

## Cefoperazone (T-1551) の毒性試験 (第5報)

——ラットにおける生殖試験——

中田弘子・中村昌三・稲場淳子

小前憲久・高井 明

富山化学工業株式会社総合研究所

セファロsporin系抗生物質である cefoperazone (CPZ, T-1551) を皮下あるいは静脈内に投与し、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

雄に、投与量に比例した体重増加抑制および摂水量の増加が、また、雌には体重増加抑制がみられたが、雌雄の生殖ならびに胚・胎仔に対する影響は認められなかった。

## 2. 器官形成期投与試験

母体体重の増加抑制、摂餌量の減少および摂水量の増加が認められたが、胎仔の致死性は認められなかった。また、投与量に関係なく一部の胎仔体重および出生仔の発育に抑制がみられたが、外形、骨格および内臓に CPZ 投与による影響は認められず、哺育率、生存率、生後分化の時期、行動、学習、情動性および生殖能力にも異常は認められなかった。

## 3. 周産期および授乳期投与試験

CPZ 投与群では、分娩後の母体体重と摂水量に有意な増加が認められたが、妊娠期間、出生率および哺育率には影響は認められなかった。出生仔の発育、行動、学習、情動性および生殖能力にも異常は認められなかった。

Cefoperazone (CPZ, T-1551) の急性毒性<sup>1)</sup>、ラットを用いての亜急性毒性および慢性毒性<sup>2)</sup>、ビーグル犬およびカニクイザルを用いての亜急性毒性<sup>3,4)</sup>については前報で報告したが、今回、著者らはラットの妊娠前から妊娠初期まで、器官形成期、妊娠末期から離乳期まで、CPZ を投与し、母体、胎仔および出生仔への影響を検討したので報告する。

## I. 実験材料および方法

## 1. 使用動物と飼育条件

日本クレア産の SPF-SD 系ラットを用いて実験を行った。動物は室温 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $60 \pm 10\%$ の空調下で飼育し、日本クレア製固型飼料 CE-2 または CA-1 および水道水を自由に摂取させた。

## 2. 実験方法と投与期間

## 1) 妊娠前および妊娠初期投与試験

雌では生後6週から60日間薬物を投与したのち雌と交配し交配成立までの期間薬物の投与を続けた。雌は交配14日前より妊娠7日目まで薬物投与を続けた。

## 2) 器官形成期投与試験

生後14週齢に達した無処置の雌雄を交配し、妊娠の成

立した雌に妊娠7日目から17日目までの11日間連日薬物を投与した。

## 3) 周産期および授乳期投与試験

生後12週齢に達した無処置の雌雄を交配し、妊娠の成立した雌に妊娠17日目から分娩後21日まで連日薬物を投与した。

## 3. 投与方法および投与量

本薬物は静脈内適用の薬物であるが、ラットへの長期間静脈内連続投与が困難なので、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皮下投与を、器官形成期投与試験では静脈内投与を採用した。投与量は、皮下投与では予備実験として 2000 mg/kg, 1000 mg/kg および 500 mg/kg を20日間連続皮下投与したところ 2000 mg/kg および 1000 mg/kg では局所刺激性が強く、長期間投与は不可能と判断し臨床量の約10倍である 500 mg/kg を大量とし、少量としては臨床量の約2~3倍に当たる 125 mg/kg を、中間量として 250 mg/kg を採用した。静脈内投与においては、予備実験として 3000 mg/kg, 2000 mg/kg および 1000 mg/kg を妊娠ラットに妊娠7日目から17日目までの11日間連続投与したところ、3000 mg/kg および 2000 mg/kg では

母体体重の抑制が著しく、母体に対する影響を考慮して1000 mg/kg を本実験における大量とした。少量としては、臨床量の約5倍である250 mg/kg を、中間量としては500 mg/kg を採用した。薬物は生理食塩液に溶解し、投与量は体重100 g 当たり1 ml となるように調製した。対照群には生理食塩液を投与した。また、妊娠中の投与量は妊娠0日の体重を基準として投与した。なお、3000 mg/kg および2000 mg/kg 投与においても母体の死亡および流産は認められず胎仔に対する影響は認められなかった。

#### 4. 観察および検査項目

##### 1) 妊娠前および妊娠初期投与試験

1群につき雌雄22~24対を用いて交配前の投与期間終了後1週間交配させ妊娠の有無により雌雄の生殖能力を検索した。妊娠した雌については、妊娠20日目に屠殺開腹して黄体数、着床数、死亡仔数および生存胎仔数を調べた。生存仔については性別の判定を行ない、体重を測定したのち外形異常の有無について調べ、半数を骨格観察<sup>5)</sup>に、半数を内臓観察<sup>6,7)</sup>に供した。母体については肉眼的に内臓を観察したのち主要臓器の重量を測定した。

##### 2) 器官形成期投与試験

各群30匹の妊娠雌を使用し、20匹を妊娠21日に屠殺開腹して妊娠前および妊娠初期投与試験と同様に検査した。残りの各群10匹の妊娠雌は自然分娩させ、生後24時間以内に出産仔数とその生死、性別および外形異常の有無を調べ体重を測定したのち、そのまま母体に哺育させた。なお、生後4日に体重を測定したのち1母体の哺育仔が約10匹になるように選別して哺育を継続させ、残りの仔は骨格観察に供した。哺育仔は1週間ごとに6週まで体重を測定するとともに行動異常の有無、耳介開展、毛生、乳頭の出現、歯牙萌出、眼瞼の開裂、精巣の下降および陰の開口などの生後分化の状態を観察した。母体は離乳時に屠殺して内臓を肉眼的に観察したのち、子宮内の着床痕数より胎仔の出生率を算定した。生後6週時に育成仔全例について一般症状の観察を行なったのち各母体より雌雄おのおの2匹を選抜して飼育し、残りの仔は剖検し肉眼的に内臓を観察したのち主要臓器の重量を測定した。飼育を継続した仔は8週齢で1母体につき雌雄各1例(1群につき雌雄10匹ずつ)の仔を使用して学習能力の検索のためにwater T-maze 試験<sup>8)</sup>を行なった。なお、試験は1日5回試行させゴールに達するまでの所要時間および誤りの回数を4日間記録した。さらに情動性の検索のために10週齢でwater T-maze 試験に用いたのと同じ動物を用いてopen field 試験<sup>9)</sup>を実施した。また、12週齢時に6週齢で選抜して残した仔全例

(各群雌雄20匹)を用いて兄妹交配をさせて1対1で1週間交配させ、生殖能力を検索し、妊娠末期に剖検して胎仔(F<sub>2</sub>)の観察を行なった。

##### 3) 周産期および授乳期投与試験

各群20匹の妊娠雌を使用し、全例自然分娩させ生後24時間以内に出産仔数とその生死、性別および外形異常の有無を調べ出生仔の体重を測定したのち、そのまま母体に哺育させた。なお、生後4日目に体重を測定したのち1母体の哺育仔が約10匹になるように選別して哺育を継続させ、残りの仔は骨格観察に供した。哺育仔は1週間毎に6週まで体重を測定するとともに行動異常の有無、生後分化の状態を観察した。母体は離乳時に屠殺して内臓を肉眼的に観察したのち子宮内の着床痕数より胎仔の出生率を算定した。また、生後6週で育成仔全例について一般症状の観察を行なったのち各母体より雌雄おのおの1匹ずつを選抜して飼育を継続し残りの仔は剖検して肉眼的に内臓を観察したのち主要臓器の重量を測定した。飼育を継続した仔は8週齢で1群10匹ずつの雌雄について学習能力の検索のためにwater T-maze 試験を行ない、10週齢で同じ動物を用いて情動性の検索のためにopen field 試験を行なった。生後12週齢では6週齢で選抜して残した仔全例を用いて兄妹交配をさせて1対1で1週間交配させ、交配の成立および妊娠の成立について観察し、妊娠の末期には剖検して胎仔(F<sub>2</sub>)の観察を行なった。

## II. 実験成績

### 1. 妊娠前および妊娠初期投与試験

#### 1) 雄および母体におよぼす影響

雄の投与期間中の体重の推移をFig. 1に、摂餌量をFig. 2に、摂水量をFig. 3に示す。体重増加には投与量に比例した抑制が認められ、500 mg/kg 群では2週目以後に対照群との間に有意差が認められた。摂餌量には差が認められなかったが、250 mg/kg 群の1~3週および8週と500 mg/kg 群の7週を除く全期間に摂水量の有意な増加が認められた。

母体の実験期間中の体重増加をFig. 4に、摂餌量をFig. 5に、摂水量をFig. 6に示す。交配前の投与期間中は薬物投与各群に母体体重の有意な抑制が認められたが、交配成立後の妊娠期間中には差は認められなかった。摂餌量、摂水量についても差は認められなかった。また、交尾率、妊娠率についても異常は認められず実験終了後の母体の臓器重量および肉眼的所見にも各群ともに異常は認められなかった。

#### 2) 胎仔におよぼす影響

出産前の検査結果をTable 1に示す。黄体数、着床

Fig. 1 Body weight gain of male rats administered CPZ subcutaneously on fertility study

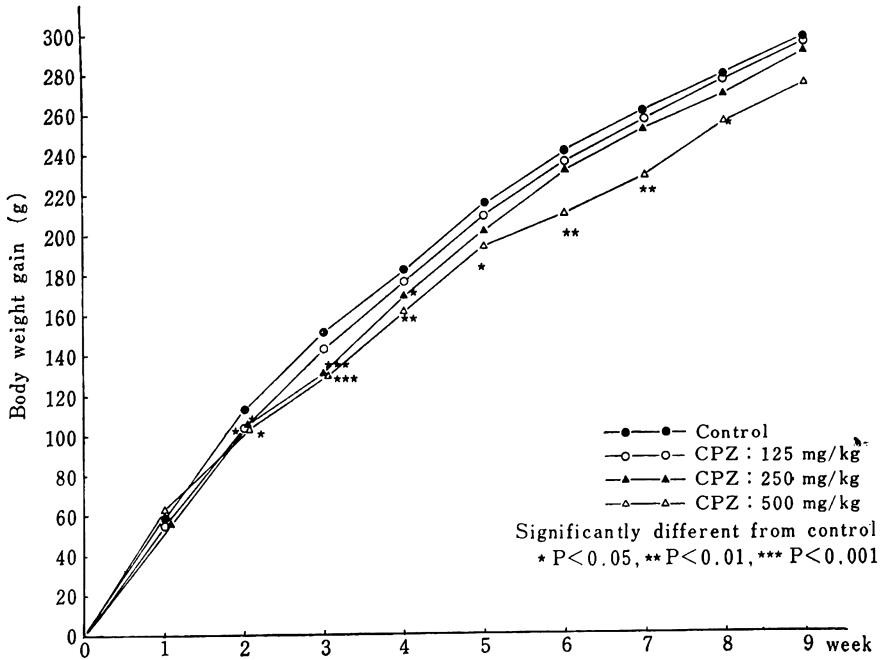


Fig. 2 Food consumption of male rats administered CPZ subcutaneously on fertility study

