最終報告書

二クロム酸ナトリウム・二水和物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:B010041)

2002年7月16日

株式会社三菱化学安全科学研究所

目次

要系]	• • •	• • • • •		5
緒言	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·				6
材料は	。 はび方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	•••			7
1.被	験物質 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	• •			7
2.試	験動物 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	• •	. 	• • • •	7
3.動	物飼育 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	• • •		• • • •	8
4.投	与 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	• • •	. 		8
5.群	構成 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			• • • •	9
6.反	復投与毒性に関する観察・検査項目・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・			• • • •	9
6.	一般状態・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	•••	• • • •	• • • •	10
6.	2体 重		• • • •		10
6.	3 摂餌量・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・		• • • •		10
6.	1 血液学検査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・			••••	10
6.	5 血液生化学検査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・		• • • •	• • • • •	11
6.	5 病理学検査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	• • •	• • • •	••••	11
7.生	直発生毒性に関する観察・検査項目・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・		• • • •	••••]	12
7.	生殖機能検査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・		• • • •	•••• 1	12
7.3	2 分娩および哺育の観察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	• • •		• • • • 1	13
7.1	哺育終了後の検査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・			1	13
7.4	新生児の観察・検査・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・			1	13
8.統	十学的解析	. 		1	4
結 果				••••1	6
1.反	复投与毒性 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・			1	.6
1.3	一般状態・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	• •		1	6
1.2	体 重	• • •	.	1	6
1.3	摂餌量・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・			1	6

1.4 血液学検査・・・・・・・・・・16
1.5 血液生化学検査 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
1.6 器官重量 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
1.7 剖検所見・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 17
1.8 病理組織所見 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
2.生殖発生毒性 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
2.1 生殖機能 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
2.2 分娩および哺育状態19
2.3 新生児への影響・・・・・・・・・・・・・・・・・19
考察および結論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・21
1. 反復投与毒性 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・21
2. 生殖発生毒性 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
参考文献 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·

図および群別表 (ページ1-69)

要約

二クロム酸ナトリウム・二水和物を 1,6 および 30 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(注射用水)のみを投与した.

1. 反復投与毒性

投与後の流涎が 30 mg/kg 群の雌雄で投与開始後 14 日以降, 体重抑制傾向および摂餌量減少が 30 mg/kg 群の雌で哺育 4 日に認められた. また,全出生児死亡が 30 mg/kg 群の 1 例に認められた. 血液学検査では 30 mg/kg 群で雌雄とも平均赤血球血色素量および平均赤血球血色素濃度の低値と, 雄で網状赤血球数の高値, 雌でヘモグロビン濃度の低値が認められた. 病理組織学検査では胃粘膜のびらん/潰瘍性の変化とこれに関連する変化が 6 および 30 mg/kg 群の雌雄, 腎尿細管の変化が 30 mg/kg 群の雌で認められた. 血液生化学検査では総蛋白の低値が 6 および 30 mg/kg 群の雄, クロールの高値が 30 mg/kg 群の雄で認められた.

2. 生殖発生毒性

親動物の生殖機能への影響として,妊娠期間の延長が30 mg/kg 群で認められた.その他,性周期,交尾率,受胎率,黄体数,着床数,着床率,分娩率,出産率,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.新生児の検査において出産児数,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.

以上の結果から、二クロム酸ナトリウム・二水和物の反復投与毒性に関する無影響量は雌雄とも 1 mg/kg/day、生殖発生毒性に関する無影響量は雄親動物で 30 mg/kg/day、雌親動物で 6 mg/kg/day、児動物で 30 mg/kg/day と考えられる.

緒言

二クロム酸ナトリウム・二水和物の毒性情報として,経口投与によるラットの LD₅₀ 値が 雌雄ともに 50 mg/kg と報告されている ". しかし,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

から提供された二クロム酸ナトリウム・二水和物 (略称:

CADSD, CAS No. 7789-12-0, ロット番号 純度 100.07wt%)を使用した. 被験物質は下記の化学名,示性式,分子量および不純物を有する,融点 359°C,水に対する溶解性は 273g/水 100g(20°C)で、常温では固体の橙黄色の結晶である.被験物質は室温(実測値;13.5-26.0°C)で保存した.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: Chromic acid disodium salt dihydrate

示性式: Na₂Cr₂O₇·2H₂O

分子量: 298.00

不純物: SO₄ 0.07 wt%

Cl 0.008 wt%

Ca 6 ppm

2. 試験動物

動物は、日本チャールス・リバー(株)(厚木飼育センター)から 2000 年 6 月 20 日に Crj:CD(SD)IGS ラット(SPF)を雌雄とも 8 週齢で各 57 匹(発注動物数;雌雄各 55 匹)を入手した.入荷後,検疫を 5 日間,馴化を 1 日行い,一般状態を毎日観察するとともに,動物入荷時および検疫終了時に体重を測定した. さらに,雌では性周期を 5 日間観察し,連続した発情期あるいは発情休止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 322~361g,雌が 208~238g であった.

動物の識別には、群分け前は尾に油性ペンで標識し、ケージには試験番号、検疫・ 馴化期間、性別、検疫・馴化期間動物番号、試験責任者、動物種および系統を記載し たラベルを付けた。群分け後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、系統、ケージ番号、 交配番号および分娩番号(雌のみ)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 ± 2 \mathbb{C} (目標値) 、相対湿度 55 ±15 % (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 \mathbb{C} (7:00-19:00)に自動調節した飼育室(RM 飼育室 4122)を使用した。当研究所で 定めた温湿度の許容範囲は $19.0\sim25.0$ \mathbb{C} 、 $35.0\sim75.0$ %であり、実測値はそれぞれ $21.2\sim24.5$ \mathbb{C} 、 $48.0\sim70.5$ %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×200H mm,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、ステンレス製つ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給水瓶(700 mL、トキワ科学器械(株))を使用した。ケージ(含床敷)、給餌器および給水瓶はオートクレーブ滅菌し、週1回交換した。

動物には、オートクレーブ滅菌した実験動物用固型飼料(CRF-1、オリエンタル酵母工業㈱)と、孔径 5μm 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た。

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 41~53 日間とした。なお、非分娩動物は剖検前日までとした。投与に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, 0.3, 1,

3, 10, 30, 100 および 300 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, 300 mg/kg 群の雌雄では全例が死亡(瀕死期解剖を含む)した. 100 mg/kg 群では雌で 3 例中 2 例が死亡し、雄では体重増加抑制、摂餌量の低値、ヘマトクリット値および平均赤血球容積の低値、肝臓の相対重量の高値、雌雄とも前胃および腺胃粘膜の肥厚が認められた。30 mg/kg では雄で平均赤血球容積の低値がみられたが、雌では明確な変化は認められなかった。10 mg/kg 以下の群では被検物質投与による影響は認められなかった。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 30 mg/kg とし、以下公比 5 で中用量は 6 mg/kg、低用量は 1 mg/kg の 3 用量を設定した。また、媒体(注射用水)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秤量し、注射用水(㈱大塚製薬工場、ロット番 1B74N、1B76、1C83)に溶解させた.投与液は1週間に1ないし2回調製し、投与に供するまで冷蔵(実測値; $2.0-9.0^{\circ}$ C)・遮光下で保存したものを、調製後7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8日間の安定性を、0.02 および 200 mg/mL の濃度でフレーム原子吸光法($N_2O-C_2H_2$)により確認した.また、初回調製時に各用量群の投与液をフレーム原子吸光法により分析し、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

11.77.	Þ		雄		雌
群	名	動物数	動物番号	動物数	動物番号
対	照	12	00101~00112	12	50101~50112
1 n	ng/kg	12	00201~00212	12	50201~50212
6 n	ng/kg	12	00301~00312	12	50301~50312
30 n	ng/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),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-3200S:(株)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,交尾後の雌は妊娠0,7,14,20日および哺育0,4日に電子上皿天秤(EB-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25あるいは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.なお、全出生児が死亡した母動物(動物番号:50412)は非絶食下で同様に処理し測定した.

	_ <u>_</u>	
	項	_方法
(1)	赤血球数(RBC)	球状化処理二次元レーザーFCM 法
(2)	ヘモグロビン濃度(Hb)	シアンメトヘモグロビン法
(3)	ヘマトクリット値(Ht)	球状化処理二次元レーザーFCM 法
(4)	平均赤血球容積(MCV)	(1), (3)より算出
(5)	平均赤血球血色素量(MCH)	(1), (2)より算出
(6)	平均赤血球血色素濃度(MCHC)	(2), (3)より算出
(7)	網赤血球数(Ret)	RNA 染色によるレーザーFCM 法
(8)	血小板数(PLT)	球状化処理二次元レーザーFCM 法
(9)	プロトロンビン時間(PT)	光散乱検出方式
(10)	活性化部分トロンボプラスチン	光散乱検出方式
	時間(APTT)	

(11) 白血球数 (WBC)

酸性界面活性剤によるレーザーFCM 法 Wright 染色塗抹標本について測定

(12) 白血球百分率

測定機器: (1)-(3), (7), (8), (11) ADVIA120 (バイエル メディカル(株))

(9), (10)

CA-510 (シスメックス(株))

(12)

MICROX HEG-50 (オムロン(株))

6.5 血液生化学検査

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.なお,全出生児が死亡した母動物(動物番号:50412) は非絶食下で同様に処理し測定した.

	項	目	方 法
(1)	ASAT	(GOT)	UV-rate法(JSCC改良法)
(2)	ALAT	(GPT)	UV-rate法(JSCC改良法)
(3)	γGT		γ-グルタミル-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)	尿素窒	素	酵素-UV法(Urease-LEDH法)
(7)	クレア	チニン	酵素法(Creatine Kinase法)
(8)	グルコ	ース	酵素法(Glck-G6PDH法)
(9)	総コレ	ステロール	酵素法(CO-HDAOS法)
(10)	トリグ	リセライド	酵素法(GPO-HDAOS法, グリセリン消去法)
(11)	総蛋白		Biuret法
(12)	アルブ	ミン	BCG法
(13)	A/G比		(11)および(12)より算出
(14)	カルシ	ウム	OCPC法
(15)	無機リ	ン	酵素法(PNP-XOD-POD法)
(16)	ナトリ	ウム	イオン選択電極法
(17)	カリウ	A	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 : TBA-200FR (㈱)東芝メディカル)

.

6.6 病理学検査

1) 器官重量

計画解剖動物と全出生児が死亡した母動物の下記の器官重量を電子上皿天秤 (AEG-120, ED-H60: ㈱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, 腎臟, 副腎, 胸腺, 脾臟, 精巣, 精巣上体

2) 病理解剖検査

雌雄とも計画解剖動物は最終投与日の翌日に、全出生児が死亡した母動物は発見時 に採血後,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 42~54 日,非妊娠動物で投与開始後 42 および 45 日,全出生児が死亡した母動物は投与開始後 39 日であった.

3) 病理組織学検査

全動物の下記の器官・組織および全出生児が死亡した母動物の乳腺を採取し、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

病理組織学検査は、対照群と30 mg/kg 群の雌雄全例について上記の器官・組織および非妊娠雌動物の卵巣、ならびに全動物の肉限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。この結果、30 mg/kg 群で被験物質に起因すると思われる変化が雌雄の胃ならびに雌の腎臓で認められたため、1 および 6 mg/kg 群の雌雄全例の胃および雌全例の腎臓について検査を実施した。また、腺胃粘膜の粘液細胞における粘液量を確認するため代表例の胃についてアルシアンブルー・過ョウ素酸シッフ(AB-PAS)染色、さらに腎臓の尿細管上皮細胞の空胞の性状を確認するため代表例の腎臓についてオイルレッド 0 染色ならびに過ョウ素酸シッフ(PAS)染色を施し鏡検した。

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日周期でないものを異常性周期とした.

(2)交配

各用量群内で雄1雌1の交配対を設け、投与開始後14日の夕方から最長13日間昼夜同居させた. 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.

(a) 交尾所要日数:交配開始後, 交尾成立までに要した日数

(b) 交尾成立までに逸した発情期の回数

(c) 交尾率(%):(交尾動物数/同居動物数)×100

(d) 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,非分娩雌とした.分娩した動物(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, 非分娩雌も同様に検査し、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, 非分娩雌で着床の認められない動物は非妊娠雌とした.

これらの結果から次の項目を算出した.

(a) 妊娠期間 :妊娠 0 日から分娩完了日までの期間

(b) 出産率(%): (生児出産雌数/受胎雌数)×100

(c) 着床率 (%): (着床数/黄体数)×100

(d) 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.

