Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の生殖に及ぼす影響
(3) 6315-S のラットにおける周産期および授乳期投与試験

長谷川靖彦・安東正則
塩野義製薬株式会社研究所

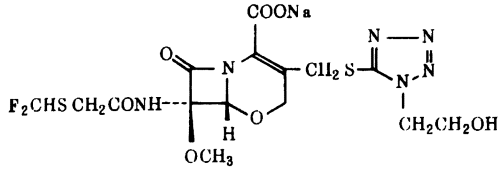
6315-S (Flomoxef) の周産期および授乳期投与試験を Sprague-Dawley 系ラット (Jcl : SD) を用いて検討し，その作用を Cefazolin (CEZ) と比較した。6315-S (400 mg/kg/日，800 mg/kg/日，1,600 mg/kg/日) および CEZ (800 mg/kg/日) は，妊娠 17 日より分娩をへて哺育 20 日まで，母ラット (F_0) に静脈内注射した。

6315-S 投与により，F_0ラットの妊娠末期体重増加の抑制が 1,600 mg/kg 投与群で，また，摂餌量の減少も各群でみられたが，哺育期の各群のF_0ラットの，体重および摂餌量は増加した。これらF_0ラットでは投与期間中軟便がみられ，剖検時盲腸重量増加などもみられたが，妊娠期間，分娩および哺育能などは，いずれも正常であった。6315-S 投与群のF_1ラットのうち，1,600 mg/kg 投与群で，出生時に軽度の低体重がみられ，離乳時には各投与群で盲腸重量増加が認められた。しかし，これらF_1ラットの生存性，発育分化，成長，情動，学習能，生殖能などに 6315-S 投与によると考えられる影響は認められなかった。CEZ 800 mg/kg/日投与によるF_0およびF_1ラットに対する影響は，6315-S の 1,600 mg/kg/日投与群とほぼ同様であった。

これらの成績より，6315-S のラットにおける周産期および授乳期投与試験での最大無影響量は，F_0ラットでは 400 mg/kg/日以下，F_1ラットでは抗生物質投与時に，しばしば認められる盲腸肥大を除くと 1,600 mg/kg/日，F_2ラットについては 1,600 mg/kg/日と推測された。

(6R,7R)-7-[2-(difluoromethylthio)acetamido]-7-methoxy-3-[(1-hydroxyethyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-8-oxo-5-oxa-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid sodium salt [以下，6315-S (Flomoxef sodium : FMOX) と記載] は *in vivo*, *in vitro* でグラム陽性菌およびグラム陰性菌に広範な抗菌スペクトルをもつ新規合成 oxacephem 系の抗生物質[1,2]で Fig. 1 の構造式を有する。

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



今回，本剤のラットにおける周産期および授乳期投与試験を行ない，その作用を Cefazolin (以下 CEZ と記載) と比較検討したので報告する。

I．実験材料および実験方法

1．試験物質・投与検体

試験物質 6315-S (Lot No. 3 X01) と Cefazolin sodium (市販品) の原末を，用時，それぞれ局方生理食塩液 (大塚製薬) に 0.25g (力価)/ml となるように溶解し，これらを投与検体とした。

2．動物・飼育条件

Sprague-Dawley 系ラット (Jcl : SD, 日本クレア) を，雄は 10 週齢 (体重 340～360g) 雌は 6 週齢 (体重 140～160g) および 7 週齢 (体重 160～180g) で購入した。動物は室温 23±1℃，相対湿度 55±10%，12 時間照明 (8 : 00～20 : 00 時)，室内換気 15 回／時に調節されたバリヤー空調室で飼育した。動物は交配期間と離乳から10 週齢までの期間は，クリーンケージ (日本クレア，262(W)×425(D)×150(H)mm) に 2 匹ずつ収容し，その他の期間は同ケージに 1 匹ずつ収容して飼育した。動物には固形飼料 (日本クレア，CA-1 を 121℃，7 分間蒸気滅菌したもの) および飲水 (上水道水を 30 μ と 3 μ のフィルターで濾過後，流水殺菌灯を照射したもの) を，いずれも自由に摂取させた。

3．投与量の設定

投与量設定にあたり，1 群 5～7 例の妊娠ラットを用い 6315-S (400，800，1,600 mg/kg/日) および CEZ

(800 mg/kg/日) を妊娠17日より哺育3日まで尾静脈内注射し，分娩，哺育，出生仔に対する影響を観察した。

6315-S投与全群の母ラットに，投与期間中，軟便・下痢がみられ，投与直後，一過性の呼吸不整や自発運動低下が観察された。さらに，1,600 mg/kg 投与群では一過性の虚脱症状もみられた。妊娠末期母ラットの体重増加量は，1,600 mg/kg 投与群で抑制された。しかし，分娩・哺育行動が異常な例はなかった。これら母ラットを哺育4日に剖検したところ，6315-S 投与全群で盲腸重量増加，肝臓重量減少がみられ，800 mg/kg 以上の投与群で肺と脾臓の重量減少がみられた。6315-S 800 mg/kg 以上の投与群で，出生新生仔体重の低下がみられ，800 mg/kg 投与群における新生仔の低体重は哺育4日でも認められた。一方，対照薬 CEZ 800 mg/kg 投与群では，母・仔ともに 6315-S 800 mg/kg 投与群と同様の変化がみられた。

これらの成績より 6315-S の投与用量として，母ラットの妊娠末期の体重増加抑制や盲腸重量増加など2，3の臓器に重量変化を与え，新生仔の体重低下をもたらすと考えられる 1,600 mg/kg/日を最高用量に選び，以下公比2で減じた 800 mg/kg/日および 400 mg/kg/日の3用量を設定した。対照薬 CEZ の投与用量は 800 mg/kg/日とした。対照群として局方生理食塩液投与群を設けた。

4．投与期間および投与方法

6315-S と CEZ の投与検体は，母ラット (F_0) に妊娠17日より分娩をへて，次世代 (F_1) が離乳する前日の哺育20日までの通常26日間，1日1回，午前中に連続尾静脈内投与した。投与容量は対照群および 6315-S 1,600 mg/kg 投与群で 6.4 ml/kg，6315-S 800 mg/kg および CEZ 800 mg/kg 投与群で 3.2 ml/kg，6315-S 400 mg/kg 投与群で 1.6 ml/kg とした。妊娠期間中の投与容量は妊娠17日に測定した体重を基準に算出し，分娩日まで変更することなく，その容量を投与した。哺育期間中の投与容量は分娩日（0日），哺育7日および14日に測定した体重を基準に算出し，この間，一定容量を投与した。投与速度は 1 ml/min とした。

5．妊娠ラット (F_0) の作出

購入したラットは約3週間環境に順応させた。この間，約2週間，膣脂垢法により雌ラットの性周期を検査し，10～11週齢の発情前期の雌ラットを選び，当日の夕刻から雄ラットと1対1で同居させた。翌朝，膣内に精子を認めたラットを交尾成立とし，この日を妊娠0日とした。交尾ラットは各群に 26～27 匹ずつランダムに配分した。

6．観察項目

1）母ラット (F_0) の観察

妊娠期間中は妊娠 0，7，14，17，19，21 日に体重と摂餌量を測定し，哺育期間中は哺育 0 日（分娩日），4，7，14，21 日（離乳日）に体重と摂餌量を測定した。この間，一般状態の観察を行なった。

離乳日に F_0 母ラットをエーテル麻酔下で開腹し，後大静脈より採血を行なった後，後大静脈と下行大動脈切断により放血，致死させた。主要臓器の観察を行なった後，脳，顎下腺，心臓，肺，腎臓，肝臓，脾臓，胸腺，甲状腺，下垂体，副腎，卵巣，子宮，内容物を含む盲腸の重量を計量し，子宮については着床痕数を数えた。

2）分娩および離乳までの出生仔 (F_1) の観察

妊娠 F_0 ラットは自然分娩させた。分娩日に分娩・哺育状態を観察後，体重を測定した。出生仔 (F_1) について，出生日に生存仔数，死産仔数を数え，性別，外形異常の有無などを観察後，生存仔のみ個体別に体重を測定した。F_1 生存仔は，生後4日に，リッターサイズがなるべく雌雄同数となるようにして8匹に調整し，体重を測定した。生存仔が8匹に満たない F_0 ラットには，同一投与量群内の同一日に生れた他の F_0 ラットの仔を里仔して8匹としたが，それでもなお8匹に出来ない場合は，そのまま哺育させた。リッター調整後の余剰仔は調整当日に屠殺し，内臓臓器の異常の有無を観察した。以後，F_1 仔は母ラットと同じく生後 7，14，21 日に体重測定を行ない，この間，一般状態を観察した。F_1 仔について，生後4日に耳介開展，14日に腹部生毛および切歯萌出，17日に眼瞼開裂を観察し，生後20日に角膜反射，耳介反射，正向反射，自由落下反射，痛覚反応，視覚性置き直し反応と聴覚機能を調べた。

F_1 ラットは生後21日で離乳させた。F_0 母ラットあたり雌雄各2匹の F_1 ラットを雌雄別に継続飼育し，他の F_1 仔は F_0 母ラットと同様の手順で離乳日に採血し，屠殺，剖検し臓器重量を測定した。なお，離乳 F_1 仔については血液検査のみを行なった。また，離乳 F_1 仔では，脳および下垂体の摘出，計量を行なわなかったが雌仔は母ラットと同じ臓器，雄仔は精巣，前立腺腹葉，精のうも計量した。これら F_1 仔は剝皮し，軟調X線撮影による骨格検査を行なった。

3）離乳後 F_1 ラットの観察

離乳した F_1 ラットは，雄は15週齢まで，雌は交尾成立時まで，毎週1回，体重を測定した。この間，生後28日より雄ラットはペニス先端の形態変化[3]，雌ラットは膣開口を指標に性成熟発現日を観察した。

生後42日で約半数の雌雄ラットについて，オープン

フィールド試験を行なった。観察項目は中央潜伏時間，区画移動数，壁立上り回数，洗顔回数，排便回数および排尿回数とし，観察時間は3分間とした。同じラットにつき生後49日でBIELの装置[4]を用いて，water multiple T-maze試験を行なった。試験は23℃の水温でBUTCHERらの方法[5]に準じて行なった。すなわち，初日は直水路での試行を5回行ない，出発点からゴール到着までの所要時間を測定した。翌日より3日間連続して，1日当り4回，迷路での試行を行ない，出発点からゴール到着までの所要時間とエラー回数を測定した。試行時間は3分間とした。これらF_1ラットは7週齢まで体重測定を行ない，10週齢で屠殺，剖検した。

4）F_1ラットの生殖能観察

生殖能検査に用いる雌ラットは，生後56日より膣脂垢検査で性周期を調べ，生後10週齢より同一投与量群の異腹雄ラットとランダムに同居させた。同居中は，毎朝，膣脂垢検査で交尾成立を調べた。この同居によって，交尾しなかった雄ラットおよび交尾はしたが雌を妊娠させ得なかった雄ラットは，それぞれ正常性周期を示す無処置雌ラットと同居させた。また，交尾しなかった雌ラットは同一投与量群の授精能を認めた雄ラットと同居させた。交尾したF_1雌ラットは分娩観察群と胎仔所見観察群に各群約半数となるように配分して，F_0の場合と同様に体重を測定し，妊娠の進行を観察した。

胎仔所見観察群のF_1妊娠ラットは，妊娠21日にエーテル麻酔下で屠殺し，胎仔の生存・死亡・浸軟・吸収を調べ，さらに，着床数と卵巣黄体数を数えた。生存胎仔は性別を判定した後，体重と胎盤重量を測定し，外形異常の有無を観察した。母体は剖検し，臓器重量を測定した。雄ラットは，生後15週齢で屠殺，剖検し，臓器重量を測定した。これらF_1雌雄ラットはF_0母ラットの場合と同様，血液検査および血漿生化学分析を行なった。

5）胎仔（F_2）の骨格観察および内臓臓器の観察

各母体当り約半数のF_2生存胎仔について，アリザリンレッド-S染色骨格標本を作成し，骨格観察を行ない，残りの胎仔はブアン液に固定し，粗大切片法により内臓臓器の観察を行なった。

6）F_1母ラットおよび出生仔（F_2）の観察

分娩観察群のF_1妊娠ラットは自然分娩させ，出生F_2仔を哺育させた。分娩・哺育中のF_1母ラットに関する観察と処置はF_0母ラットの場合と同様であり，出生F_2仔に関してもF_1仔の場合と同様に，リッターサイズ調整，体重測定，発育観察を行なった。生後21日の離乳日にF_1母ラットは屠殺・剖検し，F_0母ラットの場合と同様の観察を行なった。F_2仔も全例離乳時に屠殺，剖検し，各腹当り雌雄各2匹につき臓器重量を測定した。

7．血液検査および血漿生化学分析

F_0およびF_1ラットより採取した血液は一部について，コールターカウンター・モデルSを用いて，白血球数，赤血球数，ヘマトクリット値，ヘモグロビン値，赤血球恒数（MCV, MCH, MCHC）を測定した。なお，F_1離乳仔の場合，白血球数値のうちに，赤芽球もカウントされているので，白血球は成績としなかった。残った血液について，血漿を分離し，Technicon SMACⅢ（C 9100）を用いGOT（UV法），GPT（UV法），LDH（UV法），ALP（BESSEY-LOWRY法），glucose（hexokinase法），urea-N（diacethyl monoxime法），total bilirubin（alkaline azo bilirubin法），total protein（biuret法），total cholesterol（cholesterol oxidase-peroxidase法），albumin（BCG法），creatinine（JAFFÉ法）を測定した。

8．病理組織学的検査

剖検時に異常を認めた臓器と重量に変化の認められた臓器の一部およびF_1ラットの生殖能疑問例の生殖器は，ホルマリン固定後，常法によりパラフィン包埋，HE染色を行なって，病理組織学的検査を実施した。

9．統計的解析

量的形質については等分散の検定を行なった後，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，また，質的形質についてはYATESの補正をしたχ^2-検定によって解析した。哺育仔の発育分化に関する検定はFISHERの直接確率計算法によって行なった。これらは，いずれも対照群に対し，危険率0.05と0.01で検定した。

