

厚生省生活衛生局 殿

試験報告書

アクリル酸 2-(ジメチルアミノ) エチルエステルを用いた
経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

(試験番号： 5L548)

株式会社三菱化学安全科学研究所

目 次

要 約	8
緒 言	9
材料および方法	10
1. 被験物質	10
2. 試験動物	10
3. 動物飼育	10
4. 投 与	11
5. 群構成	12
6. 反復投与毒性に関する観察・検査	12
6.1 一般状態	12
6.2 体 重	12
6.3 摂餌量	12
6.4 雄の血液学検査	12
6.5 雄の血液生化学検査	13
6.6 病理学検査	13
7. 生殖発生毒性に関する観察・検査	14
7.1 生殖機能	14
7.2 分娩・哺育状態	15
7.3 新生児の観察・検査	15
8. 統計学的解析	16
結 果	17
1. 反復投与毒性	17
1.1 死亡動物	17
1.2 一般状態	17
1.3 体 重	17
1.4 摂餌量	17
1.5 雄の血液学検査	18

1.6 雄の血液生化学検査	18
1.7 器官重量	18
1.8 剖検所見	18
1.9 病理組織所見	19
2. 生殖発生毒性	19
2.1 生殖機能	19
2.2 分娩・哺育状態	20
2.3 新生児への影響	20
考察および結論	21
参考文献	23
添付資料	24

図および群別表

要 約

アクリル酸 2-(ジメチルアミノ) エチルエステルを 4, 20および100mg/kgの用量でSD系ラットの雌雄に交配前14日間, および交配を経て雄は計43日間, 雌は妊娠, 分娩を経て哺育3日まで経口投与し, 反復投与毒性および生殖発生毒性について検討した. 1群の動物数は雌雄各12匹とし, 対照群には溶媒(コーン油)のみを投与した.

1) 反復投与毒性

100mg/kg群において, 雄で一過性の体重増加抑制および摂餌量減少, 雌で死亡が2例認められた. 病理学検査では, 雌雄で前胃粘膜の肥厚, 潰瘍, 炎症性細胞の浸潤, 粘膜上皮の過形成, 膵十二指腸リンパ節の腫大, 形質細胞の増生, 雌で胸腺の重量減少と退縮が認められた. また, 雄の血液学検査で網状赤血球, 血小板および分葉核球数の増加, 血液生化学検査でアルブミンの減少が認められた. 20mg/kg群においても雄の前胃に同様な組織変化が認められた.

2) 生殖発生毒性

親動物の交尾率, 受胎率, 黄体数, 着床数, 着床率, 出産率, 分娩率, 妊娠期間, 分娩および哺育行動には被験物質に起因する変化は認められなかった. また, 出産児数, 出産生存児数, 性比, 出生率, 新生児の4日生存率, 外表, 一般状態, 体重および剖検のいずれにおいても被験物質に起因する変化は認められなかった.

以上の結果より, 本試験条件下におけるアクリル酸 2-(ジメチルアミノ) エチルエステルの反復投与毒性に関する無影響量は雄が4mg/kg/day, 雌が20mg/kg/day, 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100mg/kg/dayと考えられる.

緒 言

アクリル酸 2-(ジメチルアミノ) エチルエステルは、カチオン系凝集剤、エマルジョン改善剤、繊維処理剤、粘着剤、接着剤などの製造に使用されている。毒性に関する情報としては、眼、皮膚、粘膜に対して刺激性を有し、ラットの経口投与によるLD₅₀値は455mg/kgであるとの報告がある¹⁾。

今回、OECDによる既存化学物質の安全性点検に係わる毒性調査事業の一環として、ラットを用いての反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を実施し、生体への一般毒性学的影響および生殖・発生に及ぼす影響について検討したので報告する。

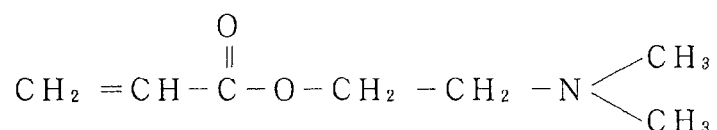
材料および方法

1. 被験物質

より提供されたアクリル酸 2-(ジメチルアミノ) エチルエステル (略称:DMAEA, CAS No. 2439-35-2, Lot No. 純度99.9%)を冷蔵・遮光下で保管し、試験に使用した。被験物質は下記の構造を有する融点 -75°C 、沸点 170°C 、水およびアセトンに溶けやすい無色～黄色透明の液体である。なお、本ロットは投与期間中安定であったことが提供者により確認された。

化学名： アクリル酸 2-(ジメチルアミノ) エチルエステル
〔別名：ジメチルアミノエチルアクリレート〕

構造式：



分子量： 143.19

2. 試験動物

日本チャールス・リバー(株)からSD系ラット(Crj:CD, SPF)の雌雄を1995年11月1日に入手し、6日間検疫・馴化後、健康状態が良好なものを試験に供した。投与開始前日に動物を体重別層化無作為抽出法により、各群の平均体重がほぼ均一になるよう群分けした。投与開始時の週齢は雌雄とも9週齢、体重範囲は雄が324～369g、雌が212～244gであった。1群の動物数は雌雄各12匹とし、イヤープンチにより群および個体を識別した。ケージには試験番号、被験物質名、動物番号、性別、用量、投与期間、系統および動物種を記載したラベルを付けた。

3. 動物飼育

検疫・馴化期間を含めた全飼育期間中、温度 $20\sim 25^{\circ}\text{C}$ 、相対湿度 $40\sim 70\%$ 、換気約12回/時、照明12時間/日(7:00～19:00)に自動調節された飼育室を使用した。動物は、滅菌済の実験動物用床敷(ベータチップ：日本チャールス・リバー(株))を敷いたポリカーボネート製ケージ(265W×426D×200Hmm：トキワ科学器械(株))に、1ケージあたり群分け後は1匹、交配期間は雌雄各1匹、哺育期間は1腹で収容し、

スチール製架台（トキワ科学器械㈱）で飼育した。給餌にはステンレス製固型飼料用給餌器（トキワ科学器械㈱）を、給水にはポリカーボネート製給水瓶（700ml，トキワ科学器械㈱）を使用した。ケージ（含床敷），給餌器および給水瓶は週1回の頻度でオートクレーブ滅菌したものと交換した。

動物には，オートクレーブ滅菌した実験動物用固型飼料（CRF-1：オリエンタル酵母工業㈱）および5 μmのフィルター濾過後，紫外線照射した水道水をそれぞれ自由摂取させ，週1回の頻度で交換した。なお，飼料については残留農薬等の汚染物質の濃度が当社で定めた基準に適合していることを確認した。また，飲水については水道法に準拠した水質検査を定期的実施し，分析値が基準範囲内であることを確認した。

4. 投 与

S D系ラットの雌雄を用いて，被験物質を 50，100および200mg/kgの用量で7日間経口投与した結果，雌雄とも200mg/kg群で体重減少と増加抑制，摂餌量減少，消瘦が認められた。また剖検では，200mg/kg群で前胃粘膜の肥厚，白色化，出血，潰瘍，胃の穿孔と周囲組織との癒着，十二指腸粘膜の白色化などの消化管の変化が認められ，100mg/kg群でも前胃に同様な変化が認められた。以上の結果から，本試験の高用量には100mg/kgを設定し，以下公比5で中および低用量を20および4 mg/kgとした。さらに溶媒（コーン油）のみを投与する対照群を設けた。

投与期間は，雌雄とも交配前14日間，交配期間，および雄は剖検前日までの計43日間，雌は交尾成立後分娩を経て哺育3日までとし，胃ゾンデを用いて1日1回，午前中に強制経口投与した。投与液量は5 ml/kg とし，至近測定日の体重に基づいて算出した。

被験物質は水と反応することが知られているため，各用量毎にコーン油（純正化学㈱，Lot No. 5I2166, 4D1184）に溶解させた。投与液の調製は，イエローランプ照明下で週1回行い，投与に供するまで褐色瓶に入れて冷蔵・暗所下で保存した。なお，当社の北九州研究所において投与液を分析し，本保存条件下で8日間安定であること，および各用量群の濃度が設定通りであることを確認した（添付資料参照）。

5. 群構成

群名	雄		雌	
	動物数	動物番号	動物数	動物番号
対照群	12匹	AM01～12	12匹	A01～12
4mg/kg群	12匹	BM01～12	12匹	B01～12
20mg/kg群	12匹	CM01～12	12匹	C01～12
100mg/kg群	12匹	DM01～12	12匹	D01～12
計	48匹		48匹	

6. 反復投与毒性に関する観察・検査

6.1 一般状態

全例について生死および外観・行動等を投与前および投与後に毎日観察した。死亡動物は発見後速やかに剖検した。

6.2 体重

雌雄とも投与開始日、投与開始後3、7、14日、およびその後週1回、交尾した雌については妊娠0、7、14、20日および哺育0、4日に電子上皿天秤(EB-3200S: (株)島津製作所)を用いて測定した(交尾確認日を妊娠0日、分娩確認日を哺育0日とする)。また、体重増加量を雄では投与開始日、雌では交配前は投与開始日、妊娠期間は妊娠0日、哺育期間は哺育0日の体重を基準に算出した。

6.3 摂餌量

雌雄とも投与開始日、投与開始後3、7、14日、およびその後雄は交配期間中を除き週1回、交尾した雌は妊娠0、7、14、20日および哺育0、4日に前記天秤を用いて風袋込み重量を測定し、各期間の摂餌量から1匹の1日平均摂取量を算出した。

6.4 雄の血液学検査

雄の全生存動物について、解剖日の前日より約21時間絶食させ、チオペンタールナトリウム(ラボナール: 田辺製薬(株))の腹腔内投与による麻酔下で後大静脈より採血し、下記の項目を検査した。凝固阻止剤として、EDTA-2Kを用いた。

項 目	測 定 / 算 出 法
(1) 赤血球数	シーフローDCインピーダンス検出法
(2) 白血球数	RF/DCインピーダンス検出法
(3) 血小板数	シーフローDCインピーダンス検出法
(4) ヘモグロビン濃度	SLSヘモグロビン法
(5) ヘマトクリット値	赤血球パルス波高値検出法
(6) 白血球百分率	Wright染色塗抹標本について測定
(7) 網状赤血球数	アルゴンレーザーを用いたフローサイトメトリ法
(8) 平均赤血球容積(MCV)	(1), (5)より算出
(9) 平均赤血球血色素量(MCH)	(1), (4)より算出
(10) 平均赤血球血色素濃度(MCHC)	(4), (5)より算出

(1)~(5)は多項目自動血球分析装置 (NE-4500:東亜医用電子株), (6)は血液細胞自動分析装置(MICROX HEG-70A:立石電機株), (7)は自動網赤血球測定装置(R-2000:東亜医用電子株) により測定した。

