

動物数の増加が認められた。また、雌の300 mg/kg群で投与期間中に移動量の軽度な減少を示す動物数の増加が認められ、同群の投与期間終了時および哺育4日の自発運動量が低値を示した。これら自発運動の低下は被験物質投与に起因した変化と考えられた。

臨床検査では、雄の投与期間終了時の血液学検査において300 mg/kg群でヘモグロビン量および赤血球数が低値を示し、貧血であると考えられた。この変化は2週間投与予備試験においても認められており、被験物質投与によるものと考えられた。回復期間終了時では、300 mg/kg群で白血球数、好中球数が高値を示し、炎症性の変化であると考えられた。雌の哺育5日の検査では300 mg/kg群で血小板数が低値を示し、機序は不明であるが被験物質投与の影響と考えられた。雌の回復期間終了時では、300 mg/kg群でヘモグロビン量が高値を示したが、軽度な変化であり毒性学的意義は低いと考えられた。

血液凝固能検査では、雌雄のいずれの時期にも被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

血液生化学検査において、雄の投与期間終了時および雌の哺育5日に300 mg/kg群で総蛋白が低値傾向を示し、機序は不明であったが2週間投与予備試験においてもその変化は認められており、被験物質投与の影響と考えられた。雌の哺育5日の検査において全ての投与群でコリンエステラーゼが低値を示し、被験物質投与の影響と考えられた。しかしながら、血漿コリンエステラーゼの機能は不明であるが、コリン作動性の神経伝達にはなんの関与もしていないことが知られており⁶⁾、コリン作動性効果の評価については後述する脳コリンエステラーゼ活性検査によって評価した。また、300 mg/kg群でカリウムが高値を示し、被験物質投与の影響と考えられたが機序は不明であった。雌の回復期間終了時では、300 mg/kg群でアルカリホスファターゼが高値を示したが、回復期間のみの変化であることから被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

尿検査では、雄の投与期間終了時に100および300 mg/kg群でケトン体陽性例が増加したが、軽度な変化であり被験物質投与との関連は明らかでなかった。

コリンエステラーゼ活性検査では、投与期間終了時に雄の300 mg/kg群および雌の100および300 mg/kg群で脳コリンエステラーゼ活性が低値を示し、被験物質投与の影響と考えられた。これらの変化から、脳コリンエステラーゼ活性が阻害されることにより、コリン作動性の神経伝達系への影響があると考えられた。コリンエステラーゼ活性抑制を示す有機リン剤の代表的な毒性症状として流涎および下痢が上げられることから⁷⁾、流涎や300 mg/kg群で認められた軟便は被験物質のコリンエステラーゼ活性抑制に関連した変化と考えられた。しかしながら、この変化は休薬により回復すると考えられた。

病理学検査では、毒性所見としては300 mg/kg群で精巣障害が観察されたが、投与期間終了時解剖例において、明らかな精細管萎縮あるいは胚上皮細胞障害の認められ

ない例においてもセルトリ細胞の空胞化が観察されていることから、精巣障害はセルトリ細胞障害に起因した変化であることが想定される。なお、この変化は、回復試験群においてより著明であることから、遅延性あるいは進行性病変と考えられる。精巣や精巣上体重量もこれを反映して回復期間終了時により明確な減少が認められた。また、精子形成サイクルの観察において100 mg/kg群でプレレプトテン期精母細胞およびパキテン期精母細胞のセルトリ細胞当たりの比率が低下したが、この変化も被験物質の精巣毒性を示唆するものと考えられた。なお、毒性試験群の300 mg/kg群の1例と回復試験群の300 mg/kg群の4例については精子形成サイクルのカウントができなかった。その他、雄の300 mg/kg群で肝臓、脾臓および腎臓の相対重量の高値、唾液腺の実重量の低値は体重の低値に起因する変化と考えられた。さらに回復期間終了時の心臓の相対重量の高値も体重の低値に起因する変化と考えられた。また、胸腺重量が100および300 mg/kg群で高値を示し、用量に関連した変化であることから被験物質投与の影響が示唆された。しかし、機序は不明であった。哺育5日の雌の300 mg/kg群で心臓および腎臓重量の高値も被験物質投与の影響が疑われた。

病理学検査で認められた精巣毒性および臨床検査の一部で回復性が確認できなかったが、その他の変化は回復していた。

以上のことから、O,O'-ジエチルジチオリン酸の30 mg/kg/day以上の投与により雌雄に流涎、雌に血漿コリンエステラーゼの低値が認められた。したがって、本試験条件下におけるO,O'-ジエチルジチオリン酸の反復投与による無影響量は雌雄ともに確認できず30 mg/kg/day未満と判断された。

2. 生殖発生毒性

平均性周期および交尾能に被験物質投与の影響は認められなかった。300 mg/kg群で妊娠不成立と判定された雄2例について、病理組織学検査で精巣にセルトリ細胞の空胞化、精巣上体における管腔内の精子減少および細胞残屑の出現が観察され、1例では局所的ではあったが精細管の萎縮も伴っていたことからこれらの変化が妊娠を成立させなかった原因であると推察された。同群では前述のごとく明らかな精巣毒性が認められており、回復期間終了時の方がよりセルトリ細胞の空胞化が進んでいたことから投与期間の延長に伴い妊娠性が低下するものと考えられた。

分娩時観察では、分娩状態の異常はいずれの投与群でも認められなかった。新生児の外表面検査および哺育4日の剖検では異常は認められなかった。300 mg/kg群で新生児の哺育4日の体重増加が抑制され、雌新生児の4日の生存率にも有意な低値が認められ、被験物質投与による新生児の発育阻害が示唆された。

その他、妊娠期間、妊娠黄体数および着床数には被験物質投与の影響は認められず、出産児数、出産生児数、性比および出産率にも影響は認められなかった。

以上のことから、O,O'-ジエチルジチオリン酸の生殖能に及ぼす影響は100および300 mg/kg/day投与で精巢毒性が認められたことから雄の無影響量は30 mg/kg/day、雌は300 mg/kg/day投与でも影響は認められず300 mg/kg/dayと判断された。児動物の発生・発育に及ぼす影響は300 mg/kg/day投与で雌新生児の4日の生存率の有意な低値および哺育4日の体重増加抑制が認められ、無影響量は100 mg/kg/dayと判断された。

