

最終報告書

表 題：4-クロロ-m-クレゾールのラットにおける簡易生殖試験

試験番号：SR08135

株式会社 化合物安全性研究所

目 次

	頁
表紙-----	1
目次-----	5
要約-----	12
緒言-----	13
材料および方法-----	13
成績-----	26
考察-----	29
参考資料-----	31

Figures

1. Body weight of male rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135) -----	32
2. Body weight of female rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135) -----	33
3. Food consumption of male rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135) -----	34
4. Food consumption of female rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135) -----	35
5. Body weight of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-Chloro-m-cresol in rats (SR08135) -----	36

Tables

1. General appearance of male rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135) -----	37
2. General appearance of female rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135) -----	38
3. Body weight of male rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135) -----	40
4. Body weight before gestation period of female rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135) -----	41
5. Body weight during gestation period of female rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135) -----	42
6. Body weight during lactation period of female rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135) -----	43
7. Food consumption of male rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135) -----	44
8. Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135) -----	45
9. Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135) -----	46
10. Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135) -----	47
11. Gross findings of male rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135) -----	48
12. Gross findings of female rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135) -----	49
13. Absolute and relative organ weights of male rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135) -----	50
14. Absolute and relative organ weights of female rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135) -----	51
15. Histopathological findings of male rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135) -----	52
16. Histopathological findings of female rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135) -----	53
17. Stages of spermatogenesis of male rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135) -----	54
18. Reproduction performance of parental rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135) -----	56

19. Pregnancy and litter data of rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135) -----	57
20. General appearance of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-Chloro-m-cresol in rats (SR08135) -----	58
21. Body weight of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-Chloro-m-cresol in rats (SR08135) -----	59
22. Gross findings of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-Chloro-m-cresol in rats (SR08135) -----	60

要 約

4-クロロ-m-クレゾールの0(対照、トウモロコシ油)、35、150 および 600 mg/kg を1群雄雌各12匹のCr1:CD(SD)ラットに、雄ラットに対しては交配開始前14日間およびその後の28日間を含む計42日間、雌ラットに対しては交配前14日間および交尾成立までの交配期間、交尾成立例は妊娠期間および哺育3日まで1日1回、連日経口投与して、性腺機能、交尾行動、受胎および分娩等の生殖に及ぼす毒性および次世代の発生・発育に及ぼす影響について検討し、以下の成績を得た。

I. 親動物について

1. 一般状態では、600 mg/kg 投与群で雄雌に自発運動の低下、被毛汚れ(外尿道口周囲)や横臥、はいずり姿勢が散見された。
2. 体重では、600 mg/kg 投与群で雄は投与21日以降、雌は妊娠20日以降に有意な低値が継続的に認められ、摂餌量にも雄は投与2～7日、雌は交配前期間の投与2日および妊娠20日に有意な低値が認められた。一方、600 mg/kg 投与群の雌で哺育1日に摂餌量の有意な高値が認められた。
3. 剖検所見、器官重量、精巣、精巣上体および卵巣の病理組織学的検査ならびに600 mg/kg 投与群の雄について実施した精巣の精子形成に関するStage分類では、600 mg/kg/day まで被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

II. 雄雌動物の生殖および新生児の発生について

1. 雌の性周期異常の発現率、性周期間隔、雄雌の交尾率、雌の受胎率、黄体数、着床数、着床率、妊娠母体数、生児出産母体数、出産率、総出産児数、分娩率、哺育0日の生存児数、出生率、性比(死亡児も含めた哺育0日の全出産児、死亡例を含めない哺育0日の生存児ならびに哺育4日の生存児)、哺育4日の哺育率、哺育4日の新生児生存率のいずれにも600 mg/kg/day まで被験物質投与に関連した変化は認められなかった。
2. 新生児の一般状態、体重および剖検所見にも600 mg/kg/day まで被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

以上のことから、本試験条件下における4-クロロ-m-クレゾールの親動物の反復投与における無影響量(NOEL)は150 mg/kg/day、親動物の生殖能および次世代の発生・発育に対する無影響量(NOEL)はいずれも600 mg/kg/day と判断した。

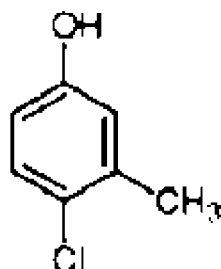
緒 言

4-クロロ-m-クレゾールの0(対照、トウモロコシ油)、35、150 および 600 mg/kg を1群雄雌各12匹のCr1:CD(SD)ラットに、雄ラットに対しては交配開始前14日間およびその後の28日間を含む計42日間、雌ラットに対しては交配前14日間および交尾成立までの交配期間、交尾成立例は妊娠期間および哺育3日まで1日1回、連日経口投与して、性腺機能、交尾行動、受胎および分娩等の生殖に及ぼす毒性および次世代の発生・発育に及ぼす影響について検討した。

材料および方法

1. 被験物質

名称	: 4-クロロ-m-クレゾール ; 4-Chloro-m-cresol ^{1、2)}
別名	: 4-クロロ-3-メチルフェノール ²⁾ ; 4-Chloro-3-methylphenol ²⁾ 4-クロロクレゾール ²⁾ エンソカフェノールルイ ²⁾ クロロクレゾール ; Chlorocresol ²⁾ p-Chloro-m-cresol ^{2、3)} 2-Chloro-5-hydroxytoluene ³⁾
CAS No.	: 59-50-7
化審法官報公示整理番号	: (3)-900
示性式(構造式)	: $C_1C_6H_3(CH_3)OH$ ¹⁾ 、 $OH(C_6H_3)CH_3(C_1)$ ²⁾ 、 $C_6H_3OHCH_3C_1$ ³⁾



分子式	: C_7H_7ClO ^{2、3)}
分子量	: 142.59 ²⁾ 、142.58 ³⁾
物理化学的性質	: 外観 ; 固体、結晶～粉末、白色、ほとんど無臭 ¹⁾ 。 無色の結晶、少しフェノール臭あり ²⁾ メタノール溶状 ; 澄明(Appendix 1-1)

融点 ; 64.5 deg-C (Appendix 1-1)、66°C^{1、2、3)}
 沸点 ; 235°C^{1、3)}、234～236°C²⁾
 引火点 ; 118°C^{1、3)}
 発火点 ; 590°C^{1、3)}
 蒸気圧 ; 6.67 Pa/20°C¹⁾、8 Pa/20°C³⁾
 相対蒸気密度 ; 4.93 (空気=1)³⁾
 密度 ; 1.4^{1、3)}
 濃縮性 ; 無し～低い²⁾
 pH ; 5.6 (飽和水溶液として)¹⁾
 LogPOW ; 3.1^{1、2、3)}
 溶解性 ; 難溶 水 (0.38 g/100 mL、20°C)^{1、3)}、容易 多くの有機溶剤¹⁾

純度 : 99.9% (GC、Appendix 1-1)

不純物の名称およびその濃度 : 記載なし

入手量 : 500 g×2 本

安定性 : 光や空気の影響を受けて、徐々に着色する¹⁾。吸湿性がある¹⁾。特別な反応性は報告されていない¹⁾。
 動物実験終了後に、被験物質の純度に関する分析を行い、期間中の保存安定性が確認された (Appendix 1-2)。

保存条件 : 容器は密栓して冷暗所に保管した¹⁾ (実測範囲 1～8°C、受入から最終回調製日まで)。

保存場所 : 試験施設の検体保存室の冷蔵室

保存期間 : 2008 年 10 月 28 日 (受入)～2009 年 7 月 21 日 (廃棄)

取扱上の注意 : 皮膚に接触したときおよび飲み込んだとき有害である¹⁾。眼に重度の障害を与える危険性がある¹⁾。皮膚を刺激する¹⁾。皮膚接触により感作を引き起こすことがある¹⁾。可燃性があるので、火気に注意する¹⁾。水酸化ナトリウムと激しく反応する²⁾。

手袋、マスクおよび保護メガネを着用し、ドラフト内で取り扱う。

サンプリング : 被験物質サンプルとして、約 5 g を採取し、試験施設の資料保存室に保存した。

残余被験物質の処置 : 焼却処分するために、産業廃棄物として回収した。

有害性情報 : 急性毒性 ラット 経口 LD₅₀ 1830 mg/kg^{1、2)}、
 皮下注射 LD₅₀ 400 mg/kg^{1、2)}、

アレルゲンとなる²⁾。

2. 媒体

名称 : トウモロコシ油
 ロット番号 : V8K7807
 製造者 : ナカライテスク株式会社
 保存条件 : 室温
 取扱上の注意 : 特になし。

3. 投与液の調製および化学分析

(1) 投与液の調製

調製方法 : 被験物質を精秤し、所定の濃度となるように媒体を添加後、スターラーを用いて分散させ、投与液とした。
 調製頻度 : 8 日に 1 回以上の頻度で調製し、調製後 9 日以内に投与に用いた。
 保存条件 : 室温(実測範囲 20～25℃、初回調製から最終保存日まで)
 保存場所 : 試験施設の検体保存室
 保存期間 : 2009 年 5 月 11 日(投与液の調製初回)～2009 年 7 月 7 日(投与液の払出 : 最終回)
 調製上の注意 : 調製の際には手袋、マスクおよび保護メガネを着用し、ドラフト内で取り扱った。
 残余投与液の処置 : 残余の投与液は、焼却処分するために、産業廃棄物として回収した。

(2) 投与液の化学分析

投与液の安定性 : 投与に先がけて、0.4 および 120 mg/mL の投与液について、均一性および安定性に関する分析を行い、媒体中における調製後の室温保存 9 日間の安定性を確認した(Appendix 2-1 および 2-2)。
 投与液の濃度確認 : 初回および最終回の投与に用いる全濃度の投与液について、被験物質の投与液中における濃度を確認した(Appendix 2-3 および 2-4)。
 濃度確認方法 : Appendix 2-5 に示す。

4. 試験方法

(1) 試験系

試験には、日本チャールス・リバー株式会社 厚木飼育センター生産の SPF Cr1:CD(SD) ラットを用いた。ラットは毒性試験等で通常用いられている動物種であり、当研究所での使用経験が豊富であることからこの系統を選定した。

雄雌各 52 匹(発注数 雄雌各 50 匹)を 2009 年 4 月 27 日に 8 週齢で購入した。受入時の動物の体重範囲は、雄で 267～304 g、雌で 191～217 g であった。

(2) 検疫および馴化

受入後、個々の動物について雄雌とも馴化 15 日までの 14 日間(受入日を馴化 1 日として起算)、一般状態を 1 日 1 回観察し、体重を受入時(馴化 1 日)および馴化期間終了日(投与開始前々日)を含め約 1 週に 1 回の頻度で計 3 回測定した。また、雌動物について投与開始前 10 日間の性周期検査を膣垢スメア塗抹法により行った。検疫および馴化期間中に一般状態、体重推移および雌の性周期検査に異常は認められなかった。