6.5 雄の血液生化学検査

雄の全生存動物について、解剖日に採取した血液を室温で約30分間放置した後、3000r. p. m. (最大遠心加速度:2050G) で10分間遠心分離し、得られた血清を用いて下記の項目を自動分析装置 (日立736-10形:株日立製作所) により測定した。

項 目	測 定 / 算 出 法
(1) GOT (ASAT)	UV-Rate法(SSCC改良法)
(2) GPT (ALAT)	UV-Rate法(SSCC改良法)
(3) ALP	p-ニトロフェニル酸基質法(GSCC改良法)
(4) γ -GTP	γ -グルタミル-p-ニトロフェニル基質法(SSCC改良法)
(5) 尿素窒素	酵素-UV法(Urease-GLDH法)
(6) グルコース	酵素-UV法(GK-G6PDH法)
(7) 総コレステロール	酵素法(CES-CO-POD法)
(8) トリグリセライド	酵素法(LPL-GK-G3PO-POD法)
(9) クレアチニン	Jaffé法
(10) 総ビリルビン	Jendrassik改良法
(11) 総蛋白	Biuret法
(12) アルブミン	BCG法
(13) A/G比	(11)および(12)より算出
(14) カルシウム	O-CPC法
(15) 無機リン	UV法
(16) ナトリウム	イオン選択電極法
(17) カリウム	イオン選択電極法
(18) クロール	イオン選択電極法

6.6 病理学検査

1) 剖 検

雌雄とも最終投与日の翌日に、全生存動物についてチオペンタールナトリウムの

腹腔内投与による麻酔下で腹大動脈切断により放血致死させ、剖検した。

2) 器官重量

投与終了後の剖検時に、胸腺、肝臓、腎臓、副腎、精巣および精巣上体の重量を電子上皿天秤（BD-H60：(株)島津製作所）を用いて測定した。さらに、解剖日の体重を基に相対重量（対体重比）を算出した。なお、雌の非分娩動物については、解剖日が異なるため測定の対象から除外した。

3) 病理組織学検査

全生存動物について、脳、下垂体、眼球およびハーダー腺、甲状腺および上皮小体、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、胃、腸管（十二指腸～直腸）、副腎、膀胱、精巣、精巣上体、卵巣、骨髄（大腿骨）、坐骨神経、脊髄を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定後、保存した。ただし、死亡例以外の眼球およびハーダー腺はダビッドソン液、精巣および精巣上体はブアン液で固定後、保存した。

病理組織学検査は、雌雄の対照群と100mg/kg群の心臓、脾臓、胃、十二指腸、肝臓、腎臓、精巣、精巣上体、副腎、脳、非妊娠雌の卵巣、全新生児死亡および哺育異常を示した母動物の乳腺、ならびにその他の肉眼的異常部位について、常法に従いヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製して鏡検した。また、器官重量測定で絶対および相対重量ともに減少がみられた雌の胸腺について、対照群と100mg/kg群を検査した。さらに、雄の血液学検査の結果、網状赤血球および血小板数の増加がみられたことから、雌雄の大腿骨骨髄についても対照群と100mg/kg群を検査した。その結果、雌雄の胃および雌の胸腺に被験物質に起因する変化が認められたため、4および20mg/kg群の雌雄の胃および雌の胸腺についても検査した。なお、肉眼的に変化がみられた膵十二指腸リンパ節を検査した結果、被験物質に起因した変化が認められたが、胃の変化に伴った二次的変化と判断したため、100mg/kg群の肉眼的に異常が認められなかった例、4および20mg/kg群については検査しなかった。

7. 生殖発生毒性に関する観察・検査

7.1 生殖機能

交配前の投与期間終了後、各群内で雄1雌1の交配对を設け、最長14日間昼夜同居させ、毎日午前中に雌の膣垢を採取し、ギムザ染色して鏡検した。膣栓形成ある

いは膣垢標本中に精子が認められた場合を交尾成立とし、その日を妊娠0日とした。交尾した対は雌雄を分離し、以後の検査に供した。

これらの結果から以下の項目を算出した。

- (1) 交尾所要日数：交配後、交尾成立までに要した日数
- (2) 交尾成立までに逸した発情期の回数
- (3) 交尾率(%) : $(\text{交尾動物数} / \text{同居動物数}) \times 100$
- (4) 受胎率(%) : $(\text{受胎動物数} / \text{交尾動物数}) \times 100$

7.2 分娩・哺育状態

交尾が確認された雌については全例を自然分娩させ、分娩状態を観察した。午前9時の時点で分娩が終了している動物を当該日分娩とし、その日を哺育0日とした。その後、新生児を生後4日まで哺育させ、一般状態、授乳、営巣、食殺の有無等の哺育状態を毎日観察した。

哺育4日の解剖時に卵巣、子宮を摘出して黄体数および着床数を検査した。交尾確認後25日を経ても分娩しない雌は剖検し、肉眼的に着床が認められない動物の子宮は2% KOH水溶液に浸漬して着床の有無を確認した。また、全ての出産児が死亡した母動物はその時点で剖検し、乳腺を保存した。これらの検査結果から以下の項目を算出した。

- (1) 妊娠期間 : 妊娠0日から出産が確認された日までの期間
- (2) 出産率(%) : $(\text{生児出産雌数} / \text{受胎雌数}) \times 100$
- (3) 着床率(%) : $(\text{着床数} / \text{黄体数}) \times 100$
- (4) 分娩率(%) : $(\text{総出産児数} / \text{着床数}) \times 100$

7.3 新生児の観察・検査

1) 新生児の観察

哺育0日に出産児数、出産生児数、死産児数、性別および外表異常の有無を検査した。それ以後、一般状態、死亡の有無を毎日観察した。死亡動物は食殺等で検査に耐えないものを除き、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液に浸漬・固定後、実体顕微鏡下で剖検した。哺育0および4日の生存児数から、以下の項目を算出した。

- (1) 出生率(%) : $(\text{出産生児数} / \text{総出産児数}) \times 100$
- (2) 新生児の4日生存率(%) : $(\text{哺育4日生児数} / \text{出産生児数}) \times 100$

2) 体 重

哺育0および4日に1腹毎に雌雄単位でまとめて測定し、それぞれの平均値を算出した。また、哺育0日の体重を基準に4日までの体重増加量を算出した。

3) 剖 検

全ての生存児について哺育4日に口腔を含む外表を検査した後、チオペンタールナトリウムの腹腔内投与による麻酔下で開腹し、腹大動脈切断により放血致死させ、剖検した。

8. 統計学的解析

計量データは、Bartlett法による等分散性の検定を行い、分散が等しい場合は一元配置分散分析、分散が等しくない場合はKruskal-Wallisの検定を行った。群間に有意な差が認められた場合で、各群の例数が等しい場合はDunnett法またはDunnett型の多重比較、各群の例数に差がある場合はScheffé法またはScheffé型の多重比較を行った。ただし、下記*印の項目はKruskal-Wallisの検定から行った。計数データは、病理組織学検査所見をArmitageの χ^2 検定、その他の項目をFisherの直接確率法により検定した。有意水準は5%以下とした。新生児に関するデータについては、各母動物毎に算出した平均値を統計単位とした。ただし、非妊娠動物の交尾確認後の体重および摂餌量、非妊娠動物および生存児を有しない母動物の器官重量については評価の対象から除外した。また、100mg/kg群の雌1例(動物番号：D04)については、膣垢検査では交尾を確認できず、後の観察で受胎していたことが判明したため、妊娠以降の生殖発生毒性に関するデータを同様に除外した。

以下に検定の対象となる項目を示す。

- (1)多重比較検定： 体重、体重増加量、摂餌量、血液学検査、血液生化学検査、器官重量、交尾所要日数*、交尾成立までに逸した発情期の回数*、妊娠期間*、黄体数、着床数、着床率*、分娩率*、出産児数、出生率*、新生児の4日生存率*、
- (2)Armitageの χ^2 検定：病理組織所見
- (3)Fisherの直接確率法：交尾率、受胎率、出産率、性比(雄/雌)

結 果

1. 反復投与毒性

1.1 死亡動物

100mg/kg群の雌2例が投与開始後1日(D12)および16日(D08)に死亡した。これらのうち1例(D08)は、投与開始後13日に自発運動の低下、うずくまり、ラッセル音、赤色鼻汁および軟便を示したが、翌日にはこれらの症状が消失し、以後死亡するまで投与後の流涎が観察された以外に変化は認められなかった。他の1例(D12)については死亡に関連する一般状態の変化は認められなかった。

病理学検査では、共通する所見として肺のうっ血および出血が認められた他、D12には赤色胸水、食道の出血巣と潰瘍、前胃粘膜の出血巣、片側腎臓ののう胞が認められ、D08には肺の水腫、前胃粘膜の潰瘍、炎症性細胞の浸潤および粘膜の過形成、腺胃粘膜の出血巣、胸腺の退縮および片側副腎皮質の壊死が認められた。しかし、いずれも食道穿孔などの投与過誤を示す所見は観察されなかった。

1.2 一般状態 (Table 1)

投与直後の流涎が100mg/kg群の雄では投与開始後4日から、雌では投与開始後8日から観察され、投与終了時までには断続的に発現する例を含めてほぼ全例で認められた。これらの動物の一部には投与直前から反射的に流涎する例も観察された。この他、哺育異常を示した母動物で自発運動の低下、下腹部(肛門周囲)の汚れ、体温低下または紅涙が対照群の1例(A07)で哺育1日に、20mg/kg群の1例(C10)で哺育3日以降に認められた。

1.3 体 重 (Fig. 1, 2, Table 2-9)

雄では、100mg/kg群で投与開始後3日の体重増加量が有意な低値を示したが、以後は有意な変化は認められなかった。

雌では、全期間を通して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。

1.4 摂餌量 (Fig. 3, 4, Table 10-13)

雄では、100mg/kg群で投与開始後3日の摂餌量が有意な低値を示したが、以後は有意な変化は認められなかった。その他、4mg/kg群で投与開始後42日の摂餌量が有

意な高値を示したが、20および100mg/kg群では有意差が認められなかったことから、偶発的な変化と判断した。

雌では、全期間を通して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。

1.5 雄の血液学検査 (Table 14-16)

網状赤血球および血小板数の有意な増加が100mg/kg群で認められた。また、同群では、リンパ球比が有意な低値を、分葉核球比が有意な高値を示し、実数換算値 (Table 16) では分葉核球数の有意な増加が認められた。

1.6 雄の血液生化学検査 (Table 17)

アルブミンの有意な減少が100mg/kg群で認められた。その他、4 mg/kg 群の総ビリルビンが有意な高値を示したが、20および100mg/kg群では有意な変化が認められなかったことから、偶発的なものと判断した。また、100mg/kg群のクロールが有意な高値を示したが、生理的変動範囲内の値であったことから、被験物質とは関連のない変化と判断した。

1.7 器官重量 (Table 18, 19)

胸腺の絶対重量および相対重量の有意な減少が100mg/kg群の雌で認められた。その他、4mg/kg群の雌で副腎の絶対重量が有意な低値を示したが、20および100mg/kg群では有意な変化が認められなかったことから、偶発的な変化と判断した。

