窒化ケイ素のラットにおける簡易生殖毒性試験

-最終報告書-

2002年6月14日

試験委託者 : 厚生労働省医薬局審査管理課化学物質安全対策室

東京都千代田区霞ヶ関 1-2-2 (〒100-8916)

試験施設:株式会社パナファーム・ラボラトリーズ 安全性研究所

熊本県宇土市栗崎町 1285 番地 (〒869-0425)

目 次

頁

約	••••••••••••••••••••••••	1
言		2
材料。	および方法 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	2
戈績		6
察		9
文献	***************************************	10
	Mean body weight changes of male rats treated orally with silicone nitride in the preliminar	y
	reproduction toxicity screening test	11
	Mean body weight changes of female rats treated orally with silicone nitride in the prelimination	ary
	reproduction toxicity screening test	12
	Mean food consumption of male rats treated orally with silicone nitride in the preliminary	
	reproduction toxicity screening test	13
	Mean food consumption of female rats treated orally with silicone nitride in the preliminary	
	reproduction toxicity screening test	14
	言料 績 察 献	对料および方法 交績 察 文献 Mean body weight changes of male rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test Mean body weight changes of female rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test Mean food consumption of male rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test Mean food consumption of female rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test Mean food consumption of female rats treated orally with silicone nitride in the preliminary

lable 1	Clinical signs of male rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduct	ion
	toxicity screening test	15
Table 2	Clinical signs of female rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reprodu	ction
	toxicity screening test	19
Table 3	Body weights of male rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduct	ion
	toxicity screening test	26
Table 4	Body weights of female rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reprodu	ction
	toxicity screening test	27
Table 5	Food consumption of male rats treated orally with silicone nitride in the preliminary	
	reproduction toxicity screening test	28
Table 6	Food consumption of female rats treated orally with silicone nitride in the preliminary	
	reproduction toxicity screening test	29
Table 7	Necropsy findings of male rats treated orally with silicone nitride in the preliminary	
	reproduction toxicity screening test	30
Table 8	Necropsy findings of female rats treated orally with silicone nitride in the preliminary	
	reproduction toxicity screening test	31
Table 9	Absolute and relative organ weights of male rats treated orally with silicone nitride in the	
	preliminary reproduction toxicity screening test · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	32
Table 10	Absolute and relative organ weights of female rats treated orally with silicone nitride in the	ie
	preliminary reproduction toxicity screening test · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	33
Table 11	Histopathological findings of male rats treated orally with silicone nitride in the prelimina	ıry
	reproduction toxicity screening test	34
Table 12	Histopathological findings of female rats treated orally with silicone nitride in the prelimi	nary
	reproduction toxicity screening test	35
Table 13	Reproductive performance of rats treated orally with silicone nitride in the preliminary	
	reproduction toxicity screening test	36
Table 14	Terminal delivery of Fo dams treated orally with silicone nitride in the preliminary	
	reproduction toxicity screening test	37

要約

OECD 既存化学物質安全性点検に係わる毒性調査の一環として,窒化ケイ素の 0(媒体対照), 100, 300 および 1000 mg/kg/day を Crj:CD(SD 系)IGS ラットの雌雄(各 12 匹/群)に交配前 14 日間, 雄ではその後交配期間を含む 35 日間, 雌では交配期間,妊娠期間および哺育 3 日まで通して経口投与し、親動物に対する反復投与毒性および生殖能力について検討した.

1. 反復投与毒性

各群の雌雄とも死亡の発生はなく、一般状態、体重および摂餌量にも被験物質投与の影響は 認められなかった.

病理学検査においても剖検、器官重量および病理組織学検査で、被験物質投与の影響は認められなかった.

以上のように、被験物質投与による影響はいずれの群においても認められないことから、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 1000 mg/kg/day 以上と推察された.

2. 生殖発生毒性

親動物の生殖機能に関しては、性周期、黄体数、着床痕数、交尾率、受胎率および交尾所要 日数に被験物質投与の影響は認められなかった。分娩および哺育期検査では、妊娠期間、出産 率、出産児数、出生率、新生児数、死産率、性比、哺育 0 および 4 日の新生児体重ならびに 4 日の生存率に被験物質投与の影響はみられず、新生児の外表検査においても、異常は認められ なかった。

以上のように、親動物の生殖能力および次世代児の発生・発育に及ぼす影響はいずれの群においても認められなかったことから、本試験条件下における生殖発生毒性に関する無影響量は親動物および児動物ともに 1000 mg/kg/day 以上と推察された.

緒言

窒化ケイ素の安全性に関する毒性試験の一環として、本被験物質をラットの交配前 14 日間、雄ではその後交配期間を含む 35 日間、雌では交配期間、妊娠期間および哺育 3 日まで通して経口投与し、親動物に対する反復投与毒性および生殖発生毒性に及ぼす影響について検討した。

試験材料および方法

1. 被験物質

より提供された窒化ケイ素 (Lot No. 純度:97 wt%)を試験に使用した.本被験物質は灰白色系粉末である(添付資料 1). 試験期間中の被験物質の安定性については,本試験の投与期間終了後に上記の提供先にて分析を行った結果,投与期間中安定であったことが確認された(添付資料 2). 媒体にはカルボキシメチルセルロース・ナトリウム(CMC-Na) (Lot No. M1H1784,ナカライテスク株式会社)の 0.5 %水溶液を使用した. なお,被験物質および媒体原末は室温で被験物質室の保管庫に保存し,被験物質については密閉可能な容器に乾燥剤を入れ保存した.

