

経口セフェム系抗生物質ME 1207の安全性に関する研究

第6報 ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験

服部 充晴・井上 重美・片野 拓・橘 一郎

磯和 弘一・駒井 義生

株式会社日本生物化学センター岐阜研究所*

伊藤美奈子・小杉 功・藤田 正敏

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 90, 250 及び 750 mg/kg を SD 系ラットの周産期及び授乳期に連日経口投与し、分娩、哺育行動及び出産児に及ぼす影響について検討した。母動物では 90 mg/kg 以上の群に軟便、摂餌量の減少、摂水量の増加、副腎重量の増加、250 mg/kg 以上の群に体重及び摂餌量の増加、盲腸膨満、腎臓重量の増加が認められたが、妊娠維持、分娩及び哺育行動への影響は認められなかった。出産児に対しては発育抑制作用はみられず、出生児の生存性、外形、発育分化、初期行動、視聴覚機能、学習能、情動性及び生殖機能などにも ME 1207 投与の影響は認められなかった。以上の結果から、ラット周産期及び授乳期投与試験における ME 1207 の無影響量は、母動物の一般毒性に対して 90 mg/kg 以下、母動物の生殖及び出産児に対して 750 mg/kg と推定される。

Key words : ME 1207, 経口セフェム, 周産期及び授乳期投与, ラット

ME 1207 は新しく合成された経口セフェム系抗生物質で、体内で ME 1206 となりグラム陰性菌、陽性菌に広範囲の抗菌力を示すプロドラッグタイプの抗生物質である。

今回は、ME 1207 の母動物の分娩、哺育行動及び出産児に及ぼす影響を検討するために、経口投与によるラット周産期及び授乳期投与試験を実施したので報告する。

I. 実験材料及び方法

1. 被験物質

ME 1207 原末 (Lot No. 7017, 含量 95.0 %, 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℃ で 3 時間安定である。

2. 使用動物及び飼育条件

日本チャールス・リバー株式会社で生産された Sprague-Dawley 系ラット (Crj:CD, SPF) の 9 週齢の雄 47 匹、8~9 週齢の雌 136 匹を、㈱日本生物材料センターより入手した。実験には、入手後 2~3 週間の検疫・馴化期間中に一般状態の観察及び体重測定を行い、

順調に発育した 11~12 週齢の雌雄動物を使用した。交配は、雌雄 1 対で終夜 (約 16 時間) 同居させて行い、翌朝、膣栓と膣垢中に精子が確認されたものを交尾成立とし、その日を妊娠 0 日とした。個体識別は、ケージカードと尾根部への入墨 (個体番号) により行った。得られた交尾確認雌動物の体重 (交尾成立時) は 235~285 g で、交尾確認の当日に各群に割り当てて 1 群当たり 24 匹使用した。

動物は、温度 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、相対湿度 $55 \pm 10\%$ 、照明時間 7:00~19:00、換気回数 10 回以上/時間に調節されたバリアー飼育室で、1 ケージ当たり馴化期間中は雌雄別に各 1~3 匹 (アルミ製箱型ケージ: 奥行 40 cm × 間口 25 cm × 高さ 20 cm)、交配期間中は雌雄各 1 匹 (ステンレス製交配ケージ: 奥行 35 cm × 間口 15 cm × 高さ 21 cm)、妊娠及び哺育期間中は母動物 1 匹 (馴化期間中と同一のケージ、哺育期間中は出産児を含む)、育成期間中は雌雄別に各 1~2 匹 (馴化期間中と同一のケージ) を収容した。

アルミ製箱型ケージには床敷として滅菌したチップ [Clean shaving®: 千葉アニマル資材] を、ステンレス製交配ケージには受け皿に滅菌した吸水紙 [トレイ

*〒503-06 岐阜県海津郡海津町福江 52

メイト®：国光産業㈱）をそれぞれ使用した。飼料は、市販の固型飼料（MM-6、㈱船橋農場）を社団法人日本アイソトープ協会甲賀研究所で放射線滅菌したものを、飲料水は上水道水（給水瓶による）をそれぞれ自由に摂取させた。

3. 用量及び投与方法

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では、妊娠期間中の母動物において 250 mg/kg 以上の投与群で有意な体重増加抑制が認められた¹⁾。また、妊娠前及び妊娠初期投与試験では、妊娠 0 日の体重値が 1,000 mg/kg 投与群で対照群を下回り、その後も下回る傾向を示し毒性的影響が示唆された²⁾。

以上の結果を参考とし、本試験の投与日数及び投与期間が周産期から授乳期であること、分娩あるいは授乳による負荷等を考慮に入れ、本試験では最高投与量を 750 mg/kg とし、以下公比約 3 にて 250 及び 90 mg/kg を設定した。

投与期間は妊娠 17 日から離乳前日までとした。投与経路は臨床適用経路に準じ経口投与とし、ディスポーザブル経口ゾンデを用いて胃内に 1 日 1 回強制投与した。投与量の算出は妊娠 17 日（妊娠期間中）及び分娩後 0, 7, 14 日目（授乳期間中）の体重値を基準とし、調製は 10 ml/kg になるように 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㈱：以下 0.1 % CMC 液〕で用時に懸濁した。

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

各群の交尾確認動物については自然分娩させ、分娩後 21 日目に離乳した。

一般状態及び生死の観察を投与期間中は 1 日 2 回以上、その他の期間は 1 日 1 回行った。また、分娩状況の観察を妊娠 21 日より実施した。体重は妊娠 0 日及び 17 日から離乳までの毎日、摂餌及び摂水量は妊娠 17 日から離乳までの 1 日量を毎日測定した。自然分娩させた母動物については、妊娠期間及び出産率を求めた。離乳時の母動物は、エーテル麻酔下で放血死させ、胸腹部の器官・組織を肉眼的に観察した後、脳、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、卵巣及び子宮の重量を測定するとともに相対重量を算出した。また、子宮内の着床痕数を調べて出生率を求めた。

死亡例は、胸腹部の器官・組織を肉眼的に可能な限り観察し死因の検索を行うとともに、母動物が死亡した出産児は速やかに剖検に付した。なお、異常の認められた器官ならびに腎臓及び副腎について病理組織学的検査を実施した。

母動物の分娩終了後に出生児数、死産児数、死産率、

出生児性別及び出生児体重を検査するとともに、出産児の外形観察を行った。出生児は生後 4 日目に、1 母動物当たり最大 8 匹になるように性比を考慮（可能な限り雌雄同数）して調整するとともに雌雄別に個体識別（手掌及び足底部への入墨）を施した。余剰出生児は胸腹部の器官・組織の肉眼観察を行った。なお、調整の際、一方の性が不足する時には他方の性を多く残し、総数が 8 匹に満たない時には全例をそのまま哺育させた。出生児は生後 0, 4, 7, 14 及び 21 日目に体重を個体別に測定するとともに、生死の観察を毎日行い、4 日生存率及び離乳率を求めた。なお、外形異常のみられた死産児は、Bouin 液に固定後、剖検に付した。また、哺育期間中は出生児の発育分化の指標として耳介展開を生後 4 日目、切歯萌出を生後 12 日目、腹部被毛の発生及び開眼を生後 14 日目、精巣下降を生後 21 日目、膣開口を生後 35 日目よりそれぞれ完了するまで観察した。初期行動検査として回転運動（生後 7 日目）、正向反射（生後 10 日目）、牽引力（生後 14 日目）、疼痛反応（生後 20 日目）、後肢撤去反応（生後 20 日目）、視聴覚検査として視覚性置き直し反応（生後 20 日目）、耳介反射（生後 21 日目：ガルトンホイッスル；8,000 及び 16,000 Hz）、瞳孔反射（生後 21 日目）を全例について調べた。

