

Cefamandole のラットおよびウサギにおける催奇形性試験

長谷川 靖彦・吉田 豊彦・光前 嗣郎

塩野義製薬株式会社研究所

ラットとウサギの胎子の器官形成期を通して、妊娠母獣に腹腔内 (IP) または静脈内 (IV) 投与した Cefamandole sodium の胎仔と哺乳仔 (ラットのみ) に対する影響を調べた。

ラットにおいては、IP 投与の場合も IV 投与の場合も同様に、胎仔致死性も催奇形性も認められなかった。妊娠期間、分娩、哺乳性に関しても影響は認められなかった。F₁ の生存性、発育、運送性、情動行動、繁殖能力に関しても影響は認められなかった。

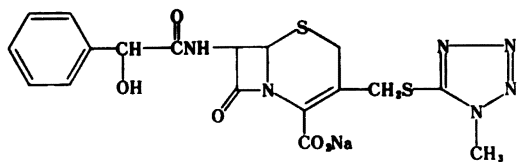
ウサギに関して、母親に対する毒性、胎仔致死性、子宮内発育遅延は、IP 投与の場合に強く発現した。しかしながら、IP、IV 両投与によって得られた生存胎仔において、Cefamandole 投与と関連して、用量・反動的に増加する異常は認められなかった。

緒 言

Cefamandole sodium (以下 CMD と記載する) は、米国 Eli Lilly 社で開発された注射用のセファロスポリン系抗生物質で、Fig. 1 に示すような構造式を有する。本剤は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に強い抗菌力を示すが、とりわけ、*Proteus* 属 (*P. vulgaris* を除く)、*Enterobacter* 属、あるいは、*Citrobacter* に対する抗菌力が強いとされている。

今回、CMD の器官形成期投与の影響をラットとウサギについて検討したので報告する。

Fig. 1 The chemical structure of cefamandole sodium



7-D-mandelamido-3-[[[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thio]-methyl]-3-cephem-4-carboxylic acid, sodium salt

Mol. wt.: C₁₈H₁₇N₆O₃S₂Na (484.5)

実験材料および実験方法

供試動物・飼育管理

日本クレア株式会社から購入した 9~12 週令の JCL : SD 系の成熟処女ラットと、株式会社 日本動物から購入した 5~6 ヶ月令のニュージーランドホホワイト種の成熟処女ウサギを用いた。ラットの場合、同系の雄と 17 時から翌朝 9 時まで同居させ、膣洗液液中に精子を確認したものを妊娠 0 日の動物とした。ウサギの場合、同種の雄と 13~15 時に同居させ、交尾を認めたものを妊

娠 0 日の動物とした。ラットは、固型飼料 CA-1 (日本クレア株式会社) と、水道水 (給水瓶) を与え、ウサギには 1 日 120 g の固型飼料 CR-1 (日本クレア株式会社) と水道水 (自動給水) を与え、それぞれ、自由に摂取させた。ラットは年間を通して温度 25±1°C、相対湿度 45~65% に空調された明時 12 時間 (07:00~19:00) 暗黒時 12 時間の照明サイクルの室で飼育した。ウサギは、夏季、温度 27±1°C、相対湿度 50~70%、冬季、温度 23±1°C、相対湿度 30~50% に空調された明時 10 時間 (08:00~18:00) 暗黒時 14 時間の照明サイクルの室で飼育した。

薬物・投与方法

CMD は、水に易溶であるので、局方生理食塩水 (扶桑薬品工業株式会社) に用時溶解して供試した。本剤は、ヒトに対して静脈内注射が予定されているので、動物に対する投与は、腹腔内注射 (以下 IP と記載する) と尾静脈内注射 (ラット) または耳静脈内注射 (ウサギ) (以下 IV と記載) によって行なった。投与容量について、IP 投与の場合、濃度をかえて、ラットに対しては 0.5 ml/kg、ウサギに対しては 1 ml/kg を投与した。IV 投与の場合、濃度を一定 (25% W/V) にして投与した。対照群に対しては、生理食塩水のみを、最大用量の投与に相当する容量だけ投与した。投与期間は、ラットについて、7 日から 17 日までの連続 11 日間、ウサギについて、妊娠 6 日から 18 日までの連続 13 日間とし、いずれも、1 日 1 回、午前中定時に投与した。IV 投与の場合、投与速度は 1 ml/min. とした。

投与量

Table 1 にまとめたような計画に基づいて、投与量決定のためのパイロット実験を行なった。成熟雌ラットにおける IP 投与で、4,000 と 6,000 mg/kg 投与群では

Table 1 Procedures for a pilot study on choice of doses of cefamandole in a teratology study in rats and rabbits

Species (strain)	No. of females / group	Route	Treatment		Day of autopsy
			Daily dose (mg/kg)	Duration	
Rat (JCL : SD Adult virgin)	5	IP	0 (Physiol. saline), 500, 1,000, 1,500, 2,000, 4,000, 6,000	14 consecutive days, once daily	The next day of termination of administrations
Rat (JCL : SD Primigravid)	6 ~ 8	IP	0 (Physiol. saline), 1,000, 2,000, 3,000, 4,000	11 consecutive days beginning on day 7 of pregnancy, once daily	Day 21 of pregnancy
	7 ~ 8	IV	0 (Physiol. saline), 500, 1,000, 2,000		
Rabbit (New Zealand White Adult virgin)	3	IP	0 (Physiol. saline), 30, 60, 120, 500, 1,000, 2,000	14 consecutive days, once daily	The next day of termination of administrations
Rabbit (New Zealand White Primigravid)	3 ~ 4	IP	0 (Physiol. saline) 30, 60, 120	13 consecutive days beginning on day 6 of pregnancy, once daily	Day 28 of pregnancy

Parameters examined: Physical appearance and behavior, body weight, food intake, necropsy and autopsy findings, organ weight
 Uterine finding, fetal body weight and viability, external and skeletal anomalies in fetuses

一過性の体重減少が認められた。CMD 投与全群で、投与期前半における摂餌量抑制がみられ、6,000 mg/kg 投与群では、2 匹が途中死亡 (2 日目と 15 日目) した。腎重量が 2,000 mg/kg 以上の、また肝重量が 4,000 mg/kg 以上の用量投与で、それぞれ、用量-反応的に増加し、盲腸重量も CMD 投与全群で増加した。CMD 投与直後から、各群ともに、腹部の伸展と歩行障害がみられ、2,000 mg/kg 以上の用量投与では、投与後約 1 時間程の鎮静が続いた。これらの結果にもとづき、4,000 mg/kg/day 以上の IP 投与は、成熟雌ラットに対して亜急性毒性量と判断した。次に最大投与量を 4,000 mg/kg/day として、少数例妊娠ラットを用いて、催奇形性実験を行なった。その結果、CMD 投与全群において、妊娠後期に母獣増体重の軽度な抑制が認められたが、有意な変化ではなかった。4,000 mg/kg 投与群で、8 匹中 1 匹が途中死亡した (妊娠 17 日)。胎仔生存率は、2,000 mg/kg/day 以上の用量投与で減少傾向にあり、3,000 mg/kg/day 以上の用量投与で、胎仔体重は抑制された。しかし、催奇形性はいずれの投与群においても認められなかった。これら妊娠ラットにおける IP 投与の結果を参照し、最大投与量を 2,000 mg/kg/day として、少数例妊娠ラットに対して IV 投与を行なった。その結果、CMD 投与全群において、投与開始以降に、摂餌量の抑制と摂水量の増加がみられたが、体重抑制はみられなかった。

成熟雌ウサギに対する IP 投与では、CMD 投与全群において、用量と投与回数に応じて、体重は減少した。60 mg/kg 投与群で 1 匹 (5 日目) と 2,000 mg/kg 投与群で 3 匹 (7 日目、10 日目と 13 日目) が途中死亡した。摂餌は、500 mg/kg/day 以上の用量投与で、2 日目で降極度に抑制され、最小投与量の 30 mg/kg 投与群でも、4 日目以降に対照に比し約 50% 程に摂餌量は抑制された。500 mg/kg/day 以上の用量投与で血便・軟便がみられたが、ラットにみられたような腹部伸展はみられず、また、鎮静についても判然としなかった。剖検所見として、CMD 投与全群における盲腸拡張と、500mg/kg/day 以上の用量投与群における胃内の毛玉の存在がみられた。臓器重量変化として、CMD 投与全群における盲腸重量増加と、1,000 mg/kg 投与群における腎重量増加がみられた。これらの結果から、最大投与量を 120 mg/kg/day として、少数例妊娠ウサギに CMD を IP 投与して、催奇形実験を行なった。その結果、30 mg/kg 投与群において妊娠 13 日に 1 匹 (1/4)、60 mg/kg 投与群において妊娠 19 日に 1 匹 (1/4)、120 mg/kg 投与群において妊娠 21 日と 23 日に各 1 匹 (2/3) が死亡した。60 mg/kg 投与群では妊娠 27 日に 1 匹で全仔流産がみられた。30 mg/kg 投与群の母獣体重は、妊娠 13 日まで減少したが、ここで 1 匹が死亡し、残った 3 匹の体重は以後、対照と同様な経過で増加した。60 と 120 mg/kg 投与群の母獣体重は、投与量に応じて、終始、

減少したが、これら体重減少は、摂餌量抑制に原因があると思われた。120 mg/kg 投与群における摂餌は、投与開始後全く認められなかった。胎仔生存率は、60 mg/kg 投与群で減少した。CMD 投与群における生存胎仔体重は、対照と差なく、また、催奇形性も認められなかった。

以上のパイロット実験の結果を参照して、ラットにおける投与量は、IP, IV とも、0 (生理食塩水), 500, 1,000 および 2,000 mg/kg/day とした。ウサギにおける投与量は、IP 投与の場合、0 (生理食塩水), 15, 30 および 60 mg/kg/day とした。ウサギにおける IV 投与の場合は、IP 投与の結果を参照して、0 (生理食塩水), 30 および 60 mg/kg/day とした。

観察項目

(1)ラット：胎仔観察用の母獣(各群 21~30 匹)は、妊娠 21 日にエーテル麻酔により屠殺し、ただちに開腹した。生存、吸収、浸軟、死亡の各胎仔数を数え、生存胎仔について、体重測定と外部形態の観察を行なった。

IP 投与の場合は、これら生存胎仔の全てについて、アリザリン・レッド-S 骨染色標本を作成して、実体顕微鏡下で骨格系の観察を行なった。そして、別に設定した各群 5 匹の母獣から得られた全生存胎仔について、ウィルソン法²¹⁾に従って、粗大切片を作成し、内臓臓器の観察を実体顕微鏡下で行なった。

IV 投与の場合は、各リッターの半数について、同様に骨染色標本を作成し、また、残る半数について、粗大切片を作成し、同様に観察した。

哺乳仔観察用の母獣(各群 10 匹)は、自然分娩させ、リッター数を調節することなく、分娩後 3 週間哺育させた。その間、分娩時および各週令で生存胎仔(F₁)を数え、体重測定を行なった。

IP 投与群の場合、3 週令時に、仔(F₁)の姿勢、歩行、正向反射、懸垂、音に対する耳介反射、毛生状態、切歯萌出、外形異常の有無を観察した。各リッターについて、雌雄各 1 匹ずつを残して、他の仔は全て屠殺し、内臓々器を肉眼的に観察した後、軟調 X 線撮影によって、骨格系の観察を行なった。

IV 投与群の場合、哺乳仔(F₁)について、4 日令に耳介の開展、2 週令に腹部の発毛と切歯の萌出、17 日令に眼瞼の開裂を観察した。3 週令時に、正向反射、視覚性置き直し反応、音に対する耳介反射、驚愕反応、角膜反射、および痛覚反応(HAFFNER 法)を観察した後、各リッターについて、雌雄 2 匹ずつを残して、他の仔は全て屠殺し、内臓観察後、軟調 X 線撮影によって、骨格系の観察を行なった。3 週令で屠殺した仔のうち、各リッターについて雌雄 2 匹ずつの主要内臓々器

を摘出、計量した。

残された仔のうち、各リッターの雌雄 1 匹ずつについて、3 週令から 4 週令の間に、オープン・フィールド試験と游泳試験を行なった。オープン・フィールド試験として、50 cm×50 cm の正方形の床面を、10 cm×10 cm の正方形の 25 区画に分け、観察は 2 分間行なった。游泳試験は、T 型迷路²⁾を用いて、各個体につき 5 試行を行なった。各試行間に 20 秒間の休憩をおいた。60 秒間のうちにゴールに到着出来ない場合は、60 秒間休憩の後、次の試行を行なった。これらの試験は、いずれも、午後 2 時 30 分から 5 時までの間に、前述の飼育室内で行なった。試験を終了した仔は、4 週令時に剖検し、軟調 X 線撮影によって骨格系の観察を行なった。

