

KW-1070 の安全性にかんする研究 (第3報)

生殖におよぼす影響にかんする試験

ラットによる妊娠前および妊娠初期投与, ラット, ウサギによる
器官形成期投与, ラットによる周産期および授乳期投与試験

西 川 智・原 卓 司・宮崎 英治・大黒 友路

協和醸酵工業株式会社 安全性研究室

新規 aminoglycoside 系抗生物質である KW-1070 のラット筋肉内投与による妊娠前および妊娠初期投与試験, ラット, ウサギによる器官形成期投与試験, ラットによる周産期および授乳期投与試験を実施した。

1) ラットによる妊娠前および妊娠初期投与試験 (seg. 4)

主として最高用量の 235 mg/kg で親動物の体重増加抑制, 軽度の交配率の低下, 平均黄体数, 着床数, 生胎子数の低値, 胎仔 (胚) 死亡の高値等が認められたが, 交配, 妊娠維持等では 110 mg/kg でも変化は認められなかった。

2) ラットによる器官形成期投与試験 (seg. 2)

主として最高用量の 500 mg/kg で母体の体重増加抑制, 新生仔の極軽度の発育抑制等が認められたが, 本試験の主要検査項目である着床数, 胎仔 (胚) 死亡率および胎仔の外形, 内臓, 骨格異常等の検査においては 500 mg/kg でも変化は認められなかった。

3) ウサギによる器官形成期投与試験 (seg. 2)

全検査項目とも最高用量の 300 mg/kg においても Control と差異は認められなかった。

4) ラットによる周産期および授乳期投与試験 (seg. 3)

110, 235 mg/kg において母体, 新生仔の体重増加抑制等が認められたが, 新生仔の育成率, 行動, 生殖能力等においては特記すべき変化は認められなかった。

5) 以上示した諸変化は, KW-1070 の大量投与による親動物の腎障害とそれに伴う一般状態の悪化に起因したものと推察された。

KW-1070 は, NARA らにより発見された新規 aminoglycoside 系抗生物質で *Micromonospora olivoasterospora* により産生される。

抗菌スペクトラムは広く, *Serratia*, *Proteus* *inconsistans* などグラム陰性桿菌に対し強い抗菌力を示す¹⁻³⁾。

著者らは, 本物質の生殖におよぼす影響にかんする試験として, ラットによる妊娠前および妊娠初期投与試験 (以下 Seg. 1 と略す), ラット, ウサギによる器官形成期投与試験 (以下 Seg. 2 と略す) およびラットによる周産期および授乳期投与試験 (以下 Seg. 3 と略す) を実施したので報告する。

I. 使用薬剤

KW-1070 は前報⁴⁾と同一のものを使用した。

II. Seg. 1 (ラット)

1. 実験材料および方法

実験構成の概要を Table 1 に示す。

使用動物は, 生後 8 週齢の Wistar 系雌ラット, 生後

5 週齢の同系雄ラット (いずれも静岡実験動物農業協同組合産) を用いた。

これらの動物は, 温度 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 湿度 $55 \pm 5\%$ の一定条件下で飼育し, 飼料は船橋農場製のマウス, ラット用固型飼料を用いた。

交配は, 雌雄を終夜同居させ, 翌朝腔栓または腔垢中に精子を認めたものを妊娠と判定し, この日を妊娠 0 日として妊娠日数を起算した。投与量の構成は, 先に報告したラットの亜急性, 慢性毒性試験⁴⁾を参考に投与期間の長い (60 日) 雄では, 交配可能な動物が得られると推定される, 235 mg/kg を大量に設定した。

