

最 終 報 告 書

4, 4' -メチレンビス(2-クロロベンゼナミン)のラットを用いる
反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験
(試験番号: 02-238)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

目 次

要約	1 頁
緒言	3
目的	3
材料および方法	3
1. 被験物質	3
2. 動物および飼育条件	4
3. 投与量の設定、試験群の構成および投与方法	5
4. 観察および検査	6
1) 親動物に関する項目	6
(1) 一般状態観察	6
(2) 詳細な臨床観察	6
(3) 感覚反射機能検査	6
(4) 着地開脚幅、握力および自発運動量	7
(5) 体重および摂餌量	7
(6) 雌の性周期検査	7
(7) 交配および分娩状態観察	8
(8) 雄の尿検査	8
(9) 血液学検査	8
(10) 血液生化学検査	9
(11) 剖検および器官重量	9
(12) 病理組織学検査	10
2) 新生児に関する項目	10
(1) 産児数、性比および外表観察	10
(2) 一般状態観察	10
(3) 体重	11
(4) 病理学検査	11
5. 統計解析	11

結果	12
1. 反復投与毒性	12
1) 一般状態および死亡	12
2) 詳細な臨床観察	12
3) 感覚反射機能検査	12
4) 着地開脚幅, 握力および自発運動量	12
5) 体重	12
6) 摂餌量	13
7) 雄の尿検査	13
8) 血液学検査	13
9) 血液生化学検査	13
10) 剖検	14
11) 器官重量	14
12) 病理組織学検査	15
(1) 生殖器系以外の器官	15
(2) 生殖器系器官	16
2. 生殖発生毒性	17
1) 親動物に及ぼす影響	17
(1) 性周期検査	17
(2) 交尾率および受胎率	17
(3) 黄体数, 着床数および着床率	17
(4) 出産率および妊娠期間	18
(5) 分娩および哺育状態	18
2) 新生児に及ぼす影響	18
(1) 生存性および体重	18
(2) 形態	18
考察	19
文献	22

添付資料

A 図・群別平均値表

Figures 1, 2	体重	1
Figures 3, 4	摂餌量	4
Tables 1, 2	死亡率	7
Tables 3, 4	一般状態	9
Tables 5, 6	詳細な臨床観察	12
Tables 7, 8	感覚反射機能検査	37
Tables 9, 10	着地開脚幅, 握力および自発運動量	41
Tables 11, 12	体重	45
Tables 13, 14	摂餌量	48
Table 15	雄の尿検査	51
Tables 16, 17	血液学検査	55
Tables 18, 19	血液生化学検査	59
Tables 20, 21	剖検	63
Tables 22, 23	器官重量	65
Tables 24~26	病理組織学検査	69
Table 27	生殖に及ぼす影響	75
Table 28	新生児に及ぼす影響	76
Table 29	新生児の外表所見	77
Table 30	新生児の内臓所見	78

要 約

4,4' - メチレンビス(2-クロロベンゼナミン)の 0, 0.4, 2, 10 あるいは 50 mg/kg/day を、1群 12 匹の SD ラットに、交配開始 14 日前から、雄は 42 日間、雌は分娩後哺育 4 日まで経口投与し、本物質の反復投与毒性および生殖発生毒性について検討した。

1. 反復投与毒性

50 mg/kg 群において、雌雄に流涎、雌に妊娠後期体重の低値が認められた。血液学検査では雌雄にメトヘモグロビン濃度の増加および赤血球数の減少、さらに雄には血色素濃度およびヘマトクリット値の減少並びに網状赤血球数および血小板数の増加、雌にはハインツ小体保有赤血球の増加が認められた。血液生化学検査では雌雄に総タンパクおよびアルブミンの減少、さらに雄には総コレステロール、トリグリセライドおよび無機リンの増加、雌には LDH および γ -GTP の増加並びに A/G 比の減少が認められた。器官重量では雄に肝臓の絶対および相対重量並びに脾臓の相対重量、雌に脾臓の絶対および相対重量並びに肝臓、腎臓および甲状腺の相対重量のいずれも増加が認められ、肝臓は肉眼的に退色していた。病理組織学検査では肝臓における肝細胞の腫大（小葉の中心帯）および脂肪変性（中間帯）が雌雄に、肝細胞の単細胞壊死（中心帯）が雄に、腎臓における好塩基性尿細管の増加傾向が雄に、脾臓におけるヘモジデリン沈着および髓外造血の増加傾向が雌雄に認められた。10 mg/kg 群においては、腎臓における好塩基性尿細管および脾臓におけるヘモジデリン沈着のいずれも増加傾向が雄に、血清総タンパクおよびアルブミンの減少並びに腎臓相対重量の増加が雌に認められた。これらの変化は、回復群においてはいずれも回復ないし回復傾向を示し、可逆的な変化であった。

以上の結果から、4, 4' - メチレンビス(2-クロロベンゼナミン)のラットへの反復投与により、主に血液、脾臓、肝臓、および腎臓に対する毒性影響が認められた。無影響量は (NOEL) は雌雄とも 2 mg/kg と結論された。

2. 生殖発生毒性

親動物の性周期（雌）、交尾成立期間、交尾率、受胎率、妊娠期間、黄体数、着床率、出産率、分娩率、分娩および哺育状態に変化は認められなかった。児動物に対しても、総出産児数、新生児数、性比、出生率、体重、形態および哺育 4 日生存率に、被験物質

の投与に起因する変化は認められなかった。

したがって、雌雄親動物の生殖能および児動物の発生に対する無影響量は、いずれも
50 mg/kg/day と結論された。

緒 言

4, 4' -メチレンビス (2-クロロベンゼナミン) は、主にウレタンエラストマー、ポリウレタンエラストマー、エポキシ樹脂、エポキシウレタン樹脂等の硬化剤に用いられている化学物質である¹⁾。本物質の毒性について、経口投与における LD₅₀ 値は、マウスで 640 ~ 880 mg/kg, ラットで 1140 ~ 2100 mg/kg およびモルモットで 400 mg/kg^{2,3)}, また、in vitro における復帰変異試験、不定期 DNA 試験、マウスリンフォーマ試験およびマウス小核試験で陽性、姉妹染色分体交換試験および染色体異常試験で陰性と報告されている⁴⁾。発がん性試験では、マウスおよびラットで主に肝臓、肺、乳腺などに、また、雌ビーグル犬で膀胱に発がん性が認められている⁴⁾。しかしながら、反復投与毒性および生殖・発生毒性に関する報告は見当たらない。本試験は、OECD の高生産量既存化学物質安全点検事業の一環として実施したものである。

目 的

4, 4' -メチレンビス (2-クロロベンゼナミン) をラットに反復経口投与し、本物質の反復経口投与毒性および生殖発生毒性を検討する。

材料および方法

1. 被験物質

被験物質である 4,4' -メチレンビス (2-クロロベンゼナミン) (CAS No. 101-14-4) は、分子量が 267.16 で、水に不溶、アセトンや DMSO に易溶な白色針状粉末結晶である。試験には、
から提供されたロット番号 (純度 99.76%) を冷暗所 (3~5°C) 密栓下で保管し、使用した。用いた被験物質は投与終了後に分析し、使用期間中安定であったことを確認した。本物質の特性は、Appendix 1 に示す。

4, 4' -メチレンビス (2-クロロベンゼナミン) は水に不溶であるがオリブ油には溶け易いことから、投与液は局方オリブ油 (宮澤薬品株式会社、ロット番号 KH21) を溶媒とし、所定の投与用量となる濃度の溶液に調製した。調製した投与液は、1 日の使用量ごとに小分けし、使用時まで冷所 (3~5°C) 遮光下で密栓して保管した。冷所 (3~5°C) 遮光下で保管した投与液中の被験物質は、少なくとも 7 日間は安定であること

が確認された（Appendix 2）ので、調製後 7 日以内に使用した。初回に調製された投与液について分析し、所定の濃度で調製されていることを確認した（Appendix 3）。被験物質の分析のうち原体の分析は、
に委託して実施した。

2. 動物および飼育条件

動物は、SD 系 [Crj : CD(SD)IGS] ラットを用いた。ラットは、日本チャールス・リバー株式会社 厚木飼育センター（神奈川県厚木市下古沢 795）から 8 週齢のものを搬入（雄 68 匹、雌 80 匹）し、13 日間試験環境に馴化させた。馴化期間中に検疫および雌については 10 日間の性周期観察も併せて行い、発育および一般健康状態が良好で、雌では性周期に異常の認められなかったものについて、投与開始前日に体重を測定し、体重分布の中央値に近い雄は 60 匹、雌は 70 匹を選び、10 週齢で試験に用いた。1 群の動物数は雌雄各 12 匹とし、雌についてはさらに対照群と最高用量群の回復群として各 5 匹からなる 2 群の衛星群を設け、無作為抽出法により群分けを行った。なお、雌の回復群については交配を行わなかった。雄の回復群については、投与 42 日に対照群と最高用量群の中から無作為抽出法によりそれぞれ 5 匹を選別し、回復群とした。投与開始時の平均体重（体重範囲）は、雄 347 (335~435) g、雌 228 (198~267) g であった。ラットは、温度 22±3°C、湿度 55±10%，換気回数 10 回以上／時（オールフレッシュエア方式）、照明 12 時間／日（午前 7 時点灯、午後 7 時消灯）に設定したバリアーシステム動物室（第 2 室）で、個体別にステンレス製金網ケージ〔260W×380D×180H(mm)〕に収容し、これをステンレス製 5 段のラックに配置して飼育した。ただし、交配の成立した雌は、巣作り材料（ホワイトフレーク、日本チャールス・リバー株式会社、ロット番号 15.1.28）を入れたポリカーボネート製ケージ〔265W×426D×200H(mm)〕に収容し、分娩後は児動物と同居させた。飼料（固型飼料ラボ MR ストック、日本農産工業株式会社、ロット番号 030557, 030879）および飲料水（孔径 1 μm のカートリッジフィルターで濾過後紫外線照射した殺菌水道水）は、それぞれ給餌器および自動給水装置、または給水瓶（ポリカーボネートケージの場合）により、自由に摂取させた。

動物の個体識別は、ラックおよびケージへの標識札の貼付、並びに耳パンチ法により行った。

飼育期間中、動物室の温度は 21.2~25.4°C、湿度は 47~63% の範囲で推移 (Appendix 4) し、また飼料、飲料水および巣作り材料の汚染物質の分析結果 (Appendices 5, 6, 7) は、いずれも当研究所で設定した許容範囲内にあることが確認された。したがって、動物の飼育期間を通じて、試験成績の信頼性に影響を及ぼすと思われる環境要因の変化は、なかったものと判断された。

3. 投与量の設定、試験群の構成および投与方法

投与量は、単回および 14 日間反復経口投与による投与量設定試験の結果に基づいて設定した。単回投与では、1 群雌雄各 1 匹のラットに被験物質の 500 および 1000 mg/kg を投与した結果、両用量の雌雄に皮膚・粘膜の蒼白、自発運動低下、眼瞼下垂および体重減少が認められた。反復投与では、1 群雌雄各 3 匹のラットに被験物質の 1, 3, 10, 30 および 100 mg/kg/day を投与した結果、100 mg/kg 群で、雌雄に皮膚・粘膜の蒼白、体重増加の抑制、尿の黄色・混濁化、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、総タンパク、アルブミン、A/G 比およびナトリウムの低値、ハインツ小体保有赤血球の出現、血小板数、プロトロンビン時間、GOT, GPT, γ -GTP, トリグリセライド、総ビリルビン、カリウム、肝臓重量および脾臓重量の高値、肝臓の退色、脾臓の黒色化、さらに雄に摂餌量の減少、白血球数、LDH の高値、雌に流涎、MCV, MCH, MCHC、活性化部分トロンボプラスチン時間の高値、コリンエステラーゼの低値が認められた。

以上の結果から、本試験における投与量については、確実に反復投与毒性の発現が予測される 50 mg/kg/day を最高用量、毒性影響が発現しないことが予測される 0.4 mg/kg/day を最低用量とし、これらの間に 2 および 10 mg/kg/day の計 4 用量を設定した。

試験群の構成は、①溶媒投与群（以下、対照群）、②被験物質の 0.4 mg/kg/day 投与群（0.4 mg/kg 群）、③同 2 mg/kg/day 投与群（2 mg/kg 群）、④同 10 mg/kg/day 投与群（10 mg/kg 群）、⑤同 50 mg/kg/day 投与群（50 mg/kg 群）の 5 群とした。

投与方法は、投与液量を体重 1kg 当たり 5 mL とし、テフロン製胃ゾンデを装着した注射筒を用いて、投与液を胃内に投与した。対照群には、媒体として用いた局方オリブ油を同様に投与した。各個体の投与液量は、至近日の測定体重を基に算出した。投与期間は、雌雄とも交配開始 14 日前から、雄は 42 日間、雌は交配および妊娠期間を経て

分娩後の哺育 4 日まで、最短 42 日～最長 55 日間、1 日 1 回、午前中 (9:04～12:00) に投与した。ただし、雌の回復群は、雄と同様に 42 日間投与した。

4. 観察および検査

1) 親動物に関する項目

親動物について、次の項目を観察あるいは検査した。なお、感覚反射機能検査、着地開脚幅、握力、自発運動量、尿検査、血液学検査、血液生化学検査、器官重量および病理組織学検査については、各群から無作為抽出法により雌雄各 5 匹を選び、検査の対象とした。

(1)一般状態観察

投与期間中毎日、動物の生死、外観、行動等について観察した。観察時期について、投与量設定試験で主な変化として投与後 10 分頃から発現し、概ね 30 分程度で消失する流涎が認められたことから、少なくとも投与後 1 時間までは観察を行った。さらに、朝夕 2 回は、動物の生死や瀕死状態の有無について確認した。また、妊娠、出産、哺育の状態については、注意深く観察した。

(2)詳細な臨床観察

投与開始前日およびその後は週 1 回、動物をケージから取り出す時およびケージ外のアルミ製オープンフィールド (370W×560D×40Hmm) で、ケージからの出し易さ、ケージから出す時の扱い易さ、体躯緊張 (弛緩～強直)、皮膚 (色)、毛並み、立毛、眼分泌物、眼瞼閉鎖状態、眼球突出、流涙、口鼻分泌物 (汚れ)、流涎、下腹部被毛の尿による汚れ、肛門周囲の便による汚れ、発声、呼吸、姿勢、痙攣、振戦、探索行動 (覚醒度)、警戒性、自発運動 (活動性)、歩行 (よろめき)、異常行動 (自咬、後ろ向き歩行等)、常同 (過度の毛繕い、反復旋回運動等)、意識不全 (混迷、カタレプシー、昏睡)、四肢筋緊張度、排尿および排糞の 29 項目について観察し、認められた変化を評点 (Appendix 8) で記録した。動物には無作為化法で観察番号を付け、観察者以外の者が群や動物番号を表示したケージの標識札を観察番号のみ表示した標識札に替え、観察者は観察番号順に観察を行うことにより、投与内容が不明な状態で観察した。

(3)感覚反射機能検査

雄は最終投与日、雌は哺育期間中に 1 回、また回復群の雌雄は最終投与日および回復

期間終了日に、聴覚反応（ピンセットで軽くケージを叩く音に対する驚愕反応）、視覚反応（顔面に棒を近づけた場合の接近反応）、触覚反応（腰部に触れた場合の反応）、耳介反射（耳介に触れた場合の耳介の反射）、痛覚反応（尾根部をピンセットで摘んだ場合の逃避、発声等の反応）、瞳孔反射（暗所から急に明るい場所に移した時の瞳孔の反射）、同側屈筋反応（後肢の足趾をピンセットで摘んだ場合の屈筋の反応）、眼瞼反射（眼瞼に接触した場合の眼瞼の反応）および正向反射（面上で動物を背臥位にした場合の正常姿勢にもどる反射）を調べ、認められた反応を評点（Appendix 9）で記録した。

(4) 着地開脚幅、握力および自発運動量

雄は投与 41 日、雌は哺育期間中に 1 回、また回復群の雌雄は最終投与日および回復 13 日に、雄は 30 分間および 60 分間、雌は 30 分間の自発運動量（自発運動量測定装置、SUPERMEX、室町機械株式会社、動物が発する遠赤外線をセンサーが感知し、測定装置内の区画間の間における移動回数を測定）、前肢および後肢の握力（ラット・マウス用握力測定装置、MK-380R/FR、室町機械株式会社）並びに着地開脚幅（足趾に墨を塗り、30 cm の高さから落とした時の足跡の幅）を測定した。回復群の雌の自発運動量は、60 分間測定した。

(5) 体重および摂餌量

体重は、雄については投与 1（投与開始日、投与直前）、7、14、21、28、35 および 42 日並びに回復 7 および 14 日、雌は投与 1、7 および 14 日、妊娠 0、7、14 および 20 日並びに哺育 0 および 4 日に、また、衛星群として設けた雌の回復群については交配を行わないため、雄と同じ日に測定した。さらに、雌雄とも屠殺日に測定した。摂餌量は、体重測定日に合わせて、ケージごとに翌日までの 24 時間飼料消費量を測定した。ただし、摂餌量の最終測定日は、雄では投与 41 日、雌では哺育 3 日、回復群では回復 13 日とした。交配期間中の投与 21 および 28 日には、交尾の成立していない雌雄の摂餌量は測定しなかった。

(6) 雌の性周期検査

雌について、馴化・検疫期間に引き続き、交配前の 2 週間を経て交配期間の交尾が確認されるまで、Giemsa 染色による膣垢塗抹標本を作製し、鏡検により性周期段階の判定を行った。

(7)交配および分娩状態観察

交配前 2 週間の投与を終了（投与 15 日の午後）した雌雄を同一群内で 1 対 1 の組み合わせを作り、2 週間を限度として交尾が確認されるまで連続同居させた。交配期間中は毎朝一定時刻（9：30 頃）に交尾の確認を行い、交尾率(%) [(交尾動物数／同居動物数)×100]を算出した。交尾は、膣栓形成あるは膣垢中の精子の有無により確認し、確認された日を妊娠 0 日とした。分娩状態の観察も同じ時刻に行い、分娩の完了が確認された日を哺育 0 日とした。交配および分娩の観察結果から、各群について、受胎率(%) [(受胎雌数／交尾成立雌数)×100]、妊娠期間（妊娠 0 日から分娩の完了が確認された日までの日数）および出産率(%) [(生児出産雌数／妊娠雌数)×100]を算出した。

(8)雄の尿検査

雄について、投与 40 日および回復群については回復 8 日に、動物を約 3 時間代謝ケージに収容し、得られた尿について、外観の観察、試験紙法（マルティスティックス、バイエル・三共株式会社）による pH、潜血、タンパク、糖、ケトン体、ビリルビンおよびウロビリノーゲンの定性的検査並びに沈渣の検査（URI-CELL 液、ケンブリッジケミカルプロダクト社、で染色して鏡検）を行った。さらに、18 時間収容して得られた尿について、尿量、比重（屈折計、エルマ光学株式会社）並びにナトリウムおよびカリウム（電解質自動分析装置、NAKL-132、東亜電波工業株式会社）を測定した。

(9)血液学検査

最終投与の翌日あるいは回復期間終了の翌日の解剖直前に、エーテル麻酔下で開腹して腹大動脈より採血した。動物は前日の午後 5 時より除餌し、水のみを給与した。採取した血液は 3 分割し、その一部は EDTA-2K で凝固阻止処理し、多項目自動血球計数装置（E-4000、東亜医用電子株式会社）により、赤血球数（電気抵抗検出方式）、血色素量（ラウリル硫酸ナトリウム・ヘモグロビン法）、ヘマトクリット値（パルス検出方式）、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度（以上、計算値）、白血球数および血小板数（以上、電気抵抗検出方式）を、また塗抹標本を作製して網状赤血球数（Brilliant cresyl blue 染色して鏡検）、ハインツ小体保有赤血球数（Neutral red brilliant green 染色して鏡検）および白血球百分率（May-Giemsa 染色して鏡検）を、さらにメトヘモグロビン濃度（Evelyn-Malloy 変法）を測定した。また、血液の一部を 3.8% クエン酸ナトリウム液で凝固阻止処理して血漿を得、血液凝固自動測定装置

