

経口セフェム系抗生物質 ME 1207 の安全性に関する研究

第 4 報 ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験

畑 俊明・浅岡 宏康・伊藤美奈子・岡野 一男

井沢 正典・小杉 功・藤田 正敬

明治製菓株式会社薬品総合研究所*

経口セフェム系抗生物質 ME 1207 の 125, 250, 500 及び 1000 mg/kg を SD 系雌雄ラットの交配前, 交配期間中, さらに雌ラットには妊娠初期にかけて連日経口投与し, 生殖機能及び次世代の発生に及ぼす影響について検討した。試験期間中, 投与に起因した死亡の発現はなかった。交配前の雌雄で全ての投与群に軟便が観察され, 摂水量の増加または増加傾向が認められたが, 用量に相関した体重や摂餌量の変動はなく, 性周期, 交尾率, 受(授)胎率など生殖機能への影響も認められなかった。妊娠期間中に 1,000 mg/kg 群で体重増加抑制もしくはその傾向が見られたが, 黄体数, 着床数, 死亡・吸収胚数, 生存胎児の数, 体重などに投与の影響はなく, ME 1207 投与に起因したと考えられる外形異常胎児や内臓及び骨格異常の発現も認められなかった。以上の結果から, ME 1207 の経口投与によるラット妊娠前及び妊娠初期投与試験における無影響量は, 雌雄ラットの生殖機能に対しては 1000 mg/kg, 妊娠母動物に対しては 500 mg/kg, 胚及び胎児に対しては 1000 mg/kg と推定される。

Key words : ME 1207, 経口セフェム系, 妊娠前及び妊娠初期投与, ラット

ME 1207 は新しく合成された経口用セフェム系抗生物質で, 体内で ME 1206 となりグラム陰性菌, グラム陽性菌の広範囲に抗菌力を示すプロドラックタイプの抗生物質である。

今回, ME 1207 の経口投与によるラット妊娠前及び妊娠初期投与試験を実施したので報告する。

1. 実験材料及び方法

1. 被験物質

ME 1207 原末 (Lot No.7004, 含量 96.0%, 以下 ME 1207) を用いた。本物質は淡黄色, 無臭の粉末で, 以下記載の投与量はいずれも含量で表示した。

なお, ME 1207 は, 媒体中では 25°C で 3 時間安定である。

2. 使用動物及び飼育条件

雄 4 週齢, 雌 11 週齢の Crj : CD (SD) 系ラット (SPF, 日本チャールス・リバー(株)から雄 140 匹, 雌 140 匹購入) を用い, それぞれ 1 週間以上の検疫及び馴化の後, 健全な雌雄ラット (体重 : 雄 148 g ~ 198 g, 雌 224 g ~ 300 g) を試験に供した。

雌雄ラットの各群への振り分けは馴化期間終了後, 各群間で投与開始時平均体重に有意差がないように振り分け, 1 群当りの動物数を 25 例とした。

動物はすべて室温 21~25°C, 湿度 45~65%, 照明 12 時間 (7 時~19 時) に設定されたオールフレッシュ方式のバリヤシステムを維持した試験室内で, 間口 200 mm, 奥行き 350 mm, 高さ 180 mm のステンレス製金網ケージに収容し飼育した。飼料は製造 6 ヶ月以内の固型飼料 (NMF-R, オリエンタル酵母工業(株)) を自由に摂取させ, 飲料水は水道水を塩素殺菌 (塩素濃度 2 ppm 前後) してから自由に摂取させた。

3. 用量及び投与方法

投与量は, 本被験物質の経口投与によるラット胎児器官形成期投与試験¹⁾及び経口投与によるラット亜急性毒性試験²⁾の結果を参考にして, 最高投与量を 1,000 mg/kg とし, 以下公比 2 にて, 500, 250 及び 125 mg/kg とした。

投与期間は雄では交配前 63 日間, 交配期間中及び同群内の全例の交尾確認日まで, 雌では交配前 14 日間, 交配期間中及び妊娠 7 日までのそれぞれ連日とした。投与経路は臨床適用経路に準じ経口投与とし, 金属製経口ゾンデを用いて胃内に 1 日 1 回強制投与した。

投与液量は雌雄とも交配期間終了日までは投与日に最も近い体重測定日の体重値を, 妊娠期間中の雌では, 交尾確認日 (妊娠 0 日) の体重値をそれぞれ基準とし,

*〒 222 横浜市港北区師岡町 760

10 ml/kg の投与容量となるように被験物質を 0.1 % カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液〔丸石製薬(株)：以下 0.1 % CMC 液〕で用時に懸濁調製した。対照群には 0.1 % CMC 液を同様に投与した。

4. 観察項目及び方法

1) 雄ラットに及ぼす影響：生死及び一般状態の観察は投与開始日から剖検日まで毎日行った。体重、摂餌量及び摂水量の測定は投与開始日から交配開始日まで週 1 回行った。

