

Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の生殖に及ぼす影響

(2) 6315-S のラットにおける胎仔器官形成期投与試験

長谷川靖彦・竹川裕司・吉田豊彦

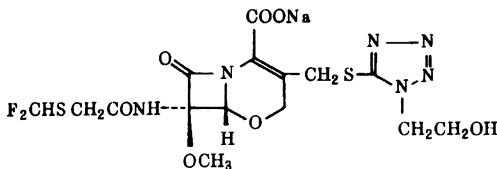
塩野義製薬株式会社研究所

Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) のラットにおける器官形成期静脈内投与試験を Cefazolin を対照薬として比較検討した。母動物の摂餌量の一過性の抑制と摂水量増加をもたらす 800 mg/kg/日, 1,600 mg/kg/日および 3,200 mg/kg/日の 6315-S 投与によって、胎仔致死性と催奇形性は認められなかったが、胎仔の子宮内発育が抑制された。そこで、さらに低用量の 6315-S を投与して検討したところ、200 mg/kg/日投与によって、胎仔の子宮内発育は影響されなかった。母動物の妊娠期間、分娩、哺育に 6315-S 投与の影響は認められなかった。6315-S 投与群の出生仔の体重増加は、2 週齢頃まで抑制的に経過し、3,200 mg/kg 投与群の雄性仔では、それ以後の体重増加も抑制的であった。しかし、出生仔の生存性、成長分化、反射機能、行動、性成熟、繁殖性、臓器重量、血漿生化学分析成績などに関して、6315-S 投与の影響は全く認められなかった。したがって、6315-S 投与が次世代仔の発達を遅滞させるとは考えられない。

これらの成績から、6315-S の最大無影響量は、胎仔生存性と催奇形性については 3,200 mg/kg/日、胎仔子宮内発育については 200 mg/kg/日、出生仔の体重増加については 1,600 mg/kg/日、出生仔の生存性、成長分化、反射機能、行動、性成熟、繁殖性などについては 3,200 mg/kg/日と推察された。

6315-S (Flomoxef sodium : FMOX) は塩野義製薬研究所で新規に合成された oxacephem 系の注射用抗生物質で Fig. 1 の構造を有している。今回、本剤の器官形成期投与の影響をラットを用いて検討したので報告する。

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



I. 実験材料および実験方法

1. 試験物質・投与検体

被験物質 6315-S (Lot No.3801) と対照薬 Cefazolin sodium (CEZ, 市販品) の原末を、それぞれ、日本薬局方生理食塩液 (大塚製薬) に 0.25 g (力価)/ml の濃度となるように、用時溶解し、これらを投与検体とした。

2. 動物・飼育管理

Sprague-Dawley 系ラット (Jcl : SD, 日本クレア) を雄は 9 週齢、体重 290~330 g、雌は 8 週齢、体重 170~210 g で購入し、1 週間の予備飼育を行なった後実験

に使用した。動物は床敷を入れたポリカーボネートケージ (日本クレア, 262(W)×425(D)×150(H)mm) に、雄ラットは 1 匹/ケージ、雌ラットは、交尾前は 1~2 匹/ケージ、交尾が成立して実験群へ配分した後は 1 匹/ケージで収容した。雄ラットと実験群へ配分した交尾成立雌ラットは目標 (KN-295, 夏目製作所) で個体識別した。これらラットは、温度 23±1℃, 相対湿度 55±10%, 室内換気 15 回/時、明時 (8 時~20 時)、暗時 (20 時~8 時) の照明サイクルに調節されたバリエー飼育室で維持した。飼料は 121℃で 7 分間オートクレーブした固型飼料 (CA-1, 日本クレア) を用いた。水は、水道水を 30 μm と 3 μm 径のフィルターで濾過した後、流水殺菌灯を照射したものを給水瓶に入れて与えた。これらは自由に摂取させた。

3. 妊娠動物の作出

腔脂垢検査によって交配適期 (通常、発情前期) と判定した雌ラットを雄ラットのケージに入れ、1 対 1 で 17 時から翌朝 8 時 30 分~9 時まで同居させ、腔脂垢中に精子を認めたものを交尾成立とし、この日を妊娠 0 日とした。各群に 35~36 匹の交尾成立雌ラットをランダムに配分した。

4. 投与方法

6315-Sの臨床適用経路は静脈内投与が予定されているので、ラットに対する投与は、尾静脈内へ1 ml/minの注入速度で行なった。投与容量は投与開始日の体重を基準にして算出し、以後、体重変化にともなう変更は行なわなかった。投与期間は妊娠7日から17日までの連続11日間とし、1日1回午前中に投与した。

5. 投与用量

予備実験で1群8~10例の妊娠ラットに6315-Sの800 mg/kg/日、1,600 mg/kg/日または3,200 mg/kg/日を妊娠7日から17日まで連続11日間静脈内投与して、母動物、胎仔、新生仔に対する影響を観察したところ母動物の体重増加には著変を認めなかったが、3,200 mg/kg投与群で投与初期の摂餌量が継続して低下した。妊娠21日の胎仔に対する影響として、6315-S投与3用量群ともに胎仔生存率の低下がみられ、800 mg/kgと3,200 mg/kg/日投与群では胎仔体重低下、さらに3,200 mg/kg投与群では胎盤重量低下もみられた。しかし、これら胎仔に対する影響はいずれも顕著でなく、また、外形異常胎仔は、3,200 mg/kg投与群における内反足1例(65例中)のみであった。分娩・哺育に関してはまったく影響がなく、生後4日齢までの新生仔の生存率や体重にも異常がなかった。

これらの成績から、6315-Sの3,200 mg/kg/日は母動物に対して軽度毒性用量と考えられるが、評価に足る充分数の胎仔および出生仔を得ることが可能と判断し、この用量を本実験における最高用量とした。以下、公比1/2で減じた1,600 mg/kg/日と800 mg/kg/日を、それぞれ中間用量および最低用量として設定した。

6315-Sの推定臨床常用量は40 mg/kg/日~80 mg/kg/日とされているので、最低用量の800 mg/kg/日は、推定臨床常用量の10~20倍に相当する。対照薬CEZに関しても、1群9~10例の妊娠ラットに800 mg/kg/日または1,600 mg/kg/日を同様に投与して予備検討したところ、1,600 mg/kg投与群では、4/9例の母動物が途中死亡したのに対して、800 mg/kg投与群では支障なく胎仔・新生仔を得ることが出来たので、本実験におけるCEZの投与用量として800 mg/kg/日を設定した。なお、対照群に対しては、最高用量投与群と等しい容量(12.8 ml/kg)の生理食塩水を同様に投与した。

6. 観察項目

妊娠0日および妊娠7日以降21日まで、毎日、母動物(F₀)の体重を測定した。また、妊娠期間中は摂餌量と摂水量を毎日計測した。

妊娠21日に各群22~23匹のF₀母動物をエーテル麻酔下で開腹し、ヘパリン添加注射筒で下大静脈から採血

後、胎仔の生存・吸収・浸軟・死亡を調べ、卵巣の妊娠黄体数を数えた。ついで、生存胎仔の外形異常の観察と性別を判定したのち、体重と胎盤重量を測定した。

各リッターの生存胎仔を、骨格観察用と内臓観察用にはほぼ半数ずつに分けた。骨格観察用の胎仔は、内臓除去、剥皮ののち、70%エタノールで固定し、アリザリンレッドS骨染色標本を作製したのち、実体顕微鏡下で骨格を観察した。内臓観察用胎仔はブアン液で固定後、粗大切片を作製し、実体顕微鏡下で内臓観察を行なった。

母動物は剖検し、心臓、肺、腎臓、肝臓、脾臓、副腎、胸腺、甲状腺、下垂体、顎下腺、脳、卵巣、および盲腸(内容物を含む)の重量を測定した。なお、両側性臓器は左右を合せて計量した。

母動物の血液はコールターカウンター・モデルSで血液検査を行ない、また、オートアナライザー SMA プラスマイクロシステム(Technicon)で血漿生化学分析を行なった。血液検査項目は、白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、ヘモグロビン量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、平均血球容積(MCV)、平均血球色素量(MCH)および平均血球色素濃度(MCHC)であった。血漿生化学分析の項目は、グルコース(glucose oxidase法)、総蛋白(biuret法)、アルブミン(BCG法)、クレアチニン(FOLIN-WU法)、尿葉窒素(diacyl-monoxime法)、GOT(UV法)、GPT(UV法)、ALP(BESSÉY-LOWRY法)、LDH(UV法)、コレステロール(LIEBERMAN-BURCHARD法)、総ビリルビン(JENDRASSIK-GROF法)とクロライド(mercuric thiocyanate法)であった。

各群12匹の母動物(F₀)は次世代仔(F₁)を自然分娩させ、哺乳仔に対する影響を観察した。すなわち、母動物について妊娠20日から妊娠25日の朝9時まで分娩の有無を観察し、分娩を認めた場合、分娩後16時間以内(0日齢)に生存仔数、死産仔数、母(F₀)および仔(F₁)の一般状態、F₁仔の外形観察を行なった。4日齢にリッターサイズを、原則として雌雄各4匹となるように調整した。リッターサイズが8匹未満の場合は、同じ群の同じ日齢のF₁仔を里子した。リッター調整後の余剰仔については外形および内臓異常を肉眼的に観察した。

F₁仔の生存率は、0日齢では着床数に対する0日齢の生存仔数、4日齢では0日齢の生存仔数に対する4日齢の生存仔数、各週齢での生存率はリッター調整後(4日齢)のF₁仔数に対する各週齢時の生存仔数の割合を求めた。

0, 4, 7, 14および21日齢にF₁仔の体重を測定した。

F₁仔の発育分化の指標として、4日齢に耳介開展、14日齢に腹部生毛、切歯萌出、17日齢に眼瞼開放の有無を各F₁仔について観察した。また、20日齢にすべてのF₁仔につき、自由落下反射、正向反射、視覚性起直し反応、耳介反射、音に対する驚愕反応（ガルトン笛による反射）、角膜反射および痛覚反応（tail clipping）を観察した。

21日齢の離乳時に、リッターあたり行動試験用および繁殖試験用にそれぞれ雌雄各1例のF₁仔を残し、他のF₁仔はこの時点で屠殺した。離乳時に母ラット（F₀）および屠殺用のF₁仔は、エーテル麻酔下で下大静脈から採血し、母ラットの血液は、妊娠21日屠殺母動物と同じ項目について血液検査および血漿生化学分析を行った。F₁仔については、血液検査のみ行なうこととしたが、F₁仔の場合混在する赤芽球が白血球として計数されるため、白血球数は測定項目から除外した。採血後、母ラット（F₀）およびF₁仔はいずれも剖検しつつ内臓を摘出しその重量を測定した。母ラットでは、妊娠21日屠殺母動物で測定した臓器以外に子宮重量も計量した。F₁仔では脳および下垂体の摘出、計量は行なわなかったが、雌性仔では母ラットと同じ臓器、雄性仔では精巣と前立腺も計量した。これらF₁仔は剥皮し、軟調X線撮影を行なって骨格系の観察を行なった。

行動試験用のF₁ラットは、3週齢にオープン・フィールド試験、4週齢にT型水迷路試験を行なった。オープン・フィールド試験は、各個体について1試行を行ない、観察時間は3分間とした。観察項目は、区画横切り回数、立ち上がり回数、洗顔と爪なめ回数、排便回数、排尿回数、中央区画潜伏時間である。T型水迷路試験は、各個体について5試行を連続して行ない、1試行は60秒間とし、各試行間の休憩は20秒間とした。観察項目は、出発点からゴールまでの遊泳時間、誤方向遊泳回数および60秒以内にゴールに到達できなかった回数等である。なお、このF₁ラットは試験終了後に屠殺、剖検した。

繁殖試験用のF₁ラットは、4週齢以降毎日、雌では腔開口、雄ではペニス先端の形態変化を指標として性成熟を観察し、10週齢まで各週齢時に体重を測定した。これらF₁ラットが10週齢に達した時点で、各群とも11～12ペアを設定し、同群内異腹仔間同居を行なった（第1回同居）。同居は2週間を限度とし、この間、毎日腔脂肪を採取し、精子の有無を調べた。精子を確認したペアは交尾成立として、直ちに雌雄ラットを分離して飼育し、次世代（F₂）を分娩させ、少なくとも分娩終了後16時間以内に、母（F₁）および仔（F₂）ともに屠殺した。

なお、母ラットについてはF₀ラットの場合と同様に採血、剖検、臓器重量測定を行ない、血液検査、血漿生化学分析も行なった。新生仔（F₂）は同じく出生後18時間以内に体重測定および外形と内臓の肉眼的観察を行なった。繁殖試験に供試した雄ラット（F₁）は15週齢に屠殺し、母ラットと同様な項目について検討した。

第1回同居の結果、対照群の1ペアでは、交尾が認められず、また、他の1ペアでは交尾は成立したが、妊娠25日に至っても分娩を認めなかった。前者のペアの雌には、第1回同居によって授精能力が証明された対照群の雄ラットを配し、また、後者のペアの雌ラットは妊娠25日で屠殺し剖検した。これら両ペアの雄ラットには、無処置の成熟雌ラットを各1匹ずつ配して第2回同居を行ない、第1回同居の場合と同様な項目について検討した。

7. 低用量追加試験

後述のように本試験の成績からは、胎仔の子宮内発育に関して6315-Sの最大無影響量を明らかにすることが出来なかった。そこで、6315-Sの200 mg/kg/日と400 mg/kg/日および本実験の最低用量であった800 mg/kg/日を1群12例の交尾成立ラットに本実験の場合と同様に投与して、妊娠21日の胎仔の体重とアリザリンレッドS骨染色標本による化骨性を指標として、胎仔の子宮内発育に関する追加検討を行なった。

8. 統計的解析

連続量に関する検定は、等分散の検定を行なったのち、STUDENTのt検定（等分散の場合）またはCOCHRAN-COX法による検定（等分散でない場合）によって行なった。非連続量に関する検定は χ^2 検定（YATESの修正）によって行ない、出生仔（F₁）の発育分化に関する検定は、FISHERの直接確率計算によって行なった。これら統計学上いずれも対照群の値に対し、危険率0.05と0.01で検定した。これらの他に、必要に応じて、1リッターの平均値を1標本としてKRUSKAL-WALLISの検定を行なったのち、DUNN法によって多重比較を行なった。

