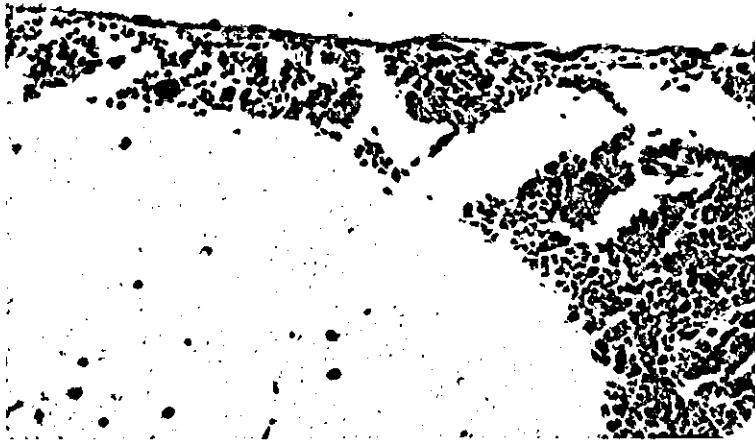


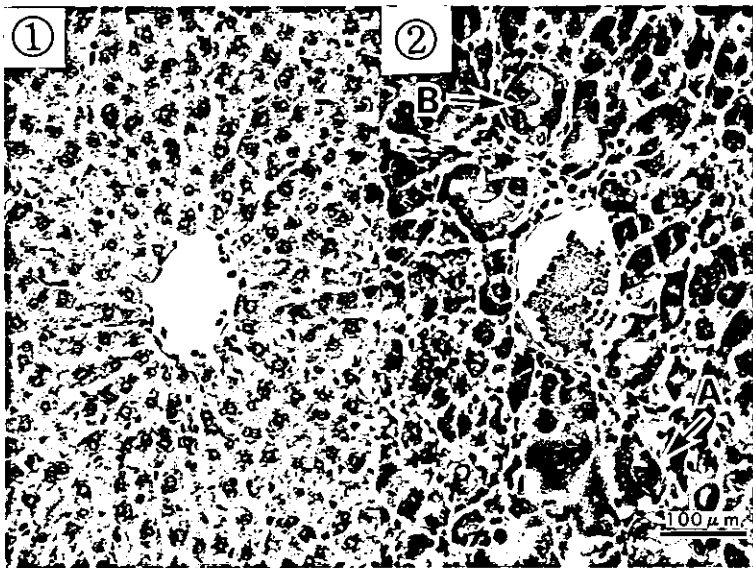
写真(I)- 1

300  $\mu$ g/kg 群、雌、死亡動物の脳  
髄膜下の出血。(HE 染色)



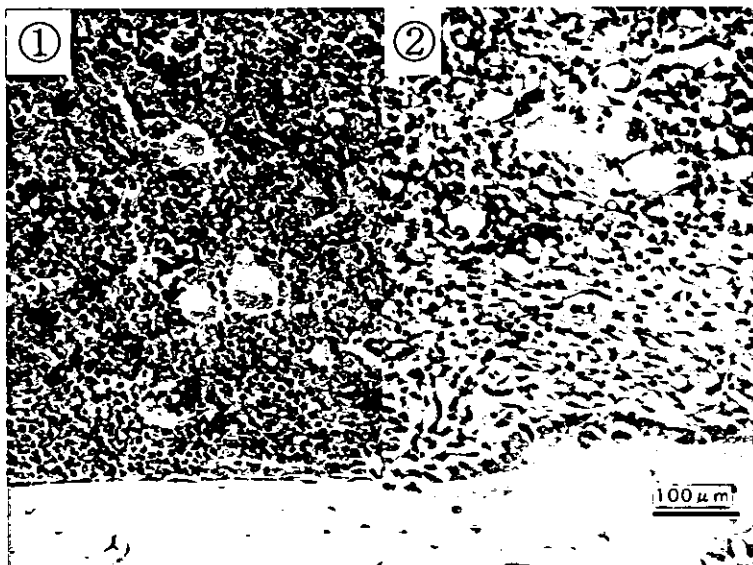
写真(I)- 2

- ① 対照群、雌、投与後 36 日  
定期解剖動物の肝臓 (正常)
- ② 300  $\mu$ g/kg 群、雌、投与後 36 日  
定期解剖動物の肝臓  
肝細胞は腫大し、多核化した細胞 (A)  
がみられる。肝細胞の配列は不整に  
なり、管状に配列する像 (B) がみら  
れる。  
(HE 染色)



写真(I)- 3

- ① 対照群、雄、投与後 36 日  
定期解剖動物の骨髄 (正常)
- ② 300  $\mu$ g/kg 群、雄、投与後 36 日  
定期解剖動物の骨髄  
造血組織の減少と線維化がみられる。  
(HE 染色)



## (II) 生殖発生毒性に関する研究 (結果)

### 1. 母動物への影響

#### (1) 生存状況および一般状態

100 $\mu$ g/kg 群で妊娠期間に2匹の母動物が死亡した。死亡した2匹は死亡前に排便量が減少し、自発運動量の減少が観察された。

解剖日まで生存した動物については一般状態の異常は観察されなかった。

#### (2) 体重 (表(II)-1)

100 $\mu$ g/kg 群に体重増加の抑制がみられ、妊娠期間および哺育期を通して有意な低値を示した。

10 $\mu$ g/kg 以下の群には有意差は認められなかった。

#### (3) 血液学検査所見 (表(II)-2)

帝王切開用動物では、10 $\mu$ g/kg 以上の群にプロトロンビン時間 (PT)、100 $\mu$ g/kg 群に活性化部分トロンボプラスチン時間 (APPT) の有意な短縮が認められた。また、100 $\mu$ g/kg 群には赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の有意な増加、MCV、血小板数、白血球百分比における好酸球の比率およびフィブリノーゲン量の有意な低下が認められた。

分娩用動物では、100 $\mu$ g/kg 群に、MCV、MCH、血小板数、白血球百分比における好中球の比率および好酸球の比率の有意な低下、およびリンパ球の比率の有意な増加が認められた。なお、1 $\mu$ g/kg 群には、血小板数およびフィブリノーゲン量の有意な高値が認められたが、用量に対応した変化ではないため、TBDD 投与に関連した変化とは判断しなかった。

#### (4) 血液生化学検査所見 (表(II)-3)

帝王切開用動物では、10 $\mu$ g/kg 以上の群に、総ビリルビン濃度の有意な低下、総コレステロール濃度の有意な増加、および GOT 活性の有意な上昇が認められた。また、100 $\mu$ g/kg 群には、総タンパク濃度の有意な低下、GPT 活性と LDH 活性の有意な上昇、および無機リン濃度の有意

な増加が認められた。なお、10 $\mu$ g/kg 群にリン脂質濃度の有意な増加が認められたが、用量に対応した変化ではないため、TBDD 投与に関連した変化とは判断しなかった。

分娩用動物では、100 $\mu$ g/kg 群に、総タンパク、アルブミン、総ビリルビン、総コレステロール、リン脂質、カルシウムおよび無機リンの各濃度に有意な増加が認められた。また、同群には、GPT 活性および尿素窒素濃度の有意な低下が認められた。なお、1 $\mu$ g/kg 群にクロール濃度の有意な低下が認められたが、用量に対応した変化ではないため、TBDD 投与に関連した変化とは判断しなかった。

#### (5) 甲状腺ホルモン濃度 (表(II)-4)

帝王切開用動物では、TSH、T3、T4 の各濃度に対照群と TBDD 投与群との間で有意差は認められなかった。

分娩用動物では、100 $\mu$ g/kg 群に TSH 濃度の有意な減少と T3 濃度の有意な増加が認められた。

#### (6) 剖検所見

TBDD 投与に起因した異常は観察されなかった。

#### (7) 臓器重量 (表(II)-5)

帝王切開用動物では、10 $\mu$ g/kg 以上の群において胸腺の湿重量および体重比が有意な低値を示した。また、100 $\mu$ g/kg 群において脾臓の湿重量が有意な低値を示した。なお、脳および下垂体の体重比が有意な高値を示したが、これは体重の低値に対応した変化と判断した。

分娩用動物では、100 $\mu$ g/kg 群において胸腺の湿重量および体重比が有意な低値を示した。また、同群において肝臓および腎臓の湿重量が有意な低値を示した。なお、脳の体重比が有意な高値を示したが、これは体重の低値に対応した変化と判断した。