(KC-10A, 米国アメルング社)により, プロトロンビン時間 (Quick 一段法) および活性化部分トロンボプラスチン時間 (エラチン酸活性化法) を測定した。

(10) 血液生化学検査

採取した血液の一部から血清を分離し, 生化学自動分析装置 (JCA-BM8 型クリナライザー, 日本電子株式会社) により, 総タンパク (ピューレット法), アルブミン (BCG 法), A/G 比 (計算値), 血糖 (GluK¹⁾ · G·6·PDH²⁾ 法), 総コレステロール (酵素法, CES³⁾ · CO⁴⁾ · POD⁵⁾ 系), トリグリセライド (酵素法, LPL⁶⁾ · GK⁷⁾ · GPO⁸⁾ · POD⁵⁾ 系), 総ビリルビン (ジアゾ法), 尿素窒素 (ウレアーゼ・UV 法), クレアチニン (Jaffe 法), GOT, GPT, γ-GTP, ALP(以上, JSCC⁹⁾ 法), LDH(SFBC 法¹⁰⁾ , ChE(BTC¹¹⁾ · DTNB¹²⁾ 法), カルシウム (OCPC 法) および無機リン (酵素法, PNP¹³⁾ · XOD¹⁴⁾ · POD⁵⁾ 系) を, また電解質自動分析装置 (NAKL-132, 東亜電波工業株式会社) により, ナトリウム, カリウムおよび塩素 (以上, イオン電極法) を測定した。

- 1) グルコキナーゼ, 2) グルコース-6-リン酸脱水素酵素, 3) コレステロールエステラーゼ, 4) コレステロールオキシダーゼ, 5) ペルオキシダーゼ, 6) リポプロテインリバーゼ, 7) グリセロールキナーゼ, 8) L-α-グリセロリン酸オキシダーゼ, 9) 日本臨床化学会, 10) フランス臨床生物学会, 11) ブチリルチオコリン, 12) 5, 5' -ジチオビス-2-ニトロ安息香酸, 13) プリンヌクレオシドホスフォリラーゼ, 14) キサンチンオキシダーゼ

(11) 剖検および器官重量

雄の計画屠殺動物は投与 42 日の翌日, 雌では分娩し哺育も順調であった例は哺育 5 日, 交尾の成立しなかった例は交配期間終了後 24 日 (投与 52 日の翌日), 交尾は成立したが分娩予定の 4 日後まで分娩が認められなかった例はその翌日, また, 回復群については回復 14 日の翌日に, それぞれエーテル麻酔下で放血屠殺し, 体表, 開口部粘膜および内部諸器官を肉眼的に観察した。また, 各群雌雄各 5 匹の肝臓, 腎臓, 副腎, 胸腺, 脾臓, 脳, 心臓, 下垂体, 甲状腺および精嚢並びに全ての雄の精巢および精巢上体を秤量 (絶対重量) し, 屠殺日の体重に基づいて対体重比 (相対重量) を算出した。なお, 対器官は左右を一括して, 下垂体および甲状腺は固定後に秤量した。雌については, 卵巣の黄体数および子宮の着床数を調べ, 着床率(%) [(着床数 / 黄体数) × 100]を算出した。

(12)病理組織学検査

全例について下記器官を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液（精巣、精巣上体はブアン液で前固定）で固定し、保存した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、気管・肺（固定液を注入後浸漬）、胃、腸、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、子宮、脊髄（頸部、胸部、腰部）、坐骨神経、骨髄（大腿骨）、リンパ節（頸部リンパ節、腸間膜リンパ節）、乳腺、その他肉眼的異常部位

病理組織学検査は、対照群および50 mg/kg群の雌雄各5匹のこれら保存器官について実施した。精巣については、精子形成サイクル検査（ステージII・III, V, VIIおよびXII）も行った。回復群を含むその他の群については、50 mg/kg群で被験物質の投与による影響が考えられた雌雄の肝臓および脾臓並びに雄の腎臓および精巣、回復群についてはさらに器官重量に変化が認められた雌の腎臓についても検査した。各群の肉眼的異常部位については全例について検査した。また、交尾不成立の雌雄および交尾は成立したが分娩予定の4日後まで分娩が認められなかつた雌については、雄では精巣、精巣上体、前立腺および精嚢を、雌では卵巣、子宮および下垂体を検査した。検査は、常法に従ってパラフィン切片を作製し、H-E染色を施して鏡検した。また、沈着物を同定するため、脾臓は全例について鉄（ペルリンブルー）染色、対照群および50 mg/kg群の雄の各2匹の腎臓はPAS染色も行った。

2) 新生児に関する項目

(1)産児数、性比および外表観察

分娩完了の確認後、各腹の産児数（生産児と死亡児の合計）を調べ、分娩率(%) [(総出産児数／着床率)×100]を、また肛門と生殖突起の長短により性別を判定し、群ごとの性比を算出した。さらに、新生児について、口腔内を含む外表の異常を観察した。

(2)一般状態観察

毎日、一般状態および生死を確認し、出生率(%) [(出産確認時生児数／総出産児数)×100]および哺育4日生存率(%) [(哺育4日の生児数／出産確認時生児数)×100]を算出した。

(3)体重

新生児について、哺育 0 および 4 日に、雌雄別に各腹ごとの体重を測定し、1 匹当たりの平均体重を算出した。

(4)病理学検査

死亡例はその都度、生存例は哺育 4 日にエーテル麻酔下で放血死させ、胸部および腹部における主要器官について、肉眼的に観察した。

5. 統計解析

得られた平均値あるいは頻度について、対照群との有意差（危険率 5%以下）を、次の方法で検定した。なお、出産児に関するデータは、1 腹の平均を 1 標本とした。

体重、体重増加量、摂餌量、着地開脚幅、握力、自発運動量、尿検査における定量的データ、血液学検査データ、血液生化学検査データ、器官重量、黄体数、着床数、交尾成立期間、妊娠期間、産児数、生児数、死亡児数等のパラメトリックデータについて、試験群が 3 群以上の場合は Bartlett の分散検定を行い、分散が一様な場合は一元配置の分散分析を行った。分散が一様でない場合並びに白血球百分率、尿検査における定性的データ、着床率、出生率、分娩率、性周期、新生児生存率等のノンパラメトリックデータは、Kruskal-Wallis の順位検定を行った。それらの結果有意差を認めた場合、Dunnett ないし Dunnett 型の検定法による多重比較を行った。試験群が 2 群間の場合は、パラメトリックデータについて F 検定を行い、その結果分散が一様な場合は Student の t 検定を、分散が一様でない場合は Aspin-Welch の t 検定を行った。また、ノンパラメトリックデータは、Mann-Whitney の U 検定を行った。一般状態の観察、詳細な臨床観察、感覚反射機能検査、剖検および病理組織学検査における異常例の発現率、交尾率、受胎率、出産率、児動物の性比等のカテゴリカルデータについては、Fisher の直接確率法を用いて検定した。

結 果

1. 反復投与毒性

1) 一般状態および死亡 (Tables 1~4, Appendices 10~13)

投与期間において、 50 mg/kg 群で流涎が投与 8 日以降に各 12 匹中雄の 6 匹と雌の 3 匹に認められた。また、雌の衛星群として 50 mg/kg を投与した 5 匹中 3 匹にも流涎が認められた。流涎は概ね投与後 10 分から 30 分の間に認められ、投与直後から認める例もあった。回復期間においては、一般状態の変化は認められなかった。死亡は、投与期間および回復期間を通じて認められなかった。

2) 詳細な臨床観察 (Tables 5, 6, Appendices 14, 15)

投与前、投与期間中および回復期間中の各時点の観察を通じて、有意な変化は認められなかった。

3) 感覚反射機能検査 (Tables 7, 8, Appendices 16, 17)

投与 6 週および回復 2 週での検査において、変化は認められなかった。

4) 着地開脚幅、握力および自発運動量 (Tables 9, 10, Appendices 18, 19)

投与 6 週および回復 2 週での検査において、変化は認められなかった。

5) 体重 (Tables 11, 12, Appendices 20, 21)

投与期間において、 50 mg/kg 群で雌の妊娠 14 日および 20 日の体重に有意な低値が認められ、妊娠期間中の体重増加量は有意な低値を示した。同群の雌の哺育 0 日および 4 日の体重も対照群を下回る傾向にあったが、その間の体重増加量は対照群と差は認められなかった。雌の衛星群では、対照群をやや下回って推移する傾向にあったものの、有意な変化ではなかった。雄では、体重および体重増加量に変化は認められなかった。回復期間においては、雌雄とともに各測定時点の体重および体重増加量に有意な変化は認められなかった。

6) 摂餌量 (Tables 13, 14, Appendices 22, 23)

投与期間において、50 mg/kg 群で雄の投与 1 日の摂餌量に有意な低値が認められた。なお、雌の衛星群で、投与 14 日および 42 日の摂餌量は有意な高値を示したが、摂餌量の経時的推移からみて、これらの日の対照群の摂餌量が他の測定日と比べて低値を示したため、被験物質の投与による影響を示唆する変化ではないと判断された。回復期間においては、有意な変化は認められなかった。

7) 雄の尿検査 (Table 15, Appendix 24)

投与期間中および回復期間中の検査において、各検査項目に有意な変化は認められなかった。

8) 血液学検査 (Tables 16, 17, Appendices 25, 26, 背景データ： Appendices 42, 43)

投与期間終了時の検査において、50 mg/kg 群で雌雄に赤血球数の有意な減少およびメトヘモグロビン濃度の有意な増加、さらに雄には血色素濃度およびヘマトクリット値の有意な減少並びに網状赤血球数および血小板数の有意な増加、雌にはハインツ小体保有赤血球の有意な増加が認められた。また、血色素濃度およびヘマトクリット値の低値傾向並びに網状赤血球数の高値傾向は、50 mg/kg 群の雌にも認められた。なお、2 mg/kg 群の雌の白血球数は有意な低値を示したが変化に用量相関性が認められず、また背景データにおける正常範囲の値 (Appendix 43 参照) であったことから、被験物質の投与とは無関係な所見と判断された。回復期間終了時の検査においては、雄の血色素濃度およびヘマトクリット値に有意差が残るもの変化の程度は軽減し、その他の変化は認められなかった。なお、雌のメトヘモグロビン濃度は対照群と比べてやや高値を示し有意差が認められたが正常範囲の値 (Appendix 43 参照) であった。

9) 血液生化学検査 (Tables 18, 19, Appendices 27, 28, 背景データ： Appendices 42, 43)

投与期間終了時の検査において、10 mg/kg 群で雌に総タンパクおよびアルブミンの有意な減少が認められた。50 mg/kg 群では総タンパクおよびアルブミンの有意な減少が雌雄に認められ、A/G 比は雌で有意な低値、雄で低値傾向を示した。さらに、雄

では総コレステロール、トリグリセライドおよび無機リン、雌では LDH およびγ-GTP のいずれも有意な増加が認められ、雄の LDH およびγ-GTP も高値傾向にあった。また、雌雄ともカリウムは高値傾向にあった。なお、被験物質投与各群の雌の ChE は対照群と比べて全般的に低値傾向にあり、0.4, 10 および 50 mg/kg 群に有意差が認められたが変化に用量相関性が認められず、また正常範囲の値 (Appendix 43 参照) であったことから、被験物質の投与とは無関係な所見と判断された。回復期間終了時の検査においては、各検査項目に有意な変化は認められなかった。

10) 剖検 (Tables 20, 21, Appendices 29~31)

投与期間終了時屠殺動物において、妊娠を成立させた雄では、肝臓の退色が 50 mg/kg 群の 7 匹中 6 匹に認められ、3 匹では肝臓の大型化も認められた。分娩し、哺育も順調であった雌においても、肝臓の退色が 50 mg/kg 群の 10 匹中 6 匹に認められ、2 匹では大型化も認められた。50 mg/kg 群の雌雄の肝臓の退色の発現率には、対照群と比べて有意差が認められた。一方、交尾不成立の対では、10 mg/kg 群の 1 対の雌の子宮に重度な子宮腔水腫が認められ、2 mg/kg 群の 1 対および 10 mg/kg 群の他の 1 対では雌雄とも異常は認められなかった。50 mg/kg 群で認められた妊娠不成立の 1 対では雌雄に異常は認められず、同群の受胎後胎児死亡（子宮内に浸軟胎児 1 匹のみ認められた）の認められた 1 匹では肝臓の退色は認められたが、その他の器官に異常は認められなかった。回復期間終了時屠殺動物においては、肝臓の変化は認められなかった。なお、被験物質の投与とは無関係に、胸腺の小型化が 0.4 mg/kg 群の雄の 1 匹、胸腺の赤色域が同群の雌の 1 匹、精巣の小型化が 50 mg/kg 群の妊娠成立の雄の 1 匹、並びに左側腎臓の大きな白色腫瘍が 50 mg/kg 群の回復群の雌の 1 匹に認められた。

11) 器官重量 (Tables 22, 23, Appendices 32~35)

投与期間終了時屠殺動物において、10 mg/kg 群で雌に腎臓の相対重量の有意な増加が認められた。50 mg/kg 群では雌に腎臓の相対重量の有意な増加が認められた他、雄に肝臓の絶対および相対重量並びに脾臓の相対重量、雌に肝臓および甲状腺の相対重量並びに脾臓の絶対および相対重量のいずれも有意な増加が認められた。回復期間

終了時屠殺動物においては、雄の脾臓並びに雌の肝臓および腎臓の相対重量に有意差が残るもの変化の程度は軽減する傾向にあり、雄の肝臓、雌の脾臓および甲状腺には変化は認められなかった。なお、回復期間終了時屠殺動物の雄の精巣に相対重量の有意な高値が認められた。

12) 病理組織学検査 (Tables 24~26, Appendices 29~31, Photos 1~11)

(1) 生殖器系以外の器官

被験物質の投与に起因する変化が、肝臓、脾臓および腎臓に認められた。

a. 肝臓

50 mg/kg 群で、肝細胞の腫大（小葉の中心帯）および脂肪変性（中間帯）を特徴とする変化が雄の 6 匹中 6 匹および雌の 8 匹中 6 匹に認められた。これらのうち雄の 3 匹では、小葉中心帯肝細胞の単細胞壊死も認められた。雌では、これら以外に、脂肪変性のみが明らかな 1 匹が認められた。雌雄の肝細胞の腫大および脂肪変性の発現率には、対照群と比べて有意差が認められた。回復群ではこのような変化は認められなかった。

これらの変化以外に、被験物質の投与とは無関係に、微小肉芽腫が各群に、巣状壊死が 2 mg/kg 群の雌の 1 匹および 50 mg/kg 群の回復群の雄の 1 匹に、限局性胆管増生が 0.4 mg/kg 群の雄の 1 匹に認められた。

b. 腎臓

雄において、軽度な好塩基性尿細管は各 5 匹中対照群においても 1 匹に認められたが、10 mg/kg 群では 3 匹、50 mg/kg 群では 4 匹と発現率の増加傾向が認められ、変化の程度も増強する傾向にあった。雌には、好塩基性尿細管の増加傾向は認められなかった。回復群では、雄の好塩基性尿細管の発現率は対照群と差は認められなかった。

これらの変化以外に、被験物質の投与とは無関係に、近位尿細管上皮の硝子滴が各群の雄の大部分に、孤立性囊胞および皮質リンパ球浸潤が各群の雌雄に散発的に、近位尿細管上皮の好酸性小体が 0.4 mg/kg 群の雄の 1 匹に認められた。また、50 mg/kg 群で硝子円柱が雄に、腎芽腫が回復群の雌に認められたが、いずれも 1 匹のみの変化であった。

c. 脾臓

脾臓の赤脾髄におけるヘモジデリン沈着は、対照群では雌雄全例が軽度に認められたが、 10 mg/kg 群の雄の 4 匹並びに 50 mg/kg 群の雄の 5 匹および雌の 4 匹には中等度の沈着が認められ、これら中等度沈着の発現率には有意差が認められた。また、雌の赤脾髄における髄外造血は対照群では 1 匹が中等度であった以外軽度であったが、 50 mg/kg 群では 4 匹が中等度で、髄外造血の亢進傾向が認められた。回復群では、雌のヘモジデリン沈着に増加傾向は残るもの有意差は認められず、また雄のヘモジデリン沈着および髄外造血は対照群と差は認められなかった。

d. その他の器官

対照群および 50 mg/kg 群の雌雄あるいはそのいずれかに、肺の泡沫細胞集簇および動脈壁鉱質沈着、心臓の心筋変性・線維化、胸腺の出血が認められたが、軽度、かつ、散発的な変化であった。また、剖検で被験物質の投与とは無関係に認められた 0.4 mg/kg 群の雄の 1 匹の小型化した胸腺には胸腺の萎縮、同群の雌の 1 匹および 50 mg/kg 群の雄の 1 匹の胸腺の赤色域には出血が認められた。

(2)生殖器系器官

被験物質の投与に起因する変化は、認められなかった。妊娠を成立させた対照群および 50 mg/kg 群の雄において、各 5 匹中前立腺の間質リンパ球浸潤が対照群および 50 mg/kg 群で各 1 匹、精巣上体の精子肉芽腫（片側性）が 50 mg/kg 群で 1 匹に認められた。また、用量相関性のみられない精巣の精細管萎縮が 0.4 mg/kg 群で 5 匹中 2 匹、2 および 10 mg/kg 群で各 4 匹中それぞれ 1 匹並びに 50 mg/kg 群で 5 匹中 2 匹に認められた。精囊には変化は認められなかった。また、対照群と 50 mg/kg 群についての精子形成サイクル検査においても、変化は認められなかった。妊娠し、分娩や哺育も順調であった雌では、卵巣および子宮に変化は認められなかった。

一方、交尾不成立であった 10 mg/kg 群の 2 対では、1 対で雄に精巣の精細管萎縮、別の 1 対で雌に子宮の子宮腔拡張が認められ、子宮の変化は重度であった。また、1 対の雌の下垂体にラトケ囊遺残が認められたが、交尾不成立とは無関係な所見と考えられた。 2 mg/kg 群で認められた交尾不成立の 1 対および 50 mg/kg 群で認められた妊娠不成立の 1 対では、雌雄の生殖器系器官および雌の下垂体に変化は認められなかった。 50 mg/kg 群で認められた胎児死亡の雌では、子宮に内膜の好中球浸潤が認め

られ、卵巣および下垂体には異常は認められなかった。

2. 生殖発生毒性

1) 親動物に及ぼす影響

(1) 性周期検査 (Table 27, Appendices 36, 37)

群分けの翌日から交配前までにおいて、全例が4~5日で発情を回帰し、性周期に有意な変化は認められなかった。

(2) 交尾率および受胎率 (Table 27, Appendix 38)

交尾不成立が2 mg/kg群で1対および10 mg/kg群で2対に認められ、交尾率はそれぞれ91.7%および83.3%であったが有意差は認められず、変化に用量相関性も認められなかった。その他の群では全例に交尾が成立した。交尾成立までの日数は、50 mg/kg群で有意に長く、特に3対は7, 13あるいは14日の長期間を要した。交配中の雌の膣垢検査において、50 mg/kg群の2匹（動物番号558および563）は交配開始後2日から発情休止期が持続し、交配開始後12および13日に発情回帰兆候が認められ、それぞれ翌日交尾が成立した。他の1匹（動物番号564）は、性周期は順調であったが、最初の交配適期に交尾が不成立となり、次の交配適期に交尾が成立したため、交尾まで7日を要した。これらの3例を除いた場合の交尾成立までの日数には、対照群との間に有意差はなかった。2 mg/kg群の1匹（動物番号533）および10 mg/kg群の2匹（動物番号544および550）についても、交配開始後2日から発情休止期状態となり交配期間終了時まで持続し、交尾不成立となった。これらの雌は、交配前の性周期検査では順調な性周期を示しており、1匹を除いて交配開始日にいずれも発情後期I(III)期像を示していた。受胎は50 mg/kg群の1匹でのみ認められず、受胎率は91.7%であったが有意差は認められなかった。