II. 実験結果

1. 妊娠母動物（F₀）および胎仔に対する影響

1) 母動物（F₀）に対する影響

(1) 一般症状

6315-S投与全群で、投与期間中、投与後1時間程度ラットは腹臥位をとり眼瞼下垂、鎮静、立毛、呼吸不整などの症状を示した。CEZ 800 mg/kg投与群でも腹臥位、眼瞼下垂、立毛などが認められた。このほか、検体投与全群に共通して、投与期～妊娠末期に軟便を認めた。

6315-S 3,200 mg/kg 投与群の1例で妊娠7日(投与初日)に投与後約20分~90分にわたって痙攣, 失禁, 眼球突出などが断続的にみられた。本例は妊娠10日に死亡し, 剖検所見として脳膜下の出血, 心臓の虚血, 胸腺水腫, 副腎腫大, 盲腸のガス性膨満などがみられた。

(2) 体重

妊娠0日からの体重増加量を Fig. 2 に示した。検体投与各群の体重増加量は検体投与開始後, 対照群を上回り, 妊娠日によっては, 対照群に比し有意差もみられた。しかし, これらの体重増加量に関して用量-反応関係は認められなかった。

(3) 摂餌量

Fig. 3 に示したように検体投与各群の摂餌量は, 投与初期に対照群に比し有意に減少した。これら一過性の減少は6315-S 3,200 mg/kg 投与群で顕著であった。一方, 妊娠末期の摂餌量は6315-S 800 mg/kg と1,600 mg/kg 投与群では妊娠21日で, CEZ 800 mg/kg 投与群では妊娠19日~21日で対照群に比し有意に増加した。

(4) 摂水量

Fig. 4 に示したように検体投与各群の摂水量は, 用量-反応性はないが, 投与開始2~3日後から対照群に比し明らかに増加し始め, 以後, 妊娠21日の屠殺時まで継続して増加した。

(5) 剖検所見・臓器重量

検体投与各群における盲腸肥大以外, 投与検体に起因すると考えられる変化は認められなかった。臓器重量については Table 1 に示した。絶体重量と相対重量に共通して認められた変化は, 検体投与各群における盲腸(内容物を含む)重量増加, 6315-S 3,200 mg/kg 投与群における副腎重量増加および CEZ 800 mg/kg 投与群における脾臓重量増加であった。

(6) 血液検査

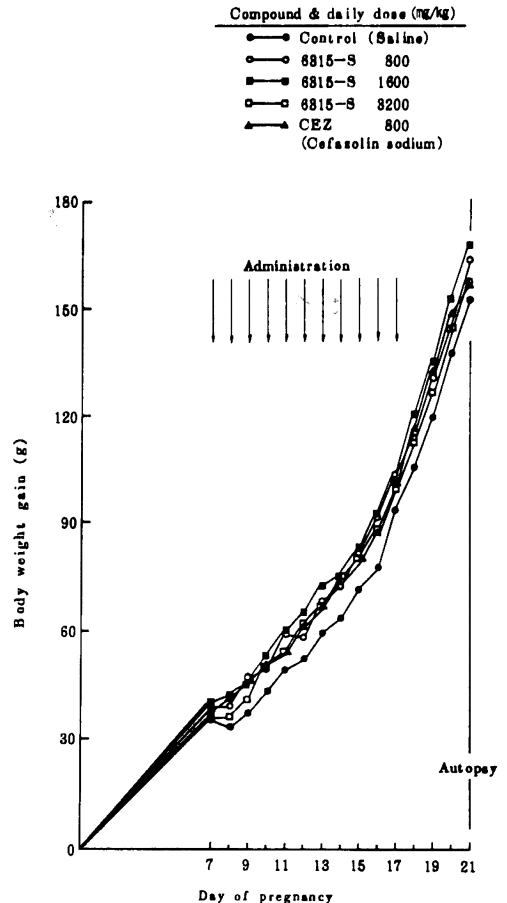
Table 2 に示すように, 対照群に比し, 6315-S 3,200 mg/kg 投与群では RBC の減少, MCV と MCH の有意な増加が認められ, CEZ 800 mg/kg 投与群では WBC の有意な増加が認められた。しかし, これらの変化はいずれも毒性を示唆するような著しいものではなかった。

(7) 血漿生化学分析

成績を Table 3 に示した。

用量-反応性はないが, 検体投与各群の GOT, GPT および ALP は対照群に比し有意に増加した。これら以外にも, 2, 3 の項目で変化が認められたが, いずれの変化も比較的軽度であり, 重篤な毒性を示唆するも

Fig. 2 Body weight gain in pregnant rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy



のはなかった。

2) 胎子に対する影響

(1) 胎子生存率・胎子体重・外形異常

Table 4 に黄仔数, 着床数, 生存・吸収・浸軟・死亡の各胎子数, 胎子生存率, 性比, リッターサイズ, 胎子体重, 胎盤重量, 外形異常などについて表示した。

用量-反応関係はないが, 6315-S 投与全群で胎子体重と胎盤重量が対照群に比し有意に減少した。CEZ 800 mg/kg 投与群では胎子生存率の減少と雄胎子体重の減少がみられた。

生存胎子に発現した外形異常は6315-S 800 mg/kg 投与群の2リッターで1例ずつみられた曲尾(Photo. 1)とCEZ 800 mg/kg 投与群の同腹仔に発現した顔面の変形1例と口蓋裂(Photo. 2)1例であった。

(2) 生存胎子の骨格系変化

Fig. 3 Food intake in pregnant rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

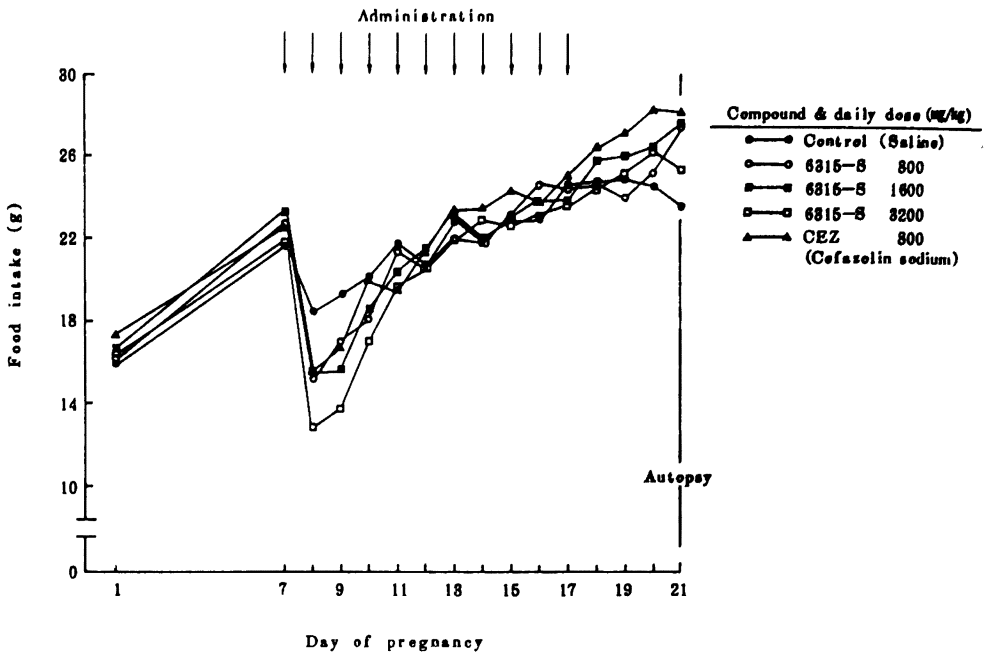


Fig. 4 Water intake in pregnant rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

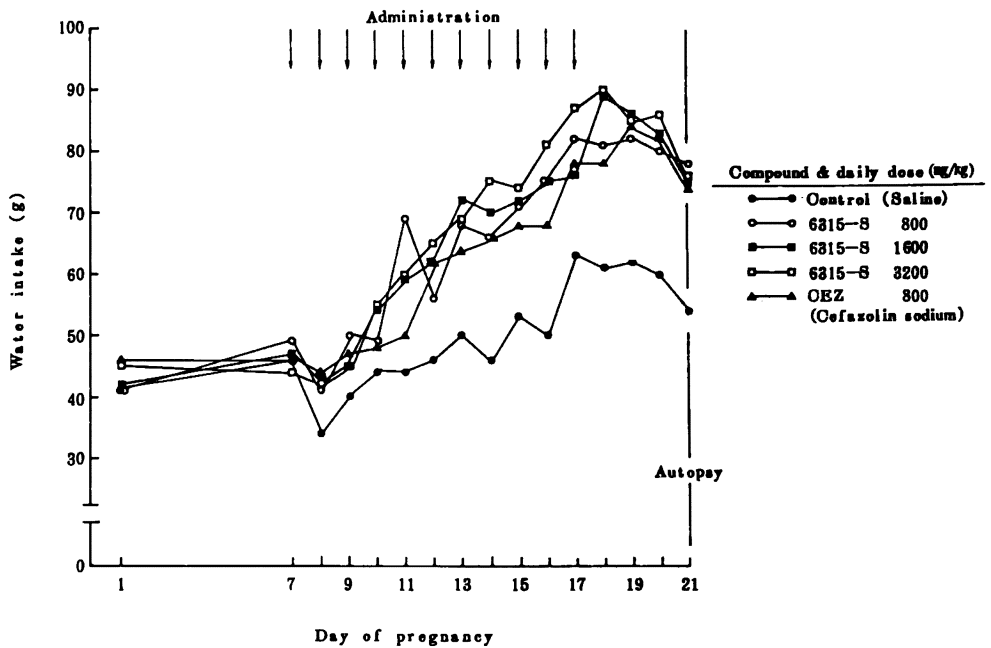


Table 1 Organ weights in pregnant rats on day 21 of pregnancy given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	Final body weight (g)	Heart (g)	Lung (g)	Kidney (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Adrenal (mg)	Thymus (mg)	Thyroid (mg)	Pituitary (mg)	Submaxil. pt. (g)	Brain (g)	Ovary (mg)	Cecum with content* (g)
Control (Saline)	28	371 ± 6	078 ± 0.02	1.05 ± 0.02	1.64 ± 0.04	1.221 ± 0.29	0.62 ± 0.02	67.6 ± 1.5	190 ± 12	14.6 ± 0.4	14.7 ± 0.4	0.46 ± 0.01	1.89 ± 0.02	117 ± 3	4.3 ± 0.3
6315-S 800	22	376 ± 8	075 ± 0.02	1.01 ± 0.02	1.71 ± 0.04	1.166 ± 0.34	0.61 ± 0.02	73.8* ± 2.5	169 ± 10	14.8 ± 0.4	15.0 ± 0.5	0.44 ± 0.01	1.88 ± 0.01	123 ± 4	14.5** ± 0.9
6315-S 1600	22	390 ± 8	075 ± 0.02	1.02 ± 0.02	1.79** ± 0.04	1.204 ± 0.36	0.60 ± 0.02	76.0** ± 2.0	187 ± 16	14.5 ± 0.5	15.0 ± 0.5	0.47 ± 0.01	1.91 ± 0.02	119 ± 3	15.1** ± 0.9
6315-S 3200	22	388 ± 8	075 ± 0.01	1.07 ± 0.01	1.77** ± 0.03	1.269 ± 0.34	0.65 ± 0.03	78.7** ± 2.6	167 ± 12	15.0 ± 0.3	14.5 ± 0.4	0.44 ± 0.01	1.89 ± 0.02	126* ± 3	16.2** ± 0.8
CEZ 800	22	375 ± 9	078 ± 0.01	1.07 ± 0.02	1.71 ± 0.03	1.262 ± 0.34	0.73** ± 0.03	67.7 ± 2.5	211 ± 15	14.9 ± 0.5	15.0 ± 0.4	0.46 ± 0.01	1.91 ± 0.02	119 ± 4	8.9** ± 1.2
Control (Saline)			0.21 ± 0.00	0.28 ± 0.00	0.44 ± 0.01	3.29 ± 0.04	0.17 ± 0.00	18.3 ± 0.4	51 ± 3	4.0 ± 0.1	4.0 ± 0.1	0.13 ± 0.00	0.51 ± 0.01	32 ± 1	1.16 ± 0.07
6315-S 800			0.20 ± 0.00	0.27* ± 0.00	0.46 ± 0.01	3.10* ± 0.06	0.16 ± 0.00	19.7 ± 0.7	45 ± 3	4.0 ± 0.2	4.0 ± 0.1	0.12* ± 0.00	0.50 ± 0.01	33 ± 1	3.85** ± 0.27
6315-S 1600			0.19** ± 0.00	0.26** ± 0.01	0.46 ± 0.01	3.08** ± 0.06	0.15* ± 0.00	19.6 ± 0.6	48 ± 4	3.7 ± 0.1	3.8 ± 0.1	0.12 ± 0.00	0.49 ± 0.01	30 ± 1	3.93** ± 0.27
6315-S 3200			0.20* ± 0.00	0.28 ± 0.01	0.46 ± 0.01	3.27 ± 0.06	0.17 ± 0.00	20.5* ± 0.9	43 ± 3	3.9 ± 0.1	3.8 ± 0.1	0.11* ± 0.00	0.49 ± 0.01	33 ± 1	4.17** ± 0.19
CEZ 800			0.21 ± 0.01	0.29 ± 0.01	0.46 ± 0.01	3.38 ± 0.09	0.19** ± 0.01	18.2 ± 0.6	57 ± 5	4.0 ± 0.1	4.0 ± 0.1	0.12 ± 0.00	0.52 ± 0.01	32 ± 1	2.45** ± 0.37

CEZ: Cefazolin sodium

Each value shows mean ± S. E.

*, ** : Statistically significant against control at $p < 0.05$ or $p < 0.01$

Table 2 Hematological findings in pregnant rats on day 21 of pregnancy given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No of rats	WBC ($\times 10^3$)	RBC ($\times 10^6$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (μm^3)	MCH (μg)	MCHC (%)
Control (Saline)	28	7.5 ± 0.2	5.87 ± 0.06	11.1 ± 0.1	30.1 ± 0.8	56 ± 0	20.8 ± 0.1	37.1 ± 0.2
6315-S 800	22	7.6 ± 0.3	5.86 ± 0.07	11.2 ± 0.1	30.3 ± 0.3	57 ± 0	21.0 ± 0.2	37.1 ± 0.1
6315-S 1600	22	7.5 ± 0.8	5.23 ± 0.06	11.0 ± 0.1	29.8 ± 0.3	57 ± 0	21.2 ± 0.1	37.1 ± 0.2
6315-S 3200	22	8.1 ± 0.4	5.18* ± 0.05	11.0 ± 0.1	30.0 ± 0.3	58** ± 0	21.4** ± 0.1	36.8 ± 0.1
CEZ 800	22	9.8** ± 0.5	5.45 ± 0.07	11.2 ± 0.1	30.6 ± 0.3	56 ± 0	20.8 ± 0.1	37.0 ± 0.1

CEZ: Cefazolin sodium

Each value shows mean \pm S. E.

