

厚生省生活衛生局 殿

試験報告書

シアノゲアニジンのラットを用いた経口投与による
簡易生殖毒性試験

(試験番号： 6L675)

株式会社三菱化学安全科学研究所

目次

要 約	8
緒 言	9
材料および方法	10
1. 被験物質	10
2. 試験動物	10
3. 動物飼育	10
4. 投 与	11
5. 群構成	12
6. 反復投与毒性に関する観察・検査	12
6.1 一般状態	12
6.2 体 重	12
6.3 摂餌量	12
6.4 病理学検査	12
7. 生殖発生毒性に関する観察・検査	13
7.1 生殖機能	13
7.2 分娩および哺育状態	13
7.3 新生児の観察・検査	14
8. 統計学的解析	14
結 果	16
1. 反復投与毒性	16
1.1 一般状態	16
1.2 体 重	16
1.3 摂餌量	16
1.4 器官重量	16
1.5 剖検所見	16
1.6 病理組織所見	16
2. 生殖発生毒性	17
2.1 生殖機能	17

2.2 分娩および哺育状態	17
2.3 新生児への影響	17
考察および結論	18
参考文献	19

図および群別表

要約

シアノグアニジン 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 44 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 (3%アラビアゴム水溶液) のみを投与した.

1. 反復投与毒性

一般状態, 体重および摂餌量に被験物質の影響は認められなかった. また, 剖検, 腎臓, 精巣, 精巣上体の重量および病理組織学検査でも被験物質に起因する変化は認められなかった.

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, 分娩および哺育行動には被験物質に起因する変化は認められなかった. また, 出産児数, 出産生児数, 性比, 出生率, 新生児の 4 日生存率, 外表, 一般状態, 体重および剖検のいずれにおいても被験物質に起因する変化は認められなかった.

以上の結果から, 本試験条件下におけるシアノグアニジンの反復投与毒性に関する無影響量は雌雄とも 1000 mg/kg/day, 生殖発生毒性に関する無影響量についても, 親動物および児動物ともに 1000 mg/kg/day と考えられる.

緒言

シアノグアニジンとは、メラミン、グアニジン塩やグアニミン類の製造原料、ジシアンジアミド樹脂（染料固着剤、繊維加工剤）、化成肥料、爆薬の原料、その他にエポキシ樹脂硬化剤、安定剤、医薬品、合成洗剤、粘度調整剤として使用されている。毒性情報としては、マウスの経口投与による LD₅₀ 値が 4000 mg/kg 以上で¹⁾、ラットの混餌法による 13 週間の経口投与では 50000 ppm 以上の大量投与で腎障害が報告されている²⁾。

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、ラットを用いて簡易生殖毒性試験を実施し、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。

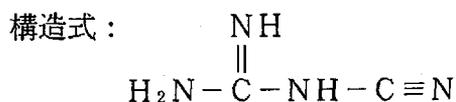
材料および方法

1. 被験物質

から提供されたシアノグアニジン（略称：DCD，CAS No. 461-58-5，ロット番号 純度 99.8%）を室温，暗所で保管し，使用した。被験物質は下記の化学名，構造式，分子量を有する融点 209°C，水，エタノールおよびアセトンにわずかに溶ける白色結晶粉末である。

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：ジシアンジアミド



分子量：84.08

2. 試験動物

日本チャールス・リバー(株)から 1997 年 1 月 22 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 344～376 g，雌が 204～245 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±2°C（実測値 21～25°C），相対湿度 55±15%（実測値 34～63%），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)）を敷いたボ

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(株)）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(株)）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(株)）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(株)）と、5 μm 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実施し、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44日間、雌は交尾後、妊娠、分娩を経て哺育3日まで（41～46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（41～44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100, 300 および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 群でも雌雄ともに被験物質による明確な毒性変化は認められなかったことから、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（3%アラビアゴム水溶液）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乳鉢を用いてアラビアゴム（純正化学(株)：ロット番号3L1257, OK2502）の3%水溶液に懸濁した。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7日以内に使用した。投与液中の被験物質の均一性および冷蔵保存条件下での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 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（ラボナール，田辺製薬（株））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。

2) 器官重量

雄の全例および哺育 4 日の母動物について、剖検時に腎臓、精巣、精巣上体の重量を電子上皿天秤 (AEG-120, (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。

3) 病理組織学検査

全動物の腎臓、精巣、精巣上体、卵巣、肉眼的異常部位を採取し、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、精巣および精巣上体はブアン液で固定した。

病理組織学検査は、対照群と 1000 mg/kg 群の雌雄全例の腎臓、精巣、精巣上体、全動物の肉眼的異常部位および非妊娠雌の卵巣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。なお、検査の結果 1000 mg/kg 群で被験物質に起因すると思われる変化が認められなかったため、他の投与群の検査は実施しなかった。

7. 生殖発生毒性に関する観察・検査

7.1 生殖機能

各群内で雄 1 雌 1 の交配対を設け、投与開始後 14 日の夕方から最長 7 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2% KOH 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(%) : (生児出産雌数/受胎雌数) × 100
- (3) 着床率(%) : (着床数/黄体数) × 100
- (4) 分娩率(%) : (総出産児数/着床数) × 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(%) : (出產生児数/総出産児数) × 100
- (2) 新生児の4日生存率(%) : (哺育4日生存児数/出產生児数) × 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, 下記の*印の項目は Kruskal-Wallis の検定から行った。計数データのうち, 病理組織所見は $a \times b$ の χ^2 検定を行い, 有意差が認められた場合は Armitage の χ^2 検

定により対照群と各被験物質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、各母動物毎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、未交尾の雌の器官重量は評価の対象から除外した。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，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*

χ^2 検定および Armitage の χ^2 検定： 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 一般状態 (Table 1)

雌雄とも全観察期間を通して一般状態に変化は認められなかった。

1.2 体重 (Fig 1, 2, Table 2, 3)

雌雄とも全期間を通して体重および体重増加量ともに対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

1.3 摂餌量 (Fig 3, 4, Table 4)

雌雄とも全期間を通して対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

1.4 器官重量 (Table 5, 6)

腎臓、精巣および精巣上体のいずれにも絶対重量および相対重量ともに対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

1.5 剖検所見 (Table 12)