IP, IV の両投与群について、残された 3 週令仔——各リッターについて雌雄各 1 匹ずつ——を供試して、各用量群ごとに 10 組の同居のペアを設定した。同居は、3 週令時に同用量投与群内でかつ兄妹交配を避けて異腹仔間交配となるよう配慮して、雄 1 匹対雌 1 匹で行なった(F₁ 交配、第 1 交配)。触診によって妊娠が確認されたペアの雌雄は、それぞれ、個別ケージに移し、分娩を認めてから 24 時間以内に雌雄ともに屠殺、剖検した。

設定したほとんどのペアにおいて分娩が確認された時点で、未だ妊娠徴候が認められない場合、雄に対しては成熟処女 JCL:SD ラットを配し、雌に対しては、繁殖能力の確認されている同系の雄を配して、1 対 1 で再度同居を 5 週間行なった(第 2 交配)。第 1 交配の場合と同様、分娩後 24 時間以内に屠殺、剖検した。同居終了後 1 ヶ月を経ても分娩の認められない個体は、その時点で屠殺、剖検した。

新生仔(F₂)について外部形態異常を観察した後、体重測定を行ない、主として欠落を中心に内臓臓器異常の観察を肉眼で行なった。

(2)ウサギ：妊娠 28 日に母獣(各群 9~12 匹)をエーテル麻酔により屠殺し、ただちに開腹した。ラットの場合と同様に各胎仔数を数え、生存胎仔について、体重測定と外部形態の観察を行なった。各リッターの半数の胎仔について、アリザリン・レッド-S 骨染色標本を作成し、骨格系観察を肉眼で行なった。残りの半数の胎仔について、ウィルソン法²¹⁾に準じて粗大切片を作成し、実体顕微鏡下で観察した。

統計処理

量的形質に関する検定は、それぞれ対応する対照に対して t-検定で行ない、率に関する検定は、同じく χ^2 -検定で行なった。必要な場合は、ウィルコクソンの順位和検定²⁰⁾を行なった。いずれも、危険率は 5% を採用

した。

実験結果

(1) ラット

母獣に対する影響

IP, IV 両投与群とも途中死亡例はなかった。IP 投与の場合、投与直後に一過性に、腹部の伸展と歩行障害が認められ、これに続いて、2,000 mg/kg 投与群では、約1時間程鎮静がみられた。IV 投与群では、このような症状はみられなかった。

妊娠0日を基準にして、母獣増体量を算出した。IP 投与の場合を Fig. 2 に、IV 投与の場合を Fig. 3 に示した。いずれの場合も、CMD 投与による母獣増体重の抑制は認められなかった。

IV 投与の場合の摂餌量を Fig. 4 に示した。CMD 投与群では、全群と同様に、投与開始翌日(妊娠8日)から、摂餌量は抑制された。

投与回数が進むにつれて抑制の程度は徐々に軽度になった。対照群における摂餌量は、妊娠19日を頂点にして、以後妊娠21日にかけて急激に減少するが、CMD 投与群では、この様な、妊娠20日、21日の摂餌量減少は認められなかった。

Fig. 2 Body weight gain in pregnant rats given cefamandole intraperitoneally from Day 7 through day 17 of pregnancy

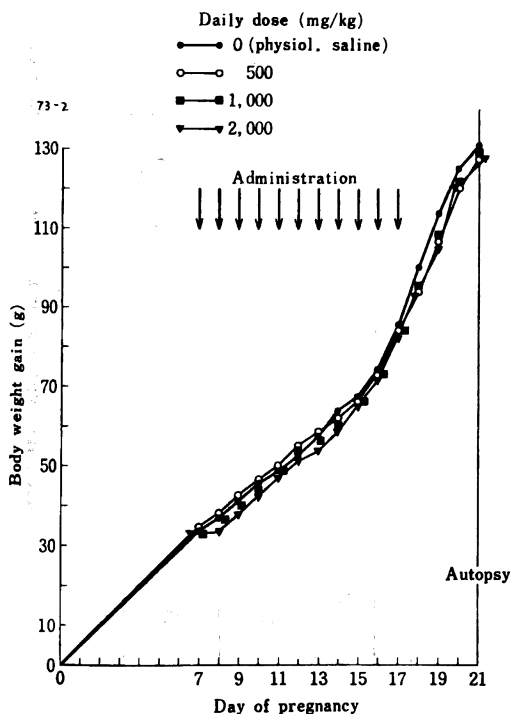
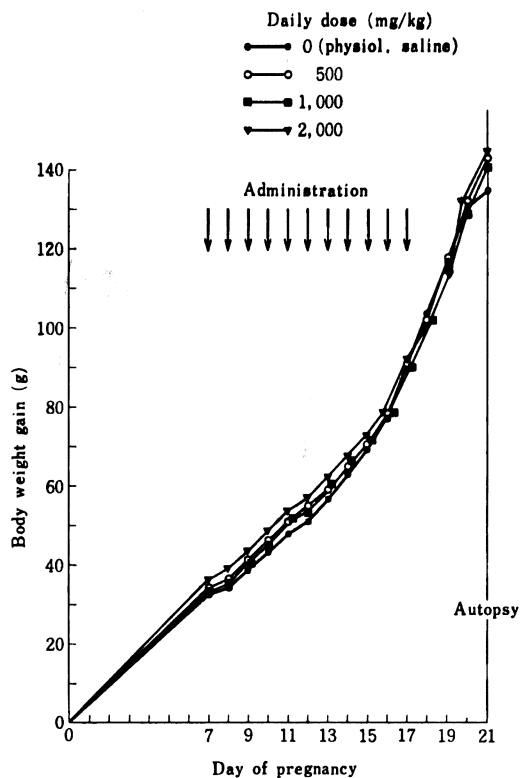


Fig. 3 Body weight gain in pregnant rats given cefamandole intravenously from Day 7 through day 17 of pregnancy



IV 投与の場合の摂水量を Fig. 5 に示した。CMD 投与全群において、摂水量は妊娠8日から増加しはじめ、投与回数が進むにつれて顕著になった。対照群において、摂水量は、摂餌量の場合と同様、妊娠20日、21日で減少する。CMD 投与群においても同様な減少はみられるが、減少の程度は対照に比し少なかった。

胎仔に対する影響

妊娠21日に屠殺した母獣から得られた胎仔について、生存率、体重および外部形態異常を Table 2 にまとめた。着床数に対する胎仔数の割合を指標とした場合、生存胎仔率については、CMD 投与の影響を認めることは出来なかった。吸収、浸軟胎仔率についても、CMD 投与の影響は認められなかった。対照群も含めて、今回の実験において、死亡胎仔は全く認められなかった。

生存胎仔体重に関して、雌雄それぞれについて、CMD 投与による抑制は全く認められなかった。

生存胎仔の外部形態異常は、IP 投与の場合、対照群において水頭症様の頭頂部の突出が1例(0.4%)、500 mg/kg 投与群において短指を伴った全身性水腫が1例(0.3%)、1,000 mg/kg 投与群において内足が1例

Fig. 4 Food intake in pregnant rats given cefamandole intravenously from Day 7 through Day 17 of pregnancy

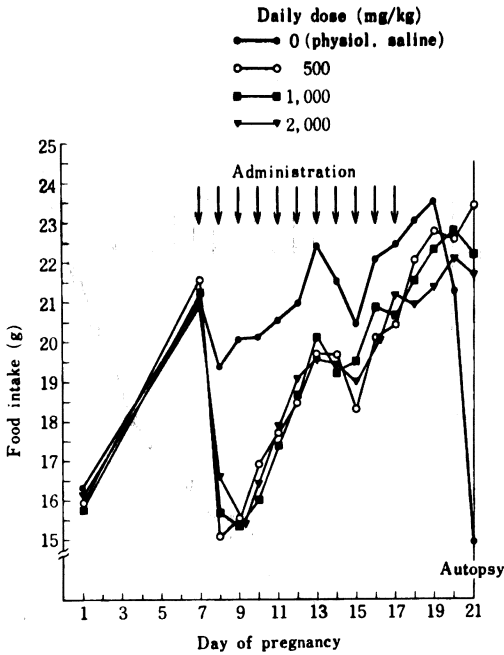


Fig. 5 Water intake in pregnant rats given cefamandole intravenously from Day 7 through Day 17 of pregnancy

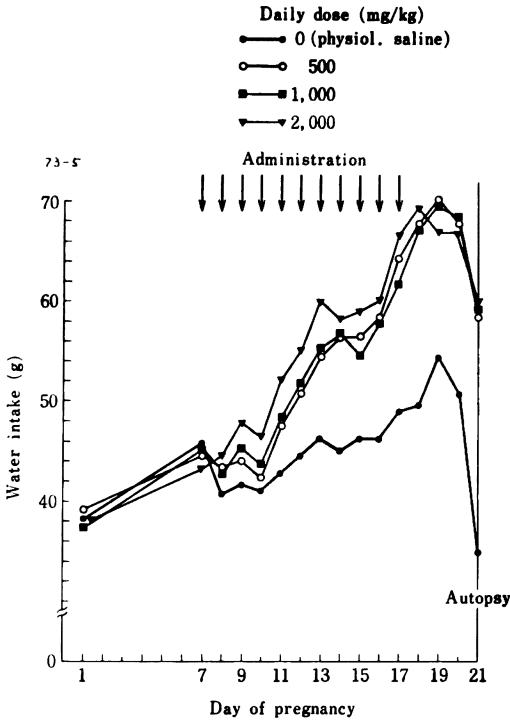


Table 2 Body weight, viability, and the incidence of external anomalies in fetuses from mothers given cefamandole intraperitoneally or intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy in rats

Route	Daily dose (mg/kg)	No. of mothers	No. of implants	No. of fetuses			Body weight (g) in live fetuses			Types and numbers of external anomalies		
				Live	Resorbed	Macerated	Dead	Male No.	Male Mean ± S.D.		Female No.	Female Mean ± S.D.
IP	0 (Physiol. saline)	21	284	275 (96.8)	9 (3.2)	0	0	152	5.02 ± 0.40	123	4.78 ± 0.42	HCP : 1
	500	24	347	316 (91.1)	30 (8.6)	1 (0.3)	0	157	4.96 ± 0.37	159	4.73 ± 0.33	SE, BD : 1
	1,000	23	340	317 (93.2)	23 (6.8)	0	0	150	4.83 ± 0.38	167	4.60 ± 0.34	CF : 1
	2,000	23	344	323 (93.9)	21 (6.1)	0	0	166	4.94 ± 0.42	157	4.67 ± 0.35	
IV	0 (Physiol. saline)	25	374	357 (95.5)	17 (4.5)	0	0	179	5.04 ± 0.44	178	4.75 ± 0.38	AT, AA : 1
	500	26	405	377 (93.1)	26 (6.4)	2 (0.5)	0	189	4.98 ± 0.33	188	4.68 ± 0.36	CH : 1
	1,000	30	445	404 (90.8)	39 (8.8)	2 (0.4)	0	190	5.00 ± 0.35	214	4.80 ± 0.34	
	2,000	29	431	404 (93.7)	27 (6.3)	0	0	207	4.97 ± 0.37	197	4.70 ± 0.35	CF : 1

Parentthesized figures show a percentage ratio to the number of implants.

HCP : Hydrocephalic protrusion of the head, SE, BD: Systemic edema with brachydactylia of foredigit, CF : Clubfoot, AT, AA: Absence of the tail with anal atresia, CH: Clubhand

* Value differs significantly from the corresponding control (physiol. saline) at the 5% level.

