

厚生省生活衛生局 殿

## 試験報告書

2 - (ジメチルアミノ) エチルメタクリレートのラットを用いた  
経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

(試験番号： 6L673)

株式会社三菱化学安全科学研究所

## 目次

|                    |    |
|--------------------|----|
| 要約                 | 8  |
| 緒言                 | 10 |
| 材料および方法            | 11 |
| 1. 被験物質            | 11 |
| 2. 試験動物            | 11 |
| 3. 動物飼育            | 11 |
| 4. 投与              | 12 |
| 5. 群構成             | 13 |
| 6. 反復投与毒性に関する観察・検査 | 13 |
| 6.1 一般状態           | 13 |
| 6.2 体重             | 13 |
| 6.3 摂餌量            | 13 |
| 6.4 雄の尿検査          | 13 |
| 6.5 雄の血液学検査        | 14 |
| 6.6 雄の血液生化学検査      | 14 |
| 6.7 病理学検査          | 15 |
| 7. 生殖発生毒性に関する観察・検査 | 16 |
| 7.1 生殖機能           | 16 |
| 7.2 分娩および哺育状態      | 17 |
| 7.3 新生児の観察・検査      | 17 |
| 8. 統計学的解析          | 18 |
| 結果                 | 19 |
| 1. 反復投与毒性          | 19 |
| 1.1 死亡動物           | 19 |
| 1.2 一般状態           | 19 |
| 1.3 体重             | 19 |
| 1.4 摂餌量            | 20 |
| 1.5 雄の尿検査          | 20 |

|                     |    |
|---------------------|----|
| 1.6 雄の血液学検査 .....   | 20 |
| 1.7 雄の血液生化学検査 ..... | 20 |
| 1.8 器官重量 .....      | 20 |
| 1.9 剖検所見 .....      | 20 |
| 1.10 病理組織所見 .....   | 21 |
| 2. 生殖発生毒性 .....     | 22 |
| 2.1 生殖機能 .....      | 22 |
| 2.2 分娩および哺育状態 ..... | 22 |
| 2.3 新生児への影響 .....   | 22 |
| 考察および結論 .....       | 24 |
| 参考文献 .....          | 27 |

図および群別表

## 要約

2-(ジメチルアミノ)エチルメタクリレート(2-DMAC)を40, 200 および 1000 mg/kg/dayの用量でSD系ラット〔Crj:CD(SD)IGS〕の雌雄に交配前14日から交配を経て雄は計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、対照群には媒体(コーン油)のみを投与した。

### 1. 反復投与毒性

1000 mg/kg 群において、雄で投与開始後36日以降、雌で31日以降に攣縮、挙尾、間代性痙攣が散見された。また、雌雄で体重増加抑制、雌で3例の死亡および授乳期間の摂餌量減少が認められた。病理学検査では、雌雄で脳および脊髄の神経線維の変性、前胃壁の肥厚、粘膜上皮の増生、水腫および炎症性細胞浸潤、雌で胸腺の萎縮が認められた。この他、雌雄の腎臓および雄の肝臓、雌の副腎の重量が増加を示したが、組織変化は認められなかった。また、雄の血液生化学検査では、尿素窒素の上昇、血液学検査では赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の減少、網状赤血球比の増加などの貧血性変化、白血球数および分葉核球数の増加が認められた。

200 mg/kg 群においても雄でヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の減少が認められた。

### 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、分娩率、出産率、妊娠期間および分娩には被験物質に起因する変化は認められなかった。哺育期間の観察では、1000 mg/kg 群の母動物3例で同腹内全新生児死亡が認められた。新生児の検査では、1000 mg/kg 群で低体重および4日生存率の低下が認められた。出産児数、出產生児数、性比、出生率、外表、一般状態および剖検では被験物質に起因する変化は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下における2-(ジメチルアミノ)エチルメタクリレートの反復投与毒性に関する無影響量は雄が40 mg/kg/day、雌が200 mg/kg/day、

生殖発生毒性に関する無影響量は親動物に対して雄が 1000 mg/kg/day, 雌が 200 mg/kg/day, 児動物に対しては 200 mg/kg/day と考えられる.

## 緒言

2-（ジメチルアミノ）エチルメタクリレートは、共重合による合成樹脂の接着性、染色性などの改善に用いられる他、凝集材、制電剤イオン交換樹脂、塗料用樹脂などのカチオン性モノマー、潤滑油および燃料油添加剤の原料として使用されている。毒性情報としては、ラットの経口投与による最小致死量は 2000 mg/kg 以上で、前胃に刺激性を示唆する病理変化を起こすことが報告されている<sup>1)</sup>。

今回、OECDによる既存化学物質の安全性点検に係わる毒性調査事業の一環として、ラットを用いて反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を実施し、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

から提供された 2 - (ジメチルアミノ) エチルメタクリレート (略称: DMMA, CAS No. 2867-47-2, ロット番号 純度 99.9%) を室温, 暗所, 密閉で保管し, 使用した. 被験物質は下記の化学名, 示性式, 分子量を有する融点  $-30^{\circ}\text{C}$ , 沸点  $182\sim 192^{\circ}\text{C}$ , 比重 0.936, 水, アセトンおよび DMSO に溶けやすい, アミン臭のある無色透明の液体である. 被験物質の安定性は, 被験物質供給者より安定性を保証する資料を入手し, 確認した (添付資料).

化学名: 2 - (ジメチルアミノ) エチルメタクリレート

示性式:  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$

分子量: 157.21

### 2. 試験動物

日本チャールス・リバー(株)から 1996 年 12 月 18 日に SD 系ラット [Crj:CD(SD) IGS, SPF] 雌雄各 52 匹を入手した.

動物入荷後, 6 日間検疫・馴化し, いずれの動物も健康状態が良好であることを確認した. 投与開始前日に体重別層化無作為抽出法によって各群の体重がほぼ均一となるように群分けした. 1 群の動物数は雌雄各 12 匹とした. 投与開始時の週齢は雌雄とも 9 週齢, 体重範囲は雄が 325~360 g, 雌が 191~242 g であった.

耳パンチ法によって動物を個体識別した. ケージには試験番号, 被験物質名, 動物番号, 性別, 用量, 動物種および系統を記載したラベルを付けた.

### 3. 動物飼育

検疫・馴化期間を含む全飼育期間を通じて, 温度  $22\pm 2^{\circ}\text{C}$  (実測値  $21\sim 24^{\circ}\text{C}$ ), 相対湿度  $55\pm 15\%$  (実測値  $37\sim 63\%$ ), 換気約 12 回/時, 照明 12 時間/日 (7:00-19:00) に設定した飼育室を使用した.

動物は, 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×200H mm, トキワ科学器械(株)) に, 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㈱）上に配置して飼育した．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（700 ml，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オートクレーブ滅菌し，週1回交換した．

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㈱）と，5  $\mu$ m のフィルター濾過後，紫外線照射した水道水を自由に摂取させた．飼料と飲用水は週1回交換した．

飼料はロットごとに，床敷は定期的に，残留農薬等の汚染物質濃度が，当研究所で定めた基準に適合していることを確認した．また，飲用水は水道法に準拠した水質検査を定期的に行い，分析値が基準に適合していることを確認している．

#### 4. 投 与

投与経路はガイドラインに従って，経口投与とした．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，雌は交尾後，妊娠，分娩を経て哺育3日まで（41～52日間）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．ただし，未交尾および分娩しなかった雌は剖検前日まで（41日間）投与した．

投与用量は予備試験の結果を参考に決定した．すなわち，被験物質を30，100，300，1000 mg/kgの用量でSD系ラットに14日間反復投与した結果，1000 mg/kg 群の雄で体重減少，雌で体重増加抑制，雌雄で前胃粘膜の肥厚が認められたことから，高用量を1000 mg/kg とし，以下公比5で200 および40 mg/kg の3用量を設定した．また，対照群には媒体（コーン油）のみを投与した．投与液量は5 ml/kg とし，至近日に測定した体重に基づいて算出した．

被験物質は各用量ごとにコーン油（純正化学㈱：ロット番号5K2189，6K2104）に溶解した．なお，被験物質は水溶性だが水と反応することが確認されたため，溶媒としてコーン油を用いた．投与液は週1回調製し，投与に供するまで冷蔵保存して，調製後8日以内に使用した．投与液中の被験物質の室温保存条件下で5時間，冷蔵保存条件下で8日間の安定性は，投与開始前に2から200 mg/ml の範囲で確認した．ま

た、初回調製時に各用量群の投与液を分析し、設定濃度の±10%以内であることを確認した（添付資料）。

## 5. 群構成

| 群名         | 雄   |             | 雌   |             |
|------------|-----|-------------|-----|-------------|
|            | 動物数 | 動物番号        | 動物数 | 動物番号        |
| 対照         | 12  | 00101～00112 | 12  | 50101～50112 |
| 40 mg/kg   | 12  | 00201～00212 | 12  | 50201～50212 |
| 200 mg/kg  | 12  | 00301～00312 | 12  | 50301～50312 |
| 1000 mg/kg | 12  | 00401～00412 | 12  | 50401～50412 |

## 6. 反復投与毒性に関する観察・検査

### 6.1 一般状態

1日2回（投与前、後）観察した。

### 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、交尾した雌は妊娠0、7、14、20日および哺育0、4日に電子上皿天秤（EB-6200S、EB-5000：（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日とした）。また、雄では投与開始日の体重を基準に、雌では交配前期間、妊娠期間および哺育期間をそれぞれ投与開始日、妊娠0日および哺育0日の体重を基準に体重増加量を算出した。

### 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日に上記天秤を用いて風袋込み重量を測定し、1匹あたりの1日平均摂餌量を算出した。

### 6.4 雄の尿検査

解剖日の2日前に各群6匹を個別採尿ケージに移し、得られた新鮮尿を用いて次の(1)～(7)および(10)の項目を、約21時間蓄尿を用いて(8)および(9)の項目を検査した。

| 項 目          | 方 法                          |
|--------------|------------------------------|
| (1) pH       | 試験紙法 (マルティステックス, マイルス・三共(株)) |
| (2) 蛋白       | 試験紙法 (マルティステックス, マイルス・三共(株)) |
| (3) グルコース    | 試験紙法 (マルティステックス, マイルス・三共(株)) |
| (4) ケトン体     | 試験紙法 (マルティステックス, マイルス・三共(株)) |
| (5) ビリルビン    | 試験紙法 (マルティステックス, マイルス・三共(株)) |
| (6) 潜血       | 試験紙法 (マルティステックス, マイルス・三共(株)) |
| (7) ウロビリノーゲン | 試験紙法 (マルティステックス, マイルス・三共(株)) |
| (8) 尿量       | メスシリンダーで測定                   |
| (9) 比重       | 屈折法                          |
| (10) 尿沈渣     | Sternheimer-Malbin染色した標本を鏡検  |

## 測定機器

- (1)~(7) : クリニテック 100, マイルス・三共(株)  
 (9) : ユリコン-S, (株)アタゴ

## 6.5 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、後大静脈より採取した血液の一部を凝固阻止剤 EDTA-2K で処理し、下記の項目を検査した。

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

## 測定機器

- (1)~(3), (8), (9) : NE-4500, 東亜医用電子(株)  
 (7) : R-2000, 東亜医用電子(株)  
 (10) : MICROX HEG-70A, オムロン(株)

## 6.6 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分間静置後、遠心分離し、得られた血清を用いて次の項目を測定した。ただし、LDH は採取した血液をヘパリン (リチウム塩) 処理後、上記方法で遠心分離し、得られた血漿を用いて測定した。

| 項 目             | 方 法                                     |
|-----------------|---|
| (1) ASAT (GOT)  | UV-Rate 法 (SSCC 改良法)                    |
| (2) ALAT (GPT)  | UV-Rate 法 (SSCC 改良法)                    |
| (3) LDH         | UV-Rate 法 (SSCC 改良法)                    |
| (4) $\gamma$ GT | $\gamma$ -グルタミル・p-ニトロアニリド基質法 (SSCC 改良法) |
| (5) ALP         | p-ニトロフェニリン酸基質法 (SSCC 改良法)               |
| (6) 総ビリルビン      | Jendrassik 改良法                          |
| (7) 尿素窒素        | 酵素-UV 法 (Urease-GLDH 法)                 |
| (8) クレアチニン      | Jaffé 法                                 |
| (9) グルコース       | 酵素-UV 法 (GK-G6PDH 法)                    |
| (10) 総コレステロール   | 酵素法 (CES-CO-POD 法)                      |
| (11) トリグリセライド   | 酵素法 (LPL-GK-G3PO-POD 法)                 |
| (12) 総蛋白        | Biuret 法                                |
| (13) アルブミン      | BCG 法                                   |
| (14) A/G 比      | (12)および(13)より算出                         |
| (15) カルシウム      | OCPC 法                                  |
| (16) 無機リン       | UV 法                                    |
| (17) ナトリウム      | イオン選択電極法                                |
| (18) カリウム       | イオン選択電極法                                |
| (19) クロール       | イオン選択電極法                                |

#### 測定機器

- (1), (2), (4)~(19) : 日立736-10形, (株)日立製作所  
 (3) : COBAS FARA II, F. Hoffmann La Roche & Co.

### 6.7 病理学検査

#### 1) 病理解剖検査

雌雄とも最終投与日の翌日に、全生存動物を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を切断・放血し、安楽死させた後剖検した。未交尾雌は他の雌と同時期に、非分娩雌は交尾確認後 26 日に剖検した。死亡動物は発見後すみやかに剖検した。また、すべての新生児が死亡した母動物はその時点で剖検した。

#### 2) 器官重量

全生存動物について、下記の器官重量を電子上皿天秤 (AEG-120, EB-H2000S, (株)島津製作所) を用いて測定した。また、解剖日の体重に基づいて相対重量 (対体重比) を算出した。

脳, 下垂体, 甲状腺, 心臓, 肝臓, 腎臓, 副腎, 胸腺, 脾臓, 精巣, 精巣上体

#### 3) 病理組織学検査

全動物の次の器官・組織を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定し、保存した。ただし、死亡動物以外の動物の眼球およびハーダー腺はダビドソン液、精巣および精巣上体はブアン液で固定した。

脳, 下垂体, 眼球・ハーダー腺, 唾液腺 (下顎・舌下), 胸腺, リンパ節 (下顎・腸間膜), 気管, 肺, 食道, 胃, 腸管 (十二指腸, 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 直腸), 甲状腺・上皮小体, 心臓, 肝臓, 膵臓, 脾臓, 腎臓, 副腎, 膀胱, 前立腺腹葉, 精巣, 精巣上体, 精のう, 卵巣, 子宮, 膣, 骨髄 (胸骨・大腿骨), 坐骨神経, 脊髄, 乳腺, 肉眼的異常部位

病理組織学検査は, 対照群と 1000 mg/kg 群の雌雄全例の下記の器官・組織, 全動物の肉眼的異常部位を常法に従ってヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し, 鏡検した。また, 死亡動物および全新生児が死亡した母動物も同様に検査した。

脳, 下垂体, 甲状腺, 胸腺, 気管, 肺, 胃, 腸管, 心臓, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 副腎, 膵臓, 膀胱, 骨 (胸骨・大腿骨), 骨髄 (胸骨・大腿骨), リンパ節 (下顎・腸間膜), 坐骨神経, 脊髄, 精巣, 精巣上体, 前立腺腹葉, 精のう, 卵巣, 子宮, 膣, 乳腺(雌)

検査の結果, 脳, 脊髄, 胃および胸腺で被験物質に起因すると思われる変化が認められたため, 40 および 200 mg/kg 群の雌雄の脳, 脊髄, 胃および胸腺についても検査した。なお, この他に雄の 40 および 200 mg/kg 群の前立腺および精のうも検査した。

## 7. 生殖発生毒性に関する観察・検査

### 7.1 生殖機能

各群内で雄 1 雌 1 の交配对を設け, 投与開始後 14 日の夕方から最長 14 日間昼夜同居させ, 雌の膣垢を毎日午前中に採取し, ギムザ染色して鏡検した。膣栓あるいは膣垢標本中に精子が認められた場合を交尾成立とし, その日を妊娠 0 日とした。

これらの結果から次の項目を算出した。

- (1) 交尾所要日数: 交配開始後, 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 分娩および哺育状態

交尾した雌は全例を自然分娩させた。午前9時の時点で分娩が完了している動物を当該日分娩とし、その日を哺育0日とした。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、授乳、営巣、食殺の有無等の哺育状態を毎日観察した。母動物は剖検時に卵巣および子宮を摘出して黄体数および着床数を検査した。肉眼的に着床が認められない非分娩動物の子宮は10%硫化アンモニウム水溶液に浸漬し、着床の有無を確認した。

これらの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(%) :  $(\text{生児出産雌数} / \text{受胎雌数}) \times 100$
- (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（出產生児数、死産児数）、性別および外表異常の有無を検査した。その後は、一般状態、死亡の有無等を哺育4日まで毎日観察した。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(%) :  $(\text{出產生児数} / \text{総出産児数}) \times 100$
- (2) 新生児の4日生存率(%) :  $(\text{哺育4日生存児数} / \text{出產生児数}) \times 100$

### 2) 体 重

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

### 3) 剖 検

哺育4日に全生存児の口腔を含む外表を検査した後、親動物と同様にして安楽死させ、剖検した。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、固定した後、実体顕微鏡下で剖検した。

## 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。群間に有意差が認められた場合は Dunnett 法または Dunnett 型の多重比較を行った。ただし、次の\*印の項目は Kruskal-Wallis の検定から行った。計数データのうち、尿検査および病理組織学検査の所見は  $a \times b$  の  $\chi^2$  検定を行い、有意差が認められた場合は Armitage の  $\chi^2$  検定により対照群と各被験物質投与群間の比較を行った。その他の計数データは Fisher の直接確率法により検定した。有意水準は 5% 以下とした。新生児に関するデータは、各母動物ごとに算出した平均値を統計単位とした。なお、非妊娠動物の交尾確認後の体重、摂餌量および器官重量、未交尾の雌および生存児を有しない母動物の器官重量は評価の対象から除外した。また、1000 mg/kg 群の雄 1 例 (No. 00401) は投与開始後 25 日に事故により上切歯を破損し、以後体重増加不良を示したため、生殖機能検査以外のデータを集計から除外した。統計学的解析の対象項目は下記のとおりである。