(a) 出生率(%) : (出產生児数/総出産児数)×100

(b) 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、 非妊娠雌の交尾確認後の体重、摂餌量、血液学検査、血液生化学検査および器官重量、 生存児を有しない母動物の血液学検査、血液生化学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。病理組織学検査で得られた計数データは $a \times b$ の χ^2 検定を行い、有意差が認められた場合は Armitage の χ^2 検定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。

Armitage O_{χ}^2 検定は自家製ソフトウエアを用いてパーソナルコンピュータで、その他の検定は安全性試験システム(MiTOX、三井造船システム技研㈱)を用いて行った。統計学的解析の対象項目は下記のとおりである。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, 血液学検査, 血液生化学 検査, 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日生存率

χ²検定:病理組織学検査

Fisher の直接確率法 : 異常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.

雄では、30 mg/kg 群で投与後の流涎が投与開始後 14 日から 36 日(最終投与日)まで 12 例中 9 例に認められた. 1 および 6 mg/kg 群では被験物質投与に起因する異常は認められなかった.

雌では、30 mg/kg 群で投与後の流涎が妊娠6日で1例、妊娠20日から哺育4日まで1~2例に認められた。また、30 mg/kg 群の1例(動物番号:50412)では哺育0日において自発運動の低下、授乳および回集行動の欠如がみられ、哺育1日には全出生児の死亡が認められ、剖検に処した。なお、胸部皮下の腫瘤が30 mg/kg 群で妊娠18日から剖検日まで1例に認められた。1 および6 mg/kg 群では被験物質投与に起因する異常は認められなかった。

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

雄では、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.

雌では、統計学的有意性は認められなかったが、30 mg/kg 群の雌で哺育4日の体重増加量が若干低値を示した. 1 および6 mg/kg 群では対照群と同様に推移した.

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

雄では、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.

雌では、30 mg/kg 群で哺育4日の摂餌量が対照群と比べ有意な低値を示した.1 および6 mg/kg 群では対照群と同様に推移した.

1.4 血液学検査 (Table 18, 19, Appendix 18, 19)

雄では、30 mg/kg 群で平均赤血球血色素量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、網状赤血球数が対照群と比べ有意な高値を示した。

雌では、30 mg/kg 群でヘモグロビン濃度、平均赤血球血色素量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示した.

1および6 mg/kg 群の雌雄とも対照群との間に有意な差は認められなかった.

1.5 血液生化学検査 (Table 20, 21, Appendix 20, 21)

雄では、6 および 30 mg/kg 群で総蛋白が対照群と比べ有意な低値、30 mg/kg 群でクロールが対照群と比べ有意な高値を示した。なお、6 mg/kg 群でアルブミンが対照群と比べ有意な低値を示したが、30 mg/kg 群では有意差が認められなかったことから被験物質と関連のない変化と判断した。1 mg/kg 群では対照群との間に有意な差は認められなかった。

雌では、いずれの項目において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.

1.6 器官重量 (Table 22-25, Appendix 22-25)

雄では、1 mg/kg 群で副腎の相対重量が対照群と比べ有意な低値を示したが、6 および 30 mg/kg 群では有意差が認められなかったことから偶発的な変化と判断した.

雌では、いずれの器官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 剖検所見 (Table 26, Appendix 26)

被験物質投与に起因すると思われる変化が雌雄の胃に認められた. 腺胃のびらん/ 潰瘍が30 mg/kg 群の雄4例, 雌1例および前胃の潰瘍が30 mg/kg 群の雄1例に認め られた.

その他,皮下の腫瘤が 30 mg/kg 群の雌 1 例に認められた.この他にもいくつかの肉 眼的変化が対照群を含む各群で認められたが、被験物質投与群で多発するものはなく、いずれも偶発的変化と判断した. なお、肉眼的に腺胃粘膜の白色斑がみられた 1 mg/kg 群の雌 1 例では対応する組織変化は認められなかった.

全出生児が死亡した 30 mg/kg 群の雌 1 例(動物番号:50412)は、前胃の穿孔とこれによる腹腔内臓器の癒着、腺胃のびらん/潰瘍、胸腺および脾臓の小型化、水様内容物の充満による十二指腸、空腸ならびに回腸の膨満および粘稠内容物の貯留による膣の膨満が認められた。

1.8 病理組織所見 (Table 27, Appendix 26)

被験物質に起因する変化が雌雄の胃および雌の腎臓に認められた. 腺胃粘膜の潰瘍が 30 mg/kg 群の雄 4 例および雌 1 例ならびに腺胃粘膜のびらんが 6 mg/kg 群の雌 1 例 および 30 mg/kg 群の雌雄各 1 例に認められた. また, 前胃粘膜の潰瘍が 30 mg/kg 群の雄 1 例に認められた.

腺胃の炎症性細胞浸潤が 6 mg/kg 群の雌雄各 1 例および 30 mg/kg 群の雄全例と雌 6 例, 前胃の炎症性細胞浸潤が 30 mg/kg 群の雄 1 例に認められた.炎症性細胞浸潤は びらん/潰瘍性病巣やその周辺だけでなく,びらん/潰瘍性病変のない領域やこれら変化がみられない個体においても主として粘膜固有層から粘膜下層にかけて認められた.

腺胃粘膜胃小窩上皮の増生が 6 mg/kg 群の雄 2 例および雌 1 例ならびに 30 mg/kg 群の雌雄各 10 例に認められた.これらの胃小窩上皮は丈の低い未熟小型細胞で覆われており、多くの動物で胃小窩の深さが増していた.粘液量を確認するために AB-PAS染色を施すと、これらの動物では表層粘液細胞中の PAS 反応陽性粘液が明らかに減少していた.また、胃小窩上皮の増生が認められた個体のうち 30 mg/kg 群の雄 5 例では胃底腺の頸部粘液細胞の増生を伴っており、局所的に粘液細胞が胃底腺底部にまでみられることがあった.

上述した被験物質に起因する変化に随伴して腺胃粘膜の膵腺房細胞様細胞が 30 mg/kg 群の雄 2 例および雌 3 例,腺胃粘膜の線維化が 30 mg/kg 群の雄 1 例,前胃の水腫が 30 mg/kg 群の雄 4 例および前胃粘膜扁平上皮の増生が 30 mg/kg 群の雄 1 例に認められた.

腎臓の近位尿細管上皮細胞の壊死が30 mg/kg 群の雌1例に認められた.この変化は 両側腎臓においてネフロン単位で認められ、病巣から連続する尿細管内にはしばしば 細胞残屑を含む好酸性の顆粒状物質も認められた.

その他,皮下の腫瘤がみられた 30 mg/kg 群の雌 1 例は乳腺の腺腫であったが, 1 例のみの発現で,妊娠動物ではしばしばみられる変化であることから偶発変化と判断した.この他にも種々の組織変化が対照群を含む各群で認められたが,いずれも自然発生的に認められる変化であり,被験物質投与群で有意に多発するものはなかったことからいずれも偶発病変と判断した.

全出生児が死亡した 30 mg/kg 群の雌 1 例(動物番号:50412)は、被験物質投与に起因すると思われる変化が次のように認められた。前胃の穿孔性潰瘍とこれによって癒着をきたした肝臓および横隔膜における局所壊死、腺胃粘膜の潰瘍、前胃および腺胃の炎症性細胞浸潤、腺胃粘膜胃小窩上皮の増生、前胃の水腫ならびに前胃粘膜扁平上皮の増生および十二指腸の粘膜固有層における水腫が認められた。腎臓では遠位尿細管の拡張および近位尿細管上皮細胞の空胞化が認められた。尿細管上皮細胞の空胞

はオイルレッド O 染色陽性で脂肪を含むものであった。また、前胃穿孔によるストレスに関連すると思われる変化として下顎リンパ節のリンパろ胞の萎縮、胸腺および脾臓の白脾髄の萎縮ならびに副腎の皮質束状帯細胞の肥大および限局性の皮質細胞壊死が認められた。この他、いくつかの組織変化が認められたが、被験物質投与とは関連のない偶発的変化と判断した。

2. 生殖発生毒性

2.1 生殖機能 (Table 28, Appendix 27, 28)

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。また、異常性周期を示す動物は対照群を含む全群で認められなかった。

交尾は対照群を含む各群の全例で成立し、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. なお、非妊娠動物が 1 mg/kg 群で 2 例にみられたが、6 および 30 mg/kg 群で は非妊娠動物はみられず、受胎率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.

2.2 分娩および哺育状態 (Table 29, Appendix 29)

30 mg/kg 群では妊娠期間が対照群と比べ有意に延長した. 対照群, 1 および 6 mg/kg 群ではほとんどが妊娠 22 日で分娩しているが, 30 mg/kg 群では 8 例が妊娠 23 日分娩であった. その他, 黄体数, 着床数, 着床率, 分娩率および出生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. また, 哺育の観察で 1 例 (50412)では哺育 0 日において自発運動の低下, 授乳および回集行動の欠如がみられ, 哺育 1 日には全出生児の死亡が認められた.

1 および 6 mg/kg 群では、いずれの項目にも対照群との間に各観察項目とも有意な 差はみられず、哺育行動にも異常は認められなかった。

2.3 新生児への影響

1) 新生児の観察 (Table 30, 31, 34, Appendix 30, 31, 34)

出産児数,出産生児数,性比,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、出生率および新生児の4日生存率が30 mg/kg 群で若干低値を示したが、全出生児死亡が反映したものであった。一般状態の観察では、授乳の欠如(未授乳児)が30 mg/kg 群で全出生児死亡を示した

母動物の 1 腹(50412)でみられただけで、その他の児動物には認められなかった。 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 32, 33, Appendix 32, 33, 36)

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 35, Appendix 35)

哺育4日の生存児の剖検では全群で異常は認められなかった.死亡児の剖検では腎臓の形成不全が1 mg/kg 群の雌1例,腎盂拡張が30 mg/kg 群の雄3例に認められた. 腎臓の形成不全は30 mg/kg 群では認められず,腎盂拡張は全出生児死亡を示した母動物の1腹で認められたのみであったことから,被験物質投与と関連のない変化と判断した.

考察および結論

二クロム酸ナトリウム・二水和物を 1,6 および 30 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,投与後の流涎が30 mg/kg 群の雄 で投与開始後14日以降に12例中9例,雌では妊娠6日以降に1~2例みられ、体重抑制 傾向および摂餌量減少が 30 mg/kg 群の雌で哺育 4 日に認められた. また, 血液学検査で は 30 mg/kg 群で雌雄とも平均赤血球血色素量および平均赤血球血色素濃度の低値と, 雄 で網状赤血球数の高値、雌でヘモグロビン濃度の低値がみられ、軽度な貧血を示してい るものと考えられた. さらに、病理組織学検査では胃粘膜のびらん/潰瘍性の変化とこ れに関連する変化が6および30 mg/kg 群の雌雄, 腎尿細管の変化が30 mg/kg 群の雌で認 められた.被験物質は重クロム酸ナトリウムに二水和物が付いたものである 3.この重 クロム酸ナトリウムは強い刺激性を有し、これを含む粉塵の吸入や接触により気道粘膜 や皮膚に潰瘍性変化を引き起こすことが知られている 3. また、誤飲した場合には胃お よび腎臓に障害を引き起こすことが報告されており 3,本試験の結果もこれとよく一致 するものであった。このことから、本被験物質も重クロム酸ナトリウムと同様に刺激性 作用を有し、胃および腎臓の変化ならびに流涎を生じたものと考えられる.なお、30 mg/kg 群の雌 1 例では自発運動の低下,授乳および回集行動の欠如がみられ,全出生児 が死亡したため哺育1日に剖検した. その結果, 胃の穿孔性潰瘍をはじめとした種々の 重篤な変化が前胃および腺胃の全域でみられ、上述のように被験物質が有する刺激性作 用が要因と考えられた.

