新キノロン系抗菌剤Fleroxacinのラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験

鈴木 博・高橋多喜夫・佐藤祐子・阿部泰夫
杏林製薬株式会社 中央研究所*

Fleroxacinの20, 80及び320mg/kgを，雌雄動物の交配前及び交配中，更に，雌動物に対しては妊娠7日目まで経口投与し，生殖能力及び胎仔発育への影響について検討し，以下の成績を得た。

1）Fleroxacin 20, 80及び320mg/kg投与による雌雄動物の一般状態観察は，20及び80mg/kg群に著変は認められなかったが，320mg/kg群の雄では投与初期より他群より粗毛が多発する傾向を示し，そのほかに鎮静等も認められた。

2）体重推移は320mg/kg群の雄において，交配前投与期間中の初期に一時的な体重増加抑制を認めたが，その後は回復した。20及び80mg/kg群の雌雄並びに320mg/kg群の雌において差は認められなかった。

3）雄動物の生殖器重量並びに組織所見は，20及び80mg/kg群に異常所見は認められなかったが，320mg/kg群において精巣上体及び前立腺重量の有意な低下が見られ，精巣と精巣上体における組織学的検査で精細管の萎縮と精子の減少が見られた。

4）Fleroxacin各投与群の雌雄動物における交尾能力に著変は認められなかった。

5）妊娠動物の胎仔観察では，20及び80mg/kg群に異常所見は認められなかったが，320mg/kg群では着床数，着床率及び生存胎仔数が減少した。しかし，胎仔発育に対する影響及び催奇形性作用は認められなかった。

以上の結果から，本試験におけるfleroxacinの無影響量は80mg/kgと推定された。

Key words：合成抗菌剤，Fleroxacin，ラット，生殖試験

6, 8-Difluoro-1-(2-fluoroethyl)-1, 4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (fleroxacin)はグラム陰性菌及びグラム陽性菌に対して高い抗菌活性を示すことが確認されている[1]。

今回，安全性試験の一環としてfleroxacinをラットの妊娠前及び妊娠初期に経口投与し，雌雄の生殖能力並びに胎仔に及ぼす影響の有無を検討したので報告する。

I. 実験材料及び方法

1. 被験物質

Fleroxacin(Lot. No. 830825)は，分子量369.34の白色の結晶性粉末で，水に極めて溶けにくく，エタノールにはほとんど溶けない。

2. 実験動物及び飼育条件

動物は生後5週齢のCrj：Wistar系雄ラット及び生後10週齢の同系雌ラットを日本チャールス・リバーより購入し，1週間の検疫及び予備飼育後健康なものを試験に供した。動物は無作為に1群雌雄各24匹に群分けし，更に，各群雌雄6匹の無処置交配用動物を用いた。実験開始時の体重は雄146～196g，雌212～264gであった。

予備飼育及び試験期間中，動物は室温21～24℃，湿度35～75%，照明時間10時間(午前8時～午後6時，200～400ルックス)，換気回数20～30回/時間のバリアー内でポリカーボネート製ケージ(310×360×175mm)に3匹ずつ飼育した。なお，交配期間中は金属製ブラケットケージ(260×200×180mm)に雌雄各1匹を収容し飼育した。飼料(CA-1，日本クレア)及び水道水は自由に摂取させた。床敷(ホワイトフレーク，日本チャールス・リバー)はオートクレーブで滅菌したものを使用した。

3. 投与量及び投与方法

投与量はラットにおける亜急性毒性試験[2]並びに予備的な妊娠前及び妊娠初期投与試験の結果を参考にして最高用量を320mg/kgとし，以下80mg/kg，20mg/kgの3用量とし，対照群を含めた4群を設定した。Fleroxacinは0.3%CMC水溶液で用時懸濁し，投与液量が体重100g当たり1mlになるように調製した。投与液量は雌雄(交尾雌動物を除く)ともに投与日の体重を，交尾雌動物は妊娠0日目の体重を基準にして算出した。雄は交配前61日より，更に，交尾が成立し妊性が確認されるまで，雌は交配前14日間，更に，交配期間及び妊娠7日目まで，そ

* 〒329-01 栃木県下都賀郡野木町御手洗2399-1

れぞれ1日1回経口ゾンデを用いて経口投与した。対照群の動物には0.3%CMC水溶液を体重100g当たり1ml，検体投与群と同様に経口投与した。

4. 観察方法

(1) 親動物の観察

一般状態及び生死の確認は毎日行い，死亡例については確認後速やかに剖検し，死因の究明に努めた。

体重測定は雄では投与開始から交配開始まで毎日，その後は妊性が確認されるまで週に3～4回測定した。雌では交配期間を除いて投与開始から妊娠20日目まで毎日測定した。

摂餌量については雄は交配前まで週に1回，雌では交配前までは週に2回，交尾確認後は妊娠7日目まで毎日それぞれ測定した。摂水量については雄では投与35日目より交配前まで週に1回，雌では投与3日目から交配前までは週に2回，交尾確認後から妊娠7日目までは毎日それぞれ測定した。