*, **: Statistically significant against control at $p < 0.05$ or $p < 0.01$

生存胎仔の骨格観察結果を化骨遅延、微細変化および異常に分けて Table 5 に示した。

化骨遅延の各指標のうちで尾椎骨数が 6315-S の 1,600 mg/kg と 3,200 mg/kg 投与群および CEZ 800 mg/kg 投与群において対照群に比し有意に減少した。微細変化については問題とすべきものはなかった。骨格異常として、6315-S 800 mg/kg 投与群で肋骨癒合・胸椎骨配列異常を主体とする複合異常 (Photo. 3), 胸骨片スクランブル (Photo. 4), 頸椎骨の部分的欠如・胸骨片癒合・肋骨変形等の複合異常 (Photo. 5) が、それぞれ、3 リッターの各 1 例ずつの胎仔に認められた。

6315-S 1,600 mg/kg 投与群で肩甲骨の変形 (Photo. 6) が 1 例認められた。

CEZ 800 mg/kg 投与群では胸椎弓の部分的欠如および胸骨片スクランブルが異なったリッターで各 1 例ずつ発現した。これら各群における骨格異常仔の発現率は 0.6~1.9% であり、いずれも対照値 (0%) に比し有意差はなかった。

(3) 生存胎仔の内臓臓器変化

生存胎仔にみられた内臓臓器の異常を Table 6 に示した。

対照群で心室中隔欠損が 2 例と肝静脈が後大静脈と合流せずに胸腔内で後大静脈と併走し直接右心房へ流入する例が 1 例それぞれ異なったリッターの胎仔で認められた。6315-S 800 mg/kg 投与群では腕頭動脈の欠如が 1 例と上述のような肝静脈と後大静脈の胸腔内での併走が 1 例、および心室中隔欠損が 2 例、いずれも異なったリッターの胎仔で認められた。6315-S 1,600 mg/kg 投与群では水腎 (Photo. 7), 6315-S 3,200 mg/kg 投与群では心室中隔欠損 (Photo. 8) がそれぞれ 1 例ずつ認められた。

CEZ 800 mg/kg 投与群では心室中隔欠損が 3 例、口蓋裂が 1 例 (前記の口蓋裂型) および鎖骨下動脈・総頸動脈・椎骨動脈などの分岐部位の異常が 2 例認められた。これら CEZ 800 mg/kg 投与群における異常例 6 例は、いずれも異なったリッターの胎仔に発現した。これら内臓異常胎仔の発現率は対照群の 1.9% に対し、6315-S 投与各群では 0.6~2.5%, CEZ 800 mg/kg 投与群では 4.4% であり、その発現率において対照群と検体投与各群の間に有意差はなかった。

一方、通常比較的高い頻度で発現する腎盂拡張、尿管拡張、胸腺の部分的な頸部遺残あるいは脳底動脈が橋の位置で小ループを形成する変異などの内臓臓器の変化が

Table 3 Plasma analysis in pregnant rats on day 21 of pregnancy given 6815-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	Glucose (mg/dl)	T. protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	Creatinine (mg/dl)	Urea-N (mg/dl)	GOT (mIU/ml)	GPT (mIU/ml)	ALP (mIU/ml)	LDH (mIU/ml)	Cholesterol (mg/dl)	T. Bilirubin (mg/dl)	CF (mIU/l)
Control (Saline)	23	119 ± 3	5.5 ±0.1	3.8 ±0.0	0.74 ±0.02	24 ± 1	86 ± 3	51 ± 2	75 ± 4	85 ± 4	89 ± 2	0.23 ±0.01	103 ± 1
6815-S 800	22	119 ± 3	5.6 ±0.1	3.3 ±0.1	0.76 ±0.02	26 ± 1	108** ± 4	64** ± 3	117** ±12	93 ± 4	88 ± 2	0.22 ±0.01	103 ± 0
6815-S 1600	22	126 ± 3	5.7 ±0.1	3.3 ±0.1	0.77 ±0.02	29** ± 1	116** ± 6	68** ± 3	99* ± 9	96 ± 5	94 ± 3	0.20* ±0.01	103 ± 1
6815-S 3200	22	121 ± 2	5.9** ±0.1	3.5* ±0.1	0.73 ±0.02	27* ± 1	107** ± 7	62** ± 2	105* ±11	83 ± 4	90 ± 2	0.21 ±0.01	102 ± 1
CEZ 800	22	121 ± 4	5.7 ±0.1	3.3 ±0.1	0.73 ±0.02	27* ± 1	114** ± 5	59* ± 3	103* ±11	101* ± 6	96 ± 4	0.21 ±0.01	104 ± 1

CEZ: Cefazolin sodium

Each value shows mean ± S. E.

*,** : Statistically significant against control at p<0.05 or p<0.01

Table 4 Viability, body weights, placental weights and incidence of external anomalies of fetuses from pregnant rats on day 21 of pregnancy given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	No. of corpora lutea ^{a)}	No. of implants ^{a)}	No. of fetuses			Sex ratio (Male/Female)	Litter size ^{a)}	Body weight (g)		Placental weight ^{a)} (mg)	Type and No. of external anomaly	
				Live (%) ^{b)}	Resorbed	Macerated			Dead	Male			Female
Control (Saline)	23	17.0 ± 0.5	15.1 ± 0.6	329 (95)	18	1	0	1.0 (168/161)	14.3 ± 0.6	5.15 ± 0.03	4.89 ± 0.03	424 ± 4	0
6315-S 800	22	18.0 ± 0.8	15.7 ± 0.5	319 (92)	27	0	0	1.4 (188/131)	14.5 ± 0.5	4.94 ^{**} ± 0.03	4.65 ^{**} ± 0.03	402 ^{**} ± 5	2:KT
6315-S 1600	22	17.5 ± 0.7	16.2 ± 0.6	334 (94)	24	0	0	1.1 (175/159)	15.2 ± 0.7	4.88 ^{**} ± 0.03	4.68 ^{**} ± 0.03	396 ^{**} ± 4	0
6315-S 3200	22	17.6 ± 0.6	15.6 ± 0.7	322 (94)	21	0	0	1.1 (165/156)	14.6 ± 0.7	4.90 ^{**} ± 0.03	4.66 ^{**} ± 0.03	397 ^{**} ± 4	0
CEZ 800	22	17.8 ± 0.8	14.5 ± 1.1	288 (90) [*]	81	1	0	1.0 (141/147)	18.1 ± 1.1	5.03 ^{**} ± 0.04	4.80 ± 0.03	438 ± 7	1:PDM 1:CP

CP: Cleft palate, KT: Kinky tail, PDM: Prosopodymorphia

CEZ: Cefasolin sodium

a): Mean ± S.E.

b): Percentage to the number of implants

*,** : Statistically significant against control at p<0.05 or p<0.01

Photo. 1 Kinky tail in a rat fetus
of the 6315-S 800 mg/kg group



Photo. 2 Cleft palate in a rat fetus
of the CEZ 800 mg/kg group

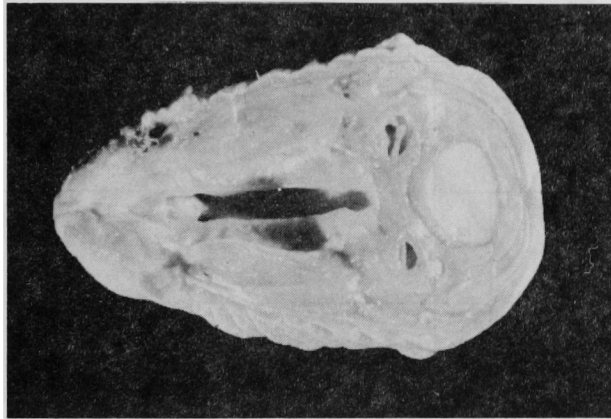


Photo. 3 Rib and vertebral (thoracic) anomalies in a rat fetus
of the 6315-S 800 mg/kg group

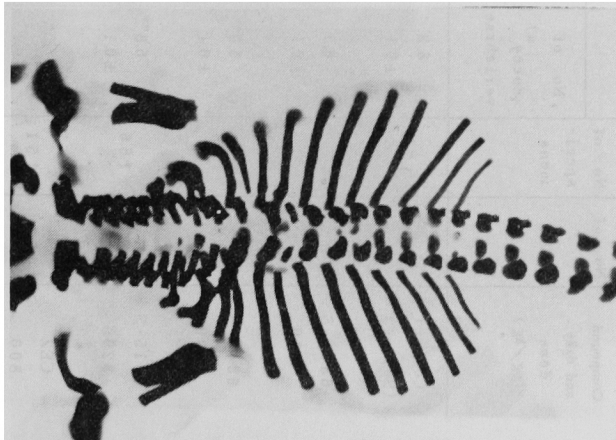


Table 5 Incidence of retarded ossification, minor change and anomalies in the skeletal system in fetuses from pregnant rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	No. of specimens	No. of coccy. vertebrae a)	Retarded ossification b)					Minor change b)				Type and No. of anomaly
				Incomplete thoracic centrum			Incom-plete sternebrae	Metatar-salia (<5/6)	Lumbar rib	Fourteenth rib	Sacraliza-tion lumbaliza-tion		
				1-IV	V-VIII	IX-XII							
Control (Saline)	23	172	6.2 ± 0.1	1 (0.6)	1 (0.6)	14 (8.1)	41 (28.8)	41 (28.8)	64 (37.2)	1 (0.6)	7 (4.1)	0	
6315-S 800	22	161	6.0 ± 0.1	0	0	14 (8.7)	34 (21.1)	42 (26.1)	56 (34.8)	4 (2.5)	1 (0.6)	1:CA (V-R) 1:S 1:CA (V-R-S)	
6315-S 1600	22	173	5.9** ± 0.1	0	0	6 (3.5)	44 (25.4)	58 (33.5)	36 (20.8)**	0	1 (0.6)	1:Sc	
6315-S 3200	22	166	5.8** ± 0.1	0	0	13 (7.8)	87 (22.8)	56 (33.7)	49 (29.5)	1 (0.6)	5 (3.0)	0	
CEZ 800	21	151	6.0* ± 0.1	0	2 (1.3)	15 (9.9)	44 (29.1)	38 (21.9)	42 (27.8)	1 (0.7)	1 (0.7)	1:V 1:S	

CA : Complicated anomaly

Sc : Scapular anomaly (Deformity)

R : Rib anomaly (Fusion, deformity)

S : Sternebral anomaly (Fusion, scramble)

V : Vertebral anomaly (Disarrangement, partial absence)

CEZ : Cefasolin sodium

a) : Mean ± S.E.

b) : Each value shows cases with percentage (parenthesized figures).

*, ** : Statistically significant against control at p < 0.05 or p < 0.01

Photo. 4 Sternebral scramble in a rat fetus of the 6315-S 800 mg/kg group

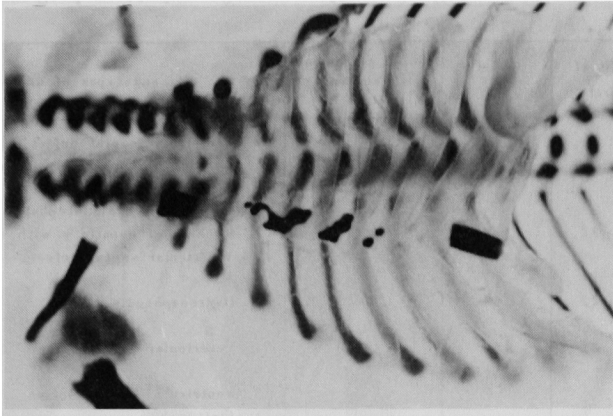


Photo. 5 Rib (II) and vertebral (cervical) anomalies and sternbral fusion in a rat fetus of the 6315-S 800 mg/kg group

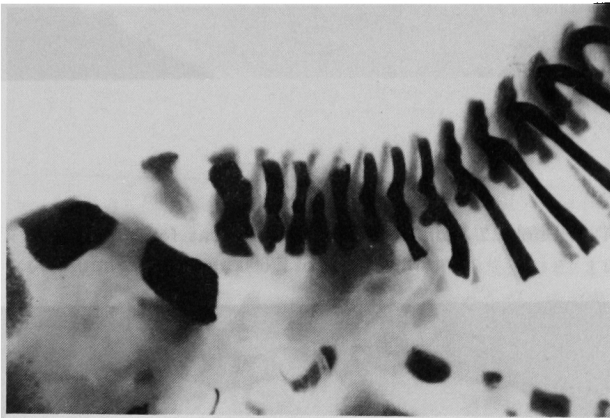


Photo. 6 Scapular deformity in a rat fetus of the 6315-S 1,600 mg/kg group

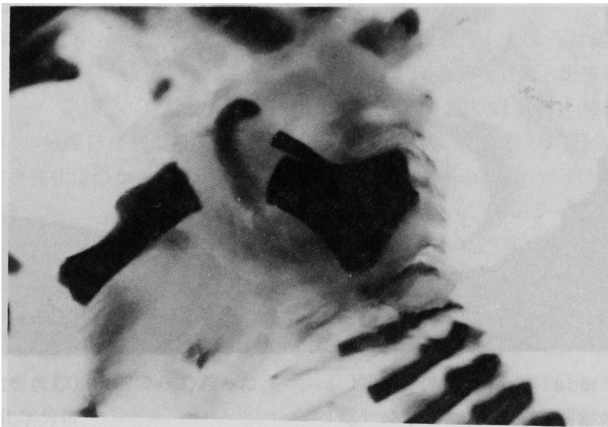


Table 6 Incidence of visceral anomalies in fetuses from pregnant rats given 6315-S of CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	No. of specimens	No. of specimens with anomalies (%)	No. and types of anomalies
Control (Saline)	28	157	8 (1.9)	{ 2 : Ventricular septal defect 1 : Running of hepatic v. with vena cava in thorax
6315-S 800	22	158	4 (2.5)	{ 1 : Absence of brachiocephalic trunk 1 : Running of hepatic v. with vena cava in thorax 2 : Ventricular septal defect
6315-S 1600	22	161	1 (0.6)	1 : Hydronephrosis
6315-S 8200	22	156	1 (0.6)	1 : Ventricular septal defect
CEZ 800	21	187	6 (4.4)	{ 3 : Ventricular septal defect 1 : Cleft palate 1 : Branching anomaly of subclav. and com. carotid aa. 1 : Branching anomaly of subclav. and vertebr. aa.

