

Cefaclor の催奇形性および生殖におよぼす影響 (第 1 報)

マウス, ラットおよびウサギにおける器官形成期経口投与による検討

野村 章・古橋忠和・池谷恵里・沢木あけみ・仲吉 洋
株式会社 野村総合研究所

Cefaclor (以下 CCL) をマウス, ラットおよびウサギの器官形成期に経口投与し, Cephalexin (以下 CEX) を対照薬として, 胎仔ならびにマウス, ラットの新生仔に対する影響を検討した。

本実験を通じて, CCL の胎仔ならびに新生仔に対する影響は, マウスの 1,000 mg/kg/day 以上の用量投与における子宮内発育遅延であった。出生後の成長分化, 体重増加を参照するとこれら子宮内発育遅延は 3 週令時までに回復した。

この他の検討項目については, いずれも CCL 投与によると考えられる影響は認められなかった。とくに, ラットとウサギについては, 母獣に対して強い影響を及ぼすような CCL 大量投与を行っても胎仔・新生仔(ラット)に影響はみられなかった。

以上の結果にもとづき, CCL はこれら 3 動物種において, 胎仔・新生仔に対する影響の少ない薬物であろうと推察される。

序 文

Cefaclor (以下 CCL) は米国 Eli Lilly 社で開発された新しい経口用 Cephalosporin 剤であり, 従来の経口用 Cephalosporin 剤に比し抗菌力の改善・拡大が認められ, とくに短時間で強い殺菌作用を示すことが知られている¹⁾。

今回, 著者らは本剤をマウス, ラットおよびウサギの器官形成期に投与し, Cephalexin (以下 CEX) を対照薬として胎仔ならびに新生仔に対する影響を検討した。

実験材料および方法

1. 使用検体

CCL (Lot No. A60-Y29-042, 力価 969.9 µg/mg), ならびに対照薬 CEX (Lot No. OBG29A, 力価 956 µg/mg) の原末を用い, ポリトロン (Kinematica, Model PT-10, Switzerland) によって 5% アラビアゴム水溶液 (W/V) に懸濁して使用した。

2. 使用動物および飼育条件

1) ラットおよびマウス

未経産の SLC-ICR 系マウスと SLC-SD 系ラットを静岡県実験動物農業協同組合より購入し, 1 週間の予備飼育ののち 12 週令で試験に供した。試験開始時のマウスの体重は 23.8~34.3 g, ラットの体重は 232~306 g の範囲であった。

動物は温度 24±1°C, 湿度 55±5% に保たれた飼育室で, 木屑を入れたプラスチックケージに入れて個別飼育した。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。

12 週令の雌 2 匹と同系同週令の雄 1 匹を 1夜 (4:00 P.M.~9:00 A.M.) 同居させ, 翌朝, 陰腔を確認したマウスならびに陰垢中に精子を認めたラットを妊娠 0 日の動物として供試した。1 群の妊娠動物は 30 匹とした。

2) ウサギ

未経産の New Zealand White 種ウサギを Scott's Rabbit Products (Langley, Washington, U. S. A.) より購入し, 1 ヶ月間の予備飼育ののち 6 ヶ月令で試験に供した。試験開始時の動物体重は 2.90~4.44 kg の範囲内であった。

動物は, 温度 24±1°C, 湿度 55±5% に保たれた飼育室で, 金網製ケージに個別に収容して飼育し, 飼料(オリエンタル酵母社製 RC-4) および水(水道水) は自由に摂取させた。

発情期の雌を午前 9 時から 2 時間同種同令の雄と 1 対 1 の割合で同居させ, 交尾を確認したものを妊娠 0 日の動物として試験に供した。1 群の妊娠動物は 10 匹とした。

3. 投与量と投与方法

1) マウス

CCL について, 妊娠 6 日の体重 kg あたり 250, 500, 1,000 および 2,000 mg/kg/day の 4 用量, CEX について同じく 1,000 mg/kg/day の 1 用量を妊娠 6 日の体重 10 g あたり 0.1 ml の投与容量となるように調整して, 妊娠 6 日より 15 日までの 10 日間, 1 日

1 回午前中 (9:00 A. M.~11:00 A. M.) に胃ゾンデを用いて経口投与した。対照群には 5% アラビアゴム水溶液 (W/V) を同様の方法で同容量投与した。最小用量 (250 mg/kg/day) は予定されている臨床 1 日常用量 (15 mg/kg/day) の約 17 倍に相当する。

最大用量 (2,000 mg/kg/day) は、予め 1 群 5 匹よりなる成熟処女マウスの各群に、250~4,000 mg/kg/day を 14 日間連続経口投与した予試験において、一般症状、臓器重量、血液所見に対しては影響を与えるが、死亡例のみられない最大の用量を選んだ。

CEX の場合にも同様の予試験を行ない、1,000 mg/kg/day の投与量を選択した。

2) ラット

CCL について妊娠 7 日の体重 kg あたり 250, 500, 1,000 および 2,000 mg/kg/day の 4 用量, CEX について同じく 2,000 mg/kg/day の 1 用量を、妊娠 7 日の体重 100 g あたり 0.5 ml の投与容量となるように調整して、妊娠 7 日より 17 日までの 11 日間 1 日 1 回午前中 (9:00 A. M.~11:00 A. M.) に胃ゾンデを用いて経口投与した。対照群には 5% アラビアゴム水溶液 (W/V) を同様に投与した。CCL の投与量は、マウスの場合と同様な予試験を成熟処女ラットについて行ない、その結果を参考にして決定した。

3) ウサギ

CCL について妊娠 6 日の体重 kg あたり 10, 20, 40 および 80 mg/kg/day の 4 用量, CEX について同じく 40 mg/kg/day の 1 用量を、妊娠 6 日の体重 kg あたり 10 ml の投与容量となるように調整して妊娠 6 日より 18 日までの 13 日間, 1 日 1 回午前中 (9:00 A. M.~11:00 A. M.) に胃ゾンデを用いて経口投与した。対照群には 5% アラビアゴム水溶液 w/v を、同様にして同容量投与した。CCL の投与量は、マウスの場合と同様に成熟処女ウサギを用いた予試験を行ない、その結果を参考にして決定した。

4. 観察項目

1) マウスおよびラット

i) 母獣におよぼす影響

体重について、検体投与期間中は毎日、その他の期間 は 2 日毎に計量した。マウスの摂餌・摂水量は妊娠 3, 6, 9, 12, 15 および 18 日に、ラットの摂餌量は妊娠 4, 7, 10, 13, 17 および 20 日、摂水量は妊娠 3, 6, 9, 12, 15 および 19 日にそれぞれ測定した。マウス、ラット共、各群 20 匹の母獣はそれぞれ妊娠 18 日および 20 日に ether 麻酔下で大腿動脈より放血致死させ、胸腹部臓器を観察したのち主要臓器を摘出し計量した。各群 10 匹の母獣については、自然分娩させ生後 21 日

まで哺育させた。ただし、マウスの CEX 1,000 mg/kg/day 投与群では母獣の途中死亡例が多かったので妊娠末期に生存例の全てを剖検した。哺育期間中、母獣の体重は週 3 回、摂餌量は分娩後 4 および 11 日、摂水量は分娩後 2 および 9 日にそれぞれ測定した。哺育を完了した母獣は、ether 麻酔下で放血致死させ、胸腹部臓器を観察したのち主要臓器を摘出し計量した。出生率算定のため子宮の着床痕を数えた。

ii) 胎仔におよぼす影響

マウスは妊娠 18 日、ラットは妊娠 20 日に屠殺し、直ちに黄体を数え、子宮を切開して着床数、吸収、浸軟、死亡胎仔ならびに生存胎仔を数え、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、性別、外形異常を肉眼で、口蓋を実体顕微鏡下で観察した。1 腹につき 1/3 の生存胎仔を Bouin 液に、残りの 2/3 を 70% ethanol 液に入れてそれぞれ固定した。Bouin 液固定胎仔は、Wilson²⁾ の粗大切片法に準じて内臓臓器異常を検査し、ethanol 固定胎仔は Dawson³⁾ の方法に準じて alizarin red-S によって骨染色し、実体顕微鏡下で骨格観察を行なった。

iii) 新生仔におよぼす影響

自然分娩させた母獣について妊娠期間を算定し、出産仔については生存および死亡を生後 24 時間以内に調べた。新生仔 (以下 F₁) については、体重測定、性および外形異常を観察ののち、3 週間哺育した。生後 4 日に、1 腹 10 匹を超えるものについて性比をできるだけそろえ、10 匹となるように淘汰を行なった。屠殺仔は、70% ethanol 液で固定後 alizarin red-S³⁾ によって骨染色し、骨格の観察を行なった。F₁ については、生後 4, 7, 14 および 21 日に体重測定し、生死および一般状態、耳介開展 (4 日)、発毛 (マウスは 9 日、ラット 11 日)、切歯萌出 (11 日)、眼瞼開裂 (15 日) を観察した。生後 21 日の F₁ について、機能検査として角膜反射⁴⁾、正向反射⁵⁾ および痛覚⁶⁾ に対する反応をしらべ、1 腹の雌雄各 3 匹を残して他の F₁ を屠殺し、主要内臓臓器の肉眼的観察および重量の測定、軟調 X 線 (Softex) 撮影による骨格の観察を行なった。

残りの F₁ は 10 週令まで飼育し、この間体重を週 1 回測定し精巣下降 (4 週令) および腔開口 (5 週令) を調べた。1 腹の雌雄各 1 匹につき行動検査として、4 週令で回転棒試験 (Rotating rod)⁶⁾、懸垂試験 (Traction)⁶⁾ および傾斜板試験 (Sliding angle)⁶⁾ を行ない、同じ動物で 7 週令に、マウスの場合は Automex (Columbus Instruments Ohio U. S. A.) により自発運動量を測定し、ラットについては学習能力を WILLIAM⁷⁾ の Water T-maze 法に準じて調べた。これらの動物は

いずれも 10 週令で剖検し、主要内臓臓器の重量を測定した。

F₁ の生殖能力の検査として、10 週令時に兄妹交配を避け、1 腹につき雌 2 匹対雄 1 匹同居方式により同一群内で交配し、交配率、妊娠率を求めた。初めの 5 日間で交配の成立しない場合は、雌雄の組合わせをかえてさらに 5 日間同居させた。その時点で未だ交配の確認できなかった雌については、交尾を確認できた同一群内の雄と、雄については何ら処置を加えられていない同系の未経産正常雌と、それぞれ 5 日間同居させた。各群の妊娠母獣の約 2/3 を、マウスでは妊娠 18 日に、ラットでは妊娠 20 日に屠殺し、胎仔の数ならびに生死の状況、性別、体重、体長、尾長、外形異常、胎盤重量を検索・計量した。残りの妊娠動物は自然分娩させた。新生仔 (F₂) について、生後 4 日に 1 腹 10 匹をこえるものについて 10 匹に淘汰を行ない 21 日間哺育し、出生率および哺育率を求めた。交配に使用した雄および予備の雄は交配終了後剖検し、胸腹部の臓器について肉眼的観察を行なった。