腎臓に片側性の嚢胞、癒痕、腎盂の拡張および腎盂内顆粒状物、精巣上体の片側性の結節、脾臓の腫大が対照群を含む各群の雌雄で散発的に認められたが、いずれも1例のみの発現で、1000 mg/kg 群で多発する傾向も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。

1.6 病理組織所見 (Table 13)

腎臓の尿細管上皮の硝子滴および尿細管の拡張、精巣上体の精子肉芽腫が雄で、腎臓の嚢胞、好塩基性尿細管、腎盂の拡張および間質における限局性炎症性細胞浸潤が雌雄で認められたが、いずれもラットで自然発生性に観察される変化であり、1000 mg/kg 群で多発する所見もなく、発現頻度にも対照群との間に有意な差は認められなかったことから、偶発病変と判断した。この他、悪性リンパ腫が脾臓の腫大を示した対象群の雄1例に認められた。なお、非妊娠雌の卵巣に異常は認められなかった。

2. 生殖発生毒性

2.1 生殖機能 (Table 7)

未交尾動物が 40 および 1000 mg/kg 群でそれぞれ 1 対観察されたが、他の全ての交配对は交配開始後 5 日以内に雌が発情期を示して交尾し、交尾率および交尾所要日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、非妊娠動物は対照および 1000 mg/kg 群でそれぞれ 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。

2.2 分娩および哺育状態 (Table 8)

各群とも母動物全例が交尾確認後 22 または 23 日に正常な分娩を示し、妊娠期間、黄体数、着床数、着床率、分娩率および出産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。また、各群いずれの母動物にも哺育行動に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 9)

死産児あるいは生後の死亡児は対照および 40 mg/kg 群のそれぞれ 1, 3 腹で各 1 例観察されただけであり、出産児数、出產生児数、性比、出生率および新生児の 4 日生存率ともに対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

2) 外表および一般状態

出生日に皮下出血が対照群の 2 腹 (No. 50102, 50106) でそれぞれ 1 例に観察されたが、いずれも生後 3 日までに消失した。その他の動物には外表および一般状態ともに異常は認められなかった。

3) 体重 (Table 10, 11)

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

4) 剖検

対照群の 1 腹 (50106) の生存動物 1 例で副脾が認められた。その他の動物には死亡例も含めて異常は認められなかった。

考察および結論

シアノグアニジン 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

一般状態, 体重および摂餌量には雌雄ともに被験物質の影響は認められなかった。また, 投与終了後の雌雄の剖検, 腎臓, 精巣, 精巣上体の重量および病理組織学検査においても被験物質に起因する変化は認められなかった。シアノグアニジンについてはラットを用いた混餌法による反復経口投与毒性試験が実施されており, 13 週間の投与では 50000 ppm 以上の濃度で腎臓に近位尿細管上皮の核内封入体など, 腎障害を示す変化が報告されている²⁾。しかし, 本試験条件下では 1000 mg/kg 群でも腎臓には重量変化や病理組織変化は認められなかった。なお, 近年シアノグアニジンのラットを用いた 2 年間の発癌性試験が実施され, それによると 50000 ppm の濃度でも腎病変の進行はみられず, さらに腎臓をはじめ催腫瘍性は認められなかったことが報告されている³⁾。

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, 分娩および哺育行動ともに被験物質の影響を示唆する変化は認められなかった。また, 出生児の検査でも出産児数, 出生児数, 性比, 出生率, 新生児の 4 日生存率, 外表, 一般状態, 体重および剖検のいずれにおいても被験物質に起因する変化は認められなかった。したがって, 被験物質による親動物の生殖機能, 分娩・哺育機能および次世代の発育への影響はないと考えられる。

以上のように, 本試験では 1000 mg/kg 群でも反復投与による一般毒性学的影響は認められず, また生殖・発生に及ぼす影響も認められなかった。したがって, 本試験条件下における反復投与毒性に関する無影響量は雌雄とも 1000 mg/kg/day, 生殖発生毒性に関する無影響量についても, 親動物および児動物ともに 1000 mg/kg/day と考えられる。

参考文献

- 1) 後藤 稠, 池田正之, 原 一郎編, “シアン化合物およびニトリル類, 産業中毒便覧 (増補版), 医歯出版株式会社, 東京, 1984, pp.1153-1182.
- 2) Cyanoguanidine の F344 ラットにおける亜慢性毒性試験, 衛生試験所報告, 109, 61-66 (1991).
- 3) Yasuhara, K., Shimo, T., Mitsumori, K., Onodera, H., Kitaura, K. and Takahashi, M., Lack of carcinogenicity of cyanoguanidine in F344 rats, Food Chem. Toxicol., 35, 475-480(1997).

