11.5	262±6.4	4.8±1.00	40.8±3.82	1.25±0.020	2.40±0.411	—	—	—	—	—
Male	II	saline (0)	122±10.1	270±16.0	5.7±0.47	36.7±1.59	1.24±0.034	3.49±1.061	—	—	—	—	—
		biapenem (600)	122±10.1	270±16.0	5.7±0.47	36.7±1.59	1.24±0.034	3.49±1.061	—	—	—	—	—

Relative weight was calculated as g or mg/100 g body weight.  
Each value represents the mean ± standard deviation.

The statistical comparison in each case is with the vehicle control group.  
\*: p ≤ 0.05 \*\* : p ≤ 0.01

Table 10-1. Body weight (g)- Three months subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Compound (mg/kg/day)	Dosing Period (n=15)						
		Day of Test <sup>a</sup>						
		0	7	14	21	28	35	42
Male	saline (0)	111.6±3.95	135.0±6.75	160.9±10.79	187.6±12.21	208.3±13.02	227.8±11.84	242.0±11.10
	biapenem (30)	112.6±3.33	132.5±5.95	157.4±5.95	181.2±9.27	199.5±11.71	218.1±12.06*	233.5±13.53
	(100)	111.9±3.72	124.5±6.86**	153.0±9.40*	176.1±15.53*	195.0±16.77*	214.1±17.13*	230.0±18.47*
	(300)	112.7±3.86	125.2±8.36**	149.6±13.14*	176.3±16.64*	195.7±18.14*	215.1±18.80*	231.3±18.93
	(600)	113.5±3.86	130.6±9.39	145.7±12.46**	175.4±16.53*	198.9±16.92	220.5±15.14	237.6±13.43
Female	saline (0)	92.2±2.55	107.5±3.97	123.5±5.66	136.8±6.89	144.8±7.20	153.3±7.16	158.2±6.35
	biapenem (30)	93.4±3.32	107.9±3.19	124.1±4.39	136.0±5.32	143.7±6.71	152.5±7.37	157.8±6.94
	(100)	93.0±2.49	104.1±5.23	121.4±6.02	134.6±5.97	143.2±5.90	151.9±7.12	156.9±7.59
	(300)	93.0±2.24	100.6±5.25**	117.3±5.84**	133.2±7.40	142.2±8.19	149.6±8.78	156.7±9.05
	(600)	92.6±3.23	101.8±3.06**	107.3±7.87**	123.9±7.84**	131.8±6.70**	141.5±8.33*	147.1±8.80**

a : The first dosing day was designated as day 0.

Each value represents the mean ± standard deviation.

The statistical comparison in each case is with the vehicle control group.

\* : p ≤ 0.05    \*\* : p ≤ 0.01

Table 10-2. Body weight (g)- Three months subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Compound (mg/kg/day)	Dosing Period (n=15)						
		Day of Test <sup>a</sup>						
		49	56	63	70	77	84	90
Male	saline (0)	255.2±11.83	266.8±12.11	275.7±13.39	284.3±13.17	290.8±13.83	295.7±13.86	299.8±14.74
	biapenem (30)	245.0±14.35*	255.6±14.86*	264.2±14.81*	273.1±15.86*	280.9±15.48	286.0±15.36	291.0±15.85
	(100)	241.6±18.94*	252.1±19.94*	260.2±20.09*	269.4±20.34*	275.4±20.23*	281.4±19.98*	287.2±19.92
	(300)	242.5±19.65*	253.1±20.76*	263.1±21.35	271.6±22.49	278.5±22.31	284.2±23.12	288.4±23.06
	(600)	250.1±13.53	261.4±13.86	270.7±13.92	280.5±14.02	287.9±14.66	291.8±13.78	298.3±12.20
Female	saline (0)	162.3±7.77	167.4±6.94	170.7±7.42	173.3±7.64	177.0±8.53	177.8±7.67	181.5±6.71
	biapenem (30)	162.2±7.19	167.4±7.89	169.6±8.96	171.6±8.33	175.2±9.14	176.8±9.24	179.3±9.65
	(100)	161.2±8.16	165.6±7.35	168.6±8.89	171.3±8.63	173.8±10.21	174.6±10.09	178.6±10.38
	(300)	160.9±8.53	165.4±9.20	169.8±9.43	171.9±9.93	174.6±9.38	176.7±9.31	179.1±9.87
	(600)	152.2±8.20**	156.3±8.05**	160.6±8.60**	162.8±8.33**	164.3±10.28**	165.8±9.60**	168.6±9.65**

Table 10-3. Body weight (g)- Three months subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Compound (mg/kg/day)	Recovery Period (n=5)									
		Day of Test <sup>a</sup>									
		91	98	105	112	118					
Male	saline (0)	302.8 ±	16.81	311.9 ±	14.24	318.2 ±	14.24	319.9 ±	14.38	324.4 ±	14.27
	biapenem (30)	288.4 ±	21.09	297.0 ±	22.06	306.0 ±	22.52	312.2 ±	22.36	315.5 ±	23.10
	(100)	278.2 ±	26.99	285.0 ±	29.49	290.3 ±	27.62	297.0 ±	26.82	298.6 ±	27.23
	(300)	274.3 ±	28.82	283.9 ±	27.64	292.3 ±	25.70	297.2 ±	24.24	303.2 ±	23.07
	(600)	292.4 ±	20.15	304.4 ±	21.92	314.1 ±	23.41	316.1 ±	21.94	323.5 ±	21.60
Female	saline (0)	182.1 ±	9.02	183.9 ±	10.29	186.6 ±	10.67	186.6 ±	12.11	188.7 ±	11.21
	biapenem (30)	180.0 ±	11.21	183.1 ±	9.90	186.8 ±	10.43	187.9 ±	9.98	186.9 ±	9.52
	(100)	180.1 ±	14.02	184.9 ±	11.53	188.1 ±	14.59	185.5 ±	15.70	186.5 ±	14.41
	(300)	178.1 ±	9.30	184.8 ±	9.74	188.9 ±	8.80	188.2 ±	9.25	190.1 ±	10.68
	(600)	171.7 ±	10.28	176.2 ±	11.49	181.9 ±	10.42	180.6 ±	8.85	182.5 ±	10.98

Table 11-1. Food consumption (g/animal/day)- Three months subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Compound (mg/kg/day)	Dosing Period (n=15)							
		Day of Test <sup>a</sup>							
		0~7	7~14	14~21	21~28	28~35	35~42	42~49	49~56
Male	saline (0)	15.5±0.82	15.5±1.21	16.6±1.38	17.4±1.68	17.3±0.92	17.6±0.73	18.2±1.12	17.2±1.02
	biapenem (30)	15.1±1.16	15.3±0.99	16.2±0.92	16.8±1.83	16.6±1.47	16.7±1.38*	17.2±1.24*	16.5±1.08
	(100)	13.9±0.99**	15.8±1.11	16.1±1.87	16.8±1.94	16.5±2.01	16.7±1.92	16.9±1.79*	16.7±1.46
	(300)	14.4±1.31*	15.3±1.93	17.0±1.89	16.8±2.06	17.0±1.81	17.0±1.85	17.0±1.60*	16.4±1.39
	(600)	14.7±1.55	14.6±1.59	16.5±2.74	17.2±2.04	17.4±1.48	17.5±1.04	18.2±0.98	17.4±1.03
Female	saline (0)	12.6±0.68	13.1±0.67	13.4±0.73	13.1±0.74	12.8±0.51	12.3±0.65	12.2±0.63	12.2±0.68
	biapenem (30)	12.3±0.50	12.7±0.48	12.9±0.48	12.5±0.69*	12.5±0.95	12.1±0.64	11.8±0.70	11.8±0.62
	(100)	12.2±0.85	13.3±1.29	13.1±1.03	12.7±0.77	12.2±0.62**	11.8±0.87	11.5±1.21	12.1±1.11
	(300)	11.7±1.05**	12.9±1.01	13.3±1.25	12.9±1.14	12.2±0.98*	12.3±0.89	12.0±0.98	12.1±1.00
	(600)	11.5±0.77**	11.2±1.36**	12.6±1.49	12.3±0.88**	11.7±1.00**	11.2±1.27**	11.7±1.04	11.6±0.82*

a: The first dosing day was designated as day 0.

