

Biapenem のイヌにおける静脈内投与による亜急性毒性試験

増田達樹・高木英利・原田 寧
日本レダリー株式会社生物研究所*

イヌを用いてカルバペネム系の新規抗生物質 biapenem(BIPM)の1ヵ月および3ヵ月静脈内反復投与による亜急性毒性試験を実施した。1ヵ月毒性試験では雄のみを、3ヵ月毒性試験では、雌雄のイヌを用いた。投与量は、1ヵ月毒性試験では30、100および300 mg/kg/日、3ヵ月毒性試験では20、60および200 mg/kg/日とした。なお、3ヵ月試験には投与期間終了後に1ヵ月休薬の回復群も設けた。

1) 1ヵ月毒性試験ではいずれの群でも死亡は認められなかったが、3ヵ月試験では200 mg/kg 群の雄2/5例が投与開始後9および16日に死亡発見された。

2) 体重減少が1ヵ月毒性試験の100 mg/kg以上の群、および3ヵ月毒性試験の雄200 mg/kg 群で認められた。

3) 軟便等の便性状の変化が、1ヵ月毒性試験の100 mg/kg以上の群、および3ヵ月毒性試験の60mg/kg以上の群でみられた。

4) 血清中の総蛋白およびアルブミンの減少、トリグリセリド、リン脂質および総コレステロールの増加が1ヵ月試験の300 mg/kg 群でみられたが、3ヵ月試験では薬物に関連した変化は認められなかった。

5) 病理組織学的検査では、腎尿細管上皮の変性や大腸粘膜の出血、リンパ系組織の細胞減少が1ヵ月毒性試験の100 mg/kg以上の群にみられたが、3ヵ月毒性試験の生存例ではいずれの群とも薬物に関連した変化を認めなかった。

6) 3ヵ月毒性試験の回復群では、いずれの検査項目とも薬物関連の変化を認めなかった。

以上の結果から、BIPMのイヌにおける無毒性量は、雄のみを用いた1ヵ月毒性試験では30 mg/kg/日、3ヵ月毒性試験では雌雄とも20 mg/kg/日と考える。

Key words: Biapenem, 亜急性毒性, イヌ

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¹⁻³⁾。今回、BIPMの安全性評価の一環として、イヌを用いた1ヵ月および3ヵ月の静脈内反復投与による亜急性毒性試験を行なったのでその結果を報告する。

なお、1ヵ月毒性試験は1989年9月12日～1990年1月25日に、3ヵ月毒性試験は1991年9月18日～1992年4月28日に、いずれも日本レダリー株式会社生物研究所で実施したものである。

1. 材料と方法

1. 被験物質

日本レダリー株式会社製薬製剤研究所より入手した

BIPM (1ヵ月毒性試験: Lot No.; 021M, 3ヵ月毒性試験: Lot No.; 037および038)を使用した。

2. 使用動物および飼育条件

米国ヘーゼルトン社由来のビーグル犬、5ヵ月齢を加商株式会社からを購入した。2～3週間の検疫・馴化期間後に、一般状態の観察および心電図検査結果などをもとにして、異常の認められなかった動物を選別して試験に使用した。動物は検疫・馴化期間および投与期間を通じ室温23±2℃、湿度50±10%、照明1日12時間(午前7時～午後7時)に調整した動物室でステンレススチール製ケージ(740×960×975 mm)に個別に飼育した。固型飼料(CD-5, D5069-TE, 日本クレア株式会社)は1日250 gを与え、水は上水道水をフィルター除菌したものを自

由摂取させた。

3. 群構成

1ヵ月毒性試験では、BIPMの30, 100, 300 mg/kg群および生理食塩液投与の対照群を設けて、イヌの雄12匹を各3匹ずつ振り分けた。投与薬液は1日1回で1ヵ月間、橈側皮静脈内に投与した。

投与薬液濃度は25mg/mlとし、投与容量は30, 100, 300mg/kg群および生理食塩液投与群で各々1.2, 4.0, 12.0および12.0ml/kgとした。投与速度は、いずれの群も5~10ml/分とした。

3ヵ月毒性試験では、BIPMの20, 60, 200 mg/kg群および生理食塩液投与の対照群を設けて、イヌ36匹(雌雄18匹ずつ)を各群に雌雄3匹ずつ振り分けた。投与薬液は1日1回、3ヵ月間に渡り反復して橈側皮静脈内に投与した。投与薬液濃度は25mg/mlとし、投与容量は30, 100, 300mg/kg群および生理食塩液投与群で各々0.8, 2.4, 8.0および8.0ml/kgとした。投与速度は、いずれの群も5~10ml/分とした。本試験では、60および200 mg/kg群と対照群に雌雄各2匹ずつの1ヵ月回復群を設けたが、雄の200 mg/kg群については、途中死亡が2例生じたことから、回復群を設けることが出来なかった。

なお、いずれの試験とも投与開始日を試験0日とした。

4. 薬液調製

BIPMの投与薬液は、25 mg/mlの濃度になるように生理食塩液に溶解して調製した後、0.45 μ mのフィルターで濾過して使用した。薬液はいずれも使用直前に調製した。

5. 観察および測定項目

1) 一般状態観察

1および3ヵ月毒性試験ともに、試験期間中毎日観察した。

2) 体重測定

1および3ヵ月毒性試験ともに、試験期間中週1回測定した。

3) 摂餌量測定

1および3ヵ月毒性試験ともに、試験期間中週1回測定した。午後3時に250 gの餌を与え翌日の午前9から10時の間に残存量を測定し、それを250 gから差し引いて摂餌量とした。従って、餌が残っていない個体については一様に摂餌量を250 gとした。

4) 摂水量・尿量測定

1ヵ月毒性試験では試験22~23日に、3ヵ月毒性試験では投与開始前、投与1ヵ月後、投与3ヵ月後および休薬

期間終了時に生存例全例について摂水量、尿量を測定した。午後5時に給水瓶および採尿装置を飼育ケージにセットし、翌日の午前9時に摂水量および尿量(16時間量)を測定、記録した。

5) 尿検査

1ヵ月毒性試験では投与開始前および試験15, 16日に、3ヵ月毒性試験では投与開始前、投与1ヵ月後、投与3ヵ月後および休薬期間終了時に生存例全例について新鮮尿の蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血およびウロビリノーゲンの半定量検査および尿沈渣の顕微鏡検査を実施した(試験紙:N-マルティスティックス、マイルス三共株式会社、機器:クリニテック200、マイルス三共株式会社)。

6) 心電図検査

1ヵ月毒性試験では投与開始前および試験23日に、3ヵ月毒性試験では投与開始前、投与1ヵ月後、投与3ヵ月後および休薬期間終了時に全生存例についてI, II, III, aVR, aVL, aVF誘導を記録した(心電計:503FB-D、フクダ・エム・イー工業株式会社)。

7) 眼科学的検査

1ヵ月毒性試験では投与開始前および試験17日に、3ヵ月毒性試験では投与開始前、投与1ヵ月後、投与3ヵ月後および休薬期間終了時に生存例全例についてスリットランプ顕微鏡および眼底カメラを用いて眼科学的検査を実施した(スリットランプ:SL-2興和株式会社、眼底カメラ:RC-2興和株式会社)。

8) 血液学的検査

1ヵ月毒性試験では投与開始前、試験1, 15日および解剖日に、3ヵ月毒性試験では投与開始前、投与1ヵ月後、投与2ヵ月後、投与3ヵ月後および休薬期間終了時に生存例全例について橈側皮静脈より採血し、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値および血小板数を測定した(コールターカウンターS8/80、コールター社)。さらに、塗抹標本を作製し、白血球型別百分率(メーギムザ染色法)および網赤血球(ニューメチレンブルー超生体染色法)について鏡検、計数した。

9) 血液化学的検査

1ヵ月毒性試験では投与開始前、試験1, 15日および解剖日に、3ヵ月毒性試験では投与開始前、投与1ヵ月後、投与2ヵ月後、投与3ヵ月後および休薬期間終了時に全生存例について橈側皮静脈より採血し、3000 rpmで10分間遠心して得た血清を検体とし、AST, ALT, アルカリ性

Table 1. Individual body weight (kg) - one month intravenous toxicity study of biapenem in male dogs

Dose (mg/kg/day)	Animal Number	Day of Test ^{a)}				
		0	7	14	21	29
Saline	1	9.12	9.14	9.19	9.74	9.45
	2	7.94	7.75	7.86	7.97	7.87
	3	7.94	7.98	7.55	7.78	7.66
	MEAN	8.33	8.29	8.20	8.50	8.33
30	4	7.37	7.75	8.03	7.28	7.07
	5	7.72	7.11	7.98	7.17	8.07
	6	8.44	7.30	7.73	7.85	8.98
	MEAN	7.84	7.39	7.91	7.43	8.04
100	7	8.33	8.43	8.51	8.69	8.49
	8	7.71	7.57	7.85	8.32	8.06
	9	7.88	7.69	7.56	7.62	7.10
	MEAN	7.97	7.90	7.97	8.21	7.88
300	10	8.53	6.95	5.79	5.15	4.56
	11	8.05	6.94	6.19	6.80	7.18
	12	7.44	6.85	6.77	7.23	7.18
	MEAN	8.01	6.91	6.25	6.39	6.31

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

Table 2. Individual food consumption(g) - one month intravenous toxicity study of biapenem in male dogs

Dose (mg/kg/day)	Animal Number	Day of Test ^{a)}			
		0~1	7~8	14~15	21~22
Saline	1	250	250	250	250
	2	250	250	250	250
	3	250	250	250	250
	MEAN	250	250	250	250
30	4	250	242	250	250
	5	250	250	250	250
	6	250	250	250	250
	MEAN	250	247	250	250
100	7	250	250	250	250
	8	250	250	250	250
	9	250	250	250	250
	MEAN	250	250	250	250
300	10	250	0	0	0
	11	250	0	100	250
	12	250	250	250	250
	MEAN	250	83	117	167

a) The first dosing day was designated as day 0.
Food was restricted to 250g.

