

最終報告書

ジベンジルトルエンのラットを用いた経口投与による
28 日間の反復投与毒性試験

(試験番号 : B031631)

2005 年 12 月 12 日

株式会社三菱化学安全科学研究所

2. 目次

2. 目次.....	3
------------	---

4. 要約.....	10
5. 緒言.....	11
6. 材料および方法.....	12
6.1 被験物質.....	12
6.2 媒体.....	13
6.3 試験動物.....	14
6.4 動物飼育.....	15
6.5 投与.....	17
6.6 投与液の調製.....	18
6.7 回復期間.....	20
6.8 群構成.....	20
6.9 観察・測定項目.....	20
6.10 統計学的解析.....	26
6.11 コンピュータシステムの使用.....	27
7. 結果.....	28
7.1 一般状態.....	28
7.2 行動検査.....	28
7.3 体重.....	28

7.4	摂餌量	28
7.5	血液学的検査	28
7.6	血液生化学的検査	29
7.7	尿検査	29
7.8	器官重量	29
7.9	病理解剖検査	29
7.10	病理組織学的検査	29
8.	考察および結論	30
9.	参考文献	31

図および群別表 (1~95 頁)

4. 要約

ジベンジルトルエンを 0, 20, 100 および 500 mg/kg の用量で雌雄の Crj:CD(SD)IGS ラット (SPF) に 28 日間反復経口投与し, 現れる生体の機能および形態の変化を観察し, その毒性と回復性を評価した.

一般状態, 行動検査, 体重, 摂餌量, 血液生化学的検査および尿検査では, 被験物質投与に起因した影響は認められなかった.

血液学的検査では, プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が 500 mg/kg 群の雄に認められた.

器官重量では, 肝臓および腎臓重量の高値が 500 mg/kg 群の雌雄に認められた.

また, 肝臓重量の高値については 100 mg/kg 群の雄にも認められた.

剖検では, 肝臓の腫大が 500 mg/kg 群の雌雄に認められた.

病理組織学的検査では, 肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が 500 mg/kg 群の雌雄に認められた.

上述した変化は, 回復期間終了時には回復または回復傾向を示し, 回復性は良好と判断した.

以上の結果から, 本試験条件下におけるジベンジルトルエンの無影響量 (NOEL) は雄が 20 mg/kg/day, 雌が 100 mg/kg/day と判断した.

5. 緒言

既存化学物質の安全性点検事業の一環として、ラットにジベンジルトルエンを 28 日間毎日反復経口投与し、現れる生体の機能および形態の変化について検討したので報告する。

6. 材料および方法

6.1 被験物質

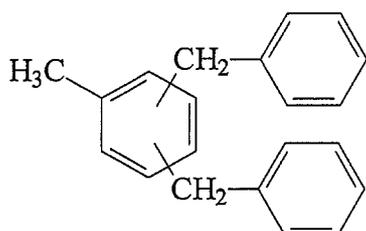
6.1.1 名称

ジベンジルトルエン (Dibenzyltoluene, 略称: DBT)

6.1.2 CAS No.

26898-17-9

6.1.3 構造式



6.1.4 分子量

272.41

6.1.5 入手先

6.1.6 入手日

2003年11月19日

6.1.7 提供者

厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室

6.1.8 純度

99.62%

6.1.9 ロット番号

6.1.10 性状

淡黄色透明液体

6.1.11 その他の物理化学的性状

臭い： 不快臭
沸点： 387°C
凝固点： -30°C以下
引火点： 212°C (タグ密閉式)
発火点： 500°C以上
爆発特性： 爆発限界 下限 0.67%，上限 3.30%
蒸気圧： 0.4 kPa (200°C)，11.0 kPa (300°C)
蒸気密度： データなし
溶解性： 水に対する溶解性；不溶

6.1.12 保存条件

被験物質入手後は冷蔵 (実測値：2.5~7.5°C)，遮光，気密条件下で保存した。

6.1.13 保管場所

被験物質保管場所 (42)

6.1.14 安定性の確認

試験に使用したロットの安定性は，当研究所において投与開始前および投与終了後に赤外吸収スペクトル (IR) 法で測定し，投与前後とも入手先測定 of IR スペクトルを比較して同様のメインピークの吸収があることを確認し，安定であると判断した (添付資料 11.1 および 11.2)。

測定機器： 島津フーリエ変換赤外分光光度計 (FTIR-8300，株式会社島津製作所)

方法： セル板 (KBr) の上にパスツールピペットで被験物質を一滴たらし，その上からもう一枚のセル板 (KBr) で密着させ，測定した。

6.1.15 取扱上の注意

保護具 (ゴム手袋，保護眼鏡およびマスク) 着用

6.1.16 余被験物質の処理

保存用サンプル (約 2 g) 以外は全て廃棄処分した。

6.2 媒体

6.2.1 名称

1%Tween 80 水溶液

6.2.2 ロット番号

412F1372 (Tween 80 のロット番号，関東化学株式会社)