雄では、いずれの器官についても絶対重量および相対重量ともに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。

1.8 剖検所見 (Table 25)

投与終了後解剖動物では、前胃壁の肥厚が20mg/kg 群の雄2例、100mg/kg群の雌雄全例で認められた。肥厚した前胃粘膜の表面は白色化し粗造を呈していた。少数例では前胃漿膜面の一部と周囲の腹膜、横隔膜や肝臓、横隔膜と肺との癒着が観察された。また、膵十二指腸リンパ節の腫大が100mg/kg群の雌雄各7例で認められた。

全新生児が死亡した対照群の雌の1例(A07)では、胸腺および脾臓の小型化、胃の膨満、両側副腎の腫大、膣の膿貯留、両側ハーダー腺の褐色化が認められた。また、哺育3日以降に授乳行動を示さなかった20mg/kg 群の雌の1例(C10)では、胸腺の小型化、腺胃粘膜の出血巣、両側副腎の腫大が認められた。その他に、被験物

質投与群で種々の変化が認められたが、発現状況から偶発病変と考えられた。

1.9 病理組織所見 (TABLE 26)

投与終了後解剖動物では、被験物質に起因する変化が雌雄の前胃、膵十二指腸リンパ節および雌の胸腺に認められた。すなわち、前胃粘膜の潰瘍とそれに伴い生じた炎症性細胞の浸潤および粘膜上皮の過形成が20mg/kg 群で雄2例、100mg/kg群の雌雄全例に認められ、100mg/kg群では発現頻度に有意差が認められた。潰瘍が漿膜面にまで及び、周囲の組織と癒着する例が認められる一方、粘膜の過形成あるいは炎症性細胞の浸潤のみがみられる例もあった。肉眼的に腫大していた膵十二指腸リンパ節では、髄索における形質細胞の増生が認められた。雌の胸腺では、軽度あるいは中等度の退縮が対照、20および100mg/kg 群のそれぞれ1、1、3例で認められた。これらのうち、対照および20mg/kg 群の各1例(A07, C10)は哺育異常を示した母動物であったことから、被験物質とは関連のない偶発的变化と考えられた。しかし、100mg/kg群では哺育異常を示した母動物(D05)以外にも2例(D01, D09)で認められたことから、被験物質に起因する変化と考えられた。

非妊娠雌の卵巣、全新生児死亡および哺育異常を示した母動物の乳腺ならびに雌雄の大腿骨骨髓には、特記すべき異常所見は認められなかった。

その他に、被験物質投与群で種々の変化が認められたが、いずれも自然発生的にみられる変化であり、発現状況に一定の傾向がないことから偶発病変と判断した。

2. 生殖発生毒性

2.1 生殖機能 (Table 20)

ほとんどの雌が交配開始後5日以内に発情期を示して交尾し、交尾率、交尾所要日数および交尾成立までに逸した発情期の回数ともに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。100mg/kg群の雌2例(D04, D11)は交配開始日から発情休止期が継続したが、これらのうち1例(D11)は交配開始後14日に発情期を示して交尾し、他の1例(D04)も膣垢検査では交尾確認できなかったものの、後の観察で受胎していたことが判明した。また、非妊娠動物は各群とも1例のみであり、受胎率に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。

2.2 分娩・哺育状態 (Table 21)

各群とも母動物全例が正常な分娩を示した。また、妊娠期間、黄体数、着床数、着床率、出産率および分娩率ともに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。

哺育期間の観察において、哺育異常が対照および100mg/kg群の母動物各1例(A07, D05)で観察され、哺育2日までに全新生児が死亡した。いずれも分娩日から新生児の回集、授乳などの哺育行動を示さず、さらに100mg/kg群の1例は全新生児を食殺した。また、20mg/kg群の母動物1例(C10)は哺育3日以降、新生児の回集および授乳行動を示さなかった。しかし、これらの哺育異常については、各群1例のみの発現であったことから、偶発的な変化と判断した。

2.3 新生児への影響

1) 生存率 (Table 22)

同腹内全新生児死亡が対照および100mg/kg群の各1腹(A07, D05)で認められた他は、死亡児は4, 20および100mg/kg群のそれぞれ1, 3, 1腹(B12, C03, C09, C10, D06)で1~2例観察されただけであり、出産児数、出產生児数、性比、出生率および4日生存率ともに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。

2) 新生児の観察

各群いずれの新生児にも外表異常は認められなかった。また、出生日に未受乳の新生児が母動物が授乳行動を示さなかった腹以外にも観察されたが、そのほとんどは翌日に受乳し、一般状態にも異常は認められなかった。

3) 体重 (Table 23, 24)

各被験物質投与群の雌雄ともに対照群とほぼ同様な体重および体重増加量を示し、有意差は認められなかった。

4) 剖検

腎盂拡張が、生存動物では20mg/kg群の1腹(C10)で1例および100mg/kg群の1腹(D06)で6例、死亡動物では対照群の1腹(A07)で10例に観察された。その他には、生存動物および死亡動物ともに異常は認められなかった。

考察および結論

アクリル酸 2-(ジメチルアミノ) エチルエステルを 4, 20および100mg/kgの用量でSD系ラットの雌雄に交配前14日間, および交配を経て雄は計43日間, 雌は妊娠, 分娩を経て哺育3日まで経口投与し, 反復投与毒性および生殖発生毒性について検討した.

1. 反復投与毒性

被験物質の反復投与による一般毒性学的影響として, 100mg/kg群の雄で投与初期の一過性の体重増加抑制と摂餌量減少, 雌で死亡が2例認められた. 死亡例には共通する所見として肺のうっ血, 出血, 水腫が認められた. 被験物質が属するアクリル酸エステル類により急性中毒死した動物の特徴的所見は, 肺の充血および出血であることが知られていることから²⁾, 同様な原因により死亡した可能性が考えられる.

病理学検査において, 前胃の肥厚が雄では20mg/kg以上の群, 雌では100mg/kg群で認められ, 組織学的には前胃の潰瘍およびそれに伴う炎症性細胞の浸潤と粘膜上皮の過形成が観察された. 被験物質と類似の化合物であるアクリル酸エチルエステルは, ラットの前胃に対し刺激性を有し, 潰瘍や炎症性変化および上皮の過形成を起こすことが報告されている²⁻⁵⁾. したがって, 被験物質もこのアクリル酸エステルと同様に前胃に対して刺激性を有するものと考えられる.

膵十二指腸リンパ節における形質細胞の増生が100mg/kg群の雌雄で肉眼的な腫大を伴って認められた. 本変化はリンパ節近辺にある炎症性変化に対する生理的反応として生じるものであることから⁶⁾, 前胃の潰瘍による炎症性変化に反応した二次的な変化と考えられる. また, 胸腺の重量減少と退縮が100mg/kg群の雌で認められたが, 本変化はストレス状態の動物で観察されるものであり⁷⁾, 被験物質に特異的な変化というよりも, 妊娠, 分娩および哺育の負荷に被験物質の影響が加わったことにより生じた非特異的な変化と考えられる.

雄の血液学検査において, 100mg/kg群で認められた網状赤血球および血小板数の増加については, 前胃の病変部からの出血に対する代償性の造血機能亢進像であり, 分葉核球数の増加についても前胃の炎症に伴った変化と推察される. また, 血液生

化学検査におけるアルブミンの減少は、その他に肝臓あるいは腎臓への影響を示唆する変化が認められなかったことから、前胃の病変に伴った喪失性の二次的变化である可能性が考えられるが、原因は明らかでなかった。

投与直後の流涎が100mg/kg群の雌雄で観察されたが、一部には投与直前から反射的に発現する例もみられたことから、被験物質の局所刺激性に起因したもので、反復投与毒性を示す変化ではないと判断した。

2. 生殖発生毒性

親動物の検査において、交尾率、受胎率、黄体数、着床数、着床率、出産率、分娩率、妊娠期間、分娩および哺育行動ともに被験物質の影響を示唆する変化は認められなかった。また、出産児数、出産生児数、性比、出生率、新生児の生存率、外表、一般状態、体重および剖検のいずれにおいても被験物質に起因する変化は認められなかった。したがって、被験物質による親動物の生殖機能、分娩・哺育機能および次世代の発育への影響はないと考えられる。

以上のように、本試験では反復投与による一般毒性学的影響として、親動物には前胃の潰瘍、粘膜上皮の増生など、主に被験物質の刺激性に起因する変化が雄では20mg/kg以上の群、雌では100mg/kg群で認められ、2例が死亡した。しかし、親動物の生殖機能および分娩・哺育機能ならびに次世代の発育への影響は認められなかった。したがって、本試験条件下における反復投与毒性に関する無影響量は雄が4mg/kg/day、雌が20mg/kg/day、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100mg/kg/dayと考えられる。

参考文献

- 1) Letter from ATOCHEM INC to USEPA submitting follow-up information concerning dimethylaminoethyl acrylate with attachments, BPA/OTS, Doc #89-910000064, 1991.
- 2) 後藤 稔 (1984) : XXXI. エステル類. : 後藤 稔, 池田正之, 原 一郎編, 産業中毒便覧 (増補版), 東京, 医歯薬出版株式会社, 第2版 (増補), pp.893-993.
- 3) Ghanayem, B. I., Maronpot, R. R. and Matthews, H. B. (1985) : Ethyl acrylate-induced gastric toxicity, I. Effect of single and repetitive dosing. Toxicol. Appl. Pharmacol., 80, 323-335.
- 4) Ghanayem, B. I., Maronpot, R. R. and Matthews, H. B. (1985) : Ethyl acrylate-induced gastric toxicity, II. Structure-toxicity relationships and mechanism. Toxicol. Appl. Pharmacol., 80, 336-344.
- 5) Ghanayem, B. I., Maronpot, R. R. and Matthews, H. B. (1986) : Ethyl acrylate-induced gastric toxicity, III. Development and recovery of lesions. Toxicol. Appl. Pharmacol., 83, 576-583.
- 6) Ward, J. M. (1990) : Classification of reactive lesions of lymph nodes. In : Jones, T. C., Ward, J. M., Mohr, U. and Hunt, R. D. eds., Hemopoietic System. Monographs on Pathology of Laboratory Animals, Berlin : Springer-Verlag, pp.155-161.
- 7) Greaves, P. (1990) : III. Hemopoietic and Lymphatic System. Thymus. Atrophy, lymphocyte depletion. In : Greaves, P. ed., Histopathology of Preclinical Toxicity Studies : Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation, Amsterdam : Elsevier, pp.112-114.

