

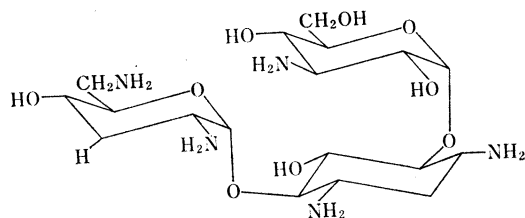
Tobramycin のマウスおよびラットにおける催奇形性試験

長谷川 靖彦・吉田 豊彦・光前 嗣郎
山 県 英 弘・阪 口 いき子・岡 本 あつ子
大 原 とも子・光 前 隆 子

塩野義製薬株式会社研究所

Tobramycin は、Eli Lilly 社 (米国) で *Streptomyces tenebrarius* より分離された antibiotic complex の 1 factor で、Fig. 1 の構造式をもつアミノグリコシド系抗生物質である⁵⁾⁶⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。その抗菌スペクトラムは、他のアミノグリコシド系抗生物質と同様に広範囲におよぶが、とりわけ、最近、その感染症が問題となってきた緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) に対して強力な抗菌力を示すことが特徴とされている⁸⁾¹⁸⁾。

Fig. 1 The chemical structure of tobramycin



O-3-Amino-3-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→4)-O-[2,6-diamino-2,3,6-trideoxy-α-D-ribo-hexopyranosyl-(1→6)]-2-deoxystreptamine

今回、前臨床試験の一環として、Tobramycin の催奇形性を薬物安全性の立場より検討したので、報告する。

実験方法および実験材料

供試動物: 日本クレア株式会社より購入した成熟 ICR 系マウスと、同じく SD 系ラットを用いた。動物は、同系の雄と夕刻 5 時から翌朝 9 時頃迄同居させ、膣栓または陰洗浄液中に精子を認めたものを、妊娠第 0 日の動物とした。妊娠動物は、出生前検査 (胎仔試験用) に 1 群 25 匹以上をあて、出生後検査 (哺乳仔試験用) に 1 群約 8 匹をあてた。なお、胎仔試験用妊娠動物のうち、1 群につき 5 匹の全胎仔を WILSON 法¹⁹⁾による主要内臓々器観察用にあてた。

動物には、油日ラボラトリー製固型飼料と水道水を与え、自由に摂取させた。

薬物・投与量・投与方法: 薬物は、抗緑膿菌活性を特徴とする抗生物質 Tobramycin (力価 939 μg/mg) を供

試した。

本剤は、水に易溶であり、水溶液の pH はアルカリ側にあるが、供試溶液は 6 N の硫酸で pH 5.8~6 に調整した。本剤のヒトへの適用は、主として筋注でなされるので、投与はすべて大腿部筋肉内注射で行なった。投与容量は 2 ml/kg とした。

投与量は、両系の成熟雌動物を用いた 14 日間亜急性毒性試験 (筋注) 結果に基づいて、25, 50 および 100 mg/kg/day の 3 用量とした。大量投与量の 100 mg/kg/day は、当該試験で体重減少、自発運動の低下、腎重量の増加等の adverse effects を認めた用量である。また、予定されている人体推奨常用量 (3~5 mg/kg/day) と比較すると、設定した投与量は、それぞれ 5~8, 10~17, 20~33 倍量に相当する用量である。

投与期間は、催奇形性臨界期に相当する妊娠第 7 日から始まる連続 6 日間 (マウス) と、同じく第 9 日から始まる連続 6 日間 (ラット) とした。

なお、対照群には、Tobramycin を溶解するのに使用した純水 (pH 5~5.4) を同様に投与した。この際 pH の調整は行なわなかった。

検査項目: 胎仔試験用の母獣は、分娩予定日の 1 日前日に頸椎脱臼 (マウス) かクロロホルム麻酔 (ラット) で屠殺し、ただちに開腹し、生存・吸収・浸軟・死亡の各胎仔数を数えた。子宮内が空虚である場合は、多硫化アンモニウム液中に子宮を浸漬し、着床痕を染色して数えた。生存胎仔は、体重測定、外部形態異常の観察後、内臓除去、剥皮してアセトン中で固定・脱脂を行ない、アリザリン・レッド-S 骨染色標本を作成して、実体顕微鏡下で骨格系の観察を行なった。各群 5 匹の妊娠母獣から得た全胎仔は、ブアン液中で固定を行ない、WILSON 法¹⁹⁾にしたがって、主要内臓々器異常の観察を実体顕微鏡下で行なった。本法は、主としてラット胎仔に用いられている方法であるが、マウス胎仔に関しても、本法を同様に適用して観察した。

