



m-トルイジン
(m-Toluidine)
のラットにおける
反復投与毒性・生殖発生毒性
併合試験

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	6
試験材料および方法	7
1. 被験物質	7
2. 使用動物および飼育条件	7
3. 群分け法	7
4. 投与量、群構成、投与期間および投与方法	7
5. 予備試験（投与量の設定）	8
6. 観察方法	13
7. 動物の個体識別法	16
8. 統計処理	17
9. 除外動物	17
結 果	18
I. 反復投与毒性（親動物所見）	18
II. 生殖発生毒性	24
1. 生殖学的検査所見	24
2. 出生児所見	25
考 察	26
文 献	28

Tables (Table P1 ～ P14; Table 1 ～ 28)

【TABLE INDEX】

I. Dose range finding study for m-Toluidine in rats

TABLES	(APPENDIXES)	TABLE TITLE
P1	(P1-1~P1-4)	Body weight of males in the treatment period
P2	(P2-1~P2-4)	Body weight gain data of males in the treatment period
P3	(P3-1~P3-4)	Body weight of females in the treatment period
P4	(P4-1~P4-4)	Body weight gain data of females in the treatment period
P5	(P5-1~P5-4)	Food consumption of males in the treatment period
P6	(P6-1~P6-4)	Food consumption of females in the treatment period
P7-1	(P7-1~3)	Urinalysis at the 4th day of dosage period in males
P7-2	(P7-1~3)	Urinalysis at the 4th day of dosage period in males
P7-3	(P7-1~3)	Urinalysis (sediment) at the 4th day of dosage period in males
P7-4	(P7-4~6)	Urinalysis at the 11th day of dosage period in males
P7-5	(P7-4~6)	Urinalysis at the 11th day of dosage period in males
P7-6	(P7-4~6)	Urinalysis (sediment) at the 11th day of dosage period in males
P8-1	(P8-1, P8-2)	Summary of hematological findings of F ₀ males
P8-2	(P8-3, P8-4)	Summary of hematological findings of F ₀ females
P9	(P9-1~P9-4)	Absolute and relative organ weight of males
P10	(P10-1~10-4)	Absolute and relative organ weight of females
P11-1, 2	(P11-1, P11-2)	Summary of macroscopic findings in males observed at the 14th day of the dosing period
P12-1, 2	(P12-1, P12-2)	Summary of macroscopic findings in females observed at the 14th day of the dosing period
P13	(P13)	Summary of histopathological findings in males observed at the 14th day of the dosing period
P14	(P14)	Summary of histopathological findings in females observed at the 14th day of the dosing period

II. Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test for m-Toluidine in rats

TABLES	(APPENDIXES)	TABLE TITLE
1	(1-1 ~ 1-4)	Summary of clinical signs of F ₀ males
2	(2-1 ~ 2-4)	Summary of clinical signs of F ₀ females
3	(3-1 ~ 3-4)	Body weight of F ₀ males in the treatment period
4	(4-1 ~ 4-4)	Body weight gain data of F ₀ males in the treatment period
5	(5-1 ~ 5-4)	Body weight of F ₀ females in the pre-mating period
6	(6-1 ~ 6-4)	Body weight gain data of F ₀ females in the pre-mating period
7	(7-1 ~ 7-4)	Body weight of F ₀ females in the pregnant period
8	(8-1 ~ 8-4)	Body weight gain data of F ₀ females in the pregnant period
9	(9-1 ~ 9-4)	Body weight of F ₀ females in the lactation period
10	(10-1 ~10-4)	Body weight gain data of F ₀ females in the lactation period
11	(11-1 ~11-4)	Food consumption of F ₀ males in the treatment period
12	(12-1 ~12-4)	Food consumption of F ₀ females in the pre-mating period
13	(13-1 ~13-4)	Food consumption of F ₀ females in the pregnant period
14	(14-1 ~14-4)	Food consumption of F ₀ females in the lactation period
15	(15-1 ~15-4)	Summary of hematological findings of males
16	(16-1 ~16-4)	Summary of biochemical findings of F ₀ males
17-1, 2	(17-1-1 ~-4-2)	Summary of macroscopic findings in F ₀ males
18-1-1, 2	(18-1-1 ~-4-2)	Summary of macroscopic findings in F ₀ females
18-2-1, 2	"	" (Subjected to autopsy on day 4 of lactation)
18-3-1, 2	"	" (Not pregnant)
18-4-1, 2	"	" (Total implantation loss)
18-5-1, 2	"	" (Total litter loss)
18-6-1, 2	"	" (Not copulated)
19	(19-1 ~19-4)	Absolute and relative organ weight of F ₀ males
20	(20-1 ~20-4)	Absolute and relative organ weight of F ₀ females

21		Absolute and relative organ weight of F ₀ females; Organ weight of animals, which sacrificed on the way of test period
22-1, 2	(22-1-1 ~-4-2)	Summary of histopathological findings in F ₀ males
23-1-1, 2	(23-1-1 ~-4-2)	Summary of histopathological findings in F ₀ females
23-2-1, 2	"	" (Subjected to autopsy on day 4 of lactation)
23-3-1, 2	"	" (Not pregnant)
23-4-1, 2	"	" (Total implantation loss)
23-5-1, 2	"	" (Total litter loss)
23-6-1, 2	"	" (Not copulated)
24	(24-1 ~24-4)	Summary of reproductive performance
25	(25-1 ~25-4)	Summary of development of F ₁ pups up to day 4 of lactation
26	(26-1 ~26-4)	Body weight of F ₁ pups up to day 4 of lactation
27		Summary of morphological observation of pups
28		Summary of morphological observation of F ₁ dead pups

要 約

既存化学物質安全性スクリーニング試験の一つとして m-Toluidine (以下MT) の反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を行った。すなわちMTの0 (溶媒対照)、30、100 および 300 mg/kgを Sprague-Dawley 系 (Crj:CD) ラットの雌雄 (各13匹/群) に交配前2週間および交配期間2週間を通して経口投与し、さら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分娩後哺育3日まで投与を継続して親動物に対する反復投与毒性およびその生殖能力ならびに次世代児の発生・発育に及ぼす影響について検討した。

I. 反復投与毒性 (親動物所見)

1) 一般状態

300 mg/kg 投与群の雌雄では、褐色尿、流涎、四肢末端体表の退色が、投与期間中高率に発現し、投与初期には活動性の低下を示す例も多く観察された。100 mg/kg 投与群の雌雄では褐色尿、流涎が高率に認められた。30 mg/kg投与群の雌雄には、毒性変化とみなされる一般状態の異常は認められなかった。

2) 体重および摂餌量

300 mg/kg 投与群の雌雄および 100 mg/kg投与群の雌では、投与開始後1週間の体重増加が有意に抑制された。また、300 mg/kg 投与群の妊娠成立雌では、全着床胚が死亡・吸収されたこと (後述) に関連して妊娠14~20日の体重増加量が著しく低値を示した。摂餌量については、300 mg/kg 投与群の雌雄において、投与第1週の摂餌量が有意な低値を示したほかに、対照群と各被験物質投与群との間で有意差は認められなかった。30 mg/kg投与群の雌雄では毒性変化とみなされる異常は認められなかった。

3) 解剖時検査所見

A. 雄 [解剖日: 投与期間 (42回投与) 終了翌日]

a) 血液学的検査所見

100 mg/kg 以上の投与群において用量依存かつ有意な赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値の減少ならびに平均赤血球容積の増加がみられた。300 mg/kg 投与群ではさらに平均赤血球血色素量の有意な増加も認められたが、平均赤血球血色素濃度は逆に有意に

減少した。血小板数は、300 mg/kg 投与群において有意に減少した。白血球数には、100 mg/kg 以下の投与群において有意性のある変化は認められなかった。白血球分類では、300 mg/kg 投与群において分葉核好中球比率の有意な増加およびリンパ球比率の有意な低下がみられた。30 mg/kg投与群の検査結果には、被験物質の投与に起因したと推定される変化は認められなかった。

b)血液生化学的検査所見

100 mg/kg 以上の投与群においてA/G比、総ビリルビン、ナトリウムおよび塩素濃度が用量依存的に有意に上昇し、300 mg/kg 投与群ではさらにブドウ糖、総コレステロール濃度の有意な減少、アルブミン、無機リン濃度およびGOT活性の有意な上昇が認められた。30 mg/kg投与群の検査結果には、被験物質の投与に起因したと推定される変化は認められなかった。

c)器官重量（胸腺、肝臓、腎臓、精巣、精巣上体）

300 mg/kg 投与群において、腎臓の比体重値が有意な高値を示したほかに被験物質の投与に起因したと推定される変化は認められなかった。

d)剖検所見

100 mg/kg 以上の投与群において肝および腎臓が暗色を呈する例が多くみられた。また両群では、全例の脾臓が暗色調でかつ腫脹し、さらに 300 mg/kg投与群では濾胞が不明瞭な例もみられた。30 mg/kg投与群には、毒性変化とみなされる異常所見は認められなかった。

e)病理組織学的検査所見

100 mg/kg 以上の投与群では、全例の肝臓で Kupffer細胞に色素沈着（鉄反応陽性）があり、類洞内に髓外造血がみられたほか、ほぼ全例で小葉中心部肝細胞に軽度の腫脹が認められた。脾臓については、色素沈着および髓外造血が対照群を含む各群にみられ、その程度が、被験物質投与群において用量依存的に増強したほか、うっ血が、100 mg/kg 以上の投与群の全例および 30 mg/kg 投与群の 1 例にみられた。腎臓については、300 mg/kg 投与群の全例で近位尿細管上皮細胞内に色素沈着がみられ、100 mg/kg 以上の投与群において近位尿細管上皮細胞内の好酸性滴状物が、頻度、程度ともに増強する傾向が認められた。また、腎乳頭間質の軽度の変性が、300 mg/kg 投与群の 1 例にみられた。膀胱では、300 mg/kg 投与群の 2 例で粘膜上皮の限局性の増生がみられた。他の器官・組織については、被験物質との関連が疑われる特徴的な異常所見は認められなかった。

B. 雌〔解剖日：哺育4日、全児死亡日、妊娠25日相当日（全胚吸収および不妊例）〕

a) 器官重量（胸腺、肝臓、腎臓）

100 mg/kg 以下の投与群に被験物質の投与に起因したと推定される器官重量の変化は認められなかった。300 mg/kg 投与群では、妊娠雌11例全例で早期全胚吸収が生じ、他の雌2例は不妊であったが、これらの雌では腎臓の比体重値が、高値となる傾向がみられた。

b) 剖検所見

100 mg/kg 以上の投与群では、全例の脾臓が暗色調でかつ腫脹しており、肝および腎臓が暗色を呈する例が多くみられた。肝臓が暗色を呈する例は 30 mg/kg 投与群においても少数認められたが、これらの雌の肝臓に被験物質との関連を示唆する病理組織学的な異常は認められなかった。

c) 病理組織学的検査所見

100 mg/kg 以上の投与群では、全例の肝臓で Kupffer細胞に色素沈着があり、ほぼ全例で類洞内に髄外造血が認められたほか、300 mg/kg 投与群では小葉中心部肝細胞にごく軽度の腫脹が認められた。脾臓については、色素沈着と髄外造血が、頻度および程度ともに被験物質投与群において用量依存的に増強したほか、うっ血が、100 mg/kg 以上の投与群で全例に認められた。腎臓については、300 mg/kg 投与群の全例で近位尿細管上皮細胞内に色素沈着がみられ、さらに同群では皮質および髄質に再生尿細管がみられる例も多く、これに尿細管腔の拡張を伴う例も認められた。皮質あるいは髄質の再生尿細管は、100 mg/kg 投与群の3例にもみられ、また 30 mg/kg 投与群においても1例で皮質の近位尿細管上皮に空胞変性があり、上皮細胞の壊死および再生がみられたほか、他の1例では髄質に再生尿細管が認められた。このほか各被験物質投与群では主として腎盂腔内の石灰沈着が少数例にみられた。他の器官・組織については、被験物質との関連が推定される特徴的な異常所見は認められなかった。

II. 生殖発生毒性

1. 生殖学的検査所見

1) 交配成績

交尾率および同居開始から交尾成立までに要した日数に对照群と各被験物質投与群との間で有意差は認められなかった。また、着床痕が認められた（すなわち妊娠が成立した）

雌の数に群間で著しい差はみられず、したがって受胎率にも対照群と各被験物質投与群との間で有意差は認められなかった。

2) 分娩および哺育状態

100 mg/kg 投与群では10例中 2 例、300 mg/kg 投与群では11例全例の妊娠雌で早期全胚吸収が起こり、これらの雌では必然的に分娩はみられなかった。他の妊娠雌では、全例で生児の出産がみられたが、分娩および哺育状態が不良であり、観察期間中に全出生児が死亡した例あるいは半数以上の出生児が死亡した例が、30 mg/kg投与群に 2 例、100 mg/kg 投与群に 3 例認められた。

3) 妊娠黄体数、着床数および着床率

妊娠雌の妊娠黄体数、着床数および着床率に対照群と各被験物質投与群との間で有意差は認められなかった。

4) 出産率および妊娠期間

出産率および妊娠期間に対照群と 100 mg/kg以下の被験物質投与群との間で有意差は認められなかった。300 mg/kg 投与群の出産率は、0 %であった。

2. 新生児所見

1) 生存性

100 mg/kg 投与群では、児の分娩率 $[(産児数 / 着床痕数) \times 100]$ 、出生率 $[(出生児数 / 着床痕数) \times 100]$ 、哺育 0 日および 4 日の生存率が、ともに低値を示したが、対照群との間に有意差は認められなかった。300 mg/kg 投与群では、産児は得られず、したがって児の産出率は、0 %であった。30 mg/kg 投与群の新生児の生存性に異常は認められなかった。

2) 体重

30 および100 mg/kg 投与群の児の体重は、いずれの測定時期においても対照群と比較して低値の傾向を示したが、有意差は認められなかった。

3) 形態

哺育 0 日の外表観察、死亡児および哺育 4 日における全新生児の剖検において、100 mg/kg 以下の投与群では、被験物質の投与に起因したと推定される外表および内臓の異常は認められなかった。

Ⅲ. 評価

以上の試験成績から、MTの100 mg/kg 以上の量は、雌雄ラットに対し、ほぼ6週間にわたる反復投与によって溶血性と推定される貧血を惹起し、これに随伴して髄外造血の亢進および色素沈着を肝、脾あるいは腎臓に來す毒性発現量であり、腎臓では、さらに機能的・器質的障害を惹起する可能性が示唆された。また、300 mg/kg を投与されたラットでは、このほかに摂餌量、体重増加の抑制および活動性の低下が投与初期にみられ、貧血に起因すると考えられる軽度な全身毒性の発現が推定されたほか、雄では血液生化学的検査において肝機能の変動を意味すると推定される所見が得られた。また、膀胱については粘膜上皮の増生が、少数ながら雄の一部に認められた。なお、肝臓では雌雄ともに小葉中心部の肝細胞に軽度の腫脹がみられたが、特に血液生化学的検査所見との関連が疑われる異常所見は認められなかった。30 mg/kgを投与したラットでは、脾臓の色素沈着、髄外造血の程度が、僅かに対照群のラットより強度であり、雌の2例で腎臓の尿細管に病変がみられたが、このほかには特にMTの反復投与毒性を示唆すると考えられる異常所見は認められなかった。一方、生殖発生毒性に関しては、300 mg/kg までのMTに雌雄の交尾および受胎能力ならびに胚の着床に対する影響はみられなかったものの、100 mg/kg 以上の投与で全着床胚の早期死亡・吸収を示す例が生じ、300 mg/kg の投与では、初期胚の子宮内生存性が完全に損なわれた。また、30 および 100 mg/kgを投与したラットでは、分娩と哺育状態の異常を呈する例も散見され、感受性の高い母動物ではこれらの量の投与により分娩や哺育機能が障害される可能性も示唆された。さらにMT投与群では、児の体重が低値となる傾向がみられた。しかし次世代児に対する催奇形作用は、100 mg/kg 以下のMTにはないものと推察される。

これらのことから本試験条件下では、MTの反復投与毒性および生殖発生毒性に関する無影響量は、雌雄ともにいずれも 30 mg/kg/day を下回る量と推定される。

緒 言

OECDによる既存化学物質の安全性点検に係わる毒性調査事業の一環として m-Toluidine の反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験（以下、併合試験）を行い、同化合物の雌雄ラットに及ぼす反復投与毒性ならびに生殖・発生毒性について検討したのでその結果を報告する。

m-Toluidine [CAS No. 108-44-1; 化学式, C_7H_9N ; 分子量, 107; 別名, 3-amino-1-methylbenzene, 3-aminotoluen, 3-methylbenzenamine; 以下MT] は、benzene の単環メチル化合物であるtoluene の m- 位に置換基として $-NH_2$ 基を一つ付加した芳香族アミノ化合物である。本化合物は、写真薬、染料等の原料および中間体に広く使用されているが、その毒性については、経口投与によるラット、マウスおよびウサギの LD_{50} 値が、それぞれ 450、740 および 750 mg/kgであること、ウサギの皮膚および角膜に対して軽度～中等度の刺激性があること、微生物による変異原性試験では変異原性がみられないことなどが報告¹⁻⁵⁾ されているにすぎず、ヒトをはじめ哺乳類の生体に及ぼす毒性についてはほとんど知られていない。一方、MTの位置異性体であり、MTと同様に、合成染料、薬品、農薬等の原料および中間体として広汎に使用されている o-Toluidine（以下OT）については、生体に及ぼす毒性に関して比較的多くの毒性情報が存在し、ラットでは、経口投与により methaemoglobinaemiaおよび reticulocytosisが惹起されること、膀胱粘膜上皮に keratosisおよび metaplasia が生じること、腎および脾臓に色素沈着がみられること、長期間の曝露により sarcomaが複数の器官に誘起されるほか、膀胱に transitional-cell carcinomaが誘起されることなどが報告⁶⁾ されている。このことからMTについても OTと類似の毒性が推定される。

試験材料および方法

1. 被験物質

MT〔ロット番号, ; 純度, 99.0% (wt%)〕は、不純物として 2-ethyl-aniline を含み、水に微溶でアルコール、アセトンに溶解するアミン臭のある液体である (Annex 1)。本被験物質は、使用時まで冷暗所に密封保管し、コーンオイル〔ロット番号、V3B8379 (ナライスク)〕に溶解して、いずれの用量においても1回の投与液量が 5 ml/kg になるように含量を調整し、投与検体とした。調製した投与検体は、冷暗条件下で密封保管し、調製後 7 日以内に投与した。調製液中の被験物質は、冷暗条件下で少なくとも 7 日間安定であり (Annex 2)、また、使用した投与検体にはほぼ所定量の MT が含有されていたことを確認した (Annex 3)。

2. 使用動物および飼育条件

試験には、雌雄とも 7 週齢にて購入した日本チャールス・リバー(株)厚木飼育センター生産の Sprague-Dawley 系ラット (Crj:CD, SPF) を使用した (Annex 4)。購入した動物は、入荷後 1 週間、馴化と検疫を兼ねて予備飼育し、一般状態に異常が認められなかったものを試験に供した〔体重範囲 (群分け時) : 雌 200.1~247.2g、雄 267.2~361.7g〕。

各動物は、温度 $24 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、相対湿度 $55 \pm 5\%$ 、換気回数約 15 回/時間、照明 12 時間 (午前 7 時~午後 7 時) に調節されたバリアーシステムの飼育室で、金属製金網床ケージ (22×27×19cm、日本ケージ(株)) に個別に収容して飼育し、固型飼料 (CA-1、日本クレア(株)) および水道水を自由に摂取させた。妊娠 18 日以後の母動物には、飼育ケージの床に金属製床板を敷き、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。供給した飼料、水、および床敷には試験に支障を来す可能性の考えられる夾雑物の混在はなかった。

