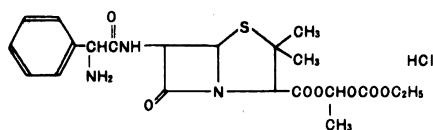


Bacampicillin hydrochloride のラット、ウサギを用いた生殖試験

野口晏弘・大脇康雄

台糖ファイザー株式会社薬理研究所

Bacampicillin hydrochloride (BAPC) は、スウェーデンのアストラ社で開発された合成ペニシリンである。本薬物は、メタノール、エタノールに溶けやすく、水にやや溶けやすい白色～微黄色の結晶性粉末で、味は苦い。構造式は次の通りである。



今回われわれは、ラット妊娠前および妊娠初期投与試験、器官形成期投与試験、周産期および授乳期投与試験、ウサギ器官形成期投与試験を行い、BAPCの生殖に及ぼす影響を検討した。

実験材料および実験方法

5～9週令のSprague Dawley系ラットを静岡実験動物農業協同組合より、また成熟日本白色種ウサギは中部科学資料社より購入し、当所で1週間以上飼育したのち、実験に使用した。固型飼料(妊娠ラット、OA-2; 非妊娠雌ラットおよび雄ラット、CA-1; ウサギ、CR-1; 日本クレア社)および飲料水は自由に摂取させた。飼育室は温度 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ に保った。

妊娠ラットを得るため、10～14週令の未経産ラットを雄と終夜(約15時間)同居させた。翌朝陰栓が認められたもの、または陰垢を鏡検し、精子が認められたものを交尾したものとみなした。ウサギの場合は、未経産の雌を雄と昼間同居させ交尾を確認した。いずれの場合も交尾確認日を妊娠0日とした。

BAPCは精製水に溶かし、1日1回胃ゾンデ(ラット)、または胃カテーテル(ウサギ)を用いて経口投与した。

ラットの投与量は、枝長ら(1978)¹⁾がラットに5週間経口投与した毒性試験の成績を参考にし、50mg/kg (1 W/V%液)、250mg/kg (1 W/V%液)、1,000mg/kg

(10 W/V%液)、3,000mg/kg (10 W/V%液)とした。ウサギの投与量は、非妊娠ウサギに20日間経口投与したわれわれの予備試験成績を参考にし、50mg/kg (5 W/V%液)、100mg/kg (5 W/V%液)、250mg/kg (5 W/V%液)とした。ほかに、いずれも最高投与群と同容量の精製水を投与する対照群を設けた。

I. 妊娠前および妊娠初期投与試験(ラット)

7週令の雄ラット各群23～24匹にBAPCを67日間、9週令の雌ラット各群23～24匹に14日間投与したのち、同じ投与段階の雌雄を交尾確認日まで、または最長10日間同居させた。薬物投与は雄では交尾の成立まで、雌では妊娠7日まで継続した。交尾率および妊娠率は次式により求めた。

$$\text{交尾率} = \frac{\text{交尾数}}{\text{交配数}} \times 100 \quad \text{妊娠率} = \frac{\text{妊娠数}}{\text{交尾数}} \times 100$$

症状観察は、投与期間中および投与終了後も毎日行なった。

妊娠21日の午前中に頸椎を脱臼させて母体を屠殺し、生存胎仔および死亡吸収胚の数を調べた。生存胎仔は体重測定後、外形(口腔内を含む)および腹部諸臓器の異常の有無を観察した。ついで95%アルコールで固定、野田ら(1976)²⁾の方法でalizarin red S染色骨格透明標本を作製し、実体顕微鏡で骨格異常、化骨進行度、骨格変異を調べた。

化骨進行度の指標として、上後頭骨、第五胸骨分節、踵骨、尾椎の化骨状態について調べた。頸肋骨の有無、肋骨数を調べて骨格変異の指標とした。

II. 胎仔の器官形成期投与試験(ラット、ウサギ)

(1)ラット

10～14週令のラットを妊娠させ、BAPCを妊娠7日から17日まで投与した。妊娠21日の午前中に各群35匹中21匹を屠殺し、前項に準じて生存胎仔および死亡吸収胚を観察した。子宮内着床部位が右端から順に数えて3の倍数にあたる胎仔はBouin液で固定し、西村(1974)³⁾の方法に従い内臓を観察し、その他の胎仔は前項に準じて処理し、骨格を観察した。