Ⅱ．実験成績

1．F_0ラットに対する影響

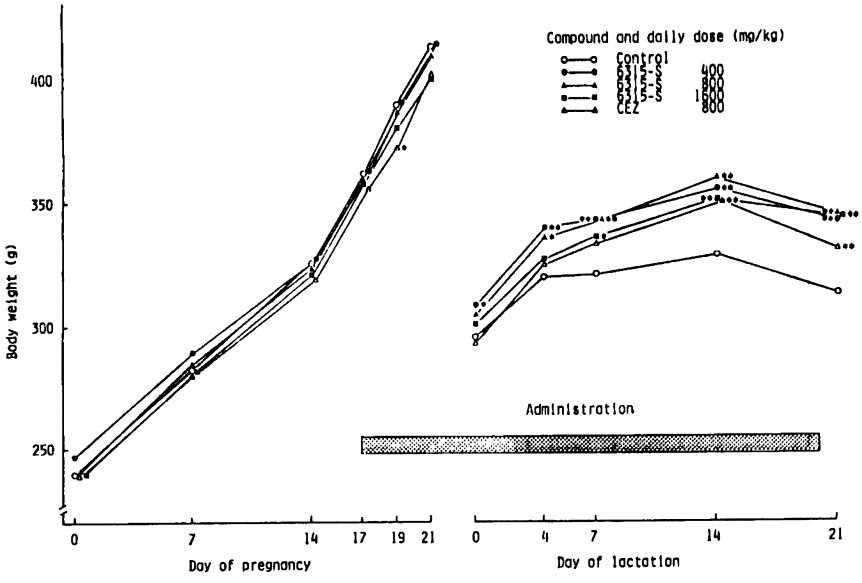
1）投与期間中の一般状態

6315-SおよびCEZ投与全群のラットで投与期間中，軟便，下痢および投与直後の一過性の呼吸不整や自発運動の低下が観察された。呼吸不整と自発運動の低下の発現頻度には，用量依存性が認められた。6315-S 800 mg/kg以上の投与群では，筋弛緩，腹臥位，眼瞼下垂などが投与期早期に観察され，さらに哺育7日以降には流涎も散見された。なお，6315-SおよびCEZいずれの投与群でも，F_0母ラットに死亡例はなかった。

2）体　重

F_0母ラットの体重変化をFig. 2に示した。妊娠期間中，6315-S投与全群の体重実測値は対照群と差がな

Fig. 2 Body weights in F_0 pregnant and lactating rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation



CEZ: Cefazolin sodium
*, ** Statistically significant against control at $P<0.05$ or $P<0.01$

かったが，妊娠17日を基準とした体重増加量は6315-S1,600 mg/kg投与群で妊娠19日と21日に対照群に比し有意に抑制された。CEZ投与群では妊娠19日の実測値および19，21日の増加量が有意に抑制された。哺育中，6315-S投与各群の体重は対照群に比し増加したが，用量作用関係は明らかでなかった。CEZ投与群も哺育14日以降有意な体重増加が認められた。

3）摂餌量

F_0ラットの妊娠中およびF_1仔の哺育中の摂餌量をFig. 3に示した。

6315-SおよびCEZ投与全群で，妊娠19日と21日に，対照群に比し，有意な摂餌量の減少または減少傾向がみられた。分娩後の哺育F_0ラットの摂餌量は検体投与全群で，哺育4日では対照群と差がなかったが，哺育7日以降，有意の摂餌量増加が認められた。しかし，これらの摂餌量変化には明瞭な用量作用関係はなかった。

4）分娩成績

F_0ラットの分娩成績をTable 1に示した。対照群および検体投与群とも分娩は順調で，F_0ラットの全例が妊娠21日の午後から23日の朝にかけて正常出産した。

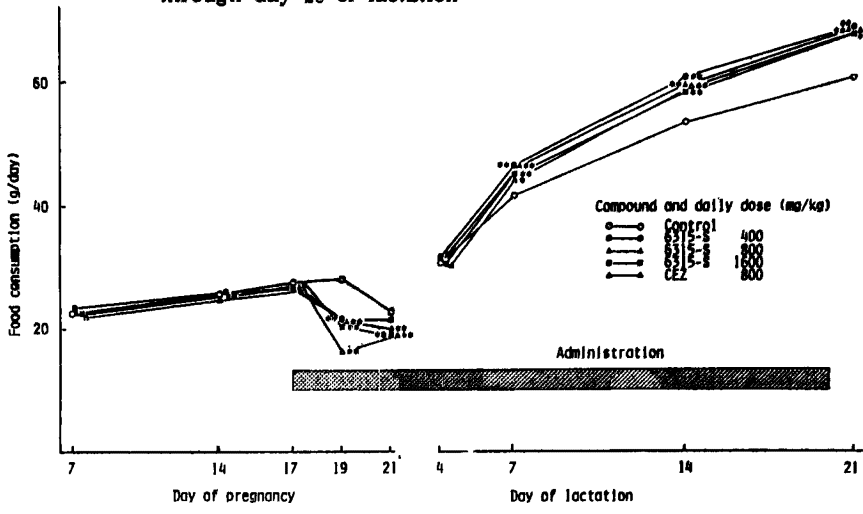
5）臓器重量

F_0ラットの離乳時点（哺育21日）での臓器重量をTable 2に示した。剖検所見として6315-SおよびCEZいずれの投与群でも盲腸の著明な肥大がみられた。6315-SおよびCEZ投与群の屠殺時体重は，対照群に比し増加していたので，これら各投与群の相対臓器重量は対照群に比し，有意の減少を示すものが多かった。検体投与群の絶対重量で増加のみられた腎臓や副腎は相対重量でみた場合，対照群と差はなかった。絶対および相対重量ともに同方向の変化を示したのは6315-SおよびCEZ投与群での盲腸重量の著明な増加，胸腺重量減少，6315-S 800 mg/kg以上の投与群およびCEZ投与群での子宮重量の減少，6315-S 800 mg/kg以上の投与群での軽度な脾臓重量減少，6315-S 400，1600 mg/kgおよびCEZ投与群での卵巣重量減少，CEZ投与群での顎下腺および下垂体重量減少であった。なお，6315-S投与群の肝臓，脾臓および卵巣の病理組織学的検査で異常は認められなかった。

6）血液検査

F_0ラットの離乳時点での血液検査成績をTable 3に示した。6315-S投与群で，対照群に比し，白血球数が有意に減少した。6315-S 800 mg/kg以上の投与群で赤血球数およびヘマトクリット値の減少がみられた。しかし，いずれの変化にも用量作用関係は認められず，毒性を示唆するような顕著なものはなかった。CEZ投与群の血液検査成績には変化なかった。

Fig. 3 Food consumption in F_0 pregnant and lactating rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation



CEZ: Cefazolin sodium
*, ** Statistically significant against control at $P<0.05$ or $P<0.01$

Table 1 Reproductive findings in F_0 mother rats and viability in F_1 pups during lactation

Compound and daily dose [a] (mg/kg)		Control	6315-S			CEZ
			400	800	1600	800
No. of pregnant rats		25	25	26	26	26
Parturition index (%)		100(25/25)	100(25/25)	100(26/26)	100(26/26)	100(26/26)
Gestation period (days) [b]		22.0±0.0	22.2±0.1	22.0±0.1	22.1±0.1	22.0±0.1
No. of implantation sites [b]		16.5±0.4	15.9±0.4	15.7±0.7	15.2±0.6	16.2±0.4
No. of newborn pups [b]		15.8±0.4	14.5±0.5	14.6±0.8	14.2±0.6*	15.2±0.4
Litter size [b] (Male/Female)		15.6±0.4 (206/184)	14.4±0.5 (190/169)	14.6±0.8 (201/179)	14.0±0.6* (184/181)	15.0±0.4 (200/191)
No. of stillborn		4	4	0	4	4
Viability (%) Day	0 [c]	94	90*	93	92	93
	4 [d]	96	99**	99**	97	96
	7 [e]	100	100	100	99	100
	14 [e]	100	100	100	99	100
	21 [e]	100	100	99	99	100
Body weight of alive pups at birth (g) [b]	Male	5.8±0.0	5.8±0.0	5.8±0.0	5.7±0.0	5.4±0.0**
	Female	5.5±0.0	5.5±0.0	5.5±0.0	5.4±0.0*	5.1±0.0**
No. of external anomaly		0	0	0	0	1 [f]

a) 6315-S or CEZ were given to Fo mother rats intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation.
b) Mean ± S.E.
c) (No. of alive newborn pups/No. of implantation sites) × 100
d) (No. of alive pups on day 4/No. of alive newborn pups) × 100
e) (No. of alive pups/No. of pups after standardization of litter size on day 4) × 100
f) Kinky tail
CEZ: Cefazolin sodium
*, ** Statistically significant against control at $P<0.05$ or $P<0.01$

Table 2 Organ weights on day 21 of lactation in F_0 mother rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation

	Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	Body weight (g)	Brain (g)	Submax. gl. (g)	Heart (g)	Lung (g)	Kidney (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Thymus (mg)	Thyroid (mg)	Pituitary (mg)	Adrenal (mg)	Ovary (mg)	Uterus (g)	Caecum[a] (g)
Absolute organ weight	Control	25	313[+] ± 4	1.92 ±0.01	0.56 ±0.01	0.94 ±0.01	1.17 ±0.01	2.06 ±0.03	14.23 ±0.23	0.65 ±0.02	167 ± 9	14.3 ±0.5	14.5 ±0.3	70.8 ±2.0	91 ±3	0.39 ±0.02	10.3 ±0.4
	6315-S 400	25	342** ± 4	1.92 ±0.01	0.57 ±0.01	0.91 ±0.01	1.16 ±0.02	2.20** ±0.03	13.70 ±0.16	0.62 ±0.01	130** ± 7	13.4 ±0.4	13.9 ±0.3	75.2 ±1.6	83* ±2	0.37 ±0.02	31.2** ±1.5
	800	26	345** ± 4	1.92 ±0.01	0.56 ±0.01	0.92 ±0.01	1.15 ±0.02	2.19** ±0.04	14.03 ±0.23	0.60* ±0.02	121** ± 8	13.2 ±0.4	14.3 ±0.3	79.5** ±2.0	85 ±3	0.32* ±0.02	32.2** ±1.0
	1600	26	344** ± 4	1.92 ±0.02	0.56 ±0.01	0.91 ±0.01	1.14 ±0.02	2.26** ±0.02	13.90 ±0.21	0.58** ±0.01	113** ± 6	13.1 ±0.4	13.9 ±0.3	80.8** ±2.0	77** ±2	0.27** ±0.01	31.5** ±1.5
	CEZ 800	26	331** ± 5	1.90 ±0.02	0.53* ±0.01	0.93 ±0.02	1.14 ±0.02	2.21** ±0.03	13.61 ±0.23	0.61 ±0.02	105** ± 7	13.9 ±0.4	13.2** ±0.3	72.9 ±1.8	80** ±2	0.29** ±0.02	27.3** ±1.5
Relative organ weight to 100g body weight	Control	25		0.61[+] ±0.01	0.18 ±0.00	0.30 ±0.00	0.38 ±0.00	0.66 ±0.01	4.55 ±0.06	0.21 ±0.01	53 ± 3	4.6 ±0.2	4.6 ±0.1	22.6 ±0.6	29 ±1	0.12 ±0.01	3.29 ±0.11
	6315-S 400	24		0.56** ±0.01	0.17* ±0.00	0.27** ±0.00	0.34** ±0.01	0.64 ±0.01	4.01** ±0.05	0.18** ±0.00	38** ± 2	3.9** ±0.1	4.1** ±0.1	22.1 ±0.5	24** ±1	0.11 ±0.01	8.98** ±0.39
	800	26		0.56** ±0.01	0.16** ±0.00	0.27** ±0.00	0.33** ±0.01	0.64 ±0.01	4.07** ±0.06	0.17** ±0.00	35** ± 2	3.8** ±0.1	4.1** ±0.1	23.0 ±0.5	25** ±1	0.09** ±0.00	9.31** ±0.24
	1600	26		0.56** ±0.01	0.16** ±0.00	0.26** ±0.00	0.33** ±0.01	0.66 ±0.01	4.04** ±0.04	0.17** ±0.00	33** ± 2	3.8** ±0.1	4.1** ±0.1	23.5 ±0.5	23** ±1	0.08** ±0.00	9.11** ±0.38
	CEZ 800	26		0.58** ±0.01	0.16** ±0.00	0.28** ±0.00	0.35** ±0.01	0.67 ±0.01	4.12** ±0.06	0.19** ±0.01	32** ± 2	4.2 ±0.1	4.0** ±0.1	22.1 ±0.5	24** ±1	0.09** ±0.01	8.21** ±0.36

a) Caecum with contents
+) Mean ± S.E.
CEZ: Cefazolin sodium
*, ** Statistically significant against control at $P<0.05$ or $P<0.01$

Table 3 Hematological findings on day 21 of lactation in F_0 mother rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation

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	25	6.1 +) ±0.3	6.38 ±0.06	14.2 ±0.1	36.6 ±0.4	58 ±0	22.1 ±0.2	38.8 ±0.2
6315-S 400	25	4.7** ±0.2	6.33 ±0.07	14.2 ±0.1	36.2 ±0.4	57 ±0	22.3 ±0.1	39.2 ±0.3
800	26	4.8** ±0.2	6.16* ±0.06	13.9 ±0.1	35.4** ±0.3	58 ±0	22.5 ±0.2	39.4 ±0.2
1600	26	4.7** ±0.2	6.16* ±0.07	14.0 ±0.1	35.4* ±0.4	58 ±0	22.6 ±0.2	39.5 ±0.3
CEZ 800	26	5.4 ±0.2	6.33 ±0.06	14.2 ±0.1	36.1 ±0.3	57 ±0	22.3 ±0.2	39.3 ±0.3

+) Mean ± S.E.
CEZ: Cefazolin sodium
*, ** Statistically significant against control at $P < 0.05$ or $P < 0.01$

Table 4 Plasma analysis on day 21 of lactation in F_0 mother rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation

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)	T. Cholesterol (mg/dl)	T. Bilirubin (mg/dl)
Control	25	173±5 +)	5.5±0.1	3.5±0.0	0.68±0.02	37±1	96±3	86±3	377±33	62±4	68±2	0.08±0.00
6315-S 400	25	174±4	5.4±0.1	3.4±0.0	0.64±0.02	36±1	108*±4	84±4	339±23	58±3	69±2	0.09±0.00
800	26	180±5	5.4±0.0	3.4±0.0	0.67±0.02	36±1	111**±3	86±3	384±33	61±4	72±1	0.09±0.00
1600	26	181±7	5.6±0.1	3.5±0.0	0.70±0.02	37±1	126**±5	100*±4	395±29	64±6	76**±2	0.09*±0.00
CEZ 800	26	179±4	5.3±0.0	3.4±0.0	0.68±0.02	37±1	103±4	46**±2	386±32	53±3	76**±2	0.09±0.00

+) Mean ± S.E.
CEZ: Cefazolin sodium
*, ** Statistically significant against control at $P<0.05$ or $P<0.01$

