

TE-031の生殖試験(第1報) ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験

山田 隆・内田英男・松沢伸子・中根貞雄
大正製薬株式会社総合研究所

新規マクロライド系抗生物質 TE-031の10, 35および125 mg/kg を Slc : Wistar 系雌雄親ラットの交配前・交配中および妊娠初期に経口投与し、交尾能・受胎能ならびに胎仔に及ぼす影響について検討した。

1. 雌雄親ラットのいずれの投与群においても一般状態に異常はみられず、死亡例および流産例も認められなかった。しかし、雌雄とも最高投与量の125 mg/kg 群において、投与期間中の体重に増加抑制ならびに摂餌量の減少が認められた。

2. 生殖能検査では、いずれの投与群においても性周期、交尾率および受胎率に影響はみられず、未交尾動物の生殖器(精巣、精巣上体および卵巣)の病理組織学的検査からも異常は認められなかった。

3. 胎仔の観察では、いずれの投与群においても、生存胎仔の数・性比および体重に影響はみられず、外表、内部器官および骨格検査からも薬物投与に起因したと思われる異常は認められなかった。

以上の結果より、ラットの妊娠前および妊娠初期投与において、TE-031は雌雄親ラットに毒性発現のみられた125 mg/kg 群においても生殖能ならびに胎仔の生存・発育・形態には影響を及ぼさず、本試験における無影響量は雌雄親ラットで35 mg/kg、胎仔で125 mg/kg であると考えられた。

TE-031は大正製薬株式会社で開発された新規マクロライド系抗生物質である。

今回、TE-031をラットの妊娠前および妊娠初期に経口投与し、交尾能・受胎能ならびに胎仔に及ぼす影響について検討したので報告する。

I. 実験材料および実験方法

1. 被験薬物

TE-031, (–)-(3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*, 7*R*, 9*R*, 11*R*, 12*R*, 13*S*, 14*R*)-4-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- α -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-12,13-dihydroxy-7-methoxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecane-2,10-dione は、Fig. 1 に示す化学構造を有する白色無臭結晶性粉末で、chloroform に溶けやすく、acetone にやや溶けやすく、methanol, ethanol, ethyl ether および acetonitrile に溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

2. 使用動物および飼育条件

動物は雄5週齢(体重:80~110 g)、未経産雌10週齢(体重:130~170 g)の Wistar 系ラット(静岡県実験動物農業協同組合)を購入し、4~7日間の予備飼育により順調な体重増加を示したものをを用いた。群分けは、雌雄とも平均体重が等しくなるように行い、1群各25匹とした。

動物は木屑敷プラスチックケージに入れ、温度21~

27°C、湿度36~77%、照明時間12時間および換気回数15~20回/時間の空調動物舎で、固型飼料(オリエンタル酵母社製:MF)および殺菌水を自由に摂取させる方法で飼育した。

3. 投与量および投与方法

投与量決定のための予試験として、ラットの亜急性毒性試験¹⁾の成績を参考に、TE-031の100, 200および400 mg/kg を雄(各6匹)は14日間、雌(5~7匹)は妊娠5~9日までの5日間、それぞれ経口投与した。

その結果、Fig. 2, 3 に示したごとく、雌雄とも100 mg/kg 以上の群で体重に増加抑制の傾向がみられ、雄では200および400 mg/kg 群、雌では400 mg/kg 群で著明な

Fig. 1 Chemical structure of TE-031

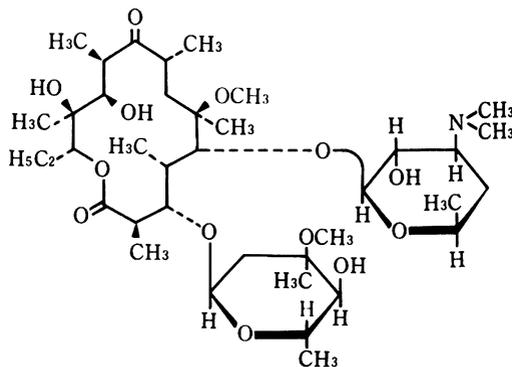


Fig. 2 Body weight changes in males (Preliminary examination)

