試　験　報　告　書

メトキシメタノールの経口投与によるラットの
反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

（試験番号：２Ｌ２９８）

株式会社三菱化成安全科学研究所

目 次

頁

1　要約 …… 1

2　材料と方法

2.1　被験物質 …… 2

2.2　試験動物 …… 2

2.3　動物飼育 …… 2

2.4　投与 …… 3

2.5　投与液の調製 …… 4

2.6　群構成 …… 4

2.7　反復投与毒性に関する観察・検査 …… 4

2.8　生殖・発生毒性に関する観察・検査 …… 6

2.9　統計学的解析 …… 9

3　結果

3.1　反復投与毒性 …… 10

3.2　生殖・発生毒性 …… 12

4　考察および結論 …… 15

5　文献 …… 18

図　表

付　表

写　真

1　要 約

メトキシメタノールをSD系ラットに反復投与した時の動物に及ぼす一般毒性学的影響および性腺機能、交尾行動、受胎および分娩等の生殖・発生に及ぼす影響を検討した。被験物質には46.73%のメトキシメタノールの他、メタノールが44.93%含まれる。

投与用量を12、60および300mg/kg（純度換算値はそれぞれ 5.6、28および140mg/kg）とし、雌雄とも交配前14日間および交配を経て雄は計44日間、雌は妊娠、分娩を経て哺育３日までの計41～47日間、反復経口投与した。１群の動物数は雌雄各10匹とした。対照群には溶媒（精製水）のみを投与した。

(1)　反復投与毒性

300mg/kg群において、雌雄ともに胃のびらん、潰瘍あるいは十二指腸の肥厚などの消化管障害および流涎が認められた他、雄で死亡、体重増加抑制および摂餌量減少が認められた。また、雄の血液学検査で赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度の減少、網赤血球数および血小板数の増加が、臨床化学的検査で総蛋白、アルブミン、カルシウムの減少およびA/G 比の増加が認められた。

60mg/kg 群においても、雄で胃の病理組織学的変化が認められた。

(2)　生殖・発生毒性

親動物の交尾率、受胎率、妊娠期間、出産率、分娩率、分娩および哺育行動に被験物質に起因すると考えられる変化は認められなかった。新生児の検査において、出産児数、生存児数、性比、出生率、新生児生存率、一般状態および体重に被験物質の影響は認められなかった。生後４日の新生児の内臓検査において、300mg/kg群で卵円孔開存の発現率に軽度の増加が認められた。外表および骨格検査では被験物質に起因すると考えられる異常は認められなかった。

以上の結果より、本試験条件下におけるメトキシメタノールの反復投与毒性に関する無影響量は雄が12mg/kg 、雌が60mg/kg 、生殖・発生毒性に関する無影響量は親動物に対して雌雄とも300mg/kg、児動物に対しては60mg/kg と考えられる。

2　材料と方法

2.1　被験物質

より提供されたメトキシメタノール（

ﾛｯﾄ番号：　　）を使用した。被験物質は下記の構造および組成を有する無色の液体である。本ロットについては投与開始前および投与終了後に分析し、安定であることを確認した。

化学名：　methoxymethanol

化学式：　CH_3OCH_2OH

構造式：　CH_3-O-CH_2-OH

組　成：	メトキシメタノール	46.73 ％
	メタノール	44.93 ％
	遊離酸	0.006％

2.2　試験動物

日本チャールス・リバー株式会社より1992年10月14日に入手したＳＤ系（Crj:CD）ラット(SPF) を使用した。

動物入荷後６日間馴化し、健康状態が良好なことを確認した後、雌雄とも８週齢で投与を開始した。投与開始前日に動物を体重別層化無作為抽出法により群分けした後、イヤーパンチを用いて群および個体を識別した。投与開始時の体重範囲は、雄が 278～ 309g 、雌が 186～ 215g であった。

2.3　動物飼育

2.3.1　飼育管理

馴化・検疫期間を含めた全飼育期間中、温度20～25℃、湿度40～70％R.H.、換気約12回／時、照明12時間（7:00～19:00)に自動調節された飼育室を使用した。

実験動物用床敷（ベータチップ：日本チャールス・リバー株式会社）を敷いたポリカーボネート製ケージ（265W×426D×200Hmm：トキワ科学器械株式会社）に、１ケージあたり馴化・検疫期間中は２匹（同性）、交配前投与期間中は１匹、交配期間中は雌雄各１匹、哺育期間は１腹で収容し、スチール製架台（４段）上で飼育し

た。ステンレス製の固型飼料用給餌器（トキワ科学器械株式会社）およびポリカーボネート製の給水瓶（700 ㎖：トキワ科学器械株式会社）を用いた。

ケージ（含床敷）、給餌器および給水瓶は、週１回の頻度でオートクレーブ滅菌したものと交換した。

2.3.2　飼料

オートクレーブ滅菌した実験動物用固型飼料（ＣＲＦ－１：オリエンタル酵母工業株式会社）を自由摂取させた。飼料は週１回の頻度で交換した。残留農薬等汚染物質の分析値が当社のＳＯＰで定めた濃度以下であることが保証された飼料を使用した。

2.3.3　飲水

５μｍのフィルター濾過後、紫外線照射した水道水を自由摂取させた。飲水は週１回の頻度で交換した。なお水道法に準拠した水質検査を定期的に行い、厚生省令56の別表に定める基準の範囲内であることを確認した。

2.4　投与

2.4.1　投与用量および設定理由

８週齢のＳＤ系ラットを用いて、予備試験を０、30、100 、300 および1000mg/kgの用量で行った結果、1000mg/kg で自発運動減少、不整呼吸、流涙などの症状および死亡が認められ、剖検では胃あるいは十二指腸のびらん、潰瘍が認められた。また、300mg/kgでも流涎および胃の変化が観察された。この結果を基に、本試験の高用量を300mg/kgとし、以下公比５で中用量を60mg/kg 、低用量を12mg/kg とした。この他に溶媒（精製水）のみを投与する対照群を設けた。

2.4.2　投与期間

雌雄とも交配前14日間、交配期間中およびその後雄は計画殺前日までの計44日間、雌は交尾成立後分娩を経て哺育３日までの計41～47日間、毎日１回、午前中に投与した。

2.4.3　投与方法

胃ゾンデを装着した注射筒を用いて強制経口投与した。投与液量は5ml/kgとし、至近測定日の体重を基に算出した。

2.5　投与液の調製

被験物質を精製水に溶解させ、所定の濃度の投与液を用時調製した。各投与液の濃度について当研究所において分析した結果、いずれの用量とも設定濃度に対して92.5～102.6%の値であったことから、調製法は妥当であると判断した。なお、調製に際し純度換算は行わなかった。

2.6　群構成

群　名	用　量 (mg/kg)	動物数（匹）	
		雄	雌
対 照 群	0	10	10
低用量群	12	10	10
中用量群	60	10	10
高用量群	300	10	10
	計	40	40

2.7　反復投与毒性に関する観察・検査

2.7.1　一般状態

全例について生死および外観・行動等について毎日観察を行った。死亡動物は発見後速やかに剖検した。

2.7.2　体重

雄は投与開始日（投与0日）およびその後毎週1回測定した。雌については投与開始日および交尾成立までは毎週1回、交尾成立後は妊娠0、7、14、20日および哺育0、4日に測定した。測定には電子上皿天秤（EB-3200S：株式会社島津製作所）を使用した。

2.7.3　摂餌量

雄は投与開始日から交配期間中を除き毎週1回、雌は交配前は毎週1回、交尾成立後は妊娠0、7、14、20日および哺育0、4日に風袋込み重量を測定し、各期間の摂餌量から1匹あたりの1日の平均摂餌量を算出した。測定には前記天秤を使用した。

2.7.4　血液学的検査

雄の全生存動物について、解剖日の前日より約21時間絶食させ、チオペンタールナトリウム（ラボナール：田辺製薬株式会社）の腹腔内投与による麻酔下で後大静脈より採血し、以下の項目について検査した。凝固阻止剤として、EDTA-2Kを用いた。

項　目	測定／算出法
(1) 赤血球数	シースフローDCインピーダンス検出法
(2) 白血球数	RF/DCインピーダンス検出法
(3) 血小板数	シースフローDCインピーダンス検出法
(4) ヘモグロビン濃度	SLSヘモグロビン法
(5) ヘマトクリット値	赤血球パルス波高値検出法
(6) 白血球百分率	Wright染色塗抹標本について測定
(7) 網状赤血球数	ｱﾙｺﾞﾝﾚｰｻﾞｰを用いたﾌﾛｰｻｲﾄﾒﾄﾘｰ法
(8) 平均赤血球容積(MCV)	(1)、(5)より算出
(9) 平均赤血球血色素量(MCH)	(1)、(4)より算出
(10) 平均赤血球血色素濃度(MCHC)	(4)、(5)より算出

測定機器
(1)～(5)：多項目自動血球分析装置（NE-4500：東亞医用電子㈱）
(6)：血液細胞自動分析装置（MICROX HEG-70A：立石電機㈱）
(7)：自動網赤血球測定装置（R-2000：東亞医用電子㈱）

2.7.5　臨床化学的検査

雄の全生存動物について、血液学的検査用と同時に採取した血液を室温で約30分間放置した後、3,000rpm、10分間遠心分離し、得られた絶食下の血清を用いて以下の項目について測定した。

項　目	測定／算出法
(1) ＧＯＴ(AST)	UV-Rate法(SSCC改良法)
(2) ＧＰＴ(ALT)	UV-Rate法(SSCC改良法)
(3) ＡＬＰ	p-ﾆﾄﾛﾌｪﾆﾙﾘﾝ酸基質法(GSCC改良法)
(4) γ-ＧＴＰ	γ-ｸﾞﾙﾀﾐﾙ･p-ﾆﾄﾛｱﾆﾘﾄﾞ基質法(SSCC改良法)
(5) 尿素窒素	酵素-UV法(Urease-GLDH法)
(6) グルコース	酵素-UV法(GK-G6PDH法)
(7) 総コレステロール	酵素法(CES-CO-POD法)
(8) トリグリセライド	酵素法(LPL-GK-G3PO-POD法)
(9) クレアチニン	Jaffe法
(10) 総ビリルビン	Jendrassik改良法
(11) 総蛋白	Biuret法
(12) アルブミン	BCG法
(13) Ａ／Ｇ比	(11)および(12)より算出
(14) カルシウム	O-CPC法
(15) 無機リン	UV法
(16) ナトリウム	イオン選択電極法
(17) カリウム	イオン選択電極法
(18) クロライド	イオン選択電極法

