

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

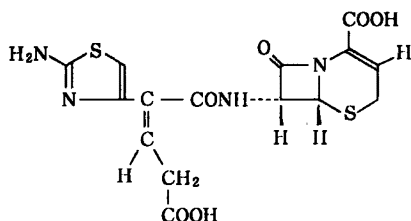
長谷川靖彦・竹川祐司

塩野義製薬株式会社研究所*

新規経口セフェム剤 7432-S の胎仔器官形成期投与試験を Sprague-Dawley 系ラットを用いて行い、cefaclor の影響と比較した。7432-S は 62.5, 250, 1000 および 4000 mg/kg/日、cefaclor は 1000 mg/kg/日を、妊娠 7 日から連続 11 日間、F₀母動物へ経口投与した。検体投与各群の F₀母動物で、体重増加は抑制されなかったが、摂餌量が減少し、摂水量が増加した。F₀母動物の妊娠期間、分娩および哺育には、全く異常はなかった。胎仔の生存性は正常であった。胎仔の子宮内発育は、7432-S 4000 mg/kg 投与群で遅延したが、胎仔の外形、骨格および内部器官観察で、有意な高頻度で発現したり、用量依存的に増加する異常はなく、両検体ともラットにおける催奇形性は認められなかった。F₁出生仔の生存性、発育分化、反射機能、行動、性成熟および生殖能などに対して検体起因性の悪影響はなかったが、出生仔の体重増加は 7432-S の 1000 と 4000 mg/kg 投与群で離乳前と離乳後を通して、そして CCL 投与群では離乳前に抑制された。

Key words: 7432-S, 抗生物質, 胎仔器官形成期投与, 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、ラットにおける胎仔器官形成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)から Sprague-Dawley 系ラット (Jcl: SD) を、雌は 7 週齢 (体重: 160~180 g) または 8 週

齢 (体重: 180~200 g)、雄は 9 週齢 (体重: 310~325 g) で購入し、1 週間の予備飼育の後に供試した。妊娠母動物作出時点で、雌ラットは 9~11 週齢、雄ラットは 10~13 週齢であった。これらの雄ラットと交尾が成立して各群へ配分した雌ラットは、ポリカーボネートケージ (日本クレア(株): 262(W)×425(D)×150(H) mm) に 1 匹ずつ個別に収容し、耳標をつけて個体識別した。飼育室は、温度 23±1℃、相対湿度 55±10%、換気 15 回/時、照明サイクル 12 時間/12 時間 (明時: 午前 8 時から午後 8 時) に調節したバリエーションシステム空調室を使用した。ラットには固型飼料 CA-1 (日本クレア(株)) を 121℃で 7 分間オートクレーブして与えた。水は水道水を 30 μm と 3 μm 径のフィルターで濾過し、流水殺菌燈を照射したものを給水瓶に入れて与えた。これら飼料と水は自由に摂取させた。

9~11 週齢の雌ラットの膈脂垢検査を行い、交配適期と判定したものを、1 対 1 で、雄と午後 3 時ないし 5 時頃から翌日の午前 8 時半ないし 10 時頃まで同居させ、膈脂垢中に精子を認めたとき交尾成立とし、この日を妊娠 0 日とした。F₀妊娠母動物は、1 群に 35 匹ずつ配分し、内 23 匹は胎仔観察用に、また 12 匹は出生仔観察用に当てた。

2. 検体および投与方法

被験物質 7432-S は Lot No. 4Y805 (力価: 897.2 μg/

mg)の原末を使用した。比較対照物質として用いた cefaclor (CCL) は、Lot No. 256GK5A (力価: 956 $\mu\text{g}/\text{mg}$)の原末を使用した。投与検体の調製は、毎回、投与前に行った。すなわち、7432-S 原末に5%アラビアゴム水溶液(媒体)を加えて、超音波法によって25%(W・力価/V)懸濁液(4000 mg/kg/日投与用)を作製した。この25%液の一部を採り6.25%(1000 mg/kg/日投与用)、1.56%(250 mg/kg/日投与用)および0.39%(62.5 mg/kg/日投与用)に、それぞれ5%アラビアゴム水溶液で希釈した。CCLについては、6.25%(1000 mg/kg/日投与用)懸濁液を同様な方法で作製した。7432-Sのヒトへの適用は内服が予定されているし、CCLも内服で用いられているので、両検体の投与経路は、胃ゾンデによる強制経口投与とした。各ラットに対する投与容量は、投与開始日の体重を基準にして体重kg当り16 mlとして算出し、以後、体重変化による変更は行なわなかった。投与回数は1日1回とし、午前中に投与した。投与期間は、妊娠7日から17日まで連続11日間とした。対照群には媒体のみを16 ml/kg/日の容量で同様に投与した。

3. 投与量

少数例の妊娠ラットを供試して行った予備試験の成績で、7432-S 4000 mg/kg (最高用量)投与群の母動物において、体重の一過性の減少、摂餌量抑制、摂水量増加はみられたが、中毒死例はなく、分娩・哺育についても、全く悪影響は認められなかった。また、本群の妊娠21日胎仔の検索で胎盤重量低下と出生仔の生後4日胎体重の抑制は認められたが、生存胎仔の外形観察で異常はみられず、胎仔および出生仔の生存性にも全く影響はなかった。これらの成績を参考として、今回の試験における7432-Sの最高用量として、母動物に対して軽度毒性用量であるが、検体投与の影響を評価するのに必要な数の胎仔・出生仔を得ることが出来ると期待される4000 mg/kg/日を設定し、以下、公比4で減じた1000、250および62.5 mg/kg/日の計4用量を設定することとした。対照物質CCLについては、野村ら¹⁾の成績を参照して1000 mg/kg/日を設定することとした。

4. 観察項目

1) F₀妊娠母動物の一般状態・体重・摂餌量・摂水量

F₀妊娠母動物の一般状態は、投与開始前日から妊娠21日まで、毎日、ほぼ定刻に観察し、さらに、投与期間中は投与後60分程度観察した。妊娠0日と妊娠7日以降妊娠21日まで、毎日、体重測定を行った。妊娠0日と妊娠6日から妊娠20日の毎日、給餌量と給水量を

測定し、妊娠1日と妊娠7日から妊娠21日の毎日、残餌量と残水量を測定した。これらの測定値より摂餌量と摂水量を算出した。

2) 妊娠末期屠殺F₀妊娠母動物の器官重量・血液学的検査・血液生化学分析および胎仔観察

胎仔観察用に配分したF₀妊娠母動物は、妊娠21日にエーテル麻酔下で開腹し、ヘパリンを添加した注射筒で下大静脈から採血した後、胎仔を入れたままの子宮と卵巣を摘出し、胎仔の生存・吸収・浸軟・死亡について調べ、卵巣の妊娠黄体を数えた。生存胎仔について外形観察と外性器による性別を行って、体重測定を行い胎盤重量を測定した。

生存胎仔は、骨格観察用および内部器官観察用に、各腹毎に、ほぼ半数ずつに分けた。骨格観察用の胎仔については、内臓除去・剥皮後70%エタノール中で固定し、アリザリンレッドS骨染色標本を作成して実体顕微鏡下で観察を行った。残りの内部器官観察用生存胎仔については、ブアン液中で固定し、粗大切片を作成し、実体顕微鏡下で観察を行った。

母動物の主要器官を剖検しつつ摘出し、重量を測定した(測定項目: 4-8)項参照)。採血した血液について、Coulter counter model Sによって血液学的検査を行った(測定項目 4-8)項参照)。また、それら血液を室温下で3000 rpm、15分間遠沈して分離した血漿について、Technicon SMAC III (C9100)システムによって血液生化学分析を行った(測定項目: 4-8)項参照)。

3) 分娩観察

出生仔観察用に当てた各群12例のF₀母動物については、妊娠20日から分娩まで連日、午前9時頃と午後4時頃に分娩を観察した。分娩を認めた場合は、生存仔と死産仔を数え、母・仔の一般状態および新生仔の外形観察と性を調べた。

4) 哺育期間中の観察

出生時(0日)・生後4日・7日・14日および21日に、母動物と仔の体重測定を行った。出生仔は離乳日(生後21日)まで毎日、生死と一般状態を観察した。生後4日に、同腹仔数を、原則として雄4匹・雌4匹になるように調整した。哺育数が8匹に満たない場合は、同群の同日齢仔を里仔して補充し8匹哺育となるようにした。同腹仔数調整後の余剰仔は調整日に屠殺し内部器官の観察を行った。これらの哺育仔は手足への入墨によって個体識別した。

出生時の出生仔(F₁)の生存率は、母動物の子宮における着床数に対する出生時での生存仔数の%で示した。

生後4日齢における生存率は、出生時の生存仔数に対する生後4日齢の生存仔数の%で示した。各週齢時におけるF₁仔の生存率は、4日齢における同腹仔数調整後の哺育仔数に対する各週齢時の生存仔数の%で示した。

生後4日に耳介開展、14日に腹部生毛・切歯萌出、17日に眼瞼開裂の観察を行った。20日に自由落下反射、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(ガルトン笛による反応)、角膜反射と痛覚反応(tail clipping)を観察した。

離乳日に各腹について、行動試験用のF₁仔(雌雄各1匹)と生殖能試験のF₁仔(雌雄各1匹)を残し、他のF₁仔(通常は各腹について雌雄各2匹)はこの時点で屠殺した。里仔のF₁仔もこの時点で屠殺した。離乳後もひきつづき飼育する仔は、イヤープランチ法で個体識別した。

5) 離乳日の観察

離乳日に、哺育母動物と屠殺用に配分したF₁仔は、エーテル麻酔下で開腹し、4-2)項と同様に採血し、血液学的検査を行った。母動物の血液については、4-2)項と同様に血液生化学分析を行った。採血後、母動物・F₁仔とも下大静脈・大動脈を切断して放血・致死させ、剖検し、器官重量測定を行った。母動物は、子宮を観察して着床痕を数え、F₁仔の出生時生存率算定に用いた。離乳仔については、剥皮後、軟調X線撮影を行って、骨格系の観察を行った。

6) F₁仔の行動試験

行動試験用に配分したF₁仔について、3週齢にオープン・フィールド試験を行い、6週齢にBielの装置²⁾を用いて複合型水迷路試験を行った。オープン・フィールド試験は、3分間観察で1試行を行い、観察項目は、区画横切り回数、立ち上り回数、洗顔・爪なめ・毛なめ回数、排便数、排尿回数、中央区画潜伏時間とした。水迷路試験は、初日に直線水路による訓練試行を5回連続して行い、翌日から連続3日間1日当り4回連続して迷路試行を行った。

1試行時間は180秒間とした。180秒以内にゴールに到達出来ず1ヶ所で止まっている場合や装置外へ脱出した時は、その箇所から手で誘導して強制的にゴールまで泳がせて20秒間休息させた後、次の試行を行った。観察項目は、スタートからゴールまでの遊泳時間、エラー回数、180秒以内にゴールへ到達出来なかった回数とした。

7) F₁仔の性成熟と生殖能検査

生殖能試験に配分したF₁仔について、4週齢時以降毎日、雌の陰開口日齢および雄のペニス形態がV型・W型・U型となる日齢を調べた。これらのF₁仔が10週齢

に達した時点で、同じ用量を投与した群内で、兄妹交配を避けて、雌雄1対1となるように組合せて同居を開始した。同居期間は2週間を限度とし、この間毎日、膈脂垢を調べて精子の有無を確認した。精子を確認したペアは、交尾成立ペアとして雌雄を分離して飼育し、雌については、妊娠20日以降毎日分娩観察を行った。分娩を確認した場合は、母・仔とも体重測定を行い、仔(F₂)については、外形観察、外生殖器による性別を行った後に屠殺し剖検した。母動物(F₁)については血液学的検査、血液生化学分析を行い、主要器官重量を測定した。雄は15週齢で屠殺し、血液学的検査、血液生化学分析および主要器官重量測定を行った。

8) 重量測定器官および血液学的検査と血液生化学分析における測定項目

i) 重量測定器官：心臓、肺、腎臓、肝臓、脾臓、副腎、胸腺、甲状腺、下垂体^{*}、顎下腺、脳^{*}、子宮^{***}、卵巣、精巣、前立腺、精のう^{**}、盲腸(内容物共)。両側性臓器は左右合わせて計量。

* : 離乳仔では測定しない

** : F₁仔の15週齢屠殺動物のみ測定

*** : F₀妊娠末期屠殺母動物では測定しない

ii) 血液学的検査項目：白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、ヘモグロビン濃度(Hb)、ヘマクリット値(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)

iii) 血液生化学分析項目：グルコース(ヘキシナーゼ法)、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(アルカリアゾビルビン法)、A/G比(総タンパク質値とアルブミン値から計算)。

9) 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)。頻度に関する検定では、 χ^2 検定(Yatesの補正付き)またはFisherの直接確率計算法で行った。これらはいずれも

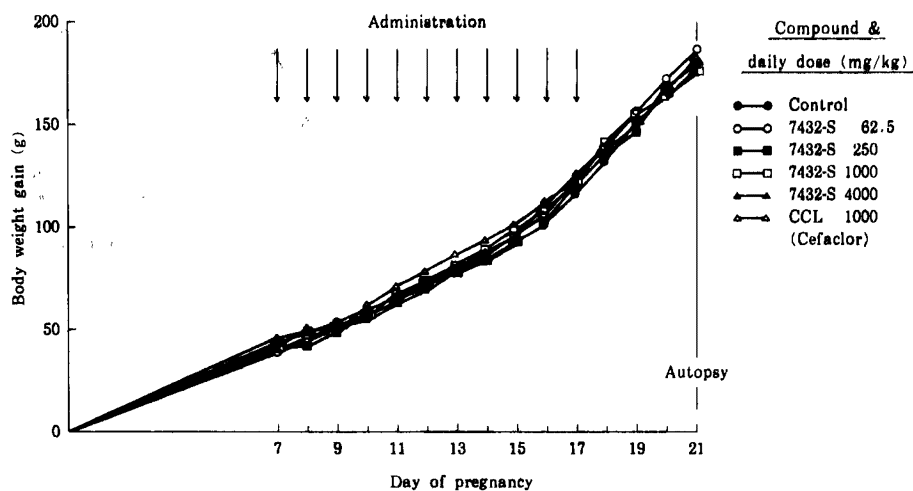


Fig. 2. Body weight gain in pregnant rats given 7432-S or cefaclor orally from day 7 through day 17 of pregnancy.

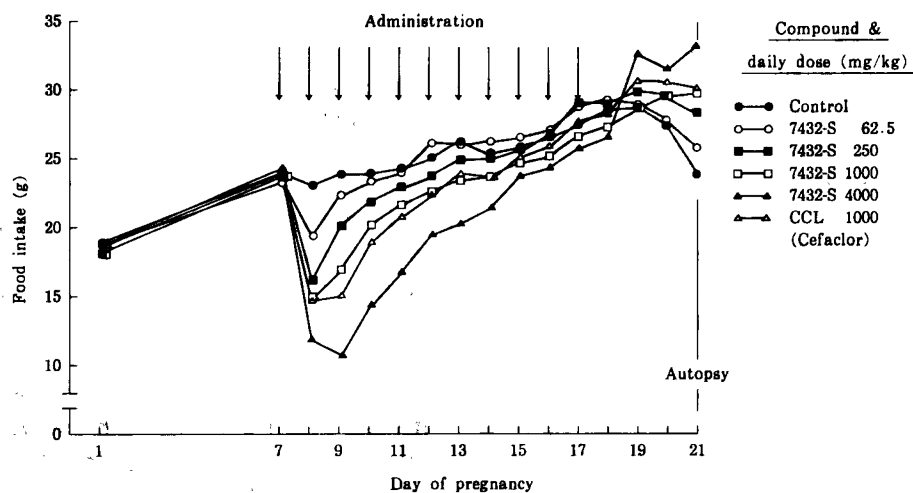


Fig. 3. Food intake in pregnant rats given 7432-S or cefaclor orally from day 7 through day 17 of pregnancy.

