

Cefuroxime axetil (CXM-AX) の生殖試験 (Ⅱ)

—ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験—

古橋 忠和・加藤 育雄・五十嵐 祐子・仲 吉 洋
株式会社野村生物科学研究所

Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) の 50 mg/kg, 150 mg/kg および 500 mg/kg を雄ラットの交配前および交配期間中に、雌ラットの妊娠前および妊娠初期に、強制経口投与し、雌雄ラットおよびその胎子の発生に及ぼす影響について検討した。

1. 雄ラットでは、150 mg/kg 投与群および 500 mg/kg 投与群で一過性の軟便がみられた。摂餌量では、50 mg/kg 以上の投与各群で投与初期に減少が、150 mg/kg 以上の投与各群で投与第 22 日以降より増加がみられた。摂水量では、150 mg/kg 以上の投与各群で増加がみられた。しかしながら、平均体重に CXM-AX 投与の影響はみられなかった。

雄の血液学的検査では、CXM-AX 投与の影響はみられなかった。血清生化学的検査では、150 mg/kg 以上の投与各群で Cephalosporin 系抗生物質の投与で共通してみられる GOT 値および GPT 値の減少が認められた。

器官重量では、絶対重量ならびに相対重量ともに 150 mg/kg 以上の投与各群で盲腸重量の増加、500 mg/kg 投与群で carcass 重量の減少が認められた。

2. 雌ラットでは、50 mg/kg 以上の投与各群で一過性の軟便がみられた。平均体重については、500 mg/kg 投与群で妊娠期間中の体重増加の抑制が認められた。摂餌量では、50 mg/kg 以上の投与各群で投与初期に減少が、150 mg/kg 以上の投与各群で妊娠期間中を通じて増加がみられた。摂水量では、150 mg/kg 以上の投与各群で増加傾向がみられた。

妊娠 20 日の剖検では、雄と同様に盲腸重量の増加が 150 mg/kg 以上の投与各群でみられた。

発情期の出現頻度、交尾率および受胎率については、対照群と CXM-AX 投与各群との間にはみられなかった。

3. 胎子の観察において、平均黄体数、非着床率、平均着床数、死胚率およびその時期、ならびに平均生存胎子数について CXM-AX 投与の影響はなかった。また、生存胎子の性比、発育 (体長、尾長、体重、骨化程度)、外形・内部器官の異常、骨格の奇形および骨格変異の発現頻度についても CXM-AX 投与によると考えられる影響はみられなかった。

以上のことから、CXM-AX の妊娠前および妊娠初期における投与は、雌雄ラットの生殖能力、初期胚の発生、着床および胎子の子宮内発育に影響を与えないと判断され、本実験条件下における CXM-AX の無影響量は、雌雄ラットに対しては 50 mg/kg 付近、雌雄ラットの生殖能力およびその胎子に対しては 500 mg/kg と結論した。

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、ラットにおける妊娠前および妊娠初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 5 週齢の雄 (115 匹, 出荷時体重 130~150 g) および 7 週齢の雌 (168 匹, 出荷時体重 140~160 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、入荷時に検疫用として雄 4 匹、雌 4 匹を選び、血清反応による検査 (HVJ, *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みられなかった。

雄は入荷後 11 日間予備飼育し、入荷の 4, 8 および 11 日後に体重を測定した。この間、一般状態に異常がなく、体重増加の順調な動物を試験に用いた。雌は入荷後 25 日間予備飼育し、入荷の 4, 8, 11, 15, 18, 22 および 25 日後に体重を測定し、また、9 週齢で 5 日間性周期を観察した。この間、一般状態に異常がなく、体重増加も順調でかつ発情期の認められた動物を試験に用いた。

雌雄ともに入荷の 4 日後にラットの尾部に番号を動物用入れ墨器で記入する方法で動物の個体識別を行った。

動物は、室温 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、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.）および換気 20 回/時間に設定されたバリアー飼育室で、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 ケージの収容動物数は、予備飼育期間中の雄は 1 匹、雌は 2 匹、試験期間中は雌雄ともに 1 匹とし、週 1 回以上ケージを交換した。

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製）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ポリカーボネイト製給水瓶（摂水量測定時のみ）を用いて自由に摂取させた。飲料水中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。

3. 投与量および群構成

前報のラットにおける胎子の器官形成期投与試験¹⁾では、投与量を 100, 300 および 1,000 mg/20 ml/kg とした。本試験では前報に比べて投与期間が長いので投与液量を前報と同じとすることは手技的に困難である。よって、最高用量を長期投与可能最大量である 500 mg/10 ml/kg とし、以下 150 mg/kg および 50 mg/kg の 3 投与群ならびに対照群の 4 群で構成した。なお、500 mg/10 ml/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る。試験開始時の動物の体重範囲は雄で 207~232 g、雌で 200~230 g であり、各群の予備飼育期間中の体重の増加量、試験開始時の各群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群分けした。

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、投与液量は前述の長期投与可能最大量と考えられる 10 ml/kg とした。雄については、交配の為の雌との同居前 63 日間およびその後同居期間中を含めて 28 日間の計 91 日間、毎日 1 回午前中に、週 2 回測定した体重を基準にして投与した。雌については、同居前 14 日間および同居期間中を含めて妊娠 7 日まで、同居前および同居期間中は週 2 回測定した体重を基準にして、妊娠期間中は妊娠 0 日の体重を基準にして、毎日 1 回午前中に投与した。

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 時間以内に投与した。

6. 交配方法

以下の方法で雌雄ラットを同居交配した。いずれの場合も同居翌朝に毎日陰脂垢検査法で交尾の有無を調べ、陰脂垢中に精子を確認した日を妊娠 0 日とした。

(1) 1 回目交配方法

雄は 6 週齢より 63 日間の投与後、雌は 10 週齢より 14 日間の投与後、交尾確認までまたは最高 5 夜、雌雄 1:1 で同居させた。

(2) 2 回目交配方法

1 回目の同居で交尾しなかった動物について、雄は 6 週齢より 70 日間の投与後に、雌は 10 週齢より 21 日間の投与後に、交尾確認までまたは最高 5 夜、1 回目とは異なる同一群内の雌雄 1:1 の組合せで同居させた。

(3) 3 回目交配方法

2 回目の同居でも交尾しなかった動物について、雄は 6 週齢より 77 日間の投与後に無処置の雌ラットと、雌は 10 週齢より 28 日間の投与後、同一群内の交尾を確認できた雄ラットと 1:1 で、それぞれ交尾確認までまたは最高 5 夜同居させた。

7. 観察項目

(1) 雄に対する影響

投与期間中毎日 2 回（投与前および投与後約 2 時間）一般状態を観察し、体重を毎週 2 回定期的に測定した。摂餌量は、交配前の投与期間中に毎週 1 回 3 日間の摂餌量を計量し、それより 1 日 1 匹あたりの摂餌量を算出した。摂水量は、交配前の投与期間中に毎週 1 回給水瓶で 1 日間の摂水量を計量し、1 日 1 匹あたりの摂水量を算出した。

91 日間の投与翌日に全動物を pentobarbital sodium 麻酔下に腹大動脈より放血致死させたのち剖検し、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胸腺、精巣、精巣上

体、前立腺、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 の絶対重量を測定し、さらに最終体重を用いて相対重量を算出した。

