

## Potassium clavulanate および BRL 28500 の生殖試験 (第4報)

ウサギにおける器官形成期投与試験

藤田 和司・西岡 佳隆・倉片 康雄・幸嶋 祥亘

ビーチャム薬品株式会社

古川 茂典・守永太賀彦・迎 野 勲

株式会社環境保健生物研究センター胎生薬理学研究部

JOHN A. BALDWIN

Beecham Pharmaceuticals Research Division

CVA-K および BRL 28500 を New Zealand White 種ウサギの器官形成期にそれぞれ静脈内投与し、母体および胎仔に対する影響を検討した。投与量は、CVA-K では 37.5, 75 および 150 mg/kg, BRL 28500 では 20, 50 および 125 mg/kg とした。

母体への影響として、CVA-K の 150 mg/kg 投与群で摂餌量が軽度減少し、下痢および死亡が各 1 例認められた。BRL 28500 では 50 mg/kg 以上の投与群で、下痢、摂餌量減少および体重増加抑制がみられ、125 mg/kg 投与群では流産または死亡が数例認められた。しかし、胎仔には CVA-K および BRL 28500 のいずれの投与群においても検体投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

以上の結果より、母体に対する無影響量は CVA-K は 75 mg/kg, BRL 28500 は 20 mg/kg, 胎仔に対する無影響量は CVA-K は 150 mg/kg, BRL 28500 は 125 mg/kg と考えられる。

BRL 28500 は、 $\beta$ -lactamase 阻害作用を有する clavulanic acid (CVA) のカリウム塩 (CVA-K) と ticarcillin (TIPC) を遊離酸重量として 1:15 に配合した抗生物質である。

配合成分の一つである TIPC については、器官形成期投与試験の成績<sup>1)</sup>がすでに報告されている。今回、著者らは CVA-K および BRL 28500 をウサギの胎仔の器官形成期に相当する妊娠時期に静脈内投与し、母体の一般毒性的影響および胎仔毒性を検討したので、その成績を報告する。

## I. 実験材料および方法

## 1. 検体

CVA-K および BRL 28500 は、生理食塩液に溶解させ、投与液量が各群とも 4 ml/kg となるように用時調製した。

## 2. 使用動物および飼育条件

New Zealand White 種のクリーンウサギ (パスツレラ、コクシジウムおよび耳疥癬陰性) を株式会社ケアリーより雌は 4 カ月齢、雄は 5 カ月齢で購入し、約 4 週間予備飼育した後、試験に供した。

動物は、固型飼料 (オリエンタル酵母製 RC-4) および水道水を自由に摂取させ、飼育室は温度  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿

度  $55 \pm 10\%$  に保った。

妊娠動物を得るために、交配適期の雌雄を 1:1 で同居させ、交尾および陰垢中に精子の確認された雌を、交尾成立動物とみなし、この日を妊娠 0 日とした。

なお、実験に使用した動物数は 1 群 16~23 匹とした。

## 3. 投与方法

投与期間は妊娠 6 日から 18 日までの 13 日間とし、検体を 1 日 1 回、投与速度 0.1 ml/sec で耳介静脈内に投与した。投与液量は妊娠 6 日の体重を基準に算出した。なお、対照群には生理食塩液を検体と同液量投与した。

## 4. 投与量の設定

投与量を設定するために、CVA-K および BRL 28500 について、本試験と同系統の妊娠ウサギ (1 群 4~6 匹) を用いて用量設定試験を実施した。投与量は、CVA-K については 50, 100, 150, 200 および 300 mg/kg, BRL 28500 については 16, 32, 64, 128 および 160 mg/kg とした。

その結果、CVA-K では 150 mg/kg 以上の投与群で軽度の下痢が、200 mg/kg 以上の投与群で摂餌量減少および体重増加抑制が、300 mg/kg 投与群では妊娠 7 日およ

び 11 日の投与直後にそれぞれ 1 例の死亡が認められた。また、BRL 28500 では 32 mg/kg 以上の投与群で摂餌量減少および体重増加抑制が、64 mg/kg 以上の投与群で下痢が、160 mg/kg 投与群では流産および著しい衰弱が認められた。