2) ウサギ

i) 母獣におよぼす影響

体重について投与期間中は毎日、その他の期間は 2 日毎に、摂餌・摂水量は妊娠 3, 6, 9, 13, 17, 22 および 27 日にそれぞれ測定した。

妊娠 28 日に耳静脈より空気を注入して屠殺し、胸腹部臓器を観察したのち主要臓器を摘出し計量した。

ii) 胎仔におよぼす影響

母獣を屠殺して直ちに開腹し、黄体を数え、子宮を切開して着床数、吸収、浸軟、死亡胎仔ならびに生存胎仔を数えた。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、性別、口腔内を含む外形異常を肉眼的に観察したのち胎仔の生存率を調べた。

生存率は、温度 36°C、湿度 60% に保たれた哺育器

Fig. 1 Mean body weight changes of pregnant and lactating mouse dams administered cefaclor orally at midpregnancy

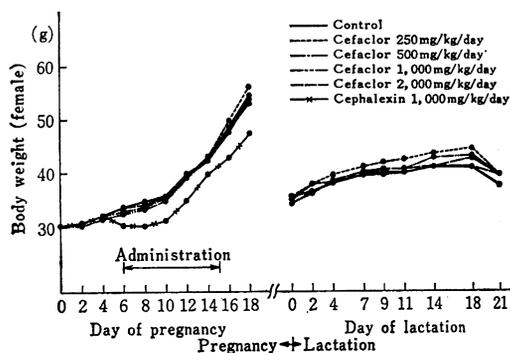


Table 1 Absolute organ weight in pregnant mice given cefaclor orally from Day 6 through Day 15 of pregnancy

Compound	Dose (mg/kg)	Control	Cefaclor				Cephalexin
			250	500	1,000	2,000	1,000
No. of animals		20	20	20	20	20	10
Heart	(mg)	143 ± 14	139 ± 16	136 ± 14	132 ± 15*	128 ± 10 **	118 ± 20 **
Lung	(mg)	186 ± 20	175 ± 18	180 ± 19	187 ± 31	181 ± 32	185 ± 17
Liver	(g)	2.59 ± 0.27	2.48 ± 0.20	2.55 ± 0.25	2.71 ± 0.25	2.77 ± 0.27	2.19 ± 0.57
Kidneys	(mg)	431 ± 36	417 ± 33	419 ± 37	432 ± 35	450 ± 46	480 ± 99
Spleen	(mg)	137 ± 28	129 ± 24	139 ± 29	147 ± 33	164 ± 39*	118 ± 47
Adrenals	(mg)	11.2 ± 3.1	10.6 ± 3.2	10.8 ± 2.5	11.2 ± 2.3	11.1 ± 3.1	12.7 ± 4.6
Ovaries	(mg)	22.8 ± 6.8	22.4 ± 7.4	23.5 ± 4.7	24.5 ± 3.8	22.7 ± 3.7	24.0 ± 5.1
Thymus	(mg)	17.5 ± 5.8	18.4 ± 7.9	16.3 ± 6.4	16.5 ± 4.7	11.8 ± 7.2**	11.3 ± 8.0*
Cecum +	(g)	0.52 ± 0.09	0.50 ± 0.09	0.64 ± 0.48	0.70 ± 0.14 ⁺⁺	1.00 ± 0.23 ⁺⁺	0.78 ± 0.18 ⁺⁺
Cecum -	(g)	0.25 ± 0.05	0.21 ± 0.05*	0.23 ± 0.05	0.27 ± 0.05	0.27 ± 0.06	0.23 ± 0.07
Carcass	(g)	22.9 ± 1.5	23.1 ± 1.2	23.0 ± 1.3	22.2 ± 1.3	22.1 ± 1.3	19.7 ± 3.3 ⁺

The values were expressed as mean ± S.D.

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

** Significant difference from control at P < 0.01 (STUDENT'S t-test)

+ Significant difference from control at P < 0.05 (ASPIN-WELCH'S test)

++ Significant difference from control at P < 0.01 (ASPIN-WELCH'S test)

Cecum + : Cecum with contents

Cecum - : Cecum without contents

に胎仔を収容し、以後 6 時間にわたって胎仔の生死を観察することによって算定した。そのうち、全例の胎仔の主要内臓臓器異常を肉眼的に検索し、70% ethanol 液に固定後 Dawson⁹⁾ の方法に準じて alizarin red-S で骨染色し、骨格観察を拡大鏡下で行なった。

なお、実験結果の推計学的処理は、母獣 1 腹を単位とした統計量に関して t 検定、 χ^2 検定あるいは WILCOXON の順位検定を適宜用いて行なった。

結 果

1. 母獣におよぼす影響

1) マウス

対照群および CCL 投与各群に死亡例はなく、全例が妊娠を維持した。CEX の 1,000 mg/kg/day 投与群では体温低下、立毛、歩行困難、軟便などの症状がみられ、妊娠第 8~13 日に 20 匹 (20/30 例) が死亡した。分娩に際しては CCL のいずれの群でも異常はみられなかった。

各群の体重変動 (Fig. 1)、摂餌・摂水量の検索の結果、これらのパラメーターに関する用量相関を伴う有意な変化として、投与期間あるいは投与後に CCL および CEX 投与各群における摂水量の増加がみられ、CEX の 1,000 mg/kg/day 投与群で体重増加の有意な抑制が

みられた。CCL の 2,000 mg/kg/day 投与群で分娩後 11 日の摂餌量、分娩後 2 日と 9 日の摂水量がそれぞれ有意に増加した。分娩後の体重は 250 mg/kg/day 投与群で、分娩後 18 日に有意な増加を示した。

妊娠 18 日の母獣の臓器重量を Table 1 に示した。用量に相関した変化としては、CCL の 1,000 mg/kg/day 以上の用量の投与群および CEX の 1,000 mg/kg/day 投与群で、心湿重量の有意な減少および盲腸湿重量

Fig. 2 Mean body weight changes of pregnant and lactating rat dams administered cefaclor orally at midpregnancy

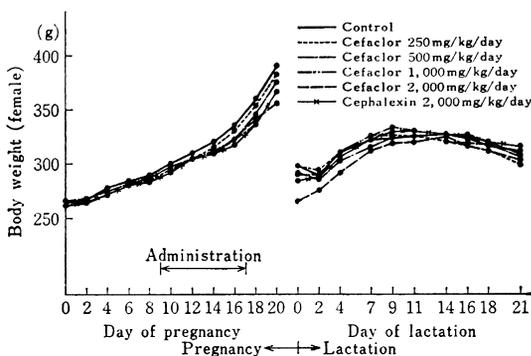


Table 2 Relative organ weight in lactating mice given cefaclor orally from Day 6 through Day 15 of pregnancy

Compound	Dose (mg/kg)	Control	Cefaclor			
			250	500	1,000	2,000
No. of animals		10	10	10	10	10
Thymus (mg %)		89.7 ± 34.7	103.8 ± 29.7	92.9 ± 22.6	88.5 ± 34.6	98.4 ± 26.8
Heart (mg %)		461 ± 59	452 ± 52	441 ± 59	452 ± 40	462 ± 49
Lung (mg %)		547 ± 43	556 ± 83	531 ± 85	555 ± 86	543 ± 80
Liver (g %)		6.75 ± 1.00	7.19 ± 0.78	6.49 ± 1.10	7.21 ± 1.06	7.31 ± 0.62
Kidneys (mg %)		1,439 ± 242	1,377 ± 83	1,361 ± 113	1,489 ± 117	1,450 ± 110
Spleen (mg %)		400 ± 58	450 ± 108	489 ± 163	390 ± 54	446 ± 98
Adrenals (mg %)		30.4 ± 7.1	32.3 ± 8.5	26.6 ± 11.2	31.2 ± 11.8	29.5 ± 4.9
Ovaries (mg %)		55.6 ± 17.0	57.5 ± 17.6	50.3 ± 12.2	58.6 ± 17.8	53.8 ± 9.2
Uterus (mg %)		490 ± 161	550 ± 83	653 ± 197	488 ± 149	618 ± 196
Cecum + (g %)		2.01 ± 0.55	2.19 ± 0.42	1.91 ± 0.28	2.39 ± 0.43	2.09 ± 0.56
Cecum - (g %)		0.75 ± 0.21	0.76 ± 0.26	0.77 ± 0.17	0.86 ± 0.19	0.84 ± 0.25
Carcass (g %)		59.5 ± 2.6	58.1 ± 3.6	55.8 ± 3.3*	56.9 ± 2.9	56.5 ± 3.2*

The values were expressed as mean ± S.D.

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

** Significant difference from control at P < 0.01 (STUDENT'S t-test)

+ Significant difference from control at P < 0.05 (ASPIN-WELCH'S t-test)

++ Significant difference from control at P < 0.01 (ASPIN-WELCH'S t-test)

Cecum + : Cecum with contents

Table 3 Absolute organ weight pregnant rats given cefaclor orally from Day 7 through Day 17 of pregnancy

Compound		Control	Cefaclor				Cephalexin
Dose (mg/kg)	250		500	1,000	2,000	2,000	
No. of animals	20	20	20	20	20	20	
Heart (g)	0.95 ± 0.08	0.91 ± 0.07	0.88 ± 0.07**	0.82 ± 0.09**	0.84 ± 0.05 ⁺⁺	0.83 ± 0.07**	
Lung (g)	1.35 ± 0.18	1.33 ± 0.14	1.25 ± 0.11 ⁺	1.24 ± 0.15*	1.23 ± 0.10 ⁺	1.26 ± 0.09	
Liver (g)	14.8 ± 1.5	14.6 ± 0.9	14.2 ± 1.3	13.4 ± 1.6**	13.3 ± 1.2**	13.9 ± 1.7	
Kidneys (g)	2.04 ± 0.21	1.97 ± 0.15	1.94 ± 0.14	1.94 ± 0.15	2.01 ± 0.26	1.97 ± 0.16	
Spleen (mg)	676 ± 107	737 ± 122	721 ± 86	642 ± 106	667 ± 92	654 ± 74	
Adrenals (mg)	88 ± 13	89 ± 12	90 ± 8	96 ± 15	98 ± 15*	103 ± 19**	
Ovaries (mg)	138 ± 27	137 ± 21	129 ± 16	129 ± 19	139 ± 18	134 ± 15	
Thymus (mg)	243 ± 47	255 ± 55	214 ± 51	188 ± 59**	172 ± 33**	191 ± 51**	
Cecum + (g)	4.99 ± 1.57	5.94 ± 1.07*	6.50 ± 1.39**	7.55 ± 1.79**	7.03 ± 3.04 ⁺	8.22 ± 2.17**	
Cecum - (g)	1.26 ± 0.27	1.44 ± 0.37	1.80 ± 0.38**	2.30 ± 0.39**	2.38 ± 0.38**	2.29 ± 0.37**	
Carcass (g)	238 ± 18	229 ± 15	223 ± 14**	210 ± 14**	209 ± 11 ⁺⁺	206 ± 10 ⁺⁺	

The values were expressed as mean ± S.D.

