



BOZO RESEARCH  
CENTER INC.

原  
本

## 最 終 報 告 書

1,3-ジブロモプロパンのラット新生児における  
哺育期投与試験

B-4736

2004 年 4 月 12 日

株式会社 **ポリリサーチセンター**

|          |           |                        |
|----------|-----------|------------------------|
| 東京本部     | 〒151-0065 | 東京都渋谷区大山町36-7          |
| 本社・東京研究所 | 〒156-0042 | 東京都世田谷区羽根木1-3-11       |
| 御殿場研究所   | 〒412-0039 | 静岡県御殿場市かまど1284         |
| 函南研究所    | 〒419-0101 | 静岡県田方郡函南町桑原三本松1308-125 |

## 目 次

|                                      | 頁  |
|--------------------------------------|----|
| 目 次 .....                            | 1  |
| 要 約 .....                            | 10 |
| 緒 言 .....                            | 12 |
| 試験材料及び方法                             |    |
| 1. 被験物質及び媒体 .....                    | 13 |
| 1) 被験物質 .....                        | 13 |
| 2) 媒体 .....                          | 13 |
| 2. 被験液の調製 .....                      | 14 |
| 1) 被験液の調製方法 .....                    | 14 |
| 2) 調製頻度 .....                        | 14 |
| 3) 被験液の保存方法 .....                    | 14 |
| 4) 被験液の安定性 .....                     | 14 |
| 5) 被験液の濃度確認 .....                    | 14 |
| 3. 試験動物種及び系統の選択理由 .....              | 14 |
| 4. 試験動物 .....                        | 14 |
| 5. 飼育条件 .....                        | 15 |
| 6. 飼料、飲料水及び床敷中の混入物質の分析 .....         | 15 |
| 7. 動物の識別 .....                       | 15 |
| 8. 群分け .....                         | 16 |
| 9. 投与経路、投与回数、投与期間及び休薬期間とその選択理由 ..... | 17 |
| 10. 投与方法及びその選択理由 .....               | 17 |

|                     | 頁  |
|---------------------|----|
| 11. 投与量及び群構成 .....  | 17 |
| 12. 投与量の設定根拠 .....  | 18 |
| 13. 観察及び検査の方法 ..... | 19 |
| 1) 一般状態の観察 .....    | 19 |
| 2) 体重測定 .....       | 19 |
| 3) 摂餌量測定 .....      | 20 |
| 4) 分化観察 .....       | 20 |
| 5) 機能検査 .....       | 20 |
| 6) 尿検査 .....        | 21 |
| 7) 膣スメア検査 .....     | 21 |
| 8) 血液学検査 .....      | 21 |
| 9) 血液化学検査 .....     | 23 |
| 10) 病理学検査 .....     | 23 |
| (1) 剖検 .....        | 23 |
| (2) 器官重量 .....      | 24 |
| (3) 病理組織学検査 .....   | 24 |
| 14. 統計解析 .....      | 26 |

## 試験結果

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| 1. 一般状態及び死亡動物 .....                | 27 |
| 1) 投与期間 .....                      | 27 |
| 2) 休薬期間 .....                      | 27 |
| 2. 体重 .....                        | 27 |
| 1) 投与期間 .....                      | 27 |
| 2) 休薬期間 .....                      | 27 |
| 3. 摂餌量（休薬期間中のみ測定） .....            | 27 |
| 4. 分化観察 .....                      | 27 |
| 5. 機能検査 .....                      | 28 |
| 6. 尿検査（休薬第9週にのみ実施） .....           | 28 |
| 7. 膣スメア検査（休薬第6週及び休薬第8～9週に実施） ..... | 28 |

|                    | 頁  |
|--------------------|----|
| 8. 血液学検査 .....     | 28 |
| 1) 投与期間終了時検査 ..... | 28 |
| 2) 休薬期間終了時検査 ..... | 28 |
| 9. 血液化学検査 .....    | 29 |
| 1) 投与期間終了時検査 ..... | 29 |
| 2) 休薬期間終了時検査 ..... | 29 |
| 10. 器官重量 .....     | 29 |
| 1) 投与期間終了時検査 ..... | 29 |
| 2) 休薬期間終了時検査 ..... | 29 |
| 11. 剖検 .....       | 30 |
| 1) 投与期間終了時検査 ..... | 30 |
| 2) 休薬期間終了時検査 ..... | 30 |
| 12. 病理組織学検査 .....  | 30 |
| 1) 投与期間終了時検査 ..... | 30 |
| 2) 休薬期間終了時検査 ..... | 31 |
| 考    察 .....       | 32 |
| 文    献 .....       | 34 |

## Figures and Tables

Fig. 1、 2      Body weight

Fig. 3、 4      Food consumption

|                   |                                     |
|-------------------|-------------------------------------|
| Table 1-1         | Clinical signs (Dead animal)        |
| Table 1-2 、 1-3   | Clinical signs                      |
| Table 2-1 、 2-2   | Body weight                         |
| Table 3-1 、 3-2   | Food consumption                    |
| Table 4           | External differentiation            |
| Table 5           | Functional examination              |
| Table 6-1 ~6-4    | Urinalysis                          |
| Table 7-1 、 7-2   | Estrous cycle                       |
| Table 8-1 ~8-4    | Hematological findings              |
| Table 9-1 ~9-4    | Blood chemical findings             |
| Table 10-1 ~10-8  | Absolute and relative organ weights |
| Table 11-1 、 11-2 | Gross pathological findings         |
| Table 12-1 ~12-3  | Histopathological findings          |

## 要 約

1,3-ジブロモプロパンの反復経口投与時の毒性とその休薬性を新生児ラットを用いて検討した。投与量は 0（トウモロコシ油）、10、50 及び 150 mg/kg/日とし、1 群雌雄各 12 匹の Sprague-Dawley 系 SPF ラット〔Crj:CD(SD)IGS〕に生後 4 日から離乳時までの 18 日間反復経口投与した。その後、各群雌雄の半数例（1 群雌雄各 6 匹）については 9 週間休薬させ、回復性についても検討した。その結果、以下の知見を得た。

### 1. 一般状態

投与期間及び休薬期間を通じて被験物質投与によると考えられる一般状態の変化及び死亡は認められなかった。

### 2. 体重

150 mg/kg 投与群では、雌雄ともに投与期間中の体重に増加抑制がみられた。

### 3. 摂餌量（休薬期間中のみ測定）

各投与群の雌雄ともに、被験物質投与の影響は認められなかった。

### 4. 分化観察

腹部毛生、切歯萌出、眼瞼開裂、腔開口及び陰茎亀頭包皮分離の身体発育分化に被験物質投与の影響はみられなかった。

### 5. 機能検査

瞳孔反射、角膜反射、正向反射、空中正向反射及び耳介反射（Preyer 反射）に被験物質投与の影響はみられなかった。

### 6. 尿検査（休薬第 9 週にのみ実施）

各投与群の雌雄ともに、いずれの検査項目にも被験物質投与の影響は認められなかった。

### 7. 膣スメア検査（休薬第 6 週及び休薬第 8～9 週に実施）

各投与群ともに、発情期像発現回数及び性周期に被験物質投与の影響は認められなかった。

## 8. 血液学検査

150 mg/kg 投与群の雄に血小板数の低値がみられた。

## 9. 血液化学検査

150 mg/kg 投与群では、雄に $\gamma$ -GTP 活性、雌に総ビリルビンの高値がみられた。

## 10. 器官重量

肝臓の絶対及び相対重量の高値が 50 mg/kg 投与群の雄及び 150 mg/kg 投与群の雌雄に、相対重量の高値が 10 及び 50 mg/kg 投与群の雌に認められた。また、下垂体の絶対及び相対重量の高値が各投与群の雄に、副腎の絶対及び相対重量の低値が 150 mg/kg 投与群の雌にみられた。

## 11. 剖検所見

いずれの動物にも頭部、胸部及び腹部の器官・組織に肉眼的異常は認められなかった。

## 12. 病理組織学検査

150 mg/kg 投与群の雌雄に、小葉中心性の肝細胞肥大（肥大した肝細胞の胞体はスリガラス様を呈する）及び単細胞壊死が認められた。

## 13. 回復性

150 mg/kg 投与群の雌に、副腎の相対重量の低値が引続きみられた。その他の変化はすべて消失し、回復性が認められた。

以上の如く、1,3-ジプロモプロパンの 150 mg/kg 投与により体重増加抑制、血小板数の低値、 $\gamma$ -GTP 活性の高値、下垂体重量の高値、副腎重量の低値、肝臓に重量の高値と小葉中心性の肝細胞肥大及び単細胞壊死がみられた。10 及び 50 mg/kg 投与群では下垂体及び肝臓重量の高値がみられた。したがって、本試験条件下における 1,3-ジプロモプロパンの無影響量 (NOEL) は 10 mg/kg/日以下と推定された。

## 緒 言

厚生労働省医薬局審査管理課 化学物質安全対策室の依頼により、1,3-ジブロモプロパンの安全性評価の一環として、新生児ラットを用いて生後 4 日から離乳時までの 18 日間反復経口投与し、その後 9 週間休薬させる哺育期投与試験を実施したのでその成績を報告する。なお、本試験は以下の基準及びガイドラインなどに遵守又は準拠し、実施した。



## 試験材料及び方法

### 1. 被験物質及び媒体

#### 1) 被験物質

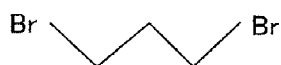
1,3-ジブロモプロパンは、厚生労働省医薬局審査管理課 化学物質安全対策室から提供された。使用した被験物質のロット番号及び性状などを以下に示す。

製 造 者 :

名 称 : 1,3-ジブロモプロパン [1,3-dibromopropane]

CAS 番 号 : 109-64-8

構造式又は示性式:



ロット番号 :

純 度 : 99.8%

性 状 : 無色透明の液体

分 子 量 : 201.89

比 重 : 1.9818

融 点 : -36.2℃

沸 点 : 165℃

安 定 性 : 投与期間終了後の残余の被験物質を用いて で分析した結果、品質に問題はなく、投与期間中は安定であった。

保 存 方 法 : 室温（実測値 15℃～26℃）・遮光・気密

保 存 場 所 : 御殿場研究所 被験物質保存室及び第2研究棟4階被験物質調製室

なお、被験物質約5gを保存試料として御殿場研究所 資料保存施設に保存し、動物試験終了後の残余の被験物質はすべて に返却した。

#### 2) 媒体

名 称 : トウモロコシ油

メ ー カ ー : ナカライテクス株式会社

ロット番号 : VIT5920

保存方法：室温（実測値 15～23℃）

保存場所：御殿場研究所 第2研究棟4階被験物質調製室

## 2. 被験液の調製

### 1) 被験液の調製方法

最高用量群液を調製するのに必要量の被験物質をメスピペットで採取（被験物質の比重 1.9818 を考慮）し、メスシリンダーに移し、これに媒体を加えて規定量にメスアップ後、十分転倒混和した。中用量群液は高用量群液を、低用量群液は中用量群液をそれぞれ媒体で希釈し、調製した。

### 2) 調製頻度

最大7日分を一括して調製した。

### 3) 被験液の保存方法

ポリ製遮光瓶に入れて冷蔵（実測値 3℃～7.5℃）・気密保存した。

### 4) 被験液の安定性

1,3-ジプロモプロパンの2及び150 mg/mL濃度の被験液（媒体：トウモロコシ油）は、気密・遮光容器に入れて冷蔵（約4℃）8日後、室温24時間保存で安定であることが株式会社ボゾリサーチセンターで確認されている（Attached data 1）。

### 5) 被験液の濃度確認

投与開始前（初回投与に使用）及び投与12日に調製（投与13日から投与に使用）した各濃度の被験液について株式会社ボゾリサーチセンターでガスクロマトグラフィー（GC）法により分析した。その結果、各濃度液ともに表示値に対する割合は98.7～101.3%であり、いずれも許容範囲（表示値±10%）内であった（Attached data 2、3）。

## 3. 試験動物種及び系統の選択理由

毒性試験法ガイドラインによりラットを用いた試験が必要とされている。この試験に使用される系統のラットは特性がよく知られ、背景資料が豊富であることから選択した。

## 4. 試験動物

Sprague-Dawley系SPFラット〔Crj:CD(SD)IGS 日本チャールス・リバー株式会社、厚木飼育センター〕の雌20匹を妊娠14日で入手し、当所で分娩させた外表異常のない健康な生後4日齢（分娩日を生後0日として起算）の新生児を使用した。投与開始時の体重は雄で11.5～

14.0 g (平均値：12.8 g)、雌で 10.3～12.9 g (平均値：11.7 g) であり、いずれも平均値±20% 以内であった。群分け後の余剰動物は投与開始日にエーテル深麻酔により安楽死させた。

## 5. 飼育条件

動物は、温度 21～24℃、相対湿度 26～50%、換気回数 1 時間 10～15 回及び照明 1 日 12 時間 (07:00～19:00) の飼育室 (913 号室) で飼育した。母動物及び新生児は、離乳時<sup>注1)</sup> までは床敷 (ホワイトフレーク：日本チャールス・リバー株式会社) を入れたプラスチック製エコネージ (W 340 × D 450 × H 185 mm：日本クレア株式会社) に母動物単位で収容し、固形飼料 (放射線滅菌 CRF-1：オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号：010803、010905、011105) 及び飲料水 (御殿場市営水道水：給水ビン使用) を自由に摂取させた。離乳後の新生児はブラケット式金属製網ケージ (W 254 × D 350 × H 170 mm：リードエンジニアリング株式会社) に個別に収容し、固形飼料 (放射線滅菌 CRF-1：オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号：011105、020115、020206) 及び飲料水 (御殿場市営水道水：自動給水装置使用) を自由に摂取させて飼育した。

<sup>注1)</sup>：離乳は生後 21 日 (投与 18 日) の投与、一般状態の観察及び機能検査終了後に行った。

## 6. 飼料、飲料水及び床敷中の混入物質の分析

飼料、飲料水及び床敷中の混入物質の分析に関する報告書を下記の施設から入手し、試験成績に影響のないことを確認した。当該報告書は生データ中に保存した。

供試飼料ロットについての分析報告書 (財団法人 日本食品分析センター、供試全ロット)  
水道法に準拠する水質の分析報告書 (財団法人 静岡県生活科学検査センター、年 4 回)  
床敷についての分析報告書 (財団法人 日本食品分析センター、年 6 回)

## 7. 動物の識別

入荷時の母動物には小動物用耳標をつけた。新生児については、群分け時に母動物単位で四肢に入墨を行い、補助識別として背部皮膚に油性インクを塗布した。また、新生児には群分け後、性別及び用量ごと (対照群、低、中及び高用量の順) に 1 から始まる 4 桁の番号 [1000 の位は群、100 の位は性 (0 番を雄、1 番を雌) 及び 10 と 1 の位は個体番号] をつけた。母動物は、哺育する新生児の個体番号を動物番号とした (1 番の新生児を哺育する母動物の個体番号は 1 番となる)。投与期間中は各飼育ケージに試験番号、投与経路、投与量、母動物番号、母動物の耳標番号、新生児の動物番号、性、個体識別表示 (四肢への入墨の位置及び油性イン

クの色調)及び剖検予定日を明記したケージラベルを付けた。個別飼育後(離乳後)の休薬群の動物については、個別飼育時に小動物用耳標を付けた。各飼育ケージには試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号及び剖検予定日を明記したケージラベルを付けた。

## 8. 群分け

母動物については、入荷後の一般状態に異常がなく、分娩後の健康状態及び哺育状態の良好な12匹を選択した。第4項に示した手順で選択した同一出生日の新生児を、生後3日に雌雄別にプールし、同日の体重により層別化した。その後、各群の平均体重がほぼ均一となるように単一層(雄:10.0~10.9 g、雌:9.0~9.9 g)から無作為抽出法により雄4例、雌4例を選択して1母動物当たり8匹を前述の12母動物に割り付けた。割り付け後の動物番号を表1.に示した。また、投与期間中に死亡が発生した場合の哺育数調整用動物として1母動物(新生児:雌雄各4例)を別に設けた。哺育用母動物(12例)及び哺育数調整用動物(母動物及び新生児)は投与期間終了時剖検日にエーテル深麻酔により安楽死させた。

表1.動物番号表

投与期間終了時剖検動物

| 母動物番号   |      | 1    |      | 2    |      | 3    |      | 4    |      | 5    |      | 6    |      |
|---------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 新生児群/性別 |      | 雄    | 雌    | 雄    | 雌    | 雄    | 雌    | 雄    | 雌    | 雄    | 雌    | 雄    | 雌    |
| 新生児動物番号 | 対照群  | 1001 | 1101 | 1002 | 1102 | 1003 | 1103 | 1004 | 1104 | 1005 | 1105 | 1006 | 1106 |
|         | 低用量群 | 2001 | 2101 | 2002 | 2102 | 2003 | 2103 | 2004 | 2104 | 2005 | 2105 | 2006 | 2106 |
|         | 中用量群 | 3001 | 3101 | 3002 | 3102 | 3003 | 3103 | 3004 | 3104 | 3005 | 3105 | 3006 | 3106 |
|         | 高用量群 | 4001 | 4101 | 4002 | 4102 | 4003 | 4103 | 4004 | 4104 | 4005 | 4105 | 4006 | 4106 |

## 休薬期間終了時剖検動物

| 母動物番号   |      | 7    |      | 8    |      | 9    |      | 10   |      | 11   |      | 12   |      |
|---------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 新生児群／性別 |      | 雄    | 雌    | 雄    | 雌    | 雄    | 雌    | 雄    | 雌    | 雄    | 雌    | 雄    | 雌    |
| 新生児動物番号 | 対照群  | 1007 | 1107 | 1008 | 1108 | 1009 | 1109 | 1010 | 1110 | 1011 | 1111 | 1012 | 1112 |
|         | 低用量群 | 2007 | 2107 | 2008 | 2108 | 2009 | 2109 | 2010 | 2110 | 2011 | 2111 | 2012 | 2112 |
|         | 中用量群 | 3007 | 3107 | 3008 | 3108 | 3009 | 3109 | 3010 | 3110 | 3011 | 3111 | 3012 | 3112 |
|         | 高用量群 | 4007 | 4107 | 4008 | 4108 | 4009 | 4109 | 4010 | 4110 | 4011 | 4111 | 4012 | 4112 |

## 9. 投与経路、投与回数、投与期間及び休薬期間とその選択理由

投与経路はヒトへの暴露経路として予想される経口を選択した。投与期間は生後4日から21日まで（18日間）とした。また、投与回数は反復投与試験で一般的に行われている1日1回（7回/週）とした。休薬期間は9週間とした。

## 10. 投与方法及びその選択理由

投与容量は5 mL/kg 体重とし、胃ゾンデを用いて1日1回（08：34～12：14の間）強制経口投与した。対照群には媒体（トウモロコシ油）を同様に投与した。投与は母動物単位で行った。個体ごとの投与液量は最新の体重を基準に算出した。

## 11. 投与量及び群構成

投与量は150、50及び10 mg/kgの3用量とし、対照群を加え4群構成とした。1群当たりの動物は投与期間終了時に剖検する群に雌雄各6匹、9週間の休薬期間終了時に剖検する群に雌雄各6匹の計12匹とした。群構成表を表2.に示した。

表2. 群構成表

| 試験群  | 投与量<br>(mg/kg) | 濃 度<br>(mg/mL) | 投与容量<br>(mL/kg) | 性 | 投与期間終了時剖検群 |           | 休薬期間終了時剖検群 |           |
|------|----------------|----------------|-----------------|---|------------|-----------|------------|-----------|
|      |                |                |                 |   | 動物数        | 動物番号      | 動物数        | 動物番号      |
| 対照群  | 0              | 0              | 5               | 雄 | 6          | 1001～1006 | 6          | 1007～1012 |
|      |                |                |                 | 雌 | 6          | 1101～1106 | 6          | 1107～1112 |
| 低用量群 | 10             | 2              | 5               | 雄 | 6          | 2001～2006 | 6          | 2007～2012 |
|      |                |                |                 | 雌 | 6          | 2101～2106 | 6          | 2107～2112 |
| 中用量群 | 50             | 10             | 5               | 雄 | 6          | 3001～3006 | 6          | 3007～3012 |
|      |                |                |                 | 雌 | 6          | 3101～3106 | 6          | 3107～3112 |
| 高用量群 | 150            | 30             | 5               | 雄 | 6          | 4001～4006 | 6          | 4007～4012 |
|      |                |                |                 | 雌 | 6          | 4101～4106 | 6          | 4107～4112 |