以上の結果より、最高用量は CVA-K では 150 mg/kg、BRL 28500 では 125 mg/kg とした。中用量および低用量は、公比を勘案して、CVA-K については 75 および 37.5 mg/kg、BRL 28500 については 50 および 20 mg/kg とし、それぞれ計 3 用量とした。なお、投与量はすべて遊離酸として表示した。

## 5. 検査方法

### 1) 母体の観察

一般状態については妊娠期間中毎日観察し、体重および摂餌量については、投与期間中は毎日、その他の期間は 2 日ごとに測定した。妊娠 29 日に屠殺し、主要臓器を肉眼的に検査した後、子宮を摘出して以下の検査を行った。

### 2) 胎仔の観察

子宮を切開して、黄体数、着床数、生存胎仔数、死亡胎仔数を観察した。死亡胎仔は死亡初期と死亡後期に分類した。生存胎仔は、体重、胎盤重量の測定および性別の判定を行い、口腔内を含む外形異常の有無を肉眼的に調べた。その後、生存胎仔の全例について、胸腹腔内臓器を肉眼的に観察した。心臓は摘出して Bouin 液に固定し顕微解剖法<sup>2)</sup>により異常の有無を観察した。さらに、内臓摘出後の胎仔は 70% ethanol に固定し、Dawson 法<sup>3)</sup>に従って alizarin red S 染色による骨格透明標本を作成し、骨格異常の有無および骨化の進行状態について観察した。なお、骨化進行度は、上後頭骨、舌骨、頸椎体、胸骨核、踵骨および距骨の骨化状態ならびに前後肢の指趾骨および尾椎骨の骨化数を指標とした。

## 6. 統計処理

母体の体重、摂餌量については対照群と各投与群との間で等分散の検定を行い、分散が等しい場合には Student の t 検定を、分散が等しくない場合には Aspin-Welch 法による t 検定を行った。その他の数値については、Kruskal-Wallis の H 検定を行い、群間に差を認めた場合のみ対照群との多重比較<sup>4)</sup>を行った。

## II. 実験結果

### 1. 母体および胎仔の影響

#### 1) CVA-K

150 mg/kg 投与群の 1 例が、妊娠 7 日の投与中に、呼吸促進および脱力状態に陥り、投与終了直後、痙攣発作を起こし死亡した。また、37.5 mg/kg 投与群の 1 例が妊娠 21 日に流産し、さらに他の 1 例は流産には至らな

かったが妊娠 29 日に腔口より出血がみられ、剖検時には胎仔は全例死亡していた。

一般症状では、150 mg/kg 投与群の 1 例に下痢がみられた他に異常は認められなかった。

摂餌量および体重の推移を Fig. 1 および 2 に示した。摂餌量の減少傾向が 150 mg/kg 投与群で、妊娠中期から妊娠末期まで認められたが、体重には各投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

帝王切開時の剖検所見では検体投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

#### 2) BRL 28500

125 mg/kg 投与群で、死亡例が 3 例および切迫屠殺例

Fig. 1 Mean food consumption of rabbit dams given CVA-K intravenously from day 6 to 18 of gestation

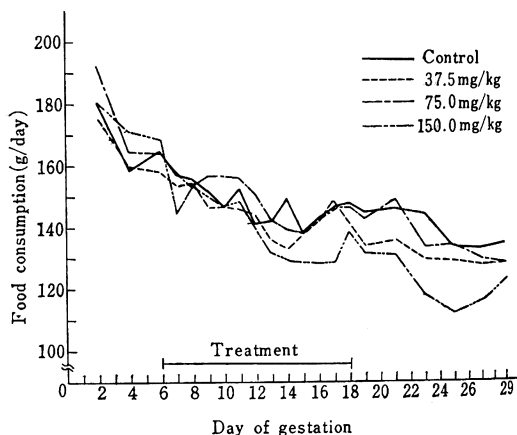
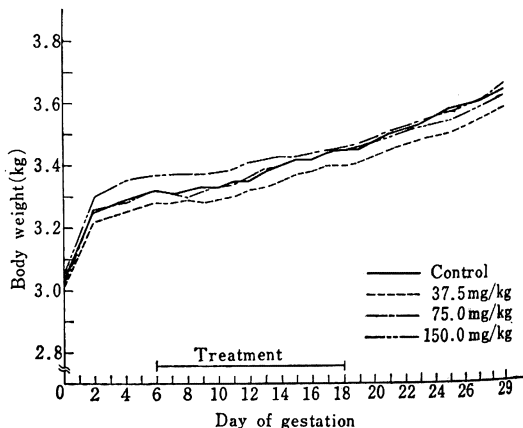


