# 最終報告書

2-tert-ブトキシエタノールのラットを用いた経口投与による 反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

(試験番号:9L780)

2001年5月11日

株式会社三菱化学安全科学研究所

# 目 次

約 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	• 9
	• 10
および方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	• 11
<b>皮験物質 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·</b>	• 11
<b>试験動物 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·</b>	• 11
b物飼育·····	· 12
岁 与	• 12
¥構成······	• 13
で復投与毒性に関する観察・検査項目 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	• 13
5.1 一般状態 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	· 13
5.2体 重	· 13
ó.3 摂餌量 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	· 14
6.4 血液学的検査······	· 14
6.5 血液生化学的検査······	14
5.6 尿検査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	15
5.7 病理学的検査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	15
E殖発生毒性に関する観察・検査項目 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	16
7.1 生殖機能検査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	16
7.2 分娩および哺育の観察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	17
7.3 哺育終了後の検査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	17
7.4 新生児の観察・検査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	17
<b>計学的解析 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·</b>	18
果 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	20
で復投与毒性····································	20
1 一般状態 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	20
2体 重	20
3 摂餌量 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	20
4 血液学的検査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	20
	および方法

1.5 血液生	化学的検査…	• • • • • • •				 • • • •	• • • • •	• • • •	• • • • • •	21
1.6 尿検査		• • • • • • •		• • • • •		 			• • • • • •	21
1.7 器官重	星	• • • • • •				 		• • • •	• • • • • •	21
1.8 剖検所	見		· • • • • •			 			• • • • • •	21
1.9 病理組	織所見	· · · · · · · ·				 				21
2.生殖発生毒	性 · · · · · · ·	• • • • • • •	· • • • • • •			 • • • •		••••		24
2.1 生殖機	能	· · · · · · · ·				 • • • •		• • • •	• • • • •	24
2.2 分娩お	よび哺育状態		· · · · · · ·	• • • • •		 • • • •				25
2.3 新生児	への影響・・・・		· • • • • • •	• • • • • •	· • • • •	 				25
考察および結論	à			• • • • • •	· • • • •	 		••••		26
参考文献 · · · ·	• • • • • • • • • • • • •					 				28
添付資料 · · ·	• • • • • • • • • • •					 	• • • •			29
1.被験物質の	分析 · · · · · ·					 • • • •				29
1.1 投与開	始前					 				29
1.2 投与終	了後					 • • • •	• • • • •			30
2.投与液の分	析					 		• • • •	• • • • • •	31
2.1 安定性	分析					 		• • • •	• • • • • •	31
22濃度分	析					 				32

図および群別表

# 要約

2-tert-ブトキシエタノールを 4, 20 および 100 mg/kg/day の用量で SD 系ラット [Crj:CD(SD)IGS] の雌雄に交配前 14 日から交配を経て雄は計 37 日間, 雌は妊娠, 分娩を経て哺育 4 日まで経口投与し, 反復投与毒性および生殖発生毒性について検討した. 1 群の動物数は雌雄各 12 匹とし, 対照群には媒体 (精製水) のみを投与した.

#### 1. 反復投与毒性

血液学的検査では 100 mg/kg 群の雌雄で赤血球数, へモグロビン濃度および平均赤血球血色素濃度の低値, 平均赤血球容積および網状赤血球数の高値がみられ, 20 mg/kg 群の雌でも 100 mg/kg 群と同様な変化が認められた. これに加え雄では 100 mg/kg 群でヘマトクリット値および白血球数の低値, 平均赤血球血色素量の高値, 20 mg/kg 群で平均赤血球血色素濃度の低値, 雌では 100 mg/kg 群で平均赤血球血色素量の高値が認められた. 病理検査では, 20 mg/kg 以上の群の雌雄で脾臓と肝臓および雌の腎臓, ならびに 100 mg/kg 群の雌雄で骨髄および雄の腎臓で被験物質投与による影響がみられ、赤血球系の造血亢進とヘモジデリン沈着の増強に集約された. また, 一般状態では着色尿, 器官重量では脾臓重量の高値, 剖検では脾臓の腫大がそれぞれ 100 mg/kg 群の雌雄で認められた.

## 2. 生殖発生毒性

親動物の性周期,交尾率,受胎率,黄体数,着床数,着床率,分娩率,出生率,妊娠期間,分娩および哺育行動のいずれにも被験物質に起因する変化は認められなかった.また,出産児数,出産生児数,性比,出生率,新生児の4日の生存率,外表,一般状態,体重および剖検のいずれにも被験物質投与に起因する変化は認められなかった.

以上の結果から、2-tert-ブトキシエタノールの反復投与毒性に関する無影響量は雌雄とも 4 mg/kg/day, 生殖発生毒性に関する無影響量は親動物および児動物ともに 100 mg/kg/day と考えられる.

# 緒言

2-tert-ブトキシエタノールの tert-ブトキシは、ブチルアルコールから誘導される 1 価の原子団  $C_4H_0O$ - が 4 種の異性構造を有する中の 1 つである  $^n$ . この異性構造のうち  $^n$ -ブトキシを有する  $^2$ - $^n$ -ブトキシエタノールは塗料・印刷インク・染料・農薬などの溶剤、工業用洗剤・ドライクリーニング、可塑剤、浸透剤、軟化剤、農薬の原料などに使われ  $^2$ 、その毒性も詳細に検討されている  $^3$ - $^4$ . しかし、2-tert-ブトキシエタノールの毒性情報としては、ラットの経口投与による単回投与毒性試験で  $LD_{50}$ 値が雌雄ともに 2000 mg/kg 以上との報告  $^3$  があるにすぎず、反復投与および生殖発生毒性についての知見はない、今回、OECD による既存化学物質の安全性点検に係わる毒性調査事業の一環として、ラットを用いて反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を実施し、反復投与による影響および生殖発生に及ぼす影響について検討したので報告する.

# 材料および方法

#### 1. 被験物質

から提供された2-tert-ブトキシエタノール (略称:ETB, CAS No. 7580-85-0, ロット番号 ,純度 99.98wt%) を使用した. 被験物質は下記の 化学名, 構造式, 分子量および不純物を有し融点 -120℃以下, 沸点 152℃, 蒸気圧 213.3 Pa (20°C), 分配係数 Log Pow 0.36, 通常の取扱いでは安定, 水およびアルコールに可溶,

被験物質の安定性は、被験物質提供者より保証する資料を入手し、確認した (添付資 料).

化学名: Ethanol, 2-tert-butoxy-

構造式:

分子量: 118.18

不純物: 水分

0.2wt%以下

常温で無色透明液体である. 被験物質は冷暗所で保存した.

遊離酸 0.01wt%以下 (酢酸換算)

#### 試験動物

動物は、日本チャールス・リバー㈱ (生産場所 厚木) から 2000 年 6 月 28 日に Crj:CD(SD)IGSラット (SPF) 雌雄とも8週齢で各57匹を入手した. 入荷後, 検疫・馴化飼育 を 6 日間行い、一般状態を毎日観察するとともに、雌では 5 日間の性周期を観察し、連続し た発情休止期あるいは発情期などの異常がない動物を試験に供した. 投与開始前日に各 群の体重がほぼ均一となるように、体重層別化無作為抽出法により、1 群あたり雌雄各 12 匹 に振り分けた. 投与開始時の週齢は雌雄とも 9 週齢, 体重範囲は雄が 328~364g, 雌が 200  $\sim$  245g であった.

各動物は耳パンチ法によって個体識別を行った. 各ケージには試験番号, 試験種, 被験 物質名,動物番号,性別,用量,動物種および系統等の必要事項を記載したラベルを付け て識別した.

#### 3. 動物飼育

検疫・馴化期間を含む全飼育期間を通じて、温度  $22\pm2$  $^{\circ}$ C (目標値)、相対湿度  $55\pm15\%$  (目標値)、換気約 12 回/時 (オールフレッシュエアー供給)、照明 12 時間/日 (7:00-19:00) に自動調節した飼育室 (RM 飼育室 2115) を使用した. 当研究所で定めた温湿度の許容範囲は  $19\sim25$  $^{\circ}$ C、 $35\sim75\%$  $^{\circ}$ であり、実測値はそれぞれ  $20.4\sim22.9$  $^{\circ}$ C、 $53.7\sim76.1$ %であった.

動物飼育には、妊娠・哺育期間を除く期間はステンレス製つり下げ式金網製ケージ(246W×360D×180Hmm,日本クレア(株)を、妊娠・哺育期間は実験動物用床敷(ベータチップ、日本チャールス・リバー(株)を敷いたポリカーボネート製ケージ(265W×426D×200Hmm、トキワ科学器械(株)を使用した。1ケージあたり、交配期間は雌雄各1匹、哺育期間は1腹、検疫・馴化期間を含むその他の期間は1匹ずつ収容した。給餌には、ステンレス製固型飼料用給餌器(日本クレア(株)、トキワ科学器械(株)を使用した。給水には、ステンレス製のり下げ式金網製ケージでは自動給水装置(日本クレア(株)を、ポリカーボネート製ケージではポリカーボネート製ケージではポリカーボネート製給水瓶(700 mL、トキワ科学器械(株)を使用した。ケージ(含床敷)、給餌器および給水瓶はオートクレーブ減菌し、週1回交換した。

動物には、オートクレーブ滅菌した実験動物用固型飼料 (CRF-1、オリエンタル酵母工業 ㈱) と、孔径  $5\mu$ m のフィルター濾過後、紫外線照射した水道水を自由に摂取させた。飼料と 飲用水は週1回交換した.

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

#### 4. 投 与

投与経路は OECD ガイドラインに従って,経口投与とした.投与期間は,雄は交配前 14日間および交配期間を経て剖検前日までの計 37日間,雌は交配前 14日間,交配期間,妊娠期間および分娩を経て哺育 4日までの計 42~47日間とした.なお,非分娩動物は剖検前日までとした.投与の際はテフロン製胃ゾンデを用いて 1日1回,午前中に強制経口投与した.

投与用量は用量設定試験の結果を参考に決定した. すなわち被験物質を 0, 20, 100 および 500 mg/kg の用量で, 1 群雌雄各 3 匹の SD 系ラットに 14 日間反復経口投与した結果,

500 mg/kg 群の雄で死亡がみられ、雌雄の一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、器官重量および剖検に被験物質投与の影響が認められた。さらに、100 mg/kg 群では雌で貧血様がみられ、雌雄の血液学的検査結果に貧血を示唆するパラメータの変化が認められた。これらの結果および本試験の投与期間を考慮し、本試験の高用量は明らかな毒性発現が予想される 100 mg/kgとし、以下公比5で中用量は20 mg/kg、低用量は4 mg/kgの3 用量を設定した。また、媒体 (精製水) のみを投与する対照群を設けた。投与液量は5 mL/kgとし、至近日に測定した体重に基づいて算出した。

被験物質は各用量群ごとに所定量を秤量し、精製水で溶解調製した. 投与液は1週間に1回調製し、投与に供するまで冷蔵・遮光下で保存したものを、調製後8日以内に使用した. 投与開始前に投与液中の被験物質の冷蔵保存条件下での安定性を、0.4 および 200 mg/mL の濃度で8日間、GC 法により確認した. また、初回調製時に各用量群の投与液をGC 法により分析し、いずれも設定濃度±10%以内であることを確認した(添付資料).

# 5. 群構成

群	名		雄		雌
<b>41</b> †*	111	動物数	動物番号	動物数	動物番号
対	照	12	00101~00112	12	50101~50112
4	mg/kg	12	00201~00212	12	50201~50212
20	mg/kg	12	00301~00312	12	50301~50312
100	mg/kg	12	00401~00412	12	50401~50412

#### 6. 反復投与毒性に関する観察・検査項目

次の項目を検査した. なお,日の表記は投与開始日を0日,雌の交尾成立日を妊娠0日, 分娩完了日を哺育0日とした.

#### 6.1 一般状態

投与期間は1日2回(投与前,後)以上,その他の期間は1日1回午前中に観察した.

#### 6.2 体 重

雌雄とも交配前期間は投与開始日,投与開始後3,7,14日およびそれ以降の期間は週1回,交尾が成立した雌は妊娠0,7,14,20日および哺育0,4日に電子上皿天秤(EB-5000,EB-3200S: (㈱島津製作所)を用いて測定した.また,体重増加量を雄では投与開始日の体重を基準に,雌では交配前,妊娠および哺育期間をそれぞれ投与開始日,妊娠0日および

哺育0日の体重を基準に算出した.

#### 6.3 摂餌量

雌雄とも交配前期間は投与開始日,投与開始後3,7,14日およびそれ以降は交配期間中を除き週1回,交尾が成立した雌は妊娠0,7,14,20日および哺育0,4日に電子上皿天秤(EB-5000, EB-3200S: (株島津製作所)を用いて風袋込み重量を測定し、各測定日間の1匹あたりの1日平均摂餌量を算出した.

## 6.4 血液学的検査

雄では投与開始後36日,雌では哺育4日ならびに非分娩動物では妊娠26日に,全生存動物を午後4時頃より絶食させた.翌日の計画解剖時に絶食条件下で,チオペンタールナトリウム(ラボナール,田辺製薬㈱)の腹腔内投与による麻酔下で,後大静脈より採血した.採取した血液を用いて下記の項目を検査した.(9),(10)の項目の測定には,凝固阻止剤として3.2%クエン酸三ナトリウム水溶液を使用し,遠心分離して得られた血漿を用いた.その他の項目の測定には凝固阻止剤 EDTA-2Kで処理した血液を用いた.