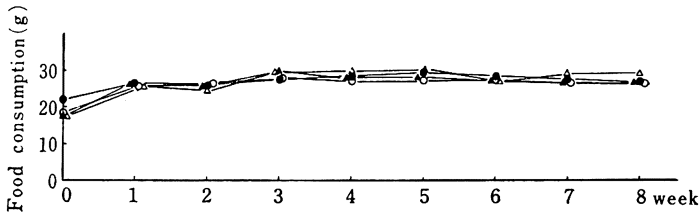


Fig. 3 Water intake of male rats administered CPZ subcutaneously on fertility study

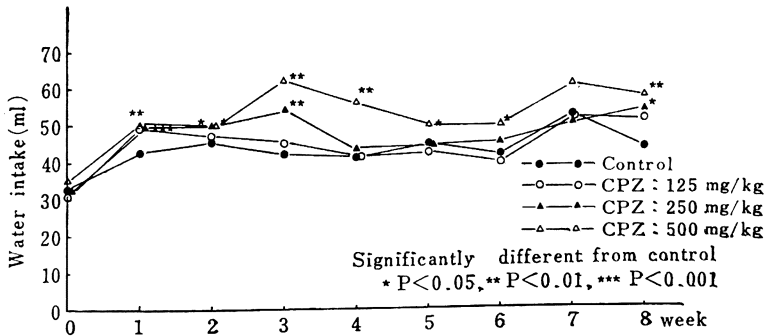


Fig. 4 Body weight gain of female rats administered CPZ subcutaneously on fertility study

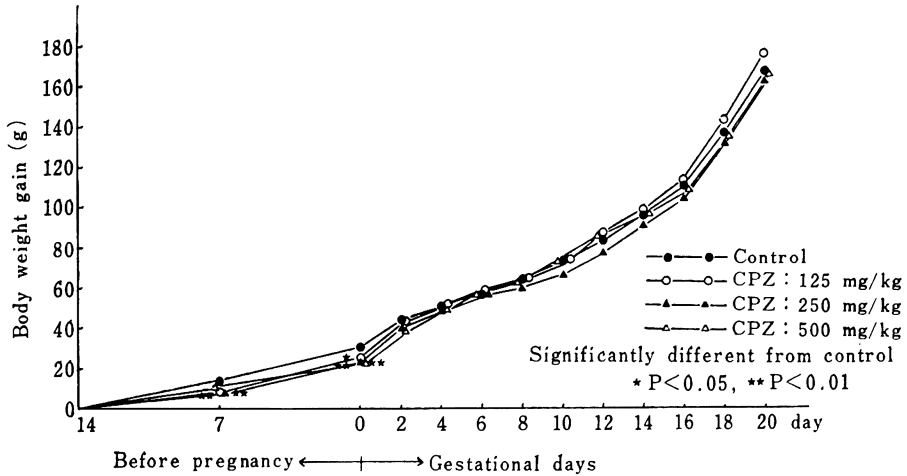


Fig. 5 Food consumption of female rats administered CPZ subcutaneously on fertility study

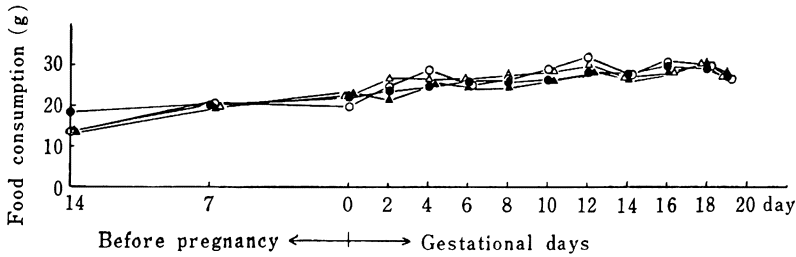
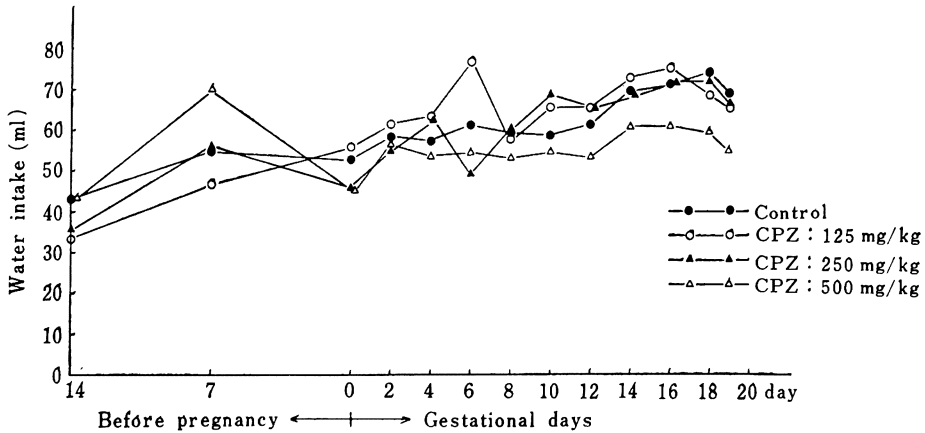


Fig. 6 Water intake of female rats administered CPZ subcutaneously on fertility study



数, 着床前後の卵および胚の死亡数および生存仔数には対照群と CPZ 投与群との間に差は認められなかった。外形異常としては対照群に外脳症が 1 例, 250 mg/kg 群

に兔唇が 1 例認められた。

骨格観察および内臓観察の結果を Table 2 に示す。骨格異常は全く認められず変異として胸骨核の不相称, 椎

Table 1 Effect of subcutaneous administration of CPZ in rat fetuses and pregnant rats on fertility study

Dose (mg/kg)	Control	125	250	500
No. of mating rats	23	24	24	22
No. of copulated rats (%)	21(91.3)	20(83.3)	22(91.7)	22(100)
No. of pregnant rats (%)	20(95.2)	20(100)	21(95.5)	20(90.9)
No. of corpora lutea (Mean±S.E.)	294(14.7±0.49)	305(15.3±0.46)	306(14.6±0.34)	290(14.5±0.41)
No. of implants (Mean±S.E.)	266(13.3±0.68)	291(14.6±0.46)	290(13.8±0.46)	280(14.0±0.42)
No. of pre-implantation egg loss (%)	28(9.5)	14(4.6)	16(5.2)	10(3.5)
No. of dead fetuses (%)	19(7.1)	9(3.1)	19(6.6)	23(8.2)
No. of alive fetuses (Mean±S.E.)	247(12.4±0.76)	282(14.1±0.46)	271(12.9±0.38)	257(12.9±0.44)
No. and mean body weight of fetuses (g±S.E.)				
Male	140(3.83±0.076)	148(3.58±0.075)	138(3.66±0.074)	145(3.87±0.084)
Female	107(3.63±0.072)	134(3.45±0.083)	133(3.40±0.060)	112(3.61±0.082)
Malformed fetuses (%)	1(0.4)	0	1(0.4)	0
Exencephaly	1	-	-	-
Cleft lip	-	-	1	-
Mean organ weight of pregnant rats (g±S.E.)				
Heart	0.94±0.032	0.99±0.031	0.96±0.026	0.94±0.092
Lung	1.31±0.034	1.28±0.023	1.23±0.024	1.28±0.026
Liver	16.58±0.309	17.29±0.416	15.79±0.279	16.41±0.357
Kidney Left	1.10±0.021	1.09±0.029	1.07±0.019	1.10±0.020
Right	1.11±0.024	1.19±0.031	1.11±0.017	1.15±0.020
Spleen	0.71±0.023	0.75±0.022	0.74±0.023	0.75±0.023

体の分裂, 14肋の形成, 腰椎の過剰が認められたが, いずれも対照群と CPZ 投与群との差は認められなかった。化骨の進行度としては胸骨核の化骨度, 腰椎後椎骨化骨数, 前肢指骨および後肢趾骨の化骨数について調べたが差は認められなかった。内臓の異常としては対照群に臍帯ヘルニア, 卵巣位置異常と子宮角欠損の合併症および尿管拡張が各 1 例認められた。CPZ 投与群では各群に尿管拡張が認められたのみであった。

## 2. 器官形成期投与試験

### 1) 母体におよぼす影響

母体体重の推移を Fig. 7 に示す。妊娠期間中は 250 mg/kg 群では 11 日目から, 1000 mg/kg 群では 15 日目から有意な抑制が認められたが, 分娩後は一定の傾向は認められず 250 mg/kg 群では 14 日後に有意な抑制を, 1000 mg/kg 群では 21 日後に有意な増加を認めた。摂餌量および摂水量を Fig. 8 および Fig. 9 に示す。摂餌量には CPZ 投与全群に投与直後より妊娠 14 日まで有意な抑制が認められたが, 分娩後は対照群とほとんど変わらぬ摂餌量であった。摂水量には投与直後より各群に有意な増