一部の妊娠母獣 (1 群約 8 匹) には、自然分娩させ、生後 3 週令の離乳時迄哺育させた。その間、各週令時に生存を数え、体重測定を行なった。離乳時に、仔の体重

測定, 外部形態異常, 歯牙萌出状態, 姿勢, 歩行および聴覚の有無を観察後, 母仔ともにクロロホルム麻酔で屠殺して, 主要内臓々器異常を肉眼的に観察し, 臓器の除去, 剥皮後, 軟調X線撮影を行ない, 骨格系の観察を行った。

実験結果

母獣増体量への影響: マウス母獣増体量は, Fig. 2 に示したように, 25 mg/kg 投与群では対照群と同様な経過で増加したが, 50 および 100 mg/kg 投与群では投与後第1日で抑制が認められ, その後の経過も対照値と比較して終始抑制的に増加し, 屠殺日である妊娠第18日での増体量は, 対照値のそれぞれ 88% と 83% であった。ラット母獣増体量は, Fig. 3 に示したように, 設定した3用量のいずれの群においても対照値を下回る場合はなかった。

胎仔生存性への影響: 母獣増体量曲線の様相から推測されるように, Tobramycin 投与による胎仔生存性は, 両動物種ともまったく低下することなく, Table 1 に示したように, いずれの用量の投与群においても, 対照群と有意差のない胎仔生存率が認められた。失われた胎仔

Fig. 2 Body weight gain in pregnant mice given tobramycin by the intramuscular route during mid-pregnancy

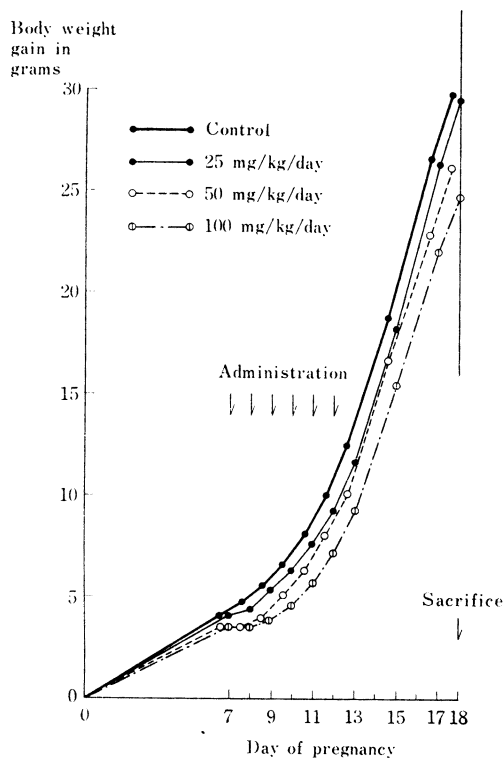
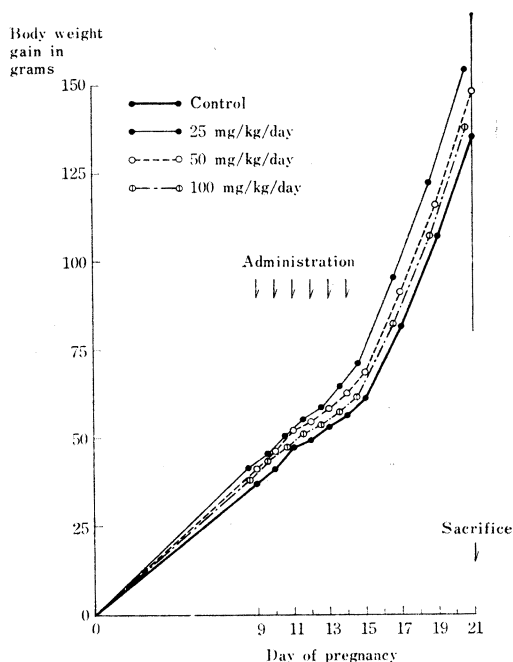