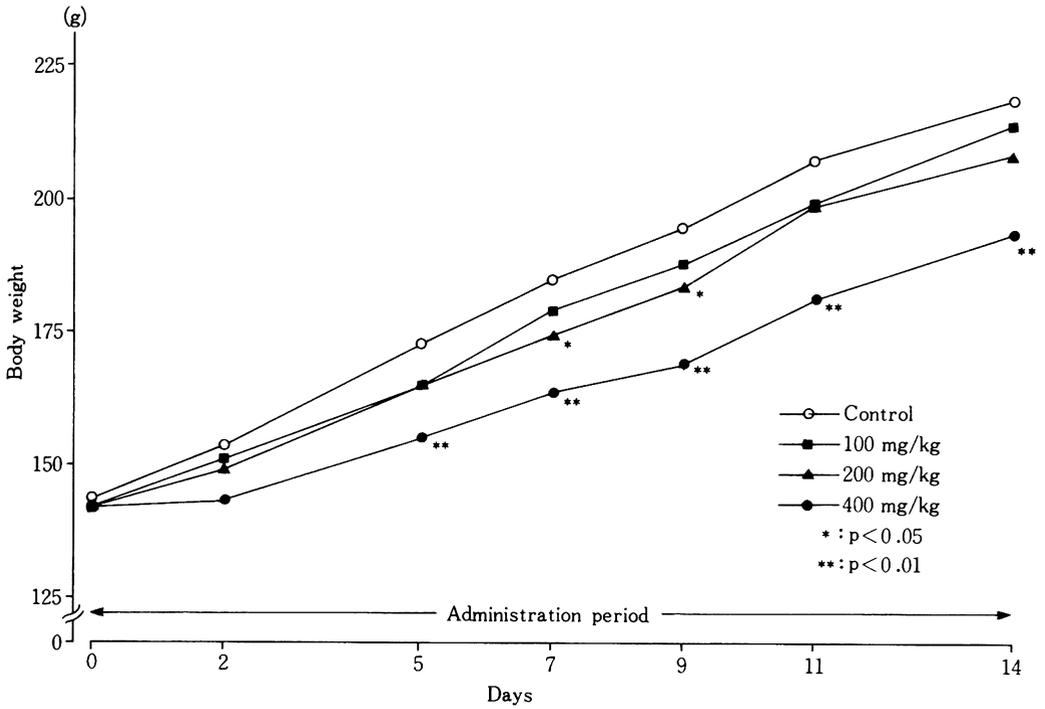
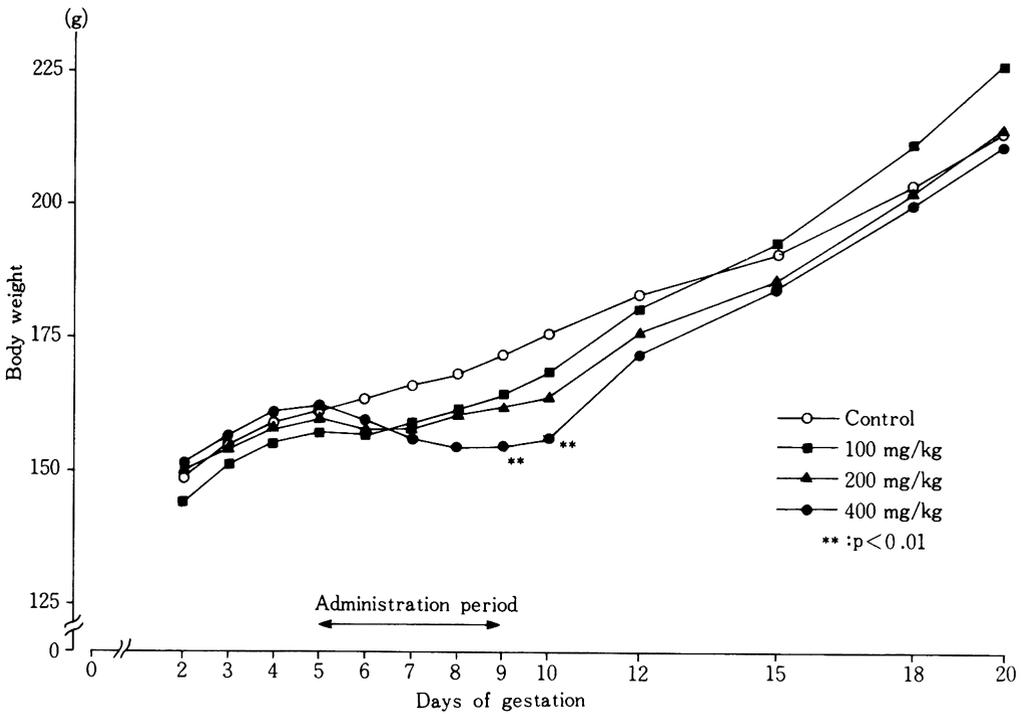


Fig. 3 Body weight changes in females (Preliminary examination)



増加抑制が認められた。

胎仔の観察では、200 mg/kg 群の雌および400 mg/kg 群の雌雄にそれぞれ体重の減少が認められた(Table 1)。

以上の成績より、本試験において毒性発現が予想される投与量はほぼ100 mg/kg であると推定し、最高投与量を125 mg/kg と定め、以下35および10 mg/kg(推定臨床用量)を設定した(公比約3.5)。

TE-031は5%アラビアゴム懸濁液とし、体重1 kg 当たり5 ml の割合で1日1回(1:00~3:00 p.m.)胃ゾンデを用い強制経口投与した。なお、5%アラビアゴム溶液(5 ml/kg)のみを投与した群を設け対照群とした。