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、尿検査 (尿量、比重)、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\*

$\chi^2$  検定および Armitage の  $\chi^2$  検定： 尿検査 (pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣)、病理組織所見

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 (Table 1)

1000 mg/kg 群の雌で、投与開始後 2, 6 および 38 日 (妊娠 23 日) にそれぞれ 1 例 (No. 50409, 50404, 50402) が死亡した。投与初期の死亡例には、死亡 1~2 日前にラッセル音、自発運動低下、呼吸困難あるいは不整呼吸などが認められた。また、妊娠後期の死亡例には妊娠 16 日 (投与開始後 31 日) から攣縮および挙尾が死亡前日まで観察された。

この他、対照群の雌 1 例 (50102) が妊娠 23 日に分娩を開始したが、体温低下および蒼白を示して翌日に死亡した。

#### 1.2 一般状態 (Table 1)

1000 mg/kg 群で、攣縮および挙尾が、雄で投与開始後 36 日、雌で 31 日からそれぞれ 4 および 3 例で認められ、さらに一部の動物には間代性痙攣あるいは不整呼吸が観察された。これらの症状は、投与時の保定などの刺激により発症し、数分間持続した後消失した。また、投与直後の流涎が雌雄で投与開始後 7 日から認められた。一部には投与前から発症する動物もみられ、投与終了時までには雌雄ともほぼ全例で観察された。

200 mg/kg 群では、雌で同様の流涎が投与開始後 14 日に 4 例で観察された。

その他、軟便、紅涙、脱毛が各群で散見されたが、1000 mg/kg 群で多発する傾向がみられなかったことから、被験物質との関連はないと判断した。

#### 1.3 体重 (Fig. 1, 2, Table 2, 3)

1000 mg/kg 群の雌で、体重増加量が妊娠 7 および 14 日に有意な低値を示し、その後も哺育 4 日まで体重および増加量とも低値で推移した。また、雄でも有意差は認められなかったものの、交配以後の体重は低値傾向を示した。

その他、200 mg/kg 群の雄の体重増加量が投与開始後 41 日に有意な高値を示したが、1000 mg/kg 群では増加傾向はなく、偶発変化と判断した。

#### 1.4 摂餌量 (Fig. 3, 4, Table 4)

1000 mg/kg 群の雌で、投与開始後 7 および 14 日に有意な高値を、哺育 4 日に有意な低値を示した。

雄では対照群と被験物質投与群との間に有意な変化は認められなかった。

#### 1.5 雄の尿検査 (Table 5)

1000 mg/kg 群で尿量が有意な高値を示した。その他の検査項目には有意な変化は認められなかった。

#### 1.6 雄の血液学検査 (Table 6)

200 mg/kg 以上の群でヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値が有意な低値を、網状赤血球比が有意な高値を、1000 mg/kg 群で赤血球数、平均赤血球容積および平均赤血球色素量が有意な低値を示した。また、1000 mg/kg 群で白血球数が有意な高値を、白血球百分率ではリンパ球が有意な低値を示し、実数換算値で分葉核球数の有意な増加が認められた。なお、同群の単球数も有意な高値を示したが、百分率では有意差は認められず、背景データの範囲内 (3 - 9%, 1991-1996 年) の値であった。

#### 1.7 雄の血液生化学検査 (Table 7)

1000 mg/kg 群で尿素窒素が有意な高値を、ナトリウムが有意な低値を示した。その他の検査項目には有意な変化は認められなかった。

#### 1.8 器官重量 (Table 8, 9)

雄では、1000 mg/kg 群で肝臓および腎臓の相対重量が有意な高値を示し、絶対重量でも高値の傾向がみられた。また雌では、1000 mg/kg 群で副腎の絶対重量および相対重量、腎臓の相対重量が有意な高値を示した。

この他、1000 mg/kg 群で雄の脳および精巣上体の絶対重量が有意な低値を、雌の心臓の相対重量が有意な高値を示したが、相対重量あるいは絶対重量では明確な変化はみられなかったことから、体重増加抑制が反映したものと考えられた。また、200 mg/kg 群の雄の胸腺の絶対重量が有意な高値を示したが、1000 mg/kg 群では同様の変化は認められなかったことから、偶発変化と判断した。

#### 1.9 剖検所見 (Table 15)

前胃壁の肥厚が 1000 mg/kg 群の雄で全例、雌では死亡例も含めて 10 例に認められた。肥厚した前胃粘膜の表面は粗造であった。この他、1000 mg/kg 群の雌の死亡

例では全例に肺水腫が認められた他、脾臓の小型化、心房拡張、肝臓のうっ血、腺胃の潰瘍、腺胃粘膜の充血、副腎の腫大および胃腸管の鼓張などが観察された。

対照群の雌の死亡例では子宮および胸腺の出血が認められた。また、全新生児が死亡した母動物では、1000 mg/kg 群の1例(50408)で胸腺の小型化、子宮および膈の出血が、200 mg/kg 群の1例(50301)で腎臓の褪色、脾臓の褐色化および腫大が認められた。

この他、対照群を含む各群で種々の変化が認められたが、いずれも1例のみであったことから偶発所見と判断した。

#### 1.10 病理組織所見 (Table 16)

被験物質に起因する変化が雌雄の脳、脊髄、前胃および雌の胸腺で認められた。脳では、橋の赤核脊髄路領域の神経線維の変性が1000 mg/kg 群の雄3例、雌4例で左右対称性に観察された。脊髄でも、背側後脊髄小脳路の神経線維の変性が1000 mg/kg 群の雄8例、雌6例で左右対称性に観察され、雌雄とも発現頻度に有意差が認められた。前胃では、粘膜上皮の増生が1000 mg/kg 群で死亡例も含めて雌雄全例(死後変化の著しい投与開始後2日の死亡例を除く)で認められた。多くの例ではさらに増生した粘膜の下織に水腫と炎症性細胞浸潤を伴っており、発現頻度に有意差も認められた。雌の胸腺では、萎縮が対照、40、200 および 1000 mg/kg 群でそれぞれ2、0、2 および 6 例に認められ、有意差は認められなかったものの、1000 mg/kg 群で高頻度に発現した。これらのうち、1000 mg/kg 群の6例中5例は死亡動物あるいは全新生児が死亡した母動物であった。

1000 mg/kg 群の雌の死亡例では、肺の水腫が全例、脾臓の白脾髄の萎縮が2例、下顎および腸間膜リンパ節のリンパ小節の萎縮が1例に認められた。

対照群の死亡例では子宮と胸腺に出血が認められ、子宮の大量出血が原因で衰弱し、死亡したものと考えられた。

この他、対照群を含む各群で種々の変化が認められたが、自然発生性に認められる変化であり、1000 mg/kg 群で多発する傾向はみられなかったことから、偶発所見と判断した。

## 2. 生殖発生毒性

### 2.1 生殖機能 (Table 10)

未交尾動物が 200 mg/kg 群で 1 対観察されたが、ほとんどの交配对が交配開始後 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。また、非妊娠動物は 1000 mg/kg 群で 1 例観察されただけであり、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。

なお、200 mg/kg 群の未交尾動物の雄には、剖検で精巣の小型化、病理組織学検査では精細管のび慢性萎縮などが認められ、交尾不成立の原因と思われた。

### 2.2 分娩および哺育状態 (Table 11)

分娩の観察では、対照群の 1 例 (50102) が妊娠 23 日に分娩を開始したが、新生児 1 例を娩出したのみで、分娩が完了しないまま翌日に死亡した。また、200 mg/kg 群の 1 例 (50301) が妊娠 24 日に分娩し、授乳、児なめ、胎盤摂食、回集行動などの母性行動を示さず、全ての新生児が哺育 1 日までに死亡した。その他の母動物は各群とも妊娠 22 または 23 日に正常な分娩を示し、妊娠期間、出産率、黄体数、着床数、着床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。

哺育の観察では、全新生児死亡が、分娩遅延を示した 200 mg/kg 群の 1 腹の他に、1000 mg/kg 群で 3 腹 (50407, 50408, 50412) 観察された。これらの母動物には母性行動がみられたが、新生児のほとんどは受乳状態が不良で哺育 2 日までに全例が死亡した。また、同群の他の 1 腹 (50406) でも分娩日に未受乳の新生児が多数観察され、それらのほとんどは死亡した。その他の母動物の哺育状態には異常は認められなかった。

### 2.3 新生児への影響

#### 1) 生存率 (Table 12)

1000 mg/kg 群で、有意差は認められなかったものの、哺育 4 日の新生児数および新生児の 4 日生存率が低値を示した。本変化は母動物が哺育異常を示した 4 腹で新生児死亡が多発したことに起因しており、同群のその他の腹では新生児死亡はほとんど観察されなかった。出産児数、出生児数、性比および出生率には対照群と被験物質

投与群との間に有意な差は認められなかった。

なお、1000 mg/kg群の出産児数が他の群に比べて低値を示したが、着床数が8および6と少なかった母動物2例(50401, 50405)の出産児数が反映していた。対照群でも着床数8を示す母動物が1例(50102)観察されており、これらを除外した場合の対照群および1000 mg/kg群の出産児数は14.5および14.7とほぼ同様の値であった。さらに、黄体数、着床率、分娩率にも被験物質の影響は認められなかったことから、偶発変化と考えられる。

## 2) 外表および一般状態

皮下出血が対照群で出生日に1例観察された。その他には、1000 mg/kg群で未受乳の新生児が多発した以外は一般状態に変化はみられず、外表異常も認められなかった。

## 3) 体重 (Table 13, 14)

1000 mg/kg群で雌雄とも哺育0日の体重が有意な低値を示した。200 mg/kg以下の群では雌雄とも対照群と被験物質投与群との間に有意な変化は認められなかった。なお、1000 mg/kg群の体重について全新生児死亡および死亡児が多発した腹を除いた場合、哺育0日の平均体重は雄7.1 g、雌6.5 g、また平均体重増加量は雄4.0 g、雌3.8 gと対照群とほぼ同様の値であった。

## 4) 剖 検

生存動物ではいずれの群にも異常は認められなかった。また、死亡動物では胸腺頸部残留が対照群での1腹(50108)で1例、1000 mg/kg群の2腹(50406, 50410)で2例観察されただけであったことから、被験物質に起因する変化ではないと判断した。

## 考察および結論

2- (ジメチルアミノ) エチルメタクリレート を 40, 200 および 1000 mg/kg の用量で SD 系ラットの雌雄に交配前 14 日から交配を経て雄は計 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, 1000 mg/kg 群の雌雄で攣縮, 挙尾および間代性痙攣が, 投与開始後 30 日以上経過した後, 投与時の保定などの刺激により発現した。また, 同群では雌雄で体重増加抑制, 雌で授乳期間の摂餌量減少が認められた他, 雌では 3 例が死亡し, 病理学検査で肺水腫が認められた。化学構造が類似する化学物質では, 中毒症状として呼吸器刺激による呼吸困難が起こり, 肺水腫により死亡することが知られており<sup>2)</sup>, 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, 1000 mg/kg 群の雌雄で脳, 脊髄および前胃, 雌で胸腺に被験物質に起因する変化が認められた。すなわち, 脳および脊髄では, 橋の赤核脊髄路領域と背側後脊髄小脳路で神経線維の変性が左右対称性に認められた。これらは筋の運動あるいは筋緊張の調節に関与する神経連絡路であり, 同群で投与後期に観察された攣縮, 挙尾などの行動異常と関連する変化と推察される。化学構造が類似するメタクリル酸2-ヒドロエチルエステルおよび2-エチルヘキシルメタクリレートでも反復投与により行動異常の発現および脳の組織変化が起こることが報告されている<sup>3, 4)</sup>。また, メチルメタクリレートは行動異常を誘発することが知られ<sup>5)</sup>, 脳内アミンあるいは神経伝達に影響を及ぼすことが明らかにされている<sup>6-7)</sup>。発現機序は不明であるが, 被験物質も中枢神経系への影響が示唆される。前胃では, 剖検で肥厚が観察され, 組織学的には粘膜上皮の増生と粘膜下織の水腫および炎症性細胞浸潤が認められた。化学構造が類似するアクリル酸のエステル化合物は, ラットの前胃に対し刺激性を有することが知られており<sup>8-10)</sup>, 被験物質も同様の刺激性を有するものと考えられる。また, 胸腺の萎縮が 1000 mg/kg 群の雌で高頻度に認められたが, 死亡あるいは全新生児死亡を示した母動物がほとんどであり, 死亡例の一部では脾臓の白脾髄およびり

ンパ節のリンパ小節の萎縮も観察された。これらの変化はストレス状態の動物に非特異的にみられる変化でもあることから<sup>11)</sup>、被験物質に直接起因したものではなく、二次的に生じた変化である可能性が考えられる。

器官重量では雌雄の腎臓重量が増加の傾向を示し、雄では血清尿素窒素の上昇が認められたことから、被験物質による腎機能への影響の可能性が示唆された。また、雄の肝臓および雌の副腎にも重量増加が認められ、これらの器官にも影響している可能性が考えられた。しかし、いずれも病理組織検査では変化は認められなかったことから、影響としては軽度のもので推察される。

雄の血液学検査では、1000 mg/kg 群で赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の減少、網状赤血球比の増加などの貧血性変化と白血球数および分葉核球数の増加が認められた。これらの変化は前胃の病変部の炎症との関連が考えられるが、貧血性変化については、前胃に病変が認められなかった 200 mg/kg 群でも観察されており、被験物質による造血機能への影響が示唆される。しかし、脾臓および骨髄には組織変化は認められなかったことから、影響としては軽度なものと考えられる。

投与直後の流涎が 1000 mg/kg 群の雌雄および 200 mg/kg 群の雌で観察されたが、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あり、反復投与毒性を示すものではないと考えられる。その他、1000 mg/kg 群の雄で尿量が高値を、血清ナトリウムが低値を示したが、背景データ（それぞれ 12.22 ml/日、143 - 144 mmol/l、1991-1996 年）とほぼ同様の値であったことから、偶発的な変化と判断した。

## 2. 生殖発生毒性

親動物の検査では、交尾率、受胎率、黄体数、着床数、着床率、分娩率、出産率、妊娠期間には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、分娩にも異常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および分娩への影響はないと考えられる。一方、哺育期間の観察では、全新生児死亡が 1000 mg/kg 群の母動物 3 例で観察された他にも 1 例で新生児死亡が多発したことから、被験物質により哺育機能に何らかの障害を来した可能性が考えられる。なお、200 mg/kg 群でも全新生児死亡が 1 例観察されたが、分娩が遅延した母動物であり、対照群でも難産が 1 例で観察されていること、200 mg/kg 群では本動物以外に新生児死亡が多発した

例がなかったことなどから、被験物質とは関連のない偶発的なものと考えられる。

出生児の検査では、出産児数、出産生児数、性比および出生率に被験物質の影響はみられなかったが、1000 mg/kg 群で低体重および新生児の4日生存率の低下が認められた。全新生児死亡あるいは死亡が多発した腹以外の新生児の体重および4日生存率は対照群とほぼ同様な値を示していたことから、低体重および4日生存率の低下は母動物の哺育機能障害に起因したものである可能性が考えられる。外表検査、一般状態および剖検では被験物質に起因する変化は認められなかった。

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、200 mg/kg 以上の群の雄で貧血性変化が認められ、1000 mg/kg 群の雌雄では行動異常、体重増加抑制、脳、脊髄および前胃の組織変化、雌では死亡、摂餌量減少、胸腺の萎縮が認められた。生殖・発生に及ぼす影響として、親動物の生殖機能および分娩には異常は認められなかったが、1000 mg/kg 群で母動物の哺育機能および新生児の発育への影響を示唆する変化が認められた。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雄が 40 mg/kg/day、雌が 200 mg/kg/day、生殖発生毒性に関する無影響量は親動物に対して雄が 1000 mg/kg/day、雌が 200 mg/kg/day、児動物に対しては 200 mg/kg/day と考えられる。

## 参考文献

- 1) 2-（ジメチルアミノ）エチルメタクリレート（メタクリレート）のラットを用いた経口投与による急性毒性試験（試験番号：6L672），株式会社三菱化学安全科学研究所（1997）。
- 2) 後藤 稔，池田正之，原 一郎編，“エステル類，産業中毒便覧（増補版），”医歯薬出版株式会社，東京，1984，pp. 889-993。
- 3) メタクリル酸2-ヒドロキシエチルエステルのラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験，化学物質毒性試験報告，5，583-597（1997）
- 4) 2-エチルヘキシルメタクリレート（メタクリレート）のラットを用いる経口投与による反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験報告書，日本バイオリサーチセンター（1998）。
- 5) R. Husain, S.P. Srivastava and P.K. Seth, Methyl methacrylate induced behavioural and neurochemical changes in rats, Arch. Toxicol., 58, 33-36(1985).
- 6) D.L. Innes and M.F. Tansy, Central nervous system effects of methyl methacrylate vapor, Neurotoxicology, 2, 515-522(1981).
- 7) E. Verkkala, R. Rajaniemi and H. Savolainen, Local neurotoxicity of methylmethacrylate monomer, Toxicol. Lett., 18, 111-114(1983).
- 8) B. I. Ghanayem, R.R. Maronpot and H.B. Matthews, Ethyl acrylate-induced gastric toxicity, I. Effect of single and repetitive dosing, Toxicol. Appl. Pharmacol., 80, 323-335(1985).
- 9) B. I. Ghanayem, R.R. Maronpot and H.B. Matthews, Ethyl acrylate-induced gastric toxicity, II. Structure-toxicity relationships and mechanism, Toxicol. Appl. Pharmacol., 80, 336-344(1985).
- 10) B. I. Ghanayem, R.R. Maronpot and H.B. Matthews, Ethyl acrylate-induced gastric toxicity, III. Development and recovery of lesions, Toxicol. Appl. Pharmacol., 83, 576-583(1986).
- 11) P. Greaves, "Haemopoietic and lymphatic systems, Histopathology of Preclinical Toxicity Studies," Elsevier, Amsterdam, 1990, pp.77-142.