Each value represents the mean ± standard deviation.

The statistical comparison in each case is with the vehicle control group.

\*:  $p \leq 0.05$  \*\*:  $p \leq 0.01$

Table 11-2. Food consumption (g/animal/day) - Three months subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Compound (mg/kg/day)	Dosing Period (n=15)				
		Day of Test <sup>a</sup>				
		56~63	63~70	70~77	77~84	84~90
Male	saline (0)	17.6 ± 0.97	17.2 ± 1.10	17.4 ± 1.03	17.8 ± 1.18	16.8 ± 0.75
	biapenem (30)	16.7 ± 1.32	16.2 ± 1.27*	16.5 ± 1.37	17.4 ± 1.64	16.1 ± 1.52
	(100)	16.9 ± 1.76	16.4 ± 1.68	16.5 ± 1.55	17.1 ± 1.57	16.2 ± 1.60
	(300)	17.3 ± 1.46	16.7 ± 1.52	16.8 ± 1.36	17.4 ± 1.59	16.5 ± 1.33
	(600)	17.3 ± 0.90	17.3 ± 0.95	17.6 ± 1.12	17.5 ± 1.05	16.9 ± 0.78
Female	saline (0)	12.0 ± 0.83	11.9 ± 0.78	12.0 ± 0.71	11.7 ± 0.67	12.1 ± 0.63
	biapenem (30)	11.8 ± 0.83	11.3 ± 0.71*	11.7 ± 0.60	11.4 ± 0.80	11.9 ± 0.74
	(100)	11.5 ± 1.06	11.7 ± 0.98	11.6 ± 1.24	11.3 ± 1.04	11.8 ± 1.10
	(300)	12.0 ± 0.88	11.6 ± 1.11	11.6 ± 0.81	11.8 ± 1.08	12.0 ± 0.79
	(600)	11.5 ± 1.04	10.8 ± 0.92**	11.2 ± 1.03*	10.9 ± 1.21*	11.5 ± 0.83*

Table 11-3. Food consumption (g/animal/day) - Three months subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Compound (mg/kg/day)	Recovery Period (n=5)			
		Day of Test <sup>a</sup>			
		91~98	98~105	105~112	112~118
Male	saline (0)	17.3 ± 0.45	17.9 ± 0.71	17.2 ± 0.88	17.3 ± 0.76
	biapenem (30)	16.3 ± 1.45	16.7 ± 1.35	16.9 ± 0.89	17.1 ± 1.67
	(100)	16.4 ± 1.77	17.0 ± 1.75	16.8 ± 2.23	17.2 ± 1.58
	(300)	16.2 ± 1.08	16.4 ± 0.87*	16.2 ± 0.72	17.2 ± 0.55
	(600)	17.8 ± 1.50	17.9 ± 1.37	17.0 ± 1.38	18.4 ± 1.08
Female	saline (0)	12.6 ± 0.55	13.2 ± 0.76	12.0 ± 0.57	12.9 ± 0.74
	biapenem (30)	11.9 ± 1.09	12.8 ± 0.93	12.0 ± 0.95	12.6 ± 0.65
	(100)	12.5 ± 0.74	13.3 ± 0.91	12.0 ± 1.52	12.4 ± 1.34
	(300)	13.0 ± 0.86	13.3 ± 1.06	12.1 ± 0.85	13.0 ± 1.09
	(600)	12.5 ± 0.63	13.1 ± 0.62	11.7 ± 0.60	12.5 ± 1.06

## 5. 統計学的処理方法

体重、摂餌量、飲水量、尿量、血液学的検査値、血液化学的検査値および器官重量については、構成群ごとに平均値および標準偏差値を算出した。F検定により各群の分散が、等分散の場合は Student の t 検定により、不等分散の場合は Welch の t 検定により、溶媒対照群と薬物投与群との有意差を危険率 5% で検定した。

## II. 試験成績

## 1. 1ヵ月毒性試験

## 1) 一般状態観察

試験期間中、死亡はみられなかった。

雄の 300 mg/kg 以上、雌の 100 mg/kg 以上の投与群において投与開始から 1~2 週間に軟便がみられたが、3 週目以降には散見されるにすぎず、以後消失した。

## 2) 体重 (Table 3)

雌雄共に 600 mg/kg 群において投与期間中に有意な増加抑制がみられたが、休薬期間を設けることにより常態に復した。なお、雌の 300 mg/kg 群においても試験 7 日で偶発的なものと考えられる一過性の増加抑制が認められた。

## 3) 摂餌量 (Table 4)

体重の増加抑制に随伴して投与開始から雄の 600 mg/

kg 投与群で 1~2 週間に有意な低下がみられたが、以後回復した。その他にも投与期間中の初期に、雄の 300mg/kg 群および雌の 30~300mg/kg 群で低下がみられたが、いずれも一過性的変化であった。また、雄の 100, 300mg/kg 群および雌の 300mg/kg 群で投与期間中に一過性ながら、軽度な増加がみられた。同様の変化は雌の 600mg/kg 群においても投与開始から 4 週目および休薬期間中に、統計学に有意な差として認められた。

## 4) 飲水量および尿量 (Table 5)

飲水量の有意な増加が投与期間中、雄の 300 mg/kg 以上と雌の 600 mg/kg の群で認められ、雌の 600 mg/kg 投与群においては休薬期間中にも軽度ながら有意な増加が認められた。尿量の増加が投与期間中に雄の 100, 300mg/kg, 休薬期間中に雌の 600 mg/kg 投与群でみられた。

## 5) 尿検査

薬物投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

## 6) 眼科学的検査

いずれの投与群においても薬物投与によると考えられる変化は認められなかった。

Table 12. Water intake and urine volume (ml/animal/day)-  
Three months subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Compound (mg/kg/day)	Water Intake			Urine Volume		
		Dosing Period (n= 14 or 15)		Recovery Period (n=5)	Dosing Period (n= 14 or 15)		Recovery Period (n=5)
		Day 22~23	Day 78~79	Day 106~107	Day 22~23	Day78~79	Day106~107
Male	saline (0)	16.8±2.40	14.8±2.31	18.8±1.49	5.1±0.92	5.9±1.10	5.9±0.66
	biapenem (30)	16.6±2.64	12.1±6.27	17.0±1.08	5.6±1.21	5.5±1.35	5.4±0.63
	(100)	18.7±3.57	7.0±7.28**	16.8±1.24	5.1±1.62	4.8±1.20*	5.4±0.92
	(300)	16.9±5.36	12.8±5.35	15.5±2.46*	5.0±1.52	6.0±1.67	5.5±0.51
	(600)	21.0±4.22**	18.8±2.31**	18.9±0.67	6.5±2.01*	8.0±1.91**	6.0±0.93
Female	saline (0)	12.7±2.28	9.3±1.92	6.8±6.07	4.9±1.28	3.1±0.70	2.9±0.90
	biapenem (30)	13.0±2.46	9.3±3.11	12.9±2.66	5.2±0.99	4.0±1.38*	3.6±1.12
	(100)	14.1±1.98	10.1±1.95	13.2±2.34	4.9±1.20	4.2±1.22**	3.5±1.45
	(300)	14.1±4.55	11.4±2.15**	14.1±1.55	5.1±1.65	4.9±1.44**	3.7±1.42
	(600)	15.9±5.00*	15.7±3.62**	13.2±2.39	4.8±1.10	6.9±	4.3±0.71*

The first dosing day was designated as day 0.

