

Cefuroxime のラット生殖に及ぼす影響に関する研究

大高 忠彦・川崎 一・古橋 忠和・須藤 鎮世
野村 章・清水 康資・仲澤 政雄
株式会社野村総合研究所

セファロsporin系抗生物質である Cefuroxime を皮下あるいは静脈内投与しラットでの生殖試験を行ない以下の結果を得た。

1. 妊娠前および妊娠初期投与試験 (皮下投与)

1) 成熟雄ラットに 60 日以上, 成熟雌ラットに 14 日以上の投与により雌雄の生殖能力に異常は認められなかった。

2) 妊娠母獣の体重増加抑制が認められたが, 分娩前検査における妊娠黄体数, 着床数, 生存胎仔数および死亡胎仔数, 生存胎仔の体重, 体長, 尾長および胎盤重量に異常は認められなかった。

3) 胎仔の外形異常, 骨格異常および内臓異常には Cefuroxime 投与群と対照群との間で有意の差は認められなかった。

2. 器官形成期投与試験 (皮下および静脈内投与)

1) 妊娠母獣の有意の体重増加抑制が, 0.8g/kg の静脈内投与で投与 7 日目以降に認められた。摂餌量および摂水量に皮下および静脈内投与において Cefuroxime 投与開始直後から減少および増加がそれぞれ認められた。

2) 着床数, 生存仔数, 死胚率, 生存仔の体重, 体長, 尾長および胎盤重量に関し, 静脈内投与では, 対照群と Cefuroxime 投与群との間に有意の差は認められなかった。皮下投与において, Cefuroxime 0.8g/kg 以上の投与群の雌雄で生存仔体重の有意の減少が認められた。

3) 外形異常および内臓異常には対照群と Cefuroxime 投与群との間に有意の差は認められなかったが, 骨格観察においては Cefuroxime 0.8g/kg 以上の皮下投与で尾骨数および前肢中手骨数の有意の減少が認められた。

4) 出生仔 (F₁) の出生率, 離乳率および平均体重は対照群と Cefuroxime 投与群との間に有意の差は認められなかった。

5) 出生仔の外形異常, 行動状態, 生後 3 週の骨格観察ならびに F₁ の生後 3 および 10 週での内臓の肉眼的検査および臓器重量では対照群と Cefuroxime 投与群との間に有意の差は認められなかった。

6) F₁ の生殖能力試験では交配率, 妊娠率ならびに F₂ の出生前検査において対照群と Cefuroxime 投与群の間に有意の差を認めなかった。

3. 周産期および授乳期投与試験 (皮下投与)

1) 妊娠母獣の体重には対照群と Cefuroxime 投与群との間に差を認めなかったが, 分娩後 8 日以降 Cefuroxime 投与群で増加が認められた。

摂餌量は投与開始後一過性に減少したが, 分娩後には摂水量とともに増加を示した。

2) 出生仔 (F₁) の出生率, 離乳率および生存率は対照群と Cefuroxime 投与群との間に有意の差を認めなかった。

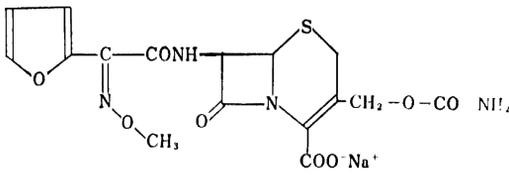
3) 出生仔の外形異常, 行動状態, 生後分化の時期, 発育ならびに F₁ の生殖能力および F₂ の出生前検査でも対照群と Cefuroxime 投与群との間に有意の差は認められなかった。

Cefuroxime (以下 CXM) はイギリス Glaxo 社で開発された新しい注射用半合成セファロsporin系抗生剤で β -lactamase に抵抗性を有するので, 従来のセファロsporin 剤に耐性の β -lactamase 産生菌に対しても有効であるといわれている¹⁾。

今回, 著者らは本剤をラットの, 1) 妊娠前および妊

娠初期 (皮下投与), 2) 器官形成期 (皮下ならびに静脈内投与), 3) 周産期および授乳期 (皮下投与) に投与し生殖に及ぼす影響を検討した。なお器官形成期の皮下投与試験では Cephalothin (CET) を対照薬剤として比較検討した。

Fig. 1 Chemical structure of CXM



I. 材料および方法

1. 使用薬物

CXM は Fig. 1 の化学構造を有する白色ないし淡黄色の結晶性粉末で水には溶けやすく、メタノール、エタノールには溶けにくい。

なお試験に際しては新日本実業株式会社より提供された CXM あるいは CET を生理食塩液に溶解し使用した。

2. 使用動物

生後 6~12 週齢の雄と 10~12 週齢の雌の SD 系ラット（静岡実験動物農業協同組合より購入）を用い、1 週間の予備飼育を行なった後試験に供した。動物は温度 $24 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ に保たれた飼育室で飼育し、飼料（オリエンタル酵母社製 NMF）および水（水道水）は自由に摂取させた。

3. 投与量、投与期間および投与方法

試験方法の概略を Table 1 に示したが、その詳細は次のとおりである。

1) 妊娠前および妊娠初期投与試験

CXM 0.2, 0.4 および 0.8g/kg を雄（6 週齢、体重 163~188g）では交配前 60 日間ならびに交配期間中、また雌（10 週齢、体重 198~236g）では交配 2 週間前より交配期間を含め妊娠第 7 日まで毎日 1 回背部の皮下に投与した。

2) 器官形成期投与試験

12 週齢の雌雄を交配し、交配の成立した雌（体重 230~250g）に皮下投与試験では CXM 0.2, 0.4, 0.8 および 1.6g/kg ならびに CET 0.8 および 1.6g/kg を妊娠第 7 日より第 17 日までの 11 日間、毎日 1 回背部の皮下に投与した。また静脈内投与試験では同様に妊娠の成立した雌（体重 200~260g）に CXM 0.2, 0.4 および 0.8g/kg を妊娠第 7 日より第 17 日までの 11 日間、毎日 1 回尾静脈内に投与した。

3) 周産期および授乳期投与試験

12 週齢の雌雄を交配し、妊娠の成立した雌（体重 240~260g）に CXM 0.2, 0.4 および 0.8g/kg を妊娠第 17 日より分娩後第 20 日まで、毎日 1 回背部の皮下に投与した。

なお、上記 1), 2), 3) の各試験において対照として生理食塩液を投与した。またこれら各試験における交配は雌雄を終夜同居させ、翌朝陰垢中に精子を確認した場合、交配成立とみなし、この日を妊娠第 0 日とした。

投与液量は体重 1kg 当り皮下投与では 5~10ml (1.6g/kg 群)、静脈内投与では 2.5~5ml (0.8g/kg 群) とし、妊娠期間中は妊娠第 0 日の体重を基準に、またそれ以外の期間では毎日測定した体重を基準に投与した。

4. 投与量の決定

各試験における投与量はラットに CXM を 14 日間皮下または静脈内投与した予備試験の成績から決定した。すなわち皮下投与では 6 週齢の雄および 10 週齢の雌を用いて 1 群 5 匹のラットに CXM 0.125, 0.25, 0.5, 1.0 および 1.5g/kg を投与した結果、1.0g/kg 以上の投与により赤血球数の減少および脾、腎重量の増加が認められたことから器官形成期投与試験においては投与期間も

Table 1 Experimental design on reproduction study

	Route	Administration period	Dose & No. of animals
Fertility study	s. c.	♂ 60 days prior mating and during mating ♀ 14 days prior mating 7 days of pregnancy	Control 0.2g/kg 0.4g/kg 0.8g/kg Each group 20 males and 20 females (Caesarean section)
teratological study	s. c.	Day 7~17 of pregnancy	Control 0.2g/kg 0.4g/kg 0.8g/kg 1.6g/kg Cephalothin 0.8g/kg 1.6g/kg Each group 30 females (2/3 caesarean section ; 1/3 delivery)
	i. v.	Day 7~17 of pregnancy	Control 0.2g/kg 0.4g/kg 0.8g/kg Each group 30 females (2/3 caesarean section ; 1/3 delivery)
Perinatal and postnatal study	s. c.	Day 17 pregnancy- 20 after delivery	Control 0.2g/kg 0.4g/kg 0.8g/kg (Delivery)

考慮し、CXM の最大量を 1.6g/kg、最小量を推定臨床用量の約 5 倍に相当する 0.2g/kg とし、中間量として 0.4, 0.8g/kg を設定した。また妊娠前および妊娠初期投与試験ならびに周産期および授乳期投与試験では投与期間が長期に及ぶことから、最大量を 0.8g/kg、最小量を 0.2g/kg とし中間量として 0.4g/kg を設定した。一方、静脈内投与では 11 週齢の雌ラット（1 群 5 匹）に CXM 0.1, 0.2, 0.4, 0.8 および 1.6g/kg を投与した結果、0.8g/kg 以上の投与により体重増加抑制ならびに貧血症状がみられたことから最大量を 0.8g/kg、最小量を 0.2g/kg とし、中間量として 0.4g/kg を設定した。

5. 観察方法

1) 妊娠前および妊娠初期投与試験

(1) 一般症状、体重および摂餌、摂水量：一般症状は試験期間中毎日観察し、体重は雌ならびに妊娠前の雌では投与期間中週 2 回、また妊娠雌では妊娠第 7 日までは毎日、妊娠第 8 日以降第 20 日までは隔日に測定した。摂餌、摂水量は雌雄とも交配前は週 1 回、また妊娠雌では週 2 回測定した。

(2) 生殖能力試験：各群雌雄それぞれ 20 匹を使用し、雄では投与第 60 日より、雌では投与第 15 日より同一群内の雌雄を交配させた。交配は毎日夕方から雌雄各 1 匹を同居させ翌朝離別させる方法を取り、毎朝雌の陰垢を採取検鏡し、精子を認めた場合には交尾成立（妊娠第 0 日）として以後の同居を止めた。なお 1 回の交尾期間は最長 5 日間とした。1 回目の交配で交尾が成立しなかった雌雄の動物は同一群内で組合せを変え、さらに 2 回目の交配を行なった。1 回目の交配で交尾の成立しなかった雌雄が 1 組残った場合、あるいは 2 回の交配でも交尾の成立しなかった場合の雌には交尾能力の確認された同一群内の雄と交配を行ない、交尾および受胎能力を判定した。同じく 2 回の交配によっても交尾の成立しなかった雌、または交尾成立にもかかわらず妊娠を成立できなかった雌は予備の無処理正常雌とさらに 3 回目の交配を行ない、その結果より生殖能力を判定した。

(3) 雄動物に及ぼす影響：生殖能力試験終了後も投与をつけ、交配試験の完了した投与 90 日目に雄動物を開腹し、諸臓器の肉眼的観察を行なったのち、胸腺、副腎、精巣、精巣上体および前立腺の重量を測定した。

(4) 母獣および胎仔に及ぼす影響：妊娠雌については妊娠第 20 日にエーテル麻酔下で大腿動脈より放血致死せしめた後開腹し、諸臓器の肉眼的観察ならびに胸腺、副腎および卵巣の重量を測定した。また黄体数、着床数、着床前後の死胚数および生存胎仔数を調べた。生存胎仔についてはさらに性比、体重、体長、尾長および胎盤重量を測定し、また口腔内を含む外形異常について

検索した。1 腹あたり約 1/3 の生存胎仔は Bouin 液で固定し WILSON 法⁹⁾により連続切片を作成し内臓異常の有無を、また残りの約 2/3 の生存胎仔は DAWSON 法⁹⁾により骨格標本を作成し骨格観察を行なった。

2) 器官形成器投与試験

(1) 母獣 (F₀) に及ぼす影響：一般症状は妊娠第 0 日より第 20 日まで毎日観察し、体重は投与期間中は毎日、その他の期間は隔日に、また摂餌、摂水量は週 2 回それぞれ測定した。

各群 30 匹の妊娠雌を使用し、うち 20 匹は妊娠第 20 日にエーテル麻酔下で大腿動脈より放血致死せしめた後開腹し、諸臓器の肉眼的観察を行なった。各群の残りの妊娠雌 10 匹はそのまま自然分娩させ、分娩時に妊娠期間を算定し、出生後第 21 日まで哺育させた。その間毎日一般症状を観察し、体重は隔日に、摂餌・摂水量は週 1 回哺育仔が離乳するまで測定した。哺育を完了した母獣は分娩後第 21 日に放血致死せしめ開腹し、諸臓器の肉眼的観察を行ない、また子宮を摘出し、着床痕数より出生率を算出した。

(2) 胎仔 (F_{1a}) に及ぼす影響：妊娠第 20 日に開腹した母獣について着床数、死胚数を調べ、生存胎仔についてはその性比、体重、体長、尾長および胎盤重量を測定し、口腔内を含め外形異常について検索した。1 腹あたりの約 1/3 の生存胎仔は内臓異常の検索に、また残りの約 2/3 の生存胎仔は骨格観察にそれぞれ供した。

(3) 出生仔 (F_{1b}) に及ぼす影響：自然分娩させた出生仔 (F_{1b}) については生存出生仔数とその性比、体重および外形異常の有無を検索した後、出生後第 21 日まで母獣に哺育させ離乳率を算定した。また出生後第 10 週まで一般症状は毎日観察し、体重は週 1 回測定した。出生後第 3 週までに耳介展開（出生後第 4 日）、腹部発毛、歯芽萌出（ともに出生後第 11 日）および眼瞼開裂（出生後第 15 日）を指標とした発育分化状態の観察を行なった。出生後第 3 週に聴覚ならびに痛覚に関する検査、角膜反射および正向反射の検査を行なった後、1 母獣あたり雌雄各 3 匹を除き全出生仔を屠殺開腹し、諸臓器の肉眼的観察を行なうとともに主要臓器（心、肺、肝、脾、腎、精巣、卵巣および盲腸）重量の測定と軟 X 線撮影による骨格観察を行なった。残りの出生仔は出生後第 10 週まで飼育し、この間精巣下降（出生後第 4 週）ならびに腔開口（出生後第 5 週）の観察を行なった。第 4～5 週齢時には各腹の雌雄各 1 匹について、Rotating rod, Traction および Sliding angle による運動能力検査を、さらに 8～9 週齢時に、WILLIAM の Water T-maze 法⁹⁾に準じて学習能力検査をそれぞれ行なった。第 10 週齢時に 1 腹あたり雄 2 匹、雌 1 匹を放

