

厚生省生活衛生局 殿

試 験 報 告 書

1,2-Butanediolの経口投与によるラットの
反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

(試験番号：1 L 4 0 2)

株式会社三菱化成安全科学研究所

目 次

	頁
1 要約	1
2 材料と方法	
2.1 被験物質	2
2.2 試験動物	2
2.3 動物飼育	2
2.4 投与	3
2.5 投与液の調製	4
2.6 群構成	4
2.7 反復投与毒性に関する観察・検査	4
2.8 生殖・発生毒性に関する観察・検査	6
2.9 統計学的解析	8
3 結果	
3.1 反復投与毒性	9
3.2 生殖・発生毒性	10
4 考察および結論	12
5 文献	14

図 表

付 表

1 要 約

1,2-ButanediolをSD系ラットに反復投与した時の動物に及ぼす毒性影響および性腺機能、交尾行動、受胎および分娩等の生殖行動に及ぼす影響を検討した。

投与用量を40、200および1000mg/kg とし、雌雄とも交配前14日間および交配を経て雄は計42日間、雌は妊娠、分娩を経て哺育3日までの計40～45日間、連日経口投与した。1群の動物数は雌雄各10匹とした。対照群には溶媒（精製水）のみを投与した。

反復投与による影響として、1000mg/kg 群の雌にのみ投与後に一過性の自発運動減少および呼吸緩徐が認められたが、投与後6日までにはほとんどが消失した。雌雄とも体重、摂餌量に被験物質の影響は認められなかった。また、雌雄の器官重量、病理学的検査および雄の血液学的検査、臨床化学検査においても被験物質に起因すると考えられる変化は認められなかった。

生殖・発生に及ぼす影響について、交尾率、受胎率、妊娠期間、分娩および哺育行動に被験物質の影響は認められなかった。また、出生児の検査において、出産児数、生存児数、性比、生存率および体重に被験物質の影響は認められなかった。さらに、出生児の外表検査ならびに剖検においても被験物質に起因すると考えられる異常は認められなかった。

以上の結果より、本試験条件下における1,2-butanediolの反復投与毒性の無影響量は200mg/kg、生殖・発生毒性の無影響量は1000mg/kg と考えられる。

2 材料と方法

2.1 被験物質

より提供された1,2-butanediol (ロット

番号: 純度: 99%以上, 略称: BD)を使用した。被験物質は下記の構造を有する無色透明の液体である。なお、本ロットについては投与開始前および投与終了後に分析し、安定であることが確認された。

化学名: 1,2-butanediol

化学式: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$

構造式:
$$\begin{array}{ccccccc} \text{CH}_3 & - & \text{CH}_2 & - & \text{CH} & - & \text{CH}_2 \\ & & & & | & & | \\ & & & & \text{OH} & & \text{OH} \end{array}$$

分子量: 90.12

2.2 試験動物

日本チャールス・リバー株式会社より1991年8月28日に入手したSD系 (Crj:CD) ラット (SPF) を使用した。

動物入荷後6日間馴化し、健康状態が良好なことを確認した後、雌雄とも8週齢で投与を開始した。投与開始前日に動物を体重別層化無作為抽出法により群分けした後、イヤープンチを用いて群および個体を識別した。投与開始時の体重範囲は、雄が296～332g、雌が187～215gであった。

2.3 動物飼育

2.3.1 飼育管理

馴化・検疫期間を含めた全飼育期間中、温度20～25℃、湿度40～70% R. H.、換気約12回/時、照明12時間/日 (7:00～19:00) に自動調節された飼育室を使用した。実験動物用床敷 (ベータチップ: 日本チャールス・リバー株式会社) を敷いたポリカーボネート製ケージ (265W×426D×200Hmm: トキワ科学器械株式会社) に1ケージあたり馴化・検疫期間中は2匹 (同性)、交配前投与期間中は1匹、交配期間中は雌雄各1匹、哺育期間は1腹で収容し、スチール製架台 (4段) 上で飼育した。ステンレス製の固型飼料用給餌器 (トキワ科学器械株式会社) およびポリカーボネ

オート製の給水瓶（700 ml：トキワ科学器械株式会社）を用いた。

ケージ（含床敷）、給餌器および給水瓶は、週1回の頻度でオートクレーブ滅菌したものと交換した。

2.3.2 飼料

オートクレーブ滅菌した実験動物用固型飼料（CRF-1：オリエンタル酵母工業株式会社）を自由摂取させた。飼料は週1回の頻度で交換した。なお飼料については、残留農薬等汚染物質の分析値が当社のSOPで定めた濃度以下であることが保証されたものを使用した。

2.3.3 飲水

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

2.4 投与

2.4.1 投与用量および設定理由

8週齢のSD系ラットを用いて、1週間反復投与予備試験を0、100、300および1000mg/kgの用量で行った結果、1000mg/kgの雌で肝臓の軽度の腫大傾向が観察された。この結果を基に、本試験の高用量は1000mg/kgとし、以下公比5で中および低用量をそれぞれ200mg/kg、40mg/kgと設定した。この他に溶媒（精製水）のみを投与する対照群を設けた。

2.4.2 投与期間

雌雄とも交配前14日間、交配期間中およびその後雄は計画殺前日までの計42日間、雌は交尾成立後分娩を経て哺育3日までの計40～45日間、毎日1回、午前中に投与した。投与後の日数は、投与開始日を投与後0日、交尾確認日を妊娠0日、分娩日の翌日を哺育1日とした。

2.4.3 投与方法

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

2.5 投与液の調製

被験物質を精製水に溶解させ、所定の濃度の投与液を調製した。調製は週1度実施し、投与直前まで冷蔵・遮光保存した。なお、被験物質の投与液中での安定性については、投与開始前に低用量群および高用量群の投与液を当研究所において分析し、本保存条件下で14日間安定であることを確認した。また濃度については、いずれの用量も設定濃度の±2%以内であった。

2.6 群構成

群 名	用 量 (mg/kg)	動物数 (匹)	
		雄	雌
対 照 群	0	10	10
低用量群	40	10	10
中用量群	200	10	10
高用量群	1000	10	10
計		40	40

2.7 反復投与毒性に関する観察・検査

2.7.1 一般状態

全例について生死および外観・行動等について毎日観察を行った。

2.7.2 体重

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

2.7.3 摂餌量

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

2.7.4 血液学的検査

雄の全生存動物について、42日間の投与終了後に約21時間絶食させ、ペントバル

ビタールナトリウム（ネンブタール注射液：ダイナボット株式会社）の腹腔内投与による麻酔下で後大静脈より採血し、以下の項目について検査した。凝固阻止剤として、EDTA-2Kを用いた。

項 目	測 定 / 算 出 法
(1) 赤血球数	レーザー光散乱法
(2) 白血球数	同 上
(3) 血小板数	同 上
(4) ヘモグロビン濃度	シアンメトヘモグロビン法
(5) ヘマトクリット値	ミクロヘマトクリット法
(6) 白血球百分率	Wright染色塗抹標本について測定
(7) 網状赤血球数	New methylene blue染色後Wright染色した塗抹標本について測定
(8) 平均赤血球容積(MCV)	(1)、(5)より算出
(9) 平均赤血球血色素量(MCH)	(1)、(4)より算出
(10) 平均赤血球血色素濃度(MCHC)	(4)、(5)より算出

測定機器

(1)～(4)：自動血液分析装置(ELT-8/ds:オルソインスツルメンツ社)

(5)：ヘマトクリット用遠心機(MC-201：株式会社日立製作所)

(6)、(7)：血液細胞自動分析装置(MICROX HEG-70A：株式会社立石電機)

2.7.5 臨床化学検査

雄の全生存動物について、血液学的検査に用いた残りの血液を室温で約30分間放置した後、3,000rpm、10分間遠心分離し、得られた絶食下の血清を用いて以下の項目について測定した。

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

測定機器：自動分析装置（日立736-10形：株式会社日立製作所）

2.7.6 病理学的検査

1) 剖検

雄は投与開始後42日、雌は哺育4日（投与開始後40～45日）に、全生存動物について、ペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与による麻酔下で腹大動脈切断により放血致死させ剖検した。