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_1 出生仔の生殖能試験で、黄体数、着床数、出産仔数および生存出産仔数については、Kruskal-Wallis 検定も行い、有意差のみられたときは、Dunn の方法に従って多重比較を行った。なお、Table には t 検定の結果を示した。

II. 実験成績

F。妊娠母動物に対する影響

1) 一般状態

7432-S の 250 mg/kg 以下の投与群では散発的に、そして 1000 mg/kg 以上の投与群と CCL 投与群ではほぼ全例に、検体投与後毎回、鎮静、腹臥、眼瞼下垂がみられた。これらの症状は 7432-S 4000 mg/kg 投与群で顕著であった。7432-S 1000 mg/kg 投与群の症状は、CCL 投与群に比し軽度であった。この他、7432-S 62.5 mg/kg 投与群以外の検体投与各群で軟便がみられた。

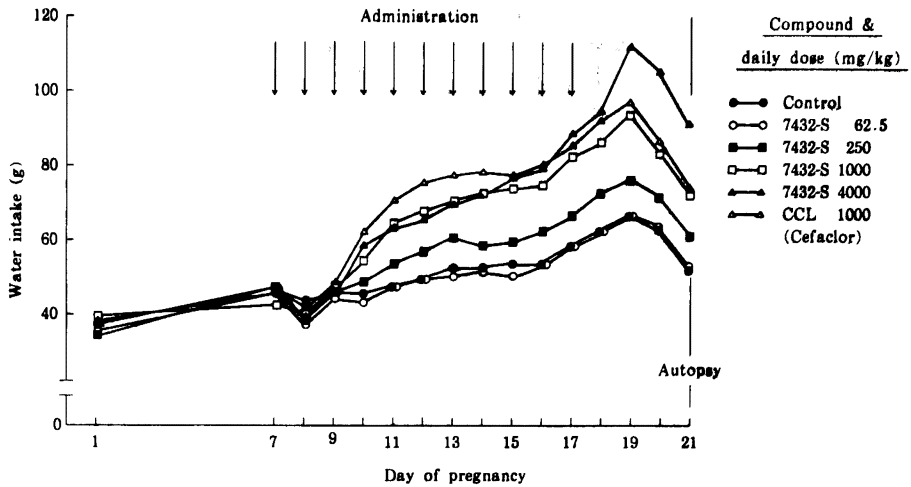


Fig. 4. Water intake in pregnant rats given 7432-S or cefaclor orally from day 7 through day 17 of pregnancy.

2) 体重

妊娠0日を基準にしたときのF₀妊娠母動物の体重増加量をFig. 2に示した。7432-S投与群の体重増加の経過は対照群と同様であった。CCL投与群の場合、投与期後半の体重増加量が軽度増加したが、投与終了後の経過は対照群と同様であった。

3) 摂餌量

F₀妊娠母動物の摂餌量をFig. 3に示した。7432-S投与群の摂餌量は、投与開始とともに対照群に比し有意に抑制された。抑制の程度と抑制期間の長さは用量依存的であった。すなわち、62.5 mg/kg投与群では妊娠8日と9日にも抑制されたが、250 mg/kg投与群では妊娠8日から13日まで抑制が継続し、1000 mg/kg投与群では同じく14日まで継続した。4000 mg/kg投与群では投与終了翌日の妊娠18日まで抑制が継続した。しかし、250、1000および4000 mg/kg投与群では、妊娠末期の摂餌量は対照群に比し有意に増加した。CCL投与群の抑制経過と妊娠末期の増加現象は、7432-S 1000 mg/kg投与群とほとんど変わらず、抑制や増加の程度も両群で同様であった。

4) 摂水量

F₀妊娠母動物の摂水量をFig. 4に示した。7432-Sの62.5と250 mg/kg投与群の摂水量は、投与開始翌日の妊娠8日にのみ対照群に比し有意に減少した。このような減少は、7432-Sの1000あるいは4000 mg/kg投与群では認められなかった。妊娠9日以降、62.5 mg/kg投与群の摂水量は対照群と同様な経過を示したが、

250 mg/kg投与群では妊娠11日より屠殺日まで、対照群に比し、終始、摂水量増加がみられた。7432-Sの1000と4000 mg/kg投与群についても妊娠10日以降に摂水量増加が認められた。7432-Sの250、1000および4000 mg/kg投与群における摂水量増加には、とくに、投与期後半以降に用量-反応性が認められた。CCL投与群の場合も妊娠10日以降に、終始、摂水量増加が認められた。本群の摂水量増加は、前半で7432-S 1000 mg/kg投与群を越えたが、後半では両群はほぼ同程度であった。

5) 剖検所見および器官重量

妊娠21日に屠殺したF₀妊娠母動物の剖検で、投与検体の毒性を示唆する所見は認められなかった。これら母動物の器官重量はTable 1に示した。絶対・相対重量に共通して、対照群に比し有意な変化が認められたものは、7432-Sの250 mg/kg投与群での下垂体重量増加、1000 mg/kg投与群での心臓重量減少、甲状腺重量減少、胸腺重量減少、4000 mg/kg投与群での胸腺重量減少、そしてCCL投与群における心臓重量減少、下垂体重量増加、胸腺重量減少と副腎重量増加であり、さらに、7432-SとCCL投与全群で盲腸重量増加が認められた。7432-Sの1000と4000 mg/kg投与群における胸腺重量減少と上記の盲腸重量増加には用量-反応性が認められた。

6) 血液学的検査

妊娠21日に屠殺したF₀妊娠母動物の血液学的検査の成績をTable 2に示した。7432-S 4000 mg/kg投与群

Table 1. Organ weights in pregnant rats on day 21 of pregnancy given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose(mg/kg)	No. of rats	Final body weight (g)	Heart (g)	Lung (g)	Kidney (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Adrenal (mg)	Thymus (mg)	Thyroid (mg)	Pituitary (mg)	Submax gl. (g)	Brain (g)	Ovary (mg)	Cecum gross (g)
Control (5% acacia)	22	405	0.88	1.11	1.70	14.37	0.69	63.0	286	15.1	13.8	0.49	1.93	121	4.8
		±7	±0.02	±0.02	±0.02	±0.35	±0.02	±1.5	±14	±0.4	±0.01	±0.01	±0.02	±4	±0.3
	23	424	0.88	1.17	1.81	14.86	0.77	60.6	275	14.0	15.0	0.51	1.97	124	6.1
		±5	±0.02	±0.05	±0.03	±0.44	±0.03	±1.4	±11	±0.4	±0.4	±0.02	±0.01	±3	±0.3
	22	408	0.84	1.08	1.81	14.34	0.73	60.0	257	14.1	15.0	0.48	1.93	119	8.4
Absolute organ weight	±5	±5	±0.02	±0.02	±0.04	±0.29	±0.02	±1.8	±12	±0.5	±0.4	±0.01	±0.02	±3	±0.6
	23	413	0.82	1.07	1.77	13.79	0.72	63.1	208	13.8	15.2	0.48	1.94	124	9.6
		±6	±0.02	±0.02	±0.04	±0.37	±0.03	±1.9	±13	±0.4	±0.5	±0.01	±0.01	±4	±0.6
	23	419	0.84	1.20	1.83	14.51	0.71	69.5	176	14.0	15.1	0.47	1.95	131	14.9
		±7	±0.02	±0.03	±0.04	±0.35	±0.02	±2.1	±10	±0.5	±0.3	±0.01	±0.02	±4	±1.0
Cefaclor	23	416	0.82	1.11	1.79	14.30	0.75	72.5	219	14.4	15.6	0.49	1.94	130	10.2
		±6	±0.02	±0.03	±0.03	±0.32	±0.02	±2.3	±11	±0.5	±0.4	±0.01	±0.01	±3	±0.7
	Control (5% acacia)		0.22	0.28	0.42	3.56	0.17	15.7	71	3.8	3.4	0.12	0.48	30	1.19
Relative organ weight to 100g body weight	7432-S		±0.00	±0.01	±0.01	±0.08	±0.00	±0.5	±4	±0.1	±0.1	±0.00	±0.01	±1	±0.07
		62.5	0.21	0.28	0.43	3.49	0.18	14.3	65	3.3	3.6	0.12	0.46	29	1.45
	250		±0.00	±0.01	±0.01	±0.08	±0.01	±0.4	±3	±0.1	±0.1	±0.00	±0.01	±1	±0.06
			0.21	0.26	0.44	3.52	0.18	14.7	63	3.4	3.7	0.12	0.47	29	2.08
	1000		±0.01	±0.01	±0.01	±0.07	±0.01	±0.5	±3	±0.1	±0.1	±0.00	±0.01	±1	±0.17
Cefaclor	250		0.20	0.26	0.43	3.33	0.17	15.3	50	3.4	3.7	0.12	0.47	30	2.32
			±0.00	±0.00	±0.01	±0.06	±0.01	±0.5	±3	±0.1	±0.1	±0.00	±0.01	±1	±0.13
	4000		0.20	0.29	0.44	3.47	0.17	16.7	42	3.4	3.6	0.11	0.47	31	3.56
			±0.01	±0.01	±0.01	±0.08	±0.00	±0.6	±2	±0.1	±0.1	±0.00	±0.01	±1	±0.24
	1000		0.20	0.27	0.43	3.44	0.18	17.4	53	3.5	3.8	0.12	0.47	31	2.46
			±0.00	±0.01	±0.01	±0.05	±0.00	±0.4	±2	±0.1	±0.1	±0.00	±0.01	±1	±0.18

Each value shows mean ± S.E.

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

Table 2. Hematological findings in pregnant rats on day 21 of pregnancy given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)
Control (5% acacia)	22	8.6 ± 0.3	5.44 ± 0.06	11.3 ± 0.1	29.7 ± 0.3	55 ± 0	20.7 ± 0.2	38.0 ± 0.2
7432-S								
62.5	23	8.4 ± 0.3	5.30 ± 0.05	11.0 ± 0.1	29.1 ± 0.3	55 ± 0	20.6 ± 0.1	37.8 ± 0.2
250	22	8.5 ± 0.3	5.36 ± 0.06	11.2 ± 0.2	29.5 ± 0.3	55 ± 0	20.7 ± 0.2	37.8 ± 0.2
1000	23	8.5 ± 0.3	5.34 ± 0.05	11.1 ± 0.1	29.2 ± 0.2	55 ± 0	20.6 ± 0.2	37.9 ± 0.2
4000	23	9.9** ± 0.3	5.34 ± 0.06	11.1 ± 0.1	29.5 ± 0.3	55 ± 0	20.8 ± 0.1	37.8 ± 0.2
Cefaclor								
1000	23	9.3 ± 0.4	5.23** ± 0.04	10.9* ± 0.1	28.7* ± 0.2	55 ± 0	20.8 ± 0.2	38.0 ± 0.2

Each value shows mean $\pm$ S.E.

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

と CCL 投与群の 2, 3 の項目で, 対照群に比し有意差がみられたが, これらの変化はいずれも軽度であり, 検体投与による毒性を示唆するものはなかった。

7) 血液生化学分析

妊娠 21 日に屠殺した F₀ 妊娠母動物の血液生化学分析の成績を Table 3 に示した。

対照群に比し有意な変化として, 7432-S 62.5 mg/kg 投与群ではアルブミンの減少, A/G の減少と GOT の増加, 250 mg/kg 投与群では尿素窒素, GOT の増加と GPT の減少, 1000 mg/kg 投与群の総タンパク質, アルブミン, A/G の減少と GOT の増加, 4000 mg/kg 投与群の尿素窒素, GOT, LDH, 総コレステロールの増加であった。CCL 投与群では A/G, GPT の減少と尿素窒素, GOT, 総コレステロールの増加がみられた。しかし, これらの変化は, いずれも軽度な変化であり, とくに, 検体投与による毒性を示唆するものはなかった。

2. 胎仔に対する影響

1) 胎仔の生存率・体重・胎盤重量および外形異常

Table 4 に示したように, 黄体数, 着床数, 着床率, 生存胎仔数, 死亡胎仔数, 胎仔生存率のいずれについても, 7432-S 投与および CCL 投与による影響は認められなかった。生存胎仔体重は, 7432-S の 250 mg/kg 投与群において, 雌雄両性胎仔を合わせたときと雄性仔

で対照群に比し有意に増加した。一方, 4000 mg/kg 投与群では, 両性の胎仔を合わせたときと雌性仔で有意な減少がみられた。生存胎仔の胎盤重量は, 雌雄を合わせたときも, 各性に分けたときも, いずれも, 7432-S 全投与群および CCL 投与群ともに対照群に比し有意に減少した。7432-S 4000 mg/kg 投与群と CCL 投与群の減少は, はば同程度であった。

生存胎仔に認められた外形異常は, CCL 投与群の無尾, 鎖肛, 下半身短軀の合併 1 例のみであった (Fig. 5)。なお, 外形観察では明らかでなかったが, 内部器官観察で, 7432-S 4000 mg/kg 投与群に小眼が 1 例認められた。

2) 胎仔骨格観察成績

生存胎仔の骨格観察成績のうち, 化骨遅延と骨格変異をまとめて Table 5 に示し, 骨格異常を Table 6 に示した。化骨遅延として検討した各項目のうちで, 7432-S 4000 mg/kg 投与群と CCL 投与群で, 尾椎骨数が対照群に比し有意に減少した。骨格変異の各項目では, 対照群と検体投与各群の間に注目される変化はなかった。骨格異常として, 7432-S の 62.5 mg/kg 投与群に節状肋骨, 肩甲骨の短小と湾曲, 上腕骨の短小と湾曲, 橈骨と尺骨の湾曲を伴った複合異常が 1 例 (Fig. 6), 1000 mg/kg 投与群に第 2 - 5 胸骨片の癒合 (scramble) が

Table 3. Blood biochemistry in pregnant rats on day 21 of pregnancy given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	Glucose (mg/dl)	T. protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G ratio	Creatinine (mg/dl)	Urea-N (mg/dl)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U/l)	LDH (U/l)	Cholesterol (mg/dl)	T. bilirubin (mg/dl)
Control (5% acacia)	22	113 ±3	5.9 ±0.1	3.5 ±0.1	1.5 ±0.0	0.68 ±0.02	26 ±1	48 ±1	42 ±1	124 ±11	80 ±3	86 ±3	0.09 ±0.00
7432-S													
62.5	23	105 ±2	5.7 ±0.1	3.4* ±0.0	1.5* ±0.0	0.66 ±0.02	27 ±1	56* ±3	38 ±1	133 ±15	88 ±7	89 ±2	0.08 ±0.00
250	22	113 ±2	5.8 ±0.1	3.5 ±0.1	1.5 ±0.0	0.67 ±0.01	30* ±1	55** ±2	35** ±1	137 ±10	87 ±3	91 ±3	0.09 ±0.01
1000	23	111 ±2	5.6* ±0.1	3.3** ±0.1	1.5* ±0.0	0.66 ±0.02	28 ±1	53** ±1	40 ±1	120 ±11	83 ±3	88 ±3	0.09 ±0.00
4000	23	116 ±2	6.0 ±0.1	3.5 ±0.1	1.5 ±0.0	0.70 ±0.02	33** ±1	66** ±4	44 ±2	150 ±14	95* ±6	95* ±3	0.09 ±0.00
Cefaclor													
1000	23	116 ±2	5.8 ±0.1	3.4 ±0.0	1.4** ±0.0	0.66 ±0.01	31* ±2	55** ±2	36** ±1	140 ±12	82 ±3	98** ±2	0.09 ±0.00

Each value shows mean ± S.E.