6.2.3 媒体の調製方法

- (a) 所定量の Tween 80 をビーカー内に電子天秤で秤量した。調製予定量の約 10%量の精製水をビーカーに入れ、スターラーを用いて攪拌し、溶解させた。
- (b) 精製水を加えて所定の濃度になるよう、メスシリンダーでメスアップした。
- (c) 調製物を保存容器に入れ、使用まで冷所保存した。

6.2.4 保存条件

冷所。調製翌日に使用した。

6.3 試験動物

6.3.1 動物種

ラット

6.3.2 系統

Crj:CD(SD)IGS

6.3.3 試験系選択理由

げっ歯類を用いた毒性試験に広く使用され、背景データが豊富であり、多数の個体の入手が可能である。

6.3.4 微生物レベル

SPF

6.3.5 購入先

日本チャールス・リバー株式会社（厚木生産所）

6.3.6 購入動物数

雌雄各 33 匹（発注動物数：32 匹）

6.3.7 検疫・馴化

動物入荷後、雌雄とも 5 日間の検疫期間中、一般状態を毎日（1 日 1 回）観察し、健康状態が良好なことを確認した。また、入荷日および検疫終了日に体重を測定し、増加量に異常のないことを確認した。動物は検疫終了後、投与開始日まで 3 日間馴化し、一般状態を毎日（1 日 1 回）観察した。

6.3.8 投与開始時週齢

5 週齢

6.3.9 投与開始時体重

体重範囲は雄が 139～155 g, 雌が 107～123 g であった.

6.3.10 群分け

投与開始 2 日前に体重層別無作為抽出法によって, 各群の平均体重がほぼ均一となるように群分けした. また, 個別の体重範囲が平均体重±20%以内であることを確認した.

6.3.11 動物の識別

検疫・馴化期間(群分け前)は, 動物の尾に油性ペンで標識し, 個体識別した. 群分け後は背部皮下に動物番号を登録したマイクロチップを埋め込み, マイクロチップリーダー(DAS-5002 Notebook™ System, Bio Medic Data Systems, Inc.)を用いて個体識別した. ケージには検疫・馴化期間中(群分け前)は試験番号, ケージ番号, 検疫・馴化中の動物番号, 動物種, 系統および性別を記載したラベルを付け, 群分け以降は試験番号, 被験物質名, 群名(用量), 動物番号, 動物種, 系統および性別を記載したラベルを付けた. ただし, 行動検査時には検査番号のみ, 自発運動量測定時には動物番号のみのケージラベルを付けた.

6.3.12 余剰動物の処理

余剰動物は, 投与開始日の翌日にドライアイスで発生させた炭酸ガスにて安楽死処分した.

6.4 動物飼育

6.4.1 飼育室

ラット・マウス飼育室(検疫期間中は 4125 室, 検疫終了後は 2121 室を使用)

6.4.2 飼育環境

6.4.2.1 温度

実測値: 21.3～24.7℃ (許容範囲: 19.0～25.0℃)

6.4.2.2 相対湿度

実測値: 37.0～57.4% (許容範囲: 35.0～75.0%)

6.4.2.3 換気

6～20 回/時, オールフレッシュエア供給

6.4.2.4 照明時間

照明 12 時間／日 (7:00～19:00)

6.4.3 飼育器材

6.4.3.1 ケージ

オートクレーブ滅菌したステンレス製つり下げ型金網ケージ (195W×325D×180H mm, トキワ科学器械株式会社) を使用した。自発運動量の測定時には, オートクレーブ滅菌したポリカーボネート製ケージ (TR-PC-200, 265W×426D×200H mm, トキワ科学器械株式会社) を使用した。最大 14 日間使用後交換した。

6.4.3.2 給餌器

オートクレーブ滅菌した固型用ステンレス製給餌器 (トキワ科学器械株式会社) を使用した。最大 7 日間使用後交換した。

6.4.3.3 給水器

検疫期間中は給水瓶 (200 mL, トキワ科学器械株式会社), 検疫終了後は自動給水装置 (オートフラッシュシステム付き, トキワ科学器械株式会社) を使用した。

6.4.3.4 架台

オートクレーブ滅菌したステンレス製架台 (検疫期間中は自動給水装置なし, 検疫終了後は自動給水配管付き, トキワ科学器械株式会社) を使用した。なお, 自発運動量測定日のケージ馴化時には, ベンザルコニウム系特殊洗浄剤 (マイクロカット, エコラボ株式会社) の希釈液で消毒したスチール製架台 (トキワ科学器械株式会社) を, 測定時には, ベンザルコニウム系特殊洗浄剤 (マイクロカット, エコラボ株式会社) の希釈液で消毒した自発運動量測定装置 (SUPERMEX, 室町機械株式会社) 付属のスチール製架台を使用し, 最大 7 日間使用後に交換した。

