

臭化リチウムのラットを用いる
反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験

厚生労働省医薬局審査管理課 委託

財団法人食品薬品安全センター
秦野研究所

【 目 次 】

要 約	1
緒 言	4
試験材料および方法	5
1. 被験物質	5
2. 使用動物および飼育条件	5
3. 群分けおよび個体識別	6
4. 投与検体の調製	6
5. 投与量、群構成、投与期間および投与方法	7
6. 観察方法	9
7. 統計解析	15
結 果	17
I. 反復投与毒性	17
1. 一般状態	17
2. 体重	18
3. 摂餌量	18
4. 尿検査所見および飲水量	19
5. 解剖時検査所見	20
II. 生殖発生毒性	26
1. 性周期	26
2. 交配成績	26
3. 分娩および哺育所見	27
4. 黄体数および着床数	27
5. 出生児所見	27
考 察	29
1. 反復投与毒性	29

2. 生殖発生毒性	32
3. 無作用量	33
文 献	34

Figures 1~4

Tables 1~27

【 要 約 】

臭化リチウム（LB と略記）の、雌雄動物に対する反復投与の影響、ならびに親動物の生殖・発生および新生児の発育に及ぼす影響を検討するために、LB の 0（媒体対照、日局注射用水）、5、20 および 80 mg/kg を Sprague-Dawley 系 (Crj:CD) ラットの雌雄（各 13 匹／群）に、10 週齢から 2 週間経口投与し、2 週間を限度として交配させた。雄は交配期間終了後 2 週間を経過した後、雌は交配後、自然分娩させ、4 日間出生児を哺育させた後、哺育 5 日に剖検した。また、交尾しなかった雌は投与 52 日の翌日に、分娩しなかった雌は妊娠 26 日相当日に剖検し、出生児は哺育 4 日に剖検した。投与は、雌雄ともに剖検の前日まで継続し、この間、親動物の一般状態を観察し、体重増加、摂餌量を測定して、尿検査を実施するとともに、雄動物は尿検査の際に飲水量を測定し、雌動物は、交配前に性周期を観察した。さらに、親動物は、分娩および泌乳を含む繁殖能力を観察し、出生児は哺育 4 日までの発育を観察した。親動物の剖検では血液学検査、血液生化学検査および病理学検査を実施した。結果は、以下のように要約される。

I. 反復投与毒性

1. 雄動物所見

死亡および瀕死による途中剖検はなかった。一般状態は、80 mg/kg 投与群において、投与期間の後半から全例に常同行動が認められた他に、異常は認められなかった。体重増加および摂餌量は 80 mg/kg 投与群において投与期間前半に亢進が認められ、累積体重増加量は剖検前まで高値で推移した。投与 38 日における尿検査では、性状に異常は認められなかったが、20 mg/kg 以上の投与群において比重が低下し、80 mg/kg 投与群において尿量が増加し、カリウム 1 日排泄量が増加した。

剖検時の血液学検査では、80 mg/kg 投与群において白血球百分比における単球の割合が増加した他に、血液凝固時間も含めて投与の影響は認められなかった。血液生化学検査では、20 mg/kg 以上の投与群においてクレアチニン濃度が僅かに上昇し、80 mg/kg 投与群においてトリグリセリド

濃度の上昇、ナトリウム濃度の軽微な低下および塩素濃度の低下が認められた。器官重量は、20 mg/kg 以上の投与群において腎臓の相対重量が低下し、80 mg/kg 投与群において下垂体の重量および相対重量が低下した。また、肝臓重量は 80 mg/kg 投与群において増加した。病理学検査では投与に起因すると考えられる所見は認められなかった。

2. 雌動物所見

死亡および瀕死による途中剖検はなかった。LB 投与に起因した一般状態の異常としては、80 mg/kg 投与群のほぼ全例に、投与期間中期に常同行動が認められた。また、80 mg/kg 投与群の 1 例は分娩後に紅涙、削瘦、自発運動の減少、鎮静および排便の廃絶が認められ、剖検まで回復することはなかった。本例は、血液生化学検査の結果から高窒素血症と診断されたが、LB 投与との関連性は認められなかった。

投与に起因した体重および摂餌量の変化としては、80 mg/kg 投与群において交配前に亢進が認められた。投与 31 日に採取した新鮮尿の検査では、性状および比重のいずれにも投与の影響は認められなかった。哺育 5 日の定期解剖時における血液学検査の各項目には、血液凝固時間も含めて投与の影響は認められなかった。血液生化学検査では、20 mg/kg 以上の投与群においてアルブミン濃度が僅かに低下した。また、80 mg/kg 投与群において尿素窒素濃度およびクレアチニン濃度の軽微な低下および塩素濃度の低下が認められた。器官重量については、対照群と LB 各投与群との間で有意差は認められず、病理学検査においても投与に起因すると考えられる所見は認められなかった。

II. 生殖発生毒性

性周期に LB 投与の影響は認められなかった。交配成績は、20 mg/kg 以上の投与群において、初回の発情において交尾しない例が認められ、交尾までの平均発情回帰回数および平均同居日数がこれらの投与群で増加する傾向が認められた。しかし、対照群との間に統計学的有意差は認められなかった。交尾率および受胎率に投与の影響は認められなかった。

投与に起因すると考えられる分娩状態の異常は認められず、妊娠期間および出産率にも投与の影響は認められなかった。また、妊娠黄体数、着床数、着床率、産児数および分娩率といった出生までの胚および胎児の生存性、ならびに出産生児数、生児出産率、出生率、哺育4日における生存児数、哺育0日および4日における性比ならびに新生児生存率といった出生後の生存性のいずれにも投与の影響は認められなかった。

出生児の体重にも投与の影響は認められず、投与に起因すると考えられる形態異常も認められなかった。

Ⅲ. 評価

以上の試験成績から、本試験条件下では、LBの無作用量は、反復投与毒性に関しては、雄では尿比重の低下、血漿中クレアチニン濃度の上昇ならびに腎臓相対重量の低下が20 mg/kg以上の投与群において認められたこと、また、雌では20 mg/kg以上の投与群において血漿中アルブミン濃度が低下したこと、雌雄ともに5 mg/kg/dayと推定された。生殖発生毒性に関しては、20 mg/kg以上の投与群において同居期間に延長傾向が認められたことから、雌雄ともに5 mg/kg/dayと推定され、出生児では、80 mg/kg/dayであると推定された。

【 緒 言 】

臭化リチウムは、空調機器の加湿剤として、あるいは鎮静剤や催眠薬などの医薬品として用いられている化学物質である¹⁾。

臭化リチウムの毒性に関しては、ヒトに対しては、中枢性の抑躁、皮膚の剥離、臭素による中枢神経系の障害、血液電解質の平衡障害などの可能性が指摘されている¹⁾。実験動物を用いた研究では、ラット経口投与時の50%致死量は 1800 mg/kgであると報告されており²⁾、OECD 化学物質試験法ガイドライン401/急性経口毒性試験に準拠して実施された「臭化リチウムのラットを用いる急性経口投与毒性試験」³⁾（以下急性経口投与毒性試験と略記）において、臭化リチウムの経口投与によるLD₅₀値は、雄では1383 mg/kg、雌では1600 mg/kgと推定された。

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、OECD 化学物質試験法ガイドライン 422/反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験法（1996 年 3 月 22 日）および、「化学物質 GLP」（昭和 59 年 3 月 31 日、環保業第 39 号、薬発第 229 号、59 基局第 85 号、昭和 63 年 11 月 18 日改正、環企研第 233 号、衛生第 38 号、63 基局第 823 号、平成 12 年 3 月 1 日改正、環保安第 41 号、生衛発第 268 号、平成 12・02・14 基局第 1 号）に準拠して臭化リチウムの反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を行い、同化合物の親動物に対する反復投与の影響ならびに新生児の生存性、発育および形態を含む生殖発生に及ぼす影響について検討したので報告する。

【試験材料および方法】

1. 被験物質

被験物質の臭化リチウム (LB と略記、CAS No.: 7550-35-8、分子式: BrLi 、分子量: 86.85、英名: lithium bromide) は、臭化リチウム水溶液として から提供を受けたものを入手した。入手物質 (ロット番号:) の中に含まれる被験物質濃度は 55.6wt% (分析値) であり、この他に、入手物質には不純物として LiOH (0.049wt%)、Na (122ppm)、K (18ppm)、Ca (7ppm)、Mg (0.1ppm 未満)、Fe (1ppm 未満)、Cu (0.5ppm)、 NH_4 (0.7ppm)、B (3ppm)、Cl (160ppm)、 SO_4 (50ppm)、Si (2ppm) が含まれていた。入手物質は使用時まで室温保管した。本試験に使用した入手物質については、投与終了後に に返却し、再分析して使用期間中の安定性を確認した (Table A)。

2. 使用動物および飼育条件

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 Sprague-Dawley (SD) 系 (Crj:CD (SD) IGS, SPF) ラットを使用した。雌雄動物は 7 週齢で購入し、入荷日を含む 6 日間、検疫と馴化を兼ねて飼育し、その間毎日一般状態を観察して異常が認められなかった動物を、さらに 2 週間予備飼育した。この間、雄は一般状態を観察し、雌は一般状態を観察するとともに性周期を観察した。動物の入荷、検疫ならびに群分け状況を、Table B に示した。

各動物は、許容温湿度各 21.0~25.0℃、および 40.0~75.0%、換気回数約 15 回/時間、照明 12 時間 (7 時~19 時点灯) に制御された飼育室で、金属製金網床ケージ (220w×270d×190h mm) に個別に収容して飼育し、固型飼料 (CE-2、日本クレア株式会社) および飲料水 (水道水、秦野市水道局給水) を自由に摂取させた。妊娠 18 日 (膣栓あるいは精子発見日 = 妊娠 0 日) 以後の母動物は、ラット用プラスチック製繁殖ケージ (350w×400d×180h mm) に収容し、哺育 5 日 (哺育 0 日 = 分娩日) まで紙パルプ製チップ (ペパークリーン、日本エスエルシー株式会社) を床敷として供給して飼育した。

試験期間中、秦野研究所中央温湿度監視装置により測定した飼育室の温度は 22.5~24.0℃と

許容範囲内の値であった。また、相対湿度は、空調機の洗浄に伴う 1 時間以内の逸脱が 1 回 (2001 年 8 月 23 日、9 時 30 分～10 時 30 分、最高 83.0%) 認められたため、59.5～83.0% となったが、短時間であり、その後の動物の一般状態にも本逸脱に関連した異常は認められなかったことから、試験に影響を及ぼさないものと判断された。使用した飼料、水および床敷についても試験に支障を来す可能性の考えられる混入物はなかった。

3. 群分けおよび個体識別

雌雄とも投与開始前日の体重に基づく体重別層化無作為抽出法により群分けし、各群に雌雄各 13 匹を配した。雌動物については、検疫終了後 7 日から群分け日まで性周期を毎日観察し、規則的に発情を回帰している動物を選択して群分けに用いた。

群分け後、すべての雌雄は、尾に油性フェルトペンで個体識別番号を示す番号を記して個体を識別した。各飼育ケージには、試験計画番号および個体識別番号を記入した、群ごとに色の異なる動物カードを掛けて個体識別の補助とした。出生児については、個体識別は行わなかった。

4. 投与検体の調製

投与検体は、各濃度毎に秤量した入手物質を日局注射用水 (英名: distilled water for injection、略称: DW、入手先: 光製薬(株)、製造番号: 9912ST) で希釈し、いずれの用量においても 1 回の投与液量が 5 mL/kg 体重になるように含量を調整した。

投与検体の安定性については、本試験に先立ち、本被験物質のラットを用いる急性経口投与毒性試験 (試験計画番号: A-00-062)³⁾ において 0.5 および 50% (w/v) の調製検体について、冷蔵、密封条件下における 8 日間の安定性を確認した。さらに、本試験の投与に先立ち、0.1% (w/v) の調製検体についても冷蔵および密封における安定性を確認した (Table C)。これらの結果に基づき、投与検体は 1 週間に 1 回以上の頻度で調製し、冷蔵、密封、遮光保管して調製後 7 日以内に使用した。

各濃度の投与検体に含まれる被験物質の含量は、投与開始前に 1 回、以下に示す方法で測定した。その結果、調製検体には所定量の LB が含まれていることを確認した (Table D)。

測定方法

各調製検体の 1 mL を採取し、イオン交換水で一定量とした後、さらにイオン交換水で適宜希釈し、原子吸光光度法により測定して、同時に作成した検量線から濃度を求めた。

測定条件

測定波長：	670.7 nm
スリット幅：	0.50 nm
ホロカソードランプ：	リチウム用 (浜松ホトニクス)
ランプ電流：	8 mA
バーナー高さ：	6 mm
バーナー角度：	0°
燃料ガス：	アセチレン (流量 2.0 L/min)
助燃ガス：	空気 (流量 10 L/min)

5. 投与量、群構成、投与期間および投与方法

本試験の投与量は、臭化リチウムのラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合予備試験 (試験計画番号：R-00-014、以下、予備試験と略記) の結果に基づいて決定した。すなわち、臭化リチウムのラットを用いる急性経口投与毒性試験予備試験 (A-00-061) において雌雄動物を死亡させず、一般状態にも著明な影響を及ぼさなかった用量である 625 mg/kg の約 2 分の 1 に相当する 300 mg/kg を高用量に設定し、以下公比約 3 で除して 100 mg/kg および 30 mg/kg を本試験と同系統のラット各群雌雄各 5 匹に 2 週間反復経口投与した。対照群の雌雄には、媒体 (DW 5 mL/kg) を同様に投与し、一般状態、体重推移、摂餌量、尿量、尿の性状および電解質 (ナトリウム、カリウム、塩素) 排泄量を LB 投与群と比較した。各群の動物は、最終投与後に絶食してその翌日にペントバルビタールナトリウム麻酔下で採血後、放血致死させて剖検し、器官重量および血清中のナトリウム、カリウム、塩素濃度を測定した。

その結果、雄では 300 mg/kg 投与群において 5 例中 2 例が瀕死状態に至り、また、残りの 3 例も剖検日には著しく消瘦していたことから、300 mg/kg/day は 2 週間の反復投与における最大耐

量を超える用量であると考えられた。100 mg/kg/day についても、リチウムの作用として知られている、多飲多尿、およびそれに伴う尿からの電解質の排泄増加ならびに血清中電解質濃度の有意な低下が雌雄に観察された。また、30 mg/kg 投与群においても、対照群との間に有意差は認められなかったが、同様の傾向が認められた。本試験では投与期間が延長すること、また、予備試験では LB 投与の影響が雄と比較して軽度であった雌も、本試験では、妊娠、分娩および泌乳によって腎臓に対する負荷が増加することから、予備試験において認められた影響がさらに増大する可能性が危惧された。以上のことから、予備試験において、雄の体重増加が一過性に亢進された用量である30 mg/kg と電解質の尿中排泄量および血清濃度が有意に変化した用量である100 mg/kg との間の中間的な量をやや上回る80 mg/kg を高用量に設定し、以下公比4で減じて、中用量には20 mg/kg を、低用量には5 mg/kg を設定した。

以下に群構成を示す。

群番号	被験物質	投与量 (mg/kg)	匹数 (動物番号)	
			雄	雌
1	媒体対照 (DW)	0	13 (MX01001-013)	13 (FB01001-013)
2	LB	5	13 (MX02001-013)	13 (FB02001-013)
3	LB	20	13 (MX03001-013)	13 (FB03001-013)
4	LB	80	13 (MX04001-013)	13 (FB04001-013)

各用量の投与検体は、雄に対しては交配前2週間から最長2週間の交配期間を経て剖検前日に至るまでの連続42日間、また、雌に対しては交配前2週間、交尾までの交配期間、妊娠期間および哺育4日まで、交尾しなかった雌は投与52日まで、交尾したが分娩しない雌は妊娠25日相当日まで、それぞれ毎日1回、一定時刻の間（9時～13時）に、ラット用胃管を用いて経口投与した。投与に際しては、投与前に投与検体を再度混和してから使用した。また、各動物の投与液量（5 mL/kg）は、雌雄とも最近時の体重をもとに、個体別に算出した。

6. 観察方法

1) 一般状態の観察

雌雄とも、全例について飼育期間中毎日1回以上観察した。投与期間中の動物については、投与前および投与終了後に観察した。症状が発現した場合、速やかな回復が期待されない所見を除き、症状が発現している間、断続的に可能な限り観察を継続した。

2) 体重測定

雄は全例について、投与1（投与開始日）、7、14、21、28、35、42日および解剖日に測定した。

雌は全例について、交尾を確認するまでは投与1、7、14、21、28、35、42、49日に、交尾確認後は、妊娠0、7、14、20日に、分娩後は哺育0、4日および解剖日に測定した。分娩しなかった例も、妊娠26日相当日の剖検日に測定した。これらのうち、投与21～49日の体重については、交尾が確認されていない動物についてのみ測定したので評価の対象から除外した。

3) 摂餌量測定

雄は全例について、投与1～2、7～8、14～15、29～30、35～36、41～42日に測定した。

雌は全例について、交配前期間は投与1～2、7～8、14～15日、交尾確認後は、妊娠0～1、7～8、14～15、20～21日に、分娩後は哺育3～4日に測定した。また、交尾が認められなかった雌は投与29～30、35～36、41～42、49～50日にも測定したが、評価の対象からは除外した。なお、20 mg/kg 投与群の雌の1例（動物番号：FB03013）は、妊娠14日に飼料重量が測定されなかったため、妊娠14～15日の摂餌量を算出しなかった。