2) 器官重量

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

胸腺、肝臓、腎臓、精巣および精巣上体

3) 病理組織学的検査

全生存動物について以下の器官を採取し、10%リン酸緩衝中性ホルマリン液（精巣および精巣上体はブアン液）にて固定後保存した。雌雄とも対照および高用量群の器官について、常法に従いヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し鏡検した。また、剖検時に高用量群の雄の1例に精巣萎縮が認められたため精巣および精巣上体については低および中用量群も検査した。一部の肝臓および腎臓については脂肪滴の証明のためOil red O染色を施した。

脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体

卵巣（非妊娠動物のみ）

2.8 生殖・発生毒性に関する観察・検査

2.8.1 生殖機能

交配前の14日間の投与期間終了後、各群内で雄1雌1の交配对を設け、7日間昼夜同居させ、毎日午前中に雌の膣垢を採取し、ギムザ染色して鏡検した。膣栓形成あるいは膣垢標本中に精子が認められた場合を交尾成立とし、その日を妊娠0日とした。交尾した対は雌雄を分離し、以後の検査に供した。7日間の交配で低用量群の2対を除き他は全例に交尾が認められたため、交尾能に被験物質の影響はないと判断し以後の交配は行わなかった。この間に交尾しなかった雌については、交配期間終了後14日（投与後35日）に剖検し、卵巣を保存した。交配結果ならびに雌の妊

娠状況から次の項目を算出した。

- (1) 交尾所要日数
- (2) 交尾が成立するまでに逸した発情期の回数
- (3) 交尾率(%) : $(\text{交尾動物数} / \text{同居動物数}) \times 100$
- (4) 受胎率(%) : $(\text{妊娠動物数} / \text{交尾動物数}) \times 100$

2.8.2 分娩・哺育状態

交尾が確認された雌については全例を自然分娩させた。朝9:00の時点で分娩が終了している動物を前日に分娩したとみなし、その日を哺育1日とした。分娩状態を観察した後、出生児を生後4日（哺育4日）まで哺育させ、一般状態、授乳、営巣、食児の有無等の哺育状態を毎日観察した。哺育4日の解剖時に卵巣、子宮を摘出して黄体数および着床数を検査した。これらの検査結果から次の項目を算出した。

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

2.8.3 出生児の観察・検査

1) 出生児の検査

哺育1日に生存児数、死亡児数、性別および外表異常の有無を検査した後、一般状態、死亡の有無を毎日観察した。哺育1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(%) : $(\text{出産確認時生存児数} / \text{総出産児数}) \times 100$
- (2) 新生児生存率(%) : $(\text{哺育4日生存児数} / \text{出産確認時生存児数}) \times 100$

2) 体重

哺育1日および4日に1腹毎に雌雄単位でまとめて測定し、それぞれの平均値を算出した。

3) 剖検

全ての生存児について哺育4日に口腔を含む外表を検査した後、ペントバルビタールの腹腔内投与による麻酔下で開腹し、腹大動脈切断により放血致死させ剖検した。

2.9 統計学的解析

計量的データについては、Bartlett法による等分散の検定を行い、分散が一様の場合は一元配置分散分析を、一様でない場合はKruskal-Wallisの検定を行った。群間に有意な差が認められた場合で各群の例数が一定ならばDunnettの方法、不定ならばScheffeの方法により平均値あるいは順位の多重比較検定を行った。ただし、一部の項目については、はじめにKruskal-Wallisの検定を行い、有意差が認められた場合に順位の多重比較検定を行った（下記*印）。計数データについてはFisherの直接確率法により検定した。有意水準は5%以下とした（両側検定）。出生児に関するデータについては、各母動物毎に算出した平均値を統計単位とした。以下に検定の対象となる項目を示す。

(1) 多重比較検定

- | | |
|----------------------|-------------|
| 1) 体重 | 10) 黄体数 |
| 2) 体重増加量 | 11) 着床数 |
| 3) 摂餌量 | 12) 着床率* |
| 4) 血液学的検査 | 13) 分娩率* |
| 5) 臨床化学検査 | 14) 出生児数 |
| 6) 器官重量 | 15) 出生率* |
| 7) 交尾所要日数* | 16) 新生児生存率* |
| 8) 交尾成立までに逸した発情期の回数* | 17) 出生児体重 |
| 9) 妊娠期間* | |

(2) Fisherの直接確率法

- 1) 交尾率
- 2) 受胎率
- 3) 出産率
- 4) 性比

3 結果

3.1 反復投与毒性

3.1.1 死亡動物

全試験期間を通して、被験物質投与に起因した死亡は認められなかった。

3.1.2 一般状態 (Table 1, 2)

1000mg/kg 群の雌で投与後の自発運動減少が半数以上の動物に、呼吸緩徐が少数例にいずれも一過性に認められた。発現例数は経日的に減少し、6日以降は1例に妊娠5日（投与開始後21日）まで観察されたのみであった。雄では異常は認められなかった。その他、自然発生と考えられる所見として、脱毛が1000mg/kg 群の雌で1例観察された。

3.1.3 体重 (Fig. 1, 2, Table 3-10)

雌雄ともに、全試験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。

3.1.4 摂餌量 (Fig. 3, 4, Table 11-14)

雌雄ともに、全試験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。

3.1.5 血液学的検査 (Table 15, 16)

いずれの検査項目においても対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

3.1.6 臨床化学検査 (Table 17)

40mg/kg 群のグルコースおよび200mg/kg群の総ビリルビンで有意差が認められたが、被験物質の影響を示唆する変化は認められなかった。

3.1.7 器官重量 (Table 18, 19)

雌雄ともに、いずれの器官においても対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

3.1.8 病理解剖検査 (Table 25)

1000mg/kg 群で両側性の精巣萎縮が雄の1例（動物番号:DM09）で認められた。その他の動物には各群雌雄とも異常は認められなかった。

3.1.9 病理組織学的検査 (Table 26)

対照および1000mg/kg 群ともに心臓の限局性心筋変性、肝臓の微小肉芽腫および肝細胞の脂肪化、腎臓の尿細管上皮の消耗性色素沈着、腎のう胞、尿細管上皮の限局性の好塩基性変化および尿細管上皮の脂肪化が散見されたが、発現頻度に群差はなく被験物質の影響を示唆するものではなかった。また、雌では脾臓の造血細胞の軽度の増数および副腎束状帯のび漫性肥大が対照および1000mg/kg 群ともほぼ全例に群差なく認められた。

剖検時に雄の1000mg/kg 群で認められた精巣の萎縮は組織学的には広範囲に亘る精細管の萎縮であった。この変化に伴い軽度の両側性精巣上体萎縮も認められた。精巣では精細胞は変性しており、空胞化および多核細胞の形成が認められたが、セルトリ氏細胞および間細胞には異常はなかった。しかし、40および200mg/kg群も含めて本例以外の動物の精巣および精巣上体には異常は認められなかった。その他に、雌の1000mg/kg 群の1例(D07)では、脾臓の胚中心の消失および片側の副腎皮質の広範な出血性壊死が認められた。

3.2 生殖・発生毒性

3.2.1 生殖機能 (Table 20)

交尾が認められなかった交配対は、40mg/kg 群で2対認められたのみで、その他の動物はすべて初回の発情期に交尾した。また、交尾した雌はすべて妊娠し、交尾率および受胎率に被験物質の影響は認められなかった。

3.2.2 分娩・哺育機能 (Table 21)

各群とも妊娠した動物はいずれも正常に分娩し、妊娠期間、出産率、黄体数、着床数、着床率および分娩率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、各群ともいずれの母動物も分娩後の哺育行動に異常は認められなかった。

3.2.3 出生児に及ぼす影響

1) 哺育1日の観察 (Table 22)

哺育1日の観察において、いずれの群でも外表異常は認められず、産児数、生存児数および性比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) 生存率 (Table 22)

哺育1日から4日までに各群ともに死亡動物が少数例散見されたが、出生率および新生児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。

3) 一般状態

40mg/kg 群の出生児1例が哺育2日に貧血兆候を示し、3日に死亡した。その他の出生児に異常は認められなかった。

4) 体重 (Table 23, 24)

雌雄とも哺育1日および4日の体重ならびにその間の体重増加量に対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

