

## Cefamandole のラット周産期および授乳期投与試験

小林 文彦・伊藤 道雄

塩野義製薬株式会社研究所

Cefamandole の周産期および授乳期投与試験を SPRAGUE-DAWLEY 系ラットを用い、妊娠後期の妊娠第 17 日から腹腔内または静脈内に連続投与しつつ次世代 ( $F_1$ ) を自然分娩させ、この  $F_1$  哺育中も親ラット ( $F_0$ ) への投与を継続した。さらに  $F_1$  を離乳後も飼育し、その繁殖能を  $F_2$  仔を得ることで検索した。Cefamandole は腹腔内投与 (1 日 500, 1,000, 2,000 mg/kg) または静脈内投与 (1 日 1,000, 2,000 mg/kg) で、妊娠第 17 日から親ラット ( $F_0$ ) に投与した。

2,000 mg/kg の極めて高用量群で分娩前後の  $F_0$  の死亡、 $F_1$  の出生直後死亡がやや多くみられ、 $F_1$  仔の出生時および哺乳期間中の低体重がみられた。しかし、生まれた仔 ( $F_1$ ,  $F_2$ ) の成長、発育、繁殖能などにはなんらの影響もみられなかった。盲腸肥大という Cephalosporin 系抗生物質に特有の現象を除くと、ラットを用いた本試験での最大無作用量は 1,000 mg/kg といえる。

Cefamandole sodium (以下 CMD と略す) は Eli Lilly 社で見出された新しい Cephalosporin 系抗生物質であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有し、一般毒性、腎毒性などは Cefazolin (CEZ) より低いなどの特徴を有することが知られている。今回、本化合物の安全性試験の一環として、ラット周産期および授乳期投与試験を行ったので報告する。

## 実験材料および実験方法

1. 検体および投与量: CMD は投与直前に秤量し、生理食塩水に 25% (W/V) の割合で溶解した。本溶液を最高投与量の 2,000 mg/kg の場合には体重 1 kg 当たり 8 ml、さらに低用量投与時は投与容量を減じて注射した。投与経路は腹腔内および静脈内で、いずれの場合も注入速度を遅くし、特に静脈内投与では 1 ml/min. の一定速度で尾静脈内に注入した。本実験で用いた投与量は 2,000, 1,000, 500 mg/kg の 3 用量であり、対照群には生理食塩水を体重 1 kg 当たり 8 ml の割合で投与した。最高投与量を 2,000 mg/kg とした理由は、既に行なわれているラット亜急性毒性の成績から、本用量では軽度な体重増加の抑制がみられるが死亡は生じないことが明らかになっているため、2,000 mg/kg を最大耐量と推定して設定した。以下、公比 2 で減じた量、1,000 および 500 mg/kg の計 3 群を CMD 投与群とした。最少投与量の 500 mg/kg は予定臨床量の 4~12 倍に相当する。なお、使用 CMD の Lot No. は 72A-069, 72A-017 である。

2. 実験動物: SPRAGUE-DAWLEY 系ラット (JCL-SD, 日本クレア) を使用した。動物は実験期間中、室温  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、相対湿度 50~60%、午前 7 時から 12 時間照明に調整された空調室で飼育し、飼料 (CA-1, 日本ク

レア) および水道水を自由摂取させた。

3. 実験方法: 6 週令の雌ラット、8 週令の雄ラットを入手、4 週間飼育環境に適応させた後、膣垢検査で proestrus 像を示す雌ラットを選び、夕刻から雄ラットと同居させた。翌朝、膣内に精子を認めたものを交配成立とし、この日を妊娠第 0 日とした。妊娠ラット ( $F_0$ ) は個別に飼育し、妊娠第 0, 4, 9, 14, 17, 18, 19, 20, 21 日に体重測定を行ない、この間一般状態の観察を継続した。妊娠ラットは腹腔内投与と実験に 4 群、静脈内投与と実験に 3 群、合計 170 匹作製した。

CMD 投与は  $F_0$  の妊娠第 17 日から開始し、分娩をへて次世代仔 ( $F_1$ ) が離乳する分娩後 21 日目まで  $F_0$  ラットにのみ 1 日 1 回、定刻に連続投与した。全ての  $F_0$  妊娠ラットは自然分娩させ、分娩時には可能な限り観察を充分に行ない異常の有無を調べた。新生仔 ( $F_1$ ) は出生後遅くとも 14 時間以内に生仔数、死産仔数、出生後の死亡、性別、外形異常の有無などを調べると共に個別に体重を測定した。これら  $F_1$  仔は生後 2 日目に親ラット ( $F_0$ ) 当たり 8 匹が哺育される様に仔数を調整、しかも可能な限り雌雄仔は同数となる様にした。余剰  $F_1$  仔はこの時点で肛門-外性器間距離を測定後屠殺した。 $F_1$  仔はその後離乳時まで 5 日ごとに体重測定を行なうと共に耳介開裂、生毛、歯芽萌出、開眼などの発現日を調べた。生後 21 日で親ラット ( $F_0$ ) 1 匹当たり雌雄各 2 匹の  $F_1$  仔をランダムに選び、雌雄別々に継続飼育した。 $F_0$  ラットおよび残りの  $F_1$  仔は屠殺解剖し主要臓器の重量測定後、これらを 10% 中性ホルマリンに固定保存した。

$F_1$  ラットは離乳後毎週 1 回定期的に体重測定を行なうと共に、雄では penis 先端の形態変化、雌では膣開

口を指標として性成熟発現を調べ、雌ではさらに腔垢検査で性周期の正常性をみた。また、この間雌雄ラット共に4~6週令で一般行動、視覚、聴覚、痛覚その他の感覚検査や諸反射などの機能検査を行なった。これらF<sub>1</sub>雌雄ラットが11週令に達した時点で同腹仔から雌雄1匹ずつを選び、各投与群内で同腹交配とならない様に組合せて最高2週間同居させ、交尾の有無を調べた。同居期間は2週間と限定し、この間に交尾しないラットについては、その原因が雌雄いずれにあるかを明らかにするため、引き続き正常ラットとの同居を行なった。この後、F<sub>1</sub>雄ラットは全例15週令で屠殺解剖した。解剖時の処置はF<sub>0</sub>ラットの場合と同様である。

妊娠F<sub>1</sub>ラットは、F<sub>0</sub>の場合と同様、体重測定、一般観察を行ないつつ妊娠の正常な進行を調べた。各投与群の妊娠ラットのうち約半数を妊娠第21日に屠殺解剖し、胎仔生存性、発育、卵巣黄体数などを記録、生存胎仔は全例につき体重や性別判定後、外形異常の有無を調べ、さらに骨格および内臓観察用に分けてそれぞれ固定保存した。

他のF<sub>1</sub>妊娠ラットは、F<sub>0</sub>の場合と同様、F<sub>2</sub>仔を自然分娩、哺育させた。分娩後のF<sub>1</sub>ラットに関する処理、またF<sub>2</sub>仔の出生後離乳までの観察、処置などは全

てF<sub>0</sub>がF<sub>1</sub>仔を哺育した場合と同様である。F<sub>2</sub>ラットの離乳時に同腹仔からランダムに選んだ雌雄各2匹とF<sub>1</sub>ラットを屠殺解剖し、F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>の場合と同様に主要臓器重量測定後、固定保存した。

## 実験成績

### 1. F<sub>0</sub>ラットに対する影響

#### [1-1] 投与期間中の一般症状および死亡

腹腔内投与実験では対照群を含む全群で投与直後に腹部伸展(stretching)がみられ、しかも、投与量すなわち投与容量の増加につれこの反応は明瞭であった。一方、静脈内投与群では投与直後自発運動の軽度抑制および体温低下傾向がみられたが、いずれも投与20~30分後には回復した。これら以外には何ら変化はみられなかった。

投与期間中の死亡は、妊娠中死亡が静脈内投与1,000 mg/kg群で2例、2,000 mg/kg群で1匹みられた。また、分娩時および分娩後の死亡は腹腔内投与500 mg/kg群で1例、1,000、2,000 mg/kg群でそれぞれ2例みられた。これらは発見後直ちに剖検したが、死後変化の著しいものもあり、死因を明確にし得なかった。

#### [1-2] F<sub>0</sub>妊娠時および哺育時の体重変化

Fig. 1 Effect of cefamandole sodium given intraperitoneally on body weight in pregnant rats

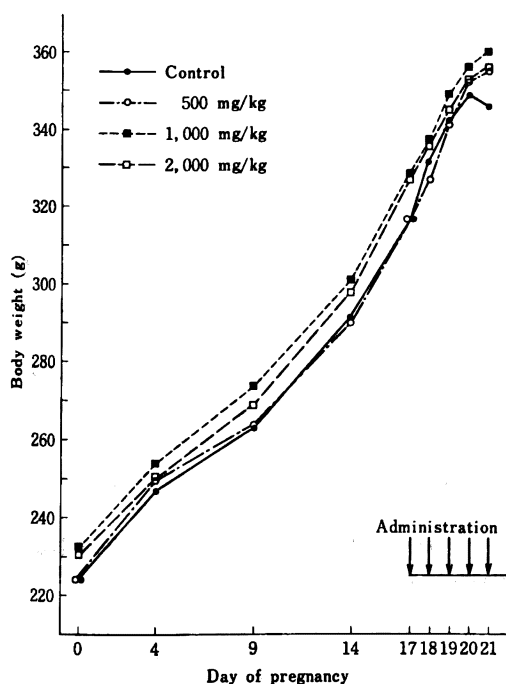


Fig. 2 Effect of cefamandole sodium given intravenously on body weight in pregnant rats

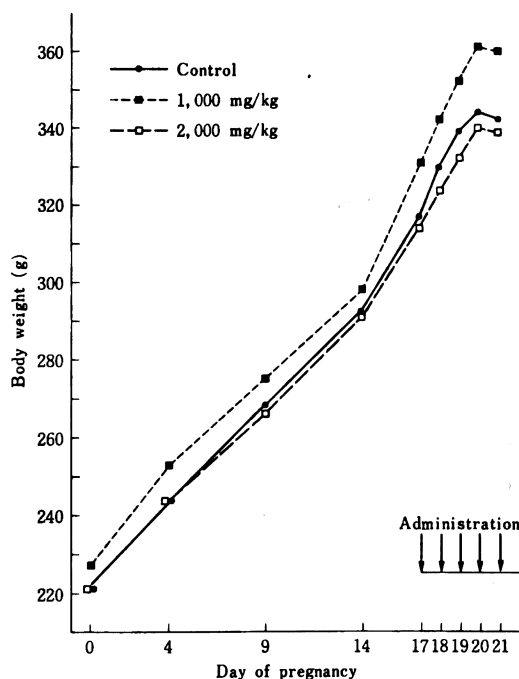


Table 1 Effect of cefamandole sodium on body weight changes during lactation in F<sub>0</sub> female rats

| Route of administration and daily dose (mg/kg) <sup>a)</sup> |         | Day of lactation          |               |               |               |               |
|--------------------------------------------------------------|---------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                                                              |         | After parturition         | 5             | 10            | 15            | 21            |
| IP                                                           | Control | 249 ± 4 (22) <sup>+</sup> | 274 ± 3 (19)  | 289 ± 3 (19)  | 294 ± 4 (19)  | 281 ± 4 (19)  |
|                                                              | 500     | 259 ± 4 (22)              | 298 ± 4 (22)  | 307 ± 5* (22) | 315 ± 5* (22) | 313 ± 5* (22) |
|                                                              | 1,000   | 270 ± 4* (22)             | 295 ± 4* (20) | 320 ± 4* (20) | 325 ± 5* (20) | 321 ± 6* (20) |
|                                                              | 2,000   | 269 ± 5 (20)              | 291 ± 4* (19) | 315 ± 4* (19) | 326 ± 4* (19) | 315 ± 4* (19) |
| IV                                                           | Control | 247 ± 5 (24)              | 268 ± 4 (22)  | 282 ± 4 (21)  | 281 ± 4 (21)  | 264 ± 4 (20)  |
|                                                              | 1,000   | 267 ± 6* (16)             | 283 ± 4* (14) | 310 ± 5* (14) | 320 ± 4* (14) | 315 ± 5* (14) |
|                                                              | 2,000   | 254 ± 5 (26)              | 285 ± 7* (16) | 304 ± 7* (16) | 313 ± 7* (16) | 306 ± 7* (16) |

a) : Cefamandole sodium was administered intraperitoneally or intravenously from day 17 of pregnancy until the day of weaning.

