

Ceftazidime の安全性に関する研究 (Ⅶ)

ウサギにおける器官形成期投与試験

古橋 忠和・加藤 育雄・仲 吉 洋

株式会社野村総合研究所生物科学研究部

Ceftazidime (CAZ, SN401) の 25, 50, 100 および 200 mg/kg/day をウサギの器官形成期に静脈内投与し、胎仔に対する影響について検討した。

妊娠中の母獣については、100 mg/kg/day 以上の用量の投与群で体重増加の抑制および摂餌量の減少がみられた。妊娠 29 日の母獣の剖検では、対照群と検体投与各群の臓器に異常は認められなかった。

胎仔に関しては、100 mg/kg/day 以上の用量の投与群で雌の体長および体重に軽度の減少がみられた。また、外形、内臓および骨格の異常ならびに骨格変異に関しては、検体の影響と考えられる所見は認められなかった。

以上、本実験下におけるウサギ器官形成期投与試験では、本薬物はウサギに対して催奇形性はなく、胎仔に対する最大無作用量は 50 mg/kg/day であると結論された。

Ceftazidime (CAZ, SN401) は英国グラクソ社で開発された広い抗菌スペクトルと強い抗菌作用を有する注射用セファロスポリン系抗生物質である。

本薬物の安全性を確かめる試験の一環として、ウサギにおける胎仔器官形成期投与試験を実施したので報告する。

I. 実験材料および方法

1. 検体および調製法

CAZ・pentahydrate (Lot No. EPMD 7/15) は、新日本実業株式会社より提供された。

検体投与量は、結晶水を除いた CAZ (M. W. 546.6) 量で表示した。したがって、30% CAZ 溶液は、34.8% CAZ・pentahydrate 溶液に相当する。CAZ 溶液の調製法は以下に行なった。

CAZ・pentahydrate を秤量後滅菌ずみのピーカーに移したのち、1/10 量の炭酸ナトリウム (Lot No. EPMD 6/9C) を含む日局注射用蒸留水を徐々に加えて溶解した。次に溶液をメスシリンダーに移してから注射用蒸留水を加えて定容した。その後一部の不溶物を除去するためにミリポアフィルター (0.45 μ m) を用いて溶液を濾過し、投与検体とした。

なお、CAZ・pentahydrate の 29% w/v 液は 4°C 下で少なくとも 72 時間安定であることから、検体調製は週 3 回行ない、投与時まで 4°C にて保存した。

2. 使用動物および飼育条件

雌雄の New Zealand White 種ウサギを有限会社市川屋より 5 ヶ月齢で購入した。

入荷時に全動物の一般症状を観察したが、異常はみられなかった。入荷後 4 週間の予備飼育を行ない、入荷の翌日および以後 1 週間毎に一般症状を観察し、体重を測定したが、全動物の一般症状および体重変動に異常はみられなかった。

動物は入荷の翌日、耳に通し番号を動物用入れ墨器にて記入した。

動物は、温度 23~25°C、湿度 40~70%、照明 9 時間 (照明時間午前 8 時~午後 5 時) の動物室で金網製ケージ (40×65×60 cm) を用いて個別飼育した。

飼料は、製造後 3 ヶ月以内の RC-4 (オリエンタル酵母社製) を自由に摂取させた。飼料中の汚染物質の分析の結果に異常はみられなかった (オリエンタル酵母社資料)。

飲料水は、ポリカーボネイト製給水瓶を用いて自由に摂取させた。給水瓶は毎日交換した。飲料水の汚染物質の分析を 3 ヶ月に 1 回行なったが、その結果に異常はみられなかった (株式会社湘南分析センター資料)。

4 週間以上予備飼育した発情期の雌ウサギ (体重: 2.46~3.97 kg) と同月齢の雄ウサギ (体重: 2.50~3.22 kg) を午前 9 時より午前 11 時まで雌雄 1:1 で同居させ、交尾の有無を肉眼的に確認し、交尾した雌ウサギを妊娠 0 日として試験に供した。