図および群別表

## 目 次

|          |                           |    |
|----------|---------------------------|----|
| Fig. 1   | 体重 (雄)                    | 1  |
| Fig. 2   | 体重 (雌)                    | 2  |
| Fig. 3   | 摂餌量 (雄)                   | 3  |
| Fig. 4   | 摂餌量 (雌)                   | 4  |
| Table 1  | 一般状態                      | 5  |
| Table 2  | 体重                        | 13 |
| Table 3  | 体重増加量                     | 18 |
| Table 4  | 摂餌量                       | 23 |
| Table 5  | 雄の尿検査                     | 28 |
| Table 6  | 雄の血液学検査                   | 32 |
| Table 7  | 雄の血液生化学検査                 | 34 |
| Table 8  | 器官重量 (絶対重量)               | 36 |
| Table 9  | 器官重量 (相対重量)               | 39 |
| Table 10 | 生殖機能検査                    | 42 |
| Table 11 | 分娩成績                      | 43 |
| Table 12 | 生存率 (F <sub>1</sub> 動物)   | 44 |
| Table 13 | 体重 (F <sub>1</sub> 動物)    | 45 |
| Table 14 | 体重増加量 (F <sub>1</sub> 動物) | 47 |
| Table 15 | 剖検所見                      | 49 |
| Table 16 | 病理組織所見                    | 52 |

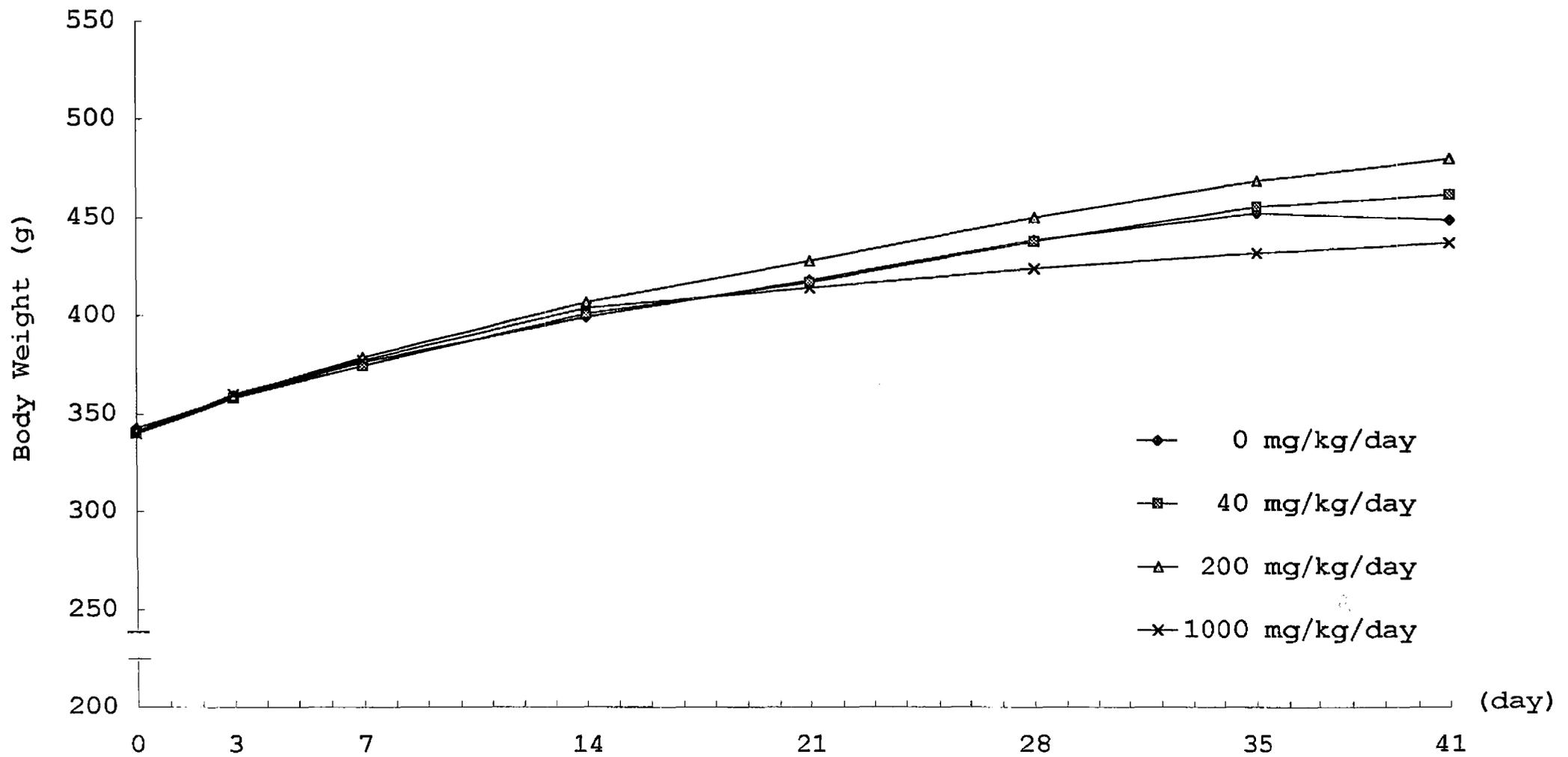


Fig. 1 Body weight changes of male rats treated orally with DMMA

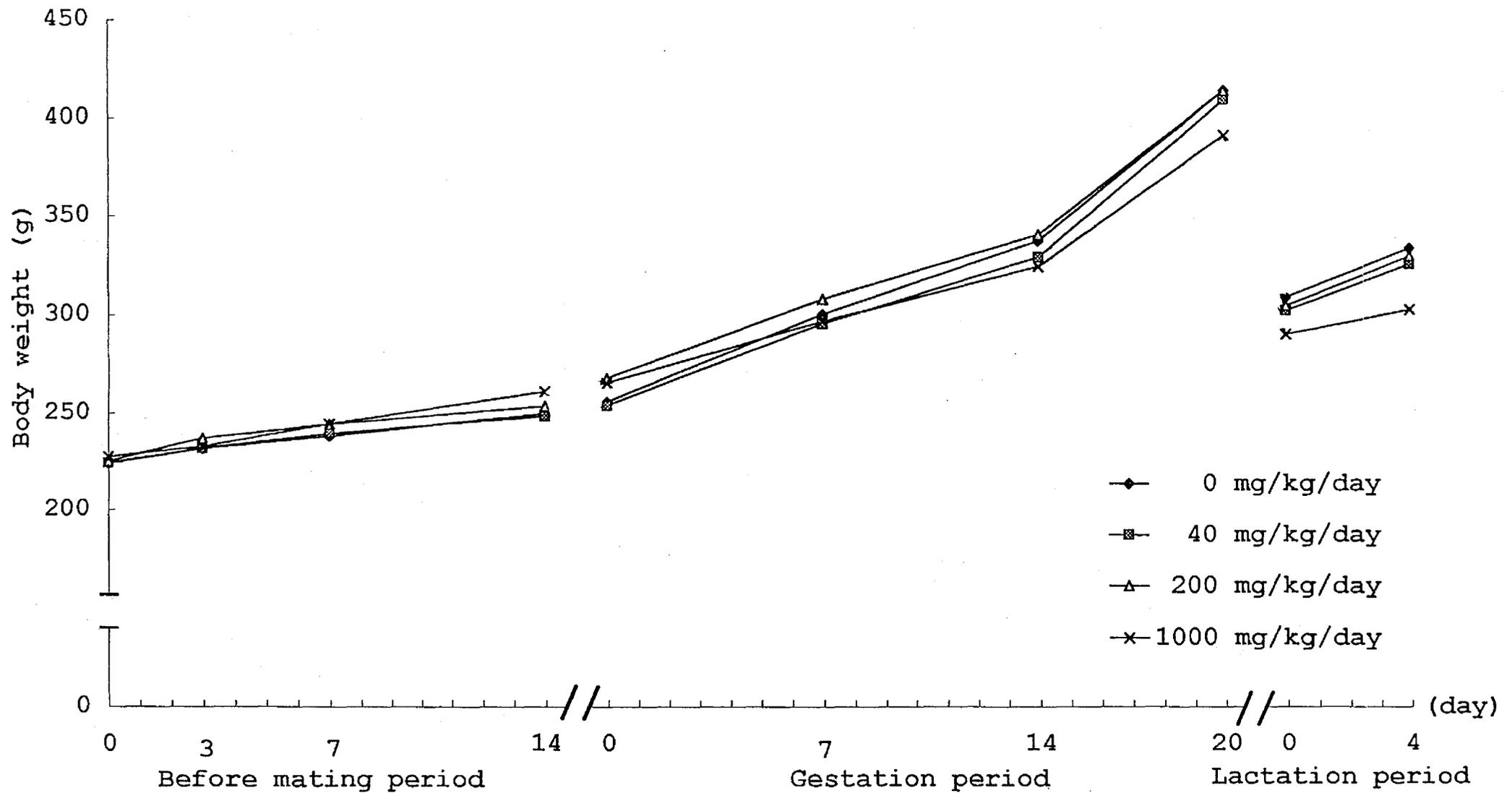


Fig. 2 Body weight changes of female rats treated orally with DMMA

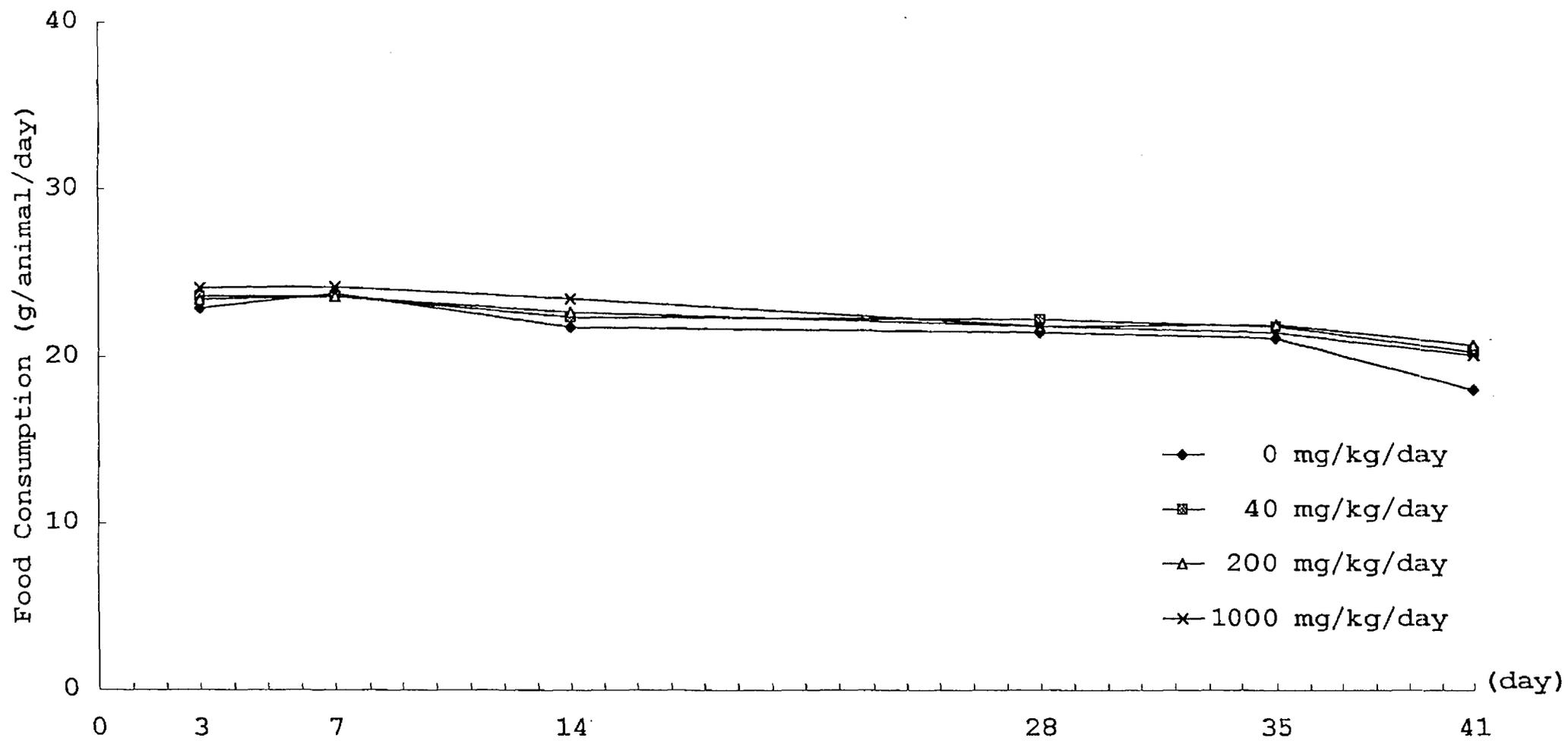


Fig. 3 Food consumption changes of male rats treated orally with DMMA

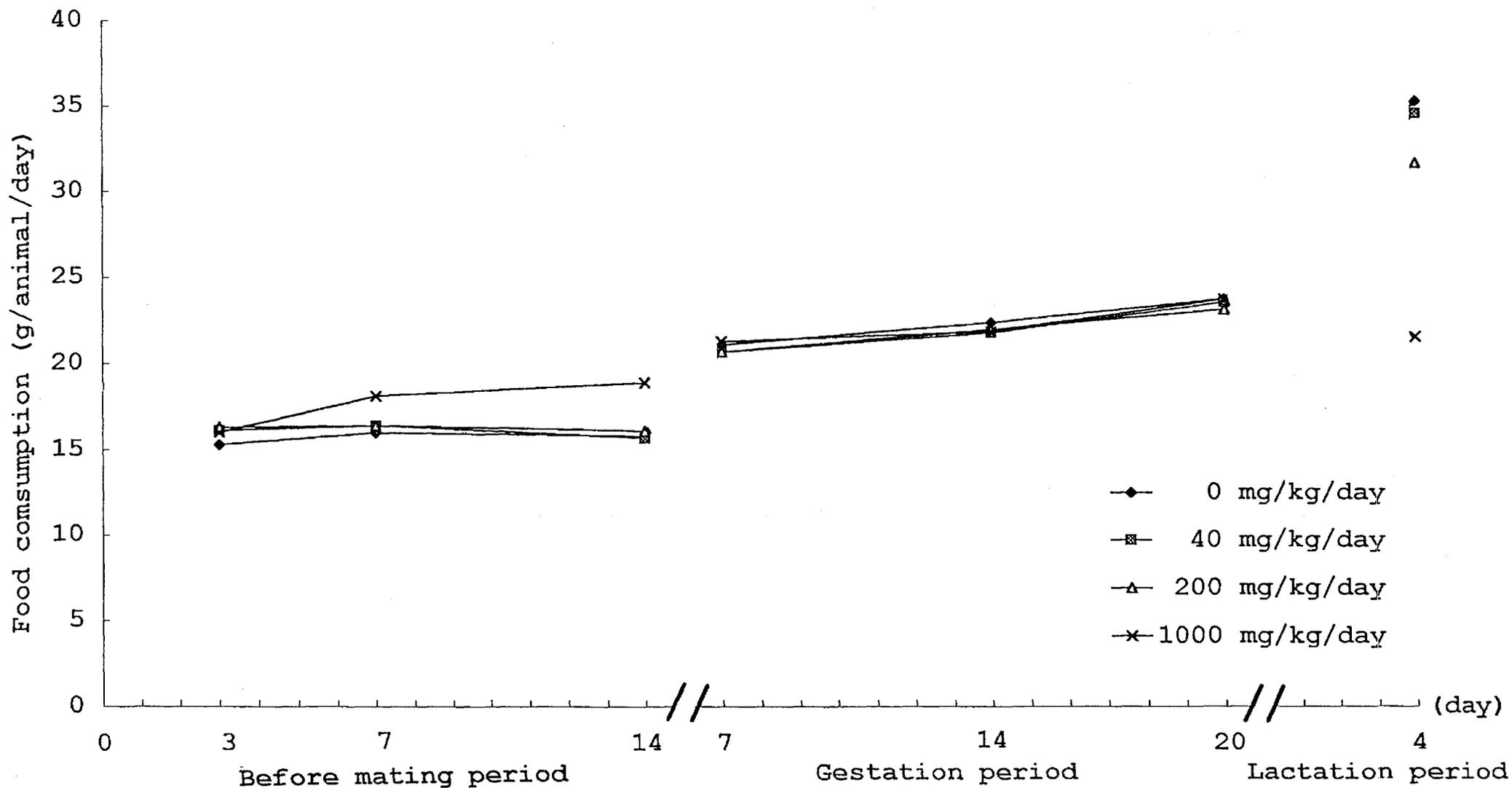


Fig. 4 Food consumption changes of female rats treated orally with DMMA

Table 1

Study No. 6L673

## Clinical Sign (F0 before Mating) - Summary

Sex : Male

| Test Substance | Findings          | /Day |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|----------------|-------------------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                |                   | 0    | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 9  | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
| DMMA<br>0      | Number of animals | 12   | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
|                | No abnormality    | 12   | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 11 | 12 |
|                | Loose stool       |      |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 1  |    |
| DMMA<br>40     | Number of animals | 12   | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
|                | No abnormality    | 12   | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| DMMA<br>200    | Number of animals | 12   | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
|                | No abnormality    | 12   | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 11 |
|                | Loose stool       |      |    |    | 1  |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    |    | 1  |
| DMMA<br>1000   | Number of animals | 12   | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
|                | No abnormality    | 12   | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 9  | 12 |
|                | Salivation        |      |    |    |    |    |    |    |    | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 3  |    |

