

Sulbactam および Sulbactam/Cefoperazone のラット生殖試験

堀本 政夫・酒井 健夫・大槻 勲夫・野口 晏弘

台糖ファイザー株式会社新薬開発センター薬理研究所

Sprague-Dawley 系ラットを用い SBT (500mg/kg, 250mg/kg, 50mg/kg) および SBT/CPZ (500/500mg/kg) の生殖に及ぼす影響を検討した。

1). 雄ラットに SBT および SBT/CPZ を62日間以上腹腔内投与, 雌ラットには14日間静脈内投与した後, 交配させ, 雄には交尾の成立まで, 雌には妊娠7日まで投与を継続した。SBT および SBT/CPZ のいずれの投与群でも交尾率, 妊娠率, 黄体数, 着床数, 胎仔死亡率および生存仔の平均体重などには薬物による影響は認められなかった。また, 胎仔の外表, 内臓および骨格にも薬物投与に関連した異常は認められなかった。

2). 妊娠ラットに SBT および SBT/CPZ を妊娠7日から17日まで投与した結果, 妊娠末期母体での黄体数, 着床数などはいずれの投与群でも対照群と差はなく, 妊娠末期胎仔では薬物投与に起因する奇形は認められなかった。出生仔の生後発育についても薬物投与による影響は認められなかった。

3). 妊娠ラットに SBT および SBT/CPZ を妊娠17日から分娩後21日まで投与した。SBT 群500mg/kg および SBT/CPZ (500/500mg/kg) 群では出生仔の生後4日の生存率のみが軽度低下したが, SBT 250mg/kg 以下の群では母体および出生仔に対する影響は認められなかった。

以上の成績から, SBT には催奇形作用は認められず, 最大無作用量は妊娠前および妊娠初期投与試験, 胎仔の器官形成期投与試験では 500mg/kg, 周産期および授乳期投与試験では 250mg/kg とみられる。また, SBT に CPZ を併用しても生殖毒性は増強されることはなかった。

Sodium Sulbactam (以下 SBT と略す) は, 米国ファイザー社が開発した β -lactamase 阻害作用をもつ薬物で, 単独では弱い抗菌力を示すにすぎないが, Cefoperazone (以下 CPZ と略す) などの β -lactam 抗生物質と併用すると, その抗生物質の β -lactamase による失活を防ぎ, 抗菌力を増強することが知られている。

今回, 我々は SBT 単独および CPZ と併用 (SBT/CPZ, 1:1) した場合のラット妊娠前および妊娠初期投与試験, 器官形成期投与試験, 周産期および授乳期投与試験を実施したのでその成績を報告する。

I. 実験材料および方法

5~9週令の Sprague-Dawley 系ラットを静岡県実験動物農業協同組合より購入し, 当所で1週間以上飼育したのち実験に使用した。固型飼料 (妊娠・哺育ラットには OA-2, 非妊娠雌および雄ラットには CE-2, 日本クレア社) および飲料水は自由に摂取させた。飼育室は, 温度 $23 \pm 2^\circ\text{C}$, 湿度 $55 \pm 5\%$ に保った。

妊娠ラットを得るため, 未経産の雌と雄を1対1にし, 終夜 (約15時間) 同居させた。翌朝, 膣栓が認められた

もの, または膣垢を鏡検し, 精子が認められたものを交尾したもののみとし, この日を妊娠0日とした。

投与経路は妊娠前および妊娠初期投与試験の雄を腹腔内とした以外はすべて静脈内投与とした。

SBT は最初, 蒸留水に溶解後 (約30%), 生理食塩液を用いて希釈し, CPZ は生理食塩液に溶解した。対照群には生理食塩液を投与した。

SBT の投与量はラットに1ヵ月間静脈内投与した毒性試験の成績¹⁾を参考にし, 500mg/kg, 250mg/kg, 50mg/kg, 0mg/kg (対照群) とした。このほか, SBT/CPZ 500/500mg/kg 群を設けた。

1. 妊娠前および妊娠初期投与試験

SBT または SBT/CPZ を6週令の雄ラット各群24匹に62日間以上, 腹腔内投与し, 各群24匹の10週令の雌ラットに1日1回14日間静脈内投与したものと, 同じ用量段階の雌雄を1対1で交尾確認日まで, または最長14日間同居させた。薬物投与は雄では交尾の成立まで, 雌では妊娠7日まで継続した。交尾率および妊娠率は次式により求めた。

$$\text{交尾率} = \frac{\text{交尾数}}{\text{交配数}} \times 100 \quad \text{妊娠率} = \frac{\text{妊娠数}}{\text{交尾数}} \times 100$$