項 目	方 法
(1) 赤血球数 (2) ヘモグロビン濃度 (3) ヘマトクリット値 (4) 平均赤血球容積 (5) 平均赤血球血色素量 (6) 平均赤血球血色素濃度 (7) 網状赤血球数 (8) 血小板数 (9) プロロンドン時間 (10) 活性化部分トロンボプラスチン時間 (11) 白血球数 (12) 白血球百分率	シ-スフロ- DC インピ-ダンス検出法 SLS ヘモグロビン法 赤血球パルス波高値検出法 (1), (3)より算出 (1), (2)より算出 (2), (3)より算出 アルゴンレーザ-を用いたフローサイトメトリー法 シースフロ- DC インピ-ダンス検出法 Quick 一段法 活性化セファロプラスチン法 RF/DC インピ-ダンス検出法 Wright 染色塗抹標本を測定

# 測定機器:

(1)~(3), (8), (11): NE-4500, シスメックス㈱ (7): R-2000, シスメックス㈱ (9), (10): KC10A, アルメング社

(12) : MICROX HEG-50, オムロン(株)

#### 6.5 血液生化学的検査

計画解剖時に採取した血液の一部を室温で約30分間静置後遠心分離し,得られた血清を用いて下記の項目を測定した

を用いて下記の項目を例定した。	
項目	方法
<ul><li>(1) ASAT(GOT)</li><li>(2) ALAT(GPT)</li><li>(3) γ-GT</li></ul>	UV-RATE 法(JSCC 改良法) UV-RATE 法(JSCC 改良法) ィ-グ ルクミル-p-ニトロアニリド 基質法(SSCC 改良法)

(4) ALP	p-ニトロフェニルリン酸基質法(JSCC 改良法)
(5) 総ビリルビン	酵素法(BOD 法)
(6) 尿素	酵素-UV 法(Urease-GLDH 法)
(7) クレコテニン	Jaffé 法
(8) グルコース	酵素-UV 法(Glck-G6PDH 法)
(9) 総コレスロール	酵素法(CES-CO-POD 法)
(10) トリロン	酵素法(LPL-GK-G3PO-POD 法)
(11) 総アリウム	Biuret 法
(12) アルリウム	BCG 法
(13) A/G 以	(11)および(12)より算出
(14) カ無機リウム	OCPC 法
(15) 無機リウム	酵素法(PNP-XOD-POD 法)
(16) ナリウム	イオン選択電極法
(17) カリウム	イオン選択電極法
(18) クロール	イオン選択電極法

測定機器:日立736-10形,㈱日立製作所

#### 6.6 尿検査

雄について実施した. 投与開始後 35 日の投与前に各用量群 6 匹の新鮮尿を採取して下記の(1)~(7)および(15)の項目を検査した. (8)から(14)の検査には約 21 時間蓄積した尿を用いて検査した. なお, 検査対象動物は各用量群とも先頭番号から 6 匹を選抜した.

	項 目	方 法
(1)	pH	試験紙法 (マルティスティックス, バイエル メディカル(株)
(2)	蛋白	試験紙法 (マルティスティックス, バイエル メディカル(株))
(3)	グルコース	試験紙法 (マルティスティックス, バーイエル メディカル(株))
(4)	ケトン体	試験紙法 (マルティスティックス, バイエル メディカル(株)
(5)	ビリルビン	試験紙法 (マルティスティックス, バイエル メディカル(株)
(6)	潜血	試験紙法 (マルティスティックス, バイエル メディカル(株)
(7)	ウロビリノーゲン	試験紙法 (マルティスティックス, ハ・イエル メテ・ィカル(株)
(8)	尿量	メスシリンダーで測定
(9)	比重	屈折法
(10)	色調	目視法
(11)	濁度	目視法
(12)	ナトリウム	イオン選択電極法
(13)	カリウム	イオン選択電極法
(14)	クロール	電量滴定法
(15)	尿沈渣	Sternheimer-Malbin 染色した標本を鏡検

(1)~(7) : クリニテック 100, バイエルメディカル(株)

(9): ユリコン-S, (株)アタゴ

(12)~(14) : PVA-α III, (株)エイアンドティー

# 6.7 病理学的検査

# 1) 器官重量

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

脳,心臓,肝臓,腎臓,副腎,胸腺,脾臓,精巣,精巣上体

## 2)病理解剖検査

雌雄とも最終投与日の翌日に、全生存動物を採血後、腹大動脈を切断・放血し、安 楽死させた後、剖検した. なお、剖検日は雄で投与開始後 37 日、分娩動物で投与開始後 42~46 日であった.

# 3) 病理組織学的検查

全動物の下記の器官・組織を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定し、保存した.精巣および精巣上体はブアン液で固定後、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液で保存した。

脳,下垂体,胸腺,リンパ節 (下顎・腸間膜),気管,肺,胃,腸管 (十二指腸,空腸,回腸,盲腸,結腸,直腸),甲状腺・上皮小体,心臓,肝臓,脾臓,腎臓,副腎,膀胱,精巣,精巣上体,精のう (凝固腺含む),前立腺腹葉,卵巣,子宮,膣,骨髄 (大腿骨),坐骨神経,脊髄

病理組織学的検査は、対照群と 100 mg/kg 群の雌雄全例について上記の器官・組織および非妊娠動物の卵巣、ならびに全動物の肉眼的異常部位を常法に従ってヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した. その結果、被験物質によると思われる変化が 100 mg/kg 群の雌雄の脾臓、骨髄 (大腿骨)、肝臓および腎臓で認められたため、4 および 20 mg/kg 群の雌雄全例の脾臓、骨髄、肝臓および腎臓について検査を実施した. なお、被験物質投与群では雄または雌の脾臓、肝臓あるいは腎臓においてヘモジデリンと考えられる黄褐色の色素沈着の発現例数の増加、あるいはその程度の増強が認められた. そこで、沈着色素がヘモジデリンであることを確認するのに加えて、ヘモジデリン沈着の有無とその程度を同じ基準で評価するために、雌雄全例の脾臓、肝臓および腎臓についてベルリンブルー染色標本を作製して検査を行い、最終所見をヘモジデリン沈着として記録した.

#### 7. 生殖発生毒性に関する観察・検査項目

#### 7.1 生殖機能検査

#### 1)性周期

各用量群の雌全例について投与開始日から交配開始日までの毎日午前中に膣垢を採取して性周期を検査し、平均性周期日数を算出した. なお、性周期が 4~6 日周期でないもの

は不整性周期とした.

## 2)交配

各群内で雄1雌1の交配対を設け、投与開始後14日の夕方から昼夜同居させた. 交尾確認は毎日午前中に行い、膣栓あるいは膣垢標本中に精子が認められた場合を交尾成立とし、その日を妊娠0日とした. これらの結果から次の項目を算出した.

- (1) 交尾所要日数:交配開始後,交尾成立までに要した日数
- (2) 交尾成立までに逸した発情期の回数
- (3) 交尾率 (%) : (交尾動物数/同居動物数) ×100
- (4) 受胎率 (%) : (受胎動物数/交尾動物数) ×100

## 7.2 分娩および哺育の観察

交尾した雌は全例を自然分娩させた. 分娩の観察は妊娠 21 日から妊娠 25 日まで 1 日 2 回 (午前 9 時,午後 4 時) 行った. 午前 9 時の時点で分娩が完了している動物を当該日分娩とし,その日を哺育 0 日とした. 交尾確認後 25 日を経ても分娩しない場合は,非分娩とした. 分娩した母動物は新生児を生後 4 日 (哺育 4 日) まで哺育させ,授乳,営巣,食殺の有無等の哺育状態を毎日観察した.

#### 7.3 哺育終了後の検査

母動物は剖検時に卵巣および子宮を摘出して黄体数および着床数を検査した. なお, 非分娩動物も同様に検査し, 肉眼的に着床が認められない場合は, 子宮を 10%硫化アンモニウム水溶液に浸漬し, 着床の有無を確認した. なお, 着床の認められない雌を非妊娠動物とした.

これらの結果から次の項目を算出した.

- (1) 妊娠期間 :妊娠0日から出産が確認された日までの日数
- (2) 出産率 (%): (生児出産雌数/受胎雌数) ×100
- (3) 着床率 (%): (着床数/黄体数) ×100
- (4) 分娩率 (%): (総出産児数/着床数) ×100

#### 7.4 新生児の観察・検査

# 1)新生児の観察

哺育0日に出産児数 (出産生児数, 死産児数), 性別および外表異常の有無を検査した. その後は, 一般状態, 死亡の有無等を毎日観察した.

これらの結果から、次の項目を算出した.

(1) 出生率 (%)

: (出産生児数/総出産児数) ×100

(2) 新生児の 4 日生存率 (%) : (哺育 4 日生児数/出産生児数) ×100

## 2)体 重

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

# 3) 剖 検

生後4日に全生存児の口腔を含む外表を検査し、親動物と同様に安楽死させた後、剖検 した. 死亡動物については 10%中性リン酸緩衝ホルマリン液に浸漬, 固定した後, 実体顕微 鏡下で剖検した.

#### 8. 統計学的解析

新生児に関するデータは、各母動物ごとに算出した数値を標本単位とした、なお、非妊娠 動物の交尾確認後の体重および摂餌量、非妊娠と非分娩動物の血液学的検査、血液生化 学的検査および器官重量は評価の対象から除外した.

計量データは、多重比較検定法で統計学的有意性を解析した. すなわち Bartlett 法によ る等分散性の検定を行い、分散が等しい場合は一元配置分散分析、分散が等しくない場合 は Kruskal-Wallis の検定を行った、 群間に有意差が認められた場合は Dunnett 法または Dunnett型の多重比較を行った、一部の項目はKruskal-Wallisの検定から行い、群間に有意 差が認められた場合は Dunnett型の多重比較を行った. 尿検査および病理組織学的検査で 得られた計数データは  $a \times b$  の  $\alpha^2$  検定を行い,有意差が認められた場合は Armitage の  $\alpha^2$ 検定で対照群と各用量群を比較した. その他の計数データは Fisher の直接確率法により検 定した. 各検定の有意水準は5%とした.

統計学的解析の対象項目は下記の通りである. 一般状態および剖検所見については、 統計学的解析を実施しなかった.

多重比較検定

: 体重, 体重增加量, 摂餌量, 血液学的検査, 血液生化 学的検査, 尿検査 (尿量, 比重, ナトリウム, カリウ ム,クロール),器官重量,黄体数,着床数,出産児数

Kruskal-Wallis と Dunnett 型の多重比較:

交尾所要日数, 交尾成立までに逸した発情期の回数,

平均性周期日数, 妊娠期間, 着床率, 分娩率, 出生率,

外表異常の発現率,新生児の4日の生存率

χ2検定

:病理組織学的検査, 尿検査 (pH, 蛋白, グルコース, ケ

トン体, ビリルビン, 潜血, ウロビリノーゲン, 濁度,

尿沈查)

Fisher の直接確率法

: 尿検査 (色調), 不整性周期動物の発現率, 交尾率, 受

胎率, 出産率, 性比 (雄/雌), 外表異常児を有する母動

物の発現率

# 結 果

## 1. 反復投与毒性

1.1 一般状態 (Table 1-5, Appendix 1-5)

死亡例は雌雄ともいずれの投与群においても認められなかった.

100 mg/kg 群の雌雄全例で、着色尿が投与開始 0 日の投与終了後約 3 時間で観察されたが、翌日以降では着色尿は認められなかった。この他、4 mg/kg 群の雄 1 例で右前肢のびらん、痂皮形成および脱毛、20 mg/kg 群の雌 1 例で脱毛が認められた。しかし、100 mg/kg 群では観察されなかったことから、被験物質投与とは関連のない偶発的な変化と判断した。

1.2 体 重 (Fig. 1, 2, Table 6-13, Appendix 6-13)

雌雄とも、全観察期間を通じて体重および体重増加量ともに被験物質投与群と対照 群との間に有意な差は認められなかった.

1.3 摂餌量 (Fig. 3, 4, Table 14-17, Appendix 14-17)

雄では 4 mg/kg 群の投与開始後 35 日に対照群と比べ有意な高値を示した.しかし, 20 および 100 mg/kg 群では対照群と比べ有意な差がないことから、被験物質投与と関連のない偶発的な変化と判断した.

雌では全観察期間を通じて被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった.

1.4 血液学的検査 (Table 18, 19, Appendix 18, 19)

雄では、100 mg/kg 群で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球血色素濃度および白血球数が対照群と比べ有意な低値を、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量および網状赤血球数が対照群と比べ有意な高値を示した。20 mg/kg 群では平均赤血球血色素濃度が対照群と比べ有意な低値を示した。

雌では、20 および 100 mg/kg 群で赤血球数、ヘモグロビン濃度および平均赤血球血色素濃度が対照群と比べ有意な低値を、平均赤血球容積および網状赤血球数が対照群と比べ有意な高値を示した。さらに、100 mg/kg 群では平均赤血球血色素量が対照群と比べ有意な高値を示した。

4 mg/kg 群の雌雄では検査項目のいずれにも被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった.

# 1.5 血液生化学的検査 (Table 20, 21, Appendix 20, 21)

雄では、100 mg/kg群で総コレステロールが対照群と比べ有意な高値を、4 および 100 mg/kg群で ALP が対照群と比べ有意な低値を示した。その他、4 mg/kg群で A/G 比が対照群と比べ有意な低値を、20 mg/kg群でナトリウムが対照群と比べ有意な高値を示した。しかし、100 mg/kg群で変化がないことから、偶発的な変化と判断した。

雌では、100 mg/kg 群でカリウムが対照群と比べ有意な低値を示した.

# 1.6 尿検査 (Table 22, Appendix 22)

雄において、検査項目のいずれにも被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった.

# 1.7 器官重量 (Table 23-26, Appendix 23-26)

雄では、100 mg/kg 群で脾臓の絶対重量と相対重量が対照群と比べ有意な高値を示した.この他、100 mg/kg 群で肝臓の相対重量、4 mg/kg 群で肝臓の絶対重量と相対重量が対照群と比べ有意な高値を示した。20 mg/kg 群ではいずれの器官においても対照群との間に有意な差は認められなかった。

雌では、100 mg/kg 群で脾臓の絶対重量と相対重量が対照群と比べ有意な高値を示した. 4 および 20 mg/kg 群ではいずれの器官においても対照群との間に有意な差は認められなかった.

# 1.8 剖検所見 (Table 27, Appendix 27)

被験物質投与に起因すると思われる変化が雌雄の脾臓に認められた.

脾臓の腫大が 100 mg/kg 群の雄 6 例雌 8 例にみられた. このうち雄 6 例では脾臓の 褐色化も認められた.

このほか、偶発的変化として肺の褐色斑、胃の漿膜面の白色斑、肝臓の白色斑および黄色斑、腎臓の嚢胞および腎盂拡張、精巣の小型化、精巣上体の小型化および結節、子宮の胎児遺残、皮膚の脱毛、および腹腔内諸臓器の癒着が認められた.

# 1.9 病理組織所見 (Table 28, Appendix 27)

被験物質投与に起因すると思われる変化が雌雄の脾臓,骨髄,肝臓および腎臓に認められた.みられた変化とその発現状況を文中表1に示す.ヘモジデリン沈着に関しては,ベルリンブルー染色標本を用いた評価を最終所見とし,その結果を文中表1に記載した.文中表2にはヘマトキシリン・エオジン(HE)染色標本を用いた検査における黄褐色色素沈着の発現状況を示した.