Table 3. Individual water intake and urine volume-one month intravenous toxicity study of biapenem in male dogs

Dose (mg/kg/day)	Animal Number	Water Intake (g)	Urine Volume (ml)
Saline	1	400	191
	2	467	96
	3	580	128
	MEAN	482	138
30	4	565	134
	5	400	94
	6	495	105
	MEAN	487	111
100	7	613	92
	8	645	92
	9	855	127
	MEAN	704	104
300	10	15	36
	11	625	70
	12	690	98
	MEAN	443	68

Water intake and urine volume were measured as 16 hours value.

Table 4. Mean hematological value-one month intravenous toxicity study of biapenem in male dogs

Dose (mg/kg/day)	Day of Test ^{a)}	No. of Animals	WBC 10 ² /mm ³	RBC 10 ⁴ /mm ³	Hb g/dl	Ht %	PLT 10 ³ /mm ³
Saline	Pre- Dose	3	130	631	14.5	43.6	344
	1	3	142	653	15.0	45.0	350
	15	3	137	637	14.8	44.0	340
	29 or 30	3	113	655	15.2	45.1	337
30	Pre- Dose	3	144	687	15.5	46.4	346
	1	3	116	672	15.1	45.5	339
	15	3	115	655	15.0	44.3	282
	29 or 30	3	95	616	14.1	41.6	299
100	Pre- Dose	3	116	685	15.4	46.2	385
	1	3	141	645	14.4	43.2	346
	15	3	82	641	14.5	42.9	311
	29 or 30	3	87	624	14.2	41.9	328
300	Pre- Dose	3	129	681	15.5	46.1	400
	1	3	339	725	16.5	50.0	361
	15	3	108	687	15.7	45.9	455
	29 or 30	3	143	611	13.9	41.1	355

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

WBC : white blood cell count RBC : red blood cell count Hb : hemoglobin concentration

Ht : hematocrit value PLT : platelet count

Table 5. Mean serum chemical value—one month intravenous toxicity study of biapenem in male dogs

Dose (mg/kg/day)	Day of Test ^{a)}	No of Animals	AST U/l	AIT U/l	AIP U/l	Glc mg/dl	UN mg/dl	Cr mg/dl	Chol mg/dl	TG mg/dl	PL mg/dl	TP g/dl	Alb g/dl	A/G	Ca mg/dl	IP mg/dl	Na mmol/l	K mmol/l	Cl mmol/l
Saline	Pre-Dose	3	23	15	90	102	10.4	0.93	171	42	333	5.17	2.76	1.15	8.9	4.8	145	4.9	111
	1	3	21	16	83	109	10.2	0.86	183	49	357	5.16	2.84	1.22	10.4	6.1	146	5.0	111
	15	3	20	18	72	102	12.9	0.66	185	41	349	5.17	2.65	1.11	10.1	6.0	147	5.4	114
30	Pre-Dose	3	18	17	70	99	12.7	0.68	190	40	348	5.25	2.80	1.15	9.6	5.8	148	5.1	111
	1	3	20	17	70	103	10.0	0.76	148	36	298	5.14	2.74	1.14	8.9	5.9	144	4.6	110
	15	3	18	17	70	107	13.4	0.70	152	47	313	5.24	2.79	1.14	10.4	6.3	145	4.9	110
100	Pre-Dose	3	18	19	74	96	14.9	0.71	145	43	294	4.94	2.90	1.42	9.7	5.8	147	4.9	113
	1	3	19	16	75	100	9.3	0.84	163	41	323	5.37	3.02	1.29	10.0	5.6	144	4.9	106
	15	3	15	18	67	111	11.2	0.79	151	48	307	5.13	2.94	1.34	10.2	5.7	146	4.9	110
300	Pre-Dose	3	19	19	66	97	13.0	0.67	163	53	325	4.71	2.76	1.42	9.3	5.2	148	5.1	113
	1	3	18	18	110	105	10.5	0.71	168	40	330	5.23	2.91	1.24	10.2	6.1	144	5.0	109
	15	3	17	15	53	87	19.1	0.54	203	62	379	4.31	2.25	1.13	9.5	5.4	150	5.5	111
300	Pre-Dose	3	16	12	56	102	12.4	0.46	226	77	419	4.58	2.31	1.04	9.2	4.8	141	5.1	109
	1	3	18	25	106	110	13.5	0.68	194	47	386	4.86	2.55	1.10	10.1	4.7	140	4.6	104
	15	3	17	15	53	87	19.1	0.54	203	62	379	4.31	2.25	1.13	9.5	5.4	150	5.5	111

a) The first dosing day was designated as day 0.
 AST : aspartate aminotransferase AL.T: alanine aminotransferase AIP : alkaline phosphatase Glc : glucose UN : urea nitrogen Cr : creatinine
 Chol : total cholesterol TG : triglyceride TP : total protein Alb : albumin Ca : calcium IP : inorganic phosphorus
 Na : sodium K : potassium Cl : chlorine

Table 6. Mean absolute and relative organ weights - one month intravenous toxicity study of biapenem in male dogs

Absolute or Relative	Dose (mg/kg/day)	Animal Number	Body weight (kg)	Heart (g)	Lungs (g)	Salivary Glands (g)	Liver (g)	Pancreas (g)	Kidneys (g)	Testes (g)	Prostate (g)	Thymus (g)	Spleen (g)	Pituitary (mg)	Thyroid (g)	Adrenal glands (g)	Brain (g)
Absolute Weight	Saline	1	9.45	75.6	79.0	9.89	294	23.6	42.4	5.18	1.52	9.53	21.2	56	0.94	0.95	84.5
		2	7.87	65.2	69.2	8.49	255	19.8	42.8	6.52	0.89	6.61	18.9	43	0.54	1.22	69.8
		3	7.68	68.9	78.5	10.41	292	19.0	43.5	9.49	1.92	8.07	15.9	77	0.99	0.92	75.9
	Mean	8.33	69.9	75.6	9.60	280	20.8	42.9	7.06	1.44	8.07	18.7	59	0.82	1.03	76.7	
	30	4	8.07	75.3	82.4	11.12	261	27.5	46.0	9.90	1.56	13.16	20.0	65	0.72	1.34	80.2
		5	8.07	72.1	68.1	10.53	267	14.8	46.9	3.41	2.42	9.91	19.5	84	0.61	1.03	77.5
6		8.98	77.8	81.2	10.94	258	23.0	44.2	9.12	2.32	13.62	20.9	50	0.60	1.05	83.8	
Mean	8.37	75.0	77.2	10.86	262	21.7	45.7	7.48	2.10	12.23	20.2	66	0.64	1.14	80.5		
Absolute Weight	100	7	8.49	74.3	71.5	12.47	260	19.9	40.8	4.44	1.28	9.02	16.4	58	0.61	0.94	83.3
		8	8.06	60.2	74.5	10.21	287	24.2	43.8	4.04	2.11	7.62	23.6	71	0.48	0.97	82.4
		9	7.10	61.8	64.9	11.68	241	11.7	44.9	10.40	2.54	7.00	16.7	69	0.75	1.26	84.5
	Mean	7.88	65.5	70.3	11.45	263	18.6	43.2	6.29	1.98	7.88	18.9	66	0.61	1.05	83.4	
	300	10	4.50	37.7	62.1	7.20	176	9.8	35.1	1.75	0.58	1.64	8.3	37	0.47	1.29	77.9
		11	7.18	53.6	65.0	9.71	290	22.6	39.4	5.71	1.26	7.55	23.8	55	0.55	1.13	70.4
12		7.18	55.8	53.5	8.06	243	11.7	43.4	6.02	1.16	1.63	13.4	51	0.83	0.87	74.5	
Mean	6.29	49.0	60.2	8.32	236	14.7	39.3	4.49	1.00	3.61	15.1	48	0.62	1.10	74.3		
Relative Weight	Saline	1	9.45	80.0	83.6	10.47	311	25.0	44.9	5.48	1.61	10.08	22.4	59	1.00	1.00	89.4
		2	7.87	82.9	87.9	10.79	324	25.2	54.4	8.28	1.13	8.40	24.1	55	0.68	1.55	88.7
		3	7.68	89.7	102.2	13.55	380	24.7	56.7	12.36	2.50	10.51	20.7	100	1.29	1.20	98.8
	Mean	8.33	84.2	91.2	11.6	338	25.0	52.0	8.7	1.75	9.7	22.4	71	0.99	1.25	92.3	
	30	4	8.07	93.3	102.1	13.78	323	34.1	57.0	12.27	1.93	16.31	24.8	81	0.89	1.67	95.7
		5	8.07	89.3	84.4	13.05	331	18.3	58.2	4.23	2.99	12.28	24.2	104	0.76	1.28	99.7
6		8.98	86.6	90.4	12.18	288	25.6	49.3	10.16	2.58	15.17	23.3	56	0.66	1.17	93.4	
Mean	8.37	89.7	92.3	13.0	314	26.0	54.8	8.9	2.50	14.6	24.1	80	0.77	1.37	96.2		
100	7	8.49	87.5	84.2	14.69	306	23.5	48.0	5.23	1.51	10.62	19.3	68	0.71	1.11	98.1	
	8	8.06	74.7	92.5	12.67	356	30.0	54.4	5.01	2.62	9.45	29.2	88	0.59	1.20	102.2	
	9	7.10	87.1	91.4	16.45	340	16.5	63.2	14.65	3.57	9.86	23.6	97	1.06	1.77	119.0	
Mean	7.88	83.1	89.4	14.6	334	23.3	55.2	8.3	2.57	10.0	24.0	85	0.79	1.36	106.4		
300	10	4.50	83.7	138.0	16.00	390	21.8	78.0	3.89	1.28	3.64	18.3	82	1.05	2.87	173.2	
	11	7.18	74.6	90.5	13.52	404	31.5	54.9	7.95	1.75	10.52	33.1	77	0.76	1.58	98.0	
	12	7.18	77.6	74.5	11.23	338	16.4	60.4	8.38	1.62	2.27	18.6	71	1.16	1.21	103.8	
Mean	6.29	78.6	101.0	13.6	378	23.2	64.4	6.7	1.55	5.5	23.4	77	0.99	1.89	125.0		

Relative organ weight is calculated as g or mg/10kg body weight.

