

Cefuroxime axetil (CXM-AX) の生殖試験 (I)

—ラットにおける胎仔の器官形成期投与試験—

古橋 忠和・須田 宏・村瀬 えるみ・仲吉 洋

株式会社野村生物科学研究所

Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) の 100 mg/kg, 300 mg/kg および 1,000 mg/kg をラットの胎仔の器官形成期に経口投与し、母動物およびその次世代に対する影響を検討した。

1. 母動物では、CXM-AX 投与各群で摂餌量の減少、摂水量の増加、妊娠 20 日および分娩 21 日後の剖検で盲腸重量の増加がみられた。

2. 胎仔の観察では、平均着床数、生存および死亡率、体重、体長、尾長、外形・内部器官の異常、骨格の奇形、骨格変異、骨化程度に CXM-AX 投与の影響はみられなかった。

3. 出生仔に関しては、出生率、生存率、離乳率、生後分化状態、体重、外形、骨格、内部器官、器官重量、機能・行動・学習・生殖能力検査等に CXM-AX 投与の影響はみられなかった。

以上の結果より、本実験条件下では母動物に対する CXM-AX の無影響量は、100 mg/kg 付近であったが、1,000 mg/kg 投与でも母動物の生殖および次世代の発生に対する影響はみられなかった。

Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) は英国グラクソ社で開発された経口用 Cephalosporin 系抗生物質である。本剤の安全性を確かめる試験の一環として、ラットにおける胎仔の器官形成期経口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. 被験物質

CXM-AX 原末 (Batch No. DOP 108 RD) は、新日本実業株式会社より提供された。

2. 使用動物および飼育環境

Sprague-Dawley 系ラット (Slc:SD) の 12 週齢の雄 (84 匹, 出荷時体重 340~360 g) および 11 週齢の雌 (267 匹, 出荷時体重 190~220 g) を静岡県実験動物農業協同組合より購入した。入荷時に全動物の一般状態を観察したが、異常はみられなかった。また、入荷時に検疫用動物として雄 4 匹, 雌 8 匹を選び、血清反応 (HV J, *Mycoplasma pulmonis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Corynebacterium kutscheri*, Tyzzer's organism) および内部器官の肉眼的検査を行ったが、異常は認められなかった。

11 日間の予備飼育期間中、全動物の一般状態を毎日観察し、入荷の 4, 8, 11 日後に体重を測定し、一般状態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。なお、動物の個体識別は、入荷の 4 日後にラットの尾部に番号を動物用入れ墨器にて記入することにより行った。出生仔 (以下、F1) の個体識別は、3~4 週齢時

に尾部に親番号を動物用入れ墨器にて記入し、さらに、背部の被毛に個体番号をピクリン酸にて染色することにより行った。

動物は、温度 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、相対湿度 $55 \pm 10\%$ 、明暗各 12 時間 (照明時間: 6:00 a. m. ~ 6:00 p. m.)、換気 20 回/時間に設定された飼育室で、床敷 (ホワイトフレック: オリエンタル酵母工業株式会社販売) 入りのプラスチックケージ (縦 25 cm, 横 42 cm, 高さ 18 cm) を用いて飼育した。なお、床敷およびケージは使用前にオートクレーブ処理 (121°C , 15 分) した。1 ケージの収容匹数は、予備飼育期間中は同性を 2 匹 (週 2 回ケージ交換)、妊娠期間中は 1 匹 (週 1 回ケージ交換)、哺育期間中は 1 腹 (週 3 回ケージ交換)、F1 の育成中は、同腹の同性 3 匹 (週 2 回ケージ交換) とした。

飼料は、オートクレーブ処理 (121°C , 15 分) した製造後 3 ヶ月以内の固型飼料 (CRF-1: オリエンタル酵母工業株式会社販売) を自由に摂取させた。なお、飼料中の微量汚染物質の分析結果に異常はみられなかった。

飲料水は、1 μ フィルター濾過後、紫外線照射した水道水を自動給水装置ノズルあるいは給水瓶 (摂水量測定時のみ) を用いて自由に摂取させた。飲料水の微量汚染物質の分析を水道法に基づき 3 ヶ月に 1 回行ったが、その結果に異常はみられなかった。

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. 投与量および群構成

本試験の投与量は成熟非妊娠雌を用いた2週間経口投与による予備試験の結果を参考にして決定した。予備試験の群構成は、対照群, 100 mg/kg, 300 mg/kg および 1,000 mg/kg 投与群の4群とした。なお, 1,000 mg/kg 投与群で用いた CXM-AX の5%濃度は懸濁調製可能な最高濃度であり, 投与液量 20 ml/kg は投与可能最大量である。その結果は, Table 1 および 2 に示したように, 100 mg/kg 以上の投与各群で投与初期に摂餌量の減少, 体重の増加抑制ならびに盲腸の重量増加がみられた。また, 300 mg/kg 投与群および 1,000 mg/kg 投与群では carcass および肺の重量減少がみられた。

以上の結果から, 本試験の投与量は, 予備試験と同じ 100 mg/kg, 300 mg/kg および 1,000 mg/kg とし, 対照

群を含む4群構成とした。

試験に供した動物は, 各群の妊娠0日の平均体重および偏差ができるだけ均一になるように配慮した。なお, 妊娠0日の動物の体重範囲は 202 g~264 g であった。

4. 投与方法および投与期間

投与はラット用金属製胃ゾンデを用いた強制経口投与とし, 投与液量は短期投与可能最大量と考えられる 20 ml/kg とした。投与期間は妊娠7日から妊娠17日までとし, 毎日1回午前中に投与した。なお, 投与液量は妊娠7日の体重を基準にして算出した。

5. 検体調製法

被験物質を 0.5% (w/v) carboxymethylcellulose sodium 水溶液に懸濁して投与検体とした。対照群には 0.5% carboxymethylcellulose sodium 水溶液を投与した。検体は用時調製とし, 調製後4時間以内に投与し

Table 1 Mean body weight changes (g) of non-pregnant rats in preliminary study

Compound	Control	CXM-AX		
		100	300	1000
Dose (mg/kg)		100	300	1000
No. of animals	5	5	5	5
Day 0	236±5	236±5	235±5	238±6
4	238±9	233±5	234±7	236±12
7	237±8	238±6	232±10	235±9
11	243±8	239±6	239±9	237±10
14	247±8	243±8	241±9	244±8
Body weight gain	11±4	7±4	6±5	9±6

Mean±S.D.

Table 2 Mean food and water consumptions of non-pregnant rats in preliminary study

Compound	Control	CXM-AX		
		100	300	1000
Dose (mg/kg)		100	300	1000
No. of animals	5	5	5	5
Food (g/day)				
Day 0-3	12.9±0.8	9.3±1.3**	9.1±1.5**	8.0±2.0**
4-7	13.8±1.5	11.7±1.9	12.1±2.3	8.5±2.3**
7-10	12.3±1.1	13.9±1.9	13.3±1.6	11.7±2.6
11-14	14.6±1.4	15.6±1.6	14.7±1.4	14.4±1.0
Water (ml/day)				
Day 1-2	35.2±30.4	23.4±10.5	28.0±10.6	25.4±16.6
5-6	46.0±37.5	37.0±19.7	27.8±5.1	26.6±5.6
8-9	24.2±6.2	35.8±19.9	38.2±18.0	41.0±17.4
12-13	34.0±11.7	32.8±12.1	33.4±10.7	34.3±11.8

Mean±S.D.

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

た。

6. 観察項目

(1) 母動物に対する影響

1) 妊娠中の母動物

全動物について一般状態を毎日1回以上観察した。

体重を妊娠6日までは1日おきに、それ以後は毎日測定した。摂餌量および摂水量は6回測定し、それぞれ1日1匹あたりの摂取量を算出した。

2) 分娩および哺育中の母動物

全動物について一般状態を毎日1回以上観察した。

各群の哺育試験用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、出産率、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。その間、分娩4日後に同腹仔数が8匹をこえる場合は、雌雄各4匹として1腹8匹に淘汰した。但し、雌雄いずれかが4匹未満の場合は少ない方の性を全例残して合計で8匹となるよう調整し、雌雄の合計が8匹以下の場合は全例を哺育させた。

体重を哺育期間中に10回測定した。摂餌量および摂水量は3回測定し、それぞれ1日1匹当りの摂取量を算出した。

3) 妊娠20日の母動物の剖検

妊娠20日に各群の妊娠動物の約2/3をether麻酔下に大腿動脈より放血致死させ剖検し、子宮を摘出し、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胸腺、卵巣、内容物を含む盲腸〔以下、盲腸(+)〕内容物を含まない盲腸〔以下、盲腸(-)〕およびcarcassの重量を測定した。

4) 分娩21日後の母動物の剖検

分娩21日後に哺育母動物をpentobarbital sodium麻酔下に腹大動脈より放血致死させ剖検し、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胸腺、卵巣、子宮、盲腸(+), 盲腸(-)およびcarcassの重量を測定し、最終体重を用いて相対重量を算出した。なお、出生率算出のため着床痕数を調べた。

(2) 胎仔に対する影響

1) 胎仔の生存性

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、胎盤重量を個体別に測定し、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の胎仔を内部器官検査用としてModified Bouin液で固定し、残りの胎仔を骨格検査用としてethanol液で固定した。

2) 生存胎仔の内部器官の検査

Modified Bouin液で固定した胎仔は、WILSONのfree

hand razor-blade section 法¹⁾により頭部および腹部器官の異常を、西村の顕微解剖法²⁾により胸部器官の異常をそれぞれ実体顕微鏡下で観察した。

3) 生存胎仔の骨格検査

ethanol液で固定した胎仔は、Dawsonの方法³⁾に準じてalizarin red S染色を施し、骨格の奇形、変異、骨化の状況を観察した。ただし、指骨数は左右両前肢または両後肢の骨化合計数で表示した。

(3) 仔動物(F1)に対する影響

1) 生存率および発育

毎日1回、F1の生死、匹数、性別、一般状態を観察し、出生率、生存率、離乳率、性比を算出した。体重を個体別に出生0, 4, 7, 14, 21日後に測定し、その後も7日毎に84日齢まで測定した。

生後分化状態としては、耳介開展(出生2, 3, 4, 5日後)、臍部の発毛(出生9, 10, 11, 12, 13日後)、切歯萌出(出生10, 11, 12, 13, 14日後)、眼瞼開裂(出生15, 16, 17, 18日後)、精巣下降(3, 4週齢)および腔開口(5, 6, 7週齢)について観察した。