6.4.3.5 トレー

オートクレーブ滅菌したアルミニウム製トレー (トキワ科学器械株式会社) に実験動物用床敷 (ベータチップ, 日本チャールス・リバー株式会社) を敷いて使用した。最大 7 日間使用後交換した。

6.4.3.6 床敷

自発運動量の測定時のポリカーボネート製ケージ使用時のみ, オートクレーブ滅菌したベータチップ (日本チャールス・リバー株式会社) を用いた。

6.4.4 飼料

6.4.4.1 種類

放射線滅菌した実験動物用固型飼料（CR-LPF，オリエンタル酵母工業株式会社）

6.4.4.2 給餌法

新鮮尿採取時，自発運動量測定日のケージ馴化時，自発運動量測定時および計画解剖前日の夕方からの絶食時を除き自由に摂取させた。

6.4.4.3 汚染物質の確認

使用したロットについて，飼料供給業者が財団法人日本食品分析センターに委託して分析した残留農薬等の汚染物質分析結果を入手し，当研究所の標準操作手順書の基準に適合していることを確認した。

6.4.5 飲用水

6.4.5.1 種類

5 μm のフィルター濾過後，紫外線照射した水道水

6.4.5.2 給水法

新鮮尿採取時，自発運動量測定日のケージ馴化時および自発運動量測定時を除き，自由摂取させた。

6.4.5.3 分析

株式会社ダイヤ分析センターに依頼して水質検査を年2回の頻度で実施し，水道方に準拠した当研究所の標準操作手順書の基準に適合していることを確認した。

6.4.6 収容動物数

群分けまでは1ケージあたり1～2匹（同性），群分け以降は個別飼育とした。

6.5 投与

6.5.1 経路・方法

経口投与。ディスポーザブルシリンジに装着したラット用テフロン製胃ゾンデを用いて強制経口投与した。

6.5.2 経路選択理由

適用ガイドラインに準拠した。

6.5.3 方法選択理由

ラットに被験物質を確実に経口投与する方法として，広く用いられている。

6.5.4 回数・期間

1日1回, 28日間, 8:38~11:35の間に投与した。

6.5.5 回数・期間の選択理由

本試験において適用するガイドラインに従った。

6.5.6 用量および用量の設定理由

0 (対照), 20, 100 および 500 mg/kg

本試験に先立ち当研究所で実施した7日間経口投与予備試験(試験番号:B031650, 用量:0, 100, 500, 1000 mg/kg, 動物数:各群雌雄5匹)の結果, 以下のような被験物質投与に起因する変化が認められた。

100 mg/kg 群の雌で ALP の低値が認められた。500 mg/kg 以上の群の雌雄で ALP の低値, 肝臓重量の高値, 肝臓の腫大, GOT の低値傾向およびトリグリセライドの低値あるいは低値傾向が, 雄で血小板数の高値, 胸腺の絶対および相対重量の低値あるいは低値傾向, プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間の延長あるいは延長傾向が, 雌でヘモグロビン濃度の低値あるいは低値傾向, ヘマトクリットの低値, プロトロンビン時間の短縮および活性化部分トロンボプラスチン時間の延長傾向がそれぞれ認められた。

1000 mg/kg 群の雌雄で γ GT の高値, 体重, 摂餌量の低値傾向, 雄でヘモグロビン濃度の低値および白血球百分率好酸球比の低値傾向, 雌で白血球百分率好酸球比の低値およびGPTの高値がそれぞれ認められた。

以上のことから, 本試験では確実に毒性変化が発現すると考えられる 500 mg/kg を高用量とし, 以下公比5で100および20 mg/kgの計3用量群を設定した。また, 媒体(1%Tween 80水溶液)のみを投与する対照群(0 mg/kg)を設定した。

6.5.7 投与液量

投与液量は10 mL/kgとし, 至近日に測定した体重に基づいて算出した。

6.6 投与液の調製

6.6.1 方法・頻度

調製はイエローランプ照明下の調剤室にて実施した。

用量毎に所定重量の被験物質をビーカーに秤量した。これに媒体(1%Tween 80水溶液)を加え, ディスポーザブルシリンジおよび三方活栓を用いて乳化させた後, メートルグラスに回収した。さらに, 媒体を加えて所定の濃度になるようにメスアップし, 2, 10 および 50 mg/mL の投与液を懸濁調製した。調製は試験施設で実施した安定性分析の結果から, 6~8日間隔とした。投与液は投与に供するまで8日間を限度に冷蔵・暗所条件下で保存した(許容範囲:1~15°C, 実測値:2.5~7.0°C)。