\* : Statistically significant against control at P < 0.05

+ : Mean ± SE

( ) : No. of rats examined

妊娠第 17 日から CMD を腹腔内または静脈内に連続投与した際の妊娠 F<sub>0</sub> ラットの体重を、Fig. 1 および 2 に示した。いずれの投与経路でも対照群と各投与群の体重増加には著差がみられず、妊娠末期の体重増加は正常であった。ただ、対照群でみられた分娩前日の体重減少傾向が腹腔内投与群では明瞭でなかった。

F<sub>1</sub> 仔を哺育中の F<sub>0</sub> ラット体重変化を Table 1 に示した。腹腔内および静脈内いずれの場合も、分娩直後の CMD 投与群体重が対照群に比し増加またはその傾向を示した。哺育中の体重も CMD 投与群は対照群に比し有意の増加を示したが、これは分娩時の差が反映されたものであり、哺育中の F<sub>0</sub> ラット体重変化パターンは対照群と CMD 投与各群に差はみられなかった。

### [1-3] F<sub>0</sub> の分娩成績および F<sub>1</sub> 仔の生存性

F<sub>0</sub> ラットの分娩成績、F<sub>1</sub> 仔の出生から離乳時までの生存性を Table 2 に示した。F<sub>0</sub> の妊娠期間は対照群、CMD 投与各群いずれも正常であった。分娩直前に死亡例がみられた CMD 静脈内投与群を除き、各群とも妊娠ラットは全例分娩した。F<sub>1</sub> 死産仔数はいずれの投与経路とも 1,000 mg/kg 以下の投与群では対照群と差がなかったが、2,000 mg/kg 投与群でやや増加を示した。なお、Table 2 の生存仔数には、観察時死亡していたが肺浮遊検査で呼吸したことが確認されたものも含んでいる。生後 48 時間の F<sub>1</sub> 仔生存率は、対照群より CMD 投与群がむしろ良好な成績であった。また、生後 2 日目に行なった F<sub>1</sub> 仔数調整後離乳までの F<sub>1</sub> 仔生存性も極めて高く、対照群と CMD 投与群の間に何ら差がなかった。生後 2 日目に行なった余剰 F<sub>1</sub> 仔の肛門-外生殖器距離の測定では、雄仔で変化が散見されたが、用量作用関係のない変化であった。いずれの投与群でも F<sub>1</sub> 仔の外形異常は全くみられなかった。

### [1-4] F<sub>0</sub> 雌ラットの解剖成績

CMD を妊娠第 17 日から腹腔内または静脈内に連続投与された F<sub>0</sub> ラットを、F<sub>1</sub> 仔の離乳時点で屠殺解剖した。臓器重量を示したのが Table 3 である。解剖時特徴的だったのは、いずれの投与経路でも CMD 投与群で盲腸の肥大がみられたことで、しかもこの変化は投与量の増加につれ著明であった。各臓器相対重量は、この盲腸肥大に伴う体重増加を反映し、CMD 投与群はいずれも対照群より低値を示した。したがって、絶対重量、相対重量の両者で有意差のある同方向の変化はみられなかったが、肝、腎、脾などは投与量の増加につれ重量増加傾向がうかがわれ、胸腺、子宮などでは逆に減少傾向がみられた。その他の臓器については特に変化がみられなかった。

### 2. F<sub>1</sub> ラットに対する影響

#### [2-1] F<sub>1</sub> ラットの体重変化

CMD を腹腔内または静脈内に投与された F<sub>0</sub> ラットから生まれた F<sub>1</sub> 仔について、出生時から離乳時までの体重変化を Table 4 に、離乳以降の成長を Fig. 3 および Fig. 4 にそれぞれ示した。出生時の体重は CMD 群雌雄 F<sub>1</sub> 仔はいずれも対照群に比し有意に減少またはその傾向を示し、しかも用量作用関係のある変化であった。Table に明かなように、2,000 mg/kg 群では授乳期間中の体重は対照群に比し有意の減少またはその傾向を示し、雄静脈内投与群以外は離乳時まで回復しなかった。しかし、この期間中の体重増加量は対照群と著差がなく、したがって離乳時にみられた低体重は出生時の差および出生初期の差が主因といえる。CMD 1,000 および 500 mg/kg 群ではいずれも生後 5 日目以降は対照群と同様な体重増加を示した。

Fig. 3 および Fig. 4 に示したように、離乳時対照群に比し有意の低体重を示した CMD 2,000 mg/kg 群雌雄ラットは、それ以降も対照群に比し有意の低体重また

Table 2 Reproductive findings of F<sub>0</sub> rats given intraperitoneal or intravenous administration of cefamandole sodium

| Route of administration and daily dose (mg/kg) <sup>a)</sup> | IP           |              |             |             | IV          |              |              |
|--------------------------------------------------------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
|                                                              | Control      | 500          | 1,000       | 2,000       | Control     | 1,000        | 2,000        |
| No. of pregnant rats                                         | 22           | 23           | 23          | 22          | 24          | 18           | 28           |
| Gestation period (day)                                       | 22.1 ± 0.1 * | 22           | 22.0 ± 0.1  | 22.0 ± 0.1  | 22.1 ± 0.1  | 22.1 ± 0.1   | 22.1 ± 0.1   |
| Parturition index (%)                                        | 100 (22/22)  | 100 (23/23)  | 100 (23/23) | 100 (22/22) | 100 (24/24) | 89 (16/18)   | 96 (27/28)   |
| No. of total pup                                             | 285          | 299          | 273         | 288         | 305         | 212          | 304          |
| No. of live pup                                              | 265          | 289          | 254         | 243         | 294         | 200          | 243          |
| (Male/Female)                                                | (145/120)    | (144/145)    | (120/134)   | (119/124)   | (138/156)   | (99/101)     | (126/117)    |
| Mean litter size                                             | 13.0 ± 0.4   | 13.0 ± 0.3   | 12.0 ± 0.5  | 13.1 ± 0.4  | 12.7 ± 0.4  | 13.3 ± 0.7   | 11.3 ± 0.5   |
| 48-hr. survival index (%)                                    | 86           | 99*          | 96*         | 86          | 84          | 96*          | 88           |
| (Male/Female)                                                | (222/257)    | (275/277)    | (214/224)   | (193/222)   | (248/294)   | (180/188)    | (193/219)    |
|                                                              | (119/103)    | (139/136)    | (104/110)   | (96/97)     | (120/128)   | (88/92)      | (99/94)      |
| Viability index at weaning (%)                               | 99           | 99           | 98          | 96          | 95          | 96           | 94           |
| (Male/Female)                                                | (149/151)    | (175/176)    | (155/158)   | (145/151)   | (160/168)   | (107/112)    | (128/136)    |
|                                                              | (73/76)      | (89/86)      | (74/81)     | (73/72)     | (80/80)     | (52/55)      | (64/64)      |
| Ano-genital distance on day 2 (mm)                           |              |              |             |             |             |              |              |
| Male                                                         | 4.08 ± 0.05  | 4.26 ± 0.05* | 4.26 ± 0.09 | 4.02 ± 0.10 | 4.09 ± 0.08 | 3.68 ± 0.07* | 3.65 ± 0.08* |
| Female                                                       | 2.29 ± 0.05  | 2.32 ± 0.04  | 2.33 ± 0.05 | 2.25 ± 0.06 | 2.13 ± 0.05 | 2.23 ± 0.05  | 2.07 ± 0.08  |
| No. of external malformation                                 | 0            | 0            | 0           | 0           | 0           | 0            | 0            |

a) : Cefamandole sodium was administered intraperitoneally or intravenously from day 17 of pregnancy until the day of weaning.

\* : Statistically significant against control at P &lt; 0.05

+ : Mean ± SE

はその傾向が持続した。しかし、有意差は離乳後数週間みられたのみであった。

CMD 1,000 mg/kg 以下の雌雄群でも低体重の傾向はみられたが著しいものでなく、統計的な有意差が散見されたのみであった。

#### (2-2) F<sub>1</sub> ラット離乳時の解剖成績

雌雄 F<sub>1</sub> ラットの約半数を離乳直後に屠殺、解剖し、主要臓器重量を測定した。結果を示したのが Table 5 (雄) および Table 6 (雌) である。これら F<sub>1</sub> ラットは母乳を介して投与 CMD の影響を受ける可能性はあるが、直接投与はされていない。いずれの投与経路でも雌雄 F<sub>1</sub> 仔の盲腸は肥大し、しかも投与量増加につれその程度は著しくなる傾向を示した。雄 F<sub>1</sub> 仔ではいずれの投与経路でも、心、肺、肝、腎、睪丸などの重量が、CMD 群で有意の低下またはその傾向を示したが、いずれの臓器でも明瞭な用量作用関係は認められなかった。一方、雌 F<sub>1</sub> 仔でも肺、肝、腎、副腎などで有意の重量減少またはその傾向がみられたが、この場合にも用量作用関係は認められなかった。

#### (2-3) F<sub>1</sub> ラットの发育および性成熟

雌雄 F<sub>1</sub> ラットにつき出生直後から離乳時まで耳介開裂、生毛、歯芽萌出、開眼などの出現日令を調べ、離乳後継続飼育した雌雄ラットについて性成熟発現をみた。結果を示したのが Table 7 である。離乳時までの観察項目中、歯芽萌出はいずれの投与経路でも 1,000 mg/kg 以上の群でやや遅延傾向を示したが、他の指標は対照群と差がなかった。したがって、離乳時までの F<sub>1</sub> ラット发育指標には、母体に投与された CMD がほとん

ど影響しないといえる。

雄ラットでは penis 先端の形態変化、雌ラットでは陰開口を指標として性成熟発現日を調べたが、いずれの投与経路でも性成熟に CMD 投与の影響はみられなかった。また、ほぼ同時期に種々の方法で諸感覚や機能検査をこれら雌雄ラットについて行なったが、いずれの指標でも何ら異常例は出現しなかった。

#### (2-4) F<sub>1</sub> 雌ラットの性周期

後述の F<sub>1</sub> 同志の交配に先立ち、F<sub>1</sub> 雌ラットにつき生後 8 週令から性周期を調べた。いずれの投与経路由来群でも 4 日または 5 日の性周期が繰り返され、異常を示すラットはみられなかった。

#### (2-5) F<sub>1</sub> 雌雄ラットの交配成績

F<sub>1</sub> 雌雄ラットを生後 11 週令から最高 2 週間、同腹交配をさせて同居させ、交尾、妊娠成立の有無を調べた。F<sub>2</sub> 仔分娩成績、F<sub>2</sub> 仔の生存性の成績と共に結果を Table 8 に示した。腹腔内、静脈内いずれの投与経路由来群でも F<sub>1</sub> 同志の交尾率および妊娠率は極めて高く、F<sub>1</sub> 雌ラットの 95% 以上が妊娠し、対照群と CMD 投与由来群との間にも何ら差がなかった。交尾不成立は CMD 1,000 mg/kg 腹腔群で 2 例、静脈内投与由来では対照群 1 例、2,000 mg/kg 群 1 例の合計 4 例にみられたが、これらは同居した雌ラットが偽妊娠となったことに原因があると考えられた。また、交尾不妊は腹腔内投与由来対照群、1,000 mg/kg 群、静脈内投与由来対照群、1,000 mg/kg 群でそれぞれ 1 例ずつ出現した。これら繁殖不成功雄ラットを引き続き正常雌ラットと同居させた別の交配実験では、いずれも交尾、妊娠に成功