3. 群分け法

雌雄とも初回投与日の体重をもとに体重別層化無作為抽出法に準じて群分けし、1 群につき各 13 匹を用意した。

4. 投与量、群構成、投与期間および投与方法

MT の投与量は、次項に示す予備試験の結果を参考に 30、100 および 300 mg/kg と

した。投与液量は、各用量とも 5 ml/kg とし、対照群のラットには、MT の媒体としたコーンオイルをMT 投与群と同一条件にて投与した。以下に群構成を示す。

群番号	被験物質	投与量 (mg/kg)	投与液量 (ml/kg)	匹数 (動物番号)	
				雄	雌
1	溶媒対照 ^a	0	5	13 (MX01001-013)	13 (FB01001-013)
2	MT	30	5	13 (MX02001-013)	13 (FB02001-013)
3	MT	100	5	13 (MX03001-013)	13 (FB03001-013)
4	MT	300	5	13 (MX04001-013)	13 (FB04001-013)

a : コーンオイル

各用量の投与検体は、雄に対しては交配前14日間と交配期間14日間および交配期間終了後14日間の連続42日間、また、雌に対しては交配前14日間と交配期間中（交尾成立まで；最長14日間）ならびに交尾成立雌では妊娠期間を通して分娩後の哺育 3 日まで毎日 1 回、ラット用胃管を用いて強制的に経口投与した。毎日の投与は、原則として一定時刻の間（通常13時～16時）に行い、各動物の投与液量は、雄ならびに交配前および交配期間中の雌については週 1 回の測定体重をもとに、また、交尾成立後の雌については妊娠 0 日の体重をもとにそれぞれ算出した。

5. 予備試験（投与量の設定）

MT の 0（溶媒対照）、100、200 および 400 mg/kg を Sprague-Dawley 系 (Crj:CD) ラットの雌雄各 5 匹に 1 日 1 回、14 日間、反復して経口投与し、雌雄ラットに及ぼす反復投与毒性について検討した。MT の最高用量は、最大耐量についての情報を得るべく、ラットの LD₅₀ 値 (450 mg/kg) を僅かに下まわる量とした。投与期間中は、生死、一般状態を毎日観察し、体重を投与 1（投与開始日）、7 および 14 日に、摂餌量を投与 1～2、7～8 および 13～14 日に測定したほか、OT の毒性情報から尿の組成に変化が生じる可能性が推定されたため、投与 4 および 11 日に雄の全例について尿検査（検査項目：尿量、比重、色調、混濁度、pH、潜血、総蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、沈渣）を実施した。また、雌雄全例を投与期間終了日の翌日に剖検し、体重、胸腺、肝臓、腎臓、副腎、卵巣および精巣の重量を測定したほか、全例について血液学的検査（検査項目：赤血球数、白血球数、血色素濃度、ヘマトクリット値、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、血小板数）を行った。重量を測定した器官は、10%ホルマリンに固定して保存し、肝臓、腎臓および脾臓についての病理組織学的検査を雌雄全

例について行った。試験材料および方法は、併合試験法に準じた。

試験結果は、次のように要約される。

1) 死亡例

400 mg/kg 投与群の雄 1 例 (MX04004) が、5 回投与の翌日に死亡した。この例では、同群の他の雄と同様に、一般状態の変化として褐色尿の排泄、活動性の低下、耳介および四肢末端体表の一過性の暗色化が死の前日までにみられていたが、死亡前には約 5 分間にかけてふらつき歩行がみられ、暗褐色調の鼻漏とともに強直性痙攣を呈したのち死亡が確認された。このほかには、雌雄ともに死亡例はなかった。

2) 一般状態

褐色尿の排泄が、初回投与の翌朝（投与 2 日）から各 MT 投与群の雌雄全例にみられた。この変化は、400 および 200 mg/kg 投与群の雌雄では投与期間中ほぼ継続して観察されたが、100 mg/kg 投与群の雌雄では投与 6 日以降にみられなくなった。また、400 mg/kg 投与群の雌雄では、投与 2 日に耳介と四肢末端の体表が一過性に暗色調を呈する変化が全例にみられ、活動性の低下が投与 7 日まで継続したほか、貧血（後述）によるとみられる耳介の退色が投与期間中継続的に、また四肢末端体表の退色が投与末期にそれぞれ観察された。200 mg/kg 投与群の雌雄では、全例で四肢末端体表の退色が投与末期にみられたほか雄では活動性の低下が投与 4 日まで継続した。100 mg/kg 投与群では、雌の 2～3 例で四肢末端体表の退色が投与末期に認められた。このほか、400 mg/kg 投与群の雌雄各 3 例および 200 mg/kg 投与群の雄 2 例、雌 1 例では流涎も散見された。

3) 体重 (Tables P1～P4; Appendixes P1-1～P4-4)

400 mg/kg 投与群の雌雄および 200 mg/kg 投与群の雌において投与 1～7 日の体重増加が有意 ($p < 0.05$, 0.01) に抑制され、400 mg/kg 投与群の雄では、投与 7 および 14 日の体重が有意 ($p < 0.05$, 0.01) な低値を示した。

4) 摂餌量 (Tables P5, P6; Appendixes P5-1～P6-4)

400 mg/kg 投与群の雌雄において摂餌量の減少傾向がみられ、雄では投与 7～8 日の摂餌量が有意 ($p < 0.01$) な低値を示したが、このほかには雌雄ともにいずれの MT 投与群に

においても対照群との間に有意差は認められなかった。

5) 尿検査所見

(1) 投与4日検査所見 (Tables P7-1~P7-3; Appendix P7-1)

各MT投与群において尿の色調が、用量依存的に黄色から褐色調に偏る傾向が認められた。また、400 mg/kg 投与群では、尿が酸性に偏り、蛋白、ビリルビンおよびウロビリノーゲンの増加傾向がみられたほか、高度の潜血反応が2例に認められ、尿沈渣中に上皮細胞を認める例が増加した。さらに、強度に混濁した尿を排泄した1例（死亡例）では、尿中に糖の存在も確認された。200 mg/kg 以下の投与群では、色調のほかに特に変化は認められなかった。

(2) 投与11日検査所見 (Tables P7-4~P7-6; Appendix P7-2)

尿量の有意 ($p<0.05$) な増加が、400 mg/kg 投与群において認められた。また、100 mg/kg 投与群では、尿が酸性に偏る傾向がみられ、3例に高度の蛋白尿を認めた。このほか各MT投与群では、尿の色調が黄色に偏り、ビリルビンおよびウロビリノーゲンが軽度増加する傾向がみられた。その他の検査項目については対照群と各MT投与群の成績に著しい差は認められなかった。

6) 血液学的検査所見 (Tables P8-1, P8-2; Appendixes P8-1~P8-4)

各MT投与群では、雌雄ともに赤血球数が用量依存的かつ有意 ($p<0.01$) に減少し、さらには血色素濃度、ヘマトクリット値の有意 ($p<0.01$) な減少および平均赤血球容積、平均赤血球血色素量の有意 ($p<0.05$, 0.01) な増加が認められた。また、平均赤血球血色素濃度が、雄では 400 mg/kg 投与群、雌では全てのMT投与群において有意 ($p<0.01$) に減少した。白血球数は 100 mg/kg 投与群の雄で有意 ($p<0.01$) に増加したが、同群の雌では対照群と比較してむしろ低値であり、有意差も認められなかった。血小板数については、200 mg/kg 以下の投与群において有意性のある変化は認められなかった。なお、200 mg/kg 以上の投与群では、200 mg/kg 投与群の雄1例を除いて雌雄ともに白血球数を自動測定することが困難であった。また、400 mg/kg 投与群の雌雄では血小板数についても同様であった。自動測定器 (Coulter Counter Model S-PLUS IV, コルター-エレクトロニクス) が、これらを算定できなかった技術的理由は不明であるが、用量と相関性のある現象であり、MT投与に起因したなんらかの血液学的変化を反映した所見と推定された。

7) 器官重量 (Tables P9, P10; Appendixes P9-1 ~P10-4)

腎臓の比体重値が、雄では 400 mg/kg投与群、雌では全てのMT投与群において有意 ($p<0.05$, 0.01) な高値を示した。また、400 mg/kg投与群の雌では腎臓の実重量も有意 ($p<0.01$) に高値であった。脾臓については、実重量および比体重値がともに 200 mg/kg以上の投与群の雄および全てのMT投与群の雌において有意 ($p<0.05$, 0.01) な高値を示した。その他の器官については、実重量、比体重値ともに対照群と各MT投与群間で有意差は認められなかった。

8) 剖検所見 (Table P11-1~P12-2; Appendixes P11-1~P12-2)

—投与期間終了時剖検例—

各MT投与群では、雌雄ともに脾臓が暗色調を呈して腫大し、濾胞が不明瞭な例が認められた。また、肝臓について 400 mg/kg投与群の雄 4 例、雌全例および 200 mg/kg投与群の雌 2 例に暗色化が認められたほか、腎臓では、皮質領域の暗色化が、400 mg/kg 投与群の雌雄全例、200 mg/kg 投与群の雄 1 例、雌 3 例および 100 mg/kg投与群の雌 1 例にみられ、400 mg/kg 投与群の雌 1 例および200 mg/kg 投与群の雌 2 例では皮髄境界の白濁が観察された。胸腺については、ごく軽度の退縮が、400 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例、200 mg/kg 投与群の雌 1 例、100 mg/kg 投与群の雄 1 例、雌 2 例にみられたが、このほかにはMT投与に起因したと推定される変化は認められなかった。

—死亡例—

鼻孔周囲の皮膚、外陰部周囲の被毛は褐色物で汚染し、肺は暗赤色調で開胸時の退縮が不十分であり、剖面からは褐色の泡沫液が漏出した。肝臓、脾臓、腎臓は暗色調で腎臓は腫大し、骨髓はやや淡色であった。膀胱に少量の褐色尿を認めた。

10) 病理組織学的検査所見 (Table P13, P14; Appendixes P13, P14)

—投与期間終了時剖検例—

(肝臓)

Kupffer 細胞内の色素沈着および髄外造血が、200 mg/kg以上の投与群の雌雄全例および 100 mg/kg投与群の雄 2 ~ 4 例、雌全例にみられた。400 mg/kg 投与群におけるこれらの変化は、他の群と比較してやや高度であった。このほかには、肝細胞の腫脹が、400 mg/kg 投与群の雌雄全例、200 mg/kg 投与群の雄 4 例、雌 2 例および 100 mg/kg投与群の

雄 1 例にみられた。また、400 mg/kg 投与群の雌 1 例に肝細胞の有糸分裂像が多く認められた。なお、小葉周辺部の脂肪変性は、対照群および 100 mg/kg 投与群の雌雄で比較的多くの例にみられたが、200 および 400 mg/kg 投与群の雌雄にはほとんど認められなかった。400 mg/kg 投与群の雄では、小肉芽腫もみられなかった。

(腎臓)

尿細管上皮内の微細な顆粒状を呈する色素沈着が、200 mg/kg 以上の投与群の雌雄にみられ、400 mg/kg 投与群では頻度、程度ともに著しかった。また、雄では 200 mg/kg 以上の投与群の全例で近位尿細管上皮細胞に好酸性の滴状物が認められた。このほかには再生または萎縮尿細管、一部の尿細管の嚢胞状拡張あるいはごく軽度のリンパ球浸潤が少数例に認められた。

(脾臓)

色素沈着および髄外造血が対照群を含む各群にみられたが、MT 投与群では頻度、程度ともに増強し、400 mg/kg 投与群の雌雄では髄外造血が特に顕著であった。また、各 MT 投与群ではうっ血も認められたが、400 mg/kg 投与群の雌雄では程度がむしろ軽減しており、著しい髄外造血によるものと考えられた。

－死亡例－

(肝臓)

主に小葉中心性の広範な壊死巣が認められ、他に Kupffer 細胞内の色素沈着、髄外造血および肝細胞の腫脹がみられた。

(腎臓)

近位尿細管上皮細胞内に多数の好酸性滴状物が認められたほか、尿細管上皮細胞内に色素沈着がみられた。

(脾臓)

色素沈着および髄外造血が著しく、ごく軽度のうっ血が認められた。

11) 併合試験における投与量

以上から MT の 100 mg/kg 以上の量は、14 日間の反復経口投与によって雌雄ラットに大球性貧血を来し、肝、腎あるいは脾臓に色素沈着を主とする病変をもたらすほか、腎機能にも影響を及ぼす毒性発現量であり、400 mg/kg は、雄ラットの MT に対する最大耐量を若干凌駕した投与量であることが示唆された。このことから、併合試験では、親動物での

毒性発現とMTの生殖／発生に及ぼす影響との関連を検索する目的で、高度の毒性発現が見込まれるが親動物の死亡は生じないと推定された 300 mg/kg/dayを最高用量に選び、以下を公比約 3 で除して中間用量を100 mg/kg/day 、最低用量を 30 mg/kg/day に設定した。

6. 観察方法

1)親動物

A. 一般状態

雌雄とも、全例について試験期間中毎日観察した。

B. 体重

雌雄とも、全例について体重を投与期間中週 1 回〔雄：投与 0、7、14、21、28、35、42日、雌：投与 0、7、14、21日（21日は、未交尾の雌のみ測定）〕および解剖日に測定した。また、交尾成立雌では、妊娠 0、7、14、20日、分娩した雌では、分娩後 0 および 4 日（哺育 0 および 4 日）の体重を測定した。

C. 摂餌量

雌雄とも、全例について体重測定日と同日に餌重量を測定し、測定日から次の測定日までの間の摂餌量を算定した。交配期間中の摂餌量は測定しなかった。交尾成立雌では、妊娠 0-7、7-14、14-20日および分娩した雌では、哺育 0-4日の摂餌量を測定した。

D. 交配

交配は、投与14日（15回投与日）の夕方から最長 2 週間、同一群内の雌雄を 1 対 1 で同居させて行った。交尾成立の確認は、毎朝、膈内の膈栓および膈垢中の精子の存在を調べるにより行い、交尾が確認された雌は、その日を妊娠 0 日と起算して雄から分離し、個別に飼育した。

交配結果から、各群について交尾率〔（交尾動物数／同居動物数）× 100〕、受胎率〔（妊娠動物数／交尾動物数）× 100〕、同居開始日から交尾確認日までの日数および雌の回帰発情回数を求めた。

E. 分娩状態

各群とも交尾成立雌は、全例を自然分娩させた。分娩状態の直接観察は、可能なものについて行った。ただし、直接観察できなかった個体についても、分娩後の徴候から分娩困難や分娩遅延などの分娩障害の有無を判断し、個別に記録した。

F. 分娩日の算定

分娩の確認は、午前9時～11時に限定し、この時間帯に分娩が完了していることを確認した個体について、その日を哺育0日、その前日を分娩日と規定した。午前11時を過ぎて分娩した個体については、翌日を哺育0日とした。

分娩を確認した全例について妊娠期間（妊娠0日～分娩日の日数）を算定し、出産率〔（生児出産雌数／妊娠雌数）×100〕を各群について求めた。

G. 病理学的検査

a) 雄動物

i. 剖検、器官重量および病理組織学的検査

最終投与日の翌日〔投与42日相当日（投与開始日＝投与0日）〕にペントバルビタール深麻酔下で放血・致死させて剖検した。その際、全例について胸腺、肝臓、腎臓、精巣および精巣上体の重量を測定した。また、これらの器官および脳、心臓、脾臓、副腎、膀胱および剖検において異常を認めた器官は10%ホルマリンに、精巣および精巣上体はブアン液に固定して保存し、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した後に、300 mg/kg 投与群および対照群の全例について病理組織学的検査を行った。なお、肝、脾、腎臓および膀胱については病変がみられたため100および30 mg/kg 投与群についても病理組織学的検査を実施した（結果の項参照）。

ii. 血液学的検査

全例について、剖検に先立ち、ペントバルビタール麻酔下で腹部後大静脈よりEDTAを抗凝固剤として採血し、以下の項目について検査した。

項	目	測定法	使用機器
赤血球数 (RBC)		自動 (電気抵抗法)	Coulter Counter Model S-PLUS IV (コールター・エレクトロニクス)
白血球数 (WBC)		" (")	"
血色素量 (Hb)		" (吸光度法)	"
平均赤血球容積 (MCV)		" (電気抵抗法)	"
ヘマトクリット値 (Ht)		" ($0.001 \times \text{RBC} \times \text{MCV}$)	"
平均赤血球血色素量		" ($1000 \times \text{Hb} / \text{RBC}$)	"
平均赤血球血色素濃度		" ($100 \times \text{Hb} / \text{Ht}$)	"
血小板数		" (電気抵抗法)	"
白血球分類		視算 (静脈血塗抹標本, Wright-Giemsa 染色)	光学顕微鏡

Ⅷ. 血液生化学的検査

全例について、血液学的検査のための採血に引き続き、ヘパリンを抗凝固剤として用いて採血し、それぞれ血漿を分離して次の項目について検査を行った。

項	目	測定法	使用機器
総蛋白濃度		ビウレット法	遠心方式生化学自動分析装置 COBAS- FARA (ロシュ)
アルブミン濃度		BCG法	"
総コレステロール濃度		COD・DAOS法	"
ブドウ糖濃度		グルコキナーゼ G6PDH法	"
尿素窒素濃度		ウレアーゼ GLDH法	"
クレアチニン濃度		Jaffe 法	"
アルカリフォスファターゼ活性		p-ニトロフェニル酸基質法	"
GOT活性		SSCC法	"
GPT活性		SSCC法	"
総ビリルビン濃度		ビリルビン「ロシュ」キット S シリーズ	"
カルシウム濃度		OCP法	"
ナトリウム濃度		イオン電極法	Na-K-Cl アナライザー IT-3型 (常光)
カリウム濃度		イオン電極法	"
塩素濃度		電量滴定法	"
無機リン濃度		モリブデン酸直接法	遠心方式生化学自動分析装置 COBAS- FARA (ロシュ)
γ -GTP活性		γ -グルタミル-p-ニトロニド 基質法	"
A/G比		計算	—

b) 雌動物

1. 剖検、器官重量および病理組織学的検査

分娩した雌は哺育4日に、交尾したが分娩しない雌は妊娠25日相当日に、また、交尾の
みられなかった雌 (未交尾雌) は交配期間終了日にそれぞれエーテル深麻酔下で放血・致
死させ、剖検した。妊・不妊および未交尾のいずれの例においても卵巢および子宮を摘出
し、子宮については Salewski 法⁵⁾を応用して着床痕を染色して着床数を確認した。卵巢

はブアン液に固定して保存し、実体顕微鏡下で黄体数を数えた。不妊例および未交尾例の卵巣については、病理組織学的検査を行った。また、胸腺、肝臓および腎臓の重量を全例について測定した。これらの器官および脳、心臓、脾臓、副腎、膀胱、子宮および剖検において異常を認めた器官は10%ホルマリンに固定して保存し、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した後に、300 mg/kg 投与群および対照群の全例について病理組織学的検査を行った。なお、肝、脾および腎臓については病変がみられたため、100 および 30 mg/kg 投与群についても病理組織学的検査を実施し、一部の例についてはベルリンブルー染色による検査を追加した（結果の項参照）。

2) 出生児

A. 産児数の算定

哺育0日に産児数（生存児＋死亡児）を調べ、児の産出率 $\left[\left(\text{産児数} / \text{着床痕数} \right) \times 100 \right]$ および出生率 $\left[\left(\text{出产生児数} / \text{着床痕数} \right) \times 100 \right]$ を求めた。産児の性別を調べ、外表異常の有無を観察した。性比は、雄児数を産児数で除して算出した。

B. 死亡児数の算定

死亡児数を毎日調べ、哺育0日の生存率 $\left[\left(\text{生児数} / \text{産児数} \right) \times 100 \right]$ および哺育4日の生存率 $\left[\left(\text{哺育4日の生児数} / \text{哺育0日の生児数} \right) \times 100 \right]$ 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。

C. 体重測定

哺育0日および4日に一腹単位で雌雄別に体重（litter 重量）を測定し、 $\left[\text{litter 重量} / \text{測定児数} \right]$ を各腹について求めた。

D. 剖検

哺育4日に全例をエーテル深麻酔下で致死させ、剖検した。胸腔および腹腔内の器官は、一括して摘出し、各腹ごとに10%ホルマリンに固定して保存した。カーカスは、各腹ごとにエタノールに固定して保存した。

