

最終報告書

1-オクタンチオールをラットを用いた経口投与による
反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

(試験番号：B020086)

2003 年 9 月 18 日

株式会社三菱化学安全科学研究所

目 次

要 約	6
緒 言	8
材料および方法	9
1.被験物質	9
2.試験動物	9
3.動物飼育	11
4.投 与	12
5.投与液の調製	13
6.投与液中被験物質濃度の測定方法	14
7.群構成	15
8.反復投与毒性に関する観察・検査項目	15
8.1 一般状態	15
8.2 体 重	15
8.3 摂餌量	15
8.4 血液学検査	16
8.5 血液生化学検査	16
8.6 病理学検査	17
8.7 雄の尿検査	18
9.生殖発生毒性に関する観察・検査項目	19
9.1 生殖機能検査	19
9.2 分娩および哺育の観察	19
9.3 哺育終了後の検査	19
9.4 新生児の観察・検査	20
10.統計学的解析	20
11.コンピュータシステムの使用	21
結 果	22

1.反復投与毒性	22
1.1 一般状態	22
1.2 体 重	22
1.3 摂餌量	22
1.4 雄の飲水量	22
1.5 血液学検査	23
1.6 血液生化学検査	23
1.7 雄の尿検査	23
1.8 器官重量	23
1.9 剖検所見	24
1.10 病理組織所見	24
2.生殖発生毒性	26
2.1 生殖機能	26
2.2 分娩および哺育状態	26
2.3 新生児への影響	27
考察および結論	28
1. 反復投与毒性	28
2. 生殖発生毒性	29
参考文献	32

図および群別表（ページ 1－68）

要 約

1-オクタンチオールを10, 50および250 mg/kg/dayの用量でSD系ラット〔Crj:CD(SD)IGS〕の雌雄に交配前14日から交配を経て雄は計35日間、雌は妊娠、分娩を経て哺育4日まで経口投与し、反復投与毒性および生殖発生毒性について検討した。1群の動物数は雌雄各12匹とし、対照群には媒体（局方オリブ油）のみを投与した。

1. 反復投与毒性

250mg/kg群で投与後の自発運動低下、流涎が雌雄、歩行異常が雌ならびに体重増加の抑制が雌雄、摂餌量減少が雌で認められた。血液学検査では250 mg/kg群の雌雄とも赤血球数および平均赤血球血色素濃度の低値、平均赤血球容積および網赤血球数の高値、さらに雄でヘモグロビン濃度の低値、雌で平均赤血球血色素量の高値が認められた。血液生化学検査では、250 mg/kg群の雄でアルブミン、A/G比、無機リンの高値およびクロールの低値、同群の雌でALAT（GPT）および総ビリルビンの高値、トリグリセライドの低値が認められた。器官重量では、250 mg/kg群の雄で脾臓の絶対および相対重量、肝臓、腎臓および心臓の相対重量に高値がみられ、雌では肝臓、脾臓および副腎の絶対および相対重量、腎臓の相対重量に高値が認められた。さらに雌雄とも胸腺重量の低値傾向が認められた。剖検では250 mg/kg群の雌雄に脾臓の暗赤色化および腫大、前胃の壁の肥厚が認められた。病理組織学検査では、被験物質に起因する特異的な変化として、250 mg/kg群の雌雄で脾臓および大腿骨骨髓、50 mg/kg以上の群の雌雄で胃の変化が認められ、前者では赤血球系の造血亢進とヘモジデリン沈着の増強、後者では被験物質の刺激性に起因する前胃の扁平上皮の過形成、角化亢進、主に粘膜下組織の水腫、炎症性細胞浸潤が認められた。その他の病理組織所見として、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、胸腺の萎縮、副腎の皮質束状帯細胞の肥大、肺の泡沫細胞の集簇が認められた。なお、生殖器系には被験物質に起因すると考えられる変化は認められなかった。

2. 生殖発生毒性

親動物の生殖機能への影響として、平均性周期日数の延長および分娩率の低下が250 mg/kg群の雌で認められた。その他、交尾率、受胎率、黄体数、着床数、着床率、

出産率，妊娠期間，分娩および哺育行動，雄動物の生殖機能のいずれにも被験物質の影響を示唆する変化は認められなかった．新生児の検査において出産児数，出產生児数，性比，出生率，新生児の４日生存率，外表，一般状態，体重および剖検のいずれにも被験物質に起因する変化は認められなかった．

以上の結果から，1-オクタンチオール の反復投与毒性に関する無影響量は雌雄とも 10 mg/kg/day，生殖発生毒性に関する無影響量は雄親動物で 250 mg/kg/day，雌親動物で 50 mg/kg/day，児動物で 250 mg/kg/day と考えられる．

緒 言

1-オクタンチオールは重合調節剤および有機合成における中間体として用いられている[1]。毒性情報としては、経口投与によるラットの LD₅₀ 値は雄で 2000 mg/kg 付近、雌で 1293 mg/kg と報告されている[2]。しかし、反復投与および生殖発生毒性についての知見はない。今回、OECD による既存化学物質の安全性点検に係わる毒性調査事業の一環として、ラットを用いて反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を実施し、反復投与による影響および生殖発生に及ぼす影響について検討したので報告する。

材料および方法

1. 被験物質 (添付資料 1)

1.1 名 称 : 1-オクタンチオール (略称 : 1-OT)

1.2 CAS No. : 111-88-6

1.3 化 学 名 : 1-Octanethiol

1.4 化 学 式 : $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{SH}$

1.5 分 子 量 : 146.30

1.6 物理化学的性状 :

融点 -49.2°C , 沸点 199°C , 蒸気圧 (25°C) 0.5 mmHg , 無色透明液体,
水, 熱には比較的安定, 水に難溶, アセトン, アルコール, エーテル,
クロロホルム, ベンゼンに可溶.

1.7 入 手 先 :

1.8 入 手 日 : 2002 年 3 月 4 日

1.9 ロット番号 :

1.10 純 度 : 99.3 wt%

1.11 不 純 物 : $\text{C8}\beta\gamma$ 0.6area%

C10 0.1area%

1.12 保 存 条 件 : 室温, 遮光 (室温実測値 ; $7.5\sim 28.0^\circ\text{C}$)

1.13 安定性の確認 : 被験物質の入手先から投与前および投与後における赤外吸収スペクトル法 (IR 法) による分析結果を入手し確認した結果, 投与前後におけるピーク位置および波数がほぼ一致していることから, 被験物質は同等であると判断した (添付資料 2).

2. 試験動物

2.1 動 物 種 : ラット

2.2 系 統 : Crj:CD(SD)IGS

2.3 系統選択理由 : げっ歯類を用いた毒性試験に広く使用され, 背景データが豊富であり,
多数の個体の入手が可能である.

2.4 微生物レベル : SPF 動物

- 2.5 購入先： 日本チャールス・リバー(株) (厚木生産所)
- 2.6 購入動物数： 雌雄各 57 匹 (発注動物数；雌雄各 55 匹，入荷日；2003 年 1 月 8 日)
- 2.7 購入時週齢： 雌雄各 7 週齢
- 2.8 検疫・馴化： 検疫期間には一般状態を 6 日間毎日観察し，健康状態が良好であることを確認するとともに，動物入荷時および検疫終了時に体重を測定した．検疫期間終了後，投与開始日までを馴化期間とし，一般状態を毎日観察した．さらに雌については，検疫終了日から性周期を 7 日間毎日観察し，連続した発情期あるいは発情休止期を示さないことを確認した．
- 2.9 投与開始時週齢：
- 雌雄各 9 週齢
- 2.10 投与開始時体重：
- 動物の体重範囲は平均体重 $\pm$ 20%であることを確認した．
- 雄；331～379 g，雌；202～254 g
- 2.11 群分け： 投与開始前日に体重層別化無作為抽出法により，各群の平均体重がほぼ均一になるように群分けした．なお，雌については馴化中の性周期観察において，連続した発情期あるいは発情休止期を示した動物 4 例を群分け前に除外した．
- 2.12 動物の識別： 群分け前は尾に油性ペンで標識して個体識別し，ケージには試験番号，被験物質名，試験種，性別，検疫・馴化期間動物番号，試験責任者および連絡先，動物種，系統，収容匹数およびケージ番号を記載したラベルを付けた．群分け後は耳パンチ法により個体識別し，ケージには試験番号，被験物質名，動物番号，試験種，性別，用量または群名，動物種，系統，世代，交配・分娩番号およびケージ番号を記載したラベルを付けた．
- 2.13 余剰動物の処理：
- 群分け後の余剰動物は雌雄とも投与開始日に試験系から除外し，炭酸ガス吸入により安楽死させた．

3. 動物飼育

3.1 飼育室名：RM 飼育室（4122 室）

3.2 飼育環境

- (1) 温度：21.7～23.7℃（許容範囲 19.0～25.0℃）
- (2) 相対湿度：45.6～66.4%（許容範囲 35.0～75.0%）
- (3) 換気：6～12 回／時，オールフレッシュエアー供給
- (4) 照明時間：12 時間／日（7:00～19:00）

3.3 飼育器材

- (1) ケージ：(a) 雌の妊娠・哺育期間を除く期間および雄の全期間

オートクレーブ滅菌したステンレス製つり下げ式金網製ケージ（195W × 325D × 180H mm，トキワ科学器械㈱）を使用し，2 週間に 1 回以上の頻度で交換した．トレーは 1 週間に 1 回以上の頻度で交換した．配置場所のローテーションを投与開始後 1 週間に 1 回行った．ただし，交配期間中はローテーションを行わなかった．

- (b) 雌の妊娠・哺育期間

オートクレーブ滅菌したポリカーボネート製ケージ（265W × 426D × 200H mm，トキワ科学器械㈱）を使用し，1 週間に 1 回以上の頻度で交換した．

- (2) 給餌器：オートクレーブ滅菌したステンレス製固型飼料用給餌器（トキワ科学器械㈱）を使用し，1 週間に 1 回以上の頻度で交換した．

- (3) 給水器：(a) 雌の妊娠・哺育期間を除く期間および雄の全期間

オートクレーブ滅菌したポリカーボネート製給水瓶（200 mL，トキワ科学器械㈱，250 mL，日本クレア㈱）を使用し，1 週間に 1 回以上の頻度で交換した．

- (b) 雌の妊娠・哺育期間

オートクレーブ滅菌したポリカーボネート製給水瓶（700 mL，トキワ科学器械㈱）を使用し，1 週間に 1 回以上交換した．

- (4) 架台：(a) 雌の妊娠・哺育期間を除く期間および雄の全期間

オートクレーブ滅菌したステンレス製架台（トキワ科学器械㈱）を使用し，2 週間に 1 回以上の頻度で交換した．

(b) 雌の妊娠・哺育期間

ベンザルコニウム系特殊洗剤（マイクロカット，エコラボ㈱）の希釈液で消毒したスチール製架台（トキワ科学器械㈱）を使用した。

3.4 床 敷

- (1) 種 類：妊娠・哺育期間のケージにはオートクレーブ滅菌した実験動物用床敷（ベータチップ，日本チャールス・リバー㈱）を使用し，1 週間に 1 回以上の頻度で交換した。

(2) 汚染物質の確認：

残留農薬等の汚染物質の分析結果を定期的に入手し，当研究所の基準に適合していることを確認した。

3.5 飼 料

- (1) 種 類：オートクレーブ滅菌した実験動物用固型飼料（CRF-1，オリエンタル酵母工業㈱）

- (2) 給 餌 法：自由摂取とし，1 週間に 1 回以上の頻度で交換した。

(3) 汚染物質の確認：

使用したロット（ロット番号：020802, 021004）の残留農薬等の汚染物質濃度が，当研究所の基準に適合していることを確認した。

3.6 飲用水

- (1) 種 類：5 μ m フィルター濾過後，紫外線照射した水道水

- (2) 給 水 法：自由摂取とし，1 週間に 1 回以上の頻度で交換した。

- (3) 分 析：水道法に準拠した水質検査を定期的実施し，基準に適合していることを確認した。

- 3.7 収容動物数：1 ケージあたり，交配期間は雌雄各 1 匹，哺育期間は 1 腹とし，検疫・馴化期間を含むその他の期間は 1 匹とした。

4. 投 与

- 4.1 経路・方法：経口（強制経口投与）。注射筒に装着したテフロン製胃ゾンデを用いて投与した。

- 4.2 回 数：1 日 1 回，午前中に投与した。

- 4.3 期 間：雄は交配前 14 日間および交配期間を経て剖検前日まで（計 35 日間），

雌は交配前 14 日間, 交配期間, 妊娠期間および分娩を経て哺育 4 日 (分娩日を哺育 0 日とする) までとした。ただし, 交尾しなかった雌および分娩しなかった雌は剖検前日までとした。

4.4 投与条件の選択理由:

OECD ガイドラインに規定されている条件とした。

4.5 用量および用量の設定理由:

1-オクタンチオール単回経口投与毒性試験の結果から, 用量設定試験として 0, 50, 125, 250, 500 mg/kg を 1 群雌雄各 3 匹の SD 系ラットに 14 日間反復経口投与した。その結果, 500 mg/kg 群では雄 3 例中 1 例が死亡し, 雌雄とも一般状態の変化, 体重増加抑制, 摂餌量の低値, ヘモグロビン濃度および平均赤血球血色素濃度の低値, 網赤血球数の高値, 胸腺重量の低値, 肝臓および副腎重量の高値, 前胃の潰瘍あるいは肥厚, 腺胃のびらんあるいは出血, 脾臓の暗赤色化が認められた。250 mg/kg 群の雌雄でも, 軽度ではあるが 500 mg/kg 群と同様の変化が認められた。125 mg/kg 群では, 器官重量および剖検所見に変化が認められた。50 mg/kg 群では被験物質投与による影響は認められなかった。これらの結果および本試験の投与期間を考慮し, 本試験の高用量は明らかな毒性発現の予想される 250 mg/kg とし, 以下公比 5 で中用量は 50 mg/kg, 低用量は 10 mg/kg の 3 用量を設定した。また, 媒体 (局方オリブ油) のみを投与する対照群を設けた。

4.6 投与液量: 2 mL/kg とし, 至近日に測定した体重に基づいて算出した。

5. 投与液の調製

5.1 方法・頻度: 各用量毎に被験物質を必要量秤量し, スターラーを用いて局方オリブ油 (オリエンタル薬品工業㈱, ロット番号 20513, 21029) に溶解させ, 5, 25 および 125 mg/mL の被験物質溶液を調製した。調製は, イエローランプ照明下で, 投与液の安定性が確認されている 9 日間以内に行い, 投与に供するまで冷蔵・遮光保存した。なお, 冷蔵保存下における温度の実測値は 2.5~7.0℃であった。

5.2 安定性の確認: 投与液の分析バリデーション試験 (試験番号: B020751) において,

投与液中の被験物質の冷蔵・遮光保存条件下 9 日間の安定性を 4 および 200 mg/mL の濃度で滴定終点検出法により確認した (添付資料 3)。

- 5.3 濃度の確認： 初回調製および全濃度を調製する最終調製の投与液について、各用量群とも安定性が確認されている期間内に滴定終点検出法により分析し、各濃度の平均値が設定濃度 $\pm 10\%$ 以内であることを確認した (添付資料 4)。また、各測定濃度の実測値を以下に示した。

設定濃度(mg/mL)	実測値(mg/mL)	
	初回調製	最終調製
5	4.95	5.05
25	25.3	25.7
125	128	134

6. 投与液中被験物質濃度の測定方法

当研究所で実施した投与液の分析バリデーション試験(試験番号:B020751)で検討した方法に従って行った。

6.1 標準溶液の滴定

被験物質約 200 mg を精密に秤量し、イソプロピルアルコールで正確に 100 mL とした(2 mg/mL)。この溶液 5 mL を三角フラスコに分取し、イソプロピルアルコール 50 mL を加え(約 0.182 mg/mL)、0.01 mol/L よう素標準溶液で滴定した。終点はよう素の黄色が 30 秒間消失しなくなった点とした。同時に並行して空試験(局方オリーブ油 1mL に各濃度と同じにイソプロピルアルコールで希釈したものを測定)を行った。

