



アジピン酸ジブチルエステル
(Dibutyl adipate)
のラットを用いる
経口投与簡易生殖毒性試験

厚生省生活衛生局 委託

財団法人食品薬品安全センター

秦野研究所

【目 次】

	頁
要 約	1
緒 言	2
材料および方法	3
1. 被験物質	3
2. 使用動物および飼育条件	3
3. 群分けおよび個体識別	3
4. 投与量、投与期間および投与方法	4
5. 予備試験	4
6. 観察方法	5
7. 統計解析	7
結 果	8
1. 親動物所見	8
2. 生殖能力所見	11
3. 産児所見	11
考 察	13
文 献	14

Figures (Fig. 1 ~ Fig. 4)

Tables (Table P1 ~ Table P3) (Table 1 ~ Table 23)

【要 約】

Sprague-Dawley 系 (Crj:CD) 雌雄ラットの交配前、交配期間中ならびに雄では交配期間終了後 2 週間、雌では妊娠期間を通して哺育 3 日まで、dibutyl adipate (DBA) の 0 (コーンオイル: 5 ml/kg/day)、100、300 および 1000 mg/kg を経口投与し、親ラットの生殖能力および次世代児の発生・発育に及ぼす影響について検討した。成績は、以下のように要約される。

1. 親動物所見

いずれの投与群においても死亡は認められなかった。一般状態では、毒性と考えられる症状は観察されなかった。体重は、1000 mg/kg 投与群の雄においてやや低値を示したが、雌の体重および雌雄の飼料消費量については、対照群と DBA 各投与群との間に差はみられなかった。剖検および内部生殖器の組織学的検査では、DBA 投与に起因したと考えられる異常は認められなかった。剖検時に測定した腎臓の重量は、1000 mg/kg 投与群において雌雄とも高値を示した。

2. 生殖能力所見

雌雄動物の交尾率、受胎率、さらには雌動物の妊娠維持、分娩および哺育に関して、DBA 投与に起因したと考えられる異常は認められなかった。

3. 産児所見

1000 mg/kg 投与群において、哺育 4 日の新生児生存率が低下し、哺育 0 日および 4 日の体重がやや低値を示したが、被験物質の影響を示唆する奇形はいずれの DBA 投与群においても認められなかった。

4. 無毒性量

以上の成績から、本試験の条件下における dibutyl adipate の親動物に対する無毒性量は 300 mg/kg、生殖能力に対する無毒性量は 1000 mg/kg、次世代児に対する無毒性量は 300 mg/kg と判断される。

【緒 言】

アジピン酸化合物は、ポリ塩化ビニルの可塑剤として用いられているが、その急性あるいは亜急性毒性に関する情報は若干あるものの^{1, 2)}、生殖毒性に関する報告はほとんどない³⁾。今回、OECDによる既存化学物質の安全性点検に係わる毒性調査研究事業の一環として、ラットを用いて dibutyl adipate の経口投与による簡易生殖毒性試験を行い、本化合物の雌雄動物に及ぼす生殖毒性について検討したので、その結果を報告する。

【材料および方法】

1. 被験物質

アジピン酸ジブチルエステル〔CAS No. : 105-99-7、英名(略称) : dibutyl adipate (DBA)、分子式 : $C_{14}H_{26}O_4$ 、分子量 : 258.36、ロット番号 : 純度 : 99.0%以上 (不純物 : 不明)、凝固点 : $-22^{\circ}C$ 、沸点 : $145^{\circ}C/4mmHg$] (Annex 1) は無色透明の液体であり、

から購入し、使用時まで秦野研究所被験物質保管室にて室温保管した。

被験物質は、コーンオイル (ロット番号 : V4K5052、ナカライテスク(株)) に溶解し、いずれの用量においても1回の投与液量が 5 ml/kg になるように濃度を調整し、投与液とした。なお、投与液の 0.1% および 20% 溶液については、秦野研究所分析化学研究室において実施した安定性試験の結果、室温で少なくとも8日間安定であることが確認されており (Annex 2)、試験期間中 (1994年12月6日) に、各用量の投与液について被験物質の含量を測定した結果、いずれも所定濃度の98.3~104%範囲内であったことが確認されている (Annex 3)。

2. 使用動物および飼育条件

試験には、日本チャールス・リバー(株)日野飼育センター生産の Sprague-Dawley 系雌雄ラット (Crj:CD, SPF) を7週齢時で購入し、検疫と馴化を兼ねて7日間飼育し、一般状態に異常が認められなかった動物を使用した (Annex 4)。群分け時の動物の体重範囲は、雌 199.5~243.4 g、雄 270.6~326.5 gであった。

動物は、温度 $24 \pm 1^{\circ}C$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ 、換気回数約15回/時間、照明12時間 (午前7時~午後7時) に条件設定された飼育室で、金属製ケージ ($22 \times 27 \times 19\text{cm}$) に個別に収容して飼育し、固型飼料 (CA-1、日本クレア(株)) および水道水 (秦野市水道局給水) を自由摂取させた。妊娠18日以後の母動物には、飼育ケージの床にステンレス製床板を敷き、床敷として木製チップ (ホワイトフレーク®、日本チャールス・リバー(株)) を適宜供給した。なお、供給した飼料、水道水および床敷には、試験に支障をきたす可能性の考えられる混入物はなかった。

3. 群分けおよび個体識別

雌雄動物とも投与開始日 (投与1日) の投与前に測定した体重に基づいて、体重別層化

無作為抽出法により群分けし、各群とも雌雄各13匹を配した。これらの雌雄動物には、フェルトペンを用いて、尾に群識別番号および個体番号を印字した。また、個体識別を容易にする目的で、投与群毎に色彩の異なるカードを各ケージに懸け、これに群識別番号および個体番号を記入した。産児に関しては個体識別は行わなかった。

4. 投与量、投与期間および投与方法

投与経路は、OECD化学物質試験法ガイドラインにより経口投与とした。

投与量は、予備試験（次項）の結果をもとに設定した。すなわち、雌ラットにDBAの500 および 1000 mg/kg を14日間反復経口投与した結果、明らかな毒性徴候は認められなかったことから、OECD化学物質試験法ガイドラインで定められた限度試験の用量を考慮して高用量に 1000 mg/kg を設定し、公比約3で減じて中間用量を 300 mg/kg、低用量を 100 mg/kg とした。対照群には、DBAの媒体であるコーンオイルを用いた。

投与期間は、雄に対しては交配前14日間、交配期間14日間および交配期間終了後14日間の42日間、雌に対しては交配前14日間、交配期間中（交尾確認まで最長14日間）および妊娠期間を通して分娩後の哺育3日（分娩日＝哺育0日）までとし、ラット用胃管を用いて1日1回、原則として13時から15時の間に投与した。

各動物の投与液量は、雄および交配前、交配期間中の雌では、週1回測定した体重を基に、交尾確認後の雌では、妊娠0日（陰栓または精子観察日）の体重を基に算出した。

5. 予備試験

Sprague-Dawley 系雌ラットに、DBAの0（コーンオイル：5 ml/kg/day）、500 および 1000 mg/kg を1日1回、14日間連続経口投与し、DBAのラットに対する最大耐量について検討した。投与期間中は、生死、一般状態を観察し、投与1（投与開始日）、4、8、11、15日の体重および投与1～8、8～15日の飼料消費量を測定した。剖検は、投与終了日の翌日に実施し、肝臓、腎臓および脾臓の重量を測定した。結果は、以下のように要約される。

1) 死亡動物および一般状態

いずれの投与群においても、死亡は認められなかった。一般状態については、DBA各投与群において、投与後に一過性の流涎が散見された以外に、DBA投与の影響を示唆する変化はみられなかった。

2) 体重 (Table P1 ; Appendices P1-1~P1-3)

対照群とD B A各投与群との間に有意差は認められなかった。

3) 飼料消費量 (Table P2 ; Appendices P2-1~P2-3)

対照群とD B A各投与群との間に有意差は認められなかった。

4) 剖検所見

D B A投与に起因したと考えられる異常は認められなかった。

5) 器官重量 (Tables P3 ; Appendices P3-1~P3-3)