7. 動物の個体識別法

試験に使用した動物には、F₁出生児を除き、すべて尾にフェルトペンで群および個体番号を記して個体識別した。各飼育ケージには、個体番号等の必要事項を記入した、群ごとに色彩の異なるカードを掛けて個体識別の補助とした。F₁出生児は個体を識別しなかった。

8. 統計処理

交尾率および受胎率については χ^2 検定を行った。その他のすべてのデータは、個体ごとに得られた値あるいは litter ごとの平均値を1 標本として、先ず、Bartlett法により各群の分散の一樣性について検定した。その結果、分散が一樣とされた場合には、一元配置型の分散分析を行い、群間に有意性が認められた場合には Dunnett法あるいは Scheffé法により対照群と各被験物質投与群との間で平均値の差の検定を行った。分散が一樣でなかった場合は、Kruskal-Wallisの順位検定を行い、群間に有意性が認められた場合に対照群と各被験物質投与群との差について Dunnett型あるいは Scheffé型の検定を行った。なお、病理組織学的検査所見中、対照群と被験物質投与群の双方に認められ、被験物質投与群で頻度、程度が増強している所見については、Wilcoxonの順位和検定法 (= Mann-Whitney U-test) による有意差検定を追加した。有意水準は、5 %および1 %とした。

9. 除外動物

100 mg/kg 投与群の雌1 例（動物番号, FB02005)では、分娩後、哺育2 日に給水ノズルからの漏水により床敷が汚れ、複数の産児が死亡した。このため同雌とその産児に関する哺育期間中の全データは、試験の評価資料から除外した。

I. 反復投与毒性（親動物所見）

1) 途中死亡例

死亡例は、雌雄ともにいずれの投与群においても認められなかった。

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

300 mg/kg 投与群の雌雄では、褐色尿、四肢末端体表の退色および流涎が、投与期間中ほぼ継続して高率に発現し、投与期間初期には活動性の低下を示す例も多く観察された。

100 mg/kg 投与群の雌雄では、主として褐色尿および流涎が、投与期間中ほぼ継続して高率に認められた。

30 mg/kg投与群の雌雄には毒性変化とみなされる一般状態の異常は認められなかった。

3) 体重

A. 雄 (Tables 3, 4; Appendixes 3-1~4-4)

300 mg/kg 投与群において投与開始後1週間の区間増加量が有意 ($p<0.01$) な低値を示した。このほかには、体重、区間増加量ともにいずれのMT投与群においても有意な変化は認められなかった。

B. 雌

(1) 交配開始前 (Tables 5, 6; Appendixes 5-1~6-4)

100 mg/kg 以上の投与群において投与開始後1週間の体重増加が有意 ($p<0.01$) に抑制された。このほかには、体重、区間増加量ともにいずれのMT投与群においても有意な変化は認められなかった。

(2) 妊娠期間中 (Tables 7, 8; Appendixes 7-1~8-4)

300 mg/kg 投与群では、妊娠成立雌全例で全ての着床胚が死亡・吸収されたこと（後述）と関連して、妊娠7、14および20日の体重ならびに妊娠14~20日の体重増加量が有意 ($p<0.05, 0.01$) な低値を示した。他のMT投与群では、体重、区間増加量ともに有意な変化は認められなかった。

(3) 分娩後 (Tables 9, 10; Appendixes 9-1~10-4)

体重、区間増加量ともに対照群と各MT投与群との間で有意な変化は認められなかった。

4) 摂餌量

A. 雄 (Table 11; Appendixes 11-1~11-4)

300 mg/kg 投与群において投与第1週の摂餌量が有意 ($p < 0.01$) な低値を示した。このほかには各MT投与群ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

B. 雌

(1) 交配前 (Table 12; Appendixes 12-1~12-4)

300 mg/kg 投与群において投与第1週の摂餌量が有意 ($p < 0.01$) な低値を示した。このほかには各MT投与群ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

(2) 妊娠期間中 (Table 13; Appendixes 13-1~13-4)

いずれのMT投与群においても対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

(3) 分娩後 (Table 14; Appendixes 14-1~14-4)

いずれのMT投与群においても対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

5) 解剖時検査所見

A. 雄〔解剖日：投与期間(42回投与)終了翌日〕

(1) 血液学的検査所見 (Table 15; Appendixes 15-1~15-4)

100 mg/kg 以上の投与群において用量依存的かつ有意 ($p < 0.05, 0.01$) な赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値の減少ならびに平均赤血球容積の増加がみられた。また、300 mg/kg 投与群ではさらに平均赤血球血色素量が有意 ($p < 0.01$) に増加し、平均赤血球血色素濃度および血小板数の有意 ($p < 0.01$) な減少が認められた。白血球数には、100 mg/kg 以下の投与群において有意性のある変化は認められなかった。なお、300 mg/kg 投与群では、自動測定器による白血球数の算定が困難であった。血液塗沫標本を観察した結果、300 mg/kg 投与群では白血球が、顆粒球系、リンパ球系ともに小型化しており、これが機械的測定を困難にした理由と考えられた。白血球分類では、300 mg/kg 投与群において分葉核好中球比率の有意 ($p < 0.01$) な増加および単球ならびにリンパ球比率の有意 ($p < 0.05, 0.01$) な低下がみられた。

30 mg/kg投与群の検査結果には毒性変化とみなされる異常は認められなかった。

(2) 血液生化学的検査所見 (Table 16; Appendixes 16-1~16-4)

100 mg/kg 以上の投与群においてA/G比、総ビリルビン、ナトリウムおよび塩素濃度が用量依存的に有意 ($p<0.05$, 0.01) に上昇した。また、300 mg/kg 投与群ではさらにブドウ糖、総コレステロール濃度の有意 ($p<0.01$) な減少、アルブミン、無機リン濃度およびGOT活性の有意 ($p<0.01$) な上昇がみられた。

30 mg/kg投与群の検査結果には、毒性変化とみなされる異常は認められなかった。

(3) 剖検所見 (Tables 17-1, 17-2; Appendixes 17-1-1~17-4-2)

100 mg/kg 以上の投与群において肝および腎臓が暗色を呈する例が多くみられた。また両群では、全例の脾臓が暗色調でかつ腫脹し、さらに 300 mg/kg投与群では濾胞が不明瞭な例もみられた。

30 mg/kg投与群では、毒性変化とみなされる異常所見は肉眼的に認められなかった。

(4) 器官重量 (Table 19; Appendixes 19-1~19-4)

300 mg/kg 投与群において腎臓の比体重値が有意 ($p<0.05$) な高値を示した。このほかにはいずれのMT投与群においても有意性のある器官重量の変化は認められなかった。

(5) 病理組織学的検査所見 (Tables 22-1, 22-2; Appendixes 22-1~22-4)

各器官における観察所見の概要を以下に示す。

(脳)

異常所見は、対照群、300 mg/kg 投与群ともにみられなかった。

(胸腺)

対照群において1例に退縮がみられたほかに変化はなかった。

(心臓)

対照群において1例に心筋変性、2例に心筋線維化がみられたほかに変化はなかった。

(肝臓)

Kupffer 細胞の色素沈着、類洞内における髄外造血 (Photo 1, 2) が、100 および 300 mg/kg 投与群で全例にみられたほか、100 mg/kg 投与群の9例および300 mg/kg投与群の12例では小葉中心部の肝細胞に軽度の腫脹が認められた。一方、小葉周辺部肝細胞の脂肪変性あるいは小肉芽腫の形成は対照群を含む各投与群にみられたが、100 mg/kg 以上の投

与群では頻度、程度ともに軽減する傾向が認められた。このほかには、少数例に壊死巣あるいは好中球またはリンパ球の浸潤がみられたが、頻度、程度ともにMT投与との明瞭な関連を示唆する一定の傾向は認められなかった。

なお、対照群と 300 mg/kg投与群の各 1 例についてベルリンブルー染色を施した結果、300 mg/kg 投与例では Kupffer細胞内に鉄反応陽性顆粒が認められた。対照例では鉄反応陰性であった。

(脾臓)

各MT投与群では、色素沈着および髓外造血の程度が用量依存的かつ有意 ($p<0.01$) に増強する傾向がみられ (Photo 3, 4)、30 mg/kg投与群の 1 例および 100 ならびに 300 mg/kg 投与群の全例にうっ血が認められた。対照群では 1 例に濾胞の萎縮がみられた。

対照群と 300 mg/kg投与群の各 1 例についてベルリンブルー染色を施した結果、300 mg/kg 投与例では対照例と比較して明らかに多数の鉄反応陽性顆粒が認められた。

(腎臓)

300 mg/kg 投与群では、全例で近位尿細管上皮細胞内に色素沈着がみられた (Photo 5, 6) ほか、1 例で腎乳頭間質に変性がみられた。また、各群に共通してみられた近位尿細管上皮細胞内の好酸性滴状物は、100 mg/kg 以上の投与群において頻度、程度が、有意 ($p<0.05$, 0.01) に増強した。このほかには、少数例に再生尿細管 (髓質)、萎縮尿細管、リンパ球浸潤、石灰沈着あるいは eosinophilic bodyがみられたが、頻度、程度ともにMT投与との明瞭な関連を示唆する一定の傾向は認められなかった。

対照群と 300 mg/kg投与群の各 1 例についてベルリンブルー染色を施した。その結果、300 mg/kg 投与例では近位尿細管上皮細胞内鉄反応陽性顆粒が認められた。対照例では鉄反応陰性であった。

(副腎)

対照群、300 mg/kg 投与群ともに異常所見は認められなかった。

(膀胱)

300 mg/kg 投与群の 2 例において粘膜上皮の一部に増生がみられた (Photo 7, 8) ほか、同群の他の 4 例、対照群および 30 mg/kg 投与群の各 1 例で固有層にリンパ球浸潤が認められた。

(精巣)

対照群、300 mg/kg 投与群ともに異常所見は認められなかった。

(精巣上体)

対照群、300 mg/kg 投与群ともに異常所見は認められなかった。

B. 雌〔解剖日：哺育4日、全児死亡日、妊娠25日相当日（全胚吸収および不妊例）〕

(1) 剖検所見 (Tables 18-1-1～18-6-2; Appendixes 18-1-1～18-4-2)

雌全例の所見を Table 18-1 に、各経過別に分けた所見を Table 18-2～18-6 に示した。

100 mg/kg 以上の投与群では、全例の脾臓が暗色調でかつ腫脹しており、肝および腎臓が暗色を呈する例が多くみられた。肝臓が暗色を呈する例は 30 mg/kg 投与群においても少数認められたが、これらの雌の肝臓に被験物質との関連を示唆する病理組織学的な異常は認められなかった（後述）。

(2) 器官重量

a) 哺育4日解剖例 (Table 20; Appendixes 20-1～20-4)

100 mg/kg 以下の投与群に被験物質の投与に起因したと推定される器官重量の変化は認められなかった。

b) 不妊例、全児死亡例、全胚吸収例、除外例 (Table 21)

300 mg/kg 投与群では、妊娠雌11例全例で早期全胚吸収が生じ、他の雌2例は不妊であったが、これらの雌では腎臓の比体重値が、高値となる傾向がみられた。100 mg/kg 以下の投与群に著しい変化は認められなかった。

(3) 病理組織学的所見 (Tables 23-1-1～23-6-2; Appendixes 23-1-1～23-4-2)

雌全例の所見を Table 23-1 に、各経過別に分けた所見を Table 23-2～23-6 に示した。

各器官における観察所見の概要を以下に示す。

(脳)

異常所見は、対照群、300 mg/kg 投与群ともにみられなかった。

(胸腺)

対照群（哺育4日剖検例）では退縮がみられたが、300 mg/kg 投与群には認められなかった。

(心臓)

対照群の1例に心筋変性がみられたほかに変化はみられなかった。

(肝臓)

Kupffer 細胞の色素沈着が、100 および 300 mg/kg投与群で全例にみられたほか、30 mg/kg 投与群の1例、100 mg/kg 投与群の9例および 300 mg/kg投与群の全例で類洞内に髓外造血が認められた (Photo 9, 10)。また、300 mg/kg 投与群では小葉中心部の肝細胞がごく軽度に腫脹していた。一方、小葉周辺部肝細胞の脂肪変性は、対照群および 30 mg/kg 投与群では比較的高率にみられたものの 100 mg/kg投与群では1例に認められたのみであり、300 mg/kg 投与群ではまったく認められなかった。小肉芽腫は、対照群を含む各投与群にみられたが、頻度および程度に明らかな差は認められなかった。

対照群の1例と 300 mg/kg投与群の2例についてベルリンブルー染色を施した結果、300 mg/kg 投与例では Kupffer細胞および一部の肝細胞内に鉄反応陽性顆粒が認められた。対照例では鉄反応陰性であった。

(脾臓)

各MT投与群では、色素沈着の程度が増強する傾向を示し、髓外造血の程度が用量依存のかつ有意 ($p<0.01$) に増強した (Photo 11, 12)。また、100 および 300 mg/kg投与群では、全例に軽度～中等度のうっ血が認められた。

対照群と 300 mg/kg投与群の各1例についてベルリンブルー染色を施した結果、300 mg/kg 投与例では対照例と比較して明らかに多数の鉄反応陽性顆粒が認められた。

(腎臓)

300 mg/kg 投与群では全例の近位尿細管上皮細胞内に色素沈着がみられた。また、同群では皮質および髓質に再生尿細管が認められ (Photo 13, 14, 15)、尿細管腔の拡張を伴っている例があったほか、1例にごく軽度のリンパ球浸潤が認められた。100 mg/kg 投与群では、1例で皮質に再生尿細管と管腔の拡張がみられ、他の2例では髓質に再生尿細管が認められた。30 mg/kg投与群では1例の皮質に近位尿細管上皮の空胞変性があり、上皮細胞の壊死および再生がみられたほか、他の1例で髓質に再生尿細管が認められた。このほか各MT投与群では、少数例ながら主として腎盂腔内に石灰の沈着がみられ、300 mg/kg 投与群の1例では皮髓境界部間質あるいは尿細管腔内にも石灰沈着がみられたほか、同群の他の1例では腎乳頭の移行上皮直下に石灰の沈着と上皮の増生が認められた。なおこれらの石灰沈着部位では好中球のごく軽度の浸潤も認められた。萎縮尿細管は、対照群

を含む各投与群にみられたが、頻度および程度に明らかな差は認められなかった。

対照群と 300 mg/kg投与群の各 1 例についてベルリンブルー染色を施した。その結果、300 mg/kg 投与例では近位尿細管上皮細胞内鉄反応陽性顆粒が認められた。対照例では鉄反応陰性であった。

(副腎)

異常所見は、対照群、300 mg/kg 投与群ともにみられなかった。

(膀胱)

対照群の 1 例にごく軽度のリンパ球浸潤がみられたほかに変化はなかった。

(卵巣)

観察したいずれの例にも異常所見は認められなかった。

II. 生殖発生毒性

1. 生殖学的検査所見

1) 交配成績 (Table 24; Appendixes 24-1~24-4)

交尾率および同居開始から交尾成立までに要した日数に対照群と各被験物質投与群との間で有意差は認められなかった。また、交尾した雌では、全例で同居開始後、最初の発情期に交尾が成立し、各雌の回帰発情回数はいずれも 1 であった。着床痕のみられた雌、すなわち妊娠が成立した雌の数に群間で著しい差はみられず、したがって受胎率にも対照群と各被験物質投与群との間で有意差は認められなかった。

2) 分娩および哺育状態

100 mg/kg 投与群では10例中 2 例、300 mg/kg 投与群では11例全例の妊娠雌で早期全胚吸収が起り、これらの雌では必然的に分娩はみられなかった。他の妊娠雌では、全例で生児の出産がみられたが、30 mg/kg 投与群の 2 例 (動物番号, FB02001, FB02002) および100 mg/kg 投与群の 3 例 (動物番号, FB03008, FB03010, FB03013)では分娩状態が不良であった。これらの例では分娩後の哺育状態も悪く、観察期間中に全出生児あるいは半数以上の出生児が死亡した。その他の雌の分娩および哺育状態に異常は認められなかった。

3) 黄体数、着床数および着床率 (Table 25; Appendixes 25-1~25-4)

妊娠雌の黄体数、着床数および着床率に対照群と各被験物質投与群との間で有意差は認められなかった。

4) 出産率および妊娠期間 (Table 25; Appendixes 25-1~25-4)

出産率および妊娠期間に对照群と 100 mg/kg以下の被験物質投与群との間で有意差は認められなかった。300 mg/kg 投与群の出産率は、0 %であった。

2. 出生児所見

1) 生存性 (Table 25; Appendixes 25-1~25-4)

100 mg/kg 投与群では、児の分娩率 [(産児数/着床痕数) × 100]、出生率 [(出産生児数/着床痕数) × 100]、哺育0日および4日の生存率が、ともに低値を示したが、对照群との間に有意差は認められなかった。300 mg/kg 投与群では、産児は得られず、したがって児の産出率は、0 %であった。30 mg/kg 投与群の新生児の生存性に異常は認められなかった。

2) 体重 (Table 26; Appendixes 26-1~26-4)

30 および100 mg/kg 投与群の児の体重は、いずれの測定時期においても对照群と比較して低値の傾向を示したが、有意差は認められなかった。

3) 形態 (Tables 27, 28)

哺育0日の外表観察、死亡児および哺育4日における全新生児の剖検において、100 mg/kg 以下の投与群では、被験物質の投与に起因したと推定される外表および内臓の異常は認められなかった。

以上の試験成績から、MTの100 mg/kg以上の量は、ほぼ6週間にわたる反復投与により、雌雄ラットに大球性貧血を惹起する毒性発現量であることが示唆された。100 mg/kg以上の投与群では、雌雄ともに褐色尿の排泄、髄外造血の亢進、肝、脾あるいは腎臓における鉄反応陽性の色素沈着がみられており、雄ではさらに血漿総ビリルビン濃度の顕著な増加がみられたことから、この貧血は溶血性貧血と考えられ、類似化合物について報告されているごとく methaemoglobinaemia⁶⁾と推定される。また、腎臓については、上記の所見のほかに100 mg/kg以上の投与群では、雄で近位尿細管上皮細胞に好酸性滴状物の顕著な増加がみられ、雌では再生尿細管の増加がみられた。雄の血液生化学的検査では、血漿無機質の変動がみられており、このことからMTの100 mg/kg以上は、ラットの腎臓に機能的・器質的障害も惹起する可能性があると考えられた。予備試験における尿検査の成績もこのことを支持するものと推察される。一方、300 mg/kgを投与されたラットでは摂餌量、体重増加の抑制および活動性の低下が投与初期にみられ、貧血に起因すると考えられる軽度な全身毒性の発現が示唆されたほか、血液生化学的検査では、A/G比、GOT活性の上昇、ブドウ糖、総コレステロール濃度の減少など肝機能の変動を意味すると考えられる所見が得られた。また、膀胱については粘膜上皮の増生が、少数ながら雄の一部に認められた。なお、肝臓では、雌雄ともに小葉中心部の肝細胞に軽度の腫脹がみられたが、このほかには血液生化学的検査所見との関連が特に疑われる異常所見は認められなかった。肝臓の病変を除くこれら上記の変化は、本被験物質の位置異性体であるOTについて報告されている毒性変化⁶⁾とほぼ一致しており、MTとOTの毒性には本質的な差異はないものと考えられる。MTの30 mg/kgを投与したラットでは、脾臓の色素沈着、髄外造血の程度が、僅かに対照群のラットより強度であり、雌の2例で腎臓の尿細管に病変がみられたが、このほかには、特にMTの反復投与毒性を示唆する異常所見は認められなかった。

生殖発生毒性に関しては、300 mg/kgまでのMTに雌雄の交尾および受胎能力ならびに胚の着床に対する影響はみられなかったものの、100 mg/kg以上の投与で全着床胚の早期死亡・吸収を示す例が生じ、300 mg/kgの投与では、初期胚の子宮内生存性が完全に損なわれた。また、30および100 mg/kg投与群では、哺育状態の異常を呈する例も散見され、感受性の高い母動物ではこれらの量の投与により哺育機能が障害される可能性も示唆された。MT投与群では、児の体重が低値となる傾向がみられ、このこととの関連も推定され