(3) 群分け

検疫および馴化期間中に実施した一般状態観察および体重測定、さらに雌については性周期検査の結果を参考にして、健康な動物を雄雌各 48 匹選抜して、10 週齢で試験に供した。投与開始前々日の体重に基づいて層化無作為抽出法により各群の平均体重が均一になるよう群分けを行った。群分け時の動物の体重範囲は、雄で 366～432 g、雌で 235～283 g であり、平均体重(雄 398.6 g、雌 257.2 g)の±20%以内であった。選抜から外れた動物は試験から除外して安楽死させた。なお、選抜された動物について投与開始前日に一般状態に異常がないことを確認した。

(4) 動物およびケージの識別

動物は、群分け前は受入時に油性フェルトペンで尾部に印を付け、群分け後は耳介に動物番号を入墨し、個体識別を行った。出生児については、個体識別を行わなかった。

飼育ケージは、群分け前は性別毎に色分けしたラベルに試験番号および受入時の動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。群分け後はさらに試験群を明記し、雌動物には妊娠期間中は交尾成立日毎のグループ名および分娩予定日、哺育期間中は分娩終了日毎のグループ名も明記した。

(5) 動物飼育

1) 飼育環境

動物は温度 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ (実測範囲 $20 \sim 25^{\circ}\text{C}$)、湿度 $50 \pm 20\%$ (実測範囲 $36 \sim 62\%$)、換気回数 $10 \sim 15$ 回/時間、照明時間 12 時間 (8:00~20:00、人工照明) の動物飼育室 (304 号室) で飼育した。

2) 飼育器材および飼育方法

ブラケット式金属製金網床ケージ (260W×380D×180H, mm) を使用し、交尾成立雌動物については妊娠 17 日から哺育 4 日まで小型受皿と共に実験動物用床敷 (ホワイトフレーク、日本チャールス・リバー株式会社) を併用した。検疫および馴化期間中は 2 匹、群分け後は 1 匹、交配期間中は雄雌各 1 匹、妊娠期間中は 1 匹、哺育期間中は 1 腹毎を収容した。ケージおよび給餌器は群分け時に 1 回交換し、その後は 2 週に 1 回の頻度で交換した。受皿および小型受皿は週 2 回洗浄滅菌済みのものと交換した。自動給水装置の水抜きは週 1 回実施した。動物飼育室内の清掃および清拭消毒は、1 日 1 回実施した。清拭消毒に際しては、塩素系消毒薬およびヨウ素系消毒薬を 1 週間単位で交互に使用した。

3) 飼料

オリエンタル酵母工業株式会社製固型飼料 CRF-1 を、金属製給餌器を用いて自由に摂取させた。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質あるいは微生物の有無を、使用したロット (090309、090106、090407) の飼料について分析した。汚染物質の分析は Eurofins Scientific 社が、微生物検査は飼料製造業者がそれぞれ行った。分析項目と許容値は株式会社 化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった (Appendix 3-1-1~3-2-3)。

4) 飲料水

札幌市水道水を、自動給水装置を用いて自由に摂取させた。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質の有無を、2009 年 4 月 1 日、2009 年 7 月 2 日および 2009 年 10 月 1 日に当該飼育室と同系統配管の最末端 (301 号室) から試料を採取して分析した。分析は日本衛生株式会社が、分析項目と許容値は株式会社 化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった (Appendix 4-1~4-3)。

(6) 試験群の構成

試験群	投与量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	動物数(動物番号)	
			雄	雌
対照群	0	0	12 (101～112)	12 (151～162)
低用量群	35	7	12 (201～212)	12 (251～262)
中用量群	150	30	12 (301～312)	12 (351～362)
高用量群	600	120	12 (401～412)	12 (451～462)

対照群には、他の群と同様の方法で媒体のみを投与した。

(7) 被験物質の投与

1) 投与量の設定

投与量 : 0、35、150 および 600 mg/kg/day

設定理由 : 本被験物質のラット経口投与の LD₅₀ は 1830 mg/kg と報告されている。そこで、1 群につき雄雌各 3 匹の SD 系ラット[Cr1:CD(SD)]に、トウモロコシ油に分散させた被験物質の 0(対照)、35、150 および 600 mg/kg を 14 日間反復経口投与した予備試験⁴⁾を実施した結果、600 mg/kg 投与群に一般状態でよろめき歩行や外尿道口周囲の被毛汚れならびに剖検所見で精巣上体尾部に黄白色腫瘍など、ごく軽微な影響が認められた。このように、予備試験の高用量(600 mg/kg)は変化に乏しいものの、本試験では投与期間が雄で 42 日に及ぶこと、また、雌では受胎・分娩等の期間中も投与が行われることを考慮し、簡易生殖試験の用量設定として、予備試験の用量設定と同じ、高用量に 600 mg/kg、以下公比約 4 で除した 150 および 35 mg/kg を中用量と低用量に設定した。

2) 投与

投与方法および投与経路：ディスポーザブル胃ゾンデおよびディスポーザブルシリンジを用いて強制的に胃内に経口投与した。

投与回数 : 1 日 1 回、連日投与した。

投与時刻 : 9 : 00～12 : 00

ただし、分娩中の母動物は分娩終了後に投与した。

投与期間 : 雄；交配開始前 14 日間およびその後の 28 日間、計 42 日間

雌；交配前 14 日間および交尾成立までの交配期間、さらに妊娠期間および哺育 3 日までの期間(最長 56 日間)

投与容量 : 5 mL/kg とした。各個体の投与液量は投与日に最も近い測定日の体重に基づいて算出した。

投与方法、投与経路、投与回数および投与期間の選定理由：試験法ガイドラインを参考にした。

(8) 観察、測定および検査項目

I. 雄動物について

1) 一般状態観察

例数	: 全例
期間	: 投与開始日を投与 1 日として起算し、投与 1 日から投与 42 日の翌日の剖検日まで。
頻度	: 投与前(午前)および投与後(午後)の 1 日 2 回。 ただし、剖検日は午前中に 1 回。
観察方法	: 個々の動物の生死、外観、行動等について観察した。異常が認められる場合は、その症状ならびに症状の発現時刻および消失時刻を記録した。

2) 体重測定

例数	: 全例
測定日	: 投与開始日を投与 1 日と起算し、投与 1、2、5、7、10、14、その後は 7 日毎の投与前、投与終了日および剖検日に測定した。
測定方法	: 電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて測定し、1 g 単位で記録した。

体重増加量および体重増加率：以下の式により算出した。

$$\begin{aligned}\text{体重増加量} &= (\text{投与 42 日体重}) - (\text{投与 1 日体重}) \\ \text{体重増加率} &= \frac{\text{体重増加量}}{\text{投与 1 日体重}} \times 100\end{aligned}$$

3) 摂餌量測定

例数	: 全例
測定日	: 交配期間および剖検日を除き、体重測定と同じ日に測定した。
測定方法	: 電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて測定し、1 g 単位で記録した。投与開始前日に適当量を測定してケージ毎に給与し、その後は測定日に残量および給与量を測定した。 ただし、剖検前日は残量のみを測定した。

摂餌量の算出 : 以下の式により算出した。

$$\text{摂餌量(g/rat/day)} = \frac{\text{給与量(g/rat)} - \text{残量(g/rat)}}{\text{測定日間の日数}}$$

4) 剖検

例数 : 全例

検査時期 : 投与 42 日の翌日に実施した。

検査方法 : 体外表を観察した後、エーテル麻酔下で放血致死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。肉眼的異常部位を 10% 中性緩衝ホルマリンに固定・保存した。また、左右の精巣および精巣上体はブアン液で固定、70% エタノールに保存した。

固定・保存した器官または組織 :

左右の精巣および精巣上体ならびに肉眼的異常部位 [回腸 (No. 111) ; 正常組織との境界部を含む]

5) 器官重量測定

例数・時期 : 剖検時に全例について実施した。

測定方法 : 以下の器官・組織について、電子式上皿天秤 (ER-180A、株式会社エー・アンド・デイ) を用いて測定および記録した。対の器官は左右併せて測定した。

検査器官 : 脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胸腺、精巣、精巣上体

相対重量の算出 : 以下の式により算出した。

$$\text{相対重量} = \frac{\text{絶対重量}}{\text{剖検日体重}} \times 100$$

6) 病理組織学的検査

例数 : 全例について以下の器官・組織の標本を作製し、対照群および高用量群の全例について鏡検した。

鏡検の結果、被験物質投与の影響と考えられる変化は認められなかったため、その他の投与群については鏡検を行わなかった。

なお、剖検時の肉眼的異常部位についても鏡検した。

検査方法 : パラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製して鏡検した。

器官・組織名 : 左右の精巣および精巣上体 (精子形成の Stage 分類を含む)

Ⅱ. 雌動物について

1) 一般状態観察

例数 : 全例
 期間 : 投与開始日から剖検日まで
 頻度 : 雄動物と同じ
 観察方法 : 雄動物と同じ

2) 体重測定

例数 : 全例
 測定日 : 投与開始日を投与 1 日、交尾成立日を妊娠 0 日、分娩終了日を哺育 0 日と起算し、以下の日に測定した。
 投与 1、2、5、7、10、14 日の投与前、
 妊娠 0、1、3、5、7、10、14、17 および 20 日の投与前、
 哺育 0 および 1 日の投与前、ならびに哺育 4 日の剖検日
 ただし、分娩遅延例は妊娠 26 日(剖検日)、
 交配期間中は投与液量算出のため、相手雄の測定日と同じ日に測定した。
 測定方法 : 雄動物と同じ

体重増加量および体重増加率：以下の式により算出した。

交配前投与期間

$$\text{体重増加量} = (\text{投与 14 日体重}) - (\text{投与 1 日体重})$$

$$\text{体重増加率} = \frac{\text{体重増加量}}{\text{投与 1 日体重}} \times 100$$

妊娠期間

$$\text{体重増加量} = (\text{妊娠 20 日体重}) - (\text{妊娠 0 日体重})$$

$$\text{体重増加率} = \frac{\text{体重増加量}}{\text{妊娠 0 日体重}} \times 100$$

哺育期間

$$\text{体重増加量} = (\text{哺育 4 日体重}) - (\text{哺育 0 日体重})$$

$$\text{体重増加率} = \frac{\text{体重増加量}}{\text{哺育 0 日体重}} \times 100$$

3) 摂餌量測定

例数 : 全例
 測定日 : 交配期間を除き、体重測定の測定日と同じ。ただし、妊娠 0 日および哺育 0 日は給餌量のみ。
 測定方法 : 雄動物と同じ

4) 剖検

例数 : 全例

検査時期 : 哺育 4 日

ただし、妊娠 25 日まで分娩が認められない交尾成立例は妊娠 26 日の朝に実施した。

検査方法 : 雄動物と同様に剖検し、以下の器官・組織を 10% 中性緩衝ホルマリンに固定・保存した。対の器官は左右とも保存した。

固定・保存した器官または組織 :

左右の卵巢ならびに肉眼的異常部位[回腸(No. 255)、下垂体(No. 260)、脾臓(No. 358およびNo. 460)、右腎臓(No. 458)および胸腺(No. 461) ; 正常組織との境界部を含む]