Each value represents the mean ± standard deviation.

The statistical comparison in each case is with the vehicle control group.

\*: p ≤ 0.05 \*\* : p ≤ 0.01

## 7) 血液学的検査 (Table 6 および 7)

投与期間終了時において雄の 300 mg/kg 以上および雌の 600 mg/kg の群で血小板数の増加が、一方、雄の 10、30mg/kg 群では減少がそれぞれ認められた。その他、雄の 100 mg/kg 以上の群でヘマトクリット値の低下、雄の 100、600 mg/kg 群で赤血球数の低下が認められた。また、雌雄共に 600 mg/kg 群で網状赤血球数の有意な増加が観察された。

休薬期間終了時においても雄の 300 mg/kg 以上の群で血小板数の増加、雄の 600 mg/kg 群で赤血球数の低下がみられ、さらに、雌の 600 mg/kg 群において赤血球数およびヘマトクリット値の低下がみられた。網状赤血球数の増加も回復傾向がみられたものの雌でのみ 600 mg/kg

投与群において有意な増加が観察された。

その他、白血球型別百分率等に有意な変化が散見されたが、いずれも投与量との相関は認められなかった。

## 8) 血液化学的検査 (Table 8)

投与期間終了時において雄の 300 mg/kg 以上の群で総蛋白量の低下、600 mg/kg 群で総コレステロールとカリウムの増加および尿素窒素の低下が、雌の 300 mg/kg 以上の群でアルカリ性ホスファターゼと無機リンの増加および尿素窒素の低下、600 mg/kg 群で総コレステロールの低下が各々認められた。

これらの変化は雄の 600 mg/kg 群で総蛋白量の低下が続いた他には休薬期間を設けることにより、常態に復した。

Table 13-1. Hematological values- Three month subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Compound (mg/kg/day)	End of Dosing Period (n=10)				
		WBC (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	PLT (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )
Male	saline (0)	50 ± 16.9	797 ± 30.8	16.6 ± 0.49	45.2 ± 1.67	808 ± 44.8
	biapenem (30)	51 ± 10.2	808 ± 34.7	17.1 ± 0.52*	45.9 ± 1.96	782 ± 61.2
	(100)	46 ± 10.1	804 ± 23.7	16.9 ± 0.37	45.4 ± 1.16	793 ± 48.6
	(300)	52 ± 9.6	798 ± 20.5	16.8 ± 0.45	45.4 ± 1.27	814 ± 27.8
	(600)	46 ± 11.8	769 ± 28.5	16.1 ± 0.55*	43.4 ± 1.82*	843 ± 33.2
Female	saline (0)	43 ± 6.1	823 ± 28.5	16.9 ± 0.47	47.6 ± 2.02	767 ± 49.3
	biapenem (30)	40 ± 12.2	831 ± 38.0	17.1 ± 0.47	48.0 ± 2.24	782 ± 46.9
	(100)	53 ± 11.7*	816 ± 23.2	16.9 ± 0.29	47.0 ± 1.80	776 ± 43.5
	(300)	47 ± 8.7	819 ± 34.5	16.8 ± 0.53	47.3 ± 2.30	792 ± 39.5
	(600)	51 ± 11.2	803 ± 39.3	16.4 ± 0.76	46.0 ± 2.62	780 ± 33.1

RBC : Red blood cell count    WBC : White blood cell count    Hb : Hemoglobin concentration    Ht : Hematocrit value

PLT : Platelet count

Each value represents the mean ± standard deviation.

The statistical comparison in each case is with the vehicle control group.

\* : p ≤ 0.05

Table 13-2. Hematological values- Three month subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Compound (mg/kg/day)	End of Recovery Period (n=5)				
		WBC (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	PLT (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )
Male	saline (0)	66 ± 10.5	791 ± 21.5	16.6 ± 0.55	45.3 ± 1.50	749 ± 42.3
	biapenem (30)	47 ± 11.6*	808 ± 19.3	17.1 ± 0.38	46.0 ± 1.18	765 ± 79.0
	(100)	47 ± 13.5*	808 ± 28.1	16.9 ± 0.50	46.1 ± 1.50	723 ± 23.0
	(300)	62 ± 6.2	787 ± 13.1	16.2 ± 0.36	45.1 ± 1.08	741 ± 62.6
	(600)	47 ± 7.8	803 ± 20.0	16.8 ± 0.49	45.8 ± 1.06	794 ± 55.4
Female	saline (0)	44 ± 9.0	815 ± 30.0	16.5 ± 0.50	46.7 ± 1.78	699 ± 32.4
	biapenem (30)	41 ± 17.5	820 ± 6.0	16.7 ± 0.17	46.8 ± 0.72	687 ± 13.8
	(100)	42 ± 4.2	825 ± 22.6	16.8 ± 0.52	47.5 ± 1.22	737 ± 17.7*
	(300)	47 ± 15.9	837 ± 22.2	17.1 ± 0.50	48.4 ± 1.72	723 ± 55.5
	(600)	39 ± 9.0	848 ± 16.3	17.2 ± 0.30*	49.2 ± 1.05*	754 ± 75.0



その他にも有意な変化が散見されたが、いずれも投与量との相関は認められなかった。

#### 9) 剖検所見

投与期間終了時にみられた変化は盲腸の肥大のみであった。盲腸の肥大は 30 mg/kg 投与群で雌で 3 例、100 mg/kg 群で雄 1 例、雌 3 例、300 mg/kg 群で雄 2 例、雌 5 例、600 mg/kg 群で雌雄全例に認められた。

休薬期間を設けることにより、これらの変化は雌の 100 mg/kg 群で 5 例中 1 例にみられるだけまでに回復した。

その他、薬物に関連する変化は認められなかった。

#### 10) 器官重量 (Table 9)

投与期間終了時において雌雄共に 30 mg/kg 以上の投与群で盲腸重量の増加が認められた。この変化は回復傾向はみられるものの、休薬期間終了時においても雄の 100 mg/kg 以上および雌の 30、300 mg/kg 群で有意な増加が認められた。その他、腎臓の絶対重量の増加が雌の 10 mg/kg 以上、相対重量の増加が雌の 100 mg/kg 以上の群で各々認められたが、いずれも軽度の変化であった。

その他には薬物投与に関連すると考えられる変化は

Table 13-3. Hematological values- Three month subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Compound (mg/kg/day)	End of Dosing Period (n=10)							
		Leucocytes						Erythrocytes	
		WBC (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	Neutrophils (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	Eosinophils (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	Basophils (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	Monocytes (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	Lymphocytes (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Reticulocytes (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )
Male	saline (0)	50±16.9	8.2±3.23	0.1±0.19	0.0±0.00	0.0±0.08	42.0±14.72	797±30.8	14.0±1.48
	biapenem (30)	51±10.2	6.8±2.52	0.3±0.29	0.0±0.00	0.0±0.06	43.6±8.88	808±34.7	17.3±3.26*
	(100)	46±10.1	5.5±1.36*	0.2±0.20	0.0±0.00	0.1±0.11	40.5±9.44	804±23.7	17.2±4.19*
	(300)	52±9.6	5.6±1.32*	0.3±0.27	0.0±0.00	0.1±0.13	45.8±9.11	798±20.5	19.0±3.07**
	(600)	46±11.8	5.3±2.48*	0.3±0.21	0.0±0.00	0.1±0.11	40.0±10.57	769±28.5	17.5±3.18**
Female	saline (0)	43±6.1	4.7±1.43	0.2±0.25	0.0±0.00	0.0±0.00	38.4±5.31	823±28.5	12.9±2.36
	biapenem (30)	40±12.2	4.5±1.48	0.3±0.22	0.0±0.00	0.1±0.09	34.8±11.20	831±38.0	15.8±4.80
	(100)	53±11.7*	6.4±3.33	0.4±0.34	0.0±0.00	0.0±0.00	46.0±10.68	816±23.2	15.2±2.19*
	(300)	47±8.7	3.9±1.22	0.3±0.36	0.0±0.00	0.0±0.06	42.9±8.42	819±34.5	18.5±3.70**
	(600)	51±11.2	4.4±2.15	0.2±0.25	0.0±0.00	0.0±0.08	46.0±9.75*	803±39.3	16.4±3.44*

Each value represents mean ± standard deviation.