る。しかし、次世代児に対する催奇形作用は、100 mg/kg 以下のMTにはないものと考えられる。

これらのことから本試験条件下では、MTの反復投与毒性および生殖発生毒性に関する無影響量は、雌雄ともにいずれも 30 mg/kg/day を下回る量と推定される。

文 献

- 1) J. Pharmacol. Exp. Ther., 90: 260 (1947)
- 2) Gigiena Truda i Professional'nye Zabolevaniya, 25 (8): 50 (1981)4
- 3) Vsesoyuznyi Inst Nauchnoi i Teknich Infor (VINITI), #4035 (1977)
- 4) Sb Vysledku Toxicologickeho Vysetreni Latek A Prinpravku, 28ZPAK: 66 (1972)
- 5) Mutation Research, 77: 317 (1980)
- 6) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, 27: 155 (1982)

Table P1

Dose range finding study for m-Toluidine in rats

Body weight of males in the treatment period (g); Mean $\pm$ S.D. (N)

Compounds	Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)	0	100	200	400
Treatment Day				
1	334.6 $\pm$ 7.3 (5)	337.2 $\pm$ 14.1 (5)	335.6 $\pm$ 7.5 (5)	335.4 $\pm$ 6.0 (5)
7	372.5 $\pm$ 12.8 (5)	373.3 $\pm$ 19.4 (5)	362.0 $\pm$ 14.2 (5)	333.4 $\pm$ 13.6** (4)
14	417.5 $\pm$ 18.4 (5)	416.3 $\pm$ 24.9 (5)	397.5 $\pm$ 19.5 (5)	375.1 $\pm$ 8.0* (4)

Vehicle control : Corn oil

* :Significant difference from control, $p < 0.05$ ** :Significant difference from control, $p < 0.01$

Table P2

Dose range finding study for m-Toluidine in rats

Body weight gain data of males in the treatment period (g); Mean $\pm$ S.D. (N)

Compounds	Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)	0	100	200	400
Treatment Day				
1~7	37.9 $\pm$ 10.0 (5)	36.2 $\pm$ 6.2 (5)	26.4 $\pm$ 8.8 (5)	-3.9 $\pm$ 11.7** (4)
7~14	45.1 $\pm$ 5.7 (5)	42.9 $\pm$ 8.9 (5)	35.4 $\pm$ 7.9 (5)	41.8 $\pm$ 20.3 (4)

Vehicle control : Corn oil

** :Significant difference from control, $p < 0.01$

Table P3

Dose range finding study for m-Toluidine in rats

Body weight of females in the treatment period (g); Mean $\pm$ S.D. (N)

Compounds	Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)	0	100	200	400
Treatment Day				
1	218.6 $\pm$ 5.0 (5)	219.8 $\pm$ 13.4 (5)	218.4 $\pm$ 6.2 (5)	216.9 $\pm$ 6.2 (5)
7	239.2 $\pm$ 4.3 (5)	233.7 $\pm$ 17.1 (5)	228.2 $\pm$ 5.6 (5)	223.3 $\pm$ 11.4 (5)
14	257.0 $\pm$ 3.1 (5)	248.9 $\pm$ 16.6 (5)	246.0 $\pm$ 6.3 (5)	245.0 $\pm$ 5.8 (5)

Vehicle control : Corn oil

Table P4

Dose range finding study for m-Toluidine in rats

Body weight gain data of females in the treatment period (g); Mean $\pm$ S.D. (N)

Compounds	Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)	0	100	200	400
Treatment Day				
1~7	20.6 $\pm$ 1.3 (5)	13.9 $\pm$ 8.1 (5)	9.8 $\pm$ 6.3* (5)	6.5 $\pm$ 6.9** (5)
7~14	17.8 $\pm$ 4.8 (5)	15.2 $\pm$ 5.5 (5)	17.8 $\pm$ 2.0 (5)	21.7 $\pm$ 11.3 (5)

Vehicle control : Corn oil

* :Significant difference from control, $p < 0.05$

** :Significant difference from control, $p < 0.01$

Table P5

Dose range finding study for m-Toluidine in rats

Food consumption of males in the treatment period (g); Mean $\pm$ S.D. (N)

Compounds	Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)	0	100	200	400
Treatment Day				
1~2	25.5 $\pm$ 2.0 (5)	24.4 $\pm$ 3.2 (5)	24.9 $\pm$ 2.8 (5)	20.8 $\pm$ 3.6 (5)
7~8	26.8 $\pm$ 2.4 (5)	27.3 $\pm$ 3.3 (5)	24.2 $\pm$ 3.4 (5)	16.6 $\pm$ 1.1 ^{**} (4)
13~14	27.8 $\pm$ 0.9 (5)	28.5 $\pm$ 3.4 (5)	26.6 $\pm$ 3.0 (5)	24.8 $\pm$ 3.7 (4)

Vehicle control : Corn oil

^{**} : Significant difference from control, p<0.01

Table P6

Dose range finding study for m-Toluidine in rats

Food consumption of females in the treatment period (g); Mean $\pm$ S.D. (N)

Compounds	Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)	0	100	200	400
Treatment Day				
1~2	17.5 $\pm$ 0.7 (5)	16.0 $\pm$ 1.7 (5)	15.7 $\pm$ 2.6 (5)	15.0 $\pm$ 2.6 (5)
7~8	17.8 $\pm$ 3.2 (5)	16.1 $\pm$ 3.1 (5)	15.5 $\pm$ 1.9 (5)	15.8 $\pm$ 2.1 (5)
13~14	19.4 $\pm$ 3.8 (5)	17.8 $\pm$ 3.0 (5)	19.5 $\pm$ 3.2 (5)	16.9 $\pm$ 2.8 (5)

Vehicle control : Corn oil

Table P7-1

Dose range finding study for m-Toluidine in rats

Urinalysis at the 4th day of dosage period in males

Daily dose (mg/kg)	Number of animals	Volume (ml/24hr)	Specific gravity	Color ^{b)}				Turbidity ^{c)}			
				ly	y	yb	b	-	+	++	+++
Control	5	19.7 ± 9.3 ^{a)}	1.043 ± 0.015 ^{a)}	5	0	0	0	5	0	0	0
100	5	15.6 ± 4.1	1.048 ± 0.006	2	3	0	0	5	0	0	0
200	5	17.6 ± 5.4	1.038 ± 0.008	1	3	1	0	5	0	0	0
400	5	21.0 ± 9.6	1.037 ± 0.009	0	1	3	1	4	0	0	1

a) Mean ± S.D.

b) ly : light yellow, y : yellow, yb : yellowish brown, b : brown

c) - : Negative, + : Slight, ++ : Moderate, +++ : Marked

Table P7-2

Dose range finding study for m-Toluidine in rats

Urinalysis at the 4th day of dosage period in males

Daily dose (mg/kg)	Number of animals	pH						Protein ^{a)}					Glucose ^{b)}		Ketone ^{c)}			Bilirubin ^{d)}				Occult blood ^{d)}					Urobilinogen ^{e)}		
		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	-	±	+	++	+++	-	±	-	±	+	-	+	++	+++	-	±	+	++	+++	±	+	++
Control	5	0	0	0	2	3	0	0	0	4	1	0	5	0	2	2	1	5	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0
100	5	0	0	1	1	3	0	0	0	3	2	0	5	0	2	2	1	5	0	0	0	5	0	0	0	0	3	2	0
200	5	0	0	0	1	3	1	0	0	5	0	0	5	0	1	4	0	5	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0
400	5	2	1	1	1	0	0	0	0	1	1	3	4	1	1	3	1	1	2	1	1	3	0	0	0	2	1	3	1

a) - : Negative, ± : Trace, + : 30 mg/dl, ++ : 100 mg/dl, +++ : ≥300 mg/dl

b) - : Negative, ± : 0.1 g/dl

c) - : Negative, ± : 5 mg/dl, + : 15 mg/dl

d) - : Negative, ± : Trace, + : Slight, ++ : Moderate, +++ : Marked

e) ± : 0.1 EU/dl, + : 1.0 EU/dl, ++ : 2.0 EU/dl

Table P7-3

Dose range finding study for m-Toluidine in rats

Urinalysis (sediment) at the 4th day of dosage period in males

Daily dose (mg/kg)	Number of animals	Red blood cell ^{a)}	Crystal ^{b)}			Cast ^{a)}	White blood cell ^{a)}	Epithelium cell ^{b)}		
		-	-	±	+	-	-	-	±	+
Control	5	5	1	3	1	5	5	5	0	0
100	5	5	0	5	0	5	5	3	2	0
200	5	5	0	5	0	5	5	4	1	0
400	5	5	1	4	0	5	5	0	4	1

a) - : Not observed

b) - : Not observed, ± : A few, + : Abundant

Table P7-4

Dose range finding study for m-Toluidine in rats

Urinalysis at the 11th day of dosage period in males

Daily dose (mg/kg)	Number of animals	Volume (ml/24hr)	Specific gravity	Color ^{b)}		Turbidity ^{c)}	
				ly	y	-	+
Control	5	22.7 ± 12.4 ^{a)}	1.041 ± 0.015 ^{a)}	4	1	5	0
100	5	16.3 ± 2.9	1.045 ± 0.006	0	5	5	0
200	5	21.8 ± 4.6	1.034 ± 0.008	0	5	4	1
400	4	40.8 ± 6.8*	1.026 ± 0.003	1	3	4	0

a) Mean ± S.D.

b) ly : light yellow, y : yellow

c) - : Negative, + : Slight

* : Significantly different from control p<0.05

Table P7-5

Dose range finding study for m-Toluidine in rats

Urinalysis at the 11th day of dosage period in males

Daily dose (mg/kg)	Number of animals	pH							Protein ^{a)}					Glucose ^{b)}	Ketone ^{c)}			Bilirubin ^{d)}		Occult blood ^{d)}	Urobilinogen ^{e)}	
		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	-	±	+	++	+++	-	-	±	+	-	+	-	±	+
Control	5	0	0	0	2	2	0	1	0	0	5	0	0	5	1	3	1	5	0	5	4	1
100	5	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	3	5	0	3	2	2	3	5	1	4
200	5	0	0	3	2	0	0	0	0	0	3	2	0	5	0	3	2	1	4	5	2	3
400	4	0	0	1	2	1	0	0	0	1	2	1	0	4	2	2	0	1	3	4	2	2

a) - : Negative, ± : Trace, + : 30 mg/dl, ++ : 100 mg/dl, +++ : ≥300 mg/dl

b) - : Negative

c) - : Negative, ± : 5 mg/dl, + : 15 mg/dl

d) - : Negative, ± : Trace, + : Slight

e) ± : 0.1 EU/dl, + : 1.0 EU/dl

Table P7-6

Dose range finding study for m-Toluidine in rats

Urinalysis (sediment) at the 11th day of dosage period in males

Daily dose (mg/kg)	Number of animals	Red blood cell ^{a)}	Crystal ^{b)}			Cast ^{a)}	White blood cell ^{a)}	Epithelium cell ^{b)}	
		-	-	±	+	-	-	-	±
Control	5	5	1	3	1	5	5	1	4
100	5	5	2	3	0	5	5	3	2
200	5	5	3	2	0	5	5	1	4
400	4	4	2	2	0	4	4	2	2

a) - : Not observed

b) - : Not observed, ± : A few, + : Abundant

Table P8-1

Dose range finding study for m-Toluidine in rats

Summary of hematological findings of F0 males; Mean $\pm$ S.D. (N)

Dose	RBC	WBC	Hemoglobin	Hematocrit	MCV	MCH	MCHC	Platelet
(mg/kg)	($\times 10^4/\text{mm}^3$)	($\times 100/\text{mm}^3$)	(g/dl)	(%)	(μ^3)	(pg)	(%)	($\times 10^4/\text{mm}^3$)
Control	(5) 733 ± 21	(5) 100 ± 19	(5) 14.1 ± 0.3	(5) 40.5 ± 1.1	(5) 55.2 ± 1.0	(5) 19.3 ± 0.4	(5) 34.9 ± 0.3	(5) 109.2 ± 5.4
100	(5) 552** ± 26	(5) 161** ± 17	(5) 12.0** ± 0.6	(5) 35.1** ± 1.1	(5) 63.7** ± 2.7	(5) 21.8* ± 1.1	(5) 34.3 ± 1.0	(5) 111.9 ± 9.8
200	(5) 489** ± 37	(1) ^a 174	(5) 12.7** ± 0.4	(5) 37.8** ± 0.7	(5) 77.5** ± 4.5	(5) 26.2** ± 1.6	(5) 33.7 ± 0.7	(3) ^a 116.9 ± 12.7
400	(4) 345** ± 11	ND	(4) 10.8** ± 0.2	(4) 35.8** ± 1.0	(4) 103.9** ± 3.8	(4) 31.4** ± 1.6	(4) 30.2** ± 1.0	ND

a: The counter in other animals

ND: The counter could not determine the values

*: Significantly different from control $p < 0.05$ **: Significantly different from control $p < 0.01$

Table P8-2

Dose range finding study for m-Toluidine in rats

Summary of hematological findings of F0 females; Mean $\pm$ S.D. (N)

Dose	RBC	WBC	Hemoglobin	Hematocrit	MCV	MCH	MCHC	Platelet
(mg/kg)	($\times 10^4/\text{mm}^3$)	($\times 100/\text{mm}^3$)	(g/dl)	(%)	(μ^3)	(pg)	(%)	($\times 10^4/\text{mm}^3$)
Control	(5) 687 ± 20	(5) 114 ± 44	(5) 13.5 ± 0.3	(5) 38.1 ± 0.9	(5) 55.4 ± 1.3	(5) 19.6 ± 0.6	(5) 35.4 ± 0.4	(5) 105.9 ± 8.9
100	(5) 499** ± 23	(5) 106 ± 20	(5) 11.9** ± 0.2	(5) 35.1** ± 1.0	(5) 70.6** ± 4.5	(5) 23.9** ± 1.3	(5) 33.8** ± 0.5	(5) 109.6 ± 15.6
200	(5) 428** ± 35	ND	(5) 11.6** ± 0.6	(5) 34.5** ± 1.4	(5) 80.9** ± 4.9	(5) 27.2** ± 1.3	(5) 33.6** ± 0.7	(5) 101.6 ± 14.8
400	(5) 305** ± 22	ND	(5) 9.5** ± 0.5	(5) 32.2** ± 1.1	(5) 105.7** ± 5.5	(5) 31.1** ± 1.1	(5) 29.4** ± 0.8	ND

ND: The counter could not determine the values

*: Significantly different from control $p < 0.05$ **: Significantly different from control $p < 0.01$

Table P9

Dose range finding study for m-Toluidine in rats

Absolute and relative organ weight of males; Mean $\pm$ S.D. (N)

Compounds		Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)		0	100	200	400
Final body weight	(g)	424.4 $\pm$ 17.9 (5)	422.6 $\pm$ 25.4 (5)	404.1 $\pm$ 20.9 (5)	384.0 $\pm$ 9.9* (4)
Liver	(g)	18.33 $\pm$ 1.12 ^{a)} (5)	17.82 $\pm$ 1.49 (5)	17.57 $\pm$ 1.67 (5)	16.37 $\pm$ 0.79 (4)
		4.32 $\pm$ 0.20 ^{b)}	4.21 $\pm$ 0.19	4.34 $\pm$ 0.24	4.26 $\pm$ 0.21
Kidneys	(g)	2.94 $\pm$ 0.28 (5)	2.84 $\pm$ 0.19 (5)	2.78 $\pm$ 0.10 (5)	3.05 $\pm$ 0.18 (4)
		0.69 $\pm$ 0.05	0.67 $\pm$ 0.02	0.69 $\pm$ 0.05	0.79 $\pm$ 0.05*
Spleen	(g)	0.69 $\pm$ 0.05 (5)	1.55 $\pm$ 0.28 (5)	2.04 $\pm$ 0.30* (5)	3.37 $\pm$ 0.70** (4)
		0.16 $\pm$ 0.01	0.37 $\pm$ 0.05	0.51 $\pm$ 0.08*	0.88 $\pm$ 0.18**
Adrenal glands	(mg)	47.8 $\pm$ 7.3 (5)	49.8 $\pm$ 3.5 (5)	42.0 $\pm$ 4.7 (5)	45.0 $\pm$ 4.4 (4)
		11.3 $\pm$ 1.5	11.8 $\pm$ 1.0	10.4 $\pm$ 1.1	11.7 $\pm$ 1.0
Thymus	(mg)	416.0 $\pm$ 82.5 (5)	447.3 $\pm$ 114.8 (5)	485.3 $\pm$ 65.2 (5)	431.6 $\pm$ 79.4 (4)
		97.5 $\pm$ 15.3	105.1 $\pm$ 24.1	120.3 $\pm$ 17.2	112.0 $\pm$ 18.2
Testes	(g)	2.93 $\pm$ 0.13 (5)	3.14 $\pm$ 0.23 (5)	2.76 $\pm$ 0.26 (5)	3.10 $\pm$ 0.20 (4)
		0.69 $\pm$ 0.04	0.75 $\pm$ 0.10	0.69 $\pm$ 0.07	0.81 $\pm$ 0.03

a) : Absolute weight

b) : Relative weight

Vehicle control : Corn oil

* : Significant difference from control, p<0.05

** : Significant difference from control, p<0.01

Table P10

Dose range finding study for m-Toluidine in rats

Absolute and relative organ weight of females; Mean $\pm$ S.D. (N)

Compounds		Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)		0	100	200	400
Final body weight	(g)	263.9 $\pm$ 2.3 (5)	255.2 $\pm$ 18.7 (5)	251.0 $\pm$ 8.4 (5)	252.0 $\pm$ 6.0 (5)
Liver	(g)	10.79 $\pm$ 0.56 ^{a)} (5)	10.09 $\pm$ 0.99 (5)	10.27 $\pm$ 0.47 (5)	10.46 $\pm$ 0.51 (5)
		4.09 $\pm$ 0.22 ^{b)}	3.95 $\pm$ 0.18	4.09 $\pm$ 0.09	4.15 $\pm$ 0.17
Kidneys	(g)	1.65 $\pm$ 0.06 (5)	1.74 $\pm$ 0.14 (5)	1.78 $\pm$ 0.06 (5)	1.95 $\pm$ 0.11** (5)
		0.62 $\pm$ 0.02	0.68 $\pm$ 0.05*	0.71 $\pm$ 0.04**	0.77 $\pm$ 0.03**
Spleen	(g)	0.60 $\pm$ 0.07 (5)	1.05 $\pm$ 0.11** (5)	1.50 $\pm$ 0.20** (5)	2.76 $\pm$ 0.27** (5)
		0.23 $\pm$ 0.02	0.42 $\pm$ 0.07**	0.60 $\pm$ 0.08**	1.10 $\pm$ 0.10**
Adrenal glands	(mg)	53.8 $\pm$ 4.2 (5)	58.2 $\pm$ 4.4 (5)	54.1 $\pm$ 5.4 (5)	55.0 $\pm$ 7.0 (5)
		20.4 $\pm$ 1.6	22.8 $\pm$ 0.2	21.6 $\pm$ 2.0	21.9 $\pm$ 3.2
Thymus	(mg)	521.4 $\pm$ 109.7 (5)	366.3 $\pm$ 106.9 (5)	476.1 $\pm$ 78.4 (5)	373.2 $\pm$ 82.3 (5)
		197.7 $\pm$ 42.2	143.1 $\pm$ 36.9	190.2 $\pm$ 33.8	147.7 $\pm$ 30.2
Ovaries	(mg)	81.1 $\pm$ 10.2 (5)	86.3 $\pm$ 10.0 (5)	86.7 $\pm$ 7.2 (5)	89.0 $\pm$ 6.9 (5)
		30.7 $\pm$ 3.7	33.9 $\pm$ 4.4	34.6 $\pm$ 3.5	35.3 $\pm$ 3.2

^{a)} : Absolute weight^{b)} : Relative weight

Vehicle control : Corn oil

* : Significant difference from control, p<0.05

** : Significant difference from control, p<0.01

Table P11-1
Dose range finding study for m-Toluidine in rats

Summary of macroscopic findings in males observed at the 14th day of the dosing period

