試　験　報　告　書

ジフェニルクレジルフォスフェートの経口投与によるラットの
反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

（試験番号：２Ｌ３００）

株式会社三菱化成安全科学研究所

表　　題　　：ジフェニルクレジルフォスフェートの経口投与によるラットの反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験　　（試験番号：２Ｌ３００）

試験目的　　：ジフェニルクレジルフォスフェートを反復投与した時の動物に及ぼす毒性影響および性腺機能、交尾行動、受胎および分娩等の生殖行動に及ぼす影響を検討する。

目 次

頁

1　要約 …… 1

2　材料と方法

2.1　被験物質 …… 3

2.2　試験動物 …… 3

2.3　動物飼育 …… 3

2.4　投与 …… 4

2.5　投与液の調製 …… 5

2.6　群構成 …… 5

2.7　反復投与毒性に関する観察・検査 …… 5

2.8　生殖・発生毒性に関する観察・検査 …… 9

2.9　統計学的解析 …… 11

3　結果

3.1　反復投与毒性 …… 12

3.2　生殖・発生毒性 …… 16

4　考察および結論 …… 18

5　文献 …… 23

図　表

1　要　約

ジフェニルクレジルフォスフェートをSD系ラットに反復投与した時の動物に及ぼす一般毒性学的影響および性腺機能、交尾行動、受胎および分娩等の生殖・発生に及ぼす影響を検討した。被験物質はジフェニルクレジルフォスフェート41.9% を含むアリールフォスフェートの混合物である。ただし、トリ-o-クレジルフォスフェートは含まれていない。

投与用量を12、60および300mg/kgとし、雌雄とも交配前14日間および交配を経て雄は計45日間、雌は妊娠、分娩を経て哺育３日までの計41～45日間、反復経口投与した。１群の動物数は雌雄各10匹とした。対照群には溶媒（オリーブ油）のみを投与した。

(1)　反復投与毒性

300mg/kg群において、雌雄ともに流涎、体重増加抑制、飲水量の増加、副腎の腫大および皮質細胞の空胞化、肝臓の腫大、腎臓の近位尿細管の脂肪化が認められた他、雄で摂餌量増加、肝臓の脂肪化の減少、腎臓の近位尿細管の硝子滴の増加および好塩基性変化、腺胃粘膜のびらんおよび壊死、精細管の萎縮が、雌で肝臓のグリコーゲンの増加、胸腺の萎縮、卵巣の間質細胞の肥大および増生が認められた。また、雄の血液学的検査で貧血性変化および白血球数の増加、臨床化学的検査で脳、血清および赤血球コリンエステラーゼの低下、GPT およびγ-GTPの上昇、GOT の低下、アルブミン減少およびA/G 比の低下、総コレステロールおよびカルシウムの増加、トリグリセライドの減少、尿検査でpHの低下、尿量の増加および尿比重の低下が認められた。

60mg/kg 群においても、雌雄ともに副腎の腫大および皮質細胞の空胞化が、雄で摂餌量増加、コリンエステラーゼおよび血清総コレステロールの変化、肝臓の腫大が、雌で体重増加抑制、肝臓、腎臓および胸腺の病理組織学的変化が認められた。

(2)　生殖・発生毒性

300mg/kg群で雄の精子形成障害に起因すると考えられる受胎率および着床率の低下が認められ、出産率も低い傾向を示した。交尾率、妊娠期間、分娩率、分娩および哺育行動に被験物質投与の影響は認められなかった。新生児の検査では、出産児数、生存児数、性比、出生率、新生児生存率、一般状態、体重、外表、内臓および

骨格ともに被験物質に起因すると考えられる変化は認められなかった。

以上の結果より、本試験条件下におけるジフェニルクレジルフォスフェートの反復投与毒性に関する無影響量は雌雄とも 12mg/kg、生殖・発生毒性に関する無影響量は親動物に対して雄が60mg/kg 、雌が300mg/kg、児動物に対しては300mg/kgと考えられる。

2　材料と方法

2.1　被験物質

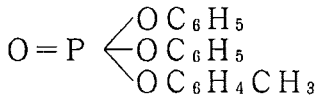
より提供されたジフェニルクレジルフォスフェート（

Lot No.　　純度 41.9%, 略称：ＣＤＰ）を使用した。被験物質は下記の構造および組成を有する無色透明の液体である。ただし、トリ-o-クレジルフォスフェートは含まれていない。なお、本ロットについては投与開始前および投与終了後に分析し、安定であることを確認した。

化学名：　cresyl diphenyl phosphate

化学式：　$(C_6H_5O)_2PO(OC_6H_4CH_3)$

構造式：



分子量：３４０

組　成：

ｸﾚｼﾞﾙｼﾞﾌｪﾆﾙﾌｫｽﾌｪｰﾄ	41.9%
（m-ｸﾚｼﾞﾙｼﾞﾌｪﾆﾙﾌｫｽﾌｪｰﾄ	25.6 %）
（p-ｸﾚｼﾞﾙｼﾞﾌｪﾆﾙﾌｫｽﾌｪｰﾄ	16.3 %）
ﾄﾘﾌｪﾆﾙﾌｫｽﾌｪｰﾄ	26.2%
ｼﾞ-m-ｸﾚｼﾞﾙﾌｪﾆﾙﾌｫｽﾌｪｰﾄ	10.9%
m-ｸﾚｼﾞﾙ, p-ｸﾚｼﾞﾙﾌｪﾆﾙﾌｫｽﾌｪｰﾄ	10.5%
ｼﾞ-p-ｸﾚｼﾞﾙﾌｪﾆﾙﾌｫｽﾌｪｰﾄ	2.6%
ﾄﾘｸﾚｼﾞﾙﾌｫｽﾌｪｰﾄ	7.5%

2.2　試験動物

日本チャールス・リバー株式会社より1992年10月14日に入手したＳＤ系（Crj:CD）ラット(SPF) を使用した。

動物入荷後６日間馴化し、健康状態が良好なことを確認した後、雌雄とも８週齢で投与を開始した。投与開始前日に動物を体重別層化無作為抽出法により群分けした後、イヤーパンチを用いて群および個体を識別した。投与開始時の体重範囲は、雄が 290～ 316g 、雌が 180～ 225g であった。

2.3　動物飼育

2.3.1　飼育管理

馴化・検疫期間を含めた全飼育期間中、温度20～25℃、湿度40～70%R.H.、換気

約12回／時、照明12時間（7:00～19:00 ）に自動調節された飼育室を使用した。

実験動物用床敷（ベータチップ：日本チャールス・リバー株式会社）を敷いたポリカーボネート製ケージ（265W×426D×200Hmm：トキワ科学器械株式会社）に、1ケージあたり馴化・検疫期間中は2匹（同性）、交配前投与期間中は1匹、交配期間中は雌雄各1匹、哺育期間は1腹で収容し、スチール製架台（4段）上で飼育した。ステンレス製の固型飼料用給餌器（トキワ科学器械株式会社）およびポリカーボネート製の給水瓶（700 ㎖：トキワ科学器械株式会社）を用いた。

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。

2.3.2　飼料

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株式会社）を自由摂取させた。飼料は週1回の頻度で交換した。残留農薬等汚染物質の分析値が当社のＳＯＰで定めた濃度以下であることが保証された飼料を使用した。

2.3.3　飲水

5 μmのフィルター濾過後、紫外線照射した水道水を自由摂取させた。飲水は週1回の頻度で交換した。なお水道法に準拠した水質検査を定期的に行い、厚生省令56の別表に定める基準の範囲内であることを確認した。

2.4　投与

2.4.1　投与用量および設定理由

8週齢のＳＤ系ラットを用いて、予備試験を0、500 および1000mg/kg の用量で行った結果、1000mg/kg で自発運動減少、歩行失調、流涎、呼吸緩徐などの症状および死亡が認められ、剖検では胃のびらん、腎臓の腫大および褐色化、副腎腫大、精巣萎縮が認められた。また、500mg/kgでも流涎、腎臓の褐色化、肝臓および副腎重量の増加が認められた。さらに、500mg/kg群の雌雄を2週間投与の後同居させた結果、交尾後の雌には妊娠が認められなかった。この結果から、親動物に毒性を示し、かつ妊娠を成立し得る用量は500mg/kg以下と考えられた。よって、本試験では高用量を300mg/kgとし、以下公比5で中用量を60mg/kg 、低用量を12mg/kg とした。この他に溶媒（オリーブ油）のみを投与する対照群を設けた。

2.4.2　投与期間

雌雄とも交配前14日間、交配期間中およびその後雄は計画殺前日までの計45日間、雌は交尾成立後分娩を経て哺育3日までの計41～45日間、毎日1回、午前中に投与した。

2.4.3　投与方法

胃ゾンデを装着した注射筒を用いて強制経口投与した。投与液量は5ml/kgとし、至近測定日の体重を基に算出した。

2.5　投与液の調製

被験物質をオリーブ油に溶解させ、所定の濃度の投与液を調製した。投与液中の被験物質は冷蔵・遮光保存下で7日間安定であることが確認されたので、調製は少なくとも週1回とし、投与直前まで冷蔵・遮光保存した。また、各投与液の濃度について分析した結果、いずれの用量とも設定濃度に対して 101.5～ 106.4%の範囲内の値であったことから、調製法は妥当であると判断した。なお、調製に際し純度換算は行わなかった。

2.6　群構成

群　名	用　量 (mg/kg)	動物数（匹）	
		雄	雌
対照群	0	10	10
低用量群	12	10	10
中用量群	60	10	10
高用量群	300	10	10
	計	40	40

2.7　反復投与毒性に関する観察・検査

2.7.1　一般状態

全例について生死および外観・行動等について毎日観察を行った。死亡動物は発見後速やかに剖検した。

2.7.2　体重

雄は投与開始日（投与０日）およびその後毎週１回測定した。雌については投与開始日および交尾成立までは毎週１回、交尾成立後は妊娠０、７、14、20日および哺育０、４日に測定した。測定には電子上皿天秤（EB-3200S：株式会社島津製作所）を使用した。

2.7.3　摂餌量

雄は投与開始日から交配期間中を除き毎週１回、雌は交配前は毎週１回、交尾成立後は妊娠０、７、14、20日および哺育０、４日に風袋込み重量を測定し、各期間の摂取量から１匹あたりの１日の平均摂取量を算出した。測定には前記天秤を使用した。

2.7.4　飲水量

雄は投与開始日から交配期間中を除き毎週１回、雌は交配前は毎週１回、交尾成立後は妊娠０、７、14、20日および哺育０、４日に風袋込み重量を測定し、各期間の摂取量から１匹あたりの１日の平均摂取量を算出した。測定には前記天秤を使用した。

2.7.5　血液学的検査

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、麻酔下で後大静脈より採血し、以下の項目について検査した。凝固阻止剤として、EDTA-2Kを用いた。なお、麻酔はコリンエステラーゼ測定時に一般的に使用されているエーテル吸入麻酔を採用した。

項　目	測定／算出法
(1)　赤血球数	シースフロー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	シースフロー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	ｱﾙｺﾞﾝﾚｰｻﾞｰを用いたﾌﾛｰｻｲﾄﾒﾄﾘｰ法
(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

測定機器
(1)～(5)：多項目自動血球分析装置（NE-4500：東亜医用電子㈱）
(6)：血液細胞自動分析装置（MICROX HEG-70A：立石電機㈱）
(7)：自動網赤血球測定装置（R-2000：東亜医用電子㈱）

2.7.6　臨床化学的検査

雄の全生存動物について、血液学的検査用と同時に採取した血液を室温で約30分間放置した後、3,000rpm、10分間遠心分離し、得られた絶食下の血清を用いて以下の項目について測定した。

項　　目		測　定　／　算　出　法
(1)	ＧＯＴ(AST)	UV-Rate法(SSCC改良法)
(2)	ＧＰＴ(ALT)	UV-Rate法(SSCC改良法)
(3)	ＡＬＰ	p-ﾆﾄﾛﾌｪﾆﾙﾘﾝ酸基質法(GSCC改良法)
(4)	γ- ＧＴＰ	γ-ｸﾞﾙﾀﾐﾙ･p-ﾆﾄﾛｱﾆﾘﾄﾞ基質法(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	Jaffe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)	クロライド	イオン選択電極法
(19)	コリンエステラーゼ	チオコリンエステル-DTNB 法

測定機器：自動分析装置（日立736-10形：㈱日立製作所）

この他、血球および脳のコリンエステラーゼを測定した。血球については、血液の一部をヘパリン（リチウム塩）処理後、3000rpm 、10分間遠心分離し、得られた血球成分を生理食塩水で洗浄し測定に供した。脳については、採血後に腹大動脈切断により放血致死させた後直ちに摘出し、正中線より切断分離した右脳を秤量後、所定量の0.1 %トライトンXを加え、超高速ホモジナイザー（ﾎﾟﾘﾄﾛﾝ ：KINEMATIKA社）にて均質化し、2000rpm 、10分間遠心分離し、得られた上清部分を測定に供した。コリンエステラーゼはチオコリンエステル-DTNB 法により、血球については分光光度計（日立3200形：株式会社日立製作所）、脳については自動分析装置（日立736-10形：株式会社日立製作所）を用いて測定した。

2.7.7　尿検査

雄について、解剖日の３日前に生存動物の新鮮尿を採取し、以下の(1)～(7)の項目を検査した。さらに、飲水量の変化から尿量の増加が推察されたため、21.5時間にわたり採取した尿について(8)～(12)の項目を検査した。

項　目	測定／算出法
(1) pH (2) 潜血 (3) 蛋白 (4) 糖 (5) ケトン体 (6) ビリルビン (7) ウロビリノーゲン	試験紙法 （N-マルチィスティックスSG マイルス・三共㈱）
(8) 尿量	メスシリンダーで計量
(9) 比重	屈折法
(10) ナトリウム	炎光光度法
(11) カリウム	炎光光度法
(12) クロライド	電量滴定法