CEZ : Cefazolin sodium

Photo. 7 Hydronephrosis in a rat fetus of the 6315-S 1,600 mg/kg group

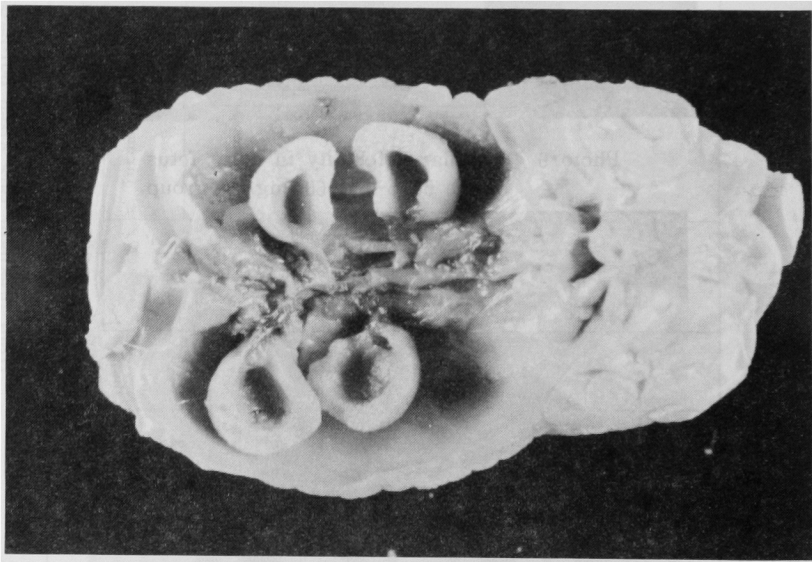
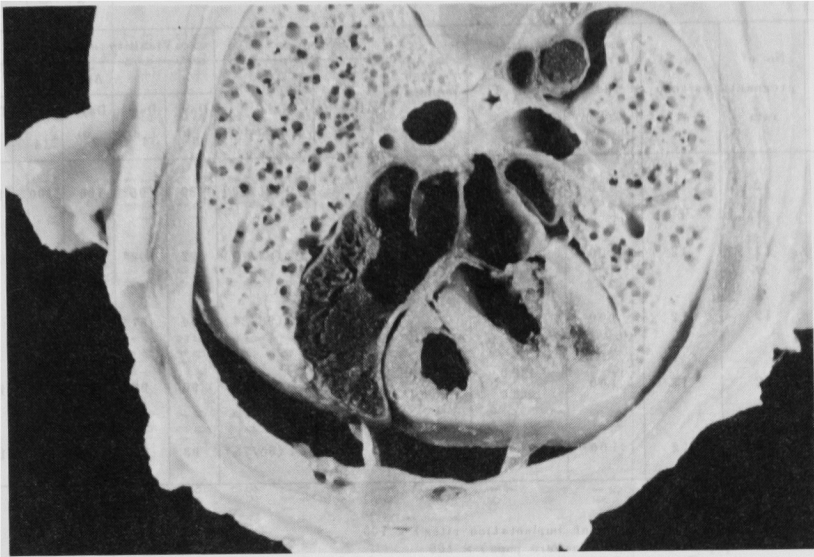


Photo. 8 Ventricular septal defect in a rat fetus of the 6315-S 3,200 mg/kg group



対照群と検体投与各群でいずれにおいても認められたが、対照群に比し有意に高い発現率を示す投与群はなかった。

2. 分娩および出生後の仔 (F_1) に対する影響

1) 母動物 (F_0) に対する影響

(1) 妊娠期間・分娩

母動物の分娩率と妊娠期間を Table 7 に示した。各群に 12 例ずつの妊娠ラットを配分して検討したところ、分娩は全例で妊娠 21 日～22 日の間に正常に生じ、早産や分娩遅延はまったく観察されなかった。

(2) 体重

Table 8 に示したように、分娩日から離乳日まで、母動物の体重に問題とすべき変化はなかった。

(3) 剖検所見・臓器重量

離乳日に屠殺した母動物では検体投与各群で盲腸肥大を認めた以外、投与検体に起因したと考えられる変化はなかった。Table 9 に示したように、検体投与各群の臓器重量に関して絶対重量と相対重量に共通してみられる変化は、盲腸重量(内容物を含む)増加のみであった。

(4) 血液検査・血漿生化学分析

離乳日に屠殺した母動物に関する血液検査の成績を

Table 10 に示し、血漿生化学分析の成績を Table 11 に示した。検体投与群の 2, 3 の項目で、対照群に比し有意差が認められたが、その変化はいずれも軽度であり毒性を示唆するようなものはなかった。妊娠 21 日に屠殺した母動物の血液検査と血漿生化学分析で認めた変化は、離乳日に屠殺したこれら母動物では、ほとんどすべて認められなかった。

2) 仔 (F_1) に対する影響

(1) 生存性

Table 7 に示したように離乳日に屠殺した母動物の子宮における着床痕数、出生日の生存新生仔数と生存新生仔率に関して対照群と検体投与各群間に変化を認めなかった。4 日齢の F_1 仔生存率は、対照群に比し、6315-S 800 mg/kg と 1,600 mg/kg 投与群で有意に低下し、さらに、6315-S 800 mg/kg 投与群では、以後、離乳日まで F_1 仔生存率が有意に低下した。しかし、6315-S 3,200 mg/kg 投与群ではいずれの日齢においても F_1 仔の生存率は対照群と差がなかった。

(2) 体重

F_1 仔の体重推移を Table 12 (雄) および Table 13 (雌) に示した。4～10 週齢の成績は、繁殖試験用動物について測定したものである。6315-S 投与各群の体重

Table 7 Pregnancy period in mother rats, and viability and external anomalies in pups from mother rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of pregnant rats	No. of partur. rats	Partur. index (%)	Gestation period (days)	No. of implant. sites ^{a)}	Newborn		Viability of pups (%)					Type and No. of external anomaly in newborn
						Alive ^{a)}	Sex ratio (Male /Female)	Age					
								Day 0 ^{b)}	Day 4 ^{c)}	Day 7 ^{d)}	Day 14 ^{d)}	Day 21 ^{d)}	
Control (Saline)	12	12	100	21.8 ± 0.1	15.8 ± 0.4	14.1 ± 0.5	0.9 (80/89)	89	96	100	100	100	0
6315-S 800	12	12	100	21.8 ± 0.1	16.1 ± 0.7	14.8 ± 0.9	1.8 (99/79)	92	90*	92**	92*	91**	0
6315-S 1600	12	12	100	21.8 ± 0.1	16.1 ± 0.4	15.2 ± 0.4	1.2 (98/84)	94	87**	98	98	98	0
6315-S 3200	12	12	100	22.0 ± 0.0	15.8 ± 0.4	18.7 ± 0.4	1.0 (81/88)	90	98	100	100	100	0
CEZ 800	12	12	100	21.8 ± 0.1	14.6 ± 0.7	18.6 ± 0.7	1.1 (86/78)	98	99	100	100	100	0

CEZ: Cefazolin sodium

a) : Mean ± S.E.

b) : (No. of alive newborn pups/No. of implantation sites) × 100

c) : (No. of alive pups/No. of alive newborn pups) × 100

d) : (No. of alive pups/No. of 4 day-old pups after standardization of litter size) × 100

*, **: Statistically significant against control at p < 0.05 or p < 0.01

Table 8 Body weights in mother rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No of rats	Days of lactation				
		0	4	7	14	21
Control (Saline)	12	267 ± 4	289 ± 5	302 ± 4	310 ± 5	289 ± 5
6315-S 800	12	287** ± 5	288 ± 9	312 ± 6	320 ± 8	301 ± 6
6315-S 1600	12	275 ± 6	277 ± 9	301 ± 7	310 ± 7	292 ± 6
6315-S 3200	12	263 ± 6	269* ± 8	294 ± 7	309 ± 7	291 ± 6
CEZ 800	12	274 ± 5	304 ± 6	315 ± 6	323 ± 6	298 ± 10

CEZ: Cefazolin sodium

Each cell is consisted of mean ± S. E. of body weights.

*, **: Statistically significant against control

at p < 0.05 or p < 0.01

Table 9 Organ weights in mother rats on day 21 of lactation given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	Final body weight (g)	Heart (g)	Lung (g)	Kidney (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Adrenal (mg)	Thy- mouse (mg)	Thy- roid (mg)	Pitui- tary (mg)	Subma- xil.g. (g)	Brain (g)	Ovary (mg)	Uterus (g)	Cecum with contents (g)
Control (Saline)	12	289 ± 5	0.91 ± 0.02	1.10 ± 0.02	2.03 ± 0.02	14.09 ± 0.40	0.60 ± 0.02	66.8 ± 2.0	167 ± 12	13.9 ± 0.8	14.1 ± 0.4	0.54 ± 0.02	1.91 ± 0.01	94 ± 3	0.37 ± 0.03	11.2 ± 0.6
6315-S 800	11	301 ± 6	0.90 ± 0.02	1.11 ± 0.08	2.05 ± 0.05	14.23 ± 0.46	0.59 ± 0.02	70.0 ± 3.1	173 ± 9	13.7 ± 0.6	14.2 ± 0.6	0.57 ± 0.02	1.89 ± 0.08	87 ± 3	0.33 ± 0.03	15.3** ± 0.6
6315-S 1600	12	292 ± 6	0.89 ± 0.02	1.12 ± 0.02	2.14 ± 0.06	13.98 ± 0.32	0.56 ± 0.02	70.9 ± 2.6	180 ± 23	12.5 ± 0.7	13.4 ± 0.6	0.55 ± 0.01	1.87 ± 0.02	89 ± 4	0.35 ± 0.02	14.7** ± 0.6
6315-S 3200	12	291 ± 6	0.88 ± 0.02	1.06 ± 0.02	1.97 ± 0.05	13.58 ± 0.35	0.57 ± 0.02	67.1 ± 2.5	147 ± 14	12.6 ± 0.6	13.7 ± 0.5	0.56 ± 0.02	1.85 ± 0.08	85 ± 3	0.32 ± 0.02	15.9** ± 1.0
CEZ 800	12	298 ± 10	0.92 ± 0.02	1.07 ± 0.03	2.13 ± 0.05	13.94 ± 0.58	0.64 ± 0.05	71.5 ± 3.0	178 ± 13	13.3 ± 0.7	13.5 ± 0.4	0.57 ± 0.01	1.91 ± 0.03	91 ± 4	0.33 ± 0.03	13.6* ± 0.7
Control (Saline)			0.81 ± 0.01	0.88 ± 0.01	0.71 ± 0.02	4.86 ± 0.07	0.21 ± 0.01	23.1 ± 0.8	58 ± 5	4.8 ± 0.2	4.9 ± 0.2	0.19 ± 0.01	0.66 ± 0.01	33 ± 1	0.13 ± 0.01	3.86 ± 0.18
6315-S 800			0.30 ± 0.01	0.37 ± 0.01	0.68 ± 0.01	4.73 ± 0.08	0.20 ± 0.01	23.2 ± 0.7	58 ± 3	4.6 ± 0.2	4.7 ± 0.1	0.19 ± 0.01	0.53* ± 0.01	29* ± 1	0.11 ± 0.01	5.11** ± 0.23
6315-S 1600			0.31 ± 0.01	0.38 ± 0.01	0.73 ± 0.01	4.77 ± 0.05	0.19 ± 0.01	24.4 ± 0.9	61 ± 7	4.3 ± 0.2	4.6 ± 0.1	0.19 ± 0.00	0.64 ± 0.01	30 ± 1	0.12 ± 0.01	5.02** ± 0.18
6315-S 3200			0.30 ± 0.01	0.37 ± 0.00	0.68 ± 0.01	4.66* ± 0.04	0.20 ± 0.01	23.1 ± 0.9	50 ± 4	4.7 ± 0.2	4.7 ± 0.1	0.19 ± 0.01	0.64 ± 0.01	29* ± 1	0.11 ± 0.01	5.44** ± 0.31
CEZ 800			0.31 ± 0.01	0.36 ± 0.01	0.72 ± 0.02	4.68 ± 0.10	0.21 ± 0.01	24.4 ± 1.5	61 ± 6	4.5 ± 0.3	4.6 ± 0.2	0.19 ± 0.01	0.65 ± 0.02	31 ± 2	0.11 ± 0.01	4.57* ± 0.18

CEZ: Cefazolin sodium

Each value shows mean ± S.E.

*, ** : Statistically significant against control at $p < 0.05$ or $p < 0.01$

Table 10 Hematological findings in mother rats on day 21 of lactation given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	WBC ($\times 10^3$)	RBC ($\times 10^6$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (μm^3)	MCH (pg)	MCHC (%)
Control (Saline)	12	6.4 ± 0.8	6.86 ± 0.08	14.8 ± 0.2	89.5 ± 0.6	58 ± 1	21.7 ± 0.1	37.6 ± 0.4
6315-S 800	11	6.1 ± 0.8	6.64* ± 0.07	14.8 ± 0.1	88.8 ± 0.8	58 ± 1	21.7 ± 0.3	37.6 ± 0.2
6315-S 1600	12	6.5 ± 0.8	6.81 ± 0.07	14.6 ± 0.2	88.7 ± 0.4	57 ± 0	21.6 ± 0.2	38.0 ± 0.3
6315-S 3200	12	6.3 ± 0.4	6.63* ± 0.06	14.4 ± 0.1	88.1 ± 0.3	58 ± 1	21.8 ± 0.3	37.8 ± 0.2
CEZ 800	12	6.1 ± 0.5	6.88 ± 0.12	14.6 ± 0.2	88.7 ± 0.6	57 ± 1	21.4 ± 0.3	38.0 ± 0.2

CEZ: Cefazolin sodium

Each value shows mean \pm S. E.