測定機器：自動分析装置（日立736-10形：㈱日立製作所）

2.7.6　病理学的検査

1）病理解剖検査

雄は投与44日、雌は哺育４日（投与41～47日）に、全生存動物について、チオペンタールナトリウム（ラボナール：田辺製薬株式会社）の腹腔内投与による麻酔下で腹大動脈切断により放血致死させ剖検した。ただし、未交尾の雌は交配終了後10日（投与31日）に剖検した。

2）器官重量

全生存動物について、剖検後に以下の器官の重量を測定した。測定には電子上皿天秤（ED-H60：株式会社島津製作所）を用いた。さらに、解剖日の体重を基に対体重比についても算出した。なお未交尾の雌のデータについては、解剖日が異なるため集計から除外した。

胸腺、肝臓、腎臓、精巣および精巣上体

3）病理組織学的検査

全生存動物について以下の器官を採取し、10％リン酸緩衝中性ホルマリン液（精巣および精巣上体はブアン液）にて固定後保存した。雌雄とも対照および高用量群の器官について、常法に従いヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し鏡検した。この結果、被験物質投与によると思われる変化が雌雄の胃、雄の副腎および十二指腸で認められたため、低および中用量群の当該器官についても検査を行なった。この他、剖検時に異常の認められた低および中用量群各１例の腎臓、肝臓および皮膚について検査した。

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胃、腸管（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、精巣、精巣上体、非妊娠雌の卵巣

2.8　生殖・発生毒性に関する観察・検査

2.8.1　生殖機能

交配前14日間の投与期間終了後、各群内で雄１匹対雌１匹の交配対を設け、７日間昼夜同居させ、毎日午前中に雌の膣垢を採取し、ギムザ染色して鏡検した。膣栓形成あるいは膣垢標本中に精子が認められた場合を交尾成立とし、その日を妊娠０日とした。高用量群の雌１例については、同居予定の雄が死亡したため、同群内の既に交尾が確認された雄と同居させた。交尾した対は雌雄を分離し、以後の検査に

供した。7日間の交配で低用量群の1対を除き他は全例が交尾したため、交尾能に被験物質の影響はないと判断し以後の交配は行わなかった。この間に交尾しなかった雌については雄と分離し、交配期間終了後10日（投与31日）に剖検し、卵巣を保存した。また、交尾しなかった雄については投与を続け、他の雄と同様に検査した。交配結果ならびに雌の妊娠状況から次の項目を算出した。

(1) 交尾所要日数：交配後、交尾成立までに要した日数

(2) 交尾が成立するまでに逸した発情期の回数

(3) 交尾率(%)　：（交尾動物数／同居動物数）×100

(4) 受胎率(%)　：（妊娠動物数／交尾動物数）×100

2.8.2　分娩・哺育状態

交尾が確認された雌については全例を自然分娩させた。午前9時の時点で分娩が終了している動物を分娩したとみなし、その日を哺育0日とした。分娩状態を観察した後、新生児を生後4日（哺育4日）まで哺育させ、一般状態、授乳、営巣、食児の有無等の哺育状態を毎日観察した。哺育4日の解剖時に卵巣、子宮を摘出して黄体数および着床数を検査した。これらの検査結果から次の項目を算出した。

(1) 妊娠期間　：　妊娠0日から出産が確認された日までの期間

(2) 出産率(%)　：（生存児出産雌数／妊娠雌数）×100

(3) 黄体数

(4) 着床数

(5) 着床率(%)　：（着床数／黄体数）×100

(6) 分娩率(%)　：（総出産児数／着床数）×100

2.8.3　新生児の観察・検査

1)　新生児の検査

哺育0日に生存児数、死亡児数、性別および外表異常の有無を検査した後、一般状態、死亡の有無を毎日観察した。死亡動物は食児等で検査に耐えないものを除き、ホルマリン・酢酸混合液により浸漬・固定し、実体顕微鏡下で内臓異常の有無を中心に剖検した。哺育0および4日の生存児数から、次の項目を算出した。

(1) 出生率(%)　：（出産確認時生存児数／総出産児数）×100

(2) 新生児生存率(%)：（哺育4日生存児数／出産確認時生存児数）×100

2) 体重

哺育0日および4日に1腹毎に雌雄単位でまとめて測定し、それぞれの平均値を算出した。また、哺育0日の体重を基に4日までの体重増加量を算出した。

3) 形態学的検査

全ての生存児について哺育4日に口腔を含む外表を検査した。その後各腹毎に、雌雄それぞれ約半数の生存児についてアリザリンレッドS骨格染色標本を作製し[1)]、対照群および高用量群について骨格異常の有無を検査した。残りの生存児については、ホルマリン・酢酸混合液で固定後内臓標本とし、対照群および高用量群について頭部をWilson氏法[2)]、胸部および腹部を顕微解剖法[3)]により内臓異常の有無を検査した。この結果、高用量群の卵円孔開存の発現率がやや高い傾向を示したため、中用量群についても内臓検査を実施した。

2.9　統計学的解析

計量的データについては、対照群と被験物質投与群間で多重比較検定法により統計学的有意性を検査した。すなわち、Bartlett法による等分散の検定を行い、分散が一様の場合は一元配置分散分析を行い、群間に有意な差が認められた場合で各群の例数が一定ならばDunnett 法、不定ならばScheffe 法により平均値を比較した。分散が一様でない場合はKruskal-Wallisの検定を行い、群間に有意差が認められた場合で各群の例数が一定ならばDunnett 型、不定ならばScheffe 型の順位和検定を行なった。ただし、一部の項目については、はじめにKruskal-Wallisの検定を行い、有意差が認められた場合に順位和検定を行った（下記＊印）。計数データについてはFisherの直接確率法により検定した。有意水準は５％以下とした（両側検定）。新生児に関するデータについては、各母動物毎に算出した平均値を統計単位とした。以下に検定の対象となる項目を示す。

(1)　多重比較検定

1）体重
2）体重増加量
3）摂餌量
4）血液学的検査
5）臨床化学的検査
6）器官重量
7）交尾所要日数*
8）交尾成立までに逸した発情期の回数*
9）妊娠期間*
10）黄体数
11）着床数
12）着床率*
13）分娩率*
14）新生児数
15）出生率*
16）新生児生存率*
17）新生児体重
18）生存児の骨格および内臓異常の発現率*

(2)　Fisherの直接確率法

1）交尾率
2）受胎率
3）出産率
4）性比（雄／雌）

3　結果

3.1　反復投与毒性

3.1.1　死亡動物

300mg/kg群の雄1例が投与14日に死亡した。その他に死亡は認められなかった。

3.1.2　一般状態（Table 1）

300mg/kg群において、投与後に軽度の流涎が雄では投与2日、雌では4日以降、ほぼ全例に継続して観察され、一部には投与直前から流涎し始める動物も認められた。また、雄の1例は13日に自発運動減少およびあえぎを示し、翌日に死亡した。雌の1例に投与12日から妊娠6日までラッセル音が観察された。

60mg/kg群においても流涎が雌雄とも少数例で観察されたが、ほとんどが投与期間を通して1～2回認められたのみであった。

その他、偶発性と考えられる所見として、頸部皮膚のびらんが 12mg/kg群の雄の1例で観察された。

3.1.3　体重（Fig. 1,2, Table 2-9）

雄の300mg/kg群において、投与7日以降、全投与期間にわたり体重増加抑制が認められた。雌では交配前、妊娠期間および分娩後とも対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

3.1.4　摂餌量（Fig. 3,4, Table 10-13）

雄の300mg/kg群において、投与7および14日に減少が認められ、その後の摂取量もやや低い値で推移した。雌では交配前、妊娠期間および分娩後とも対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

3.1.5　血液学的検査（Table 14,15）

300mg/kg群で赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度の減少、網赤血球数および血小板数の増加が認められた。

白血球百分率には対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

3.1.6　臨床化学的検査（Table 16）

300mg/kg群で総蛋白、アルブミンおよびカルシウムの減少およびA/G 比の増加が認められた。

その他に、300mg/kg群でクロライドの増加が認められたが、軽微な変化であるこ

とから、毒性学的意義に乏しい変化と考えられる。また、 12mg/kg群の総ビリルビンが低値を示したが、60および300mg/kg群では認められなかったことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

3.1.7　器官重量（Table 17,18）

雌雄ともいずれの器官においても対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

3.1.8　病理解剖検査（Table 24,26）

1）計画解剖動物

被験物質に起因すると考えられる変化が胃、十二指腸および副腎で認められた。

胃では、腺胃および前胃粘膜における潰瘍ないしびらんが300mg/kg群の雄3例および雌2例で、大小様々な結節形成が300mg/kg群の雄5例および雌4例で認められ、そのうち雄の1例では病変部の漿膜面が肝臓と癒着していた。また腺胃粘膜の全体的な白色化ないし粗造化が300mg/kg群の雄8例および雌7例で認められた。

十二指腸の拡張が300mg/kg群の雄6例で認められた。拡張した十二指腸では、内容物の滞留や粘膜面の変化は認められなかった。

副腎の腫大が300mg/kg群の雄1例で認められた。

その他、偶発病変として腎臓の腫大と褪色、肝臓の黄色化、皮膚のびらんがそれぞれ1例で認められた。

2）死亡動物

300mg/kg群の雄の死亡動物では、心房の拡張、肺のうっ血、胸腺の萎縮、腺胃粘膜における赤色斑および腸管の膨満が認められた。

3.1.9　病理組織学的検査（Table 25,26）

1）計画解剖動物

被験物質に起因すると考えられる変化が胃、十二指腸および副腎で認められた。

腺胃および前胃粘膜の潰瘍が300mg/kg群の雄5例および雌8例で認められた。潰瘍部は滲出した炎症性細胞と肉芽組織によって隆起し、中には大肉芽腫を形成するものや病変が筋層を貫通したものもあった。また腺胃では粘膜表層だけが剥離したびらんが 60mg/kg群の雄2例、300mg/kg群の雄3例および雌2例で、粘膜下織における炎症性細胞浸潤が300mg/kg群の雄9例および雌5例で、腺胃粘膜の腺上皮の限局性再生性変化が 60mg/kg群の雄3例、300mg/kg群の雄6例および雌5例で認めら