自然に分娩させた母体各群14匹については、分娩発見

時、産仔数を記録し、生存仔の体重測定、外形観察（口腔内を含む）を行った。

出生仔は生後4日に一腹当り8匹（原則として雌雄4匹ずつ）を残し、他の出生仔を淘汰した。体重測定は、出生時、1、2、3、4、6、8週目に行った。

出生から生後3週の離乳まで、眼瞼開裂、耳介開展、被毛状態、切歯萌出などを観察した。離乳時には Preyer 耳介反射により聴覚を確かめた。

母体は離乳と同時に屠殺し、子宮の着床痕数を数えた。

離乳後は出生仔を雌雄別に分離して飼育した。次世代の繁殖能力を検討するため、生後8週に各群原則として一母体あたり雌雄2匹ずつを選んで交配させた。交尾確認後雄は直ちに、雌は14日目に屠殺して着床の有無を観察した。各母体の残りの出生仔雌雄2匹ずつは生後8週に屠殺剖検し、特に内臓を詳細に観察した。その中の雌雄各1匹を選び、超軟X線装置（Softex CMB 型）により骨格異常の有無も調べた。

(2)ウサギ

体重3.2~4.8kgの成熟ウサギ各群10~11匹に BAPC を妊娠6日から18日まで経口投与した。母体は全例妊娠29日に、耳静脈から空気を注入して屠殺し、摘出した生存胎仔は体重測定後、外形（口腔内を含む）および腹部諸臓器の異常の有無を肉眼的に観察した。ついで95%アルコールで固定し、Dawson (1926)⁴⁾の方法に準じ、alizarin red S 染色骨格透明標本を作製し、肉眼的に骨格異常、化骨進行度、骨格変異を観察した。

化骨進行度および骨格変異は、ラットに準じて調べた。

III. 周産期および授乳期投与試験（ラット）

10~14週令のラット各群21~25匹に、BAPC を妊娠17日から分娩後20日まで投与した。各群とも母体全例について分娩哺育させ、出生仔は前項に準じて成長および発達、その他特異な症状の有無および生殖機能などに關して検索した。

実験結果

I. 妊娠前および妊娠初期投与試験（ラット）

BAPC 投与直後、ラットは流涎を示し、口咽部を前肢でなでまわした。投与期間中 50mg/kg 投与群では軟便、250mg/kg 以上の投与群では下痢便がみられた。

母体の体重変化は BAPC 50mg/kg、250mg/kg 両投与群では、対照群とほとんど差がみられなかった。1,000mg/kg 投与群では投与開始後体重増加がわずかに抑制されたが、妊娠成立後は対照群とほとんど同じ傾向を保った。3,000mg/kg 投与群でも投与開始後、体重増加が軽度抑制されたが、投与終了後は対照群とほぼ同じ体重増加となった。

投与群では、いずれの投与段階でも交尾率、妊娠率、着床数、胎仔死亡率、生存胎仔体重に対照群と差がなく、薬物による影響は認められず、奇形仔もみられなかった（Table 1）。

対照群および投与群の妊娠末期胎仔の骨格観察では第五胸骨分節の未化骨または化骨不全、化骨した踵骨が数例みられたが、上後頭骨化骨不全は1例もみられなかった。尾椎化骨数は、対照群で平均6.2個であったのに対し、投与群では6.5~6.6個で、3,000mg/kg 投与群では7.3個とやや多くなる傾向がみられた。

頸肋骨は対照群で3例、1,000mg/kg、3,000mg/kg 投与群で各1例、2例がみられ、肋骨数が13対のものが対照群では94%であったのに対し、投与群は79~89%であり、対照群と投与群の間でわずかな差はあったが、投与量との関連性はみられなかった。

II. 胎仔の器官形成期投与試験（ラット、ウサギ）

(1)ラット

母体の体重変化は最高投与量の3,000mg/kg 投与群を除き、対照群とほぼ等しかった。3,000mg/kg 投与群では初回投与後体重がわずかに減少したが、2回投与以後

Table 1 Effect of Bacampicillin hydrochloride treated orally to male and female rats upon the pregnancy and the fetuses at term