文中表 1 被験物質に起因すると思われる変化の発現状況

性			推		雌				
	月量 (mg/kg)	0	4	20	100	0	4	20	100
所見 重	物数	12	12	12	12	12	12	12	12
	グレー	•							
脾臓		<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>
赤血球系髄外造血	1	8	8	7	3**	10	9	4*	2**
	2	0	0	1	9	1	1	6	7
	3	0	0	0	0	0	0	1	3
ヘモジデリン沈着	1	2	4	1	0**	4	2	5	3
	2	8	7	8	4	5	8	6	8
	3	2	1	3	8	3	2	1	1
骨髓(大腿骨)		<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>
赤血球系の造血細胞σ	)増加 1	0	0	0	8**	0	0	0	9**
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓		<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>
髄外造血	1	0	0	0	2	1	1	4	9**
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
クッパー細胞のヘモジラ	デリン沈着 1	6	6	5	6**	7	7	10	4**
	2	0	0	2	6	0	0	0	8
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
腎臓		<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>
尿細管上皮細胞の	1	1	0	0	10**	0	0	1	12**
ヘモジデリン沈着	2	0	0	0	0	0	0	Ô	0
· · · · / / · //	3	0	0	0	0	0	0	0	0

<>, 検査動物数 グレード: 1, 軽度; 2, 中等度; 3, 重度

文中表 2 ヘマトキシリン・エオジン染色標本における色素沈着の発現状況

	性別		1/2	推	此作					
臓器	用量 (mg/kg)	0	4	20	100	0	4	20	100	
所見	動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	
	グレー	ード								
胂臟		<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	
黄褐色色素の沈	着 1	10	10	10	3	10	9	8	9	
	2	2	2	2	9	2	3	3	2	
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	
肝臓		<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	
クッパー細胞の黄	福色色素沈着 1	0	0	1	7	0	0	0	9	
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	
腎臓		<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	
尿細管上皮細胞	の黄褐色色素沈着 1	0	0	0	0	0	0	1	6	
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	

〈 >, 検査動物数 グレード: 1, 軽度; 2, 中等度; 3, 重度

<sup>\*,</sup> p < 0.05; \*\*, p < 0.01 (Armitageのカイ二乗検定).

脾臓の赤血球系髄外造血の有意な増強が 20 mg/kg 以上の群の雌と 100 mg/kg 群の雄でみられた. 20 mg/kg 群の雄では、赤脾髄内で多数の赤芽球集簇巣が認められる中等度の髄外造血はわずか 1 例 (動物番号:00305) にみられるにすぎなかった. しかし、中等度以上の髄外造血は対照群および 4 mg/kg 群の雄ではみられなかったこと、この動物では肝臓のクッパー細胞に中等度のヘモジデリン沈着がみられたこと、血液学的検査において赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値がわずかに低値で、網状赤血球数がわずかに高値であったことなどから、被験物質投与による影響を否定できないと判断した.

脾臓におけるヘモジデリン沈着の有意な増強が 100 mg/kg 群の雄でみられた. ヘモジデリンの沈着は対照群を含む雌雄全例でみられたが, 100 mg/kg 群の雄では重度のヘモジデリン沈着を示す例が多かった. これに対して雌ではヘモジデリン沈着の程度に群間差はなかった.

大腿骨骨髄における赤血球系の造血細胞の増加が 100 mg/kg 群の雄 8 例および雌 9 例にみられた.

肝臓における髄外造血の発現例数の有意な増加が100 mg/kg 群の雌にみられた. 雌では髄外造血が対照群と4 mg/kg 群の各1例および20 mg/kg 群の4例においても認められた. 20 mg/kg 群の4例のうち1例 (動物番号:50302) は脾臓の重度の髄外造血と腎臓の尿細管上皮細胞のヘモジデリン沈着が同時にみられた個体であり、少なくともこの動物には被験物質投与による影響があるものと判断した. また、雄の髄外造血は100 mg/kg 群の2 例で認められたにすぎなかったが、対照群、4 および20 mg/kg 群ではみられなかった所見であり、被験物質投与による影響があるものと判断した. 肝臓におけるクッパー細胞のヘモジデリン沈着の増強が20 mg/kg 以上の群の雄、および100 mg/kg 群の雌でみられた. HE 染色標本の検査でクッパー細胞における黄褐色色素の軽度の沈着が20 mg/kg 群の雄1例および100 mg/kg 群の雄7例雌9例にみられた. そこで雌雄全例の肝臓についてベルリンブルー染色を施したところ、対照群を含む多くの例で散発的に単独のクッパー細胞が青染顆粒を有していた. しかし、多数のクッパー細胞が青染する中等度のヘモジデリン沈着は20 mg/kg 群の雄2例と100 mg/kg 群の雄6例雌8例にみられ、ヘモジデリン沈着の増強があると判断した.

腎臓における尿細管上皮細胞のヘモジデリンの沈着が対照群の雄 1 例, 20 mg/kg 群の雌 1 例および 100 mg/kg 群の雄 10 例と雌全例にみられ, 雌雄ともに 100 mg/kg 群に

おいて有意な発現例数の増加があった. HE 染色標本の検査では、尿細管上皮細胞の軽度の黄褐色色素沈着が 20 mg/kg 群の雌 1 例および 100 mg/kg 群の雌 6 例にみられるにすぎなかった. しかし、脾臓および肝臓と同じ基準で色素沈着を判定する目的で、雌雄全例についてベルリンブルー染色を施したところ、雄においても対照群の 1 例ならびに 100 mg/kg 群の 10 例で青染顆粒を含む尿細管上皮細胞が認められた. 20 mg/kg 群の雌 1 例 (動物番号:50302) は前述の理由で被験物質投与による影響があるものと判断した. しかし、対照群の雄 1 例でベルリンブルー陽性の青染顆粒が尿細管上皮細胞内にみられた理由は不明であった.

このほか偶発的所見として、雌雄において心臓の限局性心筋変性/線維化、胸腺の嚢胞、脾臓の被膜炎、肺の泡沫細胞の集簇、限局性の出血および骨化生、胃の表皮嚢胞様病変、肝臓の被膜炎、門脈域周囲の肝細胞の脂肪化、小肉芽腫および肝細胞の巣状壊死、腎臓の好塩基性尿細管、腎盂の結石、被膜炎、嚢胞、腎盂拡張、近位尿細管上皮細胞の硝子滴、間質の限局性炎症性細胞浸潤、皮髓境界部の鉱質沈着および乳頭部の鉱質沈着、膀胱の限局性の炎症性細胞浸潤、両側精巣の限局性精細管萎縮、両側精巣上体の精巣上体管内の細胞残渣ならびに精子数の減少、両側または片側精巣上体の精子肉芽腫および限局性炎症性細胞浸潤、前立腺の限局性の炎症性細胞浸潤、下垂体の前葉の嚢胞、甲状腺の異所性胸腺組織および鰓嚢遺残、副腎の皮質束状帯の脂肪空胞の増加、脳の上衣嚢胞および皮膚の限局性の炎症性細胞浸潤がみられた。

#### 2. 生殖発生毒性

# 2.1 生殖機能 (Table 29, Appendix 28, 29)

性周期検査では、平均性周期日数で被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった. なお、発情前期の延長を示す動物が20 mg/kg 群の1例(動物番号:50303)でみられたが、交配開始後には雄との交尾が確認され、雌は正常に妊娠、分娩していることから、被験物質投与と関連のない変化と判断した.

交尾は対照群を含む全群で成立し、交尾率、交尾所要日数、交尾成立までに逸した 発情期の回数ともに被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった.

非妊娠動物が対照群で1例,4 mg/kg 群で2例,100 mg/kg 群で3例にみられたが, 受胎率には被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった.なお,剖 検において,非妊娠動物の相手雄のうち対照群および100 mg/kg 群のそれぞれ1例で, 精巣および精巣上体の小型化が認められた.

# 2.2 分娩および哺育状態 (Table 30, Appendix 30)

各群とも母動物のほぼ全例が交尾成立後22または23日に正常に分娩し、妊娠期間、 黄体数、着床数、着床率、分娩率および出生率のいずれにも被験物質投与群と対照群 との間に有意な差は認められなかった。また、各群いずれの母動物にも哺育行動に異 常は認められなかった。なお、非分娩動物が対照群の1例でみられ、剖検の結果、子 宮内に胎児の遺残1例と着床痕2個が認められた。

#### 2.3 新生児への影響

1)新生児の観察 (Table 31, 32, 35, 37, Appendix 31, 32, 35, 37)

出産児数,出産生児数,出生率および新生児の4日生存率ともに被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった.なお,100 mg/kg 群で哺育4日の性比が対照群と比べ有意な差が認められたが,哺育0日の性比に差がないこと,新生児の哺育4日の生存率にも変化がなく性比に影響を及ぼす新生児死亡の増加もないことから,被験物質投与に起因する変化ではないと判断した.

一般状態の観察では、皮下出血が対照群および 4 mg/kg 群で 1~4 例、尾あるいは腹部の咬創が 20 mg/kg 群で 2 例に、また、未授乳児が対照群、4 および 100 mg/kg 群で数例みられただけで、所見の発現状況から被験物質投与に起因する変化ではないと判断した。また、対照群を含む各群で新生児の外表に異常は認められなかった。

# 2)体 重 (Table 33, 34, Appendix 33, 34)

雌雄の体重および体重増加量とも被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

# 3) 剖 検 (Table 36, Appendix 37)

哺育4日の新生児の剖検では、雌雄とも全群で異常は認められなかった。また、哺育4日までの死亡児でも異常は認められなかった。

# 考察および結論

2-tert-ブトキシエタノールを 4, 20 および 100 mg/kg の用量で SD 系 ラット [Crj:CD(SD)IGS] の雌雄に交配前 14 日から交配を経て雄は計 37 日間, 雌は妊娠, 分娩を経て哺育 4 日まで投与し, 反復投与毒性および生殖発生毒性について検討した.

## 1. 反復投与毒性

被験物質の反復投与による一般毒性学的影響として、一般状態観察において着色尿が 100 mg/kg 群の雌雄全例で投与開始日のみに認められた. また, 血液学的検査では赤血球 数、ヘモグロビン濃度および平均赤血球血色素濃度の低値と平均赤血球容積および網状 赤血球数の高値が 100 mg/kg 群の雌雄でみられ, 20 mg/kg 群の雌でも 100 mg/kg 群と同様 な変化が認められた. これに加え雄では 100 mg/kg 群でヘマトクリット値および白血球 数の低値,平均赤血球血色素量の高値,20 mg/kg 群で平均赤血球血色素濃度の低値,雌 では 100 mg/kg 群で平均赤血球血色素量の高値が認められた. さらに病理組織学的検査 では脾臓、骨髄、肝臓および腎臓に、赤血球系の造血亢進とともにヘモジデリン沈着の 増強が 20 mg/kg 以上の群で認められた. これらのことから、被験物質投与により溶血性 貧血が起こっていることが示唆された.被験物質の類似物資である 2-n-ブトキシエタノ ールは、赤血球が最大の影響を受け血管内溶血を起こすことが知られており 3,4, その血 液毒性の機序は 2-n-ブトキシエタノールの酸化代謝物である 2-ブトキシ酢酸が、ラット 赤血球細胞膜と相互に作用し合い、赤血球浸透圧の平行を崩すため、赤血球が膨張し、 二次的に溶血を起こすと推定されり、本被験物質も同様の機序によるものと推察された. その他,血液生化学的検査では,総コレステロールの高値が 100 mg/kg 群の雄,カリ ウムの低値が 100 mg/kg 群の雌で認められた. なお, ALP の低値が 4 および 100 mg/kg 群の雄でみられたが、100 mg/kg 群の数値が 275.8 に対し、当研究所の背景データ (1996-1999年) では平均 300.85 (最小-最大;269.8-334.5) であることから, 生理的範囲内の 変動と判断され、被験物質投与と関連のない変化と考えられる、器官重量では肝臓重量 の高値が雄の4および100 mg/kg 群でみられた. 類似物質である2-n-ブトキシエタノール では血液生化学的検査の結果から軽い肝障害を示している 3.4) が, 本試験では被験物質投 与に起因する血液生化学的検査に変化はなく、また、20 mg/kg 群では肝臓重量に変動が ないことから、4 mg/kg 群での変化は被験物質投与と関連のない偶発的な変化と判断され

た. また、体重、摂餌量および雄の尿検査では被験物質投与に起因する変化は認められなかった.

## 2. 生殖発生毒性

親動物の生殖機能としては、性周期、交尾率、受胎率、黄体数、着床数、着床率、分娩率、出産率、妊娠期間、分娩および哺育行動のいずれにも被験物質の影響を示唆する変化は認められなかった。また、新生児の検査においても、出産児数、出産生児数、性比、出生率、新生児の4日生存率、外表、一般状態、体重および剖検のいずれにも被験物質に起因する変化は認められなかった。したがって、被験物質投与による親動物の生殖機能、分娩・哺育機能および次世代の発育への影響はないと考えられる。

以上の結果から、2-tert-ブトキシエタノールの反復経口投与による一般毒性学的影響として、溶血性貧血とそれへの生体の反応としての造血亢進が20 mg/kg以上の群の雌雄で認められた. したがって、本試験条件下における反復投与毒性に関する無影響量は雌雄とも4 mg/kg/day と考えられる. また、生殖発生に及ぼす影響は認められず、生殖発生毒性に関する無影響量は親動物および児動物ともに100 mg/kg/dayと考えられる.

# 参考文献

- 1) 化学大辞典 7, 共立出版株式会社, 東京, p912, 1984.
- 2) 化学工業日報社編, 12695 の化学商品, 化学工業日報社, 東京, p377, 1995.
- 3) T.R.Tyler., (1984). Acute and Subchronic Toxicity of Ethylene Glycol Monobutyl Ether. *Environ. Health Perspect.*, **57**, pp.185-191.
- 4) NIOSH, Criteria for a Recommended Standard, Occupational Exposure to Ethylene Glycol Monobutyl Ether and Ethylene Glycol Monobutyl Ether Acetate, DHHS (NIOSH) Publication, pp.28-118, 1990.
- 5) 2-tert-ブトキシエタノールのラットを用いた経口投与による単回投与毒性 試験 (試験番号:9L779) 株式会社三菱化学安全科学研究所,2001.
- 6) B.I.Ghanayem., (1989), Metabolic and Cellular Basis of 2-Butoxyethanol-Induced Hemolytic Anemia in Rats and Assessment of Human Risk in vitro. Biochem. Pharmacol., 38. pp.1679-1684.