測定機器
(1)～(7)：尿分析器（クリニテック10：マイルス・三共㈱）
(9)：尿比重計（ユリコン-S：㈱アタゴ）
(10), (11)：全自動炎光光度計（FLAME-30C/AD-3型：㈱日本分光メディカル）
(12)：クロライドメーター(Model 925：コーニングメディカル㈱)

2.7.8　病理学的検査

1)　病理解剖検査

雄は投与45日、雌は哺育４日（投与41～45日）に、全生存動物について、雄はエーテル吸入、雌はチオペンタールナトリウム（ラボナール：田辺製薬株式会社）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

全生存動物について、剖検後に以下の器官の重量を測定した。測定には電子上皿天秤（ED-H60：株式会社島津製作所）を用いた。さらに、解剖日の体重を基に対体重比についても算出した。なお、妊娠あるいは分娩が認められなかった雌のデータについては、解剖日が異なるため集計から除外した。

胸腺、肝臓、腎臓、副腎、精巣および精巣上体

3)　病理組織学的検査

全生存動物について以下の器官を採取し、10％リン酸緩衝中性ホルマリン液（精巣および精巣上体はブアン液）にて固定後保存した。この他、剖検で雌の胸腺に変化が認められたため、雌雄の胸腺も同様にして保存した。雌雄とも対照および高用量群の以下の器官および雌の胸腺について、常法に従いヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し鏡検した。また、非妊娠および非分娩雌全例の卵巣、肉眼的に異常が認められた中用量群の雄１例の脾臓と皮膚を同様にして検査した。この他、非分娩雌１例の子宮を代表例として検査した。この結果、胃、肝臓、腎臓、副腎、精

巣および胸腺で被験物質投与による変化が認められたため、低および中用量群のこれらの器官についても検査した。一部の動物の肝臓、腎臓および副腎については、オイルレッドO染色（脂質の証明）あるいはＰＡＳ染色（グリコーゲンの証明）を実施した。

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胃、腸管（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、脊髄、坐骨神経、精巣、精巣上体、非妊娠雌の卵巣

2.8　生殖・発生毒性に関する観察・検査

2.8.1　生殖機能

交配前14日間の投与期間終了後、各群内で雄１匹対雌１匹の交配対を設け、４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。４日間の交配で全交配対が交尾した。交配結果ならびに雌の妊娠状況から次の項目を算出した。なお、低用量群の雄１例については、同居予定の雌が死亡したため交配に供せず投与を続け、他の雄と同様に検査した。

(1)　交尾所要日数：交配後、交尾成立までに要した日数

(2)　交尾が成立するまでに逸した発情期の回数

(3)　交尾率(%)　：(交尾動物数／同居動物数)×100

(4)　受胎率(%)　：(妊娠動物数／交尾動物数)×100

2.8.2　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た。午前９時の時点で分娩が終了している動物を分娩したとみなし、その日を哺育０日とした。分娩状態を観察した後、新生児を生後４日（哺育４日）まで哺育させ、一般状態、授乳、営巣、食児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かった雌は剖検し、着床の有無を確認するとともに、卵巣、子宮および膣を保存した。これらの検査結果から次の項目を算出した。

(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(%)　：(生存児出産雌数／妊娠雌数)×100

(3) 黄体数

(4) 着床数

(5) 着床率(%) ：(着床数／黄体数)×100

(6) 分娩率(%) ：(総出産児数／着床数)×100

2.8.3 新生児の観察・検査

1) 新生児の検査

哺育0日に生存児数、死亡児数、性別および外表異常の有無を検査した後、一般状態、死亡の有無を毎日観察した。死亡動物は食児等で検査に耐えないものを除き、ホルマリン・酢酸混合液により浸漬・固定し、実体顕微鏡下で内臓異常の有無を中心に剖検した。哺育0および4日の生存児数から、次の項目を算出した。

(1) 出生率(%) ：(出産確認時生存児数／総出産児数)×100

(2) 新生児生存率(%)：(哺育4日生存児数／出産確認時生存児数)×100

2) 体重

哺育0日および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日の体重を基に4日までの体重増加量を算出した。

3) 形態学的検査

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。その後各腹毎に、雌雄それぞれ約半数の生存児について、アリザリンレッドS骨格染色標本[1]を作製し、対照、中および高用量群について骨格異常の有無を検査した。残りの生存児については、ホルマリン・酢酸混合液で固定後内臓標本とし、対照、中および高用量群について頭部をWilson氏法[2]、胸部および腹部を顕微解剖法[3]により内臓異常の有無を検査した。

2.9　統計学的解析

計量的データについては、対照群と被験物質投与群間で多重比較検定法により統計学的有意性を検査した。すなわち、Bartlett法による等分散の検定を行い、分散が一様の場合は一元配置分散分析を行い、群間に有意な差が認められた場合で各群の例数が一定ならばDunnett 法、不定ならばScheffe 法により平均値を比較した。分散が一様でない場合はKruskal-Wallisの検定を行い、群間に有意差が認められた場合で各群の例数が一定ならばDunnett 型、不定ならばScheffe 型の順位和検定を行なった。ただし、一部の項目については、はじめにKruskal-Wallisの検定を行い、有意差が認められた場合に順位和検定を行った（下記＊印）。計数データについてはFisherの直接確率法により検定した。ただし、尿の定性検査データについては、Armitageのχ^2 検定を用いた。有意水準は５％以下とした（両側検定）。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。以下に検定の対象となる項目を示す。

(1)　多重比較検定

1）体重
2）体重増加量
3）摂餌量
4）飲水量
5）血液学的検査
6）臨床化学的検査
7）尿検査（定量検査）
8）器官重量
9）交尾所要日数*
10）交尾成立までに逸した発情期の回数*
11）妊娠期間*
12）黄体数
13）着床数
14）着床率*
15）分娩率*
16）新生児数
17）出生率*
18）新生児生存率*
19）新生児体重
20）生存児の骨格および内臓異常の発現率*

(2)　Fisherの直接確率法

1）交尾率
2）受胎率
3）出産率
4）性比（雄／雌）

(3)　Armitageのχ^2 検定

1）尿検査（定性検査）

3　結果

3.1　反復投与毒性

3.1.1　死亡動物

被験物質投与に起因した死亡は認められなかった。12mg/kg群の雌1例が投与4日の投与直後に死亡したが、剖検の結果、食道に胃ゾンデによると思われる穿孔が認められたため、投与過誤による死亡と判断した。

3.1.2　一般状態（Table 1）

300mg/kg群において、軽度の流涎が雌雄とも投与2日以降ほぼ全例に継続して観察され、一部には投与直前から流涎し始める動物も認められた。60mg/kg群においても流涎が散見されたが、ほとんどが投与期間中を通して数回とごく低頻度の発現でであった。

その他、偶発性と考えられる所見として、肩部皮膚のびらんが60mg/kg群の雄の1例で観察された。

3.1.3　体重（Fig. 1,2, Table 2-9）

300mg/kg群において、雌雄とも軽度の体重増加抑制が認められた。60mg/kg群においても、雌は投与期間を通して対照群に比べて低値で推移し、妊娠14日の体重増加量に有意差が認められた。

12mg/kg群では、雌雄とも対照群との間に有意な差は認められなかった。

3.1.4　摂餌量（Fig. 3,4, Table 10-13）

300mg/kg群の雄で摂餌量の増加が投与28日まで認められた。また、60mg/kg 群の雄においても投与7日に増加が認められた。

12mg/kg群では雌雄とも有意な差は認められなかった。

3.1.5　飲水量（Fig. 5,6, Table 14-17）

300mg/kg群において、飲水量の増加が雄は全観察期間、雌は妊娠20日まで認められた。

12および60mg/kg群では有意な差は認められなかった。

3.1.6　血液学的検査（Table 18- 20）

300mg/kg群でヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量の減少、網赤血球数の増加が認められた。また、白血球数および

リンパ球数の増加が認められた。

その他、白血球百分率で被験物質投与群の単球に低値がみられたが、生理的変動範囲内の値であり、かつ実数では有意差がなかったことから、対照群の値がやや高かったことによる偶発的な有意差と考えられる。また、 60mg/kg群の好酸球が百分率、実数ともに低値を示したが、300mg/kg群では有意な変化が認められなかったことから、被験物質投与に起因したものでないと考えられる。

3.1.7　臨床化学的検査（Table 21）

60mg/kg 以上の群において脳、血清および赤血球のコリンエステラーゼの低下、総コレステロールの増加が、300mg/kg群でGPT 、γ-GTP、カルシウムの増加、GOT、トリグリセライド、アルブミン、A/G 比の低下が認められた。12mg/kg 群では有意な変化は認められなかった。

なお、300mg/kg群のナトリウムが低値を示したが、生理的変動範囲内の値であったことから偶発的な変化と判断した。

3.1.8　尿検査（Table 22,23）

300mg/kg群で尿pHの低下、尿量の増加および尿比重の低下が認められた。

12および 60mg/kg群では有意な変化は認められなかった。

3.1.9　器官重量（Table 24,25）

300mg/kg群の雄において、肝臓および副腎で実重量、対体重比ともに増加、腎臓の対体重比で増加、精巣上体の実重量で減少が認められた。雌では副腎の実重量および対体重比で増加、胸腺の実重量で減少、肝臓の対体重比で増加が認められた。

60mg/kg群では、雄の肝臓および副腎の対体重比に増加、雌では副腎の実重量および対体重比に増加が認められた。

12mg/kg群では有意な変化は認められなかった。

3.1.10　病理解剖検査（Table 31）

被験物質投与に起因すると思われる変化が副腎、肝臓、胃、精巣および胸腺で認められた。すなわち、副腎の腫大が 60mg/kg群の雄１例および雌７例、300mg/kg群の雌雄全例に認められた。腫大はいずれも両側性にみられ、皮質の部分が肥厚し白色を呈していた。肝臓の腫大が60および300mg/kg群の雄でそれぞれ１例および５例に、肝臓の暗褐色化が300mg/kg群の雄７例に認められた。胃では胃粘膜のびらんが 300mg/kg 群の雄７例に認められた。この変化は腺胃粘膜に散発性に認められ、出

血を伴う例もあった。また、両側性の精巣萎縮が300mg/kg群の雄1例、胸腺の萎縮が300mg/kg群の雌1例に認められ、これらの臓器に対しても被験物質投与の影響が疑われた。

その他、脾臓の変形、胸腺の出血斑、両側性の多発性のう胞腎、肝臓の表面粗造化および横隔膜面結節、皮膚の潰瘍が少数例で観察されたが、発現頻度に用量との関連はなかったことから偶発的変化と判断した。

3.1.11 病理組織学的検査（Table 32）

被験物質投与に起因すると思われる変化が副腎、肝臓、腎臓、胃、精巣、卵巣および胸腺に認められた。

副腎皮質細胞の空胞化が 60mg/kg群の雄9例および雌の全例、300mg/kg群の雌雄全例に認められた。雌雄とも60mg/kg 群では皮質の主として束状帯細胞の顕著な空胞化が、300mg/kg群では皮質全層の細胞の空胞化が観察された。個々の細胞は腫大しており、その胞体内には微細あるいは粗大な空胞を充満し、核は辺縁部へ押しやられていた。この空胞はオイルレッドO染色により脂肪であることが確認された。

肝臓では肝細胞の脂肪化の減少とグリコーゲンの増加が認められた。肝細胞の脂肪化は対照、12および 60mg/kg群の雄でそれぞれ7、6および5例に認められたが、300mg/kg群では認められなかった。対照群では小葉中間帯から辺縁部にかけて、微細な脂肪滴を充満している肝細胞あるいは粗大な脂肪滴を有する肝細胞を多数認めたが、 300mg/kg 群においては脂肪滴を充満している肝細胞は認められなかった。肝細胞のグリコーゲン増加による明細胞化は60および300mg/kg群の雌で各2例に認められた。これらの肝臓では小葉中間帯から辺縁部の肝細胞が腫大しており、透明に抜けた細胞質の中心部に核が位置していた。HE染色標本で透明に抜けた細胞質は、PAS染色によりグリコーゲンであることが確認された。

腎臓の近位尿細管の脂肪化が300mg/kg群の雄では全例に認められ、雌では対照、12、60および300mg/kg群の2、1、6および9例と、60mg/kg 以上の投与群において発現数が増加していた。この変化は近位尿細管上皮基底膜側における微細な空胞として認められるものであり、ネフロン単位に出現していた。オイルレッドO染色を実施したところ、微細空胞は脂肪であることが確認された。また、尿細管上皮における硝子滴の出現が対照、12、60および300mg/kg群の雄の4、2、4および7例に認められ、300mg/kg群において発現数がやや増加していた。さらに、尿細管上皮

の好塩基性変化が300mg/kg群の雄3例に認められた。

腺胃粘膜における限局性の壊死が300mg/kg群の雄6例に認められた。被蓋上皮およびその直下の粘膜固有層が壊死に陥っており、出血を伴う例もあった。

精巣では精細管の萎縮が雄の対照群の1例および300mg/kg群の9例に認められた。精上皮細胞の空胞化や精子細胞数の減少からなる萎縮初期の精細管や、ほとんどの精上皮細胞が変性・消失した萎縮後期の精細管等が両側精巣にび漫性にみられた。

組織学的検査を実施した非妊娠および非分娩雌の卵巣、すなわち300mg/kg群の6例全例に間質細胞の肥大および増生が認められた。肥大した間質細胞は微細空胞状を呈し、卵胞間で増殖していた。

胸腺の萎縮が雌の 60mg/kg群の2例および300mg/kg群3例に認められた。萎縮した胸腺の皮質では胸腺細胞が減少・消失しており、皮髄境界が不明瞭になっていた。