#### (8) 肝臓の病理組織学検査所見 (表(II)-6, 写真(II)-1~6)

帝王切開用動物の肝臓には、10 $\mu$ g/kg 以上の群で、小葉中心域にある肝細胞に細胞質が虎斑状にヘマトキシリンに好染する、いわゆる好塩基性化が認められた。これに加えて、100 $\mu$ g/kg 群では小葉中心域にある肝細胞が肥大し、さらに、肝細胞の細胞質には空胞化が認められた。

分娩用動物の肝臓には、100 $\mu$ g/kg 群で小葉中心域にある肝細胞が肥大し、肝細胞の細胞質の好塩基性化と空胞化が認められ、さらに肝細胞の多核化が認められた。また、炎症性細胞の集簇や繊維化も認められた。これらの変化は、10 $\mu$ g/kg 以下の群には認められなかった。

100 $\mu$ g/kg 群の分娩用動物の肝臓を電子顕微鏡レベルで観察すると、粗面小胞体の凝集や細胞内小器官密度の低い領域が認められた。

#### (9) 分娩および哺育状態 (表(II)- 9)

分娩用動物の対照群、1 $\mu$ g/kg 群および10 $\mu$ g/kg 群の全動物は生存児を分娩したが、100 $\mu$ g/kg 群の全動物に生存児の分娩は認められなかった。100 $\mu$ g/kg 群の分娩の直接観察ができた例では、産児はすべて死亡しており、また、親が食殺している状況も観察できた。産児の存在を確認できなかった動物もいたが、母動物の腔口からの出血痕、腹囲の減少および体重の著しい低下は、児動物が分娩されたことを示していた。なお、100 $\mu$ g/kg 群以外の動物には分娩状態および哺育状態に異常は認められなかった。

100 $\mu$ g/kg 群の妊娠期間は他の群に比較して有意な増加を示した。

## 2. 胎児への影響

### (1) 生死および重量 (表(II)- 7)

胚・胎児死亡数の有意な増加が10 $\mu$ g/kg 以上の群に認められたが、着床後胚損失率の有意な増加や生存胎児数の有意な減少は100 $\mu$ g/kg 群のみに認められた。100 $\mu$ g/kg 群の胚・胎児死亡の多くは胎盤遺残として認められたが、浸軟胎児も多く認められた。また、100 $\mu$ g/kg 群の雌雄

ともに生存胎児数は有意に低下したが、性比に有意差は認められなかった。生存胎児の重量や胎盤重量も有意に低下した。

### (2) 形態観察所見 (表(II)- 8, 写真(II)- 9~12)

#### <外表観察>

100 $\mu$ g/kg 群で外表異常のみられた胎児の総数およびその母動物の総数に有意な増加が認められた。

異常：100 $\mu$ g/kg 群に全身性浮腫あるいは口蓋裂が観察された胎児の有意な増加が認められた。また、これらの外表異常が観察された胎児がいた母動物の有意な増加も認められた。10 $\mu$ g/kg 以下の投与群および対照群の胎児に上記の外表異常は認められなかった。

#### <内臓観察>

100 $\mu$ g/kg 群で内臓奇形、10 $\mu$ g/kg 以上の群には内臓変異がみられた胎児の総数およびその母動物の総数に有意な増加が認められた。

奇形：100 $\mu$ g/kg 群に水腎症あるいは心室中隔欠損が観察された胎児の有意な増加が認められた。また、これらの内臓奇形が観察された胎児がいた母動物の有意な増加も認められた。100 $\mu$ g/kg 群の1匹の胎児には横隔膜ヘルニアも観察された。10 $\mu$ g/kg 以下の投与群および対照群の胎児に上記の内臓奇形は認められなかった。

変異：10 $\mu$ g/kg 以上の群に胸腺位置異常あるいは左臍帯動脈が観察された胎児の有意な増加が認められた。また、100 $\mu$ g/kg 群には脾臓小型化あるいは腎盂拡張化が観察された胎児の有意な増加が認められた。腎盂拡張化を除いて、これらの内臓変異が観察された胎児をもつ母動物も有意な増加を示した。

#### <骨格観察>

1 $\mu$ g/kg 群と100 $\mu$ g/kg 群に骨格変異がみられた胎児の総数が有意な増加を示したが、母動物の総数には有意差はなかった。

奇形：骨格奇形は全投与群および対照群ともに認められなかった。

変異：100 $\mu$ g/kg 群に胸椎体のダンベル状骨化あるいは 2 分骨化が観察された胎児の有意な増加が認められた。また、これらの骨格変異が観察された胎児をもつ母動物の有意な増加も認められた。また、1 $\mu$ g/kg 群では有意に増加した特定の変異はなかった。

骨化遅延：100 $\mu$ g/kg 群では骨化遅延のみられた胎児数とその母動物数が有意に増加した。骨化遅延のみられた部位は外後頭骨と頸椎弓で、両部位ともに有意な増加を示した。また、骨化仙尾椎数の有意な減少も認められた。

### 3. 出生児への影響

#### (1) 生存状況および一般状態 (表(II)- 9)

100 $\mu$ g/kg 群の母動物が分娩した児動物の中に、生存が確認された児動物はいなかった。対照群および 10 $\mu$ g/kg 以下の投与群では全母動物から生存児の出生が認められ、出生児数や分娩率に有意な差は認められなかった。ただし、対照群と 10 $\mu$ g/kg 群の各 1 腹では出生生児数が著しく低値であったため、出生率、哺育 0 日の生存率および哺育 4 日の平均生存率が低値を示したが、有意な差ではなかった。また、10 $\mu$ g/kg 群の出生生児数が著しく低値であった 1 腹の全児動物は、哺育期間中成育が悪く、離乳時までに全児が死亡した。

#### (2) 体重 (表(II)- 10)

哺育期間中の児動物の体重は、10 $\mu$ g/kg 群において全期間を通して平均値が低値であったが、有意な差は認められなかった。

#### (3) 肛門生殖器間距離(AGD) (表(II)- 11)

哺育 4 日における雌雄児動物の AGD に、有意な差は認められなかった。

#### (4) 行動発達および身体発達 (表(II)- 12)

行動発達検査の指標として実施した背地走性と空中正向反射に異常は認められなかった。

身体発達検査の指標として観察した項目のうち、歯牙の萌出の完成は 10 $\mu$ g/kg 群の雌雄とも

に早期に認められ、雄では有意差が認められた。また、眼瞼の開裂の完成も 10 $\mu$ g/kg 群の雌雄ともに早期に認められ、雌雄ともに有意差が認められた。眼瞼の開裂は 1 $\mu$ g/kg 群の雌雄にもやや早期化の傾向が認められた。なお、乳頭の有無については雌雄ともに異常は認められなかった。

#### (5) 剖検所見

10 $\mu$ g/kg 群の雄 1 匹で精巣の小型化が片側にみられたが、他の動物には肉眼的な変化はみられなかった。

#### (6) 血液学検査所見 (表(II)- 13)

雄では、10 $\mu$ g/kg 群で赤血球数、血小板数、白血球数および白血球分類比における好酸球比の有意な低下とリンパ球比の有意な増加が認められた。

雌では、10 $\mu$ g/kg 群で MCHC および白血球数の有意な低下が認められた。

#### (7) 血液生化学所見 (表(II)- 14)

雄では、1 $\mu$ g/kg 以上の群で GPT 活性の有意な低下が認められた。

雌では、1 $\mu$ g/kg 以上の群で GPT 活性の有意な低下、10 $\mu$ g/kg 群で CPK 活性の有意な低下が認められた。なお、1 $\mu$ g/kg 群で BUN 濃度の有意な低下が認められたが、用量に対応した変化ではないため、TBDD 投与に関連した変化とは判断しなかった。

#### (8) 甲状腺ホルモン濃度 (表(II)- 15)

雄では、10 $\mu$ g/kg 群で TSH 濃度の有意な増加、T4 濃度の有意な低下が認められた。

雌では、10 $\mu$ g/kg 群で T4 濃度の有意な低下が認められた。1 $\mu$ g/kg 群で T3 濃度の有意な低下が認められたが、用量に対応した変化ではないため、TBDD 投与に関連した変化とは判断しなかった。

#### (9) 臓器重量 (表(II)- 16)

雄では、1 $\mu$ g/kg 以上の群において肝臓の体重比が有意な高値を示し、10 $\mu$ g/kg 群では湿重量も有意な高値を示した。また、10 $\mu$ g/kg 群では

腎臓の体重比が有意な高値を示し、前立腺の湿重量と体重比が有意な低値を示した。

雌では、1µg/kg 以上の群において肝臓の湿重量と体重比が有意な高値を示した。また、10µg/kg 群では腎臓および子宮の体重比が有意な高値を示した。

(10) 病理組織所見 (表(Ⅱ)-17, 写真(Ⅱ)-7,8)

