Cefodizime sodiumの生殖試験

—マウスにおける妊娠前および妊娠初期静脈内投与試験—

赤池 雅司, 北谷 照雄, 高山 和男, 小林 孝好

ヘキストジャパン株式会社
医薬研究開発本部生物研究部

FERTILITY STUDY OF CEFODIZIME SODIUM IN MICE

—Intravenous Administration from Pre-conceptional
Period through Early Period of Gestation—

Masashi AKAIKE, Teruo KITATANI, Kazuo TAKAYAMA,
and Takayoshi KOBAYASHI

Pharma Research and Development Division, Hoechst Japan Limited
1 - 3 - 2 Minamidai, Kawagoe-shi, Saitama 350, Japan

Accepted February 5, 1988

Abstract.....Cefodizime sodium (THR-221) was intravenously administered to mice of both sexes at dose levels of 300, 1000, 2000 and 3000 mg/kg/day, and its effects on the fertility of male and female mice and on their offspring were examined. Twenty-four males and 24 females were used per dose and as a control group. The males were dosed for 9 weeks prior to mating and through the mating period, and the females were treated from 2 weeks before mating through day 6 of gestation. Cesarean sections were performed on all pregnant mice in each group (16-23) on day 18 of gestation.

Of the parental mice, 1, 2 and 1 males died at 0 (control), 2000 and 3000 mg/kg/day, respectively, and 5 females died at 3000 mg/kg/day. Inflammatory changes in the skin at the injection site were observed in the males at 3000 mg/kg/day. In the males, the kidney weight at 3000 mg/kg/day and the spleen weights at 2000 and 3000 mg/kg/day increased, and the thymus weight at 3000 mg/kg/day decreased, as compared with the control values.

No differences appeared between any compound-treated group and the control

連絡先：☎350 埼玉県川越市南台 1 - 3 - 2

ヘキストジャパン株式会社 医薬研究開発本部 生物研究部 赤池 雅司

group in the following maternal and fetal parameters : copulation rate, conception rate, and body and placental weights, crown-rump length and sex ratio of the live fetuses. External, visceral and skeletal examinations on the live fetuses revealed no compound-related abnormalities.

From the present results, it is considered that the no-effect doses of THR-221 for the parental mice and the fetuses are 1000 and 3000 mg/kg/day, respectively.

Key words : Antibiotic, cefodizime sodium, THR-221, fertility study, i.v., mice.

緒 言

Cefodizime sodium (以下THR-221と記す)は、ドイツ連邦共和国ヘキスト社とフランスルセル社共同で新規開発された注射用セフェム系抗生物質である。

今回著者らは、THR-221の安全性検討の一環として、交配前および妊娠初期に連続静脈内投与し、生殖能および次世代仔への影響を検討したので報告する。

実験材料および方法

1. 被験物質

THR-221 (Lot No. W00 3) はヘキスト社で合成された物であり、化学名はdisodium(-)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[[[5-(carboxylatomethyl)-4-methyl-2-thiazolyl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]-oct-2-ene-2-carboxylate (Fig. 1) である。

Fig. 1 Chemical structure of cefodizime sodium (THR-221)

分子式は $C_{20}H_{18}N_6Na_2O_7S_4$ (分子量: 628.64) であり、水に極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノール、アセトン、酢酸エチル、エーテルまたはクロロホルムにはほとんど溶けず、白色～淡黄色の結晶性の粉末で、においはないかまたはわずかに特異なおいがある。

2. 使用動物および飼育条件

日本クレア社より購入したICR系マウス (Jcl: ICR) の5週齢の雄および8週齢の雌を1週間の予備飼育の後、雌雄マウスとも各群24例を実験に供した。

Fertility study of cefodizime sodium in mice

動物はbarrier system動物室で、室温 23 ± 1 ℃、相対湿度 55 ± 5 %, 換気回数15回/hr以上、照明時間 8:00~20:00の条件下、固型飼料(CE-2, 日本クレア(株))および加圧蒸気滅菌水道水を自由に与え、White flake[®](日本チャールス・リバー(株))を床敷としたポリカーボネート製ケージで個別に飼育した。なお、ケージ交換は4日に1度の頻度で行った。