その他、被験物質投与とは無関係の偶発病変として認められた変化を以下に述べる。副腎皮質束状帯細胞のび漫性腫大が雌の対照および 12mg/kg群の全例に、副腎皮質の限局性壊死、脾臓の造血細胞の増加が各1例ずつに認められた。また、非分娩雌の子宮には傍組織における壊死性血管炎が認められた。これらの変化は妊娠・分娩後の雌ラットにしばしば認められる偶発病変であることから、被験物質とは関連のない変化と考えられる。限局性の間質性腎炎および前胃粘膜の限局性炎症性変化が被験物質投与群にのみ認められたが、いずれも1例の発現であったことから被験物質投与に起因したものでないと判断した。肝臓の微小肉芽腫、腎臓の尿細管ののう胞状拡張、尿細管上皮内の好酸性小体の出現が認められたが、これらは用量に関係なく発現していた。また副腎皮質束状帯細胞の微細空胞化が12mg/kg 群の雄1例に認められた。この変化の空胞は著しく微細であり、粗大な空胞はみられなかったので前述の被験物質投与による変化とは区別した。なお、この例は先天異常である肝臓の胆管のう胞と多発性のう胞腎を伴っていた。

肉眼的に認められた胸腺の出血は組織学的には反応を伴わない新鮮な出血、皮膚の潰瘍は組織学的には真皮層に炎症を伴った潰瘍であった。

3.2　生殖・発生毒性

3.2.1　生殖機能（Table 26）

各群いずれの動物も初回の発情期に交尾し、交尾率、交尾所要日数ともに被験物質の影響は認められなかった。受胎率において、対照、12および 60mg/kg群では交尾確認雌のすべてに妊娠が認められたのに対して、300mg/kg群の交尾確認雌10例中4例には妊娠が認められなかった。有意差は認められなかったが受胎率は低く、被験物質の影響と考えられた。

3.2.2　分娩・哺育機能（Table 27）

300mg/kg群において着床率の低下が認められた。また、出産率に有意差はなかったが、300mg/kg群の妊娠動物6例中2例には分娩が認められなかった。剖検の結果、いずれも子宮内に着床痕が1個認められたのみであった。

妊娠期間、黄体数および分娩率には対照群と被験物質投与群との間に有意な差はなかった。300mg/kg群の分娩率が低値を示したが、分娩が認められずに着床痕が1個のみであった動物の値が反映した見掛け上の変化であり、その他の動物の分娩率には異常がなかった。また、 60mg/kg群の着床率がやや低い値を示したが、着床数および着床率ともに有意差はなく、同群の黄体数がやや多かったことが反映した結果と考えられる。

各群とも分娩した動物の哺育行動には異常は認められなかった。

3.2.3　新生児に及ぼす影響

1)　新生児の観察

いずれの群においても外表異常を示す新生児は認められず、生後の一般状態にも被験物質投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

2)　生存率（Table 28）

300mg/kg群において、有意差は認められなかったが出産確認時の生存児数および出生率がやや低い値を示した。4腹中2腹の死産児数がやや多かったことが反映したものであったが、他の2腹では死産児は認められず、被験物質投与に起因したものかは明らかでなかった。出産児数、性比および新生児生存率に対照群との間に有意差は認められなかった。

12および 60mg/kg群は、いずれの指標についても対照群との間に有意な差は認められなかった。

3)　体重（Table 29,30）

雄雌とも哺育0日および4日の体重、ならびにその間の体重増加量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。

4)　形態学的検査

(1)　骨格検査（Table 33）

対照、60および300mg/kg群ともに骨格奇形は認められなかった。骨格変異として過剰舌下神経孔、頸椎椎体横突孔閉鎖、第一頸椎腹結節骨化核分離、過剰胸骨分節、14本肋骨（痕跡肋骨）、第13肋骨短小および腰椎の仙椎化が観察されたが、いずれの発現率にも対照群との間に有意な差は認められなかった。

(2)　内臓検査（Table 34）

対照、60および300mg/kg群で胸腺頸部残留、心臓変形、卵円孔開存、動脈管開存、過剰冠状動脈口および腎盂拡張が認められたが、いずれの発現率にも対照群との間に有意な差は認められなかった。

(3)　死亡動物の内臓検査（Table 35）

検査可能であった動物は、対照群より順次、9、0、1および13例であった。

分娩日死亡動物では卵円孔開存が対照、60、300mg/kg群のそれぞれ1、1および7例、動脈管開存が対照、60、300mg/kg群のそれぞれ1、1および9例に認められた。これらは、出産前後に死亡したため卵円孔あるいはが完全に閉鎖しなかったものと考えられる。哺育1日以降の死亡動物では対照群の6例に動脈管開存が認められた。

4　考察および結論

ジフェニルクレジルフォスフェートを 12 、60および300mg/kgの用量でSD系ラットに交配前14日間および交配を経て雄は計45日間、雌は妊娠、分娩を経て哺育３日までの計41～45日間反復経口投与し、親動物に及ぼす一般毒性学的影響および性腺機能、交尾、受胎、分娩、哺育等の生殖・発生に及ぼす影響について検討した。被験物質は、ジフェニルクレジルフォスフェートが41.9%含まれるアリールフォスフェートの混合物である。ただし、トリ-o-クレジルフォスフェート(TOCP)は含まれていない。

(1)　反復投与毒性について

反復投与による影響として、300mg/kg群において流涎、体重増加抑制、摂餌量および飲水量の増加、病理学的検査で副腎、肝臓、腎臓、胃、精巣、卵巣および胸腺に組織学的変化が認められた他、雄の血液学的検査、臨床化学的検査および尿検査でも変化が認められた。60mg/kg 群においても、体重および摂餌量測定、臨床化学的検査および病理学的検査で被験物質の影響が認められた。

一般状態観察で雌雄とも60mg/kg 以上の群で投与後に軽度の流涎が観察された。同様の所見はトリクレジルフォスフェート(TCP) の投与でも認められている[4)]。一部では投与直前から流涎し始める動物も観察されていること、および病理学的検査から胃粘膜のびらんなど被験物質の刺激性を示唆する変化が認められていることから、局所刺激性に起因したものである可能性が考えられる。

300mg/kg群の雄で体重増加抑制とともに摂餌量の増加が認められ、摂餌効率の低下が示唆された。オリーブ油を溶媒として用いた場合、含まれる脂質のため摂餌量は通常の量より少なくなり、今回の対照群も同様であったが、300mg/kg群の摂餌量はそれに比べてやや多い値を示していた。本試験では後述のように被験物質による脂質代謝への影響が示唆されていることから、オリーブ油に含まれる脂質の利用に何らかの異常が起こり、相対的な摂餌量増加を来したものと推察される。

雌の300mg/kg群で認められた妊娠期間中の体重増加抑制については、同群で認められた着床率の低下による胎仔数の減少との関連もあろうが、母動物の体重は分娩後も対照群に比べ小さく、母体自体にも体重増加抑制があることを示している。

雄の血液学的検査において300mg/kg群でヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度の減少と網状赤血球の増加、および白血球数の増加が認められた。貧血性変化はTCPおよび有機リン化合物の投与で起こり、白血球増加もTCP の投与で起こることが報告されている[4-6]。発現機序は明らかでないが、被験物質もこれらの有機リン化合物同様、血液性状に影響を及ぼすものと考えられる。

雄の臨床化学的検査で60mg/kg 以上の群で種々の変化が認められた。コリンエステラーゼの低下については、有機リン化合物の主な作用であるコリンエステラーゼ活性阻害によるものと解釈される。アルブミン減少およびA/G 比の低下が認められたが、同様の変化はTCP の投与でも観察されている[4]。血清GPT およびγ-GTPの上昇は被験物質の肝臓への影響を示す変化である。ジフェニルクレジルフォスフェートは肝臓の薬物代謝酵素誘導を起こすことが報告されている[7]。また、ある種の有機リン化合物は肝細胞の膜透過性の変化を起こすことが示唆されている[8, 9]。

トリグリセライドの減少および総コレステロールの増加が認められ、被験物質による脂質代謝への影響が示唆された。血中脂質に異常が起こる時はトリグリセライドおよび総コレステロールは同様な変動をみせる場合が多いが、有機リン化合物ではトリグリセライドは減少または不変、総コレステロールは増加などの本試験結果と類似する変化を示す報告が多い[5, 6, 10, 11]。ある種の有機リン化合物は肝臓の脂肪蓄積をおこさず血中コレステロールのみを上昇させるタイプの酵素誘導物質であることが示唆されている[11]。また、有機リン化合物が脂肪酸のβ酸化を活性化する可能性を示唆する報告がある[10]。その他、有機リン化合物によるリポプロテインリパーゼ活性阻害または増強[12]、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ活性阻害[13]などの脂質代謝への影響が報告されている。被験物質もこれらの有機リン化合物と同様、脂質代謝に影響を及ぼすものと考えられる。

雄の尿検査において300mg/kg群で尿量の増加および尿比重の低下が認められたが、電解質排泄量およびNa/K比に有意な変化はなかった。また、病理組織学的検査から腎臓には重篤な変化は認められなかったことから、飲水量の増加に伴った変化と考えられる。

器官重量において、雌雄とも副腎および肝臓で増加、雄の腎臓で増加および精巣上体で減少、雌の胸腺で減少が 60mg/kg以上あるいは300mg/kg群で認められたが、いずれも病理組織学的変化と対応した変化であった。

病理組織学的検査において、60mg/kg 以上の群の雌雄で認められた副腎皮質細胞の空胞化については、ステロイドホルモン合成細胞にホルモンの前駆物質である脂質が蓄積したものと考えられ、このような像はステロイドホルモン合成酵素の抑制により生じるといわれている[14]。同様の変化はTCP の投与によっても引き起こされることが報告されている[4, 15]。有機リン化合物は副腎のコレステロール代謝を阻害し、ステロイド合成を抑制するといわれていることから[16, 17]、被験物質も副腎に対し類似の影響を及ぼしている可能性が示唆される。

卵巣の検査を実施した300mg/kg群の非妊娠および非分娩動物で間質細胞の肥大および増生が認められた。本変化もステロイドホルモン合成酵素の抑制により生じるといわれ[18]、同様の変化はTCP および他の有機リン化合物の投与でも報告されている[4, 15, 19]。本試験では後述のように雌の交尾、受胎、分娩および黄体数に変化は認められなかったが、被験物質投与により卵巣が何らかの影響を受けている可能性が示唆される。

精細管の萎縮が300mg/kg群の雄で認められたが、同様の変化はTOCPにより引き起こされることが知られている[20]。また今回の組織検査の結果、精巣上体管腔内の精子数に減少がみられていることから、この精巣の変化は300mg/kg群で認められた受胎率低下の一因と考えられる。

肝臓において、対照、12および60mg/kg 群の雄で脂肪化が多発したのは、被験物質の溶媒にオリーブ油を用いたためと推察される。この変化が300mg/kg群で認められなかったのは、血中トリグリセライドの減少と対応しており、被験物質の脂質代謝への影響が反映したものと考えられる。雌でこの変化が認められなかったのは、対照群も含めて妊娠・分娩により生理的に肝細胞の脂質代謝が亢進していたためと推察される。

60mg/kg 以上の群の雌の肝臓ではグリコーゲンの貯留が認められた。肝臓ではエネルギー源として糖が貯蔵されており、必要に応じて血中に放出されている。雌では被験物質の影響に加えて妊娠と分娩の負荷が加わり、エネルギーの需要と供給に不均衡が生じ、肝臓にグリコーゲンが蓄積したものと考えられる。有機リン化合物の肝グリコーゲン合成亢進を示唆する報告もあり[10]、被験物質は糖代謝へも何らかの影響を及ぼしている可能性が考えられる。

腎臓において、雄300mg/kg群、雌の60mg/kg 以上の群で増加が認められた尿細管

上皮の脂肪滴の沈着は、腎臓に流れ込む脂質の量が多い時に発現する非特異的な変化である[21]。300mg/kg群の雄で増加した尿細管上皮の硝子滴の出現は蛋白質の再吸収像であり[22]、同部位に認められた好塩基性変化は上皮細胞が変性・脱落した後の再生性変化と考えられる。これらの変化は、対照群でも観察されているように、自然発生的にも発現するものであり、今回被験物質の何らかの影響により変化が増強されて発現したものと考えられる。

60および300mg/kg群の雌で認められた胸腺の萎縮は、ストレス状態の動物でしばしば認められる変化である[23]。雌では被験物質投与による影響に加えて、妊娠・分娩を経過することにより生体の内部環境は乱れ、動物は過剰なストレス状態にあったと考えられる。その他、300mg/kg群の雄で胃粘膜のびらんおよび壊死が認められた。このことから、被験物質が刺激性を有している可能性が示唆される。

なお、TOCP等一部の有機リン化合物は遅発性神経毒性を起こすことが知られている。また、被験物質とほぼ同様の組成のアリールフォスフェート混合物のラットへの投与により、末梢神経の脱髄が起こることが報告されている[7]。しかし、本試験条件下においては、一般状態観察および脊髄、坐骨神経の病理組織学的検査から遅発性神経毒性を示す変化は認められなかった。

(2) 生殖・発生毒性について

生殖機能検査の結果、交尾率、妊娠期間、出産率、黄体数、分娩および哺育行動には被験物質投与の影響は認められなかったが、300mg/kg群で受胎率および着床率の低下が認められた。また、300mg/kg群の妊娠動物6例中2例には分娩が認められず、出産率がやや低い値を示した。これらの非分娩動物の子宮には着床痕が1個認められたのみであった。

300mg/kg群で認められた受胎率および着床率の低下が雌雄いずれの要因によるものかは明らかでなかった。このことから本試験とは別に補足試験を設け、被験物質を投与した動物と無処置動物を交配することにより、雌雄それぞれについて被験物質の影響を検討するとともに、雄については精子数、精子運動能および精子形態を検査した。その結果、雄において交尾率への影響は認められなかったが、受胎率および着床率の低下が認められた。一方、雌では交尾率、受胎率および着床率ともに影響は認められなかった。また、雄の精巣上体尾部精子数は顕著な減少を示すとと

