

最終報告書

表 題：4,4'-オキシビス(ベンゼンスルホニルヒドラジド)のラットにおける簡易生殖試験
試験番号：SR01144

株式会社 化合物安全性研究所

目 次

頁

要約	3
緒言	4
材料および方法	4
成績	13
考察	16
参考文献	17

Figures	添付
---------------	----

- 1 Body weight changes of male rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- 2 Food consumption of male rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- 3 Body weight changes before gestation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- 4 Body weight changes during gestation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- 5 Body weight changes during lactation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- 6 Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- 7 Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- 8 Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- 9 Body weight changes of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in rats (SR01144)

Tables 添付

- 1 Experimental design for the reproduction/developmental toxicity screening test of rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01144)
- 2 General appearance of male rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- 3 Body weight changes of male rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- 4 Food consumption of male rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- 5 Gross findings of male rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- 6 Absolute and relative organ weights of male rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- 7-1 Histopathological findings of male rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- 7-2 Stages of spermatogenesis of male rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- 8 General appearance of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- 9 Body weight changes before gestation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- 10 Body weight changes during gestation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- 11 Body weight changes during lactation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- 12 Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- 13 Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

- 14 Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- 15 Gross findings of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- 16 Absolute and relative organ weights of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- 17 Histopathological findings of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- 18 Reproduction performance in parental rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- 19 Pregnancy and litter data of rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- 20 General appearance of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in rats (SR01144)
- 21 Body weight changes of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in rats (SR01144)
- 22 Gross findings of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in rats (SR01144)

要 約

4,4'-オキシビス(ベンゼンスルホニルヒドラジド)の0(対照群)、3、10 および 30 mg/kg を1群雌雄各10匹のCrj:CD(SD) IGS ラットに、雄ラットに対しては交配前、交配期間および交配後を含む計46日間、雌ラットに対しては交配前、交配および妊娠期間、ならびに哺育4日までの期間経口投与し、その交尾行動、受胎および分娩等の生殖機能に及ぼす毒性および次世代の発生・発育に及ぼす影響について検討し、以下の成績を得た。

1. 親動物

一般状態、体重、摂餌量、剖検所見および病理組織学的検査では各投与群ともに変化は認められなかったが、器官重量において10 mg/kg の雄および30 mg/kg の雌雄で肝臓あるいは腎臓の重量増加が認められた。

2. 生殖発生毒性

- (1) 生殖能検査では、雌の性周期、雌雄の交尾率、受胎率、出産率および哺育4日の哺育率には各投与群とも変化はみられなかった。
- (2) 母動物の黄体数、着床痕数、分娩率、総出産児数、出産児の性比、哺育0日の生存児数、哺育4日の生存児数には、各投与群とも被験物質投与による影響は認められなかった。
- (3) 新生児の一般状態、体重および剖検所見では、各投与群とも被験物質投与による影響は認められなかった。

以上のように、親動物で10および30 mg/kg 投与群に被験物質投与による影響と考えられる肝臓あるいは腎臓の重量増加がみられたが、生殖能および次世代の発生・発育については各投与群とも被験物質投与による影響は認められなかった。

したがって、本試験条件下における4,4'-オキシビス(ベンゼンスルホニルヒドラジド)の親動物における無影響量(NOEL)は3 mg/kg/day、親動物の生殖能および次世代の発生・発育に対する無影響量(NOEL)はいずれも30 mg/kg/day と考えられた。

緒 言

4,4'-オキシビス(ベンゼンスルホニルヒドラジド)の0(対照群)、3、10 および 30 mg/kg を1群雌雄各 10 匹の Crj:CD(SD) IGS ラットに、雄ラットに対しては交配前、交配期間および交配後を含む計 46 日間、雌ラットに対しては交配前、交配および妊娠期間、ならびに哺育 4 日までの期間経口投与し、その交尾行動、受胎および分娩等の生殖機能に及ぼす毒性および次世代の発生・発育に及ぼす影響について検討した。

材料および方法

1. 被験物質

被験物質は、4,4'-オキシビス(ベンゼンスルホニルヒドラジド)[4,4'-oxybis(benzene-sulfonyl hydrazide)、略号(別名):OBSh、CAS No.:80-51-3、ロット番号: 、純度:99.3wt%、提供者: 、ただし不純物として4,4'-オキシビス(ベンゼンスルホン酸)および4,4'-オキシビス(ベンゼンスルホニルクロライド)を微量に含有する]で、分子式 $C_{12}H_{14}N_4O_5S_2$ 、分子量 358.44、融点 161.5℃、比重 1.525、分解熱 89.6 kcal/mol、燃焼熱 1482 kcal/mol の水に難溶(0.02 g/100 g、20℃)、DMSO に易溶、7%塩酸に易溶(22.0 g/100 g、20℃)、アセトンに反応する(ケトン類とは反応して溶解する)白色微粉末である。4,4'-オキシビス(ベンゼンスルホニルヒドラジド)(以下、略号で記載)は常温では安定であるが、炎・火花・高温体と接触した場合、分解を起こして燃焼する(分解温度 164℃)ことから、直射日光を避け、風通しの良い冷暗所(実測範囲 2~8℃)に保存した。試験期間中の被験物質の安定性を、 から残余被験物質を用いた純度の分析成績を入手し確認した(Appendix 1-1~1-4)。

2. 対照物質

トウモロコシ油(ロット番号 V2P1660、ナカライテスク株式会社)を室温(実測範囲 19~24℃)で保存し、対照物質として投与および投与液の調製に使用した。

3. 投与液の調製および化学分析

(1) 投与液の調製

投与量ごとに被験物質を精秤し、乳鉢で細砕後、所定の濃度となるように対照物質を用いて懸濁し、スターラーを用いて分散させた。調製の際にはマスクおよびゴム手袋を着用し、作業をクリーンベンチ内で行った。調製液は、調製後速やかに遮光気密容器に入れ室温(実測

範囲 19～24℃)で保存し、調製後 12 日以内に投与に用いた。残余調製液は焼却処分とした。

(2) 投与液の化学分析

OBSH は 1 および 200 mg/mL 調製液中で均一、かつ室温保存 13 日で安定であることが投与に先立って確認されている。本試験では、1 mg/mL よりも低い濃度 (0.6 mg/mL) を使用するため、0.1 mg/mL 調製液中での均一性および室温保存 13 日までの安定性についても確認した。(Appendix 2-1～2-4)。

投与に用いる各濃度の調製液について OBSH の濃度を分析した結果、含有率は所定の濃度の 96.0～102.9% であり、規定範囲とした 90～110% の範囲内にあることを確認した (Appendix 3-1 および 3-2)。

(3) 濃度分析方法

OBSH の 20 mg を正確に量り、アセトニトリルを 6 割程度加えて約 1 分間超音波処理を行った後、アセトニトリルで正確に 20 mL とした。さらに、この液を正確に 1 mL 採取し、アセトニトリルを加えて 10 mL とし標準溶液を調製した (調製 1 回、注入 3 回)。

塩化アンモニウム約 2.675 g と炭酸アンモニウム 2.402 g を量り、蒸留水を加えて 1000 mL とする割合で移動相を調製した。調製後は室温に保存し、6 日間以内に使用した (調製日を 0 日として起算)。

アセトニトリルと蒸留水を等量加え、十分に混合したものをオートサンブラ洗浄液とした。調製後は室温に保存し、4 日間以内に使用した。

被験物質調製液の一定量を採取し、被験物質にアセトニトリルを加えた後、約 1 分間超音波処理を行った。各調製液の中層より 3 回採取した。この液を試験管に移して 10 分程度氷中に保存し、遠心分離 (4000 回転/分、10 分間、4℃) した後、試験管を氷中に保存した。次に、試験管中のアセトニトリル層を 0.45 μm のフィルター (Millex®-LH、Millipore) でろ過した。最初のろ液約 2 mL は捨て、その後のろ液を採取した。このろ液を試料溶液とし、HPLC に注入した (注入 1 回)。

HPLC システムおよび測定条件は以下の通りである。

HPLC システム

UV Detector	: L-4000
Intelligent Pump	: L-6200
Column Oven	: 655A-52
Autosampler	: AS-2000、以上、株式会社 日立製作所
Degasser	: ERC-3515 α、株式会社 イーアールシー
Millennium ³² Chromatography Manager	: M32SW、日本ウォーターズ株式会社

測定条件

カラム	: ZORBAX BP-ODS、4.6 mm I.D. × 250 mm、ジエールサイエンス株式会社
移動相	: Intelligent Pump の A ラインにアセトニトリル、B ラインにアンモニウム溶液をセットし、[A ライン:B ライン=70:30] に設定した。
測定波長	: 248 nm
カラム温度	: 40℃
流量	: 0.8 mL/min
注入量	: 10 μ L
オートサンプラ温度	: 20℃
分析時間	: 6 分

Millennium³² より得られる標準溶液のピーク面積と濃度から検量線を作成し、各試料溶液の測定濃度を求め、以下の式より調製液中の被験物質濃度を算出した。さらに調製液中の被験物質濃度より変動係数、含有率および残存率を求め、含有率が 90～110% の場合を合格とした。

$$\text{被験物質濃度 (mg/mL)} = \text{測定濃度 (}\mu\text{g/mL)} \times \text{希釈係数} / 1000$$

$$\text{含有率 (\%)} = (\text{調製液の被験物質濃度} / \text{調製液の表示濃度}) \times 100$$

なお、アセトニトリル中に抽出される時の希釈係数は[(メスアップ量－調製液採取量)／調製液採取量]とした。以上の分析は株式会社 化合物安全性研究所において実施した。

4. 試験方法

(1) 試験系

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

雌雄各 46 匹を 2002 年 10 月 16 日に 8 週齢で購入した。受入時の動物の体重範囲は、雄で 266～295 g、雌で 154～187 g であった。

(2) 検疫および馴化

受入後、個々の動物について 14 日間、一般状態観察を 1 日 1 回、さらに期間中に体重測定を 3 回実施した。雌については馴化期間中に 9 日間の性周期検査を実施した。検疫および馴化期間中、膈口肉柱が 1 例、連続非発情が 3 例認められた。

(3) 群分け

検疫および馴化期間終了後、健康な動物で、雌については性周期にも異常の認められない動物を雌雄各々 40 匹選抜して、10 週齢で試験に供した。検疫および馴化期間最終日(投与前々日)の体重に基づいて、層化無作為抽出法により各群の平均体重が均一になるように群分けを行った。群分け時の動物の体重範囲は、雄で 354～409 g、雌で 192～236 g であり、平均体重(雄

380.6 g、雌 215.4 g)の±20%以内であった。選抜から外れた動物は試験から除外して安楽死とした。なお、選抜された動物について投与開始前日に一般状態および性周期の異常がないことを確認した。

(4) 動物およびケージの識別

動物は、群分け前は油性フェルトペンで尾部に印を付け、群分け後は耳介に動物番号を入墨し、個体識別を行った。出生児については、個体の識別は行わなかった。飼育ケージは、群分け前は性別毎に色分けしたラベルに試験番号および動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。群分け後は、性別毎に色分けしたラベルに試験番号、試験群および動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。

(5) 動物飼育

1) 飼育環境

動物は温度 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ (実測範囲 $21 \sim 23^{\circ}\text{C}$)、湿度 $50 \pm 20\%$ (実測範囲 $41 \sim 60\%$)、換気回数 $10 \sim 15$ 回/時間、人工照明 (8:00~20:00) の動物飼育室 (303 号室) で飼育した。動物飼育室の温度および湿度は毎日監視し、異常のないことを確認した。