Daily dose	No. of females			No. of implantations (Mean per litter)	No. of fetuses			Body weight of live fetuses Mean $\pm$ S.E. (g)
	Mated	Copulated (%) ^{a)}	Pregnant (%) ^{b)}		Dead (%)	Live		
						Total	Malformed	
0mg/kg	23	15 (65.2)	13 (86.7)	175 (13.5)	9 (5.1)	166	0	5.14 $\pm$ 0.02
50mg/kg	24	11 (45.8)	11 (100.0)	145 (13.2)	7 (4.8)	138	0	5.18 $\pm$ 0.04 ^{c)}
250mg/kg	23	15 (65.2)	14 (93.3)	196 (14.0)	5 (2.6)	191	0	5.15 $\pm$ 0.03
1,000mg/kg	23	16 (69.6)	16 (100.0)	210 (13.1)	16 (7.6)	194	0	5.27 $\pm$ 0.03
3,000mg/kg	23	14 (60.9)	13 (92.9)	177 (13.6)	8 (4.5)	169	0	5.21 $\pm$ 0.03 ^{d)}

a) % of the mated females b) % of the copulated females

c) Mean value of 122 fetuses, because the exact date of copulation of one dam could not be confirmed, 16 fetuses delivered from the dam were omitted from weighing

d) Mean value of 156 fetuses, because the exact date of copulation of one dam could not be confirmed, 13 fetuses delivered from the dam were omitted from weighing

は対照群の増加とほぼ等しくなった。

体重 100g 当りの飼料摂取量は、1,000mg/kg 以下の投与群では初回投与後わずかに減少したが、4～6 回投与後には対照群とほぼ等しくなった。3,000mg/kg 投与群では、初回投与直後に対照群のおよそ半分の 4g/100g/日まで減少したが、2 回投与後から徐々に対照群のレベルに近づくようになった。

胎仔死亡率は、各投与群とも対照群とほとんど差がなかった。生存胎仔体重は 1,000mg/kg 投与群では平均 5.24g であり 3,000mg/kg 投与群では平均 4.96g で、対照群の平均 5.14g と大きな差ではなかった。奇形は 50mg/kg 投与群の 1 例に心室中隔欠損が認められただけであった (Table 2)。

上後頭骨化骨不全は、いずれの投与群にもみられなかった。第五胸骨分節は対照群で 6.3%，投与群では 2.2～6.6%，踵骨の化骨した個体数は対照群で 1%，投与群では 0～3.3%，尾椎の化骨数は、対照群で平均 6.4 個、投与群で 6.1～6.4 個で対照群と有意の差のみられたものもあったが、投与量との関連性はみられなかった。骨格変異についても薬物による影響は認められなかった。

出生時から生後 8 週までの体重変化は、いずれの投与群も対照群とほとんど差がなかった。

生後 4 日までの生存率、8 週までの生存率は、対照群でそれぞれ 94.3%，100% であり、投与群では 92.3～97.8%，99～100% で差はみられなかったが、生後 3 週までの生存率 (哺育率) は、1,000mg/kg、3,000mg/kg 両投与群では 98.1%，96.4% と対照群の 86.6% に比べ有意に高かった。離乳時までの外表分化、聴覚、自発運動、外来刺激に対する反応の検索は全例異常はみられず、いずれのラットにも奇形は認められなかった。生後 8 週で

実施した交配試験で妊娠 14 日目に調べた妊娠率は、投与群 (69.2～88.0%)、対照群 (79.2%) で差がなかった。

(2)ウサギ

母体の体重変化をみると、対照群、投与群とも投与を開始すると、全般に体重は減少に転じ、対照群では投与 3 回目、50mg/kg、100mg/kg 両投与群では投与 4 回目、250mg/kg 投与群では投与 11 回目以降は増加に転じた。投与初期にみられた体重減少の程度は、対照群ではきわめて軽度であり、50mg/kg、100mg/kg 両投与群ではほぼ等しく、250mg/kg 投与群では投与前に比べて、平均 0.5kg 減少した。対照群、50mg/kg 投与群では、母体の死亡や流産はみられなかった。100mg/kg 投与群でも母体死亡はなかったが、妊娠末期までに 10 例中 3 例が流産した。250mg/kg 投与群では、11 例中 4 例が死亡し、3 例が流産した (Table 2)。