もに、ほとんどの精子は頭部と尾部が分離し、生存する精子は認められなかった（補足資料参照）。この結果から、受胎率および着床率の低下は雄の精子形成障害に起因したものと考えられた。

TOCPは本試験結果と同様な精巣上体精子密度の減少、精子頭部と尾部の分離、精子運動能低下を起こすといわれている[20, 24, 25]。一部の有機リン系殺虫剤およびアルキルフォスフェートも精巣毒性を示し、それらが精巣のライディッヒ細胞あるいはテストステロンにも影響を及ぼすのに対し、TOCPによる精巣障害は、LH、FSHあるいはテストステロンなどのホルモンに依存するものではないこと、および初期の標的はセルトリ細胞であることが示唆されている[24, 25]。テストステロンはLHの支配下でライデッヒ細胞から分泌されるもので雄の交尾行動発現に重要なホルモンである。本試験においても受胎率の低下は認められたが、交尾率には影響がみられず、ライディッヒ細胞にも病理組織学的変化は認められなかった。これらのことから、被験物質もTOCPと類似の機序で精巣および精子形成に影響を及ぼしている可能性が考えられる。なお、本試験結果から被験物質による精巣障害の回復性については明らかでないが、TOCPによる精巣障害は不可逆性の変化であることが示唆されている[25]。

出生児の検査において、300mg/kg群の出生率がやや低い値を示したが、分娩動物数が4例と少なく、被験物質投与の影響であるかは明らかでなかった。出産児数、性比および新生児生存率に被験物質投与の影響は認められなかった。また、出生児の体重、外表、内臓および骨格検査においても被験物質に起因すると考えられる変化は認められなかった。

以上のように、本試験では雌雄とも60mg/kg 以上の群で親動物に被験物質投与に起因した毒性変化が認められ、300mg/kg群では雄の精子形成障害に起因すると考えられる受胎率および着床率の低下が認められた。したがって、本試験条件下における反復投与毒性に関する無影響量は雌雄とも12mg/kg 、生殖・発生毒性に関する無影響量は親動物に対して雄が 60mg/kg、雌が300mg/kg、児動物に対しては300mg/kgと考えられる。

5 文献

1) Staples, R.E. and Schnell, V.L., Refinement in rapid clearing technic in the KOH-Alizarine red S method for fetal bone. Stein Techn. 39, 61(1964)

2) Wilson, J.G., Method for administering agents and detecting malformations in experimental animals. Teratology principles and techniques, ed. Wilson, J.G. and Warkany, J. (The Univ. of Chicago press, Chicago and London) p.262(1965)

3) マウスおよびラット胎仔の胸部内臓奇形観察のための顕微解剖法 Cong. Anom. 14, 23(1974)

4) Tricresylphosphate (TCP) のラットにおける亜急性毒性試験 応用薬理 8, 107(1974)

5) Oishi, H. et al., Toxicity of several phosphoric acid esters in rats. Toxicol. Lett. 13, 29(1982)

6) Healy, C.E. et al., Subchronic and reproduction studies with dibutyl phenyl phosphate in Sprague-Dawley rats. Fund. Appl. Toxicol. 16, 117(1991)

7) Vainiotalo, S. et al., Acute biological effects of commercial cresyl diphenyl phosphate in rats. toxicology 44, 31(1987)

8) Hettwer, H. and Gericke, Ch., Lipids of plasmamembranes and of mitochondria in rat liver after intoxication with paraoxon. Arch. Toxicol. 38, 251(1977)

9) Gajewski, D. and Katkiewicz, M., Activity of certain enzymes and histo-morphological changes in subacute intoxication of rats with selected organophosphates. Acta Phyiol. Pol. 32, 507(1981)

10) Enan, E.E. et al., In-vivo interaction of some organophosphorus insecticides with different biochemical targets in white rats. J. Environ. Sci. Health B17, 549(1982)

11) Poul, J.M., Biochemocal changes in liver and plasma of rats after oral administration of edifenphos. Toxicol. Lett. 16, 31(1983)

12) Kozlowska, A. et al., Effect of dichlorvos on the activity of lipoprotein lipase from adipose tissue, on plasma lipids and posthepalin lipolytic

plasma activity in rats. Arch. Toxicol. 62, 227(1988)

13) Nakagawa, M. and Uchida, M., Effect of organophosphate pesticide on lecithin-cholesterol acylotransferase in human plasma. Biochem. Pharmacol. 23, 240(1974)

14) Greaves, P., Adrenal gland. "Histopathology of preclinical toxicity studies : Interpretation and relevance in drug safety evaluation" p.696(1990) Elsevier, Amsterdam.

15) Maronpot, R.R., Ovarian toxicity and carcinogenicity in eight recent national toxicology program studies. Environ. Health. Perspect. 73, 125(1987)

16) Civen, M. et al., Effects of organophosphate insecticides on adrenal cholesteryl ester and steroid metabolism. Biochem. Pharmacol. 26, 1901(197,,

17) Pittman, R.C. and Steinberg, D., Activatable cholesterol esterase and triacylglycerol lipase activities of rat adrenal and their relationship. Biochem. Biophys. Acta 487, 431(1977)

18) Greaves, P., Ovary. "Histopathology of preclinical toxicity studies : Interpretation and relevance in drug safety evaluation" p.649(1990) Elsevier, Amsterdam.

19) Carlton, B.D. et al., Examination of reproductive effects of tricresyl phosphate administered to Long-Evens rats. Toxicology 46, 321(1987)

20) Somkuti, S.G. et al., Light and microscopic evidence of tri-o-cresyl phosphate (TOCP)-mediated testicular toxicity in fischer 344 rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 107, 35(1991)

21) 小野江　為則 ： 細胞障害と物質代謝障害、Ⅱ. 脂質代謝障害 "新病理学総論" 相沢　幹、菊地　浩吉　編集. p.59(1987)　南山堂、東京

22) Greaves, P., Kidney. "Histopathology of preclinical toxicity studies : Interpretation and relevance in drug safety evaluation" p.497(1990) Elsevier, Amsterdam.

23) Greaves, P., Thymus. "Histopathology of preclinical toxicity studies : Interpretation and relevance in drug safety evaluation" p.111(1990) Elsevier, Amsterdam.

24) Somkuti, S.G. et al., Reproductive tract lesions resulting from subchronic administration (63 days) of tri-o-cresyl phosphate in male rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 89, 49(1987)

25) Somkuti, S.G. et al., Time course of the tri-o-cresyl phosphate-induced testicular lesion in F-344 rats:Enzymatic, hormonal, and sperm paramater studies. Toxicol. Appl. Pharmacol. 89, 64(1987)

図　表

目　次

図　　頁

Fig. 1　体重（雄）…… 1

Fig. 2　体重（雌）…… 2

Fig. 3　摂餌量（雄）…… 3

Fig. 4　摂餌量（雌）…… 4

Fig. 5　飲水量（雄）…… 5

Fig. 6　飲水量（雌）…… 6

平均値表

Table 1　一般状態（雄・雌）…… 7

Table 2　体重（雄）…… 9

Table 3　体重（雌：交配前）…… 10

Table 4　体重（雌：妊娠期間）…… 11

Table 5　体重（雌：哺育期間）…… 12

Table 6　体重増加量（雄）…… 13

Table 7　体重増加量（雌：交配前）…… 14

Table 8　体重増加量（雌：妊娠期間）…… 15

Table 9　体重増加量（雌：哺育期間）…… 16

Table 10　摂餌量（雄）…… 17

Table 11　摂餌量（雌：交配前）…… 18

Table 12　摂餌量（雌：妊娠期間）…… 19

Table 13　摂餌量（雌：哺育期間）…… 20

Table 14　飲水量（雄）…… 21

Table 15　飲水量（雌：交配前）…… 22

Table 16　飲水量（雌：妊娠期間）…… 23

Table 17　飲水量（雌：哺育期間）…… 24

頁

Table 18　血液学的検査（雄）…… 25
Table 19　白血球百分率〔%〕（雄）…… 26
Table 20　白血球百分率〔実数〕（雄）…… 27
Table 21　生化学的検査（雄）…… 28
Table 22　尿検査〔定性〕（雄）…… 30
Table 23　尿検査〔定量〕（雄）…… 31
Table 24　器官重量 …… 32
Table 25　器官重量対体重比 …… 34
Table 26　生殖機能検査 …… 36
Table 27　分娩成績 …… 37
Table 28　生存率 …… 38
Table 29　体重（F_1動物）…… 39
Table 30　体重増加量（F_1動物）…… 41
Table 31　剖検所見 …… 43
Table 32　病理組織学的検査 …… 44
Table 33　新生児骨格検査 …… 46
Table 34　新生児内臓検査 …… 47
Table 35　死亡児内臓検査 …… 48

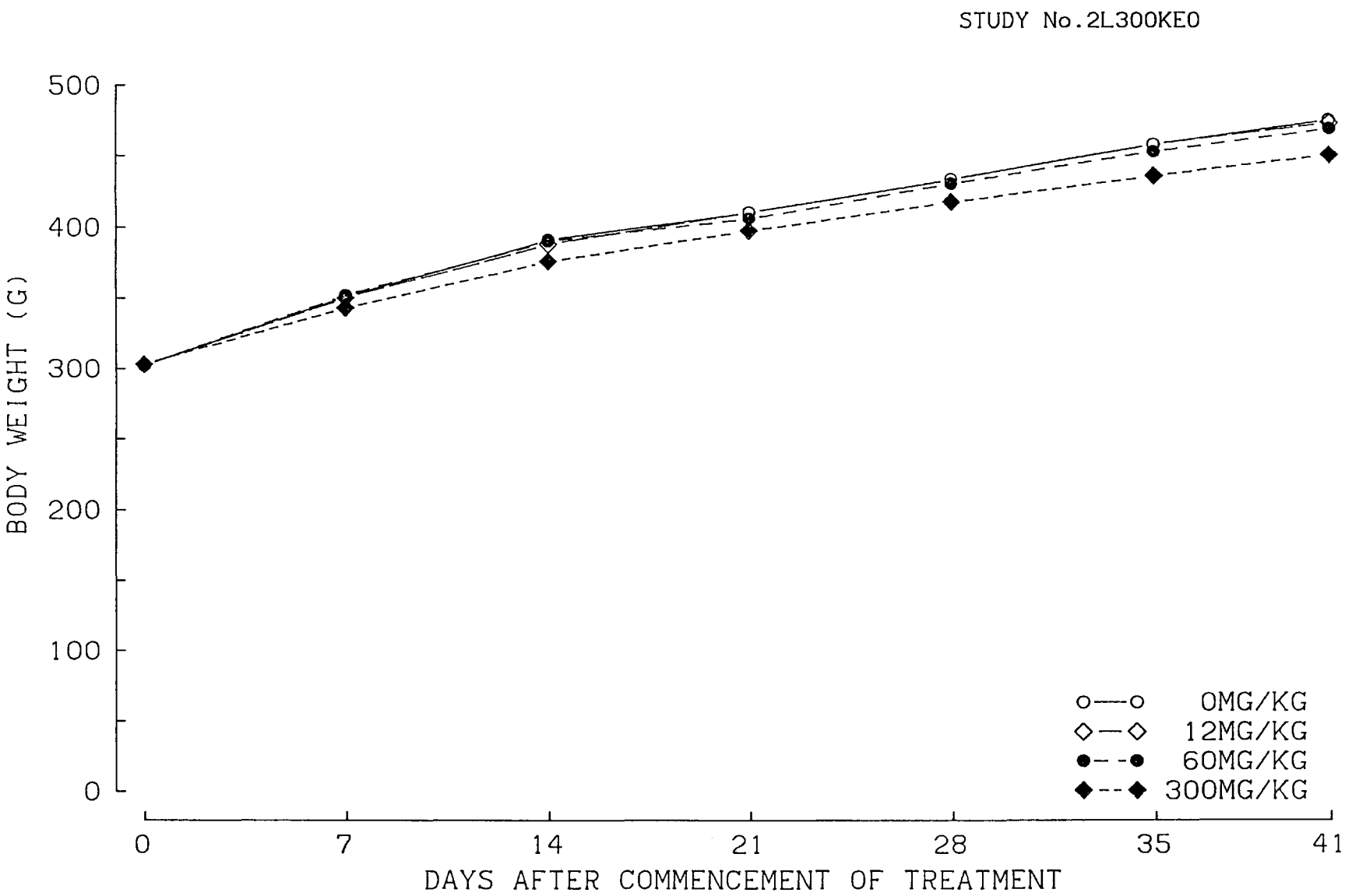


FIG.1 BODY WEIGHT (MALE)