2) 飼育器材および飼育方法

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

3) 飼料

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

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質あるいは微生物の有無を、使用したロット (020603、020906) の飼料について、汚染物質の分析は財団法人日本食品分析センター、また微生物検査はオリエンタル酵母工業株式会社がそれぞれ行った。分析項目と許容値は飼化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった (Appendix 4-1-1~4-2-2)。

4) 飲料水

札幌市水道水を、自動給水装置を用いて自由に摂取させた。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質の有無を、2002 年 10 月 24 日に試料を採取して、日本衛生株式会社において分析した。分析項目と許容値は飼化合物安全性研究所の標

準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった(Appendix 5)。

(6) 試験群の構成

試験群の構成と各群の動物番号を Table 1 および以下に示す。

投与量 試験群	濃度 (mg/kg)	動物数(動物番号)		
		(mg/mL)	雄	雌
対照群	0	0	10 (101~110)	10 (151~160)
低用量群	3	0.6	10 (201~210)	10 (251~260)
中用量群	10	2	10 (301~310)	10 (351~360)
高用量群	30	6	10 (401~410)	10 (451~460)

対照群にはトウモロコシ油のみを投与した。

(7) 被験物質の投与

1) 投与量の設定

1群につき雌雄各3匹のSD系ラット[Crj:CD(SD)IGS]に、トウモロコシ油に懸濁したOBSHの30、100および150 mg/kgを10週齢から14日間反復経口投与した結果、一般状態では、100 mg/kgの雌1例と150 mg/kgの雌雄で下痢および肛門・外尿道口・口の周囲被毛の汚れ等がみられ、全身状態の悪化により100 mg/kgの雌1例と150 mg/kgの雄3例、雌1例が死亡した。体重推移および摂餌量では、雌雄とも死亡例では摂餌行動の消失、顕著な体重減少がみられ、生存例でも100および150 mg/kgで摂餌量の低下と体重減少あるいは体重増加抑制が認められた。剖検所見で死亡例全例に胸腺と脾臓の萎縮、腺胃の出血性糜爛、盲腸の黄色内容物等、生存例で100 mg/kgの雄1例で胸腺の萎縮、150 mg/kgの雌2例で胸腺の萎縮と副腎の肥大等が認められた。器官重量では、雌雄ともに用量依存的な肝臓、腎臓、副腎の重量増加、胸腺重量の低下が認められた。雌の性周期検査では、100および150 mg/kgの死亡例と150 mg/kgの生存例1例に発情休止期の継続が認められた。

以上のことから、雌雄ともOBSHの14日間反復投与の影響が100 mg/kg以上の用量で認められたため、交配期間前に反復投与による死亡等のみられなかった30 mg/kgを高用量とし、以下は公比約3で除した10および3 mg/kgを中用量および低用量群とし、溶媒のトウモロコシ油を投与する対照群を加えて計4群を設定した。

2) 投与

OBSHがヒトに経口的に暴露される可能性を考慮し、OECD試験法ガイドライン(421)に従って、1日1回、雄については交配14日前より46日間、雌については交配前14日間および交尾成立までの交配期間、さらに交尾成立例は妊娠期間および哺育4日までの期間、9:00から12:00の間に胃ゾンデを用いて1回強制的に胃内に経口投与した。

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

(8) 観察、測定および検査項目

I. 雄動物について

1) 一般状態観察

全例について、投与開始日を投与 1 日として起算し、投与 1 日から投与 46 日の翌日の剖検日まで、個々の動物の生死、外観、行動等について 1 日最低 2 回観察した。

2) 体重測定

全例について、投与 1、2、5、7、10、14、その後は 7 日毎の投与前、投与終了日および剖検日に電子式上皿天秤(ザルトリウス LA4200、ザルトリウス株式会社)を用いて測定し、1 g 単位で記録した。

体重増加量および体重増加率を以下の計算式により算出した。

$$\text{体重増加量} = (\text{投与 46 日体重}) - (\text{投与 1 日体重})$$

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

3) 摂餌量測定

全例について、交配期間および剖検日を除き、体重測定日と同じ日に実施した。各測定日に、電子式上皿天秤(ザルトリウス LA4200、ザルトリウス株式会社)を用いて各ケージの給与量と残量を測定した。飼料消費量を給与日数で除し、各測定日間の 1 日の平均摂餌量(g/day)を算出した。

4) 剖検

全例について、投与 46 日の翌日に剖検した。体外表を観察した後、エーテル麻酔下で放血致死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。また、以下の器官・組織を 10% 中性緩衝ホルマリンに固定・保存した。なお、眼球およびハーダー腺はデビッドソン液で固定・保存し、精巣および精巣上体はブアン液で固定、70%エタノールに保存した。

脳(大脳・小脳)、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む、左右)、副腎(左右)、脾臓、心臓、胸部大動脈、舌、食道、胃(前胃および腺胃)、肝臓、脾臓、十二指腸、空腸、回腸(パイエル板を含む)、盲腸、結腸、直腸、喉頭、気管、肺(気管支を含む)、腎臓(左右)、膀胱、精巣(左右)、精巣上体(左右)、前立腺、精囊および凝固腺(左右)、眼球およびハーダー腺(左右)、皮膚(原則として右腹部)、胸骨および大腿骨(骨髄を含む)、脊髓(頸部)、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節(左右)、顎下腺(左右)、舌下腺(左右)、耳下腺(左右)、骨格筋(腓腹筋)、坐骨神経(右)。

5) 器官重量測定

全例について、剖検時に電子式上皿天秤(ER-180A、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて以下の器官について重量を測定した。なお、左右の表示のある器官については、左右併せて測定した。

脳、心臓、肝臓、腎臓(左右)、脾臓、副腎(左右)、胸腺、精巣(左右)、精巣上体(左右)

個々の器官の絶対重量と剖検当日に測定した体重から以下の式により相対重量を算出した。

$$\text{相対重量} = (\text{絶対重量} / \text{体重}) \times 100$$

6) 病理組織学的検査

全例の精巣、精巣上体について標本作製を実施し、対照群および高用量群の全例について鏡検した。なお、精巣の精子形成の Stage 分類と間細胞、および剖検時に嚢胞の認められた No. 408 の腎臓に関する病理組織学的検査を実施した。

II. 雌動物について

1) 一般状態観察

全例について、投与開始日から剖検日まで、雄動物と同様に観察した。

2) 体重測定

投与開始日を投与 1 日、交尾成立日を妊娠 0 日、分娩終了日を哺育 0 日と起算し、投与 1、2、5、7、10、14 日の投与前、妊娠 0、1、3、5、7、10、14、17 および 20 日、哺育 0、1 および 4 日の投与前ならびに哺育 4 日の翌日(剖検日)に、電子式上皿天秤(ザルトリウス LA4200: ザルトリウス株式会社)を用いて測定した。

体重増加量および体重増加率を以下の計算式により算出した。

$$\text{妊娠前投与期間体重増加量} = (\text{投与 14 日体重}) - (\text{投与 1 日体重})$$

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

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

$$\text{体重増加率} = (\text{体重増加量} / \text{投与 1 日、妊娠 0 日あるいは哺育 0 日体重}) \times 100$$

3) 摂餌量測定

全例について、交配期間および剖検日を除き、体重測定日と同じ日に雄と同様に実施した。

4) 剖検

分娩例は哺育 4 日の翌日(分娩後 5 日)に雄動物と同様に剖検し、以下の器官・組織を 10% 中性緩衝ホルマリンに固定・保存した。なお、眼球およびハーダー腺はデビッドソン液で固定・保存した。

脳(大脳・小脳)、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む、左右)、副腎(左右)、脾臓、心臓、胸部大動脈、舌、食道、胃(前胃および腺胃)、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸(パイエル板を含む)、盲腸、結腸、直腸、喉頭、気管、肺(気管支を含む)、腎臓(左右)、膀胱、卵巣(左右)、子宮(角部および頸部)、膈、眼球およびハーダー腺(左右)、皮膚(原則として右腹部)、胸骨および大腿骨(骨髄を含む)、脊髓(頸部)、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節(左右)、顎下腺(左右)、舌下腺(左右)、耳下腺(左右)、骨格筋(腓腹

筋)、坐骨神経(右)および白色腫瘍のみられた三叉神経 (3 mg/kg 投与群の雌 No. 252)。

5) 器官重量測定

全例について、剖検時に雄と同様に以下の器官について重量を測定し、相対重量を算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓(左右)、脾臓、副腎(左右)、胸腺、卵巢(左右)

6) 病理組織学的検査

雄の方法と同様に卵巢および剖検時に白色腫瘍の認められた No. 252 の三叉神経(頭蓋底)について実施した。

Ⅲ. 雌雄動物の生殖および新生児の発生について

1) 性周期検査

雌全例について、投与開始前 10 日から交尾成立までの連日、ギムザ染色による膣垢塗抹標本を作製し、光学顕微鏡下で性周期段階(発情前期、発情期前期、発情期後期、発情後期および発情休止期)の観察を行い、4 日から 6 日の性周期を示すものを正常と判定し、正常発情期間隔を算出した。

2) 雌雄の生殖能検査

投与 14 日の夕方から、同試験群内の雌雄を 1 対 1(無作為組合せ)で 14 日間を限度として同居させた。交尾の成立は、膣内または受皿上に落下した膣栓、あるいは膣垢スミア標本中の精子が確認された場合とし、いずれかが認められた日を妊娠 0 日とした。妊娠成立の確認を、分娩の有無および剖検時に子宮内の着床痕の有無を調べることによって行った。交尾率(Copulation index、%)は(交尾した雌雄対の数/同居させた雌雄対の数)×100 および受胎率(Fertility index、%)は(受胎した雌数/交尾した雌雄対の数)×100 として算出した。

3) 分娩および哺育状態観察

交尾確認雌動物は全例自然分娩させた。分娩状態を、妊娠 21 日から最長 23 日まで毎日少なくとも 3 回 (9:00、13:00 および 17:00)観察した。9:00 に母動物が児を巣の中に集めて腹の下に抱え込んでいるのを観察することによって分娩終了を確認し、その日を哺育 0 日とした。哺育 0 日に、腹毎に生存児数および死亡児数を数え、哺育状態、出産児の性別および外表を観察した。生存児数および死亡児数の合計を出産児数とした。児動物の性は、肛門と生殖突起の間の長さで判定した。各雌の卵巢の黄体数および子宮内の着床痕の数を肉眼的に数えて記録した。

妊娠期間を妊娠 0 日(交尾成立日)から哺育 0 日(分娩終了日)までの日数として算出した。

出産率(Gestation index、%)は(生児出産雌数/妊娠雌数)×100、分娩率(Delivery index、%)は(出産児数/着床痕数)×100、着床率(Implantation index、%)は(着床痕数/黄体数)×100、出生率(Live birth index、%)は(出産時生児数/出産児数)×100、哺育 4

日時哺育率(Nursing index、%)は(哺育4日に哺育児を持つ雌数/生児出産雌数)×100 および性比(Sex ratio)は雄出産児数/(雄出産児数+雌出産児数)として算出した。

4) 新生児の一般状態観察および生存率

全例について、哺育0日から哺育4日まで1日1回、生存および死亡を確認し、一般状態および外表について観察した。

観察結果から新生児生存率(Viability index、%)は(哺育4日の生存児数/出産時生児数)×100として1腹単位で算出した。ただし、喰殺あるいは行方不明となった新生児は死亡例として扱った。

5) 新生児の体重測定

全例について、哺育0、1および4日に電子式上皿天秤(LIBROR ED-2000M:株式会社 島津製作所)を用いて個体毎に0.1 gまで測定した。腹毎に雌雄別の平均体重を求めた。