(2) 生殖能力

雄は61日間，雌では14日間の投与後，同一群内で雌雄1対1で14日間を限度として交配させた。第1回目の交配で交尾不成立であった雌雄は同一群内の雌雄を組換えて，8日間交配させた。更に，交尾を認めない雌雄は第3回交配として各群の無処置雌雄動物と再び8日間交配させた。交尾の確認は腟栓の形成を認めた場合交尾成立とし，この日を妊娠0日目とした。

(3) 雄動物の剖検

雄は交尾成立の後，妊性の有無が確認された後一斉に剖検し，精巣，精巣上体，前立腺及び精嚢の各重量測定を行った。この時，妊性が認められなかった雄は精子の活性及び生存率を観察した。

(4) 雄動物の生殖器の病理組織学的検査

精巣，精巣上体について病理組織学的検査を行った。常法に従い，パラフィン包埋後，約4 μmに薄切し，ヘマトキシリン・エオジン染色を施して病理組織学的に検索を行った。

(5) 雌動物の剖検

交尾雌動物は妊娠20日目に剖検し妊娠の有無を確認後，妊娠動物については黄体数を調べた。

(6) 胎仔の観察

妊娠動物については子宮を切開し着床数，生存胎仔数，死亡胎仔数及び吸収胚数を調べた。生存胎仔については性別判定後重量測定し，外表異常の有無を観察した。また，胎盤の重量についても同時に測定した。生存胎仔は各腹ごとに約2/3をアルコールで，残りの約1/3の胎仔はブアン液でそれぞれ固定し保存した。

5. 統計処理法

計数値については，χ^2検定及びWilcoxon[3]の順位和検定を，計量値については平均値±標準偏差で表し，F検定及びt検定により検定し，有意水準は危険率5%未満とした。なお，胎仔に関する項目については一腹の平均値又は百分率を求め，一標本単位として処理した。

Ⅱ. 実験結果

1. 雄動物に及ぼす影響

1) 一般状態観察

投与期間中の死亡動物は対照群で交尾後8日目に，320mg/kg群で交尾後3日目に各1例認められた。対照群の1例は投与直後に死亡し剖検の結果から鼻出血，肺のうっ血，肺気腫及び気管内に水溶性の液体を認め，誤投与による死亡と思われた。また，320mg/kg群の1例は暗赤色の腹水，腎臓の腫瘍物及び精嚢の萎縮を認め，組織学的所見では腎芽腫，肝臓での髄外造血巣，副腎の局所壊死が観察され，腎芽腫が原因で死亡したものと思われた。

一般状態の変化の主なものとして対照群では脱毛，鼻出血，眼瞼周囲の出血，切歯切断及び立毛が観察された。20mg/kg群では粗毛，脱毛並びに鼻出血が散見され，80mg/kg群では粗毛，脱毛，鼻出血，並びに軟便が観察され，その中でも粗毛及び鼻出血が多発傾向にあった。また，320mg/kg群では粗毛が投与開始初期より観察され，投与日数の経過と共に増加し半数の動物に観察された。その他に脱毛，鼻出血，鎮静，痙攣，立毛，右側腹部の腫脹，引っ掻き傷及び貧血が認められた。

2) 体重

体重推移をFig. 1に示した。対照群と比較し，320mg/kgの投与4日目より7日目まで有意な増加抑制がみられたが，その後は回復し対照群より増加傾向にあった。その他の群では対照群との間に有意な差は認められなかった。

3) 摂餌量及び摂水量

投与期間中の摂餌量及び摂水量の推移をFig. 2，3に示した。摂餌量は対照群と比較し，320mg/kg群で投与前日，投与35，42，49日目でいずれも有意に増加していた。その他の群では対照群との間に有意な差は認められなかった。摂水量では320mg/kg群の投与42日目で有意に増加していた以外に有意差は認められなかった。

4) 剖検所見

交尾確認後の雄の剖検の結果では，対照群で胃の拡張と腎盂の拡張が各1例みられ，80mg/kg群では盲腸の腫大が3例，水腎症と腎の肥大及び腎盂の拡張が1例及び横隔膜ヘルニアが1例認められた。320mg/kg群では盲腸の腫大が10例，胃の拡張が3例認められ，その他に皮下腫瘤(誤投与によると思われる)及び腋下リンパ節の腫

脹が1例，腎盂の拡張と腸間膜の腫瘤が1例，精巣と精巣上体の萎縮が1例認められた。

なお，交尾不妊であった20mg/kg群の2例，80mg/kg群の3例及び320mg/kg群での4例について精子観察を実施した結果，20mg/kg群及び80mg/kg群のいずれも精子活性並びに生存率に異常は認められなかったが，320mg/kg群の4例中3例に精子活性並びに生存率の極端な低下(うち1例は無精子)を認めた。

5) 生殖器重量

交尾確認後の雄生殖器重量の測定結果をTable 1に示した。対照群と比較し，絶対重量において80mg/kg群の精巣で有意に大きく，320mg/kg群の精巣上体，前立腺では有意に小さかった。相対重量においては320mg/kg群の精巣上体，前立腺が有意に小さかった。