なお, この 235 mg/kg はラット器官形成期投与試験の大用量 500 mg/kg と中用量 110 mg/kg との幾何平均値である。

また, 中量, 小量はラットの器官形成期投与試験の中量 (110 mg/kg), 小量 (25 mg/kg) と同一用量とした。

検体は, 生理食塩液に溶解したものを投与し, Control

Table 1 Methods of reproduction studies

Studies	Animals (strains)	Age at start of studies	Dosage (mg/kg)	No. of animals for examination		Treatment period
				M	F	
Seg. 1 (Fertility study)	Rats (Wistar)	M: 5 weeks F: 8 weeks	1. Control	20	20	M 60 days before mating F 14 days before mating and 0-7 days of pregnancy
			2. KW-1070 25	20	20	
			3. KW-1070 110	20	20	
			4. KW-1070 235	20	20	
			5. KW-1070 235 ^{a)}	20	20	
			6. KW-1070 235 ^{b)}	20	20	
Seg. 2 (Teratogenicity study)	Rats (Wistar)	F: 10 weeks	1. Control		30	F 7-17 days of pregnancy
			2. KW-1070 25		30	
			3. KW-1070 110		30	
			4. KW-1070 500		30	
	Rabbits (J. White)	F: 8 months	1. Control		10	F 6-18 days of pregnancy
			2. KW-1070 25		10	
			3. KW-1070 90		10	
			4. KW-1070 300		10	
Seg. 3 (Perinatal and postnatal study)	Rats (Wistar)	F: 10 weeks	1. Control		20	F 6days before delivery and 1-21 days of lactation
			2. KW-1070 25		20	
			3. KW-1070 110		20	
			4. KW-1070 235		20	
			5. KW-1070 235 ^{c)}		20	
			6. KW-1070 235 ^{d)}		20	

A half of males and females treated with 235 mg/kg of KW-1070 are mated with Control males and females.

a) = Mating of females treated with 235 mg/kg and males Control

b) = Mating of males treated with 235 mg/kg and females Control

c), d) = These litters were exchanged between Control and KW-1070 235 mg/kg dams

c) = KW-1070 235 mg/kg treated litters were lactated by Control dams

d) = Control litters were lactated by KW-1070 235 mg/kg treated dams

M = male

F = female

群には生理食塩液を投与した。

投与期間は、雄では交配前 60 日間、雌は交配 17 日前から妊娠 7 日目までの交配期間を含む 22 日から 30 日間、ラット体重 100 g 当り 0.1 ml の用量を両後肢の筋肉内へ交互に投与した。観察項目は Table 2 に示した。

親動物については、各群の雌雄とも試験期間中は、死亡率、症状、体重、飼料摂取量、および飲水量の測定他に交配率と妊娠率を調べた。また、各群とも妊娠動物の全例を 20 日目に開腹し、黄体数、着床数、生胎子数、死亡胎子(胚)数の観察を行なった。

生胎子については、体重の測定、性比、外形異常の検査を行なった後、DAWSON の変法により骨格標本を作製して骨格異常と化骨化の状況を観察した。

また、各母体より 2 匹を内臓検査用の標本に付し、WILSON 法による内臓異常の検査を行なった。さらに 235 mg/kg 群では、雌雄どちらかに影響を与えたかを判断するため、Control 群との交差交配を実施した。

各検査値の統計処理は、親動物の体重、飼料摂取量、飲水量は t 検定を、死亡率、交配率、妊娠率は χ^2 検定

を、その他については WILCOXON の順位和検定を用い、統計学的解析を行なった。

なお、体重については、その推移を回帰式に求め Control 群のそれと F 検定を行なった。

2. 実験成績

主要検査の成績を Table 3~4 に示した。

1) 親動物の一般状態

体重では雌雄共、110 mg/kg 群と 235 mg/kg 群で体重増加抑制が認められた。また、235 mg/kg 群の雌雄で飼料摂取量の減少と同群の雄で飲水量の減少が認められた。

実験終了時の雌動物の剖検において、腎臓の褪色が 110 mg/kg 群で 5/19 例、235 mg/kg 群で 5/27 例認められた。

その他実験期間中親動物の死亡は認められず、特記すべき症状発現も認められなかった。

2) 生殖能力

雌の交配、妊娠率において、235 mg/kg 群では Control 群に比べて軽度の交配率の低下が認められた。しか

Table 2 Items of examination in reproduction studies

Studies	Animals	Dams	Fetuses	Offspring
Seg. 1 (Fertility study)	Rats	Mortality, Symptom Gained body weight Food and water consumption Mating rate Fertility rate No. of corpus lutea per litter No. of implants per litter	No. of survival fetuses No. of survival fetuses per litter Dead fetuses rate Sex ratio Body weight Major abnormalities Organic abnormalities Skeletal abnormalities Ossification	
	Rats	Mortality, Symptom Gained body weight Food and water consumption No. of implants per litter Days of delivery	Same as Seg. 1	No. of survival offspring No. of dead offspring Rate of survival after birth Change of body weight from birth to 42 days Major abnormalities Skeletal abnormalities Function of sense organ Motility, Development of sexual organs. Organ weight at 6 weeks Breeding function study of F ₁
Seg. 2 (Teratogenicity study)	Rabbits	Mortality, Symptom Gained body weight Food and water consumption No. of implants per litter Placenta weight	Same as rats	
	Rats	Mortality, Symptom Gained body weight Food and water consumption Days of delivery No. of implantation		Items of Seg. 2 in rats plus