(3) 黄体数、着床数および着床率 (Table 27, Appendix 38)

50 mg/kg群の黄体数、着床数および着床率は、対照群と比べてやや低値を示したが、これは1匹（動物番号554）が黄体数：6、着床数：1および着床率16.7%と低値を示したことによるものであった。しかしながら、対照群と比べていずれも有意差は認められなかった。

(4) 出産率および妊娠期間 (Table 27, Appendix 38)

50 mg/kg 群の 1 匹(動物番号 554)にのみ生児の出産が認められず出産率は 90.9% であったが、有意差は認められなかった。妊娠期間にも有意な変化は認められなかつた。

(5) 分娩および哺育状態 (Table 27, Appendix 38)

50 mg/kg 群の 1 匹 (動物番号 554) で分娩が認められなかつた以外は、いずれの投与群とも分娩および哺育状態に異常は認められなかつた。

2) 新生児に及ぼす影響

(1) 生存性および体重 (Table 28, Appendix 39)

一腹当たりの総出産児数、分娩率、哺育 0 日および 4 日の新生児数、出生率、性比並びに哺育 4 日の生存率に有意な変化は認められず、新生児の一般状態にも異常は認められなかつた。哺育 0 日および 4 日の体重についても、50 mg/kg 群でやや低い傾向がみられたものの、いずれも背景データ (哺育 0 日 : 雄 6.2~7.4 g, 雌 5.8~7.0 g ; 哺育 4 日 : 雄 9.8~12.0 g, 雌 9.3~11.4 g) の範囲内であり、対照群との間に有意差も認められなかつた。

(2) 形態 (Table 29, 30, Appendices 40, 41)

0.4 mg/kg 群で曲尾を呈する出生児が 1 匹 (発現率 0.5%) 認められた他は、いずれの群においても外表および内臓異常を有する児動物は認められなかつた。内臓変異については、胸腺の頸部残留が 50 mg/kg 群を除く各群 (0~4.4%) に、左臍動脈遺残が 2 mg/kg 群 (1.4%) および 50 mg/kg 群 (0.7%) に、蛇行尿管が対照群 (0.6%) および 2 mg/kg 群 (1.8%) に、また、腎盂拡張が 10 mg/kg 群 (0.6%) でのみ認められ、これらの内臓変異を有する児動物は、対照群で 4 匹 (2.1%), 0.4 mg/kg 群で 8 匹 (4.4%), 2 mg/kg 群で 9 匹 (5.7%), 10 mg/kg 群で 2 匹 (1.2%) および 50 mg/kg 群で 1 匹 (0.7%) であった。これらの内臓変異の発現率には対照群と被験物質投与群との間に有意差はなく、また、用量と相關した増加傾向も認められなかつた。

考 察

1. 反復投与毒性について

被験物質の投与による影響が、主に血液、脾臓、肝臓および腎臓に認められた。血液に対する影響について、50 mg/kg 群で雌雄に赤血球数、血色素濃度およびヘマトクリット値の減少傾向が認められた。病理組織学検査では、脾臓にヘモジデリン沈着の増加が雌雄に、髓外造血の亢進が雌に認められ、これらは赤血球の破壊亢進およびそれによる貧血並びに貧血に対する代償性の造血亢進を示唆する所見と考えられる。50 mg/kg 群の雌雄で認められた脾臓の重量変化は、これらの病理組織学的変化によるものと思われる。また、50 mg/kg 群の雌雄に認められたカリウムや網状赤血球の増加傾向も、それぞれ赤血球の破壊亢進および造血亢進を示唆する変化で、雌雄にメトヘモグロビン濃度、雌にハインツ小体保有赤血球のいずれも増加傾向が認められていることから、本試験で認められた貧血は、メトヘモグロビン血症に伴う溶血性貧血と考えられる。メトヘモグロビン血症に伴う溶血性貧血は、アミノフェノール類、N-ヒドロキシアリルアミン類、亜硝酸アミル、および他の脂肪族亜硝酸塩または脂肪族硝酸塩などで発現することが知られている⁵⁾。

なお、10 mg/kg 群では、雄に脾臓のヘモジデリン沈着増加のみが認められ、貧血所見は明らかでなかったが、10 mg/kg 群においても、被験物質の血液に対する影響が軽度に発現しているものと判断される。また、これらの貧血所見に加えて、50 mg/kg 群の雄で血小板数の増加が認められた。

肝臓に対する影響について、50 mg/kg 群で雄に肝臓の絶対および相対重量、雌で相対重量の増加が認められ、肉眼的には肝臓の退色が認められた。病理組織学検査では、同群の雌雄の肝臓に肝細胞の腫大(小葉中心帯)および脂肪変性(中間帯)が認められ、雄では小葉中心帯肝細胞の単細胞壊死を伴う例も認められた。血液生化学検査で 50 mg/kg 群の雌雄に認められた総タンパク、アルブミンおよび A/G 比の低値傾向および LDH および γ -GTP の高値傾向、雄に認められた総コレステロールおよびトリグリセライドの高値傾向も、肝機能に対する影響と関連する所見と考えられる。また、10 mg/kg 群では雌に総タンパクおよびアルブミンの低値傾向が認められており、肝臓に対する影響が軽度に発現しているものと判断される。

腎臓に対する影響について、10 および 50 mg/kg 群で雌に病理組織学的変化や腎機

能の異常を示唆する血液生化学的変化を伴わない腎臓相対重量の増加が認められた。一方、雄では 10 および 50 mg/kg 群で障害された尿細管の再生像と思われる好塩基性尿細管の増加傾向が認められた。また、50 mg/kg 群で雄に認められた無機リンの高値は、腎機能に対する影響と関連する可能性が考えられる。

これらの変化に加えて、50 mg/kg 群で雌雄に流涎、雌に妊娠後期の体重の低値および甲状腺相対重量の高値が認められた。

流涎について、詳細な臨床観察、感覚反射機能検査、着地開脚幅、握力、自発運動量等において、神経行動毒性を示唆する変化は認められなかったこと、また、流涎は概ね投与後 10 分から 30 分の間に認められ、投与直後から認める例もあったことから、投与液の味に対する忌避反応による可能性も考えられる。

また、甲状腺相対重量の高値について、病理組織学検査では被験物質の投与による変化は認められず、また絶対重量には変化が認められていないことから、毒性学的意義は小さいものと思われる。

このような被験物質の投与による影響は、回復群において回復ないし回復傾向を示し、可逆的な変化であると判断された。

なお、回復群の雄に精巣相対重量の高値が認められたが、病理組織学検査では被験物質の投与と関連した変化は認められず、遅発的な毒性影響を示唆するものではないと考えられた。また、回復群の雌の 1 匹に腎臓の腎芽腫が認められた。本腫瘍は後腎原基由来上皮の胎児性腫瘍で、ラットに自然発生的に認められ^{6,7)}、1 匹のみの発現であったことから、被験物質の投与とは無関係な所見と判断された。

2. 生殖発生毒性について

親動物に対して、観察した各指標とも対照群と比べて有意な変化は認められず、生殖器官にも被験物質投与に起因する病理学的变化は認められなかった。

なお、交尾不成立が 2 mg/kg 群で 1 対および 10 mg/kg 群で 2 対に認められ、また、交尾成立までに長期間を要した 3 対が 50 mg/kg 群で認められた。これらの雌雄について、病理組織学検査では交尾不成立に関連すると考えられる異常は認められず、性周期検査の結果から、雌が偽妊娠を起こしたことによるものと判断された。

50 mg/kg 群で、分娩が認められず、子宮内に浸軟胎児が 1 匹のみ認められた雌の 1

例については、子宮内膜に炎症性反応が認められ、これが胎児発育および分娩に影響を及ぼしたものと考えられる。この例は、排卵数（黄体数）が少なく、着床数は1個であったが、卵巣や下垂体など他の臓器に異常は認められなかった。

児動物に対しては、発生・発育に関する各指標において被験物質の投与による影響は認められなかつた。対照群を含む各投与群で少数例の外表異常および内臓変異がみられたが、いずれも自然発生的に認められるもので⁸⁾、発現率に有意差および用量相関性もないことから催奇形性を示唆する変化ではないと判断された。

以上の結果から、4, 4' -メチレンビス（2-クロロベンゼナミン）のラットへの反復投与による毒性影響が、主に血液、脾臓、肝臓および腎臓に認められ、親動物への反復投与による無影響量（NOEL）は雌雄ともに2 mg/kg/dayと結論された。また、雌雄親動物の生殖能および児動物の発生に対する無影響量はいずれも50 mg/kg/dayと結論された。

文献

- 1) 「12394 の化学商品」, p. 750, 化学工業日報社, 東京, 1994.
- 2) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS), US NIOSH(1998).
- 3) Sharat Gangolli, The Dictionary of Substances and their Effects, 2nd. Ed., The Royal Society of Chemistry(1999).
- 4) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, 57(1993),
- 5) Kiese, M., Methemoglobinemia : A Comprehensive Treatise. CRC Press, Cleveland, 1974,
- 6) 日本毒性病理学会編, “毒性病理組織学”, アイベック, 2000, p. 258.
- 7) Charles A. Montgomery, Jr., and Jhon Curtis Seely (1990). Kidney, Hyperplastic and Neoplastic Lesions, Other Neoplasms : Nephroblastoma, In : Pathology of the Fischer Rat, Academic Press, Inc., San Diego, p. 143.
- 8) Morita, H., et al, (1987). Spontaneous malformations in laboratory animals, Frequency of external, internal and skeletal malformations in rats, rabbits and mice, *Cong. Anom.*, 27, 147-206.

4,4'-メチレンビス(2-クロロベンゼナミン)のラットを用いる
反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験

(試験番号: 02-238)

最終報告書 添付資料A

(図・群別平均値表)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

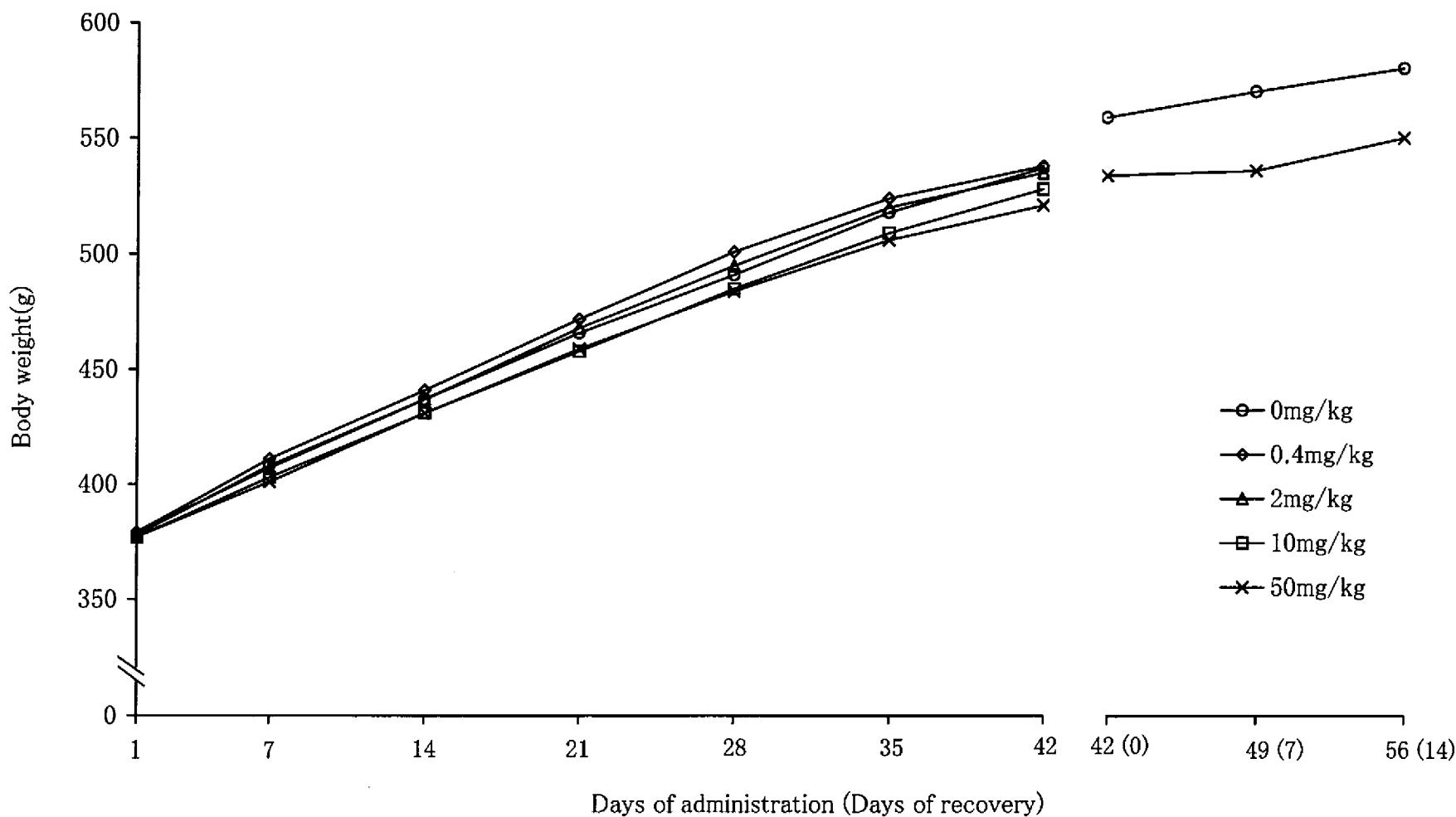


Fig.1 Body weight change in male rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

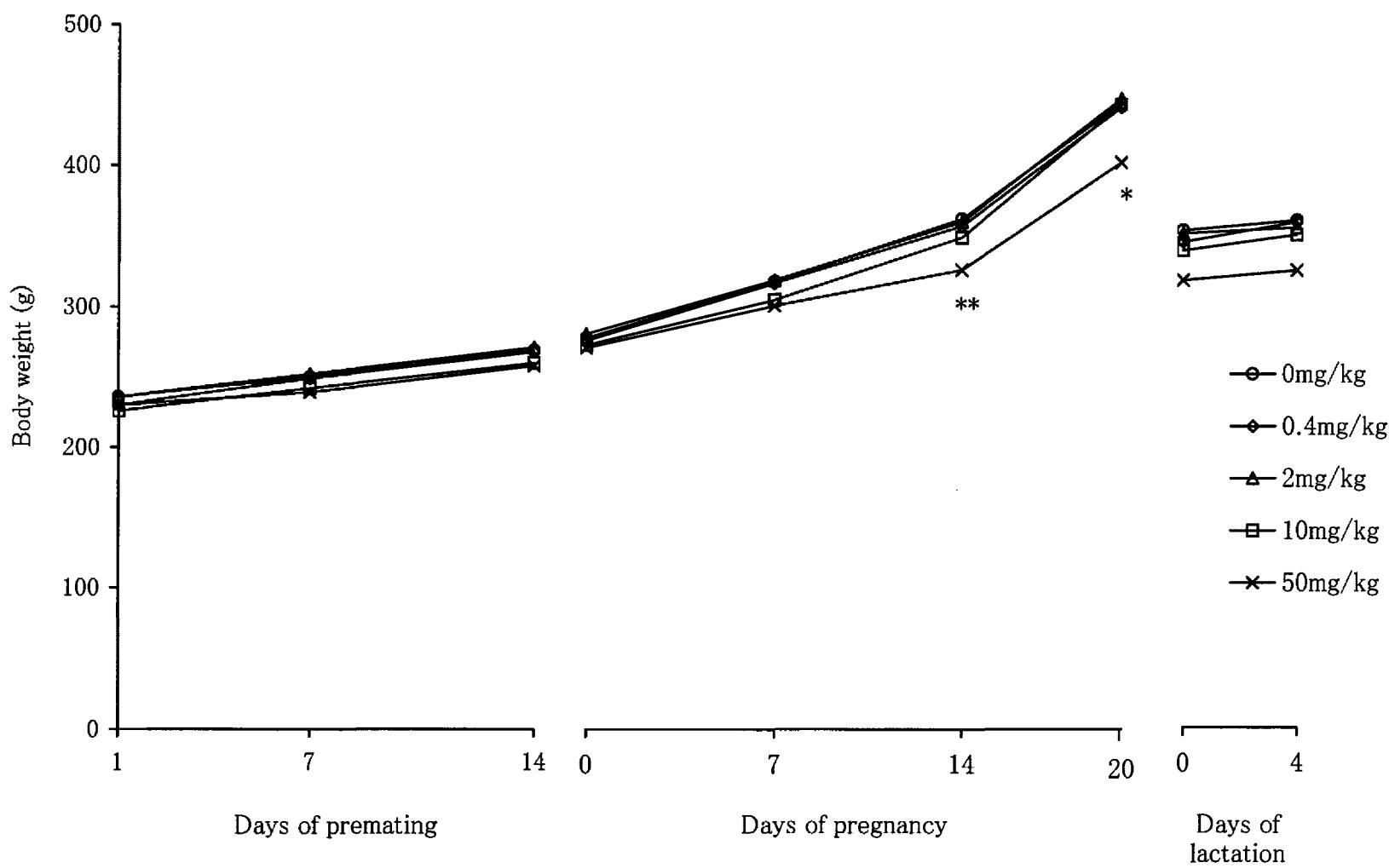


Fig. 2-1 Body weight change in female rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

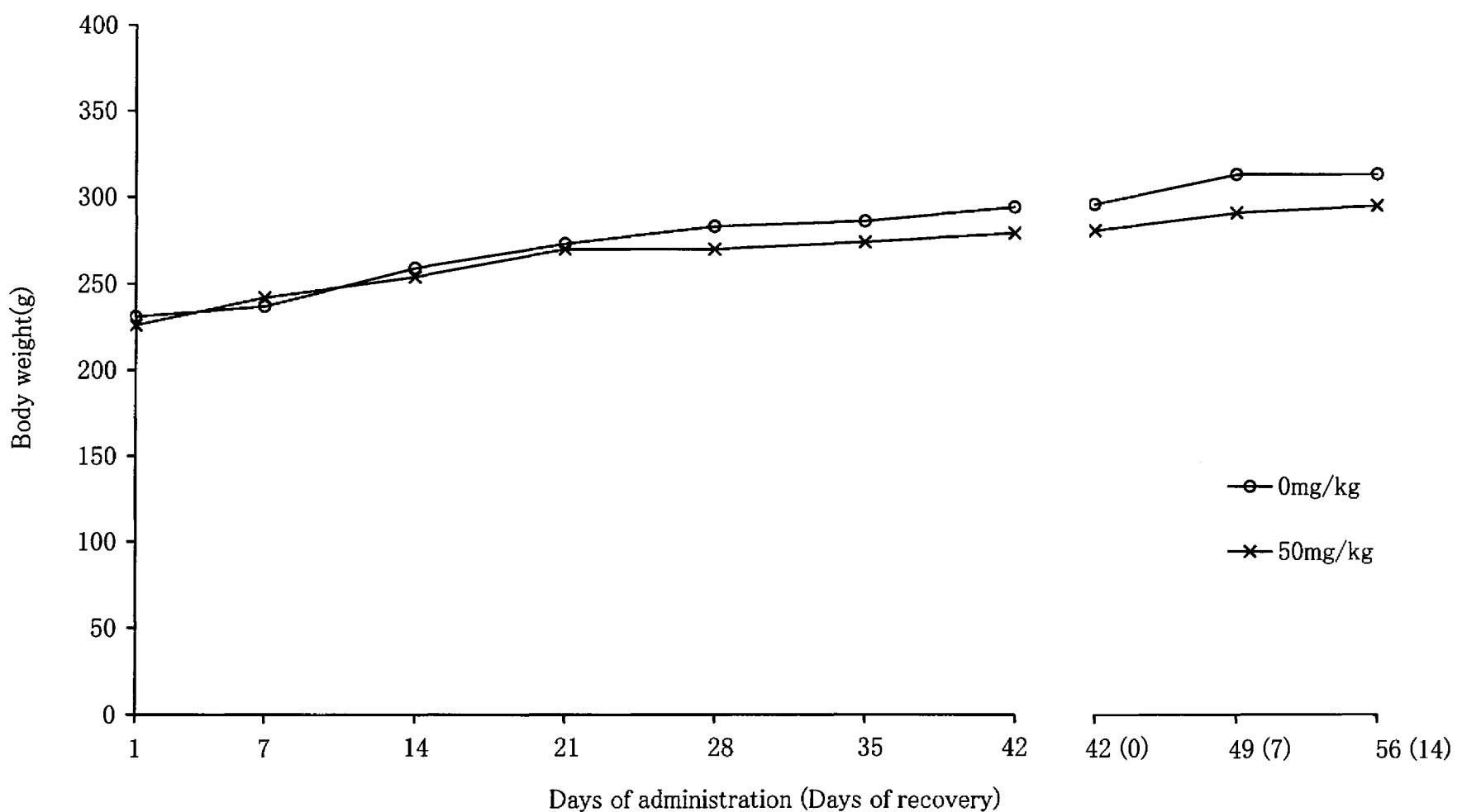


Fig. 2-2 Body weight change in female rats of the satellite group treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