7）血漿生化学検査

F_0ラットの離乳時点での血漿生化学検査成績をTable 4に示した。6315-S投与全群でGOT値の上昇が認められ，1600 mg/kg 投与群で GPT 値，cholesterol 値，bilirubin 値が対照群に比し，有意に増加した。しかし，これらの変化は，いずれも正常生理値（過去の平均値，GOT 80～111 mU/ml，GPT 79～115 mU/ml）を大きく逸脱するものではなく，各個体の GOT 値（最高値 186 mU/ml）と GPT 値（最高値 135 mU/ml）を吟味しても重篤な肝に対する影響を示唆するような異常例はなかった。CEZ 投与群では対照群に比し，GPT 値の減少，cholesterol 値の増加がみられた。

2．F_1ラットに対する影響

1）出生時所見と出生仔の生存性

F_1ラットの出生時所見と出生時より離乳時までの生存性を Table 1 に示した。6315-S 1,600 mg/kg 投与群の出生仔数および生存新生仔数は，対照群に比し有意に少なかった。しかし，同投与群には着床数にも減少傾向がみられたことから，出生仔数の低下はもともと妊卵着床が少なかったのが原因と考えられる。

出生仔の生存率は，出生時 6315-S 400 mg/kg 投与群でのみ，わずかに低下したが，以後，哺育期間中では投与各群とも対照群と差はなかった。生存F_1仔の外形異常として，CEZ 投与群に曲尾が 1 例みられた。

Fig. 4 Body weights in F_1 male pups born form F_0 mother rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 17 of through day 20 of laction

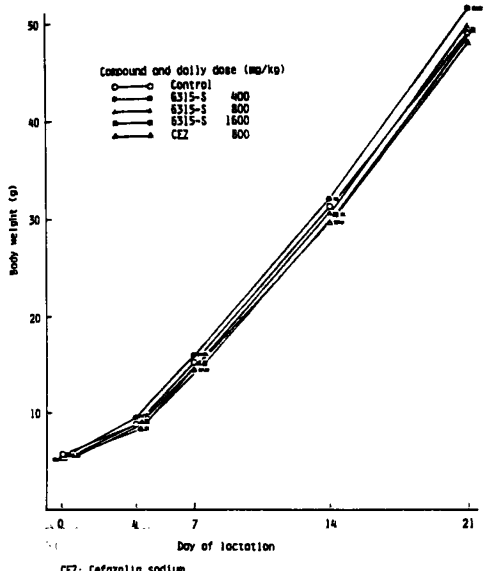
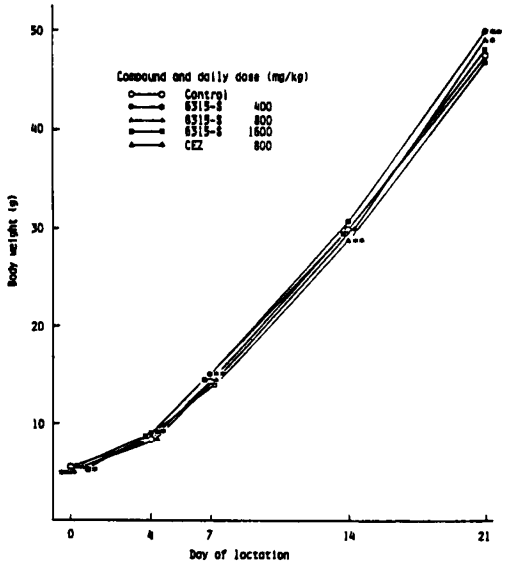


Fig. 5 Body weights in F_1 female pups born from F_0 mother rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation



2）体　重

F_1仔の出生時より離乳時までの体重を Table 1（出生時），Fig. 4（雄）と Fig. 5（雌）に示した。6315-S 投与の場合，1,600 mg/kg 投与群において，出生時の雌ラットにわずかな低体重が認められた。哺育期間中では対照群と同等かあるいは 400 mg/kg 投与群のようにそれ以上の体重増加が認められる場合もあった。CEZ 投与群では，雌雄F_1仔ともに出生時より哺育 14 日まで，対照群に比し，有意の体重増加抑制または抑制傾向を示したが，哺育 21 日には雌雄ラットとも対照群と差がなくなった。

なお，リッター調整時の余剰仔の剖検所見では投与検体によると推察される変化は何ら認められなかった。6315-S 800 mg/kg 投与群で 1 例の雄F_1仔が哺育 18 日に死亡した。剖検所見として，前胃部に多量の乳汁が貯留し，回腸に狭窄がみられた。

離乳以降のF_1ラットの体重を Fig. 6 に示した。6315-S 400 mg/kg 投与群の雄ラットで 4 週齢より 7 週齢まで，対照群に比し，有意の体重増加が認められた以外，変化はみられなかった。6315-S 1,600 mg/kg 投与群の雌 1 例は生後 63 日に，CEZ 投与群の雄 1 例は生後 97 日にそれぞれ死亡した。剖検所見として前者には外水頭症および腺胃部の潰瘍（Photo. 1）がみられたが，後者の主要臓器には著変がみられなかった。

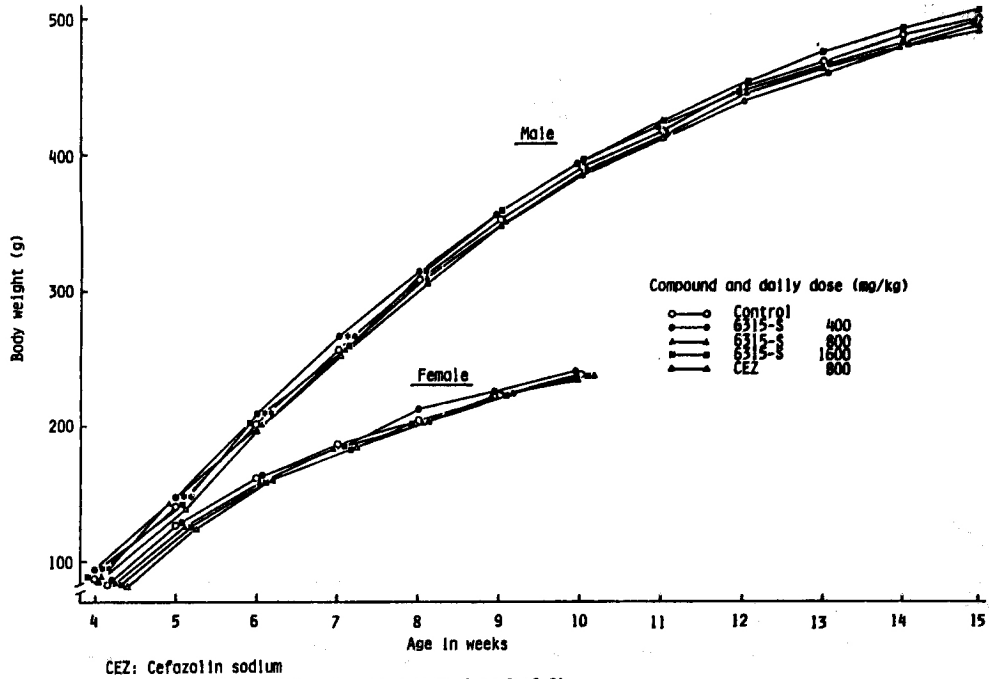
3）離乳仔臓器重量

離乳時（生後 21 日）の臓器重量を Table 5（雄）と Table 6（雌）に示した。剖検所見として，検体投与全群で盲腸の肥大が認められ，水腎症が 6315-S 400 mg/kg 投与群で 3 例，CEZ投与群で 1 例に認められた。6315-S 投与群の雄ラットにおいて，投与全群で著明な盲腸重量の増加が認められた他，800 あるいは 1,600 mg/kg 投与群で肝臓，副腎，心臓，腎臓，脾臓などに軽度の重量減少がみられた。6315-S 投与群の雌ラットでも投与全群で著明な盲腸重量増加と 800 mg/kg 以上の投与群で軽度の肝臓重量減少が認められた。CEZ 投与群では盲腸重量が 6315-S 投与群に比し小さく，精巣重量が対照群に比し減少した他は 6315-S 投与群とほぼ同様の変化を示した。6315-S 投与群の肝臓および脾臓の病理組織学的検査では，いずれも変化はみられなかった。

4）離乳仔血液検査

F_1仔の離乳時の血液検査成績を Table 7 に示した。6315-S 各投与群の雌雄ラットで赤血球数に軽度の増加がみられた。6315-S 400 mg/kg 投与群の雄ラットに

Fig. 6 Body weights in postweaning F_1 rats born from mother rats given 6315-S or CEZ intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation



CEZ: Cefazolin sodium
** Statistically significant against control at $P<0.01$

Photo. 1 Ulceration with acanthosis and hyperkeratosis and erosion in stomach (H. E. stain, ×45)
F_1 female (63 day-old) in 6315-S 1600 mg/kg group

Table 5 Organ weights on 21 day-old F_1 male rats born from F_0 mother rats treated with 6315-S or CEZ

	Compound and daily dose [a] (mg/kg)	No. of rats	Body weight (g)	Submax. gl. (mg)	Heart (mg)	Lung (mg)	Kidney (g)	Liver (g)	Spleen (mg)	Thymus (mg)	Thyroid (mg)	Adrenal (mg)	Testis (mg)	Prostate (mg)	Seminal vesicle (mg)	Caecum [b] (g)
Absolute organ weight	Control	49	49.0 [+] ±0.6	153 ± 2	234 ± 4	419 ± 4	0.49 ±0.01	1.77 ±0.03	229 ± 7	225 ± 5	6.3 ±0.2	14.1 ±0.2	222 ± 5	21.2 ±0.5	8.7 ±0.3	0.69 ±0.04
	6315-S 400	52	51.1* ±0.6	155 ± 2	234 ± 3	410 ± 5	0.48 ±0.01	1.72 ±0.03	227 ± 5	219 ± 4	6.0 ±0.1	13.7 ±0.2	227 ± 4	20.8 ±0.6	9.2 ±0.4	1.85** ±0.05
	800	55	48.9 ±1.2	150 ± 4	228 ± 5	400* ± 8	0.47 ±0.01	1.64* ±0.05	208 ± 8	209 ± 7	5.9 ±0.2	13.0* ±0.4	218 ± 6	20.4 ±0.6	8.9 ±0.3	1.84 ±0.08
	1600	50	48.4 ±0.8	153 ± 3	221* ± 4	405 ± 6	0.47* ±0.01	1.61** ±0.04	199** ± 6	221 ± 5	6.1 ±0.2	13.1* ±0.3	222 ± 5	19.7 ±0.6	8.9 ±0.3	1.86** ±0.06
	CEZ 800	53	47.7 ±0.7	146* ± 2	225 ± 4	396** ± 6	0.46* ±0.01	1.65* ±0.04	205* ± 6	206* ± 5	6.0 ±0.1	12.5** ±0.2	205** ± 4	20.1 ±0.7	8.7 ±0.3	1.45** ±0.05
Relative organ weight to 100 g body weight	Control	49		314 [+] ± 5	479 ± 7	860 ±10	1.00 ±0.01	3.61 ±0.05	467 ±14	461 ±11	13.0 ±0.4	28.8 ±0.5	454 ±10	43.5 ±1.1	18.0 ±0.7	1.40 ±0.06
	6315-S 400	52		304 ± 3	459* ± 4	805** ± 9	0.95** ±0.01	3.37** ±0.03	445 ± 9	431* ± 7	11.9* ±0.2	27.0** ±0.3	443 ± 4	40.7 ±1.2	18.1 ±0.7	3.60** ±0.07
	800	55		309 ± 4	469 ± 5	832 ±12	0.96** ±0.01	3.32** ±0.04	416** ±10	424** ± 7	12.1 ±0.3	26.7** ±0.4	448 ± 5	42.0 ±0.9	18.6 ±0.8	3.66** ±0.10
	1600	50		317 ± 4	455** ± 5	840 ±11	0.96** ±0.01	3.31** ±0.04	407** ± 9	455 ± 8	12.7 ±0.4	27.2* ±0.5	456 ± 6	40.5 ±1.1	18.6 ±0.7	3.83** ±0.09
	CEZ 800	53		308 ± 3	475 ± 6	834 ±10	0.97* ±0.01	3.45* ±0.04	429* ± 9	434 ± 9	12.6 ±0.3	26.3** ±0.4	432* ± 5	41.8 ±1.0	18.4 ±0.7	3.04** ±0.09

a) 6315-S or CEZ were given to Fo mother rats intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation.
b) Caecum with contents
+) Mean ± S.E.
CEZ : Cefazolin sodium
*, ** Statistically significant against control at $P < 0.05$ or $P < 0.01$

Table 6 Organ weights on 21 day-old F_1 female rats born from F_0 mother rats treated with 6315-S or CEZ

	Compound and daily dose [a] (mg/kg)	No. of rats	Body weight (g)	Submax. gl. (mg)	Heart (mg)	Lung (mg)	Kidney (g)	Liver (g)	Spleen (mg)	Thymus (mg)	Thyroid (mg)	Adrenal (mg)	Ovary (mg)	Uterus (mg)	Caecum [b] (g)
Absolute organ weight	Control	51	47.1 [+] ±0.7	149 ± 2	227 ± 4	398 ± 6	0.49 ±0.01	1.74 ±0.04	227 ± 8	227 ± 5	6.2 ±0.2	13.7 ±0.3	13.2 ±0.4	27.8 ±0.6	0.67 ±0.03
	6315-S 400	48	49.4* ±0.7	155 ± 2	231 ± 4	393 ± 5	0.49 ±0.01	1.73 ±0.03	224 ± 5	236 ± 5	6.2 ±0.2	13.9 ±0.3	13.8 ±0.5	26.9 ±0.5	1.74** ±0.06
	800	49	48.5 ±0.7	153 ± 3	224 ± 4	393 ± 5	0.49 ±0.01	1.64* ±0.03	219 ± 6	222 ± 5	6.4 ±0.2	13.0 ±0.2	13.7 ±0.4	27.7 ±0.5	1.71** ±0.05
	1600	52	47.4 ±0.5	152 ± 2	220 ± 3	384 ± 5	0.47 ±0.01	1.61** ±0.03	209 ± 5	223 ± 4	6.3 ±0.1	13.0 ±0.2	12.8 ±0.4	27.4 ±0.6	1.82** ±0.06
	CEZ 800	51	45.9 ±0.7	143 ± 2	220 ± 4	382 ± 6	0.48 ±0.01	1.62* ±0.04	210 ± 8	212* ± 5	6.0 ±0.2	13.0 ±0.3	13.0 ±0.4	25.8* ±0.6	1.35** ±0.05
Relative organ weight to 100 g body weight	Control	51		318 [+] ± 6	483 ± 8	848 ±13	1.05 ±0.02	3.70 ±0.06	483 ±17	483 ± 9	13.2 ±0.4	29.2 ±0.6	28.1 ±0.8	59.3 ±1.3	1.41 ±0.06
	6315-S 400	48		314 ± 3	470 ± 7	799** ±10	1.00* ±0.01	3.50** ±0.03	453 ± 8	479 ± 8	12.5 ±0.4	28.3 ±0.6	27.9 ±0.8	55.1* ±1.3	3.51** ±0.09
	800	49		316 ± 3	463* ± 4	815* ± 9	1.00** ±0.01	3.39** ±0.03	449 ± 9	458* ± 8	13.3 ±0.4	26.9** ±0.4	28.2 ±0.7	57.4 ±1.0	3.53** ±0.08
	1600	52		323 ± 4	465* ± 5	813* ±10	1.00** ±0.01	3.39** ±0.04	440* ± 9	470 ± 6	13.4 ±0.3	27.4* ±0.4	26.9 ±0.7	58.0 ±1.1	3.83** ±0.09
	CEZ 800	51		311 ± 3	478 ± 5	835 ±11	1.03 ±0.01	3.51* ±0.04	453 ±12	463 ± 9	13.1 ±0.4	28.4 ±0.5	28.3 ±0.8	56.4 ±1.1	2.94** ±0.09

a) 6315-S or CEZ were given to F0 mother rats intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation.
b) Caecum with contents
+) Mean ± S.E.
CEZ : Cefazolin sodium
*, ** Statistically significant against control at $P < 0.05$ or $P < 0.01$