4. 投与期間

雄は交配前60日間および交配中、雌は交配前14日間、交配中および妊娠7日まで投与した。

5. 検査方法

一般状態は雌雄とも毎日観察し、体重は雌雄とも交配前および交配中は週3~4回、交尾成立後は雌についてのみ交尾成立日より8日まで毎日、その後は11, 15, 17お

よび20日に測定した。摂餌量は雄については交配前のみ週1回、雌については交配前に週2~3回、交尾成立後は2, 5, 8, 11, 15および20日に測定した。また、雌は交配前の投与期間中膣垢を採取し、性周期を調べた。交配期間は21日間とし、その間、同一群内の雌雄を1対1の割合で昼夜同居させ、交尾成立まで7日毎に交尾不成立の雌雄について組み合わせを換え交配させた。交尾確認は、毎朝(8:30~10:30 a.m.)の膣垢検査により膣垢内に精子の確認された雌を交尾成立とみなし、その日を妊娠0日と定め、以後雌雄を分離飼育した。交尾が成立した雌雄については、交尾率(交尾動物数/同居動物数×100)および受胎率(妊娠動物数/交尾動物数×100)を算出した。交尾不成立の雌雄については、21日間の交配終了後、精巣、精巣上体あるいは卵巣の組織学的検査(10% formalin 固定, hematoxylin-eosin 染色)を行った。交尾が成立した雌は、妊娠20日に頸椎脱臼により屠殺し、胸腹部内諸器官の肉眼的観察を行った後、妊娠の有無²⁾、子宮内の状態、黄体数、着床数、死胚胎仔数、生存胎仔

Table 1 Findings in dams (F₀) and fetuses (F₁) at term
(Preliminary examination)

Group	Control	100mg/kg	200mg/kg	400mg/kg
No. of dams (F ₀)	7	7	6	5
No. of implantation sites	36	53	36	33
Implantation sites per litter	5.1 ± 2.7	7.6 ± 2.6	6.0 ± 3.5	6.6 ± 3.6
No. of dead fetuses (%) ^①	3 [3] 8.3	3 [2] 5.7	2 [2] 5.6	6 [2] 18.2
Resorption	3 [3]	3 [2]	2 [2]	6 [2]
Early death	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Middle death	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Late death	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
No. of live fetuses	33	50	34	27
Fetuses per litter	4.7 ± 3.1	7.1 ± 2.5	5.7 ± 3.7	5.4 ± 4.9
Sex ratio (Male/Female)	2.30 (23/10)	1.08 (26/24)	1.62 (21/13)	0.59 (10/17)
Body weight (g)				
Male	3.46 ± 0.51	3.35 ± 0.39	3.17 ± 0.21	2.59 ± 0.60
Female	3.26 ± 0.14	3.14 ± 0.43	2.99 ± 0.27*	2.71 ± 0.05*
Male+Female	3.43 ± 0.46	3.25 ± 0.42	3.11 ± 0.25	2.56 ± 0.42*
External anomalies	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]

Mean ± S.D.

[]: No. of dams involved with case

①: (No. of resorbed and dead fetuses/No. of implantation sites)×100

*: p<0.05

数を調べた。

死胚胎仔はその形状により、吸収、初期(吸収胚よりやや大きい褐色塊)、中期(初期と後期の中間的形状、頭部、四肢をかくらうじて判別できるもの)および後期(頭部、四肢が完全に判別できるもの)死亡に分類した。

生存胎仔はバイアピリティー(摘出10分後の常温下における四肢の動きおよび鳴き声の有無)観察、性別判定、外表検査および体重測定を行った後、約1/3例は bouin 液に固定し、残り約2/3例は内部器官を除去後70% ethanol に固定した。Bouin 固定胎仔は、BARROW³⁾、WILSON⁴⁾ および西村⁵⁾の方法に従い、頭・胸・腹部の諸器官を観察した。Ethanol 固定胎仔は、DAWSON⁶⁾の方法に準じて alizarin red S 染色透明骨格標本を作製し、全骨格系の異常、変異ならびに骨化状態について観察した。観察はいずれも実体顕微鏡下で行った。

6. 統計処理

得られたデータについて多重比較検定を実施した。平均値については Bartlett 法による等分散検定を行い、等分散の場合には一元配置分散分析を経て、Dunnet あるいは Scheffe 検定、不等分散の場合には Kruskal-Wallis (H)検定を経て Mann-Whitney(U)検定を行った。

出現率および百分率については、順位尺度変数の場合

にはH検定を経てU検定、類別尺度変数の場合には累積 χ^2 検定を経て $2 \times 2\chi^2$ 検定あるいは Fisher の直接確率法で行った。統計学的有意性は、いずれも危険率1%および5%で検討した。なお、胎仔のデータは、性比を除きすべて腹単位とした。