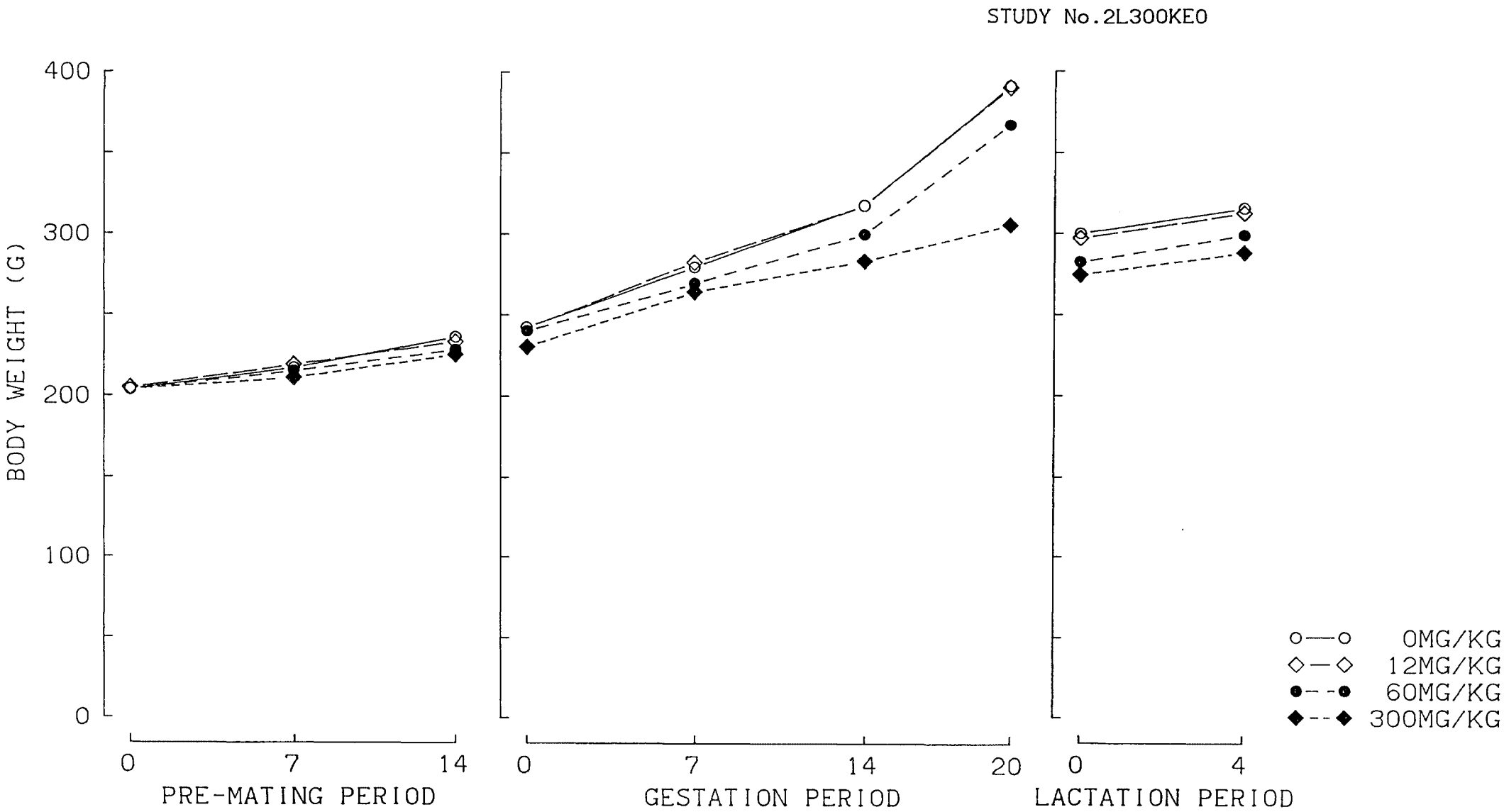


FIG.2 BODY WEIGHT (FEMALE)

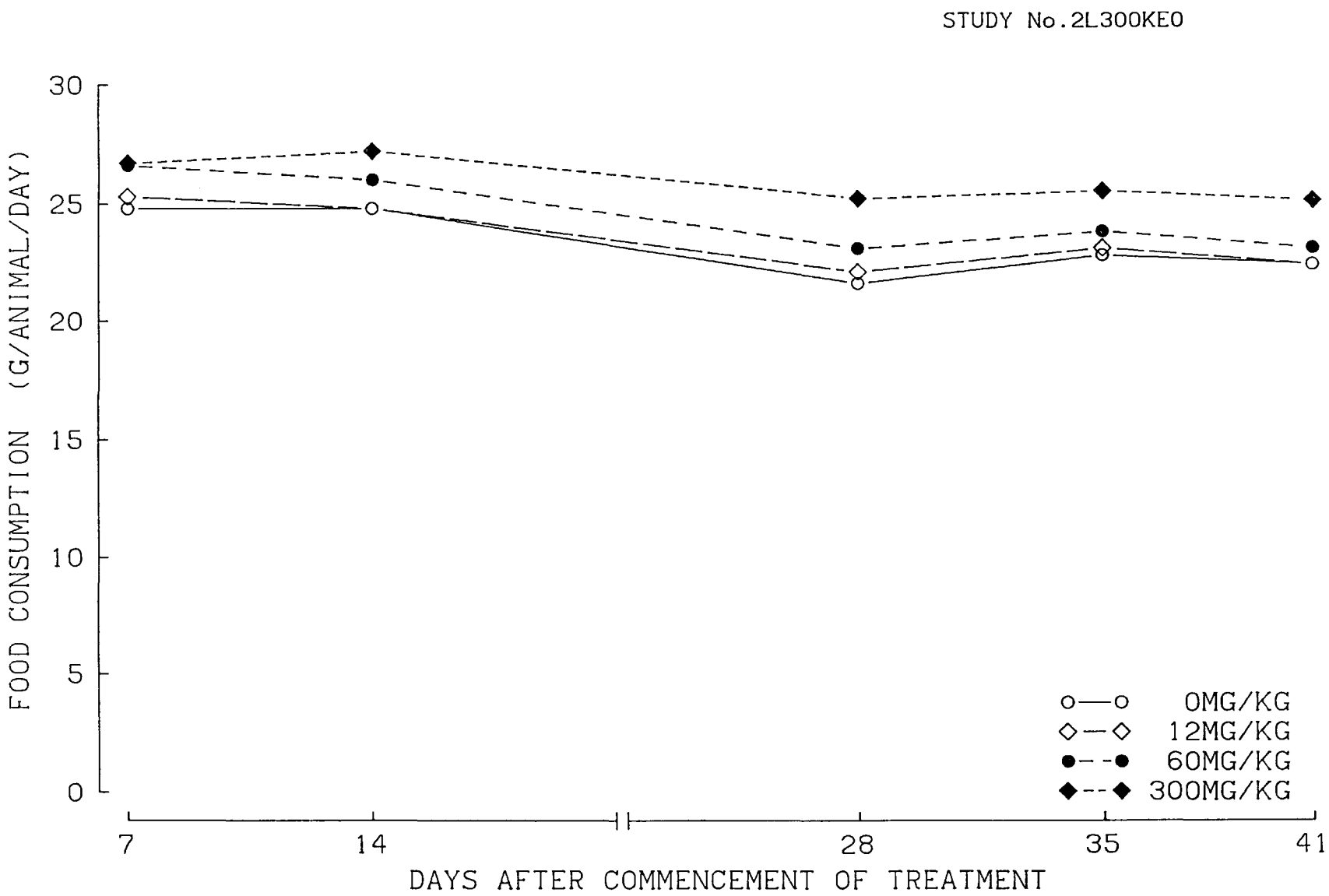


FIG.3 FOOD CONSUMPTION (MALE)

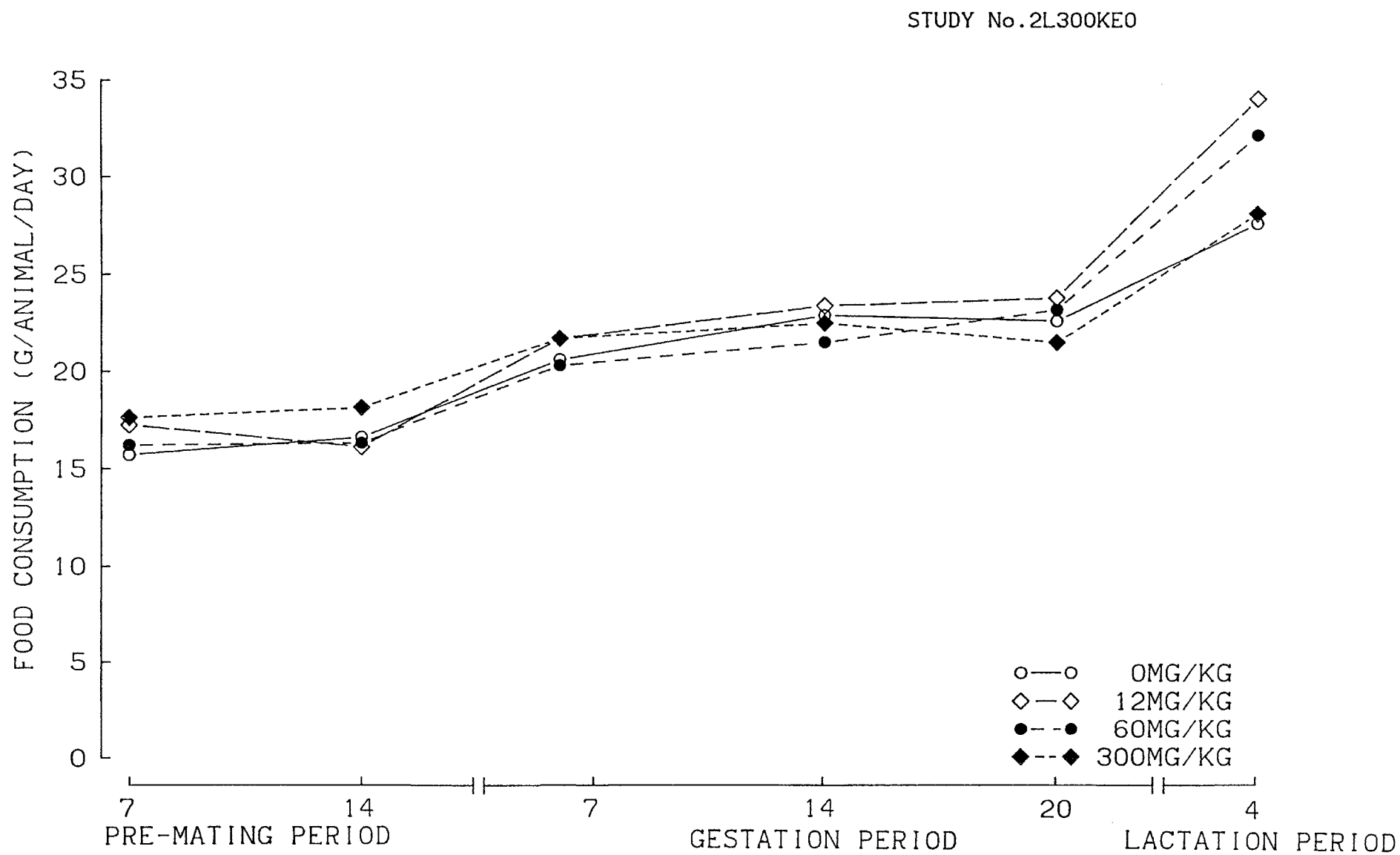


FIG.4 FOOD CONSUMPTION (FEMALE)

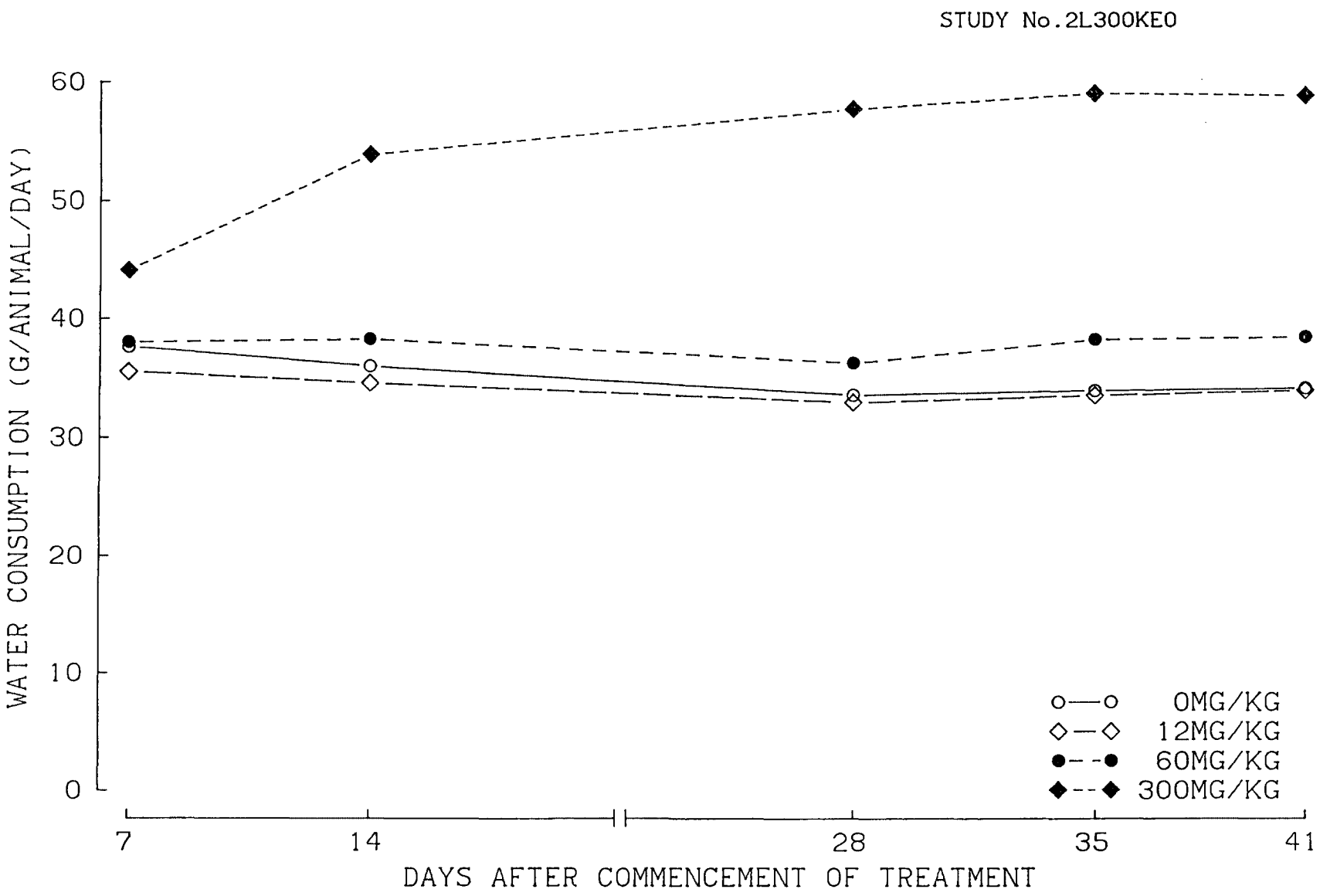


FIG.5 WATER CONSUMPTION (MALE)