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

Table 4. Viability, body weights, placental weights and incidence of external anomalies in fetuses from pregnant rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose(mg/kg)	No. of rats	No. of corpora lutea ^(a)	No. of implant sites ^(a)	No. of fetuses			Litter size ^(a)	(No.) & body weight(g) of live fetuses ^(a)		Placental weight (mg) ^(a)	Type and No. of external anomalies
				Live (%) ^(b)	Resor- bed	Mace- rated		Male	Female		
Control (5% acacia)	22	16.0 ±0.5	14.1 ±0.9	290 (94)	20	0	13.2 ±0.9	5.12 ±0.03 (156)	4.88 ±0.03 (134)	496 ± 5	0
7432-S 62.5	23	16.9 ±0.5	15.9 ±0.4	345 (94)	21	0	15.0 ±0.5	5.18 ±0.03 (152)	4.86 ±0.03 (193)	468** ± 5	0
250	22	16.0 ±0.3	14.5 ±0.7	293 (92)	26	0	13.3 ±0.8	5.25** ±0.03 (151)	4.90 ±0.03 (142)	443** ± 4	0
1000	23	17.4 ±0.6	16.0 ±0.4	338 (92)	30	0	14.7 ±0.5	5.14 ±0.03 (165)	4.86 ±0.03 (173)	444** ± 5	0
4000	23	16.4 ±0.4	15.2 ±0.6	326 (93)	22	1	14.2 ±0.7	5.05 ±0.03 (168)	4.78* ±0.03 (158)	412** ± 4	0
Cefaclor 1000	23	17.1 ±0.6	15.8 ±0.4	339 (93)	24	0	14.7 ±0.4	5.04 ±0.03 (173)	4.86 ±0.03 (166)	418** ± 3	1 (Aa, An, Slt)

Aa: Anal atresia, An: Anury, Slt: Short lower trunk

(a): Mean ± S.E.

(b): Percentage to the number of implantation sites

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

Table 5. Incidence of retarded ossification and minor change in the skeletal system of fetuses from pregnant rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	No. of specimens	No. of coccy. vert. (a)	Retarded ossification (b)			Minor change (b)		
				Incomplete thoracic centrum IX-X	Incomplete sternbrae	Metatarsalia (5/5)	Lumbar rib	14th rib	Sacralization/Lumbarization
Control (5% acacia)	22	150	6.2±0.1	10 (6.7)	31 (20.7)	23 (15.3)	53 (35.3)	3 (2.0)	0
7432-S									
62.5	23	177	6.2±0.1	11 (6.2)	27 (15.3)	32 (18.1)	55 (31.1)	0	3 (1.7)
250	22	154	6.2±0.1	6 (3.9)	19 (12.3)	28 (18.2)	45 (29.2)	2 (1.3)	2 (1.3)
1000	23	176	6.1±0.1	7 (4.0)	23 (13.1)	20 (11.4)	59 (33.5)	4 (2.3)	7 (4.0)*
4000	23	169	5.9±0.1**	3 (1.8)	34 (20.1)	31 (18.3)	44 (26.0)	1 (0.6)	2 (1.2)
Cefaclor									
1000	23	175	5.9±0.1**	6 (3.4)	28 (16.0)	34 (19.4)	52 (29.9)	1 (0.6)	1 (0.6)

(a): Mean ± S.E.

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

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

Table 6. Skeletal anomalies in fetuses from pregnant rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose(mg/kg)	No. of preg. rats	No. of specimens	No. of specimens with anomalies(%)	No. and type of anomaly
Control (5% acacia)	22	150	0	
7432-S				
62.5	23	177	1 (0.6)	1: Knotty ribs, curved and short scapula and humerus, curved ulna and radius
250	22	154	0	
1000	23	176	1 (0.6)	1: Scramble of sternebrae
4000	23	169	4 (2.4)	4: Knotty ribs
Cefaclor				
1000	23	175	1 (0.6)	1: Absence of ribs VII-XIII, thoracic vertebrae VII-XIII and all of lumbar, sacral and coccygeal vertebrae, fusion of bilateral ribs VI, fusion of bilateral thoracic arches VI, close bilateral thoracic arches V



Fig. 5. Anal atresia, anury and short lower trunk. cefaclor group.

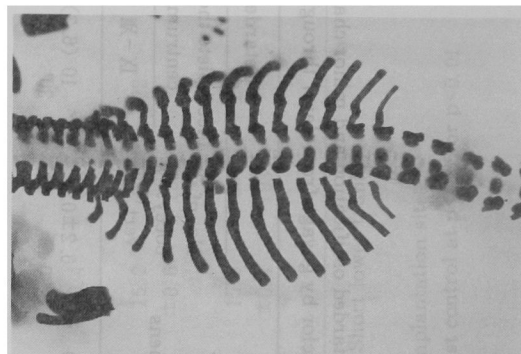


Fig. 6. Knotty ribs, bent and short scapula. 7432-S 62.5 mg/kg group.

1例 (Fig. 7), 4000 mg/kg 投与群に節状肋骨が4例 (Fig. 8), CCL 投与群に肋骨と胸椎の一部欠損、肋骨癒合、胸椎弓癒合、腰椎・仙椎・尾椎の欠損を伴った複合異常が1例 (Fig. 9) 認められた。本例は、外形異常として無尾、鎖肛、下半身短軀が認められた個体であった。これら異常の発現率について、対照群と検体投与各群との間に有意差は認められなかった。

3) 胎仔内部器官観察成績

生存胎仔に認められた内部器官の異常を Table 7 に示した。7432-S の 62.5 mg/kg 投与群に、心室中隔欠損6例 (Fig. 10)、腕頭動脈欠損2例、大動脈からの血管分岐異常1例、騎乗大動脈と心室中隔欠損の合併1例がみられた。250 mg/kg 投与群では、心室中隔欠損2例、鎖骨下動脈走行異常1例、肝静脈走行異常1例がみ

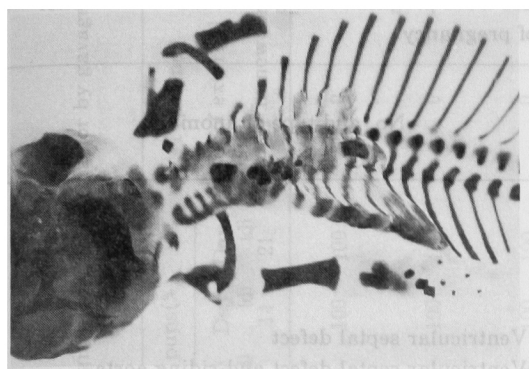


Fig. 7 Sternebral scramble.
7432-S 1000 mg/kg group.

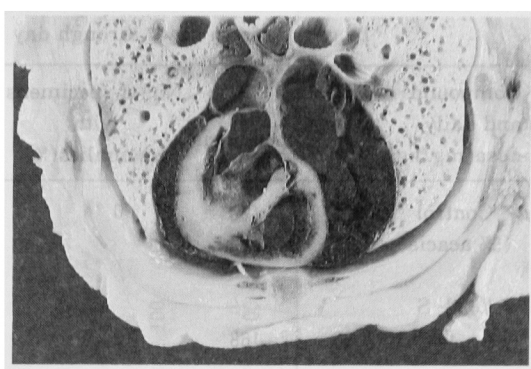


Fig. 10. Ventricular septal defect.
7432-S 62.5 mg/kg group.

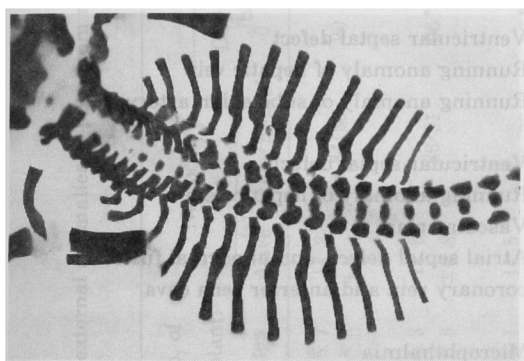


Fig. 8. Knotty ribs.
7432-S 4000 mg/kg group.

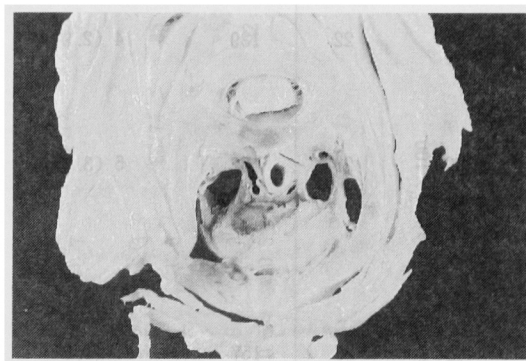


Fig. 11. Vascular ring.
7432-S 1000 mg/kg group.

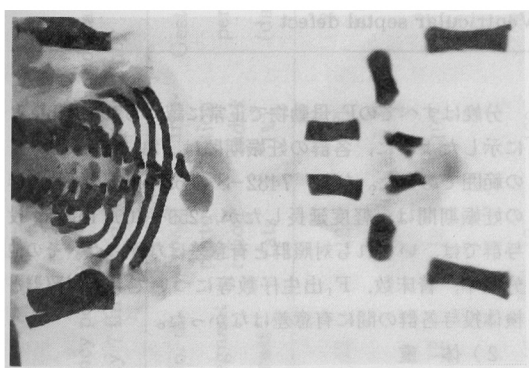


Fig. 9. Absence of some of ribs and thoracic vertebrae, and absence of all lumbar, sacral and caudal vertebrae. Fusion of ribs and thoracic arches (The skeletal specimen of the fetus shown in Fig. 5.) cefaclor group.

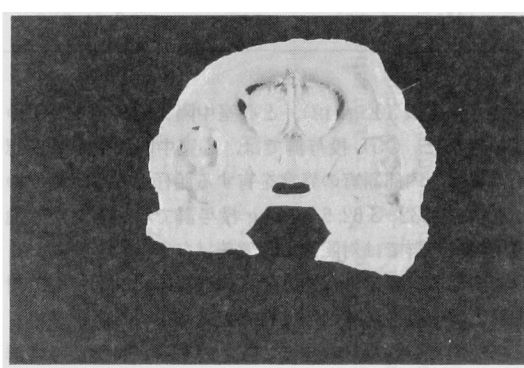


Fig. 12. Microphthalmia.
7432-S 4000 mg/kg group.

られた。1000 mg/kg 投与群では、心室中隔欠損 2 例、動脈輪 1 例 (Fig. 11)、心房中隔欠損と前大静脈・冠状静脈吻合異常の合併 1 例がみられた。4000 mg/kg 投与

Table 7 Incidence of visceral anomalies in fetuses from pregnant rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose(mg/kg)	No. of preg. rats	No. of specimens	No. of specimens with anomalies(%)	No. and type of anomaly
Control (5% acacia)	21	140	0	
7432-S				
62.5	23	168	10 (6.0)	6: Ventricular septal defect 1: Ventricular septal defect and riding aorta 2: Defect of brachiocephalic artery 1: The same origins of brachiocephalic and left common carotid arteries from aorta
250	22	139	4 (2.9)	2: Ventricular septal defect 1: Running anomaly of hepatic vein 1: Running anomaly of subclavian artery
1000	23	162	5 (3.1)	2: Ventricular septal defect 1: Running anomaly of hepatic vein 1: Vascular ring 1: Atrial septal defect, and abnormal fusion of coronary vein and anterior vena cava
4000	23	157	2 (1.3)	1: Microphthalmia 1: Ventricular septal defect
Cefaclor				
1000	23	164	2 (1.2)	2: Ventricular septal defect

群では、小眼 (Fig. 12), と心室中隔欠損が各 1 例ずつ認められた。CCL 投与群では、心室中隔欠損が 2 例認められた。内部器官の異常を有する胎仔をもつ母動物の頻度は、7432-S 62.5 mg/kg 投与群で増加したが、他の用量投与群では対照群と有意差はなかった。また、これら内部器官異常を有する胎仔の発現率に関しても、対照群と検体投与各群の間で有意差はなかった。

内部器官の軽度な変化として、対照群と検体投与各群に腎盂拡張、尿管拡張、胸腺遺残、肺動脈の分岐変異、脳底動脈のループ状走行、無気肺等が発現したが、いずれに関してもその発現に関して用量反応性はみられなかった。

3. 分娩F₀母動物に対する影響

1) 分娩観察および妊娠期間

分娩はすべてのF₀母動物で正常に認められ、Table 8 に示したように、各群の妊娠期間は、21.8 日～22.2 日の範囲であった。なお、7432-S の 62.5 mg/kg 投与群の妊娠期間は、軽度延長したが、250～4000 mg/kg 投与群では、いずれも対照群と有意差はなかった。その他、分娩率、着床数、F₁出生仔数等についても、対照群と検体投与各群の間に有意差はなかった。

2) 体重

Table 9 に示すように、分娩日から離乳日 (哺育 21 日) の母動物の体重は、7432-S 1000 mg/kg 投与群の離乳日および 4000 mg/kg 投与群の哺育 7 日と 14 日で対照群に比し有意な減少が認められた。

3) 剖検所見および器官重量

分娩・哺育F₀母動物を哺育 21 日に屠殺したが、検体

Table 8. Pregnancy period in mother rats, and viability and external anomalies in pups from mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose(mg/kg)	No. of pregnant rats	No. of partu- rition rats	Partu- rition index (%)	Gestation period (days)	No. of implant. sites ^(a)	Newborn		Viability of pups(%)								Type and No. of external anomaly in newborn
						Alive ^(a)	Male/Female	Day (b)	Day (c)	Day (d)	Day (d)	Day (d)	Day (d)	Day (d)	Day (d)	
Control (5% acacia)	12	12	100	21.8 ±0.1	15.7 ±0.5	14.2 ±0.4	84/86	90	99	100	100	100	100	100	0	
7432-S 62.5	12	12	100	22.2* ±0.1	15.3 ±0.8	14.8 ±0.8	86/91	96*	97	100	100	100	100	100	0	
250	12	12	100	21.9 ±0.1	15.1 ±0.6	14.5 ±0.6	85/89	96*	99	100	100	100	100	100	0	
1000	12	12	100	21.8 ±0.1	14.5 ±0.7	13.0 ±0.7	79/77	90	89**	100	100	100	100	100	0	
4000	12	12	100	22.0 ±0.1	15.2 ±0.5	13.3 ±0.8	86/74	88	98	100	100	100	100	100	0	
Cefaclor 1000	12	12	100	22.0 ±0.0	15.6 ±0.5	14.3 ±0.5	84/88	92	99	100	100	100	100	100	0	

(a): Mean±S.E.

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

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

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

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

Table 9. Body weights in mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	Days of lactation				
		0	4	7	14	21
Control (5% acacia)	12	300 ±7	326 ±5	332 ±5	336 ±4	316 ±4
7432-S						
62.5	12	279 ±9	311 ±10	315 ±9	324 ±8	305 ±8
250	12	287 ±4	319 ±5	324 ±5	329 ±4	307 ±4
1000	12	287 ±4	313 ±5	319 ±6	323 ±6	303* ±4
4000	12	287 ±3	315 ±4	317* ±4	319** ±4	310 ±4
Cefaclor						
1000	12	292 ±5	323 ±5	328 ±6	332 ±6	309 ±5

Each value shows mean ± S.E.

