Cefpirome sulfateのラットにおける妊娠前 および妊娠初期投与試験

杉山 修, 田中 公一, 遠矢まゆみ, 五十嵐真一
渡部 一人, 渡辺 園子, 辻 紘一郎, 熊谷 泰憲*

中外製薬株式会社 安全性研究所

*日本ルセル株式会社 研究開発本部

FERTILITY STUDY OF CEFPIROME SULFATE IN RATS

Osamu SUGIYAMA, Koichi TANAKA, Mayumi TOYA, Shinichi IGARASHI,
Kazuto WATANABE, Sonoko WATANABE, Koichiro TSUJI
and Yasunori KUMAGAI*

Toxicology Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.,
14016 Nakaminowa, Minowa-machi, Kamiina-gun, Nagano 339-46, Japan

*Research and Development Division, Nippon Roussel K. K.

1-21, Muromachi 4-chome, Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo 103, Japan

Accepted September 5, 1990

Abstract A fertility study was performed in rats by intraperitoneal administration of cefpirome sulfate (CPR) at dose levels of 0 (control), 200, 400 and 800 mg/kg/day. Male rats were treated for 60 days before mating and during the mating period. Female rats were administered the substance from 14 days before mating to day 7 of pregnancy. The females were sacrificed on day 21 of pregnancy for examination of their fetuses.

No animal died during the administration period. Loose feces were observed in both male and female animals in the 400 and 800 mg/kg/day groups. Body weight gain was suppressed in both male and female animals in the 800 mg/kg/day group and in male animals in the 400 mg/kg/day group. There were no significant differences in food and water intakes between treated and control groups. Autopsy revealed the enlargement of the caecum in males in the 200, 400 and 800 mg/kg/day groups. The kidney and adrenal weights were significantly increased in males in the 200, 400 and 800 mg/kg/day groups.

連絡先: ☎103 東京都中央区日本橋室町4丁目1-21

日本ルセル株式会社 研究開発本部 熊谷 泰憲

Fertility and reproductive ability in both sexes, and estrus cycles in female rats were not affected by administration of CPR. There were no lethal effect and growth-inhibiting or teratogenic effects on the embryos and the fetuses.

The results suggest that the non-effective dose level of CPR was lower than 200 and 200 mg/kg/day for general toxicity in male and female parent animals respectively, 800 mg/kg/day for reproductive ability in parent animals and in embryos and fetuses.

Key words : Antibiotic, cefpirome sulfate, CPR, fertility study, rat.

緒 言

Cefpirome sulfate（以下CPR）はドイツ・ヘキスト社およびフランス・ルセルユクラフ社で共同開発された広範な抗菌スペクトルと強い抗菌作用を有するセフェム系抗生物質である。今回、CPRの安全性を確かめる試験の一環として、ラットの妊娠前および妊娠初期に腹腔内投与し、親動物の生殖機能および胎児に及ぼす影響を検討したので報告する。

実験材料および方法

1. 被験物質

CPR（Lot No. 5 T）はヘキスト社で合成されたものを使用した。

2. 使用動物および飼育条件

中外製薬株式会社実験動物センターで繁殖・育成されたWistar-Imamichi系ラット(SPF)を1週間以上予備飼育した後、雌雄とも各群20匹を雄7～8週齢、雌8～12週齢で実験に供した。

動物は室温 24 ± 2 ℃、湿度50～60%，14時間照明（5時点灯，19時消灯），換気回数12～15回/時に設定されたbarrier system動物室内で，金属製ケージに1ケージあたり投与前は9～11匹，投与期間および妊娠期間中は4～5匹のラットを収容して飼育した。固型飼料（CE-2，日本クレア(株)）および水道水を自由に摂取させた。

