

## 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

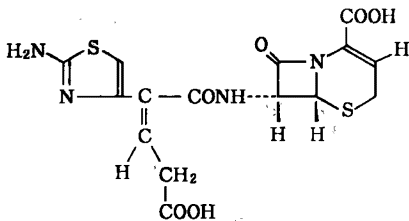
長谷川靖彦・原 勝巳

塩野義製薬株式会社研究所\*

新規経口セフェム剤 7432-S の妊娠前および妊娠初期投与試験を Sprague-Dawley 系ラットを用いて行い、cefaclor の影響と比較した。7432-S は 500, 1000 および 2000 mg/kg/日、cefaclor は 2000 mg/kg/日の用量を経口投与した。両検体投与各群で軟便や下痢が認められ、一部のラットで腹部膨満や流涎がみられた。体重増加は、雄ラットの 7432-S 2000 mg/kg および cefaclor 投与群で抑制されたが、雌ラットでは着変はなかった。摂餌量は、両検体投与各群で、雌雄ラットとも、投与初期に一時的に抑制されたが、その後、7432-S の雄ラットでは増加、または、増加の傾向を示した。性周期、交尾、妊娠に対して検体投与の影響は認められず、雌雄ラットの繁殖性は、両検体投与各群とも正常であった。また、妊娠末期胎仔の生存性、発育、外部形態、骨格、内部器官についても、問題とすべき変化や異常はなかった。雌雄ラットの剖検所見、器官重量、血液学的検査および血液生化学分析では、これら検体投与に特異的な毒性は認められなかった。以上の成績から、7432-S は、2000 mg/kg/日の経口投与を行っても、雄ラットで体重増加抑制が認められるものの、雌雄ラットの繁殖性及びに胎仔の発育と成長に対しては、全く影響を与えないと結論される。

Key words : 7432-S, 抗生物質, 妊娠前・妊娠初期投与, 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、ラットにおける妊娠前および妊娠初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-amino-4-thiazolyl)-4-carboxy-2-butenoylamino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

$C_{15}H_{14}O_6N_4S_2$

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

実験には日本クレア(株)より購入した Sprague-Dawley 系 (Jcl : SD) ラットを使用した。雄ラットは 3 週齢 (体重 : 40~60 g), および 4 週齢 (体重 : 75~80 g), 雌ラットは 7 週齢 (体重 : 145~175 g) でそれぞれ入手し、7 日間の予備飼育を経て実験に供した。これらラットは室温  $23 \pm 1^\circ C$ , 相対湿度  $55 \pm 10\%$ , 12 時間照明 (午前 8 時から午後 8 時まで点燈), 室内換気 15 回/時に調整されたバリエーシステム空調室で飼育した。動物はポリカーボネートケージ (日本クレア(株)製, 262 W  $\times$  425 D  $\times$  150 Hmm) に 1 匹ずつ収容し、固型飼料 (日本クレア(株) CA-1 を  $121^\circ C$ , 7 分間オートクレーブ滅菌したもの) および飲水 (水道水を孔径  $30 \mu$ ,  $3 \mu$  のフィルター濾過後, 流水殺菌燈を照射したものを自動給水, またはボトル給水) は自由に摂取させた。

雄ラットは 6 週齢時に各投与群に 24 匹ずつランダムに配分した。雌ラットは 8 週齢より 3 週間の膈脂垢検査を行い、11 週齢時に正常性周期を示すラットを 1 群 24 匹ずつランダムに配分した。

## 2. 検体および投与方法

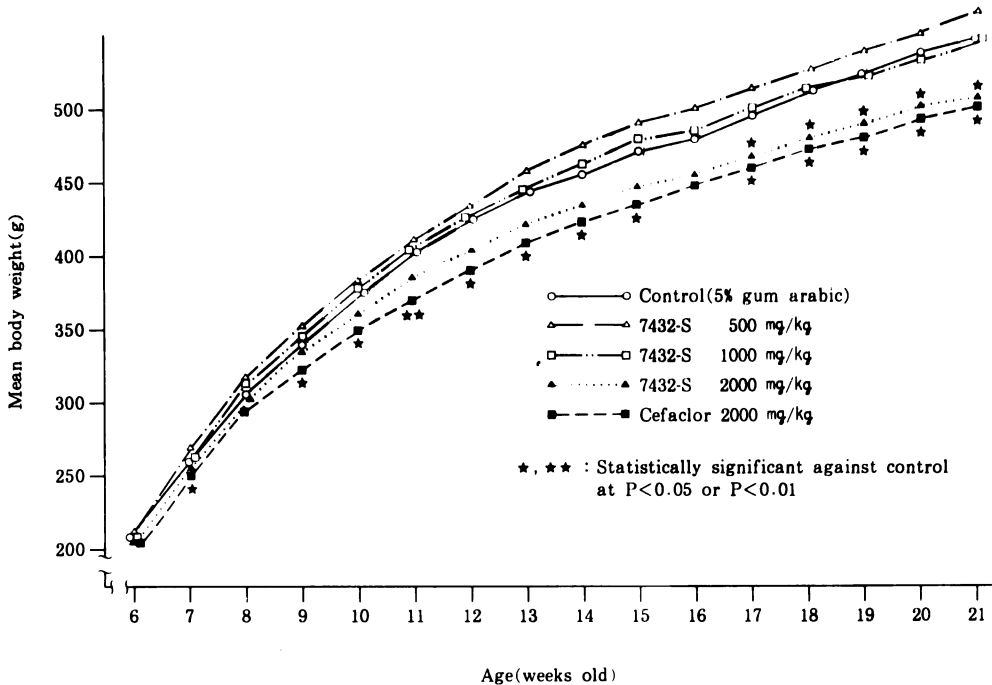


Fig. 2. Body weight change of male rats given 7432-S or cefaclor by gavage.

投与検体の調製は投与ごとに毎回行った。すなわち、被験物質 7432-S 原末 (lot No. 48801, 力価:  $838.7 \mu\text{g}/\text{mg}$  および 4Y805, 力価:  $897.2 \mu\text{g}/\text{mg}$ ) または比較対照物質として用いた cefaclor 原末 (lot No. 294GK4A, 力価:  $997 \mu\text{g}/\text{mg}$ ) とアラビアゴム末 (関東化学 Test No. 905H5124) を用時秤量後, 乳鉢を用いて投与量の最高濃度である  $0.25 \text{ g}$  (力価: 以下同様) /ml 懸濁液を調製した。7432-S  $0.125 \text{ g}/\text{ml}$  および  $0.0625 \text{ g}/\text{ml}$  懸濁液は  $0.25 \text{ g}/\text{ml}$  懸濁液をそれぞれ 5% アラビアゴム水溶液で希釈して調製した。

本剤の臨床投与経路は内服が予定されているので, 検体はラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。雄ラットには, 6 週齢より雌ラットとの同居開始までの 9 週間, さらに同居期間中も投与を続け, 最終的に 21 週齢の解剖前日まで, 1 日 1 回連続投与した。雌ラットには 11 週齢より雄ラットとの同居開始までの 16 日間, 同居期間中, さらに交尾成立ラットでは妊娠 7 日まで, 1 日 1 回連続投与した。

### 3. 投与量

1 群 8 匹よりなる成熟処女ラットに 7432-S の 1000, 2000 および 4000  $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$  を 14 日間連続経口投与し

た予備試験で死亡例はなかった。投与 2 日目と 3 日目に 1000 および 2000  $\text{mg}/\text{kg}$  投与群の少数例に立毛や眼瞼下垂がみられ, 4000  $\text{mg}/\text{kg}$  投与群では全例に立毛, うずくまり, 眼瞼下垂または傾眼様症状などがみられた。4000  $\text{mg}/\text{kg}$  投与群の 1~3 例では, これらの症状が毎日みられた。また, 本群では発情期の出現間隔の延長傾向がみられた。これらの成績を考慮し, 7432-S の投与量は, 最高用量として 2000  $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$  を設定し, 以下公比 2 で減じ, 1000  $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$  と 500  $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$  の計 3 用量を設定した。また, cefaclor の投与量は, 7432-S の最高用量に合わせて, 2000  $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$  とした。