ホスファターゼ、グルコース、尿素窒素、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、ナトリウム、カリウム、塩素を測定した(セントリフィケム・アンコールシステム、ペーカー社。コーニング 455 および 925、コーニング社)。

10) 剖検

1 および 3 ヶ月毒性試験ともに、生存動物は解剖日にペントバルビタール・ナトリウム麻酔下にて頸動脈からの放血により安楽死させ剖検に供した。3 ヶ月毒性試験における途中死亡動物は発見後速やかに剖検した。

11) 臓器重量測定

1 および 3 ヶ月毒性試験ともに、生存動物について心臓、肺、顎下腺、肝臓、膵臓、腎臓、胸腺、脾臓、

脳、下垂体、甲状腺(含上皮小体)、副腎、精巣、前立腺、卵巣および子宮(卵巣、子宮は 3 ヶ月毒性試験のみ)の湿重量を測定した。

12) 病理組織学的検査

1 および 3 ヶ月毒性試験ともに、全動物について骨格筋、心臓、大動脈、気管、肺、舌、扁桃、咽頭、顎下腺、食道、横隔膜、胃、小腸、大腸、肝臓、胆嚢、膵臓、腎臓、膀胱、尿道、胸腺、骨髄(大腿骨、胸骨)、脾臓、腸間膜リンパ節、脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、膣、皮膚、乳腺(雌のみ)、眼球、涙腺および投与部位(卵巣、子宮、膣は 3 ヶ月毒性試験のみ)の病理組織学的検索を行なった。

13) 電子顕微鏡検査

Table 7. Incidence of gross finding - one month intravenous toxicity study of biapenem in male dogs

Dose (mg/kg/day)	Saline	30	100	300
Number of Animals	3	3	3	3
Skeletal Muscle				
Atrophy	0	0	0	1
Diaphragm				
Thinning	0	0	0	1
Heart				
Thinning of ventricular wall	0	0	0	1
Large Intestine				
Red and /or pinkish foci on mucosa on colon and ileocecal border	0	0	1	1
Liver				
Yellowish small depression on left lateral lobe with raised area	0	0	0	1
Kidneys				
Grayish white change of cortico- medullary area	0	0	0	1
Red discoloration of medulla	0	0	1	0
Testes				
Small	0	0	0	1
Prostate				
Small	1	0	0	1
Thymus				
Small	0	0	0	1
Spleen				
Small	0	0	0	1
Mesenteric Lymph Nodes				
Dark red	0	0	0	1
Adrenal Glands				
Large	0	0	0	1

1および3ヵ月毒性試験ともに、対照群および最高用量群の生存動物について、解剖時に腎臓と肝臓の一部を採取し常法に従い2.5% グルタルアルデヒドおよび1% オスミウム酸で固定し、脱水、エポン (Epok 812, 応研商事株式会社) 包埋後、超薄切片を作製、酢酸ウランと硝酸鉛で染色して鏡検した。

なお、3ヵ月毒性試験の雄の200 mg/kg群で試験16日までに2例の死亡がみられ、これらの動物については死亡前に試験計画外で1例について実施した血液・血液化学的検査を除き、各種生存時検査(摂水量・尿量、心電図検査、眼科的検査)は実施出来なかった。また、臓器重量についても放血が出来なかったため測定しなかった。

II. 試験成績

1. 1ヵ月毒性試験

1) 一般状態および死亡

いずれの投与群でも死亡動物は認められなかった。

嘔吐や粘液便あるいは軟便が、100および300 mg/kg群において、試験0日から投与期間を通じてほぼ毎日全例に認められた。同所見は対照群および30mg/kg群においても単発的に散見された。なお、100および300 mg/kgにおいてはときに糞便中に血液の混入が認められた。

2) 体重 (Table 1)

体重減少が、100および300 mg/kg群において投与期間中認められた。

3) 摂餌量 (Table 2)

摂餌量の減少が、300 mg/kg群において認められた。

4) 摂水量・尿量測定 (Table 3)

摂水量および尿量の減少が、300 mg/kg群の1例(動物番号10)で認められた。

5) 尿検査

尿沈渣の顕微鏡検査で、赤血球と上皮細胞が300 mg/kg群の1例(動物番号11)で認められた。尿半定量検査で

Table 8. Incidence of histological finding - one month intravenous toxicity study of biapenem in male dogs

Dose (mg/kg/day)	Saline	30	100	300
Number of Animals	3	3	3	3
Skeletal Muscle				
Atrophy of muscular fiber	0	0	0	1
Heart				
Atrophy of muscular fiber	0	0	0	1
Stomach				
Vacuolation of mucosal cells	0	0	0	2
Large Intestine				
Mucosal hemorrhage	0	0	3	2
Cystic dilatation of crypts with cell debris	0	0	0	3
Liver				
Degenerative atrophy of hepatocytes	0	0	0	1
Cloudy swelling of hepatocytes	0	0	0	1
Kidneys				
Hydropic changes of proximal tubular epithelial cells	0	0	1	3
Fatty change of distal tubular epithelial cells	0	0	0	1
Thymus				
Cortical cells depletion	0	0	1	3
Spleen				
Follicular cells depletion	0	0	1	2
Mesenteric Lymph Nodes				
Cortical cells depletion	0	0	1	2
Tonsils				
Follicular cells depletion	0	0	0	2
Bone Marrow				
Hypocellularity	0	0	0	1
Injection Site				
Hemorrhage	3	2	3	3
Inflammatory reactions	1	2	2	2

は、いずれの動物においても薬物関連の変化は認められなかった。

6) 心電図検査

P-R 間隔および QRS 幅の延長が、300 mg/kg 群の 2 例 (動物番号 10, 11) で認められた。

7) 眼科学的検査

いずれの動物においても薬物関連の変化は認められなかった。

8) 血液学的検査 (Table 4)

白血球数の増加が、300 mg/kg 群の全例で試験 1 日に認められた。同群の 1 例 (動物番号 10) で試験 1 日に赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の軽度の増加が、試験 15 日に血小板数の増加が認められた。また別の 1 例 (動物番号 11) では、投与期間終了時の試験 30 日に赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値および血小板数の減少が認められた。さらに白血球数の増加

は 100 mg/kg 群でも試験 1 日に軽度ながら認められた。

なお、白血球数の増加をみた時点での白血球型別百分率は、好中球が 300mg/kg 群で 91.0%、100mg/kg 群で 74.3% を占め、この増加が好中球の増加に伴う変化であることが判明した。

9) 血液化学的検査 (Table 5)

アルブミンおよび血清蛋白の減少、A/G 比の低下が、300 mg/kg/日投与群において試験 1 ないし 15 日以降に認められた。また、同群ではトリグリセリド、リン脂質および総コレステロールの増加も認められた。その他、1 例 (動物番号 10) でナトリウムの減少が投与期間を通じて、塩素の減少が試験 1 日の検査で、さらにカリウムの増加が試験 15 日の検査で認められた。

10) 臓器重量 (Table 6)

胸腺の絶対および相対重量の減少が、300 mg/kg 群の 2 例 (動物番号 10, 12) で認められた。また、そのうち 1 例

Table 9. Individual body weight (kg) in male-three months intravenous toxicity study of biapenem in dogs

Dose (mg/kg/day)	Animal Number	Day of Test ^{a)}																
		Dosing Period											Recovery Period					
		0	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84	92	99	108	113
Saline	1	7.03	7.61	8.00	8.08	8.36	8.51	8.43	8.94	8.75	9.20	9.35	9.50	9.71				
	2	7.25	7.44	7.83	7.83	8.12	8.22	8.33	8.66	8.76	8.85	8.94	9.08	9.07				
	3	7.51	7.74	8.00	8.10	8.55	8.68	8.74	9.01	9.13	9.20	9.30	9.32	9.30				
	4	7.17	7.20	7.55	7.76	7.78	8.03	8.05	8.49	8.56	8.74	8.88	8.95	8.97	8.85	9.03	9.21	9.08
	5	7.59	7.81	8.06	8.22	8.42	8.56	8.64	9.03	9.22	9.31	9.67	9.66	9.71	9.81	9.92	9.92	10.11
	Mean	7.31	7.56	7.89	8.00	8.25	8.40	8.44	8.83	8.88	9.06	9.23	9.30	9.35	9.33	9.47	9.57	9.60
20	6	6.55	6.85	7.23	7.34	7.42	7.48	7.31	7.58	7.59	7.34	7.53	7.53	7.52				
	7	8.31	8.46	8.71	9.05	9.27	9.48	9.85	10.12	10.29	10.44	10.51	10.69	10.85				
	8	7.53	7.88	8.44	8.70	8.95	9.17	9.52	9.92	10.04	10.44	10.56	10.59	10.70				
	Mean	7.46	7.73	8.13	8.36	8.55	8.71	8.89	9.20	9.31	9.41	9.53	9.60	9.69				
60	9	6.69	6.80	7.35	7.25	7.42	7.52	7.49	8.21	7.98	8.38	8.41	8.58	8.58				
	10	7.12	7.23	7.60	7.89	8.22	8.36	8.25	8.81	9.01	9.20	9.41	9.49	9.53				
	11	7.42	7.65	7.83	8.21	8.38	8.53	8.87	9.10	9.24	9.14	9.44	9.48	9.69				
	12	7.81	7.58	8.11	8.50	8.67	8.53	8.39	9.14	8.99	9.13	9.53	9.56	9.48	9.63	9.62	9.65	9.74
	13	7.48	7.86	7.92	8.30	8.71	9.20	9.16	9.16	9.35	9.75	9.85	10.06	10.08	10.21	10.50	10.47	10.66
	Mean	7.30	7.43	7.76	8.03	8.28	8.43	8.43	8.88	8.91	9.12	9.33	9.43	9.47	9.92	10.06	10.06	10.20
200	14	7.28	7.08	7.27	7.43	7.70	7.93	8.15	8.30	8.42	8.37	8.65	8.66	8.69				
	15	7.08	5.35	4.35	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
	16	7.75	5.77	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—				
	17	7.64	6.01	4.96	4.17	5.49	6.00	7.04	7.35	7.71	7.85	8.33	8.53	8.82				
	18	7.80	7.65	7.87	8.05	8.28	8.56	8.74	9.07	9.24	9.34	9.53	9.80	9.88				
	Mean	7.51	6.37	6.11	6.55	7.16	7.50	7.97	8.24	8.46	8.52	8.84	8.99	9.13				