Table 3 Effect of cefamandole sodium on organ weight in female rats (F<sub>0</sub> generation)

|                       | Route of administration and daily dose (mg/kg) | No. of rats | Body weight (g)    | Heart (mg%) | Lung (mg%) | Liver (g%) | Kidney (mg%) | Spleen (mg%) | Pituitary (mg%) | Thyroid (mg%) | Thymus (mg%) | Adrenal (mg%) | Ovary (mg%) | Uterus (mg%) | Caecum size (mm×mm) |
|-----------------------|------------------------------------------------|-------------|--------------------|-------------|------------|------------|--------------|--------------|-----------------|---------------|--------------|---------------|-------------|--------------|---------------------|
| Relative organ weight | IP                                             | 19          | 281±4 <sup>+</sup> | 312±5       | 354±5      | 3.98±0.06  | 684±13       | 199±6        | 5.2±0.1         | 4.8±0.2       | 63.3±4.4     | 24.2±0.9      | 26.8±0.8    | 129±7        |                     |
|                       |                                                | 22          | 313±4*             | 271±3*      | 314±4*     | 3.57±0.06* | 639±14*      | 177±7*       | 4.6±0.1*        | 4.2±0.2*      | 48.8±2.4*    | 20.6±0.9*     | 22.7±0.7*   | 102±7*       |                     |
|                       |                                                | 20          | 321±6*             | 268±5*      | 319±7*     | 3.52±0.05* | 626±15*      | 193±7        | 4.7±0.1*        | 4.1±0.2*      | 46.4±3.0*    | 20.5±0.8*     | 22.0±1.0*   | 98±9*        |                     |
|                       |                                                | 19          | 315±4*             | 280±4*      | 323±7*     | 3.68±0.08* | 673±12       | 190±6        | 5.0±0.2         | 4.6±0.2       | 45.5±3.9*    | 21.4±0.7*     | 23.3±0.4*   | 95±6*        |                     |
|                       | IV                                             | 20          | 264±4              | 315±6       | 394±9      | 3.98±0.06  | 700±16       | 248±8        | 5.1±0.2         | 4.6±0.1       | 44.5±2.9     | 25.0±0.6      | 26.2±0.9    | 120±8        |                     |
|                       |                                                | 14          | 315±5*             | 266±6*      | 332±6*     | 3.60±0.11* | 631±14*      | 208±7*       | 4.6±0.1*        | 4.1±0.2*      | 43.3±4.2     | 20.6±1.0*     | 22.3±0.8*   | 80±6*        |                     |
| Absolute organ weight | IP                                             | 19          |                    | 877±13      | 0.99±0.01  | 11.2±0.3   | 1.92±0.04    | 558±17       | 14.5±0.4        | 13.5±0.5      | 178±13       | 67.9±2.5      | 75.4±2.2    | 361±19       | 19 × 21             |
|                       |                                                | 22          |                    | 846±12      | 0.98±0.01  | 11.2±0.2   | 1.99±0.04    | 550±19       | 14.5±0.3        | 13.2±0.6      | 152±7        | 64.2±2.7      | 71.1±2.2    | 317±22       | 75 × 29             |
|                       |                                                | 20          |                    | 857±14      | 1.02±0.01  | 11.3±0.2   | 2.00±0.03    | 618±22*      | 15.0±0.3        | 13.2±0.4      | 149±10       | 65.6±2.6      | 70.3±2.9    | 311±25       | 73 × 30             |
|                       |                                                | 19          |                    | 881±15      | 1.01±0.02  | 11.6±0.3   | 2.11±0.03*   | 596±16       | 15.6±0.5        | 14.4±0.6      | 144±13       | 67.1±2.3      | 72.8±1.5    | 296±18*      | 79 × 32             |
|                       | IV                                             | 20          |                    | 831±18      | 1.04±0.02  | 10.5±0.2   | 1.84±0.04    | 655±25       | 13.5±0.4        | 12.1±0.4      | 117±8        | 65.9±1.7      | 69.0±2.5    | 313±18       | 45 × 21             |
|                       |                                                | 14          |                    | 873±18      | 1.04±0.02  | 11.3±0.3*  | 1.98±0.03*   | 655±24       | 14.6±0.4        | 12.8±0.7      | 137±14       | 64.9±3.2      | 70.1±2.5    | 253±18*      | 76 × 32             |
|                       |                                                | 16          |                    | 788±18      | 1.06±0.03  | 10.3±0.2   | 1.90±0.04    | 593±17       | 12.7±0.4        | 12.5±0.7      | 92±6*        | 71.3±2.6      | 64.9±3.8    | 235±18*      | 78 × 31             |

mg% or g% ; mg or g per 100 g body weight

\* : Statistically significant against control at P &lt; 0.05

+ : Mean ± SE

Table 4 Effect of cefamandole sodium given to mother on growth during lactation in F<sub>1</sub> new pups

| Sex    | Route of administration and daily dose (mg/kg) | Day of lactation |                              |                  |                  |                  |
|--------|------------------------------------------------|------------------|------------------------------|------------------|------------------|------------------|
|        |                                                | At birth         | 5                            | 10               | 15               | 21               |
| Male   | IP                                             | Control          | 5.6 ± 0.1 (141) <sup>+</sup> | 11.3 ± 0.1 (73)  | 21.2 ± 0.2 (73)  | 31.8 ± 0.3 (73)  |
|        |                                                | 500              | 5.5 ± 0.4* (142)             | 11.3 ± 0.1 (89)  | 20.8 ± 0.2 (89)  | 32.1 ± 0.3 (89)  |
|        |                                                | 1,000            | 5.6 ± 0.1 (116)              | 11.1 ± 0.2 (74)  | 20.5 ± 0.3* (74) | 32.0 ± 0.3 (74)  |
|        | 2,000                                          | 5.1 ± 0.1* (112) | 10.8 ± 0.2*                  | 19.4 ± 0.3* (73) | 30.3 ± 0.5* (73) | 48.5 ± 0.6* (74) |
| Female | IV                                             | Control          | 5.5 ± 0.04 (138)             | 10.8 ± 0.2 (84)  | 19.9 ± 0.2 (84)  | 29.3 ± 0.3 (84)  |
|        |                                                | 1,000            | 5.3 ± 0.1* (99)              | 10.6 ± 0.2 (53)  | 19.0 ± 0.3* (52) | 29.9 ± 0.5 (52)  |
|        |                                                | 2,000            | 5.3 ± 0.1* (113)             | 10.8 ± 0.2 (64)  | 19.1 ± 0.3* (64) | 28.9 ± 0.4 (64)  |
|        | IP                                             | Control          | 5.4 ± 0.04 (116)             | 11.3 ± 0.1 (77)  | 21.1 ± 0.2 (76)  | 31.5 ± 0.3 (76)  |
|        |                                                | 500              | 5.2 ± 0.1* (143)             | 11.2 ± 0.1 (87)  | 20.8 ± 0.2 (87)  | 32.0 ± 0.3 (87)  |
|        |                                                | 1,000            | 5.1 ± 0.1* (124)             | 10.9 ± 0.2 (81)  | 19.7 ± 0.3* (81) | 30.8 ± 0.4 (81)  |
|        |                                                | 2,000            | 4.7 ± 0.1* (121)             | 10.8 ± 0.2* (72) | 19.3 ± 0.3* (72) | 30.4 ± 0.4* (72) |
|        | IV                                             | Control          | 5.1 ± 0.1 (156)              | 10.6 ± 0.1 (84)  | 19.7 ± 0.2 (84)  | 29.7 ± 0.3 (84)  |
|        |                                                | 2,000            | 5.0 ± 0.1 (98)               | 10.8 ± 0.2 (56)  | 19.0 ± 0.3 (56)  | 27.6 ± 0.4 (55)  |

\* : Statistically significant against control at P < 0.05

+ : Mean ± SE

( ) : No. of pups examined

し胎仔発育も正常であった。また、繁殖不成功雌ラットは偽妊娠様に変化した腫瘍もやがて正常に回復し、交尾不妊例も含め性腺系の組織に異常はみられなかった。

F<sub>1</sub> 雌ラットの妊娠時体重を示したのが Fig. 5 および Fig. 6 である。各群の体重増加パターンは良く類似しているが、妊娠前にすでに低体重を示した CMD 2,000 mg/kg 腹腔内投与由来群では妊娠中も低値を維持した。

[2-6] F<sub>1</sub> 妊娠ラットの解剖成績

F<sub>1</sub> 妊娠ラットのうち各群 7~10 例を胎仔発育観察の目的で妊娠第 21 日に解剖した。その成績を示したのが Table 9 である。両投与経路各群とも、いずれの指標でも対照群と投与群の間に差はなく、妊卵着床、胎仔発育、胎仔生存性などに異常はみられず、また、胎仔体重や胎盤重量などにも何ら差がみられなかった。なお、胎仔の外形異常は静脈内投与対照群由来で腹壁破裂が 1 例、同 2,000 mg/kg 由来群で外脳症 1 例がみられたのみであった。

[2-7] F<sub>1</sub> の分娩成績および F<sub>2</sub> 仔の生存性

残りの F<sub>1</sub> 妊娠ラットは F<sub>2</sub> 仔を自然分娩させた。Table 8 に示したとおり、F<sub>1</sub> 妊娠ラットは全例 F<sub>2</sub> 仔を分娩し、妊娠期間も正常であった。分娩はいずれも正常で、F<sub>2</sub> 仔の死産、出生直後の死亡なども極めて少なかった。出生後 48 時間までの新生仔生存性も高かったが、CMD 500 mg/kg 腹腔内投与由来群のみが 80% と有意の低値を示した。これは、この群の 2 匹の母ラット (F<sub>1</sub>) がその仔を食殺したためであり、何故この 2 匹がこの様な行動を示したかは不明であった。F<sub>2</sub> 仔数調整後離乳までの F<sub>2</sub> 仔生存性は、いずれの投与経路でも対照群が 80~90% とやや低値を示したのみで、いずれも極めて良好であった。なお、これら F<sub>2</sub> 仔には出生時および哺乳中に外形異常や行動異常は全く認められなかった。

[2-8] F<sub>1</sub> ラットの解剖成績

F<sub>1</sub> 同志の同居交配などを終えた雄ラットは生後 15 週令で、また、F<sub>2</sub> 仔を分娩し離乳時まで哺育した雌ラットは離乳時にそれぞれ屠殺解剖した。臓器重量を示したのが Table 10 および Table 11 である。

雄ラットで、絶対および相対重量いずれにも用量作用関係をもって認められた変化は、いずれの投与経路でも睪丸重量の増加またはその傾向のみであった。他の臓器重量には変化がみられなかった。離乳時にこれら F<sub>1</sub> 雄ラットを解剖した際には、肺、肝、腎などの重量が CMD 投与由来群で減少していたが (Table 5)、15 週令の解剖ではこれら臓器に変化はみられず、また、盲腸の肥大も全く認められなかった。

雌ラットでは CMD 腹腔内投与由来群で心、肺、静

Fig. 3 Effect of cefamandole sodium given to mothers on body weight in  $F_1$  male and female rats (IP group)

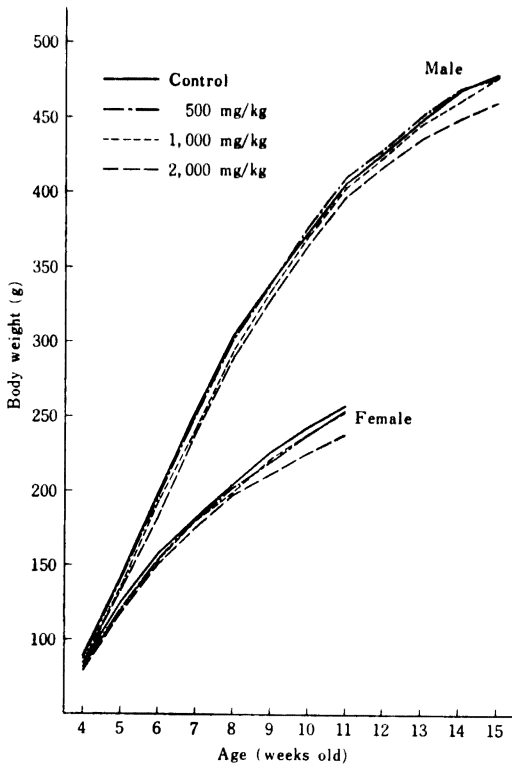
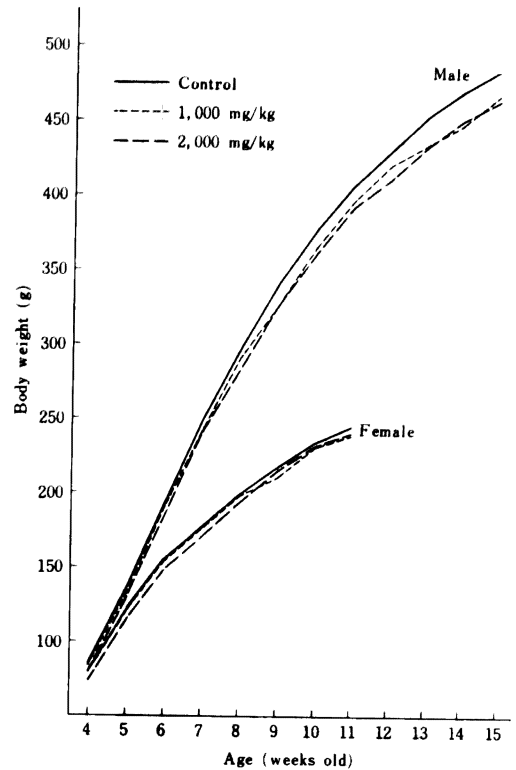