その他,血液生化学検査では総蛋白の低値が6および30 mg/kg 群の雄,クロールの高値が30 mg/kg 群の雄で認められた.器官重量では雌雄とも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

親動物の生殖機能への影響として、妊娠期間の延長が30 mg/kg 群で認められた. また、

全出生児死亡がみられた 30 mg/kg 群の1例は、哺育0日に自発運動の低下を示し、哺育行動の一部欠如、さらに哺育1日には出生児全例が死亡した。本動物は上述のような被験物質の刺激性作用により胃に重篤な変化が生じたこと、さらに産褥期と重なり全身状態が悪化したことにより、出生児への授乳や回集行動を行うことができず全出生児が死亡したものと考えられる。したがって、哺育行動の異常は被験物質投与により全身状態の悪化が生じたことによる変化と考えられる。その他、性周期、交尾率、受胎率、黄体数、着床数、着床率、分娩率、出産率および分娩には被験物質の影響を示唆する変化は認められなかった。新生児の検査において出産児数、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、被験物質投与により親動物には妊娠期間の延長がみられたが、生殖機能、分娩・哺育機能および次世代の発育への影響はないと考えられる。

以上のように、二クロム酸ナトリウム・二水和物の反復経口投与による一般毒性学的影響として、病理組織学的に胃の変化が 6 および 30 mg/kg 群の雌雄、腎臓の変化が 30 mg/kg 群の雌雄、腎臓の変化が 30 mg/kg 群の雌雄で認められた。また、生殖発生毒性に及ぼす影響として、妊娠期間の延長が 30 mg/kg 群でみられただけで、生殖機能、分娩・哺育機能、さらに次世代の発育への影響は認めらなかった。したがって、本試験条件下における反復投与毒性に関する無影響量は雌雄とも 1 mg/kg/day、生殖発生毒性に関する無影響量は雌雄とも 1 mg/kg/day、生殖発生毒性に関する無影響量は雄親動物で 30 mg/kg/day、雌親動物で 6 mg/kg/day、児動物で 30 mg/kg/day と考えられる。

参考文献

- 1) 製品安全データシート, 日本化学工業株式会社, 2000
- 2) 13901 の化学商品, 化学工業日報社, 2001
- 3) Occupational Safety and Health Administration (OSHA). 1978. Occupational Health Guideline for Chromic Acid and Chromates. OSHA, U. S. Department of Labor, Washington, D. C.

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)	15
Table 6	体重(雄)	17
Table 7	体重(雌 交配前期間)	19
Table 8	体重(妊娠期間)	20
Table 9	体重(哺育期間)	21
Table 10	体重增加量(雄)	22
Table 11	体重增加量(雌 交配前期間)	24
Table 12	体重增加量(妊娠期間)	25
Table 13	体重増加量(哺育期間)	26
Table 14	摂餌量(雄)	27
Table 15	摂餌量(雌 交配前期間)	29
Table 16	摂餌量(妊娠期間)	30
Table 17	摂餌量(哺育期間)	31
Table 18	血液学検査(雄)	32
Table 19	血液学検査(雌)	35
Table 20	血液生化学検査(雄)	38
Table 21	血液生化学検査(雌)	40
Table 22	器官重量(雄 絶対重量)	42
Table 23	器官重量(雌 絶対重量)	43
Table 24	器官重量(雄 相対重量)	44
Table 25	器官重量(雌 相対重量)	45
Table 26	剖検所見	46

Table 27	病理組織所見	48
Table 28	生殖機能検査	60
Table 29	分娩成績	61
Table 30	生存率(F1動物)	62
Table 31	一般状態(F1動物)	63
Table 32	体重(F1動物)	64
Table 33	体重増加量(F1動物)	66
Table 34	外表異常	68
Table 35	剖検所見(F1動物)	69

.

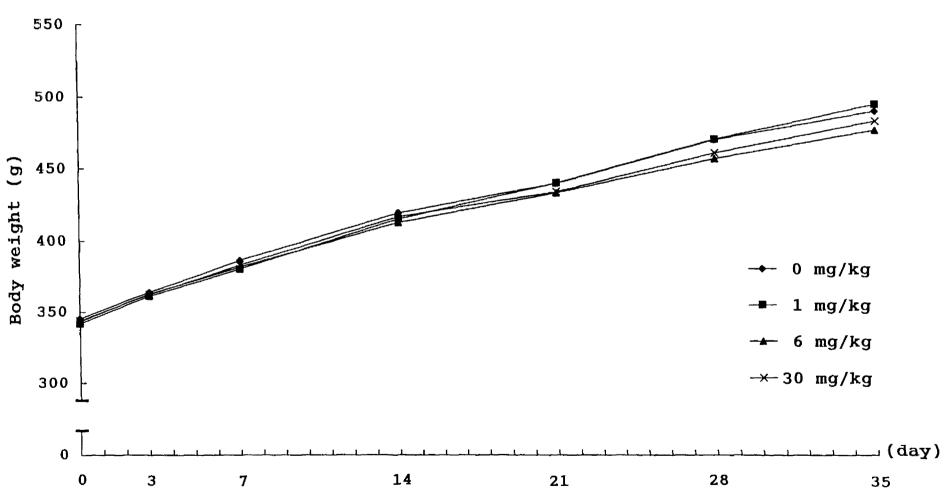


Fig. 1 Body weight changes of male rats treated orally with Chromic acid disodium salt dihydrate in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

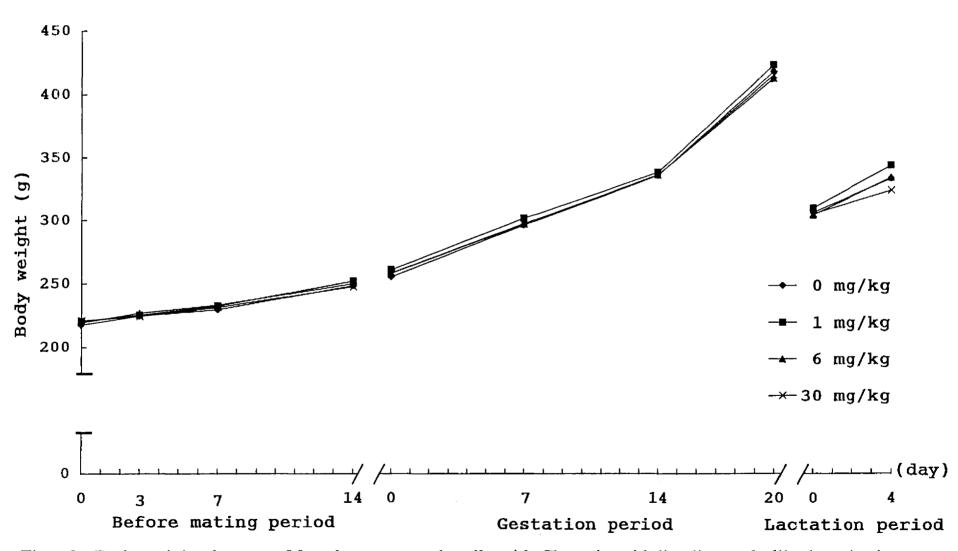


Fig. 2 Body weight changes of female rats treated orally with Chromic acid disodium salt dihydrate in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

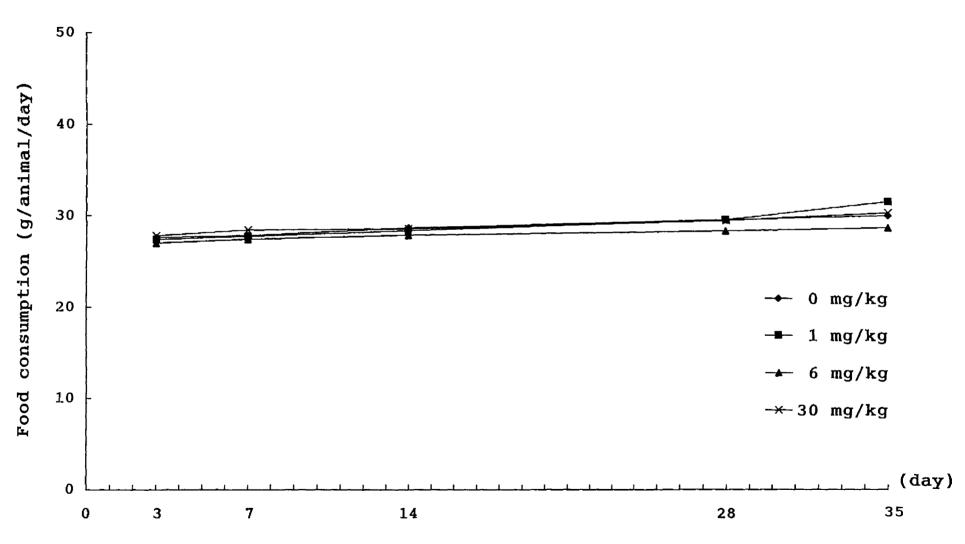


Fig. 3 Food consumption of male rats treated orally with Chromic acid disodium salt dihydrate in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screeting test

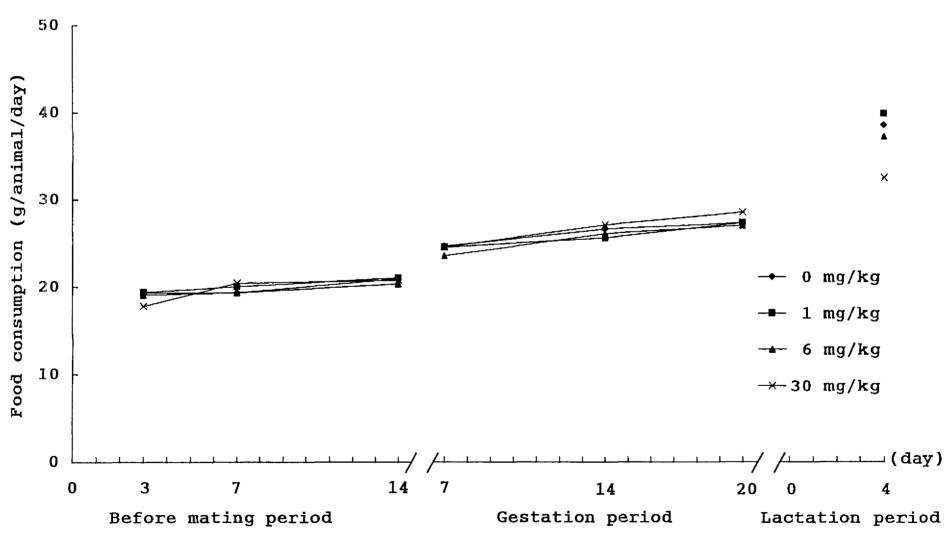


Fig. 4 Food consumption of female rats treated orally with Chromic acid disodium salt dihydrate in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

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

Test Substa Dose(mg/kg)	ance)	Findings	/Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
CADSD 0	N N	lumber of animals to abnormality	12 12	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	12 12	1 2 1 2	12	12 12	12	12	12	12
CADSD 1	N N	lumber of animals to abnormality	12 12	12 12	12 12	1 2 1 2	12 12	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2
CADSD 6	N N	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	12 12	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2
CADSD 30	N N	Rumber of animals To abnormality	1 2 1 2	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	12 12

Study No. B010041

Table 1
Table Continued

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

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
CADSD 0	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	12	1 2 1 2	12	1 2 1 2	12	1 2 1 2								
CADSD 1	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	12 12	12 12	1 2 1 2	12 12								
CADSD 6	Number of animals No abnormality	12 12	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	12 12	12 12	1 2 1 2	12 12	12 12	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	12 12	12
CADSD 30	Number of animals No abnormality Salivation	12 12	12 12	1 2 1 2	12 12	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	1 2 1 2	1 2 7 5

Study No. B010041

Table 1

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

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	
CADSD 0	Number of animals No abnormality	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12	12	1 2 1 2	12 12	12 12	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	12 12	1 2 1 2	12	1 2 1 2	1 2 1 2	
CADSD 1	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	12 12	12 12	12 12	12 12	1 2 1 2	12 12	12 12	12 12	12 12	1 2 1 2	12 12	12 12	12 12	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	
CADSD 6	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	12 12	12 12	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	
CADSD 30	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	12 12	12 12	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	12 12	1 2 1 2	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	1 2 1 2	

Table 1 Table Continued

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

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day 15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
CADSD 0	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	12	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	12	12 12	12	12	1 2 1 2	12 12	12	1 2 1 2	12	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2
CADSD 1	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	12 12	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	12 12	1 2 1 2	12 12	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2
CADSD 6	Number of animals No abnormality	12 12	12 12	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	12 12	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	1 2 1 2	12 12	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	12 12	1 2 1 2	12 12	12 12	12 12	1 2 1 2
CADSD 30	Number of animals No abnormality Salivation	1 2 8 4	12 8 4	1 2 9 3	12 10 2	12 7 5	1 2 7 5	12 8 4	1 2 9 3	12 7 5	12 6 6	12 8 4	1 2 8 4	12 7 5	1 2 7 5	1 2 7 5	12 7 5	12 7 5	1 2 5 7	12 7 5	1 2 6 6	12 4 8	1 2 8 4