血致死せしめ開腹し、諸臓器の肉眼的観察ならびに主要臓器(心, 肺, 肝, 脾, 腎, 精巣, 卵巣および盲腸)重量の測定を行なった。また残りの1腹あたり雄1匹, 雌2匹については出生後第11週に生殖機能に対する影響を検討するため同一投与群の雌雄各1匹を兄妹交配を避けて交配させ、交尾ならびに妊娠成立率を算定した。

(4) 胎仔(F_{2a})に及ぼす影響: 各腹の妊娠雌2匹のうち1匹を妊娠第20日に屠殺開腹し、胎仔(F_{2a})の生存率および性比を算定した。生存胎仔については体重, 体長, 尾長および胎盤重量を測定し、また外形異常について検索した。

(5) 出生仔(F_{1b})に及ぼす影響: 残りの妊娠雌(F_{1b})1匹は自然分娩させ妊娠期間を算定した。全出生仔(F_{2b})については生存出生仔数, 性比, 体重および外形異常の有無を検索した後、出生後第3週まで母獣(F_{1b})に哺育させて離乳率を求めた。分娩後第3週に母獣(F_{1b})を開腹し着床痕数を求め出生率を算定した。

3) 周産期および授乳期投与試験

(1) 母獣(F_0)に及ぼす影響: 母獣の一般症状は毎日観察し、体重は投与期間中および哺育期間中は毎日、その他の期間は隔日に測定した。また摂餌, 摂水量は妊娠期間中は週2回, 哺育期間中は週1回それぞれ測定した。

各群20匹の妊娠雌を使用して、流産の有無を観察し、全例自然分娩させ分娩状態を調べた。分娩後第21日まで哺育させた後全例をエーテル麻酔下で放血致死せしめ開腹し、諸臓器の観察を行なうとともに子宮を摘出し着床痕数より出生率を算定した。

(2) 出生仔(F_{1b})に及ぼす影響: 出生仔の観察は前述の器官形成期投与試験における方法に準じて行なった。

なお、実験結果の推計学的処理には母獣1腹を単位とした t -検定, χ^2 検定あるいは WILCOXON の順位和検定を用いた。

II. 成績

1. 妊娠前および妊娠初期投与試験(皮下投与)

1) 一般症状, 体重および摂餌・摂水量

一般症状では雌雄ともに0.8g/kg群で投与時に啼鳴が激しく、疼痛が強いことが示唆された。その他に雄では投与第10日より投与部位に軽度の脱毛および痂皮が散見され、さらに第30日頃より大部分の雄で立毛が、また一部の雄では被毛の褐変が認められた。雌ではこのような症状はみられず流産例もなかった。死亡例は雌雄ともに1例もみられなかった。雄の投与60日間(交配開始前まで)の体重はFig. 2に示すように0.4g/kg群で対照群に比べて投与第11日よりその増加量が大きかっ

Fig. 2 Body weight gain of male rats administered CXM subcutaneously on fertility study

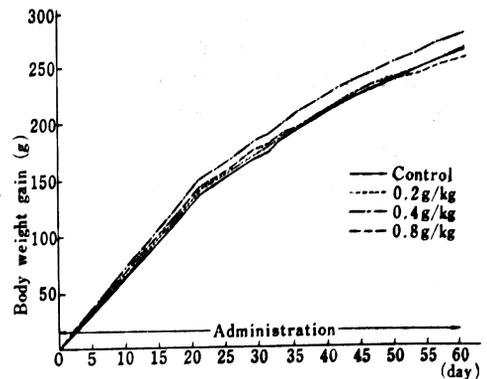
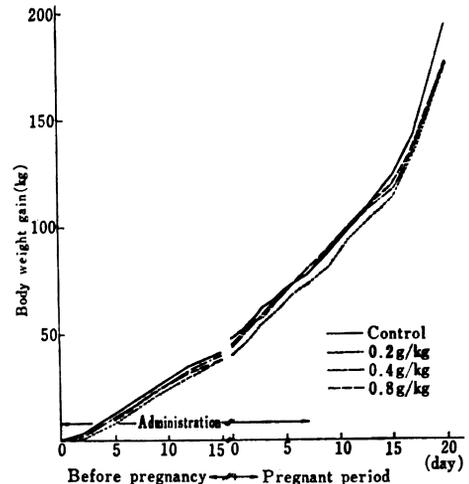


Fig. 3 Body weight gain of female rats administered CXM subcutaneously on fertility study



たが、他の投与量も含めていずれの投与群でも投与60日後の体重増加量には対照群に比べて有意の差を認めなかった。雌ではFig. 3に示すように、妊娠第15日以降CXM投与の各群において増加抑制傾向がみられた。摂餌量は、雄ではFig. 4に示すように0.4g/kg以上の投与群で投与第5日頃より対照群に比べて増加傾向を示した。一方、雌ではFig. 5に示すようにCXM投与群と対照群の間に顕著な差はみられなかった。摂水量はFig. 6およびFig. 7に示すように、雌雄ともにCXM投与の各群で増加傾向を示した。

2) 生殖能力に及ぼす影響

生殖能力試験の成績をTable 2に示した。ほとんどのラット(80組中73組)は初回の同居で交尾が成立し、2回目の同居でも交尾の成立しなかったのは対照群の3

Fig. 4 Food intake of male rats administered CXM subcutaneously on fertility study

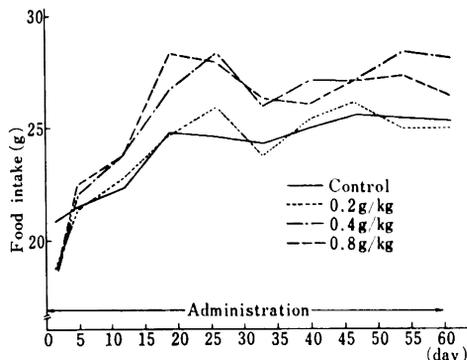


Fig. 5 Food intake of female rats administered CXM subcutaneously on fertility

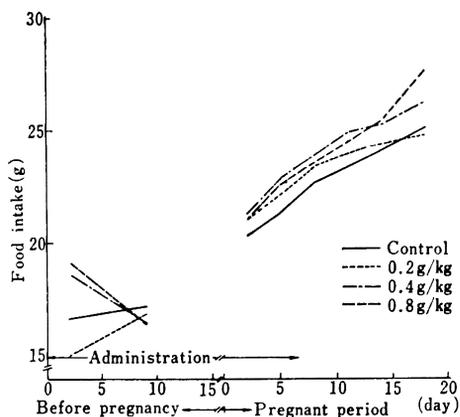


Fig. 6 Water intake of male rats administered CXM subcutaneously on fertility study

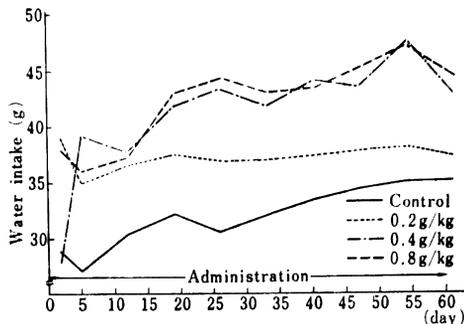
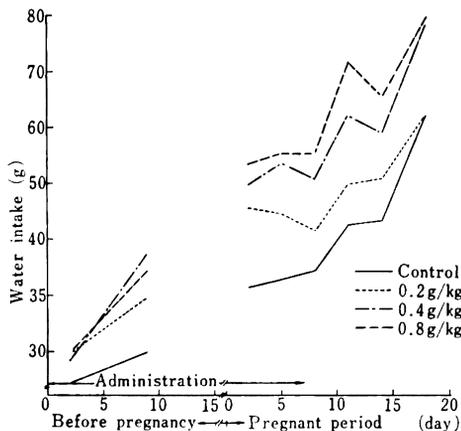


Fig. 7 Water intake of female rats administered CXM subcutaneously on fertility study



例と CXM 投与群では 0.4g/kg 群の 2 例であった。0.8g/kg 群では全例が初回の同居で交尾が成立し、最終的に交配期間中に交尾が不成立であったのは対照群で雌雄各 1 例、0.4g/kg 群で雌 1 例の計 3 例であった。また交尾成立にもかかわらず妊娠不成立であった例は、CXM 投与の各群で 1 例ずつみられた。なお CXM 投与群の交尾率ならびに妊娠成立率はいずれも 95~100% であり、対照群との間に有意の差を認めなかった。

3) 雄動物に及ぼす影響

臓器重量測定の結果を Table 3 に示した。剖検の結果、諸臓器には何ら異常を認めなかった。また臓器重量でも絶対重量ならびに相対重量がともに有意の変動を示した臓器は認められなかった。

4) 母獣および胎仔に及ぼす影響

母獣の臓器絶対重量では Table 3 に示すように、0.4

g/kg 群の副腎でのみ有意な減少がみられたが投与量に関連する変動ではなかった。

黄体数、着床数、着床前後の死胚数、生存胎仔の性比、体重、体長、尾長および胎盤重量は Table 4 に示すように対照群と CXM 各群との間に有意の差を認めなかった。なお、0.4g/kg 群の生存胎仔数が対照群に比べ有意に減少したが、0.2 および 0.8g/kg の各群では対照群との間に有意の差はみられず、投与量との関連はみられなかった。着床前の死胚率はいずれの投与群においても 5.1~12.6% であり、着床後の死胚率も 3.2~5.1% と低かった。また、外形異常はいずれの投与群でも認められなかったが未熟仔が 0.2g/kg 群で 1 例みられた。この未熟仔では第 2 胸骨核と尾骨の化骨遅延が認められたが、尾骨数および後肢の中手骨数に差は認められなかった。内臓異常は Table 5 に示すように 0.4g/kg 群で水腎症が 1 例みられ、また腎盂の拡大した例が対照群および CXM 投与各群で 9~16 例認められたが投与量との

Table 2 Mating and fertility ratio of rats administered CXM on fertility study

Dose (g/kg)	Control						0.2						0.4						0.8								
	1	2	3 ^{a)}	3 ^{b)}	FT ^{c)}	1	2	3 ^{a)}	3 ^{b)}	FT ^{c)}	1	2	3 ^{a)}	3 ^{b)}	FT ^{c)}	1	2	3 ^{a)}	3 ^{b)}	FT ^{c)}	1	2	3 ^{a)}	3 ^{b)}	FT ^{c)}		
Male																											
Copulated/mated (%)	17/20	0/3		2/3	19/20 (95)	19/20	—		2/2	20/20 (100)	17/20	1/3		3/3	20/20 (100)	20/20	—		3/3	20/20 (100)	20/20	—		1/1	20/20 (100)	20/20 (100)	
Impregnated/copulated (%)	17/17	0/0		2/2	19/19 (100)	18/19	—		2/2	20/20 (100)	16/17	1/1		3/3	20/20 (100)	19/20	—		3/3	20/20 (100)	19/20	—		1/1	20/20 (100)	20/20 (100)	
Female																											
Copulated/mated (%)	17/20	0/3	2/3		19/20 (95)	19/20	—	1/1		20/20 (100)	17/20	1/3	1/2		19/20 (95)	20/20	—			19/20 (95)	20/20	—			20/20 (100)	20/20 (100)	
Impregnated/copulated (%)	17/17	0/0	2/2		19/19 (100)	18/19	—	1/1		19/20 (95)	16/17	1/1	1/1		18/19 (95)	19/20	—			18/19 (95)	19/20	—			19/20 (95)	19/20 (95)	
No. of rats in estrus cycle during mating	20	3	2			20	—	1			20	3	1			20	—				20	—					

No. of animals : 320, 920

a) Mating with proved male rats

b) Mating with non-treatment control female rats

c) Fertility

Table 3 Organ weights of sires and pregnant rats on fertility study

Sex	Dose (g/kg)	Control	0.2	0.4	0.8
♂	No. of sires	20	20	20	20
	Thymus (mg) (mg%)	243±46 50.5±11.0	256±61 52.9±12.9	235±52 47.3±9.0	217±47 46.6±9.9
	Adrenals (mg) (mg%)	66±8 14±2	65±11 13±2	70±14 14±3	72±13 15±3
	Testes (g) (g%)	3.31±0.26 0.687±0.076	3.24±0.28 0.670±0.058	3.22±0.18 0.650±0.051	3.23±0.27 0.690±0.052
	Epididymis (g) (g%)	1.38±0.14 0.286±0.032	1.31±0.15 0.272±0.037	1.31±0.14 0.266±0.034*	1.27±0.08** 0.273±0.024
	Prostate (mg) (mg%)	616±161 128±36	607±135 126±28	633±106 129±26	522±124* 113±31
♀	No. of dams	19	19	18	19
	Thymus (g)	278±74	305±81	268±33	294±50
	Adrenals (mg)	83±13	81±11	74±9*	80±10
	Ovaries (mg)	135±17	133±13	131±16	138±19

* Significant difference from control at P<0.05

** Significant difference from control at P<0.01

Table 4 Effect of subcutaneous administration of CXM on rat fetuses and pregnant rats on fertility study

Dose (g/kg)	Control	0.2	0.4	0.8
No. of animals used	20	20	20	20
Rate of coupling(%)	19/20(95.0)	20/20 (100)	19/20(95.0)	20/20 (100)
Rate of pregnancy(%)	19/19 (100)	19/20(95.0)	18/19(94.7)	19/20(95.0)
No. of corpora lutea (mean±S.D.)	313(16.5±2.6)	309(16.3±2.3)	276(15.3±1.8)	315(16.6±2.8)
No. of implants (mean±S.D.)	295(15.5±1.5)	270(14.2±2.5)	262(14.6±1.6)	283(14.9±1.8)
No. of preimplantation loss (%)	18 (5.8)	39(12.6)	14 (5.1)	32(10.2)
No. of postimplantation loss (%)	10 (3.2)	10 (3.2)	14 (5.1)	11 (3.5)
Total implantation loss (%)	28 (8.9)	49(15.9)	28(10.1)	43(13.7)
Alive fetuses (mean±S.D.)	285(15.0±1.5)	260(13.7±2.4)	248(13.8±1.9)*	272(14.3±2.0)
Sex ratio (♀/♂)	0.85 (131/154)	0.77 (113/147)	1.07 (128/120)	0.94 (132/140)
Mean body weight of fetuses (g±S.D.)				
male	3.59±0.21	3.61±0.22	3.68±0.29	3.62±0.29
female	3.36±0.19	3.44±0.18	3.43±0.24	3.42±0.23
Mean body length of fetuses (mm±S.D.)				
male	39.5±0.8	39.7±0.8	39.3±1.0	39.5±0.9
female	38.5±1.0	38.9±0.6	38.6±0.7	38.6±0.9
Mean tail length of fetuses (mm±S.D.)				
male	13.8±0.6	13.5±0.4	13.8±0.4	13.8±0.6
female	13.8±0.6	13.8±0.6	13.7±0.5	13.7±0.5
Mean placental weight (mg±S.D.)				
male	467±75	437±44	443±43	454±69
female	443±82	426±46	423±55	434±49
Malformed fetuses	0	0	0	0