図 および群別表

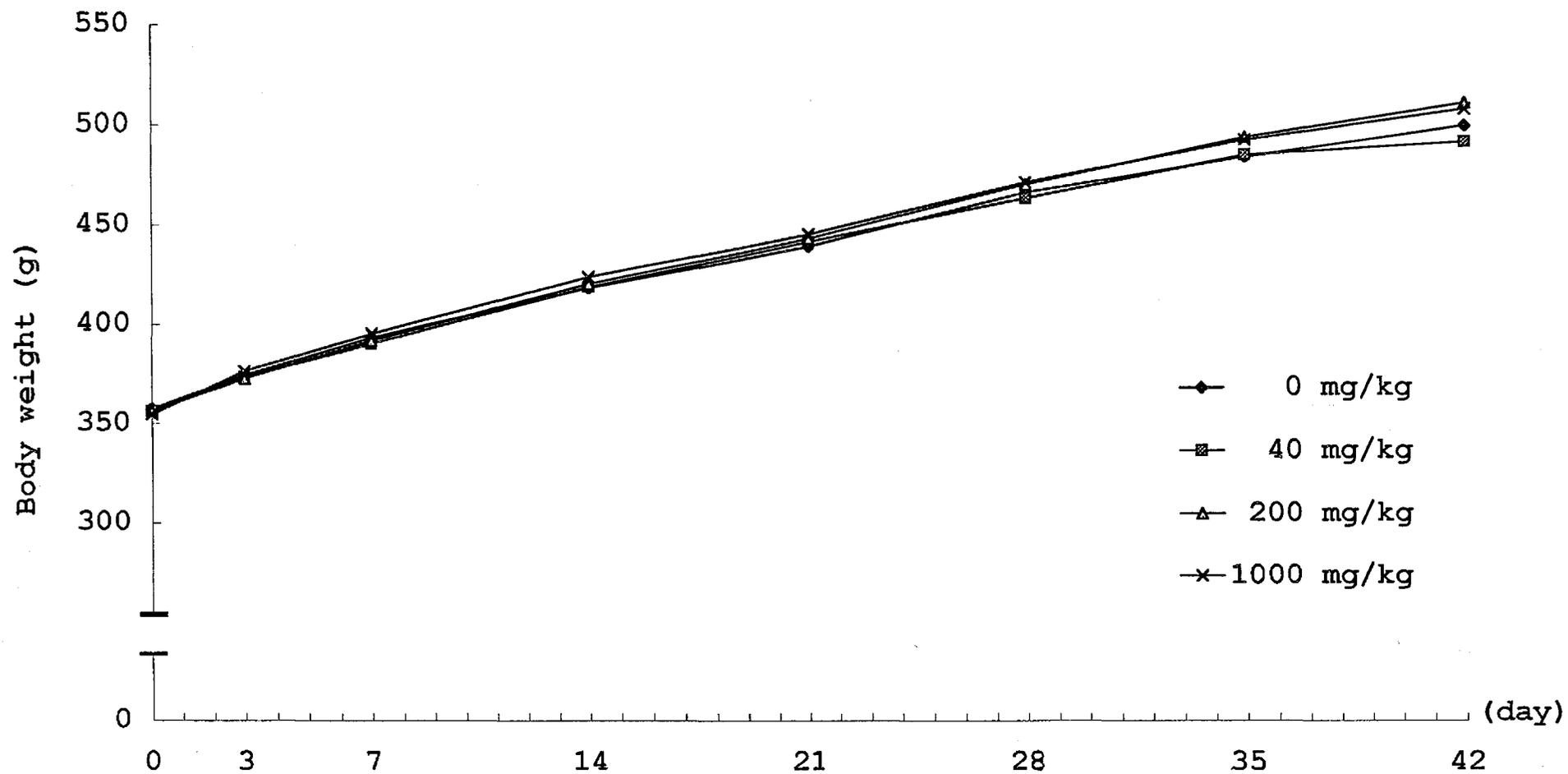


Fig. 1 Body weight changes of male rats treated orally with Cyanoguanidine

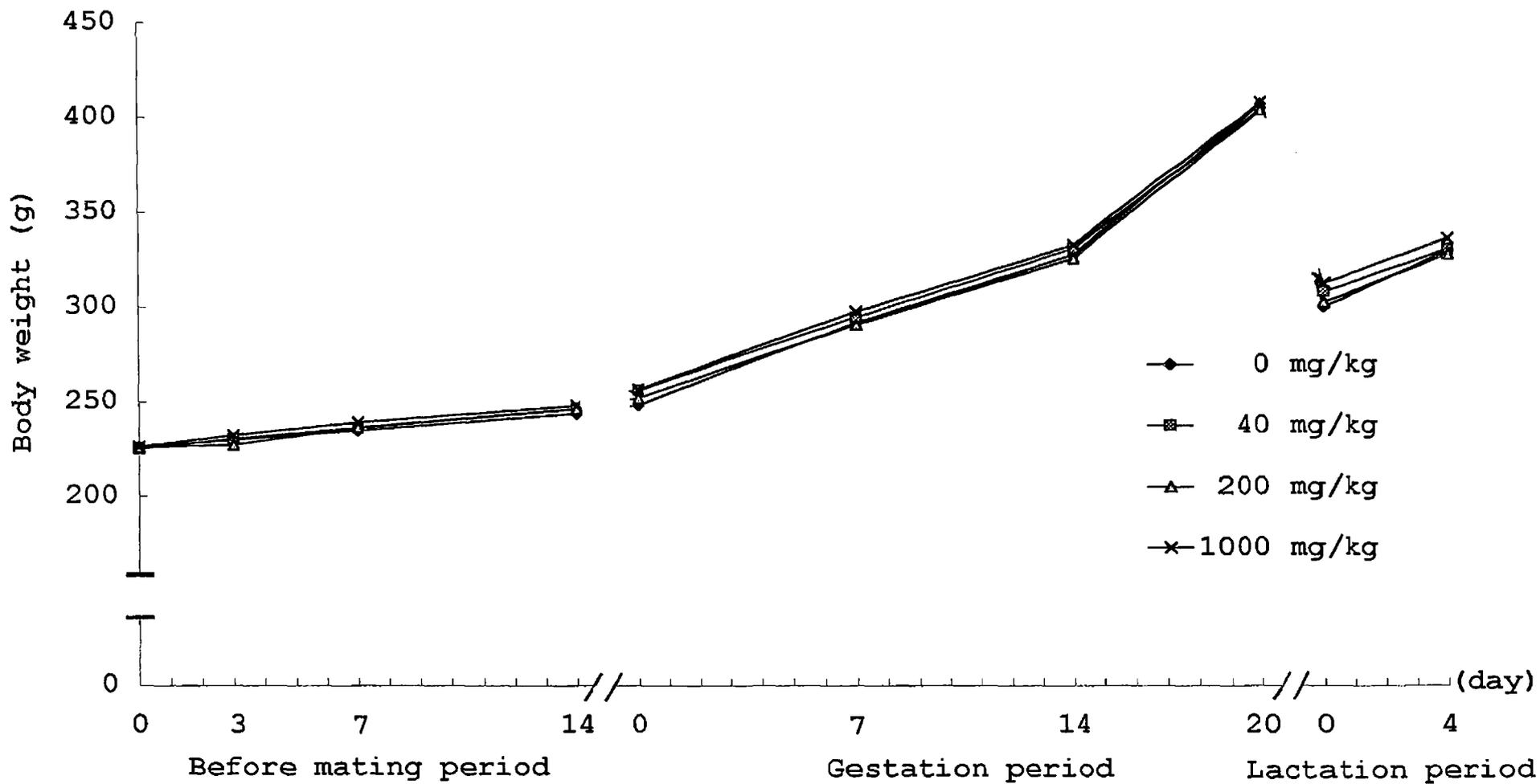


Fig. 2 Body weight changes of female rats treated orally with Cyanoguanidine

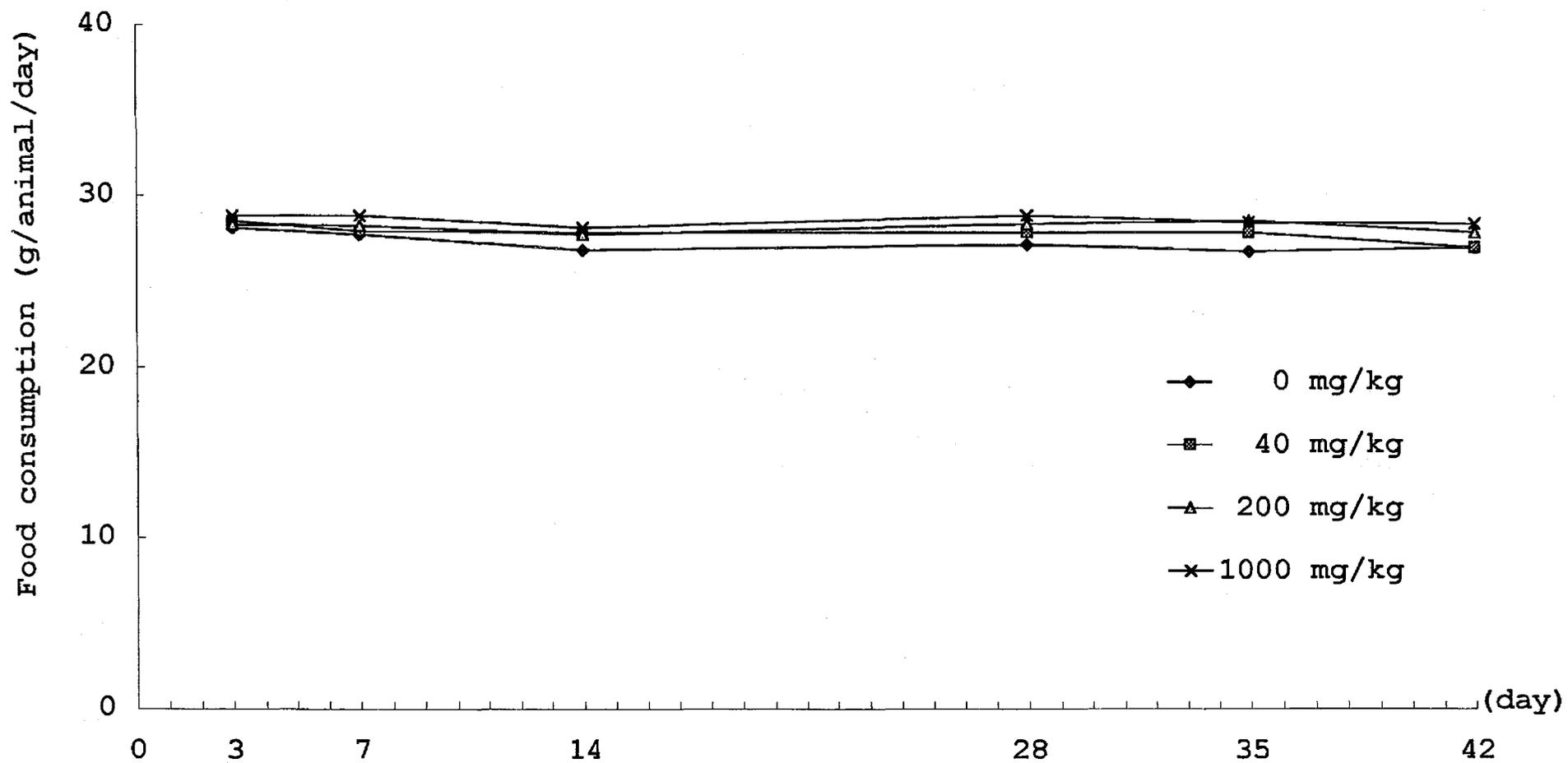


Fig. 3 Food consumption changes of male rats treated orally with Cyanoguanidine

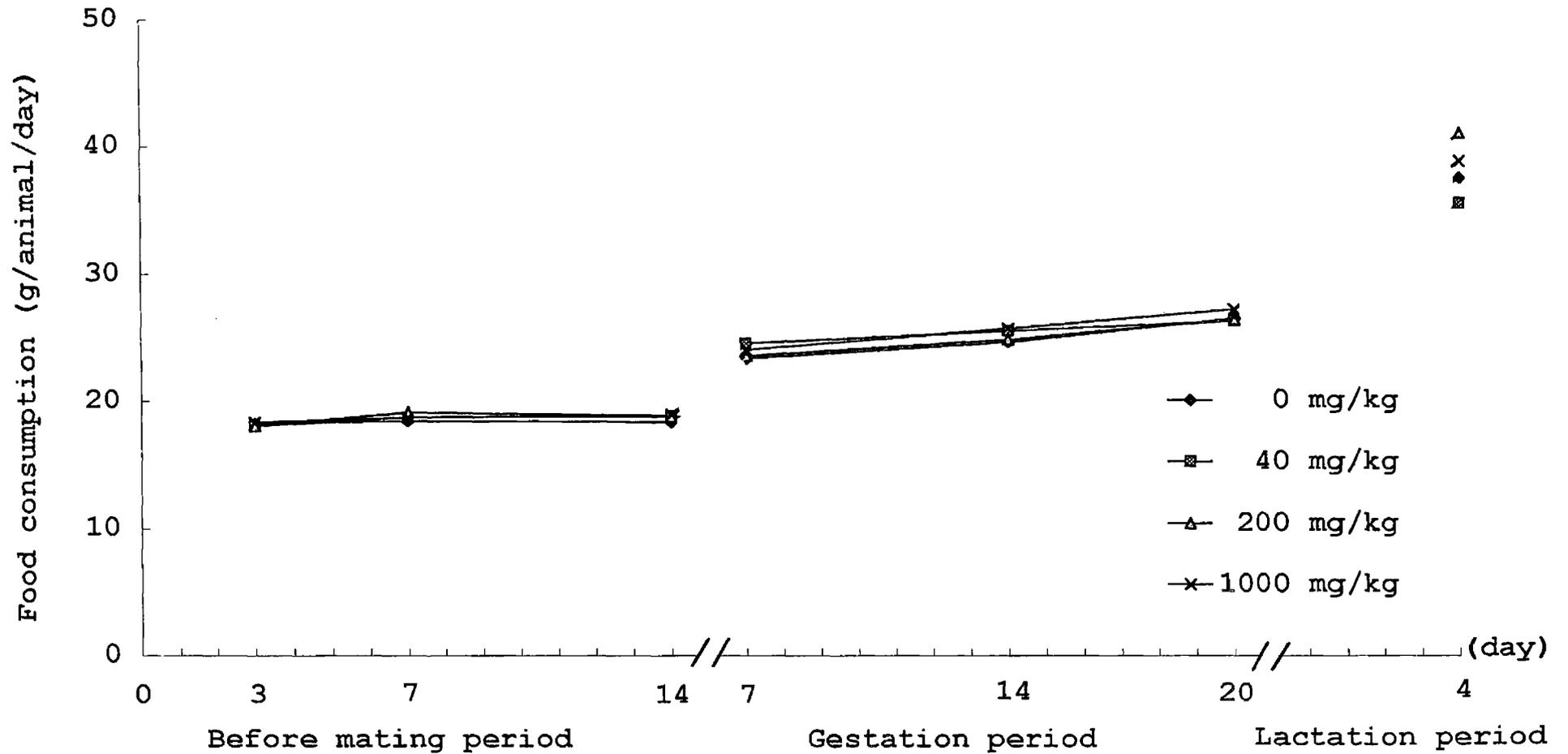


Fig. 4 Food consumption changes of female rats treated orally with Cyanoguanidine

Table 1

Study No. 6L675

Clinical Sign (F0 before Mating) - Summary
Sex : Male

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	/Day														
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
DCD 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
DCD 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
DCD 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	12
DCD 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	12	12	12	12	12	12	12

Table 1

Study No. 6L675

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
DCD 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	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
DCD 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
DCD 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	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
DCD 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	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

Table 1
Table Continued
Clinical Sign (F0 Mating) - Summary
Sex : Male

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day				
		40	41	42	43	44
DCD 0	Number of animals	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12
DCD 40	Number of animals	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12
DCD 200	Number of animals	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12
DCD 1000	Number of animals	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12