加が認められた。母体の肉眼的内臓観察および臓器重量には異常は認められなかった。

### 2) 胎仔 (F<sub>1</sub>) におよぼす影響

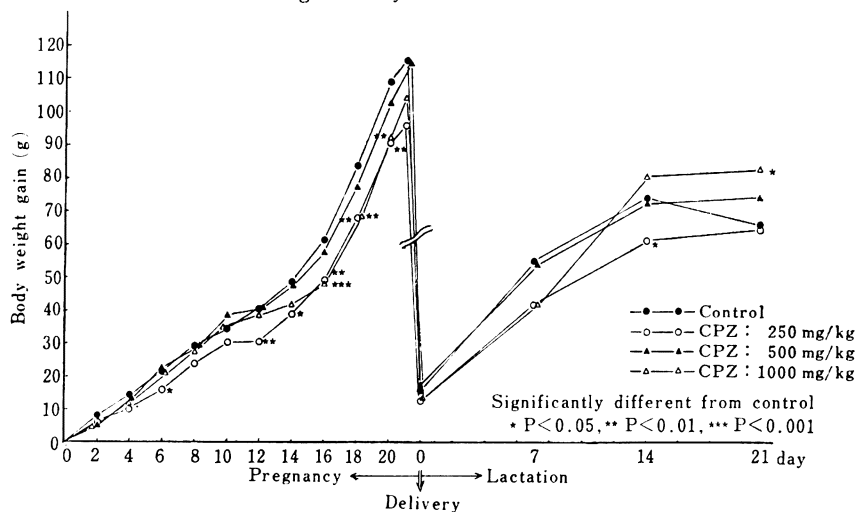
出産前検査の結果を Table 3 に示す。黄体数, 着床数, 死亡仔数および生存仔数には対照群と CPZ 投与群に差は認められず, 生存仔の平均体重では 1000 mg/kg 群の雌にのみ軽度の抑制が認められた。外形異常としては 500 mg/kg 群に無尾と内反足の合併症が 1 例, 1000 mg/kg 群に口蓋裂が 1 例認められた。

骨格および内臓観察の結果を Table 4 に示す。骨格異常として対照群に中足骨の過剰が 1 例, 250 mg/kg 群と 500 mg/kg 群に肋骨の異常が各 1 例認められた。変異としては胸骨核の不相称, 椎体の分裂, 14肋の形成, 腰椎の過剰がみられたが対照群と CPZ 投与群に差は認められなかった。また, 化骨の進行度として胸骨核の化骨度, 腰椎後椎骨化骨数, 前肢指骨および後肢趾骨の化骨数について調べたが, 対照群と CPZ 投与群に差は認められなかった。内臓の異常としては側脳室の拡張が対照群にのみ 1 例みられ, その他腎盂の拡張, 尿管の拡張が対

Table 2 Effect of subcutaneous administration of CPZ on skeleton and viscera in rat fetuses on fertility study

Dose (mg/kg)	Control	125	250	500
No. of fetuses examined in skeleton	127	149	143	134
Abnormality	0	0	0	0
Variation				
Asymmetry of sternbrae (%)	1(0.8)	0	0	0
Split of vertebral corpus (%)	2(1.6)	1(0.7)	1(0.7)	0
14th rib (%)	2(1.6)	4(2.7)	7(4.9)	8(6.0)
Excess of lumber vertebrae (%)	1(0.8)	0	2(1.4)	2(1.5)
Degree of ossification				
Retarded ossification of sternbrae (%)	42(33.1)	49(32.9)	49(34.3)	43(32.1)
No. of ossified sacral and caudal vertebrae (Mean±S.E.)	8.3±0.13	8.2±0.09	8.2±0.12	8.4±0.12
No. of ossified phalanges in fore limbs (Mean±S.E.)	1.9±0.33	1.6±0.36	2.2±0.47	2.3±0.33
No. of ossified phalanges in hind limbs (Mean±S.E.)	0	0	0.1±0.08	0
No. of fetuses examined in viscera	120	133	128	123
Malformed fetuses (%)	3(2.5)	4(3.0)	7(5.5)	6(4.9)
Umbilical hernia	1	-	-	-
Defect of unilateral uterus and ectopic ovary	1	-	-	-
Dilatation of ureter	1	4	7	6

Fig. 7 Body weight gain of rats administered CPZ intravenously on teratological study



照群および CPZ 投与群の投与量に関係なく全群に認められた。

### 3) 出生子におよぼす影響

各群10匹ずつの母体から自然分娩した仔の哺育成績および発育状態を Table 5 に示す。妊娠期間は投与量に比例して少しずつ長くなる傾向にあり 500 mg/kg 群および 1000 mg/kg 群では統計的には有意差が認められたが (t-検定), 妊娠期間としては正常範囲に入るものと思わ

れる。出産仔数, 出生率, 哺育率および生後6週までの生存率には対照群と CPZ 投与群に差を認めなかったが, 育成仔の発育については 250 mg/kg 群にのみ軽度の発育抑制が認められた。出生仔の外形異常は全く認められず, 行動状態および生後分化の時期についても差は認められなかった。

生後4日で淘汰した仔についての骨格観察の結果を Table 6 に示す。骨格異常は全く認められず, 変異およ

Fig. 8 Food consumption of rats administered CPZ intravenously on teratological study

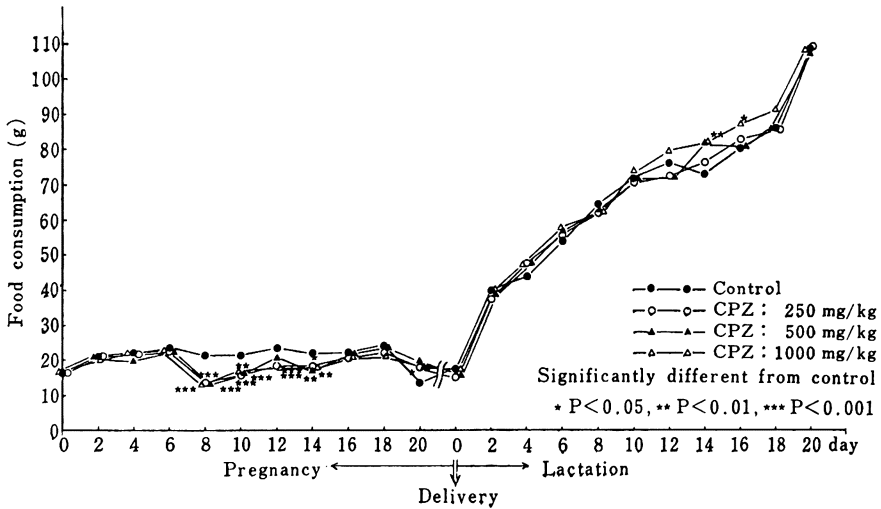
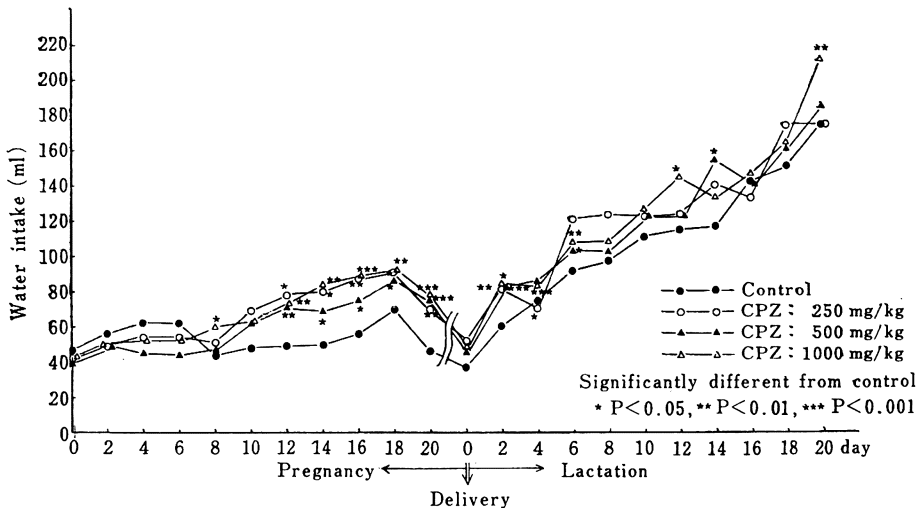


Fig. 9 Water intake of rats administered CPZ intravenously on teratological study



び化骨の進行度にも対照群と CPZ 投与群との差は認められなかった。

生後6週で剖検した仔 (F<sub>1</sub>) の臓器重量および内臓の肉眼的観察の結果を Table 7 に示す。臓器重量には対照群と CPZ 投与群との差は認められなかった。内臓の異常としては 250 mg/kg 群と 1000 mg/kg 群にそれぞれ 3 例の腎盂の拡張が認められた。また、剖検に先立って全例について一般症状の検査を行なったが異常は認められなかった。結果を Table 8 に示す。

学習能力および情動性を検索するために行なった water T-maze 試験および open field 試験の結果を Table 9, Table 10 に示す。学習能力、情動性ともに対照群と CPZ 投与群との差は認められなかった。

生後12週齢で行なった F<sub>1</sub> の生殖能力および F<sub>2</sub> におよぼす影響について Table 11 に示す。交尾率、妊娠率、黄体数、着床数、死亡仔数、生存仔数および生存仔の平均体重に対照群と CPZ 投与群との差は認められなかった。F<sub>2</sub> の外形異常としては 1000 mg/kg 群に指の異常が

Table 3 Effect of intravenous administration of CPZ in rat fetuses and pregnant rats on teratological study

Dose (mg/kg)	Control	250	500	1000
No. of litters	20	20	20	20
No. of corpora lutea (Mean±S.E.)	291(14.6±0.52)	292(14.6±0.47)	301(15.1±0.31)	326(16.3±0.45)
No. of implants (Mean±S.E.)	250(12.5±0.85)	264(13.2±0.68)	261(13.1±0.67)	295(14.8±0.70)
No. of dead fetuses (%)	12(4.8)	19(7.2)	16(6.1)	21(7.1)
No. of alive fetuses (Mean±S.E.)	238(11.9±0.86)	245(12.3±0.64)	245(12.3±0.62)	274(13.7±0.71)
No. and mean body weight of fetuses (g±S.E.)				
Male	130(5.20±0.080)	128(5.06±0.068)	115(5.14±0.076)	140(4.96±0.096)
Female	108(4.95±0.066)	117(4.80±0.077)	130(4.86±0.088)	134(4.60±0.093)*
External observation				
No. of malformed fetuses (%)	0	0	1(0.4) absent tail and club foot	1(0.4) cleft palate
No. of fetuses with other lesions (%)	1(0.4) hematoma	1(0.4) hematoma	0	0
Mean organ weight of pregnant rats (g±S.E.)				
Heart	0.94±0.020	0.89±0.057	0.91±0.024	0.83±0.026
Lung	1.26±0.031	1.26±0.042	1.33±0.048	1.22±0.025
Liver	13.26±0.354	11.68±0.309	12.87±0.260	11.83±0.308
Kidney Left	1.02±0.021	0.94±0.026	1.04±0.024	0.99±0.023
Kidney Right	1.07±0.021	1.00±0.021	1.06±0.024	1.02±0.022
Spleen	0.62±0.019	0.59±0.018	0.64±0.019	0.58±0.021