5) 剖検

哺育4日の全生存動物の剖検の結果、胸腺頸部残留が対照群より順次3、2、5および2例、左臍動脈が対照群の1例に認められた。また、肝臓の白色斑が1000mg/kg群の雌1例に認められた。本例の肝臓について病理組織学的検査を行った結果、葉の周辺部における広範囲の壊死および肝細胞のび慢性脂肪化が認められた。死亡動物の剖検では200mg/kg群で腎盂拡張が1例に認められた。いずれも用量依存性がないか、または極少数例の発現であることから、被験物質投与に起因するものではないと考えられる。

4 考察および結論

1,2-Butanediolの40、200、1000mg/kg をSD系ラットの交配前14日間および交配を経て雄は42日間、雌は妊娠、分娩を経て哺育3日まで連日経口投与し、親動物に及ぼす毒性影響および性腺機能、交尾、受胎、分娩、哺育等の生殖行動に及ぼす影響について検討した。

(1) 反復投与毒性について

1000mg/kg 群の雌において、自発運動減少および呼吸緩徐が認められた。いずれも軽度であり、投与後6日以降はほとんどの動物に異常は認められなかった。被験物質と類似の構造を有する1,3-butanediolはラットへの投与で中枢抑制作用を示し¹⁾、その作用はethanolに類似するといわれる²⁾。また、1,4-butanediolも鎮静、歩行失調、カタレプシーおよび呼吸抑制などの中枢抑制を起こすことが報告されている³⁾。これらのことから、被験物質も他の構造のbutanediolと同様な中枢抑制作用を有し、一般状態の変化はその反映である可能性が考えられる。体重、摂餌量、器官重量、雄の血液学的検査および臨床化学検査においては被験物質の影響は認められなかった。病理学的検査において、雄の1000mg/kg 群の1例で精巣の萎縮が認められたが、ラットでは自然発生的にしばしば認められる所見であり、40および200mg/kg 群も含めて本例以外の動物の精巣および精巣上体に異常は認められなかったことから、被験物質投与とは関連のない変化と考えられる。雌の1000mg/kg 群の1例で副腎皮質の広範な出血性壊死が認められたが、同様の变化は妊娠あるいは出産による血液循環の変化やストレスによっても生じるといわれている⁴⁾。本例については脾臓の胚中心の消失、即ちリンパ球の分裂抑制も観察されていることから、本所見は妊娠あるいは出産によるストレスに関連した変化である可能性が考えられる。同様に、雌の多数例に認められた脾臓の造血細胞の増数は分娩時の出血に対する反応であり、副腎束状帯のび慢性肥大は泌乳・哺乳に伴う内分泌性⁵⁾あるいはストレス性⁴⁾の変化と考えられる。その他に病理組織学的検査において認められた種々の変化については、ラットではしばしば遭遇する自然発生性の変化であり、用量と関係なく発現していることから被験物質の影響によるものではないと考えられる。

以上のことから、被験物質の親動物に対する影響は軽度のものと考えられる。

(2) 生殖・発生毒性について

生殖機能検査の結果、雌雄とも交尾率、受胎率に異常はなく、妊娠期間、分娩、哺育行動にも被験物質の影響は認められなかった。また、黄体数、着床数、着床率、出産率、分娩率、出産児数、生存児数の検査からも排卵、着床およびその後の胚の発育に対する被験物質の影響を示唆する変化は認められなかった。さらに、出生児の外表、生存率、出生時体重および生後の体重増加のいずれにも異常は認められなかった。出生児の剖検で、胸腺頸部残留および左臍動脈が各群で散見されたが、これらの所見は胎生末期の胎児でしばしば自然発生的に認められる所見であり⁶⁾、発現頻度にも用量との相関はなかった。1000mg/kg 群の1例で観察された肝臓の白色斑は病理組織学的には肝臓の壊死および脂肪化であった。このような変化は、様々な要因によって引き起こされ、循環障害あるいは栄養を含めた代謝障害によっても惹起されることが広く認識されている⁷⁾。しかしながら、今回の場合は1例のみの発現であり、他の出生児に異常は認められなかったことから被験物質投与とは関連のない変化と考えられる。

以上のように、本試験では1000mg/kg 群で雌の親動物に軽度の毒性兆候が認められたが、交尾、妊娠、分娩、哺育等の生殖機能および出生児には被験物質の影響は認められなかった。したがって、本試験条件下における反復投与毒性に関する無影響量は 200mg/kg、生殖・発生毒性に関する無影響量は1000mg/kg と考えられる。

5 文献

- 1) Mankes, R.F., Renak, V., Fieseher, J. and Lefevre, R., Birth weight depression in male rats contiguous male siblings in utero exposed to high doses of 1,3-butanediol. J. Am. Coll. Toxcol., 5, 189(1986)
- 2) Frye, G.D., Chapin, R.A., Vogel, R.B., Mailman, R.B., Kilts, C.D., Mueller, R.A., and Breese, G.R., Effects of acute and chronic 1,3-butane- diol treatment on central nervous system function: A comparison with ethanol. J. Pharmacol. Exp. Ther. 216, 306(1981)
- 3) Poldrugo, F., Barker, S., Bassa, M., Mallardi, F., and Snead, O.C., Ethanol potentiates the toxic effects of 1,4-butanediol. Alcoholism: Clin. Exp. Res. 9, 493(1985)
- 4) 笹野公伸, 笹野伸昭, 副腎皮質 6. 変性・壊死・炎症・ストレスに伴う変化. 現代病理学体系 17B 副甲状腺 副腎 胃腸脾内分泌系 (飯島宗一ら編) 中山書店, 東京 pp.139-154(1991)
- 5) 水野秀夫, 横山 昭, 泌乳とホルモン. 畜産大事典, 養賢堂, 東京 pp.316-325(1978)
- 6) Morita, H., Ariyuki, F., Inomata, N., Nishimura, K., Hasegawa, Y., Miyamoto, M., and Watanabe, T., Spontaneous malformations in laboratory animals; Frequency of external, internal and skeletal malformation in rats, rabbits and mice. Cong. Anom. 27, 147(1987)
- 7) 奥平雅彦, 肝細胞の変性・壊死, B. 食餌性障害, 肝臓 一構造・機能・病態生理一, (三浦義彰ら編), 医学書院, 東京 pp.725-733(1976)

图 表

目 次

	図	頁
Fig. 1	体重 (雄)	1
Fig. 2	体重 (雌)	2
Fig. 3	摂餌量 (雄)	3
Fig. 4	摂餌量 (雌)	4

平均值表

Table 1	一般状態 (雄)	5
Table 2	一般状態 (雌)	6
Table 3	体重 (雄)	7
Table 4	体重 (雌: 交配前)	8
Table 5	体重 (雌: 妊娠期間)	9
Table 6	体重 (雌: 哺育期間)	10
Table 7	体重増加量 (雄)	11
Table 8	体重増加量 (雌: 交配前)	12
Table 9	体重増加量 (雌: 妊娠期間)	13
Table 10	体重増加量 (雌: 哺育期間)	14
Table 11	摂餌量 (雄)	15
Table 12	摂餌量 (雌: 交配前)	16
Table 13	摂餌量 (雌: 妊娠期間)	17
Table 14	摂餌量 (雌: 哺育期間)	18
Table 15	血液学的検査 (雄)	19
Table 16	白血球百分率 (雄)	20
Table 17	臨床化学検査 (雄)	21
Table 18	器官重量	23
Table 19	器官重量対体重比	25

	頁
Table 20 生殖機能検査	27
Table 21 分娩成績	28
Table 22 生存率	29
Table 23 体重 (F ₁ 動物)	30
Table 24 体重増加量 (F ₁ 動物)	32
Table 25 剖検所見	34
Table 26 病理組織学的検査	35