6.2 試料溶液の滴定

投与液から適量を分取し、イソプロピルアルコールで希釈し標準溶液の濃度付近となるよう以下のように調製した。この試料溶液を 0.01 mol/L よう素標準溶液で滴定した(n=3)。終点はよう素の黄色が 30 秒間消失しなくなった点とした。同時に並行して空試験を行った。

投与液濃度 (mg/mL)	投与液分取量 (mL)	1 次調製量* (mL)	1 次調製液の 分取量(mL)	イソプロピルアルコール 添加量(mL)	濃度 (mg/mL)
5	2	—	—	50	0.192
25	1	10	4	50	0.185
125	1	50	4	50	0.185

*: イソプロピルアルコールでメスアップ

6.3 濃度の算出

下記の計算式により投与液中の濃度を算出した。

(計算式)

$$\text{投与液中被験物質濃度} = \frac{A}{100} \times \frac{5}{55} \times \frac{B-C}{E-F} \times \text{希釈倍率}$$

A:被験物質秤量(mg)

B:試料溶液の滴定に要した 0.01 mol/L よう素標準溶液量(mL)

C:試料溶液の空試験の滴定に要した 0.01 mol/L よう素標準溶液量(mL)

E:標準溶液の滴定に要した 0.01 mol/L よう素標準溶液量(mL)

F:標準溶液の空試験の滴定に要した 0.01 mol/L よう素標準溶液量(mL)

7. 群 構 成

群 名	雄		雌	
	動物数	動物番号	動物数	動物番号
対 照 ¹⁾	12	00101～00112	12	50101～50112
10 mg/kg	12	00201～00212	12	50201～50212
50 mg/kg	12	00301～00312	12	50301～50312
250 mg/kg	12	00401～00412	12	50401～50412

1)局方オリブ油

8. 反復投与毒性に関する観察・検査項目

下記の項目を検査した。なお、日の表記は投与開始日を投与 0 日、雌の交尾成立日を妊娠 0 日、分娩完了日を哺育 0 日とした。

8.1 一般状態

投与期間は 1 日 2 回 (投与前, 後), その他の期間は 1 日 1 回午前中に観察した。

8.2 体 重

雌雄とも交配前期間は投与開始日, 投与開始後 3, 7, 14 日およびそれ以降の期間は週 1 回, 交尾した雌は妊娠 0, 7, 14, 20 日および哺育 0, 4 日に電子上皿天秤 (EB-3200S: (株)島津製作所) を用いて測定した。また, 体重増加量を雄は投与開始日の体重を基準に, 雌は交配前, 妊娠および哺育期間をそれぞれ投与開始日, 妊娠 0 日および哺育 0 日の体重を基準に算出した。

8.3 摂餌量

雌雄とも交配前期間は投与開始日, 投与開始後 3, 7, 14 日およびそれ以降は交配期間中を除き週 1 回, 交尾後の雌は妊娠 0, 7, 14, 20 日および哺育 0, 4 日に電子上皿

天秤 (EB-3200S : 株式会社島津製作所) を用いて各ケージごとの風袋込み重量を測定し、各測定日間の 1 匹あたりの 1 日平均摂餌量を算出した。

8.4 血液学検査

雄では投与開始後 34 日、雌では哺育 4 日、未交尾雌動物は交配終了後 6 日ならびに非分娩動物では妊娠 25 日に、全生存動物を午後 4 時頃より絶食させた。翌日の計画解剖時に全対象動物を絶食条件下で、チオペンタールナトリウム (ラボナール, 田辺製薬㈱) を腹腔内投与して麻酔し、後大静脈より採血した。採取した血液を用いて下記の項目を検査した。(9), (10)の測定には、凝固阻止剤として 3.2 w/v %クエン酸三ナトリウム水溶液を使用し、12,000 rpm (最大遠心加速度 10,000 g 以上)、3 分間遠心分離して得られる血漿を用いた。その他の項目の測定には、凝固阻止剤 EDTA-2K で処理した血液を用いた。測定後、残余の血液および血漿は廃棄した。

項 目	方 法
(1) 赤血球数(RBC)	球状化処理二次元レーザーFCM 法
(2) ヘモグロビン濃度(Hb)	シアンメトヘモグロビン法
(3) ヘマトクリット値(Ht)	球状化処理二次元レーザーFCM 法
(4) 平均赤血球容積(MCV)	(1), (3)より算出
(5) 平均赤血球血色素量(MCH)	(1), (2)より算出
(6) 平均赤血球血色素濃度(MCHC)	(2), (3)より算出
(7) 網赤血球数(Ret)	RNA 染色によるレーザーFCM 法
(8) 血小板数(PLT)	球状化処理二次元レーザーFCM 法
(9) プロトロンビン時間(PT)	光散乱検出方式
(10) 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	光散乱検出方式
(11) 白血球数(WBC)	酸性界面活性剤によるレーザーFCM 法
(12) 白血球百分率	Wright 染色塗抹標本について測定

測定機器：

(1)-(3), (7), (8), (11)	ADVIA120 (バイエル メディカル㈱)
(9), (10)	CA-510 (シスメックス㈱)
(12)	MICROX HEG-50, HEG-50VF (オムロン㈱)

8.5 血液生化学検査

計画解剖時に採取した血液の一部を室温・遮光下で約 30 分間静置後、3,000 rpm (最大遠心加速度 2,050 g 以上)、10 分間遠心分離し、得られた血清を用いて下記の項目を測定した。なお、雄については採血当日に測定し、雌については測定対象検体がすべて揃うまで凍結保存 (約-80°C, 許容範囲-60°C 以下, 実測値-76~-81°C) し、その後測定した。ただし、交尾しなかった対照群の雌 1 例 (動物番号: 50105) は採血当日に測定した。残余の血清は試験終了時まで約-80°C (許容範囲: -60°C 以下) のフリーザー内で保存した。

項 目	方 法
(1) ASAT(GOT)	UV-rate法(JSCC改良法)
(2) ALAT(GPT)	UV-rate法(JSCC改良法)
(3) γ GT	γ -グルタミル-p-ニトロアニリド基質法(SSCC改良法)
(4) ALP	p-ニトロフェニルリン酸基質法(JSCC改良法)
(5) 総ビリルビン	酵素法(BOD法)
(6) 尿素窒素	酵素-UV法(Urease-LEDH法)
(7) クレアチニン	酵素法(Creatininase-POD法)
(8) グルコース	酵素法-UV法(HK-G6PDH法)
(9) 総コレステロール	酵素法(CO-HDAOS法)
(10) トリグリセライド	酵素法(GPO-HDAOS法, グリセリン消去法)
(11) 総蛋白	Biuret法
(12) アルブミン	BCG法
(13) A/G比	総蛋白およびアルブミンより算出
(14) カルシウム	OCPC法
(15) 無機リン	酵素法(PNP-XOD-POD法)
(16) ナトリウム(Na)	イオン選択電極法
(17) カリウム(K)	イオン選択電極法
(18) クロール(Cl)	イオン選択電極法

測定機器：TBA-200FR (株東芝)

8.6 病理学検査

(1) 器官重量

雌雄とも計画解剖動物の下記の器官重量を電子天秤 (AEG-120 : 株島津製作所) を用いて測定した (両側性の器官はまとめて測定した)。また、解剖日の体重に基づいて相対重量 (対体重比) を算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、胸腺、脾臓、精巣、精巣上体

(2) 病理解剖検査

雌雄とも計画解剖動物は最終投与日の翌日に、採血後、腹大動脈を切断・放血し、安楽死させた後剖検した。交尾しなかった雌と相手雄は計画解剖動物と同時期に、分娩しなかった雌は交尾確認後 26 日にそれぞれ計画解剖動物と同様に剖検した。

(3) 病理組織学検査

全動物の下記の器官・組織を 10 vol% 中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定し、保存した。ただし、雄の精巣および精巣上体はブアン液で固定後、10 vol% 中性リン酸緩衝ホルマリン液に保存した。

脳、下垂体、胸腺、リンパ節 (下顎・腸間膜)、気管、肺、胃、腸管 (十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)、甲状腺・上皮小体 (両側)、心臓、肝臓、脾臓、腎臓 (両側)、副腎 (両側)、膀胱、精巣 (両側)、精巣上体 (両側)、精のう (凝固腺含む)、前立腺腹葉、卵巢 (両側)、子宮、陰、骨髓 (大

腿骨), 坐骨神経, 脊髓, 肉眼的異常部位

対照群と 250 mg/kg 群の雌雄全例について上記の器官・組織, 肉眼的異常部位(皮膚, 四肢, 骨, 胸腔, 腹腔) および非妊娠雌の卵巣を常法に従ってヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し, 鏡検した。その結果, いくつかの器官・組織に被験物質による影響が疑われたため, 10 および 50 mg/kg 群の雌雄の胸腺, 脾臓, 大腿骨骨髓, 肺, 胃, 肝臓, 雄の精巣, 精巣上体, 腎臓および雌の副腎についても検査した。また, 脾臓の褐色色素の性質を確認するために代表例の動物として, 対照群の雄 1 例, 雌 2 例(動物番号: 00101, 50101, 50112), 250 mg/kg 群の雌雄各 1 例(動物番号: 00403, 50403) についてベルリンブルー染色標本を作製し, 鏡検した。

なお, 両側の上皮小体が対照群の雄 1 例, 片側の上皮小体が対照群の雄 1 例, 雌 3 例, 250 mg/kg 群の雄 1 例, 雌 3 例で標本を作製することができなかった。

8.7 雄の尿検査

投与開始後 33 日(計画解剖の 2 日前)の投与前の午前中に, 餌水を与えない状態で新鮮尿を採取して下記の(1)~(7)および(13)の項目を測定した。さらに餌水を与えながら約 21 時間蓄積尿を採取し, 下記の(8)~(12)の項目を測定した。加えて, 蓄積尿採取時に約 21 時間の飲水量を測定(電子上皿天秤, EB-3200S: 株式会社島津製作所)した。(10)~(12)の検査に用いた残りの尿は試験終了時まで約-80°C(許容範囲: -60°C 以下)のフリーザー内で保存した。その他の尿は廃棄した。測定対象動物は各群の雄について, 動物番号の若い順に 6 例とした。

項目	方法	測定機器
(1) PH	試験紙法(マルティステックス, バイエル メディカル株式会社)	(a)
(2) 蛋白	試験紙法(マルティステックス, バイエル メディカル株式会社)	(a)
(3) グルコース	試験紙法(マルティステックス, バイエル メディカル株式会社)	(a)
(4) ケトン体	試験紙法(マルティステックス, バイエル メディカル株式会社)	(a)
(5) ビリルビン	試験紙法(マルティステックス, バイエル メディカル株式会社)	(a)
(6) 潜血	試験紙法(マルティステックス, バイエル メディカル株式会社)	(a)
(7) ウロビリノーゲン	試験紙法(マルティステックス, バイエル メディカル株式会社)	(a)
(8) 尿量	メスシリンダーで測定	—
(9) 比重	屈折法	(b)
(10) ナトリウム (Na)	イオン選択電極法	(c)
(11) カリウム (K)	イオン選択電極法	(c)
(12) クロール (Cl)	電量滴定法	(c)
(13) 尿沈渣	Sternheimer-Malbin 染色した標本を鏡検	—

測定機器: (a), クリニテック 100(バイエル メディカル(株))

(b), ユリコン-JE(株)アタゴ

(c), PVA-αIII(株)エイアンドティー

9. 生殖発生毒性に関する観察・検査項目

9.1 生殖機能検査

(1) 性周期

各群の雌全例について投与開始日から交配開始日までの毎日午前中に膣垢を採取して性周期を検査し、平均性周期日数および異常性周期動物の発現率を算出した。

(2) 交 配

各群内で雄 1 雌 1 の交配对を設け、投与開始後 14 日（交配開始日）の夕方から 14 日間昼夜同居させた。交配開始日の翌日から雌の膣垢を毎日午前中に採取し、膣栓あるいは膣垢標本中に精子が認められた場合を交尾成立とし、その日を妊娠 0 日とした。これらの結果から次の項目を算出した。

(a) 交尾所要日数： 交配開始後、交尾成立までに要した日数

(b) 交尾成立までに逸した発情期の回数

(c) 交尾率 (%)： $(\text{交尾動物数} / \text{同居動物数}) \times 100$

(d) 受胎率 (%)： $(\text{受胎動物数} / \text{交尾動物数}) \times 100$

9.2 分娩および哺育の観察

交尾した雌は全例を自然分娩させた。分娩の観察は妊娠 21 日から 25 日まで 1 日 2 回（午前 9 時、午後 4 時）行った。午前 9 時の時点で分娩が完了している動物を当該日分娩とし、その日を哺育 0 日とした。交尾確認後 25 日を経ても分娩しない場合は、非分娩雌とした。分娩した動物（母動物）は新生児を生後 4 日（哺育 4 日）まで哺育させ、授乳、営巣、食殺の有無等の哺育状態を毎日観察した。

9.3 哺育終了後の検査

母動物は剖検時に卵巣および子宮を摘出して黄体数および着床数を検査した。また、非分娩雌も同様に検査し、肉眼的に着床が認められない場合は子宮を 10% 硫化アンモニウム水溶液に浸漬し、着床の有無を確認した。なお、非分娩雌で着床の認められない動物は非妊娠雌とした。

これらの結果から次の項目を算出した。

(a) 妊娠期間： 妊娠 0 日から分娩完了日までの期間

(b) 出産率 (%)： $(\text{生児出産雌数} / \text{受胎雌数}) \times 100$

(c) 着床率 (%)： $(\text{着床数} / \text{黄体数}) \times 100$

(d) 分娩率 (%)： $(\text{総出産児数} / \text{着床数}) \times 100$

9.4 新生児の観察・検査

(1) 新生児の観察

哺育 0 日に出産児数（出產生児数，死産児数），性別および外表異常の有無を検査した．その後は，一般状態，死亡の有無等を毎日観察した．

これらの結果から次の項目を算出した．

(a) 出生率 (%) : (出產生児数／総出産児数) × 100

(b) 新生児の 4 日生存率 (%) : (哺育 4 日生児数／出產生児数) × 100

(2) 体 重

生後 0 および 4 日に全生存児を個体ごとに測定した．また，生後 0 日の体重を基準に体重増加量を算出した．

(3) 剖 検

生後 4 日に全生存児の口腔を含む外表を検査し，親動物と同様に安楽死させた後，剖検した．死亡動物については 10 vol% 中性リン酸緩衝ホルマリン液に浸漬，固定した後，実体顕微鏡下で剖検した．

10. 統計学的解析

新生児に関するデータは，各母動物ごとに算出した数値を標本単位とした．なお，非妊娠雌の交尾確認後の体重，摂餌量，血液学検査，血液生化学検査および器官重量，交尾しなかった雌の血液学検査，血液生化学検査および器官重量は評価の対象から除外した．

計量データは，多重比較検定法で統計学的有意性を解析した．すなわち Bartlett 法による等分散性の検定を行い，分散が等しい場合は一元配置分散分析，分散が等しくない場合は Kruskal-Wallis の検定を行った．群間に有意差が認められた場合は Dunnett 法または Dunnett 型の多重比較を行った．一部の項目は Kruskal-Wallis の検定から行い，群間に有意差が認められた場合は Dunnett 型の多重比較を行った．病理組織学検査および尿検査の計数データは $a \times b$ の χ^2 検定を行い，有意差が認められた場合は Armitage の χ^2 検定で対照群と各用量群を比較した．その他の計数データは Fisher の直接確率法により検定した．各検定の有意水準は 5% とした．