Significantly different from control \*P&lt;0.01

Table 4 Effect of intravenous administration of CPZ on skeleton and viscera in rat fetuses on teratological study

Dose (mg/kg)	Control	250	500	1000
No. of fetuses examined in skeleton	123	127	129	142
Abnormality (%)	1(0.8) excess of metatarsus	1(0.8) rib	1(0.8) rib	0
Variation				
Asymmetry of sternbrae (%)	8(6.5)	5(3.9)	6(4.7)	4(2.8)
Split of vertebral corpus (%)	1(0.8)	3(2.4)	3(2.3)	3(2.1)
14th rib (%)	1(0.8)	0	1(0.8)	1(0.7)
Excess of lumbar vertebrae (%)	4(3.3)	1(0.8)	2(1.6)	3(2.1)
Degree of ossification				
Retarded ossification of sternbrae (%)	2(1.6)	8(6.3)	8(6.2)	6(4.2)
No. of ossified sacral and caudal vertebrae (Mean±S.E.)	10.5±0.15	10.0±0.15	10.4±0.21	10.2±0.15
No. of ossified phalanges in fore limbs (Mean±S.E.)	7.7±0.12	7.6±0.18	7.9±0.10	8.0±0.04
No. of ossified phalanges in hind limbs (Mean±S.E.)	5.3±0.32	5.6±0.36	6.1±0.28	6.1±0.37
No. of fetuses examined in viscera	115	118	116	132
Malformed fetuses (%)	17(14.8)	12(10.2)	8(6.9)	14(10.6)
Dilatation of lateral ventricles	1	0	0	0
Pyelectasia	3	1	1	2
Dilatation of ureter	13	11	7	12



Table 5 Effect of intravenous administration of CPZ on development of offsprings on teratological study

	Dose (mg/kg)			
	Control	250	500	1000
No. of litters	10	10	10	10
Gestational period (day ± S.E.)	21.7 ± 0.11	21.9 ± 0.13	22.1 ± 0.12*	22.2 ± 0.13*
No. of implants	157	158	146	143
No. of new born young	139	139	132	132
Delivering rate (%)	88.5	88.0	90.4	92.3
Weaning rate (%) <sup>a)</sup>	100	100	100	99.0
Survival rate (%) <sup>b)</sup>	100	100	100	99.0
No. and mean body weight of offsprings (g ± S.E.)				
at birth				
Male	66	73	71	67
Female	73	66	61	65
4th day (after reduction)				
Male	49	50	49	52
Female	51	50	50	48
1st week				
Male	49	50	49	52
Female	51	50	50	48
2nd week				
Male	49	50	49	48
Female	51	50	50	52
3rd week				
Male	49	50	49	52
Female	51	50	50	47
4th week				
Male	49	50	49	52
Female	51	50	50	47
5th week				
Male	49	50	49	52
Female	51	50	50	47
6th week				
Male	49	50	49	52
Female	51	50	50	47
Differentiation (%)				
Separation of auricle on 4th day	100	100	100	100
Appearance of dosal hair on 4th day	100	100	100	100
Appearance of nipples on 7th day	100	100	100	100
Eruption of incisors on 14th day	100	100	100	100
Separation of eyelids on 14th day	96.0	92.0	98.0	100
Descent of testis on 4th week	100	100	100	100
Opening of vagina on 5th week	55.7	62.0	63.5	50.0

a) (No. of offsprings at 3rd week / No. of offsprings at 4th day) × 100    b) (No. of offsprings at 6th week / No. of offsprings at 4th day) × 100  
 Significantly different from control \* P < 0.05

Table 6 Effect of intravenous administration of CPZ on skeleton in rat neonate (at 4th day after birth) on teratological study

Dose (mg/kg)	Control	250	500	1000
No. of neonates examined	30	32	28	22
Abnormality (%)	0	0	0	0
Variation				
Excess of sternebrae (%)	0	1 (3.1)	0	0
Split of vertebral corpus (%)	5 (16.7)	0	0	0
14th rib (%)	2 (6.7)	0	1 (3.6)	0
Excess of lumbar vertebrae (%)	1 (3.3)	1 (3.1)	2 (7.1)	0
Degree of ossification				
No. of ossified sacral and caudal vertebrae (Mean±S.E.)	21.7±0.40	21.5±0.72	22.0±0.70	21.8±0.57
No. of ossified phalanges in fore limbs (Mean±S.E.)	16.0±0	16.0±0	15.9±0.11	16.0±0
No. of ossified phalanges in hind limbs (Mean±S.E.)	17.9±0.13	17.7±0.20	17.1±0.47	16.8±0.86

Table 7 Organ weight and visceral malformation of offsprings at 6 weeks administered CPZ intravenously on teratological study

Dose (mg/kg)	Control	250	500	1000
No. of offsprings examined				
Male	29	30	29	32
Female	31	30	30	27
Body weight (g±S.E.)				
Male	187.9±1.99	182.0±2.40	186.5±1.89	181.7±3.75
Female	147.3±2.37	142.0±1.56	142.8±1.21	143.7±4.35
Organ weight (g±S.E.)				
Heart				
Male	0.73±0.038	0.76±0.022	0.76±0.022	0.80±0.045
Female	0.58±0.018	0.59±0.025	0.59±0.026	0.62±0.013
Lung				
Male	1.03±0.030	1.06±0.035	1.05±0.023	1.09±0.042
Female	0.88±0.022	0.90±0.034	0.86±0.015	0.91±0.021
Liver				
Male	10.89±0.241	10.82±0.316	11.18±0.322	11.29±0.330
Female	8.59±0.198	8.87±0.347	7.98±0.271	8.63±0.337
Kidney				
Male				
Left	1.04±0.024	1.03±0.030	1.03±0.021	1.04±0.039
Right	1.06±0.025	1.06±0.031	1.05±0.018	1.08±0.038
Female				
Left	0.80±0.022	0.76±0.027	0.77±0.025	0.79±0.021
Right	0.82±0.027	0.80±0.027	0.80±0.020	0.83±0.024
Spleen				
Male	0.64±0.031	0.59±0.019	0.62±0.020	0.64±0.041
Female	0.46±0.016	0.44±0.017	0.44±0.022	0.44±0.025
Testis				
Left	0.93±0.014	0.89±0.019	0.92±0.016	0.91±0.020
Right	0.93±0.016	0.90±0.020	0.94±0.012	0.91±0.020
Ovary	0.06±0.006	0.07±0.006	0.07±0.011	0.06±0.006
Visceral malformation				
Pyelectasia (%)	0	3 (5.0)	0	3 (5.1)

Table 8 General behavior of offsprings at 6 weeks administered CPZ intravenously on teratological study

Dose (mg/kg)		Control	250	500	1000
No. of observed young		100	100	99	99
Items		No. of abnormalities			
1. Awareness	1. Alertness	0	0	0	0
	2. Visual placing	0	0	0	0
	3. Passivity	0	0	0	0
	4. Stereotypy	0	0	0	0
	5. Traction test	0	0	0	0
2. Mood	1. Grooming	0	0	0	0
	2. Vocalization	0	0	0	0
	3. Irritability	0	0	0	0
3. Motor activity	1. Spontaneous movement	0	0	0	0
	2. Touch response	0	0	0	0
	3. Pain response (Tail clip)	0	0	0	0
4. CNS excitation	1. Startle response	0	0	0	0
	2. STRAUB's reaction	0	0	0	0
	3. Tremors	0	0	0	0
	4. Twitches	0	0	0	0
	5. Convulsions	0	0	0	0
5. Body posture		0	0	0	0
6. Moter incoordination	1. Abnormal gait	0	0	0	0
	2. Righting reflex	0	1	1	0
	3. Paralysis	0	0	0	0
7. Muscle tone	1. Grip tone	0	0	0	0
	2. Body tone	0	0	0	0
8. Reflex	1. Pinna reflex	0	0	0	0
	2. Corneal reflex	0	0	0	0
9. Autonomic profile	1. Piloerection	0	0	0	0
	2. Body temperature	Not observed			
	3. Pupil size	0	0	0	0
	4. Palpebral opening	0	0	0	0
	5. Exophthalmus	0	0	0	0
	6. Lacrimation	0	0	0	0
	7. Salivation	0	0	0	0
	8. Urination	0	0	0	0
	9. Fecal excretion	0	0	0	0
	10. Diarrhea	0	0	0	0
	11. Writhing	0	0	0	0
	12. Vomiting	0	0	0	0
	13. Respiratory rate	0	0	0	0
	14. Skin color (Ears)	0	0	0	0

Table 9 Water T-maze test of offsprings at 8 weeks administered CPZ intravenously on teratological study

Dose (mg/kg)		Control	250	500	1000
No. of observed male offsprings		10	10	10	10
1st trial	Time (Sec.±S.E.)	33.1±3.56	44.7±6.79	41.3±5.32	34.8±3.26
	Error (No.±S.E.)	2.8±0.31	3.2±0.43	3.2±0.45	2.1±0.20
2nd trial	Time (Sec.±S.E.)	26.4±4.81	33.5±4.26	27.0±3.69	24.1±4.99
	Error (No.±S.E.)	1.4±0.48	1.5±0.39	1.2±0.21	0.6±0.18
3rd trial	Time (Sec.±S.E.)	20.0±2.69	35.0±5.76*	21.6±2.96	22.4±5.39
	Error (No.±S.E.)	0.8±0.27	0.8±0.16	0.4±0.12	0.5±0.14
4th trial	Time (Sec.±S.E.)	19.3±2.98	32.1±5.97	27.4±6.16	24.8±5.81
	Error (No.±S.E.)	0.4±0.15	0.6±0.12	0.7±0.15	0.4±0.10
No. of observed female offsprings		10	10	10	10
1st trial	Time (Sec.±S.E.)	48.1±4.73	41.2±5.77	48.6±8.28	55.4±6.69
	Error (No.±S.E.)	2.8±0.42	2.5±0.38	2.9±0.34	3.4±0.40
2nd trial	Time (Sec.±S.E.)	44.3±7.98	33.5±4.38	44.2±9.92	36.5±6.78
	Error (No.±S.E.)	2.0±0.56	1.8±0.51	2.1±0.57	1.1±0.16
3rd trial	Time (Sec.±S.E.)	34.8±5.89	31.0±4.45	36.5±4.86	29.7±5.23
	Error (No.±S.E.)	1.1±0.22	1.1±0.32	1.2±0.28	0.5±0.13*
4th trial	Time (Sec.±S.E.)	29.6±5.23	28.0±3.79	32.1±3.06	27.2±3.70
	Error (No.±S.E.)	0.7±0.22	0.5±0.10	0.8±0.27	0.2±0.07*