* Significant difference from control at P<0.05

Table 5 Effect of subcutaneous administration of CXM on visceral malformation and skeletal development in rat fetuses on fertility study

Dose (g/kg)	Control	0.2	0.4	0.8
No. of fetuses examined in visceral malformations	93	84	80	90
Malformed fetuses(%)	15(16.1)	10(11.9)	10(12.5)	16(17.8)
Dilatation of renal pelvis	15	10	9	16
Hydronephrosis	0	0	1	0
No. of fetuses examined in skeletal development	191	176	168	181
Bipartite-shaped thoracic vertebral centra (%)	0(0)	1(0.6)	0(0)	2(1.1)
14 th rib (%)	8(4.2)	6(3.4)	22(13.1)	9(5.0)
Asymmetry of sternebra (%)	3(1.6)	5(2.8)	1(0.6)	0(0)
Rudimentary sternebra (%)				
2 nd	0(0)	1(0.6)	0(0)	2(1.4)
3 rd	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.6)
4 th	1(0.5)	1(0.6)	0(0)	3(1.7)
5 th	61(31.9)	40(22.7)	43(25.9)	50(27.6)
6 th	26(13.6)	16(9.1)	20(11.9)	42(23.2)
No. of caudal vertebra (mean ± S. D.)	3.98 ± 0.43	4.01 ± 0.24	3.94 ± 0.37	3.87 ± 0.44
No. of metacarpale bone in forepaw (mean ± S. D.)	7.45 ± 0.65	7.53 ± 0.50	7.56 ± 0.67	7.29 ± 0.68
No. of metacarpale bone in hindpaw (mean ± S. D.)	7.99 ± 0.05	7.97 ± 0.10	8.00 ± 0.00	7.87 ± 0.38

関連はみられなかった。また骨格異常は1例も観察されなかった。骨格変異としては胸椎椎体分離が0.2g/kg群で1例、0.8g/kg群で2例みられた。第14肋骨の形成はCXM投与の各群にみられ、胸骨核非対称が0.2g/kg群で5例、0.4g/kg群で1例みられたが、胸椎椎体分離を除き他の骨格変異は対照群でもみられ、投与量との間に一定の関係は認められなかった。化骨程度は0.8g/kg群で第6胸骨核未化骨の増加傾向がみられたが、尾椎骨数ならびに中手骨数にはCXM投与各群と対照群との間に有意の差を認めなかった。

2. 器官形成期投与試験

A. 皮下投与試験

1) 母獣 (F₀) に及ぼす影響

一般症状として投与期間中、CXM, CET のいずれの投与群でも投与第3日頃より投与部位の出血例が散見され、1.6g/kg群では投与時に啼鳴する例もみられたが、全例妊娠を維持し、分娩の際にも異常はみられなかった。また妊娠ならびに哺育期間を通じて、その他の特記すべき症状変化はみられなかった。体重はFig. 8に示すように投与期間中にCXM投与各群とCET 1.6g/kg群でわずかの増加抑制傾向がみられたが、哺育期間中には対照群との間に差を認めなくなった。また摂餌量はFig. 9に示すように投与開始直後にCXM投与各群とCET 1.6g/kg群で一過性の急激な減少を示したが、その後

増加し、哺育期間中には対照群に比べて増加の傾向を示した。また摂水量はFig. 10に示すようにCXM投与各群で投与期間ならびに哺育期間を通じて増加の傾向にあった。妊娠第20日の剖検では投与部位の皮下出血および血腫がCXM投与各群で投与量に関連してみられた。同様の症状はCET投与群でもみられたが、投与量との関連は明らかではなかった。なお哺育後の剖検では上記の所見はほとんど認められなかった。臓器の絶対重量では妊娠第20日のラットでCXM投与により心および肝重量の減少ならびに盲腸重量の増加がみられたが、哺育後には盲腸重量の増加を除いて投与量と関連した有意の変動はみられなかった。

2) 胎仔 (F_{1s}) に及ぼす影響

Table 6に示すようにCXMおよびCETの0.8g/kg以上の投与群で対照群に比べて生存胎仔体重が有意の減少を示した。一方、生存胎仔数とその性比および尾長等ではCXM, CETともに対照群との間に有意の差を認めなかった。外形異常は対照群で胎仔胎盤癒着が1例、CXM 0.4g/kg群で耳頭症が1例認められたがCXM投与との関連性はみられなかった。内臓異常についてもTable 7に示すように、CXMで水腎症(0.4g/kg群)および水頭症(0.8g/kg群)が各1例、さらに対照群ならびにCXMおよびCET投与群で腎盂の拡大した例が6~12例認められたがいずれも投与量と関連した変化

Fig. 8 Body weight gain of rats administered CXM or CET subcutaneously on teratological study

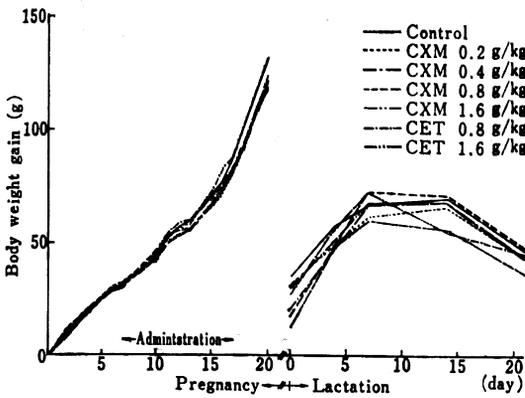
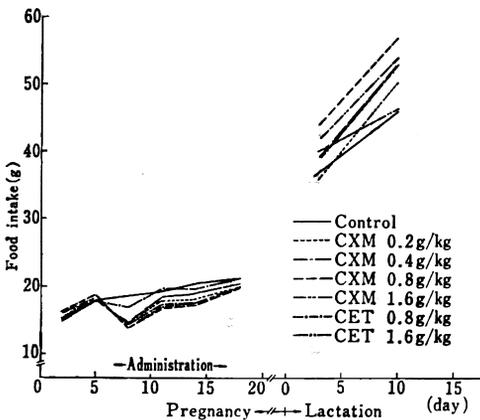


Fig. 9 Food intake of rats administered CXM or CET subcutaneously on teratological study

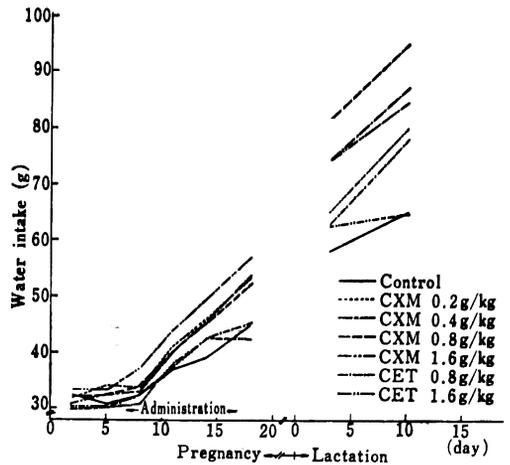


ではなかった。Table 7 に示すように骨格変異としては CXM, CET 投与群とともに胸椎椎体分離, 第 14 肋骨形成および胸骨核非対称がみられたが, その発現率は CET 0.8g/kg 群 (第 14 肋骨形成の減少) を除いて対照群との間に有意の差を認めなかった。化骨程度では CXM 1.6 g/kg 群の第 6 胸骨核化骨遅延例で発現率の有意の増加ならびに 0.8g/kg 以上の投与群で尾椎骨数ならびに前肢中手骨数の有意の減少が認められた以外には対照群との間に有意の差はみられなかった。なお, 骨格異常は CXM, CET いずれの投与群でも認められなかった。

3) 出生仔 (F_{1b}) に及ぼす影響

Table 8 に示すように CXM では 0.8g/kg 群で投与量と関連のない生存出生仔数の増加と妊娠期間の延長がみられたが, 出生率, 離乳率, 生存出生仔の性比, 出生時から生後第 10 週までの体重などは対照群との間に有意

Fig. 10 Water intake of rats administered CXM or CET subcutaneously on teratological study



の差を認めなかった。なお CET の 1.6g/kg 群でも生存出生仔数の有意の増加がみられた。发育分化についても投与量と関連しない歯芽萌出の有意の遅延 (CXM 0.8 g/kg 群) が認められた以外には対照群との間に有意の差を認めなかった。外形異常は対照群で臍ヘルニアと短尾の合併症ならびに浮腫が, CXM では片側精巣萎縮, 浮腫 (以上 0.2g/kg 群) ならびに片側眼瞼開裂不全 (1.6g/kg 群) が, また CET では大脳変形 (0.8g/kg 群) が各 1 例ずつみられたが投与量との関連はみられなかった。出生後第 3 週の骨格観察では骨格異常は 1 例も認められず, 骨格変異も投与量と関連しない第 14 肋骨と第 7 腰椎形成が対照群, CXM 0.4 および 1.6g/kg 群ならびに CET 投与各群で各 1 例認められたにすぎなかった。出生後第 3 週の臓器相対重量では Table 9 に示すように CXM は 0.2, 0.8 および 1.6g/kg 群で肝, 腎, 心および盲腸重量に有意の変動が散見されたが投与量との関連はみられなかった。CET では投与量に関連して雄で心および腎重量, 雌で盲腸 (内容物を含む) 重量に有意な増加がみられ, また投与量との関連性はないが 0.8g/kg 群の雌でも心および腎重量に有意の増加がみられた。一方, 出生後第 10 週の相対重量でも CXM では 0.4, 0.8 および 1.6g/kg 群で心, 腎, 盲腸および脾重量に有意の変動が散見されたが投与量との関連はみられなかった。CET では 1.6g/kg 群の雌で腎重量に有意の変動がみられた。出生後第 3 および第 10 週の剖検で腎盂の拡大が対照群, CXM 投与各群および CET 1.6 g/kg 群で 1~4 例に認められたが, 有意の差はみられなかった。また正向反射, 角膜反射, 聴覚および痛覚を指標とした神経系の反応では CXM, CET の各投与群で異常はみられず, 運動および学習能力試験でも Table 10

Table 6 Effect of subcutaneous administration of CXM or CET on rat fetuses on teratological study

Compound	Control	CXM				CET	
		0.2	0.4	0.8	1.6	0.8	1.6
No. of dams observed	20	20	20	20	20	20	20
No. of implants (mean \pm S. D.)	257(12.9 \pm 2.8)	271(13.6 \pm 1.0)	268(13.4 \pm 3.2)	282(14.1 \pm 2.0)	271(13.6 \pm 1.8)	254(12.7 \pm 3.2)	267(13.4 \pm 2.5)
Alive fetuses (mean \pm S. D.)	253(12.7 \pm 2.7)	264(13.2 \pm 1.2)	252(12.6 \pm 2.9)	266(13.3 \pm 2.2)	255(12.8 \pm 2.7)	244(12.2 \pm 2.8)	260(13.0 \pm 2.3)
Dead fetuses (%)	4(1.6)	7(2.6)	17(6.3)	16(5.7)*	16(5.9)	10(3.9)	7(2.6)
Sex ratio(♀/♂)	1.01(127/126)	0.91(126/138)	0.79(111/141)	1.09(139/127)	0.83(116/139)	1.07(126/118)	1.05(133/127)
Mean body weight of fetuses (g \pm S. D.) male	3.86 \pm 0.26	3.80 \pm 0.26	3.67 \pm 0.43	3.59 \pm 0.24**	3.51 \pm 0.25**	3.69 \pm 0.21*	3.67 \pm 0.20*
female	3.65 \pm 0.25	3.60 \pm 0.28	3.49 \pm 0.35	3.38 \pm 0.26**	3.37 \pm 0.30**	3.47 \pm 0.25*	3.49 \pm 0.20*
Mean body length of fetuses (mm \pm S. D.) male	39.1 \pm 1.0	39.0 \pm 1.0	38.7 \pm 1.6	38.8 \pm 0.8	38.4 \pm 1.2	38.3 \pm 1.2*	38.5 \pm 1.1
female	38.4 \pm 1.2	38.1 \pm 1.1	37.6 \pm 1.4	37.9 \pm 1.0	37.9 \pm 1.2	37.5 \pm 1.2*	37.8 \pm 1.1
Mean tail length of fetuses (mm \pm S. D.) male	13.7 \pm 0.6	13.7 \pm 0.4	13.5 \pm 0.6	13.6 \pm 0.6	13.5 \pm 0.6	13.6 \pm 0.4	13.7 \pm 0.5
female	13.6 \pm 0.5	13.5 \pm 0.6	13.5 \pm 0.5	13.4 \pm 0.6	13.4 \pm 0.5	13.5 \pm 0.5	13.6 \pm 0.7
Mean placental weight (mg \pm S. D.) male	486 \pm 58	482 \pm 44	466 \pm 35	469 \pm 68	486 \pm 83	504 \pm 46	460 \pm 45
female	471 \pm 52	457 \pm 44	436 \pm 35*	452 \pm 69	463 \pm 57	479 \pm 34	447 \pm 54
Malformed fetuses(%)	1(0.4)	0(0)	1(0.4)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Placental adhesion	1	0	0	0	0	0	0
Otocephalia	0	0	1	0	0	0	0

* Significant difference from control at P < 0.05

** Significant difference from control at P < 0.01

Table 7 Effect of subcutaneous administration of CXM or CET on visceral malformation and skeletal development in rat fetuses on teratological study