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

** Significant difference from control at $P < 0.01$ (STUDENT'S t-test)

+ Significant difference from control at $P < 0.05$ (ASPIN-WELCH'S t-test)

++ Significant difference from control at $P < 0.01$ (ASPIN-WELCH'S t-test)

Cecum + : Cecum with contents

Cecum - Cecum without contents

Table 4 Relative organ weight in lactating rats given cefaclor orally from Day 7 through Day 17 of pregnancy

Compound		Control	Cefaclor				Cephalexin
Dose (mg/kg)	250		500	1,000	2,000	2,000	
No. of animals	10	10	10	10	10	10	
Thymus (mg %)	60 ± 23	73 ± 29	73 ± 24	69 ± 18	54 ± 17	71 ± 36	
Heart (g %)	0.33 ± 0.03	0.34 ± 0.03	0.34 ± 0.02	0.34 ± 0.04	0.34 ± 0.03	0.34 ± 0.02	
Lung (g %)	0.43 ± 0.05	0.47 ± 0.09	0.47 ± 0.04*	0.44 ± 0.05	0.47 ± 0.04	0.45 ± 0.05	
Liver (g %)	4.50 ± 0.23	4.45 ± 0.28	4.31 ± 0.51	4.43 ± 0.48	4.70 ± 0.38	4.31 ± 0.38	
Kidneys (g %)	0.80 ± 0.15	0.78 ± 0.06	0.77 ± 0.06	0.77 ± 0.06	0.79 ± 0.04	0.76 ± 0.05	
Spleen (mg %)	202.0 ± 22.9	199.7 ± 52.1	192.9 ± 22.2	189.6 ± 21.3	217.3 ± 74.2	169.9 ± 23.6**	
Adrenals (mg %)	28.0 ± 2.6	28.5 ± 4.1	27.2 ± 4.0	27.4 ± 3.5	29.0 ± 3.9	28.5 ± 3.8	
Ovaries (mg %)	33 ± 6	38 ± 6	38 ± 5*	36 ± 6	38 ± 6	39 ± 7	
Uterus (mg %)	106 ± 33	136 ± 44	140 ± 36*	115 ± 30	139 ± 34*	117 ± 33	
Cecum + (g %)	3.70 ± 0.90	3.59 ± 0.38	3.82 ± 0.76	3.95 ± 0.55	4.86 ± 0.87**	3.80 ± 0.85	
Cecum - (g %)	0.82 ± 0.13	0.78 ± 0.08	0.82 ± 0.17	0.80 ± 0.08	0.96 ± 0.15*	0.85 ± 0.20	
Carcass (g %)	71 ± 3	70 ± 3	72 ± 3	70 ± 2	70 ± 4	72 ± 5	

The values were expressed as mean ± S.D.

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

** Significant difference from control at $P < 0.01$ (STUDENT'S t-test)

+ Significant difference from control at $P < 0.05$ (ASPIN-WELCH'S t-test)

++ Significant difference from control at $P < 0.01$ (ASPIN-WELCH'S t-test)

Cecum + . Cecum with contents

Cecum - Cecum without contents

の有意な増加がみられた。CCL の 2,000 mg/kg/day 投与群で脾湿重量の有意な増加, CEX の 1,000 mg/kg/day 投与群でカーカス湿重量の有意な減少がみられた。

21 日哺育後の母獣の臓器相対重量を Table 2 に示したが, CCL の 500 mg/kg/day 投与群および 2,000 mg/kg/day 投与群でカーカス相対重量が有意に減少した。

2) ラット

いずれの投与群も死亡例はなく, 全例が妊娠を維持した。

対照群および CCL 500 mg/kg/day 以下の用量の投与群では, 一般症状の変化はみられなかったが CCL の 1,000 および 2,000 mg/kg/day 投与群において体温低下を伴う立毛 (妊娠 16 日~20 日) が 3/30 例および 13/30 例に, 下痢または軟便 (妊娠 15 日~20 日) が数例ずつにみられた。CEX の 2,000 mg/kg/day 投与群では体温低下を伴う立毛が 5/30 例にみられ, うち 1 例は尿に血液が混入 (妊娠 15 日~17 日) していた。下痢は CEX の 2,000 mg/kg/day 投与群でも数例にみられた。分娩に関してはいずれの群でも異常はみられず, 哺育中の母獣の一般症状, 行動に異常はなかった。

各群の体重変動は Fig. 2 に示した。妊娠期間中, CCL および CEX 投与各群で用量相関を伴う摂餌量の有意な減少および摂水量の有意な増加が検体投与期間中あるいは投与後にみられ, CCL の 500 mg/kg/day 以

上の用量の投与群および CEX の 2,000 mg/kg/day 投与群では体重増加の有意な抑制がみられた。特に CCL の 2,000 mg/kg/day 投与群では, 妊娠末期の体重増加が鈍く, 妊娠 19 日~20 日の間に 13/30 例の体重が減少した。分娩後 1 週間の摂餌量は, 妊娠中の場合と逆に CCL の 1,000 mg/kg/day 以上の用量および CEX の 2,000 mg/kg/day を投与した各群で有意な増加を示したが, 摂水量は妊娠中の場合と同じく増加傾向を示

Fig. 3 Mean body weight changes of pregnant rabbits administered cefaclor orally at midpregnancy

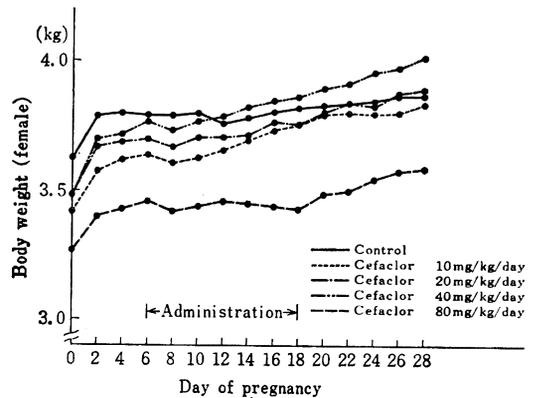


Table 5 Absolute organ weights in pregnant rabbits given cefaclor orally from Day 6 through Day 18 of pregnancy

Compound	Dose (mg/kg)	Cefaclor				
		Control	10	20	40	80
No. of animals		10	10	10	8	4
Heart (g)		7.74 ± 0.74	7.86 ± 1.20	7.47 ± 0.75	8.21 ± 0.84	6.96 ± 0.71
Lung (g)		12.4 ± 2.0	12.0 ± 1.1	12.0 ± 1.7	12.2 ± 1.6	10.8 ± 0.7
Liver (g)		98 ± 12	106 ± 12	116 ± 24	111 ± 15*	88 ± 10
Kidneys (g)		18.3 ± 2.4	18.7 ± 2.1	19.4 ± 1.6	19.9 ± 2.0	17.5 ± 0.9
Spleen (g)		1.60 ± 0.66	1.30 ± 0.41	1.40 ± 0.74	1.80 ± 1.15	1.59 ± 0.88
Adrenals (g)		0.38 ± 0.13	0.37 ± 0.11	0.36 ± 0.14	0.27 ± 0.05†	0.28 ± 0.08
Ovaries (g)		0.93 ± 0.47	0.72 ± 0.14	0.81 ± 0.23	0.85 ± 0.07	0.72 ± 0.23
Thymus (g)		2.19 ± 0.82	1.83 ± 0.56	2.24 ± 0.82	2.00 ± 0.48	2.21 ± 0.47
Cecum + (g)		104 ± 24	126 ± 35	125 ± 22	139 ± 34	135 ± 41
Cecum - (g)		41 ± 5	47 ± 6*	47 ± 8*	47 ± 5*	45 ± 3
Carcass (kg)		2.90 ± 0.25	2.86 ± 0.35	2.92 ± 0.25	2.97 ± 0.17	2.59 ± 0.33

The values were expressed as mean ± S.D.

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

** Significant difference from control at $P < 0.01$ (STUDENT'S t-test)

+ Significant difference from control at $P < 0.05$ (ASPIN-WELCH'S t-test)

++ Significant difference from control at $P < 0.01$ (ASPIN-WELCH'S t-test)

Cecum + : Cecum with contents

Cecum - : Cecum without contents

Table 6 Body weight, placental weight and the incidences of gross anomalies in mouse fetuses from mothers given cefaclor orally from Day 6 through Day 15 of pregnancy

Compound Dose (mg/kg/day)	Control	Cefaclor				Cephalexin 1,000
		250	500	1,000	2,000	
No. of dams observed	20	20	20	20	20	10
No. of corpora lutea	(278) 13.9 ± 1.6	(273) 13.6 ± 1.0	(277) 13.8 ± 1.6	(277) 13.8 ± 1.6	(273) 13.6 ± 1.8	(132) 132 ± 1.0
No. of implants	(262) 13.1 ± 1.8	(272) 13.6 ± 0.9	(275) 13.8 ± 1.6	(271) 13.5 ± 1.2	(272) 13.6 ± 1.8	(131) 13.1 ± 1.0
No. of resorbed fetuses (%)	16/262 (6.1)	18/272 (6.6)	25/275 (9.1)	24/271 (8.9)	23/272 (8.5)	13/131 (9.9)
No. of maserated fetuses (%)	23/262 (8.8)	14/272 (5.1)	17/275 (6.2)	16/271 (5.9)	36/272 (13.2)	14/131 (10.7)
No. of dead fetuses (%)	2/262 (0.8)	4/272 (1.5)	3/275 (1.1)	14/271 [#] (5.2)	7/272 (2.6)	8/131 (6.1)
Total no. of lost fetuses (%)	41/262 (15.6)	36/272 (13.2)	45/275 (16.4)	54/271 (19.9)	66/272 [#] (24.3)	35/131 (26.7)
Live fetuses						
No.	(221) 11.0 ± 1.8	(236) 11.8 ± 1.9	(230) 11.5 ± 1.9	(217) 10.8 ± 2.0	(205) 10.3 ± 1.8	(96) 9.6 ± 3.6
Sex ratio	104/117 (0.89)	120/116 (1.03)	125/105 (1.19)	126/ 91 ^x (1.38)	116/ 89 ^x (1.30)	49/ 47 (1.04)
Mean body length	28.0 ± 1.0	27.6 ± 1.2	27.1 ± 1.5 ⁺	27.1 ± 1.3*	27.0 ± 0.9**	25.8 ± 1.3**
male (mm)						
Mean body length	27.6 ± 0.6	27.1 ± 1.1	26.8 ± 1.5 ⁺	26.5 ± 1.2 ⁺⁺	26.6 ± 1.0 ⁺⁺	25.9 ± 1.4 ⁺⁺
female (mm)						
Mean tail length	12.6 ± 0.4	12.7 ± 0.4	12.4 ± 0.6	12.4 ± 0.5	12.4 ± 0.4*	11.8 ± 0.9 ⁺
male (mm)						
Mean tail length	12.7 ± 0.4	12.6 ± 0.3	12.4 ± 0.6	12.3 ± 0.5*	12.2 ± 0.3**	11.9 ± 0.8 ⁺
female (mm)						
Mean body weight	1.37 ± 0.09	1.34 ± 0.08	1.31 ± 0.14	1.30 ± 0.10*	1.28 ± 0.07**	1.18 ± 0.16 ⁺⁺
male (g)						
Mean body weight	1.30 ± 0.06	1.30 ± 0.08	1.27 ± 0.14	1.26 ± 0.09	1.21 ± 0.07**	1.19 ± 0.16
female (g)						
Mean placental weight	88.1 ± 14.9	82.8 ± 12.4	86.0 ± 10.3	87.7 ± 9.9	86.2 ± 16.1	82.9 ± 10.6
male (mg)						
Mean placental weight	83.4 ± 10.5	78.8 ± 12.7	83.7 ± 9.6	83.4 ± 11.2	78.5 ± 15.0	78.8 ± 10.1
female (mg)						
External malformation						
Cleft palate	0/221 (0.0)	0/236 (0.0)	0/230 (0.0)	0/217 (0.0)	1/205 (0.5)	1/ 96 (1.0)
Club foot	0/221 (0.0)	1/236 (0.4)	1/230 (0.4)	0/217 (0.0)	0/205 (0.0)	0/ 96 (0.0)
Visceral examination						
Hydronephrosis	0/ 76 (0.0)	2/ 82 (2.4)	3/ 79 (3.8)	3/ 78 (3.8)	0/ 66 (0.0)	0/ 33 (0.0)
Left umbilical artery	23/ 76 (30.3)	17/ 82 (20.7)	14/ 79 [#] (17.7)	13/ 78 (16.7)	10/ 66 (15.2)	5/ 33 (15.2)