Table 2

Study No. B010041

Clinical Sign (FO before Mating) - Summary Sex : Female 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
CADSD 0	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	12 12	12	1 2 1 2	1 2 1 2	12	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2					
CADSD 1	Number of animals No abnormality	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 2	12 12	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2
CADSD 6	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	12 12	12 12	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2				
CADSD 30	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	12 12	12 12	12 12	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2

C

Table 2
Table Continued

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

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
CADSD 0	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	12 12					
CADSD 1	Number of animals No abnormality	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							
CADSD 6	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12									
CADSD 30	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 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

Table 3 Table Continued

Study No. B010041

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

Test Sub Dose(mg/	stance. (kg)	Findings	/Day 15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
CADSD	0	Number of animals No abnormality	8	4	2 2									<u>-</u>
CADSD	1	Number of animals No abnormality	7 7	4 4	3	2	1 1	1 1	1 1	1	1	l l	1 1	1
CADSD	6	Number of animals No abnormality	0 1 0 1	6 6	3 3									
CADSD	30	Number of animals No abnormality	9 9	6 6	4 4	1 1								

Table 3 Table Continued

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

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day 15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
CADSD 0	Number of animals No abnormality	8	4 4	2 2	_		_					-	
CADSD 1	Number of animals No abnormality	7 7	4 4	3	2	1 1	1 1	1	1	1	1	l 1	1
CADSD 6	Number of animals No abnormality	10 10	6 6	3									
CADSD 30	Number of animals No abnormality	9 9	6 6	4 4	1 1								

Table 4

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

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
CADSD 0	Number of animals No abnormality	12 12	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	12 12	1 2 1 2	12 12	12	1 2 1 2	12	12	12	1 2 1 2	12	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	2 2
CADSD 1	Number of animals No abnormality	10 10	10 10	10 10	10 10	10 10	10 10	10 10	10 10	10 10	10 10	10 10	10 10	10 10	10 10	10 10	10 10	10 10	$ 0 \ 1 \\ 0 \ 1 $	10 10	10 10	10 10	$\begin{smallmatrix}1&0\\1&0\end{smallmatrix}$	
CADSD 6	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2	$\begin{array}{c} 12 \\ 12 \end{array}$	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	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$	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	4 4
CADSD 30	Number of animals No abnormality Mass, subcutaneous	1 2 1 2	12 12	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 12	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 11 1	12 11 1	12 11 1	12 11 1	8

Table 4 Table Continued

Clin.cal Sign (FO Gestation) - Summary Sex Female Time 20 : After treatment

Test Substance Dose(mg/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
CADSD 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	12	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	2 2						
CADSD 1	Number of animals No abnormality	10 10	10 10	10 10	10 10	10 10	10 10	$\begin{smallmatrix}1&0\\1&0\end{smallmatrix}$	10 10	$\begin{smallmatrix}1&0\\1&0\end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix}1&0\\1&0\end{smallmatrix}$	10 10	10 10	10 10	1 0 1 0									
CADSD 6	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	l 2 l 2	1 2 1 2	12 12	12 12	12 12	12 12	1 2 1 2	4 4						
CADSD 30	Number of animals No abnormality Mass, subcutaneous Salivation	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	12 12	12 12	12 11	1 2 1 2	1 2 1 2	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	12 12	12 12	12 12	1 2 1 2	12 12	12 12	1 2 1 1 1	1 2 1 1 1	1 2 1 1 1	12 10 1	8

Table 5

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

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day	1	2	3	4	5
CADSD 0	Number of animals No abnormality	12	12 12	1 2 1 2	12	12 12	1 2 1 2
CADSD 1	Number of animals No abnormality	1 0 1 0	10 10	10 10	10 10	10 10	10 10
CADSD 6	Number of animals No abnormality	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	12 12	1 2 1 2	1 2 1 2
CADSD 30	Number of animals No abnormality Total litter loss Decrease in	1 2 1 0	12 10 1	1 1 1 0	11 10	1 ! 1 0	1 1 1 0
	locomotor activity Mass, subcutaneous Loss of suckling Loss of retrieving	1 1 1	1	1	1	1	1

Table 5 Table Continued

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

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day	1	2	3	4
CADSD 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
CADSD 1	Number of animals No abnormality	10 10	10 10	10 10	1 0 1 0	10 10
CADSD 6	Number of animals No abnormality	12 12	1 2 1 2	1 <u>2</u> 1 2	1 2 1 2	$\begin{smallmatrix}1&2\\1&2\end{smallmatrix}$
CADSD 30	Number of animals No abnormality Decrease in locomotor activity Mass, subcutaneous Salivation Loss of suckling Loss of retrieving	12 10 1	1 2 1 0 1	10	1 1 1 0 1	11 10

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

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	3	7	14
CADSD 0	Mean	345. 3	363. 7	386. 1	418. 9
	S. D.	10. 1	11. 9	13. 3	18. 5
	n	12	12	12	12
CADSD 1	Mean	341. 8	360. 9	380. 1	414.8
	S.D.	11. 8	14. 4	18. 8	24.9
	n	12	12	12	12
CADSD 6	Mean S. D. n	343. 2 8. 7 12	$\begin{array}{c} 362.5 \\ 11.0 \\ 12 \end{array}$	381. 4 18. 2 12	412.3 20.2 12
CADSD 30	Mean	343. 8	362. 1	382. 8	416.3
	S. D.	9. 7	12. 4	15. 4	21.1
	n	12	12	12	12

Table 6

Body Weight (FO Mating) - Summary Sex : Male

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	21	28	35
CADSD 0	Mean	439. 1	468. 5	488. 3
	S. D.	21. 4	25. 6	27. 9
	n	12	12	12
CADSD 1	Mean	439. 3	468. 8	493. 1
	S. D.	30. 9	35. 5	37. 6
	n	12	12	12
CADSD 6	Mean	432. 6	455. 6	475. 0
	S. D.	20. 1	23. 9	25. 2
	n	12	12	12
CADSD 3C	Mean	433.3	459. 4	481. 4
	S. D.	19.5	24. 1	26. 5
	n	12	12	12

Significantly different from control

Table 7

Study No. B010041

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

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	3	7	14
CADSD 0	Mean S. D. n	217. 8 7. 5	224. 6 6. 9 12	229. 3 8. 1 12	247. 8 9. 3 12
CADSD 1	Mean S.D. n	220. 4 7. 0 12	225. 3 7. 2 12	232. 2 8. 7 12	251. 5 8. 5 12
CADSD 6	Mean S. D. n	219. 5 7. 7	226. 7 9. 8 12	232. 9 11. 9 12	249. 3 11. 3 12
CADSD 30	Mean S.D. n	221. 0 8. 8 12	$\begin{array}{c} 224.3 \\ 7.1 \\ 12 \end{array}$	231. 2 8. 1 12	247. 2 7. 8 12

Significantly different from control

Table 8 Body Weight (FO Gestation) - Summary

Body Weight (F	o Gestati	011) - Suni	шату		
Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	7	14	20
CADSD 0	Mean	254. 7	295. 6	334. 7	416. 3
	S.D.	10. 4	8. 9	9. 5	17. 3
	n	12	12	12	12
CADSD 1	Mean S. D. n	260. 4 18. 7 10	300. 9 16. 8 10	337. 2 16. 1 10	$\begin{array}{c} 421.&4\\ 22.&5\\ 10 \end{array}$
CADSD &	Mean	257. 8	296. 6	335. 0	410.9
	S. D.	16. 0	17. 1	17. 2	25.7
	n	12	12	12	12
CADSD 30	Mean	257. 5	296. 2	334. 8	413.6
	S. D.	9. 4	11. 8	15. 5	17.5
	n	12	12	12	12

Table 9

Body Weight (FO Lactation) - Summary

Study No. B010041

body weight (1	'V Lactaii	U11/ 3 E.III.	.1 y	Unit : g
Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	4	
CADSD 0	Mean S. D. n	305. 0 19. 7 12	331. 9 17. 7 12	
CADSD {	Mean S.D. n	308. 4 11. 2 10	342. 3 11. 4 10	
CADSD 6	Mean S. D. n	302. 9 24. 5 12	332. 6 19. 1 12	
CADSD 30	Mean S. D. n	303. 8 16. 6 12	322. 5 10. 8 11	

Significantly different from control

Body Weight Sex: Male	Gain (FO	before	Mating)	- Summary
Sev Male	Base	· Dav (D of Třea	tment

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	3	7	14
CADSD 0	Mean	0. 0	18. 4	40. 8	73. 7
	S. D.	0. 0	4. 7	7. 2	13. 3
	n	12	12	12	12
CADSD 1	Mean	0. 0	19. 2	38. 3	73. 0
	S. D.	0. 0	5. 9	10. 1	15. 3
	n	12	12	12	12
CADSD 6	Mean	0. 0	19. 3	38. 3	69. 2
	S. D.	0. 0	4. 5	12. 0	15. 9
	n	12	12	12	12
CADSD 30	Mean	0. 0	18. 3	38. 9	72. 5
	S.D.	0. 0	6. 1	10. 2	15. 5
	n	12	12	12	12

Significantly different from control

Table 10

	ain (FO Mating) - Base : Day O o				Unit:
Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	21	28	35	
CADSD 0	Mean S. D. n	93. 8 17. 0 12	123. 3 21. 6 12	143. 1 23. 8 12	
CADSD 1	Mean S. D. n	97. 5 22. 4 12	127. 0 26. 9 12	151. 3 28. 3 12	
CADSD 6	Mean S. D. n	89. 4 16. 0 12	112. 4 21. 0 12	131.8 23.4 12	
CADSD 30	Mean S. D. n	89. 5 15. 3 12	115. 6 19. 1 12	137. 6 22. 7 12	

23

Table 11

Body	Weigh	t Gain (F0	before 1	Mating) - Summar	У
Sex	: Fema	le Base	: Day 0	of Treatment	•

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	3	7	14
CADSD 0	Mean S. D. n	0. 0 0. 0 12	6. 8 4. 6 12	11. 5 3. 9 12	30. 1 6. 7 12
CADSD 1	Mean S. D. n	$\begin{array}{c} 0. \ 0 \\ 0. \ 0 \\ 12 \end{array}$	4. 9 5. 2 12	11.8 5.8 12	31. 1 7. 6 12
CADSD 6	Mean S.D. n	0. 0 0. 0 12	7. 2 5. 1 12	13. 4 6. 4 12	29. 8 5. 6 12
CADSD 30	Mean S. D. n	0. 0 0. 0 12	$\frac{3}{7}$. $\frac{3}{2}$	10. 2 6. 8 12	26. 2 9. 2 12

Table 12

Body	Weight	Gain	(FO Gestation) Gestation	-	Summary
Basé	: Dav	0 of	Gestation		•

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	7	14	20		
CADSD 0	Mean S. D. n	0. 0 0. 0 12	40. 9 5. 3 12	80. 0 4. 6 12	161. 6 11. 7 12		
CADSD 1	Mean S. D. n	0. 0 0. 0 10	40. 5 6. 3 10	76. 8 5. 5 10	161. 0 14. 2 10		
CADSD 6	Mean S. D. n	0. 0 0. 0 12	38. 8 6. 6 12	77. 3 11. 7 12	153. 2 24. 2 12		
CADSD 30	Mean S. D. n	0. 0 0. 0 12	38. 7 8. 4 12	77. 3 13. 9 12	156. 1 15. 7 12		

Table 13

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

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	4			
CADSD 0	Mean S. D. n	0. 0 0. 0 12	26. 9 12. 5 12			
CADSD 1	Mean S. D. n	0. 0 0. 0 10	33. 9 10. 7 10			
CADSD 6	Mean S. D. n	0. 0 0. 0 12	29. 7 15. 7 12			
CADSD 30	Mean S. D. n	$\begin{array}{c} 0. \ 0 \\ 0. \ 0 \\ 12 \end{array}$	16. 8 10. 0			

Significantly different from control

Table 14

Food Consumption	(F0	before	Mating)	~	Summary
------------------	-----	--------	---------	---	---------

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	3	7	14
CADSD 0	Mean	27. 6	27. 8	28. 6
	S. D.	1. 7	1. 6	1. 6
	n	12	12	12
CADSD 1	Mean	27. 4	27. 7	28. 3
	S.D.	2. 5	2. 1	2. 2
	n	12	12	12
CADSD 6	Mean	27. 0	27. 4	27. 8
	S.D.	2. 3	2. 3	2. 1
	n	12	12	12
CADSD 30	Mean	27. 8	28. 4	28. 5
	S. D.	2. 1	2. 1	2. 0
	n	12	12	12

Significantly different from control

Table 14

Food Consumpt Sex : Male	ion (FO Ma	ting) - Sı	nary	Unit : g/animal/day
Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	28	35	
CADSD 0	Mean S. D. n	29. 4 1. 7 12	29. 8 1. 7 12	
CADSD 1	Mean S. D. n	29. 4 3. 1 11	31. 3 3. 0 12	
CADSD 6	Mean S.D. n	28. 2 2. 2 12	28. 5 2. 4 12	
CADSD 30	Mean S. D. n	29. 3 1. 5 12	30. 1 1. 4 12	

Significantly different from control : \star , P<0. 05; $\star\star$, P<0. 01.

