

Sodium colistin methanesulfonate 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試験—

辻 谷 典 彦・大 山 正 和

神奈川県歯科大学薬理学教室

(主任：伊藤春生 教授)

大 内 勝・斉藤太郎・松本朋徳

科薬抗生物質研究所開発部薬理研究センター

(昭和 55 年 7 月 17 日受付)

Sodium colistin methanesulfonate (CLM) の安全性研究の一環として、生殖に対する安全性確認の目的で妊娠前および妊娠初期投与試験を、Wistar 系ラットを用いて行なった。CLM 6.25 mg, 12.5 mg および 25 mg/kg を、雄に交配前 60 日間以上交配成立まで、雌には交配前 14 日間、交配期間中および妊娠 7 日目まで、それぞれ静脈内に投与し、次に述べる結果を得た。

1. 投与期間中の雌雄ラットの一般症状、体重推移および摂餌量に、CLM は影響をおよぼさなかった。
2. 交尾率および妊娠率は、各 CLM 投与群と対照群の間で差は認められなかった。
3. 妊娠母体の一般症状、体重推移および摂餌量に、CLM は影響を与えなかった。
4. 妊娠末期胎仔の観察において、着床数、生存胎仔数、生存胎仔体重、性比、吸収胚数および胎盤重量は、対照群と比較して著しい差は認められなかった。また、胎仔の外形異常、内臓異常および異常化骨の発現は認められなかった。化骨進行状態では、25 mg/kg 投与群で頸椎、尾椎の骨端および後肢の基節骨の化骨遅延が認められた。

以上のことから、妊娠前および妊娠初期に投与された CLM は、雌雄ラットの生殖機能および胎仔にほとんど影響をおよぼすものでないことが示唆された。また、本試験における CLM の最大無作用量は 12.5 mg/kg であると推定される。

序 言

Colistin (以下、CL と略) は、1950 年小山ら¹⁾によって *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* の培養濾液中から発見された polypeptide 系の抗生物質である。Gram 陰性菌に対して強い抗菌作用を有しており²⁾、臨床的に種々の感染症に対して、すぐれた治療効果が報告されている³⁻⁵⁾。

Sodium colistin methanesulfonate (以下、CLM と略) は、CL の遊離の γ -amino 基を methanesulfonate 化 ($-\text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_3^-$) した colistin derivative で、CL に比較して毒性は軽減され、胆汁および血清などによって不活化され難い^{6,7)}。また、体内 histamine 様物質の遊離による血圧下降作用がない⁸⁾、などの利点を有していることから、臨床分野での使用頻度は CL よりも高い。

CLM の薬理作用^{9,10)}、亜急性毒性¹¹⁾、慢性毒性¹²⁾ならびに吸収・分布・排泄¹³⁾についてはすでに報告がなさ

れているが、生殖に対する作用はいまだ明らかにされていない。そこで、今回著者らは CLM の安全性試験の一環として、ラットを用いて CLM の生殖におよぼす影響に関する試験を行なった。本報では、妊娠前および妊娠初期投与試験の成績について報告する。

実験材料および方法

1. 被検薬物

実験に使用した CLM は、*Bacillus polymyxa* var. *colistinus* の培養濾液から分離精製された白色粉末 (12,000 単位/mg: 科薬抗生物質研究所) である。CLM は使用に際し、滅菌生理食塩水に溶解し、投与容量を体重 100 g 当り 0.5 ml として、それぞれの所要濃度になるように適宜調製した。

2. 使用動物

実験動物には、生後 4 週令の雌雄 Wistar 系ラット (東京実験動物) を購入後予備飼育し、環境に馴化させた一般症状の良好な雄を 5 週令から、雌は 10 週令から

使用した。動物の飼育は、予備飼育および試験期間を通して、全て室温 $23 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ の恒温恒室の環境下で行なった。飼料は、雄および交尾前の雌には飼育用固型飼料 (CE-2: 日本クレア)、交尾後の雌には繁殖用固型飼料 (CA-1: 日本クレア) を与え、水と共に自由に摂取させた。