Fig. 3 Body weight gain in pregnant rats given tobramycin by the intramuscular route during mid-pregnancy



の内訳では, マウスへの 100 mg/kg 投与群でのみ, 死亡胎仔率が対照値に比較して検定上は有意に増加したが, 従来の経験を参照するに, この増加を, それ程著明なものとは考えることはできない。

なお, ここで, 胎仔生存率等は各胎仔総数を総着床数で除したものを指している。

生存胎仔体重への影響: Table 2 にまとめたように, 生存胎仔体重は, マウスでは, いずれの投与群においても対照値との有意差を認めなかった。ラットでは, 25 mg/kg 投与群で, むしろ対照値を超える生存胎仔体重が認められた。なお, 胎仔体重変動係数は, 両動物種とも約 7~9% を与え, 胎仔体重散布性が Tobramycin 投与により乱れる傾向はなかった。

生存胎仔の外部形態の主要内臓々器異常: Table 3 にまとめたように, マウス生存胎仔に発現した外部形態異常は, 口蓋裂, 外脳症, 裸眼症, 内反足, 第5指外側の肉茎および曲尾であった。これらのうち, 内反足と肉茎指は 25 mg/kg 投与群で有意性のある頻度で発現したが, 他の 50 および 100 mg/kg 投与群での発現頻度に有意性は認められないので, この発現を薬物投与による誘発と解釈することはできない。なお, ラット生存胎仔外部形態には, まったく異常は発現しなかった。

WILSON 法によるスライスで観察した場合の薬物投与

Table 1 Effects of tobramycin given to mothers by the intramuscular route during mid-pregnancy on fetal viability

Species	Drug and daily dose (mg/kg)	No. of mothers	No. of implants	No. of fetuses			
				Live	Resorbed	Macerated	Dead
Mouse	Control (Pure water)	22	306	271(88.56)	24(7.84)	9(2.94)	2(0.65)
	Tobramycin						
	25	23	314	291(92.68)	17(5.41)	4(1.27)	2(0.64)
	50	24	300	263(87.67)	33(11.00)	3(1.00)	1(0.33)
	100	23	275	231(84.00)	19(6.91)	15(5.45)	10(3.64)*
Rat	Control (Pure water)	25	294	277(94.22)	17(5.78)	0	0
	Tobramycin						
	25	25	314	303(96.50)	10(3.18)	1(0.32)	0
	50	24	317	303(95.58)	13(4.10)	1(0.32)	0
	100	25	315	296(93.97)	19(6.03)	0	0

Parenthesized figure shows a percentage ratio to the number of implants.

* Value differs significantly from control at the 5% level.

Table 2 Effects of tobramycin given to mothers by the intramuscular route during mid-pregnancy on fetal body weights

Species	Drug and daily dose (mg/kg)	No. of live fetuses	Body weight		
			Mean (g)	S.D. (g)	Coefficient of variation (%)
Mouse	Control (Pure water)	271	1.395	0.121	8.642
	Tobramycin				
	25	291	1.399	0.104	7.419
	50	263	1.397	0.101	7.257
	100	231	1.385	0.126	9.069
Rat	Control (Pure water)	277	5.302	0.427	8.058
	Tobramycin				
	25	303	5.394*	0.366	6.793
	50	303	5.333	0.411	7.702
	100	296	5.245	0.422	8.040

* Value differs significantly from control at the 5% level.

群の生存胎仔内臓々器異常は、Table 4 に示したが、マウスでの腎出血とラットでの水腎症のみであり、それらの頻度に有意性はなかった。

生存胎仔の骨格系変化と骨格系異常：(1) 化骨遅延について。Table 5 と Table 6 にまとめたように、不染頸椎体を有する個体の発現頻度は、マウスでの 100 mg/kg 投与群でのみ有意に増加した。二核性または飄型胸