Table 1

Study No. 6L675

Clinical Sign (FO 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
DCD 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
DCD 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
DCD 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	12
DCD 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	12	12	12	12	12	12	12

Table 1

Study No. 6L675

Clinical Sign (F0 Mating) - Summary
Sex : Female

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
DCD 0	Number of animals	9	5	3																						
	No abnormality	9	5	3																						
DCD 40	Number of animals	9	9	6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	No abnormality	9	9	6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
DCD 200	Number of animals	9	5	4	1																					
	No abnormality	9	5	4	1																					
DCD 1000	Number of animals	9	7	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	No abnormality	9	7	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Table 1
 Table Continued
 Clinical Sign (F0 Mating) - Summary
 Sex : Female

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day	
		40	41
DCD 40	Number of animals	1	1
	No abnormality	1	1
DCD 1000	Number of animals	1	1
	No abnormality	1	1

Table 1

Study No. 6L675

Clinical Sign (F0 Gestation) - 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	15	16	17	18	19	20	21	22
DCD 0	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	3
	No abnormality	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	3
DCD 40	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	7
	No abnormality	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	7
DCD 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	7
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	7
DCD 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	5
	No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5

Table 1

Study No. 6L675

Clinical Sign (F0 Lactation) - Summary
Sex : Female

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day				
		0	1	2	3	4
DCD 0	Number of animals	11	11	11	11	11
	No abnormality	11	11	11	11	11
DCD 40	Number of animals	11	11	11	11	11
	No abnormality	11	11	11	11	11
DCD 200	Number of animals	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12
DCD 1000	Number of animals	10	10	10	10	10
	No abnormality	10	10	10	10	10

Table 2

Study No. 6L675

Test Substance Dose(mg/kg)		/Day	0	3	7	14
DCD	0	Mean	357.4	374.3	393.3	418.3
		S. D.	9.8	11.0	13.7	17.3
		n	12	12	12	12
DCD	40	Mean	356.4	373.3	390.1	418.8
		S. D.	8.4	11.6	15.8	22.1
		n	12	12	12	12
DCD	200	Mean	356.3	372.6	391.8	420.6
		S. D.	8.3	8.9	10.7	17.8
		n	12	12	12	12
DCD	1000	Mean	354.8	376.4	395.1	424.0
		S. D.	8.0	12.2	14.6	19.6
		n	12	12	12	12

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

Table 2

Study No. 6L675

Body Weight (F0 Mating) - Summary
Sex : Male

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	21	28	35	42
DCD 0	Mean	439.0	466.3	483.8	499.3
	S. D.	20.9	24.8	25.5	28.0
	n	12	12	12	12
DCD 40	Mean	441.5	463.2	484.8	491.2
	S. D.	25.7	26.8	27.4	31.0
	n	12	12	12	12
DCD 200	Mean	443.2	470.2	493.7	510.5
	S. D.	20.3	18.7	20.6	20.6
	n	12	12	12	12
DCD 1000	Mean	445.2	471.3	492.4	507.5
	S. D.	22.1	24.9	27.6	31.8
	n	12	12	12	12

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

Table 2

Study No. 6L675

Body Weight (FO before Mating) - Summary
Sex : Female

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	3	7	14
DCD 0	Mean	225.8	230.0	234.8	243.5
	S. D.	12.5	13.5	16.2	18.4
	n	12	12	12	12
DCD 40	Mean	225.0	230.4	236.1	246.0
	S. D.	9.4	9.6	11.1	11.8
	n	12	12	12	12
DCD 200	Mean	225.8	227.3	236.2	246.3
	S. D.	12.9	12.5	15.1	19.4
	n	12	12	12	12
DCD 1000	Mean	226.2	232.3	239.1	247.8
	S. D.	9.2	10.2	9.5	11.3
	n	12	12	12	12