2) 内部器官検査および器官重量

出生21日後のF1, 12週齢(行動検査に用いた動物)および生殖能力の検査後に剖検した動物については、内部器官の異常を肉眼的に観察した。剖検で異常のみられた器官は10%中性formalin液で固定し、病理組織学的に検査した。

出生21日後のF1については、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、卵巣、盲腸(+), 盲腸(-)およびcarcassのそれぞれの絶対重量を測定し、最終体重を用いて相対重量を算出した。

12週齢のF1については、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胸腺、精巣、精巣上部、前立腺、卵巣、子宮、盲腸(+), 盲腸(-)およびcarcassのそれぞれの絶対重量を測定し、最終体重を用いて相対重量を算出した。

3) 骨格検査

出生4日後に淘汰したF1をethanol液で固定後、Dawsonの方法³⁾に準じてalizarin red S染色を施し、骨格の奇形、変異、骨化の状況を観察した。

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。

4) 機能、行動、情動性および学習能力検査

機能検査(角膜反射⁴⁾、耳介反射⁵⁾、正向反射⁶⁾、痛覚反応⁷⁾は21日齢の全F1について、瞳孔反射⁷⁾および行動検査⁷⁾(回転棒、傾斜板、懸垂)は、4~5週齢、open field⁸⁾による情動性検査(1回3分間、区画移動数、潜時、脱糞、排尿、立ち上がり、身づくろいについ

て観察)は5~6週齡時にそれぞれ各腹雌雄各1匹のF1について行った。さらに7~8週齡時に電撃回避⁹⁾による学習能力の検査を行った。なお、本検査では15秒間の光刺激の後、15秒間の電気刺激を行い、その後、30秒間の休止期を1 cycleとし、この cycle を1日に30回試行連続して5日間行った。動物が光刺激により電気刺激の流れる前にボールを引いた場合を回避として学習能力を判定した。

5) 生殖能力の検査

交配は、12週齡時に同一群内で兄妹交配を避けて雌雄1:1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することにより行った。初めの5日間で交尾の成立しない場合には、雌雄の組み合わせをかえてさらに5日間同居させ、そこでなお交尾しない場合には、雄は無処置の雌と、雌は同一群内の交尾を確認できた雄とそれぞれ5日間同居させ、交尾率、受胎率、出産率を求めた。妊娠しない雌および交尾しない雌雄は、肉眼的に内部器官を観察し、卵巣、子宮または精巣、精巣上体、前立腺、精嚢を病理組織学的に検査した。

6) F2胎仔の検査

各群の妊娠動物の約2/3について妊娠20日に剖検

し、黄体数、着床数、生存胎仔数ならびに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。

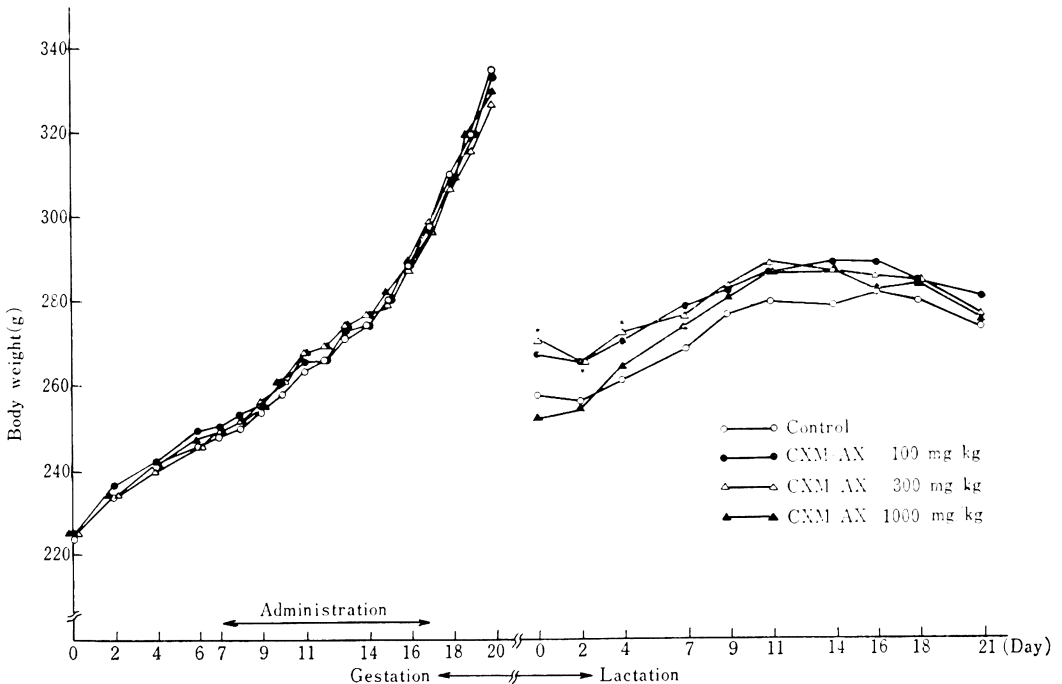
7) F2出生仔の生存率および發育

各群の妊娠動物の約1/3は自然分娩させ、出生4日後に1腹8匹以下に淘汰を行い、3週間哺育させ、妊娠期間、出生率、生存率および離乳率を算出した。その間、出生仔(F2)について、外形異常、性比、一般状態、体重、生後分化状態を観察し、出生21日後に母動物(F1)、F2ともに剖検した。

7. 統計学的処理

1動物の値あるいは1母体ごとの平均値を標本単位として各群の平均値を算出し、対照群とCXM-AX投与群の間で等分散の検定を行った。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t検定を行った。但し、死胚率、出生率、生存率、離乳率、性比、外形・内部器官の異常および骨格奇形の発現率、骨格変異の発現率、骨化率の検定にはWILCOXONの順位和検定¹⁰⁾を用い、交尾率、受胎率、出産率には χ^2 検定を用いた。

Fig. 1 Mean body weight changes of dams during gestation and lactation periods



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

II. 結 果

1. 母動物に対する影響

(1) 妊娠中の母動物

100 mg/kg 投与群で誤投与による1例の途中死亡がみられた以外には対照群を含む各群で死亡例はみられなかった。また、投与期間中の妊娠10日より軟便が100 mg/kg 投与群で2例、300 mg/kg 投与群で3例、1,000 mg/kg 投与群で6例に一過性にみられたが、投与終了後に回復した。

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 CXM-AX 投与各群との間に統計学的有意差は認められなかった。なお、妊娠期間中の体重増加量では、300 mg/kg 投与群で対照群に比べて統計学的に有意

な減少がみられたが、1,000 mg/kg 投与群では有意差は認められなかった。

摂餌量および摂水量の変動を Table 3 に示した。

摂餌量の減少が100 mg/kg 以上の投与各群で妊娠7~10日および10~13日、1,000 mg/kg 投与群で妊娠13~17日に、摂水量の増加が100 mg/kg 以上の投与各群で妊娠11~12日および18~19日に対照群に比べて統計学的に有意にみられた。なお、100 mg/kg 投与群で妊娠17~20日に摂餌量の増加が対照群に比べて統計学的に有意にみられたが、300 mg/kg 以上の投与各群では有意差は認められなかった。

(2) 分娩および哺育中の母動物

分娩中および分娩直後の母動物において、死亡例およ

Table 3 Mean food and water consumptions of dams during gestation and lactation periods

Compound	Control	CXM-AX		
		100	300	1000
Dose (mg/kg)				
Food (g/day)				
Gestation period				
No. of dams	38	38	35	38
Day 1-4	16.0 ± 1.5	16.3 ± 2.2	15.8 ± 1.6	15.8 ± 1.6
4-7	16.9 ± 1.2	17.2 ± 1.8	17.0 ± 1.4	16.9 ± 1.6
7-10	17.5 ± 1.6	13.4 ± 1.5**	13.2 ± 1.4**	12.2 ± 2.0**
10-13	18.4 ± 1.4	17.2 ± 1.7**	16.7 ± 2.1**	15.4 ± 2.5**
13-17	19.7 ± 1.6	19.3 ± 1.8	18.9 ± 2.0	17.6 ± 2.6**
17-20	20.2 ± 1.3	21.4 ± 1.9**	20.4 ± 3.2	20.7 ± 2.0
Lactation period				
No. of dams	13	13	12	13
Day 1-4	27.6 ± 4.4	29.4 ± 3.6	30.2 ± 2.4	32.2 ± 2.2**
8-11	44.4 ± 5.2	43.7 ± 4.1	46.0 ± 4.3	48.3 ± 4.3
15-18	52.3 ± 5.5	51.6 ± 3.9	52.1 ± 4.1	53.6 ± 4.3
Water (ml/day)				
Gestation period				
No. of dams	38	38	35	38
Day 2-3	33.3 ± 9.0(37)	33.9 ± 7.8	33.1 ± 8.4(34)	35.5 ± 11.8(37)
5-6	35.5 ± 9.3	40.3 ± 15.1	37.2 ± 15.4(34)	37.3 ± 13.9
8-9	38.3 ± 14.1	41.7 ± 15.0	41.5 ± 17.2	35.5 ± 12.3
11-12	39.3 ± 12.3	48.7 ± 18.0*	51.1 ± 18.4** (34)	44.7 ± 7.4*
14-15	46.4 ± 20.2	48.8 ± 14.9	51.8 ± 15.4	50.1 ± 12.2
18-19	50.2 ± 16.5	58.2 ± 16.2*	59.9 ± 14.8*	63.4 ± 10.5**
Lactation period				
No. of dams	13	13	12	13
Day 1-2	43.9 ± 9.5	48.8 ± 14.4	49.5 ± 9.3	59.2 ± 21.3*
8-9	67.2 ± 9.9	67.6 ± 11.3	81.3 ± 17.9*	75.2 ± 11.7
15-16	73.1 ± 11.7	78.5 ± 14.4	89.4 ± 26.6	88.7 ± 19.4*

Mean ± S.D.