6) 生殖器の組織学的観察

精巣及び精巣上体の組織学的観察の結果をTable 2に示した。精巣の精細管の萎縮が対照群と20mg/kg群で各1例，320mg/kg群で3例(Fig. 4, 5)認められ，その内の320mg/kg群の2例は対照群及び20mg/kg群の所見と比較し，その障害度は重かった。精細管中の巨細胞の出現は80mg/kg群で3例，320mg/kg群で2例認められた。精巣上体管中の精子の消失あるいは減少は20mg/kg群で1例及び320mg/kg群に11例(Fig. 6, 7)認められ，320mg/kg群の出現頻度は対照群より有意に増加していた。

2. 雌動物に及ぼす影響

1) 一般状態観察

一般状態の変化は対照群で交配後に脱毛が1例観察された以外に異常症状は認められなかった。また，途中死亡例は認められなかった。

2) 体重

交配前及び妊娠期間中の体重推移をFig. 8に示した。対照群と比較し，交配前及び妊娠期間中のいずれもfleroxacin各投与群に有意な変化は認められなかった。

3) 摂餌量及び摂水量

交配前及び妊娠期間中の摂餌量及び摂水量の推移をFig. 9, 10に示した。摂餌量は対照群と比較し，320mg/kg群の交配前投与3日目及び妊娠6日目でいずれも有意に減少していたが，その他の群では対照群との間に有意な差は認められなかった。摂水量は80mg/kg群の妊娠3, 5, 7日目及び320mg/kg群の交配前投与7日目と11日目でいずれも有意に増加した。

4) 剖検所見

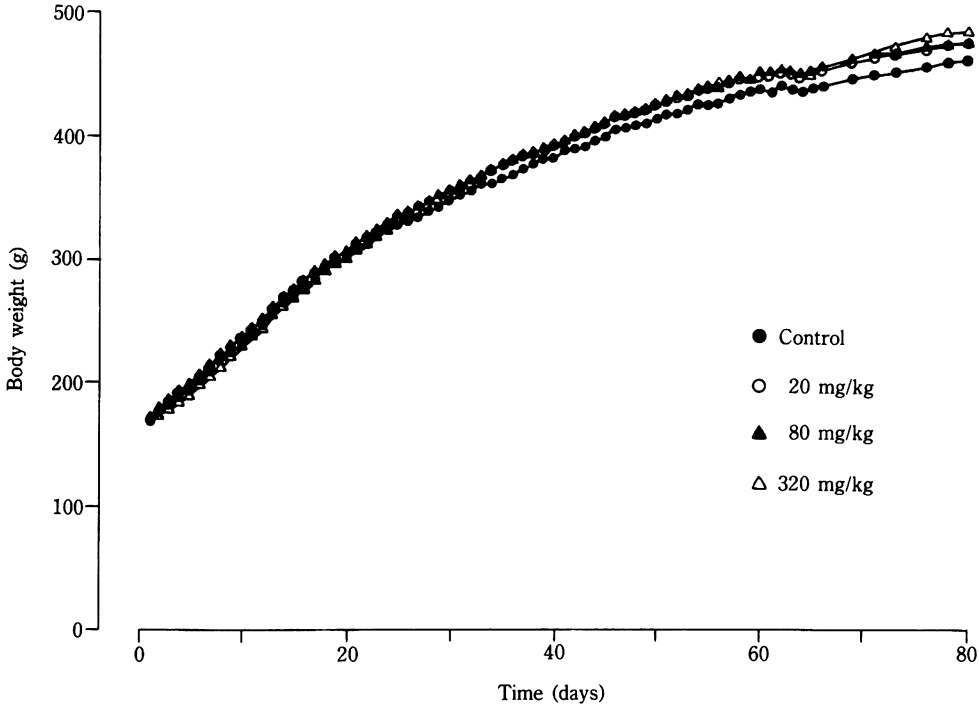

Fig. 1. Body weight changes of male rats treated orally with fleroxacin.