The statistical comparison in each case is with the vehicle control group.

\*: p ≤ 0.05 \*\* : p ≤ 0.01

Table 13-4. Hematological values- Three month subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Compound (mg/kg/day)	End of Recovery Period (n=5)							
		Leucocytes						Erythrocytes	
		WBC (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	Neutrophils (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	Eosinophils (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	Basophils (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	Monocytes (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	Lymphocytes (10 <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> )	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Retic (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )
Male	saline (0)	66±10.5	15.6±7.09	0.6±0.20	0.0±0.00	0.3±0.31	49.1±9.80	791±21.5	15.3±1.83
	biapenem (30)	47±11.6*	6.9±1.32	0.2±0.26*	0.0±0.00	0.2±0.22	39.6±10.84	808±19.3	16.8±0.61
	(100)	47±13.5*	8.1±4.16	0.2±0.26*	0.0±0.00	0.1±0.14	38.2±10.50	808±28.1	17.3±2.02
	(300)	62±6.2	7.8±1.60	0.3±0.33	0.0±0.00	0.1±0.15	53.8±8.01	787±13.1	18.9±1.50**
	(600)	47±7.8*	6.2±1.26*	0.3±0.10*	0.0±0.00	0.1±0.14	40.4±6.60	803±20.0	16.9±3.07
Female	saline (0)	44±9.0	6.4±1.58	0.2±0.11	0.0±0.00	0.2±0.19	36.9±8.14	815±30.0	14.7±4.02
	biapenem (30)	41±17.5	5.2±2.89	0.3±0.30	0.0±0.00	0.1±0.12	35.3±14.71	820±6.0	15.6±3.29
	(100)	42±4.2	4.5±1.65	0.4±0.19	0.0±0.00	0.1±0.11	37.0±5.44	825±22.6	14.5±1.43
	(300)	47±15.9	6.1±1.43	0.2±0.21	0.0±0.00	0.1±0.12	40.2±15.20	837±22.2	16.1±1.73
	(600)	39±9.0	5.6±2.67	0.2±0.31	0.0±0.00	0.1±0.12	33.5±7.65	848±16.3	16.3±2.04

認められなかった。

### 1) 病理組織学的検査

投与期間終了および休期間終了時のいずれにおいても、薬物関連の変化は認められなかった。なお、肥大のみられた盲腸および軽度重量増加のみられた腎臓についても組織学的に異常な所見は認められなかった。

### 2. 3ヵ月毒性試験

### 1) 一般状態観察

試験期間中、雌の600 mg/kg群の1例で投与過誤による死亡があったが、薬物に関連する死亡はなかった。主に投与開始から1ヵ月間に雌雄の30 mg/kg以上の群において軟便および泌尿器周囲の汚れが投与量に依存して認められたが、休薬期間においてはこれらの変化は消失した。

Table 14-1. Serum biochemistry data- Three months subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Compound (mg/kg/day)	End of Dosing Period (n=10)								
		AST (U/l)	ALT (U/l)	AIP (U/l)	Glc (mg/dl)	UN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Chol (mg/dl)	TG (mg/dl)	PL (mg/dl)
Male	saline (0)	78±17.9	41±8.9	94±5.3	246±75.7	19.6±2.79	0.67±0.071	53±4.4	68±18.1	89±8.2
	biapenem (30)	66±15.8	38±11.5	98±9.6	221±44.6	20.4±1.64	0.65±0.044	53±7.7	78±12.9	89±3.1
	(100)	50±12.8*	38±5.7	96±10.0	229±34.7	18.8±1.74	0.61±0.103	54±6.4	74±14.4	94±7.0
	(300)	64±13.1	35±7.7	107±13.6*	207±30.4	19.1±2.14	0.55±0.096**	50±7.8	34±15.5*	88±7.2
	(600)	72±26.9	46±22.2	108±10.9**	220±50.0	19.2±1.48	0.60±0.131	51±5.1	72±11.5	88±6.1
Female	saline (0)	70±23.0	39±13.9	69±8.0	166±25.0	23.9±1.53	0.61±0.065	80±10.2	39±10.8	124±13.9
	biapenem (30)	58±12.4	32±3.8	68±5.2	180±46.1	24.3±2.94	0.67±0.128	82±11.7	40±10.4	128±15.2
	(100)	63±22.5	33±13.5	72±5.6	157±23.5	23.7±1.83	0.58±0.075	77±6.3	31±5.5	118±4.7
	(300)	51±7.7*	27±4.3*	78±7.5*	151±22.2	21.6±2.97*	0.57±0.068	79±10.2	33±8.4	123±13.1
	(600)	53±8.2*	30±4.8	82±10.8**	162±18.8	21.3±1.68**	0.53±0.108	77±11.5	34±8.9	122±15.5

AST : aspartate aminotransferase ALT : alanine aminotransferase AIP : alkaline phosphatase Glc : glucose

UN : urea nitrogen Cr : creatinine Chol : total cholesterol TG : triglycerides PL : phospholipid

Each value represents the mean ± standard deviation.

The statistical comparison in each case is with the vehicle control group.

\* : p ≤ 0.05 \*\* : p ≤ 0.01

Table 14-2. Serum biochemistry data- Three months subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Compound (mg/kg/day)	End of Dosing Period (n=10)							
		TP (g/dl)	Alb (g/dl)	A/G	Ca (mg/dl)	IP (mg/dl)	Na (mmol/l)	K (mmol/l)	Cl (mmol/l)
Male	saline (0)	6.34±0.259	3.69±0.139	1.41±0.153	10.7±0.70	8.2±1.02	143±1.3	6.2±0.61	100±2.0
	biapenem (30)	6.04±0.236*	3.72±0.087	1.63±0.260*	10.4±0.70	8.1±0.76	143±0.9	5.8±0.95	100±1.9
	(100)	6.12±0.169*	3.76±0.151	1.60±0.138*	10.6±0.90	8.0±0.88	143±1.5	6.0±0.77	100±1.5
	(300)	6.01±0.171**	3.74±0.093	1.65±0.152**	10.6±0.76	8.5±0.61	143±2.4	6.4±1.19	100±2.4
	(600)	5.96±0.359*	3.75±0.107	1.73±0.257**	10.6±0.91	8.8±0.78	143±1.6	6.8±0.74	100±2.0
Female	saline (0)	5.98±0.298	3.65±0.092	1.59±0.191	10.5±1.04	8.4±1.19	143±1.7	6.1±0.67	102±2.1
	biapenem (30)	5.98±0.285	3.74±0.118	1.68±0.160	10.3±1.16	8.7±1.08	143±2.3	6.5±0.62	102±2.4
	(100)	5.86±0.133	3.65±0.094	1.66±0.132	10.5±0.87	8.3±0.97	141±2.0	7.5±0.49**	102±2.8
	(300)	5.79±0.152	3.59±0.105	1.64±0.144	10.5±0.93	8.3±0.98	142±1.5	6.6±0.83	102±2.1
	(600)	5.82±0.191	3.62±0.186	1.66±0.226	10.6±0.82	8.4±1.10	142±2.0	7.1±0.86*	103±1.6