Fig. 4 Effect of cefamandole sodium given to mothers on body weight in  $F_1$  male and female rats (IV group)



脈内投与由来群で肝の重量変化がみられたが、用量作用関係が明確でなかったり、両投与経路群に共通して出現する変化でないことなどから、投与 CMD の影響とすることは困難なものであった。他の臓器には特記すべき重量変化はみられず、また、盲腸の肥大も全くみられなかった。

### 3. $F_2$ ラットに対する影響

#### (3-1) $F_2$ ラットの体重変化

出生時から離乳時までの  $F_2$  仔体重を Table 12 に示した。腹腔内投与由来群では雌雄とも出生時体重は対照に比して低かったが、とくに用量作用関係はなく、静脈内投与由来群では全く認められない変化であった。しかも、生後 5 日令の測定ではこのような体重減少は消失した。しかし、腹腔内投与由来群での低体重の傾向はその後離乳時まで継続した。

#### (3-2) $F_2$ ラットの発育

出生から離乳時まで、 $F_1$  ラットと同様、耳介開裂、生毛、歯芽萌出、開眼などの出現日令を調べ、Table 13 に示した成績を得た。腹腔内投与由来群雌雄で耳介開裂の極めてわずかな遅延がみられたが、この変化は静脈内

投与由来群では出現しなかった。他の指標では何らの変動もみられず、哺乳期間の  $F_2$  仔発育は、CMD 腹腔内投与由来群の耳介開裂におけるごくわずかの遅延以外は正常と判断された。

#### (3-3) $F_2$ ラットの解剖成績

$F_2$  ラットを生後 21 日の離乳時に、 $F_1$  ラットの場合と同様、1 母体当たり雌雄各 2 匹をランダムに選り屠殺解剖した。臓器重量を示したのが Table 14 (雄) および Table 15 (雌) である。

雄ラットでは腹腔内投与由来群でのみ肝、肺、甲状腺、貯精のうなどで重量変化がみられたが、いずれも絶対および相対重量に共通して出現した変化でなく、用量作用関係も明確でないものが多かった。しかも、静脈内投与由来群ではこのような臓器重量の変化は全く認められなかった。

雌ラットでは重量変化を示した臓器はさらに少なく、肝のみが CMD 投与由来群で投与量の増加につれ重量減少傾向を示した。しかし、この肝でも用量作用関係は明確でなかった。この他、統計的有意差は 2, 3 の臓器に散見されたが、いずれも用量作用関係のない偶発的な

Table 5 Effect of cefamandole sodium given to mother on organ weight in F<sub>1</sub> male rats (3 weeks old; just after weaning)

| Route of administration and daily dose (mg/kg) | No. of rats | Body weight (g) | Heart (mg) | Lung (mg) | Liver (g)  | Kidney (g) | Spleen (mg) | Pituitary (mg) | Thyroid (mg) | Thymus (mg) | Adrenal (mg) | Seminal vesicle (mg) | Ventral prostate (mg) | Testes (mg) | Caecum size (mm×mm) |
|------------------------------------------------|-------------|-----------------|------------|-----------|------------|------------|-------------|----------------|--------------|-------------|--------------|----------------------|-----------------------|-------------|---------------------|
| Relative organ weight                          | IP Control  | 35              | 50±1*      | 846±11    | 4.23±0.05  | 1.06±0.01  | 531±13      | 5.3±0.2        | 11.5±0.4     | 440±9       | 30.7±0.6     | 16.6±0.5             | 49.4±1.1              | 465±6       |                     |
|                                                | 500         | 43              | 51±1       | 479±5*    | 3.99±0.03* | 1.03±0.01* | 529±12      | 4.7±0.1*       | 11.2±0.2     | 451±9       | 27.3±0.5*    | 16.6±0.4             | 48.1±1.2              | 448±5*      |                     |
|                                                | 1,000       | 35              | 51±1       | 479±8     | 3.89±0.06* | 1.03±0.01* | 567±17      | 4.8±0.1*       | 10.6±0.4     | 455±10      | 28.1±0.7*    | 15.8±0.4             | 50.9±1.4              | 435±14*     |                     |
|                                                | 2,000       | 35              | 49±1       | 487±8     | 3.92±0.09* | 1.01±0.02* | 554±22      | 4.8±0.2        | 11.3±0.4     | 468±10*     | 29.1±0.7     | 16.8±0.5             | 52.2±1.9              | 441±11*     |                     |
| Absolute organ weight                          | IV Control  | 40              | 47±1       | 867±11    | 4.26±0.05  | 1.06±0.01  | 498±12      | 5.6±0.2        | 12.3±0.3     | 466±9       | 29.6±0.6     | 16.6±0.4             | 54.0±1.3              | 468±6       |                     |
|                                                | 1,000       | 24              | 47±1       | 795±8*    | 4.02±0.08* | 1.04±0.02  | 581±17*     | 5.3±0.3        | 12.1±0.4     | 454±12      | 27.3±0.6*    | 17.1±0.6             | 48.3±1.2              | 434±8*      |                     |
|                                                | 2,000       | 32              | 47±1       | 807±13*   | 3.81±0.04* | 0.97±0.01* | 467±13      | 5.8±0.2        | 11.4±0.4     | 434±10*     | 28.4±0.6     | 17.8±0.5             | 58.2±1.7*             | 439±7*      |                     |
| Absolute organ weight                          | IP Control  | 35              |            | 246±4     | (mg)       | (mg)       | 267±9       | 2.7±0.1        | 5.8±0.2      | 220±5       | 15.3±0.3     | 8.3±0.3              | 24.7±0.7              | 232±5       | 20 × 9              |
|                                                | 500         | 43              |            | 244±3     | 2.12±0.05  | 531±9      | 270±7       | 2.4±0.1        | 5.7±0.1      | 230±5       | 14.0±0.2*    | 8.4±0.2              | 24.4±0.6              | 228±3       | 29 × 11             |
|                                                | 1,000       | 35              |            | 244±4     | 2.03±0.03  | 525±8      | 291±10      | 2.4±0.1        | 5.4±0.2      | 232±5       | 14.4±0.4     | 8.1±0.2              | 26.0±0.7              | 223±8       | 30 × 12             |
|                                                | 2,000       | 35              |            | 237±3     | 2.00±0.05  | 528±10     | 271±12      | 2.4±0.1*       | 5.5±0.2      | 228±5       | 14.2±0.3*    | 8.2±0.2              | 25.3±0.7              | 216±6*      | 30 × 12             |
| Absolute organ weight                          | IV Control  | 40              |            | 243±4     | 1.92±0.05* | 494±11*    | 235±7       | 2.6±0.1        | 5.8±0.1      | 218±5       | 13.9±0.3     | 7.8±0.2              | 25.3±0.7              | 220±4       | 19 × 9              |
|                                                | 1,000       | 24              |            | 219±4*    | 2.00±0.04  | 499±8      | 273±11*     | 2.5±0.1        | 5.7±0.3      | 213±7       | 12.8±0.3*    | 8.0±0.3              | 22.5±0.6*             | 203±4*      | 30 × 11             |
|                                                | 2,000       | 32              |            | 224±4*    | 1.88±0.06  | 487±12     | 221±9       | 2.7±0.1        | 5.3±0.2      | 203±7       | 13.2±0.3     | 8.3±0.2              | 27.2±0.9              | 205±5*      | 28 × 12             |

mg% or g% : mg or g per 100 g body weight

\* : Statistically significant against control at P &lt; 0.05

+ : Mean ± SE

Table 6 Effect of cefamandole sodium given to mother on organ weights in F<sub>1</sub> female rats (3 weeks old; just after weaning)

|                       | Route of administration and daily dose (mg/kg) | No. of rats | Body weight (g) | Heart (mg%)       | Lung (mg%) | Liver (g%) | Kidney (g%) | Spleen (mg%) | Pituitary (mg%) | Thyroid (mg%) | Thymus (mg%) | Adrenal (mg%) | Ovary (mg%) | Uterus (mg%) | Caecum size (mmxmm) |
|-----------------------|------------------------------------------------|-------------|-----------------|-------------------|------------|------------|-------------|--------------|-----------------|---------------|--------------|---------------|-------------|--------------|---------------------|
| Relative organ weight | IP                                             | Control     | 38              | 50±1 <sup>+</sup> | 492±4      | 807±15     | 4.30±0.05   | 1.11±0.01    | 489±12          | 5.9±0.2       | 12.6±0.4     | 468±9         | 30.9±0.6    | 31.3±0.9     | 63.4±1.8            |
|                       |                                                | 500         | 42              | 51±1              | 484±5      | 775±6*     | 4.02±0.03*  | 1.10±0.01    | 527±11*         | 5.3±0.2       | 11.5±0.4*    | 478±8         | 28.0±0.6*   | 30.6±0.6     | 64.4±1.3            |
|                       |                                                | 1,000       | 41              | 49±1              | 484±6      | 774±7*     | 4.02±0.05*  | 1.10±0.01    | 501±13          | 5.4±0.1       | 11.5±0.3*    | 495±11        | 28.5±0.6*   | 31.7±0.7     | 61.5±1.3            |
|                       |                                                | 2,000       | 35              | 49±1              | 486±7      | 779±9      | 4.05±0.06*  | 1.10±0.02    | 509±17          | 5.3±0.2       | 11.9±0.4     | 496±11        | 28.7±0.7*   | 32.0±0.9     | 63.1±1.4            |
| Relative organ weight | IV                                             | Control     | 40              | 46±1              | 523±5      | 845±5      | 4.39±0.04   | 1.14±0.01    | 506±14          | 5.9±0.2       | 12.0±0.3     | 487±9         | 30.1±0.5    | 36.0±1.0     | 78.8±1.4            |
|                       |                                                | 1,000       | 27              | 48±1              | 487±5      | 775±6*     | 4.05±0.04*  | 1.10±0.01*   | 581±16*         | 5.6±0.2       | 12.3±0.3     | 468±12        | 28.3±0.6*   | 31.6±1.0*    | 61.4±1.7*           |
|                       |                                                | 2,000       | 32              | 45±1              | 486±6      | 806±10*    | 3.89±0.04*  | 1.15±0.01*   | 465±16          | 6.4±0.3       | 12.4±0.4     | 461±10        | 29.7±0.7    | 35.3±1.1     | 76.6±1.9            |
| Absolute organ weight | IP                                             | Control     | 38              |                   | 245±4      | 399±6      | 2.15±0.05   | 555±11       | 244±8           | 2.9±0.1       | 6.2±0.2      | 233±6         | 15.3±0.4    | 15.6±0.6     | 31.4±0.8            |
|                       |                                                | 500         | 42              |                   | 244±3      | 391±4      | 2.03±0.03*  | 555±9        | 267±7*          | 2.7±0.1       | 5.8±0.2      | 239±5         | 14.0±0.3*   | 15.4±0.3     | 32.4±0.6            |
|                       |                                                | 1,000       | 41              |                   | 236±5      | 375±5*     | 1.97±0.05*  | 537±12       | 247±9           | 2.6±0.1*      | 5.6±0.2*     | 241±6         | 13.9±0.3*   | 15.5±0.5     | 29.9±0.7            |
|                       |                                                | 2,000       | 35              |                   | 237±4      | 379±5*     | 1.97±0.03*  | 535±10       | 248±10          | 2.6±0.1*      | 5.8±0.2*     | 241±5         | 14.0±0.4*   | 15.6±0.5     | 30.7±0.7            |
| Absolute organ weight | IV                                             | Control     | 40              |                   | 243±4      | 391±5      | 2.04±0.04   | 529±9        | 237±9           | 2.7±0.1       | 5.6±0.1      | 226±5         | 13.9±0.3    | 16.7±0.5     | 36.4±0.8            |
|                       |                                                | 1,000       | 27              |                   | 232±4      | 369±6*     | 1.93±0.04*  | 523±10       | 278±11*         | 2.7±0.1       | 5.9±0.2      | 223±6         | 13.5±0.4    | 15.1±0.5*    | 29.2±0.8*           |
|                       |                                                | 2,000       | 32              |                   | 217±5*     | 359±7*     | 1.74±0.05*  | 471±13*      | 211±10*         | 2.8±0.1       | 5.5±0.2      | 206±6*        | 13.1±0.3    | 15.8±0.6     | 34.1±1.0            |
|                       |                                                |             |                 |                   |            |            |             |              |                 |               |              |               |             |              | 62 × 26             |