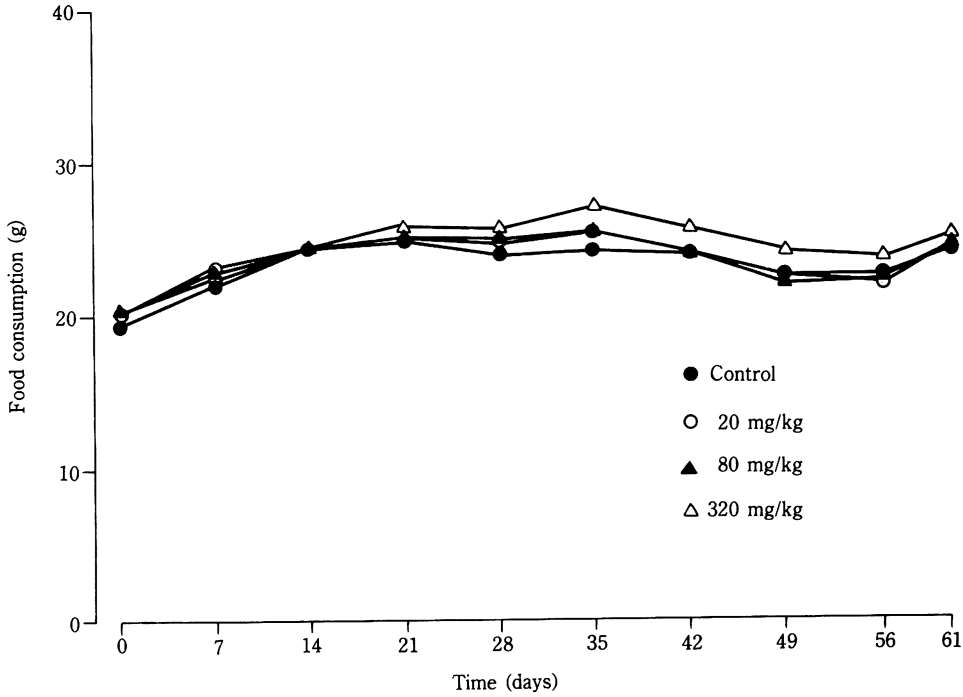

Fig. 2. Food consumption changes of male rats treated orally with fleroxacin before mating.

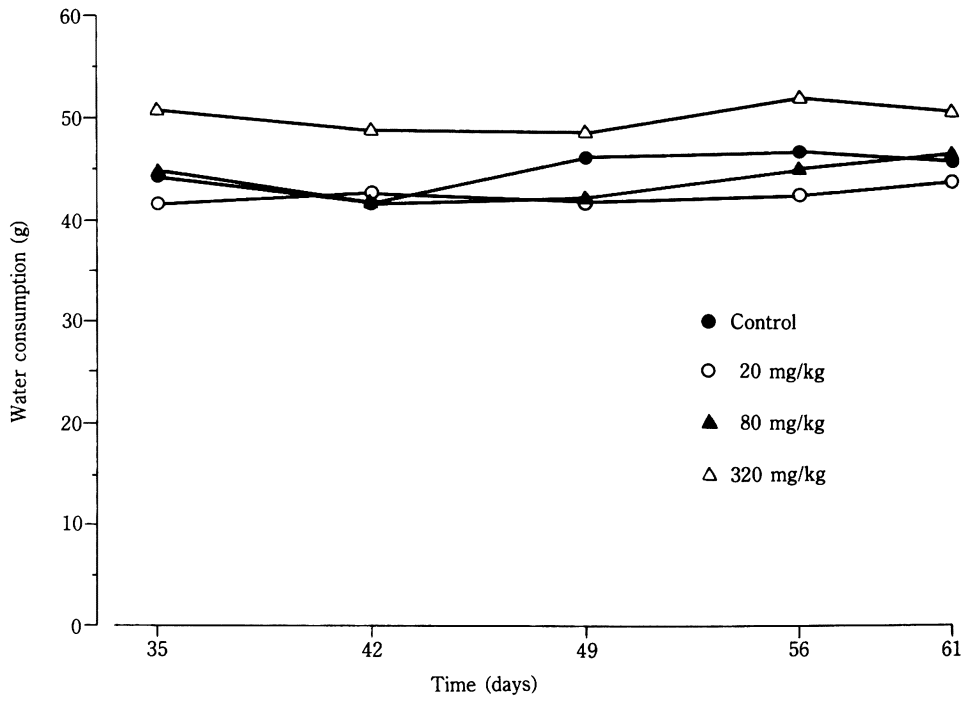

Fig. 3. Water consumption changes of male rats treated orally with fleroxacin before mating.

Table 1. Sexual organ weight of male rats treated with fleroxacin

Dose (mg/kg)	Control	20	80	320
No. of male rats	23	24	24	23
Body weight	476.3±51.4[1)]	489.6±44.9	481.9±34.1	495.4±37.2
Testis	3.392±0.322[1)] 0.717±0.075[2)]	3.524±0.259 0.725±0.077	3.631±0.264* 0.756±0.064	3.584±0.484 0.729±0.119
Epididymis	1.329±0.107 0.281±0.030	1.338±0.131 0.274±0.027	1.326±0.107 0.276±0.025	1.148±0.124* 0.233±0.033*
Prostate	1.557±0.278 0.330±0.067	1.465±0.314 0.301±0.068	1.512±0.288 0.315±0.063	1.381±0.190* 0.280±0.040*
Seminal vesicles	1.469±0.271 0.312±0.067	1.457±0.318 0.300±0.067	1.360±0.349 0.284±0.077	1.390±0.289 0.282±0.059

1) Mean ± SD (unit=g)
2) Mean ± SD (unit=g/100 g BW)
* Significant difference from the control ($p<0.05$)

Table 2. Histopathological findings of reproductive organs in male rats treated with fleroxacin for 2.5 months

Histopathological findings	Dose (mg/kg)	Control	20	80	320
	no. of rats	24[1)]	24	24	24[1)]
Testis					
Atrophy of seminiferous tubule		1	1	0	3
Appearance of giant cell in seminiferous tubule		0	0	3	2
Epididymis					
A small amount of spermatozoa in tubule		0	1	0	11*

* Significant difference from the control ($p<0.05$)
1) Including one dead animal after mating

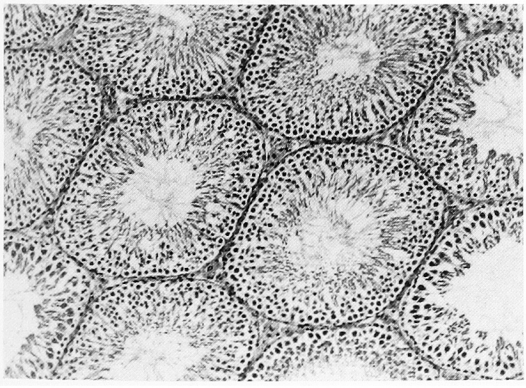

Fig. 4. Testis of a male rat in control group.
No remarkable changes. ×33 HE stain.

