

Azthreonam (SQ 26,776) の安全性研究 (第5報)

ラットにおける胎子の器官形成期投与試験

古橋 忠和・牛田 和夫・佐藤久美子・仲吉 洋

株式会社野村生物科学研究所

モノバクタム系抗生物質である Azthreonam (以下 AZT) の 100 mg/kg, 270 mg/kg および 750 mg/kg をラットの器官形成期に静脈内投与し、胎仔ならびに新生仔に対する影響を検討した。

母動物においては 270 mg/kg 投与群および 750 mg/kg 投与群で、投与開始後に摂餌量の一過性の減少、出産後に一過性の増加が、750 mg/kg 投与群で投与開始時より分娩直後まで摂水量の増加がそれぞれみられた。また、妊娠 20 日および分娩 21 日後の剖検では、ほぼ全検体投与群において盲腸の重量増加が認められた。

胎子の観察では、着床数、生存および死胚率、体重、体長、尾長、外形、内部臓器、骨格の異常、骨格変異、骨化程度に検体投与の影響はみられなかった。

新生仔に関しては出生率、生存率、離乳率、性比、体重、生後分化状態、外形、内部臓器、骨格、臓器重量、機能、行動、学習、生殖能力などに検体投与によると考えられる変動は認められなかった。

以上の結果より、本実験条件下におけるラット胎子の器官形成期投与試験では、AZT の無影響量は、母動物では一過性の摂餌量の減少および盲腸重量の増加がみられたが 270 mg/kg、次世代では 750 mg/kg と結論された。

Azthreonam (SQ 26,776, 以下 AZT) は Squibb Institute for Medical Research で開発されたモノバクタム系 (単環 β -ラクタム) 抗生物質であり、ラットおよびマウスにおける急性毒性試験¹⁾、ラットにおける亜急性毒性試験^{2,3)}、ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験⁴⁾はすでに報告されている。今回、著者らは、ラットにおける胎子の器官形成期投与試験を実施したので報告する。

I. 実験材料および方法

1. 使用検体

AZT (Lot MB 008, 力価 955 $\mu\text{g}/\text{mg}$) および溶解補助剤であるアルギニン (Lot AR 005) は、日本スクイブ株式会社より提供を受け使用した。AZT は用時にアルギニンとともに (AZT : アルギニン = 10 : 8) 局方注射用蒸留水に溶解し、濾過滅菌 (0.45 μ) の後、使用した。対照群には局方生理食塩液を用いた。

2. 使用動物および飼育環境

Crj : CD (Sprague-Dawley ; SD) ラット (日本チャールス・リバー) を雄 12 週齢、雌 11 週齢で購入した。入荷時に雄 4 匹、雌 8 匹を選び血清微生物反応および内部臓器の肉眼的検査で異常のないことを確認した。10 日間の予備飼育期間中に一般症状および体重変動に異常がみられない動物を試験に用いた。

動物は、室温 23 \pm 2 $^{\circ}\text{C}$ 、湿度 55 \pm 10%、12 時間照明

(6 : 00 a. m. ~ 6 : 00 p. m.) に設定された飼育室で、木屑入りプラスチック製ケージを用いて飼育した。また、固型飼料 (オリエンタル酵母工業製 CRF-1) および水 (水道水) を自由に摂取させた。予備飼育終了後、ラットを雌雄 2 : 1 で一夜 (4 : 00 p. m. ~ 9 : 00 a. m.) 同居させ、腔脂垢法により交尾の有無を確認し、交尾した雌ラットを妊娠 0 日として試験に用いた。

3. 投与方法、投与量および投与期間

投与経路は推定臨床適用経路に準じて静脈内 (尾静脈内) 投与とした。低用量は推定臨床常用 1 日量の約 3 倍の 100 mg/kg、高用量は静脈内投与による亜急性毒性試験²⁾の結果を参考にして 750 mg/kg とし、中用量は両者の公比中点に相当する 270 mg/kg とした。投与液量は 5 ml/kg とし、妊娠 7 日の体重を基準にして投与した。投与期間は妊娠 7 日 ~ 17 日までの 11 日間とし、毎日 1 回午前中に投与した。対照群には局方生理食塩液を検体投与各群と同量投与した。なお、各群の妊娠動物数は 33 ~ 36 匹で構成した。

4. 観察項目

1) 母動物に対する影響

一般症状を毎日観察し、体重、摂餌量および摂水量を測定した。

各群の約 1/3 の妊娠動物については、妊娠 21 日から毎日 2 回 (9 : 00 a. m. および 5 : 00 p. m.) 分娩の有無

および分娩状態を観察し、妊娠期間を算出した。その後分娩 21 日後までの哺育期間中、毎日 1 回午前中に哺育状態を観察した。分娩 4 日後に同腹仔数が 10 匹以上の場合は、雌雄各 5 匹として 1 腹 10 匹に淘汰した。ただし、雌雄いずれかが 5 匹未満の場合は少ない方の性を全例残して合計で 10 匹となるよう調整し、雌雄の合計が 10 匹以下の場合には全例を哺育させた。

妊娠 20 日に帝王切開用の妊娠動物(妊娠動物の約 2/3)をエーテル麻酔下に大腿動脈より放血致死させ、開腹して直ちに子宮を摘出した後剖検し、主要諸臓器の重量を測定した。

分娩 21 日後に哺育試験用の動物をペントバルビタールナトリウム麻酔下に腹大動脈より放血致死させ、剖検し、着床痕数を調べ、主要諸臓器の重量を測定した。

2) 胎仔に対する影響

黄体数、着床数、生存胎仔数、死胚数とそれらの状況(吸収胚、胎盤遺残、浸軟胎仔および死亡胎仔に分類)を観察した。生存胎仔の体重、体長、尾長、胎盤重量を個別に測定し、口腔内を含む外形異常、性別を検査した。また、1 腹につき約 1/2 の胎仔を内部臓器検査用として Modified Bouin 液で固定し、残りの胎仔を骨格検査用として 70% アルコール液で固定した。

Modified Bouin 液で固定した胎仔は、WILSON の free hand razor-blade section 法⁵⁾により頭部および腹部臓器の異常を、西村の頭解剖法⁶⁾により胸部臓器の異常をそれぞれ実体顕微鏡下で検査した。70% アルコール液で固定した胎仔は、DAWSON の方法⁷⁾に準じて alizarin red S 染色を施し、骨格の異常、変異、骨化の

状況を検査した。

3) 仔動物に対する影響

毎日 1 回、仔動物(以下 F1)の生死、一般症状を肉眼的に観察し、出生率、生存率、離乳率を算出し、体重を定期的に測定した。生後分化状態としては、耳介開展、臍部の発毛、切歯萌出、眼瞼開裂、精巣下降および腔開口について観察した。

出生 21 日後に各腹雌雄各 3 匹を残してそれ以外の F1 については剖検後主要諸臓器の重量を測定した。また、出生 84 日後で各腹雌雄各 1 匹の F1(行動検査に用いた F1)を剖検し主要諸臓器の重量を測定した。