対照群には, 媒体として用いた 5% アラビアゴム水溶液を投与した。投与容量はいずれの投与群でも 8 ml/kg とした。雄ラットおよび交尾成立前の雌ラットでは, 毎週 1 回測定した体重を基準にして投与容量を算定し, 次回算定まで同一容量を投与した。交尾成立雌ラットでは, 妊娠 0 日の体重を基準にして算出した容量を投与し, 以後, 投与容量の変更は行わなかった。

### 4. 観察項目

#### 1) 一般状態および性周期

ラットの一般状態を毎日観察した。雌ラットの膣脂垢

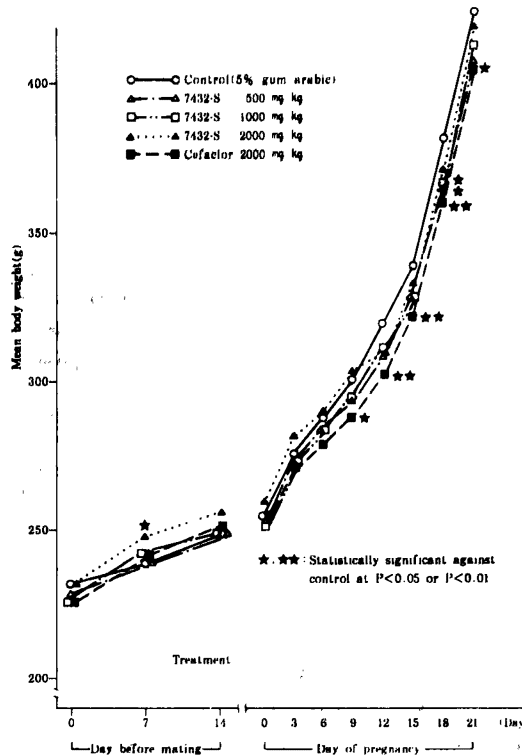


Fig. 3. Body weight change of female rats given 7432-S or cefactor by gavage before mating and in early pregnancy.

検査を、同居開始前16日間と同居開始後交尾が成立するまで、毎日行った。

#### 2) 体重測定

雄ラットの体重測定は6週齢より21週齢まで週1回定期的に行った。雌ラットについては、11週齢より交尾成立まで毎週1回、また、交尾成立後は妊娠0, 3, 6, 9, 12, 15, 18および21日にそれぞれ行った。

#### 3) 摂餌量測定

雄ラットの摂餌量測定は、6週齢より15週齢まで毎週1回、体重測定と同日に行った。雌ラットの摂餌量は、11週齢より13週齢まで毎週1回、また、交尾成立後は妊娠0, 6, 12, 18および21日に測定した。

#### 4) 雌雄ラットの同居交配

検体投与を継続しつつ雄ラットが15週齢、雌ラットが13週齢に達したとき、同一投与用量群の雌雄ラットをランダムに組合わせて同居させた。同居期間中は毎朝雌ラットの膈脂垢検査を行い、膈内に精子あるいは膈栓を認めた場合を交尾成立とし、その日を妊娠0日とした。

これら雌雄ラットの同居期間は2週間を限度とした。しかし、この間に偽妊娠様膈脂垢像を呈したラットは、偽妊娠期間と想定された日数を加えて同居期間を延長させた。また、これらの同居で、交尾は成立したが雌ラットを妊娠させなかった雄ラットは、さらに無処置正常雌ラットと同居させ、交尾能および繁殖性を調べた。

#### 5) 剖検及び胎仔観察

交尾成立雌ラットは妊娠21日で、また雄ラットはすべての同居交配が終了した21週齢で屠殺・解剖した。ラットはエーテル麻酔下で開腹し、ヘパリンを添加した注射筒で後大静脈から採血した後、これら血液を血液学的検査用と血液生化学分析用に分けた。ラットはその後直ちに放血致死させ、主要器官の肉眼的観察を行い、脳、心臓、肺、腎臓、肝臓、脾臓、胸腺、副腎、甲状腺、脳下垂体、顎下腺、盲腸（内容物を含む）、生殖器（雄は精巣、精のう、腹部前立腺、雌は卵巣および不妊ラットではさらに子宮）の各重量を測定した。また、雄ラットでは精巣上体についても観察を行い、重量測定器官と

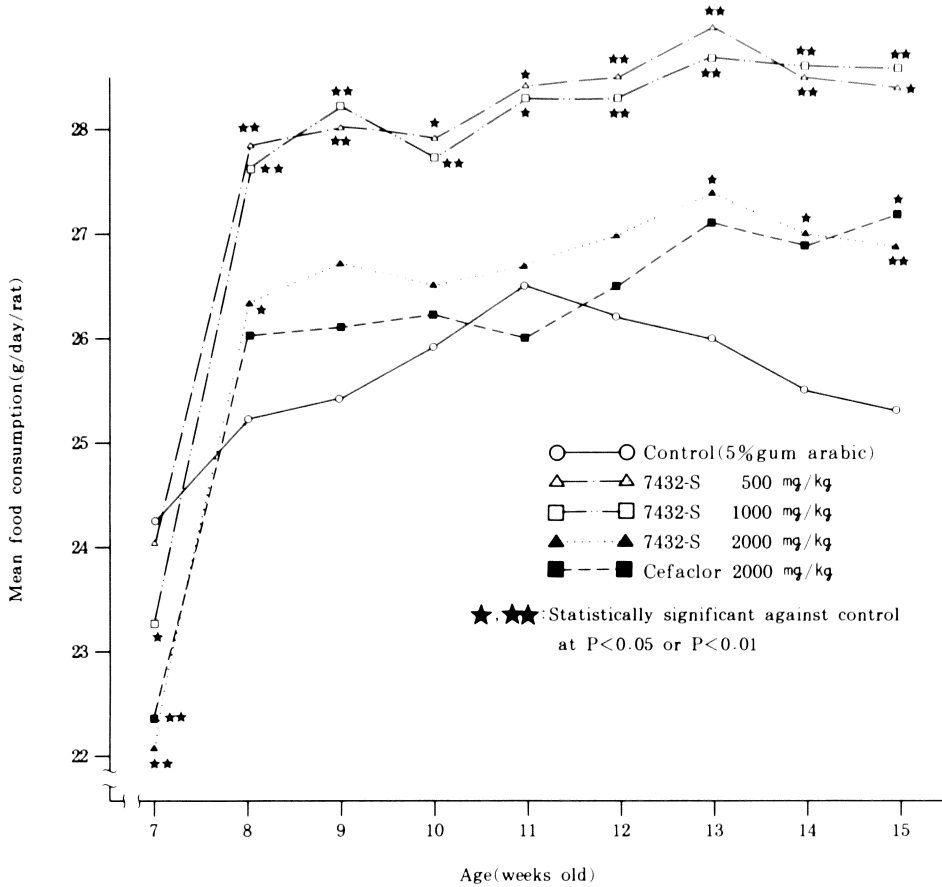


Fig. 4. Food consumption of male rats given 7432-S or cefaclor by gavage.

もに10%中性緩衝ホルマリン溶液に固定・保存した。剖検時に異常を認めた諸器官および交尾は認めたが不妊であった(交尾不妊)ペアのラットの精巣、精巣上体、卵巣、子宮などについて、常法に従いパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン(H-E)染色後、光学顕微鏡下で観察した。

妊娠母ラットは解剖時、卵巣黄体数を数え、子宮内胎仔につき生存、死亡、浸軟、吸収を調べた。生存胎仔は体重、胎盤重量を測定し、性、および外形異常の有無を観察した。1腹の約半数の生存胎仔について、内臓除去・剥皮後70%エタノール溶液で固定し、アリザリンレッドS骨染色標本を作製して、実体顕微鏡下で観察を行った。残りの約半数の生存胎仔について、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。

#### 6) 血液学的検査および血液生化学分析

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。

血液生化学分析用血液は、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(ジ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)、総コレステロール(酵素法)、総ビリルビン(アルカリアゾビリルビン法)の11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

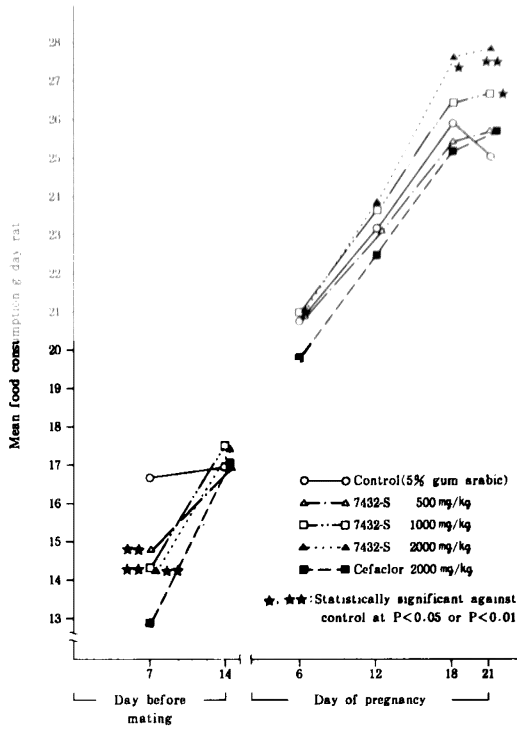


Fig. 5. Food consumption of female rats given 7432-S or cefaclor by gavage before mating and in early pregnancy.