TP : total protein Alb : albumin A/G : albumin/globulin ratio Ca : calcium IP : inorganic phosphorus

Na : sodium K : potassium Cl : chlorine

## 2) 体重 (Table 10)

雌の 600mg/kg 群において、投与期間中を通じて有意な増加抑制が観察された。その他、雄の 30mg/kg 以上の群および雌の 300mg/kg 群で投与期間中に増加抑制がみられた。これらの変化のうち、雄の 600mg/kg 群および雌の 300mg/kg 群では一過性的な変化であった。一方、その他の群では中～長期的に観察されたが、投与量との相関は認められず、いずれの群も投与期間終了時には

生理食塩液投与群との差は認められなくなった。

休薬期間中にはいずれの投与群においても有意な変化は認められなかった。

## 3) 摂餌量 (Table 11)

雌の 600 mg/kg 群で投与期間中に有意な低下が認められたが、休薬期間中には常態に復した。その他の群においては投与量との相関なく低下が散見された。

## 4) 飲水量および尿量 (Table 12)

Table 14-3. Serum biochemistry data- Three month subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Compound (mg/kg/day)	End of Recovery Period (n=5)								
		AST (U/l)	ALT (U/l)	AIP (U/l)	Glc (mg/dl)	UN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Chol (mg/dl)	TG (mg/dl)	PL (mg/dl)
Male	saline (0)	100±40.7	55±30.4	89±4.6	219±10.4	20.5±0.88	0.63±0.095	49±12.9	92±18.1	97±5.9
	biapenem (30)	72±8.8	35±3.0	83±7.4	284±54.7	20.5±1.72	0.73±0.104	51±1.1	73±13.5	96±9.8
	(100)	62±4.8	34±4.4	86±9.0	264±49.5	20.4±1.42	0.62±0.141	50±11.0	102±37.5	98±11.5
	(300)	74±15.8	38±6.2	91±10.3	226±17.7	21.1±1.85	0.65±0.123	52±2.2	75±13.1	89±8.5
	(600)	72±11.4	39±6.8	91±6.1	273±57.4	20.9±1.43	0.66±0.079	51±4.5	93±28.2	98±12.3
Female	saline (0)	58±7.8	30±7.7	63±8.9	180±24.1	21.4±2.59	0.63±0.051	69±13.9	33±9.4	125±21.6
	biapenem (30)	66±29.8	37±14.1	60±8.5	206±26.1	25.3±2.27*	0.72±0.066*	70±10.4	36±4.0	131±15.2
	(100)	48±4.5*	24±3.5	56±8.2	178±21.1	22.5±1.70	0.66±0.048	68±9.4	38±9.9	130±8.9
	(300)	45±6.8*	23±2.5	64±6.0	185±17.1	23.6±1.66	0.67±0.085	75±5.7	39±2.9	132±16.6
	(600)	51±6.3	28±2.4	68±12.2	200±51.7	21.3±1.14	0.70±0.093	69±13.6	36±6.1	128±15.7

AST: aspartate aminotransferase ALT: alanine aminotransferase AIP: alkaline phosphatase Glc: glucose  
 UN: urea nitrogen Cr: creatinine Chol: total cholesterol TG: triglycerides PL: phospholipid  
 Each value represents the mean ± standard deviation.  
 The statistical comparison in each case is with the vehicle control group.  
 \*: p ≤ 0.05 \*\*: p ≤ 0.01

Table 14-4. Serum biochemistry data- Three months subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Compound (mg/kg/day)	End of Recovery Period (n=5)							
		TP (g/dl)	Alb (g/dl)	A/G	Ca (mg/dl)	IP (mg/dl)	Na (mmol/l)	K (mmol/l)	Cl (mmol/l)
Male	saline (0)	6.46±0.117	3.68±0.018	1.33±0.053	9.2±0.26	7.4±0.19	141±0.8	5.9±0.46	100±1.0
	biapenem (30)	6.17±0.226*	3.61±0.357	1.45±0.325	9.6±0.52	8.3±0.66*	143±1.0*	5.3±0.43	100±0.7
	(100)	6.16±0.258*	3.78±0.076	1.58±0.127**	9.4±0.29	8.0±0.67	141±1.1	5.6±0.92	100±0.8
	(300)	6.00±0.330*	3.69±0.114	1.62±0.155*	9.2±0.36	8.0±0.52	141±2.5	6.5±0.51	100±0.7
	(600)	6.19±0.196*	3.82±0.093*	1.62±0.117*	9.6±0.41	7.9±1.03	142±1.8	5.5±0.38	100±1.2
Female	saline (0)	6.10±0.178	3.58±0.079	1.43±0.067	10.0±0.77	8.3±1.15	140±1.1	6.0±0.52	103±1.0
	biapenem (30)	5.90±0.174	3.66±0.091	1.64±0.094**	10.1±0.75	8.7±1.60	140±1.9	6.5±1.33	103±0.9
	(100)	5.88±0.218	3.65±0.146	1.65±0.148**	10.1±0.80	7.9±0.82	140±1.8	5.9±0.70	104±0.4
	(300)	5.79±0.294	3.63±0.152	1.69±0.088**	10.0±0.53	8.3±0.66	139±1.1	6.2±0.51	104±1.6
	(600)	5.90±0.228	3.75±0.058**	1.75±0.144**	10.4±0.36	8.1±0.68	142±0.9	5.2±0.40*	104±1.3

TP: total protein Alb: albumin A/G: albumin/globulin ratio Ca: calcium IP: inorganic phosphorus  
 Na: sodium K: potassium Cl: chlorine

Table 15-1. Organ Weight (Absolute) - Three months subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Compound (mg/kg/day)	End of Dosing Period (n=10)										
		Body weight g	Heart mg	Lungs mg	Salivary glands mg	Liver g	Kidneys g	Testes g	Prostate mg	Seminal vesicles mg	Ovaries mg	Uterus mg
Male	saline (0)	277.3±13.44	887±43.0	943±53.2	480±25.9	8.38±0.546	2.04±0.163	2.88±0.058	615±101.3	785±124.2	—	—
	biapenem (30)	271.3±11.35	857±40.0	915±37.5	460±48.3	7.94±0.603	1.96±0.132	2.84±0.070	564±75.2	762±111.7	—	—
	(100)	267.8±15.37	859±50.9	904±40.8	462±27.3	7.74±0.706*	1.93±0.111	2.86±0.091	554±89.6	732±162.4	—	—
	(300)	273.9±16.58	860±41.0	922±64.3	468±27.8	8.27±0.694	2.13±0.162	2.95±0.128	584±72.9	814±80.0	—	—
	(600)	275.8±5.99	884±38.3	1082±291.4	488±25.3	8.68±0.325	2.27±0.105**	3.02±0.107**	552±116.2	822±86.8	—	—
Female	saline (0)	168.7±6.41	606±26.5	757±32.5	326±21.0	4.63±0.323	1.34±0.060	—	—	—	59±5.7	401±64.5
	biapenem (30)	167.8±9.30	605±32.3	760±42.8	322±14.9	4.64±0.314	1.32±0.079	—	—	—	58±6.4	426±43.6
	(100)	164.8±9.01	569±34.3**	732±33.6	318±17.0	4.61±0.269	1.31±0.075	—	—	—	59±6.8	385±30.4
	(300)	167.2±9.81	592±22.2	766±37.0	326±10.9	4.73±0.331	1.37±0.083	—	—	—	65±8.7	419±74.7
	(600)	152.8±9.28**	534±42.3**	719±47.5	313±18.9	4.55±0.225	1.36±0.060	—	—	—	59±10.6	356±96.2