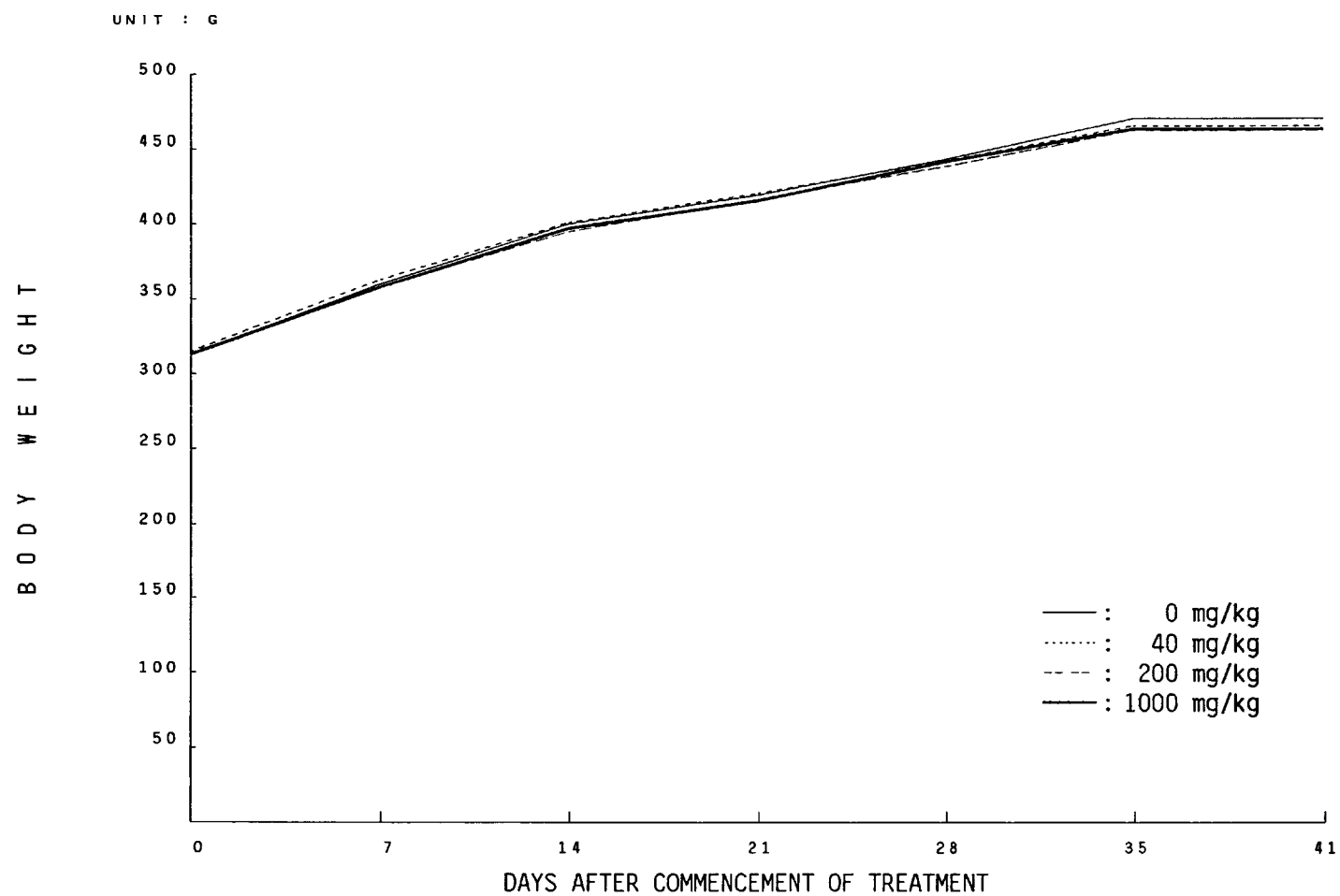


FIG.1 BODY WEIGHT (MALE)

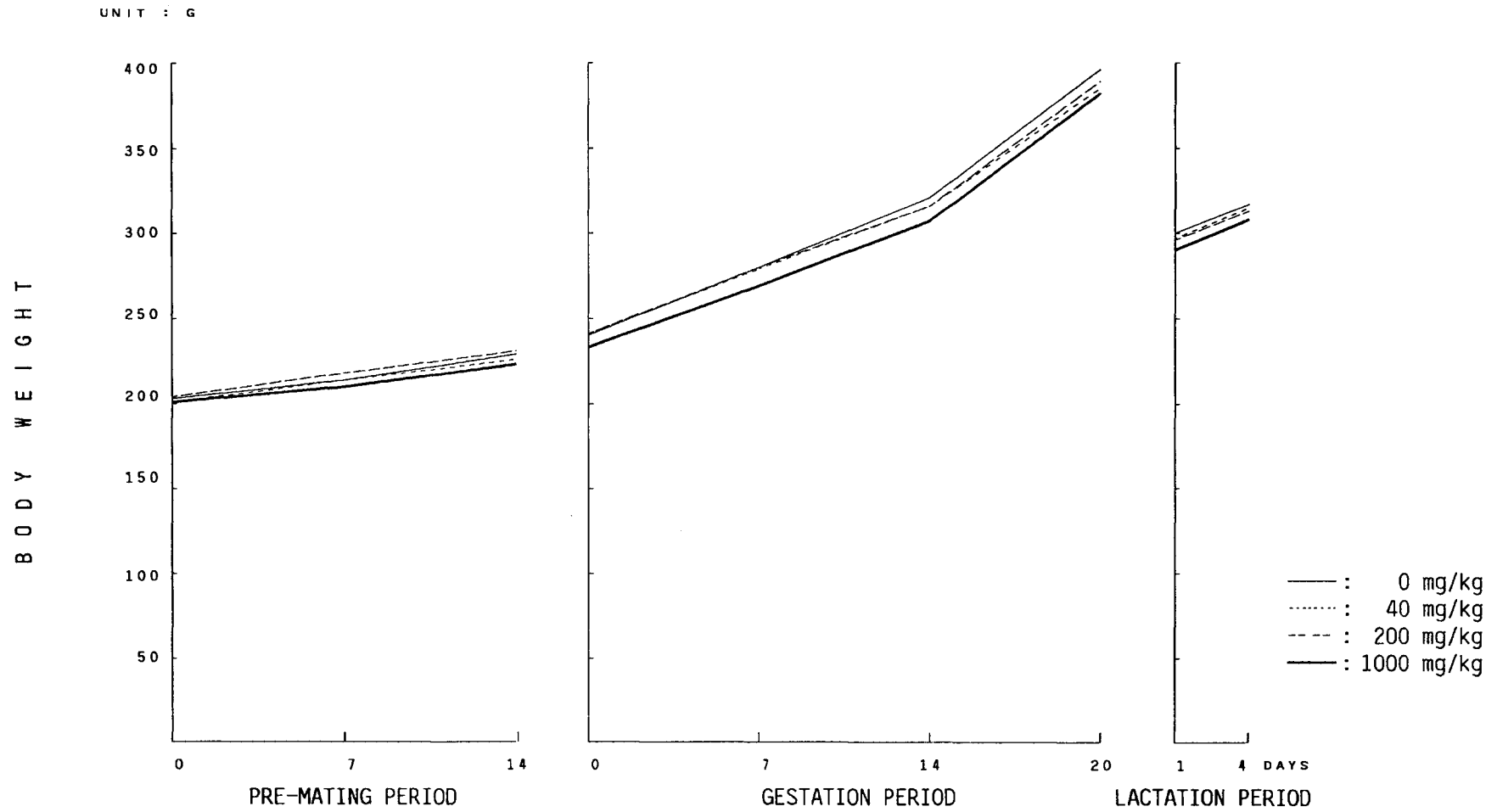


FIG.2 BODY WEIGHT (FEMALE)