## 12. 投与量の設定根拠

投与量は、1,3-ジブロモプロパンのラット新生児における哺育期投与試験（予備試験）<sup>1)</sup>の結果を参考に決定した。すなわち 1,3-ジブロモプロパンの 10、30、100 及び 200 mg/kg を 1 群雌雄各 5 匹の新生児ラットに反復経口投与（生後 4 日から 20 日）したところ、200 mg/kg 投与群の雌雄各 2 例が死亡した。また、200 mg/kg 投与群では、雌雄に体重増加抑制と肝臓の相対重量の増加、雌に総コレステロールの増加が認められた。100 mg/kg 投与群でも肝臓重量の増加（雄：絶対及び相対重量、雌：相対重量）がみられた。30 及び 10 mg/kg 投与群では、被験物質投与の影響はみられなかった。これらのことから、本試験の高用量は死亡が発現した 200 mg/kg と肝臓重量に変化のみられた 100 mg/kg との間である 150 mg/kg とし、以下 50 及び 10 mg/kg を中及び低用量とした。

### 13. 観察及び検査の方法

投与開始前、投与期間及び休薬期間中、表 3. に示す項目について、それぞれ記載された時期に観察及び検査を実施する。試験日の起算に関しては下記の通りとした。

|                  |                                      |
|------------------|--------------------------------------|
| 分娩日              | : 生後 0 日                             |
| 投与開始日            | : 投与第 1 日 (day 1 of administration)  |
| 投与 1 から投与 7 日    | : 投与第 1 週 (week 1 of administration) |
| 休薬開始日 (投与終了日の翌日) |                                      |
|                  | : 休薬第 1 日 (day 1 of recovery)        |
| 休薬 1～休薬 7 日      | : 休薬第 1 週 (week 1 of recovery)       |

表 3. 観察及び検査 (生前検査) の項目及び実施時期など

| 項 目    | 実施時期又は頻度                                                                                                                                                                                            |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一般状態観察 | 検疫・馴化期間中: 母動物の一般状態及び哺育児数並びに新生児の一般状態 1 回/日<br>投与期間中の新生児: 投与前、投与直後及び 2 時間後 (土及び休日は投与前と投与直後)、母動物: 1 回/日<br>休薬期間中の新生児: 1 回/日 (午前中)                                                                      |
| 体重測定   | 新生児: 投与期間中; 投与 1、4、8、11、14 及び 18 日の投与前と剖検日<br>休薬期間中; 休薬 1 及び 7 日、その後は 1 回/週及び剖検日                                                                                                                    |
| 分化観察   | 腹部毛生 (投与 4 及び 8 日 [生後 7 及び 11 日])<br>切歯萌出 (投与 8 及び 11 日 [生後 11 及び 14 日])<br>眼瞼開裂 (投与 11 及び 14 日 [生後 14 及び 17 日])<br>腔開口 (休薬 14 及び 21 日 [生後 35 及び 42 日])<br>陰茎龟头包皮分離 (休薬 21 及び 28 日 [生後 42 及び 49 日]) |
| 機能検査   | 投与 18 日 (午後)                                                                                                                                                                                        |
| 摂餌量測定  | 新生児: 休薬期間中 2 回/週                                                                                                                                                                                    |
| 尿検査    | 休薬最終週 (休薬 9 週: 休薬 57～58 日)                                                                                                                                                                          |
| 腔スミア検査 | 休薬 6 週 (休薬 36～42 日の間) 及び休薬 8～9 週 (休薬 50～63 日の間)、1 日 1 回採取 (午前中)                                                                                                                                     |

#### 1) 一般状態の観察

全新生児について、投与期間中は毎日 3 回 (投与前、投与直後及び投与 2 時間後、ただし、土曜日及び休日は投与前、投与直後の 2 回)、休薬期間中は毎日 1 回 (午前中) 体外表、栄養状態、姿勢、行動及び排泄物の異常などの一般状態を観察した。死亡動物は発見後、速やかに剖検した。母動物については、一般状態及び哺育状態を 1 日 1 回 (新生児の投与前) に観察したが、いずれも良好であり、本試験の評価から除外した。

#### 2) 体重測定

全新生児について測定した。

投与期間中は投与 1、4、8、11、14 及び 18 日（生後 4、7、11、14、17 及び 21 日）の投与前に測定した。休薬期間中は休薬 1 及び 7 日に、その後は 7 日ごとに週 1 回測定した。測定は 08:34～10:58 の間に行った。また、相対器官重量算出のため、剖検日にも約 16 時間絶食後の体重を測定した。

### 3) 摂餌量測定

休薬期間中の全新生児について測定した。

休薬第 1 週は休薬 1 日から 3 日と休薬 3 日から 7 日までの 2 ないし 4 日間の累積摂取量を、その後は 3～4 日ごとに 3 ないし 4 日間の累積摂取量を測定（08:25～11:15 の間）して、1 匹 1 日量を算出した。

### 4) 分化観察

全新生児について腹部毛生を投与 4 及び 8 日（生後 7 及び 11 日）に、切歯萌出を投与 8 及び 11 日（生後 11 及び 14 日）に、眼瞼開裂を投与 11 及び 14 日（生後 14 及び 17 日）に、脰開口を休薬 14 及び 21 日（生後 35 及び 42 日）に、陰茎亀頭包皮分離を休薬 21 及び 28 日（生後 42 及び 49 日）に観察した。

### 5) 機能検査

全新生児について投与 18 日（最終回投与後）に瞳孔反射、角膜反射、正向反射、空中正向反射及び耳介反射（Preyer 反射）を観察した。



## 6) 尿検査

休薬最終週（休薬 57～58 日）に全新生児について検査を行った。

全新生児を、個別に採尿器をセットしたケージに収容し、絶食・自由摂水下で 4 時間尿を採取した。その後、自由摂食・自由摂水下で 20 時間尿を採取した。得られた尿を用いて、**表 4.**に示した項目について検査した。尿量については 4 時間尿と 20 時間尿をそれぞれ測定し、合算した。

**表 4. 尿検査の項目、測定法及び使用機器など**

| 1) 4 時間尿についての検査                               |                                                 | 2) 20 時間尿についての検査 |                                      |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------|
| 検査項目                                          | 測定方法                                            | 検査項目             | 測定方法                                 |
| pH                                            | オンションステックス-7EA 試験紙 <sup>a)</sup><br>(アークレイ株式会社) | 尿量 (20 時間量)      | 容量測定 (単位: mL)                        |
| たん白質                                          |                                                 | 浸透圧              | 氷点降下法 <sup>b)</sup><br>(単位: mOsm/kg) |
| ケトン体                                          |                                                 |                  |                                      |
| グルコース                                         |                                                 |                  |                                      |
| 潜血                                            |                                                 |                  |                                      |
| ビリルビン                                         |                                                 |                  |                                      |
| ウロビリノーゲン                                      |                                                 |                  |                                      |
| 色調                                            | 肉眼観察                                            |                  |                                      |
| 沈渣                                            | 鏡検法                                             |                  |                                      |
| 尿量 (4 時間量)                                    | 目盛付スピッツ管を用いた<br>容量測定 (単位: mL)                   |                  |                                      |
| 使用測定機器                                        |                                                 |                  |                                      |
| a) : AUTION MINI™ AM-4290 (アークレイ株式会社)         |                                                 |                  |                                      |
| b) : 自動浸透圧測定装置 オートアンドスタット OM-6030 (アークレイ株式会社) |                                                 |                  |                                      |

## 7) 膣スメア検査

休薬 6 週（休薬 36～42 日の間）及び休薬 8～9 週（休薬 50～63 日の間）、雌の全個体について 1 日 1 回、午前中に膣スメアを採取し、鏡検した。膣スメア像を発情前期、発情期、発情後期及び発情休止期に分類し、発情期像発現回数及び発情期から次の発情期までの日数（性周期）を調べた。

## 8) 血液学検査

投与期間及び休薬期間終了の翌日の計画剖検時に、前日から一夜（約 16 時間）絶食させた全個体についてエーテル麻酔下に開腹して、腹大動脈から投与期間終了時剖検動物はヘパリン処理した注射筒に血液を採取し、EDTA・2K 加採血瓶（マイクロガード™チューブ：日本ベクトン・ディッキンソン株式会社）に血液約 0.5 mL を分注した。休薬期間終了時剖検動物は EDTA・2K 加採血瓶（SB・41：シスメックス株式会社）に血液を採取した。得られた血液について**表 5. 1**）に記載した項目及び方法により検査した。また、休薬期間

終了時剖検動物は 3.8%クエン酸ナトリウム加試験管にも血液を採取し、これを遠心分離（3,000 rpm、1,640×g、10 分間）して得られた血漿について表 5.2）に記載した項目及び方法により検査した。

表 5. 血液学検査の項目、測定法及び使用機器など

| 1) EDTA-2K 加血液についての検査（全例実施）                                    |                           |                     |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------|
| 検査項目                                                           | 測定方法                      | 単 位                 |
| 赤血球数                                                           | 電気抵抗変化検出法 <sup>c)</sup>   | 10 <sup>4</sup> /μL |
| ヘモグロビン量                                                        | シアメトヘモグロビン法 <sup>c)</sup> | g/dL                |
| ヘマトクリット値                                                       | 赤血球数及び平均赤血球容積から算出         | %                   |
| 平均赤血球容積                                                        | 電気抵抗変化検出法 <sup>c)</sup>   | fL                  |
| 平均赤血球血色素量                                                      | 赤血球数及びヘモグロビン量から算出         | pg                  |
| 平均赤血球血色素濃度                                                     | ヘモグロビン量及びヘマトクリット値から算出     | %                   |
| 網赤血球率                                                          | Brecher 法                 | %                   |
| 血小板数                                                           | 電気抵抗変化検出法 <sup>c)</sup>   | 10 <sup>4</sup> /μL |
| 白血球数                                                           | 電気抵抗変化検出法 <sup>c)</sup>   | 10 <sup>2</sup> /μL |
| 白血球百分率                                                         | May-Giemsa 染色による鏡検法       | %                   |
| 2) クエン酸ナトリウム加血液から分離した血漿についての検査（休葉終了剖検群のみ実施）                    |                           |                     |
| 検査項目                                                           | 測定方法                      | 単 位                 |
| プロトロンビン時間                                                      | クロット法 <sup>d)</sup>       | s                   |
| 活性化部分トロンボ<br>プラスチン時間                                           | クロット法 <sup>d)</sup>       | s                   |
| 使用測定機器                                                         |                           |                     |
| <sup>c)</sup> : コールター全自動 8 項目血球アナライザー T890（ベックマン・コールター株式会社）    |                           |                     |
| <sup>d)</sup> : 血液凝固自動測定装置 ACL 100（Instrumentation Laboratory） |                           |                     |

## 9) 血液化学検査

血液学検査用試料と同時に採取した血液をヘパリン加試験管〔投与期間終了時剖検：キャピジェクト®微量採血管ヘパリンリチウム（Termo Medical Corp.）、休薬期間終了時剖検：ベノジェクト II 真空採血管ヘパリンリチウム（テルモ株式会社）〕に取り、遠心分離（3,000 rpm、1,640×g、10 分間）し、得られた血漿について表 6. に記載の項目及び方法により検査した。ただし、投与期間終了時剖検動物については、血漿量が少ないことが予想されたため塩素の測定は行わなかった。

表 6. 血液化学検査の項目、測定法及び使用機器など

| 検査項目                                                     | 測定方法                                                          | 単 位    |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------|
| ASAT (GOT)                                               | UV-rate 法 <sup>e)</sup>                                       | IU/L   |
| ALAT (GPT)                                               | UV-rate 法 <sup>e)</sup>                                       | IU/L   |
| LDH                                                      | UV-rate 法 <sup>e)</sup>                                       | IU/L   |
| γ-GTP                                                    | γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド法 <sup>e)</sup>                      | IU/L   |
| AIP                                                      | Bessey-Lowry 法 <sup>e)</sup>                                  | IU/L   |
| 総コレステロール                                                 | CEH-COD-POD 法 <sup>e)</sup>                                   | mg/dL  |
| トリグリセライド                                                 | LPL-GK-GPO-POD 法 <sup>e)</sup>                                | mg/dL  |
| リン脂質                                                     | PLD-ChOD-POD 法 <sup>e)</sup>                                  | mg/dL  |
| 総ビリルビン                                                   | ビリルビンオキシダーゼ法 <sup>e)</sup>                                    | mg/dL  |
| グルコース                                                    | グルコースデヒドロゲナーゼ法 <sup>e)</sup>                                  | mg/dL  |
| 尿素窒素                                                     | Urease-LEDH 法 <sup>e)</sup>                                   | mg/dL  |
| クレアチニン                                                   | Creatininase-creatinase-sarcosine-oxidase-POD 法 <sup>e)</sup> | mg/dL  |
| ナトリウム                                                    | イオン選択電極法 <sup>e)</sup>                                        | mmol/L |
| カリウム                                                     | イオン選択電極法 <sup>e)</sup>                                        | mmol/L |
| 塩素                                                       | 電量滴定法 <sup>f)</sup>                                           | mmol/L |
| カルシウム                                                    | OCPC 法 <sup>e)</sup>                                          | mg/dL  |
| 無機リン                                                     | モリブデン酸法 <sup>e)</sup>                                         | mg/dL  |
| 総たん白質                                                    | Biuret 法 <sup>e)</sup>                                        | g/dL   |
| アルブミン                                                    | BCG 法 <sup>e)</sup>                                           | g/dL   |
| A/G 比                                                    | 総たん白質及びアルブミンから算出                                              |        |
| 使用測定機器                                                   |                                                               |        |
| <sup>e)</sup> ：臨床化学自動分析装置 TBA-120FR 形（株式会社東芝）            |                                                               |        |
| <sup>f)</sup> ：全自動電解質分析装置 PVA-α II（株式会社アナリティカル・インスツルメンツ） |                                                               |        |

## 10) 病理学検査

## (1) 剖検

すべての計画剖検動物について、採血後腹大動脈切断により放血致死させ、体外表・頭部・胸部・腹部を含む全身の器官・組織の肉眼による詳細な病理解剖を行い、結果を記録した。死亡動物は、発見後速やかに病理解剖を行った。

## (2) 器官重量

すべての計画剖検動物について、表 7. に示す器官の重量（絶対重量）を測定するとともに、絶対重量と剖検時の体重から体重 100 g 当たりの相対重量を算出した。なお、投与期間終了時の下垂体及び甲状腺並びに休薬期間終了時の甲状腺については、リン酸緩衝 10%ホルマリン液で固定後摘出し、器官重量を測定した。また、死亡動物は計画剖検動物と同様に器官重量を測定した。ただし、データは参考値とし、帳票には反映しなかった。両側性の器官については左右別々に測定し、その合計値で評価した。

## (3) 病理組織学検査

検査対象器官/組織を表 7. に示した。計画剖検動物及び死亡動物について全器官/組織をリン酸緩衝 10%ホルマリン液で固定した。ただし、眼球、ハーダー腺、視神経はリン酸緩衝液で調製した 3%グルタルアルデヒド・2.5%ホルマリン液で固定、精巣及び精巣上体はブアン液で固定した後、リン酸緩衝 10%ホルマリン液で保存した。以降の検査は次の通りとした。

## ① パラフィン包埋

＜投与期間終了時剖検動物及び休薬期間終了時剖検動物並びに死亡動物＞

すべての個体について、表 7. に該当する全器官/組織。

## ② ヘマトキシリン・エオジン（H・E）染色標本作製及び病理組織学検査

＜投与期間終了時剖検動物＞

対照群及び高用量群：パラフィン包埋したすべての器官/組織。

低及び中用量群：高用量群で被験物質投与の影響が疑われた肝臓及び肉眼的異常部位。

＜休薬期間終了時剖検動物＞

対照群及び高用量群：投与期間終了時の高用量群で被験物質投与の影響が疑われた肝臓及び肉眼的異常部位。

低及び中用量群：肉眼的異常部位。

死亡動物：パラフィン包埋したすべての器官/組織。

鏡検場所：株式会社ボゾリサーチセンター 函南研究所

〒419-0101 静岡県田方郡函南町桑原三本松 1308・125

## ③ 写真撮影

被験物質投与による変化がみられた肝臓について、正常及び異常所見の代表例を撮影した。

表 7. 病理学検査対象器官/組織

| 組 織               | 保存 | パラフィン<br>包埋 | 病理組織 |    | 秤量             |
|-------------------|----|-------------|------|----|----------------|
|                   |    |             | H・E  | 特染 |                |
| 大脳                | ○  | ○           | ○    |    | } ○<br>(脳とし    |
| 小脳                | ○  | ○           | ○    |    |                |
| 脊髄 (胸部)           | ○  | ○           | ○    |    |                |
| 坐骨神経              | ○  | ○           | ○    |    |                |
| 眼球                | ○  | ○           | ○    |    |                |
| 視神経               | ○  |             |      |    |                |
| ハート腺              | ○  |             |      |    |                |
| 下垂体               | ○  | ○           | ○    |    | ○*             |
| 甲状腺 (上皮<br>小体を含む) | ○  | ○           | ○    |    | ○ <sup>#</sup> |
| 副腎                | ○  | ○           | ○    |    | ○              |
| 胸腺                | ○  | ○           | ○    |    | ○              |
| 脾臓                | ○  | ○           | ○    |    | ○              |
| 顎下リンパ<br>節        | ○  | ○           | ○    |    |                |
| 腸間膜リン<br>パ節       | ○  | ○           | ○    |    |                |
| 心臓                | ○  | ○           | ○    |    | ○              |
| 胸大動脈              | ○  |             |      |    |                |
| 気管                | ○  | ○           | ○    |    |                |
| 肺 (気管支を<br>含む)    | ○  | ○           | ○    |    | ○              |
| 舌                 | ○  |             |      |    |                |
| 食道                | ○  |             |      |    |                |
| 胃                 | ○  | ○           | ○    |    |                |
| 十二指腸              | ○  | ○           | ○    |    |                |
| 空腸                | ○  | ○           | ○    |    |                |
| 回腸 (パイエル<br>板を含む) | ○  | ○           | ○    |    |                |

| 組 織             | 保存  | パラフィン<br>包埋 | 病理組織 |    | 秤量  |
|-----------------|-----|-------------|------|----|-----|
|                 |     |             | H・E  | 特染 |     |
| 盲腸              | ○   | ○           | ○    |    |     |
| 結腸              | ○   | ○           | ○    |    |     |
| 直腸              | ○   | ○           | ○    |    |     |
| 顎下腺             | ○   | ○           | ○    |    |     |
| 舌下腺             | ○   | ○           | ○    |    |     |
| 肝臓              | ○   | ○           | ○    |    | ○   |
| 脾臓              | ○   | ○           | ○    |    |     |
| 腎臓              | ○   | ○           | ○    |    | ○   |
| 膀胱              | ○   | ○           | ○    |    |     |
| 精巣/卵巣           | ○/○ | ○/○         | ○/○  |    | ○/○ |
| 精巣上体/<br>子宮     | ○/○ | ○/○         | ○/○  |    | ○/○ |
| 前立腺/陰           | ○/○ | ○/          | ○/   |    |     |
| 精囊              | ○   | ○           | ○    |    |     |
| 乳腺              | ○   | ○           | ○    |    |     |
| 胸骨 (骨髄を<br>含む)  | ○   | ○           | ○    |    |     |
| 大腿骨 (骨髄<br>を含む) | ○   | ○           | ○    |    |     |
| 大腿部骨格筋          | ○   | ○           | ○    |    |     |
| 皮膚 (鼠径部)        | ○   | ○           | ○    |    |     |
| 肉眼的異常部位         | ○   | ○           | ○    |    |     |
| 喉頭              | ○   |             |      |    |     |