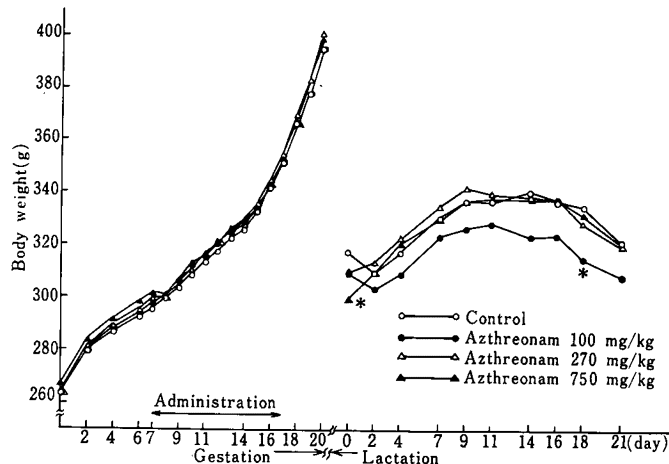
出生 4 日後に淘汰した F1 を 70% アルコール液で固定後、DAWSON の方法⁷⁾に準じて alizarin red S 染色を施し、骨格の異常、変異、骨化の状況を検査した。出生 21 日後に剖検した F1 の骨格を Softex 撮影し、骨格の異常を検査した。

出生 21 日後の剖検前に全 F1 について、角膜反射⁸⁾、正向反射⁹⁾および痛覚反応⁹⁾による機能検査を行なった。また、4~5 週齢時に各腹雌雄各 1 匹の F1 について瞳孔反射による機能検査ならびに回転棒¹⁰⁾、傾斜板¹⁰⁾、筋弛緩¹⁰⁾による行動検査を行なった。5~6 週齢時に各腹雌雄各 1 匹の行動検査に使用した動物とは異なる F1 を用いて Open field¹¹⁾による情動性の検査を行なった。行動検査に用いた F1 については、8~10 週齢時に電撃回避試験¹²⁾による学習能力の検査を行なった。

生殖能力の検査は、12 週齢時に同一群内で兄妹交配を避けて雌雄 1:1 で同居させることにより行ない、交尾率、受胎率を求めた。各群の妊娠動物の約 2/3 につい

Fig. 1 Mean body weight changes of dams during gestation and lactation periods in teratological study on Azthreonam

* $P < 0.05$ significant difference from control (STUDENT'S t-test)



て妊娠 20 日に剖検し、黄体数、着床数、生存胎仔数、死胚数とそれらの状況を観察した。生存胎仔は体重、体長、尾長、胎盤重量を個体別に測定し、口腔内を含む外形異常、性別を検査した。各群の妊娠動物の約 1/3 は自然分娩させ妊娠期間を算出した。出生 4 日後に 1 腹 10 匹以下に淘汰を行ない、3 週間哺育させた。その間、出生率、生存率、離乳率、性を算出し、体重を定期的に測定した。

5. 統計学的処理

測定値は、1 母体ごとの平均値を算出し、対照群と検体投与各群の間で等分散の検定を行なった。分散の等し

い場合は STUDENT の方法により、分散が等しくない場合は、ASPIN-WELCH の方法によりそれぞれ検定を行なった。ただし、死胚率、出生率、生存率、離乳率、性比、外形、内臓および骨格異常の発現率、骨格変異の発現率、骨化率の検定には WILCOXON の順位和検定法¹³⁾を用い、交尾率、受胎率には χ^2 検定を用いた。

II. 結 果

1. 母動物に対する影響

対照群を含む全群で死亡例および一般症状の異常は認められなかった。体重変動は Fig. 1 に示したように、妊娠期間を通じて対照群と検体投与各群との間に統計学的

Table 1 Mean food and water consumptions by dams during gestation period

Compound	Control	Azthreonom		
Dose (mg/kg)		100	270	750
No. of dams	35	36	33	34
Food (g/day)				
Day 1~4	21.5 ± 1.9	21.7 ± 2.1	21.8 ± 1.9	21.9 ± 1.4
4~7	21.6 ± 1.8	21.9 ± 2.2	22.5 ± 2.2	22.2 ± 1.7
7~10	22.3 ± 2.1	21.4 ± 2.1	20.0 ± 1.6**	17.0 ± 2.1**
10~13	22.5 ± 1.8	22.3 ± 2.5	23.3 ± 2.7	21.7 ± 2.1
13~17	23.0 ± 1.9	22.8 ± 1.7	23.5 ± 2.4	23.2 ± 1.8
17~20	24.0 ± 1.8	24.1 ± 2.0	25.1 ± 2.4*	24.7 ± 4.0
Water (ml/day)				
Day 2~3	38.5 ± 9.0	37.6 ± 6.8	37.3 ± 6.9	37.9 ± 5.6
5~6	37.6 ± 7.5	36.4 ± 6.9	36.6 ± 6.1	37.6 ± 6.4
8~9	36.4 ± 9.5	36.8 ± 5.4	38.3 ± 6.4	37.9 ± 9.0
11~12	41.8 ± 9.6	40.2 ± 7.4	42.0 ± 8.0	49.3 ± 9.1**
14~15	40.1 ± 9.7	37.3 ± 6.1	39.1 ± 5.0	47.4 ± 10.1**
18~19	43.8 ± 8.8	43.5 ± 6.5	45.2 ± 8.7	50.9 ± 7.2**

Mean ± S.D.

* P < 0.05, ** P < 0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P < 0.05, ++ P < 0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

Table 2 Mean food and water consumptions by dams during lactation period

Compound	Control	Azthreonom		
Dose (mg/kg)		100	270	750
No. of dams	12	12	11	12
Food (g/day)				
Day 1~4	31.3 ± 4.9	32.4 ± 5.4	37.2 ± 6.2*	36.5 ± 5.9*
8~11	53.6 ± 5.6	53.7 ± 6.2	57.1 ± 5.9	53.0 ± 15.0
Water (ml/day)				
Day 1~2	42.9 ± 6.8	46.5 ± 7.7	52.1 ± 7.9**	54.1 ± 8.4**
8~9	72.6 ± 14.1	72.8 ± 9.7	78.7 ± 10.0	78.7 ± 24.7

Mean ± S.D.