4) 尿検査

雄は、投与38日に全例を代謝ケージに収容し、約4時間尿を採取し、尿沈渣を観察するとともに、以下に示す項目（新鮮尿）を検査した。さらに約20時間尿を採取し、新鮮尿と合わせて24時

間尿とした。24 時間尿の検査のうち、塩素濃度の測定には、被験物質に由来する臭素イオンを分離して測定するために、イオンクロマト法 (Table E) を採用し、対照群と高用量群についてのみ測定した。その他の項目については全例について検査した。また、24 時間尿を採取する際に、飲水量も測定した。

雌は、投与 31 日に全例を代謝ケージに収容し、約 4 時間尿を採取して尿比重を測定し、尿沈渣を観察するとともに、以下に示す項目 (新鮮尿) を検査した。

新鮮尿 (雌雄)

項目	測定法	使用機器
色調・混濁度	視診	
沈渣	鏡検	光学顕微鏡
pH・蛋白質・糖・ケトン体	試験紙法	クリテック 200+ (バリエル・三共)
ビリルビン・潜血・ウロビリノーゲン	同上	同上
比重 (雌のみ)	屈折法	屈折計 (ユリコン・アタゴ 社)

24 時間尿 (雄のみ)

項目	測定法	使用機器
尿量	計量	天秤
比重	重量法	天秤
クレアチニン濃度	Jaffé 法	生化学自動分析装置 COBAS-FARA (ロシュ)
ナトリウム濃度	イオン電極法	全自動電解質分析装置 EA05 (A&T)
カリウム濃度	同上	同上
塩素濃度	イオンクロマトグラフ法	イオンクロマトグラフ DX-320
ナトリウム排泄量	算出	
カリウム排泄量	算出	
塩素排泄量	算出	

5) 性周期

全例について群分け日までの性周期観察に引き続き、交尾確認日まで、膣スミア標本を作製して観察し、細胞構成から、発情期、発情前期および発情休止期に分類した。これらの分類に基づき、性周期の型を、4 日間隔で発情を回帰するものを 4 日周期、4～5 日間隔で発情を回帰するものを 4 および 5 日周期に分類し、投与開始後性周期の型が変化した動物の頻度を群毎に算出するとともに、群ごとに平均発情回帰日数 (個体毎の発情期から次回発情期までの日数

の平均)を算出した。

6) 交配

交配は、雌雄ともに2週間投与後(投与 15 日)の 12 週齢から、交尾を確認するまで、2週間を限度として同群内の雌雄 1 : 1 で連日同居させることによって行った。交尾の確認は、膣スミア中の精子の存在あるいは膣栓を確認することにより行い、いずれかが確認された日を妊娠 0 日と起算して雄から分離し、個別に飼育した。

交配結果から、各群について交尾率〔(交尾動物数/交配動物数) × 100、%〕を求め、子宮に着床痕の確認された雌動物を妊娠動物として受胎率〔(妊娠動物数/交尾動物数) × 100、%〕を算出した。また、同居開始日から交尾確認日までの日数およびその間に回帰した発情期の回数も求めた。

7) 分娩・哺育状態の観察

各群とも、交尾した雌は、全例を自然分娩させて哺育させた。

分娩の確認は、妊娠 21 日から分娩が確認されるまで、妊娠 25 日を限度として毎日行い、11 時までに分娩が完了した例についてその日を哺育 0 日とした。分娩状態を直接観察できた例については、異常の有無を断続的に観察し、直接観察ができなかった例については、分娩前後の一般状態および産児の状態から異常の有無を判断した。

妊娠 25 日相当日までに分娩が確認されない動物は翌日、後述の剖検の項に示した方法に従って剖検し、子宮に着床痕の認められなかった例を不妊と判定した。

分娩を確認した全例について妊娠期間(妊娠 0 日～分娩日の日数)を算定し、出産率〔(生児出産雌数/妊娠動物数) × 100、%〕を各群について求めた。また、哺育 1 日から毎日、哺育状態を観察し、哺育 5 日の剖検において数えられた着床数および妊娠黄体数から着床率〔(着床数/妊娠黄体数) × 100、%〕を算出した。

8) F₁ 出生児の観察

哺育0日に、雌雄別に産児数（生存児＋死亡児）を調べ、分娩率〔（産児数／着床痕数）×100、％〕、生児出産率〔（出產生児数／着床痕数）×100、％〕および出生率〔（出產生児数／産児数）×100、％〕を算出した。生存児については外表奇形の有無を観察した。翌日（哺育1日）から哺育4日まで、毎日一般状態を観察し、生児数と死亡児数を雌雄別に数え、新生児生存率〔（哺育4日の生児数／哺育0日の生児数）×100、％〕を算出した。生存児については、哺育0および4日に個別の体重を測定し、各腹ごとに雌雄別の平均値を算出するとともに、哺育0および4日における性比〔（哺育0あるいは4日雄生児数／哺育0あるいは4日総生児数）×100〕を算出した。

9) 剖検

雄動物は、投与42日に絶食を開始し、その18～24時間後にペントバルビタールナトリウム麻酔下で採血後、放血致死させ解剖し、血液学検査、血液生化学検査および病理学検査を実施するとともに、脳、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、甲状腺、下垂体、精巣および精巣上体の重量を測定し、相対重量を算出した。

雌動物のうち、交尾しなかった例は投与52日に、交尾したが分娩しなかった例については妊娠25日相当日に、また、分娩した例は哺育4日に絶食を開始し、その18～24時間後にペントバルビタールナトリウム麻酔下で採血後、放血致死させ解剖し、血液学検査、血液生化学検査および病理学検査を実施するとともに、脳、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、甲状腺、下垂体、卵巣の重量を測定し、相対重量を算出した。

出生児については、死亡児は発見後速やかに剖検し、0.1Mリン酸緩衝10%ホルマリン溶液に固定して保存した。生存児は、全例を哺育4日にエーテル吸入により致死させ剖検した。

10) 血液学検査

腹部後大静脈から抗凝固剤としてクエン酸ナトリウムを用いてプロトロンビン時間（PT）お

よび活性部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 測定に用いる血液を採取し、次いで、腹部後大静脈から抗凝固剤として EDTA-3K を用いてその他の血液学検査に用いる血液を採取し、以下に示す項目について検査を行った。なお、採血時に作製した Wright-Giemsa 染色静脈血塗沫標本および Brecher 法による網状赤血球比率計測のための標本は、検査の必要がないと判断されたので使用しなかった。また、80 mg/kg 投与群の雌の 1 例 (動物番号: FB04007) については、APTT 測定に必要とされる試料が不足したため APTT 測定を行わなかった。

項目	測定法	使用機器
赤血球数 (RBC)	自動 (電気抵抗法)	血液自動分析装置 CELL-DYN3500SL (ダイナボット)
白血球数 (WBC)	自動 (フローサイトメトリー・ レーザー光散乱法/電気抵抗法)	同上
白血球分類	同上	同上
血色素量 (Hb)	同上 (吸光度法)	同上
平均赤血球容積 (MCV)	自動 (電気抵抗法)	同上
血小板数	同上 (電気抵抗法)	同上
ヘマトクリット値 (Ht)	計算 ($RBC \times MCV \times 0.001$)	
平均赤血球血色素量 (MCH)	計算 ($Hb \times 1000 / RBC$)	
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	計算 ($Hb \times 100 / Ht$)	
プロトロンビン時間 (PT)	光散乱検出法	全自動血液凝固測定装置 CA-1000 (東亜医用電子)
活性部分トロンボプラ スチン時間 (APTT)	同上	同上

11) 血液生化学検査

全例について、前述の血液学検査に用いる血液の採取に引き続き、腹部後大静脈から抗凝固剤としてヘパリンを用いて採血し、以下の項目について検査した。塩素濃度は、被験物質に由来する臭素イオンを分離して測定するために、イオンクロマト法 (Table E) を採用した。なお、80 mg/kg 投与群の雄の 1 例 (動物番号: MX04012) については、溶血のため測定値が異常となったので、測定値を評価の対象から除外した。

項目	測定法	使用機器
総蛋白濃度	ビウレット法	遠心方式生化学自動分析装置 COBAS-FARA (ロシュ)
アルブミン濃度	BCG 法	同上
総コレステロール濃度	COD・DAOS 法	同上
ブドウ糖濃度	グルコキナーゼ G6PDH 法	同上
尿素窒素濃度 (BUN)	ウレアーゼ GLDH 法	同上
クレアチニン濃度	Jaffé 法	同上
アルカリフォスファターゼ 活性 (ALP)	GSCC 法	同上
GOT (AST) 活性	IFCC 法	同上
GPT (ALT) 活性	同上	同上
γ-GTP 活性	γ-グルタミル-3-カルボキシ -4-ニトロアニリド基質法	同上
トリグリセライド濃度	GPO・DAOS 法	同上
無機リン濃度 (Inorg. phos.)	モリブデン酸直接法	同上
総ビリルビン濃度	Jendrassik/Grof 法	同上
カルシウム濃度	OCPC 法	同上
A/G 比	計算	
ナトリウム濃度	イオン電極法	全自動電解質分析装置 EA05 (A&T)
カリウム濃度	同上	同上
塩素濃度	イオンクロマトグラフ法	イオンクロマトグラフ DX-320

12) 病理学検査

(1) 肉眼検査

全例について剖検し、器官・組織の肉眼観察を行った。また、雌雄とも全例について、脳、下垂体、脊髄、甲状腺および上皮小体、心臓、気管、肝臓、腎臓、胸腺、脾臓、副腎、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、坐骨神経、大腿骨および骨髄、病変部を採取し、さらに、雄は精巣、精巣上体、前立腺腹葉、凝固腺を含む精嚢を採取した。雌は卵巣、子宮、膈を採取し、子宮については、着床数を数え、分娩した雌の卵巣については実体顕微鏡下で妊娠黄体数を数えた。また、雌雄ともに肺（気管支を含む）は 0.1M リン酸緩衝 10%ホルマリン溶液で注入固定してから採取した。採取した器官および組織

のうち、精巣ならびに精巣上体はブアン液（長期保存は 0.1M リン酸緩衝 10%ホルマリン溶液を使用）に固定し、その他は 0.1M リン酸緩衝 10%ホルマリン溶液に固定して保存した。

(2) 病理組織学検査

固定・保存器官のうち、卵巣、精巣および精巣上体は全例について常法に従ってパラフィン切片とし、ヘマトキシリン－エオジン染色を行って病理組織標本を作製し、病理組織学検査を実施した。

定期解剖例については、全例の検査を実施する卵巣、精巣および精巣上体以外の固定・保存器官について、雄は対照群 5 例および 80 mg/kg 投与群 5 例、雌は不妊例を除く対照群 5 例および 80 mg/kg 投与群 6 例（全身状態の不良が認められた全出生児死亡例 1 例を含む）を動物番号の若い順に選定し、標本を作製して検査した。また、20 mg/kg 以上の投与群において相対重量が有意な低値を示した雄の腎臓については、5 mg/kg および 10 mg/kg 投与群についても組織学検査を実施した。これらの動物における腎臓以外の器官、ならびにその他の動物については、被験物質投与によると推定される異常が認められなかったので、標本を作製しなかった。病変部については全て、病理組織学検査を実施した。

7. 統計解析

性周期の変化した動物の頻度、交尾率、受胎率ならびに出生児の形態異常の出現頻度については Fisher の直接確率検定⁴⁾を行った。病理組織学検査所見では、グレード分けをしたデータは、Mann-Whitney の U 検定⁵⁾により、陽性グレードの合計値は Fisher の直接確率片側検定⁶⁾により対照群と LB 各投与群との間の有意差検定を行った。尿中および血漿中塩素濃度は、対照群と高用量群との間で、まず F 検定を行い、有意水準 5 %において有意差が認められない場合には、Student's t-test を用いて比較した。血漿中塩素濃度は、さらに中および低用量群についても追加測定を行ったので、その他のデータと同様に多重比較検定を行った。すなわち、個体ごとに得られた値、あるいは litter ごとの平均値を 1 標本として、先ず Bartlett 法⁷⁾により各群の分散の一様性について検定を行った。分散が一様である場合には、一元配置型の分散分析⁷⁾を行

い、群間に有意性が認められる場合は、Dunnett 法⁸⁾により多重比較を行った。一方、いずれかの群で分散が 0 となる場合および分散が一様でない場合には、Kruskal-Wallis⁹⁾の順位検定を行い、群間に有意性が認められる場合には、Dunnett 型⁸⁾の検定法により多重比較を行った。有意水準はいずれも 5 %とした。

【 結 果 】

I. 反復投与毒性

1. 一般状態 (Tables 1~2; Appendices 1-1~2-4)

1) 雄

死亡あるいは瀕死動物はいずれの投与群にも認められなかった。

一般状態については、20 mg/kg 以下の投与群に異常は認められなかった。80 mg/kg 投与群では、投与 15~21 日の週から常同行動を示す例が認められるようになり、投与 22~35 日の週をピークとして全例に観察された。

2) 雌

死亡あるいは瀕死動物はいずれの投与群にも認められなかった。

一般状態については、20 mg/kg 以下の投与群に異常は認められなかった。80 mg/kg 投与群では、雄と同様に投与 15~21 日の週から常同行動を示す例が認められるようになり、投与 22~35 日の週をピークとして 13 例中 12 例に観察された。その後、常同行動を示す例は減少し、妊娠末期から哺育期に相当する投与 43 日以降の週に常同行動は認められなくなった。また、80 mg/kg 投与群において哺育 1 日に全出生児が死亡した 1 例（動物番号 FB04003）は、哺育 2 日から紅涙が観察されるようになり、翌日から消瘦が認められた。哺育 4 日には排便が認められなくなり、自発運動の減少も認められた。さらに剖検日の哺育 5 日には自発運動の減少は鎮静へと進行した。これらの所見のほかに、80 mg/kg 投与群の 2 例に脱毛が観察された。1 例（動物番号 FB04007）は投与 9 日から両後肢に認められ、投与期間の進行に伴って、両前肢および腹部にも認められるようになった。他の 1 例（動物番号 FB04006）は、投与 35 日から両前肢に観察されたが、進行することはなく、剖検時には病理変化として認められなかった。

2. 体重

1) 雄 (Figure 1; Tables 3~5; Appendices 3-1~5-4)

80 mg/kg 投与群において、投与期間の初期に体重増加が亢進し、投与 1~7 および 7~14 日の体重増加量が対照群と比較して有意 ($p<0.05$, $p<0.01$) な高値を示した。これにより累積体重増加量が増加し、80 mg/kg 投与群では投与期間のいずれの時点においても、累積増加量は対照群と比較して有意 ($p<0.05$) な高値を示した。これらの他に、投与 14~21 日における体重増加量が全ての LB 投与群において対照群と比較して有意 ($p<0.05$) な高値を示したが、用量に依存した変化ではなかった。実測値には対照群と LB 各投与群との間で有意差は認められなかった。

2) 雌 (Figure 2; Tables 6~8; Appendices 6-1~8-4)

20 mg/kg 以下の投与群では、5 mg/kg 投与群における妊娠 14~20 日の体重増加量および妊娠 20 までの累積増加量が対照群と比較して有意な高値を示した他に、いずれの時期においても実測値、増加量および累積増加量のいずれも対照群との間で有意差は認められなかった。

80 mg/kg 投与群では、投与期間初期の交配前の体重増加が亢進し、投与 14 日における体重、投与 1~7 および 7~14 日における増加量、ならびに投与 7 および 14 日の各時期までの累積増加量が対照群と比較して有意 ($p<0.05$, $p<0.01$) に増加し、妊娠 0、7 および 20 日の実測値が対照群と比較して有意 ($p<0.01$) な高値を示した。

3. 摂餌量

1) 雄 (Figure 3; Table 9; Appendices 9-1~9-4)

20 mg/kg 以下の投与群では、いずれの時期も対照群との間に有意差は認められなかった。

80 mg/kg 投与群では、投与期間初期に摂餌の亢進が認められ、投与 7~8 日における摂餌量が対照群と比較して有意 ($p<0.01$) な高値を示した。

2) 雌 (Figure 4; Table 10; Appendices 10-1~10-4)

20 mg/kg 以下の投与群では、いずれの時期も対照群との間に有意差は認められなかった。

80 mg/kg 投与群では、投与期間初期に摂餌の亢進が認められ、投与 7~8 および 14~15 日における摂餌量が対照群と比較して有意 ($p<0.05$, $p<0.01$) な高値を示した。

4. 尿検査所見および飲水量

1) 雄 (Table 11; Appendices 11-1~11-4)