Table 1

Study No. 6L673

## Clinical Sign (F0 Mating) - Summary

Sex : Male

| Test Substance | Dose (mg/kg) | Findings          | /Day |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
|----------------|--------------|-------------------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
|                |              |                   | 15   | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 |    |  |
| DMMA           | 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 |    |  |
|                |              | No abnormality    | 12   | 12 | 11 | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |  |
|                |              | Loose stool       |      |    | 1  |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| DMMA           | 40           | 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 |    |  |
|                |              | 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 |  |
| DMMA           | 200          | 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 |    |  |
|                |              | No abnormality    | 12   | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |  |
|                |              | Loose stool       |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |
| DMMA           | 1000         | 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 |    |  |
|                |              | No abnormality    | 8    | 6  | 9  | 1  | 8  | 8  | 7  | 8  | 9  | 7  | 2  | 5  | 7  | 3  | 4  | 6  | 7  | 9  | 5  | 5  | 6  | 3  | 2  | 5  | 5  |    |  |
|                |              | Straub tail       |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 1  | 1  |    |  |
|                |              | Twitch            |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 1  | 1  |    |  |
|                |              | Salivation        | 4    | 6  | 3  | 11 | 4  | 4  | 5  | 4  | 3  | 5  | 10 | 7  | 5  | 7  | 8  | 5  | 5  | 3  | 6  | 7  | 6  | 8  | 9  | 6  | 7  |    |  |
|                |              | Crushing of teeth |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |    |  |
|                |              | Loose stool       |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 2  |    | 1  |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    |  |

Table 1

Study No. 6L673

## Clinical Sign (F0 Mating) - Summary

Sex : Male

| Test Substance | Findings          | /Day |    |    |    |
|----------------|-------------------|------|----|----|----|
|                |                   | 40   | 41 | 42 | 43 |
| DMMA<br>0      | Number of animals | 12   | 12 | 12 | 12 |
|                | No abnormality    | 12   | 12 | 12 | 12 |
| DMMA<br>40     | Number of animals | 12   | 12 | 12 | 12 |
|                | No abnormality    | 12   | 12 | 12 | 12 |
| DMMA<br>200    | Number of animals | 12   | 12 | 12 | 12 |
|                | No abnormality    | 12   | 12 | 12 | 12 |
| DMMA<br>1000   | Number of animals | 12   | 12 | 12 | 12 |
|                | No abnormality    | 5    | 5  | 7  | 11 |
|                | Straub tail       | 1    | 1  |    |    |
|                | Clonic convulsion |      |    | 1  |    |
|                | Twitch            | 2    |    |    |    |
|                | Salivation        | 6    | 6  | 4  |    |
|                | Crushing of teeth | 1    | 1  | 1  | 1  |

Table 1

Study No. 6L673

## Clinical Sign (F0 before Mating) - Summary

Sex : Female

| Test Substance | Dose (mg/kg) | Findings                       | /Day |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|----------------|--------------|--------------------------------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                |              |                                | 0    | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 9  | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
| DMMA           | 0            | Number of animals              | 12   | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
|                |              | No abnormality                 | 12   | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| DMMA           | 40           | Number of animals              | 12   | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
|                |              | No abnormality                 | 12   | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| DMMA           | 200          | Number of animals              | 12   | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
|                |              | No abnormality                 | 12   | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 8  |
|                |              | Salivation                     |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 4  |
| DMMA           | 1000         | Number of animals              | 12   | 12 | 12 | 11 | 11 | 11 | 11 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
|                |              | No abnormality                 | 12   | 11 | 11 | 11 | 10 | 10 | 10 | 7  | 6  | 7  | 7  | 5  | 6  | 7  | 8  |
|                |              | Death                          |      |    | 1  |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                |              | Decrease in locomotor activity |      | 1  |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                |              | Irregular respiration          |      |    |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                |              | Dyspnea                        |      | 1  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                |              | Rale                           |      | 1  |    |    | 1  |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    |    |
|                |              | Smudge of perinasal area       |      | 1  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|                |              | Salivation                     |      |    |    |    |    |    |    | 3  | 4  | 3  | 3  | 5  | 4  | 3  | 2  |
|                |              | Perioral smudge                |      | 1  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

Table 1

Study No. 6L673

## Clinical Sign (F0 Mating) - Summary

Sex : Female

| Test Substance | Findings          | /Day           |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |
|----------------|-------------------|----------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|--|
|                |                   | Dose (mg/kg)   | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 |  |  |
| DMMA           | Number of animals |                | 9  | 8  | 1  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |
|                | 0                 | No abnormality | 9  | 8  | 1  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |
| DMMA           | Number of animals |                | 11 | 9  | 5  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |
|                | 40                | No abnormality | 11 | 9  | 5  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |
| DMMA           | Number of animals |                | 10 | 9  | 5  | 5  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |  |  |
|                | 200               | No abnormality | 10 | 9  | 5  | 5  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 2  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |  |  |
| DMMA           | Number of animals |                | 9  | 9  | 2  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |
|                | 1000              | No abnormality | 5  | 5  | 1  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |
|                |                   | Salivation     | 3  | 3  | 1  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |

Table 1

Study No. 6L673

## Clinical Sign (F0 Mating) - Summary

Sex : Female

| Test Substance | Findings          | /Day |    |    |
|----------------|-------------------|------|----|----|
|                |                   | 40   | 41 | 42 |
| DMMA           | Number of animals | 1    | 1  |    |
| 200            | No abnormality    | 1    | 1  |    |

Table 1

Study No. 6L673

## Clinical Sign (F0 Gestation) - Summary

Sex : Female

| Test Substance |                       | /Day |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|----------------|-----------------------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Dose (mg/kg)   | Findings              | 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 |
| DMMA<br>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 | 11 | 1  | 1  |
|                | No abnormality        | 12   | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 11 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 11 | 0  | 0  |
|                | Death                 |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 1  |
|                | Hypothermia           |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 1  |
|                | Pale skin             |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 1  |
|                | Loose stool           |      |    |    |    |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| DMMA<br>40     | 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 | 7  |    |    |
|                | No abnormality        | 12   | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 11 | 11 | 11 | 7  |    |
|                | Loss of fur           |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 1  | 1  | 1  |    |    |
| DMMA<br>200    | Number of animals     | 11   | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 6  | 1  |    |
|                | No abnormality        | 11   | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 6  | 1  |    |
| DMMA<br>1000   | Number of animals     | 10   | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 8  | 1  |    |
|                | No abnormality        | 7    | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 7  | 6  | 6  | 6  | 4  | 5  | 5  | 6  | 5  | 4  | 2  | 5  | 3  | 5  | 3  | 2  | 0  |    |
|                | Death                 |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 1  |    |
|                | Straub tail           |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 2  | 1  |    | 1  | 2  | 1  |    |    |    |
|                | Twitch                |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 1  | 2  | 2  | 1  | 1  | 2  | 1  | 1  |    |    |
|                | Irregular respiration |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 1  |    |    |    |    |
|                | Reddish tear          |      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 1  |    |    |
|                | Salivation            | 3    | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 3  | 4  | 4  | 4  | 6  | 5  | 5  | 4  | 5  | 5  | 7  | 5  | 7  | 4  | 6  | 6  |    |    |

Table 1

Study No. 6L673

## Clinical Sign (F0 Lactation) - Summary

Sex : Female

| Test Substance | Dose (mg/kg) | Findings                 | /Day |    |    |    |    |
|----------------|--------------|--------------------------|------|----|----|----|----|
|                |              |                          | 0    | 1  | 2  | 3  | 4  |
| DMMA           | 0            | Number of animals        | 11   | 11 | 11 | 11 | 11 |
|                |              | No abnormality           | 10   | 10 | 10 | 10 | 10 |
|                |              | Loss of fur              | 1    | 1  | 1  | 1  | 1  |
| DMMA           | 40           | Number of animals        | 12   | 12 | 12 | 12 | 12 |
|                |              | No abnormality           | 11   | 11 | 11 | 11 | 11 |
|                |              | Loss of fur              | 1    | 1  | 1  | 1  | 1  |
| DMMA           | 200          | Number of animals        | 11   | 11 | 10 | 10 | 10 |
|                |              | No abnormality           | 11   | 10 | 10 | 10 | 10 |
|                |              | Death(total litter loss) |      | 1  |    |    |    |
| DMMA           | 1000         | Number of animals        | 8    | 8  | 6  | 5  | 5  |
|                |              | No abnormality           | 2    | 1  | 2  | 2  | 5  |
|                |              | Death(total litter loss) |      | 2  | 1  |    |    |
|                |              | Twitch                   |      | 1  |    |    |    |
|                |              | Reddish tear             |      | 1  | 1  |    |    |
|                |              | Salivation               | 6    | 3  | 2  | 3  |    |

Table 2

Study No. 6L673

| Test Substance<br>Dose(mg/kg) |       | /Day | 0     | 3     | 7     | 14    |
|-------------------------------|-------|------|-------|-------|-------|-------|
| DMMA<br>0                     | Mean  |      | 342.5 | 358.8 | 376.3 | 399.5 |
|                               | S. D. |      | 10.7  | 13.2  | 17.2  | 26.1  |
|                               | n     |      | 12    | 12    | 12    | 12    |
| DMMA<br>40                    | Mean  |      | 340.0 | 358.1 | 374.7 | 401.2 |
|                               | S. D. |      | 11.2  | 14.2  | 18.2  | 25.6  |
|                               | n     |      | 12    | 12    | 12    | 12    |
| DMMA<br>200                   | Mean  |      | 340.8 | 359.3 | 378.8 | 407.2 |
|                               | S. D. |      | 9.1   | 12.6  | 15.8  | 21.2  |
|                               | n     |      | 12    | 12    | 12    | 12    |
| DMMA<br>1000                  | Mean  |      | 340.0 | 359.9 | 377.3 | 404.2 |
|                               | S. D. |      | 9.4   | 12.4  | 17.6  | 25.3  |
|                               | n     |      | 12    | 12    | 12    | 12    |

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

Table 2

Study No. 6L673

| Test Substance<br>Dose(mg/kg) |       | /Day | 21    | 28    | 35    | 41    |
|-------------------------------|-------|------|-------|-------|-------|-------|
| DMMA<br>0                     | Mean  |      | 418.4 | 438.9 | 453.1 | 449.6 |
|                               | S. D. |      | 33.3  | 38.0  | 41.2  | 43.8  |
|                               | n     |      | 12    | 12    | 12    | 12    |
| DMMA<br>40                    | Mean  |      | 417.3 | 438.5 | 456.4 | 462.8 |
|                               | S. D. |      | 30.6  | 36.1  | 38.3  | 41.0  |
|                               | n     |      | 12    | 12    | 12    | 12    |
| DMMA<br>200                   | Mean  |      | 428.2 | 450.8 | 469.6 | 481.0 |
|                               | S. D. |      | 22.9  | 24.4  | 28.6  | 32.8  |
|                               | n     |      | 12    | 12    | 12    | 12    |
| DMMA<br>1000                  | Mean  |      | 414.6 | 424.6 | 432.7 | 438.0 |
|                               | S. D. |      | 30.4  | 27.4  | 30.7  | 33.7  |
|                               | n     |      | 12    | 11    | 11    | 11    |

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

Table 2

Study No. 6L673

| Test Substance<br>Dose(mg/kg) |       | /Day | 0     | 3     | 7     | 14    |
|-------------------------------|-------|------|-------|-------|-------|-------|
| DMMA<br>0                     | Mean  |      | 223.9 | 231.5 | 238.0 | 249.9 |
|                               | S. D. |      | 12.7  | 9.3   | 11.7  | 11.9  |
|                               | n     |      | 12    | 12    | 12    | 12    |
| DMMA<br>40                    | Mean  |      | 224.0 | 231.7 | 239.5 | 248.6 |
|                               | S. D. |      | 11.2  | 8.7   | 10.6  | 18.5  |
|                               | n     |      | 12    | 12    | 12    | 12    |
| DMMA<br>200                   | Mean  |      | 224.9 | 236.8 | 244.3 | 253.8 |
|                               | S. D. |      | 7.8   | 8.8   | 12.5  | 13.5  |
|                               | n     |      | 12    | 12    | 12    | 12    |
| DMMA<br>1000                  | Mean  |      | 227.3 | 232.7 | 244.6 | 261.2 |
|                               | S. D. |      | 9.6   | 8.3   | 12.2  | 14.6  |
|                               | n     |      | 12    | 11    | 10    | 10    |

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

Table 2

Study No. 6L673

## Body Weight (F0 Gestation) - Summary

Unit : g

| Test Substance<br>Dose(mg/kg) | /Day | 0     | 7     | 14    | 20    |
|-------------------------------|------|-------|-------|-------|-------|
| DMMA<br>0                     | Mean | 255.9 | 300.6 | 337.8 | 415.1 |
|                               | S.D. | 15.4  | 16.7  | 19.5  | 26.9  |
|                               | n    | 12    | 12    | 12    | 12    |
| DMMA<br>40                    | Mean | 254.0 | 296.0 | 329.6 | 410.2 |
|                               | S.D. | 17.3  | 20.4  | 24.8  | 31.7  |
|                               | n    | 12    | 12    | 12    | 12    |
| DMMA<br>200                   | Mean | 267.9 | 308.4 | 340.9 | 414.9 |
|                               | S.D. | 11.1  | 15.9  | 14.5  | 22.9  |
|                               | n    | 11    | 11    | 11    | 11    |
| DMMA<br>1000                  | Mean | 264.4 | 295.6 | 326.9 | 401.6 |
|                               | S.D. | 13.4  | 18.6  | 23.6  | 37.3  |
|                               | n    | 9     | 9     | 9     | 9     |

Significantly different from control : \*, P&lt;0.05; \*\*, P&lt;0.01.

Table 2

Study No. 6L673

## Body Weight (F0 Lactation) - Summary

Unit : g

| Test Substance<br>Dose (mg/kg) | /Day  | 0     | 4     |
|--------------------------------|-------|-------|-------|
| DMMA<br>0                      | Mean  | 309.5 | 334.3 |
|                                | S. D. | 9.0   | 11.7  |
|                                | n     | 11    | 11    |
| DMMA<br>40                     | Mean  | 302.8 | 326.2 |
|                                | S. D. | 24.6  | 25.2  |
|                                | n     | 12    | 12    |
| DMMA<br>200                    | Mean  | 305.3 | 330.3 |
|                                | S. D. | 15.9  | 26.3  |
|                                | n     | 11    | 10    |
| DMMA<br>1000                   | Mean  | 290.6 | 303.4 |
|                                | S. D. | 19.0  | 15.6  |
|                                | n     | 8     | 5     |

Significantly different from control

: \*, P&lt;0.05; \*\*, P&lt;0.01.

Table 3

Study No. 6L673

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

Unit : g

| Test Substance<br>Dose(mg/kg) | /Day  | 0   | 3    | 7    | 14   |
|-------------------------------|-------|-----|------|------|------|
| DMMA<br>0                     | Mean  | 0.0 | 16.3 | 33.8 | 57.0 |
|                               | S. D. | 0.0 | 4.6  | 9.7  | 19.8 |
|                               | n     | 12  | 12   | 12   | 12   |
| DMMA<br>40                    | Mean  | 0.0 | 18.1 | 34.7 | 61.2 |
|                               | S. D. | 0.0 | 4.6  | 8.6  | 17.2 |
|                               | n     | 12  | 12   | 12   | 12   |
| DMMA<br>200                   | Mean  | 0.0 | 18.5 | 37.9 | 66.3 |
|                               | S. D. | 0.0 | 4.3  | 9.3  | 15.9 |
|                               | n     | 12  | 12   | 12   | 12   |
| DMMA<br>1000                  | Mean  | 0.0 | 19.9 | 37.3 | 64.2 |
|                               | S. D. | 0.0 | 5.5  | 11.3 | 19.4 |
|                               | n     | 12  | 12   | 12   | 12   |

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

Table 3

Study No. 6L673

| Test Substance |      | /Day  | Body Weight Gain (F0 Mating) - Summary |       |       |        | Unit : g |
|----------------|------|-------|--|-------|-------|--------|----------|
| Dose (mg/kg)   |      |       | Sex : Male Base : Day 0 of Treatment   |       |       |        |          |
|                |      |       | 21                                     | 28    | 35    | 41     |          |
| DMMA           | 0    | Mean  | 75.9                                   | 96.4  | 110.6 | 107.1  |          |
|                |      | S. D. | 26.9                                   | 32.0  | 35.5  | 38.1   |          |
|                |      | n     | 12                                     | 12    | 12    | 12     |          |
| DMMA           | 40   | Mean  | 77.3                                   | 98.5  | 116.4 | 122.8  |          |
|                |      | S. D. | 22.8                                   | 28.9  | 30.8  | 34.2   |          |
|                |      | n     | 12                                     | 12    | 12    | 12     |          |
| DMMA           | 200  | Mean  | 87.3                                   | 109.9 | 128.8 | 140.2* |          |
|                |      | S. D. | 17.5                                   | 20.2  | 24.1  | 28.8   |          |
|                |      | n     | 12                                     | 12    | 12    | 12     |          |
| DMMA           | 1000 | Mean  | 74.6                                   | 86.1  | 94.2  | 99.5   |          |
|                |      | S. D. | 24.6                                   | 23.5  | 27.3  | 29.8   |          |
|                |      | n     | 12                                     | 11    | 11    | 11     |          |

Significantly different from control : \*, P&lt;0.05; \*\*, P&lt;0.01.