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

Table 2

Study No. 6L675

Body Weight (F0 Gestation) - Summary

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	7	14	20
DCD 0	Mean	248.1	291.5	327.2	406.9
	S. D.	18.2	17.8	16.0	15.7
	n	11	11	11	11
DCD 40	Mean	255.8	294.6	330.5	404.1
	S. D.	13.1	13.1	14.3	20.6
	n	11	11	11	11
DCD 200	Mean	251.7	290.4	325.5	403.6
	S. D.	17.7	21.3	21.2	30.5
	n	12	12	12	12
DCD 1000	Mean	256.2	297.3	332.3	407.6
	S. D.	8.5	10.9	11.8	18.4
	n	10	10	10	10

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

Table 2

Study No. 6L675

Body Weight (F0 Lactation) - Summary

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	0	4
DCD	0	Mean	300.2	329.3
		S. D.	16.3	18.9
		n	11	11
DCD	40	Mean	308.1	330.1
		S. D.	14.7	15.1
		n	11	11
DCD	200	Mean	302.4	327.5
		S. D.	27.5	32.0
		n	12	12
DCD	1000	Mean	312.7	335.9
		S. D.	8.9	14.5
		n	10	10

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

Table 3

Study No. 6L675

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

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0	3	7	14
DCD 0	Mean	0.0	16.8	35.9	60.9
	S.D.	0.0	4.0	9.4	12.9
	n	12	12	12	12
DCD 40	Mean	0.0	16.8	33.7	62.3
	S.D.	0.0	6.5	11.5	18.1
	n	12	12	12	12
DCD 200	Mean	0.0	16.3	35.6	64.3
	S.D.	0.0	3.9	7.3	14.5
	n	12	12	12	12
DCD 1000	Mean	0.0	21.7	40.3	69.3
	S.D.	0.0	5.8	9.6	14.6
	n	12	12	12	12

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

Table 3

Study No. 6L675

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

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	21	28	35	42
DCD 0	Mean	81.6	108.8	126.4	141.9
	S.D.	15.7	19.4	21.1	24.5
	n	12	12	12	12
DCD 40	Mean	85.1	106.8	128.4	134.8
	S.D.	21.8	24.9	25.3	28.9
	n	12	12	12	12
DCD 200	Mean	86.9	113.9	137.4	154.3
	S.D.	17.3	14.5	17.5	17.7
	n	12	12	12	12
DCD 1000	Mean	90.4	116.6	137.7	152.8
	S.D.	17.1	19.9	23.3	27.6
	n	12	12	12	12

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

Table 3

Study No. 6L675

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

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	3	7	14
DCD 0	Mean	0.0	4.2	9.0	17.7
	S.D.	0.0	6.2	7.3	10.5
	n	12	12	12	12
DCD 40	Mean	0.0	5.4	11.1	21.0
	S.D.	0.0	5.1	6.1	8.9
	n	12	12	12	12
DCD 200	Mean	0.0	1.6	10.4	20.6
	S.D.	0.0	4.7	6.8	11.0
	n	12	12	12	12
DCD 1000	Mean	0.0	6.1	12.9	21.6
	S.D.	0.0	5.4	6.4	7.1
	n	12	12	12	12

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

Table 3

Study No. 6L675

Body Weight Gain (F0 Gestation) - Summary
 Base : Day 0 of Gestation

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	7	14	20
DCD 0	Mean	0.0	43.5	79.1	158.8
	S.D.	0.0	10.2	12.7	15.4
	n	11	11	11	11
DCD 40	Mean	0.0	38.8	74.6	148.3
	S.D.	0.0	6.3	8.6	18.7
	n	11	11	11	11
DCD 200	Mean	0.0	38.8	73.8	151.9
	S.D.	0.0	9.5	11.1	22.8
	n	12	12	12	12
DCD 1000	Mean	0.0	41.1	76.1	151.4
	S.D.	0.0	5.5	7.3	13.4
	n	10	10	10	10

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

Table 3

Study No. 6L675

Body Weight Gain (F0 Lactation) - Summary
 Base : Day 0 of Lactation

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	4
DCD 0	Mean	0.0	29.1
	S. D.	0.0	14.3
	n	11	11
DCD 40	Mean	0.0	22.0
	S. D.	0.0	11.4
	n	11	11
DCD 200	Mean	0.0	25.1
	S. D.	0.0	13.8
	n	12	12
DCD 1000	Mean	0.0	23.2
	S. D.	0.0	12.0
	n	10	10

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

Table 4

Study No. 6L675

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

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	3	7	14
DCD 0	Mean	28.1	27.7	26.8
	S.D.	1.8	1.7	2.0
	n	12	12	12
DCD 40	Mean	28.5	27.9	27.8
	S.D.	2.1	1.4	2.4
	n	12	12	12
DCD 200	Mean	28.3	28.2	27.7
	S.D.	1.7	1.6	2.3
	n	12	12	12
DCD 1000	Mean	28.8	28.8	28.1
	S.D.	3.0	3.1	3.0
	n	12	12	12

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

Table 4

Study No. 6L675

Food Consumption (F0 Mating) - Summary
Sex : Male

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	28	35	42
DCD 0	Mean	27.1	26.7	26.9
	S. D.	1.7	1.8	1.9
	n	12	12	12
DCD 40	Mean	27.8	27.8	26.9
	S. D.	2.2	2.1	2.2
	n	12	12	12
DCD 200	Mean	28.3	28.5	27.8
	S. D.	1.8	2.0	1.9
	n	12	12	12
DCD 1000	Mean	28.8	28.4	28.3
	S. D.	2.7	2.7	2.8
	n	12	12	12

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

Table 4

Study No. 6L675

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

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	3	7	14
DCD 0	Mean	18.2	18.4	18.3
	S. D.	1.8	1.2	1.7
	n	12	12	12
DCD 40	Mean	18.0	18.7	18.8
	S. D.	1.2	0.8	1.4
	n	12	12	12
DCD 200	Mean	18.0	19.1	18.8
	S. D.	1.8	2.1	2.4
	n	12	12	12
DCD 1000	Mean	18.3	18.7	18.9
	S. D.	1.5	1.2	1.2
	n	12	12	12

