

KW-1100 の安全性に関する研究 (第3報)

生殖におよ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, 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

西条 敬・西川 智・原 卓司・宮崎英治・大黒友路
協和醸酵工業株式会社 安全性研究所

新規経口 penicillin 系抗生物質である KW-1100 のラット経口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 (Segment 1)

最高用量の 1350 mg/kg で親動物 (雄) の体重増加抑制, 軟便が認められたが, 交尾率, 妊娠率, 生胎仔数等に異常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 (Segment 2)

主として最高用量の 1350 mg/kg で母体の体重増加抑制, 軟便, 流涎, 胎仔の体重低下, 胎仔の骨化遅延 (胸骨, 尾椎骨), 新生仔の体重増加抑制等が認められたが, 着床数, 生胎仔数, 胎仔の外形, 内臓, 骨格等に異常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 (Segment 2)

最高用量の 200 mg/kg で母体の死亡 (2/10 例), 体重増加抑制, 下痢等が認められたが, 着床数, 生胎仔数, 胎仔の外形, 内臓, 骨格等の異常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 (Segment 3)

最高用量の 1350 mg/kg で母体の体重増加抑制, 軟便, 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, 運動機能, 生殖能力等に異常は認められなかった。

新規経口 penicillin 系抗生物質である KW-1100 (Bacmecillinam) の生殖におよぼす影響に関する試験として, 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-1100 は前報¹⁾ 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 に示した。

使用動物は, 静岡県実験動物農業協同組合産の生後 8 週齢の Wistar 系雌ラット, 生後 5 週齢の同系雄ラットを用いた。

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, 翌朝産糞または産垢中

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¹⁾ および Seg. 1 より先に実施した Seg. 2 の試験結果を参考に 1350 mg/kg を最高用量とし以下公比 3 で除した 450, 150, 50 mg/kg を設定した。

検体は, 投与直前に生理食塩液に溶解したものを投与し, Control 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 14 日前から交配期間 (最高 88 日間) を含み妊娠 7 日までの 22 日から 30 日間, 用時調製された検体溶液をラット体重 100 g 当たり 1 ml 経口投与した。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, 飼料摂取量, および飲水量の測定の他に交尾率, 妊娠率を調べた。また各群とも妊娠動物の全例を妊娠 20 日目に開腹し, 黄体数, 着床数, 生胎仔数, 死亡胎仔 (胚) 数の観察を行なった。

生胎仔については, 胎仔の体重, 性比, 外形異常の検査を実施後, Dawson の変法により骨格標本を作製して

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 prior to and through mating F : 14 days before mating and until day 7 of pregnancy
			2. KW-1100 50	20	20	
			3. KW-1100 150	20	20	
			4. KW-1100 450	20	20	
			5. KW-1100 1350	20	20	
			6. KW-1100 1350 ^{a)}	20	20	
			7. KW-1100 1350 ^{b)}	20	20	
Seg. 2 (Teratogenicity study)	Rats (Wistar)	F : 10 weeks	1. Control		30	F : day 7~17 of pregnancy
			2. KW-1100 50		30	
			3. KW-1100 150		30	
			4. KW-1100 450		30	
			5. KW-1100 1350		30	
	Rabbits (J. White)	F : 8 months	1. Control		10	F : day 6~18 of pregnancy
			2. KW-1100 22		10	
			3. KW-1100 67		10	
			4. KW-1100 200		10	
Seg. 3 (Perinatal and postnatal study)	Rats (Wistar)	F : 10 weeks	1. Control		20	F : 6 days before delivery and until day 21 of lactation
			2. KW-1100 50		20	
			3. KW-1100 150		20	
			4. KW-1100 450		20	
			5. KW-1100 1350		20	
			6. KW-1100 1350 ^{c)}		10	
			7. KW-1100 1350 ^{d)}		10	

M : Male F : Female

- a), b) : A half of males and females treated with 1350 mg/kg of KW-1100 are mated with control males and females.
 a) = Mating of females treated with 1350 mg/kg and males control.
 b) = Mating of males treated with 1350 mg/kg and females control.
 c), d) : These litters were exchanged between control and KW-1100 1350 mg/kg dams.
 c) = KW-1100 1350 mg/kg treated litters were lactated by control dams.
 d) = Control litters were lactated by KW-1100 1350 mg/kg treated dams.