他に個体識別部 (耳標を装着した耳介) を摘出し保存した。

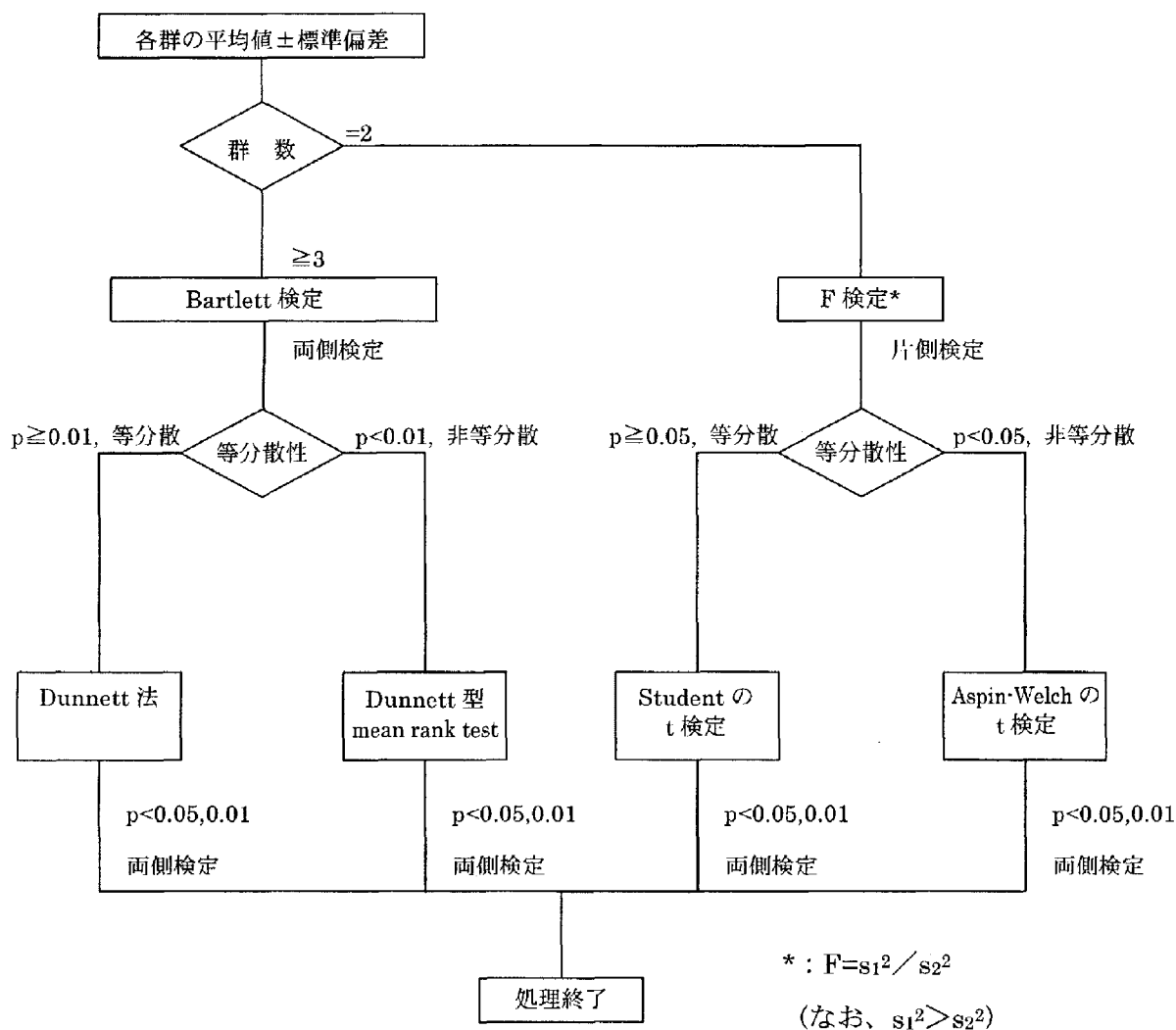
各項目該当ある場合は○で示した。

\* : 投与期間終了時剖検動物については、リン酸緩衝 10%ホルマリン液で固定後測定した。

# : リン酸緩衝 10%ホルマリン液で固定後測定した。

## 14. 統計解析

- 1) 体重、摂餌量、尿検査（尿量、尿浸透圧）、血液学検査、血液化学検査及び器官重量については、下記の模式図に示す方法に従って検定<sup>2, 3, 4)</sup>した。



- 2) 分化観察及び機能検査データ

$\chi^2$ 検定により対照群と各投与群との差の検定(有意水準 0.05 及び 0.01 両側)を行った。

- 3) 尿の定性的データ

累積 $\chi^2$ 検定法により対照群と各投与群との差の検定(有意水準 0.05 及び 0.01、両側)を行った。

- 4) 病理組織学検査成績

Mann-WhitneyのU検定により対照群と各投与群との差の検定(有意水準 0.05 及び 0.01、片側)を行った。

## 試験結果

### 1. 一般状態及び死亡動物

死亡動物の一般状態を Table 1-1、生存動物の一般状態を Table 1-2、1-3 及び Appendix 1～8 に示し、死亡動物の病理検査を Table 11-2、12-3 及び Appendix 203 に示した。

#### 1) 投与期間

各群雌雄のいずれの動物にも一般状態に異常はみられず、死亡も認められなかった。

#### 2) 休薬期間

150 mg/kg 投与群の雄 1 例 (No.4011) が休薬 41 日に死亡した。本例は、死亡前の一般状態に異常はみられていなかった。また、病理学検査では、組織学的に肝臓に軽微な限局性壊死がみられたのみであった。なお、50 mg/kg 投与群の雌 1 例 (No.3112) で休薬 8 週に切歯破損がみられたが、用量との関連性がなく、偶発所見と考えられた。その他には、いずれの動物にも一般状態の異常は認められなかった。

### 2. 体重

成績を Fig. 1、2、Table 2-1、2-2 及び Appendix 9～16 に示した。

#### 1) 投与期間

150 mg/kg 投与群の体重は、雌雄ともに投与期間を通じて対照群を有意に下回って推移し、投与期間中の体重増加量も有意に低下した。

10 及び 50 mg/kg 投与群の体重は、雌雄ともに対照群とほぼ同様に推移し、有意差は認められなかった。

#### 2) 休薬期間

各投与群の休薬期間中の体重は、雌雄ともに対照群とほぼ同様に推移し、有意差は認められず、休薬期間中の体重増加量にも有意差はみられなかった。

### 3. 摂餌量 (休薬期間中のみ測定)

成績を Fig. 3、4、Table 3-1、3-2 及び Appendix 17～24 に示した。

各投与群の摂餌量は、雌雄ともに対照群とほぼ同様に推移し、有意差はみられなかった。

### 4. 分化観察

成績を Table 4 及び Appendix 25～28 に示した。

各投与群の雌雄について、生後 7 及び 11 日に腹部毛生、生後 11 及び 14 日に切歯萌出、生後 14 及び 17 日に眼瞼開裂、生後 35 及び 42 日に膣開口、更に、生後 42 及び 49 日に陰茎亀頭包皮分離について観察したが、いずれも分化を完了した動物の出現率については対照群との間に有意差はみられなかった。

## 5. 機能検査

成績を Table 5 及び Appendix 29～32 に示した。

投与 18 日時点における瞳孔反射、角膜反射、正向反射、空中正向反射及び耳介反射（Preyer 反射）の機能は、雌雄すべての動物において正常であり、投与群と対照群との間で差は認められなかった。

## 6. 尿検査（休薬第 9 週にのみ実施）

成績を Table 6-1～6-4 及び Appendix 33～44 に示した。

10 mg/kg 投与群の雌に、浸透圧の有意な高値がみられたが、用量との関連性はなかった。

その他の各投与群の雌雄では、対照群と比べいずれの検査項目にも有意差は認められなかった。

## 7. 膣スメア検査（休薬第 6 週及び休薬第 8～9 週に実施）

成績を Table 7-1、7-2 及び Appendix 45～52 に示した。

休薬第 6 週と第 8～9 週の 2 回検査を行ったが、各投与群における発情期像発現回数及び性周期は対照群と比べ明らかな差はみられなかった。

## 8. 血液学検査

成績を Table 8-1～8-4 及び Appendix 53～68 に示した。

### 1) 投与期間終了時検査

150 mg/kg 投与群の雄では、血小板数の有意な低値がみられた。

10 mg/kg 投与群の雄では、血小板数の有意な高値がみられたが、用量との関連性はなかった。

その他の各投与群の雌雄には、対照群との間に有意差はみられなかった。

### 2) 休薬期間終了時検査

各投与群の雄では、いずれの検査項目にも対照群との間に有意差は認められなかった。



各投与群の雌では、桿状核好中球比率の有意な低値がみられた。

## 9. 血液化学検査

成績を Table 9-1～9-4 及び Appendix 69～84 に示した。

### 1) 投与期間終了時検査

雄では、150 mg/kg 投与群に ASAT (GOT) 活性及びクレアチニンの有意な低値と  $\gamma$ -GTP 活性の有意な高値が認められ、ASAT (GOT) 活性の有意な低値は 50 mg/kg 投与群にもみられた。

雌では、各投与群にトリグリセライドの有意な低値が認められ、150 mg/kg 投与群に ALAT (GPT) 活性の有意な低値と総ビリルビンの有意な高値がみられた。

### 2) 休薬期間終了時検査

150 mg/kg 投与群の雌に、ALP 活性の有意な高値がみられたが、投与期間終了時にはみられない変化であった。

その他には、各投与群の雌雄ともに対照群との間に有意差は認められなかった。

## 10. 器官重量

成績を Table 10-1～10-8 及び Appendix 85～132 に示した。

### 1) 投与期間終了時検査

下垂体 : 絶対及び相対重量の有意な高値が各投与群の雄にみられた。

肝 臓 : 絶対及び相対重量の有意な高値が 50 mg/kg 投与群の雄及び 150 mg/kg 投与群の雌雄に認められ、相対重量の有意な高値が 10 及び 50 mg/kg 投与群の雌にみられた。

副 腎 : 絶対及び相対重量の有意な低値が 150 mg/kg 投与群の雌にみられた。

その他に、甲状腺の絶対及び相対重量の有意な高値が 10 mg/kg 投与群の雄に、腎臓の相対重量の有意な高値が 50 mg/kg 投与群の雄にみられたが用量との関連性はなかった。

また、150 mg/kg 投与群では、雌雄に脳、雄に胸腺及び肺の絶対重量に有意な低値がみられたが、いずれも相対重量に明らかな差はみられず、剖検時の体重が対照群と比べ低かったことによる二次的変化と考えられた。

### 2) 休薬期間終了時検査

副 腎 : 相対重量の有意な低値が 150 mg/kg 投与群の雌にみられた。

## 11. 剖検

成績を Table 11-1、11-2 及び Appendix 133～228 に示した。

### 1) 投与期間終了時検査

被験物質投与によると考えられる変化は認められなかった。

以下の変化がみられたが、その出現状況からいずれも偶発所見と考えられた。

小腸（回腸）

： 憩室が 10 及び 150 mg/kg 投与群の雄各 1 例（No.2003、4004）にみられた。

### 2) 休薬期間終了時検査

被験物質投与によると考えられる変化は認められなかった。

以下の変化がみられたが、その出現状況からいずれも偶発所見と考えられた。

腎 臓 ： 腎盂拡張（片側性）が対照群の雄 2 例（No.1010、1012）と 10 及び 150 mg/kg 投与群の雄各 1 例（No.2012 及び 4010）にみられた。

肺 ： 暗赤色巣が 150 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例（No.4010、4108）にみられた。

胃 ： 腺胃の暗赤色巣が対照群の雌 1 例（No.1109）にみられた。

## 12. 病理組織学検査

成績を Table 12-1～12-3 及び Appendix 133～228 に、また、組織所見の代表例を Photo.1～6 に示した。

### 1) 投与期間終了時検査

被験物質投与に起因した変化が肝臓に認められた。

肝 臓 ： 小葉中心性肝細胞の軽微又は軽度の肥大（Photo.2）が 150 mg/kg 投与群の雌雄全例（各 6/6 例）に認められ、雌雄各 4/6 例の肥大した肝細胞の胞体はスリガラス様（Photo.4）を呈していた。肝細胞肥大の出現例数は対照群と比べて有意に増加した。また、雄 3/6 例と雌 1/6 例には軽微な単細胞壊死（Photo.3）もみられた。

他に、軽微な髄外造血が対照群、10、50 及び 150 mg/kg 投与群の雄全例（各 6/6 例）と雌にそれぞれ 6/6、6/6、5/6 及び 6/6 例みられた。また、軽微な微小肉芽腫が対照群の雄 1/6 例にみられた。

対照群及び 150 mg/kg 投与群の雌雄並びに 10 mg/kg 投与群の雄にみられた肉眼的異常部位の変化を以下に器官ごとに記載するが、その出現状況から、いずれも偶発所見と考え

られた。

眼 球 : 網膜異形成が対照群の雌 2/6 例にみられた。

前立腺 : 軽微な間質性細胞浸潤が対照群の 3/6 例と 150 mg/kg 投与群の 5/6 例にみられた。

小腸 (回腸)

: 憩室が 10 mg/kg 投与群の雄 1/1 例及び 150 mg/kg 投与群の雄 1/6 例にみられた (いずれも肉眼的にも憩室が確認された個体)。

脾 臓 : 軽度な髄外造血が対照群及び 150 mg/kg 投与群の雌雄全例 (各 6/6 例) にみられた。

## 2) 休薬期間終了時検査

対照群及び 150 mg/kg 投与群にみられた変化及び 10 mg/kg 投与群の雄にみられた肉眼的異常部位の変化を以下に記載するが、その出現状況から、いずれも偶発所見と考えられた。

腎 臓 : 軽微な好塩基性尿細管が対照群、10 及び 150 mg/kg 投与群の雄にそれぞれ 1/2、1/1 及び 1/1 例、尿細管上皮細胞に軽微な好酸性小体が対照群の雄 1/2 例、軽微な腎盂拡張が対照群、10 及び 150 mg/kg 投与群の雄にそれぞれ 2/2、1/1 及び 1/1 例 (いずれも肉眼的に腎盂拡張がみられた個体) みられた。

肝 臓 : 軽微な限局性壊死が対照群及び 150 mg/kg 投与群の雌各 1/6 例にみられた。

肺 (気管支を含む)

: 肺胞における軽微な出血が 150 mg/kg 投与群の雄 1/1 例と雌 1/1 例 (いずれも肉眼的に暗赤色巣がみられた個体) にみられた。

胃 : 腺胃の軽微な糜爛が、対照群の雌 1/1 例 (肉眼的に暗赤色巣がみられた個体) にみられた。

## 考 察

1,3-ジブロモプロパンの反復経口投与時の毒性とその休薬性を新生児ラットを用いて検討した。投与量は 0（トウモロコシ油）、10、50 及び 150 mg/kg/日とし、1 群雌雄各 12 匹の Sprague-Dawley 系 SPF ラット〔Crj:CD(SD)IGS〕に生後 4 日から離乳時までの 18 日間反復経口投与した。その後、各群雌雄の半数例（1 群雌雄各 6 匹）については 9 週間休薬させ、回復性についても検討した。

150 mg/kg 投与群の雄 1 例（No.4011）が休薬 41 日に死亡した。しかし、一般状態に異常はみられなかった。また、剖検でも異常所見は認められず、組織学検査にも肝臓に軽微な限局性壊死がみられたのみであり、偶発死と考えられた。

その他には、投与期間及び休薬期間を通じていずれの動物にも一般状態に被験物質投与の影響は認められなかった。

体重では、150 mg/kg 投与群の雌雄に投与期間を通じて体重増加抑制が認められた。しかし、休薬期間中は対照群とほぼ同様に推移し、休薬による回復性が認められた。

休薬期間中に測定した摂餌量では、被験物質投与の影響は認められなかった。

分化観察、機能検査、尿検査及び腔スメア検査では、被験物質投与による影響は認められなかった。

血液学検査では、150 mg/kg 投与群の雄に血小板数の低値がみられたが、わずかであり、出血性変化も認められないことから、毒性学的意義は少ないと考えられた。休薬期間終了時には、各投与群の雌に桿状核球好中球比率の低値がみられたが、白血球数やその他の白血球百分率に著変はみられないことから、偶発的变化と考えられた。

血液化学検査では、150 mg/kg 投与群の雄に  $\gamma$ -GPT 活性の高値がみられた。同用量群では肝臓に小葉中心性の肝細胞肥大や単細胞壊死がみられていることから、被験物質投与による肝臓への影響を反映したものと考えられるが、胆道系には異常がなく、また、同一組織所見がみられた雌には  $\gamma$ -GTP 活性の変動はなかった。他に、150 mg/kg 投与群の雌に総ビリルビンの高値がみられたが、ごくわずかであった。また、ASAT (GOT) 活性の低値が 50 及び 150 mg/kg 投与群の雄に、ALAT (GPT) 活性の低値が 150 mg/kg 投与群の雌にみられたが、逸脱酵素の低値についての毒性学的意義は乏しく、本試験における毒性学的意義はないと判断された。更に、トリグリセライドの低値が各投与群の雌にみられたが、総コレステロール及びリン脂質に明らかな差はみられず、用量との関連性も明確でないことから被験物質投与との関連性はない

と考えられた。クレアチニンの低値が 150 mg/kg 投与群の雄にみられたが病理組織学検査で腎臓や筋肉の組織学検査に被験物質投与の影響は認められていないこと、高値ではなく低値であることから毒性学的意義はないと考えられた。休薬期間終了時には、上述の変化はすべて消失し、回復性がみられた。

病理学検査では、150 mg/kg 投与群の雌雄に絶対及び相対重量の高値を伴う小葉中心性の肝細胞肥大が認められたほか、単細胞壊死もみられた。肝臓の絶対及び相対重量の高値は 50 mg/kg 投与群の雄、相対重量の高値は 10 及び 50 mg/kg 投与群の雌にもみられたが、組織学的に重量増加を示唆する変化はみられなかった。また、各投与群の雄に下垂体の絶対及び相対重量の高値、150 mg/kg 投与群の雌に副腎の絶対及び相対重量の低値がみられたが、いずれも組織学的に異常所見は認められなかった。休薬期間終了後は 150 mg/kg 投与群の雌に引き続き副腎の相対重量に低値がみられたが、組織学的に異常所見は認められなかった。その他の変化は、組織学的変化も含めすべて消失し、回復性が認められた。

以上の如く、1,3-ジブロモプロパンの 150 mg/kg 投与により体重増加抑制、血小板数の低値、 $\gamma$ -GTP 活性の高値、下垂体重量の高値、副腎重量の低値、肝臓に重量の高値と小葉中心性の肝細胞肥大及び単細胞壊死がみられた。10 及び 50 mg/kg 投与群では下垂体及び肝臓重量の高値がみられた。したがって、本試験条件下における 1,3-ジブロモプロパンの無影響量 (NOEL) は 10 mg/kg/日以下と推定された。

## 文 献

- 1) 西村信雄 他 : 1,3-ジブロモプロパンのラット新生児における哺育期投与試験(予備試験)(株式会社ボゾリサーチセンター, 試験番号 : U-2224, 2001 年)
- 2) Shayne C. Gad and Carrol S. Weil (1994) : Chapter 7. Statistics for Toxicologists, *In* Principles and Methods of Toxicology (A. Wallace Hayes, ed.), 3rd ed., pp. 221-274, Raven Press, Ltd., New York.
- 3) 佐久間昭(1981) : 薬効評価－計画と解析－Ⅱ, pp.23-27, 東京大学出版会, 東京.
- 4) 佐久間昭(1981) : 薬効評価－計画と解析－Ⅱ, pp.387-389, 東京大学出版会, 東京.