# 図および群別表

# 目 次

Figure 1	体重(雄)	1
Figure 2	体重(雌)	2
Figure 3	摂餌量(雄)	3
Figure 4	摂餌量(雌)	4
Table 1	一般状態(雄)	5
Table 2	一般状態(雌 交配前期間)	9
Table 3	一般状態(雌 交配期間)	11
Table 4	一般状態(妊娠期間)	13
Table 5	一般状態(哺育期間)	17
Table 6	体重(雄)	19
Table 7	体重(雌 交配前期間)	21
Table 8	体重(妊娠期間)	22
Table 9	体重(哺育期間)	23
Table 10	体重増加量(雄)	24
Table 11	体重増加量(雌 交配前期間)	26
Table 12	体重増加量(妊娠期間)	27
Table 13	体重増加量(哺育期間)	28
Table 14	摂餌量(雄)	29
Table 15	摂餌量(雌 交配前期間)	31
Table 16	摂餌量(妊娠期間)	32
Table 17	摂餌量(哺育期間)	33
Table 18	血液学的検査(雄)	34
Table 19	血液学的検査(雌)	36
Table 20	血液生化学的検査(雄)	38
Table 21	血液生化学的検査(雌)	40
Table 22	<b>尿検査</b>	42
Table 23	器官重量(雄 絶対重量)	47
Table 24	器官重量(雌 絶対重量)	48
Table 25	器官重量(雄 相対重量)	49
Table 26	器官重量(雌 相対重量)	50
Table 27	剖検所見	51

Table 28	病理組織所見	52
Table 29	生殖機能検査	58
Table 30	分娩成績	59
Table 31	生存率(F1動物)	60
Table 32	一般状態(F1動物)	61
Table 33	体重(F1動物)	62
Table 34	体重增加量(F1動物)	64
Table 35	外表異常	66
Table 36	剖検所見(F1動物)	67

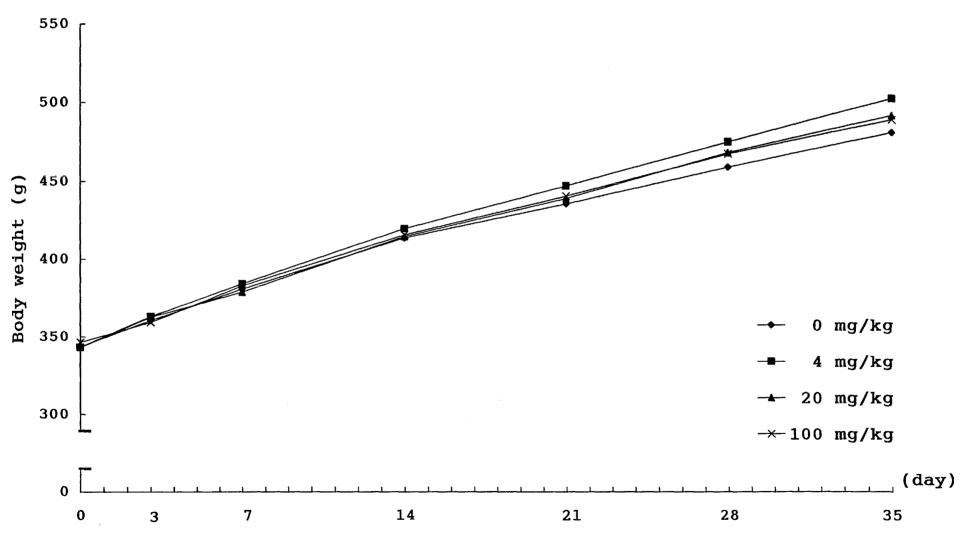


Fig.1 Body weight changes of male rats treated orally with Ethanol, 2-tert-butoxy- in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

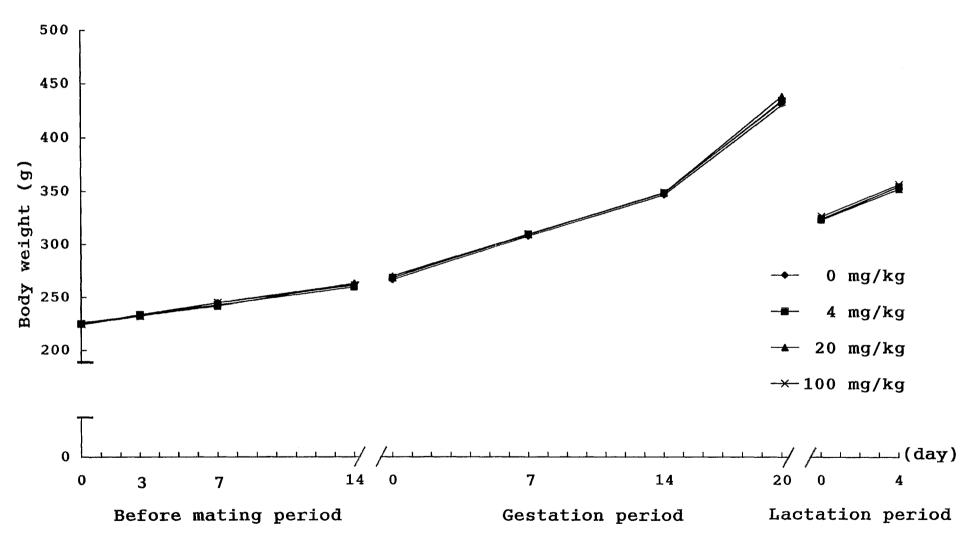


Fig.2 Body weight changes of female rats treated orally with Ethanol, 2-tert-butoxy- in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

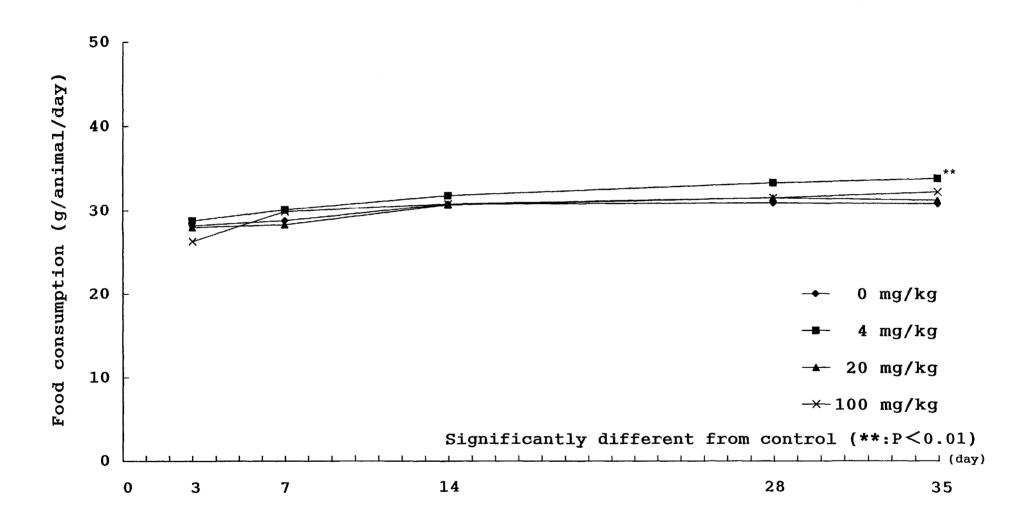


Fig.3 Food consumption of male rats treated orally with Ethanol, 2-tert-butoxy- in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

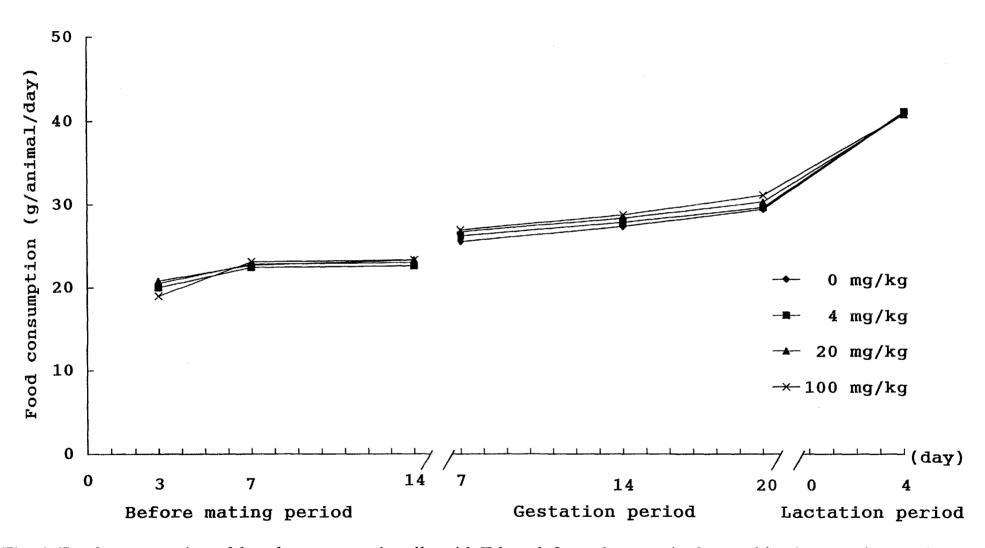


Fig. 4 Food consumption of female rats treated orally with Ethanol, 2-tert-butoxy- in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Table 1

Clinical Sign (FO before Mating) - Summary Sex : Male Time 10 : Before treatment

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
ETB 0	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12
ETB 4	Number of animals No abnormality	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	12 12						
ETB 20	Number of animals No abnormality	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12
ETB 100	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12

Table 1 Table Continued

Clinical Sign (FO before Mating) - Summary Sex : Male Time 20 : After treatment

Test Substai Dose(mg/kg)	nce Findings	/Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
ETB 0	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2
ETB 4	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2
ETB 20	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	1 <b>2</b> 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2
ETB 100	Number of animals No abnormality Chromaturia	1 2 0 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	12 12	12 12

Table 1

Clinical Sign (FO Mating) - Summary Sex : Male Time 10 : Before treatment

Test S Dose (	Substance mg/kg)	Findings	/Day 15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	
ETB	0	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12												
ETB	4	Number of animals No abnormality Loss of fur Erosion Crust formation	1 2 1 2	12 12	12 12	1 2 1 2	12 12	12 12	1 2 1 2	12 12	12 12	1 2 1 1	12 11	12 11	12	12 11	1211	12	12 11	12 11	1 2 1 I 1					
ETB	20	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2												
ETB	100	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2									

Table 1 Table Continued

Clinical Sign (FO Mating) - Summary Sex : Male Time 20 : After treatment

Test S Dose (m	ubstance g/kg)	Findings	/Day 15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
ЕТВ	0	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12
ETB	4	Number of animals No abnormality Erosion Crust formation	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12 11 1	12 11 1	12 11 1	1 2 1 1	12 11				
ЕТВ	20	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2					
ETB	100	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2									

Table 2

Clinical Sign (FO before Mating) - Summary Sex : Female Time 10 : Before treatment

Study No. 9L780

Test Substance Dose(mg/kg)	e Findings	/Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
ETB 0	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2
ETB 4	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$									
ETB 20	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$							
ETB 100	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2

9

Table 2 Table Continued

Clinical Sign (FO before Mating) - Summary Sex : Female Time 20 : After treatment

Test Subs Dose(mg/k	tance g)	Findings	/Day 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
ETB	0	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2
ETB	4	Number of animals No abnormality	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2
ETB 2	0	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2
ETB 10	0	Number of animals No abnormality Chromaturia	12 0 12	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2

Table 3

Clinical Sign (FO Mating) - Summary Sex : Female Time 10 : Before treatment

Test S Dose(m	ubstance g/kg)	Findings	/Day 15	16	17	
ETB	0	Number of animals No abnormality	8 8	3		
ETB	4	Number of animals No abnormality	$^6_6$	4 4	1	
ETB	20	Number of animals No abnormality	5 5	2 2	1	
ETB	100	Number of animals No abnormality	10 10	5 5	2	

Table 3 Table Continued

Clinical Sign (FO Mating) - Summary Sex : Female Time 20 : After treatment

Test S Dose(m	substance ng/kg)	Findings	/Day 15	16	17
ЕТВ	0	Number of animals No abnormality	8	33	···
ETB	4	Number of animals No abnormality	6 6	4 4	1
ETB	20	Number of animals No abnormality	5	$\frac{2}{2}$	1
ETB	100	Number of animals No abnormality	10 10	5 5	2 2

Table 4

Clinical Sign (FO Gestation) - Summary Sex : Female Time 10 : Before treatment

Test S Dose(m	ubstance g/kg)	Findings	/Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
ЕТВ	0	Number of animals No abnormality	11 11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	1 1 1 1	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	3	1	1
ЕТВ	4	Number of animals No abnormality	10 10	10 10	$\begin{smallmatrix}1&0\\1&0\end{smallmatrix}$	10 10	$\begin{smallmatrix}1&0\\1&0\end{smallmatrix}$	10 10	$\begin{smallmatrix}1&0\\1&0\end{smallmatrix}$	10 10	$\begin{smallmatrix}1&0\\1&0\end{smallmatrix}$	10 10	$\begin{smallmatrix}1&0\\1&0\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&0\\1&0\end{smallmatrix}$	1 0 1 0	$\begin{smallmatrix}1&0\\1&0\end{smallmatrix}$	10 10	$\begin{smallmatrix}1&0\\1&0\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&0\\1&0\\1&0\end{smallmatrix}$	10 10	10 10	$\begin{smallmatrix}1&0\\1&0\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&0\\1&0\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&0\\1&0\end{smallmatrix}$	1		
ЕТВ	20	Number of animals No abnormality Loss of fur	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	12 12	12 12	12 12	1 2 1 2	1 2 1 1 1	1 2 1 1 1	12 11 1	12 11 1	1 2 1 1 1	12 11 1	12 11 1	12 11 1	12 11 1	2 2		
ЕТВ	100	Number of animals No abnormality	9 9	9 9	9 9	9 9	9 9	9 9	9 9	9 9	9 9	9 9	9 9	9 9	9 9	9 9	9 9	9 9	9 9	9 9	9	9 9	9 9	9 9	4 4		

Table 4 Table Continued Study No. 9L780

Clinical Sign (FO Gestation) - Summary Sex : Female Time 10 : Before treatment

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day 25 26 27	
ЕТВ 0	Number of animals No abnormality	1 1 1 (ND)	

ND : Not delivery (Total litter loss)