*: Statistically significant control at $p < 0.05$

Table 11 Plasma analysis in mother rats on day 21 of lactation given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	Glucose (mg/dl)	T. Protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	Creatinine (mg/dl)	Urea-N (mg/dl)	GOT (mIU/ml)	GPT (mIU/ml)	ALP (mIU/ml)	LDH (mIU/ml)	Cholesterol (mg/dl)	T. Bilirubin (mg/dl)	Cl ⁻ (mEq/l)
Control (Saline)	12	161 ± 6	5.7 ± 0.1	3.6 ± 0.1	0.75 ± 0.03	40 ± 1	119 ± 6	80 ± 4	266 ± 24	81 ± 11	76 ± 3	0.20 ± 0.00	104 ± 1
6315-S 800	11	168 ± 4	5.8 ± 0.1	3.6 ± 0.0	0.85* ± 0.02	40 ± 1	118 ± 4	77 ± 4	291 ± 35	66 ± 3	79 ± 3	0.20 ± 0.00	104 ± 1
6315-S 1600	12	167 ± 0	5.8 ± 0.1	3.7 ± 0.0	0.72 ± 0.02	40 ± 2	122 ± 6	82 ± 4	298 ± 28	73 ± 3	78 ± 3	0.20 ± 0.00	104 ± 0
6315-S 3200	12	165 ± 4	5.8 ± 0.1	3.7 ± 0.0	0.73 ± 0.03	41 ± 1	135 ± 10	90 ± 5	310 ± 31	66 ± 13	78 ± 2	0.20 ± 0.00	104 ± 1
CEZ 800	12	161 ± 9	5.7 ± 0.1	3.7 ± 0.1	0.85** ± 0.02	39 ± 1	126 ± 8	79 ± 5	269 ± 30	87 ± 7	76 ± 2	0.21 ± 0.01	106 ± 1

CEZ: Cefazolin sodium

Each value shows mean \pm S. E.

*, **: Statistically significant against control at $p < 0.05$ or $p < 0.01$

推移は2週齢頃まで抑制的であった。以後の体重推移は、6315-S 3,200 mg/kg 投与群の雄では対照群に比し抑制的に経過したが、他の各群では対照群とほぼ同様に経過した。CEZ 800 mg/kg 投与群の体重推移は対照群と同様の経過を示した。

(3) 外形異常

出生日の観察で、生存F₁仔に外形異常は認められなかった。また、4日齢におけるリッター調整時に淘汰したF₁仔の内臓所見にも問題とすべきものはなかった。

(4) 成長分化・反射機能・ペニスタイプ・腔開口

Table 12 Body weights of male pups born from mothers given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	Mean body weight \pm S.E. (g) with n													
	Age in days before weaning							Age in weeks after weaning						
	Day 0	Day 4	Day 7	Day 14	Day 21	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9	Week 10		
Control (Saline)	5.8 \pm 0.1 80	9.3 \pm 0.1 48	15.3 \pm 0.2 48	31.3 \pm 0.3 48	48.5 \pm 0.6 48	90 \pm 2 12	145 \pm 8 12	210 \pm 5 12	270 \pm 6 12	322 \pm 7 12	358 \pm 9 12	398 \pm 10 12		
	5.7 \pm 0.1 99	8.4** \pm 0.2 53	14.7 \pm 0.3 45	30.7 \pm 0.5 46	48.0 \pm 0.9 45	88 \pm 3 11	143 \pm 4 11	206 \pm 4 11	268 \pm 7 11	321 \pm 7 11	359 \pm 9 11	393 \pm 9 11		
6315-S 800	5.8 \pm 0.0 98	8.6** \pm 0.1 49	14.4** \pm 0.2 49	31.0 \pm 0.4 49	48.3 \pm 0.7 49	82* \pm 2 12	136 \pm 3 12	201 \pm 3 12	258 \pm 4 12	308 \pm 6 12	345 \pm 7 12	374 \pm 8 12		
	5.7 \pm 0.0 81	8.3** \pm 0.1 48	13.6** \pm 0.3 48	29.7** \pm 0.4 48	46.5* \pm 0.7 48	83* \pm 2 12	134 \pm 4 12	192* \pm 5 12	250* \pm 5 12	299* \pm 6 12	338 \pm 7 12	370* \pm 9 12		
CEZ 800	5.8 \pm 0.1 85	9.3 \pm 0.1 48	15.4 \pm 0.2 48	32.2 \pm 0.4 48	48.4 \pm 0.7 48	88 \pm 2 12	137 \pm 5 12	201 \pm 8 12	253 \pm 10 12	305 \pm 12 12	345 \pm 12 12	375 \pm 12 12		

CEZ: Cefazolin sodium

Each cell is consisted of mean \pm S.E. and n.

*, **: Statistically significant against control at $p < 0.05$ or $p < 0.01$

Table 13 Body weights of female pups born from mothers given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	Mean body weight \pm S.E. (g) with n													
	Age in days before weaning							Age in weeks after weaning						
	Day 0	Day 4	Day 7	Day 14	Day 21	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9	Week 10		
Control (Saline)	5.5	8.9	14.7	30.4	47.7	85	128	164	185	205	224	233		
	± 0.1 89	± 0.1 48	± 0.2 48	± 0.3 48	± 0.6 48	± 2 12	± 2 12	± 2 12	± 3 12	± 3 12	± 4 12	± 4 12		
6315-S 800	5.5	8.3**	13.7**	29.6	46.9	81	124	159	184	203	217	234		
	± 0.1 79	± 0.2 43	± 0.3 42	± 0.5 42	± 0.7 42	± 3 11	± 4 11	± 3 11	± 5 11	± 5 11	± 5 11	± 4 11		
6315-S 1600	5.8**	8.1**	13.6**	29.9	46.9	81	124	158	182	205	216	233		
	± 0.1 84	± 0.2 47	± 0.2 45	± 0.4 45	± 0.7 45	± 2 11	± 2 11	± 4 11	± 3 11	± 4 11	± 4 11	± 4 11		
6315-S 3200	5.4	8.0**	13.2**	29.1*	46.1	82	124	158	180	204	219	235		
	± 0.0 83	± 0.1 48	± 0.2 48	± 0.4 48	± 0.7 48	± 2 12	± 3 12	± 4 12	± 6 12	± 6 12	± 7 12	± 7 12		
CEZ 800	5.6	9.2	15.1	31.7*	48.6	85	180	168	193	213	232	244		
	± 0.1 78	± 0.1 48	± 0.2 48	± 0.4 48	± 0.6 48	± 2 12	± 3 12	± 4 12	± 4 12	± 4 12	± 5 12	± 6 12		

CEZ : Cefazolin sodium

Each cell is consisted of mean \pm S.E. and n.

*, ** : Statistically significant against control at $p < 0.05$ or $p < 0.01$

Table 14 Differentiation and sexual maturation in pups from mother rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	Differentiation % (positive/observed)				Sexual maturation Mean \pm S. E. (observed)		
	Auricular development (Day 4)	Hair growth (Day 14)	Teething (Day 14)	Eye opening (Day 17)	Penile type		Vaginal opening (Days)
					W type (Days)	U type (Days)	
Control (Saline)	99 (95/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	32.6 (12) \pm 0.4	46.7 (12) \pm 0.6	81.5 (12) \pm 0.2
6315-S 800	100 (96/96)	100 (88/88)	100 (88/88)	100 (88/88)	38.1 (11) \pm 0.4	48.5 (11) \pm 0.4	81.7 (11) \pm 0.4
6315-S 1600	100 (96/96)	100 (94/94)	100 (94/94)	100 (94/94)	32.9 (12) \pm 0.4	47.7 (12) \pm 0.4	82.8 (11) \pm 0.3
6315-S 3200	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	32.8 (12) \pm 0.3	48.0 (12) \pm 0.5	81.5 (12) \pm 0.5
CEZ 800	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	32.6 (12) \pm 0.5	49.0 (12) \pm 1.0	82.6 (12) \pm 0.4

CEZ: Cefazolin sodium

Table 15 Reflex responses in 20 day-old pups from mother rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	% (positive / observed)						
	Falling posture	Righting reflex	Visual placing response	Auricular reflex	Auricular startle reflex	Corneal reflex	Pain reflex
Control (Saline)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)
6315-S 800	100 (87/87)	100 (87/87)	100 (87/87)	100 (87/87)	100 (87/87)	100 (87/87)	100 (87/87)
6315-S 1600	100 (94/94)	100 (94/94)	100 (94/94)	100 (94/94)	100 (94/94)	100 (94/94)	100 (94/94)
6315-S 3200	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)
CEZ 800	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)

CEZ: Cefazolin sodium

Table 14にまとめたように成長分化の各指標の発現日齢、ペニスタイプがW型およびU型になる日齢、および陰開口日齢において対照群と検体投与各群の間に有意差は認められなかった。また、Table 15に示すように、20日齢F₁仔における各種反射機能に関する観察でも異常な個体はみられなかった。

(5) 離乳仔の臓器重量

離乳F₁仔の剖検所見で投与検体に起因すると考えられる変化はなかった。これら離乳仔の臓器重量を Table 16, Table 17にまとめたが、雌雄に共通し、かつ、用量-反応性を示す変化はなかった。

(6) 離乳仔の骨格系変化

離乳F₁仔の骨格観察の結果を Table 18に示した。骨格異常として対照群で胸骨片の癒合、6315-S 1, 600

Table 16 Organ weights in 21 day-old male pups from mother rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of pups	Final body weight (g)	Heart (mg)	Lung (mg)	Kidney (g)	Liver (g)	Spleen (mg)	Adrenal (mg)	Thy-mus (mg)	Thy-roid (mg)	Subma-xi-l-g-l. (mg)	Testis (mg)	Prostate (mg)	Cecum with contents (g)
Control (Saline)	24	47.9 ± 0.9	231 ± 4	424 ± 9	0.49 ± 0.01	1.78 ± 0.05	231 ± 10	14.5 ± 0.4	226 ± 7	5.6 ± 0.2	153 ± 4	225 ± 6	21.2 ± 0.9	0.52 ± 0.03
6315-S 800	23	46.6 ± 1.4	228 ± 8	404 ± 10	0.50 ± 0.01	1.68 ± 0.06	199* ± 11	14.2 ± 0.3	213 ± 12	5.8 ± 0.3	147 ± 5	208 ± 8	19.4 ± 0.9	0.51 ± 0.05
6315-S 1600	26	48.8 ± 0.9	242 ± 5	412 ± 8	0.51 ± 0.01	1.83 ± 0.05	252 ± 13	14.6 ± 0.5	226 ± 7	5.6 ± 0.2	153 ± 3	220 ± 4	20.1 ± 0.7	0.55 ± 0.03
6315-S 3200	24	45.8 ± 1.1	228 ± 6	395* ± 7	0.48 ± 0.01	1.70 ± 0.06	218 ± 12	14.0 ± 0.4	195** ± 8	5.7 ± 0.2	148 ± 4	212 ± 6	19.8 ± 0.8	0.54 ± 0.04
CEZ 800	24	47.4 ± 0.8	246* ± 5	412 ± 7	0.51 ± 0.01	1.73 ± 0.04	222 ± 11	14.8 ± 0.3	213 ± 7	5.5 ± 0.2	154 ± 3	215 ± 4	20.6 ± 0.7	0.56 ± 0.02
Control (Saline)			484 ± 8	888 ± 17	1.03 ± 0.01	3.69 ± 0.06	479 ± 17	30.2 ± 0.5	471 ± 12	11.3 ± 0.4	319 ± 6	470 ± 9	44.3 ± 1.6	1.08 ± 0.05
6315-S 800			488 ± 8	874 ± 15	1.07 ± 0.02	3.59 ± 0.05	421* ± 14	30.7 ± 0.5	450 ± 21	12.4 ± 0.4	313 ± 7	445 ± 9	41.3 ± 1.6	1.06 ± 0.08
6315-S 1600			498 ± 9	847 ± 15	1.04 ± 0.01	3.73 ± 0.05	509 ± 18	29.8 ± 0.9	463 ± 11	11.6 ± 0.5	315 ± 5	452 ± 7	41.4 ± 1.4	1.13 ± 0.05
6315-S 3200			499 ± 7	870 ± 18	1.04 ± 0.01	3.68 ± 0.05	469 ± 17	30.6 ± 0.8	425* ± 14	12.4 ± 0.4	325 ± 6	463 ± 9	43.2 ± 1.6	1.16 ± 0.08
CEZ 800			520** ± 8	871 ± 9	1.07* ± 0.01	3.64 ± 0.05	465 ± 18	31.4 ± 0.7	450 ± 14	11.7 ± 0.4	325 ± 5	453 ± 7	43.4 ± 1.4	1.18 ± 0.04

CEZ : Cefazolin sodium

Each value shows mean ± S.E.

*, **: Statistically significant against control at $p < 0.05$ or $p < 0.01$

Table 17 Organ weights in 21 day-old female pups from mother rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of pups	Final body weight (g)	Heart (mg)	Lung (mg)	Kidney (g)	Liver (g)	Spleen (mg)	Adrenal (mg)	Thy-mus (mg)	Thy-roid (mg)	Subma-xi-gl. (mg)	Ovary (mg)	Uterus (mg)	Cecum with contents (g)	
Absolute organ weight	Control (Saline)	47.4 ± 0.9	233 ± 4	404 ± 7	0.51 ± 0.01	1.80 ± 0.06	232 ± 9	14.3 ± 0.4	229 ± 9	5.6 ± 0.1	152 ± 3	13.3 ± 0.6	28.5 ± 0.9	0.49 ± 0.03	
	6315-S 800	46.1 ± 1.0	227 ± 6	387 ± 11	0.51 ± 0.01	1.71 ± 0.05	230 ± 10	13.8 ± 0.3	216 ± 7	5.9 ± 0.2	150 ± 4	13.5 ± 0.6	28.3 ± 1.0	0.53 ± 0.03	
	6315-S 1600	46.2 ± 1.1	230 ± 6	378* ± 8	0.49 ± 0.01	1.76 ± 0.06	241 ± 14	14.1 ± 0.6	225 ± 8	5.7 ± 0.2	142* ± 4	14.5 ± 0.6	28.1 ± 0.8	0.52 ± 0.03	
	6315-S 3200	45.6 ± 1.0	225 ± 5	388 ± 8	0.50 ± 0.01	1.73 ± 0.06	240 ± 14	13.7 ± 0.4	206* ± 6	5.8 ± 0.1	149 ± 3	13.4 ± 0.4	28.2 ± 0.7	0.49 ± 0.03	
	CEZ 800	48.4 ± 0.8	237 ± 4	409 ± 8	0.53 ± 0.01	1.81 ± 0.04	245 ± 10	15.0 ± 0.4	229 ± 8	5.8 ± 0.2	156 ± 3	14.0 ± 0.5	27.6 ± 0.8	0.57* ± 0.03	
	Control (Saline)			494 ± 7	854 ± 11	1.08 ± 0.02	3.78 ± 0.07	488 ± 15	30.2 ± 0.7	482 ± 13	11.8 ± 0.3	320 ± 4	28.0 ± 1.1	60.4 ± 1.8	1.03 ± 0.05
	6315-S 800			492 ± 8	843 ± 20	1.11 ± 0.02	3.71 ± 0.05	496 ± 16	30.0 ± 0.6	468 ± 11	12.8 ± 0.4	326 ± 5	29.4 ± 1.3	61.5 ± 1.8	1.14 ± 0.06
	6315-S 1600			499 ± 6	821* ± 11	1.07 ± 0.01	3.79 ± 0.06	515 ± 22	30.4 ± 0.9	486 ± 11	12.4 ± 0.5	309 ± 6	31.4* ± 1.2	61.0 ± 1.5	1.12 ± 0.06
6315-S 3200			494 ± 7	855 ± 14	1.09 ± 0.01	3.79 ± 0.05	520 ± 23	30.1 ± 0.6	453 ± 11	12.9* ± 0.4	327 ± 5	29.6 ± 0.9	62.3 ± 1.6	1.07 ± 0.05	
CEZ 800			490 ± 6	845 ± 12	1.09 ± 0.01	3.74 ± 0.05	505 ± 16	31.1 ± 0.7	473 ± 14	12.1 ± 0.4	323 ± 5	29.1 ± 1.1	57.2 ± 1.5	1.17* ± 0.05	

CEZ: Cefazolin sodium

Each value shows mean ± S.E.