* P < 0.05, ** P < 0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P < 0.05, ++ P < 0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

Table 3 Observations of fetuses

Compound	Control	Azthreonom		
Dose (mg/kg)		100	270	750
No. of dams	23	24	22	22
No. of corpora lutea				
Total	(353)	(394)	(352)	(368)
Mean \pm S.D.	15.3 \pm 1.6	16.4 \pm 2.0*	16.0 \pm 3.8	16.7 \pm 2.4*
Preimplantation loss (%)	20/353 (5.7)	66/394 (16.8)	29/352 (8.2)	39/368 (10.6)
No. of implantations				
Total	(333)	(328)	(323)	(329)
Mean \pm S.D.	14.5 \pm 2.0	13.7 \pm 4.3	14.7 \pm 2.4	15.0 \pm 2.5
No. of dead implantations				
Resorptions (%)	19/333 (5.7)	10/328 (3.0)	28/323 (8.7)	11/329 (3.3)
Placental remnants (%)	0/333 (0.0)	2/328 (0.6)	1/323 (0.3)	3/329 (0.9)
Macerated fetuses (%)	0/333 (0.0)	0/328 (0.0)	0/323 (0.0)	0/329 (0.0)
Dead fetuses (%)	0/333 (0.0)	0/328 (0.0)	0/323 (0.0)	1/329 (0.3)
Total dead implantations (%)	19/333 (5.7)	12/328 (3.7)	29/323 (9.0)	15/329 (4.6)
No. of live fetuses				
Total	(314)	(316)	(294)	(314)
Mean \pm S.D.	13.7 \pm 2.6	13.2 \pm 4.5	13.4 \pm 3.9	14.3 \pm 2.4
Sex ratio (Male/Female)	150/164 (0.91)	145/171 (0.85)	156/138 (1.13)	172/142 (1.21)
Body length (mm)				
Male Mean \pm S.D.	39.3 \pm 1.1	39.4 \pm 0.9	39.7 \pm 0.7	39.1 \pm 1.0
Female Mean \pm S.D.	38.5 \pm 0.9	38.5 \pm 2.2	38.7 \pm 0.8	38.2 \pm 1.1
Tail length (mm)				
Male Mean \pm S.D.	14.0 \pm 0.5	14.2 \pm 0.4	14.2 \pm 0.4	13.9 \pm 0.4
Female Mean \pm S.D.	14.0 \pm 0.5	14.1 \pm 0.8	14.0 \pm 0.6	13.9 \pm 0.5
Body weight (g)				
Male Mean \pm S.D.	3.86 \pm 0.24	3.91 \pm 0.23	3.94 \pm 0.26	3.80 \pm 0.28
Female Mean \pm S.D.	3.66 \pm 0.27	3.64 \pm 0.49	3.67 \pm 0.29	3.57 \pm 0.25
Placental weight (mg)				
Male Mean \pm S.D.	487 \pm 56	444 \pm 45**	467 \pm 67	441 \pm 47**
Female Mean \pm S.D.	465 \pm 53	446 \pm 101	441 \pm 62	432 \pm 49*
Adhesion of placenta	1	0	3	0
No. of fetuses with malformations				
Type and No.				
Micrognathia	0	0	1	0
Subcutaneous hemorrhage	0	0	0	1

* P < 0.05, ** P < 0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P < 0.05, ** P < 0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

P < 0.05, ## P < 0.01 Significant difference from control (WILCOXON'S rank sum test)

Table 4 Visceral examinations of fetuses

Compound	Control	Azthreonam		
		100	270	750
Dose (mg/kg)		100	270	750
No. of dams	23	23	22	22
No. of fetuses examined	153	154	142	153
Thymic remnant in the neck (%)	2.0	1.3	1.4	0.7
Dilatation of the renal pelvis (%)	0.7	1.3	1.4	0.7
Dilatation of the ureter (%)	2.0	0.0	0.7	0.0
Left umbilical artery (%)	0.7	0.6	0.0	1.3
Double umbilical artery (%)	0.0	0.0	0.0	0.7

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ Significant difference from control (Wilcoxon's rank sum test)

有意差は認められなかった。

各群の摂餌量および摂水量の変動を Table 1 に示した。

270 mg/kg 投与群および 750 mg/kg 投与群において妊娠 7~10 日に対照群と比べて統計学的に有意な摂餌量の減少がみられた。なお、270 mg/kg 投与群では妊娠 17~20 日にも対照群と比べて統計学的に有意な摂餌量の増加がみられたが、軽度であり用量相関性もなかった。摂水量の増加が 750 mg/kg 投与群で妊娠 11~12 日、妊娠 14~15 日および妊娠 18~19 日に対照群と比べて統計学的に有意に認められた。

分娩中および分娩直後の母動物においては、死亡例および分娩異常は 1 例も認められなかった。また哺育中の母動物においても全群で一般症状の異常は認められなかった。

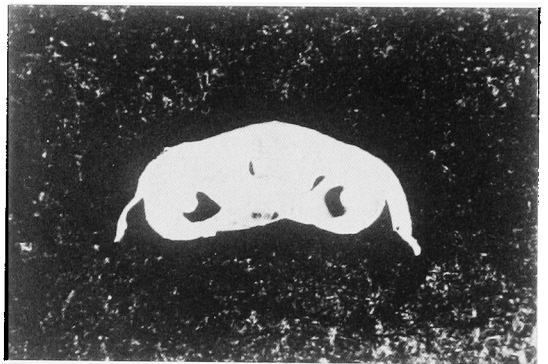
体重変動は Fig. 1 に示したように、750 mg/kg 投与群で分娩日に、100 mg/kg 投与群で分娩 18 日後にそれぞれ対照群と比べて統計学的に有意な減少がみられたが、いずれも一過性の変動であり、かつ、軽度な差であった。摂餌量、摂水量は Table 2 に示したように、270 mg/kg 投与群および 750 mg/kg 投与群において、分娩 1~4 日後の摂餌量と分娩 1~2 日後の摂水量が対照群に比べて統計学的に有意な増加を示した。

妊娠 20 日および分娩 21 日後の剖検において、100 mg/kg 以上の検体投与各群で盲腸の重量増加がみられた。

Photo. 1 Micrognathia (fetus, 270 mg/kg)



Photo. 2 Dilatation of the renal pelvis (fetus, 270 mg/kg)



2. 胎仔に対する影響

Table 3 に示したように、平均黄体数が 100 mg/kg 投与群および 750 mg/kg 投与群に対照群に比べて統計学的に有意に増加したが、軽度であり、かつ検体投与の影響とは思われなかった。非着床率、平均着床数、死胚率、胎仔の死亡時期、平均生存胎仔数および胎仔の性比に関しては、対照群と検体投与各群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。100 mg/kg 投与群で雄の胎盤重量、750 mg/kg 投与群で雌雄の胎盤重量の減少が対照群と比べて統計学的に有意にみられた。なお、体長、尾長、体重については、対照群と検体投与各群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。胎盤癒着が対照群で 1 例、270 mg/kg 投与群で 3 例にみられた。外形異常としては、小顎 (Photo. 1) が 270 mg/kg 投与群で 1 例に、左側頭部の皮下出血が 750 mg/kg 投与群で 1 例にみられたが、いずれも発現頻度が少なく用量相関性もないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