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

投与に関連した剖検所見はなかった。これら母動物の器官重量は Table 10 に示した。絶対重量と相対重量に共通して、7432-S 62.5 mg/kg 投与群における肝臓重量減少と 7432-S の 250 mg/kg 以上の投与群および CCL 投与群での盲腸重量増加がみられた。

4) 血液学的検査および血液生化学分析

哺育 21 日屠殺 F₁ 母動物の血液学的検査成績を Table 11 に、血液生化学分析成績を Table 12 に示した。2, 3 の項目で変化がみられたが、いずれも軽度であり、検体投与による毒性を示唆するものはなかった。

4. F₁ 出生仔に対する影響

1) 生存率および体重

Table 8 に示したように、生後 0 日から 21 日での F₁ 出生仔の生存率に関して、用量依存的な変化はなく、これら出生仔の生存性に対して、検体投与の悪影響は認められなかった。F₁ 出生仔の体重は Table 13 と Table 14 に示した。離乳前の雌雄仔に共通した低体重が、7432-S の 1000 mg/kg 投与群の 14 日齢と 21 日齢、4000 mg/kg 投与群の 0, 7, 14, 21 の各日齢、そして CCL 投与群の 21 日齢に認められた。7432-S 100 mg/kg 投与群と CCL 投与群での低体重はほぼ同程度

であった。離乳後の F₁ 仔の低体重は、7432-S の 1000 mg/kg 投与群の雌性仔で 7 ~ 10 週齢に、そして、4000 mg/kg 投与群の雄性仔で 4 ~ 8 週齢と 10 週齢に、また、雌性仔で 4 週齢と 6 ~ 10 週齢に認められた。

2) 外形観察

Table 8 に示したように、出生日の観察で、F₁ 出生仔に外形異常は認められなかった。なお、同腹仔数の調整時に淘汰した余剰仔の内部器官の観察で、検体投与に起因すると考えられる変化はなかった。

3) 発育分化・反射機能・性成熟

F₁ 出生仔の発育分化の成績は Table 15 に示した。7432-S の 1000 と 4000 mg/kg 投与群の切歯萌出率が軽度減少した。観察を行った 14 日齢に切歯萌出の認められなかった個体も翌日には全て萌出が認められ、これらはいずれも顕著な萌出遅延ではなかった。F₁ 出生仔の反射機能検査成績は Table 16 に示した。いずれの項目にも全く異常を認めなかった。性成熟に関する検査成績は Table 15 に示した。いずれの項目に関しても異常を認めなかった。

4) 離乳仔の器官重量

21 日齢で屠殺した F₁ 離乳仔の器官重量を Table 17

Table 10. Organ weights in mother rats on day 21 of lactation given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose(mg/kg)	No. body of rats	Final weight (g)	Heart	Lung	Kidney	Liver	Spleen	Adrenal	Thymus	Thyroid	Pituitary	Submax. gl.	Brain	Ovary	Uterus	Cecum gross
			(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(g)	(g)	(mg)	(g)	(g)
Control (5% acacia)	12	316 ± 4	0.96 ±0.02	1.22 ±0.09	2.18 ±0.03	15.25 ±0.27	0.62 ±0.02	69.5 ±2.1	183 ±10	13.8 ±0.6	14.3 ±0.4	0.58 ±0.01	1.91 ±0.02	92 ±6	0.34 ±0.02	11.4 ±0.7
	12	305 ± 8	0.93 ±0.02	1.09 ±0.03	2.05 ±0.06	14.01 ±0.41	0.59 ±0.03	64.2 ±3.0	168 ±15	13.8 ±0.6	14.5 ±0.7	0.54 ±0.02	1.86 ±0.03	89 ±5	0.36 ±0.03	12.4 ±0.6
	12	307 ± 4	0.93 ±0.01	1.15 ±0.08	2.04 ±0.04	14.26 ±0.32	0.62 ±0.02	64.2 ±1.1	215 ±26	12.6 ±0.5	13.5 ±0.5	0.57 ±0.02	1.87 ±0.02	90 ±3	0.32 ±0.02	14.8 ±1.1
	11	303 ± 4	0.92 ±0.03	1.07 ±0.02	2.09 ±0.05	14.01 ±0.32	0.59 ±0.03	68.8 ±3.2	169 ±12	14.4 ±0.6	13.9 ±0.5	0.56 ±0.02	1.85 ±0.01	88 ±5	0.35 ±0.03	15.2 ±0.9
	12	310 ± 4	0.94 ±0.02	1.09 ±0.02	2.10 ±0.05	14.79 ±0.35	0.57 ±0.02	65.2 ±2.2	166 ±12	12.4 ±0.3	14.2 ±0.5	0.54 ±0.02	1.90 ±0.02	97 ±3	0.32 ±0.02	15.2 ±1.0
Cefaclor	12	309 ± 5	0.94 ±0.03	1.11 ±0.03	2.14 ±0.03	14.57 ±0.42	0.61 ±0.02	70.8 ±2.9	170 ±11	14.0 ±0.4	14.7 ±0.4	0.59 ±0.02	1.87 ±0.02	99 ±4	0.33 ±0.01	16.5 ±0.8
	Control (5% acacia)		0.30 ±0.00	0.39 ±0.03	0.69 ±0.01	4.83 ±0.07	0.20 ±0.01	22.0 ±0.6	58 ±3	4.4 ±0.2	4.5 ±0.1	0.18 ±0.00	0.61 ±0.01	29 ±2	0.11 ±0.01	3.62 ±0.22
	7432-S		0.31 ±0.00	0.36 ±0.01	0.67 ±0.01	4.60 ±0.07	0.19 ±0.01	21.1 ±1.0	55 ±4	4.5 ±0.2	4.7 ±0.1	0.18 ±0.00	0.61 ±0.01	29 ±1	0.12 ±0.01	4.09 ±0.17
	62.5		0.30 ±0.00	0.37 ±0.02	0.67 ±0.01	4.64 ±0.07	0.20 ±0.01	21.0 ±0.5	69 ±8	4.1 ±0.2	4.4 ±0.2	0.19 ±0.01	0.61 ±0.01	29 ±1	0.11 ±0.01	4.85 ±0.37
	250		0.30 ±0.01	0.35 ±0.02	0.69 ±0.01	4.62 ±0.08	0.19 ±0.01	22.7 ±1.0	55 ±4	4.8 ±0.2	4.6 ±0.2	0.18 ±0.01	0.61 ±0.01	29 ±2	0.12 ±0.01	5.00 ±0.29
Relative organ weight to 100g body weight	1000		0.30 ±0.01	0.35 ±0.01	0.68 ±0.01	4.77 ±0.18	0.18 ±0.01	21.1 ±0.8	53 ±4	4.0 ±0.1	4.6 ±0.2	0.17 ±0.01	0.61 ±0.01	31 ±1	0.10 ±0.01	4.88 ±0.29
	4000		0.30 ±0.01	0.36 ±0.02	0.69 ±0.01	4.71 ±0.10	0.20 ±0.01	23.0 ±1.2	55 ±3	4.5 ±0.2	4.8 ±0.1	0.19 ±0.01	0.61 ±0.01	32 ±1	0.11 ±0.00	5.33 ±0.23
	Cefaclor		0.30 ±0.01	0.36 ±0.01	0.69 ±0.01	4.71 ±0.10	0.20 ±0.01	23.0 ±1.2	55 ±3	4.5 ±0.2	4.8 ±0.1	0.19 ±0.01	0.61 ±0.01	32 ±1	0.11 ±0.00	5.33 ±0.23
	1000		0.30 ±0.01	0.36 ±0.01	0.69 ±0.01	4.71 ±0.10	0.20 ±0.01	23.0 ±1.2	55 ±3	4.5 ±0.2	4.8 ±0.1	0.19 ±0.01	0.61 ±0.01	32 ±1	0.11 ±0.00	5.33 ±0.23
			0.30 ±0.01	0.36 ±0.01	0.69 ±0.01	4.71 ±0.10	0.20 ±0.01	23.0 ±1.2	55 ±3	4.5 ±0.2	4.8 ±0.1	0.19 ±0.01	0.61 ±0.01	32 ±1	0.11 ±0.00	5.33 ±0.23

Each value shows mean ±S.E.

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

Table 11. Hematological findings in mother rats on day 21 of lactation given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)
Control (5% acacia)	12	7.7 ± 0.4	6.08 ± 0.12	13.9 ± 0.2	33.8 ± 0.7	56 ± 0	22.8 ± 0.5	41.2 ± 0.8
7432-S								
62.5	12	7.7 ± 0.4	6.24 ± 0.12	14.2 ± 0.1	35.1 ± 0.6	56 ± 1	22.6 ± 0.4	40.3 ± 0.5
250	12	6.5* ± 0.4	6.19 ± 0.12	14.1 ± 0.2	34.7 ± 0.7	56 ± 0	22.7 ± 0.4	40.6 ± 0.7
1000	11	7.5 ± 0.4	6.37 ± 0.13	14.4 ± 0.2	35.7 ± 0.8	56 ± 0	22.5 ± 0.3	40.3 ± 0.5
4000	12	6.8* ± 0.2	6.30 ± 0.11	14.4* ± 0.1	35.5 ± 0.5	57 ± 1	22.9 ± 0.4	40.8 ± 0.6
Cefaclor								
1000	12	7.7 ± 0.4	5.93 ± 0.10	13.9 ± 0.1	33.1 ± 0.5	56 ± 1	23.3 ± 0.3	42.0 ± 0.5

Each value shows mean $\pm$ S.E.

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

と Table 18 に示した。絶対重量と相対重量に共通し、しかも雌雄に共通してみられる変化は 7432-S 250 mg/kg 投与群における心臓重量増加のみであり、用量依存的な変化はなかった。生殖器官について、雄性仔では 7432-S の 1000 mg/kg 投与群の前立腺重量減少、4000 mg/kg 投与群の精巣と前立腺の重量減少、および CCL 投与群における前立腺重量減少がみられた。しかし、雌性仔の生殖器官重量については変化はなかった。

5) 離乳仔の血液学的検査

成績は Table 19 に示した。雄性仔のいくつかの項目で変化がみられたが、いずれも軽度であり、検体投与による毒性を示唆するものはなかった。

6) 離乳仔の骨格観察

成績は Table 20 に示した。7432-S 4000 mg/kg 投与群と CCL 投与群の尾椎骨数が軽度減少したが、その他、化骨遅延と骨格変異に関して、対照群と検体投与各群の間に有意な変化はなかった。骨格異常は、7432-S の 250 mg/kg 投与群に胸骨片癒合 1 例と節状肋骨 2 例、4000 mg/kg 投与群に節状肋骨 1 例、そして CCL 投与群に胸骨片癒合 1 例が発現したのみであった。

7) オープン・フィールド試験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は Table 21 に示した。CCL 投与群の区画横切り数が軽度増加した以外に変化はなかった。水迷路試験の成績は Table 22 と Table 23 に示した。訓練試行および迷路試行のいずれに関しても、ゴール到達時間、エラー回数およびゴール未到達回数について、問題とすべき変化は全くなかった。

8) 生殖能検査

1 群当たり 11~12 ペアを設定して実施した F₁ 仔の生殖能検査の成績を Table 24 に示した。設定した全ペアで交尾が成立し、いずれも正常に分娩が認められた。検体投与各群の妊娠期間は 22.0~22.4 日の範囲にあり、いずれも対照群 22.2 日に比し有意差はなかった。黄体数は 7432-S の 250 mg/kg 投与群で 14.9、4000 mg/kg 投与群で 13.8 を示し、これらはいずれも対照群 17.0 に比し有意な減少であった。これらを反映して、7432-S の 250 と 4000 mg/kg 投与群では、着床数、出産仔数（生存仔と死産仔を合計したもの）および生存出産仔数に関しても減少が認められた。黄体数、着床数、出産仔数および生存出産仔数について、Kruskal-Wallis 検定を行ったところ、前 2 者については群間に有意差が検出されたが、後 2 者については群間に有意差を検出する

Table 12. Blood biochemistry in mother rats on day 21 of lactation given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	Glucose (mg/dl)	T. protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G ratio	Creatinine (mg/dl)	Urea-N (mg/dl)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U/l)	LDH (U/l)	Cholesterol (mg/dl)	T. bilirubin (mg/dl)
Control (5% acacia)	12	166 ±6	5.4 ±0.1	3.5 ±0.1	1.8 ±0.1	0.73 ±0.03	39 ±1	80 ±6	62 ±3	379 ±36	65 ±4	62 ±2	0.08 ±0.00
7432-S													
62.5	12	151 ±7	5.3 ±0.1	3.5 ±0.1	2.0 ±0.1	0.82 ±0.04	40 ±1	89 ±9	58 ±4	443 ±42	79 ±13	60 ±2	0.09 ±0.00
250	12	150* ±4	5.4 ±0.1	3.6 ±0.0	2.1* ±0.1	0.78 ±0.04	40 ±2	78 ±4	57 ±2	414 ±49	79 ±14	64 ±3	0.09 ±0.00
1000	11	165 ±10	5.4 ±0.1	3.6 ±0.1	2.0 ±0.1	0.78 ±0.04	39 ±2	81 ±10	57 ±4	452 ±62	68 ±6	60 ±4	0.09* ±0.00
4000	12	165 ±8	5.2 ±0.0	3.5 ±0.0	2.1** ±0.1	0.81 ±0.03	40 ±1	68 ±3	47** ±3	368 ±34	73 ±7	62 ±2	0.09 ±0.00
Cefaclor													
1000	12	154 ±5	5.2 ±0.1	3.6 ±0.1	2.1** ±0.0	0.76 ±0.03	40 ±1	73 ±5	49** ±3	385 ±43	65 ±5	58 ±3	0.08 ±0.00

Each value shows mean ± S.E.

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

Table 13. Body weight of male pups born from mothers given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	Mean body weight $\pm$ S. E. (g) with n											
	Age in days before weaning					Age in weeks after weaning						
	Day 0	Day 4	Day 7	Day 14	Day 21	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9	Week 10
Control (5% acacia)	6.1 ± 0.1 84	9.2 ± 0.1 49	15.7 ± 0.2 49	31.4 ± 0.4 49	48.7 ± 0.7 49	91 ± 3 12	150 ± 4 12	212 ± 6 12	270 ± 7 12	320 ± 7 12	367 ± 8 12	407 ± 9 12
7432-S												
62.5	6.0 ± 0.1 86	8.7* ± 0.2 48	14.6** ± 0.3 48	29.9* ± 0.6 48	46.5 ± 1.0 48	87 ± 4 12	142 ± 5 12	201 ± 6 12	255 ± 8 12	309 ± 9 12	354 ± 10 12	393 ± 11 12
250	6.0 ± 0.0 85	9.3 ± 0.1 48	15.5 ± 0.3 48	31.6 ± 0.4 48	48.8 ± 0.7 48	89 ± 2 12	145 ± 3 12	207 ± 4 12	261 ± 5 12	313 ± 6 12	357 ± 7 12	396 ± 8 12
1000	6.0 ± 0.1 79	9.2 ± 0.2 45	14.9* ± 0.2 45	30.1** ± 0.4 45	45.8** ± 0.6 45	87 ± 3 11	140 ± 4 11	200 ± 5 11	254 ± 6 11	307 ± 7 11	350 ± 8 11	385 ± 8 11
4000	5.8** ± 0.1 86	8.8 ± 0.2 48	13.8** ± 0.3 48	28.0** ± 0.6 48	43.8** ± 0.9 48	80* ± 3 12	134* ± 5 12	191* ± 7 12	242* ± 8 12	294* ± 10 12	338 ± 12 12	374* ± 13 12
Cefaclor												
1000	6.0 ± 0.1 84	9.1 ± 0.1 44	14.8** ± 0.2 44	30.0** ± 0.4 44	45.6** ± 0.6 44	86 ± 2 12	142 ± 3 12	201 ± 5 12	259 ± 6 12	313 ± 7 12	359 ± 8 12	397 ± 9 12

Each value shows mean $\pm$ S.E. with n.