腎臓および脾臓の重量が、D B A各投与群で若干増加したが、対照群との間に有意差は認められなかった。

6. 観察方法

1) 親動物

(1) 一般状態

飼育期間中、毎日1回以上観察した。特に投与期間中は、毎日2回、投与前と投与後に観察した。

(2) 体重

投与期間中週1回〔雄：投与1、8、15、22、29、36、43日、雌：投与1、8、15日〕測定し、交尾が確認された雌については妊娠0、7、14、20日に、分娩した雌については分娩後0および4日（哺育0および4日）に測定した。

(3) 飼料消費量

投与期間中（交配期間を除く）週1回、体重測定日と同じ日に餌重量を測定し、1週間の飼料消費量を算出した。交尾が確認された雌については妊娠0～7、7～14、14～20日、分娩した雌については哺育0～4日の飼料消費量を測定した。

(4) 交配

投与15日の夕方から最長2週間、同一投与群の雌雄動物を1対1で終日同居させた。交尾の確認は、毎朝、腔内の腔栓あるいは腔垢中の精子の存在を調べることにより行い、交尾が確認された雌については、その日を妊娠0日として起算するとともに、雄から分離し、個別に飼育した。交配結果および妊娠の成否により、各投与群における交尾率〔(交尾確認動物数/交配動物数)×100〕、受胎率〔(妊娠動物数/交尾確認動物数)×100〕、同居開始日から交尾確認日までの日数およびその間に回帰した発情回数を求めた。

(5) 分娩

各投与群とも交尾が確認された動物については、全例を自然分娩させた。分娩観察の可能な動物については、異常の有無を観察し、分娩が直接観察できなかった動物についても、分娩後の徴候から分娩障害の有無を判断して記録した。分娩の確認は、午前9時～11時に行い、分娩が完了していることを確認した動物については、その日を分娩日（哺育0日）として妊娠期間（妊娠0日～分娩日の日数）を計算し、各投与群の平均妊娠期間および出産率〔(生児出産雌数/妊娠雌数)×100〕を求めた。分娩後は哺育状態を毎日観察した。

(6) 剖検・病理組織学的検査

雄動物については、投与42日の翌日に、ペントバルビタール麻酔下で放血・致死させ、剖検した。その際、腎臓、脾臓、精巣および精巣上体を摘出し、重量を測定した。また、精巣および精巣上体はブアン液に固定し、高用量投与群および対照群については、病理組織学的検査を実施した。腎臓、脾臓および剖検時に異常が認められた器官は10%ホルマリン液に固定して保存した。

雌動物のうち、分娩した動物は哺育4日に、交尾は確認されたが分娩しなかった動物は妊娠25日相当日に、それぞれペントバルビタール麻酔下で放血・致死させ、剖検した。その際、腎臓および脾臓を摘出し、重量を測定した。また、卵巣および子宮も摘出して、卵巣については実体顕微鏡下で妊娠黄体数を数え、子宮については Salewski 法⁴⁾を応用して着床数を確認して、着床率〔(着床数/黄体数)×100〕を算出した。不妊動物の卵巣については、さらにブアン液に固定後、病理組織学的検査を実施した。腎臓、脾臓および剖検時に異常が認められた器官は10%ホルマリン液に固定して保存した。

2) 産児

(1) 産児数および死亡児

哺育0日に総産児数（生存児＋死亡児）を調べて、分娩率〔(産児数／着床数)×100〕および生児出産率〔(出產生児数／着床数)×100〕を求めた。産児については、性別を調べ、外表奇形の有無を観察した。

哺育0日以降は哺育4日まで毎日、死亡児数を調べ、出生率〔(出產生児数／総産児数)×100〕および新生児生存率〔(哺育4日の生児数／哺育0日の生児数)×100〕を求めた。死亡児は剖検し、胸腔および腹腔内の器官を除去した後、エタノールに固定して保存した。

(2) 体重

哺育0および4日に各腹雌雄別に合計体重を測定し、産児平均体重を算出した。

(3) 剖検

産児は、哺育4日にエーテルを用いて致死させ、剖検し、胸腔および腹腔内の器官を一括して摘出し、各腹毎に10%ホルマリン液に固定して保存した。カーカスは、各腹毎にエタノールに固定して保存した。

7. 統計解析

各データについては、個体ごとに得られた値あるいは各腹児の平均値を1標本として、山崎らの方法⁵⁾に準じて、まず Bartlett 法により各群の分散の一様性について検定した。その結果、分散が一様と判断された場合には、一元配置の分散分析を行い、群間に有意性が認められた場合で、各群の匹数が一定であれば Dunnett 法を用い、一定でない場合は Scheffé 法を用いて対照群と各群との平均値の差の検定を行った。分散が均一でない場合および分散が0となる群が存在した場合は、Kruskal-Wallis の順位検定を行い、群間に有意性が認められた場合は、Dunnett 型あるいは Scheffé 型の検定を行った。検定はいずれも対照群に対して5および1%の危険率で行った。

【結 果】

1. 親動物所見

使用動物に関する概要を次表に示した。

雄動物

投与量 (mg/kg)	D B A			
	0	100	300	1000
使用動物数	13	13	13	13
交尾確認動物数	13	13	13	13
交尾相手雌不妊動物数	1	1	1	1

雌動物

投与量 (mg/kg)	D B A			
	0	100	300	1000
使用動物数	13	13	13	13
交尾確認動物数	13	13	13	13
不妊動物数	1	1	1	1
妊娠動物数	12	12	12	12
全産児死亡動物数	0	0	1	0

1) 死亡動物

いずれの投与群においても、死亡は認められなかった。

2) 一般状態 (Tables 1~2 ; Appendices 1-1~2-4)

D B A各投与群において、投与2日より、投与後に一過性の流涎を示す動物が観察された。流涎を示す動物の数は用量に依存して増加し、雄動物では、100 mg/kg 投与群で3匹、300 mg/kg 投与群で11匹、1000 mg/kg 投与群で13匹に認められ、雌動物では、100 mg/kg 投与群で2匹、300 mg/kg 投与群で9匹、1000 mg/kg 投与群で13匹に認められた。その他に、一般状態の変化は観察されなかった。

3) 体重

(1) 雄動物 (Fig. 1; Tables 3~4; Appendices 3-1~4-4)

1000 mg/kg 投与群において、実測値がやや低値を示したが、対照群とD B A各投与群との間に有意差は認められなかった。

(2) 雌動物 (Fig. 2; Tables 5~10; Appendices 5-1~10-4)

交配前、妊娠期間中および分娩後の体重には、対照群とD B A各投与群との間に有意差は認められなかった。

4) 飼料消費量

(1) 雄動物 (Fig. 3; Table 11; Appendices 11-1~11-4)

投与期間中の飼料消費量には、対照群とD B A各投与群との間に有意差は認められなかった。

(2) 雌動物 (Fig. 4; Tables 12~14; Appendices 12-1~14-4)

交配前、妊娠期間中および分娩後の飼料消費量には、対照群とD B A各投与群との間に有意差は認められなかった。

5) 剖検所見

(1) 雄動物 (Table 15; Appendices 15-1~15-4)

肺では、300 mg/kg 投与群の2匹、1000 mg/kg 投与群の1匹に暗赤色あるいは暗赤色点、100 mg/kg 投与群の1匹、300 および 1000 mg/kg 投与群の各2匹に暗赤色あるいは赤色域、100 および 1000 mg/kg 投与群の各1匹には退色あるいは灰白色点がみられた。腎臓については、対照群および 300 mg/kg 投与群の各1匹、100 および 1000 mg/kg 投与群の各2匹に腎盂の拡張、100 および 300 mg/kg 投与群の各1匹に陥凹部が認められた。また、肝臓については 100 mg/kg 投与群に横隔膜ヘルニア、1000 mg/kg 投与群に暗色化、脾臓については 100 mg/kg 投与群に腫大、1000 mg/kg 投与群に白色点が各1匹にみられ、300 mg/kg 投与群で空腸に憩室、対照群で精巣上体に黄白色の結節が各1匹に認められた。しかし、いずれの所見もその発現に用量依存の関係は認められなかった。

(2) 雌動物 (Table 16 ; Appendices 16-1~16-4)

対照群において肺の暗赤色域が2匹、300 mg/kg 投与群において肺の暗赤色化および暗赤色点と前胃の潰瘍が各1匹にみられたが、100 および 1000 mg/kg 投与群には、異常は認められなかった。