3. 投与経路，投与量および試験群の構成

投与経路については，静脈内投与による連続投与は技術的に困難と考え，臨床適用経路である静脈内投与の代替法として腹腔内投与を採用した。投与量については，本試験に先立つ予備試験の結果を参考にして設定した。すなわち，CPRの800 mg/kg/dayを非妊娠成熟雌ラットに連続11日間および400，800 mg/kg/dayを妊娠ラットに妊娠7～11日の間投与した結果，非妊娠および妊娠ラットの800 mg/kg/day投与により一過性のライジング，下腹部の汚れ等の症状および盲腸の拡張が認められた。以上の結果，連続投与可能な最大量と考えられた800 mg/kg/dayを最高用量とし，以下公比2として減じた400，200 mg/kg/dayと溶媒のみを投与した対照群の計4群を設けた。

Fertility study of cefpirome sulfate in rats

4. 投与液の調製および投与方法

被験物質はCefpiromeとして算出し、20%、10%および5%溶液を調製した。炭酸ナトリウム（半井化学薬品）を所定量のCefpirome sulfateのモル数に2%増加分を加えて、注射用蒸留水に溶解し媒体とした。いずれも用時に調製し、0.22 μ m孔のミリポアフィルターを用いて濾過滅菌後使用した。

投与にあたっては、動物の最新の体重測定値から投与液量を算出し、雄については交配前60日以上および交尾成立後の剖検直前まで、雌については交配前14日以上および妊娠7日までの毎日1回腹腔内投与した。

5. 交配

交配に先立ち膣垢像による性周期検査を行い、発情前期を示した雌を同一群内の雄と1対1で終夜同居させた。翌朝、膣垢中に精子の確認された雌を交尾成立とみなし、その日を妊娠0日として起算した。

6. 観察および検索方法

1) 親動物の観察

すべての動物について毎日一般状態を観察するとともに、雄については週2回、雌については投与0, 2, 4, 7, 10, 13日、同居直前と妊娠1, 3, 5, 7, 9, 12, 15, 18, 21日に体重測定を行った。また、投与開始4日前から交尾成立時まで雌全例について毎日膣垢像を検査して、性周期に対する影響を検討した。摂餌量および飲水量を雄では投与開始日から9週間、毎週3日間連続して、雌では投与1~13日および妊娠0~9日の毎日測定した。

雄を投与開始後71日に、雌を妊娠21日の午前中にエーテル吸入あるいは頸椎脱臼法により致死させ、諸臓器の肉眼的病理検査および肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、精のう（凝固腺を含む）、前立腺（腹葉）について湿重量（実重量）の測定を実施し、その体重比（相対重量）を算出した。

2) 胎児の観察

交尾の確認された雌を妊娠21日に開腹し、黄体数、着床数、死胚芽数、死亡胎児数および生存胎児数を調べ、生存胎児については性別を判定した後、個体別に体重および胎盤重量を測定し、外形異常の有無を検査した。エーテル吸入法により致死させた後、1腹につき原則として雌雄各2匹についてBouin液で固定した後、実体顕微鏡下で頭部および腹部をWilson法（Wilson, 1965）により、胸部を顕微解剖法（西村, 1974）により内臓検査を実施した。残りの胎児についてはメタノール固定後、Dawson法（Dawson, 1926）の変法によりAlizarin red S染色標本作製し、骨格形成異常および変異を観察し、さらに骨化進行の指標として仙尾椎体数を調べた。

7. 統計学的処理

雌雄親動物の体重、摂餌量、飲水量、臓器重量、雌親動物の黄体数、着床数、生存胎児数、生存胎児体重、胎盤重量、仙尾椎体数については分散分析を行った後、Studentのt検定ま

たはAspin-Welchの検定を実施した。その他、交尾率、着床率、死胚芽・死亡胎児出現率、授・受胎率および外形、内臓、骨格異常の各出現率については χ^2 検定あるいはFisherの直接確率計算法を用いて、それぞれ対照群と各CPR投与群との差の有意性を5%および1%の水準で判定した。なお、胎児に関する測定値は原則として一腹を単位として集計した。

実験成績

1. 親動物

1) 一般状態

試験期間を通じて死亡は認められなかった。

対照群、400および800 mg/kg/day投与群の雌雄のほぼ全例で毎投与直後から数分後に挙尾を伴う一過性のライジング症状がみられた。症状の程度は対照群および800 mg/kg/day投与群で強く、400 mg/kg/day投与群では軽度であった。また、軟便が800および400 mg/kg/day投与群の雌雄で投与期間中にそれぞれ頻発および散発した。

2) 体重推移

雄の体重の推移をFig. 1, 雌の体重の推移をFig. 2にそれぞれ示した。

Fig. 1. Changes of body weight in male rats treated intraperitoneally with CPR.