Fig. 2 Mean body weight changes of rabbit dams given CVA-K intravenously from day 6 to 18 of gestation



が1例認められた。死亡例はいずれも投与開始とともに、摂餌量の著しい減少およびそれに伴う体重増加抑制を示し、その後下痢による衰弱をきたして、妊娠 13, 27 および 28 日に各1例が死亡した。切迫屠殺例は死亡例と同様の経過をたどり、回復不能と判断したため妊娠 16 日に屠殺した。また、同投与群の1例が妊娠 27 日に流産した。さらに、20 mg/kg 投与群の1例が妊娠 28 日に早産した。

一般症状については、50 mg/kg 以上の投与群で下痢が認められた。

摂餌量および体重の推移を Fig. 3 および 4 に示した。50 mg/kg 以上の投与群で投与初期に顕著な摂餌量の減少がみられ、その後も摂餌量は妊娠末期まで対照群を下回って推移した。この摂餌量の減少に伴い、体重増加抑制が 50 mg/kg 以上の投与群で認められた。

帝王切開時の剖検所見では、125 mg/kg 投与群で盲腸の拡張がみられた他は、異常は認められなかった。

## 2. 胎仔におよぼす影響

### 1) CVA-K

妊娠末期の帝王切開所見を Table 1 に示した。後期死亡胎仔数の増加傾向が 37.5 および 75 mg/kg 投与群で、着床数および生存胎仔数の減少傾向が 37.5 mg/kg 投与群で、胎仔体重および胎盤重量の減少傾向が 150 mg/kg 投与群でそれぞれみられたが、これらの変化には対照群との間に有意差はみられなかった。また、黄体数、初期死亡胎仔数および性比にも、各投与群と対照群との間に有意差はみられなかった。

胎仔の外表、内臓および骨格観察の結果を Table 2 に示した。外表奇形として、150 mg/kg 投与群で頭蓋脊椎裂、小頭、眼瞼開存、小耳、口蓋裂、舌突出、腹壁裂および前後肢の減形成を合併する複合奇形が1例認められた。

内臓奇形はいずれの投与群にも認められなかった。内臓変異として、冠状動脈口過剰が対照群を含む各群に散見された。

骨格奇形として、胸骨核の癒合が対照群で1例、75 mg/kg 投与群で2例認められた。また、前述の 150 mg/kg 投与群の外表奇形仔で頭蓋骨各部の欠損あるいは減形成、脊椎骨の変形および減形成、肩甲骨、前肢骨および後肢骨の減形成が認められた。骨格変異として、鼻骨および頭頂骨の分離、頸肋骨、13 肋骨、胸骨核の非対称および尾椎骨の余剰骨が対照群を含む各群で散見された。

胎仔の骨化進行度は、各投与群と対照群との間に差は認められなかった。

### 2) BRL 28500

Fig. 3 Mean food consumption of rabbit dams given BRL 28500 intravenously from day 6 to 18 of gestation

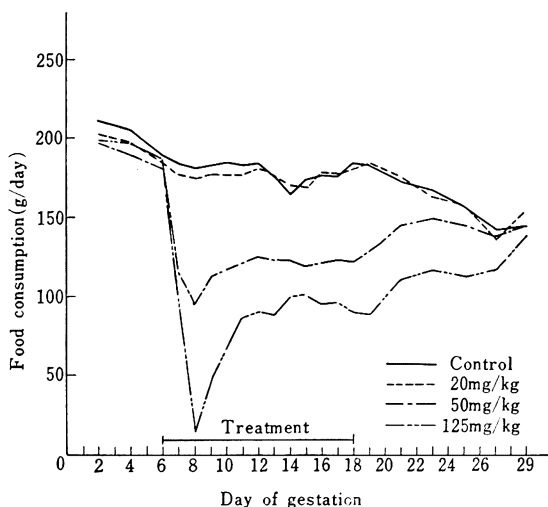
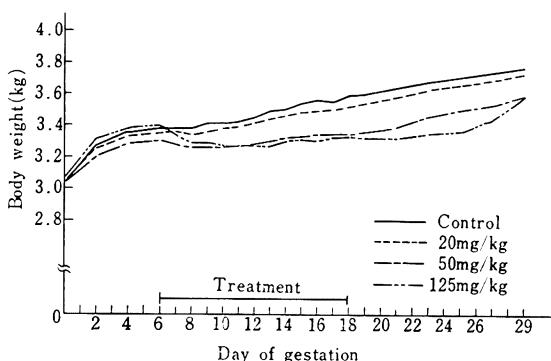