6) 器官重量

(1) 雄動物 (Table 17 ; Appendices 17-1~17-4)

腎臓の比体重値が 1000 mg/kg 投与群において有意 ($p < 0.05$) に増加し、脾臓の比体重値が 100 および 1000 mg/kg 投与群において有意 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) に増加したが、精巣および精巣上体の重量には、対照群とDBA各投与群との間に有意差は認められなかった。

(2) 雌動物 (Table 18 ; Appendices 18-1~18-4)

腎臓の比体重値が 1000 mg/kg 投与群においてやや増加し、脾臓の実重量が 100 mg/kg 投与群において有意 ($p < 0.05$) に増加したが、脾臓の比体重値には対照群とDBA各投与群との間に有意差は認められなかった。

7) 病理組織学的所見

(1) 雄動物 (Table 19 ; Appendices 19-1~19-2)

精巣では対照群の1匹にごく少数の精細管で生殖細胞の減少および精細管の部分的な萎縮が観察された。精巣上体では対照群の1例に精子肉芽腫がみられ、対照群の5匹および1000 mg/kg 投与群の3匹にごく軽度なリンパ球の浸潤がみられたが、DBA投与に起因したと考えられる異常所見は認められなかった。

(2) 雌動物

対照群およびDBA各投与群に各1匹みられた不妊雌の卵巣には、異常所見は認められなかった。

2. 生殖能力所見

1) 交配成績 (Table 20 ; Appendices 20-1~20-4)

交尾率および受胎率は、対照群とD B A各投与群との間に全く差がなかった。また、交尾までの日数およびその間の発情数にも、対照群とD B A各投与群との間に有意差は認められなかった。

2) 出産率および妊娠期間 (Table 21 ; Appendices 21-1~21-4)

出産率は、いずれの投与群とも100%を示した。妊娠期間には、対照群とD B A各投与群との間に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 21 ; Appendices 21-1~21-4)

妊娠雌の黄体数、着床数および着床率には、対照群とD B A各投与群との間に有意差は認められなかった。

4) 分娩および哺育状態

分娩観察が可能であった動物 (対照群 : 8/12匹、100 mg/kg 投与群 : 4/12例、300 mg/kg 投与群 : 7/12例、1000 mg/kg 投与群 : 8/12例) では、1000 mg/kg 投与群の1匹に分娩状態の不良 (分娩時間の遷延、産児を集めない) がみられ、分娩が直接観察できなかった動物では、300 mg/kg 投与群の1匹に分娩状態の不良と判断される変化 (産児を集めない、腹部被毛の汚れ) がみられたが、D B A投与に起因したと考えられる異常分娩はなかった。

哺育状態については、300 mg/kg 投与群の1匹 (分娩状態が不良と判断した動物) に哺育0日から哺育不良 [産児が散乱している、産児のミルクスポット (胃内の乳汁) なし、産児の体表温低下] がみられ、哺育2日までに全産児が死亡したが、その他の動物には、哺育状態の異常はみられなかった。

3. 産児所見

1) 生存性 (Table 21 ; Appendices 21-1~21-4)

1000 mg/kg 投与群において、新生児生存率が対照群と比較して有意 ($p < 0.05$) に低下したが、分娩率、生児出産率、出生率および性比には、対照群とD B A各投与群との間に

有意差は認められなかった。

2) 体重 (Table 22 ; Appendices 22-1~22-4)

1000 mg/kg 投与群の哺育0および4日の体重が若干低値を示したが、対照群とD B A各投与群との間に有意差は認められなかった。

3) 形態

生存産児の哺育0日における外表観察では、奇形は認められなかった。また、死亡児の形態観察においても、1000 mg/kg 投与群の1匹に短尾がみられたのみであった。さらに、哺育4日の剖検 (Table 23) でも、100 mg/kg 投与群の1匹に中腸の無発生 (Photo 1) が認められたが、D B A投与に起因したと考えられる奇形は認められなかった。

【考 察】

親動物については、いずれの投与群においても死亡は認められず、一般状態に関しては、流涎が、DBAの用量に依存してみられた。流涎は、投与後に一過性に認められたのみであることから、被験物質の投与時の刺激によって惹起されたものであり、DBAの自律神経への毒性を示唆する症状ではないと判断した。体重は、1000 mg/kg 投与群の雄で軽度な増加抑制がみられたが、300 mg/kg 以下の投与群の雄および雌の体重は、対照群と同様に推移した。剖検では、DBA投与に起因した変化は認められなかったが、1000 mg/kg 投与群において、腎臓重量が雌雄とも増加した。腎臓重量の増加については、他のアジピン酸化合物³⁾においても報告されていることから、DBA投与に起因した変化と考えられる。なお、脾臓重量についても、DBA各投与群において若干増加する傾向がみられたが、被験物質との関連については不明であった。

雌雄動物の交尾および受胎能力、さらには雌動物の妊娠維持、分娩ならびに哺育について、DBA投与の影響を示唆する変化はみられなかった。また、雄の精巣および精巣上体、不妊雌の卵巣の組織学的検査でも、DBA投与に起因した変化は認められなかった。

産児については、新生児生存率が1000 mg/kg 投与群において若干低下し、同群の哺育0および4日の体重もやや低値を示したことから、DBAの1000 mg/kg は、産児に軽度な影響を及ぼす可能性が示唆された。しかし、産児の形態に関しては、DBA投与の影響を示唆する奇形はみられなかった。

以上の成績から、本試験の条件下における dibutyl adipate の親動物に対する無毒性量は300 mg/kg、生殖に対する無毒性量は1000 mg/kg、産児に対する無毒性量は300 mg/kg と判断される。

【文 献】

- 1) Smyth, H. F., Carpenter, C. P., Weil, C. S.: Range-finding toxicity data: List IV. Arch. Ind. Hyg. 4:119-122 (1951)
- 2) Gaunt, I. F., Grasso, P., Lansdown, A. B. G., Gangolli, S. D.: Acute (rat and mouse) and short-term (rat) toxicity studies on dialkyl 79 adipate. Fd. Cosmet. Toxicol. 7:35-46 (1969)
- 3) Singh, A. R., Lawrence, W. H., Autian, J.: Embryonic-fetal toxicity and teratogenic effects of adipic acid esters in rats. J. Pharm. Sci. 62: 1596-1600 (1973)
- 4) Salewski, E.: Färbemethode zum makroskopischen Nachweis von Implantationsstellen am Uterus der Ratte. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 247: 367 (1964)
- 5) 山崎実, 野口雄次, 丹田勝, 新谷茂: ラット一般毒性試験における統計的手法の検討, 対照群との多重比較のためのアルゴリズム. 武田研究所報 40:163-187 (1981)