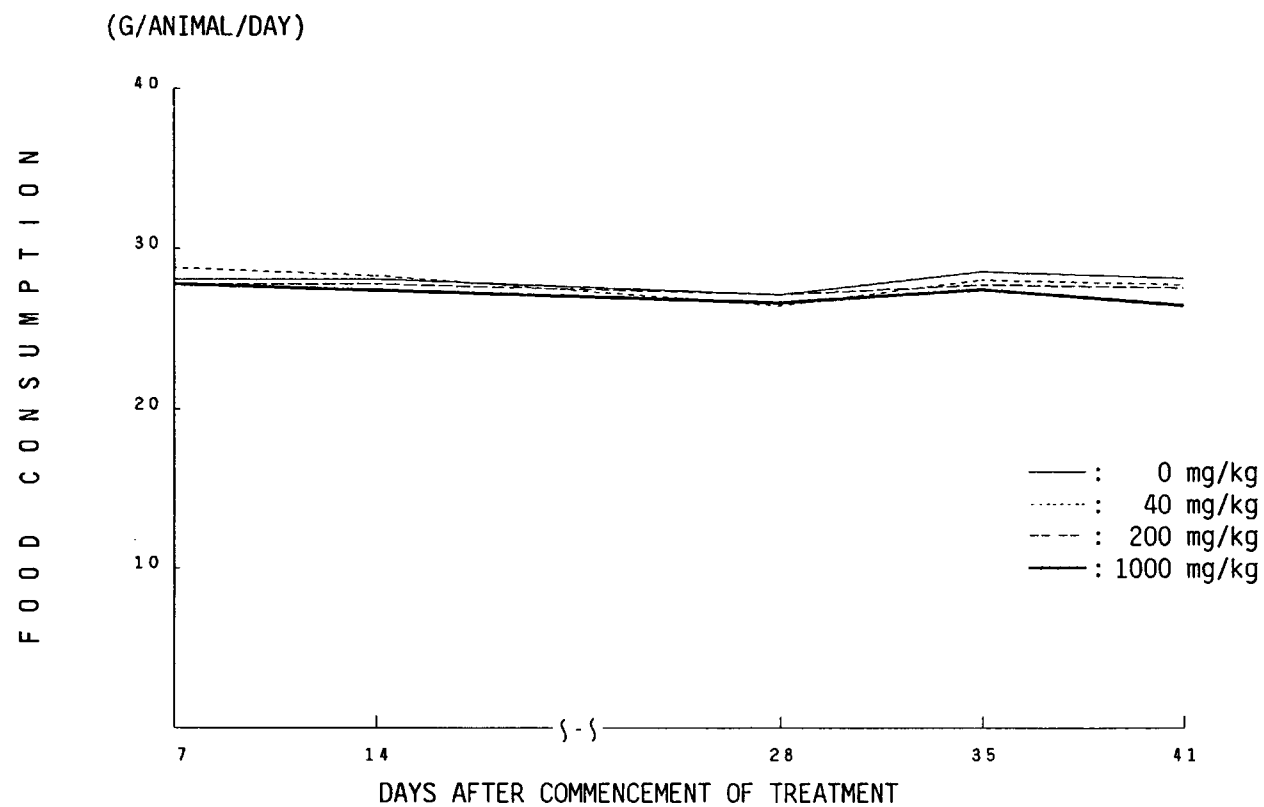


FIG.3 FOOD CONSUMPTION (MALE)

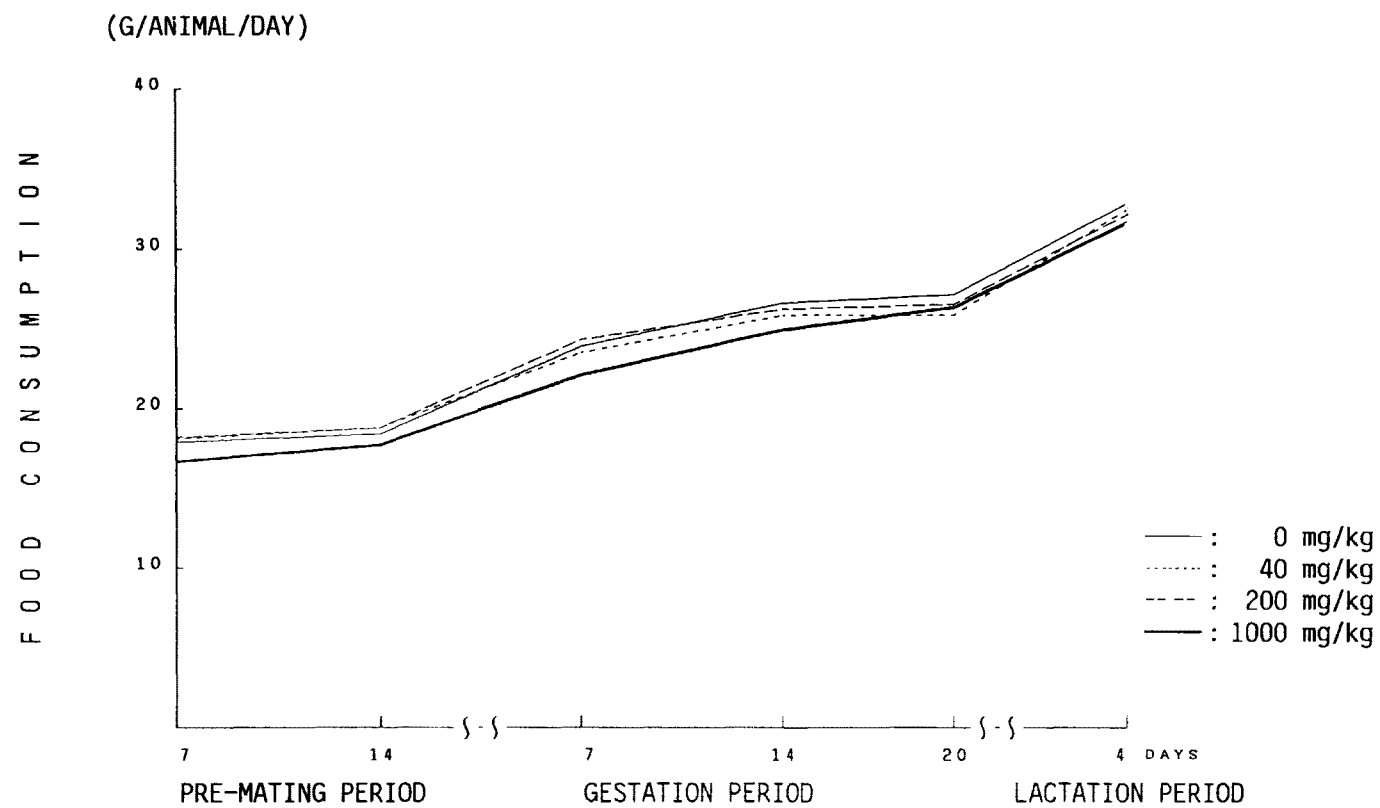


FIG.4 FOOD CONSUMPTION (FEMALE)

TABLE 1

STUDY NO. 11402KEZ

TOTAL INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS

TEST ARTICLES : BD

SEX : MALE

DOSE LEVEL (mg/kg)	NUMBER OF ANIMALS	FINDINGS	DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT																				
			0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	41
0	10	RSM (+) HYPOPNOEA	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
40	10	RSM (+) HYPOPNOEA	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
200	10	RSM (+) HYPOPNOEA	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
1000	10	RSM (+) HYPOPNOEA	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

RSM : DECREASE LOCOMOTOR ACTIVITY, - : NO SIGNS WERE OBSERVED IN ANY ANIMALS, + : SLIGHT.

TABLE 2

STUDY NO. 1L402KEZ

TOTAL INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS

TEST ARTICLES : BD

SEX : FEMALE

DOSE LEVEL (mg/kg)	NUMBER OF ANIMALS	FINDINGS	DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT												DAYS OF GESTATION												DAYS OF LACTATION			
			0	2	4	6	8	10	12	14		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20		0	1	2	3			
0	10	RSM (+) HYPOPNOEA	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
40	10 ¹⁾	RSM (+) HYPOPNOEA	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
200	10	RSM (+) HYPOPNOEA	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
1000	10	RSM (+) HYPOPNOEA	6	3	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
			—	1	2	1	—	—	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		

RSM : DECREASE LOCOMOTOR ACTIVITY, - : NO SIGNS WERE OBSERVED IN ANY ANIMALS, + : SLIGHT.

1) TWO OF MATING ANIMALS DID NOT COPULATE.