mg% or g% : mg or g per 100 g body weight

\* : Statistically significant against control at P &lt; 0.05

+ : Mean ± SE

Table 7 Effect of cefamandole sodium given to mother until weaning on the growth and puberty of F<sub>1</sub> male and female rats<sup>a)</sup>

| Sex    | Route of administration and daily dose (mg/kg) | Auricular development       | Hair growing    | Teething         | Eye opening      | Puberty          |                  |                 |
|--------|------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|
|        |                                                |                             |                 |                  |                  | Male penile type |                  | Female          |
|        |                                                |                             |                 |                  |                  | W type           | U type           | Vaginal opening |
| Male   | IP<br>Control<br>500<br>1,000<br>2,000         | 3.0 ± 0.1 <sup>+</sup> (73) | 7.0 ± 0.04 (73) | 10.2 ± 0.1 (73)  | 14.2 ± 0.1 (73)  | 32.3 ± 0.2 (38)  | 42.7 ± 0.3 (38)  |                 |
|        |                                                | 2.9 ± 0.1 (89)              | 6.9 ± 0.03 (89) | 10.1 ± 0.1 (89)  | 14.1 ± 0.1 (89)  | 31.6 ± 0.2 (44)  | 42.6 ± 0.3 (44)  |                 |
|        |                                                | 2.9 ± 0.1 (75)              | 6.7 ± 0.1* (74) | 10.4 ± 0.2 (74)  | 14.3 ± 0.1 (74)  | 31.6 ± 0.3 (39)  | 42.8 ± 0.3 (39)  |                 |
| Male   | IV<br>Control<br>1,000<br>2,000                | 3.0 ± 0.1 (73)              | 6.8 ± 0.1 (73)  | 10.4 ± 0.1 (73)  | 14.4 ± 0.1* (73) | 32.1 ± 0.3 (38)  | 42.5 ± 0.4 (38)  |                 |
|        |                                                | 2.9 ± 0.1 (88)              | 6.9 ± 0.04 (84) | 9.8 ± 0.1 (84)   | 14.4 ± 0.1 (84)  | 32.4 ± 0.3 (40)  | 42.5 ± 0.3 (40)  |                 |
|        |                                                | 2.8 ± 0.1 (55)              | 7.0 ± 0.1 (52)  | 10.8 ± 0.2* (52) | 14.3 ± 0.1 (52)  | 32.4 ± 0.4 (28)  | 43.4 ± 0.3* (28) |                 |
| Female | IP<br>Control<br>500<br>1,000<br>2,000         | 2.7 ± 0.1* (68)             | 6.8 ± 0.1 (64)  | 10.1 ± 0.1 (64)  | 14.2 ± 0.1 (64)  | 31.9 ± 0.3 (32)  | 42.5 ± 0.3 (32)  |                 |
|        |                                                | 2.9 ± 0.1 (77)              | 7.0 ± 0.1 (76)  | 10.0 ± 0.1 (76)  | 14.2 ± 0.1 (76)  |                  |                  | 31.3 ± 0.3 (38) |
|        |                                                | 2.6 ± 0.1* (87)             | 6.9 ± 0.03 (87) | 10.2 ± 0.1 (87)  | 14.0 ± 0.1* (87) |                  |                  | 31.3 ± 0.2 (44) |
| Female | IV<br>Control<br>1,000<br>2,000                | 2.9 ± 0.1 (81)              | 6.7 ± 0.1* (81) | 10.5 ± 0.2* (81) | 14.5 ± 0.1* (81) |                  |                  | 31.6 ± 0.3 (40) |
|        |                                                | 2.9 ± 0.1 (72)              | 6.7 ± 0.1* (72) | 10.5 ± 0.1* (72) | 14.4 ± 0.1 (72)  |                  |                  | 31.7 ± 0.3 (37) |
|        |                                                | 2.7 ± 0.1 (87)              | 6.9 ± 0.03 (84) | 9.7 ± 0.1 (84)   | 14.2 ± 0.1 (84)  |                  |                  | 31.8 ± 0.2 (40) |
| Female | Control<br>1,000<br>2,000                      | 2.6 ± 0.1 (56)              | 7.0 ± 0.1 (56)  | 10.7 ± 0.2* (56) | 14.2 ± 0.1 (56)  |                  |                  | 31.0 ± 0.4 (28) |
|        |                                                | 2.6 ± 0.1 (69)              | 6.8 ± 0.1* (64) | 10.3 ± 0.1* (64) | 14.2 ± 0.1 (64)  |                  |                  | 32.5 ± 0.3 (32) |

a) : All parameters were expressed as days old of age.  
\* : Statistically significant against control at P < 0.05  
( ) : No. of rats examined + : Mean ± SE

Table 8 Effect of cefamandole sodium given to mother on reproductive findings in F<sub>1</sub> male and female rats

| Route of administration and daily dose (mg/kg)                    | IP           |               |               | IV            |              |              |
|-------------------------------------------------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|--------------|--------------|
|                                                                   | Control      | 500           | 1,000         | 2,000         | Control      | 1,000        |
| No. of males                                                      | 20           | 22            | 20            | 20            | 20           | 20           |
| No. of females                                                    | 20           | 22            | 20            | 20            | 20           | 20           |
| Mating index (%)                                                  |              |               |               |               |              |              |
| Male                                                              | 100 (20/20)  | 100 (22/22)   | 90 (18/20)    | 100 (20/20)   | 95 (19/20)   | 100 (20/20)  |
| Female                                                            | 100 (20/20)  | 100 (22/22)   | 90 (18/20)    | 100 (20/20)   | 95 (19/20)   | 100 (20/20)  |
| Fertility index in male (%)                                       | 100 (20/20)  | 100 (22/22)   | 94 (17/18)    | 100 (20/20)   | 95 (18/19)   | 100 (19/19)  |
| Pregnant index in female (%)                                      | 95 (19/20)   | 100 (22/22)   | 94 (17/18)    | 100 (20/20)   | 95 (18/19)   | 100 (19/19)  |
| No. pregnant rats autopsied on Day 21 of gestation                | 9            | 10            | 7             | 10            | 8            | 9            |
| Gestation period (days)                                           | 22.8 ± 0.1*  | 22.5 ± 0.2    | 22.4 ± 0.2    | 22.1 ± 0.2    | 22.2 ± 0.2   | 22.1 ± 0.1   |
| Parturition index (%)                                             | 100 (10/10)  | 100 (12/12)   | 100 (10/10)   | 100 (10/10)   | 100 (10/10)  | 100 (10/10)  |
| No. total pup                                                     | 132          | 152           | 134           | 128           | 134          | 136          |
| No. live pup                                                      | 126          | 141           | 131           | 123           | 128          | 131          |
| Male/Female                                                       | 58/68        | 72/69         | 62/69         | 67/56         | 74/54        | 70/61        |
| Mean litter size                                                  | 13.2 ± 0.7*  | 12.7 ± 1.1    | 13.4 ± 0.7    | 12.8 ± 0.6    | 13.4 ± 0.4   | 13.6 ± 0.7   |
| 48-hr. survival index (%)                                         | 93 (115/124) | 80* (111/139) | 98* (128/130) | 92 (113/123)  | 89 (111/125) | 92 (120/130) |
| Male/Female                                                       | 53/62        | 57/54         | 60/68         | 61/52         | 66/45        | 67/58        |
| Viability index at weaning (%)                                    | 86 ( 68/79 ) | 98* ( 78/80 ) | 99* ( 79/80 ) | 98* ( 78/80 ) | 90 ( 65/72 ) | 98 ( 78/80 ) |
| Male/Female                                                       | 29/39        | 40/38         | 39/40         | 42/36         | 33/32        | 40/38        |
| Ano-genital distance at birth (mm)                                |              |               |               |               |              |              |
| Male                                                              | 4.04 ± 0.07* | 4.02 ± 0.07   | 3.93 ± 0.08   | 3.97 ± 0.09   | 3.78 ± 0.06  | 4.10 ± 0.06  |
| Female                                                            | 1.94 ± 0.05  | 2.02 ± 0.03   | 2.01 ± 0.04   | 2.13 ± 0.07   | 1.81 ± 0.05  | 2.13 ± 0.04  |
| + : Mean ± SE                                                     |              |               |               |               |              |              |
| ( ) : No. of rats examined                                        |              |               |               |               |              |              |
| Mating index: No. of rats copulated/No. of males or females × 100 |              |               |               |               |              |              |
| Fertility index: No. of males impregnate/No. of males mated × 100 |              |               |               |               |              |              |
| * : Statistically significant against control at P < 0.05         |              |               |               |               |              |              |

95 (19/20)

95 (19/20)

100 (19/19)

100 (19/19)

9

22.2 ± 0.1

100 (10/10)

136

131

69/62

13.6 ± 0.7

92 (120/130)

66/54

86 ( 69/80 )

34/35

3.63 ± 0.12

1.93 ± 0.05

Fig. 5 Body weight changes of F<sub>1</sub> pregnant rats (IP group)

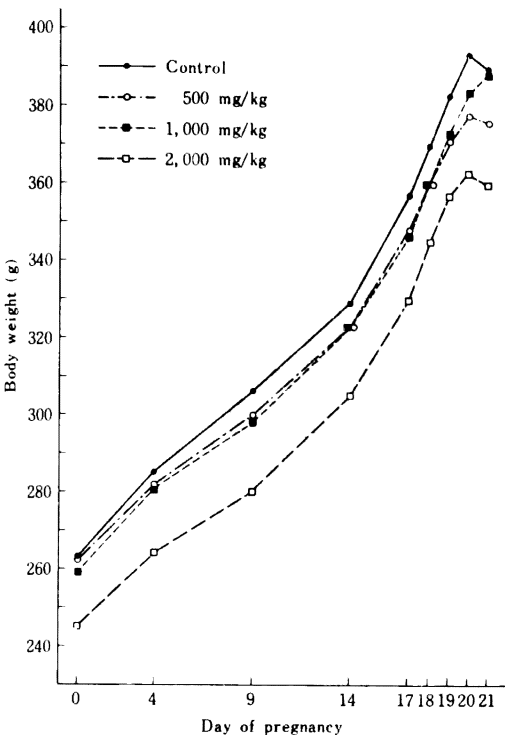


Fig. 6 Body weight changes of F<sub>1</sub> pregnant rats (IV group)

