

T-2588 のラットにおける器官形成期投与試験

小前憲久・中田弘子・中村昌三・米田豊昭

富山化学工業株式会社総合研究所

SD系ラットに T-2588 の 250, 500 および 1,000 mg/kg を妊娠 7 日から 17 日までの器官形成期に連日経口投与し、母体、胎仔および出生仔におよぼす影響を検討し以下の結果を得た。

1. 母体については 250 mg/kg 以上の投与群で軽度の軟便と一過性の摂餌量の減少が、500 mg/kg 以上の投与群で摂水量の増加が、1,000 mg/kg 投与群で軽度の体重増加抑制がみられた。
2. 胎仔については死亡仔数、生存仔数、体重、性比および外表に T-2588 の影響はみられなかったが、1,000 mg/kg 投与群で波状肋骨および左臍動脈の発現頻度に軽度の増加がみられた。
3. 出生仔については妊娠期間、出生仔数、出生時体重、外形分化、感覚機能、反射、学習能力および生殖能力に T-2588 の影響はみられなかったが、1,000 mg/kg 投与群で離乳率の軽度低下とオープン・フィールド試験での雌の立ち上がり回数および区画移動数の軽度増加がみられた。
4. T-2588 の母体、胎仔および出生仔に対する最大無作用量は 500 mg/kg であった。

新規セフェム系抗生物質である T-2588 の毒性試験としてはすでにマウス、ラット、イスでの急性毒性試験¹⁾、ラット 6 カ月間経口投与慢性毒性試験²⁾ およびビーグル犬 6 カ月間経口投与慢性毒性試験³⁾ について報告した。今回 T-2588 をラットの器官形成期に投与し、母体、胎仔および出生仔におよぼす影響について検討したのでその結果を報告する。(試験期間：昭和 58 年 5 月～昭和 58 年 12 月)

I. 材料および方法

1. 被験検体

T-2588 は Fig. 1 に示す化学構造と化学名を有し、水に溶けにくく、エーテルにわずかに可溶、メタノール、アセトン、酢酸エチル、塩化メチレンに可溶な苦味を有する白色ないし淡黄色の結晶性粉末である。本試験には Lot No. 580516 を使用した。

2. 使用動物および飼育条件

日本クレア株式会社より 10 週齢の Sprague-Dawley

系ラットの雄 65 匹、雌 185 匹を購入し、約 2 週間の予備飼育後試験に供した。

ラットは室温 23±2°C、湿度 50～60%、午前 6 時から午後 6 時までの 12 時間人工照明のバリアー飼育室内で、固型飼料（日本クレア株式会社製、CA-1、CE-2 を高圧蒸気滅菌処理）と紫外線殺菌処理した水を自由に摂取させて飼育した。哺育期間中は実験動物用床敷（日本クレア株式会社製）を入れたプラスチック製ケージに母体毎に収容し、他の期間は金属製ブラケットケージに 1 ケージ 1～5 匹を収容した。

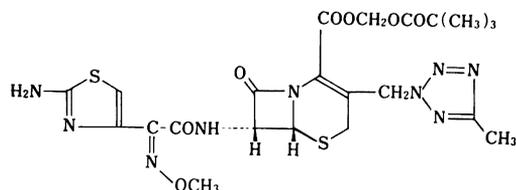
交配は雌雄を 1 対 1 で同居させて行ない、陰栓および腔脂垢中に精子を認めた動物を交尾成立雌とし、この日を妊娠 0 日とした。本試験では 1 群に 40 匹の交尾成立雌を配分し、4 群構成で合計 160 匹を用いた。このうち妊娠の成立した雌は 147 匹で、1 群の動物数は 34～39 匹となった。交尾成立時の体重は 222～290 g であった。

3. 投与方法、投与量および投与期間

投与量設定のための予備試験として T-2588 の 1,000, 500, 250 mg/kg を 1 群 10～12 匹の妊娠ラットに器官形成期経口投与した結果、1,000 mg/kg 投与群で軽度の体重増加抑制がみられたことから 1,000 mg/kg を本試験における最高用量とした。他に 500 mg/kg, 250 mg/kg の各用量と対照群を設定した。投与経路は臨床適用経路に準じて経口投与とした。

T-2588 は 0.5% carboxymethylcellulose（東京化成工業株式会社製、CMC, Lot No. AQ 01）に hydroxypropylcellulose（日本曹達株式会社製、HPC-L, Lot No. AE-261）0.1% を加えた水溶液（以下 0.5% CMC+

Fig. 1 Chemical structure of T-2588



pivaloyloxymethyl (+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(5-methyl-2H-tetrazol-2-yl) methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylate

0.1% HPC-L と略す)に懸濁し、10% 懸濁液(原液)を調製した。この原液は暗所 5°C 保存で1週間以上の安定性が確認されていたことから、3~5日分をまとめて調製し冷蔵庫に保存した。使用時に原液を0.5% CMC+0.1% HPC-L で希釈し、いずれの用量も1回の投与量が体重100gあたり1mlになるようにした。

投与期間は妊娠7日から17日までの11日間とし、妊娠0日の体重を基準に1日1回胃管を用いて強制経口投与した。対照群には0.5% CMC+0.1% HPC-L を同様に投与した。

4. 観察方法

母体の体重、摂餌量および摂水量を妊娠期間中毎日測定し、分娩後は体重測定を分娩終了時と分娩後4, 7, 14, 21日に、摂餌量、摂水量の測定を分娩日と分娩後7, 14, 21日に各々行なった。また母体の一般症状を妊娠および哺育期間中ともに毎日観察した。

1群20匹の母体を妊娠21日にエーテル麻酔下で放血死させ、黄体数、着床数、吸収胚数、死亡胎仔数および生存胎仔数を調べた。生存胎仔については性別および外表異常の有無を調べ、体重を測定したのち各腹の約半数を90%エタノールで固定し、Dawson⁴⁾の変法によりアリザリン・レッドS染色を施し骨格観察を行なった。残りの半数はブアン液で固定し、Wilson⁵⁾および西村⁶⁾の方法により内臓観察を行なった。母体は胸腹部臓器を肉眼的に観察したのち主要臓器(心、肺、肝、腎、脾、副腎、胸腺、唾液腺、卵巣)の重量を測定した。

残りの1群14~17匹の母体は自然分娩させた。出生仔は生後24時間以内にその数、生死、性別および外表異常の有無を調べ、生後4日に1腹仔数が8匹となるように調整し生後22日に離乳した。なお生後4日に淘汰した仔は骨格観察に供した。仔の体重は出生時と生後4日に測定し、生後7日以降は週1回、生後12週まで測定した。母体は離乳時にエーテル麻酔下で放血死させ、着床痕数を調べたのち胸腹部臓器の肉眼的観察と重量測定を行なった。

仔の外形分化について生後4日に耳介開展、7日に腹部毛生と乳頭出現、14日に切歯萌出と眼瞼開裂、4週に精巣下降、5週に腔開口の状態を調べた。

感覚機能検査として生後4~5週に全例について視覚、聴覚、痛覚の機能と自由落下反射、耳介反射、角膜反射を調べた。各群雌雄10匹について情動性検査として生後4週にオープン・フィールド試験を、学習能力検査として生後5~6週にT型水迷路試験を行なった。オープン・フィールド試験はButcher⁷⁾らの装置と方法を参考に1日1試行、連続3日間観察し、1試行3分間の中央区画潜伏時間、脱糞数、排尿回数、立ち上がり回数、

身づくろい回数および区画移動数を調べた。水迷路試験はBiel⁸⁾が用いた迷路に類似のwater multiple T-maze(岡崎産業株式会社製)を用いて1日5試行、連続2日間行なった。1回の試行時間は6分を限度とし、出発点からゴールに到達するまでの所要時間と錯誤数を測定した。なお迷路試行の前日には直水路を用いて遊泳訓練を行なった。

生後6週で各群雌雄20匹を残して飼育を継続し、他はエーテル麻酔下で放血死させ胸腹部臓器の肉眼的観察と重量測定を行なった。

生殖能力検査として生後12週で各群の全例を同腹仔をさけて雌雄1対1で同居させ、腔栓および腔脂垢の検査により交尾を確認した。9日間同居後も交尾が確認されなかった雌は、すでに交尾が確認されている同群の雄とさらに6日間同居させた。交尾の成立した雌は妊娠20日にエーテル麻酔下で放血死させ黄体数、着床数、吸収胚数、死亡胎仔数および生存胎仔数を調べ、生存胎仔については性別、外表異常の観察と体重測定を行なった。雄は生後16週で全例屠殺し、胸腹部臓器の肉眼的観察と重量測定を行なった。交尾の確認されなかった雌は同居最後の日から3週後に剖検を行なった。