Table 7 Hematological findings on 21 day-old F_1 rats born from F_0 mother rats treated with 6315-S or CEZ

Sex	Compound and daily dose[a] (mg/kg)	No. of rats	RBC ($\times 10^6$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (μm^3)	MCH (pg)	MCHC (%)
Male	Control	49	4.06[+] ±0.04	9.5 ±0.1	25.5 ±0.3	62 ±0	23.3 ±0.1	37.4 ±0.2
	6315-S 400	52	4.22** ±0.04	9.8** ±0.1	26.3* ±0.2	62 ±0	23.3 ±0.2	37.4 ±0.2
	800	55	4.17* ±0.03	9.5 ±0.1	25.7 ±0.3	61 ±0	22.8** ±0.1	37.1 ±0.1
	1600	48	4.08 ±0.03	9.4 ±0.1	25.1 ±0.2	61 ±1	23.0 ±0.2	37.5 ±0.2
	CEZ 800	51	4.03 ±0.03	9.3 ±0.1	24.6* ±0.3	61* ±1	22.9 ±0.2	37.7 ±0.2
Female	Control	51	4.00[+] ±0.03	9.5 ±0.1	25.3 ±0.3	63 ±1	23.6 ±0.2	37.5 ±0.2
	6315-S 400	48	4.14* ±0.05	9.7 ±0.1	26.1 ±0.4	63 ±0	23.4 ±0.2	37.3 ±0.2
	800	49	4.12* ±0.03	9.6 ±0.1	25.9 ±0.3	63 ±0	23.3 ±0.2	37.3 ±0.2
	1600	50	4.15** ±0.04	9.6 ±0.1	25.6 ±0.3	61* ±0	23.0* ±0.2	37.6 ±0.2
	CEZ 800	49	4.04 ±0.04	9.5 ±0.1	24.9 ±0.3	61 ±1	23.3 ±0.3	38.0 ±0.3

a) 6315-S or CEZ were given to F0 mother rats intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation.
+) Mean ± S.E.
CEZ: Cefazolin sodium
*, ** Statistically significant against control at $p<0.05$ or $P<0.01$

軽度なヘモグロビン量およびヘマトクリット値の増加がみられた。赤血球恒数値について，6315-S 800 mg/kg 投与群の雄の MCH および 6315-S 1,600 mg/kg 投与群の雌の MCV，MCH 値に軽度の減少がみられた。しかし，これら諸項目の変化はいずれも軽度であり毒性を示唆するものはなかった。

5）離乳仔骨格検査

離乳仔の骨格検査成績を Table 8 に示した。骨格異常として，6315-S 400 mg/kg および 800 mg/kg 投与群で胸骨裂がそれぞれ 1 例，6315-S 1,600mg/kg 投与群で第13胸椎の形成不全が 1 例みられた。骨微細変化の発現率および化骨度に 6315-S や CEZ 投与の影響は認められなかった。

6）発育分化および性成熟

F_1 ラットの発育分化および性成熟発現成績を Table 9 に示した。F_1 ラットの発育分化は 6315-S および CEZ 投与全群でいずれの指標にも対照群と差がなかった。性成熟の各指標についても 6315-S および CEZ 投与群と対照群との間に差がなかった。対照群を含む少数例の雄ラットでペニスタイプの完熟遅延がみられた。

7）反射機能試験と行動試験

生後 20 日に行なった諸反射および聴覚検査の成績を

Table 8 The skeletal findings on 21 day-old F_1 pups born from F_0 mother rats treated with 6315-S or CEZ

Compound and daily dose [a] (mg/kg)	No. of specimens	No. of coccy. vertebrae [b]	Minor change (%)				No. of anomaly and type
			Lumbar rib	Fourteenth rib	Sacraliztn /Lumbariztn	Seventh sternebra	
Control	100	28.2±0.1	20.0	1.0	0.0	15.0	
6315-S 400	100	28.2±0.1	25.0	0.0	1.0	20.0	1 : SA1
800	104	28.3±0.1	18.3	1.9	1.0	11.5	1 : SA2
1600	102	28.2±0.1	34.3*	1.0	0.0	20.6	1 : VA
CEZ 800	104	28.2± 0.1	20.2	0.0	1.9	17.3	

a) 6315-S or CEZ were given to Fo mother rats intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation.
b) Mean ± S.E.
CEZ: Cefazolin sodium
SA1: Cleft sternum II-IV and VI
SA2: Cleft sternum VI
VA : Hypoplasia of thoracic vertebra XIII
* : Statistically significant against control at $p<0.05$

Table 9 Developmental differrentiation and sexual maturation in F_1 rats born from F_0 mother rats treated with 6315-S or CEZ

Compound and daily dose [a] (mg/kg)	Differentiation (%) (Positive/observed)				Sexual maturation(days), Mean ± S.E. (observed)		
	Auricular development (Day 4)	Hair growth (Day 14)	Teething (Day 14)	Eye opening (Day 17)	Penile type		Vaginal opening
					W type	U type	
Control	99(198/200)	100(200/200)	100(200/200)	100(200/200)	32.8±0.3(50)	47.1±0.6(50)	32.5±0.3(50)
6315-S 400	100(200/200)	100(200/200)	100(200/200)	100(200/200)	32.5±0.2(50)	46.9±0.6(50)	32.6±0.3(50)
800	100(208/208)	100(207/207)	98(203/207)	100(207/207)	33.4±0.3(52)	47.0±0.3(52)	32.3±0.2(50)
1600	100(208/208)	100(206/206)	99(203/206)	100(206/206)	32.4±0.3(52)	46.3±0.3(52)	32.5±0.2(52)
CEZ 800	100(208/208)	100(208/208)	100(208/208)	100(208/208)	32.5±0.2(52)	46.9±0.4(51)	32.7±0.3(52)

a) 6315-S or CEZ were given to Fo mother rats intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation.
CEZ: Cefazolin sodium

Table 10 に示した。諸反射および聴覚検査は，全例が正常であった。

生後 42 日で実施したオープンフィールド試験の成績を Table 11 に示した。6315-S 1,600 mg/kg および CEZ 投与群の雌ラットで，壁立上り回数が対照群に比し，有意に増加した。他の観察指標に関しては雌雄ラットとも検体投与群と対照群との間に差がなかった。

Water multiple T-maze 試験の成績を Table 12 に示した。直水路試行時のゴール到着所要時間，迷路試行時のゴール到着所要時間およびエラー回数は 6315-S および CEZ 各群と対照群との間に何ら差がなく，各群とも試行日を重ねる毎に，ゴール到着平均所要時間は短くなり，エラー回数も少なくなって，学習効果がみられた。また，試行時，遊泳姿勢に異常のみられるラットは認められなかった。

行動試験終了後のラットを屠殺，剖検したところ，

Table 10 Reflex responses[a] in F_1 rats born from F_0 mother rats treated with 6315-S or CEZ

Compound and daily dose[b] (mg/kg)		Control	6315-S			CEZ
			400	800	1600	800
No. of rats examined (Male/Female)		200 (99/101)	200 (102/98)	206 (107/99)	206 (102/104)	208 (105/103)
Falling posture reflex	(%)	100	100	100	100	100
Righting reflex	(%)	100	100	100	100	100
Visual placing response	(%)	100	100	100	100	100
Auricular startle response	(%)	100	100	100	100	100
Preyer reflex	(%)	100	100	100	100	100
Corneal reflex	(%)	100	100	100	100	100
Pain response	(%)	100	100	100	100	100

a) The tests were done on 20 days age.
b) 6315-S or CEZ were given to Fo mother rats intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation.
CEZ: Cefazolin sodium

Table 11 The open field behavior[a] in F_1 rats born from F_0 mother rats treated with 6315-S or CEZ

Sex	Compound and daily dose[b] (mg/kg)	Control	6315-S			CEZ
			400	800	1600	800
Male	No. of rats examined	25	25	26	26	26
	Ambulation	75±5 [+]	69±4	77±4	74±4	70±4
	Rearing	16±1	16±1	16±1	16±1	14±1
	Preening	1±0	1±0	1±0	1±0	1±0
	Defecation	1±0	1±0	1±0	2±0	1±0
	Urination	1±0	1±0	0±0	0±0	0±0
	Center latency (sec)	8±1	8±1	7±1	8±1	8±1
Female	No. of rats examined	25	25	24	26	26
	Ambulation	67±4 [+]	70±3	67±3	71±4	67±3
	Rearing	13±1	15±1	16±1	17±1*	17±1**
	Preening	1±0	0±0	1±0	1±0	1±0
	Defecation	0±0	0±0	0±0	0±0	0±0
	Urination	0±0	0±0	0±0	1±0	0±0
	Center latency (sec)	10±1	12±3	8±1	8±1	7±1

a) The test was done at 6 weeks of age.
b) 6315-S or CEZ were given to Fo mother rats intravenously from day 17 or pregnancy through day 20 of lactation.
+) Mean ± S.E.
CEZ: Cefazolin sodium
*, ** Statistically significant against control at $P < 0.05$ or $P < 0.01$

Table 12 The water multiple T-maze test[a] in F_1 rats born from F_0 mother rats treated with 6315-S or CEZ

Sex	Compound and daily dose[b] (mg/kg)		Control	6315-S			CEZ
				400	800	1600	800
Male	No. of rats examined		25	25	26	26	26
	Time (sec) Straight		7.9±0.5 +)	7.6±0.4	7.8±0.6	8.2±0.4	7.8±0.4
	Maze	1st day	56.3±4.0	53.7±5.1	57.7±4.8	56.1±4.0	54.4±4.0
		2nd day	23.1±1.7	26.5±2.1	24.7±2.1	23.6±1.3	24.7±1.8
		3rd day	21.5±1.6	20.8±1.2	23.2±1.5	24.2±3.2	21.2±1.3
	Error Maze	1st day	10.2±0.6	9.2±0.8	10.2±0.8	10.0±0.7	9.9±0.7
		2nd day	2.1±0.3	3.0±0.4	2.4±0.3	2.3±0.3	2.7±0.4
		3rd day	1.0±0.2	1.2±0.2	1.3±0.2	1.4±0.5	1.3±0.2
Female	No. of rats examined		25	25	24	26	26
	Time (sec) Straight		9.4±0.8 +)	8.7±0.6	8.7±0.3	9.3±0.5	8.5±0.6
	Maze	1st day	59.6±5.2	48.3±2.7	49.0±2.1	56.1±3.7	59.7±4.1
		2nd day	26.9±1.9	27.2±2.1	26.1±1.7	31.3±2.4	27.7±2.1
		3rd day	23.7±1.7	25.5±1.9	26.4±1.6	26.7±1.8	24.6±1.8
	Error Maze	1st day	11.3±0.8	9.5±0.7	9.9±0.5	10.9±0.6	11.7±0.7
		2nd day	3.7±0.5	3.2±0.3	2.7±0.4	4.0±0.5	3.2±0.4
		3rd day	2.1±0.3	2.1±0.3	1.7±0.2	2.3±0.3	1.7±0.3

a) The test was done at 7 weeks of age.
b) 6315-S or CEZ were given to Fo mother rats intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation.
+) Daily mean ± S.E.
CEZ: Cefazolin sodium

6315-S 400 mg/kg および 1,600 mg/kg 投与群に精巣の萎縮が1例ずつみられた。これら精巣の病理組織学的検査では，いずれにも精細管に精子形成はみられなかった（Photo. 2）。

8）性周期，生殖能試験および妊娠F_1ラットの体重

F_1ラットの同居交配に先立ち，生後56日より交尾成立まで性周期を調べた。ほとんどのF_1雌ラットは正常に4～5日の性周期を繰り返した。生後10週齢よりF_1ラットを同居させ生殖能を調べた。少数例のペアを除き，ほとんどのペアで交尾が認められ，妊娠が成立した。6315-S 400 mg/kg および 800 mg/kg 投与群の各1例の交尾不成立雌ラットは，同群のすでに授精した雄との再同居で交尾，妊娠した。これらの成績をまとめてTable 13 に示した。交尾不成立および交尾はしたが相手雌が不妊であったペアの雄は対照群で1例，6315-S 400 mg/kg 投与群で2例，6315-S 800 mg/kg 投与群で1例に認められたが，これらを無処置雌と再同居させたところ 6315-S 400 mg/kg 投与群の1例を除き，いずれも交尾，妊娠した。これらの同居交配の結果，交尾はしたが不妊であった雌ラットの卵巣と交尾不成立雄ラットの精巣を病理組織学的に検査したが異常はみられなかった。

これらの同居によって妊娠したF_1ラットの体重をTable 14 に示した。各検体投与群の体重はいずれも対照群と差がなかった。

9）妊娠ラットの胎仔(F_2)所見および臓器重量

妊娠F_1ラットの妊娠21日の剖検成績をTable 15 に示した。いずれの投与群でも，黄体数，着床数，平均生存胎仔数，胎仔生存率などは対照群と差がなかった。6315-S 400 mg/kg 投与群では雌の胎仔に低体重がみられ，また，6315-S 1,600 mg/kg 投与群の雄およびCEZ 投与群の雌雄の胎盤重量が対照群に比し有意に増加した。外形異常胎仔はCEZ 投与群で右後肢に多趾が1例（Photo. 3）と 6315-S 400 mg/kg 投与群に曲尾が1例みられた。

これら妊娠F_1ラットの臓器重量をTable 16 に示し

Photo. 2 Aspermatogenesis in atropic semiferous tubes with interstitial edema (H. E. stain, ×113)
F_1 male (10 week-old) in the 6315-S 1600 mg/kg group