Significantly different from control \*P&lt;0.05

1例みられただけであった。

### 3. 周産期および授乳期投与試験

#### 1) 母体におよぼす影響

母体体重の推移、摂餌量および摂水量を Fig. 10, Fig. 11 および Fig. 12 に示す。CPZ 投与群では分娩後の母体体重の増加が著しく、6日目から18日目まで有意な増加が認められた。摂餌量は投与開始直後に CPZ 投与全群に軽度の抑制がみられたが分娩後は対照群と変らぬ摂餌量であった。摂水量は CPZ 投与群では投与開始直後より増加し、分娩後は全群に対照群との間に有意差が認められた。妊娠期間の延長または短縮は全く認められず母体の肉眼的内臓観察にも異常は認められなかった。

#### 2) 出生仔におよぼす影響

各群20匹ずつの母体から自然分娩した仔の哺育成績および発育状態を Table 12 に示す。出生仔数、出生率、哺育率および生後6週までの生存率には対照群と CPZ 投与群との差は認められず、仔の発育にも CPZ の影響は認められなかった。また、出生仔の外形異常は全く認められず行動状態および生後分化の時期についても差は認められなかった。

生後4日で淘汰した仔の骨格観察の結果を Table 13 に示す。肋骨の異常が250mg/kg 群と500mg/kg 群に各1例認められたのみで変異および化骨の進行度には対照群と CPZ 投与群に差は認められなかった。

生後6週で剖検した仔 (F<sub>1</sub>) の臓器重量および内臓の肉眼的観察を Table 14 に示す。臓器重量には対照群と CPZ 投与群に差は認められず、内臓の異常としては250mg/kg 群を除いた各群に腎盂の拡張が認められたが対照群との差は認められなかった。また、剖検に先立って全例について一般症状の観察を行なったが異常は認められなかった。結果を Table 15 に示す。

学習能力および情動性を検索するために行なった water T-maze 試験および open field 試験の結果を Table 16, Table 17 に示す。学習能力、情動性ともに対照群と CPZ 投与群との差は認められなかった。

生後12週齢で行なった F<sub>1</sub> の生殖能力および F<sub>2</sub> におよぼす影響について Table 18 に示す。交尾率、妊娠率、黄体数、着床数、死亡仔数、生存仔数および生存仔の平均体重には対照群と CPZ 投与群との差は認められなかった。外形異常としては500mg/kg 群に短尾が1例認められたのみであった。なお、1群20匹ずつの雌雄を用いる予定であったが対照群のみ雌のいない母体があったのと、6週以後に1例の死亡がみられたので18例となった。

### III. 考 察

SPF-SD 系ラットを用いて CPZ の生殖におよぼす影響について検討した。すなわち、妊娠前から妊娠初期まで、器官形成期、周産期から授乳期まで CPZ を皮下ま

Table 10 Open field test of offsprings at 10 weeks administered CPZ intravenously on teratological study

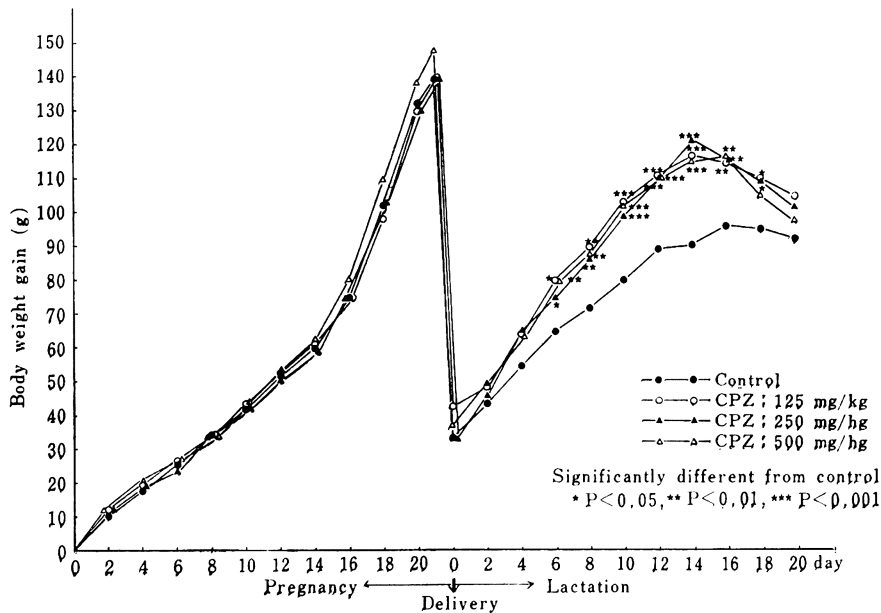
Dose (mg/kg)	Control	250	500	1000
No. of observed male offsprings	10	10	10	10
Time on the field (Sec.±S.E.) <sup>a)</sup>				
In the center of field (%)	7.2±0.71(4.00)	6.8±0.57(3.78)	8.2±1.81(4.56)	5.9±0.67(3.28)
At the corners of field (%)	129.1±8.22(71.72)	97.0±10.21(53.89)*	126.8±7.60(70.44)	120.5±8.59(66.94)
Around the wall (%)	43.7±8.34(24.28)	76.2±10.33(42.33)*	45.0±7.03(25.00)	53.6±8.93(29.79)
Defecation (Mean±S.E.)	1.0±0.49	1.3±0.52	0.7±0.40	1.8±0.65
Urination (Mean±S.E.)	1.4±0.54	1.0±0.42	1.9±0.28	2.1±0.46
Rearing (Mean±S.E.)	0.8±0.42	3.1±0.69*	0.8±0.33	1.6±0.67
Grooming (Mean±S.E.)	1.6±0.58	1.2±0.25	1.4±0.62	1.5±0.45
Ambulation (Mean±S.E.)	31.3±5.16	35.1±5.10	38.1±7.00	33.3±5.53
No. of observed female offsprings	10	10	10	10
Time on the field (Sec.±S.E.) <sup>a)</sup>				
In the center of field (%)	6.7±0.59(3.72)	7.3±1.50(4.06)	5.4±0.34(3.00)	5.9±0.86(3.28)
At the corners of field (%)	116.8±6.30(64.89)	109.9±7.20(61.06)	118.6±4.49(65.89)	119.5±5.74(66.39)
Around the wall (%)	56.5±6.13(31.39)	62.8±6.55(34.89)	56.0±4.63(31.11)	54.6±6.04(30.33)
Defecation (Mean±S.E.)	0.1±0.10	0	0	0
Urination (Mean±S.E.)	0.7±0.21	0.6±0.22	0.6±0.22	0.9±0.28
Rearing (Mean±S.E.)	1.7±0.86	1.7±0.75	1.1±0.59	1.6±0.97
Grooming (Mean±S.E.)	1.0±0.30	0.8±0.25	1.2±0.36	0.7±0.26
Ambulation (Mean±S.E.)	69.1±3.92	63.0±3.83	60.0±8.23	59.4±6.73

a) Count for 180 sec. Significantly different from control \* P&lt;0.05

Table 11 Effect of intravenous administration of CPZ on fertility in F<sub>1</sub> rats of teratological study

Dose (mg/kg)	Control	250	500	1000
No. of mated rats	20	20	20	20
No. of copulated rats (%)	20(100)	19(95.0)	20(100)	20(100)
No. of pregnant rats (%)	18(90.0)	17(89.5)	17(85.0)	19(95.0)
No. of corpora lutea (Mean±S.E.)	249(13.8±0.46)	234(13.8±0.32)	243(14.3±0.77)	255(13.4±0.51)
No. of implants (Mean±S.E.)	230(12.8±0.57)	212(12.5±0.60)	228(13.4±0.84)	237(12.5±0.54)
No. of pre-implantation egg loss (%)	19(7.6)	22(9.4)	15(6.2)	18(7.1)
No. of dead fetuses (%)	14(6.1)	9(4.3)	11(4.8)	14(5.9)
No. of alive fetuses (Mean±S.E.)	216(12.0±0.57)	203(11.9±0.59)	217(12.8±0.79)	223(11.7±0.61)
No. and mean body weight of fetuses (g±S.E.)				
Male	117(5.47±0.081)	120(5.47±0.057)	107(5.36±0.098)	117(5.49±0.099)
Female	99(5.14±0.075)	83(5.19±0.064)	110(5.23±0.109)	106(5.17±0.094)
No. of malformed fetuses (%)	0	0	0	1(0.5) Abnormality of phalange in fore limb

Fig. 10 Body weight gain of rats administered CPZ subcutaneously on perinatal and postnatal study



たは静脈内に投与して母体および妊娠末期胎仔または出生仔について観察した。いずれの投与期間においてもCPZ投与群に摂水量の有意な増加が認められた。この現象は妊娠動物に特有のものではなく、亜急性および慢性毒性試験においても認められているが、病理組織学的検査ではその原因となるような異常は認められていない。また、cefoxitin<sup>10)</sup>, cefuroxime<sup>11)</sup> および cefamandole<sup>12)</sup>

の生殖試験においても摂水量の増加が認められており、セファロsporin系薬剤に共通して認められる現象であると思われる。妊娠前および妊娠初期投与試験では14肋骨の形成が対照群2例(1.6%)、CPZ 125mg/kg群4例(2.7%)、250 mg/kg群7例(4.9%)、および500 mg/kg群に8例(6.0%)認められたが、対照群とCPZ投与群との間に有意差は認められなかった。SD系ラッ

Fig. 11 Food consumption of rats administered CPZ subcutaneously on perinatal and postnatal study