5) 器官重量測定

例数・時期 : 剖検時に全例について実施した。

対の器官は左右併せて測定した。

測定方法 : 雄動物と同じ

検査器官 : 脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胸腺、卵巢

相対重量の算出 : 雄動物と同じ

6) 病理組織学的検査

例数 : 雄動物と同じ

検査方法 : 雄動物と同じ

器官・組織名 : 左右の卵巢

III. 雄雌動物の生殖および新生児の発生について

1) 性周期検査

例数 : 雌の全例

期間 : 投与開始日から交尾成立日まで。

方法 : ギムザ染色による膣垢塗抹標本作製し、光学顕微鏡下で性周期段階を判定した。

判定 : 性周期の各段階(発情前期、発情期、発情後期および発情休止期)を 4 日から 6 日の間隔で 2 回以上繰り返すものを正常とし、性周期間隔を算出した。各段階の一部がみられない場合や同一の性周期段階が 3 日を超え継続してみられる場合を不規則、発情休止期が 7 日以上継続してみられるものを連続非発情とし、いずれも異常と判定した。

2) 生殖能検査

例数 : 雄雌の全例

時期 : 投与14日より最長14日間(交配開始日の翌日を交配1日とした)。
 なお、交配期間14日間に交尾が認められなかった雌について、既に交尾が確認されている雄動物を用いて再交配期間を設定した。

交配組合せ : 原則として、同一群の動物番号末尾が同一動物を1対とした。

方法 : 同試験群内の雄雌1対を交配開始日の夕刻より交尾が確認されるまで連続同居させた。

交尾成立の確認方法 : 膣内または受皿上に落下した膣栓、あるいは膣垢スメア標本中の精子により確認した。なお、いずれかが認められた日を妊娠0日とした。
 次式から群毎に交尾率を算出した。

$$\text{交尾率(Copulation index、\%)} = \frac{\text{交尾した雄雌対の数}}{\text{同居させた雄雌対の数}} \times 100$$

受胎能 : 妊娠の確認を分娩の有無および剖検時に子宮内の着床痕の計数により行った。

次式から群毎に受胎率を算出した。

$$\text{受胎率(Fertility index、\%)} = \frac{\text{受胎した雌数}}{\text{交尾した雄雌対の数}} \times 100$$

3) 分娩および哺育状態観察

例数 : 受胎した雌の全例

分娩観察 : 交尾が確認された雌動物は全例自然分娩させた。

分娩状態を妊娠21日から25日の朝まで、毎日3回(9:00、13:00および17:00)観察した。

分娩終了の確認 : 9:00に母動物が児を巣の中に集めて腹の下に抱え込んでいるのが観察された場合に分娩終了とし、その日を哺育0日とした。

1匹以上の生存児を出産したものを正常出産とした。

分娩終了の確認ができない場合は異常出産とした。

次式から群毎に出産率を算出した。

$$\text{出産率(Gestation index、\%)} = \frac{\text{生児出産雌数}}{\text{妊娠雌数}} \times 100$$

出産児の観察 : 哺育0日に正常に出産した腹毎に生存児数と死亡児数とを計数し、それらの合計を出産児数とした。

次式から腹毎に出生率を算出した。

$$\text{出生率(Live birth index、\%)} = \frac{\text{出産時生児数}}{\text{出産児数}} \times 100$$

出産児の性比の算出 : 哺育 0 日に個々の児動物の性を肛門と生殖突起の間の長さで判定した。

次式から腹毎に性比を算出した。

死亡児も含めた哺育 0 日の全出産児、死亡例を含めない哺育 0 日の生存児ならびに哺育 4 日の生存児を対象として以下を算出した。

$$\text{哺育 0 日の全出産児の性比 (Sex ratio)} = \frac{\text{雄出産児数}}{\text{雄出産児数} + \text{雌出産児数}}$$

$$\text{哺育 0 日の生存児の性比 (Sex ratio)} = \frac{\text{雄生存児数}}{\text{雄生存産児数} + \text{雌生存児数}}$$

$$\text{哺育 4 日の生存児の性比 (Sex ratio)} = \frac{\text{雄生存児数}}{\text{雄生存産児数} + \text{雌生存児数}}$$

妊娠期間の算出 : 交尾を認めた日から分娩終了までの期間の日数を計数した。

分娩率の算出 : 剖検時に各雌の子宮内の着床痕を肉眼的に計数した。

次式から腹毎に分娩率を算出した。

$$\text{分娩率 (Delivery index, \%)} = \frac{\text{出産児数}}{\text{着床痕数}} \times 100$$

着床率の算出 : 剖検時に各雌の卵巢の妊娠黄体数を計数した。

次式から腹毎に着床率を算出した。

$$\text{着床率 (Implantation index, \%)} = \frac{\text{着床痕数}}{\text{妊娠黄体数}} \times 100$$

哺育 4 日の哺育率の算出 : 次式から群毎に算出した。

$$\text{哺育率 (Nursing index, \%)} = \frac{\text{哺育 4 日に哺育児を持つ雌数}}{\text{生児出産雌数}} \times 100$$

4) 新生児の一般状態観察

例数 : 全例

頻度 : 1 回 / 日

期間 : 哺育日数は分娩終了日を哺育 0 日と起算して、分娩終了日から哺育 4 日までとした。

観察方法 : 生存または死亡の確認、一般状態および外表について観察した。

なお、死亡例は剖検し、Whole body を 10% 中性緩衝ホルマリン液で固定・保存した。

新生児生存率の算出 : 哺育 4 日の新生児生存率を次式から算出した。

$$\text{新生児生存率 (Viability index, \%)} = \frac{\text{哺育 4 日の生存児数}}{\text{出産時生児数}} \times 100$$

死亡児の処置 : 死亡児は発見後速やかに剖検した。
これらの例は Whole body を 10% 中性緩衝ホルマリン液で固定・保存した。

5) 新生児の体重測定

例数・時期 : 生児全例について、哺育 0、1 および 4 日に実施した。
測定方法 : 電子式上皿天秤 (GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ) を用いて腹毎に測定し、0.1 g まで記録した。
雄雌別の合計体重について 1 腹を標本単位として平均体重を算出し、統計学的方法を適用した。

6) 新生児の剖検

時期・例数 : 哺育 4 日に全例について実施した。
検査方法 : 体外表 (口腔内を含む) を観察し、二酸化炭素吸入法により安楽死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。異常例については、Whole body を 10% 中性緩衝ホルマリンに固定・保存した。

5. 統計学的方法

体重、体重増加量および増加率、摂餌量、器官の絶対重量および相対重量、精子形成の Stage 分類、性周期間隔、妊娠黄体数、着床痕数および着床率、出産児数、出産時の生存児数および死亡児数、分娩率、出生率、性比、妊娠期間、哺育 4 日の生存児数および新生児生存率の成績について群毎の平均値および標準偏差を算出し、項目毎に Bartlett の検定法を行い、等分散性を解析した。等分散の場合は一元配置分散分析法で解析し、不等分散の場合は Kruskal-Wallis の検定法で解析した。一元配置分散分析の結果、有意差がみられた場合は Dunnett の検定法を用いて対照との比較を行った。Kruskal-Wallis 法の解析の結果、有意差がみられた場合は Mann-Whitney の U-検定法を用いて対照との比較を行った。

病理組織学的検査については、2 段階以上のグレードが認められた所見がなかったため、有意差検定は行わなかった。

性周期異常の発現率、交尾率、受胎率、出産率および哺育 4 日の哺育率について、多試料 X^2 検定を行い、その結果有意差が認められた場合には 2 試料 X^2 検定で対照との比較を行った。ただし、2 試料 X^2 検定に不適合の場合には Fisher の直接確率検定法を用いた。

対照との比較検定については、有意水準は 5% とした。なお、統計学的方法に関する表示方法を INDIVIDUAL DATA の冒頭に示す。

なお、低用量群の 1 例の交尾成立雌は不妊であったことから、妊娠期間中の体重および摂餌量のデータを集計から除外した。

成 績

I. 親動物について

1. 一般状態

一般状態観察の成績を Table 1 および 2、INDIVIDUAL DATA 1-1-1～1-2-4 に示す。

雄：対照群および低用量(35 mg/kg)群では、投与期間中に異常は認められなかった。

中用量(150 mg/kg)群では、投与 15 日に 1 例で被毛汚れ(外尿道口周囲)が認められた以外に異常は認められなかった。

高用量(600 mg/kg)群では、投与 5 および 6 日に自発運動の低下が認められ、以降はいずれ姿勢、被毛汚れ(外尿道口周囲)、横臥が散見された。

雌：対照群では、投与期間中(交配前期間、交配期間、妊娠期間および哺育期間)に異常は認められなかった。

低用量群では、交配前の投与期間中に 1 例で被毛汚れ(外尿道口周囲)が認められた以外に異常は認められなかった。

中用量群では、投与期間中に異常は認められなかった。

高用量群では、投与開始日に 1 例で自発運動の低下が認められたが、この自発運動の低下は一過性の経過で回復し、その後に発現は認められなかった。交配期間中および妊娠期間に被毛汚れ(外尿道口周囲)や横臥、はいずれ姿勢、哺育期間中にはいずれ姿勢および横臥が散見された。

2. 体重推移

体重測定の結果を Figure 1 および 2、Table 3～6、INDIVIDUAL DATA 2-1-1～2-4-4 に示す。

剖検時の体重は 5. 器官重量のデータとともに示す。

雄：低および中用量群では、対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

高用量群では、投与 21 日以降投与終了時(剖検時含む)まで有意な低値が継続的に認められ、投与期間中の体重増加量および増加率にも有意な低値が認められた。

なお、剖検時の体重で、高用量群に有意な低値が認められた。

雌：低および中用量群では、交配前、妊娠期間および哺育期間ともに有意な変化は認められなかった。

高用量群では、交配前期間には有意な変化は認められなかった。妊娠期間では対照群と比較して低値傾向で推移し、妊娠 20 日に有意な低値が認められた。また、妊娠期間中の体重増加量に有意な低値が認められた。