椎体等のような不完全胸椎体は、ラット胎仔でのみ認められたが、その発現頻度は、対照群と薬物投与群で差はなかった。不完全な化骨を示す胸骨片を有する胎仔の頻度は、ラットでの 100 mg/kg 投与群でのみ有意に増加した。尾椎骨数は、両動物種とも薬物投与によって減少することはなかった。その他、下顎骨関節突起、上顎骨頰骨突起、頰骨、頸椎弓、腰椎体等に化骨遅延を示す

Table 3 Effects of tobramycin given to mothers by the intramuscular route during mid-pregnancy on the incidence of external anomalies in fetuses of mice

Drug and daily dose (mg/kg)	No. of live fetuses	Incidence (%)					
		Cleft palate	Exencephaly	Open eye	Club foot	Peduncle ^(a)	Crooked tail
Control (Pure water)	271	0	0	2 (0.74)	13 (4.80)	1 (0.37)	0
Tobramycin							
25	291	1 (0.34)	0	1 (0.34)	36* (12.37)	11* (3.78)	2 (0.69)
50	263	0	0	0	13 (4.94)	1 (0.38)	0
100	231	0	1 (0.43)	1 (0.43)	12 (5.19)	4 (1.73)	0

(a) : Postaxial peduncle at the fore digit V

* Value differs significantly from control at the 5% level.

Table 4 Effects of tobramycin given to mothers by the intramuscular route during mid-pregnancy on the incidence of visceral anomalies in fetuses

Species	Drug and daily dose (mg/kg)	No. of mothers	No. of fetuses	Incidence (%)	
				Renal hemorrhage	Hydronephrosis
Mouse	Control (Pure water)	5	66	0	0
	Tobramycin				
	25	6	79	0	0
	50	6	67	3(4.48)	0
	100	5	65	0	0
Rat	Control (Pure water)	5	64	0	11(17.19)
	Tobramycin				
	25	5	58	0	7(12.07)
	50	5	60	0	6(10.00)
	100	5	62	0	7(11.29)

骨変化が散発した。薬物投与群での有意性のある化骨遅延は、マウスでの頸椎体とラットでの胸骨片にのみ、いずれも最大投与群で認められたことになるが、その頻度は、従来の経験からいってバックグラウンド・レートの変動内に包含されるものと考え得る値であった。

(2) 微細骨変化。各実験シリーズで毎常に認められる微細骨変化が発現したが、Table 5 と Table 6 にまとめられたように、その発現頻度が薬物投与量と関連して変化するものはなかった。

(8) 骨異常について。生存胎仔に発現した骨異常は、Table 5 と Table 6 にまとめたように、肋骨、胸骨、椎骨等で認められたが、いずれも1~2例の散発であった。薬物投与による影響と考えられるものはなかった。

哺乳仔生存性と哺乳仔体重に対する影響：哺乳仔生存性は、薬物投与全群とも、かつ、両動物種とも出生時にはまったく減少することはなかった。第1週令時には、マウスでの50 mg/kg 投与群でのみ哺乳仔生存性の減少が認められたが、その後は対照値と有意差はなくなっ

Table 5 Effects of tobramycin given to mothers by the intramuscular route during mid-pregnancy on the incidence of skeletal changes and anomalies in fetuses of mice

No. of specimens	Control (Pure water)	Tobramycin (mg/kg/day)		
		25	50	100
	271	291	262	231
		Incidence (%)		
Retarded ossification				
Stainless corpus vertebrae cervicalis	3(1.11)	5(1.72)	8(3.05)	10(4.33)*
Incomplete sternebra	63(23.25)	81(27.84)	38(14.56)*	72(31.30)
Shortened proc. condylaris mandibulae	0	1(0.34)	0	2(0.87)
Partially stainless proc. zygomaticus maxillaris	0	0	0	1(0.43)
No. of vertebrae coccygeae ($\bar{X} \pm S.D.$)	9.10 \pm 1.68	9.37 \pm 1.78	9.47 \pm 1.92	9.50 \pm 1.87
Minor change				
Costalization of vertebra cervicalis VII	65(23.99)	49(16.84)*	39(14.89)*	38(16.45)*
Costalization of vertebra lumbalis I	34(12.55)	72(24.74)*	58(22.14)*	34(14.72)
Lumbarization or sacralization	2(0.74)	4(1.37)	0	1(0.43)
Fourteenth costae	16(5.90)	38(13.06)*	19(7.25)	12(5.19)
Seven sternebrae	12(4.43)	10(3.44)	19(7.25)	9(3.90)
Asymmetry of arcus vertebralis of				
Vertebra cervicalis I	25(9.23)	16(5.50)	14(5.34)	14(6.06)
Vertebra cervicalis II	56(20.66)	65(22.34)	40(15.27)	65(28.14)
Anomaly				
Knotty costae	0	0	0	1(0.43)
Scrambled sternebrae	0	0	0	2(0.87)
Fused arcus vertebralis	0	0	1(0.38)	0

* Value differs significantly from control at the 5% level.