Armitage の χ^2 検定は自家製ソフトウェアを用いてパーソナルコンピュータで，その

他の検定は安全性試験システム（MiTOX，三井造船システム技研㈱）を用いて実施した。

統計学的解析の対象項目は下記のとおりである．一般状態および剖検所見については統計学的解析を実施しなかった。

多重比較検定： 体重，体重増加量，摂餌量，血液学検査，血液生化学検査，器官重量，黄体数，着床数，出産児数，尿検査（尿量，比重，ナトリウム，カリウム，クロール）

Kruskal-Wallis と Dunnett 型の多重比較：

交尾所要日数，交尾成立までに逸した発情期の回数，平均性周期日数，妊娠期間，着床率，分娩率，出生率，外表異常の発現率，新生児の4日生存率

χ^2 検定： 病理組織学検査，尿検査（pH，蛋白，グルコース，ケトン体，ビリルビン，潜血，ウロビリノーゲン，尿沈渣）

Fisher の直接確率法：

異常性周期動物の発現率，交尾率，受胎率，出産率，性比（雄/雌），外表異常児を有する母動物の発現率

11. コンピュータシステムの使用

以下に示すデータの収集および統計学的解析には安全性試験システム（MiTOX，三井造船システム技研㈱）を使用した．当該システムのコンピュータプロトコールにはデータ収集範囲，データ収集の日程等を登録した．コンピュータシステムのプロトコール番号として B020086 を用いた．

データ収集および解析： 体重，群分け，投与液量算出，摂餌量，血液学検査，血液生化学検査，器官重量，病理組織学検査，性周期，交配成績，分娩成績，尿検査

データ集計： 一般状態，剖検

結 果

1. 反復投与毒性

1.1 一般状態 (Table 1-5, Appendix 1-5)

死亡例は雌雄ともいずれの投与群においても認められなかった。

雄では、250 mg/kg 群で投与後の症状として投与開始後 8 日から 34 日（最終投与日）までの間に自発運動低下が 9 例、流涎が 11 例に認められた。また、投与開始後 21 日以降には投与前にも一過性の流涎が 2 例に認められた。10 および 50 mg/kg 群では、被験物質に起因する異常は認められなかった。なお、偶発と考えられる所見として頸部あるいは右前肢に痂皮形成およびびらんが 50 mg/kg 群の 1 例に認められた。

雌では、250 mg/kg 群で投与後の症状として投与開始後 6 日から哺育 4 日までの間に自発運動低下が 11 例、流涎が全例（12 例）に認められた。また、同群では投与開始後 9 日に歩行異常が 3 例、妊娠期間の投与前にも流涎が 1 例に認められた。10 および 50 mg/kg 群では、被験物質に起因する異常は認められなかった。なお、偶発と考えられる所見として腹部の脱毛が 250 mg/kg 群の 1 例に認められた。

対照群の未交尾雌 1 例で左後肢の腫脹がみられたが、同居雄との闘争によるものと判断された。

1.2 体 重 (Fig. 1, 2, Table 6-13, Appendix 6-13)

雄では、250 mg/kg 群で投与開始後 21 日から低値で推移し、体重増加量が投与開始後 34 日に有意な低値を示した。

雌では、250 mg/kg 群で統計学的有意性は認められなかったが、体重増加量が投与開始後 14 日および哺育 4 日に低値を示した。

10 および 50 mg/kg 群では雌雄とも対照群との間に有意な差は認められなかった。

1.3 摂餌量 (Fig. 3, 4, Table 14-17, Appendix 14-17)

雄では、全観察期間を通じて被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

雌では、250 mg/kg 群で妊娠 7 日の摂餌量が有意な低値を示した。10 および 50 mg/kg 群では対照群と同様に推移した。

1.4 雄の飲水量 (Table 18, Appendix 18)

蓄積尿採取時における約 21 時間の飲水量が、統計学的有意性は認められなかったが、

250 mg/kg 群で対照群と比べ約 2 倍の高値を示した。

1.5 血液学検査 (Table 19, 20, Appendix 19, 20)

雄では、250 mg/kg 群で赤血球数、ヘモグロビン濃度および平均赤血球血色素濃度が有意な低値、平均赤血球容積および網赤血球数が有意な高値を示した。なお、10 mg/kg 群で平均赤血球容積および平均赤血球血色素量が有意な高値を示したが、背景データ内の変動であったこと、関連する他のパラメータに変化がないこと、さらに 50 mg/kg 群で差がなかったことから被験物質と関連のない偶発変化と判断した。

雌では、250 mg/kg 群で赤血球数および平均赤血球血色素濃度が有意な低値、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量および網赤血球数が有意な高値を示した。10 および 50 mg/kg 群では対照群との間に有意な差は認められなかった。

1.6 血液生化学検査 (Table 21, 22, Appendix 21, 22)

雄では、250 mg/kg 群でアルブミン、A/G 比および無機リンが有意な高値、クロールが有意な低値を示した。

雌では、250 mg/kg 群で ALAT (GPT) および総ビリルビンが有意な高値、トリグリセライドが有意な低値を示した。

10 および 50 mg/kg 群では雌雄とも対照群との間に有意な差は認められなかった。

1.7 雄の尿検査 (Table 23, Appendix 23)

250 mg/kg 群の尿量が、統計学的有意性は認められなかったが、対照群と比べ約 2 倍の高値を示した。その他のパラメータに被験物質に起因する変化は認められなかった。なお、ナトリウムが 10 mg/kg 群で有意な高値を示したが、50 および 250 mg/kg 群では変化がないことから、被験物質に起因するものではないと判断した。

1.8 器官重量 (Table 24-27, Appendix 24-27)

雄では、250 mg/kg 群で脾臓の絶対および相対重量、肝臓、腎臓および心臓の相対重量が有意な高値、50 mg/kg 群で肝臓の相対重量が有意な高値を示した。また、250 mg/kg 群で胸腺の絶対および相対重量の低値傾向が認められた。

雌では、250 mg/kg 群で肝臓、脾臓および副腎の絶対および相対重量、腎臓の相対重量が有意な高値を示した。また、250 mg/kg 群で胸腺の絶対および相対重量の低値傾向が認められた。なお、50 mg/kg 群で脳の絶対重量が有意な高値を示したが、相対重量ならびに 250 mg/kg 群では有意差が認められなかったことから被験物質と関連のない変化と判断した。

10 mg/kg 群では、雌雄ともいずれの器官にも対照群との間に有意な差は認められなかった。

1.9 剖検所見 (Table 28, Appendix 28)

被験物質に起因すると思われる変化が雌雄の脾臓および胃で認められた。すなわち、脾臓では暗赤色化が 250 mg/kg 群で雄 7 例、雌 3 例、腫大が 250 mg/kg 群の雌 2 例に認められた。胃では前胃の壁の肥厚が 250 mg/kg 群の雌雄全例に認められた。

なお、精巣および精巣上体の小型化が 250 mg/kg 群の雄 3 例でみられたが、いずれも片側のみの発現であった。

交尾しなかった対照群の雌 1 例は、脾臓と腹膜の癒着、腸骨リンパ節の腫大、左後肢の腫脹が認められた。非妊娠雌の 50 mg/kg 群の 1 例には著変は認められなかった。

このほか全試験動物でいくつかの変化が認められたが、用量群に関係なく散発していることから被験物質とは関連のない変化と判断した。

1.10 病理組織所見 (Table 29, Appendix 28)

被験物質に起因すると思われる変化が雌雄の胃、脾臓、胸腺、雄の大腿骨骨髓、肝臓および雌の副腎、肺に認められた。各変化とその発現状況を以下の文中表 1 に示す。

文中表 1. 被験物質に起因すると思われる変化の発現状況

器官・組織		性別：		雄				雌			
所見	投与量 (mg/kg)：	0	10	50	250	0	10	50	250		
	動物数：	12	12	12	12	12	12	12	12		
グレード											
胃		<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>		
前胃扁平上皮の過形成	1	0	0	1	4**	0	0	0	1**		
	2	0	0	0	7	0	0	1	9		
前胃の角化亢進	1	0	0	1	4**	0	0	0	5**		
	2	0	0	0	7	0	0	1	5		
前胃の水腫	1	0	0	2	8**	0	0	1	7**		
	2	0	0	0	2	0	0	0	0		
前胃のびらん	1	0	0	1	4*	0	0	0	3		
前胃の潰瘍	1	0	0	0	1	0	0	1	0		
前胃の限局性 炎症性細胞浸潤	1	0	0	1	5**	0	0	1	3**		
	2	0	0	0	5	0	0	0	3		

文中表 1. 続き

器官・組織		性別：	雄				雌			
所見	投与量 (mg/kg)：		0	10	50	250	0	10	50	250
	動物数：		12	12	12	12	12	12	12	12
		グレード								
脾臓			<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>
赤血球系髓外造血	1	1	1	2	2	10**	6	6	6	6**
	2	0	0	0	0	0	0	1	0	6
ヘモジデリン沈着	1	0	0	0	0	12**	2	1	3	12**
うっ血	1	0	0	0	0	3	0	0	0	4*
大腿骨骨髓			<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>
赤血球系造血細胞の増加	1	0	0	0	0	5*	0	0	0	0
胸腺			<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>
萎縮	1	0	0	0	0	2	3	0	3	8*
肝臓			<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>
小葉中心性肝細胞肥大	1	0	0	0	0	3	0	0	0	0
副腎			<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>
皮質束状帯細胞の肥大	1	0				0	0	0	0	2
肺			<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>
泡沫細胞の集簇	1	0	0	0	0	0	0	0	1	3

◇, 検査動物数

1, 軽度; 2, 中等度 / 対照群との有意差: *, p<0.05; **, P<0.01

前胃において扁平上皮の過形成, 角化亢進, 主に粘膜下組織の水腫, 炎症性細胞浸潤が 50 mg/kg 以上の群でみられ, 250 mg/kg 群では変化の有意な増強が認められた。これらの変化がみられた動物のうち, 雄 6 例, 雌 4 例ではびらんあるいは潰瘍を伴っていた。

脾臓における赤血球系髓外造血が 250 mg/kg 群の雌雄で有意に増強し, 同群ではうっ血も認められた。また, ヘモジデリン沈着が 250 mg/kg 群の雌雄全例に認められ, 対照群と比較して有意に増加していた。ヘモジデリンは H.E. 染色では黄褐色色素として認められ, ベルリンブルー染色にて青染することにより確認した。

胸腺の萎縮が 250 mg/kg 群の雌雄で認められた。同変化は対照群の雌でもみられたが 250 mg/kg 群で発現数が増加したことから, 被験物質の影響と判断した。

大腿骨骨髓の赤血球系造血細胞の増加および肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が 250 mg/kg 群の雄に, 副腎の皮質束状帯細胞の肥大が 250 mg/kg 群の雌に認められた。

肺の泡沫細胞の集簇が、50 mg/kg 群の雌 1 例および 250 mg/kg 群の雌 3 例に認められた。

腎臓の近位尿細管上皮の硝子滴増加を疑い 10 および 50 mg/kg 群の雄の腎臓を追加検査したが、用量に依存した発現は認められず、被験物質との関連はないと判断した。

精巣の中等度のび慢性精細管萎縮が、250 mg/kg 群の雄 3 例の片側のみに認められ、そのうち 2 例では同側の精巣上体も萎縮を示し、残る 1 例は当該側精巣上体が欠損していた。しかし、対側の精巣は正常または軽度の限局性精細管萎縮がみられただけであった。

交尾しなかった対照群の雌 1 例では、脾臓の肉芽腫性炎、腹膜の炎症性細胞浸潤、脛骨の炎症性細胞浸潤が認められた。なお、非妊娠動物の 50 mg/kg 群 1 例の卵巣には病理組織変化は認められなかった。

このほか種々の組織変化が対照群を含む各群で認められたが、それらは大半がラットでは非特異的に発現する変化であり、それ以外の変化も含めいずれも発現状況に明らかな群差が見られないことから、被験物質とは関連のない変化と判断した。

2. 生殖発生毒性

2.1 生殖機能 (Table 30, Appendix 29, 30)

性周期検査では、250 mg/kg 群で平均性周期日数の有意な延長が認められた。250 mg/kg 群において、馴化期間中（投与前）の性周期と投与開始後の性周期を比較した結果、投与前は 5 日周期の動物が 1 例だけで、それ以外の動物は全て 4 日周期であった。しかし、投与開始後では 4 日以上を周期を示す動物が 7 例に認められた。また、背景データでもほとんどの動物が 4 日周期を示し、250 mg/kg 群の性周期日数は背景データを超える値であった。なお、連続発情あるいは発情休止期の継続などの異常性周期を示す動物はみられなかったことから、その影響の程度は軽度なものと考えられる。

交尾は対照群の 1 対（動物番号；雄 00105, 雌 50105）を除き各群の全例で成立し、交尾率、交尾所要日数、交尾成立までに逸した発情期の回数ともに被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。なお、非妊娠の動物が 50 mg/kg 群で 1 例（動物番号；50306）にみられただけで、受胎率にも被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。なお、交尾しなかった対照群の雌雄、非妊娠の雌動

物ならびに相手の雄動物のいずれにも生殖機能に影響を及ぼすと考えられる生殖器の異常は認められなかった。

2.2 分娩および哺育状態 (Table 31, Appendix 31)

250 mg/kg 群では妊娠期間の延長および分娩率の有意な低値が認められた。その他、黄体数、着床数、着床率および出生率には被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。また、分娩状態および哺育行動に異常は認められなかった。

10 および 50 mg/kg 群では、いずれの項目にも対照群との間に有意な差はみられず、分娩状態および哺育行動に異常は認められなかった。

2.3 新生児への影響

1) 新生児の観察 (Table 32, 33, 36, Appendix 32, 33, 36)

出産児数、出產生児数、性比、出生率および新生児の4日生存率ともに被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。一般状態の観察では、被験物質に起因する異常は認められなかった。また、対照群を含む各群で新生児の外表に異常は認められなかった。

2) 体 重 (Table 34, 35, Appendix 34, 35, 38)

雌雄の体重および体重増加量とも被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

3) 剖 検 (Table 37, Appendix 37)

哺育4日の生存児の剖検および死亡児の剖検では、被験物質に起因する異常所見は認められなかった。

考察および結論

1-オクタンチオールを 10, 50 および 250 mg/kg の用量で SD 系ラット [Crj:CD(SD)IGS] の雌雄に交配前 14 日から交配を経て雄は計 35 日間, 雌は妊娠, 分娩を経て哺育 4 日まで投与し, 反復投与毒性および生殖発生毒性について検討した.

1. 反復投与毒性

被験物質の反復投与による一般毒性学的影響として, 250 mg/kg 群で投与後の症状として雌雄各 12 例の動物のうち, 自発運動低下が雄で 9 例, 雌で 11 例, 流涎が雄で 10 例, 雌で全例にみられ, 一過性の歩行異常が雌 3 例で認められた. また, 体重増加の抑制が雌雄, 摂餌量の低値が雌で認められた. 血液学検査では 250 mg/kg 群の雌雄とも赤血球数および平均赤血球血色素濃度の低値, 平均赤血球容積および網赤血球数の高値, さらに雄でヘモグロビン濃度の低値, 雌で平均赤血球血色素量の高値がみられ, 貧血を示唆する変化が認められた. これらを裏付ける変化として同群の雌に血清中の総ビリルビンの高値, 雌雄に脾臓重量の高値, 剖検では脾臓の暗赤色化および腫大, さらに病理組織検査では脾臓および大腿骨骨髓に赤血球系の造血亢進像, ヘモジデリン沈着の増強が認められた. 赤血球系の造血亢進像は失血や溶血の際にみられ, 特に溶血性貧血では脾臓のうっ血やヘモジデリン沈着を伴う [3, 4] ことが報告されており, 被験物質により溶血性貧血が起こっているものと推察された. また, 被験物質が属する有機硫黄化合物のメルカプタンのうち, エチルメルカプタンにおいても上述の変化が同様に認められている [1].