3. 投与量

本試験の投与量を設定するため、予め予備実験を行なった。生後 5 週令の Wistar 系雄ラットおよび生後 10 週令の同系雌ラットを 1 群 10 匹として用い、CLM 12.5 mg, 25 mg および 50 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間連続静脈内投与した。その結果、投与期間中 50 mg/kg で雄 4 例、雌 5 例が死亡した。しかしながら、12.5 mg および 25 mg/kg では、雌雄いずれも中毒症状の発現および死亡例は見られず、体重増加の抑制も認められなかった。したがって、雌雄とも 25 mg/kg を最高用量とし、以下中間量を 12.5 mg/kg、最低用量を 6.25 mg/kg と設定した。また、対照として生理食塩水投与群を設けた。なお、最低用量は推定臨床用量に相当する。

4. 投与方法および投与期間

実験は、CLM 6.25 mg, 12.5 mg および 25 mg/kg 投与群ならびに生理食塩水投与の対照群の 4 群とし、雄では生後 5 週令から交配前 60 日間以上と交尾成立までの期間、雌においては生後 10 週令から交配前 14 日間と交配期間中および妊娠 7 日目まで、1 日 1 回毎日一定時刻に尾静脈内に投与した。

5. 交配方法

雄では 60 日間以上、雌では 14 日間の交配前投与の終了したラットを、同一群内で雌雄各 1 匹ずつを同居させ交配させた。同居は、交尾が確認されるまで最長 14 日間連続させた。毎朝腔栓あるいは腔垢中の精子の存在を検査して交尾を確認し、交尾の成立したものを妊娠 0 日の動物として分離し、小型ケージに独居させて飼育した。交尾の成立を見なかった動物は、雄では無処置の雌と、また雌は生殖能力の確認された同一投与群の雄と、さらに 1 週間同居させて交尾の成立をはかった。これで交尾が成立しなかった動物は、不交尾動物として処置した。

6. 観察項目および方法

各投与群の動物数を雌雄いずれも 22 匹として、薬物投与期間中、雄については一般症状の観察を毎日、体重および摂餌量の測定を週 1 回行ない、試験終了後屠殺して剖検した。雌については、一般症状の観察を毎日、体重および摂餌量の測定を交配前日までは隔日、妊娠期間中は毎日行なった。

妊娠母体は、妊娠 21 日に ether 麻酔下に放血致死さ

せ、ただちに開腹して子宮を切開し、子宮内の胎仔の分布、着床数、生存胎仔数、死亡胎仔数および吸収胚数を調べた。生存胎仔については、雌雄の判別、体重および胎盤重量の測定、口腔内を含む外形異常の有無を調べた。ついて、各投与群の 2/3 の母体の胎仔は、99% alcohol で固定した後、DAWSON の変法¹⁴⁾に従い、alizarin red S 染色体による骨格透明標本を作製し、異常化骨および化骨の進行状態を検索した。残りの 1/3 の母体の胎仔は、Bouin 液で固定した後、WILSON の free hand razor blade section 法¹⁵⁾に従い、頭部および胸腹部臓器の異常を検索した。

7. 統計学的処理

実験結果の統計処理は、*t* 検定および χ^2 検定法を用いた。

実験成績

1. 雄ラットにおよぼす影響

薬物投与期間中、対照群および各 CLM 投与群のいずれにも、特異な中毒症状は観察されず、死亡例も認められなかった。

投与期間中の各 CLM 投与群の平均体重の推移は、対照群とはほぼ同様の体重増加を示した (Fig. 1)。また、平均摂餌量も対照群と各 CLM 投与群はほぼ同様の摂餌状況であった (Fig. 2)。

2. 雌ラットにおよぼす影響

薬物投与期間中、対照群および各 CLM 投与群のいずれにも、特異な中毒症状は観察されず、また死亡例も認められなかった。

投与期間中の平均体重の推移は、各 CLM 投与群とも

Fig. 1 Mean body weight of rats administered intravenously with CLM for 9 weeks before mating