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

—: dead animal

(動物番号 10)では精巢の絶対および相対重量の減少と副腎の絶対および相対重量の増加が認められた。

11) 剖検 (Table 7)

腎皮質髄質境界部の灰白色化および結腸粘膜の赤色巣、腸間膜リンパ節の暗赤色化、副腎の肥大が、300 mg/kg 群の 1 例 (動物番号 10) でみられ、さらにこの例では著しい体重の減少に伴うと考えられる各臓器組織の縮小も観察された。この他、100 mg/kg 群の 1 例 (動物番号 9) でも結腸粘膜の赤色巣と腎髄質の赤色化が観察された。

12) 病理組織学的検査 (Table 8)

腎近位尿細管上皮細胞の水腫様変化、遠位尿細管上皮細胞の脂肪変性、尿細管腔の拡張が 300 mg/kg 群の 1 例 (動物番号 10) で観察された。この例では、小葉周辺性の肝細胞変性萎縮・中心性の肝細胞混濁腫脹、胃粘膜上皮の空胞化、結腸粘膜の出血および陰窩の嚢胞状拡張、胸腺、脾臓、リンパ節および扁桃の細胞減少、骨髄細胞の

減少、骨格筋、横隔膜および心臓の筋線維の萎縮なども観察された。同群の他の 1 ないし 2 例でも軽度な結腸粘膜の出血と陰窩の嚢胞状拡張、腎近位尿細管上皮細胞の水腫様変化およびリンパ系組織の細胞減少が観察された。100 mg/kg 群では、結腸粘膜の出血が全例で、リンパ系組織の細胞減少が 1 例で、腎近位尿細管上皮細胞の水腫様変化が他の 1 例で観察された。

13) 電子顕微鏡検査

300 mg/kg 群の肝細胞において滑面小胞体の軽度の拡張がみられた。また、高電子密度の内容物または膜様物質を含む小リソソームが散見された。腎尿細管上皮には特記すべき異常は認められなかった。

2. 3 ヶ月毒性試験

1) 一般状態および死亡

200 mg/kg 群の雄 2 例が試験 9 および 16 日に死亡発見された。

Table 10. Individual body weight (kg) in female - three months intravenous toxicity study of biapenem in dogs

Dose (mg/kg/day)	Animal Number	Day of Test ^{a)}																
		Dosing Period										Recovery Period						
		0	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84	91	98	107	112
Saline	501	6.53	6.79	7.11	7.26	7.47	7.80	7.92	8.06	8.11	8.16	8.37	8.26	8.42				
	502	6.52	6.52	6.78	7.11	7.29	7.58	7.69	7.74	8.08	7.67	8.14	8.34	8.44				
	503	7.22	7.65	7.58	7.84	7.93	8.10	8.10	8.23	8.40	8.36	8.65	8.61	8.62				
	504	6.56	7.07	7.73	7.73	7.80	8.25	8.17	8.48	8.52	8.83	8.88	8.91	9.20	8.94	9.17	9.00	9.44
	505	6.49	7.01	7.28	7.21	7.69	8.09	8.29	8.37	8.07	8.50	8.32	8.39	8.22	8.45	8.73	8.73	8.93
	Mean	6.66	7.01	7.30	7.43	7.64	7.96	8.03	8.18	8.24	8.30	8.47	8.50	8.58	8.69	8.95	8.87	9.19
20	506	7.18	7.46	7.61	7.99	8.12	8.36	8.52	8.84	8.25	9.15	9.18	9.29	9.38				
	507	7.43	7.43	7.86	8.08	8.32	8.60	8.46	9.04	9.13	9.22	9.65	9.22	9.50				
	508	7.82	7.92	8.39	8.60	8.79	9.23	9.14	9.50	9.79	9.97	10.11	10.30	10.48				
	Mean	7.48	7.60	7.95	8.22	8.41	8.73	8.70	9.13	9.06	9.45	9.65	9.60	9.79				
60	509	6.10	6.64	7.07	7.07	7.16	7.28	7.26	7.51	7.41	7.53	7.51	7.55	7.62				
	510	6.86	7.15	7.45	7.56	7.67	8.00	8.26	8.41	8.61	8.47	8.79	8.87	8.94				
	511	7.72	8.12	8.42	8.32	8.88	9.06	9.18	9.52	9.73	9.77	10.03	9.96	10.25				
	512	7.10	7.33	7.69	7.89	8.05	8.18	8.26	8.67	8.40	8.55	8.69	8.79	8.92	8.68	8.87	9.10	8.97
	513	7.54	7.41	7.70	7.79	8.11	8.20	8.43	8.67	8.66	8.79	8.87	9.23	9.37	9.08	9.53	9.46	9.64
	Mean	7.06	7.33	7.67	7.73	7.97	8.14	8.28	8.55	8.56	8.62	8.78	8.88	9.02	8.88	9.20	9.28	9.31
200	514	6.27	6.51	6.67	6.95	6.85	7.16	7.18	7.27	7.40	7.25	7.67	7.66	7.49				
	515	7.26	7.17	7.76	7.79	7.95	8.10	8.40	8.56	8.63	8.68	8.99	9.60	9.18				
	516	7.38	7.27	7.62	7.70	7.67	7.99	8.20	8.42	8.55	8.62	9.12	9.98	8.94				
	517	6.71	6.75	7.02	6.94	7.15	7.34	7.40	7.49	7.52	7.58	7.77	7.76	7.87	7.81	7.88	7.97	8.06
	518	6.14	6.08	6.44	6.37	6.60	6.68	6.98	7.04	7.22	7.18	7.36	7.32	7.38	7.50	7.35	7.52	7.60
	Mean	6.75	6.75	7.10	7.15	7.25	7.45	7.63	7.75	7.86	7.86	8.18	8.46	8.17	7.65	7.61	7.75	7.83

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

軟便、水様便、ゼラチン状便および粘液便が、60および200 mg/kg群において認められ、血液混入を示唆する赤色便も散見されたが、投与1ヵ月以降ほぼ認められなくなった。途中死亡した動物では、さらに不活発や低体温などの所見がみられ死亡した。

投与期間に認められた症状は、休薬期間中に全て消失した。

2) 体重 (Table 9, 10)

体重減少が200 mg/kg群の雄5例中3例(動物番号15, 16, 17)でみられた。これらのうち途中死亡した2例(動物番号15, 16)では減少が死亡時まで認められたが、生存例である1例(動物番号17)では投与1ヵ月以降回復した。その他、雄の20mg/kg群の1例(動物番号6), 200mg/kg群の1例(動物番号14)および雌の60mg/kg群の1例(動物番号509), 200mg/kg群の3例(動物番号514, 517, 518)で生理食塩液投与群に比べ増加抑制が認められた。また、

生理食塩液投与群においても雌の1例(動物番号505)で試験35日の測定以降体重増加がほとんどみられなかった。

休薬期間中は薬物関連の変化は認められなかった。

3) 摂餌量 (Table 11, 12)

途中死亡動物(動物番号15, 16)および雄の200mg/kg群の1例(動物番号17)で、体重の急激な減少をみた期間には摂餌行動の消失がみられた。また、体重測定において増加抑制がみられた個体においては、体重の推移に相関して摂餌量の減少がみられた。その他には、体重の変化を伴わない、偶発的と考えられる減少が散見された。

4) 摂水量・尿量 (Table 13, 14)

摂水量および尿量については、投与および休薬期間において、いずれの生存動物とも薬物関連の変化は認められなかった。

5) 尿検査

尿半定量検査及び尿沈渣の顕微鏡検査については、投

Table 11. Individual food consumption(g) in male-three months intravenous toxicity study of biapenem in dogs

Dose (mg/kg/day)	Animal Number	Day of Test ^{a)}																	
		Dosing Period									Recovery Period								
		7-8	14-15	21-22	28-29	35-36	42-43	49-50	56-57	63-64	70-71	77-78	84-85	92-93	99-100	108-109	113-114	119-120	
Saline	1	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250						
	2	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250						
	3	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250						
	4	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250
	5	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250
	Mean	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	
20	6	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250						
	7	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250						
	8	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250						
	Mean	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250						
60	9	250	170	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250						
	10	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250						
	11	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250						
	12	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	
	13	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	
	Mean	250	234	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	
200	14	220	250	5	250	250	250	250	250	250	250	250	250						
	15	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
	16	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
	17	2	0	5	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	
	18	245	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	
	Mean	93	125	87	250	250	250	250	250	250	250	250	250						

a) The first dosing day was designated as day 0. - : dead animal
Food was restricted to 250g.