5. 統計的処理

T-2588投与群と対照群との間の有意差の検定には χ^2 検定、Studentのt検定およびMann-WhitneyのU検定を用いた。なお胎仔および生後6週までの出生仔については1腹を単位として取り扱った。また水迷路試験での未到達例については錯誤数および所要時間の計算からは除外した。

II. 結 果

1. 母体におよぼす影響

投与期間中に250mg/kg投与群で1例、500mg/kg、1,000mg/kg投与群で各2例が死亡したが、いずれも投与過誤によるものであった。T-2588各投与群に投与開始翌日から軽度の軟便がみられ、250mg/kg投与群では投与期間終了まで、500mg/kg、1,000mg/kg投与群では妊娠末期まで観察された。その他の一般症状については妊娠および哺育期間中ともに特記すべき異常はみられなかったが、哺育期間中に全仔を食殺した母体は1,000mg/kg投与群に2例みられ、そのうちの1例は分娩後全く哺育行動を示さなかった。

母体の体重推移をFig.2に示す。1,000mg/kg投与群では妊娠15日以降に軽度の体重増加抑制がみられた。500mg/kg投与群でも妊娠末期にごく軽度の体重増加抑制がみられた。分娩後は各投与群とも対照群と同様に推移した。

摂餌量、摂水量をFig.3,4に示す。摂餌量はT-2588

Fig. 2 Body weight changes of dams administered T-2588 orally

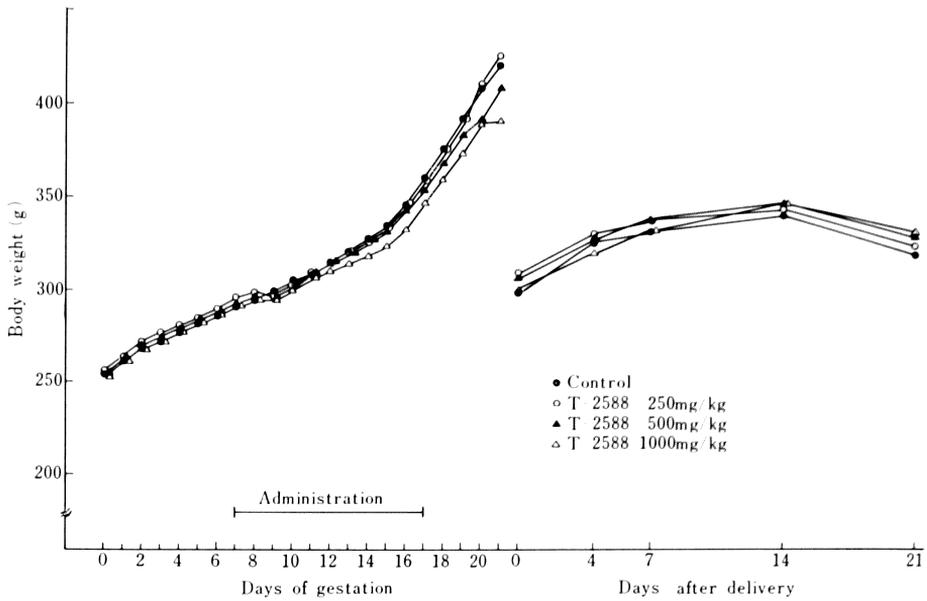


Fig. 3 Food intake of dams administered T-2588 orally

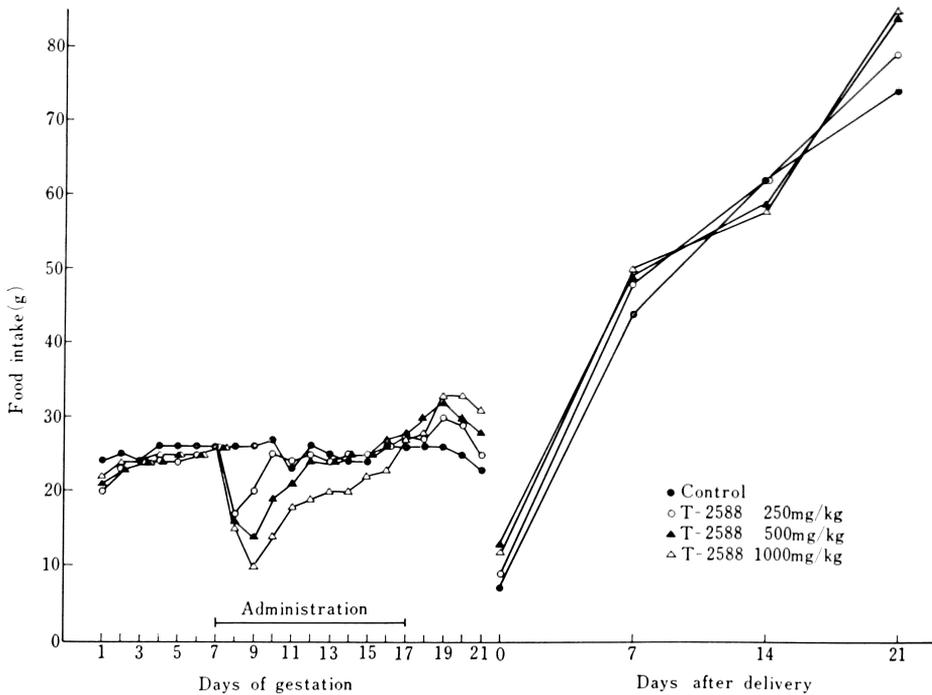


Fig. 4 Water intake of dams administered T-2588 orally

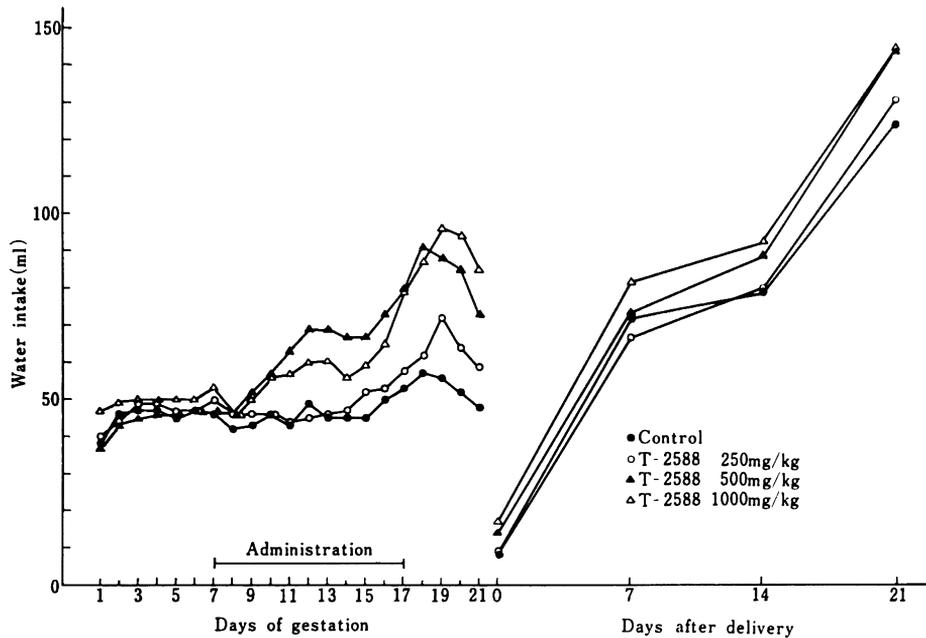


Table 1 Organ weight of dams administered T-2588 orally (dissected on day 21 of gestation)

| Dose (mg/kg) | Control | 250 | 500 | 1000 |
|----------------------|-------------------------|---------------|---------------|----------------|
| No. of dams examined | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Body weight (g) | 424 ± 4.5 ^{a)} | 422 ± 5.9 | 401 ± 7.3* | 380 ± 7.1** |
| Organ weight (g) | | | | |
| Heart | 0.96 ± 0.027 | 0.98 ± 0.015 | 0.91 ± 0.018 | 0.88 ± 0.021* |
| Lung | 1.20 ± 0.020 | 1.25 ± 0.030 | 1.19 ± 0.022 | 1.16 ± 0.023 |
| Liver | 13.69 ± 0.239 | 14.14 ± 0.276 | 13.93 ± 0.296 | 12.95 ± 0.379 |
| Kidney Left | 0.93 ± 0.021 | 0.96 ± 0.016 | 0.95 ± 0.019 | 0.97 ± 0.048 |
| Right | 0.96 ± 0.020 | 0.98 ± 0.014 | 0.99 ± 0.021 | 1.02 ± 0.053 |
| Spleen | 0.70 ± 0.021 | 0.73 ± 0.022 | 0.72 ± 0.022 | 0.69 ± 0.033 |
| Adrenals | 0.06 ± 0.003 | 0.06 ± 0.002 | 0.06 ± 0.002 | 0.06 ± 0.003 |
| Thymus | 0.27 ± 0.014 | 0.25 ± 0.014 | 0.24 ± 0.013 | 0.16 ± 0.013** |
| Salivary glands | 0.51 ± 0.012 | 0.53 ± 0.018 | 0.50 ± 0.010 | 0.46 ± 0.017* |
| Ovaries | 0.13 ± 0.006 | 0.12 ± 0.006 | 0.12 ± 0.005 | 0.12 ± 0.006 |

^{a)} Mean ± S.E.