* P < 0.05, ** P < 0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P < 0.05, ++ P < 0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

P < 0.05, ## P < 0.01 Significant difference from control (WILCOXON'S rank sum test)

x P < 0.05, xx P < 0.01 Significant difference from control (CHI-SQUARE test)

Table 7 The incidences of retarded ossification, minor changes and anomalies in the skeletal system in mouse fetuses from mothers given cefaclor orally from Day 6 through Day 15 of pregnancy

Compound Dose (mg/kg/day)	Control	Cefaclor				Cephalexin
		250	500	1,000	2,000	1,000
No. of dams observed	20	20	20	20	20	9
No. of fetuses	(145) 7.3 ± 1.5	(154) 7.7 ± 1.3	(151) 7.5 ± 1.2	(139) 6.9 ± 1.5	(139) 6.9 ± 1.9	(63) 7.0 ± 0.9
Fusion of ribs	1/145 (0.7)	0/154 (0.0)	0/151 (0.0)	0/139 (0.0)	0/139 (0.0)	0/ 63 (0.0)
Waved ribs	0/145 (0.0)	0/154 (0.0)	0/151 (0.0)	0/139 (0.0)	0/139 (0.0)	5/ 63 (7.9)
Bipartite-shaped thoracic ver. cen.	1/145 (0.7)	0/154 (0.0)	0/151 (0.0)	0/139 (0.0)	0/139 (0.0)	0/ 63 (0.0)
Cervical rib	3/145 (2.1)	0/154 (0.0)	0/151 (0.0)	3/139 (2.2)	1/139 (0.7)	1/ 63 (1.6)
14th rib	24/145 (16.6)	27/154 (17.5)	27/151 (17.9)	24/139 (17.3)	20/139 (14.4)	3/ 63 # (4.8)
Hyperplasia of sternbrae	2/145 (1.4)	10/154 (6.5)	4/151 (2.6)	4/139 (2.9)	1/139 (0.7)	0/ 63 (0.0)
Asymmetry of sternbrae	15/145 (10.3)	11/154 (7.1)	7/151 (4.6)	7/139 (5.0)	5/139 (3.6)	4/ 63 (6.3)
Non ossification of centrae of cervical vertebrae	3/145 (2.1)	3/154 (1.9)	0/151 (0.0)	1/139 (0.7)	3/139 (2.2)	4/ 63 (6.3)
Non ossification of squamosal part of os occipital	0/145 (0.0)	0/154 (0.0)	0/151 (0.0)	0/139 (0.0)	0/139 (0.0)	2/ 63 (3.2)
Non ossification						
Sternebrae 1	0/145 (0.0)	0/154 (0.0)	0/151 (0.0)	0/139 (0.0)	0/139 (0.0)	0/ 63 (0.0)
Sternebrae 2	2/145 (1.4)	1/154 (0.6)	1/151 (0.7)	0/139 (0.0)	1/139 (0.7)	0/ 63 (0.0)
Sternebrae 3	1/145 (0.7)	1/154 (0.6)	1/151 (0.7)	1/139 (0.7)	0/139 (0.0)	0/ 63 (0.0)
Sternebrae 4	2/145 (1.4)	2/154 (1.3)	2/151 (1.3)	2/139 (1.4)	0/139 (0.0)	2/ 63 (3.2)
Sternebrae 5	22/145 (15.2)	20/154 (13.0)	23/151 (15.2)	23/139 (16.5)	10/139 (7.2)	18/ 63 (28.6)
Sternebrae 6	2/145 (1.4)	0/154 (0.0)	5/151 (3.3)	1/139 (0.7)	1/139 (0.7)	8/ 63 (12.7)
No. of caudal vertebrae	7.0 ± 1.2	7.2 ± 1.4	7.2 ± 1.5	6.8 ± 1.6	6.2 ± 1.2*	6.1 ± 1.9
Forepaw						
Distal phalanx	10.0 ± 0.1	9.9 ± 0.2	9.5 ± 2.2	10.0 ± 0.1	9.9 ± 0.3	9.8 ± 0.5
Middle phalanx	5.1 ± 1.1	4.9 ± 1.5	5.0 ± 1.8	4.7 ± 1.6	5.2 ± 1.2	3.8 ± 2.2
Proximal phalanx	8.0 ± 0.1	7.9 ± 0.2	7.5 ± 1.8	7.9 ± 0.3	8.0 ± 0.2	7.4 ± 1.1
Metacarpal bone	8.1 ± 0.3	8.0 ± 0.0	7.9 ± 0.5	8.0 ± 0.1	8.1 ± 0.5	8.0 ± 0.1
Hindpaw						
Distal phalanx	10.0 ± 0.1	10.0 ± 0.0	9.5 ± 2.2	10.0 ± 0.0	10.0 ± 0.1	9.8 ± 0.5
Middle phalanx	1.5 ± 1.6	1.4 ± 1.4	1.9 ± 1.8	1.6 ± 2.1	1.6 ± 2.2	2.0 ± 2.0
Proximal phalanx	9.3 ± 0.7	9.5 ± 0.7	9.1 ± 2.2	9.1 ± 0.9	9.4 ± 0.7	7.5 ± 3.3
Metatarsal bone	9.9 ± 0.2	10.0 ± 0.1	9.8 ± 0.5	9.9 ± 0.3	9.9 ± 0.3	9.5 ± 0.7

* P < 0.05, ** P < 0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)
+ P < 0.05, ++ P < 0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)
P < 0.05, ### P < 0.01 Significant difference from control (WILCOXON'S rank sum test)
x P < 0.05, xx P < 0.01 Significant difference from control (CHI-SQUARE test)

した。分娩後の体重に関しては、CCL の 2,000 mg/kg/day 投与群で分娩日に対照群に比し有意な減少を示したが他の CCL および CEX 投与群では有意差が認められなかった。

妊娠 20 日の母獣の臓器重量は Table 3 に示す如く、CCL 全投与群で盲腸の湿重量の有意な増加、CCL の 500 mg/kg/day 以上の用量の投与群で心、肺およびカーカスの湿重量の有意な減少、CCL の 1,000 mg/kg/day 以上の用量の投与群で肝および胸腺の湿重量の有意な減少、CCL の 2,000 mg/kg/day 投与群で副腎の湿重量の有意な増加がそれぞれみられた。一方、CEX の 2,000 mg/kg/day 投与群でも盲腸および副腎の湿重量の有意な増加、心、胸腺およびカーカスの湿重量の有意

な減少がみられた。

21 日間哺育後の母獣の臓器相対重量は Table 4 に示したように、CCL の 2,000 mg/kg/day 投与群で盲腸相対重量の増加が有意にみられた。その他の臓器では投与量と相関した変化は認められなかった。

3) ウサギ

対照群および CCL の 20 mg/kg/day 以下の用量の投与群では、妊娠中の行動および一般症状に異常はみられなかった。CCL の 40 mg/kg/day 投与群では 2 例(妊娠 10 日)、CCL の 80 mg/kg/day 投与群では 6 例(妊娠 9 日~12 日)、CEX の 40 mg/kg/day 投与群では全例(妊娠 8 日~17 日)が死亡した。これらの死亡例では 1 ないし 3 日前より摂餌量の減少、立毛、運動

Table 8 Body weight, placental weight and the incidences of gross anomalies in rat fetuses from mothers given cefaclor orally from Day 7 through Day 17 of pregnancy

Compound		Control	Cefaclor				Cephalexin
Dose (mg/kg/day)			250	500	1,000	2,000	2,000
No. of dams observed		20	20	20	20	20	20
No. of corporutea (Mean ± S.D.)		323 (16.2 ± 1.4)	295 (14.8 ± 1.2)**	319 (16.0 ± 1.6)	307 (15.4 ± 1.6)	317 (15.9 ± 1.2)	302 (15.1 ± 1.3)*
No. of implants (Mean ± S.D.)		296 (14.8 ± 2.8)	276 (13.8 ± 1.8)	294 (14.7 ± 2.1)	296 (14.8 ± 1.8)	292 (14.6 ± 2.3)	275 (13.8 ± 1.9)
No. of lost fetuses	Resorbed (%)	12 (4.1)	8 (2.9)	12 (4.1)	14 (4.7)	13 (4.5)	9 (3.3)
	Maserated (%)	1 (0.3)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.4)
	Dead (%)	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0
	Total (%)	13 (4.4)	8 (2.9)	12 (4.1)	15 (5.1)	15 (5.1)	10 (3.6)
Live fetuses	No. (Mean ± S.D.)	283 (14.2 ± 2.9)	268 (13.4 ± 1.9)	282 (14.1 ± 2.1)	281 (14.1 ± 1.8)	277 (13.9 ± 2.5)	265 (13.3 ± 1.9)
	Sex ratio (♂/♀)	1.08 (147/136)	1.05 (137/131)	1.04 (144/138)	1.11 (147/133)	0.99 (138/139)	1.04 (135/130)
Mean body length ± S.D. (mm)	♂ ♀	39.5 ± 1.1 38.6 ± 1.0	39.1 ± 0.9 38.4 ± 0.7	39.5 ± 0.9 38.5 ± 0.7	39.0 ± 0.9 38.2 ± 0.8	39.1 ± 0.6 38.1 ± 0.7	38.8 ± 1.1 37.9 ± 1.0*
Mean tail length ± S.D. (mm)	♂ ♀	13.8 ± 0.5 13.9 ± 0.5	13.9 ± 0.5 13.9 ± 0.4	13.9 ± 0.6 14.0 ± 0.5	13.6 ± 0.4 13.8 ± 0.6	13.6 ± 0.4 13.7 ± 0.4	13.6 ± 0.4 13.8 ± 0.5
Mean body weight ± S.D. (g)	♂ ♀	3.77 ± 0.29 3.54 ± 0.26	3.70 ± 0.24 3.56 ± 0.18	3.76 ± 0.25 3.54 ± 0.25	3.63 ± 0.24 3.42 ± 0.20	3.72 ± 0.20 3.46 ± 0.18	3.68 ± 0.28 3.46 ± 0.31
Mean placental weight ± S.D. (mg)	♂ ♀	505 ± 47 477 ± 39	482 ± 45 468 ± 46	486 ± 52 469 ± 62	471 ± 51* 443 ± 38**	473 ± 48* 459 ± 48	487 ± 43 472 ± 53
External malformation		0	0	0	0	0	0
Visceral examination							
Hydronephrosis		15 (15.5)	12 (13.3)	14 (15.2)	21 (21.9)	16 (17.4)	16 (17.8)
Hydrocephalus		0	0	0	1 (1.0)	0	0
Left umbilical artery		1 (1.0)	0	0	0	0	1 (1.1)