Compound	Control	CXM				CET	
		0.2	0.4	0.8	1.6	0.8	1.6
No. of fetuses examined in visceral malformations	86	90	88	92	84	82	88
Malformed fetuses (%)	12(14.0)	9(10.0)	11(12.5)	12(13.0)	7(8.3)	6(7.3)	10(11.4)
Dilatation of renal pelvis	12	9	10	11	7	6	10
Hydrocephalus	0	0	0	1	0	0	0
Hydronephrosis	0	0	1	0	0	0	0
No. of fetuses examined in skeletal development	167	174	164	174	171	162	172
Bipartite-shaped thoracic vertebral centra (%)	0(0)	1(0.6)	0(0)	2(1.1)	1(0.6)	1(0.6)	0(0)
14 th rib (%)	21(12.6)	12(6.9)	9(5.5)	22(12.6)	9(5.3)	8(4.9)*	18(10.5)
Asymmetry of sternebra (%)	3(1.8)	0(0)	3(1.8)	5(2.9)	2(1.2)	0(0)	2(1.2)
Formation of 27 th presacral vertebra (%)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.6)	0(0)	0(0)	0(0)
Incomplete sacral vertebral arch (%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.6)	0(0)
1 st	0(0)	0(0)	1(0.6)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
2 nd	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
3 rd	0(0)	0(0)	1(0.6)	1(0.6)	0(0)	0(0)	1(0.6)
4 th	0(0)	1(0.6)	1(0.6)	1(0.6)	4(2.3)	0(0)	0(0)
5 th	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.6)	0(0)	1(0.6)
6 th	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.6)	1(0.6)	0(0)	0(0)
No. of caudal vertebra (Mean ± S. D.)	42(25.1)	51(29.3)	49(29.9)	69(39.7)	50(29.2)	58(35.8)	45(26.2)
No. of metacarpale bone in forepaw (Mean ± S. D.)	14(8.4)	17(9.8)	27(16.5)	37(21.3)	37(21.6)**	27(16.7)	26(15.1)
No. of metacarpale bone in hindpaw (Mean ± S. D.)	4.35 ± 0.62	4.31 ± 0.62	3.96 ± 0.68	3.86 ± 0.50**	3.82 ± 0.46**	4.03 ± 0.43	4.23 ± 0.40
No. of metacarpale bone in forepaw (Mean ± S. D.)	7.57 ± 0.61	7.56 ± 0.58	7.38 ± 0.63	7.10 ± 0.79*	6.92 ± 0.64**	7.24 ± 0.55	7.54 ± 0.52
No. of metacarpale bone in hindpaw (Mean ± S. D.)	8.01 ± 0.02	7.98 ± 0.14	8.08 ± 0.46	8.00 ± 0.00	7.93 ± 0.27	7.97 ± 0.11	7.98 ± 0.09

* Significant difference from control at $P < 0.05$ ** Significant difference from control at $P < 0.01$

Table 8 Effect of subcutaneous administration of CXM or CET on delivery and postnatal development of F_{1b} rats on teratological study

Compound	Control	CXM				CET		
		0.2	0.4	0.8	1.6	0.8	1.6	1.6
No. of dams observed	10	10	10	10	10	10	10	10
No. of implants (Mean ± S.D.)	139 (13.9 ± 2.2)	148 (14.8 ± 0.9)	137 (13.7 ± 1.7)	147 (14.7 ± 1.1)	129 (12.9 ± 2.8)	143 (14.3 ± 1.1)	145 (14.5 ± 1.7)	
No. of newborns (Mean ± S.D.)	126 (12.6 ± 1.8)	128 (12.8 ± 3.9)	133 (13.3 ± 1.3)	139 (13.9 ± 1.4)*	122 (12.2 ± 2.6)	134 (13.4 ± 1.2)	140 (14.0 ± 1.5)*	
Delivery rate (%)	90.6	86.5	96.4	94.6	94.6	93.7	96.6	
Weaning rate (%) ^{a)}	65.9	77.3	69.0	67.6	75.4	78.4	54.3	
Mean delivery day (± S.D.)	22.5 ± 0.5	22.3 ± 0.5	22.4 ± 0.5	22.9 ± 0.3*	22.6 ± 0.5	22.3 ± 0.5	22.7 ± 0.5	
Sex ratio of newborns (♀/♂)	0.97	0.83	0.83	1.28	1.03	0.89	1.03	
Mean body weight of offsprings (g ± S.D.)								
at birth male	6.5 ± 0.5	6.3 ± 0.7	6.3 ± 0.6	6.6 ± 0.5	6.7 ± 0.8	6.4 ± 0.5	6.5 ± 0.6	
female	6.1 ± 0.5	6.1 ± 0.6	5.9 ± 0.6	6.3 ± 0.5	6.5 ± 0.8	6.0 ± 0.6	6.1 ± 0.5	
3rd week male	50.3 ± 10.2	46.7 ± 8.2	50.4 ± 10.1	52.2 ± 8.1	54.4 ± 9.9	47.6 ± 8.1	52.4 ± 2.3	
female	48.0 ± 8.4	46.3 ± 7.6	47.2 ± 8.0	49.7 ± 8.8	51.8 ± 7.8	44.1 ± 5.6	50.2 ± 4.1	
10th week male	362 ± 31	371 ± 28	382 ± 42	384 ± 36	373 ± 40	369 ± 31	373 ± 12	
female	239 ± 20	240 ± 17	242 ± 15	236 ± 17	237 ± 23	235 ± 23	239 ± 4	
Postnatal development (%)	92.6	89.8	90.6	84.6	92.6	82.8	93.3	
Separation of auricle at 4th day	95.9	99.1	97.2	100	100	99.2	95.6	
Growth of abdominal hair at 11th day	76.5	64.3	68.9	47.6*	70.7	75.6	83.5	
Odontiasis at 11th day	92.9	97.0	89.1	93.8	92.4	90.9	100	
Separation of eyelids at 15th day	88.5	96.2	74.1	92.0	91.3	72.4	85.0	
Descent of testes at 4th week	66.7	61.5	53.3	69.0	80.0	71.4	70.4	
Opening vagina at 5th week								
External abnormalities (%)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Umbilical hernia (%)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Edema (%)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Short tail (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Cerebral deformation (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.7)	0 (0)	
Atrophy of the testis (%)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Fused eyelid (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	
Skeletal abnormalities (%)	1 (3.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.6)	1 (2.1)	1 (3.4)	
Formation of 27th presacral vertebra (%)	1 (3.2)	0 (0)	1 (2.7)	0 (0)	1 (2.6)	0 (0)	1 (3.4)	

a) No. of young at 3rd week/No. of young at birth * Significant difference from control at P < 0.05

Table 9 Organ-body weight ratio and visceral malformation of F₁ rats at 3 and 10 weeks after birth on teratological study of CXM or CET administered subcutaneously

Sex	Compound		CXM					CET	
	Dose (g/kg)	Control	0.2	0.4	0.8	1.6	0.8	1.6	
♂	(A) 3 weeks	17	26	22	14	16	20	10	
	No. of newborns examined	497 ± 23	505 ± 41	537 ± 40	550 ± 54	487 ± 57	554 ± 50*	559 ± 21**	
	Heart (mg%)	869 ± 46	867 ± 61	890 ± 54	916 ± 71	827 ± 69	885 ± 78	846 ± 82	
	Liver (mg%)	4.47 ± 0.36	4.06 ± 0.21*	4.45 ± 0.45	4.39 ± 0.27	4.57 ± 0.15	4.35 ± 0.34	4.46 ± 0.20	
	Spleen (mg%)	367 ± 44	318 ± 31	373 ± 31	341 ± 57	358 ± 46	343 ± 38	428 ± 67	
	Kidneys (mg%)	1,236 ± 67	1,243 ± 107	1,301 ± 119	1,370 ± 70**	1,269 ± 82	1,343 ± 106	1,389 ± 55*	
	Testes (mg%)	446 ± 23	439 ± 42	450 ± 51	444 ± 55	444 ± 24	446 ± 60	479 ± 7	
	Cecum (mg%) with contents	1,309 ± 239	1,426 ± 179	1,334 ± 206	1,391 ± 289	1,548 ± 171	1,224 ± 147	1,391 ± 55	
	without contents	430 ± 41	420 ± 52	450 ± 71	436 ± 89	415 ± 36	404 ± 50	420 ± 67	
	♀	No. of newborns examined	13	21	12	26	23	28	19
Heart (mg%)		515 ± 26	538 ± 42	483 ± 74	599 ± 79*	548 ± 58	572 ± 57*	516 ± 35	
Liver (mg%)		880 ± 101	916 ± 121	928 ± 131	917 ± 77	862 ± 57	889 ± 107	804 ± 73	
Lung (mg%)		4.41 ± 0.52	4.49 ± 0.34	4.60 ± 0.37	4.48 ± 0.48	4.64 ± 0.30	4.50 ± 0.19	4.55 ± 0.23	
Spleen (mg%)		386 ± 100	341 ± 44	394 ± 48	380 ± 35	394 ± 41	354 ± 36	372 ± 40	
Kidneys (mg%)		1,316 ± 100	1,393 ± 81	1,393 ± 99	1,460 ± 105*	1,365 ± 112	1,421 ± 84*	1,363 ± 83	
Ovaries (mg%)		47 ± 7	52 ± 10	50 ± 6	48 ± 7	52 ± 11	52 ± 9	50 ± 8	
Cecum (mg%) with contents		1,007 ± 240	1,432 ± 261**	1,625 ± 715	1,163 ± 268	1,329 ± 260*	1,310 ± 179*	1,323 ± 271*	
without contents		414 ± 65	417 ± 71	534 ± 206	373 ± 86	451 ± 85	398 ± 49	453 ± 90	
♂		(B) 10 weeks	8	9	9	8	8	10	8
	No. of newborns examined	0.320 ± 0.031	0.314 ± 0.026	0.293 ± 0.016	0.315 ± 0.036	0.306 ± 0.026	0.298 ± 0.033	0.301 ± 0.021	
	Heart (g%)	0.412 ± 0.048	0.406 ± 0.029	0.389 ± 0.042	0.367 ± 0.066	0.395 ± 0.041	0.408 ± 0.048	0.401 ± 0.039	
	Liver (g%)	4.175 ± 0.286	4.140 ± 0.295	4.192 ± 0.390	4.265 ± 0.408	4.012 ± 0.169	4.222 ± 0.334	4.050 ± 0.239	
	Spleen (mg%)	202 ± 8	191 ± 24	194 ± 22	186 ± 21	220 ± 16*	200 ± 21	198 ± 22	
	Kidneys (g%)	0.773 ± 0.064	0.737 ± 0.052	0.732 ± 0.085	0.778 ± 0.078	0.807 ± 0.144	0.770 ± 0.071	0.770 ± 0.043	
	Testes (g%)	0.862 ± 0.088	0.839 ± 0.059	0.806 ± 0.088	0.803 ± 0.049	0.839 ± 0.081	0.843 ± 0.080	0.830 ± 0.029	
	Cecum (g%) with contents	1.890 ± 0.468	1.738 ± 0.331	1.881 ± 0.297	1.994 ± 0.245	2.068 ± 0.343	2.161 ± 0.459	2.230 ± 0.383	
	without contents	0.496 ± 0.130	0.417 ± 0.075	0.424 ± 0.059	0.445 ± 0.042	0.539 ± 0.076	0.485 ± 0.089	0.465 ± 0.095	
	♀	No. of newborns examined	9	8	10	10	10	9	9
Heart (g%)		0.316 ± 0.019	0.328 ± 0.019	0.341 ± 0.030	0.341 ± 0.026*	0.333 ± 0.041	0.301 ± 0.053	0.322 ± 0.030	
Liver (g%)		0.494 ± 0.045	0.505 ± 0.035	0.476 ± 0.061	0.535 ± 0.056	0.506 ± 0.055	0.522 ± 0.090	0.489 ± 0.047	
Lung (g%)		3.585 ± 0.120	3.708 ± 0.431	3.769 ± 0.308	3.812 ± 0.336	3.559 ± 0.217	3.666 ± 0.354	3.618 ± 0.191	
Spleen (mg%)		230 ± 31	234 ± 29	224 ± 22	233 ± 31	233 ± 29	230 ± 21	214 ± 24	
Kidneys (g%)		0.710 ± 0.093	0.748 ± 0.069	0.764 ± 0.081	0.790 ± 0.062*	0.770 ± 0.069	0.712 ± 0.142	0.791 ± 0.066*	
Ovaries (mg%)		45 ± 6	46 ± 6	46 ± 9	40 ± 6	49 ± 9	50 ± 11	44 ± 13	
Cecum (g%) with contents		2.378 ± 0.320	2.332 ± 0.439	2.348 ± 0.619	2.097 ± 0.255*	2.404 ± 0.376	2.138 ± 0.232	2.249 ± 0.486	
without contents		0.637 ± 0.225	0.594 ± 0.136	0.583 ± 0.058	0.608 ± 0.104	0.579 ± 0.081	0.534 ± 0.091	0.553 ± 0.148	
Visceral malformation		No. of newborns examined	83	99	91	94	92	105	76
	Dilatation of renal pelvis (%)	4 (4.8)	3 (3.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0)	2 (2.6)	

* Significant difference from control at P < 0.05 ** Significant difference from control at P < 0.01

Table 10 Behavior test and water T-maze test on teratological study

Sex		Male						
Compound		Control	CXM				CET	
Dose (g/kg)			0.2	0.4	0.8	1.6	0.8	1.6
No. of newborns		8	7	8	7	6	9	3
Behavior test	Rotating rod (%)	87.5	42.9	62.5	57.1	83.3	88.9	33.3
	Traction (%)	87.5	71.4	100	100	100	88.7	66.7
	Sliding angle (Mean ± S. D.) (°)	44.1 ± 7.7	41.7 ± 5.3	43.3 ± 4.7	47.4 ± 3.6	45.8 ± 8.5	45.7 ± 6.6	45.0 ± 7.0
Water T-maze test (Total error)	1st day (Mean ± S. D.)	22.3 ± 9.0	34.0 ± 21.2	25.1 ± 9.4	26.4 ± 8.5	23.8 ± 11.6	25.3 ± 12.5	27.5 ± 11.6
	2nd day (Mean ± S. D.)	7.1 ± 4.0	9.1 ± 7.1	7.6 ± 7.6	5.3 ± 5.2	7.1 ± 6.9	5.4 ± 4.2	9.4 ± 5.7
	3rd day (Mean ± S. D.)	2.8 ± 2.1	2.8 ± 3.5	1.2 ± 2.3	3.3 ± 2.9	2.5 ± 3.8	2.1 ± 2.3	2.8 ± 4.0