* : Statistically significant against control at $p < 0.05$

Table 18 The skeletal findings in 21 day-old pups from mother rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of specimens	No. of coccy-vertebrae ^{a)}	Minor change ^{b)}			Type and No. of anomaly
			Lumbar rib	Sacraliztn Lumbariztn	Seventh sternebra	
Control (Saline)	48	28.0 ± 0.1	11 (22.9)	0	3 (6.8)	1 : S
6315-S 800	48	28.0 ± 0.1	9 (20.9)	1 (2.8)	9 (20.9)	0
6315-S 1600	49	28.3* ± 0.1	9 (18.4)	0	5 (10.2)	1 : V
6315-S 3200	48	28.5** ± 0.1	7 (14.6)	2 (4.2)	5 (10.4)	1 : T
CEZ 800	48	28.3* ± 0.1	8 (16.7)	0	5 (10.4)	1 : S

S : Sternebral anomaly (Fusion), T : Kinky tail

V : Vertebral anomaly (Fusion)

CEZ : Cefazolin sodium

a) : Mean ± S. E.

b) : Each value shows cases with percentage (parenthesized figures).

*, ** : Statistically significant against control at $p < 0.05$ or $p < 0.01$

mg/kg 投与群で仙椎と尾椎の癒合, 6315-S 3, 200 mg/kg 投与群で尾椎先端部での曲尾, CEZ 800 mg/kg 投与群で胸骨片の癒合がそれぞれ1例ずつ発現した。化骨遅延および骨微細変化について問題とすべき所見はなかった。

(7) 離乳仔の血液検査

Table 19 に示すように検体投与各群の離乳F₁仔の血液検査で雌雄に共通して発現する変化はなかった。

(8) オープン・フィールド試験およびT型水迷路試験

オープン・フィールド試験の成績を Table 20 に示した。

排尿は対照群で2例と6315-S 3, 200 mg/kg 投与群に1例認められたに過ぎなかった。観察した各指標のうち検体投与各群の平均立ち上り回数はいずれも対照群に比し有意に多かった。しかし各個体の立ち上り回数を順位量と見なして行なった Kruskal-Wallis の検定では群間に差を認めなかった。

Table 21 にまとめたT型水迷路試験でも問題とすべ

き変化はなかった。

また、これら両試験終了後にラットを屠殺、剖検したが投与検体に関連すると考えられる変化はなかった。

(9) 繁殖試験

第1回同居によって検体投与各群のペアはすべて交尾し、F₂仔を正常に分娩した。しかし、対照群の1ペアでは雌に正常な性周期があるにもかかわらず交尾が認められなかった。

そこで、このペアの雄には無処置の成熟雌ラットを配し、また、雌には対照群の妊娠を確認したペアの雄を配して、それぞれ第2回同居を行なった。その結果、前者については、やはり交尾が認められなかったが、後者については正常な交尾、分娩が認められた。前者の雄について精巢の病理組織学的検査を行なったが、異常を認めなかった。対照群の他の1ペアでは、第1回同居において交尾は成立したが分娩が起らなかった。このペアの雌を交尾後25日に剖検したところ子宮に着床痕がなかった。なお、この雌の卵巣の病理組織学的検査では異常はなかった。本ペアの雄は、無処置の成熟雌ラットと第2

Table 19 Hematological findings in 21 day-old pups from mother rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

Sex	Compound and daily dose (mg/kg)	No. of pups	RBC ($\times 10^6$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (μm^3)	MCH (pg)	MCHC (%)
Male	Control (Saline)	24	4.20 ± 0.04	9.6 ± 0.1	25.9 ± 0.4	61 ± 1	22.9 ± 0.3	37.3 ± 0.3
	6315-S 800	23	4.20 ± 0.04	9.5 ± 0.2	25.7 ± 0.4	61 + 1	22.8 ± 0.4	37.2 ± 0.4
	6315-S 1600	26	4.15 ± 0.06	9.5 ± 0.2	26.0 ± 0.3	62 ± 0	23.1 ± 0.3	36.9 ± 0.3
	6315-S 3200	24	4.12 ± 0.05	9.5 ± 0.1	25.7 ± 0.3	62 ± 0	23.2 ± 0.3	37.2 ± 0.4
	CEZ 800	24	4.32 ± 0.05	9.6 ± 0.2	26.3 ± 0.4	61 ± 1	22.4 ± 0.2	36.8 ± 0.4
Female	Control (Saline)	24	4.16 ± 0.05	9.6 ± 0.2	26.1 ± 0.5	62 ± 1	23.3 ± 0.3	37.2 ± 0.4
	6315-S 800	20	4.21 ± 0.06	9.6 ± 0.1	26.3 ± 0.4	62 ± 0	22.9 ± 0.2	36.6 ± 0.3
	6315-S 1600	23	4.26 ± 0.06	9.8 ± 0.2	26.5 ± 0.4	62 ± 1	23.1 ± 0.4	38.1 ± 1.2
	6315-S 3200	24	4.12 ± 0.04	9.7 ± 0.1	26.1 ± 0.3	63 ± 0	23.6 ± 0.2	37.3 ± 0.4
	CEZ 800	24	4.31* ± 0.05	10.0 ± 0.1	27.2 ± 0.3	63 ± 1	23.4 ± 0.2	37.0 ± 0.3

CEZ : Cefazolin sodium

Each value shows mean \pm S.E.* : Statistically significant against control at $p < 0.05$

回目の同居を行なったが、今回も交尾は成立したものの分娩は認められなかった。雄を屠殺、剖検したところ精巢萎縮を認め、病理組織学的検査では、間質の水腫、精細管萎縮、精子形成不全を認めた (Photo. 9)。

これらの繁殖試験の成績を Table 22 に示した。検体投与各群の分娩率、妊娠期間、着床数、生存新生仔 (F_2) 数、新生仔の性比、死産仔数などは、いずれも対照群と有意差がなかった。 F_2 新生仔の体重も雌雄に共通した変化は認められなかった。 F_2 新生仔に発現した外形異常は、CEZ 800 mg/kg 投与群の 1 例でみられた曲尾のみであった。 F_2 新生仔の肉眼的内臓観察では通常みられる尿管拡張と腎盂拡張が対照群も含む各群で散発した。

(10) 繁殖試験ラットの臓器重量

検体投与各群の剖検所見について問題となる変化はな

かった。臓器重量を Table 23 (雄)、Table 24 (雌) に示した。絶対重量と相対重量に共通した用量-反応的な変化はなかった。

(11) 繁殖試験ラットの血液検査および血漿生化学分析

成績を Table 25 および Table 26 に示した。

検体投与各群のいずれの指標に関しても著変はなかった。

3) 低用量追加実験

成績を Table 27 に示した。胎仔の子宮内発育を検討するため、生存胎仔体重、胎盤重量および尾椎骨数について、対照群に対して平均値の差の検定を行なったところ、検体投与各群では、これら 3 指標とも有意な低下を示した。しかし、これら各指標とも対照群と各投与群の間の平均値の差は著明でなく、また、低下の程度につい

Table 20 The open-field behavior in 3 week-old pups from mother rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of pups	Ambulation	Rearing	Preening	Defecation	Center latency (sec)
Control (Saline)	24	28 ± 4	2 ±0	2 ±0	1 ±0	45 ±11
6315-S 800	22	81 ± 8	5* ±1	1 ±0	0 ±0	32 ± 8
6315-S 1600	22	88 ± 4	5* ±1	1 ±0	0 ±0	27 ± 8
6315-S 8200	24	36 ± 5	5* ±1	2 ±0	1 ±0	26 ± 4
CEZ 800	24	34 ± 4	4* ±1	1 ±0	0 ±0	37 ± 7

CEZ: Cefazolin sodium

Each value shows mean ± S. E.

*: Statistically significant against control at $p < 0.05$ by t-test. No significant difference was found among groups, when KRUSKAL-WALLIS'S test was applied.

Photo. 9 Interstitial edema and hypoplasia of spermatogenesis in an F₁ adult rat of the control group (×110, HE stain)

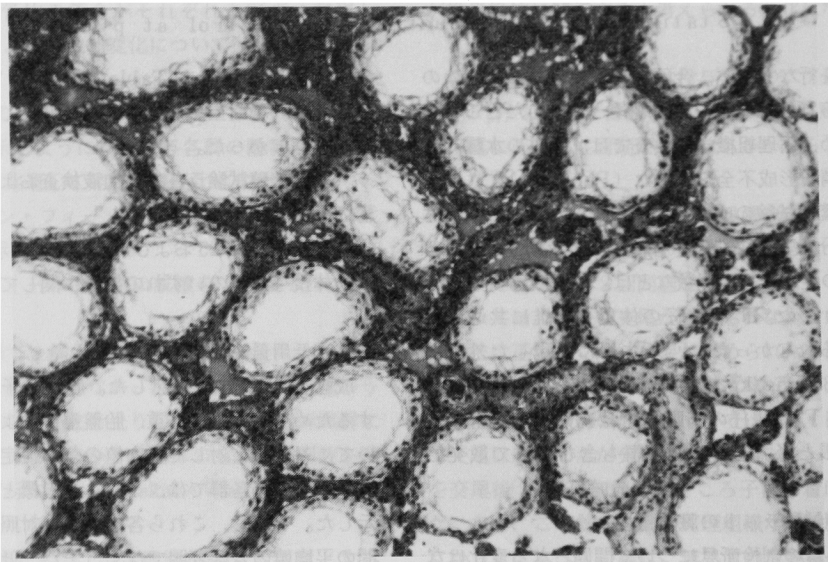


Table 21 The water T-maze test in 3 week-old pups from mother rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of pups	Trial 1		Trial 2		Trial 3		Trial 4		Trial 5		
		Time sec	No. of errors Total	Time sec	No. of errors Total	Time sec	No. of errors Total	Time sec	No. of errors Total	Time sec	No. of errors Total	
Control (Saline)	24	23.2 ± 2.2	0.92 ± 0.16	8.8 ± 0.6	0.17 ± 0.08	6.7 ± 0.7	0.08 ± 0.06	7.2 ± 0.8	0.13 ± 0.07	7.0 ± 1.2	0.21 ± 0.10	0
6315-S 800	22	21.5 ± 2.0	1.14 ± 0.24	6.9 ± 0.8	0.09 ± 0.06	5.8 ± 0.5	0.14 ± 0.07	6.0 ± 0.7	0.18 ± 0.08	7.5 ± 1.0	0.27 ± 0.10	0
6315-S 1600	22	19.2 ± 1.8	0.67 ± 0.14	8.4 ± 1.0	0.10 ± 0.07	7.1 ± 0.8	0.19 ± 0.11	5.7 ± 0.7	0.14 ± 0.07	5.8 ± 0.6	0.09 ± 0.06	0
6315-S 3200	24	23.1 ± 2.3	0.67 ± 0.13	9.8 ± 0.9	0.13 ± 0.07	8.5 ± 0.9	0.13 ± 0.07	7.3 ± 1.2	0.25 ± 0.09	7.4 ± 1.0	0.25 ± 0.09	0
CEZ 800	24	23.4 ± 2.1	0.82 ± 0.18	10.4 ± 1.1	0.25 ± 0.09	9.8* ± 0.9	0.21 ± 0.10	6.7 ± 0.8	0.08 ± 0.06	7.9 ± 1.0	0.21 ± 0.08	0

CEZ: Cefazolin sodium

Time: Time (sec, mean±S.E.) from start to goal in the successful trial

No. of errors, Total: Cases (mean±S.E.) that pups went to the opposite site to the goal or returned to the start

No. of errors, No-goal: No. of cases that pups could not reach the goal

*: Statistically significant against control at $p < 0.05$

Table 22 Reproductive ability in F₁ adults from mother rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of pairs	No. of pregnant rats	No. of parturition rats	Parturition index (%)	Gestation period (days) ^{a)}	No. of implant. sites ^{a)}	Newborn		No. of still-births	Body weight of newborns (g)		Type and No. of external anomaly
							Alive ^{a)}	Sex ratio (Male/female)		Male	Female	
Control (Saline)	12	11	11	100	22.1 ± 0.1	14.4 ± 0.9	13.2 ± 1.1	1.2 (80/65)	1	6.2 ± 0.1	5.9 ± 0.0	0
6315-S 800	11	11	11	100	22.8 ± 0.1	14.5 ± 0.5	13.8 ± 0.6	0.9 (72/80)	1	6.2 ± 0.1	6.0 ± 0.1	0
6315-S 1600	11	11	11	100	22.4 ± 0.2	15.5 ± 0.6	14.0 ± 0.5	1.1 (80/74)	4	6.5** ± 0.1	6.1 ± 0.1	0
6315-S 3200	12	12	12	100	22.0 ± 0.1	14.5 ± 0.7	13.8 ± 0.6	0.8 (78/86)	2	6.1 ± 0.1	5.7* ± 0.1	0
CEZ 800	12	12	12	100	22.1 ± 0.1	15.5 ± 0.5	14.2 ± 0.7	1.0 (84/86)	0	6.1 ± 0.1	5.7** ± 0.1	1:KT

KT : Kinky tail
 CEZ : Cefazolin sodium
^{a)} : Mean ± S. E.
 *, ** : Statistically significant against control at p < 0.05 or p < 0.01