離乳時（生後 21 日目）に、1 母動物当たり雄及び雌動物を最大各 2 例（生殖機能検査用及び行動・学習能検査用）残して他のすべての離乳児をエーテル麻酔下で放血死させ、胸腹部の器官・組織を肉眼的に観察した後、脳、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣・精巣上体または卵巣・子宮の重量を測定するとともに相対重量を算出した。また、異常の認められた器官・組織については病理組織学的検査を実施した。なお、生殖機能検査用及び行動・学習能検査用動物はケージカードと尾根部への入墨により個体識別した。生殖機能及び行動・学習能検査用動物については、一般状態及び生死の観察を 1 日 1 回行った。また、生殖機能検査用動物については 10 週齢まで週 1 回体重測定を行った。行動・学習能検査用動物については 5 週齢時にオープンフィールド試験による情動性、7 週齢時にウォーターメイズ試験（Biel 型 T-maze³⁾）による学習能の検査を実施した。これらの行動・学習能検査を終了した動物は、8 週齢時にエーテル麻酔下で放血死させ、胸腹部の器官・組織を肉眼的に観察した後、脳、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣・精巣上体または卵巣・子宮の重量測定を行うとともに相対重量を算出した。

生殖機能検査用とした各群の雌動物は、8 週齢より 2

週間、毎日午前中に腔垢を採取して性周期の検査を行った。生殖機能検査としての交配は、同群内の雌雄1対(10週齢)を兄妹交配を避けて終夜(約16時間)同居させて行い、翌朝、腔栓または腔垢中に精子が確認されたものを交尾成立とし、交尾率を求めた。なお、交配は14日間にわたり行ったが、その間に交尾の認められなかったペアについては、雄動物は試験群外の無処置の雌動物と、雌動物は同群内で授胎能の認められた雄動物とさらに7日間同居させ、交尾及び妊娠の成立を調べた。交尾の成立した雌動物は個別に収容し、体重測定を妊娠0、7及び13日に行った。これら雌動物は、交尾成立後13日目の午前中にエーテル麻酔下で放血死させて胸腹部の器官・組織を肉眼的に観察した。また、着床の有無によって妊娠の成否を確認し、受(授)胎率を求めた。さらに子宮については、胚・胎児死亡(着床痕跡、胎盤遺残及び前期浸軟胎児に分類)及び生存胎児の位置と数を検査するとともに、着床率及び胚・胎児死亡率を求めた。交尾後の雄動物は13週齢時にエーテル麻酔下で放血死させ、胸腹部の器官・組織を肉眼的に観察した後、精巣及び精巣上体については重量測定と相対重量の算出を行った。交尾不成立の雄動物は、交配期間終了後にエーテル麻酔下で放血死させて胸腹部の器官・組織を肉眼的に観察し、不妊の雌動物及びその相手雄動物と共に精巣・精巣上体または卵巣・子宮の病理組織学的検査を実施した。なお、交尾不成立の雌動物については、交配期間(3週間)中に採取した腔垢による性周期の検査を行った。

5. 統計学的解析方法

体重、摂餌量、摂水量、臓器重量、黄体数、着床(痕)数、生存胎児数、妊娠期間、出生児数、行動・学習能力検査についてはStudentのt検定、交尾率、受(授)胎率については $\chi^2(2 \times 2)$ 検定、性周期、性比、発育分化観察値、死産率、生存率、離乳率、出生率、着床率、胚・胎児死亡率、外形異常の出現率についてはWilcoxonの順位和検定により、それぞれ危険率5%及び1%で対照群と比較した。

II. 結 果

1. 母動物に及ぼす影響

軟便が、90 mg/kg 群で5/24例、250 mg/kg 群で10/24例、750 mg/kg 群で5/23例に、妊娠21日より乳までそれぞれ散見された。なお、分娩日に250 mg/kg 群の1例が投与直後に死亡したが、剖検の結果、口腔内、気管内及び肺に泡沫液の充満がみられ、投与過誤によるものと判断された。また、当母動物の出産児の剖検では特記すべき変化はみられなかった。

体重推移では、各群の妊娠期間中に変化はみられなかったが、哺育期間中の250 mg/kg 群で分娩後8~19日目、750 mg/kg 群で分娩後12~21日目に対照群に比して有意な体重増加が認められた(Fig.1)。摂餌量では、妊娠期間中ですべてのME1207投与群の妊娠18~21日に減少がみられた。分娩後では、摂餌量の減少が90及び250 mg/kg 群の分娩後1ならびに3日目、750 mg/kg 群の分娩後1~3日目に、増加が90 mg/kg 群の分娩後12日目、250 mg/kg 群の分娩後6~19日目及び750 mg/kg 群の分娩後8~20日目にそれぞれ認められた(Fig.2)。摂水量では、90 mg/kg 以上の群で妊娠20及び21日、250 mg/kg 群でさらに妊娠19日に増加がみられた。一方、分娩後でも摂水量の増加が750 mg/kg 群で分娩後0日目、90 mg/kg 以上の群で分娩後2~21日目にそれぞれ認められた。

離乳時に行った胸腹部の器官・組織の肉眼観察では、

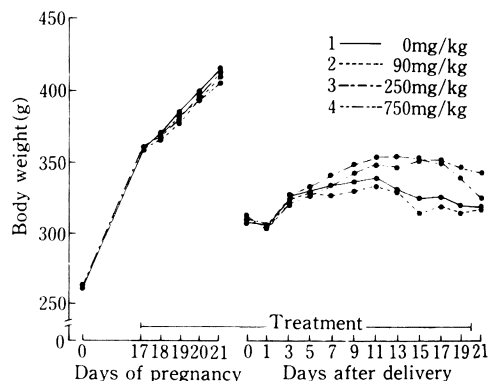


Fig. 1. Changes in body weight of rat dams treated orally with ME1207 from day 17 of pregnancy to day 20 after delivery.

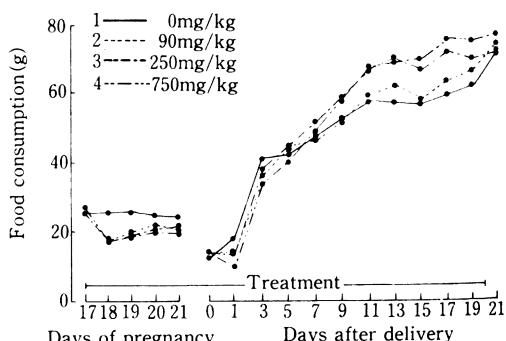


Fig. 2. Changes in food consumption of rat dams treated orally with ME1207 from day 17 of pregnancy to day 20 after delivery.

