

6059-S のラットにおける器官形成期投与試験

長谷川 靖彦・吉田 豊彦

塩野義製薬株式会社研究所

妊娠ラット (F₀) において器官形成期に静脈内に注射した 6059-S の胎仔と出生後の F₁ 仔に対する影響を検討し、Cefazolin (CEZ) の作用と比較した。

母ラットの摂餌量抑制・摂水量増加をもたらす 2,000, 1,000 および 500 mg/kg/日 を投与したが、6059-S 群で胎仔致死・異常は認められなかった。F₀ の妊娠期間、分娩および哺育性、F₁ の生存性、成長分化、運動性、情動行動、性成熟、繁殖性に関して、6059-S 投与の影響は認められなかった。これら 6059-S 投与の F₀ と F₁ に対する影響は、CEZ (500 および 1,000 mg/kg/日) 投与による影響と同質、同程度であった。

緒 言

6059-S は、塩野義製薬株式会社研究所で合成された Oxacephem 系の新しい注射用抗生物質である。今回、本剤に関する器官形成期投与の影響を、ラットを用いて検討したので報告する (実験期間: 1978年2月～1978年12月)。

実験材料および方法

1) 実験動物・飼育管理

日本クレア K. K. より購入した Sprague-Dawley 系雌ラット (JCL: SD) を、1～2 週間、予備飼育し、9～12 週令で実験に用いた。産後検査で交配適期と判定した雌ラットを、同系の雄ラットと 1 夜 (16 時間)、1 対 1 で同居させ、翌朝、膣洗滌液中に精子を認めたものを妊娠成立とし、その日を妊娠 0 日とした。ラットには、固型飼料、CA-1 (日本クレア) と水道水を自由に摂取させた。

ラットは、温度 25±1°C、相対湿度 45～65%、午前 7 時から 12 時間照明に調節された空調室で飼育し、いずれもポリカーボネート・ケージ (265×425×150mm) に 1 匹ずつ収容した。

2) 検体

2)-1 投与方法

6059-S の原末 (Lot No. BO1 と BO2) を、用時、25% (W/V) となるように、注射用蒸留水に溶解し、Sartorius membrane filter (Milipore, 0.45 μ, HA) で濾過した。対照薬の Cefazolin sodium (CEZ, 市販品) についても、同様に用時調製した。

6059-S の臨床投与経路は静脈内であるので、本実験では、6059-S、CEZ とともに、妊娠 7 日から連続 11 日間、1 日 1 回、午前中に尾静脈内に、1 ml/min. の投与速度で注射した。個別別投与容量の算定は、投与開始日

体重を基準とし、以後、体重変動にともなう変更は行なわなかった。対照群に対しては、6059-S 最大投与量に相当する容量の生理食塩液のみを尾静脈内に投与した。

2)-2 投与量

正常雌ラットおよび少数例の妊娠ラットを用いて、投与量決定のための予備実験を行なった。すなわち、9 週令の JCL: SD 系雌ラットに 6059-S の 1,000, 2,000 および 3,000 mg/kg/日 を 14 日間連続静脈内投与したところ、3,000 mg/kg 投与群で、摂餌量抑制、摂水量増加、腎・盲腸重量増加、赤血球数・ヘマトクリット値・ヘモグロビン量の減少などがみられ、本投与量は妊娠ラットに対して過大と判断した。次に、少数例の妊娠 JCL: SD 系ラットに、6059-S の 500, 1,000 および 2,000 mg/kg/日 を妊娠 7 日より連続 11 日間投与して、催奇形性実験を行なった。その結果、2,000 mg/kg 投与群で、母ラットの体重増加および摂餌が軽度抑制され、6059-S 投与全群で、摂水量増加、盲腸重量増加などがみられた。しかし、胎仔の生存性と外部形態はいずれも正常であった。これらの結果に基づき、本実験での 6059-S の最大投与量として、2,000 mg/kg/日 を選び、以下、公比 2 で減じた 1,000 および 500 mg/kg/日 を設定した。CEZ の投与量は、1,000 と 500 mg/kg/日 とした。

3) 観察項目

胎仔観察用の母ラット (23～27 匹/群) は、妊娠 21 日にエーテル麻酔下で開腹し、直ちに卵巣、子宮を摘出し、黄体数と着床数を数えた。また、胎仔の生死、吸収、浸軟を検査し、生存胎仔について体重測定と外部形態の観察を行なった。各リッターの半数は、アリザリンレッド-S 染色骨格標本とし、実体顕微鏡下で骨格系の観察を行ない、残りの半数は、ウィルソン法¹⁾に従って、粗大切片を作成して、内臓臓器の観察を実体顕微鏡下で行なった。母体も剖検し、主要内臓臓器を摘出して重量

を測定した。

次世代 (F₁) を得るため、一部の妊娠ラット (F₀) (9 ~10 匹/群) を自然分娩させた。生後 2 日令で、リッターを雌雄各 4 匹に調整し、3 週令まで哺育させた。2 日令の生存新生仔数が、雌雄各 4 匹に満たないときは、同用量投与群の他のリッターから里子して不足分を補った。2 日令に淘汰した新生仔は、外部形態と内臓臓器を肉眼で観察した。

出生時および生後 3 週令にかけ、新生仔 (F₁) および母ラット (F₀) の体重を定期的に測定した。F₁ 仔については、さらに、4 日令で耳介開展、14 日令で腹部生毛、歯の萌出、17 日令で眼瞼開裂の有無を観察した。F₁ 仔が 3 週令に達した時点で、正向反射、視覚性置き直し反応、音に対する耳介反射、驚愕反応、角膜反射および痛覚反応 (HAFFNER 法) を観察した後、各リッター当り、雌雄各 2 匹の F₁ 仔をエーテル麻酔下に屠殺・剖検し、内臓臓器重量を計測した。これらの F₁ 仔は、さらに剥皮後、軟調 X 線撮影を行ない、骨格系の観察を行なった。

残された F₁ ラットのうち、各リッター当り雌雄各 1 匹について、3~4 週令時に、オープン・フィールド試験²⁾と T 型迷路游泳試験³⁾を行なった。前者の試験の観察時間は、1 個体について 2 分間とした。後者の試験では、各個体について 5 試行を行なった。各試行間に 20 秒間の休憩をおいたが、60 秒間にゴールに到着できない場合には、60 秒の休憩の後、次の試行を行なった。これらの試験は、いずれも、14 時~17 時の間に飼育室内で行なった。

各リッターで残っている雌雄各 1 匹の F₁ ラットは、その繁殖性を検討するため、飼育を継続した。この間、F₁ 雌ラットの膈開口を 5 週令で、F₁ 雄ラットの精巢下降を 4 週令に調べ、雄ではさらに、4~7 週令時にペニス先端の形態的变化を調べ、性成熟の判定を行なった。これら F₁ ラットが、8 週令に達した時点で、同じ投与量群内で、同腹交配をさせて雄 1 匹対雌 1 匹を組合せ、同居を開始した。同居後、毎朝、膈垢検査を行ない、交尾の有無を調べた。交尾の成立したペアは、雌雄を分けて個別に飼育した。分娩日に、新生仔 (F₂) の体重測定と外部形態・内臓臓器観察 (肉眼) を行ない、母ラット (F₁) については、黄体数と着床痕を数えた。

F₁ を哺育した母ラット (F₀) は、F₁ の離乳時点 (分娩後 3 週) で屠殺し、主要内臓臓器重量を測定し、着床痕を数えた。

4) 統計処理

量の形質に関しては t-検定、率に関しては χ^2 -検定を行なった。必要に応じて、一元分類分散分析を行なっ

た。いずれも危険率 5% で検定した。

実験結果

1) 妊娠ラット (F₀) に対する影響

妊娠 0 日を基準にしたときの体重増加量を Fig. 1 に示した。6059-S および CEZ の各投与群の体重増加は正常で、いずれも対照群となんら差がなかった。しかし、Fig. 2 に示したごとく、6059-S、CEZ 各投与群の摂餌量は、投与開始後 1~2 日間いずれも顕著に抑制され、その後回復したが、対照群との差がなくなったのは、投与終了後の妊娠末期であった。一方、Fig. 3 に示したごとく、6059-S、CEZ 各投与群の摂水量は、対照群に比し、投与開始後 2~3 日目から増加しはじめ、この増加は、投与終了後屠殺時点 (妊娠 21 日) まで引き続き認められた。