Table 23 Organ weights in F₁ male adults from mother rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	Final body weight (g)	Heart (g)	Lung (g)	Kidney (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Adrenal (mg)	Thy-mus (mg)	Thy-roid (mg)	Pitui-tary (mg)	Subma-xil-gl. (g)	Brain (g)	Testis (g)	Proa-tate (g)	Cecum with content (g)
Control (Saline)	10	497 ± 14	1.29 ± 0.05	1.40 ± 0.05	2.87 ± 0.12	19.37 ± 1.00	0.90 ± 0.05	56.5 ± 3.7	345 ± 21	19.1 ± 1.4	12.4 ± 0.5	0.68 ± 0.08	2.13 ± 0.03	3.63 ± 0.11	0.59 ± 0.05	7.2 ± 0.4
6315-S 800	11	492 ± 10	1.29 ± 0.03	1.35 ± 0.03	3.01 ± 0.07	19.72 ± 0.77	0.88 ± 0.03	56.6 ± 1.9	386 ± 25	20.0 ± 1.1	13.1 ± 0.4	0.63 ± 0.05	2.07 ± 0.02	3.56 ± 0.09	0.56 ± 0.03	8.8** ± 0.3
6315-S 1600	11	471 ± 10	1.26 ± 0.03	1.33 ± 0.03	2.87 ± 0.08	18.77 ± 0.73	0.87 ± 0.03	53.9 ± 2.5	419* ± 17	17.7 ± 1.0	12.7 ± 0.4	0.65 ± 0.02	2.07 ± 0.02	3.91 ± 0.21	0.55 ± 0.04	8.5* ± 0.3
6315-S 3200	12	465 ± 14	1.19 ± 0.04	1.29 ± 0.04	2.68 ± 0.06	17.87 ± 0.70	0.92 ± 0.04	51.2 ± 2.2	376 ± 22	16.9 ± 0.7	12.1 ± 0.4	0.62 ± 0.02	2.07 ± 0.03	3.43 ± 0.06	0.44* ± 0.03	7.6 ± 0.4
CEZ 800	12	484 ± 16	1.30 ± 0.06	1.38 ± 0.03	2.95 ± 0.12	19.51 ± 0.91	0.95 ± 0.05	56.7 ± 2.3	417 ± 31	16.5 ± 0.9	12.9 ± 0.6	0.69 ± 0.02	2.10 ± 0.03	3.47 ± 0.08	0.46 ± 0.04	7.9 ± 0.4
Control (Saline)			0.26 ± 0.00	0.28 ± 0.01	0.58 ± 0.02	3.88 ± 0.10	0.18 ± 0.01	11.3 ± 0.6	70 ± 5	3.8 ± 0.3	2.5 ± 0.1	0.14 ± 0.01	0.43 ± 0.01	0.74 ± 0.03	0.12 ± 0.01	1.44 ± 0.06
6315-S 800			0.26 ± 0.00	0.28 ± 0.01	0.61 ± 0.01	4.00 ± 0.11	0.18 ± 0.01	11.6 ± 0.6	78 ± 5	4.1 ± 0.2	2.7 ± 0.1	0.13 ± 0.01	0.42 ± 0.01	0.73 ± 0.02	0.11 ± 0.01	1.79** ± 0.06
6315-S 1600			0.27 ± 0.00	0.28 ± 0.01	0.61 ± 0.01	3.98 ± 0.09	0.19 ± 0.01	11.4 ± 0.4	90** ± 4	3.8 ± 0.2	2.7 ± 0.1	0.14 ± 0.01	0.44 ± 0.01	0.83 ± 0.05	0.12 ± 0.01	1.80** ± 0.07
6315-S 3200			0.26 ± 0.01	0.28 ± 0.01	0.58 ± 0.01	3.84 ± 0.07	0.20 ± 0.01	11.0 ± 0.3	82 ± 5	3.7 ± 0.2	2.6 ± 0.1	0.13 ± 0.00	0.45 ± 0.01	0.74 ± 0.02	0.10 ± 0.01	1.65 ± 0.08
CEZ 800			0.27 ± 0.01	0.29 ± 0.01	0.61 ± 0.02	4.02 ± 0.08	0.20 ± 0.01	11.7 ± 0.2	88 ± 8	3.5 ± 0.3	2.7 ± 0.1	0.14 ± 0.01	0.44 ± 0.00	0.72 ± 0.02	0.09 ± 0.01	1.62* ± 0.04

CEZ : Cefazolin sodium

Each value shows mean ± S.E.

*, **: Statistically significant control at p < 0.05 or p < 0.01

Table 24 Organ weights in F₁ female adults from mother rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	Final body weight (g)	Heart (g)	Lung (g)	Kidney (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Adrenal (mg)	Thymus (mg)	Thyroid (mg)	Pituitary (mg)	Submaxillary (mg)	Brain (mg)	Ovary (mg)	Uterus (g)	Cecum with contents (g)
Control (Saline)	11	314 ± 7	0.90 ± 0.02	1.12 ± 0.02	1.77 ± 0.02	13.22 ± 0.34	0.70 ± 0.03	61.5 ± 2.5	272 ± 22	15.0 ± 1.0	15.5 ± 0.3	0.50 ± 0.01	1.94 ± 0.02	121 ± 5	3.68 ± 0.18	5.4 ± 0.4
6315-S 800	11	299 ± 7	0.88 ± 0.03	1.06 ± 0.03	1.73 ± 0.04	12.91 ± 0.31	0.65 ± 0.03	61.1 ± 2.4	242 ± 23	15.4 ± 0.7	14.7 ± 0.5	0.50 ± 0.02	1.87* ± 0.02	121 ± 5	3.45 ± 0.10	5.3 ± 0.2
6315-S 1600	11	294 ± 8	0.85 ± 0.02	1.09 ± 0.02	1.65* ± 0.03	12.36 ± 0.36	0.61* ± 0.03	61.4 ± 2.6	249 ± 22	13.7 ± 0.5	14.4 ± 0.5	0.48 ± 0.01	1.90 ± 0.02	119 ± 5	3.66 ± 0.12	5.6 ± 0.2
6315-S 3200	12	310 ± 10	0.85 ± 0.03	1.08 ± 0.03	1.72 ± 0.05	12.86 ± 0.50	0.70 ± 0.05	60.8 ± 3.5	241 ± 11	13.3 ± 0.7	13.9* ± 0.6	0.48 ± 0.02	1.87 ± 0.02	113 ± 6	3.61 ± 0.19	4.7 ± 0.4
CEZ 800	12	321 ± 9	0.91 ± 0.03	1.13 ± 0.03	1.79 ± 0.06	13.61 ± 0.55	0.74 ± 0.08	62.3 ± 2.6	280 ± 20	13.9 ± 0.6	14.5 ± 0.6	0.50 ± 0.02	1.94 ± 0.02	115 ± 6	3.86 ± 0.16	5.3 ± 0.4
Control (Saline)			0.29 ± 0.01	0.36 ± 0.01	0.57 ± 0.02	4.21 ± 0.07	0.22 ± 0.01	19.6 ± 0.8	87 ± 8	4.8 ± 0.4	4.9 ± 0.1	0.16 ± 0.00	0.62 ± 0.01	39 ± 1	1.18 ± 0.07	1.70 ± 0.11
6315-S 800			0.29 ± 0.00	0.35 ± 0.01	0.58 ± 0.01	4.32 ± 0.09	0.22 ± 0.01	20.6 ± 1.2	81 ± 6	5.2 ± 0.3	4.9 ± 0.1	0.17 ± 0.00	0.63 ± 0.01	40 ± 1	1.16 ± 0.04	1.77 ± 0.08
6315-S 1600			0.29 ± 0.01	0.37 ± 0.01	0.56 ± 0.01	4.20 ± 0.08	0.21 ± 0.01	21.1 ± 1.3	84 ± 7	4.7 ± 0.2	4.9 ± 0.2	0.16 ± 0.00	0.65 ± 0.02	41 ± 2	1.25 ± 0.04	1.91 ± 0.10
6315-S 3200			0.27 ± 0.01	0.35 ± 0.01	0.56 ± 0.01	4.15 ± 0.11	0.22 ± 0.01	19.6 ± 0.9	78 ± 3	4.3 ± 0.2	4.5 ± 0.2	0.15 ± 0.00	0.61 ± 0.02	37 ± 2	1.17 ± 0.07	1.51 ± 0.12
CEZ 800			0.28 ± 0.01	0.35 ± 0.01	0.56 ± 0.01	4.28 ± 0.11	0.23 ± 0.01	19.4 ± 0.7	87 ± 5	4.4 ± 0.2	4.5* ± 0.2	0.16 ± 0.00	0.61 ± 0.02	36 ± 2	1.21 ± 0.05	1.63 ± 0.09

CEZ : Cefnolin sodium

Each value shows mean ± S.E.

* Statistically significant against control at p < 0.05

Table 25 Hematological findings in F₁ adults from mother rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

Sex	Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	WBC ($\times 10^9$)	RBC ($\times 10^9$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (μm^3)	MCH (pg)	MCHC (%)
Male	Control (Saline)	10	8.9 ± 0.4	7.84 ± 0.08	14.9 ± 0.2	38.6 ± 0.5	50 ± 0	19.1 ± 0.1	38.8 ± 0.2
	6315-S 800	11	9.2 ± 0.6	7.75 ± 0.10	14.7 ± 0.2	38.8 ± 0.5	50 ± 1	19.2 ± 0.2	38.2* ± 0.2
	6315-S 1600	11	9.5 ± 0.6	7.94 ± 0.10	15.2 ± 0.2	39.5 ± 0.6	50 ± 1	19.8 ± 0.2	38.7 ± 0.2
	6315-S 3200	12	9.5 ± 0.4	7.68 ± 0.15	14.7 ± 0.8	38.3 ± 0.6	51 ± 0	19.3 ± 0.1	38.6 ± 0.2
	CEZ 800	12	10.2 ± 0.7	7.84 ± 0.11	14.8 ± 0.2	38.6 ± 0.6	50 ± 1	19.0 ± 0.2	38.5 ± 0.2
Female	Control (Saline)	10	9.1 ± 0.7	5.17 ± 0.16	11.4 ± 0.8	28.7 ± 1.0	56 ± 0	22.2 ± 0.4	40.0 ± 0.8
	6315-S 800	11	8.1 ± 0.4	5.34 ± 0.11	11.5 ± 0.2	30.1 ± 0.7	57 ± 1	21.8 ± 0.3	38.5 ± 0.5
	6315-S 1600	11	8.5 ± 0.6	5.33 ± 0.17	11.0 ± 0.5	29.5 ± 0.9	56 ± 1	20.6 ± 0.8	37.3 ± 1.5
	6315-S 3200	12	9.5 ± 0.8	5.22 ± 0.12	11.3 ± 0.2	29.1 ± 0.6	56 ± 1	21.8 ± 0.3	39.1 ± 0.4
	CEZ 800	12	8.6 ± 0.4	5.12 ± 0.13	11.2 ± 0.2	28.1 ± 0.7	55 ± 1	22.1 ± 0.4	40.2 ± 0.8

CEZ: Cefazolin sodium

Each value shows mean \pm S.E.* : Statistically significant against control at $p < 0.05$ Table 26 Plasma analysis in F₁ adults from mother rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

Sex	Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	Glucose (mg/dl)	T-Protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	Creatinine (mg/dl)	Urea-N (mg/dl)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	ALP (mU/ml)	LDH (mU/ml)	Cholesterol (mg/dl)	T.Bilirubin (mg/dl)	Cl ⁻ (mEq/l)
Male	Control (Saline)	10	174 ± 5	6.7 ± 0.1	8.9 ± 0.1	0.69 ± 0.02	28 ± 1	94 ± 6	48 ± 5	175 ± 18	105 ± 9	67 ± 1	0.21 ± 0.01	104 ± 1
	6315-S 800	11	167 ± 4	6.7 ± 0.1	8.9 ± 0.1	0.65 ± 0.02	28 ± 1	88 ± 4	45 ± 3	181 ± 18	98 ± 5	66 ± 8	0.28 ± 0.02	105 ± 1
	6315-S 1600	11	172 ± 4	6.5 ± 0.1	8.9 ± 0.0	0.65 ± 0.02	27 ± 1	97 ± 4	48 ± 4	206 ± 18	127 ± 15	65 ± 8	0.21 ± 0.01	105 ± 1
	6315-S 3200	12	175 ± 6	6.5 ± 0.1	8.8 ± 0.1	0.66 ± 0.02	27 ± 1	95 ± 4	44 ± 1	202 ± 18	134 ± 29	66 ± 8	0.20 ± 0.00	105 ± 1
	CEZ 800	12	177 ± 6	6.5 ± 0.1	8.8 ± 0.1	0.68 ± 0.02	29 ± 2	100 ± 4	51 ± 2	218* ± 12	110 ± 10	67 ± 4	0.22 ± 0.01	105 ± 0
Female	Control (Saline)	10	138 ± 5	6.2 ± 0.2	8.6 ± 0.2	0.72 ± 0.02	22 ± 2	119 ± 12	48 ± 3	71 ± 9	167 ± 40	81 ± 3	0.24 ± 0.02	105 ± 1
	6315-S 800	11	138 ± 3	6.1 ± 0.1	8.6 ± 0.1	0.67 ± 0.02	18 ± 2	96 ± 4	38* ± 2	76 ± 8	130 ± 24	77 ± 2	0.25 ± 0.02	105 ± 1
	6315-S 1600	11	140 ± 4	5.8 ± 0.1	8.3 ± 0.1	0.70 ± 0.03	22 ± 2	120 ± 9	47 ± 2	68 ± 9	126 ± 18	78 ± 4	0.27 ± 0.04	104 ± 1
	6315-S 3200	12	140 ± 5	5.9 ± 0.1	8.4 ± 0.1	0.69 ± 0.02	25 ± 2	127 ± 7	54 ± 4	81 ± 8	153 ± 18	84 ± 2	0.24 ± 0.01	105 ± 0
	CEZ 800	12	138 ± 7	5.9 ± 0.1	8.4 ± 0.1	0.66 ± 0.02	28 ± 2	135 ± 18	54 ± 5	66 ± 6	117 ± 9	88 ± 4	0.26 ± 0.08	104 ± 1

CEZ: Cefazolin sodium

Each value shows mean \pm S.E.* : Statistically significant against control at $p < 0.05$

Table 27 Body weights, placental weights and number of coccygeal vertebrae of fetus from pregnant rats on day 21 of pregnancy given low doses of 6315-S intravenously from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	No. of live fetuses ^{a)}	Body weight (g) of live fetuses ^{b)}		Placental weight (mg) ^{b)}	No. of coccygeal vertebrae
			Male	Female		
Control (Saline)	12	16.0 ± 0.5	5.15 ± 0.04 (108)	4.83 ± 0.04 (89)	445 ± 6 (192)	6. ± 0. (19)
6315-S 200	12	15.1 ± 0.5	5.01* ± 0.04 (96)	4.76 ± 0.04 (85)	416** ± 5 (181)	5. ± 0. (18)
6315-S 400	12	15.1 ± 0.8	5.02* ± 0.04 (103)	4.69* ± 0.05 (78)	427* ± 6 (179)	5. ± 0. (18)
6315-S 800	10	12.8** ± 0.7	5.05 ± 0.04 (61)	4.77 ± 0.04 (67)	400** ± 5 (128)	5. ± 0. (12)

a) : mean ± S.E.

b) : mean ± S.E. and (n)

*, **: Statistically significant against control at $p < 0.05$ or $p < 0.01$ by t-test, but no statistic significance was found among groups for body weights and placental weights, when the litter mean was considered as the sample unit and KRUSKAL-WALLIS'S test was applied. For the number of coccygeal vertebrae statistical significance was found between control and 400mg/kg-treated groups, or between control and 800mg/kg-treated group at $p < 0.05$, respectively, when DUNN'S multiple comparison was applied after KRUSKAL-WALLIS'S test.