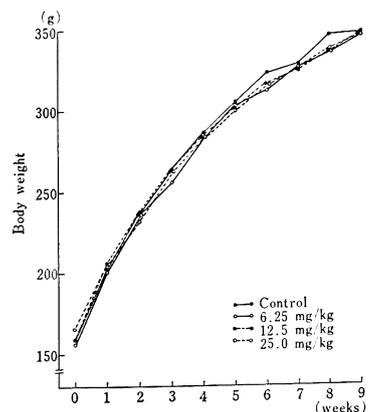


Fig. 2 Mean food consumption of male rats administered intravenously with CLM for 9 weeks before mating

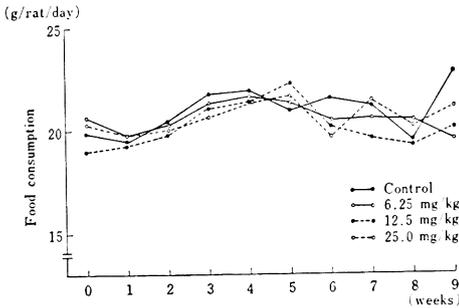
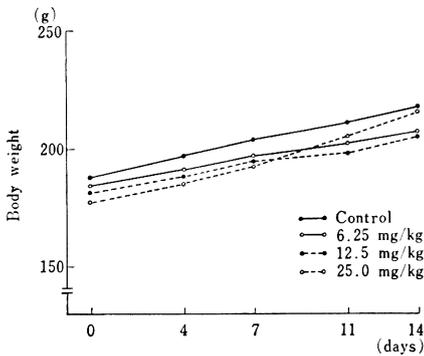


Fig. 3 Mean body weight of female rats administered intravenously with CLM for 14 days before mating

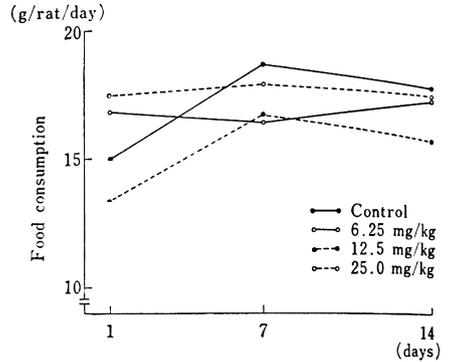


対照群とはほぼ同様の体重増加を示した (Fig. 3)。また、平均摂餌量は対照群と各 CLM 投与群ともに、ほぼ同様の摂餌傾向を示した (Fig. 4)。

3. 生殖能力におよぼす影響

雄の交尾率は、各 CLM 投与群ならびに対照群とも

Fig. 4 Mean food consumption of female rats administered intravenously with CLM for 14 days before mating



100% であった。雌の交尾率において、12.5 mg/kg 投与群は 100% を示したが、対照群で 2 例、6.25 mg および 25 mg/kg 投与群で各 1 例ずつ交尾の成立しない動物が見られた。また、不妊ラットは、対照群、6.25 mg および 25 mg/kg 投与群で各 1 例ずつ、そして 12.5 mg/kg 投与群で 2 例が認められた。なお、各群における不妊ラットを肉眼的に剖検した結果では、いずれのラットの生殖器官をはじめ内臓諸臓器にはなんら異常は認められなかった (Table 1)。

4. 妊娠母体におよぼす影響

薬物投与期間中、対照群および各 CLM 投与群のいずれにも、特異な中毒症状は観察されなかった。また、死亡例も認められなかった。妊娠期間中の動物の平均体重の推移は、対照群と各 CLM 投与群はほぼ同様の体重増加を示した (Fig. 5)。妊娠期間中の体重増加量は、対照群で 117.7 g、6.25 mg/kg 投与群は 119.6 g、12.5 mg/kg 投与群は 118.6 g、そして 25 mg/kg 投与群は 123.0 g であり、対照群と各 CLM 投与群との間に有意差は認