新鮮尿について実施した定性検査では、いずれの投与群にも異常は認められなかった。

24 時間尿について測定した結果、対照群と比較して、20 mg/kg 以上の投与群において尿比重の低下 ($p<0.01$) が認められ、80 mg/kg 投与群では尿量が増加した ($p<0.01$)。尿量の増加傾向は 20 mg/kg 投与群においても認められたが、対照群との間に有意差はなかった。蓄尿の際に測定した飲水量は 20 mg/kg 以上の投与群において増加する傾向が認められたが、対照群との間に有意差は認められなかった。生化学検査では、20 mg/kg 以上の投与群においてクレアチニン濃度の有意 ($p<0.05$, $p<0.01$) な低下が認められた。電解質濃度については、20 mg/kg 以上の投与群においてナトリウム濃度およびカリウム濃度低下傾向が認められたが対照群との間に有意差はなかった。また、対照群と 80 mg/kg 投与群について測定した塩素濃度も、80 mg/kg 投与群では低値の傾向を認めたが有意差はなかった。ナトリウム濃度は、20 mg/kg 以上の投与群では低下する傾向が認められたが、5 mg/kg 投与群では対照群と比較して有意 ($p<0.01$) に増加した。尿量からクレアチニンおよびこれら電解質の 1 日排泄量を算出した結果、80 mg/kg 投与群においてカリウムの 1 日排泄量が対照群と比較して有意 ($p<0.05$) に増加した他に対照群と LB 各投与群との間に有意差は認められなかった。

2) 雌 (Table 12; Appendices 12-1~12-4)

新鮮尿について検査した結果、いずれの投与群においても尿の定性試験の各検査項目に異常は認められなかった。また、尿比重にも対照群と LB 各投与群との間で有意差は認められなかつ

た。

5. 解剖時検査所見

1) 血液学検査所見

(1) 雄 (Table 13; Appendices 13-1~13-4)

80 mg/kg 投与群において、白血球百分比の単球の比率が対照群と比較して有意 ($p < 0.05$) に増加したが、赤血球数、血色素量、平均赤血球容積、血小板数、ヘマトクリット値、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、白血球数、単球以外の白血球の比率、ならびにプロトロンビン時間および活性部分トロンボプラスチン時間については対照群と LB 各投与群との間で有意差は認められなかった。

(2) 雌 (Table 14; Appendices 14-1~14-4)

いずれの検査項目についても対照群と LB 各投与群との間で有意差は認められなかった。

80 mg/kg 投与群において全出生児が死亡し、全身状態が不良となった例 (動物番号 FB04003) では、赤血球数および白血球数の増加、ヘモグロビン量の増加およびヘマトクリット値の上昇が認められ、白血球百分比では好中球の割合が増加していた。

2) 血液生化学検査所見

(1) 雄 (Table 15; Appendices 15-1~15-4)

5 mg/kg 投与群についてはいずれの測定項目も対照群との間に有意差を認められなかった。20 mg/kg 以上の投与群では、対照群と比較してクレアチニン濃度の有意 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) な増加を認めたが、その差は僅かであった。これらの他に、80 mg/kg 投与群ではトリグリセリド濃度の有意 ($p < 0.01$) な増加が認められた。総蛋白濃度、アルブミン濃度、A/G 比、尿素窒素濃度、ブドウ糖濃度、総コレステロール濃度および総ビリルビン濃度ならびにアルカリフォスファターゼ、GOT (AST)、GPT (ALT)、および γ -GTP の各活性には対照群と LB 各投与群との間で有意差は認められなかった。血漿中電解質濃度については、80 mg/kg 投与群においてナトリウムおよび塩素

の各濃度が対照群と比較して有意($p<0.01$)な低値を示したが、無機リン、カルシウムおよびカリウムの各濃度は対照群と LB 投与群との間で有意差を認めなかった。

(2) 雌 (Table 16; Appendices 16-1~16-4)

総蛋白濃度は対照群と LB 投与群との間で有意差は認められなかったが、20 mg/kg 以上の投与群においてアルブミン濃度が対照群と比較して有意 ($p<0.05$) に低下し、全ての LB 投与群において A/G 比が有意 ($p<0.05$ 、 $p<0.01$) な低値を示した。しかし、いずれの項目も変化は僅かであり、A/G 比には明瞭な用量依存性は認められなかった。これらの変化の他に、80 mg/kg 投与群では対照群と比較して、僅かではあるがクレアチニンおよび尿素窒素の各濃度が有意 ($p<0.05$ 、 $p<0.01$) に低下した。トリグリセリド濃度、ブドウ糖濃度、総コレステロール濃度および総ビリルビン濃度ならびにアルカリフォスファターゼ、GOT (AST)、GPT (ALT)、および γ -GTP の各活性には対照群と LB 各投与群との間で有意差は認められなかった。血漿中電解質濃度については、80 mg/kg 投与群において塩素濃度が対照群と比較して有意 ($p<0.05$) に低下したが、無機リン、カルシウム、ナトリウムおよびカリウムの各濃度には対照群と LB 投与群の間で有意差を認めなかった。

80 mg/kg 投与群において全出生児が死亡し、全身状態が不良となった例 (動物番号 FB04003) では、血中尿素窒素濃度およびクレアチニン濃度が増加し、ナトリウム、カルシウムおよびカリウム濃度の上昇ならびに塩素濃度の低下が認められた。

3) 剖検所見

(1) 雄 (Table 17; Appendix 17)

対照群および 20 mg/kg 投与群の動物に異常は認められなかった。5 mg/kg 投与群では、両側精巣および精巣上体の小型化が 1 例に観察された。80 mg/kg 投与群では、両側精巣の小型化が 2 例に、また、腎盂の拡張および甲状腺の腫大が各 1 例に観察された。

(2) 雌 (Table 18; Appendix 18)

20 mg/kg 以下の投与群の動物に異常は認められなかった。80 mg/kg 投与群では、分娩後に一般状態が不良となった例に肝臓の淡色化、腎臓の淡色域、前胃粘膜の白濁および肥厚、腔内に液体の貯留、胸腺の小型化ならびに副腎の腫大が認められ、別の 1 例に脱毛が認められた。

4) 病理組織学検査所見

(1) 雄 (Table 19; Appendix 19)

以下に示す器官に異常所見が認められた。上皮小体、下垂体、気管、胸腺、下顎リンパ節、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腸間膜リンパ節、膀胱、凝固腺を含む精囊、脊髓、坐骨神経、大腿骨および骨髓については対照群および 80 mg/kg 投与群の各 5 例を観察したが、異常は認められなかった。

(精巣)

20 mg/kg 投与群に異常は観察されなかった。その他の投与群では、精細管の萎縮が対照群を含む各群に少数例ずつ認められた。中でも、5 mg/kg 投与群において交尾した雌が不妊であった例ではその程度が著しく、間質の水腫を伴っていた。これらの所見の頻度および程度については対照群と LB 投与群との間で有意差は認められなかった。

(精巣上体)

精巣の精細管に萎縮が認められた例の管腔に細胞残屑が認められた。5 mg/kg 投与群において交尾した雌が不妊であった例ではその程度がやや著しかったが、対照群と LB 投与群との間で頻度および程度に有意差は認められなかった。

(前立腺腹葉)

対照群および 80 mg/kg 投与群の各 5 例について観察した結果、リンパ球浸潤が各 3 例に観察されたが、病変の程度に両群間で差は認められなかった。

(脳)

対照群および 80 mg/kg 投与群の各 5 例について観察した結果、対照群において 1 例の片側視

索に萎縮が認められた。

(肺および気管支)

対照群および 80 mg/kg 投与群の各 5 例について観察した結果、動脈の鉍質沈着が両群の 2 例に認められ、好中球の浸潤が 80 mg/kg 投与群の 1 例に観察された。これらの所見の程度あるいは頻度に両群間で有意差は認められなかった。

(心臓)

対照群および 80 mg/kg 投与群の各 5 例について観察した結果、心筋の繊維化が 80 mg/kg 投与群の 1 例に観察された。これらの所見の程度および頻度に両群間で有意差は認められなかった。

(肝臓)

対照群および 80 mg/kg 投与群の各 5 例について観察した結果、門脈周囲性の脂肪化が両群の全例に、単細胞壊死が対照群の 1 例および 80 mg/kg 投与群の 2 例に認められたが、これらの所見の程度あるいは頻度に両群間で有意差は認められなかった。

(腎臓)

各群の 5 例および 80 mg/kg 投与群において剖検時に腎盂拡張の観察された 1 例について観察した。その結果、リンパ球浸潤が対照群の 1 例および LB 投与群の各 2 例に、好塩基性尿細管が対照群の 3 例、5 mg/kg 投与群の 4 例、20 mg/kg 投与群の 2 例ならびに 80 mg/kg 投与群の 3 例に観察された。また、好酸性小体が対照群の 2 例、5 mg/kg 投与群の 3 例、20 mg/kg 投与群の 2 例ならびに 80 mg/kg 投与群の全例に観察され、その程度は 80 mg/kg 投与群においてやや増強されて認められたが、対照群との間に有意差は認められなかった。その他の所見についても対照群との間で有意差は認められなかった。

(脾臓)

対照群および 80 mg/kg 投与群の各 5 例について観察した結果、髄外造血および褐色色素沈着が両群の全例に認められた。これらの病変の程度に両群間で有意差は認められなかった。

(副腎)

対照群および 80 mg/kg 投与群の各 5 例について観察した結果、対照群の 1 例に束状帯の肥大が観察されたが、80 mg/kg 投与群に異常は認められなかった。

(甲状腺)

対照群の 5 例、および 80 mg/kg 投与群では剖検時に甲状腺の腫大の観察された 1 例を含む 6 例について観察した。その結果、甲状腺の腫大の観察された例に濾胞細胞の肥大が認められた。

(2) 雌 (Table 20; Appendix 20)

不妊例を含めて卵巣に異常を認める例はなかった。また、剖検時に脱毛が観察された例の皮膚にも異常は認められなかった。対照群の 5 例および 80 mg/kg 投与群の 6 例について観察した器官・組織のうち、甲状腺、上皮小体、下垂体、膀胱、下顎リンパ節、気管、心臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腸間膜リンパ節、子宮、脳、脊髄、坐骨神経ならびに大腿骨および骨髄に異常は認められなかった。異常が認められた器官の所見は以下のとおりである。

(肺および気管支)

80 mg/kg 投与群において全出生児が死亡した例の肺胞に泡沫細胞が認められ、別の例の動脈に鉍質沈着が認められた。これらの所見の程度および頻度に両群間で有意差は認められなかった。

(肝臓)

門脈周囲性の脂肪化および単細胞壊死が両群の少数例に観察された。80 mg/kg 投与群において全出生児が死亡した例では、門脈周囲性脂肪化の程度がやや増強されていたが、これらの所見の程度および頻度については両群間で有意差は認められなかった。

(腎臓)

リンパ球の軽度な浸潤が両群に 1 例ずつ観察された。また、80 mg/kg 投与群において全出生児が死亡した例では、好塩基性尿細管、蛋白様円柱および皮髄境界部の鉍質沈着が観察された。これらの所見は対照群の例にも認められたが、好塩基性尿細管については 80 mg/kg 投与群の全出生児死亡では増強して認められた。これらの所見の頻度および程度については、対照群と 80

mg/kg 投与群との間で統計学的有意差は認められなかった。

(脾臓)

対照群の観察例全例および 80 mg/kg 投与群において全出生児が死亡した例を除く観察例全例に髓外造血が観察された。また、褐色色素の沈着は両群の観察例全例に観察されたが、80 mg/kg 投与群において全出生児が死亡した例ではその程度がやや増強されて認められた。これらの所見に対照群と 80 mg/kg 投与群との間で有意差は認められなかった。

(副腎)

80 mg/kg 投与群において全出生児が死亡した例に束状帯の肥大が認められた他に両群ともに異常は観察されなかった。

(胃)

80 mg/kg 投与群において全出生児が死亡した例の前胃に糜爛が認められた他に両群ともに異常は観察されなかった。

(胸腺)

80 mg/kg 投与群において全出生児が死亡した例に萎縮が認められた他に両群ともに異常は観察されなかった。

(膣)

80 mg/kg 投与群において全出生児が死亡した例に好中球浸潤が認められた他に両群ともに異常は観察されなかった。

5) 器官重量

(1) 雄 (Table 21; Appendices 21-1~21-4)

80 mg/kg 投与群における解剖時体重が高値の傾向を示したが、いずれの LB 投与群も対照群との間で有意差は認められなかった。5 mg/kg 投与群では、いずれの器官においても重量実測値および相対値に対照群との間で有意差を認めなかった。20 mg/kg 以上の投与群では腎臓重量の相対重量が対照群と比較して有意 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) な低値を示したが、実測値に有意差は認め

られなかった。80 mg/kg 投与群では、脳および下垂体の相対重量が対照群と比較して有意 ($p<0.05$ 、 $p<0.01$) な低値を示したが、実測値は下垂体のみ有意 ($p<0.05$) な低下が認められた。また、80 mg/kg 投与群では肝臓重量が対照群と比較して有意 ($p<0.01$) な高値を示したが、相対重量は対照群との間に差を認めなかった。胸腺、心臓、脾臓、精巣、精巣上体、甲状腺および副腎の各重量については実測値および相対重量のいずれも対照群と LB 各投与群との間で有意差は認められなかった。

(2) 雌 (Table 22; Appendices 22-1~22-4)

80 mg/kg 投与群における解剖時体重が高値の傾向を示したが、いずれの LB 投与群も対照群との間で有意差は認められなかった。また、いずれの器官も実測値および相対重量ともに対照群と LB 投与群との間で有意差は認められなかった。

II. 生殖発生毒性

1. 性周期 (Table 23; Appendices 23-1~23-4)

80 mg/kg 投与群において投与開始後に性周期の変化した動物が 2 例認められたが、その頻度および平均発情回帰日数には、対照群と LB 各投与群との間で有意差は認められなかった。

2. 交配成績 (Table s 23, 24; Appendices 23-1~24-4)

20 mg/kg 投与群において交配期間中雌が発情を回帰したにも拘わらず交尾しなかった 1 組を除き、全例が交尾し、交尾率には対照群と LB 投与群との間で有意差は認められなかった。対照群および 5 mg/kg 投与群では、全例が雌の初回の発情期に交尾した。一方、20 mg/kg 以上の投与群では、3 回目の発情期を回帰するまで交尾しない例が認められ、交尾までの同居期間およびその間に回帰した発情の回数が増加する傾向が認められた。しかし、対照群との間に有意差は認められなかった。また、不妊例が 80 mg/kg 投与群を除く各群に 1 組ずつ認められたが、受胎率には対照群と LB 各投与群との間で有意差は認められなかった。

3. 分娩および哺育所見 (Tables 25; Appendices 25-1~25-4)

妊娠動物の全例が生児を出産した。分娩の直接観察が可能であったのは、対照群および 5 mg/kg 投与群の各 12 例中 2 例、20 mg/kg 投与群の 11 例中 5 例、80 mg/kg 投与群の 13 例中 3 例であった。これら分娩を直接観察した例には分娩状態の異常は認められなかった。一方、直接観察できなかった例のうち対照群および 80 mg/kg 投与群の各 1 例に分娩状態の不良と判断される所見が認められた。すなわち、対照群の例（動物番号：FB01009）は、分娩が終了したにもかかわらず、産児がケージ内に散乱し母性行動が欠落していた。また、80 mg/kg 投与群の例（動物番号：FB04003）も同様に産児を集めず、産児の体表温度が低下していた。これらの動物の出産児は、いずれも翌日に全て死亡していた。その後、対照群の例に異常は認められなかったが、80 mg/kg 投与群の例は一般状態の項で述べたように全身状態が不良となった。これら以外の動物に分娩状態の異常を示唆する変化は認められず、妊娠期間は対照群と LB 各投与群との間で有意差は認められなかった。

哺育状態の不良はいずれの投与群の動物にも認められなかった。

4. 黄体数および着床数 (Table 25; Appendices 25-1~25-4)

LB 各投与群の黄体数および着床数、ならびに着床率は、対照群と同様の値であった。

5. 出生児所見

1) 一般状態および生存性 (Table 25; Appendices 25-1~25-4)

いずれの投与群の動物も行動を含む一般状態に異常は認められなかった(表に示さず)。

生存性についても、産児数、分娩率、生児出産率、出生率、新生児生存率のいずれにも対照群と LB 各投与群との間で有意差は認められなかった。また、哺育 0 日および哺育 4 日における性比にも対照群と LB 各投与群との間で有意差は認められなかった。

2) 体重 (Table 26; Appendices 26-1~26-4)

雌雄ともにいずれの時期も対照群と LB 各投与群との間で有意差は認められなかった。

3) 形態観察所見 (Table 27)

生存産児の形態観察（表には示さず）では、20 mg/kg 投与群の 1 例（母動物番号：FB03005）の出生児 3 例（雄 1 例、雌 2 例）に、四肢および下腹部皮膚の皮下からの剥離が観察され、その内の 1 例（雌）は右後肢皮下の血腫を伴っていたが、その他の動物に異常は観察されなかった。

死亡児の観察では、哺育 0 日に死亡が認められた雌の 1 例（母動物番号：FB03002）に全身浮腫および口蓋裂が認められた他に異常は観察されなかった。

哺育 4 日における剖検では、いずれの動物にも異常は観察されなかった。

【 考 察 】

1. 反復投与毒性

雌雄ともに80 mg/kg 投与群において、雄の全例および雌のほぼ全例に常同行動が観察された。同様の常同行動は急性経口投与毒性試験⁹⁾においても、1300 mg/kg 以上の投与群の雄および930 mg/kg 以上の投与群の雌に観察されていることからLB 投与による影響であると考えられる。