Table 3 Fertility and gestation rate on Seg. 1 (Fertility study) of KW-1070 in rats

Group		Control	25mg/kg	110mg/kg	235mg/kg	235mg/kg ^a	235mg/kg ^b
Item	No.	19/20	18/20	19/20	11/20	17/20	19/20
	Percent	95.0	90.0	95.0	55.0*	85.0	95.0
Fertility rate	No.	19/19	18/18	19/19	11/11	16/17	18/19
	Percent	100.0	100.0	100.0	100.0	94.2	94.8

$$\text{Mating rate} = \frac{\text{No. of mating}}{\text{No. of pairing}} \times 100$$

$$\text{Fertility rate} = \frac{\text{No. of pregnancies}}{\text{No. of mating}} \times 100$$

** = Significantly different from Control data (P less than 0.01)

* = Significantly different from Control data (P less than 0.05)

A half of males treated with 235mg/kg of KW-1070 are mated with Control males and females

a) = Mating of females treated with 235mg/kg and males Control

b) = Mating of males treated with 235mg/kg and females Control

Table 4 Litter data on Seg. 1 (Fertility study) of KW-1070 in rats

Group		Control	25mg/kg	110mg/kg	235mg/kg	235mg/kg ^a	235mg/kg ^b
Item	No.	19	18	19	11	16	186
	Mean	11.9	11.2	11.3	9.2**	10.2**	10.4**
No. of corpus luteum per litter	S.D.	1.1	1.4	1.2	2.2	1.7	1.4
	Mean	10.7	9.6	9.7	8.5*	9.4*	8.8**
No. of implants per litter	S.D.	2.1	2.9	2.3	2	1.7	2
Dead fetuses rate							
Total	1) Total	8	5	8	50	77	3
	Percent	3.9	2.9	4.3	53.2*	51.0	1.9
Early death	2) Total	8	5	7	50	77	3
	Percent	3.9	2.9	3.8	53.2*	51.0	1.9
Late death	3) Total	0	0	1	0	0	0
	Percent	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0
No. of survival fetuses							
Total	Mean	195	168	177	44	74	155
	S.D.	10.3	9.3	9.3	4.0**	4.6**	8.6*
No. of survival fetuses per litter	S.D.	2.2	2.9	2.3	4.9	4.7	2.4
Sex ratio (Male/Female)		97/98 (0.99)	81/87 (0.94)	87/90 (0.97)	21/23 (0.92)	36/38 (0.95)	81/74 (1.10)
Body weights (g)	Mean	3.11	3.30	3.03	2.90**	3.01**	3.16
	S.D.	0.31	0.47	0.27	0.27	0.25	0.23

$$1) \text{ Dead fetuses rate} = \frac{\text{No. of resorbed and macerated}}{\text{No. of implants}} \times 100$$

$$2) \text{ Early death (Percent)} = \frac{\text{No. of early death}}{\text{No. of implants}} \times 100$$

$$3) \text{ Late death (Percent)} = \frac{\text{No. of late death}}{\text{No. of implants}} \times 100$$

S.D. = Standard deviation

** = Significantly different from Control data (P less than 0.01)

* = Significantly different from Control data (P less than 0.05)

A half of males and females treated with 235mg/kg of KW-1070 are mated with Control males and females.

a) = Mating of females treated with 235mg/kg and males Control

b) = Mating of males treated with 235mg/kg and females Control

し、交互交配した群 (235 mg/kg^a), 235 mg/kg^b) では、ほぼ Control 群に近い交配率が認められた。妊娠率においては、各投与群間に差異は認められなかった。