* P < 0.05, ** P < 0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)
 + P < 0.05, ++ P < 0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)
 # P < 0.05, ### P < 0.01 Significant difference from control (WILCOXON'S rank sum test)
 x P < 0.05, xx P < 0.01 Significant difference from control (CHI-SQUARE test)

性の低下、下痢などの症状を呈した。死亡例の剖検所見では、胃の中に多量の体毛が混在する例がみられた以外に特別な変化はなかった。

CCL の 40 および 80 mg/kg/day 投与群の死亡例以外の妊娠動物については、いずれも妊娠中の行動、一般症状に異常はみられなかった。

妊娠中の体重変化は Fig. 3 に示した。

CCL の 40 mg/kg/day 投与群で対照群に比し有意な体重の増加があり、この投与群では妊娠 13 日に摂餌量の有意な増加がみられた。摂水量に関しては、CCL の 80 mg/kg/day 投与群で妊娠 27 日に対照群に比し有意な減少がみられた。

Table 9 The incidences of retarded ossification, minor changes and anomalies in the skeletal system in rat fetuses from mothers given cefaclor orally from Day 7 through Day 17 of pregnancy

Compound Dose (mg/kg/day)	Control	Cefaclor				Cephalexin
		250	500	1,000	2,000	2,000
No. of dams observed	20	20	20	20	20	20
No. of fetuses	(186) 9.3 ± 2.1	(178) 8.9 ± 1.3	(189) 9.4 ± 1.5	(185) 9.3 ± 1.3	(182) 9.1 ± 1.8	(175) 8.8 ± 1.3
Loss of vertebral centrae of lumber 2 - sacral 1	0/186 (0.0)	1/178 (0.6)	0/189 (0.0)	0/185 (0.0)	0/182 (0.0)	0/175 (0.0)
Bipartite-shaped Thoracic ver. cen.	2/186 (1.1)	1/178 (0.6)	2/189 (1.1)	0/185 (0.0)	6/182 (3.3)	3/175 (1.7)
14th rib	22/186 (11.8)	15/178 (8.4)	21/189 (11.1)	8/185 (4.3)	11/182 (6.0)	10/175 (5.7)
Asymetry of sternbrae	7/186 (3.8)	10/178 (5.6)	12/189 (6.3)	18/185 (9.7)	6/182 (3.3)	7/175 (4.0)
Non-ossification	0/186 (0.0)	0/178 (0.0)	0/189 (0.0)	0/185 (0.0)	0/182 (0.0)	0/175 (0.0)
Sternebra 1	0/186 (0.0)	1/178 (0.6)	1/189 (0.5)	1/185 (0.5)	1/182 (0.5)	0/175 (0.0)
Sternebra 2	0/186 (0.0)	0/178 (0.0)	0/189 (0.0)	1/185 (0.5)	0/182 (0.0)	0/175 (0.0)
Sternebra 3	1/186 (0.5)	1/178 (0.6)	4/189 (2.1)	0/185 (0.0)	2/182 (1.1)	0/175 (0.0)
Sternebra 4	79/186 (42.5)	58/178 (32.6)	46/189 [#] (24.3)	63/185 (34.1)	61/182 (33.5)	67/175 (38.3)
Sternebra 5	31/186 (16.7)	36/178 (20.2)	25/189 (13.2)	39/185 (21.1)	27/182 (14.8)	25/175 (14.3)
No. of caudal vertebrae	4.1 ± 0.4	4.0 ± 0.5	4.0 ± 0.2	3.8 ± 0.4*	4.0 ± 0.3	3.8 ± 0.5
Forepaw						
Distal phalanx	10.0 ± 0.1	9.9 ± 0.3	10.0 ± 0.0	10.0 ± 0.1	9.9 ± 0.4	14.3 ± 0.7
Middle phalanx	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Proximal phalanx	1.0 ± 1.2	1.2 ± 1.0	1.0 ± 1.3	0.8 ± 0.9	1.2 ± 1.4	1.2 ± 1.6
Metacarpal bone	7.4 ± 0.6	7.6 ± 0.5	7.6 ± 0.5	7.4 ± 0.7	7.6 ± 0.3	7.4 ± 0.7
Hindpaw						
Distal phalanx	10.0 ± 0.1	10.0 ± 0.0	10.0 ± 0.0	10.0 ± 0.0	9.9 ± 0.2	9.9 ± 0.2
Middle phalanx	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Proximal phalanx	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.6	0.0 ± 0.1	0.1 ± 0.4	0.1 ± 0.4
Metatarsal bone	8.0 ± 0.2	8.1 ± 0.2	8.1 ± 0.2	8.0 ± 0.1	8.0 ± 0.2	8.0 ± 0.1

* P < 0.05, ** P < 0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P < 0.05, ++ P < 0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

P < 0.05, ### P < 0.01 Significant difference from control (WILCOXON'S rank sum test)

x P < 0.05, xx P < 0.01 Significant difference from control (CHI-SQUARE test)

Table 10 Body weights, placental weights and the incidences of gross anomalies in rabbits fetuses from mothers given cefaclor orally from Day 6 through Day 18 pregnancy

Compound		Control	Cefaclor			
Dose (mg/kg/day)			10	20	40	80
No. of dams observed		10	10	10	8	4
No. of corporalutea (Mean \pm S.D.)		112 (11.2 \pm 3.3)	89 (8.9 \pm 1.9)	103 (10.3 \pm 2.1)	82 (10.3 \pm 1.8)	40 (10.0 \pm 3.4)
No. of implants (Mean \pm S.D.)		89 (8.9 \pm 2.8)	73 (7.3 \pm 2.7)	85 (8.5 \pm 2.3)	74 (9.3 \pm 2.3)	35 (8.8 \pm 3.1)
No. of lost fetuses	Resorved (%)	3 (3.4)	4 (5.5)	7 (8.2)	4 (5.4)	0
	Macerated (%)	6 (6.7)	7 (9.6)	4 (4.7)	1 (1.4)	1 (2.9)
	Dead (%)	0	0	0	0	0
	Total (%)	9 (10.1)	11 (15.1)	11 (12.9)	5 (6.8)	1 (2.9)
No. Live fetuses (Mean \pm S.D.)		80 (8.0 \pm 2.2)	62 (6.2 \pm 2.6)	74 (7.4 \pm 2.1)	69 (8.6 \pm 2.1)	34 (8.5 \pm 3.3)
Sex ratio (σ / ρ)		1.16 (43/37)	1.07 (32/30)	1.11 (39/35)	0.97 (34/35)	1.13 (18/16)
Mean body length \pm S.D. (cm)		8.7 \pm 0.7 8.4 \pm 0.7	9.3 \pm 0.4* 8.9 \pm 0.3	8.9 \pm 0.7 8.8 \pm 0.6	8.6 \pm 0.5 8.6 \pm 0.3	8.5 \pm 0.4 8.7 \pm 0.3
Mean tail length \pm S.D. (mm)		13.3 \pm 1.6 12.9 \pm 1.7	13.3 \pm 1.6 12.4 \pm 2.1	13.8 \pm 2.3 14.2 \pm 2.3	14.1 \pm 1.4 14.1 \pm 1.5	13.8 \pm 1.4 14.0 \pm 1.2
Mean body weight \pm S.D. (g)		32.6 \pm 7.1 30.6 \pm 6.0	36.6 \pm 5.2 33.1 \pm 5.3	34.0 \pm 7.2 33.2 \pm 7.8	31.6 \pm 4.6 32.3 \pm 4.1	31.3 \pm 5.5 32.3 \pm 6.0
Mean placental weight \pm S.D. (g)		5.23 \pm 1.42 4.93 \pm 1.17	5.88 \pm 1.35 5.20 \pm 1.13	5.22 \pm 1.09 5.01 \pm 1.38	4.40 \pm 1.32 4.36 \pm 1.04	5.25 \pm 0.81 5.26 \pm 1.31
External malformation short tail (%)		0	1 (1.6)	1 (1.4)	0	0

* Significant difference from control at $P < 0.05$

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

妊娠 28 日に行なった妊娠母獣の内臓臓器の肉眼的観察で異常はみられなかった。母獣の臓器重量は Table 5 に示した。CCL 投与各群で盲腸の湿重量の増加が有意にみられた。その他に CCL の 40 mg/kg/day 投与群で肝の湿重量の有意な増加および副腎の湿重量の有意な減少がそれぞれみられた。

2. 胎仔に対する影響

1) マウス

CCL および CEX の胎仔に対する影響を Table 6 に示した。CCL の 1,000 および 2,000 mg/kg/day 投与群で死胚の増加と性比 (雄数/雌数) の変動が有意にみられた。CEX の 1 例において着床胚の全てが死亡した。CCL の 500 mg/kg/day 投与群で雌雄の体長および CCL の 2,000 mg/kg/day 投与群で雌の体重の有意な減少, CCL の 1,000 および 2,000 mg/kg/day および CEX の 1,000 mg/kg/day 投与群で雌雄の胎仔の体長, 尾長, 雄の体重の有意な減少がみられた。外形異常は口蓋裂が CCL の 2,000 および CEX の 1,000 mg/kg/day 投与群で各 1 例と, 内反足が CCL の 250 お

よび 500 mg/kg/day 投与群で各 1 例みられた。これらの異常の発現率に有意差は認められなかった。

生存胎仔の内部臓器観察結果から水腎症と左側臍動脈が観察されたがその出現頻度は投与量に相関するものではなかった。

生存胎仔の骨格観察の結果は Table 7 に示した。骨格異常として対照群において肋骨癒合が 1 例 (胸椎椎体分離を併発) と, CEX の 1,000 mg/kg/day 投与群において波状肋骨が 5 例出現した。