3. 交配

同一投与群内の雌雄を1対1の割合で2週間同居させ、毎日膣栓の有無を観察し、膣栓の認められたものについては交尾成立と判定し、膣栓確認日を妊娠0日と起算した。

4. 投与量および投与方法

本実験の投与量決定のため本化合物の1000, 2000および3000mg/kg/dayを一群7~8例の妊娠マウスに妊娠0日目から妊娠18日目まで静脈内投与した。また雄マウスについても、雌マウスと同一の投与量を一群6例に14日間連続静脈内投与した。対照群には、雌雄マウスとも生理食塩液のみを同様に同期間投与した。

その結果雌雄マウスとも一般状態、体重の推移に薬物投与の影響はみられなかった(Table 1)。一方、雌マウスの静脈内投与急性毒性試験(和田ら, 1988)による最小致死量は4000mg/kgであった。

以上の投与量決定のための試験および急性毒性試験の結果から本実験においては雌雄マウスに最大耐量と思われる3000mg/kg/day、中間量を2000, 1000mg/kg/day、最小量を300mg/kg/dayと設定して実験を行った。

投与に際してはTHR-221を生理食塩液に溶解して、1.875, 6.25, 12.5および18.75%溶液を調製し、0.16ml/10g B.W.の割合で、尾静脈より0.1ml/10sec.の注射速度で毎日1回連続投与した。

各群雌雄24例を用い、それぞれ6および9週齢時より投与を開始し、投与期間は雄が交配前9週間および交配期間中、雌は交配2週間前より交配期間を通して妊娠6日目までとした。また対照群には、溶媒(0.16ml/10g B.W.)のみを同期間、同様に投与した。

5. 観察および検索方法

1) 親マウス

全ての動物について毎日一般状態を観察するとともに、雄は一週間毎に、また、雌については毎日体重測定を行った。

さらに、投与開始前および交配前の各2週間、雌の性周期の観察を行った。

摂餌量は交配前雌雄マウスとも一週間毎に、また妊娠期間中は妊娠0, 7, 16および18日目に測定し、その期間の摂餌量を算出した。

交配終了後、雄はエーテル麻酔死させたのち剖検し、脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精囊および精巣の重量を測定した。

雌については妊娠18日目に開腹し、黄体数、着床数、吸収胚数、死亡仔数、生存仔数を調べるとともに、諸器官の異常の有無の観察と、雄と同様の主要器官重量および卵巣重量の測定を行った。

Table 1 Results of dose finding test^a for fertility study of THR-221

Dose (mg/kg/day)	Male			
	0 (Control)	1000	2000	3000
No. of animals treated	6	6	6	6
No. of animals which died	0	0	0	0
Body weights (g)				
on the 1st day of dosing	37.0±0.7 ^b	36.9±0.8	36.8±0.9	36.8±1.1
on the last day of dosing	37.0±1.4 ^b	37.0±0.8	37.3±0.7	37.7±1.0

^a THR-221 was intravenously administered to males for 14 days and to females on days 0—18 of gestation.

^b Mean±S. D.

2) 胎仔

生存胎仔については、体重、体長、胎盤重量を測定し、肛門性器間距離で性別を判定したのち、実体顕微鏡下で外表異常の有無を観察した。

生存胎仔の約半数を当研究室の常法 (Ohtsu, et al., 1975) に従い、95%アルコール固定後、Alizarin red Sで染色し骨格異常、変異および化骨遅延の有無について観察した。

残りの約半数はBouin液に固定し、Wilsonの方法 (1965) により粗大切片標本作製し、内部器官の異常の有無を実体顕微鏡下で観察した。

6. 統計学的処理

親動物の体重、器官重量、摂餌量、黄体数、着床数、生存仔数、生存胎仔体重、体長、胎盤重量、仙尾椎数は各群毎の平均値と標準偏差を算出したのち対照群と薬物投与群間で分散比の検定を行い、等分散の場合は Student の t 検定、等分散でない場合は Cochran-Cox法に従い検定した。他については χ^2 検定を行い、いずれの検定においても有意水準として危険率 5 および 1 % を採用した。