Group Grade	Control				100 mg/kg				200 mg/kg				400 mg/kg			
	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total
(Liver)																
yellowish	2	1	2	5	3	0	2	5	4	0	1	5	5	0	0	5
accentuated lobular pattern	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	4	0	1	5
dark color	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	1	1	3	5
pale color	5	0	0	5	4	1	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
enlargement	5	0	0	5	4	0	1	5	4	0	1	5	5	0	0	5
(Kidney)																
dark color	5	0	0	5	5	0	0	5	4	1	0	5	0	0	5	5
pale colored area	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
pale color	5	0	0	5	3	1	1	5	5	0	0	5	5	0	0	5
enlargement	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	4	0	1	5
(Spleen)																
dark color	5	0	0	5	1	0	4	5	1	0	4	5	0	0	5	5
enlargement	5	0	0	5	0	0	5	5	0	0	5	5	1	0	4	5
indistinct follicle	5	0	0	5	3	0	2	5	4	0	1	5	5	0	0	5
(Thymus)																
small	5	0	0	5	4	1	0	5	5	0	0	5	4	1	0	5
dark color	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
(Lung)																
dark colored spot	4	0	1	5	4	0	1	5	1	0	4	5	3	0	2	5
dark color	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	3	1	1	5
insufficient retraction	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	4	0	1	5
foamy fluid from cut surface	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	4	0	1	5
(Pancreas)																
pale color	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	4	1	0	5
(Duodenum/Jejunum)																
dark colored content	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	4	0	1	5
(Peyer's patches)																
enlargement	5	0	0	5	5	0	0	5	4	0	1	5	5	0	0	5
(Adipose tissue)																
decrease	5	0	0	5	4	1	0	5	5	0	0	5	4	0	1	5

-, Negative; ±, Slight; +, Positive

Table P11-2

Dose range finding study for m-Toluidine in rats

Summary of macroscopic findings in males observed at the 14th day of the dosing period

Group Grade	Control				100 mg/kg				200 mg/kg				400 mg/kg			
	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total
(Pinna)																
pale color	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
(Bone marrow)																
reddish	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
pale color	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	4	1	0	5
(Brain)																
hydrocephalus	4	0	1	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
(Pituitary)																
pale color	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	4	0	1	5
(Mesenteric lymph node)																
small	5	0	0	5	5	0	0	5	4	0	1	5	4	0	1	5
(Urinary bladder)																
dark colored urine	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	4	1	0	5
(Testis)																
atrophy	5	0	0	5	5	0	0	5	4	0	1	5	5	0	0	5
(Skin)																
soiled	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	4	0	1	5

-, Negative; ±, Slight; +, Positive

Table P12-1
Dose range finding study for m-Toluidine in rats

Summary of macroscopic findings in females observed at the 14th day of the dosing period

Group Grade	Control				100 mg/kg				200 mg/kg				400 mg/kg			
	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total
(Liver)																
yellowish	5	0	0	5	3	1	1	5	4	0	1	5	5	0	0	5
accentuated lobular pattern	5	0	0	5	4	0	1	5	5	0	0	5	5	0	0	5
dark color	5	0	0	5	5	0	0	5	3	0	2	5	0	1	4	5
pale color	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
enlargement	5	0	0	5	5	0	0	5	4	1	0	5	4	1	0	5
(Kidney)																
dark color	5	0	0	5	4	1	0	5	2	1	2	5	0	0	5	5
pale colored area	5	0	0	5	5	0	0	5	3	0	2	5	4	0	1	5
pale color	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
enlargement	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
(Spleen)																
dark color	5	0	0	5	1	0	4	5	0	0	5	5	1	0	4	5
enlargement	5	0	0	5	0	4	1	5	0	0	5	5	0	0	5	5
indistinct follicle	5	0	0	5	4	1	0	5	4	0	1	5	4	0	1	5
(Thymus)																
small	5	0	0	5	3	2	0	5	4	1	0	5	4	1	0	5
dark color	5	0	0	5	4	0	1	5	5	0	0	5	5	0	0	5
(Lung)																
dark colored spot	5	0	0	5	5	0	0	5	4	0	1	5	2	0	3	5
dark color	5	0	0	5	5	0	0	5	4	1	0	5	5	0	0	5
insufficient retraction	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
foamy fluid from cut surface	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
(Pancreas)																
pale color	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
(Duodenum/Jejunum)																
dark colored content	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
(Peyer's patches)																
enlargement	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
(Adipose tissue)																
decrease	5	0	0	5	5	0	0	5	4	0	1	5	5	0	0	5

-, Negative; ±, Slight; +, Positive

Table P12-2
Dose range finding study for m-Toluidine in rats

Summary of macroscopic findings in females observed at the 14th day of the dosing period

Group Grade	Control				100 mg/kg				200 mg/kg				400 mg/kg			
	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total
(Pinna)																
pale color	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	4	0	1	5
(Bone marrow)																
reddish	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	4	1	0	5
pale color	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
(Brain)																
hydrocephalus	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
(Pituitary)																
pale color	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	4	1	0	5
(Mesenteric lymph node)																
small	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
(Urinary bladder)																
dark colored urine	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
(Skin)																
soiled	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5

-, Negative; ±, Slight; +, Positive

Table P13

Dose range finding study for m-Toluidine in rats

Summary of histopathological findings in males observed at the 14th day of the dosing period

Group Grade	Control					100 mg/kg					200 mg/kg					400 mg/kg				
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
(Liver)	[5]					[5]					[5]					[5]				
deposit of pigment																				
in Kupffer cell	5	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	4	1	0	0	0	1	4	0	0
extramedullary hematopoiesis	5	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	2	3	0
swelling of hepatocyte	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	3	2	0
necrosis	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	4	0	0	1
increased mitosis																				
of hepatocyte	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0
fatty change																				
in peripheral zone	4	1	0	0	0	2	2	1	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0
microgranuloma	1	4	0	0	0	0	5	0	0	0	2	3	0	0	0	0	5	0	0	0
(Kidney)	[5]					[5]					[5]					[5]				
deposit of pigment																				
in tubular epithelium	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	0	1	3	1
regenerated/atrophic tubule	4	1	0	0	0	2	3	0	0	0	3	2	0	0	0	0	1	4	0	0
debris in the tubular lumen	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0	0	4	0	1	0
regeneration of																				
tubular epithelium	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0	0	4	1	0	0
cystic dilatation of tubule	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	0	1	0	0	0	4	1	0	0
infiltration of lymphocyte	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	4	1	0	0
eosinophilic droplet																				
in tubular epithelium	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	1	3	1
(Spleen)	[5]					[5]					[5]					[5]				
deposit of pigment	2	3	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	3	2
extramedullary hematopoiesis	0	2	3	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	1	4
congestion	5	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	4	1	0	0	0	2	3	0
thickening of the capsule	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	5	0	0	0
cellular infiltration																				
in the capsule	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	0	1	0	0	0	5	0	0	0

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

[], Number of animals examined in this organ

Table P14
Dose range finding study for m-Toluidine in rats

Summary of histopathological findings in females observed at the 14th day of the dosing period

Group Grade	Control					100 mg/kg					200 mg/kg					400 mg/kg				
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
(Liver)	[5]					[5]					[5]					[5]				
deposit of pigment																				
in Kupffer cell	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0
extramedullary hematopoiesis	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0
swelling of hepatocyte	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	5	0	0	0
necrosis	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0
increased mitosis																				
of hepatocyte	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	4	0	1	0
fatty change																				
in peripheral zone	2	2	1	0	0	1	2	2	0	0	4	1	0	0	0	0	5	0	0	0
microgranuloma	1	4	0	0	0	1	4	0	0	0	2	3	0	0	0	0	3	2	0	0
(Kidney)	[5]					[5]					[5]					[5]				
deposit of pigment																				
in tubular epithelium	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	1	2	2	0	0	0	0	0	1	4
regenerated/atrophic tubule	3	2	0	0	0	3	2	0	0	0	4	1	0	0	0	0	1	4	0	0
debris in the tubular lumen	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	4	1	0	0
regeneration of																				
tubular epithelium	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	4	1	0	0
cystic dilatation of tubule	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0
infiltration of lymphocyte	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0
eosinophilic droplet																				
in tubular epithelium	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0
(Spleen)	[5]					[5]					[5]					[5]				
deposit of pigment	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0
extramedullary hematopoiesis	1	2	2	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5
congestion	5	0	0	0	0	0	0	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0	2	3	0
thickening of the capsule	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0
cellular infiltration																				
in the capsule	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0

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

[], Number of animals examined in this organ

Table 1

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test for m-Toluidine in rats

Summary of clinical signs of F₀ males

Clinical signs	Dose groups (mg/kg)	Number of treated animals	Number of animals with clinical signs					
			Day of treatment					
			0- 6	7-13	14-20	21-27	28-34	35-41
Brownish urine	Vehicle control	13	0	0	0	0	0	0
	30	13	0	0	0	0	0	0
	100	13	13	13	13	13	13	13
	300	13	13	13	13	13	13	13
Low motor activity	Vehicle control	13	0	0	0	0	0	0
	30	13	0	0	0	0	0	0
	100	13	0	0	1	1	0	0
	300	13	9	6	3	1	0	0
Pale extremities	Vehicle control	13	0	0	0	0	0	0
	30	13	0	0	0	0	0	0
	100	13	0	0	0	0	0	0
	300	13	13	13	13	13	13	13
Salivation	Vehicle control	13	0	0	0	0	0	0
	30	13	0	0	0	0	0	0
	100	13	0	2	7	9	7	11
	300	13	7	11	13	11	11	13

Vehicle control: Corn oil

Table 2

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test for m-Toluidine in rats

Summary of clinical signs of F₀ females

Clinical signs	Dose groups (mg/kg)	Number of treated animals	Number of animals with clinical signs					
			Day of treatment					
			0- 6	7-13	14-20	21-27	28-34	35-Sacrifice
Brownish urine	Vehicle control	13	0	0	0	0	0	0
	30	13	0	0	0	0	0	0
	100	13	13	13	13	13	12 ^{a)}	12
	300	13	13	13	13	13	13	13
Low motor activity	Vehicle control	13	0	0	0	0	0	0
	30	13	0	0	0	0	0	0
	100	13	0	0	0	0	0	1
	300	13	9	6	1	1	2	0
Pale extremities	Vehicle control	13	0	0	0	0	0	0
	30	13	0	0	0	0	0	0
	100	13	0	0	0	0	0	0
	300	13	13	13	13	13	13	13
Salivation	Vehicle control	13	0	0	0	0	0	0
	30	13	0	0	0	0	0	0
	100	13	0	2	5	7	7	4
	300	13	4	11	13	12	9	10

a): One female sacrificed after day 28 of treatment (Not-copulated)

Vehicle control: Corn oil

Table 3

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test for m-Toluidine in rats

Body weight of F₀ males in the treatment period (g); Mean±S.D. (N)

Compounds		Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)		0	30	100	300
Treatment Week					
0	(Init. wt.)	313.2 ± 27.2 (13)	312.1 ± 29.2 (13)	312.8 ± 28.0 (13)	313.8 ± 28.0 (13)
1		362.4 ± 31.5 (13)	360.7 ± 30.5 (13)	353.3 ± 29.6 (13)	336.4 ± 28.6 (13)
2		402.6 ± 35.7 (13)	397.3 ± 30.1 (13)	389.8 ± 33.4 (13)	372.6 ± 32.1 (13)
3		428.9 ± 41.2 (13)	427.5 ± 34.3 (13)	417.2 ± 40.6 (13)	395.3 ± 31.2 (13)
4		460.5 ± 46.0 (13)	459.9 ± 38.1 (13)	451.0 ± 43.8 (13)	421.4 ± 34.4 (13)
5		487.7 ± 55.3 (13)	486.3 ± 45.1 (13)	478.9 ± 51.7 (13)	446.0 ± 37.3 (13)
6		511.2 ± 60.4 (13)	509.2 ± 47.5 (13)	500.8 ± 55.2 (13)	467.6 ± 42.2 (13)

Vehicle control : Corn oil

Table 4

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test for m-Toluidine in rats

Body weight gain data of F₀ males in the treatment period (g); Mean±S.D. (N)

Compounds	Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)	0	30	100	300
Treatment Week				
0~1	49.2 ± 13.6 (13)	48.6 ± 6.4 (13)	40.6 ± 10.6 (13)	22.5 ± 15.7** (13)
1~2	40.2 ± 9.8 (13)	36.6 ± 10.2 (13)	36.5 ± 8.8 (13)	36.2 ± 7.7 (13)
2~3	26.3 ± 8.4 (13)	30.2 ± 6.8 (13)	27.4 ± 9.2 (13)	22.7 ± 8.9 (13)
3~4	31.6 ± 11.5 (13)	32.4 ± 5.3 (13)	33.9 ± 9.0 (13)	26.1 ± 8.3 (13)
4~5	27.2 ± 11.9 (13)	26.4 ± 12.4 (13)	27.9 ± 8.7 (13)	24.6 ± 8.5 (13)
5~6	23.4 ± 8.4 (13)	22.9 ± 6.8 (13)	21.9 ± 8.2 (13)	21.6 ± 6.7 (13)

Vehicle control : Corn oil

** : Significant difference from control, p<0.01

Table 5

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test for m-Toluidine in rats

Body weight of F₀ females in the pre-mating period (g); Mean±S.D. (N)

Compounds	Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)	0	30	100	300
Pre-mating Week				
0 (Init. wt.)	222.5 ± 11.0 (13)	222.0 ± 10.3 (13)	222.6 ± 11.5 (13)	222.1 ± 10.4 (13)
1	241.8 ± 13.9 (13)	236.1 ± 12.0 (13)	234.9 ± 15.2 (13)	230.6 ± 9.0 (13)
2	261.5 ± 17.0 (13)	253.3 ± 16.5 (13)	248.6 ± 16.9 (13)	245.2 ± 11.4 (13)

Vehicle control : Corn oil

Table 6

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test for m-Toluidine in rats

Body weight gain data of F₀ females in the pre-mating period (g); Mean±S.D. (N)

Compounds	Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)	0	30	100	300
Pre-mating Week				
0~1	19.4 ± 6.7 (13)	14.0 ± 4.4 (13)	12.3 ± 6.2** (13)	8.5 ± 5.2** (13)
1~2	19.6 ± 6.1 (13)	17.3 ± 8.8 (13)	13.6 ± 5.6 (13)	14.6 ± 6.2 (13)

Vehicle control : Corn oil

** :Significant difference from control, p<0.01

Table 7

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test for m-Toluidine in rats

Body weight of F₀ females in the pregnant period (g); Mean±S.D. (N)

Compounds	Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)	0	30	100	300
Pregnant Day				
0	264.8 ± 16.7 (11)	261.5 ± 14.4 (12)	252.1 ± 15.2 (10)	249.1 ± 15.5 (11)
7	303.2 ± 21.3 (11)	304.3 ± 16.0 (12)	287.8 ± 18.0 (10)	281.5 ± 18.9* (11)
14	343.1 ± 26.6 (11)	345.3 ± 24.4 (12)	326.0 ± 22.5 (10)	315.6 ± 23.4* (11)
20	418.7 ± 42.5 (11)	416.1 ± 33.4 (12)	381.9 ± 41.3 (10)	323.0 ± 26.3** (11)

Vehicle control : Corn oil

* :Significant difference from control, p<0.05

** :Significant difference from control, p<0.01

Table 8

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test for m-Toluidine in rats

Body weight gain data of F₀ females in the pregnant period (g); Mean±S.D. (N)

Compounds	Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)	0	30	100	300
Pregnant Day				
0~7	38.4 ± 10.0 (11)	42.8 ± 8.9 (12)	35.7 ± 8.2 (10)	32.3 ± 7.1 (11)
7~14	39.9 ± 7.3 (11)	41.0 ± 9.9 (12)	38.2 ± 6.2 (10)	34.1 ± 6.5 (11)
14~20	75.7 ± 19.3 (11)	70.8 ± 14.6 (12)	55.9 ± 26.5 (10)	7.4 ± 6.2** (11)

Vehicle control : Corn oil

** :Significant difference from control, p<0.01

Table 9

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test for m-Toluidine in rats

Body weight of F₀ females in the lactation period (g); Mean±S.D. (N)

Compounds	Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)	0	30	100	300
Post partum Day				
0	303.2 ± 27.8 (11)	305.4 ± 33.7 (11)	299.1 ± 35.1 (8)	a)
4	321.2 ± 25.7 (11)	325.3 ± 28.8 (10)	319.1 ± 33.1 (6)	

a): All litters showed total implantation loss
Vehicle control : Corn oil

Table 10

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test for m-Toluidine in rats

Body weight gain data of F₀ females in the lactation period (g); Mean±S.D. (N)

Compounds	Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)	0	30	100	300
Post partum Day				
0~4	18.0 ± 26.7 (11)	15.7 ± 17.8 (10)	8.6 ± 21.2 (6)	a)

a): All litters showed total implantation loss
Vehicle control : Corn oil

Table 11

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test for m-Toluidine in rats

Food consumption of F₀ males in the treatment period (g); Mean±S.D. (N)

Compounds	Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)	0	30	100	300
Treatment Week				
1	194.2 ± 23.5 (13)	192.6 ± 17.0 (13)	182.8 ± 17.4 (13)	148.8 ± 22.6** (13)
2	179.5 ± 25.1 (13)	177.1 ± 17.3 (13)	174.0 ± 19.8 (13)	164.8 ± 16.6 (13)
5	165.9 ± 31.7 (13)	173.9 ± 18.9 (13)	173.2 ± 26.5 (13)	173.2 ± 16.1 (13)
6	168.5 ± 24.3 (13)	163.4 ± 23.6 (13)	166.4 ± 23.8 (13)	167.7 ± 16.0 (13)

Vehicle control : Corn oil

** :Significant difference from control, p<0.01

Table 12

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test for m-Toluidine in rats

Food consumption of F₀ females in the pre-mating period (g); Mean±S.D. (N)

Compounds	Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)	0	30	100	300
Pre-mating Week				
1	129.8 ± 12.8 (13)	130.0 ± 13.4 (13)	120.9 ± 13.5 (13)	104.2 ± 13.7** (13)
2	131.7 ± 14.7 (13)	130.7 ± 15.1 (13)	120.0 ± 11.6 (13)	120.7 ± 8.3 (13)

Vehicle control : Corn oil

** :Significant difference from control, p<0.01

Table 13

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test for m-Toluidine in rats

Food consumption of F₀ females in the pregnant period (g); Mean $\pm$ S.D. (N)

Compounds	Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)	0	30	100	300
Pregnant Day				
0~7	157.7 $\pm$ 20.8 (11)	173.7 $\pm$ 17.1 (12)	157.8 $\pm$ 17.0 (10)	152.7 $\pm$ 15.2 (11)
7~14	174.8 $\pm$ 25.3 (11)	182.5 $\pm$ 21.8 (12)	167.4 $\pm$ 15.9 (10)	172.8 $\pm$ 18.8 (11)
14~20	144.5 $\pm$ 19.4 (11)	143.6 $\pm$ 16.2 (12)	135.0 $\pm$ 14.7 (10)	130.8 $\pm$ 14.3 (11)

Vehicle control : Corn oil

Table 14

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test for m-Toluidine in rats

Food consumption of F₀ females in the lactation period (g); Mean±S.D. (N)

Compounds	Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)	0	30	100	300
Post partum Day				
0~4	90.3 ± 37.7 (11)	86.1 ± 28.8 (10)	85.0 ± 33.9 (6)	a)

a): All litters showed total implantation loss
Vehicle control : Corn oil

Table 15

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test : m-Toluidine in rats
 Summary of hematological findings of F0 males; Mean $\pm$ S.D. (N)