図 および 群別表

目 次

Fig. 1	体重	1
Fig. 2	体重 (雌)	2
Fig. 3	摂餌量 (雄)	3
Fig. 4	摂餌量 (雌)	4
Table 1	一般状態	5
Table 2	体重 (雄)	7
Table 3	体重 (雌 : 交配前)	8
Table 4	体重 (雌 : 妊娠期間)	9
Table 5	体重 (雌 : 哺育期間)	10
Table 6	体重増加量 (雄)	11
Table 7	体重増加量 (雌 : 交配前)	12
Table 8	体重増加量 (雌 : 妊娠期間)	13
Table 9	体重増加量 (雌 : 哺育期間)	14
Table 10	摂餌量 (雄)	15
Table 11	摂餌量 (雌 : 交配前)	16
Table 12	摂餌量 (雌 : 妊娠期間)	17
Table 13	摂餌量 (雌 : 哺育期間)	18
Table 14	血液学検査 (雄) [赤血球・血小板]	19
Table 15	血液学検査 (雄) [白血球百分率 (%)]	20
Table 16	血液学検査 (雄) [白血球百分率 (実数)]	21
Table 17	血液生化学検査 (雄)	22
Table 18	器官重量 (絶対重量)	24
Table 19	器官重量 (相対重量)	26
Table 20	生殖機能検査	28
Table 21	分娩成績	29
Table 22	生存率	30

Table 23	体重(F ₁ 動物)	31
Table 24	体重増加量(F ₁ 動物)	33
Table 25	剖検所見	35
Table 26	病理組織所見	37