飼料摂取量は、母体の体重変化とほぼ類似の傾向を示し、初回投与後、対照群を含め一過性に減少した。50mg/kg 投与群では 3 回投与後から急速に上昇し、5 回投与後から対照群とほぼ同様になった。100mg/kg、250mg/kg 両投与群では 3 回投与後から徐々に上昇したが、投与期間中は対照群の飼料摂取量の 50% にとどまり、投与終了後 3～4 日で対照群と等しくなった。

各投与群の胎仔死亡率は、軽度には上昇したが投与量との関連もみられず、対照群と有意の差はなかった。生存胎仔体重は、100mg/kg、250mg/kg 両投与群では 40.6g、38.6g と対照群の 44.6g に比べ、有意に軽かった。100mg/kg 投与群の 1 例に短尾がみられたが、その他の投与群には奇形は認められなかった (Table 2)。

上後頭骨化骨不全は 1 例のみみられなかった。100mg/kg

Table 2 Effect of Bacampicillin hydrochloride treated orally to pregnant rats and rabbits upon the fetuses at term

Animal	Daily dose	No. of dams			No. of implan- tations	No. of fetuses					Body weight of live fetuses Mean $\pm$ S.E. (g)
		Total	Dead	Aborted		Dead (%)	Live				
							Total	Malformed			
								External	Skeletal	Visceral	
Rat	0mg/kg	21	0	0	289	14 (4.8)	275	0/275	0/191	0/84	5.14 $\pm$ 0.03
	50mg/kg	21	0	0	274	10 (3.6)	264	0/264	0/181	1/83 ^{d)}	5.18 $\pm$ 0.03
	250mg/kg	21	0	0	302	5 (1.7) ^a	297	0/297	0/204	0/93	5.12 $\pm$ 0.03
	1,000mg/kg	21	0	0	291	12 (4.1)	279	0/279	0/191	0/88	5.24 $\pm$ 0.02 ^{**}
	3,000mg/kg	21	0	0	299	14 (4.7)	285	0/285	0/196	0/89	4.96 $\pm$ 0.02 ^{***}
Rabbit	0mg/kg	10	0	0	92	9 (9.8)	83	0/83	0/83	0/83	44.6 $\pm$ 0.8
	50mg/kg	10	0	0	78	15 (19.2)	63	0/63	0/63	0/63	42.4 $\pm$ 0.9
	100mg/kg	10	0	3 ^{a)}	72	11 (15.3)	61	1/61 ^{e)}	0/61	0/61	40.6 $\pm$ 0.8 ^{***}
	250mg/kg	11	4 ^{b)}	3 ^{c)}	48	9 (18.8)	39	0/39	0/39	0/39	38.6 $\pm$ 1.1 ^{***}

a) Aborted on days 22, 23 and 25 of gestation b) Died on days 14, 17, 21 and 26 of gestation

c) Aborted on days 22, 25 and 28 of gestation d) Interventricular septal defect

e) Short tail

*, ** and *** indicate significant levels of 5, 1 and 0.1%, respectively

投与群の第五胸骨分節の未化骨または化骨不全は26.2%と対照群の9.6%に比べ有意に多かったが、250mg/kg投与群では10.3%で対照群と差がなかった。踵骨はどの投与群もすべて化骨しており、尾椎化骨数には投与量による差がなかった。

肋骨数が12対のものの頻度は投与群では13.1~50.8%で対照群の72.3%に比べ有意に低かった。13対のものの頻度は逆に投与群で高くなる傾向がみられた。

III. 周産期および授乳期投与試験 (ラット)

1,000mg/kg以下の投与群ではBAPC投与後、流産および口開部をなでまわす行動がみられ、軟便または下痢便を排泄するものもあったが、妊娠母体の体重は対照群とほとんど変わりなく、分娩後の体重は対照群より重かった。3,000mg/kg投与群では、上記の症状の他に自発運動の減少、抑うつ、尿失禁がみられ、初回投与後、体重増加は抑制された。25例中7例が分娩前(4回投与後3例、5回投与後4例)に、1例が分娩直後(6回投与後)に死亡した。剖検所見では盲腸の膨大が目立った他、薬液大量投与にもとづく誤飲性肺炎像が観察された。分娩後の体重は対照群とほぼ同じ値であったが、10日ごろから対照群よりむしろ重くなった(Fig. 1)。