3. 投与方法、投与量および投与期間

本薬の臨床経路は静注と想定されており、動物実験においても耳静脈内投与とした。

成熟雌を用いた 2 週間静注内投与による予試験の結果

を参考にして本試験の投与量を 25mg/kg/day, 50mg/kg/day, 100mg/kg/day および 200mg/kg/day と決定した。最高用量の 200mg/kg/day は予試験で成熟雌に 1/3 例の死亡例ならびに体重減少が認められた量であり、低用量の 25mg/kg/day は人体臨床推定量 1 回 1g, 1 日 2～3 回 (約 60mg/kg/day) の約 1/2 に相当する。試験に供した妊娠ウサギは各群の妊娠 0 日の平均体重および偏差をできるだけ均一になるように配慮した。

投与容量は妊娠 6 日の体重を基準にして算出し、妊娠 6～18 日までの 13 日間、毎日 1 回午前中 (9 時～11 時) に投与した。

なお、対照群については日局生理食塩水を 200mg/kg/day 投与群と同容量、同期間静脈内に投与した。

4. 観察項目

(1) 親動物の観察

全動物の一般症状を毎日 1 回以上観察した。

体重を投与中は毎日、その他の期間は隔日に測定した。

摂餌量および摂水量を妊娠中に 8 回それぞれ 3 日間隔で測定し、1 日 1 匹当たりの摂取量を算出した。

妊娠 29 日に各群の全妊娠動物を耳静脈から空気を注入して屠殺後剖検し、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胸腺、卵巣、盲腸 (内容物を含むと含まず) およびカーカスの重量を測定した。

(2) 妊娠 29 日における胎仔の観察

黄体数、着床数、生存胎仔数ならびに死亡胎仔数とそれらの状況 (吸収胚、胎盤遺残、浸軟胎仔に分類) を観察し胎盤重量を測定した。生存胎仔は viability の測定 (温度 23～25℃, 湿度 40～70% の条件で 24 時間後の生存率) のうち、個体別に体重、体長、尾長を測定し、口腔内を含む外形異常を検査した。肉眼的に胎仔の内臓を観察した後、カーカスを 70% アルコールで固定した。但し、心臓については、Modified Bouin 液に固定後、西村¹⁾の変法により心臓の異常を検索した。70% アルコールで固定した胎仔は DAWSON²⁾の方法に準じてアリザリン・レッド-S 染色を施し、骨格の異常、変異、骨化の状況を観察した。但し、骨化指骨数は左右両前肢または後肢の合計で表示した。

5. 統計学的処理

母獣の体重、摂餌量、摂水量、臓器重量、黄体数、着床数、生存胎仔数、胎仔の体長、尾長、体重、胎盤重量については、1 母獣に関して得られた値あるいは 1 母獣ごとの平均値を 1 標本として、検体投与群と対照群の間で等分散の検定を行なったのち、分散が等しい場合には STUDENT の t 検定を行ない、分散が等しくない場合は ASPIN-WELCH の方法により t 検定を行なった。死胚率、

外形、内臓、骨格異常および骨格変異の発現率、骨化率、性比等に関する検定には WILCOXON³⁾の順位検定法をそれぞれ用いた。

II. 結 果

1. 妊娠中の母獣

Table 1 に各群の妊娠母獣数、死亡母獣数、早産母獣数を示した。死亡例は、対照群で妊娠 18 日、100mg/kg/day 投与群で妊娠 26 日、200mg/kg/day 投与群で妊娠 18 日にそれぞれ 1 例ずつに認められた。これらの母獣は、いずれも 2～5 日間にわたる下痢、死亡する 3～7 日前から著しい体重減少を示したのち死亡した。死亡例の内臓臓器の肉眼的観察において、3 母獣に特筆すべき異常はみられなかった。また、死亡例の病理組織学的検査の結果、100mg/kg/day 投与群の 1 例では、心筋細胞の変性、心乳頭筋の壊死、線維化、200mg/kg/day 投与群の 1 例では肺のうっ血、水腫および肺炎が顕著な所見として認められた。しかし、対照群の 1 例では、直接死因と結びつく変化はみられなかった。

Table 1 Fertility index, mortality and premature delivery of rabbits

Compound Dose (mg/kg)	Control	CAZ			
		25	50	100	200
No. of mated female rabbits	12	12	12	12	12
No. of pregnant rabbits	12	12	12	12	11
No. of dead dams	1	0	0	1	1
No. of premature delivered dams	0	0	2	1	3