また、剖検に先立ち pentobarbital sodium 麻酔下に後大静脈より採取した血液(EDTA-2 K 加血液)について、赤血球数および白血球数(RBC および WBC: 東亜医用電子株式会社製、自動血球計数装置, CC-108 使用)、hematocrit 値(毛細管遠心法, 12,000 r. p. m. × 5分)、hemoglobin 量(cyanmethemoglobin 法, 東亜医用電子株式会社製、Hemoglobin counter, HB-100 使用)を測定した。

さらに剖検に先立ち pentobarbital sodium 麻酔下に腹大動脈より採血した血液を室温に約 30 分間放置し、さらに氷中に約 30 分間静置した後、遠心分離(3,000 r. p. m. × 15分)して得た血清について、alkaline phosphatase (ALP: PNP 法)、transaminase (GOT: HENRY 変法, GPT: WRÓBLEWSKI 変法)、血糖(hexokinase 法)、総蛋白(biuret 法)、albumin (BCG 法)、尿素窒素(urease 法)、creatinine (JAFFÉ 法)、total bilirubin (MALLOY-EVELYN 変法)、total cholesterol (cholesterol esterase 法)を ABBOTT VP Bichromatic Analyzer により測定し、A/G 比を算出した。その他、Na⁺ および K⁺ (蛍光光度法, HITACHI 775 型蛍光光度計使用)、Cl⁻ (銀電極法, 平沼産業株式会社製, Chloride counter CL-5 M 使用)を測定した。

交尾を確認できなかった雄の精巢、精巢上体、精囊および前立腺について病理組織学的に検査した。なお、途中死亡例は速やかに剖検し、主要諸器官を病理組織学的に検査した。

(2) 雌に対する影響

交配前の投与期間中および同居期間中毎日 2 回(投与前および投与後約 2 時間)一般状態を観察し、体重を毎週 2 回定期的に測定した。また、摂餌量および摂水量を交配前の投与期間中のみ毎週 1 回雄と同様に測定した。なお、投与開始日から 14 日間および同居期間中は交尾を確認するまで、毎朝、腔脂垢法により性周期を検査した。

妊娠期間中は一般状態を妊娠 7 日までは毎日 2 回(投与前および投与後約 2 時間)、その後は毎日 1 回それぞれ観察した。体重は妊娠 7 日までは毎日、その後は 1 日おきに測定した。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。

妊娠 20 日に全ての妊娠動物を ether 麻酔下に大腿動脈より放血致死させたのち剖検し、子宮を摘出した。また、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胸腺、卵巣、

盲腸(+), 盲腸(-)および carcass の重量を測定した。

交尾率(交尾動物数/同居動物数)および受胎率(受胎動物数/交尾動物数)を各群ごとに算出した。

交尾したが妊娠を確認できなかった雌は交尾後 20 日に ether 麻酔下に大腿動脈より放血致死させ剖検し、卵巣および子宮を病理組織学的に検査した。なお、途中死亡例は速やかに剖検し、主要諸器官を病理組織学的に検査した。

(3) 胎仔に対する影響

黄体数、着床数、生存胎仔数ならびに死胚数とその状況(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。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。

Modified Bouin 液で固定した胎仔は、WILSON の free hand razor-blade section 法²⁾により頭部および腹部器官の異常を、西村の顕微解剖法³⁾により胸部の異常をそれぞれ実体顕微鏡下で検査した。

Ethanol 液で固定した胎仔は、Dawson の方法⁴⁾に準じて alizarin red S 染色を施し、骨格の奇形、変異、骨化の状況を検査した。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。

8. 統計学的処理

本試験で得られた数値は 1 動物あるいは 1 腹の平均をそれぞれ 1 標本として、対照群と CXM-AN 投与各群との間で等分散の検定を行ったのち、分散が等しい場合には STUDENT の方法で、分散が等しくない場合は ASPIN-WELCH の方法でそれぞれ t 検定を行った。なお、非着床率、死胚率、外形・内部器官の異常、骨格の奇形および骨格変異の発現率、骨化率、性比等に関する検定には WILCOXON の順位和検定⁵⁾を、交尾率、受胎率には χ^2 検定をそれぞれ用いた。

II. 結 果

1. 雄に対する影響

(1) 一般状態

途中死亡例は 50 mg/kg 投与群で投与第 60 日に 1 例、150 mg/kg 投与群で投与第 57 日に 1 例、投与第 67 日に 1 例、500 mg/kg 投与群で投与第 68 日に 1 例、投与第 71 日に 1 例にそれぞれみられた。これら 5 例の死亡例のうち 4 例は投与直後に、他の 1 例は投与後 60 分に死亡した。また、剖検では、いずれの動物でも肺に投与検体が認められたことから、誤投与による死亡と判断した。

