

Cephem系経口抗生物質 7432-S の生殖に及ぼす影響

(4)ラットにおける周産期および授乳期投与試験

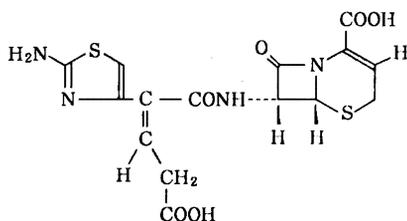
長谷川靖彦・伊藤道雄

塩野義製薬株式会社研究所*

新規経口 cephem 剤 7432-S の周産期および授乳期投与試験を Jcl : SD ラットを用いて検討した。7432-S (投与量 : 125, 500 および 2000 mg/kg/日) は、妊娠 17 日より分娩後 20 日まで F₀ 母動物に連続経口投与し、分娩・哺育および F₁ 出生仔に対する影響を調べた。対照物質には cefaclor (投与量 : 2000 mg/kg/日) を設定した。検体投与と各群の F₀ 母動物について、投与期に軟便がみられ、7432-S 2000 mg/kg と cefaclor 投与群の少数例で妊娠末期に自発運動の低下と哺育期に流涎がみられた。妊娠末期にこれら母動物の体重増加は抑制され、摂餌量は減少した。7432-S 2000 mg/kg と cefaclor 投与群の摂餌量減少は哺育 4 日まで継続した。しかし、いずれの F₀ 母動物も妊娠期間、分娩および哺育は正常であった。F₁ 仔について、検体投与と各群で哺育期に低体重が認められ、7432-S 2000 mg/kg と cefaclor 投与群では離乳後も低体重が続いた。しかし、これら F₁ 仔の生存性、外形、発育分化、骨格、反射機能、行動、性成熟、生殖能、さらに生殖能検索後の器官重量、血液学的検査、血液生化学検査などに検体起因性の変化はみられなかった。また、F₂ 胎仔と F₂ 出生仔についても検体投与に関連した悪影響は認められなかった。

Key words : 7432-S, 抗生物質, 周産期・授乳期投与, ラット

7432-S は塩野義製薬株式会社研究所で開発された cephem 系経口抗生物質で Fig. 1 の構造を有する。今回、本化合物の安全性評価の一環として、ラットにおける周産期および授乳期投与試験を行ったので、その成績を報告する。



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-animo-4-thiazolyl)-4-carboxy-2-butenoylamino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4, 2, 0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

C₁₅H₁₄O₆N₄S₂

Mol. wt. : 410.43

Fig. 1. Chemical structure of 7432-S.

I. 実験材料および実験方法

1. 実験動物および飼育条件

日本クレア(株)より購入した Sprague-Dawley 系ラット (Jcl : SD) を使用した。ラットは、床敷 (ソフトチップ L : 静岡県実験動物農業協同組合) を入れたポリカーボネートケージ (262 W × 425 D × 150 H mm : 日本クレア(株)) に収容し、室温 23 ± 1 °C, 相対湿度 55 ± 10 %, 12 時間照明 (08 : 00 h ~ 20 : 00 h), 照度 300 lux, 騒音 40 ~ 50 phon, 換気 15 回/時に調節されたバリヤーステム空調室で飼育し、固型飼料 (日本クレア : CA-1 を 121 °C, 7 分間のオートクレーブ滅菌処理) および飲水 (水道水を孔径 30 μ と 3 μ のフィルター濾過後、流水殺菌灯照射したもの) は自由に摂取させた。

入手した雌雄ラットは、約 7 日間の予備飼育後、実験飼育室に収容した。雄ラットは耳パンチ法、雌ラットは尾に油性ペンによる番号記入を行って個体識別した。これらのラットは、約 2 週間、実験飼育室環境に馴化させ、雌ラットについては、腔脂垢検査で性周期を調べ、異常のないものを 10 ~ 11 週齢で交配に用いた。腔脂垢検査で交配適期と判定した雌ラットを、雄ケージ内で 1 対 1 で 16 : 30 h 頃から翌朝 09 : 00 h 頃まで同居させ、腔内に精子または腔栓を認めたものを妊娠 0 日の動物とし、この時点で無作為に群分けを行ない、耳パンチ法で個体識別を行った。1 群には 22 ~ 24 匹の交尾成立雌ラット

を配分した。

2. 検体および投与方法

被験物質 7432-S 原末 (Lot No. 56808, 力価: 861 $\mu\text{g}/\text{mg}$), 比較対照物質として cefaclor 原末 (Lot No. 256GK5A, 力価: 956 $\mu\text{g}/\text{mg}$) および媒体として 5% アラビアゴム水溶液 (アラビアゴム末: 関東化学(株)製 Test No. 804G5004, 注射用蒸留水: 大塚製薬(株)製 Lot No. 5D730) を使用した。投与検体は用時調製した。7432-S および cefaclor の原末に, 5% アラビアゴム水溶液を加え, 超音波装置 (ベクトクリーナー52: 超音波工業(株)) を用いて投与量の最高含量である 25% (W/V, 力価換算) 懸濁液を調製した。7432-S の 6.25% および 1.56% 懸濁液は 25% 懸濁液から 5% アラビアゴム水溶液でそれぞれ希釈して調製した。投与検体は, 妊娠 17 日から哺育 20 日までの約 26 日間, 1 日 1 回, 午前中に胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与容量は, いずれの群も 8 ml/kg とし, 妊娠中は妊娠 17 日の体重, 分娩後は分娩日 (哺育 0 日), 哺育 7 日および 14 日の体重を基準に算出し, この間, 同じ容量を投与した。

3. 投与量

本試験における投与量は, 7432-S ラット経口投与による胎仔器官形成期投与試験 (用量: 62.5, 250, 1000, 4000 mg/kg/日)¹⁾ の成績を参考に設定した。同試験では, 7432-S 投与により投与初期または投与期を主体に摂餌量が減少し, 4000 mg/kg 投与群で生存胎仔体重の減少, さらに, 1000 および 4000 mg/kg 投与群で F₁ 出生仔の体重増加抑制がみられた。この成績から 1000 mg/kg/日以上を母動物と出生仔に対して影響を及ぼす量と考え, さらに, 本試験では, 器官形成期に比し約 2.4 倍の投与期間であり, しかも周産期および授乳期の母動物に投与することを考慮し, 2000 mg/kg/日 (25% 懸濁液を投与) を最高用量とし, 以下, 公比 4 で減じ 500 mg/kg/日 (6.25% 懸濁液を投与) および 125 mg/kg/日 (1.56% 懸濁液を投与) を設定した。また, 比較対照物質 cefaclor は, 7432-S の最高用量と同じ 2000 mg/kg/日 (25% 懸濁液を投与) を設定した。対照群には媒体として用いた 5% アラビアゴム水溶液のみを投与した。

4. 観察項目

1) 母動物 (F₀)

妊娠および哺育期間中, 毎日, 一般状態を観察した。妊娠中の体重と摂餌量は妊娠 0, 7, 14, 17, 19, 21 日に測定し, 以後妊娠 25 日を限度として分娩発来まで毎日体重を測定した。妊娠母動物は, いずれも自然分娩させた。妊娠 20 日から毎日 09:00 h 頃と 16:30 h 頃に分

娩の有無を調べ, 17:00 h までに分娩した母動物については, その日を分娩日 (哺育 0 日) とし, 妊娠期間 (妊娠 0 日から分娩日まで) を求めた。分娩した母動物は, 分娩状態を調べ, F₁ 出生仔を生後 21 日まで哺育させた。哺育中の体重と摂餌量は哺育 0, 4, 7, 14, 21 日に測定した。哺育 21 日に, 母動物をエーテル麻酔下で開腹し, 後大動脈からヘパリン添加注射筒で採血後, 放血致死させ, 主要器官を肉眼的に観察したのち脳, 心臓, 肺, 肝臓, 腎臓, 脾臓, 胸腺, 副腎, 甲状腺, 下垂体, 顎下腺, 盲腸 (内容物を含む), 卵巣, 子宮の各重量を測定し, 子宮については着床痕数を数えた。

2) F₁ 仔

(1) 出生時から離乳までの観察

母動物 (F₀) を自然分娩させ, 出生時 (生後 0 日) に生存仔 (F₁ 仔) と死亡仔を数え生存仔の外形観察と性別別を行った。死亡仔については, 肺の浮遊検査で死産または出生後死亡を判定した。F₁ 仔の体重は出生時, 生後 4, 7, 14, 21 日に測定した。生後 4 日に, 同腹仔数を 8 匹 (可能な限り雌雄同数) に調整した。同腹仔数が 8 匹に満たない場合は, 同じ投与量群内の同出生日の仔を里仔した。里仔を得ることができない場合は, 実仔のみをそのまま哺育した。これらの F₁ 仔の個体識別は, 四肢への墨汁注入法で行った。同腹仔数を調整して余剰となった仔は, 調整時点で屠殺して, 内部器官を肉眼的に観察した。生後 4 日に耳介開展, 生後 14 日に腹部生毛と歯芽萌出, 生後 17 日に眼瞼開裂を観察した。生後 20 日に自由落下, 正向反射, 視覚性置き直し反応, 耳介反射, 音に対する驚愕反応 (ガルトン笛), 角膜反射, 痛覚反応 (Tail clipping) を調べた。これらの F₁ 仔は生後 21 日に離乳した。離乳時に各腹の生存 F₁ 仔から, 生殖能検査用に雌雄各 1 匹, 行動試験用に雌雄各 1 匹を残し, 継続飼育した。これらの F₁ 仔は耳パンチ法で個体識別した。ほかの F₁ 仔は, この時点 (生後 21 日) でエーテル麻酔下で開腹し, 後大静脈から採血 (血液学的検査用) 後, 主要器官を肉眼的に観察し, 心臓, 腎臓, 肺, 肝臓, 脾臓, 胸腺, 副腎, 甲状腺, 顎下腺, 盲腸 (内容物を含む), 生殖器 (雄は精巣, 精のうと前立腺, 雌は卵巣と子宮) の各重量を測定した。これら F₁ 仔は, 軟調 X 線撮影を行って, 骨格系の観察を行った。

(2) 離乳後の観察

i) 体重

行動試験用の F₁ ラットは, 生後 7 週齢時まで, 生殖能検査の F₁ ラットの雄は生後 15 週齢時および雌は交尾成立時まで毎週 1 回体重を測定した。

ii) 性成熟

生後4週齢時からF₁ラットの全例について、雄ではペニス形態の変化、雌では膣開口を毎日観察し、性成熟日令を調べた。

iii) オープンフィールド試験および複合型水迷路試験

行動試験用のF₁ラットについて、生後8週齢時にオープンフィールド試験、7週齢時に複合型水迷路試験を行った。オープンフィールド試験は、底面の直径80 cm、高さ80 cm、上縁の直径90 cmで、底面を13区画に線で区切られた装置を用いて、3分間、1試行を実施した。観察項目は中央区画潜伏時間、区画移動回数、壁立ち上り回数、フィールド内での立ち上り回数、洗顔と爪なめ回数、排便回数および排尿回数とした。複合型水迷路試験は、Biel²⁾の装置を用い水温23±1°CでButcher³⁾の方法により4日連続して行った。すなわち、1日目は直線水路で5試行を連続して行ない、ゴールまでの遊泳時間を測定した。2日目からは水迷路で1試行3分間とし、4試行連続して行ない、ゴールまでの遊泳時間を測定し、正しい水路と逆方向に泳いだり、T字型水路の各区画に四肢が入ったりした誤り回数(エラー回数)を調べた。3分以内にゴールに到達できなかった場合や装置外へ脱出した場合は、その時まで遊泳していた場所または脱出場所から強制的にゴールまで泳がせて、20秒間の休憩後、次の試行を行った。これらの試験は、13:00h~17:00hの間に飼育室で行った。これらF₁ラットは生後10週齢で屠殺し、主要器官を肉眼的に観察した。

iv) 性周期観察および生殖能検査

生殖能検査用のF₁ラットについて、生後8週齢時から雌ラットの腔脂垢検査を実施し、性周期を調べ、10週齢で同じ投与量群内の異腹雄ラットと、ランダムに1対1で同居を開始した(第1同居)。交尾の確認は腔脂垢検査で行った。この同居で交尾を認めたが雌ラットを妊娠させなかった雄ラットは、4日の性周期を繰り返す無処置雌ラットと再同居させた(第2同居)。これらの同居は2週間を限度とした。交尾を認めた各群の雌ラットは、分娩哺育観察用と胎仔観察用におよそ半数ずつとなるように配分した。交尾を認めた無処置雌ラットは、全て胎仔観察用とした。胎仔観察用ラットは妊娠21日に屠殺し、分娩哺育観察用ラットは自然分娩させ、F₂出生仔を生後21日まで哺育させた。妊娠、分娩および哺育中のF₁ラットの観察および体重測定は、F₀母動物の場合と同様に行った。

v) 剖検および器官重量

胎仔観察用ラットは妊娠21日、分娩哺育観察用ラットは哺育21日および雄ラットは生後15週齢でF₀母動

物の場合と同様の手順にて屠殺、採血、剖検および器官重量の測定を行った。

3) F₂胎仔およびF₂出生仔

胎仔観察用ラットについて、胎仔(F₂)の生存、吸収、浸軟および死亡を調べ、卵巣の妊娠黄体数を数えた。生存胎仔は外形観察と性別を行ない、体重と胎盤重量を測定した。各腹の生存胎仔は、骨格観察用および内部器官観察用にはほぼ半数ずつに分けた。骨格観察用胎仔は、内臓除去および剥皮後、70%アルコール溶液で固定し、アリザリンレッドS染色骨標本を作製して、実体顕微鏡下で観察を行った。内部器官観察用胎仔は、ブアン液で固定後、粗大切片を作製し、実体顕微鏡下で観察を行った。

自然分娩によるF₂出生仔は、出生時から離乳までF₁仔と同様な項目について調べた。生後21日に各腹について、雌雄各2匹の器官重量測定をF₁仔の場合と同様に行った。

4) 血液学的検査および血液生化学検査

血液学的検査用血液は、Coulter counter model Sで白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、ヘモグロビン濃度(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)の7項目を測定した。

血液生化学検査用血液は、室温下で3000 rpm、15分間遠沈して分離した血漿について、グルコース(ヘキソキナーゼ法)、総タンパク質(ビウレット法)、アルブミン(BCG法)、クレアチニン(Jaffé法)、尿素窒素(ザアセチルモノオキシム法)、GOT(UV法)、GPT(UV法)、アルカリホスファターゼ(ALP)(Bessey-Lowry法)、乳酸脱水素酵素(LDH)(UV法)、クレアチンホスホキナーゼ(CPK)(Siegel-Cohen法)、ロイシニアミノペプチダーゼ(LAP)(Nagel法)、アミラーゼ(G₅-DCP法)、総コレステロール(酵素法)、トリグリセリド(酵素-UV法)、総ビリルビン(アリカリアゾビリルビン法)、Na(イオン選択ガラス電極法)、K(イオン選択バリノマイシン電極法)、塩化物(Cl)(チオシアン酸第二水銀法)、Ca(クレゾールフタレインコンプレクソン法)、無機リン(Pi)(モリブデン黄法)、総鉄(Fe)(フェロザイン法)の21項目をTechnicon SAMC III(C9100)システムにより測定した。A/G比は総タンパク質値とアルブミン値から計算により求めた。

5) 病理組織学的検査

病理組織学的検査を要すると考えた若干の器官は、10%ホルマリン中で固定し、パラフィン包埋後、常法に

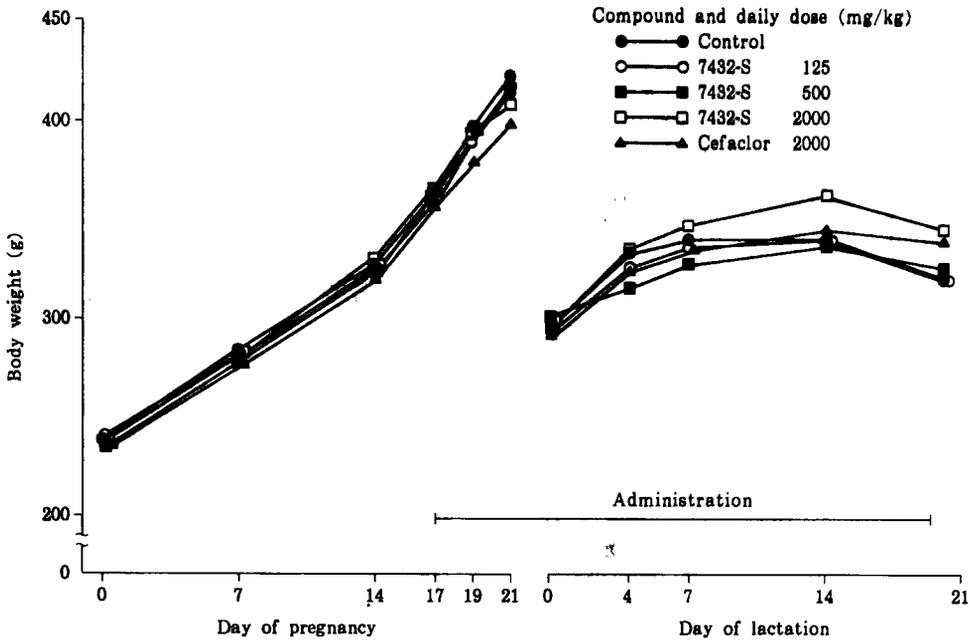


Fig. 2. Body weight of mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation.