Fig. 5. Testis of a male rat in the 320 mg/kg group.
Note: Atrophy of seminiferous tubules.
There are few spermatids or spermatozoa.
Several giant cells are present. ×66 HE stain.

妊娠20日目における剖検の結果，20mg/kg群に肝小葉明瞭と胃幽門部の出血斑が各1例，80mg/kg群に卵巣水腫1例と盲腸の腫大が2例，320mg/kg群では子宮水腫と横隔膜ヘルニアが各1例と盲腸の腫大が10例認められた。また，320mg/kg群の交尾未確認動物に盲腸の腫大が1例認められた。

3. 生殖能力

生殖能力試験の結果をTable 3に示した。第1，2，3回の交配により対照群及びfleroxacin各投与群の雌雄いずれも100％の交尾が認められ，妊性率及び妊娠率については対照群の100％に対し，20mg/kg群，80mg/kg群，320mg/kg群ではそれぞれ91.7％，87.5％，83.3％を示

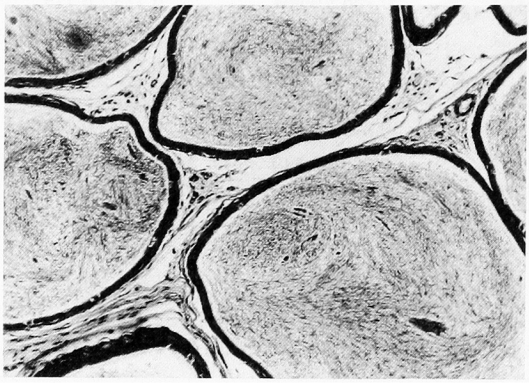

Fig. 6. Epididymis of a male rat in control group.
No remarkable changes. ×33 HE stain.

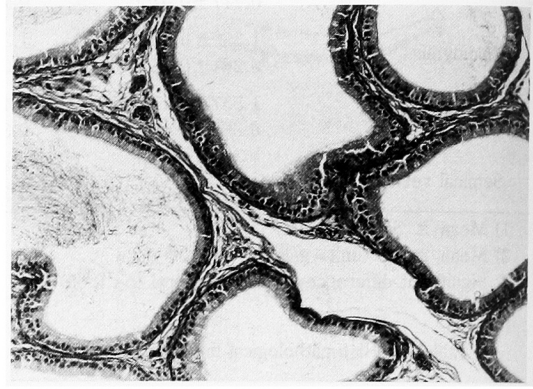

Fig. 7. Epididymis of a male rat in the 320 mg/kg group.
Note: There are a few spermatozoa in most of the tubules. ×33 HE stain.

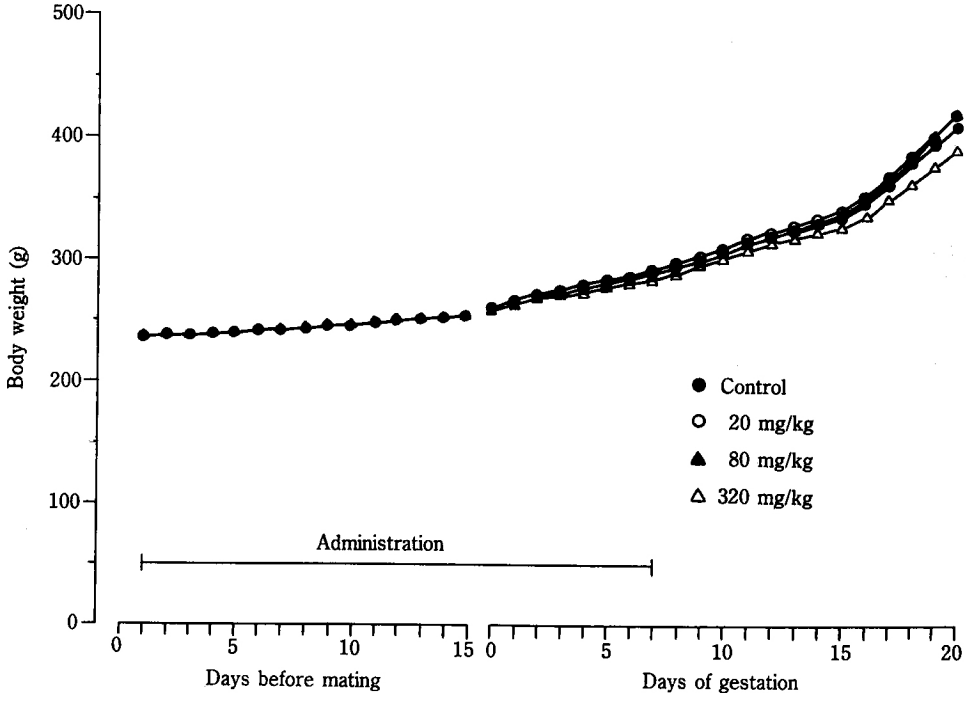

Fig. 8. Body weight changes of female rats treated orally with fleroxacin.