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

各投与群で投与開始後一過性に減少し、投与期間終了後は逆に増加した。分娩後は対照群との差はみられなかった。摂水量は 500 mg/kg, 1,000 mg/kg 投与群で投与開始から妊娠末期にかけて増加した。分娩後もこれらの群では対照群より若干多い傾向がみられた。

妊娠 21 日の帝王切開時の肉眼的観察では 1,000 mg/kg 投与群の 1 例に両側腎臓の腫大と脾臓の萎縮がみられたが、他の動物には特に異常は認められなかった。臓器重量を Table 1 に示す。1,000 mg/kg 投与群に心、胸

腺および唾液腺重量の軽度の減少がみられた。

離乳時の母体の剖検では T-2588 各投与群に盲腸腔の拡大が散見された以外、特に異常はみられなかった。臓器重量およびその体重比を Table 2 に示す。250 mg/kg, 500 mg/kg 投与群に肝重量およびその体重比の増加がみられた。また各投与群に副腎重量の軽度の減少がみられ、250 mg/kg, 500 mg/kg 投与群ではその重量体重比も軽度の減少を示していた。

2. 胎子におよぼす影響

Table 2 Absolute and relative organ weight of dams administered T-2588 orally (dissected after weaning)

| Dose (mg/kg) | Control | 250 | 500 | 1000 |
|---------------------------|-----------------------|---------------|----------------|--------------|
| No. of dams examined | 14 | 15 | 16 | 15 |
| Body weight (g) | 318±5.0 ^{a)} | 323±4.6 | 331±2.6 | 330±4.0 |
| Absolute organ weight (g) | | | | |
| Heart | 1.01±0.028 | 1.02±0.026 | 1.03±0.030 | 1.08±0.033 |
| Lung | 1.27±0.029 | 1.29±0.030 | 1.27±0.021 | 1.25±0.021 |
| Liver | 13.09±0.271 | 14.36±0.455* | 14.49±0.292** | 13.95±0.360 |
| Kidney Left | 1.12±0.041 | 1.14±0.028 | 1.16±0.024 | 1.16±0.018 |
| Right | 1.16±0.039 | 1.20±0.031 | 1.21±0.023 | 1.23±0.022 |
| Spleen | 0.61±0.014 | 0.61±0.017 | 0.67±0.046 | 0.60±0.027 |
| Adrenals | 0.07±0.003 | 0.06±0.003* | 0.06±0.002** | 0.06±0.003* |
| Thymus | 0.16±0.010 | 0.17±0.013 | 0.18±0.015 | 0.19±0.017 |
| Salivary glands | 0.57±0.020 | 0.58±0.012 | 0.58±0.014 | 0.57±0.014 |
| Ovaries | 0.10±0.005 | 0.10±0.003 | 0.10±0.003 | 0.10±0.004 |
| Relative organ weight (%) | | | | |
| Heart | 0.319±0.0082 | 0.317±0.0064 | 0.312±0.0082 | 0.329±0.0095 |
| Lung | 0.398±0.0063 | 0.399±0.0093 | 0.384±0.0067 | 0.380±0.0081 |
| Liver | 4.115±0.0588 | 4.447±0.1225* | 4.382±0.0843* | 4.239±0.1101 |
| Kidney Left | 0.351±0.0114 | 0.352±0.0072 | 0.350±0.0069 | 0.354±0.0075 |
| Right | 0.363±0.0090 | 0.370±0.0076 | 0.367±0.0074 | 0.375±0.0079 |
| Spleen | 0.191±0.0048 | 0.190±0.0053 | 0.201±0.0140 | 0.181±0.0078 |
| Adrenals | 0.021±0.0008 | 0.018±0.0009* | 0.018±0.0007** | 0.020±0.0010 |
| Thymus | 0.051±0.0027 | 0.051±0.0033 | 0.055±0.0045 | 0.058±0.0047 |
| Salivary glands | 0.179±0.0047 | 0.181±0.0030 | 0.177±0.0048 | 0.173±0.0040 |
| Ovaries | 0.032±0.0015 | 0.031±0.0012 | 0.030±0.0010 | 0.029±0.0014 |

^{a)} Mean±S.E.

Significantly different from control

* p<0.05, ** p<0.01

Table 3 Cesarean section data of dams administered T-2588 orally (dissected on day 21 of gestation)

| Dose (mg/kg) | Control | 250 | 500 | 1000 |
|--|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| No. of dams | 20 | 20 | 20 | 20 |
| No. of corpora lutea (Mean±S.E.) | 330(16.5±0.40) | 326(16.3±0.49) | 319(16.0±0.61) | 311(15.6±0.48) |
| No. of implantations (Mean±S.E.) | 312(15.6±0.31) | 298(14.9±0.70) | 280(14.0±0.88) | 282(14.1±0.62)* |
| No. of dead fetuses (%) | 16(5.1) | 10(3.4) | 11(3.9) | 9(3.2) |
| No. of live fetuses (Mean±S.E.) | 296(14.8±0.30) | 288(14.4±0.72) | 269(13.5±0.88) | 273(13.7±0.65) |
| Sex ratio (Male/Female) | 0.96(145/151) | 1.06(148/140) | 1.42(158/111)* | 0.90(129/144) |
| Body weight of live fetuses | | | | |
| Male | 5.20±0.069 | 5.19±0.068 | 5.15±0.089 | 4.99±0.158 |
| (g : Mean±S.E.) | | | | |
| Female | 4.93±0.063 | 4.97±0.083 | 4.96±0.097 | 4.70±0.143 |
| No. of fetuses with external abnormality (%) | | | | |
| Anal atresia and Anury | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 |

Significantly different from control

* p<0.05, ** p<0.01

妊娠 21 日の帝王切開時の胎仔の観察結果を Table 3 に示す。1,000 mg/kg 投与群の平均着床数が対照群の 15.6 に対し 14.1 とわずかに低い値を示した以外は黄体数、吸収胚・死亡胎仔数、生存胎仔数および生存胎仔体重に対照群との差はみられなかった。個体別にみると 1,000 mg/kg 投与群の腎の腫大がみられた母体では胎仔は全例低体重 (2.06~2.64 g) を示していた。500 mg/kg 投与群の性比は雄が若干多くみられたが、他の投与群に

はこの傾向はみられなかった。胎仔の外表観察では対照群の 1 例に無尾と肛門閉鎖がみられただけで、T-2588 投与群には異常を認めなかった。

骨格観察の結果を Table 4 に示す。骨格異常としては 1,000 mg/kg 投与群の 5/143 例 (3 母体) に波状肋骨 (photo. 1) がみられた以外、異常はみられなかった。骨格変異としては頸肋、胸骨核の不相称や分離、14 肋骨、椎体分離および仙椎前椎骨数の過剰などの所見が散見されたが、これらの骨格変異の発現頻度には対照群との差はみられなかった。化骨進行度には対照群との差はみられなかった。

内臓観察の結果を Table 5 に示す。T-2588 各投与群に胸腺頸部残留、食道の右方転位、心室中隔欠損、冠状動脈口の過剰、肝臓の副葉存在、尿管拡張、左臍動脈、精巢低形成が観察され、左臍動脈の発現頻度が 1,000 mg/kg 投与群で 7/130 例 (6 母体) と若干高い値を示した以外は対照群との差はみられなかった。

3. 出生仔におよぼす影響

出生時の観察結果と生後 4 日、3 週および 6 週の生存率を Table 6 に示す。妊娠期間、着床数、出生仔数、死亡仔数および性比には対照群との差はみられなかった。また外表異常もみられなかった。1,000 mg/kg 投与群の生後 3 週および 6 週の生存率がやや低い値を示していたが、個体別にみると生後 4 日のまびき後から生後 3 週までの生存率が 0~50% と低い母体は 16 例中 3 例であった。