内部臓器の検査の結果は Table 4 に示したように、胸腺の頸部残留、腎盂拡張 (Photo. 2)、尿管拡張、左側腎

Table 5 Skeletal examinations of fetuses

Compound	Control	Azthreonom		
Dose (mg/kg)		100	270	750
No. of dams	23	24	22	22
No. of fetuses examined	161	162	152	161
Malformation (%)	0.0	0.0	0.0	0.0
Variations				
Absence of the cervical vertebral arch (%)	0.0	0.0	0.7	0.0
Absence of ossification centers of the vertebral bodies (%)	0.0	0.6	0.7	0.0
Splitting of ossification centers of the vertebral bodies (%)	0.0	0.6	0.7	0.0
Cervical rib (%)	0.6	0.0	0.0	0.6
Shortness of the 13th rib (%)	0.0	0.0	2.0	0.0
Lumbar rib (%)	3.7	6.8	7.9	5.6
Asymmetry of the sternbrae (%)	0.6	0.0	0.0	1.2
Degree of ossification				
No. of caudal vertebrae	4.1 ± 0.4 ^{a)}	4.1 ± 0.4	4.0 ± 0.6	4.0 ± 0.4
Sternebra (%)				
1	99.4	100.0	100.0	100.0
2	98.1	97.5	99.3	96.3
3	97.5	98.8	98.7	99.4
4	96.3	98.1	96.7	98.1
5	64.6	75.3	63.8	62.1
6	80.7	88.9	86.8	77.0
Fore limb bones				
Distal phalanx	10.0 ± 0.0 ^{a)}	10.0 ± 0.0	10.0 ± 0.0	10.0 ± 0.0
Middle phalanx	0.0 ± 0.0 ^{a)}	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Proximal phalanx	1.1 ± 1.2 ^{a)}	1.4 ± 1.3	0.9 ± 0.9	0.9 ± 1.1
Metacarpal bone	7.6 ± 0.7 ^{a)}	7.4 ± 1.4	7.6 ± 0.4	7.5 ± 0.6
Hind limb bones				
Distal phalanx	10.0 ± 0.0 ^{a)}	10.0 ± 0.0	10.0 ± 0.0	10.0 ± 0.0
Middle phalanx	0.0 ± 0.0 ^{a)}	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Proximal phalanx	0.0 ± 0.0 ^{a)}	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Metatarsal bone	8.0 ± 0.1 ^{a)}	8.0 ± 0.1	8.0 ± 0.0	8.0 ± 0.0

^{a)} Mean ± S.D.

* P < 0.05, ** P < 0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P < 0.05, ++ P < 0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

P < 0.05, ## P < 0.01 Significant difference from control (WILCOXON'S rank sum test)

Table 6 Observations of F0 with respect to the birth of F1

Compound	Control	Azthreonom		
		100	270	750
Dose (mg/kg)		100	270	750
No. of litters (F0)	12	12	11	12
No. of implantations				
Total	(155)	(184)	(165)	(175)
Mean \pm S.D.	12.9 \pm 4.0	15.3 \pm 1.7	15.0 \pm 1.9	14.6 \pm 4.3
Mean length of gestation period (Day)				
Mean \pm S.D.	21.7 \pm 0.5	21.8 \pm 0.5	21.8 \pm 0.4	22.1 \pm 0.7
No. of alive F1				
Postpartum day 0	(148)	(161)	(150)	(160)
Mean \pm S.D.	12.3 \pm 3.5	13.4 \pm 4.0	13.6 \pm 1.9	13.3 \pm 4.1
Postpartum day 1	(142)	(161)	(150)	(157)
Mean \pm S.D.	11.8 \pm 3.7	13.4 \pm 4.0	13.6 \pm 1.9	13.1 \pm 4.5
Postpartum day 4	(141)	(161)	(150)	(138)
Mean \pm S.D.	11.8 \pm 3.8	13.4 \pm 4.0	13.6 \pm 1.9	11.5 \pm 5.5
after selection	(109)	(110)	(110)	(100)
Mean \pm S.D.	9.1 \pm 1.6	9.2 \pm 1.9	10.0 \pm 0.0	8.3 \pm 3.9
Postpartum day 21	(109)	(110)	(110)	(100)
Mean \pm S.D.	9.1 \pm 1.6	9.2 \pm 1.9	10.0 \pm 0.0	8.3 \pm 3.9
Sex ratio of newborns (Male/Female)	80/68 (1.18)	84/77 (1.09)	67/83 (0.81)	80/80 (1.00)
Live birth index (A) (%)	95.5	87.5	90.9 [#]	91.4
Viability index (B) (%)	95.3	100.0	100.0	86.2
Weaning index (C) (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
No. of F1 with malformation				
Type and No.				
Agenesis of the sacro-coccygeal vertebrae	0	0	1	0
Visceral examination				
No. of F1 examined	109	110	110	100
Dilatation of the renal pelvis (%)	0.9	5.5	1.8	5.0
Congestion of the thymus (%)	0.0	0.0	0.0	2.0
Atrophy of testis and epididymis (%)	1.9	0.0	0.0	0.0

* P<0.05, ** P<0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P<0.05, ++ P<0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

P<0.05, ## P<0.01 Significant difference from control (WILCOXON'S rank sum test)

(A) Live birth index (%) = No. of alive F1 at day 0 / No. of implantations \times 100(B) Viability index (%) = No. of alive F1 at day 4 / No. of alive F1 at day 0 \times 100(C) Weaning index (%) = No. of alive F1 at day 21 / No. of F1 at day 4 after selection \times 100

Photo. 3 Splitting of ossification centers of the vertebral bodies (fetus, 100 mg/kg)

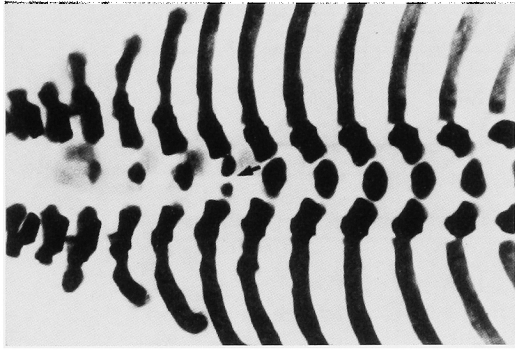


Photo. 4 Cervical rib (fetus, control)

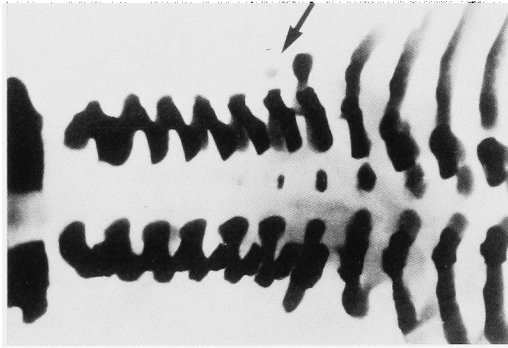


Photo. 5 Shortness of the 13th rib (fetus, 270 mg/kg)