Table 3

Study No. 6L673

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

Unit : g

| Test Substance<br>Dose(mg/kg) | /Day  | 0   | 3    | 7    | 14   |
|-------------------------------|-------|-----|------|------|------|
| DMMA<br>0                     | Mean  | 0.0 | 7.6  | 14.1 | 26.0 |
|                               | S. D. | 0.0 | 7.4  | 8.2  | 6.1  |
|                               | n     | 12  | 12   | 12   | 12   |
| DMMA<br>40                    | Mean  | 0.0 | 7.7  | 15.5 | 24.6 |
|                               | S. D. | 0.0 | 5.2  | 6.5  | 11.2 |
|                               | n     | 12  | 12   | 12   | 12   |
| DMMA<br>200                   | Mean  | 0.0 | 11.9 | 19.3 | 28.8 |
|                               | S. D. | 0.0 | 4.4  | 8.6  | 10.1 |
|                               | n     | 12  | 12   | 12   | 12   |
| DMMA<br>1000                  | Mean  | 0.0 | 6.5  | 18.3 | 34.9 |
|                               | S. D. | 0.0 | 2.2  | 5.4  | 5.9  |
|                               | n     | 12  | 11   | 10   | 10   |

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

Table 3

Study No. 6L673

| Test Substance |      | Body Weight Gain (FO Gestation) - Summary |     |        |        | Unit : g |
|----------------|------|---|-----|--------|--------|----------|
| Dose(mg/kg)    |      | Base : Day 0 of Gestation                 | 0   | 7      | 14     | 20       |
| DMMA           | 0    | Mean                                      | 0.0 | 44.7   | 81.8   | 159.2    |
|                |      | S.D.                                      | 0.0 | 5.4    | 10.0   | 16.2     |
|                |      | n   | 12  | 12     | 12     | 12       |
| DMMA           | 40   | Mean                                      | 0.0 | 42.0   | 75.6   | 156.2    |
|                |      | S.D.                                      | 0.0 | 6.3    | 12.0   | 21.0     |
|                |      | n   | 12  | 12     | 12     | 12       |
| DMMA           | 200  | Mean                                      | 0.0 | 40.5   | 73.0   | 147.0    |
|                |      | S.D.                                      | 0.0 | 9.9    | 10.7   | 20.7     |
|                |      | n   | 11  | 11     | 11     | 11       |
| DMMA           | 1000 | Mean                                      | 0.0 | 31.1** | 62.4** | 137.1    |
|                |      | S.D.                                      | 0.0 | 7.3    | 11.2   | 25.6     |
|                |      | n   | 9   | 9      | 9      | 9        |

Significantly different from control : \*, P&lt;0.05; \*\*, P&lt;0.01.

Table 3

Study No. 6L673

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

Unit : g

| Test Substance<br>Dose(mg/kg) | /Day  | 0   | 4    |
|-------------------------------|-------|-----|------|
| DMMA<br>0                     | Mean  | 0.0 | 24.7 |
|                               | S. D. | 0.0 | 15.0 |
|                               | n     | 11  | 11   |
| DMMA<br>40                    | Mean  | 0.0 | 23.3 |
|                               | S. D. | 0.0 | 14.1 |
|                               | n     | 12  | 12   |
| DMMA<br>200                   | Mean  | 0.0 | 27.1 |
|                               | S. D. | 0.0 | 17.5 |
|                               | n     | 11  | 10   |
| DMMA<br>1000                  | Mean  | 0.0 | 10.0 |
|                               | S. D. | 0.0 | 11.3 |
|                               | n     | 8   | 5    |

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

Table 4

Study No. 6L673

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

Unit : g/animal/day

| Test Substance<br>Dose(mg/kg) | /Day  | 3    | 7    | 14   |
|-------------------------------|-------|------|------|------|
| DMMA<br>0                     | Mean  | 22.9 | 23.8 | 21.8 |
|                               | S. D. | 1.6  | 1.9  | 2.5  |
|                               | n     | 12   | 12   | 12   |
| DMMA<br>40                    | Mean  | 23.6 | 23.6 | 22.4 |
|                               | S. D. | 2.4  | 2.6  | 2.6  |
|                               | n     | 12   | 12   | 12   |
| DMMA<br>200                   | Mean  | 23.4 | 23.6 | 22.7 |
|                               | S. D. | 1.7  | 1.4  | 1.9  |
|                               | n     | 12   | 12   | 12   |
| DMMA<br>1000                  | Mean  | 24.1 | 24.2 | 23.5 |
|                               | S. D. | 1.9  | 2.1  | 2.5  |
|                               | n     | 12   | 12   | 12   |

Significantly different from control : \*, P&lt;0.05; \*\*, P&lt;0.01.

Table 4

Study No. 6L673

Food Consumption (F0 Mating) - Summary  
Sex : Male

Unit : g/animal/day

| Test Substance<br>Dose (mg/kg) | /Day | 28   | 35   | 41   |
|--------------------------------|------|------|------|------|
| DMMA<br>0                      | Mean | 21.5 | 21.2 | 18.1 |
|                                | S.D. | 3.0  | 2.8  | 2.4  |
|                                | n    | 12   | 12   | 12   |
| DMMA<br>40                     | Mean | 22.3 | 21.9 | 20.4 |
|                                | S.D. | 2.7  | 2.4  | 2.8  |
|                                | n    | 12   | 12   | 12   |
| DMMA<br>200                    | Mean | 21.9 | 22.0 | 20.8 |
|                                | S.D. | 1.4  | 1.7  | 2.6  |
|                                | n    | 10   | 12   | 12   |
| DMMA<br>1000                   | Mean | 21.9 | 21.5 | 20.2 |
|                                | S.D. | 1.6  | 2.2  | 2.5  |
|                                | n    | 11   | 11   | 11   |

Significantly different from control

: \*, P&lt;0.05; \*\*, P&lt;0.01.

Table 4

Study No. 6L673

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

Unit : g/animal/day

| Test Substance<br>Dose(mg/kg) | /Day  | 3    | 7      | 14     |
|-------------------------------|-------|------|--------|--------|
| DMMA<br>0                     | Mean  | 15.3 | 16.0   | 15.8   |
|                               | S. D. | 1.6  | 1.4    | 1.1    |
|                               | n     | 12   | 12     | 12     |
| DMMA<br>40                    | Mean  | 16.1 | 16.4   | 15.7   |
|                               | S. D. | 0.9  | 1.3    | 1.4    |
|                               | n     | 12   | 12     | 12     |
| DMMA<br>200                   | Mean  | 16.3 | 16.4   | 16.1   |
|                               | S. D. | 1.3  | 1.4    | 1.5    |
|                               | n     | 12   | 12     | 12     |
| DMMA<br>1000                  | Mean  | 16.0 | 18.1** | 18.9** |
|                               | S. D. | 1.8  | 1.7    | 2.0    |
|                               | n     | 11   | 10     | 10     |

Significantly different from control : \*, P&lt;0.05; \*\*, P&lt;0.01.

Table 4

Study No. 6L673

## Food Consumption (FO Gestation) - Summary

Unit : g/animal/day

| Test Substance<br>Dose(mg/kg) | /Day  | 7    | 14   | 20   |
|-------------------------------|-------|------|------|------|
| DMMA<br>0                     | Mean  | 21.1 | 22.4 | 23.8 |
|                               | S. D. | 1.9  | 2.4  | 1.9  |
|                               | n     | 12   | 12   | 12   |
| DMMA<br>40                    | Mean  | 20.7 | 21.8 | 23.6 |
|                               | S. D. | 1.5  | 2.1  | 3.0  |
|                               | n     | 12   | 12   | 12   |
| DMMA<br>200                   | Mean  | 20.7 | 22.0 | 23.2 |
|                               | S. D. | 1.8  | 1.7  | 1.1  |
|                               | n     | 11   | 11   | 11   |
| DMMA<br>1000                  | Mean  | 21.2 | 21.9 | 24.3 |
|                               | S. D. | 2.2  | 1.7  | 1.9  |
|                               | n     | 9    | 9    | 9    |

Significantly different from control : \*, P&lt;0.05; \*\*, P&lt;0.01.

Table 4

Study No. 6L673

## Food Consumption (F0 Lactation) - Summary

Unit : g/animal/day

| Test Substance<br>Dose(mg/kg) | /Day  | 4      |
|-------------------------------|-------|--------|
| DMMA<br>0                     | Mean  | 35.4   |
|                               | S. D. | 8.1    |
|                               | n     | 11     |
| DMMA<br>40                    | Mean  | 34.7   |
|                               | S. D. | 4.8    |
|                               | n     | 12     |
| DMMA<br>200                   | Mean  | 31.8   |
|                               | S. D. | 7.1    |
|                               | n     | 10     |
| DMMA<br>1000                  | Mean  | 21.6** |
|                               | S. D. | 1.5    |
|                               | n     | 5      |

Significantly different from control

: \*, P&lt;0.05; \*\*, P&lt;0.01.

Table 5 Urinalysis - Summary

Male

| Test Substance<br>Dose (mg/kg) | pH | Protein |     |     |     |     | Glucose |     |     |     |   | Ketones |    |    |    |   | Bilirubin |    |    | Occult Blood |   |    |    |    |   |     |    |    |    |   |   |   |   |   |   |
|--------------------------------|----|---------|-----|-----|-----|-----|---------|-----|-----|-----|---|---------|----|----|----|---|-----------|----|----|--------------|---|----|----|----|---|-----|----|----|----|---|---|---|---|---|---|
|                                |    | 5.0     | 5.5 | 6.0 | 6.5 | 7.0 | 7.5     | 8.0 | 8.5 | >=9 | - | +/-     | 1+ | 2+ | 3+ | - | +/-       | 1+ | 2+ | 3+           | - | 1+ | 2+ | 3+ | - | +/- | 1+ | 2+ | 3+ |   |   |   |   |   |   |
| DMMA<br>0                      | n  | 0       | 0   | 0   | 1   | 1   | 1       | 1   | 2   | 0   | 0 | 0       | 4  | 1  | 1  | 6 | 0         | 0  | 0  | 0            | 0 | 0  | 0  | 4  | 2 | 0   | 2  | 4  | 0  | 0 | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| DMMA<br>40                     | n  | 0       | 0   | 0   | 1   | 0   | 1       | 2   | 2   | 0   | 1 | 1       | 1  | 3  | 0  | 6 | 0         | 0  | 0  | 0            | 0 | 0  | 1  | 3  | 2 | 0   | 2  | 4  | 0  | 0 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| DMMA<br>200                    | n  | 0       | 0   | 0   | 0   | 0   | 0       | 1   | 5   | 0   | 0 | 0       | 4  | 1  | 1  | 6 | 0         | 0  | 0  | 0            | 0 | 0  | 1  | 3  | 1 | 1   | 4  | 2  | 0  | 0 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| DMMA<br>1000                   | n  | 0       | 0   | 0   | 0   | 1   | 0       | 1   | 4   | 0   | 1 | 2       | 1  | 2  | 0  | 6 | 0         | 0  | 0  | 0            | 0 | 0  | 4  | 2  | 0 | 0   | 4  | 2  | 0  | 0 | 5 | 0 | 1 | 0 | 0 |

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

Table 5 Urinalysis - Summary

Male

| Test Substance<br>Dose (mg/kg) | Urobilinogen |     |     |     |     |
|--------------------------------|--------------|-----|-----|-----|-----|
|                                | EU/dl        |     |     |     |     |
|                                | 0.1          | 1.0 | 2.0 | 4.0 | >=8 |
| DMMA                           |              |     |     |     |     |
| 0                              |              |     |     |     |     |
| n                              | 0            | 6   | 0   | 0   | 0   |
| DMMA                           |              |     |     |     |     |
| 40                             |              |     |     |     |     |
| n                              | 2            | 4   | 0   | 0   | 0   |
| DMMA                           |              |     |     |     |     |
| 200                            |              |     |     |     |     |
| n                              | 2            | 4   | 0   | 0   | 0   |
| DMMA                           |              |     |     |     |     |
| 1000                           |              |     |     |     |     |
| n                              | 3            | 3   | 0   | 0   | 0   |

Significantly different from control

: \*, P&lt;0.05; \*\*, P&lt;0.01.

Table 5 Urinalysis - Summary

Male

| Test Substance<br>Dose (mg/kg) |       | Specific<br>Gravity | Urine<br>Volume<br>ml |
|--------------------------------|-------|---------------------|-----------------------|
| DNMA<br>0                      | Mean  | 1.0833              | 6.78                  |
|                                | S. D. | 0.0120              | 2.64                  |
|                                | n     | 6                   | 6                     |
| DNMA<br>40                     | Mean  | 1.0673              | 9.60                  |
|                                | S. D. | 0.0161              | 3.49                  |
|                                | n     | 6                   | 6                     |
| DNMA<br>200                    | Mean  | 1.0630              | 10.83                 |
|                                | S. D. | 0.0138              | 2.07                  |
|                                | n     | 6                   | 6                     |
| DNMA<br>1000                   | Mean  | 1.0617              | 12.00*                |
|                                | S. D. | 0.0137              | 3.22                  |
|                                | n     | 6                   | 6                     |

Significantly different from control : \*, P&lt;0.05; \*\*, P&lt;0.01.

Table 5 Urinalysis - Summary

Male

| Test Substance<br>Dose (mg/kg) | AMP<br>Crystal |    |    |    | Calcium Oxalate<br>Crystal |    |    |    | Red Blood<br>Cell |    |    |    | White Blood<br>Cell |    |    |    | Squamous<br>Epithelial Cell |    |    |    | Small Round<br>Epithelial Cell |    |    |    | Hyaline<br>Cast |    |    |    | Epithelial<br>Cast |    |    |    | Sperm |    |    |    |   |
|--------------------------------|----------------|----|----|----|----------------------------|----|----|----|-------------------|----|----|----|---------------------|----|----|----|-----------------------------|----|----|----|--------------------------------|----|----|----|-----------------|----|----|----|--------------------|----|----|----|-------|----|----|----|---|
|                                | -              | 1+ | 2+ | 3+ | -                          | 1+ | 2+ | 3+ | -                 | 1+ | 2+ | 3+ | -                   | 1+ | 2+ | 3+ | -                           | 1+ | 2+ | 3+ | -                              | 1+ | 2+ | 3+ | -               | 1+ | 2+ | 3+ | -                  | 1+ | 2+ | 3+ | -     | 1+ | 2+ | 3+ |   |
| DMMA<br>0                      | n              | 2  | 2  | 1  | 1                          | 6  | 0  | 0  | 0                 | 4  | 2  | 0  | 0                   | 1  | 4  | 1  | 0                           | 0  | 5  | 1  | 0                              | 6  | 0  | 0  | 0               | 4  | 2  | 0  | 0                  | 6  | 0  | 0  | 0     | 0  | 5  | 1  | 0 |
| DMMA<br>40                     | n              | 3  | 3  | 0  | 0                          | 6  | 0  | 0  | 0                 | 6  | 0  | 0  | 0                   | 4  | 2  | 0  | 0                           | 0  | 5  | 1  | 0                              | 6  | 0  | 0  | 0               | 5  | 1  | 0  | 0                  | 6  | 0  | 0  | 0     | 0  | 5  | 1  | 0 |
| DMMA<br>200                    | n              | 1  | 3  | 1  | 1                          | 6  | 0  | 0  | 0                 | 6  | 0  | 0  | 0                   | 4  | 2  | 0  | 0                           | 0  | 4  | 2  | 0                              | 6  | 0  | 0  | 0               | 5  | 1  | 0  | 0                  | 6  | 0  | 0  | 0     | 1  | 4  | 1  | 0 |
| DMMA<br>1000                   | n              | 3  | 2  | 1  | 0                          | 6  | 0  | 0  | 0                 | 5  | 1  | 0  | 0                   | 3  | 1  | 2  | 0                           | 0  | 4  | 2  | 0                              | 5  | 1  | 0  | 0               | 4  | 2  | 0  | 0                  | 6  | 0  | 0  | 0     | 0  | 5  | 1  | 0 |

AMP Crystal, ammonium magnesium phosphate crystal  
 Significantly different from control : \*, P<0.05; \*\*, P<0.01.

Table 6 Hematology - Summary

Male

| Test Substance<br>Dose (mg/kg) |       | RBC<br>x10 <sup>4</sup> / $\mu$ l | Hb<br>g/dl | Ht<br>% | MCV<br>fl | MCH<br>pg | MCHC<br>% | Reticulocyte<br>Ratio<br>‰ | PLT<br>x10 <sup>4</sup> / $\mu$ l |
|--------------------------------|-------|-----------------------------------|------------|---------|-----------|-----------|-----------|----------------------------|-----------------------------------|
| DMMA<br>0                      | Mean  | 881.7                             | 15.91      | 46.73   | 53.02     | 18.07     | 34.05     | 17.81                      | 97.50                             |
|                                | S. D. | 43.6                              | 0.69       | 2.45    | 1.73      | 0.60      | 0.64      | 2.61                       | 14.74                             |
|                                | n     | 12                                | 12         | 12      | 12        | 12        | 12        | 12                         | 12                                |
| DMMA<br>40                     | Mean  | 861.7                             | 15.78      | 46.22   | 53.65     | 18.33     | 34.16     | 19.28                      | 99.33                             |
|                                | S. D. | 24.0                              | 0.44       | 1.56    | 1.18      | 0.44      | 0.60      | 4.58                       | 10.04                             |
|                                | n     | 12                                | 12         | 12      | 12        | 12        | 12        | 12                         | 12                                |
| DMMA<br>200                    | Mean  | 859.8                             | 15.28*     | 44.84*  | 52.23     | 17.78     | 34.08     | 21.56*                     | 106.43                            |
|                                | S. D. | 36.7                              | 0.40       | 1.26    | 2.08      | 0.74      | 0.77      | 3.57                       | 13.86                             |
|                                | n     | 12                                | 12         | 12      | 12        | 12        | 12        | 12                         | 12                                |
| DMMA<br>1000                   | Mean  | 821.6**                           | 14.24**    | 41.72** | 50.81*    | 17.33*    | 34.14     | 24.84**                    | 108.71                            |
|                                | S. D. | 34.1                              | 0.74       | 1.97    | 2.30      | 0.81      | 0.66      | 3.75                       | 18.39                             |
|                                | n     | 11                                | 11         | 11      | 11        | 11        | 11        | 11                         | 11                                |

Significantly different from control : \*, P&lt;0.05; \*\*, P&lt;0.01.