出生仔の体重曲線は、1,000mg/kg以下の投与群では対照群とほぼ同じ推移を保った。3,000mg/kg投与群ではわずかに体重増加が抑制された。

死産仔数は250mg/kg、1,000mg/kg投与群では対照群とほぼ同数であったが、50mg/kg、3,000mg/kg両投与群では対照群より有意に多かった。生後4日までの生存率は、対照群が98.9%、50、250および1,000mg/kg投与群は92.5~96.0%の範囲であったが、3,000mg/kg投与群では、3.2%と有意に低かった。これは分娩直後に母体が1例死亡したためである。離乳時までの外表分化、聴覚、自発運動、外来刺激に対する反応の検索は、全例異常は認められず、生後8週以後での妊娠率は対照群と投与群の間で差がなかった。奇形は1例も認められなかった(Table 3)。

考 察

ラットの妊娠前から離乳までの期間を三分し、BAPCを投与した結果、1,000mg/kg以下の投与群では妊娠の成立、着床数、胎仔死亡率、妊娠末期胎仔、自然分娩仔に対していずれの時期の投与でも薬物による影響は認められなかった。周産期に投与した試験で、50mg/kg投与群では分娩時、死産仔数が対照群にくらべて有意に増加し、生後4日までの生存率が対照群では98.9%であるのに対し、94.4%と有意に低下しているが、それより高用

量の250mg/kg投与群では死産仔数が対照群より少なく、生後4日までの生存率も96.0%で、BAPC投与量との関連性は認められない。1,000mg/kg投与群での死産仔

Table 3 Effect of Bacampicillin hydrochloride treated orally to pregnant rats upon the postnatal development of the offspring

Daily dose	No. of dams	No. of implantations	No. of resorptions	At birth			Day 4 after birth		Day 21 after birth		Day 56 after birth		
				No. of stillborns	No. of live newborns	No. of external malformations	No. of infants (%) ^{a)}	No. of infants after selection (%) ^{b)}	No. of weanlings (%) ^{b)}	Findings on external form, sense of hearing and behavior	No. of progeny (%) ^{c)}	No. of malformations	No. of pregnant /No. of mated (%)
0mg/kg	21	307	24	5	278	0	275 (98.9)	168	147 (87.5)	Normal	147 (100.0)	0	32/36 (88.9)
50mg/kg	21	322	14	20**	288	0	272 (94.4)**	163	143 (87.7)	Normal	143 (100.0)	0	31/36 (86.1)
250mg/kg	21	294	18	4	272	0	261 (96.0)*	166	148 (89.2)	Normal	148 (100.0)	0	32/37 (86.5)
1,000mg/kg	21	303	18	6	279	0	258 (92.5)***	165	144 (87.3)	Normal	144 (100.0)	0	29/36 (80.6)
3,000mg/kg	18 ^{d)}	234	21	23***	190	0	139 (73.2)***	106	94 (88.7)	Normal	93 (98.9)	0	20/23 (87.0)

a) % of the number of infants to that of live newborns at birth

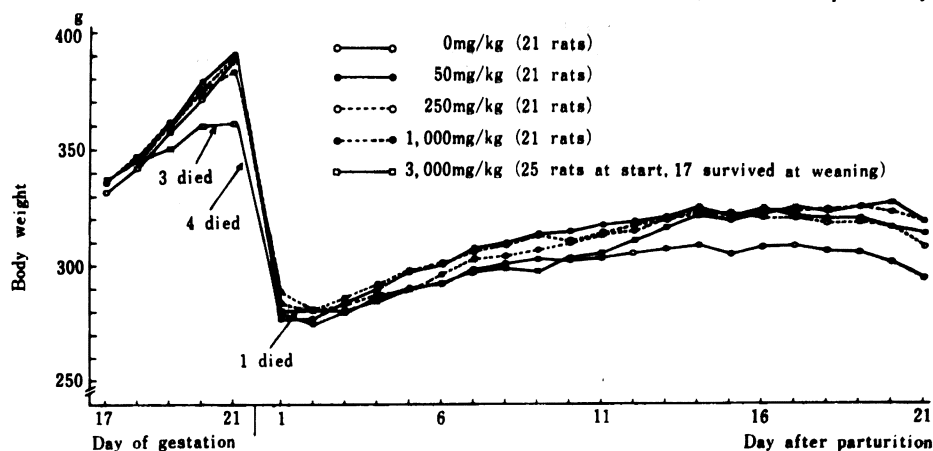
b) % of the number of weanlings to that of infants after selection on day 4

c) % of the number of progeny to that of weanlings

d) Seven rats out of 25 died before parturition

*, ** and *** indicate significant levels of 5, 1 and 0.1%, respectively

Fig. 1 Average body weight of pregnant/lactating rats treated orally with Bacampicillin hydrochloride