骨格異常と化骨化の進行状況を観察した。また各群の各母体より2匹を内臓検査用の標本に付し、WILSON法による内臓検査を行った。さらに1350 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、死亡率、交尾率、妊娠率は χ^2 検定、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。

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

1350 mg/kg群の雄において体重増加抑制、飼料摂取量の減少および軟便、同群雌雄で飲水量の増加が認めら

れた。

2) 生殖能力

各投与群間において交尾率および妊娠率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、各投与群間で平均黄体数、平均着床数、平均生胎仔数、性比、体重等に差異は認められなかった。また生胎仔の外形、骨格、内臓異常および化骨化の状況等にも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

実験構成の概要をTable 1に示した。

使用動物は、生後10週齢のWistar系ラット(静岡県

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 survived fetuses No. of survived fetuses per litter Dead fetuses rate Sex ratio Body weight Major abnormalities Organic abnormalities Skeletal abnormalities Ossification	
Seg. 2 (Teratogenicity study)	Rats	Mortality, Symptom Gained body weight Food and water consumption No. of implants per litter Days of delivery	Same as Seg. 1	No. of survived 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 sensory organ Mortality, Development of sexual organs. Organ weight at 6 weeks Breeding function study of F ₁
	Rabbits	Mortality, Symptom Gained body weight Food and water consumption No. of implants per litter Placental weight	Same as rats	
Seg. 3 (Perinatal and postnatal study)	Rats	Mortality, Symptom Gained body weight Food and water consumption Days of delivery No. of implantation		Items of Seg. 2 in rats plus

実験動物農業協同組合産) および生後 8 か月齢の日本白色種ウサギ (実験生物センター) 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 日とした。

投与量設定には予め実施した Dose 決定試験結果を参考にラットでは 1350 mg/kg を最高用量とし以下公比 3 で除した, 450, 150, 50mg/kg をウサギでは 200 mg/kg を最高量とし以下公比 3 で除した 67, 22 mg/kg をそれぞれ設定した。

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 日から 17 日までの 11 日間に体重 100 g あ

たり 1 ml, ウサギでは妊娠 6 日から 18 日までの 13 日間に体重 1 kg あたり 5 ml の検体溶液をそれぞれ経口投与した。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 羽あたり 110 g の制限給餌とした。

観察項目は Table 2 に示した。ラットは妊娠 20 日目, ウサギでは妊娠 29 日目に開腹し, 母体, 胎仔の検査は Seg. 1 とほぼ同様に実施した。新生仔の検査はラットは各群 10 母体について自然分娩させ, 新生仔数と新生仔体重を測定した。発育を公平に評価する為, 新生仔は生後 4 日目に各母体の育成仔数を均一化 (8 匹) し, 離乳時に外形異常および視覚, 聴覚, 触覚, 運動機能等の機能検査を実施した。さらに 4 週齢時に睾丸下垂率, 6 週齢

Table 3. Fertility and gestation rate on Seg. 1 (Fertility study) of KW-1100 in rats

Item	Group	Control	50	150	450	1350	1350 ^{a)}	1350 ^{b)}
			mg / kg	mg / kg				
Mating rate	No.	17 / 20	20 / 20	19 / 20	20 / 20	18 / 20	18 / 20	19 / 20
	(%)	85.0	100.0	95.0	100.0	90.0	90.0	95.0
Fertility rate	No.	17 / 17	20 / 20	18 / 19	19 / 20	16 / 18	15 / 18	19 / 19
	(%)	100.0	100.0	94.8	95.0	88.9	83.4	100.0

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

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

a), b) : A half of males treated with 1350mg / kg of KW-1100 are mated with control males and females.

a) =Mating of females treated with 1350mg / kg and control males.

b) =Mating of males treated with 1350mg / kg and control females.