Table 1. Mating and fertility data of rats given 7432-S or cefaclor by gavage

Compound and daily dose (mg/kg)	Control (5% gum arabic)	7432-S			Cefaclor
		500	1000	2000	2000
<b>Mating index (%)</b>					
Male	100 (24/24)	100 (23/23)	100 (22/22)	100 (23/23)	100 (23/23)
Female	100 (24/24)	100 (23/23)	100 (22/22)	100 (23/23)	100 (23/23)
<b>Fertility index (%)</b>					
Male	100 (24/24)	96 (22/23)	95 (21/22)	96 (22/23)	100 (23/23)
Female	100 (24/24)	96 (22/23)	95 (21/22)	96 (22/23)	100 (23/23)

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

Fertility index

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

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

Table 2. Fetal development in mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage before mating and in early pregnancy

Item	Compound and daily dose (mg/kg)	Control (5% gum arabic)		7432-S		Cefaclor
				500	1000	2000
No. of mothers		24	22	21	22	23
No. of corpora lutea		16.7±0.3 <sup>+</sup>	16.7±0.7	16.7±0.5	15.9±0.4	15.4±0.7
No. of implants		15.7±0.4	14.8±0.5	15.2±0.5	15.3±0.4	14.3±0.6
Implantation ratio(%)		94	88 <sup>*</sup>	91	96	93
No. of fetuses						
Live		353	304	299	318	312
Resorbed		23	21	21	18	17
Macerated		0	0	0	0	0
Dead		0	0	0	0	0
Fetal viability(%)		94	94	93	95	95
Sex ratio(male/female)		1.21(193/160)	0.99(151/153)	1.05(153/146)	1.05(163/155)	1.11(164/148)
Litter size		14.7±0.4	13.8±0.5	14.2±0.5	14.5±0.4	13.6±0.6
Boby weight of live fetuses(g)	Male	5.23±0.02	5.12±0.04 <sup>*</sup>	5.05±0.03 <sup>**</sup>	5.19±0.03	5.29±0.03
	Female	4.90±0.03	4.87±0.03	4.86±0.03	5.01±0.03 <sup>*</sup>	5.00±0.02 <sup>*</sup>
Placental weight(mg)		482±5	493±6	491±7	518±7 <sup>**</sup>	505±6 <sup>**</sup>
Types and numbers of external anomalies		1(ST,AA,SLT) 1(HA) 1(EC,DC)	1(TL,AA,SLT)	0	1(TL,AA,SLT)	1(SSJ)

+ : Mean±SE

Implantation ratio : (No. of implants/No. of corpora lutea)×100

Fetal viability : (No. of alive fetuses/No. of implants)×100

ST : Short tail, AA : Anal atresia, SLT : Short lower trunk, HA : Hypoplasia of auricula of ear(R)

EC : Exencephaly, DC : Duplicitas, TL : Taillessness, SSJ : Short and small upper jaw

\*, \*\*: Statistically significant against control at p&lt;0.05 or P&lt;0.01

Table 3. Incidence of skeletal anomalies in fetuses from mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage before mating and in early pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of mothers	No. of specimens	No. of specimens with anomalies (%)	No. and types of anomalies
Control (5% gum arabic)	24	182	2 (1.1)	1: Complicated anomaly (main: vertebrae) 1: Skull anomaly and duplicitas mediocaudalis parallela
7432-S	500	22	2 (1.3)	1: Complicated anomaly(main: vertebrae) 1: Knotty ribs from IV to XI(both sides)
	1000	21	2 (1.3)	1: Complicated anomaly(main: vertebrae) 1: Partial sternoschisis (VI)
	2000	22	3 (1.9)	1: Complicated anomaly(main: vertebrae) 1: Partial sternoschisis (V, VI) 1: Knotty ribs from VII to XI(right side)
Cefaclor 2000	23	162	1 (0.6)	1: Anomaly of anterior facial part

ン値から計算により求めた。

## 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のち、

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  $\chi^2$  検定 (Yates の補正つき) で行った。

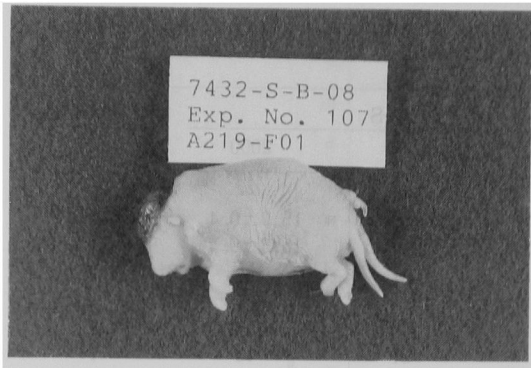


Fig. 6. Exencephaly and duplicitas  
Control group.



Fig. 8. Anury, anal atresia and short lower trunk  
7432-S 500 mg/kg group.

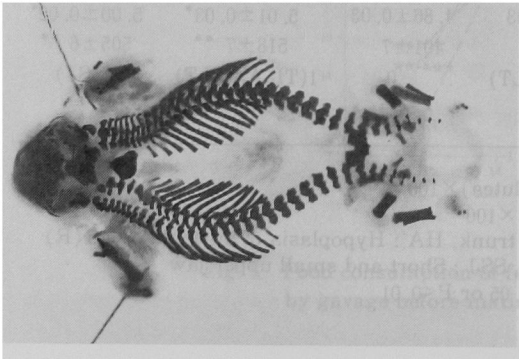


Fig. 7. Absence of cranial bones and two sets of axial bones (The skeletal specimen of the fetus shown in Fig. 6.)  
Control group.

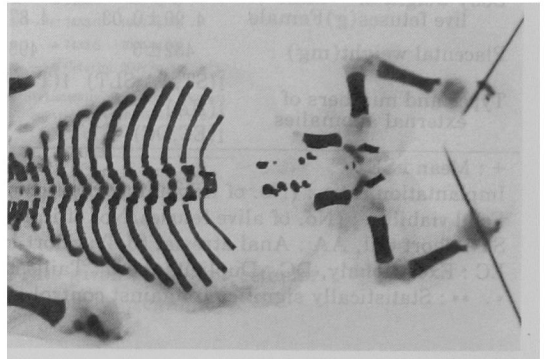


Fig. 9. Vertebral anomaly (The skeletal specimen of the fetus shown in Fig. 8.)  
7432-S 500 mg/kg group.