て用量-反応性は明確でなかった。そこで、これら3指標について各リッターの平均値を1標本とみなしてKRUSKAL-WALLISの検定を行なったところ、体重と胎盤重量に関しては群間に差を認めなかった。しかし、尾椎骨数は群間に有意差が認められたので、DUNNの方法に従って多重比較を行なったところ、400 mg/kgおよび800 mg/kg投与群と対照群の間に、それぞれ、有意差を認めたが、200 mg/kg投与群と対照群の間には差はなかった。

Ⅲ. 考 察

新しく開発された oxacephem 系抗生物質である6315-Sをラット胎仔の器官形成期に連続静脈内投与し、胎仔と出生仔に及ぼす影響について、CEZを対照薬として比較検討した。6315-Sの投与用量は800 mg/kg/日、1,600 mg/kg/日および3,200 mg/kg/日とし、CEZは800 mg/kg/日とした。6315-S 3,200 mg/kg投与群において、1/35例の母動物が初日(妊娠7日)

の投与後に痙攣症状を呈し、3日後の妊娠10した。Cephem系抗生物質の痙攣誘発効果、造の相関はある程度推定されており、3位換基に heterocyclic ring を有する場合、強い痙攣誘発効果が認められる¹⁾。これら置換基のうち一方にだけ heterocyclic ring をもつ弱い痙攣誘発効果がみられるが、とくに3位おける heterocyclic ring の存在と痙攣誘発効力が密接であろうと推定されている¹⁾。この推定は、6315-Sも化学構造的にラットにおいて痙攣誘発効果を有するであろうと考えられ、実は6315-Sを投与したラットの急性中毒死痙攣が認められ、剖検所見として脳髄膜下出血たと報告している²⁾。したがって、上述の3,200 mg/kg投与群における母動物の死亡6315-S投与によって惹起された中毒死と考え6315-S投与群の母動物に共通してみられた摂餌量減少や投与中や投与終了後も継続してみ

水量の増加は、対照薬 CEZ 投与群でも認められ、また、いくつかの cephem 系抗生物質投与でも報告されている変化であり¹¹⁻¹³⁾、6315-S 投与に特異的なものとは考えられない。一過性の摂餌量減少は投与期間中に回復する変化であり、また、母動物の体重増加に影響を与えるような著しい変化でなかった。妊娠 21 日に屠殺した母動物について、検体投与群で盲腸重量増加が顕著であった。Cephem 系や penicillin 系抗生物質投与の際に生ずる盲腸肥大は、盲腸内細菌叢変化ののちに生ずる盲腸粘膜における水の移送機構障害によると考えられている^{7, 8)}。6315-S あるいは CEZ 投与群の盲腸内容物は流動性であり、水分を多量に含んでおり、盲腸における水分吸収が影響をうけた結果を反映したものと思われる。このことが、6315-S あるいは CEZ 投与群における摂水量増加の原因であろうと推察され、また、これら投与群にみられた軟便の発現にも関与していると考えられる。また、妊娠 21 日において屠殺した母動物では、6315-S 3, 200 mg/kg 投与群で副腎重量増加がみられた。同様な副腎重量増加は、他の cephem 系抗生物質のラット器官形成期投与試験でも報告されており^{9, 10)}、cephem 系抗生物質の大量投与による全身性のストレス変化を反映したものと考えられている⁹⁾。妊娠 21 日に屠殺した母動物の血液検査と血漿生化学分析では数項目について検体投与群で変化がみられたが、いずれも毒性を示唆するような強い変化ではなかった。すなわち、6315-S 投与群の妊娠母動物にみられた上述の影響は、いずれも他の cephem 系抗生物質投与の際にも認められており、6315-S 投与に特徴的なものはなかった。

6315-S 投与各群の平均生存胎仔数と胎仔生存率は減少しなかった。したがって、6315-S はラット胎仔の子宮内生存性に影響しないといえる。6315-S 投与各群の生存胎仔に発現した外形、骨格および内臓異常は、そのいずれも発現頻度は極めて低率であり、用量-反応的な増加を示すものも認められず、また、異常の型と重篤性から考えて、問題とすべきものはないと判断された。また、6315-S 投与群で特異的に発現している異常もなく、6315-S 投与群における異常胎仔数の増加もなかった。骨格あるいは内臓臓器の微細な変化についても、その発現率に問題とすべきものはなかった。これらの事実、6315-S 投与群の生存胎仔に発現した異常および微細変化について、本剤投与との関連を示唆するものはまったく認められなかったことを示している。

6315-S 投与各群の胎仔体重と胎盤重量は、用量-反応性はないものの、いずれも減少し、さらに骨格観察では尾椎骨数の減少もみられ、これら胎仔の子宮内発育遅

延が示唆された。そこで、6315-S の子宮内発育に関する最大無影響量を明らかにするため、6315-S の低用量 (200 mg/kg/日、400 mg/kg/日および 800 mg/kg/日) を設定し、体重と尾椎骨数を指標として行なった追加試験では、体重については抑制が認められなかったが、尾椎骨数は 400 mg/kg と 800 mg/kg 投与群で減少した。これらの成績から、6315-S の胎仔に対する最大無影響量は、子宮内生存性と催奇形性については 3, 200 mg/kg/日、子宮内発育については 200 mg/kg/日と推察される。このように母動物に毒性的影響がみられるような大量を投与したとき、胎仔の子宮内生存性には変化がなく、催奇形性も認められないにもかかわらず、子宮内発育が抑制されるという傾向は、いくつかの cephem 系抗生物質について報告されている^{5, 11-14)}。

6315-S 投与各群における母動物では、予定日に分娩が順調に認められ、分娩遅延や分娩障害はみられなかった。離乳時に屠殺した母動物の臓器重量・血液検査・血漿生化学分析で 6315-S 投与の影響と考えられる変化は、盲腸重量増加のみであった。Cephem 系抗生物質をラットに連続投与したとき、一定期間休薬したのちも盲腸重量増加が認められるということはよく知られている^{5, 12, 15, 16)}。

出生仔生存率は、出生時から離乳時まで、6315-S の 800 mg/kg と 1,600 mg/kg 投与群で軽度低下したが、3, 200 mg/kg 投与群では低下しなかった。したがって、800 mg/kg および 1,600 mg/kg 投与群における軽度な生存性低下は投与検体の影響とは考えられない。6315-S 投与群の出生仔の体重増加は、各群とも哺乳中期まで抑制された。そのうち、800 mg/kg および 1,600 mg/kg 投与群では順調に成育したが、3, 200 mg/kg 投与群の場合、雌 F₁ 仔の体重増加は順調であったが、雄 F₁ 仔では抑制傾向が続いた。しかし、これら出生仔について哺乳期に観察した成長・分化に関する各指標、離乳前日に観察した反射機能、離乳期の骨格所見・臓器重量・血液検査、3~4 週齢で実施した行動試験では、いずれも 6315-S 投与によると考えられる変化は認められず、出生仔の性成熟あるいは繁殖能力に関しても 6315-S 投与の影響を示唆する所見はまったくなかった。さらに、繁殖試験後の臓器重量・血液検査・血漿生化学分析についても変化を認めなかった。したがって、6315-S 投与が原因となって、出生仔の成長・分化・発達が遅滞することはないものと考えられる。これらの成績から、6315-S の出生仔に対する最大無影響は、体重を除く全ての検討項目に関して 3, 200 mg/kg/日と考えられる。体重に関しては哺乳中期以降順調な増加がみら

れた 1,600 mg/kg/日が最大無影響量と考えられる。
(実験期間: 1983年8月~1984年8月)

謝 辞

技術的に御協力頂いた宮後正志, 葦石米孝, 平柴正広, 内田浩則, 原 勝巳, 安東正則, 伊藤道雄, 岸倉次郎, 村中理一, 金森 進, 松尾恵美の諸氏, 血漿生化学分析を実施して頂いた吉崎敏夫博士, 池内滋郎, 新名直子の諸氏, 性腺の組織学的検討をして頂いた古川 仁氏に感謝する。

本稿は小林文彦博士に御校閲を賜った。記して深謝する。

文 献

- 1) 亀井千晃, 池上信行, 木庭茂治, 于 庆海, 三宅秀和, 田坂賢二: Cephem系抗生物質の痙攣誘発作用について。最新医学 38: 1662~1681, 1983
- 2) 村岡義博, 矢原 功, 渡辺 弘, 松井信志, 西部泰弘, 中野 瞭, 花房友行, 松原尚志, 吉崎敏夫, 原田喜男: Oxacephem系抗生物質 6315-S (Flomoxef) のラットにおける急性ならびに1ヵ月亜急性毒性試験。Chemotherapy 35 (S-1): 207~225, 1987
- 3) 渡辺敏樹, 大浦 憲, 森田 遙, 秋元 健: Cefoxitinの安全性に関する研究(第4報) Cefoxitinの生殖に及ぼす影響。Chemotherapy 26 (S-1): 205~226, 1978
- 4) 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)ラットにおける生殖試験。Chemotherapy 28 (S-6): 268~288, 1980
- 5) 長谷川靖彦, 吉田豊彦: 6059-Sのラットにおける器官形成期投与試験。Chemotherapy 28 (S-7): 1119~1141, 1980
- 6) 福原幸輝, 藤井登志之, 加堂洋一, 渡辺信夫: Cefizoxime sodiumの生殖試験。Jpn. J. Antibiot. 34: 466~476, 1981
- 7) 今井章浩, 森下けい子: Aminobenzyl penicillin (ABPC) および Aminocyclohexyl penicillin (ACPC) 経口投与によるマウスの糞便菌叢の変化および盲腸重量の変化について。Chemotherapy 23: 3192~3196, 1975
- 8) SAVAGE, D. C. & R. DUBOS: Alterations in the mouse cecum and its flora produced by antibacterial drugs. J. Exp. Med. 128: 97~110, 1968
- 9) 柴田正勝, 玉田尋通: 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
- 10) 広岡哲夫, 田所 規, 高橋昌三, 金 清枝, 北川純男: Cefroxadin (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: 802~824, 1979
- 11) FROBERG, H. ; J. GLEICII & H. D. UNKELBACH: Reproduction toxicological studies on cefazedone. Drug Res. 29: 419~423, 1979
- 12) 大高忠彦, 川崎 一, 古橋忠和, 須藤鎮世, 野村章, 清水康資, 仲沢政雄: Cefuroximeのラット生殖に及ぼす影響に関する研究。Chemotherapy 27 (S-6): 245~271, 1979
- 13) 古橋忠和, 武井あき子, 本多倅子, 仲吉 洋: Ceftazidimeの安全性に関する研究(VI)ラットにおける器官形成期投与試験。Chemotherapy 31 (S-3): 940~960, 1983
- 14) 青山卓夫, 古岡鐵二郎, 長谷川徳雄, 根本克利: Cephalixinのマウスおよびラットにおける催奇形性試験。応用薬理 3: 249~263, 1969
- 15) 小林文彦, 古川 仁, 長谷川紀昭, 吉崎敏夫, 原田喜男: 6059-Sのラットにおける亜急性毒性試験。Chemotherapy 28 (S-7): 1007~1028, 1980
- 16) 米田豊昭, 柴田哲夫, 正谷博之, 佐藤 盛, 河村泰仁, 岩崎信一, 永井章夫, 滝本陽子, 長沢峰子, 高井 明: Cefoperazone (T-1551)の毒性試験(第2報)ラット腹腔内投与亜急性, 慢性毒性試験。Chemotherapy 28 (S-6): 189~219, 1980

REPRODUCTION OF RATS UNDER 6315-S (FLOMOXEF)
(2) INTRAVENOUS ADMINISTRATION
DURING FETAL ORGANOGENESIS

YASUHIKO HASEGAWA, YUJI TAKEGAWA and TOYOHIKO YOSHIDA
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

The effects of 6315-S (flomoxef), on Sprague Dawley dams, fetuses and pups were compared with those of cefazolin sodium (CEZ). The 25% (w/v) solutions of the antibiotics were given i. v. once daily for 11 consecutive days beginning on day 7 of pregnancy at doses of 0 (saline, control), 800, 1,600 and 3,200 mg/kg/day of 6315-S, or 800 mg/kg/day of CEZ. About 2/3 of the pregnant rats in each group were autopsied on day 21 of pregnancy to examine viability, intrauterine growth and anomalies of fetuses. Skeletal examinations were done on half of the fetuses in each litter after staining with alizarin red-S. Visceral examinations were carried out on the remaining fetuses in each litter by Wilson's freehand section method. Twelve pregnant rats in each group were allowed to deliver and nurse their pups. The pups were examined for viability, growth, development, reflex functions, skeletal system (soft X-ray), behavior (water T-maze and open-field tests), puberty (vaginal opening and penile type), and reproductive performance.

Neither adverse effects on fetal viability nor teratogenic potential were observed in fetuses of the 6315-S groups. Since no dose-related but significant retardation of intrauterine growth of fetuses was found in the 6315-S groups, a supplemental study was done by treatment with low doses of 6315-S. The results showed that the maximum no-effect dose of 6315-S for the intrauterine growth of fetuses was 200 mg/kg/day. Gestation period, parturition and nursing behavior of the mother rats given 6315-S were normal. Body weight gain of newborn pups was suppressed in 6315-S groups in the 1st week, and the suppression continued till about the 10th week in male pups of the 3,200 mg/kg-treated group. However, the viability, development, reflex and behavioral parameters, sexual maturation, and reproductive performance of the pups born from the 6315-S treated mothers were all normal, suggesting that the suppression of body weight gain in the 6315-S groups exerted no adverse effects on any of the parameters examined. There was no essential difference in the effects attributable to the different treatments in groups given equivalent doses of 6315-S and CEZ.