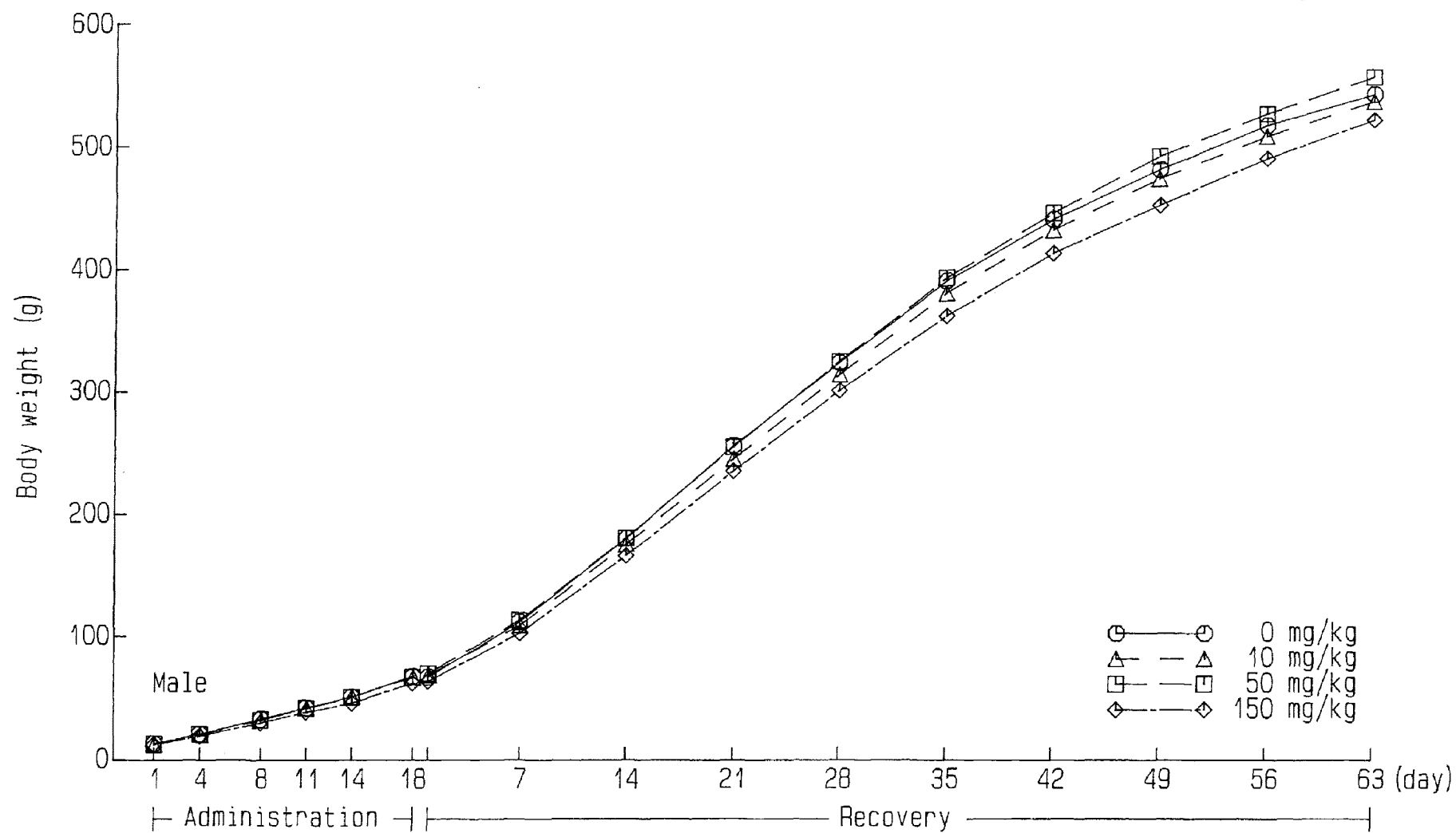


Fig.1 Body weight of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days and followed by a recovery period for 9 weeks

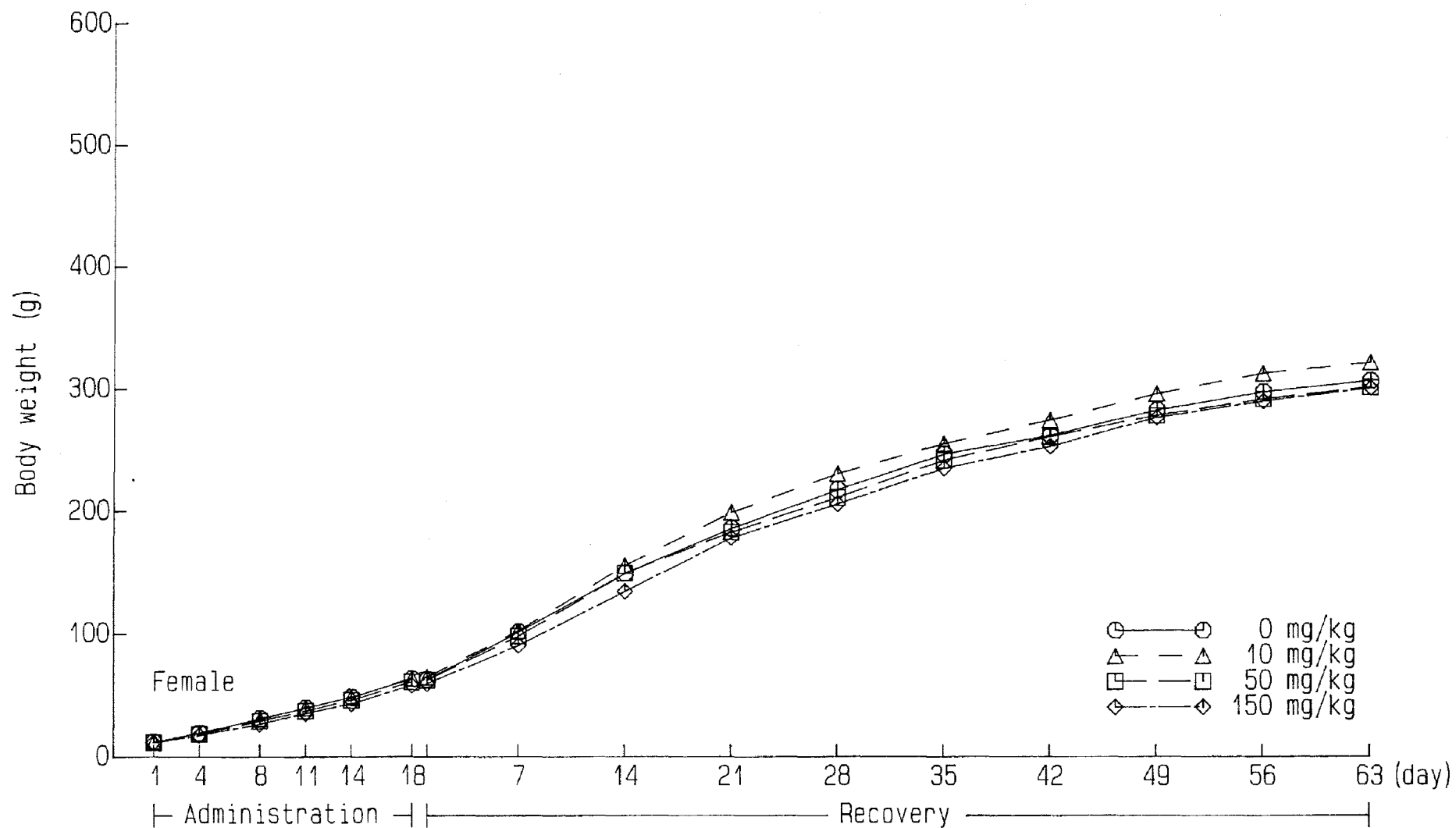


Fig.2 Body weight of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days and followed by a recovery period for 9 weeks



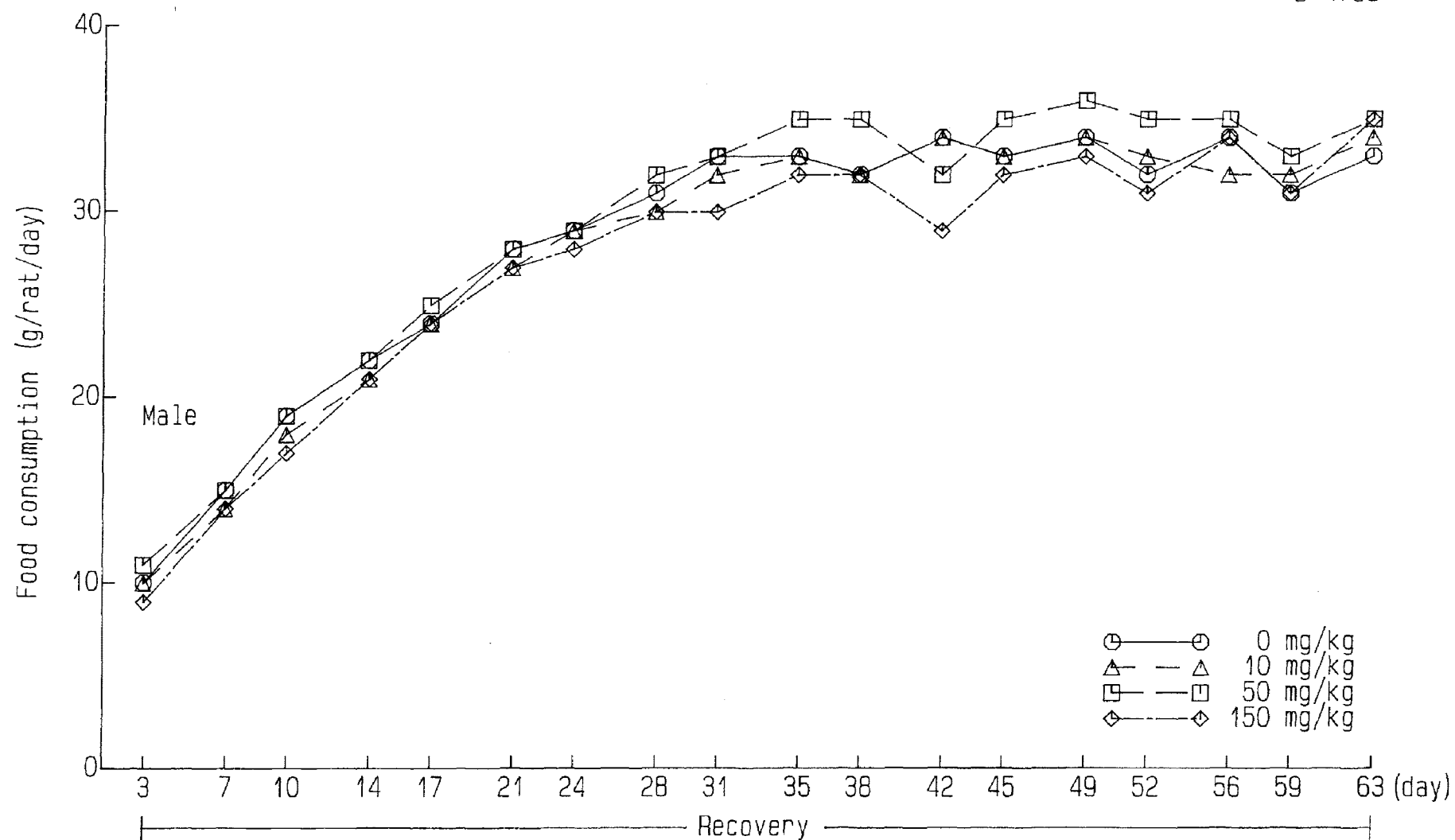


Fig.3 Food consumption of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days and followed by a recovery period for 9 weeks

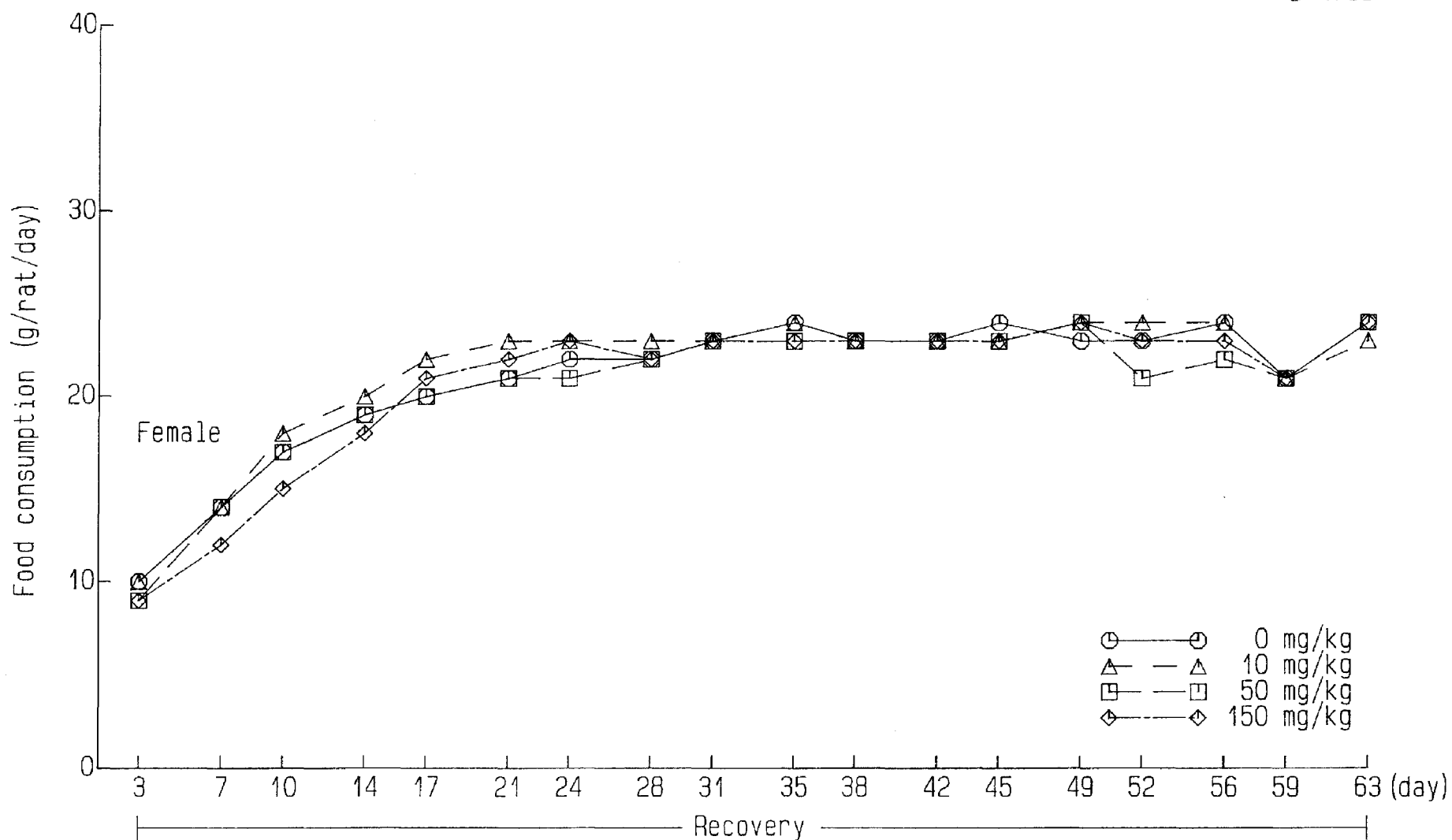


Fig.4 Food consumption of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days and followed by a recovery period for 9 weeks

Table 1-1                      Clinical signs of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days  
and followed by a recovery period for 9 weeks  
(Dead animal)

| Sex  | Dose<br>mg/kg | Animal<br>number | Day<br>of<br>death | Week of recovery |   |     |
|------|---------------|------------------|--------------------|------------------|---|-----|
|      |               |                  |                    | 1-5              | 6 | 7-9 |
| Male | 150           | 4011             | R-41               | -                | + |     |

R-: Recovery  
- : No abnormality  
+ : Dead

Table 1-2

Clinical signs of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days

| Sex    | Dose<br>mg/kg | Findings       | Day of administration |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|--------|---------------|----------------|-----------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|        |               |                | 1a)                   | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 9  | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 |
| Male   | 0             | No. of animals | 12                    | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
|        |               | No abnormality | 12                    | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
|        | 10            | No. of animals | 12                    | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
|        |               | No abnormality | 12                    | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
|        | 50            | No. of animals | 12                    | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
|        |               | No abnormality | 12                    | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
|        | 150           | No. of animals | 12                    | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
|        |               | No abnormality | 12                    | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
|        | 0             | No. of animals | 12                    | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
|        |               | No abnormality | 12                    | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
|        | 10            | No. of animals | 12                    | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
|        |               | No abnormality | 12                    | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| Female | 50            | No. of animals | 12                    | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
|        |               | No abnormality | 12                    | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
|        | 150           | No. of animals | 12                    | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
|        |               | No abnormality | 12                    | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |

a) : Starting age was 4 day after birth.

Table 1-3

Clinical signs of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days and followed by a recovery period for 9 weeks  
(Survivors)

[illegible]

Table 2-1                      Body weight of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days

| Sex    | Dose<br>mg/kg | Day of administration |      |        |        |        |        | Gain<br>1-18 |
|--------|---------------|-----------------------|------|--------|--------|--------|--------|--------------|
|        |               | 1a)                   | 4    | 8      | 11     | 14     | 18     |              |
| Male   | 0             | No.                   | 12   | 12     | 12     | 12     | 12     | 12           |
|        |               | Mean                  | 13.0 | 20.7   | 32.8   | 41.7   | 50.2   | 54.3         |
|        |               | S.D.                  | 0.4  | 1.1    | 2.0    | 2.7    | 3.5    | 4.7          |
|        | 10            | No.                   | 12   | 12     | 12     | 12     | 12     | 12           |
|        |               | Mean                  | 12.7 | 20.2   | 31.8   | 41.3   | 50.3   | 53.6         |
|        |               | S.D.                  | 0.4  | 0.9    | 1.4    | 1.7    | 2.5    | 3.1          |
|        | 50            | No.                   | 12   | 12     | 12     | 12     | 12     | 12           |
|        |               | Mean                  | 13.0 | 20.7   | 32.1   | 41.4   | 50.2   | 53.9         |
|        |               | S.D.                  | 0.7  | 1.2    | 1.8    | 2.3    | 3.1    | 4.6          |
|        | 150           | No.                   | 12   | 12     | 12     | 12     | 12     | 12           |
|        |               | Mean                  | 12.6 | 19.3** | 29.6** | 38.2** | 45.8** | 61.9*        |
|        |               | S.D.                  | 0.6  | 1.3    | 2.4    | 3.1    | 2.8    | 3.8          |
| Female | 0             | No.                   | 12   | 12     | 12     | 12     | 12     | 12           |
|        |               | Mean                  | 11.8 | 19.0   | 30.6   | 39.4   | 47.9   | 51.0         |
|        |               | S.D.                  | 0.6  | 0.8    | 1.7    | 2.2    | 2.5    | 4.1          |
|        | 10            | No.                   | 12   | 12     | 12     | 12     | 12     | 12           |
|        |               | Mean                  | 11.9 | 18.8   | 30.4   | 39.4   | 47.6   | 51.5         |
|        |               | S.D.                  | 0.6  | 1.2    | 2.1    | 1.9    | 2.3    | 3.0          |
|        | 50            | No.                   | 12   | 12     | 12     | 12     | 12     | 12           |
|        |               | Mean                  | 11.5 | 18.2   | 28.6   | 37.1   | 45.7   | 60.6         |
|        |               | S.D.                  | 0.6  | 1.4    | 2.5    | 2.9    | 3.8    | 5.0          |
|        | 150           | No.                   | 12   | 12     | 12     | 12     | 12     | 12           |
|        |               | Mean                  | 11.5 | 17.1** | 26.6** | 34.8** | 42.7** | 57.7*        |
|        |               | S.D.                  | 0.5  | 1.5    | 2.3    | 3.2    | 3.8    | 5.9          |

Unit : g

a) : Starting age was 4 day after birth.