Sex		Female						
Compound		Control	CXM				CET	
Dose (g/kg)			0.2	0.4	0.8	1.6	0.8	1.6
No. of newborns		8	8	10	9	10	9	9
Behavior test	Rotating rod (%)	75.0	75.0	80.0	66.7	70.0	77.8	77.8
	Traction (%)	100	87.5	100	100	100	100	100
	Sliding angle (Mean ± S. D.) (°)	47.1 ± 5.0	49.8 ± 4.3	49.6 ± 3.8	49.1 ± 4.2	50.1 ± 4.6	48.3 ± 4.7	46.7 ± 6.1
Water T-maze test (Total error)	1st day (Mean ± S. D.)	30.8 ± 13.2	40.9 ± 16.0	33.3 ± 22.1	28.1 ± 12.3	30.5 ± 11.7	29.9 ± 9.7	43.9 ± 16.8
	2nd day (Mean ± S. D.)	8.2 ± 7.8	9.0 ± 11.0	6.9 ± 6.4	5.6 ± 4.4	5.6 ± 3.9	6.3 ± 4.3	13.1 ± 12.8
	3rd day (Mean ± S. D.)	3.0 ± 2.5	3.9 ± 3.6	2.8 ± 2.3	5.8 ± 5.9	2.8 ± 2.5	3.8 ± 2.4	7.3 ± 10.7

Table 11 Effect of CXM or CET on fertility and fetuses (F_{2a}) in F₁ rats on teratological study

Compound	Control	CXM				CET	
Dose (g/kg)		0.2	0.4	0.8	1.6	0.8	1.6
No. of mated rats	17	18	19	19	20	19	18
No. of rats with vaginal plug (%)	17(100)	16(89)	17(90)	17(90)	20(100)	17(90)	18(100)
No. of pregnant rats (%)	17(100)	16(100)	16(94)	17(100)	18(90)	16(94)	18(100)
No. of dams (F ₁) examined	9	9	8	9	9	8	9
Survival rate of fetuses (%)	97.5	99.2	93.6	95.3	97.7	99.1	98.4
Sex ratio (♀/♂)	1.02	0.71	0.75	1.03	0.94	0.86	1.05
Mean body weight of fetuses (g ± S. D.)							
male	3.82 ± 0.60	3.78 ± 0.25	3.56 ± 0.24	3.69 ± 0.28	3.62 ± 0.16	3.59 ± 0.19	3.58 ± 0.14
female	3.63 ± 0.58	3.62 ± 0.26	3.31 ± 0.30	3.43 ± 0.24	3.51 ± 0.20	3.38 ± 0.15	3.43 ± 0.19
Mean body length of fetuses (mm ± S. D.)							
male	39.5 ± 1.2	39.7 ± 0.6	39.1 ± 1.3	39.5 ± 0.7	39.4 ± 0.4	39.3 ± 0.5	39.2 ± 0.6
female	38.5 ± 1.3	39.1 ± 0.6	38.1 ± 1.3	38.9 ± 0.8	39.0 ± 0.5	38.7 ± 0.4	38.5 ± 1.0
Mean tail length of fetuses (mm ± S. D.)							
male	14.1 ± 0.6	13.8 ± 0.4	13.7 ± 0.6	14.2 ± 0.4	13.5 ± 0.6	14.1 ± 0.5	13.9 ± 0.5
female	14.3 ± 0.8	13.9 ± 0.4	13.2 ± 1.1*	14.0 ± 0.5	13.8 ± 0.3	14.0 ± 0.3	13.9 ± 0.5
Mean placental weight (mg ± S. D.)							
male	507 ± 38	574 ± 90	533 ± 180	504 ± 29	507 ± 32	506 ± 51	523 ± 20
female	480 ± 40	540 ± 62*	563 ± 251	497 ± 32	492 ± 41	497 ± 56	509 ± 31
Malformed fetuses (%)	0(0)	1(0.8)	1(1.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Placental adhesion	0	1	0	0	0	0	0
Short tail	0	0	1	0	0	0	0

* Significant difference from control at P < 0.05

Table 12 Effect of CXM or CET on delivery and postnatal development of F_{2b} rats of F₁ rats on teratological study

Compound	Control	CXM				CET	
		0.2	0.4	0.8	1.6	0.8	1.6
No. of dams observed	8	7	8	8	9	8	9
No. of implants (Mean ± S.D.)	106(13.3 ± 1.9)	99(14.1 ± 1.8)	97(12.1 ± 2.5)	112(14.0 ± 2.6)	121(13.4 ± 3.4)	108(13.5 ± 1.3)	131(14.6 ± 2.0)
No. of newborns (Mean ± S.D.)	99(12.4 ± 1.5)	92(13.1 ± 2.2)	94(11.8 ± 2.4)	107(13.4 ± 2.2)	118(13.1 ± 3.3)	102(12.8 ± 1.4)	116(12.9 ± 3.6)
Delivering rate (%)	93.4	92.9	96.9	95.5	97.5	94.4	88.5
Weaning rate (%) ^{a)}	82.8	79.3	79.8	63.6	83.1	95.1	75.0
Mean delivery day (± S.D.)	22.3 ± 0.5	22.1 ± 0.4	22.6 ± 0.5	22.4 ± 0.5	22.3 ± 0.7	22.4 ± 0.5	22.4 ± 0.5
Sex ratio of newborns (♀/♂)	0.74	0.77	1.24	0.98	1.36	0.79	1.19
Mean body weight of offspring (g ± S.D.) at birth							
male	6.9 ± 0.3	6.9 ± 0.7	7.3 ± 0.6	7.1 ± 0.5	6.6 ± 0.5	6.8 ± 0.5	6.6 ± 0.5
female	6.5 ± 0.3	6.5 ± 0.8	6.9 ± 0.5	6.6 ± 0.4	6.2 ± 0.5	6.3 ± 0.5	6.4 ± 0.5
3rd week							
male	47.7 ± 7.8	44.2 ± 9.3	51.2 ± 8.8	51.1 ± 8.4	46.9 ± 8.0	45.1 ± 8.4	51.0 ± 11.7
female	46.0 ± 8.3	43.1 ± 8.5	51.0 ± 8.6	50.9 ± 11.2	46.1 ± 8.6	43.7 ± 9.2	48.5 ± 10.5
External abnormality							
Short tail (%)	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

a) No. of young at 3rd week / No. of young at birth

に示すように CXM, CET の各投与群とも対照群との間に有意の差を認めず、全例正常であった。

4) 出生仔 (F_{1b}) の生殖能力ならびに次々世代 (F₂) に及ぼす影響

出生仔 (F_{1b}) の交尾率ならびに妊娠成立率は Table 11 に示すように CXM および CET 投与各群で 89~100% であり対照群との間に有意の差を認めなかった。母獣 (F_{1b}) は全例妊娠を維持し、分娩に際して何ら異常はみられず、CXM, CET 投与各群の着床数、妊娠期間および分娩率も対照群との間に有意の差を認めなかった。

妊娠第 20 日に摘出した胎仔 (F_{2a}) では CXM 投与群の雌で胎仔胎盤重量の有意の増加 (0.2g/kg 群) と尾長の有意の減少 (0.4g/kg 群) が認められたが、これらは投与量と関連しない変化であった。また外形異常は CXM 0.2g/kg 群で胎仔胎盤癒着が 1 例と CXM 0.4g/kg 群で短尾が 1 例認められたにすぎなかった。

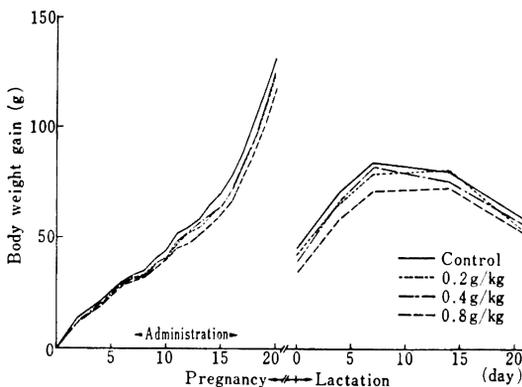
自然分娩による出生仔 (F_{2b}) に Table 12 に示すように外形異常として CXM 0.2g/kg 群で短尾が 1 例認められた。

B. 静脈内投与試験

1) 母獣 (F₀) に及ぼす影響

一般症状としては一過性の痙攣が 0.4g/kg 以上の群の全例に CXM 投与直後にみられた。しかし妊娠獣 (F₀) は全例が妊娠を維持し、分娩に際しても何ら異常は認められなかった。体重は Fig. 11 に示すように 0.8g/kg 群で妊娠第 14 日より対照群に比べて有意の増加抑制がみられ、その他の投与群でも抑制傾向がみられたが、いずれも哺育期間中には対照群との間に差を認めなくなった。摂餌量は Fig. 12 に示すように投与開始直後に減少がみられたがその後増加し、哺育期間中には対照群と同等あるいは増加傾向を示した。また摂水量は Fig. 13 に

Fig. 11 Body weight gain of rats administered CXM intravenously on teratological study



示すように CXM 投与各群で投与期間ならびに哺育期間を通じて対照群より増加した。妊娠第 20 日ならびに哺育後の剖検では対照群ならびに CXM 投与各群とも諸臓器に異常は認められなかった。臓器の相対重量で妊娠第 20 日には 0.8g/kg 群で胸腺重量、0.4g ならびに 0.8g/kg 群で肝重量の有意の減少が、また CXM 投与各群で盲腸重量の増加が認められたが、哺育後 0.4g ならびに 0.8g/kg 群で盲腸重量の有意の増加を認めた以外対照群との間に有意の差はなかった。

2) 胎仔 (F_{1a}) に及ぼす影響

Table 13 に示すように、CXM 投与群の死産率、生存胎仔数とその性比、体重、体長、尾長および胎盤重量は対照群との間に有意差を認めず、また外形異常もみられなかった。内臓異常としては Table 14 に示すように、

Fig. 12 Food intake of rats administered CXM intravenously on teratological study

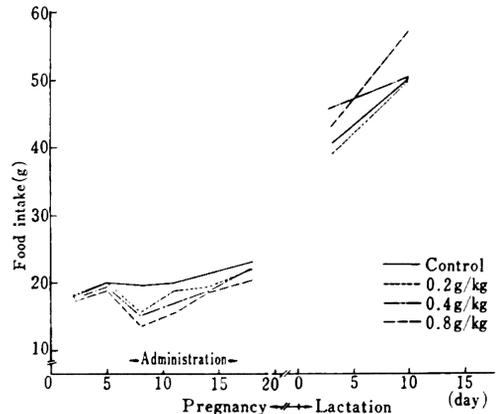


Fig. 13 Water intake of rats administered CXM intravenously on teratological study

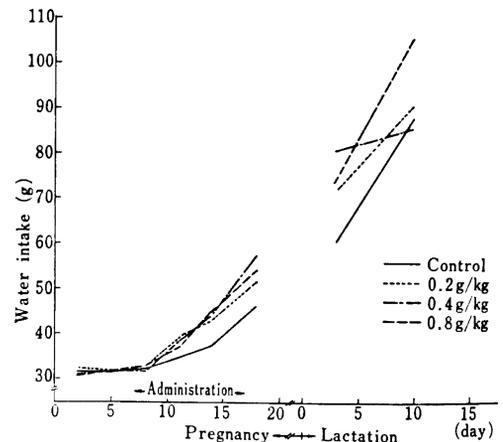


Table 13 Effect of intravenous administration of CXM on rat fetuses on teratological study

Dose (g/kg)	Control	0.2	0.4	0.8
No. of dams observed	20	20	20	20
No. of implants (mean±S.D.)	277(13.9±2.8)	289(14.5±2.1)	288(14.4±2.3)	272(13.6±1.9)
Alive fetuses (mean±S.D.)	261(13.1±3.4)	279(14.0±2.2)	275(13.8±2.3)	256(12.8±2.2)
Dead fetuses (%)	16 (5.8)	10 (3.5)	13 (4.5)	16 (5.9)
Sex ratio (♀/♂)	1.02(132/129)	1.13(148/131)	0.88(129/146)	1.03(130/126)
Mean body weight of fetuses (g±S.D.)				
male	3.82±0.22	3.81±0.23	3.74±0.21	3.78±0.23
female	3.57±0.19	3.62±0.18	3.53±0.18	3.53±0.21
Mean body length of fetuses (mm±S.D.)				
male	39.8±0.6	39.6±0.8	39.6±0.8	39.5±0.7
female	38.8±0.8	38.9±0.9	38.8±0.6	38.8±0.7
Mean tail length of fetuses (mm±S.D.)				
male	14.3±0.5	14.3±0.7	14.3±0.5	14.2±0.6
female	14.1±0.5	14.1±0.6	14.0±0.5	14.1±0.5
Mean placental weight (mg±S.D.)				
male	476±60	461±56	449±54	472±43
female	446±50	440±56	440±60	448±39

Table 14 Effect of intravenous administration of CXM on visceral malformation and skeletal development in rat fetuses on teratological study

Dose (g/kg)	Control	0.2	0.4	0.8
No. of fetuses examined in visceral malformations	87	98	90	83
Malformed fetuses(%)	8(9.2)	15(15.3)	7(7.8)	5(6.0)
Dilatation of renal pelvis	8	15	7	5
No. of fetuses examined in skeletal development	174	181	185	173
Bipartite-shaped thoracic vertebral centra (%)	1(0.6)	1(0.6)	1(0.5)	1(0.6)
14th rib (%)	16(9.2)	8(4.4)	32(17.3)	15(8.7)
Asymmetry of sternebra (%)	3(1.7)	1(0.6)	3(1.6)	1(0.6)
Rudimentary sternebra (%)				
2nd	2(1.1)	0(0)	0(0)	1(0.6)
3rd	1(0.6)	0(0)	0(0)	1(0.6)
4th	1(0.6)	0(0)	0(0)	1(0.6)
5th	40(23.0)	51(28.2)	46(24.9)	38(22.0)
6th	10(5.7)	11(6.1)	12(6.5)	10(5.8)
No. of caudal vertebra (mean±S.D.)	4.19±0.41	4.10±0.45	4.12±0.28	4.08±0.21
No. of metacarpale bone in forepaw (mean±S.D.)	7.63±0.42	7.73±0.36	7.63±0.54	7.48±0.47
No. of metacarpale bone in hindpaw (mean±S.D.)	7.98±0.06	8.00±0.00	7.94±0.03	7.99±0.04

腎盂の拡大した例が対照群で8例、CXM投与各群で5～15例認められたが、投与量との関連はみられなかった。骨格異常はCXM投与各群で1例も観察されなかった。骨格変異としてCXM投与群で胸椎椎体分離、第14肋骨の形成および胸骨核非対称がみられたが対照群との間に有意の差は認められなかった。また第5ならびに第

6胸骨核未化骨数、尾椎骨数、前肢ならびに後肢中手骨数に関しても対照群とCXM投与各群の間に有意の差は認められなかった。

3) 出生仔 (F_{1b}) に及ぼす影響

出生後第10週までの観察期間中、対照群ならびにCXM投与各群の一般症状に、特記すべき異常を認めな

Table 15 Effect of intravenous administration of CXM on delivery and postnatal development of F_{1b} rats on teratological study