6) 新生児の剖検

死亡例は発見後速やかに剖検し、whole body を10%中性緩衝ホルマリン液で固定・保存した。生存例については、哺育4日に体外表(口腔内を含む)を観察後、二酸化炭素吸入法により安楽死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。異常が認められた個体は、Whole body を10%中性緩衝ホルマリン液で固定・保存した。

5. 統計学的方法

体重、体重増加量および増加率、摂餌量、器官の絶対重量および相対重量、正常発情期間隔、黄体数、着床痕数および着床率、出産児数、出産時の生存児数および死亡児数、分娩率、出生率、性比、妊娠期間、哺育4日の生存児数および新生児生存率の成績について群毎の平均値および標準偏差を算出し、項目毎にBartlettの検定法を行い、等分散性を解析した。等分散の場合は一元配置分散分析法で解析し、不等分散の場合はKruskal-Wallisの検定法で解析した。一元配置分散分析の結果、有意差がみられた場合はDunnettの検定法を用いて対照との比較を行った。Kruskal-Wallis法の解析の結果、有意差がみられた場合はMann-WhitneyのU-検定法を用いて対照との比較を行った。なお、新生児の出生率、性比、新生児生存率および雌雄別体重は、1腹を標本単位として処理した。

病理組織学的検査のうち2段階以上のグレードが認められた所見については、群毎の傾向をKruskal-Wallisの検定法で解析し、有意差がみられた場合はMann-WhitneyのU-検定法を用いて対照との比較を行った。

性周期の異常の発現率、交尾率、受胎率、出産率、哺育4日の哺育率、ならびに病理組織学的検査のうち1段階のグレードが認められた所見については、多試料 X^2 検定を行い、その結果有意差が認められた場合には2試料 X^2 検定で対照との比較を行った。ただし、2試料 X^2 検定に不適合の場合にはFisherの直接確率検定法を用いた。

なお、対照群との比較検定については有意水準は5%とした。

成 績

1. 観動物(雄)

(1) 一般状態

雄の一般状態の成績を Table 2、INDIVIDUAL DATA 1-1～1-4 に示す。

各投与群とも異常は認められなかった。

(2) 体重推移

雄の体重推移を Figure 1、Table 3、INDIVIDUAL DATA 2-1～2-4 に示す。

各投与群とも体重推移、体重増加量および体重増加率に对照群と比較して有意差は認められなかった。

(3) 摂餌量

雄の摂餌量を Figure 2、Table 4、INDIVIDUAL DATA 3-1～3-4 に示す。

各投与群とも对照群と比較して有意差はみられなかった。

なお、10 mg/kg 設定群で投与 1 日に有意な低値が認められた。

(4) 剖検

雄の剖検の成績を Table 5、INDIVIDUAL DATA 4-1～4-4 に示す。

3 および 10 mg/kg 投与群では異常は認められなかったが、30 mg/kg 投与群の 1 例(No. 408)の左腎臓に嚢胞が認められた。

なお、对照群でも 1 例(No. 109)で精巣の小型が左右ともに認められた。

(5) 器官重量

雄の器官の絶対重量および相対重量の成績を Table 6、INDIVIDUAL DATA 5-1～5-8 に示す。

3 mg/kg 投与群では、胸腺の絶対重量および相対重量に对照群と比較して有意な高値が認められ、10 mg/kg 投与群でも、腎臓の相対重量に有意な高値が認められた。

30 mg/kg 投与群でも、肝臓の相対重量および腎臓の絶対重量と相対重量に有意な高値が認められた。

(6) 病理組織学的検査

雄の病理組織学的検査(0 および 30 mg/kg 投与群)の成績を Table 7-1、INDIVIDUAL DATA 6-1-1～6-2-2、精巣のステージ分類の成績を Table 7-2、INDIVIDUAL DATA 6-3-1～6-3-4 に示す。

30 mg/kg 投与群の 1 例(No. 402)に精巣の軽度な精細管萎縮が認められ、この投与群では、

ステージXⅡ～XⅣにおける精粗細胞に対照群と比較して有意な高値が認められた。

なお、対照群でも1例(No. 109)で精巣の中等度の精細管萎縮がみられ、精巣上体の軽度な精子減少と軽度な管腔内細胞残屑も認められた。

また、剖検時に嚢胞の認められたNo. 408の腎臓には、嚢胞および軽度な限局性線維化が認められた。

2. 親動物(雌)

(1) 一般状態

雌の一般状態の成績をTable 8、INDIVIDUAL DATA 7-1-1～7-3-4に示す。

各投与群とも交配前および交配期間、妊娠期間および哺育期間のいずれにおいても異常は認められなかった。

(2) 体重推移

雌の体重推移をFigure 3～5、Table 9～11、INDIVIDUAL DATA 8-1-1～8-3-4に示す。

各投与群とも交配前および交配期間、妊娠期間および哺育期間のいずれにおいても体重推移、体重増加量および体重増加率に対照群と比較して有意差は認められなかった。

(3) 摂餌量

雌の摂餌量の変化をFigure 6～8、Table 12～14、INDIVIDUAL DATA 9-1-1～9-3-4に示す。

各投与群とも交配前および交配期間、妊娠期間および哺育期間のいずれの期間にも、対照群と比較して有意差は認められなかった。

(4) 剖検

雌の剖検所見をTable 15、INDIVIDUAL DATA 10-1～10-4に示す。

3 mg/kg 投与群の1例(No. 252)に三叉神経の白色腫瘍が右側にのみ認められたが、10 および30 mg/kg 投与群では、異常は認められなかった。

(5) 器官重量

雌の器官の絶対および相対重量の成績をTable 16、INDIVIDUAL DATA 11-1～11-8に示す。

3 および10 mg/kg 投与群では、対照群と比較して有意な変化は認められなかったが、30 mg/kg 投与群では、腎臓の絶対重量および相対重量に有意な高値が認められた。

(6) 病理組織学的検査

雌の病理組織学的検査の成績を Table 17、INDIVIDUAL DATA 12-1-1～12-2-2 に示す。

30 mg/kg 投与群では、1 例 (No. 458) の卵巣に黄体嚢胞が認められた。

なお、剖検時に白色腫瘍の認められた No. 252 の三叉神経部位 (頭蓋底) には、血管腫が認められた。

3. 生殖発生毒性

(1) 生殖能検査

生殖能検査の成績を Table 18、INDIVIDUAL DATA 13-1～14-4 に示す。

正常性周期を示す雌の出現率、発情期間隔、交尾率、受胎率、出産率、妊娠期間および哺育 4 日の哺育率については各投与群とも対照群と比較して有意差は認められなかった。

(2) 妊娠、分娩、哺育状態および新生児生存率

妊娠、分娩、哺育状態および新生児生存率の成績を Table 19、INDIVIDUAL DATA 15-1～15-4 に示す。

黄体数、着床痕数、着床率、総出産児数、出産児の性比、哺育 0 日の生存児数、出生率、新生児生存率、哺育 4 日の生存児数には、各投与群とも対照群と比較して有意差はみられなかったが、分娩率では 3 および 10 mg/kg 投与群に有意な高値が認められた。

(3) 新生児の一般状態

新生児の一般状態の成績を Table 20、INDIVIDUAL DATA 16-1～16-4 に示す。

哺育 0 日から 4 日の間に死亡例が対照群で雌 1 例、3 および 10 mg/kg 投与群で雄各 1 例がみられたが、30 mg/kg 投与群ではまったく認められなかった。

哺育 4 日の生存例には異常は認められなかった。

(4) 新生児の体重推移

新生児の体重推移を Figure 9、Table 21、INDIVIDUAL DATA 17-1～17-4 に示す。

各投与群ともに対照群と比較して有意差は認められなかった。

(5) 新生児の剖検

新生児の剖検の成績を Table 22、INDIVIDUAL DATA 18-1～18-2-4 に示す。

死亡例では、対照群および 3 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例に異常所見は認められなかったが、10 mg/kg 投与群の雄 1 例では小顎および左右前後肢の合指が認められた。

なお、哺育 4 日の生存例には異常所見は認められなかった。

考 察

4,4'-オキシビス(ベンゼンスルホニルヒドラジド)の0(対照群)、3、10 および 30 mg/kg を 1 群雌雄各 10 匹の Crj:CD(SD) IGS ラットに、雄ラットに対しては交配前、交配期間および交配後を含む計 46 日間、雌ラットに対しては交配前、交配および妊娠期間、ならびに哺育 4 日までの期間経口投与し、その交尾行動、受胎および分娩等の生殖機能に及ぼす毒性および次世代の発生・発育に及ぼす影響について検討した。

1. 親動物

一般状態、体重、摂餌量には各投与群の雌雄ともに変化は認められず、剖検所見でも、30 mg/kg 投与群の雄 1 例にみられた腎臓の嚢胞や 3 mg/kg 投与群の雌 1 例にみられた三叉神経の白色腫瘍等いずれも低頻度であり、自然発生性のものと推察された。

器官重量では、10 mg/kg 投与群の雄および 30 mg/kg 投与群の雌雄で腎臓の重量増加と 30 mg/kg 投与群の雄で肝臓の相対重量増加が認められた。これらの変化は、30 あるいは 100 mg/kg の 28 日間反復投与においてもみられた変化¹⁾であることから被験物質投与の影響によるものと考えられた。

精巣、精巣上体および卵巣の病理組織学的検査では、30 mg/kg 投与群の雄 1 例(No. 402)に軽度な精細管萎縮が認められたが、この例の対の雌(No. 452)は妊娠が確認された。また、同群ではステージXⅡ～XⅣにおける精粗細胞に有意な高値が認められているが、他のステージにおいては有意な変化がみられないことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。他に、30 mg/kg 投与群の雌 1 例(No. 458)の卵巣に黄体嚢胞が認められたが、1 例のみの発現であり、卵巣重量にも有意な変化がみられないことから、被験物質投与との関連性はないと考えられた。

2. 生殖発生毒性

各投与群ともに交尾率、受胎率、出産率等に変化はみられず、また雌の性周期等にも異常が認められなかったが、3 および 10 mg/kg 投与群で分娩率に有意な高値がみられた。しかし、この変化は、本試験における対照群の分娩率(84.558%)が低いこと(弊社背景データ 平均:94.7%、範囲:91.2~96.7%)に起因するものであり、着床痕数や総出産児数には有意差がみられないこと、また分娩率が増加することに毒性学的意義はないことから、被験物質投与との関連性のない変化と考えられた。

妊娠、分娩、哺育状態および新生児生存率等、また新生児の一般状態、体重等にも各投与群ともに変化は認められなかったが、10 mg/kg 投与群の死亡例の雄 1 例に小顎および左右前後肢の合指がみられた。この変化には、用量依存性がないこと、自然発生でもみられる変化であることから、被験物質投与との関連性はないと考えられた。

以上のように、親動物で 10 および 30 mg/kg 投与群に被験物質投与による影響と考えられる肝臓あるいは腎臓の重量増加がみられたが、生殖能および次世代の発生・発育についても各投与群とも被験物質投与による影響は認められなかった。

したがって、本試験条件下における OBSH の親動物における無影響量 (NOEL) は 3 mg/kg/day、親動物の生殖能および次世代の発生・発育に対する無影響量 (NOEL) はいずれも 30 mg/kg/day と考えられた。

参考文献

- 1) 須永 昌男. 4,4'-オキシビス(ベンゼンスルホニルヒドラジド)のラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験. 社内資料. 株式会社 化合物安全性研究所. (2003)