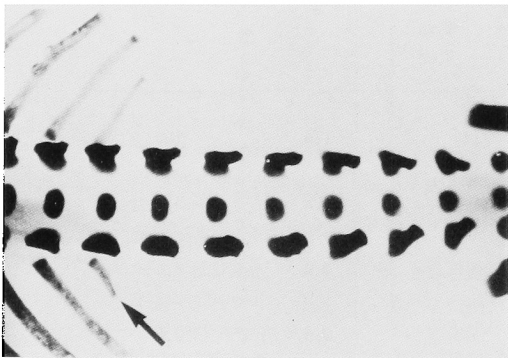


Photo. 6 Lumbar rib (fetus, control)

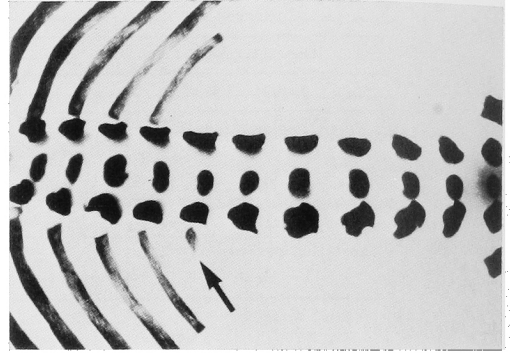


Table 7 Postnatal developments of F1

Compound		Azthreonam			
Dose (mg/kg)		Control	100	270	750
No. of litters (F 0)		12	12	11	11
Separation of auricle (%)	Day 2	23.2	33.5	62.7	57.7
	3	87.9	81.4	93.3	91.7
	4	100.0	99.4	99.3	100.0
	5	100.0	100.0	100.0	100.0
Appearance of abdominal hair (%)	Day 9	0.0	0.0	0.0	0.0
	10	43.1	41.8	66.4	60.0
	11	95.4	99.1	100.0	100.0
	12	95.4	100.0	100.0	100.0
	13	100.0	100.0	100.0	100.0
Odontiasis (%)	Day 10	4.6	2.7	3.6	4.0
	11	37.6	42.7	51.8	65.0
	12	65.1	64.5	60.0	73.0
	13	81.7	80.0	83.6	86.0
	14	92.7	96.4	99.1	97.0
	15	100.0	100.0	100.0	100.0
Eyelids opening (%)	Day 13	0.0	0.9	2.7	0.0
	14	26.6	21.8	36.4	51.0
	15	76.1	80.9	92.7	99.0
	16	100.0	100.0	100.0	100.0
Descent of testes (%)	Day 21	100.0	100.0	100.0	100.0
Vaginal opening (%)	Day 35	50.0	57.1	57.6	46.7
	42	100.0	100.0	100.0	100.0

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ Significant difference from control (WILCOXON'S rank sum test)

動脈および両側臍動脈が散見されたが、いずれも発現頻度が少なく、かつ、これらの発現率については対照群と検体投与各群との間に統計学的有意差が認められないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

骨格検査の結果は Table 5 に示したように、骨格異常は全群で 1 例も認められなかった。骨格変異としては、

頸椎弓欠損、胸椎体欠損、胸椎体分離 (Photo. 3)、頸肋 (Photo. 4)、第 13 肋骨の短縮 (Photo. 5)、腰肋 (Photo. 6) および胸骨分節の非対称が散見されたが、対照群と検体投与各群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。骨化程度に関しても、対照群と検体投与各群との間

Table 8 Mean body weight changes of F1 (male)

Compound		Control	Azthreonam		
Dose (mg/kg)			100	270	750
No. of litters (F0)		12	12	11	11
Body weight (g)	Day 0	6.3± 0.6	6.3± 0.7	6.4± 0.4	6.4± 0.3
	4	9.7± 1.6	10.1± 2.0	10.2± 1.0	10.2± 1.1
	7	15.6± 2.5	16.9± 2.7	16.6± 1.7	16.0± 1.1
	14	31.8± 3.6	32.8± 4.4	32.4± 3.0	32.0± 3.1
	21	49.9± 4.8	51.0± 6.7	50.5± 4.7	49.8± 3.4
	28	90 ± 9	94 ± 10	93 ± 6	91 ± 7
	35	148 ± 14	155 ± 15	153 ± 8	150 ± 11
	42	211 ± 16	221 ± 21	217 ± 11	213 ± 14
	49	273 ± 17	282 ± 27	275 ± 14	269 ± 19
	56	326 ± 18	334 ± 36	327 ± 14	322 ± 17
	63	367 ± 18	378 ± 36	364 ± 17	359 ± 17
	70	397 ± 22	410 ± 42	390 ± 28	389 ± 19
	77	423 ± 22	438 ± 44	418 ± 28	414 ± 20
	84	450 ± 25	462 ± 49	435 ± 28	435 ± 28

Mean ± S.D.

* P<0.05, ** P<0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P<0.05, ++ P<0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

Table 9 Mean body weight changes of F1 (female)

Compound		Control	Azthreonam		
Dose (mg/kg)			100	270	750
No. of litters (F0)		12	12	11	12
Body weight (g)	Day 0	5.9± 0.5	5.9± 0.5	6.0± 0.4	6.0± 0.4
	4	9.3± 1.3	9.5± 1.5	9.7± 1.1	9.6± 1.0
	7	15.0± 1.8	15.7± 2.0	15.6± 1.2	15.3± 1.5
	14	30.6± 2.9	31.5± 4.0	31.0± 2.4	30.5± 2.7
	21	48.0± 4.0	49.0± 5.4	48.7± 4.2	47.9± 3.7
	28	82 ± 6	83 ± 8	82 ± 12	82 ± 7
	35	127 ± 9	128 ± 9	128 ± 12	125 ± 9
	42	166 ± 9	165 ± 12	165 ± 13	163 ± 10
	49	193 ± 10	191 ± 15	192 ± 13	186 ± 14
	56	215 ± 10	214 ± 16	215 ± 15	209 ± 16
	63	232 ± 12	232 ± 20	233 ± 18	229 ± 15
	70	246 ± 15	246 ± 22	248 ± 19	241 ± 14
	77	257 ± 17	258 ± 25	260 ± 18	255 ± 15
	84	268 ± 17	270 ± 28	270 ± 20	264 ± 16

Mean ± S.D.

* P<0.05, ** P<0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P<0.05, ++ P<0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

に統計学的に有意な差は認められなかった。

3. 仔動物 (F1) に対する影響

Table 6 に示したように、750 mg/kg 投与群において生存率の低下傾向がみられたが、これは1腹のF1が

全例死亡した例が1例認められたため、他の動物では異常は認められなかった。その他、平均着床数、平均妊娠期間、平均出生仔数、性比および離乳率に関しては、対照群と検体投与各群との間に統計学的有意差は認めら

Table 10 Sense and behavior tests of F1

Compound	Control	Azthreonam		
		Dose (mg/kg)	100	270
No. of litters (F0)	12	12	11	10
Sense test				
No. of males examined	54	57	52	53
Corneal reflex (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
Pain response (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
Righting reflex (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
No. of males examined	12	11	11	10
Light reflex (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
No. of females examined	55	53	58	47
Corneal reflex (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
Pain response (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
Righting reflex (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
No. of females examined	12	12	11	10
Light reflex (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
Behavior test				
No. of males examined	12	11	11	10
Traction (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
Rotation road (%)	100.0	100.0	72.7	100.0
Sliding angle (°)	48.9 ± 1.4 ^{ab}	48.8 ± 3.5	46.2 ± 3.3 ⁺	49.0 ± 1.6
No. of females examined	12	12	11	10
Traction (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
Rotating road (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
Sliding angle (°)	49.0 ± 3.4 ^{ab}	49.6 ± 3.5	48.0 ± 2.7	49.6 ± 1.9

^{a)} Mean ± S.D.