Dose (g/kg)	Control	0.2	0.4	0.8
No. of dams observed	10	10	10	10
No. of implants (Mean \pm S.D.)	146(14.6 \pm 2.0)	134(13.4 \pm 2.4)	143(14.3 \pm 3.1)	146(14.6 \pm 3.0)
No. of newborns (Mean \pm S.D.)	137(13.7 \pm 2.3)	128(12.8 \pm 3.2)	134(13.4 \pm 2.6)	136(13.6 \pm 2.8)
Delivering rate(%)	93.8	95.5	93.7	93.2
Weaning rate(%) ^{a)}	67.2	64.8	69.4	69.9
Mean delivery day (\pm S.D.)	22.7 \pm 0.5	22.7 \pm 0.5	22.7 \pm 0.5	22.5 \pm 0.5
Sex ratio of newborns (η/δ)	1.01	1.10	1.00	0.86
Mean body weight of offsprings (g \pm S.D.)				
at birth				
male	6.6 \pm 0.4	6.7 \pm 0.5	6.7 \pm 0.5	6.6 \pm 0.7
female	6.2 \pm 0.4	6.4 \pm 0.6	6.5 \pm 0.6	6.3 \pm 0.8
3rd week				
male	53.8 \pm 7.4	56.6 \pm 10.0	56.1 \pm 11.3	54.3 \pm 8.5
female	50.3 \pm 6.4	49.6 \pm 11.5	50.6 \pm 12.1	53.2 \pm 9.1
10th week				
male	378 \pm 33	378 \pm 29	379 \pm 39	377 \pm 27
female	243 \pm 21	236 \pm 13	239 \pm 19	243 \pm 19
Postnatal development (%)				
Separation of auricle at 4th day	92.4	79.5	89.5	82.1
Growth of abdominal hair at 11th day	94.0	99.0	98.9	99.1
Odontiasis at 11th day	90.0	94.8	96.9	88.7
Separation of eyelids at 15th day	93.5	85.5	86.0	87.4
Descent of testes at 4th week	100.0	100.0	92.9	100.0
Opening vagina at 5th week	96.0	92.6	81.5	85.7
External abnormalities				
Fused eyelid (%)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Umbilical hernia (%)	1 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Skeletal abnormality				
Transformation of tail bone (%)	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)	1 (2.6)

a) No. of young at 3rd week/No. of young at birth

かった。また着床数、生存出生数とその性比および体重も Table 15 に示すように CXM 投与各群と対照群との間に有意の差を認めなかった。外形異常は対照群でのみ眼瞼開裂不全と臍ヘルニアが各 1 例みられた。出生後第 3 週までの離乳率も対照群の 67.2% に対し CXM 投与各群では 64.8~69.9% であり、有意の差を認めなかった。発育分化および出生後第 3 週と第 10 週の体重も対照群に比べて有意の差を認めなかった。また出生後第 3 週の骨格観察では尾骨変形が対照群 (眼瞼開裂不全例) と 0.8g/kg 群で各 1 例認められた。臓器重量は Table 16 に示すように出生後第 3 週では 0.2 と 0.8g/kg 群の雄で肝重量の有意の増加が、また 0.8g/kg 群の雄で肺と精巣重量の有意の減少が認められた以外には有意の変動はみられなかった。出生後第 10 週では雌雄の 0.8g/kg 群で盲腸 (内容物を含まず) 重量, 雄の 0.4 と 0.8g/kg 群で肝重量の有意の増加, また雌の 0.4g/kg 群で脾重量の有意の減少がそれぞれ認められた。出生後

第 3 および第 10 週での剖検の結果, CXM 投与群で腎盂の拡大した例が対照群と同程度 (3~7 例) みられた以外には異常は認められなかった。正向反射, 聴覚などの検査でも CXM 投与群は正常であり, 運動および学習能力試験でも Table 17 に示すように CXM 投与群と対照群の間に有意の差を認めなかった。

4) 出生仔 (F_{1b}) の生殖能力ならびに次々世代 (F_2) に及ぼす影響

出生仔 (F_{1b}) の交尾率ならびに妊娠成立率は Table 18 に示すように CXM 投与各群でそれぞれ 83~95, 87~100% であり, 対照群との間に有意の差を認めず, 母獣 (F_{1b}) は全例が妊娠を維持し何ら異常を認めなかった。

妊娠第 20 日の胎仔 (F_{2a}) の生存率, 生存胎仔の性比, 体長, 尾長および胎盤重量に関しても CXM 投与群と対照群との間に有意の差を認めなかった。しかし雌胎仔の体重で 0.4g/kg 群に有意の減少が認められた。外形異常は対照群ならびに CXM 投与群のいずれにおいても 1

Table 16 Organ-body weight ratio and visceral malformation of F₁ rats at 3 and 10 weeks after birth on teratological study of CXM administered intravenously

Sex	Dose (g/kg)	Control	0.2	0.4	0.8
♂	(A) 3 weeks				
	No. of newborns examined	21	11	19	24
	Heart (mg%)	531 ± 17	555 ± 27	540 ± 37	548 ± 92
	Lung (mg%)	956 ± 76	962 ± 57	892 ± 46	861 ± 61**
	Liver (g%)	4.35 ± 0.14	4.64 ± 0.10*	4.12 ± 0.88	4.71 ± 0.32*
	Spleen (mg%)	416 ± 60	422 ± 62	406 ± 44	415 ± 62
	Kidneys (mg%)	1,394 ± 115	1,429 ± 177	1,291 ± 70	1,368 ± 85
	Testes (mg%)	469 ± 25	462 ± 47	475 ± 24	433 ± 25*
Cecum (mg%) with contents	1,413 ± 240	1,206 ± 239	1,532 ± 137	1,455 ± 222	
	without contents	396 ± 25	381 ± 56	421 ± 52	422 ± 88
♀	No. of newborns examined	21	9	20	15
	Heart (mg%)	532 ± 38	523 ± 48	541 ± 47	528 ± 35
	Lung (mg%)	900 ± 73	890 ± 100	928 ± 57	854 ± 20
	Liver (g%)	4.58 ± 0.29	4.69 ± 0.32	4.57 ± 0.27	4.59 ± 0.28
	Spleen (mg%)	419 ± 72	409 ± 77	395 ± 57	429 ± 65
	Kidneys (mg%)	1,402 ± 159	1,368 ± 111	1,376 ± 87	1,381 ± 128
	Ovaries (mg%)	49 ± 11	52 ± 15	51 ± 9	49 ± 15
	Cecum (mg%) with contents	1,497 ± 350	1,547 ± 169	1,450 ± 233	1,451 ± 297
without contents	445 ± 105	411 ± 31	410 ± 59	403 ± 83	
♂	(B) 10 weeks				
	No. of newborns examined	8	8	9	9
	Heart (g%)	0.31 ± 0.02	0.32 ± 0.02	0.33 ± 0.03	0.32 ± 0.03
	Lung (g%)	0.368 ± 0.044	0.375 ± 0.050	0.372 ± 0.032	0.377 ± 0.042
	Liver (g%)	3.94 ± 0.30	4.11 ± 0.28	4.31 ± 0.19**	4.22 ± 0.21*
	Spleen (mg%)	185 ± 13	196 ± 21	208 ± 34	191 ± 20
	Kidneys (g%)	0.734 ± 0.052	0.765 ± 0.071	0.758 ± 0.043	0.724 ± 0.055
	Testes (g%)	0.814 ± 0.086	0.882 ± 0.089	0.814 ± 0.085	0.725 ± 0.172
Cecum (g%) with contents	1.72 ± 0.39	1.85 ± 0.40	2.01 ± 0.23	1.87 ± 0.53	
	without contents	0.409 ± 0.064	0.437 ± 0.053	0.427 ± 0.059	0.509 ± 0.040**
♀	No. of newborns examined	9	9	10	9
	Heart (g%)	0.36 ± 0.04	0.33 ± 0.04	0.34 ± 0.05	0.38 ± 0.13
	Lung (g%)	0.477 ± 0.061	0.459 ± 0.051	0.438 ± 0.063	0.513 ± 0.091
	Liver (g%)	3.98 ± 0.61	3.72 ± 0.37	3.75 ± 0.53	4.00 ± 0.59
	Spleen (mg%)	239 ± 29	214 ± 38	192 ± 36**	243 ± 45
	Kidneys (g%)	0.876 ± 0.154	0.830 ± 0.099	0.780 ± 0.105	0.803 ± 0.097
	Ovaries (mg%)	45 ± 6	41 ± 8	39 ± 7	41 ± 4
	Cecum (g%) with contents	1.97 ± 0.51	2.24 ± 0.61	2.26 ± 0.38	2.44 ± 0.62
without contents	0.45 ± 0.06	0.48 ± 0.09	0.50 ± 0.06	0.60 ± 0.18*	
Visceral malformation	No. of newborns examined	92	83	93	95
	Dilatation of renal pelvis (%)	3 (3.3)	7 (8.4)	4 (4.3)	3 (3.2)

* Significant difference from control at P < 0.05

** Significant difference from control at P < 0.01

Table 17 Behavior test and water T-maze test on fertility study

Sex		Male				Female			
Compound		Control	CXM			Control	CXM		
Dose (g/kg)			0.2	0.4	0.8		0.2	0.4	0.8
No. of newborns		8	8	9	9	8	9	10	9
Behavior test	Rotating rod (%)	62.5	62.5	66.7	77.8	100.0	88.9	70.0	100.0
	Traction (%)	62.5	62.5	100.0	66.7	100.0	100.0	90.0	100.0
	Sliding angle (°) (Mean ± S. D.)	45.8 ± 9.1	45.5 ± 8.3	45.3 ± 5.2	42.6 ± 5.9	45.5 ± 8.2	46.7 ± 8.0	45.2 ± 6.9	43.8 ± 8.3
Water T-maze test (Total error)	1st day (Mean ± S. D.)	32.8 ± 15.5	32.0 ± 16.6	41.2 ± 14.5	27.9 ± 7.9	32.8 ± 24.0	23.3 ± 10.1	25.1 ± 9.2	28.8 ± 9.4
	2nd day (Mean ± S. D.)	9.0 ± 5.5	7.0 ± 7.5	9.8 ± 7.5	8.0 ± 8.1	10.0 ± 7.4	11.7 ± 10.3	10.2 ± 7.4	6.3 ± 3.8
	3rd day (Mean ± S. D.)	3.8 ± 4.4	2.0 ± 2.0	3.9 ± 4.2	5.7 ± 6.7	3.4 ± 2.9	4.7 ± 5.7	3.6 ± 2.7	3.0 ± 2.8

Table 18 Effect of CXM on fertility and fetuses (F_{2a}) in F_{1b} rats on teratological study

Dose (g/kg)	Control	0.2	0.4	0.8
No. of mated rats	17	18	17	19
No. of rats with vaginal plug (%)	16(94)	15(83)	16(94)	18(95)
No. of pregnant rats (%)	16(100)	13(87)	16(100)	18(100)
No. of dams (F ₁) examined	11	8	11	13
Survival rate of fetuses (%)	98.2	97.2	96.5	96.8
Sex ratio (♀/♂)	0.77	0.86	0.70	0.85
Mean body weight of fetuses (g ± S. D.)				
male	3.86 ± 0.26	3.99 ± 0.28	3.69 ± 0.13	3.79 ± 0.25
female	3.60 ± 0.19	3.72 ± 0.24	3.45 ± 0.10*	3.61 ± 0.22
Mean body length of fetuses (mm ± S. D.)				
male	39.9 ± 0.4	40.1 ± 1.2	39.5 ± 0.7	39.8 ± 0.6
female	39.1 ± 0.5	39.3 ± 0.9	38.8 ± 0.5	39.2 ± 0.6
Mean tail length of fetuses (mm ± S. D.)				
male	13.8 ± 0.5	13.8 ± 0.6	13.5 ± 0.3	13.7 ± 0.5
female	13.6 ± 0.7	13.9 ± 0.5	13.4 ± 0.5	13.8 ± 0.5
Mean placental weight (mg ± S. D.)				
male	535 ± 47	574 ± 58	565 ± 63	553 ± 69
female	518 ± 61	555 ± 83	548 ± 64	526 ± 52

* Significant difference from control at P < 0.05

例もみられなかった。

自然分娩させた母獣 (F_{1b}) では全例が妊娠を維持し、分娩に際し何ら異常は認められず、妊娠期間と分娩率に関しても CXM 投与群と対照群との間に有意の差を認めなかった。

自然分娩による出生仔 (F_{2b}) でも Table 19 に示すように、着床数、生存出生仔数とその性比、離乳率、出生時および出生後第3週での体重のいずれにおいても、

CXM 投与群と対照群との間に有意の差を認めず、また外形異常もみられなかった。

3. 周産期および授乳期投与試験 (皮下投与)

1) 母獣 (F₀) に及ぼす影響

妊娠期間中、CXM 投与各群の数例に投与第2日頃より投与部位に出血が認められ、0.8g/kg 群では投与時に啼鳴する例もみられたが全例が妊娠を維持し、流産例、死亡例とも1例もなく、分娩に際しても異常は認め

Table 19 Effect of CXM on delivery and postnatal development of F_{1a} rats in F_{1b} rats on teratological study

Dose (g/kg)	Control	0.2	0.4	0.8
No. of dams observed	5	5	5	5
No. of implants (Mean \pm S. D.)	71(14.2 \pm 1.6)	69(13.8 \pm 1.6)	69(13.8 \pm 1.1)	61(12.2 \pm 3.6)
No. of newborns (Mean \pm S. D.)	64(12.8 \pm 0.8)	66(13.2 \pm 0.8)	62(12.4 \pm 1.8)	56(11.2 \pm 3.1)
Delivery rate (%)	90.1	95.7	89.9	91.8
Weaning rate (%)	87.5	53.0	71.0	73.2
Mean delivery days (\pm S. D.)	22.2 \pm 0.4	22.2 \pm 0.4	22.0 \pm 0.0	22.2 \pm 0.4
Sex ratio of newborns (φ/σ)	0.60	0.89	0.82	0.93
Mean body weight of offsprings (g \pm S. D.) at birth				
male	7.0 \pm 0.3	6.9 \pm 0.5	6.9 \pm 0.4	7.5 \pm 0.8
female	6.6 \pm 0.2	6.5 \pm 0.5	6.7 \pm 0.5	7.0 \pm 0.7
3rd week				
male	48.4 \pm 3.1	55.2 \pm 7.2	50.0 \pm 4.4	47.7 \pm 11.0
female	46.5 \pm 3.6	49.7 \pm 2.6	48.8 \pm 5.7	48.9 \pm 8.5