80 mg/kg 投与群において雌の1例が分娩後に全身状態が不良となり、さらに定期解剖に至るまで症状が進行した。本例は投与31日における尿検査では異常は認められなかったが、剖検時に実施した血液生化学検査では血漿中の尿素窒素濃度およびクレアチニン濃度が増加して、ナトリウム濃度およびカリウム濃度が増加し塩素濃度は低下していた。また、血液学検査ではヘマトクリット値が増加して血液の濃縮が認められた。さらに腎臓の病理組織学検査では好塩基性尿細管が中等度に認められたことから、腎機能の低下による高窒素血症により全身状態が不良になったものと考えられる。しかし、こうした変化を示した動物は1例のみであること、80 mg/kg 投与群の腎臓の病理組織学検査において、本例に観察されたのに関連した所見は認められていないことから、LB 投与との関連性は疑わしい。また、80 mg/kg 投与群の雌に脱毛が観察されたが、軽微な変化であり、病理学検査においても異常は認められなかったことから、LB 投与による変化ではないと考えられる。

80 mg/kg 投与群では雌雄ともに投与初期に摂餌量が増加して体重増加が促進された。急性経口投与毒性試験⁹⁾では、雌において急性期の毒性が回復した後に体重増加が亢進する傾向が認められている。また、ヒトあるいはラットにリチウムを投与すると体重が増加する¹⁰⁾ことから、摂餌量および体重増加の亢進はLB 投与による影響であると考えられる。雄では5 mg/kg および20 mg/kg 投与群においても投与14～21日における体重増加が亢進した。体重増加量に用量依存性が認められなかったこと、ならびにこの時期は交配期間中に当たり、特に雄動物では体重の変動が著しいことから、20 mg/kg 以下の投与群に認められた体重増加は偶発的变化であると推測された。雌においても5 mg/kg 投与群において、妊娠14～20日の妊娠後期に当たる時期の体重増加

に亢進が認められた。妊娠後期の体重は子宮内で発育する胎児の数および体重の影響を大きく受ける。5 mg/kg 投与群における着床数および産児数は、有意差は認められないものの対照群に比べて若干多かったことから、5 mg/kg 投与群における妊娠後期の体重増加の亢進は、LB 投与に起因した変化ではないものと考えられる。

雄において投与38日に実施した24時間尿検査では、20 mg/kg 以上の投与群において比重が低下し、80 mg/kg 投与群では尿量が増加した。リチウムは、尿細管に影響を及ぼして尿の濃縮能を低下させる薬物のひとつに上げられていること¹¹⁾から、これらの変化は LB 投与による影響と考えられる。これらの投与群では、カリウム排泄量が増加または増加傾向を示した。カリウムイオンは遠位尿細管においてナトリウムイオンが再吸収される際に尿中に分泌される。リチウムイオンは生体内でナトリウムイオンと挙動を等しくし、尿細管では拮抗して作用することが知られている¹²⁾。尿細管腔のナトリウムイオン濃度が高くなると尿中へのカリウム分泌が亢進することから、LB 投与により原尿中のリチウムイオン濃度が上昇した動物においてナトリウムイオン濃度が上昇したのと同様の変化が生じたものと推測される。

雄において多尿が認められた20 mg/kg 以上の投与群ではナトリウム濃度はむしろ低値の傾向を示したが、尿比重が対照群と同様であった5 mg/kg 投与群ではナトリウム濃度が増加した。ナトリウム1日排泄量は対照群と LB 投与群との間で有意差を認めなかったことから、5 mg/kg 投与群に認められた尿中ナトリウム濃度の増加は偶発的変化であると考えられる。

雄において投与43日に実施した血液生化学検査では、20 mg/kg 以上の投与群において血漿中クレアチニン濃度が上昇し、ナトリウム濃度が低下した。同時に測定したヘマトクリット値から血液の濃縮はなかったものと考えられる。しかし、変化の程度は僅かであり、投与38日に測定したクレアチニンおよびナトリウムの尿中への1日排泄量に投与の影響は認められていないことから、LB 投与による影響は否定できないが、軽微な影響と考えられる。また、80 mg/kg 投与群において血漿中塩素濃度が低下した。同様の変化は雌においても認められ、LB 投与による影響であると考えられる。塩素イオンは腎尿細管においてナトリウムイオンとともに排泄・再吸収を受けるが、前述のように雄における血漿中ナトリウム濃度の低下は軽微であり、雌ではそう

した変化は認められなかったことから、血漿中塩素濃度の低下はリチウムの排泄に付随した変化であると推測される。これらの他に、雄の血液生化学検査では80 mg/kg 投与群においてトリグリセリド濃度の増加が認められた。ブドウ糖濃度および総コレステロール濃度には対照群との間で差は認められなかったが、トリグリセリド濃度は用量に依存して増加したことから LB 投与の影響であると考えられる。

雌では、哺育5日に実施した血液生化学検査において、20 mg/kg 以上の投与群のアルブミン濃度が軽度低下した。投与31日に実施した尿検査では蛋白尿などは認められなかったことから、軽微な変化であると考えられる。また、80 mg/kg 投与群では尿素窒素濃度およびクレアチニン濃度も僅かに低下した。血液検査において測定したヘマトクリット値は対照群と同様であったことから、これらの変化は、これらの物質の生成低下、あるいは排泄の増加によるものと考えられるが、その変化は軽微である。これらの他に、全ての LB 投与群において A/G 比が低下したが、用量に依存した変化ではないことから、LB 投与の影響である可能性は乏しい。

雌雄ともに病理組織学検査では投与の影響を示唆する異常は認められなかった。雄では、80 mg/kg 投与群において雄の肝臓重量が増加した。相対重量は対照群と有意差を認めなかったこと、病理組織学検査および血液生化学検査のいずれにおいても肝臓機能の異常を示唆する変化は認められなかったことから、LB 投与により惹起された体重増加に起因した変化であると考えられる。80 mg/kg 投与群の雄に認められた脳相対重量の低下も、体重増加によりもたらされた相対的变化であると考えられる。一方、20 mg/kg 以上の投与群において腎臓の相対重量が低下した。対照群との間に有意差は認められないが実測値も低下の傾向が認められたことから、これらの投与群における腎臓の相対重量低下は LB 投与に起因した変化であると考えられる。また、80 mg/kg 投与群において下垂体重量の実測値および相対重量ともに有意な低下が認められた。実測値および相対重量のいずれも変化したことから LB 投与による影響が疑われた。

以上の所見に加え、雄では、80 mg/kg 投与群において白血球百分比に占める単球の割合が増加した。用量に依存して増加していることから LB 投与による影響であると考えられる。

2. 生殖発生毒性

雌動物について観察した性周期では、80 mg/kg 投与群において投与開始後に性周期の変化した例が認められた。これらの例に認められた性周期は4および5日周期であった。4および5日周期は、使用した系統のラットにおいてしばしば観察される周期であること、性周期が変化した動物の頻度および平均発情回帰日数には対照群との間で差を認めなかったことから、LB 投与の影響である可能性は乏しい。一方、交配成績については、20 mg/kg 以上の投与群では3回発情を回帰するまで交尾しなかった例あるいは、発情回帰を続けても交尾しなかった例があった。これらの例の生殖器官には雌雄ともに病理組織学的異常は認められなかった。また、交尾率には対照群と LB 投与群との間で差は認められず、交尾までの発情回帰回数および同居日数にも有意差は認められなかった。しかし、対照群および 5 mg/kg 投与群では全例が交配開始後、初回の発情期に交尾していることから、LB 投与の影響は否定できなかった。

受胎率、黄体数、着床数、着床率、産児数および分娩率は対照群と LB 投与群との間で差は認められず、LB 投与は、排卵、受胎、着床および出生までの胚・胎児の生存性に影響を及ぼさないものと考えられる。

80 mg/kg 投与群の1例に分娩状態の不良が認められ、これにより全出生児が死亡し、母動物の全身状態が悪化した。対照群においても分娩不良、およびそれによると考えられる全出生児の死亡が認められたが、全身状態の異常は認められなかった。80 mg/kg 投与群の例では前述のように腎機能の低下が認められており、分娩状態の不良はそれに起因した変化であると考えられる。出産率および妊娠期間にも対照群と LB 投与群の間で差は認められないことから、LB 投与は分娩状態に影響を及ぼさないものと考えられる。哺育状態についても LB 投与の影響は認められなかった。

出生児の生存性、体重増加にみる発育、性比に LB 投与の影響は認められなかった。

出生児の形態観察では、20 mg/kg 投与群において生存産児および死亡児の形態異常が各1例の腹に観察された。これらのうち死亡児には全身浮腫を伴う口蓋裂が観察されたが、口蓋裂は本系統のラットでは自然発生すること¹³⁾、80 mg/kg 投与群の産児には形態異常は認められな

ったところから、これらの変化は自然発生によるもので、LB 投与は出生児の形態に異常を及ぼさないものと考えられる。

3. 無作用量

以上の試験成績から、本試験条件下では、LB の無作用量は、反復投与毒性に関しては、雄では尿比重の低下、血漿中クレアチニン濃度の増加ならびに腎臓相対重量の低下が 20 mg/kg 以上の投与群において認められたこと、また、雌では 20 mg/kg 以上の投与群において血漿中アルブミン濃度が低下したことから、雌雄ともに 5 mg/kg/day と判断された。生殖発生毒性に関しては、20 mg/kg 以上の投与群において同居期間に延長傾向が認められたことから、雌雄ともに 5 mg/kg/day と推定され、出生児では、80 mg/kg/day であると判断された。

【 文 献 】

- 1) Lithium Bromide. (5403.) In "The Merck Index, an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals, 11th eds. (Budavari, S., O'Neil, M.J., eds)", pp.870, Merck & Co., Inc., Rahway (1989).
- 2) Frolova, A.D., Chekunova, M.P., Vasil'kovskii., V.G., Kuz'minskaia, G.N., Teterkina, O.A.: Toxicology and hygienic regulation of lithium and its salts in the air work area. Medistina truda i promyshlennaia: 37-38 (1993). (Russian, summary in English)
- 3) 代田 眞理子:「臭化リチウムのラットを用いる急性経口投与毒性試験」報告書(食薬セ研第12-1889号、2002年 7月 4日)
- 4) 吉村 功: 毒性・薬効データの統計解析(吉村 功編)、サイエンティスト社、東京(1977).
- 5) 丹後俊郎: 医学への統計学(古川俊之 監修)、朝倉書店、東京(1985).
- 6) 石居 進: 生物統計学入門、培風館、東京(1992).
- 7) 佐久間昭: 薬効評価—計画と解析、東京大学出版会、東京(1977).
- 8) Dunnett, C. W.: New tables for multiple comparisons with a control. Biometrics, 20: 482-491 (1964).
- 9) Kruskal, W. H., Wallis, W. A.: Use of ranks in one-criterion variance analysis. J. Amer. Statist. Assoc., 47: 583-621 (1952).
- 10) Baptista, T., Teneud, L., Contreras, Q., Alastre, T., Burguera, J.L., de Baptista, E., Weiss, S., Hernández, L.: Lithium and bodyweight gain Pharmacopsychiat. 28: 35-44 (1995).
- 11) Piperno, E. Detection of drug induced nephrotoxicity with urianalysis and enzymuria assesment. In "Toxicology of the Kidney, (Hook, J.B., ed.)", pp.31-55, Raven Press, New York (1981).