従って薄切し、ヘマトキシリン-エオジン染色を行って、光学顕微鏡で観察した。

5. 統計学的解析方法

連続量に関する検定は、等分散の検定を行った後、Student の t 検定 (等分散の場合) または Cochran-Cox の t 検定で行った (等分散でない場合)。頻度に関する検定は、 X^2 検定 (Yates の補正つき) または Fisher の直接確率計算法で行った。これらはいずれも対照群に対して、危険率 0.05 および 0.01 として検定した。さらに、 F_2 胎子の体重、胎盤重量および尾椎骨数については、Kruskal-Wallis 検定を行った。なお、これらに関する Table には t 検定の結果を示した。

II. 実験成績

1. 母動物

1) 一般状態

7432-S 500 mg/kg 投与群の 1 例と 2000 mg/kg および cefaclor 投与群の少数例で妊娠末期の投与後に自発運動の低下がみられた。7432-S の 125 と 500 mg/kg 投与群の少数例、2000 mg/kg および cefaclor 投与群の全例で投与 2 日頃から軟便がみられ、7432-S の 125 と 500 mg/kg 投与群でも投与 5 日頃には全例が軟

便を呈した。この軟便は、7432-S の 125 と 500 mg/kg 投与群で哺育 18 日頃まで断続的にみられたが、7432-S 2000 mg/kg および cefaclor 投与群では哺育 21 日まで継続した。7432-S 2000 mg/kg および cefaclor 投与群の少数例で哺育期の検体投与時や投与後に流涎がみられた。7432-S 125 mg/kg 投与群の 1 例が妊娠 19 日に誤投与によって死亡した。7432-S 125 mg/kg 投与群の 1 例で分娩時に腔口から子宮が露出 (子宮脱) し、以後衰弱した。本例では出生仔の全例が哺育 2 日までに死亡したので、この時点 (哺育 2 日) で屠殺、剖検したが、右側の子宮角の脱出以外、ほかに異常は認められなかった。さらに、7432-S 125 mg/kg 投与群の 1 例で哺育 6 日に胸部に硬結が認められ、母子ともに衰弱していたため、母動物をこの時点で屠殺、剖検したところ、硬結部に食餌粥の入った pouch が形成され、食道に投与時の人為的損傷と思われる穿孔がみられた。

2) 体重

妊娠および哺育中の体重を Fig. 2 に示した。7432-S 投与群では対照群とほぼ同様の体重変化を示したが、cefaclor 投与群で妊娠末期に体重抑制がみられた。検体投与各群とも、妊娠 19 日の体重増加量は、対照群に比し有意に低く、7432-S 2000 mg/kg および cefaclor

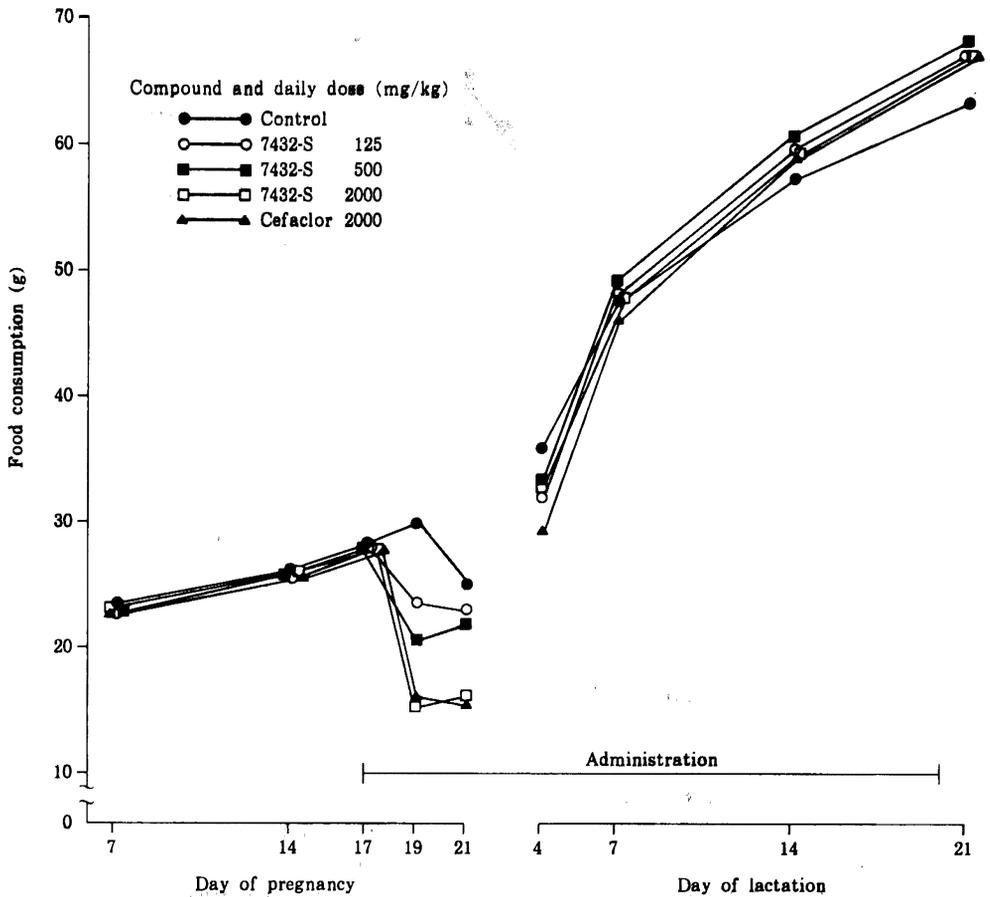


Fig. 3. Food consumption of F₀ mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation.

投与群では、さらに、妊娠 21 日の増加量も低かった。哺育中の体重では、7432-S 500 mg/kg 投与群で哺育 4 日に一時的な減少がみられたが、以後回復した。その他の投与群では分娩日から哺育 7 日までの期間、対照群と差がなかった。7432-S 2000 mg/kg 投与群では哺育 14 日と 21 日に、cefaclor 投与群では哺育 21 日に対照群に比し有意な体重増加がみられた。

3) 摂餌量

妊娠中および哺育中の摂餌量を Fig. 3 に示した。妊娠中の摂餌量は、7432-S および cefaclor 各投与群とも妊娠末期に対照群に比し有意に減少し、7432-S 投与群で用量反応的な変化がみられた。哺育中の摂餌量は、7432-S 2000 mg/kg および cefaclor 投与群で哺育 4 日に対照群に比し減少した。7432-S 500 mg/kg 投与群では哺育 14 日に対照群に比し有意に増加し、さらに、

哺育 21 日の摂餌量は、検体投与と全群で対照群に比し、いずれも有意に増加した。

4) 分娩成績

分娩成績を Table 1 に示した。妊娠母動物は全て分娩した。7432-S 125 mg/kg 投与群で子宮脱が 1 例みられたが、その他の母動物に分娩異常はみられなかった。子宮脱の母動物は、17 匹の生存仔と 1 匹の死亡仔を出産した。分娩率、妊娠期間および着床数は、7432-S および cefaclor 投与各群とも対照群と差がなかった。

5) 剖検所見および器官重量

哺育終了時の剖検所見では、検体投与と各群における盲腸拡張が顕著であった。その他、2, 3 の器官に変化が散発したが、これらの病理組織学的検査では、検体起因性と考えられるものはなかった。7432-S 125 mg/kg 投与群の 1 例で頸部域に硬結が認められ、内部に飼料様

Table 1. Gestation period, viability, and external anomalies of pups born from mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (5% acacia)	7432-S			Cefaclor
			125	500	2000	2000
No. of pregnant rats		23	22	22	23	21
No. of parturition (%)		23 (100)	22 (100)	22 (100)	23 (100)	21 (100)
Gestation period (Days) ^{a)}		22.1 ± 0.1	22.0 ± 0.1	22.1 ± 0.1	22.1 ± 0.1	22.0 ± 0.0
No. of implantation sites ^{a)}		15.8 ± 0.6	16.1 ± 0.5	15.5 ± 0.5	16.2 ± 0.4	15.9 ± 0.4
No. of alive newborn pups ^{a)}		14.8 ± 0.6	14.9 ± 0.5	14.1 ± 0.5	15.0 ± 0.4	14.4 ± 0.3
No. of stillbirths		2	5	1	3	3
Viability of pups (%)						
At birth ^{a)}		94	92	91	92	91
4 day-old ^{a)}		99	91**	99	96	98
1 week-old ^{a)}		100	95**	100	100	100
2 week-old ^{a)}		100	95**	100	99	100
3 week-old ^{a)}		100	95**	99	99	100
Types and numbers of external anomalies in newborn pups		0	2 (KT)	0	1 (CS, PM)	0

a) : Mean ± SE.

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

CS: Cleft sternum, KT: Kinky tail, PM: Phocomelia

** : Statistically significant against control at $p < 0.01$

の物質が貯留していた。本例の食道には、損傷部位を認めなかったが、検体投与時の損傷によって生じた食道の細孔から、飼料が洩逸し、これを被覆した結果、硬結が形成されたものと考えられた。哺育終了時の器官重量を Table 2 に示した。7432-S および cefaclor 各投与群とも盲腸の絶対および相対重量が対照群に比し有意に増加し、7432-S 投与群では用量反応的な増加であった。その他、絶対および相対重量に同方向の変化を示し、かつ、対照群に比し有意差がみられたものは、7432-S の 500 mg/kg 投与群における肝臓、副腎重量の増加、2000 mg/kg 投与群における胸腺重量の減少と副腎重量の増加、cefaclor 投与群における腎臓、肝臓、副腎重量の増加と顎下腺、心臓、胸腺重量の減少であった。

6) 血液学的検査

哺育終了時の血液学的検査の成績を Table 3 に示し

た。7432-S 投与群では、いずれの測定項目においても対照群と有意差が認められなかった。Cefaclor 投与群では、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCV、MCH の減少と白血球数の増加がみられたが、いずれも毒性を示唆するような顕著な変化ではなかった。

7) 血液生化学検査

哺育終了時の血液生化学検査の成績を Table 4 に示した。対照群に比し有意差が散見されたが、検体投与の影響による毒性を示唆するものはなかった。

2. F₁ 仔に対する影響

1) 生存性および外形異常

Table 1 に示したように、分娩時(生後 0 日齢)の F₁ 仔数、生存 F₁ 仔数および生存率は 7432-S および cefaclor 投与各群とも対照群と有意差がなかった。生後 4 日齢および 7 日齢以後の生存率は、7432-S 125

Table 2. Organ weights of mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (5% acacia)	7432-S			Cefaclor
			125	500	2000	2000
No. of rats		23	20	22	23	21
Final body weight(g)		319 ± 3	319 ± 4	324 ± 4	344 ± 7**	338 ± 3**
Brain(g)		1.94 ± 0.02 0.61 ± 0.01	1.90 ± 0.02 0.60 ± 0.01	1.92 ± 0.02 0.59 ± 0.01	1.93 ± 0.02 0.56 ± 0.01**	1.93 ± 0.02 0.57 ± 0.01**
Submaxil. glands(g)		0.59 ± 0.01 0.18 ± 0.00	0.56 ± 0.01 0.18 ± 0.00	0.58 ± 0.01 0.18 ± 0.00	0.58 ± 0.01 0.17 ± 0.00*	0.53 ± 0.01** 0.16 ± 0.00**
Heart(g)		0.97 ± 0.01 0.30 ± 0.00	0.97 ± 0.02 0.30 ± 0.00	0.98 ± 0.02 0.30 ± 0.00	0.97 ± 0.01 0.28 ± 0.01**	0.91 ± 0.01** 0.27 ± 0.00**
Lung(g)		1.25 ± 0.08 0.39 ± 0.02	1.12 ± 0.02 0.35 ± 0.01	1.17 ± 0.04 0.36 ± 0.01	1.18 ± 0.02 0.34 ± 0.01	1.14 ± 0.01 0.34 ± 0.00*
Kidneys(g)		2.12 ± 0.03 0.67 ± 0.01	2.20 ± 0.04 0.69 ± 0.01	2.17 ± 0.03 0.67 ± 0.01	2.29 ± 0.04** 0.67 ± 0.02	2.37 ± 0.04** 0.70 ± 0.01*
Liver(g)		14.81 ± 0.29 4.64 ± 0.06	14.93 ± 0.26 4.68 ± 0.07	15.98 ± 0.19** 4.94 ± 0.07**	15.69 ± 0.34 4.57 ± 0.09	17.94 ± 0.20** 5.31 ± 0.06**
Spleen(g)		0.61 ± 0.02 0.19 ± 0.01	0.63 ± 0.02 0.20 ± 0.01	0.60 ± 0.02 0.18 ± 0.01	0.62 ± 0.02 0.18 ± 0.01	0.62 ± 0.02 0.18 ± 0.00
Uterus(g)		0.35 ± 0.01 0.11 ± 0.00	0.34 ± 0.03 0.11 ± 0.01	0.33 ± 0.02 0.10 ± 0.01	0.34 ± 0.02 0.10 ± 0.01	0.30 ± 0.02 0.09 ± 0.01**
Cecum(g)		9.7 ± 0.3 3.05 ± 0.08	13.2 ± 0.5** 4.15 ± 0.16**	13.9 ± 0.6** 4.28 ± 0.17**	26.7 ± 2.4** 7.59 ± 0.61**	17.0 ± 1.2** 5.00 ± 0.34**
Pituitary(mg)		14.2 ± 0.3 4.5 ± 0.1	14.2 ± 0.4 4.5 ± 0.1	14.5 ± 0.3 4.5 ± 0.1	14.6 ± 0.3 4.3 ± 0.1	14.8 ± 0.3 4.4 ± 0.1
Thyroids(mg)		14.6 ± 0.5 4.6 ± 0.2	14.4 ± 0.6 4.5 ± 0.2	14.1 ± 0.5 4.4 ± 0.1	13.3 ± 0.5 3.9 ± 0.1**	14.0 ± 0.6 4.2 ± 0.2
Thymus(mg)		170 ± 13 53 ± 4	159 ± 15 49 ± 4	153 ± 11 47 ± 3	115 ± 8** 33 ± 2**	85 ± 6** 25 ± 2**
Adrenals(mg)		68.5 ± 1.4 21.5 ± 0.4	70.4 ± 1.8 22.2 ± 0.7	74.8 ± 1.9* 23.1 ± 0.7*	86.1 ± 2.3** 25.2 ± 0.9**	91.7 ± 3.4** 27.1 ± 1.0**
Ovaries(mg)		89.3 ± 2.9 28.0 ± 0.8	85.6 ± 3.4 26.9 ± 1.1	84.0 ± 2.8 25.9 ± 0.7	85.7 ± 3.0 25.0 ± 0.8	82.1 ± 2.0 24.3 ± 0.6**