雌ラットでは、一般症状を毎日観察し、体重および飼料摂取量の測定を交尾前は週2回、交尾が成立したものについては妊娠0, 3, 5, 7, 9, 12, 15, 18及び21日に行った。

妊娠21日に母体全例を頸椎脱臼により屠殺開腹し、黄体数、着床数、生存胎仔数および死亡吸収胚数を調べた。生存胎仔については体重測定、性別判定、外表観察を行った。

1腹の生存胎仔のおよそ2/3は95% ethanolで固定して、DAWSON法²⁾に準じてalizarin red S染色骨格透明標本を作製し、実体顕微鏡により骨格異常、化骨進行度(第5胸骨分節、尾椎)、骨格変異(頸助骨の有無、胸骨分節、肋骨数)を調べた。残りの胎仔はBouin液で固定し、WILSON法³⁾に準じて内臓諸臓器を観察した。なお、SBT/CPZ群の実験は、SBT単独とは別に実施したので対照群も別に設けた(1980年7月~11月)。

2. 胎仔の器官形成期投与試験

10~13週令のラットを妊娠させ、各群34~38匹にSBTまたはSBT/CPZを妊娠7日から17日まで1日1回静脈内投与した。

母体については妊娠および哺育期間を通じて、一般症状を毎日観察し、体重および飼料摂取量は妊娠0, 3, 5, 7, 9, 12, 15, 17, 19, 21日と分娩後1, 3, 6, 9, 12, 15, 18及び21日に測定した。

a) 妊娠末期胎仔 (F₁)

母体各群34~38匹のうち22~25匹を妊娠21日に屠殺開腹し、前項に準じて生存胎仔および死亡吸収胚を観察した。生存胎仔の骨格および内臓観察も前項に準じて実施した。

b) 出生仔 (F₁)

妊娠21日に屠殺しなかった母体各12~13匹は自然分娩させ、分娩発見直後に出生仔および死産仔数を記録し、生存仔の体重測定、性別判定、外表観察(口腔内を含む)を行い、そのまま母体に戻して哺育させた。

出生仔は生後4日に体重を測定したのち、1腹当たり8匹(原則として雌雄4匹ずつ)を残し、他の出生仔を淘汰した。その後は、生後1週より8週まで、週1回体重を測定した。外表分化の指標として耳介開展、下切歯萌出、腹部発毛、眼瞼開裂、精巣下降、膣開口の状態を毎日観察した。

出生仔は生後3週に離乳させ、離乳時にはPreyer耳介反射により聴覚を調べ、離乳後は雌雄を分離して飼育

した。母体は出生仔の離乳と同時に屠殺し、子宮の着床痕数を調べるとともに胸腹部諸臓器を観察した。

生後5週には1腹当たり雌雄2匹ずつ出生仔を選び、Open field法⁴⁾により情動性を調べ、さらに1腹当たり1匹の出生仔についてWater T-maze試験⁵⁾により学習能力を調べた。

生後8週には生殖能力を調べるため、1腹当たり雌雄2匹ずつを選んで交配させた。交尾した雌(F₁)は全例妊娠21日に屠殺し、黄体数、着床数、生存胎仔(F₂)数および死亡胎仔数を調べた。

残りの出生仔は生後10週目に屠殺剖検し、特に内臓を詳細に観察した。なお、内臓観察前に同腹の雌雄各1匹ずつを選び、超軟X線装置(Softex CMB型)により骨格異常の有無も調べた(1980年6月~11月)。

3. 周産期および授乳期投与試験

10~13週令の妊娠ラット各群22~24匹に、SBTまたはSBT/CPZを妊娠17日から分娩後21日まで1日1回静脈内投与し、全例分娩哺育させた。

母体は妊娠・哺育期間を通じて一般症状を毎日観察し、体重および飼料摂取量は妊娠0, 3, 6, 9, 12, 15, 17, 19, 21日と分娩後1, 3, 6, 9, 12, 15, 18及び21日に測定した。出生仔は前項に準じて、成長、発達および生殖能力などについて調べた(1980年10月~1981年2月)。

II. 結 果

1. 妊娠前および妊娠初期投与試験

a) 母体 (F₀)