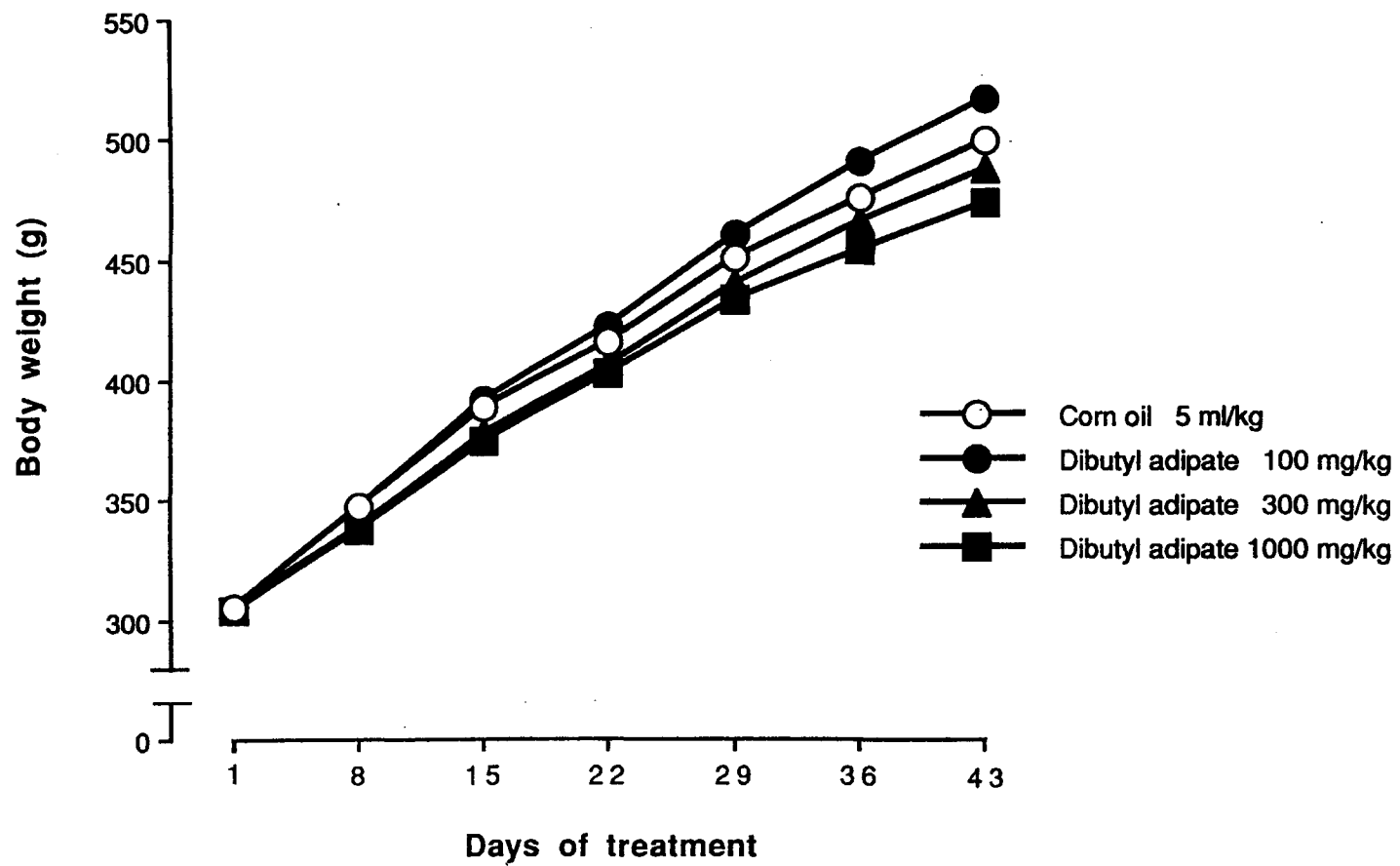


Fig. 1 Mean body weight of Fo males

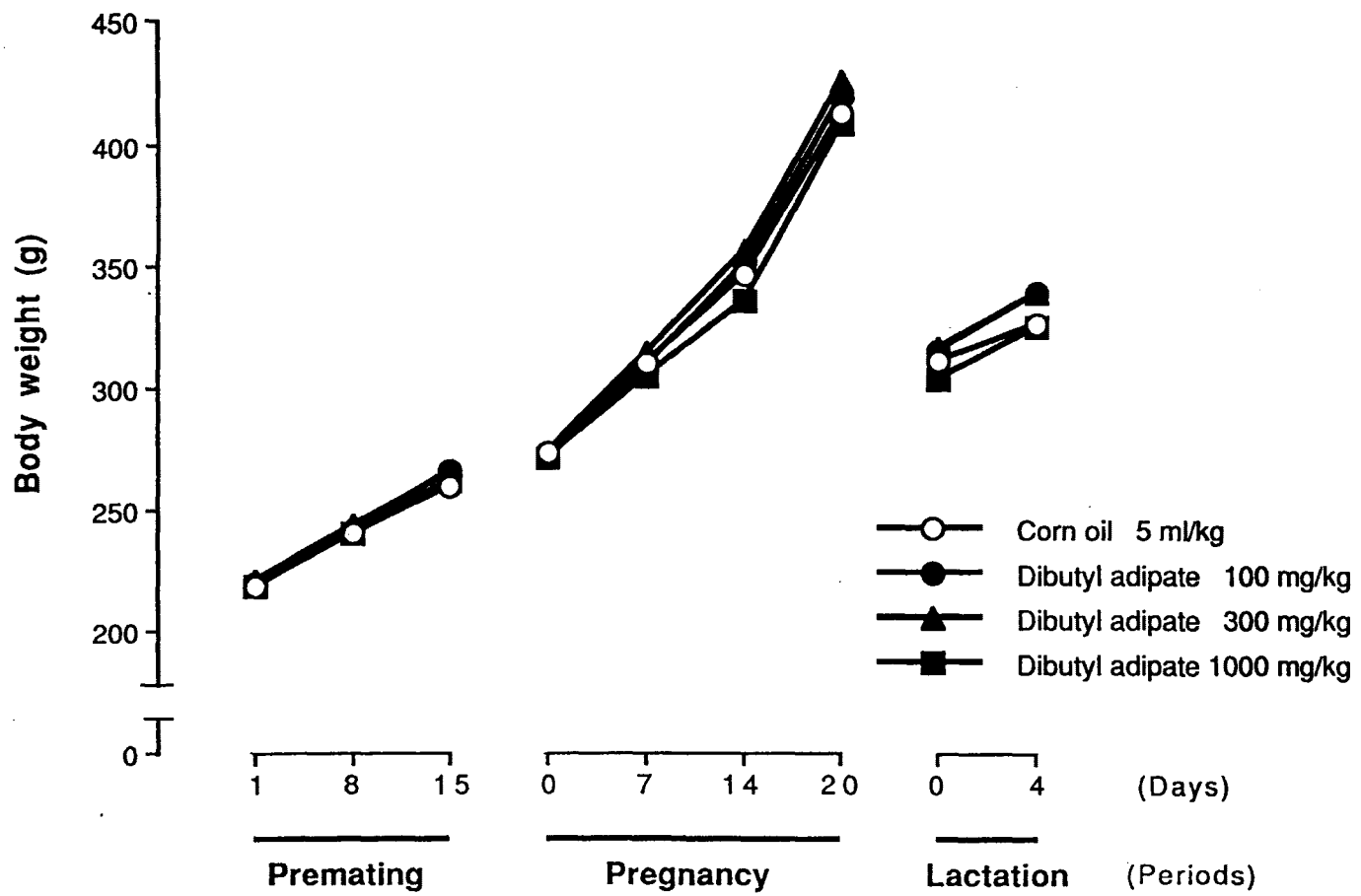


Fig. 2 Mean body weight of Fo females

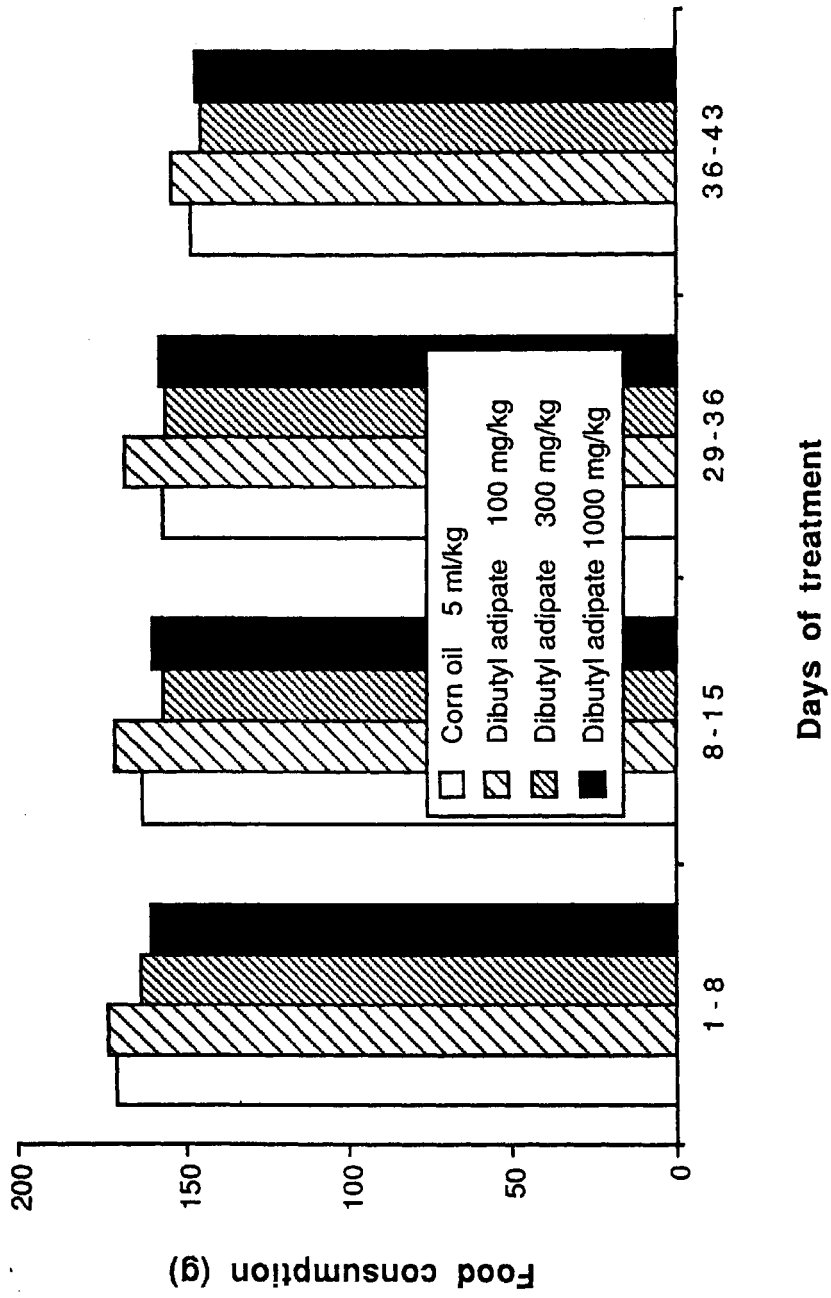


Fig. 3 Mean food consumption of Fo males

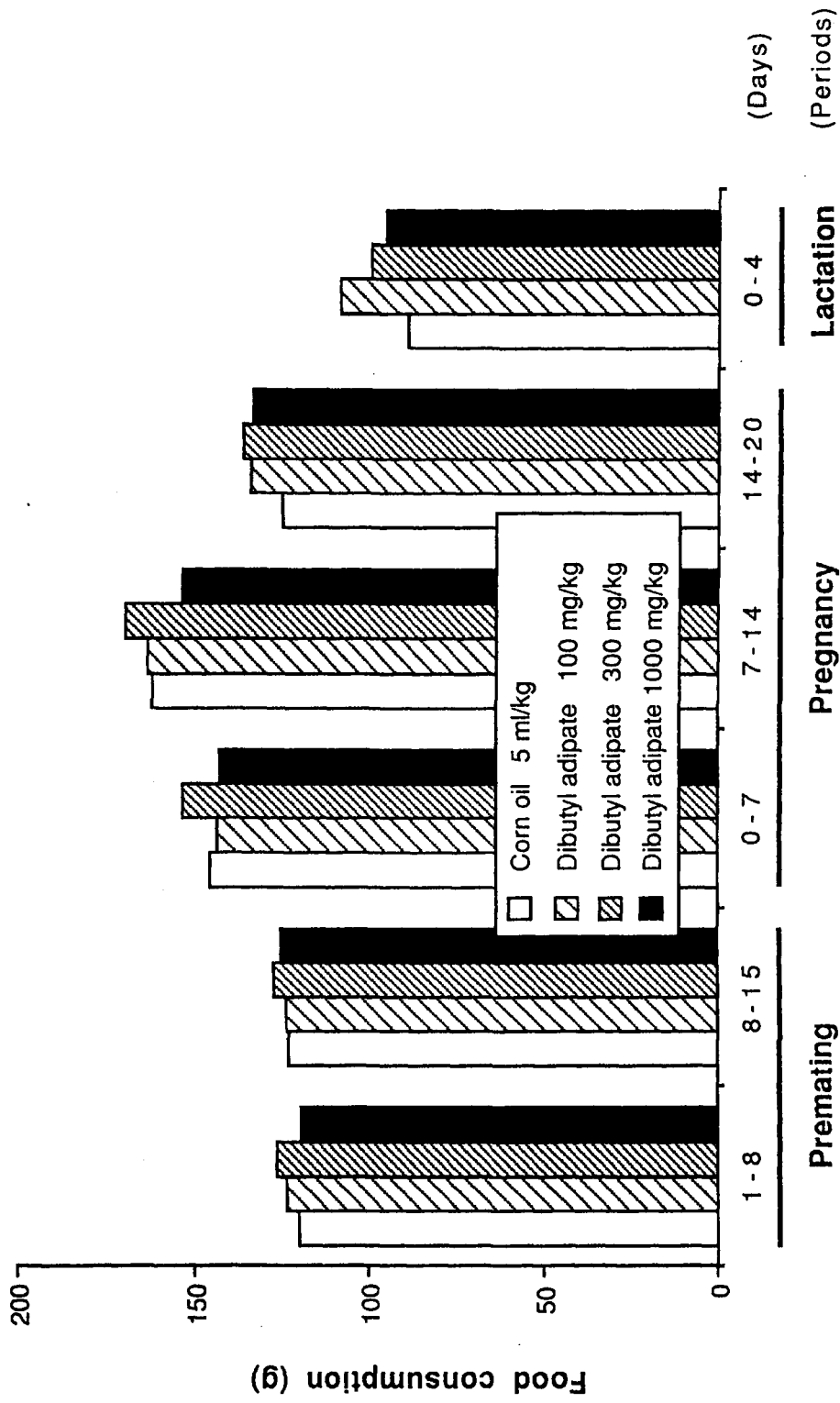


Fig. 4 Mean food consumption of Fo females

【TABLE INDEX】

I. Preliminary reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

TABLES	(APPENDICES)	TABLE TITLE
P 1	(P 1-1 ~ P 1-3)	Body weight of females during treatment period
P 2	(P 2-1 ~ P 2-3)	Food consumption of females during treatment period
P 3	(P 3-1 ~ P 3-3)	Absolute and relative organ weight of females after oral administration for 14 days

II. Reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

TABLES	(APPENDICES)	TABLE TITLE
1	(1-1 ~ 1-4)	Summary of clinical signs in F ₀ males
2	(2-1 ~ 2-4)	Summary of clinical signs in F ₀ females
3	(3-1 ~ 3-4)	Body weight of F ₀ males during treatment period
4	(4-1 ~ 4-4)	Body weight gain of F ₀ males during treatment period
5	(5-1 ~ 5-4)	Body weight of F ₀ females during pre-mating period
6	(6-1 ~ 6-4)	Body weight gain of F ₀ females during pre-mating period
7	(7-1 ~ 7-4)	Body weight of F ₀ females during pregnant period
8	(8-1 ~ 8-4)	Body weight gain of F ₀ females during pregnant period