妊娠 21 日屠殺時の F₀ ラット臓器重量を Table 1 に示した。抗生物質投与によって必発する盲腸重量増加を除けば、6059-S、CEZ 各投与群の臓器重量は対照群と差がなく、散見された有意差のある変化もなんら用量作

Fig. 1 Body weight gain in pregnant rats given iv 6059-S or CEZ once daily from Day 7 through Day 17 of pregnancy

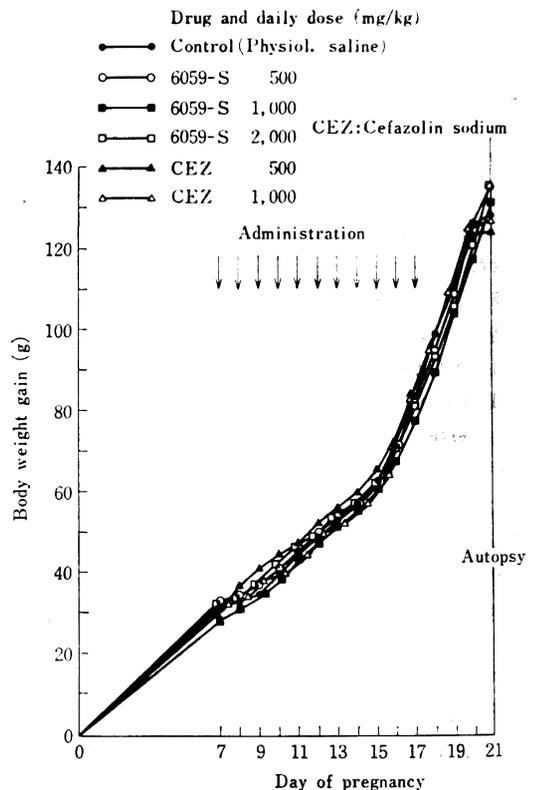
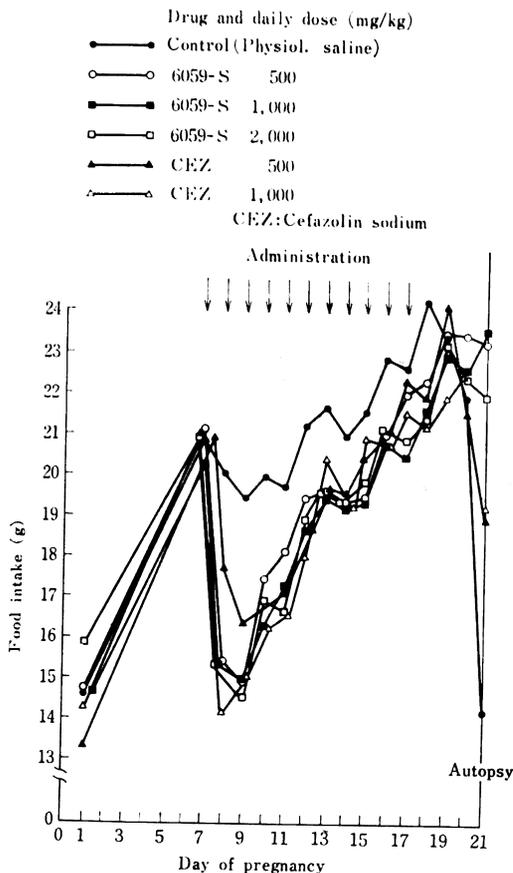


Fig. 2 Food intake in pregnant rats given iv 6059-S or CEZ once daily from Day 7 through Day 17 of pregnancy



用関係のないもので、投与検体の作用とは考えられないものであった。

2) 胎子に対する影響

Table 2 に示したごとく、着床数に対する生存胎仔数の割合(生存胎仔率)は、6059-S の 500 mg/kg 投与群以外の 6059-S および CEZ 投与群で、対照群に比し有意に減少したが、用量作用関係はみられなかった。1 母ラット当りの平均生存胎仔数では、対照群と 6059-S、CEZ 各投与群間にまったく差がみられなかった。生存胎仔体重は、CEZ 1,000 mg/kg 投与群の雌胎仔を除いて、他の投与全群で対照群に比し有意に低値を示した。しかし、これら体重抑制にはなんら用量作用関係は認められなかった。胎盤重量もすべての投与群で有意の低値を示した。

生存胎仔に発現した外部形態異常は、内反足(6059-S 500 mg/kg と 1,000 mg/kg 投与群、CEZ 1,000 mg/kg 投与群に各 1 例)と無尾(6059-S 2,000 mg/kg 投与

群で 1 例)であった。生存胎仔の性比については変化は認められなかった。

Table 3 に生存胎仔の骨格系観察の成績をまとめた。骨異常として、胸骨裂(6059-S 2,000 mg/kg 投与群で 1 例、Photo 1)、胸骨片のスクランブル(6059-S 500 と 1,000 mg/kg 投与群および CEZ 1,000 mg/kg 投与群で各 1 例)および腰椎・仙椎・尾椎域椎骨の欠損・癒合・配列異常(上記無尾の個体)等の変異が認められた。化骨遅延と骨微細変化は多数例で観察されたが、対照群と 6059-S および CEZ 投与各群の出現率はほとんど差がなかった。

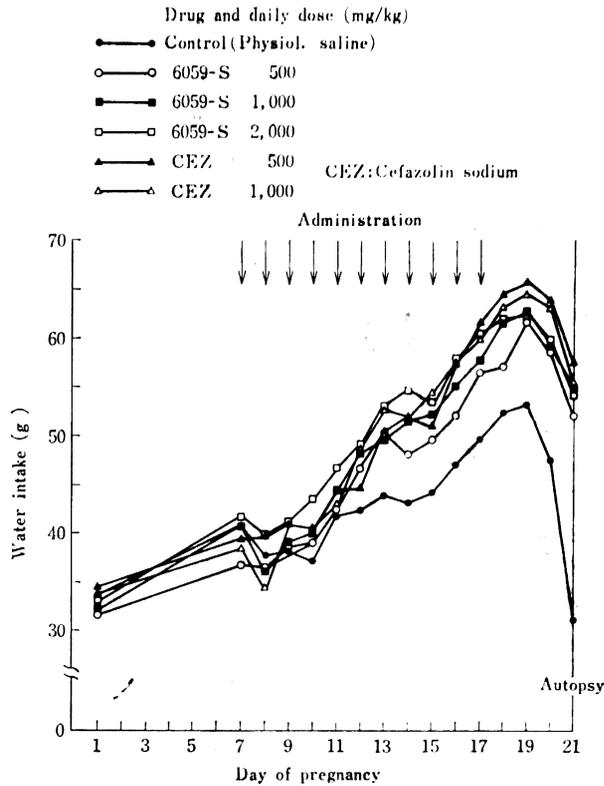
Table 4 に生存胎仔の内臓臓器観察成績を示した。脳の変化として、側脳室の軽度拡張(6059-S 500 および 1,000 mg/kg 投与群で各 2 例)と中脳水道の拡張(CEZ 500 および 1,000 mg 投与群で 2 および 1 例)がみられた。血管系の変化として、大動脈からの血管分岐部位、肺動脈幹からの左右肺動脈枝分岐部位、内・外頸動脈の分岐部位の変異、奇静脈・半奇静脈走行変異、肝静脈と下大静脈の合流が胸腔内に認められた変異が、6059-S および CEZ 投与群で 1~3 例散発した。これらの血管分岐・走行はすべて変異であり、異常とすべきものはなかった。心臓では、心室中隔欠損(Photo 2)、心の左方偏在、心室壁肥厚、心房拡張が、CEZ 500 mg/kg 投与群で 1 例ずつ認められた。その他、肝葉内出血、肺形成不全、腎上行不全、水腎症、卵巣下降などが投与量と関係なく散発した。これら内臓臓器変化のうちで、異常と考えられるものは心室中隔欠損と水腎症であるが、前者は CEZ 500 mg/kg 投与群にのみ認められた。また、後者は対照群にも発現しており、6059-S、CEZ 各投与群の発現頻度はむしろ低かった。他の変化は、いずれも変異と考えられるもので、その発現は散発的で用量作用関係もなく、対照群との間に有意差もみられなかった。

3) F₀ 母ラットに対する影響

Table 5 に F₀ 母ラットの妊娠期間と分娩後の F₁ 仔哺育率(F₁ 仔生存率)を示した。いずれの指標でも、対照群と 6059-S および CEZ 投与群の間に差がなく、これら化合物投与の影響は認められなかった。F₁ 仔哺育期間中の母ラットの体重変化を Fig. 4 に、摂餌量を Fig. 5 にそれぞれ示した。いずれも対照群と 6059-S および CEZ 投与群の間に差は認められなかった。Table 6 に F₀ 仔離乳時点に行なった母ラット解剖時の臓器重量を示した。