The number in parenthesis indicates no. of dams (F0)

* 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)

び分娩異常は1例もみられず、出産率は Table 9 に示したようにいずれの群でもそれぞれ 100% であった。また、哺育中の母動物においては、分娩3日後に軟便が 1,000 mg/kg 投与群で2例に一過性にみられた以外に一般状態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、平均体重の増加が 100 mg/kg 投与群で分娩2日後に、300 mg/kg 投与群で分娩0日および4日後に对照群に比べて統計学的に有意にみられたが、軽度な差でありその後の体重に差はみられなかった。

摂餌量および摂水量の変動を Table 3 に示した。

摂餌量の増加が 1,000 mg/kg 投与群で分娩1~4日後に、摂水量の増加が 300 mg/kg 投与群で分娩8~9日後、1,000 mg/kg 投与群で分娩1~2日および15~16日後にそれぞれ对照群に比べて統計学的に有意にみられた。

(3) 妊娠 20 日の母動物の剖検

内部器官には对照群を含む各群で特記すべき異常は認められなかった。

器官重量は Table 4 に示したように、盲腸(+), 盲腸(-)の絶対重量の増加が 100 mg/kg 以上の投与各群で、carcass の絶対重量の減少が 300 mg/kg 以上の投与各群で、心臓および胸腺の絶対重量の減少と腎臓の絶対

重量の増加が 1,000 mg/kg 投与群で、それぞれ对照群に比べて統計学的に有意にみられた。なお、肝臓の絶対重量の減少が 300 mg/kg 投与群で对照群に比べて統計学的に有意な差としてみられたが、1,000 mg/kg 投与群では有意差は認められなかった。

(4) 分娩 21 日後の母動物の剖検

内部器官には对照群を含む各群で特記すべき異常は認められなかった。

器官重量は Table 5 に示したように、CXM-AX 投与各群で盲腸(+), 盲腸(-)の絶対および相対重量の増加が对照群に比べて統計学的有意差としてみられた。

2. 胎仔に対する影響

(1) 胎仔の生存性

Table 6 に示したように、平均黄体数、非着床率、平均着床数、胎仔の死亡率、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、对照群と CXM-AX 投与各群との間に統計学的有意差は認められなかった。

1,000 mg/kg 投与群の雌雄で胎盤重量の減少が对照群に比べて統計学的に有意にみられた。なお、体長、尾長、体重では、对照群と CXM-AX 投与各群との間に統計学的有意差は認められなかった。

胎盤癒着が对照群で1例(0.3%)、100 mg/kg および 1,000 mg/kg 両投与群で各2例(0.7%)にみられたが、

Table 4 Mean absolute organ weights of dams on day 20 of gestation

Compound	Control	CXM-AX		
		100	300	1000
Dose (mg/kg)				
No. of dams	25	25	23	25
Final body weight (g)	331 ± 19	330 ± 23	322 ± 21	327 ± 24
Carcass (g)	203 ± 11	201 ± 13	196 ± 8*	192 ± 14**
Heart (mg)	743 ± 66	743 ± 56	710 ± 68	701 ± 65*
Lung (mg)	1,046 ± 100	1,049 ± 95	1,012 ± 93	1,028 ± 114
Liver (g)	11.7 ± 0.8	11.6 ± 1.2	11.0 ± 1.1*	11.3 ± 0.9
Kidneys (g)	1.52 ± 0.14	1.54 ± 0.11	1.53 ± 0.13	1.61 ± 0.13*
Spleen (mg)	597 ± 83	606 ± 66	589 ± 61	614 ± 63
Adrenals (mg)	68 ± 8	68 ± 11	68 ± 12	72 ± 8
Thymus (mg)	236 ± 48	226 ± 46	224 ± 48	201 ± 39**
Ovaries (mg)	108 ± 13	107 ± 15	106 ± 16	110 ± 11
Cecum+ (g)	4.7 ± 0.8	6.6 ± 1.4**	6.3 ± 1.3**	9.1 ± 3.2**
Cecum- (g)	0.98 ± 0.20	1.60 ± 0.32**	1.80 ± 0.29**	1.92 ± 0.27**

Mean ± S.D.

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

** p < 0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

Cecum+ : Cecum with contents

Cecum- : Cecum without contents

Table 5 Mean absolute and relative organ weights of dams on day 21 after delivery

Compound	Control	CXM-AX		
		100	300	1000
Dose (mg/kg)				
No. of dams	13	13	12	13
Final body weight (g)	273±13	280±12	276±13	275±12
Carcass (g)	196±9	201±12	197±8	194±7
	(g%) 72±1	72±2	71±2	71±2
Heart (mg)	870±42	892±45	888±64	874±46
	(mg%) 319±21	319±18	323±26	319±22
Lung (g)	1.09±0.08	1.12±0.23	1.10±0.11	1.10±0.08
	(g%) 0.40±0.03	0.40±0.08	0.40±0.03	0.40±0.03
Liver (g)	11.7±0.9	11.6±1.1	11.7±1.0	11.5±0.7
	(g%) 4.3±0.3	4.1±0.3	4.2±0.3	4.2±0.2
Kidneys (g)	1.94±0.16	1.91±0.10	1.95±0.19	1.87±0.03
	(g%) 0.71±0.07	0.68±0.03	0.71±0.05	0.68±0.05
Spleen (mg)	609±62	628±85	611±94	568±66
	(mg%) 223±21	225±33	222±32	207±25
Adrenals (mg)	77±10	79±8	81±15	73±8
	(mg%) 28±4	28±3	29±5	27±3
Thymus (mg)	178±43	194±44	168±38	190±31
	(mg%) 65±15	69±14	61±14	69±11
Ovaries (mg)	109±22	100±12	103±13	99±15
	(mg%) 37±9	36±4	37±5	36±6
Uterus (mg)	375±134	385±82	403±105	453±120
	(mg%) 137±46	138±32	147±40	166±47
Cecum+ (g)	10.2±1.2	12.4±1.8**	12.9±1.9**	14.3±1.8**
	(g%) 3.8±0.4	4.4±0.7**	4.7±0.6**	5.2±0.6**
Cecum- (g)	1.79±0.17	2.01±0.17**	2.10±0.24**	2.24±0.25**
	(g%) 0.66±0.06	0.72±0.05**	0.76±0.09**	0.81±0.07**

Mean±S.D.

** p<0.01 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

Cecum+ : Cecum with contents

Cecum- : Cecum without contents

対照群と CXM-AX 投与群との間に統計学的有意差はみられなかった。

外形異常としては、対照群で臍帯ヘルニア (Photo. 1) が1例、100 mg/kg 投与群で短尾 (Photo. 2) が1例にみられたが、いずれも少数例で偶発例と考えられた。

(2) 生存胎子の内部器官検査

Table 7 に示したように、心室中隔欠損が 1,000 mg/kg 投与群で、肺の分葉異常 (Photo. 3) が対照群でみられたが、いずれも発現率が低く偶発例と考えられた。また、膀胱部左側臍動脈、膀胱部両側臍動脈、右奇静脈遺残、胸腺の頸部残留、腎盂拡張および尿管拡張が各群で散見されたが、これらの発現率には対照群と CXM-AX

投与各群との間に統計学的有意差はなかった。

(3) 生存胎子の骨格検査

Table 8 に示したように、骨格奇形は、短尾に伴う複合奇形 (仙椎および尾椎の欠損, Photo. 4) が 100 mg/kg 投与群で1例にみられたが、発現率が低く偶発例と考えられた。また、骨格変異としては、椎体化骨核の分離 (Photo. 5)、頸肋 (Photo. 6)、第13肋骨の短縮、腰肋および胸骨分節の非対称 (Photo. 7) がみられたが、これらの発現率には対照群と CXM-AX 投与各群との間に統計学的有意差はみられなかった。骨化程度に関しては、第5頸椎の骨化促進が、300 mg/kg 投与群で対照群との間に統計学的に有意にみられたが、1,000 mg/kg

Table 6 Observations of fetuses

Compound	Control	CXM-AX		
		Dose (mg/kg)	100	300
No. of dams	25	25	23	25
Mean no. of corpora lutea	13.4±1.3	13.5±1.4	13.0±2.4	13.8±1.1
Preimplantation loss (%)	6.0	4.7	6.0	7.5
Mean no. of implantations	12.6±1.6	12.9±1.5	12.3±3.2	12.8±1.8
Dead implantations (%)				
Resorptions	4.5	3.4	3.2	3.8
Placental remnants	1.3	1.9	0	0.3
Macerated fetuses	0.6	0	0	0
Dead fetuses	0	0	0	0
Total dead implantations	6.4	5.3	3.2	4.1
Mean no. of live fetuses	11.8±2.0	12.2±1.7	11.9±3.2	12.2±2.1
Sex ratio (Male/Female)	1.21	1.05	1.01	0.91
Mean body length (mm)				
Male	39.3±0.9	39.3±0.8	39.3±0.9	38.9±0.6
Female	38.5±1.1	38.7±0.7	38.7±0.8	38.3±0.6
Mean tail length (mm)				
Male	14.4±0.5	14.5±0.6	14.6±0.5	14.3±0.4
Female	14.4±0.7	14.5±0.7	14.5±0.5	14.4±0.4
Mean body weight (g)				
Male	3.75±0.21	3.72±0.19	3.81±0.29	3.75±0.15
Female	3.54±0.22	3.56±0.17	3.64±0.24	3.55±0.19
Mean placental weight (mg)				
Male	442±49	433±50	430±38	413±38*
Female	432±42	411±41	441±117	406±37*
Adhesion of placenta (%)	0.3	0.7	0	0.7
No. of fetuses with external malformations				
Omphalocele	1	0	0	0
Brachyury	0	1	0	0

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

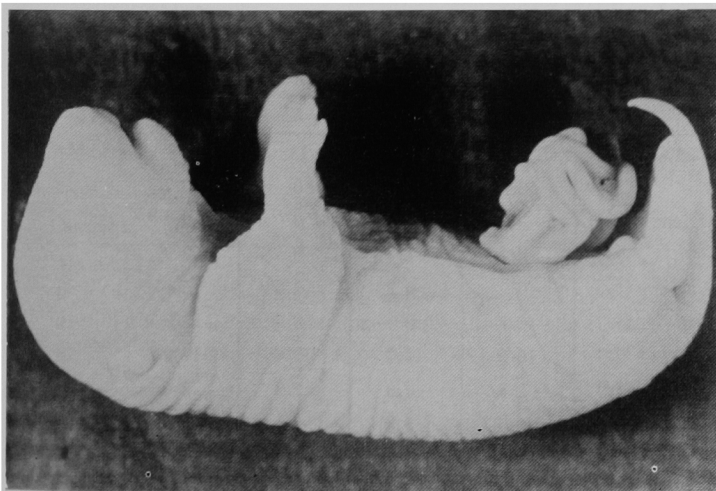


Photo. 1 Omphalocele (Control)