Table 4 Table Continued

Clinical Sign (FO Gestation) - Summary Sex : Female Time 20 : After treatment

Test Su Dose(mg	ibstance g/kg)	Findings	/Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
ЕТВ	0	Number of animals No abnormality	11 11	11	1 1 1 1	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	3	1	1
ETB	4	Number of animals No abnormality	1 0 1 0	10 10	$\begin{smallmatrix}1&0\\1&0\end{smallmatrix}$	10	1 0 1 0	1 0 1 0	10 10	10 10	10 10	10 10	10 10	$\begin{smallmatrix}1&0\\1&0\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&0\\1&0\end{smallmatrix}$	10 10	10 10	$\begin{smallmatrix}1&0\\1&0\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&0\\1&0\end{smallmatrix}$	10 10	10 10	1 0 1 0	1 0 1 0	$\begin{smallmatrix}1&0\\1&0\end{smallmatrix}$	1 1		
ETB	20	Number of animals No abnormality Loss of fur	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12	1 2 1 2	1 2 1 2	12 11 1	12 11 1	1 2 1 1 1	12 11 1	1 2 1 1	1 2 1 1 1	12 11 1	12 11 1	1 2 1 1 1	2 2									
ETB	100	Number of animals No abnormality	9 9	9	9 9	9 9	9 9	9	9	9	9	9 9	9 9	9 9	9 9	9 9	9	9 9	9 9	9	9 9	9 9	9	9 9	4 4		

Table 4 Table Continued Study No. 9L780

Clinical Sign (FO Gestation) - Summary Sex : Female Time 20 : After treatment

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	/Day 25 26	
	Number of animals No abnormality	1 1	

Table 5

Study No. 9L780

Clinical Sign (FO Lactation) - Summary Sex : Female Time 10 : Before treatment

Test Substanc Dose(mg/kg)	e Findings	/Day	1	2	3	4	5
ETB 0	Number of animals No abnormality	10 10	10	10	10 10	10 10	10 10
ETB 4	Number of animals No abnormality	10 10	10 10	$\begin{smallmatrix}1&0\\1&0\end{smallmatrix}$	10 10	10 10	10 10
ETB 20	Number of animals No abnormality Loss of fur	12 11 1	1 2 1 1 1	12 11 1	1 2 1 1 1	12 11 1	12 11 1
ETB 100	Number of animals No abnormality	9	9	9 9	9 9	9 9	9 9

Table 5 Table Continued

Clinical Sign (FO Lactation) - Summary Sex : Female Time 20 : After treatment

Test Substance Dose(mg/kg)	e Findings	/Day 0 1 2 3 4
ETB 0	Number of animals No abnormality	10 10 10 10 10 10 10 10 10 10
ETB 4	Number of animals No abnormality	10 10 10 10 10 10 10 10 10 10
ETB 20	Number of animals No abnormality Loss of fur	12
ETB 100	Number of animals No abnormality	9 9 9 9 9 9 9 9

Table 6

Study No. 9L780

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

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	3	7	14
ETB 0	Mean S. D. n	343. 7 10. 4 12	360. 5 14. 7 12	380. 5 18. 1 12	413. 3 23. 2 12
ETB 4	Mean S. D. n	343. 4 8. 3 12	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	383. 9 13. 6 12	419. 3 18. 7 12
ETB 20	Mean S. D. n	343. 2 10. 3 12	$\begin{array}{c} 362.6 \\ 14.0 \\ 12 \end{array}$	$\begin{array}{c} 378.6 \\ 15.6 \\ 12 \end{array}$	414. 2 17. 2 12
ETB 100	Mean S. D. n	346. 5 8. 2 12	359. 3 9. 9 12	382. 6 16. 8 12	$\begin{array}{c} 415. \ 3\\ 25. \ 6\\ 12 \end{array}$

Significantly different from control

Table 6

Body Weight (FO Mating) - Summary Sex : Male

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	21	28	35
ETB 0	Mean S. D. n	435.3 26.5 12	458. 8 31. 9 12	480. 7 30. 1 12
ETB 4	Mean S. D. n	$\begin{array}{c} 446.9\\ 20.9\\ 12\end{array}$	474. 9 26. 2 12	502. 3 28. 8 12
ETB 20	Mean S. D. n	438. 8 19. 7 12	468. 1 23. 1 12	491. 5 25. 3 12
ЕТВ 100	Mean S. D. n	$egin{array}{c} 440. \ 3 \ 34. \ 2 \ 12 \end{array}$	467. 3 35. 3 12	488. 9 36. 6 12

Significantly different from control

Table 7

Study No. 9L780

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

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	3	7	14
ETB 0	Mean S. D. n	224. 0 8. 4 12	233. 8 12. 2 12	245. 0 15. 9 12	262. 8 21. 4 12
ETB 4	Mean S. D. n	225. 1 11. 6 12	233. 8 11. 3 12	242. 9 12. 0 12	259. 8 17. 5 12
ETB 20	Mean S. D. n	226. 2 10. 4 12	$\begin{array}{c} 232.\ 7\\ 10.\ 5\\ 12 \end{array}$	241. 8 14. 2 12	263. 4 20. I 12
ETB 100	Mean S. D. n	224. 7 7. 5 12	232. 2 7. 8 12	244. 9 10. 1 12	$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$

Significantly different from control

Table 8 Body Weight (FO Gestation) - Summary

Body Weight (P	o Gestati	on) – Sum	Haly		
Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	7	14	20
ЕТВ 0	Mean S. D. n	266. 5 21. 5 11	307. 4 25. 1 11	346. 5 30. 3 11	430. 1 49. 1 11
ETB 4	Mean S. D. n	268. 4 18. 5 10	$\begin{array}{c} 309. \ 3 \\ 17. \ 5 \\ 10 \end{array}$	348. 1 19. 8 10	$\begin{array}{c} 434.0\\ 30.5\\ 10 \end{array}$
ETB 20	Mean S. D. n	270. 0 23. 4 12	309. 1 27. 1 12	$\begin{array}{c} 348. \ 2 \\ 31. \ 9 \\ 12 \end{array}$	438. 3 42. 7 12
ETB 100	Mean S. D. n	268. 3 17. 0	308. 7 14. 2 9	348. 6 11. 7 9	433. 3 19. 7

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

Table 9

Body Weight (FO Lactation) - Summary

Study No. 9L780

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	4
ETB 0	Mean S. D. n	322. 7 29. 8 10	354. 8 25. 3 10
ETB 4	Mean S. D. n	$\begin{array}{c} 324. \ 0 \\ 24. \ 8 \\ 10 \end{array}$	354. 3 23. 8 10
ETB 20	Mean S. D. n	$\begin{array}{c} 323. \ 1\\ 32. \ 6\\ 12 \end{array}$	352. 1 37. 0 12
ETB 100	Mean S. D.	326. 3 22. 8	356. 3 12. 6

Significantly different from control

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

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	3	7	14		
етв о	Mean S. D. n	0. 0 0. 0 12	16.8 5.0 12	36. 8 9. 0 12	69. 6 15. 3 12		
ETB 4	Mean S. D. n	$\begin{smallmatrix} 0. & 0 \\ 0. & 0 \\ 1 & 2 \end{smallmatrix}$	19. 7 4. 9 12	$\begin{array}{c} 40.5 \\ 9.4 \\ 12 \end{array}$	75. 9 14. 2 12		
ETB 20	Mean S. D. n	$\begin{array}{c} 0. \ 0 \\ 0. \ 0 \\ 12 \end{array}$	19. 4 5. 1 12	35. 4 7. 0 12	71. 0 11. 3 12.		
ETB 100	Mean S. D. n	$\begin{array}{c} 0. \ 0 \\ 0. \ 0 \\ 1 \ 2 \end{array}$	12.8 6.1 12	36. 1 14. 5 12	68. 8 23. 8 12		

Significantly different from control

Table 10

Study No. 9L780

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

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	21	28	35
ETB 0	Mean S. D. n	0. 0 0. 0 12	91. 6 18. 1 12	115. 2 23. 1 12	137. 0 22. 2 12
ETB 4	Mean S. D. n	0. 0 0. 0 12	103. 5 17. 2 12	$\begin{array}{c} 131.5 \\ 22.0 \\ 12 \end{array}$	158. 9 25. 1 12
ETB 20	Mean S. D. n	$\begin{array}{c} 0. \ 0 \\ 0. \ 0 \\ 12 \end{array}$	95. 7 15. 4 12	124. 9 18. 8 12	148.3 20.6 12
ETB 100	Mean S. D. n	0. 0 0. 0 12	93. 8 33. 1 12	120. 8 33. 9 12	142. 4 35. 1 12

Significantly different from control

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

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0	3	7	14	
етв о	Mean S. D. n	0. 0 0. 0 12	9. 8 6. 9 12	21. 0 10. 1 12	38. 8 16. 0 12	
ETB 4	Mean S. D. n	0. 0 0. 0 12	8. 8 3. 9 12	17. 8 5. 9 12	34. 7 9. 4 12	
ETB 20	Mean S. D. n	$\begin{array}{c} 0. \ 0 \\ 0. \ 0 \\ 12 \end{array}$	6. 5 6. 7 12	15. 7 8. 5 12	37. 3 13. 2 12	
ETB 100	Mean S. D. n	$\begin{array}{c} 0. \ 0. \ 0. \ 1. \end{array}$	7. 5 4. 3 12	$\begin{array}{c} 20. \ 3 \\ 5. \ 4 \\ 12 \end{array}$	36. 8 9. 8 12	

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

Body Weight Gain (FO Gestation	tion) - Summary	
--------------------------------	-----------------	--

Į	Jn i	t	:	g	
					-

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	7	14	20
ЕТВ 0	Mean S. D. n	0. 0 0. 0 11	40. 8 6. 4 11	79. 9 12. 5 11	163. 5 34. 3 11
ETB 4	Mean S. D. n	0. 0 0. 0 10	40. 9 8. 8 10	79. 7 9. 7 10	165. 6 18. 8 10
ETB 20	Mean S. D. n	$egin{matrix} 0. & 0 \\ 0. & 0 \\ 1.2 \\ \end{smallmatrix}$	39. 1 4. 9 12	78. 2 10. 9 12	168. 3 23. 5 12
ETB 100	Mean S. D. n	0. 0 0. 0 9	40. 3 6. 0	80. 2 13. 7	$^{165.0}_{28.8}$

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

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	4		
ETB 0	Mean S. D. n	0. 0 0. 0 10	32. 1 9. 3 10		
ETB 4	Mean S. D. n	$\begin{array}{c} 0. \ 0 \\ 0. \ 0 \\ 1 \end{array}$	30. 3 5. 2 10		
ETB 20	Mean S. D. n	$\begin{array}{c} 0. \ 0 \\ 0. \ 0 \\ 12 \end{array}$	29. 0 12. 4 12		
ETB 100	Mean S. D. n	0. 0 0. 0 9	30. 0 17. 5 9		

Significantly different from control

Table 14

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

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	3	7	14
ЕТВ 0	Mean	28. 2	28. 8	30. 8
	S. D.	2. 9	2. 6	3. 1
	n	12	12	12
ETB 4	Mean	28. 8	30. 1	31. 8
	S. D.	2. 3	2. 0	1. 8
	n	12	12	12
ETB 20	Mean	28. 0	28. 3	30. 7
	S. D.	1. 7	2. 7	1. 8
	n	12	12	12
ETB 100	Mean	26. 3	29. 9	30. 8
	S. D.	1. 9	3. 1	3. 5
	n	12	12	12

Significantly different from control

Table 14

Study No. 9L780

Food Consumption	(F0	Mating)	-	Summary
Sev Male				

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	28	35
ETB 0	Mean S. D. n	30. 9 2. 6 12	30. 8 2. 2 12
ETB 4	Mean S. D. n	33. 3 2. 5 12	33. 8** 12. 2
ETB 20	Mean S. D. n	31. 5 1. 8 12	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$
ETB 100	Mean S. D. n	31. 5 3. 1 12	32. 2 2. 8 12

Significantly different from control

Table 15

Study No. 9L780

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

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	3	7	14
ETB 0	Mean	20. 5	22. 8	23. 0
	S. D.	1. 5	2. 1	2. 4
	n	12	12	12
ETB 4	Mean S. D. n	20. 0 1. 7 12	$\begin{array}{c} 22. \ 4 \\ 1. \ 4 \\ 12 \end{array}$	22. 6 1. 8 12
ETB 20	Mean	20. 8	22. 7	23. 3
	S. D.	2. 1	2. 7	3. 0
	n	12	12	12
ETB 100	Mean	19. 0	23. 1	23. 3
	S. D.	1. 7	2. 0	2. 1
	n	12	12	12

Significantly different from control

Unit : g/animal/day

Table 16

Food Consumption (FO Gestation) - Summary

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	7	14	20
ETB 0	Mean	25. 5	27. 3	29. 4
	S. D.	2. 8	2. 8	4. 1
	n	11	11	11
ETB 4	Mean	26. 2	27. 8	29. 6
	S.D.	2. 1	2. 0	2. 7
	n	10	10	10
ETB 20	Mean S. D. n	26. 7 3. 0	28. 3 3. 3 12	30. 3 3. 6 12

Significantly different from control

100

Table 17

Study No. 9L780

Food	Consumption	(F0	Lactation)	_	Summary

rood Consumpt	ion (ru La	iation) - Summary	Unit : g/animal/day
Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	4	
ЕТВ 0	Mean S. D. n	41. 0 5. 3 10	
ETB 4	Mean S. D. n	41. 1 4. 4 10	
ETB 20	Mean S. D. n	40. 8 9. 3 12	
ETB 100	Mean S. D.	40. 8 3. 9	

Table	18	Hematology - S	ummary			Male	!				•
	Substance	RBC	НЬ	Ht	MCA	мсн	МСНС	Reticulocyte	PLT	PT	APTT
Dose (mg/kg)		$x10^4/\mu 1$	g/dl	%	fl	pg	%	Ratio ‰	$x10^4/\mu$ l	sec	sec
ETB	Mean	838. 0	15. 88	45. 03	53. 76	18. 97	35. 29	24. 23	92. 22	17. 07	17. 66
	0 S.D.	31. 8	0. 55	1. 78	2. 30	0. 75	0. 84	3. 93	9. 72	1. 44	0. 73
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
ЕТВ	Mean	853. 7	15. 87	45. 22	52. 97	18.59	35. 10	23. 14	96. 20	17. 31	17. 51
	4 S. D.	27. 3	0. 35	1. 26	1. 14	0.41	0. 35	3. 64	6. 89	1. 63	1. 24
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
ETB	Mean	819. 6	15. 44	45. 15	55. 16	18.86	34. 18**	26. 89	95. 51	17. 50	17. 41
	20 S. D.	55. 4	0. 98	2. 55	2. 10	0.69	0. 62	5. 56	8. 78	1. 13	1. 32
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
ЕТВ	Mean	703. 3**	14. 18**	42. 03**	59. 79**	20. 17 <b>**</b>	33. 75**	57. 45**	98. 29	17. 60	17. 83
	100 S. D.	34. 5	0. 77	2. 60	3. 29	0. 77	0. 87	12. 27	9. 11	1. 43	1. 69
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Hematology - Summary