*, **: Significantly different from control ($P < 0.05$, 0.01).

Fertility study of cefpirome sulfate in rats

Fig. 2. Changes of body weight in female rats treated intraperitoneally with CPR from day 14 of pre-mating to day 7 of pregnancy.

*, **: Significantly different from control ($P < 0.05$, 0.01).

雄では、400 mg/kg/day以上の投与群で用量に依存して徐々に体重増加が抑制され、投与8日から対照群との間に有意差が認められた。雌では、800 mg/kg/day投与群で妊娠期間を通じて、400 mg/kg/day投与群で妊娠21日にそれぞれ対照群と比べて有意な低値がみられた。しかし、各群の妊娠期間中の体重増加量には対照群との間に差はみられなかった。

3) 摂餌量および飲水量

雌雄ともに、各CPR投与群の摂餌量および飲水量には対照群との間に差はなかった。

4) 剖検および臓器重量

雄の臓器重量をTable 1に、雌の妊娠21日における臓器重量をTable 2に示した。

剖検では、盲腸の拡張が各CPR投与群の雄で観察され、その発現例数および程度に用量との関連が認められた。また、400および800 mg/kg/day投与群の雄でそれぞれ8および16例に精巣上体尾部周囲の脂肪織の茶褐色の変色を観察された。さらに、肝臓辺縁部の肥厚が対照群を含む各群に散見された。腎盂拡張あるいは腎臓・膀胱結石が各群の雌雄で散見されたが、これらは対照群にも認められ、かつその出現率に用量との関連はみられなかった。

臓器重量の測定では、雄の200 mg/kg/day以上の投与群で腎臓および副腎重量の増加が実・相対重量に共通して認められた。精巣および精巣上体の実重量が200 mg/kg/day以上

の投与群で有意な低値を示し、肉眼的に精巣の小型が400および800 mg/kg/day投与群の5および6例に、精巣上体の小型が400 mg/kg/day投与群の2例にみられたが、これらの相対重量には対照群との間に有意差は認められなかった。その他、雄の肝臓、脾臓および精のうに重量変動が散見されたが、これらは実重量の低値あるいは相対重量の高値のいずれか一方のみの変動もしくは用量との関連を欠く変動であった。雌では400 mg/kg/day投与

Table 1. Organ weights of male rats treated intraperitoneally with CPR for 10 weeks.

Dose (mg/kg/day)		Control	200	400	800
No. of animals examined		20	20	20	20
Liver	(g)	21.32±1.52	22.86±2.46*	22.40±2.41	22.16±2.45
	(mg %)	4049±306	4404±397**	4556±364**	4617±438**
Spleen	(g)	1.063±0.147	1.020±0.167	0.989±0.152	1.079±0.120
	(mg %)	201±25	196±25	201±29	226±30**
Kidneys	(g)	4.220±0.428	4.559±0.456*	4.595±0.485*	4.408±0.525
	(mg %)	800±66	878±59**	935±80**	918±96**
Adrenals	(g)	0.0590±0.0044	0.0633±0.0071*	0.0646±0.0067**	0.0733±0.0103**
	(mg %)	11.2±0.9	12.2±1.2**	13.1±1.2**	15.3±1.9**
Testes	(g)	3.615±0.227	3.387±0.275**	3.277±0.544*	3.267±0.442**
	(mg %)	686±41	656±73	669±113	684±107
Epididymides	(g)	1.037±0.061	1.006±0.071	0.974±0.105*	0.963±0.088**
	(mg %)	197±12	194±15	199±23	201±23
Seminal vesicles	(g)	2.111±0.190	1.905±0.350*	1.952±0.260*	1.816±0.193**
	(mg %)	402±46	366±60*	398±52	380±47
Prostate	(g)	0.588±0.104	0.607±0.109	0.560±0.067	0.534±0.086
	(mg %)	111±19	117±16	114±13	112±19

Values represent Mean ± S.D.