Study No.5L548KEO

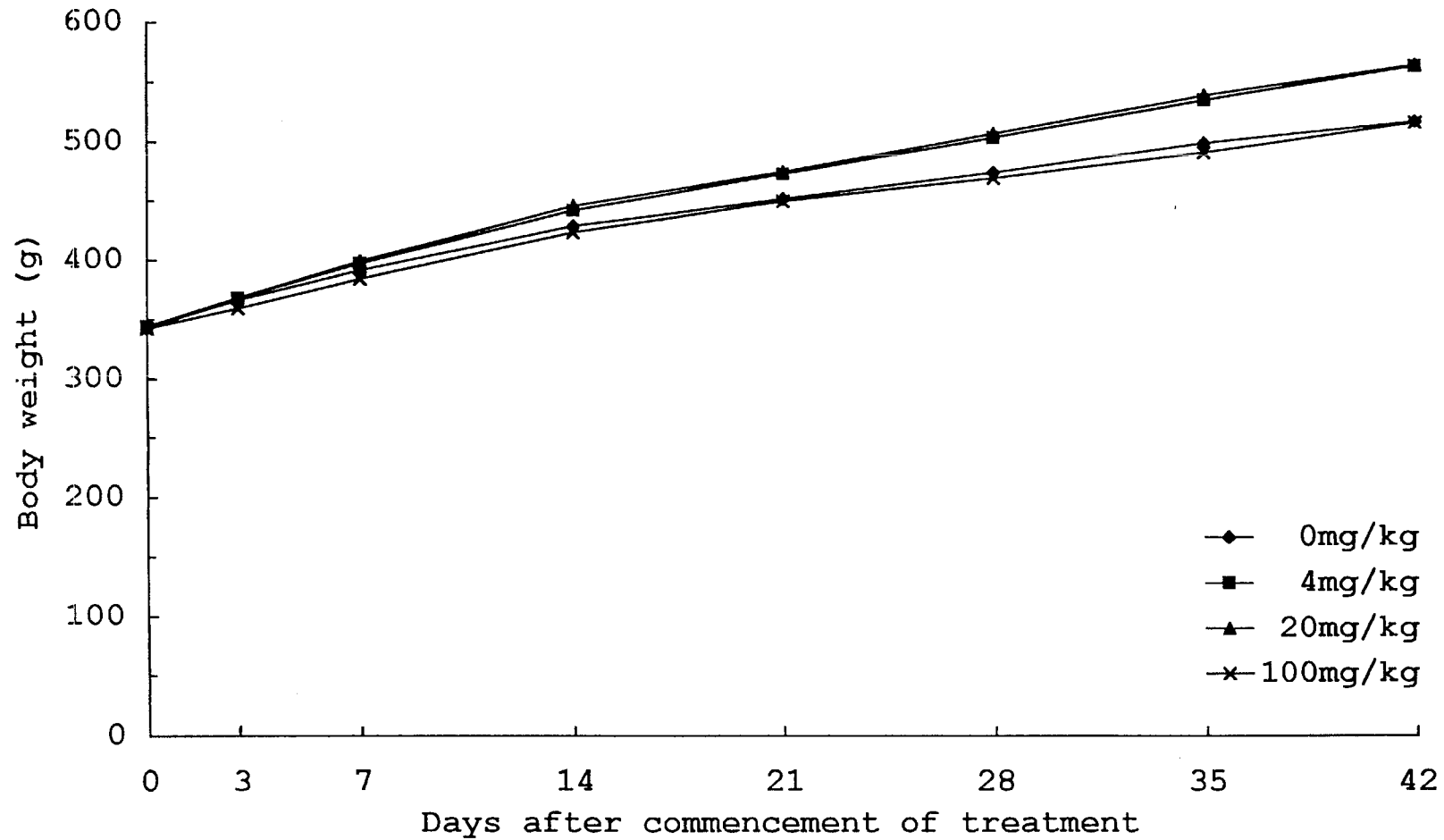


Fig.1 Body weight changes of male rats treated with DMAEA

Study No. 5L548KEO

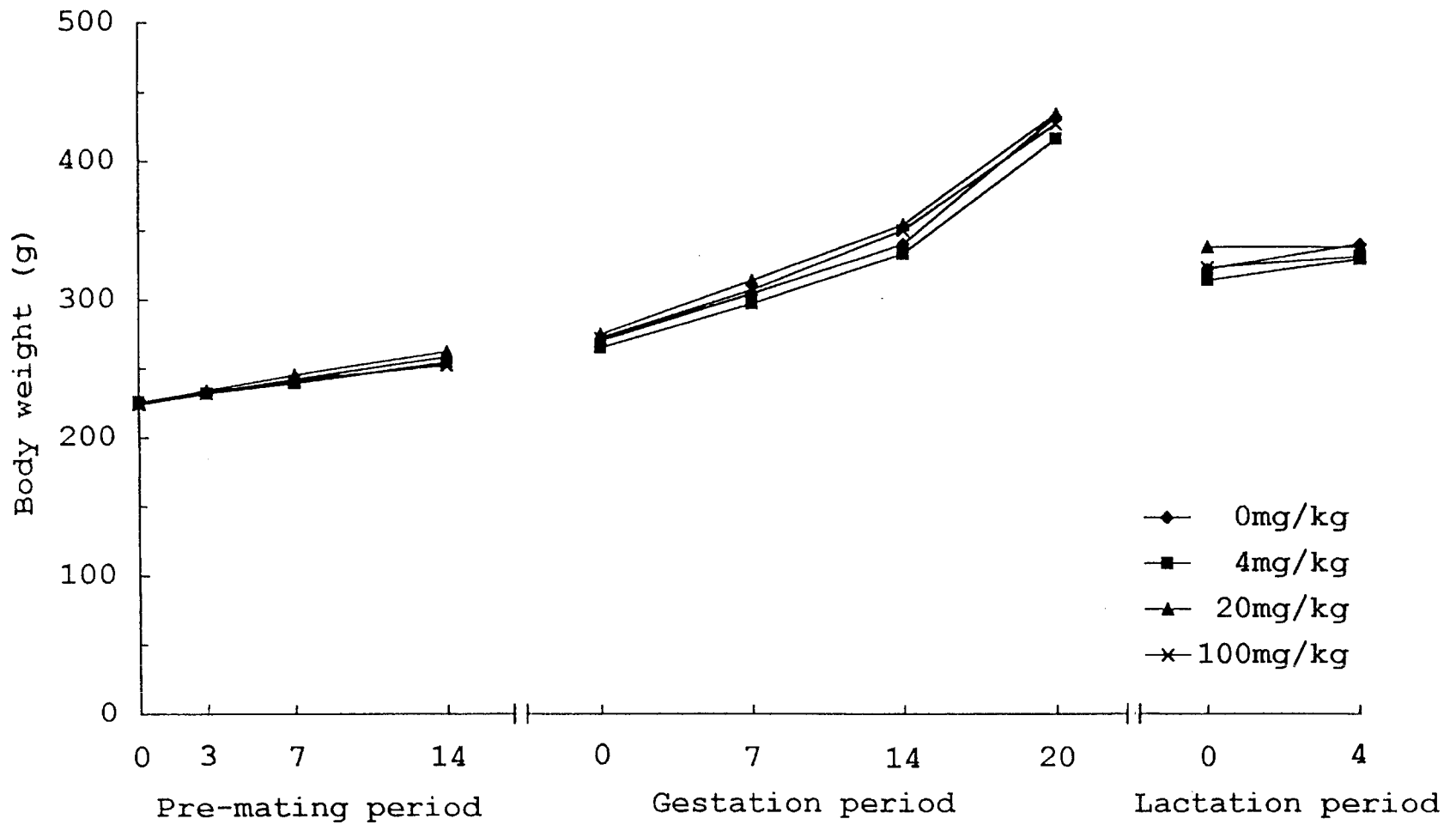


Fig.2 Body weight changes of female rats treated with DMAEA

Study No.5L548KEO

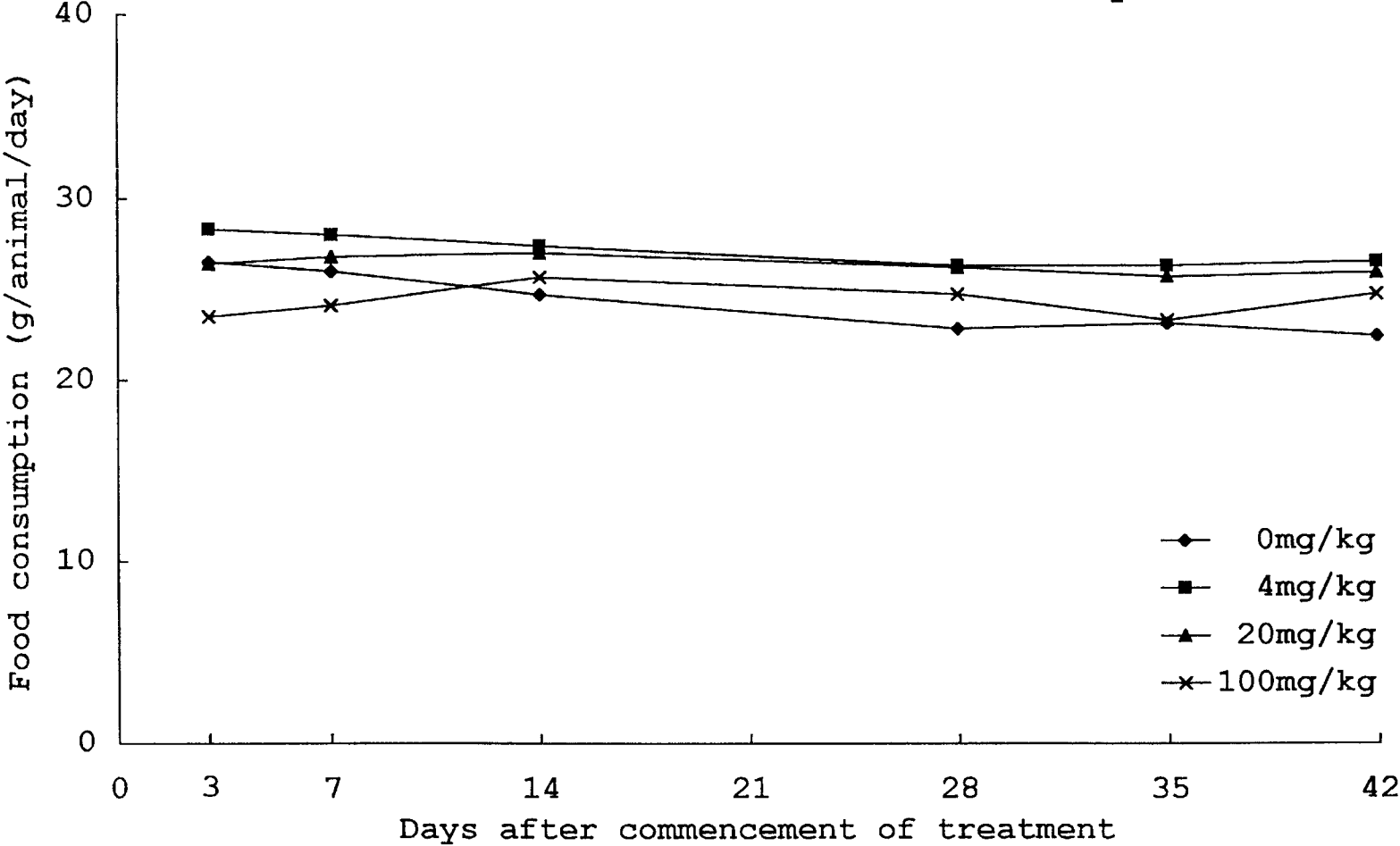


Fig.3 Food consumption changes of male rats treated with DMAEA

Study No.5L548KEO

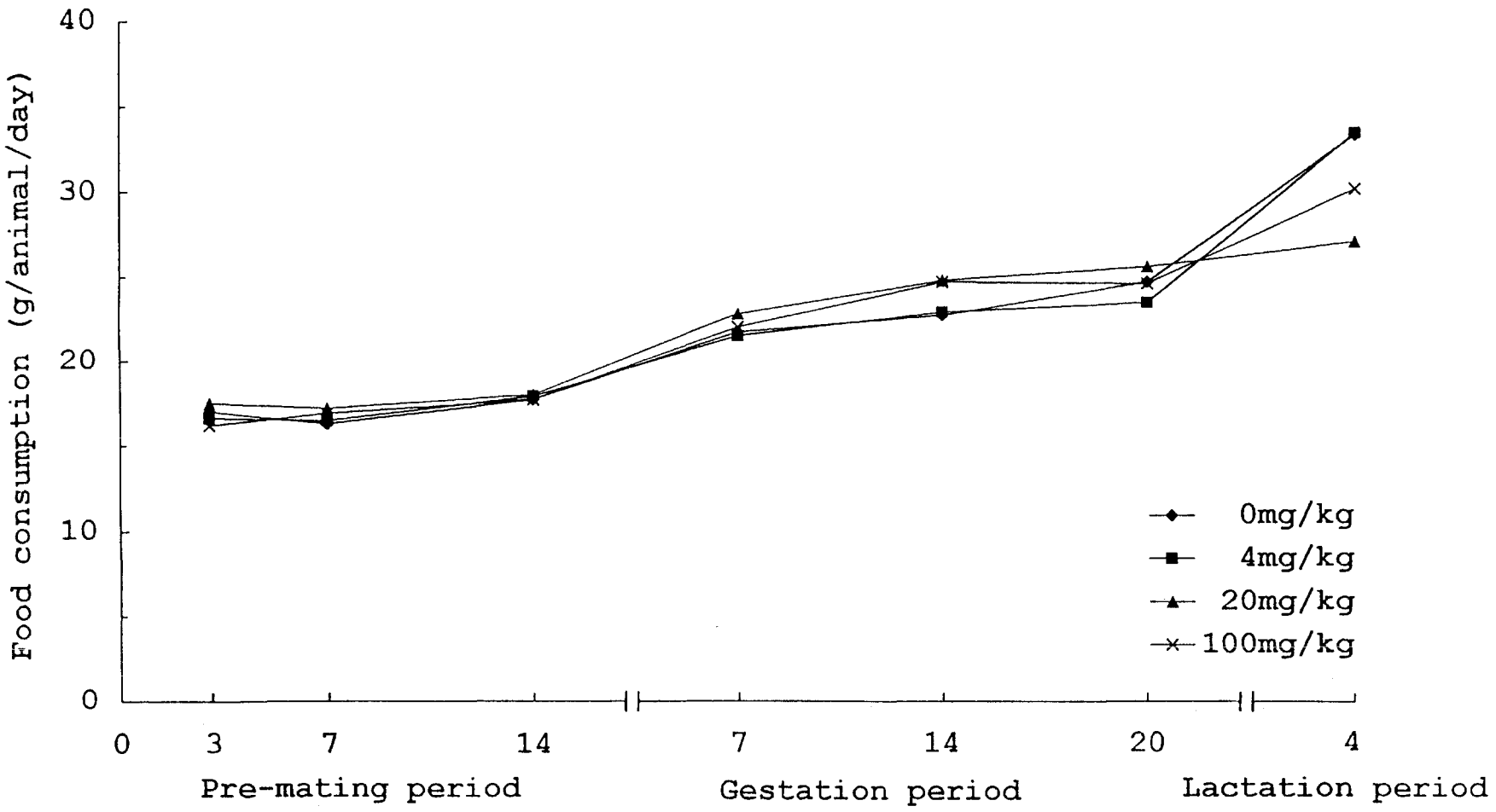


Fig.4 Food consumption changes of female rats treated with DMAEA

TABLE 1 - M - 1
 Clinical Sign
 Test Article : DMAEA
 Sex : Male

Dose Level (mg/kg)	Sign	Days after commencement of treatment																																													
		Grade 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43		
0	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	No Abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	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
4	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No Abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	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
20	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No Abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	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	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No Abnormality	12	12	12	12	10	11	12	4	9	9	8	8	10	8	5	6	6	4	6	3	5	2	3	1	6	4	-	2	1	1	1	1	2	1	2	1	2	1	2	1	1	1	2	2	2	12
	Salivation (B)	+1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1	-	1	-	-	1	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Salivation (A)	+1	-	-	-	-	2	1	-	8	3	3	4	4	2	4	5	5	5	7	4	5	4	7	7	9	4	6	7	5	8	5	7	4	9	8	8	7	3	3	4	2	3	3	-	-	
	+2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	2	4	3	3	2	2	2	2	5	5	3	6	4	7	1	3	2	4	7	8	7	9	7	7	10		

- , Absent; +1 , Slight; +2 , Moderate.
 B , Before treatment; A , After treatment.

TABLE 2 - M - 1
 BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DMAEA
 SEX : MALE

STUDY NO. 5L548KEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG	DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT								
	0	3	7	14	21	28	35	42	
0	MEAN	343.	366.	391.	428.	451.	473.	498.	516.
	S.D.	11.6	13.9	15.3	21.6	31.1	32.4	37.2	40.4
	N	12	12	12	12	12	12	12	12
4	MEAN	344.	368.	397.	441.	472.	503.	534.	562.
	S.D.	10.4	13.5	18.6	28.7	31.5	36.8	42.0	48.4
	N	12	12	12	12	12	12	12	12
20	MEAN	343.	368.	399.	445.	474.	506.	538.	563.
	S.D.	12.3	13.0	18.6	35.5	45.0	55.5	64.1	75.2
	N	12	12	12	12	12	12	12	12
100	MEAN	342.	359.	384.	423.	449.	468.	490.	515.
	S.D.	10.1	10.8	21.0	27.2	34.2	40.2	50.1	52.1
	N	12	12	12	12	12	12	12	12

TABLE 3 - F - 1
 BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DMAEA
 SEX : FEMALE

STUDY NO. 5L548KEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG	DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT				
	0	3	7	14	
0	MEAN	226.	232.	242.	258.
	S.D.	5.8	5.5	8.9	11.5
	N	12	12	12	12
4	MEAN	226.	232.	239.	254.
	S.D.	6.9	6.9	9.6	15.6
	N	12	12	12	12
20	MEAN	225.	234.	245.	262.
	S.D.	8.3	6.1	5.6	9.5
	N	12	12	12	12
100	MEAN	224.	232.	241.	252.
	S.D.	7.7	9.8	14.0	20.9
	N	12	11	11	11

TABLE 4
 BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DMAEA

STUDY NO. 5L548KEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG	DAYS (GESTATION)				
	0	7	14	20	
0	MEAN	270.	304.	340.	432.
	S.D.	11.9	13.2	18.5	22.1
	N	11	11	11	11
4	MEAN	265.	297.	333.	416.
	S.D.	18.2	19.2	18.5	19.4
	N	11	11	11	11
20	MEAN	275.	314.	354.	434.
	S.D.	10.8	17.2	26.0	33.2
	N	11	11	11	11
100	MEAN	272.	307.	350.	427.
	S.D.	21.3	28.9	26.7	31.9
	N	8	8	8	8

TABLE 5
 BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DMAEA

STUDY NO. 5L548KEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG	DAYS (LACTATION)		
		0	4
0	MEAN	322.	340.
	S.D.	28.9	22.9
	N	11	10
4	MEAN	314.	329.
	S.D.	18.3	17.4
	N	11	11
20	MEAN	338.	338.
	S.D.	33.5	51.7
	N	11	11
100	MEAN	323.	331.
	S.D.	31.6	38.2
	N	8	7

TABLE 6 - M - 1
 BODY WEIGHT GAIN - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DMAEA
 SEX : MALE

STUDY NO. 5L548KEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG	DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT							
	3	7	14	21	28	35	42	
0	MEAN	23.	48.	85.	108.	130.	155.	173.
	S.D.	3.9	8.4	15.7	26.3	28.1	33.6	37.8
	N	12	12	12	12	12	12	12
4	MEAN	24.	53.	97.	129.	159.	190.	218.
	S.D.	6.8	13.0	23.7	26.9	32.6	37.7	44.6
	N	12	12	12	12	12	12	12
20	MEAN	25.	56.	103.	131.	164.	195.	220.
	S.D.	4.9	13.2	31.5	42.1	52.4	61.3	72.1
	N	12	12	12	12	12	12	12
100	MEAN	17.*	42.	81.	106.	126.	148.	173.
	S.D.	6.4	17.8	26.0	33.8	39.3	50.2	52.3
	N	12	12	12	12	12	12	12

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE * P<0.05.