投与群、対照群とも死亡例はみられなかった。SBT 500mg/kg群では、投与期間中軽度の軟便が、またSBT/CPZ (500/500mg/kg)群ではSBT 500mg/kg群よりも軟便の程度は比較的目立った。

母体の体重変化は、すべてのSBT群、SBT/CPZ群ともに対照群とほとんど差は認められなかった。飼料摂取量はSBT/CPZ (500/500mg/kg)群のみが初回投与後に対照群より低かったが、以後は差がなかった。

交尾率はSBT群(いずれも95.8%)、SBT/CPZ群(94.7%)とも対照群(95.8%, 100%)と差はなかった。妊娠率はSBT群(95.7~100%)では対照群(95.7%)と差はなく、別に実施したSBT/CPZ群(83.3%)でもその対照群(78.9%)と差はなく、薬物投与による影響は認められなかった(Table 1)。

b) 妊娠末期胎仔 (F₁)

1腹当たりの平均黄体数、平均着床数、平均生存胎仔数はSBT群では対照群と比較して有意な差は認められ

Table 1 Fertility and fetal development of rats treated intravenously with SBT or SBT/CPZ from day 14 before mating to day 7 of gestation

Dose	Control	SBT			Control	SBT/CPZ
		50 mg/kg	250 mg/kg	500mg/kg		500/500 mg/kg
No. of females mated	24	24	24	24	19	19
No. of females copulated (%) ¹⁾	23 (95.8)	23 (95.8)	23 (95.8)	23 (95.8)	19 (100)	18 (94.7)
No. of females pregnant (%) ²⁾	22 (95.7)	22 (95.7)	23 (100)	22 (95.7)	15 (78.9)	15 (83.3)
No. of corpora lutea total	326	338	361	331	238	219
average per litter ³⁾	14.8±0.5	15.4±0.3	15.7±0.6	15.0±0.3	15.9±0.5	14.6±0.3*
No. of implantations total	286	310	324	289	213	192
average per litter ³⁾	13.0±0.6	14.1±0.3	14.1±0.4	13.1±0.6	14.2±0.4	12.8±0.5*
Total No. of dead fetuses (%) ⁴⁾	14 (4.9)	13 (4.2)	23 (7.1)	10 (3.5)	10 (4.7)	12 (6.3)
No. of live fetuses total	272	297	301	279	203	180
average per litter ³⁾	12.4±0.6	13.5±0.3	13.1±0.5	12.7±0.5	13.5±0.4	12.0±0.5*
Average fetal body weight (g) ³⁾	4.97±0.03	4.91±0.02	4.94±0.02	4.99±0.02	4.94±0.02	4.91±0.03
No. of malformations						
external	1 ^{a)} /272	0/297	1 ^{b)} /301	0/279	0/203	0/180
visceral	3(1 ^{c)} , 2 ^{d)} /81	2(1 ^{c)} , 1 ^{d)} /91	3(2 ^{c)} , 1 ^{d)} /91	1 ^{d)} /86	1 ^{c)} /62	0/55
skeletal	0/191	0/206	0/210	0/193	1 ^{e)} /141	1 ^{f)} /125
No. of fetuses with absent or rudimentary 5th sternebra (%)	36 (18.8)	29 (14.1)	46 (21.9)	22 (11.4)	18 (12.8)	14 (11.2)
Average No. of ossified caudal vertebrae ³⁾	7.5±0.1	7.7±0.1	7.7±0.1	7.6±0.1	7.4±0.1	7.4±0.1
No. of skeletal variation						
cervical rib	7	3	9	4	1	1
extra 14th rib	2	2	2	0	2	5
asymmetry of sternebrae	0	3	1	1	1	0
shortened 13th rib	1	0	6	0	0	2
	7 } 10 (5.2)	2 } 8 (3.9)	18 } 18 (8.6)	5 } 5 (2.6)	4 } 4 (2.8)	8 } 8 (6.4)

1) (No. of females copulated/No. of females mated) × 100

2) (No. of pregnancies/No. of copulations) × 100 3) Mean ± S.E.