早産母獣は、50mg/kg/day 投与群で 2 例 (妊娠 29 日)、100mg/kg/day 投与群で 1 例 (妊娠 27 日)、200mg/kg/day 投与群で 3 例 (妊娠 27 日に 1 例、妊娠 29 日に 2 例) にそれぞれ認められた。早産例の一般症状に関しては、50mg/kg/day 投与群の 2 例に異常はみられなかった。100mg/kg/day 投与群の 1 例では下痢が妊娠 23 日に、200mg/kg/day 投与群の 3 例全例で妊娠中期～後期に血尿および下痢が 1～9 日および 1～4 日の頻度でそれぞれに観察された。なお、早産例の剖検において、全例に異常はみられなかった。

死亡例、早産例を除いた母獣の妊娠期間中の一般症状については、対照群では特筆すべき異常は観察されなかった。検体投与群では、下痢が 25mg/kg/day 投与群で 1 例 (4 日間)、100mg/kg/day 投与群で 5 例 (1～5 日間)、200mg/kg/day 投与群で 1 例 (3 日間) にそれぞれ認められた。血尿は 25mg/kg/day 投与群で 2 例 (1～11 日間)、50mg/kg/day 投与群で 5 例 (1～11 日間)、100mg/kg/day 投与群で 4 例 (2～6 日間)、200mg/kg/day 投与群で 1 例 (2 日間) にそれぞれみられた。

Fig. 1~3 に死亡例，早産例を除いた母獣の妊娠期間中の体重，摂餌量，摂水量の変動を示した。100 および 200mg/kg/day 投与群において投与開始後に体重増加の抑制がみられた。摂餌量については，100mg/kg/day 以上の用量の投与群で投与開始後剖検日までの間のほぼ全観察期間に有意な減少が認められた。摂水量については，200mg/kg/day 投与群において妊娠 6 日，10 日および 18 日に有意な減少がみられた。

2. 母獣の剖検所見

妊娠 29 日の内部臓器の肉眼的観察においては，全例に特筆すべき異常はみられなかった。また，臓器重量は Table 2 に示した通り対照群と検体投与各群との間に有意な差は認められなかった。