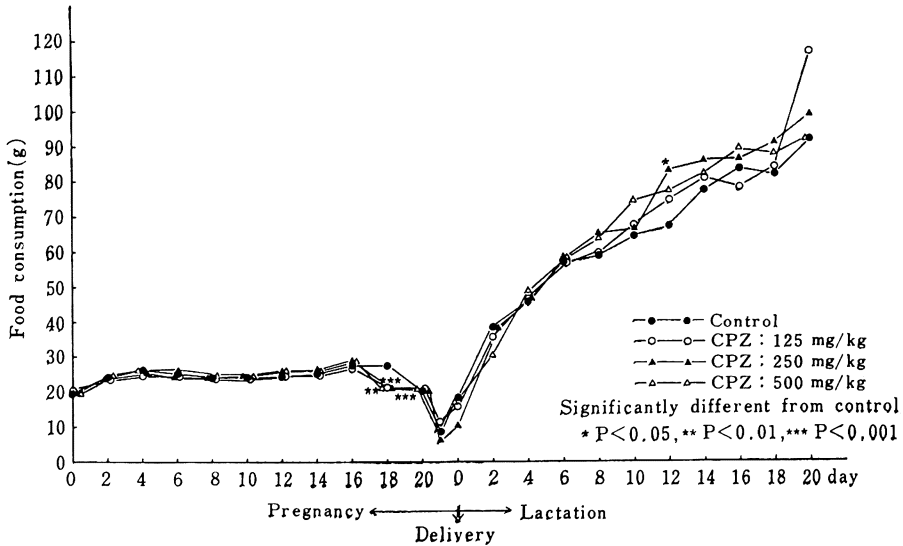
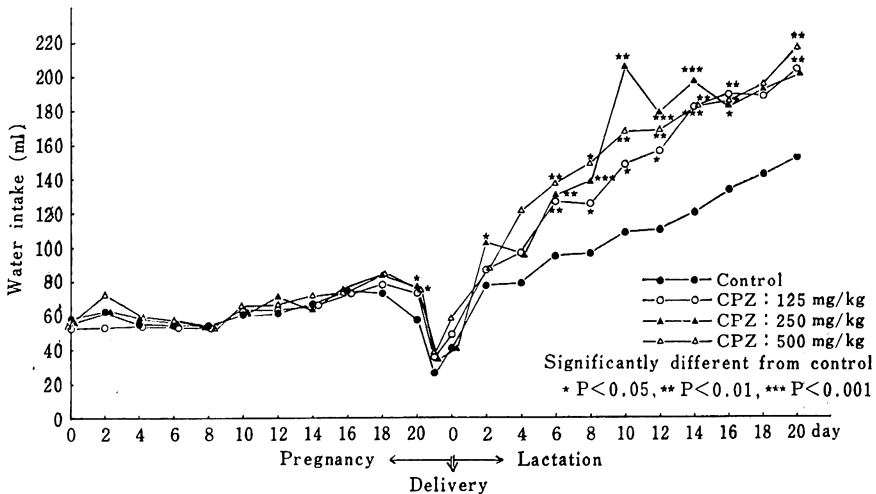


Fig. 12 Water intake of rats administered CPZ subcutaneously on perinatal and postnatal study



トでの14肋骨の自然発生率を長谷川ら<sup>13)</sup>は41.5%，渡辺ら<sup>14)</sup>，峰下ら<sup>15)</sup>，水谷ら<sup>16)</sup>および勝矢ら<sup>17)</sup>は14.1～37.3%と報告している。安田ら<sup>18)</sup>は投与量・反応関係をもって増加する場合には催奇形作用検出指標としての意義があると報告しているが，本実験の1.6～6.0%は前記の自然発生率14.1～41.5%よりも低く，また器官形成期投与試験においては投与量・反応関係は認められず催奇形性も認められないことより自然発生的なものと思われる。同じく妊娠前および妊娠初期投与試験において尿管の拡

張が対照群1例(0.8%)に対してCPZ投与群で4～7例(3.0～5.5%)，器官形成期投与試験においては対照群に13例(11.3%)，CPZ投与群に7～12例(6.0～9.3%)認められたが有意差は認められなかった。尿管の拡張については西村ら<sup>19)</sup>，横井ら<sup>20)</sup>はSD系正常ラットの妊娠末期胎仔で6.2～18.2%の発生率を示すと報告しており，本実験における尿管の拡張は自然発生的なものと思われる。外形異常および骨格異常としては外脳症，兔唇または口蓋裂，無尾または短尾，中足骨の過剰および肋

Table 12 Effect of subcutaneous administration of CPZ on development of offsprings on perinatal and postnatal study

No. of litters	Dose (mg/kg)			
	Control	125	250	500
Gestational period (day±S.E.)	22.0±0.08	21.9±0.06	22.0±0.06	22.0±0.07
No. of implants	283	264	275	293
No. of new born young	256	241	258	273
Delivering rate (%)	90.5	91.3	93.8	93.2
Weaning rate (%) <sup>a)</sup>	83.8	92.9	94.4	93.4
Survival rate (%) <sup>b)</sup>	83.8	92.9	94.4	93.4
No. and mean body weight of offsprings (g±S.E.)				
at birth				
Male	122 5.99±0.126	120 6.08±0.098	148 5.75±0.080	149 5.72±0.076
Female	134 5.64±0.118	121 5.74±0.091	110 5.43±0.048	124 5.35±0.076
4th day (After reduction)				
Male	97 9.26±0.252	101 9.51±0.205	111 9.02±0.218	104 9.36±0.198
Female	101 8.89±0.239	96 9.19±0.182	87 8.64±0.206	94 8.80±0.190
1st week				
Male	97 14.36±0.351	101 14.58±0.321	110 14.53±0.359	104 14.74±0.335
Female	101 13.68±0.363	96 13.97±0.279	87 14.01±0.333	94 13.99±0.267
2nd week				
Male	84 29.65±0.831	95 30.25±0.841	105 30.74±0.743	94 31.35±0.691
Female	88 28.59±0.669	91 29.83±0.706	86 30.32±0.602	92 30.57±0.552*
3rd week				
Male	80 49.83±1.327	92 51.37±1.480	102 50.87±1.096	93 51.30±0.918
Female	86 47.43±1.221	91 49.43±1.361	85 49.59±0.898	92 49.34±0.868
4th week				
Male	80 85.70±2.025	92 86.87±2.004	102 86.35±1.683	93 87.58±1.178
Female	86 79.00±1.754	91 80.29±1.631	85 80.85±1.155	92 81.23±1.050
5th week				
Male	80 135.24±2.607	92 137.27±2.536	102 134.51±2.319	93 136.78±1.850
Female	86 119.16±1.825	91 119.91±1.748	85 118.49±1.533	92 120.31±1.461
6th week				
Male	80 183.82±3.874	92 184.26±3.715	102 180.80±2.658	93 183.71±2.394
Female	86 145.94±2.509	91 144.91±2.437	85 145.32±2.284	92 145.29±1.910
Differentiation (%)				
Separation of auricle on 4th day	100	100	98.6	100
Appearance of dosal hair on 4th day	98.8	100	95.0	98.9
Appearance of nipples on 7th day	100	100	100	100
Eruption of incisors on 14th day	100	100	100	100
Separation of eyelids on 14th day	93.9	87.3	93.4	87.9
Descent of testis on 4th week	99.2	99.0	100	100
Opening of vagina on 5th week	96.4	85.3	84.1	91.8

a) (No. of offsprings at 3rd week/No. of offsprings at 4th day) × 100 b) (No. of offsprings at 6th week/No. of offsprings at 4th day) × 100  
Significantly different from control \* p<0.05



Table 13 Effect of subcutaneous administration of CPZ on skeleton in rat neonate (at 4th day after birth) on perinatal and postnatal study

Dose (mg/kg)	Control	125	250	500
No. of dams	15	13	18	14
No. of neonates examined	36	25	42	44
Abnormality (%)	0	0	1(2.4) rib	1(2.3) rib
Variation				
Excess of sternebrae (%)	1(2.8)	0	0	0
14th rib (%)	0	0	0	1(2.3)
Degree of ossification				
Retarded ossification of sternebrae (%)	0	0	1(2.4)	0
No. of ossified sacral and caudal vertebrae (Mean±S.E.)	21.2±0.65	22.3±0.28	21.6±0.57	22.8±0.36
No. of ossified phalanges in fore limbs (Mean±S.E.)	16.0±0	16.0±0	15.7±0.24	16.0±0
No. of ossified phalanges in hind limbs (Mean±S.E.)	15.9±0.80	18.0±0	16.4±0.72	17.8±0.17

Table 14 Organ weight and visceral malformation of offsprings at 6 weeks administered CPZ subcutaneously on perinatal and postnatal study

Dose (mg/kg)	Control	125	250	500
No. of offsprings examined				
Male	60	72	82	73
Female	67	71	65	72
Body weight (g±S.E.)				
Male	184.5±4.09	183.8±3.70	181.0±2.71	184.1±2.40
Female	145.9±2.51	144.4±2.53	144.5±2.20	146.0±2.20
Organ weight (g±S.E.)				
Heart				
Male	0.77±0.027	0.75±0.025	0.71±0.022	0.73±0.017
Female	0.63±0.016	0.60±0.021	0.59±0.014	0.62±0.031
Lung				
Male	1.09±0.019	1.10±0.025	1.05±0.016	1.06±0.016
Female	0.96±0.018	0.92±0.020	0.92±0.018	0.93±0.018
Liver				
Male	10.75±0.354	10.44±0.378	10.04±0.187	10.27±0.310
Female	9.00±0.321	8.44±0.226	8.44±0.162	8.46±0.228
Kidney				
Male				
Left	1.01±0.024	1.02±0.021	1.00±0.019	1.03±0.017
Right	1.05±0.022	1.05±0.022	1.02±0.020	1.05±0.017
Female				
Left	0.85±0.026	0.82±0.013	0.82±0.016	0.84±0.013
Right	0.88±0.025	0.85±0.015	0.85±0.016	0.85±0.013
Spleen				
Male	0.62±0.018	0.60±0.017	0.60±0.018	0.62±0.014
Female	0.47±0.014	0.44±0.014	0.45±0.016	0.47±0.009
Testis				
Left	0.90±0.018	0.93±0.017	0.90±0.020	0.92±0.011
Right	0.90±0.019	0.92±0.018	0.90±0.020	0.92±0.011
Ovary	0.07±0.005	0.07±0.005	0.07±0.004	0.06±0.003
Visceral malformation				
Pyelectasia (%)	3(2.4)	1(0.7)	0	3(2.1)

Table 15 General behavior of offsprings at 6 weeks administered CPZ subcutaneously on perinatal and postnatal study