4) (No. of fetuses died/No. of implantations) × 100

Type of malformation: a) Kinky tail b) Exencephaly and micrognathia c) Unilateral dilation of the renal pelvis
 d) Bilateral dilation of the renal pelvis
 e) Fusion of the ribs f) Fusion of the vertebral arches

* p < 0.05

なかった。SBT/CPZ (500/500mg/kg) 群では1腹当たりの平均黄体数 (14.6) および平均着床数 (12.8)は、このときの対照群 (15.9, 14.2) に比較してやや低値であった。平均生存胎子数 (12.0) も対照群 (13.5) よりわずかに低かった。しかし、いずれも別に設けた SBT の場合の対照群と比較すれば有意な差は認められなかった。

妊娠末期胎仔の外表異常として、対照群に曲尾が1例、SBT 250mg/kg 群に外脳・小顎合併症が1例認められた。内臓異常として、片側性腎盂拡張が対照群および

SBT 250mg/kg 群に各2例、SBT 50mg/kg 群に1例認められ、両側性腎盂拡張は対照群に2例、SBT 500mg/kg, 250mg/kg および 50mg/kg 群に各1例認められた。

骨格異常は対照群で肋骨癒合、SBT/CPZ (500/500mg/kg) 群に椎弓の癒合が各1例認められた。

化骨進行度および骨格変異の出現率は SBT 群および SBT/CPZ (500/500mg/kg) 群とも対照群との間に差は認められなかった (Table 1)。

2. 胎仔の器官形成期投与試験

骨格異常は投与群, 対照群ともに1例も認められなかった。

化骨進行度および骨格変異の出現率も投与群と対照群で差はみられなかった (Table 2)。

c) 出生仔

自然分娩母体 (F₀) の平均妊娠期間は投与群と対照群で差はなく, 1腹当たりの平均着床数, 平均出生仔数, 死亡胎仔・死産仔の発現頻度および出生直後の平均体重にも投与群と対照群で有意な差は認められなかった (Table 3)。

出生仔の4日目および56日目生存率, 離乳率, 外表変化, 情動性および学習能力についても投与群と対照群で差は認められなかった。

出生直後の出生仔の外表観察では投与群, 対照群とも

異常は1例も認められず, 生後10週の屠殺例では内臓異常として, 片側性腎盂拡張が対照群1例, SBT 50mg/kg 群1例, SBT 250mg/kg 群2例, SBT/CPZ (500/500 mg/kg) 群に1例みられ, 片側性精巣萎縮が対照群に1例認められた。なお, 超軟X線写真による骨格所見では全例に異常は認められなかった (Table 3)。

生後8週での交配試験では交尾率, 妊娠率には対照群 (100%, 95.8%) と SBT 群 (96.2~100%, 96.2~100%), SBT/CPZ 群 (96.2%, 100%) で差は認められなかった。また, 1腹当たりの平均黄体数, 平均着床数, 生存胎仔 (F₂) 数および胎仔体重も差はなかった。胎仔 (F₂) の外表異常としては SBT 500mg/kg 群に左後肢の軸後性多指, 曲尾各1例を認めたのみであった。

Table 3 Postnatal development of F₁ offspring delivered from dams treated intravenously with SBT of SBT/CPZ from day 7 to day 17 of gestation

Dose	Control	SBT			SBT/CPZ
		50 mg/kg	250 mg/kg	500 mg/kg	500/500mg/kg
No. of dams treated	12	13	13	13	13
No. of dams died	0	0	0	0	0
Length of pregnancy (days)					
average per litter ¹⁾	21.3±0.1	21.2±0.1	21.2±0.1	21.3±0.2	21.1±0.1
range	21 - 22	21 - 22	21 - 22	21 - 23	21 - 22
No. of implantations					
total	167	185	181	174	172
average per litter ¹⁾	13.9±0.4	14.2±0.4	13.9±0.4	13.4±0.6	13.2±0.3
Total No. of resorptions]-(%)	11]-(6.6)	11]-(6.5)	15]-(9.4)	10]-(5.7)	11]-(6.4)
Total No. of stillborns]-(%)	0]-	1]-	2]-	0]-	0]-
No. of F ₁ live newborns at birth					
total	156	173	164	164	161
average per litter ¹⁾	13.0±0.6	13.3±0.4	12.6±0.5	12.6±0.7	12.4±0.5
Average body weight of F ₁ live newborns (g) ¹⁾	5.17±0.03	5.19±0.03	5.18±0.03	5.20±0.04	5.14±0.03
Total No. of F ₁ offspring					
day 4 after birth (%) ²⁾	154 (98.7)	170 (98.3)	164 (100)	163 (99.4)	158 (98.1)
after culling	96	104	104	101	104
day 21 after birth (%) ³⁾	96 (100)	104 (100)	104 (100)	101 (100)	104 (100)
day 56 after birth (%) ⁴⁾	96 (100)	104 (100)	104 (100)	101 (100)	104 (100)
No. of malformations (F ₁ offspring)					
external	0	0	0	0	0
visceral	2 (1 ^a , 1 ^b)	1 ^a)	2 ^a)	0	1 ^a)
skeletal	0	0	0	0	0