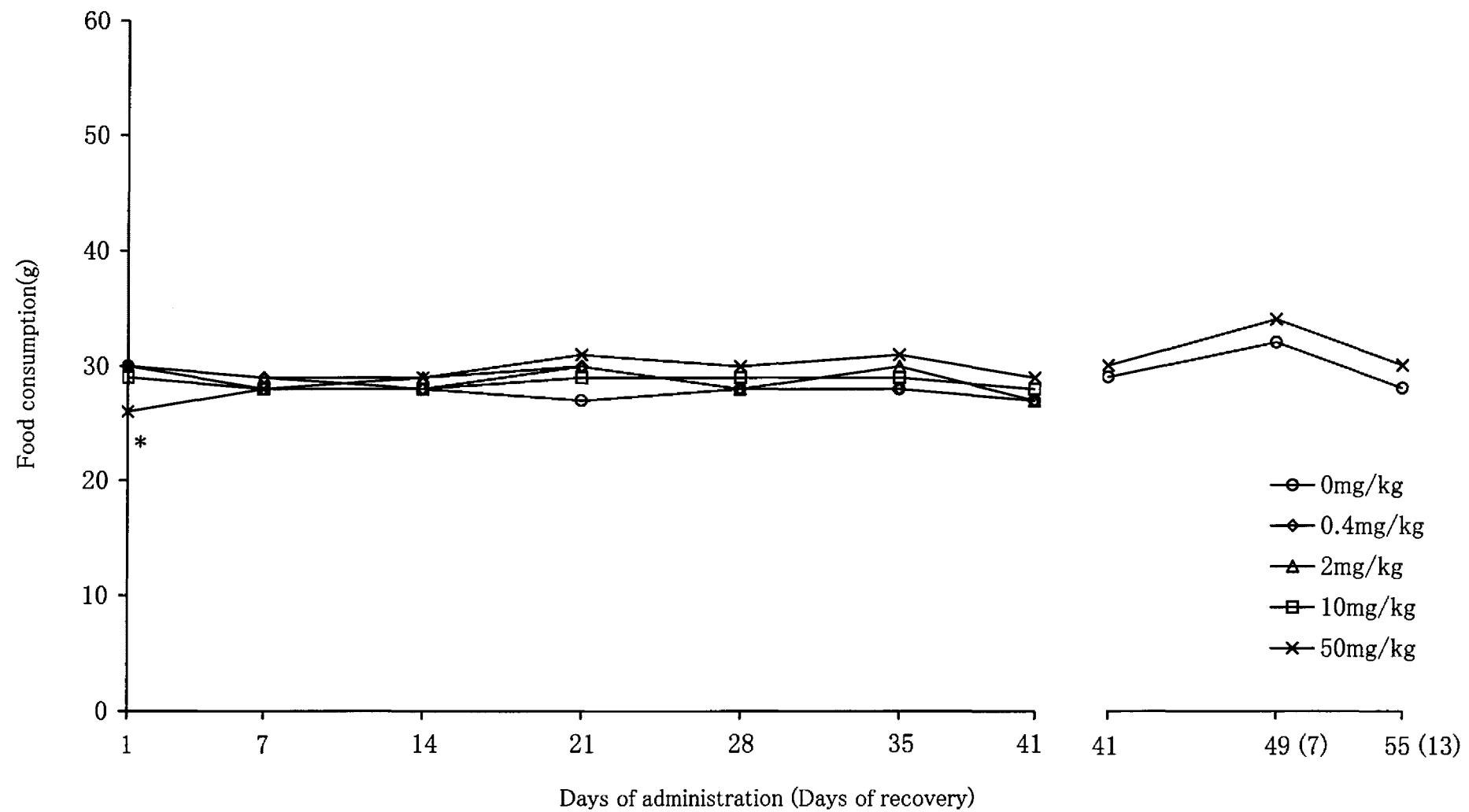


Fig.3 Food consumption change in male rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

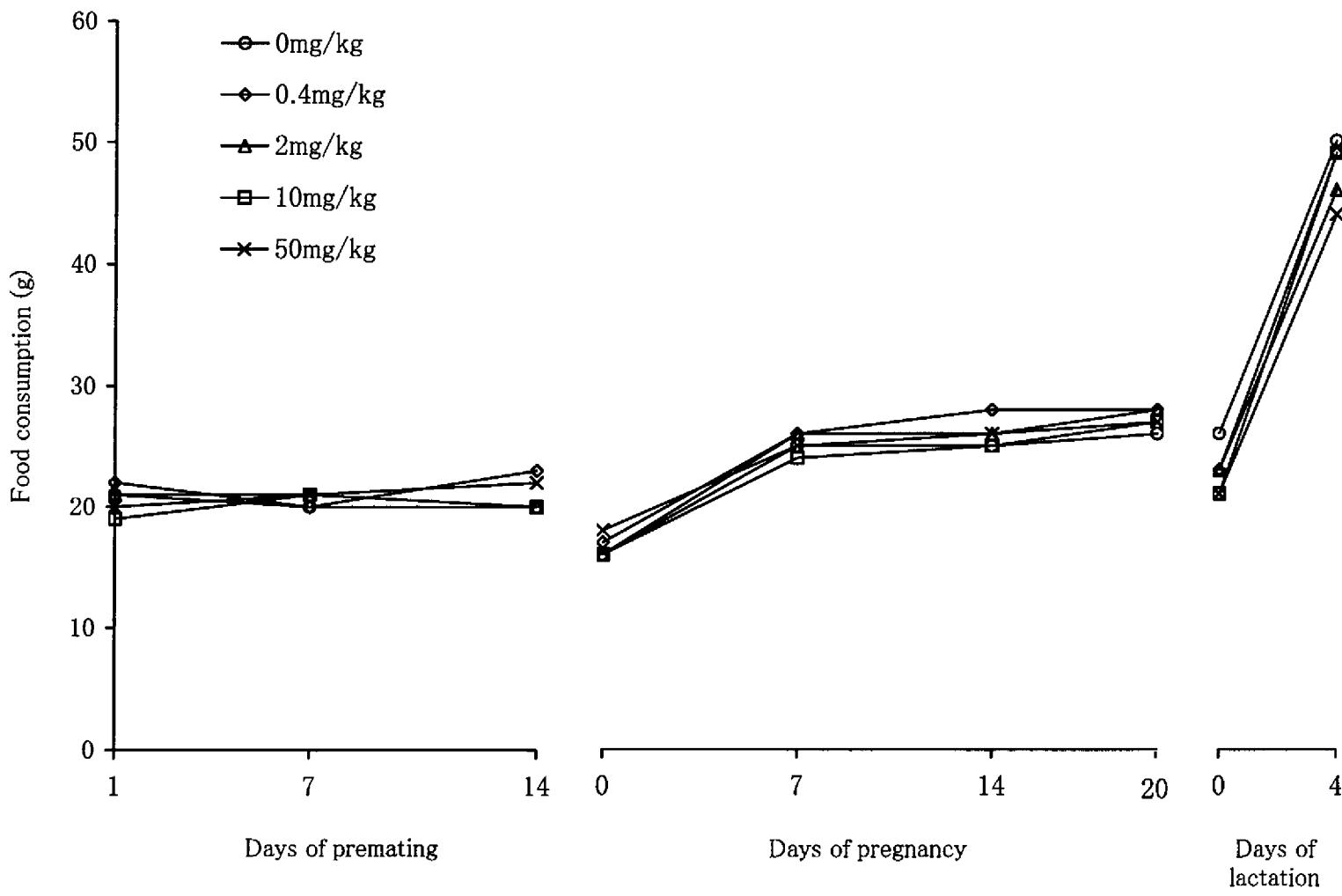


Fig. 4-1 Food consumption change in female rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

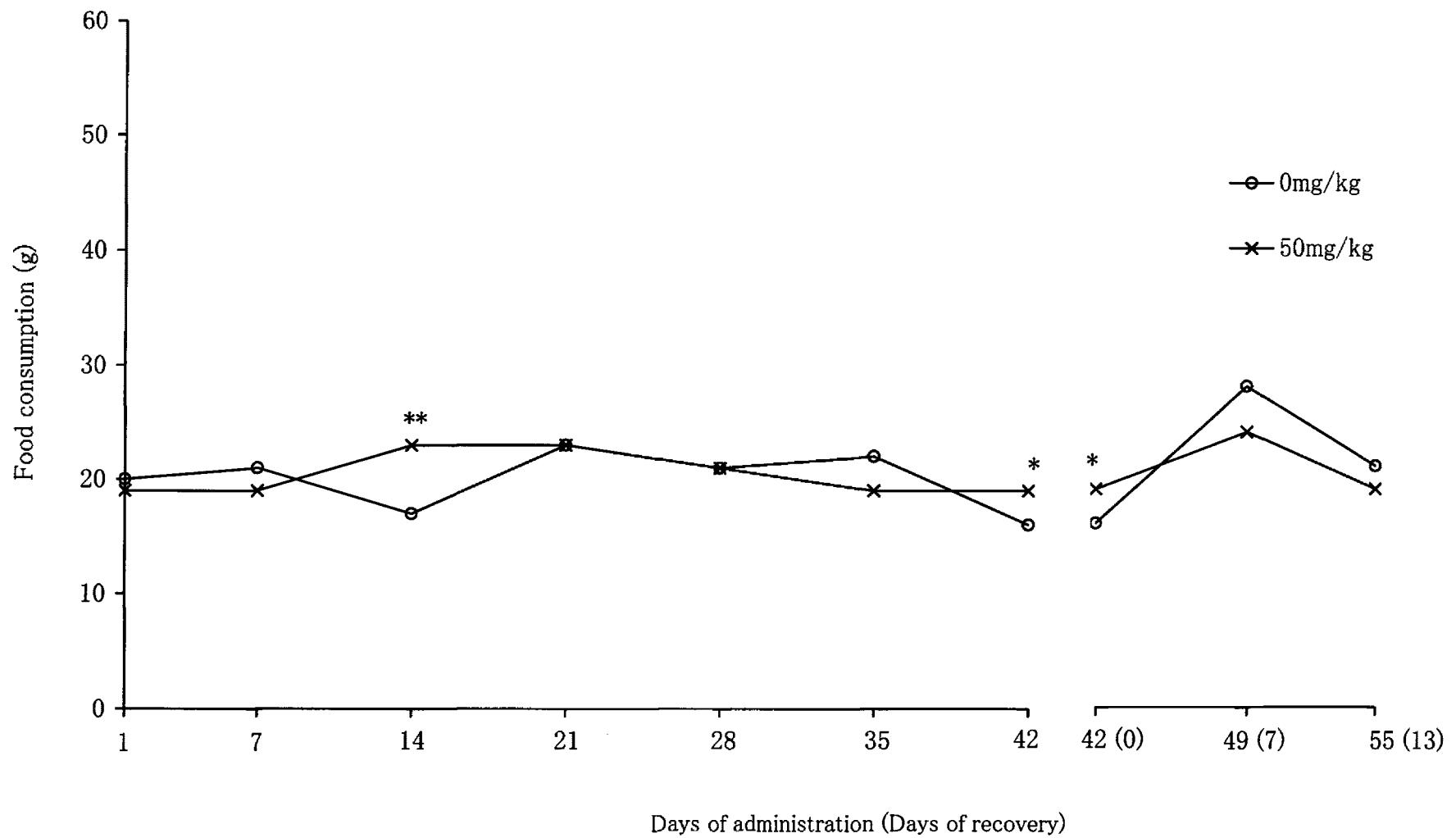


Fig. 4-2 Food consumption change in female rats of the satellite group treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzenamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 1 Mortality rate of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzenamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10	50
No. of animals examined	12	12	12	12	12
No. of animals that died	0	0	0	0	0
Mortality (%)	0	0	0	0	0

Table 2 Mortality rate of female rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10	50
No. of animals examined	17	12	12	12	17
No. of animals that died	0	0	0	0	0
Mortality (%)	0	0	0	0	0

Table 3 Clinical signs of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Clinical signs	Grade	No. of animals	Administration period						Recovery period		
			Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10	50	0	50	
			Fate	TK	TK	TK	TK	TK FP (Total)	KR	KR	FP (Total)
Clinical signs	Grade	No. of animals		12 ^a	12	12	12	11 1 (12) ^a	5	4	1 (5)
Salivation	-			12	12	12	12	6 0 (6)	5	4	1 (5)
	+			0	0	0	0	5 1 (6)	0	0	0 (0)

TK : Terminal killing.

KR : Killed by design after 14-day recovery period.

FP : Failed to cause pregnancy, killed by design after 14-day recovery period.

+ : Slight. - : Negative.

a : Include 5 rats of recovery group.

Table 4-1 Clinical signs of female rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzenamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Clinical signs	Grade	No. of animals	Dose (mg/kg)		0			0.4			2			10			50		
			Fate		TK	TK	TK	UC	(Total)	TK	UC	(Total)	TK	NP	ED	(Total)			
Salivation	-				12	12	11	1	(12)	10	2	(12)	7	1	1	(9)			
	+				0	0	0	0	(0)	0	0	(0)	3	0	0	(3)			

TK : Terminal kill on day 5 after parturition.

NP : Non-pregnant, killed on 27 days after copulation.

ED : Animal with embryonic death, killed at the termination.

UC : Animal with unsuccessful copulation.

+ : Slight. - : Negative.

Table 4-2 Clinical signs of female rats of the satellite group treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Clinical signs	Grade	No. of animals	Administration period		Recovery period	
			Dose (mg/kg)			
			Fate	0 KR	50 KR	0 KR
Salivation	-			5	2	5
	+			0	3	0

KR : Killed by design after 14-day recovery period.

+ : Slight. - : Negative.

Table 5-1 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzenamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< Before administration period >

Items	Dose(mg/kg) No. of animals	0	0.4	2	10	50
		12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12	12
Lacrimation	Not detected	12	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected	12	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	9	12	9	8	10
	Temporally in handling	3	0	3	4	2
Breathing	Normal	12	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1	12	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0	0
	Color:Pale yellow	5/5	2/2	2/2	-	3/3
Defecation	Not detected or 1	12	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0	0
	Appearance:Normal	3/3	1/1	1/1	1/1	1/1

Table 5-2 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzenamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 1 of administration period >

Items	Dose(mg/kg) No. of animals	0	0.4	2	10	50
		12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12	12
Lacration	Not detected	12	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected	12	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	10	12	12	10	12
	Temporally in handling	2	0	0	2	0
Breathing	Normal	12	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1	12	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0	0
	Color:Pale yellow	2/2	3/3	2/2	-	-
Defecation	Not detected or 1	12	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0	0
	Appearance:Normal	1/1	-	-	-	-

Table 5-3 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzenamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 2 of administration period >

Items		Dose(mg/kg)	0	0.4	2	10	50
		No. of animals	12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12	12
Lacration	Not detected		12	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected		12	12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected		10	12	11	10	11
	Temporally in handling		2	0	1	2	1
Breathing	Normal		12	12	12	12	12
Body position	Normal		12	12	12	12	12
Convulsion	Not detected		12	12	12	12	12
Tremor	Not detected		12	12	12	12	12
Exploration	Normal		12	12	12	12	12
Alertness	Normal		12	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal		12	12	12	12	12
Walk	Normal		12	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal		12	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected		12	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected		12	12	12	12	12
Limb tone	Normal		12	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1		12	12	12	12	12
	2 or more		0	0	0	0	0
	Color:Pale yellow		1/1	2/2	2/2	2/2	2/2
Defecation	Not detected or 1		12	12	12	12	12
	2 or more		0	0	0	0	0
	Appearance:Normal		-	2/2	-	-	-

Table 5-4 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzenamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 3 of administration period >

Items		Dose(mg/kg)	0	0.4	2	10	50
		No. of animals	12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12	12
Lacration	Not detected		12	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected		12	12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	10	12	12	12	12	12
	Temporally in handling	2	0	0	0	0	0
Breathing	Normal		12	12	12	12	12
Body position	Normal		12	12	12	12	12
Convulsion	Not detected		12	12	12	12	12
Tremor	Not detected		12	12	12	12	12
Exploration	Normal		12	12	12	12	12
Alertness	Normal		12	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal		12	12	12	12	12
Walk	Normal		12	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal		12	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected		12	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected		12	12	12	12	12
Limb tone	Normal		12	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1		12	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0	0	0
	Color:Pale yellow	1/1	1/1	2/2	2/2	1/1	
Defecation	Not detected or 1		12	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0	0	0
	Appearance:Normal	1/1	-	-	-	-	-

Table 5-5 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzenamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 4 of administration period >

Items		Dose(mg/kg)	0	0.4	2	10	50
		No. of animals	12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12	12
Lacration	Not detected		12	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected		12	12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	10	12	12	11	12	
	Temporally in handling	2	0	0	1	0	
Breathing	Normal		12	12	12	12	12
Body position	Normal		12	12	12	12	12
Convulsion	Not detected		12	12	12	12	12
Tremor	Not detected		12	12	12	12	12
Exploration	Normal		12	12	12	12	12
Alertness	Normal		12	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal		12	12	12	12	12
Walk	Normal		12	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal		12	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected		12	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected		12	12	12	12	12
Limb tone	Normal		12	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1		12	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0	0	
	Color:Pale yellow	2/2	1/1	1/1	-	-	
Defecation	Not detected or 1		12	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0	0	
	Appearance:Normal	1/1	1/1	-	-	-	

Table 5-6 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzenamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 5 of administration period >

Items	Dose(mg/kg) No. of animals	0	0.4	2	10	50
		12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12	12
Lacration	Not detected	12	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected	12	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	11	11	12	11	12
	Temporally in handling	1	1	0	1	0
Breathing	Normal	12	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1	12	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0	0
	Color:Pale yellow	2/2	1/1	3/3	1/1	-
Defecation	Not detected or 1	12	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0	0
	Appearance:Normal	-	-	-	-	-

Table 5-7 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzenamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 6 of administration period >

Items	Dose(mg/kg) No. of animals	0	0.4	2	10	50
		12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12	12
Lacration	Not detected	12	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected	12	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	11	10	11	7	11
	Temporally in handling	1	2	1	5	1
Breathing	Normal	12	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1	12	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0	0
	Color:Pale yellow	3/3	5/5	2/2	2/2	1/1
Defecation	Not detected or 1	12	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0	0
	Appearance:Normal	1/1	-	-	-	-

Table 5-8 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 1 of recovery period >

Items	Dose(mg/kg) No. of animals	0	50
		5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacrimation	Not detected	5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected Temporally in handling	4 1	5 0
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Alertness	Normal	5	5
Locomotor activity	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Normal	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Failure of consciousness	Not detected	5	5
Limb tone	Normal	5	5
Urination	Not detected or 1 2 or more Color:Pale yellow	5 0 -	5 0 -
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance:Normal	5 0 -	5 0 1/1