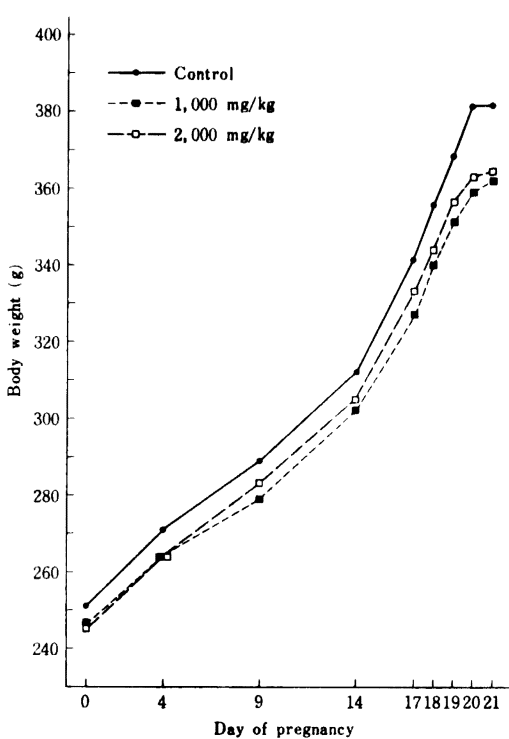


Table 9 Fetal development in F<sub>1</sub> pregnant rats (observed on Day 21 of pregnancy)

| Route of administration and daily dose (mg/kg)    | IP                             |                                |                               |                                | IV                             |                               |                                |
|---------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|                                                   | Control                        | 500                            | 1,000                         | 2,000                          | Control                        | 1,000                         | 2,000                          |
| No. of pregnant rats                              | 9                              | 10                             | 7                             | 10                             | 8                              | 9                             | 9                              |
| No. of corpora lutea (Per litter)                 | 142<br>(15.8 ± 0.6)            | 162<br>(16.2 ± 1.3)            | 105<br>(15.0 ± 0.6)           | 141<br>(14.1 ± 0.6)            | 125<br>(15.6 ± 1.0)            | 118<br>(13.1 ± 1.4)           | 129<br>(14.3 ± 0.8)            |
| No. of implantation sites (Per litter)            | 124<br>(13.8 ± 0.6)            | 130<br>(13.0 ± 1.6)            | 95<br>(13.6 ± 0.9)            | 131<br>(13.1 ± 0.7)            | 111<br>(13.9 ± 1.0)            | 106<br>(11.8 ± 1.5)           | 121<br>(13.4 ± 0.6)            |
| Implantation ratio (%)                            | 87                             | 80                             | 90                            | 93                             | 89                             | 90                            | 94                             |
| No. of living fetuses (Litter size) (Male/Female) | 110<br>(12.2 ± 0.6)<br>(55/55) | 112<br>(11.3 ± 1.7)<br>(53/59) | 91<br>(13.0 ± 1.0)<br>(47/44) | 126<br>(12.6 ± 0.7)<br>(59/47) | 103<br>(12.9 ± 1.1)<br>(54/49) | 96<br>(10.7 ± 1.5)<br>(43/53) | 112<br>(12.4 ± 0.8)<br>(65/47) |
| No. of resorbed fetuses (Per litter)              | 13<br>(1.4 ± 0.6)              | 18<br>(1.8 ± 0.7)              | 4<br>(0.6 ± 0.2)              | 5<br>(0.5 ± 0.2)               | 8<br>(1.0 ± 0.7)               | 10<br>(1.1 ± 0.3)             | 9<br>(1.0 ± 0.2)               |
| No. of macerated fetuses                          | 1                              | 0                              | 0                             | 0                              | 0                              | 0                             | 0                              |
| Fetal viability (%)                               | 89                             | 86                             | 87                            | 96                             | 93                             | 91                            | 93                             |
| No. of external malformation                      | 0                              | 0                              | 0                             | 0                              | 1 <sup>a)</sup>                | 0                             | 1 <sup>b)</sup>                |

a) : Gastroschisis  
b) : Exencephally

Table 10 Effect of cefamandole sodium given to mother on organ weight in F<sub>1</sub> male rats (15 weeks old)

|                       | Route of administration and daily dose (mg/kg) | No. of rats | Body weight (g)        | Heart (mg%) | Lung (mg%) | Liver (g%) | Kidney (mg%) | Spleen (mg%) | Pituitary (mg%) | Thyroid (mg%) | Thymus (mg%) | Adrenal (mg%) | Seminal vesicles (mg%) | Ventral prostate (mg%) | Testes (mg%) | Caecum size (mmxmm) |
|-----------------------|------------------------------------------------|-------------|------------------------|-------------|------------|------------|--------------|--------------|-----------------|---------------|--------------|---------------|------------------------|------------------------|--------------|---------------------|
| Relative organ weight | IP                                             | Control     | 20 483±10 <sup>*</sup> | 257±4       | 294±8      | 3.30±0.07  | 567±8        | 181±5        | 2.7±0.1         | 3.4±0.1       | 70.3±3.5     | 9.9±0.3       | 99±2                   | 123±4                  | 740±16       |                     |
|                       |                                                | 500         | 22 483±7               | 255±3       | 291±5      | 3.40±0.06  | 582±9        | 180±6        | 2.6±0.1         | 3.8±0.2       | 67.0±3.1     | 9.6±0.3       | 102±3                  | 117±6                  | 739±14       |                     |
|                       |                                                | 1,000       | 20 480±7               | 266±5       | 287±5      | 3.40±0.07  | 580±10       | 186±4        | 2.7±0.1         | 3.7±0.1       | 73.1±4.1     | 10.3±0.4      | 98±3                   | 118±4                  | 772±22       |                     |
|                       |                                                | 2,000       | 20 462±8               | 258±4       | 287±4      | 3.31±0.04  | 553±7        | 183±5        | 2.6±0.1         | 3.7±0.1       | 68.9±3.1     | 9.9±0.4       | 99±3                   | 128±8                  | 847±16*      |                     |
| Absolute organ weight | IV                                             | Control     | 20 492±7               | 259±3       | 286±5      | 3.40±0.05  | 574±10       | 185±4        | 2.6±0.1         | 3.5±0.1       | 67.6±3.6     | 9.8±0.3       | 104±4                  | 126±7                  | 687±11       |                     |
|                       |                                                | 1,000       | 20 470±10              | 267±7       | 289±5      | 3.39±0.06  | 552±11       | 188±6        | 2.6±0.1         | 3.9±0.1*      | 78.9±3.8*    | 10.2±0.4      | 99±3                   | 114±7                  | 791±20*      |                     |
|                       |                                                | 2,000       | 20 472±9               | 257±3       | 285±3      | 3.28±0.05  | 562±6        | 183±5        | 2.6±0.1         | 3.4±0.1       | 67.9±3.5     | 10.4±0.3      | 110±3                  | 143±7                  | 800±19*      |                     |
|                       | IP                                             | Control     | 20                     |             |            |            |              |              |                 |               |              |               |                        |                        |              |                     |
| Absolute organ weight |                                                | 500         | 22                     | 1.24±0.02   | 1.42±0.04  | 15.9±0.5   | 2.73±0.06    | 874±29       | 12.9±0.4        | 16.3±0.6      | 338±18       | 47.8±1.7      | 475±10                 | 598±27                 | 3.55±0.05    | 46 x 18             |
|                       |                                                | 1,000       | 20                     | 1.23±0.02   | 1.40±0.02  | 16.4±0.4   | 2.81±0.06    | 868±28       | 12.8±0.3        | 18.4±0.7      | 323±15       | 46.3±1.5      | 486±13                 | 564±29                 | 3.56±0.05    | 46 x 19             |
|                       |                                                | 2,000       | 20                     | 1.28±0.03   | 1.37±0.02  | 16.3±0.5   | 2.78±0.06    | 890±18       | 13.0±0.3        | 17.6±0.5*     | 352±21       | 49.3±2.1      | 468±10                 | 567±20                 | 3.69±0.09    | 45 x 18             |
|                       | IV                                             | Control     | 20                     | 1.19±0.02   | 1.33±0.03  | 15.3±0.3   | 2.56±0.06*   | 845±22       | 11.9±0.3*       | 16.8±0.5      | 319±16       | 45.7±1.5      | 459±14                 | 582±29                 | 3.92±0.12*   | 45 x 18             |
| Absolute organ weight |                                                | 500         | 22                     | 1.28±0.02   | 1.41±0.03  | 16.8±0.3   | 2.82±0.04    | 908±21       | 12.7±0.3        | 17.2±0.5      | 333±19       | 48.0±1.5      | 511±14                 | 621±32                 | 3.37±0.05    | 46 x 19             |
|                       |                                                | 1,000       | 20                     | 1.25±0.03   | 1.36±0.02  | 16.0±0.5   | 2.59±0.07*   | 882±30       | 12.2±0.3        | 18.2±0.6      | 372±21       | 47.7±2.0      | 463±14*                | 532±21*                | 3.70±0.08*   | 48 x 18             |
|                       |                                                | 2,000       | 20                     | 1.21±0.03   | 1.34±0.03  | 15.3±0.4*  | 2.65±0.06*   | 863±27       | 12.4±0.3        | 16.1±0.5      | 322±18       | 49.3±2.0      | 516±12                 | 677±36                 | 3.76±0.08*   | 44 x 18             |

mg% or g% : mg or g per 100 g body weight + : Mean ± SE

\* : Statistically significant against control at P &lt; 0.05

Table 11 Effect of cefamandole sodium given to mother on organ weight in F<sub>1</sub> female rats (F<sub>1</sub> maternal rats)

|                       | Route of administration and daily dose (mg/kg) | No. of rats | Body weight (g)    | Heart (mg%) | Lung (mg%) | Liver (g%) | Kidney (mg%) | Spleen (mg%) | Pituitary (mg%) | Thyroid (mg%) | Thymus (mg%) | Adrenal (mg%) | Ovary (mg%) | Uterus (mg%) | Caecum size (mmxmm) |
|-----------------------|------------------------------------------------|-------------|--------------------|-------------|------------|------------|--------------|--------------|-----------------|---------------|--------------|---------------|-------------|--------------|---------------------|
| Relative organ weight | IP Control                                     | 9           | 306±9 <sup>+</sup> | 283± 8      | 382± 9     | 4.67±0.09  | 618±18       | 182± 9       | 4.3±0.1         | 5.1±0.2       | 42.3±5.6     | 22.6±1.6      | 27.8±1.1    | 122±10       |                     |
|                       | 500                                            | 10          | 301±6              | 293± 5      | 380± 8     | 4.43±0.06* | 649±14       | 203± 8       | 4.6±0.1         | 4.8±0.3       | 45.6±2.9     | 20.8±0.6      | 27.2±1.1    | 99± 4        |                     |
|                       | 1,000                                          | 10          | 290±4              | 312±20*     | 374± 8*    | 4.62±0.11  | 646±12       | 191±11       | 4.5±0.1         | 4.7±0.3       | 44.3±6.0     | 21.7±0.8      | 27.3±0.9    | 118±11       |                     |
|                       | 2,000                                          | 10          | 281±6*             | 307± 7*     | 386± 7     | 4.62±0.12  | 651±12       | 204± 6       | 4.6±0.2         | 4.7±0.2       | 46.9±3.3     | 21.1±0.7      | 27.3±1.2    | 105±10       |                     |
| Absolute organ weight | IV Control                                     | 9           | 285±5              | 314± 5      | 392± 8     | 4.17±0.10  | 639±11       | 205± 8       | 4.6±0.2         | 4.7±0.2       | 52.9±7.0     | 21.1±1.1      | 27.9±1.7    | 121±13       |                     |
|                       | 1,000                                          | 10          | 296±8              | 295± 6      | 370± 8     | 4.54±0.06  | 645±14       | 194± 6       | 4.8±0.2         | 5.3±0.3       | 51.7±5.9     | 21.9±1.3      | 27.5±1.1    | 122± 7       |                     |
|                       | 2,000                                          | 9           | 283±6              | 293±11      | 366±10     | 4.06±0.10* | 604±16       | 192± 7       | 4.6±0.2         | 4.5±0.2       | 53.3±6.3     | 19.5±0.4      | 30.2±1.2    | 116± 8       |                     |
|                       | IP Control                                     | 9           |                    | 861±21      | 1.17±0.03  | 14.3±0.4   | 1.88±0.05    | 551±20       | 13.3±1.5        | 15.7±0.9      | 132±20       | 68.3±4.4      | 85.2±4.8    | 370±27       | 53 x 22             |
| Absolute organ weight | 500                                            | 10          |                    | 882±21      | 1.14±0.03  | 13.4±0.4   | 1.95±0.05    | 611±28       | 13.8±0.5        | 14.3±0.7      | 138±10       | 62.6±1.8      | 81.7±3.4    | 298±13*      | 54 x 20             |
|                       | 1,000                                          | 10          |                    | 905±31      | 1.08±0.02* | 13.4±0.2   | 1.88±0.05    | 553±30       | 13.0±0.4        | 13.7±1.0      | 130±18       | 63.0±2.3      | 79.1±2.7    | 343±33       | 53 x 21             |
|                       | 2,000                                          | 10          |                    | 861±24      | 1.08±0.02* | 13.0±0.5   | 1.82±0.04    | 572±20       | 12.9±0.5        | 13.1±0.5*     | 132±11       | 59.1±2.2      | 76.3±2.8    | 295±26       | 52 x 19             |
|                       | IV Control                                     | 9           |                    | 895±16      | 1.12±0.03  | 11.9±0.3   | 1.82±0.04    | 587±31       | 13.2±0.5        | 13.5±0.6      | 152±22       | 59.9±2.5      | 79.4±4.8    | 343±36       | 54 x 19             |
| Absolute organ weight | 1,000                                          | 10          |                    | 877±33      | 1.09±0.03  | 13.5±0.3*  | 1.91±0.06    | 574±23       | 14.1±0.6        | 15.5±0.9      | 154±19       | 64.2±3.2      | 81.5±3.7    | 362±22       | 57 x 21             |
|                       | 2,000                                          | 9           |                    | 829±28      | 1.04±0.03  | 11.5±0.4   | 1.71±0.06    | 542±20       | 13.1±0.6        | 12.6±0.5      | 152±18       | 55.4±1.9      | 85.3±2.9    | 327±24       | 51 x 19             |