9	(9-1 ~ 9-4)	Body weight of F ₀ females during lactation period
10	(10-1 ~ 10-4)	Body weight gain of F ₀ females during lactation period

TABLES	(APPENDICES)	TABLE TITLE
11	(11-1 ~11-4)	Food consumption of F ₀ males during treatment period
12	(12-1 ~12-4)	Food consumption of F ₀ females during pre mating period
13	(13-1 ~13-4)	Food consumption of F ₀ females during pregnant period
14	(14-1 ~14-4)	Food consumption of F ₀ females during lactation period
15	(15-1 ~15-4)	Summary of macroscopic findings in F ₀ males
16	(16-1 ~16-4)	Summary of macroscopic findings in F ₀ females
17	(17-1 ~17-4)	Absolute and relative organ weight of F ₀ males after oral administration for 42 days
18	(18-1 ~18-4)	Absolute and relative organ weight of F ₀ females on day 4 of lactation
19	(19-1 ~19-2)	Summary of histopathological findings in F ₀ males
20	(20-1 ~20-4)	Summary of reproductive performance of F ₀ animals
21	(21-1 ~21-4)	Summary of development of F ₁ pups up to day 4 of lactation
22	(22-1 ~22-4)	Body weight of F ₁ pups up to day 4 of lactation
23		Summary of morphological findings in pups on day 4 of lactation

Table P 1

Preliminary reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

Body weight of females during treatment period (g); mean \pm S.D. (N)