Table 4. Litter data on Seg. 1 (Fertility study) of KW-1100 in rats

Item	Group	Control	50	150	450	1350	1350 ^{a)}	1350 ^{b)}	
			mg / kg	mg / kg					
No. of litters examined		16	20	16	18	16	15	19	
No. of corpus luteum per litter	Mean	11.3	11.3	11.0	11.2	11.4	11.3	10.7	
	S. D.	0.9	1.1	1.1	1.1	1.3	0.9	1.2	
No. of implants per litter	Mean	10.1	9.8	9.5	9.8	10.5	9.7	9.7	
	S. D.	1.2	2.8	1.9	1.9	1.5	2.4	2.2	
Dead fetus rate	Total	1) Total (%)	4 2.5	15 7.7	6 3.9	12 6.8	5 3.0	6 4.1	3 1.6
	Early death	2) Total (%)	4 2.5	14 7.1	6 3.9	12 6.8	5 3.0	6 4.1	3 1.6
	Late death	3) Total (%)	0 0.0	1 0.5	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0
No. of survived fetuses	Total	158	181	146	165	163	139	181	
No. of survived fetuses per litter	Mean	9.9	9.0	9.1	9.2	10.2	9.3	9.5	
	S. D.	1.4	3.0	2.1	2.5	1.5	2.4	2.3	
Sex ratio (Male / Female)		78 / 80 (0.98)	92 / 89 (1.04)	74 / 72 (1.03)	82 / 83 (0.99)	78 / 85 (0.92)	69 / 70 (0.99)	85 / 96 (0.89)	
Body weights (g)	Mean	3.12	3.10	3.12	3.15	3.07	3.11	3.06	
	S. D.	0.24	0.23	0.25	0.21	0.31	0.21	0.29	

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

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

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

S. D. = Standard deviation

a), b) : A half of males and females treated with 1350mg / kg of KW-1100 are mated with control males and females.

a) =Mating of females treated with 1350mg / kg and control males.

b) =Mating of males treated with 1350mg / kg and control females.

時に陰開口率等の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実施した。また Control 群と 1350 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。これら諸検査の統計処理法は Seg. 1 に準じた。

2. 実験成績

主要検査の成績を Table 5~6 に示した。

(1) ラットでの成績

1) 母体の一般状態

各投与群で死亡動物は認められなかった。450 および 1350 mg/kg 群において軟便、流産、体重増加抑制、飼料摂取量の減少、飲水量の増加が dose response をもって認められた。その他に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

生胎仔平均体重の低下が 450 mg/kg 以上の用量で認められた。また化骨化遅延(胸骨および尾椎骨)が 1350mg/kg 群で認められたが、着床数、死胚数、生胎仔数、性比、外形、骨格、内臓異常等の検査では特記すべき変化

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各投与群間において平均出産日数、新生仔数、育成率に差異は認められなかった。新生仔の外形、骨格異常および機能検査に特記すべき変化は認められなかったが、新生仔の体重増加抑制および睾丸重量減少が 450 mg/kg 以上の用量に認められた。Control 群および 1350 mg/kg 群の新生仔の一部での生殖能力検査で交尾率、妊娠率、平均出産日数、着床数、新生仔数、育成率、新生仔の発育等において両群間に差異は認められなかった。

(3) ウサギでの試験

1) 母体の一般状態

最高用量の 200 mg/kg で妊娠 12 日および 22 日にそれぞれ 1 羽死亡した。また同群で体重増加抑制、飼料摂取量の減少および下痢が、検体投与期間中に認められたが、投与終了後は回復が認められた。