Upper figures: (Mean ± SE) of absolute organ weight

Lower figures: (Mean ± SE) of relative organ weight to 100 g of body weight

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

Table 3. Hematology in mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (5% acacia)	7432-S			Cefaclor
			125	500	2000	2000
No. of mothers		23	20	22	23	21
RBC ($10^3/\text{mm}^3$)		6.42 ± 0.06	6.37 ± 0.08	6.41 ± 0.07	6.46 ± 0.07	6.32 ± 0.08
Hb (g/dl)		14.3 ± 0.1	14.1 ± 0.1	14.2 ± 0.1	14.3 ± 0.1	$13.8 \pm 0.1^{**}$
Ht (%)		36.6 ± 0.3	36.0 ± 0.3	36.3 ± 0.4	36.5 ± 0.3	$35.5 \pm 0.4^*$
MCV (fl)		57 ± 0	57 ± 0	57 ± 0	57 ± 0	$56 \pm 0^*$
MCH (pg)		22.2 ± 0.2	22.1 ± 0.2	22.0 ± 0.2	22.1 ± 0.2	$21.6 \pm 0.2^*$
MCHC (%)		39.0 ± 0.2	39.2 ± 0.2	39.0 ± 0.3	39.2 ± 0.2	38.8 ± 0.2
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)		7.2 ± 0.3	6.8 ± 0.4	7.3 ± 0.4	9.2 ± 0.9	$8.8 \pm 0.3^{**}$

Data are given as mean \pm SE.

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

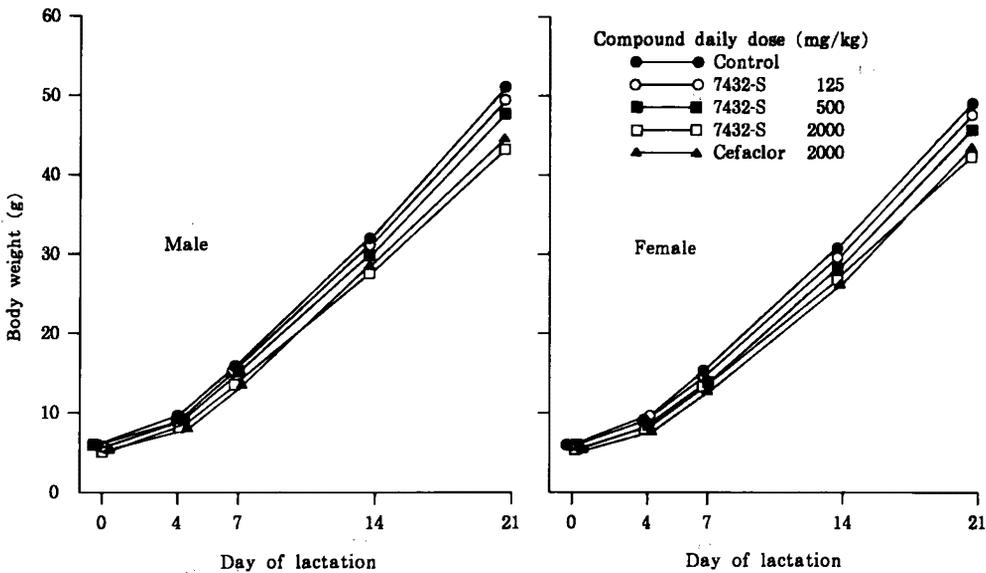


Fig. 4. Body weight of F_1 pups born from mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation.

mg/kg 投与群で対照群に比し有意に減少した。この生存率の減少は、前述の子宮脱や胸部硬結の母動物の子(子宮脱例の子は2日齢までに全例死亡、胸部硬結例の子は6日齢で屠殺)が原因となったものであった。これらの母動物を除外した場合、 F_1 子の生存率は、い

れの検体投与群もほぼ100%であった。 F_1 出生子における外形異常は、7432-Sの125 mg/kg 投与群で曲尾が2例、2000 mg/kg 投与群で胸骨裂とアザラシ肢の合併が1例みられた。

2) 体重

Table 4. Blood biochemistry in mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation.

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (5% acacia)	7432-S			Cefaclor
			125	500	2000	2000
No. of mothers		23	20	22	23	21
Glucose (mg/dl)		157 ± 3	156 ± 5	157 ± 4	155 ± 5	147 ± 5
T. Protein (g/dl)		5.5 ± 0.1	5.2 ± 0.1**	5.4 ± 0.1	5.2 ± 0.1**	4.7 ± 0.1**
Albumin (g/dl)		3.6 ± 0.0	3.5 ± 0.0*	3.5 ± 0.0	3.3 ± 0.1**	3.0 ± 0.1**
A/G ratio		1.9 ± 0.0	1.9 ± 0.0	1.8 ± 0.0	1.7 ± 0.0*	1.7 ± 0.0*
Creatinine (mg/dl)		0.76 ± 0.02	0.75 ± 0.02	0.76 ± 0.02	0.75 ± 0.03	0.74 ± 0.02
Urea-N (mg/dl)		39 ± 1	41 ± 1	44 ± 1**	41 ± 1*	44 ± 1**
GOT (U/l)		78 ± 3	99 ± 8*	93 ± 7	92 ± 7	73 ± 4
GPT (U/l)		76 ± 3	78 ± 4	75 ± 4	85 ± 7	88 ± 7
LAP (U/l)		22 ± 0	22 ± 1	23 ± 1	19 ± 0**	21 ± 1
ALP (U/l)		383 ± 34	364 ± 33	341 ± 31	316 ± 28	285 ± 36
LDH (U/l)		75 ± 12	67 ± 6	61 ± 6	65 ± 7	53 ± 3
CPK (U/l)		53 ± 5	54 ± 5	57 ± 3	98 ± 9**	90 ± 9**
Amylase (U/l)		1694 ± 37	1644 ± 47	1833 ± 40*	1890 ± 53**	2032 ± 49**
Cholesterol (mg/dl)		67 ± 2	66 ± 1	78 ± 2**	78 ± 3**	88 ± 2**
Triglyceride (mg/dl)		32 ± 2	30 ± 2	35 ± 2	39 ± 3*	47 ± 4**
T. Bilirubin (mg/dl)		0.07 ± 0.00	0.07 ± 0.00	0.07 ± 0.00	0.07 ± 0.00	0.06 ± 0.00*
Na (mEq/l)		144 ± 1	144 ± 0	144 ± 0	145 ± 0	145 ± 1
K (mEq/l)		4.5 ± 0.1	4.7 ± 0.1	4.7 ± 0.2	4.6 ± 0.1	4.5 ± 0.1
Cl ⁻ (mEq/l)		101 ± 1	102 ± 0	102 ± 1	102 ± 1	103 ± 1
Ca (mg/dl)		9.7 ± 0.1	9.7 ± 0.1	10.1 ± 0.1	10.0 ± 0.1	10.0 ± 0.1
Pi (mg/dl)		5.9 ± 0.2	6.3 ± 0.2	6.7 ± 0.2**	6.9 ± 0.2**	6.9 ± 0.2**
Fe (μg/dl)		386 ± 14	384 ± 12	361 ± 15	376 ± 24	390 ± 18

Data are given as mean ± SE.

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

出生時から離乳時までの体重 Fig. 4, 離乳以後の体重を Fig. 5 に示した。出生時から離乳時までの体重は、検体投与全群で雌雄とも低値を示した。離乳後の体重では、7432-S 2000 mg/kg および cefaclor 投与群の雄ラットで全期間低値を示し、雌ラットでも 7432-S 2000 mg/kg 投与群では 7 週齢まで、cefaclor 投与群で 5 週齢まで低体重がみられた。

3) 発育分化, 反射機能, ペニス形態, 腔開口

発育分化および性成熟日齢を Table 5, 反射機能の成績を Table 6 に示した。性成熟の各指標については、7432-S および cefaclor 各投与群とも対照群と差がなかった。発育分化において、歯芽萌出遅延が 7432-S の 125 mg/kg 投与群で雌性仔 2 例, 500 mg/kg 投与群で

雄性仔 1 例にみられた。反射機能検査は、いずれの項目も全く正常であった。

4) 離乳仔の剖検および器官重量

生後 21 日齢時の剖検所見として、検体投与によると考えられるものはなかった。器官重量を Table 7 (雄), Table 8 (雌) に示した。雌雄仔とも絶対重量は、7432-S 500 mg/kg 以上の投与群および cefaclor 投与群の大部分の器官で対照群に比し有意に減少した。これら投与群では低体重が認められた。絶対および相対重量に同方向の変化を示し、かつ、雌雄仔に共通した変化は、7432-S 投与群における盲腸重量の減少, 500 mg/kg 以上の投与群および cefaclor 投与群における胸腺重量の減少, さらに、cefaclor 投与群における肝臓重量の減

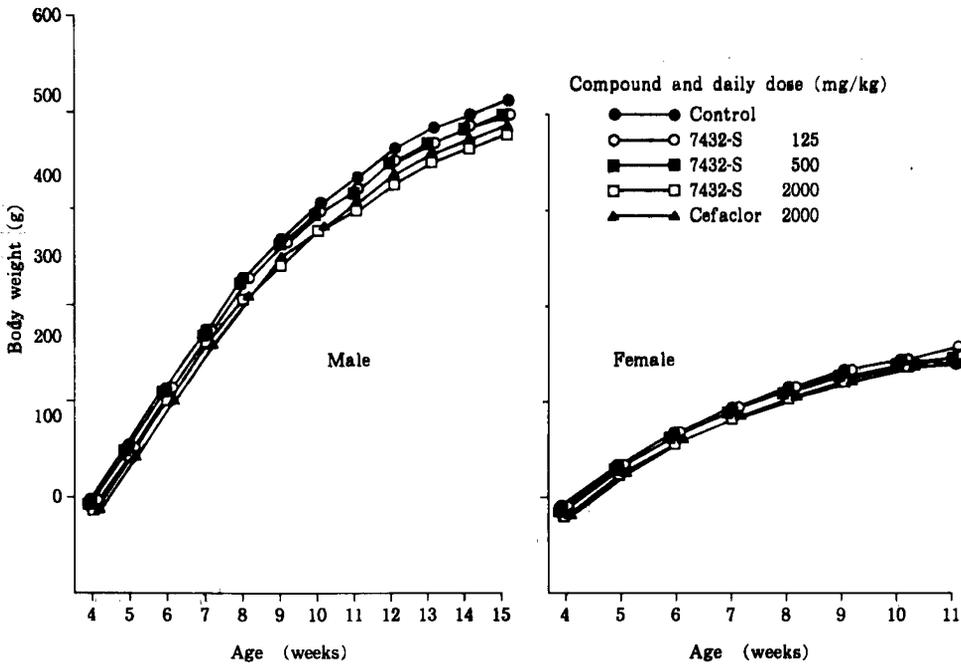


Fig. 5. Body weight after weaning of F₁ rats born from mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation.

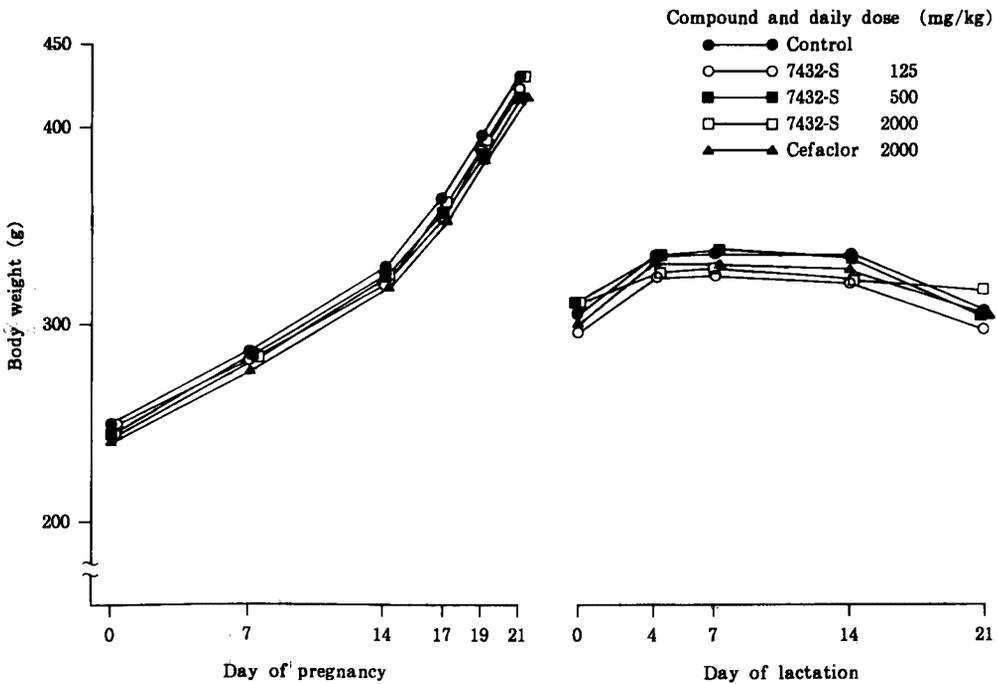


Fig. 6. Body weight of F₁ pregnant and lactating rats.