また、対照群と比較し有意差のみられた場合、さらにバックグラウンドデータあるいは投与量との関連性を考慮し薬物の影響か否かを判定した。

実験成績

1. 親動物

1) 一般症状および生殖能力

対照群、THR-221の2000および3000mg/kg/day投与群で、交配前それぞれ1, 2および1例の雄が死亡した。これらの剖検を行ったところ、対照群の死亡例は肉眼的には異常はなかった。

しかし、2000mg/kg/day投与群の2例はいずれも盲腸が肥大していたが、その他本剤に起因すると思われる肉眼所見はなかった。

3000mg/kg/day投与群の死亡例は死後変化が強く、本剤との関連性を明らかにする所見

Fertility study of cefodizime sodium in mice

in mice

Female				
0 (Control)	1000	2000	3000	
7	7	7	8	
0	0	0	0	
29.1±1.7	29.4±1.2	29.9±0.8	29.9±1.4	
59.8±4.5	57.8±2.4	57.2±4.1	60.5±6.2	

を得ることはできなかった。

また、投与開始後 2～5 日以内に、3000mg/kg/day 投与群で 5 例の雌が死亡したが剖検時に異常はみられなかった。

雄の 3000mg/kg/day 投与群では、投与部位の炎症性変化により、投与困難と判断し 6 例を屠殺剖検したところ、盲腸、脾臓の肥大および一部の例で胸腺萎縮がみられたが、その他の異常はみられなかった。

また各群の残余の例では、1000、2000 および 3000mg/kg/day 投与群で、投与部位の炎症性変化および盲腸あるいは脾臓肥大が散見された以外、本剤投与の影響と思われる変化はみられなかった。なお、1000mg/kg/day 投与群の 1 例は投与ミス（空気注入）により死亡した。

1000 および 3000mg/kg/day 投与群の性周期が投与前と比べ長くなったが、300 および 2000mg/kg/day 投与群の性周期に本剤投与の影響はみられなかった (Table 2)。

また、交尾率、妊娠率はそれぞれ対照群と各薬物投与群間で比較したところ有意な差はなかった (Table 3)。

母獣の剖検時、2000 および 3000mg/kg/day 投与群のそれぞれ 3 および 9 例に腎表面の凹凸が観察されたため組織検索を行ったところ、間質部分の線維化、硝子円柱、血管周囲の炎症性細胞浸潤の像がみられた。

Table 2 Frequency of estrous cycles (per 2 weeks) of female mice given THR-221 intravenously for 2 weeks before mating

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	300	1000	2000	3000
No. of females examined	24	24	24	24	24
Before dosing	2.3±0.5 ^a	2.2±0.5	2.1±0.5	2.3±0.5	2.3±0.3
During dosing before mating	2.6±0.5 ^a	2.5±0.4	1.8±1.1 **	2.5±0.6	2.0±0.9 ^{b*}

^a Mean ± S.D.

^b Value for 19 females ; 5 females died on 2—5 days of administration.

* P<0.05

** P<0.01

Table 3 Fertility of mice given THR-221 intravenously. Males were dosed for 9 weeks before mating and females, from 2 weeks before mating through the early stage of gestation.

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	300	1000	2000	3000
Males					
No. mated	23	24	23	22	17
No. dosed	24	24	24	24	24
No. died before mating	1	0	1 ^a	2	1
No. sacrificed before mating	0	0	0	0	6*
Females					
No. mated	24	24	24	24	19
No. dosed	24	24	24	24	24
No. died before mating	0	0	0	0	5
No. sacrificed during mating	0	1	0	0	0
No. judged not to have mating ability	0	0	0	0	0
No. with a vaginal plug	24	23	24	24	19
No. pregnant	21	22	23	20 ^b	16
No. not pregnant	3	1	1	4	3
Copulation rate (%) ^c	100	100	100	100	100
Conception rate (%) ^d	87.5	95.7	95.8	83.3	84.2

^a Died due to faultily injected air^b One of them was delivered spontaneously before cesarean section.^c $\frac{\text{No. of females with a vaginal plug}}{\text{No. of females mated}} \times 100$ ^d $\frac{\text{No. of pregnant females}}{\text{No. of females with a vaginal plug}} \times 100$