数は対照群と変わらず生後4日までの生存率92.5%は、われわれの研究所の過去の生存4日までの生存率92%~98%の変動範囲内であり、特に増加したとは考えられない。これらのことからラットの生殖に及ぼすBAPCの無作用量は1,000mg/kgとみなされる。3,000mg/kg投与群では母体の体重増加抑制がみられ、周産期に投与すると母体が死亡する例が発現した。したがって中毒量は3,000mg/kgとみなされる。

非妊娠ラットに5週間BAPCを経口投与した枝長ら(1978)¹⁾の毒性試験の成績では、1,000mg/kgでは異常が認められず、5,000mg/kgで死亡例がみられているので、妊娠ラットでの上述の成績は妊娠により生殖における無作用量、中毒量はほとんど低下しないことを示唆している。われわれの今回の実験では、ウサギに100mg/kg、250mg/kgを投与すると、母体の死亡や流産などが発生しているが、非妊娠ウサギでは500mg/kgを投与した予備試験で3例中1例が投与12日目に死亡している。250mg/kg投与群では11例中4例が投与14日以内に死亡した成績と対比して、妊娠により特に感受性が増大したと考えられたが、一般にウサギはペニシリン類に対して感受性が高く、毒性が発現しやすいといわれている(Grayら, 1966; Madissoonら, 1967)^{5,6)}ので、このようにウサギで中毒量がラットに比べ、低下するのはBAPCに限られた特異的な現象ではないと考えられる。

他方、BAPCの催奇形性については、ウサギでは中間投与量の100mg/kg投与群の1例に短尾がみられただけである。自然発生奇形についての諸報告(梶原, 1968; Wordenら, 1972; Tuchmann-Duplessis, 1966; 勝矢, 1975)⁷⁻¹⁰⁾にみられる頻度や種類、さらにわれわれの研究所で過去に行ったウサギ催奇形性試験の対照群にみられた奇形発生率(2,145例中7例, 0.3%)と比較し、母数が少ないので一見発生率は高くみえるが(投与群163

例中1例, 0.6%),さらに高用量の250mg/kg投与群には発生していないことから、この短尾はBAPC投与によるものではなく自然発生によるものと思われる。

ラットにみられた奇形は、この生殖試験を通じ、器官形成期に50mg/kg投与した群の心室中隔欠損1例だけである。

これはBAPC投与量とは無関係に発生しているので、自然発生によるものと思われる。

したがって、BAPCにはラット、ウサギにおいて催奇形作用は認められず、ラットの生殖における無作用量は1,000mg/kgと判断される。

結 論

合成ペニシリン、BAPC 50mg/kg, 250mg/kg, 1,000mg/kg, 3,000mg/kgをSprague Dawley系ラットの妊娠前および妊娠初期、胎子の器官形成期、周産期および授乳期の各時期に経口投与した。また日本白色種ウサギの器官形成期にBAPCを50mg/kg, 100mg/kg, 250mg/kgを経口投与し、生殖に及ぼす影響を検討した。

1. 雄ラットに67日間、雌ラットに14日間投与してから交配させ、雄には交尾の成立まで、雌には妊娠7日まで投与を継続した。3,000mg/kg投与群では母体体重増加が抑制され、1,000mg/kgでもわずかな抑制が認められたが、いずれの投与群でも妊娠の成立、着床数、胎仔死亡率、胎仔体重などに影響を及ぼさず、奇形も認められなかった。

2. ラットに妊娠7日から17日まで投与した結果、3,000mg/kg投与群で母体の体重増加抑制がみられ、生存胎仔体重がわずかに軽かったが、1,000mg/kg以下の投与群では、母体、妊娠末期胎仔、自然分娩仔のいずれにも影響は認められなかった。50mg/kg投与群の1例に心室中隔欠損がみられたが、BAPC投与量との関連

性もなく、発生頻度からみても自然発生したものと判断される。

ウサギの場合は、妊娠6日から18日まで投与した。100mg/kg 投与群では10例中3例が流産し、250mg/kg 投与群では11例中4例が8回投与以後に死亡、3例が流産した。中間量の100mg/kg 投与群の1例に短尾が認められたが、自然発生頻度内であった。