3) 開腹した母体および胎仔の成績

胎仔(胚)に関する成績において、235 mg/kg 群(交互交配群を含む)に平均黄体数、平均着床数、平均生胎仔数が Control 群に比べて有意な差で低値を示した。また、胎(胚)死亡に関しても、235 mg/kg 群で Control 群に比べ有意な差で高値を、235 mg/kg^a 群(雌は生理食塩液、雌は検体 235 mg/kg 投与)では、有意な差ではないが高値が認められた。生胎仔の発育においても 235 mg/kg 群、235 mg/kg^a 群(雌は生理食塩液、雌は検体 235 mg/kg 投与)で、Control 群に比べて有意な差で発育抑制が認められた。

骨化に関する成績では、235 mg/kg 群で尾椎骨数、胸骨核数の減少で見られる極軽度の発育遅延が認められた。

その他、生胎仔の外形、内臓、骨格異常等の検査においては特記すべき変化は認められなかった。

III. Seg.2 (ラット、ウサギ)

1. 実験材料および方法

実験構成の概要は Table 1 に示した。

使用動物は、生後 10 週齢の Wistar 系ラット(静岡実験動物農業協同組合産)および生後 8 ヶ月齢の日本白色種ウサギ(九動)の雌を 1 用量あたりラット 30 匹、ウサギは 10 羽用いた。交配方法および妊娠日の判定は、ラットにおいては Seg.1 に準じ、ウサギでは雌雄を同一ケージに収容し、交尾の成立を観察してその日を妊娠 0 日目とした。

投与量の決定は、先に報告したラットの亜急性毒性試験⁴⁾の結果およびあらかじめ実施した投与量決定試験の結果を参考に、ラットでは、小用量を 25、中用量を 110、大用量を 500 mg/kg、ウサギでは、25、90、300 mg/kg の用量を設定した。

検体の調製法は、Seg.1 に準じた。投与期間は、ラットでは妊娠 7 日目から 17 日目までの 11 日間、ウサギでは妊娠 6 日目から 18 日目までの 13 日間、動物体重 100g 当り 0.1 ml の用量を両後肢の筋肉内へ交互に連続投与した。動物の飼育条件は Seg.1 に準じた。(ウサギでは、飼料は船橋農場製固型飼料を 1 日 1 羽当り 110 g の制限給餌とした)

観察項目は Table 2 にした。ラットは妊娠 20 日目、

Table 5 Results of Seg. 2 (Teratogenicity study) in rats treated with KW-1070

	Examinations	Control	25mg/kg	110mg/kg	500mg/kg
Dams	Mortality	0/30	0/30	0/30	0/30
	Gained body weight (g)	80±9.2	75±9.6	74±9.1	60±7.9**
Fetuses	Dead fetuses (%)	2.3	4.6	3.3	0.5
	No. of survival ftuses per litters	10.4±2.2	9.4±1.7	10.2±11.7	9.8±2.1
Survival fetuses	No. of fetuses examined	208	188	204	196
	Body weight of survival fetuses	3.12±0.23	3.09±0.27	3.05±0.23*	3.05±0.22
	External abnormalities (%)	0.0	0.0	0.0	1.0
	Skeletal abnormalities (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
	Skeletal variant (%)	3.6	9.5*	4.9	1.9
	Ossification				
	No. of sternums	5.5±0.64	5.4±0.73	5.1±0.84**	5.2±0.73
	No. of coccygeal vertebre	4.7±0.48	4.7±0.51	4.5±0.64*	4.5±0.51*
Offspring	Organic abnormalities	7.5	0.0	0.0	2.5
	No. of survival newborn	102	102	102	100
	Body weight 42 days after birth (g)	124.2±3.7	123.3±3.5	123.9±3.5	118.6±5.4*
	Rate of survival (%)				
	0 ~ 4 days	100.0	100.0	100.0	99.0
	4 ~ 42 days	100.0	100.0	100.0	97.5
	External abnormalities (%)	0.0	1.0	0.0	0.0
	Skeletal abnormalities (%)	2.5	0.0	0.0	0.0
	Skeletal variant (%)	0.0	1.2	2.5	0.0
	Abnormality of motility and function of sense organs (%)	0.0	0.0	0.0	0.0

** = Significantly different from Control data (P less than 0.01)
* = Significantly different from Control data (P less than 0.05)