とおよび休薬期間において、いずれの動物にも薬物関連の変化は認められなかった。

6) 心電図検査

心電図検査では、投与および休薬期間において、薬物関連の変化は認められなかった。

7) 眼科学的検査

投与および休薬期間において、薬物関連の変化は認められなかった。

8) 血液学的検査 (Table 15, 16)

200 mg/kg群のうち雄3例(動物番号 15, 16, 17)で急激な体重減少と状態の悪化がみられたため予定検査日外の試験8日に血液の採取を試み、2例(動物番号 15, 17)について血液を採取し検査に供した。

上記2例のうち試験16日に死亡した動物(動物番号 15)では白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値および血小板数の増加がみられた。他の1例では

白血球数の変化を除いて同様の変化がみられた。

投与1ヵ月目からの予定検査日での検査では、いずれの動物とも血液学的検査項目に薬物関連の変化は認められなかった。

9) 血液化学的検査 (Table 17, 18)

血液学的検査と同様に200 mg/kg群のうち雄3例について予定検査日外の試験8日に血液の採取を試み、2例(動物番号 15, 17)について血清を採取し検査に供した。

これら2例に共通してカルシウム、無機リン、ナトリウムおよび塩素の低下がみられた。さらに、試験16日に死亡した動物では尿素窒素およびトリグリセリドの増加と総蛋白およびアルブミンの低下が認められた。

投与1ヵ月目からの予定検査日での検査では、いずれの動物にも血液化学的検査項目に薬物関連の変化は認められなかった。

10) 器官重量 (Table 19, 20)

Table 12. Individual food consumption(g) in female- three months intravenous toxicity study of biapenem in dogs

Dose (mg/kg/day)	Animal Number	Day of Test ^{a)}																	
		Dosing Period												Recovery Period					
		6-7	13-14	20-21	27-28	34-35	41-42	48-49	55-56	62-63	69-70	76-77	83-84	91-92	98-99	107-108	112-113	118-119	
Saline	501	245	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250						
	502	200	250	250	150	250	250	250	250	75	250	250	250						
	503	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250						
	504	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	
	505	185	250	250	250	250	250	155	0	175	0	5	25	155	245	250	250	190	
	Mean	226	250	250	230	250	250	231	200	200	200	201	205	203	248	250	250	220	
20	506	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250						
	507	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	88	250						
	508	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250						
		Mean	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	196	250					
60	509	242	185	250	50	230	160	150	135	70	82	117	90						
	510	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250						
	511	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250						
	512	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	
	513	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	
	Mean	248	237	250	210	246	232	230	227	214	216	223	218	250	250	250	250	250	
200	514	210	30	165	13	225	225	155	95	115	250	190	85						
	515	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250						
	516	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250						
	517	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	250	
	518	215	250	250	223	165	205	240	230	190	187	140	110	127	110	250	130	115	
	Mean	235	206	233	197	228	236	229	215	211	237	216	189	189	180	250	190	183	

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

Food was restricted to 250g.

投与及び休薬期間終了後の剖検時の、器官重量に、いずれの動物にも薬物関連の変化は認められなかった。

11) 剖検 (Table 21)

死亡動物2例では、皮下組織の脱水状態と小腸粘膜の赤色化が認められた。

投与及び休薬期間終了後の剖検では、いずれの生存動物にも薬物関連の変化は認められなかった。

12) 病理組織学的検査 (Table 21)

投与期間終了後の生存例では20mg/kg群の1例で精巣上体上皮の肥大やシスト形成、60mg/kg群の1例で精巣上体間質の単核細胞浸潤が認められた。休薬期間終了後では60mg/kg群の1例で甲状腺のC-細胞アデノーマ、皮膚毛胞周囲の単核細胞浸潤、200mg/kg群の雌の1例で下垂体および甲状腺でのシスト形成、皮膚や投与局所の単核細胞浸潤がみられた。なお、途中死亡動物については自己融解のため組織学的に明かな所見を得ることが出来なかった。

13) 電子顕微鏡検査

投与および休薬期間終了後、200 mg/kg群の肝臓、および腎臓ともに薬物に関連する変化はみられなかった。

III. 考 察

3ヵ月毒性試験において、200 mg/kg群の雄5例中2例が各試験9日、16日に死亡発見された。この2例を含む同群の3例では摂餌量の極端な減少、急激な体重減少、下痢、血液学的検査から類推される血液濃縮、血液化学的検査における無機イオン類、総蛋白およびアルブミンの低下がみられた。さらに途中死亡した動物では剖検時に皮下組織の脱水や小腸粘膜の赤色化がみられていることから、これらの動物は下痢により体液の消失がおこり、摂餌・摂水行動の消失が加わって衰弱して死亡したものと考えられる。1ヵ月毒性試験の300mg/kg群においても、3例中2例で摂餌量の極端な減少と体重減少をみたが、試験期間中に死亡はみられなかった。この様に、1ヵ月毒性試験と3ヵ月毒性試験の間で、投与量と死亡動物に不-

Table 13. Individual water intake and urine volume in male—three months intravenous toxicity study of biapenem in dogs

Dose (mg/kg/day)	Animal Number	Study Period							
		Predose		One Month		Three Months		Four Months (end of recovery period)	
		W. I.	U. V.	W. I.	U. V.	W. I.	U. V.	W. I.	U. V.
Saline	1	580	90	465	93	280	144		
	2	237	155	380	190	160	170		
	3	267	195	427	180	275	118		
	4	450	60	305	60	165	74	605	85
	5	527	240	487	195	180	216	615	125
	Mean	412	148	413	144	212	144	610	105
20	6	297	150	402	110	330	97		
	7	260	164	495	180	240	154		
	8	113	240	730	345	343	472		
	Mean	223	185	542	212	304	241		
	9	262	150	645	110	330	113		
60	10	278	122	530	125	260	114		
	11	190	110	283	105	192	148		
	12	560	105	393	115	227	75	555	103
	13	350	121	403	120	357	114	540	100
	Mean	328	122	451	115	273	113	548	102
200	14	465	134	433	135	347	136		
	15	242	135	—	—	—	—		
	16	495	130	—	—	—	—		
	17	640	90	648	80	292	126		
	18	302	170	598	185	370	180		
	Mean	429	132	560	133	336	147		

W. I. : water intake (g) U. V. : urine volume (ml)

Water intake and urine volume were measured as 16 hours value.

- : dead animal

致がみられたが、一般状態においてみられた変化に明かな差はなかった。一方、同群の動物間に個体差が明かに認められていることから、投与量との相関よりも、個体差がより大きく結果に反映されたものと考えられた。

血清蛋白およびアルブミンの減少、トリグリセリドの増加、リン脂質及び総コレステロールの軽度な増加が1ヵ月毒性試験の300 mg/kg群で認められ、栄養状態の悪化による蛋白および脂質代謝への影響が示唆された。また、1ヵ月毒性試験において、極度に体重減少を示した1例で肝細胞の変性萎縮、混濁腫脹がみられたが、この他の動物では病理組織学的に肝臓の異常所見がみられていないこと、3ヵ月毒性試験においても肝臓に関するパラメーター(AST, ALT, アルカリ性ホスファターゼ)の変化や異常な病理組織学的所見が認められていないことからBIPMの肝臓への直接的な影響は少ないものと考えられる。

腎近位尿細管上皮の軽度な水腫様変化が、1ヵ月毒性

試験の100 mg/kg以上の群で認められたが、3ヵ月毒性試験では腎臓に関する血液学的及び血液化学的パラメータの変化や異常な病理組織学的所見が認められていないことから、BIPMの腎臓への影響は極めて軽微なものであると考えられる。

1ヵ月毒性試験では100 mg/kg以上の群で、投与後血液を含む粘液便が散見され、病理組織学的検査では結腸に軽度な出血が認められた。100 mg/kg以上の群で試験1日に認められた好中球数の増加による白血球数の増加は、腸管障害による炎症性変化と考えられる。3ヵ月試験でも60 mg/kg以上の群で雌雄共に主に軟便、水様便、ゼラチン様便および粘液便がみられ、雄についてはさらに赤色便がみられた。しかし、この腸管障害症状が、いずれについても投与1ヵ月以降は消失する傾向がみられることから、腸内細菌叢の変動などに関連した変化とも考えられたが、この発現機序は明らかにし得なかった。

胸腺の重量低下、リンパ組織からの細胞減少が1ヵ月

Table 14. Individual water intake and urine volume in female—three months intravenous toxicity study of biapenem in dogs

Dose (mg/kg/day)	Animal Number	Study Period							
		Predose		One Month		Three Months		Four Months (end of recovery period)	
		W. I.	U. V.	W. I.	U. V.	W. I.	U. V.	W. I.	U. V.
Saline	501	337	190	638	310	300	238		
	502	397	85	368	105	232	110		
	503	187	210	720	410	290	222		
	504	235	110	450	245	225	225	555	162
	505	137	122	245	115	55	140	415	130
	Mean	259	143	484	237	220	187	485	146
20	506	55	110	310	150	145	138		
	507	307	215	520	185	230	133		
	508	277	175	763	335	375	167		
	Mean	213	167	531	223	250	146		
60	509	190	130	265	105	170	144		
	510	382	185	430	185	207	214		
	511	267	160	555	305	314	232		
	512	205	125	330	140	157	172	450	110
	513	307	225	407	170	267	130	500	165
	Mean	270	165	397	181	223	178	475	138
200	514	329	95	182	160	67	36		
	515	85	118	585	330	262	188		
	516	162	115	760	175	225	152		
	517	312	135	445	210	352	194	830	265
	518	245	86	285	75	382	66	210	65
	Mean	227	110	451	190	258	127	520	165