れた。この限局性の再生部粘膜は、正常の固有腺細胞と異なった好塩基性の腺上皮によって構成されていた。なお、これらの病変はいずれも前胃、腺胃の境界部周囲で好発していた。

十二指腸では、十二指腸粘膜の肥厚が300mg/kg群の雄6例で認められた。肥厚した粘膜は深い陰窩と丈の高い絨毛から構成されており、対照群の雄の十二指腸とは明らかな差が認められた。

副腎では、束状帯および網状帯の肥大が300mg/kg群の雄2例で認められた。この2例では胃における潰瘍が重篤であった。

その他、腎臓における尿細管上皮の好塩基性変化、肝臓における小葉辺緑性の脂肪化および限局性壊死、皮膚の潰瘍が観察されたが、1例ないし少数例の発現であり、明瞭な用量との関連も認められなかったことから、被験物質投与とは関連のない変化と考えられる。

2) 死亡動物

途中死亡動物では計画殺動物とほぼ同様の変化が認められ、腺胃粘膜における腺上皮の再生性変化、十二指腸における粘膜の肥厚、副腎における束状帯および網状帯の肥大が認められた。その他、肺のうっ血および水腫、胸腺の萎縮が認められた。

3.2 生殖・発生毒性

3.2.1 生殖機能（Table 19）

交尾が認められなかった交配対は 12mg/kg群で1対認められたのみで、交尾した雌はすべて妊娠し、交尾率および受胎率に被験物質の影響は認められなかった。また、交尾確認された交配対のほとんどが初回の発情期に交尾し、交尾所要日数にも有意な差は認められなかった。なお、交尾が認められなかった雌の卵巣に病理組織学的な変化は認められなかった。

3.2.2 分娩・哺育機能（Table 20）

12mg/kg群の母動物1例は新生児が1例で授乳行動が認められなかった。この新生児は翌日死亡した。その他の母動物については各群いずれも正常な分娩を示し、哺育行動にも異常は認められなかった。妊娠期間、出産率、黄体数、着床数、着床率および分娩率に対照群と被験物質投与群との間に有意な差はなかった。

3.2.3　新生児に及ぼす影響

1）生存率（Table 21）

各群で死産児および出生後の死亡が少数例観察されたが、出産児数、生存児数および性比、また、出生率および新生児生存率ともに対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

2）新生児の観察

いずれの群でも外表異常を示す新生児は認められなかった。出生日に授乳が認められない新生児が 12mg/kg群の２腹で各１例観察され、いずれも翌日死亡した。その他の新生児には異常は認められなかった。

3）体重（Table 22,23）

雌雄とも哺育０日および４日の体重、ならびにその間の体重増加量に対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

4）形態学的検査

(1)　骨格検査（Table 27）

対照群および300mg/kg群ともに骨格奇形は認められなかった。変異として過剰舌下神経孔、頸椎椎体横突孔閉鎖、第一頸椎腹結節骨化核分離、過剰胸骨分節、頸肋骨、14本肋骨（痕跡肋骨）および第13肋骨短小が観察されたが、対照群に比べ有意に増加した所見は認められなかった。なお、300mg/kg群の過剰胸骨分節の発現率が有意な低値を示したが、偶発的な変化と考えられる。

(2)　内臓検査（Table 28）

300mg/kg群において卵円孔開存の発現率に有意な増加が認められた。本所見は対照群では２腹で２例、 60mg/kg群では１腹で１例であったのに対し、300mg/kg群では６腹で10例と発現腹数もやや多かった。

その他、各群で胸腺頸部残留、心臓変形、動脈管開存、過剰冠状動脈口、冠状動脈口高位および腎盂拡張が観察されたが、300mg/kg群で有意な変化を示した所見はなかった。なお、 60mg/kg群の腎盂拡張の発現率が有意な高値を示したが、300mg/kg群では発現がみられなかったことから、被験物質投与とは関連のない変化と考えられる。

(3) 死亡動物の内臓検査（Table 29）

検査可能であった動物は、対照群より順次、1、3、2および9例であった。分娩確認日の死亡動物では、水頭症が300mg/kg群の1例に認められた。また、哺育1日以降の死亡動物では、動脈管開存が対照群および300mg/kg群でそれぞれ1例、腎盂拡張が 12mg/kg群の1例に認められた。いずれも少数例であることから、被験物質投与に起因したものではないと考えられる。その他、分娩確認日の死亡動物で卵円孔開存が 12mg/kg群の1例および300mg/kg群の2例、動脈管開存が300mg/kg群の4例で認められたが、これらは出産前後に死亡したため卵円孔あるいは動脈管が完全に閉鎖しなかったものと考えられる。

4　考察および結論

メトキシメタノールを 12 、60および300mg/kgの用量(純度換算値はそれぞれ5.6、28および140mg/kg) でSD系ラットの交配前14日間および交配を経て雄は計44日間、雌は妊娠、分娩を経て哺育３日までの計41～47日間、反復経口投与し、親動物に及ぼす一般毒性学的影響および性腺機能、交尾、受胎、分娩、哺育等の生殖・発生に及ぼす影響について検討した。被験物質には46.73%のメトキシメタノールの他、メタノールが44.93%含まれる。

(1)　反復投与毒性について

反復投与の影響として、胃のびらん、潰瘍および十二指腸の肥厚などの消化管障害が雄では60mg/kg 以上、雌では300mg/kg群で認められた。また、雄の300mg/kg群では死亡、体重増加抑制および摂餌量減少が認められ、血液学および臨床生化学的検査においても貧血性変化および血清蛋白の減少などの変化が認められた。この他に流涎が雌雄とも60mg/kg 以上の群で観察された。

一般状態観察で60mg/kg 以上の群の雌雄で認められた流涎については、投与直前から流涎し始める動物が散見されたこと、および病理学的検査で被験物質の刺激性が示唆されていることから、局所刺激性に起因した変化と考えられる。300mg/kg群の雄で認められた死亡動物には、死亡前日より一般状態の悪化がみられ、病理学的検査からは消化管障害の他、心房拡張、肺のうっ血および水腫が認められた。これらのことから、消化管障害による衰弱の後、循環障害を起こして死亡したものと推察される。

300mg/kg群の雄で認められた体重増加抑制および摂餌量減少については、胃のびらんおよび潰瘍などの消化管障害に起因した変化と考えられる。雌では体重および摂餌量に明瞭な変化は認められなかったが、消化管障害が雄に比べ軽度であったためと考えられる。

雄の血液学的検査において、300mg/kg群で赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロンビン濃度の減少および網赤血球の増加など貧血性変化が認められた。同群では胃のびらんおよび潰瘍が発現しており、病変部では持続的な出血が起こると考えられることから、これらの変化は出血に伴う二次的な変化と考えられる。血小板数の

増加については貧血に対する代償性の造血機能亢進が反映した結果と推察される。

雄の臨床生化学的検査において300mg/kg群で認められた総蛋白、アルブミン、カルシウムの減少およびA/G 比の変動については、消化管障害およびそれに伴う摂餌量減少に起因した低栄養性変化と考えられる。

病理組織学的検査の結果、胃のびらん、潰瘍および十二指腸の肥厚などの消化管障害が雄では60mg/kg 以上、雌では300mg/kg群で認められた。経口投与の場合、胃粘膜の障害は様々な物質で惹起され、その刺激の強さや持続時間によって炎症、びらんおよび潰瘍等、病変も様々である[4]。また胃粘膜の障害部では、しばしば代償性に腺上皮の再生が起こる[5]。十二指腸粘膜の過形成も、投与物質の直接的な増殖刺激や投与物質による粘膜障害後の修復等の要因で起こりうる[6]。今回の試験で認められた胃および十二指腸における一連の変化より、被験物質は胃および十二指腸に対して刺激性を有することが示唆される。また、これらの変化はホルムアルデヒドのラットへの経口投与で認められた変化と同様の所見であった[7]。被験物質はその構造から、酸性条件下では速やかにホルムアルデヒドおよびメタノールに分解すると考えられる。これらのことから、今回認められた消化管障害は、胃内に投与された被験物質から分解生成したホルムアルデヒドの作用によるものである可能性が考えられる。

副腎の束状帯および網状帯の肥大が300mg/kg群の雄2例で認められたが、これらの動物ではいずれも胃における潰瘍が重篤であったことから、ストレスによる二次的な変化である可能性が高いと考えられる。

(2) 生殖・発生毒性について

生殖機能検査の結果、雌雄とも交尾率、受胎率に異常はなく、交尾所要日数、妊娠期間、分娩、哺育行動にも被験物質の影響は認められなかった。また、黄体数、着床数、着床率、出産率、分娩率、出産児数、生存児数の検査からは被験物質の影響と考えられる変化は認められなかった。このことから、被験物質の親動物の生殖機能に対する影響はないと考えられる。

新生児の検査において、一般状態、出生率、新生児生存率および体重には対照群と被験物質投与群間で差は認められなかった。形態学的検査において、外表および骨格異常は認められなかったが、生後4日における卵円孔開存の平均発現頻度が対

照群の2.7%(2腹で2例）に対し、300mg/kg群では14.5%(6腹で10例）と有意な増加が認められた。しかしながら、同一ロットのSD系ラットを用いた他の試験では対照群の新生児の平均9.1%(3腹で5例）に卵円孔開存がみられ[8]、本所見は自然発生的にも比較的高率に観察される所見であることを示している。高用量群の発現頻度はこれをやや上回る程度であった。ヒトでは軽度の卵円孔開存が障害を現すのはまれであり[9]、さらに針孔状のものはヒトの約25%に残存がみられるといわれる[10]。本試験の300mg/kg群の新生児には卵円孔開存の発現率増加以外には特に異常な所見は観察されず、その毒性学的意義は明らかでない。

卵円孔開存は心臓の一次あるいは二次心房中隔の形成不全に基づく心臓中隔の異常である。被験物質から分解生成すると考えられるホルムアルデヒドについてはラットでの催奇形性の報告はないが[11-13]、被験物質に含まれるメタノールについては吸入でラット胎児に心臓中隔の異常である心室中隔欠損を起こすことが報告されている[14,15]。しかし、メタノールでは心臓の異常とともに種々の骨格変異の増加および周産期死亡の増加を伴っているのに対して、本試験の新生児には同様の変化は認められず、卵円孔開存の発現とメタノールの関連については明らかでない。なお、被験物質と類似の構造を有するメトキシエタノールもラットの胎児に心・血管系の異常を起こすことが報告されているが[16-18]、メトキシエタノールが毒性を示すにはアルコキシ酢酸型への代謝が必要といわれている[19,20]。被験物質から分解生成されると考えられるホルムアルデヒドおよびメタノールはともに生体内でギ酸に代謝されることから、被験物質からアルコキシ酢酸が生成し影響を及ぼす可能性は少ないものと考えられる。