Table 6 Hematology - Summary

Male

| Test Substance<br>Dose (mg/kg) | Male                              |                 |                                |                           |                 |               |               |  |   |  |     |
|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------|--------------------------------|---------------------------|-----------------|---------------|---------------|--|---|--|-----|
|                                | WBC<br>x10 <sup>2</sup> / $\mu$ l | Lymphocyte<br>% | Neutrophilic<br>Segmented<br>% | Neutrophilic<br>Band<br>% | Eosinophil<br>% | Basophil<br>% | Monocyte<br>% | Lymphocyte<br>x10 <sup>2</sup> / $\mu$ l | Neutrophilic<br>Segmented<br>x10 <sup>2</sup> / $\mu$ l | Neutrophilic<br>Band<br>x10 <sup>2</sup> / $\mu$ l |     |
| DMMA<br>0                      | Mean                              | 73.37           | 82.2                           | 11.8                      | 0.6             | 0.5           | 0.0           | 4.9                                      | 60.0  | 8.8  | 0.6 |
|                                | S. D.                             | 15.08           | 5.3                            | 3.6                       | 0.7             | 0.7           | 0.0           | 3.0                                      | 11.1  | 3.9  | 0.7 |
|                                | n                                 | 12              | 12                             | 12                        | 12              | 12            | 12            | 12                                       | 12  | 12   | 12  |
| DMMA<br>40                     | Mean                              | 79.35           | 82.2                           | 11.2                      | 0.3             | 0.7           | 0.0           | 5.8                                      | 65.7  | 8.5  | 0.3 |
|                                | S. D.                             | 21.47           | 6.5                            | 5.0                       | 0.5             | 0.9           | 0.0           | 2.8                                      | 19.6  | 2.9  | 0.5 |
|                                | n                                 | 12              | 12                             | 12                        | 12              | 12            | 12            | 12                                       | 12  | 12   | 12  |
| DMMA<br>200                    | Mean                              | 91.29           | 81.7                           | 10.0                      | 0.2             | 0.9           | 0.0           | 7.3                                      | 74.9  | 9.1  | 0.2 |
|                                | S. D.                             | 23.38           | 6.3                            | 3.7                       | 0.4             | 1.1           | 0.0           | 3.1                                      | 21.0  | 4.0  | 0.4 |
|                                | n                                 | 12              | 12                             | 12                        | 12              | 12            | 12            | 12                                       | 12  | 12   | 12  |
| DMMA<br>1000                   | Mean                              | 96.20*          | 74.5*                          | 17.0                      | 0.5             | 0.5           | 0.0           | 7.5                                      | 71.5  | 16.3*  | 0.5 |
|                                | S. D.                             | 23.80           | 7.3                            | 8.4                       | 0.7             | 0.7           | 0.0           | 3.3                                      | 20.2  | 7.8  | 0.7 |
|                                | n                                 | 11              | 11                             | 11                        | 11              | 11            | 11            | 11                                       | 11  | 11   | 11  |

| Test Substance<br>Dose (mg/kg) | Male                                     |  |  |      |
|--------------------------------|--|--|--|------|
|                                | Eosinophil<br>x10 <sup>2</sup> / $\mu$ l | Basophil<br>x10 <sup>2</sup> / $\mu$ l | Monocyte<br>x10 <sup>2</sup> / $\mu$ l |      |
|                                | Day 44                                   | Day 44                                 | Day 44                                 |      |
| DMMA<br>0                      | Mean                                     | 0.5                                    | 0.0                                    | 3.8  |
|                                | S. D.                                    | 0.7                                    | 0.0                                    | 2.7  |
|                                | n  | 12                                     | 12                                     | 12   |
| DMMA<br>40                     | Mean                                     | 0.6                                    | 0.0                                    | 4.5  |
|                                | S. D.                                    | 0.7                                    | 0.0                                    | 2.4  |
|                                | n  | 12                                     | 12                                     | 12   |
| DMMA<br>200                    | Mean                                     | 0.8                                    | 0.0                                    | 6.3  |
|                                | S. D.                                    | 0.9                                    | 0.0                                    | 2.7  |
|                                | n  | 12                                     | 12                                     | 12   |
| DMMA<br>1000                   | Mean                                     | 0.5                                    | 0.0                                    | 7.3* |
|                                | S. D.                                    | 0.7                                    | 0.0                                    | 4.0  |
|                                | n  | 11                                     | 11                                     | 11   |

Significantly different from control : \*, P&lt;0.05; \*\*, P&lt;0.01.

Table 7 Blood Chemistry - Summary

Male

| Test Substance<br>Dose (mg/kg) | Blood Chemistry - Summary |                   |            |                     |            |                             |                           |                     |                  |                               |      |
|--------------------------------|---------------------------|-------------------|------------|---------------------|------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------|------------------|-------------------------------|------|
|                                | ASAT (GOT)<br>U/l         | ALAT (GPT)<br>U/l | LDH<br>U/l | $\gamma$ -GT<br>U/l | ALP<br>U/l | Total<br>Bilirubin<br>mg/dl | Urea<br>Nitrogen<br>mg/dl | Creatinine<br>mg/dl | Glucose<br>mg/dl | Total<br>Cholesterol<br>mg/dl |      |
| DMMA<br>0                      | Mean                      | 95.0              | 27.6       | 178.0               | 0.0        | 269.8                       | 0.13                      | 14.44               | 0.49             | 128.0                         | 52.3 |
|                                | S. D.                     | 15.4              | 7.9        | 61.9                | 0.0        | 43.4                        | 0.07                      | 2.15                | 0.09             | 16.0                          | 12.2 |
|                                | n                         | 12                | 12         | 12                  | 12         | 12                          | 12                        | 12                  | 12               | 12                            | 12   |
| DMMA<br>40                     | Mean                      | 96.8              | 21.2       | 166.7               | 0.0        | 268.2                       | 0.13                      | 13.89               | 0.50             | 124.3                         | 56.0 |
|                                | S. D.                     | 14.7              | 3.4        | 79.6                | 0.0        | 42.3                        | 0.05                      | 1.53                | 0.06             | 13.8                          | 10.5 |
|                                | n                         | 12                | 12         | 12                  | 12         | 12                          | 12                        | 12                  | 12               | 12                            | 12   |
| DMMA<br>200                    | Mean                      | 94.3              | 22.1       | 142.6               | 0.1        | 271.8                       | 0.11                      | 14.79               | 0.51             | 130.5                         | 51.8 |
|                                | S. D.                     | 14.7              | 4.5        | 40.1                | 0.3        | 29.2                        | 0.03                      | 1.66                | 0.05             | 13.4                          | 9.6  |
|                                | n                         | 12                | 12         | 12                  | 12         | 12                          | 12                        | 12                  | 12               | 12                            | 12   |
| DMMA<br>1000                   | Mean                      | 96.1              | 23.5       | 162.5               | 0.1        | 272.4                       | 0.14                      | 16.46*              | 0.54             | 135.1                         | 63.7 |
|                                | S. D.                     | 13.5              | 4.8        | 33.8                | 0.3        | 52.5                        | 0.05                      | 1.79                | 0.07             | 15.6                          | 13.4 |
|                                | n                         | 11                | 11         | 11                  | 11         | 11                          | 11                        | 11                  | 11               | 11                            | 11   |

Significantly different from control : \*, P&lt;0.05; \*\*, P&lt;0.01.

Table 7 Blood Chemistry - Summary

Male

| Test Substance<br>Dose (mg/kg) |       | Triglyceride<br>mg/dl | Total<br>Protein<br>g/dl | Albumin<br>g/dl | A/G Ratio | Calcium<br>mg/dl | Inorganic<br>Phosphorus<br>mg/dl | Na<br>mmol/l | K<br>mmol/l | Cl<br>mmol/l |
|--------------------------------|-------|-----------------------|--------------------------|-----------------|-----------|------------------|----------------------------------|--------------|-------------|--------------|
| DMMA<br>0                      | Mean  | 26.8                  | 6.84                     | 3.38            | 0.979     | 9.19             | 7.50                             | 144.8        | 4.33        | 99.8         |
|                                | S. D. | 13.3                  | 0.34                     | 0.13            | 0.055     | 0.23             | 0.63                             | 0.6          | 0.20        | 2.3          |
|                                | n     | 12                    | 12                       | 12              | 12        | 12               | 12                               | 12           | 12          | 12           |
| DMMA<br>40                     | Mean  | 35.3                  | 6.90                     | 3.37            | 0.955     | 9.23             | 7.60                             | 144.6        | 4.51        | 98.6         |
|                                | S. D. | 14.5                  | 0.31                     | 0.13            | 0.065     | 0.30             | 0.35                             | 1.1          | 0.19        | 1.7          |
|                                | n     | 12                    | 12                       | 12              | 12        | 12               | 12                               | 12           | 12          | 12           |
| DMMA<br>200                    | Mean  | 33.2                  | 6.84                     | 3.33            | 0.946     | 9.08             | 7.50                             | 144.4        | 4.45        | 99.8         |
|                                | S. D. | 7.4                   | 0.27                     | 0.11            | 0.030     | 0.26             | 0.50                             | 1.0          | 0.26        | 2.1          |
|                                | n     | 12                    | 12                       | 12              | 12        | 12               | 12                               | 12           | 12          | 12           |
| DMMA<br>1000                   | Mean  | 29.7                  | 7.04                     | 3.46            | 0.970     | 9.15             | 7.81                             | 143.1**      | 4.55        | 98.3         |
|                                | S. D. | 9.4                   | 0.28                     | 0.15            | 0.043     | 0.28             | 0.48                             | 1.0          | 0.20        | 2.5          |
|                                | n     | 11                    | 11                       | 11              | 11        | 11               | 11                               | 11           | 11          | 11           |

Significantly different from control : \*, P&lt;0.05; \*\*, P&lt;0.01.

Table 8 Organ Weight - Summary

|                |      | Male              |       |           |          |        |        |       |        |         |          |       |
|----------------|------|-------------------|-------|-----------|----------|--------|--------|-------|--------|---------|----------|-------|
| Test Substance |      | Final Body Weight | Brain | Pituitary | Thyroids | Thymus | Heart  | Liver | Spleen | Kidneys | Adrenals |       |
| Dose (mg/kg)   |      | g                 | g     | mg        | mg       | mg     | g      | g     | g      | g       | mg       |       |
| DMMA           | 0    | Mean              | 432.1 | 2.123     | 13.17    | 20.52  | 235.5  | 1.367 | 10.936 | 0.651   | 2.858    | 57.34 |
|                |      | S.D.              | 40.2  | 0.066     | 1.32     | 3.07   | 36.4   | 0.185 | 1.371  | 0.058   | 0.254    | 6.95  |
|                |      | n                 | 12    | 12        | 12       | 12     | 12     | 12    | 12     | 12      | 12       | 12    |
| DMMA           | 40   | Mean              | 444.3 | 2.123     | 13.58    | 20.74  | 230.4  | 1.315 | 11.490 | 0.682   | 2.962    | 58.56 |
|                |      | S.D.              | 41.1  | 0.078     | 1.61     | 2.44   | 74.0   | 0.125 | 1.942  | 0.109   | 0.272    | 9.53  |
|                |      | n                 | 12    | 12        | 12       | 12     | 12     | 12    | 12     | 12      | 12       | 12    |
| DMMA           | 200  | Mean              | 459.8 | 2.145     | 14.14    | 21.43  | 291.1* | 1.358 | 11.718 | 0.721   | 2.969    | 55.27 |
|                |      | S.D.              | 29.6  | 0.049     | 2.33     | 2.75   | 45.8   | 0.081 | 1.154  | 0.134   | 0.221    | 6.89  |
|                |      | n                 | 12    | 12        | 12       | 12     | 12     | 12    | 12     | 12      | 12       | 12    |
| DMMA           | 1000 | Mean              | 410.9 | 2.043**   | 13.87    | 20.37  | 206.3  | 1.325 | 12.035 | 0.712   | 3.042    | 52.77 |
|                |      | S.D.              | 33.4  | 0.053     | 2.63     | 1.41   | 50.3   | 0.108 | 1.370  | 0.118   | 0.316    | 6.12  |
|                |      | n                 | 11    | 11        | 11       | 11     | 11     | 11    | 11     | 11      | 11       | 11    |

Significantly different from control : \*, P&lt;0.05; \*\*, P&lt;0.01.

Table 8 Organ Weight - Summary Male

| Test Substance |            | Testes | Epididymides |
|----------------|------------|--------|--------------|
| Dose (mg/kg)   |            | g      | g            |
| DMMA           | Mean       | 3.338  | 1.209        |
|                | 0 S. D.    | 0.257  | 0.092        |
|                | n          | 12     | 12           |
| DMMA           | Mean       | 3.188  | 1.203        |
|                | 40 S. D.   | 0.210  | 0.096        |
|                | n          | 12     | 12           |
| DMMA           | Mean       | 3.102  | 1.170        |
|                | 200 S. D.  | 0.732  | 0.222        |
|                | n          | 12     | 12           |
| DMMA           | Mean       | 3.292  | 1.104*       |
|                | 1000 S. D. | 0.206  | 0.072        |
|                | n          | 11     | 11           |

Significantly different from control : \*, P&lt;0.05; \*\*, P&lt;0.01.

Table 8

Study No. 6L673

Organ Weight - Summary  
Sex : Female

| Test Substance<br>Dose(mg/kg) |       | F. B. W.<br>(g) | Brain<br>(g) | Pituitary<br>(mg) | Thyroids<br>(mg) | Thymus<br>(mg) | Heart<br>(g) | Liver<br>(g) | Spleen<br>(g) | Kidneys<br>(g) | Adrenals<br>(mg) |
|-------------------------------|-------|-----------------|--------------|-------------------|------------------|----------------|--------------|--------------|---------------|----------------|------------------|
| DMMA<br>0                     | Mean  | 332.0           | 2.016        | 19.25             | 17.54            | 189.5          | 1.011        | 14.764       | 0.562         | 2.065          | 74.46            |
|                               | S. D. | 10.6            | 0.080        | 2.84              | 3.07             | 67.4           | 0.055        | 1.604        | 0.059         | 0.147          | 8.98             |
|                               | n     | 11              | 11           | 11                | 11               | 11             | 11           | 11           | 11            | 11             | 11               |
| DMMA<br>40                    | Mean  | 324.6           | 1.993        | 20.43             | 17.75            | 192.7          | 0.965        | 14.538       | 0.595         | 1.957          | 70.17            |
|                               | S. D. | 23.7            | 0.065        | 2.65              | 3.61             | 47.2           | 0.072        | 1.621        | 0.109         | 0.136          | 5.86             |
|                               | n     | 12              | 12           | 12                | 12               | 12             | 12           | 12           | 12            | 12             | 12               |
| DMMA<br>200                   | Mean  | 329.1           | 2.026        | 20.26             | 17.61            | 170.0          | 1.011        | 14.644       | 0.572         | 2.146          | 78.28            |
|                               | S. D. | 26.0            | 0.103        | 3.19              | 2.98             | 70.8           | 0.091        | 1.759        | 0.088         | 0.171          | 6.82             |
|                               | n     | 10              | 10           | 10                | 10               | 10             | 10           | 10           | 10            | 10             | 10               |
| DMMA<br>1000                  | Mean  | 303.0           | 1.934        | 19.30             | 16.36            | 201.4          | 1.052        | 14.094       | 0.692         | 2.210          | 89.80**          |
|                               | S. D. | 16.3            | 0.063        | 3.23              | 3.19             | 61.4           | 0.063        | 1.181        | 0.172         | 0.248          | 10.05            |
|                               | n     | 5               | 5            | 5                 | 5                | 5              | 5            | 5            | 5             | 5              | 5                |

Significantly different from control

: \*, P&lt;0.05; \*\*, P&lt;0.01.

Table 9 Relative Organ Weight - Summary

Male

| Test Substance<br>Dose (mg/kg) |       | Final Body<br>Weight<br>g | Brain<br>% | Pituitary<br>$\times 10^{-3}\%$ | Thyroids<br>$\times 10^{-3}\%$ | Thymus<br>$\times 10^{-3}\%$ | Heart<br>% | Liver<br>% | Spleen<br>% | Kidneys<br>% | Adrenals<br>$\times 10^{-3}\%$ |
|--------------------------------|-------|---------------------------|------------|---------------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------|------------|-------------|--------------|--------------------------------|
| DMMA<br>0                      | Mean  | 432.1                     | 0.493      | 3.07                            | 4.74                           | 54.74                        | 0.316      | 2.526      | 0.150       | 0.663        | 13.30                          |
|                                | S. D. | 40.2                      | 0.045      | 0.35                            | 0.52                           | 8.64                         | 0.028      | 0.108      | 0.007       | 0.046        | 1.35                           |
|                                | n     | 12                        | 12         | 12                              | 12                             | 12                           | 12         | 12         | 12          | 12           | 12                             |
| DMMA<br>40                     | Mean  | 444.3                     | 0.482      | 3.06                            | 4.71                           | 51.53                        | 0.296      | 2.572      | 0.153       | 0.668        | 13.21                          |
|                                | S. D. | 41.1                      | 0.049      | 0.38                            | 0.69                           | 13.69                        | 0.017      | 0.241      | 0.019       | 0.044        | 2.03                           |
|                                | n     | 12                        | 12         | 12                              | 12                             | 12                           | 12         | 12         | 12          | 12           | 12                             |
| DMMA<br>200                    | Mean  | 459.8                     | 0.468      | 3.09                            | 4.66                           | 63.38                        | 0.297      | 2.547      | 0.158       | 0.648        | 12.04                          |
|                                | S. D. | 29.6                      | 0.032      | 0.53                            | 0.57                           | 9.81                         | 0.015      | 0.150      | 0.026       | 0.057        | 1.45                           |
|                                | n     | 12                        | 12         | 12                              | 12                             | 12                           | 12         | 12         | 12          | 12           | 12                             |
| DMMA<br>1000                   | Mean  | 410.9                     | 0.498      | 3.39                            | 4.98                           | 50.29                        | 0.324      | 2.922**    | 0.173       | 0.740**      | 12.90                          |
|                                | S. D. | 33.4                      | 0.037      | 0.60                            | 0.39                           | 12.08                        | 0.022      | 0.126      | 0.021       | 0.053        | 1.64                           |
|                                | n     | 11                        | 11         | 11                              | 11                             | 11                           | 11         | 11         | 11          | 11           | 11                             |

Significantly different from control

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

Table 9 Relative Organ Weight - Summary

Male

| Test Substance |      | Testes | Epididymides |
|----------------|------|--------|--------------|
| Dose (mg/kg)   |      | %      | %            |
| DMMA           | 0    | Mean   | 0.778        |
|                |      | S. D.  | 0.092        |
|                |      | n      | 12           |
| DMMA           | 40   | Mean   | 0.724        |
|                |      | S. D.  | 0.094        |
|                |      | n      | 12           |
| DMMA           | 200  | Mean   | 0.679        |
|                |      | S. D.  | 0.166        |
|                |      | n      | 12           |
| DMMA           | 1000 | Mean   | 0.805        |
|                |      | S. D.  | 0.080        |
|                |      | n      | 11           |

Significantly different from control : \*, P&lt;0.05; \*\*, P&lt;0.01.