W. I. : water intake (g) U. V. : urine volume (ml)
Water intake and urine volume were measured as 16 hours value.

Table 15. Mean hematological value in male- three months intravenous toxicity study of biapenem in dogs

Dose (mg/kg/day)	Month of Test	No. of Animals	WBC ($10^2/mm^3$)	RBC ($10^4/mm^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	PLT ($10^3/mm^3$)
Saline	Pre-dose	5	130	568	12.9	39.0	361
	1	5	107	640	14.9	44.8	328
	2	5	109	694	16.5	51.8	310
	3	5	104	670	15.6	46.4	278
	4 ^{a)}	2	106	656	15.4	47.5	313
20	Pre-dose	3	164	562	12.7	38.6	289
	1	3	132	629	14.7	43.9	282
	2	3	111	658	15.8	49.2	277
	3	3	127	614	14.5	43.2	246
60	Pre-dose	5	121	551	12.4	37.3	296
	1	5	100	646	15.0	44.8	266
	2	5	99	647	15.2	47.8	251
	3	5	113	595	13.7	41.0	230
	4 ^{a)}	2	107	610	14.5	45.4	308
200	Pre-dose	5	130	568	12.7	38.1	382
	Day 8 ^{b)}	2	175	722	17.3	49.8	525
	1	3	100	617	14.1	41.7	311
	2	3	89	672	15.4	48.3	377
	3	3	105	624	14.1	42.0	346

a) End of recovery period b) Sampled from animals those general conditions were very poor.
WBC : white blood cell count RBC : red blood cell count Hb : hemoglobin concentration
Ht : hematocrit value PLT : platelet count

Table 16. Mean hematological value in female- three months intravenous toxicity study of biapenem in dogs

Dose (mg/kg/day)	Month of Test	No. of Animals	WBC ($10^2/mm^3$)	RBC ($10^4/mm^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	PLT ($10^3/mm^3$)
Saline	Pre-dose	5	136	575	13.0	38.9	341
	1	5	123	631	14.6	43.6	353
	2	5	107	689	16.2	50.3	326
	3	5	112	705	16.2	48.6	302
	4 ^{a)}	2	149	680	16.4	50.1	297
20	Pre-dose	3	134	555	12.6	38.1	346
	1	3	107	625	14.7	44.0	268
	2	3	104	676	15.9	47.5	291
	3	3	116	621	14.6	43.7	294
60	Pre-dose	5	125	612	13.9	41.9	321
	1	5	90	673	15.7	46.6	296
	2	5	88	717	16.6	49.1	297
	3	5	95	681	15.7	47.5	322
	4 ^{a)}	2	95	639	15.2	46.5	327
200	Pre-dose	5	158	616	13.9	42.1	309
	1	2	119	652	14.9	44.5	285
	2	5	124	647	14.8	44.2	285
	3	5	121	658	15.1	45.8	300
	4 ^{a)}	2	115	671	16.0	48.9	298

a) End of recovery period
WBC : white blood cell count RBC : red blood cell count Hb : hemoglobin concentration
Ht : hematocrit value PLT : platelet count

Table 17. Mean value of serum chemistry in male-three months intravenous toxicity study of biapenem in dogs

Dose (mg/kg/day)	Month of Test	No. of Animals	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	TP g/dl	Alb g/dl	A/G	Ca mg/dl	IP mg/dl	Na mmol/l	K mmol/l	Cl mmol/l
Saline	Pre-Dose	5	12	11	264	103	10.3	0.61	166	39	364	5.27	2.70	1.05	10.4	6.3	144	4.7	110
	1	5	15	11	229	100	16.9	0.70	152	40	303	5.44	2.87	1.12	10.0	5.4	146	4.6	113
	2	5	14	12	199	92	11.6	0.78	150	40	320	5.69	2.95	1.08	10.3	5.1	145	4.7	111
	3	5	13	14	172	100	12.0	0.69	147	31	328	5.51	2.84	1.06	10.4	5.6	145	4.7	112
	4 ^{b)}	2	12	14	121	97	15.3	0.74	158	32	305	5.49	2.91	1.15	9.8	4.7	146	4.3	115
20	Pre-Dose	3	10	11	220	106	10.3	0.70	158	37	337	5.23	2.58	0.99	10.6	6.6	144	4.9	110
	1	3	16	13	225	101	15.2	0.76	178	41	349	5.46	2.93	1.16	10.3	6.1	144	4.8	114
	2	3	14	14	198	92	18.8	0.79	208	46	391	5.59	2.96	1.12	10.8	5.9	144	4.9	113
60	3	3	15	18	180	101	15.9	0.70	198	44	394	5.48	2.92	1.14	10.7	5.9	143	4.8	113
	Pre-Dose	5	10	12	300	102	9.1	0.70	140	38	319	5.22	2.66	1.04	9.9	6.6	145	4.7	111
	1	5	15	15	283	99	15.6	0.69	173	43	329	5.43	2.97	1.18	10.0	5.2	145	4.5	112
	2	5	14	14	259	94	15.2	0.81	175	47	358	5.63	3.04	1.17	10.3	5.5	144	4.6	111
200	3	5	14	16	244	103	14.3	0.63	178	37	357	5.52	3.00	1.19	10.5	5.4	145	4.3	112
	4	2	13	17	146	101	15.0	0.75	202	35	375	5.56	2.83	1.04	10.2	5.8	145	4.8	116
	Pre-Dose	5	10	12	300	102	9.1	0.70	140	38	319	5.22	2.66	1.04	9.9	6.6	145	4.7	111
	Day 8 ^{b)}	2	9	9	185	91	21.4	0.67	160	75	296	4.38	2.22	1.02	8.3	5.2	138	4.7	97
200	1	3	14	12	173	97	15.3	0.66	194	56	385	5.14	2.65	1.07	9.9	6.4	143	4.8	113
	2	3	13	11	206	95	12.7	0.72	206	54	401	5.42	2.73	1.02	9.8	5.7	143	4.8	111
	3	3	14	13	187	100	12.3	0.63	208	51	402	5.47	2.82	1.06	10.3	5.9	144	4.6	111

a) End of recovery period b) Sampled from animals those general conditions were very poor.

AST : aspartate aminotransferase ALT : alanine aminotransferase AIP : alkaline phosphatase Glc : glucose UN : urea nitrogen Cr : creatinine
Chol : total cholesterol TG : triglycerides PL : phospholipid TP : total protein Alb : albumin Ca : calcium
IP : inorganic phosphorus Na : sodium K : potassium Cl : chlorine

Table 18. Mean value of serum chemistry in female - three months intravenous toxicity study of biapenem in dogs

Dose (mg/kg/day)	Month of Test	No. of Animals	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	TP g/dl	Alb g/dl	A/G	Ca mg/dl	IP mg/dl	Na mmol/l	K mmol/l	Cl mmol/l
Saline	Pre-Dose	5	12	14	244	106	9.6	0.72	151	32	299	5.11	2.62	1.05	10.1	5.5	145	4.6	110
	1	5	17	12	208	102	15.1	0.57	158	47	349	5.24	2.76	1.12	10.4	5.9	144	4.7	112
	2	5	16	15	177	91	15.8	0.67	164	38	311	5.02	2.79	1.15	9.6	5.6	144	4.6	110
	3	5	14	15	152	99	14.5	0.79	166	40	366	5.83	2.96	1.04	10.4	5.3	144	4.5	110
	4 ^{a)}	2	13	16	147	102	17.8	0.80	162	39	335	5.53	2.84	1.06	9.8	4.5	143	4.4	112
20	Pre-Dose	3	10	11	252	106	12.7	0.71	161	37	305	5.09	2.60	1.05	9.8	6.2	145	4.8	110
	1	3	17	14	252	105	15.3	0.76	164	44	364	5.31	2.92	1.23	10.3	5.9	145	4.6	113
	2	3	16	15	231	97	18.6	0.78	169	50	330	5.29	2.86	1.18	10.0	5.5	144	4.7	111
	3	3	14	18	183	99	19.0	0.75	171	51	379	5.66	3.08	1.20	10.9	5.5	144	4.7	111
60	Pre-Dose	5	10	11	221	104	8.0	0.70	139	30	300	4.95	2.68	1.19	10.1	6.3	145	4.7	111
	1	5	16	12	197	97	13.0	0.72	160	39	366	5.41	3.00	1.25	10.2	5.2	146	4.7	110
	2	5	16	13	199	96	14.0	0.69	171	49	349	5.45	2.95	1.19	10.1	5.3	144	4.7	110
	3	5	13	14	153	97	13.4	0.66	180	41	414	5.56	2.97	1.24	10.8	5.0	145	4.2	111
	4 ^{a)}	2	17	16	122	95	18.1	0.78	147	37	321	5.48	3.01	1.21	10.1	5.1	146	4.4	114
200	Pre-Dose	5	11	11	215	109	10.6	0.73	135	38	283	5.26	2.70	1.06	10.1	6.1	144	4.6	110
	1	5	16	10	196	92	15.0	0.66	154	48	349	5.13	2.81	1.22	10.0	5.5	145	4.6	112
	2	5	14	13	186	96	15.1	0.61	161	50	333	5.16	2.77	1.16	9.8	5.0	144	4.4	111
	3	5	14	14	167	92	15.9	0.67	174	44	399	5.72	3.08	1.17	10.6	5.1	144	4.4	112
	4 ^{a)}	2	9	12	105	103	19.0	0.72	160	33	332	5.32	2.92	1.22	10.0	4.9	144	4.4	114

a) End of recovery period
 AST : aspartate aminotransferase ALT : alanine aminotransferase AIP : alkaline phosphatase Glc : glucose UN : urea nitrogen
 Chol : total cholesterol TG : triglycerides PL : phospholipid TP : total protein Alb : albumin Ca : calcium
 IP : inorganic phosphorus Na : sodium K : potassium Cl : chlorine Cr : creatinine