6.6.2 安定性の確認

冷蔵・暗所保存条件下での 8 日間の安定性を GC 法により 0.4 および 100 mg/mL の濃度で確認した（試験実施施設：株式会社三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所，試験番号：B031649，添付資料 11.3）。

6.6.3 均一性および濃度の確認

初回調製時の投与液を用量群ごとに GC 法により分析した。その結果，2 mg/mL 投与液は対設定値 96.5%，10 mg/mL 投与液は対設定値 99.4%，50 mg/mL 投与液は 102.6% であり，設定濃度±10%以内であることを確認した（添付資料 11.4）。分析方法は試験施設で実施した試験（試験番号：B031649，試験略名：調製液中ジベンジルトルエンの分析法バリデーション）で確認された方法にて分析した。分析方法を以下に示した。

6.6.4 ガスクロマトグラフ（GC）操作条件

機器： HP6890, Hewlett Packard
 検出： FID（水素炎イオン化検出法）
 H₂；40 mL/min, Air；450 mL/min
 カラム： HP-1（30 m×0.25 mm i.d., 0.25 μm, Hewlett Packard）
 温度： （オープン）180℃ → 10℃/min → 280℃（3 min hold）
 （注入口）300℃
 （検出器）330℃
 キャリヤーガス： He（流速 [線速度]；30 cm/sec, カラム入り口測定，オープン初期温度時）
 メイクアップガス： He, 25 mL/min
 注入モード： スプリットレス
 注入量： 1.0 μL

6.6.5 溶液の調製

下表に従い標準溶液（ST-1, ST-2 および ST-3）を調製した。

溶液略号	調製方法	濃度 (μg/mL)
SS-1	被験物質, 50 mg → 50 mL / acetone	1000
SS-2	SS-1, 5 mL → 50 mL / acetone	100
ST-1	SS-2, 1 mL → 10 mL / acetone	10
ST-2	SS-2, 2 mL → 10 mL / acetone	20
ST-3	SS-2, 3 mL → 10 mL / acetone	30

6.6.6 試料溶液の調製

各濃度の調製液をアセトンで希釈して 20 µg/mL 濃度となるようにして試料溶液とした。

6.6.7 測定および濃度算出

6.6.5 項で調製した標準溶液 (ST-1, ST-2 および ST-3) および 6.6.6 項で調製した試料溶液を条件設定した GC に注入し、クロマトグラム上の被験物質のピーク面積を測定した。標準溶液の濃度およびそのピーク面積から検量線の一次式を求めた。検量線の一次式から試料溶液中の被験物質の濃度を求め、試料溶液の希釈倍率から投与液中の被験物質の濃度を算出した。

6.7 回復期間

対照群および 500 mg/kg 群の雌雄各 5 匹に、投与期間終了後 14 日間の回復期間を設けた。

6.8 群構成

群名	濃度 (mg/mL)	投与期間終了後解剖 ^{*1}		回復期間終了後解剖 ^{*2}	
		雄	雌	雄	雌
対照	0	5 ^{*3} (10101-10105) ^{*4}	5 (50101-50105)	5 (10106-10110)	5 (50106-50110)
20 mg/kg	2.0	5 (10201-10205)	5 (50201-50205)	—	—
100 mg/kg	10	5 (10301-10305)	5 (50301-50305)	—	—
500 mg/kg	50	5 (10401-10405)	5 (50401-50405)	5 (10406-10410)	5 (50406-50410)

*1, 最終投与日の翌日 (第 29 日) に解剖; *2, 回復期間終了翌日 (第 43 日) に解剖;

*3, 動物数; *4, 動物番号.

6.9 観察・測定項目

下記の項目を検査した。なお、日と週の表記は投与開始日を第 1 日、第 1~7 日を第 1 週とし、第 29 日以降を回復期間とした。

6.9.1 一般状態

投与期間のうち第 1~20 日は 1 日 2 回 (投与前, 投与後約 30 分), 第 21~28 日は 1 日 3 回 (投与前, 投与直後, 投与後約 1 時間) 観察した。その他の期間は 1 日 1 回午前中に観察した。

6.9.2 行動検査

以下に示す詳細な症状観察は、投与開始前日に1回、投与期間中に毎週1回、いずれも午後に行った。機能検査および自発運動量の測定については、第4週に1回午後を実施した。投与期間中の検査で被験物質の影響が疑われる変化が認められなかったため、回復期間中は全検査を実施しなかった。なお、自発運動量の測定時にはポリカーボネート製ケージ (TR-PC-200, 265W×426D×200H mm, トキワ科学器械株式会社) 内に個別飼育とし、自発運動量の測定を除いて、各動物に動物番号とは無関係な検査番号をランダムに付加したブラインド検査とするとともに、可能な限り当該試験の投与および観察に従事していない者が実施した。詳細な症状観察および機能検査の採点基準は添付資料 11.5 に記載した。