1) Mean ± SE

2) (No. of offspring on day 4 after birth/No. of live newborns) × 100

3) (No. of offspring on day 21 after birth/No. of offspring after selection on day 4 after birth) × 100

4) (No. of offspring on day 56 after birth/No. of offspring on day 21 after birth) × 100

Type of malformations: a) Unilateral dilation of the renal pelvis b) Unilateral testicular atrophy

3. 周産期および授乳期投与試験

a) 母体 (F₀)

投与群, 対照群とも実験期間を通じて母体の死亡, 流産は認められなかった。一般症状としては SBT/CPZ (500/500mg/kg) 群に投与期間中, 軟便が認められ, この群での母体の平均体重は分娩後 6 日頃より対照群に比べて増加した。SBT 500mg/kg 群の体重は分娩後 1 日~9 日にかけて対照群よりもやや低い傾向を示したが, それ以後は対照群とはほぼ同様の体重変化を示した。飼料摂取量では SBT/CPZ (500/500mg/kg) 群のみが初回投与後より妊娠末期までは対照群より減少したが, 以後は差はみられなかった。

平均妊娠期間, 1 腹当たりの平均着床数および死亡胎仔・死産仔の発現頻度は, 投与群と対照群で差は認めら

れなかった (Table 4)。

b) 出生仔 (F₁)

1 腹当たりの平均出生仔数は SBT 500mg/kg 群 (11.9) で対照群 (13.3) より少なかったが, 他の投与群では有意な差はなかった。出生仔の平均体重はすべての投与群で対照群と差はなかった (Table 4)。

生後 4 日の生存率は SBT 250mg/kg 以下の群では対照群と差はなかった。SBT 500mg/kg および SBT/CPZ (500/500mg/kg) 群 (それぞれ 85.2%, 90.6%) では, 対照群 (98.7%) に比較して軽度で減少した (Table 4)。しかし, これらの群では 4 日目生存率の極端に低い (0~21.4%) 母体が SBT 500mg/kg 群 24 例中 3 例, SBT/CPZ (500/500mg/kg) 群 23 例中 2 例含まれていた。

Table 4 Postnatal development of F₁ offspring delivered from dams treated intravenously with SBT or SBT/CPZ from day 17 of gestation to day 21 of postparturition

Dose	Control	SBT			SBT/CPZ
		50 mg/kg	250 mg/kg	500 mg/kg	500/500mg/kg
No. of dams treated	23	22	23	24	23
No. of dams died	0	0	0	0	0
Length of pregnancy (days)					
average per litter ¹⁾	21.1±0.1	21.2±0.1	21.3±0.1	21.4±0.1	21.3±0.1
range	21 - 22	21 - 22	21 - 22	21 - 22	21 - 22
No. of implantations					
total	326	287	315	330	320
average per litter ¹⁾	14.2±0.2	13.0±0.6	13.7±0.4	13.8±0.3	13.9±0.4
Total No. of resorptions	20	26	25	18	21
Total No. of stillborns	0	0	1	1	1
	(6.1)	(9.1)	(8.3)	(5.8)	(6.9)
No. of F ₁ live newborns at birth					
total	306	261	289	311	299
average per litter ¹⁾	13.3±0.3	11.9±0.6*	12.6±0.4	13.0±0.4	13.0±0.6
Average body weight of F ₁ live newborns (g) ¹⁾	5.15±0.02	5.17±0.03	5.12±0.02	5.19±0.03	5.10±0.03
Total No. of F ₁ offspring					
day 4 after birth (%) ²⁾	302 (98.7)	257 (98.5)	280 (96.9)	265 (85.2)***	271 (90.6)***
after culling	184	171	184	171	171
day 21 after birth (%) ³⁾	183 (99.5)	171 (100)	184 (100)	168 (98.2)	168 (98.2)
day 56 after birth (%) ⁴⁾	183 (100)	171 (100)	184 (100)	168 (100)	168 (100)
No. of malformations (F ₁ offspring)					
external	0	0	0	0	0
visceral	1 ^{a)}	1 ^{b)}	0	0	2 (1 ^a , 1 ^c)
skeletal	0	0	0	0	0