血液生化学検査では, 250 mg/kg 群の雄でアルブミン, A/G 比および無機リンの高値, クロールの低値, 雌で ALAT (GPT) の高値, トリグリセライドの低値が認められた. また, 同群では肝臓重量の高値が雌雄に, 肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が雄で認められている. 肝臓の小葉中心性肝細胞肥大は種々の化学物質の反復投与によって引き起こされるが, 一般に薬物代謝酵素の誘導を伴う適応性変化と考えられており [5], 肝臓における酵素の合成能が亢進しているものと推察される. アルブミンの高値は上述の変化に由来するものと思われ, A/G 比の高値はその二次的変化と考えられる. 肝臓の小葉中心性肝細胞肥大は肝細胞を障害することなく, 投与を中止すると速やかに回復する [5] ことが知られていること, この所見以外に被験物質に起因する組織変化がないことから, その

影響の程度としては軽度なものと推察される。その他の変化については、同群で観察されている一般状態の悪化や貧血性の種々の変化に伴った被験物質の影響と考えられるが、その詳細は明らかではなかった。

病理学検査の結果、被験物質に起因すると考えられる変化が脾臓、大腿骨骨髓および肝臓の他に、剖検では前胃の壁の肥厚が 250 mg/kg 群の雌雄、病理組織学検査では前胃において扁平上皮の過形成、角化亢進、主に粘膜下組織の水腫、炎症性細胞浸潤が 50 mg/kg 以上の群の雌雄、胸腺の萎縮が 250 mg/kg 群の雌雄、副腎の皮質束状帯細胞の肥大が 250 mg/kg 群の雌、肺の泡沫細胞の集簇が 50 mg/kg 以上の群の雌で認められた。これらの変化の要因として、胃の変化については被験物質がウサギの眼粘膜や皮膚に対し刺激性を有していること[1]、また、被験物質の急性経口投与でも消化管への刺激性が報告されている[2]ことから、被験物質の刺激性作用による影響と判断された。胸腺の萎縮および副腎皮質細胞の肥大は、一般状態の悪化、貧血性の変化および胃の変化が認められていることから、被験物質により全身状態の悪化に伴うストレス性[6]、および適応性変化[7]と考えられる。また、胸腺および副腎は器官重量の低値および高値としても認められた。肺の泡沫細胞の集簇は肺胞内に吸入した異物に対する反応としてみられる場合がある[8]。250 mg/kg 群の一般状態では雌雄のほぼ全例に流涎がみられており、動物が何らかの要因で口腔内に逆流した被験物質を誤嚥した可能性が考えられることから、被験物質の二次的影響による変化として観察されたものと推察された。

器官重量では上述の変化の他に、250 mg/kg の雌雄で腎臓の相対重量の高値、雄で心臓の相対重量の高値が認められた。これらの器官に組織変化はなく、相対重量のみの高値であることから、体重増加の抑制に伴う二次的な変化と考えられる。

飲水量および尿量の高値が 250 mg/kg 群の雄でみられたが、尿検査の他の項目ならびに腎臓には組織変化がないことから、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。

その他、250 mg/kg 群で精巣および精巣上体の小型化がみられ、病理組織学検査では精巣のび慢性精細管萎縮が 3 例、精巣上体の萎縮が 2 例、残る 1 例は片側精巣上体が欠損していた。しかし、それぞれ対側の精巣および精巣上体は正常あるいは対照群と同等の変化であり片側のみ被験物質の影響を受けたとは考え難い。さらに生殖機能検査で相手雌はすべて妊娠し、雄動物の生殖機能への影響は認められなかった。また、本系統では片側の精巣あるいは精巣上体が小型化を示す動物をしばしば観察する。これらのことから、偶発所見と考えられる本変化を有する個体が 250 mg/kg 群に偏った可能性が考えら

れ、被験物質に起因する変化ではないと判断した。

2. 生殖発生毒性

親動物の生殖機能への影響を示唆する変化として、250 mg/kg 群の雌で平均性周期日数の軽度な延長および分娩率の軽度な低下が認められた。性周期の延長については、前述のように反復投与の影響により雌親動物は種々の変化が認められており、全身状態の悪化に伴う二次的な変化の可能性も考えられる。また、分娩率の低下については着床数に変化がみられていないことから、着床後胚死亡が増加した可能性を示唆しているのかも知れない。しかし、250 mg/kg 群の分娩率 85.85 %は、当研究所の背景データ(平均 90.66 % (最小-最大, 86.74-92.79 %), 1998-2001 年) の下限をわずかに越える程度であり、親雌動物の生殖機能に対する影響としては軽度なものと推察される。なお、妊娠期間の延長が 250 mg/kg 群でみられたが、いずれの動物も正常な分娩日と判断される妊娠 22 日あるいは 23 日に分娩しその分娩状態にも異常がないこと、さらに背景データ内(平均 22.4 日(最小-最大, 22.2-22.9 日), 1998-2001 年) の変化であることから、正常範囲内の妊娠期間と判断された。この他、交尾率、受胎率、黄体数、着床数、着床率、出産率および分娩状態、哺育行動には被験物質に起因する変化は認められなかった。親雄動物には被験物質に起因する生殖機能への影響は認められなかった。

新生児の検査において出産児数、出産生児数、性比、出生率、新生児の 4 日生存率、外表、一般状態、体重および剖検のいずれにも被験物質に起因する変化は認められなかった。したがって、雌親動物には性周期の延長、分娩率の低値が軽度に認められたものの、分娩・哺育機能および次世代の発育への影響はないと考えられる。

被験物質が属する有機硫黄化合物のメルカプタンのうち、*n*-ブチルメルカプタン、*t*-ブチルメルカプタンならびに *n*-ドデシルメルカプタンのラットにおける胚・胎児発生への影響に関する報告では[1], 母体毒性を有するものの催奇形性作用は認められていない。本被験物質も同様に母体毒性に伴う変化がみられたが、児動物の発生に影響は認められず、催奇形性作用はないと推察される。

以上のように、1-オクタンチオールを反復経口投与した結果、一般毒性学的な主な変化として、250 mg/kg 群の雌雄で自発運動低下、流涎、体重増加の抑制、さらに貧血性の変化として赤血球数および平均赤血球血色素濃度の低値、平均赤血球容積および網赤血

球数の高値がみられ、それに対する生体の反応として脾臓および大腿骨骨髓の造血亢進、脾臓重量の高値が認められた。50 mg/kg 以上の群の雌雄では、被験物質の刺激性に由来すると考えられる前胃の変化が認められた。一方、10 mg/kg 群では被験物質に起因する変化は認められなかった。生殖発生毒性に及ぼす影響としては、250 mg/kg 群で母体毒性に伴った変化として平均性周期日数の延長、分娩率の低下が認められたが、交尾および受胎能ならびに分娩・哺育機能、さらに次世代の発育への影響は認められなかった。一方、50 mg/kg 以下の群では被験物質に起因する変化は認められなかった。

したがって、本試験条件下における反復投与毒性に関する無影響量は雌雄とも 10 mg/kg/day、生殖発生毒性に関する無影響量は雄親動物で 250 mg/kg/day、雌親動物で 50 mg/kg/day、児動物では 250 mg/kg/day と考えられる。

参 考 文 献

1. Farr CH, Kirwin CJ.Jr. 加茂谷裕子 訳. メルカプタン, 有機硫黄化合物. In: 化学物質毒性ハンドブック VI, Clatyon G.D., Clayton F.E. 編. 内藤裕史, 横手規子 監修. 東京 : 丸善(株) ; 2000.p 3-18.
2. 山下弘太郎ら, 1-オクタンチオールをラットを用いた経口投与による急性毒性試験, 三菱化学安全科学研究所 (試験番号 : B020085) , 2003
3. 大滝サチ. 造血器. 非腫瘍性病変. 造血の亢進, 造血臓器の色素沈着, 脾臓のうっ血. In: 前川昭彦 責任編集. 毒性病理組織学. 名古屋 : 日本毒性病理学会 ; 2000. p. 393-5.
4. Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ. The lymphoid system. Spleen. In: Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ, editors. Atlas of experimental toxicological pathology. Lancaster: MTP press Limited; 1987. p. 130-3.
5. Greaves P. Digestive system 2. Liver. Hepatocellular hypertrophy and hyperplasia. In: Greaves P. editor. Histopathology of preclinical toxicity studies. 2nd. Ed. Amsterdam: Elsevier; 2000. p. 445-52.
6. Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ. The lymphoid system. Thymus. In: Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ, editors. Atlas of experimental toxicological pathology. Lancaster: MTP press Limited; 1987. p. 122-6.
7. Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ. The Endocrine glands. Adrenals. In: Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ, editors. Atlas of experimental toxicological pathology. Lancaster: MTP press Limited; 1987. p. 104-08.
8. Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ. The Respiratory system. Bronchiolar-alveolar junction. In: Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ, editors. Atlas of experimental toxicological pathology. Lancaster: MTP press Limited; 1987. p. 32.

図および群別表

目 次

Fig. 1	体重(雄)	1
Fig. 2	体重(雌)	2
Fig. 3	摂餌量(雄)	3
Fig. 4	摂餌量(雌)	4
Table 1	一般状態(雄)	5
Table 2	一般状態(雌 交配前期間)	9
Table 3	一般状態(雌 交配期間)	11
Table 4	一般状態(妊娠期間)	13
Table 5	一般状態(哺育期間)	15
Table 6	体重(雄)	17
Table 7	体重(雌 交配前期間)	19
Table 8	体重(妊娠期間)	20
Table 9	体重(哺育期間)	21
Table 10	体重増加量(雄)	22
Table 11	体重増加量(雌 交配前期間)	24
Table 12	体重増加量(妊娠期間)	25
Table 13	体重増加量(哺育期間)	26
Table 14	摂餌量(雄)	27
Table 15	摂餌量(雌 交配前期間)	29
Table 16	摂餌量(妊娠期間)	30
Table 17	摂餌量(哺育期間)	31
Table 18	摂水量(雄)	32
Table 19	血液学検査(雄)	33
Table 20	血液学検査(雌)	35
Table 21	血液生化学検査(雄)	37
Table 22	血液生化学検査(雌)	39
Table 23	尿検査(雄)	41
Table 24	器官重量(雄 絶対重量)	45
Table 25	器官重量(雌 絶対重量)	46
Table 26	器官重量(雄 相対重量)	47

Table 27	器官重量(雌 相对重量)	48
Table 28	剖檢所見	49
Table 29	病理組織所見	51
Table 30	生殖機能検査	59
Table 31	分娩成績	60
Table 32	生存率(F1動物)	61
Table 33	一般状態(F1動物)	62
Table 34	体重(F1動物)	63
Table 35	体重増加量(F1動物)	65
Table 36	外表異常(F1動物)	67
Table 37	剖檢所見(F1動物)	68
	Final page	68

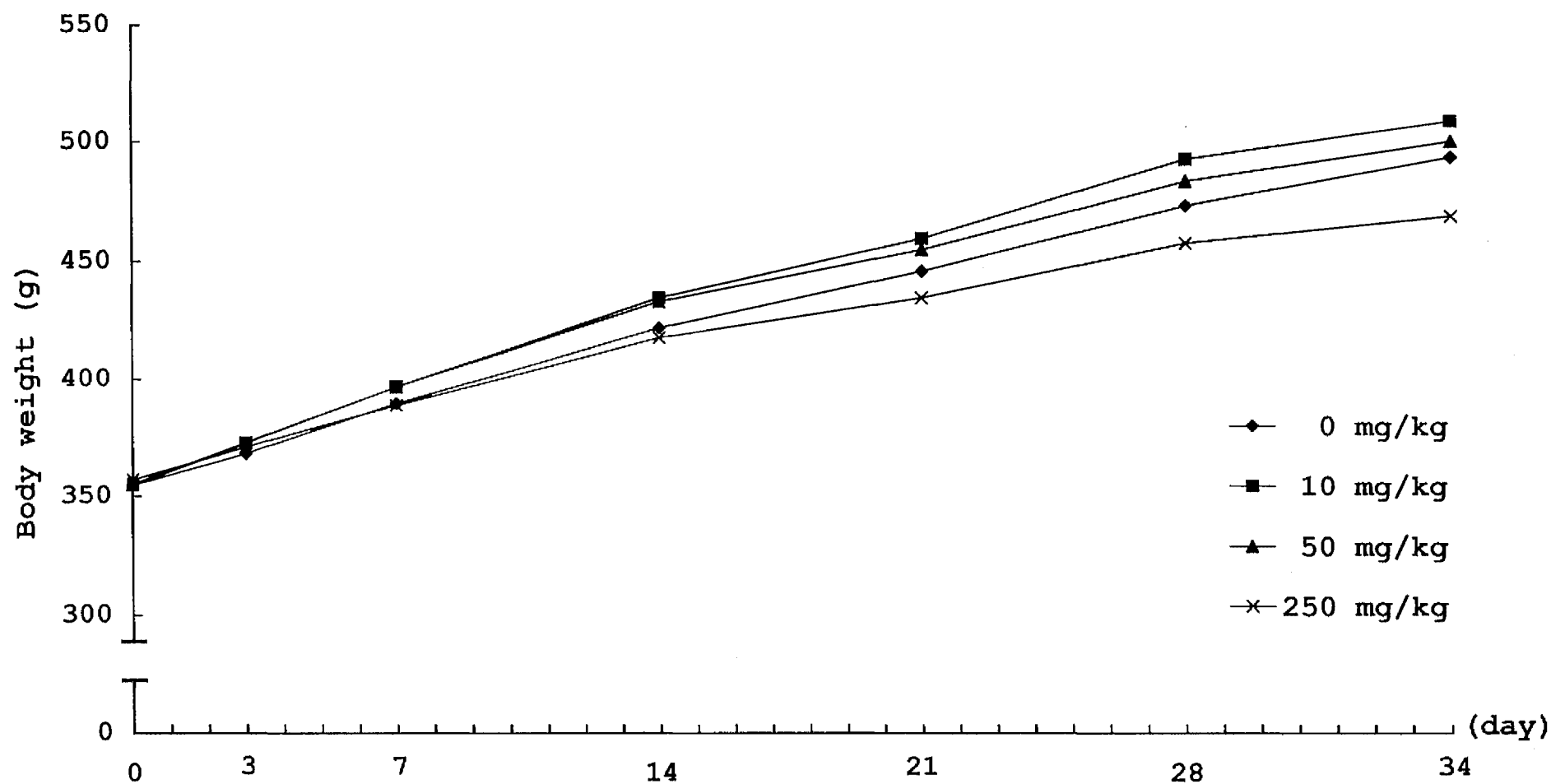


Fig. 1 Body weight changes of male rats treated orally with 1-Octanethiol in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

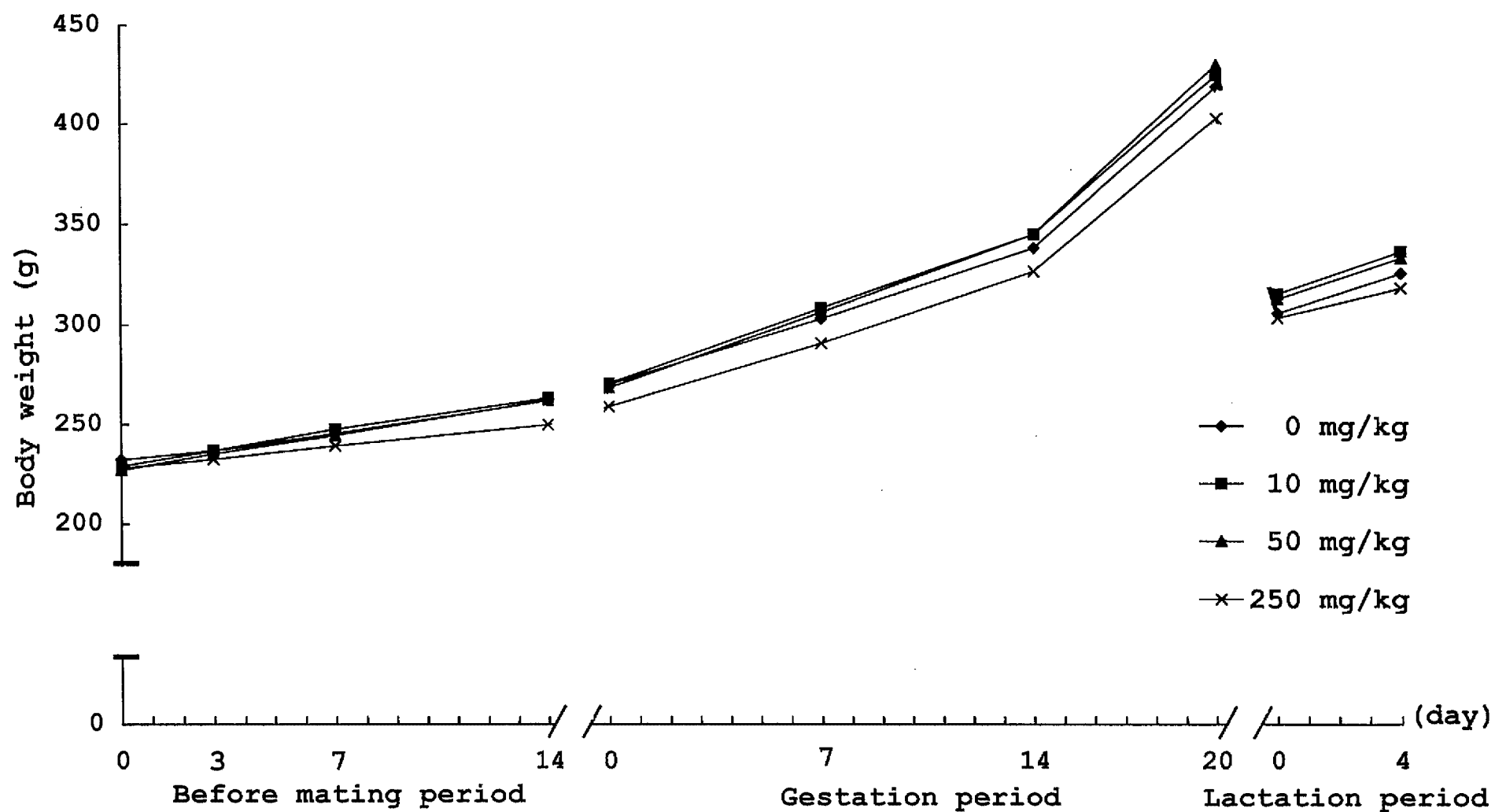


Fig. 2 Body weight changes of female rats treated orally with 1-Octanethiol in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