Fig. 1 Mean body weight changes of male rats

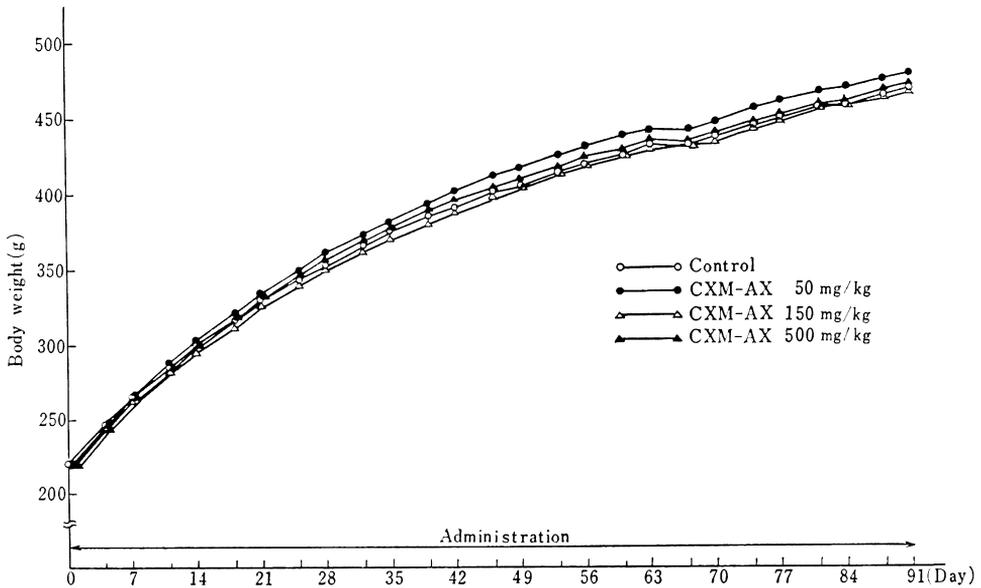


Table 1 Mean food and water consumptions of male rats

Compound	Control	CXM-AX			
Dose (mg/kg)		50	150	500	
No. of animals	22	22	22	22	
Food (g/day)	Day 1-4	22.9 ± 1.6	21.8 ± 1.6*	19.1 ± 1.9**	18.0 ± 2.1**
	8-11	23.1 ± 1.6	23.4 ± 1.8	23.2 ± 2.5	23.1 ± 2.0
	15-18	23.6 ± 2.0	23.3 ± 2.1	24.0 ± 2.5	24.0 ± 1.9
	22-25	23.1 ± 2.2	22.9 ± 2.0	24.2 ± 2.3	24.3 ± 1.9*
	29-32	22.7 ± 2.3	22.7 ± 1.7	24.5 ± 2.4*	24.3 ± 2.0*
	36-39	22.6 ± 2.0	22.5 ± 2.1	24.1 ± 2.3*	24.5 ± 1.9**
	43-46	23.2 ± 2.5	22.9 ± 2.0	25.2 ± 2.4**	24.9 ± 2.1*
	50-53	22.7 ± 2.2	22.4 ± 2.2	25.4 ± 2.7**	24.2 ± 2.9
	57-60	22.4 ± 2.6	22.2 ± 2.2	24.5 ± 2.2**(21)	24.4 ± 2.8*
Water (ml/day)	Day 2-3	33.0 ± 5.5	34.7 ± 6.9	43.0 ± 8.8**(20)	43.0 ± 7.9**
	9-10	35.5 ± 6.5	36.8 ± 8.5(21)	44.6 ± 7.4**(21)	48.3 ± 9.9**
	16-17	35.9 ± 11.0	35.6 ± 9.1	44.6 ± 4.7**(21)	48.8 ± 7.9**(20)
	23-24	37.5 ± 18.7	40.1 ± 16.1	48.0 ± 12.1 ⁺ (21)	46.0 ± 7.4(21)
	30-31	34.7 ± 11.2(20)	37.6 ± 12.6(21)	47.5 ± 13.9**	49.6 ± 7.7**
	37-38	32.0 ± 6.6(21)	38.8 ± 13.4 ⁺ (21)	43.7 ± 11.2**(21)	47.5 ± 8.2**
	44-45	32.9 ± 8.0	40.6 ± 16.3	44.3 ± 10.4**(20)	49.0 ± 14.1**(21)
	51-52	31.2 ± 10.1	33.7 ± 10.0	39.8 ± 6.1**(20)	41.7 ± 7.4**
	58-59	34.0 ± 14.2(21)	35.9 ± 9.2	42.2 ± 8.4 ⁺ (21)	45.7 ± 9.5**

Mean ± S.D.

The no. in the parenthesis indicates no. of animals

* 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)

対照群および 50 mg/kg 投与群では、死亡例を除いて一般状態に異常は認められなかったが、軟便が 150 mg/kg 投与群では投与第 50 日から投与第 55 日の間に 1 例で、また、500 mg/kg 投与群では投与第 11 日から投与第 57 日の間に 1~10 例でそれぞれ一過性にみられた。

(2) 体重

各群の平均体重の変動を Fig. 1 に示した。

平均体重および投与第 0 日から 91 日までの体重増加量については、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。

(3) 摂餌量および摂水量

各群の平均摂餌量および摂水量の変動を Table 1 に示した。

摂餌量に関しては、減少が 50 mg/kg 以上の投与各群で投与第 1~4 日に、また、増加が 150 mg/kg 投与群で投与第 29~32 日、36~39 日、43~46 日、50~53 日および 57~60 日に、500 mg/kg 投与群では投与第 22~25 日、29~32 日、36~39 日、43~46 日および 57~60 日に、いずれも対照群に比べて統計学的に有意に認められた。

摂水量に関しては、50 mg/kg 投与群では投与第 37~38 日に、150 mg/kg 投与群では投与第 2~3 日、9~10 日、16~17 日、23~24 日、30~31 日、37~38 日、44~45 日、51~52 日および 58~59 日に、500 mg/kg 投与群では投与第 2~3 日、9~10 日、16~17 日、30~31 日、37~38 日、44~45 日、51~52 日および 58~59 日

Table 2 Hematological examinations of male rats

Compound	Control	CXM-AX		
		Dose (mg/kg)	50	150
No. of animals	22	21	20	20
RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	1,014 \pm 33	1,028 \pm 47	994 \pm 48	1,002 \pm 49
Hematocrit (%)	46.6 \pm 1.5	46.4 \pm 1.1	46.3 \pm 1.1	46.4 \pm 1.3
Hemoglobin (g/dl)	16.1 \pm 0.5	16.1 \pm 0.4	16.1 \pm 0.4	16.2 \pm 0.5
WBC ($10^2/\text{mm}^3$)	69 \pm 15	62 \pm 14	57 \pm 15**	51 \pm 16**

Mean \pm S.D.

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

Table 3 Serum biochemical analysis of male rats

Compound	Control	CXM-AX		
		Dose (mg/kg)	50	150
No. of animals	22	21	20	20
ALP (IU/l)	199 \pm 74	192 \pm 64	190 \pm 67	210 \pm 58
GOT (IU/l)	114 \pm 29	105 \pm 28	93 \pm 19**	94 \pm 16**
GPT (IU/l)	60 \pm 35	49 \pm 16	38 \pm 12 ⁺	37 \pm 7**
Glucose (mg/dl)	199 \pm 20	193 \pm 16	182 \pm 12**	190 \pm 22
Total protein (g/dl)	5.8 \pm 0.3	5.6 \pm 0.3*	5.4 \pm 0.2**	5.4 \pm 0.3**
Albumin (g/dl)	3.3 \pm 0.2	3.3 \pm 0.2	3.2 \pm 0.1*	3.2 \pm 0.2*
A/G ratio	1.37 \pm 0.13	1.46 \pm 0.18	1.47 \pm 0.14*	1.50 \pm 0.12**
Blood urea nitrogen (mg/dl)	22 \pm 2	22 \pm 1	23 \pm 2	22 \pm 2
Creatinine (mg/dl)	0.76 \pm 0.05	0.76 \pm 0.07	0.76 \pm 0.10	0.75 \pm 0.06
Total bilirubin (mg/dl)	0.31 \pm 0.08	0.27 \pm 0.06	0.23 \pm 0.07**	0.23 \pm 0.10*
Total cholesterol (mg/dl)	72 \pm 11	67 \pm 8	74 \pm 9	69 \pm 9
Na ⁺ (mEq/l)	141 \pm 1	142 \pm 2 ⁺	142 \pm 1	142 \pm 2
K ⁺ (mEq/l)	4.6 \pm 0.2	4.6 \pm 0.3	4.6 \pm 0.1	4.6 \pm 0.3
Cl ⁻ (mEq/l)	102 \pm 2	103 \pm 1	102 \pm 1	103 \pm 2

Mean \pm S.D.

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

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

に、いずれも対照群に比べて統計学的に有意な増加が認められた。

(4) 血液学的検査

血液学的検査の結果を Table 2 に示した。

150 mg/kg 以上の投与各群で、白血球数の減少が対照群に比べて統計学的有意差としてみられた。

(5) 血清生化学的検査

血清生化学的検査の結果を Table 3 に示した。

50 mg/kg 以上の投与各群で総蛋白値の減少, 150 mg/kg 以上の投与各群で GOT 値, GPT 値, アルブミン値

および総ビリルビン値の減少, A/G 比の増加が、いずれも対照群と比べて統計学的有意差をもって認められた。なお, 50 mg/kg 投与群で Na^+ 値の増加, 150 mg/kg 投与群で血糖値の減少が対照群と比べて統計学的有意差としてみられたが, 500 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。

(6) 剖検所見

対照群, 50 mg/kg 投与群および 150 mg/kg 投与群では異常はみられなかった。500 mg/kg 投与群では3例の胃内に検体の固形化物が認められた。