骨格変異のうち 14 肋骨の発現頻度が CEX の 1,000 mg/kg/day 投与群において対照群に比し有意に減少した。化骨程度の検索の結果, CCL の 2,000 mg/kg/day 投与群で尾椎骨数の有意な減少が認められた。その他のパラメーターについて, 対照群に比し有意な変動を示すものはなかった。

2) ラット

CCL および CEX の胎仔に対する影響は Table 8 に示した。CCL の 250 mg/kg/day と CEX 投与群で平均黄体数の有意な減少がみられた。平均着床数, 平均生

Table 11 Viability of caesarean-delivered rabbits fetuses on day 28 of pregnancy, whose mothers were given cefaclor orally from Day 6 through Day 18 of pregnancy

Compound		Control	Cefaclor			
			10	20	40	80
Dose (mg/kg/day)						
No. of dams observed		10	10	10	8	4
No. of fetuses		(80)	(62)	(74)	(69)	(34)
		8.0 ± 2.2	6.2 ± 2.6	7.4 ± 2.1	8.6 ± 2.1	8.5 ± 3.3
hr.	0.5	49/ 80 (61.2)	29/ 62 (46.8)	48/ 74 (64.9)	34/ 69 (49.3)	31/ 34# (91.2)
	1	39/ 80 (48.7)	23/ 62 (37.1)	42/ 74 (56.8)	32/ 69 (46.4)	25/ 34 (73.5)
	2	38/ 80 (47.5)	18/ 62# (29.0)	41/ 74 (55.4)	29/ 69 (42.0)	23/ 34 (67.6)
	3	33/ 80 (41.2)	17/ 62# (27.4)	39/ 74 (52.7)	27/ 69 (39.1)	22/ 34 (64.7)
	4	26/ 80 (32.5)	11/ 62 (17.7)	28/ 74 (37.8)	21/ 69 (30.4)	19/ 34 (55.9)
	5	15/ 80 (18.8)	7/ 62 (11.3)	21/ 74 (28.4)	18/ 69 (26.1)	17/ 34 (50.0)
	6	12/ 80 (15.0)	5/ 62 (8.1)	16/ 74 (21.6)	17/ 69 (24.6)	13/ 34 (38.2)

* P < 0.05, ** P < 0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P < 0.05, ++ P < 0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

P < 0.05, ## P < 0.01 Significant difference from control (WILCOXON'S rank sum test)

x P < 0.05, xx P < 0.01 Significant difference from control (CHI-SQUARE test)

存仔数, 性比に関して, 対照群と検体投与群との間にはそれぞれ有意差はなかった。検体投与群の死胚率は 2.9~5.1% の範囲内にあり, 対照値の 4.4% との間に有意差はなかった。

雄胎仔では胎盤重量の有意な減少が CCL の 1,000 および 2,000 mg/kg/day 投与群で, 雌胎仔では体長の有意な減少が CEX の 2,000 mg/kg/day 投与群で, また, 胎盤重量の有意な減少が CCL の 1,000 mg/kg/day 投与群でそれぞれみられた。体重および尾長に関しては, 検体投与群と対照群との間に有意差はなかった。

外形異常は全群で 1 例もみられなかった。

生存胎仔の内部臓器異常として, 水頭症が CCL の 1,000 mg/kg/day 投与群で 1 例, 左側臍動脈が対照群および CEX の 2,000 mg/kg/day 投与群で各 1 例みられた。水腎症は全群で発現したが, その発現頻度につ

いては対照群 (15.5%) と検体投与群 (13.3~21.9%) との間に有意差がなかった。

生存胎仔の骨格観察結果は Table 9 に示した。骨格異常として腰椎椎体および仙椎椎体の欠損が CCL の 250 mg/kg/day 投与群で 1 例にみられた。変異として胸椎椎体分離, 14 肋骨の発現, 胸骨核非対称が各群に散発した。

化骨進行度に関して, 尾椎骨数の有意な減少が CCL の 1,000 mg/kg/day 投与群でみられた。その他のパラメーターについて用量相関性のある変化はなかった。

3) ウサギ

Table 10 に示すように平均黄体数, 平均着床数, 死胚率, 平均生存胎仔数, 性比について, また生存胎仔の体長, 尾長, 体重についても, 対照群と CCL 投与各群との間に用量相関性のある有意差は認められなかった。

Table 12 The incidences of retarded ossification, minor changes and anomalies in the skeletal system in rabbits fetuses from mothers given cefaclor orally from Day 6 through Day 18 of pregnancy

Compound Dose (mg/kg/day)	Control	Cefaclor			
		10	20	40	80
No. of dams observed	10	10	10	8	4
No. of fetuses	(80)	(62)	(74)	(69)	(34)
	8.0 ± 2.2	6.2 ± 2.6	7.4 ± 2.1	8.6 ± 2.1	8.5 ± 3.3
13th rib	28/ 80 (35.0)	27/ 62 (43.5)	29/ 74 (39.2)	13/ 69 (18.8)	23/ 34 (67.6)
Asymmetry of sternebrae	1/ 80 (1.2)	0/ 62 (0.0)	0/ 74 (0.0)	0/ 69 (0.0)	0/ 34 (0.0)
Sternebra 1	0/ 80 (0.0)	0/ 62 (0.0)	0/ 74 (0.0)	0/ 69 (0.0)	0/ 34 (0.0)
Sternebra 2	0/ 80 (0.0)	0/ 62 (0.0)	1/ 74 (1.4)	1/ 69 (1.4)	0/ 34 (0.0)
Sternebra 3	0/ 80 (0.0)	0/ 62 (0.0)	0/ 74 (0.0)	0/ 69 (0.0)	0/ 34 (0.0)
Sternebra 4	0/ 80 (0.0)	0/ 62 (0.0)	0/ 74 (0.0)	0/ 69 (0.0)	0/ 34 (0.0)
Sternebra 5	17/ 80 (21.2)	10/ 62 (16.1)	26/ 74 (35.1)	33/ 69 [#] (47.8)	4/ 34 (11.8)
Sternebra 6	1/ 80 (1.2)	3/ 62 (4.8)	10/ 74 (13.5)	1/ 69 (1.4)	1/ 34 (2.9)
Metastasal bone	0/ 80 (0.0)	0/ 62 (0.0)	0/ 74 (0.0)	2/ 69 (2.9)	1/ 34 (2.9)
No. of caudal vertebrae	16.2 ± 0.7	16.1 ± 0.8	16.0 ± 0.6	15.8 ± 0.6	16.4 ± 0.2

* P < 0.05, ** P < 0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P < 0.05, ++ P < 0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

P < 0.05, ### P < 0.01 Significant difference from control (WILCOXON'S rank sum test)

× P < 0.05, ×× P < 0.01 Significant difference from control (CHI-SQUARE test)

Table 13 Body weight and postnatal development in mouse newborns from mothers given cefaclor orally from Day 6 through Day 15 of pregnancy

Compound		Control	Cefaclor			
Dose (mg/kg/day)			250	500	1,000	2,000
No. of dams observed		10	10	10	10	10
No. of implants		(110) 11.0 ± 2.4	(133) 13.3 ± 0.9 ⁺⁺	(126) 12.6 ± 1.3*	(120) 12.0 ± 1.3	(125) 12.5 ± 1.6
Gestation period		19.1 ± 0.3	19.0 ± 0.5	18.9 ± 0.3	19.0 ± 0.0	19.3 ± 0.5
No. of newborn		(86)	(114) ^{**}	(117) ^{**}	(100)	(105)
Sex ratio of newborn		49/ 55	57/ 63	57/ 68	47/ 79	52/ 64
Male/Female		(0.89)	(0.90)	(0.84)	(0.59)	(0.81)
Birth rate (%) 1)		86/110 (78.2)	114/133 (85.7)	117/126 ^{##} (92.9)	100/120 (83.3)	105/125 (84.0)
Suckling rate (%) 2)		85/ 86 (98.8)	113/114 (99.1)	115/117 (98.3)	100/100 (100.0)	105/105 (100.0)
Weanling rate (%) 3)		81/ 81 (100.0)	97/ 97 (100.0)	96/ 98 (98.0)	96/ 96 (100.0)	95/ 95 (100.0)
Body weight of F1 pups	0 day	1.67 ± 0.12	1.69 ± 0.12	1.62 ± 0.06	1.56 ± 0.07*	1.60 ± 0.11
	Male					
	0 day	1.63 ± 0.12	1.64 ± 0.11	1.53 ± 0.08	1.56 ± 0.08	1.55 ± 0.10
	Female					
	3 weeks	12.9 ± 2.0	12.7 ± 1.3	11.5 ± 1.1	12.1 ± 1.4	12.4 ± 1.5
	Male					
	3 weeks	12.6 ± 2.0	11.9 ± 1.3	11.1 ± 1.1	11.9 ± 1.0	12.0 ± 1.4
	Female					
10 weeks	39.5 ± 2.2	40.3 ± 2.0	38.8 ± 2.0	39.0 ± 2.3	39.2 ± 2.4	
Male						
10 weeks	31.7 ± 2.6	31.5 ± 1.7	31.0 ± 1.8	30.6 ± 0.9	30.5 ± 1.7	
Female						
Separation of auricle		85/ 85 (100.0)	113/113 (100.0)	115/115 (100.0)	100/100 (100.0)	105/105 (100.0)
4-day						
Appearance of abdominal hair		78/ 81 (96.3)	92/ 97 (94.8)	92/ 97 (94.8)	95/ 96 (99.0)	92/ 95 (96.8)
9-day						
Odontiasis		81/ 81 (100.0)	97/ 97 (100.0)	97/ 97 (100.0)	96/ 96 (100.0)	95/ 95 (100.0)
11-day						
Eyelids open		75/ 81 (92.6)	95/ 97 (97.9)	95/ 96 (99.0)	93/ 96 (96.9)	89/ 95 (93.7)
14-day						
Descent of testes		29/ 58 (50.0)	27/ 60 (45.0)	27/ 58 (46.6)	30/ 60 (50.0)	30/ 60 (50.0)
4-week						
Vagina open		24/ 58 (41.4)	29/ 60 (48.3)	27/ 58 (46.6)	26/ 60 (43.3)	29/ 60 (48.3)
5-week						

* P < 0.05, ** P < 0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P < 0.05, ++ P < 0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

P < 0.05, ## P < 0.01 Significant difference from control (WILCOXON'S rank sum test)

x P < 0.05, xx P < 0.01 Significant difference from control (CHI-SQUARE test)

$$1) \text{ Birth rate : } \frac{\text{No. of newborns}}{\text{No. of implants}} \times 100$$

$$2) \text{ Suckling rate : } \frac{\text{No. of F1 pups at 4th day before killed}}{\text{No. of newborns at birth}} \times 100$$

$$3) \text{ Weanling rate : } \frac{\text{No. of F1 pups at 21st day}}{\text{No. of F1 pups at 4th day after killed}} \times 100$$