Compound	Dibutyl adipate		
	0 ^{a)}	500	1000
Dose group (mg/kg)			
Days of treatment			
1 (Initial weight)	239.8 \pm 8.6 (5)	240.2 \pm 8.5 (5)	240.3 \pm 9.2 (5)
4	242.0 \pm 10.0 (5)	243.1 \pm 7.8 (5)	243.3 \pm 10.0 (5)
8	251.8 \pm 9.7 (5)	252.7 \pm 10.8 (5)	253.0 \pm 9.8 (5)
11	253.4 \pm 11.6 (5)	255.9 \pm 8.6 (5)	258.8 \pm 11.1 (5)
15	261.3 \pm 13.8 (5)	264.1 \pm 8.9 (5)	265.1 \pm 12.9 (5)

^{a)}: corn oil (5 ml/kg)

Table P 2

Preliminary reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

Food consumption of females during treatment period (g); mean \pm S.D. (N)

Compound	Dibutyl adipate		
	0 ^{a)}	500	1000
Dose group (mg/kg)			
Days of treatment			
1 ~ 8	116.5 \pm 7.4 (5)	116.4 \pm 11.2 (5)	115.9 \pm 9.8 (5)
8 ~ 15	114.1 \pm 7.7 (5)	112.2 \pm 6.9 (5)	115.3 \pm 10.1 (5)

^{a)}: corn oil (5 ml/kg)

Table P 3

Preliminary reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

Absolute and relative organ weight of females after oral administration for 14 days ; mean \pm S.D. (N)

Compound	Dibutyl adipate		
	0 ^{a)}	500	1000
Terminal body weight (g)	261.3 \pm 13.8 (5)	264.1 \pm 8.9 (5)	265.1 \pm 12.9 (5)
Liver (g)	9.96 \pm 0.95 ^{b)} (5) 3.80 \pm 0.20 ^{c)}	10.17 \pm 0.59 (5) 3.85 \pm 0.21	9.90 \pm 1.22 (5) 3.73 \pm 0.35
Kidneys (g)	1.67 \pm 0.13 (5) 0.64 \pm 0.07	1.76 \pm 0.10 (5) 0.67 \pm 0.03	1.80 \pm 0.06 (5) 0.68 \pm 0.03
Spleen (g)	0.57 \pm 0.03 (5) 0.21 \pm 0.01	0.59 \pm 0.07 (5) 0.23 \pm 0.02	0.63 \pm 0.07 (5) 0.24 \pm 0.02

a) : corn oil (5 ml/kg)

b) : absolute weight

c) : relative weight (g per 100g body weight)

Table 1

Reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

Summary of clinical signs in F₀ males

Clinical sign	Group	No. of animals examined	No. of animals showing clinical signs							Total
			1-7 ^a	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42	43	
Salivation after dosing	0 mg/kg	13	-	-	-	-	-	-	-	-
	100 mg/kg	13	-	-	3	-	-	-	-	3
	300 mg/kg	13	-	4	7	2	6	6	-	11
	1000 mg/kg	13	12	13	13	12	13	13	-	13

a: Days of treatment

Table 2

Reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats
Summary of clinical signs in F₀ females

Clinical sign	Group	No. of animals examined	No. of animals showing clinical signs							Total
			1-7 ^a	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42	43-	
Salivation after dosing	0 mg/kg	13	-	-	-	-	-	-	-	-
	100 mg/kg	13	-	1	2	-	-	-	-	2
	300 mg/kg	13	-	4	9	1	4	3	-	9
	1000 mg/kg	13	9	13	13	13	13	12	5	13

a: Days of treatment

Table 3

Reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

Body weight of F₀ males during treatment period (g); mean \pm S.D. (N)

Compound	Dibutyl adipate			
	0 ^{a)}	100	300	1000
Dose group (mg/kg)				
Days of treatment				
1 (Initial weight)	304.7 \pm 13.0 (13)	305.3 \pm 13.9 (13)	305.0 \pm 14.0 (13)	304.2 \pm 14.3 (13)
8	346.7 \pm 28.4 (13)	347.0 \pm 24.0 (13)	338.7 \pm 21.8 (13)	337.7 \pm 26.6 (13)
15	387.7 \pm 37.7 (13)	391.3 \pm 30.0 (13)	377.4 \pm 27.7 (13)	373.7 \pm 34.6 (13)
22	414.9 \pm 42.4 (13)	422.1 \pm 33.5 (13)	405.4 \pm 29.1 (13)	402.4 \pm 37.0 (13)
29	449.2 \pm 48.6 (13)	459.6 \pm 39.8 (13)	438.8 \pm 32.3 (13)	432.3 \pm 39.6 (13)
36	474.8 \pm 54.9 (13)	489.8 \pm 42.9 (13)	465.1 \pm 35.8 (13)	452.9 \pm 42.2 (13)
43	498.3 \pm 64.3 (13)	515.0 \pm 47.6 (13)	484.6 \pm 41.3 (13)	472.5 \pm 45.6 (13)

^{a)}: corn oil (5 ml/kg)

Table 4

Reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

Body weight gain of F₀ males during treatment period (g); mean ± S.D. (N)

Compound	Dibutyl adipate			
	0 ^{a)}	100	300	1000
Dose group (mg/kg)				
Days of treatment				
1 ~ 8	42.0 ± 16.9 (13)	41.7 ± 11.1 (13)	33.7 ± 10.0 (13)	33.5 ± 15.0 (13)
8 ~ 15	41.0 ± 10.2 (13)	44.3 ± 7.2 (13)	38.7 ± 9.2 (13)	36.0 ± 8.9 (13)
15 ~ 22	27.2 ± 6.7 (13)	30.8 ± 7.3 (13)	28.0 ± 3.2 (13)	28.6 ± 5.9 (13)
22 ~ 29	34.3 ± 7.7 (13)	37.6 ± 7.8 (13)	33.5 ± 5.5 (13)	29.9 ± 7.0 (13)
29 ~ 36	25.6 ± 8.5 (13)	30.2 ± 5.2 (13)	26.3 ± 5.9 (13)	20.6 ± 12.1 (13)
36 ~ 43	23.4 ± 11.7 (13)	25.1 ± 6.6 (13)	19.5 ± 9.7 (13)	19.6 ± 7.2 (13)

^{a)}: corn oil (5 ml/kg)

Table 5

Reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

Body weight of F₀ females during pre-mating period (g); mean \pm S.D. (N)

Compound	Dibutyl adipate			
	0 ^{a)}	100	300	1000
Dose group (mg/kg)				
Days of treatment				
1 (Initial weight)	219.1 \pm 7.2 (13)	219.9 \pm 9.5 (13)	220.5 \pm 9.2 (13)	218.9 \pm 9.3 (13)
8	240.1 \pm 10.6 (13)	240.9 \pm 12.8 (13)	242.7 \pm 13.6 (13)	239.9 \pm 8.5 (13)
15	259.8 \pm 15.9 (13)	265.3 \pm 16.0 (13)	264.3 \pm 17.5 (13)	261.4 \pm 12.7 (13)

^{a)}: corn oil (5 ml/kg)

Table 6

Reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

Body weight gain of F₀ females during pre-mating period (g); mean ± S.D. (N)

Compound	Dibutyl adipate			
	0 ^{a)}	100	300	1000
Dose group (mg/kg)				
Days of treatment				
1 ~ 8	21.0 ± 6.0 (13)	21.0 ± 5.6 (13)	22.2 ± 6.9 (13)	21.0 ± 3.9 (13)
8 ~15	19.7 ± 6.4 (13)	24.3 ± 4.8 (13)	21.6 ± 5.7 (13)	21.5 ± 6.7 (13)

^{a)}: corn oil (5 ml/kg)

Table 7

Reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

Body weight of F₀ females during pregnant period (g); mean ± S.D. (N)

Compound	Dibutyl adipate				
	Dose group (mg/kg)	0 ^{a)}	100	300	1000
Days of pregnancy					
0		273.0 ± 14.3 (12)	271.1 ± 15.1 (12)	272.9 ± 20.3 (12)	270.8 ± 14.2 (12)
7		309.7 ± 19.4 (12)	308.7 ± 20.3 (12)	314.1 ± 21.3 (12)	304.3 ± 17.4 (12)
14		346.5 ± 22.3 (12)	350.2 ± 26.1 (12)	355.6 ± 29.4 (12)	335.7 ± 27.7 (12)
20		410.9 ± 23.7 (12)	418.3 ± 34.5 (12)	423.8 ± 35.2 (12)	407.0 ± 27.2 (12)