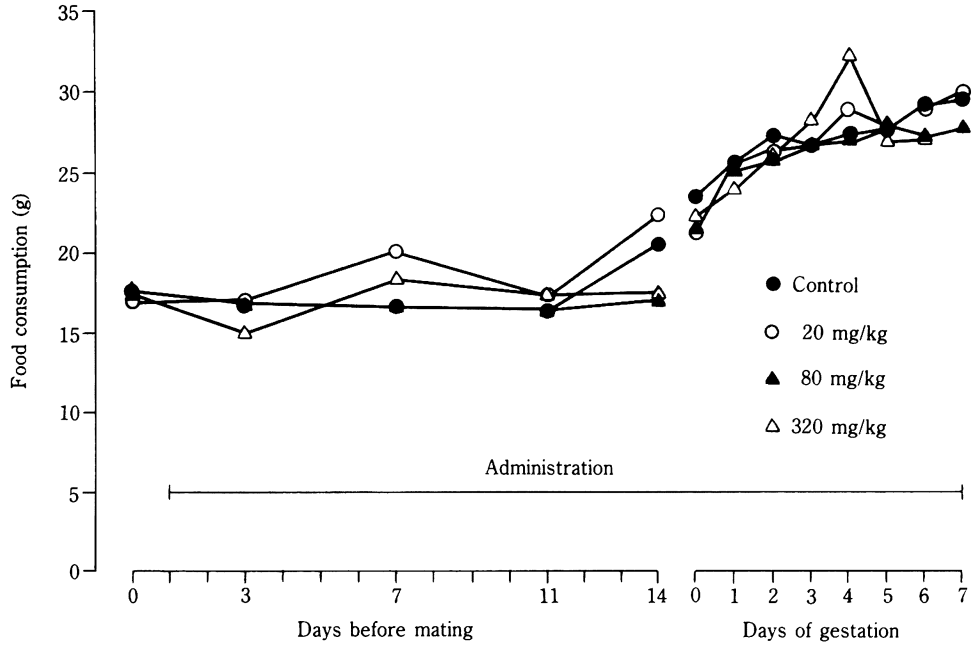

Fig. 9. Food consumption changes of female rats treated orally with fleroxacin.

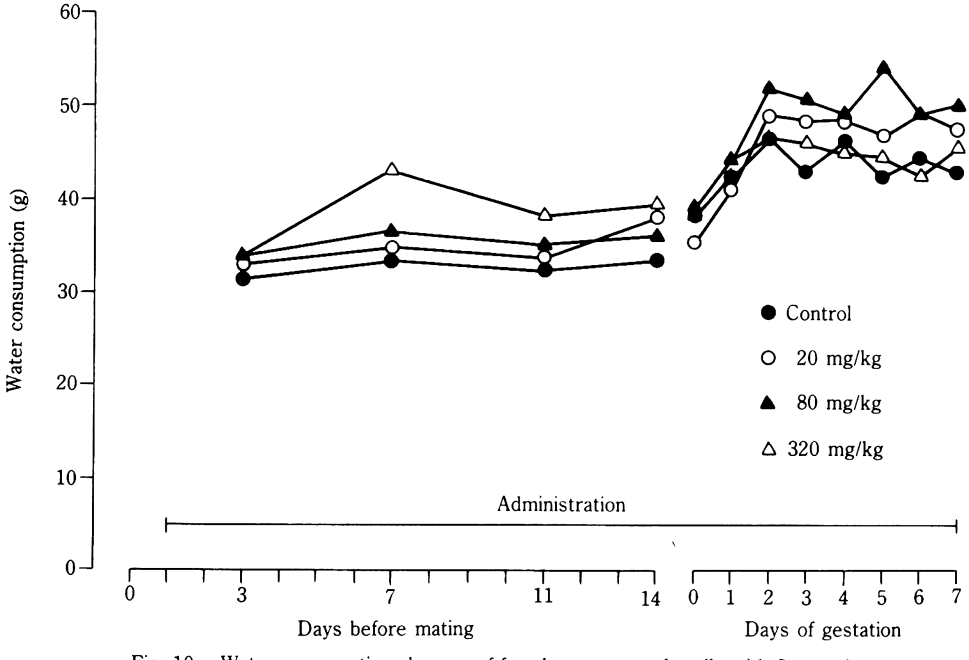

Fig. 10. Water consumption changes of female rats treated orally with fleroxacin.