3. 胎仔に対する影響

Table 3 に胎仔の観察結果を示した。平均黄体数，平

均着床数，平均生存胎仔数ならびに死胚率について対照群と検体投与各群との間に有意な差は認められなかった。胎仔の発育については，100mg/kg/day 投与群の雌

Fig. 2 Food intake of pregnant rabbits

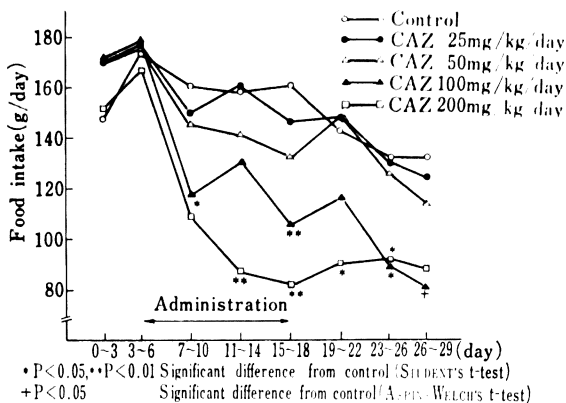


Fig. 3 Water intake of pregnant rabbits

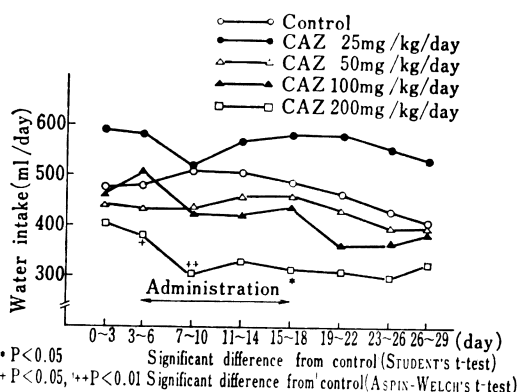


Fig. 1 Body weight change of pregnant rabbits

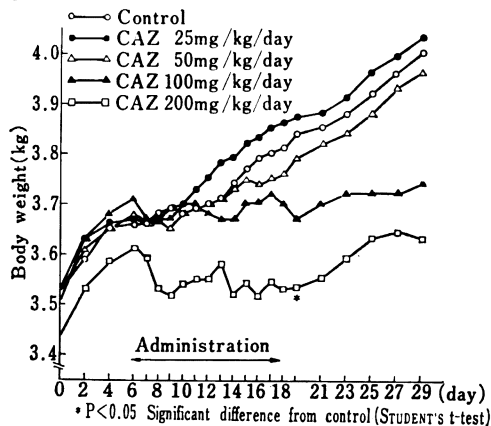


Table 2 Absolute organ weights of pregnant rabbits

Compound	Control	CAZ			
		25	50	100	200
Dose (mg/kg)					
No. of animals	11	12	10	10	7
Final B.W. (kg)	4.00±0.31	4.03± 0.42	3.96± 0.34	3.74± 0.50	3.63± 0.45
Carcass (kg)	2.82±0.32	2.75± 0.28	2.81± 0.28	2.57± 0.26	2.51± 0.29
Heart (g)	7.2±0.5	7.5± 1.1	7.3± 0.5	6.9± 1.0	6.7± 0.8
Lung (g)	10.9±1.7	11.3± 1.0	11.1± 1.2	10.2± 1.4	10.8± 1.8
Liver (g)	103 ±8	99 ±17	100 ±17	91 ±18	87 ±20
Kidneys (g)	19.0±1.7	18.5± 3.1	18.4± 1.9	17.2± 3.2	18.1± 2.8
Spleen (g)	1.26±0.28	1.55± 0.56	1.45± 0.28	1.16± 0.63	1.33± 0.26
Adrenals (g)	0.28±0.07	0.29± 0.08	0.30± 0.12	0.28± 0.07	0.27± 0.06
Thymus (g)	1.44±0.81	1.37± 0.89	1.47± 0.65	1.24± 0.47	1.18± 0.38
Ovaries (g)	0.97±0.15	1.07± 0.20	0.94± 0.26	0.89± 0.16	0.89± 0.19
Cecum + (g)	255 ±404	174 ±61	169 ±27	183 ±63	171 ±53
Cecum - (g)	52.2±6.8	58.3± 8.5	57.3±10.3	60.4±15.3	55.0±12.9

Cecum + : Cecum with contents

Cecum - : Cecum without contents

Table 3 Observation of fetuses

Compound	Control	CAZ			
		25	50	100	200
Dose (mg/kg)					
No. of animals	11	12	10	10	7
No. of corpora lutea	(128) 11.6±1.2	(145) 12.1±2.6	(105) 10.5±3.0	(114) 11.4±2.0	(77) 11.0±1.2
Preimplantation loss (%)	28/128 (0.2)	27/145 (0.2)	18/105 (0.2)	16/114 (0.1)	14/77 (0.2)
No. of implantations	(100) 9.1±2.8	(118) 9.8±2.3	(87) 8.7±3.7	(98) 9.8±2.5	(63) 9.0±2.4
No. of dead implantations					
Resorptions (%)	0/100 (0.0)	1/118 (0.8)	2/87 (2.3)	2/98 (2.0)	0/63 (0.0)
Placental remnants (%)	5/100 (5.0)	12/118 (10.2)	8/87 (9.2)	2/98 (2.0)	1/63 (1.6)
Macerated fetuses (%)	2/100 (2.0)	3/118 (2.5)	3/87 (3.4)	6/98 (6.1)	2/63 (3.2)
Dead fetuses (%)	1/100 (1.0)	0/118 (0.0)	1/87 (1.1)	0/98 (0.0)	3/63 (4.8)
Total dead implantations (%)	8/100 (8.0)	16/118 (13.6)	14/87 (16.1)	10/98 (10.2)	6/63 (9.5)
No. of live fetuses	(92) 8.4±2.7	(102) 8.5±2.1	(73) 7.3±3.9	(88) 8.8±1.5	(57) 8.1±3.6
24 - hour survival rate (%)	52/92 (56.5)	78/102 (76.5)	51/73 (69.9)	41/88 (46.6)	39/57 (62.4)
Sex ratio (Male/Female)	49/43 (1.14)	57/45 (1.27)	37/36 (1.03)	42/46 (0.91)	28/29 (0.97)
Body length Male (cm) Female	9.0±0.6 8.9±0.6	8.9±0.8 8.8±0.8	8.9±0.7 9.0±0.7	8.4±0.6* 8.3±0.8*	8.4±0.6 8.3±0.6*
Tail length Male (mm) Female	15.1±2.0 14.6±1.6	14.7±1.6 14.4±2.0	14.5±1.8 14.3±1.4	14.4±1.6 14.2±1.6	13.9±1.4 13.8±1.4
Body weight Male (g) Female	42.9±9.4 42.5±8.6	42.0±7.9 41.5±8.1	40.2±6.8 41.3±7.5	35.4±6.8 33.3±7.6*	38.5±8.1 37.1±9.2
Placental weight Male (g) Female	5.9±1.6 5.8±1.1	6.1±1.1 6.2±1.2	5.7±1.3 6.2±1.7	5.7±1.2 5.6±1.3	5.1±1.0 4.4±1.8
External malformations					
No. of malformed fetuses (%)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.8)
Single nostril	1	0	0	0	0
Cleft palate	0	0	1	0	1