た。哺乳仔体重は、ラットでの 25 および 50 mg/kg 投与群でのみ第 1 週令時以降で対照値にくらべ有意に低下したが、100 mg/kg 投与群ではこのような有意差はなかった。したがって、薬物投与量との平行性から考えれば、Tobramycin 投与による哺乳仔生存性と哺乳仔体重への adverse effect は認め得ないものと判断できよう。

哺乳仔の外部形態、内臓々器および骨格系変化と異常：離乳時に観察したとき、哺乳仔の外部形態異常は、曲尾および切歯咬合不全がマウスでのみ散発した。ラットでは、当該異常はまったく得られなかった。なお、姿勢、歩行状態、歯牙の萌出等に異常を認めた個体もまったくなく、プレーヤー反射で判断した場合、聴覚を失っていると認められる個体も見出せなかった。また、内臓々器異常を認めた個体もなかった。骨格系観察結果についても、薬物投与に関連するものと考えられる異常はまったく得られなかった。これらの結果は、Table 7~9 に

まとめた。

考 察

Lilly Toxicology Laboratories からの報告によれば、Tobramycin のマウスとラットへの急性毒性試験では、皮下投与でマウスの感受性がラットに比較して 2~3 倍高く、ラットでの亜急性毒性試験（皮下投与）では 30~120 mg/kg/day 投与によって腎毒性がうかがわれたとされている¹⁷⁾。そして、また、Tobramycin の 100 mg/kg/day は、ラット母獣に対して亜急性毒性量と考えられるにもかかわらず、この投与量の臨界期皮下連続投与では、胎子の生存性、体重、催奇形性に関して、まったく adverse effect を認めず¹⁷⁾、また、周産令時・哺乳時でのラット母獣への 100 mg/kg/day 皮下投与で、妊娠期間、分娩障害、仔の生存性と体重増加にまったく影響を認めなかった¹⁶⁾と記載している。

Table 6 Effects of tobramycin given to mothers by the intramuscular route during mid-pregnancy on incidence of skeletal changes and anomalies in fetuses of rats

	Control (Pure water)	Tobramycin (mg/kg/day)		
		25	50	100
No. of specimens	277	303	303	296
		Incidence (%)		
Retarded ossification				
Stainless corpus vertebrae cervicalis	221(79.78)	191(63.04)*	213(70.30)*	241(81.42)
Incomplete corpus vertebrae thoracicae	28(10.11)	35(11.55)	23(7.59)	28(9.46)
Incomplete sternebra	31(11.19)	41(13.53)	52(17.16)	62(20.95)*
Divided corpus vertebrae lumbalis	0	1(0.33)	1(0.33)	0
Partially stainless os zygomaticum and proc. zygomaticus maxillaris	0	0	0	1(0.34)
No. of vertebrae coccygeae ($\bar{X} \pm S.D.$)	7.27 \pm 1.12	7.57 \pm 1.03	6.92 \pm 1.10	7.18 \pm 0.96
Minor change				
Costalization of vertebra cervicalis VII	1(0.36)	2(0.66)	3(0.99)	0
Costalization of vertebra lumbalis I	138(49.82)	189(62.38)*	129(42.57)	133(44.93)
Lumbarization or sacralization	25(9.03)	18(5.94)	14(4.62)	21(7.09)
Fourteenth costae	10(3.61)	9(2.97)	17(5.61)	9(3.04)
Anomaly				
Curved costae	0	1(0.33)	0	0
Bifurcated costae	0	0	0	1(0.34)
Waved costae	0	0	0	1(0.34)
Scrambled sternebrae	0	0	1(0.33)	0

* Value differs significantly from control at the 5% level.