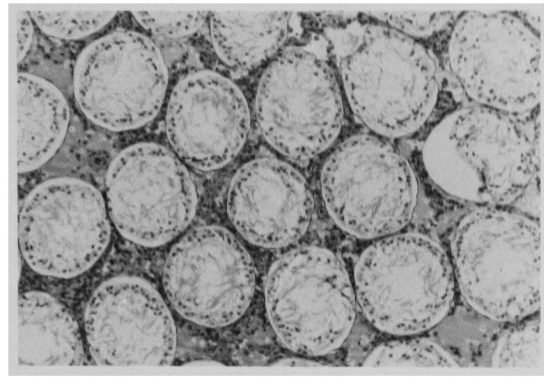


Table 13 Mating and fertility data in F_1 rats born from F_0 mother rats treated with 6315-S or CEZ

Compound and daily dose [a] (mg/kg)		Control	6315-S			CEZ 800
			400	800	1600	
No. of males		25	25	26	26	26
No. of females		25	25	26	26	26
Mating index [b]	Male (%)	100(25/25)	96(24/25)	96(25/26)	100(26/26)	100(26/26)
	Female (%)	100(25/25)	100(25/25)	100(26/26)	100(26/26)	100(26/26)
Fertility index [c]	(%)	96(24/25)	96(23/24)	100(25/25)	100(26/26)	100(26/26)
Pregnancy index [d]	(%)	96(24/25)	96(24/25)	100(26/26)	100(26/26)	100(26/26)

a) 6315-S or CEZ were given to Fo mother rats intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation.
b) (No. of copulated/No. of males or females) × 100
c) (No. of males which impregnated females/No. of males mated) × 100
d) (No. of pregnant females /No. of females mated) × 100
Including female rats that copulated in re-caging with a proved male rat
CEZ: Cefazolin sodium

Table 14 Body weights in F_1 pregnant rats born from F_0 mother rats treated with 6315-S or CEZ

Compound and daily dose [a] (mg/kg)		Day of pregnancy						
		0	7	14	17	19	21	22
Control		249±5(24) [+]	286±5(24)	328±6(24)	360±6(24)	393±7(24)	424±7(24)	470± 6(4)
6315-S	400	256±4(24)	292±5(24)	331±5(24)	364±6(24)	395±6(24)	425±8(23)	428±25(5)
	800	248±3(26)	283±5(26)	321±5(26)	352±6(26)	383±6(26)	411±7(26)	415±17*(6)
	1600	251±4(26)	288±5(26)	329±5(26)	362±5(26)	395±6(26)	426±6(26)	419±18(4)
CEZ	800	252±3(26)	287±3(26)	327±4(26)	360±5(26)	393±5(26)	425±6(26)	442± 5**(4)

a) 6315-S or CEZ were given to Fo mother rats intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation.
+) Mean ± S.E. with no. of rats examined
CEZ: Cefazolin sodium
*, ** Statistically significant against control at $P<0.05$ or $P<0.01$

Table 15 Fetal development in F_1 pregnant rats born from F_0 mother rats treated with 6315-S or CEZ

Compound and daily dose [a] (mg/kg)		Control	6315-S			CEZ
			400	800	1600	800
No. of pregnant rats		12	12	13	13	13
No. of corpora lutea [b]		15.4±0.4	15.3±0.5	15.1±0.4	16.8±0.7	15.1±0.5
No. of implantation sites [b]		14.8±0.4	14.7±0.6	14.5±0.4	15.4±0.7	14.6±0.5
Implantation rate [c] (%)		96	96	96	91	97
No. of alive fetuses [b] (Male/Female)		14.1±0.5 (82/87)	13.7±0.7 (78/86)	13.4±0.5 (82/92)	14.6±0.7 (99/91)	13.8±0.6 (88/92)
No. of resorbed fetuses		8	12	15	10	10
No. of macerated fetuses		0	0	0	0	0
No. of dead fetuses		0	0	0	0	0
Fetal viability [d] (%)		95	93	92	95	95
Fetal body weight (g) [b]	Male	5.26±0.04	5.14±0.05	5.25±0.04	5.21±0.04	5.25±0.04
	Female	4.98±0.03	4.81±0.06*	4.95±0.04	4.90±0.04	5.00±0.04
Placental weight (mg) [b]	Male	480±7	491±7	487±8	511±8**	517±9**
	Female	479±9	466±8	501±9	493±11	523±12**
No. of external anomaly		0	1 [e]	0	0	1 [f]

a) 6315-S or CEZ were given to Fo mother rats intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation.
b) Mean ± S.E.
c) (No. of implantation sites/No. of corpora lutea) X 100
d) (No. of alive fetuses/No. of implantation sites) X 100
e) Kinky tail
f) Polydactyly
CEZ. Cefazolin sodium
*, ** Statistically significant against control at $P<0.05$ or $P<0.01$

た。6315-S 1,600 mg/kg 投与群で胸腺重量増加がみられた。

10) 生殖検査終了後の雄ラットの臓器重量

生殖能検査を終了したF_1雄ラットを生後15週齢で屠殺・剖検し，主要臓器重量を測定した。その成績をTable 17に示した。対照群の1例と6315-S 800 mg/kg投与群の2例に片側性の精巣の萎縮と肥大がみられた。精巣の萎縮例では精子形成は全くみられず，肥大例では精子の形成の認められない精細管が多数見られた。臓器重量で変化のみられたのは6315-S 400 mg/kg投与群の腎臓重量増加のみであった。

11) 分娩成績および哺育中の体重

F_1ラットの分娩成績をTable 18に示した。6315-S 800 mg/kg投与群の1例は，出生日の観察で生存新生仔を認めなかった。他のF_1ラットでは，6315-S, CEZいずれの投与各群とも，正常分娩し，出産率，妊娠期間，出生時の新生仔体重などは，何ら対照群と差がなかった。6315-S 400 mg/kg投与群の出生仔数と新生仔数あるいはCEZ投与群の着床痕数が対照群に比しわずかに減少した。これらF_1母ラットの体重をTable 19に示した。6315-SおよびCEZ投与全群の体重は，どの測定日でも対照群と有意の差がなかった。

12) F_2離乳時のF_1母ラットの臓器重量

F_2仔を分娩し，哺育したF_1母ラットを離乳時に屠殺

Photo. 3 Polydactyly (one more digit at preaxial site of right foot)
F_2 fetus in the CEZ 800 mg/kg group

し，主要臓器重量を測定した。その成績を Table 20 に示した。絶対および相対重量ともに同方向の変化を示し，かつ明瞭な用量作用関係の認められる臓器はなかった。

13）成熟F_1ラットの血液検査および血漿生化学検査

生殖機能検査後 15 週齢で屠殺したF_1雄ラット，妊娠 21 日に屠殺したF_1母ラット，F_2ラット離乳時に屠殺したF_1母ラットの血液検査および血漿生化学検査では，いずれも用量作用を示す変化はなく，毒性を示唆するものはなかった。

3. F_2ラットに対する影響

1）出生時所見と出生仔の生存性および発育分化

F_2出生仔の出生時より離乳時までの生存率および出生時の外形異常を Table 18 に示した。出生時より離乳時までのF_2仔の死亡は各群ともほとんどなく，哺乳期間中のF_2仔生存率は良好であった。出生F_2仔の外形異常として，対照群の 1 例に無尾・鎖肛が，6315-S 400 mg/kg および 800 mg/kg 投与群にそれぞれ 1 例ずつ曲尾（Photo. 4）がみられた。

F_2仔の出生時より離乳時までの体重を Table 21 に示した。哺育期間中，雌雄ラットは対照群に比し，有意の体重増加あるいは減少が散見されたが，一定方向を示す変化はなかった。哺育期間に調べた発育分化の発現頻度には，いずれの指標にも対照群と差がなかった。

2）胎仔の骨格検査

妊娠F_1ラットの胎仔(F_2)の骨格検査の成績を Table 22 に示した。骨格異常としては，CEZ 投与群で外形異常として多趾のみられた胎仔に右第 1 趾に基節骨と末節骨の重複がみられたのみであった。化骨に関する各指標および微細変化に関する各指標について問題とすべき変化は認められなかった。

3）胎仔の内臓臓器検査

妊娠F_1ラットの胎仔(F_2)の内臓臓器観察を行ない，その成績を Table 23 に示した。6315-S 400 mg/kg 投与群で水腎症（Photo. 5），大脳皮質の菲薄化を伴う側脳室および嗅脳室の拡張例（Photo. 6），大動脈弓欠損による上行大動脈，総頸動脈，鎖骨下動脈などの走行異常例がそれぞれ 1 例，6315-S 800 mg/kg および 1,600 mg/kg 投与群で騎乗大動脈を伴った心室中隔の欠損例がそれぞれ 1 例ずつみられた。これら異常例あるいは微細変異についても発現率，型から考えて検体投与に起因すると考えられるものはなかった。

4）離乳仔の臓器重量

F_2ラットを生後 21 日の離乳時に，屠殺，剖検し，主要臓器の重量を測定した成績を Table 24（雄），Table 25（雌）にそれぞれ示した。剖検所見として 6315-S 1,600 mg/kg 投与群の雄に内水頭症が 1 例（Photo. 7），6315-S 400 mg/kg および 800 mg/kg 投与群で

Table 16 Organ weights in F_1 pregnant rats born from F_0 mother rats treated with 6315–S or CEZ

	Compound and daily dose [a] (mg/kg)	No. of rats	Body weight (g)	Brain (g)	Submax. gl. (g)	Heart (g)	Lung (g)	Kidney (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Thymus (mg)	Thyroid (mg)	Pituitary (mg)	Adrenal (mg)	Ovary (mg)	Caecum [b] (g)
Absolute organ weight	Control	12	409 [+] ± 11	1.95 ±0.03	0.49 ±0.01	0.82 ±0.02	1.04 ±0.03	1.66 ±0.05	13.56 ±0.44	0.71 ±0.03	234 ±10	14.6 ±0.4	13.4 ±0.5	57.9 ±2.5	117 ± 5	3.6 ±0.2
	6315–S 400	12	432 ± 10	1.94 ± 0.02	0.53* ±0.01	0.87 ±0.03	1.09 ±0.02	1.87 ±0.09	15.00 ±0.54	0.73 ±0.03	264 ±20	13.6 ±0.7	13.9 ±0.6	62.1 ±3.2	117 ± 4	3.9 ±0.3
	800	13	404 ± 10	1.90 ± 0.03	0.48 ±0.01	0.80 ±0.02	1.03 ±0.03	1.61 ±0.04	12.71 ±0.39	0.69 ±0.03	244 ±18	13.6 ±0.7	13.0 ±0.6	55.7 ±2.1	109 ± 4	3.3 ±0.3
	1600	13	434 ± 7	1.94 ±0.03	0.49 ±0.01	0.89* ±0.02	1.11 ±0.02	1.75 ±0.03	14.15 ±0.40	0.75 ±0.03	290** ±15	13.4 ±0.8	13.6 ±0.5	60.8 ±2.9	118 ± 3	3.8 ±0.3
	CEZ 800	13	421 ± 7	1.93 ± 0.03	0.49 ±0.01	0.83 ±0.02	1.02 ±0.02	1.65 ±0.05	13.37 ±0.29	0.69 ±0.04	256 ±18	14.2 ±0.5	13.0 ±0.6	58.5 ±1.5	112 ± 4	3.8 ±0.3
Relative organ weight to 100 g body weight	Control	12		0.48 [+] ±0.01	0.12 ±0.00	0.20 ±0.01	0.26 ±0.01	0.40 ±0.01	3.32 ±0.09	0.17 ±0.01	57 ± 2	3.6 ±0.2	3.3 ±0.1	14.2 ±0.6	28 ± 1	0.88 ±0.06
	6315–S 400	12		0.45 ±0.01	0.12 ±0.00	0.20 ±0.00	0.25 ±0.01	0.44 ±0.03	3.47 ±0.08	0.17 ±0.01	61 ± 4	3.2 ±0.2	3.2 ±0.1	14.5 ±0.9	27 ± 1	0.90 ±0.06
	800	13		0.47 ±0.01	0.12 ±0.00	0.20 ±0.00	0.26 ±0.01	0.40 ±0.01	3.15 ±0.06	0.17 ±0.01	61 ± 5	3.4 ±0.2	3.2 ±0.1	13.8 ±0.5	27 ± 1	0.82 ±0.07
	1600	13		0.45* ±0.01	0.11 ±0.00	0.20 ±0.01	0.26 ±0.00	0.40 ±0.01	3.26 ±0.08	0.17 ±0.01	67* ± 4	3.1* ±0.2	3.1 ±0.1	14.0 ±0.6	27 ± 1	0.88 ±0.08
	CEZ 800	13		0.46 ±0.01	0.12 ±0.00	0.20 ±0.01	0.24 ±0.00	0.39 ±0.01	3.18 ±0.06	0.16 ±0.01	61 ± 4	3.4 ±0.1	3.1 ±0.1	13.9 ±0.3	27 ± 1	0.92 ±0.07

a) 6315–S or CEZ were given to Fo mother rats intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation.
b) Caecum with contents
+) Mean ± S.E.
CEZ: Cefazolin sodium
* Statistically significant against control at $P < 0.05$

Table 17 Organ weights on 15 week-old in F_1 adult male rats born from F_0 mother rats treated with 6315-S or CEZ