盲腸膨満が 250 mg/kg 群で 11/23 例, 750 mg/kg 群で全例にみられた。なお, 250 mg/kg 群の 1 例で左腎に米粒大の白色結節が観察されたが, 用量相関性を欠く出現であった。

主要器官重量については, 絶対重量及び相対重量に共通して 250 mg/kg 以上の群の腎臓に増加, 90 mg/kg 以上の群の副腎に増加またはその傾向が認められた。その他, 絶対重量で胸腺の減少が 90 及び 250 mg/kg 群, 相対重量で胸腺の減少が 90 及び 250 mg/kg 群, 脳, 心臓, 肺, 肝臓及び卵巣の減少が 750 mg/kg 群にそれぞれみられた (Table 1)。

病理組織学的検査では, 腎臓の間質に, 90 mg/kg 群で巣状の線維化, 250 mg/kg 群で浮腫を伴った腎盂乳頭管の拡張, 750 mg/kg 群で巣状の細胞浸潤を伴った尿細管の再生像がそれぞれ 1 例 (片側性) みられたが, 副腎にはいずれの個体にも特記すべき変化は観察されなかった。なお, 剖検時に米粒大の白色結節が観察された 250 mg/kg 群の 1 例は, 病理組織学的検査の結果, 腎芽腫と認められた。

2. 母動物の分娩及び出産児に及ぼす影響

分娩・哺育状態で異常を示す母動物は各群に 1 例も

観察されず, 各投与群の出産率, 妊娠期間, 着床痕数, 出生児数, 出生率, 死産率及び性比にも対照群との間に差異は認められなかった。また, 出産児の外形観察では, 90 mg/kg 群で死産児の 1 例に複合異常(胸腹裂・無指・口蓋裂)がみられたが, 250 mg/kg 以上の群に異常児は 1 例も観察されず, 用量に相関した出現ではなかった。出生児の生後 4 日生存率及び離乳率では, 対照群との間に差異はみられなかった (Table 2)。

出生児の体重推移では, 90 mg/kg 群の雄動物で生後 21 及び 28 日目, 雌動物で生後 14, 21 及び 28 日目にそれぞれ体重増加の抑制, 250 mg/kg 群の雄動物で生後 49~63 日目に増加が認められたが, いずれも用量相関性を欠く変化であった。その他, 生後 70 日目に 90 mg/kg 群以上の雄動物で増加が認められたが, 雌動物に同様の変化はみられなかった (Figs. 3, 4)。

発育分化, 初期行動ではいずれの検査も対照群との間に差異はみられなかった (Table 3)。また, 余剰出生児, 死産児, 死亡児及び離乳児の剖検では, 90 mg/kg 群で外形異常(胸腹裂・無指・口蓋裂)のみられた死産児に, 無眼球・左側臍動脈・尿管蛇行・腎形成不全

Table 1. Organ weights after weaning in rat dams treated orally with ME1207 from day 17 of pregnancy to day 20 after delivery

Observation	Control (0.1%CMC)	ME1207 (mg/kg/day)		
		90	250	750
No. of animals	24	24	23	23
Final body weight(g)	319.3 ±21.7	318.8 ±20.5	324.3 ±27.2	343.4 ±23.4**
Brain(g)	1.80± 0.12 ^{a)} 0.56± 0.05 ^{b)}	1.83± 0.10 0.58± 0.05	1.80± 0.07 0.56± 0.05	1.82± 0.08 0.53± 0.04**
Heart(g)	1.11± 0.07 0.35± 0.02	1.09± 0.10 0.34± 0.03	1.09± 0.09 0.34± 0.03	1.11± 0.09 0.32± 0.02**
Lung(g)	1.28± 0.10 0.40± 0.03	1.27± 0.09 0.40± 0.03	1.30± 0.10 0.40± 0.04	1.29± 0.10 0.38± 0.03**
Liver(g)	14.53± 1.56 4.55± 0.40	14.08± 1.34 4.42± 0.35	14.59± 1.31 4.51± 0.33	14.55± 1.23 4.24± 0.19**
Kidneys(g)	2.09± 0.17 0.66± 0.06	2.20± 0.22 0.69± 0.06	2.33± 0.19** 0.72± 0.07**	2.38± 0.17** 0.69± 0.06*
Spleen(g)	0.57± 0.08 0.18± 0.02	0.58± 0.08 0.18± 0.02	0.60± 0.06 0.18± 0.02	0.59± 0.08 0.17± 0.02
Thymus(g)	0.27± 0.04 0.08± 0.01	0.22± 0.08* 0.07± 0.02*	0.23± 0.07* 0.07± 0.02**	0.26± 0.06 0.08± 0.02
Adrenals(mg)	70.0 ± 9.8 22.0 ± 3.5	79.5 ±11.8** 25.0 ± 4.1**	86.6 ±14.3** 27.1 ± 6.1**	78.9 ± 8.9** 23.0 ± 3.0
Ovaries(mg)	102.0 ±14.1 32.0 ± 3.5	94.5 ±14.9 29.8 ± 5.2	97.8 ±17.8 30.2 ± 4.7	100.2 ±12.3 29.1 ± 3.7**
Uterus(g)	0.43± 0.07 0.14± 0.02	0.43± 0.12 0.14± 0.04	0.45± 0.12 0.14± 0.04	0.47± 0.10 0.14± 0.03

Each value represents Mean±SD
a) Absolute weight
b) Relative weight (g or mg per 100g body weight)
Significantly different from control * : P < 0.05, ** : P < 0.01

Table 2. Postnatal development of offspring(F₁) from rat dams treated orally with ME1207 from day 17 of pregnancy to day 20 after delivery