TABLE 3 - M - 1
 BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : BD
 SEX : MALE

STUDY NO. 1L402KEZ

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT						
		0	7	14	21	28	35	41
0	MEAN	313.	360.	400.	419.	443.	470.	483.
	S.D.	9.6	11.9	17.5	21.4	25.4	28.6	29.9
	N	10	10	10	10	10	10	10
40	MEAN	315.	363.	401.	420.	442.	465.	480.
	S.D.	10.0	12.5	15.9	17.0	20.3	24.3	26.0
	N	10	10	10	10	10	10	10
200	MEAN	314.	358.	395.	416.	438.	462.	479.
	S.D.	10.3	15.9	21.7	27.2	29.4	33.8	41.2
	N	10	10	10	10	10	10	10
1000	MEAN	313.	358.	397.	415.	441.	463.	475.
	S.D.	8.4	14.0	19.6	22.3	25.6	27.7	28.9
	N	10	10	10	10	10	10	10

TABLE 4 - F - 1
 BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : BD
 SEX : FEMALE

STUDY NO. 1L402KEZ

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT		
		0	7	14
0	MEAN	203.	214.	229.
	S.D.	8.4	12.1	15.0
	N	10	10	10
40	MEAN	201.	214.	226.
	S.D.	7.4	9.3	16.4
	N	10	10	10
200	MEAN	204.	218.	231.
	S.D.	9.2	13.3	20.5
	N	10	10	10
1000	MEAN	201.	210.	223.
	S.D.	6.7	10.4	14.1
	N	10	10	10

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

STUDY NO. 1L402KEZ

GENERATION : FO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS (GESTATION)			
		0	7	14	20
0	MEAN	240.	280.	321.	396.
	S.D.	13.7	15.8	22.0	26.0
	N	10	10	10	10
40	MEAN	241.	279.	316.	385.
	S.D.	13.9	13.6	14.1	15.5
	N	8	8	8	8
200	MEAN	241.	280.	316.	389.
	S.D.	18.8	21.5	24.7	28.8
	N	10	10	10	10
1000	MEAN	233.	269.	307.	382.
	S.D.	16.6	23.1	25.1	31.5
	N	10	10	10	10

TABLE 6
BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : BD

STUDY NO. 1L402KEZ

GENERATION : FO

UNIT : G

DOSE LEVEL		DAYS (LACTATION)	
MG/KG		1	4
0	MEAN	300.	317.
	S.D.	23.8	20.3
	N	10	10
40	MEAN	297.	315.
	S.D.	16.3	20.8
	N	8	8
200	MEAN	296.	313.
	S.D.	37.7	29.7
	N	10	10
1000	MEAN	290.	308.
	S.D.	22.2	24.4
	N	10	10

TABLE 7 - M - 1
 BODY WEIGHT GAIN - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : BD
 SEX : MALE

STUDY NO. 1L402KEZ

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT					
		7	14	21	28	35	41
0	MEAN	47.	87.	106.	130.	157.	170.
	S.D.	6.2	13.9	18.6	22.6	26.8	28.3
	N	10	10	10	10	10	10
40	MEAN	48.	87.	105.	128.	150.	165.
	S.D.	6.6	11.6	13.1	17.7	20.6	22.4
	N	10	10	10	10	10	10
200	MEAN	44.	81.	102.	123.	148.	164.
	S.D.	9.0	16.3	22.0	26.2	30.9	38.2
	N	10	10	10	10	10	10
1000	MEAN	45.	84.	102.	128.	150.	163.
	S.D.	9.7	14.8	16.8	20.1	23.8	25.2
	N	10	10	10	10	10	10

TABLE 8 - F - 1
 BODY WEIGHT GAIN - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : BD
 SEX : FEMALE

STUDY NO. 1L402KEZ

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT	
		7	14
0	MEAN	11.	26.
	S.D.	5.5	9.5
	N	10	10
40	MEAN	13.	25.
	S.D.	7.0	14.1
	N	10	10
200	MEAN	14.	27.
	S.D.	7.1	13.8
	N	10	10
1000	MEAN	10.	22.
	S.D.	8.4	13.8
	N	10	10

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

STUDY NO. 1L402KEZ

GENERATION : FO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS (GESTATION)		
		7	14	20
0	MEAN	40.	81.	157.
	S.D.	8.4	13.5	18.0
	N	10	10	10
40	MEAN	38.	75.	144.
	S.D.	7.2	9.4	15.9
	N	8	8	8
200	MEAN	39.	76.	149.
	S.D.	9.5	13.3	18.1
	N	10	10	10
1000	MEAN	36.	74.	149.
	S.D.	9.7	12.4	20.0
	N	10	10	10

TABLE 10
 BODY WEIGHT GAIN - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : BD

STUDY NO. 1L402KEZ

GENERATION : FO

UNIT : G

DOSE LEVEL		DAYS (LACTATION)	
MG/KG			
0		4	
	MEAN	17.	
	S.D.	9.2	
	N	10	
40			
	MEAN	18.	
	S.D.	7.7	
	N	8	
200			
	MEAN	17.	
	S.D.	13.1	
	N	10	
1000			
	MEAN	18.	
	S.D.	11.1	
	N	10	

TABLE 11 - M - 1
 FOOD CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : BD
 SEX : MALE

STUDY NO. 1L402KEZ

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT				
		7	14	28	35	41
0	MEAN	28.1	28.1	27.1	28.5	28.1
	S.D.	1.59	2.18	2.71	2.39	2.62
	N	10	10	10	10	10
40	MEAN	28.8	28.3	26.4	28.0	27.7
	S.D.	2.05	2.02	2.45	1.84	2.72
	N	10	10	10	10	10
200	MEAN	27.8	27.8	27.1	27.7	27.5
	S.D.	2.10	2.40	2.79	2.22	2.65
	N	10	10	10	10	10
1000	MEAN	27.8	27.4	26.6	27.4	26.4
	S.D.	2.70	2.73	2.24	1.70	2.05
	N	10	10	10	10	10

TABLE 12 - F - 1
 FOOD CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : BD
 SEX : FEMALE

STUDY NO. 1L402KEZ

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT	
		7	14
0	MEAN	17.9	18.4
	S.D.	1.32	1.54
	N	10	10
40	MEAN	18.1	18.8
	S.D.	1.08	1.38
	N	10	10
200	MEAN	18.2	18.8
	S.D.	1.50	2.57
	N	10	10
1000	MEAN	16.7	17.7
	S.D.	1.89	2.14
	N	10	10

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

STUDY NO. 1L402KEZ

GENERATION : FO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL		DAYS (GESTATION)		
MG/KG		7	14	20
0	MEAN	23.9	26.6	27.1
	S.D.	1.95	3.13	2.66
	N	10	10	10
40	MEAN	23.5	25.8	25.8
	S.D.	1.52	1.81	1.62
	N	8	8	8
200	MEAN	24.3	26.2	26.5
	S.D.	2.93	3.35	2.90
	N	10	10	10
1000	MEAN	22.1	24.9	26.3
	S.D.	2.60	3.09	2.21
	N	10	10	10

TABLE 14
 FOOD CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : BD

STUDY NO. 1L402KEZ

GENERATION : FO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL		DAYS (LACTATION)	
MG/KG			
		4	
0	MEAN	32.8	
	S.D.	3.57	
	N	10	
40	MEAN	32.4	
	S.D.	3.34	
	N	8	
200	MEAN	32.1	
	S.D.	5.56	
	N	10	
1000	MEAN	31.6	
	S.D.	4.93	
	N	10	

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

STUDY NO. 1L402KEZ

DOSE LEVEL MG/KG		RBC COUNT ($\times 10^6$ /L)	HT (%)	HB CONC. (G/DL)	RETICULO- CYTE COUNT (%)	MCV (μ H)	MCH (PG)	MCHC (%)	PLATELET COUNT ($\times 10^6$ /L)
0	MEAN	1001.	47.0	15.4	17.	46.9	15.4	32.7	74.1
	S.D.	37.4	1.09	0.51	8.7	1.62	0.38	0.58	3.39
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
40	MEAN	993.	46.6	15.4	12.	46.9	15.5	33.0	76.7
	S.D.	40.3	1.57	0.51	6.0	1.75	0.53	0.56	6.33
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
200	MEAN	968.	45.7	15.0	21.	47.2	15.5	32.9	75.1
	S.D.	28.4	1.00	0.38	6.7	1.46	0.45	0.96	7.40
	N	10	10	10	10	10	10	10	10
1000	MEAN	996.	47.2	15.5	18.	47.4	15.6	32.9	73.3
	S.D.	24.1	1.32	0.29	5.2	1.60	0.39	0.69	5.14
	N	10	10	10	10	10	10	10	10