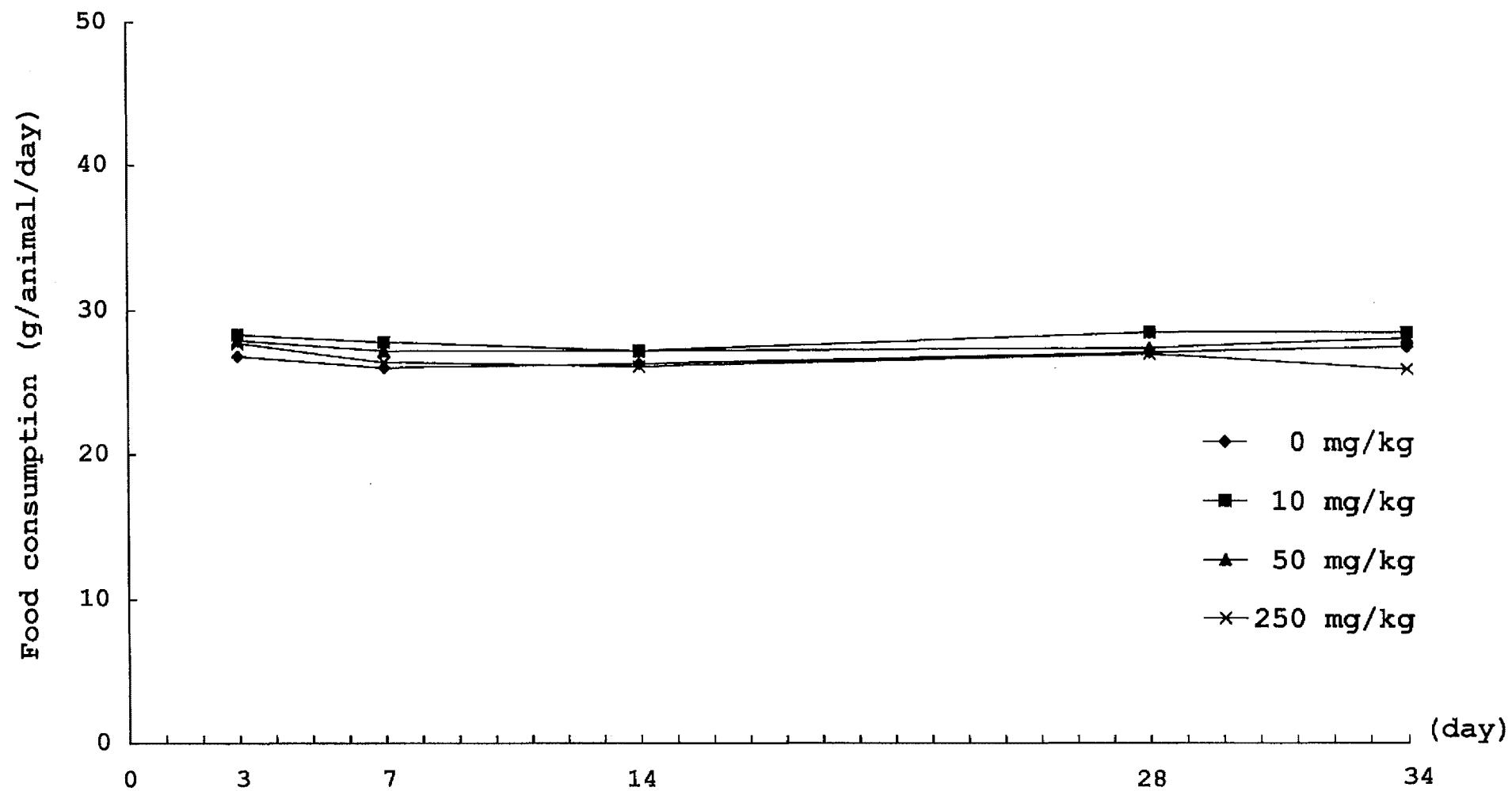


Fig. 3 Food consumption of male rats treated orally with 1-Octanethiol in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

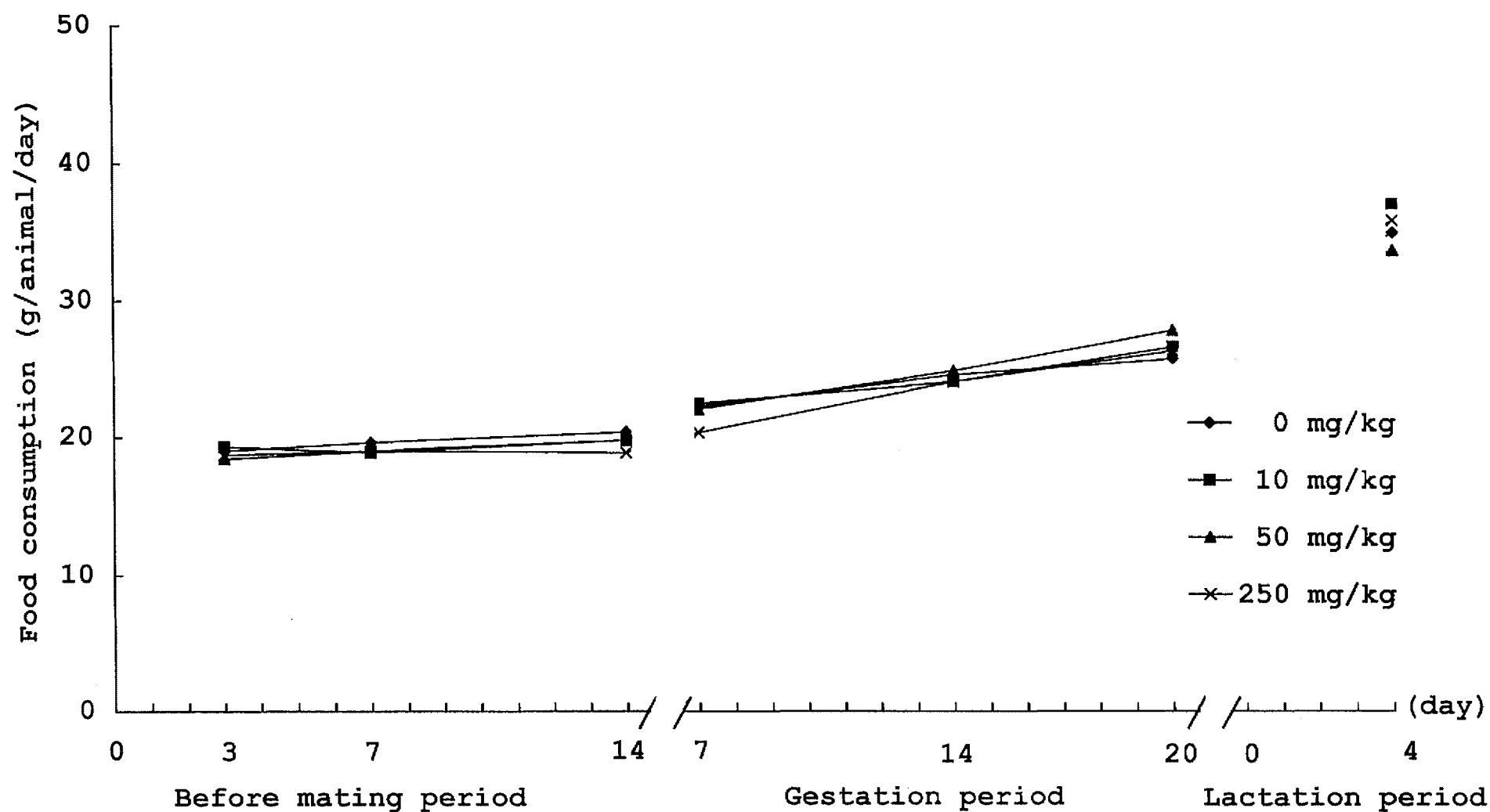


Fig. 4 Food consumption of female rats treated orally with 1-Octanethiol in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Table 1

Study No. B020086

Clinical Sign (F0 before Mating) - Summary
 Sex : Male Time 10 : before dosing

Test Substance Dose(mg/kg)		Findings	/Day 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1-OT	0	Number of animals	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
1-OT	10	Number of animals	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
1-OT	50	Number of animals	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
1-OT	250	Number of animals	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

Table 1
Table Continued

Study No. B020086

Clinical Sign (F0 before Mating) - Summary
Sex : Male Time 20 : after dosing

Test Substance Dose(mg/kg)		Findings	/Day 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1-OT	0	Number of animals	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
1-OT	10	Number of animals	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
1-OT	50	Number of animals	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
1-OT	250	Number of animals	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	11	10	8	6	7	7	8
		Decrease in locomotor activity											1	2	1	1	2
		Salivation									1	2	4	5	5	4	2

Table 1

Study No. B020086

Clinical Sign (F0 Matjng) - Summary																								
Sex : Male		Time 10 : before dosing																						
Test Substance	Dose(mg/kg)	Findings	/Day	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
1-OT	0	Number of animals		12	12	12	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	12	12	12
1-OT	10	Number of animals		12	12	12	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	12	12	12
1-OT	50	Number of animals		12	12	12	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	11	11	11	11	11	11	11	11
		Erosion																1	1	1	1	1	1	1
		Crust formation															1							
1-OT	250	Number of animals		12	12	12	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	10	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12	12
		Salivation								2											1			

Table 1
Table Continued

Study No. B020086

Clinical Sign (FO Mating) - Summary
Sex : Male Time 20 : after dosing

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day 15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
1-OT 0	Number of animals No abnormality	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12
1-OT 10	Number of animals No abnormality	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12
1-OT 50	Number of animals No abnormality	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 11	12 11	12 11	12 11	12 11	12 11	12 11
	Erosion															1	1	1	1	1	1
	Crust formation														1						
1-OT 250	Number of animals No abnormality	12 6	12 8	12 7	12 7	12 7	12 5	12 3	12 8	12 8	12 6	12 6	12 6	12 5	12 7	12 7	12 7	12 5	12 3	12 3	12 4
	Decrease in locomotor activity	2	1	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	4	3	2
	Salivation	4	3	5	5	5	7	9	3	3	5	6	6	7	5	5	5	7	8	8	7

Table 2

Study No. B020086

Clinical Sign (F0 before Mating) - Summary
 Sex : Female Time 10 : before dosing

Test Substance Dose (mg/kg)		Findings	/Day 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1-OT	0	Number of animals	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
1-OT	10	Number of animals	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
1-OT	50	Number of animals	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
1-OT	250	Number of animals	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	11	11	11	11	11
		Loss of fur											1	1	1	1	1

Table 2
Table Continued

Study No. B020086

Clinical Sign (F0 before Mating) - Summary
Sex : Female Time 20 : after dosing

Test Substance Dose(mg/kg)		Findings	/Day 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1-OT	0	Number of animals	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
1-OT	10	Number of animals	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
1-OT	50	Number of animals	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
1-OT	250	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	11	7	7	5	5	6	5	3	3
		Decrease in locomotor activity						1	2	3	5	4	1	4	1	7	
		Abnormal gait										3					
		Loss of fur											1	1	1	1	1
		Salivation								4	4	5	4	4	5	7	5

Table 3

Study No. B020086

Clinical Sign (F0 Mating) - Summary
 Sex : Female Time 10 : before dosing

Test Substance		Findings	/Day																						
Dose (mg/kg)			15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35		
1-OT	0	Number of animals	5	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
		No abnormality	5	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0		
1-OT	10	Swelling														1	1	1	1	1	1	1			
		Number of animals	8	5	2																				
1-OT	50	No abnormality	8	5	2																				
		Number of animals	8	3	1																				
1-OT	250	No abnormality	8	3	1																				
		Number of animals	9	5	4	1																			
		No abnormality	8	4	3	1																			
		Loss of fur	1	1	1																				

Table 3
Table Continued

Study No. B020086

Clinical Sign (F0 Mating) - Summary
Sex : Female Time 20 : after dosing

Test Substance Dose(mg/kg)		Findings	/Day	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
1-OT	0	Number of animals		5	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		No abnormality		5	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling															1	1	1	1	1	1	1
1-OT	10	Number of animals		8	5	2																	
		No abnormality		8	5	2																	
1-OT	50	Number of animals		8	3	1																	
		No abnormality		8	3	1																	
1-OT	250	Number of animals		9	5	4	1																
		No abnormality		2	3	3	1																
		Decrease in		4	1																		
		locomotor activity																					
		Loss of fur		1	1	1																	
		Salivation		5																			

Table 4

Study No. B020086

Clinical Sign (F0 Gestation) - Summary
 Sex : Female Time 10 : before dosing

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day																						
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
1-OT 0	Number of animals	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	2
	No abnormality	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	2
1-OT 10	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8
1-OT 50	Number of animals	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	5
	No abnormality	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	5
1-OT 250	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10
	No abnormality	11	11	10	11	11	11	11	10	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10
	Loss of fur	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Salivation			1					1															

Table 4
Table Continued

Study No. B020086

Clinical Sign (F0 Gestation) - Summary
Sex : Female Time 20 : after dosing

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day																						
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
1-OT 0	Number of animals	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	2
	No abnormality	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	2
1-OT 10	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8
1-OT 50	Number of animals	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	5
	No abnormality	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	5
1-OT 250	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10
	No abnormality	8	9	5	6	5	7	8	3	7	4	7	6	5	6	4	3	2	0	2	2	1	1	4
	Decrease in locomotor activity	3	2	1	3	4	2	2	2			1	2		2	3	3	6	7	3	4	7	7	5
	Loss of fur	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Salivation	1	2	6	5	4	4	3	8	4	7	4	5	6	5	7	7	8	9	9	8	8	8	4

Table 5

Study No. B020086

Clinical Sign (F0 Lactation) - Summary
 Sex : Female Time 10 : before dosing

Test Substance Dose(mg/kg)		Findings	/Day 0	1	2	3	4	5
1-OT	0	Number of animals	11	11	11	11	11	11
		No abnormality	11	11	11	11	11	11
1-OT	10	Number of animals	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12
1-OT	50	Number of animals	11	11	11	11	11	11
		No abnormality	11	11	11	11	11	11
1-OT	250	Number of animals	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	11	11	11	12	12	12
		Loss of fur	1	1	1			

Table 5
Table Continued

Study No. B020086

Clinical Sign (F0 Lactation) - Summary
Sex : Female Time 20 : after dosing

Test Substance Dose(mg/kg)		Findings	/Day	0	1	2	3	4
1-OT	0	Number of animals		11	11	11	11	11
		No abnormality		11	11	11	11	11
1-OT	10	Number of animals		12	12	12	12	12
		No abnormality		12	12	12	12	12
1-OT	50	Number of animals		11	11	11	11	11
		No abnormality		11	11	11	11	11
1-OT	250	Number of animals		12	12	12	12	12
		No abnormality		1	0	1	1	2
		Decrease in locomotor activity		3	5	6	6	8
		Loss of fur		1	1	1		
		Salivation		10	11	10	10	8

Table 6

Study No. B020086

Body Weight (F0 before Mating) - Summary						Unit : g
Sex : Male						
Test Substance	Dose(mg/kg)	/Day	0	3	7	14
1-OT	0	Mean	354.8	368.2	389.5	421.7
		S. D.	13.3	17.2	20.2	24.5
		n	12	12	12	12
1-OT	10	Mean	355.4	372.8	396.6	434.5
		S. D.	12.5	13.6	17.5	23.3
		n	12	12	12	12
1-OT	50	Mean	354.8	372.6	396.6	432.9
		S. D.	13.5	15.4	19.4	21.4
		n	12	12	12	12
1-OT	250	Mean	357.2	371.0	388.7	417.6
		S. D.	13.0	15.3	19.0	23.3
		n	12	12	12	12
Significantly different from control						: *, P<0. 05; **, P<0. 01.