Table 6 Results of Seg. 2 (Teratogenicity study) in rabbits treated with KW-1070

	Examinations	Control	25mg/kg	90mg/kg	300mg/kg
Dams	Mortality	0/10	0/10	0/10	0/10
	Gained body weight (g)	618±155	641±171	635±64	677±144
Fetuses	Dead fetuses (%)	8.4	8.6	6.4	4.0
	No. of survival fetuses per litter	7.6±2.5	6.4±2.2	8.8±1.6	7.2±1.6
	No. of fetuses examined	76	64	88	72
	Body weight of survival fetuses (g)	40.1±8.2	40.1±6.8	36.7±7.4	36.6±5.2
	External abnormalities (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
	Skeletal abnormalities (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
	Skeletal variant (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
	Ossification No. of coccygeal vertebrae	15.4±0.89	15.2±0.58	15.1±0.72	15.1±0.78

ウサギでは妊娠 29 日目に開腹し、母体、胎仔の検査はほぼ Seg.1 に準じて実施した。新生仔の検査はラットについてのみ実施した。ラットは、1 用量あたり 10 母体から自然分娩によって新生仔を得、産仔数、6 週齢時までの発育および育成率、外形異常の観察を行ない、離乳時には、視覚、聴覚、触覚、運動機能等の機能検査、4 ないし 6 週齢時には、性器の発育検査を行なった。6 週齢時には、剖検と主要臓器の重量測定および軟 X 線による骨格検査を行なった。なお、ラットの新生仔の育成にあたっては、発育を公平に評価するため、出生後 4 日目に各母体の育成仔数を均一化（8 匹）した。さらに、Control 群と 500 mg/kg 群の雌雄各 20 匹を選び 10 週齢まで育成して交配し、新生仔の生殖能力についても観察した。

これらの諸検査の統計処理法は、Seg.1 に準じた。

2. 実験成績

変化の認められた検査項目および主要検査の成績を Table 5~6 に示した。

(1) ラットでの試験

1) 母体の一般状態

体重推移において 500 mg/kg 群に交配後 12 日目より 36 日目まで Control 群に比べ有意な差で体重増加抑制が認められた。また、母体の開腹時の剖検において、500 mg/kg 群に腎臓の褪色が認められた。その他、死亡動物は認められず、症状発現、飼料摂取量、飲水量、自然分娩における分娩、哺育時の観察においても特記すべき変化は認められなかった。

2) 開腹した母体および胎仔の成績

生胎仔の発育において、110 mg/kg 群に体重増加抑制を Control 群に比べて有意な差で認められたが極めて軽度のものであった。また、骨化に関する成績では、発育抑制の認められた 110 mg/kg 群に平均胸骨核数、平均尾椎骨数および 500 mg/kg 群に平均尾椎骨数のそ

れぞれの減少が Control 群に比べ有意な差で認められた。しかし、着床数、生胎仔数、胎仔（胚）死亡率、外形、内臓骨格異常等の本試験における主要検査項目においては各群とも差異は認められなかった。

3) 自然分娩した母体および新生仔の成績

新生仔の発育において、500 mg/kg 群に 4、7 および 42 日目の時点で、Control 群と比べ有意な差で抑制を認めた。また、他の観察時点でも 500 mg/kg 群は、いずれも Control 群に比べ体重増加抑制の傾向が窺えた。

その他、平均出産日数、新生仔数、育成率、新生仔の外形、内臓、骨格異常、6 週齢時の剖検などにおいては各群とも差異は認められなかった。さらに Control 群および 500 mg/kg 群の新生仔の一部での生殖能力検査でも、交配、妊娠率、平均出産日数、新生仔数、育成率、新生仔の発育や哺乳中の行動などにおいて両群に差異は認められなかった。

(2) ウサギでの試験

1) 母体の一般状態

症状発現、体重、飼料摂取率、飲水量などにおいて特記すべき変化は認められなかった。

2) 開腹した母体および胎仔の成績

平均着床数、生胎仔数、胎仔（胚）死亡数および生胎仔の体重胎盤重量とも Control 群と検体投与群間に差異は認められなかった。

その他、母体の主要臓器の観察、胎仔の外形、骨格異常の発生および胎仔の骨化に関する成績においても Control 群と検体投与群間に差異は認められなかった。

IV. Seg.3 (ラット)

1. 実験材料および方法

実験構成の概要は、Table 1 に示した。

使用動物、飼育条件、検体の調製、投与方法等は全て Seg.1 に準じた。

投与量の構成は Seg.1 と同一とし、大用量 235 mg

Table 7 Results of Seg. 3 (Perinatal and postnatal study) in rats treated with KW-1070