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

ことは出来なかった。そこで、前2者について DUNN 法による多重比較を行ったところ、250 mg/kg 投与群については、いずれも、対照群との間に有意差は認められなかった。しかし、4000 mg/kg 投与群については、黄体数、着床数とも、対照群に比し、いずれも有意に減少した。なお、新生仔の生存率は、7432-S 投与各群とも、対照群と有意差はなかったが、CCL 投与群では有意に減少した。生存新生仔の外観観察では全く異常を認めなかった。生存新生仔の体重は、CCL 投与群の雌で減少したが、他はいずれも対照群に比し有意差はなかった。さらに、これらの仔の内部器官の観察では問題とすべき所見はなかった。

9) 生殖能検査ラットの器官重量

成績を Table 25 と Table 26 に示した。絶対重量と相対重量に共通し、しかも用量依存的な変化は、7432-S 4000 mg/kg 投与群における子宮重量減少のみであっ

た。これら子宮の病理組織学的検査では全く異常は認められなかった。

10) 生殖能検査ラットの血液学的検査および血液生化学分析

血液学的検査成績を Table 27 に示し、血液生化学分析の成績を Table 28 に示した。血液学的検査では、とくに雌で、いくつかの項目に軽度な変化がみられたが、検体投与に関連した悪影響を示唆するものはなかった。血液生化学分析でも、雌雄に共通して認められる変化はなく、検体投与に関連した悪影響を示唆するものはなかった。

III. 考 察

Cephem 系新規経口抗生物質 7432-S の 62.5, 250, 1000 および 4000 mg/kg/日を、ラット妊娠母動物に対して、胎仔器官形成期に連続経口投与し、母動物、胎仔

Table 14. Body weight of female pups born from mothers given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	Mean body weight±S. E.(g) with n											
	Age in days before weaning					Age in weeks after weaning						
	Day 0	Day 4	Day 7	Day 14	Day 21	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7	Week 8	Week 9	Week 10
Control (5% acacia)	5.7	8.7	14.7	30.4	47.4	85	128	165	189	209	231	244
	±0.1	±0.1	±0.2	±0.4	±0.7	±2	±2	±3	±2	±4	±5	±4
	86	47	47	47	47	12	12	12	12	12	12	12
7432-S 62.5	5.6	8.3	14.0	29.2	46.3	84	129	164	186	208	225	240
	±0.1	±0.2	±0.3	±0.4	±0.8	±2	±3	±3	±2	±4	±3	±3
	91	48	48	48	48	12	12	12	12	12	12	12
250	5.6	8.8	14.6	30.3	47.4	84	127	162	185	205	220	237
	±0.0	±0.1	±0.3	±0.4	±0.6	±1	±2	±3	±4	±3	±4	±3
	89	48	48	48	48	12	12	12	12	12	12	12
1000	5.6	8.7	14.2	28.8**	44.4**	80	123	159	177**	197*	214*	230*
	±0.1	±0.2	±0.3	±0.4	±0.6	±2	±2	±3	±2	±3	±4	±5
	77	43	43	43	43	11	11	11	11	11	11	11
4000	5.4**	8.4	13.5**	27.8**	43.7**	76*	118	152*	173*	193*	208**	222**
	±0.1	±0.2	±0.3	±0.6	±0.9	±3	±4	±5	±5	±5	±6	±6
	74	48	48	48	48	12	12	12	12	12	12	12
Cefaclor 1000	5.7	8.7	14.3	29.5	45.4*	80	121	158	183	201	222	236
	±0.0	±0.1	±0.2	±0.4	±0.6	±3	±5	±4	±4	±4	±4	±4
	88	52	52	52	52	12	12	12	12	12	12	12

Each value shows mean±S.E. with n.

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

および出生仔に対する影響を調べ、対照物質 cefaclor (CCL: 1000 mg/kg/日) の効果と比較した。

F₀妊娠母動物の摂餌量は、7432-S 投与開始とともに用量依存的に減少したが、投与を終了した後の妊娠末期には、250 mg/kg 以上の投与群で増加し、この時期に生理的にみられる摂餌量減少が認められなかった。同様な経過は、CCL 投与群でもみられたが、他の cephem 剤についても認められている^{1), 3-5)}。7432-S の 250 mg/kg 以上の投与群では、用量依存的に摂水量が増加した。摂水量増加は、CCL 投与群でもみられたが、これら以外の cephem 剤についても報告されており^{1), 3-8)}、やはり、7432-S 投与に特徴的な現象ではない。

妊娠 21 日に屠殺した F₀母動物の器官重量では、両検体投与各群で盲腸重量増加が顕著であった。Cephem 系あるいは penicillin 系抗生物質投与によって生ずる盲腸の拡張^{1), 3-13)}は、盲腸内細菌叢の変化の後に生ず

る盲腸粘膜における水の移送機構障害によると考えられている^{9), 11), 14)}。7432-S 投与群あるいは CCL 投与群の盲腸内容物は流動性で水分を多量に含んでいるように見受けられ、両検体投与の場合も盲腸における水分吸収は障害されているものと思われる。そして、このことが、摂水量増加の主因であろうと考えられるし、また、軟便の原因であろうと推察される。7432-S の 1000 と 4000 mg/kg 投与群あるいは CCL 投与群における胸腺重量減少や 7432-S 4000 mg/kg 投与群での副腎絶対重量増加あるいは CCL 投与群における副腎の絶対および相対重量増加が認められたが、これらの器官重量変化は cefotetan¹⁵⁾や cefroxadin⁵⁾のラット器官形成期投与試験でも認められており、これらは、ストレス性変化と推察されている¹⁵⁾。これら母動物の血液学的検査や血液生化学分析では、検体投与に起因し、検体の毒性を示唆する変化はなかった。

Table 15. Differentiation and sexual maturation in pups from mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	Differentiation %(positive/observed)				Sexual maturation			Mean $\pm$ S.E. (observed)
	Auricular development (Day 4)	Hair growth (Day 14)	Teething (Day 14)	Eye opening (Day 17)	Penile type		Vaginal opening (Days)	
					W type (Days)	U type (Days)		
Control (5% acacia)								
7432-S								
62.5	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	32.6 $\pm$ 0.7 (12)	45.5 $\pm$ 0.6 (12)	33.7 $\pm$ 0.6 (12)	
250	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	33.2 $\pm$ 0.7 (12)	46.3 $\pm$ 0.6 (12)	34.3 $\pm$ 0.6 (12)	
1000	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	32.8 $\pm$ 0.6 (12)	46.6 $\pm$ 0.6 (12)	33.3 $\pm$ 0.7 (12)	
4000	99 (87/88)	100 (88/88)	92 (81/88)**	100 (88/88)	33.1 $\pm$ 0.6 (11)	46.7 $\pm$ 0.7 (11)	34.4 $\pm$ 0.4 (11)	
Cefaclor								
1000	100 (96/96)	99 (95/96)	95 (91/96)*	100 (96/96)	33.4 $\pm$ 0.5 (12)	46.8 $\pm$ 0.5 (12)	34.3 $\pm$ 0.6 (12)	
	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	33.8 $\pm$ 0.8 (12)	47.2 $\pm$ 0.9 (12)	34.8 $\pm$ 0.7 (12)	

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

Table 16. Reflex functions in 20 day-old pups from mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	% (positive/observed)						
	Falling posture	Righting reflex	Visual placing response	Auricular reflex	Auricular startle reflex	Corneal reflex	Pain reflex
Control (5% acacia)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)
7432-S							
62.5	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)
250	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)
1000	100 (88/88)	100 (88/88)	100 (88/88)	100 (88/88)	100 (88/88)	100 (88/88)	100 (88/88)
4000	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)
Cefaclor							
1000	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)	100 (96/96)

これらの成績から明らかなように、7432-S 投与によるF₂妊娠母動物に対する影響は、いずれも他の cephem 系あるいは penicillin 系抗生物質投与で認められているものであり、特に、7432-S 投与に特徴的に発現する毒性はなかった。

妊娠 21 日に屠殺したF₂母動物から得られた胎仔について、子宮内生存性には検体投与の影響を認めなかったが、胎仔体重は、7432-S 4000 mg/kg 投与群で減少した。本群の骨格観察では、尾椎骨数が減少しており、本群では子宮内発育遅延が示唆された。このように大量の cephem 剤を投与したとき、胎仔の子宮内発育遅延が認められることは、多くの cephem 剤で報告されている^{1, 3-5, 12, 16-20}。ラットの妊娠期間中に母動物の摂餌量を強制的に正常群の 50% に制限すると末期胎仔の体重減少を生ずることが知られている²¹⁻²³。7432-S 4000 mg/kg 投与群では、特に投与期に著明な摂餌量抑制が認められるので、そのため、2 次的に子宮内胎仔発育遅延がもたらされたものと考えられる。今回の試験でも、胎盤重量が 7432-S と CCL 全投与群で減少した。同様な胎盤重量減少は他の cephem 剤投与の場合にも認められているが、いずれも催奇形性は認められていない^{1, 4-6, 8, 16, 18-20}。実際、今回の 7432-S や CCL

投与の場合でも、有意性のある頻度で発現したり、あるいは、用量依存的に増加したりする異常は外形、骨格、内部器官観察のいずれに関しても全く認められず、これら検体投与によると考えられる催奇形性は示唆されなかった。すなわち、これらの抗生物質の場合も、胎盤重量減少と催奇形性との関連は認められなかった。

発現率に有意性は認められなかったのであるが、7432-S の 4000 mg/kg 投与群では節状肋骨が 2.4% 認められ、62.5 mg/kg 投与群でも上肢骨異常と複合して節状肋骨が 0.6% みられた。節状肋骨は、その形成過程から波状肋骨のやや強度なものと考えることが出来るが、両者の厳密な区別はない。Cephem 剤については、マウスの器官形成期に cephalixin を投与したとき、妊娠末期の胎仔に波状肋骨を認めたと言う報告^{1, 13}がみられる程度であるが、近年、loop diuretics²⁴⁻²⁶、 β -stimulant²⁷ や pesticides²⁸ 投与によって、節状肋骨が極めて高頻度に多発することが明らかになって来た。そして、少なくとも、loop diuretics や β -stimulant による節状肋骨は、胎生期の化骨性の一時的遅延によって、胎仔でのみ認められるが、出生後は、ごく一部の仔で残存する場合があるとしても、ほとんどの例で生後 2 週間程度を経て正常に回復するか、あるいは節状性が消

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

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of pups	Final body weight (g)	Heart (mg)	Lung (mg)	Kidney (g)	Liver (g)	Spleen (mg)	Adrenal (mg)	Thymus (mg)	Thyroid Submax. gl. (mg)	Testis (mg)	Prostate (mg)	Cecum gross (g)
Control (5% acacia)	25	49.0 ± 0.9	234 ± 3	425 ± 6	0.51 ± 0.01	1.69 ± 0.05	210 ± 10	13.7 ± 0.4	224 ± 7	5.3 ± 0.2	151 ± 4	227 ± 6	22.6 ± 0.60
7432-S	24	45.4 ± 1.4	217 ± 6	404 ± 9	0.47 ± 0.01	1.58 ± 0.07	186 ± 10	12.3 ± 0.6	197 ± 8	5.5 ± 0.1	141 ± 4	203 ± 8	18.4 ± 0.57
62.5													± 1.0 ± 0.05
250	24	49.1 ± 0.8	246 ± 4	432 ± 9	0.51 ± 0.01	1.71 ± 0.05	212 ± 9	13.6 ± 0.4	221 ± 8	5.9 ± 0.2	148 ± 3	219 ± 6	20.4 ± 0.57
Absolute organ weight													± 0.8 ± 0.03
1000	23	45.1 ± 0.7	218 ± 5	411 ± 7	0.47 ± 0.01	1.53 ± 0.04	185 ± 9	12.9 ± 0.4	206 ± 5	5.9 ± 0.2	139 ± 3	205 ± 5	17.4 ± 0.53
4000	24	43.5 ± 1.1	220 ± 5	394 ± 11	0.45 ± 0.01	1.51 ± 0.06	186 ± 11	11.8 ± 0.3	194 ± 6	5.5 ± 0.2	142 ± 4	192 ± 8	17.3 ± 0.52
Cefaclor	22	44.7 ± 0.9	223 ± 4	402 ± 8	0.47 ± 0.01	1.51 ± 0.04	179 ± 6	12.6 ± 0.4	199 ± 8	5.7 ± 0.2	141 ± 3	201 ± 5	18.0 ± 0.55
1000													± 0.7 ± 0.04
Control (5% acacia)			479 ± 8	871 ± 12	1.04 ± 0.02	3.43 ± 0.05	425 ± 15	27.9 ± 0.6	458 ± 13	10.9 ± 0.4	309 ± 6	462 ± 8	45.9 ± 1.22
7432-S			484 ± 11	897 ± 16	1.03 ± 0.01	3.45 ± 0.06	402 ± 11	27.1 ± 0.9	435 ± 11	12.5 ± 0.4	312 ± 5	445 ± 10	41.2 ± 1.22
62.5													± 2.1 ± 0.08
250			502 ± 6	882 ± 13	1.04 ± 0.01	3.47 ± 0.05	431 ± 13	27.6 ± 0.7	451 ± 14	12.0 ± 0.4	303 ± 5	446 ± 9	41.4 ± 1.15
Relative organ weight to 100g body weight													± 1.4 ± 0.05
1000			485 ± 11	914 ± 17	1.03 ± 0.02	3.38 ± 0.05	408 ± 15	28.6 ± 0.7	456 ± 9	13.1 ± 0.3	308 ± 5	453 ± 7	38.3 ± 1.16
4000			506 ± 7	910 ± 18	1.03 ± 0.02	3.44 ± 0.06	422 ± 17	27.3 ± 0.4	447 ± 11	12.6 ± 0.5	327 ± 6	438 ± 9	39.8 ± 1.17
Cefaclor			500 ± 9	901 ± 12	1.06 ± 0.01	3.38 ± 0.04	400 ± 12	28.4 ± 0.9	443 ± 14	12.8 ± 0.4	316 ± 5	451 ± 8	40.3 ± 1.22
1000													± 1.5 ± 0.06

Each value shows mean ± S.E.