6059-S、CEZ 投与群でみられた明瞭な変化は、全投与群での内容物を含む盲腸重量の増加のみであった。しかし、この盲腸重量増加も妊娠 21 日屠殺の場合(Table

Fig. 3 Water intake in pregnant rats given iv 6059-S or CEZ once daily from Day 7 through day 17 of pregnancy



1) に比し、対照群との差は小さかった。

4) F₁ 仔の生後発育に対する影響

出生から離乳時までの F₁ 仔について、体重変化・成長分化・反射機能を調べた成績を Table 7 に示した。F₁ 仔体重増加は、6059-S, CEZ の各 1,000 mg/kg 投与群で抑制されたが、6059-S 2,000 mg/kg 投与群の体重増加は対照群となら差がなかった。成長分化・反射機能の発現は、対照群と 6059-S, CEZ 各投与群の間に差はなく、いずれも正常であった。なお、2 日令淘汰 F₁ 仔の外部形態、内臓臓器はいずれも正常であった。離乳時観察で認められた F₁ 仔の外部形態異常は、Table 7 に示したごとく、水頭症 (6059-S 1,000 mg/kg 投与群で 1 例) と小眼症 (CEZ 500 mg/kg 投与群で 1 例) のみであった。これらの発現率には有意性は認められなかった。

離乳時点で屠殺解剖した F₁ 仔の主要内臓臓器重量を Table 8 (雄) および Table 9 (雌) に示した。これらの Table に示したごとく、内臓臓器変化として、水腎

症 (6059-S 2,000 mg/kg 投与群で 1 例)、顎下腺点状出血 (CEZ 1,000 mg/kg 投与群で 1 例) と盲腸充血 (CEZ 1,000 mg/kg 投与群で 2 例) がみられた。これらの変化の発現率には有意性は認められなかった。雌雄 F₁ 仔ともに、2, 3 の臓器で、対照群との間に重量変化がみられ、特に 6059-S 1,000 mg/kg 投与群, CEZ 1,000 mg/kg 投与群に多かったが、これは F₁ 仔の低体重を反映したものと考えられ、これら臓器重量変化には、なんら用量作用関係はみられなかった。これら F₁ 仔の骨格系観察結果を Table 10 に示した。骨異常として、胸骨片癒合 (6059-S 1,000 mg/kg 投与群で 1 例) と尾椎骨小骨片化 (6059-S 1,000 mg/kg 投与群で 1 例) が認められた。化骨性・骨微細変異に関する発現は、対照群と 6059-S および CEZ 各投与群の間に差がなく、一定の用量依存性もみられないものであった。

F₁ ラットの行動機能試験として行なったオープン・フィールド試験の成績を Fig. 6 に、游泳試験の成績を Fig. 7 にそれぞれ示した。いずれの指標に関しても、対

Table 1 Organ weights in pregnant females on Day 21 of pregnancy given 6059-S or CEZ intravenously from Day 7 through Day 17 of pregnancy in rats

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (Physiol. saline)	6059-S			CEZ		
			500	1,000	2,000	500	1,000	
			No. of pregnant females	26	27	23	26	
Final body weight (g)		381.6±4.9(a)	382.1±3.5	384.9±3.2	381.9±4.3	385.5±4.8		
Heart (mg)		823±19	768±16*	761±14*	793±17	774±16		
Lung (g)		1.10±0.04	1.06±0.02	1.06±0.01	1.06±0.02	1.09±0.02		
Kidneys (g)		1.70±0.03	1.76±0.04	1.75±0.03	1.73±0.03	1.75±0.02		
Liver (g)		11.83±0.30	11.94±0.32	11.94±0.26	11.80±0.31	11.72±0.23		
Spleen (mg)		695±28	647±18*	675±19	622±13*	656±15		
Adrenals (mg)		77±2	70±2*	73±1	73±2	76±2		
Thymus (mg)		207±15	174±9	171±11	146±8*	147±7*		
Thyroids (mg)		13.7±0.34	12.9±0.61	12.4±0.42*	15.3±0.90	13.6±0.75		
Hypophysis (mg)		13.7±0.54	14.3±0.39	13.6±0.46	13.8±0.43	13.9±0.34		
Submaxillary glands (mg)		455±12	461±13	444±10	445±8	435±10		
Brain (g)		1.92±0.02	1.93±0.01	1.92±0.02	1.86±0.02*	1.94±0.02		
Ovaries (mg)		110±2	114±3	111±2	112±3	111±4		
Cecum with contents (g)		2.99±0.37	10.19±0.63*	9.75±0.73*	4.98±0.40*	5.80±0.50*		
Cecum without contents (g)		0.95±0.07	1.75±0.07*	1.57±0.07*	1.43±0.06*	1.66±0.06*		

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

(a): Mean ± SE

Table 2 Viability, body weight, placental weight, and the incidence of external anomalies in fetuses of mothers given 6059-S or CEZ intravenously from Day 7 through Day 17 of pregnancy in rats

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (Physiol. saline)	6059-S			CEZ		
			500	1,000	2,000	500	1,000	1,000
No. of mothers		23	24	26	27	23	26	26
No. of corpora lutea (a)		363(15.8)	374(15.6)	436(16.8)	440(16.3)	380(16.5)	423(16.3)	423(16.3)
No. of implants (b)		338(14.7)	350(14.6)	382(14.7)	402(14.9)	355(15.4)	390(15.0)	390(15.0)
No. of fetuses								
Live (c)		332(98.2)	337(96.3)	358(93.7)*	379(94.3)*	329(92.7)*	368(94.4)*	368(94.4)*
Resorbed (c)		4(1.2)	13(3.7)	24(6.3)*	21(5.2)*	26(7.3)*	22(5.6)*	22(5.6)*
Macerated (c)		2(0.6)	0	0	2(0.5)	0	0	0
Dead		0	0	0	0	0	0	0
No. of male fetuses		182	185	182	195	160	197	197
No. of female fetuses		150	152	176	184	169	171	171
Litter size (Mean ± SE)		14.4±0.4	14.0±0.3	13.8±0.4	14.0±0.3	14.3±0.6	14.2±0.3	14.2±0.3
Sex ratio		1.21.3	1.21.7	1.03.4	1.06.0	94.7	115.2	115.2
Body weight (g) of live fetuses								
Male (Mean ± SE)		5.15±0.03	5.02±0.02*	5.04±0.02*	4.96±0.03*	4.97±0.03*	5.06±0.03*	5.06±0.03*
Female (Mean ± SE)		4.83±0.03	4.70±0.03*	4.72±0.03*	4.71±0.03*	4.63±0.03*	4.78±0.03	4.78±0.03
Placental weight (mg) of live fetuses								
Male (Mean ± SE)		448±7.2	417±4.0*	389±4.3*	388±4.6*	406±5.1*	402±4.8*	402±4.8*
Female (Mean ± SE)		429±6.3	396±5.5*	381±4.3*	375±4.8*	401±6.0*	399±5.8*	399±5.8*
Types and numbers of external anomalies		0	CF(1)	CF(1)	TL(1)	0	CF(1)	CF(1)

(a) : No. of corpora lutea/mother, (b) : No. of implants/mother

(c) : Percentage ratio to the number of implants

Sex ratio represents a percentage ratio of the number of male fetuses to that of females.