Dose	RBC	Hemoglobin	Hematocrit	MCV	MCH	MCHC
(mg/kg)	($\times 10^4/\text{mm}^3$)	(g/dl)	(%)	(μ^3)	(pg)	(%)
Control	(13) 768 ± 76	(13) 14.5 ± 1.1	(13) 40.1 ± 4.8	(13) 52.1 ± 2.0	(13) 19.0 ± 1.2	(13) 36.5 ± 3.3
30	(13) 772 ± 31	(13) 13.7 ± 0.4	(13) 39.9 ± 1.3	(13) 51.7 ± 1.6	(13) 17.8 ± 0.5	(13) 34.5 ± 0.5
100	(13) 626** ± 37	(13) 13.3** ± 0.4	(13) 38.3* ± 1.2	(13) 61.3** ± 2.5	(13) 21.2 ± 0.8	(13) 34.6 ± 0.7
300	(13) 391** ± 30	(13) 11.3** ± 0.8	(13) 35.8** ± 1.6	(13) 91.9** ± 4.2	(13) 28.8** ± 1.0	(13) 31.4** ± 1.2

Dose	WBC	Band neutrophil	Segmented neutrophil	Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lymphocyte	Platelet
(mg/kg)	($\times 100/\text{mm}^3$)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	($\times 10^4/\text{mm}^3$)
Control	(13) 83 ± 26	(13) 0 ± 0	(13) 15 ± 11	(13) 0 ± 1	(13) 0 ± 0	(13) 2 ± 2	(13) 83 ± 12	(13) 104.1 ± 8.3
30	(13) 68 ± 20	(13) 0 ± 0	(13) 13 ± 5	(13) 1 ± 1	(13) 0 ± 0	(13) 1 ± 1	(13) 84 ± 5	(13) 108.7 ± 9.4
100	(13) 103 ± 25	(13) 0 ± 0	(13) 20 ± 7	(13) 1 ± 1	(13) 0 ± 0	(13) 1 ± 1	(13) 77 ± 6	(13) 108.5 ± 7.3
300	ND	(13) 1 ± 1	(13) 30** ± 8	(13) 0 ± 1	(13) 0 ± 0	(13) 1* ± 1	(13) 69** ± 8	(13) 91.7** ± 8.7

ND: The counter could not determine the values

*: Significantly different from control $p < 0.05$

**: Significantly different from control $p < 0.01$

Table 16

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test for m-Toluidine in rats
Summary of biochemical findings of F0 males; Mean $\pm$ S.D. (N)

Dose	Total protein	Albumin	A/G	BUN	Creatinine	Glucose	Total cholesterol	ALP
(mg/kg)	(g/dl)	(g/dl)		(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(U/l)
Control	(13) 5.7 ± 0.4	(13) 2.9 ± 0.4	(13) 1.03 ± 0.13	(13) 24 ± 2	(13) 0.8 ± 0.1	(13) 189 ± 21	(13) 59 ± 15	(13) 377 ± 71
30	(13) 5.8 ± 0.3	(13) 2.9 ± 0.2	(13) 1.03 ± 0.08	(13) 24 ± 2	(13) 0.8 ± 0.1	(13) 178 ± 15	(13) 52 ± 5	(13) 465 ± 96
100	(13) 5.6 ± 0.4	(13) 3.1 ± 0.3	(13) 1.20** ± 0.15	(13) 24 ± 3	(13) 0.8 ± 0.1	(13) 183 ± 17	(13) 50 ± 6	(13) 414 ± 66
300	(13) 5.6 ± 0.2	(13) 3.4** ± 0.1	(13) 1.56** ± 0.12	(13) 24 ± 3	(13) 0.8 ± 0.1	(13) 152** ± 12	(13) 44** ± 7	(13) 406 ± 85

Dose	GPT	GOT	γ -GTP	Total bilirubin	Inorg. phos.	Ca	Na	K	Cl
(mg/kg)	(U/l)	(U/l)	(U/l)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mEq/l)	(mEq/l)	(mEq/l)
Control	(13) 33 ± 7	(13) 59 ± 22	(13) 0 ± 0	(12) ^a 0.07 ± 0.02	(13) 5.1 ± 0.4	(13) 8.6 ± 0.4	(13) 140.7 ± 2.0	(13) 4.44 ± 0.71	(13) 104.3 ± 1.5
30	(13) 32 ± 5	(13) 53 ± 9	(13) 0 ± 0	(13) 0.08 ± 0.02	(13) 4.9 ± 0.4	(13) 8.9 ± 0.4	(13) 141.4 ± 1.3	(13) 4.19 ± 0.14	(13) 105.1 ± 1.4
100	(13) 37 ± 12	(13) 64 ± 16	(13) 0 ± 0	(13) 0.14** ± 0.04	(13) 4.8 ± 0.5	(13) 8.8 ± 0.3	(13) 143.2** ± 1.1	(13) 4.05 ± 0.13	(13) 105.7* ± 1.5
300	(13) 38 ± 5	(13) 75** ± 12	(13) 0 ± 0	(13) 0.35** ± 0.05	(13) 5.6** ± 0.5	(13) 8.6 ± 0.3	(13) 143.4** ± 0.8	(13) 4.25 ± 0.56	(13) 106.6** ± 1.2

a:One hemolytic case was excluded

*:Significantly different from control $p < 0.05$

** :Significantly different from control $p < 0.01$

Table 17-1

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of macroscopic findings in Fo males

Group Grade	Control				30 mg/kg				100 mg/kg				300 mg/kg			
	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total
(Submaxillary lymph node)																
dark colored spot	13	0	0	13	13	0	0	13	12	0	1	13	12	0	1	13
dark color	13	0	0	13	13	0	0	13	12	0	1	13	12	0	1	13
enlargement	12	0	1	13	13	0	0	13	12	1	0	13	13	0	0	13
(Thymus)																
dark colored spot	13	0	0	13	12	0	1	13	13	0	0	13	12	0	1	13
dark color	12	1	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13
dark colored area	13	0	0	13	12	0	1	13	13	0	0	13	13	0	0	13
small	12	0	1	13	13	0	0	13	13	0	0	13	11	0	2	13
(Lung)																
pale colored spot	13	0	0	13	13	0	0	13	12	0	1	13	13	0	0	13
dark colored spot	11	0	2	13	12	0	1	13	12	0	1	13	11	0	2	13
(Liver)																
yellowish	5	2	6	13	6	2	5	13	12	1	0	13	13	0	0	13
pale colored area	13	0	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13	12	0	1	13
pale color	12	0	1	13	13	0	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13
dark colored spot	13	0	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13	12	0	1	13
dark color	13	0	0	13	13	0	0	13	4	3	6	13	1	0	12	13
accentuated lobular pattern	9	1	3	13	10	0	3	13	12	0	1	13	13	0	0	13
enlargement	13	0	0	13	12	1	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13
small	13	0	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13
diaphragmatic nodule	13	0	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13
hemorrhage	13	0	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13	12	0	1	13
(Glandular stomach)																
pale color	13	0	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13	12	1	0	13
dark colored area	13	0	0	13	13	0	0	13	12	0	1	13	13	0	0	13
(Spleen)																
dark color	13	0	0	13	13	0	0	13	0	0	13	13	0	0	13	13
enlargement	13	0	0	13	13	0	0	13	0	0	13	13	0	0	13	13
indistinct follicle	13	0	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13	11	0	2	13
accessory spleen	13	0	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13
(Pancreas)																
dark color	13	0	0	13	13	0	0	13	11	0	2	13	13	0	0	13

-, Negative; ±, Slight; +, Positive

Table 17-2

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of macroscopic findings in Fo males

Group Grade	Control				30 mg/kg				100 mg/kg				300 mg/kg			
	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total
(Kidney)																
pale colored spot	12	0	1	13	13	0	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13
dark color	13	0	0	13	13	0	0	13	4	1	8	13	1	0	12	13
pale color in medulla	13	0	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13
indistinct C-M junction	12	1	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13
pale colored linear focus																
in cortex of cut surface	12	0	1	13	13	0	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13
dark colored area in papilla	13	0	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13	12	0	1	13
enlargement	13	0	0	13	12	1	0	13	12	0	1	13	13	0	0	13
cyst in medulla	13	0	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13
(Urinary bladder)																
increase of urine	13	0	0	13	12	0	1	13	13	0	0	13	12	0	1	13
(Skin)																
ulcer	12	0	1	13	13	0	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13
(Hair)																
alopecia	12	0	1	13	13	0	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13
(Adipose tissue)																
increase	12	0	1	13	12	0	1	13	13	0	0	13	12	0	1	13
decrease	13	0	0	13	13	0	0	13	12	0	1	13	12	1	0	13
necrosis	13	0	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13
(General condition)																
emaciation	13	0	0	13	13	0	0	13	13	0	0	13	12	1	0	13

-, Negative; ±, Slight; +, Positive

Table 18-1-1

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of macroscopic findings in Fo females

Group Grade	Control				30 mg/kg				100 mg/kg				300 mg/kg			
	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total
(Submaxillary lymph node)																
dark colored spot	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
dark color	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
enlargement	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
(Thymus)																
dark colored spot	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
dark color	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
dark colored area	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
small	12	0	1	13	7	1	4	12	11	0	2	13	13	0	0	13
(Lung)																
pale colored spot	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
dark colored spot	13	0	0	13	12	0	0	12	12	0	1	13	13	0	0	13
(Liver)																
yellowish	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
pale colored area	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
pale color	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
dark colored spot	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
dark color	13	0	0	13	9	1	2	12	3	0	10	13	0	0	13	13
accentuated lobular pattern	12	0	1	13	12	0	0	12	12	1	0	13	13	0	0	13
enlargement	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
small	13	0	0	13	11	0	1	12	13	0	0	13	13	0	0	13
diaphragmatic nodule	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	12	0	1	13
hemorrhage	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
(Glandular stomach)																
pale color	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
dark colored area	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
(Spleen)																
dark color	13	0	0	13	12	0	0	12	0	0	13	13	0	0	13	13
enlargement	13	0	0	13	12	0	0	12	0	1	12	13	0	0	13	13
indistinct follicle	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
accessory spleen	13	0	0	13	12	0	0	12	12	0	1	13	13	0	0	13
(Pancreas)																
dark color	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13

-, Negative; ±, Slight; +, Positive

Table 18-1-2

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of macroscopic findings in Fo females

Group Grade	Control				30 mg/kg				100 mg/kg				300 mg/kg			
	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total
(Kidney)																
pale colored spot	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
dark color	13	0	0	13	12	0	0	12	5	0	8	13	0	0	13	13
pale color in medulla	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	12	0	1	13
indistinct C-M junction	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
pale colored linear focus																
in cortex of cut surface	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
dark colored area in papilla	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
enlargement	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
cyst in medulla	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	12	0	1	13
(Urinary bladder)																
increase of urine	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
(Uterus)																
macerated fetus	13	0	0	13	12	0	0	12	12	0	1	13	13	0	0	13
(Skin)																
ulcer	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
(Hair)																
alopecia	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
(Adipose tissue)																
increase	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
decrease	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
necrosis	12	0	1	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13
(General condition)																
emaciation	13	0	0	13	12	0	0	12	13	0	0	13	13	0	0	13

-, Negative; ±, Slight; +, Positive

Table 18-2-1

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of macroscopic findings in Fo females (Subjected to autopsy on day 4 of lactation)

Group Grade	Control				30 mg/kg				100 mg/kg				300 mg/kg			
	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total
(Submaxillary lymph node)																
dark colored spot	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
dark color	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
enlargement	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
(Thymus)																
dark colored spot	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
dark color	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
dark colored area	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
small	10	0	1	11	6	1	3	10	5	0	1	6	0	0	0	0
(Lung)																
pale colored spot	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
dark colored spot	11	0	0	11	10	0	0	10	5	0	1	6	0	0	0	0
(Liver)																
yellowish	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
pale colored area	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
pale color	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
dark colored spot	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
dark color	11	0	0	11	7	1	2	10	1	0	5	6	0	0	0	0
accentuated lobular pattern	10	0	1	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
enlargement	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
small	11	0	0	11	9	0	1	10	6	0	0	6	0	0	0	0
diaphragmatic nodule	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
hemorrhage	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
(Glandular stomach)																
pale color	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
dark colored area	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
(Spleen)																
dark color	11	0	0	11	10	0	0	10	0	0	6	6	0	0	0	0
enlargement	11	0	0	11	10	0	0	10	0	1	5	6	0	0	0	0
indistinct follicle	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
accessory spleen	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
(Pancreas)																
dark color	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0

-, Negative; ±, Slight; +, Positive

Table 18-2-2

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of macroscopic findings in Fo females (Subjected to autopsy on day 4 of lactation)

Group Grade	Control				30 mg/kg				100 mg/kg				300 mg/kg			
	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total
(Kidney)																
pale colored spot	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
dark color	11	0	0	11	10	0	0	10	2	0	4	6	0	0	0	0
pale color in medulla	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
indistinct C-M junction	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
pale colored linear focus																
in cortex of cut surface	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
dark colored area in papilla	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
enlargement	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
cyst in medulla	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
(Urinary bladder)																
increase of urine	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
(Uterus)																
macerated fetus	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
(Skin)																
ulcer	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
(Hair)																
alopecia	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
(Adipose tissue)																
increase	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
decrease	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
necrosis	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0
(General condition)																
emaciation	11	0	0	11	10	0	0	10	6	0	0	6	0	0	0	0

-, Negative; ±, Slight; +, Positive

Table 18-3-1

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of macroscopic findings in Fo females (Not pregnant)

Group Grade	Control				30 mg/kg				100 mg/kg				300 mg/kg			
	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total
(Submaxillary lymph node)																
dark colored spot	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
dark color	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
enlargement	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
(Thymus)																
dark colored spot	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
dark color	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
dark colored area	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
small	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
(Lung)																
pale colored spot	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
dark colored spot	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
(Liver)																
yellowish	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
pale colored area	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
pale color	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
dark colored spot	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
dark color	2	0	0	2	1	0	0	1	0	0	2	2	0	0	2	2
accentuated lobular pattern	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
enlargement	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
small	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
diaphragmatic nodule	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
hemorrhage	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
(Glandular stomach)																
pale color	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
dark colored area	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
(Spleen)																
dark color	2	0	0	2	1	0	0	1	0	0	2	2	0	0	2	2
enlargement	2	0	0	2	1	0	0	1	0	0	2	2	0	0	2	2
indistinct follicle	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
accessory spleen	2	0	0	2	1	0	0	1	1	0	1	2	2	0	0	2
(Pancreas)																
dark color	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2

-, Negative; ±, Slight; +, Positive

Table 18-3-2

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of macroscopic findings in Fo females (Not pregnant)

Group Grade	Control				30 mg/kg				100 mg/kg				300 mg/kg			
	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total
(Kidney)																
pale colored spot	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
dark color	2	0	0	2	1	0	0	1	1	0	1	2	0	0	2	2
pale color in medulla	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
indistinct C-M junction	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
pale colored linear focus in cortex of cut surface	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
dark colored area in papilla	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
enlargement	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
cyst in medulla	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
(Urinary bladder)																
increase of urine	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
(Uterus)																
macerated fetus	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
(Skin)																
ulcer	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
(Hair)																
alopecia	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
(Adipose tissue)																
increase	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
decrease	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
necrosis	1	0	1	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2
(General condition)																
emaciation	2	0	0	2	1	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	2

-, Negative; ±, Slight; +, Positive

Table 18-4-1

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of macroscopic findings in Fo females (Total implantation loss)

Group Grade	Control				30 mg/kg				100 mg/kg				300 mg/kg			
	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total
(Submaxillary lymph node)																
dark colored spot	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
dark color	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
enlargement	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
(Thymus)																
dark colored spot	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
dark color	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
dark colored area	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
small	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
(Lung)																
pale colored spot	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
dark colored spot	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
(Liver)																
yellowish	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
pale colored area	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
pale color	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
dark colored spot	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
dark color	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	11	11
accentuated lobular pattern	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
enlargement	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
small	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
diaphragmatic nodule	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	10	0	1	11
hemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
(Glandular stomach)																
pale color	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
dark colored area	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
(Spleen)																
dark color	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	11	11
enlargement	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	11	11
indistinct follicle	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
accessory spleen	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
(Pancreas)																
dark color	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11

-, Negative; ±, Slight; +, Positive

Table 18-4-2

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of macroscopic findings in Fo females (Total implantation loss)

Group Grade	Control				30 mg/kg				100 mg/kg				300 mg/kg			
	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total
(Kidney)																
pale colored spot	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
dark color	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	11	11
pale color in medulla	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	10	0	1	11
indistinct C-M junction	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
pale colored linear focus in cortex of cut surface	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
dark colored area in papilla	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
enlargement	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
cyst in medulla	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	10	0	1	11
(Urinary bladder)																
increase of urine	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
(Uterus)																
macerated fetus	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	11	0	0	11
(Skin)																
ulcer	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
(Hair)																
alopecia	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
(Adipose tissue)																
increase	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
decrease	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
necrosis	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11
(General condition)																
emaciation	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11

-, Negative; ±, Slight; +, Positive

Table 18-5-1

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of macroscopic findings in Fo females (Total litter loss)

Group Grade	Control				30 mg/kg				100 mg/kg				300 mg/kg			
	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total
(Submaxillary lymph node)																
dark colored spot	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
dark color	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
enlargement	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
(Thymus)																
dark colored spot	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
dark color	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
dark colored area	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
small	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	2	0	0	0	0
(Lung)																
pale colored spot	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
dark colored spot	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
(Liver)																
yellowish	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
pale colored area	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
pale color	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
dark colored spot	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
dark color	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	2	0	0	0	0
accentuated lobular pattern	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
enlargement	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
small	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
diaphragmatic nodule	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
hemorrhage	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
(Glandular stomach)																
pale color	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
dark colored area	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
(Spleen)																
dark color	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2	2	0	0	0	0
enlargement	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2	2	0	0	0	0
indistinct follicle	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
accessory spleen	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
(Pancreas)																
dark color	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0

-, Negative; ±, Slight; +, Positive

Table 18-5-2

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of macroscopic findings in Fo females (Total litter loss)

Group Grade	Control				30 mg/kg				100 mg/kg				300 mg/kg			
	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total
(Kidney)																
pale colored spot	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
dark color	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
pale color in medulla	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
indistinct C-M junction	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
pale colored linear focus																
in cortex of cut surface	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
dark colored area in papilla	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
enlargement	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
cyst in medulla	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
(Urinary bladder)																
increase of urine	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
(Uterus)																
macerated fetus	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
(Skin)																
ulcer	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
(Hair)																
alopecia	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
(Adipose tissue)																
increase	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
decrease	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
necrosis	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0
(General condition)																
emaciation	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	0

-, Negative; ±, Slight; +, Positive

Table 18-6-1

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of macroscopic findings in Fo females (Not copulated)

Group Grade	Control				30 mg/kg				100 mg/kg				300 mg/kg			
	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total
(Submaxillary lymph node)																
dark colored spot	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
dark color	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
enlargement	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
(Thymus)																
dark colored spot	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
dark color	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
dark colored area	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
small	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
(Lung)																
pale colored spot	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
dark colored spot	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
(Liver)																
yellowish	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
pale colored area	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
pale color	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
dark colored spot	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
dark color	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
accentuated lobular pattern	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
enlargement	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
small	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
diaphragmatic nodule	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
hemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
(Glandular stomach)																
pale color	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
dark colored area	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
(Spleen)																
dark color	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
enlargement	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
indistinct follicle	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
accessory spleen	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
(Pancreas)																
dark color	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0

-, Negative; ±, Slight; +, Positive

Table 18-6-2

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of macroscopic findings in Fo females (Not copulated)

Group Grade	Control				30 mg/kg				100 mg/kg				300 mg/kg			
	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total
(Kidney)																
pale colored spot	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
dark color	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
pale color in medulla	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
indistinct C-M junction	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
pale colored linear focus																
in cortex of cut surface	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
dark colored area in papilla	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
enlargement	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
cyst in medulla	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
(Urinary bladder)																
increase of urine	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
(Uterus)																
macerated fetus	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
(Skin)																
ulcer	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
(Hair)																
alopecia	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
(Adipose tissue)																
increase	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
decrease	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
necrosis	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
(General condition)																
emaciation	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0

-, Negative; ±, Slight; +, Positive

Table 19

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test for m-Toluidine in rats

Absolute and relative organ weight of F₀ males ; Mean±S.D. (N)