II. 実験結果

1. 雄に及ぼす影響

1) 一般状態

対照群およびいずれの投与群においても異常はみられず、死亡例も認められなかった。

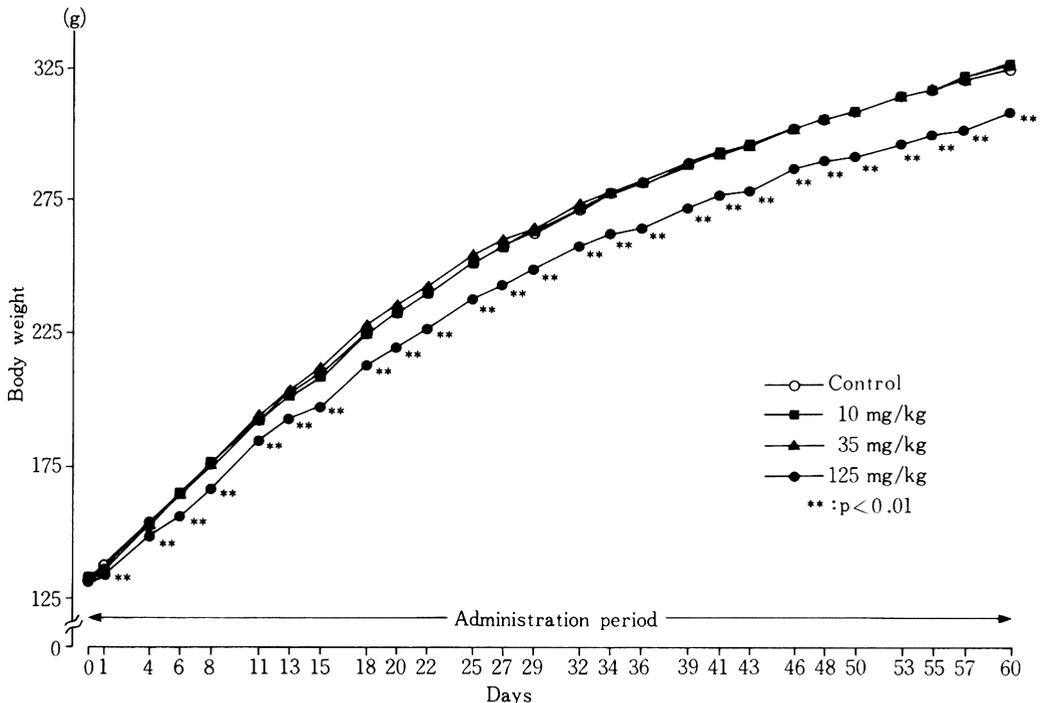
2) 雄の体重および摂餌量

体重および摂餌量を Fig. 4, 5 に示した。体重では、10および35 mg/kg 群においては対照群と変わらぬ推移であったが、125 mg/kg 群では、投与期間中において有意な増加抑制が認められた。摂餌量では、125 mg/kg 群に投与期間中、有意な減少が継続して認められたが、10および35 mg/kg 群では、投与15日に有意な増加が認められたのみであった。

3) 剖検所見

交尾および未交尾動物の剖検では、器官に肉眼的な異常は観察されず、また、未交尾動物(対照群2例、35

Fig. 4 Body weight changes in males



mg/kg 群 1 例)の精巣および精巣上体の病理組織学的検査からも異常は認められなかった。

2. 雌に及ぼす影響

1) 一般状態

対照群およびいずれの投与群においても毒性症状はみられず、流産例および死亡例も認められなかった。

2) 雌の体重および摂餌量

体重および摂餌量を Fig. 6, 7 に示した。体重では、10 および 35 mg/kg 群はともに対照群と変わらぬ推移であったが、125 mg/kg 群では交配前の投与 7 および 9 日に有意な増加抑制が、また、妊娠中の投与期間中に増加抑制の傾向が認められた。摂餌量では、10 および 35 mg/kg 群は対照群とほぼ変わらぬ値を示したが、125 mg/kg 群では交配前の投与 2, 4, 9 および 14 日ならびに妊娠 8 日にそれぞれ有意な減少が認められた。

3) 剖検所見

交尾動物の妊娠 20 日および未交尾動物の剖検からは、器官の肉眼的な異常は観察されず、未交尾動物(対照群 2 例, 35 mg/kg 群 1 例)の卵巣の病理組織学的検査からも異常は認められなかった。

3. 性周期, 交尾ならびに妊娠に及ぼす影響

性周期の発情頻度および交配成績を Table 2 に示した。

交配前の性周期では、いずれの投与群においても全例発情が観察され、発情周期は平均 5 日前後を示し、性周期に対する影響は認められなかった。交尾率はいずれの投与群も良好な値を示し、10 および 125 mg/kg 群では 100% であった。受胎率においても、いずれの投与群も対照群との間に差は認められなかった。

4. 胎仔に及ぼす影響

1) 子宮内および胎仔観察

妊娠 20 日における子宮内および胎仔の観察所見を Table 3 に示した。各投与群とも黄体数, 着床数, 着床率(着床数/黄体数×100), 死胚胎仔数, 死胚胎仔率(死胚胎仔数/着床数×100), 生存胎仔の数, 性比ならびに体重については対照群との間に差はみられなかった。また、バイアピリティーの観察でも異常は認められなかった。生存胎仔の外表面検査からは、10 mg/kg 群に全身浮腫および耳頭症が各 1 例合わせて 2 例(1.0%)観察されたが、他の投与群に異常は認められなかった。