交配に供した雄は全例の交尾確認後屠殺剖検し、胸腹部器官・組織を肉眼的に観察した後、精巣を摘出し重量を測定した。

2) 雌ラットに及ぼす影響：生死及び一般状態の観察は投与開始日から交配期間中及び妊娠期間中毎日行った。体重、摂餌量及び摂水量の測定は投与開始日から交配開始日までは週 2 回、妊娠期間中は妊娠 0, 4, 7, 14 及び 20 日(ただし、妊娠 0 日の摂餌量及び摂水量の測定は除く)にそれぞれ行った。また、性周期の観察を交配開始 7 日前から交尾確認日まで毎日膣垢検査により行った。

3) 交配：被験物質を 63 日間投与した雄ラットと 14 日間投与した雌ラットを用いて同一群内で 1 対 1 の組み合わせをつくり、夕刻より翌朝まで同居交配させた。交尾確認は毎朝ほぼ一定時刻に膣垢検査で精子の確認によって行い、精子確認日を妊娠 0 日とした。なお、同居交配は同対にて 14 日間を限度とし、交尾確認日まで行った。

4) 妊娠末期の母動物及び胎児観察：妊娠 20 日に母動物を麻酔下で帝王切開し卵巣及び子宮を摘出して妊娠の有無を確認し、胸腹部器官・組織を肉眼的に観察した。着床の認められない動物は不妊動物として、卵巣及び子宮を Lillie の緩衝ホルマリン液に固定、保存した。また、妊娠母動物については黄体数、着床数、吸収胚数、浸軟・死亡胎児数及び生存胎児数を調べ、生存胎児については性別、体重、外形異常の有無等を測定観察した。各妊娠母動物から得られた生存胎児の約 1/3 は Bouin 液に固定後、胸部は西村の顕微解剖法、そのほかは Barrow 法により内臓観察を行い、残り約 2/3 は 80 % アルコールで固定後、Dawson の変法によりアリザリン・レッド S 染色して骨格観察を行った。

5. 統計学的解析方法

測定値等の統計処理は平均及び標準偏差で表わされた測定値については t 検定で、交尾率、受(授)胎率等についてはフィッシャーの確立計算法による検定で、そのほかについては順位和検定で対照群と ME 1207

の各投与群との間で行い、胎児に関する測定項目は原則として一腹児を標本単位とした。なお、有意水準はいずれの検定についても危険率 5 % 未満及び 1 % 未満とした。

II. 結 果

1. 雄ラットに及ぼす影響

死亡例は 250 mg/kg 群で投与 60 日(投与開始日を投与 1 日として換算)に 1 例認められた。この 1 例は投与直後に死亡し、剖検の結果、肺に被験物質が認められたほかには、盲腸膨満が観察されたが他の器官・組織に著変はなかったため、経口投与時の誤投与による死亡と考えられた。

一般状態観察では、口吻部と鼻周囲の汚れ、頬の痂皮形成と脱毛がほぼ各群で、眼瞼周囲の汚れが 1,000 mg/kg 群を除く各群でそれぞれ少数例に認められ、胸部の脱毛及び口角部の痂皮形成が 1,000 mg/kg 群で各 1 例に認められた。また、肛門周囲の汚れ、軟便が各投与群で 5~13 例に、ME 1207 が排泄されたと思われる灰白色の便が 250 mg/kg 以上の投与群でいずれも散発的に認められた。

交配開始日(投与 63 日)までの平均体重推移は、各投与群で用量に関連なく対照群を有意に下回るか、または下回る傾向を示した(Fig. 1)。

摂餌量は各投与群とも投与期間中散発的に有意な増加または減少を示したが、明らかな用量相関性は認められなかった(Fig. 2)。

摂水量は各投与群とも投与期間中有意な増加または増加傾向を示したが、明らかな用量相関性は認められなかった。

2. 雌ラットに及ぼす影響

死亡例はいずれの群にも認められなかった。

一般状態観察では、頬の痂皮形成、頬、頭部及び背部の脱毛が 500 及び 1,000 mg/kg 群で少数例に、軟便

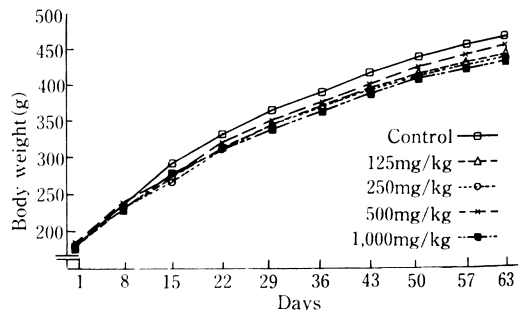


Fig. 1. Changes in body weight of male rats treated orally with ME1207 for 63 days before mating.

等が各投与群で2~13例に散発的に観察された。また、ME 1207 が排泄されたと思われる灰白色の便が250 mg/kg 以上の投与群で散発的に観察された。

交配開始日(投与14日)までの平均体重推移では、125 mg/kg 群の投与10日でのみ対照群を有意に下回ったほかは、各投与群とも対照群との間に有意差は認められなかった(Fig. 3)。

摂餌量は投与期間中各投与群で散発的あるいは連続的に有意な増加または減少を示し、摂水量は投与4日以降各投与群とも有意な増加または増加傾向を示した

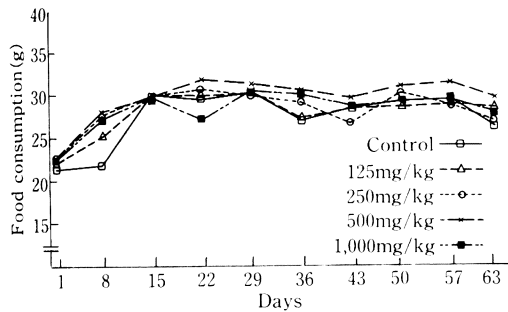


Fig. 2. Changes in food consumption of male rats treated orally with ME1207 for 63 days before mating.

