

ウンデカンのラットにおける  
反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験報告書

株式会社化合物安全性研究所

## 目 次

	頁
表題・試験番号	6
要 約	7
緒 言	8
材料及び方法	8
成 績	18
考 察	23
参 考 文 献	26

Figures ----- 添付

1. Body weight changes of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
2. Food consumption of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
3. Body weight changes before gestation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
4. Body weight changes during gestation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
5. Body weight changes during lactation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
6. Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

7. Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
8. Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
9. Body weight changes of pups in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of UND in rats (SR-9432)

Tables ----- 添付

1. Experimental design for the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of UND in rats (SR-9432)
2. General appearance of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
3. Body weight changes of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
4. Food consumption of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
5. Urinary findings of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
6. Hematological findings of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
7. Biochemical findings of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
8. Absolute and relative organ weights of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
9. Gross findings of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
10. Histopathological findings of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

11. General appearance of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
12. Body weight changes before gestation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
13. Body weight changes during gestation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
14. Body weight changes during lactation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
15. Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
16. Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
17. Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
18. Absolute and relative organ weights of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
19. Gross findings of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
20. Histopathological findings of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
21. Influence of UND on reproductive ability of rats in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
22. Influence of UND on delivery and maternal behavior in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
23. Gross findings of dead pups at birth in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of UND in rats (SR-9432)
24. Influence of UND on viability of pups in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test in rats (SR-9432)

25. General appearance of pups in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of UND in rats (SR-9432)
26. Body weight changes of pups in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of UND in rats (SR-9432)
27. Gross findings of pups which were dead after birth or killed on day 4 of lactation in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of UND in rats (SR-9432)

**表 題**            ウンデカンのラットにおける反復投与毒性・生殖発生毒性  
併合試験

**試験番号**        SR-9432

## 要 約

ウンデカン (CAS No.1120-21-4)の 100、300及び 1000mg/kg/day を Crj:CD(SD)系の雄ラットの交配前及び交配期間を含む46日間、雌ラットの交配前、交配及び妊娠期間、哺育3日までの期間に経口反復投与し、雌雄動物への反復投与による影響、雌雄動物の生殖及び次世代の発生に及ぼす影響についてスクリーニング試験を実施し、以下の知見が得られた。

### 1. 雌雄動物の反復投与毒性

- (1) 流産が 300及び 1000 mg/kg群の雌雄で認められた。
- (2) 体重増加量の低値が雄の 1000 mg/kg群で認められた。
- (3) 摂餌量の低値が雄の 1000mg/kg群で投与7及び10日に、高値が投与28～46日に認められた。
- (4) 血液学的検査では、ヘモグロビン量の低値及び白血球数の高値が雄の 1000 mg/kg群で認められた。
- (5) 血液化学的検査では、アルブミンの低値、 $\alpha_2$ -グロブリン、GPT、コリンエステラーゼ及び総コレステロールの高値が雄の 1000 mg/kg群で認められた。
- (6) 器官重量では、肝臓の体重重量比の高値、胸腺の重量及び体重重量比の高値が雄の 1000 mg/kg群で、肝臓の重量及び体重重量比の高値が雌の 1000 mg/kg群で認められた。
- (7) 剖検及び病理組織学的検査では、ウンデカン投与による影響は認められなかった。
- (8) 以上より、300 mg/kg以上の群の雌雄で流産が認められたことと、体重推移、摂餌量、血液学的検査及び血液化学的検査、器官重量から本スクリーニング試験におけるウンデカンの反復投与による無影響量 (NOEL) は雌雄ともに 100 mg/kg/dayであることが示唆された。

### 2. 生殖発生毒性

- (1) 親動物では生殖能検査、生殖器の重量、剖検及び病理組織学的検査、分娩及び母性行動観察にウンデカン投与による影響は認められなかった。
- (2) 新生児では、体重増加率の低値が 1000 mg/kg群の雌雄で認められた。
- (3) 新生児の生存性、一般状態観察及び剖検では、ウンデカン投与による影響は認められなかった。
- (4) 以上より、1000 mg/kg群で新生児の雌雄の体重増加率の低値が認められたことから、本スクリーニング試験におけるウンデカンの生殖発生に対する無影響量 (NOEL) は 300 mg/kg/day であることが示唆された。

## 緒 言

OECD既存化学物質の安全性の点検事業の一環として、ウンデカン (CAS No.1120-21-4) を雄ラットの交配前及び交配期間を含む 46日間、雌ラットの交配前、交配及び妊娠期間、哺育3日までの期間に経口反復投与し、雌雄動物への反復投与による影響、雌雄動物の生殖及び次世代の発生に及ぼす影響についてスクリーニング試験を実施したので、その成績を報告する。

なお、本試験は「OECD優良試験所指針C (81) 30最終別添2」に従い、試験方法はOECDテストガイドライン及びOECD提案ガイドライン (Combined Repeat Dose and Reproduction/Developmental Toxicity Screening test) に準拠した。

## 材料及び方法

### 1. 被験物質

被験物質は、より提供された ウンデカン [CAS No.1120-21-4、n-Undecane、以下 UNDと略す。Lot番号： 純度：99%以上] である (社内製品規格、Appendix 1)。被験物質は、水に不溶の無色透明液体であり、遮光気密容器に入れ、冷蔵で保存した (製品安全データシート、Appendix 2)。なお、投与終了後の被験物質の安定性を製造業者が分析し、投与期間中の被験物質の安定性が確認された (分析報告書：整理 No.E0181、Appendix 3)。

### 2. 試験群の設定

試験群は、本試験の用量設定試験 (SR-9432P、14日間反復投与試験) の結果 (別添) を参考に設定した。すなわち、250、500及び 1000 mg/kg/dayを設定した試験では、雄の 1000 mg/kg群で体重増加量の低値傾向、雄の 500あるいは 1000 mg/kg群で肝臓の重量及び体重重量比の高値傾向がみられたが、250 mg/kg群で異常は認められなかった。これらのことから、本試験の高用量を 1000 mg/kg/day、以下、公比約3で 300及び 100 mg/kg/dayとし、さらに媒体であるオリーブ油を投与する対照群を設け、計4群とした (Table 1)。動物数は1群当たり雌雄各12匹とした。

### 3. 被験物質の調製方法

被験物質の調製は用時に次の通り行った。被験物質を精秤し、2、6及び20 w/v%となるようにオリブ油（日本薬局方：Lot No.410044、ヤクハン製薬株式会社）に溶解した。各濃度のUND調製液は規定の濃度であり、かつ均一であることが財団法人日本食品分析センターにより確認された（試験報告書 第 TM87120025 号、Appendix 4）。

### 4. 試験動物

生後8週齢のCrj:CD (SD) 系のSPFラット（雄：55匹、体重範囲 267～294 g、雌：55匹、体重範囲 153～188 g）を、1994年11月16日に日本チャールス・リバー株式会社から受け入れ、14日間の馴化飼育を行った。検疫並びに馴化期間中、一般状態観察を1日1回、体重測定を3回実施し、順調な発育を示した動物を試験に用いた。なお、雌については、10日間の性周期検査を行い、性周期に異常の認められない動物を用いた。

### 5. 飼育環境条件

動物は、温度  $23 \pm 3$  °C、湿度 RH55 $\pm$ 10%、換気回数 10～15回/時間及び照明時間 12時間（午前8時から午後8時まで点灯）に設定されたバリアシステムの飼育室 301（検疫並びに馴化期間）及び 303号室において、ブラケット式金属製金網床ケージ（260W×380D×180H, mm）を用いて飼育した。ただし、妊娠17日から金属網床のかわりに実験動物用床敷（ホワイトフレーク、日本チャールス・リバー株式会社）を敷いたステンレス製受皿を使用した。ケージ当たりの収容匹数は、群分け前は2匹以内、群分け後は1匹、交配中は雌雄各1匹、妊娠期間中は1母動物、哺育期間中は1腹とした。ケージの交換は2週に1回の頻度で行った。

飼育室内の清掃及び床の清拭消毒は1日1回行った。なお、消毒には塩素系消毒薬（ヤクラックス、ヤクハン製薬株式会社）及びヨウ素系消毒薬（ダイヤザン、旭硝子株式会社）を1週間単位で交互に使用した。

飼料は固型飼料（CRF-1、オリエンタル酵母工業株式会社）を金属製給餌器を用いて、飲料水は水道水（札幌市水道水）を自動給水装置あるいは給水器を用いて、それぞれ自由に摂取させた。給餌器の交換は2週に1回、自動給水装置の水抜きは週1回の頻度で実施し、給水器は雄の尿検査時の飲水量測定だけに使用した。

飼料の分析及び検査は財団法人日本食品分析センター（分析試験成績書：第 47080749-001号、第 47090792-001号、第 47110478-001号、Appendix 5～7）及びオリエンタル酵母工業株式会社（微生物検査報告書：No.94G01-008、No.94G01-009及び

No.94G01-011の全3頁の3、Appendix 8~10) で実施し、各混入物質について当社 SOP の許容範囲内であることを確認した。飲料水の水質検査は福田水文センター（水質検査結果書：第 06521号、Appendix 11)及び日本衛生株式会社(水質検査結果表：No.062013、Appendix 12) で実施し、当社SOPの水質基準の範囲内であることを確認した。

## 6. 群分け及び個体識別

群分けは、馴化14日に各群の体重が均一になるように体重別層化無作為抽出法を用いて行った。

動物の識別は、受け入れ時に油性フェルトペンを用いて尾部にケージ内識別を行い、群分け時に入墨により動物番号の上1桁を右耳に、下2桁を左耳に記入して行った。出生児については油性フェルトペンを用いてケージ内識別を背部に行った。ケージには性別毎に色分けしたカードに試験番号、試験群及び動物番号を明記して標示した。

## 7. 投与方法

投与経路は、被験物質が人体に経口的に曝露される可能性があることから、経口投与とした。投与は、胃ゾンデを用いて強制的に胃内に行った。

投与期間は、雄については交配前 14日間及び交配期間を含む 46日間、雌については交配前 14日間及び交尾成立までの交配期間、さらに交尾成立例は妊娠期間及び哺育3日までの期間とした。投与時刻は、午前10時から午後1時の間とした。

投与容量は、体重 1 kg当たり 5 mlとして投与日に最も近い日に測定した体重に基づいて算出した。なお、体重測定当日の投与容量はその日の体重に基づいて算出した。

投与は10週齢から開始し、投与開始時の平均体重（体重範囲）は雄で 400.3 g (374~431 g)、雌で 226.5 g (192~255 g) であった。

## 8. 観察、測定及び検査項目

### 1) 雄動物について

#### (1) 一般状態観察

全例について、試験期間中1日1回以上の頻度で、視診及び触診により行動、外観などを観察した。発現した症状についてはその種類及び持続時間を記録した。

#### (2) 体重測定

全例について、投与1日（投与前）、投与2、5、7、10及び14日、その後は7日毎に（投与終了日を含む）、さらに剖検日に電子天秤を用いて測定した。また、体重増加量〔投与46日体重-投与1日体重〕及び体重増加率〔(体重増加量/投与1日体重) ×100〕を算出した。

## (3) 摂餌量測定

全例について、投与1日（投与前）、投与2、5、7、10及び14日、その後は交配期間を除き体重測定日と同じ日（投与終了日を含む）に電子天秤を用いて測定した。適当量をケージ毎にセットし、翌日に残量を測定し、1匹当たりの1日分の摂餌量を算出した。

## (4) 尿検査

投与期間の最終週（投与43～44日）に各群6例について、ラット用代謝ケージ（KN-646 B-1型、夏目製作所）に收容して非絶食下で採尿を行った。約3時間の蓄尿の一部を用いて①～⑧の項目を検査し、21時間蓄尿を用いて、⑨及び⑩の項目の検査を行った。

①pH	試験紙法（バイエル・三共）
②蛋白（Pro）	試験紙法（バイエル・三共）
③糖（Glu）	試験紙法（バイエル・三共）
④ケトン体（Ket）	試験紙法（バイエル・三共）
⑤ウロビリノーゲン（Uro）	試験紙法（バイエル・三共）
⑥ビリルビン	試験紙法（バイエル・三共）
⑦潜血反応（Occult blood）	試験紙法（バイエル・三共）
⑧沈渣（Sediment）	鏡検
⑨比重（Grav）	屈折計法（アタゴ製ユリコン）
⑩尿量（U-Vol）	容量測定
⑪採尿中の飲水量	重量測定

## (5) 血液学的検査

約16時間絶食した後、投与46日の翌日の剖検時に全例について、エーテル麻酔下で大腿静脈から採血し、EDTA・2Kで処理した血液を用いて、①～⑨、⑬の項目について検査を行った。さらに、⑩の項目は無処理血液を用いて、⑪、⑭の項目については腹部大動脈から採血し、クエン酸ナトリウムで処理した後、3000 rpmで10分間遠心分離を行い、得られた血漿を用いて検査を行った。

①赤血球数（RBC）	電気抵抗法（コールター原理） （コールターカウンター T660型）
------------	--------------------------------------

②ヘマトクリット値 (Ht)	RBC, MCV値より算出 (コールターカウンター T660型)
③血色素量 (Hb)	シアンメトヘモグロビン法 (国際法) (コールターカウンター T660型)
④平均赤血球容積 (MCV)	電気抵抗法 (コールター原理) (コールターカウンター T660型)
⑤平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)	RBC, Hb値より算出 (コールターカウンター T660型)
⑥平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)	Ht, Hb値より算出 (コールターカウンター T660型)
⑦網赤血球率 (Ret)	Brecher法
⑧血小板数 (Plat)	電気抵抗法 (コールター原理) (コールターカウンター T660型)
⑨白血球数 (WBC)	電気抵抗法 (コールター原理) (コールターカウンター T660型)
⑩凝固時間 (CT)	流体粘度変化による空気圧測定法 (グライナー社製マイクロコアグロメーター)
⑪プロトロンビン時間 (PT)	トロンボプラスチン法 (AMELUNG KC-10A バクスターKK)
⑫活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	エラジン酸法 (AMELUNG KC-10A バクスターKK)
⑬白血球型別百分率 (Hemogram of WBC)	メイ・ギムザ染色標本鏡検

## (6) 血液化学的検査

投与46日の翌日に全例について、血液学的検査のための採血後、腹部大動脈から採血し、3000 rpmで10分間の遠心分離を行い、得られた血清を用いて次の検査を行った。