Significantly different from control (\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$ )

Table 2-2                      Body weight of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days and followed by a recovery period for 9 weeks

| Sex    | Dose<br>mg/kg |      | Day of recovery |       |       |       |       |       |       |       |       |       | Gain<br>1-63 |
|--------|---------------|------|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|
|        |               |      | 1               | 7     | 14    | 21    | 28    | 35    | 42    | 49    | 56    | 63    |              |
| Male   | 0             | No.  | 6               | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6            |
|        |               | Mean | 66.5            | 111.9 | 180.4 | 255.2 | 323.5 | 390.7 | 440.0 | 480.9 | 517.3 | 542.8 | 476.3        |
|        |               | S.D. | 4.0             | 7.5   | 13.7  | 16.8  | 22.6  | 30.6  | 37.4  | 43.7  | 48.2  | 54.9  | 51.7         |
|        | 10            | No.  | 6               | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6            |
|        |               | Mean | 68.0            | 108.8 | 175.5 | 244.5 | 313.5 | 380.8 | 431.5 | 473.3 | 508.5 | 537.1 | 469.2        |
|        |               | S.D. | 2.0             | 8.1   | 15.2  | 22.0  | 33.2  | 39.0  | 43.8  | 48.2  | 51.6  | 52.9  | 52.8         |
|        | 50            | No.  | 6               | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6            |
|        |               | Mean | 69.7            | 113.5 | 181.1 | 254.6 | 324.4 | 392.9 | 445.5 | 492.0 | 527.1 | 557.3 | 487.6        |
|        |               | S.D. | 5.9             | 7.8   | 9.5   | 11.2  | 17.3  | 23.7  | 26.9  | 27.1  | 29.8  | 29.9  | 25.2         |
|        | 150           | No.  | 6               | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 5     | 5     | 5     | 5     | 5            |
|        |               | Mean | 63.2            | 102.5 | 166.7 | 234.8 | 300.7 | 362.5 | 413.0 | 451.9 | 490.1 | 521.8 | 457.8        |
|        |               | S.D. | 2.8             | 2.7   | 5.4   | 8.3   | 12.9  | 21.4  | 31.4  | 35.3  | 41.7  | 39.0  | 38.7         |
| Female | 0             | No.  | 6               | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6            |
|        |               | Mean | 62.4            | 101.1 | 149.4 | 185.6 | 216.9 | 245.9 | 261.2 | 281.6 | 296.6 | 305.9 | 243.5        |
|        |               | S.D. | 3.3             | 8.4   | 16.1  | 19.6  | 24.1  | 29.9  | 30.3  | 35.0  | 38.3  | 37.0  | 34.2         |
|        | 10            | No.  | 6               | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6            |
|        |               | Mean | 64.1            | 102.0 | 155.4 | 198.8 | 230.1 | 254.6 | 273.5 | 295.3 | 312.2 | 320.4 | 256.3        |
|        |               | S.D. | 3.4             | 5.8   | 11.9  | 16.5  | 20.0  | 22.9  | 28.9  | 32.0  | 32.8  | 33.5  | 31.5         |
|        | 50            | No.  | 6               | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6            |
|        |               | Mean | 61.7            | 98.1  | 149.3 | 183.1 | 210.5 | 241.0 | 260.2 | 277.6 | 290.8 | 300.5 | 238.9        |
|        |               | S.D. | 4.3             | 6.6   | 9.8   | 13.3  | 13.5  | 17.5  | 18.1  | 20.5  | 18.0  | 24.0  | 25.4         |
|        | 150           | No.  | 6               | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6     | 6            |
|        |               | Mean | 58.8            | 90.3  | 134.4 | 178.3 | 205.3 | 234.1 | 252.2 | 275.6 | 289.1 | 299.5 | 240.8        |
|        |               | S.D. | 5.6             | 10.5  | 14.8  | 23.8  | 33.8  | 37.1  | 40.6  | 42.6  | 45.1  | 44.1  | 41.1         |

Unit : g

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-1 Food consumption of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days and followed by a recovery period for 9 weeks

| Sex    | Dose<br>mg/kg |      | Day of recovery |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|--------|---------------|------|-----------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|        |               |      | 3               | 7  | 10 | 14 | 17 | 21 | 24 | 28 | 31 | 35 | 38 | 42 |
| Male   | 0             | No.  | 6               | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  |
|        |               | Mean | 10              | 15 | 19 | 22 | 24 | 28 | 29 | 31 | 33 | 33 | 32 | 34 |
|        |               | S.D. | 1               | 1  | 1  | 2  | 2  | 2  | 3  | 4  | 3  | 3  | 4  | 4  |
|        | 10            | No.  | 6               | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  |
|        |               | Mean | 10              | 14 | 18 | 21 | 24 | 27 | 29 | 30 | 32 | 33 | 32 | 34 |
|        |               | S.D. | 2               | 2  | 2  | 2  | 3  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 3  |
|        | 50            | No.  | 6               | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  |
|        |               | Mean | 11              | 15 | 19 | 22 | 25 | 28 | 29 | 32 | 33 | 35 | 35 | 32 |
|        |               | S.D. | 1               | 1  | 1  | 1  | 1  | 2  | 2  | 2  | 3  | 3  | 3  | 3  |
|        | 150           | No.  | 6               | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 5  |
|        |               | Mean | 9               | 14 | 17 | 21 | 24 | 27 | 28 | 30 | 30 | 32 | 32 | 29 |
|        |               | S.D. | 1               | 1  | 1  | 1  | 1  | 2  | 2  | 2  | 2  | 1  | 2  | 2  |
| Female | 0             | No.  | 6               | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  |
|        |               | Mean | 10              | 14 | 17 | 19 | 20 | 21 | 22 | 22 | 23 | 24 | 23 | 23 |
|        |               | S.D. | 1               | 2  | 2  | 3  | 3  | 2  | 2  | 3  | 2  | 3  | 3  | 3  |
|        | 10            | No.  | 6               | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  |
|        |               | Mean | 10              | 14 | 18 | 20 | 22 | 23 | 23 | 23 | 23 | 24 | 23 | 23 |
|        |               | S.D. | 1               | 1  | 1  | 1  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 3  | 4  |
|        | 50            | No.  | 6               | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  |
|        |               | Mean | 9               | 14 | 17 | 19 | 20 | 21 | 21 | 22 | 23 | 23 | 23 | 23 |
|        |               | S.D. | 2               | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 2  | 2  | 2  |
|        | 150           | No.  | 6               | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  |
|        |               | Mean | 9               | 12 | 15 | 18 | 21 | 22 | 23 | 22 | 23 | 23 | 23 | 23 |
|        |               | S.D. | 1               | 1  | 2  | 2  | 3  | 2  | 2  | 3  | 3  | 3  | 2  | 3  |

Unit : g/rat/day

No significant difference in any treated groups from control group.



Table 3-2 Food consumption of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days and followed by a recovery period for 9 weeks

| Sex    | Dose<br>mg/kg |      | Day of recovery |    |    |    |    |    |
|--------|---------------|------|-----------------|----|----|----|----|----|
|        |               |      | 45              | 49 | 52 | 56 | 59 | 63 |
| Male   | 0             | No.  | 6               | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  |
|        |               | Mean | 33              | 34 | 32 | 34 | 31 | 33 |
|        |               | S.D. | 4               | 4  | 4  | 3  | 3  | 4  |
|        | 10            | No.  | 6               | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  |
|        |               | Mean | 33              | 34 | 33 | 32 | 32 | 34 |
|        |               | S.D. | 4               | 3  | 3  | 4  | 3  | 4  |
|        | 50            | No.  | 6               | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  |
|        |               | Mean | 35              | 36 | 35 | 35 | 33 | 35 |
|        |               | S.D. | 3               | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  |
|        | 150           | No.  | 5               | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  |
|        |               | Mean | 32              | 33 | 31 | 34 | 31 | 35 |
|        |               | S.D. | 2               | 3  | 2  | 3  | 2  | 2  |
| Female | 0             | No.  | 6               | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  |
|        |               | Mean | 24              | 23 | 23 | 24 | 21 | 24 |
|        |               | S.D. | 4               | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  |
|        | 10            | No.  | 6               | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  |
|        |               | Mean | 23              | 24 | 24 | 24 | 21 | 23 |
|        |               | S.D. | 3               | 3  | 3  | 2  | 2  | 2  |
|        | 50            | No.  | 6               | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  |
|        |               | Mean | 23              | 24 | 21 | 22 | 21 | 24 |
|        |               | S.D. | 2               | 2  | 6  | 2  | 3  | 2  |
|        | 150           | No.  | 6               | 6  | 6  | 6  | 6  | 6  |
|        |               | Mean | 23              | 24 | 23 | 23 | 21 | 24 |
|        |               | S.D. | 3               | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  |

Unit : g/rat/day

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4 External differentiation of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days and followed by a recovery period for 9 weeks

| Sex    | Dose<br>mg/kg | No. of<br>animals | Appearance of<br>abdominal hair |                  | Eruption of<br>lower incisor |                  | Opening of<br>eyelid |                  | Opening of<br>vagina |                | Cleavage of the<br>balanopreputial gland |                |
|--------|---------------|-------------------|---------------------------------|------------------|------------------------------|------------------|----------------------|------------------|----------------------|----------------|------------------------------------------|----------------|
|        |               |                   | 7                               | 11               | 11                           | 14               | 14                   | 17               | 35                   | 42             | 42                                       | 49 a)          |
| Male   | 0             | 12                | 12 / 12<br>100.0                | 12 / 12<br>100.0 | 10 / 12<br>83.3              | 12 / 12<br>100.0 | 7 / 12<br>58.3       | 12 / 12<br>100.0 |                      |                | 2 / 6<br>33.3                            | 6 / 6<br>100.0 |
|        | 10            | 12                | 12 / 12<br>100.0                | 12 / 12<br>100.0 | 9 / 12<br>75.0               | 12 / 12<br>100.0 | 8 / 12<br>66.7       | 12 / 12<br>100.0 |                      |                | 4 / 6<br>66.7                            | 6 / 6<br>100.0 |
|        | 50            | 12                | 12 / 12<br>100.0                | 12 / 12<br>100.0 | 8 / 12<br>66.7               | 12 / 12<br>100.0 | 8 / 12<br>66.7       | 12 / 12<br>100.0 |                      |                | 5 / 6<br>83.3                            | 6 / 6<br>100.0 |
|        | 150           | 12                | 12 / 12<br>100.0                | 12 / 12<br>100.0 | 8 / 12<br>66.7               | 12 / 12<br>100.0 | 8 / 12<br>66.7       | 12 / 12<br>100.0 |                      |                | 3 / 6<br>50.0                            | 6 / 6<br>100.0 |
| Female | 0             | 12                | 12 / 12<br>100.0                | 12 / 12<br>100.0 | 7 / 12<br>58.3               | 12 / 12<br>100.0 | 10 / 12<br>83.3      | 12 / 12<br>100.0 | 3 / 6<br>50.0        | 6 / 6<br>100.0 |                                          |                |
|        | 10            | 12                | 12 / 12<br>100.0                | 12 / 12<br>100.0 | 8 / 12<br>66.7               | 12 / 12<br>100.0 | 11 / 12<br>91.7      | 12 / 12<br>100.0 | 5 / 6<br>83.3        | 6 / 6<br>100.0 |                                          |                |
|        | 50            | 12                | 12 / 12<br>100.0                | 12 / 12<br>100.0 | 8 / 12<br>66.7               | 12 / 12<br>100.0 | 11 / 12<br>91.7      | 12 / 12<br>100.0 | 6 / 6<br>100.0       | 6 / 6<br>100.0 |                                          |                |
|        | 150           | 12                | 12 / 12<br>100.0                | 12 / 12<br>100.0 | 7 / 12<br>58.3               | 12 / 12<br>100.0 | 10 / 12<br>83.3      | 12 / 12<br>100.0 | 6 / 6<br>100.0       | 6 / 6<br>100.0 |                                          |                |

Upper: Number of pups differentiated / Number of pups observed

Lower: %

a): Day after birth

No significant difference from control group in any treated groups.

Table 5                      Functional examination of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days

| Sex    | Dose<br>mg/kg | No. of<br>animals | Pupillary<br>reflex | Corneal<br>reflex | Righting<br>reflex | Air righting<br>reflex | Preyer's<br>reflex |
|--------|---------------|-------------------|---------------------|-------------------|--------------------|------------------------|--------------------|
| Male   | 0             | 12                | 12 /12<br>100.0     | 12 /12<br>100.0   | 12 /12<br>100.0    | 12 /12<br>100.0        | 12 /12<br>100.0    |
|        | 10            | 12                | 12 /12<br>100.0     | 12 /12<br>100.0   | 12 /12<br>100.0    | 12 /12<br>100.0        | 12 /12<br>100.0    |
|        | 50            | 12                | 12 /12<br>100.0     | 12 /12<br>100.0   | 12 /12<br>100.0    | 12 /12<br>100.0        | 12 /12<br>100.0    |
|        | 150           | 12                | 12 /12<br>100.0     | 12 /12<br>100.0   | 12 /12<br>100.0    | 12 /12<br>100.0        | 12 /12<br>100.0    |
| Female | 0             | 12                | 12 /12<br>100.0     | 12 /12<br>100.0   | 12 /12<br>100.0    | 12 /12<br>100.0        | 12 /12<br>100.0    |
|        | 10            | 12                | 12 /12<br>100.0     | 12 /12<br>100.0   | 12 /12<br>100.0    | 12 /12<br>100.0        | 12 /12<br>100.0    |
|        | 50            | 12                | 12 /12<br>100.0     | 12 /12<br>100.0   | 12 /12<br>100.0    | 12 /12<br>100.0        | 12 /12<br>100.0    |
|        | 150           | 12                | 12 /12<br>100.0     | 12 /12<br>100.0   | 12 /12<br>100.0    | 12 /12<br>100.0        | 12 /12<br>100.0    |

Upper: Number of pups with normal response / Number of pups examined

Lower: %

No significant difference from control group in any treated groups.

Table 6-1

Urinalysis of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days and followed by a recovery period for 9 weeks

| Sex    | Dose<br>mg/kg | No. | pH  |     |     |     |     |     |     |     |     |   | 1)<br>Protein |   |    |     |      |   | 2)<br>Ketone body |   |    |     |      |   | 3)<br>Glucose |   |    |     |      |  |
|--------|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---------------|---|----|-----|------|---|-------------------|---|----|-----|------|---|---------------|---|----|-----|------|--|
|        |               |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |   |               |   |    |     |      |   |                   |   |    |     |      |   |               |   |    |     |      |  |
|        |               |     | 5.0 | 5.5 | 6.0 | 6.5 | 7.0 | 7.5 | 8.0 | 8.5 | 9.0 | - | +-            | + | ++ | +++ | ++++ | - | +-                | + | ++ | +++ | ++++ | - | +-            | + | ++ | +++ | ++++ |  |
| Male   | 0             | 6   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 2   | 4   | 0   | 1 | 1             | 3 | 1  | 0   | 0    | 3 | 2                 | 1 | 0  | 0   | 0    | 6 | 0             | 0 | 0  | 0   | 0    |  |
|        | 10            | 6   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 2   | 4   | 0   | 0 | 1             | 5 | 0  | 0   | 0    | 3 | 3                 | 0 | 0  | 0   | 0    | 6 | 0             | 0 | 0  | 0   | 0    |  |
|        | 50            | 6   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 1   | 5   | 0   | 0 | 4             | 2 | 0  | 0   | 0    | 4 | 2                 | 0 | 0  | 0   | 0    | 6 | 0             | 0 | 0  | 0   | 0    |  |
|        | 150           | 5   | 0   | 0   | 0   | 0   | 0   | 1   | 3   | 1   | 0   | 0 | 2             | 3 | 0  | 0   | 0    | 3 | 2                 | 0 | 0  | 0   | 0    | 5 | 0             | 0 | 0  | 0   | 0    |  |
| Female | 0             | 6   | 0   | 0   | 0   | 1   | 0   | 1   | 1   | 3   | 0   | 5 | 1             | 0 | 0  | 0   | 0    | 6 | 0                 | 0 | 0  | 0   | 0    | 6 | 0             | 0 | 0  | 0   | 0    |  |
|        | 10            | 6   | 0   | 0   | 0   | 0   | 1   | 1   | 1   | 3   | 0   | 3 | 3             | 0 | 0  | 0   | 0    | 4 | 2                 | 0 | 0  | 0   | 0    | 6 | 0             | 0 | 0  | 0   | 0    |  |
|        | 50            | 6   | 0   | 0   | 0   | 0   | 1   | 1   | 1   | 3   | 0   | 4 | 2             | 0 | 0  | 0   | 0    | 6 | 0                 | 0 | 0  | 0   | 0    | 6 | 0             | 0 | 0  | 0   | 0    |  |
|        | 150           | 6   | 0   | 0   | 0   | 0   | 2   | 2   | 1   | 1   | 0   | 4 | 1             | 1 | 0  | 0   | 0    | 5 | 1                 | 0 | 0  | 0   | 0    | 6 | 0             | 0 | 0  | 0   | 0    |  |

|    |               |                    |                    |                      |                       |                   |
|----|---------------|--------------------|--------------------|----------------------|-----------------------|-------------------|
| 1) | - : <10 mg/dL | +- : 10 - 25 mg/dL | + : 26 - 85 mg/dL  | ++ : 86 - 250 mg/dL  | +++ : 251 - 600 mg/dL | ++++ : >600 mg/dL |
| 2) | - : <5 mg/dL  | +- : 5 - 7.5 mg/dL | + : 7.6 - 30 mg/dL | ++ : 31 - 70 mg/dL   | +++ : 71 - 125 mg/dL  | ++++ : >125 mg/dL |
| 3) | - : <30 mg/dL | +- : 30 - 60 mg/dL | + : 61 - 125 mg/dL | ++ : 126 - 250 mg/dL | +++ : 251 - 750 mg/dL | ++++ : >750 mg/dL |

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-2

Urinalysis of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days and followed by a recovery period for 9 weeks

| Sex    | Dose<br>mg/kg | No. | 4)<br>Occult blood |   |    |     |      | 5)<br>Bilirubin |   |    |     |      | 6)<br>Urobilinogen |   |    |     |      | 7)<br>Color |   |    |
|--------|---------------|-----|--------------------|---|----|-----|------|-----------------|---|----|-----|------|--------------------|---|----|-----|------|-------------|---|----|
|        |               |     | -                  | + | ++ | +++ | ++++ | -               | + | ++ | +++ | ++++ | +-                 | + | ++ | +++ | ++++ | LY          | Y | DY |
| Male   | 0             | 6   | 6                  | 0 | 0  | 0   | 0    | 6               | 0 | 0  | 0   | 0    | 6                  | 0 | 0  | 0   | 0    | 0           | 6 | 0  |
|        | 10            | 6   | 6                  | 0 | 0  | 0   | 0    | 6               | 0 | 0  | 0   | 0    | 5                  | 1 | 0  | 0   | 0    | 0           | 6 | 0  |
|        | 50            | 6   | 6                  | 0 | 0  | 0   | 0    | 6               | 0 | 0  | 0   | 0    | 6                  | 0 | 0  | 0   | 0    | 0           | 6 | 0  |
|        | 150           | 5   | 5                  | 0 | 0  | 0   | 0    | 5               | 0 | 0  | 0   | 0    | 5                  | 0 | 0  | 0   | 0    | 0           | 5 | 0  |
| Female | 0             | 6   | 6                  | 0 | 0  | 0   | 0    | 6               | 0 | 0  | 0   | 0    | 6                  | 0 | 0  | 0   | 0    | 0           | 6 | 0  |
|        | 10            | 6   | 6                  | 0 | 0  | 0   | 0    | 6               | 0 | 0  | 0   | 0    | 6                  | 0 | 0  | 0   | 0    | 0           | 6 | 0  |
|        | 50            | 6   | 5                  | 0 | 1  | 0   | 0    | 6               | 0 | 0  | 0   | 0    | 6                  | 0 | 0  | 0   | 0    | 0           | 6 | 0  |
|        | 150           | 6   | 6                  | 0 | 0  | 0   | 0    | 6               | 0 | 0  | 0   | 0    | 5                  | 1 | 0  | 0   | 0    | 0           | 6 | 0  |

4) - : <0.03 mg/dL +- : 0.03 - 0.05 mg/dL + : 0.06 - 0.15 mg/dL ++ : 0.16 - 0.75 mg/dL +++ : >0.75 mg/dL

5) - : <0.5 mg/dL + : 0.5 - 1.5 mg/dL ++ : 1.6 - 5.0 mg/dL +++ : 5.1 - 10.0 mg/dL ++++ : >10.0 mg/dL

|                    |                      |                       |                         |                     |
|--------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------|
| 5) -+ : <0.5 mg/dL | ++ : 1.0 - 1.5 mg/dL | +++ : 1.6 - 3.0 mg/dL | ++++ : 3.1 - 10.0 mg/dL | +++++ : >10.0 mg/dL |
| 6) +- : <2.0 mg/dL | + : 2.0 - 3.5 mg/dL  | ++ : 3.6 - 7.0 mg/dL  | +++ : 7.1 - 12.0 mg/dL  | ++++ : >12.0 mg/dL  |

7) LY : Light yellow      Y : Yellow      DY : Dark yellow

7) Lf : Light yellow      I : yellow      Df : Dark yellow  
No significant difference in any treated groups from control group