CF : Clubfoot, TL : Taillessness

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

Table 3 The incidence of retarded ossification, minor changes and anomalies in the skeletal system in fetuses of mothers given 6059-S or CEZ intravenously from Day 7 through Day 17 of pregnancy in rats

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (Physiol. saline)	6059-S			CEZ		
			500	1,000	2,000	500	1,000	1,000
No. of observed specimens		170	174	186	196	170	191	
Retarded ossification								
Stainless centra of vertebrae cervicales		154(90.6) (a)	158(90.8)	178(95.7)	190(96.9)*	161(94.7)	182(95.3)	
Stainless or incomplete ossification								
Sternebrae		56(32.9)	75(43.1)	55(29.6)	83(42.3)	82(48.2)*	67(35.1)	
Centra of vertebrae thoracicae		41(24.1)	32(18.4)	44(23.7)	47(24.0)	50(29.4)	79(41.4)*	
Os hyoideum		5(2.9)	12(6.9)	15(8.1)	6(3.1)	11(6.5)	8(4.2)	
No. of vertebrae coccygeae (Mean ± SE)		6.05± 0.07	5.98± 0.06	6.18± 0.06	6.16± 0.07	5.96± 0.08	6.23± 0.06	
Minor change								
Fourteenth costae		7(4.1)	2(1.1)	4(2.2)	2(1.0)	1(0.6)	8(4.2)	
Costalization								
Vertebra cervicallis VII		0	1(0.6)	0	0	0	0	
Vertebra lumbalis I		49(28.8)	56(32.2)	70(37.6)	79(40.3)*	51(30.0)	73(38.2)	
Sacralization and/or lumbarization		3(1.8)	5(2.9)	7(3.8)	5(2.6)	6(3.5)	5(2.6)	
Asymmetric arch								
Atlas		0	2(1.1)	0	2(1.0)	2(1.2)	0	
Axis		0	0	1(0.5)	0	0	1(0.5)	
Closure of foramen costotransversarium vertebrae cervicales IV, V and/or VI		11(6.5)	7(4.0)	11(5.9)	7(3.6)	4(2.4)	6(3.1)	
Anomaly								
Cleft sternebrae		0	0	0	1(0.5)	0	0	
Scramble of sternebrae		0	1(0.6)	1(0.5)	0	0	1(0.5)	
Absence, fusion and disarrangement of arcus and centra of vertebrae lumbales		0	0	0	1(0.5)	0	0	
Absence of all of vertebrae sacrales and coccygeae		0	0	0	1(0.5)	0	0	

* : Value differs significantly from control at the 5% level.
(a) : Incidence (%)

Photo 1 Cleft sternebrae in a rat fetus in the 6059-S-2,000 mg/kg group

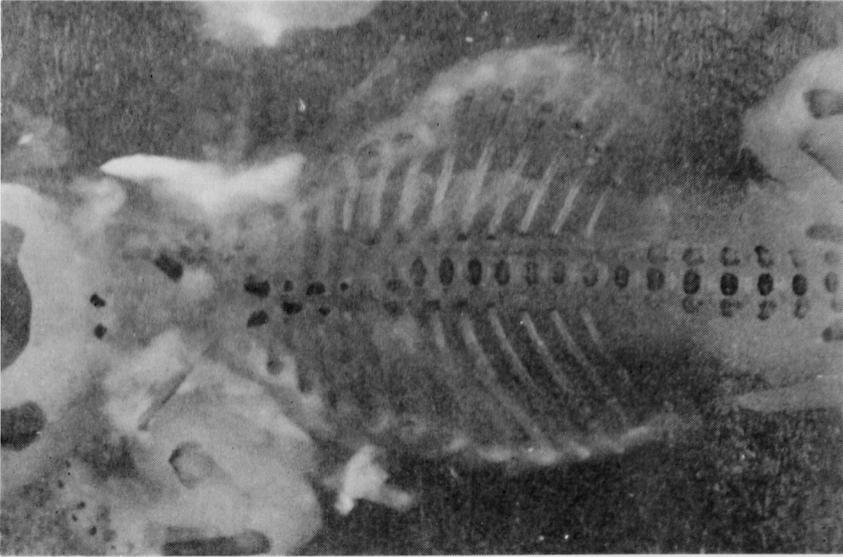
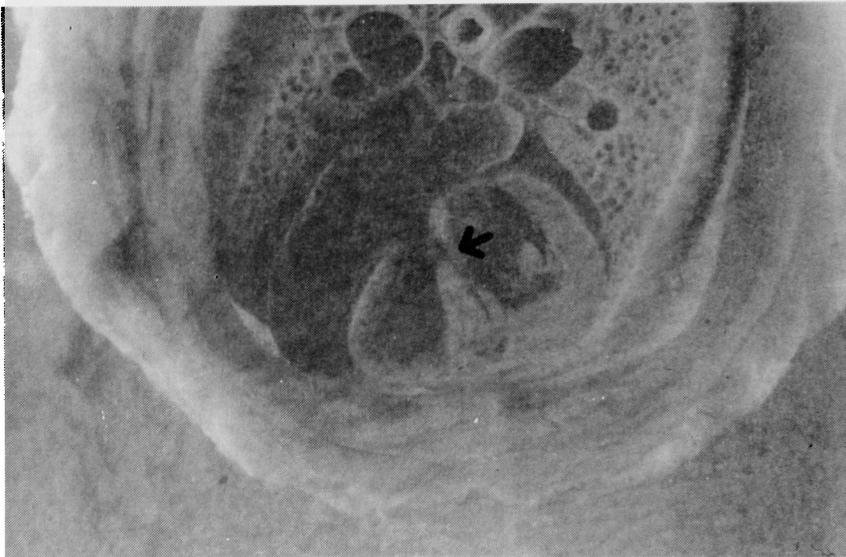


Photo 2 Ventricular septal defect (arrow) in a rat fetus in the CEZ-500 mg/kg group



照群と 6059-S または CEZ 投与群由来の F_1 ラット間に差がなく、雌雄 F_1 ラットの行動機能、情動などは正常といえる。

雌雄 F_1 ラットの精巣下降・ペニス先端の形態変化・腔開口などを指標とする性成熟の成績を Table 11 に示した。いずれの指標に関しても、対照群と 6059-S また

は CEZ 各投与群の間に差はなかった。これら F_1 ラットのうち、6059-S 1,000 mg/kg 投与群の雌 1 例で、尿道下裂・腔狭窄・陰核肥大の合併症が認められた。このラットを 13 週令で剖検したところ、左側子宮角索状化、この子宮角と平行して走行するウォルフ氏管様附属物がみられ、組織学的検索で、左側卵巣は ovotestis であっ

Table 4 The incidence of visceral variations and anomalies in fetuses of mothers given 6059-S or CEZ intravenously from Day 7 through Day 17 of pregnancy in rats

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (Physiol. saline)	6059-S			CEZ		
			500	1,000	2,000	500	1,000	1,000
No. of observed specimens (No. of female fetuses)		162 ^(a) (72)	163 (73)	172 (88)	183 (88)	159 (87)	177 (85)	
Brain								
Dilatation of the lateral ventricle		0	2(1.2)	2(1.2)	0	0	0	0
Dilatation of the aqueduct cerebri		0	0	0	0	2(1.3)	1(0.6)	
Vascular system								
Change of origins of the arteries at the aortic arch of the pulmonary arteries at the trunk of the external and internal carotid arteries		0	3(1.8)	0	0	1(0.6)	1(0.6)	1(0.6)
Change of drainage of the azygos and hemiazygos veins of the hepatic vein		1(0.6)	1(0.6)	1(0.6)	0	2(1.3)	0	0
Heart								
Ventricular septal defect*		0	0	0	0	1(0.6)	0	0
Dislocation to the left side		0	0	0	0	1(0.6)	0	0
Hypertrophy of the ventricles and dilatation of the right atrium		0	0	0	0	1(0.6)	0	0
Liver								
Hemorrhage in the lobe		0	0	2(1.2)	1(0.5)	3(1.9)	4(2.3)	
Lung								
Hypoplasia		0	0	0	0	1(0.6)	0	
Kidneys								
Hydronephrosis*		8(4.9)	7(4.3)	2(1.2)	3(1.6)	5(3.1)	7(4.0)	
Incomplete ascent		4(2.5)	7(4.3)	2(1.2)	0	0	2(1.1)	
Ovary								
Descent		2(1.8)	3(4.1)	2(2.3)	1(1.1)	0	0	

(a) : Incidence (%)

* : Anomaly

た (Photo 3, 4)。従って、本例は、偏側性真性半陰陽と診断した。

Table 12 に F₁ ラット同志の交配成績を示した。組合せた全群のラットで交尾が成立し、妊娠、分娩も正常

であった。妊娠率、同居開始から分娩までの期間、黄体数、着床数、着床前妊卵消失率などの指標は、いずれも対照群と 6059-S または CEZ 各投与群の間に差がみられなかった。

Table 5 Pregnancy period and viability of postnatal young born from mothers given 6059-S or CEZ intravenously from Day 7 through Day 17 of pregnancy in rats