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

Table 18. Organ weights in 21 day-old female pups from mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose(mg/kg)	No. of pups	Final body weight (g)	Heart (mg)	Lung (mg)	Kidney (g)	Liver (g)	Spleen (mg)	Adrenal (mg)	Thymus (mg)	Thyroid (mg)	Submax. gl. (mg)	Ovary (mg)	Uterus (mg)	Cecum gross (g)
Control (5% acacia)	23	46.5 ± 0.9	218 ± 5	400 ± 8	0.51 ± 0.01	1.65 ± 0.05	217 ± 8	13.3 ± 0.4	227 ± 10	5.9 ± 0.2	146 ± 4	12.7 ± 0.4	26.6 ± 1.0	0.57 ± 0.03
7432-S 62.5	24	45.1 ± 1.2	223 ± 7	405 ± 9	0.48 ± 0.01	1.59 ± 0.06	202 ± 11	13.7 ± 0.6	215 ± 8	5.9 ± 0.2	143 ± 4	11.7 ± 0.7	28.4 ± 1.3	0.58 ± 0.04
Absolute organ weight	24	47.9 ± 1.0	238* ± 6	410 ± 7	0.53 ± 0.01	1.75 ± 0.06	235 ± 13	14.3 ± 0.5	229 ± 7	6.3 ± 0.3	149 ± 4	13.2 ± 0.7	28.0 ± 0.8	0.59 ± 0.03
1000	21	44.3 ± 1.0	221 ± 6	394 ± 8	0.50 ± 0.01	1.53 ± 0.05	206 ± 9	12.4 ± 0.3	214 ± 8	5.8 ± 0.2	141 ± 4	11.5 ± 0.6	26.6 ± 0.9	0.54 ± 0.03
4000	24	43.6 ± 1.2	215 ± 6	382 ± 8	0.47* ± 0.02	1.54 ± 0.06	186* ± 12	12.4 ± 0.5	206 ± 9	5.6 ± 0.3	143 ± 4	11.7 ± 0.6	27.3 ± 0.9	0.53 ± 0.04
Cefaclor 1000	28	45.6 ± 0.8	222 ± 4	402 ± 7	0.48 ± 0.01	1.59 ± 0.04	214 ± 9	13.7 ± 0.4	206 ± 5	5.9 ± 0.1	144 ± 3	12.9 ± 0.4	27.2 ± 0.8	0.61 ± 0.04
Control (5% acacia)			469 ± 6	866 ± 20	1.09 ± 0.01	3.54 ± 0.05	465 ± 12	28.7 ± 0.7	487 ± 17	12.6 ± 0.4	314 ± 6	27.6 ± 1.0	57.2 ± 1.7	1.23 ± 0.05
7432-S 62.5			493* ± 9	901 ± 13	1.07 ± 0.01	3.51 ± 0.05	442 ± 17	30.3 ± 0.9	478 ± 14	13.1 ± 0.4	318 ± 5	25.7 ± 1.1	63.2 ± 2.5	1.28 ± 0.07
250			499** ± 8	859 ± 12	1.10 ± 0.01	3.64 ± 0.06	485 ± 19	29.9 ± 0.9	479 ± 13	13.3 ± 0.6	312 ± 8	27.4 ± 1.3	58.9 ± 1.7	1.22 ± 0.05
1000			498* ± 9	892 ± 13	1.12 ± 0.02	3.45 ± 0.04	463 ± 13	28.2 ± 0.7	480 ± 13	13.1 ± 0.5	318 ± 6	25.7 ± 0.8	60.2 ± 1.9	1.21 ± 0.05
4000			495** ± 6	884 ± 16	1.07 ± 0.02	3.51 ± 0.06	419 ± 19	28.4 ± 0.7	471 ± 12	12.7 ± 0.4	328 ± 5	26.6 ± 1.0	62.9* ± 1.6	1.20 ± 0.07
Cefaclor 1000			488* ± 5	886 ± 16	1.06 ± 0.01	3.49 ± 0.06	466 ± 15	30.2 ± 0.9	453 ± 10	13.1 ± 0.4	316 ± 5	28.3 ± 0.8	59.9 ± 1.6	1.32 ± 0.07

Each value shows mean ± S.E.
*, **: Statistically significant against control at p<0.05 or p<0.01

Table 19. Hematological findings in 21 day-old pups from mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy

Sex	Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)
Male	Control (5% acacia)	25	3.79 ± 0.05	9.1 ± 0.1	23.2 ± 0.4	61 ± 1	23.9 ± 0.3	39.6 ± 0.4
	7432-S 62.5	24	3.77 ± 0.06	8.9 ± 0.2	23.0 ± 0.4	61 ± 1	23.5 ± 0.4	38.7 ± 0.3
	250	24	3.71 ± 0.05	8.6** ± 0.1	22.2 ± 0.3	59 ± 1	23.1* ± 0.3	38.9 ± 0.2
	1000	23	3.74 ± 0.07	8.4 ± 0.3	22.1 ± 0.4	59 ± 1	22.3 ± 0.9	37.6 ± 1.3
	4000	24	3.77 ± 0.07	8.6* ± 0.1	22.2 ± 0.5	58* ± 1	22.8** ± 0.3	38.8 ± 0.4
	Cefaclor 1000	22	3.67 ± 0.08	8.3** ± 0.1	20.9** ± 0.5	57** ± 1	22.6 ± 0.6	39.8 ± 0.7
Female	Control (5% acacia)	23	3.78 ± 0.06	8.9 ± 0.1	23.1 ± 0.4	61 ± 1	23.4 ± 0.3	38.4 ± 0.3
	7432-S 62.5	24	3.80 ± 0.05	9.1 ± 0.2	23.7 ± 0.4	62 ± 1	23.8 ± 0.3	38.4 ± 0.3
	250	24	3.68 ± 0.05	8.9 ± 0.1	22.8 ± 0.3	62 ± 0	24.0 ± 0.2	38.9 ± 0.3
	1000	21	3.84 ± 0.04	8.7 ± 0.1	22.9 ± 0.3	59 ± 0	22.7 ± 0.3	38.2 ± 0.3
	4000	24	3.82 ± 0.06	9.0 ± 0.1	23.4 ± 0.4	61 ± 1	23.4 ± 0.3	38.3 ± 0.2
	Cefaclor 1000	28	3.75 ± 0.05	8.6 ± 0.1	22.5 ± 0.4	60 ± 1	23.0 ± 0.3	38.4 ± 0.3

Each value shows mean $\pm$ S.E.

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

失し、当該部位に軽度な肥厚が残存する程度に回復する^{24, 27)}。すなわち、節状肋骨は骨格系の異常ではなくて、胎生期の一時的な化骨遅延を示すものであると示唆されている^{24, 27)}。

7432-S投与の場合の節状肋骨は、胎仔と離乳仔で認められたとは言うものの、これは、群毎にみたとき、1-4例の発現であり、その頻度は、いずれも有意性はなく、出生後の回復を吟味しうような多数発現ではなかった。しかしながら、離乳仔の節状肋骨を詳細に観察すると、単に肥厚肋骨になったものも認められるし(250 mg/kg投与群の場合)、明確な節状肋骨数は胎仔観察時より明らかに減少している(4000 mg/kg投与群の場

合)。このことは、7432-S投与によって有意性のない低頻度ながら発現する節状肋骨についても、上述の loop diuretics や β -stimulant の場合と同様に、胎生期の一時的な化骨遅延によって誘発されたものであらうと言うことを示唆しているように思われる。

今回の実験では、7432-S 62.5 mg/kg投与群で心室中隔欠損が4.2%発現した。この頻度にも有意性は認められないが、製薬協の調査による Jcl : SD 系ラット胎仔の心室中隔欠損のバックグラウンドは0-2.92%であり²⁹⁾、これに比し、上述の62.5 mg/kg投与群での発現はやや高いように思われる。しかしながら、7432-Sの250, 1000あるいは4000 mg/kg投与群での心室中

Table 20. The skeletal observation in 21 day-old pups from mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of specimens	No. of coccy. vertebrac (a)	Minor change ^(b)			Type and No. of anomaly
			Lumbar rib	Sacraliztn/Lumbariztn	Seventh sternebra	
Control (5% acacia)	48	28.0±0.1	12 (25.0)	2 (4.2)	17 (35.4)	0
7432-S						
62.5	48	27.7±0.1	8 (16.7)	0	13 (27.1)	0
250	48	28.0±0.1	19 (39.6)	0	10 (20.8)	1:Fs, 2:Kr
1000	44	28.0±0.1	12 (27.3)	0	12 (27.3)	0
4000	48	27.6±0.1**	9 (18.8)	0	9 (18.8)	1:Kr
Cefaclor						
1000	50	27.7±0.1*	14 (28.0)	1 (2.0)	14 (28.0)	1:Fs

Fs: Fusion of sternebrae, Kr: Knotty rib

(a): Mean±S.E.

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

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

隔欠損は、それぞれ1.4%、1.2%あるいは0.6%であり、その発現率には全く用量依存性は認められず、しかも、これらの発現はいずれもバックグランド変動範囲内へ入る頻度であった。従って、7432-S 62.5 mg/kg 投与群でやや高い頻度で発現した心室中隔欠損を、検体投与に起因するものとは考え難く、たまたま、本群に自然発生例が集まったことによって、やや頻度が上昇したものであろうと考えられる。

自然分娩群の母動物では、分娩障害や分娩遅延はなかったし、哺育性についても問題はなかった。哺育期間中の体重は、7432-S の1000と4000 mg/kg 投与群で軽度な低下がみられた。しかしながら、離乳時の剖検所見、器官重量、血液学的検査、血液生化学分析では、これらの検体投与に特異的であると考えられる変化は全くなく、cephem系抗生物質による実験で、毎回認められる盲腸重量増加が、7432-S の250 mg/kg 以上の投与群とCCL投与群でみられたのみであった。

F₁出生仔の生存性には検体投与によると考えられる異常はなく、出生時の外形観察や離乳時の骨格観察でも問題とすべき異常はなかった。7432-S の4000 mg/kg 投与群では、雌雄のF₁仔に共通して離乳前と離乳後を通して、体重増加が抑制された。1000 mg/kg 投与群のF₁仔の場合、離乳前には雌性仔でCCL投与群と同程

度に、そして、離乳後は雌性仔でのみ体重増加が抑制された。しかしながら、両群のF₁出生仔の発育分化の観察では、少数例の切歯萌出が1日遅延したものの、他の各項目は正常であり、また、反射機能、性成熟、情動性（オープン・フィールド行動）、学習性（複合型水迷路行動）には全く異常は認められず、さらに、離乳仔の血液学的検査や生殖能検査後の血液学的検査や血液生化学分析でも検体投与に関連すると思われる変化は認められなかった。

F₁仔の生殖能検査では、両検体投与各群とも、妊娠率は100%であり、妊娠期間、分娩などはいずれも正常であった。出産されたF₂仔についても、生存性、形態、体重などに問題はなかった。なお、7432-S 4000 mg/kg 投与群では黄体数が13.8個と減少したが、減少の程度は、バックグランド値（99%信頼幅：14.0～18.9）に比し極く軽度であり、この程度の黄体数減少を根拠にして、卵胞形成抑制とか排卵抑制を示唆することは出来ない。実際、これらラットの卵巣に関する病理組織学的検査では、全く異常所見はなかった。さらに、本群における出産仔数の減少は、黄体数の減少を反映したものであり、いわゆる優性致死を示唆するような成績ではなかった。

以上の成績から、ラット器官形成期投与試験における7432-Sの最大無影響量は、F₀妊娠母動物については

Table 21. The open-field behavior in 3 week-old pups from mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of pups	Ambulation	Rearing	Preening	Defecation	Urination	Center latency (sec)
Control (5% acacia)	24	39 ±4	3 ±0	1 ±0	0 ±0	0 ±0	24 ±3
7432-S							
62.5	24	34 ±3	3 ±0	1 ±0	0 ±0	0 ±0	32 ±7
250	24	36 ±4	3 ±1	2 ±0	0 ±0	0 ±0	41 ±10
1000	22	37 ±4	2 ±0	1 ±0	0 ±0	0 ±0	38 ±10
4000	24	32 ±4	3 ±1	1 ±0	0 ±0	0 ±0	42 ±10
Cefaclor							
1000	22	51* ±4	4 ±1	1 ±0	0 ±0	0 ±0	28 ±5

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

62.5 mg/kg/日以下と推察されるが、F₀母動物の分娩と哺育については、4000 mg/kg/日と推察される。一方、胎仔生存性と催奇形性については4000 mg/kg/日と考えられるが、子宮内発育については、1000 mg/kg/日と推察される。F₁出生子については、生存性、発育分化、反射機能、行動、性成熟、生殖能に関して、4000 mg/kg/日と推察されるが、体重については、250 mg/kg/日と推察される。

(試験実施期間：1985年5月～1986年2月)

謝 辞

実験に御協力頂いた原 勝巳、安東正則、吉田豊彦、伊藤道雄、岸倉次郎、村中理一、蒼石米孝、宮後正志、金森 進、平柴正広、内田浩則、松尾恵美、吉崎敏夫、池内滋郎、高野享治、新名直子、村岡義博、古川 仁、北川喜代子の諸氏に深謝する。

Table 22. The water multiple T-maze test in 6 week-old male pups from mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of pups	Straight swimming		No. of errors in maze trial				Swimming time in maze trial			
		Time (Mean ±S.E.) (sec)	No-goal	1st day		2nd day		3rd day	1st day (Mean±S.E.) (sec)	2nd day (Mean±S.E.) (sec)	3rd day (Mean±S.E.) (sec)
				Mean ±S.E.	No-goal ±S.E.	Mean ±S.E.	No-goal ±S.E.				
Control (5% acacia) 7432-S	12	8.3 ±0.5	0	11.1 ±1.3	2	3.0 ±0.4	0	1.9 ±0.6	61.3 ±6.5	27.5 ±2.0	26.9 ±3.7
	62.5	9.4 ±0.6	0	10.9 ±0.9	2	2.6 ±0.4	0	1.5 ±0.5	56.2 ±5.2	28.6 ±1.8	27.3 ±3.3
250	12	8.4 ±0.5	0	10.0 ±1.1	1	2.6 ±0.5	0	1.2 ±0.3	52.9 ±5.1	28.4 ±2.7	24.9 ±3.8
	1000	7.4 ±0.4	0	10.8 ±0.6	0	4.3 ±1.1	0	1.3 ±0.3	50.5 ±2.9	31.1 ±4.1	19.7 ±1.4
4000	12	8.9 ±0.8	0	12.5 ±1.0	2	3.6 ±0.5	0	0.9 ±0.2	64.3 ±6.1	29.0 ±1.8	21.1 ±1.4
	1000	9.5 ±0.7	0	9.8 ±0.9	1	2.4 ±0.9	0	1.0 ±0.4	53.9 ±4.6	25.8 ±2.8	25.1 ±4.6
Cefaclor											

No-goal : No. of trials which rats failed in arriving to exit ramp

Table 23. The water multiple T-maze test in 6 week-old female pups from mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of pups	Straight swimming		No. of errors in maze trial				Swimming time in maze trial		
		Time (Mean $\pm$ S.E.) (sec)	No-goal	1st day		2nd day		1st day (Mean $\pm$ S.E.) (sec)	2nd day (Mean $\pm$ S.E.) (sec)	3rd day (Mean $\pm$ S.E.) (sec)
				Mean $\pm$ S.E.	No-goal	Mean $\pm$ S.E.	No-goal			
Control (5% acacia)	12	8.8 $\pm$ 0.5	0	9.5 $\pm$ 0.6	0	3.8 $\pm$ 0.6	0	50.5 $\pm$ 3.2	33.1 $\pm$ 5.0	27.8 $\pm$ 2.9
7432-S										
62.5	12	9.9 $\pm$ 0.7	0	10.3 $\pm$ 0.8	0	3.7 $\pm$ 1.0	0	54.8 $\pm$ 4.9	33.7 $\pm$ 4.3	29.5 $\pm$ 2.5
250	12	8.4 $\pm$ 0.6	0	10.2 $\pm$ 0.8	0	3.9 $\pm$ 0.4	0	54.2 $\pm$ 4.2	35.1 $\pm$ 4.1	27.4 $\pm$ 3.5
1000	11	10.0 $\pm$ 1.1	0	8.4 $\pm$ 0.9	0	2.1* $\pm$ 0.5	0	43.3 $\pm$ 2.9	27.1 $\pm$ 3.0	26.4 $\pm$ 3.2
4000	12	8.7 $\pm$ 0.6	0	9.3 $\pm$ 0.5	0	3.6 $\pm$ 0.4	0	47.9 $\pm$ 3.4	28.9 $\pm$ 2.3	29.6 $\pm$ 2.6
Cefaclor										
1000	12	9.8 $\pm$ 0.6	0	9.2 $\pm$ 0.6	0	3.8 $\pm$ 0.6	0	48.3 $\pm$ 2.5	34.2 $\pm$ 4.3	29.6 $\pm$ 2.5