Photo. 2 Brachyury (CXM-AX
100 mg/kg)



Photo. 3 Abnormal lobation of
the lung (Control)

Table 7 Visceral examinations of fetuses

Compound	Control	CXM-AX		
		100	300	1000
Dose (mg/kg)				
No. of dams	25	25	22	25
No. of fetuses examined	141	150	132	151
Ventricular septal defect (%)	0	0	0	0.7
Abnormal lobation of the lung (%)	0.7	0	0	0
Left umbilical artery (%)	0.7	1.3	0	0.7
Double umbilical arteries (%)	0	0.7	1.5	0
Persistent right azygos vein (%)	0.7	0	2.3	1.3
Thymic remnant in the neck (%)	16.3	14.7	10.6	17.2
Dilatation of the renal pelvis (%)	2.8	4.0	2.3	2.0
Dilatation of the ureter (%)	10.6	5.3	6.1	2.6

Table 8 Skeletal examinations of fetuses

Compound	Control	CXM AX		
Dose (mg/kg)		100	300	1000
No. of dams	25	25	23	25
No. of fetuses examined	152	155	141	155
Multiple malformation				
—Agenesis of the sacro-coccygeal vertebrae— (%)	0	0.6	0	0
Variations				
Splitting of ossification centers of the vertebral bodies (%)	1.3	0	0	0
Cervical rib (%)	0	0.6	1.4	0.6
Shortness of the 13th rib (%)	0	1.3	0	0
Lumbar rib (%)	0	3.2	0	1.9
Asymmetry of the sternebrae (%)	0	0	0.7	0
Degree of ossification				
Cranial bone (%)	100	100	100	100
Atlas (%)	0	0	0	0
Axis (%)	0	0	0	0
Cervical vertebra (%)	3	0	1.3	0
	4	3.9	5.8	5.8
	5	12.5	20.0	14.8
	6	42.8	38.7	34.8
	7	88.2	95.5	87.7
No. of caudal vertebrae	5.4±0.6 ^{§)}	5.1±0.5	5.5±0.6	5.2±0.4
Sternebra (%)	1	100	100	100
	2	100	100	100
	3	100	100	99.3
	4	100	100	99.3
	5	59.9	64.5	67.4
	6	98.7	99.4	99.3
Fore limb bones				
Distal phalanx	10.0±0.0 ^{§)}	10.0±0.0	10.0±0.0	10.0±0.0
Middle phalanx	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
Proximal phalanx	3.2±1.1	2.8±1.2	3.5±0.8	3.0±1.0
Metacarpal bone	8.0±0.1	8.0±0.1	8.0±0.0	7.9±0.1
Hind limb bones				
Distal phalanx	10.0±0.0 ^{§)}	10.0±0.0	10.0±0.0	10.0±0.0
Middle phalanx	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
Proximal phalanx	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
Metatarsal bone	8.5±0.6	8.2±0.4 [*]	8.4±0.6	8.1±0.2 ^{**}
Talus (%)	0	0	0	0
Calcaneus (%)	0	0	0	0

^{§)} Mean ± S.D.

* p<0.05 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

** p<0.01 Significant difference from control (ASPIN WILCH'S t test)

‡ p<0.05 Significant difference from control (WILCOXON'S rank sum test)

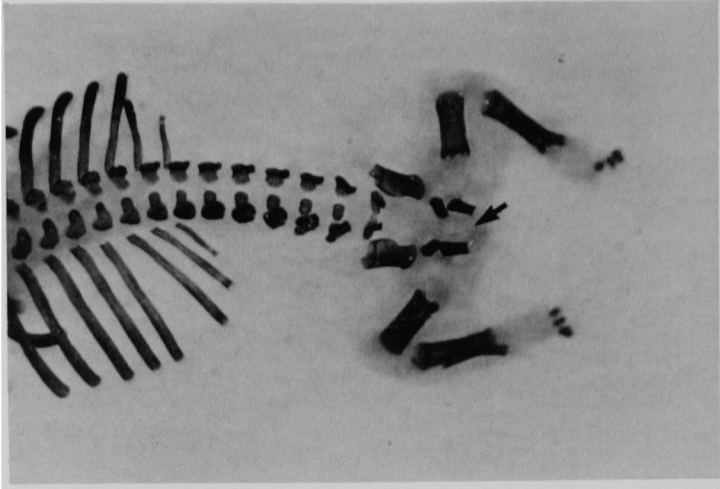


Photo. 4 Multiple malformation-Agenesis of the sacro-coccygeal vertebrae (CXM-AX 100 mg/kg)

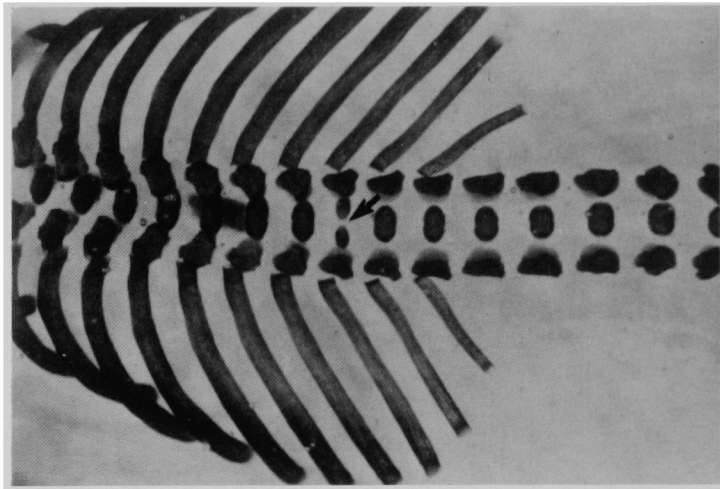


Photo. 5 Splitting of ossification centers of the vertebral bodies (Control)

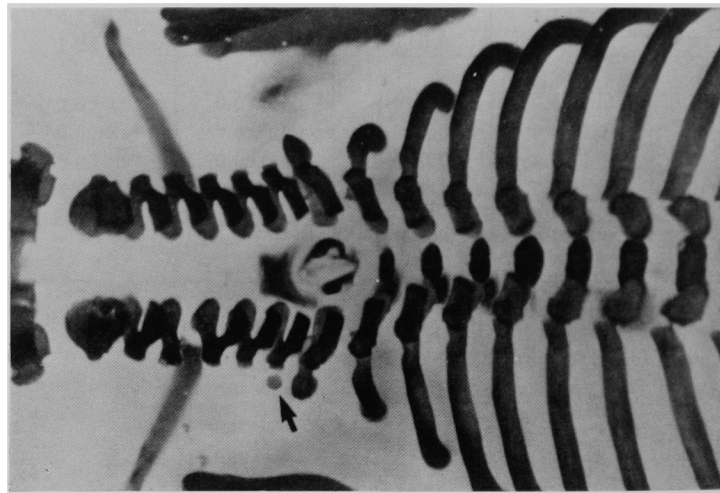


Photo. 6 Cervical rib (CXM-AX 100 mg/kg)

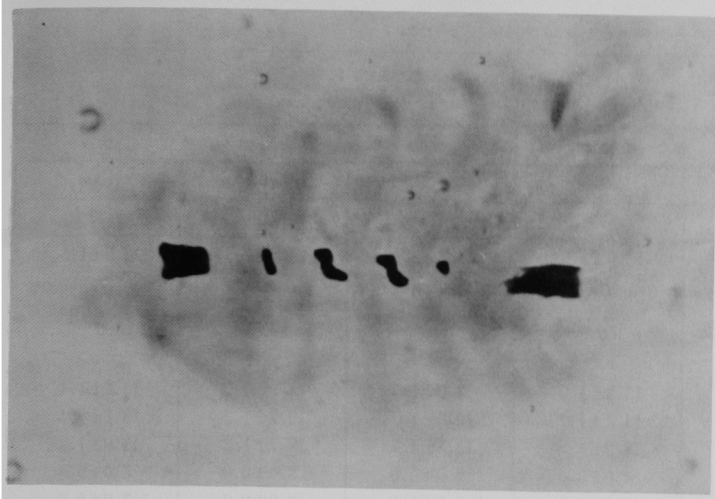


Photo. 7 Asymmetry of the sternbrae (CXM-AX 300 mg/kg)

投与群については、有意差はみられなかった。中足骨の骨化遅延が 100 mg/kg, 1,000 mg/kg 投与群で対照群に比べて統計学的に有意差がみられたが、300 mg/kg 投与群については有意差はみられなかった。

3. 仔動物 (F1) に対する影響

(1) 生存率および発育

Table 9 に示したように、平均着床数、平均妊娠期間、平均出生仔数、死亡率、出生率、生存率および離乳率に関して、対照群と CXM-AX 投与各群との間に統計学的有意差は認められなかった。なお、1,000 mg/kg 投与群で対照群に比べて性比に統計学的に有意な低下がみられた。

外形異常は、各群で1例もみられなかった。

哺育期間および離乳後を通じて、一般状態の異常は各群で1例もみられなかった。

生後分化状態は Table 10 に示したように、出生3日後の耳介開展の遅延が 300 mg/kg 投与群で対照群に比べて統計学的に有意にみられたが、1,000 mg/kg 投与群で対照群との間に有意差は認められなかった。その他には、対照群と CXM-AX 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 11 および 12 に示したように、1,000 mg/kg 投与群の雌で対照群に比べて出生 35~70 日後の体重が統計学的に有意な増加を示した以外には、出生時から 84 日齢まで対照群と CXM-AX 投与各群との間に統計学的有意差はみられなかった。

(2) 内部器官検査および器官重量

内部器官検査の結果を Table 9 に示した。

雄では両側精巣および両側精巣上体の萎縮が対照群で、右側精巣および右側精巣上体の萎縮が 1,000 mg/kg

投与群で、雌では左側鼠径部乳腺の腺腫が 100 mg/kg 投与群でそれぞれ少数例にみられた。その他には右側腎盂の拡張が 100 mg/kg 投与群および 300 mg/kg 投与群で、副脾が対照群および 300 mg/kg 投与群でそれぞれみられた。また、肉芽組織の新生を伴う胃と肝臓の癒着が 300 mg/kg 投与群でみられた。しかしながら、いずれも発現率は低く偶発例と考えられた。