  

Sex	Compound (mg/kg/day)	End of Dosing Period (n=10)					
		Thymus mg	Spleen mg	Pituitary gland mg	Adrenal glands ng	Brain g	Cecum with Contents g
Male	saline (0)	157±11.1	569±32.0	7.2±0.90	50.9±6.03	2.01±0.031	3.28±0.606
	biapenem (30)	155±18.7	581±32.7	7.2±0.73	48.2±5.49	1.98±0.040	5.46±1.289**
	(100)	144±15.4	576±39.4	7.0±0.83	47.0±4.20	1.99±0.061	5.46±0.688**
	(300)	149±14.3	657±43.4**	7.4±0.87	49.6±4.16	1.98±0.038	7.57±1.493**
	(600)	149±21.3	772±40.8**	7.3±1.05	52.6±4.59	2.01±0.029	7.87±1.724**
Female	saline (0)	154±16.3	418±22.3	10.3±1.12	57.6±4.55	1.87±0.027	3.54±0.425
	biapenem (30)	143±18.7	429±26.0	10.6±0.91	53.3±4.55*	1.86±0.045	6.15±1.099**
	(100)	142±20.2	454±25.5**	10.9±1.11	55.3±3.66	1.88±0.046	7.66±1.189**
	(300)	150±16.6	487±25.3**	10.4±0.51	55.2±5.70	1.85±0.038	7.70±1.009**
	(600)	138±18.1	493±34.4**	10.2±1.54	52.5±7.36	1.85±0.029	8.08±0.961**

Each value represents the mean  
± standard deviation.  
The statistical comparison in each case  
is with the vehicle control group.  
\* : p ≤ 0.05 \*\* : p ≤ 0.01

Table 15-2. Organ Weight (Relative) - Three months subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Compound (mg/kg/day)	End of Dosing Period (n=10)										
		Body weight g	Heart mg	Lungs mg	Salivary glands mg	Liver g	Kidneys g	Testes g	Prostate mg	Seminal vesicles mg	Ovaries mg	Uterus mg
Male	saline (0)	277.3±13.44	319±3.8	340±12.0	173±8.2	3.02±0.094	0.73±0.036	1.04±0.050	222±34.8	284±47.0	-	-
	biapenem (30)	271.3±11.35	316±14.4	338±11.5	169±13.1	2.92±0.124	0.72±0.025	1.05±0.040	207±21.6	280±36.8	-	-
	(100)	267.8±15.37	321±19.5	338±15.0	173±5.9	2.89±0.119*	0.72±0.015	1.07±0.054	206±28.5	275±68.8	-	-
	(300)	273.9±16.58	315±12.8	337±12.9	171±7.2	3.02±0.132	0.78±0.030**	1.08±0.045	213±21.3	297±22.6	-	-
	(600)	275.8±5.99	322±12.0	392±103.0	177±8.1	3.15±0.103*	0.82±0.027**	1.09±0.033*	201±45.1	298±29.9	-	-
	Female	saline (0)	168.7±6.41	359±10.6	449±18.8	193±11.3	2.74±0.114	0.793±0.026	-	-	-	35±3.0
biapenem (30)	167.8±9.30	361±14.3	453±16.9	193±13.0	2.76±0.079	0.784±0.039	-	-	-	-	34±3.3	255±36.0
(100)	164.8±9.01	346±23.5	445±14.3	193±9.4	2.80±0.104	0.796±0.033	-	-	-	-	36±3.8	234±21.8
(300)	167.2±9.81	355±12.1	459±23.5	195±11.6	2.83±0.117	0.817±0.031	-	-	-	-	39±6.2	251±49.3
(600)	152.8±9.28**	349±15.7	470±14.6*	205±6.1*	2.87±0.076*	0.894±0.041*	-	-	-	-	38±5.7	231±56.8

  

Sex	Compound (mg/kg/day)	End of Dosing Period (n=10)					
		Thymus mg	Spleen mg	Pituitary gland mg	Adrenal glands mg	Brain g	Cecum with Contents g
Male	saline (0)	57±3.2	205±8.6	2.6±0.33	18.4±1.89	0.73±0.034	1.18±0.186
	biapenem (30)	57±7.3	214±10.1	2.7±0.20	17.8±1.86	0.73±0.023	2.01±0.440**
	(100)	54±7.0	215±9.7*	2.6±0.26	17.6±1.93	0.74±0.037	2.05±0.306**
	(300)	55±5.3	240±10.8**	2.7±0.22	18.1±1.80	0.72±0.036	2.76±0.485**
	(600)	54±7.6	280±14.7**	2.6±0.37	19.1±1.44	0.73±0.017	2.85±0.613**
	Female	saline (0)	91±8.0	248±11.3	6.1±0.74	34.1±1.98	1.11±0.043
biapenem (30)	85±9.6	256±10.6	6.3±0.32	31.8±2.61*	1.11±0.077	3.68±0.684**	
(100)	86±10.4	276±13.9**	6.6±0.57	34.0±2.08	1.14±0.052	4.65±0.678**	
(300)	90±7.8	291±12.4**	6.2±0.43	33.0±2.12	1.11±0.049	4.61±0.561**	
(600)	90±6.7	322±8.4**	6.6±0.77	34.4±5.05	1.21±0.072**	5.31±0.794**	

Relative weight was calculated as g or mg/100 g body weight.

Each value represents the mean ± standard deviation.

The statistical comparison in each case is with the vehicle control group.

\*: p ≤ 0.05 \*\*; p ≤ 0.01

Table 15-3. Organ Weight (Absolute) - Three months subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Compound (mg/kg/day)	End of Recovery Period (n=5)										
		Body weight g	Heart mg	Lungs mg	Salivary glands mg	Liver g	Kidneys g	Testes g	Prostate mg	Seminal vesicles mg	Ovaries mg	Uterus mg
Male	saline (0)	299.5±13.87	872±30.3	925±35.7	496±16.8	8.49±0.667	2.07±0.115	2.98±0.040	618±98.6	877±67.2	—	—
	biapenem (30)	291.7±21.97	865±41.4	970±57.7	503±33.5	8.38±0.732	2.05±0.125	2.86±0.091*	640±74.7	754±145.0	—	—
	(100)	274.7±26.23	819±43.6	868±50.9	466±35.7	8.02±0.853	1.95±0.165	2.82±0.144	554±97.4	734±178.2	—	—
	(300)	278.5±21.82	854±64.9	921±30.3	479±16.8	8.23±0.591	1.99±0.147	2.88±0.104	675±145.9	842±163.3	—	—
(600)	295.1±21.10	892±52.7	980±45.8	491±34.0	8.95±0.776	2.19±0.164	2.99±0.093	641±73.3	856±116.2	—	—	
Female	saline (0)	172.3±13.47	603±45.4	761±35.0	344±23.4	4.76±0.295	1.40±0.072	—	—	—	64±4.7	472±74.2
	biapenem (30)	171.6±8.89	590±24.6	766±32.6	346±17.5	4.76±0.181	1.39±0.058	—	—	—	61±4.4	440±70.2
	(100)	172.6±14.10	591±43.2	784±56.0	350±43.7	4.88±0.585	1.37±0.130	—	—	—	60±9.4	508±103.0
	(300)	173.4±9.95	612±57.3	756±41.4	324±26.1	4.85±0.393	1.33±0.064	—	—	—	67±6.0	406±43.4
(600)	165.5±9.66	577±40.7	773±19.3	351±18.0	4.82±0.392	1.36±0.073	—	—	—	58±4.9	434±58.8	

  