* P<0.05

2) 体重

雄マウスの体重の推移は、Fig. 2 に示す様に、実験期間を通じ対照群と各薬物群間で差はなかった。

一方、雌マウスの体重推移は用量とは無関係に一過性の差がみられたが、薬物投与に起因すると思われる変化はみられなかった(Fig. 3)。

3) 摂餌量

雄マウスの摂餌量は、300mg/kg/day投与群で投与後5週目に増加し、2000mg/kg/day投与群で1, 2週目に減少、3000mg/kg/day投与群では3週目以後に対照群に比べ増加する傾向がみられた(Fig. 4)。

雌マウスについては、300mg/kg/day投与群で投与開始直後に減少していたが、3000mg/kg/day投与群では交配前に増加していた。

妊娠期間中は1000mg/kg/day投与群以外の薬物群においては対照群に比べ軽度増加していた(Fig. 5)。

Fertility study of cefodizime sodium in mice

Fig. 2 Body weight gains of male mice given THR-221 intravenously for 9 weeks before mating

Fig. 3 Body weight changes of female mice given THR-221 intravenously from 2 weeks before mating through the early stage of gestation

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

Fig. 4 Food consumption (per week) of male mice given THR-221 intravenously for 9 weeks before mating
 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

Fig. 5 Food consumption (per period) of female mice given THR-221 intravenously from 2 weeks before mating through the early stage of gestation
 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

Fertility study of cefodizime sodium in mice

4) 器官重量

雄マウスは対照群と比べ1000および2000mg/kg/day投与群で脳および心臓重量, 3000mg/kg/day投与群で胸腺重量の減少ならびに腎臓重量の増加が認められ, 2000および3000mg/kg/day投与群で, 脾臓および副腎重量の増加がみられたが, 胸腺および脾臓を除く器官重量については, バックグラウンドデータの範囲内の値であった(Table 4)。

雌マウスについては, 300mg/kg/day投与群で肝臓重量が増加し, 2000mg/kg/day投与群では脳および肝臓重量が減少していたが, この変化に用量との関連性はみられなかった。また, 3000mg/kg/day投与群で軽度腎臓重量が増加していた(Table 5)。

5) 子宮内状態

Table 6 に示す通り, 黄体数および着床数は対照群と各薬物投与群間に差はみられなかった。1000mg/kg/day投与群で吸収胚数が軽度増加していたが, 投与量との関連はみられなかった。

2. 胎仔 (F₁)

胎仔所見

生存胎仔の体重, 体長, 胎盤重量および性比に対照群と各薬物投与群間で差はみられず, また外表観察時, 眼瞼開裂が3000mg/kg/day投与群を除き, 対照群を含む各群で1～9例みられたがその出現率は低頻度であった。口蓋裂は2000mg/kg/day投与群でのみ4例みられた(Table 6, 7)。

しかしこれらの外表異常の出現頻度はいずれもバックグラウンドデータの範囲内であった。

内臓および骨格観察において, 腎盂拡張が300mg/kg/day投与群を除く各群で2～5例みられたが, 3000mg/kg/day投与群でみられた5例のうち3例は同腹仔であった。

また骨格観察時, 胸骨癒合, 肋骨癒合等が, 1000および3000mg/kg/day投与群を除く各群で散見された。

化骨状態は, 1000, 2000および3000mg/kg/day投与群で踵骨, 3000mg/kg/day投与群の仙尾椎に化骨遅延がみられた以外良好であった(Table 7, 8)。

これらの骨格異常の出現頻度, 化骨遅延の程度は, いずれもバックグラウンドデータの範囲内であり, また用量との関連はみられなかった。

Table 4 Organ weights (mg) of male mice given THR-221 intravenously for 9 weeks before mating