*, **: Significantly different from control (P<0.05, 0.01).

Table 2. Organ weights of female rats treated intraperitoneally with CPR from day 14 of pre-mating to day 7 of pregnancy.

Dose (mg/kg/day)		Control	200	400	800
No. of animals examined		20	20	20	20
Liver	(g)	18.56±2.40	18.41±2.40	17.80±2.21	18.29±2.35
	(mg %)	4097±405	4087±503	4133±482	4256±500
Spleen	(g)	0.856±0.159	0.889±0.109	0.906±0.313	0.849±0.147
	(mg %)	189±33	197±24	212±84	198±33
Kidneys	(g)	2.255±0.192	2.326±0.211	2.334±0.259	2.216±0.214
	(mg %)	498±30	517±56	542±51**	517±54
Adrenals	(g)	0.0704±0.0094	0.0747±0.0074	0.0738±0.0100	0.0715±0.0068
	(mg %)	15.6±2.0	16.6±1.6	17.2±2.5*	16.7±1.4

Values represent Mean ± S.D.

*, **: Significantly different from control (P<0.05, 0.01).

Fertility study of cefpirome sulfate in rats

群の副腎の相対重量に有意な高値がみられたに過ぎなかった。

5) 雌の性周期

雌の性周期検査の成績をTable 3に示した。

投与前4日間の検査では全例で性周期の回帰がみられ、投与開始後、200, 400および800 mg/kg/day投与群のそれぞれ4, 1および1例で10~18日間の連続した休止期像が観察されたほかは、全例で4日ないし5日周期の性周期を回帰した。

2. 交配成績

交配成績をTable 3に示した。

交尾率は各群とも100%であった。このうち、200 mg/kg/day投与群の1 pairを除く全例で妊娠が成立した。

Table 3. Rhythmicity of estrus cycles and reproductive ability in rats treated intraperitoneally with CPR.

Dose (mg/kg/day)	Control	200	400	800
Rhythmicity of estrus cycles				
No. of females examined	20	20	20	20
No. of females observed regular cycles (%)	20(100.0)	16(80.0)	19(95.0)	19(95.0)
Reproductive ability				
No. of mated	20	20	20	20
No. of copulated	20	20	20	20
No. of pregnant	20	19	20	20
Copulated/Mated (%)	100	100	100	100
Pregnant/Copulated (%)	100	95	100	100

3. 胎児に及ぼす影響

1) 子宮内観察

同一群内の雄との同居で交尾および妊娠が成立し、妊娠21日に帝王切開された母体の子宮内観察の結果をTable 4に示した。

CPR投与による着床率の低下はいずれの投与群にも認められなかった。しかしながら、対照群の黄体数と着床数は17.8と16.2であったのに対し、400および800 mg/kg/day投与群ではそれぞれ15.8と13.7および16.1と14.1と有意な低値を示し、400 mg/kg/day投与群では生存胎児数も若干低下した。死胚芽と死亡胎児の合計の出現率には各CPR投与群と対照群との間に差は認められず、各群の性比に片寄りはいみられなかった。

生存胎児の体重および胎盤重量はCPR投与により低下せず、400 mg/kg/day投与群の雄の生存胎児体重がむしろ対照群に比して有意な高値を示した。

2) 胎児の外形および内臓検査

外形および内臓検査の結果をTable 5に示した。

Table 4. Prenatal effects of CPR on fetuses(F1) from rats(P) treated intraperitoneally from day 14 of pre-mating to day 7 of pregnancy.