Fig. 14 Body weight gain of rats administered CXM subcutaneously on perinatal and postnatal study

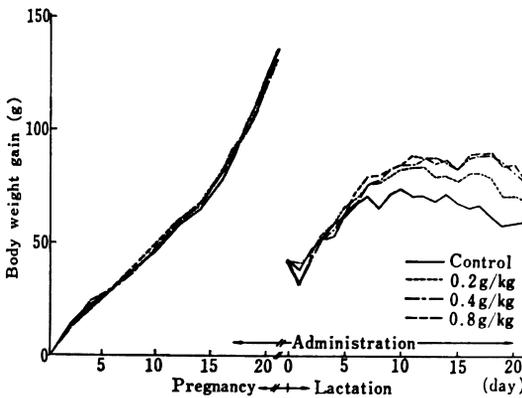
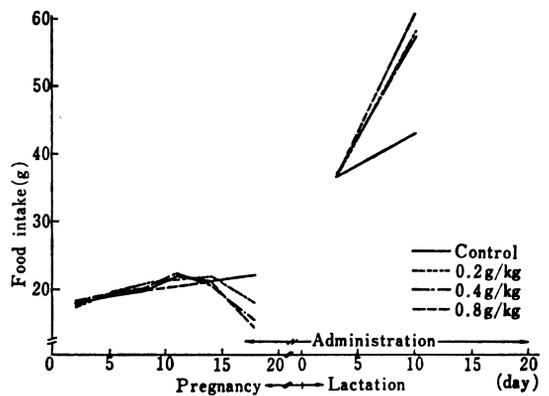


Fig. 15 Food intake of rats administered CXM subcutaneously on perinatal and postnatal study



られなかった。哺育期間中の一般症状には特記すべき所見は観察されなかった。体重に関しては Fig. 14 に示すように、分娩前の投与期間中の推移は対照群と同様であったが、分娩第 8 日以後は CXM 投与各群の体重増加量が対照群に比べて増大した。摂餌量は Fig. 15 に示すように CXM 投与各群で投与開始時から分娩までの間は対照群に比べて減少したが、分娩後には増加した。また摂水量は Fig. 16 に示すように分娩前の投与期間中は対照群と同様の推移を示したが、分娩直後からは増加した。CXM 投与群の分娩率ならびに分娩第 21 日までの哺育率は Table 20 に示すようにいずれも有意の差はないが対照群よりも高く、分娩は妊娠第 22 日に集中した。哺育後の剖検では、対照群ならびに CXM 投与群とも諸臓器に特記すべき異常を認めなかった。また臓器重量で絶対重量と相対重量がともに有意の変動を示したのは盲腸重量の

Fig. 16 Water intake of rats administered CXM subcutaneously on perinatal and postnatal study

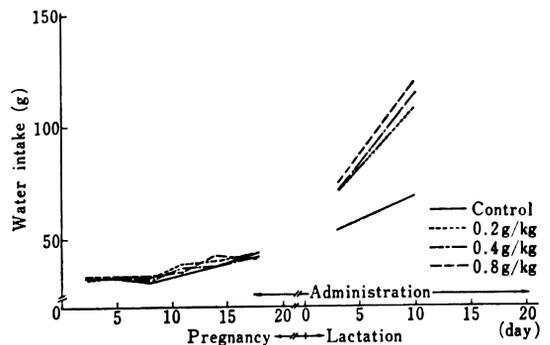


Table 20 Effect of subcutaneous administration of CXM on delivery and postnatal development of F_{1b} rats on perinatal and postnatal study

Dose (g/kg)	Control	0.2	0.4	0.8
No. of dams observed	20	20	20	20
No. of implants (Mean ± S. D.)	252(12.6 ± 3.8)	239(12.0 ± 3.7)	280(14.0 ± 2.5)	273(13.7 ± 3.1)
No. of newborns (Mean ± S. D.)	225(11.3 ± 4.0)	224(11.2 ± 4.0)	260(13.0 ± 2.4)	252(12.6 ± 2.9)
Delivering rate (%)	89.3	93.7	92.9	92.3
Weaning rate (%) ^{a)}	69.3	83.5	79.6	85.7
Mean delivery day (± S. D.)	22.6 ± 0.5	22.5 ± 0.5	22.2 ± 0.4**	22.3 ± 0.4*
Sex ratio of newborns (♀/♂)	0.92	1.22	0.90	0.92
Mean boby weight of offsprings (g ± S. D.) at birth				
male	6.7 ± 0.8	7.1 ± 1.1	6.5 ± 0.5	6.4 ± 0.6
female	6.3 ± 0.9	6.7 ± 1.1	6.2 ± 0.6	6.0 ± 0.6
3rd week				
male	54.9 ± 11.9	52.7 ± 9.7	47.8 ± 8.5*	48.7 ± 6.4
female	51.7 ± 9.1	51.5 ± 9.7	46.0 ± 6.4*	46.8 ± 5.8
10th week				
male	387 ± 35	386 ± 33	377 ± 28	381 ± 28
female	244 ± 22	240 ± 16	239 ± 20	238 ± 20
Postnatal development (%)				
Separation of auricle at 4th day	99.1	98.6	95.7	96.2
Growth of abdominal hair at 11th day	92.6	99.0	92.6	94.8
Odontiasis at 11th day	83.4	88.8	84.0	83.0
Separation of eyelids at 15th day	96.3	91.8	95.5	92.6
Descent of testes at 4th week	100	100	98.2	100
Opening vagina at 5th week	73.9	82.1	58.6	86.4
External abnormality				
Protopsis (left eye) (%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	0 (0)
Skeletal abnormality				
Formation of 27th presacral vertebra (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3.1)

a) No. of young at 3rd week/No. of young at birth

* Significant difference from control at P < 0.05

** Significant difference from control at P < 0.01

増加のみであり、その他に 0.4 と 0.8g/kg 群で心および肝、また 0.8g/kg 群で脾の相対重量に有意の減少がそれぞれみられた。

2) 出生仔 (F_{1b}) に及ぼす影響

出生後第 10 週までの観察期間中、一般症状に特記すべき異常はみられなかった。CXM 投与群の着床数、生存出生仔数とその性比は Table 20 に示すように対照群との間に有意の差を認めなかった。体重は出生後第 3 週の雌雄 (0.4g/kg 群) で有意の減少がみられたが第 10 週には CXM 投与のいずれの群でも有意の差を認めなかった。また外形異常は 0.4g/kg 群で左眼球突出が 1 例みられたが投与量との関連は認められなかった。出生後第 10 週までの発育分化は CXM 投与群と対照群との間に有意の差はなかった。出生後第 3 週の軟 X 線による骨格観察でも骨格異常は認められず、骨格変異として 0.8g/kg 群の 3 例 (同腹仔) で第 7 腰椎の形成がみられた。また出生後第 3 および第 10 週の剖検では腎盂の拡

大した例が対照群ならびに CXM 投与各群でそれぞれ 1 ~ 2 例認められた。臓器相対重量は Table 21 に示すように、出生後第 3 週では 0.4 と 0.8g/kg 群の雌雄で盲腸重量に有意の増加、また CXM 投与各群で肝重量に有意の減少、その他投与量とは必ずしも関連しないが、心、肺ならびに脾重量に有意の減少がそれぞれみられた。しかし出生後第 10 週ではいずれの臓器相対重量でも CXM 投与各群と対照群との間に有意の差を認めなかった。正向反射、聴覚などの検査でも CXM 投与群、対照群とも異常な反応を示した個体はみられなかった。行動および学習能力試験においても Table 22 に示すように CXM 投与群と対照群との間に有意の差はみられなかった。

3) 出生仔 (F_{1b}) の生殖能力ならびに次々世代 (F₂) に及ぼす影響

出生仔 (F_{1b}) の交尾率と妊娠成立率は Table 23 に示すように CXM 投与群でそれぞれ 95~96, 91~95% で

Table 21 Organ-body weight ratio and visceral malformation of F₁ rats at 3 and 10 weeks after birth on perinatal and postnatal study of CXM administered subcutaneously

Sex	Dose (g/kg)	Control	0.2	0.4	0.8
♂	(A) 3 weeks				
	No. of newborns examined	29	29	48	52
	Heart (mg%)	552 ± 45	498 ± 70*	545 ± 42	510 ± 62
	Lung (mg%)	940 ± 80	836 ± 80**	946 ± 111	868 ± 87*
	Liver (g%)	4.56 ± 0.28	4.25 ± 0.30*	4.30 ± 0.27*	4.25 ± 0.45*
	Spleen (mg%)	397 ± 49	353 ± 51*	349 ± 68	363 ± 74
	Kidneys (mg%)	1,304 ± 93	1,296 ± 142	1,331 ± 103	1,254 ± 110
	Testes (mg%)	464 ± 45	470 ± 43	451 ± 35	450 ± 39
	Cecum (mg%) with contents without contents	1,374 ± 285 407 ± 95	1,314 ± 275 444 ± 106	1,853 ± 394** 555 ± 152**	2,472 ± 628** 511 ± 104*
♀	No. of newborns examined	30	48	44	45
	Heart (mg%)	539 ± 35	488 ± 51**	544 ± 26	518 ± 63
	Lung (mg%)	955 ± 110	868 ± 80*	922 ± 90	874 ± 84*
	Liver (g%)	4.60 ± 0.40	4.36 ± 0.39	4.44 ± 0.40	4.27 ± 0.36*
	Spleen (mg%)	394 ± 50	371 ± 66	366 ± 36	346 ± 52*
	Kidneys (mg%)	1,301 ± 260	1,347 ± 118	1,362 ± 114	1,336 ± 106
	Ovaries (mg%)	52 ± 14	53 ± 15	51 ± 7	52 ± 12
	Cecum (mg%) with contents without contents	1,289 ± 220 399 ± 71	1,458 ± 204 463 ± 87	1,972 ± 591** 531 ± 80**	2,249 ± 565** 507 ± 97**
	♂	(B) 10 weeks			
No. of newborns examined		17	19	19	20
Heart (g%)		0.33 ± 0.03	0.33 ± 0.04	0.33 ± 0.03	0.32 ± 0.04
Lung (g%)		0.421 ± 0.059	0.391 ± 0.049	0.399 ± 0.052	0.410 ± 0.063
Liver (g%)		3.95 ± 0.66	4.12 ± 0.31	4.15 ± 0.30	4.11 ± 0.31
Spleen (mg%)		204 ± 32	204 ± 29	211 ± 32	200 ± 26
Kidney (g%)		0.738 ± 0.062	0.765 ± 0.058	0.754 ± 0.043	0.749 ± 0.052
Testes (g%)		0.846 ± 0.075	0.837 ± 0.121	0.843 ± 0.095	0.848 ± 0.085
Cecum (g%) with contents without contents		1.58 ± 0.30 0.413 ± 0.070	1.54 ± 0.22 0.405 ± 0.037	1.51 ± 0.25 0.406 ± 0.060	1.50 ± 0.26 0.407 ± 0.058
♀	No. of newborns examined	15	19	20	20
	Heart (g%)	0.34 ± 0.03	0.39 ± 0.19	0.35 ± 0.03	0.34 ± 0.03
	Lung (g%)	0.508 ± 0.046	0.493 ± 0.099	0.480 ± 0.057	0.506 ± 0.047
	Liver (g%)	3.96 ± 0.26	3.91 ± 0.25	4.00 ± 0.24	3.81 ± 0.76
	Spleen (mg%)	229 ± 27	231 ± 35	225 ± 29	229 ± 29
	Kidneys (g%)	0.78 ± 0.07	0.79 ± 0.06	0.79 ± 0.05	0.80 ± 0.10
	Ovaries (mg%)	40 ± 7	41 ± 6	40 ± 7	44 ± 7
	Cecum (g%) with contents without contents	2.28 ± 0.44 0.536 ± 0.096	2.45 ± 0.43 0.532 ± 0.061	2.39 ± 0.58 0.559 ± 0.102	2.23 ± 0.39 0.486 ± 0.094
	Visceral malformation				
No. of newborns examined	156	187	207	216	
Dilatation of renal pelvis (%)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.9)	

* Significant difference from control at P < 0.05

** Significant difference from control at P < 0.01

Table 22 Behavior test and water T-maze test on perinatal and postnatal study

Sex		Male				Female			
Compound		Control	CXM			Control	CXM		
Dose (g/kg)			0.2	0.4	0.8		0.2	0.4	0.8
Behavior test	No. of newborns	19	19	20	20	18	20	20	20
	Rotating rod(%)	42.1	31.6	50.0	25.0	11.1	25.0	40.0	45.0
	Traction (%)	73.7	78.9	80.0	95.0	88.9	95.0	90.0	100.0
	Sliding angle(°) (Mean ± S. D.)	42.1 ± 5.1	44.1 ± 5.4	45.0 ± 5.2	43.2 ± 4.0	47.2 ± 5.6	44.7 ± 4.8	47.2 ± 4.8	45.4 ± 5.2
Water T-maze test (Total error)	No. of newborns	17	19	19	20	15	19	20	20
	1st day (Mean ± S. D.)	28.0 ± 12.1	22.4 ± 7.3	28.5 ± 12.2	28.8 ± 10.9	31.3 ± 10.7	25.5 ± 11.2	28.4 ± 13.4	27.5 ± 15.3
	2nd day (Mean ± S. D.)	5.4 ± 4.6	5.2 ± 7.9	9.3 ± 8.5	9.4 ± 8.0	7.7 ± 7.0	9.3 ± 8.4	8.9 ± 9.7	7.7 ± 7.7
	3rd day (Mean ± S. D.)	2.3 ± 2.3	2.6 ± 4.0	3.9 ± 4.8	3.9 ± 4.6	3.2 ± 3.5	5.3 ± 5.0	3.7 ± 3.0	4.5 ± 3.9

Table 23 Effect of CXM on fertility and fetuses (F_{2a}) in F_{1b} rats on perinatal and postnatal study