胎仔体重および胎盤重量については、個体を標本単位として統計解析を行い、その結果、有意差が認められた場合は、さらに、同腹効果を考慮して、1腹の平均値を1標本単位として Mann-Whitney の順位和検定を行った。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。なお、Table には、個体単位の統計解析結果を示した。

## II. 実験成績

### 1. 一般状態

7432-S および cefaclor 両検体投与各群の雌雄ラットで、投与 2~3 日目頃に始まって投与期間を通して、断続的な軟便や下痢がみられた。これらの軟便や下痢は、投与終了まで継続する例もあり、7432-S 2000 mg/kg

投与群の雄ラットで最も顕著であった。検体投与各群の雌雄ラットで、投与に伴って流涎がみられた。これらの流涎は、7432-S 2000 mg/kg 投与群と cefaclor 投与群の雄ラットで多発した。また、検体投与各群の雌雄ラットの少数で腹部膨満が認められた。検体起因性の中毒死例は全くなかった。

### 2. 体重

雄ラットの体重を Fig. 2 に、雌ラットの体重を Fig. 3 に示した。雄ラットの体重増加は、7432-S 2000 mg/kg 投与群で 17 週齢以降、cefaclor 投与群で 7 週齢以降、いずれも投与終了時まで、対照群に比し有意に抑制された。しかし、7432-S の 500 および 1000 mg/kg 投与群では、終始、対照群との間に有意差はなかった。妊娠前の雌ラットの体重増加は、検体投与群とも対照群とも

Table 4. Incidence of retarded ossification and minor change in the skeletal system in fetuses from mother rats by gavage orally 7432-S or cefaclor before mating and in early pregnancy

Item	Compound and daily dose (mg/kg)	Control (5% gum arabic)	7432-S			Cefaclor
			500	1000	2000	2000
No. of mothers		24	22	21	22	23
No. of specimens		182	158	153	162	162
<b>Retarded ossification</b>						
Stainless or incomplete ossification						
Sternebrae		38(20.9) <sup>+</sup>	28(17.7)	17(11.1)*	15(9.3)**	17(10.5)*
Thoracic vertebrae						
I - IV		2(1.1)	3(1.9)	1(0.7)	4(2.5)	5(3.1)
V - VIII		0	0	1(0.7)	2(1.2)	0
IX - XIII		6(3.3)	5(3.2)	5(3.3)	7(4.3)	10(6.2)
Hyoid bone		11(6.1)	1(0.6)*	4(2.6)	5(3.1)	3(1.9)
No. of coccygeal vertebrae (Mean ± SE)		6.3 ± 0.1	6.2 ± 0.1	6.2 ± 0.1	6.3 ± 0.1	6.5 ± 0.1*
Metacarpalia less than 4/4 <sup>a)</sup>		0	0	2(1.3)	0	0
Metatarsalia less than 5/5 <sup>a)</sup>		29(15.9)	28(17.7)	35(22.9)	22(13.6)	13(8.0)*
<b>Minor change</b>						
Fourteen rib		1(0.6)	3(1.9)	0	1(0.6)	7(4.3)
Lumbar rib		56(31.1)	63(40.1)	32(20.9)*	57(35.4)	69(42.6)*
Sacralization or lumbarization		5(2.8)	3(1.9)	1(0.7)	4(2.5)	1(0.6)
Asymmetric arch of atlas		1(0.6)	2(1.3)	1(0.7)	1(0.6)	4(2.5)

+ : Incidence with(%)

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

\*, \*\*: Statistically significant against control at P&lt;0.05 or P&lt;0.01

Table 5. Incidence of visceral anomalies in fetuses from mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage before mating and in early pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of mothers	No. of specimens	No. of specimens with anomalies (%)	No. and types of anomalies
Control (5% gum arabic)	24	171	8 (4.7)	5: Ventricular septal defect 1: Direct opening of hepatic vein into right atrium 1: Microlentia, folded retina and deformity of vitreum 1: Hydronephrosis
7432-S 500	22	146	6 (4.1)	1: Overriding aorta and ventricular septal defect 3: Ventricular septal defect
1000	21	146	2 (1.4)	2: Abnormal running of hepatic vein 2: Hydronephrosis
2000	22	156	4 (2.6)	2: Ventricular septal defect 1: Overriding aorta and ventricular septal defect
Cefaclor 2000	23	150	3 (2.0)	1: Abnormal branching of great vessels 3: Ventricular septal defect

同様であった。妊娠中の雌ラットの体重増加は、cefaclor 投与群で、妊娠中期以降に抑制された。

### 3. 摂餌量

雄ラットの摂餌量を Fig. 4 に、雌ラットの摂餌量を

Fig. 5 に示した。雄ラットの場合、7432-S の 1000 および 2000 mg/kg 投与群と cefaclor 投与群で、投与開始 1 週間の摂餌量が対照群に比し有意に減少した。

しかし、7432-S の 500 および 1000 mg/kg 投与群



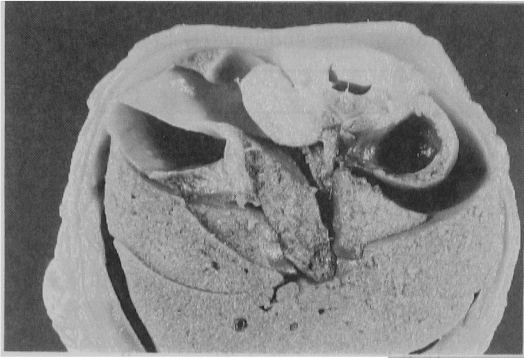


Fig. 10. Hydronephrosis  
Control group.



Fig. 12. Overriding aorta and ventricular septal defect  
7432-S 2000 mg/kg group.

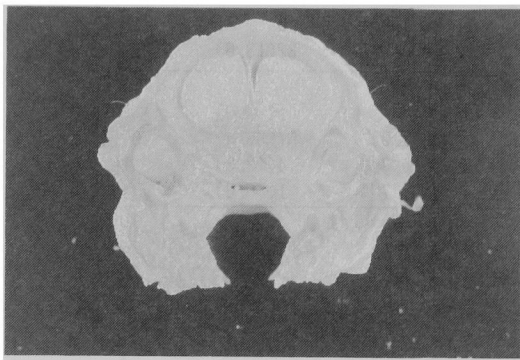


Fig. 11. Microlentia, folded retina and deformity of vitreum  
Control group.

では8週齢以降、2000 mg/kg 投与群では8週齢および13週齢以降、また、cefaclor 投与群では15週齢時にそれぞれ摂餌量の有意な増加がみられた。雌ラットでは雄と同様、投与開始1週間の摂餌量は、検体投与各群とも対照群に比し、有意に減少した。7432-Sの1000および2000 mg/kg 投与群の摂餌量は、妊娠後期に有意に増加した。

#### 4. 性周期

検体投与を開始してから交尾成立までの雌ラット性周期は一部のラットで偽妊娠様の膣脂垢像を呈したが、ほとんどのラットは正常性周期を繰り返し、7432-Sおよびcefaclor 投与による影響を全く認めなかった。

#### 5. 交配・妊娠成績

雌雄ラットの同居交配成績を Table 1 に示した。交尾率は、対照群を含め、7432-S および cefaclor の各投与群いずれも100%であった。交尾成立雌ラットの妊

娠率も95%以上の高値を示し、これら投与群と対照群の間に有意差はみられなかった。なお、交尾は認められたが不妊であった7432-S 500, 1000 および 2000 mg/kg 投与群の各1例のペアの雄は無処置正常雌ラットとそれぞれ再同居させた結果500 および 2000 mg/kg 投与群では交尾、妊娠とも成立した。しかし、1000 mg/kg 投与群では交尾は成立したが不妊であった。

#### 6. 胎子に対する影響

胎子生存性、胎子体重、胎盤重量および外形異常の成績を Table 2 に示した。

##### 1) 胎子生存性

母ラットの卵巣黄体数および妊卵着床数は7432-S、cefaclor の各投与群とも対照群と有意差がなかった。妊卵着床率は7432-S 500 mg/kg 投与群で対照群に比べ有意に減少した。しかし、7432-Sの1000と2000 mg/kg 投与群の妊卵着床率は、いずれも対照群に比し有意差はなかった。7432-S および cefaclor 各投与群の生存胎子数、胎子生存率も対照群との間に有意差を認めなかった。

##### 2) 胎子体重および胎盤重量

雄胎子体重は7432-Sの500および1000 mg/kg 投与群で対照群に比し有意に減少し、雌胎子体重は7432-S 2000 mg/kg 投与群および cefaclor 投与群で有意に増加した。また、胎盤重量は7432-S 2000 mg/kg 投与群および cefaclor 投与群で対照群に比し有意に増加した。しかし、これらはごくわずかな変動であり、また、1腹の平均値を1標本単位とする統計学的解析を行った結果、何れの項目も対照群に比し有意性は認められなかった。

##### 3) 胎子外形異常

Table 6. Organ weights of male rats given 7432-S or cefaclor by gavage for 15 weeks