①GOT	IFCC法 (日立 7150形自動分析装置)
②GPT	IFCC法 (日立 7150形自動分析装置)
③ $\gamma$ -GTP	包接L- $\gamma$ -グルタミル-p-ニトロアニリド基質法 (日立7150形自動分析装置)

④コリンエステラーゼ (ch-E)	ヨウ化ブチリルチオコリン基質法 (日立7150形自動分析装置)
⑤血糖 (Glu)	ヘキソキナーゼ法 (日立 7150形自動分析装置)
⑥総コレステロール (T-Cho)	酵素法 (日立 7150形自動分析装置)
⑦トリグリセリド (TG)	遊離グリセロール消去法 (日立 7150形自動分析装置)
⑧リン脂質 (PL)	酵素法 (日立7150形自動分析装置)
⑨総ビリルビン (T-Bil)	アゾビリルビン法 (日立7150形自動分析装置)
⑩尿素窒素 (BUN)	ウレアーゼ・インドフェノール法 (日立 7150形自動分析装置)
⑪クレアチニン (Crea)	ヤッフエ法 (日立 7150形自動分析装置)
⑫ナトリウム (Na)	炎光法 (コーニング 480型炎光光度計)
⑬カリウム (K)	炎光法 (コーニング 480型炎光光度計)
⑭クロール (Cl)	電量滴定法 (平沼 CL-6M型クロライドカウンター)
⑮カルシウム (Ca)	OCPC法 (日立 7150形自動分析装置)
⑯無機リン (P)	フィスケ・サバロー法 (日立 7150形自動分析装置)
⑰総蛋白 (TP)	ビウレット法 (日立 7150形自動分析装置)
⑱アルブミン (Alb)	BCG法 (日立 7150形自動分析装置)
⑲A/G比 (A/G)	TP, Alb値より算出する。
⑳蛋白分画	セルロースアセテート膜電気泳動法

#### (7) 剖検及び器官重量測定

投与46日の翌日に全例について、体外表を観察し、エーテル麻酔下で採血後、放血致死させ、全身の器官及び組織を肉眼的に観察した。摘出器官のうち、肝臓、腎臓（左右）、胸腺、副腎（左右）、精巣及び精巣上体（左右）の重量を電子天秤を用いて測定した。また、器官体重重量比  $[(\text{器官重量} / \text{動物体重}) \times 100]$  を算出した。

## (8) 病理組織学的検査

剖検時に全例について、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳（大脳・小脳）、下垂体、副腎、甲状腺、上皮小体、胸腺、腸間膜リンパ節、膵臓、舌、下顎リンパ節、顎下腺、舌下腺、耳下腺、乳腺、皮膚、眼球、ハーダー腺、胸骨及び大腿骨（骨髄を含む）、脊髄（頸部）、骨格筋（外側広筋）、胸部大動脈、喉頭、気管、気管支、食道、胃（前胃・腺胃）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、精巣、精巣上体、精嚢（凝固腺を含む）、前立腺及び異常のみられた No.109、No.308の膵脾リンパ節を10%中性緩衝ホルマリン液で固定し、保存した。なお、眼球及びハーダー腺はデビッドソン液で、精巣及び精巣上体はブアン液で固定・保存した。摘出器官のうち、全例の肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳、下垂体、胸腺、副腎、甲状腺、胃（前胃・腺胃）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、精巣、精巣上体及び前立腺について、パラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色及び特殊染色（Oil red O 染色、ルクソール・ファスト青-ボディアン重染色）標本を作製し、病理組織学的検査を行った。

## 2) 雌動物について

## (1) 一般状態観察

全例について、試験期間中1日1回以上の頻度で、視診及び触診により行動、外観などを観察した。発現した症状についてはその種類及び持続時間を記録した。

## (2) 体重測定

全例について、投与1日（投与前）、投与2、5、7、10及び14日、妊娠0、1、3、5、7、10、14、17及び20日、哺育0、1及び4日に、また、交配期間中（雄と同居中の場合）は相手雄の測定日と同じ日に電子天秤を用いて測定した。また、体重増加量〔（投与14日体重－投与1日体重）、（妊娠20日体重－妊娠0日体重）及び（哺育4日体重－哺育0日体重）〕、及びそれぞれの体重増加量に対応した体重増加率〔（体重増加量／投与1日体重）×100、（体重増加量／妊娠0日体重）×100及び（体重増加量／哺育0日体重）×100〕を算出した。

## (3) 摂餌量測定

全例について、投与1日（投与前）、投与2、5、7、10及び14日、妊娠1、3、5、7、10、14、17及び20日、哺育1及び4日に、電子天秤を用いて測定した。適当量をケージ毎にセットし、翌日に残量を測定し、1匹当たりの1日分の摂餌量を算出した。

## (4) 剖検及び器官重量測定

交尾成立例は哺育4日に、妊娠25日まで分娩の認められない例は妊娠26日に、全哺育児死亡例は発見後直ちにエーテル麻酔下で放血致死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。また、子宮の着床痕及び卵巣の妊娠黄体を計数した。摘出器官のうち、肝臓、腎臓（左右）、胸腺、副腎（左右）及び卵巣（左右）の重量を電子天秤を用いて測定した。また、器官体重重量比  $[(\text{器官重量}/\text{動物体重}) \times 100]$  を算出した。

## (5) 病理組織学的検査

剖検時に全例について、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳（大脳・小脳）、下垂体、副腎、甲状腺、上皮小体、胸腺、腸間膜リンパ節、膵臓、舌、下顎リンパ節、顎下腺、舌下腺、耳下腺、乳腺、皮膚、眼球、ハーダー腺、胸骨及び大腿骨（骨髄を含む）、脊髄（頸部）、骨格筋（外側広筋）、胸部大動脈、喉頭、気管、気管支、食道、胃（前胃・腺胃）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、卵巣、子宮及び陰を10%中性緩衝ホルマリン液で固定し、保存した。なお、眼球及びハーダー腺はデビッドソン液で固定・保存した。

摘出器官のうち、全例の肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳、下垂体、胸腺、副腎、甲状腺、胃（前胃・腺胃）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸及び卵巣について、また、No.357の子宮及び胎盤、対照として No.151の胎盤について、パラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色あるいは特殊染色（oil red O染色）標本を作製し、病理組織学的検査を行った。

## 3) 雌雄動物の生殖及び次世代の発生について

## (1) 性周期検査

雌全例について、投与前10日から交尾成立までの連日、ギムザ染色による膺垢塗抹標本を作製し、光学顕微鏡下で性周期段階（発情前期、発情期前期、発情期後期、発情後期及び発情休止期）の判定を行い、性周期の異常の有無（正常または発情休止期継続、不規則発情）を検索した。

## (2) 生殖能検査

投与14日の雌雄について、同試験群内で夕方から1対1（無作為組み合わせ）で14日間を限度として同居させた。交尾の成立は雌の膺垢中に精子が確認された場合とし、交尾成立日を妊娠0日とした。妊娠の成立は雌の子宮に着床痕が確認された場合とした。また、交尾率  $[(\text{交尾成立ラット数}/\text{同居ラット数}) \times 100]$  及び受胎率  $[(\text{受胎ラット数}/\text{交尾成立ラット数}) \times 100]$  を算出した。

## (3) 分娩及び母性行動観察

交尾した雌全例について、妊娠 21日から分娩終了日まで毎朝9時に分娩状態、母性行動、総出産児数、生存児数及び死亡児数、出産児の性別及び外表を観察した。また、着床率〔(着床痕数/妊娠黄体数) × 100〕、出産率〔(生児を出産した雌ラット数/妊娠雌ラット数) × 100〕、分娩率〔(総出産児数/着床痕数) × 100〕、出生率〔(出産確認時生存児数/総出産児数) × 100〕、哺育4日時哺育率〔(哺育児の認められる雌ラット数/正常に分娩した雌ラット数) × 100〕、性比〔雄生児数/雌生児数〕及び妊娠期間〔妊娠0日から哺育0日(分娩終了日)までの日数〕を算出した。

## (4) 新生児の一般状態観察及び生存性

全例について、分娩終了日から剖検日(哺育4日)まで1日1回、生存及び死亡を確認し、一般状態及び外表について観察した。なお、哺育日数は分娩終了日を哺育0日として起算した。また、新生児生存率〔(哺育4日生存児数/出産確認時生存児数) × 100〕を1腹を単位として算出した。ただし、喰殺を受け死亡あるいは不明例となった新生児は死亡例として扱った。

## (5) 新生児の体重測定

全例について、哺育0、1及び4日に電子天秤を用いて測定した。なお、体重値は雌雄別に1腹を単位とした平均値で示した。また、体重増加量〔哺育4日体重-哺育0日体重〕及び体重増加率〔(体重増加量/哺育0日) × 100〕を算出した。

## (6) 新生児の剖検

死亡例は、直ちに剖検し、whole bodyを 10%中性緩衝ホルマリン液で固定し、保存した。その他の例については、哺育4日に体外表(口腔内を含む)を観察し、二酸化炭素吸入法を用いて安楽致死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。異常所見部位の認められた例については、whole bodyを 10%中性緩衝ホルマリン液で固定・保存した。

## 7. 統計処理

体重、体重増加量及び体重増加率、摂餌量、尿検査の定量的項目、血液学的検査及び血液化学的検査の各項目、器官重量、器官体重重量比、妊娠黄体数、着床痕数及び着床率、総出産児数、出産確認時生存児数、分娩率、出生率、性比、出産確認時死亡児数、妊娠期間、哺育4日生存児数及び新生児生存率については、次の流れで検定を行った。すなわち、Bartlettの検定法を用いて分散を検定し、その結果、等分散( $p > 0.05$ )を

示した項目については一元配置分散分析法で解析し、有意な場合 ( $p \leq 0.10$ )、Dunnettの検定法 (各試料の大きさが違う場合は有効反復数を用いた)で対照群と UND投与群との比較を行った。一方、不等分散 ( $p \leq 0.05$ ) を示した項目及び尿検査の定量的項目については Kruskal-Wallis 法を用いて解析し、有意な場合 ( $p \leq 0.10$ )、Mann-WhitneyのU-検定法で対照群と UND投与群との比較を行った。なお、分娩及び母性行動観察結果、新生児の生存性及び体重については、1腹を単位として検定を行った。

性周期、交尾率、受胎率、出産率及び哺育率については次の流れで検定を行った。すなわち、多試料  $\chi^2$ -検定を行い、その結果、有意な場合 ( $p \leq 0.10$ ) は2試料  $\chi^2$ -検定を行った。ただし、2試料  $\chi^2$ -検定あるいは多試料  $\chi^2$ -検定に不適合の場合は Fisherの正確確率検定法を用いた。

なお、対照群との検定については、危険率5%以下を統計学的に有意とした。

## 成 績

### 1. 雄動物の反復投与毒性

#### (1) 一般状態観察

一般状態観察の成績を Table 2、INDIVIDUAL DATA 1-1~1-4 に示した。

流涎が 300 mg/kg群で 1 例に投与16日以降に投与後最長約 3 時間半、1000 mg/kg群で 8 例に投与15日以降に投与後最長約 5 時間半、断続的に認められた。

#### (2) 体重推移

体重推移を Figure 1、Table 3、INDIVIDUAL DATA 2-1~2-4に示した。

体重増加抑制の傾向が 1000 mg/kg群で認められ、同群では体重増加率の低値が併せて認められた。

#### (3) 摂餌量

摂餌量の変化を Figure 2、Table 4、INDIVIDUAL DATA 3-1~3-4に示した。

摂餌量の低値が 300 mg/kg群で投与 10日に、1000 mg/kg群で投与 7及び 10日に認められ、高値が 1000 mg/kg群で投与 28~46日に認められた。

#### (4) 尿検査

尿検査の成績を Table 5、INDIVIDUAL DATA 4-1~4-8に示した。

対照群と比較して有意差は認められなかった。

#### (6) 血液学的検査

血液学的検査の成績を Table 6、INDIVIDUAL DATA 5-1~5-8に示した。

ヘモグロビン量の低値及び白血球数の高値が 1000 mg/kg 群で認められた。

その他、1000 mg/kg群では血小板数の高値がみられた。

#### (7) 血液化学的検査

血液化学的検査の成績を Table 7、INDIVIDUAL DATA 6-1~6-8に示した。

アルブミンの低値、 $\alpha_2$ -グロブリン分画、GPT、コリンエステラーゼ及び総コレステロールの高値が 1000 mg/kg群で認められた。

その他 1000 mg/kg群では血糖の低値がみられた。

## (8) 器官重量

器官重量及び器官体重重量比の成績を Table 8、INDIVIDUAL DATA 7-1~7-8 に示した。

肝臓の体重重量比の高値、胸腺の重量及び体重重量比の高値が 1000 mg/kg群で認められた。

他に 1000 mg/kg群では腎臓（左）の体重重量比の高値、副腎（右）の体重重量比の高値が認められた。

## (9) 剖検

剖検の成績を Table 9、INDIVIDUAL DATA 8-1~8-4に示した。

大脳右半球の皮質一部陥凹が 300 mg/kg群の1例に、精巣（左右）の萎縮が 100 mg/kg群の1例に、精巣上体に片側性の黄色斑が対照群及び 100 mg/kg群の各1例に、腹腔内脂肪織に黄白色腫瘍が 300 mg/kg群の1例に認められた。

## (10) 病理組織学的検査

病理組織学的検査の成績を Table 10、INDIVIDUAL DATA 9-1~9-4に示した。

肝臓の胆管増生、腎臓の近位尿細管を主とする尿細管上皮の硝子滴あるいは好酸体の沈着、下垂体の頭蓋咽頭管遺残が 1000 mg/kg群に認められた。相手雌が不妊であった100 mg/kg群の2例及び 1000 mg/kg群の1例においてもその原因を示唆する所見は認められなかった。

その他、肝臓の肝細胞の小葉周辺性脂肪化、腎臓の尿細管上皮の限局性再生、硝子円柱、腎盂炎及びリンパ球を主とする限局性の細胞浸潤、心臓のリンパ球あるいは組織球を主とする限局性細胞浸潤、肺の類骨形成、大脳の皮質における神経細胞の配列不整、下垂体の線毛上皮嚢胞、精巣に精細管の萎縮及び間細胞の増生、精巣上体に管内精子減少及び精子肉芽腫、前立腺に間質におけるリンパ球を主とする細胞浸潤、腹腔内脂肪織に脂肪肉芽腫が対照群あるいは1000 mg/kg群を除く他の UND投与群に認められた。