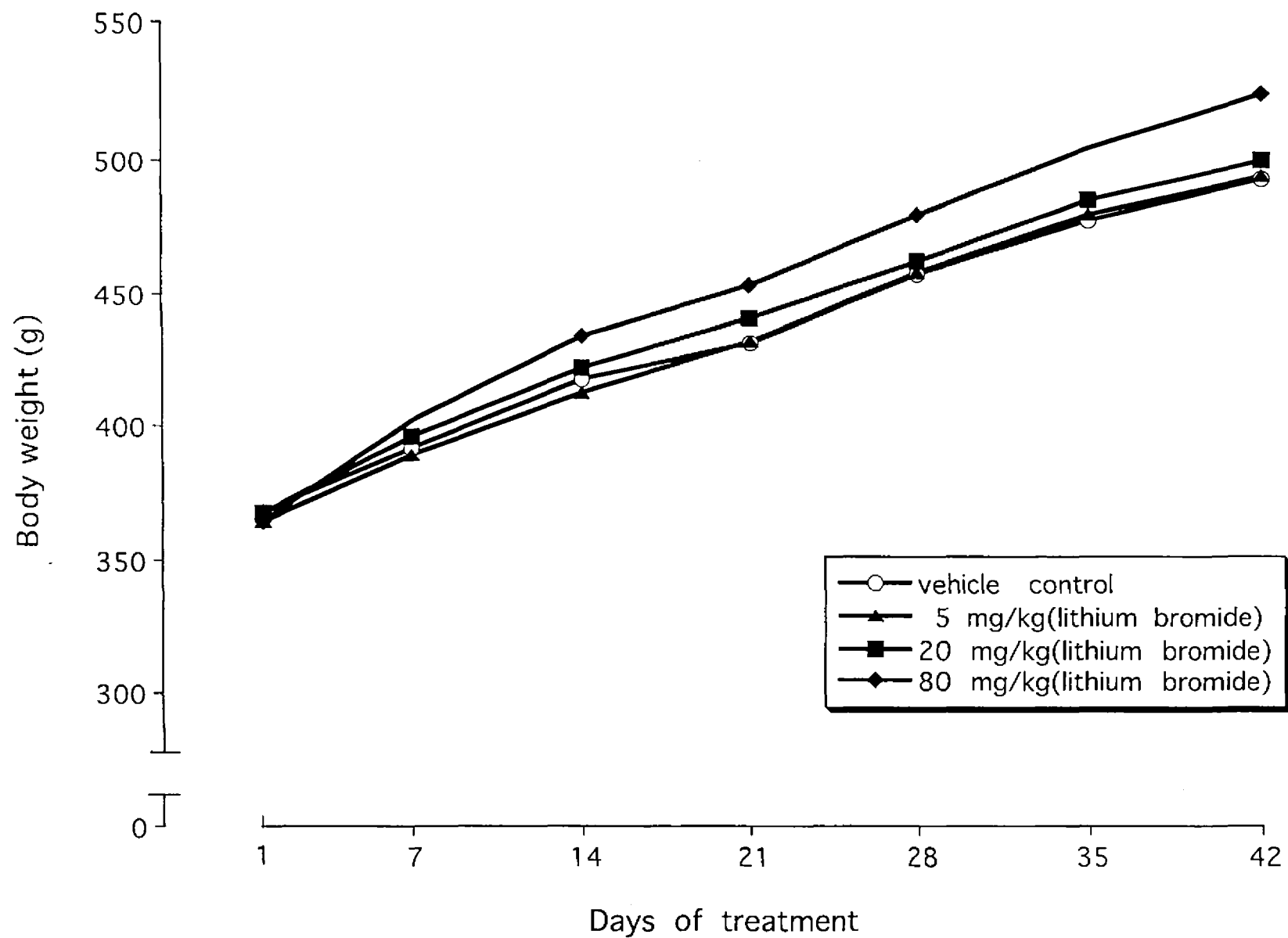


Figure 1 Body weight changes of males during treatment period

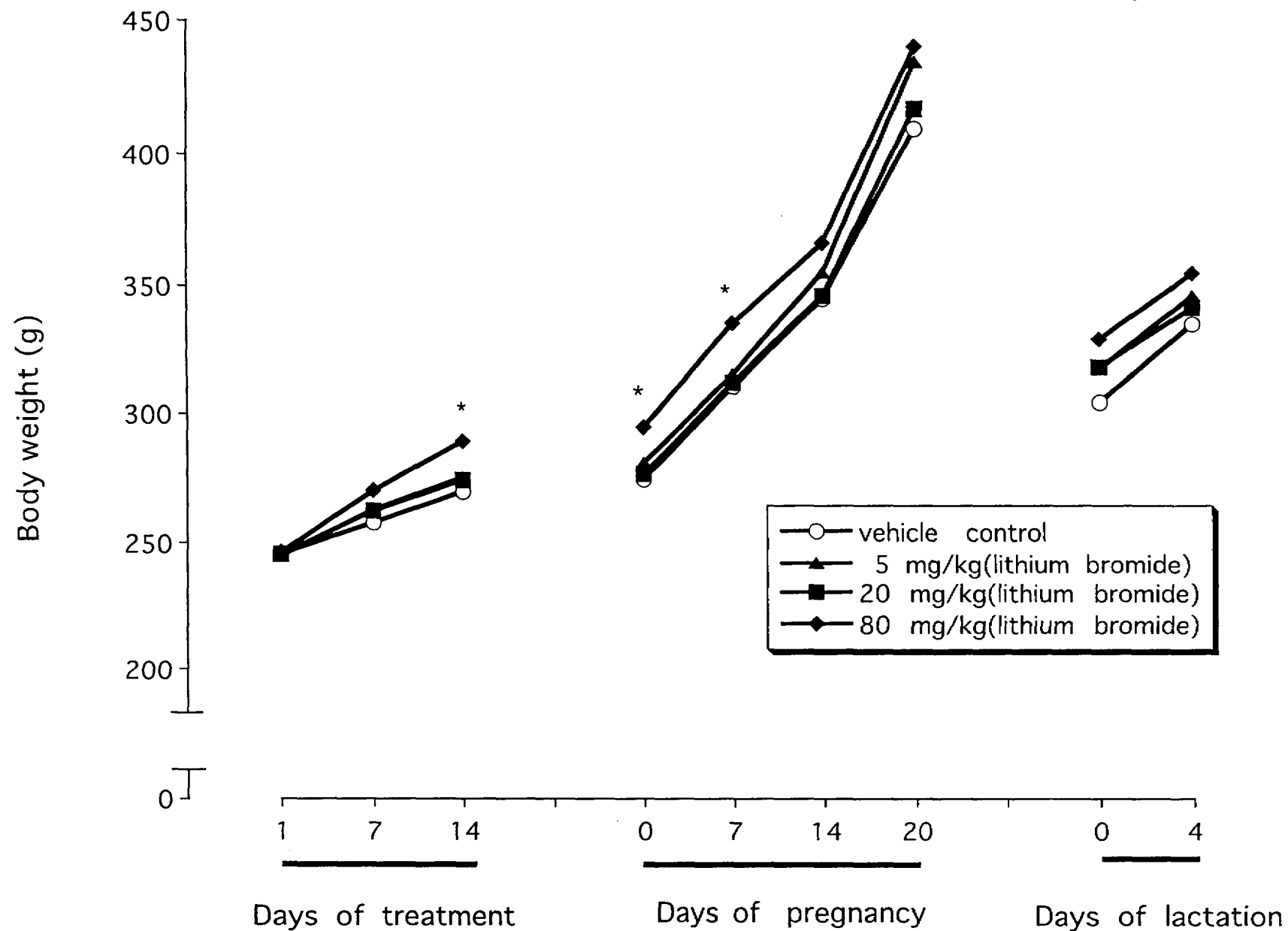


Figure 2 Body weight changes of females during treatment period

*: significant difference from control, $p < 0.05$

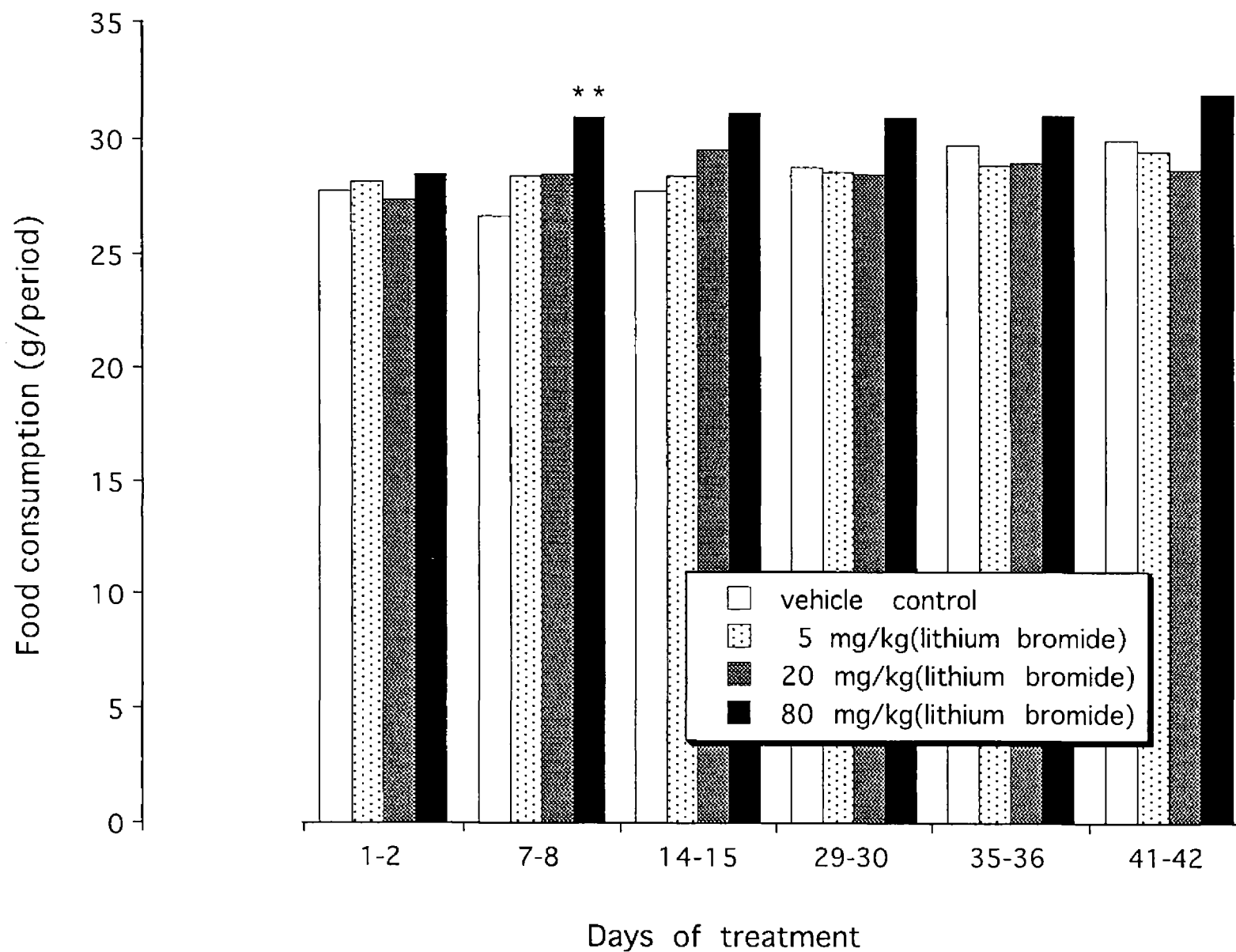


Figure 3 Food consumption of males during treatment period

** : significant difference from control, $p < 0.01$

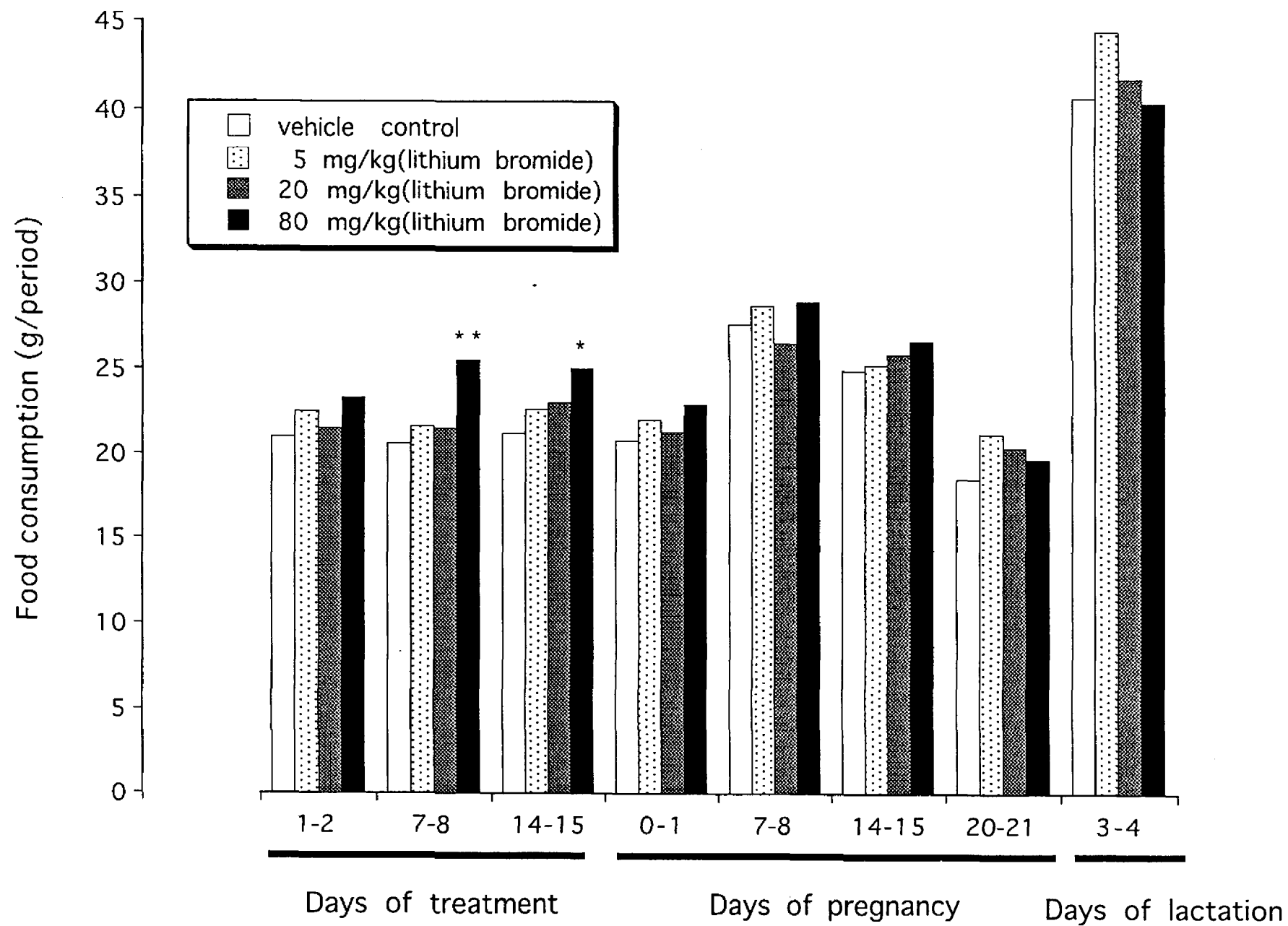


Figure 4 Food consumption of females during treatment period

*: significant difference from control, $p < 0.05$

** : significant difference from control, $p < 0.01$

Table 1

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats
Clinical signs in males

Clinical signs	Dose (mg/kg)	Initial number of animals	Number of animals with clinical signs						
			Days of treatment						Total
			1~7	8~14	15~21	22~28	29~35	36~43	
Stereotyped behavior	0	13	0	0	0	0	0	0	0
	5	13	0	0	0	0	0	0	0
	20	13	0	0	0	0	0	0	0
	80	13	0	0	2	12	12	8	13

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats

Clinical signs in females

[illegible]

Table 3

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats

Body weight of males (g); mean $\pm$ S.D. (N)

Compound		Lithium bromide							
Groups	(mg/kg)	0 ^{a)}		5		20		80	
Days of treatment									
1		367.9 $\pm$ 20.1	(13)	364.3 $\pm$ 20.3	(13)	367.6 $\pm$ 20.1	(13)	364.4 $\pm$ 18.8	(13)
7		391.6 $\pm$ 22.5	(13)	389.1 $\pm$ 24.2	(13)	395.9 $\pm$ 23.9	(13)	401.9 $\pm$ 23.2	(13)
14		417.2 $\pm$ 26.0	(13)	412.3 $\pm$ 27.4	(13)	421.6 $\pm$ 27.4	(13)	433.7 $\pm$ 28.5	(13)
21		430.8 $\pm$ 27.5	(13)	431.5 $\pm$ 29.1	(13)	440.4 $\pm$ 29.2	(13)	452.8 $\pm$ 31.8	(13)
28		456.9 $\pm$ 30.0	(13)	457.4 $\pm$ 32.9	(13)	461.7 $\pm$ 32.8	(13)	478.9 $\pm$ 34.6	(13)
35		476.9 $\pm$ 34.8	(13)	479.3 $\pm$ 36.2	(13)	484.6 $\pm$ 35.9	(13)	504.0 $\pm$ 39.4	(13)
42		492.4 $\pm$ 36.4	(13)	493.6 $\pm$ 34.5	(13)	499.3 $\pm$ 36.3	(13)	523.9 $\pm$ 41.6	(13)

a): vehicle control, distilled water for injection (5 mL/kg)

Table 4

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats

Body weight gain of males (g); mean $\pm$ S.D. (N)

Compound		Lithium bromide											
Groups	(mg/kg)	0 ^{a)}			5			20			80		
Days of treatment													
	1~ 7	23.7 ±	5.6	(13)	24.7 ±	7.2	(13)	28.3 ±	8.0	(13)	37.5 ±	8.1 **	(13)
	7~14	25.6 ±	5.7	(13)	23.2 ±	4.8	(13)	25.7 ±	7.6	(13)	31.8 ±	6.2 *	(13)
	14~21	13.6 ±	4.5	(13)	19.3 ±	5.2 *	(13)	18.8 ±	4.1 *	(13)	19.2 ±	5.6 *	(13)
	21~28	26.0 ±	5.0	(13)	25.8 ±	5.4	(13)	21.4 ±	7.7	(13)	26.1 ±	5.8	(13)
	28~35	20.1 ±	6.1	(13)	21.9 ±	6.2	(13)	22.8 ±	5.0	(13)	25.1 ±	7.1	(13)
	35~42	15.5 ±	5.3	(13)	14.4 ±	4.2	(13)	14.7 ±	8.0	(13)	19.8 ±	5.8	(13)

a): vehicle control, distilled water for injection (5 mL/kg)

* : significant difference from control, $p < 0.05$

** : significant difference from control, $p < 0.01$

Table 5

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats

Cumulative body weight gain of males (g); mean $\pm$ S.D. (N)

Compound		Lithium bromide							
Groups	(mg/kg)	0 ^{a)}		5		20		80	
Days of treatment									
1~ 7		23.7 $\pm$ 5.6 (13)		24.7 $\pm$ 7.2 (13)		28.3 $\pm$ 8.0 (13)		37.5 $\pm$ 8.1 ** (13)	
1~14		49.3 $\pm$ 10.1 (13)		47.9 $\pm$ 11.3 (13)		54.0 $\pm$ 14.2 (13)		69.3 $\pm$ 13.8 ** (13)	
1~21		62.9 $\pm$ 12.7 (13)		67.2 $\pm$ 13.1 (13)		72.8 $\pm$ 14.1 (13)		88.4 $\pm$ 17.2 ** (13)	
1~28		88.9 $\pm$ 15.1 (13)		93.0 $\pm$ 16.6 (13)		94.2 $\pm$ 19.2 (13)		114.5 $\pm$ 20.5 ** (13)	
1~35		109.0 $\pm$ 19.3 (13)		114.9 $\pm$ 21.2 (13)		117.0 $\pm$ 22.5 (13)		139.6 $\pm$ 24.9 ** (13)	
1~42		124.5 $\pm$ 22.0 (13)		129.3 $\pm$ 20.6 (13)		131.7 $\pm$ 21.6 (13)		159.5 $\pm$ 27.3 ** (13)	

a): vehicle control, Distilled water for injection (5 mL/kg)

** : significant difference from control, $p < 0.01$

Table 6

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats

Body weight of females (g); mean $\pm$ S.D. (N)

Compound	Lithium bromide			
	0 ^{a)}	5	20	80
Groups (mg/kg)				
Days of treatment				
1	245.8 $\pm$ 14.4 (13)	244.7 $\pm$ 11.4 (13)	245.6 $\pm$ 14.5 (13)	246.3 $\pm$ 12.1 (13)
7	257.8 $\pm$ 14.4 (13)	262.7 $\pm$ 13.9 (13)	262.2 $\pm$ 16.7 (13)	270.1 $\pm$ 17.5 (13)
14	269.7 $\pm$ 18.2 (13)	275.2 $\pm$ 17.2 (13)	274.0 $\pm$ 18.1 (13)	289.2 $\pm$ 18.5 * (13)
Days of pregnancy				
0	274.4 $\pm$ 15.4 (12)	280.7 $\pm$ 15.9 (12)	276.5 $\pm$ 19.5 (11)	294.6 $\pm$ 21.4 * (13)
7	310.4 $\pm$ 16.2 (12)	315.1 $\pm$ 21.8 (12)	311.8 $\pm$ 25.2 (11)	335.0 $\pm$ 21.9 * (13)
14	344.7 $\pm$ 18.2 (12)	354.8 $\pm$ 26.9 (12)	345.9 $\pm$ 27.2 (11)	366.0 $\pm$ 22.7 (13)
20	409.7 $\pm$ 26.0 (12)	434.9 $\pm$ 31.0 (12)	417.0 $\pm$ 29.6 (11)	440.7 $\pm$ 21.9 * (13)
Days of lactation				
0	304.2 $\pm$ 29.6 (12)	317.2 $\pm$ 37.4 (12)	317.9 $\pm$ 41.9 (11)	328.7 $\pm$ 24.0 (13)
4	334.8 $\pm$ 19.2 (11)	345.7 $\pm$ 26.7 (12)	341.1 $\pm$ 30.0 (11)	354.4 $\pm$ 20.4 (12)

a): vehicle control, distilled water for injection (5 mL/kg)

* : significant difference from control, $p < 0.05$

Table 7

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats

Body weight gain of females (g); mean $\pm$ S.D. (N)

Compound	Lithium bromide															
	0 ^{a)}			5			20			80						
Days of treatment																
1~ 7	12.0	±	4.7	(13)	18.0	±	7.3	(13)	16.6	±	8.0	(13)	23.9	±	6.7**	(13)
7~14	12.0	±	5.1	(13)	12.5	±	5.3	(13)	11.9	±	4.8	(13)	19.1	±	4.5**	(13)
Days of pregnancy																
0~ 7	35.9	±	6.4	(12)	34.4	±	9.6	(12)	35.4	±	8.5	(11)	40.4	±	5.9	(13)
7~14	34.3	±	6.3	(12)	39.7	±	7.0	(12)	34.1	±	4.4	(11)	30.9	±	4.9	(13)
14~20	65.0	±	16.6	(12)	80.2	±	8.2 *	(12)	71.1	±	8.6	(11)	74.7	±	9.4	(13)
Days of lactation																
0~ 4	28.6	±	16.9	(11)	28.5	±	18.1	(12)	23.2	±	22.6	(11)	24.1	±	13.2	(12)

a): vehicle control, distilled water for injection (5 mL/kg)