Table 5-9 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 2 of recovery period >

Items	Dose(mg/kg) No. of animals	0	50
		5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacrimation	Not detected	5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected Temporally in handling	4 1	5 0
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Alertness	Normal	5	5
Locomotor activity	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Normal	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Failure of consciousness	Not detected	5	5
Limb tone	Normal	5	5
Urination	Not detected or 1 2 or more Color:Pale yellow	5 0 -	5 0 1/1
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance:Normal	5 0 -	5 0 -

Table 6-1 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< Before administration period >

Items		Dose(mg/kg)	0	0.4	2	10	50
		No. of animals	12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12	12
Lacration	Not detected		12	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected		12	12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected		12	11	11	12	12
	Temporally in handling		0	1	1	0	2
Breathing	Normal		12	12	12	12	12
Body position	Normal		12	12	12	12	12
Convulsion	Not detected		12	12	12	12	12
Tremor	Not detected		12	12	12	12	12
Exploration	Normal		12	12	12	12	12
Alertness	Normal		12	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal		12	12	12	12	12
Walk	Normal		12	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal		12	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected		12	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected		12	12	12	12	12
Limb tone	Normal		12	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1		12	12	12	12	12
	2 or more		0	0	0	0	0
	Color:Pale yellow		1/1	1/1	1/1	1/1	1/1
Defecation	Not detected or 1		12	12	12	12	12
	2 or more		0	0	0	0	0
	Appearance:Normal		-	-	-	-	-

Table 6-2 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzenamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 1 of administration period >

Items		Dose(mg/kg)	0	0.4	2	10	50
		No. of animals	12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12	12
Lacrimation	Not detected		12	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected		12	12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	11	11	10	12	12	
	Temporally in handling	1	1	2	0	0	
Breathing	Normal	12	12	12	12	12	
Body position	Normal	12	12	12	12	12	
Convulsion	Not detected	12	12	12	12	12	
Tremor	Not detected	12	12	12	12	12	
Exploration	Normal	12	12	12	12	12	
Alertness	Normal	12	12	12	12	12	
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12	12	
Walk	Normal	12	12	12	12	12	
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12	12	
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12	12	
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12	12	
Limb tone	Normal	12	12	12	12	12	
Urination	Not detected or 1	12	12	12	12	12	
	2 or more	0	0	0	0	0	
	Color:Pale yellow	-	-	1/1	-	-	
Defecation	Not detected or 1	12	12	12	12	12	
	2 or more	0	0	0	0	0	
	Appearance:Normal	-	-	-	-	-	

Table 6-3 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 2 of administration period >

Items		Dose(mg/kg)	0	0.4	2	10	50
		No. of animals	12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12	12
Lacrimation	Not detected		12	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected		12	12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	10	12	11	12	12	12
	Temporally in handling	2	0	1	0	0	0
Breathing	Normal	12	12	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1	12	12	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0	0	0
	Color:Pale yellow	1/1	—	—	—	—	—
Defecation	Not detected or 1	12	12	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0	0	0
	Appearance:Normal	—	—	—	—	—	—

Table 6-4 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzenamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 3 of administration period >

Items		Dose(mg/kg)	0	0.4	2	10	50
		No. of animals	12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12	12
Lacrimation	Not detected		12	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected		12	12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	10	11	11	12	12	12
	Temporally in handling	2	1	1	0	0	0
Breathing	Normal	12	12	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1	12	12	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0	0	0
	Color:Pale yellow	-	-	2/2	-	-	-
Defecation	Not detected or 1	12	12	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0	0	0
	Appearance:Normal	-	-	-	-	-	-

Table 6-5 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 4 of administration period >

Items		Dose(mg/kg)	0	0.4	2	10	50
		No. of animals	12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12	12
Lacration	Not detected		12	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected		12	12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	11	12	12	11	12	
	Temporally in handling	1	0	0	1	0	
Breathing	Normal	12	12	12	12	12	
Body position	Normal	12	12	12	12	12	
Convulsion	Not detected	12	12	12	12	12	
Tremor	Not detected	12	12	12	12	12	
Exploration	Normal	12	12	12	12	12	
Alertness	Normal	12	12	12	12	12	
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12	12	
Walk	Normal	12	12	12	12	12	
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12	12	
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12	12	
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12	12	
Limb tone	Normal	12	12	12	12	12	
Urination	Not detected or 1	12	12	12	12	12	
	2 or more	0	0	0	0	0	
	Color:Pale yellow	-	-	1/1	-	-	
Defecation	Not detected or 1	12	12	12	12	12	
	2 or more	0	0	0	0	0	
	Appearance:Normal	-	-	-	-	-	

Table 6-6 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 5 of administration period >

Items		Dose(mg/kg)	0	0.4	2	10	50
		No. of animals	12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12	12
Lacration	Not detected		12	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected		12	12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12	17
Vocalization	Not detected	11	12	11	11	11	11
	Temporally in handling	1	0	1	1	1	1
Breathing	Normal	12	12	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1	12	12	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0	0	0
	Color:Pale yellow	2/2	1/1	2/2	1/1	1/1	1/1
Defecation	Not detected or 1	12	12	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0	0	0
	Appearance:Normal	-	-	-	-	-	-

Table 6-7 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 6 of administration period >

Items		Dose(mg/kg)	0	0.4	2	10	50
		No. of animals	12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12	12
Lacration	Not detected		12	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected		12	12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected		12	12	11	11	10
	Temporally in handling		0	0	1	1	2
Breathing	Normal		12	12	12	12	12
Body position	Normal		12	12	12	12	12
Convulsion	Not detected		12	12	12	12	12
Tremor	Not detected		12	12	12	12	12
Exploration	Normal		12	12	12	12	12
Alertness	Normal		12	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal		12	12	12	12	12
Walk	Normal		12	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal		12	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected		12	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected		12	12	12	12	12
Limb tone	Normal		12	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1		12	12	12	12	12
	2 or more		0	0	0	0	0
	Color:Pale yellow		1/1	-	-	-	-
Defecation	Not detected or 1		12	12	12	12	12
	2 or more		0	0	0	0	0
	Appearance:Normal		-	-	-	-	-

Table 6-8 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats of the satellite group treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< Before administration period >

Items		Dose(mg/kg)	0	50
		No. of animals	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	5
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacration	Not detected		5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected	4	4	
	Temporally in handling	1	1	
Breathing	Normal	5	5	
Body position	Normal	5	5	
Convulsion	Not detected	5	5	
Tremor	Not detected	5	5	
Exploration	Normal	5	5	
Alertness	Normal	5	5	
Locomotor activity	Normal	5	5	
Walk	Normal	5	5	
Abnormal behavior	Normal	5	5	
Stereotypy	Not detected	5	5	
Failure of consciousness	Not detected	5	5	
Limb tone	Normal	5	5	
Urination	Not detected or 1 2 or more Color:Pale yellow	5 0 -	5 0 -	
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance:Normal	5 0 -	5 0 -	

Table 6-9 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats of the satellite group treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 1 of administration period >

Items		Dose(mg/kg)	0	50
		No. of animals	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	5
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacration	Not detected		5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected	5		4
	Temporally in handling	0		1
Breathing	Normal		5	5
Body position	Normal		5	5
Convulsion	Not detected		5	5
Tremor	Not detected		5	5
Exploration	Normal		5	5
Alertness	Normal		5	5
Locomotor activity	Normal		5	5
Walk	Normal		5	5
Abnormal behavior	Normal		5	5
Stereotypy	Not detected		5	5
Failure of consciousness	Not detected		5	5
Limb tone	Normal		5	5
Urination	Not detected or 1	5		5
	2 or more	0		0
	Color:Pale yellow	-		-
Defecation	Not detected or 1	5		5
	2 or more	0		0
	Appearance:Normal	-		-

Table 6-10 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats of the satellite group treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzenamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 2 of administration period >

Items		Dose(mg/kg)	0	0
		No. of animals	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	5
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacration	Not detected		5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected		5	5
Breathing	Normal		5	5
Body position	Normal		5	5
Convulsion	Not detected		5	5
Tremor	Not detected		5	5
Exploration	Normal		5	5
Alertness	Normal		5	5
Locomotor activity	Normal		5	5
Walk	Normal		5	5
Abnormal behavior	Normal		5	5
Stereotypy	Not detected		5	5
Failure of consciousness	Not detected		5	5
Limb tone	Normal		5	5
Urination	Not detected or 1		5	5
	2 or more		0	0
	Color:Pale yellow		-	1/1
Defecation	Not detected or 1		5	5
	2 or more		0	0
	Appearance:Normal		-	-

Table 6-11 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats of the satellite group treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 3 of administration period >

Items		Dose(mg/kg)	0	0
		No. of animals	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	5
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacration	Not detected		5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected		5	5
Breathing	Normal		5	5
Body position	Normal		5	5
Convulsion	Not detected		5	5
Tremor	Not detected		5	5
Exploration	Normal		5	5
Alertness	Normal		5	5
Locomotor activity	Normal		5	5
Walk	Normal		5	5
Abnormal behavior	Normal		5	5
Stereotypy	Not detected		5	5
Failure of consciousness	Not detected		5	5
Limb tone	Normal		5	5
Urination	Not detected or 1 2 or more Color: Pale yellow		5 0 -	5 0 -
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance: Normal		5 0 -	5 0 -

Table 6-12 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats of the satellite group treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 4 of administration period >

Items		Dose(mg/kg)	0	0
		No. of animals	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	5
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacrimation	Not detected		5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected		5	5
Breathing	Normal		5	5
Body position	Normal		5	5
Convulsion	Not detected		5	5
Tremor	Not detected		5	5
Exploration	Normal		5	5
Alertness	Normal		5	5
Locomotor activity	Normal		5	5
Walk	Normal		5	5
Abnormal behavior	Normal		5	5
Stereotypy	Not detected		5	5
Failure of consciousness	Not detected		5	5
Limb tone	Normal		5	5
Urination	Not detected or 1 2 or more Color:Pale yellow		5 0 -	5 0 -
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance:Normal		5 0 -	5 0 -

Table 6-13 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats of the satellite group treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 5 of administration period >

Items		Dose(mg/kg)	0	0
		No. of animals	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	5
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacrimation	Not detected		5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected		5	5
Breathing	Normal		5	5
Body position	Normal		5	5
Convulsion	Not detected		5	5
Tremor	Not detected		5	5
Exploration	Normal		5	5
Alertness	Normal		5	5
Locomotor activity	Normal		5	5
Walk	Normal		5	5
Abnormal behavior	Normal		5	5
Stereotypy	Not detected		5	5
Failure of consciousness	Not detected		5	5
Limb tone	Normal		5	5
Urination	Not detected or 1 2 or more Color:Pale yellow		5 0 -	5 0 -
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance:Normal		5 0 -	5 0 -

Table 6-14 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats of the satellite group treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzenamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 6 of administration period >

Items		Dose(mg/kg)	5	5
		No. of animals	0	0
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	5
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacration	Not detected		5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected	4	4	
	Temporally in handling	1	1	
Breathing	Normal	5	5	
Body position	Normal	5	5	
Convulsion	Not detected	5	5	
Tremor	Not detected	5	5	
Exploration	Normal	5	5	
Alertness	Normal	5	5	
Locomotor activity	Normal	5	5	
Walk	Normal	5	5	
Abnormal behavior	Normal	5	5	
Stereotypy	Not detected	5	5	
Failure of consciousness	Not detected	5	5	
Limb tone	Normal	5	5	
Urination	Not detected or 1	5	5	
	2 or more	0	0	
	Color:Pale yellow	1/1	1/1	
Defecation	Not detected or 1	5	5	
	2 or more	0	0	
	Appearance:Normal	-	-	

Table 6-15 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats of the satellite group treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 1 of recovery period >

Items		Dose(mg/kg)	0	50
		No. of animals	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	5
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacration	Not detected		5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected		5	5
Breathing	Normal		5	5
Body position	Normal		5	5
Convulsion	Not detected		5	5
Tremor	Not detected		5	5
Exploration	Normal		5	5
Alertness	Normal		5	5
Locomotor activity	Normal		5	5
Walk	Normal		5	5
Abnormal behavior	Normal		5	5
Stereotypy	Not detected		5	5
Failure of consciousness	Not detected		5	5
Limb tone	Normal		5	5
Urination	Not detected or 1		5	5
	2 or more		0	0
	Color:Pale yellow		-	2/2
Defecation	Not detected or 1		5	5
	2 or more		0	0
	Appearance:Normal		-	-

Table 6-16 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats of the satellite group treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 2 of recovery period >

Items	Dose(mg/kg) No. of animals	0	50
		5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacration	Not detected	5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected Temporally in handling	4 1	5 0
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Alertness	Normal	5	5
Locomotor activity	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Normal	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Failure of consciousness	Not detected	5	5
Limb tone	Normal	5	5
Urination	Not detected or 1 2 or more Color:Pale yellow	5 0 -	5 0 -
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance:Normal	5 0 -	5 0 -

Table 7-1 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

<On week 6 of administration period>

Items	Dose(mg/kg)	0	0.4	2	10	50
	No. of animals examined	5	5	5	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5	5	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5	5	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5	5	5	5
Pain reaction	Normal	5	5	5	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5	5	5	5
Pinna reflex	Normal	5	5	5	5	5
Ipsilateral flexor reflex	Normal	5	5	5	5	5
Eyelid reflex	Normal	5	5	5	5	5
Righting reflex	Normal	5	5	5	5	5

Table 7-2 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Items	Dose(mg/kg)	On week 6 of administration period		On week 2 recovery period	
		0	50	0	50
	No. of animals examined	5	5	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5	5	5
Pain reaction	Normal	5	5	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5	5	5
Pinna reflex	Normal	5	5	5	5
Ipsilateral flexor reflex	Normal	5	5	5	5
Eyelid reflex	Normal	5	5	5	5
Righting reflex	Normal	5	5	5	5

Table 8-1 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of female rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzenamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

<On week 6 of administration period>

Items	Dose(mg/kg)	0	0.4	2	10	50
	No. of animals examined	5	5	5	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5	5	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5	5	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5	5	5	5
Pain reaction	Normal	5	5	5	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5	5	5	5
Pinna reflex	Normal	5	5	5	5	5
Ipsilateral flexor reflex	Normal	5	5	5	5	5
Eyelid reflex	Normal	5	5	5	5	5
Righting reflex	Normal	5	5	5	5	5

Table 8-2 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of female rats of the satellite group treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzenamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Items	Dose(mg/kg)	On week 6 of administration period		On week 2 recovery period	
		0	50	0	50
	No. of animals examined	5	5	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5	5	5
Pain reaction	Normal	5	5	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5	5	5
Pinna reflex	Normal	5	5	5	5
Ipsilateral flexor reflex	Normal	5	5	5	5
Eyelid reflex	Normal	5	5	5	5
Righting reflex	Normal	5	5	5	5

Table 9-1 Mean value of landing foot splay, grip strength and motor activity of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

〈On week 6 of administration period〉

Dose (mg/kg)	No. of animals	Landing foot splay (cm)	Grip strength(g)		Motor activity (counts)	
			Forelimb	Hindlimb	0~30min.	0~60min.
0	5	11.9 ± 1.7	666 ± 116	328 ± 147	7590 ± 700	10756 ± 2916
0.4	5	10.9 ± 2.3	543 ± 144	150 ± 20	7773 ± 1096	9886 ± 2972
2	5	10.3 ± 1.4	587 ± 142	243 ± 108	8935 ± 1198	12049 ± 3979
10	5	10.7 ± 2.0	608 ± 207	259 ± 75	7162 ± 1288	10522 ± 3576
50	5	9.7 ± 1.8	692 ± 280	275 ± 75	7181 ± 603	10259 ± 2134

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 9-2 Mean value of landing foot splay, grip strength and motor activity of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

〈A : On week 6 of administration period, B : On week 2 of recovery period〉

	Dose (mg/kg)	No. of animals	Landing foot splay (cm)	Grip strength(g)		Motor activity (counts)	
				Forelimb	Hindlimb	0~30min.	0~60min.
A	0	5	11.0 ± 0.7	555 ± 256	285 ± 48	6569 ± 1495	8232 ± 3636
	50	5	9.4 ± 3.4	726 ± 156	331 ± 127	6087 ± 1092	6754 ± 1420
B	0	5	9.1 ± 3.2	583 ± 153	328 ± 67	7579 ± 462	11094 ± 2463
	50	5	7.8 ± 1.7	635 ± 120	320 ± 102	7315 ± 1273	10315 ± 3075

Each value is expressed as mean ± S.D.

Table 10-1 Mean value of landing foot splay, grip strength and motor activity of female rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

<On week 6 of administration period>

Dose (mg/kg)	No. of animals	Landing foot splay (cm)	Grip strength(g)		Motor activity (counts) 0~30min.
			Forelimb	Hindlimb	
0	5	7.3 ± 2.0	603 ± 105	373 ± 173	4624 ± 1573
0.4	5	5.5 ± 1.5	449 ± 125	337 ± 114	5947 ± 1532
2	5	7.1 ± 2.2	500 ± 82	283 ± 58	6198 ± 1987
10	5	7.0 ± 1.5	571 ± 193	340 ± 59	6432 ± 1871
50	5	6.5 ± 2.0	499 ± 135	291 ± 87	4736 ± 1254

Each value is expressed as mean ± S.D.

Table 10-2 Mean value of landing foot splay, grip strength and motor activity of female rats of the satellite group treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

<A : On week 6 of administration period, B : On week 2 of recovery period>

	Dose (mg/kg)	No. of animals	Landing foot splay (cm)	Grip strength (g)		Motor activity (counts)	
				Forelimb	Hindlimb	0~30min.	0~60min.
A	0	5	5.9 ± 1.4	436 ± 185	245 ± 29	8803 ± 887	14221 ± 2569
	50	5	6.0 ± 1.3	446 ± 127	355 ± 105	8271 ± 1053	12597 ± 3517
B	0	5	6.4 ± 2.3	485 ± 137	342 ± 111	7881 ± 917	10271 ± 3124
	50	5	5.5 ± 1.6	530 ± 72	309 ± 66	7840 ± 541	10986 ± 1487

Each value is expressed as mean ± S.D.

Table 11 Body weights of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Dose (mg/kg)	Days of administration							Gain 1~42	(Days of recovery)			Gain 42~56
	1	7	14	21	28	35	42		42 (0)	49 (7)	56 (14)	
0	378 ± 26 (12)	408 ± 28 (12)	437 ± 35 (12)	466 ± 37 (12)	491 ± 41 (12)	518 ± 45 (12)	537 ± 51 (12)	159 ± 31 (12)	558 ± 61 (5)	569 ± 59 (5)	579 ± 59 (5)	21 ± 7 (5)
0.4	379 ± 27 (12)	411 ± 33 (12)	441 ± 40 (12)	472 ± 41 (12)	501 ± 44 (12)	524 ± 48 (12)	538 ± 50 (12)	158 ± 25 (12)				
2	379 ± 26 (12)	407 ± 30 (12)	437 ± 34 (12)	468 ± 43 (12)	495 ± 43 (12)	520 ± 44 (12)	535 ± 51 (12)	156 ± 30 (12)				
10	377 ± 22 (12)	403 ± 26 (12)	431 ± 35 (12)	458 ± 39 (12)	485 ± 44 (12)	509 ± 48 (12)	528 ± 51 (12)	151 ± 33 (12)				
50	377 ± 24 (12)	401 ± 33 (12)	431 ± 42 (12)	459 ± 44 (12)	484 ± 49 (12)	506 ± 50 (12)	521 ± 54 (12)	143 ± 33 (12)	533 ± 62 (5)	535 ± 60 (5)	549 ± 64 (5)	16 ± 4 (5)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n): No. of animals.