No-goal : No. of trials which rats failed in arriving to exit ramp

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

Table 24. Reproductive ability in F₁ adults from mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose(mg/kg)	No. of pairs	No. of pregnant rats	No. of partu- rition rats	Partu- rition index (%)	Gestation period (days)	No. of corpora lutea(a)	No. of implant sites(a)	Newborn		No. of still- births	Body weight(g) of newborn(a)		Type and No. of external anomaly
								Alive(a)	Male/Female		Male	Female	
Control (5% acacia)	12	12	12	100	22.2 ±0.2	17.0 ± 0.7	15.6 ±0.5	14.7 ±0.5	88/87	3	6.3 ±0.1	5.9 ±0.1	0
7432-S 62.5	12	12	12	100	22.2 ±0.1	15.3 ± 0.4	14.8 ±0.4	13.6 ±0.3	83/80	3	6.3 ±0.0	5.9 ±0.1	0
250	12	12	12	100	22.0 ±0.1	14.9* ± 0.5	14.3 ±0.4	13.3* ±0.4	86/73	2	6.2 ±0.1	5.8 ±0.1	0
1000	11	11	11	100	22.4 ±0.2	15.6 ± 0.5	14.7 ±0.5	13.4 ±0.5	74/73	7	6.3 ±0.1	6.0 ±0.1	0
4000	12	12	12	100	22.0 ±0.0	13.8** ± 0.5	12.9** ±0.5	12.0** ±0.7	68/76	1	6.2 ±0.1	5.9 ±0.0	0
Cefaclor 1000	12	12	12	100	22.3 ±0.1	15.6 ± 0.7	14.8 ±0.9	12.4 ±1.5	88/61	10	6.2 ±0.1	5.6** ±0.1	0

(a) : Mean ± S.E.

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

Table 25. Organ weights in F₁ male adults from mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	Final body weight (g)	Heart (g)	Lung (g)	Kidney (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Adrenal (mg)	Thymus (mg)	Thyroid (mg)	Pituitary (mg)	Submax. gl.	Brain (g)	Testis (g)	Prostate (g)	Cecum (g)	Gross (g)
Control (5% acacia)	12	517 ± 10	1.32 ± 0.03	1.48 ± 0.03	3.14 ± 0.09	20.64 ± 0.68	0.95 ± 0.03	51.3 ± 1.6	381 ± 34	20.0 ± 0.9	13.1 ± 0.5	0.71 ± 0.02	2.17 ± 0.02	3.72 ± 0.11	3.72 ± 0.11	0.52 ± 0.03	8.4 ± 0.4
7432-S	12	501 ± 14	1.28 ± 0.04	1.44 ± 0.04	2.89 ± 0.10	19.88 ± 0.83	0.88 ± 0.04	54.0 ± 2.9	419 ± 31	20.6 ± 1.0	12.6 ± 0.4	0.69 ± 0.03	2.11 ± 0.02	3.50 ± 0.18	3.50 ± 0.18	0.51 ± 0.02	8.1 ± 0.5
62.5	12	511 ± 8	1.36 ± 0.03	1.45 ± 0.05	2.98 ± 0.08	19.96 ± 0.65	0.91 ± 0.03	51.7 ± 2.4	440 ± 28	19.4 ± 0.9	13.4 ± 0.7	0.68 ± 0.04	2.10 ± 0.03	3.55 ± 0.06	3.55 ± 0.06	0.42 ± 0.04	8.4 ± 0.5
Absolute organ weight	11	495 ± 9	1.23 ± 0.03	1.38 ± 0.03	2.94 ± 0.05	18.63 ± 0.50	0.91 ± 0.03	49.3 ± 1.5	360 ± 26	18.8 ± 0.5	12.9 ± 0.4	0.68 ± 0.01	2.13 ± 0.02	3.67 ± 0.07	3.67 ± 0.07	0.50 ± 0.03	8.0 ± 0.4
4000	12	483 ± 18	1.25 ± 0.05	1.32 ± 0.05	2.95 ± 0.15	19.17 ± 1.09	0.93 ± 0.06	50.0 ± 2.4	339 ± 20	17.9 ± 1.2	12.4 ± 0.5	0.66 ± 0.02	2.05 ± 0.04	3.37 ± 0.11	3.37 ± 0.11	0.52 ± 0.03	8.2 ± 0.5
Cefaclor	12	517 ± 12	1.28 ± 0.03	1.46 ± 0.05	3.08 ± 0.14	20.69 ± 0.97	0.90 ± 0.05	56.6 ± 1.6	378 ± 29	18.4 ± 0.7	13.2 ± 0.3	0.68 ± 0.02	2.09 ± 0.02	3.70 ± 0.06	3.70 ± 0.06	0.51 ± 0.04	9.0 ± 0.3
Control (5% acacia)	12	517 ± 12	1.28 ± 0.03	1.46 ± 0.05	3.08 ± 0.14	20.69 ± 0.97	0.90 ± 0.05	56.6 ± 1.6	378 ± 29	18.4 ± 0.7	13.2 ± 0.3	0.68 ± 0.02	2.09 ± 0.02	3.70 ± 0.06	3.70 ± 0.06	0.51 ± 0.04	9.0 ± 0.3
7432-S	12	517 ± 12	1.28 ± 0.03	1.46 ± 0.05	3.08 ± 0.14	20.69 ± 0.97	0.90 ± 0.05	56.6 ± 1.6	378 ± 29	18.4 ± 0.7	13.2 ± 0.3	0.68 ± 0.02	2.09 ± 0.02	3.70 ± 0.06	3.70 ± 0.06	0.51 ± 0.04	9.0 ± 0.3
62.5	12	517 ± 12	1.28 ± 0.03	1.46 ± 0.05	3.08 ± 0.14	20.69 ± 0.97	0.90 ± 0.05	56.6 ± 1.6	378 ± 29	18.4 ± 0.7	13.2 ± 0.3	0.68 ± 0.02	2.09 ± 0.02	3.70 ± 0.06	3.70 ± 0.06	0.51 ± 0.04	9.0 ± 0.3
Relative organ weight	12	517 ± 12	1.28 ± 0.03	1.46 ± 0.05	3.08 ± 0.14	20.69 ± 0.97	0.90 ± 0.05	56.6 ± 1.6	378 ± 29	18.4 ± 0.7	13.2 ± 0.3	0.68 ± 0.02	2.09 ± 0.02	3.70 ± 0.06	3.70 ± 0.06	0.51 ± 0.04	9.0 ± 0.3
100g body weight	12	517 ± 12	1.28 ± 0.03	1.46 ± 0.05	3.08 ± 0.14	20.69 ± 0.97	0.90 ± 0.05	56.6 ± 1.6	378 ± 29	18.4 ± 0.7	13.2 ± 0.3	0.68 ± 0.02	2.09 ± 0.02	3.70 ± 0.06	3.70 ± 0.06	0.51 ± 0.04	9.0 ± 0.3
4000	12	517 ± 12	1.28 ± 0.03	1.46 ± 0.05	3.08 ± 0.14	20.69 ± 0.97	0.90 ± 0.05	56.6 ± 1.6	378 ± 29	18.4 ± 0.7	13.2 ± 0.3	0.68 ± 0.02	2.09 ± 0.02	3.70 ± 0.06	3.70 ± 0.06	0.51 ± 0.04	9.0 ± 0.3
Cefaclor	12	517 ± 12	1.28 ± 0.03	1.46 ± 0.05	3.08 ± 0.14	20.69 ± 0.97	0.90 ± 0.05	56.6 ± 1.6	378 ± 29	18.4 ± 0.7	13.2 ± 0.3	0.68 ± 0.02	2.09 ± 0.02	3.70 ± 0.06	3.70 ± 0.06	0.51 ± 0.04	9.0 ± 0.3

Each value shows mean ± S.E.

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

Table 26. Organ weights in F₁ female adults rats from mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy.

Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	Final body weight (g)	Heart (g)	Lung (g)	Kidney (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Adrenal (mg)	Thymus (mg)	Thyroid (mg)	Pituitary (mg)	Submax. gl. (g)	Brain (g)	Ovary (mg)	Uterus (g)	Cecum gross (g)
Control (5% acacia)	12	318 ± 7	0.87 ± 0.02	1.16 ± 0.03	1.82 ± 0.06	13.15 ± 0.37	0.71 ± 0.04	61.9 ± 1.7	242 ± 16	15.5 ± 0.8	14.7 ± 0.3	0.52 ± 0.02	1.97 ± 0.02	116 ± 5	4.01 ± 0.18	4.3 ± 0.2
	12	304 ± 5	0.86 ± 0.02	1.15 ± 0.04	1.75 ± 0.04	12.75 ± 0.31	0.66 ± 0.03	64.5 ± 2.5	234 ± 14	15.5 ± 0.8	13.8 ± 0.7	0.49 ± 0.01	1.94 ± 0.02	115 ± 4	3.48 ± 0.10	4.9 ± 0.3
	12	306 ± 6	0.88 ± 0.02	1.11 ± 0.02	1.76 ± 0.05	12.59 ± 0.29	0.67 ± 0.03	58.3 ± 2.7	251 ± 24	14.3 ± 0.6	14.3 ± 0.6	0.50 ± 0.01	1.93 ± 0.02	108 ± 4	3.53 ± 0.09	4.8 ± 0.3
	11	297 ± 9	0.83 ± 0.03	1.08 ± 0.04	1.72 ± 0.05	12.45 ± 0.73	0.65 ± 0.04	61.5 ± 1.7	213 ± 19	15.4 ± 0.7	13.7 ± 0.4	0.47 ± 0.02	1.91 ± 0.02	104 ± 5	3.67 ± 0.12	4.5 ± 0.4
	12	294 ± 9	0.82 ± 0.02	1.07 ± 0.05	1.63 ± 0.05	11.73 ± 0.34	0.66 ± 0.03	59.9 ± 2.6	223 ± 20	14.8 ± 0.7	13.6 ± 0.6	0.49 ± 0.02	1.88 ± 0.02	100 ± 5	3.18 ± 0.14	5.1 ± 0.3
Cefaclor	12	306 ± 10	0.84 ± 0.03	1.09 ± 0.02	1.72 ± 0.07	12.88 ± 0.60	0.64 ± 0.04	64.7 ± 4.0	208 ± 13	14.2 ± 0.4	13.9 ± 0.6	0.48 ± 0.01	1.87 ± 0.02	109 ± 5	3.42 ± 0.22	4.6 ± 0.3
	Control		0.27 ± 0.00	0.37 ± 0.01	0.57 ± 0.01	4.14 ± 0.10	0.22 ± 0.01	19.5 ± 0.6	76 ± 4	4.9 ± 0.2	4.6 ± 0.1	0.16 ± 0.00	0.62 ± 0.01	37 ± 2	1.26 ± 0.05	1.34 ± 0.07
7432-S (5% acacia)	12	306 ± 10	0.84 ± 0.03	1.09 ± 0.02	1.72 ± 0.07	12.88 ± 0.60	0.64 ± 0.04	64.7 ± 4.0	208 ± 13	14.2 ± 0.4	13.9 ± 0.6	0.48 ± 0.01	1.87 ± 0.02	109 ± 5	3.42 ± 0.22	4.6 ± 0.3
	12	306 ± 10	0.84 ± 0.03	1.09 ± 0.02	1.72 ± 0.07	12.88 ± 0.60	0.64 ± 0.04	64.7 ± 4.0	208 ± 13	14.2 ± 0.4	13.9 ± 0.6	0.48 ± 0.01	1.87 ± 0.02	109 ± 5	3.42 ± 0.22	4.6 ± 0.3
	12	306 ± 10	0.84 ± 0.03	1.09 ± 0.02	1.72 ± 0.07	12.88 ± 0.60	0.64 ± 0.04	64.7 ± 4.0	208 ± 13	14.2 ± 0.4	13.9 ± 0.6	0.48 ± 0.01	1.87 ± 0.02	109 ± 5	3.42 ± 0.22	4.6 ± 0.3
	12	306 ± 10	0.84 ± 0.03	1.09 ± 0.02	1.72 ± 0.07	12.88 ± 0.60	0.64 ± 0.04	64.7 ± 4.0	208 ± 13	14.2 ± 0.4	13.9 ± 0.6	0.48 ± 0.01	1.87 ± 0.02	109 ± 5	3.42 ± 0.22	4.6 ± 0.3
	12	306 ± 10	0.84 ± 0.03	1.09 ± 0.02	1.72 ± 0.07	12.88 ± 0.60	0.64 ± 0.04	64.7 ± 4.0	208 ± 13	14.2 ± 0.4	13.9 ± 0.6	0.48 ± 0.01	1.87 ± 0.02	109 ± 5	3.42 ± 0.22	4.6 ± 0.3
Relative organ weight to 100g body weight	12	306 ± 10	0.84 ± 0.03	1.09 ± 0.02	1.72 ± 0.07	12.88 ± 0.60	0.64 ± 0.04	64.7 ± 4.0	208 ± 13	14.2 ± 0.4	13.9 ± 0.6	0.48 ± 0.01	1.87 ± 0.02	109 ± 5	3.42 ± 0.22	4.6 ± 0.3
	12	306 ± 10	0.84 ± 0.03	1.09 ± 0.02	1.72 ± 0.07	12.88 ± 0.60	0.64 ± 0.04	64.7 ± 4.0	208 ± 13	14.2 ± 0.4	13.9 ± 0.6	0.48 ± 0.01	1.87 ± 0.02	109 ± 5	3.42 ± 0.22	4.6 ± 0.3
	12	306 ± 10	0.84 ± 0.03	1.09 ± 0.02	1.72 ± 0.07	12.88 ± 0.60	0.64 ± 0.04	64.7 ± 4.0	208 ± 13	14.2 ± 0.4	13.9 ± 0.6	0.48 ± 0.01	1.87 ± 0.02	109 ± 5	3.42 ± 0.22	4.6 ± 0.3
	12	306 ± 10	0.84 ± 0.03	1.09 ± 0.02	1.72 ± 0.07	12.88 ± 0.60	0.64 ± 0.04	64.7 ± 4.0	208 ± 13	14.2 ± 0.4	13.9 ± 0.6	0.48 ± 0.01	1.87 ± 0.02	109 ± 5	3.42 ± 0.22	4.6 ± 0.3
	12	306 ± 10	0.84 ± 0.03	1.09 ± 0.02	1.72 ± 0.07	12.88 ± 0.60	0.64 ± 0.04	64.7 ± 4.0	208 ± 13	14.2 ± 0.4	13.9 ± 0.6	0.48 ± 0.01	1.87 ± 0.02	109 ± 5	3.42 ± 0.22	4.6 ± 0.3
Cefaclor	12	306 ± 10	0.84 ± 0.03	1.09 ± 0.02	1.72 ± 0.07	12.88 ± 0.60	0.64 ± 0.04	64.7 ± 4.0	208 ± 13	14.2 ± 0.4	13.9 ± 0.6	0.48 ± 0.01	1.87 ± 0.02	109 ± 5	3.42 ± 0.22	4.6 ± 0.3
	12	306 ± 10	0.84 ± 0.03	1.09 ± 0.02	1.72 ± 0.07	12.88 ± 0.60	0.64 ± 0.04	64.7 ± 4.0	208 ± 13	14.2 ± 0.4	13.9 ± 0.6	0.48 ± 0.01	1.87 ± 0.02	109 ± 5	3.42 ± 0.22	4.6 ± 0.3
	12	306 ± 10	0.84 ± 0.03	1.09 ± 0.02	1.72 ± 0.07	12.88 ± 0.60	0.64 ± 0.04	64.7 ± 4.0	208 ± 13	14.2 ± 0.4	13.9 ± 0.6	0.48 ± 0.01	1.87 ± 0.02	109 ± 5	3.42 ± 0.22	4.6 ± 0.3
	12	306 ± 10	0.84 ± 0.03	1.09 ± 0.02	1.72 ± 0.07	12.88 ± 0.60	0.64 ± 0.04	64.7 ± 4.0	208 ± 13	14.2 ± 0.4	13.9 ± 0.6	0.48 ± 0.01	1.87 ± 0.02	109 ± 5	3.42 ± 0.22	4.6 ± 0.3
	12	306 ± 10	0.84 ± 0.03	1.09 ± 0.02	1.72 ± 0.07	12.88 ± 0.60	0.64 ± 0.04	64.7 ± 4.0	208 ± 13	14.2 ± 0.4	13.9 ± 0.6	0.48 ± 0.01	1.87 ± 0.02	109 ± 5	3.42 ± 0.22	4.6 ± 0.3

Each value shows mean ± S.E.