Dose (mg/kg)		Control	125	250	500
No. of observed young		166	183	187	185
Items		No. of abnormalities			
1. Awareness	1. Alertness	0	0	0	0
	2. Visual placing	0	0	0	0
	3. Passivity	0	0	0	0
	4. Stereotypy	0	0	0	0
	5. Traction test	0	0	0	0
2. Mood	1. Grooming	0	0	0	0
	2. Vocalization	0	0	0	0
	3. Irritability	0	0	0	0
3. Motor activity	1. Spontaneous movement	0	0	0	0
	2. Touch response	0	0	0	0
	3. Pain response (Tail clip)	0	0	0	0
4. CNS excitation	1. Startle response	2	1	0	0
	2. STRAUB'S reaction	0	0	0	0
	3. Tremors	0	0	0	0
	4. Twitches	0	0	0	0
	5. Convulsions	0	0	0	0
5. Body posture		0	0	0	0
6. Motor incoordination	1. Abnormal gait	0	0	0	0
	2. Righting reflex	0	0	0	0
	3. Paralysis	0	0	0	0
7. Muscle tone	1. Grip tone	0	0	0	0
	2. Body tone	0	0	0	0
8. Reflex	1. Pinna reflex	0	0	0	0
	2. Corneal reflex	0	0	0	0
9. Autonomic profile	1. Piloerection	0	0	0	0
	2. Body temperature	Not observed			
	3. Pupil size	0	0	0	0
	4. Palpebral opening	0	0	0	0
	5. Exophthalmus	0	0	0	0
	6. Lacrimation	0	0	0	0
	7. Salivation	0	0	0	0
	8. Urination	0	0	0	0
	9. Fecal excretion	0	0	0	0
	10. Diarrhea	0	0	0	0
	11. Writhing	0	0	0	0
	12. Vomiting	0	0	0	0
	13. Respiratory rate	0	0	0	0
	14. Skin color (Ears)	0	0	0	0

Table 16 Water T-maze test of offsprings at 8 weeks administered CPZ subcutaneously on perinatal and postnatal study

Dose (mg/kg)		Control	125	250	500
No. of observed male offsprings		10	10	10	10
1st trial	Time (Sec.±S.E.)	33.8±4.83	32.3±2.20	40.0±4.40	30.4±2.89
	Error (No.±S.E.)	2.6±0.35	2.2±0.25	2.7±0.39	2.4±0.32
2nd trial	Time (Sec.±S.E.)	32.6±4.37	37.3±3.68	31.4±3.89	33.4±3.48
	Error (No.±S.E.)	1.8±0.48	1.8±0.35	1.3±0.34	1.9±0.36
3rd trial	Time (Sec.±S.E.)	33.8±8.41	25.4±2.08	28.1±3.64	31.1±4.34
	Error (No.±S.E.)	1.1±0.27	0.6±0.18	0.6±0.26	1.2±0.29
4th trial	Time (Sec.±S.E.)	36.5±10.56	25.3±2.93	29.2±4.32	30.8±4.46
	Error (No.±S.E.)	0.6±0.15	0.4±0.11	0.2±0.12*	0.4±0.10
No. of observed female offsprings		10	10	10	10
1st trial	Time (Sec.±S.E.)	43.6±5.65	56.2±10.85	42.6±5.58	34.0±3.23
	Error (No.±S.E.)	2.7±0.45	2.8±0.36	2.4±0.40	2.8±0.47
2nd trial	Time (Sec.±S.E.)	32.4±3.56	44.8±7.27	45.5±6.20	29.0±1.44
	Error (No.±S.E.)	1.7±0.34	1.3±0.34	1.9±0.33	1.5±0.26
3rd trial	Time (Sec.±S.E.)	29.0±3.76	43.8±11.06	36.4±4.69	37.5±4.88
	Error (No.±S.E.)	1.3±0.49	0.8±0.33	1.3±0.29	1.1±0.27
4th trial	Time (Sec.±S.E.)	37.7±8.81	50.3±12.86	39.4±5.80	34.1±4.05
	Error (No.±S.E.)	1.0±0.45	0.6±0.15	1.0±0.21	0.8±0.19

Significantly different from control \*P&lt;0.05

Table 17 Open field test of offsprings at 10 weeks administered CPZ subcutaneously on perinatal and postnatal study

Dose (mg/kg)		Control	125	250	500
No. of observed male offsprings		10	10	10	10
Time on the field (Sec.±S.E.) <sup>a)</sup>					
	In the center of field (%)	9.3±2.60(5.17)	10.7±1.12(5.94)	9.2±1.69(5.11)	7.7±1.21(4.28)
	At the corners of field (%)	97.0±17.50(53.89)	98.8±9.82(54.89)	90.1±15.41(50.06)	71.8±10.09(39.89)
	Around the wall (%)	73.7±17.56(40.94)	70.5±9.88(39.17)	80.7±14.39(44.83)	100.5±10.52(55.83)
Defecation	(Mean±S.E.)	2.2±0.53	2.7±0.80	2.1±0.71	0.7±0.30
Urination	(Mean±S.E.)	1.8±0.51	2.7±0.37	2.4±0.76	1.3±0.50
Rearing	(Mean±S.E.)	2.1±0.72	3.1±0.81	2.3±0.54	1.4±0.79
Grooming	(Mean±S.E.)	0.5±0.22	0.9±0.50	0.7±0.47	0.7±0.26
Ambulation	(Mean±S.E.)	29.0±6.48	42.1±6.36	30.7±4.10	43.5±5.68
No. of observed female offsprings		10	10	10	10
Time on the field (Sec.±S.E.) <sup>a)</sup>					
	In the center of field (%)	10.3±1.56(5.72)	11.7±2.09(6.50)	11.5±1.49(6.39)	7.8±0.96(4.33)
	At the corners of field (%)	102.9±7.79(57.17)	96.7±6.33(53.72)	88.9±4.68(49.39)	94.3±6.81(52.39)
	Around the wall (%)	66.8±8.47(37.11)	71.6±5.68(39.78)	79.6±5.59(44.22)	77.9±7.23(43.28)
Defecation		0	0	0	0
Urination	(Mean±S.E.)	0.6±0.22	0.8±0.29	0.1±0.10	1.2±0.49
Rearing	(Mean±S.E.)	2.2±0.59	3.1±0.86	2.9±0.67	4.5±1.60
Grooming	(Mean±S.E.)	0.9±0.46	0.4±0.22	0.7±0.40	0.1±0.10
Ambulation	(Mean±S.E.)	55.3±7.65	61.5±3.38	71.6±4.74	64.6±6.71

a) Count for 180 sec.

Table 18 Effect of subcutaneous administration of CPZ on fertility in F<sub>1</sub> rats of perinatal and postnatal study

Dose (mg/kg)	Control	125	250	500
No. of mated rats	18	20	20	20
No. of copulated rats (%)	16(88.9)	19(95.0)	17(85.0)	19(95.0)
No. of pregnant rats (%)	15(93.8)	16(84.2)	15(88.2)	18(94.7)
No. of corpora lutea (Mean±S.E.)	224(14.9±0.41)	237(14.8±0.36)	218(14.5±0.66)	264(14.7±0.23)
No. of implants (Mean±S.E.)	192(12.8±0.85)	228(14.3±0.38)	203(13.5±0.96)	244(13.6±0.74)
No. of pre-implantation egg loss (%)	32(14.3)	9(3.8)	15(6.9)	20(7.6)
No. of dead fetuses (%)	6(3.1)	9(4.0)	6(3.0)	16(6.6)
No. of alive fetuses (Mean±S.E.)	186(12.4±0.89)	219(13.7±0.43)	197(13.1±0.91)	228(12.7±0.72)
No. and mean body weight of fetuses (g±S.E.)				
Male	103(5.30±0.074)	111(5.33±0.075)	90(5.42±0.099)	108(5.41±0.064)
Female	83(5.06±0.070)	108(5.03±0.068)	107(5.08±0.073)	120(5.09±0.078)
No. of malformed fetuses (%)	0	0	0	1(0.4) Short tail

骨の異常が各投与試験に散発的にみられたが、江崎ら<sup>21)</sup>および勝矢<sup>22)</sup>が報告しているようにSD系ラットでは比較的よく発現する異常であり、投与量・反応関係は認められず発現頻度も低いことより自然発生的なものであると思われる。周産期および授乳期投与試験の分娩後の母体体重にはCPZ投与全群に対照群と比較して有意な増加がみられたが、出産後3週までの哺育率をみるとCPZ投与群では92.9~94.4%であるのに対照群では83.8%とやや低く、このことを考え合わせるとCPZ投与群の体重増加が良かったというよりは対照群の体重が抑制されていたとみる方が妥当ではないかと思われる。

以上の結果よりCPZはラットの生殖には影響をおよぼさないものと思われる。

本研究の遂行にあたり実験に協力を頂いた当研究所の折川真佐子氏に感謝致します。

#### 文 献

- 1) 米田豊昭, 正谷博之, 柴田哲夫, 中田弘子, 河村泰仁, 佐藤盛, 長沢峰子, 滝本陽子, 高井明: Cefoperazone (T-1551) の毒性試験 (第1報) マウス, ラットおよびイスでの急性毒性試験。Chemotherapy 28(S-6): 179~188, 1980
- 2) 米田豊昭, 柴田哲夫, 正谷博之, 佐藤盛, 河村泰仁, 岩崎信一, 永井章夫, 滝本陽子, 長沢峰子, 高井明: Cefoperazone (T-1551) の毒性試験 (第2報) ラット腹腔内投与と亜急性, 慢性毒性試験。Chemotherapy 28(S-6): 189~219, 1980
- 3) 米田豊昭, 正谷博之, 河村泰仁, 柴田哲夫, 佐藤盛, 岩崎信一, 長沢峰子, 滝本陽子, 高井明: Cefoperazone (T-1551) の毒性試験 (第3報) ビーグル犬35日間静脈内投与と亜急性毒性試験。Chemotherapy 28(S-6): 220~251, 1980
- 4) 米田豊昭, 正谷博之, 河村泰仁, 永井章夫, 柴田哲夫, 佐藤盛, 岩崎信一, 滝本陽子, 長沢峰子, 高井明: Cefoperazone (T-1551) の毒性試験 (第4報) カニクイザル1カ月間筋肉内投与と亜急性毒性試験。Chemotherapy 28(S-6): 252~267, 1980
- 5) DAWSON, A. B.: A note on the staining of the skeleton of cleared specimens with alizarin red S. Stain Tech. 1: 123~124, 1926
- 6) WILSON, J. G.: Method for administering agents and detecting malformation in experimental animals. Chicago Univ. Press, Teratology (WILSON, J. G. and J. WARKANY), 262~272, 1965
- 7) 西村耕一: マウスおよびラット胎仔の胸部内臓奇形観察のための顕微解剖法。先天異常 14(1): 23~40, 1974
- 8) MASON, W. A. & C. P. STONE: Maze performance of rats under conditions of surface and under water swimming. J. Comp. Physiol. Psychol. 4: 159~165, 1953
- 9) MURAI, N.: Effect of experience upon the open field behavior in rats. I. A study of differentiation of active and passive avoidance responses. Tohoku Psychologica Folia 27: 50~56, 1953
- 10) 渡辺敏樹, 大浦憲, 森田遙, 秋元健: Cefoxitin の安全性に関する研究 (第4報) Cefoxitin の生殖に及ぼす影響。Chemotherapy 26(S-1): 205~226, 1978
- 11) 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: Cefuroxime のラット