	Examinations	Control	25mg/kg	110mg/kg	235mg/kg	235mg/kg ^{a)}	235mg/kg ^{b)}
Dams	No. of litters for examination	20	20	20	20	20	20
	Mean of body weight { 0days	165.9 ± 9.2	161.4 ± 6.2	162.9 ± 7.1	164.5 ± 12.2	165.0 ± 10.4	164.1 ± 8.7
	42days	221.3 ± 10.5	216.6 ± 6.7	212.4 ± 7.0**	203.1 ± 11.4**	220.8 ± 7.8	205.1 ± 9.9**
	Date of delivery	21.9 ± 0.3	21.9 ± 0.3	22.0 ± 0.0	21.9 ± 0.2	22.0 ± 0.0	22.0 ± 0.0
Offspring	No. of survival newborn at birth	215	218	215	211	217	227
	Rate of survival (%) { 0 ~ 4 days	100.0	100.0	99.1	100.0	100.0	100.0
	4 ~ 21days	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	Body weight (g) { 0days	5.1 ± 0.2	5.2 ± 0.2	5.1 ± 0.3	5.0 ± 0.2	5.0 ± 0.3	4.9 ± 0.3
	21days	35.8 ± 2.5	36.1 ± 1.5	34.1 ± 2.1*	33.5 ± 1.8**	34.8 ± 1.8	32.0 ± 2.0**
	28days	61.6 ± 3.5	61.7 ± 1.8	59.4 ± 2.4*	59.8 ± 2.9*	60.1 ± 3.0	58.7 ± 3.9**
	42days	113.8 ± 7.5	118.8 ± 3.0*	118.1 ± 6.0	114.1 ± 6.2	110.8 ± 5.9	114.8 ± 4.9
	Abnormality of motility and function of sense organs (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	External abnormalities (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Skeletal abnormalities (%)	0.0	0.6	1.2	0.0	0.0	0.6
	Skeletal variant (%)	0.0	1.2	0.6	0.8	0.0	1.9

a), b) = There litters were exchanged between control and KW-1070 235mg/kg dams.

a) = KW-1070 235mg/kg treated litters were lactated by Control dam.

b) = Control litters were lactated by KW-1070 235mg/kg treated dams.

** = Significantly different from Control data (P less than 0.01)

* = Significantly different from Control data (P less than 0.05)

kg, 中用量を 110 mg/kg, 小用量を 25 mg/kg の 3 用量で実施した。

投与期間は妊娠 17 日目から分娩後 21 日目（授乳期間）までの 26 日間とした。

観察項目は、Table 2 に示した。各群の全例を自然分娩させ、Seg. 2 の新生仔の検査とほぼ同一の項目を行なった。さらに検体の乳汁を介した新生仔への影響を観察するため、Control 群と 235 mg/kg 群の各 10 母体の新生仔を分娩直後に交換して哺育する乳母哺育を実施した。この他、Control 群と 235 mg/kg 群については、各母体より抽出した雌雄各 20 匹の新生仔を生後 10 週齢まで育成して、発育、育成率を調べ 10 週齢時点で同一用量群の雌雄を同居 (1:1) して生殖能力を観察した。各検査値の統計処理は Seg. 1 に準じた。

2. 実験成績

変化の認められた検査項目および主要検査項目の成績を Table 7 に示した。

1) 母体の一般状態

体重推移において、110, 235 mg/kg 群に 27 日目から離乳時までの、ほぼ哺乳期間中、体重増加抑制が認められた。摂餌量、飲水量において、235 mg/kg 群に妊娠末期の 17 日目から哺乳末期の 42 日目までのほぼ投与期間中若干の減少傾向がみられたが、Control 群との有意差は認められなかった。

その他、実験期間中死亡動物は認められず特記すべき

症状の発現も認められなかった。

2) 母体の分娩および哺育成績

哺乳期間中の新生仔の体重推移において 110, 235 mg/kg 群および 235 mg/kg 投与の乳母群で、生後 14 日目より離乳時まで Control 群に比べ有意な差で体重増加抑制が認められた。また、離乳後の母体の剖検において、110 mg/kg 群では腎臓の褪色、235 mg/kg 群では、腎臓の腫大、褪色が認められた。