Table 9

Study No. 6L673

Relative Organ Weight - Summary  
Sex : Female

Unit : g/100gBW

| Test Substance<br>Dose(mg/kg) |      | F. B. W.<br>(g) | Brain | Pituitary<br>(x10 <sup>-3</sup> ) | Thyroids<br>(x10 <sup>-3</sup> ) | Thymus<br>(x10 <sup>-3</sup> ) | Heart   | Liver | Spleen | Kidneys | Adrenals<br>(x10 <sup>-3</sup> ) |
|-------------------------------|------|-----------------|-------|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|---------|-------|--------|---------|----------------------------------|
| DMMA<br>0                     | Mean | 332.0           | 0.608 | 5.80                              | 5.27                             | 57.23                          | 0.304   | 4.445 | 0.171  | 0.623   | 22.46                            |
|                               | S.D. | 10.6            | 0.031 | 0.87                              | 0.82                             | 20.74                          | 0.017   | 0.455 | 0.019  | 0.057   | 2.86                             |
|                               | n    | 11              | 11    | 11                                | 11                               | 11                             | 11      | 11    | 11     | 11      | 11                               |
| DMMA<br>40                    | Mean | 324.6           | 0.617 | 6.33                              | 5.49                             | 60.01                          | 0.298   | 4.474 | 0.183  | 0.605   | 21.68                            |
|                               | S.D. | 23.7            | 0.046 | 0.97                              | 1.06                             | 17.24                          | 0.022   | 0.289 | 0.031  | 0.049   | 1.79                             |
|                               | n    | 12              | 12    | 12                                | 12                               | 12                             | 12      | 12    | 12     | 12      | 12                               |
| DMMA<br>200                   | Mean | 329.1           | 0.617 | 6.17                              | 5.37                             | 51.39                          | 0.308   | 4.449 | 0.174  | 0.656   | 23.83                            |
|                               | S.D. | 26.0            | 0.039 | 1.00                              | 0.93                             | 21.06                          | 0.015   | 0.415 | 0.020  | 0.057   | 1.67                             |
|                               | n    | 10              | 10    | 10                                | 10                               | 10                             | 10      | 10    | 10     | 10      | 10                               |
| DMMA<br>1000                  | Mean | 303.0           | 0.640 | 6.36                              | 5.38                             | 66.48                          | 0.350** | 4.660 | 0.228  | 0.730** | 29.64**                          |
|                               | S.D. | 16.3            | 0.029 | 1.03                              | 0.98                             | 20.45                          | 0.034   | 0.444 | 0.061  | 0.084   | 2.68                             |
|                               | n    | 5               | 5     | 5                                 | 5                                | 5                              | 5       | 5     | 5      | 5       | 5                                |

Significantly different from control

: \*, P&lt;0.05; \*\*, P&lt;0.01.

Table 10

Study No. 6L673

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

| Test Substance<br>Dose(mg/kg) | Number<br>of<br>Pairs | Mean<br>Estrus<br>Cycle | Incidence of<br>Females<br>with Irregular<br>Estrus Cycle | Mating Period       |                      | Copulation<br>Index(%) | Fertility<br>Index(%) |
|-------------------------------|-----------------------|-------------------------|---|---------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|
|                               |                       |                         |   | Number of<br>Estrus | Day of<br>Conceiving |                        |                       |
| DMMA<br>M 0<br>F 0            | 12                    | Mean                    |   | 0.0                 | 2.5                  | 100.0                  | 100.0                 |
|                               |                       | S.D.                    |   | 0.0                 | 1.0                  |                        |                       |
|                               |                       | n                       |   | 12                  | 12                   | 12                     | a) (12/12)            |
| DMMA<br>M 40<br>F 40          | 12                    | Mean                    |   | 0.0                 | 3.1                  | 100.0                  | 100.0                 |
|                               |                       | S.D.                    |   | 0.0                 | 1.0                  |                        |                       |
|                               |                       | n                       |   | 12                  | 12                   | 12                     | (12/12)               |
| DMMA<br>M 200<br>F 200        | 12                    | Mean                    |   | 0.1                 | 3.9                  | 91.7                   | 100.0                 |
|                               |                       | S.D.                    |   | 0.3                 | 3.0                  |                        |                       |
|                               |                       | n                       |   | 12                  | 12                   | 11                     | (11/12)               |
| DMMA<br>M 1000<br>F 1000      | 10                    | Mean                    |   | 0.0                 | 2.8                  | 100.0                  | 90.0                  |
|                               |                       | S.D.                    |   | 0.0                 | 1.0                  |                        |                       |
|                               |                       | n                       |   | 10                  | 10                   | 10                     | (10/10)               |

a): Number of copulated females / Number of pairs  
 b): Number of pregnant females / Number of copulated females  
 Significantly different from control : \*, P<0.05; \*\*, P<0.01.

Table 11

Study No. 6L673

## Delivery Data (F0) - Summary

| Test Substance  |      | Gestation Length<br>(days) | Number of<br>Corpora<br>Lutea | Number of<br>Implantation<br>Sites | Total Number<br>of Offspring | Implantation |      |              |
|-----------------|------|----------------------------|-------------------------------|------------------------------------|------------------------------|--------------|------|--------------|
| Dose<br>(mg/kg) | Mean |                            |                               |                                    |                              | S.D.         | n    | Index<br>(%) |
| DMMA<br>0       | Mean | 22.9                       | 17.3                          | 15.6                               | 14.5                         | 89.5         | 89.7 | 91.7         |
|                 | S.D. | 0.3                        | 1.9                           | 2.9                                | 1.4                          | 12.3         | 5.9  | (11/12)a     |
|                 | n    | 11                         | 12                            | 12                                 | 11                           | 12           | 11   |              |
| DMMA<br>40      | Mean | 22.6                       | 17.6                          | 16.4                               | 15.5                         | 93.6         | 94.7 | 100.0        |
|                 | S.D. | 0.5                        | 1.6                           | 1.6                                | 1.2                          | 8.1          | 4.8  | (12/12)      |
|                 | n    | 12                         | 12                            | 12                                 | 12                           | 12           | 12   |              |
| DMMA<br>200     | Mean | 22.6                       | 16.8                          | 15.6                               | 13.6                         | 92.6         | 85.4 | 100.0        |
|                 | S.D. | 0.7                        | 1.7                           | 2.5                                | 4.1                          | 7.8          | 15.1 | (11/11)      |
|                 | n    | 11                         | 11                            | 11                                 | 11                           | 11           | 11   |              |
| DMMA<br>1000    | Mean | 22.8                       | 16.9                          | 14.8                               | 12.6                         | 86.2         | 88.9 | 100.0        |
|                 | S.D. | 0.5                        | 4.9                           | 4.9                                | 4.5                          | 11.6         | 8.2  | ( 8/8 )      |
|                 | n    | 8                          | 9                             | 9                                  | 8                            | 9            | 8    |              |

a) Number of pregnant animals delivered live offspring / number of pregnant animals

Significantly different from control : \*,p&lt;0.05; \*\*,p&lt;0.01.

Table 12

Study No. 6L673

## Litter Size and Viability Index (F1) - Summary

| Test Substance<br>Dose<br>(mg/kg) |       | Total Number<br>of Offspring<br>at Birth |     |       | Number of Live<br>Offspring<br>at Birth |     |       | Number of Live offspring on Day 4<br>before Culling |     |       | after Culling |   |       | Viability<br>Index (%) |          |
|-----------------------------------|-------|--|-----|-------|---|-----|-------|---|-----|-------|---------------|---|-------|------------------------|----------|
|                                   |       | M  | F   | Total | M                                       | F   | Total | M   | F   | Total | M             | F | Total | Day<br>0               | Day<br>4 |
|                                   |       |  |     |       |   |     |       |   |     |       |               |   |       |                        |          |
| DMMA<br>0                         | Mean  | 7.9                                      | 6.5 | 14.5  | 7.7                                     | 6.5 | 14.3  | 7.5   | 6.5 | 14.0  |               |   |       | 98.03                  | 98.16    |
|                                   | S.D.  | 1.6                                      | 1.7 | 1.4   | 1.7                                     | 1.7 | 1.6   | 1.7   | 1.7 | 1.5   |               |   |       | 4.52                   | 3.18     |
|                                   | n     | 11                                       | 11  | 11    | 11                                      | 11  | 11    | 11  | 11  | 11    |               |   |       | 11                     | 11       |
|                                   | (M/F) | ( 87/72 )                                |     |       | ( 85/72 )                               |     |       | ( 83/71 )   |     |       |               |   |       |                        |          |
| DMMA<br>40                        | Mean  | 7.2                                      | 8.3 | 15.5  | 7.2                                     | 8.3 | 15.5  | 7.2   | 8.3 | 15.5  |               |   |       | 100.00                 | 100.00   |
|                                   | S.D.  | 2.5                                      | 2.9 | 1.2   | 2.5                                     | 2.9 | 1.2   | 2.5   | 2.9 | 1.2   |               |   |       | 0.00                   | 0.00     |
|                                   | n     | 12                                       | 12  | 12    | 12                                      | 12  | 12    | 12  | 12  | 12    |               |   |       | 12                     | 12       |
|                                   | (M/F) | ( 86/100 )                               |     |       | ( 86/100 )                              |     |       | ( 86/100 )  |     |       |               |   |       |                        |          |
| DMMA<br>200                       | Mean  | 6.3                                      | 7.1 | 13.6  | 6.1                                     | 7.0 | 13.1  | 6.6   | 7.4 | 14.0  |               |   |       | 93.18                  | 89.78    |
|                                   | S.D.  | 3.3                                      | 3.3 | 4.1   | 3.6                                     | 3.4 | 5.1   | 3.3   | 2.8 | 3.7   |               |   |       | 22.61                  | 29.88    |
|                                   | n     | 11                                       | 11  | 11    | 11                                      | 11  | 11    | 10  | 10  | 10    |               |   |       | 11                     | 11       |
|                                   | (M/F) | ( 69/78 )                                |     |       | ( 67/77 )                               |     |       | ( 66/74 )   |     |       |               |   |       |                        |          |
| DMMA<br>1000                      | Mean  | 5.6                                      | 7.0 | 12.6  | 5.0                                     | 6.0 | 11.0  | 3.8   | 4.0 | 7.8   |               |   |       | 89.06                  | 51.51    |
|                                   | S.D.  | 3.2                                      | 3.4 | 4.5   | 3.0                                     | 2.4 | 3.7   | 3.5   | 2.2 | 4.2   |               |   |       | 12.64                  | 50.48    |
|                                   | n     | 8  | 8   | 8     | 8                                       | 8   | 8     | 5   | 5   | 5     |               |   |       | 8                      | 8        |
|                                   | (M/F) | ( 45/56 )                                |     |       | ( 40/48 )                               |     |       | ( 19/20 )   |     |       |               |   |       |                        |          |

Significantly different from control

: \*, P&lt;0.05; \*\*, P&lt;0.01.

Table 13

Study No. 6L673

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

Unit : g

| Test Substance<br>Dose<br>(mg/kg) | /Day  | before Culling / after Culling |      |
|-----------------------------------|-------|--------------------------------|------|
|                                   |       | 0                              | 4    |
| DMMA<br>0                         | Mean  | 7.2                            | 11.1 |
|                                   | S. D. | 0.4                            | 1.1  |
|                                   | n     | 11                             | 11   |
| DMMA<br>40                        | Mean  | 6.6                            | 10.4 |
|                                   | S. D. | 0.4                            | 0.9  |
|                                   | n     | 11                             | 12   |
| DMMA<br>200                       | Mean  | 6.9                            | 10.8 |
|                                   | S. D. | 0.7                            | 2.0  |
|                                   | n     | 11                             | 10   |
| DMMA<br>1000                      | Mean  | 6.4*                           | 10.2 |
|                                   | S. D. | 1.1                            | 2.5  |
|                                   | n     | 8                              | 5    |

Significantly different from control

: \*, P&lt;0.05; \*\*, P&lt;0.01.

Table 13

Study No. 6L673

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

Unit : g

| Test Substance<br>Dose<br>(mg/kg) | /Day  | before Culling / after Culling |      |
|-----------------------------------|-------|--------------------------------|------|
|                                   |       | 0                              | 4    |
| DMMA<br>0                         | Mean  | 6.8                            | 10.7 |
|                                   | S. D. | 0.6                            | 1.3  |
|                                   | n     | 11                             | 11   |
| DMMA<br>40                        | Mean  | 6.3                            | 9.8  |
|                                   | S. D. | 0.5                            | 1.0  |
|                                   | n     | 11                             | 12   |
| DMMA<br>200                       | Mean  | 6.5                            | 10.4 |
|                                   | S. D. | 0.7                            | 2.0  |
|                                   | n     | 11                             | 10   |
| DMMA<br>1000                      | Mean  | 6.0*                           | 9.8  |
|                                   | S. D. | 0.9                            | 1.8  |
|                                   | n     | 8                              | 5    |

Significantly different from control : \*, P&lt;0.05; \*\*, P&lt;0.01.

Table 14

Study No. 6L673

Body Weight Gain of Offspring (F1 after Culling) - Summary  
Sex : Male

Unit : g

| Test Substance<br>Dose<br>(mg/kg) | /Day | before Culling |      | after Culling |      |
|-----------------------------------|------|----------------|------|---------------|------|
|                                   |      | Mean           | S.D. | Mean          | S.D. |
| DMMA<br>0                         |      | 0 - 4          |      |               |      |
|                                   |      | Mean           | 3.9  |               |      |
|                                   |      | S.D.           | 0.9  |               |      |
| DMMA<br>40                        |      | n              | 11   |               |      |
|                                   |      | Mean           | 3.7  |               |      |
|                                   |      | S.D.           | 0.7  |               |      |
| DMMA<br>200                       |      | n              | 11   |               |      |
|                                   |      | Mean           | 4.0  |               |      |
|                                   |      | S.D.           | 1.5  |               |      |
| DMMA<br>1000                      |      | n              | 10   |               |      |
|                                   |      | Mean           | 3.4  |               |      |
|                                   |      | S.D.           | 1.4  |               |      |
|                                   |      | n              | 5    |               |      |

Significantly different from control

: \*, P&lt;0.05; \*\*, P&lt;0.01.

Table 14

Study No. 6L673

Body Weight Gain of Offspring (F1 after Culling) - Summary  
 Sex : Female

Unit : g

| Test Substance<br>Dose<br>(mg/kg) | /Day | before Culling |       | after Culling |      |
|-----------------------------------|------|----------------|-------|---------------|------|
|                                   |      | Mean           | S.D.  | Mean          | S.D. |
| DMMA<br>0                         |      |                | 0 - 4 |               |      |
|                                   |      | Mean           | 3.9   |               |      |
|                                   |      | S.D.           | 0.9   |               |      |
| DMMA<br>40                        |      |                |       |               |      |
|                                   |      | Mean           | 3.6   |               |      |
|                                   |      | S.D.           | 0.6   |               |      |
| DMMA<br>200                       |      |                |       |               |      |
|                                   |      | Mean           | 3.9   |               |      |
|                                   |      | S.D.           | 1.5   |               |      |
| DMMA<br>1000                      |      |                |       |               |      |
|                                   |      | Mean           | 3.5   |               |      |
|                                   |      | S.D.           | 0.8   |               |      |
|                                   |      | n              |       | n             |      |
|                                   |      |                | 11    |               |      |
|                                   |      |                | 11    |               |      |
|                                   |      |                | 10    |               |      |
|                                   |      |                | 5     |               |      |

Significantly different from control

: \*, P&lt;0.05; \*\*, P&lt;0.01.

Table 15

## Necropsy Findings - Summary

| Organ Findings        | Sex                             | Male                |      |      |      | Female              |      |      |      | Death |      |
|-----------------------|---------------------------------|---------------------|------|------|------|---------------------|------|------|------|-------|------|
|                       | Fate                            | Scheduled Sacrifice |      |      |      | Scheduled Sacrifice |      |      |      |       |      |
|                       | Test substance                  | DMMA                | DMMA | DMMA | DMMA | DMMA                | DMMA | DMMA | DMMA | DMMA  | DMMA |
|                       | Dose (mg/kg)                    | 0                   | 40   | 200  | 1000 | 0                   | 40   | 200  | 1000 | 0     | 1000 |
|                       | Number of Animals               | 12                  | 12   | 12   | 11   | 11                  | 12   | 12   | 9    | 1     | 3    |
| Heart                 |                                 |                     |      |      |      |                     |      |      |      |       |      |
|                       | Dilatation, atrium              | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0     | 1    |
| Mandibular lymph node |                                 |                     |      |      |      |                     |      |      |      |       |      |
|                       | Enlargement                     | 0                   | 0    | 0    | 1    | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0     | 0    |
| Mesenteric lymph node |                                 |                     |      |      |      |                     |      |      |      |       |      |
|                       | Enlargement                     | 0                   | 0    | 0    | 1    | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0     | 0    |
| Thymus                |                                 |                     |      |      |      |                     |      |      |      |       |      |
|                       | Hemorrhage                      | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0                   | 0    | 0    | 0#   | 1     | 0    |
|                       | Small                           | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0                   | 0    | 0    | 1#   | 0     | 0    |
| Spleen                |                                 |                     |      |      |      |                     |      |      |      |       |      |
|                       | Brownish                        | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0                   | 0    | 1    | 0    | 0     | 0    |
|                       | Enlargement                     | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0                   | 0    | 1    | 0    | 0     | 0    |
|                       | Small                           | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0     | 2    |
| Lung                  |                                 |                     |      |      |      |                     |      |      |      |       |      |
|                       | Brown patch                     | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0                   | 0    | 1    | 0    | 0     | 0    |
|                       | Edema                           | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0     | 3    |
| Stomach               |                                 |                     |      |      |      |                     |      |      |      |       |      |
|                       | Congestion                      | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0     | 1    |
|                       | Thickening of wall, forestomach | 0                   | 0    | 0    | 11   | 0                   | 0    | 0    | 8    | 0     | 2    |
|                       | Ulcer, glandular stomach        | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0     | 1    |
|                       | Flatulence                      | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0     | 2    |
| Duodenum              |                                 |                     |      |      |      |                     |      |      |      |       |      |
|                       | Flatulence                      | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0     | 2    |

#, Eight animals are examined.