Table 4 Mean absolute and relative organ weights of male rats

Compound	Control	CXM-AX		
		50	150	500
Dose (mg/kg)				
No. of animals	22	21	20	20
Final body weight (g)	468 ± 41	478 ± 33	467 ± 45	470 ± 31
Carcass (g)	378 ± 34	383 ± 29	363 ± 39	358 ± 24*
(g %)	81 ± 1	80 ± 2	78 ± 2**	76 ± 2**
Heart (mg)	1,219 ± 122	1,225 ± 78	1,148 ± 120	1,174 ± 115
(mg %)	261 ± 17	257 ± 17	246 ± 19*	251 ± 23
Lung (mg)	1,436 ± 186	1,450 ± 124	1,378 ± 138	1,359 ± 132
(mg %)	307 ± 26	304 ± 29	296 ± 24	290 ± 26*
Liver (g)	15.7 ± 2.1	15.8 ± 1.2	14.7 ± 1.6	14.6 ± 1.8
(g %)	3.3 ± 0.2	3.3 ± 0.2	3.2 ± 0.2**	3.1 ± 0.2**
Kidneys (g)	2.65 ± 0.26	2.77 ± 0.27	2.76 ± 0.23	2.76 ± 0.27
(g %)	0.57 ± 0.03	0.58 ± 0.04	0.59 ± 0.05*	0.59 ± 0.04
Spleen (mg)	787 ± 90	801 ± 90	787 ± 113	777 ± 97
(mg %)	169 ± 18	168 ± 16	168 ± 16	165 ± 16
Adrenals (mg)	54 ± 7	55 ± 8	61 ± 7**	56 ± 8
(mg %)	11 ± 2	12 ± 2	13 ± 2**	12 ± 1
Thymus (mg)	345 ± 73	362 ± 74	353 ± 66	326 ± 82
(mg %)	74 ± 14	76 ± 17	76 ± 14	69 ± 17
Testes (g)	3.46 ± 0.29	3.46 ± 0.23	3.39 ± 0.24	3.46 ± 0.21
(g %)	0.74 ± 0.06	0.73 ± 0.06	0.73 ± 0.08	0.74 ± 0.05
Epididymides (mg)	1,302 ± 111	1,305 ± 93	1,275 ± 118	1,252 ± 108
(mg %)	279 ± 24	274 ± 28	275 ± 34	267 ± 20
Prostate (mg)	573 ± 145	533 ± 124	576 ± 141	477 ± 102*
(mg %)	122 ± 27	112 ± 27	124 ± 33	102 ± 23*
Cecum + (g)	8.4 ± 2.7	8.7 ± 1.3	20.3 ± 3.8**	27.6 ± 5.3**
(g %)	1.8 ± 0.5	1.8 ± 0.3	4.4 ± 0.9**	5.9 ± 1.2**
Cecum - (g)	1.77 ± 0.32	1.74 ± 0.45	2.62 ± 0.63**	2.81 ± 0.51**
(g %)	0.38 ± 0.06	0.36 ± 0.09	0.56 ± 0.11**	0.60 ± 0.11**

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

(7) 器官重量

器官重量を Table 4 に示した。

絶対重量では、150 mg/kg 以上の投与各群で盲腸 (+) および盲腸 (-) 重量の増加、500 mg/kg 投与群で carcass および前立腺重量の減少がいずれも対照群に比べて統計学的有意差をもって認められた。また、150 mg/kg 投与群で副腎重量の増加が対照群と比べて統計学的有意差として認められたが、500 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。

相対重量では、150 mg/kg 以上の投与各群で盲腸 (+) および盲腸 (-) 重量の増加、carcass および肝臓重量の減少、500 mg/kg 投与群で肺および前立腺重量の減少がいずれも対照群に比べて統計学的に有意差をもって認められた。また、150 mg/kg 投与群では心臓重量の減少、腎臓および副腎重量の増加が対照群に比べて統計学的有意差としてみられたが、500 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。

2. 同居前および同居期間中の雌に対する影響

(1) 一般状態

途中死亡例は 500 mg/kg 投与群で投与第 8 日に 1 例にみられた。この死亡例は投与直後に死亡し、また剖検では、肺に投与検体が認められた以外に異常はなく、誤投与による死亡と判断した。

一般状態の異常は対照群ではみられなかったが、軟便が 50 mg/kg 投与群で投与第 4 日に 1 例に、150 mg/kg 投与群で投与第 2 日に 2 例に、500 mg/kg 投与群で投与第 8 日に 1 例にそれぞれ認められた。

(2) 体重

各群の平均体重の変動は Fig. 2 に示したように、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。

(3) 摂餌量および摂水量

各群の平均摂餌量および平均摂水量の変動を Table 5 に示した。

50 mg/kg 以上の投与各群で、投与第 1 ~ 4 日に摂餌量の減少ならびに投与第 2 ~ 3 日に摂水量の増加が対照群に比べて統計学的に有意に認められた。

(4) 性周期

平均発情頻度は Table 6 に示したように、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。

3. 交尾率および受胎率に対する影響

交尾率および受胎率を Table 6 に示した。

同居期間中に交尾しなかった動物は、雄では対照群で 1 例、500 mg/kg 投与群で 1 例にそれぞれみられたが、雌では全例が交尾し、雌雄ともに交尾率については対照