## 2. 雌動物の反復投与毒性

### (1) 一般状態観察

一般状態観察の成績を Table 11、INDIVIDUAL DATA 10-1~12-4に示した。

妊娠前投与期間では、流産が 1000 mg/kg群で3例に投与 15日以降の投与後に最長約3時間、交尾成立までの間に認められた。

妊娠期間では、流産が 300 mg/kg群で1例に妊娠8日の投与後 10分から 56分に、1000 mg/kg群で8例に投与後に最長約6時間半、妊娠期間のほぼ全期間にわたり認められた。

哺育期間では、流産が 1000 mg/kg群で2例に哺育2日に投与直後から投与後 14あるいは 15分に認められた。また、分娩異常例が 300 mg/kg群で2例に、全哺育児死亡例が 300 mg/kg群及び 1000 mg/kg群の各1例に認められた。

その他、軟便が 1000 mg/kg群の1例で投与1日に認められたが、本試験に先だつて実施された UNDの急性試験<sup>1)</sup>オリブ油投与群に下痢が認められており、UNDの媒体であるオリブ油投与により生じた症状と考えられた。

### (2) 体重推移

体重推移を Figure 3~5、Table 12~14、INDIVIDUAL DATA 13-1~15-4に示した。

妊娠前投与期間及び妊娠期間では、対照群と比較して有意差は認められなかった。

哺育期間では、体重の増加量及び増加率の高値が 1000 mg/kg群で認められた。

### (3) 摂餌量

摂餌量の変化を Figure 6~8、Table 15~17、INDIVIDUAL DATA 16-1~18-4に示した。

妊娠前投与期間では、対照群と比較して有意差は認められなかった。

妊娠期間及び哺育期間では、高値が 1000 mg/kg群で妊娠 14~20日、哺育 1及び4日に認められた。

### (4) 器官重量

器官重量及び器官体重重量比の成績を Table 18、INDIVIDUAL DATA 19-1~19-4 に示した。

肝臓及び副腎（左右）の重量及び体重重量比の高値が 1000 mg/kg群で認められた。

## (5) 剖検

剖検の成績を Table 19、INDIVIDUAL DATA 20-1~20-4 に示した。

肝臓全葉の褪色、脾臓の褪色、胸腺の萎縮、子宮内腔の血液貯留及び子宮内胎盤残存が 300 mg/kg群の全哺育児死亡例 1 例に認められたが、同群の分娩異常例 2 例には異常は認められなかった。また、大脳右半球の皮質一部欠損が 1000 mg/kg群の全哺育児死亡例 1 例に認められた。

その他、下垂体の嚢胞、腺胃粘膜の一部隆起が 1000 mg/kg群で 1 例に認められた。

## (6) 病理組織学的検査

病理組織学的検査の成績を Table 20、INDIVIDUAL DATA 21-1~21-4 に示した。

剖検時に子宮内腔の血液貯留及び子宮内胎盤残存等が認められた 300 mg/kg群の全哺育児死亡例の 1 例及び分娩異常例の 1 例では脾臓のリンパ濾胞の萎縮、赤脾髄の萎縮及び胸腺の萎縮がみられ、上述の全哺育児死亡例の 1 例には腎臓の近位を主とする尿細管上皮の脂肪滴増加及び副腎の束状帯を主とするリポイドの増加が併せて認められた。1000 mg/kg群の全哺育児死亡例では、大脳皮質の形成不全、副腎に束状帯を主とするリポイドの増加が認められた。300 mg/kg群の他の分娩異常例 1 例には異常は認められなかった。

肝臓の限局性肝細胞壊死、下垂体の線毛上皮嚢胞、腺胃の粘膜下織における粘膜組織の迷入、卵巣の黄体嚢胞が全哺育児死亡例を除く 1000 mg/kg群の例に散見された。

100 mg/kg群の 2 例及び 1000 mg/kg群の 1 例の不妊例については、異常は認められなかった。

その他、腎臓の腎盂炎、下垂体のラトケ嚢内均質血漿様物質貯留あるいは胸腺の萎縮が 300 mg/kg群の分娩異常例及び全哺育児死亡例、ならびに 1000 mg/kg群を除く対照群を含めた他の例に認められた。

## 3. 雌雄動物の生殖毒性及び次世代の発生毒性

## (1) 生殖能検査

生殖能検査の成績を Table 21、INDIVIDUAL DATA 22-1-1~22-4-2 に示した。

雌の性周期検査では、全例に異常は認められず、対照群と比較して交尾までの日数、交尾率及び受胎率に有意差は認められなかった。なお、不妊例は対照群及び 100 mg/kg群で各 2 組、1000 mg/kg群で 1 組に認められただけであり、UND投与による影響は認められなかった。

## (2) 分娩及び母性行動観察

分娩及び母性行動観察の成績を Table 22、23、INDIVIDUAL DATA 23-1-1～23-2 に示した。

分娩異常として、分娩終了時に生児のみられない例が 300 mg/kg群で2例に、哺育異常として、全哺育児死亡例が 300 mg/kg群の1例、1000 mg/kg群の1例に認められた。なお、出産確認時生存児数の低値、出生率の低値傾向及び出産確認時死亡児数の高値傾向が 300 及び 1000 mg/kg群で認められた。

その他、対照群と比較して妊娠黄体数、着床痕数、着床率、総出産児数、分娩率、出生率、性比、妊娠期間、出産率及び哺育4日時哺育率に有意差は認められなかった。分娩終了時にみられた死亡児及び全哺育児死亡例の死亡児には、外傷が散見された他に異常は認められなかった。

## (3) 新生児の生存性

新生児の生存性の成績を Table 24、INDIVIDUAL DATA 24-1～24-4に示した。

新生児生存率の低値傾向が 300及び 1000 mg/kg群でみられた。

## (4) 新生児の一般状態観察

新生児の一般状態観察の成績を Table 25、INDIVIDUAL DATA 25-1～25-4 に示した。

対照群と比較して、死亡あるいは不明例が 300及び 1000 mg/kg群で多く認められた。

その他、外傷が対照群及び 300 mg/kg群に認められた。

## (5) 新生児の体重推移

新生児の体重推移を Figure 9、Table 26、INDIVIDUAL DATA 26-1～26-4に示した。

体重増加率の低値が 1000 mg/kg群の雌雄で認められた。

## (6) 新生児の剖検

新生児の剖検の成績を Table 27、INDIVIDUAL DATA 27-1～27-2-4に示した。

死亡例では腎盂拡張が 1000 mg/kg群の雌雄各1例に、外傷が対照群の雄1例に認められた。

哺育4日に屠殺した例では、腎臓の低形成が 100 mg/kg群の雌1例に、腎盂の拡張が 1000 mg/kg群の雌1例に、脳室の拡張が 1000 mg/kg群の雄1例に認められた。

## 考 察

UND の 100、300 及び 1000 mg/kg/day を雄ラットの交配前及び交配期間を含む 46日間、雌ラットの交配前、交配及び妊娠期間、哺育3日までの期間に経口反復投与し、雌雄動物への反復投与による影響、雌雄動物の生殖及び次世代の発生に及ぼす影響についてスクリーニング試験を実施した。

### 1. 反復投与毒性

雄では、一般状態観察で流涎が 300及び 1000 mg/kg群で認められ、その発現状況から UND投与による影響と考えられた。

体重推移では、体重増加抑制傾向が 1000 mg/kg群で認められ、同群では体重増加率の低値も併せて認められ、これに付随して同群では摂餌量の低値が投与7及び10日に認められたことから UND投与による影響と考えられた。なお、摂餌量の高値が投与28～46日に認められたが、これは上述の摂餌量の低値に対する代償性変化であると考えられた。一方、300 mg/kg群で摂餌量の低値が投与10日に認められたが、体重推移に影響はみられず、一過性の変化であることから、UND投与による影響ではないと考えられた。

血液に及ぼす影響としてヘモグロビン量の低値が1000 mg/kg群で認められた。同群では有意差はみられないものの、赤血球数及びヘマトクリット値についても低値傾向がみられていることから貧血状態にあったものと考えられる。しかし、網状赤血球率および脾臓の病理組織学的検査においても異常は認められないことから、軽度な貧血状態であると考えられた。また、白血球数の高値が 1000 mg/kg 群に認められ、胸腺の重量及び体重重量比の高値も併せて認められたが、白血球分類、剖検及び病理学組織学的検査においても異常はみられないことから、UND 投与との関連性は不明であった。その他、1000 mg/kg群では血小板数の高値がみられたが、背景データ (Appendix 13) の範囲内の変動であり、UND投与との関連はないものと考えられた。

肝臓に対する影響としてアルブミンの低値、 $\alpha_2$ -グロブリン分画、GPT、コリンエステラーゼ及び総コレステロールの高値が 1000 mg/kg群で認められ、これに関連して同群では肝臓重量あるいは体重重量比の高値が認められたことから、剖検及び病理組織学的検査では異常は認められなかったものの、UND投与により肝機能に影響を及ぼしていたことが示唆された。その他 1000 mg/kg群では血糖の低値がみられたが、背景データ (Appendix 13) の

範囲内の変動であり、UND投与との関連はないものと考えられた。

器官重量では他に 1000 mg/kg群では腎臓（左）の体重重量比の高値、副腎（右）の体重重量比の高値がみられたが、いずれも片側性であること及び体重増加抑制傾向に起因した変化であり、UND投与との直接的な関連はないものと考えられた。

病理組織学的検査では肝臓の胆管増生、腎臓の近位尿細管を主とする尿細管上皮の硝子滴あるいは好酸体の沈着、下垂体の頭蓋咽頭管遺残が 1000 mg/kg群に認められたが、これらの所見は、背景データ（Appendix 14）でもみられるものであり、UND投与との関連はないと考えられた。その他の所見については、出現頻度から UND投与との関連はないと考えられた。

雌では、一般状態観察で流涎が 300及び 1000 mg/kg群で認められ、その発現状況から UND投与による影響と考えられた。

体重推移では、哺育期間の体重増加量及び増加率の高値が 1000 mg/kg群で認められ、体重推移に付随して摂餌量の高値も妊娠14～20日、哺育1及び4日に認められた。同群では体重推移に有意差はみられないものの、対照群と比較して妊娠期間及び哺育0日の体重が低く、哺育4日には対照群とほぼ同様の値に回復していることから、UND投与により体重の増加が抑制され、その代償として摂餌量が高値を示したものと考えられた。

肝臓に対する影響として肝臓の重量及び体重重量比の高値が1000 mg/kg群で認められ、雄と同様に剖検及び病理組織学的検査では異常は認められなかったものの UND投与による肝機能に及ぼす影響が窺われた。

なお、病理組織学的検査では肝臓の限局性肝細胞壊死、下垂体の線毛上皮嚢胞、腺胃の粘膜下織における粘膜組織の迷入、卵巣の黄体嚢胞が全哺育児死亡例を除く 1000 mg/kg群の例に散見されたが、このうち、下垂体の線毛上皮嚢胞及び卵巣の黄体嚢胞については背景データ（Appendix 14）でもみられ、腺胃の粘膜下織における粘膜組織の迷入は明らかに先天的な組織奇形を示唆するものであり、また、肝臓の限局性肝細胞壊死もその出現頻度から UND投与との関連はないものと考えられた。その他、腎臓の腎盂炎、下垂体のラトケ嚢内均質血漿様物質貯留あるいは胸腺の萎縮が 300 mg/kg群の分娩異常例及び全哺育児死亡例、ならびに 1000 mg/kg群を除く対照群を含めた他の例に認められたが、いずれもその発現状況から自然発生によるものと考えられた。

以上より、300 mg/kg以上の群の雌雄で流涎が認められたことと、体重推移、摂餌量、血液学的検査及び血液化学的検査、器官重量から本スクリーニング試験における UNDの反復

投与による無影響量 (NOEL) は雌雄ともに 100 mg/kg/dayであることが示唆された。ただし、300 mg/kg群では流産が雌雄各1例に認められたのみであった。

## 2. 生殖発生毒性

生殖能検査では雌の性周期、雌雄の交尾及び受胎に対して UND投与による影響は認められなかった。また、生殖器 (精巣、精巣上体及び卵巣) の重量、剖検及び病理組織学的検査においてもUND投与による影響は認められなかった。なお、不妊例の生殖器についてもその原因を示唆する病理組織学的所見は認められなかった。

分娩異常として分娩終了時に生児のみられない例が 300 mg/kg群で2例に、哺育異常として全哺育児死亡例が 300 mg/kg群の 1例、1000 mg/kg群の 1例に認められたが、いずれもその出現状況に用量依存性が認められないことから、UND投与との関連はないものと考えられた。上述の分娩異常例及び全哺育児死亡例のうち 300 mg/kg群の全哺育児死亡例の1例には肝臓全葉の褪色、脾臓の褪色、胸腺の萎縮、子宮内腔の血液貯留及び子宮内胎盤残存が認められた。また、1000 mg/kg群の全哺育児死亡例1例には大脳右半球の皮質一部欠損が認められた。これらの病理組織学的検査では剖検時に子宮内腔の血液貯留及び子宮内胎盤残存が認められた 300 mg/kg群の全哺育児死亡例の1例及び同群の分娩異常例1例に脾臓のリンパ濾胞の萎縮、赤脾髄の萎縮及び胸腺の萎縮が認められた。これに加えて、300mg/kg群の分娩異常例1例には腎臓の近位を主とする尿細管上皮の脂肪滴増加及び副腎の束状帯を主とするリポイドの増加が併せて認められており、一般状態の悪化が分娩異常あるいは哺育異常の原因であろうと考えられた。また、1000 mg/kg群の全哺育児死亡例では、大脳皮質の形成不全、副腎に束状帯を主とするリポイドの増加が認められ、脳の先天的な形成異常が哺育異常の主因と考えられた。300 mg/kg群の他の分娩異常例の1例には異常は認められず、その分娩異常の原因については不明であった。

新生児の観察では、出産確認時生存児数の低値、出生率の低値傾向及び出産確認時死亡児数の高値傾向が 300 及び 1000 mg/kg群で認められたが、これは同群でみられた分娩異常例あるいは全哺育児死亡例によるものであった (Appendix 15)。また、300及び 1000 mg/kg群でみられた分娩異常例あるいは全哺育児死亡例の死亡及び不明例を除くと、各腹当りの死亡あるいは不明例の出現例数には対照群と比較して明らかな差はなく、UND投与との関連はないと考えられた。1000 mg/kg群の雌雄で体重増加率の低値が認められたが、一般状態観察及び剖検においては UND投与による影響は認められなかった。なお、哺育4日剖

検例では、腎臓の低形成が 100 mg/kg群の雌1例に、腎盂の拡張が 1000 mg/kg群の雌1例に、脳室の拡張が 1000 mg/kg群の雄1例に認められたが、死亡例も含め、いずれもその出現頻度から UND投与との関連はないと考えられた。

以上より、1000 mg/kg群の雌雄の新生児で体重増加率の低値が認められたことから、本スクリーニング試験における UNDの生殖発生に対する無影響量 (NOEL) は 300 mg/kg/day であることが示唆された。

### 参考文献

- 1) ウンデカンのラットにおける急性経口毒性試験報告書草案 (SR-9431) .