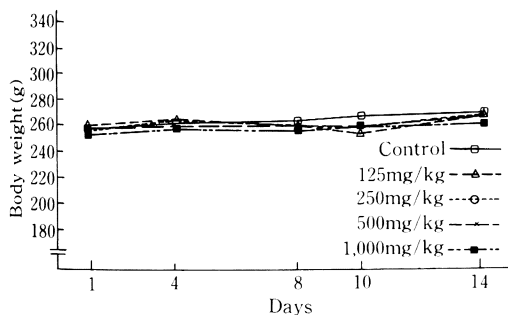


Fig. 3. Changes in body weight of female rats treated orally with ME1207 from day 14 of pre-mating to day 7 of pregnancy.

が、摂餌量及び摂水量いずれにも用量相関性は認められなかった(Fig. 4)。

3. 性周期及び生殖機能に及ぼす影響

性周期については投与8日(交配開始6日前)から交配開始日までの1週間の発情回数を表示したが、各群とも対照群との間に有意な差は認められなかった(Table 1)。

交配成績では各群とも全例に交尾が認められ、交尾率及び受(授)胎率にはいずれの投与群にも対照群との間に有意差は認められなかった(Table 2)。なお、雄の250 mg/kg 群で死亡例1例が発現したため、交配組合せで残余した雌1例を剖検したが、盲腸膨満が観察されたほかには著変は認められなかった。

妊娠20日での帝王切開時に不妊と判定された動物が対照群で4例に、125 mg/kg 群で7例に、250 mg/kg 群で2例に、500 mg/kg 群で7例に、1000 mg/kg 群で2例に観察された。それら不妊動物の剖検では盲腸膨満が各投与群で1~5例に、子宮水腫が対照群、125及び500 mg/kg 群で各1例に、脾臓の腫大、脾臓の一部黄白色化及び胃との癒着が125 mg/kg 群で1例に観察された。また、不妊動物と交尾した雄ラットの剖検では、盲腸膨満が各投与群で全例(2例もしくは7例)に認められ、これらのうち1,000 mg/kg 群の1例には

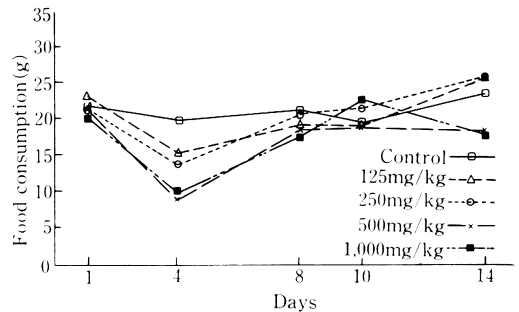


Fig. 4. Changes in food consumption of female rats treated orally with ME1207 from day 14 of pre-mating to day 7 of pregnancy.

Table 1. Number of estrus 1 week before mating in female rats treated orally with ME1207 from day 14 of pre-mating to day 7 of pregnancy

Observation	Control (0.1%CMC)	ME1207 (mg/kg/day)			
		125	250	500	1000
	N Mean \pm SD	N Mean \pm SD	N Mean \pm SD	N Mean \pm SD	N Mean \pm SD
Number of estrus	25 1.7 \pm 0.46	25 1.9 \pm 0.33	25 1.8 \pm 0.41	25 1.5 \pm 0.51	25 1.6 \pm 0.49

Each value shows mean \pm SD of number of estrus / week

Table 2. Findings at laparotomy of rat dams treated orally with ME1207 from day 14 of pre-mating to day 7 of pregnancy