Sex	Compound (mg/kg/day)	End of Recovery Period (n=5)				
		Thymus mg	Spleen mg	Pituitary gland mg	Adrenal glands mg	Brain g
Male	saline (0)	126±17.2	565±43.1	8.3±0.49	47.5±5.09	2.03±0.050
	biapenem (30)	140±22.3	563±27.0	7.6±0.82	49.0±4.06	2.03±0.070
	(100)	116±21.7	550±46.9	6.8±1.01*	49.5±5.46	1.97±0.039*
	(300)	132±9.8	649±90.2	7.6±1.35	45.4±5.09	2.01±0.027
(600)	140±13.2	652±45.0*	7.6±0.77	50.6±5.08	2.00±0.033	
Female	saline (0)	130±12.1	416±33.7	11.6±1.23	60.7±5.56	1.87±0.031
	biapenem (30)	125±11.1	404±28.7	10.1±1.07	56.8±5.61	1.91±0.049
	(100)	123±26.6	436±55.8	12.0±1.33	55.7±6.92	1.90±0.060
	(300)	119±15.0	442±19.1	10.1±0.65*	59.1±7.41	1.86±0.048
(600)	120±10.1	460±37.1	11.3±1.58	58.6±5.15	1.89±0.069	

Each value represents the mean ± standard deviation.  
 The statistical comparison in each case is with the vehicle control group.  
 \* : p ≤ 0.05 \*\* : p ≤ 0.01

Table 15-4. Organ Weight (Relative) - Three months subacute toxicity study of biapenem in rats.

Sex	Compound (mg/kg/day)	End of Recovery Period (n=5)										
		Body weight g	Heart mg	Lungs mg	Salivary glands mg	Liver g	Kidneys g	Testes g	Prostate mg	Seminal vesicles mg	Ovaries mg	Uterus mg
Male	saline (0)	299.5±13.87	291±11.5	309±11.9	166±5.2	2.83±0.137	0.69±0.019	1.00±0.037	206±31.6	293±23.2	-	-
	biapenem (30)	291.7±21.97	297±10.1	333±12.7*	173±5.6	2.87±0.088	0.70±0.025	0.98±0.050	220±27.8	258±39.0	-	-
	(100)	274.7±26.23	299±17.0	317±16.9	171±20.0	2.92±0.078	0.71±0.028	1.03±0.059	201±24.3	265±48.1	-	-
	(300)	278.5±21.82	307±16.2	332±16.6*	172±7.8	2.96±0.065	0.72±0.029	1.04±0.069	242±46.6	301±40.9	-	-
(600)	295.1±21.10	302±10.9	333±15.2*	166±5.6	3.03±0.081*	0.74±0.018**	1.02±0.061	218±30.6	290±30.9	-	-	
Female	saline (0)	172.3±13.47	350±12.0	443±17.6	200±4.2	2.76±0.070	0.81±0.022	-	-	-	37±4.2	275±48.2
	biapenem (30)	171.6±8.89	344±6.3	446±8.5	202±14.6	2.78±0.094	0.81±0.043	-	-	-	36±2.8	258±47.5
	(100)	172.6±14.10	343±18.9	455±14.7	202±9.8	2.82±0.160	0.79±0.024	-	-	-	35±3.5	294±50.3
	(300)	173.4±9.95	352±15.0	436±16.9	187±15.3	2.80±0.093	0.77±0.021**	-	-	-	39±2.2	233±13.9
(600)	165.5±9.66	349±15.2	468±23.2	212±7.0**	2.91±0.089*	0.82±0.023	-	-	-	35±3.1	262±32.8	

Sex	Compound (mg/kg/day)	End of Recovery Period (n=5)						
		Thymus mg	Spleen mg	Pituitary gland mg	Adrenal glands mg	Brain g	Cecum with Contents g	Relative weight as g or mg/100 g body weight.
Male	saline (0)	42±6.4	188±7.0	2.8±0.10	15.8±1.09	0.68±0.019	0.93±0.176	Each value represents the mean
	biapenem (30)	48±6.3	194±11.9	2.6±0.19	16.9±1.47	0.70±0.054	1.91±0.319**	± standard deviation.
	(100)	43±9.3	201±6.0*	2.5±0.34	18.0±0.72**	0.72±0.059	1.72±0.277**	The statistical comparison in each case is with the vehicle control group.
	(300)	48±4.4	233±19.9**	2.7±0.34	16.3±1.31	0.73±0.052	2.33±0.593**	*: p ≤ 0.05 ** : p ≤ 0.01
(600)	47±5.5	221±5.5**	2.6±0.24	17.2±1.62	0.68±0.040	2.51±0.359**		
Female	saline (0)	76±3.4	242±12.1	6.8±0.58	35.4±4.65	1.09±0.089	2.07±0.195	
	biapenem (30)	73±8.6	236±12.4	5.9±0.76	33.1±2.34	1.12±0.051	3.03±0.528*	
	(100)	71±10.6	252±13.0	7.0±0.80	32.3±3.18	1.11±0.066	3.82±0.636**	
	(300)	69±7.2	255±7.0	5.9±0.44**	34.0±2.48	1.09±0.038	3.97±0.705**	
(600)	73±6.6	278±8.4**	6.8±0.79	35.4±2.03	1.14±0.060	3.69±0.931*		

Relative weight was calculated as g or mg/100 g body weight. Each value represents the mean ± standard deviation. The statistical comparison in each case is with the vehicle control group. \*: p ≤ 0.05 \*\* : p ≤ 0.01

雌雄の 600 mg/kg 群において投与期間中、飲水量および尿量の有意な増加が観察された。これらの変化は休薬期間中にはほぼ消失した。その他にも飲水量あるいは尿量の増加がみられた群が散見されたが、いずれも一過性の変化であった。

#### 5) 尿検査

薬物投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

#### 6) 眼科学的検査

溶媒対照群を含む大部分の動物に角膜表面に微細な白斑が観察された。

#### 7) 血液学的検査 (Table 13)

投与期間終了時に雄の 600 mg/kg 群でヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の有意な低下がみられた。また、雄の 30 mg/kg 以上および雌の 100 mg/kg 以上の群で網赤血球数の有意な増加が認められた。上記変化は、休薬期間を設けることにより、雄の 300mg/kg 群でみられた網赤血球の増加を除き、いずれも回復した。その他、休薬期間終了時も含めてヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数および白血球型別百分率に有意な変化が散見されたが、いずれも投与量との相関は認められなかった。

#### 8) 血液化学的検査 (Table 14)

投与期間終了時において雌雄の 300 mg/kg 以上の群でアルカリ性ホスファターゼの有意な増加が、また、雄の 30 mg/kg 以上の投与群で総蛋白量の有意な減少および A/G 比の増加がみられた。

休薬期間終了時においては雄の 30mg/kg 以上の群で総蛋白量の低下、雄の 100 mg/kg 以上および雌の 30 mg/kg 以上の群で A/G 比の有意な増加、また、雌雄の 600 mg/kg 群でアルブミン量の増加が各々認められた。

その他にも有意な変化が散見されたが、いずれも投与量との相関は認められなかった。

#### 9) 剖検所見

投与期間終了時に盲腸の肥大が雄の 100 mg/kg 群を除く全薬物投与群で認められ、この所見は休薬期間終了時においても雄の 300 mg/kg 以上、雌の 100 mg/kg 以上の群で認められた。

その他、腎表面の点状陥没や肝表面の膨隆などが散見されたが、投与量との相関は認められなかった。

#### 10) 器官重量 (Table 15)

投与期間終了時において全薬物投与群で盲腸重量(内

容物を含む)の有意な増加が認められた。その他、雄においては 300 mg/kg 以上の群で脾臓重量の増加、600 mg/kg 群で腎臓および精巣重量の増加が、雌では 100 mg/kg 以上の群で脾臓重量の増加が各々認められた。