2) 開腹した母体および胎仔の成績

母体の剖検、平均着床数、生胎仔数、死胚数、胎盤重量等に特記すべき変化は認められなかった。主要検査項目である胎仔の外形、骨格、内臓異常および化骨化状況等

Table 5. Results of Seg. 2(Teratogenicity study) in rats treated with KW-1100

	Examinations	Control	50 mg / kg	150 mg / kg	450 mg / kg	1350 mg / kg
Dams	Mortality	0 / 30	0 / 30	0 / 30	0 / 30	0 / 30
	Gained body weights (g)	85±12.1	84±9.0	81±13.6	75**±5.8	62**±16.1
Fetuses	Dead fetuses rate (%)	0.8	3.4	1.8	3.6	3.0
	No. of survived fetuses per litter	11.8±1.5	11.4±1.1	10.6*±1.6	10.8*±1.3	11.2±1.4
	Body weight of survived fetuses	3.10±0.23	3.09±0.20	3.10±0.21	2.99*±0.22	2.89**±0.23
	External abnormalities (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Skeletal abnormalities (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Skeletal variant (%)	5.6	10.1	4.6	1.7	6.0
	Ossification					
	No. of sternums	5.4±0.82	5.3±0.73	5.5±0.66	5.3±0.77	4.9**±0.85
	No. of coccygeal vertebrae	4.6±0.63	4.6±0.53	4.7±0.48	4.3*±0.53	4.1**±0.47
	Organic abnormalities (%)	5.0	0.0	2.5	2.5	2.5
Offspring	No. of survived newborn	106	107	109	104	106
	Body weight					
	42 days after birth (g)	123.2±4.0	117.3±4.9	121.2±3.9	111.5**±7.1	111.2**±5.4
	Rate of survival					
	0~4 days (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	4~42 days (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	External abnormalities (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Skeletal abnormalities (%)	0.0	0.0	1.2	0.0	0.0
	Skeletal variant (%)	0.0	0.0	3.7	0.0	0.0
	Abnormality of motility and function of sensory organs (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

*, **: Significantly different from control data, *p<0.05, **p<0.01

Mean±Standard deviation

Table 6. Results of Seg. 2 (Teratogenicity study) in rabbits treated with KW-1100

	Examination	Control	22 mg / kg	67 mg / kg	200 mg / kg
Dams	Mortality	0 / 10	0 / 10	0 / 10	2 / 10
	Gained body weight (g)	477±67	431±107	423±183	395±166
Fetuses	Dead fetuses rate (%)	11.4	11.8	15.9	19.4
	No. of survived fetuses per litter	7.8±2.5	7.5±2.2	6.9±1.9	6.8±2.8
	Body weight of survived fetuses (g)	31.8±6.9	30.1±5.7	33.6±5.7	29.5±5.5
	External abnormalities (%)	0.0	1.3	1.4	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 sternums	5.8±0.39	6.0±0.19	6.0±0.20	6.0±0.0
No. of coccygeal vertebrae	16.1±0.88	16.3±0.83	16.5±0.67	16.3±0.68	

Mean ± Standard deviation

Table 7. Results of Seg. 3 (Perinatal and postnatal study) in rats treated with KW-1100

	Examinations	Control	50 mg / kg	150 mg / kg	450 mg / kg	1350 mg / kg	1350 ^{a)} mg / kg	1350 ^{b)} mg / kg	
Dams	No. of litters examined	20	20	20	20	20	10	10	
	Mean body weight	0 day	168.0±9.8	161.0*±9.6	161.4*±9.6	163.0±10.2	165.3±9.4	165.3±9.4	165.3±9.4
		42 days	220.1±10.3	211.8*±12.2	214.2±9.5	230.5**±15.0	226.6*±10.7	226.6*±10.7	226.6*±10.7
Days of delivery		22	22	22	22	22	22	22	
Offspring	No. of survived newborn	214	196	203	199	210	104	103	
	Rate of survival (%)	0~4 days	160.0	99.5	100.0	99.0	88.1	98.1	99.0
		4~21 days	100.0	99.4	100.0	99.4	99.3	100.0	98.7
	Body weight (g)	0 day	5.1±0.2	5.3*±0.2	5.2±0.2	5.1±0.2	4.4**±0.5	4.6**±0.4	5.1±0.2
		21 days	31.9±2.1	29.6*±3.0	31.5±2.3	33.2±2.3	29.1**±2.4	31.6±1.8	30.6±1.9
		28 days	54.6±3.6	51.5*±4.0	52.3±4.2	54.6±5.1	50.5**±4.8	53.6±3.4	53.9±2.4
		42 days	108.2±3.2	107.2±5.8	108.6±5.2	108.2±6.2	106.1±7.5	111.2±6.0	112.7*±4.0
	External abnormalities (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Skeletal abnormalities (%)	0.8	0.0	0.6	0.0	0.0	0.0	0.0	
	Skeletal variant (%)	1.7	2.5	0.0	3.9	2.0	2.5	1.3	
	Abnormality of motility and function of sensory organs (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	