雌雄ともに、10µg/kg 群において、肝細胞の細胞質に空胞化が認められた。

他の臓器には、TBDD 投与による変化は認められなかった。

(11) 肝臓の酵素活性 (表(Ⅱ)-18)

ECOD、EROD、AHH および UDPGT の各活性は、雌雄ともに 1µg/kg 以上の群で有意な上昇が認められた。

#### 4. TBDDの組織中濃度

(1) 処女雌と妊娠・出産雌の組織中濃度推移の比較 (表(Ⅱ)-19)

肝臓: TBDD10µg/kg 投与 2 日後 (妊娠 10 日) の肝臓 1g 当りの TBDD 濃度は、処女雌と妊娠雌ともにほぼ同じであった。しかし、投与 12 日後 (妊娠 20 日) の濃度は、処女雌では投与 2 日後の約 50% に、妊娠雌では投与 2 日後の約 10% に低下した。さらに、投与 35 日後 (哺育 21 日) の濃度は、処女雌では投与 12 日後の約 34% に、妊娠雌では投与 12 日後の約 10% に低下した。また、投与 2 日後の濃度と比較すると、処女雌では約 17% に、妊娠雌では約 1% に低下した。

脂肪: TBDD10µg/kg 投与 2 日後 (妊娠 10 日) の脂肪 1g 当りの TBDD 濃度は、処女雌と妊娠雌ともにほぼ同じであった。しかし、投与 12 日後 (妊娠 20 日) の濃度は、処女雌では投与 2 日後の約 263% に、妊娠雌では投与 2 日後の約 132% に上昇した。投与 35 日後 (哺育 21 日) の濃度は、処女雌では投与 12 日後の約 51% に、妊娠雌では投与 12 日後の約 82% に低下した。また、投与 2 日後の濃度と比較すると、処女雌

では約 135%、妊娠雌では約 108% であった。

肝臓/脂肪比: TBDD10µg/kg 投与 2 日後 (妊娠 10 日) の肝臓/脂肪比は、処女雌と妊娠雌ともにほぼ同じであった。しかし、投与 35 日後 (哺育 21 日) は、投与 2 日後の値と比較すると、処女雌では約 1/10 に、妊娠雌では約 1/100 であった。

(2) 子宮内胎児の組織中濃度 (表(Ⅱ)-20)

子宮内胎児の全身 1g 当りの TBDD 濃度は、母動物への投与量比にほぼ対応して増加した。

子宮内胎児の肝臓 1g 当りの TBDD 濃度は、1µg/kg 群と 10µg/kg 群では投与量比にほぼ対応していた。しかし、100µg/kg 群の濃度は、投与量比と相関しておらず、高い値を示した。

TBDD10µg/kg を投与した母動物とその胎児の肝臓 1g 当りの TBDD 濃度を比較すると、胎児の濃度は、母動物の約 5% であった。

(3) ミルク中の濃度 (表(Ⅱ)-21)

TBDD10µg/kg を投与した母動物から出生した哺育 4 日の児動物の胃中ミルク 1g 当り、平均 2.3ng の TBDD が検出された。

(4) 21 日齢児の肝臓中濃度 (表(Ⅱ)-21)

TBDD10µg/kg 群の 21 日齢児の肝臓 1g 当りの TBDD 濃度は、1µg/kg 群の濃度の約 30 倍の値を示し、雌雄差は認められなかった。

また、10µg/kg 群の 21 日齢児の肝臓 1g 当りの TBDD 濃度は、雌よりも雄で高い傾向が認められた。

TBDD10µg/kg 群の肝臓 1g 当りの TBDD 濃度は、その母動物の肝臓の濃度と比較して、雄では約 26 倍、雌では約 23 倍であった。10µg/kg 群の胎児肝臓の濃度と比較すると、50 倍以上の濃度であった。

表(II)- 1 体重 (母動物)

	Dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ b.w.)			
	0 (Control)	1	10	100
<b>&lt;Gestation Period&gt;</b>				
No. of dams examined	23	25	23	24
Day of gestation				
8	323 $\pm$ 18	318 $\pm$ 22	324 $\pm$ 22	323 $\pm$ 20
10	331 $\pm$ 19	326 $\pm$ 21	323 $\pm$ 22	311 $\pm$ 22 **
15	362 $\pm$ 21	357 $\pm$ 22	352 $\pm$ 26	310 $\pm$ 32 **
20	447 $\pm$ 28	441 $\pm$ 28	437 $\pm$ 34	371 $\pm$ 30 ** a)
<b>&lt;Lactation Period&gt;</b>				
No. of dams examined	8	8	8	8
Day of lactation				
0	352 $\pm$ 12	346 $\pm$ 17	348 $\pm$ 24	320 $\pm$ 9 **
4	356 $\pm$ 14	361 $\pm$ 10	354 $\pm$ 22	291 $\pm$ 20 **
7	364 $\pm$ 13	367 $\pm$ 6	365 $\pm$ 21	289 $\pm$ 19 **
14	380 $\pm$ 15	389 $\pm$ 14	383 $\pm$ 26	308 $\pm$ 15 **
21	365 $\pm$ 10	371 $\pm$ 23	369 $\pm$ 21	314 $\pm$ 15 **

Data represent mean  $\pm$  S.D.

Unit : g

\*\* Significantly different from control,  $p \leq 0.01$ .

a) n = 22.

表(II)- 2 血液学的検査 (母動物)

	Dose ( $\mu\text{g}/\text{kg b.w.}$ )			
	0 (Control)	1	10	100
<Day 20 of Gestation>				
No. of dams examined	10	10	10	10
RBC ( $10^6/\mu\text{l}$ )	5.91 $\pm$ 0.48	5.95 $\pm$ 0.40	6.02 $\pm$ 0.44	6.74 $\pm$ 0.41 **
Reticulocyte (%)	3.4 $\pm$ 0.5	3.5 $\pm$ 0.5	3.4 $\pm$ 0.4	3.0 $\pm$ 0.8
Hemoglobin (g/dl)	11.0 $\pm$ 0.7	10.9 $\pm$ 0.7	11.0 $\pm$ 0.6	12.0 $\pm$ 0.7 *
Hematocrit (%)	30.9 $\pm$ 2.3	30.4 $\pm$ 1.5	30.6 $\pm$ 1.8	33.0 $\pm$ 2.1 *
MCV (fl)	52.2 $\pm$ 1.3	51.1 $\pm$ 2.0	50.9 $\pm$ 2.2	49.0 $\pm$ 0.6 **
MCH (pg)	18.7 $\pm$ 0.5	18.4 $\pm$ 0.9	18.3 $\pm$ 0.9	17.8 $\pm$ 0.4
MCHC (g/dl)	35.8 $\pm$ 0.6	36.0 $\pm$ 0.7	36.0 $\pm$ 0.6	36.3 $\pm$ 0.5
Platelet ( $10^3/\mu\text{l}$ )	1228 $\pm$ 110	1265 $\pm$ 179	1374 $\pm$ 171	987 $\pm$ 127 **
WBC ( $10^3/\mu\text{l}$ )	5.52 $\pm$ 1.13	6.20 $\pm$ 1.20	5.48 $\pm$ 1.46	7.81 $\pm$ 2.72
Neutrophil (%)	40.4 $\pm$ 4.9	40.1 $\pm$ 5.9	38.6 $\pm$ 6.1	40.2 $\pm$ 6.8
Lymphocyte (%)	52.1 $\pm$ 4.7	53.3 $\pm$ 6.5	55.1 $\pm$ 6.2	54.2 $\pm$ 7.0
Monocyte (%)	4.7 $\pm$ 1.1	4.1 $\pm$ 0.8	4.1 $\pm$ 0.5	4.1 $\pm$ 1.3
Eosinophil (%)	2.2 $\pm$ 0.8	2.1 $\pm$ 0.5	1.6 $\pm$ 0.4	1.0 $\pm$ 0.5 **
Basophil (%)	0.1 $\pm$ 0.1	0.0 $\pm$ 0.1	0.0 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.1
PT (sec)	11.9 $\pm$ 0.4	11.8 $\pm$ 0.3	11.3 $\pm$ 0.2 **	11.3 $\pm$ 0.7 **
APTT (sec)	27.4 $\pm$ 5.7 <sup>a)</sup>	23.9 $\pm$ 3.8	23.1 $\pm$ 2.4	21.4 $\pm$ 1.9 ** <sup>b)</sup>
Fibrinogen (mg/dl)	255.9 $\pm$ 25.6	269.5 $\pm$ 29.6	268.7 $\pm$ 40.7	198.0 $\pm$ 46.0 **
<Day 21 of Lactation>				
No. of dams examined	8	8	8	8
RBC ( $10^6/\mu\text{l}$ )	7.45 $\pm$ 0.33	7.52 $\pm$ 0.42	7.88 $\pm$ 0.60	7.55 $\pm$ 0.49
Reticulocyte (%)	2.1 $\pm$ 0.7	2.1 $\pm$ 0.2	1.9 $\pm$ 0.6	2.3 $\pm$ 0.7
Hemoglobin (g/dl)	14.3 $\pm$ 0.5	14.5 $\pm$ 0.6	14.8 $\pm$ 0.9	13.5 $\pm$ 0.8
Hematocrit (%)	41.1 $\pm$ 1.5	41.0 $\pm$ 2.0	42.3 $\pm$ 2.7	38.7 $\pm$ 1.9
MCV (fl)	55.2 $\pm$ 1.2	54.6 $\pm$ 3.1	53.7 $\pm$ 2.1	51.3 $\pm$ 1.6 **
MCH (pg)	19.2 $\pm$ 0.4	19.3 $\pm$ 1.1	18.8 $\pm$ 0.9	17.8 $\pm$ 0.4 **
MCHC (g/dl)	34.8 $\pm$ 0.4	35.3 $\pm$ 0.5	34.9 $\pm$ 0.5	34.8 $\pm$ 0.6
Platelet ( $10^3/\mu\text{l}$ )	1057 $\pm$ 104	1285 $\pm$ 145 *	1108 $\pm$ 187	743 $\pm$ 194 **
WBC ( $10^3/\mu\text{l}$ )	5.37 $\pm$ 1.93	5.48 $\pm$ 1.55	4.49 $\pm$ 1.23	4.89 $\pm$ 2.32
Neutrophil (%)	36.8 $\pm$ 9.6	37.9 $\pm$ 5.3	30.6 $\pm$ 7.9	13.7 $\pm$ 3.5 **
Lymphocyte (%)	58.0 $\pm$ 10.1	56.7 $\pm$ 5.4	64.2 $\pm$ 7.7	82.6 $\pm$ 4.2 **
Monocyte (%)	2.3 $\pm$ 0.7	2.9 $\pm$ 0.8	2.8 $\pm$ 0.6	2.3 $\pm$ 0.8
Eosinophil (%)	2.7 $\pm$ 1.0	2.1 $\pm$ 0.4	2.0 $\pm$ 0.5	1.0 $\pm$ 0.4 **
Basophil (%)	0.1 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.0
PT (sec)	12.8 $\pm$ 0.6	12.7 $\pm$ 0.4	12.6 $\pm$ 0.5	12.3 $\pm$ 0.7
APTT (sec)	23.2 $\pm$ 5.7	22.2 $\pm$ 4.7	23.2 $\pm$ 6.9	27.0 $\pm$ 12.9 <sup>c)</sup>
Fibrinogen (mg/dl)	177.5 $\pm$ 24.1	201.5 $\pm$ 21.4 *	176.7 $\pm$ 6.8	173.0 $\pm$ 16.3