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	300	1000	2000	3000
No. of animals examined	23	24	23	22	17
Final body weights(g)	35.5±2.3	36.1±2.1	35.8±1.8	35.5±1.9	35.9±2.0
Brain	460.2±26.1	455.4±31.4	444.0±24.2*	440.3±20.9**	445.1±20.5
Pituitary	2.0±0.8	2.0±0.8	1.7±0.8	2.3±0.6	2.4±0.8
Thyroid	3.4±1.6	3.1±1.3	3.1±1.2	3.5±1.4	3.2±1.5
Thymus	35.8±10.8	30.9±9.2	32.1±7.0	31.1±8.1	25.1±8.8**
Heart	177.3±13.8	171.4±14.5	166.0±15.3*	163.8±15.9**	172.5±20.2
Lungs	200.0±14.6	210.0±28.7	201.1±19.1	203.4±18.2	203.8±17.9
Liver	1835.7±112.8	1804.5±177.3	1760.3±184.4	1842.3±171.4	1890.6±124.0
Spleen	92.3±22.0	95.3±22.5	98.4±28.5	134.1±33.0**	179.2±61.7**
Kidneys	665.1±63.1	682.1±83.0	670.3±72.8	700.8±81.0	728.1±69.3**
Adrenals	4.9±1.5	5.3±1.5	5.5±1.5	6.1±1.3**	5.8±1.0*
Seminal vesicles	202.1±46.8	192.9±46.4	211.3±46.7	234.4±69.6	236.9±69.0
Testes	290.2±38.4	298.6±36.0	293.1±37.4	293.0±50.4	288.2±48.0

Each value represents the mean ± S.D.

* P<0.05

** P<0.01

Table 5 Organ weights (mg) of female mice given THR-221 intravenously from 2 weeks before mating through the early stage of gestation

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	300	1000	2000	3000
No. of animals examined	21	22	23	19	16
Final body weights (g)	57.9±5.7	59.4±4.1	58.3±5.1	57.7±3.0	57.4±5.7
Brain	477.3±24.7	478.2±20.4	473.0±19.4	458.3±19.8*	468.7±26.3
Pituitary	4.1±1.1	4.1±1.5	4.0±1.1	3.7±0.7	3.6±1.0
Thyroid	3.6±1.0	4.0±1.3	3.7±1.1	3.5±1.3	3.6±1.0
Thymus	27.0±9.4	28.5±9.9	24.7±8.1	19.9±4.3**	23.9±8.0
Heart	175.9±24.0	172.5±11.1	168.2±13.2	164.8±10.6	172.8±14.1
Lungs	200.7±17.4	204.9±15.7	200.9±21.3	191.1±13.3	221.6±101.1
Liver	2908.4±212.8	3218.2±264.5**	3066.6±302.8	2893.5±232.5	3002.6±214.8
Spleen	138.9 ± 32.9	157.1±38.1	158.1±43.9	137.9±24.6	153.0±44.5
Kidneys	516.0±41.6	529.0±38.6	531.1±38.4	499.9±52.1	549.8±50.0*
Adrenals	9.9±1.9	9.5±3.2	10.4±3.3	9.4±1.2	9.6±1.7
Ovaries	24.4±4.1	24.8±3.6	22.0±5.0	22.4±2.6	22.6±3.6

Each value represents the mean ± S.D.

* P<0.05

** P<0.01

Fertility study of cefodizime sodium in mice

Table 6 Cesarean section findings in female mice given THR-221 intravenously from 2 weeks before mating through the early stage of gestation

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	300	1000	2000	3000
No. of dams	21	22	23	19	16
No. of corpora lutea	296 (14.1±1.8) ^a	311 (14.1±1.7)	332 (14.4±2.6)	258 (13.6±2.1)	216 (13.5±2.3)
No. of implantations	268 (12.8±2.7) ^a	285 (13.0±2.5)	300 (13.0±2.3)	244 (12.8±2.0)	197 (12.3±2.9)
No. of resorptions(%)	8 (3.0)	14 (4.9)	23 (7.7)*	12 (4.9)	7 (3.6)
No. of dead fetuses(%)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.5)
No. of live fetuses(%)	259 (96.6) (12.3±2.6) ^a	269 (94.4) (12.2±2.4)	276 (92.0) (12.0±2.3)	231 (94.7) (12.2±1.9)	189 (95.9) (11.8±3.0)
Body weights(g)	1.44±0.07 ^a	1.42±0.08	1.43±0.13	1.40±0.11	1.40±0.15
Crown-rump lengths(cm)	2.52±0.08 ^a	2.50±0.08	2.52±0.10	2.48±0.09	2.52±0.10
Placental weights(mg)	107.9±16.6 ^a	110.0±9.4	107.9±13.8	110.1±14.6	114.1±17.5
No. of males(%)	124 (47.9)	131 (48.7)	137 (49.6)	101 (43.7)	100 (52.9)
No. of females(%)	135 (52.1)	138 (51.3)	139 (50.4)	130 (56.3)	89 (47.1)