Table 6

Study No. B020086

Body Weight (F0 Mating) - Summary
Sex : Male

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day		21	28	34
1-OT 0	Mean		445.8	473.1	493.3
	S. D.		26.2	28.2	32.7
	n		12	12	12
1-OT 10	Mean		459.5	492.5	508.8
	S. D.		27.9	31.7	33.7
	n		12	12	12
1-OT 50	Mean		454.8	483.2	500.0
	S. D.		24.2	25.8	25.4
	n		12	12	12
1-OT 250	Mean		434.6	457.5	468.8
	S. D.		28.1	30.7	30.0
	n		12	12	12

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 7

Study No. B020086

Body Weight (F0 before Mating) - Summary
Sex : Female

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0	3	7	14
1-OT 0	Mean	232.1	236.7	245.3	262.1
	S. D.	14.2	11.2	11.7	16.5
	n	12	12	12	12
1-OT 10	Mean	228.8	236.6	247.7	263.3
	S. D.	9.9	11.8	11.9	14.1
	n	12	12	12	12
1-OT 50	Mean	226.8	235.2	244.5	262.2
	S. D.	11.2	8.1	10.8	16.0
	n	12	12	12	12
1-OT 250	Mean	227.7	232.3	239.3	249.9
	S. D.	10.1	12.6	12.7	15.2
	n	12	12	12	12

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 8

Study No. B020086

Body Weight (F0 Gestation) - Summary

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	0	7	14	20
1-OT 0		Mean	270.2	303.5	338.7	419.2
		S.D.	17.0	16.3	18.2	28.2
		n	11	11	11	11
1-OT 10		Mean	270.8	308.8	345.4	425.1
		S.D.	11.3	12.6	16.5	20.5
		n	12	12	12	12
1-OT 50		Mean	268.3	306.6	345.5	430.6
		S.D.	16.8	15.4	17.4	23.4
		n	11	11	11	11
1-OT 250		Mean	258.9	290.9	327.1	403.3
		S.D.	14.3	16.7	20.0	24.7
		n	12	12	12	12

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 9

Study No. B020086

Body Weight (F0 Lactation) - Summary

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	0	4
1-OT	0	Mean	306.1	326.0
		S. D.	23.5	17.6
		n	11	11
1-OT	10	Mean	315.8	336.8
		S. D.	23.2	19.3
		n	12	12
1-OT	50	Mean	313.2	333.6
		S. D.	32.3	19.5
		n	11	11
1-OT	250	Mean	303.9	318.5
		S. D.	22.5	21.9
		n	12	12

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 10

Study No. B020086

Body Weight Gain (F0 before Mating) - Summary Sex : Male Base : Day 0 of Treatment						Unit : g
Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0	3	7	14	
1-OT 0	Mean	0.0	13.4	34.8	66.9	
	S. D.	0.0	5.5	9.5	14.5	
	n	12	12	12	12	
1-OT 10	Mean	0.0	17.4	41.2	79.1	
	S. D.	0.0	6.6	11.0	16.0	
	n	12	12	12	12	
1-OT 50	Mean	0.0	17.8	41.8	78.2	
	S. D.	0.0	2.7	6.7	9.7	
	n	12	12	12	12	
1-OT 250	Mean	0.0	13.8	31.5	60.4	
	S. D.	0.0	6.1	10.1	16.1	
	n	12	12	12	12	
Significantly different from control						: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 10

Study No. B020086

Body Weight Gain (F0 Mating) - Summary
 Sex : Male Base : Day 0 of Treatment

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	21	28	34
1-OT 0		Mean	91.0	118.3	138.6
		S. D.	16.9	19.6	23.3
		n	12	12	12
1-OT 10		Mean	104.1	137.1	153.4
		S. D.	21.0	24.9	27.1
		n	12	12	12
1-OT 50		Mean	100.0	128.4	145.3
		S. D.	13.5	15.4	15.2
		n	12	12	12
1-OT 250		Mean	77.4	100.3	111.7*
		S. D.	20.8	23.6	25.3
		n	12	12	12

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 11

Study No. B020086

Body Weight Gain (FO before Mating) - Summary
 Sex : Female Base : Day 0 of Treatment

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	0	3	7	14
1-OT	0	Mean	0.0	4.6	13.3	30.0
		S. D.	0.0	6.3	6.3	7.2
		n	12	12	12	12
1-OT	10	Mean	0.0	7.8	18.9	34.6
		S. D.	0.0	5.4	6.2	7.2
		n	12	12	12	12
1-OT	50	Mean	0.0	8.4	17.8	35.4
		S. D.	0.0	6.5	5.5	9.9
		n	12	12	12	12
1-OT	250	Mean	0.0	4.7	11.6	22.3
		S. D.	0.0	7.3	7.3	9.7
		n	12	12	12	12

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 12

Study No. B020086

Body Weight Gain (F0 Gestation) - Summary
 Base : Day 0 of Gestation

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	0	7	14	20
1-OT 0		Mean	0.0	33.3	68.5	149.0
		S. D.	0.0	7.5	11.7	17.3
		n	11	11	11	11
1-OT 10		Mean	0.0	38.0	74.6	154.3
		S. D.	0.0	6.4	10.9	13.8
		n	12	12	12	12
1-OT 50		Mean	0.0	38.4	77.3	162.3
		S. D.	0.0	7.7	11.8	18.0
		n	11	11	11	11
1-OT 250		Mean	0.0	32.0	68.2	144.3
		S. D.	0.0	8.7	11.2	15.0
		n	12	12	12	12

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 13

Study No. B020086

Body Weight Gain (FO Lactation) - Summary
 Base : Day 0 of Lactation

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	0	4
1-OT	0	Mean	0.0	19.9
		S. D.	0.0	19.5
		n	11	11
1-OT	10	Mean	0.0	21.1
		S. D.	0.0	13.3
		n	12	12
1-OT	50	Mean	0.0	20.5
		S. D.	0.0	23.2
		n	11	11
1-OT	250	Mean	0.0	14.6
		S. D.	0.0	8.3
		n	12	12

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 14

Study No. B020086

Food Consumption (F0 before Mating) - Summary
Sex : Male

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	3	7	14
1-OT 0		Mean	26.8	26.0	26.3
		S. D.	2.4	1.8	2.0
		n	12	12	12
1-OT 10		Mean	28.3	27.8	27.2
		S. D.	1.9	2.2	2.2
		n	12	12	12
1-OT 50		Mean	27.9	27.2	27.2
		S. D.	1.6	1.7	1.4
		n	12	12	12
1-OT 250		Mean	27.7	26.4	26.1
		S. D.	2.1	2.0	1.6
		n	12	12	12

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 14

Study No. B020086

Food Consumption (F0 Mating) - Summary
Sex : Male

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	28	34
1-OT 0		Mean	27.1	27.5
		S. D.	2.0	2.3
		n	11	12
1-OT 10		Mean	28.5	28.5
		S. D.	2.0	1.9
		n	12	12
1-OT 50		Mean	27.4	28.1
		S. D.	2.0	1.4
		n	12	12
1-OT 250		Mean	27.0	25.9
		S. D.	2.5	2.5
		n	12	12

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 15

Study No. B020086

Food Consumption (FO before Mating) - Summary
Sex : Female

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	3	7	14
1-OT 0	Mean	19.0	19.6	20.4
	S. D.	1.3	1.7	1.9
	n	12	12	12
1-OT 10	Mean	19.3	18.9	19.8
	S. D.	1.6	1.4	2.1
	n	12	12	12
1-OT 50	Mean	18.4	19.0	19.8
	S. D.	1.5	1.7	2.3
	n	12	12	12
1-OT 250	Mean	18.7	19.0	18.9
	S. D.	2.6	1.6	1.4
	n	12	12	12

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 16

Study No. B020086

Food Consumption (F0 Gestation) - Summary

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	7	14	20
1-OT	0	Mean	22.2	24.5	25.7
		S. D.	1.3	1.8	1.7
		n	11	11	11
1-OT	10	Mean	22.4	24.0	26.6
		S. D.	1.4	1.3	1.1
		n	12	12	12
1-OT	50	Mean	22.0	24.8	27.8
		S. D.	1.3	1.6	2.9
		n	11	11	11
1-OT	250	Mean	20.3**	24.0	26.3
		S. D.	1.6	1.7	2.1
		n	12	12	12

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 17

Study No. B020086

Food Consumption (F0 Lactation) - Summary

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	4
1-OT 0	Mean S. D. n	34.9 6.1 11
1-OT 10	Mean S. D. n	37.0 4.5 12
1-OT 50	Mean S. D. n	33.6 6.1 11
1-OT 250	Mean S. D. n	35.8 4.4 12

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 18 Water Consumption - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	34
1-OT 0	Mean	29.17
	S. D.	3.31
	n	6
1-OT 10	Mean	30.17
	S. D.	9.75
	n	6
1-OT 50	Mean	33.33
	S. D.	5.05
	n	6
1-OT 250	Mean	56.50
	S. D.	28.13
	n	6

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 19 Hematology - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)		Red Blood Cell Count x10E6/ μ L	Hemoglobin conc. g/dL	Hematocrit %	MCV fL	MCH pg	MCHC %	Platelet Count x10E3/ μ L	Reticulocyte Ratio %	PT sec	APTT sec
1-OT	Mean	8.609	14.87	45.47	52.87	17.28	32.68	1178.8	2.55	17.43	18.50
	0 S.D.	0.416	0.63	1.88	1.57	0.52	0.48	100.7	0.37	1.55	1.84
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
1-OT	Mean	8.438	15.11	46.10	54.63*	17.89*	32.78	1184.8	2.59	16.95	18.63
	10 S.D.	0.297	0.59	1.60	1.51	0.62	0.49	55.9	0.46	0.83	1.16
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
1-OT	Mean	8.588	14.94	46.02	53.63	17.42	32.47	1205.1	2.68	17.33	18.38
	50 S.D.	0.330	0.46	1.46	1.48	0.52	0.24	131.4	0.27	0.69	0.92
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
1-OT	Mean	7.996**	14.23*	44.46	55.63**	17.80	32.00**	1163.7	4.82**	17.16	17.56
	250 S.D.	0.252	0.50	1.50	1.57	0.57	0.26	69.7	0.38	0.67	0.83
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 19

Hematology - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)		White Blood Cell Count x10E3/ μ L	Lymphocyte %	Neutrophilic Segmented %	Neutrophilic Band %	Eosinophil %	Basophil %	Monocyte %
1-OT	Mean	9.721	83.88	13.62	0.17	1.00	0.00	1.33
	0 S.D.	1.704	6.45	5.88	0.39	1.04	0.00	0.89
	n	12	12	12	12	12	12	12
1-OT	Mean	10.117	84.50	13.75	0.00	1.17	0.00	0.58
	10 S.D.	2.881	5.62	5.80	0.00	0.94	0.00	0.67
	n	12	12	12	12	12	12	12
1-OT	Mean	9.828	86.07	11.43	0.17	1.25	0.00	1.08
	50 S.D.	2.674	7.81	6.69	0.39	1.14	0.00	1.16
	n	12	12	12	12	12	12	12
1-OT	Mean	8.675	86.82	11.68	0.00	0.75	0.00	0.75
	250 S.D.	1.699	6.17	6.15	0.00	0.75	0.00	0.62
	n	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 20

Hematology - Summary

Female

Test Substance Dose(mg/kg)		Red Blood Cell Count x10E6/ μ L	Hemoglobin conc. g/dL	Hematocrit %	MCV fL	MCH pg	MCHC %	Platelet Count x10E3/ μ L	Reticulocyte Ratio %	PT sec	APTT sec
I-OT	Mean	6.917	12.91	39.33	56.85	18.65	32.80	1307.4	5.65	18.25	14.55
	0 S.D.	0.393	0.60	2.21	1.07	0.38	0.45	148.0	1.09	0.58	1.22
	n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
I-OT	Mean	7.098	13.23	40.39	56.95	18.65	32.73	1218.3	5.98	18.03	14.73
	10 S.D.	0.302	0.57	1.82	1.96	0.70	0.54	134.5	1.02	0.79	1.02
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
I-OT	Mean	7.044	12.96	39.95	56.75	18.41	32.44	1358.9	6.47	18.30	14.80
	50 S.D.	0.361	0.62	1.68	1.47	0.49	0.50	136.6	1.69	0.56	1.19
	n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
I-OT	Mean	6.495*	12.57	39.43	60.87**	19.38*	31.86**	1197.4	8.28*	17.71	14.84
	250 S.D.	0.513	0.74	1.99	2.48	0.79	0.65	113.7	2.30	0.61	1.06
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 20 Hematology - Summary

Female

Test Substance Dose (mg/kg)		White Blood Cell Count x10E3/ μ L	Lymphocyte %	Neutrophilic Segmented %	Neutrophilic Band %	Eosinophil %	Basophil %	Monocyte %
1-OT	Mean	7.971	76.16	20.65	0.27	1.00	0.00	1.91
	0 S.D.	2.250	9.28	8.50	0.47	1.00	0.00	0.94
	n	11	11	11	11	11	11	11
1-OT	Mean	8.462	73.73	22.61	0.50	1.17	0.00	2.00
	10 S.D.	2.399	8.87	8.13	0.90	1.34	0.00	1.76
	n	12	12	12	12	12	12	12
1-OT	Mean	8.907	75.07	22.47	0.18	0.64	0.00	1.64
	50 S.D.	1.559	12.27	11.80	0.40	0.81	0.00	2.11
	n	11	11	11	11	11	11	11
1-OT	Mean	6.927	69.58	28.26	0.17	0.67	0.00	1.33
	250 S.D.	0.956	8.18	8.34	0.39	1.07	0.00	1.07
	n	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 21 Blood Chemistry - Summary