Data represent mean  $\pm$  S.D.

\* Significantly different from control,  $p \leq 0.05$

\*\* Significantly different from control,  $p \leq 0.01$

<sup>a)</sup> n = 8

<sup>b)</sup> n = 9

<sup>c)</sup> n = 7

表(II)- 3 血液生化学的検査 (母動物)

	Dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ b.w.)			
	0 (Control)	1	10	100
<Day 20 of Gestation>				
No. of dams examined	10	10	10	10
Total protein (g/dl)	5.4 $\pm$ 0.6	5.3 $\pm$ 0.40	5.6 $\pm$ 0.3	4.7 $\pm$ 0.7 *
Albumin (g/dl)	2.9 $\pm$ 0.4	2.9 $\pm$ 0.3	3.0 $\pm$ 0.3	2.6 $\pm$ 0.5
A/G ratio	1.2 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.1	1.1 $\pm$ 0.2	1.2 $\pm$ 0.2
T-bilirubin (mg/dl)	0.20 $\pm$ 0.05	0.17 $\pm$ 0.01	0.16 $\pm$ 0.03 *	0.12 $\pm$ 0.01 **
Glucose (mg/dl)	130 $\pm$ 9	133 $\pm$ 7	135 $\pm$ 14	123.0 $\pm$ 10
T-cholesterol (mg/dl)	87 $\pm$ 7	85 $\pm$ 12	107 $\pm$ 11 **	104 $\pm$ 15 **
Phospholipid (mg/dl)	202 $\pm$ 20	186 $\pm$ 29	229 $\pm$ 21 *	186 $\pm$ 25
GOT (IU/l)	42 $\pm$ 5	45 $\pm$ 6	49 $\pm$ 6 **	73 $\pm$ 12 **
GPT (IU/l)	28 $\pm$ 4	26 $\pm$ 4	31 $\pm$ 4	37 $\pm$ 7 **
LDH (IU/l)	268 $\pm$ 66	346 $\pm$ 133	258 $\pm$ 48	394 $\pm$ 91 **
$\gamma$ -GTP (IU/l)	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1
CPK (IU/l)	135 $\pm$ 33	153 $\pm$ 40	133 $\pm$ 15	160 $\pm$ 24
BUN (mg/dl)	18.6 $\pm$ 2.9	16.8 $\pm$ 2.8	16.6 $\pm$ 2.3	17.1 $\pm$ 4.5
Creatinine (mg/l)	0.5 $\pm$ 0.0	0.5 $\pm$ 0.0	0.5 $\pm$ 0.0	0.5 $\pm$ 0.0
Sodium (mEq/l)	138.0 $\pm$ 1.2	138.1 $\pm$ 1.0	137.3 $\pm$ 0.9	138.2 $\pm$ 1.2
Potassium (mEq/l)	3.7 $\pm$ 0.4	3.6 $\pm$ 0.3	3.9 $\pm$ 0.4	4.0 $\pm$ 0.5
Chloride (mEq/l)	100.8 $\pm$ 1.7	101.1 $\pm$ 2.1	100.4 $\pm$ 1.2	101.3 $\pm$ 1.6
Calcium (mEq/l)	9.9 $\pm$ 0.5	9.9 $\pm$ 0.4	10.0 $\pm$ 0.5	9.7 $\pm$ 0.8
Inorganic phosphorus (mg/dl)	4.9 $\pm$ 0.8	4.5 $\pm$ 1.1	5.5 $\pm$ 0.7	7.3 $\pm$ 1.2 **
<Lactation Day 21>				
No. of dams examined	8	8	8	8
Total protein (g/dl)	5.6 $\pm$ 0.2	5.8 $\pm$ 0.2	5.9 $\pm$ 0.5	6.7 $\pm$ 0.4 **
Albumin (g/dl)	3.5 $\pm$ 0.1	3.4 $\pm$ 0.1	3.7 $\pm$ 0.3	4.2 $\pm$ 0.4 **
A/G ratio	1.7 $\pm$ 0.2	1.5 $\pm$ 0.1	1.7 $\pm$ 0.2	1.6 $\pm$ 0.2
T-bilirubin (mg/dl)	0.12 $\pm$ 0.01	0.12 $\pm$ 0.02	0.15 $\pm$ 0.03	0.16 $\pm$ 0.04 *
Glucose (mg/dl)	163 $\pm$ 23	171 $\pm$ 17	163 $\pm$ 15	168 $\pm$ 14
T-cholesterol (mg/dl)	86 $\pm$ 8	92.0 $\pm$ 11	100 $\pm$ 19	120 $\pm$ 18 **
Phospholipid (mg/dl)	174 $\pm$ 15	180 $\pm$ 15	198 $\pm$ 27	209 $\pm$ 31 *
GOT (IU/l)	72 $\pm$ 19	65 $\pm$ 12	70 $\pm$ 12	79 $\pm$ 24
GPT (IU/l)	62 $\pm$ 10	60 $\pm$ 17	55 $\pm$ 17	31 $\pm$ 5 **
LDH (IU/l)	182 $\pm$ 130	128 $\pm$ 84	216 $\pm$ 151	166 $\pm$ 66
$\gamma$ -GTP (IU/l)	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1
CPK (IU/l)	116 $\pm$ 42	106 $\pm$ 39	115 $\pm$ 61	65 $\pm$ 20
BUN (mg/dl)	30.4 $\pm$ 2.7	31.7 $\pm$ 4.5	27.2 $\pm$ 3.5	19.0 $\pm$ 1.8 **
Creatinine (mg/l)	0.5 $\pm$ 2.7	0.6 $\pm$ 0.0	0.5 $\pm$ 0.0	0.6 $\pm$ 0.1
Sodium (mEq/l)	139.8 $\pm$ 0.1	138.9 $\pm$ 1.4	138.5 $\pm$ 1.4	139.9 $\pm$ 0.8
Potassium (mEq/l)	3.6 $\pm$ 1.8	3.6 $\pm$ 0.4	3.8 $\pm$ 0.4	4.1 $\pm$ 0.5
Chloride (mEq/l)	103.1 $\pm$ 0.2	100.5 $\pm$ 1.5 *	101.6 $\pm$ 2.3	103.8 $\pm$ 1.3
Calcium (mEq/l)	9.8 $\pm$ 1.4	10.1 $\pm$ 0.5	10.0 $\pm$ 0.6	10.9 $\pm$ 0.3 **
Inorganic phosphorus (mg/dl)	1.9 $\pm$ 0.363	2.9 $\pm$ 1.3	2.7 $\pm$ 1.5	5.4 $\pm$ 0.8 **

Data represent mean  $\pm$  S.D.