Table 3 The incidence (%) of retarded ossification, minor changes and anomalies in the skeletal system in fetuses from mothers given cefamandole intraperitoneally or intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy in rats

Item	Daily dose (mg/kg)			IP			IV		
	0 (Physiol. saline)	500	1,000	2,000	0 (Physiol. saline)	500	1,000	2,000	
No. of observed specimens	274	316	317	323	183	196	211	208	
Retarded ossification									
Sternbrae	86 (31.4)	92 (29.1)	117 (36.9)	93 (28.8)	67 (36.6)	95 (48.5)*	104 (49.3)*	109 (52.4)*	
Centra of thoracic vertebrae	43 (15.7)	50 (15.8)	45 (14.2)	53 (16.4)	44 (24.0)	27 (13.8)*	58 (27.5)	53 (25.5)	
No. of coccygeal vertebrae (Mean ± S.D.)	6.09 ± 0.91	6.08 ± 0.98	5.87 ± 0.93*	6.03 ± 0.90	6.26 ± 0.90	6.15 ± 0.84	6.35 ± 1.04	6.05 ± 0.91*	
Minor change									
Lumbar ribs	72 (26.3)	126 (39.9)*	98 (30.9)	117 (36.2)*	79 (43.2)	95 (48.5)	73 (34.6)	67 (32.2)*	
Fourteen ribs	2 (0.7)	4 (1.3)	7 (2.2)	11 (3.4)	5 (2.7)	4 (2.0)	8 (3.8)	0	
Sacralization, lubarization	3 (1.1)	14 (4.4)*	16 (5.0)*	20 (6.2)*	9 (4.9)	13 (6.6)	3 (1.4)*	2 (1.0)*	
Asymmetric arch of atlas	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0	1 (0.5)	6 (3.1)	5 (2.4)	3 (1.4)	
Anomaly									
Fusion of sternbrae	1 (0.4)	2 (0.6)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	
Knotty ribs	1 (0.4)	2 (0.6)	0	0	0	0	0	0	
Disarrangement of vertebrae	0	0	0	4 (1.2)	0	1 (0.5)	0	0	

* Value differs significantly from the corresponding control (physiol. saline) at the 5% level.

(0.3%)認められた。IV投与の場合、対照群において鎖肛を伴った無尾が1例(0.3%)、500 mg/kg投与群において内反手が1例(0.3%)、2,000 mg/kg投与群において足内反が1例(0.2%)認められた。これら異常の発現率は、いずれも有意でなく、用量一反応的に増加することなかった。

生存胎仔の骨格系観察結果をTable 3に示した。骨遅延を示す指標についても、骨微細変化についても、CMD投与によって用量一反応性を示す所見は認められなかった。ただ、2,000 mg/kg IV投与群の尾椎骨数はIV投与対照群に比して、有意に減少した。しかし、2,000 mg/kg IV投与群の尾椎骨数(6.05)は、比較的最近行なった実験3シリーズにおける対照値変動範囲(6.05~6.56)内に入る軽度な変化であった。

骨異常として、胸骨片癒合、節状肋骨(Plate 1)と脊椎骨配列異常(Plate 2)が認められた。このうち、前二者は対照群においても発現がみられ、CMD投与群における発現率(0.5~0.6%)と対照値(0.4~0.5%)の間に有意差はなかった。脊椎骨配列異常は、2,000 mg/kg IP投与群において4匹(1リッター内における発現、1.2%)と500 mg/kg IV投与群において1匹(0.5%)発現した。この異常は、胸椎骨一腰椎骨における癒合と欠損を中心とした椎骨配列異常であり、肋骨の異常を伴う場合もあった。本異常発現頻度には有意性はなかった。

生存胎仔の内臓臓器観察結果をTable 4に示した。臓器の位置の軽度な変化として、腎、副腎、子宮の下降が、対照群とCMD投与群に散発的に認められた。CMD投与群におけるこれら変化の発現頻度と対照値の間にはそれぞれ有意差はなかった。腎盂の拡張が、IP投与の場合の1,000と2,000 mg/kgと、IV投与の場合の2,000 mg/kg投与群において有意に増加した。1,000 mg/kg IV投与群で、1匹の胎仔の肺動脈弁が、大動脈弁の位置に対してややねじれて存在した。この場合、両動脈の走行位置の転換やねじれは認められなかった。IV投与の場合、対照群も含めて、大血管の走行に変化がみられる場合があった。これらの変化は、肺動脈幹がやや細くなった後に左右の肺動脈に分岐する例(対照群と2,000 mg/kg投与群で各1匹)、左椎骨動脈が、大動脈弓において、総頸動脈と鎖骨下動脈の起始部の中間から直接起始している例(500 mg/kg投与群で1匹)、および動脈管が、やや近位部で下降大動脈に結合している例(1,000 mg/kg投与群で1匹)であった。いずれも、軽度な血管走行変異であり、これら変異を伴う胎仔の心臓において異常は認められなかった。

肝葉における出血が、IV投与対照群(1.1%)、1,000 mg/kg IV投与群(1.6%)と2,000 mg/kg IV投与群

Table 4 The incidence (%) of minor changes and anomalies in the viscera in fetuses from mothers given cefamandole intraperitoneally or intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy in rats

Item	IP					IV						
	0 (Physiol. saline)	500	1,000	2,000	0 (Physiol. saline)	500	1,000	2,000	0 (Physiol. saline)	500	1,000	2,000
No. of observed specimens	66	88	70	81	174	181	193	195				
Minor change												
Decent of kidneys	5 (7.6)	0	1 (1.4)	0	10 (5.7)	14 (7.7)	9 (4.7)	7 (3.6)				
Decent of ovaries (a)	2 (6.0)	0	0	1 (2.3)	0	2 (2.2)	1 (0.9)	2 (2.2)				
Decent of uterus (a)	1 (3.0)	1 (2.0)	0	1 (2.3)	0	0	0	0				
Dilation of renal pelvis	3 (4.5)	2 (2.3)	18 (25.7)*	13 (16.0)*	3 (1.7)	10 (5.5)	5 (2.6)	20 (10.3)*				
Semilunar valves of pulmonary trunk	0	0	0	0	0	0	1 (0.5) (b)	0				
Running of great vessels	0	0	0	0	1 (0.6) (c)	1 (0.5) (d)	1 (0.5) (e)	1 (0.5) (e)				
Hemorrhage												
Hepatic lobe	0	0	0	0	2 (1.1)	0	3 (1.6)	3 (1.5)				
Fourth ventricle and cerebral aqueduct	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0				
Vitreous body of the eye	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0				
Anomaly												
Tracheoesophageal transposition	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.6) (f)	0	0	0				
Others	0	0	0	0	1 (0.6) (f)	0	0	0				

(a) : Incidence in female fetuses

(b) : The semilunar valves of the pulmonary trunk were located in the somewhat biased orientation to the valves of the aortic trunk.

(c) : Pulmonary arteries did not branch directly from the pulmonary trunk, but arose on the short vessel from the trunk.

(d) : The left vertebral artery arose directly on the aortic arch between the origins of the common carotid artery and the subclavian artery.

(e) : The arterial duct connected to the descending aorta somewhat proximally, just under the left subclavian artery.

(f) : Fusion of the adrenal glands; fusion of the left ovary to the left kidney; the right discent kidney migrated into the peritoneum; absence of the tail and anal atresia were found in this fetus.

* Value differs significantly from the corresponding control (physiol. saline) at the 5% level.

Table 5 Viability and growth of postnatal young from mothers given cefamandole intraperitoneally or intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy in rats

Item	IP				IV			
	0 (Physiol. saline)	500	1,000	2,000	0 (Physiol. saline)	500	1,000	2,000
No. of mothers	10	10	10	10	10	10	10	10
Pregnancy period (a)	21.1 ± 0.3	21.1 ± 0.3	21.0 ± 0.5	21.0 ± 0.0	21.1 ± 0.3	21.1 ± 0.3	20.6 ± 0.5	20.9 ± 0.3
No. of implantation sites	154	132	146	140	141	146	153	152
Viability of young (%)								
At birth (b)	133 (86.4)	114 (86.4)	110 (75.3)*	118 (84.3)	131 (92.9)	138 (94.5)	146 (95.4)	142 (93.4)
1 week-old (c)	129 (97.0)	111 (97.4)	107 (97.3)	116 (98.3)	119 (90.8)	130 (94.2)	134 (91.8)	133 (93.7)
2 week-old (c)	128 (96.2)	110 (96.5)	106 (96.4)	115 (97.5)	116 (88.5)	123 (89.1)	127 (87.0)	130 (85.5)
3 week-old (c)	128 (96.2)	110 (96.5)	106 (96.4)	115 (97.5)	116 (88.5)	121 (87.7)	125 (85.6)	130 (85.5)
Body weight of young (g) (a)								
At birth	5.6 ± 0.4	5.8 ± 0.5	5.7 ± 0.5	5.5 ± 0.5	5.8 ± 0.6	5.7 ± 0.5	5.7 ± 0.5	5.6 ± 0.4
Male	5.3 ± 0.5	5.5 ± 0.5	5.3 ± 0.4	5.3 ± 0.5	5.6 ± 0.5	5.4 ± 0.4*	5.2 ± 0.6*	5.3 ± 0.4*
Female	12.8 ± 1.6	13.6 ± 2.0*	13.2 ± 2.0	12.7 ± 1.7	13.1 ± 1.7	12.7 ± 2.0	12.4 ± 1.5*	12.5 ± 1.8
1 week-old	12.3 ± 1.5	12.9 ± 2.0	12.2 ± 1.5	12.6 ± 1.8	12.5 ± 1.5	11.8 ± 2.1*	11.5 ± 2.0*	11.9 ± 1.8
Male	24.5 ± 3.6	26.4 ± 3.8*	25.7 ± 3.9	24.4 ± 3.8	24.8 ± 3.4	24.2 ± 4.0	23.0 ± 3.4*	23.2 ± 3.0*
Female	41.8 ± 7.0	44.9 ± 6.8*	43.8 ± 6.7*	40.9 ± 7.2	39.8 ± 6.4	39.0 ± 6.7	36.7 ± 6.8*	37.4 ± 6.1*
3 week-old	40.2 ± 6.5	43.2 ± 6.8*	41.3 ± 5.7*	41.5 ± 6.7*	39.1 ± 6.0	37.5 ± 7.3	36.3 ± 9.0	36.6 ± 6.2*
Female	100	100	100	100	99	99	94	100
Auricular standing (4 day-old) (d)	100	100	100	100	100	100	100	100
Hair growth (2 week-old) (d)	100	100	100	100	100	100	100	100
Incisors teething (2 week-old) (d)	100	100	100	100	100	100	100	100
Eye opening (17 day-old) (d)	100	100	100	100	100	99	99	100

(a) : Mean ± S.D., (b) No. of live newborn/No. of implantation sites, (c) No. of live young/No. of live newborn, (d) (No. of incidence/No. of observed young) × 100. In the cases of the IP treatments, observations were done at autopsy in 3 weeks of age.

* Value differs significantly from the corresponding control (physiol. saline) at the 5% level.

Table 6 The incidence (%) of retarded ossification, minor changes and anomalies in the skeletal system in 3-week-old young from mothers given cefamandole intraperitoneally or intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy in rats

Item	Daily dose (mg/kg)				IP				IV			
	0 (Physiol. saline)	500	1,000	2,000	0 (Physiol. saline)	500	1,000	2,000	0 (Physiol. saline)	500	1,000	2,000
No. of observed specimens	108	90	86	95	75	81	84	90	75	81	84	90
Retarded ossification												
No. of coccygeal vertebrae (Mean \pm S.D.)	28.3 \pm 0.8	28.4 \pm 0.6	28.5 \pm 0.7	28.2 \pm 0.6	28.0 \pm 0.6	28.0 \pm 0.8	27.8 \pm 3.2 ^(b)	28.0 \pm 0.6	28.0 \pm 0.6	28.0 \pm 0.8	27.8 \pm 3.2 ^(b)	28.0 \pm 0.6
Minor change												
Lumbar ribs	5 (4.6)	11 (12.2)	15 (17.4)*	16 (16.8)*	0	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0	2 (2.5)	1 (1.2)	0
Fourteen ribs	1 (0.9)	3 (3.3)	2 (2.3)	3 (3.2)	2 (2.7)	3 (3.7)	1 (1.2)	2	2 (2.7)	3 (3.7)	1 (1.2)	0
Sacralization, lumbarization	1 (0.9)	0	3 (3.5)	7 (7.4)*	3 (4.0)	12 (14.8)*	4 (4.8)	1	3 (4.0)	12 (14.8)*	4 (4.8)	1 (1.1)
Seven sternebrae	13 (12.0)	24 (26.7)*	6 (7.0)	21 (22.1)*	6 (8.0)	13 (16.0)	13 (15.5)	7	6 (8.0)	13 (16.0)	13 (15.5)	7 (7.8)
Anomaly												
Absence of thirteenth ribs	1 (0.9)	0	0	1 (1.1) (a)	0	0	0	0	0	0	0	0
Crooked tail	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fusion of vertebrae	0	0	0	1 (1.1) (a)	0	0	0	0	0	0	0	0
Absence of vertebrae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2) (b)	0

(a) : Scoliosis due to fusion of thoracic vertebrae with absence of the thirteenth ribs in a young

(b) : Absence of the second, third and fourth sacral vertebrae, and all of coccygeal vertebrae in a young S.D. in the number of coccygeal vertebrae increased because of this tailless young.

* Value differs significantly from the corresponding control (physiol. saline) at the 5% level.