Observation	Control (0.1%CMC)	ME1207 (mg/kg/day)		
		90	250	750
No. of delivery(%) ^{a)}	24(100)	24(100)	24(100)	23(100)
Gestation period(days)				
Mean±SD	22.1±0.3	22.0±0.4	22.1±0.2	22.2±0.3
No. of implantations				
Total	366	366	366	354
Mean±SD	15.3±1.8	15.3±2.3	15.3±1.3	15.4±1.5
No. of offspring				
Live offspring Total	345	335	337	330
Mean±SD	14.4±1.8	14.0±2.6	14.0±1.5	14.3±2.3
Stillbirth	4	3	5	6
Sex ratio(Male/Female)				
Total	178/167	178/157	187/150	185/145
Rate of birth(%) ^{b)}	345/366 (94.3)	335/366 (91.5)	337/366 (92.1)	330/354 (93.2)
Body weight of live offspring(g) (At birth)				
Male Mean±SD	6.44±0.34	6.28±0.53	6.34±0.32	6.24±0.42
Female	6.14±0.35	5.96±0.48	6.03±0.29	5.93±0.40
No. of live offspring				
Postpartum day 4 ^{c)}				
Male	178	174	179	181
Female	166	155	142	142
Rate of surviving				
Male	178/178	174/178	179/179	181/185
(%) ^{d)}	(100)	(97.8)	(100)	(97.8)
Female	166/167	155/157	142/144	142/145
(%) ^{d)}	(99.4)	(98.7)	(98.6)	(97.9)
Rate of weaning				
Male	96/97	93/94	94/95	93/93
(%) ^{e)}	(99.0)	(98.9)	(98.9)	(100)
Female	94/95	94/94	88/89	89/89
(%) ^{e)}	(98.9)	(100)	(98.9)	(100)

a) (No. of delivery/No. of pregnant animals)×100
b) (No. of live offspring/No. of implantations)×100
c) Pre. regulation
d) (No. of pre. regulated live offspring at postpartum day 4/No. of live offspring at birth)×100
e) (No. of live offspring at postpartum day 21/No. of regulated live offspring at postpartum day 4)×100

が観察されたが、250 mg/kg 以上の群に異常はみられなかった。その他、視聴覚検査及び離乳児の外形検査では 90 mg/kg 群に片側性の眼球白濁が 1 例観察され、瞳孔反射においても同個体の反応が陰性(眼球白濁側)となった。しかし、他の投与群に同様の異常はみられなかった。

オープンフィールド試験における各指標では雄動物で、90 mg/kg 群に区画移動数の減少、90 及び 750 mg/kg 群に立ち上り回数の減少ならびに脱糞回数の増加が認められたが、用量相関性あるいは雌雄の共通性を欠いた変化であった (Table 4)。

ウォーターメイズ試験では、雄動物で 90 mg/kg 群の 1 日目の第 4、5 試行の平均到達時間に延長、250 mg

/kg 群の 3 日目の総平均到達時間に占める第 4、5 試行の割合に減少、雌動物で 90 mg/kg 群の 2 日目の総錯誤数に占める第 4、5 試行の割合に減少が認められたが、いずれも用量相関性を欠く変化であった。

3 週齢児について行った胸腹部の器官・組織の肉眼観察では、異常はみられなかった。なお、90 mg/kg 群で雌動物の 1 例に観察された外形異常 (眼球白濁) は、病理組織学的検査の結果、角膜炎 (角膜固有層に細胞浸潤及び線維化を伴った角膜の肥厚) と認められた。3 週齢児の器官重量測定では、雄動物の絶対重量で 90 mg/kg 群の肺、脾臓及び精巢上体に減少、相対重量で 90 mg/kg 群の脳に増加と精巢上体に減少、雌動物の絶対重量で 90 mg/kg 群の脳、肺、肝臓、腎臓及び脾臓

Table 3. Physical development of offspring(F₁) from rat dams treated orally with ME1207 from day 17 of pregnancy to day 20 after delivery

Observation	Control (0.1%CMC)	ME1207 (mg/kg/day)		
		90	250	750
Postnatal development				
Separation of auricles(%) (Day 4)	100 [344/344]	100 [329/329]	100 [321/321]	100 [323/323]
Eruption of upper incisors(%) (Day 12)	84.9 [163/192]	82.4 [155/188]	86.4 [159/184]	84.6 [154/182]
Emergence of abdominal hair(%) (Day 14)	100 [192/192]	100 [188/188]	100 [184/184]	100 [182/182]
Separation of eyelids(%) (Day 14)	84.9 [163/192]	88.8 [167/188]	89.1 [164/184]	75.3 [137/182]
Descent of testes(%) (Day 21)	16.7 [8/ 48]	16.7 [8/ 48]	17.4 [8/ 46]	28.3 [13/ 46]
Opening of vagina(%) (Day 35)	81.3 [39/ 48]	77.1 [37/ 48]	78.3 [36/ 46]	84.8 [39/ 46]

[/] : No. of offsprings reached criterion / No. of offsprings examined

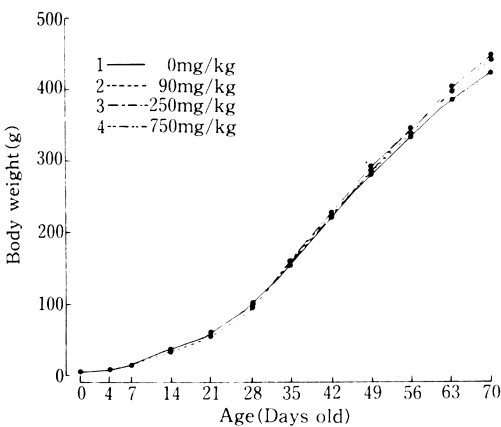


Fig. 3. Changes in body weight of male offspring (F₁) from rat dams treated orally with ME1207 from day 17 of pregnancy to day 20 after delivery.

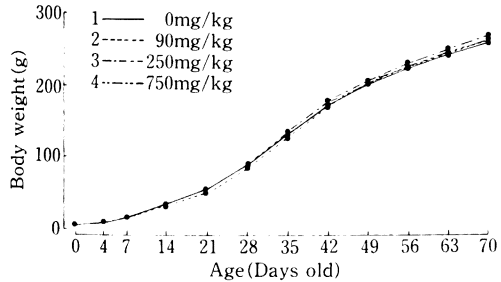


Fig. 4. Changes in body weight of female offspring (F₁) from rat dams treated orally with ME1207 from day 17 of pregnancy to day 20 after delivery.

に減少，相対重量で 90 mg/kg 群の脳に増加，750 mg/kg 群の心臓に減少がそれぞれ認められたが，いずれも用量相関性あるいは絶対及び相対重量の共通性を欠く変化であった (Tables 5,6)。

8 週齢児の胸腹部の器官・組織の肉眼観察では，雄動物で対照群に片側性の精巣肥大が 1 例観察されたが，ME 1207 投与群に異常は 1 例もみられなかった。8 週齢児の器官重量測定では，雄動物の絶対重量で 90 mg/kg 群の精巣及び 750 mg/kg 群の肺に減少，相対重量で 90 mg/kg 群の脳，心臓及び 250 mg/kg 群の胸腺に増加がそれぞれ認められた。雌動物では絶対重量で 90 mg/kg 群の心臓，肝臓，腎臓，胸腺，250 mg/kg 群の胸腺及び 750 mg/kg 群の肝臓にそれぞれ増加と 250 mg/kg 群の副腎に減少，相対重量で 90 mg/kg 群の脳，250 mg/kg 群の肺及び副腎，750 mg/kg 群の脳及び肺にそれぞれ減少と 250 mg/kg 群の胸腺に増加が認められた。いずれも用量相関性あるいは絶対及び相対重量の共通性を欠いたものであった (Tables 7,8)。