1) Mean ± SE

2) (No. of offspring on day 4 after birth/No. of live newborns) × 100

3) (No. of offspring on day 21 after birth/No. of offspring after selection on day 4 after birth) × 100

4) (No. of offspring on day 56 after birth/No. of offspring on day 21 after birth) × 100

Type of malformations: a) Unilateral testicular atrophy b) Bilateral testicular atrophy

c) Bilateral dilation of the renal pelvis

* p < 0.05, *** p < 0.001

生後21日の離乳率および生後56日の生存率は投与群と対照群とで差は認められなかった (Table 4)。

出生仔の外表面分化、情動性および学習能力についても特に異常は認められなかった。

出生仔の出生直後の外表観察では、投与群、対照群とも異常は1例も認められなかったが、生後10週に屠殺した例では内臓異常として、片側性精巣萎縮が対照群および SBT/CPZ (500/500mg/kg) 群に各1例、両側性精巣萎縮が SBT 50mg/kg 群に1例、両側性腎盂拡張が SBT/CPZ (500/500mg/kg) 群に1例認められた。なお、超軟X線写真による骨格所見では全例に異常は認められなかった (Table 4)。

生後8週での交配試験では交尾率は対照群 (95.7%) とすべての投与群 (95.2~100%) で有意な差はみられなかったが、妊娠率は対照群の88.6%に比較し SBT 500mg/kg 群、50mg/kg 群とも100%で有意に高く、SBT 250mg/kg 群 (93.5%)、SBT/CPZ (500/500mg/kg) 群 (95.1%) では差は認められなかった。

1腹当たりの平均黄体数、平均着床数、生存胎仔 (F_2) 数および胎仔体重は、投与群と対照群との間に有意な差はみられなかった。

胎仔 (F_2) の外表異常として対照群に彎曲足、SBT 50mg/kg 群に右後肢の軸前性多指1例、SBT 250mg/kg 群に無尾・鎖肛の合併症を1例、SBT 500mg/kg 群に曲尾2例、SBT/CPZ (500/500mg/kg) 群に臍帯ヘルニア1例および左前肢欠指・全身浮腫の合併症を1例認めた。

III. 考 察

妊娠前および妊娠初期投与試験において、SBT 群では交尾率、妊娠率、母体および胎仔に対する影響は認められなかった。SBT/CPZ (500/500mg/kg) 群では黄体数、着床数および生存胎仔数がそのときの対照群よりも低値を示したが、この値は同系統のラットの当所での背景データ (黄体数 15.3 ± 1.86 、着床数 13.9 ± 2.50 、生存胎仔数 13.3 ± 2.54) の範囲内であった。また、SBT 群の対照群と比較しても有意差は認められなかったことより薬物投与に起因するものではなく、このときの SBT/CPZ 群の対照群の値 (黄体数 15.9、着床数 14.2、生存胎仔数 13.5) がやや高かったことによる差であると判断される。

胎仔の器官形成期投与試験では、外表異常として SBT 250mg/kg 群に全身浮腫、臍帯ヘルニアが各1例認められたのみであった。また、内臓異常としては対照群に腎盂拡張2例、SBT 群に腎盂拡張3例、水頭症1例、

SBT/CPZ 群に腎盂拡張が1例認められたが、これらの奇形の種類、頻度⁶⁾ からみて自然発生のものと判断される。また、妊娠前および妊娠初期投与試験における妊娠末期胎仔、周産期および授乳期投与試験における出生仔にも薬物投与に起因する奇形は認められなかった。

なお、ウサギ胎仔器官形成期投与試験でも SBT 250mg/kg、100mg/kg、50mg/kg の静脈内投与で対照群、投与群ともに奇形は認められていない (未発表)。すなわち、ラット、ウサギともに SBT には催奇形作用はないものと判断される。なお、CPZ については催奇形作用がないことはすでに報告されている⁷⁾。