21 日齢の器官重量を Table 13 および 14 に示した。

雄では 300 mg/kg 以上の投与各群で肝臓の相対重量の減少、1,000 mg/kg 投与群で心臓の絶対重量の増加が対照群に比べて統計学的に有意にみられた。なお、雌については対照群と CXM-AX 投与各群との間に統計学的有意差はみられなかった。

12 週齢の器官重量を Table 15 および 16 に示した。

雄では 1,000 mg/kg 投与群で盲腸(-)の相対重量の減少が対照群に比べて統計学的に有意にみられた。また、雌では、300 mg/kg および 1,000 mg/kg 両投与群で肺の絶対および相対重量の増加、1,000 mg/kg 投与群で心臓の相対重量および子宮の絶対重量の増加がそれぞれ対照群に比べて統計学的に有意にみられた。その他、雄の 300 mg/kg 投与群で胸腺の相対重量の減少が対照群に比べて統計学的に有意にみられたが、1,000 mg/kg 投与群では対照群との間に有意差は認められなかった。

(3) 骨格検査

骨格検査の結果を Table 17 に示した。

出生4日後の骨格検査の結果では、骨格奇形は各群で1例もみられなかった。骨格変異としては環椎の化骨核分離、頸肋、第13肋骨の短縮、腰肋および胸骨分節の非対称が散見されたが、これらの発現率には対照群と CXM-AX 投与各群との間に統計学的有意差はなかつ

Table 9 Observation of F1

Compound	Control	CXM-AX		
		Dose (mg/kg)	100	300
No. of litters	13	13	12	13
Mean no. of implantation	13.9±1.3	13.3±2.1	13.3±1.5	13.5±1.5
Mean length of gestation period (day)	21.6±0.5	21.6±0.5	21.3±0.5	21.4±0.5
Delivery rate ^{a)} (%)	100	100	100	100
Mean no. of alive F1				
Postpartum Day 0	13.3±1.5	12.9±1.7	12.7±1.2	13.2±1.4
1	13.2±1.7	12.9±1.7	12.7±1.2	13.1±1.4
4	13.2±1.7	12.8±1.7	12.7±1.2	13.0±1.3
After selection	8.0±0.0	8.0±0.0	8.0±0.0	8.0±0.0
21	7.8±0.6	8.0±0.0	8.0±0.0	7.9±0.3
Dead F1 (%)				
At birth	0.6	0.6	0	0
Postpartum Day 1	0.6	0	0	0.6
2-4	0	1.2	0	0.6
5-21	2.9	0	0	1.0
Sex ratio of newborns (Male/Female)	1.19	1.02	1.05	0.80 [#]
Live birth index ^{b)}	95.6	97.1	95.0	97.2
Viability index ^{c)}	99.4	98.8	100	98.8
Weanling index ^{d)}	97.1	100	100	99.0
No. of F1 with external malformations	0	0	0	0
Visceral examinations of F1				
No. of F1 examined	101	104	96	103
Atrophy of testes and epididymides (%)	2.0	0	0	0
Atrophy of the right testis and epididymis (%)	0	0	0	1.9
Mammary gland adenoma in the left inguina region (%)	0	1.9	0	0
Dilatation of the right renal pelvis (%)	0	1.0	2.1	0
Accessory spleen (%)	1.0	0	2.1	0
Granulation tissue on stomach and liver, and adhesion of stomach and liver (%)	0	0	1.0	0

^{a)} Delivery rate (%) = (No. of dams delivered alive F1 / No. of pregnant dams) × 100

^{b)} Live birth index (%) = (No. of alive F1 at day 0 / No. of implantations) × 100

^{c)} Viability index (%) = (No. of alive F1 at day 4 before selection / No. of alive F1 at day 0) × 100

^{d)} Weanlings index (%) = (No. of alive F1 at day 21 / No. of alive F1 at day 4 after selection) × 100

[#] p < 0.05 Significant difference from control (WILCOXON'S rank sum test)

Table 10 Postnatal developments of F1

Compound		Control	CXM AX		
Dose (mg/kg)			100	300	1000
No. of litters		13	13	12	13
Separations of auricle (%)	Day 2	14.0	15.1	5.9	13.5
	3	72.7	60.2	32.2 [±]	64.1
	4	100	100	99.3	99.4
	5	100	100	100	100
Appearance of abdominal hair (%)	Day 9	17.3	18.3	13.5	21.2
	10	72.5	79.8	55.2	60.6
	11	96.0	94.2	91.7	99.0
	12	100	98.1	100	100
	13	100	100	100	100
Odontiasis (%)	Day 10	7.8	7.7	4.2	5.8
	11	14.9	16.3	8.3	17.3
	12	53.5	65.4	38.5	46.6
	13	93.1	93.3	86.5	90.3
	14	100	100	100	100
Eyelids opening (%)	Day 15	8.9	20.2	4.2	18.4
	16	62.4	55.8	42.7	58.3
	17	94.1	86.5	99.0	100
	18	100	100	100	100
Descent of testes (%)	Week 3	74.0	74.0	57.1	78.8
	4	100	100	100	100
Vaginal opening (%)	Week 5	69.2	56.4	52.8	74.4
	6	100	97.4	97.2	94.9
	7	100	100	100	100

[±] p<0.05 Significant difference from control (Wilcoxon's rank sum test)

Table 11 Mean body weight changes of F1 (male)

Compound	Control	CXM AX		
Dose (mg/kg)		100	300	1000
No. of litters	13	13	12	13
Day 0	5.5 ± 0.3	5.5 ± 0.4	5.3 ± 0.4	5.4 ± 0.4
4	8.5 ± 0.8	8.6 ± 1.1	8.6 ± 0.9	8.7 ± 0.8
7	13.4 ± 1.3	13.7 ± 1.6	13.4 ± 1.2	14.1 ± 1.1
14	27.4 ± 2.6	27.0 ± 2.7	27.7 ± 2.2	28.9 ± 2.0
21	43.5 ± 3.4	42.2 ± 4.7	42.6 ± 4.0	44.8 ± 2.7
28	75 ± 8	73 ± 8	75 ± 7	78 ± 4
35	121 ± 14	118 ± 12	121 ± 10	126 ± 7
42	173 ± 17	168 ± 15	171 ± 12	179 ± 9
49	225 ± 19	221 ± 20	224 ± 15	235 ± 12
56	275 ± 20	271 ± 22	273 ± 18	286 ± 14
63	312 ± 22	306 ± 27	310 ± 19	324 ± 15
70	343 ± 24	340 ± 25	342 ± 24	356 ± 17
77	369 ± 26	368 ± 27	371 ± 25	384 ± 19
84	382 ± 40	389 ± 28	394 ± 27	407 ± 20

Mean ± S.D. (g)

Table 12 Mean body weight changes of F1 (female)

Compound	Control	CXM AX		
		100	300	1000
Dose (mg/kg)				
No. of litters	13	13	12	13
Day 0	5.2 ± 0.3	5.2 ± 0.4	4.9 ± 0.5	5.1 ± 0.4
4	8.0 ± 0.8	8.3 ± 0.9	8.2 ± 0.8	8.3 ± 0.7
7	12.9 ± 1.4	12.8 ± 1.4	13.0 ± 1.2	13.5 ± 0.8
14	26.4 ± 3.0	26.0 ± 2.5	27.0 ± 2.2	27.9 ± 2.1
21	41.7 ± 4.0	40.5 ± 4.1	41.7 ± 3.4	43.3 ± 3.0
28	69 ± 5	69 ± 5	68 ± 8	72 ± 3
35	104 ± 7	105 ± 6	104 ± 6	110 ± 4*
42	136 ± 8	137 ± 7	132 ± 14	141 ± 5*
49	161 ± 8	163 ± 8	160 ± 8	167 ± 6*
56	181 ± 10	185 ± 7	181 ± 9	190 ± 6*
63	199 ± 9	201 ± 8	198 ± 10	207 ± 7*
70	213 ± 10	217 ± 9	211 ± 12	223 ± 8*
77	226 ± 11	229 ± 10	225 ± 13	233 ± 13
84	235 ± 11	238 ± 11	230 ± 14	243 ± 11

Mean ± S.D. (g)

* p < 0.05 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

† p < 0.05 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

Table 13 Mean absolute and relative organ weights of 21 days old F1 (male)

Compound	Control	CXM-AX			
		100	300	1000	
Dose (mg/kg)					
No. of litters	12	12	12	13	
Final body weight (g)	42.4 ± 3.4	40.9 ± 3.9	40.5 ± 3.8	44.1 ± 2.9	
Carcass	(g)	31.8 ± 2.4	30.6 ± 2.5	30.7 ± 2.4	33.2 ± 2.2
	(g%)	75.1 ± 1.0	75.0 ± 2.4	75.8 ± 1.4	75.3 ± 1.7
Heart	(mg)	219 ± 19	218 ± 24	208 ± 27	238 ± 18*
	(mg%)	519 ± 42	534 ± 38	513 ± 41	540 ± 44
Lung	(mg)	409 ± 27	392 ± 36	404 ± 36	423 ± 30
	(mg%)	968 ± 71	962 ± 77	1,000 ± 71	961 ± 57
Liver	(g)	1.61 ± 0.22	1.48 ± 0.24	1.44 ± 0.19	1.56 ± 0.11
	(g%)	3.78 ± 0.26	3.61 ± 0.31	3.55 ± 0.21*	3.54 ± 0.20*
Kidneys	(mg)	465 ± 51	432 ± 57	439 ± 57	469 ± 37
	(mg%)	1,098 ± 92	1,056 ± 85	1,081 ± 66	1,064 ± 58
Spleen	(mg)	174 ± 32	160 ± 38	150 ± 30	182 ± 26
	(mg%)	410 ± 61	387 ± 64	367 ± 55	412 ± 44
Testes	(mg)	198 ± 21	188 ± 28	189 ± 26	206 ± 17
	(mg%)	466 ± 35	459 ± 36	465 ± 31	467 ± 28
Cecum+	(mg)	565 ± 266	536 ± 148	473 ± 140	532 ± 145
	(mg%)	1,325 ± 633	1,296 ± 297	1,156 ± 270	1,203 ± 317
Cecum-	(mg)	181 ± 60	175 ± 32	170 ± 41	173 ± 35
	(mg%)	429 ± 148	426 ± 61	419 ± 95	393 ± 76

Mean ± S.D.