Male

10010			nemarorogy o	Canada j			14410				
Test .			WBC	Lymphocyte	Neutrophilic Segmented	Neutrophilic Band	Eosinophil	Basophil	Monocyte		
D030 (	uig/ Ng/		$x10^2/\mu 1$	X	%	%	%	ov A	%		
ETB	0	Mean S. D.	98. 13 22. 59	87. 8 3. 7	8. 1 3. 6	0. 3 0. 5	1. 3 1. 2	0. 0 0. 0	2. 5 1. 1	· /	 
		n	12	12	12	12	12	12	12		
ETB	4	Mean S. D. n	93. 68 17. 92 12	86. 3 3. 7 12	9. 4 3. 1 12	0. 3 0. 7 12	1. 2 1. 1 12	0. 0 0. 0 12	2. 8 1. 1 12		
ETB	20	Mean S. D. n	90. 40 18. 45 12	89. 9 3. 0 12	6. 6 2. 7 12	0. 5 0. 7 12	0. 8 0. 9 12	0. 0 0. 0 12	2. 2 1. 4 12		
ЕТВ	100	Mean S. D. n	67. 18** 14. 26 12	86. 7 4. 9 12	8. 8 3. 4 12	0. 6 1. 0 12	1. 0 1. 1 12	0. 0 0. 0 12	2. 9 2. 5 12		

Significantly different from control

able 19	Hemalology -	Summary
---------	--------------	---------

	F	em	a	ì	e
_	_	_	_	_	_

	Substa		RBC	Hb	Ht	MCV	мсн	MCHC	Reticulocyte	PLT	PT	APTT
Dose (i	ng/kg)	l.	$x10^4 / \mu 1$	g/dl	%	fl	pg	%	Ratio ‰	x10 <sup>4</sup> /μ1	sec	sec
ЕТВ	0	Mean S. D. n	723. 1 31. 0 10	13. 87 0. 53 10	40. 40 1. 20 10	55. 90 1. 30 10	19. 19 0. 44 10	34. 33 0. 54 10	50. 85 8. 68 10	100. 54 11. 57 10	17. 07 0. 41 10	15. 40 0. 65 10
ETB	4	Mean S. D. n	699. 6 38. 2 10	13. 69 0. 60 10	40. 55 2. 00 10	58. 01 2. 21 10	19. 60 0. 63 10	33. 78 0. 56 10	57. 92 16. 62 10	96. 58 13. 57 10	16. 79 0. 44 10	15. 80 0. 77 10
ЕТВ	20	Mean S. D. n	653. 7** 42. 7 12	12. 84** 0. 73 12	38. 65 2. 16 12	59. 23* 2. 91 12	19. 67 0. 99 12	33. 23** 0. 69 12	74. 88* 17. 79	99. 69 20. 03 12	16. 64 0. 68 12	15. 88 1. 39 12
ETB	100	Mean S. D. n	554. 8** 43. 2 9	12. 42** 0. 69 9	40. 11 2. 22 9	72. 49** 4. 02 9	22. 43** 0. 93 9	30. 99** 0. 82 9	143. 27** 32. 16 9	98. 20 15. 68 9	17. 04 0. 47 9	15. 68 1. 15 9

Table	19		Hematology - S	ummary			Fema	le		Study No. JU100
	Substa mg/kg)		WBC	Lymphocyte	Neutrophilic Segmented	Neutrophilic Band	Eosinophil	Basophil	Monocyte	
D026	ing/ kg/	,	x10 <sup>2</sup> /µ1	% *	%	% %	%	%	%	
ETB	0	Mean S. D.	92. 90 16. 68 10	71. 5 11. 0 10	21. 5 8. 9 10	1. 6 1. 3 10	0. 8 0. 9 10	0. 0 0. 0 10	4. 6 2. 8 10	
ЕТВ	4	Mean S. D.	89. 16 16. 69 10	75. 2 11. 1 10	18. 4 9. 4 10	1. 3 0. 8 10	1. 8 1. 0 10	0. 0 0. 0 10	3. 3 2. 6 10	
ЕТВ	20	Mean S. D. n	92. 84 37. 08 12	73. 1 16. 3 12	19. 8 14. 1 12	1. 7 1. 7 1. 7	0. 7 1. 2 12	0. 0 0. 0 12	4. 8 2. 8 12	
ЕТВ	100	Mean S. D. n	73. 24 13. 41 9	77. 3 10. 9 9	17. 8 10. 5 9	0. 8 0. 7 9	0. 9 1. 1 9	0. 0 0. 0 9	3. 2 1. 8 9	

τ.	1. 1	١	90	
Ta	1)	16	ZU	

Blood Chemistry - Summary

Male

14010 20		21004 011041111											
	Substanc	ce	ASAT (GOT)	ALAT (GPT)	γGT	ALP	Total Bilirubin	Urea	Creatinine	Glucose	Total Cholesterol	Triglyceride	
Dose(mg/kg)			U/I	U/I	U/I	U/I	mg/dl	Nitrogen mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	
ETB	0 S	Mean S. D.	76. 4 9. 6	26. 7 4. 2	0. 4 0. 5	355. 4 50. 4	0. 00 0. 00	12. 03 1. 99	0. 46 0. 07	114. 3 13. 1	49. 2 7. 9	21. 1	
	11	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
TB	4 5	Mean S D	81. 5 15. 5	25. 8 5. 6	0. 2 0. 4	284. 2** 36. 7	0. 00 0. 00	11. 87 1. 46	0. 44 0. 05	117. 0 7. 4	55. 0 6. 1	23. 8 9. 6	
		n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
TB		Mean	75. 2	23. 8	0. 2	317. 1	0.00	11.84	0. 44	119.8	51. 6	23. 4	
		S. D. n	10. 9 12	2. 9 12	0. 4 12	62. 8 12	0. 00 12	1. <b>4</b> 0 12	0. 05 12	12. 5 12	13. 0 12	6. 1 12	
ETB		Mean	78. 3	23. 8	0. 2	275. 8**	0. 00	12. 31	0. 46	108. 4	60. 2*	24. 0	
		S. D. n	16.8 12	3. 6 12	0. 6 12	60. 7 12	0. 00 12	1.72 12	0. 05 12	11.9 12	9. 3 12	18.3 12	

Significantly different from control

Table	20	Blood Chemist	ry - Summary			Study No. 32100				
Test S Dose(m	ubstance	Total Protein	Albumin	A/G Ratio	Calcium	Inorganic Phosphorus	Na	К	Cl	
D000 (II	6, 16,	g/dl	g/dl		mg/dl	mg/dl	mmol/l	mmol/l	mmol/l	
ETB	Mean 0 S. D. n	6. 65 0. 32 12	3. 37 0. 11 12	1. 026 0. 036 12	9. 58 0. 30 12	7. 30 0. 26 12	143. 8 0. 7 12	4. 48 0. 21 12	102. 3 1. 2 12	
ETB	Mean 4 S.D. n	6. 79 0. 20 12	3. 33 0. 08 12	0. 965* 0. 041 12	9. 58 0. 27 12	7. 46 0. 69 12	144. 1 0. 7 12	4. 66 0. 57 12	102. 4 1. 3 12	
ETB	Mean 20 S.D. n	6. 43 0. 32 12	3. 32 0. 14 12	1. 071 0. 075 12	9. 48 0. 26 12	7. 62 0. 50 12	144. 8** 0. 7 12	4. 63 0. 35 12	103. 4 1. 4 12	
ЕТВ	Mean 100 S.D. n	6. 63 0. 29 12	3. 38 0. 11 12	1. 042 0. 065 12	9. 53 0. 28 12	7. 66 0. 82 12	144. 3 0. 8 12	4. 68 0. 61 12	103. 4 0. 9 12	

Table 21		Blood Chemistr	y - Summary			Study No. Shioo					
	Substance mg/kg)	ASAT (GOT)	ALAT (GPT)	γGT	ALP	Total Bilirubin	Urea Nitrogen	Creatinine	Glucose	Total Cholesterol	Triglyceride
Duse	mg/ ng/	U/1	U/I	U/I	U/I	mg/dl.	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
ЕТВ	Mean	105. 6	54. 0	0. 3	205. 8	0. 00	22. 80	0. 52	108. 0	63. 6	63. 1
	0 S. D. n	10. 9 10	11. 3 10	0. 5 10	103. 4 10	0. 00 10	2. 77 10	0. 04 10	10. 9 10	14. 7 10	28. 2 10
ETB	Mean	103. 1	51. 7	0. 2	210. 9	0.00	21. 87	0. 52	108. 9 6. 0	60. 8 10. 4	45. 4
	4 S.D.	20. 4 10	7. 3 10	0. 4 10	69. 5 10	0. 00 10	1. 97 10	0. 04 10	10	10.4	27. 6 10
ETB	Mean 20 S.D.	108. 8	51. 9 12. 6	0. 6 0. 5	219. 8 96. 9	0. 00 0. 00	21. 88 4. 25	0. 52 0. 06	113. 9 13. 3	59. 8 14. 7	57. 3 33. 4
	20 S.D. n	33. 2 12	12. 0	12	12	12	12	12	12	12	12
ETB	Mean	102. 9	56. 9	0. 0	238. 6	0.00	21. 77	0. 51	101. 7	75. 4	77. 4
	100 S.D. n	19. 1 9	11. 5 9	0. 0 9	65. 6 9	0. 00 9	4. 24 9	0. 06 9	8. 6 9	11. 1 9	38. 3 9

Table	21	Blood Chemis	try - Summary			Fema	le			
	Substance	Total	Albumin	A/G Ratio	Calcium	Inorganic	Na	K	CI	
Dose (	mg/kg)	Protein g/dl	g/dl		mg/dl	Phosphorus mg/dl	mnol/l	mmol/l	mmol/l	
ETB	Mean 0 S.D.		3. 62 0. 15	1. 029 0. 059	10. 61 0. 37	8. 24 0. 60	142. 2	4. 35 0. 23	99. 5 1. 7	
	v 3. b.	10	10	10	10	10	10	10	10	
ETB	Mean		3. 60	1. 039	10. 43	8. 33	142. 6	4. 34	99. 7	
	4 S.D. n	0. 34 10	0. 17 10	0. 082 10	0. 30 10	0. 88 10	1. 1	0. 21 10	1. 5 10	
ETB	Mean		3. 60	1. 021	10. 59	8. 25	142. 0	4. 41	99. 2	
	20 S. D. n	0. 26 12	0. 25 12	0. 095 12	0. 85 12	0. 94 12	1.5 12	0. 98 12	1. 5 1 2	
ЕТВ	Mea		3. 66	1. 042	10. 58	8. 20	142. 7	4. 01*	99. 7	
	100 S.D. n	0. 31 9	0. 19 9	0. 061 9	0. 51 9	1. 00 9	1. 2 9	0. 24 9	1. <b>4</b> 9	

Table 22	Urinalysis - Summary		Male		Study No. 5L180
Test Substance Dose(mg/kg)	pH	Protein Gluco	cose Ketones	Bilirubin Occult Blood	
	5. 0 5. 5 6. 0 6. 5 7. 0 7. 5 8. 0 8. 5 >=9	- +/- 1+ 2+ 3+ - +	+/- [+ 2+ 3+ - +/- 1+ 2+ 3+	- 1+ 2+ 3+ - +/- 1+ 2+	3+
ETB 0	0 0 0 0 0 0 1 5 0	0 0 4 2 0 6	0 0 0 0 0 0 6 0 0	4 2 0 0 6 0 0 0	0
ETB 4 n	0 0 0 0 0 0 1 5 0	0 1 2 3 0 6	0 0 0 0 0 1 4 1 0	6 0 0 0 6 0 0 0	0
ETB 20 n	0 0 0 0 0 0 5 1	0 0 1 5 0 6	0 0 0 0 0 1 5 0 0	5 1 0 0 6 0 0 0	0
ETB 100 n	0 0 0 0 0 0 6 0	0 1 2 3 0 6	0 0 0 0 0 4 1 1 0	4 2 0 0 6 0 0 0	0

Table 22	Urinalysis - Summary	Male	Study No. 9L780
Test Substance	Urobilinogen		
Dose(mg/kg)	EU/d1 0. 1 1. 0 2. 0 4. 0 >=8		
ETB 0			
n	0 6 0 0 0		
ETB			
4 n	1 5 0 0 0		
ETB			
20 n	1 5 0 0 0		
ЕТВ			

2 4 0 0 0

Urinalysis - Summary

Male

Test :			Col	Color						y		Specific Gravity	Urine Volume	Na	К	Cl	Na Volume	K Volume		
,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	mg/ 116/		N	c	Н	0	-	i	+ :	2+	3+	V. C. V.	ml	mmol/l	umol/l	mmol/l	mmo l	mmo l		
ETB	0	Mean S. D. n	6	0	0	0	(	 ;	0	0	0	1. 0537 0. 0114 6	16. 37 6. 57 6	126. 0 16. 0 6	272. 10 43. 17 6	184. 3 28. 6 6	2. 057 0. 823 6	4. 313 1. 376 6		
ETB	4	Mean S. D. n	6	0	0	0	(	3	0	0	0	1. 0690 0. 0137 6	12. 77 3. 02 6	153. 3 19. 9 6	332. 10 49. 14 6	225. 7 30. 0 6	1. 927 0. 357 6	4. 148 0. 714 6		
ETB	20	Mean S. D. n	6	0	0	0	(	6	0	0	0	1. 0677 0. 0203 6	13. 93 5. 07 6	143. 7 34. 7 6	309. 47 81. 45 6	208. 3 42. 1 6	1. 900 0. 374 6	4. 042 0. 659 6		
ЕТВ	100	Mean S. D. n	6	0	0	0	(	6	0	0	0	1. 0623 0. 0085 6	13. 68 2. 84 6	110. 3 22. 4 6	281. 70 41. 78 6	174.3 30.2 6	1. 493 0. 377 6	3. 768 0. 410 6		

Significantly different from control

Urinalysis -	Summary
--------------	---------

Test Dose (	Cest Substance Oose(mg/kg)		Cl Volume mmol
ETB	0	Mean S. D. n	2. 923 0. 924 6
ЕТВ	4	Mean S. D. n	2. 825 0. 489 6
ETB	20	Mean S. D. n	2. 752 0. 426 6
ETB	100	Mean S. D. n	2. 335 0. 346 6