^a Mean ± S.D. per dam or litter

* P<0.05

Table 7 External, visceral and skeletal abnormalities in fetuses from female mice given THR-221 intravenously from 2 weeks before mating through the early stage of gestation

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	300	1000	2000	3000
External					
No. of fetuses examined	259	269	276	231	189
No. of fetuses with abnormalities (%)	8(3.1)	9(3.3)	3(1.1)	5(2.2)	0*
Open eyelids	8	9	3	1	0
Cleft palate	0	0	0	4	0
Visceral					
No. of fetuses examined	125	128	133	113	89
No. of fetuses with abnormalities (%)	2(1.6)	0	2(1.5)	2(1.8)	5(5.6)
Dilatation of the renal pelvis	2	0	2	2	5
Skeletal					
No. of fetuses examined	134	141	143	118	100
No. of fetuses with abnormalities (%)	3(2.2)	2(1.4)	0	3(2.5)	0
Fusion of sternebrae 4th to 5th	2	0	0	0	0
Fusion of ribs 6th to 7th	1	0	0	0	0
Fusion of sternebrae 2nd to 3rd and fusion of thoracic vertebral centra 10th to 11th	0	1	0	0	0
Fusion of thoracic vertebral bodies 9th to 10th	0	1	0	0	0
Fusion of sternebrae 1st to 2nd	0	0	0	1	0
Lumbar ribs	0	0	0	1	0
Fusion of ribs 12th to 13th	0	0	0	1	0

* P<0.05

Table 8 Skeletal development in fetuses from female mice given THR-221 intravenously from 2 weeks before mating through the early stage of gestation

Dose (mg/kg/day)	0 (Control)	300	1000	2000	3000
No. of fetuses examined	134	141	143	118	100
No. of fetuses with variations (%)					
Y-shaped cervical vertebral arches	28(20.9)	25(17.7)	27(18.9)	14(11.9)	16(16.0)
Vertebral centra	0	0	0	0	0
Dislocated sternbrae	5(3.7)	5(3.5)	6(4.2)	3(2.5)	9(9.0)
Additional ossification center between sternbrae 5 & 6	12(9.0)	5(3.5)	7(4.9)	10(8.5)	3(3.0)
Cervical ribs	37(27.6)	31(22.0)	32(22.4)	21(17.8)	12(12.0) **
Lumbar ribs	43(32.1)	35(24.8)	49(34.3)	42(35.6)	27(27.0)
No. of fetuses with delayed ossification					
Odontoid processes	5	1	2	0	3
Cervical vertebral centra					
1	1	0	0	0	0
2	0	0	1	0	1
3	3	1	4	1	2
4	4	2	4	3	3
5	3	2	5	3	3
6	3	3	6	1	3
7	2	2	2	0	0
Thoracic vertebral centra	0	2	0	0	0
Sternebrae	1	0	0	0	0
Metacarpus	0	0	0	0	0
Metatarsus	0	0	0	0	0
Calcaneus					
Right	7	10	23**	17*	22**
Left	10	13	32**	22**	29**
Skull	3	2	3	1	9*
No. of sacral and caudal vertebrae	13.6±1.2 ^a	13.1±0.9	12.9±2.0	12.9± 15	12.2±1.2**

^a Mean ± S. D.

* P<0.05

** P<0.01

考 察

THR-221の300, 1000, 2000および3000mg/kg/dayを, マウスの交配前および妊娠初期に静脈内投与し, 生殖能力および次世代仔に及ぼす影響について検討した。

本化合物の2000および3000mg/kg/day投与群の雄で, 投与期間中2および1例, 雌の3000mg/kg/day投与群で5例の死亡がみられたが, 本化合物投与に起因すると考えられる盲腸肥大以外, 他の主要器官に本化合物との関連性はみられなかった。また, 雄の2000および3000mg/kg/day投与群の生存例および屠殺例における脾臓肥大, 胸腺萎縮は投与部位