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	Final body weight (g)	Brain (g)	Heart (g)	Lung (g)	Kidney (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Submaxil-Thymus (g)	Thyroid (mg)	Pituitary (mg)	Adrenal (mg)	Testis (g)	Ventral prostate (g)	Seminal vesicle (g)	Caecum (g)	
Absolute organ weight	Control (5% gum arabic)	549 ± 13	2.14 ± 0.01	1.34 ± 0.02	1.79 ± 0.17	3.14 ± 0.07	18.80 ± 0.60	0.95 ± 0.04	0.72 ± 0.02	289 ± 19	20.0 ± 0.7	13.7 ± 0.4	48.8 ± 1.5	3.81 ± 0.09	0.63 ± 0.04	0.56 ± 0.02	7.1 ± 0.3
		567 ± 13	2.17 ± 0.02	1.36 ± 0.03	1.61 ± 0.05	3.27 ± 0.11	18.21 ± 0.62	0.95 ± 0.04	0.75 ± 0.02	262 ± 20	20.7 ± 0.9	13.9 ± 0.3	51.5 ± 1.8	3.73 ± 0.06	0.54 ± 0.03	0.56 ± 0.02	11.7 ± 0.7
		549 ± 10	2.15 ± 0.02	1.28 ± 0.02	1.50 ± 0.03	3.19 ± 0.04	17.95 ± 0.37	0.91 ± 0.03	0.74 ± 0.01	269 ± 18	19.1 ± 0.9	13.0 ± 0.3	52.5 ± 1.4	3.77 ± 0.05	0.55 ± 0.03	0.51 ± 0.02	13.1 ± 0.9
		509 ± 9	2.14 ± 0.02	1.17 ± 0.02	1.45 ± 0.03	3.16 ± 0.06	15.34 ± 0.34	0.81 ± 0.02	0.72 ± 0.02	235 ± 12	18.7 ± 0.6	12.5 ± 0.2	52.0 ± 1.7	3.72 ± 0.06	0.51 ± 0.03	0.50 ± 0.02	21.3 ± 1.4
Relative organ weight to 100g body weight	Cefaclor	504 ± 14	2.14 ± 0.02	1.19 ± 0.04	1.42 ± 0.03	3.27 ± 0.12	20.41 ± 0.76	0.90 ± 0.04	0.72 ± 0.02	184 ± 12	20.4 ± 0.9	12.9 ± 0.4	63.8 ± 2.8	3.97 ± 0.06	0.51 ± 0.03	0.50 ± 0.02	14.2 ± 0.8
		Control (5% gum arabic)	0.39 ± 0.01	0.25 ± 0.00	0.33 ± 0.04	0.57 ± 0.01	3.41 ± 0.05	0.17 ± 0.01	0.13 ± 0.00	53 ± 3	3.7 ± 0.1	2.5 ± 0.1	9.0 ± 0.3	0.70 ± 0.02	0.12 ± 0.01	0.10 ± 0.00	1.28 ± 0.03
		7432-S 500	0.39 ± 0.01	0.24 ± 0.00	0.28 ± 0.01	0.58 ± 0.01	3.20 ± 0.05	0.17 ± 0.01	0.13 ± 0.00	46 ± 3	3.7 ± 0.1	2.5 ± 0.1	9.1 ± 0.2	0.66 ± 0.02	0.10 ± 0.01	0.10 ± 0.00	2.05 ± 0.08
		1000	0.39 ± 0.01	0.23 ± 0.00	0.28 ± 0.01	0.59 ± 0.01	3.27 ± 0.04	0.17 ± 0.01	0.14 ± 0.00	49 ± 3	3.5 ± 0.2	2.4 ± 0.1	9.7 ± 0.3	0.69 ± 0.02	0.10 ± 0.01	0.09 ± 0.00	2.39 ± 0.16
Cefaclor	2000	0.42 ± 0.01	0.23 ± 0.00	0.29 ± 0.01	0.62 ± 0.01	3.01 ± 0.05	0.16 ± 0.01	0.14 ± 0.00	46 ± 2	3.7 ± 0.1	2.5 ± 0.0	10.2 ± 0.3	0.73 ± 0.02	0.10 ± 0.01	0.10 ± 0.00	4.15 ± 0.24	
	Control (5% gum arabic)	0.43 ± 0.01	0.24 ± 0.00	0.28 ± 0.01	0.65 ± 0.01	4.04 ± 0.07	0.18 ± 0.00	0.14 ± 0.00	37 ± 2	4.1 ± 0.2	2.6 ± 0.1	12.6 ± 0.4	0.80 ± 0.02	0.10 ± 0.01	0.10 ± 0.00	2.79 ± 0.11	
	7432-S 500	0.43 ± 0.01	0.24 ± 0.00	0.28 ± 0.01	0.65 ± 0.01	4.04 ± 0.07	0.18 ± 0.00	0.14 ± 0.00	37 ± 2	4.1 ± 0.2	2.6 ± 0.1	12.6 ± 0.4	0.80 ± 0.02	0.10 ± 0.01	0.10 ± 0.00	2.79 ± 0.11	
	1000	0.43 ± 0.01	0.24 ± 0.00	0.28 ± 0.01	0.65 ± 0.01	4.04 ± 0.07	0.18 ± 0.00	0.14 ± 0.00	37 ± 2	4.1 ± 0.2	2.6 ± 0.1	12.6 ± 0.4	0.80 ± 0.02	0.10 ± 0.01	0.10 ± 0.00	2.79 ± 0.11	

+ : Mean ± SE

\* : Statistically significant against control at P &lt; 0.05 or P &lt; 0.01

Table 7. Organ weights of female rats given 7432-S or cefaclor by gavage before mating and in early pregnancy

Compound and No. of rats	Final body weight (g)	Brain (g)	Heart (g)	Lung (g)	Kidney (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Organ weights (g)						
								Submaxillary (g)	Thymus (mg)	Thyroid (mg)	Pituitary (mg)	Adrenal (mg)	Ovary (mg)	Caecum (g)
Control (5% gum arabic)	425 ± 5	1.96 ± 0.01	0.85 ± 0.01	1.14 ± 0.04	1.70 ± 0.03	13.98 ± 0.37	0.69 ± 0.03	0.47 ± 0.01	213 ± 12	14.2 ± 0.5	15.9 ± 0.4	60.2 ± 1.5	116 ± 2	4.2 ± 0.2
7432-S (500 mg/kg)	408 ± 7	1.95 ± 0.02	0.86 ± 0.02	1.08 ± 0.02	1.76 ± 0.04	13.71 ± 0.40	0.71 ± 0.03	0.50 ± 0.01	237 ± 17	13.7 ± 0.6	14.9 ± 0.3	57.5 ± 1.8	109 ± 2	5.9 ± 0.4
1000 mg/kg	413 ± 6	1.94 ± 0.02	0.83 ± 0.02	1.06 ± 0.02	1.78 ± 0.04	14.11 ± 0.39	0.72 ± 0.03	0.49 ± 0.01	200 ± 12	13.8 ± 0.5	16.1 ± 0.6	59.9 ± 1.2	114 ± 4	6.1 ± 0.3
2000 mg/kg	420 ± 5	1.95 ± 0.02	0.82 ± 0.01	1.10 ± 0.04	1.72 ± 0.02	14.34 ± 0.36	0.72 ± 0.03	0.50 ± 0.01	213 ± 13	13.9 ± 0.4	15.9 ± 0.4	63.1 ± 1.5	112 ± 3	6.6 ± 0.3
Cefaclor (2000 mg/kg)	405 ± 6	1.91 ± 0.01	0.82 ± 0.02	1.03 ± 0.01	1.78 ± 0.04	13.52 ± 0.32	0.68 ± 0.02	0.47 ± 0.01	195 ± 10	12.3 ± 0.4	15.4 ± 0.5	59.8 ± 1.8	109 ± 3	6.7 ± 0.4
Control (5% gum arabic)	24	0.46 ± 0.01	0.20 ± 0.00	0.27 ± 0.01	0.40 ± 0.01	3.29 ± 0.07	0.16 ± 0.01	0.11 ± 0.00	50 ± 3	3.3 ± 0.1	3.8 ± 0.1	14.2 ± 0.4	27 ± 1	0.99 ± 0.04
7432-S (500 mg/kg)	22	0.48 ± 0.01	0.21 ± 0.00	0.27 ± 0.01	0.43 ± 0.01	3.35 ± 0.07	0.17 ± 0.01	0.12 ± 0.00	58 ± 4	3.1 ± 0.2	3.6 ± 0.1	14.1 ± 0.5	27 ± 0	1.46 ± 0.09
1000 mg/kg	21	0.47 ± 0.01	0.20 ± 0.00	0.26 ± 0.00	0.43 ± 0.01	3.41 ± 0.07	0.17 ± 0.01	0.12 ± 0.00	48 ± 3	3.3 ± 0.1	3.9 ± 0.1	14.5 ± 0.5	28 ± 1	1.48 ± 0.07
2000 mg/kg	22	0.47 ± 0.01	0.19 ± 0.00	0.26 ± 0.01	0.41 ± 0.00	3.41 ± 0.06	0.17 ± 0.01	0.12 ± 0.00	51 ± 3	3.3 ± 0.1	3.8 ± 0.1	15.1 ± 0.4	27 ± 1	1.57 ± 0.06
Cefaclor (2000 mg/kg)	23	0.47 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.26 ± 0.00	0.44 ± 0.01	3.34 ± 0.05	0.17 ± 0.00	0.12 ± 0.00	48 ± 3	3.1 ± 0.1	3.8 ± 0.1	14.8 ± 0.4	27 ± 1	1.67 ± 0.09