Male

Test Substance Dose(mg/kg)		ASAT (GOT) U/L	ALAT (GPT) U/L	γ GT U/L	ALP U/L	Total Bilirubin mg/dL	Urea Nitrogen mg/dL	Creatinine mg/dL	Glucose mg/dL	Total Cholesterol mg/dL	Triglyceride mg/dL
1-OT	Mean	121.3	26.3	1.2	408.2	0.10	12.38	0.23	124.1	56.3	26.3
	0 S.D.	30.6	4.1	0.4	79.0	0.00	1.34	0.05	10.0	12.0	10.3
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
1-OT	Mean	115.4	24.3	1.2	392.9	0.10	11.97	0.23	128.0	61.7	30.2
	10 S.D.	15.8	5.3	0.6	106.0	0.00	1.06	0.05	11.2	10.3	15.3
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
1-OT	Mean	109.1	26.7	1.2	394.7	0.10	12.21	0.22	130.2	60.5	29.7
	50 S.D.	16.4	3.5	0.4	59.6	0.00	1.50	0.04	14.3	7.3	10.8
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
1-OT	Mean	117.7	27.1	1.3	395.3	0.11	12.61	0.24	127.8	53.2	19.1
	250 S.D.	23.7	6.4	0.6	92.3	0.03	1.85	0.05	9.5	7.3	5.0
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 21 Blood Chemistry - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)		Total Protein g/dL	Albumin g/dL	A/G Ratio	Calcium mg/dL	Inorganic Phosphorus mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L
1-OT 0	Mean	7.26	3.28	0.828	9.78	7.80	146.8	4.67	105.6
	S. D.	0.20	0.16	0.058	0.19	0.34	0.9	0.25	0.8
	n	12	12	12	12	12	12	12	12
1-OT 10	Mean	7.33	3.30	0.825	9.83	7.88	146.9	4.69	105.7
	S. D.	0.27	0.10	0.045	0.33	0.52	1.0	0.26	1.1
	n	12	12	12	12	12	12	12	12
1-OT 50	Mean	7.30	3.38	0.866	9.84	7.88	147.0	4.68	105.4
	S. D.	0.32	0.15	0.070	0.20	0.28	1.0	0.28	1.2
	n	12	12	12	12	12	12	12	12
1-OT 250	Mean	7.52	3.54*	0.894*	9.97	8.33**	147.3	4.61	104.5*
	S. D.	0.34	0.26	0.083	0.31	0.48	1.1	0.21	1.0
	n	12	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 22 Blood Chemistry - Summary

Female

Test Substance Dose (mg/kg)		ASAT (GOT) U/L	ALAT (GPT) U/L	γ GT U/L	ALP U/L	Total Bilirubin mg/dL	Urea Nitrogen mg/dL	Creatinine mg/dL	Glucose mg/dL	Total Cholesterol mg/dL	Triglyceride mg/dL
1-OT	Mean	138.3	50.9	1.1	279.0	0.10	19.40	0.30	117.7	71.5	49.6
	S.D.	24.6	11.2	0.7	88.8	0.00	2.51	0.00	8.1	13.7	22.4
	n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
1-OT	Mean	138.6	52.3	1.3	285.6	0.10	20.70	0.31	118.1	77.8	59.9
	S.D.	19.7	13.9	0.5	116.3	0.00	2.16	0.03	8.2	12.6	33.3
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
1-OT	Mean	136.6	53.5	1.1	241.6	0.10	19.54	0.32	116.1	70.4	50.7
	S.D.	28.6	9.8	0.5	112.4	0.00	3.15	0.04	5.1	16.7	19.8
	n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
1-OT	Mean	135.5	66.6**	1.0	262.4	0.14**	20.56	0.27	118.2	70.8	27.2*
	S.D.	25.3	10.2	0.6	124.0	0.05	2.46	0.05	4.8	9.0	13.0
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 22 Blood Chemistry - Summary

Female

Test Substance Dose(mg/kg)		Total Protein g/dL	Albumin g/dL	A/G Ratio	Calcium mg/dL	Inorganic Phosphorus mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L
I-OT	Mean	7.18	3.35	0.873	10.96	9.10	145.3	4.41	103.5
	0 S.D.	0.30	0.16	0.032	0.46	0.78	1.4	0.21	1.3
	n	11	11	11	11	11	11	11	11
I-OT	Mean	7.05	3.33	0.888	10.83	9.07	145.0	4.50	104.3
	10 S.D.	0.40	0.23	0.048	0.49	0.78	1.0	0.19	1.9
	n	12	12	12	12	12	12	12	12
I-OT	Mean	7.14	3.32	0.873	10.85	8.80	145.2	4.63	103.4
	50 S.D.	0.31	0.26	0.081	0.34	0.84	1.4	0.23	1.6
	n	11	11	11	11	11	11	11	11
I-OT	Mean	7.26	3.38	0.871	10.92	8.40	146.3	4.34	103.4
	250 S.D.	0.32	0.13	0.045	0.25	0.55	1.1	0.27	1.3
	n	12	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 23 Urinalysis - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	pH	Protein										Glucose					Ketones					Bilirubin				Occult Blood								
		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	>=9	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	
1-OT	0																																	
	n	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	1	1	4	0	6	0	0	0	0	0	1	4	1	0	4	2	0	0	6	0	0	0	0
1-OT	10																																	
	n	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	2	3	1	0	6	0	0	0	0	0	2	4	0	0	6	0	0	0	5	0	0	1	0
1-OT	50																																	
	n	0	0	0	0	0	0	0	2	4	0	1	2	3	0	6	0	0	0	0	0	1	4	1	0	5	1	0	0	6	0	0	0	0
1-OT	250																																	
	n	0	0	0	0	0	1	0	4	1	0	3	1	2	0	6	0	0	0	0	0	2	3	1	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 23 Urinalysis - Summary

Male

Test Substance Urobilinogen
 Dose (mg/kg) BU/dl
 0.1 1.0 2.0 4.0 ≥ 8

1-OT	0					
	n	1	5	0	0	0
1-OT	10					
	n	3	3	0	0	0
1-OT	50					
	n	2	4	0	0	0
1-OT	250					
	n	3	3	0	0	0

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 23 Urinalysis - Summary

Male

Test Substance Dose(mg/kg)		Urine Specific Gravity	Urine Volume mL	Urine Na mmol	Urine K mmol	Urine Cl mmol
1-OT 0	Mean	1.0600	13.03	1.847	3.778	2.725
	S.D.	0.0116	4.07	0.319	0.434	0.320
	n	6	6	6	6	6
1-OT 10	Mean	1.0485	17.97	2.488*	4.280	3.142
	S.D.	0.0053	3.03	0.430	0.226	0.298
	n	6	6	6	6	6
1-OT 50	Mean	1.0598	14.30	2.182	4.177	3.090
	S.D.	0.0095	2.31	0.426	0.360	0.409
	n	6	6	6	6	6
1-OT 250	Mean	1.0440	29.37	2.168	3.978	2.833
	S.D.	0.0242	22.37	0.237	0.432	0.337
	n	6	6	6	6	6

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 23

Urinalysis - Summary

Male

Test Substance Dose(mg/kg)	Crystal				Red Blood Cell				White Blood Cell				Epithelial Cell				Cast			
	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+
1-OT																				
0																				
n	4	1	1	0	6	0	0	0	6	0	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0
1-OT																				
10																				
n	2	2	2	0	5	0	0	1	6	0	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0
1-OT																				
50																				
n	3	2	1	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	5	1	0	0
1-OT																				
250																				
n	4	1	1	0	6	0	0	0	6	0	0	0	5	1	0	0	5	1	0	0

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 24

Study No. B020086

Organ Weight - Summary (F0)
Sex : Male

Test Substance Dose (mg/kg)		F. B. W. (g)	Brain (g)	Thymus (mg)	Heart (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Kidneys (g)	Adrenals (mg)	Testes (g)	Epididy. (g)	
1-OT	0	Mean S. D. n	461.8 29.9 12	2.097 0.067 12	350.0 93.0 12	1.380 0.116 12	11.562 1.255 12	0.748 0.089 12	3.124 0.324 12	65.62 6.59 12	3.333 0.404 12	1.301 0.120 12
1-OT	10	Mean S. D. n	481.2 29.9 12	2.158 0.078 12	431.3 145.6 12	1.391 0.113 12	12.193 1.565 12	0.788 0.097 12	3.313 0.326 12	67.40 9.64 12	3.320 0.242 12	1.276 0.083 12
1-OT	50	Mean S. D. n	470.5 24.4 12	2.135 0.068 12	413.1 84.2 12	1.408 0.063 12	12.773 1.123 12	0.786 0.096 12	3.288 0.304 12	72.59 7.91 12	3.227 0.504 12	1.281 0.182 12
1-OT	250	Mean S. D. n	436.3 29.5 12	2.088 0.099 12	288.1 86.9 12	1.399 0.065 12	12.785 1.499 12	0.903** 0.111 12	3.248 0.292 12	67.76 9.10 12	3.196 0.467 12	1.201 0.172 11

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 25

Study No. B020086

Organ Weight - Summary (F0 Delivered-on Weaning)
Sex : Female

Test Substance Dose (mg/kg)		F. B. W. (g)	Brain (g)	Thymus (mg)	Heart (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Kidneys (g)	Adrenals (mg)	
1-OT	0	Mean S. D. n	298.5 19.2 11	1.943 0.071 11	202.4 83.1 11	0.961 0.056 11	10.266 1.001 11	0.603 0.074 11	1.971 0.165 11	74.35 9.39 11
1-OT	10	Mean S. D. n	313.0 16.4 12	1.978 0.071 12	228.8 73.1 12	0.990 0.059 12	10.925 0.813 12	0.700 0.063 12	1.995 0.150 12	70.74 4.47 12
1-OT	50	Mean S. D. n	303.8 19.7 11	2.043** 0.068 11	212.5 111.0 11	0.991 0.077 11	10.560 0.566 11	0.669 0.072 11	1.936 0.146 11	74.00 8.18 11
1-OT	250	Mean S. D. n	287.5 19.3 12	1.956 0.070 12	159.5 71.8 12	0.984 0.076 12	11.349* 0.957 12	0.902** 0.178 12	2.061 0.176 12	93.01** 9.29 12

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 26

Study No. B020086

Relative Organ Weight - Summary (F0)
Sex : Male

Unit : g/100gBW

Test Substance Dose (mg/kg)		F. B. W. (g)	Brain	Thymus (x10 ⁻³)	Heart	Liver	Spleen	Kidneys	Adrenals (x10 ⁻³)	Testes	Epididy.
1-OT 0	Mean	461.8	0.456	75.18	0.298	2.498	0.163	0.678	14.27	0.722	0.283
	S. D.	29.9	0.029	16.86	0.018	0.143	0.016	0.061	1.74	0.071	0.032
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
1-OT 10	Mean	481.2	0.450	88.69	0.288	2.528	0.163	0.688	14.03	0.692	0.266
	S. D.	29.9	0.024	25.64	0.018	0.212	0.016	0.053	2.00	0.049	0.022
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
1-OT 50	Mean	470.5	0.454	87.73	0.300	2.712*	0.168	0.698	15.48	0.686	0.273
	S. D.	24.4	0.027	16.79	0.015	0.133	0.015	0.039	2.00	0.110	0.042
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
1-OT 250	Mean	436.3	0.480	65.42	0.323**	2.925**	0.205**	0.746**	15.63	0.735	0.277
	S. D.	29.5	0.030	17.23	0.024	0.215	0.023	0.056	2.58	0.115	0.038
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 27

Study No. B020086

Relative Organ Weight - Summary (F0 Delivered-on Weaning)
Sex : Female

Unit : g/100gBW

Test Substance Dose (mg/kg)	F. B. W. (g)	Brain	Thymus (x10 ⁻³)	Heart	Liver	Spleen	Kidneys	Adrenals (x10 ⁻³)	
1-OT 0	Mean S. D. n	298.5 19.2 11	0.652 0.038 11	67.05 25.93 11	0.323 0.018 11	3.436 0.211 11	0.202 0.025 11	0.662 0.052 11	24.93 2.84 11
1-OT 10	Mean S. D. n	313.0 16.4 12	0.634 0.043 12	72.46 20.73 12	0.317 0.016 12	3.491 0.211 12	0.223 0.019 12	0.638 0.044 12	22.64 1.77 12
1-OT 50	Mean S. D. n	303.8 19.7 11	0.675 0.041 11	68.68 32.75 11	0.326 0.027 11	3.481 0.176 11	0.221 0.023 11	0.638 0.043 11	24.40 2.72 11
1-OT 250	Mean S. D. n	287.5 19.3 12	0.681 0.039 12	54.82 22.46 12	0.342 0.020 12	3.945** 0.134 12	0.313** 0.055 12	0.717* 0.044 12	32.48** 3.66 12

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 28 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT
	Dose (mg/kg)	0	10	50	250	0	10	50	250
	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	12
	Number of Animals Examined	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>
Lymph node									
Enlargement (abdominal)		0	0	0	0	1	0	0	0
Spleen									
Dark reddish		0	0	0	7	0	0	0	3
Enlargement		0	0	0	0	0	0	0	2
Lung									
Brown patch		0	0	0	0	0	0	0	2
Stomach									
Thickening of wall, forestomach		0	0	0	12	0	0	0	12
Kidney									
Dilatation, pelvis		0	2	1	1	0	0	0	0
Testis									
Small		0	0	0	3				
Epididymis									
Defect		0	0	0	1				
Small		0	0	0	2				
Seminal vesicle									
Small		0	0	0	1				
Ovary									
Edema, bursa						0	1	0	0
Skin									
Erosion/ulcer		0	0	1	0	0	0	0	0
Limb									
Swelling		0	0	0	0	1	0	0	0
Bone									
Hemorrhage		0	0	0	0	1	0	0	0

Table 28 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ	Sex	Male					Female		
	Test Substance	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT
Findings	Dose (mg/kg)	0	10	50	250	0	10	50	250
	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	12
	Number of Animals Examined	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>
Thoracic cavity									
Diaphragmatic hernia		0	0	0	0	1	0	0	0
Abdominal cavity									
Adhesion		0	0	0	0	1	0	0	0

Table 29 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ	Sex	Test Substance	Dose (mg/kg)	Number of Animals	Male					Female				
					1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT
Findings					0	10	50	250	0	10	50	250	0	250
Heart					<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>		
Myocardial degeneration/fibrosis, focal					1 1			1 1	0 0			2 2		
					2 0			0 0	0 0			0 0		
					3 0			0 0	0 0			0 0		
Mandibular lymph node					<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>		
Mesenteric lymph node					<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>		
Mineralization, focal					1 0			1 0	0 0			0 0		
					2 0			0 0	0 0			0 0		
					3 0			0 0	0 0			0 0		
Lymph node					<0>	<0>	<0>	<0>	<1>	<0>	<0>	<0>		
Thymus					<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>		
Atrophy					1 0	0 0	0 0	2 2	3 3	0 0	3 3	8#		
					2 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0		
					3 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0		
Hyperplasia, thymic epithelium					1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 1		
					2 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0		
					3 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0		
Spleen					<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>		
Congestion					1 0	0 0	0 0	3 3	0 0	0 0	0 0	4#		
					2 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0		
					3 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0		
Extramedullary hematopoiesis, erythrocytic					1 1	2 2	2 2	10**	6 6	6 6	6 6	6**		
					2 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 1	0 0	6 6		
					3 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0		
Granulomatous inflammation					1 0	0 0	0 0	0 0	1 1	0 0	0 0	0 0		
					2 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0		
					3 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0		

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 29 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ	Sex	Test Substance	Dose (mg/kg)	Number of Animals	Male					Female				
					1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT
Findings					0	10	50	250	0	10	50	250		
					12	12	12	12	12	12	12	12		
Spleen					<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>		
Hemosiderin deposition					1 0	0	0	12**	2	1	3	12**		
					2 0	0	0	0	0	0	0	0		
					3 0	0	0	0	0	0	0	0		
Bone marrow (femur)					<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>		
Increase in hematopoietic cell, erythrocytic					1 0	0	0	5*	0	0	0	0		
					2 0	0	0	0	0	0	0	0		
					3 0	0	0	0	0	0	0	0		
Trachea					<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>		
Dilatation, tracheal gland					1 5			5	5			5		
					2 0			0	0			0		
					3 0			0	0			0		
Lung					<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>		
Accumulation, foam cell					1 0	0	0	0	0	0	1	3		
					2 0	0	0	0	0	0	0	0		
					3 0	0	0	0	0	0	0	0		
Hemorrhage, focal					1 1	1	1	0	1	0	0	2		
					2 0	0	0	0	0	0	0	0		
					3 0	0	0	0	0	0	0	0		
Hypertrophy, alveolar epithelium, focal					1 0	0	0	0	1	0	0	0		
					2 0	0	0	0	0	0	0	0		
					3 0	0	0	0	0	0	0	0		
Osseous metaplasia					1 3	0	0	1	0	2	0	1		
					2 0	0	0	0	0	0	0	0		
					3 0	0	0	0	0	0	0	0		
Stomach					<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>		
Edema, forestomach					1 0	0	2	8**	0	0	1	7**		
					2 0	0	0	2	0	0	0	0		
					3 0	0	0	0	0	0	0	0		