文献

- 1) 高橋道人(編):「精巢毒性評価のための精細管アトラス」ソフトサイエンス社, 東京(1994)pp.15-20.
- 2) Snedecor GW, Cochran WG: "Statistical Methods", 8th ed., Iowa State University Press, Ames(1989) pp.251-252.
- 3) Yoshida M: Exact probabilities associated with Tukey's and Dunnett's multiple comparisons procedures in imbalanced one-way ANOVA. Japanese Soc Comp Stat, 1:111-122(1988).
- 4) Steel RGD: A multiple comparison rank sum test: Treatments versus control. Biometrics, 15: 560-572(1959).
- 5) Hollander M, Wolfe DA: Nonparametric Statistical Methods, Second edition, John Wiley & Sons, New York(1999)pp.124-129.
- 6) 厚生省生活衛生局食品化学課監修:「食品中の残留農薬における毒性評価の原則」社団法人日本食品衛生協会, 東京(1998)pp.65-66.
- 7) 日本トキシコロジー学会教育委員会編集:「トキシコロジー」朝倉書店, 東京(2002)pp.116-117.

連絡先

試験責任者: 田中亮太
 試験担当者: 木戸亮子, 増山久美子, 森山知通,
 常木亜沙子, 牧原丈千, 芝田真希,
 志賀敦史, 宮島留美子, 今井 清
 (財)食品農医薬品安全性評価センター
 〒437-1213 静岡県磐田郡福田町塩新田字荒浜
 582-2
 Tel 0538-58-1266 Fax 0538-58-1393

Correspondence

Authors: Ryota Tanaka (Study director)
 Ryoko Kido, Kumiko Masuyama,
 Tomomichi Moriyama,
 Asako Tsuneki,
 Takechi Makihara, Maki Sibata,
 Atsushi Shiga, Rumiko Miyajima,
 Kiyoshi Imai
 Biosafety Research Center, Foods, Drugs and
 Pesticides (An-Pyo Center)
 582-2 Shioshinden Arahama, Fukude-cho,
 Iwata-gun, Shizuoka, 437-1213, Japan
 Tel +81-538-58-1266 Fax +81-538-58-1393