Fig. 4 Mean body weight changes of rabbit dams given BRL 28500 intravenously from day 6 to 18 of gestation



妊娠末期の帝王切開所見を Table 3 に示した。胎仔体重および胎盤重量の減少傾向が 125 mg/kg 投与群でみられたが、対照群との間に有意差は認められなかった。黄体数、着床数、初期・後期死亡胎仔数、生存胎仔数および性比については各投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

胎仔の外表、内臓および骨格観察の結果を Table 4 に示した。外表奇形はいずれの投与群にも認められなかった。

内臓奇形として、肺動脈幹狭窄を伴う総心室症が 20 mg/kg 投与群で1例認められた。内臓変異として、冠状動脈口過剰が対照群を含む各群に散見された。

骨格奇形として、肋骨および胸椎の配列異常が 20

Table 1 Cesarean section date of rabbit dams given CVA-K intravenously from day 6 to 18 of gestation

Dose(mg/kg)	Control	37.5	75	150
No. of animals	16	17	17	17
non-pregnancy	0	0	0	3
pregnancy	16	17	17	14
abortion	0	1	0	0
death	0	0	0	1
No. of dams	16	16	17	13
No. of corpora lutea	8.5 $\pm$ 1.9 <sup>a)</sup>	8.4 $\pm$ 1.4	8.6 $\pm$ 3.4	8.8 $\pm$ 1.6
No. of implants	7.4 $\pm$ 2.2	6.6 $\pm$ 2.0	7.9 $\pm$ 3.2	8.0 $\pm$ 1.6
No. of dead fetuses				
early	0.3 $\pm$ 0.5	0.4 $\pm$ 0.5	0.1 $\pm$ 0.3	0.4 $\pm$ 0.7
late	0.1 $\pm$ 0.3	0.6 $\pm$ 2.3	0.8 $\pm$ 3.4	0.2 $\pm$ 0.4
No. of live fetuses	7.1 $\pm$ 2.2	5.6 $\pm$ 2.4	7.0 $\pm$ 2.1	7.5 $\pm$ 1.7
Sex ratio(Male/Female)	0.71	1.30	0.95	0.78
Fetal weight(g)				
Male	41.32 $\pm$ 5.57	40.71 $\pm$ 7.87	42.64 $\pm$ 6.20	37.29 $\pm$ 5.61
Female	39.19 $\pm$ 6.43	39.89 $\pm$ 8.13	39.65 $\pm$ 6.40	35.94 $\pm$ 5.11
Placental weight(g)	5.44 $\pm$ 1.18	5.71 $\pm$ 1.06	5.81 $\pm$ 0.92	4.76 $\pm$ 0.73

<sup>a)</sup> : Values are the mean  $\pm$  S.D.

Table 2 Morphological observation of rabbit fetuses from dams given CVA-K intravenously from day 6 to 18 of gestation

Dose(mg/kg)	Control	37.5	75	150
No. of fetuses observed	113	90	119	98
<u>External observation</u>				
No. of fetuses with malformation(%)				
Multiple malformation <sup>a)</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
<u>Visceral observation</u>				
No. of fetuses with malformation(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No. of fetuses with variation(%)				
Supernumerary coronary orifice	3 (2.7)	3 (3.3)	2 (1.7)	3 (3.1)
<u>Skeletal observation</u>				
No. of fetuses with malformation(%)				
Fusion of sternebrae	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)
Multiple malformation <sup>b)</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
No. of fetuses with variation(%)				
Separation of nasal bone	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (3.1)
Separation of parietal bone	1 (0.9)	2 (2.2)	2 (1.7)	1 (1.0)
Cervical rib	0 (0.0)	1 (1.1)	5 (4.2)	4 (4.1)
13th rib	42 (37.2)	33 (36.7)	61 (51.3)	34 (34.7)
Asymmetry of sternebra	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (2.0)
Extra bone in caudal vertebra	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)