TABLE 7 - F - 1
 BODY WEIGHT GAIN - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DMAEA
 SEX : FEMALE

STUDY NO. 5L548KEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG	DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT			
	3	7	14	
0	MEAN	6.	16.	32.
	S.D.	4.3	5.9	9.4
	N	12	12	12
4	MEAN	6.	13.	28.
	S.D.	5.1	6.1	13.5
	N	12	12	12
20	MEAN	8.	20.	36.
	S.D.	5.8	6.5	8.0
	N	12	12	12
100	MEAN	9.	18.	29.
	S.D.	4.6	7.7	16.1
	N	11	11	11

TABLE 8
 BODY WEIGHT GAIN - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DMAEA

STUDY NO. 5L548KEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG	DAYS (GESTATION)			
	7	14	20	
0	MEAN	34.	70.	162.
	S.D.	7.6	15.0	18.9
	N	11	11	11
4	MEAN	32.	68.	150.
	S.D.	3.7	12.6	16.6
	N	11	11	11
20	MEAN	39.	79.	160.
	S.D.	10.3	19.7	25.6
	N	11	11	11
100	MEAN	35.	78.	155.
	S.D.	10.3	14.7	20.9
	N	8	8	8

TABLE 9
 BODY WEIGHT GAIN - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DMAEA

UNIT : G

DAYS (LACTATION)

DOSE LEVEL
 MG/KG 4

0	MEAN	11.
	S.D.	8.5
	N	10
4	MEAN	15.
	S.D.	10.6
	N	11
20	MEAN	0.
	S.D.	26.7
	N	11
100	MEAN	2.
	S.D.	27.6
	N	7

TABLE 10 - M - 1
 FOOD CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DMAEA
 SEX : MALE

STUDY NO. 5L548KEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG	DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT						
	3	7	14	28	35	42	
0	MEAN	26.5	26.0	24.7	22.8	23.1	22.4
	S.D.	2.09	2.16	2.31	2.42	2.45	2.16
	N	12	12	12	12	12	12
4	MEAN	28.3	28.0	27.4	26.3	26.3	26.5**
	S.D.	2.81	3.79	4.20	3.39	3.29	3.75
	N	12	12	12	12	12	12
20	MEAN	26.4	26.8	27.0	26.2	25.7	25.9
	S.D.	2.74	3.44	4.83	4.92	4.48	4.55
	N	12	12	12	12	12	12
100	MEAN	23.5*	24.1	25.7	24.7	23.3	24.7
	S.D.	1.83	3.46	2.64	2.52	3.60	2.09
	N	12	12	12	10	12	12

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE / * / P<0.05 ; ** / P<0.01.

TABLE 11 - F - 1
 FOOD CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DMAEA
 SEX : FEMALE

STUDY NO. 5L548KEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG	DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT			
	3	7	14	
0	MEAN	17.0	16.3	17.7
	S.D.	1.74	1.11	1.38
	N	12	12	12
4	MEAN	16.6	16.5	17.9
	S.D.	1.61	1.62	2.48
	N	12	12	12
20	MEAN	17.5	17.2	18.0
	S.D.	0.80	0.98	1.42
	N	12	12	12
100	MEAN	16.2	16.9	17.7
	S.D.	1.97	2.13	2.08
	N	11	11	11

TABLE 12
 FOOD CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DMAEA

STUDY NO. 5L548KE0

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG	DAYS (GESTATION)			
	7	14	20	
0	MEAN	21.7	22.7	24.7
	S.D.	2.16	2.76	2.02
	N	11	11	11
4	MEAN	21.5	22.9	23.5
	S.D.	1.88	2.16	1.35
	N	11	11	11
20	MEAN	22.8	24.8	25.6
	S.D.	3.20	4.44	3.66
	N	11	11	11
100	MEAN	22.0	24.7	24.6
	S.D.	3.12	2.94	1.63
	N	8	8	8

TABLE 13
FOOD CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DMAEA

STUDY NO. 5L548KE0

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL		DAYS (LACTATION)	
MG/KG			
0	MEAN	33.4	
	S.D.	4.57	
	N	10	
4	MEAN	33.5	
	S.D.	5.09	
	N	11	
20	MEAN	27.1	
	S.D.	9.71	
	N	11	
100	MEAN	30.2	
	S.D.	7.50	
	N	7	

TABLE 14 - FS - M - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DMAEA
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

STUDY NO. 5L548CEO

DOSE LEVEL MG/KG		RBC COUNT ($\times 10^6/L$)	HT (%)	HB CONC. (G/DL)	RETICULO- CYTE COUNT (%)	MCV (μ^3)	MCH (PG)	MCHC (%)	PLATELET COUNT ($\times 10^6/L$)
0	MEAN	851.	45.5	15.8	25.	53.5	18.6	34.7	103.0
	S.D.	24.9	1.08	0.46	2.2	1.32	0.52	0.36	9.03
	N	12	12	12	12	12	12	12	12
4	MEAN	842.	44.9	15.7	27.	53.4	18.7	35.0	102.5
	S.D.	40.9	1.32	0.54	3.3	2.32	0.95	0.83	12.28
	N	12	12	12	12	12	12	12	12
20	MEAN	840.	45.8	15.9	26.	54.6	19.0	34.8	104.6
	S.D.	38.8	1.79	0.52	3.4	1.68	0.60	0.61	7.78
	N	12	12	12	12	12	12	12	12
100	MEAN	830.	44.1	15.4	30.**	53.1	18.6	34.9	115.3*
	S.D.	34.9	1.52	0.35	3.3	1.87	0.69	0.60	13.27
	N	12	12	12	12	12	12	12	12

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , * , P<0.05 ; ** , P<0.01.

TABLE 15 - FS - M - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DMAEA
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

STUDY NO. 5L548CEO

DOSE LEVEL MG/KG		WBC COUNT ($\times 10^4/L$)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (% OF TOTAL COUNTED CELLS)					MONO- CYTES
			LYMPHO- CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	BAND	EOSINO- PHILS	BASO- PHILS	
0	MEAN	120.	81.	13.	0.	1.	0.	4.
	S.D.	15.7	4.4	4.7	0.5	0.8	0.0	2.7
	N	12	12	12	12	12	12	12
4	MEAN	120.	84.	10.	1.	1.	0.	5.
	S.D.	24.9	5.0	4.5	0.9	0.8	0.0	2.4
	N	12	12	12	12	12	12	12
20	MEAN	122.	82.	12.	0.	2.	0.	5.
	S.D.	32.5	4.5	4.2	0.7	1.4	0.0	3.0
	N	12	12	12	12	12	12	12
100	MEAN	159.	** 68.	** 25.	1.	1.	0.	5.
	S.D.	43.4	7.9	8.1	0.5	1.2	0.0	2.7
	N	12	12	12	12	12	12	12

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE ; ** , $P < 0.01$; \$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 16 - FS - M - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DMAEA
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

STUDY NO. 5L548CEO

DOSE LEVEL MG/KG		WBC COUNT ($\times 10^6/L$)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES ($\times 10^6/L$)					
			LYMPHO- CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	BAND	EOSINO- PHILS	BASO- PHILS	
0	MEAN	120.	98.	16.	0.	1.	0.	5.
	S.D.	15.7	13.9	6.0	0.5	1.0	0.0	3.7
	N	12	12	12	12	12	12	12
4	MEAN	120.	100.	12.	1.	1.	0.	7.
	S.D.	24.9	21.4	4.8	1.2	1.1	0.0	3.8
	N	12	12	12	12	12	12	12
20	MEAN	122.	99.	15.	0.	2.	0.	6.
	S.D.	32.5	26.0	7.3	0.7	2.1	0.0	3.6
	N	12	12	12	12	12	12	12
100	MEAN	159.	109.	39.	1.	2.	0.	8.
	S.D.	43.4	34.3	16.0	0.8	2.5	0.0	5.3
	N	12	12	12	12	12	12	12

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE ; ** , $P < 0.01$; \$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 17 - FS - M - 1
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DMAEA
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

STUDY NO. 5L548CE0

DOSE LEVEL MG/KG		GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	TOTAL BILIRUBIN (MG/DL)	UREA NITROGEN (MG/DL)	CREATININ (MG/DL)	GLUCOSE (MG/DL)	TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI- GLYCERIDE (MG/DL)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)
0	MEAN	83.	24.	0. \$	268.	0.1	13.4	0.5	133.	89.	70.	6.99	3.73
	S.D.	17.5	4.0	0.0	60.3	0.06	1.93	0.07	15.5	15.8	25.7	0.269	0.132
	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
4	MEAN	87.	25.	0.	256.	0.2 *	13.3	0.5	129.	83.	87.	7.02	3.80
	S.D.	15.3	5.4	0.0	48.6	0.03	2.02	0.05	7.6	13.8	53.6	0.193	0.060
	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
20	MEAN	85.	20.	0.	251.	0.2	12.9	0.5	139.	84.	85.	7.02	3.74
	S.D.	21.3	4.8	0.0	71.9	0.07	1.41	0.04	7.6	15.2	27.7	0.366	0.129
	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
100	MEAN	82.	24.	0.	243.	0.2	13.2	0.5	130.	93.	92.	6.86	3.61 *
	S.D.	18.3	3.6	0.0	37.4	0.06	2.12	0.03	12.1	15.8	32.3	0.248	0.126
	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE ; * , P<0.05 ; \$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 17 - FS - M - 2
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DMAEA
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

STUDY NO. 5L548CEO

DOSE LEVEL MG/KG		A/G RATIO	CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS. (MG/DL)	NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
0	MEAN	1.14	9.6	7.3	143.	4.6	100.
	S.D.	0.050	0.33	0.33	1.1	0.23	1.2
	N	12	12	12	12	12	12
4	MEAN	1.19	9.6	7.5	144.	4.4	100.
	S.D.	0.059	0.33	0.43	0.8	0.19	1.2
	N	12	12	12	12	12	12
20	MEAN	1.15	9.7	7.6	144.	4.6	101.
	S.D.	0.069	0.34	0.44	0.7	0.15	1.2
	N	12	12	12	12	12	12
100	MEAN	1.12	9.7	7.4	144.	4.5	101.*
	S.D.	0.092	0.33	0.33	0.8	0.26	0.7
	N	12	12	12	12	12	12

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , * , P<0.05.