(

(

Figures

- Figure 1 Body weight changes of male rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- Figure 2 Food consumption of male rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- Figure 3 Body weight changes before gestation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- Figure 4 Body weight changes during gestation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- Figure 5 Body weight changes during lactation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- Figure 6 Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- Figure 7 Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- Figure 8 Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
- Figure 9 Body weight changes of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in rats (SR01144)

Tables

Table 1	Experimental design for the reproduction/developmental toxicity screening test of rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01144)
Table 2	General appearance of male rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
Table 3	Body weight changes of male rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
Table 4	Food consumption of male rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
Table 5	Gross findings of male rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
Table 6	Absolute and relative organ weights of male rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
Table 7-1	Histopathological findings of male rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
Table 7-2	Stages of spermatogenesis of male rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
Table 8	General appearance of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
Table 9	Body weight changes before gestation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
Table 10	Body weight changes during gestation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
Table 11	Body weight changes during lactation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
Table 12	Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

Table 13	Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
Table 14	Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
Table 15	Gross findings of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
Table 16	Absolute and relative organ weights of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
Table 17	Histopathological findings of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
Table 18	Reproduction performance in parental rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
Table 19	Pregnancy and litter data of rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)
Table 20	General appearance of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in rats (SR01144)
Table 21	Body weight changes of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in rats (SR01144)
Table 22	Gross findings of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in rats (SR01144)

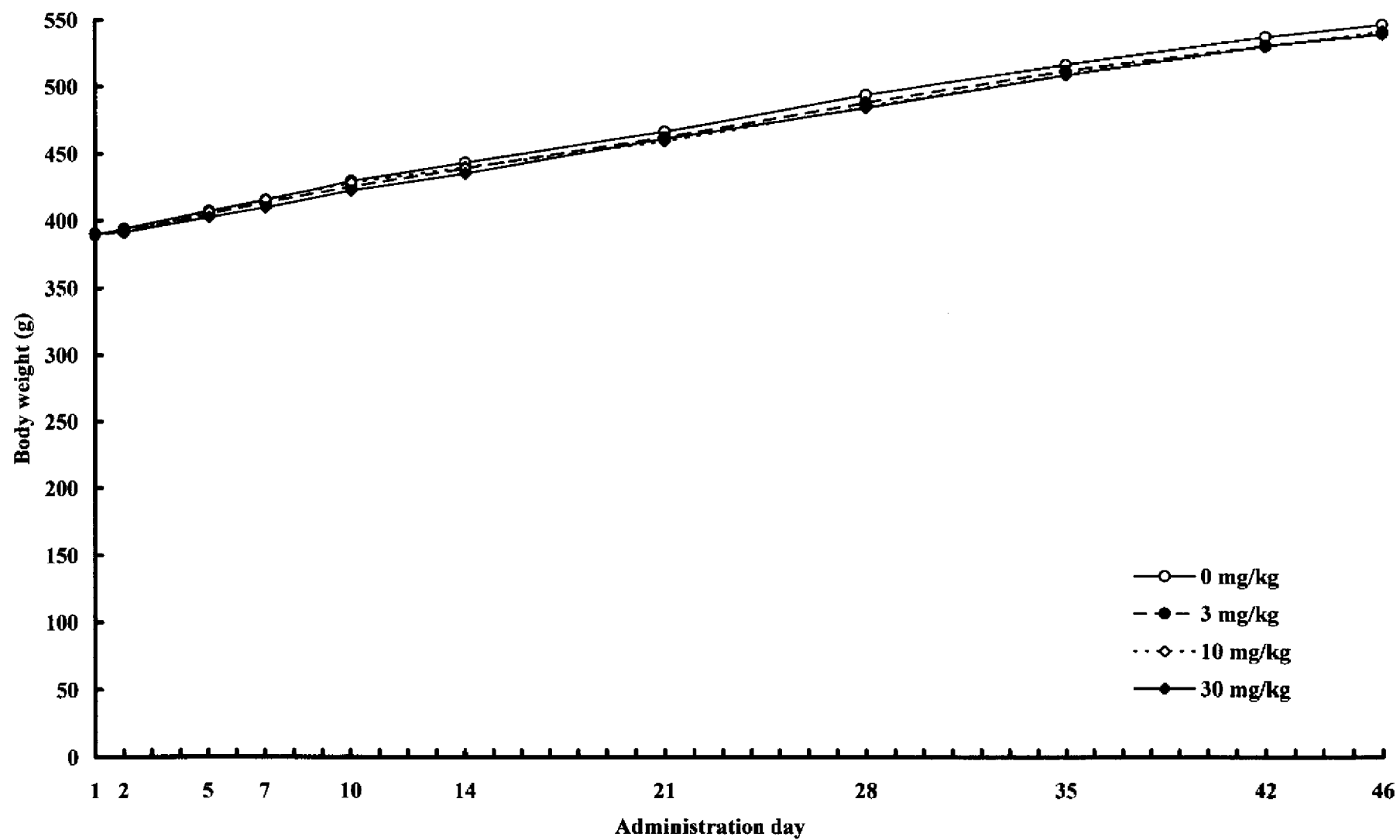


Figure 1 Body weight changes of male rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

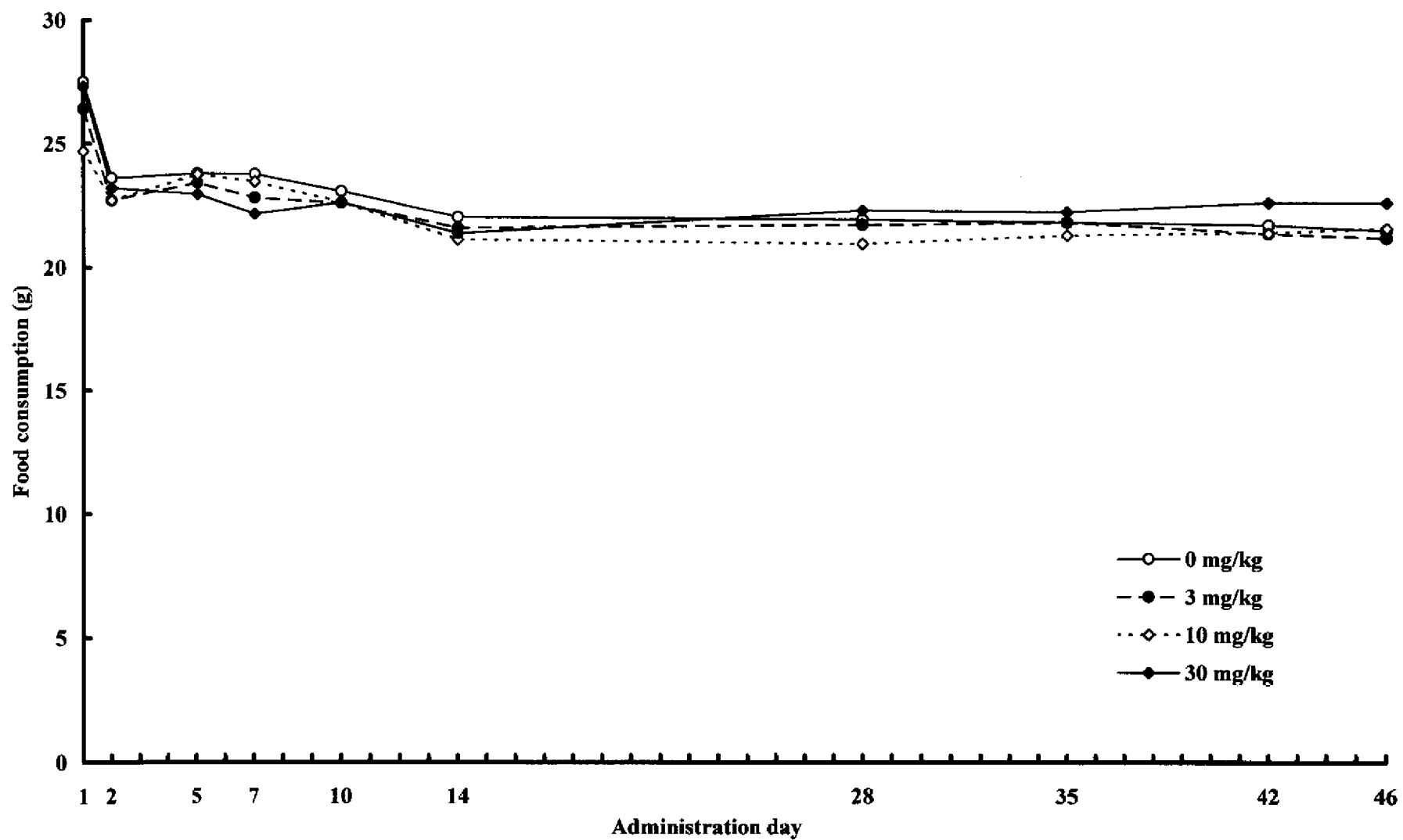


Figure 2 Food consumption of male rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

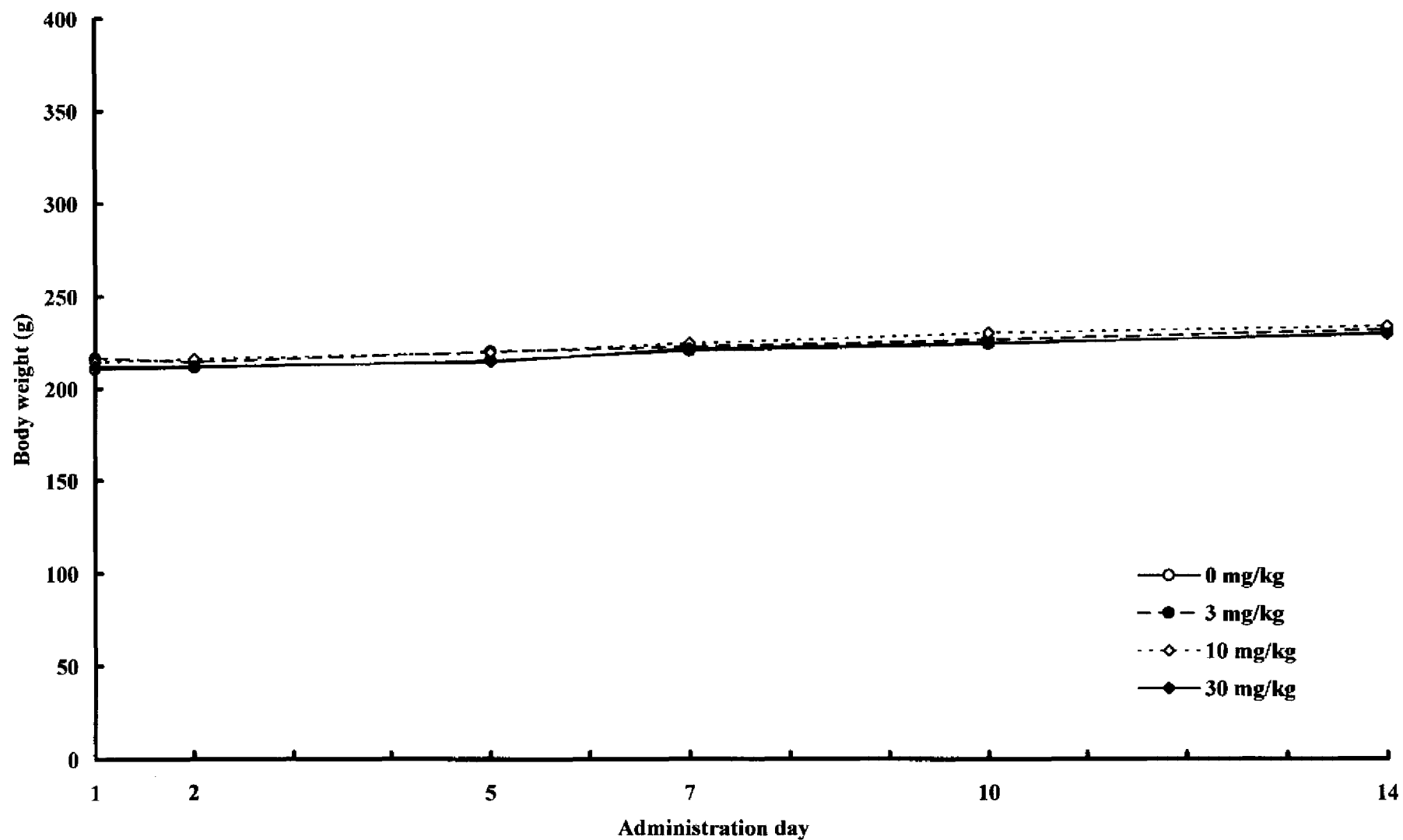


Figure 3 Body weight changes before gestation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