3. ラットに妊娠17日から分娩後20日まで投与した結果、3,000mg/kg 投与群では、投与開始とともに母体の体重増加が抑制され、25例中7例が分娩前に、1例が分娩直後に死亡した。さらにこの投与群では、死産子数がわずかに多く、生後4日までの生存率がわずかに低かった。1,000mg/kg 以下の投与群では、母体、自然分娩仔に対し、薬物による影響は認められなかった。

以上の成績から、BAPCには催奇形作用は認められず、ラットの生殖における無作用量は1,000mg/kgと判断される。

(本研究は、吉富製薬、台糖ファイザー両社の共同企画に基づいて実施されたものである。)

文 献

- 1) 枝長正修, 北敏郎, 奥田教隆, 堀添宏: Bacampicillin hydrochloride の急性, 亜急性および慢性毒性試験. *Chemotherapy* 27 (S-4): 17~29, 1979
- 2) 野田有俊, 塩崎裕通, 宇高奎二: 胎仔骨格染色法の

改良. *J. Toxic. Sci.* 1: 60, 1976

- 3) 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: 23~40, 1974
- 4) DAWSON, A.B.: A note on the staining of the skeleton of cleared specimens with alizarin red S. *Stain Tech.* 1: 123~124, 1926
- 5) GRAY, J.E. & C. LEWIS: The enigma of antibiotic-induced diarrhea in the laboratory rabbit. *Toxic. Appl. Pharmacol.* 8: 342, 1966
- 6) MADISSOO, H.; C.D. JOHNSTON, W.J. SCOTT, L. HOLME & M.H. PINDELL: Toxicologic and teratologic studies on antibiotic in rabbits. *Toxic. Appl. Pharmacol.* 10: 379, 1967
- 7) 梶原 強: 特殊毒性としての催奇形性試験. *応用薬理* 2: 1~12, 1968
- 8) WORDEN, A.N. & C.N. ROBERTS: Experimental and clinical evaluation of drugs and drug safety. *Abstracts of Japan-British Medical Symposium*, pp. 137~146, 1972
- 9) TUCHMANN-DUPLESSIS, H.: Methods for evaluating teratogenic properties of new drugs. "Methods in Drug Evaluation" pp. 11~31, North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1966
- 10) 勝矢 珉雄: 催奇形実験対照群の基礎的資料. *先天異常* 15: 246~247, 1975

REPRODUCTIVE AND TERATOLOGIC STUDIES OF BACAMPICILLIN HYDROCHLORIDE IN RATS AND RABBITS

YASUHIRO NOGUCHI and YASUO OHWAKI

Nagoya Pharmacology Laboratory, Pfizer Taito Co., Ltd.

Reproductive and teratologic studies were conducted on bacampicillin hydrochloride (BAPC) in rats and rabbits. Doses employed in Sprague-Dawley rats were 50, 250, 1000 and 3000 mg/kg and those in Japanese white rabbits were 50, 100 and 250 mg/kg. They were administered during the appropriate time sequences.

BAPC treatment did not affect either fertility, or the survival and development of the offspring when adult male rats were administered with BAPC orally for 67 days prior to mating and females were given from 14 days prior to mating to day 7 of gestation. Inhibition of maternal weight gain was observed in rats given two top dose levels of 1000 and 3000 mg/kg.

There was no evidence of a teratogenic effect when BAPC was administered daily by gavage to female rats on gestation days 7 through 17 and to female rabbits on gestation days 6 through 18. The rabbit was an unsuitable species for teratology trials in the antibiotics: daily BAPC doses of 250 mg/kg resulted in maternal death and doses of 100 and 250 mg/kg caused abortion in some rabbits. Exceptionally an interventricular septal defect in rats treated at a dose of 50 mg/kg and a short tail in rabbits treated at a dose of 100 mg/kg were found, but they were considered to be spontaneous in origin.

When rats were given BAPC at a dose of 3000 mg/kg during the perinatal-postnatal period (gestation day 17 through postpartum day 20), maternal death, slight depression in maternal weight gain, a few cases of stillborns and slightly decreased neonatal survival were observed. No adverse effects were confirmed in rats treated at doses of 50, 250 and 1000 mg/kg.