前述のように、我々の選んだ大量投与量の 100 mg/kg/day (筋注) は、マウスとラットに対して、いわゆる最大安全量を超える用量であり、とくにマウスでは、LD₅₀ 値¹⁷⁾の約 1/4 量を連続投与したことになるのであるが、両動物種で検討した全項目に関して、Tobramycin 投与によると考えられる特記すべき adverse effect は認められず、ラットで得られた結果は、Lilly 社の報告¹⁷⁾とよく一致した。

アミノグリコシド系抗生物質である Gentamicin では、亜急性毒性量に近い用量を投与した場合でも、マウス、ラットには催奇形性が認められていない¹²⁾し、また、3', 4'-Dideoxykanamycin B では、母獣の一部が死亡する程の大量投与を行なっても、同じくマウス、ラットでその催奇形性は認められていない⁷⁾。この点、Tobramycin で得られた結果も同様である。

周知のように、Streptomycin はヒトの聴覚に障害を与えるが、ヒト胎仔に関しては、聴覚に障害を与えると

記載している場合⁴⁾や、このような障害は判然としていないと記載している場合¹¹⁾¹³⁾がある。他のアミノグリコシド系抗生物質でも、Kanamycin, Gentamicin, Neomycin 等は聴覚に障害を与えることが知られており¹⁾、Kanamycin では、ヒト胎児の第Ⅷ脳神経に障害を与える¹⁰⁾とされており、モルモット胎仔ではコルチ器に障害が認められると報告されている⁹⁾。

Tobramycin も、モルモット成体で、その聴覚に対して毒性を有することが明らかになっているので²⁾⁸⁾、本実験では、哺乳仔の聴覚の有無・歩行状態・姿勢等については、とくに詳細に観察したが、プレーヤー反射のみを限り、聴覚を失っている個体を認め得なかったし、平衡障害をとまなう個体も認めることができなかった。

要 約

緑膿菌に対してとくに抗菌力の強いアミノグリコシド系新抗生物質 Tobramycin の催奇形性を、薬物の安全

Table 7 Effects of tobramycin given to mothers by the intramuscular route during mid-pregnancy on viability, body weights and the incidence of gross anomalies in postnatal offspring

Species	Drug and daily dose (mg/kg)	No. of mothers	No. of implantation sites	At birth		1 week old		2 weeks old		3 weeks old		Incidence (%) of gross anomaly	
				No. live new-born (Viab.)	BW	No. live young (Viab.)	BW	No. live young (Viab.)	BW	No. live young (Viab.)	BW	CT	Mi
Mouse	Control (Pure water)	6	70	62 (88.57)	1.68 ±0.13	56 (90.32)	3.84 ±1.00	51 (82.26)	6.31 ±1.28	49 (79.03)	10.10 ±2.16	0	0
	Tobramycin 25	8	98	88 (89.80)	1.66 ±0.12	88* (100.0)	4.08 ±0.50	86* (97.73)	6.02 ±0.70	86* (97.73)	9.12 ±2.03	0	1 (1.16)
	50	8	98	85 (86.73)	1.65 ±0.19	62* (72.94)	4.38* ±0.74	57 (67.06)	7.21* ±1.04	56 (65.88)	11.67* ±1.42	0	0
	100	8	95	73 (76.84)	1.63 ±0.16	71 (97.26)	4.20* ±0.59	69* (94.52)	6.55 ±1.09	69* (94.52)	10.11 ±2.57	1 (1.44)	2 (2.89)
Rat	Control (Pure water)	9	116	109 (93.97)	5.77 ±0.64	105 (96.33)	13.21 ±1.82	104 (95.41)	24.39 ±4.30	103 (94.50)	39.25 ±7.28	0	0
	Tobramycin 25	9	130	125 (96.15)	5.66 ±0.39	121 (96.80)	12.73* ±1.76	119 (95.20)	22.98* ±3.52	117 (93.60)	36.54* ±5.63	0	0
	50	9	108	106 (98.15)	5.96* ±0.54	105 (99.06)	12.66* ±1.66	96 (90.57)	22.88* ±3.83	95 (89.62)	36.70* ±6.33	0	0
	100	10	134	119 (88.81)	5.91 ±0.46	117 (98.32)	13.39 ±1.72	117 (98.32)	24.31 ±2.97	116 (97.48)	38.69 ±5.81	0	0

Viab.: Viabilities at birth were calculated by the formula; (No. of live new-born / No. of implantation sites) X 100
and other viabilities were calculated by the formula; ((No. of live young / No. of live new-born) X 100.