哺育期間では、哺育 1 および 4 日に有意な低値が認められた。

なお、剖検時の体重で、高用量群に有意な低値が認められた。

3. 摂餌量

摂餌量測定の結果を Figure 3 および 4、Table 7～10、INDIVIDUAL DATA 3-1-1～3-4-4 に示す。

雄：低および中用量群では、有意な変化は認められなかった。

高用量群では、投与 2～7 日に有意な低値が認められた。

雌：低および中用量群では、有意な変化は認められなかった。

高用量群では、交配前期間の投与 2 日および妊娠 20 日に有意な低値が散見されたが、哺育 1 日には逆に有意な高値が認められた。

4. 剖検所見

剖検の結果を Table 11 および 12、INDIVIDUAL DATA 4-1-1～4-2-4 に示す。

雄：対照群では、回腸の憩室が 1 例に認められた。

低用量群では、右精巣上体の尾部黄白色斑が 1 例に認められた。

中および高用量群では、異常所見は認められなかった。

雌：対照群では、異常所見は認められなかった。

低用量群では、回腸の憩室が 1 例に認められた。他に、非妊娠例の 1 例に下垂体の肥大が認められた。

中用量群では、脾臓の肥大が 1 例に認められた。

高用量群では、右腎臓の腎盂拡張、脾臓の肥大、胸腺の萎縮が各 1 例に認められた。

5. 器官重量

器官重量測定の結果を Table 13 および 14、INDIVIDUAL DATA 5-1-1～5-2-8 に示す。

雄：低用量群では、胸腺に絶対および相対重量の有意な高値が認められた。

中用量群では、胸腺に相対重量のみの有意な高値が認められた。

高用量群では、脳および腎臓に相対重量の有意な高値が認められた。

雌：低および中用量群では、有意な変化は認められなかった。

高用量群では、脳および腎臓に相対重量の有意な高値が認められた。

6. 病理組織学的検査

病理組織学的所見を Table 15 および 16、INDIVIDUAL DATA 6-1-1～6-2-4 に示す。

雄：対照群では、精巣および精巣上体に異常所見は認められなかった。

高用量群では、精巣および精巣上体に異常所見は認められなかった。

他に、剖検時の肉眼所見を伴う例で、対照群に軽度の回腸の憩室、低用量群に軽度の精巣上体の精子肉芽腫が各 1 例に認められた。

雌：対照群では、卵巣に異常所見は認められなかった。

高用量群では、卵巣に異常所見は認められなかった。

他に、剖検時の肉眼所見を伴う例で、低用量群に軽度の回腸の憩室、中用量群に脾臓の軽度な髓外造血の亢進、高用量群に腎臓の軽度な腎盂拡張、脾臓の軽度な髓外造血の亢進あるいは胸腺の重度な萎縮が各 1 例に認められた。

7. 精巣の精子形成

精巣の精子形成に関する Stage 分類を Table 17、INDIVIDUAL DATA 7-1～7-8 に示す。

雄：精細管単位あたりでは、Stage VII-VIII の精祖細胞数およびプレレプトテン期精母細胞数に高用量群で有意な高値が認められた。他の Stage には有意な変化は認められなかった。一方、セルトリ細胞単位あたりでは、各 Stage ともに有意な変化は認められなかった。

II. 雄雌動物の生殖および新生児の発生について

1. 性周期

性周期検査の成績を Table 18、INDIVIDUAL DATA 8-1～8-4 に示す。

低用量群の 2 例、中および高用量群の各 1 例に連続非発情と判定された例が認められたが、異常性周期の発現率および性周期間隔には、各投与群とも対照群と比較して有意な差は認められなかった。

2. 生殖能

生殖能検査の成績を Table 18 および 19、INDIVIDUAL DATA 9-1～10-4 に示す。

交尾率、受胎率、出産率、妊娠期間、哺育率のいずれにも各投与群ともに対照群と比較して有意な差は認められなかった。

3. 分娩および哺育状態

分娩および哺育状態の成績を Table 19、INDIVIDUAL DATA 10-1～10-4 に示す。

黄体数、着床痕数、着床率、分娩率、出産児数、哺育 0 日の生存児数と性比および出生率、哺育 4 日の新生児生存率および性比のいずれにも各投与群ともに対照群と比較して有意な差は認められなかった。

4. 新生児の一般状態

新生児の一般状態観察の成績を Table 20、INDIVIDUAL DATA 11-1～11-4 に示す。

哺育 0 日から 4 日の間に死亡例または不明例が対照群で雄 2 例および雌 4 例、低用量群で雄 2 例、中用量群で雄 3 例および雌 2 例、高用量群で雄 2 例および雌 1 例が認められたが、哺育

4 日の生存例には異常は認められなかった。

5. 新生児の体重

新生児の体重測定の結果を Table 21、INDIVIDUAL DATA 12-1～12-4 に示す。

各投与群の雌雄とも対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

6. 新生児の剖検所見

新生児の剖検の結果を Table 22、INDIVIDUAL DATA 13～14-4 に示す。

哺育 0 日から 4 日の間の死亡例では、異常所見は認められなかった。

哺育 4 日の生存例では、対照群の雄 2 例および低用量群の雌 1 例に腎臓の腎盂拡張が認められた。中および高用量群では異常所見は認められなかった。

考 察

4-クロロ-m-クレゾールの 0(対照、トウモロコシ油)、35、150 および 600 mg/kg を 1 群雄雌各 12 匹の Cr1:CD(SD) ラットに、雄ラットに対しては交配開始前 14 日間およびその後の 28 日間を含む計 42 日間、雌ラットに対しては交配前 14 日間および交尾成立までの交配期間、交尾成立例は妊娠期間および哺育 3 日まで 1 日 1 回、連日経口投与して、性腺機能、交尾行動、受胎および分娩等の生殖に及ぼす毒性および次世代の発生・発育に及ぼす影響について検討した。

I. 親動物について

一般状態では、高用量の雄で投与 5 および 6 日に自発運動の低下が認められ、以降はいずれ姿勢、被毛汚れ(外尿道口周囲)、横臥が散見され、雌でも投与開始日に 1 例で自発運動の低下が一過性に認められ、交配期間および妊娠期間に被毛汚れ(外尿道口周囲)や横臥、はいずれ姿勢が散見された。このように被毛汚れを主体としたごく軽度な変化が被験物質投与の影響として認められた。

一方、中用量の雄 1 例にも投与 15 日に被毛汚れが認められたが、一過性の経過で回復し被験物質投与との関連性はないと推察された。

体重では、高用量の雄で投与 21 日以降、雌で妊娠 20 日以降に有意な低値が継続的に認められ、摂餌量にも高用量の雄で投与 2～7 日、雌で交配前期間の投与 2 日および妊娠 20 日に有意な低値が認められた。これらの有意差は毒性徴候の発現との相関性が認められ、被験物質投与に関連した変化と考えられた。一方、高用量の雌で哺育 1 日に摂餌量の有意な高値が認められたが、被験物質投与との関連性については明らかでなかった。

剖検所見では、回腸の憩室や精巣上体(片側)の尾部黄白色斑、脾臓の肥大等が対照群を含む各投与群で散見されたが、いずれも 1 例の発現であり用量依存的な変化ではなく被験物質投与との関連性はないと推察された。

器官重量では、高用量群の雄雌で腎臓の相対重量に有意な高値が認められた。この変化は、剖検時に有意な体重の低値が認められているにも関わらず絶対重量に増加傾向が認められていることから、被験物質投与に関連した変化と推察された。一方、脳の相対重量にも有意な高値が認められているが、脳の絶対重量は体重の低下に伴った絶対重量の低下が認められていることから、この変化は見かけ上の有意差と推察され毒性学的な意義はないと判断した。

精巣、精巣上体および卵巣の病理組織学的検査では、剖検所見で肉眼的異常が確認された低用量の 1 例に精巣上体の軽度な精子肉芽腫が確認されたが、高用量には雄雌全例で異常所見はなく、被験物質投与に関連した変化は認められないと判断した。

高用量群の雄について実施した精巣の精子形成に関する Stage 分類では、精細管単位あたり精粗細胞数に Stage VII-VIII で対照群と比較して有意な高値が認められたが、これらの変化はセルトリ細胞単位あたりには変化がないこと、低値ではなく高値であることから、偶発的な有意差であり毒性学的な意義はないと判断した。

以上のように、被験物質投与に関連した変化として、600 mg/kg 投与群で雄雌に自発運動の低下、被毛汚れ(外尿道口周囲)や横臥、はいずり姿勢が散見され、体重および摂餌量の有意な低値等が認められた。150 mg/kg 以下の投与群では、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

II. 雄雌動物の生殖および新生児の発生について

親動物の生殖能については、雌の性周期異常の発現率、性周期間隔、雄雌の交尾率、雌の受胎率、黄体数、着床数、着床率、妊娠母体数では 600 mg/kg/day まで被験物質投与に関連した変化は認められなかった。また、生児出産母体数、出産率、総出産児数、分娩率、哺育 0 日の生存児数、出生率、性比(死亡児も含めた哺育 0 日の全出産児、死亡例を含めない哺育 0 日の生存児ならびに哺育 4 日の生存児)、哺育 4 日の哺育率、哺育 4 日の新生児生存率についても 600 mg/kg/day まで被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

次世代の発生・発育については、新生児の一般状態、体重および剖検所見で 600 mg/kg/day まで被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

以上のことから、本試験条件下における 4-クロロ-m-クレゾールの親動物の反復投与における無影響量(NOEL)は 150 mg/kg/day、親動物の生殖能および次世代の発生・発育に対する無影響量(NOEL)はいずれも 600 mg/kg/day と判断した。

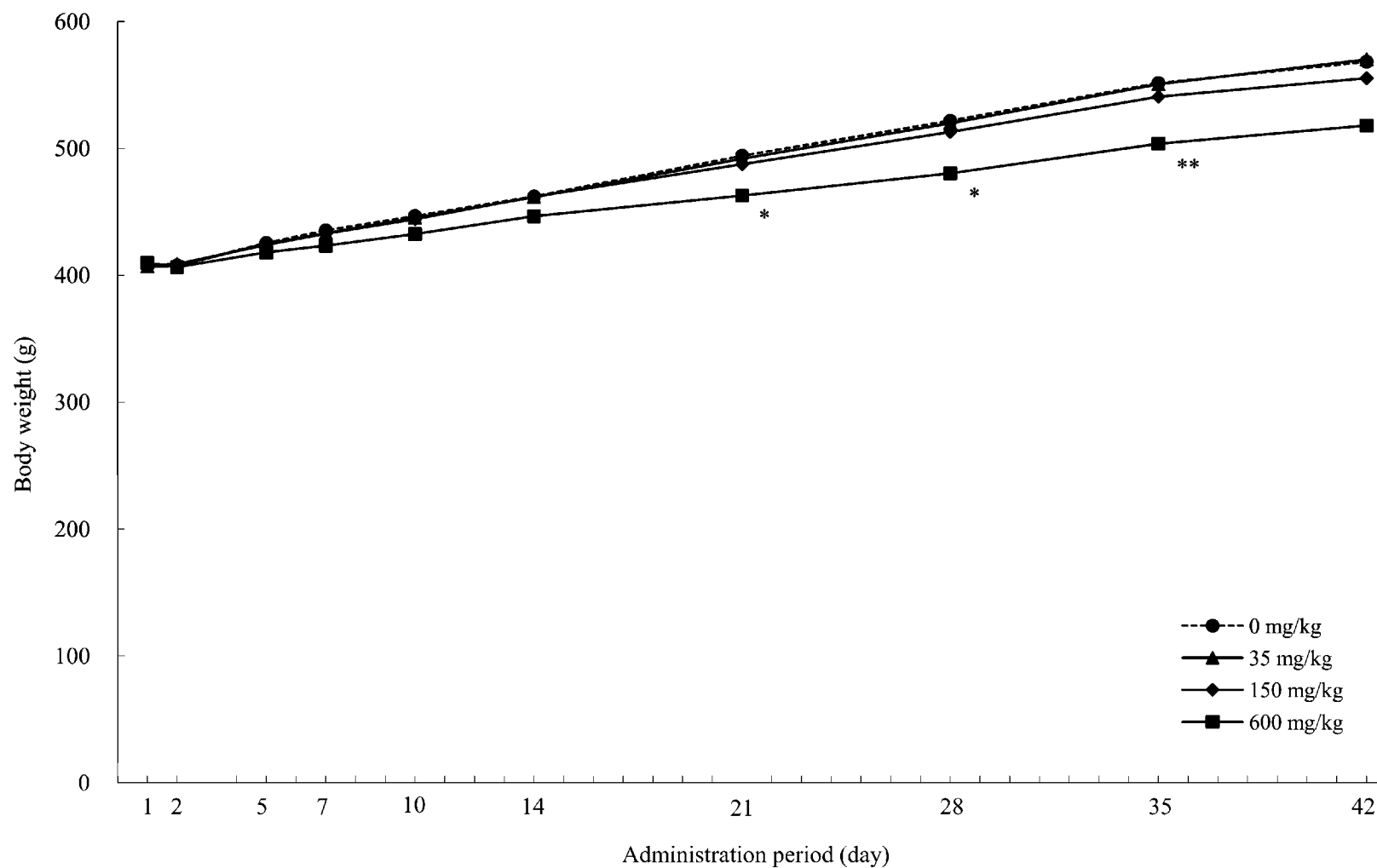


Figure 1 Body weight of male rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135)