その他、平均出産日数、平均産仔数、育成率において各投与群とも Control 群と差異は認められなかった。

3) 新生仔の成績

新生仔の外形、骨格異常、感覚機能および性器の発育検査などにおいて特記すべき変化は認められなかった。

生後 21~42 日目までの生育において、育成率では各群とも差異は認められなかったが、体重推移においては、110, 235 mg/kg 投与群および 235 mg/kg 投与の乳母群に哺乳中の体重増加抑制が 28 日目または、35 日目まで継続して認められたが、いずれも 42 日目では回復傾向が認められた。

その他、生後 42 日目に実施した剖検では、いずれの主要臓器にも変化は認められず、重量、重量比においても dose response と有意差をもって変化の認められた臓器は認められなかった。また、Control 群および 235 mg/kg 群の 10 週まで育成した雌雄各 20 匹を用いて実施した生殖能力に関する成績でも、交配率、妊娠率お

よび平均出産日数, 平均分娩数において, Control 群と差異は認められなかった。

V. 総 括

KW-1070 の安全性に関する研究の一環として, ラットによる Seg. 1, ラット, ウサギによる Seg. 2 およびラットによる Seg. 3 の試験を行ない, KW-1070 の生殖におよぼす影響について検討したが, その結果は以下に総括される。

1. ラットによる Seg. 1 の試験において, 親動物の体重増加抑制と剖検時, 腎臓の褪色が 110mg/kg 以上の群に認められた。また, 235mg/kg 群で軽度の交配率の低下が認められたが妊娠率においては変化は認められなかった。

開腹した母体および胎仔の成績では, 235mg/kg 群で平均黄体数, 平均着床数, 平均生胎仔数等の低値, 胎仔(胚)死亡の高値, 生胎仔の發育抑制, および骨化に関する成績で尾椎骨数, 胸骨核数の減少でみられる極軽度の發育遅延がみられた。以上述べた変化は主として検体大量投与(235mg/kg)の結果, 腎障害とそれに伴う親動物の一般状態の悪化に起因したものと推察される。

しかし, 本試験の主要検査項目である交配, 妊娠維持などでは 110mg/kg 群でも変化は認められなかった。

2. ラットにおける Seg. 2 の試験において, 500mg/kg 群に母体の体重増加抑制と剖検時, 腎臓の褪色が認められた。生胎仔の發育において 110mg/kg 群に体重増加の抑制と骨化に関する検査で 110mg/kg 以上の群に平均尾椎骨数の極軽度の減少が認められ, また, 新生仔の發育の検査においても 500mg/kg 群に極軽度の抑制が認められた。しかし, 本試験の主要検査項目である着床数, 胎仔(胚)死亡率および胎仔の外形, 内臓, 骨格異常などの検査においては 500mg/kg 群でも変化は認められず, 他の同系薬剤⁵⁻¹⁰⁾と同様催奇形性作用は認められなかった。

3. ウサギにおける Seg. 2 の試験においては, 全検査項目とも最高用量の 300mg/kg 群においても Control 群と差異は認められなかった。

4. ラットにおける Seg. 3 の試験においては, 110mg/kg 以上の群に母体の体重増加抑制, 剖検時に腎臓の褪色などが認められた。また, 哺乳期間中の新生仔の体重推移においても 110mg/kg 以上の群で Control 群に比べ親動物の一般状態の悪化によると思われる体重増加抑制が認められたが, 育成率においては差異は認められなかった。新生仔においても哺乳期間に引き続き 110mg/kg 以上の群に体重増加抑制が認められた。

5. 以上示したように KW-1070 の生殖試験における変化は, 主として高用量における, 親動物に対する腎障

害とそれに伴う一般状態の悪化であり, 主要な検査項目である交配, 妊娠維持, 胎仔への催奇形性, 新生仔の生育, 行動, 生殖能力等においては特に問題とすべき変化は認められなかった。