*P<0.05 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

雄で体長、雌の体重、ならびに 200mg/kg/day 投与群の雌の体長にそれぞれ有意な減少が対照群に比べてみられた。また、胎仔の性比および帝王切開後 24 時間の viability に関しては、対照群と検体投与各群との間に有意な差は認められなかった。

生存例の外形奇形としては、対照群で単鼻孔 (Photo. 1) が 1 例、50 および 200mg/kg/day 両投与群で口蓋裂 (Photo. 2) が各 1 例ずつに観察された。なお、対照群の死亡胎仔の 1 例に無頭蓋 (Photo. 3) がみられた。生存例の内臓観察の結果を Table 4 に示した。心室中隔の

Table 4 Visceral examination of fetuses

Compound	Control	CAZ			
		25	50	100	200
Dose (mg/kg)					
No. of animals	11	12	10	10	7
No. of fetuses examined	92	102	73	88	57
Ventricular septal defect (%)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Left or median ventral of caudal vena cava (%)	8 (8.7)	11 (10.8)	11 (15.1)	11 (12.5)	4 (7.0)
Double caudal vena cava (%)	11 (12.0)	13 (12.7)	9 (12.3)	15 (17.0)	2 (3.5)
Variation of pulmonary lobation (%)	26 (28.3)	27 (26.5)	22 (30.0)	33 (37.5)	14 (24.6)

Table 5 Skeletal examination of fetuses

Compound	Control	CAZ			
Dose (mg/kg)		25	50	100	200
No. of animals	11	12	10	10	7
No. of fetuses examined	92	102	73	88	57
Malformations					
Fusion of ribs (%)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asymmetry of caudal vertebrae (%)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
Variations					
Formation of 8th lumbar vertebra (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
13th ribs (%)	73 (79.3)	72 (70.6)	58 (79.5)	60 (68.2)	49 (86.0)
No. of caudal vertebrae	16.7±0.5	16.5±0.4	16.5±0.5	16.2±0.6	16.5±0.5
Sternebra 1 (%)	92 (100.0)	102 (100.0)	73 (100.0)	88 (100.0)	57 (100.0)
2 (%)	92 (100.0)	102 (100.0)	73 (100.0)	88 (100.0)	57 (100.0)
3 (%)	92 (100.0)	102 (100.0)	73 (100.0)	88 (100.0)	57 (100.0)
4 (%)	91 (98.9)	102 (100.0)	73 (100.0)	88 (100.0)	57 (100.0)
5 (%)	59 (64.1)	71 (69.6)	51 (69.9)	46 (52.3)	51 (89.5)
6 (%)	91 (98.9)	101 (99.0)	72 (98.6)	86 (97.7)	55 (96.5)
Fore limb bones					
Distal phalanx	10.0±0.0	10.0±0.0	10.0±0.0	10.0±0.0	10.0±0.0
Middle phalanx	8.0±0.0	8.0±0.0	8.0±0.0	8.0±0.0	8.0±0.0
Proximal phalanx	10.0±0.0	10.0±0.0	10.0±0.0	10.0±0.0	10.0±0.0
Metacarpal bone	10.0±0.0	10.0±0.1	10.0±0.1	10.0±0.1	10.0±0.0
Hind limb bones					
Distal phalanx	8.0±0.0	8.0±0.0	8.0±0.0	8.0±0.0	8.0±0.0
Middle phalanx	8.0±0.0	8.0±0.0	8.0±0.0	8.0±0.0	8.0±0.0
Proximal phalanx	8.0±0.0	8.0±0.0	8.0±0.0	8.0±0.0	8.0±0.0
Metatarsal bone	8.0±0.0	8.0±0.0	8.0±0.0	8.0±0.0	8.0±0.0
Talus (%)	92 (100.0)	102 (100.0)	73 (100.0)	87 (98.9)	14 (100.0)
Calcaneus (%)	92 (100.0)	102 (100.0)	73 (100.0)	88 (100.0)	57 (100.0)