(1) 詳細な症状観察

(a) ホームケージ内での観察

ホームケージ内での動物の様子を静かに1分間観察した。

検査項目：振戦、間代性痙攣、強直性痙攣、呼吸

(b) ハンドリング時の観察

動物の体軀をやさしく背側から掴み、ケージから取り出して観察した。

検査項目：ケージからの取り出し易さ、ハンドリングに対する反応、攻撃性、皮膚 (外傷、皮膚の色調)、被毛 (被毛の汚れ)、眼 (眼球突出、眼瞼閉鎖状態)、粘膜 (結膜の色調)、分泌物、流涙、流涎、立毛、瞳孔径

(c) オープンフィールドでの観察

オープンフィールドの中心に動物をおいてから静かに2分間観察した。オープンフィールドに動物を入れる前に、その床を硬く搾った布で水拭きした。

検査項目：立ち上がり、覚醒度、排尿、排便、体位・姿勢、呼吸、運動協調性、歩行の異常、振戦、間代性痙攣、強直性痙攣、常同行動、異常行動

(2) 機能検査

(a) 刺激に対する反応性

オープンフィールド内で検査した。

検査項目：接近反応、接触反応、聴覚反応、テールピンチ反応、空中正向反射

(b) 握力測定

デジタルフォースゲージを用いて測定した。

検査項目：前肢握力、後肢握力

(3) 自発運動量の測定

自発運動量測定装置 (SUPERMEX, 室町機械株式会社) を用いた。投与後の観察終了後, ポリカーボネート製ケージに動物を移し, ケージ馴化を行った。測定直前に新たなポリカーボネート製ケージに交換し, 1 時間測定した。なお, 測定値は測定開始から 10 分毎に集計した。

6.9.3 体重

全例の体重を投与期間中は第 1, 8, 15, 22 および 28 日に, 回復期間中は第 29, 36 および 42 日に電子天秤 (EB-3200S および EB-6200S, 株式会社島津製作所) を用いて測定した。

6.9.4 摂餌量

ケージごとに風袋込み重量を電子天秤 (EB-3200S および EB-6200S, 株式会社島津製作所) を用いて測定し, 第 1~8, 8~15, 15~22, 24~27, 29~36 および 38~41 日の測定日間における 1 匹あたりの 1 日平均摂餌量を算出した。摂餌量は測定期間の終了日で表示した。

6.9.5 血液学的検査

投与および回復期間終了後の計画解剖日（第 29 および 43 日）に全対象動物を前日の夕方より絶食し、チオペンタールナトリウム（ラボナール，田辺製薬株式会社）を腹腔内投与して麻酔し，後大静脈より採血した．採取した血液を用いて次に示す項目を測定した．プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間の項目の測定には，凝固阻止剤として 3.2w/v%クエン酸三ナトリウム水溶液を使用し，遠心分離（12000 rpm，約 12000 g，3 分間，約 4℃）して得られた血漿を用いた．その他の項目の測定には，凝固阻止剤 EDTA-2K で処理した血液を用いた．また，Wright 染色塗抹標本を別途作製し，保存した．残余の血液および血漿は検査終了後，廃棄した．なお，20 mg/kg 群の雌 1 例（動物番号：50204）は血液凝固（採血過誤）のため上記全ての検査を実施しなかった．

項目	方法	測定機器
赤血球数 (RBC)	球状化处理二次元レーザーFCM 法	(a)
ヘモグロビン濃度 (Hb)	シアンメトヘモグロビン法	(a)
ヘマトクリット値 (Ht)	球状化处理二次元レーザーFCM 法	(a)
平均赤血球容積 (MCV)	RBC と Ht より算出	-
平均赤血球血色素量 (MCH)	RBC と Hb より算出	-
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	Hb と Ht より算出	-
網赤血球数 (Ret)	RNA 染色によるレーザーFCM 法	(a)
血小板数 (PLT)	球状化处理二次元レーザーFCM 法	(a)
プロトロンビン時間 (PT)	光散乱検出方式	(b)
活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	光散乱検出方式	(b)
白血球数 (WBC)	酸性界面活性剤によるレーザーFCM 法	(a)
WBC 分類 (WBC Diff.)	ペルオキシダーゼ染色による FCM 法および酸性界面活性剤によるレーザー FCM 法	(a)

測定機器：

(a), ADVIA120 (バイエルメディカル株式会社)

(b), CA-510 (シスメックス株式会社)