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-3

Urinalysis of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days  
and followed by a recovery period for 9 weeks

|        |               |     | URINE SEDIMENT |    |   |    |     |     |    |   |    |     |     |    |   |    |     | CRYSTALLIZATION |    |   |    |     |      |    |   |    |    |   |    |     |    |    |   |    |     |   |   |
|--------|---------------|-----|----------------|----|---|----|-----|-----|----|---|----|-----|-----|----|---|----|-----|-----------------|----|---|----|-----|------|----|---|----|----|---|----|-----|----|----|---|----|-----|---|---|
| Sex    | Dose<br>mg/kg | No. | RBC            |    |   |    |     | WBC |    |   |    |     | SEC |    |   |    |     | SREC            |    |   |    |     | Cast |    |   | PS |    |   |    |     | CO |    |   |    |     |   |   |
|        |               |     | -              | +- | + | ++ | +++ | -   | +- | + | ++ | +++ | -   | +- | + | ++ | +++ | -               | +- | + | ++ | +++ | -    | +- | + | -  | +- | + | ++ | +++ | -  | +- | + | ++ | +++ |   |   |
| Male   | 0             | 6   | 6              | 0  | 0 | 0  | 0   | 6   | 0  | 0 | 0  | 0   | 0   | 0  | 6 | 0  | 0   | 0               | 0  | 6 | 0  | 0   | 0    | 0  | 6 | 0  | 0  | 4 | 2  | 0   | 0  | 0  | 6 | 0  | 0   | 0 | 0 |
|        | 10            | 6   | 6              | 0  | 0 | 0  | 0   | 6   | 0  | 0 | 0  | 0   | 0   | 0  | 6 | 0  | 0   | 0               | 0  | 6 | 0  | 0   | 0    | 0  | 6 | 0  | 0  | 5 | 1  | 0   | 0  | 0  | 6 | 0  | 0   | 0 | 0 |
|        | 50            | 6   | 6              | 0  | 0 | 0  | 0   | 6   | 0  | 0 | 0  | 0   | 0   | 0  | 6 | 0  | 0   | 0               | 0  | 6 | 0  | 0   | 0    | 0  | 6 | 0  | 0  | 1 | 5  | 0   | 0  | 0  | 6 | 0  | 0   | 0 | 0 |
|        | 150           | 5   | 5              | 0  | 0 | 0  | 0   | 5   | 0  | 0 | 0  | 0   | 0   | 0  | 5 | 0  | 0   | 0               | 0  | 5 | 0  | 0   | 0    | 0  | 5 | 0  | 0  | 1 | 4  | 0   | 0  | 0  | 5 | 0  | 0   | 0 | 0 |
| Female | 0             | 6   | 6              | 0  | 0 | 0  | 0   | 6   | 0  | 0 | 0  | 0   | 0   | 0  | 6 | 0  | 0   | 0               | 0  | 6 | 0  | 0   | 0    | 0  | 6 | 0  | 0  | 4 | 2  | 0   | 0  | 0  | 6 | 0  | 0   | 0 | 0 |
|        | 10            | 6   | 6              | 0  | 0 | 0  | 0   | 6   | 0  | 0 | 0  | 0   | 0   | 0  | 6 | 0  | 0   | 0               | 0  | 6 | 0  | 0   | 0    | 0  | 6 | 0  | 0  | 2 | 4  | 0   | 0  | 0  | 6 | 0  | 0   | 0 | 0 |
|        | 50            | 6   | 6              | 0  | 0 | 0  | 0   | 6   | 0  | 0 | 0  | 0   | 0   | 0  | 6 | 0  | 0   | 0               | 0  | 6 | 0  | 0   | 0    | 0  | 6 | 0  | 0  | 4 | 2  | 0   | 0  | 0  | 6 | 0  | 0   | 0 | 0 |
|        | 150           | 6   | 6              | 0  | 0 | 0  | 0   | 6   | 0  | 0 | 0  | 0   | 0   | 0  | 6 | 0  | 0   | 0               | 0  | 6 | 0  | 0   | 0    | 0  | 6 | 0  | 0  | 4 | 2  | 0   | 0  | 0  | 6 | 0  | 0   | 0 | 0 |

SEC : Squamous Epithelial Cell - : Negative  
 SREC : Small Round Epithelial Cell +- : Slight  
 PS : Phosphate Salts + : Mild  
 CO : Calcium Oxalate ++ : Moderate  
 +++ : Severe

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-4                      Urinalysis of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days  
and followed by a recovery period for 9 weeks

| Sex    | Dose<br>mg/kg | No. |      | Urine<br>volume<br>mL/24h | Osmolality<br>mOsm/kg |
|--------|---------------|-----|------|---------------------------|-----------------------|
| Male   | 0             | 6   | Mean | 11.6                      | 2032                  |
|        |               |     | S.D. | 6.0                       | 510                   |
|        | 10            | 6   | Mean | 10.7                      | 2198                  |
|        |               |     | S.D. | 2.6                       | 385                   |
|        | 50            | 6   | Mean | 14.7                      | 1879                  |
|        |               |     | S.D. | 7.9                       | 519                   |
|        | 150           | 5   | Mean | 12.7                      | 1792                  |
|        |               |     | S.D. | 6.0                       | 278                   |
| Female | 0             | 6   | Mean | 13.3                      | 1422                  |
|        |               |     | S.D. | 5.9                       | 369                   |
|        | 10            | 6   | Mean | 7.4                       | 2092*                 |
|        |               |     | S.D. | 2.1                       | 494                   |
|        | 50            | 6   | Mean | 8.0                       | 1994                  |
|        |               |     | S.D. | 3.9                       | 601                   |
|        | 150           | 6   | Mean | 12.0                      | 1662                  |
|        |               |     | S.D. | 4.6                       | 240                   |

Significantly different from control group (\*:p<0.05)

Table 7-1                      Estrous cycle of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days  
and followed by a recovery period for 9 weeks (Recovery 6 weeks)

| Dose<br>mg/kg | No. of<br>animals | Count of estrus |   |   |   |   | Mean duration<br>of cycles<br>Mean±S.D. |
|---------------|-------------------|-----------------|---|---|---|---|-----------------------------------------|
|               |                   | 0               | 1 | 2 | 3 | 4 |                                         |
| 0             | 6                 | 0               | 2 | 4 | 0 | 0 | 1.7±0.5      4.3±0.5                    |
| 10            | 6                 | 0               | 2 | 4 | 0 | 0 | 1.7±0.5      4.3±0.5                    |
| 50            | 6                 | 1               | 1 | 4 | 0 | 0 | 1.5±0.8      4.3±0.5                    |
| 150           | 6                 | 0               | 3 | 3 | 0 | 0 | 1.5±0.5      4.3±0.6                    |



Table 7-2                      Estrous cycle of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days  
and followed by a recovery period for 9 weeks (Recovery 8 weeks - 9 weeks)

| Dose<br>mg/kg | No. of<br>animals | Count of estrus |   |   |   |   | Mean±S.D. | Mean duration<br>of cycles<br>Mean±S.D. |
|---------------|-------------------|-----------------|---|---|---|---|-----------|-----------------------------------------|
|               |                   | 0               | 1 | 2 | 3 | 4 |           |                                         |
| 0             | 6                 | 0               | 1 | 0 | 3 | 2 | 3.0±1.1   | 4.4±0.4                                 |
| 10            | 6                 | 0               | 0 | 0 | 3 | 3 | 3.5±0.5   | 4.1±0.2                                 |
| 50            | 6                 | 0               | 1 | 0 | 2 | 3 | 3.2±1.2   | 4.2±0.2                                 |
| 150           | 6                 | 0               | 1 | 0 | 3 | 2 | 3.0±1.1   | 4.3±0.4                                 |

Table 8-1 Hematological findings of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days

| Sex    | Dose<br>mg/kg | No. |      | RBC<br>×10 <sup>6</sup> /μL | Hb<br>g/dL | Ht<br>% | MCV<br>fL | MCH<br>pg | MCHC<br>% | Reticu-<br>loocyte<br>% | Plate-<br>let<br>×10 <sup>3</sup> /μL |
|--------|---------------|-----|------|-----------------------------|------------|---------|-----------|-----------|-----------|-------------------------|---------------------------------------|
| Male   | 0             | 6   | Mean | 465                         | 9.8        | 31      | 65.4      | 21.0      | 32.1      | 19.4                    | 124.1                                 |
|        |               |     | S.D. | 24                          | 0.5        | 2       | 2.3       | 0.8       | 0.5       | 1.7                     | 8.6                                   |
|        | 10            | 6   | Mean | 450                         | 9.3        | 29      | 64.8      | 20.8      | 32.0      | 18.9                    | 140.6*                                |
|        |               |     | S.D. | 23                          | 0.5        | 1       | 3.5       | 1.3       | 0.5       | 2.1                     | 11.5                                  |
|        | 50            | 6   | Mean | 477                         | 10.3       | 31      | 66.2      | 21.6      | 32.6      | 20.1                    | 117.9                                 |
|        |               |     | S.D. | 14                          | 0.3        | 1       | 1.8       | 0.4       | 0.4       | 2.9                     | 10.8                                  |
|        | 150           | 6   | Mean | 478                         | 10.3       | 32      | 66.8      | 21.5      | 32.2      | 19.4                    | 105.5*                                |
|        |               |     | S.D. | 26                          | 0.3        | 1       | 2.0       | 0.7       | 0.3       | 1.1                     | 13.0                                  |
| Female | 0             | 6   | Mean | 469                         | 9.9        | 30      | 64.8      | 21.1      | 32.5      | 17.5                    | 129.3                                 |
|        |               |     | S.D. | 34                          | 0.8        | 2       | 2.6       | 0.9       | 0.2       | 1.9                     | 12.6                                  |
|        | 10            | 6   | Mean | 478                         | 10.2       | 32      | 65.8      | 21.3      | 32.3      | 17.5                    | 120.9                                 |
|        |               |     | S.D. | 32                          | 0.7        | 2       | 3.0       | 1.1       | 0.3       | 2.6                     | 5.9                                   |
|        | 50            | 6   | Mean | 478                         | 9.9        | 30      | 63.7      | 20.7      | 32.5      | 19.8                    | 134.4                                 |
|        |               |     | S.D. | 17                          | 0.6        | 2       | 2.9       | 0.8       | 0.3       | 1.8                     | 16.6                                  |
|        | 150           | 6   | Mean | 488                         | 10.3       | 32      | 65.4      | 21.2      | 32.4      | 17.5                    | 124.9                                 |
|        |               |     | S.D. | 12                          | 0.4        | 1       | 2.1       | 0.7       | 0.3       | 2.6                     | 16.6                                  |

Significantly different from control group (\*:p&lt;0.05)

Table 8-2 Hematological findings of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days

| Sex  | Dose<br>mg/kg | No. |      | WBC                       | Differential leukocyte counts (%) |      |      |         |       |       |        | Erythroblast<br>counts |   |
|------|---------------|-----|------|---------------------------|-----------------------------------|------|------|---------|-------|-------|--------|------------------------|---|
|      |               |     |      | $\times 10^2/\mu\text{L}$ | Lymph.                            | Stab | Seg. | Eosino. | Baso. | Mono. | Others | (/200 leukocyte)       |   |
| Male | 0             | 6   | Mean | 46                        | 92.3                              | 0.0  | 7.1  | 0.0     | 0.0   | 0.7   | 0.0    | 0                      |   |
|      |               |     | S.D. | 15                        | 3.9                               | 0.0  | 3.4  | 0.0     | 0.0   | 0.7   | 0.0    | 0                      |   |
|      | 10            | 6   | Mean | 53                        | 91.7                              | 0.0  | 7.7  | 0.0     | 0.0   | 0.7   | 0.0    | 0                      |   |
|      |               |     | S.D. | 10                        | 1.4                               | 0.0  | 1.1  | 0.0     | 0.0   | 0.4   | 0.0    | 0                      |   |
|      | 50            | 6   | Mean | 50                        | 92.5                              | 0.0  | 6.7  | 0.2     | 0.0   | 0.7   | 0.0    | 0                      |   |
|      |               |     | S.D. | 14                        | 3.6                               | 0.0  | 3.5  | 0.4     | 0.0   | 0.5   | 0.0    | 0                      |   |
|      | 150           | 6   | Mean | 41                        | 90.8                              | 0.0  | 8.4  | 0.1     | 0.0   | 0.7   | 0.0    | 0                      |   |
|      |               |     | S.D. | 7                         | 3.5                               | 0.0  | 3.2  | 0.2     | 0.0   | 0.5   | 0.0    | 1                      |   |
|      | Female        | 0   | 6    | Mean                      | 41                                | 94.0 | 0.0  | 5.5     | 0.0   | 0.0   | 0.5    | 0.0                    | 0 |
|      |               |     |      | S.D.                      | 9                                 | 2.0  | 0.0  | 1.6     | 0.0   | 0.0   | 0.4    | 0.0                    | 1 |
|      |               | 10  | 6    | Mean                      | 47                                | 95.6 | 0.0  | 4.2     | 0.1   | 0.0   | 0.2    | 0.0                    | 0 |
|      |               |     |      | S.D.                      | 17                                | 1.2  | 0.0  | 1.4     | 0.2   | 0.0   | 0.4    | 0.0                    | 0 |
| 50   |               | 6   | Mean | 59                        | 95.6                              | 0.0  | 4.1  | 0.1     | 0.0   | 0.3   | 0.0    | 1                      |   |
|      |               |     | S.D. | 13                        | 1.6                               | 0.0  | 1.6  | 0.2     | 0.0   | 0.4   | 0.0    | 1                      |   |
| 150  |               | 6   | Mean | 48                        | 92.8                              | 0.1  | 6.3  | 0.0     | 0.0   | 0.8   | 0.0    | 0                      |   |
|      |               |     | S.D. | 17                        | 3.4                               | 0.2  | 3.5  | 0.0     | 0.0   | 0.6   | 0.0    | 0                      |   |

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-3 Hematological findings of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days and followed by a recovery period for 9 weeks

| Sex    | Dose<br>mg/kg | No. |      | RBC<br>X10 <sup>4</sup> /μL | Hb<br>g/dL | Ht<br>% | MCV<br>fL | MCH<br>pg | MCHC<br>% | Reticu-<br>locyte<br>% | Plate-<br>let<br>X10 <sup>4</sup> /μL | PT<br>s | APTT<br>s |
|--------|---------------|-----|------|-----------------------------|------------|---------|-----------|-----------|-----------|------------------------|---------------------------------------|---------|-----------|
| Male   | 0             | 6   | Mean | 831                         | 15.7       | 47      | 56.3      | 18.8      | 33.4      | 1.8                    | 107.7                                 | 13.9    | 18.2      |
|        |               |     | S.D. | 31                          | 0.8        | 2       | 0.9       | 0.5       | 0.6       | 0.3                    | 9.9                                   | 0.7     | 1.3       |
|        | 10            | 6   | Mean | 829                         | 16.0       | 48      | 58.0      | 19.3      | 33.3      | 1.9                    | 103.2                                 | 14.2    | 18.2      |
|        |               |     | S.D. | 29                          | 0.5        | 1       | 1.9       | 0.8       | 0.6       | 0.3                    | 7.2                                   | 0.6     | 0.6       |
|        | 50            | 6   | Mean | 818                         | 16.0       | 48      | 58.5      | 19.6      | 33.5      | 1.7                    | 106.9                                 | 13.5    | 17.3      |
|        |               |     | S.D. | 40                          | 0.4        | 1       | 2.7       | 0.7       | 0.4       | 0.1                    | 5.0                                   | 0.2     | 0.8       |
|        | 150           | 5   | Mean | 821                         | 15.8       | 47      | 57.4      | 19.2      | 33.4      | 1.9                    | 105.1                                 | 13.9    | 18.2      |
|        |               |     | S.D. | 26                          | 0.3        | 1       | 1.0       | 0.3       | 0.3       | 0.3                    | 12.2                                  | 0.7     | 0.7       |
| Female | 0             | 6   | Mean | 813                         | 16.0       | 47      | 58.3      | 19.7      | 33.7      | 1.8                    | 104.1                                 | 12.3    | 15.2      |
|        |               |     | S.D. | 20                          | 0.3        | 1       | 0.7       | 0.4       | 0.4       | 0.3                    | 9.1                                   | 0.4     | 0.8       |
|        | 10            | 6   | Mean | 799                         | 15.4       | 46      | 57.6      | 19.3      | 33.5      | 1.9                    | 100.7                                 | 12.7    | 15.3      |
|        |               |     | S.D. | 19                          | 0.4        | 2       | 0.9       | 0.5       | 0.6       | 0.6                    | 8.4                                   | 0.9     | 0.8       |
|        | 50            | 6   | Mean | 802                         | 15.6       | 46      | 57.6      | 19.4      | 33.8      | 1.7                    | 96.0                                  | 12.4    | 15.1      |
|        |               |     | S.D. | 25                          | 0.5        | 1       | 1.6       | 0.5       | 0.3       | 0.3                    | 8.6                                   | 0.5     | 0.2       |
|        | 150           | 6   | Mean | 809                         | 15.8       | 47      | 57.9      | 19.6      | 33.8      | 1.8                    | 100.0                                 | 12.6    | 15.3      |
|        |               |     | S.D. | 31                          | 0.3        | 2       | 1.5       | 0.5       | 0.6       | 0.4                    | 15.5                                  | 0.4     | 0.5       |

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-4 Hematological findings of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days and followed by a recovery period for 9 weeks

| Sex    | Dose<br>mg/kg | No. |      | WBC                  | Differential leukocyte counts (%) |      |      |         |       |       | Erythroblast<br>counts |                  |
|--------|---------------|-----|------|----------------------|-----------------------------------|------|------|---------|-------|-------|------------------------|------------------|
|        |               |     |      | X10 <sup>2</sup> /μL | Lymph.                            | Stab | Seg. | Eosino. | Baso. | Mono. | Others                 | (/200 leukocyte) |
| Male   | 0             | 6   | Mean | 99                   | 87.3                              | 0.0  | 10.8 | 0.8     | 0.0   | 1.2   | 0.0                    | 0                |
|        |               |     | S.D. | 29                   | 4.8                               | 0.0  | 4.0  | 1.0     | 0.0   | 0.7   | 0.0                    | 0                |
|        | 10            | 6   | Mean | 86                   | 87.2                              | 0.0  | 11.0 | 0.6     | 0.0   | 1.3   | 0.0                    | 0                |
|        |               |     | S.D. | 17                   | 5.2                               | 0.0  | 5.3  | 0.4     | 0.0   | 0.7   | 0.0                    | 0                |
|        | 50            | 6   | Mean | 85                   | 86.9                              | 0.0  | 10.8 | 0.8     | 0.0   | 1.6   | 0.0                    | 0                |
|        |               |     | S.D. | 21                   | 4.8                               | 0.0  | 3.9  | 1.0     | 0.0   | 1.0   | 0.0                    | 0                |
|        | 150           | 5   | Mean | 94                   | 89.4                              | 0.1  | 9.0  | 0.7     | 0.0   | 0.8   | 0.0                    | 0                |
|        |               |     | S.D. | 19                   | 2.4                               | 0.2  | 2.6  | 0.3     | 0.0   | 0.4   | 0.0                    | 0                |
|        | 0             | 6   | Mean | 70                   | 84.3                              | 0.3  | 13.9 | 1.0     | 0.0   | 0.5   | 0.0                    | 0                |
|        |               |     | S.D. | 10                   | 8.0                               | 0.3  | 7.7  | 0.3     | 0.0   | 0.3   | 0.0                    | 0                |
|        | 10            | 6   | Mean | 80                   | 86.4                              | 0.0* | 11.7 | 1.1     | 0.0   | 0.8   | 0.0                    | 0                |
|        |               |     | S.D. | 17                   | 5.1                               | 0.0  | 4.3  | 0.6     | 0.0   | 1.3   | 0.0                    | 0                |
| Female | 50            | 6   | Mean | 73                   | 88.3                              | 0.0* | 9.5  | 0.8     | 0.0   | 1.3   | 0.0                    | 0                |
|        |               |     | S.D. | 17                   | 3.0                               | 0.0  | 3.1  | 0.7     | 0.0   | 0.6   | 0.0                    | 0                |
|        | 150           | 6   | Mean | 75                   | 86.8                              | 0.0* | 11.8 | 0.8     | 0.0   | 0.7   | 0.0                    | 0                |
|        |               |     | S.D. | 19                   | 4.5                               | 0.0  | 4.3  | 0.4     | 0.0   | 0.3   | 0.0                    | 0                |

Significantly different from control group (\*:p<0.05)

Table 9-1 Blood chemical findings of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days

| Sex    | Dose<br>mg/kg | No. |      | ASAT<br>(GOT)<br>IU/L | ALAT<br>(GPT)<br>IU/L | LDH<br>IU/L | AIP<br>IU/L | $\gamma$ -GTP<br>IU/L | TP<br>g/dL | Albumin<br>g/dL | A/G  | T.cho<br>mg/dL | TG<br>mg/dL | PL<br>mg/dL |
|--------|---------------|-----|------|-----------------------|-----------------------|-------------|-------------|-----------------------|------------|-----------------|------|----------------|-------------|-------------|
| Male   | 0             | 6   | Mean | 102                   | 26                    | 59          | 1038        | 0.8                   | 5.0        | 2.4             | 0.88 | 79             | 63          | 125         |
|        |               |     | S.D. | 9                     | 3                     | 9           | 135         | 0.4                   | 0.2        | 0.1             | 0.06 | 9              | 16          | 8           |
|        | 10            | 6   | Mean | 95                    | 24                    | 62          | 1007        | 0.9                   | 5.2        | 2.5             | 0.90 | 85             | 44          | 126         |
|        |               |     | S.D. | 7                     | 4                     | 13          | 156         | 0.4                   | 0.2        | 0.1             | 0.03 | 13             | 5           | 12          |
|        | 50            | 6   | Mean | 91*                   | 24                    | 60          | 956         | 1.3                   | 5.2        | 2.4             | 0.90 | 88             | 46          | 130         |
|        |               |     | S.D. | 4                     | 3                     | 3           | 89          | 0.3                   | 0.1        | 0.1             | 0.03 | 5              | 14          | 8           |
|        | 150           | 6   | Mean | 92*                   | 23                    | 65          | 973         | 1.5*                  | 4.9        | 2.3             | 0.89 | 89             | 50          | 134         |
|        |               |     | S.D. | 5                     | 2                     | 8           | 151         | 0.5                   | 0.2        | 0.1             | 0.04 | 5              | 16          | 3           |
|        | 0             | 6   | Mean | 98                    | 23                    | 52          | 1061        | 1.1                   | 5.2        | 2.5             | 0.89 | 83             | 59          | 132         |
|        |               |     | S.D. | 4                     | 2                     | 5           | 257         | 0.5                   | 0.2        | 0.1             | 0.06 | 9              | 20          | 12          |
|        | 10            | 6   | Mean | 93                    | 21                    | 59          | 984         | 1.2                   | 5.3        | 2.5             | 0.90 | 84             | 36*         | 126         |
|        |               |     | S.D. | 7                     | 3                     | 6           | 151         | 0.3                   | 0.2        | 0.1             | 0.03 | 5              | 12          | 8           |
| Female | 50            | 6   | Mean | 88                    | 22                    | 54          | 889         | 1.4                   | 5.2        | 2.5             | 0.90 | 89             | 34**        | 130         |
|        |               |     | S.D. | 8                     | 4                     | 5           | 127         | 0.1                   | 0.1        | 0.1             | 0.02 | 5              | 8           | 8           |
|        | 150           | 6   | Mean | 87                    | 18*                   | 57          | 870         | 1.5                   | 5.2        | 2.5             | 0.90 | 79             | 36*         | 121         |
|        |               |     | S.D. | 10                    | 2                     | 6           | 77          | 0.3                   | 0.3        | 0.1             | 0.02 | 12             | 11          | 16          |