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

STUDY NO. 1L402KEZ

DOSE LEVEL MG/KG		WBC COUNT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (% OF TOTAL COUNTED CELLS)					
			LYMPHO- CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	BAND	EOSINO- PHILS	BASO- PHILS	MONO- CYTES
0	MEAN	120.	93.	3.	0.	1.	0.	4.
	S.D.	26.9	3.3	2.6	0.3	1.2	0.0	1.1
	N	10	10	10	10	10	10	10
40	MEAN	107.	94.	2.	0.	1.	0.	3.
	S.D.	33.7	3.0	1.4	0.3	0.7	0.0	2.2
	N	10	10	10	10	10	10	10
200	MEAN	109.	88.	5.	0.	1.	0.	5.
	S.D.	35.0	6.8	4.7	0.4	0.8	0.0	5.1
	N	10	10	10	10	10	10	10
1000	MEAN	86.	92.	4.	0.	1.	0.	3.
	S.D.	16.1	4.6	2.7	0.3	0.5	0.0	2.6
	N	10	10	10	10	10	10	10

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

STUDY NO. 1L402KEZ

DOSE LEVEL MG/KG		GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	TOTAL BILIRUBIN (MG/DL)	UREA NITROGEN (MG/DL)	CREATININ (MG/DL)	GLUCOSE (MG/DL)	TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI- GLYCERIDE (MG/DL)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)
0	MEAN	88.	30.	0.	245.	0.11	18.1	0.6	129.	60.	67.	6.76	3.97
	S.D.	10.9	5.3	0.0	60.9	0.03	1.31	0.09	12.7	12.5	24.2	0.249	0.089
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
40	MEAN	83.	28.	0.	264.	0.06	19.5	0.5	149.	68.	67.	6.77	3.99
	S.D.	10.6	4.5	0.0	28.4	0.07	2.11	0.07	20.3	13.1	26.0	0.273	0.087
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
200	MEAN	76.	26.	0.	232.	0.05*	17.3	0.6	135.	64.	50.	6.63	3.92
	S.D.	11.8	4.8	0.4	49.8	0.05	1.16	0.05	8.4	18.8	21.3	0.225	0.061
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
1000	MEAN	78.	24.	0.	223.	0.10	18.4	0.6	135.	54.	52.	6.66	3.95
	S.D.	8.6	5.1	0.0	43.7	0.00	1.12	0.05	10.7	11.0	22.4	0.283	0.150
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

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

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

STUDY NO. 1L402KEZ

DOSE LEVEL MG/KG		A/G RATIO	CALCIUM	INORGANIC PHOS.	NA	K	CL
			(MG/DL)	(MG/DL)	(MEQ/L)	(MEQ/L)	(MEQ/L)
0	MEAN	1.43	9.2	7.8	143.	4.4	103.
	S.D.	0.121	0.26	0.54	0.9	0.17	1.3
	N	10	10	10	10	10	10
40	MEAN	1.44	9.1	7.6	143.	4.5	103.
	S.D.	0.085	0.16	0.29	0.8	0.07	1.2
	N	10	10	10	10	10	10
200	MEAN	1.45	9.0	7.5	143.	4.3	103.
	S.D.	0.120	0.22	0.40	0.4	0.22	0.9
	N	10	10	10	10	10	10
1000	MEAN	1.46	9.0	7.7	143.	4.3	103.
	S.D.	0.092	0.21	0.46	1.1	0.16	1.7
	N	10	10	10	10	10	10

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

STUDY NO. 1L402KEZ

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	THYMUS (MG)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	TESTES (G)	EPIDIDYMIDES (G)
0	MEAN	461.	359.	12.57	3.07	3.24	1.21
	S.D.	29.1	92.0	1.320	0.195	0.212	0.127
	N	10	10	10	10	10	10
40	MEAN	456.	375.	12.65	3.04	3.37	1.28
	S.D.	22.4	81.5	1.167	0.249	0.221	0.124
	N	10	10	10	10	10	10
200	MEAN	455.	327.	12.19	2.89	3.18	1.18
	S.D.	36.0	80.8	1.118	0.255	0.214	0.111
	N	10	10	10	10	10	10
1000	MEAN	451.	366.	12.41	2.97	3.14	1.18
	S.D.	27.2	88.6	1.429	0.307	0.455	0.168
	N	10	10	10	10	10	10

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

STUDY NO. 1L402KEZ

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	THYMUS (MG)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)
0	MEAN	317.	256.	12.79	1.98
	S.D.	20.3	55.7	0.960	0.116
	N	10	10	10	10
40	MEAN	315.	279.	12.61	2.03
	S.D.	20.8	68.4	0.687	0.155
	N	8	8	8	8
200	MEAN	313.	231.	12.48	1.88
	S.D.	29.7	87.4	1.175	0.095
	N	10	10	10	10
1000	MEAN	308.	244.	12.91	1.98
	S.D.	24.4	61.7	1.151	0.138
	N	10	10	10	10

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

STUDY NO. 1L402KEZ

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	THYMUS ($\times 10^{-3}$)	LIVER	KIDNEYS	TESTES	EPIDIDYMIDES
0	MEAN	461.	78.	2.72	0.67	0.71	0.26
	S.D.	29.1	18.1	0.157	0.041	0.082	0.033
	N	10	10	10	10	10	10
40	MEAN	456.	82.	2.77	0.67	0.74	0.28
	S.D.	22.4	17.3	0.154	0.050	0.057	0.025
	N	10	10	10	10	10	10
200	MEAN	455.	72.	2.68	0.64	0.70	0.26
	S.D.	36.0	16.8	0.101	0.048	0.058	0.025
	N	10	10	10	10	10	10
1000	MEAN	451.	80.	2.75	0.66	0.70	0.26
	S.D.	27.2	15.8	0.196	0.064	0.111	0.043
	N	10	10	10	10	10	10

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

STUDY NO. 1L402KEZ

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	THYMUS ($\times 10^{-3}$)	LIVER	KIDNEYS
0	MEAN	317.	81.	4.04	0.63
	S.D.	20.3	17.8	0.242	0.038
	N	10	10	10	10
40	MEAN	315.	88.	4.01	0.65
	S.D.	20.8	20.3	0.180	0.039
	N	8	8	8	8
200	MEAN	313.	73.	4.00	0.60
	S.D.	29.7	22.9	0.356	0.046
	N	10	10	10	10
1000	MEAN	308.	79.	4.20	0.65
	S.D.	24.4	16.1	0.189	0.055
	N	10	10	10	10

TABLE 20
REPRODUCTIVE PERFORMANCE - GROUP MEAN VALUES

STUDY NO. 1L402KEZ

TEST ARTICLES : BD

GENERATION : F0

DOSE LEVEL MG/KG		NUMBER OF PAIRS	PRE-COITAL		COPULATION INDEX (%)	FERTILITY INDEX (%)
			DAYS	E.S.		
0	MEAN	10	2.9	0.0	100.0(10/10)	100.0(10/10)
	S.D.		0.99	0.00		
	N		10	10		
40	MEAN	10	3.4	0.0	80.0(8/10)	100.0(8/ 8)
	S.D.		1.30	0.00		
	N		8	8		
200	MEAN	10	2.9	0.0	100.0(10/10)	100.0(10/10)
	S.D.		1.29	0.00		
	N		10	10		
1000	MEAN	10	2.3	0.0	100.0(10/10)	100.0(10/10)
	S.D.		1.25	0.00		
	N		10	10		

1) DAYS / TIME(DAYS) BETWEEN INITIAL PAIRING AND DETECTION OF COITUS.