Table 7 The incidence (%) of retarded ossification, minor changes and anomalies in the skeletal system in 4-week-old young from mothers given cefamandole intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy in rats

Item	Daily dose (mg/kg)			
	0 (Physiol. saline)	500	1,000	2,000
No. of observed specimens	21	20	20	20
Retarded ossification				
No. of coccygeal vertebrae (Mean \pm S.D.)	28.0 \pm 1.6	28.2 \pm 0.6	28.6 \pm 0.9	28.4 \pm 0.9
Minor change				
Lumbar ribs	0	0	2 (10.0)	0
Sacralization, lumbarization	0	1 (5.0)	0	0
Seven sternebrae	2 (9.5)	2 (10.0)	2 (10.0)	3 (15.0)
Anomaly				
	0	0	0	0

(1.5%)において散発した(Plate 3)。第4脳室と中脳水道における出血が、IV投与対照群(0.6%)で、また、硝子体における出血(Plate 4)が500 mg/kg IV投与群(0.5%)においてそれぞれ1匹ずつ発現した。いずれの場合も、発現率には、有意性はなく、用量一反応的増加もみられなかった。

内臓臓器異常は、2,000 mg/kg IP投与群とIV投与対照群において各1匹ずつ発現した気管・食道逆位と、IV投与対照群において1匹の鎖肛・無尾を伴っている胎仔に発現した左右副腎の癒合、左卵巣と腎の癒合、右腎の腹膜内への遊走の合併、であった。これらの異常の発現頻度に関しても、いずれも有意性は認められなかった。

哺乳仔(F₁)に対する影響

各群10匹の母獣とその仔(F₁)について得られた結

果をTable 5にまとめた。妊娠期間に対してCMD投与の影響は認められなかった。哺乳仔の生存率について、出生時における1,000 mg/kg IP投与群にのみ対照に比し有意な低下を認めた。第1週から第3週において、哺乳仔の生存率は、対照群とCMD投与群の間で有意差はなかった。

哺乳仔の体重は、IP投与の場合、CMD投与群において、3週令時に対照に比し有意な増加がみられた。一方、IV投与の場合は、1,000と2,000 mg/kg投与群において、対照に比し有意な減少がみられた。

IP投与の場合、3週令時の観察で、耳介の開展、毛生、歯の萌出、眼瞼の開裂、姿勢、歩行、正向反射、懸垂、聴覚、耳介反射に異常を認める個体はなかった。IV投与の場合は、定められた日に観察を行なったが、耳介の開展、腹部の毛生、切歯の萌出、眼瞼の開裂につい

Table 8 Organ weights in 3-week-old male young from mothers given cefamandole intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy in rats (Mean \pm S.D.)

Item	Daily dose (mg/kg)	0 (Physiol. saline)	500	1,000	2,000
No. of male young		20	20	20	20
Final body weight (g)		40.4 \pm 6.8	40.0 \pm 4.7	37.5 \pm 6.6	39.6 \pm 5.2
Heart (mg)		184 \pm 35	176 \pm 34	166 \pm 29	175 \pm 34
Lung (mg)		356 \pm 47	346 \pm 33	335 \pm 49	355 \pm 59
Kidneys (mg)		425 \pm 79	434 \pm 69	394 \pm 88	410 \pm 55
Liver (g)		1.65 \pm 0.36	1.63 \pm 0.33	1.48 \pm 0.43	1.61 \pm 0.28
Spleen (mg)		174 \pm 64	166 \pm 54	144 \pm 67	167 \pm 45
Adrenal glands (mg)		12 \pm 3.0	11 \pm 3.0	12 \pm 4.0	10 \pm 2.0
Thymus (mg)		151 \pm 32	163 \pm 34	150 \pm 36	148 \pm 42
Thyroids (mg)		4.8 \pm 1.4	3.7 \pm 0.7*	3.9 \pm 1.2*	4.2 \pm 1.0
Submaxillary glands (mg)		137 \pm 18	141 \pm 17	128 \pm 30	140 \pm 16
Testes (mg)		196 \pm 35	200 \pm 49	179 \pm 28	190 \pm 33
Prostate (mg)		19 \pm 4	19 \pm 5	18 \pm 6	18 \pm 5
Cecum with contents (mg)		512 \pm 150	584 \pm 164	519 \pm 157	629 \pm 342
Cecum without contents (mg)		171 \pm 40	160 \pm 41	146 \pm 44	184 \pm 33

* Value differs significantly from the control (physiol. saline) at the 5% level.

Table 9 Organ weights in 3-week-old female young from mothers given cefamandole intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy in rats (Mean \pm S.D.)

Item	Daily dose (mg/kg)	0 (Physiol. saline)	500	1,000	2,000
No. of female young		20	20	20	20
Final body weight (g)		39.8 \pm 6.1	39.9 \pm 7.6	34.9 \pm 8.3*	38.0 \pm 6.7
Heart (mg)		175 \pm 26	183 \pm 36	165 \pm 42	174 \pm 38
Lung (mg)		349 \pm 37	344 \pm 44	320 \pm 60	338 \pm 56
Kidneys (mg)		448 \pm 94	462 \pm 111	383 \pm 101*	419 \pm 80
Liver (g)		1.70 \pm 0.30	1.75 \pm 0.55	1.44 \pm 0.45*	1.54 \pm 0.32
Spleen (mg)		177 \pm 59	178 \pm 73	140 \pm 74	168 \pm 53
Adrenal glands (mg)		11 \pm 2.2	12 \pm 3.0	12 \pm 3.0	11 \pm 3.0
Thymus (mg)		167 \pm 43	170 \pm 41	144 \pm 45	160 \pm 54
Thyroids (mg)		4.9 \pm 1.4	4.2 \pm 1.3	3.9 \pm 1.0*	4.2 \pm 0.9
Submaxillary glands (mg)		140 \pm 13	145 \pm 20	125 \pm 28*	150 \pm 54
Ovaries (mg)		14 \pm 5	13 \pm 4	11 \pm 3*	15 \pm 7
Uterus (mg)		26 \pm 4	26 \pm 5	25 \pm 4	27 \pm 7
Cecum with contents (mg)		537 \pm 157	568 \pm 145	467 \pm 153	538 \pm 148
Cecum without contents (mg)		173 \pm 32	167 \pm 31	144 \pm 39*	183 \pm 48

* Value differs significantly from the control (physiol. saline) at the 5% level.

Table 10 The reflex functions in 3-week-old young from mothers given cefamandole intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy in rats

Item \ Daily dose (mg/kg)	0 (Physiol. saline)	500	1,000	2,000
No. of young	116	121	124	130
Righting reflex	100	100	99	100
Visual placing response	100	100	100	100
Auricular startle reaction (Ear-twitch reflex)	100	100	100	100
Corneal reflex	100	100	100	100
Pain reflex (tail-clipping)	100	100	100	100

(% positive reflex)

Table 11 Open-field behavior of 3 to 4-week-old young from mothers given cefamandole from day 7 through day 17 of pregnancy in rats (Mean ± S.D.)

Item \ Daily dose (mg/kg)	0 (Physiol. saline)	500	1,000	2,000	
No. of young tested	M	10	10	10	
	F	11	10	10	
Parameter					
Center latency (Second)	M	4.7 ± 3.7	10.9 ± 9.6	4.1 ± 2.3	5.5 ± 3.5
	F	6.1 ± 6.4	6.7 ± 3.9	6.5 ± 5.2	8.9 ± 16.2
No. of squares entered	M	47.2 ± 13.0	32.9 ± 15.5*	44.0 ± 22.1	37.5 ± 12.8
	F	37.9 ± 18.8	35.6 ± 28.3	29.8 ± 15.1	30.4 ± 17.8
No. of rearings	M	5.7 ± 3.8	4.5 ± 3.0	4.5 ± 2.6	4.3 ± 2.2
	F	4.4 ± 2.9	3.1 ± 2.6	4.6 ± 3.3	4.0 ± 2.9
No. of preenings	M	1.4 ± 0.5	1.4 ± 1.2	1.8 ± 1.2	1.9 ± 1.7
	F	1.7 ± 1.7	0.7 ± 0.8	1.3 ± 1.2	1.5 ± 1.4

* Value differs significantly from the corresponding control (physiol. saline) at the 5% level.

Plate 1 Knotty ribs in a rat fetus in the 500 mg/kg-IP-group

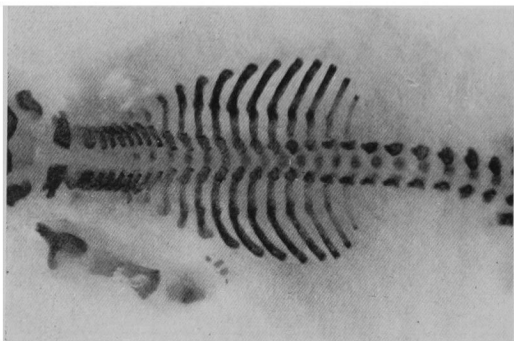


Plate 2 Disarrangement of thoracic vertebrae and ribs in a rat fetus in the 2000 mg/kg-IP-group

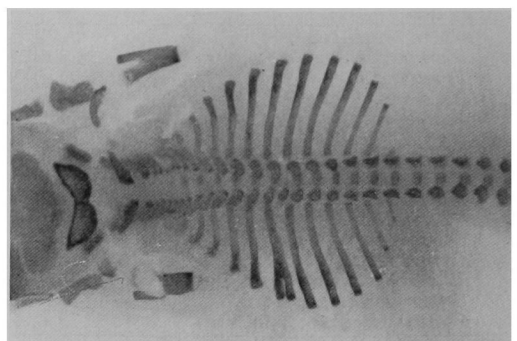


Plate 3

Hemorrhage at the hepatic lobe in a rat fetus in the 1000 mg/kg-IV-group

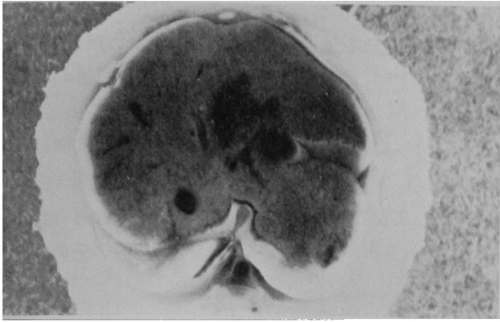


Plate 4

Hemorrhage at the vitreous body of the eye in rat fetus in the 500 mg/kg-IV-group



Plate 5

Kyphosis at the thoracic region due to fusion and malformation of thoracic vertebrae III to VI in a rat offspring (F₁) with disturbance of gaits with lower limb pareses at 8 weeks of age in the 500 mg/kg-IP-group

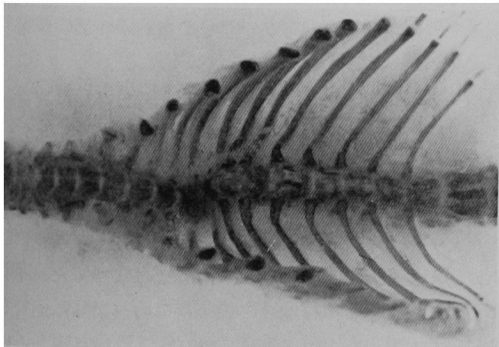


Plate 6

Spermatogenesis was normal in a male offspring (F₁) at 22 weeks of age in the 500 mg/kg-IP-group. However, by caging with this male, either female offspring (F₁) in the same dosage group or the intact female of the JCL: SD strain failed to be pregnant.

H. E. stain ×150

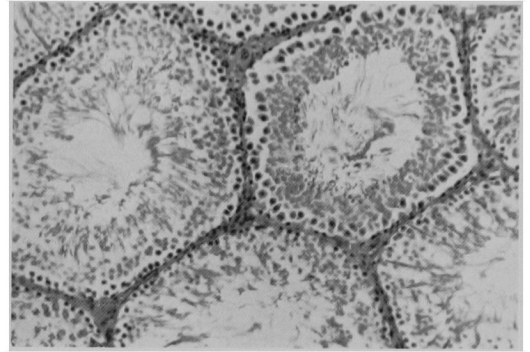
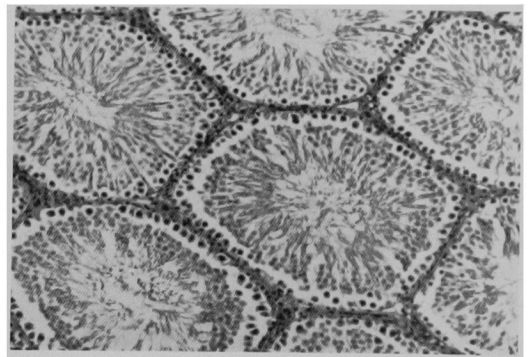


Plate 7

Spermatogenesis was normal in a male offspring (F₁) at 22 weeks of age in the 1,000mg/kg-IP-group. However, by caging with this male, either female offspring (F₁) in the same dosage or the intact female of the JCL: SD strain failed to be pregnant.