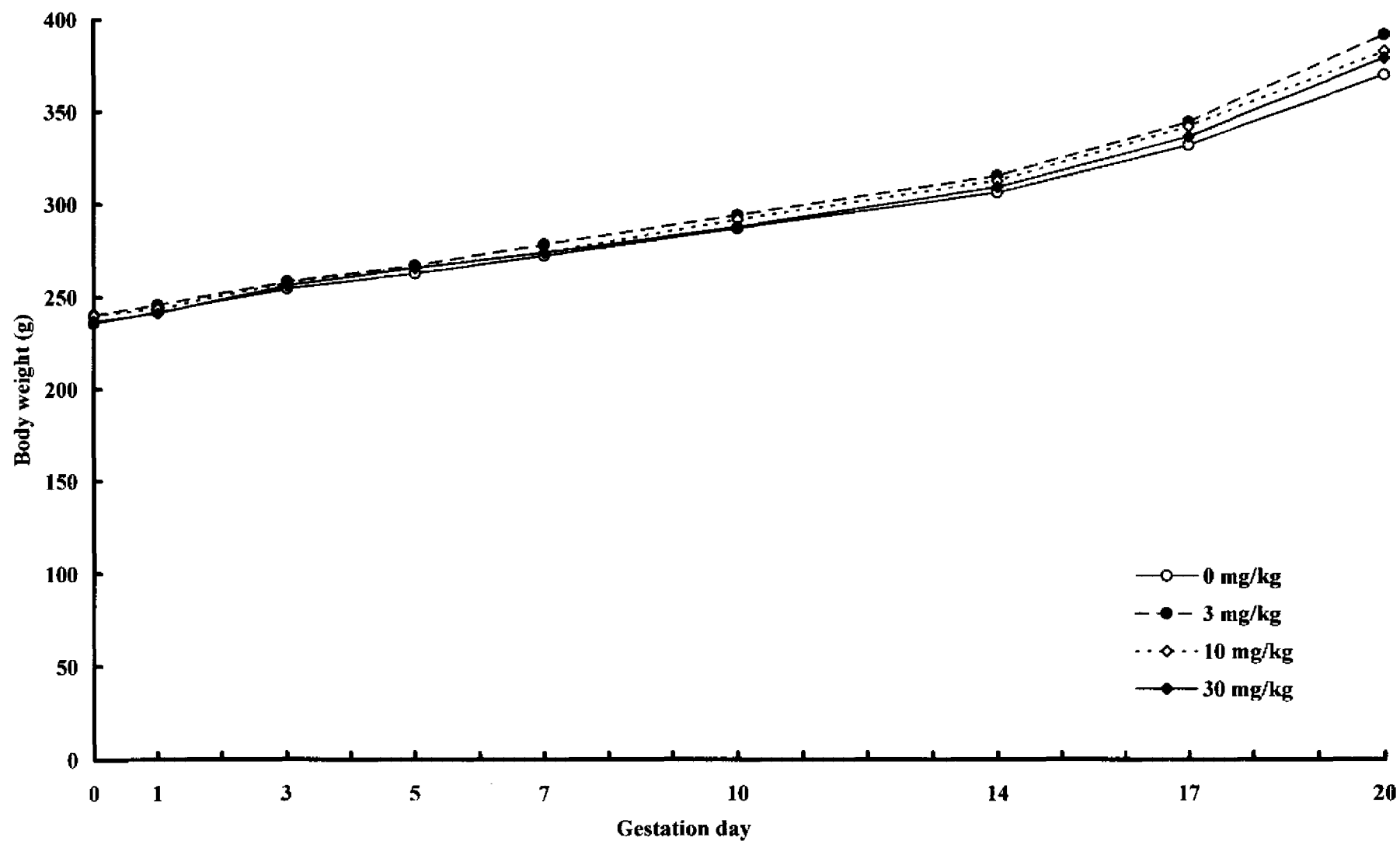


Figure 4 Body weight changes during gestation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

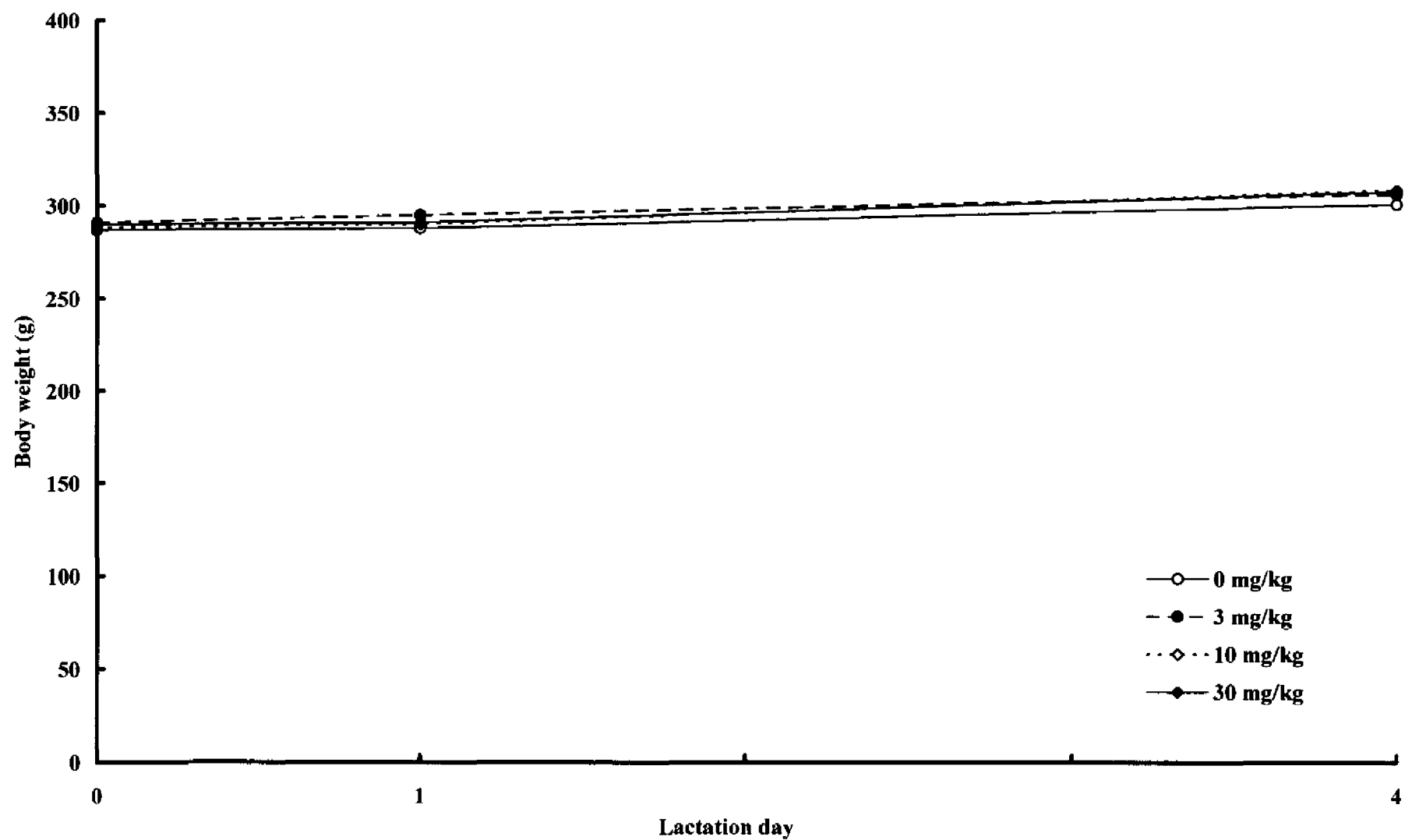


Figure 5 Body weight changes during lactation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