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (Physiol. saline)	6059-S			CEZ		
			500	1,000	2,000	500	1,000	
No. of mothers		10	10	10	10	10	10	9
Pregnancy period (a)		22.1±0.1	22.0±0.0	21.7±0.2	22.0±0.0	21.9±0.1	21.7±0.2	
No. of implantation sites (No. of implantation sites/litter)		150 (15.0)	147 (14.7)	145 (14.5)	148 (14.8)	147 (14.7)	137 (15.2)	
Viability of young (%)								
At birth (b)		134(89.3)	137(93.2)	128(88.3)	125(84.5)	141(95.9)	120(87.6)	
2 day-old (c)		134(100)	132(96.4)	128(100)	124(99.2)	140(99.3)	116(96.7)	
1 week-old (d)		80(100)	80(100)	80(100)	80(100)	80(100)	72(100)	
2 week-old (d)		76(95.0)	80(100)	78(97.5)	78(97.5)	80(100)	72(100)	
3 week-old (d)		76(95.0)	80(100)	78(97.5)	78(97.5)	80(100)	72(100)	

(a) : Mean ± SE

(b) : No. of live newborn/No. of implantation sites

(c) : No. of live young/No. of live newborn

(d) : No. of live young/No. of 2 day-old young after regulation of litter size

Fig. 4 Body weight changes in lactating rats given 6059-S or CEZ intravenously from Day 7 through Day 17 of pregnancy

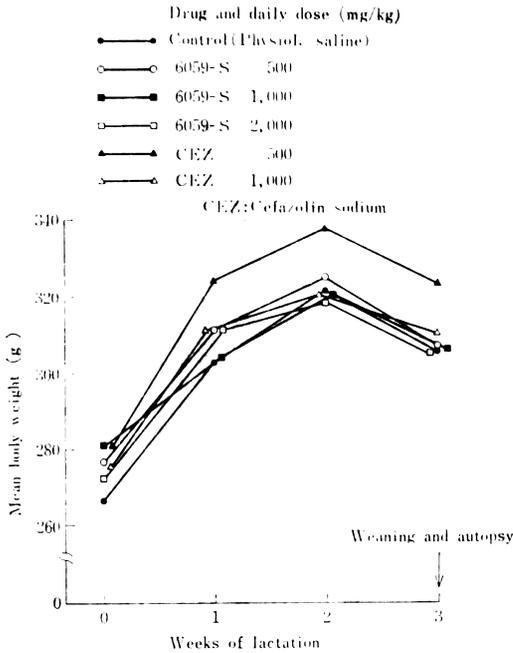
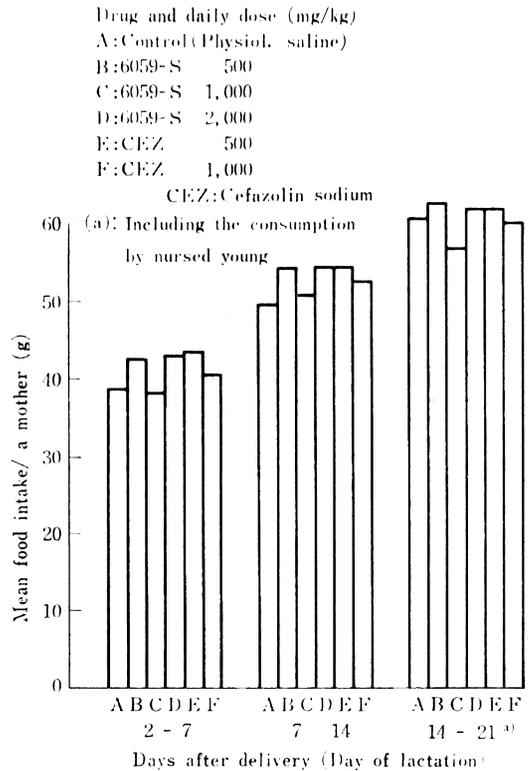


Fig. 5 Food intake in lactating rats given 6059-S or CEZ intravenously from Day 7 through Day 17 of pregnancy



新生仔 (F₂) の生存率, リッター・サイズ, 性比も対照群と 6059-S または CEZ 各投与群の間に差がなかった。F₂ 仔体重は, 6059-S 500 mg/kg 投与群で低かったが, 1,000 および 2,000 mg/kg 投与群の F₂ 仔体重は対照群と差がなかった。これら F₂ 仔にみられた外部形態・内臓臓器の異常は短尾 (対照群で 1 例) のみであった。F₂ 仔を得るため交配に用いた雌雄 F₁ ラットの剖検成績では, 6059-S, CEZ 投与群ともに対照群と差がみられなかった。

考 察

新しい Oxacephem 系抗生物質である 6059-S をラット器官形成期である妊娠 7 日より連続 11 日間尾静脈内に投与し, 胎仔に対する作用および次世代の発育, 生殖能に対する影響を調べ, CEZ の作用と比較した。

6059-S 投与母ラットから得られた生存胎仔に出現した異常 (anomaly) は次のごとくであった (Table 2~4)。すなわち, 外形異常としては, 内反足が 500 および 1,000 mg/kg 投与群に各 1 例, 無尾が 2,000 mg/kg 投与群で 1 例みられた。また, 骨異常としては, 胸骨裂が 2,000 mg/kg 投与群で 1 例, 胸骨片のスクランブルが 500 および 1,000 mg/kg 投与群で各

1 例, 腰椎, 仙椎, 尾椎域椎骨の欠損, 癒合, 配列異常が 2,000 mg/kg 投与群で 1 例 (上記, 無尾例) 発現した。さらに, 内臓臓器異常としては, 水腎症が 500 mg/kg 投与群で 7 例, 1,000 mg/kg 投与群で 2 例, 2,000 mg/kg 投与群で 3 例に認められた。しかし, これらの異常はいずれも発現頻度が低く, その発現に用量作用関係のみられないものであった。このうち水腎症については, 対照群により高頻度で発現しており, 内反足, 無尾, 胸骨片癒合 (スクランブルを含む), 椎骨異常等, いずれも我々の実験室における本系統ラットのバックグランドデータ (Table 13) にみられる所見である。従って, これらの異常を 6059-S に起因する変化と考えることは困難である。胸骨裂は対照群およびバックグランドデータにもみられない所見ではあるが, この発現頻度は極めて低く (0.5%), その発現に用量作用関係がみられないことから, この異常を 6059-S に起因するものと断定することは困難である。骨格系および内臓臓器の諸変異に, 特に 6059-S 投与群でのみ高頻度に見られたものはなかった。

Table 6 Autopsy data of mother rats (F₀) given 6059-S or CEZ intravenously from Day 7 through Day 17 of pregnancy

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (Physiol. saline)	6059-S			CEZ		
			500	1,000	2,000	500	1,000	1,000
No. of mothers		10	10	10	10	10	10	9
Final body weight (g)		306.4±4.4 (a)	307.6±8.2	306.7±5.9	305.3±5.1	324.3±6.9*	310.6±4.1	
Heart (mg)		849±24	861±24	884±25	893±27	913±19*	912±28	
Lung (g)		1.12±0.03	1.19±0.08	1.13±0.02	1.11±0.02	1.14±0.04	1.13±0.03	
Kidneys (g)		2.05±0.05	2.17±0.05	2.06±0.05	2.10±0.04	2.13±0.05	2.22±0.07	
Liver (g)		13.29±0.32	13.46±0.43	13.26±0.37	13.36±0.24	14.25±0.32*	13.91±0.34	
Spleen (mg)		575±19	593±17	557±23	541±21	585±14	582±29	
Adrenals (mg)		59±2	65±2	68±4	67±3	69±3*	68±3*	
Thymus (mg)		169±17	189±15	136±13	121±11*	176±11	172±16	
Thyroids (mg)		12.9±1.1	12.6±1.0	12.6±0.7	12.5±0.8	12.5±0.6	11.4±0.7	
Pituitary (mg)		13.9±0.7	12.6±0.6	13.2±0.5	13.5±0.6	13.8±0.7	13.6±0.6	
Submaxillary glands (mg)		501±14	517±11	512±13	507±17	524±22	557±21*	
Brain (g)		1.88±0.03	1.77±0.06	1.90±0.03	1.89±0.03	1.89±0.03	1.85±0.03	
Ovaries (mg)		80±4	69±3	83±5	75±3	83±4	85±5	
Uterus (mg)		385±24	363±45	389±71	326±30	360±29	405±31	
Cecum with contents (g)		9.24±0.50	11.96±1.10*	11.00±0.56*	12.12±0.66*	12.47±0.90*	12.27±0.56*	
Cecum without contents (g)		1.77±0.10	2.01±0.12	2.03±0.13	1.96±0.09	2.13±0.10*	2.00±0.07	

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

(a): Mean ± SE

Table 7 Growth and development during lactation of young born from mothers given 6059-S or CEZ intravenously from Day 7 through Day 17 of pregnancy in rats