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

Table 4

Study No. 6L675

Food Consumption (F0 Gestation) - Summary

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	7	14	20
DCD 0	Mean	23.3	24.6	26.5
	S. D.	1.5	1.9	1.9
	n	11	11	11
DCD 40	Mean	24.5	25.5	26.3
	S. D.	1.8	1.6	2.7
	n	11	11	11
DCD 200	Mean	23.5	24.8	26.4
	S. D.	2.4	2.3	2.5
	n	12	12	12
DCD 1000	Mean	24.0	25.7	27.2
	S. D.	1.2	0.8	1.5
	n	10	10	10

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

Table 4

Study No. 6L675

Food Consumption (F0 Lactation) - Summary

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	4
DCD 0	Mean	37.5
	S. D.	4.2
	n	11
DCD 40	Mean	35.5
	S. D.	4.0
	n	11
DCD 200	Mean	41.0
	S. D.	8.3
	n	12
DCD 1000	Mean	38.8
	S. D.	4.4
	n	10

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

Table 5

Study No. 6L675

Organ Weight - Summary
Sex : Male

Test Substance Dose(mg/kg)		F. B. W. (g)	Kidneys (g)	Testes (g)	Epididy. (g)
DCD 0	Mean	503.0	3.392	3.476	1.217
	S.D.	31.2	0.396	0.325	0.121
	n	12	12	12	12
DCD 40	Mean	497.1	3.404	3.558	1.257
	S.D.	33.4	0.352	0.292	0.121
	n	12	12	12	12
DCD 200	Mean	512.4	3.365	3.458	1.255
	S.D.	22.1	0.188	0.283	0.094
	n	12	12	12	12
DCD 1000	Mean	512.7	3.413	3.415	1.223
	S.D.	33.5	0.329	0.259	0.092
	n	12	12	12	12

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

Table 5

Study No. 6L675

Organ Weight - Summary
Sex : Female

Test Substance Dose (mg/kg)		F. B. W. (g)	Kidneys (g)
DCD 0	Mean	324.7	2.079
	S. D.	17.7	0.107
	n	11	11
DCD 40	Mean	327.7	2.029
	S. D.	14.0	0.147
	n	11	11
DCD 200	Mean	325.3	2.026
	S. D.	32.5	0.215
	n	12	12
DCD 1000	Mean	334.4	2.046
	S. D.	14.2	0.166
	n	10	10

Significantly different from control

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

Table 6

Study No. 6L675

Relative Organ Weight - Summary
Sex : Male

Unit : g/100gBW

Test Substance Dose (mg/kg)		F. B. W. (g)	Kidneys	Testes	Epididy.
DCD 0	Mean	503.0	0.674	0.692	0.242
	S. D.	31.2	0.056	0.060	0.024
	n	12	12	12	12
DCD 40	Mean	497.1	0.688	0.718	0.253
	S. D.	33.4	0.083	0.075	0.037
	n	12	12	12	12
DCD 200	Mean	512.4	0.658	0.674	0.246
	S. D.	22.1	0.059	0.043	0.017
	n	12	12	12	12
DCD 1000	Mean	512.7	0.667	0.668	0.239
	S. D.	33.5	0.049	0.049	0.018
	n	12	12	12	12

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

Table 6

Study No. 6L675

Relative Organ Weight - Summary
Sex : Female

Unit : g/100gBW

Test Substance Dose(mg/kg)		F. B. W. (g)	Kidneys
DCD 0	Mean	324.7	0.644
	S. D.	17.7	0.049
	n	11	11
DCD 40	Mean	327.7	0.618
	S. D.	14.0	0.034
	n	11	11
DCD 200	Mean	325.3	0.624
	S. D.	32.5	0.049
	n	12	12
DCD 1000	Mean	334.4	0.612
	S. D.	14.2	0.044
	n	10	10

Significantly different from control

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

Table 7

Study No. 6L675

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

Test Substance Dose(mg/kg)	Number of Pairs		Mating Period		Copulation Index(%)	Fertility Index(%)
			Number of Estrus	Day of Conceiving		
DCD		Mean	0.0	2.4	100.0	91.7
M	0	S. D.	0.0	1.2		
F	0	n	12	12	a) (12/12)	b) (11/12)
DCD		Mean	0.0	2.9	91.7	100.0
M	40	S. D.	0.0	1.3		
F	40	n	12	11	(11/12)	(11/11)
DCD		Mean	0.0	2.6	100.0	100.0
M	200	S. D.	0.0	1.4		
F	200	n	12	12	(12/12)	(12/12)
DCD		Mean	0.0	2.5	91.7	90.9
M	1000	S. D.	0.0	1.2		
F	1000	n	12	11	(11/12)	(10/11)

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 8

Study No. 6L675

Delivery Data (F0) - Summary

Test Substance Dose (mg/kg)		Gestation Length (days)	Number of Corpora Lutea	Number of Implantation Sites	Total Number of Offspring	Implantation Index (%)	Delivery Index (%)	Gestation Index (%)
DCD 0	Mean	22.3	17.3	16.2	15.5	94.2	95.59	100.0
	S. D.	0.5	2.1	1.3	1.6	6.0	6.67	(11/11)a)
	n	11	11	11	11	11	11	
DCD 40	Mean	22.6	16.2	14.9	13.9	92.3	93.71	100.0
	S. D.	0.5	1.9	2.3	2.1	11.2	7.88	(11/11)
	n	11	11	11	11	11	11	
DCD 200	Mean	22.6	16.2	15.7	14.8	97.3	93.93	100.0
	S. D.	0.5	1.9	1.4	2.0	5.8	6.34	(12/12)
	n	12	12	12	12	12	12	
DCD 1000	Mean	22.5	16.7	15.8	14.9	95.4	94.44	100.0
	S. D.	0.5	2.2	1.4	1.3	9.0	5.25	(10/10)
	n	10	10	10	10	10	10	

a): Number of pregnant animals delivered live offspring / number of pregnant animals
Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 9