Observation		Control (0.1%CMC)		ME1207 (mg/kg/day)							
				125		250		500		1000	
Male	Treated animals	25		25		24		25		25	
	Mated animals (%)	25 (100.0)		25 (100.0)		24 (100.0)		25 (100.0)		25 (100.0)	
	Impregnated animals (%)	21 (84.0)		18 (72.0)		22 (91.7)		18 (72.0)		23 (92.0)	
Female	Treated animals	25		25		24		25		25	
	Mated animals (%)	25 (100.0)		25 (100.0)		24 (100.0)		25 (100.0)		25 (100.0)	
	Pregnant animals (%)	21 (84.0)		18 (72.0)		22 (91.7)		18 (72.0)		23 (92.0)	
No. of dams		21		18		22		18		23	
No. of corpora lutea		349		282		342		259		330	
No. of implantations		292		263		321		246		313	
		Mean ± SD (84.3)		15.7 ± 2.28 14.6 ± 1.94 (93.8)*		15.5 ± 1.87 14.6 ± 2.11 (93.8)*		14.4 ± 2.06** 13.7 ± 1.61 (95.4)**		14.3 ± 2.01** 13.6 ± 2.61 (94.7)**	
No. of dead fetuses or resorptions (%) ¹⁾		21 (7.4)		10 (3.6)		19 (5.7)		17 (6.8)		15 (4.8)	
Early and late resorptions (%) ¹⁾		21 (7.4)		10 (3.6)		18 (5.4)		17 (6.8)		15 (4.8)	
Dead fetuses (%) ¹⁾		0		0		1 (0.3)		0		0	
No. of live fetuses		271		253		302		229		298	
		Mean ± SD (92.6)		12.9 ± 3.28 (96.4)		13.7 ± 2.03 (94.3)		12.7 ± 1.60 (93.2)		13.0 ± 2.58 (95.2)	
Sex ratio (Male/Female)		0.88 (127/144)		1.06 (130/123)		0.96 (148/154)		0.89 (108/121)		1.03 (151/147)	
Body weight (g)											
Male		Mean ± SD 3.3 ± 0.30		3.4 ± 0.18		3.5 ± 0.50		3.7 ± 0.56*		3.5 ± 0.26*	
Female		Mean ± SD 3.2 ± 0.27		3.2 ± 0.21		3.3 ± 0.48		3.5 ± 0.55*		3.3 ± 0.27	
External malformations		0		0		0		0		0	

Significantly different from control; * : P < 0.05, ** : P < 0.01

¹⁾ : Mean of percent values per litter

Table 3. Testes weight of male rats treated orally with ME1207 for 63 days before mating

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Body weight (g)	Absolute weight (g)	Relative weight (%)
			Testes	Testes
Control (0.1%CMC)	25	491.28 ± 46.440	3.17 ± 0.301	0.65 ± 0.072
125	25	467.20 ± 41.789	3.22 ± 0.253	0.70 ± 0.085*
250	24	466.33 ± 44.275	3.17 ± 0.221	0.69 ± 0.081
500	25	476.32 ± 53.879	3.22 ± 0.253	0.68 ± 0.061
1,000	25	448.48 ± 46.588**	3.20 ± 0.389	0.72 ± 0.093**

Each value shows mean ± SD of absolute or relative organ weight
[(absolute weight / body weight) × 100]

Significantly different from control; * : P < 0.05, ** : P < 0.01

盲腸膨満と精巣の萎縮の併発が観察されただけで、そのほかには著変は認められなかった。

交配に供した雄ラットの剖検時体重は、1,000 mg/kg 群で対照群を有意に下回った。また、剖検では水腎症、脾臓の腫大及び脾臓の一部黄白色化が 125 mg/kg 群で 1 例に、そのほか盲腸膨満がいずれの投与群でもほぼ全例に観察された。精巣の重量では相対重量が 125 及び 1,000 mg/kg 群で有意な高値を示したが、絶対重量にはいずれの投与群にも有意な変動は認められなかった (Table 3)。

4. 妊娠母動物に及ぼす影響

死亡例は妊娠期間中いずれの群にも認められなかった。一般状態観察では、頬の痂皮形成が 250 mg/kg 群で 1 例に、頬、頭部及び背部の脱毛が 500 mg/kg 以上の投与群で少数例にそれぞれ認められたほか、軟便が 250 mg/kg 以上の投与群で、灰白色の便が 500 mg/kg 以上の投与群でいずれも散発的に認められた。

妊娠期間中の平均体重推移は、500 mg/kg 以下の投与群では対照群との間に有意差は認められなかったが、1,000 mg/kg 群では妊娠 0 日に対照群を下回り、その後妊娠末期まで下回る傾向を示した (Fig. 5)。

摂餌量には有意な増加が散発的あるいは連続的に認

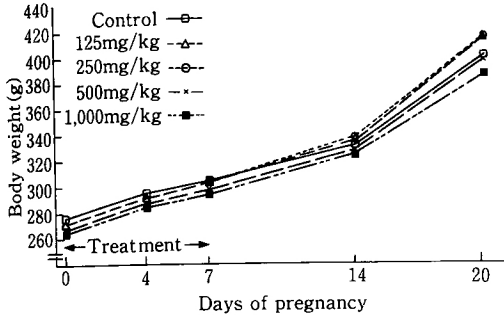


Fig. 5. Changes in body weight of rat dams treated orally with ME1207 from day 14 of pre-mating to day 7 of pregnancy.

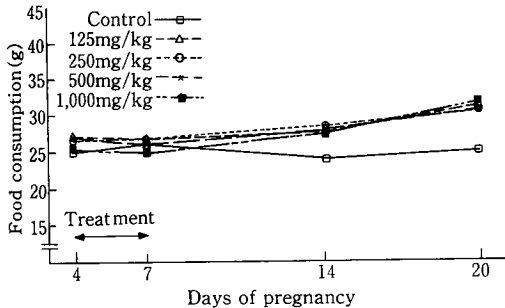


Fig. 6. Changes in food consumption of rat dams treated orally with ME1207 from day 14 of pre-mating to day 7 of pregnancy.