## Figures

- Figure 1. Body weight changes of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Figure 2. Food consumption of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Figure 3. Body weight changes before gestation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Figure 4. Body weight changes during gestation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Figure 5. Body weight changes during lactation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Figure 6. Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Figure 7. Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Figure 8. Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Figure 9. Body weight changes of pups in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of UND in rats (SR-9432)

## Tables

- Table 1. Experimental design for the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of UND in rats (SR-9432)
- Table 2. General appearance of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Table 3. Body weight changes of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Table 4. Food consumption of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Table 5. Urinary findings of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Table 6. Hematological findings of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Table 7. Biochemical findings of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

- Table 8. Absolute and relative organ weights of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Table 9. Gross findings of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Table 10. Histopathological findings of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Table 11. General appearance of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Table 12. Body weight changes before gestation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Table 13. Body weight changes during gestation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Table 14. Body weight changes during lactation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Table 15. Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Table 16. Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Table 17. Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Table 18. Absolute and relative organ weights of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Table 19. Gross findings of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Table 20. Histopathological findings of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Table 21. Influence of UND on reproductive ability of rats in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)
- Table 22. Influence of UND on delivery and maternal behavior in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test in rats (SR-9432)
- Table 23. Gross findings of dead pups at birth in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of UND in rats (SR-9432)
- Table 24. Influence of UND on viability of pups in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test in rats (SR-9432)
- Table 25. General appearance of pups in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of UND in rats (SR-9432)
- Table 26. Body weight changes of pups in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of UND in rats (SR-9432)
- Table 27. Gross findings of pups which were dead after birth or killed on day 4 of lactation in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of UND in rats (SR-9432)

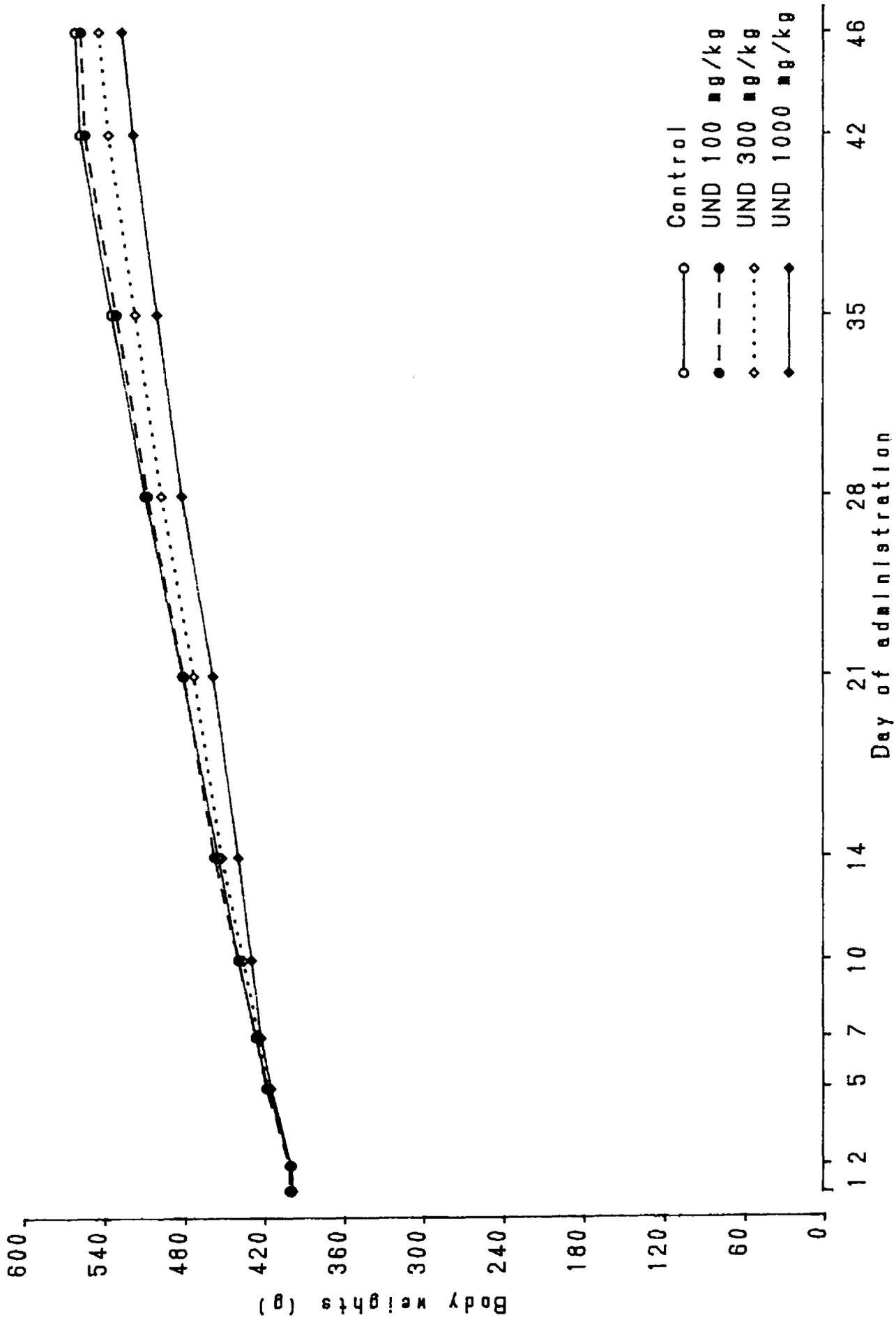


Figure 1. Body weight changes of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

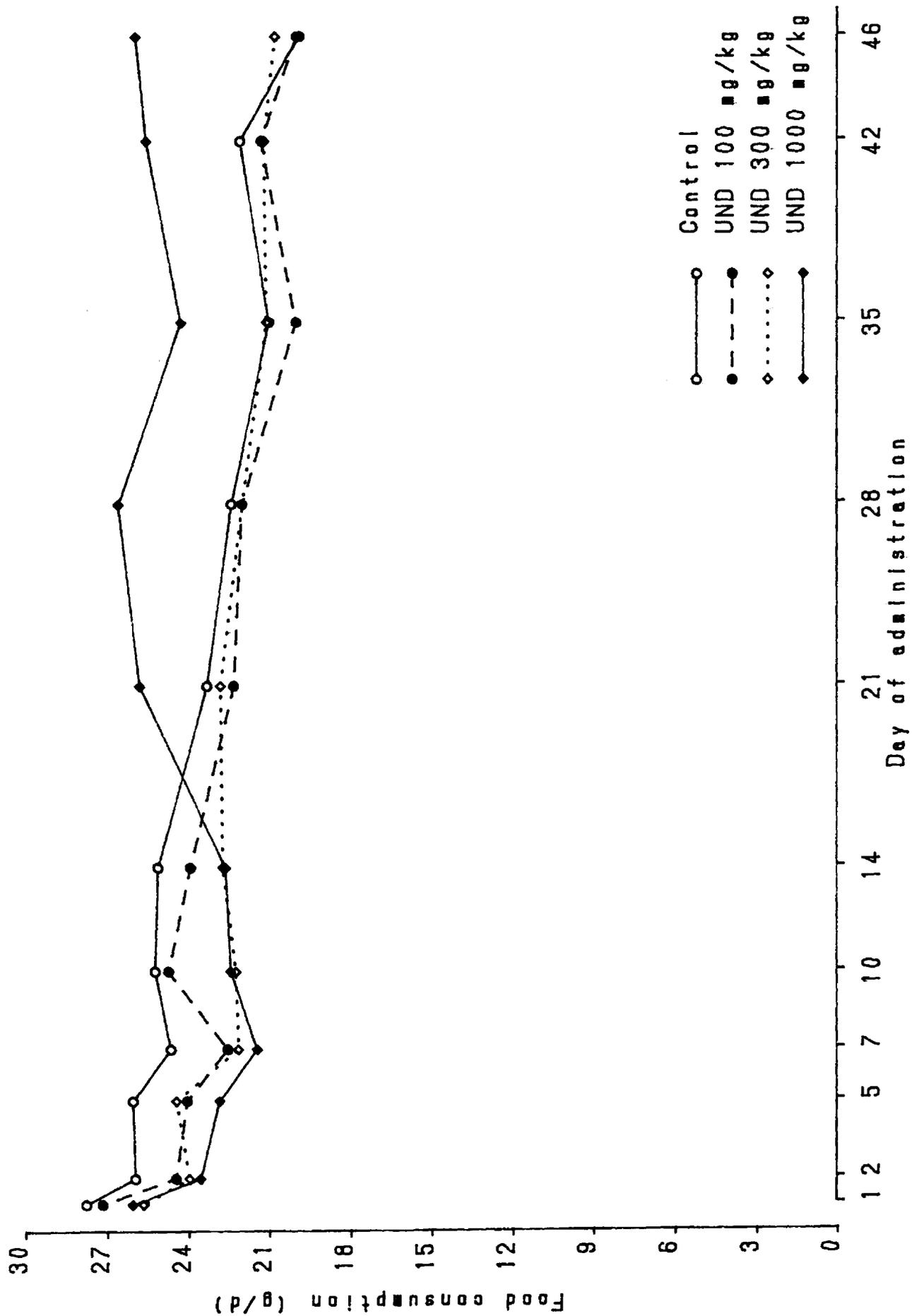


Figure 2. Food consumption of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

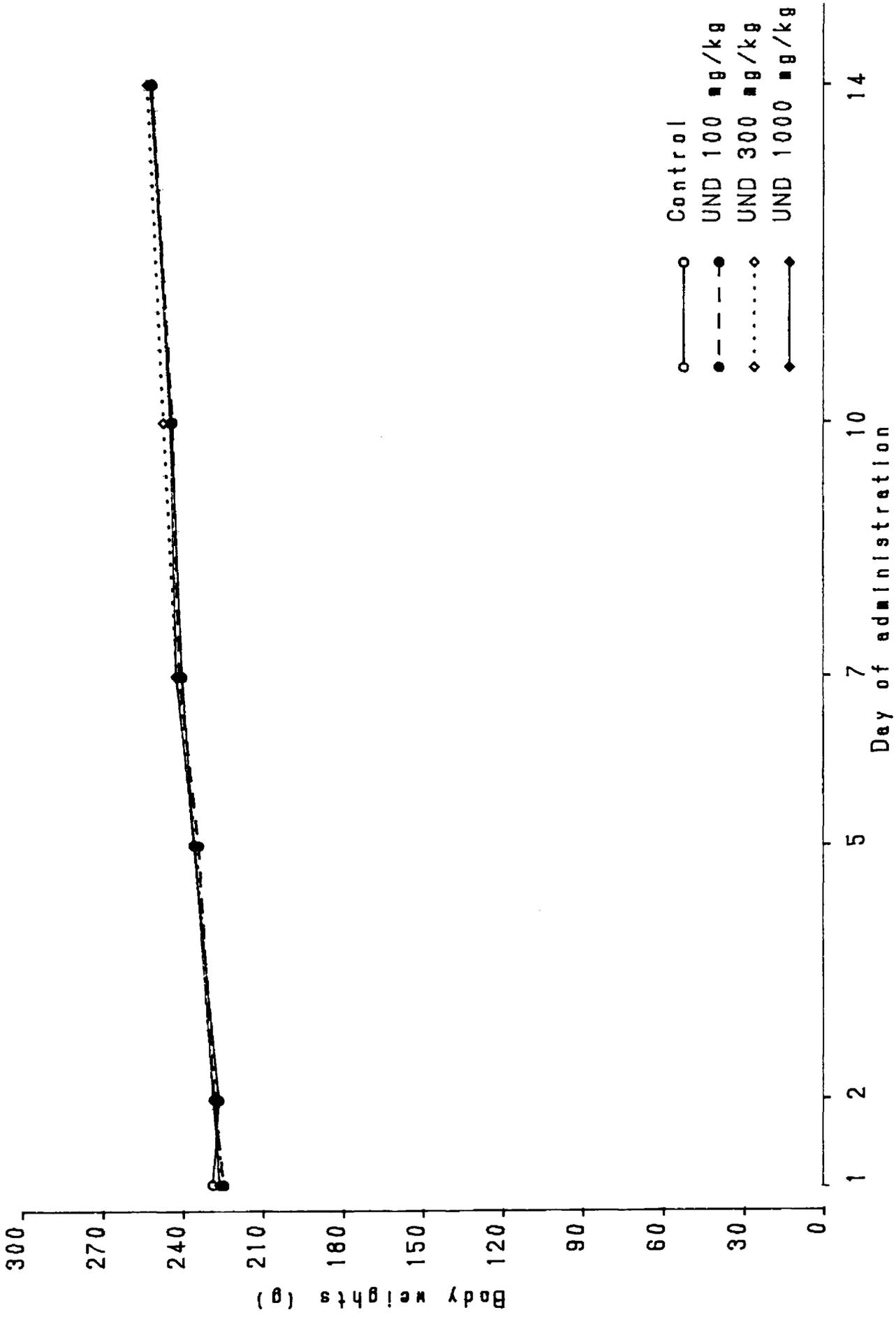


Figure 3. Body weight changes before gestation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