6.9.6 血液生化学的検査

各計画解剖時に採取した血液の一部を室温で約 30 分間以上静置後，遠心分離（3000 rpm, 2050 g, 10 分間，約 4°C）し，得られた血清を用いて次の項目を測定した．検査後の血清は-20°C（許容範囲：-15°C以下）で冷凍保存し，試験終了時（最終報告書作成時）までに廃棄した．

項目	方法
ASAT (GOT)	UV-rate 法 (JSCC 改良法)
ALAT (GPT)	UV-rate 法 (JSCC 改良法)
γGT	γ-グルタミル-p-ニトロアニリド基質法(SSCC 改良法)
ALP	p-ニトロフェニルリン酸基質法 (JSCC 改良法)
総ビリルビン	酵素法 (BOD 法)
尿素窒素	酵素-UV 法 (Urease-LEDH 法)
クレアチニン	酵素法 (Creatininase-POD 法)
グルコース	酵素法 (HK-G6PDH 法)
総コレステロール	酵素法 (CO-HDAOS 法)
トリグリセライド	酵素法 (GPO-HDAOS 法, グリセリン消去法)
総蛋白	Biuret 法
アルブミン	BCG 法
A/G 比	総蛋白およびアルブミンより算出
カルシウム	OCPC 法
無機リン	酵素法 (PNP-XOD-POD 法)
ナトリウム	イオン選択電極法
カリウム	イオン選択電極法
クロール	イオン選択電極法

測定機器：TBA-200FR（株式会社東芝）

6.9.7 尿検査

投与期間最終週（第23日）に各群雌雄5匹（各群動物番号の小さい順に5例）を個別採尿ケージに移し、新鮮尿を採取して、次表に示す試験紙法による項目を測定した。新鮮尿採取時間は飼料および飲用水を与えなかった。新鮮尿は投与前に採取し、必要量が得られ次第密閉した。その結果、変化が認められなかったため、投与期間中のその他の項目の検査および回復期間中の全項目の検査を実施しなかった。検査に用いた尿は検査終了次第、廃棄した。

項目	方法	測定機器
pH	試験紙法	(a)
蛋白	試験紙法	(a)
グルコース	試験紙法	(a)
ケトン体	試験紙法	(a)
ビリルビン	試験紙法	(a)
潜血	試験紙法	(a)
ウロビリノーゲン	試験紙法	(a)

測定機器：

(a), クリニテック 100 (バイエル メディカル株式会社)

6.9.8 病理学的検査

6.9.8.1 器官重量

全動物の下記の器官重量を電子天秤（AW-120, 株式会社島津製作所）を用いて測定した。両側性の器官はまとめて測定した。また、解剖日の体重に基づいて相対重量（対体重比）を算出した。

肝臓, 腎臓, 副腎, 精巣, 精巣上体, 卵巣, 胸腺, 脾臓, 脳, 心臓

6.9.8.2 病理解剖検査

全動物について、採血後、腹大動脈を切断・放血し、安楽死させた後剖検した。

6.9.8.3 病理組織学的検査

全動物の下記の器官・組織を採取し、10 vol%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定し、保存した。ただし、精巣および精巣上体はブアン液（Bouin 液）で、眼球とハーダー腺はダビドソン液（Davidson 液）で固定後、10 vol%中性リン酸緩衝ホルマリン液で保存した。

脳（大脳, 小脳および橋を含む部位）, 脊髄, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸（パイエル板を含む）, 盲腸, 結腸, 直腸, 肝臓, 腎臓, 副腎, 脾臓, 心臓, 胸腺, 眼球・ハーダー腺, 下垂体, 甲状腺（上皮小体含む）, 気管および肺,

精巣，卵巣，精巣上部，前立腺，子宮，膣，膀胱，下顎リンパ節，腸間膜リンパ節，坐骨神経（大腿筋に付けて採材），骨髓（大腿骨）

病理組織学的検査は，投与期間終了後解剖動物の対照群と 500 mg/kg 群の上記の器官・組織について常法に従ってヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し，鏡検した．その結果，被験物質の影響が疑われる変化が雌雄の肝臓に認められたため，投与期間終了後解剖動物の 20 および 100 mg/kg 群，ならびに回復期間終了後解剖動物の雌雄全例の肝臓についても同様に検査を実施した．

6.10 統計学的解析

計量データは，多重比較検定法で統計学的有意性を解析した．すなわち Bartlett 法による等分散性の検定を行い，分散が等しい場合は一元配置分散分析，分散が等しくない場合は Kruskal-Wallis の検定を行った．群間に有意差が認められた場合は Dunnett 法または Dunnett 型の多重比較検定を行った．計数データは， $a \times b$ の χ^2 検定を行い，有意差が認められた場合，Armitage の χ^2 検定で対照群と各用量群を比較した．有意水準は 5% とした．Armitage の χ^2 検定はパーソナルコンピュータを用いた自家製ソフトウェアを，その他の検定は安全性試験システム（MiTOX，三井造船システム技研株式会社）を用いて解析した．