Table 15 Necropsy Findings - Summary

| Organ Findings             | Sex               | Male                |      |      |      | Female              |      |      |      | Death |      |
|----------------------------|-------------------|---------------------|------|------|------|---------------------|------|------|------|-------|------|
|                            | Fate              | Scheduled Sacrifice |      |      |      | Scheduled Sacrifice |      |      |      |       |      |
|                            | Test substance    | DMMA                | DMMA | DMMA | DMMA | DMMA                | DMMA | DMMA | DMMA | DMMA  | DMMA |
|                            | Dose (mg/kg)      | 0                   | 40   | 200  | 1000 | 0                   | 40   | 200  | 1000 | 0     | 1000 |
|                            | Number of Animals | 12                  | 12   | 12   | 11   | 11                  | 12   | 12   | 9    | 1     | 3    |
| Jejunum                    |                   |                     |      |      |      |                     |      |      |      |       |      |
| Flatulence                 |                   | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0     | 2    |
| Ileum                      |                   |                     |      |      |      |                     |      |      |      |       |      |
| Flatulence                 |                   | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0     | 2    |
| Cecum                      |                   |                     |      |      |      |                     |      |      |      |       |      |
| Flatulence                 |                   | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0     | 1    |
| Colon                      |                   |                     |      |      |      |                     |      |      |      |       |      |
| Flatulence                 |                   | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0     | 1    |
| Rectum                     |                   |                     |      |      |      |                     |      |      |      |       |      |
| Flatulence                 |                   | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0     | 1    |
| Liver                      |                   |                     |      |      |      |                     |      |      |      |       |      |
| Congestion                 |                   | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0     | 1    |
| Hepatodiaphragmatic nodule |                   | 0                   | 0    | 0    | 1    | 1                   | 0    | 0    | 0    | 0     | 0    |
| White patch                |                   | 0                   | 0    | 1    | 0    | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0     | 0    |
| Kidney                     |                   |                     |      |      |      |                     |      |      |      |       |      |
| Discoloration              |                   | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0                   | 0    | 1    | 0    | 0     | 0    |
| Testis                     |                   |                     |      |      |      |                     |      |      |      |       |      |
| Small                      |                   | 0                   | 0    | 1    | 0    | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0     | 0    |
| Uterus                     |                   |                     |      |      |      |                     |      |      |      |       |      |
| Hemorrhage                 |                   | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0                   | 0    | 0    | 1    | 1     | 0    |
| Vagina                     |                   |                     |      |      |      |                     |      |      |      |       |      |
| Hemorrhage                 |                   | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0                   | 0    | 0    | 1    | 0     | 0    |
| Pituitary                  |                   |                     |      |      |      |                     |      |      |      |       |      |
| Cyst                       |                   | 0                   | 0    | 0    | 1    | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0     | 0    |

Table 15

## Necropsy Findings - Summary

|                | Sex               | Male                |      |      |      | Female              |      |      |      | Death |      |
|----------------|-------------------|---------------------|------|------|------|---------------------|------|------|------|-------|------|
|                |                   | Scheduled Sacrifice |      |      |      | Scheduled Sacrifice |      |      |      |       |      |
|                |                   | DMMA                | DMMA | DMMA | DMMA | DMMA                | DMMA | DMMA | DMMA | DMMA  | DMMA |
|                | Fate              |                     |      |      |      |                     |      |      |      |       |      |
|                | Test substance    |                     |      |      |      |                     |      |      |      |       |      |
|                | Dose (mg/kg)      | 0                   | 40   | 200  | 1000 | 0                   | 40   | 200  | 1000 | 0     | 1000 |
| Organ Findings | Number of Animals | 12                  | 12   | 12   | 11   | 11                  | 12   | 12   | 9    | 1     | 3    |
| Adrenal        |                   |                     |      |      |      |                     |      |      |      |       |      |
| Enlargement    |                   | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0     | 1    |
| Skin           |                   |                     |      |      |      |                     |      |      |      |       |      |
| Loss of hair   |                   | 0                   | 0    | 0    | 0    | 1                   | 0    | 0    | 0    | 0     | 0    |

Table 16 Histological Findings - Summary

| Organ Findings                        | Sex               | Male                |      |      |      | Female              |      |      |      |       |      |
|---------------------------------------|-------------------|---------------------|------|------|------|---------------------|------|------|------|-------|------|
|                                       | Fate              | Scheduled Sacrifice |      |      |      | Scheduled Sacrifice |      |      |      | Death |      |
|                                       | Test substance    | DMMA                | DMMA | DMMA | DMMA | DMMA                | DMMA | DMMA | DMMA | DMMA  | DMMA |
|                                       | Dose (mg/kg)      | 0                   | 40   | 200  | 1000 | 0                   | 40   | 200  | 1000 | 0     | 1000 |
|                                       | Number of Animals | 12                  | 12   | 12   | 11   | 11                  | 12   | 12   | 9    | 1     | 3    |
| Heart                                 |                   | <12>                | <0>  | <0>  | <11> | <11>                | <0>  | <1>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Inflammatory cell infiltration, focal | 1                 | 5                   |      |      | 1    | 0                   |      | 0    | 0    | 0     | 0    |
| Mandibular lymph node                 |                   | <12>                | <0>  | <0>  | <11> | <11>                | <0>  | <1>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Blood absorption                      | 1                 | 2                   |      |      | 1    | 1                   |      | 0    | 0    | 0     | 0    |
| Atrophy, lymph follicle               | 1                 | 0                   |      |      | 0    | 0                   |      | 0    | 0    | 0     | 1    |
| Mesenteric lymph node                 |                   | <12>                | <0>  | <0>  | <11> | <11>                | <0>  | <1>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Blood absorption                      | 1                 | 0                   |      |      | 1    | 0                   |      | 0    | 0    | 0     | 0    |
| Atrophy, lymph follicle               | 1                 | 0                   |      |      | 0    | 0                   |      | 0    | 0    | 0     | 1    |
| Pancreaticoduodenal lymph node        |                   | <0>                 | <0>  | <0>  | <3>  | <0>                 | <0>  | <0>  | <1>  | <0>   | <0>  |
| Thymus                                |                   | <12>                | <12> | <12> | <11> | <11>                | <12> | <12> | <8>  | <1>   | <3>  |
| Hemorrhage                            | 1                 | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0                   | 0    | 0    | 0    | 1     | 0    |
| Atrophy, acute                        | 1                 | 0                   | 0    | 0    | 0    | 2                   | 0    | 2    | 3    | 0     | 3    |
| Spleen                                |                   | <12>                | <0>  | <0>  | <11> | <11>                | <0>  | <1>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Atrophy, white pulp                   | 1                 | 0                   |      |      | 0    | 0                   |      | 0    | 0    | 0     | 2    |
| Bone marrow (femur)                   |                   | <12>                | <0>  | <0>  | <11> | <11>                | <0>  | <1>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Bone marrow (sternum)                 |                   | <12>                | <0>  | <0>  | <11> | <11>                | <0>  | <1>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Trachea                               |                   | <12>                | <0>  | <0>  | <11> | <11>                | <0>  | <1>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Dilatation, tracheal gland            | 1                 | 4                   |      |      | 4    | 1                   |      | 0    | 4    | 0     | 0    |
| Lung                                  |                   | <12>                | <0>  | <0>  | <11> | <11>                | <0>  | <2>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Edema                                 | 1                 | 0                   |      |      | 0    | 0                   |      | 0    | 0    | 0     | 3    |
| Hemorrhage, focal                     | 1                 | 0                   |      |      | 0    | 0                   |      | 0    | 1    | 0     | 0    |
| Inflammatory cell infiltration        | 1                 | 4                   |      |      | 5    | 2                   |      | 1    | 4    | 0     | 0    |

&lt;&gt; , Number of animals examined

1 , Slight

Table 16 Histological Findings - Summary

| Organ Findings                                      | Sex               | Male                |      |      |      | Female              |      |      |      | Death |      |
|---|-------------------|---------------------|------|------|------|---------------------|------|------|------|-------|------|
|   | Fate              | Scheduled Sacrifice |      |      |      | Scheduled Sacrifice |      |      |      |       |      |
|   | Test substance    | DMMA                | DMMA | DMMA | DMMA | DMMA                | DMMA | DMMA | DMMA | DMMA  | DMMA |
|   | Dose (mg/kg)      | 0                   | 40   | 200  | 1000 | 0                   | 40   | 200  | 1000 | 0     | 1000 |
|   | Number of Animals | 12                  | 12   | 12   | 11   | 11                  | 12   | 12   | 9    | 1     | 3    |
| Stomach   |                   | <12>                | <12> | <12> | <11> | <11>                | <12> | <12> | <9>  | <1>   | <2>  |
| Dilatation, gastric gland                           | 1                 | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0                   | 1    | 0    | 0    | 0     | 0    |
| Edema   | 1                 | 0                   | 0    | 0    | 7**  | 0                   | 0    | 0    | 2    | 0     | 1    |
| Hyperplasia, squamous, forestomach, diffuse         | 1                 | 0                   | 0    | 0    | 11** | 0                   | 0    | 0    | 9**  | 0     | 2    |
| Inflammatory cell infiltration, forestomach         | 1                 | 0                   | 0    | 0    | 10** | 0                   | 0    | 0    | 5**  | 0     | 1    |
| Ulcer, forestomach                                  | 1                 | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0                   | 0    | 0    | 1    | 0     | 0    |
| Ulcer, glandular stomach                            | 1                 | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0                   | 0    | 0    | 0    | 0     | 1    |
| Duodenum  |                   | <12>                | <0>  | <0>  | <11> | <11>                | <0>  | <1>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Jejunum   |                   | <12>                | <0>  | <0>  | <11> | <11>                | <0>  | <1>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Ileum   |                   | <12>                | <0>  | <0>  | <11> | <11>                | <0>  | <1>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Cecum   |                   | <12>                | <0>  | <0>  | <11> | <11>                | <0>  | <1>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Colon   |                   | <12>                | <0>  | <0>  | <11> | <11>                | <0>  | <1>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Rectum  |                   | <12>                | <0>  | <0>  | <11> | <11>                | <0>  | <1>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Liver   |                   | <12>                | <0>  | <1>  | <11> | <11>                | <0>  | <1>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Fatty change, hepatocyte, focal                     | 1                 | 0                   |      | 1    | 0    | 0                   |      | 0    | 0    | 0     | 0    |
| Microgranuloma                                      | 1                 | 1                   |      | 0    | 1    | 1                   |      | 0    | 0    | 0     | 0    |
| Necrosis, focal                                     | 1                 | 0                   |      | 0    | 0    | 0                   |      | 0    | 1    | 0     | 0    |
| Pancreas  |                   | <12>                | <0>  | <0>  | <11> | <11>                | <0>  | <1>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Atrophy, acinus, focal                              | 1                 | 0                   |      | 1    | 1    | 1                   |      | 0    | 0    | 1     | 0    |
| Inflammatory cell infiltration, focal               | 1                 | 2                   |      | 1    | 0    | 0                   |      | 0    | 0    | 0     | 0    |
| Kidney  |                   | <12>                | <0>  | <0>  | <11> | <11>                | <0>  | <1>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Basophilic tubule                                   | 1                 | 0                   |      | 2    | 0    | 0                   |      | 0    | 0    | 0     | 0    |
| Cyst  | 1                 | 0                   |      | 0    | 0    | 0                   |      | 0    | 0    | 0     | 1    |
| Dilatation, tubule                                  | 1                 | 1                   |      | 0    | 0    | 0                   |      | 0    | 0    | 0     | 0    |
| Hyaline droplet, tubular epithelium, proximal       | 1                 | 7                   |      | 5    | 0    | 0                   |      | 0    | 0    | 0     | 0    |
| Inflammatory cell infiltration, interstitium, focal | 1                 | 1                   |      | 0    | 1    | 0                   |      | 0    | 1    | 0     | 1    |

&lt;&gt; , Number of animals examined

1 , Slight

Significantly different from control : \* , P&lt;0.05 ; \*\* , P&lt;0.01.

Table 16

## Histological Findings - Summary

| Organ Findings                             | Sex<br>Fate<br>Test substance<br>Dose (mg/kg)<br>Number of Animals | Male                |      |      |      | Female              |      |      |      |       |      |
|--|--|---------------------|------|------|------|---------------------|------|------|------|-------|------|
|  |  | Scheduled Sacrifice |      |      |      | Scheduled Sacrifice |      |      |      | Death |      |
|  |  | DMMA                | DMMA | DMMA | DMMA | DMMA                | DMMA | DMMA | DMMA | DMMA  | DMMA |
|  |  | 0                   | 40   | 200  | 1000 | 0                   | 40   | 200  | 1000 | 0     | 1000 |
|  |  | 12                  | 12   | 12   | 11   | 11                  | 12   | 12   | 9    | 1     | 3    |
| Urinary bladder                            |  | <12>                | <0>  | <0>  | <11> | <11>                | <0>  | <1>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Testis                                     |  | <12>                | <0>  | <1>  | <11> | <0>                 | <0>  | <0>  | <0>  | <0>   | <0>  |
| Atrophy, seminiferous tubule, diffuse      | 1  | 0                   |      | 1    | 0    |                     |      |      |      |       |      |
| Epididymis                                 |  | <12>                | <0>  | <1>  | <11> | <0>                 | <0>  | <0>  | <0>  | <0>   | <0>  |
| Decrease in sperm                          | 1  | 0                   |      | 1    | 0    |                     |      |      |      |       |      |
| Seminal vesicle                            |  | <12>                | <12> | <12> | <11> | <0>                 | <0>  | <0>  | <0>  | <0>   | <0>  |
| Prostate                                   |  | <12>                | <12> | <12> | <11> | <0>                 | <0>  | <0>  | <0>  | <0>   | <0>  |
| Inflammatory cell infiltration             | 1  | 2                   | 3    | 0    | 1    |                     |      |      |      |       |      |
| Ovary                                      |  | <0>                 | <0>  | <0>  | <0>  | <11>                | <0>  | <1>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Uterus                                     |  | <0>                 | <0>  | <0>  | <0>  | <11>                | <0>  | <1>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Hemorrhage                                 | 1  |                     |      |      |      | 0                   |      | 0    | 1    | 1     | 0    |
| Inflammatory cell infiltration             | 1  |                     |      |      |      | 0                   |      | 0    | 1    | 0     | 0    |
| Vagina                                     |  | <0>                 | <0>  | <0>  | <0>  | <11>                | <0>  | <1>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Hemorrhage                                 | 1  |                     |      |      |      | 0                   |      | 0    | 1    | 0     | 0    |
| Inflammatory cell infiltration, lymphocyte | 1  |                     |      |      |      | 0                   |      | 0    | 1    | 0     | 0    |
| Mammary gland                              |  | <0>                 | <0>  | <0>  | <0>  | <11>                | <3>  | <3>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Pituitary                                  |  | <12>                | <0>  | <0>  | <11> | <11>                | <0>  | <1>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Cystic dilatation, Rathke's Pouch          | 1  | 0                   |      |      | 1    | 0                   |      | 0    | 0    | 0     | 0    |
| Thyroid                                    |  | <12>                | <0>  | <0>  | <11> | <11>                | <0>  | <1>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Ultimobranchial remnant                    | 1  | 3                   |      |      | 2    | 3                   |      | 0    | 4    | 1     | 0    |
| Adrenal                                    |  | <12>                | <0>  | <0>  | <11> | <11>                | <0>  | <1>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Brain                                      |  | <12>                | <12> | <12> | <11> | <11>                | <12> | <12> | <9>  | <1>   | <3>  |
| Degeneration, nerve fiber                  | 1  | 0                   | 0    | 0    | 3    | 0                   | 0    | 0    | 4    | 0     | 0    |

&lt;&gt; , Number of animals examined

1 , Slight

Table 16

## Histological Findings - Summary

| Organ Findings            | Sex               | Male                |      |      |      | Female              |      |      |      |       |      |
|---------------------------|-------------------|---------------------|------|------|------|---------------------|------|------|------|-------|------|
|                           | Fate              | Scheduled Sacrifice |      |      |      | Scheduled Sacrifice |      |      |      | Death |      |
|                           | Test substance    | DMMA                | DMMA | DMMA | DMMA | DMMA                | DMMA | DMMA | DMMA | DMMA  | DMMA |
|                           | Dose (mg/kg)      | 0                   | 40   | 200  | 1000 | 0                   | 40   | 200  | 1000 | 0     | 1000 |
|                           | Number of Animals | 12                  | 12   | 12   | 11   | 11                  | 12   | 12   | 9    | 1     | 3    |
| Spinal cord               |                   | <12>                | <12> | <12> | <11> | <11>                | <12> | <12> | <9>  | <1>   | <3>  |
| Degeneration, nerve fiber | 1                 | 0                   | 0    | 0    | 8**  | 0                   | 0    | 0    | 6**  | 0     | 0    |
| Sciatic nerve             |                   | <12>                | <0>  | <0>  | <11> | <11>                | <0>  | <1>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Skin                      |                   | <0>                 | <0>  | <0>  | <0>  | <1>                 | <0>  | <0>  | <0>  | <0>   | <0>  |
| Atrophy, hair follicle    | 1                 |                     |      |      |      | 1                   |      |      |      |       |      |
| Bone (femur)              |                   | <12>                | <0>  | <0>  | <11> | <11>                | <0>  | <1>  | <9>  | <1>   | <3>  |
| Bone (sternum)            |                   | <12>                | <0>  | <0>  | <11> | <11>                | <0>  | <1>  | <9>  | <1>   | <3>  |

<> , Number of animals examined

1 , Slight

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