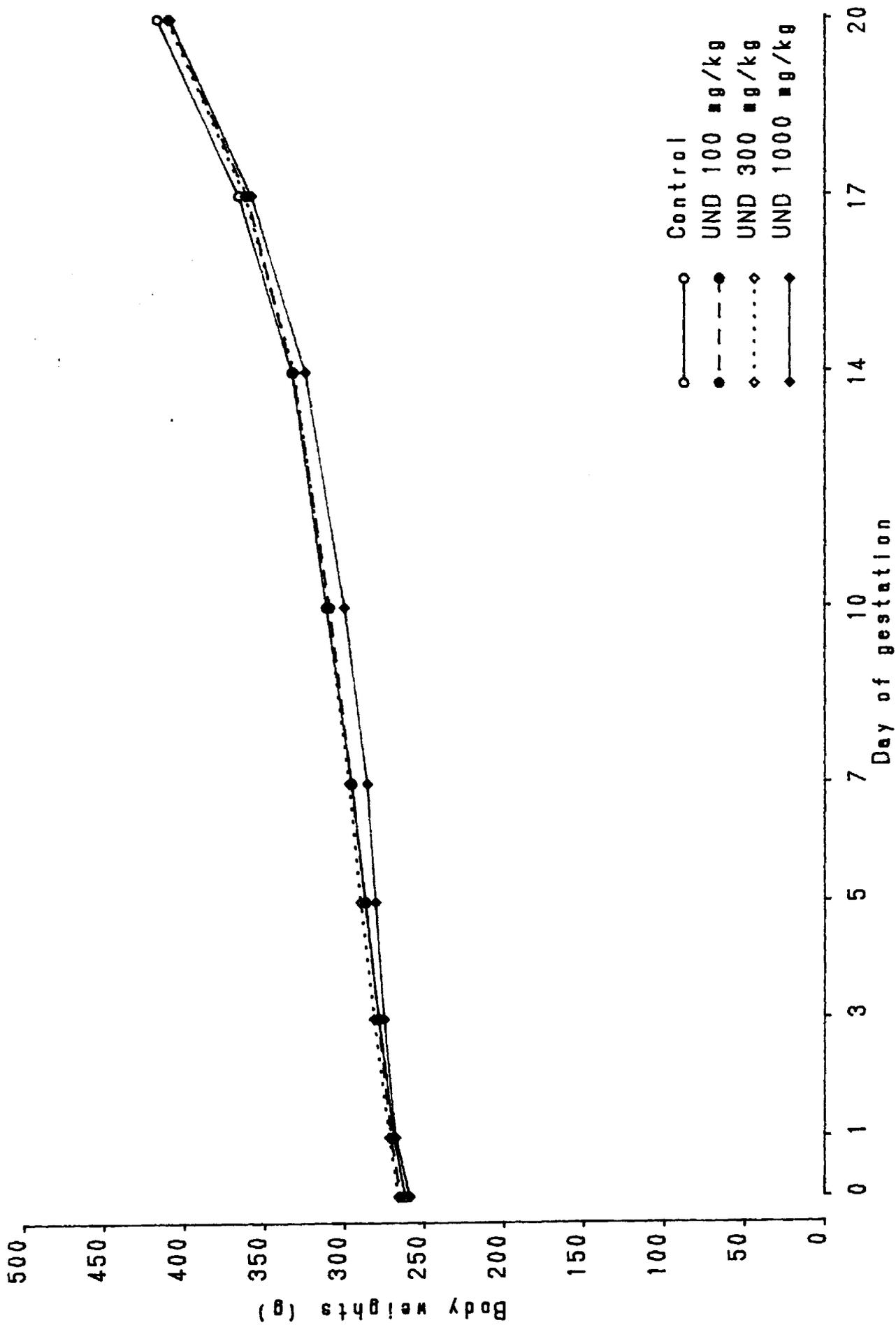


Figure 4. Body weight changes during gestation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

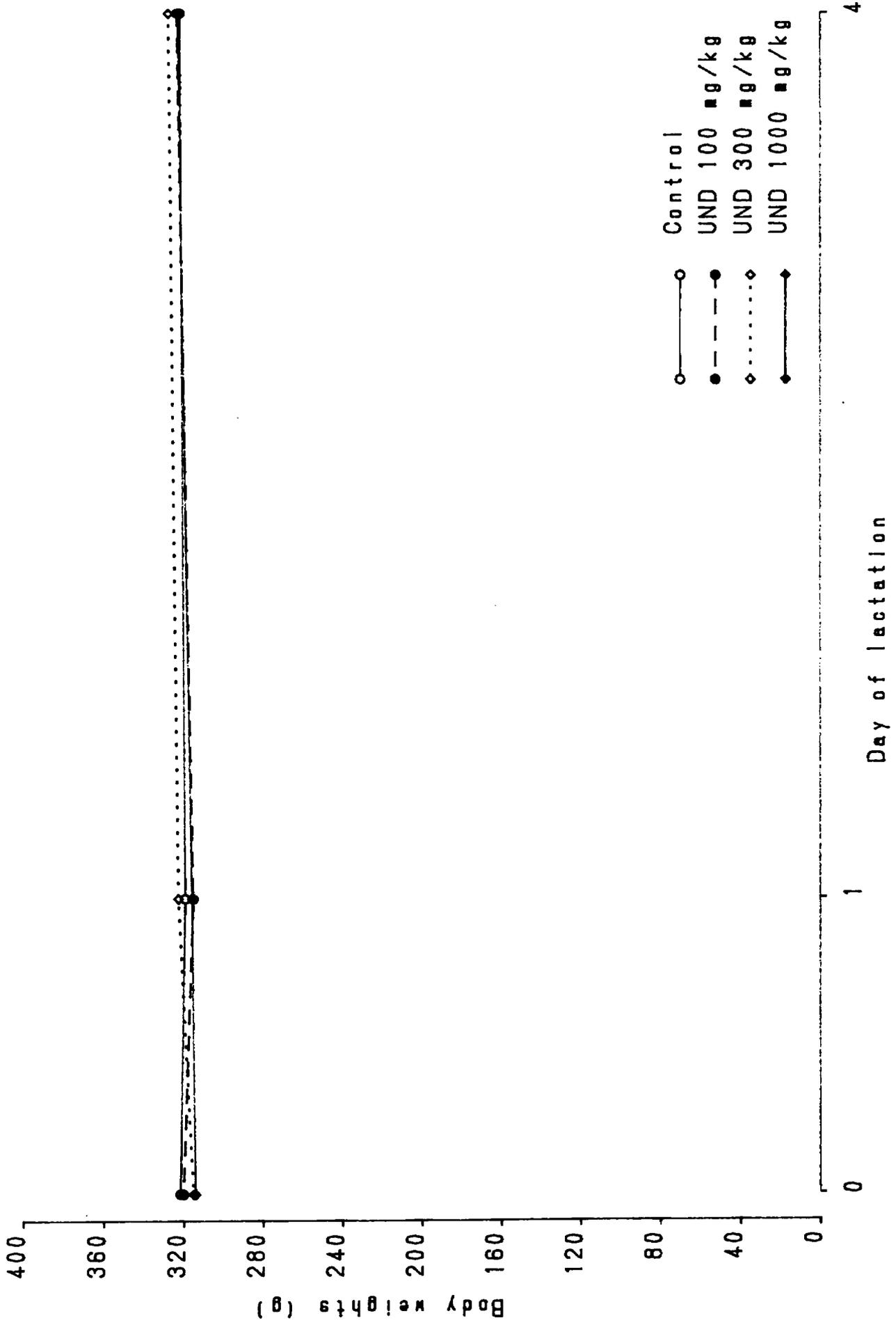


Figure 5. Body weight changes during lactation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