Table 1 Hematological examinations of rats treated orally with *O,O'*-diethyl dithiophosphate in the combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Dose level		0 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	0 mg/kg ^{a)}	300 mg/kg ^{a)}
Male							
No. of animals examined		5	5	5	5	5	5
WBC	($\times 10^9/\text{mm}^3$)	10.29 $\pm$ 4.24	12.85 $\pm$ 0.62	9.87 $\pm$ 1.12	10.85 $\pm$ 2.88	10.16 $\pm$ 1.01	13.70 $\pm$ 2.66*
RBC	($\times 10^6/\text{mm}^3$)	8.89 $\pm$ 0.27	8.87 $\pm$ 0.14	8.50 $\pm$ 0.20	8.47 $\pm$ 0.32*	8.58 $\pm$ 0.25	8.92 $\pm$ 0.55
HGB	(g/dL)	15.7 $\pm$ 0.7	15.6 $\pm$ 0.6	14.9 $\pm$ 0.4	14.6 $\pm$ 0.5*	15.4 $\pm$ 0.3	15.2 $\pm$ 0.7
HCT	(%)	44.3 $\pm$ 2.0	44.5 $\pm$ 1.7	42.0 $\pm$ 1.2	42.0 $\pm$ 0.9	43.3 $\pm$ 1.3	42.2 $\pm$ 1.1
MCV	(μm^3)	49.8 $\pm$ 1.1	50.2 $\pm$ 1.9	49.4 $\pm$ 1.2	49.7 $\pm$ 1.3	50.5 $\pm$ 0.4	47.5 $\pm$ 2.8
MCH	(pg)	17.6 $\pm$ 0.4	17.6 $\pm$ 0.7	17.5 $\pm$ 0.4	17.3 $\pm$ 0.8	18.0 $\pm$ 0.4	17.1 $\pm$ 1.5
MCHC	(%)	35.3 $\pm$ 0.2	35.1 $\pm$ 0.4	35.5 $\pm$ 0.6	34.8 $\pm$ 0.8	35.6 $\pm$ 0.8	36.0 $\pm$ 1.3
PLT	($\times 10^9/\text{mm}^3$)	1068 $\pm$ 110	1012 $\pm$ 60	957 $\pm$ 44	1112 $\pm$ 138	1067 $\pm$ 82	1121 $\pm$ 114
Differential leukocyte counts							
NEUT	($\times 10^9/\text{mm}^3$)	1.86 $\pm$ 0.54	1.55 $\pm$ 0.40	1.56 $\pm$ 0.26	2.27 $\pm$ 0.48	1.31 $\pm$ 0.54	2.45 $\pm$ 0.76*
	(%)	19.0 $\pm$ 4.1	12.0 $\pm$ 2.6*	16.1 $\pm$ 4.0	21.4 $\pm$ 3.7	13.2 $\pm$ 6.0	17.8 $\pm$ 3.3
LYMPH	($\times 10^9/\text{mm}^3$)	7.87 $\pm$ 3.50	10.74 $\pm$ 0.32	7.75 $\pm$ 1.21	8.10 $\pm$ 2.46	8.52 $\pm$ 1.44	10.75 $\pm$ 2.00
	(%)	75.7 $\pm$ 3.0	83.7 $\pm$ 2.7**	78.2 $\pm$ 3.8	74.0 $\pm$ 3.9	83.5 $\pm$ 6.2	78.6 $\pm$ 2.8
MONO	($\times 10^9/\text{mm}^3$)	0.29 $\pm$ 0.16	0.25 $\pm$ 0.06	0.25 $\pm$ 0.04	0.24 $\pm$ 0.06	0.17 $\pm$ 0.03	0.23 $\pm$ 0.07
	(%)	2.7 $\pm$ 0.5	1.9 $\pm$ 0.5	2.6 $\pm$ 0.4	2.3 $\pm$ 0.6	1.7 $\pm$ 0.3	1.7 $\pm$ 0.3
EOSN	($\times 10^9/\text{mm}^3$)	0.11 $\pm$ 0.06	0.13 $\pm$ 0.05	0.16 $\pm$ 0.03	0.12 $\pm$ 0.03	0.07 $\pm$ 0.02	0.15 $\pm$ 0.06*
	(%)	1.0 $\pm$ 0.4	1.0 $\pm$ 0.3	1.6 $\pm$ 0.4	1.2 $\pm$ 0.5	0.7 $\pm$ 0.2	1.1 $\pm$ 0.4
BASO	($\times 10^9/\text{mm}^3$)	0.01 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.01
	(%)	0.1 $\pm$ 0.1	0.2 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.1
LUC	($\times 10^9/\text{mm}^3$)	0.15 $\pm$ 0.08	0.16 $\pm$ 0.08	0.14 $\pm$ 0.08	0.11 $\pm$ 0.04	0.09 $\pm$ 0.02	0.11 $\pm$ 0.02
	(%)	1.5 $\pm$ 0.7	1.3 $\pm$ 0.6	1.4 $\pm$ 0.7	1.0 $\pm$ 0.2	0.9 $\pm$ 0.2	0.8 $\pm$ 0.2
Reticulocyte	(%)	2.2 $\pm$ 0.2	2.0 $\pm$ 0.4	1.9 $\pm$ 0.4	2.7 $\pm$ 0.6	2.0 $\pm$ 0.4	2.1 $\pm$ 0.6
Coagulation							
PT	(sec.)	19.3 $\pm$ 1.5	19.3 $\pm$ 0.7	20.7 $\pm$ 2.6	23.8 $\pm$ 3.9	18.8 $\pm$ 3.5	20.1 $\pm$ 2.8
APTT	(sec.)	22.0 $\pm$ 1.8	22.9 $\pm$ 1.8	21.4 $\pm$ 2.9	22.6 $\pm$ 1.9	23.0 $\pm$ 1.8	23.5 $\pm$ 2.5
Female							
No. of animals examined		5	5	5	5	5	4
WBC	($\times 10^9/\text{mm}^3$)	12.30 $\pm$ 2.13	11.83 $\pm$ 2.68	15.72 $\pm$ 3.80	10.58 $\pm$ 4.13	5.43 $\pm$ 1.99	4.67 $\pm$ 1.45
RBC	($\times 10^6/\text{mm}^3$)	7.10 $\pm$ 0.48	7.12 $\pm$ 0.32	7.00 $\pm$ 0.39	6.62 $\pm$ 0.40	8.16 $\pm$ 0.44	8.70 $\pm$ 0.14
HGB	(g/dL)	13.6 $\pm$ 0.4	13.6 $\pm$ 0.7	13.6 $\pm$ 0.6	12.9 $\pm$ 0.7	15.0 $\pm$ 0.7	16.1 $\pm$ 0.3*
HCT	(%)	39.0 $\pm$ 1.2	39.1 $\pm$ 1.1	38.1 $\pm$ 1.9	37.1 $\pm$ 1.3	41.6 $\pm$ 2.2	44.2 $\pm$ 1.0
MCV	(μm^3)	55.0 $\pm$ 2.3	54.9 $\pm$ 1.6	54.5 $\pm$ 2.0	56.2 $\pm$ 2.4	51.0 $\pm$ 0.5	50.8 $\pm$ 0.7
MCH	(pg)	19.2 $\pm$ 0.8	19.1 $\pm$ 0.8	19.5 $\pm$ 0.7	19.5 $\pm$ 0.6	18.4 $\pm$ 0.2	18.5 $\pm$ 0.2
MCHC	(%)	34.9 $\pm$ 0.8	34.8 $\pm$ 1.2	35.8 $\pm$ 0.7	34.6 $\pm$ 0.8	36.1 $\pm$ 0.3	36.5 $\pm$ 0.6
PLT	($\times 10^9/\text{mm}^3$)	1304 $\pm$ 60	1129 $\pm$ 109	1286 $\pm$ 256	1017 $\pm$ 89*	1061 $\pm$ 146	1115 $\pm$ 150
Differential leukocyte counts							
NEUT	($\times 10^9/\text{mm}^3$)	4.24 $\pm$ 1.12	4.73 $\pm$ 1.36	5.28 $\pm$ 1.70	3.01 $\pm$ 2.15	1.21 $\pm$ 0.75	0.95 $\pm$ 0.75
	(%)	34.2 $\pm$ 6.5	39.7 $\pm$ 4.7	33.9 $\pm$ 7.0	27.2 $\pm$ 11.2	21.6 $\pm$ 7.0	19.0 $\pm$ 9.8
LYMPH	($\times 10^9/\text{mm}^3$)	7.55 $\pm$ 1.33	6.59 $\pm$ 1.48	9.67 $\pm$ 2.62	7.06 $\pm$ 2.79	3.95 $\pm$ 1.38	3.51 $\pm$ 0.91
	(%)	61.6 $\pm$ 6.5	55.8 $\pm$ 4.2	61.2 $\pm$ 6.3	67.5 $\pm$ 10.5	73.5 $\pm$ 6.8	76.4 $\pm$ 10.5
MONO	($\times 10^9/\text{mm}^3$)	0.34 $\pm$ 0.13	0.33 $\pm$ 0.11	0.50 $\pm$ 0.08	0.27 $\pm$ 0.09	0.12 $\pm$ 0.06	0.10 $\pm$ 0.05
	(%)	2.7 $\pm$ 0.7	2.8 $\pm$ 0.9	3.3 $\pm$ 0.6	2.7 $\pm$ 0.8	2.2 $\pm$ 0.6	2.1 $\pm$ 0.7
EOSN	($\times 10^9/\text{mm}^3$)	0.08 $\pm$ 0.04	0.06 $\pm$ 0.03	0.08 $\pm$ 0.04	0.08 $\pm$ 0.05	0.11 $\pm$ 0.07	0.08 $\pm$ 0.03
	(%)	0.6 $\pm$ 0.3	0.6 $\pm$ 0.2	0.5 $\pm$ 0.2	0.9 $\pm$ 0.4	2.0 $\pm$ 1.0	1.8 $\pm$ 0.6
BASO	($\times 10^9/\text{mm}^3$)	0.01 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.01	0.00 $\pm$ 0.01	0.00 $\pm$ 0.01
	(%)	0.1 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.1
LUC	($\times 10^9/\text{mm}^3$)	0.09 $\pm$ 0.03	0.11 $\pm$ 0.03	0.17 $\pm$ 0.14	0.15 $\pm$ 0.05	0.03 $\pm$ 0.02	0.03 $\pm$ 0.01
	(%)	0.8 $\pm$ 0.2	1.0 $\pm$ 0.3	1.0 $\pm$ 0.7	1.7 $\pm$ 0.9	0.6 $\pm$ 0.2	0.7 $\pm$ 0.1
Reticulocyte	(%)	6.0 $\pm$ 2.1	6.9 $\pm$ 1.2	7.1 $\pm$ 2.3	7.5 $\pm$ 2.8	2.0 $\pm$ 0.3	1.6 $\pm$ 0.3
Coagulation							
PT	(sec.)	18.2 $\pm$ 0.5	17.7 $\pm$ 0.7	18.4 $\pm$ 1.0	18.5 $\pm$ 1.3	15.8 $\pm$ 1.0	15.6 $\pm$ 0.4
APTT	(sec.)	16.7 $\pm$ 1.7	16.1 $\pm$ 2.4	17.0 $\pm$ 2.0	15.0 $\pm$ 1.3	18.6 $\pm$ 1.0	18.7 $\pm$ 1.2