\* Significantly different from control,  $p \leq 0.05$

\*\* Significantly different from control,  $p \leq 0.01$



表(II)- 4 甲状腺ホルモン濃度 (母動物)

	Dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ b.w.)			
	0 (Control)	1	10	100
<b>&lt;Day 20 of Gestation&gt;</b>				
No. of dams examined	15	17	15	14
TSH (ng/ml)	9.9 $\pm$ 1.4	10.1 $\pm$ 1.5	10.8 $\pm$ 2.3	9.2 $\pm$ 1.9
T3 (ng/ml)	2.1 $\pm$ 0.3	2.1 $\pm$ 0.3	2.0 $\pm$ 0.2	1.9 $\pm$ 0.5
T4 (ng/ml)	66.3 $\pm$ 13.0	70.2 $\pm$ 12.1	62.4 $\pm$ 11.5	64.5 $\pm$ 23.6
<b>&lt;Day 21 of Lactation &gt;</b>				
No. of dams examined	8	8	8	8
TSH (ng/ml)	13.8 $\pm$ 1.7	14.7 $\pm$ 1.5	14.4 $\pm$ 3.0	9.3 $\pm$ 1.0 **
T3 (ng/ml)	1.7 $\pm$ 0.2	1.8 $\pm$ 0.2	2.0 $\pm$ 0.3	3.0 $\pm$ 0.4 **
T4 (ng/ml)	89.4 $\pm$ 14.4	86.0 $\pm$ 10.3	96.5 $\pm$ 16.6	92.5 $\pm$ 10.8

Data represent mean  $\pm$  S.D.

\*\* Significantly different from control,  $p \leq 0.01$

表(II)- 5 臟器重量 (母動物)

		Dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ b.w.)			
		0 (Control)	1	10	100
<Day 20 of Gestation>					
No. of dams examined		11	10	11	10
Body weight (g)		446 $\pm$ 35	434 $\pm$ 34	432 $\pm$ 32	367 $\pm$ 27 **
Liver	(g)	16.377 $\pm$ 2.089	15.356 $\pm$ 1.554	17.024 $\pm$ 1.104	17.187 $\pm$ 2.590
	(%)	3.663 $\pm$ 0.228	3.538 $\pm$ 0.162	3.944 $\pm$ 0.153	4.711 $\pm$ 0.857
Kidneys	(g)	2.117 $\pm$ 0.192	2.022 $\pm$ 0.172	2.116 $\pm$ 0.156	2.035 $\pm$ 0.110
	(%)	0.475 $\pm$ 0.018	0.467 $\pm$ 0.032	0.491 $\pm$ 0.035	0.558 $\pm$ 0.059
Thymus	(g)	0.423 $\pm$ 0.072	0.399 $\pm$ 0.056	0.336 $\pm$ 0.042 **	0.186 $\pm$ 0.046 **
	(%)	0.095 $\pm$ 0.014	0.092 $\pm$ 0.011	0.078 $\pm$ 0.010 **	0.051 $\pm$ 0.012 **
Spleen	(g)	0.993 $\pm$ 0.124	1.012 $\pm$ 0.158	0.917 $\pm$ 0.082	0.833 $\pm$ 0.105 *
	(%)	0.223 $\pm$ 0.022	0.233 $\pm$ 0.030	0.213 $\pm$ 0.018	0.228 $\pm$ 0.033
Brain	(g)	1.942 $\pm$ 0.130	1.923 $\pm$ 0.089	1.936 $\pm$ 0.059	1.941 $\pm$ 0.067
	(%)	0.438 $\pm$ 0.042	0.445 $\pm$ 0.026	0.450 $\pm$ 0.037	0.532 $\pm$ 0.038 **
Thyroid	(g)	0.034 $\pm$ 0.006	0.035 $\pm$ 0.008	0.030 $\pm$ 0.004	0.032 $\pm$ 0.004
	(%)	0.008 $\pm$ 0.002	0.008 $\pm$ 0.002	0.007 $\pm$ 0.001	0.009 $\pm$ 0.001
Pituitary	(g)	0.019 $\pm$ 0.003	0.017 $\pm$ 0.001	0.017 $\pm$ 0.002	0.018 $\pm$ 0.002
	(%)	0.004 $\pm$ 0.001	0.004 $\pm$ 0.000	0.004 $\pm$ 0.001	0.005 $\pm$ 0.001 **
<Day 21 of Lactation>					
No. of dams examined		8	8	8	8
Body weight (g)		365 $\pm$ 10	371 $\pm$ 23	369 $\pm$ 21	314 $\pm$ 15 **
Liver	(g)	16.542 $\pm$ 1.220	17.250 $\pm$ 1.261	16.612 $\pm$ 1.706	14.256 $\pm$ 1.238 **
	(%)	4.533 $\pm$ 0.347	4.652 $\pm$ 0.273	4.518 $\pm$ 0.573	4.539 $\pm$ 0.374
Kidneys	(g)	2.537 $\pm$ 0.140	2.515 $\pm$ 0.177	2.504 $\pm$ 0.303	2.110 $\pm$ 0.084 **
	(%)	0.695 $\pm$ 0.028	0.678 $\pm$ 0.036	0.678 $\pm$ 0.063	0.683 $\pm$ 0.043
Thymus	(g)	0.295 $\pm$ 0.057	0.326 $\pm$ 0.050	0.304 $\pm$ 0.064	0.168 $\pm$ 0.043 **
	(%)	0.081 $\pm$ 0.017	0.088 $\pm$ 0.015	0.083 $\pm$ 0.019	0.054 $\pm$ 0.014 **
Spleen	(g)	0.817 $\pm$ 0.095	0.842 $\pm$ 0.108	0.789 $\pm$ 0.109	0.734 $\pm$ 0.066
	(%)	0.224 $\pm$ 0.028	0.228 $\pm$ 0.032	0.214 $\pm$ 0.028	0.234 $\pm$ 0.024
Brain	(g)	1.915 $\pm$ 0.129	1.955 $\pm$ 0.083	1.912 $\pm$ 0.070	1.865 $\pm$ 0.088
	(%)	0.525 $\pm$ 0.042	0.528 $\pm$ 0.040	0.521 $\pm$ 0.048	0.594 $\pm$ 0.028 **
Thyroid	(g)	0.030 $\pm$ 0.004	0.029 $\pm$ 0.007	0.028 $\pm$ 0.004	0.028 $\pm$ 0.007
	(%)	0.008 $\pm$ 0.001	0.008 $\pm$ 0.002	0.008 $\pm$ 0.001	0.009 $\pm$ 0.002
Pituitary	(g)	0.019 $\pm$ 0.003	0.019 $\pm$ 0.003	0.017 $\pm$ 0.002	0.016 $\pm$ 0.002
	(%)	0.005 $\pm$ 0.001	0.005 $\pm$ 0.001	0.005 $\pm$ 0.001	0.005 $\pm$ 0.001

Data represent mean  $\pm$  S.D.