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

TABLE 21
GESTATION LENGTH AND INDEX - GROUP MEAN VALUES

STUDY NO. 1L402KEZ

TEST ARTICLES : BD

GENERATION : F0

DOSE LEVEL MG/KG		GESTATION LENGTH (DAYS)	CORPORA LUTEA	IMPLANTATION SITES	TOTAL NUMBER OF OFFSPRING ON DAY 1	IMPLANTATION INDEX (%)	DELIVERY INDEX (%)	GESTATION INDEX (%)
0	MEAN	22.8	17.6	16.0	13.8	92.2	86.7	100.0 (10/10)
	S. D.	0.42	3.50	1.89	1.87	9.01	11.21	
	N	10	10	10	10	10	10	
40	MEAN	21.6	18.4	14.4	12.8	79.8	89.5	100.0 (8/ 8)
	S. D.	0.52	4.66	2.97	2.82	14.44	12.17	
	N	8	8	8	8	8	8	
200	MEAN	21.6	18.7	14.8	13.8	80.0	93.4	100.0 (10/10)
	S. D.	0.52	3.30	3.12	2.94	16.64	5.46	
	N	10	10	10	10	10	10	
1000	MEAN	21.5	17.6	14.5	13.7	84.9	94.4	100.0 (10/10)
	S. D.	0.53	3.47	4.09	4.08	24.58	6.86	
	N	10	10	10	10	10	10	

TABLE 22
VIABILITY INDICES AND LITTER SIZES - GROUP MEAN VALUES

STUDY NO. 1L402KEZ

TEST ARTICLES : BD

GENERATION : FO

UNIT : NUMBER OF OFFSPRING

DOSE LEVEL MG/KG		VIABILITY (%) ON DAY AFTER BIRTH		TOTAL NUMBER OF OFFSPRING ON DAY 1			NUMBER OF LIVE OFFSPRING ON DAY 1			NUMBER OF LIVE OFFSPRING ON DAY 4		
		1	4	M (M/F)	F	TOTAL	M (M/F)	F	TOTAL	M (M/F)	F	TOTAL
0	MEAN	100.0	99.3	6.6	7.2	13.8	6.6	7.2	13.8	6.5	7.2	13.7
	S.D.	0.00	2.25	2.12	2.15	1.87	2.12	2.15	1.87	1.90	2.15	1.89
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	SEX RATIO			(66/	72)	(66/	72)	(65/	72)			
40	MEAN	98.3	99.0	6.3	6.5	12.8	6.1	6.4	12.5	6.0	6.4	12.4
	S.D.	4.70	2.93	2.19	2.93	2.82	2.17	2.88	2.67	2.07	2.88	2.72
	N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	SEX RATIO			(50/	52)	(49/	51)	(48/	51)			
200	MEAN	99.0	99.4	6.9	6.9	13.8	6.8	6.9	13.7	6.8	6.8	13.6
	S.D.	3.16	1.96	1.73	2.23	2.94	1.81	2.23	3.09	1.81	2.04	3.03
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	SEX RATIO			(69/	69)	(68/	69)	(68/	68)			
1000	MEAN	96.5	98.8	6.8	6.9	13.7	6.5	6.7	13.2	6.4	6.6	13.0
	S.D.	5.22	2.65	3.05	2.92	4.08	2.80	3.06	3.99	2.84	2.88	3.83
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	SEX RATIO			(68/	69)	(65/	67)	(64/	66)			

TABLE 23
BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES

STUDY NO. 1L402KEZ

TEST ARTICLES : BD

GENERATION AND SEX : F1 MALE

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER BIRTH	
		1	4
0	MEAN	7.1	10.0
	S.D.	0.73	1.28
	N	10	10
40	MEAN	7.0	10.3
	S.D.	0.77	1.33
	N	8	8
200	MEAN	6.7	9.5
	S.D.	0.45	0.77
	N	10	10
1000	MEAN	6.9	9.6
	S.D.	0.69	1.06
	N	10	10

TABLE 23
BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES

STUDY NO. 1L402KEZ

TEST ARTICLES : BD

GENERATION AND SEX : F1 FEMALE

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER BIRTH	
		1	4
0	MEAN	6.8	9.7
	S.D.	0.63	1.06
	N	10	10
40	MEAN	6.4	9.6
	S.D.	0.66	1.23
	N	8	8
200	MEAN	6.3	8.9
	S.D.	0.47	0.91
	N	10	10
1000	MEAN	6.5	9.1
	S.D.	0.67	0.94
	N	10	10

TABLE 24
BODY WEIGHT GAIN - GROUP MEAN VALUES

STUDY NO. 1L402KEZ

TEST ARTICLES : BD

GENERATION AND SEX : F1 MALE

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER BIRTH	
		4	
0	MEAN	2.9	
	S.D.	0.66	
	N	10	
40	MEAN	3.3	
	S.D.	0.69	
	N	8	
200	MEAN	2.9	
	S.D.	0.55	
	N	10	
1000	MEAN	2.7	
	S.D.	0.47	
	N	10	

GAINS OBTAINED BY SUBTRACTING BODY WEIGHT AFTER LITTER SIZE ADJUSTMENT ON DAY 4.

TABLE 24
BODY WEIGHT GAIN - GROUP MEAN VALUES

STUDY NO. 1L402KEZ

TEST ARTICLES : BD

GENERATION AND SEX : F1 FEMALE

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER BIRTH	
		4	
0	MEAN	2.9	
	S.D.	0.51	
	N	10	
40	MEAN	3.1	
	S.D.	0.64	
	N	8	
200	MEAN	2.6	
	S.D.	0.61	
	N	10	
1000	MEAN	2.6	
	S.D.	0.44	
	N	10	

GAINS OBTAINED BY SUBTRACTING BODY WEIGHT AFTER LITTER SIZE ADJUSTMENT ON DAY 4.

TABLE 25
TOTAL INCIDENCE OF MACROSCOPIC FINDINGS
TEST ARTICLES : BD

STUDY No.1L402KEZ

ORGAN	SEX	:	MALE				FEMALE			
	DOSE LEVEL(MG/KG)	:	0	40	200	1000	0	40	200	1000
FINDINGS	No. OF ANIMALS	:	10	10	10	10	10	10	10	10
TESTES										
ATROPHY, BILATERAL		P	0	0	0	1				

P : PRESENT.

TABLE 26 - 1
TOTAL INCIDENCE OF MICROSCOPIC FINDINGS
TEST ARTICLES : BD

STUDY No.1L402KEZ

ORGAN	SEX	:	MALE				FEMALE			
			0	40	200	1000	0	40	200	1000
FINDINGS	DOSE LEVEL(MG/KG)	:	10	10	10	10	10	10	10	10
HEART										
FOCAL MYOCARDIAL DEGENERATION		P	4	*	*	2	0	*	*	0
LIVER										
MICROGRANULOMA		P	6	*	*	2	0	*	*	1
FATTY CHANGE OF HEPATOCYTES		P	6	*	*	2	0	*	*	0
SPLEEN										
SLIGHT INCREASE OF HEMATOPOIETIC CELLS		P	0	*	*	0	7	*	*	6
GERMINAL CENTER DEFICIENCY		P	0	*	*	0	0	*	*	1
KIDNEYS										
BROWN PIGMENTATION IN TUBULAR										
EPITHELIAL CELLS, BILATERAL		P	0	*	*	0	1	*	*	0
CYST, UNILATERAL		P	2	*	*	0	0	*	*	0
FOCAL BASOPHILIC CHANGE IN										
RENAL TUBULES, UNILATERAL		P	0	*	*	0	1	*	*	1
FATTY CHANGE OF TUBULAR EPITHELIAL										
CELLS, BILATERAL		P	0	*	*	0	1	*	*	0
ADRENALS										
HEMORRHAGIC NECROSIS IN THE CORTEX,										
UNILATERAL		P	0	*	*	0	0	*	*	1
DIFFUSE HYPERTROPHY OF FASCICULAR										
CELLS, BILATERAL		P	0	*	*	0	9	*	*	9

* : NOT EXAMINED, P : PRESENT.

TABLE 26 - 2
TOTAL INCIDENCE OF MICROSCOPIC FINDINGS
TEST ARTICLES : BD

STUDY No.1L402KEZ

ORGAN	SEX	:	MALE				FEMALE			
	DOSE LEVEL(MG/KG)	:	0	40	200	1000	0	40	200	1000
FINDINGS	No. OF ANIMALS	:	10	10	10	10	10	10	10	10

TESTES										
TESTICULAR ATROPHY, BILATERAL		P	0	0	0	1				
EPIDIDYMIS										
SLIGHT ATROPHY, BILATERAL		P	0	0	0	1				

P : PRESENT.