NEUT: Neutrophil LYMPH: Lymphocyte MONO: Monocyte EOSN: Eosinophil BASO: Basophil LUC: Large unstained cells

Values are expressed as Mean $\pm$ S.D.Significant difference from control group; * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$.

a) Recovery group

Table 2 Blood chemical examinations of rats treated orally with O,O'-diethyl dithiophosphate in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Dose level		0 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	0 mg/kg ^{a)}	300 mg/kg ^{a)}
Male							
No. of animals examined		5	5	5	5	5	5
T.protein (g/dL)		6.28 ± 0.24	6.31 ± 0.12	6.21 ± 0.31	5.85 ± 0.33	6.08 ± 0.09 (4)	6.16 ± 0.46
Albumin (g/dL)		3.18 ± 0.16	3.21 ± 0.16	3.10 ± 0.20	3.10 ± 0.16	3.15 ± 0.11 (4)	3.13 ± 0.15
A/G		1.03 ± 0.08	1.04 ± 0.09	1.00 ± 0.11	1.13 ± 0.05	1.08 ± 0.11 (4)	1.04 ± 0.10
Glucose (mg/dL)		150 ± 4	157 ± 4	156 ± 20	140 ± 21	146 ± 5 (4)	147 ± 5
Triglyceride (mg/dL)		41.5 ± 7.4	54.1 ± 30.3	46.2 ± 36.5	64.0 ± 44.4	34.7 ± 12.5 (4)	46.6 ± 17.7
T.cholesterol (mg/dL)		70 ± 6	63 ± 15	56 ± 15	70 ± 18	64 ± 4 (4)	59 ± 9
BUN (mg/dL)		13.0 ± 1.8	12.8 ± 1.2	13.8 ± 1.7	13.7 ± 1.4	12.1 ± 1.1 (4)	12.3 ± 2.6
Creatinine (mg/dL)		0.31 ± 0.02	0.28 ± 0.03	0.28 ± 0.03	0.27 ± 0.04	0.28 ± 0.01 (4)	0.28 ± 0.02
T.bilirubin (mg/dL)		0.06 ± 0.02	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.02 (4)	0.04 ± 0.01
AST (U/L)		78 ± 17	90 ± 18	110 ± 34	85 ± 15	86 ± 9 (4)	87 ± 9
ALT (U/L)		31 ± 7	30 ± 4	36 ± 10	37 ± 9	29 ± 2 (4)	34 ± 5
ALP (U/L)		385 ± 52	399 ± 48	476 ± 105	426 ± 79	365 ± 79 (4)	387 ± 90
Gamma-GTP (U/L)		0.9 ± 0.2	1.1 ± 0.2	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.2 (4)	0.9 ± 0.2
ChE (U/L)		49 ± 33	48 ± 14	36 ± 9	26 ± 2	41 ± 13 (4)	43 ± 13
Calcium (mg/dL)		9.58 ± 0.17	9.64 ± 0.22	9.63 ± 0.40	9.74 ± 0.32	9.53 ± 0.11 (4)	9.53 ± 0.23
I.phosphorus (mg/dL)		6.67 ± 0.23	6.25 ± 0.24	6.07 ± 0.66	6.78 ± 0.39	6.36 ± 0.24 (4)	6.06 ± 0.29
Sodium (mmol/L)		141.9 ± 0.7	142.1 ± 0.7	141.4 ± 1.2	141.6 ± 0.6	145.3 ± 1.5 (4)	144.2 ± 1.4
Potassium (mmol/L)		4.67 ± 0.26	4.45 ± 0.36	4.65 ± 0.33	4.70 ± 0.23	4.31 ± 0.23 (4)	4.37 ± 0.32
Chloride (mmol/L)		106.9 ± 0.8	108.1 ± 0.9	108.6 ± 1.2	108.0 ± 1.7	108.4 ± 0.3 (4)	108.8 ± 1.4
Total bile acid (μmol/L)		9.9 ± 6.7	12.3 ± 6.5	16.1 ± 6.9	20.2 ± 12.2	18.5 ± 16.5 (4)	10.2 ± 3.7
Female							
No. of animals examined		5	5	5	5	5	4
T.protein (g/dL)		6.43 ± 0.35	6.18 ± 0.33	6.30 ± 0.31	5.95 ± 0.35	7.15 ± 0.48	6.50 ± 0.46
Albumin (g/dL)		3.37 ± 0.16	3.30 ± 0.12	3.35 ± 0.20	3.14 ± 0.26	3.91 ± 0.30	3.68 ± 0.15
A/G		1.11 ± 0.10	1.16 ± 0.13	1.13 ± 0.07	1.13 ± 0.14	1.21 ± 0.06	1.31 ± 0.09
Glucose (mg/dL)		150 ± 12	138 ± 16	146 ± 7	143 ± 18	133 ± 9	129 ± 10
Triglyceride (mg/dL)		71.5 ± 25.5	44.6 ± 19.0	53.6 ± 25.0	58.9 ± 31.1	39.3 ± 20.1	23.1 ± 15.9
T.cholesterol (mg/dL)		68 ± 19	76 ± 11	72 ± 19	81 ± 16	87 ± 23	74 ± 10
BUN (mg/dL)		15.4 ± 1.5	15.0 ± 1.7	15.2 ± 2.5	15.4 ± 2.3	15.7 ± 1.8	14.0 ± 2.2
Creatinine (mg/dL)		0.37 ± 0.01	0.32 ± 0.03*	0.35 ± 0.06	0.30 ± 0.04*	0.35 ± 0.04	0.34 ± 0.04
T.bilirubin (mg/dL)		0.05 ± 0.01	0.06 ± 0.02	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.02	0.05 ± 0.02	0.05 ± 0.01
AST (U/L)		131 ± 56	105 ± 12	97 ± 5	103 ± 12	133 ± 122	74 ± 7
ALT (U/L)		64 ± 29	46 ± 9	52 ± 4	46 ± 8	61 ± 64	24 ± 3
ALP (U/L)		276 ± 51	278 ± 81	298 ± 94	282 ± 77	147 ± 22	237 ± 31**
Gamma-GTP (U/L)		1.1 ± 0.8	0.7 ± 0.3	0.6 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.0 ± 0.3	1.1 ± 0.1
ChE (U/L)		375 ± 46	210 ± 75*	135 ± 63*	80 ± 7*	557 ± 152	514 ± 207
Calcium (mg/dL)		9.92 ± 0.12	10.07 ± 0.23	10.18 ± 0.28	10.19 ± 0.43	10.21 ± 0.33	9.75 ± 0.29
I.phosphorus (mg/dL)		8.62 ± 1.09	8.29 ± 1.17	7.53 ± 0.86	7.22 ± 0.47	4.59 ± 0.73	4.62 ± 0.92
Sodium (mmol/L)		141.7 ± 0.9	141.1 ± 0.7	141.6 ± 0.8	141.1 ± 0.7	142.7 ± 1.3	144.1 ± 0.4
Potassium (mmol/L)		4.02 ± 0.46	4.43 ± 0.30	4.12 ± 0.25	4.65 ± 0.43*	4.13 ± 0.09	4.15 ± 0.34
Chlorid (mmol/L)		105.8 ± 1.5	106.4 ± 1.6	106.6 ± 1.0	106.5 ± 3.0	109.0 ± 1.3	110.2 ± 0.6
Total bile acid (μmol/L)		14.4 ± 10.0	15.8 ± 7.2	28.6 ± 26.2	24.1 ± 15.6	19.2 ± 7.1	14.9 ± 5.4