\* Significantly different from control,  $p \leq 0.05$

\*\* Significantly different from control,  $p \leq 0.01$

表(II)- 6 肝臓の病理組織学的検査 (母動物)

	Dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ b.w.)			
	0 (Control)	1	10	100
<Day 20 of Gestation>				
No. of dams examined	5	5	5	5
cytoplasmic basophilia : tigroid	<slight> 0	0	5	0
	<moderate> 0	0	0	5
hepatocellular hypertrophy	<slight> 0	0	0	5
vacuolic change : liver cell	<slight> 0	0	0	5
<Day 21 of Lactation>				
No. of dams examined	5	5	5	5
cytoplasmic basophilia : tigroid	<moderate> 0	0	0	5
hepatocellular hypertrophy	<slight> 0	0	0	5
vacuolic change : liver cell	<slight> 0	0	0	5
multinuclear : liver cell	<slight> 0	0	0	4
inflammatory cell nest	<slight> 0	0	0	3
fibrosis : central	<slight> 0	0	0	2

表(II)- 7 胎児（妊娠20日母動物を帝王切開）の検査（生死, 重量等）

	Dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ b.w.)			
	0 (Control)	1	10	100
No. of dams examined	15	14	12	13
No. of corpora lutea	17.6 $\pm$ 1.5	16.4 $\pm$ 1.8	17.7 $\pm$ 1.8	17.8 $\pm$ 1.5
No. of implantations	16.3 $\pm$ 2.0	15.7 $\pm$ 2.0	17.1 $\pm$ 2.3	16.6 $\pm$ 1.8
Implantation rate (%)	92.6 $\pm$ 10.2	96.1 $\pm$ 6.4	96.5 $\pm$ 6.0	93.3 $\pm$ 8.4
No. of intrauterine death	1.0 $\pm$ 0.7	1.1 $\pm$ 0.9	1.9 $\pm$ 1.2 *	10.0 $\pm$ 6.3 **
Placental remnants	1.0 $\pm$ 0.7	1.1 $\pm$ 0.9	1.9 $\pm$ 1.2	8.8 $\pm$ 6.5 **
Macerated fetuses	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	1.2 $\pm$ 1.1 **
Implantation loss (%)	6.5 $\pm$ 4.9	7.1 $\pm$ 5.0	11.5 $\pm$ 7.4	59.4 $\pm$ 35.9 **
No. of live fetuses	15.3 $\pm$ 2.3	14.6 $\pm$ 1.7	15.2 $\pm$ 2.7	6.6 $\pm$ 5.9 **
Males	7.8 $\pm$ 2.5	6.7 $\pm$ 2.6	7.4 $\pm$ 2.1	2.6 $\pm$ 3.2 **
Females	7.5 $\pm$ 2.2	7.9 $\pm$ 1.7	7.8 $\pm$ 2.9	4.0 $\pm$ 3.8 *
Sex ratio	0.51 $\pm$ 0.14	0.45 $\pm$ 0.15	0.50 $\pm$ 0.14	0.33 $\pm$ 0.26
Fetal body weights (g)				
Males	4.16 $\pm$ 0.27	4.17 $\pm$ 0.29	4.18 $\pm$ 0.25	3.42 $\pm$ 0.32 **
Females	3.96 $\pm$ 0.21	3.95 $\pm$ 0.26	3.99 $\pm$ 0.30	2.90 $\pm$ 0.51 **
Placental weights (g)				
Males	0.52 $\pm$ 0.07	0.53 $\pm$ 0.06	0.47 $\pm$ 0.04	0.43 $\pm$ 0.07 **
Females	0.50 $\pm$ 0.05	0.50 $\pm$ 0.07	0.45 $\pm$ 0.05	0.41 $\pm$ 0.04 **

Data represent mean  $\pm$  S.D.

Implantation rate (%) = (No. of implantations / No. of corpora lutea)  $\times$  100

Implantation loss (%) = (No. of intrauterine death / No. of implantations)  $\times$  100

Sex ratio = No. of males / No. of live fetuses

\* Significantly different from control,  $p \leq 0.05$

\*\* Significantly different from control,  $p \leq 0.01$

表(II)- 8 胎児の形態 (外表、内臓、骨格) 観察

	Dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ b.w.)							
	0 (Control)		1		10		100	
<External observation>								
No. of fetuses (litters) examined	229	(15)	204	(14)	182	(12)	83	(9)
No. of fetuses (litters) with external malformations	0	(0)	0	(0)	1	(1)	23 **	(4) **
Anasarca	0	(0)	0	(0)	0	(0)	19 **	(2)
Cleft palate	0	(0)	0	(0)	0	(0)	11 **	(4) **
Thread-like tail	0	(0)	0	(0)	1	(1)	0	(0)
<Visceral observation>								
No. of fetuses (litters) examined	112	(15)	98	(14)	88	(12)	43	(9)
No. of fetuses (litters) with visceral malformations	0	(0)	0	(0)	0	(0)	11 **	(6) **
Hydronephrosis	0	(0)	0	(0)	0	(0)	5 **	(3) *
Diaphragmatic hernia	0	(0)	0	(0)	0	(0)	1	(1)
Venticular septum defect	0	(0)	0	(0)	0	(0)	6 **	(4) **
No. of fetuses (litters) with visceral variations	13	(6)	16	(9)	34 **	(11) **	42 **	(9) **
Small spleen	0	(0)	0	(0)	0	(0)	38 **	(9) **
Malpositioned thymus	12	(5)	12	(8)	28 **	(10) **	22 **	(7) *
Dilated renal pelvis	0	(0)	1	(1)	1	(1)	3 **	(2)
Left umbilical artery	0	(0)	2	(2)	7 **	(4) *	18 **	(6) **
Supernumerary right coronary orifice	1	(1)	2	(2)	2	(2)	2	(2)
<Skeletal observation>								
No. of fetuses (litters) examined	117	(15)	106	(14)	94	(12)	40	(8)
No. of fetuses (litters) with skeletal variations	16	(9)	26 *	(12)	14	(7)	17 **	(7)
Short supernumerary rib	10	(5)	16	(9)	7	(6)	6	(3)
Cervical rib	4	(3)	3	(2)	5	(2)	2	(1)
Wavy rib	1	(1)	2	(2)	0	(0)	0	(0)
Short rib	0	(0)	1	(1)	0	(0)	0	(0)
Dumbbell: thoracic centrum	1	(1)	5	(4)	2	(2)	6 **	(6) **
Bipartite: thoracic centrum	1	(1)	0	(0)	0	(0)	7 **	(4) *
No. of fetuses (litters) with delayed ossification	0	(0)	0	(0)	1	(1)	15 **	(5) **
Supraoccipital	0	(0)	0	(0)	0	(0)	8 **	(4) **
Cervical arch	0	(0)	0	(0)	1	(1)	13 **	(4) **
No. of ossified sacral-caudal vertebrae	8.4 $\pm$ 0.6 <sup>a)</sup>		8.3 $\pm$ 0.4		8.2 $\pm$ 0.5		6.5 $\pm$ 1.3 **	

<sup>a)</sup> Mean  $\pm$  S.D.

\* Significantly different from control,  $p \leq 0.05$

\*\* Significantly different from control,  $p \leq 0.01$

表(II)- 9 出生児 (哺育0~21日) の生存状況、一般状態、重量等

	Dose ( $\mu\text{g}/\text{kg b.w.}$ )			
	0 (Control)	1	10	100
No. of dams	8	8	8	8
No. of dams with live pups	8	8	8	0
Gestation rate (%) <sup>1)</sup>	100	100	100	0 **
Gestation length (days)	22.1 $\pm$ 0.4	22.3 $\pm$ 0.5	22.5 $\pm$ 0.5	23.6 $\pm$ 0.5 **
No. of implantations	15.8 $\pm$ 1.4	16.9 $\pm$ 1.6	16.5 $\pm$ 5.4	16.4 $\pm$ 2.4
No. of pups born	14.1 $\pm$ 2.3	15.5 $\pm$ 1.9	14.6 $\pm$ 4.5	0 **
Delivery index (%) <sup>2)</sup>	89.6 $\pm$ 11.4	91.9 $\pm$ 6.7	90.2 $\pm$ 8.2	0 **
Birth index (%) <sup>3)</sup>	85.7 $\pm$ 19.5	91.2 $\pm$ 6.0	77.7 $\pm$ 27.0	0 **
PND 0 : No. of live pups	13.5 $\pm$ 3.4	15.4 $\pm$ 1.6	12.4 $\pm$ 5.7	-
Males	6.5 $\pm$ 2.7	7.5 $\pm$ 1.2	4.4 $\pm$ 2.3	-
Females	7.0 $\pm$ 2.8	7.9 $\pm$ 1.5	8.0 $\pm$ 4.4	-
Sex ratio <sup>4)</sup>	0.5 $\pm$ 0.2	0.5 $\pm$ 0.1	0.4 $\pm$ 0.2	-
Live birth index (%) <sup>5)</sup>	94.8 $\pm$ 14.7	99.3 $\pm$ 1.9	85.8 $\pm$ 27.5	-
PND 4 : No. of live pups	13.0 $\pm$ 4.1	15.3 $\pm$ 1.5	11.6 $\pm$ 5.7	-
Males	6.3 $\pm$ 2.9	7.5 $\pm$ 1.2	4.3 $\pm$ 2.3	-
Females	6.8 $\pm$ 2.9	7.8 $\pm$ 1.3	7.4 $\pm$ 4.2	-
Viability index (%) <sup>6)</sup>	93.9 $\pm$ 15.0	99.3 $\pm$ 2.1	92.0 $\pm$ 4.0	-
PND 4 : No. of pups after culling	7.5 $\pm$ 1.4	8.0 $\pm$ 0.0	6.8 $\pm$ 2.4	-
Males	3.6 $\pm$ 0.7	4.0 $\pm$ 0.0	3.3 $\pm$ 0.9	-
Females	3.9 $\pm$ 1.4	4.0 $\pm$ 0.0	3.5 $\pm$ 1.7	-
PND 21 : No. of live pups	7.4 $\pm$ 1.4	8.0 $\pm$ 0.0	6.0 $\pm$ 2.8	-
Males	3.6 $\pm$ 0.7	4.0 $\pm$ 0.0	2.6 $\pm$ 1.2	-
Females	3.8 $\pm$ 1.4	4.0 $\pm$ 0.0	3.4 $\pm$ 1.7	-
Viability index (%) <sup>6)</sup>	98.4 $\pm$ 4.4	100.0 $\pm$ 0.0	81.3 $\pm$ 34.1	-