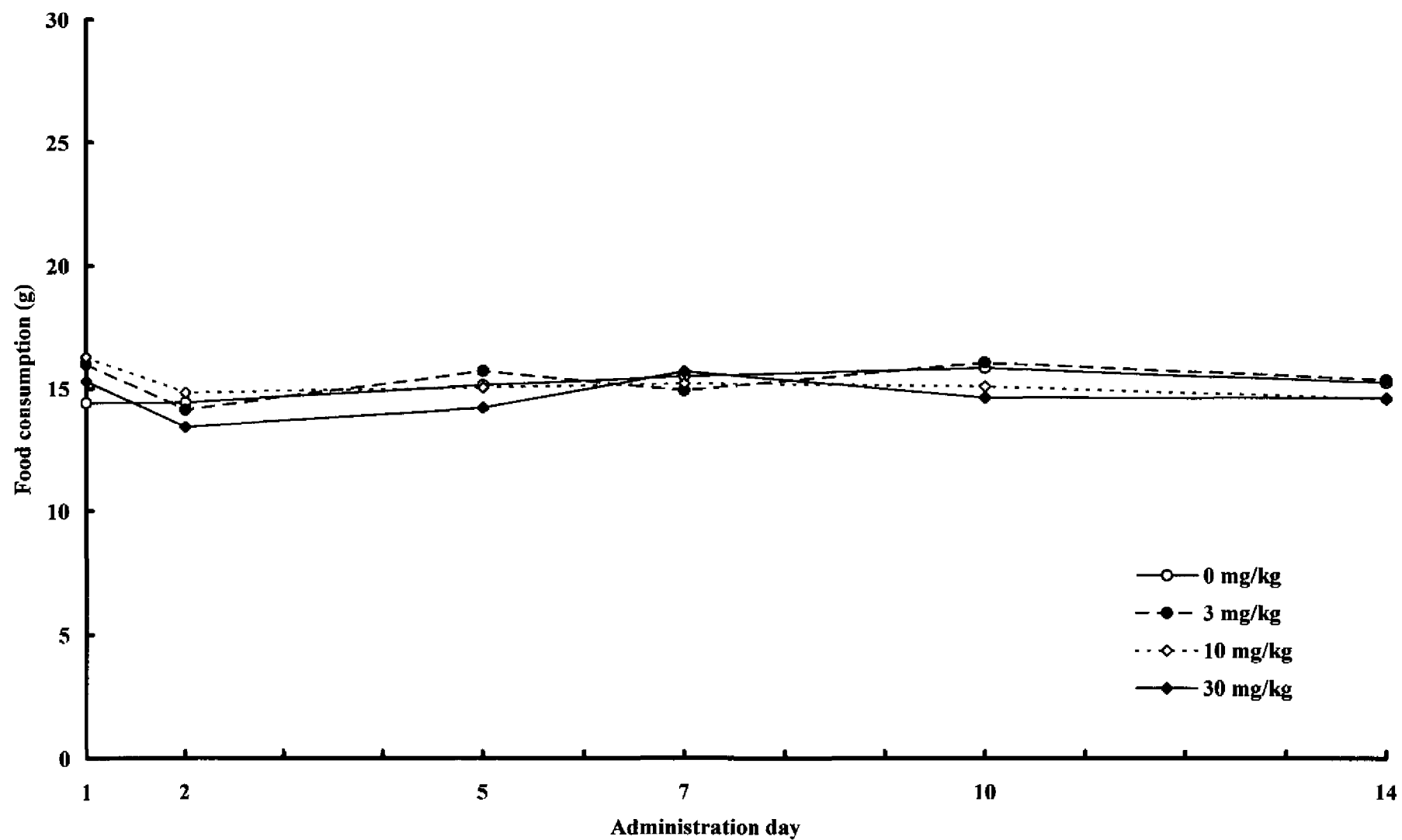


Figure 6 Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

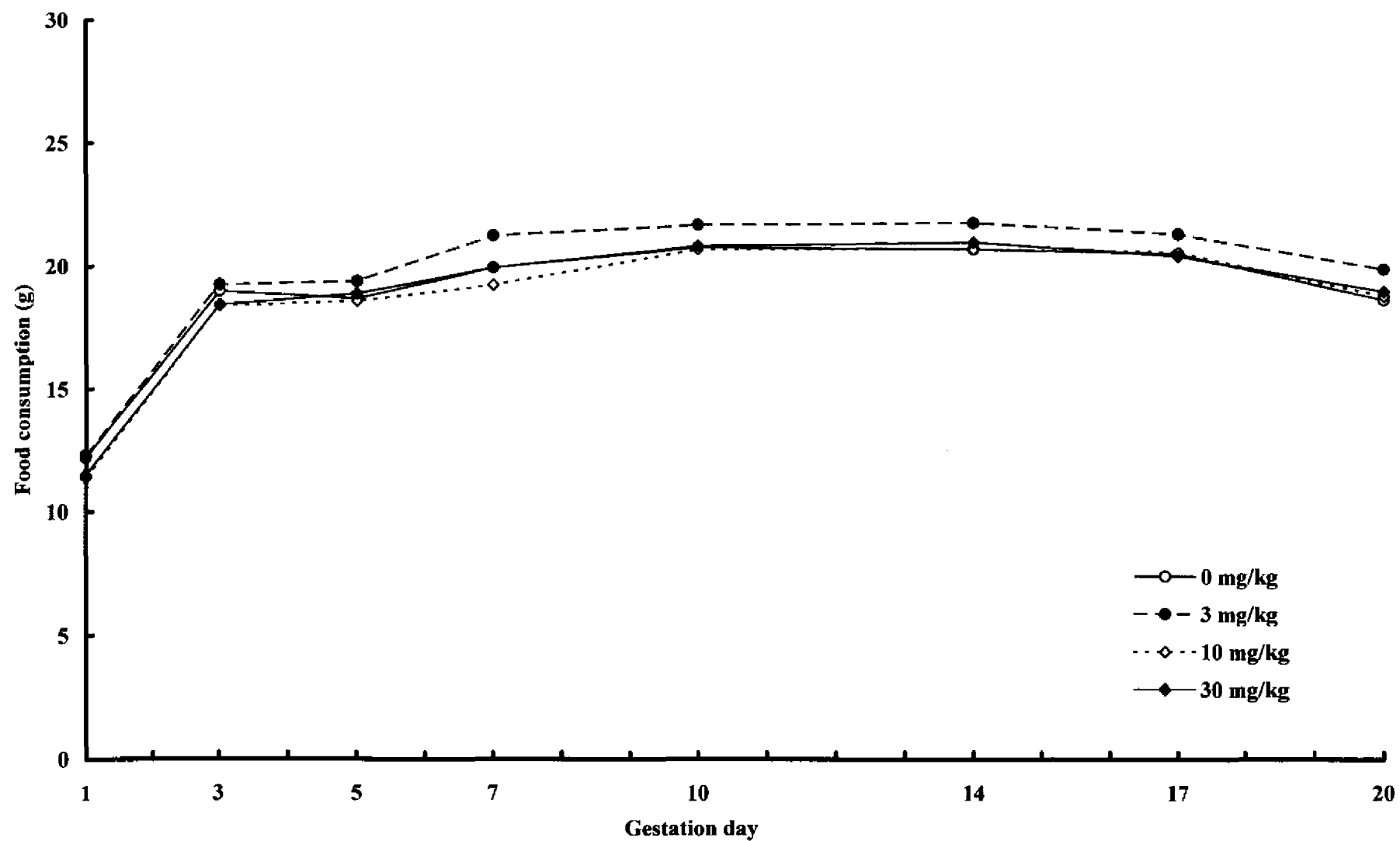


Figure 7 Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

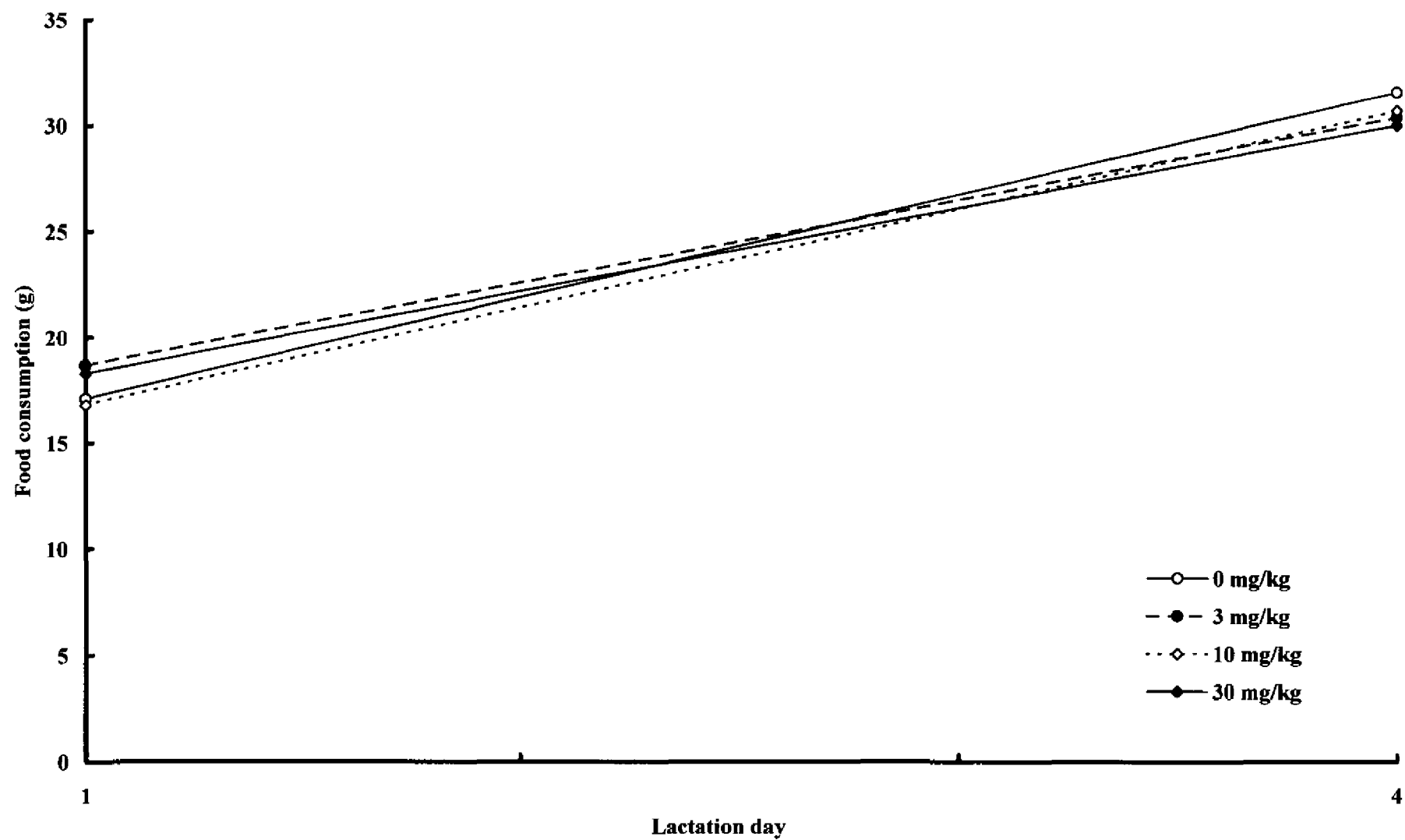


Figure 8 Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

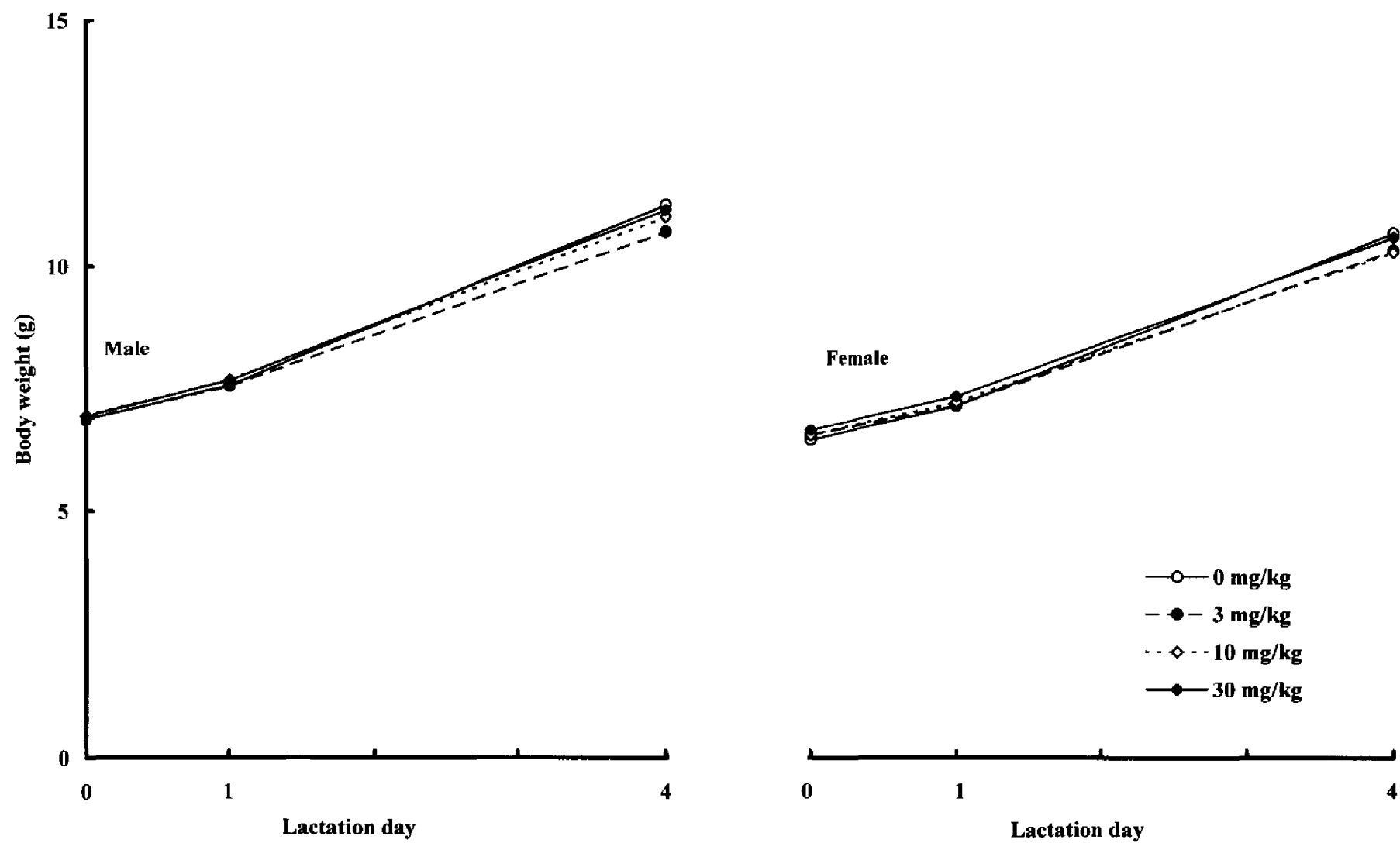


Figure 9 Body weight changes of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 4,4'-oxybis (benzenesulfonyl hydrazide) in rats (SR01144)

Table 1 Experimental design for the reproduction/developmental toxicity screening test of rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) (SR01144)

Group	Concentration of OBSH mg/mL	Volume mL/kg	Number of animals (Animal No.)	
			Male	Female
0 mg/kg	0	5	10 (101 ~ 110)	10 (151 ~ 160)
3 mg/kg	0.6	5	10 (201 ~ 210)	10 (251 ~ 260)
10 mg/kg	2	5	10 (301 ~ 310)	10 (351 ~ 360)
30 mg/kg	6	5	10 (401 ~ 410)	10 (451 ~ 460)

Crj: CD(SD)IGS rats were dosed orally for 14 days before mating and continuing to day 46 of administration for males, and 14 days before mating and continuing to day 4 of lactation for females.