Table 12-1 Body weights of female rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(g)

Dose (mg/kg)	Days of premating			Gain 1~14	Days of pregnancy				Gain 0~20	Days of lactation		Gain 0~4
	1	7	14		0	7	14	20		0	4	
0	236 ± 13 (12)	250 ± 14 (12)	269 ± 20 (12)	33 ± 10 (12)	278 ± 19 (12)	318 ± 22 (12)	362 ± 22 (12)	444 ± 26 (12)	166 ± 12 (12)	352 ± 22 (12)	359 ± 21 (12)	7 ± 15 (12)
0.4	230 ± 18 (12)	249 ± 16 (12)	268 ± 21 (12)	38 ± 8 (12)	276 ± 21 (12)	317 ± 24 (12)	357 ± 27 (12)	441 ± 33 (12)	164 ± 18 (12)	344 ± 37 (12)	358 ± 40 (12)	14 ± 10 (12)
2	236 ± 16 (12)	252 ± 18 (12)	271 ± 23 (12)	35 ± 12 (12)	281 ± 28 (11)	319 ± 29 (11)	360 ± 34 (11)	447 ± 42 (11)	165 ± 19 (11)	350 ± 41 (11)	354 ± 41 (11)	5 ± 12 (11)
10	226 ± 13 (12)	241 ± 12 (12)	260 ± 12 (12)	34 ± 11 (12)	273 ± 14 (10)	305 ± 20 (10)	349 ± 15 (10)	443 ± 20 (10)	169 ± 21 (10)	338 ± 12 (10)	349 ± 14 (10)	12 ± 14 (10)
50	230 ± 11 (12)	239 ± 10 (12)	258 ± 12 (12)	28 ± 10 (12)	271 ± 28 (11)	301 ± 25 (11)	326 ** ± 28 (11)	402 * ± 45 (11)	130 * ± 33 (11)	317 ± 28 (10)	324 ± 33 (10)	7 ± 18 (10)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n): No. of animals.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 12-2 Body weights of female rats of the satellite group treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzeneamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Dose (mg/kg)	Days of administration								(Days of recovery)			Gain 42~56
	1	7	14	21	28	35	42	1~42	42 (0)	49 (7)	56 (14)	
0	231	237	259	273	283	286	294	63	294	311	311	17
	± 17	± 15	± 18	± 20	± 29	± 29	± 31	± 16	± 31	± 31	± 31	± 4
	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
50	226	242	254	270	270	274	279	53	279	289	293	14
	± 23	± 20	± 22	± 22	± 22	± 21	± 25	± 4	± 25	± 26	± 27	± 4
	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n): No. of animals.

Table 13

Food consumption of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzeneamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(g/rat/day)

Dose (mg/kg)	Days of administration							(Days of recovery)		
	1	7	14	21	28	35	41	41	49 (7)	55 (13)
0	30 ± 5 (12)	28 ± 4 (12)	28 ± 4 (12)	27 ± 3 (12)	28 ± 4 (12)	28 ± 3 (12)	27 ± 4 (12)	29 ± 5 (5)	32 ± 3 (5)	28 ± 2 (5)
0.4	30 ± 4 (12)	29 ± 4 (12)	28 ± 4 (12)	30 ± 3 (12)	28 ± 3 (12)	28 ± 3 (12)	27 ± 4 (12)			
2	30 ± 4 (12)	29 ± 2 (12)	29 ± 3 (12)	30 ± 3 (11)	28 ± 2 (11)	30 ± 3 (12)	27 ± 5 (12)			
10	29 ± 2 (12)	28 ± 2 (12)	28 ± 3 (12)	29 ± 3 (10)	29 ± 4 (10)	29 ± 3 (12)	28 ± 3 (12)			
50	26 * ± 3 (12)	28 ± 4 (12)	29 ± 5 (12)	31 ± 4 (9)	30 ± 5 (11)	31 ± 4 (12)	29 ± 3 (12)	30 ± 3 (5)	34 ± 3 (5)	30 ± 4 (5)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n) : No. of animals.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

Table 14-1

Food consumption of female rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(g/rat/day)

Dose (mg/kg)	Days of premating			Days of pregnancy				Days of lactation	
	1	7	14	0	7	14	20	0	3
0	21 ± 4 (12)	20 ± 4 (12)	20 ± 2 (12)	16 ± 3 (12)	25 ± 3 (12)	25 ± 2 (12)	26 ± 3 (12)	26 ± 7 (12)	50 ± 8 (12)
0.4	22 ± 3 (12)	20 ± 3 (12)	23 ± 2 (12)	17 ± 3 (12)	26 ± 3 (12)	28 ± 8 (12)	28 ± 3 (12)	23 ± 9 (12)	49 ± 6 (12)
2	21 ± 4 (12)	21 ± 3 (12)	20 ± 4 (12)	16 ± 3 (11)	26 ± 4 (11)	26 ± 4 (11)	28 ± 4 (11)	23 ± 6 (11)	46 ± 9 (11)
10	19 ± 3 (12)	21 ± 3 (12)	20 ± 3 (12)	16 ± 4 (10)	24 ± 6 (10)	25 ± 3 (10)	27 ± 5 (10)	21 ± 7 (10)	49 ± 5 (10)
50	20 ± 1 (12)	21 ± 3 (12)	22 ± 4 (12)	18 ± 3 (11)	25 ± 4 (11)	26 ± 4 (11)	27 ± 4 (11)	21 ± 8 (10)	44 ± 8 (10)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n) : No. of animals.

Table 14-2

Food consumption of female rats of the satellite group treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzeneamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(g/rat/day)

Dose (mg/kg)	Days of administration						(Days of recovery)		
	1	7	14	21	28	35	42 (0)	49 (7)	55 (13)
0	20 ± 1 (5)	21 ± 1 (5)	17 ± 3 (5)	23 ± 4 (5)	21 ± 4 (5)	22 ± 3 (5)	16 ± 3 (5)	28 ± 3 (5)	21 ± 2 (5)
50	19 ± 2 (5)	19 ± 4 (5)	23 ** ± 2 (5)	23 ± 4 (5)	21 ± 3 (5)	19 ± 4 (5)	19 * ± 1 (5)	24 ± 3 (5)	19 ± 3 (5)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n) : No. of animals.

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 15 - 1

Urinary findings of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzenamine)
in the combined repeated dose toxicity with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On day 40 administration period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color		Cloudy		Volume ^{a)} (mL/18hr)	Specific ^{a)} gravity	Na ^{a)} (mEq/L)	Na ^{a)} (mEq/18hr)	K ^{a)} (mEq/L)	K ^{a)} (mEq/18hr)	pH					
		PY	Y	-	+							6.0	6.5	7.0	7.5		
0	5	2	3	4	1	11.7 \pm 3.9	1.054 \pm 0.012	115 \pm 25	1.30 \pm 0.38	254 \pm 89	2.84 \pm 1.06				5		
0.4	5	2	3	4	1	13.7 \pm 7.7	1.052 \pm 0.015	130 \pm 42	1.53 \pm 0.25	239 \pm 86	2.78 \pm 0.40				1 4		
2	5	3	2	4	1	12.9 \pm 4.5	1.051 \pm 0.013	117 \pm 38	1.37 \pm 0.15	238 \pm 70	2.83 \pm 0.39				1 4		
10	5	3	2	5		12.7 \pm 5.3	1.050 \pm 0.018	117 \pm 30	1.36 \pm 0.26	248 \pm 91	2.79 \pm 0.40				5		
50	5		5	5		12.9 \pm 7.4	1.056 \pm 0.015	135 \pm 44	1.95 \pm 1.71	233 \pm 61	3.21 \pm 2.44				3 2		
Dose (mg/kg)	No. of animals	Protein					Glucose				Ketone body				Urobilinogen 0.1 1 2	Bilirubin - + ++	
		-	\pm	+	++	+++	-	\pm	+	++	-	\pm	+	++			
0	5		1	4			5				1	2	2		5		5
0.4	5			2	3		5					3	2		5		5
2	5			3	2		5				3	1	1		5		5
10	5			4	1		5				1	4		5		5	
50	5			4	1		5				1	1	3		5		5

a): Mean \pm S.D.

Color : PY(pale yellow), Y(yellow).

Cloudy : -(negligible), +(cloudy).

Protein : -(negligible), \pm (15~30mg/dL), +(30mg/dL), ++(100mg/dL), +++(300mg/dL).

Glucose : -(negligible), \pm (0.1g/dL), +(0.25g/dL), ++(0.5g/dL).

Ketone body : -(negligible), \pm (5mg/dL), +(15mg/dL), ++(40mg/dL), +++(80mg/dL).

Occult blood : -(negligible), \pm (trace), +(slight), ++(moderate).

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL.

Bilirubin : -(negligible), +(slight), ++(moderate).

Table 15 - 2

Urinary findings of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzeneamine)
in the combined repeated dose toxicity with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On day 40 administration period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Erythrocytes				Leukocytes				Mg				Crystals				Ams			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
0	5	5				5				5				5				5			
0.4	5	5				5				4			1	5				5			
2	5	5				5				3	1	1		5				5			
10	5	5				5				3	1	1		5				5			
50	5	5				5				4	1			5				5			

Dose (mg/kg)	No. of animals	Epithelial cells				Casts				Fat globules											
		-	Sq	++	+++	-	R	+	++	-	G	+	-	H	+	-	W	+	-	+	++
0	5	3	2			5				5			5	5		5		5		5	
0.4	5	3	2			5				5			5	5		5		5		5	
2	5	2	1	1		5				5			5	5		5		5		5	
10	5	4	1			5				5			5	5		5		5		5	
50	5	3	2			5				5			5	5		5		5		5	

- : Not observed. + : A few in some fields. ++ : A few in all fields. +++ : Many in all fields.

Crystals

Mg(ammonium magnesium phosphate)

Ca(calcium carbonate)

Ams(amorphous)

Epithelial cells

Sq(squamous)

R(round)

S(spindle)

Casts

G(granule)

H(hyaline)

W(waxy)

Table 15 - 3

Urinary findings of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzenamine)
in the combined repeated dose toxicity with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 2 of recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color		Cloudy		Volume ^{a)} (mL/18hr)	Specific ^{a)} gravity	Na ^{a)} (mEq/L)	Na ^{a)} (mEq/18hr)	K ^{a)} (mEq/L)	K ^{a)} (mEq/18hr)	pH									
		PY	Y	-	+							6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5				
0	5	3	2	5		11.9 ± 3.2	1.062 ± 0.008	126 ± 35	1.43 ± 0.27	288 ± 43	3.32 ± 0.55				1	4					
50	5	4	1	5		15.2 ± 6.3	1.052 ± 0.014	126 ± 36	1.76 ± 0.45	256 ± 81	3.48 ± 0.52					5					
Dose (mg/kg)	No. of animals	Protein					Glucose				Ketone body				Urobilinogen		Bilirubin				
0	5	1	1	1	2		-	±	+	++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	-	+	++
50	5		1	3	1		-	±	+	++	1	3	1			5		5		5	

a): Mean ± S.D.

Color : PY(pale yellow), Y(yellow).

Cloudy : -(negligible), +(cloudy).

Protein : -(negligible), ±(15~30mg/dL), +(30mg/dL), ++(100mg/dL), +++(300mg/dL).

Glucose : -(negligible), ±(0.1g/dL), +(0.25g/dL), ++(0.5g/dL).

Ketone body : -(negligible), ±(5mg/dL), +(15mg/dL), ++(40mg/dL), +++(80mg/dL).

Occult blood : -(negligible), ±(trace), +(slight), ++(moderate).

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL.

Bilirubin : -(negligible), +(slight), ++(moderate).

Table 15 - 4

Urinary findings of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobzenamine)
in the combined repeated dose toxicity with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 2 of recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Erythrocytes				Leukocytes				M g				Crystals				Ams					
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++		
0	5	5				5				4		1		5				5					
50	5	5				5				5				5				5					
Epithelial cells																							
Dose (mg/kg)	No. of animals	-	Sq	++	+++	-	R	+	++	-	S	+	++	-	G	+	-	H	+	-	W	+	Fat globules
0	5	2	3			5				5				5		5		5		5		5	
50	5	1	4			5				5				5		5		5		5		5	

- : Not observed. + : A few in some fields. ++ : A few in all fields. +++ : Many in all fields.

Crystals

Mg(ammonium magnesium phosphate)

Ca(calcium carbonate)

Ams(amorphous)

Epithelial cells

Sq(squamous)

R(round)

S(spindle)

Casts

G(granule)

H(hyaline)

W(waxy)

Table 16-1 Hematological findings of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzeneamine) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< After administration period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	Met-Hb (%)	Hein-B (%)	Plat. (10 ⁴ /μL)
0	5	882 ± 41	15.6 ± 0.7	46.1 ± 1.8	52 ± 1	17.6 ± 0.5	33.8 ± 0.4	30 ± 6	0.6 ± 0.1	0 ± 0	127 ± 23
0.4	5	858 ± 22	15.1 ± 0.8	45.3 ± 1.3	53 ± 1	17.6 ± 0.6	33.4 ± 0.9	21 ± 7	0.6 ± 0.1	0 ± 0	131 ± 13
2	5	838 ± 30	15.3 ± 0.7	45.3 ± 1.8	54 ± 2	18.2 ± 0.7	33.6 ± 0.4	30 ± 5	0.7 ± 0.2	0 ± 0	122 ± 13
10	5	840 ± 25	14.8 ± 0.3	44.3 ± 0.8	53 ± 1	17.6 ± 0.4	33.5 ± 0.3	28 ± 6	0.5 ± 0.1	0 ± 0	142 ± 20
50	5	798 ** ± 38	13.9 ** ± 0.7	41.8 ** ± 1.6	52 ± 1	17.4 ± 0.5	33.3 ± 0.5	49 ** ± 12	1.0 * ± 0.4	0 ± 0	174 ** ± 24
Differential leukocyte counts (%)											
Dose (mg/kg)	No. of animals	PT (sec)	APTT (sec)	WBC (10 ³ /μL)	Baso.	Eosin.	Neutro. Stab. Seg.	Lymph.	Mono.	Other	
0	5	13.3 ± 0.2	21.7 ± 0.8	79 ± 18	0 ± 0	2 ± 1	0 ± 0	14 5	83 5	1 ± 1	0 ± 0
0.4	5	13.1 ± 0.2	22.7 ± 2.0	85 ± 31	0 ± 0	2 ± 1	0 ± 0	15 3	82 3	1 ± 1	0 ± 0
2	5	13.4 ± 0.6	23.8 ± 1.4	81 ± 6	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	12 3	83 3	3 ± 2	0 ± 0
10	5	13.1 ± 0.2	23.8 ± 1.3	75 ± 16	0 ± 0	1 ± 2	0 ± 0	16 2	81 4	2 ± 1	0 ± 0
50	5	13.7 ± 0.7	23.1 ± 1.4	83 ± 14	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	17 4	81 5	2 ± 2	0 ± 0

Each value is expressed as mean ± S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 16-2

Hematological findings of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzeneamine) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	Met-Hb (%)	Hein-B (%)	Plat. (10 ⁴ /μL)
0	5	866 ± 51	15.6 ± 0.7	46.1 ± 2.0	53 ± 2	18.1 ± 0.8	33.9 ± 0.5	21 ± 4	0.7 ± 0.1	0 ± 0	127 ± 9
50	5	831 ± 39	14.7 * ± 0.3	43.4 * ± 0.9	52 ± 3	17.7 ± 0.8	33.9 ± 0.3	30 ± 10	0.8 ± 0.2	0 ± 0	138 ± 24
Differential leukocyte counts (%)											
Dose (mg/kg)	No. of animals	PT (sec)	APTT (sec)	WBC (10 ² /μL)	Baso.	Eosin.	Neutro. Stab. Seg.	Lymph.	Mono.	Other	
0	5	13.1 ± 0.4	21.9 ± 1.7	81 ± 16	0 ± 0	1 ± 2	0 ± 0	16 ± 4	80 ± 5	3 ± 2	0 ± 0
50	5	13.2 ± 0.3	22.4 ± 2.1	87 ± 15	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	14 ± 2	84 ± 2	1 ± 1	0 ± 0

Each value is expressed as mean ± S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

Table 17-1

Hematological findings of female rats treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzenamine) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< After administration period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC (10 ⁶ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	Met-Hb (%)	Hein-B (%)	Plat. (10 ³ /μL)
0	5	692 ± 69	13.0 ± 1.0	38.9 ± 2.8	56 ± 2	18.9 ± 0.6	33.5 ± 0.4	64 ± 8	0.6 ± 0.2	0 ± 0	183 ± 33
0.4	5	678 ± 57	12.6 ± 1.5	37.8 ± 4.2	56 ± 3	18.6 ± 1.3	33.3 ± 0.6	71 ± 18	0.7 ± 0.0	0 ± 0	160 ± 48
2	5	651 ± 18	12.5 ± 0.3	37.6 ± 1.0	58 ± 1	19.2 ± 0.5	33.2 ± 0.6	67 ± 3	0.6 ± 0.1	0 ± 0	161 ± 22
10	5	672 ± 50	12.7 ± 0.9	38.1 ± 3.2	57 ± 2	18.9 ± 0.8	33.4 ± 0.6	79 ± 27	1.0 ± 0.2	0 ± 1	150 ± 11
50	5	579 * ± 56	11.4 ± 1.0	34.2 ± 3.6	59 ± 2	19.8 ± 0.6	33.5 ± 0.8	128 ± 56	1.8 * ± 0.8	9 * ± 10	182 ± 12
Differential leukocyte counts (%)											
Dose (mg/kg)	No. of animals	PT (sec)	APTT (sec)	WBC (10 ³ /μL)	Baso.	Eosin.	Neutro. Stab. Seg.	Lymph.	Mono.	Other	
0	5	13.3 ± 0.2	20.5 ± 2.2	79 ± 0	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	31 ± 11	66 ± 9	2 ± 2	0 ± 0
0.4	5	13.4 ± 0.2	19.6 ± 0.9	57 ± 12	0 ± 0	0 ± 1	0 ± 0	35 ± 13	63 ± 14	1 ± 1	0 ± 0
2	5	13.5 ± 0.3	19.0 ± 1.4	52 * ± 10	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	27 ± 6	70 ± 6	2 ± 0	0 ± 0
10	5	13.5 ± 0.2	18.1 ± 1.9	70 ± 8	0 ± 0	0 ± 1	0 ± 0	20 ± 4	79 ± 5	0 ± 1	0 ± 0
50	5	13.7 ± 0.5	18.9 ± 1.4	59 ± 9	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	29 ± 10	70 ± 10	2 ± 1	0 ± 0

Each value is expressed as mean ± S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

Table 17-2

Hematological findings of female rats of the satellite group treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzeneamine) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC ($10^4/\mu\text{L}$)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	Met-Hb (%)	Hein-B (%)	Plat. ($10^4/\mu\text{L}$)
0	5	783 \pm 19	14.7 \pm 0.6	42.6 \pm 0.7	54 \pm 2	18.8 \pm 0.9	34.5 \pm 0.9	25 \pm 3	0.6 \pm 0.1	0 \pm 0	123 \pm 13
50	5	803 \pm 41	14.7 \pm 1.2	42.9 \pm 2.7	53 \pm 1	18.2 \pm 0.8	34.1 \pm 0.8	36 \pm 25	0.9 ** \pm 0.0	0 \pm 0	138 \pm 23
Differential leukocyte counts (%)											
Dose (mg/kg)	No. of animals	PT (sec)	APTT (sec)	WBC ($10^2/\mu\text{L}$)	Baso.	Eosin.	Neutro. Stab. Seg.	Seg.	Lymph.	Mono.	Other
0	5	13.4 \pm 0.3	19.7 \pm 0.9	31 \pm 8	0 \pm 0	3 \pm 2	0 \pm 0	21 \pm 5	75 \pm 5	1 \pm 1	0 \pm 0
50	5	13.2 \pm 0.5	19.1 \pm 1.7	45 \pm 23	0 \pm 0	1 \pm 1	0 \pm 0	15 \pm 9	81 \pm 11	2 \pm 2	0 \pm 0