^{a)}: corn oil (5 ml/kg)

Table 8

Reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

Body weight gain of F₀ females during pregnant period (g); mean ± S.D. (N)

Compound	Dibutyl adipate			
	0 ^{a)}	100	300	1000
Dose group (mg/kg)				
Days of pregnancy				
0 ~ 7	36.7 ± 9.0 (12)	37.6 ± 7.8 (12)	41.2 ± 6.6 (12)	33.5 ± 7.9 (12)
7 ~ 14	36.9 ± 4.5 (12)	41.6 ± 6.8 (12)	41.5 ± 9.7 (12)	31.4 ± 20.3 (12)
14 ~ 20	64.4 ± 4.8 (12)	68.1 ± 10.6 (12)	68.2 ± 11.1 (12)	71.3 ± 13.9 (12)

^{a)}: corn oil (5 ml/kg)

Table 9

Reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

Body weight of Fo females during lactation period (g); mean \pm S.D. (N)

Compound	Dibutyl adipate			
	0 ^{a)}	100	300	1000
Dose group (mg/kg)				
Days of lactation				
0	310.7 \pm 25.5 (12)	314.9 \pm 29.0 (12)	316.3 \pm 34.6 (12)	302.7 \pm 23.3 (12)
4	325.4 \pm 25.1 (12)	338.6 \pm 25.7 (12)	338.9 \pm 27.8 (12)	324.6 \pm 23.0 (12)

^{a)}: corn oil (5 ml/kg)

Table 10

Reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

Body weight gain of F₀ females during lactation period (g); mean ± S.D. (N)

Compound	Dibutyl adipate			
	0 ^{a)}	100	300	1000
Dose group (mg/kg)				
Days of lactation				
0 ~ 4	14.7 ± 21.5 (12)	23.7 ± 7.2 (12)	22.7 ± 12.0 (12)	21.9 ± 8.7 (12)

^{a)}: corn oil (5 ml/kg)

Table 11

Reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

Food consumption of F₀ males during treatment period (g); mean ± S.D. (N)

Compound	Dibutyl adipate			
	0 ^{a)}	100	300	1000
Dose group (mg/kg)				
Days of treatment				
1 ~ 8	171.1 ± 27.5 (13)	172.9 ± 18.8 (13)	163.3 ± 18.3 (13)	160.4 ± 24.8 (13)
8 ~ 15	162.6 ± 24.7 (13)	170.8 ± 18.9 (13)	156.0 ± 15.9 (13)	159.7 ± 23.9 (13)
29 ~ 36	156.3 ± 25.8 (13)	167.7 ± 19.1 (13)	155.4 ± 14.3 (13)	157.0 ± 14.5 (13)
36 ~ 43	147.2 ± 23.7 (13)	153.0 ± 19.8 (13)	144.5 ± 13.8 (13)	146.0 ± 14.4 (13)

^{a)}: corn oil (5 ml/kg)

Table 12

Reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

Food consumption of F₀ females during pre mating period (g); mean ± S.D. (N)

Compound	Dibutyl adipate			
	0 ^{a)}	100	300	1000
Dose group (mg/kg)				
Days of treatment				
1 ~ 8	120.0 ± 10.9 (13)	123.4 ± 14.0 (13)	126.1 ± 15.4 (13)	119.1 ± 9.8 (13)
8 ~ 15	122.7 ± 13.7 (13)	123.9 ± 13.9 (13)	126.9 ± 17.0 (13)	125.2 ± 14.0 (13)

^{a)}: corn oil (5 ml/kg)

Table 13

Reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

Food consumption of F₀ females during pregnant period (g); mean ± S.D. (N)

Compound	Dibutyl adipate			
	0 ^{a)}	100	300	1000
Dose group (mg/kg)				
Days of pregnancy				
0 ~ 7	145.2 ± 19.8 (12)	143.1 ± 20.7 (12)	152.5 ± 22.2 (12)	142.5 ± 16.0 (12)
7 ~ 14	160.8 ± 21.1 (12)	162.6 ± 26.3 (12)	169.0 ± 27.5 (12)	152.5 ± 28.8 (12)
14 ~ 20	124.3 ± 12.5 (12)	133.3 ± 24.9 (12)	135.1 ± 17.9 (12)	132.3 ± 13.8 (12)

^{a)}: corn oil (5 ml/kg)

Table 14

Reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

Food consumption of F₀ females during lactation period (g); mean \pm S.D. (N)

Compound	Dibutyl adipate			
	0 ^{a)}	100	300	1000
Dose group (mg/kg)				
Days of lactation				
0 ~ 4	87.9 \pm 27.5 (12)	107.9 \pm 13.8 (12)	98.8 \pm 21.3 (12)	94.1 \pm 28.2 (12)

^{a)}: corn oil (5 ml/kg)

Table 15

Reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

Summary of macroscopic findings in Fo males

Group Grade	Control		100 mg/kg		300 mg/kg		1000 mg/kg	
	-	+	-	+	-	+	-	+
(Lung)	[13]		[13]		[13]		[13]	
dark colored spot	13	0	13	0	11	2	12	1
dark colored area	13	0	12	1	11	2	11	2
pale colored spot/area	13	0	12	1	13	0	12	1
(Kidney)	[13]		[13]		[13]		[13]	
dilatation of renal pelvis	12	1	11	2	12	1	11	2
recessed area	13	0	12	1	12	1	13	0
(Liver)	[13]		[13]		[13]		[13]	
dark color	13	0	13	0	13	0	12	1
hernia	13	0	12	1	13	0	13	0
(Spleen)	[13]		[13]		[13]		[13]	
pale colored spot/area	13	0	13	0	13	0	12	1
enlargement	13	0	12	1	13	0	13	0
(Jejunum)	[13]		[13]		[13]		[13]	
diverticulum	13	0	13	0	12	1	13	0
(Epididymis)	[13]		[13]		[13]		[13]	
nodule	12	1	13	0	13	0	13	0

-, Negative; +, Positive

[], Number of animals examined

Table 16

Reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

Summary of macroscopic findings in Fo females

Group Grade	Control		100 mg/kg		300 mg/kg		1000 mg/kg	
	-	+	-	+	-	+	-	+
(Lung)	[13]		[13]		[13]		[13]	
dark colored spot	13	0	13	0	12	1	13	0
dark colored area	11	2	13	0	13	0	13	0
dark color	13	0	13	0	12	1	13	0
(Forestomach)	[13]		[13]		[13]		[13]	
ulcer	13	0	13	0	12	1	13	0

-, Negative; +, Positive

[], Number of animals examined

Table 17

Reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

Absolute and relative organ weight of F₀ males after oral administration for 42 days ; mean ± S.D. (N)

Compound	Dibutyl adipate			
	0 ^{a)}	100	300	1000
Terminal body weight (g)	498.3 ± 64.3 (13)	515.0 ± 47.6 (13)	484.6 ± 41.3 (13)	472.5 ± 45.6 (13)
Kidneys (g)	2.96 ± 0.39 ^{b)} (13) 0.60 ± 0.05 ^{c)}	3.12 ± 0.34 (13) 0.61 ± 0.04	3.04 ± 0.32 (13) 0.63 ± 0.06	3.08 ± 0.35 (13) 0.65 ± 0.06*
Spleen (g)	0.79 ± 0.14 (13) 0.16 ± 0.02	0.95 ± 0.19 (13) 0.18 ± 0.03*	0.84 ± 0.11 (13) 0.17 ± 0.02	0.90 ± 0.20 (13) 0.19 ± 0.03**
Testes (g)	3.27 ± 0.26 (13) 0.66 ± 0.07	3.28 ± 0.23 (13) 0.64 ± 0.06	3.17 ± 0.21 (13) 0.66 ± 0.06	3.22 ± 0.19 (13) 0.69 ± 0.05
Epididymides (g)	1.21 ± 0.08 (13) 0.25 ± 0.03	1.17 ± 0.07 (13) 0.23 ± 0.02	1.17 ± 0.10 (13) 0.24 ± 0.02	1.15 ± 0.08 (13) 0.25 ± 0.02