^{a), b)} : These litters were exchanged between control and KW-1100 1350mg/kg dams.^{a)} =KW-1100 1350mg/kg treated litters were lactated by control dams.^{b)} =Control litters were lactated by KW-1100 1350mg/kg treated dams.

*, **: Significantly different from control data. *p<0.05, **p<0.01

の検査においても特記すべき変化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

実験構成を 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。

投与量の構成も Seg. 1 および Seg. 2 (ラット) と同一とした。

投与期間は妊娠 17 日から分娩後 21 日 (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 1350 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 1350 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, 育成率を検査し, 10 週齢時点で同一用量

群の雌雄を同居(1:1)させ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

主要検査項目の成績を Table 7 に示した。

1) 母体の一般状態

最高用量の 1350 mg/kg において体重増加抑制、軟便が認められたが、飼料摂取量、飲水量には Control 群との差異は認められなかった。その他特記すべき変化は認められなかった。

2) 母体の分娩および哺育成績

各投与群間において平均妊娠期間、産仔数、育成率等に差異は認められなかった。その他、母体の剖検においても特記すべき変化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。体重の推移では生後28日まで軽度の体重増加抑制が認められたが、その後は徐々に回復し42日では Control 群と差異は認められなかった。育成率については各投与群とも Control 群と差異は認められなかった。その他、生後42日目に実施した剖検では特記すべき所見は認められず、子宮重量の軽度増加が 1350 mg/kg 群で認められた。また Control 群および 1350 mg/kg 群の10週齢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、交尾率、妊娠率および平均出産日数等は両群間に差異は認められなかった。

V. 総括および考察

KW-1100 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-1100 の生殖におよぼす影響について検討し、以下の成績を得た。

2. ラットによる Seg. 1 の試験において親動物(雄)の軽度体重増加抑制と軽度の軟便が最高用量の1350mg/kg で認められた。

開腹した母体および胎仔の成績では各投与群間において平均黄体数, 平均着床数, 平均生胎仔数, 胎仔の外形, 骨格, 内臓異常および骨化状況等に差異は認められなかった。また主要検査項目である交尾率および妊娠率にも異常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, 450 および 1350 mg/kg 群で母体の体重増加抑制, 軟便, 流産が認められた。

開腹した母体および胎仔の成績では 450 および 1350 mg/kg 群で胎仔体重の低下, 1350 mg/kg 群で胸骨, 尾椎骨の骨化遅延が認められた。しかし主要検査項目である平均着床数, 平均生胎仔数の外形, 骨格および内臓

異常等には各群間で差異は認められず, 催奇形性作用は認められなかった。

新生仔検査で 450 および 1350 mg/kg 群において体重増加抑制が認められたが, 平均出産日数, 新生仔数, 育成率, 新生仔の外形, 骨格異常および機能検査等において各群間で差異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, 200mg/kg 群で母体の死亡(2/10例), 体重増加抑制, 下痢等が認められたが, 主要検査項目である平均着床数, 平均生胎仔数, 胎仔の外形, 骨格, 内臓異常および骨化状況等において各群間で差異はなく, 催奇形性作用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, 最高用量の 1350mg/kg で母体の体重増加抑制, 軟便が認められた。