以上のように、本試験では雄は60mg/kg 以上の群、雌は300mg/kg群で親動物に被験物質の刺激性に起因する消化管障害を主とした毒性変化が認められた。交尾、妊娠、分娩および哺育等の親動物の生殖機能には被験物質の影響は認められなかったが、300mg/kg群で新生児の卵円孔開存の発現頻度に軽度の増加が認められた。従って、本試験条件下における反復投与毒性に関する無影響量は雄が12mg/kg 、雌が60 mg/kg 、生殖・発生毒性に関する無影響量は親動物に対して雌雄とも300mg/kg、児動物に対しては60mg/kg と考えられる。

5 文献

1) Staples, R.E. and Schnell, V.L., Refinement in rapid clearing technic in the KOH-Alizarine red S method for fetal bone. Stein Techn. 39, 61(1964)

2) Wilson, J.G., Method for administering agents and detecting malformations in experimental animals : Teratology principles and techniques, ed. Wilson, J.G. and Warkany, J. (The Univ. of Chicago press, Chicago and London) p.262(1965)

3) 西村耕一, 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 Cong. Anom. 14, 23(1974)

4) P.Greves, M.B., Stomach : Histopathology of preclinical toxicity studies, Elsevier, Amsterdam, New York, Oxford, pp.305-308(1990)

5) 賀来 亨, 消化器・胃, 胃の炎症 胃炎, 新病理学各論(菊地 浩, 吉木 敬 編) 南山堂, 東京, pp.228-231(1992)

6) P.Greves, M.B., Small intestine : Histopathology of preclinical toxicity studies, Elsevier, Amsterdam, New York, Oxford, pp.346-348(1990)

7) Til, H.P. et al., Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats. Food Chem. toxicol. 27, 77(1989)

8) ジフェニルクレジルフォスフェートの経口投与によるラットの反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験, 株式会社三菱化成安全科学研究所(1993)

9) 安田 峰生, 西村 秀雄, 江崎 研一郎, 山村 英樹, I 心臓, 現代外科学大系 第8巻A 奇形I (木本 誠二 監修), 中山書店, 東京, p.128(1974)

10) Warkany, j., Atrial septal defect, Part Ⅷ Cardiovascular malformations, Congenital malformations, ed, Warkany, j. (Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago) p.480(1981)

11) Ma, T-H. and Harris, M.M., Review of the genotoxicity of formaldehyde. Mut. Res. 196, 37(1988)

12) Marks, T.A. et al., Influence of formaldehyde and sonacide(potenciated glutaraldehyde) on embryo and fetal development in mice. Teratology 22, 51(1980)

13) Saillenfait, A.M. et al., The effects of inhaled formardehyde on embryonal and fetal development in rats. Food Chem. Toxicol. 27, 545(1989)

14) Nelson, B.K. et al., Teratological assesment of methanol and ethanol at high inhalation levels in rats. Fund. Appl. Toxicol. 5, 727(1985)

15) メタノールのラットを用いた吸入催奇形性試験（胎仔器形成期投与試験), 株式会社三菱化成安全科学研究所(1986)

16) Nelson, B.K., Comparative inhalation teratogenecity of four industrial glycerol ether solvent in rats. Teratology 25, 64A(1984)

17) Toraason, M. et al., Electrocardiographic study of rat fetuses exposed to ethylene glycol mono methyl ether(EGME). Teratology 32, 33(1985)

18) Hanley, T.R. et al., Comparision of the teratogenic potentiol of inhaled ethylene glycol mono methyl ether in rats, mice, and rabbits. Toxicol. Appl. Phermacol. 75, 409(1984)

19) Yonemoto, J. et al., Effects of dimethoxyethyl phthalate, monomethoxyethyl phthalate, 2-methoxyethanol, and methoxyacetic acid on post implantation rat embryos in culture. Toxicol. Lett. 21, 97(1984)

20) Brown, N.A. et al., The teratogenicity of methoxyacetic acid in the rat. Toxicol. Lett. 22, 93(1984)

図　表

目　次

図　　頁

Fig. 1　体重（雄）…… 1

Fig. 2　体重（雌）…… 2

Fig. 3　摂餌量（雄）…… 3

Fig. 4　摂餌量（雌）…… 4

平均値表

Table 1　一般状態 …… 5

Table 2　体重（雄） …… 7

Table 3　体重（雌：交配前）…… 8

Table 4　体重（雌：妊娠期間）…… 9

Table 5　体重（雌：哺育期間）…… 10

Table 6　体重増加量（雄）…… 11

Table 7　体重増加量（雌：交配前）…… 12

Table 8　体重増加量（雌：妊娠期間）…… 13

Table 9　体重増加量（雌：哺育期間）…… 14

Table 10　摂餌量（雄）…… 15

Table 11　摂餌量（雌：交配前）…… 16

Table 12　摂餌量（雌：妊娠期間）…… 17

Table 13　摂餌量（雌：哺育期間）…… 18

Table 14　血液学的検査（雄）…… 19

Table 15　白血球百分率（雄）…… 20

Table 16　臨床化学検査（雄）…… 21

Table 17　器官重量 …… 23

Table 18　器官重量対体重比 …… 25

Table 19　生殖機能検査 …… 27

頁

Table 20　分娩成績 …… 28
Table 21　生存率 …… 29
Table 22　体重（F_1動物） …… 30
Table 23　体重増加量（F_1動物） …… 32
Table 24　剖検所見 …… 34
Table 25　病理組織学的検査 …… 35
Table 26　剖検所見および病理組織学的検査（死亡動物） …… 36
Table 27　新生児骨格検査 …… 37
Table 28　新生児内臓検査 …… 38
Table 29　死亡児内臓検査 …… 39

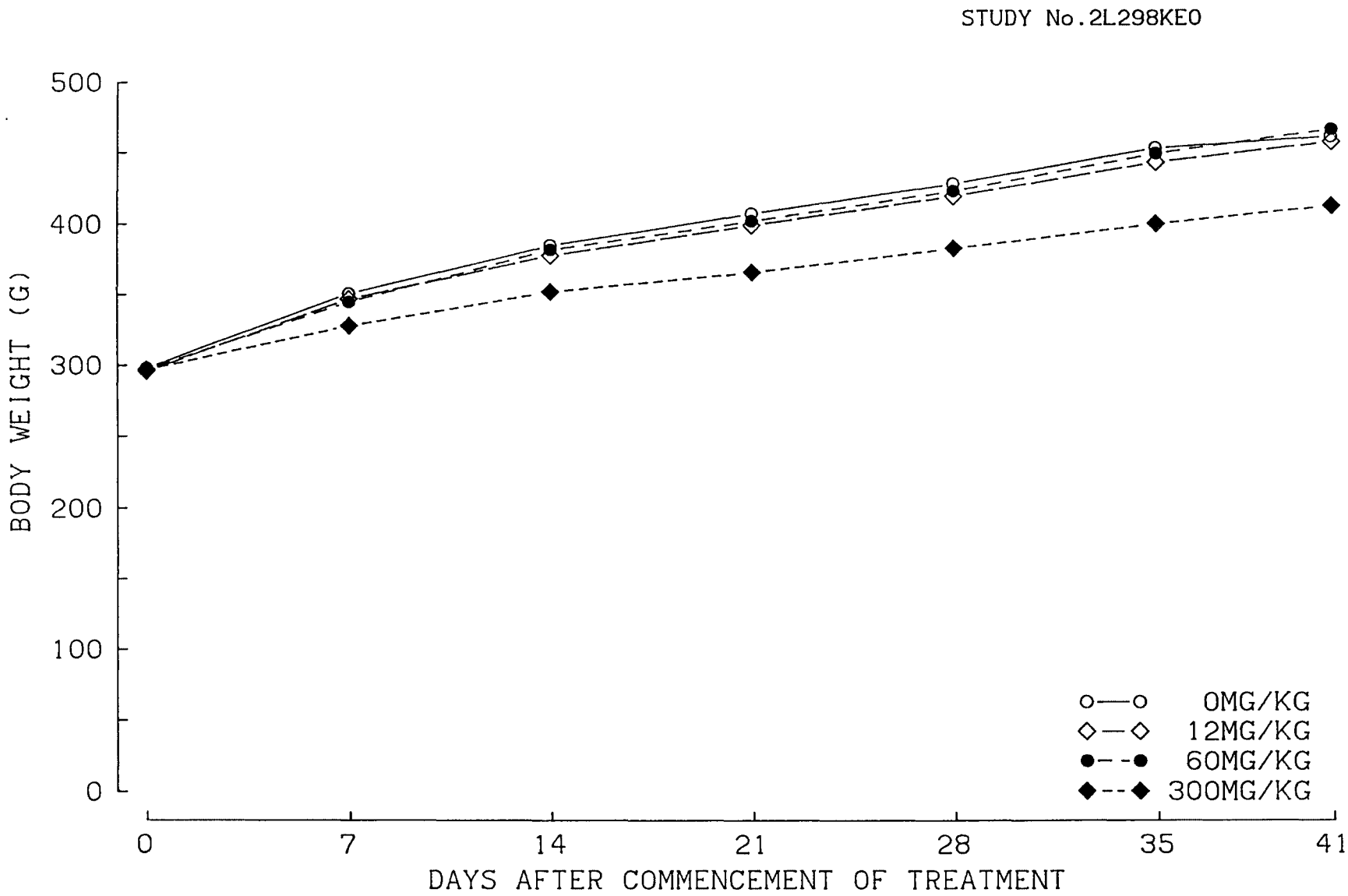

FIG.1 BODY WEIGHT (MALE)