**: significant difference from control, $p < 0.01$ * : significant difference from control, $p < 0.05$

Table 8

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats

Cumulative body weight gain of females (g); mean $\pm$ S.D. (N)

Compound	Lithium bromide															
Groups (mg/kg)	0 ^{a)}			5			20			80						
Days of treatment																
1~ 7	12.0	±	4.7	(13)	18.0	±	7.3	(13)	16.6	±	8.0	(13)	23.9	±	6.7 **	(13)
1~14	24.0	±	5.6	(13)	30.5	±	10.7	(13)	28.5	±	9.2	(13)	43.0	±	8.1 **	(13)
Days of pregnancy																
0~ 7	35.9	±	6.4	(12)	34.4	±	9.6	(12)	35.4	±	8.5	(11)	40.4	±	5.9	(13)
0~14	70.2	±	10.6	(12)	74.1	±	14.7	(12)	69.4	±	10.9	(11)	71.4	±	8.6	(13)
0~20	135.2	±	16.7	(12)	154.2	±	17.4 *	(12)	140.5	±	15.0	(11)	146.1	±	12.7	(13)
Days of lactation																
0~ 4	28.6	±	16.9	(11)	28.5	±	18.1	(12)	23.2	±	22.6	(11)	24.1	±	13.2	(12)

a): vehicle control, distilled water for injection (5 mL/kg)

* : significant difference from control, $p < 0.05$ **: significant difference from control, $p < 0.01$

Table 9

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats

Food consumption of males (g); mean $\pm$ S.D. (N)

Compound	Lithium bromide							
Groups (mg/kg)	0 ^{a)}		5		20		80	
Days of treatment								
1~ 2	27.8 ± 2.5	(13)	28.2 ± 2.5	(13)	27.4 ± 2.4	(13)	28.5 ± 2.7	(13)
7~ 8	26.7 ± 2.7	(13)	28.4 ± 2.5	(13)	28.5 ± 3.3	(13)	31.0 ± 3.9 **	(13)
14~15	27.8 ± 3.2	(13)	28.4 ± 3.4	(13)	29.6 ± 3.3	(13)	31.2 ± 3.6	(13)
29~30	28.8 ± 2.5	(13)	28.6 ± 3.0	(13)	28.5 ± 3.5	(13)	31.0 ± 3.5	(13)
35~36	29.8 ± 3.0	(13)	28.9 ± 2.4	(13)	29.0 ± 3.6	(13)	31.1 ± 4.2	(13)
41~42	30.0 ± 3.2	(13)	29.5 ± 2.2	(13)	28.7 ± 2.2	(13)	32.0 ± 4.5	(13)

a): vehicle control, distilled water for injection (5 mL/kg)

**: significant difference from control, $p < 0.01$

Table 10

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats

Food consumption of females (g); mean $\pm$ S.D. (N)

Compound	Lithium bromide			
	0 ^{a)}	5	20	80
Days of treatment				
1~ 2	21.0 $\pm$ 2.9 (13)	22.5 $\pm$ 3.5 (13)	21.5 $\pm$ 2.9 (13)	23.3 $\pm$ 2.5 (13)
7~ 8	20.6 $\pm$ 3.2 (13)	21.6 $\pm$ 3.5 (13)	21.5 $\pm$ 3.2 (13)	25.5 $\pm$ 2.8 ** (13)
14~15	21.2 $\pm$ 2.7 (13)	22.6 $\pm$ 3.6 (13)	23.0 $\pm$ 2.2 (13)	25.0 $\pm$ 4.1 * (13)
Days of pregnancy				
0~ 1	20.8 $\pm$ 2.0 (12)	22.0 $\pm$ 2.7 (12)	21.3 $\pm$ 3.3 (11)	22.9 $\pm$ 3.2 (13)
7~ 8	27.6 $\pm$ 3.2 (12)	28.7 $\pm$ 4.0 (12)	26.5 $\pm$ 3.8 (11)	28.9 $\pm$ 2.2 (13)
14~15	24.9 $\pm$ 2.8 (12)	25.2 $\pm$ 3.7 (12)	25.8 $\pm$ 4.0 (10)	26.6 $\pm$ 2.5 (13)
20~21	18.5 $\pm$ 5.1 (12)	21.2 $\pm$ 3.4 (12)	20.4 $\pm$ 3.0 (11)	19.7 $\pm$ 4.4 (13)
Days of lactation				
3~ 4	40.7 $\pm$ 7.0 (11)	44.5 $\pm$ 5.5 (12)	41.8 $\pm$ 7.3 (11)	40.4 $\pm$ 4.9 (12)

a): vehicle control, distilled water for injection (5 mL/kg)

* : significant difference from control, $p < 0.05$ ** : significant difference from control, $p < 0.01$

Table 11

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats

Urinalysis in males on 38th day of treatment

Compound		Lithium bromide			
Dose (mg/kg)		0	5	20	80
Number of animals examined		13	13	13	13
Quality (fresh urine)					
Number of animals showing color					
light yellow		13	13	13	13
turbidity					
-		13	12	13	13
+		0	1	0	0
pH					
6.5		1	0	0	0
7.0		2	3	0	0
7.5		3	3	2	3
8.0		2	2	3	3
8.5		3	3	4	4
≥9.0		2	2	4	3
protein ^{a)}					
-		0	0	0	0
±		3	1	0	0
+		9	6	8	11
++		1	6	5	2
glucose ^{b)}					
-		13	13	13	13
ketone ^{b)}					
-		2	1	0	4
±		7	6	8	7
+		4	6	5	2
bilirubin ^{b)}					
-		13	13	13	13
occult blood ^{b)}					
-		13	11	12	12
±		0	1	0	1
+		0	1	0	0
++		0	0	1	0
urobilinogen ^{c)}					
±		11	7	8	13
+		2	6	5	0
Urinary sediment					
Red blood cells	N.O	13	13	12	13
	1-9/3 visual field	0	0	1	0
Crystal	N.O	0	0	0	0
	a few	13	13	13	13
Cast					
N.O		13	13	13	13
White blood cells					
N.O		13	13	13	13
Epithelial cells	N.O	12	13	12	12
	a few	1	0	1	1
Water consumption (g)		24.8 ± 15.4 (13)	20.6 ± 11.6 (13)	33.3 ± 9.7 (13)	35.2 ± 14.9 (13)
Urine volume (mL/24hr)		18.0 ± 6.7 (13)	15.1 ± 3.9 (13)	23.4 ± 7.9 (13)	27.8 ± 9.1** (13)
Specific gravity		1.058 ± 0.009 (13)	1.062 ± 0.012 (13)	1.042 ± 0.014** (13)	1.035 ± 0.013** (13)
Urinary composition					
Creatinine (mg/dL)		130 ± 36 (13)	147 ± 32 (13)	98 ± 26* (13)	84 ± 22** (13)
Na(mEq/L)		112.8 ± 40.5 (13)	163.7 ± 53.0** (13)	105.4 ± 32.1 (13)	91.0 ± 36.3 (13)
K (mEq/L)		214.0 ± 33.2 (13)	254.9 ± 46.2 (13)	196.9 ± 51.5 (13)	177.1 ± 44.6 (13)
Cl(mEq/L)		141.3 ± 47.3 (13)			111.8 ± 42.6 (13)
Total excretion					
Creatinine (mg/day)		21.4 ± 2.3 (13)	21.1 ± 2.6 (13)	21.2 ± 1.6 (13)	21.8 ± 2.3 (13)
Na(mEq/day)		1.99 ± 0.79 (13)	2.33 ± 0.56 (13)	2.30 ± 0.52 (13)	2.31 ± 0.54 (13)
K (mEq/day)		3.73 ± 0.97 (13)	3.75 ± 0.83 (13)	4.31 ± 0.79 (13)	4.67 ± 1.04* (13)
Cl(mEq/day)		2.5 ± 0.9 (13)			2.9 ± 0.7 (13)
Na/K		0.51 ± 0.13 (13)	0.63 ± 0.13 (13)	0.53 ± 0.06 (13)	0.50 ± 0.09 (13)

a): -, negative; ±, trace; +, 30 ≤ n < 100 mq/dL; ++, 100 ≤ n < 300 mq/dL

b): -, negative; ±, trace; +, slight; ++, moderat;

c): ±, 0.1 ≤ n < 1.0 EU/dL; +, 1.0 ≤ n < 2.0 mq/dL

N.O., not observed

*: significant difference from control, p<0.05

**: significant difference from control, p<0.01

Table 12

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats
Urinalysis in females on 31st day of treatment

Compound Dose (mg/kg)		Lithium bromide			
		0	5	20	80
Number of animals examined		13	13	13	13
Quality (fresh urine)					
Number of animals showing color					
	light yellow	13	13	13	13
turbidity	-	8	11	6	1
	+	5	2	7	12
pH	6.5	1	1	0	0
	7.0	7	6	4	4
	7.5	2	4	7	8
	8.0	2	1	1	1
	8.5	1	1	1	0
protein ^{a)}	-	11	9	12	8
	±	2	4	0	3
	+	0	0	1	2
glucose ^{b)}	-	13	13	13	13
ketone ^{b)}	-	12	12	12	13
	±	1	1	1	0
bilirubin ^{b)}	-	13	13	13	13
occult blood ^{b)}	-	13	13	13	13
urobilinogen ^{c)}	±	12	11	10	12
	+	1	2	3	1
Urinary sediment					
Red blood cells	N.O.	13	13	13	13
	N.O.	0	1	0	0
Crystal	a few	7	11	5	3
	abundant	6	1	8	10
Cast	N.O.	13	13	13	13
White blood cells	N.O.	13	13	13	13
Epithelial cells	N.O.	13	12	11	11
	a few	0	1	2	2
Specific gravity		1.031 ± 0.006 (13)	1.030 ± 0.006 (13)	1.030 ± 0.007 (13)	1.030 ± 0.004 (13)

a): -, negative; ±, trace; +, 30 ≤ n < 100 mg/dL

b): -, negative; ±, trace; +, slight

c): ±, 0.1 ≤ n < 1.0 EU/dL; +, 1.0 ≤ n < 2.0 mg/dL

N.O., not observed

Table 13

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats
Hematological findings in males; mean $\pm$ S.D. (N)

Compound		Lithium bromide							
Groups	(mg/kg)	0 ^{a)}		5		20		80	
RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)		860 $\pm$ 32	(13)	851 $\pm$ 50	(13)	853 $\pm$ 55	(13)	861 $\pm$ 65	(13)
Hemoglobin (g/dL)		15.1 $\pm$ 0.6	(13)	15.3 $\pm$ 1.0	(13)	15.1 $\pm$ 0.8	(13)	15.3 $\pm$ 0.8	(13)
Hematocrit (%)		45.2 $\pm$ 1.7	(13)	45.7 $\pm$ 3.0	(13)	45.2 $\pm$ 2.4	(13)	46.3 $\pm$ 2.6	(13)
MCV (fL)		52.6 $\pm$ 1.2	(13)	53.7 $\pm$ 1.7	(13)	53.1 $\pm$ 1.8	(13)	53.8 $\pm$ 1.9	(13)
MCH (pg)		17.5 $\pm$ 0.4	(13)	17.9 $\pm$ 0.6	(13)	17.7 $\pm$ 0.6	(13)	17.9 $\pm$ 0.5	(13)
MCHC (g/dL)		33.3 $\pm$ 0.2	(13)	33.4 $\pm$ 0.3	(13)	33.3 $\pm$ 0.3	(13)	33.2 $\pm$ 0.4	(13)
WBC ($\times 10^2/\mu\text{L}$)		108.1 $\pm$ 30.9	(13)	86.4 $\pm$ 15.0	(13)	91.2 $\pm$ 41.2	(13)	97.0 $\pm$ 29.2	(13)
Neutrophil (%)		11 $\pm$ 4	(13)	15 $\pm$ 6	(13)	15 $\pm$ 8	(13)	17 $\pm$ 7	(13)
Eosinophil (%)		1 $\pm$ 0	(13)	2 $\pm$ 1	(13)	2 $\pm$ 1	(13)	1 $\pm$ 1	(13)
Basophil (%)		0 $\pm$ 0	(13)	0 $\pm$ 0	(13)	0 $\pm$ 0	(13)	0 $\pm$ 0	(13)
Monocyte (%)		4 $\pm$ 2	(13)	5 $\pm$ 2	(13)	6 $\pm$ 2	(13)	7 $\pm$ 3*	(13)
Lymphocyte (%)		84 $\pm$ 5	(13)	78 $\pm$ 7	(13)	78 $\pm$ 10	(13)	75 $\pm$ 9	(13)
Platelet ($\times 10^4/\mu\text{L}$)		107.2 $\pm$ 15.4	(13)	110.7 $\pm$ 11.3	(13)	107.5 $\pm$ 9.9	(13)	106.2 $\pm$ 17.5	(13)
PT (sec)		17.0 $\pm$ 5.5	(13)	19.2 $\pm$ 4.9	(13)	18.9 $\pm$ 3.3	(13)	18.7 $\pm$ 3.7	(13)
APTT (sec)		21.5 $\pm$ 4.0	(13)	22.2 $\pm$ 4.4	(13)	23.6 $\pm$ 4.6	(13)	22.7 $\pm$ 3.4	(13)

a): vehicle control, distilled water for injection (5 mL/kg)

* : significant difference from control, ≤ 0.05

Table 14

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats
Hematological findings in females; mean $\pm$ S.D. (N)

Compound		Lithium bromide							
Groups	(mg/kg)	0 ^{a)}		5		20		80	
RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)		670 $\pm$ 45	(11)	671 $\pm$ 41	(12)	679 $\pm$ 38	(11)	663 $\pm$ 28	(12)
Hemoglobin (g/dL)		13.1 $\pm$ 0.7	(11)	13.1 $\pm$ 0.6	(12)	13.1 $\pm$ 0.6	(11)	13.0 $\pm$ 0.5	(12)
Hematocrit (%)		39.2 $\pm$ 2.2	(11)	39.3 $\pm$ 1.9	(12)	39.1 $\pm$ 1.7	(11)	39.0 $\pm$ 1.6	(12)
MCV (fL)		58.5 $\pm$ 1.9	(11)	58.6 $\pm$ 2.1	(12)	57.7 $\pm$ 1.6	(11)	58.9 $\pm$ 1.6	(12)
MCH (pg)		19.6 $\pm$ 0.9	(11)	19.6 $\pm$ 0.6	(12)	19.3 $\pm$ 0.6	(11)	19.6 $\pm$ 0.6	(12)
MCHC (g/dL)		33.5 $\pm$ 0.7	(11)	33.4 $\pm$ 0.4	(12)	33.5 $\pm$ 0.3	(11)	33.4 $\pm$ 0.3	(12)
WBC ($\times 10^2/\mu\text{L}$)		85.8 $\pm$ 18.9	(11)	87.4 $\pm$ 15.2	(12)	89.6 $\pm$ 14.8	(11)	73.9 $\pm$ 20.5	(12)
Neutrophil (%)		19 $\pm$ 8	(11)	25 $\pm$ 7	(12)	25 $\pm$ 9	(11)	25 $\pm$ 8	(12)
Eosinophil (%)		1 $\pm$ 1	(11)	1 $\pm$ 1	(12)	1 $\pm$ 1	(11)	2 $\pm$ 1	(12)
Basophil (%)		0 $\pm$ 0	(11)	0 $\pm$ 0	(12)	0 $\pm$ 0	(11)	0 $\pm$ 0	(12)
Monocyte (%)		5 $\pm$ 2	(11)	5 $\pm$ 2	(12)	5 $\pm$ 2	(11)	6 $\pm$ 3	(12)
Lymphocyte (%)		75 $\pm$ 9	(11)	69 $\pm$ 8	(12)	70 $\pm$ 10	(11)	68 $\pm$ 8	(12)
Platelet ($\times 10^4/\mu\text{L}$)		114.8 $\pm$ 12.5	(11)	120.4 $\pm$ 18.0	(12)	118.8 $\pm$ 15.5	(11)	111.7 $\pm$ 13.4	(12)
PT (sec)		13.0 $\pm$ 0.7	(11)	13.1 $\pm$ 0.7	(12)	12.8 $\pm$ 0.5	(11)	14.1 $\pm$ 2.6	(12)
APTT (sec)		16.4 $\pm$ 1.8	(11)	16.5 $\pm$ 2.3	(12)	15.9 $\pm$ 2.3	(11)	17.5 $\pm$ 1.5	(12)

a): vehicle control, distilled water for injection (5 mL/kg)

Table 15

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats

Biochemical findings of male serum; mean $\pm$ S.D. (N)