出生仔の体重推移を Table 7, 8 に、外形分化、感覚機

Photo. 1 Wavy ribs
(T-2588 1,000 mg/kg, Fetus)



Table 4 Skeletal observation on fetuses obtained from dams administered T-2588 orally (dissected on day 21 of gestation)

| Dose (mg/kg) | Control | 250 | 500 | 1000 |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|
| No. of fetuses observed | 150 | 149 | 139 | 143 |
| No. of fetuses with abnormality (%) | | | | |
| Wavy ribs | 0 | 0 | 0 | 5 (3.5)* |
| No. of fetuses with variation (%) | 7 (4.7) | 4 (2.7) | 3 (2.2) | 9 (6.3) |
| Cervical ribs | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| Asymmetry of sternebrae | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.7) |
| Splitting of sternebrae | 2 (1.3) | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| 14th rib | 0 | 2 (1.3) | 1 (0.7) | 3 (2.1) |
| Splitting of vertebral bodies | 2 (1.3) | 0 | 0 | 6 (4.2) |
| Variation of number of presacral vertebrae | 3 (2.0) | 2 (1.3) | 0 | 0 |
| Degree of ossification (Mean±S.E.) | | | | |
| No. of ossified sternebrae | 5.9±0.03 | 6.0±0.02 | 6.0±0.01 | 5.8±0.08 |
| No. of ossified sacral and caudal vertebrae | 10.1±0.15 | 10.4±0.17 | 10.2±0.14 | 10.3±0.24 |
| No. of ossified phalanges in fore limbs ^{a)} | 7.1±0.19 | 7.2±0.22 | 7.5±0.14 | 7.2±0.42 |
| No. of ossified phalanges in hind limbs ^{a)} | 2.0±0.42 | 2.8±0.51 | 2.9±0.51 | 2.9±0.41 |

^{a)} Proximal and middle phalanges

Significantly different from control

* $p < 0.05$

Table 5 Visceral observation on fetuses obtained from dams administered T-2588 orally (dissected on day 21 of gestation)

| Dose (mg/kg) | Control | 250 | 500 | 1000 |
|--|-----------|-----------|-----------|------------|
| No. of fetuses observed | 146 | 139 | 130 | 130 |
| No. of fetuses with abnormality (%) | 16 (11.0) | 14 (10.1) | 23 (17.7) | 27 (20.8)* |
| Thymic remnant in the neck | 5 (3.4) | 4 (2.9) | 3 (2.3) | 4 (3.1) |
| Dislocation of esophagus | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 |
| Ventricular septal defect | 4 (2.7) | 3 (2.2) | 4 (3.1) | 4 (3.1) |
| Supernumerary right coronary artery orifice | 3 (2.1) | 3 (2.2) | 7 (5.4) | 6 (4.6) |
| Accessory lobe of liver | 1 (0.7) | 3 (2.2) | 1 (0.8) | 5 (3.8) |
| Hypoplasia of kidney | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| Dilatation of ureter | 3 (2.1) | 0 | 5 (3.8) | 5 (3.8) |
| Umbilical artery positioned to left of urinary bladder ^{a)} | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.8) | 7 (5.4)** |
| Hypoplasia of testis | 0 | 0 | 2 (1.5) | 0 |

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

^{a)} The umbilical artery passes to the right of the urinary bladder in most cases. In a few instances it passes to the left of the urinary bladder.

Table 6 Observation of delivery and viability of pups obtained from dams administered T-2588 orally

| Dose (mg/kg) | Control | 250 | 500 | 1000 |
|---------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| No. of dams pregnant | 14 | 15 | 16 | 17 |
| No. of dams delivered (%) | 14 (100) | 15 (100) | 16 (100) | 17 (100) |
| Gestation period (day: Mean±S.E.) | 22.4±0.13 | 22.3±0.13 | 22.2±0.10 | 22.4±0.12 |
| No. of implantations (Mean±S.E.) | 214 (15.3±0.61) | 231 (15.4±0.98) | 231 (14.4±1.04) | 260 (15.3±0.62) |
| No. of pups born Live (Mean±S.E.) | 196 (14.0±0.76) | 209 (13.9±0.81) | 211 (13.2±0.96) | 229 (13.5±0.62) |
| Dead (%) | 4 (2.0) | 5 (2.3) | 5 (2.3) | 1 (0.4) |
| Birth rate (%) ^{a)} | 91.6 | 90.5 | 91.3 | 88.1 |
| Sex ratio (Male/Female) | 1.13 (104/92) | 0.83 (95/114) | 1.22 (116/95) | 0.96 (112/117) |
| No. of pups with external abnormality | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Viability (%) | | | | |
| 4th day ^{b)} | 193/196 (98.5) | 206/209 (98.6) | 208/211 (98.6) | 203/229 (88.6) |
| 3rd week ^{c)} | 110/110 (100) | 114/116 (98.3) | 122/124 (98.4) | 104/127 (81.9)** |
| 6th week ^{d)} | 110/110 (100) | 114/116 (98.3) | 122/124 (98.4) | 104/127 (81.9)** |

^{a)} (No. of pups born alive/No. of implantations)×100^{b)} No. of 4 days old pups before culling/No. of pups born alive^{c)} No. of pups at 3rd week/No. of 4 days old pups after culling^{d)} No. of pups at 6th week/No. of 4 days old pups after culling

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

能の観察結果を Table 9 に示す。1,000 mg/kg 投与群の雄では生後7週以降、対照群よりもわずかに重い体重の推移を示したが、雌では対照群とほぼ同様に推移した。外形分化、感覚機能および反射に異常はみられなかった。

生後4日で淘汰した仔の骨格観察の結果を Table 10 に示す。骨格異常としては、1,000 mg/kg 投与群の3例と対照群の1例の肋骨に結節 (photo. 2) がみられたが、

その発現頻度に差はみられなかった。他に異常はみられなかった。骨格変異としては胸骨核の過剰、14肋骨、仙椎前椎骨数の過剰がみられたが、その発現頻度および化骨進行度には T-2588 投与による影響はみられなかった。

生後6週の出生仔の剖検では肝に副葉がみられる例が対照群を含む各群に散見されたが、発現頻度に差はみられなかった。他に異常はみられなかった。臓器重量とそ

Table 7 Body weight changes of F₁ (Male) obtained from dams administered T-2588 orally

| Dose (mg/kg) | Control | 250 | 500 | 1000 |
|------------------------|--|----------------|-----------------|----------------|
| At birth | 104 ^{a)} 6.22±0.135 ^{b)} | 95 6.45±0.181 | 116 6.49±0.148 | 112 6.51±0.066 |
| 4th day Before culling | 102 9.56±0.235 | 94 9.94±0.445 | 113 10.11±0.386 | 100 9.66±0.354 |
| After culling | 56 9.67±0.219 | 59 10.10±0.436 | 60 10.22±0.373 | 62 9.81±0.339 |
| 1st week | 56 16.31±0.373 | 58 16.75±0.540 | 60 16.78±0.434 | 56 15.87±0.572 |
| 2nd week | 56 34.04±0.672 | 57 35.00±0.677 | 59 34.69±0.731 | 51 35.65±0.623 |
| 3rd week | 56 55.7±1.21 | 57 57.0±1.16 | 58 56.9±1.34 | 50 59.2±0.88* |
| 4th week | 56 93±1.5 | 57 96±1.6 | 58 95±1.7 | 50 95±2.2 |
| 5th week | 56 145±2.1 | 57 147±2.4 | 58 149±2.9 | 50 149±3.1 |
| 6th week | 56 195±2.3 | 57 198±3.1 | 58 201±4.0 | 50 200±3.2 |
| 7th week | 20 245±4.8 | 20 253±2.9 | 20 248±4.5 | 20 261±4.8* |
| 8th week | 20 301±5.0 | 20 306±3.7 | 20 302±5.5 | 20 318±5.8* |
| 9th week | 20 344±5.2 | 20 345±4.1 | 20 344±6.6 | 20 363±6.7* |
| 10th week | 20 377±5.2 | 20 376±4.5 | 20 377±7.7 | 20 394±7.3 |
| 11th week | 20 406±5.2 | 20 403±4.9 | 20 406±8.5 | 20 427±8.9* |
| 12th week | 20 427±5.4 | 20 424±4.9 | 20 425±9.1 | 20 451±9.7* |

^{a)} No. of F₁^{b)} g : Mean±S.E.