Dose (mg/kg/day)	Control	200	400	800
No. of dams	20	19	20	20
No. of corpora lutea	356 (17.8±1.77)	326 (17.2±2.32)	316 (15.8±2.02)**	322 (16.1±1.99)**
No. of implantations	323 (16.2±2.11)	302 (15.9±2.11)	273 (13.7±3.08)**	282 (14.1±2.15)**
Implantation rate (%)	90.7	92.7	85.6	88.0
No. of resorbed or dead fetuses (%)				
Total	59(17.5)	55(18.6)	49(16.9)	34(11.8)
Resorptions	51	48	47	34
Dead fetuses	8	7	2	0
No. of live fetuses	264 (13.2±2.07)	247 (13.0±3.42)	224 (11.2±2.78)*	248 (12.4±2.33)
Sex ratio (Female/Male)	0.90	0.90	1.15	0.98
Body weight of live fetuses (g)				
Male	5.27±0.176	5.34±0.189	5.46±0.310*	5.31±0.148
Female	4.95±0.211	4.98±0.179	5.08±0.284	4.93±0.201
Placental weight (mg)	430±32.5	426±27.9	434±60.4	431±64.6

Values represent Total number or Mean ± S.D.

*, ** : Significantly different from control (P<0.05, 0.01).

Table 5. External and visceral findings in fetuses(F1) from rats(P) treated intraperitoneally with CPR from day 14 of pre-mating to day 7 of pregnancy.

Dose (mg/kg/day)	Control	200	400	800
External finding				
No. of fetuses examined (litters)	264(20)	247(19)	224(20)	248(20)
No. of litters with malformed fetuses	1	0	0	0
No. of fetuses with malformation (%)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cleft palate	1	0	0	0
Visceral finding				
No. of fetuses examined (litters)	80(20)	73(19)	76(20)	78(20)
No. of litters with abnormal fetuses	1	1	1	0
No. of fetuses with abnormality (%)	1(1.3)	1(1.4)	1(1.3)	0(0.0)
Ventricular septal defect, unilateral anophthalmia with microphthalmia	1	0	0	0
Unilateral microphthalmia	0	1	0	0
Ventricular septal defect	0	0	1	0

Fertility study of cefpirome sulfate in rats

外形異常としては口蓋裂が対照群の1例にみられたのみであり、内臓異常としては心室中隔欠損、小眼球症および無眼球症の複合が対照群の1例に、片側性小眼球症が200 mg/kg/day投与群の1例に、心室中隔欠損が400 mg/kg/day投与群の1例にみられた。

3) 骨格検査

骨格検査の結果をTable 6に示した。

骨格異常として、対照群でみられた口蓋裂例において、口蓋突起の形成不全、上後頭骨と前・後肢骨の骨化遅延、胸骨核分離および腰椎体の変形の複合がみられたほか、仙尾椎の変形が対照群の他の1例に、頸椎弓の骨化遅延が200 mg/kg/day投与群の1例に、頸椎弓の癒合が200, 400および800 mg/kg/day投与群の2, 1および3例に、頸椎弓の分離が200 mg/kg/day投与群の1例に、肋骨の癒合と分枝、胸椎体の変形と欠損および胸椎弓の癒合と欠損の複合が800 mg/kg/day投与群の1例にそれぞれみられた。

骨格変異として、腰肋骨、胸骨核の骨化遅延および胸骨核の非対称が対照群を含む各群にみられたが、これらの出現頻度はCPR投与により増加しなかった。

Table 6. Skeletal findings (abnormality, variation and ossification) in fetuses(F1) from rats(P) treated intraperitoneally with CPR from day 14 of pre-mating to day 7 of pregnancy.

Dose (mg/kg/day)	Control	200	400	800
No. of fetuses examined (litters)	184(20)	174(19)	148(20)	170(20)
Skeletal abnormality				
No. of fetuses with skeletal abnormality (%)	2(1.1)	3(1.7)	1(0.7)	5(2.9)
Multiple abnormalities in cleft palate ^a	1	0	0	0
Multiple abnormalities ^b	0	0	0	1
Fusion of cervical vertebral arches	0	2	1	3
Splitting of cervical vertebral arch	0	1	0	1
Delayed ossification of cervical vertebral arches	0	1	0	0
Deformation of sacrococcygeal vertebrae	1	0	0	0
Skeletal variation				
No. of fetuses with lumber rib (%)	72(39.1)	49(28.2)	32(21.6)	58(34.1)
No. of fetuses with delayed ossification of sternebrae (%)	32(17.4)	15(8.6)	11(7.4)	17(10.0)
No. of fetuses with asymmetrical sternebrae (%)	1(0.5)	3(1.7)	2(1.4)	1(0.6)
Ossification				
No. of sacrococcygeal vertebrae	11.7±0.5	11.6±0.7	11.4±0.7	11.2±0.6**

Values represent Total number or Mean ± S.D.