Significantly different from control group (\*:p&lt;0.05, \*\*:p&lt;0.01)

Table 9-2 Blood chemical findings of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days

| Sex    | Dose<br>mg/kg | No. |      | T.bili-<br>rubin<br>mg/dL | Glucose<br>mg/dL | BUN<br>mg/dL | Crea-<br>tinine<br>mg/dL | Na<br>mmol/L | K<br>mmol/L | Ca<br>mg/dL | P<br>mg/dL |
|--------|---------------|-----|------|---------------------------|------------------|--------------|--------------------------|--------------|-------------|-------------|------------|
| Male   | 0             | 6   | Mean | 0.13                      | 105              | 5            | 0.16                     | 139          | 4.1         | 10.5        | 9.1        |
|        |               |     | S.D. | 0.02                      | 14               | 1            | 0.01                     | 2            | 0.2         | 0.1         | 0.6        |
|        | 10            | 6   | Mean | 0.12                      | 110              | 7            | 0.14                     | 139          | 4.0         | 10.5        | 9.1        |
|        |               |     | S.D. | 0.01                      | 12               | 2            | 0.01                     | 2            | 0.2         | 0.2         | 0.9        |
|        | 50            | 6   | Mean | 0.11                      | 112              | 4            | 0.13                     | 139          | 3.9         | 10.5        | 9.0        |
|        |               |     | S.D. | 0.01                      | 20               | 1            | 0.02                     | 1            | 0.3         | 0.2         | 0.7        |
|        | 150           | 6   | Mean | 0.14                      | 112              | 4            | 0.13*                    | 137          | 3.9         | 10.3        | 9.0        |
|        |               |     | S.D. | 0.03                      | 19               | 2            | 0.01                     | 1            | 0.3         | 0.3         | 0.8        |
| Female | 0             | 6   | Mean | 0.11                      | 105              | 9            | 0.16                     | 139          | 4.0         | 10.9        | 9.4        |
|        |               |     | S.D. | 0.03                      | 9                | 2            | 0.02                     | 1            | 0.2         | 0.3         | 0.5        |
|        | 10            | 6   | Mean | 0.11                      | 112              | 7            | 0.14                     | 139          | 4.0         | 10.9        | 9.0        |
|        |               |     | S.D. | 0.01                      | 12               | 2            | 0.01                     | 2            | 0.1         | 0.1         | 0.4        |
|        | 50            | 6   | Mean | 0.11                      | 105              | 7            | 0.14                     | 138          | 4.1         | 10.8        | 9.7        |
|        |               |     | S.D. | 0.01                      | 12               | 1            | 0.02                     | 1            | 0.2         | 0.1         | 0.5        |
|        | 150           | 6   | Mean | 0.15*                     | 106              | 6            | 0.15                     | 138          | 3.8         | 10.8        | 9.8        |
|        |               |     | S.D. | 0.03                      | 9                | 2            | 0.02                     | 2            | 0.2         | 0.2         | 0.1        |

Significantly different from control group (\*:p&lt;0.05)

Table 9-3 Blood chemical findings of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days and followed by a recovery period for 9 weeks

| Sex    | Dose<br>mg/kg | No. |      | ASAT<br>(GOT)<br>IU/L | ALAT<br>(GPT)<br>IU/L | LDH<br>IU/L | AlP<br>IU/L | $\gamma$ -GTP<br>IU/L | TP<br>g/dL | Albumin<br>g/dL | A/G  | T.cho<br>mg/dL | TG<br>mg/dL | PL<br>mg/dL |
|--------|---------------|-----|------|-----------------------|-----------------------|-------------|-------------|-----------------------|------------|-----------------|------|----------------|-------------|-------------|
| Male   | 0             | 6   | Mean | 70                    | 39                    | 61          | 437         | 1.0                   | 6.3        | 2.8             | 0.77 | 69             | 65          | 102         |
|        |               |     | S.D. | 8                     | 8                     | 13          | 52          | 0.1                   | 0.3        | 0.1             | 0.01 | 11             | 22          | 14          |
|        | 10            | 6   | Mean | 72                    | 33                    | 58          | 404         | 1.1                   | 6.4        | 2.9             | 0.80 | 69             | 65          | 103         |
|        |               |     | S.D. | 10                    | 4                     | 10          | 94          | 0.2                   | 0.2        | 0.1             | 0.03 | 13             | 28          | 17          |
|        | 50            | 6   | Mean | 64                    | 35                    | 49          | 385         | 1.1                   | 6.6        | 2.9             | 0.79 | 63             | 48          | 92          |
|        |               |     | S.D. | 4                     | 4                     | 5           | 66          | 0.3                   | 0.4        | 0.1             | 0.03 | 12             | 11          | 13          |
|        | 150           | 5   | Mean | 70                    | 41                    | 57          | 484         | 1.2                   | 6.3        | 2.8             | 0.78 | 69             | 56          | 99          |
|        |               |     | S.D. | 8                     | 3                     | 28          | 54          | 0.3                   | 0.2        | 0.1             | 0.03 | 17             | 25          | 19          |
| Female | 0             | 6   | Mean | 63                    | 31                    | 40          | 226         | 1.3                   | 6.9        | 3.1             | 0.82 | 76             | 24          | 133         |
|        |               |     | S.D. | 13                    | 10                    | 3           | 27          | 0.3                   | 0.4        | 0.2             | 0.03 | 14             | 13          | 20          |
|        | 10            | 6   | Mean | 64                    | 32                    | 45          | 220         | 1.4                   | 6.9        | 3.1             | 0.80 | 85             | 22          | 135         |
|        |               |     | S.D. | 8                     | 9                     | 5           | 22          | 0.4                   | 0.3        | 0.2             | 0.04 | 16             | 9           | 21          |
|        | 50            | 6   | Mean | 68                    | 36                    | 47          | 223         | 1.4                   | 6.7        | 3.0             | 0.81 | 78             | 17          | 128         |
|        |               |     | S.D. | 12                    | 18                    | 16          | 46          | 0.3                   | 0.3        | 0.2             | 0.03 | 15             | 8           | 24          |
|        | 150           | 6   | Mean | 71                    | 39                    | 52          | 307**       | 1.8                   | 6.8        | 3.0             | 0.79 | 79             | 15          | 126         |
|        |               |     | S.D. | 9                     | 12                    | 13          | 49          | 0.7                   | 0.2        | 0.1             | 0.03 | 23             | 10          | 34          |

Significantly different from control group (\*\*:p<0.01)



Table 9-4 Blood chemical findings of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days and followed by a recovery period for 9 weeks

| Sex    | Dose<br>mg/kg | No. |      | T.bili-<br>rubin<br>mg/dL | Glucose<br>mg/dL | BUN<br>mg/dL | Crea-<br>tinine<br>mg/dL | Na<br>mmol/L | K<br>mmol/L | Cl<br>mmol/L | Ca<br>mg/dL | P<br>mg/dL |
|--------|---------------|-----|------|---------------------------|------------------|--------------|--------------------------|--------------|-------------|--------------|-------------|------------|
| Male   | 0             | 6   | Mean | 0.10                      | 159              | 14           | 0.30                     | 142          | 3.6         | 105          | 10.4        | 6.4        |
|        |               |     | S.D. | 0.01                      | 17               | 1            | 0.03                     | 2            | 0.1         | 1            | 0.3         | 0.4        |
|        | 10            | 6   | Mean | 0.09                      | 155              | 12           | 0.30                     | 143          | 3.5         | 107          | 10.4        | 6.0        |
|        |               |     | S.D. | 0.01                      | 15               | 1            | 0.02                     | 1            | 0.1         | 2            | 0.2         | 0.5        |
|        | 50            | 6   | Mean | 0.10                      | 160              | 13           | 0.30                     | 143          | 3.5         | 106          | 10.5        | 6.0        |
|        |               |     | S.D. | 0.01                      | 17               | 2            | 0.03                     | 1            | 0.2         | 1            | 0.3         | 0.5        |
|        | 150           | 5   | Mean | 0.09                      | 155              | 14           | 0.31                     | 142          | 3.5         | 106          | 10.3        | 5.9        |
|        |               |     | S.D. | 0.00                      | 13               | 1            | 0.03                     | 2            | 0.2         | 1            | 0.4         | 0.7        |
| Female | 0             | 6   | Mean | 0.13                      | 126              | 15           | 0.32                     | 141          | 3.5         | 109          | 10.6        | 5.8        |
|        |               |     | S.D. | 0.02                      | 10               | 1            | 0.03                     | 1            | 0.3         | 2            | 0.3         | 1.1        |
|        | 10            | 6   | Mean | 0.12                      | 136              | 14           | 0.33                     | 140          | 3.5         | 109          | 10.4        | 5.5        |
|        |               |     | S.D. | 0.02                      | 14               | 2            | 0.04                     | 1            | 0.3         | 2            | 0.3         | 0.4        |
|        | 50            | 6   | Mean | 0.11                      | 134              | 17           | 0.33                     | 140          | 3.6         | 110          | 10.3        | 5.9        |
|        |               |     | S.D. | 0.02                      | 17               | 3            | 0.06                     | 1            | 0.4         | 1            | 0.3         | 0.8        |
|        | 150           | 6   | Mean | 0.11                      | 130              | 16           | 0.33                     | 141          | 3.4         | 110          | 10.3        | 6.0        |
|        |               |     | S.D. | 0.01                      | 17               | 1            | 0.04                     | 1            | 0.3         | 1            | 0.3         | 0.5        |

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 10-1 Absolute and relative organ weights of new born male rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days

|          | Dose<br>mg/kg |      | Body weight | Brain        | Pituitary      | Thyroid<br>(R+L) | Thymus         | Heart        | Lung         | Liver        |
|----------|---------------|------|-------------|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------|--------------|--------------|
|          |               |      | g           | g(g/100g BW) | mg(mg/100g BW) | mg(mg/100g BW)   | mg(mg/100g BW) | g(g/100g BW) | g(g/100g BW) | g(g/100g BW) |
| Absolute | 0             | No.  | 6           | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean | 65.5        | 1.59         | 2.2            | 8.1              | 285            | 0.34         | 0.49         | 1.93         |
|          |               | S.D. | 5.3         | 0.03         | 0.5            | 2.7              | 63             | 0.04         | 0.02         | 0.12         |
|          | 10            | No.  | 6           | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean | 64.5        | 1.55         | 3.5**          | 11.8*            | 248            | 0.34         | 0.47         | 2.00         |
|          |               | S.D. | 3.4         | 0.04         | 0.6            | 2.5              | 52             | 0.04         | 0.03         | 0.15         |
|          | 50            | No.  | 6           | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean | 64.4        | 1.61         | 3.4**          | 8.8              | 280            | 0.33         | 0.48         | 2.19*        |
|          |               | S.D. | 2.6         | 0.05         | 0.3            | 2.0              | 36             | 0.02         | 0.02         | 0.13         |
|          | 150           | No.  | 6           | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean | 60.3        | 1.51**       | 2.8*           | 7.8              | 214*           | 0.31         | 0.46*        | 2.29**       |
|          |               | S.D. | 3.4         | 0.02         | 0.2            | 1.5              | 18             | 0.02         | 0.02         | 0.18         |
| Relative | 0             | No.  |             | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean |             | 2.44         | 3.4            | 12.4             | 431            | 0.51         | 0.76         | 2.95         |
|          |               | S.D. |             | 0.18         | 0.9            | 4.5              | 63             | 0.02         | 0.04         | 0.13         |
|          | 10            | No.  |             | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean |             | 2.41         | 5.4**          | 18.3*            | 385            | 0.52         | 0.73         | 3.09         |
|          |               | S.D. |             | 0.12         | 0.9            | 3.5              | 80             | 0.03         | 0.03         | 0.13         |
|          | 50            | No.  |             | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean |             | 2.49         | 5.3**          | 13.6             | 434            | 0.51         | 0.74         | 3.40**       |
|          |               | S.D. |             | 0.09         | 0.5            | 2.7              | 46             | 0.02         | 0.03         | 0.15         |
|          | 150           | No.  |             | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean |             | 2.50         | 4.6*           | 13.0             | 356            | 0.52         | 0.76         | 3.79**       |
|          |               | S.D. |             | 0.13         | 0.5            | 2.8              | 42             | 0.03         | 0.04         | 0.13         |

Significantly different from control (\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$ )

Table 10-2 Absolute and relative organ weights of new born male rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days

|          |     |      | Spleen       | Kidney<br>(R+L) | Adrenal<br>(R+L) | Testis<br>(R+L) | Epididymis<br>(R+L) |
|----------|-----|------|--------------|-----------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Dose     |     |      | g(g/100g BW) | g(g/100g BW)    | mg(mg/100g BW)   | g(g/100g BW)    | mg(mg/100g BW)      |
| mg/kg    |     |      |              |                 |                  |                 |                     |
| Absolute | 0   | No.  | 6            | 6               | 6                | 6               | 6                   |
|          |     | Mean | 0.28         | 0.72            | 19               | 0.32            | 47                  |
|          |     | S.D. | 0.03         | 0.06            | 2                | 0.04            | 3                   |
|          | 10  | No.  | 6            | 6               | 6                | 6               | 6                   |
|          |     | Mean | 0.30         | 0.71            | 20               | 0.29            | 45                  |
|          |     | S.D. | 0.05         | 0.05            | 4                | 0.03            | 2                   |
|          | 50  | No.  | 6            | 6               | 6                | 6               | 6                   |
|          |     | Mean | 0.29         | 0.78            | 19               | 0.31            | 44                  |
|          |     | S.D. | 0.05         | 0.03            | 2                | 0.03            | 9                   |
|          | 150 | No.  | 6            | 6               | 6                | 6               | 6                   |
|          |     | Mean | 0.24         | 0.71            | 17               | 0.28            | 48                  |
|          |     | S.D. | 0.04         | 0.04            | 2                | 0.04            | 5                   |
| Relative | 0   | No.  | 6            | 6               | 6                | 6               | 6                   |
|          |     | Mean | 0.43         | 1.10            | 29               | 0.50            | 72                  |
|          |     | S.D. | 0.06         | 0.06            | 3                | 0.06            | 8                   |
|          | 10  | No.  | 6            | 6               | 6                | 6               | 6                   |
|          |     | Mean | 0.47         | 1.10            | 31               | 0.45            | 70                  |
|          |     | S.D. | 0.08         | 0.06            | 7                | 0.05            | 5                   |
|          | 50  | No.  | 6            | 6               | 6                | 6               | 6                   |
|          |     | Mean | 0.46         | 1.21*           | 30               | 0.49            | 69                  |
|          |     | S.D. | 0.09         | 0.06            | 3                | 0.04            | 13                  |
|          | 150 | No.  | 6            | 6               | 6                | 6               | 6                   |
|          |     | Mean | 0.40         | 1.17            | 28               | 0.47            | 79                  |
|          |     | S.D. | 0.08         | 0.05            | 3                | 0.06            | 7                   |

Significantly different from control (\* :  $p < 0.05$ )

Table 10-3 Absolute and relative organ weights of new born female rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days

|          | Dose<br>mg/kg |      | Body weight | Brain        | Pituitary      | Thyroid<br>(R+L) | Thymus         | Heart        | Lung         | Liver        |
|----------|---------------|------|-------------|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------|--------------|--------------|
|          |               |      | g           | g(g/100g BW) | mg(mg/100g BW) | mg(mg/100g BW)   | mg(mg/100g BW) | g(g/100g BW) | g(g/100g BW) | g(g/100g BW) |
| Absolute | 0             | No.  | 6           | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean | 62.4        | 1.51         | 3.0            | 7.5              | 272            | 0.33         | 0.46         | 1.84         |
|          |               | S.D. | 3.6         | 0.05         | 0.3            | 2.3              | 38             | 0.04         | 0.03         | 0.16         |
|          | 10            | No.  | 6           | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean | 61.1        | 1.55         | 3.2            | 10.0             | 262            | 0.32         | 0.45         | 1.95         |
|          |               | S.D. | 2.6         | 0.06         | 0.6            | 3.4              | 43             | 0.04         | 0.03         | 0.06         |
|          | 50            | No.  | 6           | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean | 59.0        | 1.52         | 3.2            | 9.4              | 261            | 0.32         | 0.45         | 1.92         |
|          |               | S.D. | 4.1         | 0.04         | 0.3            | 1.4              | 49             | 0.03         | 0.04         | 0.14         |
|          | 150           | No.  | 6           | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean | 55.4*       | 1.41*        | 2.6            | 8.8              | 236            | 0.29         | 0.43         | 2.12*        |
|          |               | S.D. | 5.4         | 0.07         | 0.5            | 2.4              | 50             | 0.03         | 0.03         | 0.23         |
| Relative | 0             | No.  |             | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean |             | 2.43         | 4.8            | 12.1             | 438            | 0.52         | 0.73         | 2.95         |
|          |               | S.D. |             | 0.17         | 0.4            | 3.6              | 66             | 0.04         | 0.05         | 0.10         |
|          | 10            | No.  |             | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean |             | 2.54         | 5.2            | 16.4             | 429            | 0.53         | 0.74         | 3.19**       |
|          |               | S.D. |             | 0.19         | 1.0            | 5.7              | 72             | 0.06         | 0.06         | 0.13         |
|          | 50            | No.  |             | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean |             | 2.59         | 5.4            | 16.0             | 444            | 0.53         | 0.76         | 3.26**       |
|          |               | S.D. |             | 0.14         | 0.9            | 2.3              | 81             | 0.03         | 0.04         | 0.06         |
|          | 150           | No.  |             | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean |             | 2.56         | 4.8            | 16.2             | 423            | 0.53         | 0.77         | 3.82**       |
|          |               | S.D. |             | 0.21         | 1.3            | 5.5              | 65             | 0.03         | 0.04         | 0.12         |

Significantly different from control (\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$ )

Table 10-4

Absolute and relative organ weights of new born female rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days

|          |     |               | Spleen       | Kidney<br>(R+L) | Adrenal<br>(R+L) | Ovary<br>(R+L) | Uterus         |
|----------|-----|---------------|--------------|-----------------|------------------|----------------|----------------|
|          |     | Dose<br>mg/kg | g(g/100g BW) | g(g/100g BW)    | mg(mg/100g BW)   | mg(mg/100g BW) | mg(mg/100g BW) |
| Absolute | 0   | No.           | 6            | 6               | 6                | 6              | 6              |
|          |     | Mean          | 0.28         | 0.70            | 22               | 13.8           | 40             |
|          |     | S.D.          | 0.04         | 0.07            | 4                | 4.4            | 6              |
|          | 10  | No.           | 6            | 6               | 6                | 6              | 6              |
|          |     | Mean          | 0.26         | 0.72            | 19               | 13.1           | 37             |
|          |     | S.D.          | 0.05         | 0.05            | 2                | 1.7            | 7              |
|          | 50  | No.           | 6            | 6               | 6                | 6              | 6              |
|          |     | Mean          | 0.28         | 0.68            | 19               | 14.5           | 31             |
|          |     | S.D.          | 0.04         | 0.05            | 3                | 2.2            | 4              |
|          | 150 | No.           | 6            | 6               | 6                | 6              | 6              |
|          |     | Mean          | 0.22         | 0.67            | 16*              | 13.0           | 31             |
|          |     | S.D.          | 0.03         | 0.08            | 4                | 2.1            | 7              |
| Relative | 0   | No.           | 6            | 6               | 6                | 6              | 6              |
|          |     | Mean          | 0.44         | 1.12            | 36               | 21.9           | 64             |
|          |     | S.D.          | 0.07         | 0.07            | 5                | 7.3            | 13             |
|          | 10  | No.           | 6            | 6               | 6                | 6              | 6              |
|          |     | Mean          | 0.42         | 1.17            | 31               | 21.5           | 60             |
|          |     | S.D.          | 0.07         | 0.05            | 4                | 3.5            | 13             |
|          | 50  | No.           | 6            | 6               | 6                | 6              | 6              |
|          |     | Mean          | 0.47         | 1.16            | 32               | 24.6           | 52             |
|          |     | S.D.          | 0.07         | 0.05            | 4                | 2.9            | 7              |
|          | 150 | No.           | 6            | 6               | 6                | 6              | 6              |
|          |     | Mean          | 0.40         | 1.20            | 29*              | 23.5           | 57             |
|          |     | S.D.          | 0.03         | 0.07            | 6                | 3.2            | 18             |