められたが、明らかな用量相関性はなかった (Fig. 6)。また、摂水量にも増加が認められた。

妊娠 20 日の帝王切開時剖検では腎臓萎縮が対照群で 1 例に、盲腸膨満がいずれの投与群にもほぼ全例に認められたほかには特に異常所見はなかった。

妊娠 20 日の帝王切開時所見では平均黄体数が 500 及び 1,000 mg/kg 群で有意な低値を、着床率ではいずれの投与群とも有意な高値を示したが、着床数にはいずれの投与群にも対照群との間に有意な差は認められなかった (Table 2)。

5. 胎児に及ぼす影響

死亡・吸収胚数及び率、平均生存胎児数 (率) 及び性比にはいずれの投与群にも対照群との間に有意差は認められなかった。また、胎児体重では 500 mg/kg 群の雌雄及び 1,000 mg/kg 群の雄がそれぞれ対照群を有意に上回った。

生存胎児の外形異常はいずれの投与群にも認められなかった (Table 2)。内臓観察では異常として、腎盂拡張 (Fig. 7) が 250 mg/kg 群で 2 例 (2.7%)、500 mg

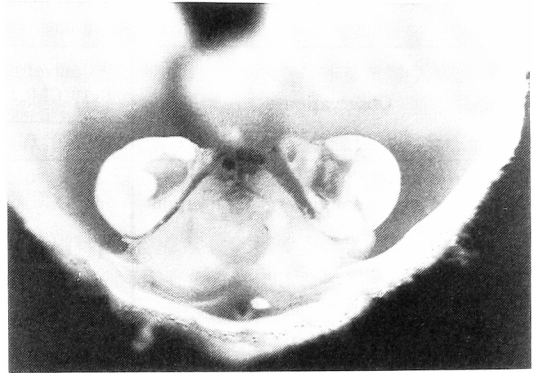


Fig. 7. Dilatation of the renal pelvis in a fetus. (250mg/kg, ME1207)

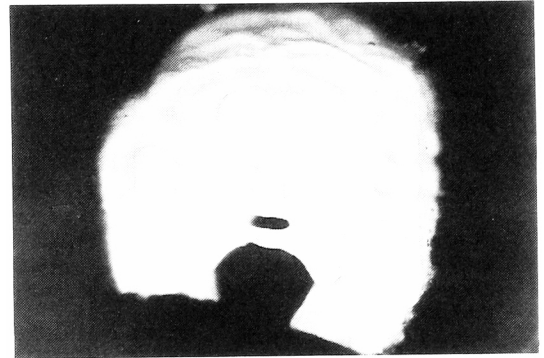


Fig. 8. Microphthalmia in a fetus. (250mg/kg, ME1207)

/kg 群で 1 例 (1.4%)、1,000 mg/kg 群で 5 例 (4.8%) 観察され、1,000 mg/kg 群では対照群との間に有意差が認められた。

そのほか胸腺頸部残留、尿管拡張、小眼症 (Fig. 8) が認められた。変異として、左臍動脈が、また、異常・変異併発例がそれぞれ各群で散見されたが、いずれの発現率にも対照群との間に有意差は認められなかった (Table 4)。

骨格観察では異常として、胸椎体欠損 (Fig. 9) が 125 mg/kg 群で 1 例 (0.6%)、1,000 mg/kg 群で 1 例 (0.5%)、波状肋骨 (Fig. 10) が 125 mg/kg 群で 2 例 (1.1%)、500 mg/kg 群で 1 例 (0.7%)、1,000 mg/kg 群で 1 例 (0.4%) 観察されたが、いずれも対照群との間に有意差は認められなかった。また、変異として、頸椎体分離、胸椎体分離、腰椎体分離、後頭骨骨化遅延、頸椎弓骨化遅延、胸椎体骨化遅延、胸椎弓骨化遅延、胸骨核骨化遅延、13 肋骨骨化遅延、腰椎弓骨化遅延、恥骨骨化遅延及び頸部肋骨が認められた。そのほか異

Table 4. Visceral and skeletal findings in fetuses from rat dams treated orally with ME1207 from day 14 of pre-mating to day 7 of pregnancy