文 献

- 1) NARA, T.; M. YAMAMOTO, I. KAWAMOTO, K. TAKAYAMA, R. OKACHI, S. TAKASAWA, T. SATO & S. SATO: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. I. Production organism, fermentation and biological properties of fortimicins. *J. Antibiotics* 30: 533~540, 1977
- 2) OKACHI, R.; S. TAKASAWA, T. SATO, S. SATO, M. YAMAMOTO, I. KAWAMOTO & T. NARA: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. II. Isolation, physico-chemical and chromatographic properties. *J. Antibiotics* 30: 541~551, 1977
- 3) GIROLAMI, R. S. & J. M. STAMM: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. IV. *In vitro* study of fortimicin A compared with other aminoglycosides. *J. Antibiotics* 30: 564~570, 1977
- 4) 西川 智, 原 卓司, 宮崎英治, 大黒友路: KW-1070 の安全性にかんする研究。(第1報)マウス, ラット, イヌにおける急性毒性試験およびラット筋肉内投与における亜急性, 慢性毒性試験。 *Chemotherapy* 29 S-2: 137~154, 1981
- 5) 森 弘, 垣下奉史, 加藤 靖: Lividomycin の安全性試験(第2報)マウスの胎仔および新生仔の発生におよぼす Lividomycin の影響。 *応用薬理* 6(4): 813~820, 1972
- 6) 松崎明紀, 阿久津貞夫, 向川秀生, 相沢 篤: Amikacin (BBK-8) の催奇形性に関する研究。妊娠ウサギに対する筋肉内注射による胎仔に及ぼす影響。 *Jap. J. Antibiotics* 28: 366~371, 1975
- 7) 松崎明紀, 阿久津貞夫, 向川秀生, 島村達夫: Amikacin (BBK-8) の催奇形性に関する研究。マウス, ラットの胎仔および新生仔の發育に及ぼす影響。 *Jap. J. Antibiotics* 28: 372~384, 1975
- 8) 大馬 寛: Wistar 系ラットおよび ICR-JCL 系マウスの胎仔に及ぼすゲンタマイシンの影響。 *Chemotherapy* 15: 497~500, 1967
- 9) 原 卓司, 今村 敏, 宮崎英治, 大黒友治: KW-1062 の安全性に関する研究。第4報。生殖に及ぼす影響に関する試験。ラットによる妊娠前および妊娠初期投与, マウス, ラット, ウサギによる胎仔の器官形成期投与, ラットによる周産期および授乳期投与試験。 *Jap. J. Antibiotics* 30: 432~449, 1977
- 10) 小枝武美, 森口政英: 3', 4'-Dideoxykanamycin B の催奇形性に関する研究。マウスおよびラットの胎仔および新生仔におよぼす影響。 *Jap. J. Antibiotics* 26: 40~48, 1973

SAFETY EVALUATION OF KW-1070. III
TERATOLOGICAL STUDIES IN RATS AND RABBITS
AND FERTILITY AND PERI-AND POSTNATAL
STUDIES IN RATS

SATOSHI NISHIKAWA, TAKUJI HARA, HIDEHARU MIYAZAKI
and YUJI OHGURO

Toxicological Laboratory, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.

1) Teratological studies (rats)

KW-1070 was administered intramuscularly at doses of 25, 110 and 500 mg/kg to pregnant Wistar strain rats from day 7 through 17 of pregnancy.

2) Teratological studies (rabbits)

KW-1070 was administered intramuscularly at doses of 25, 90 and 300 mg/kg to pregnant rabbits from day 6 through 18 of pregnancy.

3) Fertility studies (rats)

KW-1070 was intramuscularly administered daily for 60 days to male rats starting at 5 weeks of age at doses of 25, 110 and 235 mg/kg. The compound was also administered to mature female rats for 22~30 days at the same dose levels. After administrations, male and female rats of the same dosage group were randomly cohabitated for mating. Administration of the compound was continued during this period and further until day 7 of pregnancy in mated female rats.

4) Peri- and postnatal studies (rats)

KW-1070 was intramuscularly administered daily from day 17 of pregnancy until day 21 of lactation at the same doses as in fertility studies.

The main changes observed in the above studies were renal damages and bad general conditions of parent animals which were treated at high doses of KW-1070. No significant and dose-related changes were observed in mating and pregnant abilities of parent animals, in malformation in fetuses, and in growth, mobilities and reproductive functions of newborn animals.