Table 1 Effect of CLM on mating and fertility of rats

Dose (mg/kg)	Sex	No. of animals mated	No. of animals copulated	No. of pregnant animals	Mating ^{a)} (%)	Fertility ^{b)} (%)
Control	M	22	22		100	
	F	22	20	19	90.5	95.0
6.25	M	22	22		100	
	F	22	21	20	95.5	92.5
12.5	M	22	22		100	
	F	22	22	20	100	90.9
25.0	M	22	22		100	
	F	22	21	20	95.5	95.2

a) : % copulated/mated M : male, F : female

b) : % pregnant/copulated

Fig. 5 Mean body weight of pregnant rats administered intravenously with CLM (during gestation)

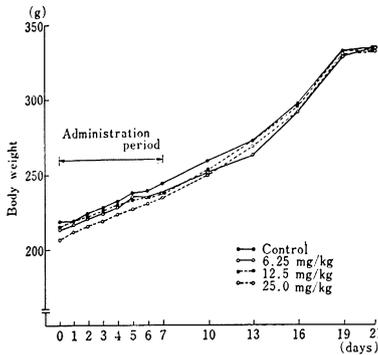
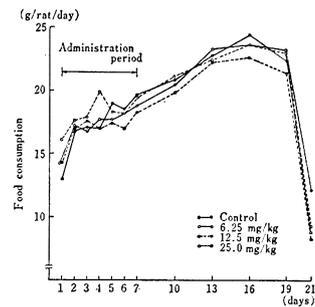


Fig. 6 Mean food consumption of pregnant rats administered intravenously with CLM (during gestation)



められなかった。平均摂餌量においても、対照群と各 CLM 投与群はほぼ同様の摂餌状況であった (Fig. 6)。

5. 胎仔におよぼす影響

各投与群の、着床数、生存胎仔数、生存胎仔体重、性比、吸収胚数および胎盤重量には、対照群と各 CLM 投

与群との間に有意差は認められなかった。死亡胎仔は、対照群および 6.25 mg/kg 投与群では認められなかったが、12.5 mg/kg 投与群では 2 例 (0.8%)、25 mg/kg 投与群で 3 例 (1.2%) の出現が認められた (Table 2)。

また、外形異常および内臓異常は、いずれの投与群に

Table 2 Effect of CLM on fetuses from pregnant females administered intravenously from day 14 before mating to day 7 of gestation

Dose (mg/kg)		Control	6.25	12.5	25.0
No. of pregnant animals		19	20	20	20
Body wt. gain during pregnancy : Mean \pm S. E. (g)		117.7 \pm 4.6	119.6 \pm 3.7	118.6 \pm 4.2	123.0 \pm 4.1
No. of implantation sites (Mean \pm S. E.)		248 (13.1 \pm 0.7)	265 (13.3 \pm 0.4)	260 (13.0 \pm 0.5)	249 (12.5 \pm 0.5)
No. of live fetuses (Mean \pm S. E.)		237 (12.5 \pm 0.7)	258 (12.9 \pm 0.4)	243 (12.2 \pm 0.6)	243 (12.2 \pm 0.6)
Wt. of live fetuses : Mean \pm S. E. (g)	M	5.2 \pm 0.1	2.5 \pm 0.1	4.8 \pm 0.3	4.7 \pm 0.3
	F	5.0 \pm 0.1	4.9 \pm 0.1	4.8 \pm 0.1	4.9 \pm 0.1
Sex ratio : M/F		118/119	121/137	134/109	112/131
No. of dead fetuses (%)		0	0	2 (0.8)	3 (1.2)
No. of resorptions (%)	Implanted traces	3 (1.2)	0	0	0
	Early resorption	0	1 (0.4)	0	0
	Late resorption	0	0	0	0
	Placental remnants	8 (3.2)	6 (2.3)	9 (3.5)	1 (0.4)
	Macerated fetuses	0	0	6 (2.3)	2 (0.8)
Total		11 (4.4)	7 (2.6)	15 (5.8)	3 (1.2)
No. of external malformation (%)		0/165 ^{a)} (0)	0/183 (0)	0/168 (0)	0/163 (0)
No. of internal malformation (%)		0/72 ^{a)} (0)	0/75 (0)	0/75 (0)	0/80 (0)
Wt. of placentas : Mean \pm S. E. (g)		0.51 \pm 0.02	0.51 \pm 0.02	0.52 \pm 0.02	0.52 \pm 0.02

a) $\frac{\text{No. of fetuses with malformation}}{\text{No. of fetuses examined}}$