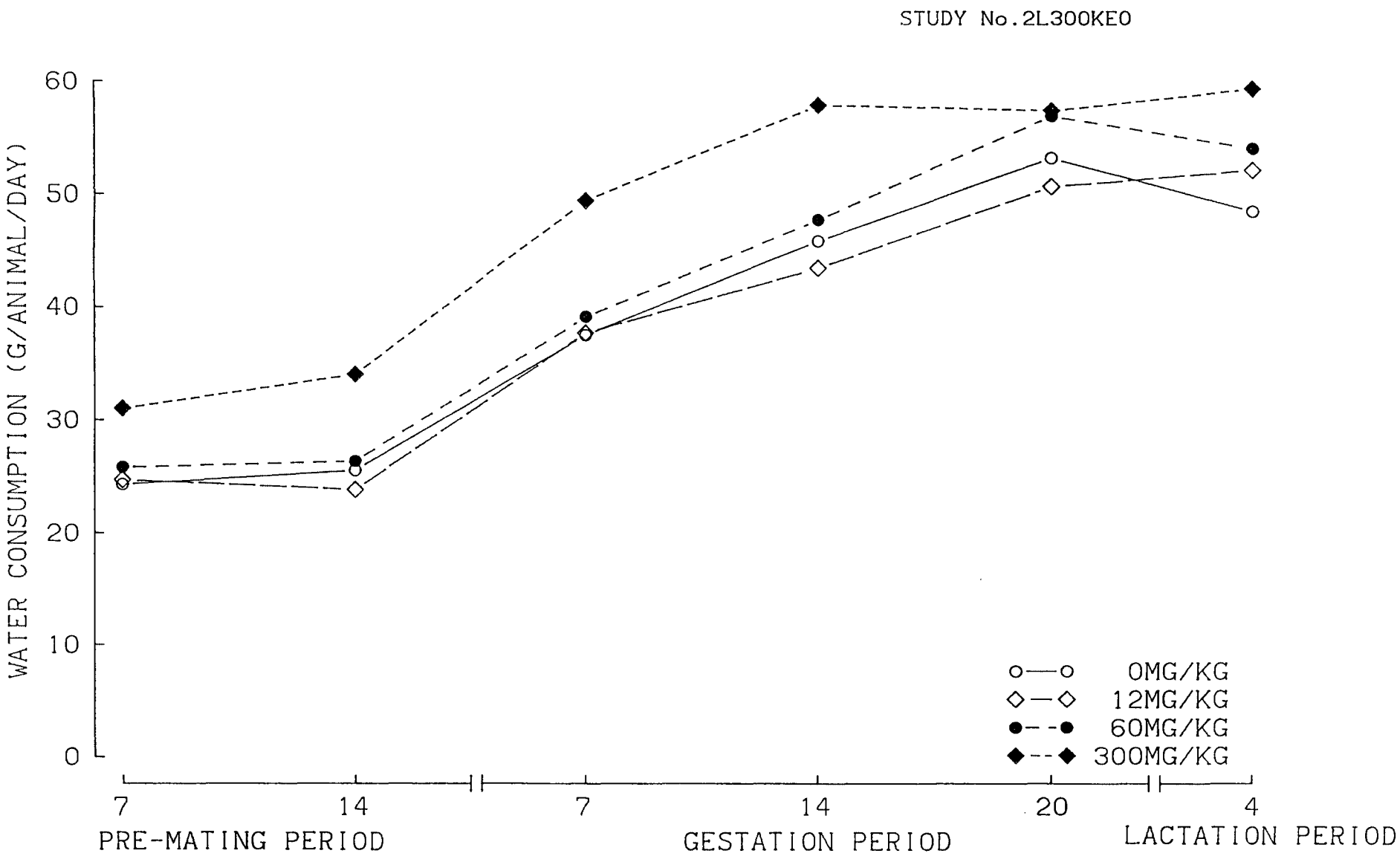


FIG.6 WATER CONSUMPTION (FEMALE)

TABLE 1 - M
TOTAL INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
TEST ARTICLES : CDP
SEX : MALE

DOSE LEVEL (mg/kg)	NUMBER OF ANIMALS	FINDINGS	DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT																						
			0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	45
0	10	SALIVATION (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		EROSION	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	10	SALIVATION (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		EROSION	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
60	10	SALIVATION (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	2	1	2	1	2	1	1	-
		EROSION	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1	1	1
		DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
300	10	SALIVATION (+)	-	-	4	7	8	8	9	7	9	9	9	8	8	7	10	7	8	9	9	8	9	10	10
		EROSION	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

DOSE LEVEL (mg/kg)	FINDINGS	46	48	50	52	54	56	58	60	62	64	66	68	70	72	74	76	78	80	82	84	86	88	90	92
0	SALIVATION (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	EROSION	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	SALIVATION (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	EROSION	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
60	SALIVATION (+)	-	-	-	3	1	2	2	2	2	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	EROSION	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
300	SALIVATION (+)	2	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	-
	EROSION	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- : NO SIGNS WERE OBSERVED IN ANY ANIMALS. + : SLIGHT.

TABLE 1 - F
TOTAL INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
TEST ARTICLES : CDP
SEX : FEMALE

DOSE LEVEL (mg/kg)	NUMBER OF ANIMALS	FINDINGS	DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT								DAYS OF GESTATION											DAYS OF LACTATION				
			0	2	4	6	8	10	12	14	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	0	1	2	3	4
0	10	SALIVATION (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	10	SALIVATION (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		DEAD	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
60	10	SALIVATION (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
300	10 1)	SALIVATION (+)	-	-	3	1	4	5	8	3	8	10	10	9	5	9	9	9	10	9	9	9	8	9	9	9
		DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

DOSE LEVEL (mg/kg)	NUMBER OF ANIMALS	FINDINGS	DAYS OF GESTATION											DAYS OF LACTATION				
			0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	0	1	2	3	4
0	10	SALIVATION (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	10	SALIVATION (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
60	10	SALIVATION (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
300	10 1)	SALIVATION (+)	9	9	10	9	9	9	8	9	9	9	7	9	8	9	9	9
		DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- : NO SIGNS WERE OBSERVED IN ANY ANIMALS. + : SLIGHT.
1) : FOUR ANIMALS WERE NOT PREGNANT AND TWO ANIMALS WERE NOT DELIVERED.

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

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT 0	7	14	21	28	35	41
0	MEAN	302.	351.	391.	410.	433.	457.	474.
	S.D.	7.8	11.7	17.6	21.7	25.9	29.4	32.2
	N	10	10	10	10	10	10	10
12	MEAN	302.	350.	388.	410.	433.	457.	472.
	S.D.	7.3	9.6	13.6	17.1	21.6	28.6	30.4
	N	10	10	10	10	10	10	10
60	MEAN	302.	352.	390.	406.	430.	452.	468.
	S.D.	7.4	11.0	15.4	19.6	23.2	30.1	32.5
	N	10	10	10	10	10	10	10
300	MEAN	303.	343.	376.	397.	417.	435.	449.
	S.D.	7.9	13.0	17.6	15.4	18.3	20.0	20.4
	N	10	10	10	10	10	10	10

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

STUDY NO. 2L300KEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT 0	7	14
0	MEAN	204.	217.	236.
	S.D.	9.8	14.8	17.9
	N	10	10	10
12	MEAN	205.	219.	233.
	S.D.	7.1	11.8	16.1
	N	10	9	9
60	MEAN	204.	215.	228.
	S.D.	11.5	9.3	8.0
	N	10	10	10
300	MEAN	204.	211.	225.
	S.D.	10.7	13.4	15.6
	N	10	10	10

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

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS (GESTATION) 0	7	14	20
0	MEAN	242.	279.	318.	392.
	S.D.	15.7	20.4	26.2	31.7
	N	10	10	10	10
12	MEAN	242.	282.	318.	391.
	S.D.	10.2	10.5	10.5	12.5
	N	9	9	9	9
60	MEAN	240.	269.	300.	368.
	S.D.	10.2	13.7	14.6	21.0
	N	10	10	10	10
300	MEAN	234.	266.	296.	339. *
	S.D.	14.6	16.7	20.1	42.2
	N	6	6	6	6

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

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

STUDY NO. 2L300KEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS (LACTATION) 0	4
0	MEAN	300.	316.
	S.D.	23.7	16.5
	N	10	10
12	MEAN	297.	313.
	S.D.	11.7	10.4
	N	9	9
60	MEAN	282.	299.
	S.D.	13.8	12.0
	N	10	10
300	MEAN	274.	288. *
	S.D.	26.7	18.7
	N	4	4

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

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

STUDY NO. 2L300KEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT 7	14	21	28	35	41
0	MEAN	49.	89.	108.	132.	155.	172.
	S.D.	8.8	15.5	22.0	25.2	28.7	30.9
	N	10	10	10	10	10	10
12	MEAN	48.	86.	108.	131.	155.	171.
	S.D.	9.2	14.4	17.6	22.7	30.1	32.2
	N	10	10	10	10	10	10
60	MEAN	50.	88.	105.	128.	150.	166.
	S.D.	5.9	12.7	17.8	21.6	28.5	31.1
	N	10	10	10	10	10	10
300	MEAN	40.*	73.	94.	114.	133.	147.
	S.D.	7.0	13.3	12.0	15.1	17.3	17.9
	N	10	10	10	10	10	10

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

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

STUDY NO. 2L300KEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT 7	14
0	MEAN	13.	33.
	S.D.	6.5	11.9
	N	10	10
12	MEAN	14.	27.
	S.D.	5.5	10.8
	N	9	9
60	MEAN	11.	24.
	S.D.	4.1	7.6
	N	10	10
300	MEAN	7.	21.
	S.D.	7.1	9.2
	N	10	10

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

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS (GESTATION) 7	14	20
0	MEAN	37.	77.	151.
	S.D.	9.5	16.5	19.5
	N	10	10	10
12	MEAN	40.	76.	149.
	S.D.	3.4	7.0	12.1
	N	9	9	9
60	MEAN	30.	60.*	128.
	S.D.	5.9	7.4	14.2
	N	10	10	10
300	MEAN	32.	62.	106.*
	S.D.	11.8	19.5	40.7
	N	6	6	6

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

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

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS (LACTATION) 4
0	MEAN	16.
	S.D.	11.1
	N	10
12	MEAN	16.
	S.D.	9.0
	N	9
60	MEAN	17.
	S.D.	17.5
	N	10
300	MEAN	14.
	S.D.	9.5
	N	4

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

STUDY NO. 2L300KEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT 7	14	28	35	41
0	MEAN	24.8	24.8	21.6	22.8	22.4
	S.D.	1.66	2.03	2.07	2.11	2.11
	N	10	10	10	10	10
12	MEAN	25.3	24.8	22.1	23.1	22.4
	S.D.	1.30	1.55	2.55	3.11	2.94
	N	10	10	10	10	10
60	MEAN	26.6*	26.0	23.1	23.8	23.1
	S.D.	1.69	2.02	2.52	2.92	2.98
	N	10	10	10	10	10
300	MEAN	26.7*	27.2*	25.2**	25.5	25.1
	S.D.	1.49	1.64	1.91	1.86	1.86
	N	10	10	10	10	10

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

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

STUDY NO. 2L300KEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT 7	14
0	MEAN	15.7	16.6
	S.D.	0.90	1.89
	N	10	10
12	MEAN	17.2	16.1
	S.D.	2.08	1.33
	N	9	9
60	MEAN	16.2	16.3
	S.D.	1.58	1.38
	N	10	10
300	MEAN	17.6	18.1
	S.D.	1.78	1.48
	N	10	10

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

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS (GESTATION) 7	14	20
0	MEAN	20.6	22.9	22.6
	S.D.	2.46	3.62	2.00
	N	10	10	10
12	MEAN	21.7	23.4	23.8
	S.D.	1.70	2.19	1.99
	N	9	9	9
60	MEAN	20.3	21.5	23.2
	S.D.	2.32	1.73	1.76
	N	10	10	10
300	MEAN	20.9	22.9	23.8
	S.D.	1.43	1.67	2.74
	N	6	6	6

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

STUDY NO. 2L300KEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS (LACTATION) 4
0	MEAN	27.6
	S.D.	5.01
	N	10
12	MEAN	34.0
	S.D.	6.26
	N	9
60	MEAN	32.1
	S.D.	9.42
	N	10
300	MEAN	28.1
	S.D.	2.25
	N	4

TABLE 14 - M - 1
WATER CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : CDP
SEX : MALE

STUDY NO. 2L300KEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT 7	14	28	35	41
0	MEAN	37.6	36.0	33.6	34.0	34.2
	S.D.	4.46	4.85	4.84	4.50	5.41
	N	10	10	10	10	10
12	MEAN	35.5	34.6	33.0	33.6	34.0
	S.D.	3.81	4.53	6.21	6.04	6.46
	N	10	10	10	10	10
60	MEAN	38.0	38.3	36.3	38.3	38.5
	S.D.	4.29	5.58	4.70	5.84	5.68
	N	10	10	9	10	10
300	MEAN	44.1 **	53.9 **	57.8 **	59.1 **	58.9 **
	S.D.	2.19	3.15	4.67	5.24	6.10
	N	10	10	10	10	10

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

TABLE 15 - F - 1
WATER CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : CDP
SEX : FEMALE

STUDY NO. 2L300KEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT 7	14
0	MEAN	24.3	25.5
	S.D.	2.91	3.96
	N	10	10
12	MEAN	24.7	23.8
	S.D.	3.02	2.43
	N	8	9
60	MEAN	25.8	26.3
	S.D.	3.16	6.13
	N	10	10
300	MEAN	31.0 **	34.0 **
	S.D.	3.67	3.35
	N	10	10