Rats in the 0 mg/kg group were dosed with corn oil.

OBSH : 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide); suspended in corn oil.

Table 2 General appearance of male rats dosed orally with 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

Group	Findings	Administration days 1 – 46	Autopsy day
0 mg/kg	Number of animals examined	10	10
	No abnormal findings	10	10
3 mg/kg	Number of animals examined	10	10
	No abnormal findings	10	10
10 mg/kg	Number of animals examined	10	10
	No abnormal findings	10	10
30 mg/kg	Number of animals examined	10	10
	No abnormal findings	10	10

Values are number of animals with findings.

Table 3 Body weight changes of male rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

Group	Number of animals		Body weight (g) on administration day											Body weight gain Day 1-46	
			1	2	5	7	10	14	21	28	35	42	46	g	%
0 mg/kg	10	Mean	389.5	393.8	407.1	415.3	429.3	443.0	466.5	493.9	516.5	537.4	546.3	156.8	40.114
		S.D.	16.7	16.8	19.6	21.8	25.9	28.7	33.3	36.1	39.0	43.3	43.1	29.4	6.402
3 mg/kg	10	Mean	390.7	391.6	404.9	413.4	425.3	438.7	462.3	487.9	511.9	530.5	539.8	149.1	38.156
		S.D.	12.8	13.3	15.1	15.4	18.6	19.2	19.1	22.1	24.7	26.8	28.4	22.2	5.599
10 mg/kg	10	Mean	390.4	390.9	406.6	415.6	428.4	439.4	459.3	485.0	509.1	529.8	541.6	151.2	38.790
		S.D.	15.9	15.0	16.0	16.5	16.8	19.6	18.3	20.1	21.8	20.7	20.1	12.1	3.543
30 mg/kg	10	Mean	390.5	391.3	402.3	409.7	422.3	434.9	461.2	484.2	508.5	530.5	539.1	148.6	38.007
		S.D.	16.6	15.2	17.8	17.9	21.5	23.3	21.5	24.2	26.9	31.8	32.8	20.7	4.683

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

Table 4 Food consumption of male rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

Group	Number of animals		Food consumption (g/day) on administration day									
			1	2	5	7	10	14	28	35	42	46
0 mg/kg	10	Mean	27.50	23.60	23.77	23.75	23.07	22.03	21.93	21.81	21.70	21.49
		S.D.	1.35	2.63	1.75	1.67	1.68	1.90	1.60	1.77	1.85	1.67
3 mg/kg	10	Mean	26.40	22.70	23.40	22.80	22.60	21.58	21.71	21.80	21.35	21.19
		S.D.	2.67	2.54	1.84	1.74	2.09	2.33	2.13	2.22	2.38	2.37
10 mg/kg	10	Mean	24.70*	22.70	23.74	23.45	22.63	21.12	20.95	21.29	21.39	21.59
		S.D.	2.26	2.87	1.33	1.40	1.50	1.54	1.53	1.07	0.95	1.11
30 mg/kg	10	Mean	27.30	23.20	22.94	22.15	22.62	21.37	22.30	22.24	22.62	22.62
		S.D.	1.89	1.48	1.35	1.63	1.70	1.77	1.29	1.17	1.70	1.75

*: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$.

(

(

Table 5 Gross findings of male rats dosed orally with 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

	Group	0 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
Number of animals examined		10	10	10	10
No abnormal findings					
Organ : Findings					
Kidney : Cyst, unilateral		0	0	0	1
Testis : Small size, bilateral		1	0	0	0

Table 6 Absolute and relative organ weights of male rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Thymus	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	10	Mean	549.0	18.872	3.426	3.418	0.623	0.760	0.139	1.470	0.268	2.167	0.396	329.9	60.422
		S.D.	44.4	2.468	0.192	0.199	0.029	0.087	0.017	0.134	0.026	0.122	0.030	65.2	12.766
3 mg/kg	10	Mean	542.6	18.194	3.350	3.309	0.610	0.773	0.143	1.392	0.256	2.141	0.395	408.6*	75.047*
		S.D.	29.1	1.860	0.250	0.424	0.082	0.083	0.016	0.099	0.013	0.053	0.020	70.0	10.248
10 mg/kg	10	Mean	542.5	19.435	3.584	3.616	0.667*	0.770	0.141	1.383	0.255	2.192	0.405	348.6	64.376
		S.D.	19.8	0.964	0.163	0.276	0.041	0.101	0.019	0.082	0.014	0.089	0.018	81.4	15.548
30 mg/kg	10	Mean	541.1	20.469	3.779**	3.883**	0.719**	0.788	0.146	1.392	0.259	2.175	0.403	354.2	65.287
		S.D.	33.4	2.335	0.322	0.293	0.065	0.072	0.020	0.074	0.019	0.057	0.029	65.9	10.642

Group	Number of animals		Adrenal		Testis		Epididymis	
			mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%
0 mg/kg	10	Mean	57.5	10.478	3.086	0.568	1.268	0.231
		S.D.	9.7	1.546	0.495	0.113	0.168	0.037
3 mg/kg	10	Mean	62.9	11.600	3.375	0.624	1.362	0.252
		S.D.	8.9	1.530	0.394	0.076	0.089	0.018
10 mg/kg	10	Mean	61.9	11.377	3.441	0.632	1.335	0.245
		S.D.	15.9	2.733	0.347	0.063	0.097	0.018
30 mg/kg	10	Mean	66.7	12.355	3.409	0.632	1.379	0.256
		S.D.	13.8	2.689	0.288	0.062	0.106	0.021

*: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$.

**: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$.

Table 7-1 Histopathological findings of male rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

Item		0 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
Number of animals examined		10	0	0	10
Organ: Findings	Grade				
Kidney: Cyst	<+>	-	-	-	1 (1)
Fibrosis, focal	+	-	-	-	1 (1)
Testis: Atrophy, seminiferous tubule	+	0	-	-	1
	++	1	-	-	0
Epididymis: Decrease, sperm	+	1	-	-	0
Cell debris, lumen	+	1	-	-	0

Values are number of animals with findings.

Values in parentheses are number of animals examined.

-: Blank value.

Grade; +: slight change, ++: moderate change, <+>: presence in "presence or not" basis.

Table 7-2 Stages of spermatogenesis of male rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

			Stage I-VI				Stage VII-VIII				
Group	Number of animals		Sertoli cells	Spermato-gonia	Pachytene spermatocytes	Round spermatids	Sertoli cells	Spermato-gonia	Pre spermatocytes	Pachytene spermatocytes	Round spermatids
			Number*	Number	Number	Number	Number	Number	Number	Number	Number
0 mg/kg	10	Mean	19.44	15.70	48.90	122.54	18.78	2.40	38.94	58.42	129.82
		S.D.	2.03	4.20	2.87	8.70	1.97	0.47	5.32	6.14	7.73
30 mg/kg	10	Mean	20.90	14.32	50.64	129.00	17.44	2.78	40.26	60.66	132.10
		S.D.	2.07	4.94	4.05	10.36	0.87	1.18	2.25	2.28	9.41
			Stage IX-XI				Stage XII-XIV				
Group	Number of animals		Sertoli cells	Spermato-gonia	Leptotene spermatocytes	Pachytene spermatocytes	Sertoli cells	Spermato-gonia	Spermato-cytes 1	Spermato-cytes 2	
			Number	Number	Number	Number	Number	Number	Number	Number	Number
0 mg/kg	10	Mean	21.30	4.26	43.18	61.74	19.58	3.76	45.12	65.82	
		S.D.	1.67	1.42	3.62	5.31	1.24	0.94	4.40	4.95	
30 mg/kg	10	Mean	21.08	4.90	45.30	64.36	20.94	4.80*	48.62	67.74	
		S.D.	3.05	1.73	3.66	4.00	1.91	0.94	2.90	5.65	

a: Expressed in number of cells in a seminiferous tubule.

Spermatocytes 1: Zygotene / Pachytene spermatocytes.

Spermatocytes 2: Pachytene / Diplotene spermatocytes.

*: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$.

Table 8 General appearance of female rats dosed orally with 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

Group	Findings	Pre-gestation days				Gestation days			Lactation days	Autopsy day
		1 - 14	15	16	17	0-21	22	23	0-4	
0 mg/kg	Number of animals examined	10	9	7	2	10	4	0	10	10
	No abnormal findings	10	9	7	2	10	4	-	10	10
3 mg/kg	Number of animals examined	10	7	7	4	10	5	0	10	10
	No abnormal findings	10	7	7	4	10	5	-	10	10
10 mg/kg	Number of animals examined	10	7	7	2	10	5	0	10	10
	No abnormal findings	10	7	7	2	10	5	-	10	10
30 mg/kg	Number of animals examined	10	9	9	3	10	6	1	10	10
	No abnormal findings	10	9	9	3	10	6	1	10	10

Values are number of animal with findings.

- : Blank value.