Compounds		Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)		0	30	100	300
Final body weight	(g)	511.2 ± 60.4 (13)	509.2 ± 47.5 (13)	500.8 ± 55.2 (13)	467.6 ± 42.2 (13)
Liver	(g)	19.46 ± 3.08 ^{a)} (13) 3.79 ± 0.26 ^{b)}	19.91 ± 2.59 (13) 3.90 ± 0.22	19.44 ± 3.08 (13) 3.87 ± 0.26	17.98 ± 2.24 (13) 3.84 ± 0.23
Kidneys	(g)	3.05 ± 0.22 (13) 0.60 ± 0.06	3.03 ± 0.35 (13) 0.60 ± 0.04	2.88 ± 0.33 (13) 0.57 ± 0.04	3.09 ± 0.30 (13) 0.66 ± 0.07*
Thymus	(mg)	406.1 ± 128.7 (13) 78.4 ± 22.5	396.0 ± 96.1 (13) 78.0 ± 18.6	390.2 ± 110.2 (13) 77.6 ± 18.5	314.2 ± 61.1 (13) 67.1 ± 10.8
Testis	(g)	3.21 ± 0.31 (13) 0.63 ± 0.07	3.06 ± 0.18 (13) 0.60 ± 0.07	3.11 ± 0.23 (13) 0.63 ± 0.07	3.21 ± 0.26 (13) 0.69 ± 0.07
Epididymis	(g)	1.17 ± 0.09 (13) 0.23 ± 0.02	1.18 ± 0.12 (13) 0.23 ± 0.02	1.12 ± 0.09 (13) 0.22 ± 0.02	1.11 ± 0.09 (13) 0.24 ± 0.02

a) : Absolute weight

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

Vehicle control : Corn oil

* : Significant difference from control, p<0.05

Table 20

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test for m-Toluidine in rats

Absolute and relative organ weight of F₀ females ; Mean±S.D. (N)

Compounds		Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)		0	30	100	300
Final body weight	(g)	321.2 ± 25.7 (11)	325.3 ± 28.8 (10)	319.1 ± 33.1 (6)	c)
Liver	(g)	13.41 ± 1.43 ^{a)} (11)	13.45 ± 1.15 (10)	13.60 ± 1.97 (6)	
		4.17 ± 0.25 ^{b)}	4.15 ± 0.27	4.26 ± 0.35	
Kidneys	(g)	2.13 ± 0.24 (11)	2.00 ± 0.15 (10)	2.05 ± 0.20 (6)	
		0.66 ± 0.08	0.61 ± 0.05	0.65 ± 0.07	
Thymus	(mg)	147.1 ± 61.9 (11)	134.4 ± 73.9 (10)	180.6 ± 85.5 (6)	
		45.2 ± 17.6	40.9 ± 20.1	56.0 ± 26.0	

a): Absolute weight

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

c): All litters showed total implantation loss

Vehicle control : Corn oil

Table 21

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test for m-Toluidine in rats

Absolute and relative organ weight of F₀ females ; Organ weight of animals which sacrificed on the way of test period

Origin of dissection	Dose groups (mg/kg)	Animal no.	Final body weight (g)	Liver		Kidneys		Thymus	
				Absolute (g)	Relative	Absolute (g)	Relative	Absolute (mg)	Relative
Not copulated	100	FB03006	321.8	13.97	4.34	2.30	0.71	393.8	122.4
Not pregnant	Vehicle control ^{a)}	FB01001 ^{b)}	338.2	10.75	3.18	1.96	0.58	368.7	109.0
		FB01006	365.8	14.35	3.92	2.32	0.63	288.5	78.9
	30	FB02006	328.9	12.37	3.76	1.80	0.55	353.4	107.4
	100	FB03002	301.7	11.61	3.85	1.92	0.64	268.5	89.0
		FB03007	297.0	11.15	3.75	1.74	0.59	294.5	99.2
	300	FB04001	288.3	12.09	4.19	2.05	0.71	359.1	124.6
		FB04004	303.4	13.50	4.45	2.32	0.76	383.2	126.3
Total implantation loss									
100		FB03003	304.4	12.83	4.21	1.79	0.59	264.1	86.8
		FB03012	319.6	12.59	3.94	1.93	0.60	221.8	69.4
300		FB04002	337.4	14.21	4.21	2.37	0.70	401.8	119.1
		FB04003	319.9	13.34	4.17	2.05	0.64	273.2	85.4
		FB04005	287.9	13.29	4.62	2.05	0.71	369.8	128.4
		FB04006	329.4	14.26	4.33	2.52	0.77	298.1	90.5
		FB04007	294.6	13.80	4.68	2.03	0.69	323.7	109.9
		FB04008	304.0	11.82	3.89	2.34	0.77	262.0	86.2
		FB04009	290.9	12.67	4.36	2.40	0.83	309.5	106.4
		FB04010	291.1	12.03	4.13	2.18	0.75	441.6	151.7
		FB04011	281.5	12.33	4.38	1.97	0.70	285.9	101.6
		FB04012	269.2	11.63	4.32	2.18	0.81	272.0	101.0
		FB04013	295.7	11.63	3.93	2.97	1.00	213.0	72.0
Total litter loss									
30		FB02001	288.7	12.49	4.33	2.03	0.70	61.2	21.2
100		FB03008	286.6	11.70	4.08	1.84	0.64	92.3	32.2
		FB03010	268.9	12.20	4.54	2.28	0.85	57.9	21.5

Relative: g or mg per 100g body weight

a) Vehicle control: Corn oil

b) Identification no. : F₀ code = sex- course- group no.- individual no.

Table 22-1

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of histopathological findings in Fo males

Group Grade	Control					30 mg/kg					100 mg/kg					300 mg/kg				
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
(Brain)	[13]					[0]					[0]					[13]				
abnormality	13	0	0	0	0											13	0	0	0	0
(Liver)	[13]					[13]					[13]					[13]				
deposit of pigment																				
in Kupffer cell	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	0	9	4	0	0**	0	0	13	0	0**
extramedullary hematopoiesis	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	0	13	0	0	0**	0	0	13	0	0**
swelling of hepatocyte																				
in centrilobular zone	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	4	9	0	0	0**	1	12	0	0	0**
fatty change																				
in peripheral zone	2	6	4	1	0	3	6	3	1	0	8	3	2	0	0*	12	1	0	0	0**
microgranuloma	2	11	0	0	0	3	9	1	0	0	4	9	0	0	0	8	5	0	0	0
necrosis	12	0	1	0	0	12	0	1	0	0	13	0	0	0	0	12	0	0	1	0
infiltration of neutrophil	12	1	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	12	0	1	0	0
infiltration of lymphocyte	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	12	1	0	0	0
(Berlin blue stain of the liver)	[1]					[0]					[0]					[1]				
positive granule																				
in Kupffer cell	1	0	0	0	0											0	0	1	0	0
positive granule																				
in hepatocyte	1	0	0	0	0											1	0	0	0	0
(Thymus)	[12]					[0]					[0]					[13]				
involution	11	0	1	0	0											13	0	0	0	0
(Spleen)	[13]					[13]					[13]					[13]				
deposit of pigment	0	10	3	0	0	0	0	13	0	0**	0	0	13	0	0**	0	0	0	13	0**
extramedullary hematopoiesis	4	7	2	0	0	0	4	9	0	0**	0	0	13	0	0**	0	0	0	13	0**
congestion	13	0	0	0	0	12	1	0	0	0	0	0	3	10	0**	0	0	6	7	0**
atrophy of follicle	12	1	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0
(Berlin blue stain of the spleen)	[1]					[0]					[0]					[1]				
positive granule	0	0	1	0	0											0	0	0	1	0
(Heart)	[13]					[0]					[0]					[13]				
myocardial degeneration	12	1	0	0	0											13	0	0	0	0
myocardial fibrosis	11	2	0	0	0											13	0	0	0	0

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

[], Number of animals examined in this organ

Significantly different from control by Mann-Whitney U test, *p<0.05; **p<0.01

Table 22-2

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of histopathological findings in Fo males

Group Grade	Control					30 mg/kg					100 mg/kg					300 mg/kg				
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
(Kidney)	[13]					[13]					[13]					[13]				
deposit of pigment																				
in tubular epithelium	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	0	0	2	11	0**
eosinophilic droplet																				
in tubular epithelium	7	5	1	0	0	4	9	0	0	0	2	4	7	0	0*	0	0	1	12	0**
vacuolar degeneration																				
of tubular epithelium	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0
necrosis of																				
tubular epithelium	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0
regenerated tubule in cortex	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0
dilatation of tubule	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0
regenerated tubule in medulla	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	12	1	0	0	0
focus of atrophic tubule	8	4	1	0	0	4	9	0	0	0	6	6	0	1	0	8	5	0	0	0
eosinophilic body	8	0	2	3	0	8	0	3	2	0	2	0	3	8	0*	7	0	1	5	0
infiltration of lymphocyte	13	0	0	0	0	12	1	0	0	0	10	2	1	0	0	12	1	0	0	0
calcification	13	0	0	0	0	12	1	0	0	0	11	1	0	1	0	12	1	0	0	0
hyperplasia of																				
pelvic epithelium	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0
infiltration of neutrophil	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0
degeneration																				
in papillary interstitium	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	12	0	1	0	0
fine vacuolation in																				
in tubular epithelium	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0
(Berlin blue stain of the kidney)	[1]					[0]					[0]					[1]				
positive granule																				
in tubular epithelium	1	0	0	0	0											0	0	0	1	0
(Adrenal)	[13]					[0]					[0]					[13]				
abnormality	13	0	0	0	0											13	0	0	0	0
(Urinary bladder)	[13]					[13]					[13]					[13]				
focal hyperplasia																				
of epithelium	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0	11	2	0	0	0
infiltration of lymphocyte	12	1	0	0	0	12	1	0	0	0	13	0	0	0	0	9	4	0	0	0
(Testis)	[13]					[0]					[0]					[13]				
abnormality	13	0	0	0	0											13	0	0	0	0
(Epididymis)	[13]					[0]					[0]					[13]				
abnormality	13	0	0	0	0											13	0	0	0	0

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

[], Number of animals examined in this organ

Significantly different from control by Mann-Whitney U test, *p<0.05; **p<0.01

Table 23-1-1

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of histopathological findings in Fo females

Group Grade	Control					30 mg/kg					100 mg/kg					300 mg/kg				
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
(Brain)	[13]					[0]					[0]					[13]				
abnormality	13	0	0	0	0											13	0	0	0	0
(Liver)	[13]					[12]					[13]					[13]				
deposit of pigment																				
in Kupffer cell	13	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	5	8	0	0**	0	0	9	4	0**
extramedullary hematopoiesis	13	0	0	0	0	11	1	0	0	0	4	5	4	0	0**	0	5	8	0	0**
swelling of hepatocyte																				
in centrilobular zone	13	0	0	0	0	12	0	0	0	0	13	0	0	0	0	0	13	0	0	0**
fatty change																				
in peripheral zone	9	2	2	0	0	7	3	2	0	0	12	0	1	0	0	13	0	0	0	0
microgranuloma	9	4	0	0	0	7	5	0	0	0	9	4	0	0	0	10	3	0	0	0
necrosis	12	1	0	0	0	12	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0
infiltration of neutrophil	13	0	0	0	0	12	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0
infiltration of lymphocyte	13	0	0	0	0	12	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0
(Berlin blue stain of the liver)	[1]					[0]					[0]					[2]				
positive granule																				
in Kupffer cell	1	0	0	0	0											0	0	0	2	0
positive granule																				
in hepatocyte	1	0	0	0	0											0	1	1	0	0
(Thymus)	[13]					[0]					[0]					[13]				
involution	3	3	5	2	0											13	0	0	0	0**
(Spleen)	[13]					[12]					[13]					[13]				
deposit of pigment	0	3	10	0	0	0	0	10	2	0	0	0	10	3	0	0	0	1	12	0**
extramedullary hematopoiesis	2	1	10	0	0	0	0	5	7	0**	0	0	2	11	0**	0	0	0	8	5**
congestion	12	1	0	0	0	11	1	0	0	0	0	0	8	5	0**	0	1	7	5	0**
atrophy of follicle	13	0	0	0	0	12	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0
(Berlin blue stain of the spleen)	[1]					[0]					[0]					[1]				
positive granule	0	0	1	0	0											0	0	0	1	0
(Heart)	[13]					[0]					[0]					[13]				
myocardial degeneration	12	1	0	0	0											13	0	0	0	0
myocardial fibrosis	13	0	0	0	0											13	0	0	0	0

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

[], Number of animals examined in this organ

**p<0.01

Table 23-1-2

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of histopathological findings in Fo females

Group Grade	Control					30 mg/kg					100 mg/kg					300 mg/kg				
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
(Kidney)	[13]					[12]					[13]					[13]				
deposit of pigment																				
in tubular epithelium	13	0	0	0	0	12	0	0	0	0	13	0	0	0	0	0	0	0	13	0**
eosinophilic droplet																				
in tubular epithelium	13	0	0	0	0	12	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0
vacuolar degeneration																				
of tubular epithelium	13	0	0	0	0	11	0	0	1	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0
necrosis of																				
tubular epithelium	13	0	0	0	0	11	1	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0
regenerated tubule in cortex	13	0	0	0	0	11	0	1	0	0	12	0	1	0	0	9	1	2	1	0
dilatation of tubule	13	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	1	0	0	11	0	1	1	0
regenerated tubule in medulla	13	0	0	0	0	11	1	0	0	0	11	0	2	0	0	2	4	6	1	0**
focus of atrophic tubule	8	5	0	0	0	10	2	0	0	0	9	4	0	0	0	11	2	0	0	0
eosinophilic body	13	0	0	0	0	12	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0
infiltration of lymphocyte	13	0	0	0	0	12	0	0	0	0	13	0	0	0	0	12	1	0	0	0
calcification	13	0	0	0	0	10	1	1	0	0	12	0	1	0	0	9	1	2	1	0
hyperplasia of																				
pelvic epithelium	13	0	0	0	0	12	0	0	0	0	13	0	0	0	0	12	0	1	0	0
infiltration of neutrophil	13	0	0	0	0	12	0	0	0	0	13	0	0	0	0	11	2	0	0	0
degeneration																				
in papillary interstitium	13	0	0	0	0	12	0	0	0	0	13	0	0	0	0	13	0	0	0	0
fine vacuolation in																				
in tubular epithelium	11	0	2	0	0	10	0	2	0	0	11	1	1	0	0	13	0	0	0	0
(Berlin blue stain of the kidney)	[1]					[0]					[0]					[1]				
positive granule																				
in tubular epithelium	1	0	0	0	0											0	0	0	1	0
(Adrenal)	[13]					[0]					[0]					[13]				
abnormality	13	0	0	0	0											13	0	0	0	0
(Urinary bladder)	[13]					[0]					[0]					[13]				
focal hyperplasia																				
of epithelium	13	0	0	0	0											13	0	0	0	0
infiltration of lymphocyte	12	1	0	0	0											13	0	0	0	0
(Ovary)	[2]					[1]					[3]					[2]				
abnormality	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0

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

[], Number of animals examined in this organ

**p<0.01

Table 23-2-1

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of histopathological findings in Fo females (Subjected to autopsy on day 4 of lactation)

Group Grade	Control					30 mg/kg					100 mg/kg					300 mg/kg				
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
(Brain)	[11]					[0]					[0]					[0]				
abnormality	11	0	0	0	0															
(Liver)	[11]					[10]					[6]					[0]				
deposit of pigment																				
in Kupffer cell	11	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	3	3	0	0					
extramedullary hematopoiesis	11	0	0	0	0	9	1	0	0	0	1	4	1	0	0					
swelling of hepatocyte																				
in centrilobular zone	11	0	0	0	0	10	0	0	0	0	6	0	0	0	0					
fatty change																				
in peripheral zone	8	1	2	0	0	6	2	2	0	0	6	0	0	0	0					
microgranuloma	7	4	0	0	0	5	5	0	0	0	4	2	0	0	0					
necrosis	10	1	0	0	0	10	0	0	0	0	6	0	0	0	0					
infiltration of neutrophil	11	0	0	0	0	10	0	0	0	0	6	0	0	0	0					
infiltration of lymphocyte	11	0	0	0	0	10	0	0	0	0	6	0	0	0	0					
(Berlin blue stain of the liver)	[1]					[0]					[0]					[0]				
positive granule																				
in Kupffer cell	1	0	0	0	0															
positive granule																				
in hepatocyte	1	0	0	0	0															
(Thymus)	[11]					[0]					[0]					[0]				
involution	1	3	5	2	0															
(Spleen)	[11]					[10]					[6]					[0]				
deposit of pigment	0	3	8	0	0	0	0	9	1	0	0	0	6	0	0					
extramedullary hematopoiesis	1	0	10	0	0	0	0	4	6	0	0	0	0	6	0					
congestion	10	1	0	0	0	9	1	0	0	0	0	0	2	4	0					
atrophy of follicle	11	0	0	0	0	10	0	0	0	0	6	0	0	0	0					
(Berlin blue stain of the spleen)	[1]					[0]					[0]					[0]				
positive granule	0	0	1	0	0															
(Heart)	[11]					[0]					[0]					[0]				
myocardial degeneration	10	1	0	0	0															
myocardial fibrosis	11	0	0	0	0															

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

[], Number of animals examined in this organ

Table 23-2-2

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of histopathological findings in Fo females (Subjected to autopsy on day 4 of lactation)

Group Grade	Control					30 mg/kg					100 mg/kg					300 mg/kg				
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
(Kidney)	[11]					[10]					[6]					[0]				
deposit of pigment																				
in tubular epithelium	11	0	0	0	0	10	0	0	0	0	6	0	0	0	0					
eosinophilic droplet																				
in tubular epithelium	11	0	0	0	0	10	0	0	0	0	6	0	0	0	0					
vacuolar degeneration																				
of tubular epithelium	11	0	0	0	0	9	0	0	1	0	6	0	0	0	0					
necrosis of																				
tubular epithelium	11	0	0	0	0	9	1	0	0	0	6	0	0	0	0					
regenerated tubule in cortex	11	0	0	0	0	9	0	1	0	0	6	0	0	0	0					
dilatation of tubule	11	0	0	0	0	10	0	0	0	0	6	0	0	0	0					
regenerated tubule in medulla	11	0	0	0	0	10	0	0	0	0	5	0	1	0	0					
focus of atrophic tubule	8	3	0	0	0	9	1	0	0	0	5	1	0	0	0					
eosinophilic body	11	0	0	0	0	10	0	0	0	0	6	0	0	0	0					
infiltration of lymphocyte	11	0	0	0	0	10	0	0	0	0	6	0	0	0	0					
calcification	11	0	0	0	0	8	1	1	0	0	5	0	1	0	0					
hyperplasia of																				
pelvic epithelium	11	0	0	0	0	10	0	0	0	0	6	0	0	0	0					
infiltration of neutrophil	11	0	0	0	0	10	0	0	0	0	6	0	0	0	0					
degeneration																				
in papillary interstitium	11	0	0	0	0	10	0	0	0	0	6	0	0	0	0					
fine vacuolation in																				
in tubular epithelium	9	0	2	0	0	9	0	1	0	0	5	1	0	0	0					
(Berlin blue stain of the kidney)	[1]					[0]					[0]					[0]				
positive granule																				
in tubular epithelium	1	0	0	0	0															
(Adrenal)	[11]					[0]					[0]					[0]				
abnormality	11	0	0	0	0															
(Urinary bladder)	[11]					[0]					[0]					[0]				
focal hyperplasia																				
of epithelium	11	0	0	0	0															
infiltration of lymphocyte	10	1	0	0	0															
(Ovary)	[0]					[0]					[0]					[0]				
abnormality																				

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

[], Number of animals examined in this organ

Table 23-3-1

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of histopathological findings in Fo females (Not pregnant)