2. 使用動物および飼育条件

8 週齢の Crj:CD(SD)IGS ラット (日本チャールス・リバー株式会社)を雌雄各 55 匹購入し,13 日間の検疫・馴化を行った.この期間中に一般状態の観察および体重測定を行い,異常がないことを確認したのち,雌雄各 48 匹を選抜し,10 週齢で試験に使用した.なお,投与開始時の体重は雄で 346.1~412.1 g,雌で 222.7~272.1 g であった.動物は温度 24±2 °C(許容範囲 21~27°C),湿度 55±10 %(許容範囲 35~75 %),照明 12 時間(午前 7 時~午後 7 時)および換気回数 13~15回/時に設定したバリアーシステム C 区域(飼育室 86 番)で飼育した.検疫・馴化期間中は 2~3匹,群分け後は個別(ただし,交配期間中は雌雄各 1 匹)にステンレススチール製ケージ(W260×H200×D380 mm,東洋理工株式会社)に収容した.また,交尾が確認された雌動物については、床敷(ホワイトフレーク、日本チャールス・リバー株式会社)を入れたポリカーボネイト製ケージ(W265×H185×D425 mm)に個別に収容した.なお、試験期間中の温度の実測値は最高 25°C、最

低 22 °C, 湿度の実測値は最高 60 %, 最低 48 %であった. 飼料は高圧蒸気滅菌処理した固型飼料(CRF-1, オリエンタル酵母工業株式会社)を,飲水は次亜塩素酸ナトリウムを添加(約 2 ppm) した井戸水を給水瓶または自動給水装置によりそれぞれ自由に摂取させた. 飼料については財団法人日本食品分析センターにて,また飲水については株式会社鶴城 南九科研センターにて分析を行い,いずれも許容基準に適合していることを確認した. なお,飼育器材は高圧蒸気滅菌したものを使用し,ケージ架台およびポリカーボネイト製ケージ用蓋は 4 週間に 1 回以上,ステンレススチール製ケージおよび給水瓶は 2 週間に 1 回以上,ポリカーボネイト製ケージは週1 回以上,受皿は週 2 回以上の頻度で交換した. 飼育室は毎日清掃し,消毒薬を浸したモップで清拭した.

3. 試験群構成, 投与量設定の根拠および群分け 試験群構成を下表に示した.

試験群	投与量 (mg/kg)	濃度 (w/v%)	投与容 量 (mL/kg)	性別	使用動物数	動物番号
+4 077 11V	0	0	ٔ ج	♂	12	501~512
対照群	0	0	5	우	12	551~562
 広田邑琳	100	2	_	o ⁷	12	513~524
低用量群	100	2	5	우	12	563~574
中四目形	200	_	_	δ	12	525~536
中用量群	300	6	5	우	12	575~586
李四目型	1000	20	_	δ	12	537~548
高用量群	1000	20	5	우	12	587~598

投与量は、(株)日本バイオリサーチセンターで実施された雄ラットを用いた 2 週間経口投与による予備試験[投与量:0,125,250,500 および 1000 mg/kg]の結果から設定した。すなわち、当該試験では 1000 mg/kg を投与しても一般状態、体重、摂餌量および剖検所見に異常は認められなかった。したがって、本試験では、1000 mg/kg を高用量とし、以下公比約 3 をもって 300 および 100 mg/kg を設定した。また、媒体のみを投与する対照群を設けた。

群分けは、投与開始前日に、その日の体重を基に層別連続無作為化法で行った。なお、試験には、平均体重の 20 %以内の動物を使用した。また、雌については検疫・馴化期間に性周期検査を行い、発情期が 4 日周期で正常に回帰している動物を使用した。なお、群分け後の残余の

雌雄各7例については、試験から除外した.

4. 投与経路および投与方法

投与経路は、OECD 試験法ガイドラインに準じ、また予想されるヒトへの曝露経路の一つである経口投与とした。雄は交配前 14 日間およびその後 35 日間の合計 49 日間、雌は交配前 14 日間, 交配期間(交尾成立までの最長 14 日間)、妊娠期間および哺育 3 日までの期間、それぞれ1日1回連日投与した。なお、投与開始日を投与1日とした。投与容量は5 mL/kg とし、対照群には同容量の 0.5 %CMC-Na 溶液を投与した。雄ならびに交配前および交配期間中の雌の投与液量は最新体重を基に、交尾成立後の雌の投与液量は妊娠 0 日の体重を基にそれぞれ算出した。

5. 被験物質および対照物質の調製法および調製頻度

被験物質の必要量を秤り取り, 0.5 % CMC-Na 溶液に懸濁して 20 w/v%懸濁液を調製した. 2 および 6 w/v%懸濁液は 0.5 % CMC-Na 溶液で段階希釈して調製した. 用時調製とした. 本被験物質の安定性については 2~20 %の範囲において室温, 遮光の条件下で 6 時間の安定であることが確認されている(日本バイオリサーチ株式会社, 試験番号:093220). また, 初回に調製した各濃度の投与液について均一性および濃度測定を行い, 設定濃度の許容範囲 (±10 %以内)にあることを確認した (添付資料 3).

6. 観察,検査および測定の頻度ならびに方法

1) 一般状態観察ならびに体重および摂餌量測定

雌雄とも、全例について一般状態の観察および生死の確認を毎日投与前および投与後の 2 回行った.

体重については、雄では投与期間を通して週 2 回測定した、雌では、交配前の投与期間および交配期間中は週 2 回、妊娠期間中は妊娠 0、7、14 および 21 日、哺育期間中は哺育 0 (分娩日)および 4 日に測定した。

摂餌量については、雄では交配期間を除く投与期間中に週 2 回測定した、雌では、交配前の投与期間中は週 2 回、妊娠期間中は妊娠 1, 7, 14 および 21 日、哺育期間中は哺育 1 および 4 日に測定した。午前中に飼料を入れた給餌器を秤量してケージにセットし、翌日の午前中に給餌器をケージから取り出し、残量を秤量した。この差し引きを 1 日当たりの摂餌量と

した、なお、摂餌量の表示日は、残量の測定日とした。

2) 剖検および器官重量の測定

雌雄ともエーテル麻酔下で外側腸骨動脈切断により放血致死させた後、解剖して諸器官および組織の肉眼的観察を行った。更に、雌については、黄体数および着床痕数を調べ、着床率 [(着床数/黄体数)×100] を算出した。剖検後、雄は精巣および精巣上体、雌は卵巣について重量を測定するとともに、剖検日の体重を基に体重比器官重量(相対重量)を算出した。

3) 病理組織学検査

精巣、精巣上体、卵巣および肉眼的異常器官・組織を10%中性緩衝ホルマリン溶液(ただし、精巣及び精巣上体はブアン液で前固定)で固定して保存した。対照群および高用量群の精巣、精巣上体、卵巣および肉眼的異常部位についてはパラフィン切片としたのち、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して鏡検した。

4) 性周期検査および生殖能力検査

雌について,投与開始日(投与1日)から15日間,毎日午前の一定時間に膣垢を採取し,性 周期検査を行った.性周期検査では,発情期から次の発情期までの間の日数を発情周期日数 とし,平均発情周期を算出した.