mg% or g% : mg or g per 100 g body weight

\* : Statistically significant against control at P < 0.05

+ : Mean ± SE

Table 12 Body weight changes of F<sub>2</sub> pups during lactation

| Sex    | Route of administration and daily dose (mg/kg) | Day of lactation |                  |                  |                  |                  |
|--------|------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|        |                                                | At birth         | 5                | 10               | 15               | 21               |
| Male   | IP Control<br>500<br>1,000<br>2,000            | 6.3 ± 0.1* (58)  | 11.8 ± 0.2 (30)  | 22.7 ± 0.4 (29)  | 34.9 ± 0.6 (40)  | 51.9 ± 1.1 (29)  |
|        |                                                | 5.8 ± 0.1* (71)  | 11.6 ± 0.3 (40)  | 20.5 ± 0.4* (40) | 31.1 ± 0.6* (40) | 49.6 ± 1.0 (40)  |
|        |                                                | 5.8 ± 0.1* (61)  | 11.5 ± 0.3 (40)  | 21.3 ± 0.5* (39) | 31.7 ± 0.6* (39) | 49.3 ± 0.8* (39) |
|        |                                                | 5.7 ± 0.1* (67)  | 11.5 ± 0.3 (43)  | 20.2 ± 0.5* (43) | 31.4 ± 0.5* (42) | 48.3 ± 0.7* (42) |
| Female | IV Control<br>1,000<br>2,000                   | 5.7 ± 0.1 (73)   | 10.8 ± 0.3 (36)  | 21.2 ± 0.6* (33) | 32.0 ± 0.8 (33)  | 48.9 ± 1.2 (33)  |
|        |                                                | 5.8 ± 0.1 (69)   | 11.3 ± 0.3 (41)  | 20.9 ± 0.5 (41)  | 31.2 ± 0.6 (40)  | 48.7 ± 0.9 (40)  |
|        |                                                | 5.6 ± 0.1 (69)   | 11.5 ± 0.2 (36)  | 20.7 ± 0.5 (36)  | 31.9 ± 0.6 (34)  | 50.1 ± 0.8 (34)  |
|        |                                                |                  |                  |                  |                  |                  |
|        | IP Control<br>500<br>1,000<br>2,000            | 5.9 ± 0.1 (66)   | 11.4 ± 0.2 (39)  | 22.2 ± 0.5 (39)  | 33.8 ± 0.5 (39)  | 52.1 ± 0.8 (39)  |
|        |                                                | 5.5 ± 0.1* (68)  | 11.8 ± 0.2 (39)  | 20.7 ± 0.5* (39) | 31.4 ± 0.6* (38) | 49.9 ± 0.9 (38)  |
|        |                                                | 5.5 ± 0.1* (69)  | 11.8 ± 0.2 (40)  | 21.9 ± 0.3 (40)  | 32.6 ± 0.4 (40)  | 49.6 ± 0.7* (40) |
|        |                                                | 5.3 ± 0.1* (55)  | 11.8 ± 0.2 (37)  | 21.1 ± 0.4 (37)  | 32.2 ± 0.5* (36) | 49.9 ± 0.6* (36) |
|        | IV Control<br>1,000<br>2,000                   | 5.2 ± 0.1 (52)   | 10.9 ± 0.3 (34)  | 20.7 ± 0.5 (32)  | 31.7 ± 0.7 (32)  | 49.1 ± 1.0 (32)  |
|        |                                                | 5.4 ± 0.1 (60)   | 11.9 ± 0.3* (38) | 21.8 ± 0.5 (38)  | 31.9 ± 0.6 (38)  | 50.6 ± 0.8 (38)  |
|        |                                                | 5.4 ± 0.1 (61)   | 11.6 ± 0.3 (36)  | 21.1 ± 0.4 (36)  | 32.2 ± 0.5 (35)  | 49.9 ± 0.7 (35)  |
|        |                                                |                  |                  |                  |                  |                  |

\* : Statistically significant against control at P < 0.05

+ . Mean ± SE

( ) : No. of pups examined

Table 13 Growth and development of F<sub>2</sub> male and female rats during lactation

| Sex    | Route of administration and daily dose (mg/kg) | Auricular development | Hair growing    | Teething        | Eye opening      |
|--------|------------------------------------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| Male   | IP Control<br>500<br>1,000<br>2,000            | 2.1 ± 0.1* (30)       | 6.9 ± 0.04 (30) | 9.8 ± 0.2 (29)  | 13.8 ± 0.1 (29)  |
|        |                                                | 2.3 ± 0.1* (41)       | 6.8 ± 0.1 (40)  | 9.2 ± 0.2* (40) | 13.9 ± 0.1 (40)  |
|        |                                                | 2.5 ± 0.1* (40)       | 6.8 ± 0.1 (40)  | 9.8 ± 0.2 (40)  | 13.8 ± 0.1 (39)  |
|        |                                                | 2.7 ± 0.1* (43)       | 7.0 ± 0.1 (43)  | 9.4 ± 0.2 (43)  | 14.2 ± 0.1* (42) |
| Female | IV Control<br>1,000<br>2,000                   | 2.8 ± 0.1 (37)        | 6.9 ± 0.1 (36)  | 9.6 ± 0.2 (34)  | 14.3 ± 0.1 (33)  |
|        |                                                | 3.0 ± 0.1 (41)        | 6.9 ± 0.1 (41)  | 10.4 ± 0.2 (41) | 14.3 ± 0.1 (40)  |
|        |                                                | 2.6 ± 0.1 (36)        | 6.9 ± 0.1 (36)  | 9.7 ± 0.2 (36)  | 14.5 ± 0.1 (34)  |
|        |                                                |                       |                 |                 |                  |
| Female | IP Control<br>500<br>1,000<br>2,000            | 2.3 ± 0.1 (39)        | 7.0 ± 0.1 (39)  | 9.8 ± 0.2 (39)  | 13.8 ± 0.1 (39)  |
|        |                                                | 2.3 ± 0.1 (39)        | 6.6 ± 0.1* (39) | 8.9 ± 0.1* (39) | 13.8 ± 0.1 (39)  |
|        |                                                | 2.3 ± 0.1 (40)        | 6.8 ± 0.1 (40)  | 9.9 ± 0.2 (40)  | 13.8 ± 0.1 (40)  |
|        |                                                | 2.5 ± 0.1* (37)       | 7.0 ± 0.1 (37)  | 9.5 ± 0.2 (37)  | 14.0 ± 0.1 (36)  |
| Female | IV Control<br>1,000<br>2,000                   | 2.9 ± 0.1 (34)        | 6.9 ± 0.1 (34)  | 9.9 ± 0.2 (32)  | 14.3 ± 0.1 (32)  |
|        |                                                | 2.9 ± 0.1 (38)        | 6.9 ± 0.1 (38)  | 10.1 ± 0.2 (38) | 14.3 ± 0.1 (38)  |
|        |                                                | 2.6 ± 0.1 (36)        | 6.9 ± 0.1 (36)  | 9.8 ± 0.2 (36)  | 14.3 ± 0.1 (35)  |
|        |                                                |                       |                 |                 |                  |

\* : Statistically significant against control at P < 0.05

+ . Mean ± SE

( ) . No. of pups examined

変化であった。

考 察

ラット妊娠後期の妊娠第 17 日から CMD を腹腔内または静脈内に連続投与しつつ次世代 (F<sub>1</sub>) を自然分娩させ、この F<sub>1</sub> 哺育中も母ラット (F<sub>0</sub>) への投与を継続した。さらに、F<sub>1</sub> を離乳後も飼育し、その繁殖能を F<sub>2</sub> 仔を得ることで検索した。

妊娠ラットに CMD を投与した際、分娩直前に静脈内 1,000 および 2,000 mg/kg 群で 2 例および 1 例の死亡がみられた。別に行なわれた亜急性毒性試験などでは、この様な投与量では死亡例は全く出現していない。少数例ながら妊娠ラットで死亡がみられたのは、妊娠に

Table 14 Autopsy data of F<sub>2</sub> male rats (3 weeks old; just after weaning)

|                       | Route of administration and daily dose (mg/kg) | No. of rats | Body weight (g) | Heart (mg%) | Lung (mg%) | Liver (g%) | Kidney (g%) | Spleen (mg%) | Pituitary (mg%) | Thyroid (mg%) | Thymus (mg%) | Adrenal (mg%) | Seminal vesicle (mg%) | Ventral prostate (mg%) | Testes (mg%) |
|-----------------------|------------------------------------------------|-------------|-----------------|-------------|------------|------------|-------------|--------------|-----------------|---------------|--------------|---------------|-----------------------|------------------------|--------------|
| Relative organ weight | IP Control                                     | 17          | 54±1*           | 496±9       | 829±12     | 4.49±0.14  | 1.08±0.01   | 491±14       | 5.1±0.1         | 10.6±0.4      | 444±14       | 27.0±0.4      | 15.1±0.7              | 49.7±2.4               | 489±14       |
|                       | 500                                            | 20          | 50±1*           | 487±5       | 834±12     | 4.66±0.08  | 1.10±0.02   | 547±20*      | 4.9±0.2         | 11.2±0.5      | 425±13       | 26.9±0.8      | 17.0±0.6*             | 47.8±1.4               | 488±10       |
|                       | 1,000                                          | 20          | 49±1*           | 489±9       | 819±17     | 4.45±0.07  | 1.11±0.02   | 532±20       | 5.1±0.3         | 11.9±0.3*     | 442±15       | 27.7±1.0      | 17.5±0.7*             | 49.1±1.5               | 477±12       |
|                       | 2,000                                          | 20          | 48±1*           | 493±9       | 842±12     | 4.32±0.08  | 1.13±0.02*  | 550±23*      | 5.4±0.2         | 11.9±0.4*     | 461±15       | 28.2±0.7      | 18.4±0.6*             | 51.5±1.3               | 490±8        |
| Absolute organ weight | IV Control                                     | 18          | 50±2            | 505±13      | 850±20     | 4.43±0.09  | 1.10±0.03   | 564±21       | 5.5±0.2         | 11.6±0.5      | 456±14       | 79.1±1.0      | 18.5±0.9              | 51.4±1.9               | 468±10       |
|                       | 1,000                                          | 20          | 49±1            | 495±7       | 844±15     | 4.25±0.06  | 1.14±0.02   | 553±10       | 5.1±0.1         | 11.2±0.4      | 454±12       | 27.4±0.6      | 17.6±0.6              | 48.9±2.2               | 467±8        |
|                       | 2,000                                          | 18          | 51±1            | 471±10      | 800±18     | 4.30±0.09  | 1.09±0.01   | 557±24       | 5.3±0.2         | 12.1±0.5      | 445±14       | 27.6±0.7      | 19.6±0.7              | 50.0±2.1               | 478±8        |
| Absolute organ weight | IP Control                                     | 17          |                 | 255±5       | 450±6      | 2.45±0.08  | 587±13      | 268±9        | 2.8±0.1         | 5.7±0.2       | 241±7        | 14.7±0.3      | 8.2±0.3               | 27.1±1.3               | 266±8        |
|                       | 500                                            | 20          |                 | 242±6       | 412±9*     | 2.31±0.06  | 548±19      | 273±13       | 2.4±0.1*        | 5.6±0.3       | 212±10*      | 13.8±0.5*     | 8.4±0.3               | 23.6±0.7*              | 243±8        |
|                       | 1,000                                          | 20          |                 | 239±6       | 398±5*     | 2.19±0.06* | 547±16      | 261±13       | 2.5±0.2         | 5.8±0.2       | 215±8*       | 13.6±0.5      | 8.5±0.3               | 24.1±0.9               | 233±7*       |
|                       | 2,000                                          | 20          |                 | 239±6       | 407±6*     | 2.09±0.06* | 550±16      | 268±13       | 2.6±0.1         | 5.8±0.2       | 222±8        | 13.7±0.4      | 8.8±0.3               | 24.9±0.7               | 237±4*       |
| Absolute organ weight | IV Control                                     | 18          |                 | 249±9       | 418±11     | 2.19±0.08  | 545±20      | 281±5        | 2.7±0.1         | 5.7±0.3       | 224±8        | 14.2±0.4      | 9.0±0.3               | 25.4±1.2               | 231±7        |
|                       | 1,000                                          | 20          |                 | 243±7       | 411±8      | 2.09±0.07  | 560±18      | 272±10       | 2.5±0.1         | 5.5±0.2       | 222±7        | 13.4±0.3      | 8.5±0.2               | 23.8±1.0               | 229±6        |
|                       | 2,000                                          | 18          |                 | 237±5       | 403±9      | 2.19±0.07  | 550±15      | 285±17       | 2.7±0.1         | 6.2±0.4       | 224±7        | 14.0±0.5      | 9.9±0.4               | 25.1±0.9               | 242±7        |