内部器官の検査では、対照群に眼球形成不全(片側無眼球)が 1 例(1.8%)観察された以外いずれの投与群にも異常は認められなかった。

3) 骨格検査

骨格検査の結果を Table 4-1, 4-2 に示した。骨格異

Fig. 5 Food consumption changes in males

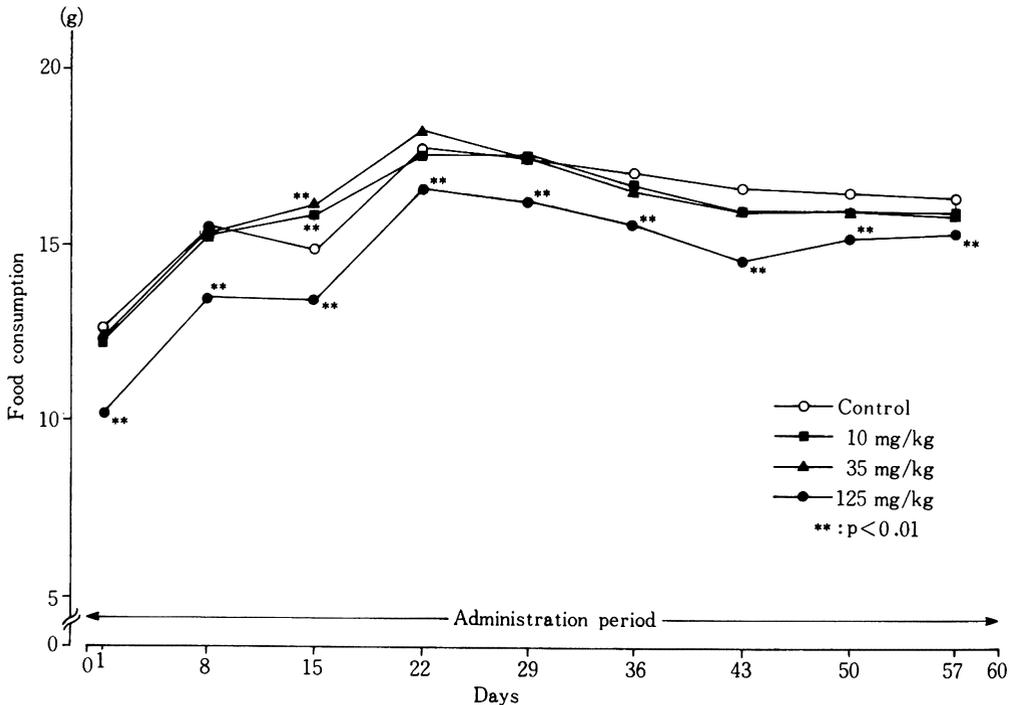


Fig. 6 Body weight changes in females

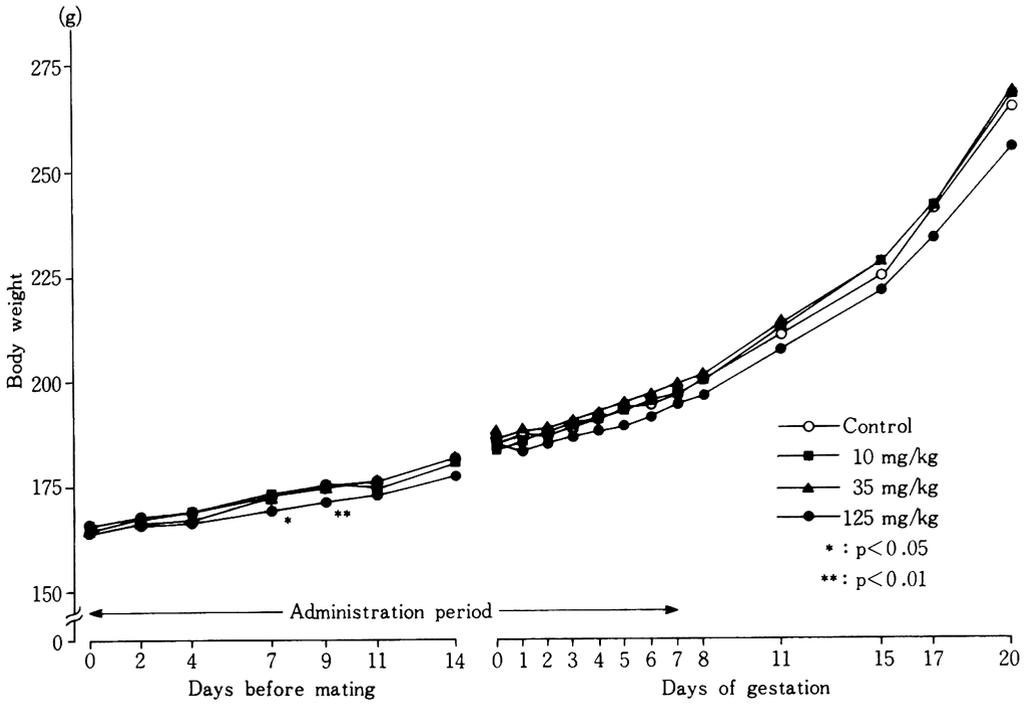
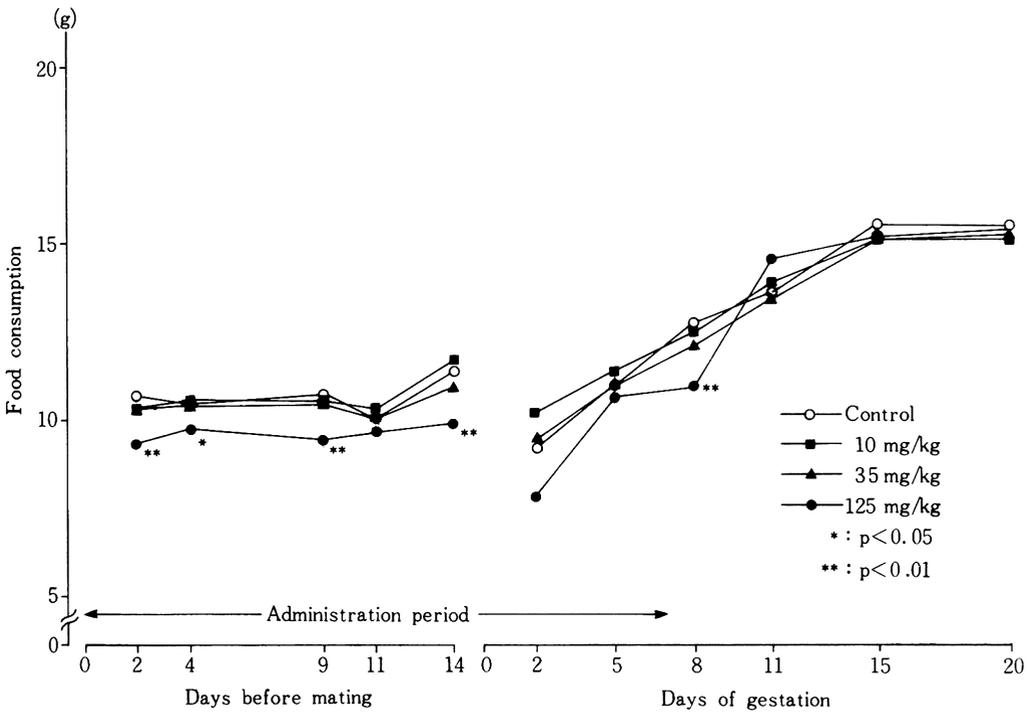