交配は投与 15 日の午後 4 時頃から、雌雄(12 週齢) 1 対 1 で一晩同居させる方法で行い、翌朝膣垢中の精子または膣栓の存在により交尾を確認し、その日を妊娠 0 日とした。また、交配は同一群内で行い、交配期間は最長 2 週間とした。交配期間終了後、交尾所要日数、交尾率 [(交尾動物数/同居動物数)×100] および受胎率 [(妊娠動物数/交尾動物数)×100] を算出した。

5) 分娩および哺育期(哺育4日まで)検査ならびに新生児検査

交尾が確認された雌については全例を自然分娩させ、分娩徴候を含めた分娩状態ならびに 授乳および営巣などの哺育状態を観察するとともに、妊娠期間および出産率 [(生児出産雌数/ 妊娠雌数)×100] を算出した. なお、分娩の確認は午前中に限定し、午後 12 時を過ぎて分娩 した個体は、翌日に分娩をしたものとみなした. 出産児については、分娩時に出産児数、新 生児数、死産児数、新生児の性別および外表異常を検査した。新生児については、出生日および哺育 4 日に体重を個体ごとに測定するとともに出生率[(新生児数/着床痕数)×100]、死産率[(死産児数/出産児数)×100]および新生児の 4 日の生存率 [(哺育 4 日の生児数/出生児数)×100]を算出した。哺育 4 日に新生児の全例をエーテル麻酔下で放血致死させ、器官・組織の肉眼的観察を行った。また、出産児(死産児及び死亡児を含む)については、剖検後一腹単位で純エタノールに固定保存した。

7. 統計解析

体重、摂餌量、交尾所要日数、性周期検査値(発情周期)、器官重量、体重比器官重量、妊娠期間、黄体数、着床痕数、総出産児数、新生児数および新生児体重については、各群ごとに平均値と標準偏差を求め、対照群と被験物質投与群間で分散の均一性を Bartlett 法により検定した.分散が均一な場合は、Dunnett の多重比較検定を用いて対照群との比較を行い、分散が均一でない場合は、Steel の多重比較検定を用いて対照群との比較を行った。いずれの場合も有意水準を1および5%とし、両側検定とした。また、交尾率、受胎率、出産率および新生児の性比についてはx²検定により、着床率、死産率、出生率および新生児の4日の生存率についてはWilcoxonの順位和検定により、病理組織学検査については Mann-Whitney の U 検定により対照群と各投与群間の比較を行った。いずれの場合も有意水準を5%とした。なお、新生児に関する測定値については一腹単位で処理した。

試験成績

1 反復投与毒性

1) 一般状態

一般状態所見を Table 1,2 および Appendix 1,2 に示した.

各群の雌雄とも死亡の発生はなかった. 一般状態では、1000 mg/kg 群の雌 1 例で妊娠 18 日から剖検日まで胸部に皮下の腫瘤が認められた. また、300 mg/kg 群の雄 1 例で投与 15 日から剖検日まで胸部に脱毛がみられたが、1000 mg/kg 群では同様の所見はみられていないことから、被験物質投与と関連のない偶発的変化と考えられた.

2) 体重

体重推移を Fig. 1,2, Table 3,4 および Appendix 3,4 に示した. 雌雄とも、被験物質投与群と対照群の間に有意な差は認められなかった.

3) 摂餌量

摂餌量を Fig. 3,4, Table 5,6 および Appendix 5,6 に示した.

雄では、被験物質投与群と対照群の間に有意な差は認められなかった。

雌では、1000 mg/kg 群で投与2日に対照群と比較して有意な低値が認められた.

4) 剖検

剖検の結果を Table 7,8 および Appendix 7,8 に示した.

雄では、100 および 1000 mg/kg 群の各 1 例で精巣上体の黄白色結節がみられ、300 mg/kg 群の 1 例で胸部皮膚の脱毛(一般状態でみられた胸部の脱毛)が認められた。

雌では、1000 mg/kg 群の 1 例で胸部皮下の灰白色腫瘤(一般状態でみられた皮下の腫瘤)が認められた。

5) 器官重量

器官重量の結果を Table 9, 10 および Appendix 9, 10 に示した.

雌雄とも、被験物質投与群と対照群の間に有意な差は認められなかった.

6) 病理組織学的検査

雄の検査結果を Table 11 および Appendix 11, 雌の検査結果を Table 12 および Appendix 12 に示した.

100 及び 1000 mg/kg 群の各雄 1 例に精巣上体の精子肉芽腫が, 1000 mg/kg 群の雌 1 例に乳腺腺癌が認められた. なお, 肉眼的に脱毛がみられた 300 mg/kg 群の雄 1 例では, 当該部に変化は認められなかった.

2 生殖発生毒性

1) 性周期検査および生殖能力検査

性周期検査および生殖能力検査の成績を Table 13 および Appendix 13, 14 に示した.

性周期検査では、被験物質投与群と対照群の間で発情周期に有意な差は認められなかった. 生殖能力検査では 1000 mg/kg 群の 1 組を除いてすべてに交尾がみられ、全例で妊娠が認め

生殖能力検査では 1000 mg/kg 群の 1 組を除いてすべてに交尾がみられ、全例で妊娠が認められた. したがって、交尾率は対照群、100、300 および 1000 mg/kg 群でそれぞれ 100、100、100 及び 91.67 %、受胎率はいずれの群においても 100 %であり、対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。また、交尾所要日数においても、対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。なお、1000 mg/kg 群の未交尾例では、雌雄とも生殖器の剖検および病理組織学検査において変化はみられず、受胎能の欠如を示唆する所見は認められなかった。

2) 分娩および哺育期(哺育4日まで)検査ならびに新生児検査

分娩および哺育期検査の成績を Table 14 および Appendix 15 に示した.