	Compound and daily dose [a] (mg/kg)	No. of rats	Body Weight (g)	Brain (g)	Submax. gl. (g)	Heart (g)	Lung (g)	Kidney (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Thymus (mg)	Thyroid (mg)	Pituitary (mg)	Adrenal (mg)	Testis (g)	Prostate (g)	Seminal vesicle (g)	Caecum [b] (g)
Absolute organ weight	Control	25	506 [+] ± 9	2.11 ±0.02	0.68 ±0.01	1.25 ±0.02	1.41 ±0.02	2.84 ±0.05	17.99 ± 0.49	0.91 ± 0.02	412 ± 19	18.8 ± 0.5	12.9 ± 0.3	57.0 ± 1.8	3.57 ±0.07	0.45 ±0.02	0.52 ±0.03	6.8 ± 0.2
	6315-S 400	25	502 ± 7	2.12 ±0.02	0.70 ±0.01	1.28 ±0.02	1.42 ±0.03	2.99* ±0.06	18.12 ± 0.27	0.89 ± 0.02	403 ± 22	19.5 ± 0.7	12.6 ± 0.3	53.6 ± 1.7	3.49 ±0.05	0.47 ±0.02	0.47 ±0.02	6.4 ± 0.3
	800	26	495 ± 8	2.13 ±0.02	0.70 ±0.02	1.26 ±0.02	1.41 ±0.02	2.77 ±0.06	17.27 ± 0.49	0.85 ± 0.02	383 ± 17	19.6 ± 0.7	12.9 ± 0.4	54.1 ± 1.9	3.55 ±0.06	0.43 ±0.02	0.45 ±0.02	6.3 ± 0.2
	1600	26	513 ± 7	2.12 ±0.02	0.71 ±0.02	1.30 ±0.03	1.45 ±0.03	2.91 ±0.06	18.31 ± 0.44	0.92 ± 0.03	414 ± 24	20.4 ± 0.7	13.2 ± 0.3	55.0 ± 1.8	3.64 ±0.06	0.49 ±0.02	0.51 ±0.02	7.0 ± 0.2
	CEZ 800	25	499 ± 9	2.10 ±0.02	0.69 ±0.02	1.26 ±0.02	1.42 ±0.02	2.86 ±0.06	17.51 ± 0.48	0.90 ± 0.03	383 ± 18	19.5 ± 0.8	12.4 ± 0.3	54.0 ± 1.7	3.60 ±0.06	0.44 ±0.02	0.49 ±0.02	6.7 ± 0.2
Relative organ weight to 100 g body weight	Control	25		0.42 [+] ±0.01	0.13 ±0.00	0.25 ±0.00	0.28 ±0.00	0.56 ±0.01	3.55 ± 0.06	0.18 ± 0.00	82 ± 4	3.7 ± 0.1	2.6 ± 0.1	11.3 ± 0.3	0.71 ±0.02	0.09 ±0.00	0.10 ±0.01	1.35 ± 0.04
	6315-S 400	25		0.42 ±0.01	0.14 ±0.00	0.25 ±0.00	0.28 ±0.01	0.60** ±0.01	3.61 ± 0.04	0.18 ± 0.00	80 ± 4	3.9 ± 0.2	2.5 ± 0.0	10.7 ± 0.3	0.70 ±0.01	0.09 ±0.00	0.09 ±0.00	1.27 ± 0.05
	800	26		0.43 ±0.01	0.14 ±0.00	0.25 ±0.00	0.29 ±0.00	0.56 ±0.01	3.48 ± 0.06	0.17 ± 0.00	78 ± 4	4.0 ± 0.1	2.6 ± 0.1	10.9 ± 0.3	0.72 ±0.01	0.09 ±0.00	0.09 ±0.00	1.28 ± 0.04
	1600	26		0.41 ±0.00	0.14 ±0.00	0.25 ±0.00	0.28 ±0.01	0.57 ±0.01	3.56 ± 0.06	0.18 ± 0.01	81 ± 4	4.0 ± 0.1	2.6 ± 0.0	10.7 ± 0.3	0.71 ±0.01	0.10 ±0.00	0.10 ±0.01	1.36 ± 0.03
	CEZ 800	25		0.42 ±0.01	0.14 ±0.00	0.25 ±0.00	0.29 ±0.00	0.57 ±0.01	3.51 ± 0.07	0.18 ± 0.01	77 ± 3	3.9 ± 0.2	2.5 ± 0.0	10.9 ± 0.4	0.73 ±0.01	0.09 ±0.00	0.10 ±0.00	1.35 ± 0.05

a) 6315-S or CEZ were given to F0 mother rats intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation.

b) Caecum with contents

+) Mean ± S.E.

CEZ : Cefazolin sodium

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

Table 18 Reproductive findings in F_1 mother rats and viability in F_2 pups during lactation

Compound and daily dose [a] (mg/kg)	Control	6315–S			CEZ
		400	800	1600	800
No. of pregnant rats	12	12	13	13	13
Parturition index (%)	100(12/12)	100(12/12)	100(13/13)	100(13/13)	100(13/13)
Gestation period (days) [b]	22.3±0.1	22.3±0.2	22.1±0.1	22.2±0.1	22.2±0.1
No. of implantation sites [b]	15.9±0.5	14.6±0.7	14.2±1.1	14.5±0.7	14.1±0.5*
No. of newborn pups [b]	14.5±0.4	13.0±0.6*	13.2±1.1	13.3±0.7	13.7±0.5
Litter size [b] (Male/Female)	14.5±0.4 (94/80)	12.3±0.7* (79/69)	13.0±1.2 (81/88)	13.2±0.7 (83/88)	13.5±0.5 (94/82)
No. of stillborn	0	8	2	2	2
Viability (%) Day 0 [c]	91	85	91	90	96
4 [d]	98	99	96	98	98
7 [e]	100	100	100	100	99
14 [e]	99	100	100	100	99
21 [e]	99	100	100	100	99
No. of external anomaly	1 [f]	1 [g]	1 [g]	0	0

a) 6315–S or CEZ were given to Fo mother rats intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation.
b) Mean ± S.E.
c) (No. of alive newborn pups/No. of implantation sites) × 100
d) (No. of alive pups on day 4/No. of alive newborn pups) × 100
e) (No. of alive pups/No. of pups after standardization of litter size on day 4) × 100
f) Taillessness and imperforate anus
g) Kinky tail
CEZ: Cefazolin sodium
* Statistically significant against control at $P<0.05$

Table 19 Body weights of lactating F_1 mother rats born from F_0 mother rats treated with 6315–S or CEZ

Compound and daily dose [a] (mg/kg)		Day of lactation				
		0	4	7	14	21
Control		316± 8(12)[+]	342±8(12)	346±7(12)	347± 6(12)	326±6(12)
6315–S	400	306±10(12)	331±9(12)	335±9(12)	334±8(12)	309±6(12)
	800	308± 6(13)	331±5(12)	333±4(12)	335±4(12)	314±5(12)
	1600	307± 8(13)	333±9(13)	332±8(13)	337±7(13)	316±6(13)
CEZ	800	312± 7(13)	338±6(13)	343±6(13)	345±6(13)	318±7(13)

a) 6315–S or CEZ were given to Fo mother rats intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation.
+) Mean ± S.E. with no. of rats examined
CEZ : Cefazolin sodium

Table 20 Organ weights in F_1 mother rats born from F_0 mother rats treated with 6315-S or CEZ

	Compound and daily dose [a] (mg/kg)	No. of rats	Body weight (g)	Brain (g)	Submax. gl. (g)	Heart (g)	Lung (g)	Kidney (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Thymus (mg)	Thyroid (mg)	Pituitary (mg)	Adrenal (mg)	Ovary (mg)	Uterus (g)	Caecum [b] (g)
Absolute organ weight	Control	12	326 [+] ± 6	1.93 ±0.02	0.60 ±0.01	0.95 ±0.02	1.10 ±0.03	2.00 ±0.03	14.84 ±0.33	0.63 ±0.02	170 ±17	13.8 ±0.7	13.9 ±0.5	70.7 ±3.0	90 ±4	0.39 ±0.04	10.3 ±0.6
	6315-S 400	12	309 ± 6	1.92 ±0.02	0.59 ±0.03	0.96 ±0.02	1.06 ±0.02	2.04 ±0.07	13.72* ±0.35	0.58 ±0.02	157 ±17	14.2 ±0.8	12.5* ±0.4	67.8 ±3.3	81 ±4	0.35 ±0.03	8.8 ±0.4
	800	12	314 ± 5	1.92 ±0.02	0.61 ±0.02	0.93 ±0.02	1.11 ±0.03	1.99 ±0.04	13.60* ±0.36	0.57 ±0.02	167 ±12	14.0 ±0.5	13.2 ±0.4	65.4 ±2.4	93 ±5	0.34 ±0.02	10.5 ±0.5
	1600	13	316 ± 6	1.92 ±0.03	0.59 ±0.01	0.92 ±0.03	1.09 ±0.03	2.03 ±0.04	13.33** ±0.37	0.62 ±0.03	200 ±20	12.9 ±0.8	12.9 ±0.5	63.8 ±2.3	90 ±5	0.34 ±0.02	9.9 ±0.6
	CEZ 800	13	318 ± 7	1.90 ±0.02	0.59 ±0.02	0.96 ±0.02	1.08 ±0.03	2.06 ±0.05	13.97 ±0.35	0.62 ±0.03	199 ±17	15.4 ±0.8	13.5 ±0.4	65.1 ±2.1	87 ±4	0.39 ±0.03	9.7 ±0.7
Relative organ weight to 100 g body weight	Control	12		0.59 [+] ±0.01	0.18 ±0.00	0.29 ±0.00	0.34 ±0.01	0.62 ±0.01	4.55 ±0.07	0.19 ±0.01	52 ± 5	4.3 ±0.3	4.3 ±0.1	21.8 ±1.1	28 ±1	0.12 ±0.01	3.17 ±0.17
	6315-S 400	12		0.62 ±0.01	0.19 ±0.01	0.31* ±0.01	0.35 ±0.01	0.66* ±0.01	4.44 ±0.06	0.19 ±0.01	51 ± 5	4.6 ±0.3	4.0 ±0.1	21.9 ±0.8	26 ±1	0.11 ±0.01	2.85 ±0.13
	800	12		0.61 ±0.01	0.19 ±0.01	0.30 ±0.00	0.35 ±0.01	0.64 ±0.01	4.33 ±0.09	0.18 ±0.01	53 ± 4	4.5 ±0.2	4.2 ±0.2	20.9 ±0.8	30 ±2	0.11 ±0.01	3.33 ±0.14
	1600	13		0.61 ±0.01	0.19 ±0.00	0.29 ±0.01	0.35 ±0.01	0.64* ±0.01	4.21** ±0.07	0.19 ±0.01	63 ± 6	4.1 ±0.2	4.1 ±0.1	20.2 ±0.7	28 ±1	0.11 ±0.01	3.14 ±0.19
	CEZ 800	13		0.60 ±0.01	0.19 ±0.01	0.30 ±0.01	0.34 ±0.01	0.65 ±0.02	4.39 ±0.07	0.19 ±0.01	62 ± 5	4.8 ±0.3	4.3 ±0.1	20.5 ±0.6	27 ±1	0.12 ±0.01	3.05 ±0.21

a) 6315-S or CEZ were given to F_0 mother rats intravenously through day 17 of pregnancy through day 20 of lactation.
b) Caecum with contents
+) Mean ± S.E.
CEZ: Cefazolin sodium
*, ** Statistically significant against control at $P < 0.05$ or $P < 0.01$

Photo. 4 Kinky tail
F_2 newborn pup in the 6315–S 800 mg/kg group

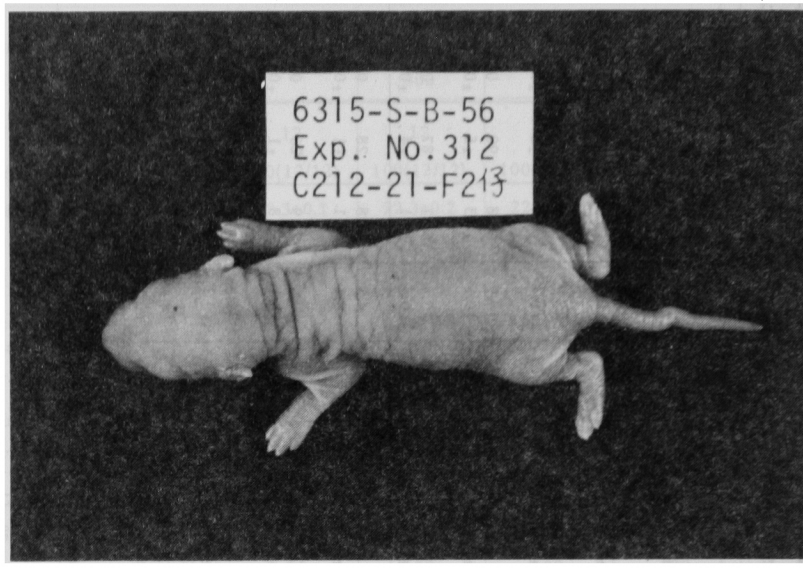


Table 21 Body weights in F_2 pups born from F_1 rats whose mother rats were treated with 6315–S or CEZ

Sex	Compound and daily dose[a] (mg/kg)		Day of lactation				
			0	4	7	14	21
Male	Control		6.3±0.1(94) [+]	9.9±0.2(49)	16.5±0.3(49)	33.6±0.5(49)	52.2±0.8(49)
	6315–S	400	6.1±0.1(79)	9.7±0.2(43)	16.1±0.3(43)	31.9±0.7*(43)	49.2±1.1*(43)
		800	6.2±0.1(81)	9.7±0.1(46)	16.5±0.2(46)	32.5±0.3(46)	50.0±0.6*(46)
		1600	6.2±0.1(83)	10.3±0.2(49)	16.7±0.3(49)	33.1±0.4(49)	50.6±0.7(49)
	CEZ	800	6.3±0.1(94)	9.6±0.2(54)	15.9±0.4(53)	32.4±0.6(53)	49.6±1.0*(53)
Female	Control		5.9±0.1(80) [+]	9.1±0.2(47)	15.3±0.4(47)	31.1±0.5(46)	49.2±0.8(46)
	6315–S	400	6.0±0.1(69)	9.8±0.2*(53)	16.1±0.3(53)	32.3±0.4(53)	50.3±0.8(53)
		800	5.9±0.1(88)	9.4±0.1(49)	15.8±0.2(49)	31.8±0.3(49)	49.7±0.5(49)
		1600	5.8±0.1(88)	9.6±0.2(55)	15.7±0.3(55)	31.1±0.4(55)	47.7±0.7(55)
	CEZ	800	5.9 ±0.1((82)	9.1±0.2(50)	15.3±0.3(50)	31.5±0.5(50)	49.1±0.8(50)

a) 6315–S or CEZ were given to F0 mother rats intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation.
+) Mean ± S.E. with no. of rats examined
CEZ: Cefazolin sodium
* Statistically significant against control at $P<0.05$

Table 22 Incidence of retarded ossification, minor changes and anomalies in the skeletal findings in F_2 fetuses from F_1 rats whose mother rats were treated with 6315-S or CEZ

Compound and daily dose a) (mg/kg)	No. of rats	No. of specimens	Retarded ossification (%)							Minor change (%)				No. of anomaly and type
			No. of coccy. vertebrae b)	Incomplete Centrum				Incomplete sternebra	Metatal-salia < 5/5	Lumbar rib	Fourteenth rib	Sacraliztn /Lumbariztn	Seventh sternebra	
				Cervical	Thoracic I–IV	Thoracic V–VIII	Thoracic IX–XIII							
Control	12	88	6.1±0.1	100 (88)	3.4(3)	0 (0)	4.5(4)	15.9(14)	28.4 (25)	30.7 (27)	2.3(2)	1.1(1)	1.1(1)	0
6315-S 400	12	85	5.8±0.1*	100 (85)	4.7(4)	1.2(1)	5.9(5)	16.5(14)	22.4 (19)	22.4 (19)	0(0)	0(0)	0(0)	0
800	13	90	6.4±0.1*	96.7 (87)	0(0)	0 (0)	3.3(3)	14.4(13)	13.3* (12)	28.9 (26)	1.1(1)	1.1(1)	0(0)	0
1600	13	97	6.0±0.1	100 (97)	1.0(1)	0 (0)	10.3(10)	14.4(14)	32.0 (31)	16.5*(16)	1.0(1)	3.1(3)	0(0)	0
CEZ 800	13	92	6.0±0.1	90.2**(83)	3.3(3)	0 (0)	5.4(5)	10.9(10)	6.5**(6)	27.2 (25)	0(0)	1.1(1)	0(0)	1 : DA

a) 6315-S or CEZ were given to Fo mother rats intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation.
b) Mean ± S.E.
( ) No. of stainless or incomplete in retarded ossification and No. of positive in minor change
DA : Duplication of digit I of hind limb (R)
CEZ : Cefazolin sodium
*, ** Statistically significant against control at <0.05 or $P<0.01$