M : male, F : female

Table 3. Effect of CLM on abnormal ossification in rats

Dose (mg/kg)	Control (%)	6.25 mg/kg (%)	12.5 mg/kg (%)	25.0 mg/kg (%)
Cervical rib	0	0.5	0	0
Lumbar rib	2.4	3.3	1.2	0
Fused rib	0	0	1.2	0
Accessory sternebra	0	0	0	0
Asymmetric sternebra 2	0	0	0	0.6
3	0	0	0.6	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0.6
6	0	0	0.6	0
Asymmetric thoracic vertebra	0	0	0	0

Table 4 Effect of CLM on fetal ossification in rats (1)

Dose (mg/kg)	Control (%)	6.25(%)	12.5(%)	25.0(%)
Occipital				
Basioccipital	100	100	100	100
Exoccipital	100	100	100	100
Interparietal	100	100	100	100
Supraoccipital	100	100	100	100
Hyoid body	100	100	100	100
Palatine	100	100	100	100
Vertebrae Cervical				
Centum of odontoidprocess	55.8	53.0	56.5	46.6
Centrum				
1	97.0	98.9	97.0	96.9
2	46.1	51.4	38.1	35.0
3	78.2	79.2	72.6	58.9*
4	88.5	85.8	81.5	65.0**
5	90.9	91.3	87.5	71.2**
6	94.5	94.0	91.1	80.4*
7	100	98.9	98.2	96.9
Arches				
1-7	100	100	100	100
Thoracic Centra & Arches	1-13	100	100	100
Lumbar Centra & Arches	1-6	100	100	100
Sacral Centra & Arches	1-4	100	100	100
Caudal Centrum				
1	100	100	100	100
2	100	100	100	100
3	100	100	100	100
4	100	99.5	99.1	99.4
5	98.9	96.7	95.8	95.7
6	69.1	72.7	60.1	61.3
7	29.7	30.1	26.2	24.3
8	7.3	5.5	7.1	6.1
9	3.0	1.1	1.8	2.5
10	0.6	0	0	0.6
Epiphysis				
1	100	98.9	98.8	90.2
2	99.4	97.8	94.0	89.6*
3	74.5	72.7	67.3	67.5

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

も認められなかった。

各投与群の骨格系の観察結果は、各投与群の生存胎仔の化骨の総化骨数を、各投与群の生存胎仔数に対する割合で示した (Table 3, 4 および 5)。異常化骨の主なものは、腰肋であり、対照群、6.25 mg および 12.5 mg/kg 投与群にそれぞれ認められたが、それらの発生頻度には、対照群と各 CLM 投与群との間に有意差は認められなかった。その他、頸肋が 6.25 mg/kg 投与群に 1 例、肋骨癒合が 12.5 mg/kg 投与群に 2 例、胸骨の非対称が 12.5 mg および 25 mg/kg 投与群に各 2 例がそれぞれ散見されたが、その出現数は 1~2 例と極めて少ないもの

であった。化骨の進行状態については、その指標として、後頭骨、舌骨、口蓋骨、脊椎、肋骨、胸骨、中手骨、中足骨、前後肢の指骨をそれぞれ観察した。観察した骨格の中で、後頭骨、舌骨、口蓋骨、脊椎の胸椎と腰椎および仙椎、肋骨については、各投与群とも 100% に化骨が認められた。胸骨および中手、足骨については、化骨していないものが認められたが、いずれも 99.4% 以上と高い化骨率で、各投与群間に差は認められなかった。頸椎、尾椎の骨端および後肢の基節骨の化骨は、25 mg/kg 投与群において対照群に比較して遅延傾向が認められた。その他の部位においても、対照群と各 CLM