STUDY No.2L298KE0

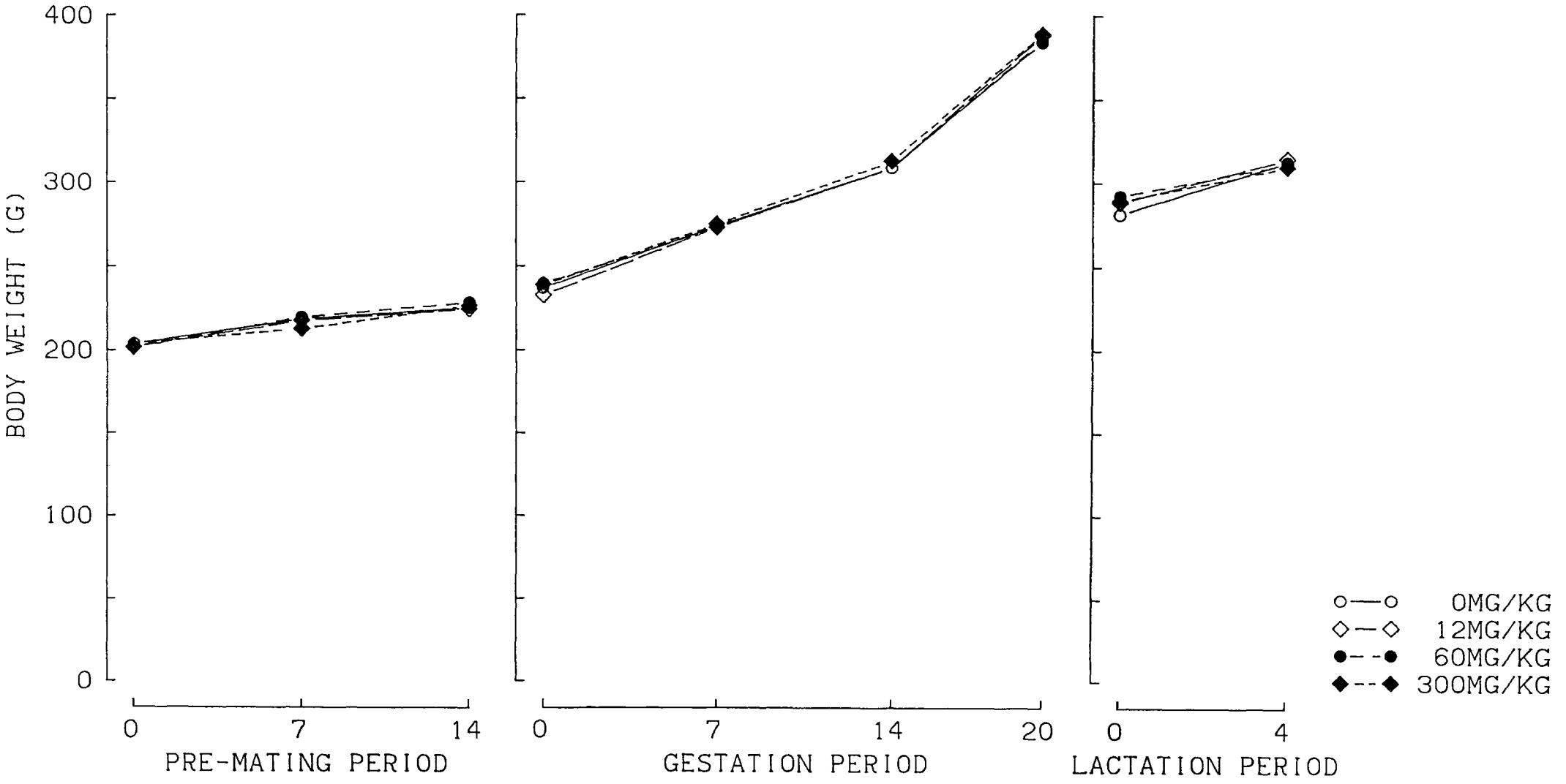

FIG.2 BODY WEIGHT (FEMALE)

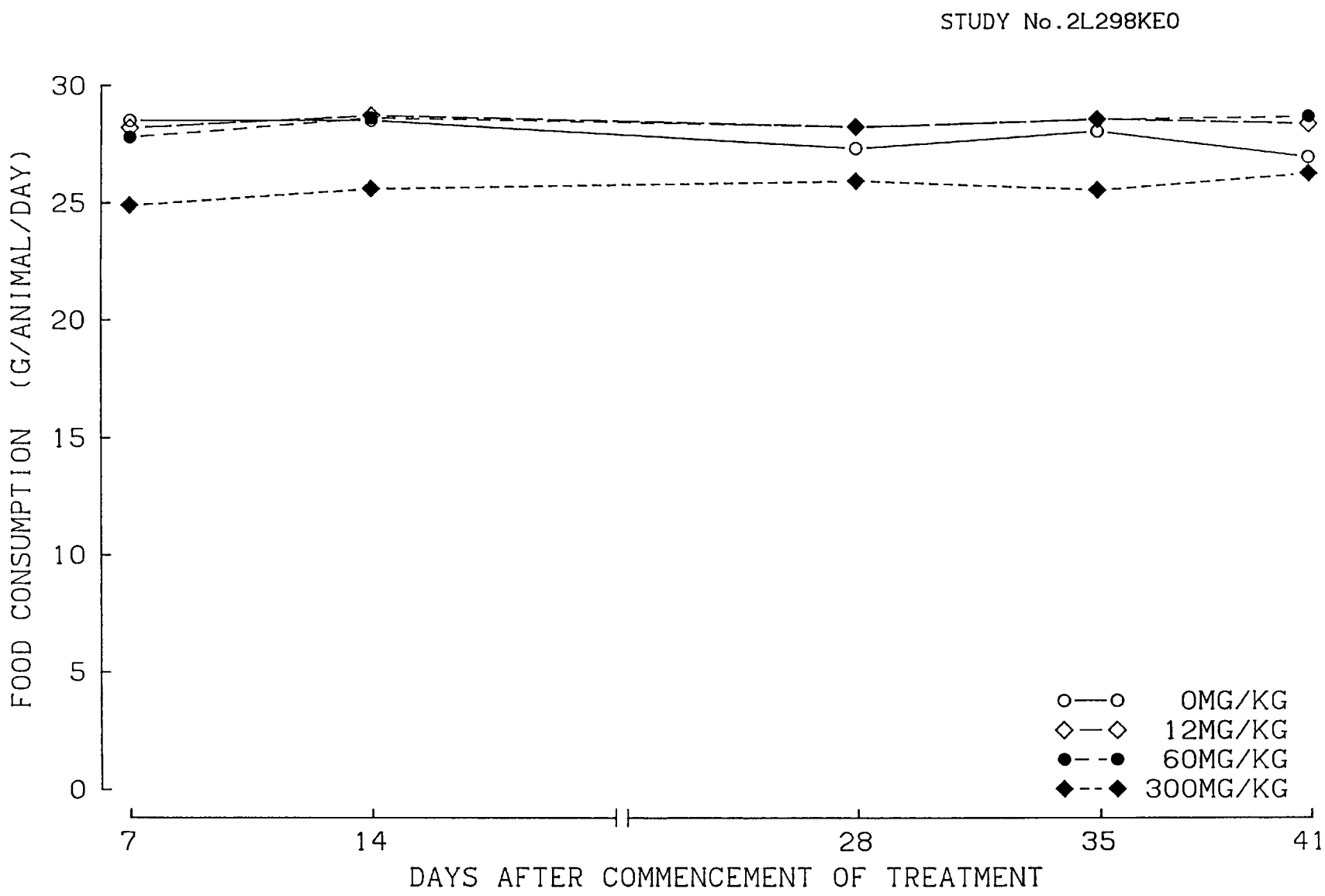

FIG.3 FOOD CONSUMPTION (MALE)

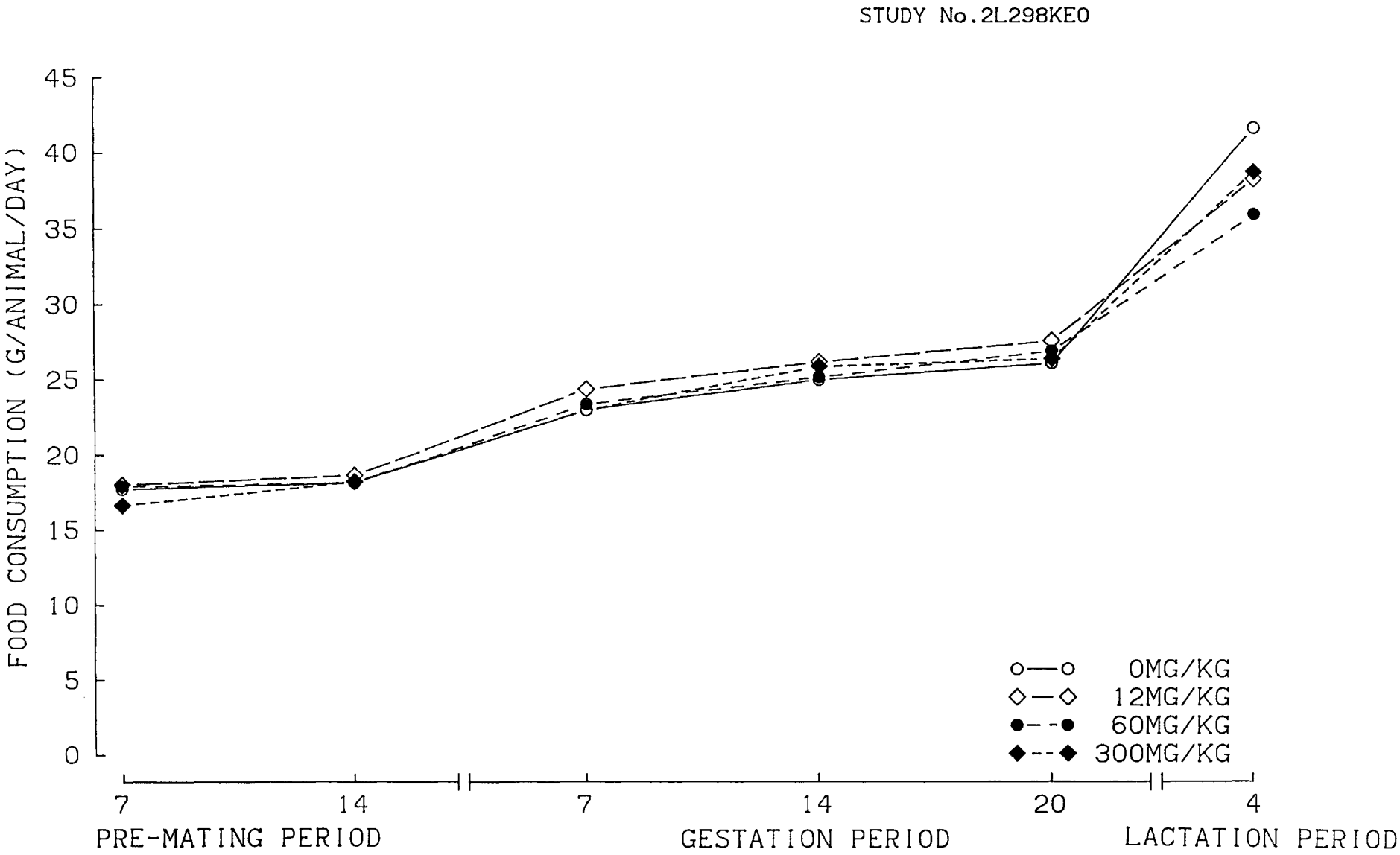

FIG.4 FOOD CONSUMPTION (FEMALE)