* p < 0.05 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

Cecum+ : Cecum with contents

Cecum- : Cecum without contents

Table 14 Mean absolute and relative organ weights of 21 days old F1 (female)

Compound	Control	CXM-AX			
		Dose (mg/kg)	100	300	1000
No. of litters	12	13	11	12	
Final body weight (g)	40.4±4.7	38.4±5.0	41.4±5.3	42.9±5.2	
Carcass	(g)	30.3±3.4	29.4±3.7	31.1±3.7	32.2±3.8
	(g%)	75.1±1.6	76.6±2.2	75.4±3.1	75.1±1.5
Heart	(mg)	213±25	199±22	214±30	224±25
	(mg%)	530±66	520±40	516±41	525±34
Lung	(mg)	387±33	368±47	391±42	403±34
	(mg%)	963±85	967±123	948±67	947±80
Liver	(g)	1.51±0.25	1.43±0.26	1.48±0.27	1.55±0.24
	(g%)	3.71±0.27	3.69±0.34	3.55±0.23	3.60±0.18
Kidneys	(mg)	454±50	445±69	443±67	487±54
	(mg%)	1,127±78	1,158±111	1,067±65	1,140±83
Spleen	(mg)	165±37	155±47	160±40	174±41
	(mg%)	403±62	397±95	385±70	404±59
Ovaries	(mg)	18±7	16±7	16±9	19±6
	(mg%)	46±16	42±17	38±20	43±13
Cecum+	(mg)	471±137	478±158	494±128	525±162
	(mg%)	1,161±322	1,223±333	1,179±202	1,203±264
Cecum-	(mg)	165±47	151±36	177±35	187±47
	(mg%)	408±114	391±73	428±69	436±100

Mean±S.D.

Cecum+ : Cecum with contents

Cecum- : Cecum without contents

た。また、骨化程度については、対照群と CXM-AX 投与各群の間に統計学的有意差はみられなかった。

出生 21 日後の骨格検査の結果では、骨格奇形は各群で 1 例もみられなかった。骨格変異として尾椎の非対称が 300 mg/kg 投与群に 1 例 (4.2%) みられたが、偶発例と考えられた。また、骨化尾椎数では 100 mg/kg 投与群で対照群に比べて統計学的に有意な増加がみられたが、300 mg/kg 以上の投与各群では対照群との間に有意差は認められなかった。

(4) 機能、行動、情動性および学習能力検査

Table 18 および 19 に示したように、機能、行動および学習能力検査において対照群と CXM-AX 投与各群の間に統計学的有意差はみられなかった。なお、情動性検査において雌の 1,000 mg/kg 投与群で区画移動数の減少が対照群と比べて統計学的に有意にみられた。

(5) 生殖能力の検査

生殖能力の検査結果を Table 20 に示した。

交尾率、受胎率および出産率については、対照群と CXM-AX 投与各群との間に統計学的有意差はみられな

かった。なお、妊娠しなかった雌および交尾しなかった雌雄の生殖器の肉眼および病理組織学的検査では前述した両側精巣および両側精巣上体の萎縮が対照群で 1 例にみられたのみであった。

(6) F2 胎仔の検査

Table 21 に示したように、平均黄体数、非着床数、平均着床数、胎仔の死亡率、平均生存胎仔数、胎仔の性比については、対照群と CXM-AX 投与各群との間に統計学的有意差はみられなかった。

生存胎仔の体長、尾長、体重についても、対照群と CXM-AX 投与各群との間に統計学的有意差はみられなかった。胎盤重量では、300 mg/kg 投与群で対照群に比べて統計学的に有意な増加がみられたが、1,000 mg/kg 投与群では対照群との間に有意差は認められなかった。

胎盤癒着が CXM-AX 投与各群でそれぞれ 1 例 (0.4~0.6%) にみられたが、対照群と CXM-AX 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、各群で 1 例もみられなかった。

(7) F2 出生仔の生存率および発育

Table 15 Mean absolute and relative organ weights of 12 weeks old F1 (male)

Compound	Control	CXM-AX		
		Dose (mg/kg)	100	300
No. of animals (F1)	13	13	12	13
Final body weight (g)	384±44	384±32	394±39	408±35
Carcass (g)	297±33	294±22	301±32	309±24
(g%)	77±3	77±1	76±1	76±1
Heart (mg)	1,132±148	1,165±160	1,139±104	1,168±99
(mg%)	294±16	303±21	290±28	287±20
Lung (mg)	1,342±133	1,350±149	1,301±69	1,391±196
(mg%)	351±27	352±31	332±23	340±32
Liver (g)	14.0±2.5	14.4±1.5	14.9±2.4	15.5±1.9
(g%)	3.6±0.3	3.8±0.3	3.8±0.3	3.8±0.2
Kidneys (g)	2.46±0.27	2.47±0.25	2.46±0.24	2.54±0.27
(g%)	0.64±0.04	0.64±0.05	0.63±0.02	0.62±0.03
Spleen (mg)	823±147	854±89	855±76	844±130
(mg%)	214±29	223±18	218±20	207±30
Adrenals (mg)	56±12	58±13	58±9	61±7
(mg%)	15±2	15±3	15±2	15±2
Thymus (mg)	446±77	446±72	405±82	510±88
(mg%)	116±18	116±16	102±14*	126±23
Testes (g)	3.32±0.24	3.20±0.33	3.32±0.19	3.32±0.17
(g%)	0.87±0.08	0.84±0.07	0.85±0.07	0.82±0.07
Epididymides (mg)	970±105	903±145	934±47	946±116
(mg%)	253±21	235±28	239±22	233±33
Prostate (mg)	349±89	377±88	340±109	361±63
(mg%)	90±17	98±20	87±27	89±15
Brain (g)	2.04±0.08	2.06±0.08	2.00±0.07	2.05±0.18
(g%)	0.54±0.06	0.54±0.04	0.51±0.06	0.51±0.05
Cecum+ (g)	6.1±1.4	6.5±0.8	6.2±1.2	6.4±1.1
(g%)	1.6±0.3	1.7±0.2	1.6±0.3	1.6±0.2
Cecum- (g)	1.37±0.29	1.32±0.18	1.29±0.22	1.24±0.23
(g%)	0.36±0.07	0.34±0.05	0.33±0.05	0.30±0.04*

Mean±S.D.

* p<0.05 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

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

Cecum+ : Cecum with contents

Cecum- : Cecum without contents

Table 16 Mean absolute and relative organ weights of 12 weeks old F1 (female)

Compound	Control	CXM-AX			
		100	300	1000	
Dose (mg/kg)		100	300	1000	
No. of animals (F1)	13	13	12	13	
Final body weight (g)	243±22	242±14	243±20	245±17	
Carcass	(g)	183±14	187±11	188±12	189±12
	(g%)	76±4	77±1	78±2	77±2
Heart	(mg)	749±59	787±88	765±78	788±63
	(mg%)	309±12	325±26	315±23	322±17*
Lung	(mg)	992±98	1,013±136	1,100±78**	1,079±83*
	(mg%)	409±32	420±58	454±32**	442±41*
Liver	(g)	8.5±0.9	8.5±0.7	8.7±1.2	8.8±1.3
	(g%)	3.5±0.3	3.5±0.2	3.5±0.3	3.6±0.4
Kidneys	(g)	1.56±0.12	1.55±0.08	1.58±0.12	1.62±0.14
	(g%)	0.64±0.05	0.64±0.03	0.65±0.05	0.66±0.04
Spleen	(mg)	597±77	620±68	628±92	633±96
	(mg%)	247±31	256±28	259±35	258±32
Adrenals	(mg)	67±10	68±10	71±9	68±12
	(mg%)	28±4	28±4	29±4	28±4
Thymus	(mg)	384±51	409±65	360±62	421±108
	(mg%)	158±19	170±30	148±26	171±40
Ovaries	(mg)	83±9	82±10	86±13	84±13
	(mg%)	34±4	34±3	35±5	34±4
Uterus	(mg)	420±93	413±123	437±112	498±96*
	(mg%)	173±35	172±54	181±47	205±44
Brain	(g)	1.88±0.08	1.88±0.07	1.89±0.07	1.93±0.08
	(g%)	0.78±0.07	0.78±0.05	0.79±0.08	0.79±0.06
Cecum+	(g)	4.4±0.6	4.5±0.5	4.4±0.8	4.6±0.9
	(g%)	1.8±0.2	1.9±0.2	1.8±0.3	1.9±0.4
Cecum-	(g)	0.91±0.10	0.98±0.12	0.99±0.16	0.95±0.16
	(g%)	0.38±0.05	0.41±0.06	0.41±0.05	0.39±0.06

Mean±S.D.

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

Cecum+ : Cecum with contents

Cecum- : Cecum without contents

F2 出生仔の観察結果を Table 22~25 に示した。

100 mg/kg 投与群で平均着床数, 平均出生仔数, 出生 1 日後および 4 日後の平均生存仔数の増加が対照群に比べて統計学的に有意にみられたが, 300 mg/kg 以上の投与各群では有意差は認められなかった。平均妊娠期間, 死亡率, 出生率, 生存率, 離乳率および性比に関しては, 対照群と CXM-AX 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, 各群で 1 例もみられなかった。

哺育期間中を通じて, 一般状態の異常は各群で 1 例も

みられなかった。

出生時から 21 日齢までの体重変動では, 対照群と CXM-AX 投与各群との間に統計学的有意差はみられなかった。

生後分化状態では, 100 mg/kg 投与群で出生 15 日後の眼瞼開裂の進展が対照群に比べて統計学的に有意にみられたが, 300 mg/kg 以上の投与各群では有意差は認められなかった。

21 日齢の剖検では, 全例に異常はみられなかった。

Table 17 Skeletal examinations of F1

Compound	Control	CXM-AX		
		100	300	1000
Dose (mg/kg)				
No. of litters	13	13	12	13
No. of F1 examined (day 4)	68	62	56	65
Malformations (%)	0	0	0	0
Variations				
Splitting of ossification centers of the atlas (%)	0	0	0	1.5
Cervical rib (%)	0	0	1.8	1.5
Shortness of the 13th rib (%)	0	0	1.8	0
Lumbar rib (%)	0	0	0	1.5
Asymmetry of the sternbrae (%)	0	0	1.8	0
Degree of ossification				
No. of caudal vertebrae	20.5±1.1 ^{a)}	20.0±2.2	19.5±1.8	19.8±1.8
Fore limb bones				
Distal phalanx	10.0±0.0 ^{a)}	10.0±0.0	10.0±0.0	10.0±0.0
Middle phalanx	8.0±0.0	8.0±0.0	8.0±0.0	8.0±0.0
Proximal phalanx	8.1±0.1	8.0±0.0	8.0±0.0	8.0±0.1
Metacarpal bone	8.0±0.1	8.0±0.0	8.0±0.0	8.0±0.1
Hind limb bones				
Distal phalanx	10.0±0.0 ^{a)}	10.0±0.0	10.0±0.0	10.0±0.0
Middle phalanx	7.8±0.4	7.2±1.4	7.3±0.9	7.9±0.2
Proximal phalanx	10.0±0.0	10.0±0.0	10.0±0.0	10.0±0.0
Metatarsal bone	10.0±0.0	10.0±0.0	10.0±0.0	10.0±0.0
Talus (%)	92.6	87.1	94.6	93.8
Calcaneus (%)	100	100	100	98.5
No. of F1 examined (day 21)	24	27	24	25
Variation				
Asymmetry of caudal vertebrae (%)	0	0	4.2	0
No. of caudal vertebrae	26.8±0.9 ^{a)}	27.8±0.5 ^{**}	27.4±0.4	27.3±0.6

^{a)} Mean ± S.D.