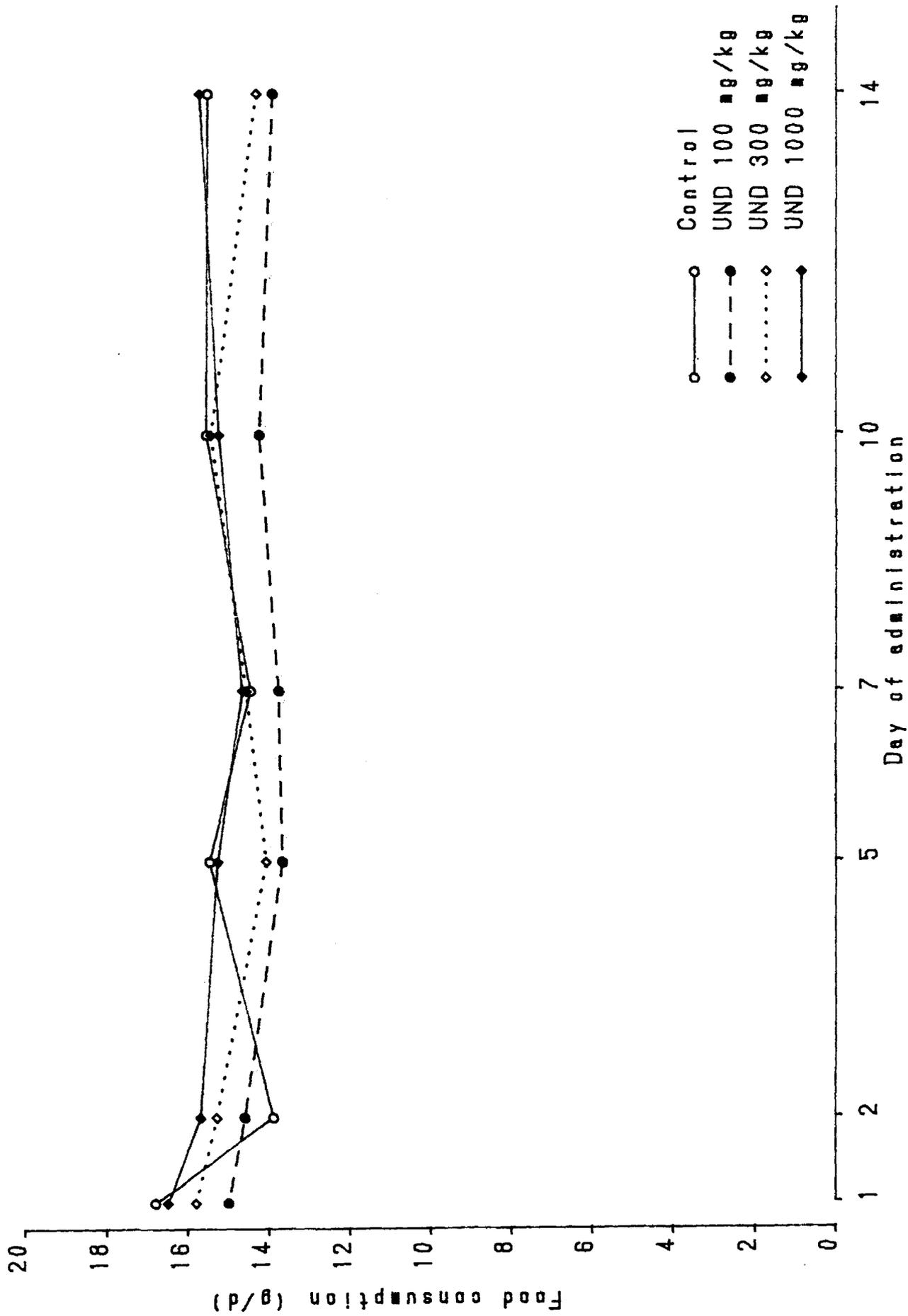


Figure 6. Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

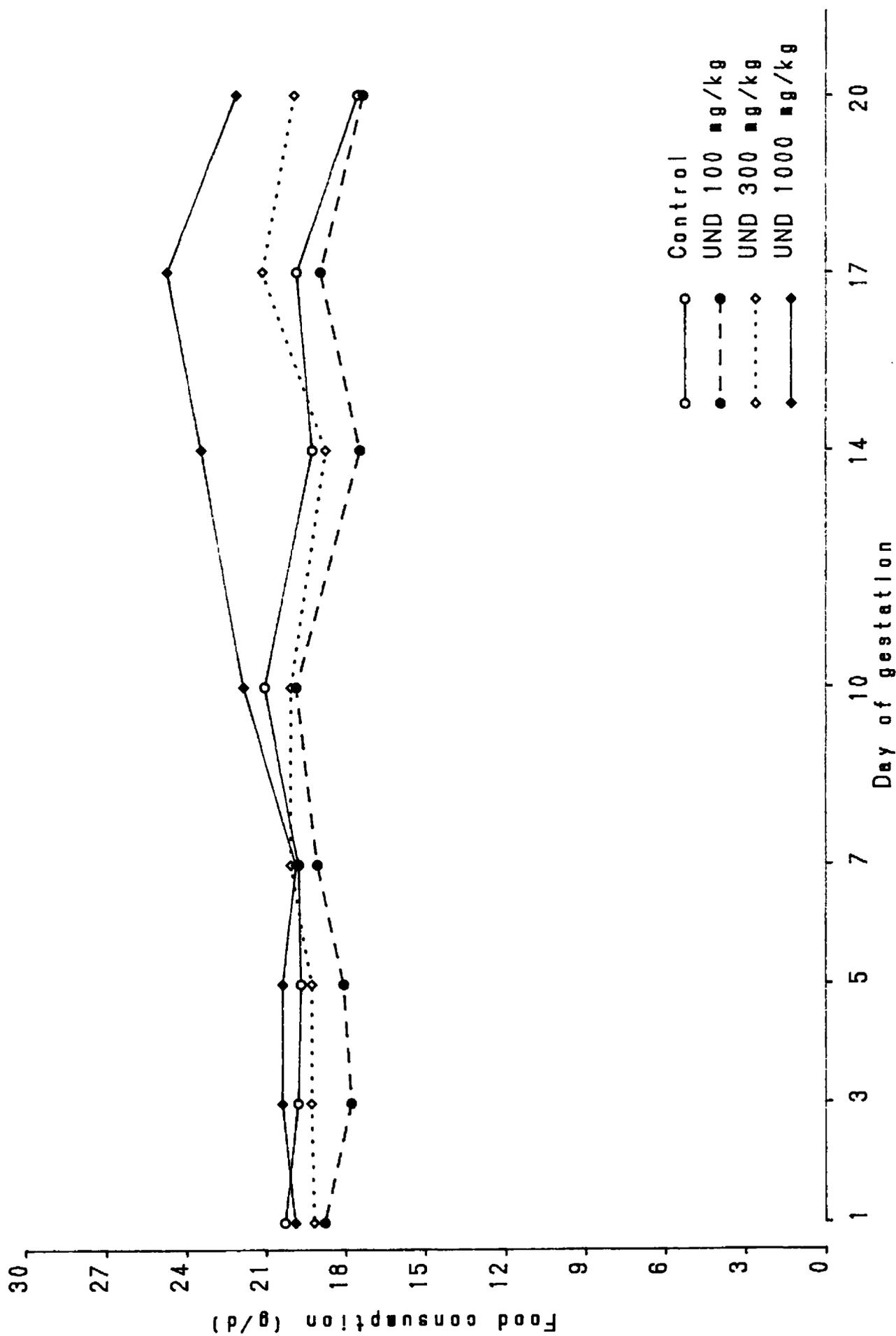


Figure 7. Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

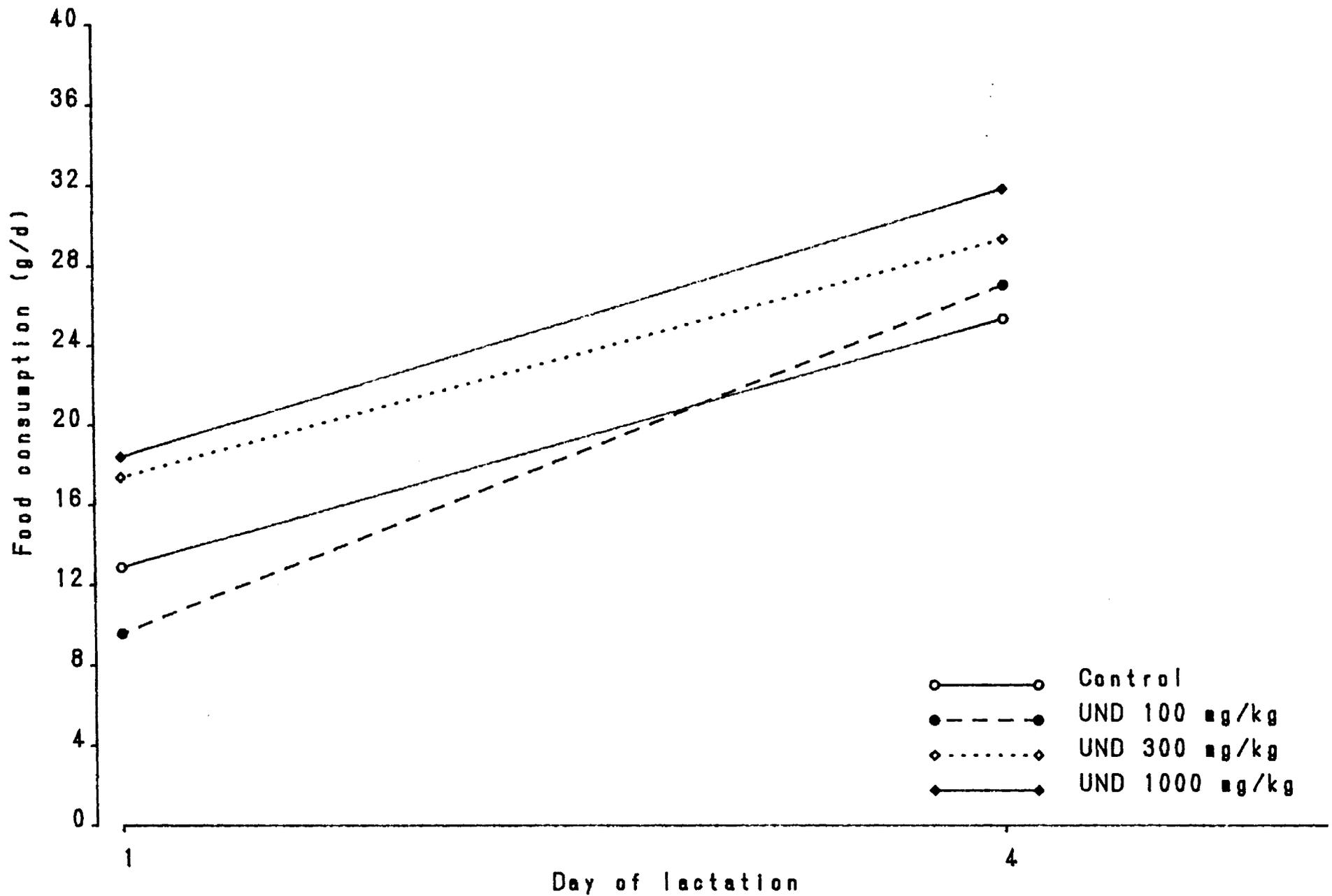


Figure 8. Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

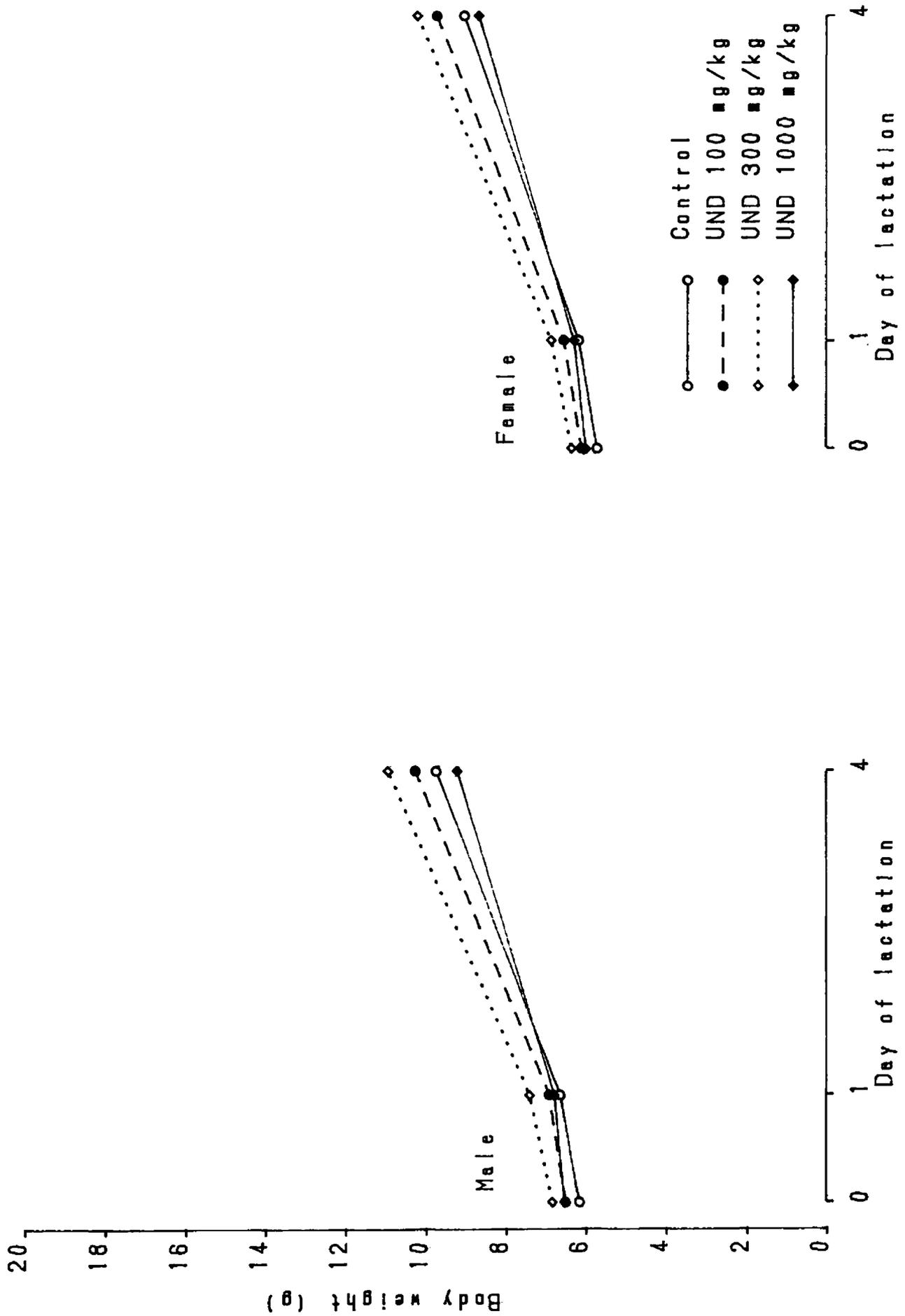


Figure 9. Body weight changes of pups in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of UND in rats (SR-9432)

Table 1. Experimental design for the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of UND in rats (SR-9432)

Group	Concentration of UND (w/v %)	Volume (ml/kg)	No. of animals <sup>a</sup>	
			Male	Female
<sup>b</sup> Control	0	5	12	12
<sup>c</sup> UND 100 mg/kg	2	5	12	12
UND 300 mg/kg	6	5	12	12
UND 1000 mg/kg	20	5	12	12

a: UND (n-undecane) was dosed orally to males for 46 days including before and during the mating period, and to females from day 14 before mating to day 3 of lactation.

b: Control was olive oil.

c: UND was dissolved in olive oil.

Table 2. General appearance of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

Item	Control	UND (mg/kg)		
		100	300	1000
No. of animals examined	a 11	12	12	a 11
Salivation	b 0	0	1	8

a: Excludes one animal because of administration error.

b: Values are no. of animals with findings.

Table 3. Body weight changes of male rats dosed orally with UND in the combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

Group	No. of animals	Day of administration											Body weight gain	
		1	2	5	7	10	14	21	28	35	42	46	Day 1-46	% a
Control	12	b						(11)c	(11)	(11)	(11)	(11)	(11)	(11)
		400.0	400.7	418.3	427.3	440.3	455.6	482.7	511.0	536.0	559.9	563.2	163.273	40.690
		15.4	15.3	17.4	19.1	20.6	25.2	31.1	35.8	41.4	49.2	50.0	39.545	9.233
UND 100 mg/kg	12	401.8	401.9	419.2	427.1	440.6	458.5	481.6	508.9	532.7	556.1	559.2	157.417	38.933
		15.9	15.7	20.5	23.5	25.1	30.0	38.3	41.9	47.5	54.1	59.0	46.514	10.545
UND 300 mg/kg	12	399.4	400.5	418.1	424.8	436.6	453.1	474.1	498.4	518.7	538.6	545.6	146.167	36.526
		13.2	15.5	16.4	16.8	18.1	19.5	19.8	21.9	26.8	33.5	34.1	24.837	5.707
UND 1000 mg/kg	12					(11)	(11)	(11)	(11)	(11)	(11)	(11)	(11)	(11)
		399.9	400.4	415.6	423.2	430.4	440.7	459.7	483.5	502.0	520.3	528.5	129.273	32.319*
		15.8	16.6	18.2	20.3	21.1	22.0	21.7	25.9	25.5	27.9	32.7	20.269	4.455

a: (Body weight gain / body weight on day 1) x 100.

b: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram.

c: Values in parentheses are no. of animals examined.

\*: Differs from control, p<0.05.

Table 4. Food consumption of male rats dosed orally with UND in the combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

Group	No. of animals	Day of administration										
		1	2	5	7	10	14	21	28	35	42	46
Control	12	a						(11)b	(11)	(11)	(11)	(11)
		27.8	26.0	26.1	24.7	25.3	25.2	23.4	22.5	21.1	22.2	20.0
		2.8	3.7	2.9	2.7	3.1	4.0	2.5	2.5	3.0	3.9	2.8
UND 100 mg/kg	12	27.2	24.5	24.1	22.6	24.8	24.0	22.4	22.1	20.1	21.4	20.1
		2.7	2.4	4.9	3.4	3.7	4.4	3.5	3.3	2.7	2.9	3.0
UND 300 mg/kg	12	25.7	24.0	24.5	22.2	22.3*	22.8	22.9	22.1	21.2	21.3	20.9
		2.0	3.0	2.2	2.6	1.7	2.3	2.3	2.0	2.1	3.4	1.7
UND 1000 mg/kg	12	26.1	23.6	22.9	21.5*	(11)	(11)	(11)	(11)	(11)	(11)	(11)
		2.5	4.5	2.5	2.4	22.5*	22.7	25.9	26.7**	24.4**	25.7*	26.1**
						2.3	2.0	5.1	4.3	1.5	2.9	3.6

a: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram.

b: Values in parentheses are no. of animals examined.

\*: Differs from control,  $p < 0.05$ .

\*\* : Differs from control,  $p < 0.01$ .

Table 5. Urinary findings of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

Group	No. of animals	pH						Pro			Glu	Ket	Uro	Bit	Occult blood	
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	±	+	++	-	-	0.1 EU/dl	-	-	+++
Control	6	<sup>a</sup> 1	3	0	1	1	0	1	3	2	6	6	6	6	6	0
UND 100 mg/kg	6	0	3	0	0	2	1	1	3	2	6	6	6	6	6	0
UND 300 mg/kg	6	0	3	0	0	2	1	1	2	3	6	6	6	6	5	1
UND 1000 mg/kg	6	0	4	1	0	1	0	0	5	1	6	6	6	6	6	0

Urinary sediments																
Group	No. of animals	Epithelial cell								Specific gravity				U-Vol ml/21hr	Water consumption g	
		RBC		WBC	Squamous		Round	Small round	Others	1.021-	1.031-	1.041-	1.050<			
		-	++	-	-	±	-	-	-	1.030	1.040	1.050				
Control	6	6	0	6	6	0	6	6	6	0	0	2	4	<sup>b</sup> 7.00 1.90	16.3 9.2	
UND 100 mg/kg	6	6	0	6	6	0	6	6	6	1	1	2	2	11.08 8.67	20.0 7.3	
UND 300 mg/kg	6	5	1	6	5	1	6	6	6	0	3	1	2	11.08 5.09	19.5 9.3	
UND 1000 mg/kg	6	6	0	6	6	0	6	6	6	1	1	3	1	11.50 5.44	21.3 10.7	

a: Values are no. of animals with findings.

b: Values are means and S.D. thereunder.