TABLE 1 - M
TOTAL INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL
SEX : MALE

DOSE LEVEL (mg/kg)	NUMBER OF ANIMALS	FINDINGS	DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT																							
			0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44
0	10	SALIVATION (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		RSM (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		GASPING	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		EROSION	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	10	SALIVATION (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		RSM (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		GASPING	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		EROSION	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
60	10	SALIVATION (+)	-	-	-	-	-	-	1	1	-	1	-	-	-	-	1	-	-	-	1	1	1	-	-
		RSM (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		GASPING	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		EROSION	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
300	10	SALIVATION (+)	-	-	3	5	7	8	7	8	8	10	10	10	10	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		RSM (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		GASPING	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		EROSION	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-

RSM : DECREASE OF LOCOMOTOR ACTIVITY. - : NO SIGNS WERE OBSERVED IN ANY ANIMALS. + : SLIGHT.

TABLE 1 - F
TOTAL INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL
SEX : FEMALE

DOSE LEVEL (mg/kg)	NUMBER OF ANIMALS	FINDINGS	DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT								DAYS OF GESTATION											DAYS OF LACTATION				
			0	2	4	6	8	10	12	14	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	0	1	2	3	4
0	10	SALIVATION (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		RAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	10 1)	SALIVATION (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		RAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
60	10	SALIVATION (+)	-	-	-	-	1	1	-	1	1	1	-	3	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-
		RAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
300	10	SALIVATION (+)	-	-	-	-	6	9	6	7	7	8	7	9	8	9	9	9	9	9	8	8	9	9	9	9
		RAL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-
		DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

DOSE LEVEL (mg/kg)	DAYS OF LACTATION				
	0	1	2	3	4
0	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-
60	-	-	1	-	-
	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-
300	9	1	0	9	1
	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-

RAL:RHONCHUS, — : NO SIGNS WERE OBSERVED IN ANY ANIMALS, + : SLIGHT.
1) : COPULATION WAS NOT OBSERVED IN ONE ANIMAL.

TABLE 2 - M - 1
BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL
SEX : MALE

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT 0	7	14	21	28	35	41
0	MEAN	298.	351.	385.	407.	428.	453.	461.
	S.D.	8.7	11.6	16.2	17.7	17.6	19.8	25.6
	N	10	10	10	10	10	10	10
12	MEAN	296.	347.	378.	399.	419.	443.	457.
	S.D.	8.7	10.4	11.9	14.3	15.2	17.7	24.2
	N	10	10	10	10	10	10	10
60	MEAN	297.	345.	382.	402.	423.	449.	466.
	S.D.	9.1	15.3	19.5	22.2	29.3	33.4	35.7
	N	10	10	10	10	10	10	10
300	MEAN	297.	328. **	352. **	366. **	383. **	400. **	412. **
	S.D.	8.6	17.8	25.3	24.2	30.0	39.0	44.5
	N	10	10	9	9	9	9	9

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , ** , P<0.01.

TABLE 3 - F - 1
BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL
SEX : FEMALE

STUDY NO. 2L298KEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT 0	7	14
0	MEAN	204.	219.	226.
	S.D.	8.3	8.4	11.6
	N	10	10	10
12	MEAN	202.	218.	225.
	S.D.	10.1	14.4	15.1
	N	10	10	10
60	MEAN	202.	220.	229.
	S.D.	9.0	11.2	13.4
	N	10	10	10
300	MEAN	204.	213.	227.
	S.D.	8.4	12.7	16.8
	N	10	10	10

TABLE 4
BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS (GESTATION) 0	7	14	20
0	MEAN	237.	274.	309.	384.
	S.D.	14.4	13.8	11.1	10.5
	N	10	10	10	10
12	MEAN	233.	273.	309.	388.
	S.D.	11.0	13.8	16.5	34.0
	N	9	9	9	9
60	MEAN	240.	273.	309.	385.
	S.D.	14.2	14.5	14.9	22.2
	N	10	10	10	10
300	MEAN	239.	275.	313.	389.
	S.D.	16.9	16.9	18.3	21.8
	N	10	10	10	10

TABLE 5
BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS (LACTATION) 0	4
0	MEAN	281.	313.
	S.D.	22.0	14.8
	N	10	10
12	MEAN	288.	315.
	S.D.	21.6	22.4
	N	9	9
60	MEAN	292.	312.
	S.D.	22.7	19.7
	N	10	10
300	MEAN	289.	310.
	S.D.	23.2	14.8
	N	10	10

TABLE 6 - M - 1
BODY WEIGHT GAIN - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL
SEX : MALE

STUDY NO. 2L298KEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT 7	14	21	28	35	41
0	MEAN	53.	87.	109.	130.	155.	163.
	S.D.	6.6	12.2	14.5	16.6	18.3	25.5
	N	10	10	10	10	10	10
12	MEAN	51.	82.	103.	123.	147.	162.
	S.D.	5.7	7.8	9.9	12.2	13.7	19.5
	N	10	10	10	10	10	10
60	MEAN	49.	85.	105.	127.	152.	169.
	S.D.	8.2	13.6	16.4	23.6	28.2	31.1
	N	10	10	10	10	10	10
300	MEAN	31. **	56. **	70. **	87. **	104. **	116. **
	S.D.	12.7	17.8	17.2	23.5	32.9	39.5
	N	10	9	9	9	9	9

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , ** , P<0.01.

TABLE 7 - F - 1
BODY WEIGHT GAIN - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL
SEX : FEMALE

STUDY NO. 2L298KEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT 7	14
0	MEAN	15.	23.
	S.D.	4.8	7.1
	N	10	10
12	MEAN	16.	23.
	S.D.	7.1	8.3
	N	10	10
60	MEAN	18.	27.
	S.D.	7.1	11.0
	N	10	10
300	MEAN	9.	23.
	S.D.	8.0	12.3
	N	10	10

TABLE 8
BODY WEIGHT GAIN - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS (GESTATION) 7	14	20
0	MEAN	37.	71.	146.
	S.D.	5.9	8.7	11.4
	N	10	10	10
12	MEAN	40.	76.	155.
	S.D.	8.9	12.7	31.4
	N	9	9	9
60	MEAN	33.	69.	145.
	S.D.	9.8	10.0	14.4
	N	10	10	10
300	MEAN	36.	74.	150.
	S.D.	4.7	7.9	16.4
	N	10	10	10

TABLE 9
BODY WEIGHT GAIN - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL

STUDY NO. 2L298KEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS (LACTATION) 4
0	MEAN	32.
	S.D.	15.4
	N	10
12	MEAN	27.
	S.D.	11.5
	N	9
60	MEAN	20.
	S.D.	10.8
	N	10
300	MEAN	21.
	S.D.	14.5
	N	10

TABLE 10 - M - 1
FOOD CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL
SEX : MALE

STUDY NO. 2L298KEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT 7	14	28	35	41
0	MEAN	28.5	28.5	27.3	28.0	26.9
	S.D.	2.40	2.36	2.12	2.21	2.96
	N	10	10	10	10	10
12	MEAN	28.2	28.7	28.2	28.5	28.3
	S.D.	1.67	1.60	1.42	1.71	2.03
	N	10	10	10	10	10
60	MEAN	27.8	28.6	28.2	28.5	28.6
	S.D.	1.76	2.48	3.06	2.87	2.76
	N	10	10	10	10	10
300	MEAN	24.9**	25.6*	25.9	25.5	26.2
	S.D.	2.90	2.65	2.68	3.54	4.19
	N	10	9	9	9	9

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , * , P<0.05 ; ** , P<0.01.

TABLE 11 - F - 1
FOOD CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL
SEX : FEMALE

STUDY NO. 2L298KEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT 7	14
0	MEAN	17.7	18.1
	S.D.	1.40	1.86
	N	10	10
12	MEAN	18.0	18.6
	S.D.	1.40	1.72
	N	10	10
60	MEAN	17.9	18.1
	S.D.	0.87	1.01
	N	10	10
300	MEAN	16.6	18.2
	S.D.	1.08	2.05
	N	10	10

TABLE 12
FOOD CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL

STUDY NO. 2L298KEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS (GESTATION) 7	14	20
0	MEAN	22.9	24.9	26.0
	S.D.	1.57	2.01	0.89
	N	10	10	10
12	MEAN	24.3	26.1	27.5
	S.D.	2.10	2.40	2.62
	N	9	9	9
60	MEAN	23.3	25.1	26.8
	S.D.	1.39	1.90	2.19
	N	10	10	10
300	MEAN	22.9	25.8	26.3
	S.D.	2.21	1.82	3.22
	N	10	10	10

TABLE 13
FOOD CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL

STUDY NO. 2L298KEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS (LACTATION) 4
0	MEAN	41.5
	S.D.	5.39
	N	10
12	MEAN	38.1
	S.D.	8.74
	N	9
60	MEAN	35.8
	S.D.	7.14
	N	10
300	MEAN	38.6
	S.D.	4.78
	N	10

TABLE 14 - FS - M - 1
HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		RBC COUNT (×10⁴/μL)	HT (%)	HB CONC. (G/DL)	RETICULO-CYTE COUNT (‰)	MCV (μm³)	MCH (PG)	MCHC (%)	PLATELET COUNT (×10⁴/μL)
0	MEAN	813.	43.7	15.5	25.	53.8	19.1	35.5	102.8
	S.D.	26.0	1.00	0.41	3.5	1.33	0.60	0.43	11.02
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
12	MEAN	815.	43.6	15.4	26.	53.6	19.0	35.4	103.3
	S.D.	41.7	1.16	0.53	4.4	1.88	0.71	0.48	13.55
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
60	MEAN	820.	43.6	15.6	26.	53.1	19.0	35.7	106.6
	S.D.	24.7	1.18	0.32	2.8	1.62	0.38	0.53	17.65
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
300	MEAN	755.*	38.7**	13.5**	45.**	51.2	17.8	34.7	127.4*
	S.D.	52.0	4.66	1.92	18.7	3.92	1.81	1.07	30.09
	N	9	9	9	9	9	9	9	9

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , * , P<0.05 ; ** , P<0.01.