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

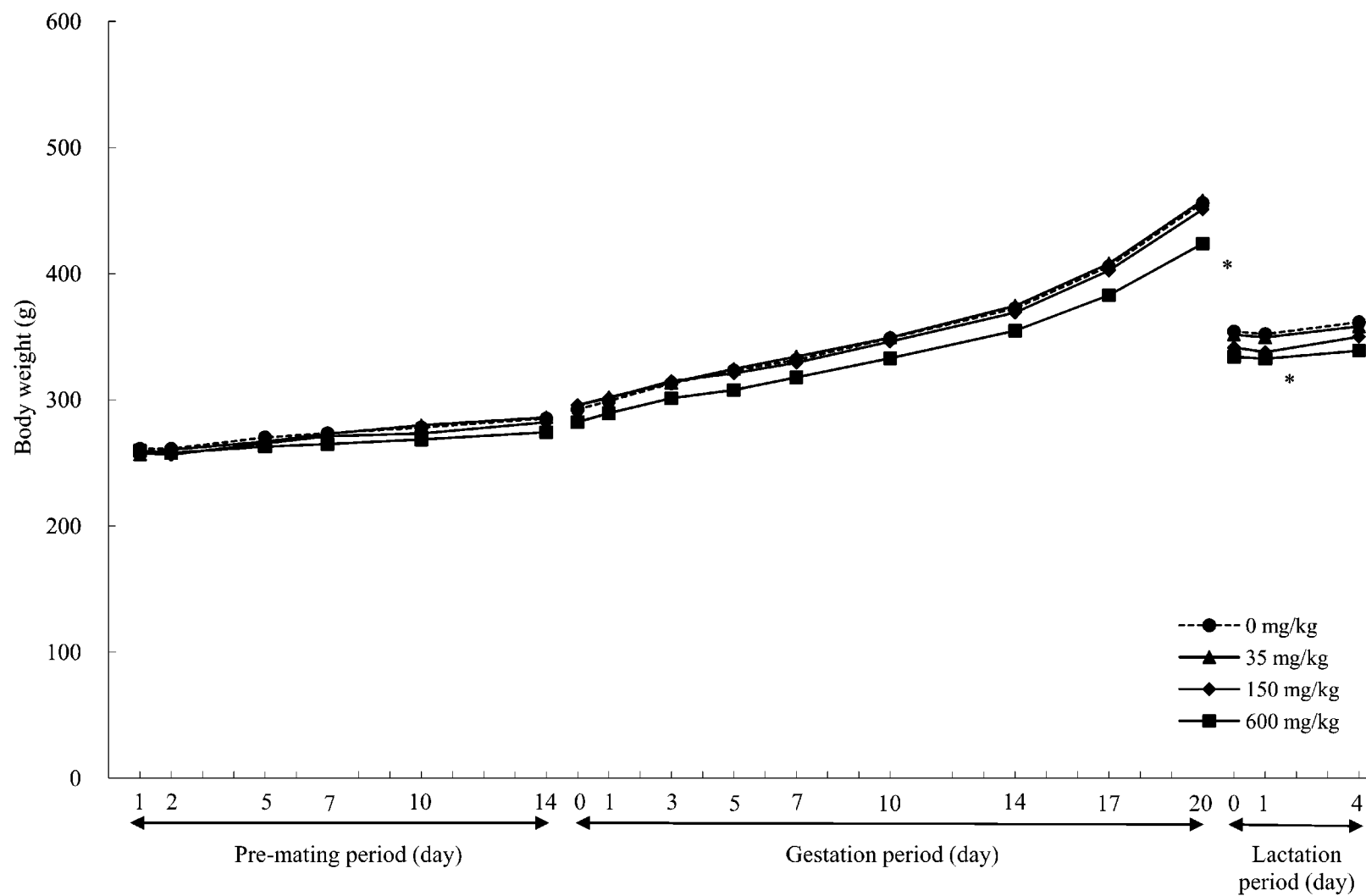


Figure 2 Body weight of female rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135)

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

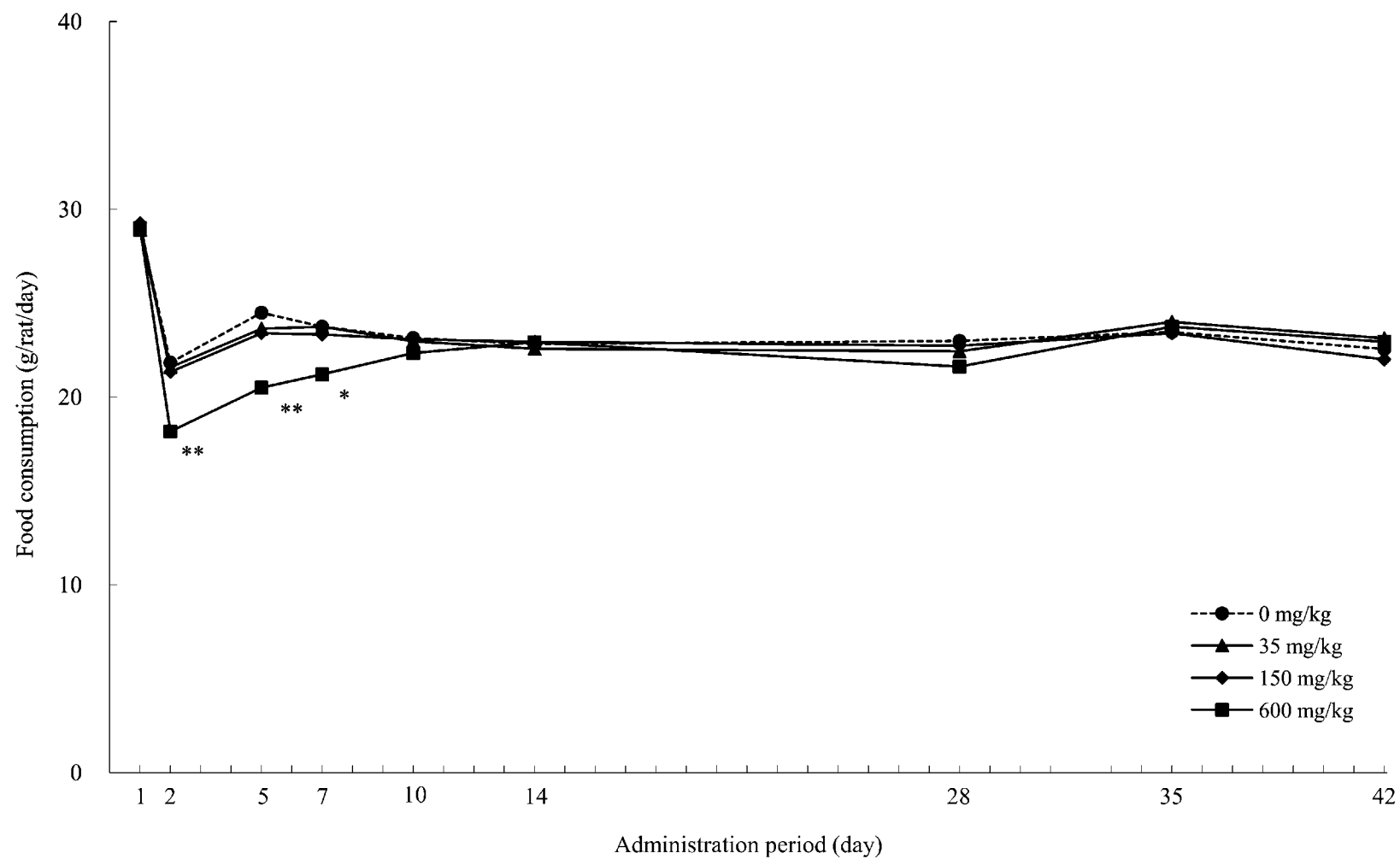


Figure 3 Food consumption of male rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135)