Significantly different from control * p<0.05

Table 8 Body weight changes of F₁ (Female) obtained from dams administered T-2588 orally

| Dose (mg/kg) | Control | 250 | 500 | 1000 |
|------------------------|---|----------------|----------------|----------------|
| At birth | 92 ^{a)} 5.91±0.171 ^{b)} | 114 5.91±0.093 | 95 6.11±0.150 | 117 6.13±0.051 |
| 4th day Before culling | 91 9.23±0.248 | 112 9.20±0.119 | 95 9.69±0.410 | 103 9.21±0.341 |
| After culling | 54 9.30±0.247 | 57 9.36±0.125 | 64 9.79±0.392 | 65 9.43±0.314 |
| 1st week | 54 15.89±0.413 | 57 15.66±0.303 | 64 16.06±0.460 | 59 14.85±0.789 |
| 2nd week | 54 33.20±0.743 | 57 33.46±0.328 | 64 34.04±0.889 | 54 34.93±0.640 |
| 3rd week | 54 54.3±1.22 | 57 55.4±0.68 | 64 55.2±1.46 | 54 57.1±0.95 |
| 4th week | 54 87±1.4 | 57 89±1.0 | 64 88±1.7 | 54 91±0.8* |
| 5th week | 54 128±2.0 | 57 129±1.5 | 64 130±2.3 | 54 133±1.0* |
| 6th week | 54 160±2.5 | 57 160±1.7 | 64 162±2.7 | 54 165±1.2 |
| 7th week | 20 185±3.9 | 20 186±2.6 | 20 182±2.8 | 20 187±2.1 |
| 8th week | 20 207±4.5 | 20 206±3.1 | 20 205±3.1 | 20 210±1.9 |
| 9th week | 20 222±4.8 | 20 221±3.6 | 20 221±3.5 | 20 223±2.6 |
| 10th week | 20 235±5.1 | 20 235±3.7 | 20 233±4.5 | 20 238±3.0 |
| 11th week | 20 244±5.6 | 20 246±4.2 | 20 244±5.1 | 20 249±3.1 |
| 12th week | 20 252±5.7 | 20 255±4.5 | 20 254±5.3 | 20 258±3.7 |

^{a)} No. of F₁^{b)} g : Mean±S.E.

Significantly different from control * p<0.05

の体重比を Table 11, 12 に示す。500 mg/kg 投与群の雄および 1,000 mg/kg 投与群の雌の腎重量およびその体重比がわずかに高い値を示した。

オープン・フィールド試験の結果を Table 13, 14 に、水迷路試験の結果を Fig. 5, 6 に示す。オープン・フィールド試験では 1,000 mg/kg 投与群の雌で立ち上がり回数と区画移動数の増加がみられた。雄ではこの傾向はみられなかった。水迷路試験では T-2588 各投与群の錯

誤数および所要時間は対照群とほぼ同様に推移した。

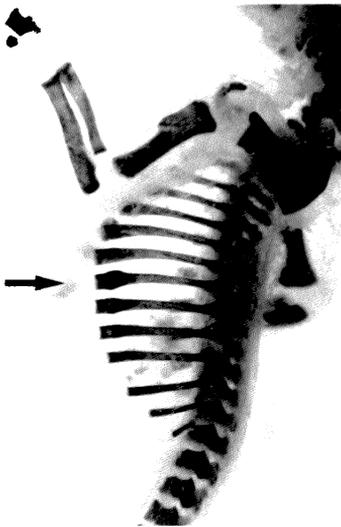
F₁ の生殖能力およびその胎仔の観察結果を Table 15 に示す。第 1 回目の同居で対照群の 3 組と 500 mg/kg 投与群の 2 組を除く全ての組で交尾が確認された。交尾が確認されなかった雌について交尾が確認された同群の雄と第 2 回目の同居を行なった結果、対照群の 1 組を除き他は全て交尾が確認された。Table 15 には第 2 回目の同居の結果もまとめて示した。交尾率、妊娠率、黄体

Table 9 Postnatal development of F₁ observed from dams administered T-2588 orally

| Dose (mg/kg) | Control | 250 | 500 | 1000 |
|--|-----------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Development | | | | |
| Separation of auricle on 4th day | 193/193 ^{a)} (100) | 206/206 (100) | 208/208 (100) | 203/203 (100) |
| Appearance of abdominal hair on 1st week | 110/110 (100) | 115/115 (100) | 124/124 (100) | 115/115 (100) |
| Appearance of nipples on 1st week | 54/ 54 (100) | 57/ 57 (100) | 64/ 64 (100) | 59/ 59 (100) |
| Eruption of incisors on 2nd week | 110/110 (100) | 114/114 (100) | 123/123 (100) | 105/105 (100) |
| Separation of eyelids on 2nd week | 105/110 (95.5) | 110/114 (96.5) | 119/123 (96.7) | 105/105 (100) |
| Descent of testis on 4th week | 56/ 56 (100) | 57/ 57 (100) | 58/ 58 (100) | 50/ 50 (100) |
| Opening of vagina on 5th week | 48/ 54 (88.9) | 53/ 57 (93.0) | 52/ 64 (81.3) | 50/ 54 (92.6) |
| Function | | | | |
| Visual placing response | 110/110 (100) | 114/114 (100) | 122/122 (100) | 104/104 (100) |
| Auricular startle response | 110/110 (100) | 114/114 (100) | 122/122 (100) | 104/104 (100) |
| Pain response | 110/110 (100) | 114/114 (100) | 122/122 (100) | 104/104 (100) |
| Righting reflex | 110/110 (100) | 114/114 (100) | 122/122 (100) | 104/104 (100) |
| Pinna reflex | 110/110 (100) | 114/114 (100) | 122/122 (100) | 104/104 (100) |
| Corneal reflex | 110/110 (100) | 114/114 (100) | 122/122 (100) | 104/104 (100) |

a). No. of rats positive/observed (%)

Photo. 2 Nodulated ribs
(T-2588 1,000 mg/kg, Neonate)



数, 着床数, 吸収胚・死亡胎仔数, 生存胎仔数, 性比および生存胎仔体重には対照群との差はみられなかった。胎仔の外表観察では, 1,000 mg/kg 投与群に臍帯ヘルニアが1例みられたにすぎなかった。

生後 16 週に行なった雄の剖検では胸腹部臓器に異常はみられなかった。

III. 考 察

SD 系ラットを用いて T-2588 の 250, 500 および 1,000 mg/kg を胎仔の器官形成期に経口投与し, 母体, 胎仔および出生仔におよぼす影響を検討した。

母体については 250 mg/kg 以上の投与群で投与開始後に軟便と一過性の摂餌量の減少が, 500 mg/kg 以上の投与群で摂水量の増加が, 1,000 mg/kg 投与群で軽度の体重増加抑制が各々観察された。500 mg/kg 投与群の妊娠末期の体重の伸びがわずかに少なかったが, これは胎仔数が対照群より少なかった影響と考えられる。軟便は他のセフェム系抗生物質で報告⁹⁻¹²⁾されているように腸内細菌叢の変動にもとづく二次的な変化と思われる。その他分娩後の一般症状および体重推移に T-2588 の影響はみられなかった。

胎仔については胎生末期の生存率および体重に T-2588 の影響はみられず, また外表異常も観察されなかった。

胎仔の骨格観察では 1,000 mg/kg 投与群の 3.5% の胎仔に波状肋骨がみられ, 当社のバック・グラウンド・データ (0.24%) と比較しても高値を示していた。この変化は特定の母体の胎仔に集中して起こる傾向があった。しかし生後 4 日の出生仔の骨格観察ではこの変化はみられなかった。アドレナリン作動性 β -受容体刺激剤 (BD 40 A, fenoterol), 利尿剤 (azosemide), インシュリンをラット器官形成期に投与した試験でも波状肋骨が出現することが知られており, その波状肋骨は出生後, 正常な形に修復されることが確認されている¹³⁻¹⁶⁾。これらのことから本試験でみられた波状肋骨は骨の発達段階における一時的な変化と考えられ, 特に問題視すべき異常とは思われない。