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

TABLE 16
WATER CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : CDP

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS (GESTATION) 7	14	20
0	MEAN	37.4	45.7	53.0
	S.D.	7.57	10.62	10.82
	N	10	10	10
12	MEAN	37.6	43.3	50.5
	S.D.	2.38	3.35	5.02
	N	9	9	9
60	MEAN	39.0	47.6	56.7
	S.D.	9.05	10.59	9.25
	N	10	10	10
300	MEAN	48.7*	59.9*	66.6*
	S.D.	4.55	6.04	7.36
	N	6	6	6

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

TABLE 17
WATER CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : CDP

STUDY NO. 2L300KEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS (LACTATION) 4
0	MEAN	48.3
	S.D.	8.00
	N	10
12	MEAN	51.9
	S.D.	6.41
	N	9
60	MEAN	53.8
	S.D.	8.55
	N	10
300	MEAN	59.1
	S.D.	5.14
	N	4

TABLE 18 - FS - M - 1
HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : CDP
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		RBC COUNT (×10⁴/μL)	HT (%)	HB CONC. (G/DL)	RETICULO-CYTE COUNT (‰)	MCV (μM³)	MCH (PG)	MCHC (%)	PLATELET COUNT (×10⁴/μL)
0	MEAN	847.	45.2	16.1	24.	53.4	19.0	35.5	105.0
	S.D.	32.3	0.78	0.25	1.4	2.04	0.57	0.34	11.61
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
12	MEAN	856.	45.1	16.0	24.	52.7	18.7	35.5	108.0
	S.D.	25.2	1.54	0.57	2.9	1.30	0.47	0.52	7.59
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
60	MEAN	850.	44.1	15.7	26.	51.9	18.5	35.6	106.0
	S.D.	22.5	1.74	0.63	3.5	1.46	0.51	0.31	11.10
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
300	MEAN	834.	42.8 **	15.0 **	30. **	51.3 *	18.1 **	35.2	109.0
	S.D.	36.9	1.67	0.55	3.5	1.77	0.53	0.51	12.55
	N	10	10	10	10	10	10	10	10

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

TABLE 19 - FS - M - 1
HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : CDP
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		WBC COUNT (×10³/μL)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (% OF TOTAL COUNTED CELLS) LYMPHO-CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	NEUTROPHILS BAND	EOSINO-PHILS	BASO-PHILS	MONO-CYTES
0	MEAN	132.	81.	8.	0.	1.	0.$	9.
	S.D.	28.0	3.1	2.5	0.5	0.8	0.0	1.4
	N	10	10	10	10	10	10	10
12	MEAN	144.	81.	13.	0.	1.	0.	5.**
	S.D.	29.5	4.8	3.5	0.4	1.2	0.0	2.0
	N	10	10	10	10	10	10	10
60	MEAN	133.	78.	16.	0.	0.**	0.	5.**
	S.D.	44.5	13.2	12.7	0.5	0.3	0.0	2.7
	N	10	10	10	10	10	10	10
300	MEAN	198.**	87.	8.	0.	1.	0.	4.**
	S.D.	35.4	5.1	4.0	0.4	0.5	0.0	2.7
	N	10	10	10	10	10	10	10

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

TABLE 20 - FS - M - 1
HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : CDP
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		WBC COUNT (×10³/μL)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (×10³/μL) LYMPHO-CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	NEUTROPHILS BAND	EOSINO-PHILS	BASO-PHILS	MONO-CYTES
0	MEAN	132.	107.	11.	1.	2.	0. $	12.
	S.D.	28.0	21.6	4.4	0.8	1.1	0.0	4.1
	N	10	10	10	10	10	10	10
12	MEAN	144.	116.	18.	0.	2.	0.	8.
	S.D.	29.5	23.4	5.8	0.7	2.1	0.0	3.9
	N	10	10	10	10	10	10	10
60	MEAN	133.	102.	24.	0.	0. **	0.	6.
	S.D.	44.5	31.8	29.0	0.7	0.3	0.0	2.9
	N	10	10	10	10	10	10	10
300	MEAN	198. **	173. **	16.	0.	1.	0.	8.
	S.D.	35.4	29.0	10.1	0.7	1.0	0.0	6.5
	N	10	10	10	10	10	10	10

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

TABLE 21 - FS - M - 1
CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : CDP
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		CHOLINE ESTERASE BRAIN 1)	CHOLINE ESTERASE SERUM (IU/ML)	CHOLINE ESTERASE RBC (IU/ML)	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)
0	MEAN	12.2	0.53	1.60	78.	24.	0.	279.	0.04	14.9	0.5	132.	74.
	S.D.	0.58	0.070	0.177	21.2	4.4	0.0	65.6	0.052	2.37	0.04	15.0	13.8
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
12	MEAN	11.9	0.47	1.47	75.	24.	0.10	275.	0.02	16.2	0.5	143.	89.
	S.D.	0.40	0.055	0.159	12.9	5.7	0.316	51.3	0.042	3.88	0.07	22.9	12.0
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
60	MEAN	11.5 **	0.41 **	1.04 **	71.	26.	0.30	269.	0.05	17.0	0.5	143.	98. **
	S.D.	0.39	0.058	0.128	10.9	4.0	0.483	51.1	0.053	2.00	0.07	18.6	14.2
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
300	MEAN	7.0 **	0.30 **	0.29 **	50. **	40. **	1.60 **	232.	0.05	18.4	0.5	125.	108. **
	S.D.	0.61	0.043	0.087	4.6	7.6	0.966	48.5	0.053	2.33	0.05	14.5	17.6
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

1) , IU/G WET TISSUE.
* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , ** , P<0.01

TABLE 21 - FS - M - 2
CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : CDP
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		TRI-GLYCERIDE (MG/DL)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)	A/G RATIO	CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS. (MG/DL)	NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
0	MEAN	72.	6.88	3.86	1.28	9.7	8.3	143.	5.1	104.
	S.D.	20.6	0.302	0.142	0.070	0.14	0.95	1.2	1.39	1.2
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
12	MEAN	76.	6.89	3.85	1.27	9.7	8.0	143.	4.9	104.
	S.D.	19.8	0.222	0.128	0.063	0.27	0.58	0.8	0.32	1.0
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
60	MEAN	69.	6.93	3.85	1.25	9.8	7.8	143.	5.0	104.
	S.D.	23.2	0.268	0.114	0.082	0.30	0.72	0.9	0.34	1.4
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
300	MEAN	49.*	6.82	3.66*	1.16**	10.3*	8.8	144.*	5.1	105.
	S.D.	17.2	0.427	0.185	0.064	0.56	1.05	1.0	0.67	1.5
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10

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

TABLE 22 - FS - M - 1
URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : CDP
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED	PH							PROTEIN (MG/DL)					GLUCOSE (G/DL)					KETONES (MG/DL)					BILIRUBIN				OCCULT BLOOD					UROBILINOGEN (EU/DL)				
		6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	-	TR	30	100	≥300	-	0.1	0.25	0.5	≥1	-	5	15	40	≥80	-	1+	2+	3+	-	TR	1+	2+	3+	0.1	1	2	4	8
0	10	0	0	0	2	4	3	1	2	4	3	1	0	9	1	0	0	0	2	5	3	0	0	8	2	0	0	9	0	1	0	0	2	8	0	0	0
12	10	0	0	0	2	4	4	0	2	1	4	3	0	9	1	0	0	0	2	5	3	0	0	9	1	0	0	7	1	2	0	0	4	6	0	0	0
60	10	1	0	1	2	4	1	1	0	2	6	2	0	9	1	0	0	0	1	4	5	0	0	8	2	0	0	7	3	0	0	0	2	8	0	0	0
300	10	2	4	2	1	0	1	0***	4	2	3	1	0	6	3	1	0	0	5	4	1	0	0	8	2	0	0	10	0	0	0	0	6	4	0	0	0

- , NEGATIVE ; TR , TRACE ; 1+ , SLIGHT ; 2+ , MODERATE ; 3+ , SEVERE.
$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 23 - FS - M - 1
URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : CDP
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		SPECIFIC GRAVITY	VOLUME (ML/DAY)	NA (MEQ)	K (MEQ)	CL (MEQ)
0	MEAN	1.063	12.2	2.09	3.21	2.41
	S.D.	0.0136	3.91	0.507	0.388	0.383
	N	10	10	10	10	10
12	MEAN	1.067	11.9	1.64	3.09	2.08
	S.D.	0.0154	5.38	0.382	0.483	0.344
	N	10	10	10	10	10
60	MEAN	1.052	15.3	2.19	3.57	2.54
	S.D.	0.0113	3.78	0.433	0.577	0.313
	N	10	10	10	10	10
300	MEAN	1.033 **	22.6 **	1.81	2.86	2.06
	S.D.	0.0062	5.26	0.853	1.212	1.062
	N	10	10	10	10	10

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

TABLE 24 - FS - M - 1
ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : CDP
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	THYMUS (MG)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	TESTES (G)	EPIDIDYMIDES (G)
0	MEAN	461.	344.	12.61	2.95	57.6	3.29	1.23
	S.D.	30.9	73.6	1.665	0.243	7.95	0.299	0.124
	N	10	10	10	10	10	10	10
12	MEAN	458.	373.	13.13	3.37	54.7	3.35	1.28
	S.D.	31.0	73.9	1.386	1.554	6.24	0.228	0.135
	N	10	10	10	10	10	10	10
60	MEAN	454.	340.	13.87	2.89	71.7	3.28	1.25
	S.D.	33.6	63.1	1.714	0.350	13.58	0.259	0.071
	N	10	10	10	10	10	10	10
300	MEAN	427.	370.	15.08 **	3.05	139.1 **	3.03	1.07 *
	S.D.	21.8	77.2	1.965	0.345	17.56	0.369	0.127
	N	10	10	10	10	10	10	10

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

TABLE 24 - FS - F - 1
ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : CDP
SEX : FEMALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	THYMUS (MG)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)
0	MEAN	316.	226.	13.58	1.95	70.2
	S.D.	16.5	48.6	0.971	0.145	8.78
	N	10	10	10	10	10
12	MEAN	313.	195.	13.73	1.88	71.2
	S.D.	10.4	40.2	0.976	0.128	4.63
	N	9	9	9	9	9
60	MEAN	299.	157.	14.01	1.80	89.7**
	S.D.	12.0	51.4	1.164	0.137	11.16
	N	10	10	10	10	10
300	MEAN	288.*	133.*	14.52	1.76	123.8**
	S.D.	18.7	87.7	1.014	0.294	22.47
	N	4	4	4	4	4

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

TABLE 25 - FS - M - 1
ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : CDP
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	THYMUS ($\times 10^{-3}$)	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)	TESTES	EPIDIDYMIDES
0	MEAN	461.	75.	2.73	0.64	12.5	0.71	0.27
	S.D.	30.9	17.5	0.209	0.037	2.00	0.059	0.026
	N	10	10	10	10	10	10	10
12	MEAN	458.	82.	2.87	0.75	12.0	0.73	0.28
	S.D.	31.0	15.1	0.234	0.397	1.82	0.071	0.034
	N	10	10	10	10	10	10	10
60	MEAN	454.	75.	3.05*	0.64	15.8*	0.73	0.28
	S.D.	33.6	12.3	0.206	0.055	2.54	0.051	0.012
	N	10	10	10	10	10	10	10
300	MEAN	427.	86.	3.52**	0.71*	32.6**	0.71	0.25
	S.D.	21.8	16.4	0.315	0.065	3.93	0.081	0.028
	N	10	10	10	10	10	10	10

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

TABLE 25 - FS - F - 1
ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : CDP
SEX : FEMALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (6 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	THYMUS ($\times 10^{-3}$)	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)
0	MEAN	316.	72.	4.31	0.62	22.3
	S.D.	16.5	15.2	0.349	0.047	2.97
	N	10	10	10	10	10
12	MEAN	313.	62.	4.39	0.60	22.8
	S.D.	10.4	12.4	0.272	0.041	2.10
	N	9	9	9	9	9
60	MEAN	299.	52.	4.69	0.60	30.0**
	S.D.	12.0	17.2	0.338	0.044	3.55
	N	10	10	10	10	10
300	MEAN	288.*	45.	5.06*	0.61	42.9**
	S.D.	18.7	26.5	0.499	0.070	6.49
	N	4	4	4	4	4

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

TABLE 26
REPRODUCTIVE PERFORMANCE - GROUP MEAN VALUES

TEST ARTICLES : CDP

GENERATION : FO

DOSE LEVEL MG/KG		NUMBER OF PAIRS	PRE-COITAL DAYS	PRE-COITAL E.S. 1)	COPULATION INDEX (%)	FERTILITY INDEX (%)
0	MEAN		2.2	$ 0.0	100.0(10/10)	100.0(10/10)
	S.D.		0.92	0.00		
	N	10	10	10		
12	MEAN		2.8	0.0	100.0(9/ 9)	100.0(9/ 9)
	S.D.		0.83	0.00		
	N	9	9	9		
60	MEAN		2.8	0.0	100.0(10/10)	100.0(10/10)
	S.D.		1.23	0.00		
	N	10	10	10		
300	MEAN		2.0	0.0	100.0(10/10)	60.0(6/10)
	S.D.		1.05	0.00		
	N	10	10	10		

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.