統計学的解析の対象項目は下記の通りである．一般状態，行動検査（詳細な症状観察，刺激に対する反応の観察）および病理解剖検査については，統計学的解析を実施しなかった．

多重比較検定：

体重，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，器官重量（絶対重量，相対重量），行動検査計量データ（前肢握力，後肢握力，自発運動量）

χ^2 検定：

尿検査（pH，蛋白，グルコース，ケトン体，ビリルビン，潜血，ウロビリノーゲン），病理組織学的検査

6.11 コンピュータシステムの使用

以下に示すデータの収集，算出および集計には安全性試験システム (MiTOX, 三井造船システム技研株式会社) を使用した。当該システムのコンピュータプロトコールにはデータ収集範囲，データ収集の日程等を登録した。コンピュータシステムのプロトコール番号として B031631_ (アンダーバーは空白) を用いた。ただし， $a \times b$ の χ^2 検定で有意な差が認められた場合には，自家製ソフトウェアをプログラム (Armitage の χ^2 検定) したパーソナルコンピュータを用いて Armitage の χ^2 検定を行った。

データ収集および算出：

体重，群分け，投与液量算出，摂餌量，血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査 (pH, 蛋白，グルコース，ケトン体，ビリルビン，潜血，ウロビリノーゲン)，器官重量 (絶対重量，相対重量)，病理組織学的検査

データ集計：

一般状態，病理解剖検査

7. 結果

7.1 一般状態 (Table 1, Appendix 1, 2)

投与期間中に流涎が 100 mg/kg 群の雄 1 例, 500 mg/kg 群の雄 7 例, 雌 9 例で認められた。本変化は投与直後から投与後約 30 分に発現したが, 投与後 1 時間にはほぼ消失しており, 投与後一過性に発現する変化であった。流涎は 100 mg/kg 群の雄では第 19 日, 500 mg/kg 群の雌雄では第 15 日より発現し, 投与期間中散見された。その他の群では, 異常症状は認められなかった。回復期間中には, 何ら異常症状は認められなかった。

7.2 行動検査

7.2.1 詳細な症状観察 (Table 2, Appendix 3)

ホームケージ内, ハンドリング時およびオープンフィールドでの観察では, いずれの群においても異常は認められなかった。

7.2.2 機能検査 (Table 3, Appendix 4)

刺激に対する反応性はいずれの群においても同等あり, また握力測定では雌雄とも有意な変化は認められなかった。

7.2.3 自発運動量の測定 (Figure 1, Table 4, Appendix 5)

雌雄とも有意な変化は認められなかった。

7.3 体重 (Figure 2, Table 5, Appendix 6)

雌雄とも有意な変化は認められなかった。

7.4 摂餌量 (Table 6, Appendix 7)

投与期間中に, 摂餌量の高値が 500 mg/kg 群の雄で第 27 日に認められた。本変化は摂餌量の高値であることから毒性学的意義は低く, またその発現も一過性であったことから, 被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

7.5 血液学的検査 (Table 7, Appendix 8)

投与期間終了時の検査では, プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が 500 mg/kg 群の雄に認められた。その他, プロトロンビン時間の短縮および白血球分類における非染色性巨細胞比の高値が 500 mg/kg 群の雌に認められたが, いずれも軽微な変化であり (添付資料 11.6), 被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

回復期間終了時の検査では, 白血球分類における単球比の低値が 500 mg/kg 群の雄にみられ, 血小板数の低値が 500 mg/kg 群の雌に認められたが, いずれも投与

期間終了時の検査では認められておらず、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

7.6 血液生化学的検査 (Table 8, Appendix 9)

投与期間終了時の検査では、ASAT (GOT) の低値が500 mg/kg群の雄に認められた。その他、総コレステロールの低値が20および100 mg/kg群の雌に認められたが、用量との関連性はなく、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

回復期間終了時の検査では、無機リンの高値が500 mg/kg群の雄にみられ、 γ GTの高値およびクロールの低値が500 mg/kg群の雌に認められたが、いずれも投与期間終了時の検査では認められておらず、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

7.7 尿検査 (Table 9, Appendix 10)

投与期間中の尿定性検査において、雌雄とも有意な変化は認められなかった。

7.8 器官重量 (Table 10, 11, Appendix 11, 12)