^a: Palate agenesis, delayed ossification of supraoccipital bone, fore-and hind limbs, splitting of sternebrae, and deformation of lumber vertebral bodies.

^b: Fusion and bifurcation of ribs, deformation and absense of thoracic vertebral bodies, and fusion and absense of thoracic vertebral arches.

** : Significantly different from control (P<0.01).

胎児発育の指標の1つとして調べた仙尾椎体数では、800 mg/kg/day投与群で有意な低値を示した。

考 察

新規セフェム系抗生物質であるCPRの200, 400および800 mg/kg/dayをラットの妊娠前および妊娠初期に腹腔内投与し、雌雄ラットの生殖機能ならびに胎児に及ぼす影響について検討した。

1. 親動物に及ぼす影響

CPR投与により死亡は発現しなかった。

400 mg/kg/day以上の投与により、雌雄とも毎投与直後から数分後に挙尾を伴う一過性のライジング症状がみられ、その程度は800 mg/kg/day投与群でより強かった。しかし、同様の症状は対照群においてもみられ、その程度も800 mg/kg/day投与群と同等であったことから、これらは高張液（生理食塩液に対する浸透圧比3.0～5.3）である溶媒投与の刺激に起因したものであり、CPRとは関連しない変化と考えられた。また、800および400 mg/kg/day投与群の雌雄で、投与期間中軟便が観察された。

体重は、400 mg/kg/day以上の投与群の雄および800 mg/kg/day投与群の雌で投与を重ねるにしたがって徐々に増加抑制がみられた。しかし、雌の投与終了後の妊娠期間においては対照群とほぼ同様の増加を示した。

各投与群の摂餌量および飲水量には雌雄とも対照群との間に差はみられなかった。

剖検では、CPR投与に起因する変化として、200 mg/kg/day以上の投与により雄においてのみ盲腸の拡張が認められた。これは、雄では雌に比較して長期間投与した事、雌では剖検の前に約2週間の休薬期間のあった事による差と考えられた。盲腸の拡張および前述の軟便は、他のセフェム系抗生物質を投与した試験（古橋ら, 1983）においてもみられており、この種の薬剤投与により一般的に認められるラットの腸内細菌叢の変化に基づく所見と考えられた。また、400 mg/kg/day以上の投与群で精巢上体尾部周囲脂肪組織の茶褐色の変色が観察されたが、これはCPRの色素の沈着によるものと考えられ、周囲の組織の実質には何らの肉眼的変化も認められておらず、毒性学上特に問題となる変化とは考えられなかった。肝臓辺縁部の肥厚は高張液である溶媒投与の刺激に起因した変化と推察された。なお、腎盂拡張あるいは腎臓・膀胱結石が雌雄で散見されたが、その出現頻度からみて、本系統ラットの遺伝的素因に基づく偶発所見と考えられた。

臓器重量測定では、200 mg/kg/day以上の投与により、雄で腎臓および副腎重量の増加が認められた。腎臓重量の増加については前述のセフェム系抗生物質を投与した試験（古橋ら, 1983）においても認められており、本薬特有の変化ではなかった。また、副腎重量の増加については非特異的ストレスにより起こることが知られており（Selye, 1936; 小島ら, 1984）、薬物の大量投与に伴うストレスに起因した変化と推察された。各CPR投与群の雄でみられた精巢および精巢上体重量の低値は、実重量のみにみられ、相対重量では対

Fertility study of cefpirome sulfate in rats

照群との間に差がみられなかったことから、これらの群で対照群に比して体重が低値であったことを反映した変動と考えられた。なお、各CPR投与群の交尾率および授胎率はいずれも良好な成績を示したことから、精子形成能を含めたこれら生殖器官の機能に対する悪影響もなかったと考えられた。また、雄の精のうならびにその他雌雄でみられた臓器重量の変動は、実重量の低値あるいは相対重量の高値のいずれか一方の変動もしくは用量との関連を欠く変動であり、CPR投与による変動とは考えられなかった。