Fig. 7 Food consumption changes in females



常は、対照群およびいずれの投与群においても観察されなかった。骨格変異では、対照群および各投与群に椎体のくびれおよび分離、胸骨核の分離、腰肋骨が散見されたほか、対照群、10および125 mg/kg 群に椎体の分岐、10 mg/kg 群に減腰椎、125 mg/kg 群に頸椎弓の分離が認められた。しかし、これらの出現数に有意差はみられず、総出現率においても10、35および125 mg/kg 群でそれぞれ15.9、17.9および19.0%となり、対照群の17.2%とほぼ同程度であった。骨化状態では、各投与群に遅延はみられず、対照群と同様、順調な骨発育が認められた。

III. 考 察

TE-031の10、35、および125 mg/kg を雌雄親ラットの交配前・交配中および妊娠初期に経口投与し、交尾能・受胎能ならびに胎仔に及ぼす影響について検討した。

雌雄とも125 mg/kg 群に体重および摂餌量に対する影響が認められたが、死亡例および流産例もなく、一般状態および剖検所見にも異常は認められなかった。

生殖能検査からは、薬物投与群においても性周期、交尾率および受胎率に影響はみられず、未交尾動物の生殖器の病理組織学的検査からも異常は認められなかった。従って、TE-031は体重増加を抑制する125 mg/kg 投与量においても交尾・妊娠等の生殖能に影響を及ぼさないと考えられた。

妊娠20日の雌の子宮内観察からは、いずれの投与群においても子宮内状態に異常はみられず、黄体数、着床数、着床率、死胚胎仔数、生存胎仔の数、性比および体重にも影響は認められなかった。

胎仔の外表検査では、10 mg/kg 群に全身浮腫および耳頭症が各1例合わせて2例(1.0%)認められたが、この種の異常は自然発生例の報告もあり⁷⁾、発生頻度も対照群との間に有意差はなく、用量依存的な発生ではないことからTE-031投与に起因したものではないと考えられた。

胎仔の内部器官および骨格検査からは、いずれの投与群にも異常仔は認められず、骨格変異の出現率も対照群とほぼ同程度であり、催奇形性を示唆する用量依存性も認められなかった^{8,9)}。また、いずれの投与群においても骨化遅延はみられず、骨発育も順調であった。従って、TE-031は親動物の毒性発現量である125 mg/kg 投与量においても妊娠前および妊娠初期の投与では、他のマクロライド系抗生物質^{10,11)}と同様、胎仔に対する致死作用、発育抑制作用ならびに催奇形作用を示さないと考えられた。

以上の成績より、TE-031はラットの妊娠前および妊娠初期投与において、最高投与量の125 mg/kg 投与量で雌雄の体重および摂餌量に影響を与えるが、交尾・妊娠等の生殖能ならびにその胎仔の生存・発育には影響を及

Table 2 Mating and fertility data (F₀)

Group	Control	10mg/kg	35mg/kg	125mg/kg
No. of males mated (F ₀)	25	25	25	25
No. of females mated (F ₀)	25	25	25	25
Copulation (days)				
1 ~ 7	22	22	23	21
8 ~14	1	1	1	3
Over 15	0	2	0	1
Copulative rate (%) ^①	92.0 (23/25)	100.0 (25/25)	96.0 (24/25)	100.0 (25/25)
Pregnancy (days)				
1 ~ 7	18	19	20	17
8 ~14	1	1	0	1
Over 15	0	0	0	0
Pregnancy rate (%) ^②	82.6 (19/23)	80.0 (20/25)	83.3 (20/24)	72.0 (18/25)
Estrous cycle (days)	5.1 ± 0.6	4.9 ± 1.0	5.0 ± 0.8	5.2 ± 1.1

Mean ± S.D.