Table 15

Food Consumption (FO before Mating) -	ouninal y
---------------------------------------	-----------

Unit	g/animal/day
וואנט	g/animai/uay

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	3	7	14
CADSD 0	Mean	19.3	19. 3	20. 9
	S. D.	1.4	1. 7	1. 7
	n	12	12	12
CADSD 1	Mean	19. 4	20. 0	21. 0
	S. D.	1. 0	0. 9	1. 2
	n	12	12	12
CADSD 6	Mean	19. l	19. 3	20. 3
	S.D.	1. 7	1. 4	1. 5
	n	12	12	12
CADSD 30	Mean	17.8	20. 4	20. 7
	S.D.	2.1	0. 9	1. 2
	n	12	12	12

Table 16 Food Consumption (FO Gestation) - Summary

Study No. B010041

 Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	7	14	20
CADSD 0	Mean	24. 6	26. 5	27. 2
	S. D.	2. 0	2. 2	2. 0
	n	12	12	12
CADSD 1	Mean	24. 5	25. 5	27. 2
	S.D.	1. 4	1. 3	1. 3
	n	10	10	10
CADSD 6	Mean S. D. n	23. 5 2. 1 12	$\begin{array}{ccc} 26. & 0 \\ & 2. & 3 \\ 1 & 2 \end{array}$	26. 9 2. 3 12
CADSD 30	Mean	24. 5	27. 0	28. 4
	S.D.	2. 0	2. 5	2. 0
	n	12	12	12

Significantly different from control

Table 17

Study No. B010041

Food	Consumption	(F0	Lactation)	-	Summary
------	-------------	-----	------------	---	---------

Unit	:	g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	4		
CADSD 0	Mean S. D. n	38. 3 4. 9 12		
CADSD 1	Mean S. D. n	39. 6 3. 3 10		
CADSD 6	Mean S.D. n	37. 0 4. 7 12		
CADSD 30	Mean S. D. n	32. 3** 4. 6 11		

Table 1	8	Hematology - Si	Hematology - Summary Male D001									
Test Substance Dose(mg/kg)		Red Blood Cell Count x10E6/μL	Hemoglobin conc. g/dl	Hematocrit %	MC V	MCH pg	MCHC %	Platelet Count x10E3/μL	Reticulocyte Ratio %	Reficulocyte Count x10E9/μL	PT sec	
CADSD	Mean 0 S.D. n	8. 4\$3 0. 298 12	14. 89 0. 50 12	43. 68 1. 39 12	51. 53 1. 41 12	17. 56 0. 55 12	34. 07 0. 34 12	1059. 5 88. 1 12	2. 24 0. 31 12	189. 85 24. 78 12	20. 50 3. 40 12	
CADSD	Mean 1 S.D.	8. 608 0. 214 12	14. 91 0. 37 12	43.73 1.00 12	50. 81 1. 14 12	17. 33 0. 47 12	34. 10 0. 30 12	1020. 5 81. 7 12	2. 33 0. 30 12	200. 61 23. 88 12	18. 75 1. 77 12	
CADSD	Mean 6 S.D. n	8. 328 0. 451 12	14. 43 0. 59 12	42. 28 1. 99 12	50. 81 1. 65 12	17. 33 0. 60 12	34. 09 0. 44 12	1011. 5 98. 6 12	2. 29 0. 34 12	190. 14 24. 64 12	19. 34 2. 97 12	
CADSD	Mean 30 S.D.	8. 563 0. 308 12	14. 38 0. 71 12	42.78 1.74 12	49. 96 1. 29 12	16. 78 ** 0. 55 12	33. 59* 0. 54 12	1080. 4 119. 7 12	2. 56 0. 42 12	218. 46* 31. 66 12	18.62 2.03 12	

Study	. No	B0100	4

Table 1	. 8	Hematology — Summary	Male D001								
Test Su	ibstance	APTT									
Dose (mg/kg)		sec									
CADSD	Mean	20. 36									
	0 S. D. n	1. 07 12									
CADSD	Mean IS.D. n	19. 28 1. 84 12									
CADSD	Mean 6 S.D. n	19. 80 2. 24 12									
CADSD	Mean 30 S.D.	19. 74 1. 29 12									

Table	Table 18		Hematology - Su	mmary			Male	D001		
	t Substance e(mg/kg)		White Blood Cell Count	Lymphocyle	Neutrophilic Segmented	Neutrophilic Band	Eosinophil	Basophil	Monocyte	
	-		x10E3/μL	*	*	%	Ж	%	%	
			7. 397	87. 00	10. 83	0. 17	0. 92	0. 00	1. 03	
	0	S. D. n	2. 026 12	3. 41 12	3. 24 12	0. 58 12	1. 16 12	0. 00 12	0. 90 12	
CADSD	1	Mean S. D. n	7. 529 1. 433 12	86. 25 5. 34 12	10. 75 3. 70 12	0. 08 0. 29 12	0. 58 0. 79 12	0. 00 0. 00 12	2. 33 1. 92 12	
CADSD	6	Mean S. D. n	6. 510 2. 303	82. 67 6. 01 12	14. 08 5. 65 12	0. 42 0. 67 12	1. 17 1. 80 12	0. 00 0. 00 12	1. 67 1. 50 12	
CADSO	30	Mean S. D. n	7. 160 1. 160 12	84. 42 4. 23 12	12. 08 3. 34 12	0. 25 0. 45 12	1.50 1.38 12	0. 00 0. 00 12	1, 75 1, 36 12	

Table	19	Hematology - St	umunary			Fem					
Test St Dose(mg	ubstance g/kg)	Red Blood Cell Count x10E6/μL	Cell Count conc.	Hematocrit	MCV fL	MCH pg	MCHC %	Platelet Count x10E3/μL	Reticulocyte Ratio	Reticulocyte Count x10E9/μL	PT sec
		1.7020, 122	8, 00	-		ra	-	21000, 200	•		
CADSD	Mean	6. 860	12. 99	37. 93	55. 33	18. 96	34. 25	1129. 2	6. 44	439. 75	17. 67
	O S. D.	0. 299	0. 38	1. 13	1. 44	0. 50	0. 32	101. 0	1. 19	70. 28	0. 67
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
CADSD	Mean	6. 747	12. 86	38. 09	56. 47	19. 08	33. 79	1212. 1	7. 60	511. 77	17. 62
	1 S.D.	0. 200	0. 36	0. 99	1. 23	0. 45	0. 34	174. 9	2. 07	136. 79	0. 39
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
CADSD	Mean	6. 837	12. 62	37. 44	54. 86	18.49	33. 73	1234. 0	7. 39	501. 63	17. 74
	6 S.D.	0. 663	1. 04	3. 30	2. 33	0.63	0. 79	130. 8	1. 82	111. 22	0. 61
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
CADSD	Mean	6. 577	11. 87**	35. 64	54. 40	18.12 *	33. 34**	1269. 6	7. 56	477. 17	17. 93
	30 S.D.	0. 647	0. 96	2. 47	3. 46	1.06	0. 89	169. 1	3. 99	182. 41	0. 45
	n	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11

Table	19	Hematology - Su	mmary			Fema		·	
Test Si Dose (m	ibstance	White Blood Cell Count	Lymphocyte	Neutrophilic Segmented	Neutrophilic Band	Eosinophil	Basophil	Monocyte	
2030 (11)	ימיי יסי	x10E3/μL	*	*	or and	%	å,	%	
CADSD	Mean O S.D.	7. 878 2. 078	71. 08 11. 55	24. 83 10. 55	0. 83 1. 27	0. 83 1. 19	0. 00 0. 00	2. 42 1. 00	
	n	12	12	12	12	12	12	12	
CADSD	Mean 1 S.D. n	7. 761 1. 358 10	73. 10 9. 43 10	23. 30 9. 81 10	0. 10 0. 32 10	0. 70 0. 82 10	0. 00 0. 00 10	2. 80 1. 93 10	
CADSD	Mean 6 S.D. n	8. 063 1. 889 12	71. 83 8. 71 12	23. 58 8. 16 12	0. 67 0. 89 12	1. 25 1. 22 12	0. 00 0. 00 12	2. 67 1. 37 12	
CADSD	Mean 30 S.D. n	9. 129 2. 710 11	68. 00 10. 34 11	27.00 9.53 11	0. 55 0. 69 11	1.55 1.21 11	0. 18 0. 60 11	2. 73 1. 62 11	

Table 20		Blood Chemistr	y - Summary			Male	Male DOO1				
Tes: Su Dose (mg	ibs fance	ASAT (GOT)	ALAT (GPT)	γGT	ALP	Total Bilirubin	Urea Nitrogen	Creatinine	Glucose	Total Cholesterol	Triglyceride
DOSC (mg/ ng/		U/L	U/L	U/L	U/L	mg/dl	mg/dL	mg/dl	mg/dl	mg/dL	mg/dL
CADSD	Mean	102. 3	27. 5	1. 5	384. 8	0. 10	11. 03	0. 28	112. 4	53. 3	19. 6
	0 S.D. п	7. 8 12	3. 9 12	0. 8 12	57. 9 12	0. 00 12	1. 56 12	0. 05 12	10. 4 12	14. 8 12	7. 3 12
CADSD	Mean 1 S.D. n	101. 5 9. 7 12	27. 0 3. 8 12	1. 3 0. 7 12	396. 0 68. 2 12	0. 10 0. 00 12	12.76 2.36 12	0. 30 0. 04 12	112.6 9.6 12	54. 9 8. 3 12	25. 8 13. 9 12
CADSD	Меап 6 S.D.	102. 8 25. 0 12	27. 4 3. 1 12	1. 3 0. 8 12	383. 1 58. 8 12	0. 10 0. 00 12	12. 27 2. 36 12	0. 30 0. 06 12	110. 0 9. 1 12	45. 4 7. 5 12	15. 8 10. 0 12
CADSD	Mean 30 S.D.	105. 9 26. 2 12	30. 6 13. 2 12	1. 4 0. 8 12	328. 8 64. 3 12	0. 10 0. 00 12	12. 39 1. 81 12	0. 30 0. 00 12	106. 3 10. 7 12	54. 8 9. 5 12	25. 7 10. 9 12

Table	20	Blood Chemist	Blood Chemistry — Summary			Male DODI							
Test S Dose(m	ubstance	Total Protein	Albumin	A/G Ratio	Calcium	Inorganic Phosphorus	Na	K	CI				
DOJE (III)	B(116)	g/dL	g/dL		mg/dL	mg/dL	mmol/L	mmo I/L	mmol/L				
CADSD		6. 53	3. 20	0. 966	9. 86	7. 43	149. 2	4. 54	106. 1				
	0 S. D. n	0. 33 12	0. 13 12	0. 065 12	0. 24 12	0. 43 12	1. 2 12	0. 12 12	1. 1 12				
CADSD	Mean 1 S.D. n	6. 59 0. 35 12	3. 25 0. 17 12	0. 968 0. 062 12	9. 81 0. 36 12	7. 34 0. 34 12	149.6 0.8 12	4. 47 0. 26 12	107. 1 1. 6 12				
CADSD	Mean 6 S.D. n	6. 13** 0. 23 12	3. 04* 0. 17 12	0. 988 0. 077 12	9. 55 0. 33 12	7. 33 0. 45 12	148. 9 0. 7 12	4. 44 0. 20 12	107. 3 1. 1 12				
CADSD	Mean 30 S.D. n	6. 13** 0. 27 12	3. 13 0. 14 12	1. 034 0. 056 12	9. 76 0. 16 12	7. 64 0. 45 12	149. 0 0. 9 12	4. 57 0. 27 12	107. 6* 1. 2 12				