胎仔の内臓観察では臍動脈が膀胱の左側を走行している例が 1,000 mg/kg 投与群の 5.4% の胎仔にみられ,

Table 10 Skeletal observation on pups obtained from dams administered T-2588 orally (culled at 4 days old)

| Dose (mg/kg) | Control | 250 | 500 | 1000 |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|
| No. of pups observed | 83 | 90 | 84 | 76 |
| No. of pups with abnormality (%) | | | | |
| Nodulated ribs | 1 (1.2) | 0 | 0 | 3 (3.9) |
| No. of pups with variation (%) | 8 (9.6) | 12 (13.3) | 1 (1.2) | 1 (1.3)* |
| Accessory sternebra | 1 (1.2) | 1 (1.1) | 0 | 0 |
| 14th rib | 3 (3.6) | 8 (8.9) | 0 | 0 |
| Variation of number of presacral vertebrae | 6 (7.2) | 9 (10.0) | 1 (1.2) | 1 (1.3)* |
| Degree of ossification (Mean±S.E.) | | | | |
| No. of ossified sternebrae | 6.0±0.00 | 6.0±0.01 | 6.0±0.00 | 6.0±0.00 |
| No. of ossified sacral and caudal vertebrae | 25.1±0.40 | 25.2±0.32 | 25.0±0.39 | 25.3±0.36 |
| No. of ossified phalanges in fore limbs ^{a)} | 16.0±0.02 | 16.0±0.00 | 16.0±0.00 | 16.0±0.00 |
| No. of ossified phalanges in hind limbs ^{a)} | 17.9±0.10 | 17.9±0.04 | 17.8±0.11 | 17.8±0.14 |

^{a)} Proximal and middle phalanges

Significantly different from control * p<0.05

Table II Absolute and relative organ weight of F₁ (Male) obtained from dams administered T-2588 orally (dissected at 6 weeks old)

| Dose (mg/kg) | Control | 250 | 500 | 1000 |
|---------------------------|-----------------------|--------------|--------------|----------------|
| No. of rats examined | 36 | 37 | 38 | 30 |
| Body weight (g) | 194±2.7 ^{a)} | 197±3.1 | 202±3.6 | 203±2.3* |
| Absolute organ weight (g) | | | | |
| Heart | 0.76 ±0.014 | 0.76 ±0.015 | 0.77 ±0.012 | 0.77 ±0.012 |
| Lung | 1.03 ±0.021 | 1.02 ±0.018 | 1.05 ±0.021 | 1.02 ±0.018 |
| Liver | 8.94 ±0.209 | 9.04 ±0.283 | 9.41 ±0.239 | 9.49 ±0.235 |
| Kidney Left | 0.83 ±0.014 | 0.85 ±0.013 | 0.87 ±0.011* | 0.91 ±0.015** |
| Right | 0.85 ±0.014 | 0.88 ±0.015 | 0.89 ±0.013* | 0.94 ±0.014** |
| Spleen | 0.57 ±0.023 | 0.57 ±0.019 | 0.64 ±0.024 | 0.61 ±0.024 |
| Adrenals | 0.03 ±0.001 | 0.03 ±0.002 | 0.03 ±0.001 | 0.03 ±0.001 |
| Thymus | 0.56 ±0.020 | 0.59 ±0.021 | 0.60 ±0.016 | 0.58 ±0.021 |
| Salivary glands | 0.41 ±0.006 | 0.39 ±0.009 | 0.41 ±0.007 | 0.41 ±0.009 |
| Testis Left | 1.00 ±0.014 | 1.00 ±0.015 | 1.01 ±0.018 | 1.02 ±0.020 |
| Right | 1.00 ±0.012 | 0.99 ±0.014 | 1.01 ±0.024 | 1.01 ±0.020 |
| Relative organ weight (%) | | | | |
| Heart | 0.394±0.0084 | 0.387±0.0058 | 0.380±0.0052 | 0.378±0.0049 |
| Lung | 0.530±0.0134 | 0.518±0.0062 | 0.520±0.0075 | 0.506±0.0085 |
| Liver | 4.612±0.0686 | 4.578±0.1066 | 4.671±0.0757 | 4.682±0.0956 |
| Kidney Left | 0.429±0.0040 | 0.432±0.0037 | 0.434±0.0049 | 0.447±0.0057* |
| Right | 0.439±0.0050 | 0.444±0.0040 | 0.443±0.0041 | 0.464±0.0068** |
| Spleen | 0.294±0.0112 | 0.286±0.0077 | 0.314±0.0087 | 0.300±0.0102 |
| Adrenals | 0.015±0.0005 | 0.015±0.0007 | 0.015±0.0007 | 0.015±0.0007 |
| Thymus | 0.289±0.0105 | 0.298±0.0089 | 0.296±0.0074 | 0.287±0.0108 |
| Salivary glands | 0.210±0.0042 | 0.199±0.0042 | 0.205±0.0044 | 0.202±0.0044 |
| Testis Left | 0.517±0.0103 | 0.508±0.0091 | 0.502±0.0104 | 0.502±0.0111 |
| Right | 0.515±0.0094 | 0.504±0.0090 | 0.502±0.0135 | 0.499±0.0100 |

^{a)} Mean±S.E.

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

Table 12 Absolute and relative organ weight of F₁ (Female) obtained from dams administered T-2588 orally (dissected at 6 weeks old)

| Dose (mg/kg) | Control | 250 | 500 | 1000 |
|---------------------------|--------------|--------------|--------------|----------------|
| No. of rats examined | 34 | 37 | 44 | 34 |
| Body weight (g) | 158±2.3 | 159±2.3 | 160±2.9 | 165±2.0* |
| Absolute organ weight (g) | | | | |
| Heart | 0.62 ±0.015 | 0.62 ±0.017 | 0.64 ±0.011 | 0.69 ±0.025* |
| Lung | 0.86 ±0.015 | 0.87 ±0.011 | 0.87 ±0.013 | 0.86 ±0.013 |
| Liver | 7.07 ±0.215 | 7.16 ±0.207 | 7.37 ±0.219 | 7.51 ±0.218 |
| Kidney Left | 0.65 ±0.017 | 0.66 ±0.013 | 0.67 ±0.012 | 0.72 ±0.013** |
| Right | 0.67 ±0.016 | 0.68 ±0.014 | 0.70 ±0.011 | 0.74 ±0.013** |
| Spleen | 0.44 ±0.017 | 0.43 ±0.012 | 0.46 ±0.015 | 0.49 ±0.022 |
| Adrenals | 0.04 ±0.002 | 0.04 ±0.001 | 0.04 ±0.001 | 0.04 ±0.003 |
| Thymus | 0.51 ±0.020 | 0.50 ±0.012 | 0.50 ±0.013 | 0.51 ±0.019 |
| Salivary glands | 0.34 ±0.005 | 0.34 ±0.004 | 0.34 ±0.006 | 0.35 ±0.008 |
| Ovaries | 0.06 ±0.002 | 0.07 ±0.003 | 0.07 ±0.003 | 0.06 ±0.003 |
| Relative organ weight (%) | | | | |
| Heart | 0.394±0.0056 | 0.388±0.0088 | 0.402±0.0065 | 0.416±0.0126 |
| Lung | 0.545±0.0086 | 0.550±0.0075 | 0.542±0.0086 | 0.524±0.0091 |
| Liver | 4.467±0.0847 | 4.498±0.0786 | 4.582±0.0862 | 4.535±0.0892 |
| Kidney Left | 0.409±0.0064 | 0.415±0.0068 | 0.416±0.0052 | 0.433±0.0068* |
| Right | 0.421±0.0060 | 0.429±0.0058 | 0.434±0.0059 | 0.446±0.0061** |
| Spleen | 0.279±0.0098 | 0.271±0.0069 | 0.286±0.0080 | 0.294±0.0116 |
| Adrenals | 0.021±0.0009 | 0.021±0.0008 | 0.022±0.0008 | 0.022±0.0012 |
| Thymus | 0.322±0.0124 | 0.312±0.0073 | 0.313±0.0069 | 0.307±0.0105 |
| Salivary glands | 0.213±0.0030 | 0.215±0.0028 | 0.213±0.0036 | 0.214±0.0041 |
| Ovaries | 0.038±0.0016 | 0.041±0.0017 | 0.043±0.0023 | 0.038±0.0015 |

^{a)}. Mean ± S.E.