Study No. 6L675

Litter Size and Viability Index (F1) - Summary

Test Substance Dose (mg/kg)		Total Number of Offspring at Birth			Number of Live Offspring at Birth			Number of Live offspring on Day 4			Viability Index (%)	
								before Culling		after Culling	Day 0	Day 4
		M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total		
DCD 0	Mean	7.8	7.6	15.5	7.8	7.6	15.5	7.8	7.5	15.4	100.00	99.52
	S.D.	3.2	2.3	1.6	3.2	2.3	1.6	3.2	2.5	1.4	0.00	1.59
	n (M/F)	11 (86/84)	11	11	11 (86/84)	11	11	11 (86/83)	11	11	11	11
DCD 40	Mean	6.8	7.1	13.9	6.8	7.0	13.8	6.6	7.0	13.6	99.39	98.83
	S.D.	1.7	1.8	2.1	1.7	1.8	2.0	1.8	1.8	1.9	2.01	2.61
	n (M/F)	11 (75/78)	11	11	11 (75/77)	11	11	11 (73/77)	11	11	11	11
DCD 200	Mean	7.8	7.0	14.8	7.8	7.0	14.8	7.8	7.0	14.8	100.00	100.00
	S.D.	1.7	2.1	2.0	1.7	2.1	2.0	1.7	2.1	2.0	0.00	0.00
	n (M/F)	12 (93/84)	12	12	12 (93/84)	12	12	12 (93/84)	12	12	12	12
DCD 1000	Mean	7.7	7.2	14.9	7.7	7.2	14.9	7.7	7.2	14.9	100.00	100.00
	S.D.	2.2	1.9	1.3	2.2	1.9	1.3	2.2	1.9	1.3	0.00	0.00
	n (M/F)	10 (77/72)	10	10	10 (77/72)	10	10	10 (77/72)	10	10	10	10

Significantly different from control

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

Table 10

Study No. 6L675

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

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	before Culling		/ after Culling
		0	4	
DCD 0	Mean	6.4	10.0	
	S.D.	0.6	1.0	
	n	10	11	
DCD 40	Mean	6.9	11.0	
	S.D.	0.5	1.0	
	n	10	11	
DCD 200	Mean	7.0	11.1	
	S.D.	0.6	1.1	
	n	11	12	
DCD 1000	Mean	6.8	10.7	
	S.D.	0.6	1.0	
	n	10	10	

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

Table 10

Study No. 6L675

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

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	before Culling		/ after Culling
		0	4	
DCD 0	Mean	6.0	9.5	
	S. D.	0.6	0.9	
	n	10	11	
DCD 40	Mean	6.7	10.5	
	S. D.	0.5	1.0	
	n	10	11	
DCD 200	Mean	6.6	10.6	
	S. D.	0.7	1.2	
	n	11	12	
DCD 1000	Mean	6.4	10.1	
	S. D.	0.5	1.1	
	n	10	10	

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

Table 11

Study No. 6L675

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

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	before Culling		after Culling	
		Mean	S. D.	Mean	S. D.
DCD 0		0 - 4			
		Mean	3.6		
		S. D.	0.6		
DCD 40		n	10		
		Mean	3.9		
		S. D.	0.8		
DCD 200		n	10		
		Mean	4.1		
		S. D.	0.7		
DCD 1000		n	11		
		Mean	3.9		
		S. D.	0.7		
		n	10		

Significantly different from control

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

Table 11

Study No. 6L675

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

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	before Culling		after Culling	
		0	4		
DCD 0	Mean	3.4			
	S. D.	0.5			
	n	10			
DCD 40	Mean	3.8			
	S. D.	0.8			
	n	10			
DCD 200	Mean	4.0			
	S. D.	0.6			
	n	11			
DCD 1000	Mean	3.7			
	S. D.	0.8			
	n	10			

Significantly different from control

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

Table 12 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 7)

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	DCD	DCD	DCD	DCD	DCD	DCD	DCD	DCD
	Dose (mg/kg)	0	40	200	1000	0	40	200	1000
	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	12
	Number of Animals Examined	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>
Spleen	Enlargement	1	0	0	0	0	0	0	0
Kidney	Cyst	0	1	0	0	0	0	0	0
	Dilatation, pelvis	1	0	1	1	1	0	0	0
	Granular substance, pelvis	0	0	1	0	0	0	0	0
	Scar	0	0	1	0	0	0	1	0
Epididymis	Nodule	1	0	1	1	0	0	0	0

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ	Sex	Test Substance	Dose (mg/kg)	Number of Animals	Male			Female				
					DCD	DCD	DCD	DCD	DCD	DCD	DCD	
Findings					0	40	200	1000	0	40	200	1000
					12	12	12	12	12	12	12	12
Spleen					< 1>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>
Hematopoietic organ					< 1>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>
Malignant lymphoma					1							
Kidney					< 12>	< 1>	< 2>	< 12>	< 12>	< 0>	< 1>	< 12>
Basophilic tubule, proximal					1 3	0	0	0	1	0	0	0
					2 0	0	0	0	0	0	0	0
					3 0	0	0	0	0	0	0	0
Cyst					1 0	1	0	0	1	0	0	0
					2 0	0	0	0	0	0	0	0
					3 0	0	0	0	0	0	0	0
Dilatation, pelvis					1 1	0	1	1	2	0	0	0
					2 0	0	0	0	0	0	0	0
					3 0	0	0	0	0	0	0	0
Dilatation, tubule					1 0	0	1	0	0	0	0	0
					2 0	0	0	0	0	0	0	0
					3 0	0	0	0	0	0	0	0
Hyaline droplet, tubular epithelium, proximal					1 12	1	2	12	0	0	0	0
					2 0	0	0	0	0	0	0	0
					3 0	0	0	0	0	0	0	0
Inflammatory cell infiltration, interstitium, focal					1 3	0	1	0	1	1	1	1
					2 0	0	0	0	0	0	0	0
					3 0	0	0	0	0	0	0	0
Testis					< 12>	< 0>	< 0>	< 12>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>
Epididymis					< 12>	< 0>	< 1>	< 12>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>
Granuloma, spermatic					1 1		1	1				
					2 0		0	0				
					3 0		0	0				

◇ . Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

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

Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ	Sex	:	Male					Female		
			DCD	DCD	DCD	DCD	DCD	DCD	DCD	DCD
	Test Substance	:	0	40	200	1000	0	40	200	1000
	Dose (mg/kg)	:	12	12	12	12	12	12	12	12
	Number of Animals	:								
Ovary			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>	< 1>	< 0>	< 2>

◇ , Number of animals examined
 Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.