H. E. stain ×150



て、CMD 投与の影響を認めることは出来なかった。

3 週令時に屠殺した仔の外部形態と内臓器異常は、IP 投与において、500 mg/kg 投与群で水腎症 1 匹 (1.1%)、白内障 2 匹 (2.2%)、1,000 mg/kg 投与群で曲尾 1 匹 (1.2%)、2,000 mg/kg 投与群で水腎症 2 匹 (2.1%)、そして、IV 投与において、500 mg/kg 投与群で水腎症 1 匹 (0.8%)、1,000 mg/kg 投与群において無尾

1 匹 (0.8%) であった。これらの異常の発現頻度には有意性はなく、用量一反応的増加も認められなかった。

3 週令時に屠殺した仔と、IV 投与の場合に、一部 4 週令時に屠殺した仔 (行動試験に供試した仔) の骨格系観察結果は、それぞれ Table 6 と Table 7 に示した。化骨遅延に関しても、微細変化に関しても CMD 投与によると考えられる特別な変化はなかった。骨格系異常として、13 位肋骨の欠損 (IP 投与対照群と 2,000 mg/kg IP 投与群で各 1 匹)、曲尾 (1,000 mg/kg IP 投与群で 1 匹)、胸椎骨癒合による脊柱側弯 (2,000 mg/kg IP 投与群で 1 匹)、仙・尾椎骨欠損 (1,000 mg/kg IV 投与群で 1 匹) が発現した。いずれの異常の発現頻度も有意ではなかった。

IV 投与の場合の 3 週令仔の主要内臓臓器重量を Table 8 (雄) と Table 9 (雌) に示した。いずれについても、用量一反応的变化は認められなかった。雌の 1,000 mg/kg 投与群では、いくつかの臓器重量が対照値に比し有意に小さかった。しかし、この群では、体重も対照に比し有意に小さかったので、対体重相対重量について検討したところ、いずれの臓器に関しても対照に比し、有意差は認められなかった。

IV 投与の場合の 3 週令仔について行なった反射機能検査の結果を Table 10 にまとめた。正向反射、視覚性置き直し反応、音に対する耳介反射と全身性驚愕反応、接触に対する角膜反射、尾を挟んだときの痛覚反応を観察したところ、1,000 mg/kg 投与群の 1 匹で正向反射がみられなかった以外、全く異常は認められなかった。この例は無尾を認めた仔であった。なお、この仔に対する痛覚反応は皮膚を挟んで行なった。

IV 投与の場合の 3~4 週令仔について行なったオープン・フィールド試験の結果を Table 11 に示した。本表には、中央の正方形にラットを置いて、その正方形から外へラットが出るまでの時間 (Center latency)、歩行活動量 (No. of squares entered)、立ちあがり回数 (No. of rearings) および洗顔回数 (No. of preening) についてまとめた。これらのパラメータ以外にも脱糞回数と排尿回数についても観察したが、これら両パラメータについては、ほとんど発現が認められなかったので、本表には収めなかった。500 mg/kg 投与群の雄性仔で、歩行活動量が、対照に比し有意に低下した点を除いて、他のパラメータに関して、CMD 投与の影響は認められなかった。ここに掲げたオープン・フィールド試験のパラメータは、いずれも個体毎のばらつきが大きかった。

IV 投与の場合の 3~4 週令仔について行なった遊泳試験の結果を Fig. 6 に示した。下段には、ゴール (右側) に到着するまでの平均時間 (成功時間) を示した。

上段には平均錯誤数 (出発点へ逆回転して帰ったり、左側へ入ったりする回数) を示した。雌雄ともに成功時間は、第 1 試行だけが、他の試行に比して長かったが、第 2~5 試行では差がなかった。錯誤数は、雄の方が雌よりも少ない傾向を示し、これに応じて、成功時間も雄の方が、雌よりもやや短い傾向を示した。60 秒の試行時間内にゴールに到着出来なかった場合は、第 1 試行時にだけ、投与用量に関係なく数回散発したが、第 2 試行以後には、この様な例はなかった。成功時間と錯誤数について、CMD 投与群と対照群の間に差はみられなかった。これら両パラメータに関しても、個体差が大きかった。

F₁ の繁殖能力に対する影響

哺乳仔 (F₁) は 3 週令時に離乳したが、離乳時点で、F₁ の同居を開始して、その繁殖能力を調べた。その結果は、Table 12 にまとめた。本表では、第 1 交配に関する結果についてのみまとめた。

IP 投与の場合、CMD 投与群で各群 1~2 ペアで、妊娠が認められなかった。対照群における分娩率は 100% であったが、1 匹の雌が、分娩障害によって死亡した。剖検したところ、子宮内に 3 匹の死亡胎仔が認められたが、死因を明らかにすることは出来なかった。500 mg/kg IP 投与群において、分娩率は 80% であった。分娩の認められなかった 2 組のペアについて、雌雄それぞれに対して第 2 交配を行なった。ただし、このうち 1 匹の雌については、4 週令から下肢麻痺を伴う歩行障害が認められ、妊娠可能な状態とは考えられなかったので、第 2 交配を行なわずに、8 週令で屠殺した。骨格系の観察を行なったところ、第 3~6 胸椎骨に変形・癒合が認められ、脊柱はこの部分で後弯していた (Plate 5)。この異常の発現の原因については、明らかに出来なかった。結局、500 mg/kg IP 投与群における第 2 交配のペアリングとしては、3 組を設定した。1,000 と 2,000 mg/kg 各 IP 投与群について、各 1 ペアずつ分娩が認められなかった。これらのペアの雌雄それぞれに関して、第 2 交配を行なった。

IV 投与の場合には全ペアが第 1 交配で分娩した。ここでは、分娩障害例はなかった。第 1 交配に関する分娩率は、CMD 投与群と対照群間で有意差はなかった。

第 1 交配において、同居から分娩までの期間は、いずれも平均 2 ケ月強であり、このパラメータについても、CMD 投与群と対照群間で有意差はなかった。平均黄体数は、1,000 mg/kg IP 投与群のみ対照に比し有意に減少した。しかし、2,000 mg/kg IP 投与群あるいは 1,000 mg/kg IV 投与群と 2,000 mg/kg IV 投与群では、このような減少はなかった。平均着床数に関し

Fig. 6 Swimming ability of 3 to 4-week-old young from mothers given cefamandole intravenously from Day 7 through Day 17 of pregnancy in rats in water T-maze test

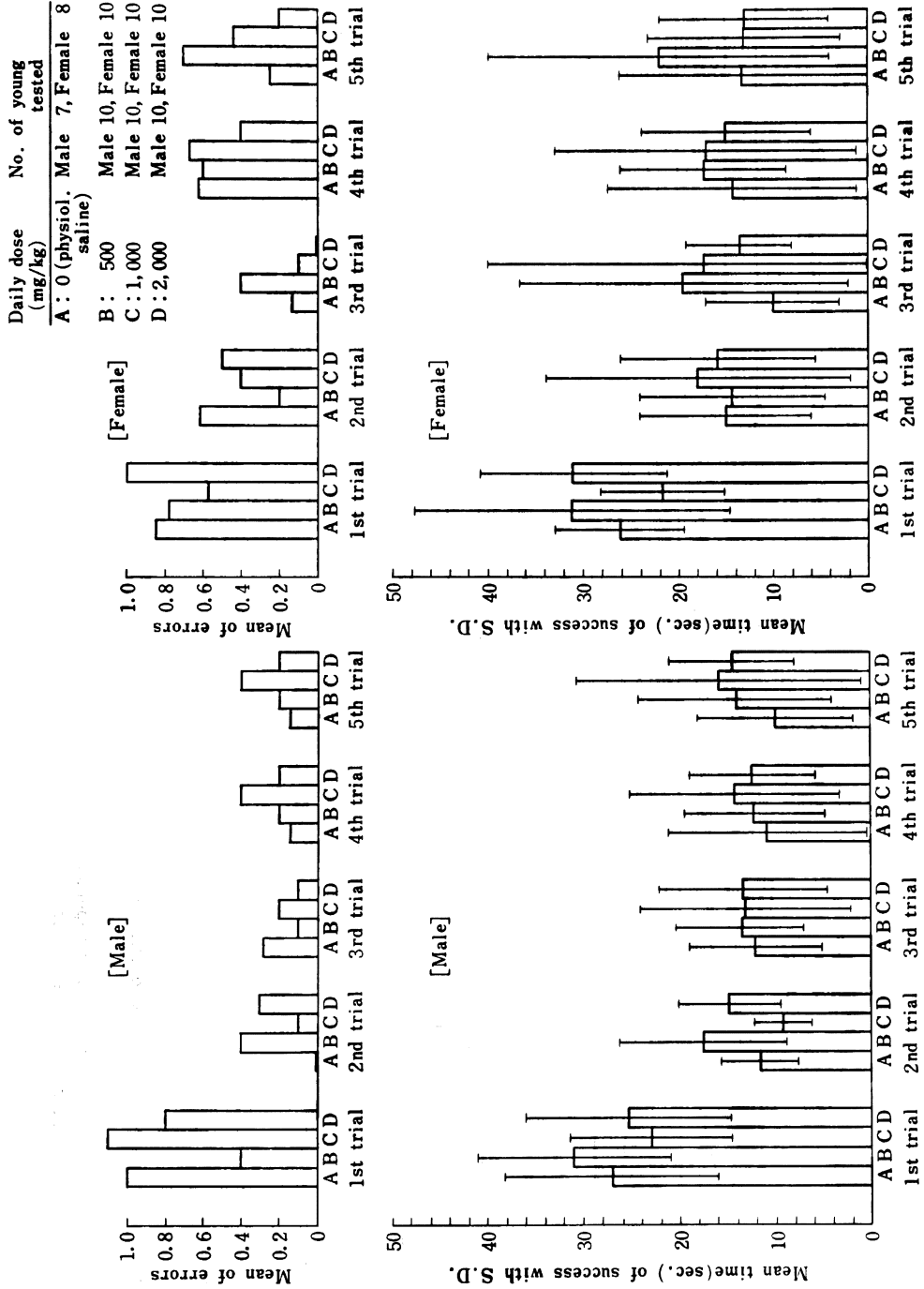


Table 12 Reproductive ability of young (F1) from mothers given cefamandole intraperitoneally or intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy in rats

Item	IP				IV			
	0 (Physiol. saline)	500	1,000	2,000	0 (Physiol. saline)	500	1,000	2,000
No. of pairs	10	10	10	10	10	10	10	10
No. of parturition	10	8	9	10	10	10	10	10
Fertility index (a)	100	80	90	90	100	100	100	100
Duration (days) from pairing to parturition (d)	62.6 ± 5.4	63.3 ± 4.3	62.3 ± 8.0	62.3 ± 5.0	62.1 ± 3.1	59.8 ± 2.5	65.1 ± 7.2	63.4 ± 5.2
No. of corpora lutea (d)	15.9 ± 2.9	14.0 ± 1.8	12.2 ± 3.7*	14.6 ± 3.3	14.8 ± 2.4	14.5 ± 1.8	15.7 ± 2.7	14.4 ± 1.9
No. of implantation sites (d)	12.8 ± 2.7	12.8 ± 1.3	10.6 ± 4.7	12.6 ± 2.5	13.4 ± 2.4	11.8 ± 2.6	12.7 ± 3.5	12.5 ± 3.6
% preimplantation loss of eggs (b)	19.5	8.9*	13.6	13.7	9.5	18.6*	19.1*	13.2
Live newborn (F2)								
No. of males (d)	5.2 ± 1.2	5.1 ± 1.9	5.7 ± 3.2	6.2 ± 1.5	7.1 ± 1.7	5.7 ± 2.9*	5.8 ± 2.9*	5.5 ± 2.1*
Body weight in males (g) (d)	5.9 ± 0.6	6.3 ± 0.3	5.9 ± 0.7	5.9 ± 0.6	6.2 ± 0.6	6.1 ± 0.4	6.0 ± 0.4	6.3 ± 0.7
No. of females (d)	6.6 ± 2.9	6.4 ± 2.8	3.7 ± 2.2*	5.8 ± 2.1	5.5 ± 1.8	5.2 ± 2.4	5.3 ± 2.7	5.3 ± 2.5
Body weight in females (g) (d)	5.5 ± 0.5	5.8 ± 0.4	5.5 ± 0.7	5.4 ± 0.4	5.9 ± 0.6	5.8 ± 0.5	5.7 ± 0.4	5.8 ± 0.5
Sex ratio (Males/females)	0.79	0.80	1.5**	1.08	1.29	1.10	1.09	1.04
Litter size (d)	11.8 ± 2.57	11.5 ± 1.90	9.3 ± 4.30	12.0 ± 2.40	12.6 ± 2.10	10.9 ± 3.00	11.1 ± 4.60	10.8 ± 2.70
Viability index (c)	92.2	90.2	88.4	95.6	94.0	92.4	87.4	86.4
Gross anomalies in live newborn	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO

(a) : (No. of parturition/No. of pairs) × 100

(b) : ((No. of c. lutea-No. of implantation sites)/No. of c. lutea) × 100

(c) : (Total No. of live newborn/No. of implantation sites) × 100

(d) : Mean ± S.D.