Fig. 2 Mean body weight changes of female rats

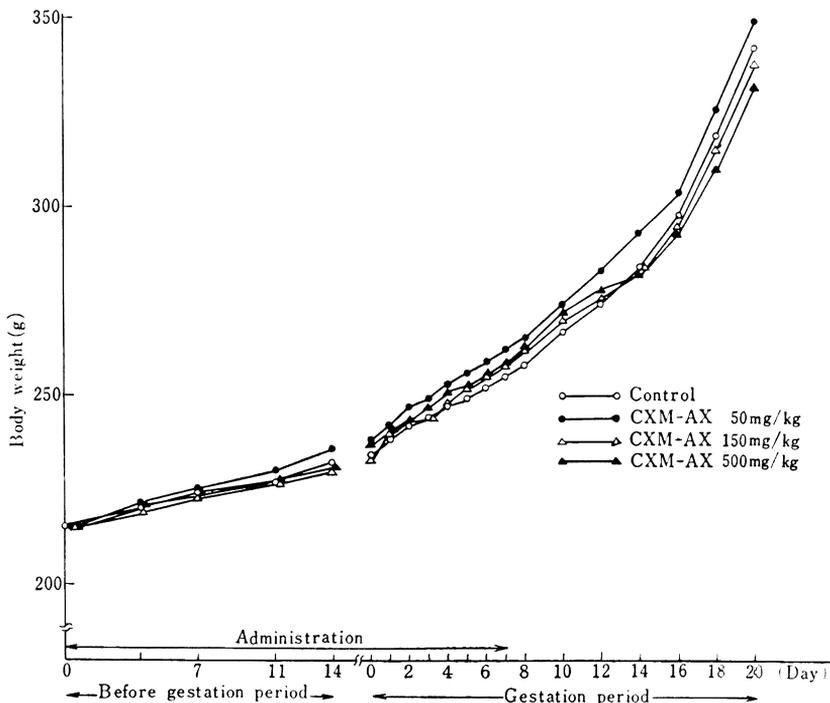


Table 5 Mean food and water consumptions of female rats

Compound	Control	CXM-AX		
		50	150	500
Food (g/day)				
Before mating period				
No. of animals	22	22	22	22
Day 1-4	15.8 ± 1.3	14.7 ± 1.4**	12.6 ± 1.2**	11.7 ± 2.4**
8-11	15.3 ± 2.4	16.5 ± 1.2	15.4 ± 1.2	15.0 ± 1.1(21)
Gestation period				
No. of animals	21	22	22	18
Day 1-4	15.4 ± 1.8	16.2 ± 2.1	17.4 ± 1.4**	16.2 ± 1.4
4-7	16.6 ± 1.8	17.5 ± 2.5	18.8 ± 1.5**	18.0 ± 1.7*
7-10	17.3 ± 2.4	17.9 ± 2.2	20.3 ± 4.0**	18.8 ± 1.6 ⁺
10-13	19.4 ± 2.1	19.3 ± 2.0	21.2 ± 1.9**	21.3 ± 2.3*
13-17	20.1 ± 1.7	20.1 ± 1.8	21.8 ± 1.9**	21.5 ± 1.8*
17-20	20.5 ± 1.6	20.4 ± 1.9	21.8 ± 1.8*	21.2 ± 1.5
Water (ml/day)				
Before mating period				
No. of animals	22	22	22	22
Day 2-3	25.9 ± 4.8	29.6 ± 6.4*	30.0 ± 5.0**(21)	31.9 ± 10.2 ⁺
9-10	31.8 ± 11.4(20)	29.6 ± 11.0	36.0 ± 9.2	32.5 ± 7.6(21)
Gestation period				
No. of animals	21	22	22	18
Day 2-3	38.0 ± 13.8	31.7 ± 6.9	44.2 ± 12.0	38.9 ± 7.7
5-6	32.7 ± 7.8	33.3 ± 13.6	41.7 ± 9.2**	39.9 ± 7.8**
8-9	37.6 ± 16.8	33.8 ± 9.9	47.9 ± 18.4	40.1 ± 9.6
11-12	41.0 ± 14.3	40.4 ± 8.2	55.2 ± 13.5**	48.2 ± 7.4
14-15	39.3 ± 7.5	40.5 ± 8.7	51.8 ± 9.6**	48.8 ± 9.7**
18-19	43.5 ± 11.5	47.9 ± 10.8	52.6 ± 10.1**	48.3 ± 10.9

Mean ± S.D.

The no. in the parenthesis indicates no. of animals

* 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)

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。

交尾はしたが雌を妊娠させ得なかった雄または妊娠しなかった雌がそれぞれ対照群で1例、500 mg/kg 投与群で3例にみられたが、雌雄ともに受胎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認められなかった。

交尾しなかった雄の精巣、精巣上体、精囊および前立腺、交尾しても妊娠しなかった雌の卵巣、子宮の肉眼的および病理組織学的検査では、全く異常はみられなかった。

4. 妊娠期間中の雌に対する影響

(1) 一般状態

途中死亡例は対照群、CXM-AX 投与各群ともに1例も認められなかった。

対照群、CXM-AX 投与各群ともに一般状態に異常はみられなかった。

(2) 体重

各群の平均体重の変動を Fig. 2 に示した。

平均体重については、対照群と CXM-AX 投与各群との間に統計学的有意差は認められなかった。妊娠0日から20日までの体重増加量については、500 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。

(3) 摂餌量および摂水量

各群の平均摂餌量ならびに平均摂水量の変動を Table 5 に示した。

摂餌量に関しては、150 mg/kg 投与群で妊娠1~4日、4~7日、7~10日、10~13日、13~17日および17~20日に、500 mg/kg 投与群で妊娠4~7日、7~10日、10~13日および13~17日に増加が対照群に比べて

Table 6 Frequency of estrus, copulation index and fertility index

Compound		Control	CXM-AX		
Dose (mg/kg)			50	150	500
No. of animals		22	22	22	21
Frequency of estrus ^{a)}		3.2±0.4 ^{b)}	3.3±0.6	3.1±0.4	3.1±0.3
Male					
Copulation ^{c)} index	1 st	20/22	20/21	21/21	21/22
	2 nd	0/2	1/1	—	0/1
	3 rd	1/2	—	—	0/1
	Total	21/22	21/21	21/21	21/22
Fertility ^{d)} index	1 st	19/20	20/20	21/21	18/21
	2 nd	—	1/1	—	—
	3 rd	1/1	—	—	—
	Total	20/21	21/21	21/21	18/21
Female					
Copulation index	1 st	20/22	21/22	22/22	20/21
	2 nd	0/2	1/1	—	0/1
	3 rd	2/2	—	—	1/1
	Total	22/22	22/22	22/22	21/21
Fertility index	1 st	19/20	21/21	22/22	17/20
	2 nd	—	1/1	—	—
	3 rd	2/2	—	—	1/1
	Total	21/22	22/22	22/22	18/21

^{a)} No. of estrus during administration period before coupling

^{b)} Mean ± S.D.

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

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

Table 7 Mean absolute organ weights of dams on day 20 of gestation

Compound		Control	CXM-AX		
Dose (mg/kg)			50	150	500
No. of dams		21	22	22	18
Final body weight	(g)	342 ± 24	349 ± 18	338 ± 16	332 ± 19
Carcass	(g)	211 ± 14	216 ± 12	204 ± 10	201 ± 10**
Heart	(mg)	751 ± 58	770 ± 68	735 ± 54	723 ± 57
Lung	(mg)	1,108 ± 130	1,070 ± 73	1,089 ± 97	1,029 ± 73 ⁺
Liver	(g)	11.8 ± 0.9	12.0 ± 1.2	11.9 ± 0.9	11.4 ± 0.9
Kidneys	(g)	1.52 ± 0.10	1.52 ± 0.09	1.55 ± 0.10	1.49 ± 0.09
Spleen	(mg)	597 ± 54	613 ± 58	614 ± 80	554 ± 69*
Adrenals	(mg)	68 ± 10	67 ± 8	66 ± 6	68 ± 7
Thymus	(mg)	235 ± 40	230 ± 39	223 ± 36	203 ± 44*
Ovaries	(mg)	103 ± 13	104 ± 15	105 ± 13	104 ± 13
Cecum +	(g)	4.5 ± 0.6	4.9 ± 1.0	7.4 ± 1.7 ⁺⁺	7.8 ± 1.5 ⁺⁺
Cecum -	(g)	0.99 ± 0.15	1.07 ± 0.16	1.79 ± 0.43 ⁺⁺	2.00 ± 0.32 ⁺⁺

Mean ± S.D.

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

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

Cecum + : Cecum with contents

Cecum - : Cecum without contents

統計学的有意差としてみられた。

摂水量に関しては、150 mg/kg 投与群で妊娠 5～6 日、11～12 日、14～15 日および 18～19 日に、500 mg/kg 投与群で妊娠 5～6 日および 14～15 日にいずれも対照群に比べて統計学的に有意な増加が認められた。

(4) 剖検所見

妊娠 20 日の剖検所見としては、全例に特記すべき異常は認められなかった。

(5) 器官重量

妊娠 20 日剖検時の器官の絶対重量を Table 7 に示した。

150 mg/kg 以上の投与各群で盲腸 (+) および盲腸 (-) 重量の増加、500 mg/kg 投与群で carcass, 肺, 脾臓および胸腺重量の減少がそれぞれ対照群に比べて統計学的に有意差をもって認められた。

5. 胎子に対する影響

(1) 胎子の生存性

胎子の観察結果を Table 8 に示した。

平均黄体数および平均着床数では対照群と 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。また、非着床率は、50 mg/kg 投与群で 5.0%, 150 mg/kg 投与群で 3.6%, 500 mg/kg 投与群で 6.5% であり、対照群の 7.9% と比べていずれも統計学的有意差はみられなかった。