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

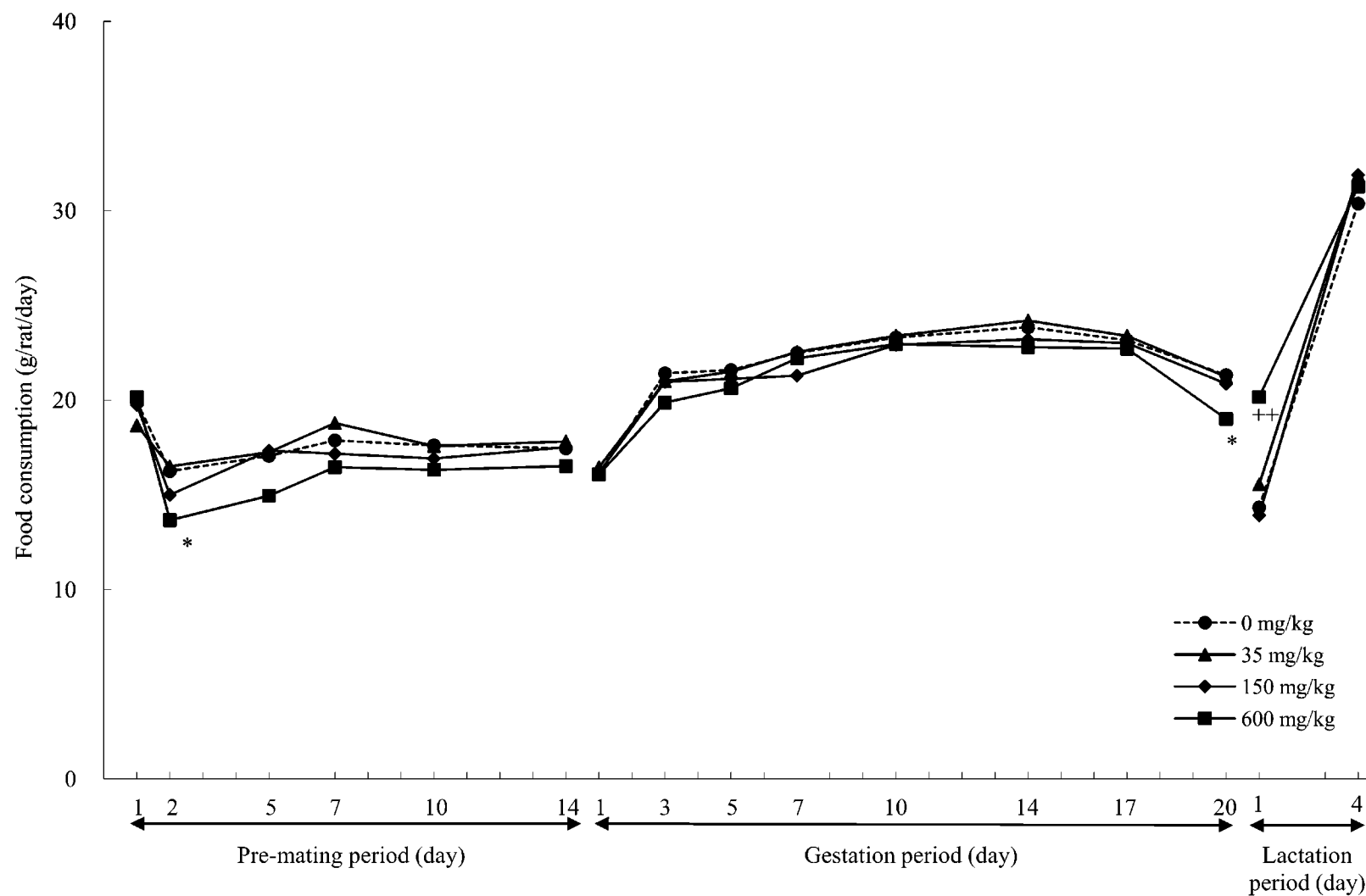


Figure 4 Food consumption of female rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135)

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

++ : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

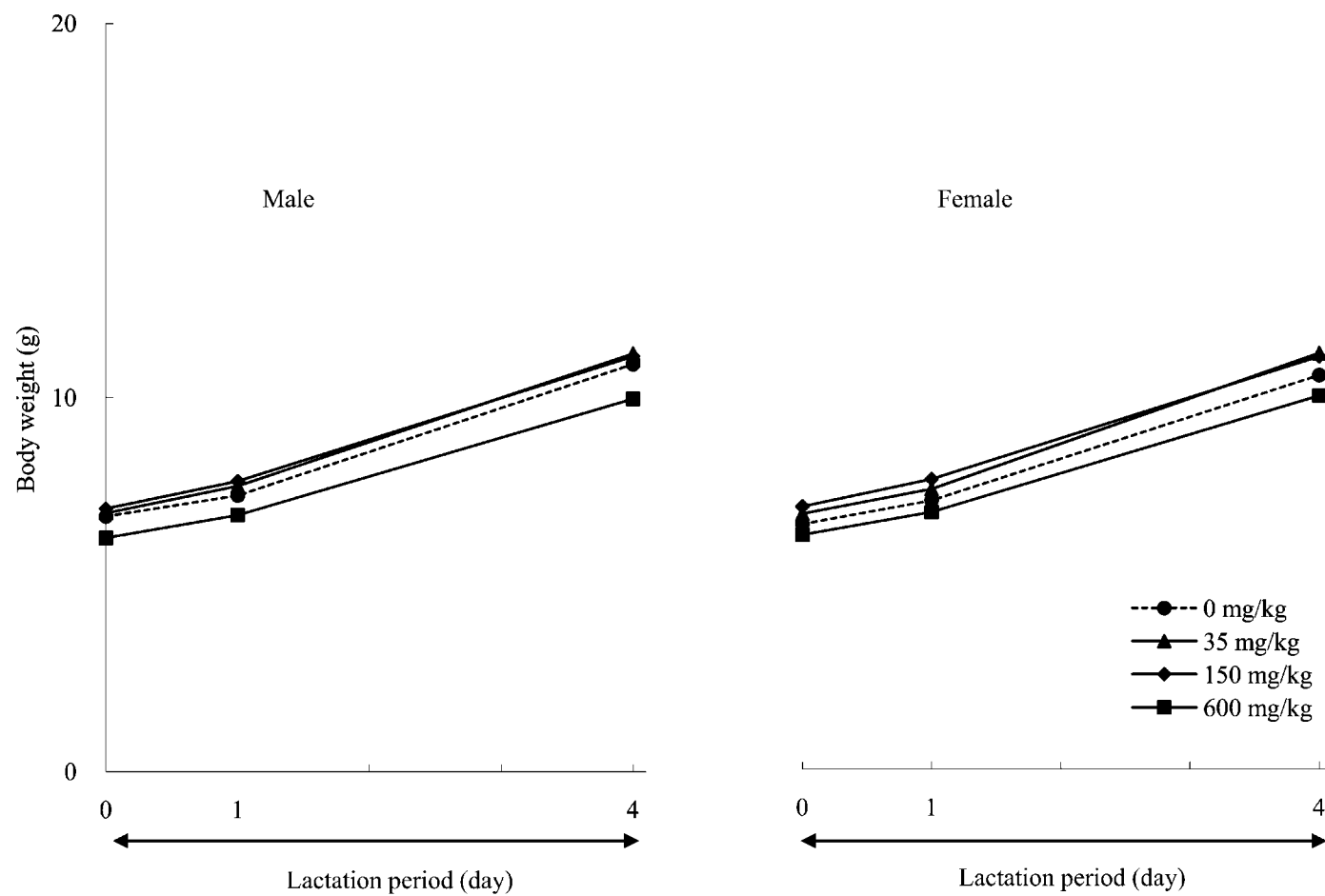


Figure 5 Body weight, Pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-Chloro-m-cresol in rats (SR08135)

Table 1 General appearance of male rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135)

Group	Findings	Administration period (day)																						Autopsy day
		1-4	5,6	7	8-12	13	14	15	16	17	18	19-24	25	26,27	28-33	34,35	36	37	38	39	40	41	42	
0 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormal findings	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
35 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormal findings	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
150 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormal findings	12	12	12	12	12	12	11	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Soil of perigenital fur.	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
600 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormal findings	12	11	11	12	11	10	1	5	8	10	11	9	11	12	11	10	12	10	11	10	12	11	12
	Crawling position	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0
	Decrease in locomotor activity	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lateral position	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soil of perigenital fur	0	0	0	0	1	2	10	7	4	2	1	3	1	0	1	1	0	2	0	1	0	0	0

Values are number of animals with findings.

Table 2 General appearance of female rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135)

Group	Findings	Pre-mating period (day)								
		1	2-14	15	16	17	18	19-21	22-28	29
0 mg/kg	Number of animals examined	12	12	6	4	2	0	0	0	0
	No abnormal findings	12	12	6	4	2	-	-	-	-
35 mg/kg	Number of animals examined	12	12	9	6	2	1	1	1	0
	No abnormal findings	12	12	8	6	2	1	1	1	-
	Soil of perigenital fur	0	0	1	0	0	0	0	0	-
150 mg/kg	Number of animals examined	12	12	11	7	5	1	1	1	1
	No abnormal findings	12	12	11	7	5	1	1	1	1
600 mg/kg	Number of animals examined	12	12	9	5	3	3	2	1	0
	No abnormal findings	11	12	4	2	2	1	2	1	-
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	0	0	0	0	-
	Soil of perigenital fur	0	0	5	3	1	2	0	0	-

Values are number of animal with findings.

- : Blank.

(to be continued)

Table 2 General appearance of female rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135) (continued)

Group	Findings	Gestation period (day)										Lactation period (day)				Autopsy day
		0	1-4	5	6-14	15	16-18	19,20	21	22	23-26	0	1	2	3	
0 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	4	0	12	12	12	12	12
	No abnormal findings	12	12	12	12	12	12	12	12	4	-	12	12	12	12	12
35 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	6	1	11	11	11	11	11
	No abnormal findings	12	12	12	12	12	12	12	12	6	1	11	11	11	11	11
150 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	9	0	12	12	12	12	12
	No abnormal findings	12	12	12	12	12	12	12	12	9	-	12	12	12	12	12
600 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	3	0	12	12	12	12	12
	No abnormal findings	11	12	11	12	11	11	12	10	3	-	11	12	11	9	12
	Crawling position	0	0	0	0	1	0	0	2	0	-	1	0	1	2	0
	Lateral position	0	0	1	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	1	0
	Soil of perigenital fur	1	0	0	0	1	1	0	0	0	-	0	0	0	0	0

Values are number of animal with findings.

- : Blank.

Table 3 Body weight of male rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135)

Group		Body weight (g) on administration period (day)										Body weight gain	
		1	2	5	7	10	14	21	28	35	42	Day 1-42	
												g	%
0 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	MEAN	407.0	407.8	425.5	435.3	446.7	462.1	494.2	521.8	551.5	568.3	161.3	39.565
	S.D.	19.4	19.2	22.3	25.7	27.6	30.5	30.6	31.5	34.1	38.0	24.0	5.126
35 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	MEAN	406.9	407.4	424.9	433.0	445.3	461.5	491.8	519.8	550.6	570.1	163.2	40.161
	S.D.	18.5	18.6	20.6	23.5	24.1	26.3	26.3	29.9	34.1	36.3	30.4	7.576
150 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	MEAN	407.7	408.8	423.9	432.8	444.2	461.9	487.5	512.9	540.8	555.3	147.7	36.083
	S.D.	17.8	17.3	20.3	21.4	24.7	28.6	34.9	37.9	41.0	46.3	33.0	7.299
600 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	MEAN	409.8	406.4	418.0	423.3	432.4	446.5	462.8*	480.3*	503.7**	518.0*	108.3**	26.360**
	S.D.	21.4	21.0	23.4	25.6	25.8	30.7	33.8	38.1	39.8	40.1	26.4	6.196

Body weight gain (%) = (body weight gain / body weight on day 1) x 100.

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

Table 4 Body weight before gestation period of female rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135)

		Body weight (g) on pre-mating period (day)								Body weight gain	
		1	2	5	7	10	14	21	28	Day 1-14	
Group										g	%
0 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	0	0	12	12
	MEAN	261.1	261.2	270.2	273.4	278.0	285.3	-	-	24.2	9.271
	S.D.	11.5	12.1	11.0	12.8	12.0	14.2	-	-	8.0	3.097
35 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	1	1	12	12
	MEAN	256.8	260.3	266.8	272.9	279.8	286.0	319.0	327.0	29.3	11.311
	S.D.	11.4	10.8	14.9	17.3	19.4	20.5	-	-	12.2	4.476
150 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	1	1	12	12
	MEAN	257.4	256.5	265.4	271.1	273.3	282.2	312.0	337.0	24.8	9.533
	S.D.	12.1	14.0	13.0	16.0	18.9	22.5	-	-	14.8	5.665
600 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	2	1	12	12
	MEAN	259.7	257.8	262.8	264.8	268.5	274.3	298.0	324.0	14.6	5.642
	S.D.	14.0	13.2	16.2	13.0	14.4	15.2	25.5	-	7.1	2.866

Body weight gain (%) = (body weight gain / body weight on day 1) x 100.