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (Physiol. saline)	6059-S			CEZ		
			500	1,000	2,000	500	1,000	
Body weight of young (g)								
At birth								
Male		5.7±0.06	5.6±0.05*	5.7±0.07	5.8±0.05	5.7±0.08		
Female		5.4±0.07	5.3±0.07	5.4±0.08	5.7±0.05*	5.2±0.08		
1 week-old								
Male		14.9±0.27	14.2±0.22	15.7±0.25*	14.9±0.26	14.2±0.28		
Female		14.3±0.35	13.0±0.36*	15.1±0.26	14.3±0.21	13.4±0.25*		
2 week-old								
Male		31.2±0.45	29.9±0.41*	31.7±0.60	31.0±0.45	30.6±0.43		
Female		30.8±0.48	28.3±0.54*	31.7±0.49	30.2±0.40	29.0±0.54*		
3 week-old								
Male		51.8±0.81	47.9±0.71*	52.0±0.76	49.9±0.69	49.3±0.67*		
Female		51.3±0.75	45.7±0.97*	51.1±0.75	50.1±0.61	47.1±0.75*		
Differentiation (a)								
Auricular standing (4 day-old)		100	98	100	100	96		
Hair growth (2 week-old)		100	100	100	100	100		
Incisors teething (2 week-old)		100	100	100	100	100		
Eye opening (17 day-old)		100	100	100	100	100		
Reflex function (3 week-old)(a)								
Righting response		100	99	100	100	100		
Visual placing response		100	100	100	100	100		
Auricular startle reaction		100	100	100	100	100		
Corneal reflex		100	100	100	100	100		
Pain response (tail-clipping)		100	100	100	100	100		
Gross anomaly (3 week-old)		0	HC(1)	0	MP(1)	0		

HC: Hydrocephaly, MP: Microphthalmia

(a): The value represents the percentage of young with normal differentiation or reflex.

(b): Mean ± SE

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

Table 8 Autopsy data at 3 weeks old of male young born from mothers given 6059-S or CEZ intravenously from Day 7 through Day 17 of pregnancy in rats

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (Physiol. saline)	6059-S			CEZ		
			500	1,000	2,000	500	1,000	
No. of male young		19	19	20	19	20	18	
Final body weight (g)		51.94±0.90 ^(a)	50.94±1.20	48.61±0.90*	52.07±1.03	49.53±0.99	49.31±0.96	
Heart (mg)		237±4	245±8	240±10	259±6*	238±5	235±5	
Lung (mg)		434±8	447±13	420±8	431±9	432±9	427±8	
Kidneys (mg)		557±10	549±16	520±14*	579±11	555±14	537±15	
Liver (g)		2.16±0.05	2.15±0.08	1.96±0.06*	2.18±0.06	2.10±0.06	2.03±0.05	
Spleen (mg)		251±12	252±12	221±11	269±16	244±11	234±9	
Adrenals (mg)		12.6±0.4	13.4±0.5	13.3±0.3	14.0±0.4*	13.6±0.5	13.6±0.4	
Thymus (mg)		219±7	233±11	202±11	234±6	208±9	229±10	
Thyroids (mg)		5.8±0.3	5.4±0.3	5.2±0.2	5.1±0.2	5.2±0.3	5.4±0.2	
Submaxillary glands (mg)		160±4	156±7	153±4	162±4	159±5	163±4	
Testes (mg)		228±5	221±7	215±5	228±4	224±7	215±8	
Prostate (mg)		26±2	24±2	23±2	24±2	24±2	19±1*	
Cecum with contents (mg)		614±34	648±40	582±31	622±44	570±31	571±49	
Cecum without contents (mg)		215±13	215±13	191±12	198±13	177±6*	190±9	
Change		0	0	0	0	0	0	

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

(a): Mean ± SE

Table 9 Autopsy data at 3 weeks old of female young born from mothers given 6059-S or CEZ intravenously from Day 7 through Day 17 of pregnancy in rats

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (Physiol. saline)	6059-S		CEZ	
			500	1,000	500	1,000
No. of female young		17	21	18	19	18
Final body weight (g)		50.66±1.00 ^(a)	50.22±0.91	44.42±1.18*	50.32±1.22	46.67±1.05*
Heart (mg)		234±6	231±6	215±7	250±6	236±7
Lung (mg)		432±12	416±5	390±8*	416±9	408±14
Kidneys (mg)		580±11	564±12	500±17*	580±14	544±13*
Liver (g)		2.15±0.06	2.18±0.06	1.80±0.06*	2.11±0.06	1.92±0.05*
Spleen (mg)		260±13	253±11	216±18*	276±13	219±9*
Adrenals (mg)		13.3±0.6	13.3±0.4	12.5±0.4	13.3±0.6	13.5±0.4
Thymus (mg)		246±8	242±9	200±12*	224±7*	214±9*
Thyroids (mg)		5.5±0.2	5.2±0.2	4.8±0.3	5.1±0.2	5.5±0.2
Submaxillary glands (mg)		162±4	163±6	149±4*	167±4	159±5
Ovaries (mg)		14.8±0.8	14.0±0.7	14.2±0.9	15.6±0.6	13.2±0.6
Uterus (mg)		33±2	34±2	30±1	33±2	28±1*
Cecum with contents (mg)		589±48	592±35	535±29	544±36	550±45
Cecum without contents (mg)		223±13	188±7*	167±9*	197±9	156±8*
Change		0	0	0	HN(1)	SMP(1) CHE(2)

HN: Hydronephrosis, SMP: Petechiae in submaxillary glands, CHE: Hyperemia of cecum

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

(a) : Mean ± SE

Table 10 The incidence of retarded ossification, minor changes and anomalies in the skeletal system in 3 week-old young born from mothers given 6059-S or CEZ intravenously from Day 7 through Day 17 of pregnancy in rats

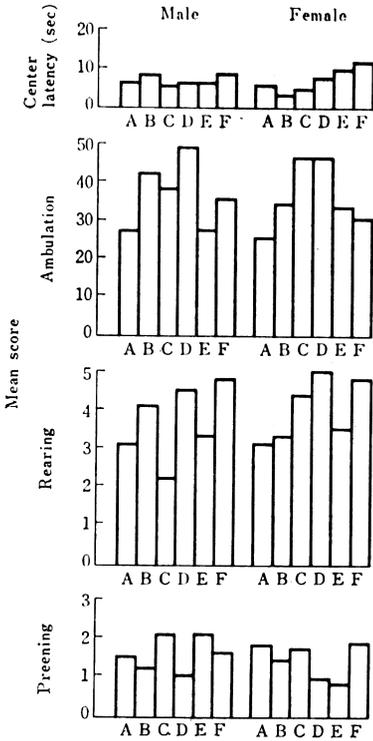
Item	Daily dose (mg/kg)	Control (Physiol. saline)	6059-S			CEZ	
			500	1,000	2,000	500	1,000
No. of observed specimens		36	40	38	38	40	36
Retarded ossification							
No. of vertebrae coccygeal (Mean ± SE)		28.1±0.12	28.0±0.10	28.0±0.11	28.2±0.09	27.8±0.13	28.1±0.07
Minor change							
Fourteenth costae		0	3(7.5)	0	0	0	0
Costalization							
Vertebra lumbalis I		1(2.8)	8(20.0)*	2(5.3)	4(10.5)	3(7.5)	4(11.1)
Sacralization and/or lumbarization		0	0	1(2.6)	2(5.3)	5(12.5)	2(5.6)
Seventh sternebra		7(19.4)	11(27.5)	8(21.1)	5(13.2)	9(22.5)	8(22.2)
Incomplete centrum of cervical vertebra		0	0	0	1(2.6)	0	2(5.6)
Incomplete sternebra		0	0	0	0	0	1(2.8)
Anomaly							
Scramble fusion of sternebrae		0	0	1(2.6)	0	0	0
Small bone of vertebra coccygea XXVII		0	0	1(2.6)	0	0	0

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

Fig. 6 The open-field test in 3 to 4 week-old young born from mothers given 6059-S or CEZ intravenously from Day 7 through Day 17 of pregnancy in rats

Drug and daily dose (mg/kg)	No. of young tested	
	Male	Female
A:Control (Physiol. saline)	10	10
B:6059-S 500	10	10
C:6059-S 1,000	10	10
D:6059-S 2,000	10	10
E:CEZ 500	10	10
F:CEZ 1,000	9	9