周産期および授乳期投与試験では、SBT 250mg/kg、50mg/kg 群では何ら影響はみられなかったが、SBT 500mg/kg 群および SBT/CPZ (500/500mg/kg) 群では出生仔の生後4日生存率 (85.2%、90.6%) は対照群 (98.7%) に比較してやや低下した。しかし、これらの群では特定の母体 (SBT 500mg/kg 群24例中3例、SBT/CPZ 群23例中2例) において出生仔の大部分が死亡しており、これらの例を除いた残りの母体での出生仔生存率は SBT 500mg/kg 群96.7%、SBT/CPZ 群97.1%となり、対照群と有意な差は認められない。また、4日以降の21日あるいは56日の生存率にはいずれの投与群でも対照群と差は認められていない。

以上の成績からみて、生殖試験における SBT の最大無作用量は、妊娠前および妊娠初期投与試験、胎仔の器官形成期投与試験では 500mg/kg、周産期および授乳期投与試験では 250mg/kg と考えられる。また、SBT/CPZ 群での成績は SBT 群と差はなく、SBT と CPZ を併用することにより生殖毒性が増強されることはなかった。

文 献

- 1) 野口晏弘, 橘 正克, 菜畑博司, 飯島護丈, 山河静子, 大槻勲夫: Sulbactam および Sulbactam/Cefoperazone の毒性試験. *Chemotherapy* 32 (S-4): 97~107, 1984
- 2) Dawson, A. B.: A note on the staining of the skeleton of cleared specimens with alizarin red S. *Stain Tech.* 1: 123~124, 1926
- 3) Wilson, J. G.: Method for administering agents and detecting malformation in experimental animals. *Teratology* (Wilson, J. G. and J. Warkany) pp.262~272, Univ. Chicago Press, Chicago, 1965
- 4) Bond, N. W. and E. L. di Giusto: Effects of prenatal alcohol consumption on open-field behavi-

- our and alcohol preference in rats. *Psychopharmacol. (Berl.)* 46 : 163~165, 1976
- 5) LAT, A.; G. BAIN; M. GOLDMAN and C. KORNETSKY : Maze learning after the administration of antidepressant drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 156 : 76~84, 1967
- 6) 亀山義郎, 谷村 孝, 安田峯生 : 実験動物における自然発生奇形—写真図譜および参考資料。先天異常, 20 : 25~106, 1980
- 7) 中田弘子, 中村昌三, 稲場淳子, 小前憲久, 高井明 : Cefoperazone (T-1551) の毒性試験 (第5報) ラットにおける生殖試験。Chemotherapy 28 (S-6) : 268~291, 1980

REPRODUCTION STUDIES WITH SULBACTAM AND COMBINATIONS OF SULBACTAM AND CEFOPERAZONE IN RATS

MASAO HORIMOTO, TAKEO SAKAI, ISAO OHTSUKI and YASUHIRO NOGUCHI

Nagoya Pharmacology Laboratory, New Product Research Center Pfizer Taito, Co., Ltd.

Reproduction studies of sulbactam (SBT) and SBT/CPZ were conducted in Sprague-Dawley rats. Doses employed in these studies were 500, 250 and 50 mg/kg of SBT, and 500/500 mg/kg of SBT/CPZ.

1) Fertility and general reproductive study

Male rats were treated intraperitoneally with SBT or SBT/CPZ for 62 days prior to mating and females were treated intravenously from 14 days prior to mating to day 7 of gestation. The reproductive performance parameters such as the rates of copulation and pregnancy in the SBT or SBT/CPZ groups were comparable to those of controls. No drug-related external, visceral or skeletal malformations were observed in the fetuses from the dams sacrificed on day 21 of gestation.

2) Teratological study

Pregnant rats were treated intravenously with SBT or SBT/CPZ from day 7 to day 17 of gestation. No drug-related external, visceral or skeletal malformations of the fetuses were found. The parturition and nursing ability of the dams and the growth, viability, behavioral and reproductive performance of F₁ offsprings of SBT or SBT/CPZ groups were comparable to those of controls. No drug-related external malformations were noted in any of the F₂ fetuses.

3) Peri- and postnatal study

Pregnant rats were treated intravenously with SBT or SBT/CPZ from day 17 of gestation to day 21 of the postparturition. A slight decrease of survival rates of the pups at day 4 after birth in the groups treated with 500 mg/kg of SBT or 500/500 mg/kg of SBT/CPZ was found, but no significant decrease was noted thereafter. The postnatal development, fertility of offspring (F₁) and development of F₂ fetuses in the treated groups were comparable to those of controls.