- : Blank.

Table 5 Body weight during gestation period of female rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135)

Group		Body weight (g) on gestation period (day)									Body weight gain	
		0	1	3	5	7	10	14	17	20	Day 0-20	
											g	%
0 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	MEAN	292.3	298.9	313.0	323.2	331.7	348.8	372.5	405.8	456.0	163.7	55.944
	S.D.	14.9	14.0	14.0	14.1	14.7	15.6	19.1	23.0	29.1	17.0	4.343
35 mg/kg	N	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	MEAN	295.7	301.9	313.5	324.4	334.2	349.3	374.5	408.0	458.1	162.4	55.209
	S.D.	22.2	24.8	22.4	22.6	22.4	21.2	25.0	29.1	29.0	19.3	8.172
150 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	MEAN	295.8	301.3	314.8	321.0	329.3	346.2	369.2	402.4	451.0	155.3	52.787
	S.D.	21.3	19.9	20.6	19.7	19.6	19.5	22.7	24.2	28.6	21.4	8.143
600 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	MEAN	282.3	289.3	301.2	307.8	317.8	332.9	354.8	382.9	423.8*	141.6*	50.484
	S.D.	20.2	22.6	21.8	20.9	19.2	20.1	18.1	19.3	20.4	12.8	6.460

Body weight gain (%) = (body weight gain / body weight on day 0) x 100.

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

Table 6 Body weight during lactation period of female rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135)

Group		Body weight (g) on lactation period (day)			Body weight gain	
		0	1	4	Day 0-4	
					g	%
0 mg/kg	N	12	12	12	12	12
	MEAN	354.2	352.1	361.5	7.3	2.065
	S.D.	16.8	17.1	18.9	6.5	1.817
35 mg/kg	N	11	11	11	11	11
	MEAN	351.6	349.5	358.2	6.5	1.951
	S.D.	24.5	23.4	22.3	11.2	3.304
150 mg/kg	N	12	12	12	12	12
	MEAN	341.5	337.8	350.0	8.5	2.604
	S.D.	25.6	16.9	21.4	9.5	2.836
600 mg/kg	N	12	12	12	12	12
	MEAN	334.1	332.5*	338.9*	4.8	1.552
	S.D.	22.6	18.8	19.6	10.8	3.403

Body weight gain (%) = (body weight gain / body weight on day 0) x 100.

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

Table 7 Food consumption of male rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135)

Group		Food consumption (g/rat/day) on administration period (day)								
		1	2	5	7	10	14	28	35	42
0 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	MEAN	29.08	21.83	24.49	23.75	23.14	22.82	22.99	23.46	22.56
	S.D.	3.29	2.12	2.61	2.62	2.11	2.29	2.03	1.97	2.29
35 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	11	11	12
	MEAN	28.92	21.58	23.64	23.75	22.97	22.57	22.44	24.00	23.13
	S.D.	2.50	2.15	1.49	2.01	1.26	1.79	1.80	1.79	1.94
150 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	11	11	12
	MEAN	29.25	21.33	23.40	23.33	23.08	22.94	22.74	23.40	22.00
	S.D.	1.54	2.53	2.18	2.41	2.85	2.89	2.58	2.43	2.90
600 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	10	11	12
	MEAN	29.00	18.17**	20.50**	21.21*	22.34	22.92	21.62	23.75	22.94
	S.D.	2.41	3.59	3.44	2.87	2.23	3.16	3.43	3.42	2.51

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

Table 8 Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135)

Group		Food consumption (g/rat/day) on pre-mating period (day)					
		1	2	5	7	10	14
0 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12
	MEAN	19.92	16.25	17.06	17.88	17.61	17.46
	S.D.	3.37	2.05	1.78	1.92	2.12	1.98
35 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12
	MEAN	18.67	16.50	17.25	18.79	17.58	17.82
	S.D.	3.20	1.51	2.70	3.09	2.65	2.55
150 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12
	MEAN	19.75	15.00	17.33	17.17	16.92	17.52
	S.D.	2.09	2.92	2.13	2.20	2.46	2.39
600 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12
	MEAN	20.17	13.67*	14.95	16.46	16.32	16.52
	S.D.	2.04	3.23	1.95	2.53	1.65	1.74

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

Table 9 Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135)

Group		Food consumption (g/rat/day) on gestation period (day)							
		1	3	5	7	10	14	17	20
0 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	12	12
	MEAN	16.08	21.42	21.58	22.50	23.31	23.85	23.16	21.33
	S.D.	1.88	1.86	2.07	1.87	2.03	2.17	1.82	1.95
35 mg/kg	N	11	11	11	11	11	11	11	11
	MEAN	16.45	21.00	21.50	22.55	23.40	24.20	23.39	21.24
	S.D.	1.57	2.16	2.30	2.26	2.41	3.44	2.30	1.90
150 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	12	12
	MEAN	16.17	20.96	21.13	21.29	22.93	23.21	23.01	20.87
	S.D.	3.24	2.58	2.10	2.71	2.80	2.59	2.45	2.19
600 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	12	12
	MEAN	16.08	19.88	20.63	22.21	22.96	22.80	22.72	19.01*
	S.D.	3.18	2.76	2.36	1.78	2.41	1.77	2.71	2.51

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

Table 10 Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135)

Group		Food consumption (g/rat/day) on lactation period (day)	
		1	4
0 mg/kg	N	12	12
	MEAN	14.33	30.38
	S.D.	3.17	3.69
35 mg/kg	N	11	11
	MEAN	15.55	31.87
	S.D.	6.64	4.57
150 mg/kg	N	12	12
	MEAN	13.92	31.88
	S.D.	6.69	3.92
600 mg/kg	N	12	12
	MEAN	20.17++	31.28
	S.D.	3.54	3.82

++ : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 11 Gross findings of male rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135)

Item	Group	0 mg/kg	35 mg/kg	150 mg/kg	600 mg/kg
Number of animals examined		12	12	12	12
Number of surviving animals		12	12	12	12
No abnormal findings		11	11	12	12
Organ : Findings					
Ileum : Diverticulum		1	0	0	0
Epididymis : Yellowish white patch, cauda, unilateral		0	1	0	0

Values are number of animals with findings.

Table 12 Gross findings of female rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135)

Item	Group	0 mg/kg	35 mg/kg	150 mg/kg	600 mg/kg
Number of animals examined		12	12	12	12
Number of pregnant animals		12	11	12	12
No abnormal findings		12	10	11	9
Organ : Findings					
Ileum : Diverticulum		0	1	0	0
Kidney : Dilatation, renal pelvis, unilateral		0	0	0	1
Spleen : Hypertrophy		0	0	1	1
Thymus : Atrophy		0	0	0	1
Number of non-pregnant animals		0	1	0	0
No abnormal findings		-	0	-	-
Organ : Findings					
Pituitary gland : Hypertrophy		-	1	-	-

Values are number of animals with findings.

- : Blank.

Table 13 Absolute and relative organ weights of male rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Thymus		Adrenal	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	12	MEAN	568.4	18.933	3.321	3.365	0.593	0.857	0.151	1.488	0.262	2.215	0.393	289.5	51.030	59.9	10.568
		S.D.	37.2	2.764	0.329	0.231	0.040	0.099	0.015	0.078	0.010	0.057	0.028	63.0	11.569	6.9	1.309
35 mg/kg	12	MEAN	574.2	18.523	3.229	3.372	0.585	0.816	0.141	1.545	0.270	2.219	0.389	361.6*	62.863*	63.0	11.022
		S.D.	36.4	1.559	0.212	0.342	0.040	0.101	0.014	0.132	0.018	0.074	0.025	60.7	9.743	8.9	1.820
150 mg/kg	12	MEAN	557.1	18.069	3.228	3.522	0.632	0.813	0.145	1.514	0.273	2.203	0.398	346.2	62.569*	58.7	10.534
		S.D.	46.6	2.963	0.290	0.363	0.055	0.195	0.027	0.133	0.018	0.082	0.040	68.5	13.419	8.6	1.230
600 mg/kg	12	MEAN	519.7*	17.522	3.366	3.411	0.659**	0.778	0.149	1.398	0.268	2.184	0.424*	294.6	56.698	56.8	10.954
		S.D.	40.4	1.907	0.180	0.207	0.041	0.128	0.019	0.130	0.014	0.073	0.026	57.4	9.992	8.2	1.621

Group	Number of animals		Testis		Epididymis	
			g	%	g	%
0 mg/kg	12	MEAN	3.596	0.636	1.397	0.248
		S.D.	0.240	0.063	0.124	0.028
35 mg/kg	12	MEAN	3.453	0.603	1.371	0.240
		S.D.	0.267	0.071	0.131	0.026
150 mg/kg	12	MEAN	3.602	0.652	1.398	0.253
		S.D.	0.366	0.074	0.106	0.032
600 mg/kg	12	MEAN	3.419	0.660	1.371	0.263
		S.D.	0.238	0.053	0.116	0.024

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

Table 14 Absolute and relative organ weights of female rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Thymus		Adrenal	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	12	MEAN	361.5	14.920	4.118	2.034	0.563	0.700	0.193	1.057	0.293	2.024	0.561	229.3	63.719	79.8	22.082
		S.D.	18.9	1.805	0.332	0.167	0.035	0.106	0.030	0.075	0.022	0.092	0.037	45.1	13.391	7.5	2.053
35 mg/kg	11	MEAN	358.2	14.291	3.995	2.046	0.571	0.735	0.206	1.056	0.295	1.984	0.556	235.1	65.943	80.7	22.587
		S.D.	22.3	0.819	0.172	0.186	0.047	0.137	0.039	0.050	0.016	0.058	0.043	67.0	19.896	10.1	2.899
150 mg/kg	12	MEAN	350.0	14.479	4.141	2.019	0.579	0.690	0.196	1.068	0.306	2.013	0.578	218.5	63.099	72.4	20.733
		S.D.	21.4	1.263	0.337	0.129	0.043	0.217	0.061	0.088	0.031	0.073	0.039	79.8	23.688	8.8	2.602
600 mg/kg	12	MEAN	338.9*	14.917	4.393	2.127	0.629**	0.727	0.214	1.023	0.301	2.055	0.608*	188.8	55.776	72.1	21.294
		S.D.	19.6	1.599	0.281	0.126	0.051	0.158	0.048	0.105	0.029	0.055	0.040	65.5	19.482	6.9	1.931

Group	Number of animals		Ovary	
			mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	12	MEAN	120.8	33.382
		S.D.	15.3	3.592
35 mg/kg	11	MEAN	112.7	31.557
		S.D.	8.9	2.912
150 mg/kg	12	MEAN	111.7	31.833
		S.D.	16.0	3.431
600 mg/kg	12	MEAN	114.2	33.793
		S.D.	12.9	4.465

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

Table 15 Histopathological findings of male rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135)

Item		0 mg/kg	35 mg/kg	150 mg/kg	600 mg/kg
Number of animals examined		12	1	0	12
Organ: Findings	Grade				
Testis: Abnormal findings		0	-	-	0
Epididymis: Spermatic granuloma	+	0	1	-	0
Ileum: Diverticulum	+	1 (1)	-	-	-

Values are number of animals with findings.