休薬期間終了時においても盲腸重量の増加は全薬物投与群において認められ、脾臓重量も雄の 600 mg/kg 群で認められた。

その他、絶対あるいは相対重量の変化を示すものがあったが、いずれも軽度なもので、あるいは投与量との相関を認めないものであった。

#### 11) 病理組織学的検査

投与期間終了時において雌雄共に 600 mg/kg 群で腎皮質尿管上皮の混濁腫張が認められた。

その他、投与期間終了時には心臓における単核細胞浸潤、腸間膜リンパ節の肉芽腫形成、投与部位の出血、休薬期間終了時には脾臓における腺組織の萎縮、腸間膜リンパ節の肉芽腫形成などが散見されたが、いずれも投与量との相関は認められなかった。なお、肥大のみられた盲腸においては、組織学的な異常所見は認められなかった。

## IV. 考 察

新規に合成されたカルバペネム系抗生物質である BIPM のラットにおける亜急性毒性試験を実施した。

薬物投与群で一般状態観察において軟便あるいは水様便が、剖検で盲腸の肥大が観察された。これらの所見は抗生物質一般にみられ、共に腸内細菌叢の変化を反映したものであり、BIPM 固有の変化ではないものと考えられた<sup>1-5)</sup>。また、軟便および水様便は投与期間中であっても投与開始から約 1 ヶ月を越えると、散見される程度まで回復した。盲腸の肥大についても内容物の増大によるものであり、組織学的にもなんら異常は認められなかった。

体重増加抑制が両試験において最高投与量群である 600 mg/kg 群で摂餌量の低下とともに観察されたが、いずれも軽度な変化であり、休薬期間を設けることにより回復した。その他、3 ヶ月毒性試験において、投与期間中に雄の 30、100、300mg/kg 群および雌の 300mg/kg 群で摂餌量の低下を伴わない体重増加抑制が認められたが、投与量との相関は認められず、1 ヶ月毒性試験においては、同様の変化はみられなかった。一方、1 ヶ月毒性試験で一過性ながら、摂餌量の増加をみる群があったが、同様の変化は 3 ヶ月毒性試験では観察されなかつ



た。

以上の結果から、両試験でみられた 30~300mg/kg 群での体重および摂餌量の変化は、いずれも軽度なものであり、試験の誤差範囲内の変化であると考えられた。

血液学的検査においては、高用量群で赤血球系パラメーター(赤血球数、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値)の低下がみられたが、いずれも軽度かつ可逆的なものであった。これら所見は他のカルバペネム系抗生物質にも報告があり<sup>1,2)</sup>、この種の薬剤の大量投与時に多くみられる現象であると考えられた。なお、3ヵ月毒性試験において、低用量群から網赤血球数の増加がみられたが、当研究所における背景データが $17.3 \pm 3.26$ (n=29)であることを考慮すると、生理食塩液投与群の値が偶発的に低かったことにより生じた変化と考えられ、そのため、投与量との相関も認められなかったと推察された。また、赤血球数の低下など貧血を示す変化も認められないことから、毒性学的な変化とは考えられなかった。血小板数の増加は1ヵ月毒性試験においてのみ高用量群で認められた。この変化が何に起因するものかは不明であるが、白血球数の増加を伴っていないことから、炎症反応を示唆するものではないと考えられた。血液化学的検査では両試験に共通してみられたものは、アルカリ性ホスファターゼの増加と総蛋白量の低下あるいはアルブミンの増加に伴う A/G 比の増加であった。

アルカリ性ホスファターゼの増加は一般に、胆管障害を示唆する変化であるが、病理学的検査において異常は認められず、また、軽度な変化であることから、上記障害性を示すものとは考えにくかった。むしろ、アルカリ性ホスファターゼの増加と体重増加抑制との間に相関が認められており、若齢期のラットでは成長に伴い急速に血清中アルカリ性ホスファターゼが減少することが知られていることから<sup>6)</sup>、成長の遅延に伴う変化であると推察された。

A/G 比の増加については、臨床的意義はみいだしにくく、唯一、免疫不全等によるグロブリンの低下に伴う変化が考えられるが、本試験においては、免疫不全等を示唆する変化は認められないことから、アルブミンの増加とともに、毒性学的に意義ある変化とは考えられなかった。その他、投与量と相関のない有意な変化が主に脂質系において散見されたが、いずれも当研究所における背景データの変動範囲内の変化であり、

また、組織学的検査においてもこれらの変化を裏付ける所見は得られなかった。

器官重量において既述した盲腸以外に腎臓および脾臓重量の増加が3ヵ月の反復投与試験で高用量群で認められた。これらの変化のうち、脾臓では組織学的な変化は伴っていなかったが、腎臓においては軽微ながら尿管上皮の混濁腫脹が認められた。なお、飲水量および尿量の増加については上記の軽度な腎変化を反映するものとは考えにくく、大容量の薬液を投与したことによる代償性の変化であると考えられた。一方、脾臓重量の増加は他のカルバペネム系抗生物質においても報告があり、白脾臓におけるリンパ球細胞密度の増加などが認められているが<sup>1,2)</sup>、BIPM においてはこのような変化は認められず、原因は明らかではなかったが、休薬期間を設けることにより回復することから毒性学的変化とは考えられなかった。

以上の結果から BIPM の毒性学的無影響量は、1ヵ月毒性試験および3ヵ月毒性試験のいずれにおいても雌雄ともに 300 mg/kg/日と推察された。

#### 文 献

- 1) 白井敏仁, 久野博司, 松井恭子, 花見正幸, 田中浩二: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791)の安全性に関する研究(第2報)ラットにおける静脈内または皮下投与による亜急性ならびに慢性毒性試験。Chemotherapy 33(S-4): 129~180, 1985
- 2) 木村重紀, Russell A W and Topham J C Mero-penemのラットにおける3ヵ月間静脈内亜急性毒性試験。Chemotherapy 40(S-1): 192~206, 1992
- 3) 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
- 4) 森本宏一, 清水 充, 田所 規, 高橋昌三, 宮地徹: Cefroxadine (CGP-9000)の毒性試験第2報: 亜急性毒性試験。Chemotherapy 28(S-3): 103~115, 1980
- 5) 今井章浩: マウスの盲腸内細菌叢と盲腸内容物の揮発性脂肪酸組成におよぼす各種抗生物質投与の影響。Chemotherapy 26: 345~350, 1978
- 6) 谷本義文: 実験動物の臨床化学, p.93, 清至書院, 1981

## Subacute intravenous toxicity studies of biapenem in rats

Tastuki Masuda, Tetsuya Shigeta, Narumi Sakauchi, Yoshinori Murakami, Hidetoshi Takagi  
and Yasushi Harada

Biological Research Laboratories Lederle (Japan), Ltd.

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

The present studies were conducted to evaluate the potential toxicities of biapenem (BIPM), a new carbapenem antibiotic, when intravenously administered to rats. Animals were given BIPM intravenously at a dose level of 10, 30, 100, 300 or 600 mg/kg/day for one month, and 30, 100, 300 or 600 mg/kg/day for three months. The results obtained are summarized as follows:

1. There were no deaths related to the drug treatment in these studies. Soft or watery feces were observed in the animals with a dose-dependent relationship. This change recovered following cessation of drug treatment.
2. A slight decrease in body weight gain was seen in the animals given 600 mg/kg/day in the 1 and 3 month toxicity studies.
3. A significant increase in the kidney weight was seen at the end of the dosing period in the high-dose group of the 3 month toxicity study. Cloudy swelling of the tubular epithelium in renal cortex was also observed histopathologically in these animals. The spleen and cecum weights increased slightly with a dose-dependent relationship. Cecal enlargement is a common finding in rodents treated with antibacterial agents. Since there were no abnormal histopathological changes in the cecum and spleen, these weight changes were not the toxicologic effects of the drug.