Table 5. Differentiation and sexual maturation in F₁ pups born from mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (5% acacia)	7432-S			Cefaclor
			125	500	2000	2000
Differentiation (%)						
Auricular standing (4 day-old)						
Male		90 / 90 (100)	81 / 81 (100)	88 / 88 (100)	93 / 93 (100)	81 / 81 (100)
Female		94 / 94 (100)	87 / 87 (100)	88 / 88 (100)	91 / 91 (100)	87 / 87 (100)
Hair growth (14 day-old)						
Male		90 / 90 (100)	77 / 77 (100)	88 / 88 (100)	93 / 93 (100)	81 / 81 (100)
Female		94 / 94 (100)	83 / 83 (100)	88 / 88 (100)	90 / 90 (100)	87 / 87 (100)
Incisors teething (14 day-old)						
Male		90 / 90 (100)	77 / 77 (100)	87 / 88 (99)	93 / 93 (100)	81 / 81 (100)
Female		94 / 94 (100)	81 / 83 (98)	88 / 88 (100)	90 / 90 (100)	87 / 87 (100)
Eye opening (17 day-old)						
Male		90 / 90 (100)	77 / 77 (100)	87 / 87 (100)	93 / 93 (100)	81 / 81 (100)
Female		94 / 94 (100)	83 / 83 (100)	88 / 88 (100)	90 / 90 (100)	87 / 87 (100)
Sexual maturation (mean ± SE, n)						
Penile type (Day-old)						
W type		32.9 ± 0.2	32.7 ± 0.2	32.9 ± 0.2	33.2 ± 0.2	33.2 ± 0.2
		46	40	44	46	42
U type		46.4 ± 0.3	46.0 ± 0.2	47.0 ± 0.3	46.8 ± 0.3	46.5 ± 0.3
		46	40	44	46	42
Vaginal opening (Day-old)						
		32.0 ± 0.3	31.7 ± 0.3	32.9 ± 0.3	32.8 ± 0.3	32.6 ± 0.3
		46	40	44	46	42

No. positive pups/No. observed pups

Table 6. Reflex responses of 20 day-old F₁ pups born from mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (5% acacia)	7432-S			Cefaclor
			125	500	2000	2000
No. of pups		184	160	175	183	168
Reflex response (%)						
Falling posture		100	100	100	100	100
Righting reflex		100	100	100	100	100
Visual placing response		100	100	100	100	100
Auricular startle reflex		100	100	100	100	100
Corneal response		100	100	100	100	100
Pain response (tail clipping)		100	100	100	100	100

Table 7. Organ weights of 21 day old F₁ male pups from mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 17 pregnancy through day 20 of lactation

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (5% acacia)	7432-S			Cefaclor
			125	500	2000	2000
No. of pups		44	37	43	47	39
Final body weight(g)		51.4 ± 0.7	49.9 ± 0.7	48.2 ± 0.8**	43.6 ± 0.7**	45.4 ± 1.0**
Submaxil. glands(mg)		155 ± 2	152 ± 3	153 ± 3	144 ± 2**	144 ± 3*
		303 ± 4	306 ± 5	318 ± 4**	330 ± 3**	319 ± 5**
Heart(mg)		243 ± 3	243 ± 4	240 ± 5	208 ± 3**	216 ± 6**
		474 ± 4	488 ± 6	498 ± 6**	479 ± 5	477 ± 5
Lung(mg)		443 ± 6	426 ± 7	418 ± 7**	382 ± 5**	389 ± 6**
		863 ± 9	856 ± 12	870 ± 9	878 ± 10	864 ± 11
Kidneys(g)		0.52 ± 0.01	0.50 ± 0.01	0.48 ± 0.01**	0.43 ± 0.01**	0.45 ± 0.01**
		1.00 ± 0.01	0.99 ± 0.01	1.01 ± 0.01	0.99 ± 0.01	1.00 ± 0.01
Liver(g)		1.88 ± 0.05	1.78 ± 0.04	1.79 ± 0.04	1.56 ± 0.03**	1.58 ± 0.05**
		3.63 ± 0.05	3.56 ± 0.04	3.70 ± 0.04	3.57 ± 0.04	3.46 ± 0.04**
Spleen(mg)		240 ± 8	239 ± 9	215 ± 7*	198 ± 6**	200 ± 8**
		464 ± 11	476 ± 15	443 ± 11	450 ± 10	438 ± 11
Cecum(g)		0.50 ± 0.03	0.38 ± 0.02**	0.35 ± 0.02**	0.32 ± 0.01**	0.43 ± 0.03
		0.96 ± 0.05	0.77 ± 0.03**	0.73 ± 0.04**	0.74 ± 0.02**	0.93 ± 0.04
Thyroids(mg)		6.4 ± 0.2	6.0 ± 0.2	6.1 ± 0.2	5.3 ± 0.1**	5.4 ± 0.2**
		12.6 ± 0.3	12.1 ± 0.4	12.7 ± 0.4	12.2 ± 0.3	12.0 ± 0.4
Thymus(mg)		234 ± 6	219 ± 7	204 ± 7**	179 ± 4**	192 ± 5**
		455 ± 9	438 ± 10	422 ± 11*	411 ± 7**	425 ± 9*
Adrenals(mg)		13.3 ± 0.2	12.8 ± 0.3	12.3 ± 0.3**	11.0 ± 0.2**	11.8 ± 0.3**
		25.9 ± 0.4	25.7 ± 0.5	25.6 ± 0.4	25.3 ± 0.4	26.2 ± 0.4
Testes(mg)		224 ± 4	218 ± 5	216 ± 6	196 ± 4**	202 ± 5**
		436 ± 5	435 ± 6	445 ± 6	450 ± 6	446 ± 6
Prostate(mg)		21.2 ± 0.5	21.1 ± 0.7	20.5 ± 0.8	17.5 ± 0.6**	18.3 ± 0.6**
		41.1 ± 0.8	42.2 ± 1.2	42.3 ± 1.4	39.8 ± 1.1	40.6 ± 1.2
Seminal vesicle(mg)		7.6 ± 0.2	7.8 ± 0.3	7.2 ± 0.2	6.6 ± 0.2**	6.7 ± 0.2**
		14.9 ± 0.4	15.7 ± 0.5	15.1 ± 0.4	15.1 ± 0.4	14.8 ± 0.4

Upper figures: (Mean ± SE) of absolute organ weight

Lower figures: (Mean ± SE) of relative organ weight to 100 g of body weight

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

Table 8. Organ weights of 21 day-old F₁ female pups from mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (5% acacia)	7432-S			Cefaclor
			125	500	2000	2000
No. of pups		48	43	44	44	45
Final body weight(g)		50.0 ± 0.5	48.3 ± 0.8	46.1 ± 1.0**	43.0 ± 0.7**	44.0 ± 0.7**
Submaxil. glands(mg)		157 ± 2	153 ± 3	150 ± 3	145 ± 2**	145 ± 3**
		315 ± 3	319 ± 4	326 ± 4*	338 ± 4**	330 ± 5*
Heart(mg)		243 ± 3	240 ± 4	227 ± 5*	209 ± 3**	213 ± 4**
		487 ± 4	498 ± 5	493 ± 5	488 ± 6	485 ± 5
Lung(mg)		424 ± 5	411 ± 6	391 ± 5**	371 ± 5**	371 ± 5**
		851 ± 10	855 ± 11	856 ± 12	867 ± 13	847 ± 12
Kidneys(g)		0.53 ± 0.01	0.50 ± 0.01	0.49 ± 0.01**	0.45 ± 0.01**	0.45 ± 0.01**
		1.06 ± 0.01	1.04 ± 0.01	1.05 ± 0.01	1.04 ± 0.01	1.03 ± 0.01*
Liver(g)		1.84 ± 0.03	1.76 ± 0.04	1.72 ± 0.05	1.57 ± 0.04**	1.56 ± 0.04**
		3.67 ± 0.04	3.62 ± 0.03	3.72 ± 0.04	3.63 ± 0.05	3.53 ± 0.03**
Spleen(mg)		256 ± 8	243 ± 9	216 ± 9**	215 ± 8**	207 ± 6**
		510 ± 13	499 ± 14	461 ± 13**	494 ± 12	467 ± 11*
Cecum(g)		0.45 ± 0.02	0.38 ± 0.02*	0.36 ± 0.02**	0.32 ± 0.01**	0.39 ± 0.02*
		0.89 ± 0.03	0.78 ± 0.03*	0.77 ± 0.03*	0.75 ± 0.03**	0.88 ± 0.03
Thyroids(mg)		6.6 ± 0.2	6.2 ± 0.2	6.0 ± 0.2*	5.8 ± 0.1**	5.8 ± 0.2**
		13.2 ± 0.4	12.8 ± 0.5	13.1 ± 0.4	13.5 ± 0.3	13.3 ± 0.4
Thymus(mg)		236 ± 5	227 ± 5	208 ± 7**	191 ± 6**	196 ± 5**
		472 ± 9	471 ± 7	449 ± 11	442 ± 10*	446 ± 8*
Adrenals(mg)		13.8 ± 0.3	12.7 ± 0.3**	12.3 ± 0.3**	11.5 ± 0.2**	12.2 ± 0.2**
		27.7 ± 0.5	26.4 ± 0.3*	26.9 ± 0.5	26.8 ± 0.5	27.8 ± 0.4
Ovaries(mg)		13.7 ± 0.3	13.6 ± 0.5	12.4 ± 0.4*	11.7 ± 0.3**	11.3 ± 0.4**
		27.6 ± 0.6	28.0 ± 0.9	26.6 ± 0.6	27.3 ± 0.5	25.5 ± 0.8*
Uterus(mg)		30.0 ± 0.8	28.8 ± 0.8	27.1 ± 0.6**	25.3 ± 0.6**	25.0 ± 0.7**
		60.1 ± 1.4	59.6 ± 1.3	59.3 ± 1.3	59.0 ± 1.3	57.0 ± 1.4

Upper figures: (Mean ± SE) of absolute organ weight

Lower figures: (Mean ± SE) of relative organ weight to 100 g of body weight

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

Table 9. Hematology in 21 day-old F₁ pups born from mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation

Daily dose (mg/kg)		Item	No. of pups	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)
Male	Control (5% acacia)		44	3.97±0.03	9.1±0.1	24.6±0.3	62±0	22.8±0.2	37.1±0.2
	7432-S 125		37	3.88±0.04	8.7±0.1**	23.6±0.3*	60±1	22.2±0.2*	36.8±0.2
	500		43	3.95±0.03	8.6±0.1**	23.3±0.3**	59±1**	21.6±0.2**	36.8±0.2
	2000		47	4.10±0.03*	9.0±0.1	25.1±0.2	61±0	21.9±0.1**	35.9±0.2**
	Cefaclor 2000		39	4.08±0.04*	9.0±0.1	24.9±0.3	61±0	22.1±0.2*	36.3±0.1**
Female	Control (5% acacia)		48	3.99±0.03	9.2±0.1	25.0±0.2	63±0	23.0±0.2	36.8±0.1
	7432-S 125		42	3.90±0.03	8.8±0.1*	24.2±0.3*	62±0	22.5±0.2	36.4±0.2
	500		44	3.92±0.04	8.7±0.1**	23.8±0.3**	61±1*	22.0±0.2**	36.3±0.2*
	2000		44	4.14±0.03**	9.3±0.1	25.9±0.2*	62±1	22.3±0.2**	35.8±0.1**
	Cefaclor 2000		45	4.02±0.04	9.1±0.1	25.2±0.2	63±0	22.5±0.1*	36.0±0.1**

Data are given as mean ± SE.

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

Table 10. Skeletal findings in 21 day-old F₁ pups born from mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (5% acacia)	7432-S			Cefaclor
			125	500	2000	2000
No. of specimens		92	80	87	91	84
No. of coccygeal vertebrae (Mean ± SE)		28.2±0.1	28.4±0.1*	28.3±0.1	28.1±0.1	28.3±0.1
Minor change (%)						
Fourteen rib		0	2 (2.5)	2 (2.3)	2 (2.2)	0
Lumbar rib		27 (29.3)	23 (28.8)	19 (21.8)	24 (26.4)	18 (21.4)
Sacralization or Lumbarization		0	1 (1.3)	2 (2.3)	3 (3.3)	1 (1.2)
Seven sternbrae		12 (13.0)	16 (20.0)	16 (18.4)	21 (23.1)	16 (19.0)
No. of anomalies (%)						
Ribs		3 (3.3)	1 (1.3)	4 (4.6)	3 (3.3)	0
Sternbrae		1 (1.1)	0	0	0	0
		2 (2.2)	1 (1.3)	4 (4.6)	3 (3.3)	0

*: Statistically significant against control at p<0.05

Table 11. Open-field behavior of 6 week-old F₁ rats born mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation

Daily dose(mg/kg)		Item	No. of rats	Ambulation	Rearing	Preening	Center latency (sec)
Male	Control	(5% acacia)	23	68±4	12±1	1±0	9±1
	7432-S	125	20	60±4	10±1	1±0	12±3
		500	22	65±3	11±1	1±0	10±1
		2000	23	63±3	10±1*	1±0	10±2
		Cefaclor 2000	21	67±3	10±1	1±0	10±1
	Female	Control	(5% acacia)	23	63±3	10±1	0±0
7432-S		125	20	60±3	11±1	1±0	14±2
		500	22	66±4	9±1	0±0	12±2
		2000	23	58±3	8±1	0±0	12±2
		Cefaclor 2000	21	59±2	11±1	0±0	11±1

Data are given mean ± SE.

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

少であった。その他、雌性仔において、7432-Sの125 mg/kg 投与群で副腎重量の減少、500 mg/kg 投与群で脾臓重量の減少、cefaclor 投与群で腎臓、脾臓、卵巣重量の減少がみられた。

5) 離乳仔の血液学的検査

生後21日齢時の血液学的検査の成績をTable 9に示した。各項目で変化がみられたがいずれも軽度の変化であり、検体投与による影響とは考えがたいものであった。

6) 離乳仔の骨格観察成績

生後21日齢時の骨格観察成績をTable 10に示した。骨格異常として、対照群で胸骨片癒合が2例と節状肋骨が1例、7432-Sの125 mg/kg 投与群で胸骨片癒合が1例、500 mg/kg 投与群で胸骨片癒合が3例と胸骨片の減形成が1例、2000 mg/kg 投与群で胸骨片癒合が3例みられた。これら異常仔の発現率は、いずれの投与群も対照群に比し有意差がなかった。骨格変異の指標に関しては、いずれも、発現頻度に検体投与各群と対照群の間で有意差を認めなかった。化骨遅延の指標に関して、用量反応的な変化はなかった。

7) オープンフィールドおよび複合型水迷路試験

オープンフィールド試験の成績をTable 11、複合型水迷路試験の成績をTable 12に示した。オープンフィールド試験では、いずれの観察項目においても著変

はなかった。複合型水迷路試験では、成績は示さなかったが、直水路遊泳の場合、エラー回数や遊泳時間に関して雌雄ラットともに、いずれの投与群も対照群と有意差がなかった。水迷路遊泳の場合、各群、雌雄ラットともに遊泳日を重ねることに、エラー回数が減少し、遊泳時間が短縮され、学習効果が認められた。遊泳姿勢の異常は、全く認められなかった。これらの試験に用いたF₁ラットの10週齢時の剖検所見では精巣、胸腺、腎臓などに変化が散発し、cefaclor 投与群で水頭が1例みられた。

8) 性周期および生殖能検査

交配成績をTable 13に示した。交配に先立ち雌ラットの性周期を調べたが、7432-S 500 mg/kg 投与群の1例で一時的な延長がみられたのみで、その他のF₁雌ラットは正常な周期を繰り返した。F₁ラットの交配成績では、各群の全例が第1同居で交尾した。しかし、cefaclor 投与群の1ペアでは不妊であった。このペアの雄ラットについて、無処置雌ラットと再度同居させたところ、交尾、妊娠がみられ、生殖能力は正常であった。

9) 妊娠および哺育中の体重

Fig. 6に示したように、妊娠および哺育中の体重は、7432-Sおよびcefaclor 各投与群とも対照群との間に有意差がなかった。

Table 12. Water multiple T-maze test of 7 week-old F₁ rats from mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation

Daily dose (mg/kg)	Item	No. of pups	1st day			2nd day			3rd day		
			Time	Errors	Failure	Time	Errors	Failure	Time	Errors	Failure
Male	Control (5% acacia)	23	70.2±6.4	13.1±1.1	7/88	23.4±1.8	3.1±0.5	0/89	19.1±1.4	1.2±0.2	0/89
	7432-S										
	125	19	80.9±8.5	14.0±0.9	9/75	27.2±2.8	3.1±0.4	0/72	19.0±1.2	1.0±0.1	0/74
	500	22	72.5±5.0	13.8±0.9	5/86	24.8±2.4	3.1±0.5	1/82	18.6±1.3	1.3±0.3	0/84
	2000	23	80.0±8.4	14.7±1.3	13/90	27.6±3.4	3.7±0.7	1/90	18.9±1.2	0.8±0.1	0/88
	Cefaclor										
	2000	21	78.9±7.7	14.6±1.1	8/82	24.3±1.6	3.3±0.5	0/82	18.2±1.5	1.1±0.3	0/82
Female	Control (5% acacia)	23	51.8±3.9	9.9±0.5	1/92	27.4±2.4	3.2±0.5	0/91	27.5±2.1	2.2±0.4	0/92
	7432-S										
	125	20	71.6±6.2	12.9±0.9	4/77	28.7±2.5	3.2±0.4	0/80	26.9±2.7	1.9±0.3	0/80
	500	22	57.8±4.2	11.8±0.8	2/88	29.5±2.3	3.1±0.3	0/88	31.0±2.8	2.1±0.3	0/88
	2000	23	57.0±4.5	12.9±1.0	2/91	24.5±0.9	2.5±0.2	0/92	25.3±2.5	1.4±0.3	0/92
	Cefaclor										
	2000	21	59.2±5.4	12.1±1.3	0/84	23.7±1.4	3.1±0.3	0/84	24.4±1.7	1.9±0.3	0/84