Male

Significantly different from control

S	t	ndv	No.	9L780

Table	22	Urin	aly:	sis	- (	Summa	.ry												Mal	e																,		•
Test S Dose (i	Substance ng/kg)	AM Cr	P ysta	al				Calcium Oxalate Crystal				Red Blood Celi				White Blood Cell			Squamous Epithelial Cell			Small Round Epithelial Cell			Hyaline Cast				Epithelial Cast				Sperm					
		-	1.	+	2+	3+	-	]+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+
ETB	0 n	1		2	0	3	6	0	0	0	6	0	0	0	4	2	0	0	0	6	0	0	1	5	0	0	3	3	0	0	6	0	0	0	1	3	1	1
ETB	4 n	1		1	1	3	6	0	0	0	6	0	0	0	3	3	0	0	0	6	0	0	1	5	0	0	3	3	0	0	6	0	0	0	0	0	5	1
ЕТВ	20 n	1		4	0	1	6	0	0	0	6	0	0	0	4	2	0	0	0	6	0	0	3	3	- 0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	3	2	1
ЕТВ	100 11	4	I	2	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	3	3	0	0	1	5	0	0	3	1	2	0	4	1	1	0	6	0	0	0	1	3	2	0

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

Table 23

Organ Weight - Summary Sex : Male

Test Dose	Subst (mg/kg	ance	F. B. W. (g)	Brain (g)	Thymus (mg)	Heart (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Kidneys (g)	Adrenals (mg)	Testes (g)	Epididy. (g)	
ETB	0	Mean S. D. n	443. 0 25. 4 12	2. 143 0. 125 12	399. 5 79. 1 12	1. 431 0. 138 12	11.009 1.132 12	0. 797 0. 124 12	2. 973 0. 234 12	72. 12 14. 80 12	3. 099 0. 743 12	1. 198 0. 235 12	
ЕТВ	4	Mean S. D. n	$\begin{array}{c} 466. \ 1\\ 27. \ 5\\ 12 \end{array}$		353. 9 76. 6 12	1. 532 0. 113 12	12. 553* 1. 252 12	0. 782 0. 133 12	$\begin{array}{c} 3. & 184 \\ 0. & 240 \\ 12 \end{array}$	69. 63 9. 99 12	3. 478 0. 262 12	1. 313 0. 111 12	
ЕТВ	20	Mean S. D. n	$egin{array}{c} 452. & 1 \\ 22. & 2 \\ 12 \end{array}$	2. 154 0. 051 12	$\begin{array}{c} 348.4\\ 41.8\\ 12 \end{array}$	1. 566 0. 127 12	11. 659 0. 825 12		$\begin{smallmatrix} 3. & 123 \\ 0. & 294 \\ 12 \end{smallmatrix}$	$\begin{array}{c} 67.\ 10 \\ 11.\ 42 \\ 12 \end{array}$	3. 221 0. 293 12	1. 264 0. 172 12	
ЕТВ	100	Mean S. D. n	$\begin{array}{c} 453. \ 0 \\ 34. \ 9 \\ 12 \end{array}$	2. 133 0. 083 12	358. 8 91. 9 12	1. 500 0. 185 12	12. 080 1. 884 12	1. 090* 0. 256 12	3. 239 0. 225 12	64. 02 7. 48 12	2. 883 0. 705 12	1. 148 0. 248 12	

Significantly different from control

Table 24

Organ Weight - Summary Sex : Female

Test	Subst (mg/kg	ance	F. B. W. (g)	Brain (g)	Thymus (mg)	Heart (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Kidneys (g)	Adrenals (mg)
ETB	0	Mean S. D. n	320. 5 23. 3 10	2. 010 0. 074 10	237. 9 51. 3 10	1. 031 0. 064 10	11. 252 1. 189 10	0. 745 0. 069 10	2. 018 0. 173 10	78. 90 10. 91 10
ETB	4	Mean S.D. N	$\begin{array}{c} 318.6 \\ 25.1 \\ 10 \end{array}$	1. 994 0. 089 10	$\begin{array}{c} 289.4 \\ 66.0 \\ 10 \end{array}$	1. 078 0. 109 10	11. 135 1. 125 10	0. 751 0. 147 10	$\begin{array}{c} 2. & 066 \\ 0. & 218 \\ 10 \end{array}$	86. 90 10. 14 10
ЕТВ	20	Mean S.D. n	$\begin{array}{c} 319. \ 0 \\ 35. \ 5 \\ 12 \end{array}$	$\begin{smallmatrix} 1.&993 \\ 0.&072 \\ 12 \end{smallmatrix}$	279. 5 108. 9 12	1. 067 0. 095 12	11. 919 1. 809 12	0.856 0.451 12	2. 139 0. 205 12	85. 46 15. 56 12
ЕТВ	100	Mean S.D. n	$\begin{array}{c} 322. \ 4 \\ 12. \ 5 \\ 9 \end{array}$	1. 988 0. 043	302.8 · 62.6	1. 093 0. 055 9	11. 550 0. 615 9	1. 114** 0. 222 9	2. 089 0. 154 9	86. 98 8. 27 9

Significantly different from control

Table 25

Relative Organ Weight - Summary Sex : Male

Unit : g/100gBW

												**** . 0, *****
Test Dose	Subst (mg/kg	ance	F. B. W. (g)	Brain	Thymus (x10 <sup>-3</sup> )	Heart	Liver	Spleen	Kidneys	Adrenals (x10 <sup>-3</sup> )	Testes	Epididy.
ETB	0	Mean S. D. n	443. 0 25. 4 12	0. 486 0. 036 12	89. 84 15. 01 12	0. 320 0. 024 12	2. 481 0. 141 12	0. 179 0. 023 12	$\begin{array}{c} 0.672 \\ 0.049 \\ 12 \end{array}$	16. 25 3. 17 12	0. 703 0. 168 12	0. 272 0. 052 12
ETB	4	Mean S. D. n	$\begin{array}{c} 466. \ 1 \\ 27. \ 5 \\ 12 \end{array}$		75. 72 14. 54 12		2. 690* 0. 139 12	$egin{array}{c} 0. & 168 \\ 0. & 028 \\ 12 \end{array}$	$\begin{array}{c} 0.683 \\ 0.043 \\ 12 \end{array}$	15. 01 2. 47 12	$\begin{array}{c} 0.749 \\ 0.075 \\ 12 \end{array}$	0. 282 0. 027 12
ETB	20	Mean S.D. n	452. 1 22. 2 12	$\begin{smallmatrix} 0.&478 \\ 0.&029 \\ 12 \end{smallmatrix}$	77. 09 8. 92 12		2. 579 0. 141 12	$egin{array}{c} 0. & 186 \\ 0. & 022 \\ 12 \end{array}$		14.86 2.49 12	0. 716 0. 085 12	0. 282 0. 040 12
ЕТВ	100	Mean S. D. n	$\begin{array}{c} 453. \ 0 \\ 34. \ 9 \\ 12 \end{array}$	$\begin{smallmatrix} 0.&472 \\ 0.&038 \\ 12 \end{smallmatrix}$	78. 69 15. 52 12		2. 657* 0. 249 12	0. 239** 0. 045 12	$\begin{array}{c} 0.718 \\ 0.045 \\ 12 \end{array}$	14. 19 1. 91 12	0. 640 0. 158 12	0. 257 0. 056 12

Significantly different from control

Table 26

Relative Organ Weight - Summary Sex : Female

Unit : g/100gBW

Test Dose	Subst (mg/kg	ance )	F. B. W. (g)	Brain	Thymus (x10 <sup>-3</sup> )	Heart	Liver	Spleen	Kidneys	Adrenals (x10 <sup>-3</sup> )	
ETB	0	Mean S. D. n	320. 5 23. 3 10	0. 629 0. 039 10	74. 67 16. 80 10	0. 325 0. 024 10	3. 515 0. 323 10	0. 233 0. 020 10	0. 631 0. 053 10	24. 62 3. 07 10	
ЕТВ	4	Mean S. D. n	318. 6 25. 1 10		90. 64 18. 34 10		3. 493 0. 189 10	$\begin{array}{c} 0.235 \\ 0.035 \\ 10 \end{array}$	$\begin{array}{c} 0.648 \\ 0.044 \\ 10 \end{array}$	27. 31 2. 58 10	
ТВ	20	Mean S. D. n	$\begin{array}{c} 319. \ 0 \\ 35. \ 5 \\ 12 \end{array}$		87. 01 32. 91 12		3. 745 0. 438 12	$egin{array}{c} 0. & 268 \\ 0. & 133 \\ 12 \end{array}$		26. 85 4. 12 12	
ЕТВ	100	Mean S. D. n	$\begin{array}{c} 322. \ 4 \\ 12. \ 5 \\ 9 \end{array}$		93. 66 17. 50		3. 588 0. 234 9	0. 347** 0. 077 9	$\begin{array}{c} 0.648 \\ 0.053 \\ 9 \end{array}$	27. 01 2. 77 9	

Significantly different from control

	Sex :		Ма	le			Fem	ale		
Organ Findings	Test Substance : Dose (mg/kg) : Number of Animals : Number of Animals Examined :	ETB 0 12 <12>	ETB 4 12 <12>	ETB 20 12 <12>	ETB 100 12 <12>	ETB 0 12 <12>	ETB 4 12 <12>	ETB 20 12 <12>	ETB 100 12 <12>	
Spleen Brownish		0	0	0	6	0	0	0	0	
Enlargement		0	0	0	6	0	0	0	8	
Lung Brown paich		1	0	0	0	0	1	0	0	
Stomach White patch, serosa		0	1	0	0	0	0	0	0	
Liver White patch		0	0	0	0	0	0	1	0	
Yellow patch		0	0	0	0	0	0	1	0	
Kidney Cyst		1	0	0	0	0	0	0	0	
Dilatation, pelvis		0	0	1	0	0	0	0	1	
Testis Small		1	0	0	2					
Epididymis Nodule		1	2	0	0					
Small		1	0	0	2					
Uterus Fetal rest						1	0	0	0	
Skin Loss of hair		0	1	0	0	0	0	1	0	
Abdominal cavity Adhesion		0	0	0	0	0	0	1	0	

	Sex	:		Ma	le			Fem	ale	
Organ Findings	Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	; ; ;	ETB 0 12	ETB 4 12	ETB 20 12	ETB 100 12	ETB 0 12	ETB 4 12	ETB 20 12	ETB 100 12
leart Myocardial degeneration/fi	brosis, focal	1 2 3	<12> 7 0 0	< 0>	< 0>	<12> 7 0 0	<12> 3 0 0	< 0>	⟨ 0⟩	<12> 1 0 0
dandibular lymph node			<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>
desenteric lymph node			<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>
Chymus Cyst		1 2 3	<12> 0 0 0	< 0>	< 0>	<12> 0 0 0	<12> 1 0 0	< 0>	< 0>	<12> 0 0 0
Spteen Capsulitis		1 2 3	<12> 0 0 0	<12> 0 0 0 0	<12> 0 0 0	<12> 0 0 0	<12> 0 0 0	<12> 0 0 0 0	<12> 1 0 0	<12> 0 0 0 0
Extramedullary hematopoies	sis, erythrocytic	1 2 3	8 0 0	8 0 0	7 1 0	3** 9 0	10 1 0	9 1 0	4* 6 1	2** 7 3
Extramedullary hematopoies	is	1 2 3	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 1	0 0 0
Hemosiderin deposition		1 2 3	2 8 2	4 7 1	1 8 3	0** 4 8	4 5 3	2 8 2	5 6 1	3 8 1
Bone marrow (femur) Increase in hematopoietic	cell, erythrocytic	1 2 3	<12> 0 0 0	<12> 0 0 0	<12> 0 0 0 0	<12> 8** 0 0	<12> 0 0 0	<12> 0 0 0	<1 2> 0 0 0	<12> 9** 0 0

<sup>: \*,</sup> P<0. 05; \*\*, P<0. 01.

	Sex	:		Ma	le			Fem			
Organ Findings	Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	:	ETB 0 12	ETB 4 12	ETB 20 12	ETB 100 12	ETB 0 12	ETB 4 12	ETB 20 12	ETB 100 12	
Trachea			<12>	⟨ 0⟩	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>	
Lung Accumulation, foam cell		1 2 3	<12> 4 0 0	< 0>	⟨ 0⟩	<12> 4 0 0	<12> 6 0 0	< 1> 1 0 0	< 0>	<12> 6 0 0	
Hemorrhage, focal		1 2 3	1 0 0			0 0 0	0 0 0	1 0 0		0 0 0	
Osseous metaplasia		1 2 3	2 0 0			1 0 0	0 0 0	0 0 0		1 0 0	
Stomach Epidermal cyst-like lesion		1 2 3	<12> 0 0 0	< 1> 0 0	< 0>	<12> 0 0 0	<12> 0 0 0	< 0>	< 0>	<12> 0 0 0 0	
Duodenum			<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>	
ejunum			<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>	
leum			<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>	
Cecum			<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>	
Colon			<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>	
Rectum			<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>	
Liver Capsulitis		1 2 3	<12> 0 0 0	<12> 0 0 0	<12> 0 0 0 0	<12> 0 0 0	<12> 0 0 0	<12> 0 0 0 0	<12> 1 0 0	<12> 0 0 0	

 <sup>∴</sup> Number of animals examined
 1. Slight; 2., Moderate; 3. Severe
 Significantly different from control

Histological Findings (Non-neoplasms) - Summary

Table 28

	Sex	;		Ма	le			Fem	ale	
Organ Findings	Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	: : :	ETB 0 12	ETB 4 12	ETB 20 12	ETB 100 12	ETB 0 12	ETB 4 12	ETB 20 12	ETB 100 12
Liver Extramedullary hematopoiesis		i 2 3	<12> 0 0 0 0	<12> 0 0 0 0	<12> 0 0 0 0	<12> 2 0 0	<12> 1 0 0	<12> 1 0 0	<12> 4 0 0	<12> 9** 0 0
Fatty change, hepatocyte, perip	ortal	1 2 3	2 0 0	2 0 0	2 0 0	2 0 0	1 0 0	1 0 0	1 0 0	1 0 0
Hemosiderin deposition, Kupffer	cell	1 2 3	6 0 0	6 0 0	5 2 0	6** 6 0	7 0 0	7 0 0	10 0 0	4** 8 0
Microgranuloma		1 2 3	12 0 0	10 0 0	9 0 0	10 0 0	6 0 0	7 0 0	3 0 0	6 0 0
Necrosis, focal		1 2 3	1 0 0	0 0 0	0 0 0	1 0 0	1 0 0	0 0 0	2 0 0	1 0 0
Kidney Basophilic tubule		1 2 3	<12> 6 0 0	<12> 5 0 0	<12> 7 0 0	<12> 5 0 0	<12> 2 0 0	<12> 4 0 0	<12> 2 0 0	<12> 3 0 0
Calculus, pelvis		1 2 3	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	1 0 0	0 0 0
Capsulitis		1 2 3	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	1 0 0	0 0 0