生存胎仔の外形異常として、CCL の 10 および 20 mg/kg/day 投与群で各 1 例の短尾がみられた。

生存胎仔の 6 時間にわたる生存率は Table 11 に示した。用量相関のある生存率変動は認められなかった。

対照群ならびに CCL 投与各群の生存胎仔の内臓臓器に異常はみられなかった。

生存胎仔の骨格観察結果は、Table 12 に示す通り骨格異常は全くみられなかった。骨格変異および化骨進行性について、問題とすべき変化はなかった。

3. 新生仔の発育

1) マウス

各群の妊娠期間、出生率、性比、哺育率、新生仔の発育・分化状態は Table 13 に示した。検体投与群における影響として CCL の 1,000 mg/kg/day 投与群での新生仔体重の抑制があった。この抑制は 3 週には認められなくなった。

2) ラット

Table 14 に示したように妊娠期間、平均着床数、平均出産仔数、出生率、出生後 4 日までの新生仔死亡数および性比に関しては、対照群と検体投与群との間に有

Table 14 Body weight and postnatal development in rat newborns from mothers given cefaclor orally from Day 7 through Day 17 of pregnancy

Compound Dose (mg/kg/day)		Control	Cefaclor				Cephalexin
			250	500	1,000	2,000	2,000
No. of dams observed		10	10	10	10	10	10
No. of implants (Mean ± S.D.)		148 (14.8 ± 1.7)	147 (14.7 ± 2.0)	136 (13.6 ± 4.3)	149 (14.9 ± 2.0)	146 (14.6 ± 1.5)	154 (15.4 ± 2.0)
Gestation period		21.9 ± 0.3	22.0 ± 0.5	21.9 ± 0.3	22.0 ± 0	21.9 ± 0.3	22.0 ± 0
No of newborns (Mean ± S.D.)		135 (13.5 ± 2.0)	138 (13.8 ± 2.3)	124 (12.4 ± 4.1)	140 (14.0 ± 2.1)	138 (13.8 ± 1.8)	146 (14.6 ± 2.6)
Sex ratio of newborn (♂/♀)		0.99 (67/68)	0.92 (66/72)	1.07 (64/60)	1.15 (75/65)	0.78 (61/78)	1.03 (74/72)
Birth rate (%) 1)		135/146 (92.5)	138/147 (93.9)	124/136 (91.2)	140/149 (94.0)	138/146 (94.5)	146/154 (94.8)
Suckling rate (%) 2)		131/135 (97.0)	130/138 (94.2)	119/124 (96.0)	138/140 (98.6)	137/138 (99.3)	141/146 (96.6)
Weanling rate (%) 3)		75/100 (75.0)	86/99 (86.9)	60/91 (65.9)	69/100 (69.0)	76/100 (76.0)	55/100 (55.0)
Body weight of F ₁ pups	At birth ♂	6.4 ± 0.4	6.5 ± 0.5	6.5 ± 0.5	6.7 ± 0.3	6.3 ± 0.6	6.7 ± 0.3
	(Mean ± S.D.) ♀	6.0 ± 0.5	6.2 ± 0.4	6.0 ± 0.5	6.3 ± 0.2	6.1 ± 0.7	6.4 ± 0.3
3 weeks after birth	♂	53.9 ± 6.7	50.7 ± 7.4	54.7 ± 7.8	56.9 ± 5.2	52.3 ± 5.0	52.4 ± 7.8
	(Mean ± S.D.) ♀	52.4 ± 5.2	49.8 ± 5.9	53.6 ± 7.0	53.4 ± 6.0	50.3 ± 6.2	53.4 ± 3.8
10 weeks after birth	♂	391 ± 26	387 ± 26	388 ± 21	399 ± 31	388 ± 20	376 ± 45
	(Mean ± S.D.) ♀	251 ± 10	244 ± 15	247 ± 13	245 ± 10	248 ± 21	246 ± 14
Post-natal development	Separation of Auricle 4 day	100	100	100	99.3	100	99.3
	Appearance of abdominal hair 11 day	75.3	75.6	75.7	73.2	78.9	86.5
	Odontiasis 11 day	95.3	97.8	90.5	91.5	97.8	97.3
	Eyelids opening 15 day	55.3	65.1	59.0	78.6	70.9	74.1
	Descent of testes 4 week	100	100	100	100	100	100
	Vaginal opening 5 week	44.8	86.7	91.3*	67.9	78.6	77.3
	Abnormality of tail	1 (0.7)					

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

$$1) \text{ Birth rate} : \frac{\text{No. of newborns}}{\text{No. of implants}} \times 100$$

$$2) \text{ Suckling rate} : \frac{\text{No. of F}_1 \text{ pups at 4th day before killed}}{\text{No. of newborns at birth}} \times 100$$

$$3) \text{ Weanling rate} : \frac{\text{No. of F}_1 \text{ pups at 21st day}}{\text{No. of F}_1 \text{ pups at 4th day after killed}} \times 100$$

意差はみられなかった。CEX の 2,000 mg/kg/day 投与群の哺育率は 55.0% と低い値を示したが、これは特定の母獣 (No. 34, 37) に集中して哺育率が下がったためであった。従って、対照群と比較したとき有意差はない。

CCL 投与群の哺育率は対照値に比べていずれも有意

差はなかった。外形異常としては対照群で 1 例の尾異常のみであった。

新生仔の発育・分化状態については、用量相関のある変化は認められなかった。

検体投与群の F₁ の体重増加は対照群に比し変化はなかった。離乳時における角膜反射、正向反射および痛覚

Table 15 Behavior and Water T-maze test of rat and mouse newborns from mothers given cefaclor orally at midpregnancy

Compound		Control	Cefaclor				Cephalexin	
Dose (mg/kg/day)			250	500	1,000	2,000	2,000	
Rats	Male	No. of F1	8	9	9	7	10	7
		Traction (%)	7/ 8 (87.5)	8/ 9 (88.9)	9/ 9 (100.0)	6/ 7 (85.7)	10/ 10 (100.0)	7/ 7 (100.0)
		Rotating rod (%)	7/ 8 (87.5)	4/ 9 (44.4)	7/ 9 (77.8)	5/ 7 (71.4)	7/ 10 (70.0)	5/ 7 (71.4)
		Sliding angle	49.4 ± 7.0	47.7 ± 7.9	43.1 ± 2.9+	48.6 ± 3.6	48.6 ± 5.0	48.3 ± 8.4
		Water T-maze test						
		Day 1	20.5 ± 10.2	19.4 ± 8.3	24.4 ± 15.4	20.3 ± 7.8	17.6 ± 9.6	22.7 ± 8.3
		Day 2	3.6 ± 3.6	4.7 ± 5.3	5.4 ± 4.4	6.3 ± 3.6	4.9 ± 6.5	4.7 ± 3.7
	Day 3	0.8 ± 1.2	0.9 ± 1.1	1.4 ± 2.0	3.1 ± 2.7	4.3 ± 7.0	1.3 ± 1.4	
	Female	No. of F1	10	10	7	10	9	8
		Traction (%)	9/ 10 (90.0)	10/ 10 (100.0)	7/ 7 (100.0)	10/ 10 (100.0)	9/ 9 (100.0)	8/ 8 (100.0)
		Rotating rod (%)	10/ 10 (100.0)	9/ 10 (90.0)	7/ 7 (100.0)	8/ 10 (80.0)	7/ 9 (77.8)	7/ 8 (87.5)
		Sliding angle	49.4 ± 6.2	52.3 ± 6.4	49.0 ± 4.8	46.5 ± 5.5	50.4 ± 5.8	46.5 ± 6.0
		Water T-maze test						
		Day 1	16.8 ± 7.0	17.2 ± 3.4	18.7 ± 10.1	17.9 ± 12.3	20.9 ± 5.3	19.9 ± 10.6
Day 2		9.8 ± 9.6	6.2 ± 4.0	10.6 ± 9.5	10.9 ± 5.2	9.8 ± 7.0	5.9 ± 6.3	
Day 3	9.8 ± 9.6	6.2 ± 4.0	10.6 ± 9.5	10.9 ± 5.2	9.8 ± 7.0	5.9 ± 6.3		
Mice	No. of F1	10	10	10	10	10		
	Traction (%)	Male	10/ 10 (100.0)					
		Female	10/ 10 (100.0)					
	Rotating rod (%)	Male	10/ 10 (100.0)					
		Female	10/ 10 (100.0)	10/ 10 (100.0)	10/ 10 (100.0)	10/ 10 (100.0)	9/ 10 (90.0)	
	Sliding angle	Male	42.9 ± 4.5	45.2 ± 6.5	43.9 ± 3.9	42.8 ± 5.5	44.2 ± 5.8	
		Female	43.7 ± 5.5	46.3 ± 6.2	43.0 ± 4.7	47.3 ± 6.0	42.3 ± 5.4	

* P < 0.05, ** P < 0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P < 0.05, +++ P < 0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

P < 0.05, ### P < 0.01 Significant difference from control (WILCOXON'S rank sum test)

x P < 0.05, xx P < 0.01 Significant difference from control (CHI-SQUARE test)

Table 16 Mating and fertility ratio of rat and mouse newborns from mothers given cefaclor orally at midpregnancy

Compound		Control	Cefaclor				Cephalexin
Dose (mg/kg/day)			250	500	1,000	2,000	2,000
Rats	Male						
	Copulating (%)	9/10 (90.0)	10/10 (100)	8/10 (80.0)	9/10 (90.0)	10/10 (100)	9/9 (100)
	Impregnating (%)	8/9 (88.9)	10/10 (100)	8/8 (100)	9/9 (100)	10/10 (100)	9/9 (100)
	Female						
Mice	Copulating (%)	10/ 10	10/ 10	10/ 10	10/ 10	10/ 10	
	Male	(100.0)	(100.0)	(100.0)	(100.0)	(100.0)	
	Impregnating (%)	10/ 10	10/ 10	10/ 10	10/ 10	10/ 10	
	Male	(100.0)	(100.0)	(100.0)	(100.0)	(100.0)	
	Copulating (%)	19/ 19	19/ 19	20/ 20	18/ 18	19/ 19	
	Female	(100.0)	(100.0)	(100.0)	(100.0)	(100.0)	
	Pregnant (%)	18/ 19	19/ 19	20/ 20	17/ 18	18/ 19	
	Female	(94.7)	(100.0)	(100.0)	(94.4)	(94.7)	

* P<0.05, ** P<0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P<0.05, ++ P<0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

P<0.05, ### P<0.01 Significant difference from control (WILCOXON'S rank sum test)

x P<0.05, xx P<0.01 Significant difference from control (CHI-SQUARE test)

の観察で全ての F₁ に異常は認められなかった。

4. F₁ の臓器重量, 骨格観察, 機能検査, 行動検査 および生殖能力 (マウス, ラット)

3 週令の臓器重量に関して問題となる変化はなかった。出生後 4 日および離乳時の骨格観察の結果は, マウスの場合, CCL の 1,000 mg/kg/day 投与群で離乳時の尾椎骨数が対照群に比して有意に減少したのを除いて, マウス, ラットとも他の全てのパラメーターに関して対照群と検体投与群との間に有意差はなかった。