Table 23 Incidence of minor changes, variation and anomalies in the visceral findings in F_2 fetuses from F_1 rats whose mother rats were treated with 6315-S or CEZ

Compound and daily dose a) (mg/kg)	No. of rats	No. of specimens	Minor change (%)		Variation (%)				No. of anomaly and type
			Dilation of renal pelvis	Atelectasis	Loop-shaped running of basilar a.	Branching variation of pulmonary a.	Cervical thymic mass persistance	Left running of umbilical a.	
Control	12	81	25.9 (21)	9.9 (8)	7.4 (6)	2.5 (2)	1.2 (1)	0 (0)	0
6315-S 400	12	79	36.7 (20)	6.3 (5)	6.3 (5)	1.3 (1)	1.3 (1)	1.3 (1)	3 : HN (1), CA+VA(1), AA(1)
800	13	84	10.7* (9)	6.0 (5)	3.6 (3)	0 (0)	4.8 (4)	2.4 (2)	1 : VSD(1)
1600	13	93	8.6** (8)	2.2 (2)	4.3 (4)	0 (0)	2.2 (2)	1.1 (1)	1 : VSD(1)
CEZ 800	13	88	5.7** (5)	5.7 (5)	4.5 (4)	1.1 (1)	4.5 (4)	0 (0)	0

a) 6315-S or CEZ were given to Fo mother rats intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation.
( ) No. of positive fetuses
CEZ: Cefazolin sodium
HN: Hydronephrosis
CA+VA: Cerebral and ventricular anomalies
AA : Aorta and great arteries anomalies
VSD Ventricular septal defect with overriding aorta
*, ** Statistically significant against control at $P<0.05$ or $P<0.01$

Photo. 5 Hydronephrosis (right side)
F_2 fetus in the 6315-S 400 mg/kg group

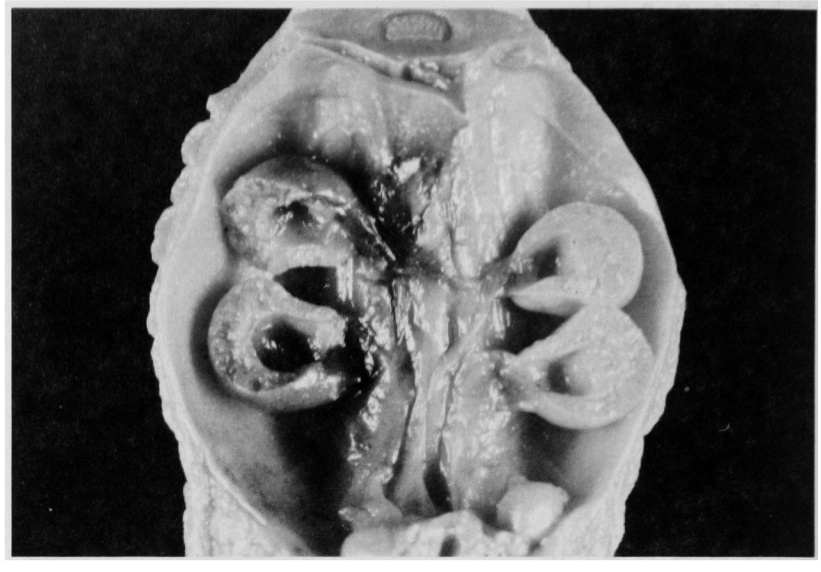


Photo. 6 Dilation of lateral ventricle
F_2 fetus in the 6315-S 400 mg/kg group

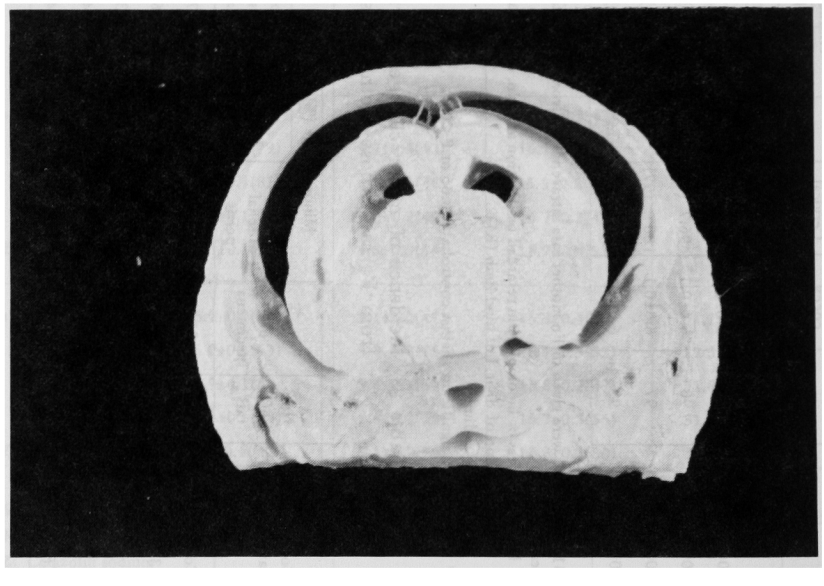


Table 24 Organ weights on 21 day-old F_2 male rats born from F_1 rats whose mother rats were treated with 6315-S or CEZ

	Compound and daily dose [a] (mg/kg)	No. of rats	Body weight (g)	Brain (g)	Submax. gl. (mg)	Heart (mg)	Lung (mg)	Kidney (g)	Liver (g)	Spleen (mg)	Thymus (mg)	Thyroid (mg)	Pituitary (mg)	Adrenal (mg)	Testis (mg)	Prostate (mg)	Seminal vesicle (mg)	Caecum [b] (g)
Absolute organ weight	Control	24	51.8 [+] ±1.2	1.46 ±0.01	158 ± 3	257 ± 6	446 ±10	0.53 ±0.01	1.89 ±0.06	246 ±11	244 ± 8	6.5 ± 0.2	2.2 ±0.1	14.4 ±0.4	230 ± 6	21.6 ±0.8	9.1 ±0.7	0.63 ±0.03
	6315-S 400	23	49.8 ±1.3	1.45 ±0.02	157 ± 4	250 ± 8	428 ±10	0.52 ±0.02	1.79 ±0.07	236 ±16	233 ±10	6.0 ± 0.2	2.2 ± 0.1	13.5 ±0.5	216 ± 7	20.9 ±1.3	9.5 ±0.6	0.62 ±0.04
	800	24	50.1 ±0.9	1.47 ±0.01	162 ± 4	249 ± 5	441 ± 6	0.52 ±0.01	1.80 ±0.04	219 ± 9	224 ± 7	6.5 ± 0.2	2.1 ±0.1	13.7 ±0.3	219 ± 6	20.6 ±0.9	8.3 ±0.6	0.64 ±0.04
	1600	26	51.0 ±1.1	1.46 ±0.01	162 ± 4	253 ± 5	445 ±10	0.53 ±0.02	1.82 ±0.05	237 ±11.	245 ± 5	5.7* ± 0.2	2.2 ±0.1	13.9 ±0.5	224 ± 5	18.4** ±0.9	8.4 ±0.5	0.60 ±0.04
	CEZ 800	26	49.6 ±1.3	1.43 ±0.01	153 ± 4	256 ± 7	433 ± 8	0.52 ±0.02	1.75 ±0.07	223 ±11	235 ± 8	6.0 ± 0.3	2.2 ±0.1	13.8 ±0.4	219 ± 8	19.9 ±0.8	9.0 ±0.4	0.64 ±0.03
Relative organ weight to 100 g body weight	Control	24		2.85 [+] ±0.06	307 ± 4	497 ± 6	864 ±16	1.01 ±0.01	3.63 ±0.06	472 ±17	469 ±11	12.6 ± 0.4	4.3 ±0.1	27.8 ±0.5	444 ± 7	41.9 ±1.3	17.6 ±1.3	1.21 ±0.05
	6315-S 400	23		2.95 ±0.06	317 ± 4	502 ± 9	863 ±15	1.04 ±0.02	3.58 ±0.07	465 ±21	468 ±16	12.1 ± 0.5	4.4 ±0.1	27.1 ±0.5	435 ± 9	41.6 ±1.9	19.3 ±1.4	1.23 ±0.06
	800	24		2.95 ±0.05	324* ± 6	498 ± 7	884 ±10	1.04 ±0.01	3.58 ±0.04	435 ±14	448 ±12	13.0 ± 0.5	4.3 ±0.1	27.5 ±0.5	438 ± 9	41.2 ±1.6	16.7 ±1.4	1.28 ±0.06
	1600	26		2.89 ±0.05	319 ± 4	497 ± 5	875 ±15	1.03 ±0.02	3.55 ±0.04	459 ±15	483 ± 9	11.3* ± 0.4	4.3 ±0.1	27.3 ±0.7	440 ± 7	35.9** ±1.3	16.8 ±1.1	1.17 ±0.06
	CEZ 800	26		2.93 ±0.07	309 ± 6	518 ± 8	879 ±14	1.05 ±0.01	3.52 ±0.05	447 ±14	475 ±12	12.1 ± 0.4	4.4 ±0.1	28.0 ±0.7	441 ± 8	40.3 ±1.5	18.4 ±0.9	1.27 ±0.04

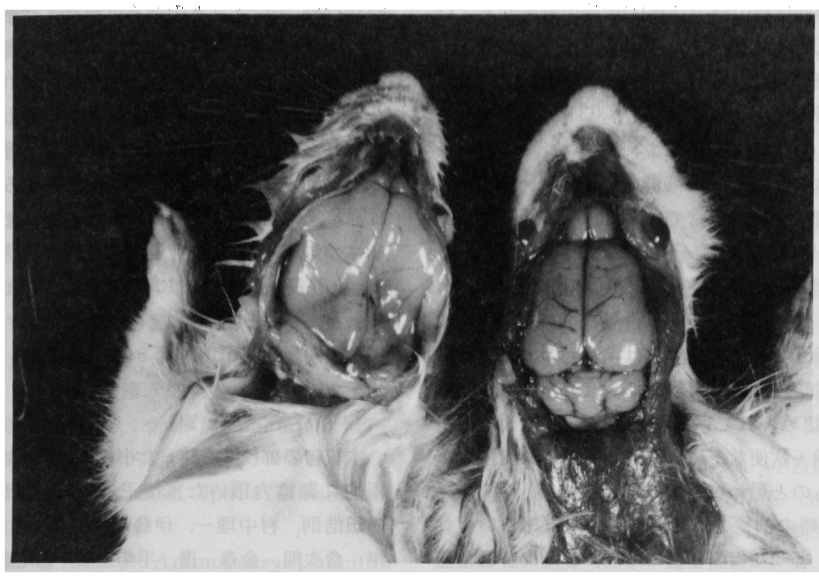
a) 6315-S or CEZ were given to Fo mother rats intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation.
b) Caecum with contents
+) Mean ± S.E.
CEZ: Cefazolin sodium
*, ** Statistically significant against control at $P < 0.05$ or $P < 0.01$

Table 25 Organ weights on 21 day-old F_2 female rats born from F_1 rats whose mother rats were treated with 6315-S or CEZ

	Compound and daily dose [a] (mg/kg)	No of rats	Body weight (g)	Brain (g)	Submax. gl. (mg)	Heart (mg)	Lung (mg)	Kidney (g)	Liver (g)	Spleen (mg)	Thymus (mg)	Thyroid (mg)	Pituitary (mg)	Adrenal (mg)	Ovary (mg)	Uterus (mg)	Caecum [b] (g)
Absolute organ weight	Control	24	49.3 [+] ±1.0	1.40 ±0.01	150 ± 3	240 ± 5	420 ± 8	0.54 ±0.01	1.83 ±0.05	241 ±11	252 ± 7	6.3 ±0.2	2.5 ±0.1	14.6 ±0.6	13.2 ±0.4	27.2 ±0.7	0.58 ±0.03
	6315-S 400	25	50.7 ±1.3	1.42 ±0.01	164* ± 4	253 ± 6	422 ±11	0.55 ±0.02	1.92 ±0.07	244 ±13	247 ±11	6.0 ±0.2	2.6 ±0.1	14.7 ±0.5	14.4 ±0.6	27.4 ±1.0	0.69 ±0.04
	800	24	49.7 ±0.7	1.43* ±0.01	162* ± 3	244 ± 4	415 ± 6	0.54 ±0.01	1.82 ±0.04	234 ± 8	243 ± 5	6.5 ±0.2	2.6 ±0.0	14.5 ±0.4	13.6 ±0.5	28.6 ±0.8	0.64 ±0.03
	1600	26	48.3 ±1.0	1.41 ±0.01	153 ± 3	242 ± 8	421 ± 8	0.53 ±0.01	1.76 ±0.05	234 ±11	250 ± 8	6.4 ±0.2	2.5 ±0.1	13.7 ±0.4	12.0 ±0.5	25.2* ±0.9	0.59 ±0.04
	CEZ 800	26	48.4 ±1.1	1.40 ±0.01	153 ± 5	243 ± 6	410 ± 7	0.54 ±0.02	1.81 ±0.05	228 ± 9	235 ± 5	6.2 ±0.2	2.5 ±0.1	14.4 ±0.4	13.1 ±0.6	27.3 ±0.8	0.64 ±0.03
Relative organ weight to 100 g body weight	Control	24		2.86 [+] ±0.05	306 ± 6	488 ± 6	856 ±17	1.10 ±0.01	3.70 ±0.04	487 ±18	512 ±12	12.8 ±0.4	5.1 ±0.1	29.4 ±0.8	26.9 ±0.8	56.6 ±1.3	1.18 ±0.05
	6315-S 400	25		2.83 ±0.07	323* ± 6	501 ± 7	835 ±15	1.08 ±0.02	3.76 ±0.05	476 ±19	485 ±17	12.0 ±0.4	5.1 ±0.2	29.0 ±0.6	28.5 ±1.0	54.0 ±1.5	1.33* ±0.06
	800	24		2.88 ±0.04	327* ± 6	491 ± 6	837 ±11	1.09 ±0.01	3.65 ±0.05	470 ±13	490 ±12	13.0 ±0.4	5.2 ±0.1	29.2 ±0.7	27.3 ±0.9	57.6 ±1.5	1.28 ±0.05
	1600	26		2.94 ±0.05	318 ± 4	504 ±20	874 ±10	1.10 ±0.02	3.64 ±0.04	481 ±16	518 ±11	13.3 ±0.4	5.2 ±0.1	28.4 ±0.5	24.9 ±0.9	52.2* ±1.6	1.21 ±0.06
	CEZ 800	26		2.92 ±0.05	315 ± 5	502 ± 7	850 ±12	1.10 ±0.01	3.73 ±0.05	468 ±10	487 ±10	13.0 ±0.6	5.1 ±0.1	29.7 ±0.6	26.9 ±1.0	56.5 ±1.1	1.30 ±0.05

a) 6315-S or CEZ were given to F0 mother rats intravenously from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation.
b) Caecum with contents
+) Mean ± S.E.
CEZ : Cefazolin sodium
* Statistically significant against control at $P < 0.05$