Table 5 Effect of CLM on fetal ossification in rats (2)

Dose (mg/kg)		Control (%)	6.25 (%)	12.5 (%)	25.0 (%)	
Ribs		100	100	100	100	
Sternum Sternebra	1	100	100	100	100	
	2	100	100	99.4	100	
	3	100	100	100	100	
	4	100	100	100	100	
	5	100	100	99.4	100	
	6	100	100	100	100	
Metacarpals Disphysis	2-4	100	100	100	100	
	5	100	99.5	100	100	
Phalanges of forepaw	Distal diaphysis	1	86.7	72.5	78.0	66.3
		2	100	99.5	100	100
		3	100	99.5	100	100
		4	100	99.5	100	100
		5	95.8	95.1	93.5	93.9
	Proximal diaphysis	2	97.0	85.8	86.9	84.0
		3	100	100	99.4	98.2
		4	98.9	100	99.4	96.9
		5	90.3	83.6	80.4	76.1
			3.6	2.1	1.2	2.5
Tarsals Carcaneus Main center		3.6	2.1	1.2	2.5	
Metatarsals Diaphysis	1	100	98.4	92.9	92.0	
	2-4	100	100	100	100	
	5	100	100	100	100	
Phalanges of hindpaw	Distal diaphysis	1	98.9	100	94.6	87.1
		2	100	100	99.4	98.8
		3	100	100	99.4	98.8
		4	100	100	99.4	98.8
		5	98.9	100	98.8	96.3
	Proximal diaphysis	2	58.2	54.6	49.4	46.0
		3	84.8	76.5	71.4	68.1
		4	81.5	73.8	65.5	60.7*
		5	28.5	21.9	20.8	2.39

Significant difference from control : * P<0.05

投与群の同一部位において化骨率に若干の差が見られたが、いずれも有無差は認められなかった。

考 察

Sodium colistin methanesulfonate (CLM) の生殖におよぼす影響を検討する目的で、妊娠前および妊娠初期投与試験を行なった。

CLM の 6.25 mg, 12.5 mg および 25 mg/kg をして対照として生理食塩水を、1 群雌雄各 22 匹からなる Wistar 系ラットに、雄では生後 5 週令から交配前の 60 日間以上と交配期間中、雌では生後 10 週令から交配前 14 日間と交配期間中および妊娠第 7 日まで、1 日 1 回一定時刻に尾静脈内に投与して、雄および雌ラットの生殖能力および末期胎仔への影響について検討した。

一般症状の観察では、対照群および各 CLM 投与群の雌雄いずれの動物にも特異な中毒症状の発現はなく、死亡例も認められなかった。平均体重の推移および摂餌量は、対照群と各 CLM 投与群とはほぼ同様の傾向を示し、有意の差は認められなかった。

生殖能力におよぼす影響に関しては、交尾率は雄ではいずれの投与群も 100% を示した。雌においては、対照群は 90.9% であり、CLM 投与群ではいずれの群も対照群を上回り、6.25 mg および 25 mg/kg 投与群で 95.5%、また 12.5 mg/kg 投与群では 100% を示したが、対照群と各 CLM 投与群との間に有意差は認められなかった。妊娠率は、対照群が 95.0%、6.25 mg/kg 投与群で 95.2% であったが、12.5 mg/kg 投与群は 90.9% と若干他の群に比して低下したが、統計的には対照群と各 CLM 投与群との間に有意差は認められなかった。したがって、交尾率および妊娠率に CLM 投与によると思われる低下は見られず、CLM は雌雄ラットの生殖能力に対し影響をおよぼさなかった。

妊娠動物に対しては、妊娠期間中いずれの投与群においても、特異な中毒症状の発現はなく、また死亡例も認められなかった。さらに、平均体重の推移および摂餌量にも対照群と各 CLM 投与群との間に有意差は認められなかった。したがって、CLM の投与は妊娠母体に対し、とくに影響をおよぼすものではないと考えられる。