TABLE 15 - FS - M - 1
HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		WBC COUNT (×10³/μL)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (% OF TOTAL COUNTED CELLS) LYMPHO-CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	NEUTROPHILS BAND	EOSINO-PHILS	BASO-PHILS	MONO-CYTES
0	MEAN	104.	78.	16.	0.	1.	0.	5.
	S.D.	31.4	8.6	7.8	0.3	0.5	0.0	1.9
	N	10	10	10	10	10	10	10
12	MEAN	107.	81.	12.	1.	1.	0.	5.
	S.D.	29.8	6.2	5.2	0.9	0.9	0.0	1.6
	N	10	10	10	10	10	10	10
60	MEAN	104.	83.	11.	1.	1.	0.	4.
	S.D.	20.8	6.0	6.0	0.8	1.2	0.0	2.0
	N	10	10	10	10	10	10	10
300	MEAN	103.	76.	19.	1.	1.	0.	4.
	S.D.	33.4	8.5	6.2	0.5	0.7	0.0	4.1
	N	9	9	9	9	9	9	9

TABLE 16 - FS - M - 1
CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ-GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	TOTAL BILIRUBIN (MG/DL)	UREA NITROGEN (MG/DL)	CREATININ (MG/DL)	GLUCOSE (MG/DL)	TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI-GLYCERIDE (MG/DL)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)
0	MEAN	83.	27.	0.	238.	0.11	18.5	0.5	126.	75.	58.	6.69	3.71
	S.D.	14.1	5.6	0.0	32.6	0.032	2.08	0.03	8.1	21.8	28.4	0.187	0.083
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
12	MEAN	84.	26.	0.10	245.	0.05 **	18.8	0.5	128.	65.	49.	6.33	3.61
	S.D.	13.1	3.5	0.316	54.3	0.053	2.64	0.03	13.3	14.8	20.8	0.476	0.229
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
60	MEAN	78.	26.	0.	233.	0.10	18.7	0.5	132.	69.	74.	6.46	3.70
	S.D.	11.6	4.0	0.0	50.9	0.00	2.58	0.06	13.7	11.0	36.1	0.260	0.110
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
300	MEAN	93.	33.	0.	199.	0.09	17.1	0.4	115.	69.	64.	5.61 **	3.38 **
	S.D.	11.8	9.7	0.0	53.8	0.033	4.06	0.05	23.8	8.9	25.0	0.312	0.157
	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , ** , P<0.01 ;

TABLE 16 - FS - M - 2
CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		A/G RATIO	CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS. (MG/DL)	NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
0	MEAN	1.25	9.4	7.4	144.	4.5	105.
	S.D.	0.050	0.22	0.46	0.6	0.17	1.3
	N	10	10	10	10	10	10
12	MEAN	1.33	9.3	7.6	144.	4.5	106.
	S.D.	0.074	0.32	0.37	1.0	0.25	2.0
	N	10	10	10	10	10	10
60	MEAN	1.34	9.3	7.5	144.	4.5	105.
	S.D.	0.058	0.21	0.45	0.9	0.10	1.0
	N	10	10	10	10	10	10
300	MEAN	1.53 **	8.9 **	7.5	144.	4.6	107. **
	S.D.	0.190	0.17	0.66	0.8	0.52	1.3
	N	9	9	9	9	9	9

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , ** , P<0.01.

TABLE 17 - FS - M - 1
ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	THYMUS (MG)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	TESTES (G)	EPIDIDYMIDES (G)
0	MEAN	445.	358.	12.27	2.86	3.30	1.26
	S.D.	26.1	60.0	1.547	0.250	0.227	0.121
	N	10	10	10	10	10	10
12	MEAN	440.	415.	11.89	2.93	3.16	1.22
	S.D.	25.8	80.7	1.397	0.305	0.147	0.087
	N	10	10	10	10	10	10
60	MEAN	449.	335.	12.21	2.82	3.21	1.26
	S.D.	32.5	44.3	1.373	0.236	0.344	0.127
	N	10	10	10	10	10	10
300	MEAN	393.*	287.	11.45	2.72	3.27	1.23
	S.D.	45.0	90.9	1.195	0.269	0.277	0.120
	N	9	9	9	9	9	9

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , * , P<0.05.

TABLE 17 - FS - F - 1
ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL
SEX : FEMALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	THYMUS (MG)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)
0	MEAN	313.	199.	14.25	2.10
	S.D.	14.8	69.2	0.945	0.255
	N	10	10	10	10
12	MEAN	315.	216.	13.84	2.11
	S.D.	22.4	71.0	1.876	0.249
	N	9	9	9	9
60	MEAN	312.	236.	13.83	2.20
	S.D.	19.7	101.8	0.567	0.574
	N	10	10	10	10
300	MEAN	310.	185.	15.10	2.01
	S.D.	14.8	31.9	1.477	0.130
	N	10	10	10	10

TABLE 18 - FS - M - 1
ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	THYMUS ($\times 10^{-3}$)	LIVER	KIDNEYS	TESTES	EPIDIDYMIDES
0	MEAN	445.	80.	2.75	0.64	0.75	0.28
	S.D.	26.1	10.7	0.213	0.028	0.081	0.025
	N	10	10	10	10	10	10
12	MEAN	440.	95.	2.70	0.67	0.72	0.28
	S.D.	25.8	19.0	0.209	0.057	0.056	0.024
	N	10	10	10	10	10	10
60	MEAN	449.	75.	2.71	0.63	0.72	0.28
	S.D.	32.5	9.0	0.133	0.041	0.049	0.018
	N	10	10	10	10	10	10
300	MEAN	393.*	72.	2.92	0.69	0.84	0.32
	S.D.	45.0	19.3	0.233	0.046	0.112	0.026
	N	9	9	9	9	9	9

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , * , P<0.05.

TABLE 18 - FS - F - 1
ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL
SEX : FEMALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	THYMUS ($\times 10^{-3}$)	LIVER	KIDNEYS
0	MEAN	313.	63.	4.55	0.67
	S.D.	14.8	21.2	0.265	0.087
	N	10	10	10	10
12	MEAN	315.	69.	4.38	0.67
	S.D.	22.4	24.2	0.370	0.067
	N	9	9	9	9
60	MEAN	312.	75.	4.45	0.71
	S.D.	19.7	29.0	0.320	0.176
	N	10	10	10	10
300	MEAN	310.	60.	4.87	0.65
	S.D.	14.8	9.6	0.446	0.041
	N	10	10	10	10

TABLE 19
REPRODUCTIVE PERFORMANCE - GROUP MEAN VALUES

TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL

GENERATION : F0

DOSE LEVEL MG/KG		NUMBER OF PAIRS	PRE-COITAL DAYS	PRE-COITAL E.S. 1)	COPULATION INDEX (%)	FERTILITY INDEX (%)
0	MEAN		2.8	0.0	100.0(10/10)	100.0(10/10)
	S.D.		1.48	0.00		
	N	10	10	10		
12	MEAN		2.4	0.0	90.0(9/10)	100.0(9/ 9)
	S.D.		1.01	0.00		
	N	10	9	9		
60	MEAN		3.2	0.1	100.0(10/10)	100.0(10/10)
	S.D.		1.62	0.32		
	N	10	10	10		
300	MEAN		2.8	0.0	100.0(10/10)	100.0(10/10)
	S.D.		1.32	0.00		
	N	10	10	10		

1) DAYS , TIME(DAYS) BETWEEN INITIAL PAIRING AND DETECTION OF COITUS.
E.S. , NUMBER OF ESTROUS STAGES(E.S.) BETWEEN INITIAL PAIRING AND DETECTION OF COITUS.

TABLE 20 STUDY NO. 2L298KEO

GESTATION LENGTH AND INDEX - GROUP MEAN VALUES

TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL

GENERATION : F0

DOSE LEVEL MG/KG		GESTATION LENGTH (DAYS)	CORPORA LUTEA	IMPLANTATION SITES	TOTAL NUMBER OF OFFSPRING	IMPLANTATION INDIX (%)	DELIVERY INDEX (%)	GESTATION INDEX (%)
	MEAN	22.7	18.1	16.4	15.2	91.6	92.7	100.0(10/10)
0	S.D.	0.48	2.64	1.35	1.55	9.86	5.37	
	N	10	10	10	10	10	10	
	MEAN	22.4	17.9	14.8	14.2	80.4	91.8	100.0(9/ 9)
12	S.D.	0.73	3.92	4.92	5.07	24.98	16.20	
	N	9	9	9	9	9	9	
	MEAN	22.4	18.2	14.6	13.6	81.9	93.0	100.0(10/10)
60	S.D.	0.52	4.54	3.24	3.20	18.70	7.00	
	N	10	10	10	10	10	10	
	MEAN	22.2	19.3	16.4	15.9	87.7	97.1	100.0(10/10)
300	S.D.	0.42	4.00	1.84	1.73	16.05	4.00	
	N	10	10	10	10	10	10	