分娩時の検査では、100 mg/kg 群で対照群と比較して妊娠期間の有意な短縮がみられたが. 黄体数、着床痕数、着床率、出産児数、出生率、新生児数、雌雄新生児体重、死産率、出産率および新生児の性比には対照群と被験物質投与群との間で有意な差は認められなかった。 新生児の外表検査においても、各群とも異常は認められなかった。

哺育期の検査では、新生児の哺育 4 日の生存率および体重で対照群と被験物質投与群の間 に有意な差は認められなかった。

考察

窒化ケイ素の安全性に関する毒性試験の一環として、交配前 14 日間、雄ではその後交配期間を含む 35 日間、雌では交配期間、妊娠期間および哺育 3 日まで通して経口投与し、親動物に対する反復投与毒性および生殖発生毒性について検討した。

1 反復投与毒性試験

各群の雌雄とも死亡の発生は認められなかった. 一般状態では 1000 mg/kg 群の雌 1 例で胸部の皮下の腫瘤 (剖検では皮下の灰白色腫瘤)がみられ、組織学的検査において乳腺腺癌と診断された. この変化については、1 例のみの変化であること、また、同じ SD 系ラットの同週齢の雌での自然発生の報告があることから ¹⁾、被験物質投与と関連のない偶発的変化と考えられた.

体重では、投与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. 摂餌量では、1000 mg/kg 群の雌で投与 2 日に対照群と比較して有意な低値がみられたが、一過性の変化であり、体重に変動はみられていないことから、被験物質投与と関連のない偶発的変化と考えられた。

病理学的検査では、上述した胸部皮下の灰白色腫瘤のほか、100 および 1000 mg/kg 群の雄各 1 例で精巣上体の黄白色結節がみられ、病理組織学検査では精巣上体の精子肉芽腫が認められた。この変化については、発現頻度が低いことや当研究所の同系統のラットでは自然発生的に みられる変化であることから、被験物質投与との関連のない変化と考えられた.

以上のように、いずれの被験物質投与群においても被験物質の反復投与による影響は認められないことから、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 1000 mg/kg/day 以上と推察された.

2 生殖発生毒性

親動物の生殖機能に関しては、発情周期、交尾所要日数、黄体数、交尾率、着床痕数および 受胎率に被験物質投与の影響は認められなかった.

分娩時の観察では、妊娠期間、出産率、出産児数、出生率、新生児数、雌雄出生児体重、死産率および新生児の性比に被験物質投与の影響はみられず、外表異常の発現も認められなかった、哺育期の観察では、出生児の生後 4 日の生存率および体重に被験物質投与の影響は認めら

れなかった.

以上のように、親動物の生殖能力および次世代児の発生・発育に及ぼす被験物質投与の影響はいずれの群においても認められなかったことから、本試験条件下における生殖発生毒性に関する無影響量は、親動物および児動物ともに 1000 mg/kg/day 以上と推察された.

参考文献

1) 釜田 悟ら, 化学物質毒性試験報告, 2, 157(1995).

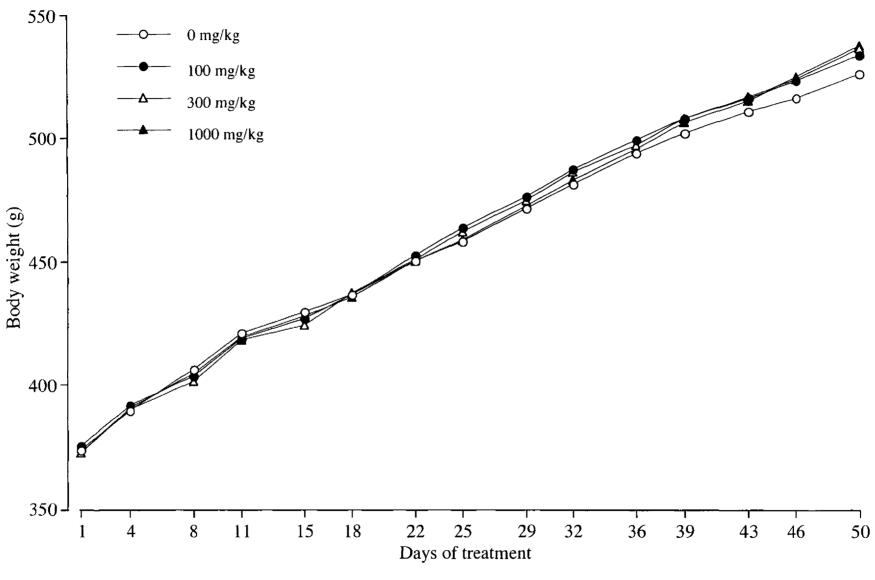


Fig. 1 Mean body weight changes of male rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test

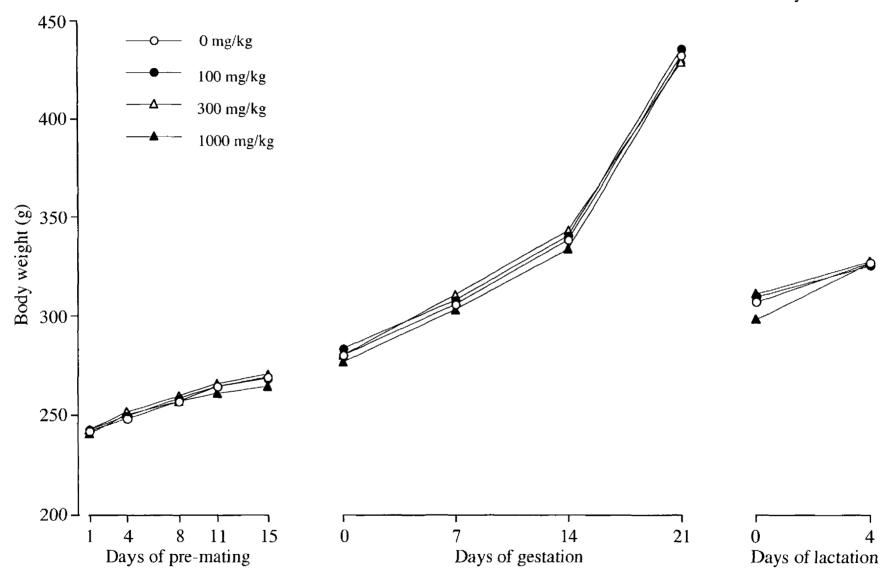


Fig. 2 Mean body weight changes of female rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test