末期胎仔の観察では、着床数、生存胎仔数、生存胎仔体重、性比、吸収胚数および胎盤重量には、対照群と各 CLM 投与群との間に有意差は認められなかった。死亡胎仔は、12.5 mg/kg 投与群で 2 例、25 mg/kg 投与群で 3 例認められたが、これらの発現数は、正常範囲内で認められる程度のものであり、CLM 投与に関係した発現とは認め難い。また、外形異常および内臓異常は、いずれの投与群にも認められなかった。このことから、CLM は胎仔の発生および生育過程に対し影響を与えないもの

と考えられる。

また、胎仔の骨格系の観察において、異常化骨として、腰肋、頸肋、肋骨癒合および胸骨の非対称が、対照群および各 CLM 投与群に散見されたが、いずれも自然発生的範囲内に含まれるもので、CLM 投与により異常化骨が促進するとは考え難い。化骨の進行状態については、25 mg/kg 投与群の頸椎、尾椎の骨端および後肢の基節骨の化骨率が低く、対照群との間に有意差が認められ、化骨遅延傾向が見られた。しかし、その他の部位においては、対照群と CLM 投与群との間に有意差は見られず、CLM 投与によると考えられる化骨遅延は認められなかった。

以上のことから、CLM 6.25 mg, 12.5 mg および 25 mg/kg を、雌雄のラットに妊娠前および妊娠初期に投与した場合、雄の生殖能力には全く重量をおよぼすものではなく、雌の生殖機能に対しても重篤な影響をおよぼすものではないことが明らかになった。また、末期胎仔に対しては、25 mg/kg 投与群で頸椎、尾椎の骨端および後肢の基節骨で化骨遅延傾向が見られたが、他には CLM 投与の影響は認められなかったことから、胎仔の発生および生育を著しく抑制するものではないということが示唆された。したがって、本試験における CLM の最大無作用量は 12.5 mg/kg と推定される。

結 論

Sodium colistin methanesulfonate (CLM) の生殖におよぼす影響を検討する目的で、妊娠前および妊娠初期投与試験を、Wistar 系ラットを用いて、CLM 6.25 mg/kg, 12.5 mg/kg および 25 mg/kg の静脈内投与により行ない、以下の結論を得た。

1. 雌雄ラットの一般症状、体重、摂餌量、交尾率および妊娠率に対して影響をおよぼさなかった。
2. 妊娠母体の一般症状、体重、摂餌量に対して影響をおよぼさなかった。
3. 末期胎仔において、その着床数、生存胎仔数、生存胎仔体重、性比、吸収胚数および胎盤重量に影響をおよぼさなかった。
4. 胎仔の外形異常、内臓異常および異常化骨の発現を誘発するものではない。
5. 化骨進行状態では、25 mg/kg 投与群で頸椎、尾椎の骨端および後肢の基節骨の化骨遅延が認められた。
6. CLM の妊娠前および妊娠初期投与試験での最大無作用量は、12.5 mg/kg であると考えられる。

文 献

- 1) 小山康夫, 黒沢秋雄, 土屋 厚, 高久田金助: 土壌有芽胞細菌の生産する一新抗菌性物質 Colistin に就て. *J. Antibiotics, Ser. B* 3: 457~458,