CEZ:Cefazolin sodium



一方、6059-S 投与母ラットから生れた F₁ 仔の離乳時における異常は、1,000 mg/kg 投与群の水頭症、胸骨片癒合、尾椎骨小骨片化および偏側性真性半陰陽（13週令剖検および組織所見）と 2,000 mg/kg 投与群における水腎症であった。これらの異常は、真性半陰陽を除けば、いずれも本系統ラットの胎仔にも離乳仔にもバックランドとして発現するものであり、また、これら異常の発現は極めて低頻度であり、用量作用関係もみられないものであった。従って、これら F₁ 離乳ラットに認められた異常も、6059-S 投与に起因するものとは考えにくい。

F₁ ラット同志の交配で得られた F₂ 新生仔には、ま

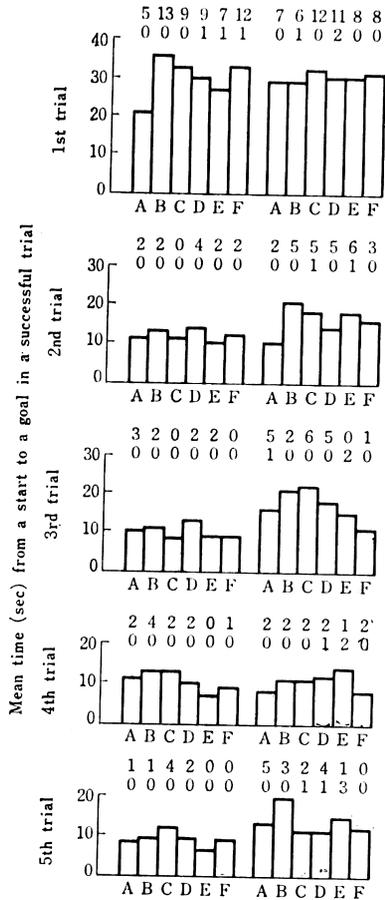
Fig. 7 The water-T maze test in 3 to 4 week-old young born from mothers given 6059-S or CEZ intravenously from Day 7 through Day 17 of pregnancy in rats

Groups, drugs, doses and no. of young tested: The same as shown in Fig. 6

Figures above columns:

Upper ones: no. of the cases that young went to the opposite site to the goal or returned to the start.

Lower ones: no. of the cases that young could not reach the goal.



ったく外部形態異常はみられなかった。

以上のごとく、本実験でみられた胎仔または新生仔の外部形態、骨格、内臓臓器に関する異常について、母ラットに投与した 6059-S に起因すると考えられるものはなく、発現頻度も極めて低いことから、本化合物が、ラットにおいて催奇形性を有すると考えることは困難である。セファロsporin系抗生物質の催奇形性を検討した動物実験は多数報告されており⁴⁻²⁰⁾、その胎仔移行性も

Table 11. Sexual maturation of F₁ rats born from mothers given 6059-S or CEZ intravenously from Day 7 through Day 17 of pregnancy in rats

Compounds	Daily dose (mg/kg)	No. of observed male young	Male						No. of observed female young	Female Vaginal open 5 week-old
			Descent testis 4 week-old	Penile type			7 week-old			
				4 week-old	5 week-old	6 week-old				
Control		10	V 100	W 100	W 100	W 100	U 100	U 100	10	80
					U -					
6059-S	500	10	V 100	W 100	W 100	W 100	U 100	U 100	10	100
					U -					
	1,000	10	V 100	W 100	W 100	W 100	U 100	U 100	10	50
					U -					
	2,000	10	V 100	W 100	W 100	W 90	U 100	U 100	10	100
					U 10					
CEZ	500	10	V 100	W 100	W 100	W 60	U 100	U 100	10	100
					U 40					
	1,000	9	V 100	W 100	W 100	W 89	U 100	U 100	9	100
					U 11					

V: V-shaped type of glans penis, W: W-shaped type of glans penis, U: U-shaped type of glans penis
The value represents the percentage incidence.

Photo 3 Anomaly of external genitalia with hypospadias, vaginal atresia and hypertrophic clitoris in a 13-week old F₁ rat in 6059-S-1,000 mg/kg group



Photo 4 Microphotograph of the left ovary (ovotestis) in the F₁ rat shown in photo 3. The left side of the photo shows the testicular structure, and the right side the cystic ovarian structure. HE stain, $\times 20$

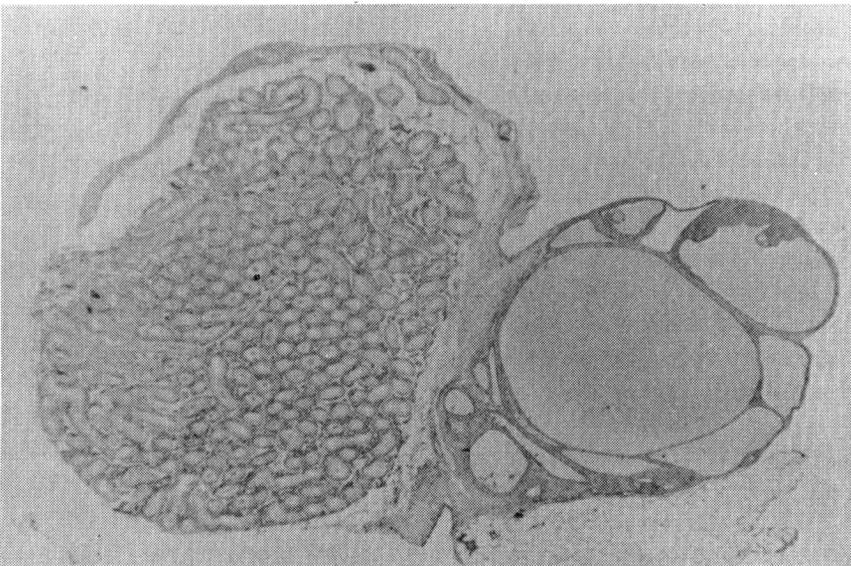


Table 12 Reproductive ability of F_1 rats born from mothers given 6059-S or CEZ intravenously from Day 7 through Day 17 of pregnancy in rats

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (Physiol. saline)	6059-S			CEZ		
			500	1,000	2,000	500	1,000	
No. of pairs		10	9	10	10	10	9	
No. of parturition		10	9	10	10	10	9	
Fertility index ^(a)		100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	
Duration (Days) from pairing to parturition (Mean \pm SE)		25.90 \pm 0.72	27.67 \pm 2.69	28.20 \pm 2.46	26.50 \pm 1.17	24.56 \pm 0.56		
No. of corpora lutea ^(b)		146(14.6)	122(13.6)	138(15.3) ^(d)	148(14.8)	142(15.8)		
No. of implantation sites ^(c)		132(13.2)	101(11.2)	134(13.4)	129(12.9)	124(13.8)		
% preimplantation loss of eggs ^(e)		9.59	17.21	16.67	12.84	12.68		
No. of male newborn (F_2)		55	40	58	63	60		
No. of female newborn (F_2)		66	49	52	54	52		
Litter size (Mean \pm SE)		12.1 \pm 0.6	9.9 \pm 0.8	11.0 \pm 1.2	11.7 \pm 0.6	12.4 \pm 0.9		
Sex ratio ^(f)		83.3	81.6	111.5	116.7	115.4		
Body weight(g) of newborn (F_2)								
Male (Mean \pm SE)		6.35 \pm 0.10	6.35 \pm 0.09	6.25 \pm 0.09	6.24 \pm 0.08	6.29 \pm 0.07		
Female (Mean \pm SE)		5.92 \pm 0.07	5.77 \pm 0.08	5.92 \pm 0.09	5.93 \pm 0.08	5.95 \pm 0.08		
Viability index ^(g)		91.67	88.12	82.09	90.70	90.32		
Gross anomalies in live newborn (F_2)		1(ST)	0	0	0	0		

(a): (No. of parturition/No. of pairs) \times 100

(b): No. of corpora lutea/No. of mothers

(c): No. of implantation sites/No. of mothers

(d): Data of one mother were not recorded.

(e): ((No. of c. lutea - No. of implantation sites)/No. of c. lutea) \times 100

(f): Sex ratio represents a percentage ratio of the number of males to that of females.