$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 27

GESTATION LENGTH AND INDEX - GROUP MEAN VALUES

TEST ARTICLES : CDP

GENERATION : F0

DOSE LEVEL MG/KG		GESTATION LENGTH (DAYS)	CORPORA LUTEA	IMPLANTATION SITES	TOTAL NUMBER OF OFFSPRING	IMPLANTATION INDIX (%)	DELIVERY INDEX (%)	GESTATION INDEX (%)
	MEAN	22.2	16.8	15.0	14.1	88.5	94.3	100.0(10/10)
0	S.D.	0.42	2.57	3.23	3.11	11.18	6.88	
	N	10	10	10	10	10	10	
	MEAN	22.7	18.8	16.3	14.1	87.9	87.7	100.0(9/ 9)
12	S.D.	0.50	2.22	1.87	2.76	12.57	19.10	
	N	9	9	9	9	9	9	
	MEAN	22.7	19.8	14.5	13.2	73.3	89.9	100.0(9/ 9)
60	S.D.	0.48	2.74	2.95	3.65	13.27	13.05	
	N	10	10	10	10	10	10	
						*		
	MEAN	22.3	18.5	10.0	8.7	48.7	59.7	66.7(4/ 6)
300	S.D.	0.50	5.17	7.59	7.26	34.10	46.32	
	N	4	6	6	6	6	6	

SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE * ; P<0.05

TABLE 28
VIABILITY INDICES AND LITTER SIZES - GROUP MEAN VALUES

TEST ARTICLES : CDP

GENERATION : F1

UNIT : NUMBER OF OFFSPRING

DOSE LEVEL MG/KG		VIABILITY (%) ON DAY BIRTH	VIABILITY (%) ON DAY AFTER BIRTH	TOTAL NUMBER OF OFFSPRING AT BIRTH M (M/F)	TOTAL NUMBER OF OFFSPRING AT BIRTH F (M/F)	TOTAL NUMBER OF OFFSPRING AT BIRTH TOTAL	NUMBER OF LIVE OFFSPRING AT BIRTH M (M/F)	NUMBER OF LIVE OFFSPRING AT BIRTH F (M/F)	NUMBER OF LIVE OFFSPRING AT BIRTH TOTAL	NUMBER OF LIVE OFFSPRING ON DAY 4 M (M/F)	NUMBER OF LIVE OFFSPRING ON DAY 4 F (M/F)	NUMBER OF LIVE OFFSPRING ON DAY 4 TOTAL
		0	4									
0	MEAN	99.3	94.5	7.1	7.0	14.1	7.1	6.9	14.0	6.7	6.4	13.1
	S.D.	2.12	10.64	2.92	1.94	3.11	2.92	2.08	3.09	3.13	1.65	2.77
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	SEX RATIO			(71/	70)		(71/	69)		(67/	64)	
12	MEAN	100.0	99.2	7.9	6.2	14.1	7.9	6.2	14.1	7.9	6.1	14.0
	S.D.	0.00	2.37	2.52	1.56	2.76	2.52	1.56	2.76	2.52	1.69	2.78
	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	SEX RATIO			(71/	56)		(71/	56)		(71/	55)	
60	MEAN	99.3	100.0	6.0	7.2	13.2	6.0	7.1	13.1	6.0	7.1	13.1
	S.D.	2.12	0.00	2.62	2.04	3.65	2.62	2.02	3.60	2.62	2.02	3.60
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	SEX RATIO			(60/	71)		(60/	71)		(60/	71)	
300	MEAN	79.3	93.3	7.0	6.0	13.0	5.5	4.3	9.8	5.0	4.3	9.3
	S.D.	26.79	7.77	2.31	2.16	3.56	1.73	2.50	2.75	2.16	2.50	3.30
	N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	SEX RATIO			(28/	24)		(22/	17)		(20/	17)	

TABLE 29
BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES

TEST ARTICLES : CDP

GENERATION AND SEX : F1 MALE

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER BIRTH 0	4
0	MEAN	6.6	10.3
	S.D.	1.09	2.20
	N	10	10
12	MEAN	7.0	11.1
	S.D.	1.12	2.51
	N	9	9
60	MEAN	6.6	10.6
	S.D.	0.69	2.23
	N	10	10
300	MEAN	5.9	9.1
	S.D.	0.78	1.50
	N	4	4

TABLE 29
BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES

STUDY NO. 2L300KEO

TEST ARTICLES : CDP

GENERATION AND SEX : F1 FEMALE

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER BIRTH 0	4
0	MEAN	6.1	9.9
	S.D.	0.95	2.15
	N	9	10
12	MEAN	6.5	10.4
	S.D.	1.05	2.37
	N	9	9
60	MEAN	6.2	10.0
	S.D.	0.66	1.76
	N	10	10
300	MEAN	5.4	8.4
	S.D.	0.74	1.19
	N	4	4

TABLE 30
BODY WEIGHT GAIN - GROUP MEAN VALUES

TEST ARTICLES : CDP

GENERATION AND SEX : F1 MALE

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER BIRTH 4
0	MEAN	3.8
	S.D.	1.29
	N	10
12	MEAN	4.1
	S.D.	1.45
	N	9
60	MEAN	4.1
	S.D.	1.65
	N	10
300	MEAN	3.2
	S.D.	1.20
	N	4

TABLE 30
BODY WEIGHT GAIN - GROUP MEAN VALUES

STUDY NO. 2L300KEO

TEST ARTICLES : CDP

GENERATION AND SEX : F1 FEMALE

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER BIRTH 4
0	MEAN	3.7
	S.D.	1.43
	N	9
12	MEAN	3.9
	S.D.	1.39
	N	9
60	MEAN	3.8
	S.D.	1.28
	N	10
300	MEAN	3.0
	S.D.	0.89
	N	4

OBTAINED BY SUBTRACTING BODY WEIGHT AT BIRTH FROM THAT BEFORE LITTER SIZE ADJUSTMENT ON DAY 4.

TABLE 31
TOTAL INCIDENCE OF NECROPSY FINDINGS

TEST ARTICLES : CDP

Sex :	Male				Female			
Dose level(mg/kg):	0	12	60	300	0	12	60	300
Organ Findings / Number of animals :	10	10	10	10	10	9	10	10
Adrenals								
Enlargement	0	0	1	10	0	0	7	10
Liver								
Enlargement	0	0	1	5	0	0	0	0
Dark brownish change	0	0	0	7	0	0	0	0
Roughness of surface	0	1	0	0	0	0	0	0
Hepatodiaphragmatic nodule	0	0	1	0	0	0	0	0
Stomach								
Erosion	0	0	0	7	0	0	0	0
Testis								
Atrophy	0	0	0	1				
Thymus								
Atrophy	0	0	0	0	0	0	0	1
Hemorrhage	0	0	0	0	1	0	0	0
Spleen								
Deformation	0	0	1	0	0	0	0	0
Kidneys								
Cystic kidneys	0	1	0	0	0	0	0	0
Skin								
Ulcer	0	0	1	0	0	0	0	0

TABLE 32 - 1
TOTAL INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS

TEST ARTICLES : CDP

Organ / Findings	Sex : Male				Female			
Dose level(mg/kg):	0	12	60	300	0	12	60	300
Number of animals :	10	10	10	10	10	9	10	10
Adrenals								
Cortical vacuolation	0	0	9	10	0	0	10	10
Microvacuolation of the zona fasciculata	0	1	0	0	0	0	0	0
Diffuse hypertrophy of the fascicular cell	0	0	0	0	10	9	0	0
Focal necrosis	0	0	0	0	0	0	1	0
Liver								
Fatty change	7	6	5	0	0	0	0	0
Clear cell change of hepatocytes	0	0	0	0	0	0	2	2
Microgranuloma	1	0	0	0	0	0	0	0
Bile duct cysts	0	1	0	0	0	0	0	0
Kidneys								
Fatty change of the proximal tubular epithelium	0	0	0	10	2	1	6	9
Hyaline droplets in the tubular epithelium	4	2	4	7	0	0	0	0
Basophilic change of the tubular epithelium	0	0	0	3	0	0	0	0
Cystic dilatation of tubule	1	1	2	0	0	0	1	0
Eosinophilic body in the tubular epithelium	1	2	4	1	0	0	0	0
Multiple cysts	0	1	0	0	0	0	0	0
Focal interstitial nephritis	0	0	1	0	0	0	0	1

TABLE 32 - 2
TOTAL INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS

TEST ARTICLES : CDP

Organ / Findings	Male 0	Male 12	Male 60	Male 300	Female 0	Female 12	Female 60	Female 300
Number of animals :	10	10	10	10	10	9	10	10
Stomach								
Focal necrosis	0	0	0	6	0	0	0	0
Focal inflammatory change in the forestomach	0	0	0	0	0	0	0	1
Testes								
Atrophy of seminiferous tubule	1	0	0	9				
Ovaries								
Hypertrophy and hyperplasia of the interstitial cell					*	*	*	6/6
Thymus								
Atrophy of cortex	0	0	0	0	0	0	2	3
Hemorrhage	0	0	0	0	1	0	0	0
Spleen								
Increase of hematopoietic cell	0	*	0/1 #	0	0	*	*	1
Skin								
Ulcer with inflammation	*	*	1/1	*	*	*	*	*
Uterus								
Necrotic arteritis in the parametrium					*	*	*	1/1

: Number of animals showing lesion / number of animals examined.

TABLE 33
OBSERVATION OF SKELETAL EXAMINATION OF OFFSPRING - GROUP MEAN VALUES

TEST ARTICLES : CDP

GENERATION : F1

DOSE LEVEL MG/KG		ABNORMAL[1] PUPS (%)	FINDINGS XL	TV	VA	NB	RH	RW	LM
0	MEAN	22.6	7.6	1.4	1.3	7.7	0.0	2.9	4.2
	S.D.	22.27	13.13	4.52	3.95	19.78	0.00	6.23	9.01
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
60	MEAN	13.4	1.3	5.5	0.0	4.1	0.0	2.5	2.5
	S.D.	19.77	3.95	9.84	0.00	9.46	0.00	7.91	7.91
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
300	MEAN	17.0	0.0	13.4	0.0	0.0	3.6	0.0	0.0
	S.D.	20.92	0.00	15.54	0.00	0.00	7.15	0.00	0.00
	N	4	4	4	4	4	4	4	4

UNIT : % INCIDENCE , (LITTER UNIT).
1) NUMBER OF PUPS WITH ONE OR MORE FINDINGS.

LEGENDS FOR ABBREVIATIONS
XL : FORAMEN HYPOGLOSSI DOUBLE
TV : CLOSURE OF TRANSVERSE FORAMEN OF ONE OR MORE CERVICAL VERTEBRAE
VA : SPLLITING OF OSSIFICATION CENTERS OF THE VENTRAL TUBERCLE OF THE ATLAS
NB : ACCESSORY STERNEBRAE
RH : 14TH RIBS
RW : REDUSED 13TH RIBS
LM : SACRALIZATION OF THE LUMBER VERTEBRAE

TABLE 34

OBSERVATION OF VISCERAL EXAMINATION OF OFFSPRING - GROUP MEAN VALUES

TEST ARTICLES : CDP

GENERATION : F1

DOSE LEVEL MG/KG		ABNORMAL[1] PUPS (%)	FINDINGS TR	DC	FO	DA	SR	US
0	MEAN	17.3	0.0	0.0	9.1	4.9	0.0	3.3
	S.D.	20.83	0.00	0.00	15.24	8.12	0.00	10.53
	N	10	10	10	10	10	10	10
60	MEAN	18.3	2.9	1.4	1.4	4.1	3.3	6.6
	S.D.	19.98	9.04	4.52	4.52	6.64	10.53	14.09
	N	10	10	10	10	10	10	10
300	MEAN	30.8	0.0	0.0	8.3	4.2	0.0	18.3
	S.D.	9.93	0.00	0.00	16.65	8.35	0.00	21.34
	N	4	4	4	4	4	4	4

UNIT : % INCIDENCE , (LITTER UNIT).
1) NUMBER OF PUPS WITH ONE OR MORE FINDINGS.

LEGENDS FOR ABBREVIATIONS
TR : THYMIC REMUNANT IN THE NECK
DC : DEFORMITY OF THE HEART
FO : PATENT FORAMEN OVALE
DA : PATENT DUCTUS ARTERIOSUS
SR : SUPERNUMERARY OF THE CORNARY ORIFICE
US : DILATATION OF THE RENAL PELVIS

TABLE 35
OBSERVATION OF VISCERAL EXAMINATION OF DEAD OFFSPRING

TEST ARTICLES : CDP

GENERATION : F1

DOSE LEVEL MG/KG	DAM NO.	SEX	AGE (DAYS)	FINDINGS
0	A02	M	3	PATENT DUCTUS ARTERIOUS
		M	3	PATENT DUCTUS ARTERIOUS
		F	4	PATENT DUCTUS ARTERIOUS
		F	4	PATENT DUCTUS ARTERIOUS
		F	4	PATENT DUCTUS ARTERIOUS
	A04	F	3	NO ABNORMAL FINDINGS
		M	4	PATENT DUCTUS ARTERIOUS
	A05	F	2	NO ABNORMAL FINDINGS
	A08	F	0	PATENT DUCTUS ARTERIOUS , PATENT FORAMEN OVALE
60	C01	F	0	PATENT DUCTUS ARTERIOUS , PATENT FORAMEN OVALE
300	D05	M	0	PATENT DUCTUS ARTERIOUS , PATENT FORAMEN OVALE
		F	0	PATENT DUCTUS ARTERIOUS
		F	0	PATENT DUCTUS ARTERIOUS
		F	0	PATENT DUCTUS ARTERIOUS , PATENT FORAMEN OVALE
	D06	M	0	NO ABNORMAL FINDINGS
		M	0	NO ABNORMAL FINDINGS
		M	0	NO ABNORMAL FINDINGS
		M	0	PATENT DUCTUS ARTERIOUS , PATENT FORAMEN OVALE
		M	0	PATENT DUCTUS ARTERIOUS
		F	0	PATENT DUCTUS ARTERIOUS , PATENT FORAMEN OVALE
		F	0	PATENT FORAMEN OVALE
		F	0	PATENT DUCTUS ARTERIOUS , PATENT FORAMEN OVALE
		F	0	PATENT DUCTUS ARTERIOUS , PATENT FORAMEN OVALE