TABLE 18 - FS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DMAEA
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

STUDY NO. 5L548KEO

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	THYMUS (MG)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	TESTES (G)	EPIDIDYMIDES (G)
0	MEAN	494.	346.	13.61	3.02	57.2	3.35	1.27
	S.D.	37.3	45.3	1.527	0.248	11.63	0.212	0.054
	N	12	12	12	12	12	12	12
4	MEAN	539.	438.	15.05	3.33	60.7	3.48	1.32
	S.D.	45.6	101.0	2.531	0.302	13.43	0.232	0.107
	N	12	12	12	12	12	12	12
20	MEAN	540.	380.	14.70	3.23	66.1	3.34	1.27
	S.D.	69.5	101.3	2.865	0.451	10.81	0.292	0.194
	N	12	12	12	12	12	12	12
100	MEAN	491.	314.	14.13	3.09	64.9	3.38	1.33
	S.D.	50.0	70.2	1.948	0.416	8.61	0.294	0.125
	N	12	12	12	12	12	12	12

TABLE 18 - FS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DMAEA
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

STUDY NO. 5L548KEO

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	THYMUS (MG)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)
0	MEAN	340.	256.	14.29	2.02	75.0
	S.D.	22.9	80.8	0.977	0.117	5.04
	N	10	10	10	10	10
4	MEAN	329.	203.	14.04	1.95	67.7*
	S.D.	17.4	43.3	1.219	0.100	4.55
	N	11	11	11	11	11
20	MEAN	338.	220.	13.66	2.03	74.9
	S.D.	51.7	76.1	2.302	0.122	12.56
	N	11	11	11	11	11
100	MEAN	331.	162.*	15.45	2.05	78.0
	S.D.	38.2	27.3	2.915	0.216	7.40
	N	7	7	7	7	7

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , * , P<0.05.

TABLE 19 - FS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DMAEA
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

STUDY NO. 5L548KEO

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	THYMUS ($\times 10^{-3}$)	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)	TESTES	EPIDIDYMIDES
0	MEAN	494.	71.	2.75	0.61	11.6	0.68	0.26
	S.D.	37.3	11.8	0.203	0.054	2.47	0.034	0.026
	N	12	12	12	12	12	12	12
4	MEAN	539.	82.	2.78	0.62	11.3	0.65	0.24
	S.D.	45.6	19.7	0.242	0.046	2.33	0.061	0.025
	N	12	12	12	12	12	12	12
20	MEAN	540.	71.	2.70	0.60	12.3	0.62	0.24
	S.D.	69.5	19.5	0.188	0.043	1.71	0.078	0.050
	N	12	12	12	12	12	12	12
100	MEAN	491.	64.	2.87	0.63	13.3	0.69	0.27
	S.D.	50.0	12.3	0.188	0.049	1.42	0.058	0.028
	N	12	12	12	12	12	12	12

TABLE 19 - FS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DMAEA
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

STUDY NO. 5L548KEO

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	THYMUS ($\times 10^{-3}$)	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)
0	MEAN	340.	75.	4.21	0.59	22.2
	S.D.	22.9	22.4	0.168	0.043	1.94
	N	10	10	10	10	10
4	MEAN	329.	62.	4.27	0.60	20.6
	S.D.	17.4	12.0	0.229	0.028	1.57
	N	11	11	11	11	11
20	MEAN	338.	64.	4.05	0.62	23.5
	S.D.	51.7	20.2	0.296	0.151	10.08
	N	11	11	11	11	11
100	MEAN	331.	49.**	4.62	0.62	23.8
	S.D.	38.2	4.0	0.478	0.023	2.92
	N	7	7	7	7	7

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , ** , P<0.01.

TABLE 20
REPRODUCTIVE PERFORMANCE - GROUP MEAN VALUES

STUDY NO. 5L548KE0

TEST ARTICLES : DMAEA

GENERATION : FO

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER OF PAIRS	PRE-COITAL		MATING INDEX (%)	FERTILITY INDEX (%)
		DAYS	E.S. ¹⁾		
0	MEAN S.D. N	12	2.0 1.41 12	0.0 0.00 12	100.0(12/12) 91.7(11/12)
4	MEAN S.D. N	12	2.1 1.16 12	0.0 0.00 12	100.0(12/12) 91.7(11/12)
20	MEAN S.D. N	12	2.0 1.04 12	0.0 0.00 12	100.0(12/12) 91.7(11/12)
100	MEAN S.D. N	11 ^{a)}	3.6 4.03 9	0.0 0.00 9	100.0(10/10) ^{b)} 90.0(9/10) ^{b)}

1) DAYS / TIME(DAYS) BETWEEN INITIAL PAIRING AND DETECTION OF COITUS.
E.S. / NUMBER OF ESTROUS STAGES(E.S.) BETWEEN INITIAL PAIRING AND DETECTION OF COITUS.

a), ONE FEMALE DIED AT 2 DAYS AFTER PAIRING.

b), THESE INDICES INCLUDED ONE FEMALE THAT THE PREGNANCY WAS NOTICED LATER BY CLINICAL SIGNS.

TABLE 21
 GESTATION LENGTH AND INDEX - GROUP MEAN VALUES

STUDY NO. 5L548KEO

TEST ARTICLES : DMAEA

GENERATION : F0

DOSE LEVEL MG/KG		GESTATION LENGTH (DAYS)	CORPORA LUTEA	IMPLANTATION SITES	TOTAL NUMBER OF OFFSPRING	IMPLANTATION INDEX (%)	DELIVERY INDEX (%)	GESTATION INDEX (%)
0	MEAN	22.4	19.0	16.9	16.2	89.8	95.5	100.0(11/11)
	S. D.	0.50	2.49	1.76	2.18	9.84	4.86	
	N	11	11	11	11	11	11	
4	MEAN	22.5	18.3	16.2	15.4	90.4	93.2	100.0(11/11)
	S. D.	0.52	2.28	2.04	2.46	12.24	8.53	
	N	11	11	10	11	10	10	
20	MEAN	22.7	17.7	15.9	13.8	89.7	85.4	100.0(11/11)
	S. D.	0.47	1.27	3.45	3.09	17.59	9.53	
	N	11	11	10	11	10	10	
100	MEAN	22.6	18.4	16.3	15.8	89.0	96.5	100.0(8/ 8)
	S. D.	0.52	2.83	3.45	3.73	15.50	5.91	
	N	8	8	8	8	8	8	

TABLE 22
VIABILITY INDICES AND LITTER SIZES - GROUP MEAN VALUES

STUDY NO. 5L548KEO

TEST ARTICLES : DMAEA

GENERATION : F1

DOSE LEVEL MG/KG		VIABILITY (%)		TOTAL NUMBER			NUMBER OF LIVE			NUMBER OF LIVE		
		BIRTH	ON DAY AFTER BIRTH	OF OFFSPRING AT BIRTH			OFFSPRING AT BIRTH			OFFSPRING ON DAY 4		
		0	4	M	F	TOTAL	M	F	TOTAL	M	F	TOTAL
				(M/F)	(M/F)		(M/F)	(M/F)		(M/F)	(M/F)	
0	MEAN	98.6	90.9	8.0	8.2	16.2	7.8	8.1	15.9	7.4	7.0	14.4
	S.D.	4.52	30.15	2.00	2.71	2.18	2.18	2.55	1.81	3.14	3.19	5.08
	N	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	SEX RATIO			(88/ 90)			(86/ 89)			(81/ 77)		
4	MEAN	99.4	99.4	7.3	8.1	15.4	7.3	8.0	15.3	7.3	7.9	15.2
	S.D.	2.02	2.14	2.28	2.30	2.46	2.28	2.37	2.49	2.28	2.47	2.56
	N	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	SEX RATIO			(80/ 89)			(80/ 88)			(80/ 87)		
20	MEAN	98.7	98.8	7.4	6.4	13.8	7.3	6.4	13.6	7.2	6.3	13.5
	S.D.	2.79	2.78	2.25	1.69	3.09	2.24	1.69	3.07	2.27	1.68	3.01
	N	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	SEX RATIO			(81/ 70)			(80/ 70)			(79/ 69)		
100	MEAN	95.1	87.5	7.4	8.1	15.8	7.0	7.9	14.9	6.3	7.1	13.4
	S.D.	10.49	35.36	2.07	2.23	3.73	1.85	2.30	3.60	3.11	3.60	6.39
	N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	SEX RATIO			(59/ 65)			(56/ 63)			(50/ 57)		

TABLE 23
 BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES

STUDY NO. 5L548KE0

TEST ARTICLES : DMAEA

GENERATION AND SEX : F1 MALE

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER BIRTH	
		0	4
0	MEAN	6.6	10.9
	S.D.	0.54	0.83
	N	11	10
4	MEAN	6.9	11.2
	S.D.	0.59	1.56
	N	11	11
20	MEAN	7.2	11.4
	S.D.	0.91	2.56
	N	11	11
100	MEAN	6.7	10.6
	S.D.	0.79	1.38
	N	8	7

TABLE 23
 BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES

STUDY NO. 5L548KE0

TEST ARTICLES : DMAEA

GENERATION AND SEX : F1 FEMALE

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG	DAYS AFTER BIRTH		
		0	4
0	MEAN	6.3	10.6
	S.D.	0.56	0.94
	N	11	10
4	MEAN	6.5	10.8
	S.D.	0.52	1.51
	N	11	11
20	MEAN	6.8	10.9
	S.D.	0.87	2.43
	N	11	11
100	MEAN	6.4	10.2
	S.D.	0.89	1.28
	N	8	7

TABLE 24
 BODY WEIGHT GAIN - GROUP MEAN VALUES

STUDY NO. 5L548KEO

TEST ARTICLES : DMAEA

GENERATION AND SEX : F1 MALE

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER BIRTH	
		4	
0	MEAN	4.3	
	S.D.	0.39	
	N	10	
4	MEAN	4.3	
	S.D.	1.14	
	N	11	
20	MEAN	4.2	
	S.D.	1.74	
	N	11	
100	MEAN	3.8	
	S.D.	1.04	
	N	7	

TABLE 24
 BODY WEIGHT GAIN - GROUP MEAN VALUES

STUDY NO. 5L548KE0

TEST ARTICLES : DMAEA

GENERATION AND SEX : F1 FEMALE

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER BIRTH
		4
0	MEAN	4.2
	S.D.	0.50
	N	10
4	MEAN	4.3
	S.D.	1.06
	N	11
20	MEAN	4.2
	S.D.	1.70
	N	11
100	MEAN	3.7
	S.D.	0.79
	N	7

TABLE 25 - 1
INCIDENCE OF NECROPSY FINDINGS
TEST ARTICLES : DMAEA

STUDY NO. 5L548KEO

Sex	:	Male				Female				
		Scheduled sacrifice				Scheduled sacrifice			Death	
Fate	:	Scheduled sacrifice				Scheduled sacrifice			Death	
Dose level(mg/kg)	:	0	4	20	100	0	4	20	100	100
Organ Findings	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	10	2*
Lymph node										
Enlargement, pancreatico-duodenal		0	0	0	7	0	0	0	7	0
Thymus										
Small		0	0	0	0	1	0	1	0	1
Spleen										
Small		0	0	0	0	1	0	0	0	0
Lung										
Congestion		0	0	0	0	0	0	0	0	2
Edema		0	0	0	0	0	0	0	0	1
Hemorrhage, focal		1	0	0	0	0	0	0	0	0
Esophagus										
Hemorrhage, focal		0	0	0	0	0	0	0	0	1
Stomach										
Distention		0	0	0	0	1	0	0	0	0
Hemorrhage, focal, forestomach		0	0	0	0	0	0	0	0	1
Hemorrhage, focal, glandular stomach		0	0	0	0	0	0	1	0	1
Thickening of wall, forestomach		0	0	2	12	0	0	0	10	0
Kidney										
Dilatation, pelvis		0	0	0	0	0	1	0	1	0
Nodule, one		1	0	0	0	0	0	0	0	0

*, One animal died at 1 day, the other died at 16 days after commencement of treatment.