(g): (Total No. of live newborn/No. of implantation sites) \times 100

ST: Short tail

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

Table 13 Background data on anomalies found in rat fetuses or weanlings

	Fetuses			Weanlings	
	Incidence (%)			Incidence (%)	
Clubfoot	24/5,609	(0.43)	Hydrocephaly	1/1,787	(0.06)
Taillessness	3/5,609	(0.05)	Hydronephrosis	10/1,787	(0.56)
Hydrocephalic protrusion of skull ^(a)	8/5,609	(0.14)	True hermaphroditism	0	
Cleft sternebrae	0		Sternal fusion	4/1,787	(0.22)
Scrambled or fused sternebrae	7/5,435	(0.13)	Tail anomaly (Kinky & short)	4/1,787	(0.22)
Vertebral anomaly (Loss, fusion, disarrangement)	2/5,435	(0.04)			
Hydronephrosis (WILSON's method)	42/420	(10.0)			

(a) : Probably due to hydrocephaly

明らかにされている^{4,21)}が、セフェロスポリン系抗生物質による催奇形性を疑った報告はない。今回検討した6059-Sも、これら既報の諸成績と一致するものであった。

今回の実験で、6059-S, CEZ いずれの投与群でも胎仔生存率が対照群に比し低値を示した (Table 2)。この成績は、器官形成期に投与したこれら抗生物質が胎仔生存性に悪影響を与えることを疑わせるが、最近のバックグランドデータによると、対照群の胎仔生存率は 89.3~96.8% (136 リッター) となっており、本実験の対照群の値が極めて高いこと、化合物投与群の値がすべてこの範囲に含まれることがわかる。従って、6059-S, CEZ いずれも胎仔生存性に悪影響を与えているとは考えられない。事実、母ラット当りの平均胎仔数では、対照群と6059-S, CEZ 各投与群の間にはなんら差がみられなかった。

妊娠末期の胎仔体重は、6059-S, CEZ いずれの投与群でも対照群に比し低値を示した。しかし、この差はいずれもわずかであり、用量作用関係も認められなかった。これら胎仔の化骨遅延は認められなかったし、また、同様の処置を行なった母ラットから生れた新生仔では対照群と6059-S, CEZ 各投与群間に差がなかった。さらに、最近のバックグランド値は、雄胎仔平均体重 5.02~5.04 g (479 例)、雌胎仔平均体重 4.74~4.78 g (443 例) であり、本実験における6059-S, CEZ 各投与群の値は、これらバックグランド値と差がほとんどない。これらの事実は、両化合物のラットにおける子宮内発育遅延または抑制の可能性は極めて少ないことを示唆している。

生後の F₁ ラットの生存性、外部形態、内臓臓器、骨格系、成長分化、反射機能、情動性、運動性、性成熟、

繁殖能力に関しても、6059-S 投与の影響によると考えられる変化は認められなかった。

以上の諸成績より、6059-S のラット器官形成期投与試験における最大無作用量を推定すると、胎仔生存性、催奇形性さらに繁殖能をはじめとする生後の F₁ 仔に関する諸指標のいずれに対しても 2,000 mg/kg/日 以上であると考えられる。

謝 辞

本実験に技術的御協力をいただいた当研究所の山根英弘、森石米孝、光前嗣郎、竹川祐司、宮後正志、阪口いさ子、岡本あつ子、藪 和子諸氏に感謝します。

文 献

- 1) WILSON, J. G.: Methods for administering agents and detecting malformations in experimental animals. In "Teratology — Principles and Techniques". Ed., WILSON, J. G. & J. WARKANY, pp. 262~277, Univ. Chicago Press, Chicago & London, 1965
- 2) ORDY, J. M.; T. SAMORAJSKI, R. L. COLLINS & C. ROLSTEN: Prenatal chlorpromazine effects on liver, survival and behavior of mice offspring. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 151: 110~125, 1966
- 3) LATZ, A.; G. BAIN, M. GOLDMAN & C. KORNETSKY: Maze learning after the administration of antidepressant drugs. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 156: 77~84, 1967
- 4) 青山卓夫, 古岡謙二郎, 長谷川徳雄, 根本克利: Cephallexin 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
- 5) ATKINSON, R. M.; J. D. CAISEY, J. P. CURRIE, T. R.

- MIDDLETON, D. A. H. PLATT, H. M. SHARPE & E. G. TOMICH: Subacute toxicity of cephaloridine to various species. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 8: 407~428, 1966
- 6) BIRKHEAD, H. A.; G. B. BRIGGS & L. Z. SAUNDERS: Toxicology of cefazolin in animals. *J. Infect. Dis.* 128 (Suppl.): S379~S388, 1973
- 7) FROBERG, H.; J. GLEICH & H. D. UNKELBACH: Reproduction toxicological studies on cefazedone. *Drug Res.* 29: 419~423, 1979
- 8) 古橋忠和, 野村 章, 池谷恵里, 仲沢政雄: Cefuroxime のウサギ生殖に及ぼす影響に関する研究 (器官形成期投与試験). *Chemotherapy* 27 (S-6): 273~279, 1979
- 9) 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
- 10) 広岡哲夫, 田所 規, 高橋昌三, 金 清枝, 北川純男: Cefroxadin (CGP-9000) のラットにおける生殖試験. *医薬品研究* 10: 802~824, 1979
- 11) 伊藤隆太, 裏川昌玄, 住山 弘: 新抗生物質 Cephapirin のマウス・ラット胎仔および生後発育に及ぼす影響. *東邦医学会誌* 21: 205~210, 1974
- 12) 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及ぼす影響について. *Chemotherapy* 23: 37~68, 1975
- 13) 松崎明紀, 阿久津貞夫, 向川秀生, 島村達夫: Cefatrizine (S-640 P) の催奇形性に関する研究. 第1報マウス, ラットの胎仔および新生仔の発育に及ぼす影響. *Jpn. J. Antibiot.* 29: 129~143, 1976
- 14) 峰下鎮雄, 長谷川靖彦, 馬岡いさ子: Cephalexin (S-6420) のラット胎仔・哺乳仔およびマウス胎仔・哺乳仔に対する催奇形性試験. 基礎と臨床 3: 625~650, 1969
- 15) 峰下鎮雄, 長谷川靖彦, 吉田豊彦, 光前嗣郎, 前田とも子, 山本あつ子, 大島 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) 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児の発生ならびに生後の発育・分化に及ぼす影響. 基礎と臨床 9: 3137~3158, 1975
- 17) 野村 章, 古橋忠和, 池谷恵現, 沢木あけみ, 仲吉 洋: Cefaclor の催奇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. *Chemotherapy* 27 (S-7): 846~864, 1979
- 18) 大高忠彦, 川崎 一, 古橋忠和, 須藤鎮世, 野村 章, 清水康資, 仲沢政雄: 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
- 19) 渡辺信夫, 岩波黄葵, 藤井登志之: Cefazoline sodium の毒性および胎仔への影響. *Chemotherapy* 18: 528~543, 1970
- 20) WELLES, J. S.; R. O. FROMAN, W. R. GIBSON, N. V. OWEN & R. C. ANDERSON: Toxicology and pharmacology of cephalixin in laboratory animals. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1968: 489~496, 1969
- 21) 高橋謙一: 抗生物質の妊娠母体ならびに胎仔におよぼす影響に関する実験的研究——とくに Cephalosporin C 系抗生物質について. *久留米医学会雑誌* 37: 548~565, 1974

A TERATOLOGY STUDY ON 6059-S IN RATS

YASUHIKO HASEGAWA and TOYOHICO YOSHIDA
Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.

Teratogenic potential of a new oxacephem antibiotic (6059-S) was investigated in primigravid JCL: SD rat in comparison with that of cefazolin sodium (CEZ). The 25% (w/v) solutions of the antibiotics were administered intravenously once daily for 11 days from Day 7 to Day 17 of pregnancy at the doses of 0 (saline, control), 500, 1,000 and 2,000 (6059-S alone) mg/kg/day. The pregnant rats were autopsied on Day 21 of pregnancy in order to examine viability, intrauterine growth and anomalies of their fetuses. Skeletal examinations were done on half of the fetuses in each litter after staining with alizalin red-S. Visceral examinations were carried out on the remaining fetuses in each litter by the Wilson's freehand section method.

Nine or ten pregnant rats in each group were allowed to deliver their young (F_1). The F_1 young were examined, thereafter, on viability, skeletal system (soft X-ray), growth, behavior (water T-maze test), emotion (open-field test), sexual maturation and reproductive performances.

No adverse effects caused by 6059-S were observed on fetal viability and the incidence of external, skeletal and visceral anomalies. Gestation period, parturition and nursing ability of the mother rats given 6059-S were normal, and the growth, viability, behavioral and emotional parameters, sexual maturation, and reproductive abilities of the F_1 young born from the mothers were also normal.

These findings suggest that 6059-S has no teratogenicity in rat fetuses and no adverse effects on the development of postnatal F_1 young. There were no difference in the activity of 6059-S and CEZ in the parameters examined in this study.