Data represent mean  $\pm$  S.D.

\* Significantly different from control,  $p \leq 0.05$

\*\* Significantly different from control,  $p \leq 0.01$

<sup>1)</sup> Gestation rate = (No. of dams with live pups / No. of dams)  $\times$  100

<sup>2)</sup> Delivery index = (No. of pups born / No. of implantations)  $\times$  100

<sup>3)</sup> Birth index = (No. of live pups on PND 0 / No. of implantaions)  $\times$  100

<sup>4)</sup> Sex ratio = No. of male live pups on PND 0 / No. of live pups on PND 0

<sup>5)</sup> Live birth index = (No. of live pups on PND 0 / No. of pups born)  $\times$  100

<sup>6)</sup> Viability index = (No. of live pups on PND 4 or 21 / No. of live pups on PND 0 or PND 4 after culling)  $\times$  100

表(II)- 10 体重 (出生児)

	Dose ( $\mu\text{g}/\text{kg b.w.}$ )		
	0 (Control)	1	10
No. of litters with pups	8	8	8
Male Pups			
PND 0	6.4 $\pm$ 0.4 (52)	6.5 $\pm$ 0.3 (60)	6.0 $\pm$ 0.3 (35)
4	10.5 $\pm$ 1.0 (50)	10.6 $\pm$ 1.2 (60)	9.1 $\pm$ 1.4 (34)
7	16.1 $\pm$ 2.4 (29)	16.3 $\pm$ 2.2 (32)	13.3 $\pm$ 2.4 (26)
14	33.5 $\pm$ 3.4 (29)	34.5 $\pm$ 4.2 (32)	28.2 $\pm$ 8.2 (23)
21	57.7 $\pm$ 5.5 (29)	59.1 $\pm$ 5.3 (32)	53.5 $\pm$ 4.8 (21) <sup>a)</sup>
Female Pups			
PND 0	6.0 $\pm$ 0.4 (56)	6.3 $\pm$ 0.3 (63)	5.7 $\pm$ 0.5 (64)
4	9.7 $\pm$ 1.1 (54)	10.2 $\pm$ 1.2 (62)	9.4 $\pm$ 1.3 (59) <sup>a)</sup>
7	14.8 $\pm$ 2.3 (31)	15.7 $\pm$ 2.2 (32)	13.9 $\pm$ 1.4 (28) <sup>a)</sup>
14	30.7 $\pm$ 4.6 (31)	33.8 $\pm$ 3.3 (32)	29.7 $\pm$ 4.2 (28) <sup>a)</sup>
21	51.9 $\pm$ 7.1 (30)	57.4 $\pm$ 4.5 (32)	50.0 $\pm$ 5.1 (27) <sup>a)</sup>

Data represent mean  $\pm$  S.D.

Unit : g

( ) No. of pups examined

<sup>a)</sup> The number of litters with pups is 7.

表(II)-11 出生児（哺育4日）の肛門生殖器間距離 (AGD)

	Dose ( $\mu\text{g}/\text{kg b.w.}$ )		
	0 (Control)	1	10
<b>Male Pups</b>			
No. of dams	8	8	8
No. of male pups examined / litter	3.6 $\pm$ 0.7	4.0 $\pm$ 0.0	3.3 $\pm$ 0.9
Body weight of pups / litter	10.8 $\pm$ 1.3	10.8 $\pm$ 1.3	9.2 $\pm$ 1.5
AGD (mm) / litter	4.64 $\pm$ 0.41	4.91 $\pm$ 0.34	4.41 $\pm$ 0.51
Relative AGD / litter	2.10 $\pm$ 1.14	2.23 $\pm$ 0.16	2.11 $\pm$ 0.15
<b>Female Pups</b>			
No. of dams	8	8	7
No. of female pups examined / litter	3.9 $\pm$ 1.4	4.0 $\pm$ 0.0	3.5 $\pm$ 1.7
Body weight of pups / litter	9.9 $\pm$ 1.2	10.3 $\pm$ 1.2	9.6 $\pm$ 1.2
AGD (mm) / litter	2.51 $\pm$ 0.18	2.69 $\pm$ 0.21	2.69 $\pm$ 0.18
Relative AGD / litter	1.17 $\pm$ 0.10	1.24 $\pm$ 0.09	1.26 $\pm$ 0.06

Data represent mean  $\pm$  S.D.



表(II)-12 出生児の行動発達および身体発達

	Dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ b.w.)		
	0 (Control)	1	10
<b>Male Pups</b>			
No. of dams	8	8	8
No. of male pups examined	29	32	26
Incisor eruption (day)	9.6 $\pm$ 0.9	9.4 $\pm$ 0.8	8.6 $\pm$ 0.3 *
Eye opening (day)	15.0 $\pm$ 1.0	14.1 $\pm$ 0.4	13.7 $\pm$ 1.1 *
<b>Female Pups</b>			
No. of dams	8	8	7
No. of female pups examined	31	32	28
Incisor eruption (day)	9.5 $\pm$ 0.9	9.7 $\pm$ 1.0	8.8 $\pm$ 0.4
Eye opening (day)	14.9 $\pm$ 0.9	14.0 $\pm$ 0.5	13.7 $\pm$ 0.9 *

Data represent mean  $\pm$  S.D.

\* Significantly different from control,  $p \leq 0.05$

表(II)-13 血液学的检查 (出生児 -哺育21日- )