① : (No. of animals copulated/No. of animals mated) × 100

② : (No. of animals pregnant/No. of animals copulated) × 100

はさず、催奇形作用もないものと推察され、本試験における無影響量は雌雄親ラットでは35 mg/kg、胎仔では125 mg/kg であると考えられた。

(試験期間：昭和59年11月～昭和61年5月)

文 献

1) 大島 隆, 渡辺 隆, 中村 勇, 木村正明, 土田 武司, 中根貞雄: TE-031の毒性研究(第4報),

ラットの亜急性毒性試験。Chemotherapy 投稿中

2) 山田 隆, 原真理子, 大場由香, 井上忠広, 大野博: ラットの着床痕に関する研究Ⅱ, 子宮透明化着床痕染色, 着床痕の成立および分布について。Exp. Anim. 34: 249~260, 1985

3) BARROW, M. V. & W. J. TAYLOR: A rapid method for detecting malformations in rat fetuses. J. Morph. 127: 291~306, 1969

Table 3 Findings in dams (F₀) and fetuses (F₁) at term

Group	Control	10mg/kg	35mg/kg	125mg/kg
No. of dams (F ₀)	19	20	20	18
No. of corpora lutea	242	246	245	199
Corpora lutea per litter	12.7 ± 2.6	12.3 ± 1.8	12.3 ± 1.2	11.1 ± 2.6
No. of implantation sites	198	202	210	153
Implantation sites per litter	10.4 ± 4.0	10.1 ± 2.2	10.5 ± 2.2	8.5 ± 3.2
Implant rate (%) ^①	81.8 (198/242)	82.1 (202/246)	85.7 (210/245)	76.9 (153/199)
No. of dead fetuses (%) ^②	8 [5] 4.0	8 [4] 4.0	4 [4] 1.9	4 [4] 2.6
Resorption	8 [5]	8 [4]	4 [4]	4 [4]
Early death	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Middle death	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Late death	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
No. of live fetuses ^③	190	194	206	149
Fetuses per litter	10.0 ± 4.1	9.7 ± 2.5	10.3 ± 2.4	8.3 ± 3.2
Sex ratio (Male/Female)	1.13(101/ 89)	0.98(96/ 98)	1.08(107/ 99)	0.99(74/ 75)
Body weight (g)				
Male	3.28 ± 0.22	3.19 ± 0.27	3.26 ± 0.12	3.34 ± 0.13
Female	3.05 ± 0.12	3.03 ± 0.21	3.07 ± 0.15	3.14 ± 0.17
Male+Female	3.19 ± 0.19	3.11 ± 0.20	3.16 ± 0.13	3.25 ± 0.13
External anomalies (%)	0 [0] 0	2 ^{a)} [2] 1.0	0 [0] 0	0 [0] 0
Visceral anomalies (%)	1 ^{b)} [1] 1.8	0 [0] 0	0 [0] 0	0 [0] 0

Mean ± S.D.

[] : No. of dams involved with case

① : (No. of implantation sites/No. of corpora lutea)×100

② : (No. of resorbed and dead fetuses/No. of implantation sites)×100

③ : Viability; live fetuses were normal in all the groups

^{a)} : Anasarca (1), Otocephaly (1)

^{b)} : Unilateral anophthalmia

Table 4-1 Skeletal observation of fetuses (F₁)
 【Abnormalities and variations】

Group	Control	10mg/kg	35mg/kg	125mg/kg
No. of dams (F ₀)	19	20	20	18
No. of fetuses examined (F ₁)	134	126	134	105
Abnormalities				
Fused vertebral centers	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Deformed vertebral centers	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Fused vertebral arches	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Deformed vertebral arches	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Fused sternbrae	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Fused ribs	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Wavy ribs	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Absent ribs	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Knobbed ribs	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Others	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Total (%) ^①	0 [0] 0	0 [0] 0	0 [0] 0	0 [0] 0
Variations				
Bilobed vertebral centers	15 [11]	8 [8]	13 [9]	10 [8]
Split vertebral centers	3 [3]	5 [5]	2 [2]	6 [5]
Bifurcate vertebral centers	1 [1]	1 [1]	0 [0]	1 [1]
Split cervical vertebral arches	0 [0]	0 [0]	0 [0]	2 [2]
Bifurcate cervical vertebral arches	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Split lumbar vertebral arches	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Extra lumbar vertebrae	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Rudimentary lumbar vertebrae	0 [0]	1 [1]	0 [0]	0 [0]
Split sternbrae	3 [3]	4 [3]	2 [2]	3 [3]
Asymmetric sternbrae	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Accessory sternbrae	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Dislocated sternbrae	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Cervical ribs	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Lumbar ribs	1 [1]	3 [3]	7 [6]	2 [2]
Short ribs	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Others	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
Total (%) ^②	23 [13] 17.2	20 [13] 15.9	24 [13] 17.9	20 [10] 19.0