Table 6. Hematological findings of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

Group	No. of animals	RBC	Ht.	Hb.	MCV	MCH	MCHC	WBC	Plat
		10 <sup>6</sup> /μl	%	g/dl	fl	pg	%	10 <sup>3</sup> /μl	10 <sup>3</sup> /μl
Control	11	8.153 <sup>a</sup>	45.62	15.51	56.02	19.01	33.95	16.23	977.3
		0.420	1.80	0.54	2.10	0.90	0.58	3.33	95.7
UND 100 mg/kg	12	8.148	45.13	15.25	55.41	18.68	33.75	16.44	1052.8
		0.293	1.85	0.55	1.39	0.63	0.65	3.50	122.3
UND 300 mg/kg	12	8.123	44.52	14.95	54.84	18.38	33.53	15.60	1065.8
		0.302	1.43	0.42	1.96	0.72	0.76	2.88	111.6
UND 1000 mg/kg	11	7.858	44.07	14.73**	56.09	18.70	33.39	19.75*	1096.2*
		0.327	2.08	0.68	1.67	0.61	0.97	3.72	64.4

Group	No. of animals	Hemogram of WBC										
		Ret. %	CT sec.	PT sec.	APTT sec.	Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymp. %	Others %
						Stab. %	Seg. %					
Control	11	19.3	298.5	13.05	24.45	0.0	12.2	0.7	0.0	0.0	87.1	0.0
		3.0	84.7	0.64	2.32	0.0	3.1	1.3	0.0	0.0	3.7	0.0
UND 100 mg/kg	12	19.1	320.9	12.81	23.59	0.1	13.3	1.0	0.0	0.0	85.6	0.0
		1.7	57.9	0.57	3.36	0.3	3.2	0.9	0.0	0.0	3.8	0.0
UND 300 mg/kg	12			(11) <sup>b</sup>	(11)							
		20.4	285.5	13.07	25.95	0.3	14.3	0.5	0.0	0.0	85.0	0.0
		2.4	95.8	0.51	2.25	0.5	3.2	0.7	0.0	0.0	3.5	0.0
UND 1000 mg/kg	11		(10)									
		20.2	267.8	12.71	23.64	0.2	14.1	1.0	0.0	0.0	84.7	0.0
		1.4	108.8	0.42	2.54	0.4	4.7	0.9	0.0	0.0	4.9	0.0

a: Values are means and S.D. thereunder. b: Values in parentheses are no. of animals examined.

\*: Differs from control, p<0.05.

\*\* : Differs from control, p<0.01.

Table 7. Biochemical findings of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

Group	No. of animals	TP g/dl	Alb g/dl	A/G	Protein fractions (%)				GOT IU/l	GPT IU/l	CHE IU/l	$\gamma$ -GTP IU/l	T-Bil mg/dl	Glu mg/dl	
					Alb	Globulin									
						$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$							$\gamma$
Control	11	6.13 <sup>a</sup>	2.39	0.635	48.55	22.65	7.25	16.80	4.76	107.7	23.3	59.3	1.73	0.10	180.1
		0.21	0.08	0.032	2.90	1.91	0.56	1.26	1.30	26.5	3.7	10.0	0.35	0.00	11.5
UND 100 mg/kg	12	6.05	2.38	0.642	48.61	22.19	7.08	17.33	4.79	117.3	26.6	76.2	1.92	0.10	183.3
		0.24	0.12	0.047	2.09	2.99	0.72	2.01	1.15	30.1	7.2	25.9	0.35	0.00	42.8
UND 300 mg/kg	12	6.15	2.34	0.611	47.32	22.79	7.28	17.40	5.21	100.5	24.8	66.6	1.78	0.10	185.7
		0.27	0.08	0.038	2.22	0.89	0.61	1.46	1.16	22.3	4.4	20.0	0.30	0.00	17.9
UND 1000 mg/kg	11	5.95	2.27*	0.617	47.87	21.26	8.26**	17.77	4.83	117.6	44.9**	114.5**	1.91	0.10	162.5*
		0.31	0.06	0.058	3.36	1.88	0.81	1.56	1.21	25.3	10.0	35.9	0.55	0.00	18.6

Group	No. of animals	T-Cho mg/dl	TG mg/dl	PL mg/dl	BUN mg/dl	Crea mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	P mg/dl
Control	11	75.9	133.3	145.7	14.81	0.57	143.50	4.935	104.4	9.81	8.05
		14.8	90.1	30.7	1.93	0.06	0.77	0.386	2.1	0.41	0.70
UND 100 mg/kg	12	81.8	124.7	148.0	14.36	0.56	142.75	4.883	105.4	9.83	8.06
		13.6	74.4	29.0	1.50	0.05	0.99	0.384	1.9	0.26	0.65
UND 300 mg/kg	12	86.4	111.9	159.0	13.96	0.57	142.88	4.896	105.3	9.75	7.75
		13.6	45.3	21.8	1.43	0.07	1.00	0.381	1.6	0.31	0.54
UND 1000 mg/kg	11	99.9**	77.7	161.4	15.17	0.55	143.55	5.071	106.0	9.96	8.32
		15.5	22.5	19.7	1.54	0.08	1.08	0.294	1.6	0.21	0.39

a: Values are means and S.D. thereunder. \*: Differs from control, p<0.05. \*\*: Differs from control, p<0.01.

Table 8. Absolute and relative organ weights of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

Group	No. of animals	Body weight g	Liver		Kidney				Thymus		Adrenal			
			g	%	Right		Left		mg	10 <sup>-3</sup> %	Right		Left	
					g	%	g	%			mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %
Control	11	543.5 <sup>a</sup>	14.816	2.719	1.557	0.287	1.515	0.280	268.9	49.909	28.3	5.238	31.5	5.820
		48.5	2.007	0.178	0.190	0.033	0.171	0.031	59.6	12.084	3.7	0.812	4.0	0.816
UND 100 mg/kg	12	537.6	14.549	2.693	1.493	0.278	1.481	0.276	279.9	52.139	26.8	5.006	29.4	5.466
		56.6	2.700	0.291	0.140	0.027	0.145	0.020	59.5	10.301	3.4	0.528	4.9	0.680
UND 300 mg/kg	12	524.7	14.399	2.741	1.532	0.293	1.516	0.288	289.3	55.219	26.5	5.050	28.6	5.453
		32.6	1.442	0.179	0.104	0.030	0.102	0.026	64.8	12.442	4.0	0.690	3.4	0.600
UND 1000 mg/kg	11	499.7	15.342	3.062**	1.547	0.310	1.538	0.306*	341.9*	68.092**	30.7	6.145*	32.9	6.590
		30.6	2.033	0.287	0.058	0.017	0.063	0.014	83.5	15.403	6.0	1.108	6.9	1.293

Group	No. of animals	Testis				Epididymis			
		Right		Left		Right		Left	
		g	%	g	%	g	%	g	%
Control	11	1.811	0.336	1.782	0.330	0.642	0.118	0.615	0.114
		0.165	0.048	0.155	0.039	0.109	0.028	0.080	0.021
UND 100 mg/kg	12	1.644	0.307	1.595	0.298	0.623	0.116	0.602	0.113
		0.361	0.063	0.389	0.069	0.094	0.022	0.091	0.023
UND 300 mg/kg	12	1.747	0.334	1.715	0.328	0.661	0.125	0.628	0.119
		0.073	0.025	0.081	0.024	0.063	0.016	0.055	0.016
UND 1000 mg/kg	11	1.750	0.350	1.731	0.347	0.664	0.133	0.657	0.131
		0.111	0.021	0.134	0.027	0.063	0.013	0.061	0.011

a: Values are means and S.D. thereunder. \*: Differs from control, p<0.05. \*\*: Differs from control, p<0.01.

Table 9. Gross findings of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

Item	Control	UND (mg/kg)		
		100	300	1000
No. of animals examined	a 11	12	12	a 11
Cerebrum : Partial recess of cortex of right hemisphere	b 0	0	1	0
Testis (right and left) : Atrophy	0	1	0	0
Epididymis (right or left) : Yellow patch	1	1	0	0
Intra-abdominal adipose tissue : Yellowish white mass	0	0	1	0

a: Excludes one animal because of administration error.

b: Values are no. of animals with findings.

Table 10. Histopathological findings of male rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

Item	Grade	UND (mg/kg)			
		Control	100	300	1000
No. of animals examined		a 11	12	12	a 11
Organ : Findings					
Liver : Perilobular fatty change of hepatocytes	+	0	1	0	0
Hyperplasia of bile ducts	+	0	0	0	2
Kidney : Hyaline droplets deposition in tubular epithelium, mainly proximal tubules	+	8	9	9	11
Eosinophilic body deposition in tubular epithelium, mainly proximal tubules	+	3	5	9	10
Focal regeneration of tubular epithelium	+	2	1	0	1
Hyaline cast	+	1	2	1	1
Pyelitis	+	0	0	1	0
Focal infiltration of cells, mainly lymphocytes	+	0	0	1	0
Heart : Focal infiltration of cells, mainly lymphocytes	+	1	0	0	0
Focal infiltration of cells, mainly histiocytic cells	+	1	1	2	0
Lung : Osteoid formation	+	1	0	0	0
Cerebrum : Disarrangement of nerve cells in cortex	+	0	0	1	0
Pituitary gland : Ciliated epithelial cyst	<+>	0	0	1	0
Persistent craniopharyngeal canal	<+>	0	0	0	1
Testis : Atrophy of tubules	+	2	0	0	0
	++	0	1	0	0
	+++	0	1	0	0
Hyperplasia of interstitial cells	+	0	2	0	0
Epididymis : Decrease in sperms in ducts	+	0	1	0	0
	+++	0	1	0	0
Spermatic granuloma	<+>	1	1	0	0
Prostate : Interstitial infiltration of cells, mainly lymphocytes	+	3	2	5	0
Intra-abdominal adipose tissue : Lipogranuloma	<+>	e -	-	f 1(1)	-

a: Excludes one animal because of administration error.

b: There were no abnormal findings in the spleen, cerebellum, thyroid, thymus, adrenal, forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon or rectum, or pancreaticosplenic lymph node in one animal of control group.

c: + = slight, ++ = moderate, +++ = severe change and <+> = detected.

d: Values are no. of animals with findings.

e: - = blank value.

f: Values in parentheses are no. of animals examined.

Table 11. General appearance of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

Item	Control	UND (mg/kg)		
		100	300	1000
Findings before gestation period				
No. of animals examined	12 <sup>a</sup>	12	12	12
Salivation	0	0	0	3
Soft feces on cage tray	0	0	0	1
Findings during gestation period				
No. of animals examined	12 <sup>b</sup>	12 <sup>b</sup>	12	12 <sup>c</sup>
Salivation	0	0	1	8
Killed because delivering no live pups	0	0	2	0
Findings during lactation period				
No. of animals examined	10	10	10	11
Salivation	0	0	0	2
Killed because all the litter died	0	0	1	1

a: Values are no. of animals with findings.

b: Includes two animals who had no evidence of pregnancy.

c: Includes one animal who had no evidence of pregnancy.

Table 12. Body weight changes before gestation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

Group	No. of animals	Day of administration						Body weight gain	
		1	2	5	7	10	14	Day 1-14	% a
Control	12	b							
		229.1 14.2	226.9 15.9	236.3 17.2	240.8 17.8	245.0 20.8	252.8 21.8	23.667 8.886	10.200 3.311
UND 100 mg/kg	12	224.8 9.7	228.6 11.7	234.5 11.8	241.8 12.6	244.7 15.6	252.7 16.5	27.833 8.993	12.316 3.759
		225.6 15.8	227.8 13.5	235.6 15.4	242.9 16.3	248.1 17.0	254.4 18.1	28.833 9.571	12.863 4.418
UND 1000 mg/kg	12	226.4 11.5	228.8 13.1	236.0 13.7	243.1 15.3	245.4 18.5	253.3 20.0	26.917 10.414	11.773 4.261

a: (Body weight gain / body weight on day 1) x 100.

b: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram.

Table 13. Body weight changes during gestation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

Group	No. of animals	Day of gestation									Body weight gain	
		0	1	3	5	7	10	14	17	20	Day 0-20	% a
Control	10	b										
		262.1 20.6	269.3 22.1	278.9 22.3	287.0 22.8	295.9 22.5	311.7 24.0	333.6 26.3	367.2 30.2	418.1 32.1	156.000 14.514	59.579 4.307
UND 100 mg/kg	10	265.1 14.2	271.3 14.2	279.2 14.8	287.1 17.4	296.2 16.3	309.9 16.4	333.0 18.8	361.7 19.6	410.7 22.2	145.600 16.527	55.052 6.802
		266.5 18.8	272.3 18.5	281.9 21.8	290.3 20.7	297.5 21.8	311.3 23.5	332.3 27.1	363.2 28.0	411.9 29.0	145.417 16.323	54.678 6.122
UND 1000 mg/kg	11	259.3 17.9	268.0 18.0	275.4 21.0	280.7 22.1	286.2 22.1	300.5 25.0	325.1 25.7	359.0 27.2	410.1 32.3	150.818 18.713	58.162 6.017

a: (Body weight gain / body weight on day 0) x 100.

b: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram.

Table 14. Body weight changes during lactation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

Group	No. of animals	Day of lactation			Body weight gain	
		0	1	4	Day 0-4	% a
Control	10	b				
		322.0	319.6	323.0	1.000	0.490
		33.7	27.7	27.7	7.071	2.261
UND 100 mg/kg	10	320.3	315.5	324.7	4.400	1.436
		20.3	23.0	19.5	10.024	3.161
UND 300 mg/kg	10		(9)c	(9)	(9)	(9)
		315.4	323.0	329.0	9.889	3.169
		31.8	29.4	29.9	4.729	1.651
UND 1000 mg/kg	11			(10)	(10)	(10)
		314.2	316.0	324.1	13.700**	4.380**
		24.8	23.5	26.3	8.994	2.737

a: (Body weight gain / body weight on 0 day) x 100.

b: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram.

c: Values in parentheses are no. of animals examined.

\*\* : Differs from control, p<0.01.

Table 15. Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

Group	No. of animals	Day of administration					
		1	2	5	7	10	14
Control	12	a					
		16.8	13.9	15.5	14.5	15.6	15.6
UND 100 mg/kg	12	3.2	2.9	3.2	2.0	3.3	2.5
		15.0	14.6	13.7	13.8	14.3	14.0
UND 300 mg/kg	12	2.6	2.4	2.0	1.7	2.7	2.6
		15.8	15.3	14.1	14.6	15.5	14.4
UND 1000 mg/kg	12	3.6	2.1	2.0	2.5	2.8	3.0
		16.5	15.7	15.3	14.7	15.3	15.8
		3.6	2.6	3.1	3.2	3.5	3.3

a: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram/day.