Observation	Control (0.1%CMC)		ME1207 (mg/kg/day)							
			125		250		500		1000	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of dams	21		18		22		18		23	
Number of fetuses for visceral observation	82		77		93		71		91	
Anomalies										
Thymic remnant	11	(13.2)	12	(14.7)	7	(7.3)	5	(6.7)	6	(6.7)
Ureter-ectasia	0		0		1	(0.9)	2	(2.5)	1	(1.5)
Dilatation of the renal pelvis	0		0		2	(2.7)	1	(1.4)	5	(4.8)*
Microphthalmia	0		0		1	(0.9)	0		0	
Variation										
Left umbilical artery	2	(2.1)	0		1	(0.9)	1	(1.4)	0	
Combined anomalies	2	(2.1)	0		0		0		3	(3.3)
Number of dams	21		18		22		18		23	
Number of fetuses for skeletal observation	189		176		209		158		207	
Anomalies										
Defect of thoracic vertebral body	0		1	(0.6)	0		0		1	(0.5)
Wavy ribs	0		2	(1.1)	0		1	(0.7)	1	(0.4)
Variations										
Separation of cervical vertebral bodies	0		1	(0.5)	0		0		0	
Separation of thoracic vertebral bodies	0		0		1	(0.4)	1	(0.6)	1	(0.4)
Separation of lumbar vertebral bodies	1	(0.4)	0		0		0		0	
Delayed ossification of occipital bone	1	(0.5)	0		0		0		0	
Delayed ossification of cervical vertebral arches	3	(2.0)	7	(3.7)	6	(3.2)	2	(1.3)	1	(0.5)
Delayed ossification of thoracic vertebral bodies	1	(0.4)	0		0		3	(1.6)	1	(0.4)
Delayed ossification of thoracic vertebral arches	1	(0.8)	0		0		0		0	
Delayed ossification of sternebrae	8	(4.0)	5	(2.9)	6	(2.6)	0		0	
Delayed ossification of 13th rib	3	(2.5)	0		2	(0.9)	0		0	
Delayed ossification of lumbar vertebral arches	0		1	(0.5)	0		0		0	
Delayed ossification of pubis	0		2	(1.2)	0		0		0	
Cervical ribs	0		0		1	(0.4)	0		0	
Combined variations	6	(3.3)	8	(4.3)	2	(1.2)	1	(0.5)	1	(0.4)
Combined anomalies	0		0		0		0		3	(1.7)
Ossification (Mean ± SD)										
Forelimb (Metacarpi+Proximal phalanges)	3.6±0.49		3.6±0.49		3.7±0.91		4.0±1.16		3.8±0.57	
Hindlimb (Metatarsi+Proximal phalanges)	4.0±0.04		4.0±0.04		4.0±0.11		4.3±1.18		4.0±0.02	
Sacrococcygeal vertebrae	5.5±0.34		5.5±0.29		5.4±0.33		5.6±0.54		5.6±0.32	

% : Mean of percent values per litter

Significantly different from control ; * : P < 0.05

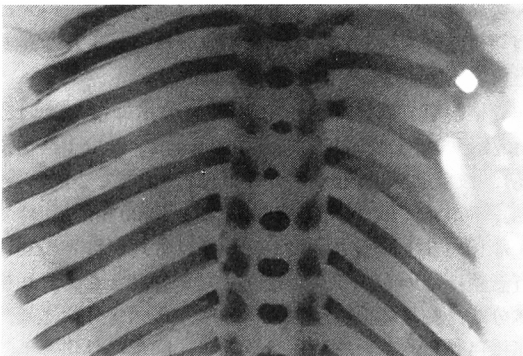


Fig. 9. Defect of thoracic vertebral body in a fetus. (125mg/kg, ME1207)

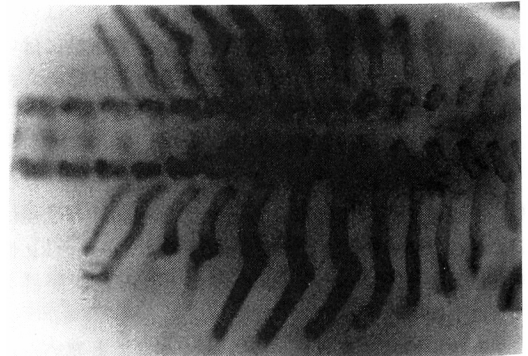


Fig. 10. Wavy ribs in a fetus. (500mg/kg, ME1207)

常・変異併発及び変異併発例がそれぞれ観察されたが、いずれの発現率にも対照群との間に有意差は認められなかった (Table 4)。

骨化進行度については、いずれの投与群にも対照群との間に有意差は認められなかった (Table 4)。

III. 考 察

経口セフェム系抗生物質である ME 1207 の 125, 250, 500 及び 1,000 mg/kg を雌雄ラットの交配前, 交配期間中, さらに, 雌ラットには妊娠初期にかけて連日経口投与し, 生殖機能に及ぼす影響について検討した。

1. 雌雄ラットに及ぼす影響

投与期間中の死亡例は雄の 250 mg/kg 群で投与 60 日に 1 例観察されたが, 剖検の結果から誤投与による死亡と判断された。そのほかには雌雄いずれにも死亡例は観察されなかった。

一般状態では眼瞼周囲の汚れ, 口吻部と鼻周囲の汚れ, 頬あるいは口角部の痂皮形成, 頭部, 背部, 胸部の脱毛等が観察されたが, これらの症状は無処置動物においても自然発生的に観察されること, さらに, 発現例数から考え, ME 1207 投与による影響とは考えられない。また, 250 mg/kg 以上の投与群で灰白色の便が雌雄に散見されたが, ME 1207 が一部排泄されたものと考えられる。そのほか軟便が雌雄の各投与群でそれぞれ観察された。

体重は雄では, 対照群に比べ各投与群で連続的あるいは散発的に有意に下回ったが, それらの体重値に用量相関性はなく, また, 雌ラットでは 125 mg/kg 群の投与 10 日でのみ対照群を有意に下回っただけであり, 更に, ほぼ同週齢のラットに投与した亜急性毒性試験や慢性毒性試験²⁾では体重増加抑制は認められていないことなどを考慮すると, 今回の試験で認められた雌雄ラットの交配前の体重変動は, ME 1207 の毒性的影響によるとは考え難い。