TABLE 21
VIABILITY INDICES AND LITTER SIZES - GROUP MEAN VALUES

TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL

GENERATION : F1

UNIT : NUMBER OF OFFSPRING

DOSE LEVEL MG/KG		VIABILITY (%) ON DAY BIRTH	VIABILITY (%) ON DAY AFTER BIRTH	TOTAL NUMBER OF OFFSPRING AT BIRTH M (M/F)	TOTAL NUMBER OF OFFSPRING AT BIRTH F (M/F)	TOTAL NUMBER OF OFFSPRING AT BIRTH TOTAL	NUMBER OF LIVE OFFSPRING AT BIRTH M (M/F)	NUMBER OF LIVE OFFSPRING AT BIRTH F (M/F)	NUMBER OF LIVE OFFSPRING AT BIRTH TOTAL	NUMBER OF LIVE OFFSPRING ON DAY 4 M (M/F)	NUMBER OF LIVE OFFSPRING ON DAY 4 F (M/F)	NUMBER OF LIVE OFFSPRING ON DAY 4 TOTAL
		0	4									
0	MEAN	100.0	98.7	7.0	8.2	15.2	7.0	8.2	15.2	6.9	8.1	15.0
	S.D.	0.00	2.66	2.40	2.94	1.55	2.40	2.94	1.55	2.51	2.96	1.49
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	SEX RATIO			(70/	82)		(70/	82)		(69/	81)	
12	MEAN	99.3	86.1	7.1	7.1	14.2	7.1	7.0	14.1	6.9	6.7	13.6
	S.D.	2.07	33.33	3.59	3.52	5.07	3.59	3.57	5.04	3.92	3.16	5.34
	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	SEX RATIO			(64/	64)		(64/	63)		(62/	60)	
60	MEAN	99.4	97.5	5.7	7.9	13.6	5.7	7.8	13.5	5.6	7.5	13.1
	S.D.	1.87	4.36	2.36	2.77	3.20	2.36	2.53	3.10	2.22	2.32	2.81
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	SEX RATIO			(57/	79)		(57/	78)		(56/	75)	
300	MEAN	95.8	98.1	7.1	8.8	15.9	6.9	8.3	15.2	6.8	8.1	14.9
	S.D.	6.35	3.06	2.23	2.39	1.73	2.33	2.21	1.75	2.15	2.02	1.66
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	SEX RATIO			(71/	88)		(69/	83)		(68/	81)	

TABLE 22
BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES

TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL

GENERATION AND SEX : F1 MALE

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER BIRTH 0	4
0	MEAN	6.9	11.1
	S.D.	0.54	0.99
	N	10	10
12	MEAN	6.4	10.5
	S.D.	0.55	0.84
	N	9	8
60	MEAN	6.9	10.9
	S.D.	0.94	2.25
	N	10	10
300	MEAN	6.2	10.0
	S.D.	0.59	0.85
	N	10	10

TABLE 22
BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES

TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL

GENERATION AND SEX : F1 FEMALE

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER BIRTH 0	4
0	MEAN	6.5	10.6
	S.D.	0.60	0.95
	N	10	10
12	MEAN	6.0	9.9
	S.D.	0.77	1.15
	N	8	8
60	MEAN	6.6	10.7
	S.D.	0.87	2.04
	N	10	10
300	MEAN	5.9	9.5
	S.D.	0.47	0.93
	N	10	10

TABLE 23

BODY WEIGHT GAIN - GROUP MEAN VALUES

STUDY NO. 2L298KEO

TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL

GENERATION AND SEX : F1 MALE

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER BIRTH 4
0	MEAN	4.1
	S.D.	0.59
	N	10
12	MEAN	4.1
	S.D.	0.48
	N	8
60	MEAN	4.0
	S.D.	1.45
	N	10
300	MEAN	3.8
	S.D.	0.43
	N	10

TABLE 23

BODY WEIGHT GAIN - GROUP MEAN VALUES

STUDY NO. 2L298KEO

TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL

GENERATION AND SEX : F1 FEMALE

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER BIRTH 4
0	MEAN	4.1
	S.D.	0.54
	N	10
12	MEAN	3.9
	S.D.	0.50
	N	8
60	MEAN	4.0
	S.D.	1.26
	N	10
300	MEAN	3.6
	S.D.	0.58
	N	10

TABLE 24
TOTAL INCIDENCE OF NECROPSY FINDINGS
TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL

Sex :	Male				Female			
Dose level(mg/kg):	0	12	60	300	0	12	60	300
Organ Findings / Number of animals :	10	10	10	9	10	10	10	10
Stomach								
Nodule	0	0	0	5	0	0	0	4
Whitish/Roughish change of mucosa	0	0	0	8	0	0	0	7
Ulcer/Erosion	0	0	0	3	0	0	0	2
Adhesion with liver	0	0	0	1	0	0	0	0
Duodenum								
Enlargement	0	0	0	6	0	0	0	0
Adrenals								
Enlargement	0	0	0	1	0	0	0	0
Kidneys								
Enlargement/Discoloration	0	0	0	0	0	0	1	0
Liver								
Yellowish change	0	0	1	0	0	0	0	0
Skin								
Erosion	0	1	0	0	0	0	0	0

TABLE 25
TOTAL INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL

Sex :	Male				Female			
Dose level(mg/kg):	0	12	60	300	0	12	60	300
Organ Findings / Number of animals :	10	10	10	9	10	10	10	10
Stomach								
Ulcer	0	0	0	5	0	0	0	8
Erosion	0	0	2	3	0	0	0	2
Focal regenerative change of gastric gland	0	0	3	6	0	0	0	5
Inflammatory cell infiltration in submucosal layer	0	0	0	9	0	0	0	5
Duodenum								
Thickening of mucosa	0	0	0	6	0	*	*	0
Adrenals								
Hypertrophy of zona fasciculata and zona reticularis	0	0	0	2	0	0	0	0
Kidneys								
Basophilic change of the tubular epithelium	0	*	*	0	2	*	1/1#)	0
Liver								
Peripheral fatty change	0	*	1/1	0	0	*	*	0
Focal necrosis	0	*	*	1	0	*	*	0
Skin								
Ulcer	*	1/1	*	*	*	*	*	*

* : Not examined, #) : Number of animals with lesion / Number of animals examined.

TABLE 26
INDIVIDUAL NECROPSY AND HISTOLOGICAL FINDINGS (DEAD CASE)
TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL
SEX : MALE

Dose level(mg/kg):	300
Animal number:	DM09
Organ Necropsy findings	Organ Histological findings
Heart Dilatation of atrium	Adrenals Hypertrophy of zona fasciculata and zona reticularis (B)
Lungs Congestion	Lungs Pulmonary edema/congestion
Thymus Atrophy	Thymus Atrophy
Stomach Reddish patch	Stomach (G) Focal regenerative change of gastric gland
Intestin Dilatation	Duodenum Thickening of mucosa

B : Bilateral, G : Glandular stomach.

TABLE 27

OBSERVATION OF SKELETAL EXAMINATION OF OFFSPRING - GROUP MEAN VALUES

TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL

GENERATION : F1

DOSE LEVEL MG/KG		ABNORMAL[1] PUPS (%)	FINDINGS XL	TV	VA	NB	RC	RH	RW
0	MEAN	18.9	1.3	5.1	0.0	6.2	0.0	2.5	5.0
	S.D.	10.78	3.95	8.46	0.00	6.54	0.00	7.91	10.54
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
300	MEAN	16.3	0.0	11.1	1.3	0.0 **	1.4	0.0	2.5
	S.D.	13.92	0.00	10.30	3.95	0.00	4.52	0.00	5.41
	N	10	10	10	10	10	10	10	10

UNIT : % INCIDENCE , (LITTER UNIT).
1) NUMBER OF PUPS WITH ONE OR MORE FINDINGS.
* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , ** , P<0.01

LEGENDS FOR ABBREVIATIONS
XL : FORAMEN HYPOGLOSSI DOUBLE
TV : CLOSURE OF TRANSVERSE FROAMEN OF ONE OR MORE SERVICAL VERTEBRAE
VA : SPLLITING OF OSSIFICATION CENTERS OF THE VENTRAL TUBERCLE OF THE ATLAS
NB : ACCESSORY STERNEBRAE
RC : CERVICAL RIBS
RH : 14TH RIBS
RW : REDUCED 13TH RIBS

TABLE 28

OBSERVATION OF VISCERAL EXAMINATION OF OFFSPRING - GROUP MEAN VALUES

TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL

GENERATION : F1

DOSE LEVEL MG/KG		ABNORMAL[1] PUPS (%)	FINDINGS TR	DC	FO	DA	SR	HR	US
0	MEAN	10.9	4.1	1.4	2.7	2.7	2.7	0.0	0.0
	S.D.	8.89	9.46	4.52	5.67	5.67	5.67	0.00	0.00
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
60	MEAN	12.2	3.3	0.0	1.7	2.9	0.0	0.0	4.3 *
	S.D.	16.52	10.53	0.00	5.28	6.03	0.00	0.00	6.91
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
300	MEAN	22.4	4.2	0.0	14.5 *	3.8	0.0	1.3	0.0
	S.D.	13.17	6.81	0.00	14.39	8.44	0.00	3.95	0.00
	N	10	10	10	10	10	10	10	10

UNIT : % INCIDENCE , (LITTER UNIT).
1) NUMBER OF PUPS WITH ONE OR MORE FINDINGS.
* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , * , P<0.05

LEGENDS FOR ABBREVIATIONS
TR : THYMIC REMUNANT IN THE NECK
DC : DEFORMITY OF THE HEART
FO : PATENT FORAMEN OVALE
DA : PATENT DUCTUS ARTERIOSUS
SR : SUPERNUMERARY OF THE CORNARY ORIFICE
HR : HIGH TAKE-OFF OF THE CORNARY ORIFICE
US : DILATATION OF THE RENAL PELVIS

TABLE 29
OBSERVATION OF VISCERAL EXAMINATION OF DEAD OFFSPRING

TEST ARTICLES : METHOXYMETHANOL

GENERATION : F1

DOSE LEVEL MG/KG	DAM NO.	SEX	AGE (DAYS)	FINDINGS
0	A02	M	4	PATENT DUCTUS ARTERIOUS
12	B01	F	0	PATENT FORAMEN OVALE
	B02	M	1	DILATATION OF THE RENAL PELVIS
	B06	M	1	NO ABNORMAL FINDINGS
60	C04	F	0	NO ABNORMAL FINDINGS
	C10	F	3	NO ABNORMAL FINDINGS
300	D01	F	0	PATENT DUCTUS ARTERIOUS , PATENT FORAMEN OVALE
	D03	F	0	NO ABNORMAL FINDINGS
	D07	M	0	PATENT DUCTUS ARTERIOUS
		F	0	PATENT DUCTUS ARTERIOUS , PATENT FORAMEN OVALE
		F	0	PATENT DUCTUS ARTERIOUS , HYDROCEPHALY
	D09	F	2	PATENT DUCTUS ARTERIOUS
	D10	M	0	NO ABNORMAL FINDINGS
		F	0	NO ABNORMAL FINDINGS
		F	3	NO ABNORMAL FINDINGS