Table 21		Błood Chemistry - Summary Female D001										
 Fest Sub Dose(mg/		ASAT (GOT)	GOT) ALAT (GPT)		rGT ALP	Total Bilirubin	Urea Nitrogen	Creatinine	Glucose	Total Cholesterol	Triglyceride	
703C (Mg/	1167	U/L	U/L	U/L	U/L	mg/dl.	mg/dL	mg/dL	mg/dl	mg/dL	mg/dl	
CADSD	Mean	125. 9	51. 6	1. 3	227. 6	0. 09	20. 54	0. 33	115. 4	76. 2	74. 1	
	0 S. D. n	14. 5 12	9. 7 12	0. 8 12	76. 2 12	0. 03 12	2. 14 12	0. 05 12	9. 0 12	8. 8 12	29. 5 12	
ADSD	Mean 1 S.D. n	124. 4 17. 7 10	48. 1 8. 7 10	1. 3 0. 8 10	178. 9 29. 9 10	0. 10 0. 00 10	22. 08 4. 08 10	0. 35 0. 05 10	110. 6 8. 4 10	72. 2 13. 0 10	55. 8 25. 9 10	
ADS)	Mean 6 S.D. n	129. 5 26. 8 12	49. 0 9. 9 12	1. 3 0. 9 12	256. 4 71. 0 12	0. 09 0. 03 12	21. 73 2. 43 12	0. 38 0. 05 12	114. 4 10. 2 12	71.8 15.9 12	50. 1 24. 8 12	
CADSD	Mean 30 S.D. n	130. 5 21. 5 11	63. 5 17. 4 11	1. 5 0. 5 11	255. 6 189. 6 11	0. 08 0. 04 11	19. 81 4. 02 11	0. 33 0. 05 11	109. 9 7. 3 11	66. 3 9. 7 11	64. 2 25. 9	

Table	21		Blood Chemist	ry - Summary			Fema	le D001			
Tes! S Dose (m			Total Protein	Albumin	A/G Ratio	Calcium	Inorganic Phosphorus	Na	K	CI	
2003 (11	s,g,		g/dL	g/dL		mg/dL	mg/dL	mmol/L	mmol/L	mmo I/L	
CADSD		Mean	6. 98	3. 48	0. 990	10. 79	8. 73	147. 0	4. 35	105. 3	
	0	S. D. n	0. 21 12	0. 16 12	0. 059 12	0. 18 12	0. 71 12	0. 7 12	0. 22 12	1. 4 12	
CADSD	i	Mean S. D. n	7. 02 0. 34 10	3. 47 0. 20 10	0. 988 0. 093 10	10. 89 0. 47 10	8. 93 0. 97 10	147. 2 1. 5 10	4. 32 0. 25 10	105. 0 2. 1 10	
CADSD	6	Mean S.D.	6. 73 0. 36 12	3. 40 0. 22 12	1. 019 0. 052 12	11.02 0.68 12	9. 41 1. 17 12	146. 3 1. 6 12	4. 55 0. 80 12	105. 2 1. 8 12	
CADSD	30	Mean S. D. n	6. 67 0. 40 11	3. 37 0. 15 11	1. 021 0. 070 11	10. 92 0. 39 11	9. 21 0. 65 11	146. 9 1. 2 11	4. 23 0. 21 11	105. 4 1. 5 11	

Table 22

Organ Weight - Summary (F0) Sex : Male

Test Subst Dose(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)	
CADSD 0	Mean S. D. n	457. 0 28. 4 12	2. 098 0. 058 12	355. 3 77. 5 12	1. 438 0. 125 12	10. 854 1. 199 12	0. 770 0. 112 12	3. 133 0. 299 12	66. 74 6. 58 12	3. 365 0. 342 12	1.303 0.110 12	
CADSD 1	Mean S.D. n	465. 5 36. 1 12	2. 109 0. 144 12	$\begin{array}{c} 358. \ 3 \\ 64. \ 3 \\ 12 \end{array}$	1. 453 0. 219 12	11. 125 1. 531 12	0. 814 0. 102 12	3. 013 0. 271 12	60. 13 5. 87 12	3. 041 0. 701 12	1. 210 0. 165 12	
CADSD 6	Mean S.D. n	453. 3 25. 6 12	2. 086 0. 084 12	327. 6 71. 6 12	1. 390 0. 128 12	10. 293 1. 168 12	0. 732 0. 094 12	2. 936 0. 272 12	63. 02 8. 91 12	3. 185 0. 190 12	1. 202 0. 084 12	
CADSD 30	Mean S. D. n	454. 5 24. 1 12	2. 120 0. 055 12	352. 8 54. 1 12	1. 412 0. 177 12	10, 808 0, 930 12	0. 764 0. 097 12	2. 974 0. 258 12	66. 83 7. 59 12	3. 362 0. 349 12	1. 318 0. 149 12	

Table 23

Organ Weight - Summary (FO Delivered-on Weaning) Sex : Female

Test Subst Dosc(mg/kg	ance)	F. B. W. (g)	Brain (g)	Thymus (mg)	Heart (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Kidneys (g)	Adrenals (mg)	
CADSD 0	Mean S. D. n	303. 7 16. 4 12	1. 961 0. 074 12	257. 5 72. 7 12	0. 970 0. 105 12	10. 118 0. 686 12	0. 691 0. 110 12	1. 926 0. 141 12	73. 12 4. 51 12	
CADSD 1	Mean S. D. n	307. 7 10. 2 10	1. 952 0. 066 10	279. 6 85. 9 10	1. 006 0. 063 10	10. 595 0. 794 10	0. 791 0. 112 10	1. 922 0. 126 10	79. 98 8. 90 10	
CADSD 6	Mean S. D. n	300. 6 15. 8 12	1.974 0.060 12	265. 8 66. 6 12	$\begin{array}{c} 0.978 \\ 0.067 \\ 12 \end{array}$	10. 018 0. 994 12	$\begin{smallmatrix} 0.&762\ 0.&124\ 12 \end{smallmatrix}$	1. 873 0. 119 12	70. 44 8. 20 12	
CADSD 30	Mean S. D. n	299. 8 8. 8 11	1. 954 0. 075 11	254. 6 67. 5 11	0. 985 0. 089 11	10. 276 0. 719 11	0. 774 0. 149 11	1. 911 0. 126 11	70. 09 7. 62 11	

Table 24

Relative Organ Weight - Summary (F0) Sex : Male

Unit : g/100gBW

Test Subst Dose(mg/kg			F.B.W. Brain (g)		F.B.W. Brain (g)		F.B.W. Brain (g)		F.B.W. Brain (g)		Heart	Liver	Spleen	Kidneys	Adrenals (x10 ⁻³)	Testes	Epididy.	
CADSD 0	Mean S.D. n	457. 0 28. 4 12	0. 461 0. 029 12	77. 54 15. 03 12	0. 315 0. 022 12	2. 372 0. 156 12	0. 168 0. 027 12	0. 685 0. 054 12	14. 68 1. 96 12	0. 740 0. 107 12	0. 287 0. 032 12							
CADSD 1	Mean S. D. n	465. 5 36. [12	$\begin{smallmatrix} 0. & 455 \\ 0. & 046 \\ 12 \end{smallmatrix}$	77. 18 13. 53 12				0. 648 0. 040 12	12. 94* 1. 05 12	0. 658 0. 160 12	0. 262 0. 034 12							
CADSD 6	Mean S. D. n	453. 3 25. 6 12		72. 07 13. 74 12			0. 162 0. 018 12	0. 648 0. 035 12	13. 93 1. 86 12	0. 704 0. 056 12	0. 265 0. 022 12							
CADSD 30	Mean S. D. n	454. 5 24. 1 12	$\begin{smallmatrix} 0. & 469 \\ 0. & 022 \\ 12 \end{smallmatrix}$	77. 43 9. 47 12	0. 308 0. 031 12	2. 376 0. 118 12	0. 168 0. 019 12	0. 654 0. 045 12	14. 73 1. 75 12	0. 741 0. 086 12	0. 292 0. 039 12							

Significantly different from control

Table 25

Relative Organ Weight - Summary (FO Delivered-on Weaning) Sex : Female

Unit : g/100gBW

est Substance ose (mg/kg)		F. B. W. (g)	(g)		G.B.W. Brain Thymus Heart (g) (x10 ⁻³)			Liver	Spleen	Kidneys	Adrenals (x10 ⁻³)	
ADSD 0	Mean S. D. n	303. 7 16. 4 12	0. 646 0. 031 12	84. 30 20. 93 12	0. 319 0. 022 12	3. 333 0. 158 12	0. 228 0. 037 12	0. 634 0. 041 12	24. 11 1. 71 12			
ADSD 1	Mean S. D. n	$\begin{array}{c} 307.7 \\ 10.2 \\ 10\end{array}$		90. 61 26. 59 10	0.328 0.018 10	3. 447 0. 282 10	0. 257 0. 037 10	0. 626 0. 050 10	26. 02 3. 21 10			
ADSD 6	Mean S. D. n	300. 6 15. 8 12	0. 658 0. 025 12	88. 07 20. 31 12	0. 326 0. 012 12	3. 329 0. 222 12	0. 253 0. 038 12	$\begin{array}{c} 0.624 \\ 0.030 \\ 12 \end{array}$	23. 48 2. 76 12			
ADSD 30	Mean S. D. n	299. 8 8. 8 11	0.650 0.025 11	84. 91 22. 10 11		3.426 0.197 []	0. 258 0. 046 11	0. 635 0. 039 11	23. 35 2. 21 11			

Significantly different from control

Necropsy Findings - Summary

Scheduled Sacrifice

lable 26 Necropsy Finding	22 - Summary Schedule	a Sacrifice		_					
Organ Findings	Sex Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals Number of Animals Examined	CADSD 0 12 <12>	Mal CADSD 1 12 <12>	e CADSD 6 12 <12>	CADSD 30 12 <12>	CADSD 0 12 <12>	Fema CADSD 1 12 <12>	CADSD 6 12 (12)	CADSD 30 11 <11>
Lymph node Enlargement (thoracic)		1	0	0	0	0	0	0	0
Spieen Enlargement		I	0	. 0	0	0	0	0	0
Enlargement, lymph follicle		1	0	0	0	0	0	0	0
Stomach Erosion/ulcer, glandular stomach		0	0	0	4	0	0	0	1
Ulcer, forestomach		0	0	0	1	0	0	0	0
White patch, glandular stomach		0	0	0	0	0	l	0	0
Ileum Diverticulum		0	i	0	0	0	0	0	0
Kidney Cyst		3	l	0	0	1	0	0	0
Scar		0	0	0	0	0	0	l	0
Testis Small		0	1	0	0				
Subcutis Mass		0	0	0	0	0	0	0	1

Table 26 Ne	cropsy Findings - Summary	Moribun	d Sacrifice						31869 NO. 0010041
	Sex Test Substance	: CADS	D CADSD	ale CADSD	CADSD	CADED	Fem	ale	CARCR
Organ Findings	Dose (mg/kg) Number of Animals Number of Animals Examin	: 0 : 0	1 0	6 0 <0>	30 0 <0>	CADSD 0 0 <0>	CADSD 1 0 <0>	CADSD 6 0 <0>	CADSD 30 1 <1>
Thymus Small		0	0	0	0	0	0	0	1
Spieen Smail		0	0	0	0	0	0	0	1
Stomach Erosion/ulcer, glan	dular stomach	0	0	0	0	0	0	0	1
Perforation		0	0	0	0	0	0	0	1
Duodenum Distention		0	0	0	0	0	0	0	1
Jejunum Distention		0	0	0	0	0	0	0	1
Ileum Distention		0	0	0	0	0	0	0	1
Vagina Distention		0	0	0	0	0	0	0	1
Abdominal cavity Adhesion		0	0	0	0	0	0	0	ì

Table 27	Histological Findings - Summary	Scheduled S	Sacrifice							Study No. BU10041
Organ Findings	Sex Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	:	CADSD 0 12	CADSD 1 12	CADSD 6 12	CADSD 30 12	CADSD 0 12	Fema CADSD 1 12	CADSD 6 12	CADSD 30 i1
Heart Xyocardial d	egeneration/fibrosis, focal	1 2 3	<12> 5 0 0	⟨ 0⟩	< 0>	<12> 5 0	<12> 1 0 0	⟨ 0⟩	< 0>	<11> 3 0 0
Mandibular lym	oh node		⟨12⟩	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	(11)
desenteric lym Accumulation		1 2 3	<12> 0 0 0	< 0>	< 0>	<12> 0 0 0	<12> 0 0 0	< 0>	< 0>	(11) 1 0 0
.ymph node Hyperplasia.	lymph follicie	1 2 3	< 1> 1 0 0	⟨ 0⟩	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	⟨ 0⟩
hymus Cyst		1 2 3	<12> 2 0 0	⟨ 0⟩	< 0>	<1 2> 2 0 0	<12> 5 0 0	< 0>	< 0>	<11> 4 0 0
Spleen Capsulitis		1 2 3	<12> 1 0 0	⟨ 0⟩	⟨ 0⟩	<12> 0 0 0	<12> 0 0 0	< 0>	⟨ 0⟩	<11> 0 0 0
Extramedulla	ry hematopoiesis, erythrocytic	1 2 3	1 0 0 0			1 2 0 0	11 1 0			9 2 0
Hyperplasia,	lymph follicle	1 2 3	1 0 0			0 0 0	0 0 0			0 0 0
Bone marrow (f	emur)		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	(11)

^{: *,} P<0. 05; **, P<0. 01.