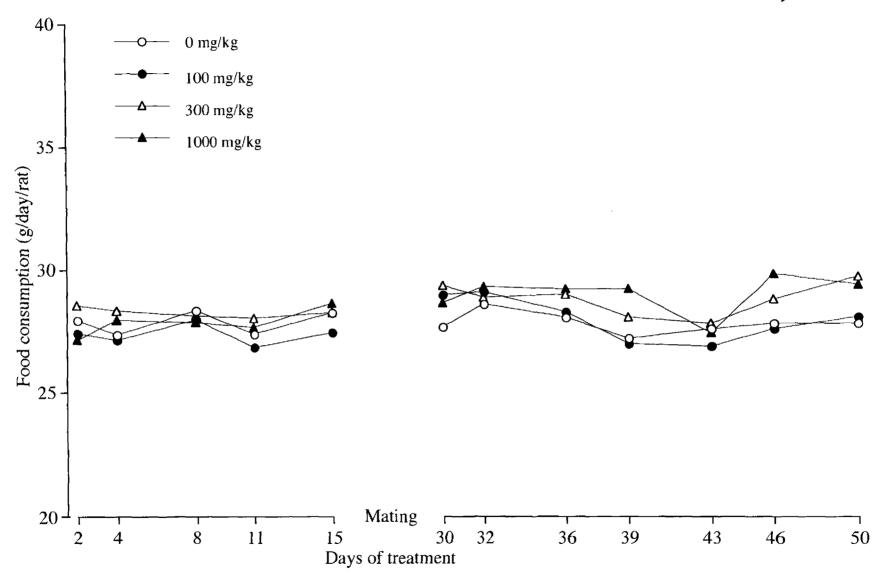


Fig. 3 Mean food consumption of male rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test

Fig. 4 Mean food consumption of female rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test

Ŧ

Table 1 Clinical signs of male rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group	Oliminal aimm						Days	of trea	tment							
and dose	Clinical sign	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
0 mg/kg	Number of examined No abnormality	12 12														
100 mg/kg	Number of examined No abnormality	12 12	12	12 12	12 12											
300 mg/kg	Number of examined No abnormality Loss of hair	12 12 0														
1000 mg/kg	Number of examined No abnormality	12 12	12	1 2 1 2	12	12 12	12	12 12								

Study No. 40103

Table 1 - continued Clinical signs of male rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group	Oliminah minu						Days	of trea	atment			- -					
and dose	Clinical sign	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	
0 mg/kg	Number of examined No abnormality	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12	12	12 12	12 12	1 2 1 2	12 12	12	
100 mg/kg	Number of examined 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	
300 mg/kg	Number of examined No abnormality Loss of hair	12 11 1	12 11 1	12 11	12 11 1	12 11	12 11	12 11	12 11 1	12 11 1	12 11 1	12 11	12 11 1	12 11 1	12 11	12 11 1	
1000 mg/kg	Number of examined No abnormality	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	1 2 1 2	12 12	12 12	12	12	12	12	1 2 1 2	12 12	

Study No. 40103

Table 1 - continued Clinical signs of male rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group							Days	of trea	tment							
and dose	Clinical sign	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44
0 mg/kg	Number of examined	1 2	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	1 2
	No abnormality	1 2	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	1 2
100 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	1 2	12	1 2
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	1 2	12	1 2
300 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	1 2
	No abnormality	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	1 1
	Loss of hair	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1000 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	1 2	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	1 2	12	12

Study No. 40103

Table 1 - continued Clinical signs of male rats treated orally with silicone mitride in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group	art to the first			Days o	f treat	ment		
and dose	Clinical sign	45	46	47	48	49	50	
0 mg/kg	Number of examined No abnormality	1 2 1 2	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	
100 mg/kg	Number of examined No abnormality	1 2 1 2	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	
300 mg/kg	Number of examined No abnormality Loss of hair	12 11 1	12 11 1	12 11 1	12 11 1	12 11 1	12 11 1	
1000 mg/kg	Number of examined No abnormality	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	12 12	1 2 1 2	12 12	

Table 2 Clinical signs of female rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group							D	ays of t	reatment						
and dose	Clinical sign	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
0 mg/kg	Number of examined No abnormality	1 2 1 2	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
100 mg/kg	Number of examined No abnormality	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	12										
300 mg/kg	Number of examined No abnormality	1 2 1 2	12 12	12	12	12 12	12 12	12 12	12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12
1000 mg/kg	Number of examined No abnormality	12 12	12 12	12	12 12	12									

Study No. 40103 Clinical signs of female rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose 0 mg/kg							D	ays of t	reatment							
	Clinical sign	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
0 mg/kg	Number of examined No abnormality	12	1 2 1 2	7 7	7 7	3	ł l	l l	1	1	0	0	0	0	0	0
100 mg/kg	Number of examined No abnormality	12	12 12	9	8	7	1	l i	1	1	l 1	1 1	1	1	i I	1 1
300 mg/kg	Number of examined No abnormality	12 12	12 12	11	8	4 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1000 mg/kg	Number of examined No abnormality	12 12	12 12	12 12	11	5 5	1 1	1	1	1 1	1	1	1 1	1 1	l l	1 1

Table 2 - continued

Study No. 40103
Table 2 - continued Clinical signs of female rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test

	Olimiaal airm						D	ays of t	reatment							
	Clinical sign	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44
0 mg/kg	Number of examined No abnormality	0	0	0	0	0 0	0	0	0 0	0	0	0	0	0	0	0
100 mg/kg	Number of examined No abnormality	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
300 mg/kg	Number of examined No abnormality	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1000 mg/kg	Number of examined No abnormality	1	1	1 1	1 1	1	1 1	1 1	1 1	1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1

Study No. 40103 Clinical signs of female rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group	Chinia hainn		D	ays of t	reatment		
and dose	Clinical sign	45	46	47	48	49	50
0 mg/kg	Number of examined No abnormality	0 0	0	0	0	0	0
100 mg/kg	Number of examined No abnormality	0 0	0	0 0	0 0	0	0
300 mg/kg	Number of examined No abnormality	0	0	0	0	0	0 0
1000 mg/kg	Number of examined No abnormality	1 1	1	1 1	1	1	l l

Table 2 - continued

Study No. 40103

Table 2 - continued Clinical signs of female rats treated orally with silicone mitride in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group	01.							Days	of gesta	ation					
and dose	Clinical sign	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
O mg/kg	Number of examined No abnormality	12 12													
100 mg/kg	Number of examined No abnormality	12 12	12	12 12	12										
300 mg/kg	Number of examined No abnormality	12 12	12	12 12	12	12									
1000 mg/kg	Number of examined No abnormality Integumentary mass	11 11 0													