摂餌量は雌雄とも連続的あるいは散発的な増減を示したが, 用量相関性はなく, また, 一定の傾向を示唆する影響は認められなかった。摂水量は雌雄の各投与群ともそれぞれ増加した。

交配終了後の雄の剖検及び妊娠 20 日の帝王切開時母動物の剖検では, いずれの投与群でも盲腸膨満がほぼ全例に観察された。そのほか雄の 125 mg/kg 群で水腎症, 脾臓の腫大及び一部黄白色化が 1 例に観察されたが, 発現例数から考え ME 1207 投与による影響とは考え難い。

以上のように ME 1207 投与により軟便, 摂水量の増加及び盲腸膨満が観察されたが, これらの変化は経口

セフェム系抗生物質の cefaclor³⁾及び cefuroxime axetil⁴⁾のラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験でも観察されており, また, 本被験物質のラット亜急性毒性試験²⁾でも認められている。

ME 1207 投与によるこれらの変化は, 上述の cefaclor 及び cefuroxime axetil を含めセフェム系抗生物質やペニシリン系抗生物質で報告³⁻¹¹⁾されているように腸内細菌叢の変動に起因する二次的な変化と考えられ, ME 1207 固有の毒性により招来された変化とは考え難い。

2. 生殖機能に及ぼす影響

性周期には, いずれの投与群にも ME 1207 投与による影響は認められなかった。

交配成績では各群とも全例に交尾が認められ, いずれも 100% の交尾率であった。

妊娠 20 日の帝王切開時に各群で不妊動物が認められたが, これら不妊動物あるいは不妊動物と交尾した雄ラットの剖検では, 特に ME 1207 が受 (授) 胎能に影響を与えたと考えられる異常所見は観察されず, また, 受 (授) 胎率にも各投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。さらに, 交尾終了後の雄の精巣重量でも絶対重量及び相対重量に共通した変動はなかったことから, ME 1207 は交尾, 受 (授) 胎能に影響しないと考えられる。

3. 妊娠母動物に及ぼす影響

摂餌量はいずれの投与群とも増加したが, 用量相関性はなかった。一般状態観察では, 250 mg/kg 以上の投与群で軟便が認められ, 摂水量は妊娠期間中いずれの群とも有意に増加または増加傾向を示したが, 軟便及び摂水量の増加は前述のように腸内細菌叢の変動に起因する二次的な変化と考えられる。

妊娠期間中の体重は 1,000 mg/kg 群で妊娠 0 日に対照群を下回り, その後も下回る傾向を示し, 毒性的影響がうかがわれた。同様の体重抑制は cefaclor 1,000 mg/kg 以上³⁾, cefuroxime axetil 500 mg/kg⁴⁾を投与した場合にも観察されており, 妊娠母動物の体重抑制はこれら抗生物質を大量投与した場合に共通して認められるものと思われる。

妊娠 20 日の帝王切開時所見で平均黄体数が 500 及び 1,000 mg/kg 群で低値を示したが, 文献値¹²⁾ (12.4 ~ 24.6) の範囲内の軽微な変動であり, 卵胞形成抑制や排卵抑制を示唆するような変動ではないと思われ, 着床率ではむしろ投与群で高値を示した。したがって, ME 1207 投与による黄体形成や着床への毒性的影響はないと考える。

4. 胎児に及ぼす影響

死亡・吸収胚数及び率, 平均生存胎児数(率)及び性比いずれにもME 1207投与による影響は認められなかった。胎児体重は500 mg/kg群の雌雄及び1,000 mg/kg群の雄で増加したが, これらの値に用量相関性はなく, また, いずれも同系統ラットの文献値^{13,14)}(雄: 3.3~3.8 g, 雌: 3.1~3.6 g)の範囲内であった。外形異常は観察されなかった。従って, ME 1207は胎児に対して毒性的影響を及ぼさないと考えられる。

内臓観察では腎盂拡張の発現率が1,000 mg/kg群で高値を示したが, 本所見は一般的に自然発生することが報告¹⁴⁾されていること, また, その発現率は自然発生率の範囲¹²⁾を越えるものではないことから, ME 1207投与による毒性的影響とは考え難い。そのほか異常及び変異が各投与群で散見されたが, これらはいずれも自然発生することが知られており¹²⁾, また, 発現数は少数例であることから, ME 1207投与との関連性はないものと考えられる。

骨格観察では異常, 変異あるいはこれらの併発例が観察されたが, いずれも自然発生することが報告されており, それらの発現率には対照群との間に有意差がなく, また, 一定の傾向も認められなかったことから, ME 1207投与との関連性はないと考えられる。

骨化進行度についてもME 1207投与による影響は認められなかった。

以上の結果を通覧すると, ME 1207 1,000 mg/kg群で妊娠期間中の雌ラットの体重増加に抑制またはその傾向が認められたが, 交尾能, 受(授)胎能, 着床及び妊娠の維持, さらに, 胎児に対しては影響しないと考えられる。

したがって, ME 1207の経口投与によるラット妊娠前及び妊娠初期投与試験における無影響量は, 雌雄ラットの生殖能に対しては1000 mg/kg, 妊娠母動物に対しては500 mg/kg, 胚及び胎児に対しては1,000 mg/kgと推定される。