0

0

0

0

0

0

0

0

Number of animals examined

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

^{: *,} P<0. 05; **, P<0. 01.

Table 27	Histological Findings - Summary	Scheduled	Sacrifice							\$10dy No. 8010041
Organ Findings	Sex Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	: : :	CADSD 0 12	CADSD 1 12	e CADSD 6 12	CADSD 30 12	CADSD 0 12	Fema CADSD 1 12	CADSD 6 12	CADSD 30 !1
itomach Erosion, glan	ndular stomach	1 2 3	<12> 0 0 0	(12) 0 0 0	(12) 0 0 0	<12> I 0 0	<12> 0 0 0	<12> 0 0 0	(12) 1 0 0	(11) 1 0 0
Fibrosis, gla	andular slomach	1 2 3	0 0 0	0 0 0	0 0 0	1 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
Hyperplasia,	foveola, glandular stomach	1 2 3	0 0 0	0 0 0	2 0 0	4** 6 0	0 0 0	0 0 0	1 0 0	5 * * 5 0
Hyperplasia,	mucous neck cell, glandular stomach	1 2 3	0 0 0	0 0 0	0 0 0	5 * 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
Hyperplasia,	squamous, forestomach	1 2 3	0 0 0	0 0 0	0 0 0	1 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
Inflammatory	cell infiltration, forestomach	1 2 3	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 1 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
Inflammatory	cell infiltration, glandular stomach	1 2 3	0 0 0	0 0 0	1 0 0	6 ** 6 0	0 0 0	0 0 0	1 0 0	5 ** 1 0
Squamous meta	aplasia, glandular stomach	1 2 3	0 0 0	0 0 0	1 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
Ulcer, forest	tomach	1 2 3	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 1 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0

[:] *****, P<0. 05; ******, P<0. 01.

Table 27 Histological Findings - Summary	Table 27	Histological	Findings -	- Summary
--	----------	--------------	------------	-----------

Scheduled Sacrifice

lable 27 Histological	Findings - Summary	Scheartea	2actilice		····-					
Organ Findings	Sex Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	; ; ;	CADSD 0 12	Ma CADSD 1 12	le CADSD 6 12	CADSD 30 12	CADSD 0 12	Fema CADSD 1 12	CADSD 6 12	CADSD 30 11
Stomach Ulcer, glandular stomach		1 2 3	<12> 0 0 0	<1 2> 0 0 0	<12> 0 0 0	<12> 2* 2 0	<12> 0 0 0	<12> 0 0 0	<12> 0 0 0	(11) 1 0
uodenum			⟨12⟩	< 0>	< 0>	⟨12⟩	⟨12⟩	< 0>	< 0>	(11)
ejunum			⟨12⟩	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	⟨ 0⟩	(11)
lleum Enterocyst		1 2 3	<12> 0 0 0	< 1> 1 0 0	< 0>	<12> 0 0 0	<12> 0 0 0	< 0>	⟨0⟩	<i 1=""> 0 0 0 0</i>
Mineralization, lymphoid tissue	e	1 2 3	0 0 0	0 0 0		0 0 0	1 0 0			0 0 0
Cecum			<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	⟨11⟩
olon			<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	(11)
ectum			⟨12⟩	< 0>	< 0>	<12>	<12>	⟨ 0⟩	< 0>	〈i1〉
lver Extramedullary hematopolesis		1 2 3	<12> 0 0 0	< 0>	< 0>	<1 2> 0 0 0	<12> 2 0 0	< 0>	< 0>	<11> 2 0 0
Fatty change, hepatocyte, foca	I	1 2 3	2 0 0			0 0 0	1 0 0			0 0 0
Fatty change, hepatocyte, peri	portal	1 2 3	2 0 0			0 0 0	1 0 0			1 0 0

Table 27 Histol	ogical Findings - Summary	Scheduled	Sacrifice							Study No. B010041
Organ Findings	Sex Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	:	CADSD 0 12	CADSD 1 12	CADSD 6 12	CADSD 30 12	CADSD 0 12	Fema CADSD 1 12	le CADSD 6 12	CADSD 30 11
Liver Microgranuloma		1 2 3	<12> 11 0 0	< 0>	< 0>	<12> 11 0 0	<12> 9 0 0	⟨ 0⟩	⟨ 0⟩	<11> 8 0 0
Necrosis, focal		1 2 3	0 0 0			0 0 0	1 0 0			0 0 0
Kidney Basophilic tubule		1 2 3	<12> 9 0 0	< 1> 1 0 0	< 0>	<12> 9 0 0	<12> 8 0 0	(12) 6 0 0	<12> 4 0 0	<11> 8 0 0
Cyst		1 2 3	3 0 0	1 0 0		0 0 0	1 0 0	0 0 0	0 0 0	1 0 0
Fibrosis, focal		1 2 3	0 0 0	0 0 0		0 0 0	0 0 0	0 0 0	1 0 0	0 0 0
Hyaline droplet, tubula	r epithelium, proximal	1 2 3	7 0 0	0 0 0		8 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
Inflammatory cell infil interstitium, focal	tration, lymphocyte.	1 2 3	6 0 0	1 0 0		6 0 0	3 0 0	4 0 0	1 0 0	5 0 0
Mineralization, cortice	medullary junction	1 2 3	0 0 0	0 0 0		0 0 0	3 0 0	1 0 0	0 0 0	0 0 0

^{: *,} P<0.05; **, P<0.01.

Table 27 Histolo	gical Findings - Summary	Scheduled Sa	ıcrifice							Study No. B010041
Organ Findings	Sex Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	:	CADSD 0 12	Male CADSD 1 12	CADSD 6 12	CADSD 30 12	CADSD 0 12	Fema CADSD 1 12	CADSD 6 12	CADSD 30 11
Kidney Mineralization, medulla		1 2 3	<12> 6 0 0	< 1> 0 0 0	< 0>	<12> 5 0 0	<12> 9 0 0	<12> 4 0 0	<12> 5 0 0	<11;> 4 0 0
Necrosis, tubular epithe	lium, proximal	1 2 3	0 0 0	0 0 0		0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	1 0 0
Urinary bladder Inflammatory cell infilt:	ration, lymphocyte, focal	1 2 3	<12> 1 0 0	< 0>	< 0>	<12> 1 0 0	<12> 0 0 0	⟨ 0⟩	< 0>	(11) 0 0 0
Testis Atrophy, seminiferous tul	bule, focal	1 2 3	(12) 0 0 0	< 1> 1 0 0	< 0>	<12> 2 0 0	< 0>	< 0>	⟨ 0⟩	< 0>
Epididymis Inflammatory cell infilt	ration, lymphocyte, focal	1 2 3	<12> 8 0 0	< 0>	< 0>	<12> 9 0 0	< 0>	< 0>	⟨ 0⟩	⟨ 0⟩
Seminal vesicle			⟨12⟩	< 0>	⟨ 0⟩	<12>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>
Prostate Inflammatory cell infilt	ration, difluse	1 2 3	<12> 4 0 0	⟨ 0⟩	< 0>	<12> 2 0 0	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>
Inflammatory cell infilt	ration, focal	1 2 3	5 0 0			4 0 0				
Ovary			< 0>	⟨ 0⟩	< 0>	< 0>	<12>	< 2>	< 0>	(11)

^{: *,} P<0. 05; **, P<0. 01.

Table 27	Histological Findings - Summary	Scheduled	Sacrifice							Study No. B010041
Organ Findings	Sex Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	: : : :	CADSD 0 12	CADSD 1 12	CADSD 6 12	CADSD 30 12	CADSD 0 12	Fema CADSD 1 12	CADSD 6 12	CADSD 30 11
Jterus			⟨ 0⟩	⟨ 0⟩	< 0>	⟨ 0⟩	⟨12⟩	< 0>	< 0>	⟨11⟩
agina (< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	<12>	< 0>	< 0>	(11)
Mammary gland Adenoma			⟨ 0⟩	< 0>	< 0>	⟨ 0⟩	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Pituitary Cyst, anterio	or lobe	1 2 3	<12> 1 0 0	< 0>	< 0>	<1 2> 0 0 0	<12> 0 0 0	< 0>	< 0>	<11> 0 0 0
Cyst, interm	ediale lobe	1 2 3	0 0 0			0 0 0	1 0 0			0 0 0
Cyst-like le	sion, intermediate lobe	1 2 3	0 0 0			0 0 0	1 0 0			0 0 0
hyroid Ectopic thyw	ic tissue	1 2 3	<12> 2 0 0	< 0>	< 0>	<12> 1 0 0	<12> 1 0 0	< 0>	< 0>	<11> 4 0 0
Ultimobranch	ial remnant	1 2 3	5 0 0			5 0 0	5 0 0			6 0 0
arathyroid			<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	(11)
drenal Increase in	lipid droplet, fascicular zone	1 2 3	<12> 1 0 0	< 0>	< 0>	<12> 0 0 0	<12> 0 0 0	< 0>	⟨ 0⟩	(11) 1 0 0

 [∴] Number of animals examined
 1. Slight; 2. Moderate; 3. Severe
 Significantly different from control

^{: *,} P<0. 05; **, P<0. 01.

Table 27	Histological Findings - Summary	Scheduled	Sacrifice							
	Sex	:		Male						
Organ Findings	Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	: : :	CADSD 0 12	CADSD 1 12	CADSD 6 12	CADSD 30 12	CADSD 0 12	CADSD 1 12	CADSD 6 12	CADSD 30 11
Adrenal Inflammatory	cell infiltration, focal	1 2 3	<12> 0 0 0	< 0>	⟨ 0⟩	<12> 0 0 0	<12> 4 0 0	< 0>	< 0>	<11> 6 0 0
Brain			<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	⟨11⟩
Spinal cord			<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<11>
Sciatic nerve			<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	(11)

control : *, P<0. 05; **, P<0. 01.

Table 27	Histological Findings - Summary		Moribund Sac	crifice						Study NG. BU10041
Organ Findings	Sex Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	:	CADSD 0 0	CADSD 1 0	e CADSD 6	CADSD 30 0	CADSD O O	Fema CADSD 1 0	CADSD 6 0	CADSD 30 I
Heart			⟨ 0⟩	< 0>	⟨ 0⟩	⟨ 0⟩	⟨ 0⟩	< 0>	⟨ 0⟩	< 1>
Mandibular lymp Atrophy, lymp		1 2 3		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	⟨ 0⟩	< 1> 1 0 0
Mesenteric lymp Sinus histioc		1 2 3	< 0>	< 0>	⟨ 0⟩	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	(1) 1 0 0
Thymus Atrophy		i 2 3	⟨ 0⟩	⟨ 0⟩	⟨ 0⟩	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< i> 0 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
Spleen Atrophy, red	pulp	1 2 3		⟨ 0⟩	⟨ 0⟩	< 0>	< 0>	< 0>	⟨ 0⟩	< 1> 1 0 0
Atrophy, whit	e pulp	I 2 3								1 0 0
Bone marrow (fe	mur)		⟨ 0⟩	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	⟨ 0⟩	⟨1⟩
Trachea			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Lung Accumulation,	foam cell	1 2 3		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1> 1 0 0

[♦] Number of animals examined 1 . Slight; 2 . Moderate; 3 . Severe Significantly different from control

^{: *,} P<0. 05; **, P<0. 01.