Dose (g/kg)	Control	0.2	0.4	0.8
No. of mated rats	22	23	21	21
No. of rats with vaginal plug(%)	21 (95)	22 (96)	20 (95)	20 (95)
No. of pregnant rats(%)	20 (95)	20 (91)	19 (95)	19 (95)
No. of dams (F ₁) examined	14	16	15	13
Survival rate of fetuses(%)	98.1	97.9	97.1	94.6
Sex ratio(♀/♂)	0.89	1.17	0.76	0.65
Mean body weight of fetuses (g ± S. D.) male	3.56 ± 0.52	3.76 ± 0.23	3.86 ± 0.42	3.82 ± 0.51
female	3.38 ± 0.51	3.58 ± 0.16	3.63 ± 0.39	3.57 ± 0.57
Mean body length of fetuses (mm ± S. D.) male	39.1 ± 2.6	39.4 ± 1.2	40.0 ± 1.8	39.8 ± 1.7
female	38.5 ± 2.4	38.5 ± 1.2	38.7 ± 1.9	38.8 ± 1.4
Mean tail length of fetuses (mm ± S. D.) male	13.7 ± 0.8	13.5 ± 0.5	13.9 ± 0.7	13.9 ± 0.8
female	13.6 ± 0.9	14.0 ± 0.5	13.6 ± 0.6	13.8 ± 0.9
Mean placental weight (mg ± S. D.) male	519 ± 59	512 ± 54	538 ± 52	510 ± 101
female	499 ± 53	500 ± 50	505 ± 38	465 ± 63
Malformed fetuses				
Placental adhesion(%)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)

あり、対照群との間に有意の差を認めなかった。また母獣(F_{1b})は全例が妊娠を維持し、何ら異常はみられなかった。

妊娠第20日の胎仔(F_{2a})の生存率、生存胎仔の性比、体重、体長、尾長および胎盤重量はCXM投与群と対照群との間に有意の差を認めなかった。なお外形異常は0.4g/kg群で胎仔胎盤癒着が1例みられたが投与量との関連はなかった。

自然分娩させた母獣(F_{1b})では全例が妊娠を維持し、分娩に際し何ら異常はみられず、妊娠期間と分娩率に関

してもCXM投与群と対照群との間に有意の差を認めなかった。

自然分娩による出生仔(F_{2b})ではTable 24に示すように、着床数、生存出生仔数とその性比ならびに離乳率に関しCXM投与群と対照群との間に有意の差を認めず、外形異常もみられなかった。また出生時の雌の体重が0.4g/kg群で有意の減少を示したが、出生後第3週ではCXM投与のいずれの群においても対照群との間に有意の差を認めなかった。

Photo.1 Hydronephrosis on fertility study
(0.4g/kg)

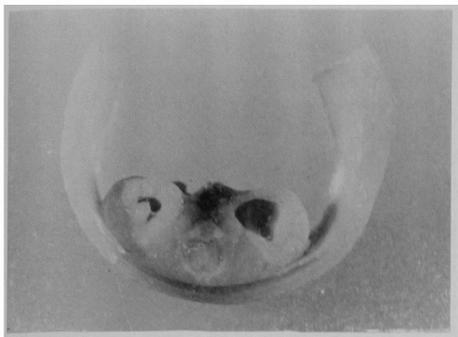


Photo.2 Dilatation of renal pelvis on fertility study (Control)

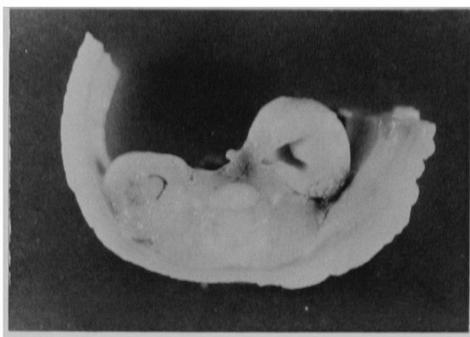


Photo.3 Asymmetry of sternebra on fertility study (Control)

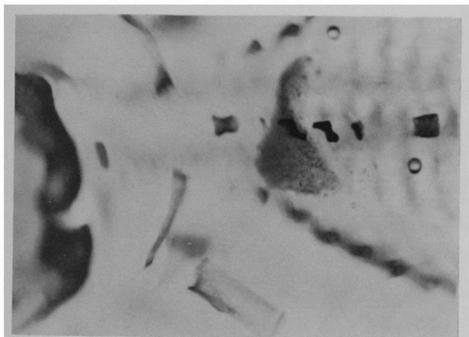


Photo.4 Otocephalia on teratological study (Subcutaneous) (0.4g/kg)

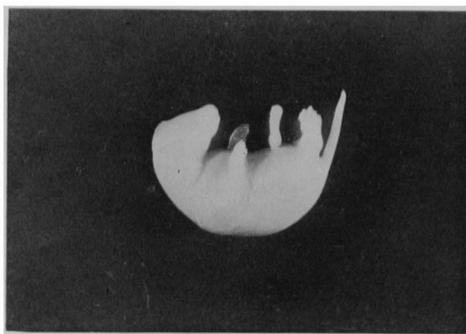
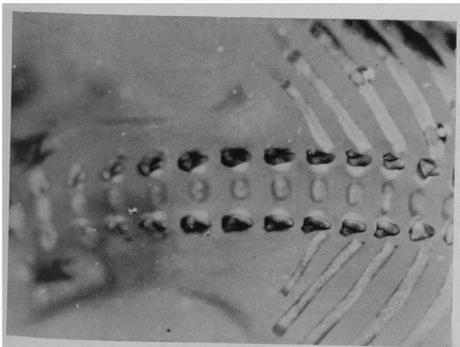
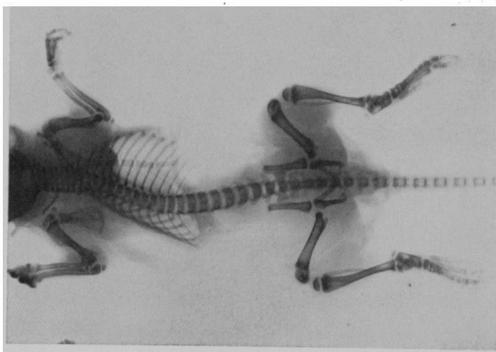


Photo.5 Hydrocephalus on teratological study (Subcutaneous) (0.8g/kg)



Photo.6 27 th presacral vertebrae and 14 th rib on teratological study (Subcutaneous) (Control)



← Photo.7 Bipartite-shaped thoracic vertebral centra on teratological study (Intravenous) (Control)

Table 24 Effect of CXM on delivery and postnatal development of F_{2b} rats of F_1 rats on perinatal and postnatal study

Dose (g/kg)	Control	0.2	0.4	0.8
No. of dams observed	6	4	4	6
No. of implants (Mean \pm S. D.)	87(14.5 \pm 1.8)	61(15.3 \pm 1.9)	58(14.5 \pm 0.6)	86(14.3 \pm 2.4)
No. of newborns (Mean \pm S. D.)	75(12.5 \pm 3.0)	56(14.0 \pm 1.4)	54(13.5 \pm 1.0)	76(12.7 \pm 2.3)
Delivering rate (%)	86.2	91.8	93.1	88.4
Weaning rate (%)	92.0	67.9	83.3	100
Mean delivery day (\pm S. D.)	22.3 \pm 0.5	22.3 \pm 0.5	22.5 \pm 0.6	22.3 \pm 0.5
Sex ratio of newborns (φ/δ)	1.03	1.33	0.83	0.62
Mean body weight of offsprings (g \pm S. D.) at birth male	7.5 \pm 0.5	7.0 \pm 0.5	6.6 \pm 0.9	6.9 \pm 0.6
female	7.1 \pm 0.4	6.6 \pm 0.6	6.2 \pm 0.7*	6.7 \pm 0.4
3rd week male	48.5 \pm 10.5	54.0 \pm 9.0	49.8 \pm 4.1	50.1 \pm 5.7
female	46.3 \pm 10.0	50.0 \pm 8.2	48.2 \pm 4.7	47.4 \pm 7.0

* Significant difference from control at $P < 0.05$

III. 考 察

成熟ラットあるいは妊娠ラットに CXM 0.2~0.8g/kg (器官形成期では 1.6g/kg まで) を妊娠前期から授乳期を通じて皮下投与した結果, CXM はいずれの投与時期の試験でも最大投与量で親動物あるいは次世代(F_1 , F_2) の生殖能力, 妊娠維持, 分娩, 胎仔の発育, 催奇形性, 新生仔の生後発育, 機能, 運動, および学習能力に対して CXM に起因すると考えられる影響を及ぼさなかった。

親動物の一般症状, 体重, 摂餌, 摂水量ならびに臓器重量に対して CXM は若干の影響を与えるものと考えられる。すなわち, 各投与期間の最大投与量で投与時に啼鳴が観察され, また器官形成期試験ならびに周産期および授乳期試験では 0.2~0.4g/kg 以上の投与群で投与部位の出血がみられた。しかしこれらはいずれも投与終了時には消失し, 一過性のものであることが確認された。また, 妊娠前および妊娠初期試験では最大量投与群の雄で長期投与による影響と思われる脱毛, 立毛などが観察された。妊娠母獣の体重ならびに摂餌量に関してはいずれの投与時期の試験でも妊娠期間中に一過性の抑制がみられたが, 分娩後には回復した。摂水量は投与開始直後から哺育期間を通じて増加傾向を示した。

臓器重量に関しては, 周産期および授乳期試験で盲腸重量の増加ならびに肝重量の減少がみられた。同様の変動は出生後第 3 週の出生仔 (F_{1b}) でもみられたが, 出生後第 10 週時には対照群に比べ有意の差を認めなくなった。

なお器官形成期皮下投与試験で対照薬剤として用いた CET でも上記と同様の変動が観察された。

CXM 0.2~0.8g/kg を器官形成期に静脈内投与した結果でも皮下投与の成績と同様に CXM は生殖能力に対

して影響を及ぼさず, 催奇形性作用も認めなかった。また母獣の体重, 摂餌・摂水量でも皮下投与と同様の推移を示した。一方, 母獣の一般症状では皮下投与の成績とは異なり, 投与直後に一過性の痙攣が 0.4g/kg 以上の投与群でみられた。母獣の臓器相対重量では妊娠第 20 日の検査で皮下投与の成績と同様に盲腸ならびに肝重量で変動がみられたが, 哺育後の検査では肝重量の減少は消失した。また, 出生後第 10 週の出生仔 (F_1) でも盲腸ならびに肝重量で同様の変動がみられたが, 出生後第 3 週の検査ではこれらの変動はみられなかった。

以上, 総括すると CXM は, 皮下あるいは静脈内投与により, 母獣の一般症状, 体重, 摂餌・摂水量ならびに母獣および新生仔の盲腸と肝重量に一過性の影響を与えるものの, 生殖能力への影響ならびに催奇形性作用は 0.8~1.6g/kg を皮下あるいは静脈内投与しても認められなかった。

文 献

- O'CALLAGHAN, C. H. ; R. B. SYKES, D. M. RYAN, R. D. FOORD & P. W. MUGGLETON: Cefuroxime a new cephalosporin antibiotic. *J. Antibiotics* 29 : 29~37, 1976
- WILSON, J. G. : Method for administering agents and detecting malformation in experimental animals. Chicago Univ. Press, *Teratology* (WILSON, J. G. & J. WARKANY), 262~272, 1965
- DAWSON, A. B. : A note on the staining of the skeleton of cleared specimens with alizarin red S. *Stain Tech.* 1 : 123~124, 1926
- WILLIAM, C. B. : Early age difference in maze performance in the albino rat. *J. Genetic Psychology* 56 : 439~453, 1940

REPRODUCTION STUDY ON CEFUROXIME IN RATS

TADAHIKO OTAKA, HAJIME KAWASAKI,
TADAKAZU FURUHASHI, SHIZUYO SUDOU,
AKIRA NOMURA, YASUYOSHI SHIMIZU
and MASAO NAKAZAWA
Nomura Research Institute

Reproduction study on cefuroxime, a new cephalosporin antibiotic, was carried out in rats, and the following results were obtained.

1) Fertility study

Cefuroxime was administered subcutaneously to 6 weeks old male rats at the dose of 0.2, 0.4 and 0.8 g/kg/day for 60 days to mating, and then the administration was continued till the performance of copulation after mating, and the antibiotic was also injected to female rats at the same doses from day 14 before mating to 7 after pregnancy. Number of implants, fetal mortality, external, skeletal and visceral malformations, body weight, body length, tail length and sex of each fetus were examined by cesarean section on day 20 after pregnancy. Any abnormality of reproductive function was not observed in both sexes. No differences were observed in all items examined between control and drug-treated groups.

2) Teratological study

Rats (12 weeks old) were employed for mating. Cefuroxime was administered subcutaneously or intravenously at the dose of 0.2, 0.4, 0.8 and 1.6 (subcutaneously only) g/kg/day to pregnant rats from day 7 through 17 after pregnancy. For the comparative study, Cephalothin was administered subcutaneously at the dose of 0.8 and 1.6 g/kg/day in the same way as that of cefuroxime. Number of implants, fetal mortality, external, skeletal and visceral malformations, body weight, body length, tail length and sex of each fetus were examined by cesarean section on day 20 after pregnancy.

Body weight gain of pregnant rats was significantly decreased in 0.8 g/kg intravenous treated group compared to the controls from day 7 of the administration throughout the study. Food intake was decreased and water intake was increased in all drug treated groups from the beginning of the administration.

Body weight of live fetuses was decreased in 0.8 and 1.6 g/kg subcutaneous treated groups.

No external and visceral malformations were noticed in all drug treated groups, except that numbers of caudal vertebrae and metacarpal bone in forepaw were decreased in 0.8 and 1.6 g/kg subcutaneous treated groups.

Growth and behavior of newborns of the treated groups showed no significant difference from those of the control in the period from birth through the study.

No difference was observed in reproductive functions of F₁ rats between control and drug-treated groups. No abnormality was observed in F₂ rats.

Effects of cephalothin on pregnant rats were much the same as those of cefuroxime.

3) Perinatal and postnatal study

Rats (12 weeks old) were employed for mating. Cefuroxime was administered subcutaneously at the dose of 0.2, 0.4 and 0.8 g/kg/day from day 17 of gestation throughout day 20 of delivery. Any significant difference of body weight was not observed in the pregnant period among each group, but after day 8 of delivery, a remarkable increase was noted in the drug treated groups. Food intake was significantly decreased immediately after the beginning of the administration, though it was increased

on day 10 of delivery in all drug treated groups. Water intake was increased significantly after the delivery in all drug treated groups. Body weight of newborns was decreased in 0.4g/kg treated group at week 3 of delivery, but was comparable to the controls at week 10.

Delivery rates, weaning rates and survival rates of all treated groups showed no significant difference from those of the control, respectively. External malformation, behavior, differentiation after birth and growth of newborns were also normal in all groups.

No difference was observed in reproductive functions of F_1 rats between control and drug-treated groups. No abnormality was observed in F_2 rats.