文 献

- 1) 畑 俊明, 浅岡宏康, 伊藤美奈子, 岡野一男, 井沢正典, 神藤康弘, 小杉 功, 藤田正敬: 経口セフェム系抗生物質ME 1207の安全性に関する研究 第5報 ラットを用いた胎児器官形成期投与試験。Chemotherapy 40(S-2): 256~271, 1992
- 2) 新里鉄太郎, 他: 経口セフェム系抗生物質ME 1207の安全性に関する研究 第1報 マウス, ラットを用いた急性及びラットを用いた亜急性, 慢性毒性試験。Chemotherapy 40(S-2): 157~185, 1992
- 3) 古橋忠和, 野村 章, 上原正己, 小室恵美子, 仲吉洋: Cefaclorの催奇形性及び生殖に及ぼす影響。(第2報) ラットにおける妊娠前・妊娠初期ならびに
- 4) 古橋忠和, 加藤育雄, 五十嵐祐子, 仲吉 洋: Cefuroxime axetil (CXM-AX)の生殖試験。(II)ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験一。Chemotherapy 34(S-5): 235~250, 1986
- 5) 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5報 生殖試験: ラットにおける交配前及び妊娠初期投与試験。Jpn J Antibiot 33(4): 478~486, 1980
- 6) 青山卓夫, 高橋淳一, 佐藤和一, 大野木 滋, 星野恭治, 飯島カツ子, 野沢千鶴子: Cephalixinの急性・亜急性ならびに慢性毒性実験。応用薬理3(3): 229~247, 1969
- 7) 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(1): 22~38, 1970
- 8) 渡辺信夫, 岩波黄葵, 藤井登志之: Cefazolin sodiumの毒性及び胎仔への影響。Chemotherapy 18(5): 528~543, 1970
- 9) 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及び胎仔に及ぼす影響について。Chemotherapy 23(1): 37~68, 1975
- 10) 松崎明紀, 吉田昭雄, 土田 稔, 奥山大輔, 関野実, 佐村恵治, 福島順乃, 浅野昌子: Cefatrizine(S-640 P)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 29(6): 670~686 1976
- 11) 今井章浩, 森下けい子: Aminobenzyl penicillin (ABPC)及びAminocyclohexyl penicillin (ACPC)経口投与によるマウスの糞便菌叢の変化及び盲腸重量の変化について。Chemotherapy 23(10): 3192~3196, 1975
- 12) Morita H, Ariyuki F, Inomata N, Nishimura K, Hasegawa Y, Miyamoto M, Watanabe T: Spontaneous malformations in laboratory animals: Frequency of external, internal and skeletal malformations in rats, rabbits and mice. Cong Anom 27: 147~206, 1987
- 13) 暮部 勝, 浅岡宏康, 森口政英, 岡野一男, 畑 俊明, 渡辺俊彦, 伊藤美奈子, 駒井義生, 伊藤逸貫, 喜多川学, 日比野英樹, 入山浩二, 久間田淳一: HBKの生殖試験。3.筋肉内投与によるラット及びウサギ胎仔器官形成期投与試験。基礎と臨床20(15): 7875~7907, 1986
- 14) 暮部 勝, 浅岡宏康, 平松保造, 岡田謙司, 鈴木利昭, 北沢正義, 宇土研二, 小池恒雄: HBKの生殖試験。2. 静脈内投与によるラット妊娠前及び妊娠初期投与試験。基礎と臨床20(15): 7857~7873, 1986
- 15) 亀山義郎, 谷村 孝, 安田峯生: 実験動物における自然発生奇形一写真図譜及び参考資料一。先天異常20: 25~106, 1980

TOXICITY STUDIES OF ME1207, A NEW ORAL CEPHEM ANTIBIOTIC

IV. REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY STUDY OF ME1207
IN RATS BY ORAL ADMINISTRATION PRIOR TO AND
IN THE EARLY STAGES OF PREGNANCY

Toshiaki Hata, Hiroyasu Asaoka, Minako Ito,
Kazuo Okano, Masanori Izawa, Isao Kosugi, Masataka Fujita
Pharmaceutical Research Center, Meiji Seika Kaisha, Ltd.
760 Morooka-cho, Kohoku-ku, Yokohama 222, Japan

ME1207 was orally administered to male and female rats at doses of 125, 250, 500 and 1,000mg/kg daily in order to assess its effects on the reproductive functions. The test compound was administered before and during the mating period for both sexes and during an early stage of pregnancy for females. None of the parent rats died during this experiment due to administration of ME1207. Neither males nor females showed any dose-related changes in body weight and food consumption before mating, or in the estrus cycle, copulation and fertility indexes. During the pregnancy period, the body weight of the rats was lower or tended to be lower in the 1,000mg/kg group than in the control. No effects attributable to ME1207 were observed regarding the number of corpora lutea, implantations, dead or resorbed fetuses, live fetuses, body weight of fetuses, external, visceral or skeletal findings in the fetuses. From these findings, the non-effect dose of ME1207 was estimated to be 1,000mg/kg in male and female rats, 500mg/kg in pregnant rats, and 1,000mg/kg in embryos and fetuses.