* Value differs significantly from the corresponding control (physiol. saline) at the 5% level.

** Value differs significantly from the theoretical ratio (1 : 1) at the 5% level.

て、CMD 投与群と対照群の間に有意差はなかった。着床前の卵の損失率は、500 mg/kg IV 投与群と 1,000 mg/kg IV 投与群において、それぞれ IV 投与対照値に比し有意に増加したが、IP 投与対照値に比していずれも有意差はなかった。すなわち、これら CMD 投与群における着床前の卵の損失率の増加は、対照群変動域内の変化であった。

第 1 交配において出産された仔 (F₂) の体重は、CMD の IV 投与群の雄性仔でのみ対照に比し有意に減少した。今回の IV 投与対照値は、特に雄で大きい傾向にあり、そのため IV 投与対照値に比し CMD IV 投与群の F₂ 雄性仔体重に有意差が検出されたと思われる。IP 投与対照値に比した場合、CMD IV 投与群における F₂ 雄性仔体重の有意差はなくなった。

第 1 交配で得られた F₂ の性比は、1,000 mg/kg IP 投与群でのみ理論値から有意に変動した。この原因は、本投与群において雌性仔が有意に少ないことにあるが、本群にのみ雌性仔が減少する原因は明らかに出来なかった。

F₂ の生存率、外部形態および欠落を主として観察した内臓臓器に関して、CMD 投与群において変化は認められなかった。

第 2 交配についての結果は、いずれの投与群についても例数は少ないので、統計的検定を加えなかった。前述のように、500 mg/kg IP 投与群に関しては 3 ペア、そして 1,000 mg/kg IP 投与群と 2,000 mg/kg IV 投与群に関しては、それぞれ 2 ペアずつを設定して第 2 交配を行なった。このうち、500 mg/kg と 1,000 mg/kg 投与群の 1 ペアずつで妊娠が成立しなかった。これらのペアにおいては、雄が CMD 投与群に由来するものであったので、雄の性腺・副性腺について組織学的観察を行なったが、造精機能異常を示す所見は得られなかった (Plate 6 と 7)。

第 2 交配においても、第 1 交配の場合と同様なパラ

メータについて検討したが、特別な変化は認められなかった。また、得られた F₂ の生存率、外部形態、主要内臓臓器についても変化はみられなかった。

(2) ウサギ

母獣に対する影響

Table 13 にまとめたように、IP 投与の場合、30 mg/kg 投与群で、10 匹の妊娠母獣中 1 匹が、妊娠 20 日に流産した。60 mg/kg IP 投与群では、13 匹の妊娠母獣中妊娠 21 日、23 日と 25 日にそれぞれ 1 匹、2 匹と 1 匹、計 4 匹が流産した。さらに、60 mg/kg IP 投与群では、流産した母獣と別の母獣が、妊娠 18 日と 23 日にそれぞれ 1 匹と 2 匹死亡した。60 mg/kg IP 投与群における流産と死亡例では、下痢症状が顕著であった。屍体剖検所見として、盲腸拡張、肝・脾萎縮が著明であり、胃・腸管内には固形物が認められなかった。

IV 投与の場合、30 mg/kg 投与群で、9 匹の妊娠母獣中 1 匹が、妊娠 25 日に流産した。60 mg/kg IV 投与群では、12 匹の妊娠母獣中 1 匹が妊娠 24 日に流産した。IV 投与の場合、母獣の途中死亡はなかった。

母獣の体重変化について、妊娠 0 日を基準にして、IP 投与の場合を Fig. 7 に、IV 投与の場合を Fig. 8 に示した。IP 投与の場合、15 mg/kg 投与群で、母獣の増体重は、投与開始後 3 日間 (妊娠 9 日まで) 減少した。その後、しばらくは、対照と同様な傾向の体重増加を示したが、妊娠 16 日以降再び体重増加は抑制的となった。30 mg/kg IP 投与群における体重増加も、ほぼ、15 mg/kg IP 投与群に類似の傾向を示した。60 mg/kg IP 投与群における母獣の体重は、妊娠 12 日まで減少し、妊娠 23 日まで抑制状態を保ち、以後、急速に増加した。この急速な体重増加には、前述のように、妊娠 23 日までに、状態の悪い動物が死亡したことが関与している。

IV 投与の場合、30 mg/kg 投与群の母獣体重は対照群と同様な経過で増加した。60 mg/kg IV 投与群では、

Table 13 The incidence of abortion and death in pregnant females given cefamandole intraperitoneally or intravenously from day 6 through day 18 of pregnancy in rabbits

Treatment		No. of pregnant females	No. of abortion	Day (a) of abortion (No.)	No. of death	Day (a) of death (No.)
Route	Daily dose (mg/kg)					
IP	0 (Physiol. saline)	12	0	—	0	—
	15	12	0	—	0	—
	30	10	1	20 (1)	0	—
	60	13	4	21 (1), 23 (2), 25 (1)	3	18 (1), 23 (2)
IV	0 (Physiol. saline)	9	0	—	0	—
	30	9	1	25 (1)	0	—
	60	12	1	24 (1)	0	—

(a) Day of pregnancy, when abortion or death were found.

Fig. 7 Body weight gain in pregnant rabbits given cefamandole intraperitoneally from Day 6 through Day 18 of pregnancy

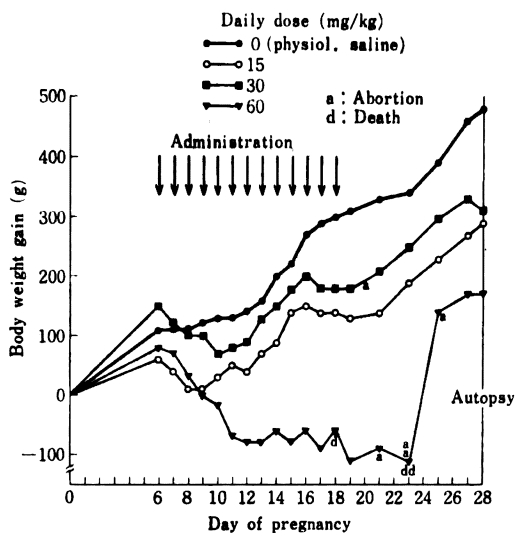
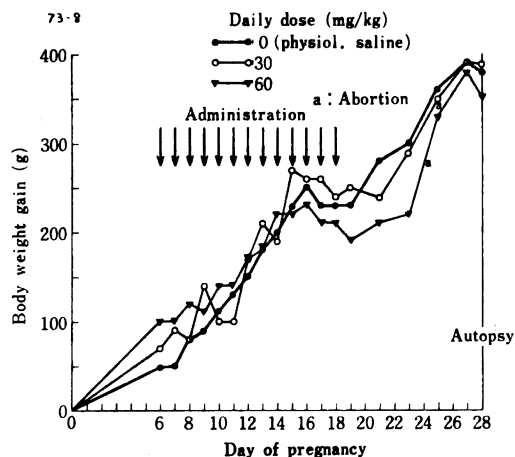


Fig. 8 Body weight gain in pregnant rabbits given cefamandole intravenously from Day 6 through Day 18 of pregnancy



CMD 投与期を過ぎて 5 日間程度、体重抑制がみられたが、以後は対照と同様な経過の体重増加を示した。

胎子に対する影響

妊娠 28 日に母獣を屠殺して得られた胎子について、生存率と体重をまとめて、Table 14 に示した。IP 投与の場合、60 mg/kg 投与群において、対照に比し、生存胎仔率は有意に減少した。この減少の原因は、流産によるものが主要であった。IV 投与の場合、30 と 60 mg/kg の両投与群において、IV 投与対照群に比し、生存胎

Table 14 Body weight and viability in fetuses from mothers given cefamandole intraperitoneally or intravenously from day 6 through day 18 of pregnancy in rabbits

Treatment	Daily dose (mg/kg)	No. of mothers (a)	No. of implants	No. of fetuses				Body weight (g) in				
				Live	Resorbed	Macerated	Dead	Others (b)	Male	Female		
Route								No.	Mean ± S.D.	No.	Mean ± S.D.	
IP	0 (Physiol. saline)	12	93	73 (78.5)	16 (17.2)	3 (3.2)	1 (1.1)	0	41	31.5 ± 6.0	32	33.1 ± 5.7
	15	12	88	75 (85.2)*	4 (4.5)	8 (9.1)	1 (1.1)	0	42	29.6 ± 7.1*	33	28.3 ± 6.5*
	30	10	71	54 (76.1)	4 (5.6)	6 (8.5)	0	7 (9.9)	30 (c)	31.3 ± 5.9	23 (c)	29.4 ± 5.9*
IV	60	9	77	37 (48.1)*	6 (7.8)	3 (3.9)	0	31 (40.3)*	16	27.9 ± 4.9*	21	29.1 ± 4.8*
	0 (Physiol. saline)	9	63	59 (93.7)	4 (5.7)	0	0	0	32	29.9 ± 6.2	27	29.6 ± 5.8
	30	9	69	52 (75.4)*	4 (5.8)	2 (2.9)	0	11 (15.9)*	31	33.9 ± 4.4*	21	32.1 ± 4.8
	60	12	94	75 (79.8)*	10 (10.6)	1 (1.1)	0	8 (8.5)	37	31.8 ± 4.4	38	29.9 ± 5.6

(a) : Including mothers with abortion

(b) : Total number of implantation sites in the uteri of mothers with abortion

(c) : The record was lacked for the sex of one live fetus in this group.

Parentthesized figures show a percentage ratio to the number of implants.

* Value differs significantly from the corresponding control (physiol. saline) at the 5% level.

Table 15 External, visceral and skeletal anomalies in fetuses from mothers given cefamandole intraperitoneally or intravenously from day 6 through day 18 of pregnancy in rabbits

Item	Daily dose (mg/kg)					IP					IV					
	0 (Physiol. saline)	15	30	60	0 (Physiol. saline)	15	30	60	0 (Physiol. saline)	15	30	60	0 (Physiol. saline)	15	30	60
No. of litters	12	12	10	9	9	9	9	9	9	9	9	12	9	9	9	12
External anomaly																
No. of fetuses	73	75	54	37	59	75	54	37	59	75	54	37	59	75	54	37
% litters with fetuses with anomaly	8.3	0	10.0	33.3	33.3	0	10.0	33.3	33.3	0	10.0	33.3	33.3	0	10.0	33.3
No. and type of anomaly	1: PD	0	1: BC etc.	1: OC (a) 1: CP etc. (b) 1: HC etc. (c)	1: FAM etc. (d) 6: CT 1: AN	0	1: BC etc.	1: OC (a) 1: CP etc. (b) 1: HC etc. (c)	1: FAM etc. (d) 6: CT 1: AN	0	1: BC etc.	1: OC (a) 1: CP etc. (b) 1: HC etc. (c)	1: FAM etc. (d) 6: CT 1: AN	0	1: BC etc.	1: OC (a) 1: CP etc. (b) 1: HC etc. (c)
% fetuses with anomaly	1.4	0	1.9	8.1	13.6	0	1.9	8.1	13.6	0	1.9	8.1	13.6	0	1.9	8.1
Visceral anomaly																
No. of fetuses	31	35	25	18	28	35	25	18	28	35	25	18	28	35	25	18
% litters with fetuses anomaly	0	0	0	22.2	11.1	0	0	22.2	11.1	0	0	22.2	11.1	0	0	22.2
No. and type of anomaly	0	0	0	1: OC (a) 1: HC etc. (c)	1: TOT	0	0	1: OC (a) 1: HC etc. (c)	1: TOT	0	0	1: OC (a) 1: HC etc. (c)	1: TOT	0	0	1: OC (a) 1: HC etc. (c)
% fetuses with anomaly	0	0	0	11.1	3.4	0	0	11.1	3.4	0	0	11.1	3.4	0	0	11.1
Skeletal anomaly																
No. of fetuses	42	40	29	19	31	40	29	19	31	40	29	19	31	40	29	19
% litters with fetuses with anomaly	8.3	0	0	11.1	11.1	0	0	11.1	11.1	0	0	11.1	11.1	0	0	11.1
No. and type of anomaly	1: DAV	0	0	1: WR (b) CP	1: SF etc. (d)	0	0	1: WR (b) CP	1: SF etc. (d)	0	0	1: WR (b) CP	1: SF etc. (d)	0	0	1: WR (b) CP
% fetuses with anomaly	2.4	0	0	5.3	3.2	0	0	5.3	3.2	0	0	5.3	3.2	0	0	5.3

AN: Absence of a nail of the right fore-digit I, BC etc.: Brachycephaly with clubhands, clubfeet and short tail,

CP etc.: Cleft palate with clubhands, clubfeet and short tail, CT: Crooked tail in the same littermates, DAV:

Disarrangement of cervical and thoracic vertebrae, DAV. R: Disarrangement of thoracic vertebrae and ribs,

FAM etc.: Medial fissure of abdominal muscle with cleft palate and clubfeet, HC etc.: Hydrocephaly with clubhand,

OC: Omphalocele, PD: Preaxial polydactyly of the right hind-digit, SF etc.: Sternal fusion with cleft palate and

curvature of scapular spine, ulna and radius, TOT: Tracheoesophageal transposition, VF: Vertebral fusion between

cervical vertebra VII and thoracic vertebra I, WR: Wavy ribs with cleft palate

(a): The same fetus, (b): The same fetus, (c): The same fetus, (d): The same fetus

* Value differs significantly from the corresponding control (physiol. saline) at the 5% level.