性周期検査では，発情期回数及び性周期日数のいずれにも対照群と各投与群との間に差異は認められなかった。

2 週間の同居で対照群の 3 ペアーと 250 及び 750 mg/kg 群の各 2 ペアーに交尾が確認されなかったが，対照群と ME 1207 各群間の交尾率に差異は認められなかった。交尾例のうち，対照群，90 及び 250 mg/kg 群の各 1 例と 750 mg/kg 群の 4 例が不妊となったが，ME 1207 各群の受 (授) 胎率には対照群との間に差異はみられなかった。交尾のみられなかった対照群，250 及び 750 mg/kg 群の各ペアーについては，雄動物は無処置雌動物と，雌動物は同群内の既に授胎能を認めた

Table 4. Open field test upon offspring(F₁) from rat dams treated orally with ME1207 from day 17 of pregnancy to day 20 after delivery

Observation		Control (0.1%CMC)	ME1207 (mg/kg/day)		
			90	250	750
No. of offspring examined					
	Male	24	24	23	23
	Female	24	24	23	23
Ambulation	Male	57.6 ± 22.9	44.4 ± 17.7*	53.3 ± 18.9	60.6 ± 22.0
	Female	62.9 ± 13.9	55.2 ± 24.8	60.7 ± 26.7	57.5 ± 17.8
Rearing	Male	10.3 ± 5.5	6.5 ± 3.5**	8.0 ± 3.5	7.6 ± 2.8*
	Female	7.7 ± 3.2	6.0 ± 3.4	8.4 ± 4.2	6.9 ± 2.7
Preening	Male	0.5 ± 0.8	0.4 ± 0.7	0.5 ± 0.8	0.4 ± 0.7
	Female	0.2 ± 0.5	0.3 ± 0.5	0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.5
Grooming	Male	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	Female	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.2	0.0 ± 0.0
Defecation	Male	1.2 ± 1.1	2.2 ± 1.4**	1.7 ± 1.5	2.4 ± 1.5**
	Female	0.8 ± 1.1	0.8 ± 1.2	1.1 ± 1.5	1.3 ± 1.3
Urination	Male	0.3 ± 0.5	0.5 ± 1.0	0.4 ± 0.6	0.4 ± 0.7
	Female	0.4 ± 0.6	0.3 ± 0.9	0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.7
Latency time (second)	Male	15.4 ± 9.5	18.7 ± 12.9	23.5 ± 35.2	20.4 ± 22.0
	Female	16.7 ± 13.3	25.5 ± 35.3	16.0 ± 11.1	23.0 ± 19.4

Each value represents Mean ± SD
Significantly different from control * : P < 0.05, ** : P < 0.01

Table 5. Organ weights of male offspring(3 weeks old, F₁) from rat dams treated orally with ME1207 from day 17 of pregnancy to day 20 after delivery

Observation	Control (0.1%CMC)	ME1207 (mg/kg/day)		
		90	250	750
No. of animals	24	23	23	23
Final body weight(g)	58.0 ± 4.4	53.8 ± 5.3**	56.5 ± 3.9	59.4 ± 4.9
Brain(g)	1.45 ± 0.05 ^{a)} 2.52 ± 0.18 ^{b)}	1.43 ± 0.05 2.68 ± 0.22**	1.44 ± 0.03 2.57 ± 0.17	1.44 ± 0.05 2.44 ± 0.17
Heart(g)	0.30 ± 0.03 0.52 ± 0.03	0.29 ± 0.03 0.54 ± 0.04	0.29 ± 0.02 0.51 ± 0.03	0.30 ± 0.03 0.51 ± 0.03
Lung(g)	0.51 ± 0.04 0.88 ± 0.06	0.48 ± 0.05* 0.89 ± 0.07	0.50 ± 0.03 0.89 ± 0.06	0.52 ± 0.06 0.87 ± 0.10
Liver(g)	2.23 ± 0.23 3.84 ± 0.20	2.09 ± 0.30 3.88 ± 0.30	2.14 ± 0.21 3.79 ± 0.23	2.28 ± 0.30 3.84 ± 0.25
Kidneys(g)	0.61 ± 0.05 1.06 ± 0.04	0.58 ± 0.07 1.07 ± 0.07	0.60 ± 0.06 1.06 ± 0.06	0.63 ± 0.08 1.06 ± 0.07
Spleen(g)	0.25 ± 0.04 0.43 ± 0.05	0.22 ± 0.06* 0.40 ± 0.08	0.24 ± 0.04 0.42 ± 0.04	0.24 ± 0.04 0.41 ± 0.05
Thymus(g)	0.23 ± 0.02 0.39 ± 0.02	0.21 ± 0.04 0.39 ± 0.07	0.22 ± 0.03 0.39 ± 0.05	0.23 ± 0.03 0.39 ± 0.04
Adrenals(mg)	16.6 ± 3.3 28.5 ± 4.2	15.7 ± 3.3 29.0 ± 4.8	16.3 ± 2.0 29.0 ± 3.8	16.2 ± 2.3 27.1 ± 3.2
Testes(g)	0.25 ± 0.03 0.43 ± 0.04	0.23 ± 0.03 0.43 ± 0.04	0.25 ± 0.03 0.43 ± 0.03	0.26 ± 0.03 0.43 ± 0.03
Epididymides(g)	0.05 ± 0.01 0.08 ± 0.02	0.04 ± 0.01** 0.07 ± 0.01*	0.04 ± 0.01 0.08 ± 0.01	0.05 ± 0.01 0.08 ± 0.01

Each value represents Mean ± SD
a) Absolute weight
b) Relative weight (g or mg per 100g body weight)
Significantly different from control * : P < 0.05, ** : P < 0.01

Table 6. Organ weights of female offspring(3 weeks old, F₁) from rat dams treated orally with ME1207 from day 17 of pregnancy to day 20 after delivery

Observation	Control (0.1%CMC)	ME1207 (mg/kg/day)		
		90	250	750
No. of animals	24	23	22	22
Final body weight(g)	54.8 ± 4.5	50.5 ± 4.3**	55.5 ± 4.2	55.5 ± 4.0
Brain(g)	1.41 ± 0.05 ^{a)} 2.59 ± 0.20 ^{b)}	1.38 ± 0.05* 2.75 ± 0.20*	1.41 ± 0.05 2.56 ± 0.22	1.40 ± 0.04 2.54 ± 0.19
Heart(g)	0.29 ± 0.03 0.52 ± 0.04	0.27 ± 0.03 0.53 ± 0.04	0.28 ± 0.03 0.51 ± 0.03	0.27 ± 0.03 0.49 ± 0.03**
Lung(g)	0.49 ± 0.04 0.89 ± 0.05	0.44 ± 0.04** 0.88 ± 0.06	0.48 ± 0.03 0.86 ± 0.05	0.48 ± 0.05 0.86 ± 0.09
Liver(g)	2.12 ± 0.25 3.87 ± 0.22	1.97 ± 0.22* 3.90 ± 0.28	2.12 ± 0.23 3.82 ± 0.21	2.16 ± 0.19 3.89 ± 0.20
Kidneys(g)	0.61 ± 0.06 1.12 ± 0.07	0.56 ± 0.06* 1.11 ± 0.08	0.62 ± 0.06 1.11 ± 0.08	0.61 ± 0.06 1.09 ± 0.07
Spleen(g)	0.23 ± 0.04 0.42 ± 0.06	0.20 ± 0.03** 0.39 ± 0.06	0.23 ± 0.04 0.41 ± 0.05	0.23 ± 0.04 0.41 ± 0.06
Thymus(g)	0.23 ± 0.04 0.41 ± 0.05	0.21 ± 0.03 0.42 ± 0.05	0.23 ± 0.04 0.42 ± 0.06	0.24 ± 0.03 0.42 ± 0.06
Adrenals(mg)	16.7 ± 4.4 30.3 ± 7.4	14.7 ± 2.5 28.8 ± 4.5	15.2 ± 2.6 27.3 ± 5.0	15.5 ± 2.5 27.8 ± 4.2
Ovaries(mg)	13.5 ± 3.5 24.5 ± 5.3	13.2 ± 3.3 26.2 ± 6.7	14.0 ± 2.2 25.1 ± 3.9	14.0 ± 2.4 25.0 ± 4.3
Uterus(g)	0.03 ± 0.01 0.06 ± 0.02	0.03 ± 0.01 0.06 ± 0.02	0.03 ± 0.01 0.05 ± 0.01	0.03 ± 0.01 0.05 ± 0.02