Values are expressed as Mean ± S.D.

Values in parentheses are expressed no. of animals examined

Significant difference from control group; * $p \leq 0.05$. ** $p \leq 0.01$.

a) Recovery group

Table 3 Absolute and relative organ weights of rats treated orally with *O,O'*-diethyl dithiophosphate in the combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Dose level	0 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	0 mg/kg ^{a)}	300 mg/kg ^{a)}
Male						
No. of animals examined	7	12	11	7	5	5
Body weight (g)	431 ± 34	424 ± 36	428 ± 42	410 ± 23	427 ± 37	415 ± 22
Absolute organ weight						
Brain (g)	2.10 ± 0.07	2.17 ± 0.08	2.26 ± 0.09**	2.20 ± 0.11	2.14 ± 0.09	2.13 ± 0.08
Salivary gland (mg)	717 ± 57	681 ± 43	700 ± 84	618 ± 79*	700 ± 79	637 ± 52
Thyroid gland (mg)	23 ± 7	23 ± 6	26 ± 8	26 ± 7	23 ± 6	24 ± 3
Thymus (mg)	262 ± 48	312 ± 57	340 ± 84*	355 ± 35*	292 ± 129	306 ± 94
Heart (g)	1.34 ± 0.12	1.36 ± 0.10	1.35 ± 0.12	1.28 ± 0.06	1.27 ± 0.05	1.47 ± 0.21
Liver (g)	11.05 ± 1.47	10.76 ± 1.25	11.46 ± 1.74	11.63 ± 1.08	10.75 ± 1.77	10.95 ± 1.11
Spleen (g)	0.64 ± 0.10	0.67 ± 0.10	0.70 ± 0.06	0.71 ± 0.11	0.62 ± 0.08	0.75 ± 0.15
Kidneys (g)	2.91 ± 0.34	2.90 ± 0.26	3.12 ± 0.42	3.06 ± 0.21	2.90 ± 0.38	3.00 ± 0.24
Adrenals (mg)	59 ± 13	55 ± 11	54 ± 7	53 ± 11	54 ± 9	51 ± 2
Testes (g)	3.10 ± 0.18	3.29 ± 0.23	3.19 ± 0.22	2.61 ± 0.60	3.23 ± 0.34	1.55 ± 0.32**
Epididymides (mg)	1172 ± 93	1248 ± 76	1217 ± 85	944 ± 108**	1321 ± 91	854 ± 71**
Relative organ weight						
Brain (g%)	0.489 ± 0.037	0.516 ± 0.057	0.533 ± 0.050	0.536 ± 0.017	0.503 ± 0.048	0.514 ± 0.040
Salivary gland (mg%)	166.641 ± 6.976	161.508 ± 16.691	164.012 ± 18.054	150.646 ± 17.835	164.442 ± 19.646	154.034 ± 17.206
Thyroid gland (mg%)	5.281 ± 1.389	5.465 ± 1.582	6.041 ± 1.647	6.211 ± 1.671	5.379 ± 1.444	5.717 ± 0.974
Thymus (mg%)	60.551 ± 8.153	73.525 ± 12.011	80.526 ± 23.539	86.719 ± 9.318**	69.166 ± 30.351	74.137 ± 23.972
Heart (g%)	0.312 ± 0.019	0.322 ± 0.025	0.315 ± 0.021	0.314 ± 0.023	0.299 ± 0.019	0.355 ± 0.051*
Liver (g%)	2.558 ± 0.169	2.535 ± 0.139	2.666 ± 0.157	2.834 ± 0.187**	2.508 ± 0.254	2.635 ± 0.190
Spleen (g%)	0.148 ± 0.019	0.159 ± 0.018	0.165 ± 0.013	0.174 ± 0.026*	0.145 ± 0.010	0.183 ± 0.040
Kidneys (g%)	0.675 ± 0.047	0.684 ± 0.042	0.729 ± 0.061	0.748 ± 0.058*	0.678 ± 0.055	0.723 ± 0.064
Adrenals (mg%)	13.762 ± 2.552	13.071 ± 2.357	12.708 ± 2.022	13.082 ± 3.197	12.646 ± 1.740	12.276 ± 1.085
Testes (g%)	0.725 ± 0.094	0.779 ± 0.075	0.749 ± 0.074	0.642 ± 0.167	0.758 ± 0.050	0.374 ± 0.073**
Epididymides (mg%)	274.114 ± 37.841	296.404 ± 31.391	286.335 ± 30.898	231.012 ± 34.904	310.335 ± 21.985	205.984 ± 16.992**
Female						
No. of animals examined	12	11	12	5	5	4
Body weight (g)	290 ± 18	292 ± 24	281 ± 16	286 ± 12	270 ± 15	262 ± 28
Absolute organ weight						
Brain (g)	2.05 ± 0.12 (11)	1.99 ± 0.04	2.07 ± 0.07	2.09 ± 0.12	1.97 ± 0.12	1.98 ± 0.03
Salivary gland (mg)	534 ± 30	501 ± 58	518 ± 38	506 ± 37	429 ± 20	403 ± 34
Thyroid gland (mg)	20 ± 4	18 ± 4	18 ± 4	18 ± 3	15 ± 4	19 ± 7
Thymus (mg)	253 ± 65	226 ± 29	202 ± 82	224 ± 42	263 ± 38	266 ± 59
Heart (g)	0.97 ± 0.07	0.96 ± 0.06	0.98 ± 0.09	1.05 ± 0.11	0.92 ± 0.12	0.88 ± 0.02
Liver (g)	9.52 ± 0.84	9.69 ± 0.87	9.73 ± 0.59	10.44 ± 1.37	6.93 ± 0.59	6.46 ± 0.44
Spleen (g)	0.57 ± 0.08	0.61 ± 0.08	0.59 ± 0.06	0.58 ± 0.10	0.46 ± 0.04	0.44 ± 0.01
Kidneys (g)	2.01 ± 0.25	1.99 ± 0.21	2.02 ± 0.19	2.39 ± 0.39*	1.83 ± 0.14	1.84 ± 0.17
Adrenals (mg)	72 ± 9	67 ± 10	68 ± 8	72 ± 7	70 ± 6	66 ± 5
Ovaries (mg)	93 ± 11	91 ± 17	91 ± 20	92 ± 7	76 ± 10	84 ± 8
Relative organ weight						
Brain (g%)	0.709 ± 0.045 (11)	0.684 ± 0.052	0.740 ± 0.053	0.732 ± 0.037	0.731 ± 0.028	0.761 ± 0.083
Salivary gland (mg%)	184.646 ± 14.805	171.664 ± 17.397	184.596 ± 10.829	177.202 ± 13.015	159.329 ± 10.415	154.524 ± 12.990
Thyroid gland (mg%)	6.780 ± 1.371	6.256 ± 1.229	6.230 ± 1.298	6.287 ± 1.003	5.724 ± 1.455	7.432 ± 2.969
Thymus (mg%)	87.074 ± 20.569	77.436 ± 8.683	71.426 ± 27.988	78.682 ± 16.277	97.765 ± 15.371	101.983 ± 23.926
Heart (g%)	0.334 ± 0.026	0.329 ± 0.019	0.347 ± 0.022	0.369 ± 0.042*	0.340 ± 0.032	0.336 ± 0.033
Liver (g%)	3.282 ± 0.266	3.317 ± 0.167	3.468 ± 0.118	3.648 ± 0.313	2.571 ± 0.174	2.476 ± 0.163
Spleen (g%)	0.196 ± 0.022	0.208 ± 0.021	0.212 ± 0.021	0.205 ± 0.038	0.172 ± 0.012	0.168 ± 0.017
Kidneys (g%)	0.690 ± 0.065	0.682 ± 0.063	0.722 ± 0.066	0.838 ± 0.142**	0.679 ± 0.045	0.708 ± 0.103
Adrenals (mg%)	25.039 ± 3.605	23.007 ± 4.351	24.427 ± 3.143	25.158 ± 2.476	26.207 ± 3.223	25.466 ± 2.909
Ovaries (mg%)	32.176 ± 3.894	31.426 ± 6.199	32.486 ± 7.512	32.457 ± 3.435	28.307 ± 3.860	32.238 ± 2.329