欠損が対照群で1例に認められた。その他に、対照群を含む全群で肺の分葉の変異が24.6～37.5%、後大静脈の左側走行または正中腹側走行が7.0～15.1%、重複後大静脈が3.5～17.0%にみられたがいずれも有意な差は認められなかった。

生存例の骨格観察の結果はTable 5に示したように、骨格奇形としては肋骨の癒合(Photo. 4)が対照群で1例、尾椎骨の非対称が25および100mg/kg/day投与群で各1例に認められた。骨格変異については、腰椎の

過剰が200mg/kg/day投与群で1例に、13肋骨が全群で68.2～86.0%の頻度でそれぞれ発現したが、対照群と検体投与各群との間に有意差はなかった。なお、尾椎、胸骨分節、前肢および後肢の骨化率に関しては、対照群と検体投与各群との間に有意差は認められなかった。

III. 考 察

CAZをウサギの器官形成期に静脈内投与し、胎仔に対する影響について検討した。

母獣の死亡例は、対照群、100および200mg/kg/day

Photo. 1 Single nostril (Control, Fetus of Dam No. 65)



Photo. 2 Cleft palate (50 mg/kg/day, Fetus of Dam No. 57)

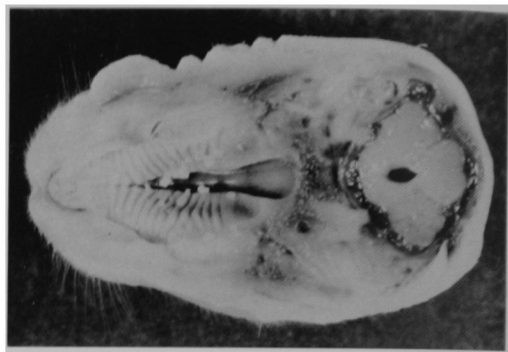
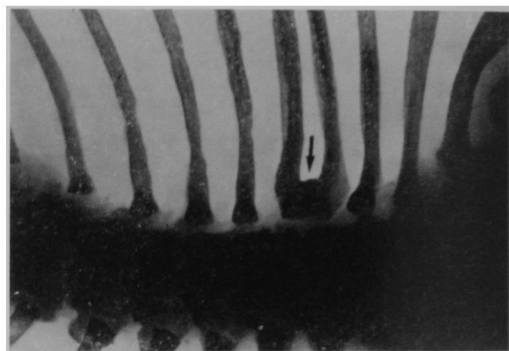


Photo. 3 Acrania (Control, Dead fetus of dam No. 65)



Photo. 4 Fusion of ribs (Control, Fetus of Dam No. 6)



投与群で各 1 例に認められた。これらの死亡例を病理組織学的に検査した結果、100 mg/kg/day 投与群では心筋細胞の変性、心乳頭筋の壊死、線維化、200 mg/kg/day 投与群では肺のうっ血、水腫および肺炎が認められた。しかし、これらの所見は CAZ のラットにおける亜急性、慢性毒性試験^{5,6)}ではみられないことから検体投与の影響の可能性は少ないと考えられた。

早産母獣は、50, 100 および 200 mg/kg/day 投与群で 2, 1 および 3 例にみられた。このうち、50 mg/kg/day 投与群の 2 例では、妊娠中の一般症状に異常がなく、かつ、いずれも剖検日（妊娠 29 日）の朝に出産が確認されており、ウサギでは分娩日に変動があると報告されていることから、正常分娩日の変動範囲内のものと考えられた。しかしながら、100 および 200 mg/kg/day 投与群の各 1 例は分娩日が妊娠 27 日と早いことから、検体投与の影響により変動した可能性がある。