雌の性周期検査において、休止期の連続を示す例が各CPR投与群に散見されたが、その発現例数は少なく用量との関連もないことから、CPR投与の影響とは考えられなかった。

2. 交配に及ぼす影響

各CPR投与群の交尾率は100%であり、授・受胎率に及ぼす影響も認められなかった。

3. 胎児に及ぼす影響

CPR投与による着床率の低下ならびに死胚芽・死亡胎児出現率の増加は認められなかった。しかしながら、400および800 mg/kg/day投与群の黄体数および着床数が対照群に比べて有意な低値を示し、これに伴い400 mg/kg/day投与群で生存胎児数も若干低下した。しかし、これらの群の黄体数および着床数は本系統ラットの背景データの範囲にあり、むしろ対照群の値が高値を示したと考えられた。また、対照群と比較した減少の程度は軽度であり、用量依存性も認められないことから、CPR投与とは無関係な変動と考えられた。生存胎児の性比、体重および胎盤重量にCPR投与の影響は認められなかった。

胎児の外形異常は対照群の1例にみられたに過ぎず、内臓異常もCPR投与により増加しなかった。各群の骨格異常の出現率は低く、用量との関連もみられないことから、偶発所見と考えられた。骨格変異はCPR投与により増加しなかった。なお、胎児発育の指標の1つとして調べた仙尾椎体数が800 mg/kg/day投与群で対照群に比較して有意な低値を示した。しかし、当該群の胎児体重は対照群に比して低下しておらず、しかも、対照群と比較した仙尾椎体数の減少の程度は極軽度であり、背景データの範囲にあることから、この変動はCPR投与に起因したものとは考えられなかった。

要 約

CPRの200, 400および800 mg/kg/dayを雄ラットに60日間以上、雌ラットに14日間以上腹腔内投与し、さらに投与を継続しながら交配させ、雌では妊娠7日まで投与し、雌雄ラットの生殖機能ならびに胎児に及ぼす影響について検討した。

CPR投与により死亡は発現しなかった。症状としては、400 mg/kg/day以上投与した雌雄で、軟便が観察された。体重増加抑制が400 mg/kg/day以上投与した雄および800 mg/kg/dayを投与した雌で認められたが、摂餌量および飲水量には対照群との差はなかった。臓器検査では、盲腸の拡張ならびに腎臓および副腎重量の増加が200 mg/kg/day以上投与した雄に認められた。

雌雄ラットの交配成績および雌の性周期に対するCPR投与の影響はみられず、排卵抑制

および着床阻害も認められなかった。また、胚致死作用、胎児の発育抑制作用および催奇形作用は認められなかった。

以上の結果、本実験条件下におけるCPRの親動物に対する一般毒性学的無影響量は雄200 mg/kg/day以下・雌200 mg/kg/day、親動物の生殖機能ならびに胎児の発生に対する無影響量は800 mg/kg/dayと考えられた。

文 献

- Dawson, A. B. (1926) : A note on the staining of the skeleton of cleared specimens with alizarin red S. *Stain Technol.*, **1**, 123-124.
- 古橋忠和, 上原正己, 仲吉 洋 (1983) : Ceftazidimeの安全性に関する研究 (VI) ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験. *Chemotherapy*, **31**, Suppl. 3, 928-939.
- 小島 暁, 加藤正秀 (1984) : ラット振盪ストレス反復負荷の影響. *Exp. Anim.*, **33**(4), 529-533.
- 西村耕一 (1974) : マウスおよびラット胎仔の胸部内臓奇形観察のための顕微解剖法. 先天異常, **14**, 23-40.
- Selye, H. (1936) : A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, **138**, 32.
- Wilson, J. G. (1965) : Methods for administering agents and detecting malformations in experimental animals. *Teratology ; Principles and Techniques* (J. G. Wilson, and J. Warkany, ed). p. 262-277. University of Chicago Press, Chicago.