CXM-AX 投与各群の死胚率は、50 mg/kg 投与群で 2.3%, 150 mg/kg 投与群で 3.0%, 500 mg/kg 投与群で 2.3% であり、対照群の 6.3% に比べていずれも統計学的有意差はみられなかった。また、死胚の死亡時期、平均生存胎子数および性比についても、対照群と CXM-AX 投与各群との間に差はみられなかった。

Table 8 Observations of fetuses

Compound	Control	CXM-AX		
		50	150	500
Dose (mg/kg)				
No. of dams	21	22	22	18
Mean no. of corpora lutea	13.2 ± 1.6	12.7 ± 1.6	12.8 ± 1.6	12.8 ± 1.2
Preimplantation loss (%)	7.9	5.0	3.6	6.5
Mean no. of implantations	12.1 ± 1.6	12.0 ± 1.7	12.3 ± 1.4	12.0 ± 2.5
Dead implantations (%)				
Resorptions	3.9	1.9	2.2	1.9
Placental remnants	2.4	0.4	0.4	0.5
Macerated fetuses	0	0	0.4	0
Dead fetuses	0	0	0	0
Total dead implantations	6.3	2.3	3.0	2.3
Mean no. of live fetuses	11.4 ± 2.5	11.8 ± 1.5	12.0 ± 1.6	11.7 ± 2.8
Sex ratio (Male/Female)	1.03	0.89	0.88	1.11
Mean body length (mm)				
Male	38.6 ± 0.8	38.6 ± 0.8	38.3 ± 0.6	38.2 ± 0.6
Female	37.9 ± 1.1	37.8 ± 0.7	37.9 ± 0.6	37.7 ± 0.7
Mean tail length (mm)				
Male	14.1 ± 0.5	14.0 ± 0.6	14.1 ± 0.5	13.9 ± 0.6
Female	14.1 ± 0.6	13.9 ± 0.7	14.0 ± 0.6	13.8 ± 0.6
Mean body weight (g)				
Male	3.80 ± 0.24	3.79 ± 0.25	3.66 ± 0.20*	3.71 ± 0.27
Female	3.58 ± 0.25	3.51 ± 0.21	3.50 ± 0.20	3.50 ± 0.28
Mean placental weight (mg)				
Male	475 ± 55	455 ± 40	450 ± 36	440 ± 68
Female	470 ± 52	436 ± 28 ⁺	436 ± 42*	427 ± 90
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)

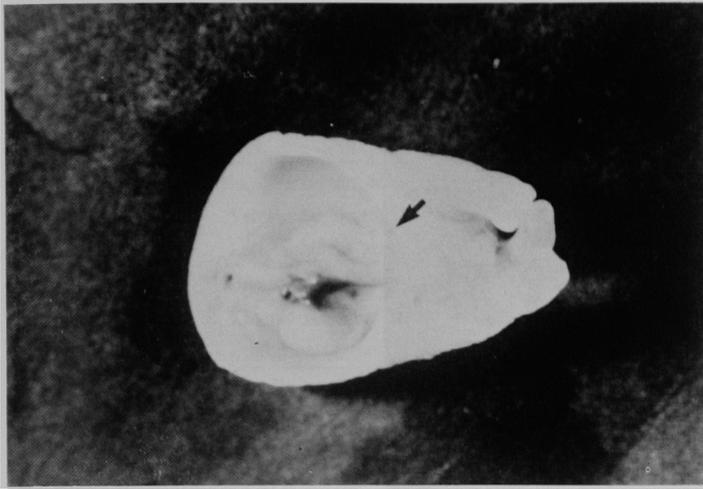


Photo.1 Left umbilical artery (control)

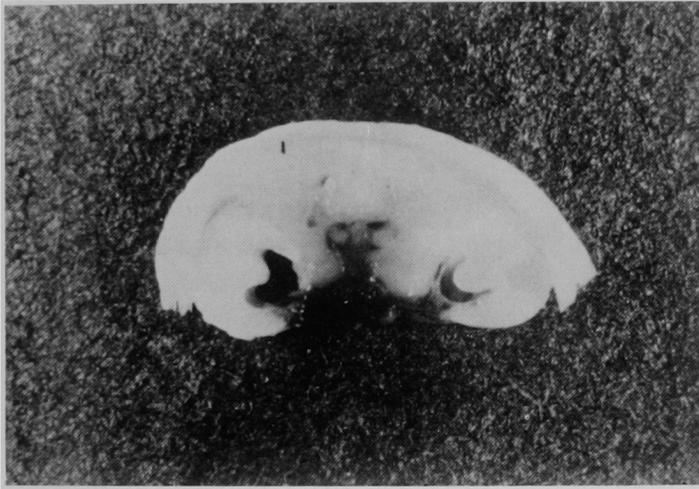


Photo.2 Dilatation of the renal pelvis (CXM-AX 150 mg/kg)

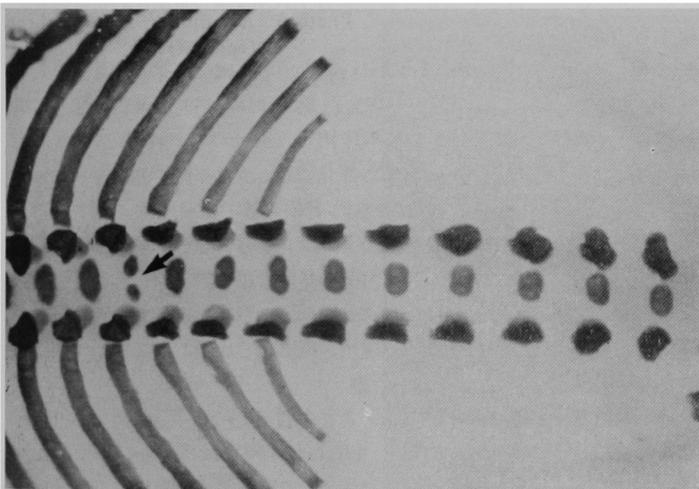


Photo.3 Splitting of ossification center of the thoracovertebral body (control)

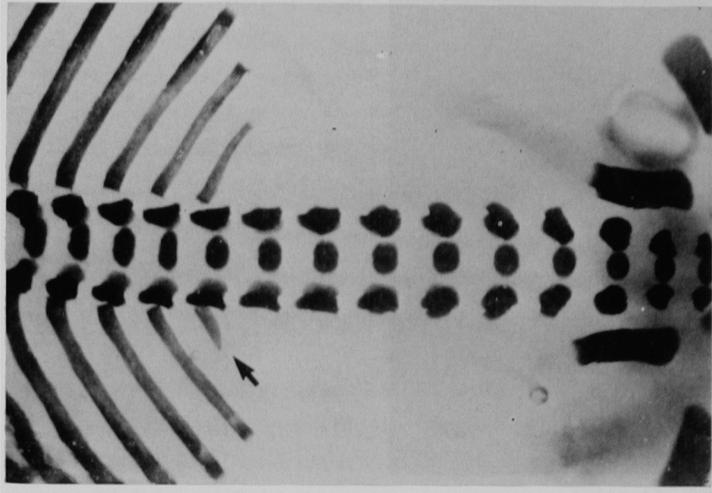


Photo. 4 Shortness of the 13th rib (CXM-AX 150 mg/kg)