^{a)}: corn oil (5 ml/kg)^{b)}: absolute weight^{c)}: relative weight (g per 100g body weight)

*: significant difference from control, p<0.05 (by multiple comparisons)

**: significant difference from control, p<0.01 (by multiple comparisons)

Table 18

Reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

Absolute and relative organ weight of F₀ females on day 4 of lactation; mean ± S.D. (N)

Compound	Dibutyl adipate				
	Dose group (mg/kg)	0 ^{a)}	100	300	1000
Terminal body weight (g)		325.4 ± 25.1 (12)	338.6 ± 25.7 (12)	338.9 ± 27.8 (12)	324.6 ± 23.0 (12)
Kidneys (g)		1.95 ± 0.15 ^{b)} (12)	1.97 ± 0.19 (12)	2.10 ± 0.22 (12)	2.11 ± 0.17 (12)
		0.60 ± 0.04 ^{c)}	0.58 ± 0.03	0.62 ± 0.05	0.65 ± 0.07
Spleen (g)		0.59 ± 0.08 (12)	0.74 ± 0.16* (12)	0.65 ± 0.13 (12)	0.68 ± 0.09 (12)
		0.18 ± 0.03	0.22 ± 0.04	0.19 ± 0.03	0.21 ± 0.03

^{a)}: corn oil (5 ml/kg)^{b)}: absolute weight^{c)}: relative weight (g per 100g body weight)

* : significant difference from control, p<0.05 (by multiple comparisons)

Table 19

Reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

Summary of histopathological findings in Fo males

Group Grade	Control					100 mg/kg					300 mg/kg					1000 mg/kg				
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
(Testis)	[13]					[0]					[0]					[13]				
focal atrophy of seminiferous tubules	12	1	0	0	0											13	0	0	0	0
decreased number of germ cells in seminiferous tubules	12	1	0	0	0											13	0	0	0	0
(Epididymides)	[13]					[0]					[0]					[13]				
spermatic granuloma	12	0	1	0	0											13	0	0	0	0
infiltration of lymphocytes	8	5	0	0	0											10	3	0	0	0

-, Negative; ±, Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe

[], Number of animals examined

Table 20

Reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

Summary of reproductive performance of F₀ animals

Compound	Dibutyl adipate			
	0 a)	100	300	1000
Dose group (mg/kg)				
No. of mated pairs	13	13	13	13
No. of copulated pairs	13	13	13	13
Copulation index (%) A)	100.0	100.0	100.0	100.0
No. of pregnant animals	12	12	12	12
Fertility index (%) B)	92.3	92.3	92.3	92.3
Pairing days until copulation Mean ± S.D.	4.1 ± 3.3	2.6 ± 0.8	3.0 ± 2.3	2.7 ± 1.0
Times of vaginal estrus Mean ± S.D.	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.0	1.2 ± 0.6	1.0 ± 0.0

a): corn oil (5 ml/kg)

A): Copulation index = (No. of copulated pairs / No. of mated pairs) × 100

B): Fertility index = (No. of pregnant animals / No. of copulated pairs) × 100

Table 21

Reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

Summary of development of F₁ pups up to day 4 of lactation; mean ± S.D. (N)

Compound	Dibutyl adipate			
	0 a)	100	300	1000
Dose group (mg/kg)				
No. of pregnant females	12	12	12	12
No. of females with live pups	12	12	12	12
Gestation index (%) A)	100	100	100	100
Gestation length in days	22.3 ± 0.5 (12)	22.1 ± 0.3 (12)	22.2 ± 0.4 (12)	22.2 ± 0.4 (12)
No. of corpora lutea	15.7 ± 2.0 (12)	15.6 ± 1.6 (12)	17.0 ± 1.9 (12)	16.9 ± 1.7 (12)
No. of implantation scars	14.8 ± 2.6 (12)	14.7 ± 2.1 (12)	15.8 ± 3.1 (12)	15.5 ± 2.1 (12)
Implantation index (%) B)	94.2 ± 7.8 (12)	94.0 ± 8.4 (12)	92.2 ± 14.1 (12)	91.5 ± 7.5 (12)
Day 0 of lactation				
No. of pups	13.6 ± 2.4 (12)	14.2 ± 1.9 (12)	15.0 ± 2.9 (12)	14.6 ± 2.3 (12)
Delivery index (%) C)	91.8 ± 6.5 (12)	96.7 ± 3.4 (12)	95.5 ± 5.7 (12)	93.9 ± 5.9 (12)
No. of live pups	13.3 ± 2.4 (12)	13.9 ± 1.9 (12)	14.3 ± 2.6 (12)	13.7 ± 3.3 (12)
Birth index (%) D)	90.1 ± 6.1 (12)	95.2 ± 6.0 (12)	91.8 ± 8.8 (12)	88.2 ± 16.8 (12)
Live birth index (%) E)	98.2 ± 4.6 (12)	98.4 ± 4.1 (12)	96.2 ± 8.4 (12)	93.6 ± 15.2 (12)
Sex ratio (%) F)	47.6 ± 13.0 (12)	41.4 ± 7.7 (12)	49.4 ± 12.7 (12)	48.6 ± 11.9 (12)
Day 4 of lactation				
No. of live pups	13.3 ± 2.4 (12)	13.8 ± 1.7 (12)	13.1 ± 4.8 (12)	13.3 ± 3.5 (12)
Viability index (%) G)	100.0 ± 0.0 (12)	99.5 ± 1.7 (12)	90.6 ± 28.6 (12)	96.1 ± 5.3 * (12)

a): corn oil (5 ml/kg)

A): Gestation index = (No. of females with live pups / No. of pregnant females) × 100

B): Implantation index = (No. of implantation scars / No. of corpora lutea) × 100

C): Delivery index = (No. of pups born / No. of implantation scars) × 100

D): Birth index = (No. of live pups on day 0 / No. of implantation scars) × 100

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

F): Sex ratio = (No. of male live pups on day 0 / No. of live pups on day 0) × 100

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

* : significant difference from control, p<0.05 (by multiple comparisons)

Table 22

Reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

Body weight of F₁ pups up to day 4 of lactation; mean ± S.D.

Compound	Dibutyl adipate			
	0 a)	100	300	1000
Day 0 of lactation				
No. of live pups	13.3 ± 2.4 (12)	13.9 ± 1.9 (12)	14.3 ± 2.6 (12)	13.7 ± 3.3 (12)
Male	6.3 ± 2.1	5.8 ± 1.3	6.9 ± 1.7	6.5 ± 1.7
Female	7.0 ± 2.0	8.2 ± 1.5	7.4 ± 2.5	7.2 ± 2.7
Weight of pup in grams				
Male	6.5 ± 0.7	6.4 ± 0.6	6.2 ± 0.8	6.1 ± 0.7
Female	6.1 ± 0.6	6.0 ± 0.6	5.8 ± 0.7	5.8 ± 0.5
Day 4 of lactation				
No. of live pups	13.3 ± 2.4 (12)	13.8 ± 1.7 (12)	14.3 ± 2.6 (11)	13.3 ± 3.5 (12)
Male	6.3 ± 2.1	5.8 ± 1.3	6.9 ± 1.8	6.3 ± 1.8
Female	7.0 ± 2.0	8.1 ± 1.4	7.4 ± 2.5	7.0 ± 2.7
Weight of pup in grams				
Male	10.6 ± 1.8	10.8 ± 1.2	10.2 ± 1.7	9.9 ± 1.9
Female	10.1 ± 1.7	10.1 ± 1.2	9.7 ± 1.6	9.3 ± 1.4

a): corn oil (5 ml/kg)

Parentheses indicate the number of litters evaluated

Table 23

Reproductive/developmental toxicity screening test of Dibutyl adipate by oral administration in rats

Summary of morphological findings in pups on day 4 of lactation

Compound	Dibutyl adipate			
	0 ^{a)}	100	300	1000
Dose group (mg/kg)				
No. of pups examined				
External observation	160	166	157	159
Visceral observation	160	166	157	159
No. of pups showing abnormalities				
External malformations	0	0	0	0
Visceral malformations	0	1	0	0
.....				
Types and frequencies (%) of visceral malformations				
Agenesis of midgut		0.6		

a): corn oil (5 ml/kg)