<sup>a)</sup> : Craniorachischisis, microcephaly, open eyelid, microtia, cleft palate, glossocele, gastroschisis and hypoplasia of the limbs.<sup>b)</sup> : Hypoplasia or absence of the cranial bones, hypoplasia or dysplasia of the vertebral bones, hypoplasia of scapula, humerus, radius, ulna, femur, fibula and tibia.

Table 3 Cesarean section date of rabbit dams given BRL28500 intravenously from day 6 to 18 of gestation

Dose(mg/kg)	Control	20	50	125
No. of animals	17	17	16	23
non-pregnancy	2	0	1	3
pregnancy	15	17	15	20
abortion	0	0	0	1
premature delivery	0	1	0	0
death or killed due to emaciation	0	0	0	4
No. of dams	15	16	15	15
No. of corpora lutea	7.9 $\pm$ 1.5 <sup>a)</sup>	8.3 $\pm$ 1.3	8.3 $\pm$ 1.4	8.9 $\pm$ 1.6
No. of implants	6.6 $\pm$ 2.4	6.9 $\pm$ 1.6	7.0 $\pm$ 1.9	7.7 $\pm$ 2.1
No. of dead fetuses				
early	0.4 $\pm$ 0.6	0.5 $\pm$ 0.6	0.4 $\pm$ 0.6	0.5 $\pm$ 0.7
late	0.1 $\pm$ 0.4	0	0.1 $\pm$ 0.4	0.3 $\pm$ 0.6
No. of live fetuses	6.1 $\pm$ 2.3	6.4 $\pm$ 1.8	6.5 $\pm$ 2.2	6.9 $\pm$ 2.0
Sex ratio(Male/Female)	1.06	0.66	1.06	1.00
Fetal weight(g)				
Male	43.02 $\pm$ 6.29	43.22 $\pm$ 5.02	41.62 $\pm$ 6.04	39.35 $\pm$ 4.70
Female	42.63 $\pm$ 7.36	41.52 $\pm$ 3.65	41.80 $\pm$ 6.51	40.01 $\pm$ 6.66
Placental weight(g)	6.74 $\pm$ 2.28	6.21 $\pm$ 0.67	6.35 $\pm$ 1.50	5.67 $\pm$ 1.01

<sup>a)</sup> : Values are the mean  $\pm$  S.D.

Table 4 Morphological observation of rabbit fetuses from dams given BRL28500 intravenously from day 6 to 18 of gestation

Dose(mg/kg)	Control	20	50	125
No. of fetuses observed	91	103	97	104
External observation				
No. of fetuses with malformation(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visceral observation				
No. of fetuses with malformation(%)				
Common ventricle with coarctation of the pulmonary trunk	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No. of fetuses with variation(%)				
Supernumerary coronary orifice	7 (7.7)	6 (5.8)	4 (4.1)	3 (2.9)
Skeletal observation				
No. of fetuses with malformation(%)				
Disarrangement of thoracic vertebrae and ribs	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fusion of sternebrae	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
No. of fetuses with variation(%)				
Separation of nasal bone	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
Separation of parietal bone	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	3 (2.9)
Cervical rib	5 (5.5)	4 (3.9)	2 (2.1)	1 (1.0)
13th rib	28(30.8)	55(53.4)	54(55.7)	71(68.3) **
14th rib	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Splitting of sternebra	2 (2.2)	1 (1.0)	3 (3.1)	0 (0.0)
Asymmetry of sternebra	1 (1.1)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

\*\*Significant difference from control,  $P < 0.01$ .