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

Errors: Cases(mean±SE) where took the incorrect course or returned to the start

Failure: No. of cases where pups could not arrive the goal/No. of total trials

• Statistically significant against control at p<0.05

Table 13. Mating, fertility and pregnancy indexes of F₁ rats born from mother given 7432-S or cefaclor by gavage from day 17 of pregnancy through day 20 of lactation

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (5% acacia)	7432-S			Cefaclor
			125	500	2000	2000
No. of pairs		23	20	22	23	21
Mating index (%)						
Male		23(100)	20(100)	22(100)	23(100)	21(100)
Female		23(100)	20(100)	22(100)	23(100)	21(100)
Fertility index (%)		23(100)	20(100)	22(100)	23(100)	20(95)
Pregnancy index (%)		23(100)	20(100)	22(100)	23(100)	20(95)

Mating index: (No. of rats copulated/No. of males or females)×100

Fertility index: (No. of males which impregnated females/No. of mated males)×100

Pregnancy index: (No. of pregnancies/No. mated females)×100

Table 14. Reproductive ability of F₁ pregnant rats

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (5% acacia)	7432-S			Cefaclor
			125	500	2000	2000
No. of pregnant rats		12	10	11	12	10
No. of parturition (%)		11 (92)	10 (100)	10 (91)	12 (100)	10 (100)
Gestation period (Days) ^{a)}		22.0±0.0	22.1±0.1	22.3±0.2	22.0±0.0	22.1±0.1
No. of implantation sites ^{a)}		14.9±0.5	13.9±0.3	13.4±0.8	15.1±0.4	14.1±0.5
No. of alive newborn pups ^{b)}		14.2±0.4	13.5±0.4	11.7±0.8*	14.3±0.5	13.6±0.5
No. of stillbirths		0	0	1	0	0
Viability of pups (%)						
At birth ^{c)}		95	97	87*	95	96
4 day-old ^{c)}		99	99	99	99	98
1 week-old ^{d)}		100	100	100	100	100
2 week-old ^{d)}		100	100	100	100	100
3 week-old ^{d)}		100	100	100	99	100
Numbers of external anomalies in newborn pups		0	0	0	0	0

a): Mean ± SE

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

10) 分娩成績

分娩哺育観察用のF₁妊娠ラットの分娩成績を Table 14 に示した。対照群および 7432-S 500 mg/kg 投与群で妊娠 25 日になっても分娩を認めなかったラットが各 1 例にみられたが、その他のF₁妊娠ラットは、全て正常に分娩した。分娩率、妊娠期間および着床数は、いずれの投与群も対照群と差がなかった。分娩を認めなかったラットについて、剖検したところ、いずれも子宮内に死亡巨大胎仔が 1 匹ずつ存在していた。哺育状態は各群の全例で正常であった。

11) 剖検および器官重量

(1) 妊娠ラット

妊娠 21 日の剖検所見として、胸腺、脾臓、腎臓などに変化がみられたが、病理組織学的検査では、検体起因性を示唆するものはなかった。また、交尾はしたが不妊であった雌ラット例の卵巣と子宮の病理組織学的検査においては、不妊を示唆する所見を認めなかった。器官重

量を Table 15 に示したが、絶対および相対重量ともに同方向の変化を示し、かつ、対照群との間に有意差が認められるものはなかった。

(2) 哺育ラット

剖検所見として、検体投与に起因すると考えられる変化はなかった。哺育終了時の器官重量を Table 16 に示した。用量反応的な変化はなかった。

(3) 雄ラット

生後 15 週齢時屠殺での剖検所見として、対照群と 7432-S 投与各群に 1~2 例ずつ片側性の精巣の軟化や萎縮がみられた。これらの精巣について病理組織学検査を行ったところ、いずれも精細管萎縮をとまなう精子形成不全が認められた。剖検所見で異常のみられなかった側の精巣の病理組織学検査では異常は認められなかった。その他、腎臓、胸腺、脾臓などに変化が散発した。器官重量は Table 17 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、対照群との間に有意差がみ

Table 15. Organ weights of F₁ pregnant rats

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (5% acacia)	7432-S			Cefaclor
			125	500	2000	2000
No. of rats		11	10	11	11	10
Final body weight(g)		443 ± 10	433 ± 9	426 ± 7	416 ± 5*	421 ± 10
Brain(g)		1.98 ± 0.03 0.45 ± 0.01	1.98 ± 0.03 0.46 ± 0.01	1.96 ± 0.02 0.46 ± 0.01	1.92 ± 0.01 0.46 ± 0.01	1.91 ± 0.03 0.46 ± 0.01
Submaxil. glands(g)		0.52 ± 0.01 0.12 ± 0.00	0.51 ± 0.02 0.12 ± 0.00	0.49 ± 0.01 0.12 ± 0.00	0.48 ± 0.01 0.12 ± 0.00	0.48 ± 0.01* 0.11 ± 0.00
Heart(g)		0.90 ± 0.02 0.20 ± 0.00	0.89 ± 0.03 0.20 ± 0.00	0.89 ± 0.02 0.21 ± 0.00	0.87 ± 0.02 0.21 ± 0.00	0.85 ± 0.03 0.20 ± 0.00
Lung(g)		1.11 ± 0.03 0.25 ± 0.00	1.10 ± 0.03 0.25 ± 0.00	1.07 ± 0.02 0.25 ± 0.00	1.03 ± 0.02* 0.25 ± 0.00	1.04 ± 0.03 0.25 ± 0.00
Kidneys(g)		1.79 ± 0.05 0.40 ± 0.01	1.83 ± 0.05 0.42 ± 0.01	1.73 ± 0.04 0.41 ± 0.01	1.68 ± 0.04 0.40 ± 0.01	1.63 ± 0.05* 0.39 ± 0.01
Liver(g)		15.35 ± 0.49 3.46 ± 0.07	14.91 ± 0.55 3.44 ± 0.08	14.28 ± 0.45 3.35 ± 0.08	14.44 ± 0.64 3.46 ± 0.12	14.43 ± 0.61 3.42 ± 0.08
Spleen(g)		0.74 ± 0.04 0.17 ± 0.01	0.87 ± 0.14 0.20 ± 0.03	0.75 ± 0.02 0.18 ± 0.00	0.70 ± 0.03 0.17 ± 0.01	0.73 ± 0.04 0.17 ± 0.01
Cecum(g)		5.9 ± 0.5 1.33 ± 0.11	5.7 ± 0.3 1.32 ± 0.07	5.2 ± 0.5 1.21 ± 0.10	6.1 ± 0.5 1.45 ± 0.12	5.5 ± 0.5 1.29 ± 0.11
Pituitary(mg)		13.2 ± 0.5 3.0 ± 0.1	13.6 ± 0.3 3.2 ± 0.1	14.2 ± 0.6 3.3 ± 0.1*	14.0 ± 0.7 3.4 ± 0.2	13.2 ± 0.6 3.1 ± 0.1
Thyroids(mg)		16.8 ± 0.7 3.8 ± 0.2	17.2 ± 0.9 3.9 ± 0.1	15.4 ± 0.7 3.6 ± 0.2	15.8 ± 0.7 3.8 ± 0.2	16.0 ± 0.9 3.8 ± 0.2
Thymus(mg)		242 ± 21 54 ± 5	238 ± 18 55 ± 4	246 ± 18 58 ± 4	243 ± 22 58 ± 5	264 ± 20 62 ± 4
Adrenals(mg)		65.2 ± 2.5 14.7 ± 0.5	62.9 ± 2.2 14.6 ± 0.6	56.6 ± 2.6* 13.3 ± 0.6	60.1 ± 3.3 14.4 ± 0.7	56.0 ± 2.9* 13.3 ± 0.5
Ovaries(mg)		117.6 ± 5.1 26.6 ± 1.1	120.4 ± 5.3 27.8 ± 1.0	111.6 ± 5.9 26.2 ± 1.2	112.2 ± 4.3 27.0 ± 1.1	111.3 ± 4.8 26.4 ± 0.8

Upper figures: (Mean ± SE) of absolute organ weight

Lower figures: (Mean ± SE) of relative organ weight to 100 g of body weight

* : Statistically significant against control at p < 0.05

Table 16. Organ weights of F₁ lactating rats

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (5% acacia)	7432-S			Cefaclor
			125	500	2000	2000
No. of rats		11	10	10	12	10
Final body weight(g)		310 ± 6	301 ± 6	309 ± 7	321 ± 5	309 ± 7
Brain(g)		1.97 ± 0.02 0.64 ± 0.02	1.94 ± 0.03 0.65 ± 0.02	1.93 ± 0.02 0.63 ± 0.01	1.93 ± 0.02 0.60 ± 0.01	1.89 ± 0.02** 0.61 ± 0.01
Submaxil. glands(g)		0.62 ± 0.02 0.20 ± 0.01	0.61 ± 0.02 0.20 ± 0.00	0.60 ± 0.02 0.20 ± 0.01	0.61 ± 0.02 0.19 ± 0.01	0.61 ± 0.02 0.20 ± 0.00
Heart(g)		0.97 ± 0.03 0.31 ± 0.01	0.90 ± 0.02 0.30 ± 0.00	0.96 ± 0.02 0.31 ± 0.01	0.96 ± 0.02 0.30 ± 0.01	0.92 ± 0.02 0.30 ± 0.00
Lung(g)		1.10 ± 0.03 0.36 ± 0.01	1.05 ± 0.03 0.35 ± 0.01	1.10 ± 0.02 0.36 ± 0.01	1.09 ± 0.01 0.34 ± 0.01	1.13 ± 0.02 0.37 ± 0.01
Kidneys(g)		2.11 ± 0.04 0.68 ± 0.02	2.01 ± 0.03 0.67 ± 0.01	2.11 ± 0.05 0.69 ± 0.02	2.08 ± 0.04 0.65 ± 0.01	2.00 ± 0.03* 0.65 ± 0.01
Liver(g)		13.55 ± 0.36 4.37 ± 0.07	13.00 ± 0.32 4.33 ± 0.11	13.26 ± 0.32 4.30 ± 0.08	13.97 ± 0.46 4.34 ± 0.08	13.58 ± 0.48 4.39 ± 0.08
Spleen(g)		0.55 ± 0.02 0.18 ± 0.01	0.58 ± 0.02 0.19 ± 0.01	0.63 ± 0.03* 0.20 ± 0.01*	0.61 ± 0.02 0.19 ± 0.01	0.59 ± 0.03 0.19 ± 0.01
Uterus(g)		0.38 ± 0.03 0.12 ± 0.01	0.37 ± 0.03 0.12 ± 0.01	0.37 ± 0.03 0.12 ± 0.01	0.36 ± 0.03 0.11 ± 0.01	0.38 ± 0.03 0.13 ± 0.01
Cecum(g)		10.3 ± 0.9 3.29 ± 0.25	9.1 ± 0.6 3.01 ± 0.18	10.0 ± 0.9 3.24 ± 0.28	10.5 ± 0.5 3.25 ± 0.14	10.6 ± 0.5 3.45 ± 0.17
Pituitary(mg)		13.4 ± 0.5 4.3 ± 0.2	13.0 ± 0.3 4.3 ± 0.1	13.2 ± 0.4 4.3 ± 0.1	14.1 ± 0.6 4.4 ± 0.2	13.1 ± 0.6 4.3 ± 0.2
Thyroids(mg)		16.8 ± 1.0 5.4 ± 0.3	15.5 ± 1.0 5.2 ± 0.3	14.8 ± 0.9 4.8 ± 0.2	16.2 ± 0.8 5.1 ± 0.3	14.4 ± 0.6 4.7 ± 0.2
Thymus(mg)		159 ± 13 51 ± 4	146 ± 10 48 ± 3	190 ± 13 61 ± 3	170 ± 13 53 ± 4	156 ± 7 51 ± 3
Adrenals(mg)		67.7 ± 2.4 21.9 ± 0.8	65.3 ± 2.6 21.7 ± 0.7	68.9 ± 3.7 22.4 ± 1.2	67.5 ± 2.5 21.0 ± 0.8	65.4 ± 2.6 21.2 ± 0.5
Ovaries(mg)		87.5 ± 2.8 28.2 ± 0.9	84.8 ± 4.8 28.3 ± 1.6	89.7 ± 2.9 29.2 ± 1.2	95.9 ± 3.5 29.9 ± 1.1	89.7 ± 4.7 29.0 ± 1.2

Upper figures: (Mean ± SE) of absolute organ weight

Lower figures: (Mean ± SE) of relative organ weight to 100 g of body weight

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

Table 17. Organ weights of 15 week-old male rats after the reproductive ability test

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (5% acacia)	7432-S			Cefaclor
			125	500	2000	2000
No. of rats		23	20	22	23	21
Final body weight(g)		528 ± 8	513 ± 11	517 ± 11	495 ± 9*	501 ± 11*
Brain(g)		2.16 ± 0.01	2.16 ± 0.02	2.15 ± 0.02	2.11 ± 0.02*	2.11 ± 0.02*
		0.41 ± 0.01	0.42 ± 0.01	0.42 ± 0.01	0.43 ± 0.01	0.43 ± 0.01
Submaxil. glands(g)		0.74 ± 0.02	0.73 ± 0.02	0.69 ± 0.02	0.71 ± 0.01	0.68 ± 0.01*
		0.14 ± 0.00	0.14 ± 0.00	0.13 ± 0.00	0.14 ± 0.00	0.14 ± 0.00
Heart(g)		1.32 ± 0.03	1.35 ± 0.03	1.30 ± 0.03	1.28 ± 0.03	1.32 ± 0.03
		0.25 ± 0.01	0.26 ± 0.01	0.25 ± 0.00	0.26 ± 0.00	0.26 ± 0.00
Lung(g)		1.45 ± 0.02	1.41 ± 0.02	1.40 ± 0.02	1.38 ± 0.02*	1.42 ± 0.03
		0.28 ± 0.00	0.28 ± 0.00	0.27 ± 0.01	0.28 ± 0.01	0.29 ± 0.01
Kidneys(g)		3.04 ± 0.05	3.01 ± 0.08	3.05 ± 0.07	2.82 ± 0.07*	2.93 ± 0.08
		0.58 ± 0.01	0.59 ± 0.01	0.59 ± 0.01	0.57 ± 0.01	0.59 ± 0.01
Liver(g)		19.62 ± 0.51	18.67 ± 0.59	19.21 ± 0.51	17.44 ± 0.53**	18.14 ± 0.51*
		3.71 ± 0.06	3.63 ± 0.06	3.71 ± 0.05	3.51 ± 0.05*	3.62 ± 0.05
Spleen(g)		0.91 ± 0.03	0.91 ± 0.03	0.91 ± 0.02	0.89 ± 0.02	0.93 ± 0.03
		0.17 ± 0.01	0.18 ± 0.00	0.18 ± 0.00	0.18 ± 0.00	0.19 ± 0.00
Cecum(g)		7.3 ± 0.2	8.0 ± 0.3*	7.6 ± 0.2	7.8 ± 0.3	7.3 ± 0.2
		1.39 ± 0.04	1.57 ± 0.05**	1.49 ± 0.04	1.58 ± 0.05**	1.47 ± 0.05
Pituitary(mg)		13.3 ± 0.3	13.0 ± 0.4	13.4 ± 0.3	13.0 ± 0.4	12.8 ± 0.3
		2.5 ± 0.0	2.5 ± 0.1	2.6 ± 0.0	2.6 ± 0.1	2.6 ± 0.1
Thyroids(mg)		19.3 ± 0.6	20.5 ± 0.8	19.6 ± 0.7	19.6 ± 0.7	18.3 ± 0.6
		3.7 ± 0.1	4.0 ± 0.1	3.8 ± 0.1	4.0 ± 0.2	3.7 ± 0.1
Thymus(mg)		333 ± 16	332 ± 25	379 ± 26	388 ± 23	348 ± 16
		63 ± 3	64 ± 4	74 ± 5	79 ± 5**	70 ± 3
Adrenals(mg)		55.2 ± 1.9	53.3 ± 2.5	53.0 ± 1.5	49.4 ± 1.8*	53.7 ± 1.7
		10.5 ± 0.3	10.4 ± 0.5	10.4 ± 0.4	10.0 ± 0.3	10.8 ± 0.3
Testes(g)		3.72 ± 0.06	3.78 ± 0.09	3.79 ± 0.11	3.50 ± 0.05**	3.64 ± 0.05
		0.71 ± 0.02	0.74 ± 0.02	0.74 ± 0.02	0.71 ± 0.02	0.73 ± 0.02
Prostate(g)		0.50 ± 0.02	0.48 ± 0.02	0.45 ± 0.02	0.47 ± 0.03	0.46 ± 0.02
		0.09 ± 0.00	0.09 ± 0.00	0.09 ± 0.01	0.10 ± 0.01	0.09 ± 0.00
Seminal vesicle(g)		0.42 ± 0.01	0.43 ± 0.01	0.43 ± 0.01	0.40 ± 0.01	0.42 ± 0.01
		0.08 ± 0.00	0.09 ± 0.00	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.00	0.08 ± 0.00