Each value represents Mean ± SD

a) Absolute weight

b) Relative weight (g or mg per 100g body weight)

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

雄動物とそれぞれ1週間を限度として再交配させた。その結果、対照群で雌雄動物の各2例、250 mg/kg 群で雄動物の2例及び雌動物の1例、750 mg/kg 群で雌動物の2例にそれぞれ交尾及び受（授）胎が認められた。しかし、対照群の雌雄動物の各1例、250 mg/kg 群の雌動物及び750 mg/kg 群の雄動物の各1例に交尾は認められず、750 mg/kg 群の雄動物1例に授胎が認められなかった（Table 9）。

交尾不成立例及び不妊例について実施した胸腹部の器官・組織の肉眼観察及び生殖器（卵巣、子宮または精巣、精巣上体）の病理組織学的検査では、750 mg/kg 群で相手雌動物が不妊であった雄動物の1例に、授胎能の欠如を示唆する両側性の精巣萎縮（病理組織学的検査では、両側の精巣に精子形成阻害及び精巣上体に精子数減少を観察）が観察されたが、他の個体に同様の所見は認められなかった。なお、250 mg/kg 群の交尾不成立雌動物（1例）について実施した性周期の検査では特に異常は認められなかった。

各群の妊娠動物の体重は順調に推移し、いずれの測定日にも対照群との間に差異は認められなかった

（Fig.5）。

各群の妊娠動物の帝王切開の成績では、黄体数、着床数、着床率、胚・胎児死亡率及び生存胎児数のいずれにも対照群との間に有意な変化はみられなかった（Table 10）。また、交尾後の雄動物及び帝王切開時の母動物について実施した胸腹部の器官・組織の肉眼観察においても、異常を示す所見は認められなかった。雄動物の器官重量成績では、相対重量で90 mg/kg 群の精巣及び精巣上体と250 mg/kg 群の精巣上体に減少がみられたが、絶対重量に差はなかった。

III. 考 察

ME 1207 の90、250 及び750 mg/kg をラットの周産期及び授乳期に経口投与し、母動物及び出産児に及ぼす影響を検討した。

1. 母動物に及ぼす影響

体重及び摂餌量の増加（哺育期間）ならびに腎臓重量の増加と盲腸の膨満が250 mg/kg 以上の群に、軟便、摂餌量の減少（妊娠末期及び分娩後数日間）及び摂水量の増加（投与期間）がすべての被験物質投与群にそれぞれ認められた。これら軟便、盲腸膨満及び摂

Table 7. Organ weights of male offspring(8 weeks old, F₁) from rat dams treated orally with ME1207 from day 17 of pregnancy to day 20 after delivery

Observation	Control (0.1%CMC)	ME1207 (mg/kg/day)		
		90	250	750
No. of animals	24	24	23	23
Final body weight(g)	351.5 ± 27.3	335.6 ± 26.0*	340.8 ± 26.0	346.3 ± 28.3
Brain(g)	1.89±0.09 ^{a)} 0.54±0.04 ^{b)}	1.89±0.12 0.57±0.05*	1.89±0.09 0.56±0.05	1.91±0.09 0.55±0.04
Heart(g)	1.19±0.11 0.34±0.02	1.19±0.10 0.36±0.02*	1.18±0.09 0.35±0.02	1.20±0.11 0.35±0.03
Lung(g)	1.44±0.10 0.41±0.03	1.42±0.15 0.43±0.05	1.36±0.17 0.40±0.05	1.36±0.12* 0.40±0.04
Liver(g)	15.42±1.51 4.39±0.26	14.86±1.55 4.43±0.28	14.65±1.30 4.30±0.19	15.26±1.72 4.40±0.25
Kidneys(g)	2.51±0.23 0.72±0.06	2.51±0.22 0.75±0.06	2.47±0.23 0.73±0.05	2.52±0.27 0.73±0.05
Spleen(g)	0.73±0.12 0.21±0.03	0.71±0.09 0.21±0.02	0.75±0.10 0.22±0.03	0.75±0.11 0.22±0.03
Thymus(g)	0.68±0.13 0.19±0.04	0.72±0.18 0.21±0.05	0.72±0.09 0.21±0.03*	0.67±0.10 0.19±0.03
Adrenals(mg)	50.2 ± 6.3 14.3 ± 1.6	48.6 ± 9.0 14.5 ± 2.6	48.1 ± 8.6 14.2 ± 2.3	47.5 ± 6.2 13.8 ± 2.0
Testes(g)	2.97±0.37 0.85±0.10	2.77±0.22* 0.83±0.06	2.88±0.23 0.85±0.07	2.90±0.26 0.84±0.07
Epididymides(g)	0.62±0.08 0.18±0.03	0.62±0.08 0.19±0.02	0.62±0.10 0.18±0.03	0.65±0.10 0.19±0.02

Each value represents Mean±SD
a) Absolute weight
b) Relative weight (g or mg per 100g body weight)
Significantly different from control * : P < 0.05

水量の増加は、抗生物質投与時に一般的にみられる腸内細菌叢の変化⁴⁻⁹⁾に起因したものと考えられる。摂餌量の減少は体重に影響を与えるほどのものではなかったが、摂餌量の増加は体重推移とよく相関しており分娩後の体重増加の一因と思われる。なお、90 mg/kg 群でみられた分娩後 12 日目の摂餌量の増加は一過性で体重との関連も認められないことから、毒性学的に問題のない変化と思われた。また、腎臓重量の増加は本被験物質のラットの慢性毒性試験⁹⁾においても報告されており、本被験物質が腎臓に何らかの影響を及ぼすことが伺われた。しかし、これら体重及び摂餌量の推移ならびに腎臓重量の増加は他のセフェム系抗生物質^{5-7,10)}でもみられていることから、ME 1207 に特徴的な変化であるとは考えられない。病理組織学的検査では腎臓の重量増加を示唆する形態学的な所見は認められず、一部の個体 (90 mg/kg 以上の投与群に各 1 例) にみられた腎臓の巣状の線維化、腎盂乳頭管の拡張あるいは尿細管の再生像も、低頻度な出現であることから偶発的な病変と考えられ、従ってこの腎臓重量の増加も器質的には問題のない変化と思われる。一方、90 mg/kg 以上の群でみられた副腎重量の増加は、形