^{**} p<0.01 Significant difference from control (ASPIN-WELCH's t-test)

III. 考 察

Cephalosporin 系抗生物質である CXM-AX をラットの胎仔の器官形成期に経口投与し、母動物および次世代に対する影響を検討した。

母動物に関しては、CXM-AX 投与各群において投与開始後より摂餌量の減少がみられたが、投与期間終了後に回復した。なお、1,000 mg/kg 投与群では出産後に一過性の摂餌量の増加がみられた。摂水量では CXM-AX 投与各群において投与期間中より増加がみられた。この摂水量の増加については、後述の軟便との関連がうかがわれた。しかしながら、母動物の体重変動には CXM-AX 投与の影響はみられなかった。

一般状態では、投与期間中に CXM-AX 投与各群で数例に、分娩 3 日後に 1,000 mg/kg 投与群で 2 例に軟

便がみられた。妊娠 20 日の剖検で 300 mg/kg 以上の投与各群で carcass の減少、1,000 mg/kg 投与群で心臓および胸腺の減少と腎臓の増加がそれぞれ絶対重量でみられた。また、妊娠 20 日および分娩 21 日後の剖検で CXM-AX 投与各群において盲腸重量の増加がみられた。軟便および盲腸重量の増加は、抗生物質投与により一般に共通して惹起される盲腸内細菌叢の変化に起因する^{11,12)}所見と考えられた。

妊娠末期の胎仔の観察において、平均黄体数、非着床率、平均着床数、胎仔の死亡率、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 CXM-AX 投与各群との間に差はなく、CXM-AX 投与の影響と考えられる異常はみられなかった。胎仔においては外形異常、内部器官の異常、骨格奇形、骨格変異の発

Table 18 Sense, behavior, open field and avoidance response tests of F1 (male)

Compound	Control	CXM-AX		
Dose (mg/kg)		100	300	1000
No. of litters	13	13	12	13
Sense test				
No. of F1 examined	50	50	49	52
Corneal reflex (%)	100	100	100	100
Pinna reflex (%)	100	100	100	100
Righting reflex (%)	100	100	100	100
Pain response (%)	100	100	100	100
No. of F1 examined	13	13	12	13
Light reflex (%)	100	100	100	100
Behavior test				
No. of F1 examined	13	13	12	13
Traction (%)	100	100	100	100
Rotating rod (%)	100	100	100	100
Sliding angle (°)	59.3 ± 1.9 ^{a)}	57.9 ± 4.6	53.2 ± 17.2	57.8 ± 3.5
Open field test				
No. of F1 examined	13	13	12	13
Ambulation	31.2 ± 17.9 ^{a)}	44.3 ± 25.1	31.3 ± 23.2	26.0 ± 29.6
Latency (sec)	52.4 ± 45.7	31.8 ± 26.9	45.5 ± 41.1	63.0 ± 49.8
Defecation	1.0 ± 1.2	0.7 ± 1.3	2.2 ± 2.3	1.5 ± 1.7
Urination	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.3	0.3 ± 0.5	0.2 ± 0.4
Rearing	4.8 ± 4.2	5.5 ± 4.6	4.8 ± 4.3	3.2 ± 5.1
Grooming	1.2 ± 1.4	1.2 ± 1.2	1.2 ± 1.7	1.2 ± 1.4
Avoidance response test (%)				
No. of F1 examined	13	13	12	13
Day 1	2.3 ± 3.7 ^{a)}	4.9 ± 12.2	0.6 ± 1.3	7.2 ± 9.7
2	34.1 ± 28.1	26.7 ± 27.9	38.6 ± 28.6	52.3 ± 31.7
3	59.5 ± 32.2	54.1 ± 26.9	57.8 ± 34.2	63.8 ± 33.2
4	69.0 ± 28.0	64.9 ± 27.2	68.9 ± 27.4	79.5 ± 15.6
5	67.4 ± 31.4	67.2 ± 23.9	76.7 ± 20.2	85.1 ± 16.0

^{a)} Mean ± S.D.

現率に CXM-AX 投与による影響はみられなかった。また、1,000 mg/kg 投与群で中足骨の骨化遅延がみられたが、他の骨化程度には差がなく、また、体長、尾長、体重に関しても差がないことから胎仔の発育に CXM-AX 投与の影響はないと考えられた。1,000 mg/kg 投与群の雌雄で胎盤重量の減少がみられたが、軽度な差であり、胎仔の発育に CXM-AX 投与の影響がみられないことから CXM-AX 投与の影響とは考えられなかった。

分娩時の観察においては、出産率および妊娠期間に差はなく、分娩異常は各群で1例もみられなかった。また、平均着床数、平均出生仔数、死亡率、出生率、生存率および離乳率に関しても、対照群と CXM-AX 投与各群との間に差はなかった。なお、1,000 mg/kg 投与群にみられた出生仔の性比の低下については胎仔の性比に

差がなく、妊娠末期における胎仔の死亡数も少ないことから CXM-AX 投与の影響とは考えられなかった。

F1 の生後分化状態、体重および内部器官検査において CXM-AX 投与の影響はみられなかった。器官重量に関しては、21 日齢の雄では 300 mg/kg および 1,000 mg/kg 両投与群で肝臓の相対重量の減少、1,000 mg/kg 投与群で心臓の絶対重量の増加、12 週齢の雄では 1,000 mg/kg 投与群で盲腸(一)の相対重量の減少、雌では 300 mg/kg および 1,000 mg/kg 両投与群で肺の絶対および相対重量の増加、1,000 mg/kg 投与群で心臓の相対重量および子宮の絶対重量の増加がみられたが、いずれも軽度な差であり CXM-AX 投与の影響とは考えられなかった。分娩4日後の F1 の骨格検査において骨格変異(環椎化骨核分離、頸肋、第 13 肋骨の短縮、腰肋、

Table 19 Sense, behavior, open field and avoidance response tests of F1 (female)

Compound	Control	CXM-AX		
Dose (mg/kg)		100	300	1000
No. of litters	13	13	12	13
Sense test				
No. of F1 examined	51	54	47	51
Corneal reflex (%)	100	100	100	100
Pinna reflex (%)	100	100	100	100
Righting reflex (%)	100	100	100	100
Pain response (%)	100	100	100	100
No. of F1 examined	13	13	12	13
Light reflex (%)	100	100	100	100
Behavior test				
No. of F1 examined	13	13	12	13
Traction (%)	100	100	100	100
Rotating rod (%)	100	100	100	100
Sliding angle (°)	59.0 ± 4.9 ^{*)}	58.3 ± 1.9	59.6 ± 2.6	57.9 ± 2.7
Open field test				
No. of F1 examined	13	13	12	13
Ambulation	65.8 ± 34.5 ^{*)}	54.6 ± 28.0	53.0 ± 23.5	37.7 ± 26.5*
Latency (sec)	23.4 ± 36.4	22.3 ± 27.1	17.6 ± 12.0	39.7 ± 37.5
Defecation	0.8 ± 1.7	0.0 ± 0.0	0.3 ± 0.6	0.4 ± 1.0
Urination	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.6	0.2 ± 0.4
Rearing	10.2 ± 6.9	8.5 ± 7.7	7.3 ± 3.2	6.8 ± 5.8
Grooming	0.9 ± 1.2	1.3 ± 0.9	0.8 ± 0.9	1.2 ± 1.3
Avoidance response test (%)				
No. of F1 examined	13	13	12	13
Day 1	4.4 ± 8.4 ^{*)}	9.0 ± 20.1	2.8 ± 7.6	9.0 ± 14.5
2	20.3 ± 23.0	40.0 ± 35.5	28.6 ± 27.9	38.2 ± 39.2
3	49.0 ± 34.6	72.6 ± 31.8	50.0 ± 34.6	60.8 ± 35.0
4	59.2 ± 34.6	74.6 ± 27.6	60.8 ± 43.7	69.5 ± 31.7
5	66.7 ± 36.0	79.2 ± 27.6	66.9 ± 39.7	76.9 ± 23.2

^{*)} Mean ± S.D.