Table 19. Individual absolute and relative organ weight in male—three months intravenous toxicity study of biapenem in dogs

Absolute or Relative	Dose (mg/kg/day)	Phase of Study	Animal Number	Body weight (kg)	Heart (g)	Lungs (g)	Salivary Glands (g)	Liver (g)	Kidneys (g)	Testes (g)	Prostate (g)	Thymus (g)	Spleen (g)	Pituitary (mg)	Thyroid (g)	Adrenal (g)	Brain (g)
Absolute Weight	20	End of Dosing Period	1	9.85	77.9	97.7	7.5	268	51.5	12.1	4.30	5.07	16.6	57	0.60	0.82	70.7
			2	9.11	78.9	67.2	11.9	289	39.9	14.2	3.16	5.31	24.7	61	0.77	1.07	80.7
			3	9.34	87.0	87.1	13.4	306	48.3	16.3	1.80	18.51	20.6	65	1.23	1.00	76.5
		Mean	9.50	81.3	84.0	10.9	288	46.6	14.2	3.09	9.63	20.6	61	0.87	0.96	76.0	
		End of Recovery Period	4	9.46	80.4	89.5	12.2	310	54.6	15.0	4.00	3.70	24.9	65	0.62	1.12	78.9
			5	10.13	101.1	91.6	10.2	280	55.5	14.1	1.70	6.50	22.8	57	0.72	1.02	73.2
	Mean		9.80	90.8	90.6	11.2	295	55.1	14.6	2.85	5.10	23.9	61	0.70	0.99	76.1	
	60	End of Dosing Period	6	7.57	75.5	68.2	10.8	294	36.4	15.4	2.93	6.29	24.0	60	0.93	0.97	86.3
			7	10.92	98.8	79.1	10.0	300	47.2	16.1	4.14	6.29	28.1	49	0.56	0.85	71.6
			8	10.97	73.9	83.8	10.3	325	42.7	16.1	3.84	18.11	38.9	72	0.85	1.00	69.8
		Mean	9.82	82.8	77.7	10.4	306	42.1	15.9	3.63	10.23	30.3	60	0.78	0.94	75.9	
		End of Recovery Period	9	8.79	77.0	80.8	10.4	347	46.2	13.8	6.91	5.23	23.2	58	0.82	1.01	81.3
10			9.59	76.0	60.8	10.5	306	51.6	14.9	5.57	10.39	27.2	47	1.10	0.94	77.8	
11	9.66		74.3	71.1	12.1	267	49.5	10.3	2.36	8.67	29.8	65	0.89	1.17	86.5		
Mean	9.35	75.8	70.9	11.0	307	49.1	13.0	4.95	8.09	27.4	57	0.94	1.04	81.9			
200	End of Dosing Period	12	9.96	73.5	78.3	9.6	325	47.8	10.5	4.60	5.60	23.5	55	0.71	0.87	77.7	
		13	10.62	85.2	86.7	12.8	311	53.1	11.6	6.30	7.50	28.9	57	0.68	1.12	71.7	
		Mean	10.29	78.2	78.2	11.1	314	50.0	11.7	5.28	7.06	26.6	56	0.78	1.01	77.0	
	End of Recovery Period	14	8.85	62.7	79.3	9.5	295	49.5	10.1	2.59	7.23	23.7	68	0.68	1.03	77.0	
		17	8.62	75.6	102.5	10.3	300	51.3	11.8	2.57	13.23	21.3	65	0.56	0.99	69.3	
		18	9.96	71.7	68.4	7.8	318	47.0	15.4	2.98	8.93	26.7	50	0.55	1.24	80.7	
Mean	9.14	70.0	83.4	9.2	305	49.3	12.4	2.71	9.80	23.9	61	0.60	1.09	75.7			
Relative Weight	Saline	End of Dosing Period	1	9.85	79.1	99.2	7.6	272	52.3	12.3	4.37	5.15	16.9	58	0.61	0.83	71.8
			2	9.11	86.6	73.7	13.1	317	43.8	15.6	3.47	5.83	27.1	67	0.84	1.17	88.5
			3	9.34	91.2	91.3	14.0	321	50.6	17.1	1.89	19.41	21.6	68	1.29	1.05	80.2
		Mean	9.50	85.7	88.1	11.6	304	48.9	15.0	3.24	10.13	21.8	64	0.92	1.02	80.2	
		End of Recovery Period	4	9.46	85.0	94.6	12.9	328	57.7	15.9	4.23	3.91	26.3	69	0.66	1.18	83.4
			5	10.13	99.8	90.4	10.1	276	54.8	13.9	1.68	6.42	22.5	56	0.71	1.01	72.3
	Mean		9.80	92.4	92.5	11.5	302	56.3	14.9	2.95	5.16	24.4	62	0.69	1.10	77.8	
	20	End of Dosing Period	6	7.57	99.8	90.1	14.3	388	48.1	20.3	3.86	8.31	31.7	79	0.79	1.23	114.0
			7	10.92	90.5	72.5	9.1	275	43.2	14.7	3.79	3.76	25.7	45	0.52	0.78	65.6
			8	10.97	67.3	78.2	9.4	296	38.9	14.7	3.50	16.50	35.4	66	0.77	0.91	63.6
		Mean	9.82	85.9	80.2	10.9	319	43.4	16.6	3.72	10.19	31.0	63	0.84	0.99	81.0	
		End of Recovery Period	9	8.79	87.6	91.9	11.8	395	52.6	15.7	7.86	5.95	28.7	66	0.93	1.15	92.5
10			8.59	79.3	63.4	10.9	319	53.8	15.5	5.81	10.83	28.4	49	1.15	0.98	81.2	
11	9.66		76.9	73.6	12.5	277	51.3	10.7	2.44	8.97	30.9	67	0.92	1.21	89.6		
Mean	9.35	81.3	76.3	11.7	330	52.5	14.0	5.37	8.58	29.3	61	1.00	1.11	87.8			
60	End of Dosing Period	12	9.96	73.8	78.6	9.6	326	48.0	10.5	4.62	5.62	23.6	55	0.71	0.87	78.0	
		13	10.62	80.2	81.6	12.1	293	50.0	10.9	5.93	7.06	27.2	54	0.64	1.05	67.5	
		Mean	10.29	77.0	80.1	10.8	309	49.0	10.7	5.28	6.34	25.4	54	0.68	0.96	72.8	
	End of Recovery Period	14	8.85	70.8	89.6	10.8	334	56.0	11.4	2.92	8.17	26.8	77	0.76	1.16	87.0	
		17	8.62	87.8	118.9	12.0	348	59.5	13.7	2.98	15.35	24.8	75	0.65	1.15	80.4	
		18	9.96	72.0	68.6	7.8	320	47.2	15.5	2.99	8.96	26.8	50	0.55	1.24	81.0	
Mean	9.14	76.9	92.4	10.2	334	54.2	13.5	2.96	10.83	26.1	67	0.66	1.19	82.8			

Relative organ weights were calculated as g or mg/10kg body weight.

Table 20. Individual absolute and relative organ weight in female—three months intravenous toxicity study of biapenem in dogs