4 週令に行なった機能検査および 7 週令の行動観察 (マウス) および学習試験 (ラット) の結果について, 検体投与群で変化はなかった (Table 15)。

F₁ の交配率および妊娠率ならびに F₁ の胎仔および新生仔 (F₂) の発育観察結果においてマウス, ラットとも対照群と検体投与群との間に有意差のみられた項目もあったが, いずれも投与量との相関のない変動であった (Table 16)。妊娠しなかった雌の性腺の病理組織学的検査ではいずれも異常はみられなかった。

考 察

CCL および対照薬として CEX をマウス, ラットおよびウサギの器官形成期に経口投与し, 胎仔および新生仔 (マウス, ラット) におよぼす影響を観察した。

マウスの場合 CEX について, 未経産処女マウスによる予備試験で死亡例のない 1,000 mg/kg/day を用いて本実験を行なったにもかかわらず, 本実験では死亡例が多かった (20/30 例)。これは未経産処女マウスと妊娠

マウスにおいては CEX に対する感受性が異なることを暗示している。

ラットの死亡例はなかったが, CCL の 500 mg/kg/day 以上の用量の投与群で, 摂餌量の減少に起因すると考えられる妊娠母獣の体重増加抑制があった。

ATKINSON *et al*⁹⁾ は各種の実験動物に Cephaloridine を投与し, ウサギの方がラットより毒性発現の感受性の高いことを報告している。CCL に関して, 未経産処女ウサギによる予試験でラット, マウスで死亡のみられない 100 mg/kg/day 投与により 3/5 例の死亡をみており, 本剤についてもラット, マウスに比しウサギの方が感受性が高いことが示唆された。本実験においても, CCL の 80 mg/kg/day と 40 mg/kg/day 投与群で一部のウサギ母獣が死亡した。CEX の 40 mg/kg/day 投与では全例の母獣が死亡しており, CEX に比し CCL の方が妊娠ウサギに対する毒性は弱い。

3 動物種に共通する変化として, 妊娠母獣の盲腸湿重量の増加がみられた。これはこの種の薬剤による腸内細菌叢の変化に伴う影響と考えられる (峰下および村岡⁹⁾, 村上¹⁰⁾)。

ラットとマウスにおいては分娩後 21 日においても同様の盲腸の肥大がみられ, 腸内細菌叢の変化に伴うと思われる影響は分娩後 21 日においても残存していることが示唆された。

マウス, ラットの妊娠末期母獣臓器, カーカスにみられた重量変化は, 分娩後 21 日の剖検所見としては認められなかった。このような重量変化はラット急性毒性

試験¹¹⁾の場合と同様、休薬によって回復するものと考えられる。

マウスの場合、CCLの1,000 mg/kg/day以上の用量の投与群で生存胎仔の体重、体長、尾長の減少が有意な差として認められた。HANASONO *et al.*¹²⁾は、マウスにCCLの1,000 mg/kg/dayを妊娠6日から15日まで経口投与したとき胎仔体重がわずかに減少することを報告している。哺育試験における新生仔の体重(出生時)も減少していることから、CCLの1,000 mg/kg/day以上の投与により胎仔の発育が抑制されたものと考えられる。CCLの1,000 mg/kg/day以上の用量の投与群で、性比の偏向傾向と死胚の増加傾向が観察された。新生仔の性比と出生率は、正常であり、胎仔および新生仔の所見を総合して検定を行なうと、性比、死胚率とも変化が認められなくなる。したがって、CCLはマウスの死胚率および性比に影響を与えないと推察される。

胎仔に発現した異常は、いずれも低頻度の散発的発現であった。

やや高い発現は、マウスにおけるCEXの1,000 mg/kg/day投与群の波状肋骨発現(7.9%)であった。しかしこの異常は特定の母獣に集中して発現したので、順位和検定ではこの発現率を有意性のあるものとは見なしえなかった。ラットの場合、各種抗生物質により胎仔に水腎症が多発するという報告¹³⁾がある。しかし、本実験におけるラットの水腎症発現頻度は、CCL投与各群において13.3~21.9%で対照値15.5%との間に、いずれも有意差はみられなかった。

マウス、ラットとも新生仔の出生率、哺育率、体重変化、一般症状、行動、生殖能力などの観察で検体投与に起因すると考えられる所見は得られなかった。

以上のように、本実験条件下においてCCLは他のCephalosporin系抗生物質¹⁴⁻¹⁹⁾と同様に、少なくとも動物実験において、次世代への影響の少ない抗生物質であると結論される。

謝 辞

本研究を遂行するに当たり、御指導をいただいた塩野義製薬株式会社研究所、長谷川靖彦博士に深く謝意を表します。

文 献

- 1) 五島暎智子: 新薬シンポジウムII-A. Cefaclor (抗菌力). *Chemotherapy* 27: 418~422, 1979
- 2) WILSON, J. G. & J. WARKANY: Methods for administering agents and detecting malformations in experimental animals. *Teratology: Principles and Techniques* pp. 262~272, 1965
- 3) DAWSON, A. B.: A note on the staining of the skeleton of cleared specimens with Arizarin red S. *Stain Technol.* 1: 123~124, 1926
- 4) 真島英信編: 生理学, VII. 中枢神経系, 150頁, 文光堂, 1956
- 5) 高木敬次郎, 小沢 光編: 薬物学実験, I. 中枢神経の薬理, 49~76, 南山堂, 1960
- 6) 浅見幸男, 犬飼利也, 大塚 勝, 本間健資, 柳 義和, 北川純男: 新規 Benzodiazepine 系化合物 Nimetezapam (S-1530) の中枢作用. *応用薬理* 7(5): 705~722, 1973
- 7) WILLIAM, C. B.: Early age difference in maze performance in the albino rat. *J. Genetic Psychology* 56: 439~453, 1940
- 8) ATKINSON, R. M. CAISEY, J. D. CURRIE, J. P. MIDDLETON, T. R. PRATT, D. A. H. SHARPE, H. M. and TOMICH, E. G.: Subacute toxicity of cephaloridine to various species. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 8: 407~428, 1966
- 9) 峰下鏡雄, 村岡義博: 抗生物質投与によって招来されたラットの盲腸拡張について. *無菌生物* 1: 41~42, 1971
- 10) 村上宏: ペニシリン投与ラットの盲腸拡張機構. *無菌生物* 2: 62, 1972
- 11) 長谷川隆司, 三好幸二, 清水康資, 野村 章, 仲澤政雄, 原田喜男: Cefaclor の急性、亜急性ならびに慢性毒性試験. *Chemotherapy* 27(S-7): 765~811, 1979
- 12) HANASONO, G. K.; J. K. MARKHAM, E. R. ADAMS, D. G. HOFFAMAN, N. V. OWEN, and D. MORTON: Personal communication
- 13) 高谷雅己: 抗生物質による奇形の実験的発生. *大阪大医学部雑誌* 14: 107~115, 1965
- 14) 青山卓夫, 古岡謙二郎, 長谷川徳雄, 根本克利: Cephalixin のマウスおよびラットにおける催奇形性試験. *応用薬理* 3: 249~263, 1969
- 15) 峰下鏡雄, 長谷川靖彦, 吉田豊彦, 光前嗣郎, 前田とも子, 山本あつ子, 大鳥 寛: 妊娠中に投与された Cephaloglycin のマウス・ラットの胎仔ならびに哺乳仔に及ぼす影響. *Chemotherapy* 18: 39~44, 1970
- 16) 渡辺信夫, 岩波黄葵, 藤井登志之: Cefazolin-Sodium の毒性および胎仔への影響. *Chemotherapy* 18: 528~543, 1970
- 17) 増田 裕, 鈴木善雄, 小此木丘: Cephadrine の実験動物に対する毒性試験および胎仔におよぼす影響について. *Chemotherapy* 23: 37~67, 1975
- 18) 水谷正寛, 伊原敏夫, 高野喜一: Cephacetrile のマウス・ラットおよびウサギの胎仔発生ならびに生後の発育, 分化におよぼす影響. *基礎と臨床* 9: 3137~3158, 1975
- 19) 松崎明紀, 阿久津貞夫, 島村達夫, 本多秀雄: Cefatrizine (S-640P) の催奇形性に関する研究(第3報) *Cefatrizine* 大量投与時のマウス・ラットの胎仔および新

REPTODUCTION STUDY OF CEFACLOR (CCL)

1. TERATOLOGICAL STUDY IN MICE, RATS AND RABBITS

AKIRA NOMURA, TADAKAZU FURUHASHI, ERI IKEYA AKEMI SAWAKI

and HIROSHI NAKAYOSHI

Nomura Research Institute

A teratological study on cefaclor, a new cephalosporin antibiotic, was carried out in mice, rats and rabbits with the following results.

1) Mice and rats

Twelve-week-old primigravid mice and rats were used. Cefaclor was administered orally at the doses of 250, 500, 1,000 and 2,000 mg/kg/day to pregnant mice from day 6 through 15 of pregnancy, and to rats from day 7 through 17 of pregnancy. For the reference compound, cephalixin was administered orally at the dose of 1,000 mg/kg/day in mice and 2,000 mg/kg/day in rats in the same manner. Number of implants, fetal mortality and external, skeletal and visceral malformations, body weight, body length, tail length and sex of each fetus were examined on live fetuses obtained by cesarean section on day 18 of pregnancy in mice and day 20 of pregnancy in rats.

Twenty maternal deaths occurred in the cephalixin group in mice, but no maternal death occurred in cefaclor-treated mice. Growth of fetuses and of newborn at birth was inhibited in the cefaclor-1,000 and 2,000 mg/kg/day-treated groups. No significant difference between the untreated control and cefaclor-treated groups was observed in the body weight of weanlings, indicating that the intrauterine growth inhibition caused by cefaclor is caught up by the weaning. No dose-related changes were observed in external appearance, skeletal or visceral malformations in live fetuses and in the reproductive function of F₁ rats.

Body weight gain and food intake of pregnant dams were significantly decreased in the 500, 1,000 and 2,000 mg/kg/day-treated groups compared to the untreated control in the rat study.

2) Rabbits

Five-month-old primigravid New Zealand White Rabbits were used. Cefaclor was administered orally at the doses of 10, 20, 40 and 80 mg/kg/day to pregnant rabbits from day 6 through 18 of pregnancy. For the reference compound, cephalixin was administered orally at the dose of 40 mg/kg/day in the same manner as that of cefaclor. On day 28 of pregnancy, pregnant rabbits were autopsied and examined for adverse effects of the drugs on fetuses. Ten, six and two maternal death were observed in the cephalixin-40 mg/kg/day-treated group, cefaclor-80 mg/kg/day and 40 mg/kg/day-treated groups, respectively. No dose-related changes were observed in external appearance, visceral or skeletal malformations and body weight, body length and tail length in live fetuses, indicating that cefaclor has no teratological effects on rabbit fetuses under all employed conditions.