* P<0.05, ** P<0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P<0.05, ++ P<0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

P<0.05, ## P<0.01 Significant difference from control (WILCOXON'S rank sum test)

れなかった。なお、出生率の有意な低下が 270 mg/kg 投与群でみられたが、投与量に相関する変動とは考えられず検体投与の影響ではないと判断した。外形異常としては、無尾が 270 mg/kg 投与群で雌の 1 例にみられたのみであった。F1 の内部臓器検査の結果、腎盂拡張、精巣および精巣上体の萎縮が散見されたが、低頻度で用量相関性もないことから検体投与との関連はないと考えられた。

生後分化状態は Table 7 に示したように、対照群と検体投与各群の間に統計学的有意差は認められなかった。体重変動は Table 8, 9 に示したように、出生時から出生 84 日後まで対照群と検体投与各群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

出生 21 日後および出生 84 日後の臓器重量に関しては、検体投与の影響はみられなかった。出生 4 日後および出生 21 日後の骨格検査においても検体投与の影響はみられなかった。

機能検査および行動検査の結果は Table 10 に示した

ように、対照群と検体投与各群の間に統計学的有意差は認められなかった。

情動性検査の結果は Table 11 に示したように、100 mg/kg 投与群および 750 mg/kg 投与群で立ち上がり回数の減少がみられたが、軽度な差であった。

学習能力の検査の結果は Table 12 に示したように、雄の回避率が雌に比べて低値を示したが、雌雄ともに投与量に相関した変動は認められず、検体投与の影響はないと考えられた。

生殖能力の検査の結果は Table 13 に示したように、交尾率、授精率および受胎率については、対照群と検体投与各群との間に統計学的有意差は認められなかった。

各群の F1 の胎子の観察結果は Table 14 に示した。

平均黄体数、非着床率、平均着床数、胎子の死胚率および死亡時期、平均生存胎子数、胎子の性比については、対照群と検体投与各群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。100 mg/kg 投与群で雄の胎盤重量の減少および 750 mg/kg 投与群の雄で尾長の増加が

Table 11 Open field tests of F1

Compound		Azthreonom			
Dose (mg/kg)		100	270	750	
No. of males examined		10	11	11	10
Ambulation		62.2±25.6	48.2±16.1	57.5±16.7	48.9±17.4
Latency (sec)		30.4±10.7	39.2±18.7	28.5± 9.2	37.3±18.4
Defecation		0.0± 0.0	0.0± 0.0	0.0± 0.0	0.0± 0.0
Urination		0.0± 0.0	0.0± 0.0	0.0± 0.0	0.0± 0.0
Rearing		13.0± 4.1	8.4± 3.9*	9.5± 3.9	9.0± 3.4*
Grooming		0.5± 1.3	0.1± 0.3	0.9± 0.9	0.5± 0.5
No. of females examined		12	11	11	10
Ambulation		63.8±17.1	63.3±24.0	55.7±25.1	71.2±25.5
Latency (sec)		30.4±12.6	34.4±29.3	38.5±22.4	28.9±13.3
Defecation		0.0± 0.0	0.0± 0.0	0.0± 0.0	0.0± 0.0
Urination		0.0± 0.0	0.0± 0.0	0.0± 0.0	0.0± 0.0
Rearing		9.1± 4.5	10.4± 6.9	10.6± 7.7	11.9± 6.2
Grooming		0.3± 0.8	0.5± 0.7	0.4± 0.7	0.6± 0.7

Mean ± S.D.

* P<0.05, ** P<0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P<0.05, ++ P<0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

Table 12 Avoidance response tests of F1

Compound		Azthreonom			
Dose (mg/kg)		100	270	750	
No. of males examined		10	11	11	10
Avoidance + Escape (%)	Day 1	80.0±17.0	71.5±24.6	75.4±31.6	68.7±20.1
	2	92.7±11.0	89.4±11.8	90.3±17.4	95.3± 3.6
	3	95.3± 3.9	92.7± 9.9	97.6± 4.0	97.3± 3.4
	4	93.0± 5.1	93.9± 3.6	97.9± 3.4*	94.3± 5.5
	5	94.0± 8.3	94.5± 5.0	98.5± 1.7	98.3± 1.7
Avoidance (%)	Day 1	5.3± 7.7	3.6± 4.1	1.5± 2.7	2.7± 5.6
	2	5.7± 9.2	3.0± 5.3	3.3± 6.3	4.7± 7.1
	3	1.7± 2.8	1.5± 2.7	8.2±11.2	4.6± 6.7
	4	3.7± 4.6	1.5± 3.5	2.7± 5.5	3.3± 5.0
	5	3.0± 4.6	4.5± 6.9	2.7± 2.9	5.3± 6.7
No. of females examined		12	11	11	10
Avoidance + Escape (%)	Day 1	80.8±12.2	84.8±16.4	87.3±16.4	84.7±13.4
	2	92.5±10.4	92.7± 4.2	95.5± 5.6	94.6± 3.9
	3	89.2± 9.0	89.1± 6.2	90.0± 9.1	83.3± 8.5
	4	94.2± 5.3	90.9± 7.3	94.2± 5.2	96.7± 3.1
	5	93.3± 6.0	97.0± 2.8	97.9± 3.1*	96.0± 3.8
Avoidance (%)	Day 1	10.8±12.7	11.5±12.8	16.4±18.3	19.7±16.8
	2	16.7±12.6	18.2±14.2	12.7±13.7	16.0±16.0
	3	33.6±19.1	45.8±15.4	25.5±14.1	29.3±11.9
	4	41.4±26.6	45.2±27.3	19.7±16.1*	44.7±22.7
	5	48.3±20.4	49.1±23.3	25.5±12.1**	49.0±17.9

Mean ± S.D.