Study No. 40103
Table 2 - continued Clinical signs of female rats treated orally with silicone mitride in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group					D	ays of g	estation					
and dose	Clinical sign	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
0 mg/kg	Number of examined No abnormality	12 12	12	12 12	12 12	12 12	12	12	12 12	12 12	5 5	
100 mg/kg	Number of examined No abnormality	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12	12 12	12 12	12 12	0	
300 mg/kg	Number of examined No abnormality	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	6 6	
1000 mg/kg	Number of examined No abnormality Integumentary mass	11 11 0	11 11 0	11 11 0	1 1 1 1 0	11 10 1	1 I 1 0 1	11 10 1	11 10 1	11 10 1	3 3 0	

Study No. 40103

Table 2 - continued Clinical signs of female rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group			Days	of lacta	tion	
and dose	Clinical sign	0	1	2	3	4
0 mg/kg	Number of examined No abnormality	12 12	12	1 2 1 2	12 12	12
100 mg/kg	Number of examined No abnormality	12 12	12	12	12	12 12
300 mg/kg	Number of examined No abnormality	12 12	12	12	12	12
1000 mg/kg	Number of examined No abnormality Integumentary mass	11 10 1	11 10 1	11 10 1	11 10 1	11 10 1

Table 3

Body weights of male rats treated orally with slicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose		0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	
Days of treatment	1 4 8 11 15 18 22	373.6 ± 15.2 (12) 389.4 ± 16.9 (12) 406.0 ± 19.8 (12) 420.8 ± 21.8 (12) 429.5 ± 24.5 (12) 436.3 ± 25.7 (12) 449.9 ± 23.6 (12)	Body w 375. 4 ± 17. 6 (12) 391. 6 ± 19. 0 (12) 403. 7 ± 21. 0 (12) 418. 8 ± 22. 0 (12) 426. 9 ± 24. 2 (12) 436. 3 ± 23. 6 (12) 452. 4 ± 26. 9 (12)	eight (g) 372.6 ± 16.3 (12) 390.0 ± 19.5 (12) 401.4 ± 23.5 (12) 418.1 ± 23.6 (12) 424.0 ± 27.1 (12) 437.0 ± 27.0 (12) 450.7 ± 28.3 (12)	372.6 ± 15.7 (12) 390.6 ± 19.0 (12) 404.4 ± 22.8 (12) 419.1 ± 24.6 (12) 428.0 ± 28.3 (12) 435.6 ± 27.3 (12) 450.1 ± 29.9 (12)	
	25 29 32 36 39 43 46 50	$457. 8 \pm 25. 6$ (12) $470. 7 \pm 27. 1$ (12) $480. 8 \pm 27. 6$ (12) $492. 8 \pm 29. 1$ (12) $501. 0 \pm 30. 5$ (12) $509. 7 \pm 31. 4$ (12) $515. 1 \pm 31. 6$ (12) $525. 1 \pm 33. 0$ (12)	463. 0 ± 28. 4 (12) 475. 5 ± 32. 8 (12) 486. 3 ± 36. 2 (12) 498. 6 ± 38. 6 (12) 507. 1 ± 42. 0 (12) 515. 3 ± 41. 3 (12) 522. 4 ± 42. 2 (12) 532. 4 ± 45. 5 (12)	$461. \ 3 \pm \ 30. \ 6 \ (12)$ $474. \ 2 \pm \ 32. \ 9 \ (12)$ $485. \ 2 \pm \ 35. \ 7 \ (12)$ $496. \ 1 \pm \ 34. \ 7 \ (12)$ $507. \ 1 \pm \ 37. \ 5 \ (12)$ $515. \ 9 \pm \ 37. \ 5 \ (12)$ $523. \ 0 \pm \ 37. \ 8 \ (12)$ $535. \ 3 \pm \ 39. \ 0 \ (12)$	458. 3 ± 31. 0 (12) 472. 0 ± 31. 3 (12) 481. 9 ± 33. 4 (12) 494. 4 ± 34. 8 (12) 505. 4 ± 37. 5 (12) 514. 2 ± 37. 4 (12) 523. 9 ± 38. 5 (12) 536. 4 ± 41. 6 (12)	

Not significantly different from control. Values are mean \pm S. D. and the values in parentheses represent the number of animals.

Table 4 Body weights of female rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose		0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	
			Body we	eight (g)		
Days of treatment	1	241.8± 13.4 (12)	242.3 ± 14.9 (12)	242.5 ± 15.8 (12)	$240.5 \pm 13.5 (12)$	
	4	$247.6 \pm 16.7 $ (12)	$249.4 \pm 17.1 (12)$	$251.\ 2\pm\ 17.\ 3$ (12)	$249.9 \pm 14.5 (12)$	
	8	$256.6 \pm 20.7 $ (12)	257.9 ± 21.0 (12)	259.3 ± 18.9 (12)	$256.7 \pm 16.2 $ (12)	
	11	$264.2 \pm 22.4 $ (12)	$264.1 \pm 24.8 $ (12)	$265.6 \pm 22.1 $ (12)	$260.6 \pm 16.8 (12)$	
	15	268.8 ± 24.9 (12)	267.9 ± 27.4 (12)	269.9 ± 23.0 (12)	264.3 ± 15.5 (12)	
Days of gestation	0	279. 7± 26. 4 (12)	282.9 ± 30.5 (12)	279. 8 ± 22. 3 (12)	276.3 ± 22.3 (11)	
,	7	$305, 3 \pm 25, 0$ (12)	$307.7 \pm 27.6 $ (12)	$310.1 \pm 27.0 $ (12)	303.1 ± 17.0 (11)	
	14	$338.2 \pm 24.4 $ (12)	339.8 ± 36.5 (12)	$342.6 \pm 29.9 $ (12)	333.5 ± 15.3 (11)	
	21	$431.2 \pm 31.2 $ (12)	434.4 ± 45.4 (12)	427.9 ± 40.7 (12)	428.9 ± 15.0 (11)	
Days of lactation	0	306.6 ± 34.7 (12)	$309.\ 3\pm\ 38.\ 2\ (12)$	311.1 ± 31.0 (12)	298. 1 ± 14. 2 (11)	
•	4	$326.7 \pm 31.7 $ (12)	325.4 ± 35.4 (12)	$327.2 \pm 26.4 (12)$	326.3 ± 14.6 (11)	

Not significantly different from control.