Table 16. Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

Group	No. of animals	Day of gestation							
		1	3	5	7	10	14	17	20
Control	10	20.3 <sup>a</sup>	19.8	19.7	19.8	21.1	19.3	19.9	17.6
		2.4	1.8	2.3	2.4	3.0	2.0	3.3	3.1
UND 100 mg/kg	10	18.8	17.8	18.1	19.1	19.9	17.5	19.0	17.4
		3.0	1.9	3.0	2.8	2.2	2.1	2.8	3.4
UND 300 mg/kg	12	19.2	19.3	19.3	20.1	20.1	18.8	21.2	20.0
		2.7	4.0	3.7	3.0	4.4	4.4	4.4	2.9
UND 1000 mg/kg	11	19.9	20.4	20.4	19.9	21.9	23.5**	24.8**	22.2**
		4.1	4.8	4.2	5.4	4.4	4.0	2.9	3.0

a: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram.

\*\* : Differs from control, p<0.01.

Table 17. Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

Group	No. of animals	Day of Lactation	
		1	4
Control	10	a	
		12.9	25.4
UND 100 mg/kg	10	4.1	7.1
		9.6	27.1
UND 300 mg/kg	9	2.8	4.0
		17.4	29.4
UND 1000 mg/kg	11	6.6	4.5
		18.4**	(10)b 31.9*
		2.8	4.8

a: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram.

b: Values in parentheses are no. of animals examined.

\*: Differs from control,  $p < 0.05$ .

\*\* : Differs from control,  $p < 0.01$ .

Table 18. Absolute and relative organ weights of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

Group	No. of animals	Body weight g	Liver		Kidney				Thymus		Adrenal				Ovary			
			g	%	Right		Left		mg	10 <sup>-3</sup> %	Right		Left		Right		Left	
					g	%	g	%			mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %
Control	10	323.0 <sup>a</sup>	12.708	3.943	0.961	0.298	0.949	0.294	220.1	67.818	29.8	9.223	31.5	9.740	53.9	16.769	52.0	16.086
		27.7	1.237	0.330	0.123	0.033	0.122	0.031	49.8	13.105	4.2	1.085	4.6	1.115	9.5	3.191	8.3	2.142
UND 100 mg/kg	10	324.7	12.834	3.958	0.956	0.296	0.925	0.287	221.3	68.054	30.4	9.424	32.5	10.059	52.8	16.340	50.3	15.547
		19.5	0.891	0.256	0.071	0.029	0.054	0.026	68.4	20.297	4.6	1.632	3.7	1.403	8.7	3.044	9.3	2.965
UND 300 mg/kg	9	329.0	13.481	4.087	1.013	0.310	0.971	0.297	245.9	74.691	32.8	9.956	33.8	10.312	50.8	15.519	54.7	16.610
		29.9	2.128	0.364	0.087	0.024	0.090	0.026	96.9	27.746	4.6	0.964	3.9	1.326	6.6	2.365	7.1	1.473
UND 1000 mg/kg	10	324.1	15.086**	4.668**	1.007	0.309	0.981	0.304	196.0	60.532	36.7**	11.330**	39.1**	12.060**	54.1	16.639	52.2	16.152
		26.3	1.136	0.327	0.115	0.021	0.092	0.018	46.9	13.656	5.9	1.531	5.5	1.262	12.0	3.165	6.3	1.874

a: Values are means and S.D. thereunder.

\*\* : Differs from control, p<0.01.

Table 19. Gross findings of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

Item	Control	UND (mg/kg)		
		100	300	1000
No. of animals examined	a 12	a 12	12	b 12
Liver : Pale discoloration of all lobes	c 0	0	d 1	0
Spleen : Pale discoloration	0	0	d 1	0
Cerebrum : Partial defect of cortex of right hemisphere	0	0	0	d 1
Pituitary gland : Cyst	0	0	0	1
Thymus : Atrophy	0	0	d 1	0
Glandular stomach : Partial elevation of mucosa	0	0	0	1
Uterus (right and/or left sides) : Retention of blood in lumen	0	0	d 1	0
One retained placenta in left side	0	0	d 1	0

a: Includes two animals who had no evidence of pregnancy.

b: Includes one animal who had no evidence of pregnancy.

c: Values are no. of animals with findings.

d: Observed in animals whose all the litter died.

Table 20. Histopathological findings of female rats dosed orally with UND in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

Item	Grade	UND (mg/kg)			
		Control	100	300	1000
No. of animals examined		a 12	a 12		b 12
Organ : Findings	d				
Liver : Focal necrosis of hepatocytes	e +	0	0	0	1
Kidney : Increase in lipid droplets in tubular epithelium, mainly proximal tubules Pyelitis	+	0	0	f 1	0
	+	1	0	0	0
Spleen : Atrophy of lymph follicles Atrophy of red pulp	+	0	0	fg 2	0
	+	0	0	fg 2	0
Cerebrum : Hypoplasia of cortex	+	0	0	0	f 1
Pituitary gland : Ciliated epithelial cyst Retention of homogeneous plasma-like substance in Rathke's pouch	<+>	0	0	0	1
	+	1	1	1	0
Thymus : Atrophy	+	1	1	f 1	1
	+++	0	0	1	0
Adrenal : Increase in lipid mainly in zona fasciculata	+	0	0	f 1	f 1
Glandular stomach : Aberration of mucosal epithelium in submucosal tissue	<+>	0	0	0	1
Ovary : Lutein cyst	<+>	0	0	0	2

a: Includes two animals who had no evidence of pregnancy.

b: Includes one animal who had no evidence of pregnancy.

c: There were no abnormal findings in the heart, lung, cerebellum, thyroid, forestomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon or rectum, or uterus in one animal of control group, or uterus or placenta in one animal of 300 mg/kg group.

d: + = slight, +++ = severe change and <+> = detected.

e: Values are no. of animals with findings.

f: Observed in animals whose all the litter died. g: Observed in animals delivering no live pups.

Table 21. Influence of UND on reproductive ability of rats in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

Group	No. of pairs mated	Estrous cycle								No. of pairs with successful copulation	Days between the starting of mating and copulation	Copulation index % <sup>a</sup>	No. of pregnant animals	Fertility index % <sup>b</sup>
		Before administration			Administration period			Normal	Abnormal					
		Normal	Abnormal		Normal	Abnormal								
			Total	Continuous diestrus		Irregular	Total							
Control	12	12	0	- <sup>c</sup>	-	12	0	-	-	12	2.3±1.3 <sup>d</sup>	100.0	10	83.3
UND 100 mg/kg	12	12	0	-	-	12	0	-	-	12	2.7±1.0	100.0	10	83.3
UND 300 mg/kg	12	12	0	-	-	12	0	-	-	12	2.8±1.1	100.0	12	100.0
UND 1000 mg/kg	12	12	0	-	-	12	0	-	-	12	2.1±1.4	100.0	11	91.7

a: (No. of pairs with successful copulation / no. of pairs mated) x 100.

b: (No. of pregnant animals / no. of pairs with successful copulation) x 100.

c: - = blank value.

d: Values are means ± S.D.

Table 22. Influence of UND on delivery and maternal behavior in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR-9432)

Group		No. of pregnant females	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implan- tation index %	No. of pups born	Delivery index %	Live pups born				Dead pups born			Gestation Length day	Gestation index %	Nursing index %	
								No.	c Live birth index %	d Sex ratio	Male	Female	No.	Male				Female
Control	Total	10	180	163		155		151			66	85	4	1	3			
	Mean		18.0	16.3	90.420	15.5	95.341	15.1	97.680	0.824	6.6	8.5	0.4	0.1	0.3	22.0	100.0	100.0
	S.D.		1.8	2.2	7.918	2.0	5.172	1.7	4.082	0.388	2.3	1.4	0.7	0.3	0.7	0.0		
UND 100 mg/kg	Total	10	171	147		139		137			71	66	2	0	2			
	Mean		17.1	14.7	86.199	13.9	94.502	13.7	98.777	1.384	7.1	6.6	0.2	0.0	0.2	22.1	100.0	100.0
	S.D.		2.4	3.1	15.771	3.1	6.977	3.0	2.592	1.043	4.1	3.0	0.4	0.0	0.4	0.3		
UND 300 mg/kg	Total	12	210	176		146		121			(10) <sup>g</sup> 53	(10) <sup>g</sup> 68	25	9	15			
	Mean		17.5	14.7	84.370	12.2	82.252	10.1*	75.521	1.011	5.3	6.8	2.1	0.8	1.3	22.5	83.3	90.0
	S.D.		2.2	2.3	13.802	4.2	23.897	6.1	43.175	1.271	4.0	3.0	4.3	1.8	2.6	0.5		
UND 1000 mg/kg	Total	11	210	178		163		161			79	82	2	1	1			
	Mean		19.1	16.2	86.244	14.8	91.684	14.6	98.787	1.075	7.2	7.5	0.2	0.1	0.1	22.5	100.0	90.9
	S.D.		3.1	1.9	12.575	1.8	5.570	1.8	2.698	0.612	2.5	1.6	0.4	0.3	0.3	0.5		

a: (No. of implantation sites / no. of corpora lutea) x 100.

b: (No. of pups born / no. of implantation sites) x 100.

c: (No. of live pups born / no. of pups born) x 100.

d: No. of male pups / no. of female pups.

e: (No. of females with live pups delivered / no. of pregnant females) x 100.

f: (No. of females nursing live pups / no. of females with normal delivery) x 100.

g: Values in parentheses are no. of pregnant females examined.

\*: Differs from control, p<0.05.

Table 23. Gross findings of dead pups at birth in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of UND in rats (SR-9432)

Item	Male				Female			
	Control	UND (mg/kg)			Control	UND (mg/kg)		
		100	300	1000		100	300	1000
No. of dead animals examined <sup>a</sup>	1	0	10 <sup>b</sup>	1	3	2	15	1
Organ : Findings								
External : Trauma	0 <sup>c</sup>	- <sup>d</sup>	0	0	0	0	2	0

a: Excludes missing.

b: Includes one pup of unknown sex.

c: Values are no. of animals with findings.

d: - = blank value.

Table 24. Influence of UND on viability of pups in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test in rats (SR-9432)

Item	No. of Live pups born (on day 0)	Live pups on day 4			
		No.	Viability index <sup>a</sup> %	Male	Female
Control	151	139		60	79
	15.1	13.9	92.480	6.0	7.9
	1.7	1.7	9.719	2.0	2.2
UND 100 mg/kg	137	136		70	66
	13.7	13.6	99.412	7.0	6.6
	3.0	2.9	1.859	4.0	3.0
UND 300 mg/kg	121	119		53	66
	12.1	11.9	90.000	5.3	6.6
	4.3	4.8	31.623	4.0	3.4
UND 1000 mg/kg	161	140		69	71
	14.6	12.7	86.691	6.3	6.5
	1.8	4.5	28.919	3.1	2.5

a: (No. of live pups on day 4 / no. of live pups born) x 100.

Table 25. General appearance of pups in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of UND in rats (SR-9432)

Item	Male				Female			
	Control	UND (mg/kg)			Control	UND (mg/kg)		
		100	300	1000		100	300	1000
No. of animals examined	<sup>a</sup> 66	71	53	<sup>b</sup> 79	85	66	68	82
<sup>c</sup> Death	<sup>d</sup> 6	1	0	10	6	0	2	11

a: Values are no. of live animals at birth.

b: Includes one pup of unknown sex.

c: Includes missing.

d: Values are no. of animals with findings.

Table 26. Body weight changes of pups in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of UND in rats (SR-9432)

Group	No. of litters	Male					Female				
		Day of Lactation			Body weight gain		Day of Lactation			Body weight gain	
		0	1	4	Day 0-4	% a	0	1	4	Day 0-4	%
Control	10	b									
		6.18	6.66	9.78	3.600	58.713	5.77	6.23	9.11	3.340	58.403
		0.58	0.67	0.94	0.724	13.646	0.60	0.60	0.98	0.734	14.341
UND 100 mg/kg	10	6.52	6.94	10.30	3.780	57.357	6.15	6.61	9.81	3.660	58.733
		0.60	0.80	1.60	1.066	10.980	0.62	0.85	1.67	1.093	11.689
UND 300 mg/kg	10	(9)c	(9)	(9)	(9)	(9)		(9)	(9)	(9)	(9)
		6.86	7.43	10.98	4.122	59.618	6.40	6.93	10.28	3.856	59.283
		0.66	0.88	1.64	1.076	12.390	0.58	0.78	1.69	1.152	13.587
UND 1000 mg/kg	11			(10)	(10)	(10)			(10)	(10)	(10)
		6.55	6.81	9.26	2.700	41.417*	6.05	6.35	8.75	2.630	43.266*
		0.62	0.70	1.28	1.023	16.060	0.61	0.74	1.02	0.760	13.313

a: (Body weight gain / body weight on day 0) x 100.

b: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram.

c: Values in parentheses are no. of litters examined.

\*: Differs from control, p<0.05.

Table 27. Gross findings of pups which were dead after birth or killed on day 4 of lactation in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of UND in rats (SR-9432)

Item	Male				Female			
	Control	UND (mg/kg)			Control	UND (mg/kg)		
		100	300	1000		100	300	1000
Findings of dead pups after birth								
No. of animals examined <sup>a</sup>	4	1	0	7 <sup>b</sup>	5	0	2	6
Organ : Findings								
Kidney (right and left) : Dilatation of renal pelvis	0 <sup>c</sup>	0	- <sup>d</sup>	1	0	-	0	1
External : Trauma	1	0	-	0	0	-	0	0
Findings of pups killed on day 4 of lactation								
No. of animals examined	60	70	53	69	79	66	66	71
Organ : Findings								
Kidney (left) : Hypoplasia	0	0	0	0	0	1	0	0
Dilatation of renal pelvis	0	0	0	0	0	0	0	1
Cerebrum : Dilatation of ventricle	0	0	0	1	0	0	0	0

a: Excludes missing.

b: Includes one pup of unknown sex.

c: Values are no. of animals with findings.

d: - = blank value.