+: Mean ± SE

. . . : Statistically significant against control at P &lt; 0.05 or P &lt; 0.01

Table 8. Hematological data of male rats given 7432-S or cefaclor by gavage for 15 weeks

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	RBC ( $10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)	WBC ( $10^3/\text{mm}^3$ )
Control (5% gum arabic)	23	7.55 <sup>+</sup> ±0.07	15.2 ±0.1	37.7 ±0.4	50 ±0	20.0 ±0.1	40.2 ±0.3	9.2 ±0.3
7432-S 500	23	7.35 ±0.09	15.7 <sup>*</sup> ±0.2	36.6 <sup>*</sup> ±0.4	50 ±0	21.3 <sup>**</sup> ±0.4	43.0 <sup>**</sup> ±0.6	9.7 ±0.6
1000	22	7.51 ±0.07	15.4 ±0.1	37.1 ±0.2	50 ±0	20.5 ±0.2	41.5 <sup>**</sup> ±0.4	9.4 ±0.6
2000	22	7.57 ±0.07	15.2 ±0.1	37.7 ±0.3	50 ±0	20.0 ±0.2	40.4 ±0.3	7.8 <sup>*</sup> ±0.5
Cefaclor 2000	21	7.44 ±0.12	14.5 <sup>**</sup> ±0.1	36.4 <sup>*</sup> ±0.4	49 <sup>*</sup> ±0	19.5 ±0.3	39.9 ±0.4	7.9 <sup>*</sup> ±0.4

+ : Mean ± SE

\* . . . : Statistically significant against control at  $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ 

対照群では短尾、鎖肛、下半身短躯の合併1例、右耳介形成不全1例、外脳と頸部以下二重体の合併1例 (Fig. 6 : この胎仔は骨格観察を行うため、剥皮時、内臓を調べた結果、心臓、肝臓、副腎、腎臓、尿管、精巣がそれぞれ2組認められた) がみられた。7432-Sの500および2000 mg/kg 投与群で無尾、鎖肛、下半身短躯の合併がそれぞれ1例ずつ (Fig. 8)、また cefaclor 投与群で上顎短小が1例みられた。

#### 4) 胎仔骨格観察成績

生存胎仔の骨格観察成績は Table 3 (骨格異常)、Table 4 (化骨遅延と骨格変異) にそれぞれ示した。骨格異常としては、対照群で脊椎骨を主とする複合異常1例および頭骨欠損と中後部平行性二重体の合併1例 (Fig. 7) がみられた。7432-S 500 mg/kg 投与群では脊椎骨を主とする複合異常1例 (Fig. 9)、両側第4～第11の節状肋骨1例、1000 mg/kg 投与群で脊椎骨を主とする複合異常1例、部分的胸骨裂(第6)1例、また2000 mg/kg 投与群では脊椎骨を主とする複合異常1例、部分的胸骨裂(第5、6)1例および右第7～第11の節状肋骨1例がみられた。Cefaclor 投与群では

左側無眼球を伴う前顔面部の異常が1例認められた。これら異常のうち、脊椎骨を主とする複合異常で、1000 mg/kg 投与群の1例を除く他の胎仔は、外形異常で無尾、鎖肛、下半身短躯の合併を認めたもので、また、頭骨欠損および中後部平行性二重体の胎仔は、外脳と頸部以下二重体の合併を認めたものであった。Cefaclor 投与群の骨格異常胎仔は、上顎短小の外形異常を認めたものであった。

化骨遅延としては、胸骨片化骨遅延が7432-S 投与群で用量作用関係を持って減少し、また7432-S 500 mg/kg 投与群で舌骨化骨遅延例の有意な減少がみられた。Cefaclor 投与群では胸骨片および中足骨の化骨遅延が対照群に比し、有意に減少した以外に変化をみなかった。

骨格変異は、腰肋痕が7432-S 1000 mg/kg 投与群で対照群に比し有意に減少し、また、cefaclor 投与群で有意に増加した以外変化をみなかった。

#### 5) 胎仔内部器官観察成績

生存胎仔の内部器官の異常は Table 5 に示した。異常としては、対照群で心室中隔欠損5例、肝静脈が右心房に直接連絡したものの1例、右側水腎1例 (Fig. 10)、

Table 9. Hematological data of mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage before mating and in early pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	RBC ( $10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)	WBC ( $10^3/\text{mm}^3$ )
Control (5% gum arabic)	24	5.11 <sup>+</sup> ±0.08	11.5 ±0.1	29.3 ±0.4	58 ±0	22.5 ±0.3	39.5 ±0.4	8.5 ±0.3
7432-S 500	22	5.18 ±0.07	11.7 ±0.1	29.6 ±0.3	57 ±0	22.5 ±0.2	39.4 ±0.3	8.0 ±0.4
1000	21	5.33 <sup>*</sup> ±0.05	11.9 ±0.1	30.3 <sup>*</sup> ±0.3	57 ±0	22.2 ±0.2	39.3 ±0.4	8.7 ±0.3
2000	22	5.10 ±0.07	11.6 ±0.1	28.9 ±0.4	57 <sup>*</sup> ±0	22.7 ±0.4	40.3 ±0.6	8.9 ±0.3
Cefaclor 2000	23	5.17 ±0.06	11.6 ±0.1	29.0 ±0.3	56 <sup>**</sup> ±0	22.3 ±0.3	40.0 ±0.4	8.5 ±0.3

+ : Mean ± SE

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

および小水晶体、網膜の皺形成、硝子体変形が1例 (Fig. 11) みられた。7432-S 500 mg/kg 投与群では心室中隔欠損3例、心室中隔欠損と騎乗大動脈の合併1例、および肝静脈の異常走行2例、1000 mg/kg 投与群では水腎2例を認めた。7432-S 2000 mg/kg 投与群では心室中隔欠損2例、心室中隔欠損と騎乗大動脈の合併1例 (Fig. 12) および右側の総頸動脈と鎖骨下動脈が大動脈弓より直接分岐したもの1例がみられた。Cefaclor 投与群では心室中隔欠損が3例認められた。これらの異常の発現率で対照群に比し有意差のあるものはなかった。

軽度な変化として検体投与群で腎盂拡張、尿管拡張、胸腺遺残、肺動脈分岐変異、脳底動脈の橋の位置でのループ形成、無気肺等を認めたが、これらは全て対照群でも発現し、発現頻度が対照群に比し有意に増加するものはなかった。

## 7. 解剖成績

### 1) 雄ラットの解剖成績

器官重量を Table 6 に示した。剖検所見としては、

いずれの投与群でも著変をみなかった。同一投与用量群の雌ラットおよび無処置正常雌ラットとの同居交配において、いずれの雌ラットとも交尾はしたが妊娠させなかった7432-S 1000 mg/kg 投与群の雄1例の精巣では病理組織学的検査の結果、間質水腫を伴う精子無形成の精細管が若干認められた。器官重量において、7432-S 2000 mg/kg 投与群および cefaclor 投与群の解剖時体重は対照群に比し有意に低値であったため、絶対重量では低値を示す器官が散見された。絶対および相対重量ともに同方向の変化を示したのは7432-S 各投与群における盲腸重量の用量作用関係のある増加、さらに7432-S 2000 mg/kg 投与群における心臓および肝臓重量の減少、また、cefaclor 投与群における盲腸および副腎重量増加と胸腺重量減少であった。