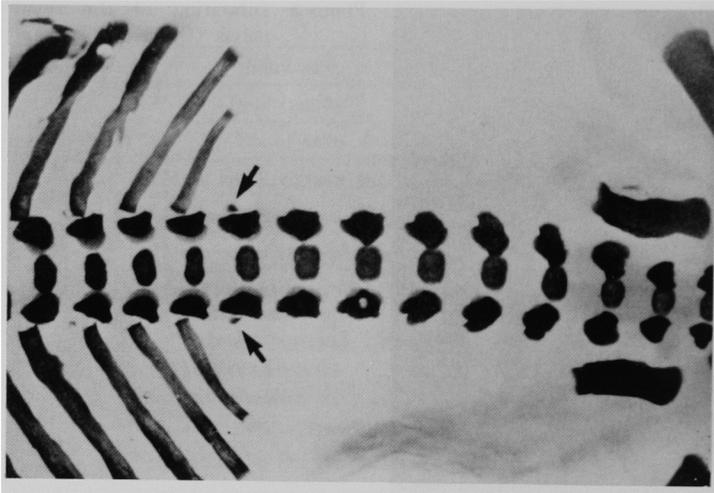


Photo. 5 Lumbar ribs (CXM-AX 50 mg/kg)

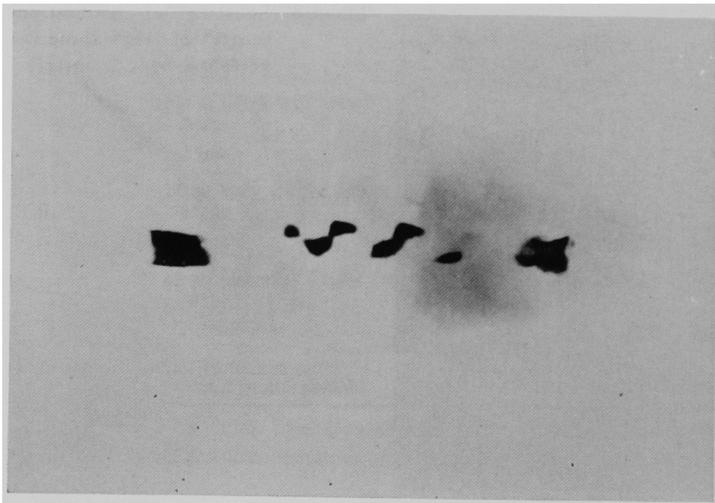


Photo. 6 Asymmetry of sternebrae (control)

Table 9 Visceral examinations of fetuses

Compound	Control	CXM AX		
		Dose (mg/kg)	50	150
No. of dams	21	22	22	18
No. of fetuses examined	116	126	128	101
Ventricular septal defect (%)	0.9	0	0.8	1.0
Left umbilical artery (%)	1.7	1.6	0.8	1.0
Persistent right azygos vein (%)	0.9	2.4	0.8	0
Thymic remnant in the neck (%)	7.8	18.3	9.4	19.8
Dilatation of the renal pelvis (%)	0	0	1.6	0

生存胎仔の体長および尾長では、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。体重については、150 mg/kg 投与群の雄でのみ統計学的に有意な減少がみられたが、500 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。胎盤重量では、50 mg/kg 投与群および 150 mg/kg 投与群の雌で対照群と比べて統計学的に有意な減少がみられたが、500 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。

生存胎仔の外形異常は、対照群、CXM-AX 投与各群ともにみられなかった。

(2) 生存胎仔の内部器官検査

生存胎仔の内部器官検査の結果を Table 9 に示した。心室中隔欠損、左側臍動脈 (Photo. 1)、右側奇静脈遺残、胸腺の頸部残留および腎盂拡張 (Photo. 2) が対照群および CXM-AX 投与各群で散見されたが、これらの発現頻度にはいずれも対照群と 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。

(3) 生存胎仔の骨格検査

生存胎仔の骨格観察の結果を Table 10 に示した。骨格奇形は対照群、CXM-AX 投与各群ともにみられなかった。

骨格変異としては、胸椎体化骨核の分離 (Photo. 3)、第 13 肋骨の短縮 (Photo. 4)、腰肋 (Photo. 5) および胸骨分節の非対称 (Photo. 6) が対照群および CXM-AX 投与各群で散見されたが、これらの発現頻度についてはいずれも対照群と 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。骨化の程度に関しては、150 mg/kg 投与群で第 5 頸椎の骨化率の減少が対照群と比べて統計学的に有意に認められたが、500 mg/kg 投与群では有意差は認められなかった。

III. 考 察

Cephalosporin 系抗生物質である CXM-AX の 50 mg/kg、150 mg/kg および 500 mg/kg を雄ラットの交配前および交配期間中に、雌ラットの妊娠前および妊娠

初期に強制経口投与し、雌雄ラットおよびその胎仔の発生に及ぼす影響について検討した。

投与期間中の一般状態の異常としては、軟便が雄では 150 mg/kg 投与群で投与中期に、500 mg/kg 投与群で投与初期から中期に、雌では 50 mg/kg 以上の投与各群で投与初期にそれぞれ一過性にみられたが、これらは抗生物質である CXM-AX 投与による腸内細菌叢の変化によるもの^{6,7)}と推察された。

平均体重については雄では、CXM-AX 投与の影響はみられなかった。雌では 500 mg/kg 投与群で妊娠期間中の体重増加量に有意な減少がみられたが、妊娠 20 日の剖検で平均生存胎仔数および生存胎仔の平均体重には対照群と比べて差は認められなかった。

摂餌量については、50 mg/kg 以上の投与各群の雌雄で投与初期に減少がみられた。なお 150 mg/kg 以上の投与各群の雄で投与第 22 日以後より摂餌量の軽度な増加が認められた。雌でも 150 mg/kg 以上の投与各群ではほぼ全妊娠期間中を通じて摂餌量に増加傾向がみられた。この摂餌量の増加は、雌雄ともにいずれも軽度であること、雄では体重の推移に差がみられないことから、CXM-AX の影響としても軽微と考えられた。

摂水量については、雄では 150 mg/kg 以上の投与各群で、投与初期から投与期間を通じて増加が認められた。また、雌でも 150 mg/kg 以上の投与各群で、投与初期から妊娠期間を通じて増加傾向がみられた。この摂水量の増加は、雌雄ともに軟便との関連がうかがわれた。

雄の血液学的検査の結果、150 mg/kg 以上の投与各群で白血球数の減少が認められたが、CXM-AX のラットにおける慢性毒性試験⁸⁾では 0.5 g/kg の経口投与で白血球数に CXM-AX 投与の影響はみられず、本試験での白血球数の減少は軽度であることから CXM-AX 投与に起因するものではないと判断した。雄の血清生化学的検査の結果、50 mg/kg 以上の投与各群で総蛋白値の減少、150 mg/kg 以上の投与各群でアルブミン値の減少お

Table 10 Skeletal examinations of fetuses

Compound	Control	CXM-AX		
		Dose (mg/kg)	50	150
No. of dams	21	22	22	18
No. of fetuses examined	123	133	135	110
Malformations (%)	0	0	0	0
Variations				
Splitting of ossification center of the thoraco-vertebral body (%)	1.6	0	0	0
Shortness of the 13th rib (%)	0	0.8	0.7	0
Lumbar rib (%)	1.6	3.0	0.7	0.9
Asymmetry of the sternbrae (%)	0.8	0	0	0
Degree of ossification				
Cranial bone (%)	99.2	100	100	100
Atlas (%)	0	0	0	0
Axis (%)	0	0	0	0
Cervical vertebra 3 (%)	1.6	1.5	0	0
4 (%)	8.9	5.3	0	2.7
5 (%)	16.3	9.0	2.2 [#]	6.4
6 (%)	24.4	14.3	9.6	10.9
7 (%)	69.1	49.6	56.3	57.3
No. of caudal vertebrae	5.1±0.8 ^{a)}	4.9±0.5	4.9±0.5	4.8±0.8
Sternebra				
1 (%)	99.2	100	100	100
2 (%)	97.6	100	100	100
3 (%)	98.4	100	100	100
4 (%)	98.4	100	100	100
5 (%)	74.8	75.9	69.6	68.2
6 (%)	94.3	97.0	96.3	96.4
Fore limb bones				
Distal phalanx	9.8±0.5 ^{a)}	10.0±0.1	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	2.6±1.3	2.4±1.3	2.1±1.5	2.9±1.2
Metacarpal bone	7.9±0.3	8.0±0.1	8.0±0.1	8.0±0.1
Hind limb bones				
Distal phalanx	9.9±0.4 ^{a)}	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	8.3±0.5	8.3±0.5	8.1±0.2	8.3±0.6
Talus (%)	0	0	0	0
Calcaneus (%)	0	0	0	0

^{a)} Mean ± S.D.