- 生殖に及ぼす影響に関する研究。Chemotherapy 27 (S-6) : 245~272, 1979
- 12) 長谷川靖彦, 吉田豊彦, 光前嗣郎 : Cefamandole のラットおよびウサギにおける催奇形性試験。Chemotherapy 27 (S-5) : 658~681, 1979
- 13) 長谷川通規, 野口陽二 : ラット奇形胎仔に関する研究—Sprague Dawley 系ラットの妊娠状況と自然発生奇形—。大阪教育大学紀要第20巻第III部門 : 167~173, 1971
- 14) 渡辺信夫, 中井 徹, 岩波黄葵, 藤井登志之 : Flucloxacillin sodium の毒性および胎仔への影響。Chemotherapy 17 (7) : 1523~1531, 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 (1) : 39~44, 1970
- 16) 水谷正寛, 伊原敏夫, 金森宏夫, 高谷 修, 松川二郎, 天野富子, 田中紀子, 菊地康基, 梶原 彊 : 妊娠マウスおよびラットの感受期に投与された Sulfocillin の胎仔の発生ならびに生後発育に及ぼす影響。武田研究所報 30 (2) : 322~335, 1971
- 17) 勝矢珉雄, 駒村弥生, 中村良治, 内田忠義, 梅村みゆき, 黒崎映子, 松澤利明 : ラットの妊娠前および妊娠初期に  $6\alpha$ -Methylprednisolone Sodium Succinate を腹腔内投与した場合の生殖におよぼす影響。応用薬理 16 (2) : 193~202, 1978
- 18) 安田峰生, 前田広由 : 催奇形性試験での指標としての腰肋の意義。先天異常 13 (1) : 25~29, 1973
- 19) 西村耕一, 寺田芳規, 重松邦彦, 棕本健次, 南都次男, 深川清二, 安場順子, 佐々木久子, 辰巳 照 : Pipemidic acid のラットにおける生殖試験 (第1報) 妊娠前および妊娠初期投与実験。医薬品研究 7 (3) : 312~320, 1976
- 20) 横井義之, 吉田 寛, 平野公子, 永野正紀, 奥村美代子, 能勢尚志, 川本紘輔, 金子和世, 堀 博昭 : Acebutolol Hydrochloride のラットにおける催奇形試験。応用薬理 15 (5) : 885~904, 1978
- 21) 江崎孝三郎, 谷岡功邦 : ICR-JCL マウスおよびSD-JCL ラットの奇形自然発現率。先天異常 10 : 216~217, 1970
- 22) 勝矢珉雄 : 催奇形実験対照群の基礎的資料。先天異常 15 : 246~247, 1975

Photo. 1 Exencephaly on fertility study control



Photo. 2 Cleft lip on fertility study 250 mg/kg



Photo. 3 Abnormality of phalanges in fore limb (F<sub>2</sub>) on teratological study 1000 mg/kg

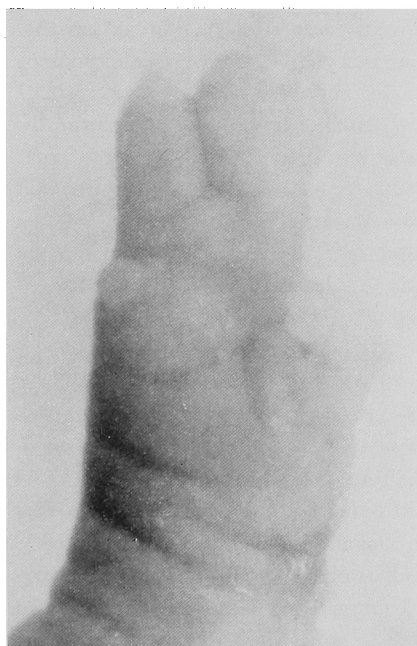


Photo. 4 Defect of unilateral uterus and ectopic ovary on fertility study control

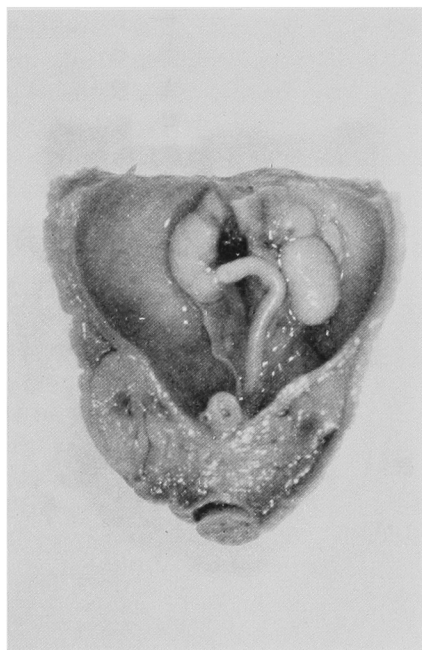


Photo. 5 Pyelectasia on teratological study  
500 mg/kg



Photo. 6 Dilatation of ureter on teratological study control



Photo. 7 Excess of metatarsus on teratological study control

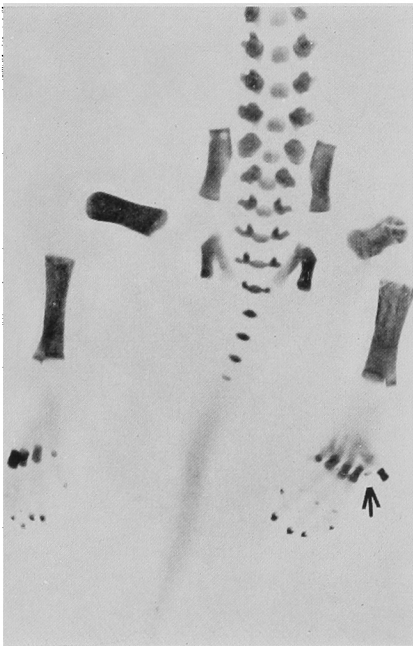
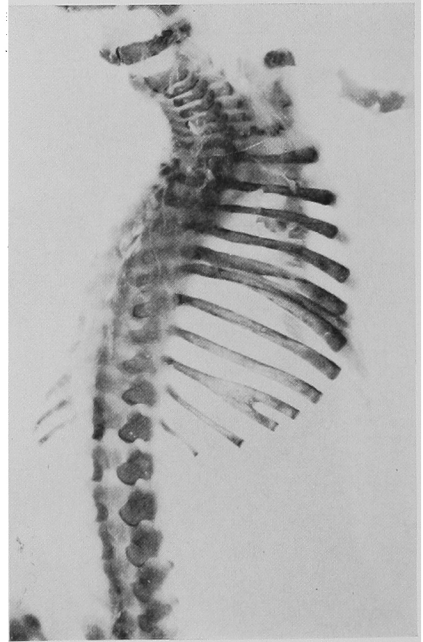


Photo. 8 Abnormality of rib on perinatal and postnatal study 250 mg/kg



TOXICITY TEST OF CEFOPERAZONE (T-1551) (V):  
Reproduction Study in Rats

HIROKO NAKADA, SHOZO NAKAMURA, JUNKO INABA,  
NORIHISA KOMAE and AKIRA TAKAI

Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.

This report is concerned with the reproduction study of rats given cefoperazone (CPZ, T-1551).

1) Fertility study

CPZ was administered subcutaneously to male rats at the dose of 125, 250 and 500 mg/kg/day for 60 days from 6 weeks after birth prior to mating and then was continued to administer till the performance of copulation after mating and was also administered to female rats at the same doses from 2 weeks before mating to 7 days after pregnancy.

In male rats, dose-related inhibition of body weight and increase of water intake in group administered 500 mg/kg of CPZ were observed. In female rats before pregnancy, inhibition of body weight was observed in all groups administered CPZ. Any abnormality of reproductive function was not observed in male and female in all groups. In the observation of external, internal and skeletal abnormalities of fetuses, there was no significant difference between administered animals and the control.

2) Teratological study

Rats, 14 weeks old were used. CPZ was administered intravenously at the dose of 250, 500 and 1000 mg/kg/day to pregnant rats from the 7th to the 17th day of gestation. In dams, decrease of body weight in groups administered 250 mg/kg and 1000 mg/kg of CPZ was observed. In all groups administered CPZ, inhibition of food consumption and increase of water intake were observed. In female fetuses administered 1000 mg/kg of CPZ, inhibition of body weight was observed. External and internal malformation and skeletal variation were similar to those of the control. The delivering rates, the weaning rates and the survival rates of all treated groups had no significant difference from those of the control. Growth of offsprings of the treated groups had no significant difference from the control except inhibition of body weight of female offsprings in group administered 250 mg/kg of CPZ. There was no adverse effect on behavior, emotion, learning ability and fertility of offsprings.

3) Perinatal and postnatal study

Rats, 12 weeks old were used. CPZ was administered subcutaneously at the dose of 125, 250 and 500 mg/kg/day from the 17th day of gestation to the 21st day after delivery. In the pregnant period, any significant differences of body weight, food consumption and water intake were not recognized among each group, but after delivery, body weight and water intake of dam were significantly increased in all groups administered CPZ. The delivering rates, the weaning rates and the survival rates of all treated groups had no significant difference from those of the control. External malformation, growth, postnatal differentiation, behavior, emotion, learning ability and fertility of offsprings were normal in all groups.