態学的には異常はなかったが、本被験物質の胎児器官形成期投与試験¹⁾ならびに亜急性、慢性毒性試験⁹⁾の雌では認められない変化であった。しかし、他のセフェム系抗生物質^{7,10,11)}でも周産期及び授乳期投与による副腎重量の増加が報告されており、同時期でのこの種の抗生物質投与による影響と考えられ、ME 1207 特有の変化ではなかった。なお、90 及び 250 mg/kg 群でみられた胸腺重量、750 mg/kg 群でみられた脳、心臓、肺、肝臓及び卵巣相対重量の減少は、用量相関性を欠くかあるいは体重の高値に基づいたもので ME 1207 投与の影響とは考えられない。

2. 母動物の分娩及び出産児に及ぼす影響
各投与群の出産率、妊娠期間、着床痕数、出生児数、出生率、死産率、性比に差異は認められず、また分娩・哺育状態に異常を示す母動物は 1 例もみられないことから、ME 1207 の周産期及び授乳期投与による分娩・哺育への影響はないものと考えられる。また、各群の出生児の体重推移、発育分化及び生存率は良好で、離乳後にはむしろ投与群 (雄動物) の体重は対照群を上回っており、出生児の発育に問題はないものと思われる。90 mg/kg 群で 1 例の死産児にみられた外形(胸

Table 8. Organ weights of female offspring(8 weeks old, F₁) from rat dams treated orally with ME1207 from day 17 of pregnancy to day 20 after delivery

Observation	Control (0.1%CMC)	ME1207 (mg/kg/day)		
		90	250	750
No. of animals	24	24	23	23
Final body weight(g)	211.6 ±13.3	224.6 ±15.3**	217.2 ±18.9	221.4 ±15.5*
Brain(g)	1.80 ± 0.08 ^{a)} 0.85 ± 0.06 ^{b)}	1.77 ± 0.09 0.79 ± 0.06**	1.79 ± 0.07 0.83 ± 0.07	1.78 ± 0.08 0.81 ± 0.06*
Heart(g)	0.78 ± 0.05 0.37 ± 0.03	0.83 ± 0.08** 0.37 ± 0.03	0.81 ± 0.07 0.37 ± 0.03	0.81 ± 0.07 0.36 ± 0.02
Lung(g)	1.07 ± 0.09 0.51 ± 0.04	1.10 ± 0.13 0.49 ± 0.05	1.04 ± 0.12 0.48 ± 0.04*	1.03 ± 0.09 0.47 ± 0.03**
Liver(g)	8.85 ± 0.85 4.19 ± 0.37	9.51 ± 0.99* 4.23 ± 0.32	9.14 ± 1.34 4.20 ± 0.37	9.43 ± 0.92* 4.26 ± 0.24
Kidneys(g)	1.58 ± 0.11 0.75 ± 0.06	1.70 ± 0.13** 0.76 ± 0.05	1.63 ± 0.19 0.75 ± 0.05	1.66 ± 0.14 0.75 ± 0.05
Spleen(g)	0.47 ± 0.06 0.22 ± 0.02	0.48 ± 0.06 0.22 ± 0.03	0.50 ± 0.09 0.23 ± 0.03	0.49 ± 0.07 0.22 ± 0.03
Thymus(g)	0.53 ± 0.11 0.25 ± 0.05	0.59 ± 0.11* 0.27 ± 0.05	0.61 ± 0.14* 0.28 ± 0.05*	0.56 ± 0.10 0.25 ± 0.04
Adrenals(mg)	59.4 ± 5.4 28.2 ± 3.1	57.9 ± 11.1 26.0 ± 5.6	54.2 ± 9.9* 25.1 ± 4.5**	58.0 ± 10.6 26.2 ± 5.0
Ovaries(mg)	82.5 ± 11.4 39.2 ± 6.3	86.2 ± 18.1 38.5 ± 8.7	82.3 ± 16.7 38.0 ± 7.1	82.6 ± 17.3 37.4 ± 8.3
Uterus(g)	0.40 ± 0.10 0.19 ± 0.05	0.41 ± 0.10 0.19 ± 0.05	0.40 ± 0.11 0.18 ± 0.06	0.37 ± 0.07 0.17 ± 0.03

Each value represents Mean±SD
a) Absolute weight
b) Relative weight (g or mg per 100g body weight)
Significantly different from control * : P < 0.05, ** : P < 0.01

Table 9. Reproductive performance by offspring(F₁) from rat dams treated orally with ME1207 from day 17 of pregnancy to day 20 after delivery

Observation	Control (0.1%CMC)	ME1207 (mg/kg/day)		
		90	250	750
1st mating (14 days)				
No. of pairs	24	24	23	23
Copulation index(%) ^{a)}	21/24(87.5)	24/24(100)	21/23(91.3)	21/23(91.3)
Fertility and pregnancy index(%) ^{b)}	20/21(95.2)	23/24(95.8)	20/21(95.2)	17/21(81.0)
2nd mating(7 days)				
No. of males ^{c)}	3	—	2	2
No. of females ^{c)}	3	—	2	2
Copulation index ^{d)}				
Male	2/3	—	2/2	1/2
Female	2/3	—	1/2	2/2
Fertility index ^{e)}	2/2	—	2/2	0/1
Pregnancy index ^{f)}	2/2	—	1/1	2/2

a) (No. of copulated pairs / No. of cohabitated pairs)×100
b) (No. of pregnant pairs / No. of copulated pairs)×100
c) Animals failing to copulate at 1st mating
d) No. of copulated animals / No. of cohabitated animals
e) No. of impregnated animals / No. of copulated animals
f) No. of pregnant animals / No. of copulated animals

Table 10. Findings at caesarean section of female offspring(F₁) from rat dams treated orally with ME1207 from day 17 of pregnancy to day 20 after delivery

Observation	Control (0.1%CMC)	ME1207 (mg/kg/day)		
		90	250	750
No. of pregnant animals	22	23	21	19
No. of corpora lutea				
Total	323	347	317	285
Mean±SD	14.7±1.9	15.1±1.9	15.1±1.5	15.0±2.2
No. of implantations				
Total(%) ^{a)}	312(96.6)	328(94.5)	311(98.1)	275(96.5)
Mean±SD	14.2±2.0	14.3±1.3	14.8±1.5	14.5±2.0
No. of resorptions(%) ^{b)}	17 (5.4)	18 (5.5)	16 (5.1)	6 (2.2)
Implantation remnants	0 (0.0)	5 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Placental remnants	14 (4.5)	12 (3.7)	15 (4.8)	6 (2.2)
Early macerated fetuses	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
No. of live fetuses				
Total	295	310	295	269
Mean±SD	13.4±1.8	13.5±1.3	14.0±1.6	14.2±2.3