- 1950
- 2) SCHWARTZ, B. S.; M. R. WARREN, F. A. BARKLEY & L. LANDIS: Microbiological and pharmacological studies of colistin sulfate and sodium colistin methanesulfonate. *Antibiotics Annual* 1959/1960: 40~61, 1960
- 3) 寺尾宏一郎, 鈴木喜久夫, 星野千賀子, 牛久英雄: 静注コリマイシン(静注用コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム)の使用経験。基礎と臨床 9: 256~261, 1975
- 4) 平野章治, 勝見哲郎, 黒田恭一: 複雑性尿路感染症における静注用メタコリマイシンの使用経験。Chemotherapy 22: 1413~1417, 1974
- 5) 南条昭一: 緑膿菌を検出した耳漏に対するコリスチンメタンスルホン酸ナトリウムの局所使用経験。診療と新薬 13: 617~620, 1976
- 6) 東海林純一, 浜田 雅, 渡辺純江, 千葉勝一, 黒沢秋雄, 小山康夫: Colistin sodium methanesulfonate の諸性状について。J. Antibiotics, Ser. B 12: 365~367, 1959
- 7) 小山康夫, 黒沢秋雄: Colimycin メタンスルホン酸誘導体の生体内における抗菌作用について。東京医事新誌 77: 355~356, 1960
- 8) 松本朋徳: Colistin およびその誘導体による Histamine 様物質の遊離。日本薬理学雑誌 66: 284~291, 1970
- 9) 富沢撰夫, 勝呂信雄: Colistin sodium methanesulfonate の一般薬理作用に関する研究。応用薬理 7: 541~550, 1973
- 10) 山田重男, 馬屋原敬民, 松本朋徳, 松尾勝一, 上条一也: 循環器系に対するコリスチン塩類およびその誘導体メタンスルホン酸の作用。Jap. J. Antibiotics 24: 130~140, 1971
- 11) 富沢撰夫, 岡本良三, 川村賢司, 飯田知子: Colistin sodium methanesulfonate のマウスおよびラットに対する亜急性毒性試験。応用薬理 7: 851~928, 1973
- 12) 富沢撰夫, 岡本良三, 川村賢司, 飯田知子: Colistin sodium methanesulfonate のラットにおける慢性毒性試験。応用薬理 7: 947~956, 1973
- 13) 山田重男, 馬屋原敬民, 三橋矩昭, 若林一夫, 平塚幸蔵, 定岡啓三, 中沢 進, 渡辺 修, 佐藤 肇, 松本朋徳, 野田伊津子: 静注用メタンスルホン酸コリスチンナトリウム(メタコリマイシン)に関する研究, 第1報, 吸収・分布ならびに排泄について。Jap. J. Antibiotics 27: 8~14, 1974
- 14) DAWSON, A. B.: A note on the staining of the skeleton of cleared specimens with alizarine red S. *Stain. Technol.* 1: 123~124, 1926
- 15) WILSON, J.: Method for administering agents and detecting malformation in experimental animal. "Teratology: Principles and Techniques" edited by WILSON, J. G. and WARKANY, J. 262~277, Univ. Chicago Press, Chicago, 1965

REPRODUCTION STUDIES OF SODIUM COLISTIN METHANESULFONATE. I. FERTILITY STUDY IN RATS

MICHIHIKO TSUJITANI and MASAKAZU OYAMA

Department of Pharmacology, Kanagawa Dental College

(Director : Prof. HARUO ITOH)

MASARU OHUCHI, TARO SAITOH and TOMONORI MATSUMOTO

Pharmacological Research Center,

Kayaku Antibiotic Research Co., Ltd.

Sodium colistin methanesulfonate (CLM) was intravenously injected to male and female Wistar strain rats, once daily, at doses of 6.25 mg, 12.5 mg and 25 mg/kg to examine the influences on their fertility and development of fetuses. Male rats were treated with CLM for more than 60 days before mating until copulation. Female rats were treated with CLM for 14 days before mating, furthermore the treatment was continued until day 7 of gestation.

Results were given as follows ;

1. CLM did not affect general condition, body weight, food consumption, copulation and pregnancy.
2. CLM did not affect general condition, body weight and food consumption in prenanant rats.
3. There was no significant difference between the CLM treated groups and the control group in number of implantations, number of live fetuses, weight of live fetuses, sex ratio, number of resorptions, number of dead fetuses and weight of placentas.
4. No internal and external malformation as well as anomalous ossifications of fetuses were observed in any treated group.
5. The ossifications of cervical vertebral centra, epiphysis of the caudal vertebral and proximal diaphysis of the hind paw were delayed by treatment with CLM at dose of 25 mg/kg.

It can be concluded that CLM has no unfavourable influence on fertility and fetal development in rats. In this study, the maximum non-effect dose of CLM was 12.5 mg/kg in rats.