Compound	Lithium bromide							
	0 ^{a)}		5		20		80	
Groups (mg/kg)								
Total protein (g/dL)	5.3 $\pm$ 0.2	(13)	5.3 $\pm$ 0.2	(13)	5.4 $\pm$ 0.3	(13)	5.5 $\pm$ 0.5	(12)
Albumin (g/dL)	3.1 $\pm$ 0.2	(13)	3.1 $\pm$ 0.2	(13)	3.1 $\pm$ 0.1	(13)	3.1 $\pm$ 0.2	(12)
A/G	1.46 $\pm$ 0.27	(13)	1.39 $\pm$ 0.14	(13)	1.31 $\pm$ 0.14	(13)	1.32 $\pm$ 0.16	(12)
BUN (mg/dL)	15 $\pm$ 2	(13)	16 $\pm$ 3	(13)	16 $\pm$ 3	(13)	15 $\pm$ 2	(12)
Creatinine (mg/dL)	0.7 $\pm$ 0.1	(13)	0.7 $\pm$ 0.1	(13)	0.8 $\pm$ 0.1*	(13)	0.8 $\pm$ 0.1**	(12)
Glucose (mg/dL)	146 $\pm$ 15	(13)	145 $\pm$ 19	(13)	149 $\pm$ 16	(13)	170 $\pm$ 36	(12)
Total cholesterol (mg/dL)	38 $\pm$ 7	(13)	44 $\pm$ 12	(13)	40 $\pm$ 11	(13)	35 $\pm$ 5	(12)
Triglyceride (mg/dL)	49 $\pm$ 13	(13)	49 $\pm$ 13	(13)	63 $\pm$ 19	(13)	82 $\pm$ 35**	(12)
ALP (U/L)	211 $\pm$ 35	(13)	216 $\pm$ 44	(13)	224 $\pm$ 35	(13)	229 $\pm$ 31	(12)
GPT(ALT) (U/L)	38 $\pm$ 7	(13)	39 $\pm$ 10	(13)	47 $\pm$ 26	(13)	42 $\pm$ 11	(12)
GOT(AST) (U/L)	72 $\pm$ 16	(13)	70 $\pm$ 11	(13)	87 $\pm$ 31	(13)	78 $\pm$ 13	(12)
γ -GTP (U/L)	0 $\pm$ 0	(13)	0 $\pm$ 0	(13)	0 $\pm$ 0	(13)	1 $\pm$ 1	(12)
Total bilirubin (mg/dL)	0.25 $\pm$ 0.05	(13)	0.30 $\pm$ 0.14	(13)	0.23 $\pm$ 0.06	(13)	0.21 $\pm$ 0.04	(12)
Inorganic phosphate (mg/dL)	6.6 $\pm$ 0.5	(13)	6.4 $\pm$ 0.5	(13)	7.0 $\pm$ 1.1	(13)	6.7 $\pm$ 1.1	(12)
Ca (mg/dL)	9.3 $\pm$ 0.3	(13)	9.3 $\pm$ 0.2	(13)	9.4 $\pm$ 0.3	(13)	9.6 $\pm$ 0.5	(12)
Na (mEq/L)	145.1 $\pm$ 1.0	(13)	144.7 $\pm$ 1.4	(13)	144.7 $\pm$ 0.9	(13)	143.1 $\pm$ 1.1**	(12)
K (mEq/L)	4.14 $\pm$ 0.21	(13)	4.17 $\pm$ 0.25	(13)	4.50 $\pm$ 0.96	(13)	4.64 $\pm$ 1.18	(12)
Cl (mEq/L)	105.2 $\pm$ 9.9	(13)	108.4 $\pm$ 3.1	(13)	100.2 $\pm$ 4.4	(13)	85.1 $\pm$ 4.3**	(12)

a): vehicle control, distilled water for injection (5 mL/kg)

* : significant difference from control, $p < 0.05$ ** : significant difference from control, $p < 0.01$

Table 16

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats

Biochemical findings of female serum; mean $\pm$ S.D. (N)

Compound	Lithium bromide															
Groups (mg/kg)	0 ^{a)}			5			20			80						
Total protein (g/dL)	5.4	±	0.3	(11)	5.4	±	0.2	(12)	5.3	±	0.2	(11)	5.2	±	0.4	(12)
Albumin (g/dL)	3.3	±	0.2	(11)	3.2	±	0.2	(12)	3.1	±	0.2*	(11)	3.1	±	0.2*	(12)
A/G	1.63	±	0.12	(11)	1.46	±	0.18*	(12)	1.39	±	0.11**	(11)	1.45	±	0.16*	(12)
BUN (mg/dL)	24	±	4	(11)	23	±	4	(12)	24	±	3	(11)	20	±	3*	(12)
Creatinine (mg/dL)	0.7	±	0.1	(11)	0.7	±	0.1	(12)	0.8	±	0.1	(11)	0.6	±	0.1**	(12)
Glucose (mg/dL)	131	±	8	(11)	133	±	11	(12)	130	±	9	(11)	124	±	9	(12)
Total cholesterol (mg/dL)	51	±	12	(11)	50	±	14	(12)	48	±	9	(11)	50	±	4	(12)
Triglyceride (mg/dL)	59	±	23	(11)	65	±	16	(12)	57	±	20	(11)	79	±	38	(12)
ALP (U/L)	140	±	33	(11)	139	±	45	(12)	138	±	49	(11)	133	±	37	(12)
GPT(ALT) (U/L)	42	±	7	(11)	46	±	7	(12)	47	±	13	(11)	47	±	10	(12)
GOT(AST) (U/L)	67	±	10	(11)	69	±	15	(12)	79	±	35	(11)	75	±	13	(12)
γ-GTP (U/L)	1	±	1	(11)	1	±	1	(12)	0	±	1	(11)	0	±	1	(12)
Total bilirubin (mg/dL)	0.14	±	0.04	(11)	0.14	±	0.03	(12)	0.14	±	0.03	(11)	0.16	±	0.02	(12)
Inorganic phosphate (mg/dL)	5.9	±	0.5	(11)	6.1	±	0.7	(12)	6.0	±	0.6	(11)	5.9	±	0.8	(12)
Ca (mg/dL)	9.6	±	0.3	(11)	9.6	±	0.4	(12)	9.6	±	0.3	(11)	9.7	±	0.3	(12)
Na (mEq/L)	142.4	±	1.3	(11)	142.8	±	1.1	(12)	142.6	±	1.6	(11)	143.2	±	1.7	(12)
K (mEq/L)	4.15	±	0.28	(11)	4.07	±	0.18	(12)	4.12	±	0.25	(11)	3.93	±	0.53	(12)
Cl (mEq/L)	103.0	±	6.5	(11)	109.0	±	3.6	(12)	108.2	±	4.4	(11)	94.8	±	2.6*	(12)

a): vehicle control, distilled water for injection (5 mL/kg)

*: significant difference from control, $p < 0.05$ **: significant difference from control, $p < 0.01$

Table 17

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats

Summary of macroscopical findings in males

Compound Group (mg/kg) Grade	Lithium bromide							
	0 ^{a)}		5		20		80	
	-	+	-	+	-	+	-	+
Testis	[13]		[13]		[13]		[13]	
Small, bilateral	13	0	12	1	13	0	11	2
Epididymis	[13]		[13]		[13]		[13]	
Small, bilateral	13	0	12	1	13	0	13	0
Kidney	[13]		[13]		[13]		[13]	
Dilatation, pelvis, unilateral	13	0	13	0	13	0	12	1
Thyroid gland	[13]		[13]		[13]		[13]	
Enlargement	13	0	13	0	13	0	12	1

-, negative; +, positive.

[], number of animals examined.

a): vehicle control, distilled water for injection (5mL/kg)

Table 18

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats

Summary of macroscopical findings in females

Compound Group (mg/kg) Grade	Lithium bromide							
	0 ^{a)}		5		20		80	
	-	+	-	+	-	+	-	+
Liver	[13]		[13]		[13]		[13]	
Pale	13	0	13	0	13	0	12	1
Kidney	[13]		[13]		[13]		[13]	
Area, pale	13	0	13	0	13	0	12	1
Stomach	[13]		[13]		[13]		[13]	
Pale, mucosa, forestomach	13	0	13	0	13	0	12	1
Thickening, mucosa, forestomach	13	0	13	0	13	0	12	1
Vagina	[13]		[13]		[13]		[13]	
Accumulation, fluid, lumen	13	0	13	0	13	0	12	1
Thymus	[13]		[13]		[13]		[13]	
Small	13	0	13	0	13	0	12	1
Adrenal gland	[13]		[13]		[13]		[13]	
Enlargement	13	0	13	0	13	0	12	1
Skin	[13]		[13]		[13]		[13]	
Alopecia, focal	13	0	13	0	13	0	12	1

-, negative; +, positive.

[], number of animals examined.

a): vehicle control, distilled water for injection (5mL/kg)

Table 19

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats

Summary of histopathological findings in males

Compound Groups (mg/kg) Grade	Lithium bromide																							
	0 ^{a)}						5						20						80					
	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.
Testis	[13]						[13]						[13]						[13]					
Atrophy, seminiferous tubule	11	0	2	0	0	2	11	0	1	0	1	2	13	0	0	0	0	0	11	0	2	0	0	2
Edema, interstitium	13	0	0	0	0	0	12	0	0	1	0	1	13	0	0	0	0	0	13	0	0	0	0	0
Epididymis	[13]						[13]						[13]						[13]					
Cell debris, lumen	11	0	2	0	0	2	11	0	1	1	0	2	13	0	0	0	0	0	11	0	2	0	0	2
Prostate	[5]						[0]						[0]						[5]					
Cellular infiltration, lymphocyte	2	3	0	0	0	3													2	2	1	0	0	3
Brain	[5]						[0]						[0]						[5]					
Atrophy, optic tract, unilateral	4	0	1	0	0	1							[0]						5	0	0	0	0	0
Lung & Bronchus	[5]						[0]						[0]						[5]					
Mineral deposit, artery	3	2	0	0	0	2													3	2	0	0	0	2
Cellular infiltration, neutrophil	5	0	0	0	0	0													4	0	1	0	0	1
Heart	[5]						[0]						[0]						[5]					
Myocardial fibrosis	5	0	0	0	0	0													4	1	0	0	0	1
Liver	[5]						[0]						[0]						[5]					
Fatty change, periportal	0	4	1	0	0	5													0	4	0	1	0	5
Single cell necrosis	4	1	0	0	0	1													3	2	0	0	0	2
Kidney	[5]						[0]						[0]						[6]					
Cellular infiltration, lymphocyte	4	1	0	0	0	1													4	2	0	0	0	2
Basophilic tubule	2	3	0	0	0	3													3	2	1	0	0	3
Eosinophilic body	3	0	2	0	0	2													0	2	4	0	0	6
Spleen	[5]						[0]						[0]						[5]					
Hematopoiesis, extramedullary	0	0	4	1	0	5													0	0	3	2	0	5
Deposit, pigment, brown	0	1	4	0	0	5													0	0	5	0	0	5
Adrenal gland	[5]						[0]						[0]						[5]					
Hypertrophy, zona fasciculata	4	0	1	0	0	1													5	0	0	0	0	0
Thyroid gland	[5]						[0]						[0]						[6]					
Hypertrophy, follicular cell	5	0	0	0	0	0													5	0	1	0	0	1
Parathyroid gland	[5]						[0]						[0]						[6]					
No remarkable change																								
Pituitary gland	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
Trachea	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
Thymus	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
Mandibular lymphnode	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								

-, negative; ±, very slight; +, slight; ++, moderate; +++, severe; Pos., total of positive grade.

{ }, number of animals examined.

a): vehicle control, distilled water for injection (5 mL/kg)

Table 19 (continued)

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats

Summary of histopathological findings in males

Compound Groups (mg/kg) Grade	Lithium bromide																			
	0 ^{a)}					5					20					80				
	-	±	+	++	+++ Pos.	-	±	+	++	+++ Pos.	-	±	+	++	+++ Pos.	-	±	+	++	+++ Pos.
Stomach	[5]					[0]					[0]					[5]				
No remarkable change																				
Duodenum	[5]					[0]					[0]					[5]				
No remarkable change																				
Jejunum	[5]					[0]					[0]					[5]				
No remarkable change																				
Ileum	[5]					[0]					[0]					[5]				
No remarkable change																				
Cecum	[5]					[0]					[0]					[5]				
No remarkable change																				
Colon	[5]					[0]					[0]					[5]				
No remarkable change																				
Rectum	[5]					[0]					[0]					[5]				
No remarkable change																				
Mesenteric lymphnode	[5]					[0]					[0]					[5]				
No remarkable change																				
Urinary bladder	[5]					[0]					[0]					[5]				
No remarkable change																				
Seminal vesicle	[5]					[0]					[0]					[5]				
No remarkable change																				
Spinal cord	[5]					[0]					[0]					[5]				
No remarkable change																				
Sciatic nerve	[5]					[0]					[0]					[5]				
No remarkable change																				
Bone and marrow of femur	[5]					[0]					[0]					[5]				
No remarkable change																				

-, negative; ±, very slight; +, slight; ++, moderate; +++, severe; Pos., total of positive grade.

[], number of animals examined.

a): vehicle control, distilled water for injection (5 mL/kg)

Table 20

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats

Summary of histopathological findings in females

Compound Groups (mg/kg) Grade		Lithium bromide																								
		0 ^{a)}						5						20						80						
		-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	
Ovary	[11]							[12]								[11]										[12]
No remarkable change																										
Lung & Bronchus	[5]							[0]								[0]										[6]
Foamy cell, alveolus		5	0	0	0	0	0													5	1	0	0	0	0	1
Mineral deposit, artery		5	0	0	0	0	0												5	1	0	0	0	0	1	
Liver	[5]							[0]								[0]				[6]						
Fatty change, periportal		3	2	0	0	0	2												4	1	0	1	0	0	2	
Single cell necrosis		3	2	0	0	0	2												4	2	0	0	0	0	2	
Kidney	[5]							[0]								[0]				[6]						
Cellular infiltration, lymphocyte		4	1	0	0	0	1												5	1	0	0	0	0	1	
Basophilic tubule		4	1	0	0	0	1												5	0	0	1	0	0	1	
Cast, proteinous		4	1	0	0	0	1												5	1	0	0	0	0	1	
Mineralization, cortico-medullary junction		4	1	0	0	0	1												5	1	0	0	0	0	1	
Spleen	[5]							[0]								[0]				[6]						
Hematopoiesis, extramedullary		0	0	0	5	0	5												1	0	1	4	0	0	5	
Deposit, pigment, brown		0	0	5	0	0	5												0	0	5	1	0	0	6	
Adrenal gland	[5]							[0]								[0]				[6]						
Hypertrophy, zona fasciculata		5	0	0	0	0	0												5	0	0	1	0	0	1	
Stomach	[5]							[0]								[0]				[6]						
Erosion, glandular stomach		5	0	0	0	0	0												5	0	1	0	0	0	1	
Thymus	[5]							[0]								[0]				[6]						
Atrophy		5	0	0	0	0	0												5	0	0	1	0	0	1	
Vagina	[5]							[0]								[0]				[6]						
Cellular infiltration, neutrophil		5	0	0	0	0	0												5	0	0	1	0	0	1	
Thyroid gland	[5]							[0]								[0]				[6]						
No remarkable change																										
Parathyroid gland	[5]							[0]								[0]				[6]						
No remarkable change																										
Pituitary gland	[5]							[0]								[0]				[6]						
No remarkable change																										
Urinary bladder	[5]							[0]								[0]				[6]						
No remarkable change																										
Mandibular lymphnode	[5]							[0]								[0]				[6]						
No remarkable change																										
Trachea	[5]							[0]								[0]				[6]						
No remarkable change																										
Heart	[5]							[0]								[0]				[6]						
No remarkable change																										

-, negative; ±, very slight; +, slight; ++, moderate; +++, severe; Pos., total of positive grade.

{ }, number of animals examined.

a): vehicle control, distilled water for injection (5 mL/kg)

Table 20 (continued)

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats

Summary of histopathological findings in females

Compound Groups (mg/kg) Grade	Lithium bromide																			
	0 ^{a)}					5					20					80				
	-	±	+	++	+++ Pos.	-	±	+	++	+++ Pos.	-	±	+	++	+++ Pos.	-	±	+	++	+++ Pos.
Duodenum	[5]					[0]					[0]					[6]				
No remarkable change																				
Jejunum	[5]					[0]					[0]					[6]				
No remarkable change																				
Ileum	[5]					[0]					[0]					[6]				
No remarkable change																				
Cecum	[5]					[0]					[0]					[6]				
No remarkable change																				
Colon	[5]					[0]					[0]					[6]				
No remarkable change																				
Rectum	[5]					[0]					[0]					[6]				
No remarkable change																				
Mesenteric lymphnode	[5]					[0]					[0]					[6]				
No remarkable change																				
Uterus	[5]					[0]					[0]					[6]				
No remarkable change																				
Brain	[5]					[0]					[0]					[6]				
No remarkable change																				
Spinal cord	[5]					[0]					[0]					[6]				
No remarkable change																				
Sciatic nerve	[5]					[0]					[0]					[6]				
No remarkable change																				
Bone and marrow of femur	[5]					[0]					[0]					[6]				
No remarkable change																				
Skin	[0]					[0]					[0]					[1]				
No remarkable change																				

-, negative; ±, very slight; +, slight; ++, moderate; +++, severe; Pos., total of positive grade.