Upper figures: (Mean ± SE) of absolute organ weight

Lower figures: (Mean ± SE) of relative organ weight to 100 g of body weight

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

Table 18. Hematology in F₁ pregnant rats

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (5% acacia)	7432-S			Cefaclor
			125	500	2000	2000
No. of rats		11	10	12	11	10
RBC (10 ⁶ /mm ³)		5.18 ± 0.08	5.13 ± 0.12	5.33 ± 0.08	5.36 ± 0.08	5.54 ± 0.09**
Hb (g/dl)		11.0 ± 0.2	10.9 ± 0.2	10.9 ± 0.2	11.2 ± 0.2	11.2 ± 0.2
Ht (%)		28.4 ± 0.5	27.8 ± 0.7	28.6 ± 0.4	28.8 ± 0.4	29.3 ± 0.3
MCV (fl)		55 ± 1	54 ± 1	54 ± 0	54 ± 0	53 ± 1*
MCH (pg)		21.1 ± 0.3	21.2 ± 0.3	20.4 ± 0.3	20.9 ± 0.3	20.1 ± 0.4
MCHC (%)		38.7 ± 0.3	39.3 ± 0.5	38.1 ± 0.5	39.0 ± 0.5	38.1 ± 0.7
WBC (10 ³ /mm ³)		8.5 ± 0.4	9.1 ± 1.2	7.2 ± 0.3*	8.0 ± 0.4	8.8 ± 0.6

Data are given as mean ± SE.

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

Table 19. Hematology in F₁ lactating rats

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (5% acacia)	7432-S			Cefaclor
			125	500	2000	2000
No. of rats		10	10	9	12	10
RBC (10 ⁶ /mm ³)		6.58 ± 0.09	6.51 ± 0.11	6.62 ± 0.14	6.72 ± 0.06	6.62 ± 0.11
Hb (g/dl)		13.9 ± 0.1	13.7 ± 0.2	14.0 ± 0.2	13.8 ± 0.1	13.9 ± 0.3
Ht (%)		35.4 ± 0.5	35.5 ± 0.5	36.5 ± 0.6	36.2 ± 0.3	35.6 ± 0.6
MCV (fl)		54 ± 0	55 ± 0	55 ± 1	54 ± 0	54 ± 0
MCH (pg)		20.9 ± 0.2	20.8 ± 0.3	21.1 ± 0.5	20.5 ± 0.2	20.9 ± 0.3
MCHC (%)		39.1 ± 0.4	38.4 ± 0.5	38.3 ± 0.6	38.2 ± 0.4	39.0 ± 0.6
WBC (10 ³ /mm ³)		4.8 ± 0.3	5.2 ± 0.3	5.9 ± 0.5	6.0 ± 0.3**	5.9 ± 0.5

Data are given as mean ± SE.

** : Statistically significant against control at p < 0.01

られたものは、7432-Sの125 mg/kg投与群における盲腸重量の増加、2000 mg/kg投与群における肝臓重量の減少であった。

12) 血液学的検査

F₁ラットの血液学的検査成績をTable 18(妊娠ラット)、Table 19(哺育ラット)、Table 20(雄ラット)にそれぞれ示した。いずれも検体の毒性を示唆する変化は認められなかった。

13) 血液生化学検査

F₁ラットの血液生化学検査の成績をTable 21(妊娠ラット)、Table 22(哺育ラット)、Table 23(雄ラット)

にそれぞれ示した。いずれのラットにおいても、検体起因性を示唆する異常値はなかった。

3. 胎仔(F₂)に対する影響

1) 胎仔生存性、胎仔体重および外形異常

妊娠21日に屠殺した胎仔観察用のF₁妊娠ラットにおける黄体数、着床数、胎仔の生存性、体重、外形異常などをTable 24に示した。7432-Sの125 mg/kg投与群で胎盤重量の減少、2000 mg/kg投与群で黄体数、着床数、生存胎仔数、胎盤重量の減少と胎仔体重の増加、ceftaxime投与群で胎仔体重の増加がみられた。しかし、いずれの増減も対照群に比し軽度なものであり、胎仔体

Table 20. Hematology in 15 week-old F₁ male rats

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (5% acacia)	7432-S			Cefaclor
			125	500	2000	2000
No. of rats		23	20	22	23	21
RBC (10 ⁶ /mm ³)		7.52 ± 0.06	7.57 ± 0.06	7.47 ± 0.05	7.52 ± 0.07	7.57 ± 0.07
Hb (g/dl)		14.5 ± 0.1	14.9 ± 0.1*	14.1 ± 0.2	14.5 ± 0.1	14.5 ± 0.2
Ht (%)		37.1 ± 0.3	37.2 ± 0.3	36.7 ± 0.2	37.0 ± 0.2	37.0 ± 0.3
MCV (fl)		50 ± 0	49 ± 0	49 ± 0	49 ± 0	49 ± 0
MCH (pg)		19.2 ± 0.2	19.6 ± 0.2	18.8 ± 0.3	19.3 ± 0.2	19.1 ± 0.2
MCHC (%)		39.1 ± 0.4	40.0 ± 0.4	38.5 ± 0.5	39.3 ± 0.3	39.1 ± 0.4
WBC (10 ³ /mm ³)		9.6 ± 0.4	10.1 ± 0.6	9.1 ± 0.3	10.0 ± 0.5	10.7 ± 0.6

Data are given as mean ± SE.

*: Statistically significant against control at p < 0.05

重および胎盤重量に関する Kruskal-Wallis 検定では群間に有意差を認めなかった。着床率および胎仔生存率に関しては、いずれの検体投与群も対照群と有意差がなかった。外形異常は、cefaclor 投与群で後軀短小、無尾、鎖肛の合併異常が1例みられた。

2) 骨格観察成績

生存胎仔における骨格観察成績を Table 25 に示した。骨格異常は、対照群で節状肋骨が1例、cefaclor 投与群で仙椎と尾椎骨欠損、下顎骨および下顎切歯癒合の合併異常が1例(後軀短小、無尾、鎖肛例)みられた。骨格変異と化骨遅延の指標に関して、用量反応的な変化を示すものはなかった。尾椎骨数に関する Kruskal-Wallis 検定では群間に有意差は認められなかった。

3) 内部器官観察成績

生存胎仔における内部器官の異常および軽度な変化を Table 26 に示した。異常として、心室中隔欠損が7432-S の500 mg/kg 投与群で1例、2000 mg/kg 投与群で2例および cefaclor 投与群で2例みられたが、発現率は対照群(0%)に比し有意でなかった。軽度な変化について、発現率が用量反応的に変化を示すものはなかった。

4. F₂ 仔に対する影響

1) 生存性

F₁ 妊娠ラットの自然分娩による F₂ 出生仔所見および出生時から離乳時までの生存性を Table 14 に示した。いずれの指標についても著変はなく、生後4日齢以後の生存率も良好であった。F₂ 出生仔に外形異常は全くみられなかった。

2) 体重

出生時から離乳までの体重を Fig. 7 に示した。雌雄に共通した用量反応的な変化はなかった。

3) 発育分化

哺育中の発育分化の成績を Table 27 に示した。7432-S 2000 mg/kg 投与群で歯芽萌出遅延が2例みられたのみで、F₂ 仔の発育分化は正常であった。遅延を示した2例も2日後までには歯芽萌出を認めた。

4) 剖検および器官重量

生後21日齢時屠殺の剖検所見でとくに問題とすべきものはなかった。器官重量を Table 28(雄), Table 29(雌)にそれぞれ示したが、用量反応的な変化を示すものはなく、また、雌雄仔に共通した器官重量変化もなかった。

III. 考 察

新規合成 cephem 系抗生物質である7432-S (125, 500, 2000 mg/kg/日)をラットの周産期および授乳期に連続経口投与し、母動物の分娩、哺育に対する影響と出生仔(F₁)の発育、反射、行動、生殖能などに対する影響を調べ、その作用を cefaclor (2000 mg/kg/日)と比較検討した。

母動物(F₀)について、両検体投与群で投与初期からはほぼ投与期間中、軟便が持続した。また、7432-S 2000 mg/kg および cefaclor 投与群の少数例で妊娠末期に自発運動の低下がみられ、哺育期に流涎が散発した。これらの症状は、7432-S のラットにおける亜急性毒性試験⁴⁾、妊娠前および妊娠初期投与試験⁵⁾、胎仔器官形

Table 21. Blood biochemistry in F₁ pregnant rats

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (5% acacia)	7432-S			Cefaclor
			125	500	2000	
No. of rats		11	10	11	11	10
Glucose (mg/dl)		118 ± 5	125 ± 3	112 ± 1	123 ± 6	113 ± 4
T. Protein (g/dl)		5.3 ± 0.1	5.3 ± 0.1	5.4 ± 0.1	5.4 ± 0.1	5.3 ± 0.1
Albumin (g/dl)		3.0 ± 0.0	2.9 ± 0.1	3.1 ± 0.1	3.0 ± 0.1	3.0 ± 0.0
A/G ratio		1.2 ± 0.0	1.3 ± 0.0	1.3 ± 0.0*	1.3 ± 0.0	1.3 ± 0.0*
Creatinine (mg/dl)		0.77 ± 0.02	0.76 ± 0.01	0.75 ± 0.01	0.81 ± 0.02	0.80 ± 0.02
Urea-N (mg/dl)		27 ± 1	26 ± 1	24 ± 2	27 ± 2	26 ± 1
GOT (U/l)		62 ± 4	54 ± 2	57 ± 3	55 ± 2	52 ± 1*
GPT (U/l)		51 ± 2	42 ± 3*	49 ± 3	47 ± 2	47 ± 2
LAP (U/l)		20 ± 1	18 ± 1	20 ± 2	17 ± 1*	19 ± 1
ALP (U/l)		118 ± 15	136 ± 21	158 ± 17	111 ± 13	157 ± 27
LDH (U/l)		96 ± 8	94 ± 5	89 ± 5	88 ± 5	80 ± 4
CPK (U/l)		32 ± 4	39 ± 7	41 ± 2	38 ± 4	40 ± 3
Amylase (U/l)		3741 ± 206	3474 ± 321	3995 ± 154	3800 ± 194	3693 ± 210
Cholesterol (mg/dl)		95 ± 2	87 ± 6	105 ± 4	103 ± 4	97 ± 3
Triglyceride (mg/dl)		145 ± 41	158 ± 42	237 ± 82	211 ± 70	161 ± 39
T. Bilirubin (mg/dl)		0.08 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.07 ± 0.00	0.08 ± 0.01
Na (mEq/l)		142 ± 1	142 ± 1	142 ± 1	143 ± 1	143 ± 1
K (mEq/l)		4.3 ± 0.2	4.4 ± 0.1	4.3 ± 0.1	4.1 ± 0.2	3.8 ± 0.1*
Cl ⁻ (mEq/l)		99 ± 1	101 ± 1	100 ± 1	100 ± 1	100 ± 1
Ca (mg/dl)		9.2 ± 0.1	9.4 ± 0.1	9.5 ± 0.1	9.6 ± 0.2	9.5 ± 0.1
Pi (mg/dl)		5.1 ± 0.2	5.3 ± 0.2	5.5 ± 0.1	5.9 ± 0.2*	5.8 ± 0.2**
Fe (μg/dl)		113 ± 13	110 ± 12	96 ± 11	135 ± 24	107 ± 16

Data are given mean ± SE.

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

Table 22. Blood biochemistry in F₁ lactating rats

Item	Daily dose (mg/kg)	7432-S				Cefactor
		Control (5% acacia)	125	500	2000	
No. of rats		11	10	10	12	10
Glucose (mg/dl)		171 ± 6	166 ± 5	167 ± 12	174 ± 5	157 ± 5
T. Protein (g/dl)		5.3 ± 0.1	5.1 ± 0.1	5.1 ± 0.1	5.1 ± 0.0	5.1 ± 0.1
Albumin (g/dl)		3.4 ± 0.1	3.3 ± 0.0	3.4 ± 0.0	3.4 ± 0.0	3.3 ± 0.1
A/G ratio		1.7 ± 0.0	1.9 ± 0.0**	2.0 ± 0.1**	1.9 ± 0.0**	1.9 ± 0.1
Creatinine (mg/dl)		0.71 ± 0.02	0.73 ± 0.02	0.07 ± 0.02	0.74 ± 0.02	0.75 ± 0.04
Urea-N (mg/dl)		40 ± 2	39 ± 1	36 ± 1	40 ± 1	39 ± 2
GOT (U/l)		85 ± 5	85 ± 5	84 ± 8	74 ± 2	79 ± 3
GPT (U/l)		79 ± 5	71 ± 4	62 ± 6*	62 ± 2*	65 ± 3*
LAP (U/l)		24 ± 1	24 ± 1	25 ± 1	23 ± 0	23 ± 0
ALP (U/l)		374 ± 38	365 ± 49	410 ± 41	346 ± 39	320 ± 24
LDH (U/l)		83 ± 9	72 ± 7	72 ± 8	61 ± 3*	72 ± 8
CPK (U/l)		64 ± 5	48 ± 4*	46 ± 3**	44 ± 2**	56 ± 7
Amylase (U/l)		1474 ± 73	1475 ± 57	1471 ± 52	1518 ± 69	1503 ± 56
Cholesterol (mg/dl)		54 ± 2	52 ± 2	58 ± 3	55 ± 3	55 ± 2
Triglyceride (mg/dl)		24 ± 2	23 ± 2	24 ± 3	32 ± 4	22 ± 3
T. Bilirubin (mg/dl)		0.09 ± 0.00	0.09 ± 0.00	0.08 ± 0.00*	0.09 ± 0.00	0.09 ± 0.00*
Na (mEq/l)		145 ± 1	146 ± 0	146 ± 1	145 ± 1	145 ± 1
K (mEq/l)		4.4 ± 0.1	4.5 ± 0.1	4.3 ± 0.2	4.3 ± 0.1	4.5 ± 0.1
Cl ⁻ (mEq/l)		103 ± 1	107 ± 1**	105 ± 1	106 ± 0*	105 ± 0*
Ca (mg/dl)		9.2 ± 0.2	9.0 ± 0.2	9.1 ± 0.2	9.4 ± 0.1	9.3 ± 0.2
Pi (mg/dl)		5.9 ± 0.2	5.3 ± 0.2	5.2 ± 0.4	5.7 ± 0.2	5.3 ± 0.2
Fe (μg/dl)		387 ± 18	390 ± 15	370 ± 14	365 ± 15	371 ± 10

Data are given mean ± SE.