### 2) 雌ラットの解剖成績

妊娠ラットの器官重量を Table 7 に示した。剖検所見では特記すべき変化がみられなかった。器官重量としては7432-S および cefaclor の各投与群で盲腸重量が対照群に比し有意に増加した以外、著変をみなかった。

Table 10. Blood biochemistry data of male rats given 7432-S or cefaclor by gavage for 15 weeks

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	Glucose (mg/dl)	T. prot-ein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G (ratio)	Creatinine (mg/dl)	Urea-N (mg/dl)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	ALP (mU/ml)	LDH (mU/ml)	Choles-terol (mg/dl)	T. Billi-rubin (mg/dl)
Control (5% gum arabic)	23	189 <sup>*</sup> ± 5	6.4 ± 0.0	3.7 ± 0.0	1.4 ± 0.0	0.58 ± 0.01	22 ± 0	62 ± 2	37 ± 1	219 ± 11	123 ± 19	61 ± 2	0.10 ± 0.00
7432-S	23	190 ± 5	6.1 <sup>**</sup> ± 0.1	3.7 ± 0.0	1.5 <sup>**</sup> ± 0.0	0.61 ± 0.02	23 ± 1	64 ± 2	32 <sup>**</sup> ± 1	134 <sup>**</sup> ± 8	105 ± 7	62 ± 1	0.11 <sup>**</sup> ± 0.00
	22	201 ± 5	6.0 <sup>**</sup> ± 0.1	3.6 ± 0.0	1.5 <sup>**</sup> ± 0.0	0.56 ± 0.02	23 ± 1	62 ± 2	36 ± 2	148 <sup>**</sup> ± 10	92 ± 6	63 ± 2	0.11 <sup>**</sup> ± 0.00
	22	190 ± 4	5.8 <sup>**</sup> ± 0.0	3.5 <sup>**</sup> ± 0.0	1.6 <sup>**</sup> ± 0.0	0.49 <sup>**</sup> ± 0.01	22 ± 1	62 ± 2	38 ± 2	124 <sup>**</sup> ± 10	83 ± 6	63 ± 2	0.11 ± 0.00
Cefaclor 2000	21	185 ± 4	5.6 <sup>**</sup> ± 0.0	3.5 <sup>**</sup> ± 0.0	1.7 <sup>**</sup> ± 0.0	0.54 ± 0.02	20 <sup>**</sup> ± 1	55 <sup>**</sup> ± 2	32 <sup>**</sup> ± 1	105 <sup>**</sup> ± 7	78 <sup>*</sup> ± 6	74 <sup>**</sup> ± 2	0.10 ± 0.00

+: Mean ± SE

\*, \*\*, \* : Statistically significant against control at P &lt; 0.05 or P &lt; 0.01

Table 11. Blood biochemistry data of mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage before mating and in early pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	Glucose (mg/dl)	T. prot-ein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G (ratio)	Creati-nine (mg/dl)	Urea-N (mg/dl)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	ALP (mU/ml)	LDH (mU/ml)	Choles-terol (mg/dl)	T.Billi-rubin (mg/dl)
Control (5% gum arabic)	24	127* ± 4	5.7 ± 0.1	3.2 ± 0.0	1.3 ± 0.0	0.77 ± 0.01	26 ± 1	69 ± 4	54 ± 3	139 ± 13	103 ± 7	94 ± 3	0.11 ± 0.01
7432-S	22	128 ± 3	5.7 ± 0.1	3.3 ± 0.0	1.4 ± 0.0	0.75 ± 0.01	29* ± 1	67 ± 3	49 ± 1	140 ± 11	94 ± 5	93 ± 2	0.10 ± 0.00
1000	21	122 ± 4	5.6 ± 0.1	3.2 ± 0.1	1.4 ± 0.0	0.73 ± 0.01	28 ± 1	72 ± 4	49 ± 2	140 ± 15	98 ± 5	99 ± 3	0.12 ± 0.01
2000	22	120 ± 2	5.5 ± 0.1	3.2 ± 0.0	1.4 ± 0.0	0.72* ± 0.01	28 ± 1	70 ± 3	49 ± 2	114 ± 7	88 ± 5	100 ± 2	0.10 ± 0.00
Cefaclor 2000	23	128 ± 4	5.4* ± 0.1	3.2 ± 0.1	1.4* ± 0.0	0.74 ± 0.01	29 ± 1	73 ± 5	48 ± 2	112 ± 11	103 ± 12	100 ± 2	0.11 ± 0.00

+: Mean ± SE

\* : Statistically significant against control at P&lt;0.05

また、交尾はしたが不妊であった 7432-S の 500, 1000 および 2000 mg/kg 投与群の各 1 例の卵巣および子宮については病理組織学的検査を行ったが、変化を認めなかった。

#### 8. 血液学的検査

雄ラットの成績を Table 8, 妊娠雌ラットの成績を Table 9 にそれぞれ示した。雄ラットでは 7432-S 2000 mg/kg 投与群および cefaclor 投与群で白血球数が対照群に比し有意に減少した。その他にも軽度な変化を示す項目が散見されるが、いずれも毒性を示唆するような顕著なものはなかった。雌ラットでも 7432-S および cefaclor 各投与群と対照群との間に著変を示す項目はなかった。

#### 9. 血液生化学分析

雄ラットの成績を Table 10, 妊娠雌ラットの成績を Table 11 に示した。雄ラットでは、7432-S および cefaclor 各投与群で総タンパク質とアルブミン値の低下がみられ、またクレアチニン, GOT, GPT, ALP, LDH 値などに低下のみられる場合もあったが、これらは、いずれも、器官毒性を示唆するような強い変化ではなかった。7432-S の 500 および 1000 mg/kg 投与群で総ビリルビン値が増加したが、いずれも正常変動域内の変化であって、検体投与によるものとは考えられなかった。この他、cefaclor 投与群で総コレステロール値が増加した。雌ラットの場合も、検体投与各群と対照群の間に有意差を認める項目が散見されるが、毒性を示唆するものはなかった。

### Ⅲ. 考 察

新規 cephem 系経口抗生物質である 7432-S の 500, 1000 または 2000 mg/kg/日を雄ラットに 15 週間、雌ラットに約 25 日間連続して経口投与したところ、各投与群の雌雄ラットとも投与初期から断続的に、あるいは継続して軟便や下痢がみられ、一部ラットでは投与を重ねるに従い流涎や腹部膨満もみられた。また、剖検時盲腸重量が、雄ラットでは用量作用関係をもって著明に増加し、雌ラットでは投与休止 2 週間後においてもなお有意な増加が認められた。しかし、観察期間中 7432-S 投与に起因した死亡例はみられなかった。Cefaclor 2000 mg/kg/日投与群でも同様の現象がみられた。軟便・下痢や腹部膨満は、盲腸重量の増加と関連し、penicillin 系や cephem 系抗生物質を投与したマウスやラットに共通してみられ、腸内細菌叢の変化に伴う影響と考えられている<sup>1-6)</sup>。また、流涎は cephem 系抗生物質の経口および静脈内投与により、しばしばみられる現象であ

る<sup>7, 8)</sup>。

雄ラットにおいて体重増加は 7432-S 2000 mg/kg 投与群で投与後期に有意に抑制された。また、7432-S 投与群の摂餌量は、投与初期一時的に、用量作用関係をもって減少したが、それ以降は逆に増加、またはその傾向を持続した。Cefaclor 投与群の体重は投与初期から、終始、有意に抑制されたが、摂餌量は投与初期の一時的な減少を除き、ほとんど対照群と同様であった。雌ラットの体重には著変はなかったが、摂餌量は各投与群とも投与初期、一時的に減少した。このように、体重変化と摂餌量の間に関連性はみられなかった。しかし、これら体重増加抑制のみみられる 7432-S 2000 mg/kg および cefaclor 投与群雄ラットの血液生化学分析では、総タンパクとアルブミン値などの低下がみられたことから、体重増加抑制の原因として、軟便や下痢による栄養吸収障害が推察される。このような高用量、長期投与での体重増加抑制は、同様に軟便・下痢や盲腸重量の増加のみみられる cephradine<sup>7)</sup>, cefaclor<sup>8)</sup>, cefadroxil<sup>9)</sup> などの同種抗生物質に共通してみられる変化であり、本剤に特異的な変化とはいえない。