し，対照群との間に有意な差は認められなかった。

また，平均交尾期間は対照群の2.7日に対し，20mg/kg群，80mg/kg群，320mg/kg群はそれぞれ2.5，3.4，3.0日で対照群との間に有意な差は認められなかった。

なお，320mg/kg群で第3回目の交配に用いた無処置雌動物は交尾後妊娠中期に剖検し，正常な胚の分化を確認した。

4. 胎仔に及ぼす影響

妊娠20日目に剖検し摘出した胎仔並びに交尾未確認動物の妊娠末期(80mg/kg群の1例は自然分娩後に解剖)についての観察の結果をTable 4に示した。対照群と比較し，320mg/kg群の平均着床数，着床率及び平均生存胎仔数がいずれも有意に減少していた。その他にfleroxacin各投与群のいずれも対照群との間に有意な差はみられなかった。

外表奇形発生では320mg/kg群に無尾と椎骨異常，内反足と無尾の合併仔が各1例ずつ2例(1.0%)が認められた。

生存胎仔重量は80mg/kg群の雄と320mg/kg群の雌がいずれも有意に大きく，胎盤重量は80mg/kg群と320mg/kg群の雌雄いずれも対照群より有意に大きかった(Table 5)。

Ⅲ. 考　　察

FleroxacinをCrj：Wistar系雌雄ラットの交配前及び交配中，更に，雌動物については妊娠初期に投与し，雌雄親動物の生殖能力並びに胎仔発生に及ぼす影響を検討した。

雄動物に対する影響としては，320mg/kg群で交配前投与初期に一過性の体重増加抑制がみられ，一般状態では投与初期より粗毛が観察され，その後投与回数の経過

Table 3. Reproductive performance of rats treated with fleroxacin in the fertility study

Dose (mg/kg)	Control	20	80	320
No. of mating males	24	24	24	24
No. of mating females	24	24	24	24
1st mating				
No. of males	21	21	21	22
No. of females	21	21	21	22
2nd mating				
No. of males	1	2	1	1
No. of females	1	2	1	1
3rd mating				
No. of males	0	0	0	1
No. of females	0	0	0	0
Mating period (days)	2.7±1.4[1)]	2.5±1.3	3.4±2.4	3.0±1.2
Male				
No. of copulations	24 [2]	24 [1]	24 [2]	24 [0]
(%)	(100.0)[2)]	(100.0)	(100.0)	(100.0)
No. of infertility copulations	0	2	3	4
(%)	(0.0)[3)]	(8.3)	(12.5)	(16.7)
No. of pregnancies	24	22	21	20
(%)	(100.0)[4)]	(91.7)	(87.5)	(83.3)
Female				
No. of copulations	24 [2]	24 [1]	24 [2]	24 [1]
(%)	(100.0)[2)]	(100.0)	(100.0)	(100.0)
No. of infertility copulations	0	2	3	4
(%)	(0.0)[3)]	(8.3)	(12.5)	(16.7)
No. of pregnancies	24	22	21	20
(%)	(100.0)[4)]	(91.7)	(87.5)	(83.3)

[ ] No. of unknown copulating rats
1) Mean ± SD
2) (No. of copulating rats / No. of mated rats) × 100
3) (No. of infertile copulating rats / No. of mated rats) × 100
4) (No. of pregnant rats / No. of copulating rats) × 100

Table 4. Effects of fleroxacin on pregnant rats

Dose (mg/kg)	Control	20	80	320
No. of pregnant rats	24	22	21[1]	20
No. of corpora lutea (per litter)	401 (16.7±2.4)[3]	396 (18.0±2.2)	366 (17.4±1.9)	329 (16.5±1.7)
No. of implantations (per litter)	352 (14.7±3.5)	339 (15.4±2.4)	324 (15.4±2.3)	211 (10.6±5.0)*
Implantation rate (%)	87.0	86.4	88.7	63.9*
No. of resorptions (%)	14 (4.0)	16 (4.7)	14 (4.3)	16 (7.6)
No. of dead fetuses (%)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.5)
No. of surviving fetuses[2] (per litter)	338 (14.1±3.2)	322 (14.6±2.6)	300 (15.0±2.2)	194 (9.7±4.9)*
No. of males	159	159	148	95
No. of females	179	163	152	99
Sex ratio (M/F)	1.18	1.12	1.18	1.35
No. of gross malformations (%)	0	0	0	2 (1.03)
Type				
Anury	0	0	0	2
Club foot	0	0	0	1
Vertebral abnormality	0	0	0	1

* Significant difference from the control ($p<0.05$)
1) Contain a delivery animal
2) Excluding newborn animals
3) Mean ± SD

Table 5. Effects of fleroxacin on the rat fetuses

Dose (mg/kg)	Control	20	80	320
No. of pregnant rats[1]	22	21	19	19
No. of surviving fetuses	311	307	287	187
No. of males	141	151	141	93
No. of females	170	156	146	94
Fetal body weight [g]				
Male	3.77±0.18[2]	3.74±0.47	3.92±0.20*	3.93±0.38
Female	3.57±0.19	3.52±0.45	3.66±0.18	3.75±0.27*
Placental weight [g]				
Male	0.451±0.065	0.495±0.084	0.487±0.045*	0.577±0.103*
Female	0.434±0.055	0.459±0.094	0.473±0.050*	0.555±0.118*

* Significant difference from the control ($p<0.05$)
1) Excluding unknown copulation rats
2) Mean ± SD