* P<0.05, ** P<0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P<0.05, ++ P<0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

Table 13 Copulation, insemination and fertility indices of F1

Compound	Control	Azthreonom		
		100	270	750
Dose (mg/kg)		100	270	750
Copulation index Male (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
Insemination index Male (%)	90.9	78.3	72.7	95.0
Copulation index Female (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
Fertility index Female (%)	91.7	78.3	72.7	95.0
Delivery rate (%)	100.0	100.0	100.0	100.0

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ Significant difference from control (Chi-square test)

Copulation index (%) = No. of animals copulated / No. of animals paired $\times 100$

Insemination index (%) = No. of males inseminated / No. of males copulated $\times 100$

Fertility index (%) = No. of females fertilized / No. of females copulated $\times 100$

Delivery rate (%) = No. of females delivered alive F1 / No. of females fertilized $\times 100$

対照群と比べて統計学的に有意にみられたが、軽度な差であった。また、体長、体重に関しては、対照群と検体投与各群との間に統計学的有意差はみられなかった。外形異常は全群で1例もみられなかった。

各群の F2 の観察結果は Table 15 に示した。

平均妊娠期間、性比、出生率および離乳率に関しては、対照群と検体投与各群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。平均着床数、平均出生仔数および生存率の増加が 750 mg/kg 投与群で対照群と比べて統計学的に有意にみられたが、わずかな差であった。F2 の外形異常は全群で1例もみられなかった。出生時から出生 21 日後までの体重変動では、対照群と検体投与各群との間に統計学的有意差は認められなかった。

III. 考 察

モノバクタム系抗生物質である AZT をラットの器官形成期に静脈内投与し、母動物、胎仔ならびに新生仔に対する影響を検討した。

母動物に関しては、摂餌量が 270 mg/kg 投与群および 750 mg/kg 投与群において投与開始後一過性に減少し、両群で出産後には逆に一過性に増加した。また、摂水量は 750 mg/kg 投与群で投与開始時より分娩直後まで高値を示した。しかしながら、母動物の一般症状、体重変動には検体投与の影響はみられなかった。

ラットにおける静脈内投与による亜急性毒性試験²⁾において、盲腸の重量増加が用量に相関してみられてい

る。本試験においても、盲腸の重量増加は妊娠 20 日および分娩 21 日後の剖検ではほぼ全検体投与群においてみられた。この盲腸の重量増加は、抗生物質に共通した盲腸内細菌叢の変化^{14,15)}に起因する所見と考えられた。

妊娠末期の胎仔の観察で平均着床数、死胚率、平均生存胎仔数、性比に関しては、対照群と検体投与各群との間に有意差はみられなかった。胎仔に内部臓器の異常、骨格変異がみられたが、いずれも少数例で偶発例と推察された。胎仔の発育(体長、尾長、体重、骨化程度)に関しても、検体投与の影響はみられなかった。

分娩時の観察においては、妊娠期間に差はなく、分娩異常は全群で1例もみられなかった。270 mg/kg 投与群で出生率の低下がみられたが投与量に相関した変動とは考えられず検体投与の影響ではないと判断した。750 mg/kg 投与群で生存率の低下傾向がみられたが、これは1腹の F1 が全例死亡した例が1例認められたため、他の動物では異常が認められないことから検体投与の影響ではないと考えられた。また、離乳率に関しても検体投与の影響はみられなかった。

F1 の体重、生後分化状態、臓器重量に検体投与によると思われる変動は認められなかった。F1 の機能、行動、情動性および学習能力の検査においても検体投与によると考えられる変動は認められなかった。また、交尾率、妊娠率、F1 の胎仔および F2 の観察においても検体投与の影響はみられなかった。

以上のように、本実験条件下においては、AZT には次世代に対する催奇形性作用はなく、AZT の無影響量は、母動物で一過性の摂餌量の減少および盲腸重量の増加がみられたが 270 mg/kg、次世代では 750 mg/kg と推察された。

(試験期間：昭和 57 年 9 月～昭和 58 年 8 月)

文 献

- 1) 根田公一, 奥田香織, 仲吉 洋: Azthreonom の安全性研究 (第 1 報) マウス およびラットにおける急性毒性試験。Chemotherapy 33 (S-1): 143~148, 1985
- 2) 川崎 一, 三好幸二, 野村 章, 宇田文昭, 平尾地恵見, 仲吉 洋: Azthreonom の安全性研究 (第 2 報) ラットにおける静脈内投与による亜急性毒性試験。Chemotherapy 33(S-1): 149~168, 1985
- 3) 川崎 一, 三好幸二, 野村 章, 宇田文昭, 丹羽卓朗, 平尾地恵見, 仲吉 洋: Azthreonom の安全性研究 (第 3 報) ラットにおける 35 日間皮下投与による亜急性毒性試験。Chemotherapy 33 (S-1): 169~189, 1985
- 4) 古橋忠和, 加藤育雄, 五十嵐裕子, 仲吉 洋: Azthreonom の安全性研究 (第 4 報) ラットに

Table 14 Observations of fetuses from F1 dams

Compound	Control	Azthreonom		
		100	270	750
Dose (mg/kg)		100	270	750
No. of dams (F1)	14	11	9	12
No. of corpora lutea				
Total	(217)	(166)	(143)	(188)
Mean \pm S.D.	15.5 \pm 1.3	15.1 \pm 1.6	15.9 \pm 3.4	15.7 \pm 1.7
Preimplantation loss	19/217	12/166	22/143	10/188
(%)	(8.8)	(7.2)	(15.4)	(5.3)
No. of implantations				
Total	(198)	(154)	(121)	(178)
Mean \pm S.D.	14.1 \pm 1.7	14.0 \pm 1.7	13.4 \pm 4.0	14.8 \pm 1.3
No. of dead implantations				
Resorptions	6/198	2/154	5/121	3/178
(%)	(3.0)	(1.3)	(4.1)	(1.7)
Placental remnants	0/198	0/154	1/121	0/178
(%)	(0.0)	(0.0)	(0.8)	(0.0)
Macerated fetuses	0/198	0/154	0/121	0/178
(%)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
Dead fetuses	0/198	0/154	0/121	0/178
(%)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
Total dead implantations (%)	6/198	2/154	6/121	3/178
(%)	(3.0)	(1.3)	(5.0)	(1.7)
No. of live fetuses				
Total	(192)	(152)	(115)	(175)
Mean \pm S.D.	13.7 \pm 2.0	13.8 \pm 1.7	12.8 \pm 5.0	14.6 \pm 1.4
Sex ratio	103 / 89	86 / 66	64 / 51	78 / 97
(Male / Female)	(1.16)	(1.30)	(1.25)	(0.80)
Body length (mm)				
Male Mean \pm S.D.	39.2 \pm 1.0	39.5 \pm 0.8	39.4 \pm 0.7	39.5 \pm 0.6
Female Mean \pm S.D.	38.3 \pm 1.1	38.8 \pm 0.9	38.4 \pm 1.1	38.7 \pm 0.8
Tail length (mm)				
Male Mean \pm S.D.	14.0 \pm 0.3	14.2 \pm 0.5	14.0 \pm 0.4	14.3 \pm 0.4*
Female Mean \pm S.D.	14.1 \pm 0.3	14.2 \pm 0.4	14.0 \pm 0.3	14.2 \pm 0.5
Body weight (g)				
Male Mean \pm S.D.	3.68 \pm 0.34	3.75 \pm 0.30	3.74 \pm 0.19	3.85 \pm 0.28
Female Mean \pm S.D.	3.52 \pm 0.43	3.58 \pm 0.29	3.52 \pm 0.20	3.63 \pm 0.26
Placental weight (mg)				
Male Mean \pm S.D.	474 \pm 30	439 \pm 43*	475 \pm 57	474 \pm 46
Female Mean \pm S.D.	451 \pm 30	452 \pm 40	462 \pm 63	454 \pm 30
No. of fetuses with malformation	0	0	0	0