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 29 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT
	Dose (mg/kg)	0	10	50	250	0	10	50	250
	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	12
Stomach		<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>
Erosion, forestomach	1	0	0	1	4*	0	0	0	3
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperkeratosis	1	0	0	1	4**	0	0	0	5**
	2	0	0	0	7	0	0	1	5
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperplasia, squamous, forestomach	1	0	0	1	4**	0	0	0	1**
	2	0	0	0	7	0	0	1	9
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Inflammatory cell infiltration, forestomach	1	0	0	1	5**	0	0	1	3**
	2	0	0	0	5	0	0	0	3
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Ulcer, forestomach	1	0	0	0	1	0	0	1	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Duodenum		<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>
Jejunum		<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>
Ileum		<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>
Cecum		<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>
Colon		<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>
Rectum		<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>
Liver		<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>
Fatty change, hepatocyte, periportal	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 29 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ	Sex	:	Male					Female		
	Test Substance	:	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT
	Dose (mg/kg)	:	0	10	50	250	0	10	50	250
	Findings	:	12	12	12	12	12	12	12	12
Liver			<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>
Fibrosis, focal	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	1	0	0	0	0	3	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Inflammatory cell infiltration, focal	1	8	6	8	5	5	5	5	3	5
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Microgranuloma	1	2	2	1	1	4	2	3	3	2
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Necrosis, focal	1	1	0	0	0	1	2	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kidney			<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>
Basophilic tubule, proximal	1	9	9	7	4	2				3
	2	0	0	1	0	0				0
	3	0	0	0	0	0				0
Cast, proteinous	1	1	0	1	1	0				1
	2	0	0	0	0	0				0
	3	0	0	0	0	0				0
Cyst	1	0	2	2	1	0				2
	2	0	0	0	0	0				0
	3	0	0	0	0	0				0
Dilatation, pelvis	1	0	2	1	1	0				0
	2	0	0	0	0	0				0
	3	0	0	0	0	0				0

◇, Number of animals examined
 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe
 Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 29 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ	Sex	Test Substance	Dose (mg/kg)	Number of Animals	Male					Female				
					1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT
Findings					0	10	50	250	0	10	50	250		
					12	12	12	12	12	12	12	12		
Kidney					<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>		
Fibrosis, focal					1 0	1 0	1 0	0 0	0 0			0 0		
					2 0	0 0	0 0	0 0	0 0			0 0		
					3 0	0 0	0 0	0 0	0 0			0 0		
Hyaline droplet, tubular epithelium, proximal					1 7	4	5	7	0			0		
					2 0	2	1	3	0			0		
					3 0	0	0	0	0			0		
Hyperplasia, pelvic epithelium					1 0	1	0	0	0			0		
					2 0	0	0	0	0			0		
					3 0	0	0	0	0			0		
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, interstitium, focal					1 2	4	6	3	1			1		
					2 0	0	0	0	0			0		
					3 0	0	0	0	0			0		
Mineralization, corticomedullary junction					1 0	0	0	0	1			0		
					2 0	0	0	0	0			0		
					3 0	0	0	0	0			0		
Mineralization, papilla					1 0	0	0	0	0			2		
					2 0	0	0	0	0			0		
					3 0	0	0	0	0			0		
Urinary bladder					<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>		
Testis					<12>	<12>	<12>	<12>						
Atrophy, seminiferous tubule, diffuse					1 0	0	0	0						
					2 0	0	0	3						
					3 0	0	0	0						
Atrophy, seminiferous tubule, focal					1 1	3	3	3						
					2 0	0	1	0						
					3 0	0	0	0						

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 29 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ	Sex	Male				Female			
	Test Substance	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT
Findings	Dose (mg/kg)	0	10	50	250	0	10	50	250
	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	12
Testis		<12>	<12>	<12>	<12>				
Degeneration, seminiferous epithelium, focal	1	0	0	0	1				
	2	0	0	0	0				
	3	0	0	0	0				
Epididymis		<12>	<12>	<12>	<12>				
Atrophy	1	0	0	0	2				
	2	0	0	0	0				
	3	0	0	0	0				
Cell debris, lumen	1	0	0	3	1				
	2	0	0	0	0				
	3	0	0	0	0				
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	4	3	2	3				
	2	0	0	0	0				
	3	0	0	0	0				
Seminal vesicle		<12>	<0>	<0>	<12>				
Prostate		<12>	<0>	<0>	<12>				
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	8			6				
	2	0			1				
	3	0			0				
Ovary						<12>	<1>	<1>	<12>
Uterus						<12>	<0>	<0>	<12>
Vagina						<12>	<0>	<0>	<12>
Pituitary		<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>
Cyst, anterior lobe	1	1			0	0			0
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 29 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT
	Dose (mg/kg)	0	10	50	250	0	10	50	250
	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	12
Pituitary		<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>
Cyst-like lesion, intermediate lobe	1	0			0	0			1
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Thyroid		<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>
Ultimobranchial remnant	1	2			5	4			7
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Parathyroid		<11>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>
Adrenal		<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>
Extramedullary hematopoiesis	1	0			0	2	3	5	0
	2	0			0	0	0	0	0
	3	0			0	0	0	0	0
Hypertrophy, cortical cell, fascicular zone	1	0			0	0	0	0	2
	2	0			0	0	0	0	0
	3	0			0	0	0	0	0
Brain		<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>
Spinal cord		<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>
Sciatic nerve		<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>
Skin		<0>	<0>	<1>	<0>	<0>	<0>	<0>	<0>
Erosion	1			1					
	2			0					
	3			0					
Bone		<0>	<0>	<0>	<0>	<1>	<0>	<0>	<0>
Bone cyst, cranial bone	1					1			
	2					0			
	3					0			

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 29 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ	Sex	Male				Female			
	Test Substance	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT
Findings	Dose (mg/kg)	0	10	50	250	0	10	50	250
	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	12
Bone (tibia)		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>	< 0>	< 0>	< 0>
Inflammatory cell infiltration	1					1			
	2					0			
	3					0			
Peritoneum		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>	< 0>	< 0>	< 0>
Inflammatory cell infiltration, omental	1					1			
	2					0			
	3					0			
Inflammatory cell infiltration, parietal	1					1			
	2					0			
	3					0			

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 30

Study No. B020086

 Reproductive Performance (F0) - Summary
 Mating Stage : 1st

Test Substance Dose (mg/kg)			Number of Pairs	Mean Estrous Cycle	Number of Females with Irregular Estrous Cycle	Mating Period		Copulation Index (%)	Fertility Index (%)
						Number of Estrous	Day of Conceiving		
1-OT		Mean		3.98		0.0	1.7	91.7	100.0
M	0	S. D.		0.09		0.0	1.2		
F	0	n	12	12	0/12	12	11	a) (11/12)	b) (11/11)
1-OT		Mean		4.00		0.0	2.3	100.0	100.0
M	10	S. D.		0.00		0.0	1.1		
F	10	n	12	12	0/12	12	12	(12/12)	(12/12)
1-OT		Mean		4.08		0.0	2.0	100.0	91.7
M	50	S. D.		0.29		0.0	1.0		
F	50	n	12	12	0/12	12	12	(12/12)	(11/12)
1-OT		Mean		4.36		0.1	2.6	100.0	100.0
M	250	S. D.		0.38	**	0.3	1.4		
F	250	n	12	12	0/12	12	12	(12/12)	(12/12)

a): Number of copulated females / Number of pairs

b): Number of pregnant females / Number of copulated females

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 31

Study No. B020086

Delivery Data (F0) - Summary

Test Substance Dose (mg/kg)		Gestation Length (days)	Number of Corpora Lutea	Number of Implantation Sites	Total Number of Offspring	Implantation Index (%)	Delivery Index (%)	Gestation Index (%)	
1-OT	0	Mean S. D. n	22. 2 0. 4 11	16. 8 2. 4 11	15. 9 2. 7 11	15. 7 2. 7 11	94. 23 6. 50 11	98. 85 2. 55 11	100. 0 (11/11) a)
1-OT	10	Mean S. D. n	22. 7 0. 5 12	16. 2 1. 9 12	14. 9 3. 0 12	14. 5 2. 8 12	91. 62 12. 45 12	97. 41 4. 18 12	100. 0 (12/12)
1-OT	50	Mean S. D. n	22. 5 0. 5 11	16. 6 2. 7 11	15. 9 2. 8 11	15. 3 2. 9 11	95. 43 5. 49 11	95. 97 5. 90 11	100. 0 (11/11)
1-OT	250	Mean S. D. n	22. 8** 0. 4 12	17. 3 2. 4 12	16. 3 2. 1 12	13. 9 2. 5 12	93. 93 4. 54 12	85. 85** 11. 87 12	100. 0 (12/12)

a): Number of pregnant animals delivered live offspring / number of pregnant animals
Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 32

Study No. B020086

Litter Size and Viability Index (F1) - Summary

Test Substance Dose (mg/kg)			Total Number of Offspring at Birth			Number of Live Offspring at Birth			Number of Live Offspring on Day 4						Number of Live Offspring on Day			Viability Index (%)		
									before Culling			after Culling						Day 0	Day 4	Day
			M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total			
1-OT 0	0	Mean	7.4	8.4	15.7	7.4	8.4	15.7	7.3	8.2	15.5							100.00	98.42	
		S. D.	2.0	2.5	2.7	2.0	2.5	2.7	1.8	2.5	2.6							0.00	2.72	
		n	11	11	11	11	11	11	11	11	11							11	11	
		(M/F)	(81/92)			(81/92)			(80/90)											
1-OT 10	10	Mean	6.9	7.6	14.5	6.8	7.6	14.4	6.8	7.5	14.3						99.51	99.44		
		S. D.	2.6	1.6	2.8	2.5	1.6	2.8	2.5	1.6	2.8						1.70	1.93		
		n	12	12	12	12	12	12	12	12	12						12	12		
		(M/F)	(83/91)			(82/91)			(82/90)											
1-OT 50	50	Mean	8.0	7.3	15.3	7.8	7.3	15.1	7.7	7.0	14.7						98.98	97.86		
		S. D.	1.7	2.1	2.9	1.6	2.1	2.8	1.6	1.9	2.5						2.28	2.98		
		n	11	11	11	11	11	11	11	11	11						11	11		
		(M/F)	(88/80)			(86/80)			(85/77)											
1-OT 250	250	Mean	6.0	7.9	13.9	5.8	7.8	13.5	5.8	7.5	13.3						96.41	98.53		
		S. D.	3.0	2.6	2.5	3.0	2.8	3.1	3.0	2.6	2.9						10.51	5.08		
		n	12	12	12	12	12	12	12	12	12						12	12		
		(M/F)	(72/95)			(69/93)			(69/90)											

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 33

Study No. B020086

Clinical Sign (F1 before Weaning) - Summary
 Stage : Before Culling

Test Substance Dose(mg/kg)		Day	0	1	2	3	4
		/Findings (M/F)					
1-OT	0	Number of dams	11	11	11	11	11
		Number of offspring	81/92/0	81/92	81/92	81/91	80/90
		Number of dams with abnormal offspring	0	0	0	0	0
		No Abnormality	81/92	81/92	81/91	80/90	80/90
		Death(M/F/U)	0/0/0	0/0	0/1	1/1	0/0
1-OT	10	Number of dams	12	12	12	12	12
		Number of offspring	83/91/0	82/91	82/90	82/90	82/90
		Number of dams with abnormal offspring	1	0	0	0	0
		No Abnormality	82/90	82/90	82/90	82/90	82/90
		Death(M/F/U)	1/0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
1-OT	50	Loss of suckling	0/1				
		Number of dams	11	11	11	11	11
		Number of offspring	88/80/0	86/80	86/79	85/78	85/77
		Number of dams with abnormal offspring	1	1	0	0	0
		No Abnormality	86/79	86/78	85/78	85/77	85/77
1-OT	250	Death(M/F/U)	2/0/0	0/1	1/1	0/1	0/0
		Loss of suckling	0/1	0/1			
		Number of dams	12	12	12	12	12
		Number of offspring	72/95/0	69/93	69/92	69/91	69/91
		Number of dams with abnormal offspring	1	0	0	0	0
1-OT	250	No Abnormality	69/92	69/92	69/91	69/91	69/90
		Death(M/F/U)	3/2/0	0/1	0/1	0/0	0/1
		Loss of suckling	0/1				

M:Male, F:Female, U:Unable to be sexed on day 0

Table 34

Study No. B020086

Body Weight of Offspring (F1 before Weaning) - Summary
Sex : Male

Unit : g

Test Substance		before Culling		/ after Culling	
Dose (mg/kg)		/Day	0	4	
1-OT	0	Mean	6.2	9.8	
		S. D.	0.6	1.2	
		n	11	11	
1-OT	10	Mean	7.0	11.5	
		S. D.	0.7	1.6	
		n	12	12	
1-OT	50	Mean	6.6	10.4	
		S. D.	0.7	1.6	
		n	11	11	
1-OT	250	Mean	6.6	9.7	
		S. D.	0.9	1.8	
		n	12	12	

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 34

Study No. B020086

Body Weight of Offspring (F1 before Weaning) - Summary
Sex : Female

Unit : g

Test Substance		before Culling		/ after Culling	
Dose (mg/kg)		/Day	0	4	
1-OT 0		Mean	5.8	9.4	
		S. D.	0.5	1.1	
		n	11	11	
1-OT 10		Mean	6.5	10.7	
		S. D.	0.7	1.5	
		n	12	12	
1-OT 50		Mean	6.3	10.0	
		S. D.	0.7	1.4	
		n	11	11	
1-OT 250		Mean	6.0	9.1	
		S. D.	0.8	1.6	
		n	12	12	
Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.					

Table 35

Study No. B020086

Body Weight Gain of Offspring (FI before Weaning) - Summary
 Sex : Male Base : Day 4 after Birth

Unit : g

Test Substance		/Day	before Culling	after Culling
Dose (mg/kg)			0 - 4	
1-OT	0	Mean	3.7	
		S. D.	0.7	
		n	11	
1-OT	10	Mean	4.5	
		S. D.	1.1	
		n	12	
1-OT	50	Mean	3.8	
		S. D.	1.1	
		n	11	
1-OT	250	Mean	3.2	
		S. D.	1.1	
		n	12	
Significantly different from control				: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 35

Study No. B020086

Body Weight Gain of Offspring (F1 before Weaning) - Summary
 Sex : Female Base : Day 4 after Birth

Unit : g

Test Substance		/Day	before Culling	after Culling
Dose (mg/kg)			0 - 4	
1-OT	0	Mean	3.6	
		S. D.	0.7	
		n	11	
1-OT	10	Mean	4.2	
		S. D.	1.0	
		n	12	
1-OT	50	Mean	3.7	
		S. D.	0.9	
		n	11	
1-OT	250	Mean	3.1	
		S. D.	1.0	
		n	12	
Significantly different from control				: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 36

Study No. B020086

External Examination of Offspring (F1) - Summary
Day : 0 (Birth Day)

Test Substance	1-OT	1-OT	1-OT	1-OT
Dose (mg/kg)	0	10	50	250
Number of Dams	11	12	11	12
Number of Offspring	173	173	166	162
Number of Dams with Anomalous Offspring	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of Offspring with Any Anomalies	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 37

Study No. B020086

Necropsy Findings (F1 Offspring) - Summary
 Test Substance : 1-OT

Test Substance Dose(mg/kg)	/Findings	Day:	Scheduled Sacrifice		Dead									
			4		0		1		2		3		4	
			M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
1-OT 0	Number of offspring examined		80	90					1		1	1		
	No abnormality		80	90					1		1	1		
1-OT 10	Number of offspring examined		82	90	1									
	No abnormality		82	90	1									
1-OT 50	Number of offspring examined		85	77	2		1		1	1		1		
	No abnormality		85	77	2		1		1	0		1		
	Kidney													
	Dilatation, pelvis								1					
1-OT 250	Number of offspring examined		69	90	3	2								
	No abnormality		69	90	3	2								

M:Male, F:Female