仔率は有意に減少した。しかし、これら両群における生存胎仔率を IV 投与対照群と比較した場合、それぞれ有意差は認められなかった。

IP 投与の場合、生存胎仔体重は、雄性仔について、15 と 60 mg/kg 投与群で、また、雌性仔については、CMD 投与全群において、IP 投与対照群に比し、それぞれ有意に減少した。IV 投与の場合、CMD 投与群において、生存胎仔体重の減少は認められなかった。

生存胎仔に認められた外部形態、内臓臓器および骨格系の異常を Table 15 にまとめて示した。これらの異常の発現頻度にも、また、異常仔を伴ったリッターの頻度にも CMD 投与による有意な増加は認められなかった。

外部形態異常として、IP 投与の場合、対照群において多趾が 1 匹 (1.4%)、30 mg/kg IP 投与群において、内反手、内反足、短尾を伴う短頭症が 1 匹 (1.9%) (Plate 8)、60 mg/kg IP 投与群において、臍帯瘤が 1 例 (2.7%)、内反手、内反足、短尾を伴う口蓋裂が 1 匹 (2.7%) と内反手を伴う水頭症が 1 匹 (2.7%) (Plate 9) 発現した。これらは、いずれも異なったリッターに発現した。IV 投与の場合、対照群において、口蓋裂、内反足を伴った腹筋縦裂 (腹膜は正常であり、腹壁裂は認められない) が 1 匹 (1.7%)、同一リッターの 6 匹における曲尾 (10.2%) と第 1 指爪の欠損が 1 匹 (1.7%) 発現した。これらは、いずれも異なったリッターにおいて発現した。これら異常の発現頻度には、いずれも有意性はみられなかった。CMD IV 投与群では、外部形態異常を伴う胎仔はみられなかった。

生存胎仔における内臓臓器異常は、60 mg/kg IP 投与群における臍帯瘤仔 (1 匹) と水頭症仔 (1 匹) のそれぞれに対応してみられた腸管の脱出 (Plate 10) と側脳室の拡張 (Plate 11)、および、IV 投与対照群における気管—食道の逆位 (1 匹、3.4%) であった。これらの異常の発現頻度には有意性はなかった。

生存胎仔における骨格系異常は、IP 投与の場合、対照群における頸椎・胸椎骨の配列異常が 1 匹 (2.4%) と、60 mg/kg IP 投与群における口蓋裂と波状肋骨の合併が 1 匹 (5.3%) みられた。IV 投与の場合、対照群において肩甲棘、尺骨、橈骨の弯曲と口蓋裂の合併が 1 匹 (3.2%)、30 mg/kg IV 投与群において後位胸椎骨と肋骨の配列異常が 1 匹 (3.6%) (Plate 12) と第 7 頸椎骨と第 1 胸椎骨の癒合が 1 匹 (2.5%) 発現した。これらの異常の発現率に関して有意性はみられなかった。

生存胎仔における化骨性と骨微細変化は Table 16 に示した。60 mg/kg IP 投与群における 13 肋骨の発現頻度が対照に比し有意に増加した点を除けば、CMD 投

Table 16 The incidence (%) of minor changes and retarded ossification in fetuses from mothers given cefamandole intraperitoneally or intravenously from day 6 through day 18 of pregnancy in rabbits

Item	IP				IV			
	0 (Physiol. saline)	15	30	60	0 (Physiol. saline)	30	60	60
No. of observed specimens	42	40	29	19	31	28	40	40
Daily dose (mg/kg)								
Retarded ossification								
Sternebrae	30 (71.4)	28 (70.0)	15 (51.7)	11 (57.9)	25 (80.6)	21 (75.0)	29 (72.5)	29 (72.5)
Centra of thoracic vertebrae	21 (50.0)	20 (50.0)	15 (51.7)	9 (47.4)	14 (45.2)	18 (64.3)	23 (57.5)	23 (57.5)
Shortened rib I - cervical-rib-like	0	0	0	0	0	4 (14.3) (a)	0	0
Pubis	3 (7.1)	1 (2.5)	2 (6.9)	0	0	0	0	0
Hyoid	5 (11.9)	11 (26.2)	9 (31.0)	2 (10.5)	5 (16.1)	2 (7.1)	4 (10.0)	4 (10.0)
No. of sacro-coccygeal vertebrae (Mean ± S.D.)	20.0 ± 0.7	19.6 ± 1.5	20.0 ± 1.0	19.7 ± 0.9	19.6 ± 0.8	20.3 ± 0.7	19.8 ± 0.7	19.8 ± 0.7
Minor change								
Lumbar ribs	11 (26.2)	7 (17.5)	2 (6.9)	1 (5.3)	7 (22.6)	8 (28.6)	5 (12.5)	5 (12.5)
Thirteen ribs	26 (61.9)	28 (70.0)	24 (82.8)	18 (94.7)*	17 (54.8)	22 (78.6)	28 (70.0)	28 (70.0)
Interfrontal bone	1 (2.4)	0	2 (6.9)	0	0	0	0	0

(a) : The same littermates

* Value differs significantly from the corresponding control (physiol. saline) at the 5% level.

Plate 8

Brachycephaly with clubhands, clubfeet and short tail in a rabbit fetus in the 30 mg/kg-IP-group

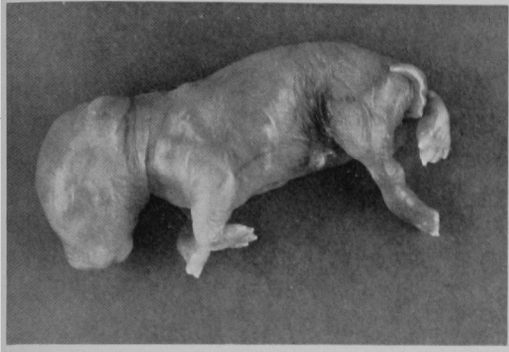


Plate 9

Hydrocephaly with clubhands in a rabbit fetus in the 60 mg/kg-IP-group



Plate 10

Omphalocele in a rabbit fetus in the 60 mg/kg-IP-group

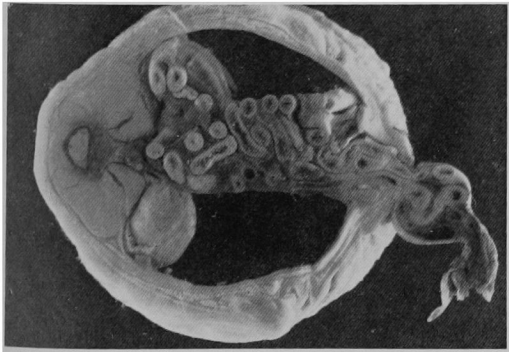


Plate 11

Enlargement of the lateral ventricle in a rabbit fetus with hydrocephaly in the 60 mg/kg-IP-group

The same fetus shown at plate 9

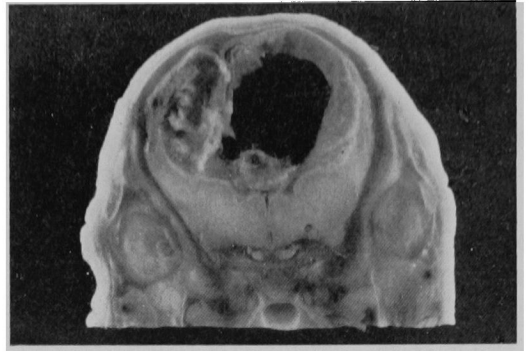
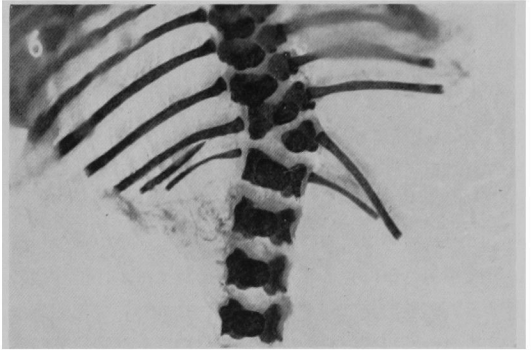


Plate 12

Disarrangement of thoracic vertebrae and ribs in a rabbit fetus in the 30 mg/kg-IV-group



与群における変化はなかった。

考 察

セファロリジンの毒性研究において、明確に示されたように、セファロsporin系抗生物質の毒性は、ラット・マウスに比してウサギにおいて強く発現される^{2,3)}。したがって、セファロsporin系抗生物質の催奇形性に関する報告で、ウサギに対する投与量は、マウス、ラットに対する投与量に比して少ない用量として設定されている^{15,18)}。

CMD の場合も、成熟雌あるいは妊娠母獣に対する毒性は、ラットに比しウサギに対して強く発現された。今回の実験で、ウサギに対して設定した CMD の最大投与量 (60 mg/kg/day) は、予定されている人体常用量

(40~80 mg/kg/day) の 0.75~1.5 倍に過ぎない用量であったが、IP 投与の場合に母獣の 23% (3/13) が死亡した。

IP 投与の影響と IV 投与の影響を比較すると、ラットにおいては、母獣、胎仔、哺乳仔のいずれにおいても投与経路による明確な差を示すパラメータはなかった。一方、ウサギにおいては、60 mg/kg 投与群における母獣増体重の抑制とか、胎仔生存率の低下にみられるように、CMD 投与の影響は、IV 投与の場合よりも IP 投与の場合に強く発現され、投与経路によって差異があることが示唆された。

セファロsporin系抗生物質であるセフェレキシンの 500 と 4,000 mg/kg/day¹¹⁾ とか、セファトリジンの 100, 400 と 800 mg/kg/day¹²⁾ を、妊娠ラットに経口投与した場合に、摂餌量は、投与期を通じて抑制されるが、投与終了後は回復にむかうことが報告されている。ラットにおける CMD IV 投与群の摂餌量についても、これら抗生物質投与の場合と同様な変動を示した。CMD 投与終了後の摂餌量は、妊娠 20 日と 21 日の両日において、対照群の摂餌量を超えて多かった。妊娠ラットの摂餌量は、通常、妊娠 19 日にピークとなり、以後、妊娠 20 日と 21 日において減少し、妊娠 22 日に相当する分娩当日の摂餌量は、ほとんど認められない。CMD 投与のラットでは、このような妊娠末期の摂餌量の減少はなく、妊娠 21 日の摂餌量は、対照群における妊娠 16 日~19 日の値に相当した。ただし、CMD 投与群における分娩は、期待日に認められており、遅延することはなかった。CMD 投与群においてこのように摂餌量が減少しない原因を明らかにすることは出来なかったが、投与期における摂餌量抑制に対する一種の rebound 現象があって、これが妊娠 20 日と 21 日においても継続しているのであると推察される。

抗生物質を投与された妊娠ラットにおける摂水量についての報告は少ないようであるが、CMD IV 投与妊娠ラットの場合と同様な摂水量増加傾向が、妊娠ラットに N, N'-isopropylidene- α -amino-benzyl penicillin のカリウム塩を 2,000 mg/kg/day 投与した場合に認められている¹⁰⁾。CMD IV 投与ラットにおける亜急性毒性実験で、摂水量は 4,000 mg/kg/day 投与の場合、著明に増加し、500~2,000 mg/kg/day 投与で、軽度増加した。これら摂水量増加は、休業することによって認められなくなるので、CMD 投与の影響によるものと考えられている。CMD IV 投与妊娠ラットにおいて、軟便は散見されたが、下痢はみられなかった。したがって、これらラットにおいて、糞便による水分の排泄は、対照群と大差ないだろうと思われる。前述の亜急性毒性実験