CAZ のラットにおける器官形成期投与試験⁷⁾では、1.0 g/kg/day 以上の投与により摂餌量の減少と一致した体重増加の抑制が認められた。本試験の正常に妊娠を継続した母獣についても、100 mg/kg/day 以上の投与群

で同様の所見が観察された。

なお、妊娠期間中に検体投与群で下痢、血尿などの症状がみられ、CAZ の消化管への影響および腎臓への影響の可能性が示唆されたが、妊娠 29 日の剖検所見では異常はなかった。

胎仔の発育については、100 mg/kg/day 以上の投与群で雌の体長および体重の減少が軽度認められた。胎仔の発育抑制は、ラットにおける器官形成期投与試験でも 1.0 g/kg/day 以上の投与群で認められており、本実験で認められた雌胎仔の体長および体重の軽度な減少も母獣の摂餌量の減少に伴う現象と推定された。

その他、検体投与群と対照群の胎仔の死胚率、性比、帝王切開後 24 時間の生存率について差はみられなかった。また、外形異常（単鼻孔、口蓋裂、無頭蓋）、内部臓器異常（心室中隔欠損）、骨格異常（肋骨の癒合、尾椎骨の非対称）が、対照群または検体投与群でみられたが、いずれも少数例でかつ用量関連性もないことから偶発例と判断された。

以上のように、本実験条件下では CAZ はウサギにおいて他のセファロスピリン剤（Cephacetrile⁷⁾, Cefu-

roxime⁹⁾, Cefamandole⁹⁾)と同様に催奇形性は示されなかった。しかしながら、本試験の高用量で胎仔の発育遅滞が認められたので、胎仔に対する最大無作用量は50 mg/kg/dayと結論された。

(試験期間：昭和56年2月～昭和56年9月)

文 献

- 1) 西村耕一：マウスおよびラット胎仔の胸部内臓奇形観察のための顕微解剖法。先天異常 14(1)：23～40, 1974
- 2) DAWSON, A. B.: A note on the staining of the skeleton of cleared specimens with arizarin red-S. Stain Technol. 1: 123～124, 1926
- 3) ウィルコクソン, ウィルコックス, 佐久間 昭訳：簡便統計手法, 日本レダリー(東京), 1969
- 4) 古橋忠和, 武井あき子, 本多伴子, 仲吉 洋：Ceftazidimeの安全性に関する研究(VI), ラットにおける器官形成期投与試験。Chemotherapy 31(S-3)：940～960, 1983
- 5) 長谷川隆司, 細川常通, 野村 章, 仲吉 洋：Ceftazidimeの安全性に関する研究(II), ラットにおける静脈内投与亜急性毒性試験。Chemotherapy 31(S-3)：842～863, 1983
- 6) 三好幸二, 長谷川隆司, 野村 章, 仲吉 洋：Ceftazidimeの安全性に関する研究(III), ラットにおける慢性毒性試験。Chemotherapy 31(S-3)：864～894, 1983
- 7) 水谷正寛, 伊原敏夫, 高野喜一：Chephacetrileのマウス, ラットおよびウサギの胎仔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
- 8) 古橋忠和, 野村 章, 池谷恵里, 仲澤政雄：Cefuroximeのウサギ生殖に及ぼす影響に関する研究(器官形成期投与試験)。Chemotherapy 27(S-6)：273～279, 1979
- 9) 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 27(S-5)：658～680, 1979

SAFETY STUDY ON CEFTAZIDIME (VIII) TERATOLOGICAL STUDY IN RABBITS

TADAKAZU FURUHASHI, IKUO KATO and HIROSHI NAKAYOSHI
Life Sciences Department, Normura Research Institute

Teratological study on ceftazidime (CAZ, SN401), a new cephalosporin antibiotic, was carried out in New Zealand White rabbits. CAZ was administered intravenously to female rabbits from day 6 to day 18 of gestation at doses of 25, 50, 100 and 200 mg/kg/day.

The depression of body weight gain and the decrease of food intake were observed in pregnant rabbits at doses of 100 mg/kg/day or more.

The depression of body length and body weight were detected in female fetuses at doses of 100 mg/kg/day or more. However, no dose-related changes or anomalies were observed in mortality, external, visceral and skeletal examinations of fetuses. Therefore these results suggest that the maximum noneffective dose level of CAZ on rabbit fetuses is 50 mg/kg/day.