BW: Mean body weight with a standard deviation in grams.

CT: Crooked tail, Mi: Malocclusion of incisors

* Value differs significantly from control at the 5% level.

Table 8 Effects of tobramycin given to mothers by the intramuscular route during mid-pregnancy on the incidence of skeletal changes and anomalies in postnatal offspring of mice

	Control (Pure water)	Tobramycin (mg/kg/day)		
		25	50	100
No. of specimens	49	86	56	69
		Incidence (%)		
Minor change				
Costalization of vertebra cervicalis VII	0	0	0	1(1.44)
Costalization of vertebra lumbalis I	6(12.42)	3(3.48)	3(5.35)	6(8.69)
Lumbarization or sacralization	1(2.04)	2(2.32)	0	0
Fourteenth costae	6(12.24)	9(10.46)	1(1.78)	4(5.79)
Seven sternbrae	40(81.63)	26(30.23)*	13(23.21)*	36(52.17)*
No. of vertebrae coccygeae ($\bar{X} \pm S.D.$)	29.06 \pm 0.94	29.37 \pm 0.75	29.70 \pm 1.36	29.41 \pm 0.75
Anomaly				
Waved costae	0	2(2.32)	1(1.78)	3(4.34)
Crooked tail	0	0	0	1(1.44)

* Value differs significantly from control at the 5% level.

Table 9 Effects of tobramycin given to mothers by the intramuscular route during mid-pregnancy on the incidence of skeletal changes and anomalies in postnatal offspring of rats

	Control (Pure water)	Tobramycin (mg/kg/day)		
		25	50	100
No. of specimens	103	117	95	116
		Incidence (%)		
Minor change				
Costalization of vertebra cervicalis VII	0	0	0	0
Costalization of vertebra lumbalis I	2(1.94)	21(17.94)*	14(14.73)*	6(5.17)
Lumbarization or sacralization	8(7.76)	17(14.52)	13(13.68)	5(4.31)
Fourteenth costae	5(4.85)	13(11.11)	7(7.36)	3(2.58)
Seven sternbrae	28(27.18)	18(15.38)*	15(15.78)	24(20.68)
No. of vertebrae coccygeae ($\bar{X} \pm S.D.$)	28.39 \pm 0.72	28.43 \pm 0.67	28.48 \pm 0.92	28.56 \pm 0.86
Anomaly				
Waved costae	0	1(0.85)	1(1.05)	2(1.72)
Twelve pairs of costae	0	0	1(1.05)	1(0.86)
Crooked tail	0	1(0.85)	0	0

* Value differs significantly from control at the 5% level.

性試験の立場よりマウス、ラットで検討した。投与量には、最大安全量を超える大量(100 mg/kg/day)をも設定したにもかかわらず、胎仔と哺乳仔の生存性・体重・化骨性に関して、薬物投与に起因すると考えられる影響を認め得なかったし、催奇形性も認め得なかった。ま