Values are expressed as Mean ± S.D.

(%) (Organ weight / body weight) × 100

Values in parentheses are expressed no. of animals examined

Significant difference from control group; * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$.

a) Recovery group

Table 4 Summary of histological findings with statistical analysis treated orally with O,O'-diethyl dithiophosphate in the combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test (ReproTox study)

Dose level (mg/kg)	Sacrificed												Non-pregnancy											
	0				30				100				300				30				300			
	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T
Male																								
No. of animals necropsied	7				11				11				5				1				2			
CARDIOVASCULAR SYSTEM																								
heart	(5)				(0)				(1)				(3)				(0)				(0)			
cardiomyopathy	1	0	0	1	-	-	-	-	1	0	0	1	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-
myocarditis	0	0	0	0	-	-	-	-	0	0	0	0	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-
DIGESTIVE SYSTEM																								
glandular stomach	(5)				(5)				(5)				(3)				(0)				(0)			
erosion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	-	-	-	-	-	-	-	-
exocrine pancreas	(5)				(0)				(0)				(3)				(0)				(0)			
edema	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-
atrophy, acinus	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-
decrease, zymogen granules, acinar cell	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-
cellular infiltration, mixed cell	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-
ileum	(5)				(0)				(1)				(3)				(0)				(0)			
diverticula	0	0	0	0	-	-	-	-	1	0	0	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
liver	(5)				(1)				(0)				(3)				(0)				(0)			
atrophy, hepatocyte	0	0	0	0	1	0	0	1	-	-	-	-	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
vacuolation, hepatocyte	5	0	0	5	0	0	0	0	-	-	-	-	3	0	0	3	-	-	-	-	-	-	-	-
microgranuloma	5	0	0	5	0	0	0	0	-	-	-	-	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-
URINARY SYSTEM																								
kidney	(5)				(1)				(0)				(3)				(0)				(0)			
basophilic tubules	2	0	0	2	0	0	0	0	-	-	-	-	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
dilatation	0	0	0	0	1	0	0	1	-	-	-	-	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
hyaline droplet	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	2	0	0	2	-	-	-	-	-	-	-	-
REPRODUCTIVE SYSTEM																								
testis	(5)				(5)				(5)				(3)				(1)				(2)			
Sertoli only syndrome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-
atrophy, seminiferous tubule	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1
vacuolation, Sertoli cell	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	3*#	0	0	0	0	2	0	0	2
epididymis	(5)				(5)				(5)				(3)				(1)				(2)			
cell debris, lumen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	2
decrease, sperm	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	3*#	0	0	0	0	2	0	0	2
prostate	(5)				(0)				(0)				(3)				(0)				(0)			
cellular infiltration, lymphocyte	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0	0	3	-	-	-	-	-	-	-	-
ENDOCRINE SYSTEM																								
thyroid gland	(5)				(0)				(0)				(3)				(0)				(0)			
ultimobranchial remnant	3	0	0	3	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
SPECIAL SENSE SYSTEM																								
Harderian gland	(5)				(0)				(0)				(3)				(0)				(0)			
cellular infiltration, lymphocyte	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-

Grade of histopathological finding; 1:slight, 2:moderate, 3:marked T:Total -:Not examined

Numbers in parentheses indicate no. of animals examined microscopically at this site

Significant difference from control group; Fisher: * $p \leq 0.05$, Mann-Whitney: # $p \leq 0.05$.