Absolute or Relative	Dose (mg/kg/day)	Phase of Study	Animal Number	Body weight (kg)	Heart	Lungs	Salivary Glands	Liver	Kidneys	Ovaries	Uterus	Thymus	Spleen	Pituitary	Thyroid	Adrenal	Brain
					(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(mg)	(g)	(g)	(g)
Saline	End of Dosing Period	Mean	501	8.46	80.5	70.8	9.9	279	36.8	0.70	2.07	8.46	27.1	54	1.18	1.12	74.9
			502	8.16	61.2	61.8	8.1	258	37.2	0.60	1.58	8.47	19.6	59	0.62	0.93	74.4
			503	8.54	75.0	73.7	8.4	296	38.8	1.12	1.69	7.00	20.3	33	0.58	1.39	84.2
			Mean	8.38	72.2	68.8	8.8	277	37.6	0.81	1.44	7.98	22.4	49	0.80	1.15	77.8
			504	9.34	75.4	72.5	9.1	285	37.3	1.20	7.30	11.80	19.8	42	0.67	0.94	81.7
			505	9.25	69.8	78.8	8.1	321	37.2	0.94	1.80	5.80	20.9	49	0.73	0.76	72.7
	End of Recovery Period	Mean	506	9.30	72.6	75.7	8.6	303	37.3	1.07	4.55	8.80	24.7	46	0.70	0.85	77.2
			507	9.25	73.8	77.2	11.4	293	39.5	0.92	2.00	5.31	24.7	59	0.76	0.86	80.0
			507	9.32	65.6	69.0	7.9	312	42.1	1.02	0.82	11.05	33.5	53	0.71	1.19	61.7
			508	10.59	73.5	67.4	9.1	331	39.4	0.80	2.33	8.33	28.9	43	0.60	0.97	76.8
			Mean	9.72	70.9	71.2	9.4	312	40.3	0.91	1.72	8.23	29.0	52	0.69	1.01	72.9
			509	7.73	74.9	71.1	6.7	247	42.6	1.60	9.84	6.76	23.2	72	0.74	1.10	68.9
60	End of Dosing Period	Mean	510	9.19	74.7	93.8	11.1	280	50.8	0.63	1.20	5.85	24.3	51	0.86	1.07	70.2
			511	10.22	75.1	85.1	10.7	297	43.1	0.64	2.61	6.87	37.7	56	0.87	1.85	74.5
			Mean	9.05	74.9	83.3	9.5	275	45.5	0.96	4.55	6.49	28.4	60	0.82	1.34	71.2
			512	8.76	68.4	65.4	9.6	259	38.0	0.66	0.70	3.50	28.4	56	0.90	1.20	71.4
			513	9.85	68.0	77.5	8.8	307	50.5	1.81	11.70	7.60	22.3	63	0.97	1.00	74.2
			Mean	9.31	68.2	71.5	9.2	283	44.3	1.24	6.20	5.55	23.4	60	0.94	1.10	72.8
	End of Recovery Period	Mean	514	7.51	66.1	57.6	9.5	220	41.6	0.66	0.81	1.54	23.8	65	0.74	1.10	72.5
			515	9.21	75.7	74.2	11.4	284	44.1	0.74	1.70	5.61	30.9	60	0.68	0.88	77.4
			516	9.02	77.8	74.6	11.3	292	47.3	0.75	1.25	14.39	32.3	51	0.82	0.95	84.3
			Mean	8.58	73.2	68.8	10.7	265	44.3	0.72	1.25	7.18	29.7	59	0.74	0.98	78.0
			517	8.21	79.5	75.0	11.2	341	40.9	0.58	1.30	7.10	32.9	57	0.89	1.05	69.2
			518	7.41	53.8	59.4	7.7	181	34.7	0.52	0.60	4.70	16.8	37	0.56	1.01	67.6
200	End of Dosing Period	Mean	501	8.46	95.2	83.7	11.7	330	43.5	0.83	2.45	10.01	32.0	64	1.40	1.33	88.5
			502	8.16	75.0	75.8	9.9	314	45.7	0.73	0.71	10.39	24.1	72	0.76	1.14	91.2
			503	8.54	87.8	86.3	9.8	346	45.4	1.31	1.98	8.20	23.8	39	0.68	1.63	98.6
			Mean	8.38	86.0	81.9	10.5	330	44.9	0.96	1.71	9.53	26.6	58	0.95	1.37	92.8
			504	9.34	80.7	77.6	9.7	305	38.9	1.29	7.82	12.63	21.2	45	0.72	1.01	87.5
			505	9.25	75.5	85.2	8.8	347	40.2	1.02	1.95	6.27	22.6	53	0.79	0.82	78.0
	End of Recovery Period	Mean	506	9.25	79.7	83.5	12.3	316	42.7	1.00	2.16	5.74	26.7	64	0.82	0.92	86.5
			507	9.32	70.4	74.1	8.5	335	45.2	1.09	0.88	11.85	35.9	57	0.76	1.28	66.2
			508	10.59	69.4	63.7	8.3	312	37.2	0.76	2.20	7.86	27.3	41	0.56	0.91	72.5
			Mean	9.72	73.2	73.7	9.8	321	41.7	0.95	1.75	8.48	30.0	54	0.71	1.04	75.1
			509	7.73	96.8	91.9	8.7	319	55.1	2.07	12.72	8.74	30.0	93	0.95	1.42	89.1
			510	9.19	81.3	102.1	12.1	304	55.3	0.69	1.30	6.36	26.5	56	0.62	0.93	76.4
60	End of Dosing Period	Mean	511	10.22	73.5	83.3	10.5	291	42.2	0.62	2.56	6.72	36.9	55	0.85	1.81	72.9
			Mean	9.05	83.9	92.4	10.4	305	50.9	1.13	5.33	7.27	31.1	68	0.91	1.46	79.4
			512	8.76	78.1	74.7	11.0	296	43.4	0.76	0.80	4.00	32.4	64	1.03	1.37	81.5
			513	9.85	69.0	78.7	8.9	312	51.3	1.84	11.88	7.72	22.6	64	0.99	1.01	75.3
			Mean	9.31	73.6	76.7	9.9	304	47.3	1.30	6.34	5.86	27.5	64	1.01	1.19	78.4
			514	7.51	88.0	76.7	12.6	293	55.3	0.88	1.06	2.05	34.3	87	0.98	1.46	96.5
	End of Recovery Period	Mean	515	9.21	82.2	80.5	12.4	308	47.9	0.80	1.84	6.09	33.6	65	0.73	0.96	84.1
			516	9.02	86.2	82.7	12.5	324	52.4	0.83	1.38	15.96	35.8	57	0.91	1.05	93.5
			Mean	8.58	85.5	80.0	12.5	308	51.9	0.84	1.43	8.03	34.6	69	0.88	1.16	91.3
			517	8.21	96.8	91.4	13.6	415	49.8	0.70	1.83	8.65	40.1	69	1.09	1.28	84.3
			518	7.41	72.6	80.2	10.4	244	46.8	0.70	0.81	6.34	22.4	50	0.75	1.36	91.2
			Mean	7.81	84.7	85.8	12.0	330	48.3	0.70	1.32	7.50	31.2	60	0.92	1.32	87.8

Relative organ weights were calculated as g or mg/10kg body weight.

Table 21. Incidences of gross and histological findings - three months intravenous toxicity study of biapenem in dogs

Sex	Male		Female		Male		Female		Male		Female						
	End of Dosing Period	End of Recovery Period	End of Dosing Period	End of Recovery Period	End of Dosing Period	End of Recovery Period	End of Dosing Period	End of Recovery Period	End of Dosing Period	End of Recovery Period	End of Dosing Period	End of Recovery Period					
Dose (mg/kg/day)	Saline																
Phase of Study	20				60				200								
Number of Animals	3	2	3	2	3	3	2	2	3	3	2	2	3	2	3	2	
Gross Findings	Small Intestine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Red spots	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	Subcutaneous Tissue	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	Dehydration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Thyroid	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Nodule	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Histological Findings	Epididymis	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Intraepithelial inclusion cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Interstitial mononuclear cell infiltration	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Epithelial hypertrophy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Pituitary	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Cyst formation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	Submaxillary Glands	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Inflammatory cell infiltration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lung	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Perivascular mononuclear cell infiltration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Thyroid	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	C-cell adenoma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Parathyroid	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Cyst formation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Mononuclear cell infiltration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Injection Site	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Mononuclear cell infiltration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

毒性試験の 100 mg/kg 以上の群でみられた。しかし、3 ヶ月毒性試験においてはリンパ系組織に対する抑制は認められていないことから、BIPM のリンパ系組織への影響は投与期間中に回復し得る軽微なものであると考えられる。

その他、1 ヶ月毒性試験の 300 mg/kg 群でみられた、心臓の縮小あるいは心筋線維の萎縮を伴った心電図の変化や、骨髄細胞の減少と筋組織の萎縮などはこの群の動物の栄養状態の悪化に関連する二次的な変化と考えられる。なお、3 ヶ月毒性試験において、投与期間終了時の生存例の組織学的検査で認められた精巢上皮のシスト形成や上皮の肥大などは、各 1 例の所見であり、投与量との相関も認められないことから、偶発的あるいは自然発生的なものであると考えられ、薬物投与に関連する変化ではないものと判断した。

これらのことから BIPM のイヌにおける毒性学的無毒性量は、1 ヶ月毒性試験においては 30 mg/kg/日、3 ヶ月

毒性試験においては雌雄とも 20 mg/kg/日と推察される。

文 献

- 1) Ubukata K, Hikida M, Yoshida M, Nishiki K, Furukawa Y, Tashiro K, Konno M and Mitsuhashi S: *In vitro* Activity of LJC 10,627, a New Carbapenem Antibiotic with High Stability to Dehydropeptidase- I. *Antimicrob Agents Chemother*: 34(6), 994~1000, 1990
- 2) Petersen P J, Jacobus N V, Weiss W J and Testa R T: *In vitro* and *In vivo* Activities of LJC 10,627, a New Carbapenem with Stability to Dehydropeptidase- I. *Antimicrob Agents Chemother*: 35(1), 203~207, 1991
- 3) Neu H, Gu J- W, Fang W and Nai- Xun C: *In vitro* Activity and β -lactamase stability of LJC 10,627. *Antimicrob Agents Chemother*: 36(7), 1418~1423, 1992

Subacute intravenous toxicity studies of biapenem in dogs

Tatsuki Masuda, Hidetoshi Takagi and Yasushi Harada

Biological Research Laboratories, Lederle (Japan) Ltd.

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

As part of the preclinical safety evaluation of biapenem(BIPM), one month and 3 months intravenous toxicity studies were carried out in dogs. BIPM was administered intravenously with a daily dose of 0, 30, 100 or 300 mg/kg/day for one month in male dogs, and 0, 20, 60 or 200 mg/kg/day for three months in male and female dogs.

1. Drug-related deaths occurred in two of five dogs from the 200 mg/kg/group in the three month toxicity study.
2. There were decreases in body weight in the 100 and 300 mg/kg groups in the one month toxicity study, and in the 60 and 200 mg/kg groups in the three month toxicity study.
3. Abnormal feces such as soft or gelatinous feces were observed in the 100 and 300 mg/kg groups in the one month toxicity study, and in the 60 and 200 mg/kg groups in the three month toxicity study.
4. Decreases in serum total protein and albumin, and increases in triglycerides, phospholipid and total cholesterol were observed in the 300 mg/kg group in the one month toxicity study.
5. Histopathological examination revealed renal tubular hydropic change, mucosal hemorrhage in the large intestine and lymphoid depletion in the thymus and spleen in the 100 and 300 mg/kg groups of the one month toxicity study.
6. In the recovery period of the three month toxicity study, no abnormal findings were found in any examination.

From these results, the non-toxic doses of BIPM in dogs were estimated as 30 mg/kg/day in the one month toxicity study, and 20 mg/kg/day in the three month toxicity study.