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

Table 23. Blood biochemistry in 15 week-old F₁ rats

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (5% acacia)			7432-S			Cefaclor		
		23	20	125	500	2000	2000	2000	2000	
No. of rats		23	20		22	23		21		
Glucose (mg/dl)		168 ± 4	168 ± 5		180 ± 4*	177 ± 5		173 ± 4		
T. Protein (g/dl)		6.3 ± 0.1	6.2 ± 0.1		6.2 ± 0.0*	6.1 ± 0.0**		6.1 ± 0.0**		
Albumin (g/dl)		3.6 ± 0.0	3.6 ± 0.0		3.6 ± 0.0	3.5 ± 0.0		3.5 ± 0.0*		
A/G ratio		1.3 ± 0.0	1.4 ± 0.0*		1.4 ± 0.0**	1.4 ± 0.0		1.4 ± 0.0*		
Creatinine (mg/dl)		0.64 ± 0.01	0.62 ± 0.01		0.64 ± 0.01	0.62 ± 0.02		0.64 ± 0.01		
Urea-N (mg/dl)		26 ± 1	26 ± 1		26 ± 1	26 ± 1		26 ± 1		
GOT (U/l)		57 ± 1	58 ± 2		58 ± 1	56 ± 1		60 ± 2		
GPT (U/l)		31 ± 1	34 ± 2		32 ± 1	30 ± 1		32 ± 2		
LAP (U/l)		31 ± 1	32 ± 1		31 ± 0	30 ± 1		31 ± 1		
ALP (U/l)		241 ± 13	238 ± 15		277 ± 15	231 ± 9		235 ± 14		
LDH (U/l)		94 ± 5	95 ± 8		98 ± 5	87 ± 5		85 ± 6		
CPK (U/l)		41 ± 3	44 ± 4		44 ± 4	44 ± 3		37 ± 3		
Amylase (U/l)		2232 ± 34	2200 ± 34		2147 ± 35	2178 ± 34		2224 ± 26		
Cholesterol (mg/dl)		56 ± 2	56 ± 1		58 ± 2	57 ± 2		59 ± 2		
Triglyceride (mg/dl)		142 ± 11	151 ± 13		148 ± 9	137 ± 12		156 ± 12		
T. Bilirubin (mg/dl)		0.09 ± 0.00	0.09 ± 0.00		0.09 ± 0.00	0.09 ± 0.00		0.09 ± 0.00		
Na (mEq/l)		150 ± 0	150 ± 1		150 ± 1	150 ± 0		149 ± 0		
K (mEq/l)		4.5 ± 0.1	4.5 ± 0.1		4.6 ± 0.2	4.5 ± 0.1		4.4 ± 0.1		
Cl ⁻ (mEq/l)		104 ± 0	105 ± 0*		104 ± 0	105 ± 0		105 ± 0		
Ca (mg/dl)		10.2 ± 0.1	10.1 ± 0.1		10.0 ± 0.1	10.1 ± 0.1		10.2 ± 0.1		
Pi (mg/dl)		7.0 ± 0.2	6.9 ± 0.2		6.9 ± 0.2	7.0 ± 0.2		7.0 ± 0.2		
Fe (μg/dl)		163 ± 4	159 ± 5		159 ± 3	154 ± 3		157 ± 6		

Data are given mean ± SE.

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

Table 24. Viability, body weight, placental weight and incidence of external anomalies in fetuses from F₁ pregnant rats

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (5% acacia)	7432-S			Cefaclor
			125	500	2000	
No. of pregnant rats		11	10	11	10	
No. of corpora lutea ^{a)}		17.1 ± 0.9	16.8 ± 0.7	15.5 ± 0.6	14.6 ± 0.5*	15.2 ± 0.4
No. of implants ^{a)}		15.7 ± 0.7	15.9 ± 0.4	14.3 ± 0.6	13.4 ± 0.7*	14.2 ± 0.5
Implantation ratio (%) ^{a)}		92	95	92	91	93
No. of fetuses						
Live (%) ^{c)}		166 (96)	145 (91)	150 (96)	139 (95)	136 (96)
Resorbed		6	13	7	8	6
Macerated		1	1	0	0	0
Dead		0	0	0	0	0
Sex ratio (male/female)		0.93 (80/86)	1.01 (73/72)	1.03 (76/74)	0.85 (64/75)	1.00 (68/68)
Litter size ^{a)}		15.1 ± 0.6	14.5 ± 0.2	13.6 ± 0.6	12.6 ± 0.7*	13.6 ± 0.5
Body weight of live fetuses (g) ^{a)}	Male	5.13 ± 0.05	5.04 ± 0.05	5.19 ± 0.03	5.20 ± 0.04	5.29 ± 0.04**
	Female	4.79 ± 0.04	4.78 ± 0.05	4.81 ± 0.04	5.01 ± 0.03**	4.93 ± 0.04*
Placental weight (mg) ^{a)}		538 ± 7	488 ± 9**	537 ± 8	508 ± 7**	532 ± 8
Type and number of external anomalies		0	0	0	0	1 (A-AA-SLT)

a): Mean ± SE

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

c): Percentage to the number of implantation sites

A: Anury, AA: Anal atresia, SLT: Short lower trunk

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

Table 25. Skeletal findings in fetuses from F₁ mother rats

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (5% acacia)	7432-S			Cefaclor
			125	500	2000	2000
No. of mothers		11	10	11	11	10
No. of specimens		85	73	77	72	70
Retarded ossification						
Stainless or incomplete ossification						
Sternebrae		16 (18.8)	20 (27.4)	12 (15.6)	13 (18.1)	14 (20.0)
Thoracic vertebrae						
I-IV		1 (1.2)	0	3 (3.9)	0	0
IX-XIII		6 (7.1)	5 (6.8)	0	3 (4.2)	5 (7.1)
No. of coccygeal vertebrae (Mean ± SE)		6.4 ± 0.1	6.1 ± 0.1*	6.1 ± 0.1*	6.5 ± 0.1	6.1 ± 0.1**
Hyoid		4 (4.7)	1 (1.4)	0	0	8 (11.4)
Metatarsalia less than 5 / 5 ^a)		12 (14.1)	16 (21.9)	5 (6.5)	8 (11.1)	19 (27.1)
Minor change (%)						
Fourteen rib		1 (1.2)	1 (1.4)	0	0	0
Lumbar rib		34 (40.0)	25 (34.2)	18 (23.4)*	21 (29.2)	25 (35.7)
Asymmetric arch of atlas		4 (4.7)	1 (1.4)	3 (3.9)	0	2 (2.9)
No. of anomalies (%)		1 (1.2)	0	0	0	1 (1.4)
Ribs		1 (1.2)	0	0	0	0
Mandible		0	0	0	0	1 (1.4)
Vertebrae		0	0	0	0	1 (1.4)

a): Number of left side/Number of right side

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

Table 26. Visceral anomalies in fetuses from F₁ mother rats

Daily dose (mg/kg)	No. of mothers	No. of specimens	No. of specimens with anomalies (%)	No. and types of anomalies
Control (5% acacia)	11	81	0	
7432-S				
125	10	72	0	
500	11	73	1 (1.4)	1: Ventricular septal defect
2000	11	67	2 (3.0)	2: Ventricular septal defect
Cefaclor				
2000	10	66	2 (3.0)	2: Ventricular septal defect

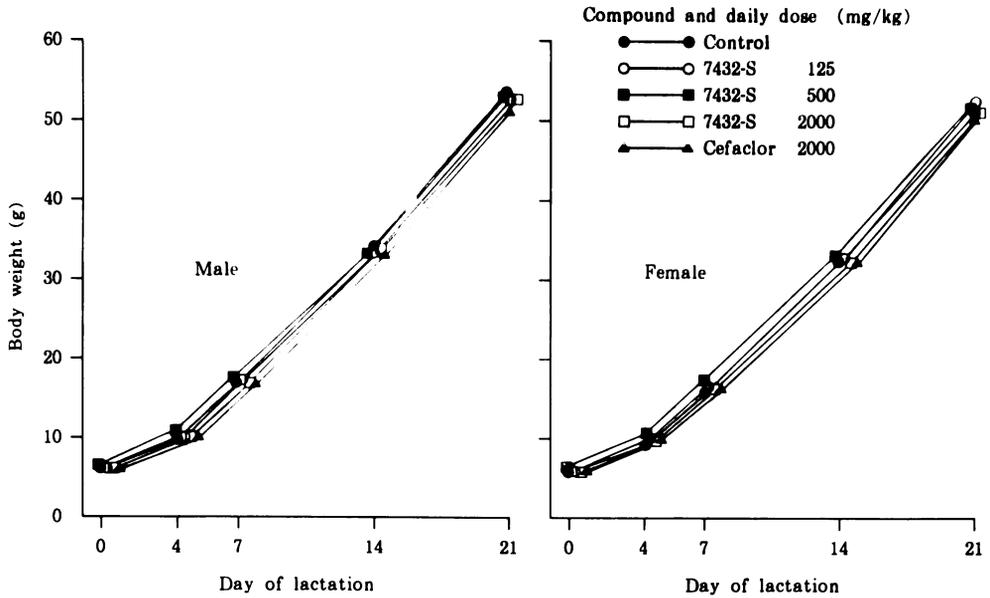


Fig. 7 Body weight of F₂ pups born from F₁ mother rats.

Table 27. Differentiation in F₂ pups

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (5% acacia)	7432-S			Cefaclor
			125	500	2000	2000
Differentiation (%)						
Auricular standing (4 day-old)						
Male		42/42 (100)	41/41 (100)	40/40 (100)	47/47 (100)	39/39 (100)
Female		46/46 (100)	39/39 (100)	37/37 (100)	49/49 (100)	41/41 (100)
Hair growth (14 day-old)						
Male		42/42 (100)	41/41 (100)	40/40 (100)	47/47 (100)	39/39 (100)
Female		46/46 (100)	39/39 (100)	37/37 (100)	49/49 (100)	41/41 (100)
Incisors teething (14 day-old)						
Male		42/42 (100)	41/41 (100)	40/40 (100)	45/47 (96)	39/39 (100)
Female		46/46 (100)	39/39 (100)	37/37 (100)	49/49 (100)	41/41 (100)
Eye opening (17 day-old)						
Male		42/42 (100)	41/41 (100)	40/40 (100)	47/47 (100)	39/39 (100)
Female		46/46 (100)	39/39 (100)	37/37 (100)	49/49 (100)	41/41 (100)

No. positive pups/No. observed pups

成期投与試験¹⁾で認めたものと同様であった。軟便と剖検時に認められた盲腸重量増加は、他の抗生物質でも認められ⁶⁻¹⁵⁾、腸内細菌叢の変化に伴う影響と考えられる¹⁰⁻¹⁵⁾し、また、流涎は、cephem系抗生物質の大量投与時に、しばしばみられる現象である^{8, 15, 16)}の

で、特に7432-S投与に特異的なものと考えられない。両検体投与各群で妊娠末期に体重抑制と摂餌量減少が認められた。体重抑制は哺育中に回復し、離乳時には、7432-S 2000 mg/kg および cefaclor 投与群で体重増加が認められた。摂餌量減少は、7432-S 2000 mg/kg

Table 28. Organ weights of 21 day-old F₂ male pups

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (5% acacia)	7432-S			Cefaclor
			125	500	2000	2000
No. of pups		22	20	20	24	20
Final body weight(g)		53.8 ± 0.8	54.0 ± 0.7	54.3 ± 1.0	53.3 ± 0.7	52.5 ± 1.3
Brain(g)		1.50 ± 0.01	1.47 ± 0.01	1.49 ± 0.01	1.47 ± 0.01	1.47 ± 0.02
		2.79 ± 0.04	2.73 ± 0.04	2.76 ± 0.05	2.77 ± 0.03	2.83 ± 0.06
Submaxil. glands(mg)		166 ± 3	172 ± 3	167 ± 4	160 ± 3	158 ± 4
		308 ± 5	319 ± 5	308 ± 5	301 ± 4	301 ± 4
Heart(mg)		260 ± 6	261 ± 6	265 ± 7	257 ± 5	263 ± 7
		483 ± 8	483 ± 7	487 ± 8	483 ± 8	503 ± 7
Lung(mg)		442 ± 6	437 ± 6	439 ± 8	438 ± 7	437 ± 11
		822 ± 9	810 ± 14	810 ± 12	824 ± 13	833 ± 9
Kidneys(g)		0.56 ± 0.01	0.55 ± 0.01	0.57 ± 0.01	0.55 ± 0.01	0.53 ± 0.02
		1.04 ± 0.01	1.02 ± 0.01	1.04 ± 0.01	1.03 ± 0.01	1.02 ± 0.01
Liver(g)		1.99 ± 0.04	2.06 ± 0.06	2.05 ± 0.07	1.97 ± 0.04	1.93 ± 0.07
		3.69 ± 0.04	3.81 ± 0.06	3.76 ± 0.06	3.68 ± 0.03	3.66 ± 0.06
Spleen(mg)		260 ± 11	249 ± 10	269 ± 10	250 ± 10	255 ± 14
		480 ± 17	460 ± 15	493 ± 12	466 ± 14	481 ± 19
Cecum(g)		0.63 ± 0.03	0.72 ± 0.04	0.77 ± 0.04**	0.73 ± 0.03*	0.70 ± 0.05
		1.18 ± 0.05	1.32 ± 0.07	1.41 ± 0.06**	1.37 ± 0.05**	1.31 ± 0.08
Pituitary(mg)		2.2 ± 0.1	2.3 ± 0.1	2.3 ± 0.1	2.2 ± 0.1	2.3 ± 0.1
		4.1 ± 0.1	4.3 ± 0.1	4.3 ± 0.1	4.2 ± 0.1	4.4 ± 0.1
Thyroids(mg)		6.2 ± 0.2	6.7 ± 0.3	6.0 ± 0.2	5.9 ± 0.2	6.4 ± 0.3
		11.6 ± 0.4	12.4 ± 0.5	11.2 ± 0.4	11.1 ± 0.3	12.2 ± 0.4
Thymus(mg)		228 ± 8	236 ± 6	250 ± 7	231 ± 7	228 ± 7
		423 ± 11	438 ± 11	459 ± 10*	434 ± 12	435 ± 12
Adrenals(mg)		14.6 ± 0.3	14.0 ± 0.4	13.6 ± 0.3*	14.3 ± 0.4	14.1 ± 0.4
		27.1 ± 0.5	25.9 ± 0.6	25.0 ± 0.6**	26.9 ± 0.6	26.9 ± 0.5
Testes(mg)		245 ± 5	249 ± 5	248 ± 8	238 ± 4	234 ± 6
		456 ± 8	462 ± 7	454 ± 9	448 ± 6	447 ± 9
Prostate(mg)		23.2 ± 1.0	22.5 ± 0.6	23.4 ± 0.8	20.6 ± 0.7*	22.1 ± 0.8
		43.2 ± 1.8	41.7 ± 1.1	43.0 ± 1.0	38.7 ± 1.1*	42.2 ± 1.2
Seminal vesicle(mg)		8.2 ± 0.2	8.2 ± 0.2	7.6 ± 0.2*	7.5 ± 0.2*	7.4 ± 0.2*
		15.2 ± 0.4	15.2 ± 0.4	14.0 ± 0.3*	14.2 ± 0.4	14.2 ± 0.3