と共に増加した。その他にも立毛などfleroxacin投与によると思われる諸症状が散見された。また，320mg/kg群では摂餌，摂水量が増加傾向を示していた。20mg/kg群及び80mg/kg群では特筆すべき所見は認められなかった。剖検では，fleroxacin投与群に盲腸の腫大しているものが多くみられたが，これは抗菌剤特有の所見と思われた[4]。雄の生殖器重量において，320mg/kg群の精巣上体及び前立腺が共に有意に小さく，病理組織学的所見では精細管の萎縮や精巣上体管中の精子の減少又は消失がみられ，特に妊性の認められなかった動物では精子活性並びに生存率が低下していた。また，80mg/kg群及び320mg/kg群の精細管中に巨細胞が認められたが，これは精細管萎縮に至る初期病変[5]とも考えられるが，その出現頻度は低く統計学的にも有意差は認められず，80mg/kg群では着床率などに異常は認められなかった。なお，fleroxacin投与群に交尾能の異常は認められなかった。

一方，雌動物に対する影響としては，交配前並びに交尾後における一般状態，体重においてfleroxacin各投与群に顕著な変化は認められなかった。また，320mg/kg群の摂餌量が減少傾向にあり，80mg/kg群と320mg/kg群の摂水量は増加傾向にあったが生殖能力については影響は認められなかった。しかし，320mg/kg群の着床数，着床率並びに生存胎仔数において有意な減少が認められた。更に，雄の同用量群の精巣並びに精巣上体において組織学的障害を認めていることから，雄の生殖能力障害が推測された。類縁合成抗菌剤であるエノキサシンの妊娠前及び妊娠初期投与試験[6]において授胎能，着床数，着床率並びに生存胎仔数の減少が，連続交配試験[7]ではその原因として精子形成障害をそれぞれ報告している。これらのことから，fleroxacinは320mg/kg群においてエノキサシンと同様に雄動物の精子形成に対して障害性を示す可能性が示唆された。胎仔発育については80mg/kg及び320mg/kg群で有意な増加がみられたが僅かな変化であり，fleroxacin投与による影響ではないと考えた。

以上の結果から，本試験において320mg/kgは胚発生及び催奇形性に異常を認めなかったが，雄動物の妊性の低下が認められたことから，生殖能力，胚発生並びに催奇形性作用の認められなかった80mg/kgが無影響量であると推定された。

文　献

1) Hirai K, Aoyama H, Hosaka M, Oomori Y, Niwata Y, Suzue S, Irikura T : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of AM-833, a new quinolone derivative. Antimicrob Agents Chemother 29 : 1059～1066, 1986

2) 今井　繁，野本恭之，笠井正博，大竹正二，棚瀬裕文，吉田安彦：新キノロン系抗菌剤Fleroxacinのラットにおける経口投与による亜急性毒性試験。Chemotherapy38(S-2) : 145～174, 1990

3) Wilcoxon Wilcox(佐久間　昭訳)：簡便統計手法，日本レダリー，1969

4) 寺田芳則，西村耕一，小柴正一，吉田耕一，鶴田耕右，井村義明，吉岡真智子：AT-2266の生殖試験(第3報)，－ラットにおける胎仔の器官形成期投与試験－，Chemotherapy 32(S-3) : 301～315, 1984

5) 高橋日出彦：くすりの毒性－雄動物の生殖機能に対する毒性－ 276～312頁，南江堂，1973

6) 寺田芳則，西村耕一，小柴正一，吉田耕一：AT-2266の生殖試験(第1報)－ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験－，Chemotherapy 32(S-3) : 279～292, 1984

7) 寺田芳則，西村耕一，竹中秀子，吉田耕一：AT-2266の生殖試験(第2報)－雄ラットの生殖能力に及ぼす影響(連続交配試験)－，Chemotherapy 32(S-3) : 293～300, 1984

FERTILITY STUDY ON FLEROXACIN IN RATS

HIROSHI SUZUKI, TAKIO TAKAHASHI, YUKO SATO and YASUO ABE
Central Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.
2399-1 Mitarai, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 329-01, Japan

We conducted a fertility study on fleroxacin in Crj: Wistar rats. Fleroxacin was orally administered at doses of 20, 80 and 320 mg/kg/day to the male rats for 61 days before mating and until fertility was confirmed and to the females for 14 days before mating and up to the day 7 of gestation.

1. In the 320 mg/kg male group, as general symptoms, an increase in unkempt fur was observed from the start of treatment. Sedation was also noted.

2. In the 320 mg/kg male group, transient suppression of body weight gain was observed at the start of treatment, but afterwards, this was recovered.

3. In the 320 mg/kg male group, the organ weight of epididymis and prostate significantly decreased. In histological findings of testes and epididymis, disappearance or reduction in spermatozoa and atrophy of seminiferous tubules were observed.

4. The mating performance of fleroxacin-treated groups was the same as that of the control group.

5. The number of implantations, the implantation rate and number of surviving fetuses significantly decreased in the 320 mg/kg group, but no effect on growth or external defects in fetuses were observed.

The maximum no-effect dose of fleroxacin was considered to be 80 mg/kg for F_0 rats and fetuses.