Table 5 Summary of histological findings with statistical analysis treated orally with O,O'-diethyl dithiophosphate in the combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test (Recovery study)

Dose level (mg/kg)	Sacrificed							
	0				300			
Organ Findings	1	2	3	T	1	2	3	T
Male								
No. of animals necropsied	5				5			
CARDIOVASCULAR SYSTEM								
heart	(5)				(5)			
cardiomyopathy	2	0	0	2	2	0	0	2
RESPIRATORY SYSTEM								
lung	(5)				(5)			
hemorrhage	0	0	0	0	1	0	0	1
accumulation of foamy cells	1	0	0	1	1	0	0	1
hypertrophy, alveolar cell	0	0	0	0	1	0	0	1
osseous metaplasia	1	0	0	1	0	0	0	0
DIGESTIVE SYSTEM								
exocrine pancreas	(5)				(5)			
decrease, zymogen granules, acinar cell	0	0	0	0	0	1	0	1
colon	(5)				(5)			
hemorrhage	1	0	0	1	0	0	0	0
liver	(5)				(5)			
fatty change, hepatocyte	0	0	0	0	2	0	0	2
vacuolation, hepatocyte	5	0	0	5	5	0	0	5
microgranuloma	3	0	0	3	3	0	0	3
URINARY SYSTEM								
kidney	(5)				(5)			
basophilic tubules	3	0	0	3	3	0	0	3
hyaline droplet	3	0	0	3	2	0	0	2
REPRODUCTIVE SYSTEM								
testis	(5)				(5)			
atrophy, seminiferous tubule	0	0	0	0	1	1	3	5***
decrease, germ cell	0	0	0	0	1	2	2	5***
vacuolation, Sertoli cell	0	0	0	0	1	1	3	5***
interstitial cell hyperplasia	0	0	0	0	3	1	0	4*#
epididymis	(5)				(5)			
cell debris, lumen	0	0	0	0	2	1	0	3
decrease, sperm	0	0	0	0	0	0	5	5***
prostate	(5)				(5)			
cellular infiltration, lymphocyte	3	0	0	3	4	0	0	4
SPECIAL SENSE SYSTEM								
Harderian gland	(5)				(5)			
cellular infiltration, lymphocyte	1	0	0	1	0	0	0	0

Grade of histopathological finding; 1:sligh, 2:moderate, 3:marked T:Total

Numbers in parentheses indicate no. of animals examined microscopically at this site

Significant difference from control group; Fisher: * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, Mann-Whitney: # $p \leq 0.05$, ## $p \leq 0.01$.

Table 5 (Continued)

Dose level (mg/kg) Organ Findings	Dead				Sacrificed									
	300				0				300					
	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T		
Female														
No. of animals necropsied	1				5				4					
CARDIOVASCULAR SYSTEM														
heart	(0)				(5)				(4)					
cardiomyopathy	-	-	-	-	0	0	0	0	1	0	0	1		
HEMATOPOIETIC SYSTEM														
bone marrow	(1)				(0)				(0)					
hemorrhage	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
lymph node	(1)				(0)				(0)					
congestion	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
thymus	(0)				(5)				(4)					
Kuersteiner's duct/cyst	-	-	-	-	1	0	0	1	0	0	0	0		
RESPIRATORY SYSTEM														
lung	(1)				(5)				(4)					
congestion	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
edema	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
thickening, alveolar wall	-	-	-	-	1	0	0	1	0	0	0	0		
cellular infiltration, lymphocyte	-	-	-	-	1	0	0	1	0	0	0	0		
trachea	(1)				(0)				(0)					
desquamation epithelium	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
narrowing, lumen	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
suppurative inflammation	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DIGESTIVE SYSTEM														
glandular stomach	(0)				(5)				(4)					
erosion	-	-	-	-	1	0	0	1	0	0	0	0		
exocrine pancreas	(0)				(5)				(4)					
decrease, zymogen granules, acinar cell	-	-	-	-	0	0	0	0	1	0	0	1		
liver	(1)				(5)				(4)					
congestion	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
necrosis, hepatocyte, focal	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1		
vacuolation, hepatocyte	1	0	0	1	3	0	0	3	4	0	0	4		
hemorrhage	-	-	-	-	1	0	0	1	0	0	0	0		
microgranuloma	-	-	-	-	5	0	0	5	1	0	0	1*		
URINARY SYSTEM														
kidney	(0)				(5)				(4)					
vacuolation, tubular epithelium	-	-	-	-	3	0	0	3	1	0	0	1		
cellular infiltration, lymphocyte	-	-	-	-	0	0	0	0	2	0	0	2		
REPRODUCTIVE SYSTEM														
uterus	(0)				(5)				(4)					
dilatation, lumen	-	-	-	-	0	0	0	0	1	0	1	2		
vagina	(0)				(5)				(4)					
dermoid cyst	-	-	-	-	-	-	-	1\$	-	-	-	0		
ENDOCRINE SYSTEM														
adrenal gland	(1)				(0)				(0)					
hypertrophy, cortex	0	0	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
pituitary gland	(0)				(5)				(4)					
Rathke's pouch	-	-	-	-	1	0	0	1	0	0	0	0		
thyroid gland	(0)				(5)				(4)					
ultimobranchial remnant	-	-	-	-	1	0	0	1	2	0	0	2		
NERVOUS SYSTEM														
sciatic nerve	(0)				(5)				(4)					
cellular infiltration, lymphocyte	-	-	-	-	1	0	0	1	0	0	0	0		
INTEGUMENTARY SYSTEM														
subcutaneous tissue	(1)				(0)				(0)					
congestion	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Grade of histopathological finding; 1:slight, 2:moderate, 3:marked T:Total -:Not examined \$:benign

Numbers in parentheses indicate no. of animals examined microscopically at this site

Significant difference from control group; Fisher: * $p \leq 0.05$.