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

Table 27. Hematological findings in F₁ adults from mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy

Sex	Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	WBC (10 ³ /mm ³)	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)
Male	Control (5% acacia)	12	10.8 ±0.4	7.39 ±0.10	15.1 ±0.2	36.3 ±0.4	50 ±0	20.3 ±0.3	41.4 ±0.5
	7432-S								
	62.5	12	11.2 ±0.4	7.52 ±0.09	15.2 ±0.1	37.5* ±0.3	50 ±1	20.1 ±0.2	40.4 ±0.2
	250	12	10.5 ±0.5	7.42 ±0.08	15.2 ±0.2	37.3 ±0.4	51* ±0	20.3 ±0.1	40.5 ±0.2
	1000	11	10.7 ±0.8	7.55 ±0.10	15.2 ±0.2	37.5 ±0.4	50 ±0	20.1 ±0.2	40.5 ±0.3
	4000	12	10.3 ±0.5	7.64 ±0.06	15.5 ±0.1	38.0** ±0.2	50 ±0	20.1 ±0.1	40.5 ±0.2
	Cefaclor								
	1000	12	10.7 ±0.6	7.50 ±0.09	15.3 ±0.2	37.6 ±0.5	50* ±0	20.2 ±0.1	40.5 ±0.2
Female	Control (5% acacia)	12	8.9 ±0.5	5.04 ±0.12	10.9 ±0.2	27.6 ±0.6	55 ±1	21.6 ±0.3	39.4 ±0.5
	7432-S								
	62.5	12	8.6 ±0.4	5.54** ±0.09	12.1** ±0.2	30.9** ±0.7	56 ±1	21.7 ±0.2	39.1 ±0.5
	250	12	8.3 ±0.7	5.39 ±0.17	11.6 ±0.3	29.8* ±0.8	55 ±1	21.5 ±0.3	39.0 ±0.5
	1000	11	8.2 ±0.6	5.43* ±0.11	11.5* ±0.2	29.7* ±0.7	55 ±1	21.1 ±0.2	38.9 ±0.5
	4000	12	8.9 ±0.5	5.45* ±0.08	11.7** ±0.2	29.8** ±0.4	55 ±1	21.4 ±0.2	39.3 ±0.5
	Cefaclor								
	1000	12	9.5 ±0.3	5.40* ±0.07	11.8** ±0.1	29.4* ±0.3	55 ±1	21.8 ±0.4	40.2 ±0.6

Each value shows mean ± S.E.

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

文 献

- 1) 野村 章, 古橋忠和, 池谷恵里, 沢木あけみ, 仲吉 洋: Cefaclor の催奇形性および生殖におよぼす影響 (第1報) マウス, ラットおよびウサギにおける器官形成期経口投与による検討, Chemotherapy 27 (S-7): 846~864, 1979
- 2) BIEL, W. C.: Early age differences in maze performance in the albino rat. J. Gen. Psychol., 56: 439~453, 1940
- 3) 古橋忠和, 武井あき子, 木多伴子, 仲吉 洋: Ceftazidime の安全性に関する研究 (VII) ラットにおける器官形成期投与試験. Chemotherapy 31 (S-3): 940~960, 1983
- 4) 長谷川靖彦, 吉田豊彦: 6059-S のラットにおける器官形成期投与試験. Chemotherapy 28 (S-7): 1119~1141, 1980
- 5) 廣岡哲夫, 田所 規, 高橋昌三, 金 清枝, 北川 純男: Cefroxadin (CGP-9000) のラットにおける生殖試験 (第1報) 器官形成期投与試験. 医薬品研究 10: 802~824, 1979
- 6) 中田弘子, 中村昌三, 稲場淳子, 小前憲久, 高井 明: Cefoperazone (T-1551) の毒性試験 (第5報) - ラットにおける生殖試験 -, Chemotherapy 28 (S-6): 268~291, 1980

Table 28. Blood biochemistry in F₁ adults from mother rats given 7432-S or cefaclor by gavage from day 7 through day 17 of pregnancy

Sex	Compound and daily dose (mg/kg)	No. of rats	Glucose (mg/dl)	T. pro- tein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G ratio	Creati- nine (mg/dl)	Urea-N (mg/dl)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U/l)	LDH (U/l)	Choles- terol (mg/dl)	T. bili- rubin (mg/dl)
Male	Control (5% acacia) 7432-S	12	169 ±9	6.4 ±0.1	3.8 ±0.0	1.5 ±0.0	0.67 ±0.02	27 ±1	61 ±5	34 ±4	266 ±22	76 ±5	58 ±3	0.11 ±0.01
		62.5	168 ±10	6.5 ±0.1	3.8 ±0.0	1.5 ±0.0	0.70 ±0.02	28 ±1	58 ±3	33 ±2	281 ±23	72 ±8	64 ±3	0.11 ±0.01
	250	12	170 ±10	6.4 ±0.1	3.8 ±0.0	1.4 ±0.0	0.65 ±0.02	27 ±1	61 ±5	31 ±2	296 ±28	143 ±76	60 ±2	0.11 ±0.01
		1000	164 ±4	6.5 ±0.1	3.8 ±0.0	1.5 ±0.0	0.67 ±0.02	27 ±1	58 ±2	33 ±2	356* ±24	67 ±5	57 ±2	0.11 ±0.01
	4000	12	166 ±5	6.4 ±0.1	3.8 ±0.0	1.5 ±0.0	0.66 ±0.02	27 ±1	60 ±2	33 ±2	285 ±20	71 ±7	60 ±3	0.11 ±0.00
		Cefaclor 1000	167 ±8	6.4 ±0.1	3.8 ±0.0	1.5 ±0.0	0.70 ±0.02	27 ±1	61 ±3	32 ±1	250 ±14	72 ±6	58 ±2	0.11 ±0.01
Female	Control (5% acacia) 7432-S	12	133 ±5	5.7 ±0.2	3.5 ±0.1	1.6 ±0.0	0.71 ±0.02	21 ±2	69 ±3	40 ±2	105 ±12	74 ±6	79 ±3	0.07 ±0.01
		62.5	143 ±5	6.3* ±0.2	3.9* ±0.1	1.6 ±0.0	0.73 ±0.03	19 ±1	64 ±3	36 ±2	96 ±10	80 ±9	78 ±4	0.08 ±0.01
	250	12	137 ±6	6.2* ±0.1	3.8 ±0.1	1.6 ±0.0	0.74 ±0.02	21 ±2	66 ±2	39 ±2	131 ±17	77 ±11	79 ±4	0.08 ±0.01
		1000	127 ±6	6.0 ±0.2	3.7 ±0.1	1.6 ±0.0	0.75 ±0.03	17 ±1	70 ±2	37 ±2	105 ±18	79 ±5	74 ±4	0.08 ±0.01
	4000	12	138 ±4	6.0 ±0.1	3.7 ±0.1	1.6 ±0.0	0.71 ±0.02	22 ±2	65 ±2	36 ±2	103 ±16	70 ±6	76 ±4	0.07 ±0.01
		Cefaclor 1000	138 ±4	6.1 ±0.2	3.8 ±0.1	1.6 ±0.0	0.79** ±0.02	22 ±2	72 ±6	38 ±2	116 ±17	72 ±4	76 ±4	0.07 ±0.01

Each value shows mean ± S.E.

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

- 7) 福原幸輝, 藤井登志之, 加堂洋一, 渡辺信夫 : Ceftizoxime sodium の生殖試験。Jpn. J. Antibiot., 34 : 466~476, 1981
- 8) 長谷川靖彦, 竹川祐司, 吉田豊彦 : Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の生殖に及ぼす影響。(2)6315-S のラットにおける胎仔器官形成期投与試験。Chemotherapy 35 (S-1) : 370~403, 1987
- 9) 今井章浩, 森下けい子 : Aminobenzyl penicillin (ABPC) および Aminocyclohexyl penicillin (ACPC) 経口投与によるマウスの糞便菌叢の変化および盲腸重量の変化について。Chemotherapy 23 : 3192~3196, 1975
- 10) 今井章浩, 森下けい子 : マウスの盲腸内細菌叢と盲腸内容の揮発性脂肪酸組成におよぼす各種抗生物質投与の影響 1. 経口投与による影響, Chemotherapy 26 : 345~350, 1978
- 11) SAVAGE, D. C. and DUBOS, R. : Alterations in the mouse cecum and its flora produced by antibacterial drugs. J. Exp. Med., 128 : 97~110, 1968
- 12) 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 6 報 生殖試験 : ラットにおける胎仔の器官形成期投与試験。Jpn. J. Antibiot., 33 : 487~496, 1980
- 13) WELLES, J. S., FROMAN, R. O., GIBSON, W. R., OWEN, N. V. and ANDERSON, R. C. : Toxicology and pharmacology of cephalixin in laboratory animals. Antimicrob. Agents Chemotherapy, 489~496, 1968
- 14) SAVAGE, D. C. and McALLISTER, J. S. : Cecal enlargement and microbial flora in suckling mice given antibacterial drugs. Infection and Immunity 3 : 342~349, 1971
- 15) 柴田正勝, 玉田尋通 : Cefotetan (YM 09330) の静脈内投与時のラットにおける器官形成期投与試験, Chemotherapy 30 (S-1) : 278~294, 1982
- 16) 青山卓夫, 古岡鏡二郎, 長谷川徳雄, 根本克利 : Cephalixin のマウスおよびラットにおける催奇形性試験。応用薬理 3 : 249~263, 1969
- 17) 増田 裕, 木村邦男, 広瀬高一 : CS-1170 の安全性に関する研究 (第 2 報) CS-1170 の実験動物に対する生殖試験。三共研究所年報。30 : 148~167, 1978
- 18) 増田 裕, 鈴木善雄, 小此木丘 : 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
- 19) 松崎明紀, 阿久津貞夫, 向川秀生, 島村達夫 : Cefatrizine (S-640P) の催奇形性に関する研究 第 1 報 マウス, ラットの胎仔および新生仔の発育に及ぼす影響。Jpn. J. Antibiot., 29 : 129~143, 1976
- 20) 松崎明紀, 阿久津貞夫, 島村達夫, 本多秀雄 : Cefatrizine (S-640P) の催奇形性に関する研究 第 3 報 Cefatrizine 大量投与時のマウス・ラットの胎仔および新生仔の発育に及ぼす影響。Jpn. J. Antibiot., 29 : 812~825, 1976
- 21) ANDERSON, G. D., AHOKAS, R. A., LIPSHITZ, J. and DILTS Jr., P. V. : Effect of maternal dietary restriction during pregnancy on maternal weight gain and fetal birth weight in the rat. J. Nutr., 110 : 883~890, 1980
- 22) LEDERMAN, S. A. and ROSSO, P. : Effects of protein and carbohydrate supplements on fetal and maternal weight and on body composition in food-restricted rats. Am. J. Clin. Nutr., 33 : 1912~1916, 1980
- 23) LEDERMAN, S. A. and ROSSO, P. : Effects of food restriction on fetal and placental growth and maternal body composition. Growth 44 : 77~88, 1980
- 24) HAYASAKA, I., TAMAKI, F., UCHIYAMA, K., KATO, Z. and MURAKAMI, K. : Azosemide-induced fetal wavy ribs and their disappearance after birth in rats. Cong. Anom., 25 : 121~127, 1985
- 25) HAYASAKA, I., UCHIYAMA, K., MURAKAMI, K., KATO, Z., TAMAKI, F., SHIBATA, T., SUGAWARA, T. and HAYASHI, M. : Teratogenicity of azosemide, a loop diuretic, in rats, mice and rabbits. Cong. Anom., 24 : 111~121, 1984
- 26) ROBERTSON, R. T., MINSKER, D. H., BOKELMAN, D. L. and DURAND, G. : Potassium loss as a causative factor for skeletal malformations in rats produced by indacrinone : A new investigational loop

- diuretic. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 60 : 142~150, 1981
- 27) NISHIMURA, M., IIZUKA, M., IWAKI, S. and KAST, A. : Repairability of drug-induced "Wavy ribs" in rat offspring. *Arzneim.-Forsch.*, 32 : 1518~1522, 1982
- 28) KHERA, K. S., WHALEN, C. and TRIVETT, G. : Teratogenicity studies on linuron, malation, and methoxychlor in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 45 : 435~444, 1978
- 29) H. MORITA, F. ARIYUKI, N. INOMATA, K. NISHIMURA, Y. HASEGAWA, M. MIYAMOTO and T. WATANABE Spontaneous malformations in laboratory animals : Frequency of external, internal and skeletal malformations in rats, rabbits and mice. *Cong. Anom.*, 27 : 147~206, 1987

REPRODUCTION STUDIES ON 7432-S

2. TERATOLOGY STUDY IN RATS

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

A new oral cephem antibiotic, 7432-S, was given to F₀ rat dams of the Sprague-Dawley strain by gavage for 11 consecutive days beginning on day 7 of pregnancy at doses of 62.5, 250, 1000 and 4000 mg/kg/day. The effects of 7432-S were investigated in dams, fetuses and postnatal pups, and compared with those for cefaclor (CCL) given at 1000 mg/kg/day.

In F₀ dams of each dosed group, body weight gain was not suppressed, but their food consumption decreased and water consumption increased. No abnormalities were found in the pregnancy period, parturition and nursing behavior of F₀ dams. Fetal viability was normal. Examinations of the external appearance, skeleton and internal organs of fetuses showed no anomalies which occurred with significantly high incidences or which increased dose-dependently, suggesting the absence of teratogenic potential of these antibiotics in the rat. Fetal growth was retarded in the 7432-S 4000 mg/kg group. No adverse effects attributable to the treatments with 7432-S or CCL were recognized with regard to viability, differentiation, reflex functions, behaviors, sexual maturity and reproductive performance of postnatal F₁ rats, although their body weights were suppressed continuously during both pre- and post-weaning periods in the 7432-S 1000 and 4000 mg/kg groups and the pre-weaning period in the CCL group.