Each value is expressed as mean \pm S.D.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 18-1

Blood biochemical findings of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzenamine) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< After administration period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	LDH (IU/L)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Ch. (mg/dL)
0	5	± 406 92	± 81 4	± 39 5	± 557 81	± 1.00 0.25	± 45 12	± 6.03 0.09	± 3.03 0.10	± 1.01 0.05	± 46 7
0.4	5	± 358 101	± 113 48	± 67 44	± 465 98	± 1.11 0.55	± 60 14	± 6.11 0.27	± 2.98 0.22	± 0.96 0.09	± 56 12
2	5	± 308 52	± 79 14	± 37 9	± 392 73	± 0.84 0.20	± 51 15	± 6.05 0.17	± 3.06 0.08	± 1.02 0.03	± 55 9
10	5	± 276 44	± 70 4	± 38 8	± 484 106	± 0.84 0.11	± 68 19	± 5.93 0.12	± 2.96 0.06	± 1.00 0.04	± 56 4
50	5	± 691 608	± 103 49	± 61 36	± 656 154	± 2.65 1.07	± 59 15	± 5.32 ** 0.22	± 2.54 ** 0.18	± 0.91 0.07	± 72 ** 14
Dose (mg/kg)	No. of animals	T.G. (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	5	± 52 13	± 147 7	± 12.9 1.2	± 0.46 0.07	± 0.30 0.04	± 9.7 0.1	± 6.8 0.4	± 145 1	± 4.89 0.35	± 105 1
0.4	5	± 42 11	± 163 23	± 13.1 1.0	± 0.46 0.05	± 0.34 0.05	± 9.8 0.4	± 7.5 0.9	± 146 1	± 4.98 0.39	± 105 1
2	5	± 49 23	± 153 12	± 12.3 1.9	± 0.48 0.06	± 0.34 0.04	± 9.7 0.2	± 6.6 0.3	± 146 1	± 5.10 0.23	± 106 1
10	5	± 65 20	± 154 15	± 12.3 2.3	± 0.44 0.04	± 0.37 0.05	± 9.7 0.1	± 6.4 0.4	± 145 1	± 4.87 0.35	± 105 1
50	5	± 81 * 15	± 144 13	± 13.5 1.3	± 0.50 0.08	± 0.39 0.08	± 9.9 0.4	± 8.2 * 1.1	± 145 2	± 5.41 0.49	± 105 1

Each value is expressed as mean ± S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 18-2

Blood biochemical findings of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzenamine) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	LDH (IU/L)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Ch. (mg/dL)
0	5	336 \pm 201	71 \pm 10	33 \pm 3	347 \pm 72	0.63 \pm 0.09	58 \pm 10	6.17 \pm 0.34	2.99 \pm 0.17	0.95 \pm 0.08	73 \pm 12
50	5	226 \pm 36	67 \pm 11	35 \pm 3	312 \pm 44	0.56 \pm 0.20	46 \pm 11	6.01 \pm 0.23	2.97 \pm 0.15	0.97 \pm 0.05	66 \pm 17
Dose (mg/kg)	No. of animals	T.G. (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	5	68 \pm 26	158 \pm 15	14.3 \pm 1.8	0.49 \pm 0.03	0.26 \pm 0.02	9.8 \pm 0.5	6.8 \pm 0.6	145 \pm 2	4.77 \pm 0.45	103 \pm 1
50	5	73 \pm 33	151 \pm 9	17.0 \pm 2.7	0.48 \pm 0.07	0.25 \pm 0.01	9.7 \pm 0.4	6.4 \pm 0.4	144 \pm 0	5.02 \pm 0.24	103 \pm 1

Each value is expressed as mean \pm S.D.

Table 19-1

Blood biochemical findings of female rats treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzeneamine) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< After administration period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	LDH (IU/L)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Ch. (mg/dL)
0	5	294 \pm 76	91 \pm 16	59 \pm 5	527 \pm 221	0.63 \pm 0.14	346 \pm 119	6.21 \pm 0.42	3.32 \pm 0.30	1.15 \pm 0.13	80 \pm 19
0.4	5	424 \pm 121	79 \pm 15	55 \pm 9	369 \pm 160	0.90 \pm 0.22	213 * \pm 29	6.09 \pm 0.21	3.25 \pm 0.19	1.15 \pm 0.10	79 \pm 9
2	5	348 \pm 139	84 \pm 9	53 \pm 9	429 \pm 109	1.02 \pm 0.26	246 \pm 36	5.97 \pm 0.17	3.02 \pm 0.12	1.03 \pm 0.05	77 \pm 15
10	5	369 \pm 86	78 \pm 10	52 \pm 10	376 \pm 134	0.94 \pm 0.23	201 * \pm 64	5.77 * \pm 0.12	2.98 * \pm 0.14	1.07 \pm 0.08	73 \pm 6
50	5	876 ** \pm 345	96 \pm 28	69 \pm 24	358 \pm 91	1.63 ** \pm 1.12	218 * \pm 64	5.49 ** \pm 0.18	2.45 ** \pm 0.11	0.81 ** \pm 0.05	77 \pm 11
Dose (mg/kg)	No. of animals	T.G. (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	5	151 \pm 78	142 \pm 6	20.6 \pm 2.6	0.55 \pm 0.07	0.26 \pm 0.03	10.5 \pm 0.3	8.9 \pm 0.9	144 \pm 2	4.82 \pm 0.41	101 \pm 2
0.4	5	172 \pm 39	142 \pm 8	19.1 \pm 1.2	0.50 \pm 0.04	0.23 \pm 0.02	10.2 \pm 0.6	8.0 \pm 1.2	144 \pm 1	4.78 \pm 0.29	103 \pm 1
2	5	165 \pm 56	141 \pm 17	22.1 \pm 3.2	0.51 \pm 0.05	0.24 \pm 0.02	10.2 \pm 0.6	7.9 \pm 1.1	143 \pm 1	4.92 \pm 0.17	102 \pm 2
10	5	158 \pm 69	146 \pm 10	20.0 \pm 3.6	0.47 \pm 0.02	0.23 \pm 0.02	10.4 \pm 0.4	8.6 \pm 0.7	143 \pm 2	5.16 \pm 0.44	101 \pm 2
50	5	155 \pm 33	134 \pm 4	18.6 \pm 1.5	0.48 \pm 0.04	0.32 \pm 0.03	10.1 \pm 0.3	8.0 \pm 0.8	142 \pm 2	5.17 \pm 0.47	101 \pm 1

Each value is expressed as mean \pm S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 19-2

Blood biochemical findings of female rats of the satellite group treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzeneamine) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	LDH (IU/L)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)
0	5	293 \pm 85	66 \pm 7	30 \pm 2	182 \pm 58	1.28 \pm 0.22	458 \pm 111	6.40 \pm 0.34	3.26 \pm 0.29	1.04 \pm 0.15	74 \pm 19
50	5	352 \pm 81	79 \pm 19	23 * \pm 4	208 \pm 71	0.95 \pm 0.31	325 * \pm 54	6.57 \pm 0.35	3.59 \pm 0.38	1.21 \pm 0.16	88 \pm 20
Dose (mg/kg)	No. of animals	T.G. (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	5	24 \pm 9	120 \pm 14	17.5 \pm 2.3	0.52 \pm 0.04	0.24 \pm 0.02	9.5 \pm 0.2	5.1 \pm 0.7	145 \pm 1	4.67 \pm 0.14	107 \pm 1
50	5	37 \pm 14	134 \pm 2	17.5 \pm 3.1	0.52 \pm 0.06	0.26 \pm 0.03	9.9 ** \pm 0.2	5.5 \pm 0.9	144 \pm 2	4.61 \pm 0.35	103 * \pm 2

Each value is expressed as mean \pm S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 20 Incidence of necropsy findings of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Organs : Findings	Dose (mg/kg)	After administration period						After recovery period		
		0	0.4	2	10	50		0	50	
	Fate	TK	TK	TK	UC (T)	TK	TK	TK	TK	FP (T)
	No. of animals	7	12	11	1 (12)	10	2 (12)	7	5	4 (5)
Liver : Large	-	7	12	11	1 (12)	10	2 (12)	4	5	4 (5)
	+	0	0	0	0 (0)	0	0 (0)	3	0	0 (0)
Decoloration	-	7	12	11	1 (12)	10	2 (12)	1	5	4 (5)
	+	0	0	0	0 (0)	0	0 (0)	6**	0	0 (0)
Thymus : Small	-	7	11	11	1 (12)	10	2 (12)	7	5	4 (5)
	+	0	1	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0	0 (0)
Testis : Small	-	7	12	11	1 (12)	10	2 (12)	6	5	4 (5)
	+	0	0	0	0 (0)	0	0 (0)	1	0	0 (0)

- : negative. +: slight.

TK : Terminal killing. UC : Animal with unsuccessful copulation.

FP : Failed to cause pregnancy. (T) : Total.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 21 Incidence of necropsy findings of female rats treated orally with 4, 4'-methylenebis(2-chlorobenzeneamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Organs : Findings	Dose (mg/kg)	After administration period								After recovery period	
		0		0.4		2		10		50	
		TK	TK	TK	UC (T)	TK	UC (T)	TK	NP	ED (T)	TK
No. of animals		12	12	11	1 (12)	10	2 (12)	8	1	1 (10)	5
	Liver : Large	-	12	12	11	1 (12)	10	2 (12)	8	1	1 (10)
		+	0	0	0	0 (0)	0	0 (0)	2	0	0 (2)
	Decoloration	-	12	12	11	1 (12)	10	2 (12)	4	1	0 (5)
		+	0	0	0	0 (0)	0	0 (0)	6	0	1 (7)**
	Kidney : Mass	-	12	12	11	1 (12)	10	2 (12)	10	1	1 (12)
		+++	0	0	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0	0 (0)
	Thymus : Reddish area	-	12	11	11	1 (12)	10	2 (12)	10	1	1 (12)
		+	0	1	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0	0 (0)
	Uterus : Hydrometra	-	12	12	11	1 (12)	10	1 (11)	10	1	1 (12)
		+++	0	0	0	0 (0)	0	1 (1)	0	0	0 (0)
Macerated fetus	negative	12	12	11	(11)	10	(10)	10	0	0 (10)	
	positive	0	0	0	(0)	0	(0)	0	1	1 (1)	

- : negative. +: slight. +++: severe.

TK : Terminal killing. UC : Animal with unsuccessful copulation.

NP : Non-pregnant. ED : Animal with embrionic death. (T) : Total.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 22-1

Absolute and relative organ weights of individual male rats treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzeneamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test
< After administration period >

	Dose (mg/kg)	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Thymus (g)	Thyroid (mg)	Pituitary (mg)	Adrenal (mg)	Testis (g)	Seminal vesicle (g)	Epididymis (g)
Absolute	0	491 ± 39 (7)	2.13 ± 0.11 (5)	12.90 ± 1.37 (5)	3.14 ± 0.14 (5)	0.78 ± 0.16 (5)	1.52 ± 0.12 (5)	0.38 ± 0.06 (5)	33.6 ± 6.1 (5)	14.7 ± 2.3 (5)	64.7 ± 10.8 (5)	3.60 ± 0.22 (7)	2.52 ± 0.46 (5)	1.39 ± 0.10 (7)
	0.4	509 ± 46 (12)	2.05 ± 0.07 (5)	13.94 ± 2.19 (5)	3.32 ± 0.38 (5)	0.81 ± 0.06 (5)	1.51 ± 0.15 (5)	0.33 ± 0.11 (5)	33.4 ± 4.7 (5)	15.0 ± 1.3 (5)	60.6 ± 9.5 (5)	3.49 ± 0.34 (12)	2.61 ± 0.30 (5)	1.32 ± 0.19 (12)
	2	508 ± 48 (12)	2.06 ± 0.07 (5)	13.12 ± 1.91 (5)	3.05 ± 0.47 (5)	0.74 ± 0.11 (5)	1.39 ± 0.19 (5)	0.37 ± 0.08 (5)	34.8 ± 4.8 (5)	13.7 ± 0.9 (5)	63.3 ± 4.2 (5)	3.51 ± 0.31 (12)	2.43 ± 0.27 (5)	1.42 ± 0.13 (12)
	10	495 ± 49 (12)	2.01 ± 0.09 (5)	13.23 ± 1.21 (5)	3.18 ± 0.35 (5)	0.80 ± 0.13 (5)	1.43 ± 0.13 (5)	0.37 ± 0.11 (5)	35.7 ± 5.5 (5)	13.9 ± 1.2 (5)	67.9 ± 7.8 (5)	3.31 ± 0.33 (12)	2.52 ± 0.48 (5)	1.33 ± 0.13 (12)
	50	474 ± 47 (7)	2.01 ± 0.07 (5)	17.58 ** ± 2.25 (5)	3.18 ± 0.24 (5)	0.95 ± 0.17 (5)	1.53 ± 0.27 (5)	0.41 ± 0.15 (5)	32.9 ± 3.5 (5)	14.5 ± 0.9 (5)	53.0 ± 11.3 (5)	3.22 ± 0.69 (7)	2.44 ± 0.33 (5)	1.27 ± 0.24 (7)
	0	491 ± 39 (7)	0.42 ± 0.03 (5)	2.55 ± 0.09 (5)	0.62 ± 0.03 (5)	0.15 ± 0.02 (5)	0.30 ± 0.02 (5)	0.07 ± 0.01 (5)	6.6 ± 0.8 (5)	2.9 ± 0.5 (5)	12.8 ± 2.2 (5)	0.74 ± 0.07 (7)	0.50 ± 0.11 (5)	0.29 ± 0.04 (7)
Relative @	0.4	509 ± 46 (12)	0.41 ± 0.02 (5)	2.77 ± 0.23 (5)	0.66 ± 0.06 (5)	0.16 ± 0.01 (5)	0.30 ± 0.01 (5)	0.07 ± 0.02 (5)	6.6 ± 0.7 (5)	3.0 ± 0.3 (5)	12.1 ± 2.1 (5)	0.69 ± 0.05 (12)	0.52 ± 0.05 (5)	0.26 ± 0.03 (12)
	2	508 ± 48 (12)	0.42 ± 0.04 (5)	2.63 ± 0.20 (5)	0.61 ± 0.05 (5)	0.15 ± 0.01 (5)	0.28 ± 0.02 (5)	0.07 ± 0.01 (5)	7.0 ± 0.4 (5)	2.8 ± 0.1 (5)	12.8 ± 0.9 (5)	0.69 ± 0.06 (12)	0.49 ± 0.03 (5)	0.28 ± 0.03 (12)
	10	495 ± 49 (12)	0.42 ± 0.03 (5)	2.77 ± 0.06 (5)	0.67 ± 0.03 (5)	0.17 ± 0.02 (5)	0.30 ± 0.01 (5)	0.08 ± 0.02 (5)	7.5 ± 0.9 (5)	2.9 ± 0.1 (5)	14.2 ± 0.6 (5)	0.68 ± 0.11 (12)	0.53 ± 0.09 (5)	0.27 ± 0.04 (12)
	50	474 ± 47 (7)	0.42 ± 0.04 (5)	3.64 ** ± 0.20 (5)	0.66 ± 0.04 (5)	0.20 ** ± 0.02 (5)	0.32 ± 0.03 (5)	0.08 ± 0.02 (5)	6.8 ± 0.8 (5)	3.0 ± 0.3 (5)	10.9 ± 1.7 (5)	0.69 ± 0.16 (7)	0.51 ± 0.07 (5)	0.27 ± 0.06 (7)

Each value is expressed as mean \pm S.D.

(n) : No. of animals.

@ : Relative organ weight per 100g body weight.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 22-2

Absolute and relative organ weights of individual male rats treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzeneamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test
 < After recovery period >

	Dose (mg/kg)	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Thymus (g)	Thyroid (mg)	Pituitary (mg)	Adrenal (mg)	Testis (g)	Seminal vesicle (g)	Epididymis (g)
Absolute	0	544	2.06	13.60	3.25	0.73	1.60	0.42	35.2	14.8	66.7	3.49	2.55	1.41
		±57	±0.08	±1.72	±0.32	±0.07	±0.15	±0.10	±6.0	±1.4	±9.6	±0.23	±0.21	±0.08
		(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
	50	511	2.03	13.96	3.20	0.80	1.45	0.37	34.1	15.0	59.2	3.79	2.50	1.46
		±62	±0.07	±2.86	±0.18	±0.11	±0.14	±0.04	±6.3	±1.1	±3.9	±0.35	±0.39	±0.10
		(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
Relative @	0	544	0.38	2.50	0.60	0.13	0.29	0.08	6.4	2.7	12.3	0.65	0.47	0.26
		±57	±0.03	±0.13	±0.04	±0.01	±0.03	±0.01	±0.5	±0.3	±2.0	±0.06	±0.03	±0.02
		(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
	50	511	0.40	2.72	0.63	0.16 **	0.29	0.07	6.7	3.0	11.7	0.75 *	0.50	0.29
		±62	±0.04	±0.30	±0.06	±0.01	±0.03	±0	±1.0	±0.2	±1.1	±0.08	±0.10	±0.03
		(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n) : No. of animals.

@ : Relative organ weight per 100g body weight.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 23-1

Absolute and relative organ weights of female rats treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test
 < After administration period >

	Dose (mg/kg)	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Thymus (g)	Thyroid (mg)	Pituitary (mg)	Adrenal (mg)
Absolute	0	342 ±31 (5)	1.93 ±0.08 (5)	11.10 ±0.74 (5)	1.92 ±0.15 (5)	0.69 ±0.06 (5)	1.08 ±0.09 (5)	0.29 ±0.06 (5)	25.6 ±2.7 (5)	19.6 ±1.7 (5)	75.9 ±11.6 (5)
	0.4	338 ±27 (5)	1.88 ±1.00 (5)	11.44 ±0.73 (5)	2.04 ±0.07 (5)	0.65 ±0.10 (5)	1.07 ±0.09 (5)	0.31 ±0.09 (5)	25.5 ±3.4 (5)	18.7 ±2.5 (5)	71.8 ±5.8 (5)
	2	359 ±34 (5)	1.92 ±0.07 (5)	11.92 ±1.31 (5)	2.12 ±0.24 (5)	0.67 ±0.10 (5)	1.07 ±0.09 (5)	0.29 ±0.07 (5)	26.8 ±2.0 (5)	19.1 ±1.3 (5)	76.0 ±7.6 (5)
	10	333 ±12 (5)	1.91 ±0.06 (5)	11.82 ±0.70 (5)	2.14 ±0.13 (5)	0.67 ±0.06 (5)	1.07 ±0.03 (5)	0.30 ±0.03 (5)	27.7 ±2.2 (5)	19.7 ±1.7 (5)	69.6 ±16.1 (5)
	50	300 ±36 (5)	1.90 ±0.07 (5)	12.42 ±1.80 (5)	2.17 ±0.24 (5)	0.85 * ±0.14 (5)	1.00 ±0.05 (5)	0.24 ±0.06 (5)	25.8 ±4.8 (5)	17.1 ±1.1 (5)	71.6 ±10.8 (5)
	Relative @	0 ±31 (5)	0.57 ±0.04 (5)	3.26 ±0.18 (5)	0.56 ±0.04 (5)	0.20 ±0.02 (5)	0.32 ±0.03 (5)	0.08 ±0.02 (5)	7.5 ±0.4 (5)	5.7 ±0.5 (5)	22.1 ±1.7 (5)
Relative @	0.4	338 ±27 (5)	0.56 ±0.03 (5)	3.40 ±0.20 (5)	0.61 ±0.04 (5)	0.19 ±0.02 (5)	0.32 ±0.01 (5)	0.09 ±0.02 (5)	7.6 ±0.6 (5)	5.5 ±0.4 (5)	21.3 ±1.7 (5)
	2	359 ±34 (5)	0.54 ±0.05 (5)	3.32 ±0.21 (5)	0.59 ±0.06 (5)	0.19 ±0.02 (5)	0.30 ±0.01 (5)	0.08 ±0.02 (5)	7.5 ±0.6 (5)	5.3 ±0.5 (5)	21.3 ±2.7 (5)
	10	333 ±12 (5)	0.57 ±0.03 (5)	3.55 ±0.17 (5)	0.64 * ±0.03 (5)	0.20 ±0.02 (5)	0.32 ±0.01 (5)	0.09 ±0.01 (5)	8.3 ±0.6 (5)	5.9 ±0.3 (5)	21.0 ±5.2 (5)
	50	300 ±36 (5)	0.64 ±0.08 (5)	4.13 ** ±0.16 (5)	0.72 ** ±0.05 (5)	0.29 ** ±0.05 (5)	0.33 ±0.03 (5)	0.08 ±0.02 (5)	8.6 * ±0.8 (5)	5.7 ±0.6 (5)	23.8 ±1.5 (5)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n) : No. of animals.