<sup>♦</sup> Number of animals examined

 Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe
 Significantly different from control

Histological Findings (Non-neoplasms) - Summary

	Sex	;		Ma	le			Fem	ale		
Organ Findings	Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	; ; ;	ETB 0 12	ETB 4 12	ETB 20 12	ETB 100 12	ETB 0 12	ETB 4 12	ETB 20 12	ETB 100 12	
Kidney Cyst		1 2 3	<12> 3 0 0	<12> 0 0 0	<12> 2 0 0	<12> 1 0 0	<12> 0 0 0	<12> 0 0 0	<12> 0 0 0 0	<12> 1 0 0	
Dilatation, pelvis		1 2 3	1 0 0	1 0 0	1 0 0	1 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	1 0 0	
Hemosiderin depositio	n, tubular epithelium	1 2 3	1 0 0	0 0 0	0 0 0	10** 0 0	0 0 0	0 0 0	1 0 0	12** 0 0	
Hyaline droplet, tubu	lar epithelium, proximal	1 2 3	5 0 0	9 0 0	4 0 0	6 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	
Inflammatory celt inf	iltration, interstitium, focal	1 2 3	1 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0	0 0 0	
Maneralization, corti	comedullary junction	1 2 3	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	1 0 0	0 0 0	0 0 0	1 0 0	
Mineralization, papil	la	1 2 3	2 0 0	1 0 0	1 0 0	3 0 0	0 0 0	1 0 0	1 0 0	0 0 0	
Urinary bladder Inflammatory cell inf	iltration, focal	1 2 3	<12> 1 0 0	< 0>	< 0>	<12> 0 0 0	<12> 0 0 0 0	< 0>	< 0>	<12> 0 0 0 0	

Table 28

<sup>♦</sup> Number of animals examined 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe Significantly different from control

Table 28 Histological Findings (Non-neoplasms) - Summary

	Sex	;	-	Ма	le			Fem	ale		
Organ Findings	Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	:	ETB 0 12	ETB 4 12	ETB 20 12	ETB 100 12	ETB 0 12	ETB 4 12	ETB 20 12	ETB 100 12	
Testis Atrophy, seminiferous tubule, foo	al	1 2 3	<12> 3 0 1	< 0>	< 0>	<12> 4 0 2	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	
Epididymis Cell debris, lumen		1 2 3	<12> 4 0 0	< 2> 1 0 0	< 0>	<12> 6 0 0	< 0>	⟨ 0⟩	< 0>	< 0>	
Decrease in sperm		1 2 3	0 0 1	0 0 0		0 1 1					
Granuloma, spermatic		1 2 3	1 0 0	2 0 0		0 0 0					
Inflammatory cell infiltration,	[ocal	1 2 3	3 0 0	2 0 0		3 0 0					
Seminal vesicle			<12>	< 0>	< 0>	<12>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	
Prostate Inflammatory cell infiltration,	focal	1 2 3	<12> 8 0 0	< 0>	< 0>	<12> 6 0 0	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	
Ovary			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	<12>	< 2>	< 0>	<12>	
literus			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	<12>	< 0>	< 0>	<12>	
Vagina			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	<12>	< 0>	< 0>	<12>	

Table 28 Histological Findings (Non-neoplasms) - Summary

	Sex	:		Ma	le			Fem	ale	
Orgen Findings	Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	: : :	ETB 0 12	ETB 4 12	ETB 20 12	ETB 100 12	ETB 0 12	ETB 4 12	ETB 20 12	ETB 100 12
Pittitary Cyst. anterior tobe		1 2 3	<12> 0 0 0	⟨ 0⟩	< 0>	<12> 0 0 0	<12> 1 0 0	< 0>	< 0>	(12) 1 0 0
Thyroid Ectopic thymic tissue		1 2 3	<12> 2 0 0	< 0>	< 0>	<12> 0 0 0	<12> 1 0 0	< 0>	< 0>	<12> 1 0 0
Ultimobranchial remnant		1 2 3	6 0 0			5 0 0	8 0 0			7 0 0
Parathyroid			<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>
Adrenal Increase in lipid droplet, fascicu	lar zone	1 2 3	1 2> 1 0 0	< 0>	< 0>	<12> 2 0 0	<12> 0 0 0	< 0>	< 0>	<12> 0 0 0
Brain Ependymal cyst		1 2 3	<12> 0 0 0	< 0>	< 0>	<12> 0 0 0	<12> 0 0 0	< 0>	< 0>	<12> 1 0 0
Spinal cord			<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>
Scietic nerve			<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>
Skir. [r.flammatory cell infiltration, fo	cal	1 2 3	< 0>	< 1> 1 0 0	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1> 1 0 0	< 0>

Number of animals examined 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe Significantly different from control

Table 29

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

			Numban	Maan	Incidence of	Mating	Period			
Test S Dose (n	lubstance lg/kg)		Number of Pairs	Mean Estrus Cycle	Females with Irregular Estrus Cycle	Number of Estrus	Day of Conceiving	Copulation Index (%)	Fertility Index (%)	
ETB	Λ	Mean S. D.		4. 00 0. 00		0. 0 0. 0 1 2	1. 9 0. 8	100. 0	91. 7	
M F	0	ง. <i>ม</i> . ท	12	12	0/12	120	12	a) (12/12)	b) (11/12)	
ЕТВ		Mean S. D.		4. 00 0. 00		0. 0 0. 0 1 2	1. 9	100.0	83. 3	
M F	4 4	5. D. N	12	12	0/12	12	12	(12/12)	(10/12)	
ETB M	9.0	Mean S. D.		4. 08 0. 29		0. 0 0. 0	1. 7	100.0	100.0	
M F	$\begin{smallmatrix}20\\20\end{smallmatrix}$	5. v. n	12	129	1/12	12	1.0	(12/12)	(12/12)	
ETB	100	Mean S. D.		4. 03 0. 09		0. 0 0. 0	2. 4	100.0	75. 0	
M F	$\begin{smallmatrix}1&0&0\\1&0&0\end{smallmatrix}$	5. D.	12	12	0/12	0. 0 1 2	$\begin{array}{c} 1.00 \\ 12 \end{array}$	(12/12)	( 9/12)	

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

Table 30

Delivery Data (F0) - Summary

S١	tud	γ	No.	9L	780

Test Substar Dose (mg/kg)	nce	Gestation Length (days)	Number of Corpora Lutea	Number of Implantation Sites	Total Number of Offspring	Implantation Index (%)	Delivery Index (%)	Gestation Index (%)
ETB 0	Mean S.D. n	22.2 0.4 10	19.3 4.2 11	15.6 4.5 11	14.5 5.1 11	78.54 15.62 11	86.74 28.96 11	90.9 (10/11) a)
ETB 4	Mean S.D. n	22.1 0.3 10	19.2 2.1 10	15.8 2.4 10	15.2 2.1 10	82.52 9.77 10	96.42 5.23 10	100.0 (10/10)
ETB 20	Mean S.D. n	22.2 0.4 12	20.1 4.2 12	16.2 2.5 12	15.3 2.8 12	82.14 13.88 12	94.53 7.15 12	100.0 (12/12)
ETB 100	Mean S.D. n	22.4 0.5 9	19.2 4.0 9	14.6 2.9 9	13.4 3.6 9	77.21 17.83 9	91.08 12.10 9	100.0 ( 9/ 9)

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

Table 31

Litter Size and Viability Index (F1) - Summary

Test Substance Dose		ance	Total Number of Offspring at Birth		Number of Live Offspring at Birth		Number of Live Offspring on Day 4 before Culling			Viability Index (%)			
ose (mg/kg)				F	Total	M	F	Total	M	F	Total	Day 0	Day 4
ETB	0	Mean S. D. n (M/F)	7. 0 2. 0 10 ( 70/9	9. 0 2. 1 10 00)	16. 0 1. 6 10	7. 0 2. 0 1.0 ( 70/	9. 0 2. 1 90 )	16.0 1.6 10	6. 5 2. 5 10 ( 65/	8. 6 2. 0 10 86 )	15. 1 2. 3 10	100. 00 0. 00 10	94.68 12.86 10
ETB	4.	Mean S.D. n (M/F)	8. 0 1. 2 10 ( 80/7	7. 2 2. 2 10 72)	15. 2 2. 1 10	7. 9 1. 3 10 ( 79/	7. 2 2. 2 10 72)	15. 1 2. 2 10	7. 7 1. 2 10 ( 77/	7. 1 2. 2 10 71)	14. 8 2. 3 10	99. 33 2. 12 10	97. 90 3. 40 10
ETB 2	0	Mean S. D. n (M/F)	8. 0 1. 6 12 ( 96/8	7. 3 2. 0 12 38)	15. 3 2. 8 12	8. 0 1. 6 12 ( 96/	7. 3 2. 0 12 88)	15. 3 2. 8 12	7. 9 1. 7 12 ( 95/	7. 3 1. 9 12 87)	15. 2 2. 8 12	100.00 0.00 12	99. 02 2. 30 12
ETB 10	0	Mean S.D. n (M/F)	7. 2 3. 3 9 ( 65/5	6. 2 2. 3 56 )	13. 4 3. 6	7. 2 3. 3 9 (65/	6. 2 2. 3 56 )	13. 4 3. 6	7. 2 3. 3 9 ( 65/	6. 1 2. 1 9 55 )*	13. 3 3. 6 9	$\begin{smallmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 9 & 0 & 0 & 0 \end{smallmatrix}$	99. 21 2. 37 9

Significantly different from control

Table 32

Study No. 9L780

Test Sul Dose(mg,		ce /Findings (M/F/U)	Day O	1	2	3	4	
ETB	0	Number of dams Number of offspring Number of dams with abnormal offspring No abnormality Death Loss of suckling Subcutaneous hemmorrhage	10 70/90/0 2 59/75 7/12 4/3	10 70/90 2 65/87 5/3	10 65/87 0 65/87	10 65/87 1 65/86 0/1	10 65/86 1 65/85	
ETB	4	Number of dams Number of offspring Number of dams with abnormal offspring No abnormality Death Loss of suckling Subcutaneous hemmorrhage	10 80/72/0 2 78/71 1/0/0 0/1 1/0	10 79/72 3 77/71 1/1	10 78/71 1 77/71	10 78/71 0 78/71	10 78/71 1 77/71 1/0	
ETB	20	Number of dams Number of offspring Number of dams with abnormal offspring No abnormality Death Bite wound	12 96/88/0 1 95/88/0 1/0	12 96/88 1 95/88	12 96/88 1 95/88 1/0	12 95/88 0 95/88	12 95/88 2 95/86 0/1 0/1	
ETB 10	00	Number of dams Number of offspring Number of dams with abnormal offspring No abnormality Death Loss of suckling	9 65/56/0 1 65/55	9 65/56 0 65/56	9 65/56 1 65/55 0/1	9 65/55 0 65/55	9 65/55 1 65/54 0/1	

M:Male, F:Female, U:Unable to be sexed on Day 0.

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

Sex : Male	i uitsprin	g (ri beit	re wealing) - Summary	Unit :
Test Substance	b	efore Cull	ing	
Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0	4	
етв о	Mean S. D. n	6. 6 0. 5 10	11. 1 1. 1 10	
ETB 4	Mean S. D. n	$\begin{array}{c} 6. & 6 \\ 0. & 4 \\ 10 \end{array}$	10. 8 0. 8 10	
ETB 20	Mean S. D. n	6. 4 0. 8 12	10. 5 1. 5 12	
ETB 100	Mean S. D. n	7. 0 0. 7 9	11. 9 1. 7 9	

Significantly different from control

Table 33

Study No. 9L780

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

Unit : g

Test Substance	be	efore Cull	ing
Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0	4
ETB 0	Mean S. D. n	6. 1 0. 5 10	10. 1 1. 1 10
ETB 4	Mean S. D. n	6. 1 0. 3 10	$\begin{array}{c} 10. \ 3 \\ 0. \ 7 \\ 10 \end{array}$
ETB 20	Mean S.D. n	6. 0 0. 8 12	$\begin{array}{c} 1 \ 0. \ 1 \\ 1. \ 6 \\ 1 \ 2 \end{array}$
ETB 100	Mean S. D. n	6. 6 0. 7 9	11. 1 1. 7 9

Significantly different from control

Body Weight Gain of Offspring (F1 before Weaning) - Summary Sex : Male Base : Day 4 after Birth

Unit : g

Test Substance		before Culling	
lest Substance Oose (mg/kg)	/Day	0 - 4	
CTB 0	Mean S. D. n	4. 4 0. 8 10	
ETB 4	Mean S. D. n	4. 3 0. 7 10	
ETB 20	Mean S. D. n	4. 1 0. 8 12	
ETB 100	Mean S. D. n	4. 8 1. 1 9	

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

Study No. 9L780

Body Weight Gain of Offspring (F1 before Weaning) - Summary Sex : Female Base : Day 4 after Birth

Unit : g

Test Substance		before Culling
Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0 - 4
ETB 0	Mean S. D. n	4. 0 0. 7 10
ETB 4	Mean S. D. n	4. 2 0. 7 10
ETB 20	Mean S. D. n	4. 1 0. 9 12
ETB 100	Mean S. D. n	4. 6 1. 1 9

Significantly different from control

External Examination of Offspring (F1) - Summary Day : 0 (Birth Day)

Test Substance	ETB	ETB	ETB	ETB	
Dose (mg/kg)	0	4	20	100	
Number of Dams	10	10	12	9	
Number of Offspring	160	151	184	121	
Number of Dams with Anomalous Offspring	0 ( 0.0%)	0 ( 0. 0%)	0 ( 0. 0%)	0 ( 0.0%)	
Number of Offspring with Any Anomalies	0 ( 0.0%)	0 ( 0. 0%)	0 ( 0. 0%)	0 ( 0.0%)	

Significantly different from control

Table 36 Study No. 9L780

Necropsy Findings (F1 offspring) - Summary Test Substance : ETB

Test Substance Dose(mg/kg)		/Findings		Scheduled	Sacrifice				De	ead offs	pring				
			/Findings Day:	/Findings Day:		4		0	0		l	2		3	
		-		M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	М	F
ETB		Number of offspring e	xamined	65	86					4	3		1		
	0	No abnormality		65	86					4	3		1		
ЕТВ		Number of offspring e	xamined	77	71	1		1							
	4	No abnormality		77	71	1		1							
ETB		Number of offspring e	xamined	95	87					1					1
	20	No abnormality		95	87					1					1
ЕТВ		Number of offspring e	xamined	65	55						1				
	100	No abnormality		65	55						1				

M:Male, F:Female