[], number of animals examined.

a): vehicle control, distilled water for injection (5 mL/kg)

Table 21

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats

Organ weight of males; mean $\pm$ S.D. (N)

Compound		Lithium bromide							
		0 ^{a)}		5		20		80	
Groups (mg/kg)									
Final body weight	(g)	458.6 $\pm$ 35.8	(13)	461.4 $\pm$ 34.9	(13)	466.1 $\pm$ 35.5	(13)	490.8 $\pm$ 39.6	(13)
Brain	(g)	1.98 $\pm$ 0.06 ^{b)}	(13)	2.01 $\pm$ 0.09	(13)	1.93 $\pm$ 0.09	(13)	1.94 $\pm$ 0.07	(13)
		0.43 $\pm$ 0.04 ^{c)}	(13)	0.44 $\pm$ 0.03	(13)	0.42 $\pm$ 0.03	(13)	0.40 $\pm$ 0.02*	(13)
Thymus	(mg)	293.4 $\pm$ 56.8	(13)	326.7 $\pm$ 91.1	(13)	300.6 $\pm$ 66.9	(13)	321.3 $\pm$ 61.8	(13)
		64.1 $\pm$ 11.7	(13)	70.7 $\pm$ 19.0	(13)	64.3 $\pm$ 12.5	(13)	65.7 $\pm$ 12.8	(13)
Heart	(g)	1.27 $\pm$ 0.12	(13)	1.34 $\pm$ 0.12	(13)	1.29 $\pm$ 0.13	(13)	1.32 $\pm$ 0.13	(13)
		0.28 $\pm$ 0.02	(13)	0.29 $\pm$ 0.02	(13)	0.28 $\pm$ 0.02	(13)	0.27 $\pm$ 0.02	(13)
Liver	(g)	11.86 $\pm$ 1.35	(13)	12.22 $\pm$ 1.51	(13)	12.21 $\pm$ 1.44	(13)	13.89 $\pm$ 2.18**	(13)
		2.58 $\pm$ 0.13	(13)	2.64 $\pm$ 0.15	(13)	2.62 $\pm$ 0.16	(13)	2.82 $\pm$ 0.29	(13)
Kidneys	(g)	3.13 $\pm$ 0.25	(13)	3.05 $\pm$ 0.25	(13)	2.99 $\pm$ 0.28	(13)	2.99 $\pm$ 0.27	(13)
		0.68 $\pm$ 0.03	(13)	0.66 $\pm$ 0.05	(13)	0.64 $\pm$ 0.04*	(13)	0.61 $\pm$ 0.04**	(13)
Spleen	(g)	0.79 $\pm$ 0.09	(13)	0.81 $\pm$ 0.11	(13)	0.76 $\pm$ 0.08	(13)	0.80 $\pm$ 0.15	(13)
		0.17 $\pm$ 0.02	(13)	0.17 $\pm$ 0.02	(13)	0.16 $\pm$ 0.02	(13)	0.16 $\pm$ 0.03	(13)
Testes	(g)	3.13 $\pm$ 0.37	(13)	3.01 $\pm$ 0.54	(13)	3.11 $\pm$ 0.33	(13)	2.90 $\pm$ 0.47	(13)
		0.68 $\pm$ 0.08	(13)	0.65 $\pm$ 0.13	(13)	0.67 $\pm$ 0.07	(13)	0.59 $\pm$ 0.08	(13)
Epididymides	(g)	1.19 $\pm$ 0.15	(13)	1.18 $\pm$ 0.19	(13)	1.19 $\pm$ 0.06	(13)	1.18 $\pm$ 0.15	(13)
		0.26 $\pm$ 0.03	(13)	0.26 $\pm$ 0.05	(13)	0.25 $\pm$ 0.01	(13)	0.24 $\pm$ 0.03	(13)
Pituitary gland	(mg)	12.0 $\pm$ 1.9	(13)	11.2 $\pm$ 1.2	(13)	10.7 $\pm$ 1.3	(13)	10.5 $\pm$ 1.0*	(13)
		2.6 $\pm$ 0.4	(13)	2.4 $\pm$ 0.2	(13)	2.3 $\pm$ 0.3	(13)	2.1 $\pm$ 0.3**	(13)
Thyroid gland	(mg)	19.3 $\pm$ 3.8	(13)	22.6 $\pm$ 2.4	(13)	21.1 $\pm$ 5.1	(13)	23.3 $\pm$ 7.1	(13)
		4.2 $\pm$ 0.9	(13)	4.9 $\pm$ 0.6	(13)	4.5 $\pm$ 1.0	(13)	4.7 $\pm$ 1.1	(13)
Adrenal glands	(mg)	57.7 $\pm$ 12.1	(13)	53.9 $\pm$ 6.7	(13)	52.8 $\pm$ 8.0	(13)	59.5 $\pm$ 8.9	(13)
		12.6 $\pm$ 2.4	(13)	11.8 $\pm$ 2.0	(13)	11.4 $\pm$ 1.6	(13)	12.2 $\pm$ 2.0	(13)

a): vehicle control, distilled water for injection (5 mL/kg)

b): absolute weight

c): relative weight (g or mg per 100 g body weight)

*: significant difference from control, $p < 0.05$ **): significant difference from control, $p < 0.01$

Table 22

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats

Organ weight of females; mean $\pm$ S.D. (N)

Compound		Lithium bromide							
Groups (mg/kg)		0 ^{a)}		5		20		80	
Final body weight	(g)	303.0 $\pm$ 21.8	(11)	312.7 $\pm$ 23.0	(12)	312.5 $\pm$ 30.9	(11)	323.5 $\pm$ 18.9	(12)
Brain	(g)	1.86 $\pm$ 0.10 ^{b)}	(11)	1.85 $\pm$ 0.12	(12)	1.89 $\pm$ 0.07	(11)	1.85 $\pm$ 0.08	(12)
		0.62 $\pm$ 0.05 ^{c)}	(11)	0.60 $\pm$ 0.04	(12)	0.61 $\pm$ 0.06	(11)	0.57 $\pm$ 0.03	(12)
Thymus	(mg)	233.1 $\pm$ 117.4	(11)	187.7 $\pm$ 59.2	(12)	199.5 $\pm$ 88.9	(11)	191.0 $\pm$ 31.4	(12)
		76.1 $\pm$ 37.2	(11)	59.5 $\pm$ 16.2	(12)	63.3 $\pm$ 25.5	(11)	59.2 $\pm$ 10.3	(12)
Heart	(g)	0.94 $\pm$ 0.10	(11)	0.93 $\pm$ 0.08	(12)	0.93 $\pm$ 0.07	(11)	0.96 $\pm$ 0.06	(12)
		0.31 $\pm$ 0.03	(11)	0.30 $\pm$ 0.02	(12)	0.30 $\pm$ 0.02	(11)	0.30 $\pm$ 0.02	(12)
Liver	(g)	9.78 $\pm$ 0.55	(11)	10.40 $\pm$ 0.99	(12)	9.99 $\pm$ 0.85	(11)	10.55 $\pm$ 0.75	(12)
		3.24 $\pm$ 0.21	(11)	3.33 $\pm$ 0.20	(12)	3.21 $\pm$ 0.25	(11)	3.27 $\pm$ 0.30	(12)
Kidneys	(g)	1.91 $\pm$ 0.15	(11)	2.00 $\pm$ 0.15	(12)	1.92 $\pm$ 0.17	(11)	1.99 $\pm$ 0.15	(12)
		0.63 $\pm$ 0.05	(11)	0.64 $\pm$ 0.04	(12)	0.62 $\pm$ 0.06	(11)	0.62 $\pm$ 0.05	(12)
Spleen	(g)	0.72 $\pm$ 0.08	(11)	0.78 $\pm$ 0.11	(12)	0.74 $\pm$ 0.09	(11)	0.75 $\pm$ 0.08	(12)
		0.24 $\pm$ 0.03	(11)	0.25 $\pm$ 0.03	(12)	0.24 $\pm$ 0.03	(11)	0.23 $\pm$ 0.03	(12)
Pituitary gland	(mg)	16.7 $\pm$ 1.3	(11)	17.7 $\pm$ 2.0	(12)	17.5 $\pm$ 3.2	(11)	17.7 $\pm$ 1.9	(12)
		5.5 $\pm$ 0.4	(11)	5.7 $\pm$ 0.7	(12)	5.6 $\pm$ 0.9	(11)	5.5 $\pm$ 0.7	(12)
Thyroid gland	(mg)	15.0 $\pm$ 2.9	(11)	13.4 $\pm$ 2.0	(12)	16.6 $\pm$ 3.2	(11)	15.0 $\pm$ 3.5	(12)
		5.0 $\pm$ 0.9	(11)	4.3 $\pm$ 0.7	(12)	5.3 $\pm$ 0.9	(11)	4.7 $\pm$ 1.1	(12)
Adrenal glands	(mg)	70.8 $\pm$ 11.4	(11)	72.2 $\pm$ 8.3	(12)	73.1 $\pm$ 10.7	(11)	77.1 $\pm$ 7.8	(12)
		23.4 $\pm$ 3.3	(11)	23.1 $\pm$ 2.3	(12)	23.5 $\pm$ 3.7	(11)	23.9 $\pm$ 2.7	(12)
Ovaries	(mg)	99.7 $\pm$ 10.3	(11)	107.3 $\pm$ 13.3	(12)	102.7 $\pm$ 9.4	(11)	108.8 $\pm$ 13.7	(12)
		33.0 $\pm$ 3.3	(11)	34.3 $\pm$ 3.7	(12)	33.1 $\pm$ 3.6	(11)	33.7 $\pm$ 4.2	(12)

a): vehicle control, distilled water for injection (5 mL/kg)

b): absolute weight

c): relative weight (g or mg per 100 g body weight)

Table 23

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats

Estrous cycle

Compound	Lithium bromide			
	0 ^{a)}	5	20	80
Groups (mg/kg)				
Number of females examined	13	13	13	13
Pre-treatment period				
Number of females showing 4-day cycle	13	13	13	13
Treatment period				
Number of females showing:				
4-day cycle	13	13	13	11
4- and 5- day cycle	0	0	0	2
Mean length of estrous cycle in days				
Mean $\pm$ S.D.	4.0 $\pm$ 0.0	4.0 $\pm$ 0.0	4.0 $\pm$ 0.0	4.1 $\pm$ 0.2
Number of vaginal estrus during mating period				
Mean $\pm$ S.D.	1.0 $\pm$ 0.0	1.0 $\pm$ 0.0	1.2 $\pm$ 0.6	1.3 $\pm$ 0.8

a): vehicle control, distilled water for injection (5 mL/kg)

Table 24

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats
Reproductive performance

Compound	Lithium bromide			
	0 ^{a)}	5	20	80
Groups (mg/kg)				
Number of pairs examined (A)	13	13	13	13
Number of pairs copulated (B)	13	13	12	13
Copulation index [(B/A)×100,%]	100.0	100.0	92.3	100.0
Number of fertile pairs (C)	12	12	11	13
Fertility index [(C/B)×100,%]	92.3	92.3	91.7	100.0
Pairing days until copulation				
Mean ± S.D.	2.5 ± 1.3	2.2 ± 1.0	3.0 ± 3.0	3.8 ± 3.1

a): vehicle control, distilled water for injection (5 mL/kg)

Table 25

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats

Development of pups up to day 4 of lactation; mean $\pm$ S.D. (N)

Compound Groups (mg/kg)	Lithium bromide			
	0 ^{a)}	5	20	80
Number of pregnant females	12	12	11	13
Number of pregnant females with live newborns	12	12	11	13
Gestation index	100	100	100	100
Gestation length in days	22.6 $\pm$ 0.5 (12)	22.3 $\pm$ 0.5 (12)	22.5 $\pm$ 0.5 (11)	22.8 $\pm$ 0.4 (13)
Number of corpora lutea	15.8 $\pm$ 1.7 (12)	17.1 $\pm$ 1.5 (12)	16.0 $\pm$ 0.9 (11)	16.5 $\pm$ 1.4 (13)
Number of implantations	13.8 $\pm$ 4.3 (12)	16.5 $\pm$ 1.2 (12)	15.2 $\pm$ 1.7 (11)	16.2 $\pm$ 1.4 (13)
Implantation index	86.5 $\pm$ 23.0 (12)	96.8 $\pm$ 4.3 (12)	94.7 $\pm$ 7.8 (11)	98.2 $\pm$ 3.7 (13)
Day 0 of lactation				
Number of newborns	12.9 $\pm$ 4.4 (12)	15.4 $\pm$ 1.6 (12)	13.8 $\pm$ 2.1 (11)	15.1 $\pm$ 1.9 (13)
Delivery index	93.4 $\pm$ 7.8 (12)	93.3 $\pm$ 4.1 (12)	90.9 $\pm$ 7.3 (11)	93.2 $\pm$ 7.7 (13)
Number of live newborns	12.8 $\pm$ 4.4 (12)	15.4 $\pm$ 1.6 (12)	13.6 $\pm$ 2.0 (11)	13.9 $\pm$ 4.0 (13)
Birth index	92.9 $\pm$ 7.5 (12)	93.3 $\pm$ 4.1 (12)	89.7 $\pm$ 6.8 (11)	86.8 $\pm$ 24.0 (13)
Live birth index	99.5 $\pm$ 1.8 (12)	100.0 $\pm$ 0.0 (12)	98.8 $\pm$ 2.7 (11)	92.8 $\pm$ 24.2 (13)
Sex ratio on day 0	49.6 $\pm$ 19.6 (12)	47.3 $\pm$ 8.1 (12)	48.7 $\pm$ 10.7 (11)	49.6 $\pm$ 7.4 (13)
Day 4 of lactation				
Number of live pups	11.3 $\pm$ 5.4 (12)	15.2 $\pm$ 1.4 (12)	13.4 $\pm$ 2.5 (11)	13.5 $\pm$ 4.4 (13)
Viability index	91.1 $\pm$ 28.8 (12)	98.5 $\pm$ 3.6 (12)	97.5 $\pm$ 8.2 (11)	90.9 $\pm$ 27.4 (13)
Sex ratio on day 4	50.4 $\pm$ 20.4 (11)	47.6 $\pm$ 8.2 (12)	48.8 $\pm$ 10.6 (11)	49.8 $\pm$ 7.8 (12)

Gestation index = (number of pregnant females with live newborns/number of pregnant females) $\times$ 100, %Implantation index = (number of implantations/number of corpora lutea) $\times$ 100, %Delivery index = (number of newborns/number of implantations) $\times$ 100, %Birth index = (number of live newborns/number of implantations) $\times$ 100, %Live birth index = (number of live newborns/number of newborns) $\times$ 100, %Sex ratio on day 0 = (number of male live newborns/number of live newborns) $\times$ 100, %Viability index = (number of live pups on day 4 of lactation/number of live newborns) $\times$ 100, %Sex ratio on day 4 = (number of male live pups on day 4 of lactation/number of live pups on day 4 of lactation) $\times$ 100, %

a): vehicle control, distilled water for injection (5 mL/kg)

*: significant difference from control, $p < 0.05$ **: significant difference from control, $p < 0.01$

Table 26

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats

Body weight of pups up to day 4 of lactation; mean $\pm$ S.D. (N)

Compound	Lithium bromide									
Groups (mg/kg)	0 ^{a)}		5		20		80			
Day 0 (At birth)										
Number of live newborns										
Male	6.0	± 2.3	(12)	7.3	± 1.7	(12)	6.7	± 2.1 (11)	6.9	± 2.4 (13)
Female	6.8	± 3.2	(12)	8.1	± 1.2	(12)	6.9	± 1.4 (11)	7.0	± 2.2 (13)
Body weight of newborn in grams										
Male	7.1	± 0.9	(12)	6.8	± 0.4	(12)	7.1	± 0.5 (11)	6.9	± 0.8 (13)
Female	6.5	± 1.0	(12)	6.4	± 0.5	(12)	6.6	± 0.4 (11)	6.4	± 0.7 (13)
Day 4										
Number of live pups										
Male	5.8	± 2.4	(11)	7.3	± 1.7	(12)	6.6	± 2.2 (11)	7.3	± 1.7 (12)
Female	6.5	± 3.1	(11)	7.9	± 1.2	(12)	6.7	± 1.6 (11)	7.3	± 1.3 (12)
Body weight of pup in grams										
Male	11.8	± 2.4	(11)	10.9	± 1.2	(12)	11.7	± 1.3 (11)	11.5	± 1.0 (12)
Female	11.0	± 2.4	(11)	10.5	± 1.0	(12)	11.1	± 1.1 (11)	10.9	± 0.8 (12)

a): vehicle control, distilled water for injection (5 mL/kg)

Table 27

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of lithium bromide by oral administration in rats

Morphological findings in pups

Compound	Lithium bromide			
	0 ^{a)}	5	20	80
Dead pups				
Number of dead pups examined	10	1	2	7
External observation	10	1	2	7
Visceral observation	1	0	1	0
Number of pups with external changes	0	0	1	0
Types and number				
Anasarca	0	0	1 ^{b)}	0
Cleft palate	0	0	1 ^{b)}	0
Number of pups with visceral changes	0	0	0	0
Day 4 of lactation				
Number of live pups examined	135	182	147	176
Number of pups with external changes	0	0	0	0
Number of pups with visceral changes	0	0	0	0

a): vehicle control, distilled water for injection (5 mL/kg)

b): FB03002 (dam no.)