Table 6 Summary of reproductive performance and estrous cycle in rats treated orally with O,O'-diethyl dithiophosphate in the combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Dose level	0 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg
No. of pairs mated	12	12	12	10
No. of pairs copulated	12	12	12	10
No. of pregnant females	12	11	12	7
Copulation index (%) ^{a)}	100.0	100.0	100.0	100.0
Fertility index (%) ^{b)}	100.0	91.7	100.0	77.8 (9)
Estrous cycle				
No. of animals examined	12	12	12	12
Mean estrous cycle (Days, Mean $\pm$ S.D.)	4.2 $\pm$ 0.3 (12)	4.1 $\pm$ 0.2 (12)	4.1 $\pm$ 0.2 (12)	4.7 $\pm$ 1.4 (10)
Irregular estrous cycle (%) ^{c)}	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)

a) (No. of animals with successful copulation/no. of animals mated) $\times$ 100b) (No. of pregnant animals/no. of animals with successful copulation) $\times$ 100

c) No. of animals having irregular estrous cycle

d) (No. of animals having irregular estrous cycle/no. of animals examined) $\times$ 100

Values in parentheses are expressed no. of animals observed

Table 7 Findings of delivery in dams treated orally with O,O'-diethyl dithiophosphate and observations on their pups in the combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Dose level	0 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg
No. of pregnant females	12	11	12	6
No. of dams delivered live pups	12	11	12	6
Duration of gestation (Day, Mean $\pm$ S.D.)	22.3 $\pm$ 0.5	22.3 $\pm$ 0.5	22.4 $\pm$ 0.5	22.7 $\pm$ 0.5
No. of corpora lutea (Mean $\pm$ S.D.)	187 (15.6 $\pm$ 1.4)	195 (17.7 $\pm$ 2.5)	193 (16.1 $\pm$ 2.1)	103 (17.2 $\pm$ 2.9)
No. of implantation sites (Mean $\pm$ S.D.)	170 (14.2 $\pm$ 1.9)	166 (15.1 $\pm$ 1.3)	173 (14.4 $\pm$ 1.2)	85 (14.2 $\pm$ 3.3)
No. of pups born (Mean $\pm$ S.D.)	157 (13.1 $\pm$ 2.4)	153 (13.9 $\pm$ 1.5)	161 (13.4 $\pm$ 1.9)	79 (13.2 $\pm$ 3.2)
No. of live pups born (Mean $\pm$ S.D.)				
Total	157 (13.1 $\pm$ 2.4)	149 (13.5 $\pm$ 1.5)	158 (13.2 $\pm$ 1.7)	70 (11.7 $\pm$ 3.7)
Male	75 (6.3 $\pm$ 1.9)	77 (7.0 $\pm$ 2.2)	82 (6.8 $\pm$ 2.9)	34 (5.7 $\pm$ 2.3)
Female	82 (6.8 $\pm$ 1.8)	72 (6.5 $\pm$ 2.5)	76 (6.3 $\pm$ 2.9)	36 (6.0 $\pm$ 1.8)
Sex ratio (Male/female, Mean $\pm$ S.D.)	0.99 $\pm$ 0.41	1.46 $\pm$ 1.41	1.51 $\pm$ 1.09	0.95 $\pm$ 0.34
No. of live pups on day 4 (Mean $\pm$ S.D.)				
Total	156 (13.0 $\pm$ 2.4)	146 (13.3 $\pm$ 1.4)	157 (13.1 $\pm$ 1.6)	55 (11.0 $\pm$ 2.2)
Male	74 (6.2 $\pm$ 1.9)	75 (6.8 $\pm$ 2.3)	82 (6.8 $\pm$ 2.9)	28 (5.6 $\pm$ 2.1)
Female	82 (6.8 $\pm$ 1.8)	71 (6.5 $\pm$ 2.5)	75 (6.3 $\pm$ 3.0)	27 (5.4 $\pm$ 0.5)
No. of dead pups (Mean $\pm$ S.D.)	0 (0.0 $\pm$ 0.0)	4 (0.4 $\pm$ 0.7)	3 (0.3 $\pm$ 0.6)	9 (1.5 $\pm$ 3.2)
No. of cannibalism (Mean $\pm$ S.D.)	0 (0.0 $\pm$ 0.0)	0 (0.0 $\pm$ 0.0)	0 (0.0 $\pm$ 0.0)	0 (0.0 $\pm$ 0.0)
Gestation index ^{a)} (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
Implantation index ^{b)} (% Mean $\pm$ S.D.)	91.1 $\pm$ 10.6	86.4 $\pm$ 11.8	90.5 $\pm$ 9.6	83.0 $\pm$ 17.1
Delivery index ^{c)} (% Mean $\pm$ S.D.)	91.9 $\pm$ 6.9	92.3 $\pm$ 7.9	92.9 $\pm$ 8.4	92.8 $\pm$ 4.9
Live birth index ^{d)} (% Mean $\pm$ S.D.)	100.0 $\pm$ 0.0	97.5 $\pm$ 4.7	98.4 $\pm$ 4.1	90.0 $\pm$ 21.4
Viability index on day 4 ^{e)} (% Mean $\pm$ S.D.)				
Total	99.4 $\pm$ 2.2	98.1 $\pm$ 3.3	99.5 $\pm$ 1.8	89.6 $\pm$ 15.7
Male	98.6 $\pm$ 4.8	97.2 $\pm$ 6.3	100.0 $\pm$ 0.0	91.0 $\pm$ 12.4
Female	100.0 $\pm$ 0.0	98.7 $\pm$ 4.3	98.6 $\pm$ 4.8	88.3 $\pm$ 19.3*

a) (No. of females with live pups/no. of pregnant females) $\times$ 100b) (No. of implantations/no. of corpora lutea) $\times$ 100c) (No. of pups born/no. of implantation sites) $\times$ 100d) (No. of live pups born/no. of pups born) $\times$ 100e) (No. of live pups on day 4 after birth/no. of live pups born) $\times$ 100Significant difference from control group; * $p \leq 0.05$.