Significantly different from control (\* :  $p < 0.05$ )

Table 10-5 Absolute and relative organ weights of new born male rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days and followed by a recovery period for 9 weeks

|          | Dose<br>mg/kg |      | Body weight | Brain        | Pituitary      | Thyroid<br>(R+L) | Thymus         | Heart        | Lung         | Liver        |
|----------|---------------|------|-------------|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------|--------------|--------------|
|          |               |      | g           | g(g/100g BW) | mg(mg/100g BW) | mg(mg/100g BW)   | mg(mg/100g BW) | g(g/100g BW) | g(g/100g BW) | g(g/100g BW) |
| Absolute | 0             | No.  | 6           | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean | 509.7       | 2.13         | 12.9           | 18.2             | 558            | 1.51         | 1.54         | 14.85        |
|          |               | S.D. | 48.1        | 0.08         | 2.0            | 1.3              | 150            | 0.17         | 0.14         | 3.50         |
|          | 10            | No.  | 6           | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean | 500.5       | 2.13         | 13.2           | 18.1             | 453            | 1.42         | 1.48         | 14.40        |
|          |               | S.D. | 51.5        | 0.13         | 1.5            | 4.6              | 158            | 0.16         | 0.10         | 2.66         |
|          | 50            | No.  | 6           | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean | 519.5       | 2.14         | 13.2           | 19.9             | 497            | 1.44         | 1.49         | 15.24        |
|          |               | S.D. | 24.3        | 0.06         | 1.5            | 3.3              | 86             | 0.12         | 0.06         | 2.03         |
|          | 150           | No.  | 5           | 5            | 5              | 5                | 5              | 5            | 5            | 5            |
|          |               | Mean | 487.0       | 2.01         | 13.1           | 21.1             | 477            | 1.40         | 1.40         | 14.17        |
|          |               | S.D. | 36.0        | 0.10         | 1.7            | 4.7              | 111            | 0.17         | 0.10         | 2.15         |
| Relative | 0             | No.  |             | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean |             | 0.42         | 2.6            | 3.6              | 109            | 0.30         | 0.30         | 2.89         |
|          |               | S.D. |             | 0.04         | 0.3            | 0.4              | 24             | 0.02         | 0.03         | 0.40         |
|          | 10            | No.  |             | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean |             | 0.43         | 2.6            | 3.6              | 89             | 0.29         | 0.30         | 2.86         |
|          |               | S.D. |             | 0.04         | 0.2            | 1.0              | 26             | 0.03         | 0.01         | 0.28         |
|          | 50            | No.  |             | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean |             | 0.41         | 2.5            | 3.9              | 95             | 0.28         | 0.29         | 2.93         |
|          |               | S.D. |             | 0.03         | 0.3            | 0.7              | 13             | 0.02         | 0.01         | 0.31         |
|          | 150           | No.  |             | 5            | 5              | 5                | 5              | 5            | 5            | 5            |
|          |               | Mean |             | 0.41         | 2.7            | 4.3              | 97             | 0.29         | 0.29         | 2.90         |
|          |               | S.D. |             | 0.02         | 0.2            | 0.7              | 16             | 0.03         | 0.02         | 0.27         |

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 10-6 Absolute and relative organ weights of new born male rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days and followed by a recovery period for 9 weeks

|               |     |      | Spleen       | Kidney<br>(R+L) | Adrenal<br>(R+L) | Testis<br>(R+L) | Epididymis<br>(R+L) |
|---------------|-----|------|--------------|-----------------|------------------|-----------------|---------------------|
| Dose<br>mg/kg |     |      | g(g/100g BW) | g(g/100g BW)    | mg(mg/100g BW)   | g(g/100g BW)    | mg(mg/100g BW)      |
| Absolute      | 0   | No.  | 6            | 6               | 6                | 6               | 6                   |
|               |     | Mean | 0.79         | 3.42            | 71               | 3.47            | 1064                |
|               |     | S.D. | 0.13         | 0.36            | 15               | 0.20            | 71                  |
|               | 10  | No.  | 6            | 6               | 6                | 6               | 6                   |
|               |     | Mean | 0.71         | 3.41            | 70               | 3.53            | 1122                |
|               |     | S.D. | 0.11         | 0.32            | 10               | 0.24            | 114                 |
|               | 50  | No.  | 6            | 6               | 6                | 6               | 6                   |
|               |     | Mean | 0.90         | 3.57            | 76               | 3.38            | 1122                |
|               |     | S.D. | 0.10         | 0.28            | 17               | 0.15            | 97                  |
|               | 150 | No.  | 5            | 5               | 5                | 5               | 5                   |
|               |     | Mean | 0.77         | 3.26            | 65               | 3.40            | 1114                |
|               |     | S.D. | 0.06         | 0.35            | 10               | 0.17            | 135                 |
| Relative      | 0   | No.  | 6            | 6               | 6                | 6               | 6                   |
|               |     | Mean | 0.16         | 0.67            | 14               | 0.68            | 210                 |
|               |     | S.D. | 0.03         | 0.05            | 3                | 0.05            | 23                  |
|               | 10  | No.  | 6            | 6               | 6                | 6               | 6                   |
|               |     | Mean | 0.14         | 0.68            | 14               | 0.71            | 225                 |
|               |     | S.D. | 0.01         | 0.03            | 1                | 0.06            | 19                  |
|               | 50  | No.  | 6            | 6               | 6                | 6               | 6                   |
|               |     | Mean | 0.17         | 0.69            | 15               | 0.65            | 216                 |
|               |     | S.D. | 0.02         | 0.05            | 4                | 0.03            | 13                  |
|               | 150 | No.  | 5            | 5               | 5                | 5               | 5                   |
|               |     | Mean | 0.16         | 0.67            | 14               | 0.70            | 229                 |
|               |     | S.D. | 0.01         | 0.03            | 2                | 0.06            | 25                  |

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 10-7

Absolute and relative organ weights of new born female rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days and followed by a recovery period for 9 weeks

|          | Dose<br>mg/kg |      | Body weight | Brain        | Pituitary      | Thyroid<br>(R+L) | Thymus         | Heart        | Lung         | Liver        |
|----------|---------------|------|-------------|--------------|----------------|------------------|----------------|--------------|--------------|--------------|
|          |               |      | g           | g(g/100g BW) | mg(mg/100g BW) | mg(mg/100g BW)   | mg(mg/100g BW) | g(g/100g BW) | g(g/100g BW) | g(g/100g BW) |
| Absolute | 0             | No.  | 6           | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean | 285.2       | 1.94         | 15.2           | 13.4             | 367            | 0.90         | 1.09         | 7.70         |
|          |               | S.D. | 34.3        | 0.07         | 2.0            | 1.8              | 57             | 0.10         | 0.10         | 1.14         |
|          | 10            | No.  | 6           | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean | 299.2       | 1.99         | 15.1           | 15.1             | 391            | 0.96         | 1.09         | 7.89         |
|          |               | S.D. | 32.5        | 0.06         | 1.8            | 4.2              | 121            | 0.09         | 0.07         | 1.03         |
|          | 50            | No.  | 6           | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean | 280.2       | 1.92         | 13.8           | 16.6             | 383            | 0.96         | 1.05         | 7.60         |
|          |               | S.D. | 18.6        | 0.07         | 1.6            | 2.2              | 55             | 0.06         | 0.09         | 0.84         |
|          | 150           | No.  | 6           | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean | 281.3       | 1.86         | 13.9           | 17.7             | 342            | 0.98         | 1.04         | 7.69         |
|          |               | S.D. | 42.6        | 0.03         | 2.3            | 3.7              | 36             | 0.14         | 0.14         | 1.53         |
| Relative | 0             | No.  |             | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean |             | 0.69         | 5.4            | 4.8              | 130            | 0.32         | 0.38         | 2.70         |
|          |               | S.D. |             | 0.07         | 0.9            | 0.8              | 23             | 0.02         | 0.03         | 0.12         |
|          | 10            | No.  |             | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean |             | 0.67         | 5.1            | 5.1              | 132            | 0.32         | 0.37         | 2.63         |
|          |               | S.D. |             | 0.06         | 0.5            | 1.5              | 38             | 0.02         | 0.02         | 0.12         |
|          | 50            | No.  |             | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean |             | 0.69         | 5.0            | 6.0              | 137            | 0.35         | 0.37         | 2.71         |
|          |               | S.D. |             | 0.05         | 0.6            | 1.0              | 19             | 0.01         | 0.01         | 0.18         |
|          | 150           | No.  |             | 6            | 6              | 6                | 6              | 6            | 6            | 6            |
|          |               | Mean |             | 0.67         | 5.0            | 6.4              | 123            | 0.35         | 0.37         | 2.72         |
|          |               | S.D. |             | 0.11         | 0.6            | 1.7              | 11             | 0.03         | 0.03         | 0.15         |

No significant difference in any treated groups from control group.



Table 10-8 Absolute and relative organ weights of new born female rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days and followed by a recovery period for 9 weeks

|               |     |      | Spleen       | Kidney<br>(R+L) | Adrenal<br>(R+L) | Ovary<br>(R+L) | Uterus         |
|---------------|-----|------|--------------|-----------------|------------------|----------------|----------------|
| Dose<br>mg/kg |     |      | g(g/100g BW) | g(g/100g BW)    | mg(mg/100g BW)   | mg(mg/100g BW) | mg(mg/100g BW) |
| Absolute      | 0   | No.  | 6            | 6               | 6                | 6              | 6              |
|               |     | Mean | 0.53         | 1.92            | 74               | 82.7           | 443            |
|               |     | S.D. | 0.05         | 0.12            | 9                | 11.9           | 72             |
|               | 10  | No.  | 6            | 6               | 6                | 6              | 6              |
|               |     | Mean | 0.51         | 2.03            | 73               | 83.2           | 440            |
|               |     | S.D. | 0.06         | 0.20            | 5                | 11.0           | 72             |
|               | 50  | No.  | 6            | 6               | 6                | 6              | 6              |
|               |     | Mean | 0.51         | 2.03            | 68               | 80.0           | 409            |
|               |     | S.D. | 0.05         | 0.08            | 15               | 11.5           | 76             |
|               | 150 | No.  | 6            | 6               | 6                | 6              | 6              |
|               |     | Mean | 0.52         | 1.92            | 61               | 79.4           | 455            |
|               |     | S.D. | 0.11         | 0.30            | 9                | 22.4           | 63             |
| Relative      | 0   | No.  | 6            | 6               | 6                | 6              | 6              |
|               |     | Mean | 0.19         | 0.68            | 26               | 29.1           | 156            |
|               |     | S.D. | 0.01         | 0.06            | 2                | 3.9            | 20             |
|               | 10  | No.  | 6            | 6               | 6                | 6              | 6              |
|               |     | Mean | 0.17         | 0.68            | 25               | 27.9           | 148            |
|               |     | S.D. | 0.01         | 0.06            | 3                | 3.0            | 22             |
|               | 50  | No.  | 6            | 6               | 6                | 6              | 6              |
|               |     | Mean | 0.18         | 0.73            | 24               | 28.5           | 146            |
|               |     | S.D. | 0.01         | 0.05            | 4                | 2.8            | 21             |
|               | 150 | No.  | 6            | 6               | 6                | 6              | 6              |
|               |     | Mean | 0.18         | 0.68            | 22*              | 28.0           | 164            |
|               |     | S.D. | 0.02         | 0.04            | 2                | 4.7            | 31             |

Significantly different from control (\* :  $p < 0.05$ )

Table 11-1 Gross pathological findings of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days

| Organs                                 | Sex:                    | M      | M       | M       | M        | F      | F       | F       | F        |
|----------------------------------------|-------------------------|--------|---------|---------|----------|--------|---------|---------|----------|
| Findings                               | Dose(mg/kg):<br>Number: | 0<br>6 | 10<br>6 | 50<br>6 | 150<br>6 | 0<br>6 | 10<br>6 | 50<br>6 | 150<br>6 |
| Small intestine, ileum<br>Diverticulum |                         | 0      | 1       | 0       | 1        | 0      | 0       | 0       | 0        |

Table 11-2 Gross pathological findings of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days and followed by a recovery period for 9 weeks (Survivors)

| Organs                                           | Sex:                    | M      | M       | M       | M        | F      | F       | F       | F        |
|--------------------------------------------------|-------------------------|--------|---------|---------|----------|--------|---------|---------|----------|
| Findings                                         | Dose(mg/kg):<br>Number: | 0<br>6 | 10<br>6 | 50<br>6 | 150<br>5 | 0<br>6 | 10<br>6 | 50<br>6 | 150<br>6 |
| Kidney                                           |                         |        |         |         |          |        |         |         |          |
| Dilatation, pelvic                               |                         | 2      | 1       | 0       | 1        | 0      | 0       | 0       | 0        |
| Lung(bronchus)                                   |                         |        |         |         |          |        |         |         |          |
| Discolored focus, dark red                       |                         | 0      | 0       | 0       | 1        | 0      | 0       | 0       | 1        |
| Stomach                                          |                         |        |         |         |          |        |         |         |          |
| Discolored focus, dark red,<br>glandular stomach |                         | 0      | 0       | 0       | 0        | 1      | 0       | 0       | 0        |

No abnormalities were observed in the male that died(No.4011 in the 150 mg/kg group).

Table 12-1                      Histopathological findings of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days

| Organs                                | Sex:         | M | M  | M  | M   | F | F  | F  | F   |
|---------------------------------------|--------------|---|----|----|-----|---|----|----|-----|
|                                       | DOSE(mg/kg): | 0 | 10 | 50 | 150 | 0 | 10 | 50 | 150 |
| Findings                              | Number:      | 6 | 6  | 6  | 6   | 6 | 6  | 6  | 6   |
| Eye                                   |              |   |    |    |     |   |    |    |     |
| Number examined                       |              | 6 | 0  | 0  | 6   | 6 | 0  | 0  | 6   |
| Dysplasia, retinal                    |              | 0 | 0  | 0  | 0   | 2 | 0  | 0  | 0   |
| present                               |              | 0 | 0  | 0  | 0   | 2 | 0  | 0  | 0   |
| Liver                                 |              |   |    |    |     |   |    |    |     |
| Number examined                       |              | 6 | 6  | 6  | 6   | 6 | 6  | 6  | 6   |
| Necrosis, single cell                 |              | 0 | 0  | 0  | 3   | 0 | 0  | 0  | 1   |
| slight                                |              | 0 | 0  | 0  | 3   | 0 | 0  | 0  | 1   |
| Hematopoiesis, extramedullary         |              | 6 | 6  | 6  | 6   | 6 | 6  | 5  | 6   |
| slight                                |              | 6 | 6  | 6  | 6   | 6 | 6  | 5  | 6   |
| Microgranuloma                        |              | 1 | 0  | 0  | 0   | 0 | 0  | 0  | 0   |
| slight                                |              | 1 | 0  | 0  | 0   | 0 | 0  | 0  | 0   |
| Hypertrophy, hepatocyte, central      |              | 0 | 0  | 0  | 6** | 0 | 0  | 0  | 6** |
| slight                                |              | 0 | 0  | 0  | 3   | 0 | 0  | 0  | 2   |
| mild                                  |              | 0 | 0  | 0  | 3   | 0 | 0  | 0  | 4   |
| Prostate                              |              |   |    |    |     |   |    |    |     |
| Number examined                       |              | 6 | 0  | 0  | 6   | - | -  | -  | -   |
| Cell infiltration, interstitial       |              | 3 | 0  | 0  | 5   | - | -  | -  | -   |
| slight                                |              | 3 | 0  | 0  | 5   | - | -  | -  | -   |
| Small intestine, ileum(Peyer's patch) |              |   |    |    |     |   |    |    |     |
| Number examined                       |              | 6 | 1  | 0  | 6   | 6 | 0  | 0  | 6   |
| Diverticulum                          |              | 0 | 1  | 0  | 1   | 0 | 0  | 0  | 0   |
| present                               |              | 0 | 1  | 0  | 1   | 0 | 0  | 0  | 0   |
| Spleen                                |              |   |    |    |     |   |    |    |     |
| Number examined                       |              | 6 | 0  | 0  | 6   | 6 | 0  | 0  | 6   |
| Hematopoiesis, extramedullary         |              | 6 | 0  | 0  | 6   | 6 | 0  | 0  | 6   |
| mild                                  |              | 6 | 0  | 0  | 6   | 6 | 0  | 0  | 6   |

\*\* : p&lt;0.01 (Significant difference from control group)

Table 12-2

Histopathological findings of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days and followed by a recovery period for 9 weeks (Survivors)

| Organs                          | Sex:         | M | M  | M  | M   | F | F  | F  | F   |
|---------------------------------|--------------|---|----|----|-----|---|----|----|-----|
|                                 | Dose(mg/kg): | 0 | 10 | 50 | 150 | 0 | 10 | 50 | 150 |
| Findings                        | Number:      | 6 | 6  | 6  | 5   | 6 | 6  | 6  | 6   |
| Kidney                          |              |   |    |    |     |   |    |    |     |
| Number examined                 |              | 2 | 1  | 0  | 1   | 0 | 0  | 0  | 0   |
| Basophilia, tubular             |              | 1 | 1  | 0  | 1   | 0 | 0  | 0  | 0   |
| slight                          |              | 1 | 1  | 0  | 1   | 0 | 0  | 0  | 0   |
| Eosinophilic body, tubular cell |              | 1 | 0  | 0  | 0   | 0 | 0  | 0  | 0   |
| slight                          |              | 1 | 0  | 0  | 0   | 0 | 0  | 0  | 0   |
| Dilatation, renal pelvis        |              | 2 | 1  | 0  | 1   | 0 | 0  | 0  | 0   |
| slight                          |              | 2 | 1  | 0  | 1   | 0 | 0  | 0  | 0   |
| Liver                           |              |   |    |    |     |   |    |    |     |
| Number examined                 |              | 6 | 0  | 0  | 5   | 6 | 0  | 0  | 6   |
| Necrosis, focal                 |              | 0 | 0  | 0  | 0   | 1 | 0  | 0  | 1   |
| slight                          |              | 0 | 0  | 0  | 0   | 1 | 0  | 0  | 1   |
| Lung(bronchus)                  |              |   |    |    |     |   |    |    |     |
| Number examined                 |              | 0 | 0  | 0  | 1   | 0 | 0  | 0  | 1   |
| Hemorrhage, alveolar            |              | 0 | 0  | 0  | 1   | 0 | 0  | 0  | 1   |
| slight                          |              | 0 | 0  | 0  | 1   | 0 | 0  | 0  | 1   |
| Stomach                         |              |   |    |    |     |   |    |    |     |
| Number examined                 |              | 0 | 0  | 0  | 0   | 1 | 0  | 0  | 0   |
| Erosion, glandular stomach      |              | 0 | 0  | 0  | 0   | 1 | 0  | 0  | 0   |
| slight                          |              | 0 | 0  | 0  | 0   | 1 | 0  | 0  | 0   |

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 12-3

Histopathological findings of new born rats administered orally with 1,3-dibromopropane for 18 days and followed by a recovery period for 9 weeks (Dead animal)

|                 |              |     |
|-----------------|--------------|-----|
| Organs          | Sex:         | M   |
|                 | Dose(mg/kg): | 150 |
| Findings        | Number:      | 1   |
| Liver           |              |     |
| Number examined |              | 1   |
| Necrosis, focal |              | 1   |
| slight          |              | 1   |