Values in parentheses are number of animals examined.

-: Blank.

Grade; +: slight change.

Table 16 Histopathological findings of female rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135)

Item		0 mg/kg	35 mg/kg	150 mg/kg	600 mg/kg
Number of animals examined		12	2	1	12
Organ: Findings	Grade				
Ovary: Abnormal findings		0	-	-	0
Kidney: Dilatation, renal pelvis	+	-	-	-	1 (1)
Ileum: Diverticulum	+	-	1 (1)	-	-
Spleen: Increase, extramedullary hematopoiesis	+	-	-	1	1 (1)
Thymus: Atrophy	+++	-	-	-	1 (1)
Pituitary gland: Abnormal findings		-	0 (1)	-	-

Values are number of animals with findings.

Values in parentheses are number of animals examined.

-: Blank.

Grade; +: slight change, +++: severe change.

Table 17 Stages of spermatogenesis of male rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135)

			Stage I-VI							
			Number of cells							
Group	Number of animals		Sertoli cells	Spermatogonia		Pachytene spermatocytes		Round spermatids		
			/ST	/ST	/SC	/ST	/SC	/ST	/SC	
0 mg/kg	12	Mean	23.22	19.52	0.844	52.65	2.273	131.40	5.673	
		S.D.	1.21	2.84	0.133	3.32	0.145	11.26	0.537	
600 mg/kg	12	Mean	22.15	20.70	0.938	52.37	2.379	130.02	5.906	
		S.D.	1.99	2.96	0.148	2.51	0.216	11.44	0.692	

			Stage VII-VIII								
			Number of cells								
Group	Number of animals		Sertoli cells	Spermatogonia		Preleptotene spermatocytes	Pachytene spermatocytes		Round spermatids		
			/ST	/ST	/SC	/ST	/SC	/ST	/SC	/ST	/SC
0 mg/kg	12	Mean	20.92	1.83	0.088	45.50	2.181	59.98	2.874	120.60	5.781
		S.D.	1.65	0.47	0.024	3.79	0.172	5.46	0.244	10.07	0.462
600 mg/kg	12	Mean	22.05	2.33*	0.107	49.90*	2.266	63.30	2.873	125.87	5.715
		S.D.	1.06	0.50	0.023	4.71	0.219	5.36	0.222	9.84	0.460

ST : Seminiferous tubule.

(to be continued)

SC : Sertoli cell per seminiferous tubule.

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

Table 17 Stages of spermatogenesis of male rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135) (continued)

Group	Number of animals		Stage IX-XI						
			Number of cells						
			Sertoli cells	Spermatogonia		Leptotene spermatocytes		Pachytene spermatocytes	
				/ST	/SC	/ST	/SC	/ST	/SC
0 mg/kg	12	Mean	22.72	3.90	0.173	49.65	2.188	61.73	2.721
		S.D.	1.47	0.82	0.039	5.46	0.219	4.84	0.194
600 mg/kg	12	Mean	23.43	4.27	0.184	52.72	2.257	62.77	2.688
		S.D.	2.01	0.87	0.042	5.66	0.238	5.88	0.258

Group	Number of animals		Stage XII-XIV						
			Number of cells						
			Sertoli cells	Spermatogonia		Spermatocytes 1		Spermatocytes 2	
				/ST	/SC	/ST	/SC	/ST	/SC
0 mg/kg	12	Mean	22.45	3.95	0.176	50.92	2.270	64.50	2.876
		S.D.	1.50	1.16	0.048	5.64	0.217	5.50	0.194
600 mg/kg	12	Mean	23.18	4.55	0.197	53.27	2.300	66.60	2.878
		S.D.	1.48	1.11	0.044	5.32	0.219	5.11	0.225

ST : Seminiferous tubule.

SC : Sertoli cell per seminiferous tubule.

Spermatocytes 1 : Zygotene / Pachytene spermatocytes.

Spermatocytes 2 : Pachytene / Diplotene spermatocytes.

Table 18 Reproduction performance of parental rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135)

Group	Estrous cycle			Copulation index		Fertility index	Gestation index	Gestation length (days)	Nursing index	
	Abnomal		Length (days)	Male	Female	Incidence (%)	Incidence (%)		Incidence (%)	
	Incidence (%)			Incidence (%)	Incidence (%)					
0 mg/kg	0/12 (0)	MEAN S.D.	4.08 0.29	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	MEAN S.D.	22.3 0.5	12/12 (100)
35 mg/kg	2/12 (17)	MEAN S.D.	4.00 0.00	11/12 (92)	12/12 (100)	11/12 (92)	11/11 (100)	MEAN S.D.	22.5 0.5	11/11 (100)
150 mg/kg	1/12 (8)	MEAN S.D.	4.06 0.21	11/12 (92)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	MEAN S.D.	22.8 0.5	12/12 (100)
600 mg/kg	1/12 (8)	MEAN S.D.	4.00 0.13	11/12 (92)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	MEAN S.D.	22.3 0.5	12/12 (100)

Abnormal estrous cycle = (number of female with abnormal estrous cycle / number of females examined) x 100.

Copulation index = (number of animals with successful copulation / number of animals mated) x 100.

Fertility index = (number of pregnant females / number of pairs with successful copulation) x 100.

Gestation index = (number of females with live pups / number of pregnant females) x 100.

Nursing index = (number of females nursing live pups on lactation day 4 / number of females with live pups delivery) x 100.

Table 19 Pregnancy and litter data of rats dosed orally with 4-Chloro-m-cresol in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08135)

Group		Number of corpora lutea	Number of implantation sites	Implantation index (%)	Delivery index (%)	Number of pups delivered	Lactation day 0			Lactation day 4				
							Number of live pups	Sex ratio		Live birth index (%)	Number of live pups	Sex ratio		Viability index (%)
								All pups	Live pups			Live pups	Live pups	
Pup data														
0 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	MEAN	16.2	15.9	98.394	95.000	15.1	15.1	0.528	0.528	100.000	14.6	0.534	96.734	
	S.D.	1.7	1.9	2.918	5.034	1.7	1.7	0.071	0.071	0.000	1.7	0.071	4.602	
35 mg/kg	N	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	
	MEAN	15.9	15.6	98.034	94.684	14.7	14.7	0.502	0.502	100.000	14.5	0.495	98.825	
	S.D.	1.8	2.2	4.828	5.364	1.6	1.6	0.117	0.117	0.000	1.5	0.121	2.615	
150 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	MEAN	16.9	16.3	96.402	94.333	15.4	15.2	0.494	0.494	98.658	15.0	0.489	99.006	
	S.D.	2.2	2.5	6.536	8.522	2.9	2.7	0.138	0.143	3.395	2.6	0.139	2.341	
600 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	MEAN	16.0	15.6	97.556	95.398	14.9	14.8	0.501	0.498	99.537	14.7	0.500	99.047	
	S.D.	2.0	1.9	4.490	6.356	2.4	2.2	0.148	0.149	1.605	2.1	0.147	2.228	

Implantation index = (Number of implantation sites / number of corpora lutea) x 100.

Delivery index = (Number of pups born / number of implantation sites) x 100.

Sex ratio on Lactation day 0 = (number of male pups born / number of pups born) or (number of live male pups / number of live pups).

Sex ratio on Lactation day 4 = number of live male pups / number of live pups.

Live birth index = (Number of live pups on lactation day 0 / number of pups born) x 100.

Viability index on lactation day 4 = (Number of live pups on lactation day 4 / number of live pups on lactation day 0) x 100.

Table 20 General appearance, Pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-Chloro-m-cresol in rats (SR08135)

Group	Findings	Male					Female				
		Day of lactation period					Day of lactation period				
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
0 mg/kg	Number of pups examined	95	95	95	95	94	86	86	84	84	84
	No abnormal findings	93	95	93	93	93	83	83	84	84	82
	Milk-band negative	2	0	2	1	0	3	1	0	0	0
	Death	0	0	0	1	1	0	2	0	0	2
	Milk-band negative	-	-	-	0	0	-	0	-	-	2
	Lost	-	-	-	1	1	-	2	-	-	0
35 mg/kg	Number of pups examined	81	81	80	80	80	81	81	81	81	81
	No abnormal findings	79	80	80	80	79	80	81	81	81	81
	Milk-band negative	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Death	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	Milk-band negative	0	0	-	-	1	-	-	-	-	-
	Lost	0	1	-	-	0	-	-	-	-	-
150 mg/kg	Number of pups examined	91	90	90	90	90	94	92	92	92	92
	No abnormal findings	87	90	90	89	88	91	92	92	92	92
	Milk-band negative	3	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	Death	1	0	0	0	2	2	0	0	0	0
	Milk-band negative	1	-	-	-	2	2	-	-	-	-
600 mg/kg	Number of pups examined	92	91	91	90	90	87	87	86	86	86
	No abnormal findings	91	89	90	90	90	87	86	86	86	86
	Milk-band negative	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Death	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	Milk-band negative	1	-	1	-	-	-	0	-	-	-
	Lost	0	-	0	-	-	-	1	-	-	-

Values are number of animals with findings.

Table 21 Body weight of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-Chloro-m-cresol in rats (SR08135)

Group		Male			Female		
		Body weight (g)			Body weight (g)		
		on lactation period (day)			on lactation period (day)		
		0	1	4	0	1	4
0 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12
	MEAN	6.83	7.38	10.89	6.31	6.92	10.14
	S.D.	0.55	0.73	1.16	0.67	0.82	1.31
35 mg/kg	N	11	11	11	11	11	11
	MEAN	6.91	7.64	11.17	6.57	7.21	10.71
	S.D.	0.54	0.66	1.14	0.45	0.50	0.99
150 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12
	MEAN	7.03	7.77	11.10	6.76	7.47	10.63
	S.D.	0.84	1.08	1.61	0.87	1.06	1.76
600 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12
	MEAN	6.25	6.86	9.97	6.03	6.62	9.62
	S.D.	0.44	0.55	0.77	0.54	0.64	1.02

Table 22 Gross findings of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 4-Chloro-m-cresol in rats (SR08135)

Item	Group	Male				Female			
		0 mg/kg	35 mg/kg	150 mg/kg	600 mg/kg	0 mg/kg	35 mg/kg	150 mg/kg	600 mg/kg
Findings of dead pups during days 0-4 of lactation									
Number of pups examined		0	1	3	2	2	0	2	0
No abnormal findings		-	1	3	2	2	-	2	-
Findings of pups euthanized on day 4 of lactation									
Number of live pups examined		93	79	88	90	82	81	92	86
No abnormal findings		91	79	88	90	82	80	92	86
Kidney : Dilation, renal pelvis, unilateral		2	0	0	0	0	1	0	0

Values are number of pups with findings.