の炎症性変化に起因するものと考えられる。

雌雄マウスとも摂餌量の増加傾向がみられたが、体重の推移に薬物投与の影響はみられず、薬物投与との関連性は不明である。

1000および3000mg/kg/day投与群の性周期は投与前と比べ長くなったが、交尾率あるいは妊娠率に薬物投与の影響はみられなかった。

さらに、雌雄の3000mg/kg/day投与群の腎臓重量が増加していた。今回の腎臓重量は、バックグラウンドデータの範囲内の値を示していたが、同様の変化は他の抗生物質、すなわちCEZ（渡辺ら、1970）あるいはCTZ（二木ら、1976）でも報告されており、抗生物質の大量投与時にみられる変化と考えられる。

剖検時、一部の母獣の腎臓にみられた肉眼的変化は、周産期および授乳期に本化合物を静脈内投与した試験（山北ら、1988）の雌親動物には観察されなかったことから、偶発的なものと考えられる。

胎仔の観察では3000mg/kg/day投与群で腎盂拡張の出現率が高かったが、5例中3例は同腹仔であり、また、本化合物の他の生殖試験（北谷ら、1988）では本化合物投与によると思われる腎盂拡張はみられなかったことから本化合物投与によるものとは考え難く、その他には特に異常は認められなかった。

2000及び3000mg/kg/day投与群では死亡例があり、また盲腸肥大、2、3の器官重量の増加あるいは減少がみられたことから、親マウスへの無影響量は1000mg/kg/day、胎仔に対しては本化合物投与に関連した変化はみられなかったことから3000mg/kg/dayと推定される。

要 約

THR-221の300、1000、2000および3000mg/kg/dayを、一群24例の雌雄マウスに、雄には交配前9週間および交配期間中、雌には交配前2週間より交配期間中を通して妊娠6日目まで投与し、親動物の生殖能および胎仔への影響について検討した。

1. 雄は、対照群、2000および3000mg/kg/day投与群でそれぞれ1、2および1例が死亡し、雌は3000mg/kg/day投与群で5例死亡した。また、雄の3000mg/kg/day投与群では、投与部位の炎症性変化が認められた。
2. 雄の3000mg/kg/day投与群で腎臓重量が、2000および3000mg/kg/day投与群では脾臓重量が対照群と比べてそれぞれ高く、また3000mg/kg/day投与群の胸腺重量が低い傾向にあった。
3. 交尾率、妊娠率は対照群と差がなく、生存胎仔の体重、体長、胎盤重量、性比は対照群と各薬物投与群間で差がなく、外表、内臓、骨格観察においても本化合物に起因すると思われる異常はみられなかった。

以上のことから、THR-221の親マウスへの無影響量は1000mg/kg/day、胎仔に対しては3000mg/kg/dayと推定される。

文 献

- 北谷照雄, 赤池雅司, 高山和男, 他 (1988) : Cefodizime sodiumの生殖試験. —マウスにおける器官形成期静脈内投与試験—. J. Toxicol. Sci., **13** Suppl. I, 191—214
- 和田直人, 森岡浩, 稲津水穂, 他 (1988) : Cefodizime sodiumの急性毒性試験. J. Toxicol. Sci., **13** Suppl. I, 1—20
- 二木力夫, 塩田尚三, 宇佐美正義, 他 (1976) : Ceftezoleの一般毒性および胎仔への影響, Chemotherapy, **24**, 671—702
- Ohtsu, M., Sugisaki, T. and Sakaguchi, T. (1975) : New auto-staining apparatus for teratological specimens, Cong. Anom. **15**, 133—137
- Wilson, J. G. (1965) : Methods for administering agents and detecting malformations in experimental animals. Teratology ; Principles and Techniques (J. G. Wilson and J. Warkany, eds.), p. 262—277, University of Chicago Press, Illinois.
- 渡辺信夫, 岩波黄葵, 藤井登志之 (1970) : Cefaxolin sodiumの毒性および胎仔への影響. Chemotherapy, **18**, 528—543
- 山北 修, 小井田雅弘, 四宮充普, 他 (1988) : Cefodizime sodiumの生殖試験. —マウスにおける周産期および授乳期静脈内投与試験—, J. Toxicol. Sci., **13** Suppl. I, 215—229.