Moribund Sacrifice

	Sex	:		Mal	e			Fema	le	
Organ Findings	Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	: : :	CADSD 0 0	CADSD 1 0	CADSD 6 0	CADSD 30 0	CADSD O O	CADSD 1 0	CADSD 6 0	CADSD 30 i
Stomach Edema, forestomach		1 2 3	< 0>	⟨ 0⟩	⟨ 0⟩	< 0>	< 0>	⟨ 0⟩	⟨ 0⟩	< 1> 1 0 0
Hyperplasia, foveola,	glandular siomach	1 2 3								0 1 0
Hyperplasia, squamous,	forestomach	1 2 3		•						1 0 0
inflammatory cell inf	iltration, forestomach	1 2 3								0 1 0
inflammatory celi inf	iltration, glandular stomach	1 2 3								0 1 0
Ulcer, forestomach		1 2 3								0 0 1
Ulcer, glandular stom	ach	1 2 3								0 1 0
Duodenum Edema		1 2 3	< 0>	⟨ 0⟩	⟨ 0⟩	< 0>	< 0>	⟨0⟩	⟨ 0⟩	< 1> i 0 0
Jejunum			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	(1)
lleum			⟨0⟩	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	⟨ 1⟩

^{: *,} P<0. 05; **, P<0. 01.

Table 27	Histological Findings - Summary	Morib	and Sacrifice	
	Sex	:	Male	Female

	Sex	:	Mai				Fema		
Organ Findings	Test Substance Dose (ng/kg) Number of Animals	: CADSD : 0 : 0	CADSD 1 0	CADSD 6 0	CADSD 30 0	CADSD O O	CADSD 1 0	CADSD 6 0	CADSD 30 l
Cecum		⟨ 0⟩	⟨ 0⟩	< 0>	⟨ 0⟩	⟨ 0⟩	⟨ 0⟩	⟨ 0⟩	< 1>
Colon		< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Rectum		⟨ 0⟩	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Liver Falty change, hepatocy	te, periportal	< 0> 1 2 3	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1> 1 0 0
Necrosis, focal		1 2 3							0 I 0
Kidney Dilatation, tubule, di	sta!	< 0> 1 2 3	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	(I) 0 0
Mineralization, cortic	comedullary junction	l 2 3							1 0 0
Mineralization, medull	a a	1 2 3							1 0 0
Vacuolation, tubular e	epithelium, proximal	1 2 3							1 0 0
Urinary bladder		< 0>	< 0>	⟨ 0⟩	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Ovary						< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Uterus						⟨ 0⟩	< 0>	< 0>	< 1>

[♦] Number of animals examined

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

^{: *,} P<0. 05; **, P<0. 01.

Table 27	Histological Findings - Summary	i	Moribund Sac	rifice						Study No. B010041
Organ Findings	Sex Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	:	CADSD 0 0	Ma CADSD 1 0	Le CADSD 6 0	CADSD 30 0	CADSD O O	Fem: CADSD I O	Ale CADSD 6 0	CADSD 30 t
Vagina							⟨ 0⟩	< 0>	⟨ 0⟩	< 1>
Mammary gland			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Pituitary			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Thyroid			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Parathyroid			⟨ 0⟩	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Adrenal Hypertrophy,	cortical cell, fascicular zone	1 2 3	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	⟨ 0⟩	< 0>	(1) 0 0
Necrosis, con	tex, focal	1 2 3								1 0 0
Brain			⟨ 0⟩	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Spinal cord			< 0>	⟨ 0⟩	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Sciatic nerve			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	⟨1⟩
Diaphragm Necrosis, foo	ai	1 2 3	⟨ 0⟩	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	⟨ 0⟩	(1) 0 1 0

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

Table 28 Reproductive Performance (FO) - Summary Maling Stage : 1st

			Number	Mean	Incidence of	Mating	Period		
Test Su Dose (mg	bstance /kg)		of Pairs	Estrus Cycle	Females with Irregular Estrus Cycle	Number of Estrus	Day of Conceiving	Copulation Index (%)	Fertility Index (%)
CADSD	0	Mean S. D.		4. 00 0. 00 12		0. 0 0. 0	2. 2	100. 0	100. 0
F F	Ŏ	3. D. n	12	12	0/12	12	1. 1 12	a) (12/12)	b) (12/12)
CADSD	1	Mean S. D.		4. 04 0. 14 12		$\begin{smallmatrix}0.&1\\0.&3\\1&2\end{smallmatrix}$	3. 0 3. 4 12	100.0	83. 3
F	1	n	12	12	0/12	123	12	(12/12)	(10/12)
CADSD	6	Mean S. D.		4. 04 0. 14		0. 0	2. 6	100.0	100. 0
rn F	6	s. d. n	12	12	0/12	0. 0 12	12	(12/12)	(12/12)
CADSD	3.0	Mean S. D.		4. 00 0. 00		0, 1 0. 3	2. 7	100.0	100. 0
F	$\begin{array}{c} 30 \\ 30 \end{array}$	0. <i>D</i> .	12	12	0/12	12	1. 4 12	(12/12)	(12/12)

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 29

Delivery Data (FO) - Summary

S	tudy	No.	B010041

Test S Dose (mg/kg		ance	Gestation Length (days)	Number of Corpora Lutea	Number of Implantation Sites	Total Number of Offspring	Implantation Index (%)	Delivery Index (%)	Gestation Index (%)
CADSD	0	Mean S. D. n	22. 2 0. 4 12	17. 4 2. 2 12	16. 2 1. 5 12	15. 1 2. 5 12	93. 30 5. 60 12	92. 79 9. 04 12	100.0 (12/12)a)
CADSD	i	Mean S. D. n	$\begin{array}{c} 22. \ 0 \\ 0. \ 0 \\ 10 \end{array}$	17. 8 3. 5 10	16. 0 2. 8 10	15. 6 2. 7 10	90. 42 9. 99 10	97. 67 4. 12 10	100. 0 (10/10)
CADSD	6	Mean S. D. n	22. 3 0. 5 12	16. 8 2. 8 12	14. 9 2. 0 12	14. 1 2. 1 12	89. 79 8. 80 12	94. 64 7. 95 12	100.0 (12/12)
CADSD	30	Mean S. D. n	22. 7* 0. 5 12	16. 8 1. 8 12	15. 5 1. 1 12	14. 3 1. 2 12	92. 97 5. 71 12	92. 08 7. 08 12	100.0 (12/12)

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

Table 30

Litter Size and Viability Index (F1) - Summary

Study	Nο	B010041
SIUUY	ITU.	DV10041

Test Subs	tance	To	f Offsp	mber ring	(ber of	ng			ive Off				Offsp	of Live ring	Via Ind	ability dex (%)	
Dose (mg/kg)		<u> </u>	at Bir F	Total	M	at Bir F	Total	M M	e Cull F	Total	afte:	F Cui	Total	 on Da	Total	Day 0	Day 4	Day
CADSD 0	Mean S. D. n (M/F)	6. 8 2. 3 12 (82)	8. 3 1. 9 /99)	15. 1 2. 5 12	6. 8 2. 3 12 (81/	8. 3 1. 9 (99)	15. 0 2. 4 12	6. 8 2. 3 12 (81/	8. 3 1. 9 (99)	15. 0 2. 4 12				 	-	99. 48 1. 79 12	100.00 0.00 12	-
CADSD 1	Mean S. D. (M/F)	7. 5 3. 2 10 (75,	8. 1 2. 6 10 (81)	15. 6 2. 7 10	7. 5 3. 2 10 (75/	8. 1 2. 6 10 81	15.6 2.7 10	7. 4 3. 3 10 (74/	7. 8 2. 3 10 78)	15. 2 2. 9 10						100.00 0.00 10	97. 41 6. 39 10	
CADSD 6	Mean S. D. n (M/F)	7. 3 1. 8 12 (88/	6. 8 2. 2 12 /81	14. 1 2. 1 12	7. 3 1. 8 12 (88/	6. 8 2. 2 12 81)	14. 1 2. 1 12	7. 3 1. 8 12 (88/	6. 8 2. 2 (81)	14. 1 2. 1 12						100.00 0.00 12	100.00 0.00 12	
CADSD 30	Mean S.D. n (M/F)	12	7. 2 2. 1 12 /86)	14. 3 1. 2 12	6. 7 1. 7 12 (80/	6, 6 2, 4 79 ¹ 2	13.3 2.4 12	6. 2 2. 6 12 (74/	6. 3 2. 9 75)	12. 4 4. 4 12						92.80 13.69 12	91. 08 28. 75 12	

Significantly different from control

Table 31

Study No. B010041

Clinical Sign (Ft before Weaning) - Summary Stage : Before Culling

Test Subs Dose(mg/k	tance g) /Findings (M/F)	Day 0	1	2	3	4	
CADSD 0	Number of dams Number of offspring Number of dams with abnormal offspring No Abnormality Death(M/F/U)	82/99/0 0 81/99 1/0/0	12 81/99 0 81/99 0/0	81/99 81/99 81/99 0/0	81/99 81/99 0/0	81/99 0 81/99 0/0	
CADSD 1	Number of dams Number of offspring Number of dams with abnormal offspring No Abnormality Death(M/F/U)	75/81/0 75/81 0/0/0	10 75/81 0 75/81 0/0	10 75/81 0 75/79 0/2	10 75/79 0 74/78 1/1	74/78 74/78 74/78 0/0	
CADSD 6	Number of dams Number of offspring Number of dams with abnormal offspring No Abnormality Death(M/F/U)	88/81/0 88/81 0/0/0	12 88/81 0 88/81 0/0	88/81 0 88/81 0/0	88/81 0 88/81 0/0	88/81 0 88/81 0/0	
CADSD 30	Number of dams Number of offspring Number of dams with abnormal offspring No Abnormality Death(M/F/U) Loss of suckling	85/86/0 80/79 5/7/0 6/3	80/79 0 74/76 6/3	74/76 0 74/75 0/1	74/75 0 74/75 0/0	74/75 0 74/75 0/0	

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

Table 32

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

Uni	ı 1	Œ
TO DE	Ιţ	ĸ

Test Substance	b	efore Cull	ling	/ after Culling	
Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0	4		
CADSD 0	Mean S. D. n	6. 6 0. 6 1 2	11. 2 1. 5 12		
CADSD 1	Mean S. D. n	6. 2 0. 4 10	10. 7 1. 3 10		
CADSD 6	Mean S.D. n	6. 7 0. 5 12	11. 4 1. 2 12		
CADSD 30	Mean S. D. n	6. 6 0. 5 12	10. 9 1. 3 11		

Significantly different from control

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

Unit : g

Test Substance	b	efore Cull	ling	/ after Culling	
Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0	4		
CADSD 0	Mean S. D. n	6. 1 0. 7 12	10.5 1.5 12		
CADSD 1	Mean S. D. n	5. 9 0. 3 10	10.3 1.2 10		
CADSD 6	Mean S. D. n	6. 2 0. 5 12	10.7 1.1 12		
CADSD 30	Mean S. D. n	6. 1 0. 6 12	10.4 1.2 11		

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	after Culling
Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0 - 4	
CADSD 0	Mean S. D. u	4. 6 1. 0 12	
CADSD 1	Mean S. D. n	4. 5 1. 0 10	
CADSD 6	Mean S. D. n	4. 7 0. 7 12	
CADSD 30	Mean S.D. n	4. 2 0. 9 11	

Significantly different from control

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

Unit : g

Test Substance		before Culling	after Culling
Dose (mg/kg)	/Day	0 - 4	
CADSD 0	Mean S. D. n	4. 4 0. 9 12	
CADSD 1	Mean S.D. n	4. 4 i. 1 10	
CADSD 6	Mean S. D. n	4. 5 0. 7 12	
CADSD 30	Mean S. D. n	4. 1 0. 8 11	

Significantly different from control

Table 34

External Examination of Offspring (Ft) - Summary Day : O (Birth Day)

Test Substance Dose (mg/kg) Number of Dams Number of Offspring	CADSD 0 12 180	CADSD 1 10 156	CADSD 6 12 169	CADSD 30 12 159	
Number of Dams with Anomalous Offspring Number of Offspring with Any Anomalies	0 (0.0%) 0 (0.0%)	0 (0. 0%) 0 (0. 0%)	0 (0.0%) 0 (0.0%)	0 (0.0%) 0 (0.0%)	

Significantly different from control

Table 35

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

Test Subs			Scheduled		Dead offspring									
Dose (mg	/kg) /Findings	Day:	M	<u>4</u> F	(<u>0</u>	<u>1</u> 	F	<u> </u>	<u>2</u> F	M	3 F	<u>M</u>	<u>f</u>
CADSD 0	Number of o No abnormal	ffspring examined	81 81	99 99	1 1									
CADSD 1	Number of o No abnormal Kidney Hypoplasia		74 74	78 78						2 1	1	1		
CADSD 6	Number of o No abnormal	ffspring examined ity	88 88	81 81										
CADSD 30	Number of o No abnormal Kidney Dilatation		74 74	75 75	5 5	7 7	6 3 3	3		1				

M:Male, F:Female