で、尿量は 4,000 mg/kg/day 投与の場合に増加するが、500~2,000 mg/kg/day 投与の場合は変化なかった。今回の実験では、尿量について検討しなかったが、おそらく、CMD IV 投与妊娠ラットにおいても尿量は増加しているであろうと考えられる。

IV 投与に供試した CMD 濃度は 25% の高張液であった。このような高張液を IV 投与することによって浸透圧利尿が惹起され、そのために失われる水分を補給するために、摂水量が増加するのであると推測される。

ラットの場合、胎仔の生存性、および、体重と化骨性に就いて判断したときの子宮内発育に対して、CMD 投与が悪影響を与えるという根拠は、全く得られなかった。ラット生存胎仔に認められた外部形態、骨格系および内臓臓器における変化と異常について、その発現が CMD 投与によって、用量一反応的に増加するものはなかった。腎盂の拡張が、1,000 と 2,000 mg/kg 投与群において増加したが、3 週令仔の剖検で、水腎症はほとんど見られなかった。したがって、胎生末期の腎盂拡張が、生後、水腎症を発症させることは稀であろうと思われる。

CMD 投与ラットの分娩は、ほとんどの母獣において順調に期待日に認められた。哺乳仔 (F₁) の生存性について、用量一反応的变化はなかった。CMD IP 投与群の F₁ 体重は、対照と同様に増加したが、IV 投与の場合、とくに、1,000 と 2,000 mg/kg 投与群の F₁ 体重は、t-検定を行なったところ、対照に比し有意に抑制される場合が多かった。そこで、各リッター体重平均値を 1 標本として、順位和検定²¹⁾を行なったところ、これら有意差は全て認められなくなった。また、F₁ の臓器重量、一般分化状態、反射機能、運動機能(游泳試験)、情動(オープン・フィールド試験)についても、CMD 投与の影響は認められなかった。游泳試験では、ゴールへの到着時間と、錯誤数をパラメータとしたが、両パラメータとも個体差が大きかった。水迷路学習における学習能や記憶能については、正常ラットにおいても個体差が大きいといわれており⁹⁾、CMD 投与によって、これらパラメータに関する均一性が乱されているとは考えにくい。すなわち、本実験結果から、妊娠中期に母獣に CMD を投与しても、妊娠期間、分娩および哺育性に関して、さらに、F₁ の生後発育に対して、悪影響を及ぼすことはないと思われる。

F₁ にみられた異常のうちで、用量一反応的に増加するものはなかった。500 mg/kg IP 投与群にみられた白内障 2 例は、同腹仔に発現したものであった。1,000~2,000 mg/kg 投与群では、IP 投与の場合も IV 投与の場合も白内障は全く発現していないので、これら 2 例の

白内障は、CMD 投与に関連して発現したものではなくて、むしろ遺伝的関与によって発現したものであろうと思われる。

離乳時に雌雄 F_1 の同居を開始して、分娩までの期間を検討したところ、CMD 投与群と対照群との間に有意差はなかった。このことは、 F_1 の性成熟時期について、CMD 投与の影響のなかったことを示唆している。黄体数、着床数あるいは F_2 数に基づいて判断した場合、 F_1 の繁殖能力に関して、CMD 投与の影響を認めることは出来なかった。

第 2 交配を行っても妊娠が成立しなかった 2 組のペアにおいて、CMD 投与群に由来している 2 匹の雄の造精機能は、少なくとも組織学的検討では正常と思われた。これらの雄は、500 と 1,000 mg/kg IP 投与群に由来するものであった。2,000 mg/kg IP 投与群と、IV 投与全群における F_1 雄性仔の繁殖能力には全く異常を認めなかったことから、第 2 交配を行っても妊娠が成立しなかった原因として、CMD 投与の影響を重要視することは疑問であろう。

ウサギに対する CMD 投与の場合、母獣の 20% 強が死亡するような大量投与 (60 mg/kg IP) によって、はじめて明確な胎仔生存性の低下が認められた。この場合、胎仔の子宮内発育遅延も認められたが、生存胎仔における催奇形性は証明されなかった。30 と 60 mg/kg IV 投与の場合も、軽度で胎仔生存性は低下したが、催奇形性は認められなかった。すなわち、ウサギに対する CMD 投与は、胚仔致死的に作用することはあるが、催奇形的に作用することは、ほとんどないであろうと推察される。

妊娠母体に投与されたセファロsporin系抗生物質が、胎仔(児)に移行することは、ヒトについても動物についても証明されている^{1,8,14,17,22)}。しかしながら、マウス、ラットあるいはウサギを使用した動物実験において、セファロsporin系抗生物質が催奇形性をもたらすと結論した報告は見当たらないようであり、いずれも催奇形性について否定的である^{1,3,4,6,9,11,12,13,15,17,18,19)}。妊娠婦人に投与されたセファロsporin系抗生物質の児に対する影響についての報告は非常に少ないが、今日まで、ヒトに対して催奇形性の疑いが提唱された例はないとされている¹⁰⁾。

今回検討した CMD に関して得られた結果は、ラットとウサギに対して、CMD は催奇形的ではないことを示唆しており、多くのセファロsporin系抗生物質について得られている結果と一致した。

謝 辞

本研究にあたり、山県英弘、竹川祐司、葺石米孝、阪口いさ子、岡本あつ子、宮後正志の諸氏から技術的援助をうけた。ここに記して感謝する。

文 献

- 1) 青山卓夫, 古岡謙二郎, 長谷川徳雄, 根本克利: Cephalexin のマウスおよびラットにおける催奇形性試験。応用薬理 3: 249~263, 1969
- 2) ATKINSON, R. M.; J. P. DURRIE, B. DAVIS, D. A. H. PRATT, H. M. SHARPE & E. G. TOMICH: Acute toxicity of cephaloridine, an antibiotic derived from cephalosporin C. Toxicol. Appl. Pharmacol. 8: 398~406, 1966
- 3) ATKINSON, R. M.; J. D. CAISEY, J. P. CURRIE, T. R. MIDDLETON, D. A. H. PRATT, H. M. SHARPE & E. G. TOMICH: Subacute toxicity of cephaloridine to various species. Toxicol. Appl. Pharmacol. 8: 407~428, 1966
- 4) BIRKHEAD, H. A.; G. B. BRIGGS & L. Z. SAUNDERS: Toxicology of cefazolin in animals. J. Infect. Dis. 128 (Suppl.): S 379~S 388, 1973
- 5) 石橋 綸: 水迷路におけるラットの学習行動について。実験動物 27: 9~12, 1978
- 6) 伊藤隆太, 裏川昌玄, 住山 弘: 新抗生物質 Cephapirin のマウス・ラット胎仔および生後発育に及ぼす影響。東邦医会誌 21: 205~210, 1974
- 7) LATZ, A.; G. BAIN, M. GOLDMAN & C. KORNETSKY: Maze learning after the administration of antidepressant drugs. J. Pharmacol. Exptl Therap. 156: 76~84, 1967
- 8) 真柄正直, 高瀬善次郎, 水谷一弥: 各種抗生物質の胎仔臓器内への移行濃度。Chemotherapy 14: 569, 1966
- 9) 増田 裕, 鈴木善雄, 小此木丘: Cephadrine の実験動物に対する毒性試験および胎仔に及ぼす影響について。Chemotherapy 23: 37~68, 1975
- 10) 松崎明紀, 吉田昭雄, 中村浩一, 阿久津貞夫: 新合成ペニシリン N, N'-isopropylidene- α -amino-benzyl penicillin (Natacillin) の胎仔に及ぼす影響について。薬物療法 1: 539~557, 1968
- 11) 松崎明紀, 阿久津貞夫, 向川秀生, 島村達夫: Cefatrizine (S-640 P) の催奇形性に関する研究。第 1 報マウス、ラットの胎仔および新生仔の発育に及ぼす影響。Jap. J. Antibiotics 29: 129~143, 1976
- 12) 峰下鏡雄, 長谷川 靖, 馬岡いさ子: Cephalexin (S-6420) のラット胎仔・哺乳仔およびマウス胎仔・哺乳仔に対する催奇形性試験。基礎と臨床 3: 625~650, 1969
- 13) 峰下鏡雄, 長谷川靖彦, 吉田豊彦, 光前嗣郎, 前田とも子, 山本あつ子, 大鳥 寛: 妊娠中に投与された Cephalo-

- glycin のマウス・ラットの胎仔ならびに哺乳仔に及ぼす影響。Chemotherapy 18: 39~44, 1970
- 14) 水谷一弥: 各種抗生物質を母体に与えた場合の胎児および新生児におよぼす影響。Chemotherapy 15: 611~623, 1967
- 15) 水谷正寛, 伊原敏夫, 高野喜一: Cephacetrile のマウス, ラットおよびウサギの胎児の発生ならびに生後の発育・分化に及ぼす影響。基礎と臨床 9: 3137~3158, 1975
- 16) NISHIMURA, H. & T. TANIMURA: Clinical aspects of the teratogenicity of drugs. p. 133, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1976
- 17) 高橋謙一: 抗生物質の妊娠母体ならびに胎仔におよぼす影響に関する実験的研究—とくに Cephalosporin C 系抗生物質について。久留米医学会雑誌 37: 548~566, 1974
- 18) 渡辺信夫, 岩波黄英, 藤井登志之: Cefazoline sodium の毒性および胎仔への影響。Chemotherapy 18: 528~543, 1970
- 19) WELLES, J. S.; R. O. FROMAN, W. R. GIBSON, N. V. OWEN & R. C. ANDERSON: Toxicology and pharmacology of cephalixin in laboratory animals. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1968: 489~496, 1969
- 20) WILCOXON, F.: Individual comparisons by ranking methods. Biometrics Bull. 1: 80~83, 1945
- 21) WILSON, J. G.: Methods for administering agents and detecting malformations in experimental animals. In "Teratology—Principles and Techniques", ed. WILSON, J. G. & J. WARKANY, pp. 262~277, Univ. Chicago Press, Chicago & London, 1965
- 22) 吉岡 一, 大窪見義夫, 杉本信子, 松田正二, 門間志夫, 岡野敏多, 土門洋哉, 鷲塚紀夫, 岩田郁之: セファロリンの胎盤通過について。日本新生児学会雑誌 5: 81~83, 1969

A TERATOLOGY STUDY ON CEFAMANDOLE IN RATS AND RABBITS

YASUHIKO HASEGAWA, TOYOHICO YOSHIDA and TSUGIO KOZEN

Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.

A teratology study on a new antibiotic of cephalosporins, cefamandole sodium (CMD), was performed in primigravid JCL: SD rats and New Zealand White rabbits.

CMD was administered intraperitoneally (ip) or intravenously (iv) once daily in the dosages of 0 (physiological saline), 500, 1,000 and 2,000 mg/kg/day from Day 7 through Day 17 of pregnancy in rats, and of 0 (physiological saline), 15 (ip, alone), 30 and 60 mg/kg/day from Day 6 through Day 18 of pregnancy.

Twenty-one to thirty pregnant females of rats in each group were autopsied on Day 21 of pregnancy in order to examine fetuses. Ten pregnant females in each group were allowed to deliver their young and nurse them until three weeks of age. Young were examined on their viability, growth, behavior (water T-maze test), emotion (open-field test) and reproductive performance.

Nine to thirteen pregnant females of rabbits in each group were autopsied on day 28 of pregnancy. Uterine findings were recorded and fetal examinations performed.

Skeletal examinations were done on specimens stained with alizarin red-S in fetuses, or on röntgenograms with the soft X-ray in young of rats. Visceral examinations in fetuses were done by WILSON's freehand razor-blade section.

In the case of rats, no drug-related effects appeared on viability, intrauterine growth and the incidence of external, visceral and skeletal anomalies in fetuses. The administration of CMD did not affect the gestation period, parturition and nursing ability in mother rats, nor were there any adverse effects on growth, viability, behavioral and emotional parameters, and reproductive ability in postnatal F₁-young. There was no drug-related difference between the results from the ip treatment and those from the iv treatment.

In the case of rabbits, the toxicity of CMD in pregnant females, and the adverse effects on fetal viability and intrauterine growth were more severe with the ip treatment than those with the iv treatment. However, no external, visceral and skeletal anomalies with the significant frequency were produced in fetuses in each treatment.

These findings suggest that CMD has no teratogenic potentiality in rats and rabbits.