mg/kg 投与群で2例、胸骨核の癒合が20および50 mg/kg 投与群で各1例ずつ認められた。骨格変異としては13肋骨出現率の有意な増加が125 mg/kg 投与群で認められた。その他、鼻骨および頭頂骨の分離、頸肋骨、14肋骨および胸骨核の分離・非対称が対照群を含む各群に散見された。

胎仔の骨化進行度は、各投与群と対照群との間に差は認められなかった。

### III. 考 察

CVA-K の 37.5, 75 および 150 mg/kg, BRL 28500 の 20, 50 および 125 mg/kg をそれぞれ New Zealand White 種ウサギの器官形成期に静脈内投与し、母体および胎仔におよぼす影響を検討した。

母体において、CVA-K の 150 mg/kg 投与群の1例が、妊娠7日の投与直後に死亡した。このような投与直後の死亡は用量設定試験およびラットの亜急性毒性試験<sup>9)</sup>でもみられており、その症状も類似していた。なお、CVA-K の 37.5 mg/kg でみられた流産および産出血については、本試験の 75 mg/kg 以上の投与群で全くみられなかったことから、CVA-K 投与に起因するものとは考え難い。

一方、BRL 28500 の 50 および 125 mg/kg 投与群では下痢がみられ、125 mg/kg 投与群では下痢による重度の衰弱および死亡が認められた。このような症状は、抗生物質をウサギに投与した際にしばしば観察されており、その原因は抗生物質投与による腸内細菌叢の変動に起因するものと考えられている<sup>9)</sup>。また、BRL 28500 の 125 mg/kg 投与群でみられた流産は、摂餌制限をされたウサギでは流産が起きやすいことが報告されていることから<sup>7)</sup>、摂餌量減少に伴う栄養不良に起因したものと考えられた。BRL 28500 の 20 mg/kg 投与群で早産が1例みられたが、この母体の一般状態および剖検所見に異常は認められず、また早産例は高用量群でみられなかったことから、検体投与に起因するものとは考え難い。

帝王切開所見において、CVA-K の 150 mg/kg 投与群および BRL 28500 の 125 mg/kg 投与群で統計学的に有意でないが、胎仔体重および胎盤重量の減少傾向がみられた。これらの変化は、CVA-K の 150 mg/kg 投与群では摂餌量の減少傾向、BRL 28500 の 125 mg/kg 投与群では摂餌量の減少および下痢がみられており、母体の変化に伴う二次的影響と考えられる。さらに、胎仔の骨化進行度にも対照群との間に差がなかった。

外表、内臓および骨格奇形として、CVA-K の 150 mg/kg 投与群で頭蓋椎裂、小頭、小耳、眼瞼開存、口蓋裂、舌突出、腹壁裂および前後肢の減形成等を合併する複合奇形が1例、75 mg/kg 投与群で胸骨核の癒合が

2例認められた。また BRL 28500 の 20 mg/kg 投与群で肺動脈幹狭窄を伴う総心室症が1例、肋骨および胸椎の配列異常が2例、胸骨核の癒合が1例、50 mg/kg 投与群で胸骨核の癒合が1例認められた。しかし、これらの奇形の出現頻度には各投与群と対照群との間に有意差はなく、また、その出現頻度も低いことから検体投与による影響とは考え難い。

骨格変異として、BRL 28500 の第13肋骨の出現頻度が対照群の 30.8% に対して、母体に下痢、流産および死亡等の重篤な症状のみられた 125 mg/kg 投与群で 68.3% と有意に増加した。KIMMEL ら<sup>8)</sup>は骨格変異の合理的説明に最もよい基準は試験に使用した動物種の背景データとの対比であるとしている。今回の成績を当該研究所の背景データ (26.2~57.8%, 255 例) および PALMER<sup>9)</sup> の報告 (25~75%) と比較すると、125 mg/kg 投与群の値は正常範囲内のものと考えられる。

その他の骨格変異および内臓変異として、CVA-K 投与群では、冠状動脈口過剰、鼻骨および頭頂骨の分離、頸肋骨、13肋骨、胸骨核の非対称および尾椎骨の余剰骨が、BRL 28500 投与群では、冠状動脈口過剰、鼻骨および頭頂骨の分離、頸肋骨、14肋骨および胸骨核の分離・非対称が散見されたが、これらの出現頻度には各投与群と対照群との間に有意差はなく、また低頻度であった。