Group	Control					30 mg/kg					100 mg/kg					300 mg/kg				
Grade	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
(Brain)	[2]					[0]					[0]					[2]				
abnormality	2	0	0	0	0											2	0	0	0	0
(Liver)	[2]					[1]					[2]					[2]				
deposit of pigment																				
in Kupffer cell	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2	0	0
extramedullary hematopoiesis	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0
swelling of hepatocyte																				
in centrilobular zone	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0
fatty change																				
in peripheral zone	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0
microgranuloma	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0
necrosis	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0
infiltration of neutrophil	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0
infiltration of lymphocyte	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0
(Berlin blue stain of the liver)	[0]					[0]					[0]					[0]				
positive granule																				
in Kupffer cell																				
positive granule																				
in hepatocyte																				
(Thymus)	[2]					[0]					[0]					[2]				
involution	2	0	0	0	0											2	0	0	0	0
(Spleen)	[2]					[1]					[2]					[2]				
deposit of pigment	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	1	1	0
extramedullary hematopoiesis	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0
congestion	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0
atrophy of follicle	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0
(Berlin blue stain of the spleen)	[0]					[0]					[0]					[0]				
positive granule																				
(Heart)	[2]					[0]					[0]					[2]				
myocardial degeneration	2	0	0	0	0											2	0	0	0	0
myocardial fibrosis	2	0	0	0	0											2	0	0	0	0

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

[], Number of animals examined in this organ

Table 23-3-2

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of histopathological findings in Fo females (Not pregnant)

Group	Control					30 mg/kg					100 mg/kg					300 mg/kg				
Grade	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
(Kidney)	[2]					[1]					[2]					[2]				
deposit of pigment																				
in tubular epithelium	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0
eosinophilic droplet																				
in tubular epithelium	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0
vacuolar degeneration																				
of tubular epithelium	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0
necrosis of																				
tubular epithelium	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0
regenerated tubule in cortex	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0
dilatation of tubule	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0
regenerated tubule in medulla	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	1	0	0	0
focus of atrophic tubule	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0
eosinophilic body	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0
infiltration of lymphocyte	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0
calcification	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0
hyperplasia of																				
pelvic epithelium	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0
infiltration of neutrophil	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0
degeneration																				
in papillary interstitium	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0
fine vacuolation in																				
in tubular epithelium	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0
(Berlin blue stain of the kidney)	[0]					[0]					[0]					[0]				
positive granule																				
in tubular epithelium																				
(Adrenal)	[2]					[0]					[0]					[2]				
abnormality	2	0	0	0	0											2	0	0	0	0
(Urinary bladder)	[2]					[0]					[0]					[2]				
focal hyperplasia																				
of epithelium	2	0	0	0	0											2	0	0	0	0
infiltration of lymphocyte	2	0	0	0	0											2	0	0	0	0
(Ovary)	[2]					[1]					[2]					[2]				
abnormality	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0

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

[], Number of animals examined in this organ

Table 23-4-1

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of histopathological findings in Fo females (Total implantation loss)

Group Grade	Control					30 mg/kg					100 mg/kg					300 mg/kg				
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
(Brain)	[0]					[0]					[0]					[11]				
abnormality																11	0	0	0	0
(Liver)	[0]					[0]					[2]					[11]				
deposit of pigment																				
in Kupffer cell											0	0	2	0	0	0	0	7	4	0
extramedullary hematopoiesis											1	0	1	0	0	0	4	7	0	0
swelling of hepatocyte																				
in centrilobular zone											2	0	0	0	0	0	11	0	0	0
fatty change																				
in peripheral zone											2	0	0	0	0	11	0	0	0	0
microgranuloma											2	0	0	0	0	8	3	0	0	0
necrosis											2	0	0	0	0	11	0	0	0	0
infiltration of neutrophil											2	0	0	0	0	11	0	0	0	0
infiltration of lymphocyte											2	0	0	0	0	11	0	0	0	0
(Berlin blue stain of the liver)	[0]					[0]					[0]					[2]				
positive granule																				
in Kupffer cell																0	0	0	2	0
positive granule																0	1	1	0	0
in hepatocyte																				
(Thymus)	[0]					[0]					[0]					[11]				
involution																11	0	0	0	0
(Spleen)	[0]					[0]					[2]					[11]				
deposit of pigment											0	0	2	0	0	0	0	11	0	0
extramedullary hematopoiesis											0	0	1	1	0	0	0	6	5	0
congestion											0	0	1	1	0	0	1	7	3	0
atrophy of follicle											2	0	0	0	0	11	0	0	0	0
(Berlin blue stain of the spleen)	[0]					[0]					[0]					[1]				
positive granule																0	0	0	1	0
(Heart)	[0]					[0]					[0]					[11]				
myocardial degeneration																11	0	0	0	0
myocardial fibrosis																11	0	0	0	0

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

[], Number of animals examined in this organ

Table 23-4-2

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of histopathological findings in Fo females (Total implantation loss)

Group Grade	Control					30 mg/kg					100 mg/kg					300 mg/kg					
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	
(Kidney)	[0]					[0]					[2]					[11]					
deposit of pigment																					
in tubular epithelium											2	0	0	0	0		0	0	0	11	0
eosinophilic droplet																					
in tubular epithelium											2	0	0	0	0		11	0	0	0	0
vacuolar degeneration																					
of tubular epithelium											2	0	0	0	0		11	0	0	0	0
necrosis of																					
tubular epithelium											2	0	0	0	0		11	0	0	0	0
regenerated tubule in cortex											2	0	0	0	0		7	1	2	1	0
dilatation of tubule											2	0	0	0	0		9	0	1	1	0
regenerated tubule in medulla											2	0	0	0	0		1	3	6	1	0
focus of atrophic tubule											2	0	0	0	0		9	2	0	0	0
eosinophilic body											2	0	0	0	0		11	0	0	0	0
infiltration of lymphocyte											2	0	0	0	0		10	1	0	0	0
calcification											2	0	0	0	0		7	1	2	1	0
hyperplasia of																					
pelvic epithelium											2	0	0	0	0		10	0	1	0	0
infiltration of neutrophil											2	0	0	0	0		9	2	0	0	0
degeneration																					
in papillary interstitium											2	0	0	0	0		11	0	0	0	0
fine vacuolation in																					
in tubular epithelium											2	0	0	0	0		11	0	0	0	0
(Berlin blue stain of the kidney)	[0]					[0]					[0]					[1]					
positive granule																					
in tubular epithelium																	0	0	0	1	0
(Adrenal)	[0]					[0]					[0]					[11]					
abnormality																	11	0	0	0	0
(Urinary bladder)	[0]					[0]					[0]					[11]					
focal hyperplasia																					
of epithelium																	11	0	0	0	0
infiltration of lymphocyte																	11	0	0	0	0
(Ovary)	[0]					[0]					[0]					[0]					
abnormality																					

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

[], Number of animals examined in this organ

Table 23-5-1

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of histopathological findings in Fo females (Total litter loss)

Group Grade	Control					30 mg/kg					100 mg/kg					300 mg/kg				
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
(Brain)	[0]					[0]					[0]					[0]				
abnormality																				
(Liver)	[0]					[1]					[2]					[0]				
deposit of pigment																				
in Kupffer cell						1	0	0	0	0	0	0	2	0	0					
extramedullary hematopoiesis						1	0	0	0	0	0	0	2	0	0					
swelling of hepatocyte																				
in centrilobular zone						1	0	0	0	0	2	0	0	0	0					
fatty change																				
in peripheral zone						0	1	0	0	0	1	0	1	0	0					
microgranuloma						1	0	0	0	0	2	0	0	0	0					
necrosis						1	0	0	0	0	2	0	0	0	0					
infiltration of neutrophil						1	0	0	0	0	2	0	0	0	0					
infiltration of lymphocyte						1	0	0	0	0	2	0	0	0	0					
(Berlin blue stain of the liver)	[0]					[0]					[0]					[0]				
positive granule																				
in Kupffer cell																				
positive granule																				
in hepatocyte																				
(Thymus)	[0]					[0]					[0]					[0]				
involution																				
(Spleen)	[0]					[1]					[2]					[0]				
deposit of pigment						0	0	1	0	0	0	0	2	0	0					
extramedullary hematopoiesis						0	0	0	1	0	0	0	1	1	0					
congestion						1	0	0	0	0	0	0	2	0	0					
atrophy of follicle						1	0	0	0	0	2	0	0	0	0					
(Berlin blue stain of the spleen)	[0]					[0]					[0]					[0]				
positive granule																				
(Heart)	[0]					[0]					[0]					[0]				
myocardial degeneration																				
myocardial fibrosis																				

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

[], Number of animals examined in this organ

Table 23-5-2

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of histopathological findings in Fo females (Total litter loss)

Group Grade	Control					30 mg/kg					100 mg/kg					300 mg/kg				
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
(Kidney)	[0]					[1]					[2]					[0]				
deposit of pigment																				
in tubular epithelium						1	0	0	0	0	2	0	0	0	0					
eosinophilic droplet																				
in tubular epithelium						1	0	0	0	0	2	0	0	0	0					
vacuolar degeneration																				
of tubular epithelium						1	0	0	0	0	2	0	0	0	0					
necrosis of																				
tubular epithelium						1	0	0	0	0	2	0	0	0	0					
regenerated tubule in cortex						1	0	0	0	0	1	0	1	0	0					
dilatation of tubule						1	0	0	0	0	1	0	1	0	0					
regenerated tubule in medulla						0	1	0	0	0	1	0	1	0	0					
focus of atrophic tubule						1	0	0	0	0	1	1	0	0	0					
eosinophilic body						1	0	0	0	0	2	0	0	0	0					
infiltration of lymphocyte						1	0	0	0	0	2	0	0	0	0					
calcification						1	0	0	0	0	2	0	0	0	0					
hyperplasia of																				
pelvic epithelium						1	0	0	0	0	2	0	0	0	0					
infiltration of neutrophil						1	0	0	0	0	2	0	0	0	0					
degeneration																				
in papillary interstitium						1	0	0	0	0	2	0	0	0	0					
fine vacuolation in																				
in tubular epithelium						0	0	1	0	0	1	0	1	0	0					
(Berlin blue stain of the kidney)	[0]					[0]					[0]					[0]				
positive granule																				
in tubular epithelium																				
(Adrenal)	[0]					[0]					[0]					[0]				
abnormality																				
(Urinary bladder)	[0]					[0]					[0]					[0]				
focal hyperplasia																				
of epithelium																				
infiltration of lymphocyte																				
(Ovary)	[0]					[0]					[0]					[0]				
abnormality																				

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

[], Number of animals examined in this organ

Table 23-6-1

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of histopathological findings in Fo females (Not copulated)

Group Grade	Control					30 mg/kg					100 mg/kg					300 mg/kg				
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
(Brain)	[0]					[0]					[0]					[0]				
abnormality																				
(Liver)	[0]					[0]					[1]					[0]				
deposit of pigment																				
in Kupffer cell											0	1	0	0	0					
extramedullary hematopoiesis											1	0	0	0	0					
swelling of hepatocyte																				
in centrilobular zone											1	0	0	0	0					
fatty change																				
in peripheral zone											1	0	0	0	0					
microgranuloma											1	0	0	0	0					
necrosis											1	0	0	0	0					
infiltration of neutrophil											1	0	0	0	0					
infiltration of lymphocyte											1	0	0	0	0					
(Berlin blue stain of the liver)	[0]					[0]					[0]					[0]				
positive granule																				
in Kupffer cell																				
positive granule																				
in hepatocyte																				
(Thymus)	[0]					[0]					[0]					[0]				
involution																				
(Spleen)	[0]					[0]					[1]					[0]				
deposit of pigment											0	0	0	1	0					
extramedullary hematopoiesis											0	0	0	1	0					
congestion											0	0	1	0	0					
atrophy of follicle											1	0	0	0	0					
(Berlin blue stain of the spleen)	[0]					[0]					[0]					[0]				
positive granule																				
(Heart)	[0]					[0]					[0]					[0]				
myocardial degeneration																				
myocardial fibrosis																				

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

[], Number of animals examined in this organ

Table 23-6-2

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of m-Toluidine in rats

Summary of histopathological findings in Fo females (Not copulated)

Group Grade	Control					30 mg/kg					100 mg/kg					300 mg/kg				
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
(Kidney)	[0]					[0]					[1]					[0]				
deposit of pigment																				
in tubular epithelium											1	0	0	0	0					
eosinophilic droplet																				
in tubular epithelium											1	0	0	0	0					
vacuolar degeneration																				
of tubular epithelium											1	0	0	0	0					
necrosis of																				
tubular epithelium											1	0	0	0	0					
regenerated tubule in cortex											1	0	0	0	0					
dilatation of tubule											1	0	0	0	0					
regenerated tubule in medulla											1	0	0	0	0					
focus of atrophic tubule											0	1	0	0	0					
eosinophilic body											1	0	0	0	0					
infiltration of lymphocyte											1	0	0	0	0					
calcification											1	0	0	0	0					
hyperplasia of																				
pelvic epithelium											1	0	0	0	0					
infiltration of neutrophil											1	0	0	0	0					
degeneration																				
in papillary interstitium											1	0	0	0	0					
fine vacuolation in																				
in tubular epithelium											1	0	0	0	0					
(Berlin blue stain of the kidney)	[0]					[0]					[0]					[0]				
positive granule																				
in tubular epithelium																				
(Adrenal)	[0]					[0]					[0]					[0]				
abnormality																				
(Urinary bladder)	[0]					[0]					[0]					[0]				
focal hyperplasia																				
of epithelium																				
infiltration of lymphocyte																				
(Ovary)	[0]					[0]					[1]					[0]				
abnormality											1	0	0	0	0					

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

[], Number of animals examined in this organ

Table 24

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test for m-Toluidine in rats

Summary of reproductive performance

Compounds	Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)	0	30	100	300
Number of mated pairs	13	13	13	13
Number of copulated pairs	13	13	12	13
Copulation index A)	100.0	100.0	92.3	100.0
Number of pregnant animals	11	12	10	11
Fertility index B)	84.6	92.3	83.3	84.6
Pairing days until copulation Mean $\pm$ S.D.	2.6 $\pm$ 1.2	2.3 $\pm$ 1.4	2.2 $\pm$ 1.1	2.9 $\pm$ 1.5

A): Copulation index = (Number of copulated pairs / Number of mated pairs) $\times$ 100 ; %B): Fertility index = (Number of pregnant animals / Number of copulated pairs) $\times$ 100 ; %

Vehicle control: Corn oil

Table 25

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test for m-Toluidine in rats

Summary of development of F₁ pups up to day 4 of lactation; Mean $\pm$ S.D.

Compounds	Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)	0	30	100	300
Number of pregnant females	11	11 a)	10	11
Number of pregnant females with pups alive	11	11	8	0
Gestation index A)	100.0	100.0	80.0	0.0 **
Gestation length in days	22.8 $\pm$ 0.4 (11)	22.6 $\pm$ 0.5 (11)	22.4 $\pm$ 0.5 (8)	b)
Number of corpora lutea	21.2 $\pm$ 5.6 (11)	19.2 $\pm$ 5.2 (11)	18.2 $\pm$ 5.7 (10)	19.4 $\pm$ 4.6 (11)
Number of implantation sites	14.7 $\pm$ 4.5 (11)	14.6 $\pm$ 4.2 (11)	14.3 $\pm$ 5.5 (10)	14.3 $\pm$ 3.4 (11)
Implantation index B)	72.7 $\pm$ 26.7 (11)	78.1 $\pm$ 22.2 (11)	76.6 $\pm$ 27.3 (10)	75.7 $\pm$ 20.9 (11)
Day 0 of lactation				
Number of pups born	12.6 $\pm$ 3.6 (11)	13.2 $\pm$ 4.2 (11)	10.8 $\pm$ 7.2 (10)	0.0 $\pm$ 0.0 ** (11)
Delivery index C)	87.6 $\pm$ 10.4 (11)	89.3 $\pm$ 8.0 (11)	68.1 $\pm$ 41.1 (10)	0.0 $\pm$ 0.0 ** (11)
Number of pups alive	11.4 $\pm$ 3.4 (11)	11.1 $\pm$ 3.6 (11)	9.0 $\pm$ 6.3 (8)	
Birth index D)	80.8 $\pm$ 19.0 (11)	77.1 $\pm$ 16.1 (11)	58.1 $\pm$ 35.1 (8)	
Live birth index E)	91.4 $\pm$ 15.1 (11)	86.9 $\pm$ 18.0 (11)	70.7 $\pm$ 36.2 (8)	
Sex ratio F)	57.2 $\pm$ 14.7 (11)	53.1 $\pm$ 17.4 (11)	48.6 $\pm$ 14.3 (7)	
Day 4 of lactation				
Number of pups alive	11.2 $\pm$ 3.3 (11)	9.4 $\pm$ 4.9 (11)	8.3 $\pm$ 6.3 (7)	
Viability index G)	98.6 $\pm$ 3.1 (11)	82.6 $\pm$ 32.6 (11)	75.3 $\pm$ 38.7 (7)	

Parenthesis indicates the number of litters evaluated

A): Gestation index = (Number of pregnant females with pups alive / Number of pregnant females) $\times$ 100 ; %B): Implantation index = (Number of implantation sites / Number of corpora lutea) $\times$ 100 ; %C): Delivery index = (Number of pups born / Number of implantation sites) $\times$ 100 ; %D): Birth index = (Number of pups alive on Day 0 / Number of implantation sites) $\times$ 100 ; %E): Live birth index = (Number of pups alive on Day 0 / Number of pups born) $\times$ 100 ; %F): Sex ratio = (Number of male pups alive on Day 0 / Number of pups alive on Day 0) $\times$ 100 ; %G): Viability index = (Number of pups alive on Day 4 / Number of pups alive on Day 0) $\times$ 100 ; %

a): One female was excluded from data analysis because leakage of water from the water supply system in the lactation period

b): All litters showed total implantation loss

Vehicle control: Corn oil

**: Significant difference from control, $p < 0.01$

Table 26

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test for m-Toluidine in rats

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

Compounds	Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)	0	30	100	300
Day 0 (At birth)				
Live litter size	11.4 ± 3.4 (11)	11.1 ± 3.6 (11)	10.3 ± 5.5 (7)	a)
Male	6.5 ± 2.6	6.1 ± 3.0	5.0 ± 2.9	
Female	4.9 ± 2.1	5.0 ± 1.9	5.3 ± 2.8	
Pup weight in grams				
Male	7.1 ± 0.8	6.6 ± 1.2	6.0 ± 0.5	
Female	6.4 ± 0.5	6.1 ± 1.0	5.5 ± 0.6	
Day 4				
Live litter size	11.2 ± 3.3 (11)	10.3 ± 4.0 (10)	9.7 ± 5.7 (6)	
Male	6.3 ± 2.4	5.7 ± 3.2	5.0 ± 3.0	
Female	4.9 ± 2.1	4.6 ± 2.1	4.7 ± 2.8	
Pup weight in grams				
Male	11.2 ± 2.6	10.4 ± 3.3	8.9 ± 1.5	
Female	10.5 ± 2.2	10.0 ± 3.0	8.5 ± 1.6	

Parenthesis indicates the number of litters evaluated

a): All litters showed total implantation loss

Vehicle control: Corn oil

Table 27

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test for m-Toluidine in rats

Summary of morphological observation of pups

Compounds	Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)	0	30	100	300
No. of pups examined				
<u>External observation</u>	123	103	58	a)
<u>Visceral observation</u>	123	103	58	
No. of pups showing abnormalities				
<u>External abnormalities</u>	0	0	0	
<u>Visceral abnormalities</u>				
Major abnormalities	0	0	0	
Minor abnormalities	0	0	0	

a): All litters showed total implantation loss

Vehicle control : Corn oil

Table 28

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test for m-Toluidine in rats

Summary of morphological observation of F₁ dead pups

Compounds	Vehicle control	m-Toluidine	m-Toluidine	m-Toluidine
Dose groups (mg/kg)	0	30	100	300
No. of dead pups examined				
<u>External observation</u>	11	30	31	a)
<u>Visceral observation</u>	6	24	24	
No. of dead pups showing abnormalities				
<u>External abnormalities</u>	0	0	0	
<u>Visceral abnormalities</u>				
Major abnormalities	0	0	0	
Minor abnormalities	0	0	0	

a): All litters showed total implantation loss

Vehicle control : Corn oil