Table 9 Body weight changes before gestation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

Group	Number of animals		Body weight (g) on administration day						Body weight gain	
									Day 1-14	
			1	2	5	7	10	14	g	%
0 mg/kg	10	Mean	210.6	211.3	215.1	220.5	223.9	230.1	19.5	9.311
		S.D.	14.1	15.5	14.1	16.1	15.4	15.5	7.7	3.945
3 mg/kg	10	Mean	216.8	214.5	220.1	222.8	226.3	232.0	15.2	7.008
		S.D.	10.6	10.9	10.9	13.4	12.9	13.5	7.5	3.499
10 mg/kg	10	Mean	214.6	215.9	219.5	224.5	229.9	233.8	19.2	9.065
		S.D.	13.9	12.7	13.7	13.3	12.6	12.8	7.0	3.581
30 mg/kg	10	Mean	212.2	212.1	214.4	221.7	224.6	229.4	17.2	8.160
		S.D.	12.0	11.4	13.0	13.1	13.8	13.8	9.1	4.363

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

Table 10 Body weight changes during gestation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

Group	Number of animals		Body weight (g) on gestation day									Body weight gain Day 0-20	
			0	1	3	5	7	10	14	17	20	g	%
0 mg/kg	10	Mean	235.8	241.9	254.5	262.5	272.1	287.1	306.1	331.6	369.8	134.0	56.995
		S.D.	12.0	12.9	13.2	12.6	13.2	13.2	14.5	14.0	15.7	11.6	6.145
3 mg/kg	10	Mean	240.1	245.9	258.2	266.8	278.3	294.1	315.1	344.2	391.6	151.5	62.985
		S.D.	12.0	15.2	15.2	17.0	18.4	18.4	20.3	26.5	30.8	21.6	7.314
10 mg/kg	10	Mean	240.0	243.7	257.9	265.8	273.9	291.8	312.5	341.8	382.7	142.7	59.747
		S.D.	13.3	13.9	12.9	14.1	13.4	14.5	14.5	15.6	18.6	17.8	9.107
30 mg/kg	10	Mean	236.9	241.2	256.2	265.4	273.9	287.8	309.0	336.2	378.9	142.0	59.960
		S.D.	15.8	17.3	17.1	17.1	18.3	17.5	19.9	22.5	30.0	19.9	7.888

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

Table 11 Body weight changes during lactation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

Group	Number of animals		Body weight (g) on lactation day			Body weight gain Day 0-4	
			0	1	4	g	%
0 mg/kg	10	Mean	286.8	287.9	301.0	14.2	5.040
		S.D.	16.7	16.2	17.4	12.3	4.386
3 mg/kg	10	Mean	290.7	295.0	306.5	15.8	5.620
		S.D.	23.6	25.4	18.6	9.4	3.405
10 mg/kg	10	Mean	288.0	290.1	308.7	20.7	7.260
		S.D.	18.1	17.1	20.2	12.7	4.376
30 mg/kg	10	Mean	289.7	291.0	307.8	18.1	6.320
		S.D.	21.1	18.7	20.2	7.2	2.576

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

Table 12 Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

Group	Number of animals		Food consumption (g/day) on administration day					
			1	2	5	7	10	14
0 mg/kg	10	Mean	14.40	14.40	15.13	15.50	15.84	15.22
		S.D.	3.03	3.13	1.43	1.99	0.97	1.23
3 mg/kg	10	Mean	16.00	14.10	15.71	14.90	16.07	15.34
		S.D.	2.98	3.67	1.67	2.45	1.82	1.62
10 mg/kg	10	Mean	16.30	14.80	15.03	15.20	15.09	14.54
		S.D.	3.06	2.10	1.44	1.96	1.63	1.33
30 mg/kg	10	Mean	15.30	13.40	14.19	15.70	14.62	14.58
		S.D.	3.71	1.26	1.41	2.42	1.16	1.04

Table 13 Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

Group	Number of animals		Food consumption (g/day) on gestation day							
			1	3	5	7	10	14	17	20
0 mg/kg	10	Mean	12.20	19.00	18.70	19.95	20.78	20.70	20.51	18.66
		S.D.	2.44	1.58	1.60	1.54	1.75	1.28	1.05	1.35
3 mg/kg	10	Mean	12.30	19.25	19.40	21.25	21.69	21.76	21.32	19.90
		S.D.	2.83	2.11	2.18	2.60	2.54	2.52	2.97	1.94
10 mg/kg	10	Mean	11.40	18.40	18.60	19.25	20.70	20.70	20.58	18.81
		S.D.	2.67	1.13	1.54	1.69	1.71	1.61	2.35	1.66
30 mg/kg	10	Mean	11.50	18.45	18.90	19.95	20.84	20.98	20.42	19.00
		S.D.	2.64	0.93	2.01	1.52	1.38	1.82	1.64	1.32

Table 14 Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

Group	Number of animals	Food consumption (g/day) on lactation day		
			1	4
0 mg/kg	10	Mean	17.10	31.58
		S.D.	3.93	4.03
3 mg/kg	10	Mean	18.70	30.40
		S.D.	5.29	3.96
10 mg/kg	10	Mean	16.80	30.71
		S.D.	2.30	5.00
30 mg/kg	10	Mean	18.30	30.02
		S.D.	3.53	5.07

Table 15 Gross findings of female rats dosed orally with 4, 4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

	Group	0 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
Number of animals examined		10	10	10	10
No abnormal findings		10	9	10	10
Organ : Findings					
Trigeminal nerve : White mass, unilateral		0	1	0	0

Values were number of animals with findings.

Table 16 Absolute and relative organ weights of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Thymus	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	10	Mean	307.5	14.383	4.669	1.925	0.627	0.598	0.195	0.949	0.309	1.953	0.638	250.1	80.743
		S.D.	20.0	1.751	0.396	0.118	0.033	0.103	0.031	0.061	0.013	0.087	0.040	80.5	23.400
3 mg/kg	10	Mean	314.9	14.277	4.530	2.020	0.642	0.591	0.187	0.942	0.298	1.969	0.628	226.6	71.559
		S.D.	21.4	1.701	0.411	0.234	0.058	0.113	0.032	0.068	0.021	0.055	0.042	68.9	20.142
10 mg/kg	10	Mean	313.0	14.991	4.786	2.057	0.659	0.614	0.196	0.934	0.299	1.992	0.638	220.6	70.856
		S.D.	21.2	1.949	0.479	0.152	0.032	0.083	0.027	0.060	0.024	0.069	0.049	49.5	16.807
30 mg/kg	10	Mean	313.0	15.780	5.033	2.127*	0.681**	0.639	0.204	0.929	0.297	1.977	0.634	220.5	70.315
		S.D.	20.3	2.004	0.470	0.113	0.024	0.125	0.035	0.065	0.013	0.041	0.043	85.4	26.424

Group	Number of animals		Adrenal		Ovary	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	10	Mean	68.3	22.240	111.3	36.333
		S.D.	6.6	1.956	8.6	3.590
3 mg/kg	10	Mean	73.0	23.249	104.9	33.436
		S.D.	7.2	2.494	12.8	4.640
10 mg/kg	10	Mean	69.3	22.146	107.5	34.483
		S.D.	11.1	3.179	18.0	6.178
30 mg/kg	10	Mean	75.0	23.984	108.3	34.743
		S.D.	7.9	2.205	13.3	4.860

*: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$.

**: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$.

Table 17 Histopathological findings of female rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

Item		0 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
Number of animals examined		10	1	0	10
Organ: Findings	Grade				
Ovary: Cyst, corpus luteum	<+>	0	-	-	1
Cranial base: Hemangioma	<+>	-	1	-	-

Values are number of animals with findings.

-. Blank value.

Grade; <+>: presence in "presence or not" basis.

Table 18 Reproduction performance in parental rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

Group	Estrous cycle		Copulation index		Fertility	Gestation	Gestation length (days)	Nursing
	Normality	Length (days)	Male	Female	index	index		index
	Incidence (%)		Incidence (%)	Incidence (%)	Incidence (%)	Incidence (%)		
0 mg/kg	10/10	4.20	10/10	10/10	10/10	10/10	22.4	10/10
	(100)	0.42	(100)	(100)	(100)	(100)	0.5	(100)
3 mg/kg	10/10	4.00	10/10	10/10	10/10	10/10	22.5	10/10
	(100)	0.00	(100)	(100)	(100)	(100)	0.5	(100)
10 mg/kg	10/10	4.30	10/10	10/10	10/10	10/10	22.5	10/10
	(100)	0.48	(100)	(100)	(100)	(100)	0.5	(100)
30 mg/kg	10/10	4.17	10/10	10/10	10/10	10/10	22.7	10/10
	(100)	0.37	(100)	(100)	(100)	(100)	0.7	(100)

Normal estrous cycle = (Number of female with normal estrous cycle / number of females examined) x 100.

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

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

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

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

Values are means and S.D.

Table 19 Pregnancy and litter data of rats dosed orally with 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in the reproduction/developmental toxicity screening test (SR01144)

Group	Number of Pregnant animals		Number of corpora lutea	Number of implantation sites	Implantation index (%)	Delivery index (%)	Number of pups delivered	Sex ratio	Lactation day 0		Lactation day 4	
									Number of live pups	Live birth index (%)	Number of live pups	Viability index (%)
Pups data												
0 mg/kg	10	MEAN	17.1	14.6	86.327	84.558	12.3	0.439	12.2	99.167	12.2	100.000
		S.D.	2.2	1.4	11.013	11.251	1.8	0.162	1.9	2.634	1.9	0.000
3 mg/kg	10	MEAN	15.9	14.5	91.465	97.994**	14.2	0.489	14.2	100.000	14.1	99.333
		S.D.	2.1	1.9	7.989	3.237	1.9	0.131	1.9	0.000	1.9	2.109
10 mg/kg	10	MEAN	16.8	14.5	87.473	91.786*	13.3	0.563	13.2	98.889	13.2	100.000
		S.D.	2.1	2.1	15.508	9.809	2.4	0.165	2.6	3.513	2.6	0.000
30 mg/kg	10	MEAN	15.8	13.9	84.992	90.117	12.7	0.491	12.7	100.000	12.7	100.000
		S.D.	4.0	4.8	15.839	11.167	4.3	0.143	4.3	0.000	4.3	0.000

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

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

Sex ratio = Number of male pups born / number of pups born.

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

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

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$.

** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$.

Table 20 General appearance of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in rats (SR01144)

Item	Group	Male				Female			
		0 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	0 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
Number of pups examined		55	70	74	63	68	72	59	64
Number of pups found dead during lactation days 0 - 4		0	1	1	0	1	0	0	0
Death		-	1	1	-	1	-	-	-
Micrognathia		-	0	1	-	0	-	-	-
Syndactyly, four limbs		-	0	1	-	0	-	-	-
Findings of surviving pups									
Number of pups alive through lactation days 0 - 4		55	69	73	63	67	72	59	64
No abnormal findings		55	69	73	63	67	72	59	64

Values are number of pups with findings.

- : Blank value.

Table 21 Body weight changes of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 4,4'-oxybis (benzenesulfonyl hydrazide) in rats (SR01144)

Group	Number of litters		Male			Female		
			Body weight (g) on lactation day			Body weight (g) on lactation day		
			0	1	4	0	1	4
0 mg/kg	10	Mean	6.87	7.56	11.24	6.45	7.14	10.67
		S.D.	0.66	0.80	1.49	0.62	0.79	1.26
3 mg/kg	10	Mean	6.88	7.54	10.70	6.55	7.15	10.32
		S.D.	0.64	0.74	1.01	0.59	0.70	1.01
10 mg/kg	10	Mean	6.95	7.67	11.00	6.55	7.22	10.28
		S.D.	0.67	0.96	1.68	0.65	0.87	1.51
30 mg/kg	10	Mean	6.94	7.66	11.14	6.65	7.34	10.58
		S.D.	1.05	1.37	2.09	0.97	1.17	1.79

Table 22 Gross findings of pups in the reproduction/developmental toxicity screening test of 4,4'-oxybis(benzenesulfonyl hydrazide) in rats (SR01144)

Group	Male				Female			
	0 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg	0 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
Total number of pups examined	55	70	74	63	68	72	59	64
Findings of dead pups during day 0-4 of lactation								
Number of pups examined	0	1	1	0	1	0	0	0
No abnormal findings	-	1	0	-	1	-	-	-
Organ : Findings								
External : Micrognathia	-	0	1	-	0	-	-	-
Syndactyly, four limbs	-	0	1	-	0	-	-	-
Findings of pups killed on day 4 of lactation								
Number of pups examined	55	69	73	63	67	72	59	64
No abnormal findings	55	69	73	63	67	72	59	64

Values are number of pups with findings.

- : Blank value.