@ : Relative organ weight per 100g body weight.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 23-2

Absolute and relative organ weights of female rats of the satellite group treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzanamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test
 < After recovery period >

	Dose (mg/kg)	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Thymus (g)	Thyroid (mg)	Pituitary (mg)	Adrenal (mg)
Absolute	0	291 ±26 (5)	1.91 ±0.05 (5)	7.09 ±0.81 (5)	1.88 ±0.19 (5)	0.52 ±0.04 (5)	0.93 ±0.08 (5)	0.32 ±0.04 (5)	26.7 ±2.5 (5)	19.4 ±1.0 (5)	70.4 ±7.2 (5)
	50	273 ±25 (5)	1.87 ±0.05 (5)	7.22 ±0.64 (5)	2.01 ±0.08 (4)	0.54 ±0.14 (5)	0.93 ±0.08 (5)	0.33 ±0.03 (5)	24.4 ±2.1 (5)	18.8 ±2.2 (5)	64.5 ±7.6 (5)
	Relative @	0 ±26 (5)	0.66 ±0.06 (5)	2.43 ±0.09 (5)	0.65 ±0.03 (5)	0.18 ±0.01 (5)	0.32 ±0.02 (5)	0.11 ±0.02 (5)	9.2 ±1.2 (5)	6.7 ±0.3 (5)	24.3 ±3.2 (5)
Relative @	50	273 ±25 (5)	0.69 ±0.08 (5)	2.65 * ±0.14 (5)	0.74 * ±0.05 (4)	0.20 ±0.05 (5)	0.34 ±0.04 (5)	0.12 ±0.01 (5)	9.0 ±0.5 (5)	6.9 ±0.5 (5)	23.8 ±3.0 (5)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n) : No. of animals.

@ : Relative organ weight per 100g body weight.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

Table 24-1 Incidence of histopathological findings of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzeneamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Organs: Findings	Dose (mg/kg)	After administration period							After recovery period						
		Fate		0			0.4		2			10		50	
		TK	TK	TK	UC (T)	TK	TK	UC (T)	TK	TK	TK	TK	TK	FP (T)	
No. of animals		5	5	4	1 (5)	4	1	(5)	5	5	5	5	4	1 (5)	
Lung : Accumulation, foam cell	-	—	4	#	#	# (#)	#	# (#)	—	4	#	#	#	(#)	
	+	—	1	#	#	# (#)	#	# (#)	—	1	#	#	#	(#)	
Mineralization, artery	-	—	4	#	#	# (#)	#	# (#)	—	5	#	#	#	(#)	
	+	—	1	#	#	# (#)	#	# (#)	—	0	#	#	#	(#)	
Heart : Myocardial degeneration/fibrosis	-	—	3	#	#	# (#)	#	# (#)	—	3	#	#	#	(#)	
	+	—	2	#	#	# (#)	#	# (#)	—	2	#	#	#	(#)	
Liver : Swelling, hepatocellular, centrilobular	-	—	5	5	4	1 (5)	4	1 (5)	0/6*	—	5	4	1	(5)	
	+	—	0	0	0	0 (0)	0	0 (0)	6/6**	—	0	0	0	(0)	
Necrosis, single cell, hepatocyte, centrilobular	-	—	5	5	4	1 (5)	4	1 (5)	3/6*	—	5	4	1	(5)	
	+	—	0	0	0	0 (0)	0	0 (0)	3/6	—	0	0	0	(0)	
Degeneration, fatty, hepatocyte, midzonal	-	—	5	5	4	1 (5)	4	1 (5)	0/6*	—	5	4	1	(5)	
	+	—	0	0	0	0 (0)	0	0 (0)	6/6**	—	0	0	0	(0)	
Microgranuloma	-	—	3	4	3	1 (4)	4	0 (4)	6/6*	—	4	3	1	(4)	
	+	—	2	1	1	0 (1)	0	1 (1)	0/6	—	1	1	0	(1)	
Necrosis, focal	-	—	5	5	4	1 (5)	4	1 (5)	6/6*	—	5	3	1	(4)	
	+	—	0	0	0	0 (0)	0	0 (0)	0/6	—	0	1	0	(1)	
Proliferation, bile duct, focal	-	—	5	4	4	1 (5)	4	1 (5)	6/6*	—	5	4	1	(5)	
	+	—	0	1	0	0 (0)	0	0 (0)	0/6	—	0	0	0	(0)	

Examinations were made for selected 5 of 12 animals in each group. -: negative. +: slight.

TK : Terminal killing. # : Not examined. UC: Animal with unsuccessful copulation. FP : Failed to cause pregnancy. (T) : Total.

a : Including one animal with macroscopic abnormalities. ** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 24-2 Incidence of histopathological findings of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzeneamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Organs: Findings	Dose (mg/kg)	After administration period							After recovery period				
		0	0.4	2	10			50	0	50			
	Fate	TK	TK	TK	UC	(T)	TK	UC	(T)	TK	TK	FP	(T)
	No. of animals	5	5	4	1	(5)	4	1	(5)	5	5	4	1
Kidney: Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	-	0	0	2	0	(4)	2	0	(5)	0	0	1	0
	+	4	4	2	0	(4)	2	1	(5)	3	4	3	1
	++	1	0	0	1	(1)	0	0	(0)	2	1	0	0
Eosinophilic body, proximal tubular epithelium	-	5	4	4	1	(5)	4	1	(5)	5	5	4	1
	+	0	1	0	0	(0)	0	0	(0)	0	0	0	0
Basophilic tubules	-	4	4	4	1	(5)	2	0	(2)	1	3	3	0
	+	1	1	1	0	(0)	1	0	(3)	3	2	1	1
	++	0	0	0	0	(0)	1	1	(4)	1	0	0	0
Cyst, solitary	-	4	4	4	1	(5)	3	1	(4)	5	4	3	1
	+	1	1	0	0	(0)	1	0	(1)	0	1	1	0
Cellular infiltration, lymphocyte, cortex	-	5	5	4	1	(5)	4	1	(5)	5	5	3	1
	+	0	0	0	0	(0)	0	0	(0)	0	0	1	0
Cast, hyaline	-	5	5	4	1	(5)	4	1	(5)	4	5	2	1
	+	0	0	0	0	(0)	0	0	(0)	1	0	2	0
Thymus: Hemorrhage	-	4	1/1 ^b	#	#	(#)	#	#	(#)	4	#	#	(#)
	+	1	0/1	#	#	(#)	#	#	(#)	1	#	#	(#)
Atrophy	-	5	0/1 ^b	#	#	(#)	#	#	(#)	5	#	#	(#)
	+	0	1/1	#	#	(#)	#	#	(#)	0	#	#	(#)

Examinations were made for selected 5 of 12 animals in each group. -: negative. +: slight. ++: moderate.

TK : Terminal killing. # : Not examined. UC: Animal with unsuccessful copulation. FP : Failed to cause pregnancy. (T) : Total.

b : Animal with macroscopic abnormalities.

Table 24-3 Incidence of histopathological findings of male rats treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzeneamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Organs: Findings	Dose (mg/kg)	After administration period						After recovery period					
		TK		0.4		2		10		50	TK		
		Fate	No. of animals	TK	5	TK	4	UC (T)	TK	1 (5)	TK	5	TK
Spleen: Hematopoiesis, extramedullary	+	4	5	4	1 (5)	4	1	(5)	3		5	4	1 (5)
	++	1	0	0	0 (0)	0	0	(0)	2		0	0	0 (0)
Deposit, hemosiderin	+	5	5	4	1 (5)	1	0	(1)	0		2	2	0 (2)
	++	0	0	0	0 (0)	3	1	(4)*	5**		3	2	1 (3)
Testis: Atrophy, seminiferous tubule	-	5	3	3	1 (4)	3	1/2	(4)	3		5	4	1 (5)
	+	0	2	1	0 (1)	1	1/2	(2)	2		0	0	0 (0)
Epididymis: Granuloma, spermatic	-	5	#	# 1/1		# 2/2			4		#	#	1/1
	+	0	#	# 0/1		# 0/2			1		#	#	0/1
Prostate: Cellular infiltration, lymphocyte, interstitium	-	4	#	# 1/1		# 2/2			4		#	#	1/1
	+	1	#	# 0/1		# 0/2			1		#	#	0/1
Seminal vesicle: No abnormalities		5	#	# 1/1		# 2/2			5		#	#	1/1

Examinations were made for selected 5 of 12 animals in each group. -: negative. +: slight. ++: moderate.

TK : Terminal killing. # : Not examined. UC: Animal with unsuccessful copulation. FP : Failed to cause pregnancy. (T) : Total.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

No abnormalities were detected in the brain, thyroid, parathyroid, trachea, stomach, intestine, adrenal, urinary bladder, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, lymph node and mammary gland.

Table 25-1 Incidence of histopathological findings of female rats treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzeneamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Organs: Findings	Dose (mg/kg) Fate No. of animals	After administration period					After recovery period	
		0 TK 5	0.4 TK 5	2 TK 5	10 TK 5	50 TK 5	0 TK 5	50 TK 5
Lung : Accumulation, foam cell	-	5	#	#	#	4	#	#
	+	0	#	#	#	1	#	#
Liver : Swelling, hepatocellular, centrilobular	-	5	5	5	5	2/8 ^a	5	5
	+	0	0	0	0	6/8**	0	0
Degeneration, fatty, hepatocyte, midzonal	-	5	5	5	5	1/8 ^a	5	5
	+	0	0	0	0	7/8**	0	0
Microgranuloma	-	3	4	5	4	7/8 ^a	4	4
	+	2	1	0	1	1/8	1	1
Necrosis, focal	-	5	5	4	5	8/8 ^a	5	5
	+	0	0	1	0	0/8	0	0
Kidney: Cyst, solitary	-	4	#	#	#	5	5	5
	+	1	#	#	#	0	0	0
Cellular infiltration, lymphocyte, cortex	-	4	#	#	#	5	4	5
	+	1	#	#	#	0	1	0
Nephroblastoma, unilateral (malignant)	negative	5	#	#	#	5	5	4
	positive	0	#	#	#	0	0	1

Examinations were made for selected 5 of 12 animals in each group. -: negative. +: slight. TK : Terminal killing.

: Not examined. a : Including three animals with macroscopic abnormalities.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 25-2 Incidence of histopathological findings of female rats treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzeneamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Organs: Findings	Dose (mg/kg) Fate No. of animals	After administration period					After recovery period	
		0 TK 5	0.4 TK 5	2 TK 5	10 TK 5	50 TK 5	0 TK 5	50 TK 5
Thymus: Hemorrhage	- + +	4 1 1	0/1 ^b 1/1	# #	# #	5 0	# #	# #
Spleen: Hematopoiesis, extramedullary	+ ++ ++	4 1 1	4 1 1	4 1 1	5 0 0	1 4 4	5 0 0	4 1 1
Deposit, hemosiderin	+ ++ ++	5 0 0	5 0 0	5 0 0	5 0 4*	1 3 4*	2 3 3	0 5 5
Uterus: Dilatation, lumen	- ++ ++	5 0 0	# # #	1/1 ^c 0/1 0/1	1/2 ^c 1/2 0/2	7/7 ^d 0/7 1/7	# # #	# # #
Cellular infiltration, neutrophil, endometrium	- ++ ++	5 0 0	# # #	1/1 ^c 0/1 0/1	2/2 ^c 0/2 0/2	6/7 ^d 1/7 1/7	# # #	# # #
Ovary : No abnormalities		5	#	1/1 ^c	2/2 ^c	7/7 ^d	#	#
Pituitary: Cyst, Rathke's pouch	- ++ ++	5 0 0	# # #	1/1 ^c 0/1 0/1	1/2 ^c 1/2 1/2	7/7 ^d 0/7 0/7	# # #	# # #

Examinations were made for selected 5 of 12 animals in each group. -: negative. +: slight. ++: moderate. +++: severe.
 TK : Terminal killing. # : Not examined. b : Animal with macroscopic abnormalities. c : Animal with unsuccessful copulation.

d : Including one non-pregnant and one animal with embryonic death.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

No abnormalities were detected in the brain, thyroid, parathyroid, trachea, heart, stomach, intestine, adrenal, urinary bladder, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, lymph node and mammary gland.

Table 26

The number of cells in seminiferous epithelia assessed by the individual examination in male rats treated orally with 4,4'-methylenebis(2-chlorobenzeneamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Dose (mg/kg)	No. of animals	Stage II - III			Stage V			Stage VII			Stage X II		()
		G	P	T	G	P	T	G	R/P	T	G	Z/P	
0	5	Mean	0.73	2.57	7.64	1.25	2.55	8.22	0.11	4.16	7.33	0.14	5.96
		S.D.	0.11	0.16	0.73	0.13	0.14	0.66	0.04	0.28	0.68	0.04	0.49
50	5	Mean	0.83	2.43	6.93	1.24	2.69	8.42	0.10	4.13	6.83	0.13	5.37
		S.D.	0.29	0.10	0.73	0.17	0.29	1.16	0.02	0.39	0.66	0.03	0.65

G : spermatogonia.

P : pachytene spermatocyte.

R : preleptotene spermatocyte.

Z : zygotene spermatocyte.

T : round spermatid.

Table 27 Reproduction results of rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzeneamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

	Dose (mg/kg)	0	0.4	2	10	50
Estrous cycle (days, Mean \pm S.D.)		4.1 \pm 0.3	4.1 \pm 0.3	4.2 \pm 0.3	4.1 \pm 0.2	4.1 \pm 0.3
No. of pairs mated		12	12	12	12	12
No. of pairs with successful copulation		12	12	11	10	12
Copulation index (%)		100	100	91.7	83.3	100
Pairing days until copulation (days, Mean \pm S.D.)	1.9 \pm 1.2	1.5 \pm 0.7	2.7 \pm 1.4	2.6 \pm 1.3	4.9 \pm 4.3 *	
No. of pregnant females		12	12	11	10	11
Fertility index (%)		100	100	100	100	91.7
No. of corpora lutea (Mean \pm S.D.)	16.9 \pm 2.1	16.0 \pm 2.2	18.5 \pm 1.4	17.4 \pm 2.0	15.9 \pm 3.5	
No. of implantation sites (Mean \pm S.D.)	15.9 \pm 1.6	14.8 \pm 3.3	17.1 \pm 2.1	16.6 \pm 1.1	13.6 \pm 5.1	
Implantation index (%), Mean \pm S.D.)	95.0 \pm 11.4	91.7 \pm 14.9	92.8 \pm 10.5	96.0 \pm 7.6	81.8 \pm 27.4	
No. of pregnant females with parturition		12	12	11	10	10
Gestation length (days, Mean \pm S.D.)	22.6 \pm 0.5	22.5 \pm 0.5	22.5 \pm 0.5	22.2 \pm 0.4	22.3 \pm 0.7	
No. of pregnant females with live pups		12	12	11	10	10
Gestation index (%)		100	100	100	100	90.9
No. of pregnant females with live pups on day 4		12	12	11	10	10

Copulation index = (No. of pairs with successful copulation/No. of pairs mated) \times 100.

Fertility index = (No. of pregnant females/No. of pairs with successful copulation) \times 100.

Gestation index = (No. of females with live pups/No. of pregnant females) \times 100.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

Table 28 Litter results of rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzenamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Dose(mg/kg)	0	0.4	2	10	50
No. of pups born	14.9 ± 1.3	13.8 ± 3.0	15.5 ± 1.9	16.2 ± 1.5	14.0 ± 3.2
Delivery Index	94.0 ± 5.3	94.3 ± 6.6	91.2 ± 7.5	97.5 ± 5.3	93.6 ± 6.4
No. of pups alive on day 0 of lactation					
Total	14.8 ± 1.2	13.4 ± 3.2	15.5 ± 1.9	16.2 ± 1.5	14.0 ± 3.2
Male	6.7 ± 1.6	6.7 ± 2.9	6.7 ± 1.6	7.3 ± 1.9	7.2 ± 1.8
Female	8.1 ± 2.0	6.8 ± 2.2	8.8 ± 2.0	8.9 ± 1.1	6.8 ± 2.6
Live birth Index(%)	99.0 ± 2.4	96.9 ± 8.0	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0
Sex ratio(Male/Female)	0.81	1.00	0.76	0.82	1.06
No. of pups alive on day 4 of lactation					
Total	14.7 ± 1.2	13.3 ± 3.1	15.2 ± 1.8	16.0 ± 1.6	13.7 ± 3.0
Male	6.6 ± 1.5	6.6 ± 2.7	6.5 ± 1.6	7.2 ± 2.1	7.1 ± 1.8
Female	8.1 ± 2.0	6.7 ± 2.1	8.6 ± 2.0	8.8 ± 1.3	6.6 ± 2.5
Viability Index(%)	99.5 ± 1.8	99.0 ± 2.4	97.7 ± 3.1	98.7 ± 2.7	98.2 ± 4.2
Body weight of live pups(g) on day 0					
Male	7.3 ± 0.5	7.3 ± 0.6	7.1 ± 0.6	6.8 ± 0.6	6.6 ± 0.8
Female	7.0 ± 0.6	6.9 ± 0.5	6.7 ± 0.5	6.5 ± 0.5	6.3 ± 0.9
on day 4					
Male	11.9 ± 1.1	12.2 ± 2.2	11.1 ± 1.4	10.7 ± 1.6	10.4 ± 1.7
Female	11.3 ± 1.2	11.7 ± 2.0	10.6 ± 1.3	10.2 ± 1.5	9.9 ± 1.9

Delivery index = (No. of pups born/No. of implantation sites) × 100.

Live birth index = (No. of live pups on day 0/No. of pups born) × 100.

Viability index = (No. of live pups on day 4/No. of live pups on day 0) × 100.

Sex ratio = Total No. of male pups/Total No. of female pups.

Each value is expressed as Mean ± S.D., except sex ratio.

Table 29 External findings of pups from pregnant rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzenamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Dose(mg/kg)	0	0.4	2	10	50
No. of pups examined	179	166	171	162	140
No. of pups with external malformations [#]	0 (0)	1 (0.5±1.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
External malformations[#]					
Kinked tail	0 (0)	1 (0.5±1.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

: No. of pups (Mean±S.D. of individual litter percentages).

Table 30 Visceral findings of pups from pregnant rats treated orally with 4,4'-methylenebis (2-chlorobenzeneamide) in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Dose(mg/kg)	0	0.4	2	10	50
No. of pups examined	179	166	169	161	139
No. of pups with visceral malformations [#]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
No. of pups with visceral variations [#]	4 (2.1±5.6)	8 (4.4±10.3)	9 (5.7±10.5)	2 (1.2±2.5)	1 (0.7±2.1)
Visceral variations [#]					
Thymic remnant in neck	3 (1.6±5.4)	8 (4.4±10.3)	4 (2.5±6.5)	1 (0.6±2.0)	0 (0)
Persistent left umbilical artery	0 (0)	0 (0)	2 (1.4±3.1)	0 (0)	1 (0.7±2.1)
Bending ureter	1 (0.6±1.9)	0 (0)	3 (1.8±3.1)	0 (0)	0 (0)
Dilatation of renal pelvis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6±1.8)	0 (0)

: No. of pups (Mean±S.D. of individual litter percentages).