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

Table 13 Open field test of F₁ (Male) obtained from dams administered T-2588 orally

| Dose (mg/kg) | Control | 250 | 500 | 1000 |
|-----------------------------------|--------------------------|------------|------------|------------|
| No. of rats observed | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Latency (Sec.) 1 st ^{a)} | 54.0±21.45 ^{b)} | 54.6±22.27 | 16.5± 5.13 | 17.0± 6.20 |
| 2 nd | 56.8±26.90 | 32.3±17.30 | 23.2±17.53 | 23.5±17.44 |
| 3 rd | 47.4±23.91 | 8.3± 5.11 | 20.0±17.78 | 20.4±17.74 |
| Defecation 1 st | 2.0± 0.54 | 3.4± 0.79 | 3.3± 0.63 | 3.0± 0.86 |
| 2 nd | 2.1± 0.80 | 1.7± 0.76 | 1.8± 0.74 | 1.6± 0.82 |
| 3 rd | 1.5± 0.82 | 1.2± 0.63 | 2.8± 0.68 | 1.8± 0.79 |
| Urination 1 st | 0.8± 0.39 | 0.7± 0.33 | 1.2± 0.20 | 1.5± 0.31 |
| 2 nd | 0.3± 0.15 | 0.5± 0.22 | 1.0± 0.33 | 0.7± 0.21 |
| 3 rd | 0.6± 0.22 | 0.4± 0.16 | 0.6± 0.22 | 0.7± 0.21 |
| Rearing 1 st | 4.3± 1.70 | 5.1± 1.48 | 5.3± 1.35 | 5.5± 1.15 |
| 2 nd | 1.4± 0.93 | 2.8± 1.10 | 3.3± 0.93 | 3.0± 0.88 |
| 3 rd | 2.2± 1.24 | 2.0± 1.18 | 3.7± 1.31 | 2.9± 0.71 |
| Grooming 1 st | 1.1± 0.23 | 2.9± 0.71* | 1.8± 0.39 | 2.4± 0.70 |
| 2 nd | 1.9± 0.69 | 2.7± 0.40 | 2.2± 0.42 | 2.6± 0.60 |
| 3 rd | 1.2± 0.42 | 2.7± 0.52* | 1.7± 0.37 | 2.7± 0.63 |
| Ambulation 1 st | 13.8± 5.28 | 12.3± 3.76 | 21.6± 6.39 | 20.6± 4.51 |
| 2 nd | 11.1± 6.00 | 8.3± 2.10 | 17.4± 6.86 | 20.5± 7.19 |
| 3 rd | 16.5± 8.37 | 12.5± 5.71 | 21.7± 6.53 | 26.8± 7.13 |

^{a)}. Day

^{b)}. Mean ± S.E.

Significantly different from control * p<0.05

Table 14 Open field test of F₁ (Female) obtained from dams administered T-2588 orally

| Dose (mg/kg) | | Control | 250 | 500 | 1000 |
|----------------------|--------------------|-------------------------|-------------|-------------|--------------|
| No. of rats observed | | 10 | 10 | 10 | 10 |
| Latency (Sec.) | 1 st ^{a)} | 12.7±2.88 ^{b)} | 10.1± 1.73 | 13.3± 3.09 | 7.0± 1.29 |
| | 2 nd | 7.7±2.09 | 3.6± 0.75 | 23.0±17.55 | 3.5± 0.86 |
| | 3 rd | 3.1±1.22 | 1.2± 0.13 | 19.3±17.86 | 1.6± 0.50 |
| Defecation | 1 st | 1.2±0.49 | 0.9± 0.60 | 0.4± 0.27 | 0.5± 0.22 |
| | 2 nd | 1.9±0.80 | 1.4± 0.73 | 0.7± 0.42 | 0.5± 0.40 |
| | 3 rd | 1.6±0.81 | 0.8± 0.47 | 1.4± 0.83 | 0.9± 0.60 |
| Urination | 1 st | 1.6±0.22 | 1.5± 0.56 | 0.6± 0.22** | 1.0± 0.26 |
| | 2 nd | 0.9±0.28 | 0.5± 0.22 | 0.2± 0.13* | 0.5± 0.22 |
| | 3 rd | 0.6±0.22 | 0.3± 0.15 | 0.4± 0.22 | 0.4± 0.22 |
| Rearing | 1 st | 6.9±1.68 | 9.2± 1.29 | 6.3± 1.29 | 11.4± 1.86 |
| | 2 nd | 2.0±0.45 | 2.8± 0.68 | 3.8± 1.28 | 7.9± 1.81** |
| | 3 rd | 1.7±0.56 | 4.6± 1.66 | 4.8± 1.53 | 6.6± 1.12** |
| Grooming | 1 st | 1.7±0.33 | 1.8± 0.33 | 2.2± 0.33 | 1.5± 0.48 |
| | 2 nd | 1.5±0.34 | 1.4± 0.45 | 3.3± 1.19 | 2.2± 0.44 |
| | 3 rd | 1.5±0.31 | 1.3± 0.50 | 2.6± 0.86 | 1.7± 0.53 |
| Ambulation | 1 st | 26.5±6.37 | 34.3± 4.70 | 30.6± 7.09 | 46.0± 4.91* |
| | 2 nd | 9.3±2.65 | 28.9± 7.31* | 26.2± 7.83 | 43.4±10.39** |
| | 3 rd | 19.3±7.06 | 46.7±11.49 | 41.2±10.91 | 49.1± 7.69* |

^{a)} Day^{b)} Mean±S.E.

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

Table 15 Reproductive performance of F₁ obtained from dams administered T-2588 orally (dissected on day 20 of gestation)

| Dose (mg/kg) | Control | 250 | 500 | 1000 |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Mating and fertility data | | | | |
| No. of pairs | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Male | | | | |
| No. of copulated (%) ^{a)} | 17 (85.0) | 20 (100) | 18 (90.0) | 20 (100) |
| No. of impregnated (%) ^{b)} | 16 (94.1) | 20 (100) | 17 (94.4) | 18 (90.0) |
| Female | | | | |
| No. of copulated (%) ^{a)} | 19 (95.0) | 20 (100) | 20 (100) | 20 (100) |
| No. of pregnant (%) ^{c)} | 18 (94.7) | 20 (100) | 19 (95.0) | 18 (90.0) |
| Cesarean section data | | | | |
| No. of dams examined | 18 | 20 | 19 | 18 |
| No. of corpora lutea (Mean±S.E.) | 308 (17.1±0.82) | 322 (16.1±0.42) | 300 (15.8±0.54) | 298 (16.6±0.68) |
| No. of implantations (Mean±S.E.) | 263 (14.6±0.66) | 309 (15.5±0.34) | 284 (14.9±0.52) | 252 (14.0±1.07) |
| No. of dead fetuses (%) | 24 (9.1) | 15 (4.9) | 14 (4.9) | 15 (6.0) |
| No. of live fetuses (Mean±S.E.) | 239 (13.3±0.99) | 294 (14.7±0.33) | 270 (14.2±0.50) | 237 (13.2±1.14) |
| Sex ratio (Male/Female) | 0.88 (112/127) | 0.96 (144/150) | 1.00 (135/135) | 0.90 (112/125) |
| Body weight of live fetuses (g: Mean±S.E.) | | | | |
| Male | 3.60±0.079 | 3.61±0.036 | 3.72±0.049 | 3.54±0.062 |
| Female | 3.31±0.077 | 3.42±0.040 | 3.48±0.053 | 3.40±0.065 |
| No. of fetuses with external abnormality(%) | | | | |
| Omphalocele | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |

^{a)} (): (No. of copulated/No. of pairs)×100^{b)} (): (No. of impregnated/No. of copulated)×100^{c)} (): (No. of pregnant/No. of copulated)×100

Fig. 5 Water multiple T-maze test of F_1 obtained from dams administered T-2588 orally (No. of errors)