Upper figures: (Mean±SE) of absolute organ weight

Lower figures: (Mean±SE) of relative organ weight to 100 g of body weight

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

Table 29. Organ weights of 21 day-old F₂ female pups

Item	Daily dose (mg/kg)	Control (5% acacia)	7432-S			Cofactor
			125	500	2000	2000
No. of pups		22	20	20	24	20
Final body weight(g)		52.9 ± 0.6	53.3 ± 0.8	52.9 ± 0.9	52.3 ± 0.8	51.4 ± 1.1
Brain(g)		1.45 ± 0.01	1.42 ± 0.01	1.46 ± 0.02	1.44 ± 0.01	1.42 ± 0.01*
		2.76 ± 0.04	2.68 ± 0.03	2.77 ± 0.04	2.76 ± 0.03	2.77 ± 0.05
Submaxil. glands(mg)		175 ± 3	170 ± 3	164 ± 2**	164 ± 3**	159 ± 3**
		332 ± 5	320 ± 5	312 ± 5*	315 ± 5*	310 ± 6**
Heart(mg)		253 ± 6	251 ± 4	252 ± 5	252 ± 5	253 ± 7
		478 ± 6	472 ± 6	477 ± 6	482 ± 9	491 ± 8
Lung(mg)		439 ± 7	416 ± 6*	420 ± 8	427 ± 4	423 ± 7
		831 ± 11	782 ± 9**	795 ± 10*	819 ± 12	825 ± 10
Kidneys(g)		0.58 ± 0.01	0.57 ± 0.01	0.56 ± 0.02	0.56 ± 0.01	0.56 ± 0.02
		1.10 ± 0.01	1.06 ± 0.01*	1.06 ± 0.02	1.08 ± 0.01	1.08 ± 0.02
Liver(g)		1.97 ± 0.04	2.04 ± 0.06	2.01 ± 0.05	2.01 ± 0.04	1.95 ± 0.07
		3.73 ± 0.04	3.82 ± 0.06	3.79 ± 0.03	3.84 ± 0.04	3.77 ± 0.07
Spleen(mg)		292 ± 19	275 ± 9	264 ± 11	262 ± 10	261 ± 10
		547 ± 32	515 ± 15	498 ± 15	501 ± 17	506 ± 12
Uterus(mg)		28.9 ± 0.8	27.4 ± 1.0	27.6 ± 0.9	27.8 ± 0.7	27.7 ± 0.8
		54.7 ± 1.7	51.6 ± 2.1	52.1 ± 1.3	53.4 ± 1.5	54.2 ± 2.0
Cecum(g)		0.66 ± 0.03	0.74 ± 0.02*	0.73 ± 0.04	0.71 ± 0.02	0.70 ± 0.04
		1.24 ± 0.06	1.39 ± 0.03*	1.38 ± 0.06	1.35 ± 0.05	1.35 ± 0.06
Pituitary(mg)		2.6 ± 0.0	2.6 ± 0.0	2.6 ± 0.1	2.6 ± 0.1	2.6 ± 0.1
		5.0 ± 0.1	4.8 ± 0.1	5.0 ± 0.1	5.1 ± 0.1	5.1 ± 0.1
Thyroids(mg)		6.9 ± 0.2	7.0 ± 0.3	6.3 ± 0.3	6.7 ± 0.2	6.2 ± 0.3
		13.0 ± 0.5	13.2 ± 0.6	12.0 ± 0.5	12.8 ± 0.4	12.0 ± 0.3
Thymus(mg)		241 ± 5	252 ± 8	254 ± 8	244 ± 5	243 ± 10
		457 ± 11	473 ± 13	478 ± 11	468 ± 10	471 ± 17
Adrenals(mg)		15.1 ± 0.4	14.4 ± 0.3	14.4 ± 0.4	14.9 ± 0.4	14.8 ± 0.6
		28.5 ± 0.6	27.1 ± 0.7	27.2 ± 0.6	28.4 ± 0.5	28.7 ± 0.9
Ovaries(mg)		14.9 ± 0.6	15.3 ± 0.6	15.1 ± 0.5	15.5 ± 0.4	14.6 ± 0.6
		28.3 ± 1.2	28.7 ± 1.1	28.6 ± 0.7	29.6 ± 0.6	28.3 ± 1.0

Upper figures: (Mean±SE) of absolute organ weight

Lower figures: (Mean±SE) of relative organ weight to 100 g of body weight

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

および cefaclor 投与群で哺育4日まで持続したが、以後回復し、離乳時には、摂餌量増加が検体投与全群で認められた。体重と摂餌量に関するこのような変化は、他の cephem 系抗生物質の場合にも同様に認められており^{8, 9, 17)} 7432-S に特徴的な変化ではない。剖検時、7432-S 投与群で盲腸重量の増加、500 mg/kg 以上の用量投与群で副腎重量の増加 2000 mg/kg 投与群で胸腺重量の減少が認められ、ceftiofur 投与群でもほぼ同様の変化がみられた。副腎重量増加および胸腺重量減少は、他の cephem 系抗生物質でも報告されており^{8, 9, 18)} この種の抗生物質の大量投与による非特異的ストレスによるものと思われる。また、これら、ラットの血液学的検査および血液生化学検査では、両検体投与群とも毒性を示唆する変化は認められなかった。このほか母動物に投与と検体の影響と考える死亡例はみられず、分娩、哺育に関しても異常は認められなかったことから 7432-S の母動物に対する影響は、質的に他の cephem 投与の場合と同様であり、かつ軽微であると考えられる。

出生後の F₁ 仔について、哺育期間中、両検体投与群で低体重が認められ、7432-S 2000 mg/kg および cefaclor 投与群で離乳後も低体重が持続した。雌ラットでは、両投与群とも 5 週齢または 7 週齢から対照群と同様の推移を示し、妊娠および哺育中も変化がみられなかった。このような体重変化は、他の cephem 系抗生物質のラット周産期および授乳期投与試験^{8-9, 17, 19, 20)} でも同様に認められ、母動物における摂餌量の減少や軟便などの二次的な栄養障害が原因と考えられる。7432-S 125 mg/kg 投与群で 4 日齢と 7 日齢以後に生存率が低下したが、子宮脱や胸部硬結のみられた母動物における仔の死亡や淘汰が反映されたものであり、検体投与の直接的な影響による生存率低下とは考えられなかった。生後 21 日齢時の剖検で F₁ 仔に、両検体投与群とも、この種の抗生物質に一般的にみられる盲腸重量増加は認められなかった。このことは、母動物に投与した両検体が乳汁を介して仔へ移行しても、他の抗生物質に比べ、盲腸内細菌叢に及ぼす影響は少ないものと思われる。もっとも、これら 7432-S 投与群の盲腸重量減少は、生殖能検査後の屠殺ラットでは認められないのでいわば一時的な変化であり、重大な毒性を示唆する変化とは考えられない。7432-S 500 mg/kg 以上の投与群で胸腺重量の減少、ceftiofur 投与群で胸腺と肝臓重量の減少が認められたが、これについても一過性変化であり、問題とすべものとは考えられなかった。出生時の外形観察において、7432-S の 125 mg/kg 投与群で曲尾が 2 例、2000 mg/kg 投与群で胸骨裂とアザラシ肢の合併異常が 1 例みら

れたが、発現頻度および異常の型の両者から考えて、7432-S 投与に起因して発現したものとは考えられない。また、離乳時の骨格観察においても、異常、変異および化骨遅延に関して検体起因性と考えられるものは全くなかった。哺育期間中の発育分化および反射機能、離乳後の性成熟日齢、オープンフィールド試験、複合型水迷路試験においては、特記すべき変化を認めなかった。F₁ 雌ラットの性周期についてはいずれも正常であった。また、10 週齢で実施した生殖能検査において、交尾率、妊娠率、分娩、哺育に異常は認められなかった。胎仔 (F₂) 観察用ラットにおいて、7432-S 2000 mg/kg 投与群で黄体数、着床数、生存胎仔数の減少、分娩ラットにおいて、7432-S 500 mg/kg 投与群で出産仔数、出生仔数、出生時生存率の減少が認められた。しかし、胎仔観察用ラットと分娩ラット両者における各群の着床数および生存仔 (出生仔数、生存胎仔数) を集計して統計的解析を行ったところ、これらの指標に関しては、いずれの投与群も対照群との間に有意差が認められなかった。従って、上記の 7432-S 2000 mg/kg 投与群や 500 mg/kg 投与群に認められたリッターデータの減少は、いずれも偶発的な変化と考えられ、7432-S 投与の影響によって惹起されたものとは考えられない。生殖能検査後の F₁ ラットの器官重量、血液学的検査、血液生化学検査においては、両検体投与群とも特に問題となるような変化は認められなかった。

胎仔 (F₂) の骨格および内部器官観察、F₂ 出生仔の生存、体重、発育分化および器官重量に関しても、両検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

以上の成績により、7432-S は、母動物に対し体重および摂餌量減少、一部器官の重量変化をおこすが、分娩、哺育に異常が認められず、出生仔 (F₁) に対して低体重がみられたものの発育分化、反射機能、情動性、学習、性成熟、生殖能ならびに F₂ 仔 (胎仔、出生仔) などに影響を及ぼさないものと考えられる。従って、7432-S 経口投与によるラット周産期および授乳期投与試験における最大無影響量は次のように推察される。

F ₀ 母動物	毒性	125 mg/kg/日以下
	分娩、哺育	2000 mg/kg/日
F ₁ 仔	離乳前の体重、	
	器官重量	125 mg/kg/日以下
	離乳後の体重	500 mg/kg/日
	生存性、発育分化、	
	反射機能、行動、	
	性成熟、生殖能、	
	血液学的検査、	

血液生化学検査.

離乳後の器官重量 2000 mg/kg/日

F₂仔 胎仔, 出生仔 2000 mg/kg/日

(試験実施期間: 1986年1月~1986年7月)

謝 辞

実験に御協力頂いた原 勝巳, 安東正則, 吉田豊彦, 村中理一, 葺石米孝, 竹川祐司, 金森 進, 宮後正志, 平柴正広, 内田浩則, 松尾恵美, 吉崎敏夫, 高野亨治, 池内滋郎, 宮後直子, 村岡義博, 古川 仁, 大利喜代子の諸氏に深謝する。

文 献

- 1) 長谷川靖彦, 竹川祐司: Cephem系経口抗生物質7432-Sの生殖に及ぼす影響(2) ラットにおける胎仔器官形成期投与試験. *Chemotherapy* 37 (S-1): 990~1025, 1989
- 2) BIEL, B. C.: Early age difference in maze performance in the albino rats *J. Gen. Psychol.* 56: 439~453, 1940
- 3) BUTCHER, R. E., SCOTT, W. J., KAZMAIER, K. and RITTER, E. J.: Postnatal effects in rats of prenatal treatment with hydroxyurea. *Teratology* 7: 161~166, 1973
- 4) 小林文彦, 矢原 功, 吉崎敏夫, 村岡義博: Cephem系経口抗生物質7432-S (ceftibuten)のラットにおける1ヵ月亜急性毒性試験. *Chemotherapy* 37 (S-1): 816~832, 1989
- 5) 長谷川靖彦, 原 勝巳: Cephem系経口抗生物質7432-Sの生殖に及ぼす影響(1) ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験. *Chemotherapy* 37 (S-1): 972~989, 1989
- 6) 大高忠彦, 川崎 一, 古橋忠和, 須藤鎮世, 野村 章, 清水康資, 仲澤政雄: Cefuroximeのラット生殖に及ぼす影響に関する研究. *Chemotherapy* 27 (S-6): 245~272, 1979
- 7) 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
- 8) 長谷川靖彦, 安東正則: 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. *Chemotherapy* 35 (S-1): 404~434, 1987
- 9) 内田 孝, 小谷吉春: Cefotetan (YM09330)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(5): 767~783, 1982
- 10) SAVAGE, D. C. and DUBOS, R.: Alteration in the mouse cecum and its flora produced by antibacterial drugs *J. Exp. Med.* 128: 97~110, 1968
- 11) DUBOS, R., SCHAEDELER, R. W. and STEPHENS, M.: The effect of antibacterial drugs on the fecal flora of mice *J. Exp. Med.* 117: 231~243, 1963
- 12) IMAI, A. Fecal flora and cecal weight in mice given validamycin A. *実験動物* 23: 215~224, 1974
- 13) 今井 章, 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
- 14) 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
- 15) 増田 裕, 鈴木善雄, 小比木丘: Cephadrineの実験動物に対する毒性試験および胎仔に対する影響について. *Chemotherapy* 23 (1): 37~68, 1975
- 16) 長谷川隆司, 三好幸二, 清水康資, 野村 章, 仲澤政雄, 原田喜男: Cefaclorの急性, 亜急性ならびに慢性毒性試験. *Chemotherapy* 27 (S-7): 765~811, 1979
- 17) 柴田正勝, 玉田尋通: Cefotetan (YM09330)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
- 18) 古橋忠和, 加藤育雄, 野村 章, 仲吉 洋: Ceftazidimeの安全性に関する研究(IX)ラットにおける周産期および授乳期投与試験. *Chemotherapy* 31 (S-3): 968~986, 1983
- 19) 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): 687~700, 1979
- 20) BALDWIN, J. A., SCHARDEIN, J. L., 幸嶋祥巨: BRL14151K および BRL25000の生殖試験(第2報)ラットにおける周産期および授乳期投与試験. *Chemotherapy* 31 (S-2): 252~262, 1983

REPRODUCTION STUDIES ON 7432-S

4. PERINATAL AND POSTNATAL STUDY IN RATS

YASUHIKO HASEGAWA and MICHIO ITOH
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.
3 - 1 - 1, Futaba-cho, Toyonaka, Osaka 561, Japan

A new oral antibiotic, 7432-S, was given by gavage to F_0 rat dams of the Sprague-Dawley strain by gavage at doses of 125, 500 and 2000 mg/kg/day from day 17 of pregnancy through the lactating period, and its effects were investigated on parturition and nursing behavior of F_0 dams and growth and development of F_1 postnatal offspring. The reference compound cefaclor was given at 2000 mg/kg/day in the same manner.

For F_0 dams, soft stools were observed in every dosed group. Decreased spontaneous activity at late pregnancy and salivation at the lactating period were also noted in a few dams of the 7432-S 2000 mg/kg and cefaclor groups. Suppression of body weight gain and food consumption was noted in every dosed group at late pregnancy. Suppressed food consumption continued up to day 4 of lactation in the 7432-S 2000 mg/kg and cefaclor groups. The gestation period, parturition and nursing behavior were normal in all dosed groups.

For F_1 postnatal offspring, low body weight was observed at the preweaning period in every dosed group, and even at the postweaning period in the 7432-S 2000 mg/kg and cefaclor groups. There were no changes attributable to the treatment with 7432-S or cefaclor on viability, external appearance, differentiation, skeletal system, reflex functions, behaviors, sexual maturity and reproductive performance, nor were there any changes found in organ weights, hematology and blood chemistry after the reproductive performance test. No adverse effects were found on the F_2 fetuses and postnatal pups from the reproductive performance test of the F_1 rats.