Values are mean \pm S. D. and the values in parentheses represent the number of animals. One animal (1000 mg/kg) did not copulated.

Table 5 Food consumption of male rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose		0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	
			Food consumption	on (g/day/rat)		
Days of treatment	2	27.9 ± 2.5 (12)	27.4 ± 3.3 (12)	28.5 ± 2.2 (12)	27.1 ± 4.3 (12)	
•	4	27. 3 ± 1.8 (12)	27.1 ± 3.5 (12)	28.3 ± 2.7 (12)	27.9 ± 3.4 (12)	
	8	28.3 ± 2.2 (12)	27.9 ± 3.3 (12)	28. 1 ± 2.9 (12)	27.8 ± 3.5 (12)	
	11	27.3 ± 2.7 (12)	26.8 ± 4.1 (12)	28.0 ± 2.7 (12)	27.6 ± 2.4 (12)	
	15	28.2 ± 2.7 (12)	$27.4 \pm 3.8 $ (12)	28.2 ± 3.4 (12)	28.6 ± 3.4 (12)	
	30	27.6 ± 3.7 (12)	28.9 ± 4.3 (12)	29.3 ± 2.8 (12)	$28.6 \pm 2.2 (12)$	
	32	28.5 ± 2.1 (12)	29.0 ± 5.9 (12)	28.8 ± 3.1 (12)	29.2 ± 2.5 (12)	
	36	28.0 ± 3.4 (12)	28.2 ± 4.0 (12)	28.9 ± 2.3 (12)	29.1 ± 2.7 (12)	
	39	27.1 ± 2.2 (12)	26.9 ± 4.4 (12)	28.0 ± 2.8 (12)	29.1 ± 3.7 (12)	
	43	27.5 ± 1.9 (12)	26.8 ± 3.7 (12)	27.7 ± 2.1 (12)	27.3 ± 2.2 (12)	
	46	$27.7 \pm 2.1 (12)$	27.5 ± 2.9 (12)	28.7 ± 2.9 (12)	29.7 ± 3.1 (12)	
	50	27.7 ± 2.2 (12)	28.0 ± 4.3 (12)	$29.6 \pm 2.8 (12)$	29. 3± 3. 3 (12)	

Not significantly different from control.

Values are mean \pm S. D. and the values in parentheses represent the number of animals.

Table 6 Food consumption of female rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose		0 mg/kg	5	100 mg/kg		300 mg/kg	Ŗ	1000 mg/kg	I
-0				Food co	nsumption	n (g/day/rat)			
Days of treatment	2	19. 3 ± 3.3	(12)	19.8 \pm 1.8	(12)	19. $5 \pm 3. 2$	(12)	$16.5 \pm 2.6 *$	(12)
•	4	20.9 ± 4.1	(12)	21.2 ± 3.3	(12)	21.8 ± 1.8	(12)	21.7 ± 2.5	(12)
	8	21.7 ± 4.3	(12)	21.8 ± 4.1	(12)	23.1 ± 1.6	(12)	21.9 ± 2.7	(12)
	11	20.9 ± 3.5	(12)	20. 7 ± 4.0	(12)	21.4 ± 3.5	(12)	19. 6 ± 2.7	(12)
	15	21.5 ± 4.0	(12)	20. 3 ± 4.5	(12)	21.0 ± 4.4	(12)	19. 5 ± 2.3	(12)
Days of gestation	1	18.9± 2.0	(12)	18. 1 ± 2. 2	(12)	20.5 ± 3.2	(12)	17.9 ± 2.8	(11)
, 0	7	21.7 ± 2.2	(12)	22.5 ± 2.7	(12)	22.1 ± 4.2	(12)	21.3 ± 2.9	(11)
	14	22.3 ± 5.3	(12)	21.5 ± 3.1	(12)	22. 0 ± 3. 9	(12)	21.4 ± 2.7	(11)
	21	21.4 ± 5.4	(12)	23.7 ± 4.1	(12)	20.7 ± 6.6	(12)	$21.\ 2\pm\ 5.\ 7$	(11)
Days of lactation	1	12. 1 \pm 9. 5	(12)	14.4± 7.8	(12)	11.4 ± 8.5	(12)	11. 1 ± 8. 7	(11)
	4	43. 6 ± 6.5	(12)	38.5 ± 7.4	(12)	39.8 ± 4.0	(12)	44.5 ± 5.3	(11)

* P<0.05 (significantly different from control).
Values are mean ± S.D. and the values in parentheses represent the number of animals.
One animal(1000 mg/kg) did not copulated.

Table 7 Necropcy findings of male rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	
	Terminal sacrifice	Terminal sacrifice	Terminal sacrifice	Terminal sacrifice	
Organs and findings Number of animal	s 12	12	12	12	
Genital system Epididymis Nodule, light yellow	0 ·	1	0	1	
Integumentary system Integument Loss, hair	0	0	1	0	

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Table 8 Necropcy findings of female rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test

	Group and dose	0 mg/kg	100 mg/kg	. 300 mg/kg	1000 mg/kg
		Terminal sacrifice	Terminal sacrifice	Terminal sacrifice	Terminal sacrifice
Organs and findings	Number of animals	12	12	12	12
Integumentary system Subcutis					
Mass, light gray		0	C	0	1

No appreciable changes in all other organs and tissues. One animal(1000 mg/kg) did not copulated.