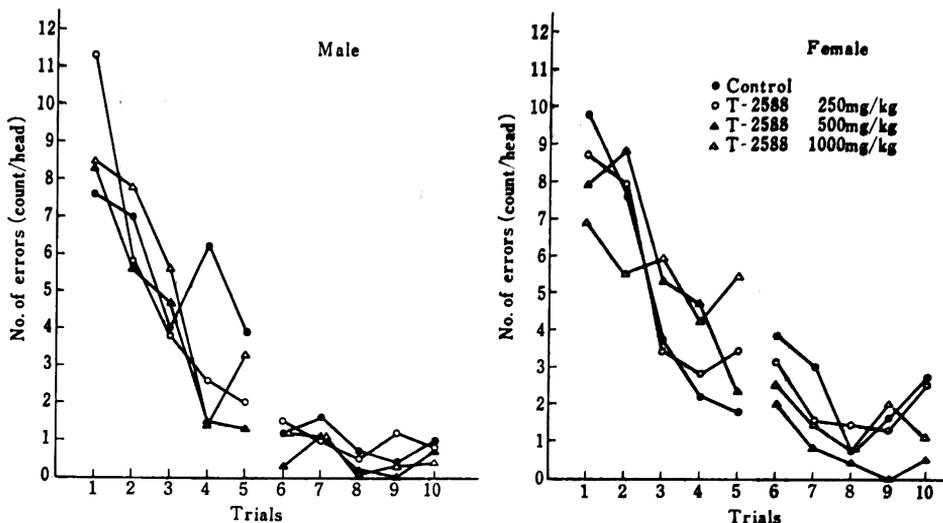
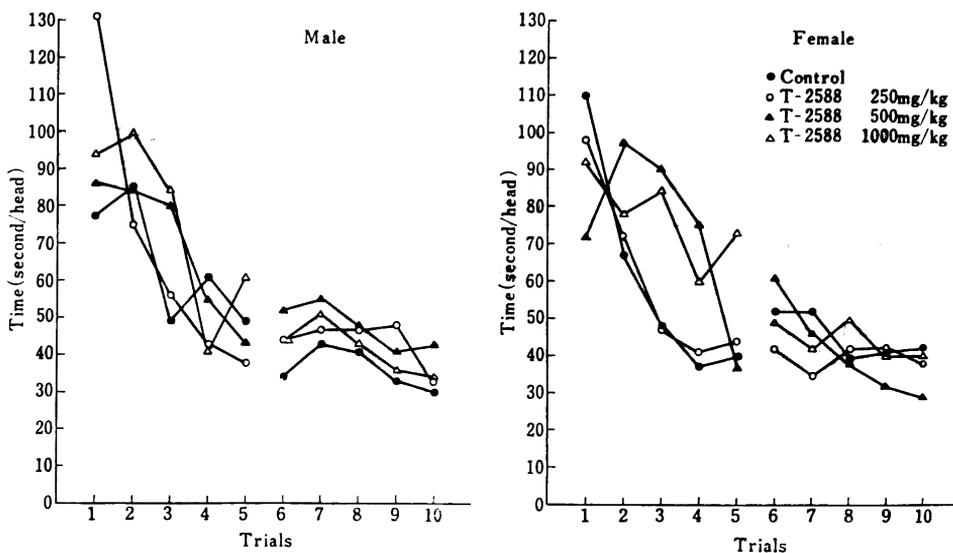


Fig. 6 Water multiple T-maze test of F_1 obtained from dams administered T-2588 orally (Swimming time)



当社のバック・グラウンド・データ (0.28%) と比較しても高値を示していた。しかしこの変化は出生後は使用されない臍動脈の走行位置が通常右側にあるものが左側にあったというだけで、胎仔体重や出生後の発育には影響がなかったことからみて重大な奇形といえるものではなかった。

出生子については、1,000 mg/kg 投与群の離乳率がわずかに低い値を示した。これについては特定の母体の離乳率が低かったこと、また仔を食殺したり哺育行動を示

さない母体が見られたことから、母体側の要因が仔の生存率に影響をおよぼした可能性が考えられる。

オープン・フィールド試験で、1,000 mg/kg 投与群の雌の立ち上がり回数および区画移動数が高値を示し、数値上では探索活動の亢進を示していたが、これらの指標は個体差が大きいため T-2588 が行動異常の原因であると断定することは困難である。

以上の結果から母体に対する最大無作用量は摂餌量の減少、摂水量の増加あるいは軟便がみられるものの、妊

娠期間中の体重増加に影響のみられなかった 500 mg/kg と考えられる。また胎仔に対する最大無作用量は骨格および内臓に影響のみられなかった 500 mg/kg, 出生仔に対する最大無作用量は離乳率に影響のみられなかった 500 mg/kg と考えられる。

文 献

- 1) 佐藤 盛, 中川重仁, 柴田哲夫, 河村泰仁, 永井章夫, 霧島智也, 吉田一晴, 米田豊昭: T-2588 のマウス, ラット, イヌでの急性毒性試験。Chemotherapy 34(S-2): 166~172, 1986
- 2) 佐藤 盛, 永井章夫, 柴田哲夫, 河村泰仁, 霧島智也, 岩井信治, 米田豊昭: T-2588 のラット6カ月間経口投与慢性毒性試験。Chemotherapy 34(S-2): 190~211, 1986
- 3) 中川重仁, 柴田哲夫, 河村泰仁, 永井章夫, 佐藤盛, 霧島智也, 吉田一晴, 米田豊昭: T-2588 のビーグル犬6カ月間経口投与慢性毒性試験。Chemotherapy 34(S-2): 212~249, 1986
- 4) DAWSON, A. B.: A note on the staining of the skeleton of cleared specimens with alizarine red S. Stain. Tech. 1: 123~124, 1926
- 5) WILSON, J. G.: Method for administering agents and detecting malformation in experimental animals. Chicago Univ. press, Teratology (WILSON, J. G. and J. WARKANY) pp. 262~272, 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) BUTCHER, R. E.; W. J. SCOTT, K. KAZMAIER & E. J. RITTER: Postnatal effects in rats of prenatal treatment with hydroxyurea. Teratology 7: 161~166, 1973
- 8) BIEL, W. C.: Early age differences in maze performance in the albino rat. J. Genet. Psychol. 56: 439~453, 1940
- 9) 廣岡哲夫, 田所 規, 高橋昌三, 金 清枝, 北川純男: Cefroxadine (CGP- 9000) のラットにおける生殖試験 (第1報) 器官形成期投与試験。医薬品研究 10 (4): 802~824, 1979
- 10) 野村 章, 古橋忠和, 池谷恵里, 沢木あけみ, 仲吉 洋: Cefaclor の催奇形性および生殖におよぼす影響 (第1報) マウス, ラットおよびウサギにおける器官形成期経口投与による検討。Chemotherapy 27 (S-7): 846~864, 1979
- 11) 柴田正勝, 玉田専通: Cefotetan (YM 09330) の静脈内投与時のラットにおける器官形成期投与試験。Chemotherapy 30 (S-1): 278~294, 1982
- 12) 清水万律子, 打屋尚章, 野田有俊, 宇高奎二: Ro 13-9904 (Ceftriaxone) の毒性に関する研究 (第7報) ラットに対する器官形成期投与試験。基礎と臨床 18 (5): 167~180, 1984
- 13) SAEGUSA, T.; Y. SANeko, T. SATO, I. NARAMA & Y. SEJIMA: BD40A induced wavy ribs in rats. Cong. Anom. 20: 214~215, 1980
- 14) NISHIMURA, M.; M. IIZUKA, S. IWAKI & A. KAST: Repairability of drug-induced "wavy ribs" in rat offspring. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 32 (II): 1518~1522, 1982
- 15) HAYASAKA, I.; F. TAMAKI, K. UCHIYAMA, Z. KATO & K. MURAKAMI: Azosemide-induced fetal wavy ribs and their disappearance after birth in rats. Cong. Anom. 25: 121~127, 1985
- 16) OHURA, K.; S. TAKAYAMA: Repairability of insulin induced wavy ribs in rat offspring. Cong. Anom. 25: 218, 1985

TERATOLOGICAL STUDY OF T-2588 IN RATS

NORIHISA KOMAE, HIROKO NAKADA, SHOZO NAKAMURA and TOYOAKI YONEDA
Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd.

Teratological study on T-2588 was carried out in Sprague-Dawley strain rats. T-2588 was administered orally to pregnant rats from day 7 to 17 of gestation at the daily doses of 250, 500 and 1000 mg/kg as a suspension in 0.5%CMC and 0.1%HPC-L solution. Of 34 to 37 pregnant rats in each group, 20 pregnant rats were sacrificed on day 21 of gestation and remaining rats were allowed to deliver naturally. Dams, fetuses and offspring were examined.

Following results were obtained.

1. After administration of T-2588, in pregnant rats, soft feces and transient decrease in food intake at all doses of T-2588, increase in water intake at the doses of 500 and 1000 mg/kg and depression of body weight gain at the dose of 1000 mg/kg were observed.

2. In the examination of fetuses, there were no significant differences in number and body weight of live fetuses, number of dead fetuses and sex ratio between the T-2588 treated groups and the control group. No external abnormality was observed in the T-2588 treated groups. In 1000 mg/kg treated group, however, significant increase of the prevalence of skeletal and visceral abnormality (wavy ribs, left umbilical artery) were observed.

3. In the postnatal examination, there were no significant differences in duration of gestation, number and body weight of newborn offspring, external development, function of sensory, reflex, learning ability and reproductive performance between the T-2588 treated groups and the control group. In 1000 mg/kg treated group, however, decrease in weaning rate and increase in number of rearing and ambulation of female in open field test were observed.

4. From these results, the maximum non-effective dose of T-2588 on dam, fetus and offspring is estimated to be 500 mg/kg.