解剖成績で、盲腸重量の増加のほかに、7432-S 2000 mg/kg 投与群雄ラットで心臓および肝臓重量の減少がみられた。しかし、このような現象は他のいくつかの cephem 系抗生物質の高用量をラットに連続投与した実験でも認められており<sup>1-12)</sup>、7432-S 投与による特異的なものではない。

7432-S 投与は雌ラットの性周期に悪影響を及ぼさず、同一投与用量群の雄ラットとの同居交配における交尾率と妊娠率はいずれも高値を示し、対照群と全く差がみられなかった。卵巣黄体数、妊卵着床数、妊卵着床率も正常であり、生存胎仔数、胎仔生存率、性比なども全て正常であった。従って、7432-S 2000 mg/kg 投与でも雌雄の配偶子の形成、排卵、交尾、受精、妊卵の初期発生および着床、妊娠維持などに全く影響を及ぼさないといえる。

妊娠末期の生存胎仔体重および胎盤重量も 1 腹の平均値を 1 標本単位として統計学的解析を行った結果、検体投与各群と対照群との間に差を認めなかった。生存胎仔の外形、骨格および内部器官観察で少数の異常例を認められたが、いずれも、発現頻度は低く、用量作用関係もみられず、対照群あるいは背景データにみられる奇形<sup>13, 14)</sup>であり、7432-S 投与に起因した異常とは考えられない。また、検体投与群で、化骨遅延を示唆する所見は認められず、骨格変異の各項目についても著変は認められなかった。従って、7432-S 2000 mg/kg 投与でも、胎仔



の発育に影響を与えないし催奇形性も認められないといえる。なお、ceftiofur 2000 mg/kg 投与の場合も 7432-S 同様、胎仔に対して全く影響はみられなかった。

以上のように、7432-S 投与により雄ラットでは体重、摂餌量、器官重量、血液学的検査および血液生化学分析値などに若干変化がみられ、また雌ラットでは摂餌量の一時的な抑制および盲腸重量の増加がみられたが、同様の変化は ceftiofur 投与によっても認められており、両検体投与による雌雄ラットに対する影響には、質的な差はなかった。また、7432-S を連続投与しても雌雄ラットの繁殖能、胎仔生存性および胎仔発育に対する影響はみられず、催奇形性も認められなかった。従って、ラット妊娠前および妊娠初期投与試験における 7432-S の最大無影響量は次のように推定される。

雄ラット	毒性 <sup>*)</sup>	< 500 mg/kg/日
	繁殖性	2000 mg/kg/日
雌ラット	毒性 <sup>*)</sup>	< 500 mg/kg/日
	繁殖性	2000 mg/kg/日
胎仔	生存性	2000 mg/kg/日
	発育	2000 mg/kg/日
	催奇形性	2000 mg/kg/日

a) 一般状態・体重・摂餌量・剖検所見・器官重量・血液学的検査・血液生化学分析の総合

(試験実施期間：1984年10月～1985年5月)

#### 謝 辞

本試験の実施に当り、技術的に御協力頂いた安東正則、吉田豊彦、伊藤道雄、岸 倉次郎、村中理一、葺石米孝、竹川祐司、宮後正志、金森 進、平柴正広、内田浩則、松尾恵美の諸氏、血液学的検査および血液生化学分析を実施して頂いた吉崎敏夫、高野草治、池内滋郎、宮後直子の諸氏、病理組織学的検査をして頂いた村岡義博、鳥井幹則、大利喜代子の諸氏に深謝する。

#### 文 献

- 1) D. C. SAVAGE and R. DUBOS : Alterations in the mouse cecum and its flora produced by antibacterial drugs. *J. Exp. Med.* 128 : 97~110, 1968
- 2) 峰下鏡雄, 村岡義博, 矢原 功, 狗田忠義, 上原今朝生, 倉本ユミノ, 岡 英子, 川口順子, 岡田照子 : マウスおよびラットにおける Cephaloglycin の毒性試験。基礎と臨床 3 : 18~44, 1969
- 3) 峰下鏡雄, 村岡義博, 矢原 功, 狗田忠義, 石川路夫, 上原今朝生, 川口順子, 岡田照子 : Cephaloglycin の毒性について。Chemotherapy 18 : 22~38, 1970
- 4) 渡辺信夫, 岩波實美, 藤井登志之 : Cefazolin sodium の毒性および胎仔への影響。Chemotherapy 18 : 528~543, 1970
- 5) 松崎明紀, 関野 実, 中村浩一, 平田明保, 酒井忠久, 阿部恵津子, 田口和博, 浅野昌子 : Cefatrizine (S-640 P) の毒性に関する研究。第 2 報。ラットの 30 日間および 102 日間経口投与における亜急性毒性。Jpn. J. Antibiot., 29 : 639~669, 1976
- 6) 森本宏一, 清水 充, 田所 規, 高橋昌三, 宮地 徹 : Cefroxadine (CGP-9000) の毒性試験。第 3 報 : 慢性毒性試験。Chemotherapy 28 (S-3) : 116~130, 1980
- 7) 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及ぼす影響について。Chemotherapy 23 : 37~68, 1975
- 8) 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
- 9) 田内清憲, 川西広明, 五十嵐章之, 前田康行, 前山由紀, 海老野耕一, 鈴木勝士, 今道友則 : Cefadroxil (S-578) の毒性に関する研究。第 3 報。ラットにおける慢性毒性。Jpn. J. Antibiot., 32 : 1259~1287, 1979
- 10) 小林文彦, 古川 仁, 長谷川紀昭, 吉崎敏夫, 原田喜男 : 6059-S のラットにおける亜急性毒性試験。Chemotherapy 28 : 1007~1028, 1980
- 11) 小林文彦, 原 勝己 : 6059-S の妊娠前および妊娠初期投与試験。Chemotherapy 28 (S-7) : 1108~1118, 1980
- 12) 小林文彦, 佐々木和則 : Cefamandole のラット交配前および妊娠初期投与試験。Chemotherapy 27 (S-5) : 649~657, 1979
- 13) 亀山義郎, 谷村 孝, 安田峯生 編 : 実験動物における自然発生奇形。先天異常 20 : 25~106, 1980
- 14) H. MORITA, F. ARIYUKI, N. INOMATA, K. NISHIMURA, Y. HASEGAWA, M. MIYAMOTO and T. WATANABE : Spontaneous malformations in laboratory animals : Frequency of external, interanal and skeletal malformation in rats, rabbits and mice. *Cong. Anom.*, 27 : 147~206, 1987

## REPRODUCTION STUDIES ON 7432-S

## 1. FERTILITY STUDY IN RATS

YASUHIKO HASEGAWA and KATSUMI HARA

Shionogi Research Laboratories, Shionogi &amp; Co., Ltd.

3-1-1, Futaba-cho, Toyonaka, Osaka 561, Japan

The effects of 7432-S, a new oral cephem antibiotic, on the fertility and reproductive performance of Sprague-Dawley rats were evaluated at dosages of 500, 1000 or 2000 mg/kg/day and compared to those of the reference compound, cefaclor, given at a dose of 2000 mg/kg/day. These compounds were administered by gavage to males for 9 weeks and to females for 16 days prior to cohabitation. The administration regimens were continued during the cohabitation period and also to pregnant females until day 7 of pregnancy. All pregnant females were autopsied on day 21 of pregnancy to examine viability, growth and anomalies of fetuses.

In each dosed group, soft stool and diarrhea were observed in male and female rats, and abdominal distension and salivation in some rats. The body weight gain was suppressed in males of the 7432-S 2000 mg/kg and the cefaclor groups, but no profound changes were found in females. Food consumption decreased transiently in males and females of each dosed group at the beginning of administration, but increased or showed a tendency to increase thereafter in males of the 7432-S groups. No effects on reproductive performance, including the sexual cycle, mating and fertility were observed in the 7432-S and cefaclor groups. No changes attributable to the treatments with 7432-S or cefaclor were found in the viability, growth, external appearance, skeletal system and visceral organs of the fetuses at term. No peculiar toxicity was revealed by autopsy findings, organ weights, hematology and blood biochemistry. These results indicate that 7432-S exerts no adverse effects on the reproductive performance of male and female rats, nor on the growth and development of fetuses, although body weight gain was suppressed in males at the highest dosage of 2000 mg/kg/day.