* p < 0.05 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

胸骨分節の非対称) がみられたが, CXM-AX 投与の影響とは考えられなかった。分娩 21 日後の骨格観察においても CXM-AX 投与の影響はみられなかった。

F1 の機能, 行動, 学習能力および生殖能力の検査において CXM-AX 投与の影響はみられなかった。F1 の情動性検査において, 雌の 1,000 mg/kg 投与群で区画移動数の減少がみられたが, 他の観察項目に差がみられていないことより, CXM-AX がラットの情動性に影響したとは断定し難い。F2 (胎仔, 出生仔) の観察において CXM-AX 投与の影響はみられなかった。

以上のように, CXM-AX には他の Cephalosporin 系抗生物質¹³⁻¹⁷⁾ と同様に次世代に対する催奇形作用はないと考えられる。また, 本実験条件下における母動物に対する無影響量は 100 mg/kg 付近, 母動物の生殖およ

び次世代の発生に対しては 1,000 mg/kg と結論された。
(試験実施期間: 1983 年 5 月 ~ 1983 年 11 月)

文 献

- 1) WILSON, J. G.: Methods of administering agents and detecting malformations in experimental animals. *Teratology: Principles and Techniques*. 262~272, Univ. of Chicago Press, Chicago, 1965
- 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) 真島英信編: 生理学, VII, 中枢神経系。150, 文光堂, 1956

Table 20 Copulation and fertility indices of F1

Compound	Control	CXM-AX		
		Dose (mg/kg)	100	300
Copulation index ^{a)}				
Male	24/25	25/25	22/24	26/26
Fertility index ^{b)}				
Male	24/24	24/25	20/22	25/26
Copulation index				
Female	24/26	26/26	24/24	26/26
Fertility index				
Female	23/24	25/26	22/24	25/26
Delivery rate ^{c)}	9/9	8/8	8/8	8/8

^{a)} Copulation index = No. of animals copulated / No. of animals paired

^{b)} Fertility index = No. of pregnant animals / No. of animals copulated

^{c)} Delivery rate = No. of females delivered alive F2 / No. of females used lactation

Table 21 Observations of fetuses from F1 dams

Compound	Control	CXM-AX		
		Dose (mg/kg)	100	300
No. of dams (F1)	14	17	14	17
Mean no. of corpora lutea	14.3±1.9	14.6±1.1	13.9±1.9	14.6±2.0
Preimplantation loss (%)	6.5	3.6	9.7	6.5
Mean no. of implantations	13.3±1.4	14.1±1.2	12.6±3.3	13.6±2.1
Dead implantations (%)				
Resorptions	2.7	4.2	3.4	3.0
Placental remnants	1.1	0.8	1.7	2.2
Macerated fetuses	0	0	0	0
Dead fetuses	0	0	0	0
Total dead implantations	3.8	5.0	5.1	5.2
Mean no. of live fetuses	12.8±1.6	13.4±1.9	11.9±2.9	12.9±2.0
Sex ratio (Male/Female)	1.06	1.10	0.92	0.91
Mean body length (mm)				
Male	38.5±0.9	38.2±0.6	38.5±2.0	38.4±0.9
Female	37.9±1.0	37.5±0.6	38.1±1.8	37.8±0.7
Mean tail length (mm)				
Male	14.1±0.5	14.0±0.3	14.0±0.9	13.9±0.5
Female	14.1±0.5	14.0±0.4	14.1±0.7	13.9±0.4
Mean body weight (g)				
Male	3.66±0.19	3.62±0.19	3.78±0.67	3.58±0.21
Female	3.43±0.21	3.42±0.18	3.53±0.52	3.42±0.13
Mean placental weight (mg)				
Male	433±26	445±32	464±34*	422±32
Female	422±22	430±37	448±37*	431±28
Adhesion of placenta (%)	0	0.4	0.6	0.5
No. of fetuses with external malformations	0	0	0	0

* p<0.05 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

* p<0.05 Significant difference from control (ASPIN-WELCH'S t-test)

Table 22 Observations of F2

Compound	Control	CXM-AX		
		Dose (mg/kg)	100	300
No. of litters (F1)	9	8	8	8
Mean no. of implantations	13.6±1.1	15.0±1.3*	13.8±1.4	12.4±2.7
Mean length of gestation period (day)	21.8±0.4	22.0±0.5	21.8±0.5	21.9±0.4
Mean no. of alive F2				
Postpartum day 0	12.7±1.6	14.4±1.3*	13.0±1.4	11.5±2.8
1	12.7±1.6	14.4±1.3*	12.9±1.6	11.4±2.9
4	12.7±1.6	14.3±1.4*	12.3±1.9	10.9±3.1
After selection	8.0±0.0	8.0±0.0	8.0±0.0	7.6±0.7
21	8.0±0.0	8.0±0.0	7.9±0.4	7.6±0.7
Dead F2 (%)				
At birth	1.6	0	0.9	4.0
Postpartum day				
1	0	0	1.0	1.1
2-4	0	0.9	4.8	4.3
5-21	0	0	1.6	0
Sex ratio of newborns (Male/Female)	0.84	1.30	1.36	1.24
Live birth index ^{a)}	93.4	95.8	94.5	92.9
Viability index ^{b)}	100	99.1	94.2	94.6
Weanling index ^{c)}	100	100	98.4	100
No. of F2 with external malformations	0	0	0	0
Visceral examinations of F2				
No. of F2 examined	72	64	63	61
No. of abnormalities	0	0	0	0

^{a)} Live birth index (%) = (No. of alive F2 at day 0 / No. of implantations) × 100

^{b)} Viability index (%) = (No. of alive F2 at day 4 before selection / No. of alive F2 at day 0) × 100

^{c)} Weanling index (%) = (No. of alive F2 at day 21 / No. of alive F2 at day 4 after selection) × 100

* p < 0.05 Significant difference from control (STUDENT'S t-test)

- 5) 白須泰彦, 吐山豊秋編: 毒性試験ハンドブック。344, (株) フジ・テクノシステム, 1980
- 6) 高木敬次郎, 小沢充編: 薬学実験, I, 中枢神経系の薬理。49~76, 南山堂, 1960
- 7) 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: 705~722, 1973
- 8) HALL, C. S.: Emotional behavior in the rat. J. Comp. Physiol. 18: 385~403, 1975
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 今井章治: 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
- 12) 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
- 13) 渡辺信夫, 岩波黄葵, 藤井登志之: Cefazolin sodium の毒性および胎仔への影響。Chemotherapy 18: 528~542, 1970
- 14) 長谷川靖彦, 吉田豊彦, 光前嗣郎: Cefamandole のラットおよびウサギにおける催奇形性試験。Chemotherapy 27 (S-5): 658~681, 1979
- 15) 大高忠彦, 川崎 一, 古橋忠和, 須藤鎮世, 野村章, 清水康資, 仲澤政雄: Cefuroxime のラット生殖に及ぼす影響に関する研究。Chemotherapy 27 (S-6): 245~272, 1979
- 16) 中田弘子, 中村昌三, 稲場淳子, 小前憲久, 高井明: Cefoperazone (T-1551) の毒性試験 (第5報)。Chemotherapy 28 (S-6): 268~291, 1980
- 17) 古橋忠和, 武井あき子, 本多伴子, 仲吉 洋: Ceftazidime の安全性に関する研究 (VII)。Chemotherapy 31 (S-3): 940~960, 1983

Table 23 Postnatal developments of F2

Compound		Control	CXM-AX		
Dose (mg/kg)			100	300	1000
No. of litters (F1)		9	8	8	8
Separations of auricle (%)	Day 2	19.3	10.4	6.1	2.3
	3	73.7	79.8	65.3	88.5
	4	100	100	100	95.4
	5	100	100	100	100
Appearance of abdominal hair (%)	Day 9	0	0	0	8.2
	10	41.7	21.9	6.3	34.4
	11	91.7	84.4	87.5	80.3
	12	100	98.4	98.4	88.5
	13	100	100	100	88.5
	14	100	100	100	93.4
	15	100	100	100	98.4
	16	100	100	100	100
Odontiasis (%)	Day 10	0	1.6	3.1	1.6
	11	13.9	12.5	12.5	11.5
	12	48.6	65.6	57.8	63.9
	13	90.3	87.5	78.1	85.9
	14	100	96.9	89.1	100
	15	100	100	100	100
Eyelids opening (%)	Day 15	4.2	32.8 [#]	14.1	8.2
	16	65.3	76.6	50.0	82.0
	17	91.7	96.9	73.4	100
	18	100	100	100	100

[#]p<0.05 Significant difference from control (WILCOXON's rank sum test)

Table 24 Mean body weight changes of F2 (male)

Compound		Control	CXM-AX		
Dose (mg/kg)			100	300	1000
No. of litters (F1)		9	8	8	8
Day 0		5.8±0.4	5.8±0.5	5.6±0.4	5.5±0.9
4		8.7±0.7	8.9±0.9	8.4±1.4	8.4±2.0
7		13.9±1.3	14.4±1.6	13.6±2.1	13.1±3.3
14		27.9±2.3	29.0±2.6	27.8±2.6	26.9±5.1
21		43.1±3.5	45.2±4.9	43.5±4.6	43.3±6.2

Mean±S.D. (g)

Table 25 Mean body weight changes of F2 (female)

Compound		Control	CXM-AX		
Dose (mg/kg)			100	300	1000
No. of litters (F1)		9	8	8	8
Day 0		5.6±0.4	5.4±0.5	5.3±0.3	5.2±0.8
4		8.5±0.6	8.3±1.0	8.0±1.1	8.0±2.0
7		13.4±1.3	13.5±1.8	12.7±2.3	12.7±3.2
14		27.1±2.4	27.8±3.4	26.5±2.9	25.8±5.1
21		41.8±3.4	43.0±5.6	41.2±4.2	41.5±6.3

Mean±S.D. (g)

REPRODUCTION STUDY ON CEFUROXIME
AXETIL (CXM-AX) (I)

—TERATOLOGICAL STUDY IN RATS—

TADAKAZU FURUHASHI, HIROSHI SUDA, ERUMI MURASE and HIROSHI NAKAYOSHI
NRI Life Science

Teratological study on cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407), a newly developed cephalosporin antibiotic, was carried out in Sprague-Dawley rats. CXM-AX was administered orally to female rats from day 7 to 17 of gestation at daily doses of 100, 300 and 1,000 mg/kg.

In dams, decrease in food consumption and increase in water consumption were observed in all dose groups. Also, increase in weight of cecum was observed in the autopsies on day 20 of gestation and on day 21 after delivery.

Observation of fetuses revealed no influence of CXM-AX on the number of implantations, the number of live fetuses, the incidence of embryonic death, body weight, body length, tail length, external forms, visceral organs, skeleton and degree of skeletal ossification.

In pups, no influence of CXM-AX were observed on live birth, viability and weaning indices, postnatal developments, body weight, external forms, visceral organs, skeleton, organ weights, sense, behavior, open field and avoidance response tests or reproductive performance.

Thus, in the present study, the maximum no-effect dose level of CXM-AX in dams was estimated to be about 100 mg/kg, but even 1,000 mg/kg dose level was found to exert no effect on the reproduction of dams or the next generation.