[] : No. of dams involved with case

① : (Total fetuses with abnormalities/No. of fetuses observed)×100

② : (Total fetuses with variations/No. of fetuses observed)×100

Table 4-2 Skeletal observations of fetuses <math>\langle F_1 \rangle</math>

【Ossification】

Group	Control	10mg/kg	35mg/kg	125mg/kg
No. of dams (F_0)	19	20	20	18
No. of fetuses examined (F_1)	134	126	134	105
Skull				
Supraoccipital bone	134 [19]	126 [20]	134 [20]	104 [18]
Cervical vertebrae				
1st cervical center	15 [11]	19 [9]	25 [13]	19 [14]
2nd cervical center	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
3rd cervical center	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
4th cervical center	1 [1]	0 [0]	0 [0]	0 [0]
5th cervical center	7 [6]	4 [4]	7 [5]	2 [2]
6th cervical center	21 [12]	21 [14]	31 [14]	35 [13]
7th cervical center	119 [19]	103 [20]	117 [20]	95 [18]
Sternebrae				
1st sternebra	134 [19]	126 [20]	134 [20]	103 [18]
2nd sternebra	126 [19]	123 [20]	121 [20]	98 [18]
3rd sternebra	131 [19]	125 [20]	129 [20]	103 [18]
4th sternebra	129 [19]	119 [20]	120 [20]	94 [18]
5th sternebra	7 [5]	7 [6]	11 [8]	7 [4]
6th sternebra	3 [2]	4 [2]	1 [1]	1 [1]
Fore limb				
No. of metacarpus (Right)	4.0 \pm 0.0	4.0 \pm 0.1	4.0 \pm 0.0	4.0 \pm 0.1
No. of metacarpus (Left)	4.0 \pm 0.0	4.0 \pm 0.1	4.0 \pm 0.0	4.0 \pm 0.1
No. of proximal phalanges (Right)	0.9 \pm 0.4	0.8 \pm 0.5	0.9 \pm 0.5	1.1 \pm 0.3
No. of proximal phalanges (Left)	0.8 \pm 0.4	0.7 \pm 0.5	0.8 \pm 0.4	1.0 \pm 0.3
Hind limb				
No. of metatarsus (Right)	4.0 \pm 0.0	4.0 \pm 0.0	4.0 \pm 0.0	4.0 \pm 0.0
No. of metatarsus (Left)	4.0 \pm 0.0	4.0 \pm 0.0	4.0 \pm 0.0	4.0 \pm 0.0
No. of proximal phalanges (Right)	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0
No. of proximal phalanges (Left)	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0
No. of caudal vertebrae	4.6 \pm 0.3	4.5 \pm 0.4	4.6 \pm 0.3	4.7 \pm 0.4

Mean \pm S.D.

[]: No. of dams involved with case

- 4) WILSON, J. G. Methods for administering agents and detecting malformations in experimental animals. *Teratology : Principles and Techniques* (WILSON, J. G. & J. WARKANY), Univ. Chicago press, Chicago, pp. 262~277, 1965
- 5) 西村耕一: マウスおよびラット胎仔の胸部内臓奇形観察のための顕微解剖法。 *Cong. Anom.* 14 : 23~40, 1974
- 6) DAWSON, A. B. : A note on the staining of the skeleton of cleared specimens with alizarin red S. *Stain Technol.* 1 : 123~124, 1926
- 7) 亀山義郎, 谷村 孝, 安田峯生: 実験動物における自然発生奇形—写真図譜資料および参考資料—。 *Cong. Anom.* 20 : 25~106, 1980
- 8) 安田峯生, 前田広由: 催奇形性試験での指標としての腰肋の意義。 *Cong. Anom.* 13 : 25~29, 1973
- 9) KIMMEL, C. A. & J. G. WILSON : Skeletal deviations in rats : Malformations or Variations?. *Teratology* 8 : 309~316, 1973
- 10) MORIGUCHI, M. ; U. TAKEDA, T. HATA, A. YAMAMOTO & T. KOEDA : Effects of Midecamycin acetate (Miocamycin), a new macrolide antibiotic, on reproductive performances in rats and rabbits. *Jpn. J. Antibiot.* 37 : 1572~1595, 1984
- 11) 小林洋二郎, 須田真理子, 久保田宏史, 佐々木眞敬, 早野和夫: TMS-19-Q の生殖試験(第2報)ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験。 *Chemotherapy* 32(S-6) : 209~213, 1984

REPRODUCTION STUDIES OF TE-031(A-56268)(I) — FERTILITY STUDY IN RATS —

TAKASHI YAMADA, HIDEO UCHIDA, NOBUKO MATSUZAWA SADA O NAKANE
Research Center, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., Saitama

TE-031(A-56268), a new macrolide antibiotic, was given orally at a dose of 10, 35, or 125 mg/kg to Slc : Wistar male and female parent rats before and during the mating period and in the early period of gestation in order to examine the influence on fertility and reproductive performance and on their fetuses.

1. No toxic symptoms, deaths or abortions were observed in any administration group of male and female parent rats. In both (male and female) groups given the maximum dose of 125 mg/kg, however, body weight was suppressed and food consumption decreased during the administration period.

2. In the reproductive ability test, the ratios of copulation and pregnancy, and the estrous cycle were not influenced by the drug. Histopathological examination of the genitalia (testis, epididymis and ovary) of noncopulating rats showed no abnormality.

3. Observation of living fetuses revealed no influence on number, sex ratio or body weight. Examination of external, viscera and skeleton of fetuses revealed no abnormality attributable to the drug administration.

From the above findings, TE-031 given before and during the early period of gestation of rats did not affect reproductive ability, or viability, development and morphosis of fetuses even in the group receiving 125 mg/kg, which exerted toxic effects on male and female parent rats. The no-effect dose level of TE-031 in this study was considered to be 35 mg/kg for male and female parent rats and 125 mg/kg for fetuses.