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

よび A/G 比の増加が認められたが、生理的範囲内における変動であり、CXM-AX 投与の影響ではないと推察された。また、150 mg/kg 以上の投与各群で総ビリルビン値の減少が認められたが、軽度な変化であり CXM-AX 投与の影響ではないと考えられた。一方、150 mg/kg 以上の投与各群で GOT 値および GPT 値の減少が認められた。これらの変化は Cephalosporin 系抗生物質の投与によりしばしば認められているが、毒性学的意味は乏しいと推察された。

器官重量では、雄では絶対重量ならびに相対重量ともに、150 mg/kg 以上の投与各群で盲腸 (+) および盲腸 (-) 重量の増加、500 mg/kg 投与群で carcass 重量の減少が認められた。妊娠 20 日の雌では、150 mg/kg 以上の投与各群で盲腸 (+) および盲腸 (-) 重量の増加、500 mg/kg 投与群で carcass, 肺, 脾臓および胸腺重量の減少が認められた。雌雄にみられた盲腸重量の増加は、前述の一般状態における軟便とともに、抗生物質投与による盲腸内細菌叢の変化に起因するものと考えられた。雄の 500 mg/kg 投与群で前立腺重量の減少がみられたが、軽度な差であり、また、CXM-AX のラットにおける慢性毒性試験⁹⁾では前立腺重量に CXM-AX 投与による影響はみられておらず、本試験での前立腺重量の減少は CXM-AX 投与に起因するものではないと判断した。

発情期の出現頻度、交尾率および受胎率については、対照群と CXM-AX 投与各群との間に差が認められなかった。また、交尾しなかった雄の精巣、精巣上体、精囊および前立腺、交尾はしたが妊娠しなかった雌の卵巣および子宮の病理組織学的検査においても異常はみられなかった。

平均黄体数、非着床率、平均着床数、死胚率およびその死亡時期、平均生存胎仔数および性比では、対照群と CXM-AX 投与各群との間に差は認められず、CXM-AX 投与の影響はないと考えられた。生存胎仔の発育についても、体長、尾長、体重および骨化程度を指標とした場合には CXM-AX 投与の影響はないと推察した。また、生存胎仔に外形異常は全くみられず、内部器官の異常、骨格の奇形および変異の発現頻度についても、CXM-AX 投与によると考えられる異常はみられなかった。

以上のことから、CXM-AX の妊娠前および妊娠初期の

投与は、他の Cephalosporin 系抗生物質⁹⁻¹²⁾と同様に、雌雄ラットの生殖能力、初期胚の発生、着床および胎仔の子宮内発育に影響を与えないと判断され、CXM-AX の本実験条件下における無影響量は、雌雄ラットでは 50 mg/kg 付近、雌雄ラットの生殖能力およびその胎仔に対しては 500 mg/kg と結論した。

(試験実施期間 1983 年 7 月～1983 年 10 月)

文 献

- 1) 古橋忠和, 須田 宏, 村瀬えるみ, 仲吉 洋: 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。Chemotherapy 投稿中
- 2) WILSON, J.G.: Methods of administering agents and detecting malformations in experimental animals. Teratology: Principles and Techniques, pp. 262~272, Univ. of Chicago Press. Chicago, 1965
- 3) 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
- 4) DAWSON, A.B.: A note on the staining of the skeleton of cleared specimens with alizarin red S. Stain Technol. 1: 123~124, 1926
- 5) ウィルコクソン, ウィルコックス, 佐久間昭訳: 簡便統計手法, 日本レダリー (東京), 1969
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 竹内雅也, 木口雅夫, 橋本由佳里, 岡崎修三, 新保幸太郎, 田辺恒義: Cefuroxime axetil (CXM-AX) のラットにおける経口投与慢性毒性試験。Chemotherapy 投稿中
- 9) 小林文彦, 佐々木和則: Cefamandole のラット交配前および妊娠初期投与試験。Chemotherapy 27 (S-5): 649~657, 1979
- 10) 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
- 11) 田中弘子, 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
- 12) 古橋忠和, 上原正己, 仲吉 洋: Ceftazidime の安全性に関する研究 (VI)。Chemotherapy 31 (S-3): 928~939, 1983

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

—FERTILITY STUDY IN RATS—

TADAKAZU FURUHASHI, IKUO KATOH, YUKO IGARASHI and HIROSHI NAKAYOSHI
NRI Life Science

Fertility study on cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407), a newly developed cephalosporin antibiotic, was carried out in Sprague-Dawley rats. CXM-AX was given by oral administration to the females for 14 days before mating, in the mating period and in the early stage of gestation (from day 0 to 7 of gestation) and to the males for 63 days before mating and in the mating period, at daily doses of 50, 150 and 500 mg/kg.

In males, soft feces were found transiently (150 mg/kg or more). Food consumption decreased in the early stage of administration (50 mg/kg or more) and increased after day 22 of administration (150 mg/kg or more). Increase in water consumption was found in the groups treated with 150 mg/kg or more. However, there was no effect on body weight. No effect of CXM-AX was found in hematological examination in male rats. Serum biochemical examination revealed decrease in GOT and GPT levels (150 mg/kg or more) which are common to other cephalosporin antibiotics. Increase in weight of cecum (150 mg/kg or more) and the decrease in weights of the carcass (500 mg/kg) were observed.

In females, soft feces were found transiently (50 mg/kg or more). Suppression of body weight gain was observed during gestation period (500 mg/kg). Food consumption decreased in the early stage of administration (50 mg/kg or more) and increased during gestation period (150 mg/kg or more). Water consumption tended to increase (150 mg/kg or more). Increase in weight of cecum (150 mg/kg or more) was observed on day 20 of gestation.

No changes were observed in frequency of estrus, copulation index or fertility index.

Observation of fetuses revealed no influence on the number of corpora lutea, mortality of fertilized eggs before implantation, the number of implantations, incidence and stage of embryonic death and the number of live fetuses. No influences were also observed in sex ratio, developments of fetuses (body length, tail length, body weight, degree of skeletal ossification), external forms, visceral organs and skeleton.

Thus, it was inferred that CXM-AX had no influence on the reproductive performance in male and female rats, no lethal effect on fetuses in the early stage, no effect on implantation or development of fetuses in uterus. In the present study, the maximum no-effect dose level of CXM-AX in male and female rats was estimated to be about 50 mg/kg, and that on the reproductive performance in male and female rats and their fetuses, to be 500 mg/kg.