* P < 0.05, ** P < 0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ P < 0.05, ++ P < 0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

P < 0.05, ## P < 0.01 Significant difference from control (WILCOXON'S rank sum test)

Table 15 Observations of F2

Compound	Control	Azthreonom		
Dose (mg/kg)		100	270	750
No. of litters (F1)	8	7	7	7
No. of implantations				
Total	(113)	(88)	(104)	(113)
Mean \pm S.D.	14.1 \pm 2.0	12.6 \pm 3.8	14.9 \pm 1.3	16.1 \pm 1.6*
Mean length of gestation period (Day)	21.8 \pm 0.5	21.9 \pm 0.4	22.0 \pm 0.0	22.0 \pm 0.0
No. of alive F2				
Postpartum day 0	(104)	(81)	(98)	(109)
Mean \pm S.D.	13.0 \pm 1.9	11.6 \pm 3.7	14.0 \pm 1.3	15.6 \pm 1.3*
Postpartum day 1	(99)	(80)	(98)	(106)
Mean \pm S.D.	12.4 \pm 2.0	11.4 \pm 4.0	14.0 \pm 1.3	15.1 \pm 1.9*
Postpartum day 4	(80)	(77)	(89)	(106)
Mean \pm S.D.	10.0 \pm 4.7	11.0 \pm 3.6	12.7 \pm 3.3	15.1 \pm 1.9+
after selection	(66)	(64)	(66)	(70)
Mean \pm S.D.	8.3 \pm 3.5	9.1 \pm 1.9	9.4 \pm 1.5	10.0 \pm 0.0
Postpartum day 21	(66)	(64)	(64)	(70)
Mean \pm S.D.	8.3 \pm 3.5	9.1 \pm 1.9	9.1 \pm 2.3	10.0 \pm 0.0
Sex ratio of newborns (Male / Female)	54 / 50 (1.08)	41 / 40 (1.02)	46 / 52 (0.88)	61 / 48 (1.27)
Live birth index (A) (%)	92.0	92.0	94.2	96.5
Viability index (B) (%)	76.9	95.1	90.8	97.2#
Weaning index (C) (%)	100.0	100.0	97.0	100.0
No. of F2 with malformation	0	0	0	0
Body weight (g)				
Male Day 0	6.1 \pm 0.5 ^{a)}	6.3 \pm 0.4	6.2 \pm 0.4	6.0 \pm 0.4
21	48.5 \pm 5.1 ^{a)}	51.6 \pm 5.8	49.5 \pm 4.8	50.2 \pm 3.9
Female Day 0	5.7 \pm 0.5 ^{a)}	6.0 \pm 0.4	5.9 \pm 0.4	5.7 \pm 0.3
21	46.8 \pm 3.6 ^{a)}	49.0 \pm 4.7	45.5 \pm 8.2	47.9 \pm 3.0

^{a)} Mean \pm S.D.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

+ $P < 0.05$, ++ $P < 0.01$ Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

$P < 0.05$, ## $P < 0.01$ Significant difference from control (WILCOXON'S rank sum test)

(A) Live birth index (%) = No. of alive F2 at day 0 / No. of implantations \times 100

(B) Viability index (%) = No. of alive F2 at day 4 / No. of alive F2 at day 0 \times 100

(C) Weaning index (%) = No. of alive F2 at day 21 / No. of F2 at day 4 after selection \times 100

- おける妊娠前および妊娠初期投与試験。Chemo-
therapy 33(S-1) : 190~202, 1985
- 5) WILSON, J.G.: Methods of administering agents and detecting malformations in experimental animals. In "Teratology: Principles and Techniques" (J.G. WILSON and J. WARKANY, eds.), pp. 262~277 Univ. of Chicago Press, Chicago, 1965
 - 6) 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
 - 7) DAWSON, A.B.: A note on the staining of the skeleton of cleared specimens with alizarin red S. Stain Technol. 1 : 123~124, 1926
 - 8) 真島英信編: 生理学, VI, 中枢神経系, 150 頁, 文光堂, 1956
 - 9) 高木敬次郎, 小沢 充編: 薬物学実験, I, 中枢神経系の薬理, 49~76 頁, 南山堂, 1960
 - 10) 浅見幸男, 犬飼利也, 大塚 勝, 本間健次, 柳義和, 北川純男: 新規 Benzodiazepine 系化合物 Nimetazepam (S-1530) の中枢作用。応用薬理 7(5) : 705~722, 1973
 - 11) HALL, C.S.: Emotional behavior in the rat. J. Comp. Physiol. Psychol. 18 : 385~403, 1975
 - 12) 野村 章, 古橋忠和, 小室恵美子, 上原正己, 三好幸二, 仲吉 洋: Netilmicin の催奇形性ならびに生殖におよぼす影響に関する研究(1) ラット器官形成期筋肉内投与試験。Jap. J. Antibiotics 35 : 614~629, 1982
 - 13) ウィルコクソン, ウィルコックス, 佐久間昭訳: 簡易統計手法, 日本レダリー(東京), 1969
 - 14) 今井章浩: マウスの盲腸内細菌叢と盲腸内容の揮発性脂肪酸組成におよぼす各種抗生物質投与の影響。Chemotherapy 26 : 345~350, 1978
 - 15) 村上 宏: ペニシリン投与ラットの盲腸拡張機構。無菌生物 2 : 62, 1972

TOXICITY STUDY ON AZTHREONAM (5)
TERATOLOGICAL STUDY IN RATS

TADAKAZU FURUHASHI, KAZUO USHIDA, KUMIKO SATO and HIROSHI NAKAYOSHI
NRI Life Science

Teratological study on Azthreonam (AZT), a newly developed monobactam antibiotic, was conducted by intravenous injection in Sprague-Dawley rats. AZT was administered to female rats from day 7 to 17 of gestation.

Food intake was decreased after the initiation of administration and increased after delivery (270 mg/kg or more) and water intake was increased from the initiation of administration till after delivery (750 mg/kg).

At necropsy on day 20 of gestation and day 21 of lactation, the increase in weight of caecum was observed in all administration groups.

There were no changes to the fetuses on the number of implantations, the number of live and dead fetuses, body weight, body length, tail length, external, visceral and skeletal malformations, skeletal variations, and degree of ossification.

In F1 animals, no changes were observed as to the live birth index, viability index, weaning index, sex ratio, body weight, postnatal physical developments, external, visceral and skeletal malformations, organ weights, functional developments, behavioral developments, emotional activity, learning ability and reproductive performance.

Thus, the maximum no-effect dose level of AZT in the next generation in the present study, was estimated to be 750 mg/kg.