新生仔検査では, 哺乳中の体重増加抑制が 1350 mg/kg で認められたが, 主要検査項目である新生仔の外形, 骨格異常, 感覚機能, 性器の発育および新生仔の生殖能力等において各投与群間に差異は認められなかった。

5. 以上示したように KW-1100 の生殖試験における変化は, 主として最高用量で親動物に認められた体重増加抑制と軟便(Seg. 1~3), 胎仔に認められた体重低下と胸骨および尾椎骨の骨化遅延(Seg. 2 ラット), 新生仔に認められた体重増加抑制(Seg. 1~3 ラット)等であった。これら諸変化はその程度は軽度であり, 同系薬剤²⁻⁵⁾にも認められていることから親動物に対する大量投与の負荷による一般状態の悪化に起因すると推察された。

また主要検査項目である交配, 妊娠維持, 胎仔への催奇形性, 新生仔の発育, 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。

文 献

- 1) 西条 敬, 西川 智, 原 卓司, 宮崎英治, 大黒友路: KW-1100 の安全性に関する研究(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における経口投与による亜急性毒性試験, 慢性毒性試験. *Chemotherapy* 33 (S-3): 43~59, 1985
- 2) 宮崎英治, 今村 敏, 大黒友路, 清水源昭: BRL 2333の安全性に関する研究(第IV報) 催奇性実験. 基礎と臨床 7: 3113~3129, 1973
- 3) 渡辺信夫, 中井 徹, 岩波黄葵, 藤井登志之: Flucloxacillin sodium の毒性および胎仔への影響. *Chemotherapy* 17: 1523~1532, 1969
- 4) 増田 裕, 鈴木善雄, 小此木 丘: Pivampicillin の実験動物に対する毒性試験. *Chemotherapy* 22: 357~372, 1974
- 5) 野口晏弘, 大脇康雄: Bacampicillin hydrochloride のラット, ウサギを用いた生殖試験. *Chemotherapy* 25 (S-4): 30~35, 1979

SAFETY EVALUATION OF KW-1100 (III)
TERATOLOGICAL STUDIES IN RATS AND RABBITS AND
FERTILITY AND PERIAND POSTNATAL STUDIES IN RATS

TAKASHI SAIJYO, SATOSHI NISHIKAWA, TAKUJI HARA, HIDEHARU MIYAZAKI AND YUJI OHGURO
Safety Research Laboratory, Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.

1) Teratological study (rats)

Four groups of rats, 30 mature females in each, were given KW-1100 orally from day 7 to 17 of pregnancy. Another group of female rats served as a control and received saline. The dose levels were 50, 150, 450 and 1350 mg/kg.

No obvious adverse effects on either the parent animals, the fetuses or the offspring were observed in any group.

2) Teratological study (rabbits)

Three groups of rabbits, 10 mature females in each, were given KW-1100 orally from day 6 to 18 of pregnancy. Another group of female rabbits served as a control and received saline. The dose levels were 22, 67 and 200 mg/kg.

Two pregnant animals receiving 200 mg/kg were found dead. However, no obvious adverse effects could be detected on either the other pregnant animals or the fetuses in any group.

3) Fertility study (rats)

Four groups of male rats were given KW-1100 orally for 60 days prior to and through mating. Mature females received KW-1100 in the same doses for 14 days before mating, through mating and until day 7 of pregnancy. The dose levels were 50, 150, 450 and 1350 mg/kg. Another group of rats served as a control and received saline.

No obvious adverse effects on either the dams or the fetuses were observed in any group.

4) Peri- and postnatal study (rats)

Four groups of mature rats were given KW-1100 orally for 6 days prior to delivery and up to 21 days post partum. The dose levels were the same as in the fertility study.

No obvious adverse effects on either the dams or the offspring were observed in any group.