た、哺乳仔の聴覚・姿勢・行動にも異常を認めなかった。

本実験に関し、終始御指導賜った塩野義製薬株式会社前油日ラボラトリーズ長、峰下鎮雄博士に深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) 秋吉正豊・佐藤喜一：モルモットにおける Gentamicin と Kanamycin の内耳毒性に関する病理組織学および酵素組織化学的研究。Chemotherapy 15: 501~512, 1967
- 2) BRUMMETT, R.E.; M.M. MEIKLE & J.A. VERNON: Ototoxicity of tobramycin in guinea pigs. Arch. Otolaryng. 94: 59~63, 1971
- 3) BRUMMETT, R.E.; D. HIMES, B. SAINÉ & J. VERNON: A comparative study of the ototoxicity of tobramycin and gentamicin. Arch. Otolaryng. 96: 505~512, 1972
- 4) FILIPPI, B.: Antibiotics and congenital malformations: Evaluation of the teratogenicity of antibiotics. Advan. Teratol. 2: 239~256, 1967
- 5) HIGGINS, C.E. & R.E. KASTNER: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex II. Description of *Streptomyces tenebrarius*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 324~331, 1967
- 6) KOCH, K.F. & J.A. RHOADES: Structure of nebramycin factor 6, a new aminoglycosidic antibiotic. Antimicrob. Agents & Chemoth. 309~313, 1970
- 7) 小枝武美・森口政英：3', 4'-Dideoxy kanamycin B の催奇形性に関する研究。マウスおよびラットの胎仔および新生仔におよぼす影響。Jap. J. Antibiotics 26: 40~48, 1973
- 8) LOCKWOOD, W.R. & L.A. LAWSON: Studies on the susceptibility of 150 consecutive clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to tobramycin, gentamicin, colistin, carbenicillin, and five other antimicrobials. Antimicrob. Agents & Chemoth. 4: 281~284, 1973
- 9) MESOLLELA, C.: Experimental studies on the toxic effect of kanamycin on the internal ear of the guinea-pig during intrauterine life. Arch. Ital. Laring. 71: 37~47, 1963
- 10) 水野重光：妊娠初期の抗生物質投与と奇形発生。日本医事新報 2517: 133~134, 1972
- 11) NISHIMURA, H.: Chemistry and prevention of congenital anomalies. p.19 Thomas, U.S.A., 1964
- 12) 大鳥 寛：Wistar 系ラットおよび ICR-JCL 系マウス胎仔におよぼすゲンタマイシンの影響。Chemotherapy 15: 497~500, 1967
- 13) SMITHELLS, R.E.: Drugs and human malformation. Advan. Teratol. 1: 251~278
- 14) STARK, W.M.; M.M. HOEHN & N.G. KNOX: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex I. Detection and biosynthesis. Antimicrob. Agents & Chemoth. 314~323, 1967
- 15) THOMPSON, R.Q. & E.A. PRESTI: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex III. Isolation and chemical-physical properties. Antimicrob. Agents & Chemoth. 332~340, 1967
- 16) WELLES, J.S.; E.R. ADAMS, W.R. GIBSON, N.V. OWEN, E.C. PIERCE & G.F. KIPLINGER: Personal communication
- 17) WELLES, J.S.; J.L. EMMERSON, W.R. GIBSON, R. NICKANDER, N.V. OWEN & R.C. ANDERSON: Preclinical toxicology studies with tobramycin. Toxicol. Appl. Pharmacol. 25: 398~409, 1973
- 18) WICK, W.E. & J.S. WELLES: Nebramycin, a new broad-spectrum antibiotic complex IV. *in vitro* and *in vivo* laboratory evaluation. Antimicrob. Agents & Chemoth. 341~348, 1967
- 19) WILSON, J.G. (1965): Methods for administering agents and detecting malformations in experimental animals. In "Teratology-Principles and Techniques", edited by J.G. WILSON and J. WARKANY, 262~272p., Univ. of Chicago Press, Chicago and London

TERATOLOGICAL STUDIES ON TOBRAMYCIN IN MICE AND RATS

YASUHIKO HASEGAWA, TOYOHICO YOSHIDA, TSUGIO KOZEN,
HIDEHIRO YAMAGATA, ISAKO SAKAGUCHI, ATSUKO OKAMOTO
TOMOKO OHARA and TAKAKO KOZEN

Aburahi Laboratories, Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

Teratology studies on a new aminoglycoside antibiotic, tobramycin, were carried out in mice and rats as part of a drug-safety evaluation.

Pregnant females were administered daily i.m. doses of 0 (pure water), 25, 50 and 100 mg/kg of the antibiotic during six consecutive days of the critical period, each dosage group being randomly divided into two subgroups. The females of the first subgroup were subjected to fetal examination; those of the second subgroup were allowed to deliver their young, which were then observed until weaning.

Although a daily i.m. dose of 100 mg/kg of the antibiotic was subacutely toxic in mice and rats, there were no drug-related findings to suggest embryocidal effect, teratogenic potentiality, or intra-uterine growth retardation; nor did the antibiotic have any effect on viability, growth, hearing ability, and behaviour of the progeny of either species.