Study No. 40103 Absolute and relative organ weights of male rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test Table 9

Group and dose	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	
No. of animals	12	12	12	12	
Absolute organ weights	FOF 1 : 90 O	599 A L AF 5	EUE 0 90 0	F96 4 : 41 6	
Final body weight (g)	525.1 ± 33.0	532.4 ± 45.5	$535.\ 3\pm39.\ 0$	536.4 ± 41.6	
Epididymides (g)	1. 33 ± 0.13	1. 28 ± 0.13	1. 26 ± 0.14	1. 33 ± 0.05	
Testes (g)	3.49 ± 0.19	3.26 ± 0.46	$3. 32 \pm 0. 43$	3.51 ± 0.26	
Relative organ weights					
Epididymides (g/100gB, W.)	0.25 ± 0.03	0.24 ± 0.02	0.24 ± 0.03	0.25 ± 0.02	
Testes (g/100gB, W.)	0.67 ± 0.05	0.61 ± 0.07	0.62 ± 0.09	0.66 ± 0.06	

Not significantly different from control. Values are mean $\pm\,\text{S.\,D.}$

Table 10 Absolute and relative organ weights of female rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	
No. of animals Absolute organ weights	12	12	12	11	
Final body weight (g) Ovaries (mg)	326.7 ± 31.7 102.7 ± 16.2	$325.\ 4 \pm 35.\ 4$ $99.\ 8 \pm 13.\ 0$	$327. 2 \pm 26. 4$ 98. $8 \pm 8. 9$	$326. 3 \pm 14.6$ $98. 7 \pm 8.0$	
Relative organ weights Ovaries (mg/100gB.W.)	31. 4±3. 2	30. 7 ± 2. 9	$30.\ 4\pm3.\ 4$	30. 3±3. 2	

Not significantly different from control.

Values are mean \pm S. D.

One animal (1000 mg/kg) did not copulated.

Table 11 Histopathological findings of male rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose		0 mg/kg	100	mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg
	Term	nal sacrifice	Terminal	sacrifice	Terminal sacrifice	Terminal sacrifice
Organs and findings Number of animals	- +	12 ++ +++ Total	- + +	12 ++ +++ Total	12 - + ++ +++ Total	- + ++ +++ Total
Genital system Epididymis Granuloma, spermatic	12 0	(12) 0 0 0	0 1	(1)	(0)	(12) 11 1 0 0 1

^{**} P<0.01 (significantly different from control).

Grade sign: -, none; +, mild; ++, moderate; +++, marked.

There are no remarkable changes in the testis of all animals in control and 1000 mg/kg groups, and in the integument of one animal in 300 mg/kg group. Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

Study No. 40103

Table 12 Histopathological findings of female rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test

	Group and dose	0 mg/kg		100 mg/kg		300 mg/kg			1000 mg/kg	
		Termi	nal sacrifice	Terminal sacrifice		Terminal sacrifice		Terminal sacrifice		
Organs and findings	Number of animals	- t	12 ++ +++ Total	- t	12 ++ +++ Total	- t	12 ++ +++ Total	_	12 + ++ +++ Total	
Genital system Mammary gland Adenocarcinoma			(0)		(0)		(0)	0	1 0 0 1	

Not significantly different from control.

Grade sign: -, none; +, mild; ++, moderate; +++, marked.

There are no remarkable changes in the ovary of all animals in control and 1000 mg/kg groups.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

One animal(1000 mg/kg) did not copulated.

Reproductive performance of rats treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test Table 13

Group and dose	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	
No. of female examined	12	12	12	12	
Estrous cycle a)	4. 00 ± 0.00	4.00 ± 0.00	4. 07 ± 0.17	4.08 ± 0.29	
No. of mated					
Male	12	12	12	12	
Female	12	12	12	12	
No. of copulated ^{b)}					
Male	12(100)	12(100)	12(100)	11 (91. 67)	
Female	12(100)	12(100)	12(100)	11 (91. 67)	
No. of impregnated ^{c)}	12(100)	12(100)	12(100)	11(100)	
No. of pregnant d)	12(100)	12(100)	12(100)	11(100)	
Duration of mating a)	2. 75 ± 2.05	3.83 ± 3.46	2.92 ± 1.00	3.27 ± 0.65	

Not significantly different from control. a) Values are mean ± S. D. (day)

b) Values in parentheses represent percentages to the number of mated.

c) Values in parentheses represent percentages to the number of copulated.

Table 14 Terminal delivery of F₀ dams treated orally with silicone nitride in the preliminary reproduction toxicity screening test

Group and dose	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	
No. of dams	12	12	12	11	
Gestational days ^{a)}	22.42 ± 0.51	$22.00 \pm 0.00*$	22. 50 ± 0.52	22.27 ± 0.47	
No. of corpora lutea ^{b)}	16.92 ± 1.98	16.08 ± 2.35	16.42 ± 1.24	16.64 ± 1.21	
No. of implantations ^{b)}	16.17± 1.53	15.42 ± 3.20	15. 00 ± 3.05	16.45 ± 1.29	
Implantation index c)	95. 57	95. 85	91. 37	98. 91	
No. of newborns b)	15.42 ± 1.56	14.92 ± 2.78	13. 67 ± 3.11	15.82 ± 1.17	
Gestation index ^{d)}	100	100	100	100	
No. of stillborns ^{e)}					
Male	1	1	1	0	
Female	1	0	1	1	
Total	2(1.08)	1 (0.56)	2 (1. 22)	1 (0. 57)	
No. of live newborns ^{b)}	15.25 ± 1.42	14.83 ± 2.76	13. 50 ± 3.03	15.73 ± 1.19	
Birth index ⁽⁾	94. 33	96. 22	90. 00	95. 58	
Sex ratio of live newborns ^{g)}	1. 08 (95/ 88)	1. 07 (92/ 86)	1. 03 (82/ 80)	1.01(87/86)	
Body weight of live newborns (g) b)					
Male on day O	7. 0 ± 1.2	6. 4 ± 0 . 6	7. 1 ± 0.9	6. 4 ± 0 . 6	
on day 4	10. 3 ± 1.4	10.1 ± 1.5	10. 8 ± 2.4	9.9 ± 1.3	
Female on day 0	6. $6 \pm 1. 2$	6. 1 ± 0 . 5	6.6 ± 0.8	6. 0 ± 0 . 6	
on day 4	9. 7 ± 1.4	9. 8 ± 1.7	10. 2 ± 2 . 2	9. 4 ± 1 . 4	
Viability index ^{h)}	98. 36	98. 31	99. 38	100	
No. of external anomalies	0	0	0	0	

^{*} P<0.05 (significantly different from control).

a) Values are mean \pm S. D. (day).

b) Values are mean \pm S. D.

c) Implantation index=(Number of implantations/Number of corpora lutea) ×100.

d) Gestation index=(Number of dams with live newborns/Number of pregnant females) ×100.

e) Values in parentheses represent percentages to the number of litter.

f) Birth index=(Number of live newborns/Number of implantations) ×100.

g) Values in parentheses represent the number of male/female live newborns.

h) Viability index=(Number of live newborns on day 4 after berth/Number of live newborns) ×100.