	Dose ( $\mu\text{g}/\text{kg b.w.}$ )		
	0 (Control)	1	10
<b>Male Pups</b>			
No. of pups examined	7	8	7
RBC ( $10^6/\mu\text{l}$ )	4.95 $\pm$ 0.20	4.81 $\pm$ 0.17	4.38 $\pm$ 0.56 *
Reticulocyte (%)	20.1 $\pm$ 1.8	21.2 $\pm$ 2.7	22.2 $\pm$ 2.3
Hemoglobin (g/dl)	9.3 $\pm$ 0.8	9.0 $\pm$ 0.5	8.3 $\pm$ 1.0
Hematocrit (%)	30.5 $\pm$ 2.3	29.5 $\pm$ 1.2	28.3 $\pm$ 3.4
MCV (fl)	61.4 $\pm$ 2.7	61.4 $\pm$ 2.4	64.8 $\pm$ 4.7
MCH (pg)	18.8 $\pm$ 1.2	18.7 $\pm$ 0.8	19.1 $\pm$ 1.9
MCHC (g/dl)	30.5 $\pm$ 0.8	30.4 $\pm$ 0.8	29.4 $\pm$ 0.9
Platelet ( $10^3/\mu\text{l}$ )	1024 $\pm$ 137	1111 $\pm$ 151	816 $\pm$ 179 *
WBC ( $10^3/\mu\text{l}$ )	4.01 $\pm$ 0.45	3.36 $\pm$ 1.18	2.43 $\pm$ 1.28 *
Neutrophil (%)	16.3 $\pm$ 2.2	16.0 $\pm$ 2.0	14.1 $\pm$ 1.6
Lymphocyte (%)	79.2 $\pm$ 2.4	79.2 $\pm$ 1.5	81.9 $\pm$ 1.8 *
Monocyte (%)	3.0 $\pm$ 0.8	3.3 $\pm$ 1.4	2.9 $\pm$ 0.6
Eosinophil (%)	1.1 $\pm$ 0.2	1.0 $\pm$ 0.3	0.7 $\pm$ 0.2 *
Basophil (%)	0.1 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.1
<b>Female Pups</b>			
No. of pups examined	6	8	7
RBC ( $10^6/\mu\text{l}$ )	4.94 $\pm$ 0.21	5.07 $\pm$ 0.31	4.49 $\pm$ 0.50
Reticulocyte (%)	20.6 $\pm$ 2.9	21.7 $\pm$ 2.2	21.4 $\pm$ 3.2
Hemoglobin (g/dl)	9.5 $\pm$ 1.0	9.8 $\pm$ 0.5	8.7 $\pm$ 0.6
Hematocrit (%)	31.0 $\pm$ 2.5	31.7 $\pm$ 1.8	29.3 $\pm$ 1.5
MCV (fl)	62.8 $\pm$ 3.5	62.5 $\pm$ 1.1	65.7 $\pm$ 5.6
MCH (pg)	19.2 $\pm$ 1.5	19.3 $\pm$ 0.3	19.4 $\pm$ 1.7
MCHC (g/dl)	30.5 $\pm$ 0.9	30.9 $\pm$ 0.2	29.6 $\pm$ 0.6 *
Platelet ( $10^3/\mu\text{l}$ )	1014 $\pm$ 81	1077 $\pm$ 138	906 $\pm$ 266
WBC ( $10^3/\mu\text{l}$ )	3.93 $\pm$ 0.82	3.65 $\pm$ 0.72	2.67 $\pm$ 0.53 **
Neutrophil (%)	17.0 $\pm$ 3.1	16.2 $\pm$ 1.9	15.4 $\pm$ 3.8
Lymphocyte (%)	78.8 $\pm$ 3.3	79.5 $\pm$ 2.0	80.1 $\pm$ 4.5
Monocyte (%)	2.6 $\pm$ 0.3	2.9 $\pm$ 0.5	3.0 $\pm$ 0.7
Eosinophil (%)	1.2 $\pm$ 0.3	1.0 $\pm$ 0.2	1.0 $\pm$ 0.5
Basophil (%)	0.1 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.1

Data represent mean  $\pm$  S.D.\* Significantly different from control,  $p \leq 0.05$ \*\* Significantly different from control,  $p \leq 0.01$

表(II)-14 血液生化学的检查 (出生児 -哺育21日- )

	Dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ b.w.)		
	0 (Control)	1	10
<b>Male Pups</b>			
No. of pups examined	8	8	7
Total protein (g/dl)	4.6 $\pm$ 0.2	4.7 $\pm$ 0.1	4.8 $\pm$ 0.3
Albumin (g/dl)	3.1 $\pm$ 0.2	3.2 $\pm$ 0.1	3.2 $\pm$ 0.2
A/G ratio	2.2 $\pm$ 0.2	2.1 $\pm$ 0.3	2.1 $\pm$ 0.2
T-bilirubin (mg/dl)	0.17 $\pm$ 0.02	0.18 $\pm$ 0.02	0.18 $\pm$ 0.03
Glucose (mg/dl)	170 $\pm$ 8	177 $\pm$ 8	166 $\pm$ 7
T-cholesterol (mg/dl)	124 $\pm$ 13	111 $\pm$ 15	131 $\pm$ 32
Phospholipid (mg/dl)	225 $\pm$ 21	211 $\pm$ 23	225 $\pm$ 42
GOT (IU/l)	84 $\pm$ 4	88 $\pm$ 7	91 $\pm$ 10
GPT (IU/l)	29 $\pm$ 4	25 $\pm$ 2 *	22 $\pm$ 4 **
LDH (IU/l)	266 $\pm$ 99	317 $\pm$ 150	425 $\pm$ 124
$\gamma$ -GTP (IU/l)	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0
CPK (IU/l)	278 $\pm$ 52	295 $\pm$ 54	224 $\pm$ 38
BUN (mg/dl)	20.7 $\pm$ 2.3	18.4 $\pm$ 2.4	20.2 $\pm$ 2.9
Creatinine (mg/l)	0.3 $\pm$ 0.1	0.4 $\pm$ 0.1	0.4 $\pm$ 0.0
Sodium (mEq/l)	137.1 $\pm$ 0.8	137.0 $\pm$ 0.9	136.6 $\pm$ 1.3
Potassium (mEq/l)	5.6 $\pm$ 0.4	5.6 $\pm$ 0.3	5.7 $\pm$ 0.3
Chloride (mEq/l)	102.6 $\pm$ 1.1	102.6 $\pm$ 1.3	102.3 $\pm$ 0.8
Calcium (mEq/l)	11.7 $\pm$ 0.2	11.6 $\pm$ 0.2	11.4 $\pm$ 0.4
Inorganic phosphorus (mg/dl)	8.9 $\pm$ 0.4	9.0 $\pm$ 0.5	9.3 $\pm$ 0.5
<b>Female Pups</b>			
No. of pups examined	7	8	7
Total protein (g/dl)	4.6 $\pm$ 0.1	4.7 $\pm$ 0.2	4.7 $\pm$ 0.3
Albumin (g/dl)	3.1 $\pm$ 0.1	3.2 $\pm$ 0.1	3.2 $\pm$ 0.2
A/G ratio	2.1 $\pm$ 0.3	2.1 $\pm$ 0.2	2.1 $\pm$ 0.1
T-bilirubin (mg/dl)	0.17 $\pm$ 0.01	0.18 $\pm$ 0.03	0.21 $\pm$ 0.10
Glucose (mg/dl)	167 $\pm$ 6	176 $\pm$ 8	166 $\pm$ 8
T-cholesterol (mg/dl)	124 $\pm$ 14	117 $\pm$ 12	148 $\pm$ 35
Phospholipid (mg/dl)	224 $\pm$ 22	215 $\pm$ 20	259 $\pm$ 50
GOT (IU/l)	91 $\pm$ 10	86 $\pm$ 9	97 $\pm$ 19
GPT (IU/l)	30 $\pm$ 4	23 $\pm$ 2 **	22 $\pm$ 5 **
LDH (IU/l)	305 $\pm$ 104	338 $\pm$ 152	470 $\pm$ 248
$\gamma$ -GTP (IU/l)	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
CPK (IU/l)	280 $\pm$ 40	287 $\pm$ 42	208 $\pm$ 27 **
BUN (mg/dl)	22.2 $\pm$ 3.6	18.5 $\pm$ 1.8 *	21.5 $\pm$ 2.5
Creatinine (mg/l)	0.3 $\pm$ 0.1	0.3 $\pm$ 0.1	0.3 $\pm$ 0.0
Sodium (mEq/l)	137.3 $\pm$ 0.8	137.1 $\pm$ 0.8	136.7 $\pm$ 1.1
Potassium (mEq/l)	5.5 $\pm$ 0.4	5.5 $\pm$ 0.3	5.5 $\pm$ 0.3
Chloride (mEq/l)	103.1 $\pm$ 1.1	102.5 $\pm$ 1.8	101.9 $\pm$ 1.1
Calcium (mEq/l)	11.4 $\pm$ 0.2	11.5 $\pm$ 0.2	11.8 $\pm$ 0.3
Inorganic phosphorus (mg/dl)	8.8 $\pm$ 0.2	9.0 $\pm$ 0.6	9.4 $\pm$ 0.5

Data represent mean  $\pm$  S.D.

\* Significantly different from control,  $p \leq 0.05$

\*\* Significantly different from control,  $p \leq 0.01$

表(II)- 15 甲状腺ホルモン濃度 (出生児 -哺育21日- )

	Dose (mg/kg b.w.)		
	0 (Control)	1	10
<b>Male Pups</b>			
No. of pups examined	14	16	12
TSH (ng/ml)	7.7 ± 1.7	8.8 ± 1.5	9.6 ± 1.7 *
T3 (ng/ml)	3.1 ± 0.4	2.9 ± 0.3	3.0 ± 0.3
T4 (ng/ml)	110.0 ± 11.6	113.4 ± 13.5	85.4 ± 6.0 **
<b>Female Pups</b>			
No. of pups examined	15	16	13
TSH (ng/ml)	9.6 ± 3.4	9.5 ± 2.3	10.7 ± 2.4
T3 (ng/ml)	3.0 ± 0.2	2.8 ± 0.2 *	3.0 ± 0.3
T4 (ng/ml)	118.3 ± 15.9	115.0 ± 10.3	91.7 ± 13.8 **

Data represent mean ± S.D.

\* Significantly different from control,  $p \leq 0.05$

\*\* Significantly different from control,  $p \leq 0.01$