TABLE 25 - 2
INCIDENCE OF NECROPSY FINDINGS
TEST ARTICLES : DMAEA

STUDY NO. 5L548KE0

Sex	:	Male				Female				
		Scheduled sacrifice				Scheduled sacrifice				Death
Dose level(mg/kg)	:	0	4	20	100	0	4	20	100	100
Organ Findings	Number of animals :	12	12	12	12	12	12	12	10	2*
Testis										
Small		0	0	1	0					
Epididymis										
Small		0	0	1	0					
Vagina										
Pus within lumen						1	0	0	0	0
Adrenal										
Enlargement		0	0	0	0	1	0	1	0	0
Harderian gland										
Brownish		0	0	0	0	1	0	0	0	0
Thoracic cavity										
Pleural fluid, red		0	0	0	0	0	0	0	0	1
Abdominal cavity										
Adhesion, stomach and diaphragm and liver		0	0	0	0	0	0	0	1	0
Adhesion, stomach and diaphragm and lung		0	0	0	1	0	0	0	0	0
Adhesion, stomach and peritoneum		0	0	0	1	0	0	0	1	0

*, One animal died at 1 day, the other died at 16 days after commencement of treatment.

TABLE 26 - 1
INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : DMAEA

STUDY NO. 5L548KE0

Organ Findings	Sex	Male				Female				
	Fate	Scheduled sacrifice				Scheduled sacrifice				Dead
	Dose level(mg/kg)	0	4	20	100	0	4	20	100	100
Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	10	2 ^{&}
Heart	(Grade)									
Inflammatory cell infiltration, focal	Total	1	#	#	0	0	#	#	0	0
	+	1	#	#	0	0	#	#	0	0
Lymph node (pancreatico-duodenal)										
Hyperplasia, plasma cell	Total	#	#	#	7/7 ^{\$}	#	#	#	7/7	#
	+	#	#	#	7/7	#	#	#	7/7	#
Thymus										
Involution	Total	#	#	#	#	1	0	1	3	1
	+	#	#	#	#	0	0	1	2	0
	++	#	#	#	#	1	0	0	1	1
Hyperplasia, thymic epithelium	Total	#	#	#	#	1	1	0	0	0
	+	#	#	#	#	1	1	0	0	0
Spleen										
Increase in extramedullary hematopoiesis	Total	0	#	#	0	6	#	#	4	0
	+	0	#	#	0	6	#	#	4	0
Involution	Total	0	#	#	0	1	#	#	0	0
	+	0	#	#	0	0	#	#	0	0
	++	0	#	#	0	1	#	#	0	0
Bone marrow (femur)		ND	#	#	ND	ND	#	#	ND	ND

+, Slight ; ++, Moderate ; #, Not examined ; ND, No abnormalities were detected.

\$, Number of animals showing lesion / number of animals examined.

&, One animal died at 1 day, the other died at 16 days after commencement of treatment.

TABLE 26 - 2
INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : DMAEA

STUDY NO. 5L548KE0

Organ Findings	Sex :	Male				Female				
	Fate :	Scheduled sacrifice				Scheduled sacrifice				Dead
	Dose level(mg/kg) :	0	4	20	100	0	4	20	100	100
Number of animals :	12	12	12	12	12	12	12	12	10	2 ^{&}
Lung	(Grade)									
Congestion	Total	0/1 ^{\$}	#	#	#	#	#	#	#	2
	+	0/1	#	#	#	#	#	#	#	0
	++	0/1	#	#	#	#	#	#	#	2
Edema	Total	0/1	#	#	#	#	#	#	#	1
	+	0/1	#	#	#	#	#	#	#	1
Hemorrhage	Total	0/1	#	#	#	#	#	#	#	2
	+	0/1	#	#	#	#	#	#	#	0
	++	0/1	#	#	#	#	#	#	#	2
Inflammatory cell infiltration, focal	Total	1/1	#	#	#	#	#	#	#	0
	+	1/1	#	#	#	#	#	#	#	0
Esophagus										
Ulcer	Total	#	#	#	#	#	#	#	#	1/1
	+	#	#	#	#	#	#	#	#	0/1
	++	#	#	#	#	#	#	#	#	1/1

+, Slight ; ++, Moderate ; #, Not examined.

\$, Number of animals showing lesion / number of animals examined.

&, One animal died at 1 day, the other died at 16 days after commencement of treatment.

TABLE 26 - 3
INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : DMAEA

STUDY NO. 5L548KEO

Organ Findings	Sex :	Male				Female				
	Fate :	Scheduled sacrifice				Scheduled sacrifice				Dead
	Dose level(mg/kg) :	0	4	20	100	0	4	20	100	100
Number of animals :	12	12	12	12	12	12	12	10	2 ^{&}	
Stomach	(Grade)									
Atrophy, mucosa, glandular stomach	Total	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	+	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Hemorrhage, focal, forestomach	Total	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Hemorrhage, focal, glandular stomach	Total	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	+	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Hyperplasia, mucosa, forestomach	Total	0	0	2	12 **	0	0	0	10 **	1
	+	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	++	0	0	1	12	0	0	0	10	1
Inflammatory cell infiltration, forestomach	Total	0	0	2	11 **	0	0	0	10 **	1
	+	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	++	0	0	1	11	0	0	0	10	1
Ulcer, forestomach	Total	0	0	1	11 **	0	0	0	9 **	1
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	++	0	0	1	11	0	0	0	9	1
Duodenum		ND	#	#	ND	ND	#	#	ND	ND

+, Slight ; ++, Moderate ; #, Not examined ; ND, No abnormalities were detected.
&, One animal died at 1 day, the other died at 16 days after commencement of treatment.
Significantly different from control value : **, p<0.01.

TABLE 26 - 4
INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : DMAEA

STUDY NO. 5L548KE0

Organ Findings	Sex :	Male				Female				
	Fate :	Scheduled sacrifice				Scheduled sacrifice			Dead	
	Dose level(mg/kg) :	0	4	20	100	0	4	20	100	100
	Number of animals :	12	12	12	12	12	12	12	10	2 ^{&}
Liver	(Grade)									
Fatty change, hepatocyte	Total	5	#	#	4	1	#	#	0	0
	+	5	#	#	4	0	#	#	0	0
	++	0	#	#	0	1	#	#	0	0
Microgranuloma	Total	6	#	#	3	0	#	#	1	0
	+	6	#	#	3	0	#	#	1	0
Necrosis, focal	Total	1	#	#	0	0	#	#	0	0
	+	1	#	#	0	0	#	#	0	0
Kidney										
Basophilic tubule	Total	2	#	#	1	0	0/1 ^{\$}	#	0	0
	+	2	#	#	1	0	0/1	#	0	0
Cyst	Total	1	#	#	0	1	0/1	#	0	1
	+	1	#	#	0	1	0/1	#	0	1
Dilatation, pelvis	Total	0	#	#	0	0	1/1	#	1	0
	+	0	#	#	0	0	1/1	#	1	0
Eosinophilic body, tubular epithelium, proximal	Total	0	#	#	1	0	0/1	#	0	0
	+	0	#	#	1	0	0/1	#	0	0

+, Slight ; ++, Moderate ; #, Not examined ; ND, No abnormalities were detected.

\$, Number of animals showing lesion / number of animals examined.

&, One animal died at 1 day, the other died at 16 days after commencement of treatment.

TABLE 26 - 5
INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : DMAEA

STUDY NO. 5L548KEO

Organ Findings	Sex :	Male				Female				
	Fate :	Scheduled sacrifice				Scheduled sacrifice				Dead
	Dose level(mg/kg) :	0	4	20	100	0	4	20	100	100
Number of animals :		12	12	12	12	12	12	12	10	2 ^{&}
Kidney	(Grade)									
Fatty degeneration, tubular epithelium	Total	0	#	#	0	1	0/1 ^{\$}	#	0	0
	+	0	#	#	0	0	0/1	#	0	0
	++	0	#	#	0	1	0/1	#	0	0
Hyaline droplet, tubular epithelium	Total	3	#	#	2	0	0/1	#	0	0
	+	3	#	#	2	0	0/1	#	0	0
Inflammatory cell infiltration, interstitium	Total	1	#	#	0	0	0/1	#	0	0
	+	1	#	#	0	0	0/1	#	0	0
Mineralization	Total	1	#	#	0	0	0/1	#	0	0
	+	1	#	#	0	0	0/1	#	0	0
Testis										
Atrophy	Total	0	#	1/1	0					
	+	0	#	1/1	0					
Epididymis										
Decrease in sperm	Total	0	#	1/1	0					
	+	0	#	1/1	0					
Inflammatory cell infiltration, focal	Total	0	#	0/1	1					
	+	0	#	0/1	1					
Ovary						ND/1	ND/1	ND/1	ND/1	#

+, Slight ; ++, Moderate ; #, Not examined ; ND, No abnormalities were detected.

\$, Number of animals showing lesion / number of animals examined.

&, One animal died at 1 day, the other died at 16 days after commencement of treatment.

TABLE 26 - 6
INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : DMAEA

STUDY NO. 5L548KE0

Organ Findings	Sex	Male				Female				
	Fate	Scheduled sacrifice				Scheduled sacrifice				Dead
	Dose level(mg/kg)	0	4	20	100	0	4	20	100	100
Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	10	2 ^{&}	
Vagina	(Grade)									
Inflammatory cell infiltration	Total	1/1 ^{\$}	#	#	#	#				
	+	0/1	#	#	#	#				
	++	1/1	#	#	#	#				
Mammary gland		ND/1	#	ND/1	ND/1	#				
Adrenal										
Hypertrophy, cortical cell, fascicular zone	Total	ND	#	#	ND	1	#	0/1	0	0
	+	ND	#	#	ND	1	#	0/1	0	0
Increase in lipid droplet, fascicular zone	Total	ND	#	#	ND	1	#	0/1	1	0
	+	ND	#	#	ND	0	#	0/1	1	0
	++	ND	#	#	ND	1	#	0/1	0	0
Mineralization	Total	ND	#	#	ND	1	#	0/1	0	0
	+	ND	#	#	ND	1	#	0/1	0	0
Necrosis, cortex	Total	ND	#	#	ND	0	#	1/1	0	1
	+	ND	#	#	ND	0	#	0/1	0	1
	++	ND	#	#	ND	0	#	1/1	0	0
Harderian gland	Total	#	#	#	#	1/1	#	#	#	#
Hypersecretion	+	#	#	#	#	1/1	#	#	#	#
Brain		ND	#	#	ND	ND	#	#	ND	ND

+, Slight ; ++, Moderate ; #, Not examined ; ND, No abnormalities were detected.

\$, Number of animals showing lesion / number of animals examined.

&, One animal died at 1 day, the other died at 16 days after commencement of treatment.