さらに CVA-K および BRL 28500 の各投与群とも骨化進行度に対照群との間に差は認められなかった。

以上、CVA-K の 37.5, 75 および 150 mg/kg, BRL 28500 の 20, 50 および 125 mg/kg を妊娠ウサギの器官形成期にそれぞれ静脈内投与したところ、母体に対しては、CVA-K の 150 mg/kg 投与群で摂餌量減少、下痢、死亡が、BRL 28500 の 50 mg/kg 以上の投与群で、摂餌量減少、体重増加抑制、下痢が、125 mg/kg 投与群で流産および死亡がそれぞれ認められた。しかし、胎仔に対しては、CVA-K および BRL 28500 の各投与群において、検体投与に起因すると思われる異常は認められなかった。

したがって、本試験条件下における母体に対する無影響量は、CVA-K は 75 mg/kg, BRL 28500 は 20 mg/kg, 胎仔に対する無影響量は CVA-K は 150 mg/kg, BRL 28500 は 125 mg/kg と考えられる。

### 文 献

- 1) 福原幸輝, 江見義明, 岩波黄葵, 藤井登志之, 古川 剛, 渡辺信夫: Ticarcillin sodium の毒性試験。基礎と臨床 12: 556~576, 1978
- 2) 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: 23~40, 1974
- 3) DAWSON, A. B.: A note on the staining of

- the skeleton of cleared specimens with alizarin red S. Stain Technol. 1: 123~124, 1926
- 4) HOLLANDER, M. & D. A. WOLF: KRUSKAL-WALLIS and JONCKHEERE test. Nonparametric statistical method (WILEY, J.) New York, pp. 114~132, 1973
- 5) 倉片康雄, 他: Potassium clavulanate および BRL 28500 の急性毒性および亜急性毒性試験。Chemotherapy, 34(S-4): 69~95, 1986
- 6) 坂崎利一, 他: 下痢一腸炎と腸内細菌叢。最新医学 33: 2030~2033, 1978
- 7) MATSUZAWA, T. et al.: Dietary deprivation induces fetal loss and abortion in rabbits. Toxicology 22: 255~259, 1981
- 8) KIMMEL, C. A. et al.: Skeletal deviations in rats: Malformations or variations?. Teratology 8: 309~316, 1973
- 9) PALMER, A. K.: Sporadic malformations in laboratory animals and their influence on drug testing. Drugs and Fetal Development (KLINGBERG, M. A. et al.) Plenum Press, New York, pp. 45~60, 1972

## REPRODUCTION STUDIES OF POTASSIUM CLAVULANATE AND BRL 28500

### IV. TERATOLOGY STUDIES IN RABBITS

KAZUSHI FUJITA, YOSHITAKA NISHIOKA, YASUO KURAKATA and YOSHINOBU KOSHIMA  
Beecham Yakuhin K. K.

SHIGENORI FURUKAWA, TAGAHIKO MORINAGA and ISAO TOTENO  
Department of Fetal Pharmacology,  
Biological Research Center for Protection of Environment

JOHN A. BALDWIN  
Beecham Pharmaceuticals Research Division

Potassium clavulanate (CVA-K) and BRL 28500 were administered intravenously to rabbits of a New-Zealand White Strain during the period of organogenesis in order to study their effects on dams and fetuses. CVA-K was given at doses of 37.5, 75 and 150 mg/kg and BRL 28500 at doses of 20, 50 and 125 mg/kg.

With regard to the effects of CVA-K on pregnant dams, there was a mild decrease in food consumption at 150 mg/kg, one animal developed diarrhea and another died. With BRL 28500, diarrhea, decreased food consumption and retarded weight gain were noted at 50 mg/kg and above. Additionally, several animals in the 125 mg/kg group either aborted or died. With regard to fetuses, however, no abnormalities were noted that could be ascribed to treatment with either CVA-K or BRL 28500.

Based on the above results, the maximum no-effect doses for pregnant dams are estimated at 75 mg/kg for CVA-K and 20 mg/kg for BRL 28500, and those for fetuses are estimated at 150 mg/kg and 125 mg/kg, respectively.