Early resorption : Implantation remnant and placental remnant
Late resorption : Early macerated fetus
a) (No. of implantations / No. of corpora lutea)×100
b) (No. of resorptions / No. of implantations)×100

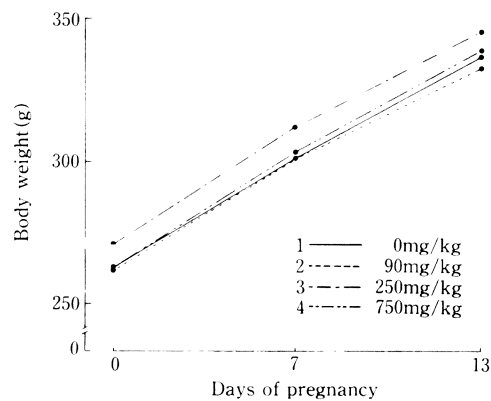


Fig. 5. Changes in body weight of female offspring (F₁) from rat dams treated orally with ME1207 from day 17 of pregnancy to day 20 after delivery.

腹裂・無指・口蓋裂)及び内臓(無眼球・左側臍動脈・尿管蛇行・腎形成不全)異常ならびに1例の離乳児にみられた外形異常(片側性の眼球白濁)及び同個体の瞳孔反射における陰性, 750 mg/kg 群で1例にみられた両側性の精巣萎縮は, いずれも用量相関性あるいは発現頻度から ME 1207 投与に起因したものとは考えられない。また, 行動・学習能に ME 1207 投与の影響はみられず, 生殖機能としての交尾, 受(授)胎, 排卵, 着床, また次々世代の発生, 発育にも異常は認められなかった。

以上の結果を通覧すると, ME 1207 投与による母動物への影響として 90 mg/kg 以上の群に軟便, 摂餌量の減少, 摂水量の増加, 副腎重量の増加, 250 mg/kg 以上の群に体重及び摂餌量の増加, 盲腸膨満, 腎臓重量の増加が認められたが, 妊娠維持, 分娩及び哺育への影響はなく, 出産児に対しても ME 1207 投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。
従って, ME 1207 の経口投与によるラット周産期及び授乳期投与試験における無影響量は, 母動物の一般毒性に対して 90 mg/kg 以下, 母動物の生殖及び出産児に対して 750 mg/kg と考えられる。

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, 藤田正敏: 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) 畑 俊明, 浅岡宏康, 伊藤美奈子, 岡野一男, 井沢正典, 小杉 功, 藤田正敏: 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。Chemotherapy 40(S-2): 247~255, 1992

3) Biel, W.C: Early age differences in maze performance in the albino rat, J Genet Psychol 56: 439~453, 1940

4) 水谷正寛, 橋本 豊, 代田真理子, 森田泰信, 清水ゆり, 伊原 敏夫: Cefotiam hexetil hydrochloride

- (CTM-HE) のラットにおける生殖試験。応用薬理 36 (1) : 73~82, 1988
- 5) 古橋忠和, 牛田和夫, 滝口珠意, 仲吉洋 : Cefuroxime axetil (CXM-AX) の生殖試験 (III) - ラットにおける周産期および授乳期投与試験 -。Chemotherapy 34 (S-5) : 251~270, 1986
 - 6) 内田 孝, 小谷吉春 : Cefotetan (YM 09330) の生殖試験, 静脈内投与時のラットにおける周産期および授乳期投与試験。応用薬理 23 (5) : 767~783, 1982
 - 7) 長谷川靖彦, 伊藤道雄 : Cephem 系経口抗生物質 7432-S の生殖に及ぼす影響 (4) ラットにおける周産期および授乳期投与試験。Chemotherapy 37 (S-1) : 1040~1072, 1989
 - 8) 大高忠彦, 川崎 一, 古橋忠和, 須藤鎮世, 野村章, 清水康資, 仲澤政雄 : Cefuroxime のラット生殖に及ぼす影響に関する研究。Chemotherapy 27 (S-6) : 245~272, 1979
 - 9) 新里鉄太郎, 大西正敏, 朴 淳喜, 早坂弘康, 松下直子, 白石 明, 脇川典子, 西山省二, 西田信一, 藤田正敏 : 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
 - 10) 廣岡哲夫, 高橋昌三, 田所 規, 北川純男 : 経口抗生物質 Cefroxadine (CGP-9000) の生殖試験 (第 3 報), ラットによる周産期および授乳期投与試験。応用薬理 19 (4) : 615~640, 1980
 - 11) 長谷川靖彦, 安東正則 : Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の生殖に及ぼす影響 (3) 6315-S のラットにおける周産期および授乳期投与試験。Chemotherapy 35 (S-1) : 404~434, 1987

TOXICITY STUDIES OF ME 1207, A NEW ORAL CEPHEM ANTIBIOTIC

VI. REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL TOXICITY STUDY OF ME 1207 IN RATS BY ORAL ADMINISTRATION DURING THE PERINATAL AND LACTATION PERIOD

Mitsuharu Hattori¹⁾, Shigemi Inoue¹⁾, Taku Katano¹⁾,
Ichirou Tachibana¹⁾, Kouichi Isowa¹⁾, Yoshio Komai¹⁾,
Minako Ito²⁾, Isao Kosugi²⁾, Masataka Fujita²⁾

¹⁾Gifu Research Laboratory, The Center of Japan Biological Chemistry Co., Ltd.

52-Fukue, Kaizu-cho, Kaizu-gun, Gifu 503-06, Japan

²⁾Pharmaceutical Research Center, Meiji Seika Kaisha, Ltd.

Peri- and postnatal study on ME 1207, an oral antibiotic, was carried out with Sprague-Dawley rats. ME 1207 at dose levels of 90, 250 and 750 mg/kg/day was administered orally to dams from day 17 of gestation through day 20 of lactation, and its effects on parturition and nursing behavior of dams and growth development of postnatal offspring were investigated. The reference compound 0.1% CMC was given at 10 ml/kg in the same manner. In dams, soft stools were observed at the dose of 90 mg/kg and higher. Also decrease in food consumption, increase in water consumption and in adrenals weight were noted at the dose of 90 mg/kg and higher. Body weight gain, an increase in food consumption, cecum hypertrophy and an increase in kidneys weight were noted at the dose of 250 mg/kg and higher. But the gestation period, parturition and nursing behavior were normal in every dose group. ME 1207 did not suppress development of offspring. And there were no changes in viability, external appearance, differentiation, function of sensory organs, behavior, learning ability or reproductive performance attributable to the treatment with ME1207. From these results, no effect dose levels of ME 1207 were 90 mg/kg/day or less for general toxicity in dams and 750 mg/kg/day for dams' reproductive performance and for their offspring.