mg% or g%, mg or g per 100 g body weight

\* : Statistically significant against control at P &lt; 0.05

+ : Mean ± SE

Table 15 Autopsy data of F<sub>2</sub> female rats (3 weeks old ; just after weaning)

|                       | Route of administration and daily dose (mg/kg) | No. of rats | Body weight (g)   | Heart (mg%) | Lung (mg%) | Liver (g%) | Kidney (g%) | Spleen (mg%) | Pituitary (mg%) | Thyroid (mg%) | Thymus (mg%) | Adrenal (mg%) | Ovary (mg%) | Uterus (mg%) |
|-----------------------|------------------------------------------------|-------------|-------------------|-------------|------------|------------|-------------|--------------|-----------------|---------------|--------------|---------------|-------------|--------------|
| Relative organ weight | IP Control                                     | 18          | 52±1 <sup>+</sup> | 429±9       | 838±18     | 4.75±0.13  | 1.16±0.02   | 498±24       | 5.8±0.2         | 12.0±0.4      | 489±14       | 28.5±0.5      | 33.5±1.0    | 60.9±1.4     |
|                       | 500                                            | 20          | 50±1              | 498±8       | 816±10     | 4.63±0.06  | 1.19±0.02   | 546±22       | 5.4±0.2         | 12.2±0.4      | 449±15       | 27.4±0.8      | 31.0±1.0    | 61.8±1.7     |
|                       | 1,000                                          | 20          | 51±1              | 487±8       | 786±10*    | 4.38±0.07* | 1.20±0.03   | 518±18       | 5.7±0.3         | 12.2±0.4      | 454±10*      | 28.4±0.8      | 32.1±1.2    | 62.6±1.6     |
|                       | 2,000                                          | 30          | 49±1              | 487±7       | 808±7      | 4.47±0.06  | 1.20±0.02   | 517±16       | 5.9±0.2         | 12.6±0.5      | 493±8        | 27.9±0.7      | 33.2±1.6    | 64.5±2.0     |
|                       | IV Control                                     | 18          | 51±1              | 499±9       | 775±19     | 4.50±0.09  | 1.17±0.03   | 524±18       | 6.2±0.2         | 11.8±0.5      | 515±14       | 28.7±0.7      | 30.7±1.7    | 67.4±2.2     |
|                       | 1,000                                          | 20          | 50±1              | 495±8       | 818±13     | 4.49±0.05  | 1.21±0.01   | 552±14       | 5.9±0.1         | 12.3±0.5      | 495±10       | 28.1±0.5      | 32.8±0.6    | 62.3±2.0     |
|                       | 2,000                                          | 18          | 50±1              | 506±8       | 789±13     | 4.27±0.07* | 1.15±0.01   | 533±17       | 6.1±0.2         | 12.4±0.4      | 491±14       | 28.4±0.7      | 31.1±1.1    | 64.5±1.8     |
|                       |                                                |             |                   | (mg)        | (mg)       | (g)        | (mg)        | (mg)         | (mg)            | (mg)          | (mg)         | (mg)          | (mg)        | (mg)         |
| Absolute organ weight | IP Control                                     | 18          |                   | 253±7       | 430±11     | 2.46±0.10  | 597±20      | 258±15       | 3.0±0.1         | 6.2±0.3       | 252±10       | 14.7±0.5      | 17.2±0.6    | 31.3±0.8     |
|                       | 500                                            | 20          |                   | 249±6       | 407±8      | 2.32±0.07  | 600±21      | 274±13       | 2.7±0.1*        | 6.1±0.2       | 226±10       | 13.7±0.5      | 15.6±0.6    | 30.9±1.1     |
|                       | 1,000                                          | 20          |                   | 247±7       | 398±8*     | 2.23±0.07  | 612±21      | 265±12       | 2.9±0.1         | 6.2±0.2       | 231±8        | 14.5±0.6      | 16.3±0.7    | 31.7±0.8     |
|                       | 2,000                                          | 20          |                   | 241±6       | 398±7*     | 2.20±0.04  | 591±14      | 256±11       | 2.9±0.1         | 6.2±0.2       | 243±5        | 13.8±0.4      | 16.3±0.7    | 31.9±1.1     |
|                       | IV Control                                     | 18          |                   | 252±7       | 398±10     | 2.27±0.07  | 592±19      | 266±14       | 3.1±0.1         | 5.9±0.2       | 259±8        | 14.5±0.4      | 15.5±0.9    | 33.8±1.0     |
|                       | 1,000                                          | 20          |                   | 249±6       | 410±8      | 2.26±0.06  | 608±17      | 279±11       | 2.9±0.1         | 6.2±0.3       | 249±7        | 14.1±0.4      | 16.5±0.5    | 31.2±0.9     |
|                       | 2,000                                          | 18          |                   | 254±7       | 394±8      | 2.15±0.07  | 576±15      | 268±12       | 3.1±0.1         | 6.2±0.2       | 245±7        | 14.2±0.3      | 15.5±0.6    | 32.3±1.2     |

mg% or g% : mg or g per 100 g body weight

\* : Statistically significant against control at P &lt; 0.05

+ : Mean ± SE

伴う薬物への感受性増加が考えられる。しかし、これら用量投与群では妊娠末期の体重減少や一般状態の急激な悪化などもみられなかったことから、CMD に対する感受性増加をその主因とすることは困難である。静脈内投与時はラットの保定などに長時間物理的因子が加わっているため、何らかの影響が加味された可能性が考えられる。分娩時および分娩直後には腹腔内投与群にのみ少数例の死亡がみられた。この原因は明確にできなかったが、腹腔内に投与された CMD が子宮に何らかの作用を及ぼし、分娩が正常に進行しなかったものと推察される。いずれにしても、これら死亡例は少数にすぎず、CMD がラット妊娠の進行、分娩などに悪影響を与えているとは考え難い。

CMD を投与した F<sub>0</sub> ラットの解剖成績で最も明瞭に認められた変化は、盲腸の肥大であった。Cephalosporin 系薬物の投与によりラットで盲腸肥大が生ずることは良く知られており<sup>1-3)</sup>、CMD のラット亜急性毒性試験などでも同様の結果が報告されている。しかし、犬での亜急性毒性試験ではこの様な現象は生じないので、この盲腸の変化は種属特異性がみられるものである。

本実験で、盲腸肥大が CMD を直接投与された F<sub>0</sub> ラットに出現するのは当然であるが、この F<sub>0</sub> ラットに哺育された F<sub>1</sub> 離乳仔にも観察された。F<sub>1</sub> 仔には CMD を直接投与していないので、この盲腸肥大の原因は、乳汁を介して CMD が母ラットから仔ラットに及んだためと推察される。

F<sub>1</sub> 仔の発育は、CMD 2,000 mg/kg 投与由来群で出生時から終始低体重がみられた。しかし、この内容をよくみると、体重増加率や体重増加量などは対照群と著明な差といえず、出生時または出生直後の発育不良が成体に達するまで影響していると考えられる。この群で胎生期または出生直後の成長が何故悪かったのか不明であるが、CMD のラット亜急性毒性試験などのように、比較

的長期にわたって本剤を投与した場合、2,000 mg/kg の投与量では軽度な体重抑制がみられていることから、妊娠末期に投与した場合には胎仔の成長も抑制され、哺乳中もこの傾向が続いたためと推察される。

これら F<sub>1</sub> 仔の繁殖能、妊娠、分娩など、本実験の主目的に関しては特記すべき異常はみられず、F<sub>2</sub> 仔の出生、発育などにも変化はみられなかった。F<sub>1</sub> 仔の繁殖能などに何らの異常も出現しないことは、別に行なわれた本剤の催奇形性実験でもみられている<sup>4)</sup>。

したがって、CMD はラット周産期、授乳期に連続投与しても、極めて高用量投与の場合は胎仔や新生仔発育、分娩などに軽度な影響を与えるが、生まれた仔の成長、発育、繁殖能などには特記すべき影響を及ぼさない安全な化合物といえる。盲腸肥大という Cephalosorin 系抗生物質に特有の現象を除くと、ラットを用いた本実験での最大無作用量は 1,000 mg/kg といえる。

## 謝 辞

本実験に御協力いただいた安東正則、村中理一の両氏に厚く御礼申し上げます。

## 参 考 文 献

- 1) SAVAGE, D. C. & R. DUBOS: Alterations in the caecum and its flora produced by antibacterial drugs. *J. Exptl. Med.* 128: 97~110, 1968
- 2) 渡辺信夫, 岩波黄葵, 藤井登志之: Cefazolin sodium の毒性および胎仔への影響。 *Chemotherapy* 18: 528~543, 1970
- 3) 二木力夫, 他: Ceftezole の一般毒性および胎仔への影響。 *Chemotherapy* 24: 671~702, 1976
- 4) 長谷川靖彦, 吉田豊彦, 光前嗣郎: Cefamandole のラットおよびウサギにおける催奇形性試験。 *Chemotherapy* (S-5): 658~681, 1979

## A PERINATAL-POSTNATAL STUDY WITH CEFAMANDOLE IN THE RAT

FUMIHIKO KOBAYASHI and MICHIO ITOH

Shionogi Research Laboratory, Shionogi &amp; Co., Ltd

Cefamandole sodium was administered intraperitoneally or intravenously to pregnant rats ( $F_0$ ) from Day 17 of gestation through postpartum Day 21 at the daily doses of 500, 1,000 or 2,000 mg/kg to test the effect of the compound on late fetal development, parturition, and lactation. Progenies ( $F_1$ ), usually 2 males and 2 females from each litter, were tested for their growth, fertility, and reproductive performance by obtaining their  $F_2$  offsprings. Slight toxicity was observed in the forms of increased postnatal death of  $F_1$  offsprings and their body weight decrease at the dose of 2,000 mg/kg by either intraperitoneal or intravenous route of administration. Growth and survival of the offsprings were unaffected by treatment of the  $F_0$  females with cefamandole sodium until weaning. However, enlargement of the caecum was observed at autopsy performed at weaning of  $F_1$  in either  $F_0$  females or  $F_1$  pups. Reproductive performances of the  $F_1$  males and females were unaffected by treatment of their mothers with this compound. No abnormalities were found in  $F_2$  offsprings in their delivery, viability and postnatal development.