Photo. 7 Internal hydrocephalus (left side) 21 day-old F_1 male pup in the 6315-S 1,600 mg/kg group



片側性の精巣萎縮がそれぞれ1例みられた。雄ラットでは6315-S 1,600 mg/kg投与群の甲状腺および前立腺腹葉の重量減少が，雌ラットでは6315-S 800 mg/kg以下の投与群で顎下腺の重量増加，6315-S 1,600mg/kg投与群で子宮重量の減少などがみられた。しかし，これらの重量変化はいずれも軽度なものであった。

Ⅲ. 考　　察

新規合成oxacephem系抗生物質6315-Sの400 mg/kg/日，800 mg/kg/日，1,600 mg/kg/日をラットの妊娠後期および授乳期に連続尾静脈内注射し，母体および次世代に対する影響をCefazolin（CEZ；800 mg/kg/日）を対照薬とし，比較検討した。

6315-S投与の場合，母ラット(F_0)の一般状態として下痢，軟便，一過性の呼吸不整，自発運動低下，流涎などがみられた。

また，体重および摂餌量の変化として，妊娠期に1,600 mg/kg投与群で体重増加量の抑制と各投与群で摂餌量の低下がみられた。しかし，哺育期には各投与群で体重および摂餌量の増加が認められた。CEZ投与群でも体重，摂餌量に対する影響は6315-S 1,600 mg/kg投与群と同程度にみられた。Cephem剤のラット周産期および授乳期投与試験では，妊娠末期の体重増加量抑制がLatamoxef[8]，Cefotetan[7]などの比較的大量(2,000 mg/kg)を静脈内投与した時にみられ，妊娠末期の摂餌量減少および哺育期の体重と摂餌量増加はCefotetan[7]，Cefbuperazone[6]，Cefuroxime[9]，Cefminox[10]などでも報告されており，cephem系抗生物質投与時に共通した所見と考えられる。

F_0ラットの剖検時，6315-S投与各群で著明な盲腸重量の増加と軽度の胸腺重量の減少，6315-S 800 mg/kg以上の投与群で脾臓，子宮重量，6315-S 400および1600 mg/kg投与群で卵巣重量などに軽度の減少がみられた他，腎臓と副腎絶対重量に軽度の増加がみられた。盲腸重量の増加は，下痢，軟便とともにpenicillin系あるいはcephem系の抗生物質投与時に腸内細菌叢の変化によって起こる腸粘膜層の水移送障害による二次的反応と考えられている[11,12]。胸腺，副腎重量の変化は本剤の大量投与によるストレスが関与していると思われる。腎臓絶対重量増加は，血漿中のクレアチニンおよび尿素窒素量の増加を伴った変化ではないので腎毒性を示唆するものではなかった。血漿生化学検査で，6315-S投与群の群平均GOT活性が軽度上昇したが，各個体毎に検討した場合には通常，肝障害を示唆する下限値と考えられている200 mU/mlをこえるような異常値はみられなかった。さらに肝臓の重量および病理組織学的検査にも変化がなかったので，6315-SのF_0ラットの肝臓に対する影響として問題とすべきものはないと考えられる。F_0ラットの血液検査で6315-S 800 mg/kg以上の投与群に軽度の赤血球数およびヘマトクリッ

ト値の減少と6315-S投与各群に白血球数の減少がみられたが，いずれも用量依存性はなかった。同様なF_0ラットの軽度赤血球数の減少は6315-Sの妊娠前および妊娠初期投与試験の雄ラット[13]やLatamoxefのラット周産期および授乳期投与試験[6]でも報告されている。CEZ投与群のF_0ラットの剖検所見も6315-S投与群でみられた変化とほぼ同様であった。

6315-SおよびCEZ各投与群のF_0ラットの妊娠期間，分娩，哺育能などは正常であった。哺育期間中調べたF_1ラットの生存率，発育分化，諸反射などにも投与検体によると考えられる影響はなかった。出生時のF_1仔体重は6315-S 1,600 mg/kg投与群の雌とCEZ投与群の雌雄で低下した。この変化は，今回の試験以外にもcephem系抗生物質の周産期および授乳期投与試験[6~8, 14~16]で認められているものであり，妊娠中の摂餌量減少・下痢・軟便などによる母ラットの栄養不良が関与しているものと思われる。

F_1仔の離乳時の剖検で6315-SおよびCEZいずれの投与群でも，著明な盲腸重量の増加，軽度の肝臓重量の減少が，また6315-S 1,600mg/kg投与群の雄ラットに軽度の脾臓重量の減少がみられた。これら肝臓と脾臓については病理組織学的検査で異常がみられず，また，F_1成熟ラットには重量変化のみられなかったことから，特に問題とすべき変化ではない。F_1仔離乳時の肝臓重量減少はCefotetan[7]，Cefuroxime[9]，Cefamandole[14]でも報告されている。F_1仔の盲腸肥大は投与検体（活性代謝物）が乳汁を介してF_1哺乳仔に作用した可能性が推察される。事実，多くのcephem系抗生物質では乳汁移行が確認されている[17~22]。

F_1ラットで調べた離乳時の骨格検査，離乳後の成長，性成熟，情動性，学習能などにはいずれも検体投与によると考えられる変化は全く認められなかった。また，F_1ラットの生殖能に関する成績にも検体投与の影響は全く認められなかった。

F_2胎仔の外形，内臓および骨格検査では，ごく少数例に自然発現する異常[23]を認めたが，これらの発現頻度に用量作用関係はみられず，6315-SあるいはCEZ投与による影響は認められなかった。さらに，F_1ラットを自然分娩させて得たF_2ラットの発育分化，成長などにも何ら異常を認めなかった。

以上のように6315-Sをラット周産期および授乳期に連続静脈内投与した場合，妊娠F_0ラットでは，体重増加量と摂餌量の抑制，哺育F_0ラットでは，体重および摂餌量の増加，盲腸重量の増加，軽度の貧血，白血球数の減少などの影響が認められ，F_1ラットには出生新生仔に軽度の低体重，離乳時の盲腸重量の増加などの影響がみられた。しかし，F_0ラットの妊娠期間，分娩，哺育行動，F_1ラットの発育，成長，諸感覚，諸機能などには全く影響が認められず，その生殖能も正常であり，F_2ラットについても胎仔・出生仔いずれも正常であった。CEZ投与によってもほぼ同様の成績が得られた。

これらの成績より6315-Sのラット静脈内投与による周産期および授乳期投与試験における最大無影響量は，F_0ラットについては400 mg/kg/日以下，F_1ラットについては盲腸の重量増加を除いて考えれば1,600 mg/kg/日，F_2ラットについては1,600 mg/kg/日であると考えられる。

（試験実施期間：1984年8月～1985年5月）

謝　辞

本報告の御校閲を賜った小林文彦博士に感謝する。技術的に御協力頂いた宮後正志，原　勝巳，吉田豊彦，内田浩則，村中理一，伊藤道雄，鷲石米孝，竹川祐司，岸　倉次郎，金森　進，平柴正広，松尾恵美の諸氏，血漿生化学分析および血液検査を実施して頂いた吉崎敏夫博士，池内滋郎，高野亨治，新名直子の諸氏，病理組織学的検査を実施して頂いた古川　仁氏に感謝する。

文　献

1) 亀田廉雄，永田　弘，元川　清司，深尾　孝，中本省三，渡辺芳浩，吉田　正：Oxacephem系抗生物質6315-S (Flomoxef) の *in vitro* 抗菌作用。Chemotherapy 35 (S-1)：76～107，1987
2) 三和秀明，堀　賢司，松田早人，松浦真三：Oxacephem系抗生物質6315-S (Flomoxef) の *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 35 (S-1)：121～128，1987
3) 鈴木善祐：雄性生殖器機能の成熟に伴う変化，Ⅲ Penis形態の変化並びに雄性性成熟過程についての考察。日本獣医誌　16：87～97，1954
4) BIEL, W. C.：Early age differences in maze performance in the albino rat. J. Gen. Psychol. 56：439～453，1940
5) BUTCHER, R. E.；W. J. SCOTT, K. KAZMAIER & E. J. RITTER：Postnatal effects in rats of prenatal treatment with hydroxyurea. Teratology 7：161～166，1973
6) 小林文彦，安東正則：6059-Sのラット周産期および授乳期投与試験。Chemotherapy 28 (S-

7) : 1142～1157, 1980

7) 内田 孝, 小谷吉春 : Cefotetan (YM 09330) の生殖試験, 静脈内投与時のラットにおける周産期および授乳期投与試験。応用薬理 23 : 767～783, 1982

8) 中田弘子, 中村昌三, 小前憲久, 滝本陽子, 高井 明 : T-1982 の毒性試験 (第5報) ラットにおける生殖試験。Chemotherapy 30 (S-3) : 319～343, 1982

9) 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) : 245～270, 1979

10) 暮部 勝, 浅岡宏康, 畑 俊明, 井沢正典, 渡辺俊彦, 澤崎 忍 : 新しい Cephamicin MT-141 に関する毒性学的研究 (X) ラットにおける周産期及び授乳期投与試験。Jpn. J. Antibiotics 37 : 1211～1227, 1984

11) 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

12) 笠井一弘, 新井 進, 宮本政樹, 坂口 孝 : Cefotaxime 静脈内投与時のラット糞便菌叢におよぼす影響。Chemotherapy 28 (S-1) : 133～135, 1980

13) 小林文彦, 村中理一 : Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の生殖に及ぼす影響 (1) 6315-S のラット妊娠前および妊娠初期投与試験。Chemotherapy 35 (S-1) : 351～369, 1987

14) 小林文彦, 伊藤道雄 : Cefamandole のラット周産期および授乳期投与試験。Chemotherapy 27 (S-5) : 682～700, 1979

15) DOERR, B. I. ; R. GLOMOT, H. KIEF, M. KRAMER & T. SAKAGUCHI : Cefotaxime toxicity studies : A review of preclinical studies and some clinical reports. Reviews of Infectious Diseases 4 suppl. : S354～S359, 1982

16) CAPEL-EDWARDS, K. ; R. M. ATKINSON & D. A. H. PRATT : Toxicological studies on cefuroxime sodium. Toxicology 13 : 1～5, 1979

17) 管野浩一, 岡部 博, 田中日出男, 乗鞍 良 : 6059-S のラット, イヌ, サルにおける体内挙動。Chemotherapy 28 (S-7) : 207～234, 1980

18) IMASAKI, H. ; Y. ENJOJI, H. MATSUI, R. KAWAI, S. KAWAMURA & T. OKUDA : Metabolic fate of [^{14}C] SM-1652, a new antipseudomonal cephalosporin, after parenteral administration to rats. Antimicrobial agents and chemotherapy 24 : 42～47, 1983

19) 渡辺 隆, 円城寺 四方弘, 小宮正行, 菊池廉博, 川井龍太郎, 河村成男 : ^{14}C-cefotetan (^{14}C-YM 09330) のラットにおける体内動態。Chemotherapy 30 (S-1) : 119～136, 1982

20) 佐々野 博, 斉藤 薫, 佐野光司, 立沢晴男 : セホキシチンのラットにおける体内動態。Chemotherapy 26 (S-1) : 120～134, 1978

21) KOMIYA, I. ; T. ISHIZUKA, M. NISHINO, S. MURATA, Y. ESUMI, T. WASHINO, K. MATSUNAGA, M. TAKAICHI & T. YOKOSHIMA : Distribution, metabolism and excretion of ^{14}C-MT-141 in rats. II Distribution and excretion after multiple intravenous administration in male rats and after single intravenous administration in female rats. Jpn. J. Antibiotics 37 : 938～949, 1984

22) 深沢英雄, 田原 整, 市原成泰, 富沢宏樹, 立石 満 : ラットにおけるセフトリアキソン (Ro 13-9904) の体内動態に関する研究 II ^{14}C-セフトリアキソン投与後の乳汁中移行および胎仔移行。Chemotherapy 32 (S-7) : 148～157, 1984

23) 亀山義郎, 谷村 孝, 安田峰生 : 実験動物における自然発生奇形-写真図譜および参考資料。先天異常 20 : 25～106, 1980

REPRODUCTION OF RATS UNDER 6315-S (FLOMOXEF) (3) INTRAVENOUS ADMINISTRATION DURING THE PERINATAL AND LACTATION PERIOD

YASUHIKO HASEGAWA and MASANORI ANDOU
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

In Jcl : SD rats, the effects of 6315-S (flomoxef) on F_0 mothers and offspring in the peri - and post - natal period were compared with those of cefazolin (CEZ) as a reference drug. The antibiotics were administered i. v. to F_0 mother rats once daily from day 17 of gestation through day 20 of lactation at daily doses of 0 (saline ; control), 400 mg/kg, 800 mg/kg and 1,600mg/kg of 6315-S, and 800 mg/kg of CEZ.

Body weight gain in F_0 rats given 1,600 mg/kg of 6315-S and food consumption in all F_0 rats given 6315-S decreased in late pregnancy, but increased during the lactation period. The gestation period, delivery and nursing behavior were normal in F_0 rats given 6315-S. When F_0 rats were killed on day 21 of lactation, the day of weaning, the weights of the cecum with its contents were higher for the groups given 6315-S.

No adverse effects attributable to 6315-S were found in viability, growth and differentiation, behavior and functions, and reproduction performance in F_1 rats. Intrauterine growth and viability were normal, and no compound-related anomalies occurred in F_2 fetuses of all 6315-S groups. In postpartum observation until weaning, viability and growth and differentiation were normal in F_2 pups of the 6315-S groups. There were no qualitative differences between the treatment with 6315-S and that with CEZ for the parameters examined.

The maximum no-effect dose of 6315-S in the peri - and post - natal study is suggested to be 1,600 mg/kg/day for F_1 and F_2 offspring, although this dose slightly affected body weight gain and food consumption of F_0 rats.