投与期間終了時には、肝臓の絶対重量および相対重量の高値が500 mg/kg群の雌雄に認められた。肝臓の絶対重量の高値は100 mg/kg群の雄にも認められた。また、腎臓の絶対重量および相対重量の高値が500 mg/kg群の雄、腎臓の相対重量の高値が500 mg/kg群の雌に認められた。

回復期間終了時には、投与期間終了時に認められた肝臓および腎臓の相対重量の高値が500 mg/kg群の雌に認められたが、その程度は明らかに軽減していた。

7.9 病理解剖検査 (Table 12, 13, Appendix 13)

被験物質投与に起因した変化が雌雄の肝臓に認められた。

投与期間終了時の解剖動物では、肝臓の腫大が500 mg/kg群の雌雄全例に認められた。

回復期間終了時の解剖動物では、何ら異常所見は認められなかった。

7.10 病理組織学的検査 (Table 14, 15, Appendix 13)

被験物質投与に起因した変化が雌雄の肝臓に認められた。

投与期間終了時の解剖動物では、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が500 mg/kg群の雌雄各4例に認められた。

回復期間終了時の解剖動物では、この変化は認められなかった。

その他、種々の組織変化が投与期間終了時および回復期間終了時の解剖動物に認められたが、いずれもラットでは非特異的に発現する変化であり、またその発現状況に明らかな群差も認められなかったことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

8. 考察および結論

ジベンジルトルエンを 0, 20, 100 および 500 mg/kg の用量で雌雄の Crj:CD(SD)IGS ラット (SPF) に 28 日間反復経口投与し, 現れる生体の機能および形態の変化を観察し, その毒性と回復性を評価した.

一般状態では, 流涎が 100 mg/kg 群の雄, 500 mg/kg 群の雌雄に認められた. 本変化は投与後一過性に発現しており, また縮瞳や流涙などの自律神経系への作用を疑わせるような変化は認められなかった. したがって, 本試験で認められた流涎は被験物質を含有する投与液の苦味によって惹起されたものと考えられ, 毒性学的意義はないものと判断した.

血液学的検査では, プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が 500 mg/kg 群の雄に認められ, 被験物質投与に起因した変化と判断した.

血液生化学的検査では, ASAT (GOT) の低値が 500 mg/kg 群の雄に認められたが, 低値であることから毒性学的意義は低く, また程度も軽微であったことから (添付資料 11.6), 被験物質投与とは関連のない変化と判断した.

肝臓重量の高値が 100 mg/kg 群の雄および 500 mg/kg 群の雌雄にみられ, 剖検では肝臓の腫大が 500 mg/kg 群の雌雄に認められた. 病理組織学的検査の結果, 肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が 500 mg/kg 群の雌雄に認められた. 肝臓の小葉中心性肝細胞肥大は種々の化学物質投与によりしばしば惹起され, 一般的に薬物代謝酵素誘導による生体の適応性反応と考えられている [1]. 本試験においても同様の原因により肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が発現したものと判断した. また, 種々の化学物質投与により惹起された小葉中心性肝細胞肥大は, 投与休止により速やかに回復することが知られており [1], 本試験においても 2 週間の投与休止により消失した. また, 腎臓の絶対重量および相対重量の高値が 500 mg/kg 群の雄, 相対重量の高値が 500 mg/kg 群の雌に認められ, 被験物質投与に起因した変化と判断した.

上述した変化は, 回復期間終了時には回復または回復傾向を示し, 回復性は良好と判断した.

行動検査, 体重, 摂餌量および尿検査では, 被験物質投与に起因した影響は認められなかった.

以上の結果から, 本試験条件下におけるジベンジルトルエンの無影響量 (NOEL) は雄が 20 mg/kg/day, 雌が 100 mg/kg/day と判断した.

9. 参考文献

1. Greaves P. Digestive system 2. Liver, hepatocellular hypertrophy and hyperplasia. In: Greaves P, editor. Histopathology of preclinical toxicity studies. 2nd. ed. Amsterdam: Elsevier; 2000. p.445-452.

群別表

Figure 1	Motor Activity	1
Figure 2	Body Weight	3
Table 1	Clinical Sign - Summary	5
Table 2	Detailed Clinical Observations - Summary	11
Table 3	Functional Tests - Summary	61
Table 4	Motor Activity - Summary	63
Table 5	Body Weight - Summary	65
Table 6	Food Consumption - Summary	67
Table 7	Hematology - Summary	69
Table 8	Blood Chemistry - Summary	75
Table 9	Urinalysis - Summary	79
Table 10	Organ Weight - Summary	83
Table 11	Relative Organ Weight - Summary	86
Table 12	Necropsy Findings - Summary (Week 5)	89
Table 13	Necropsy Findings - Summary (Week 7)	90
Table 14	Histological Findings - Summary (Week 5)	91
Table 15	Histological Findings - Summary (Week 7)	95

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats

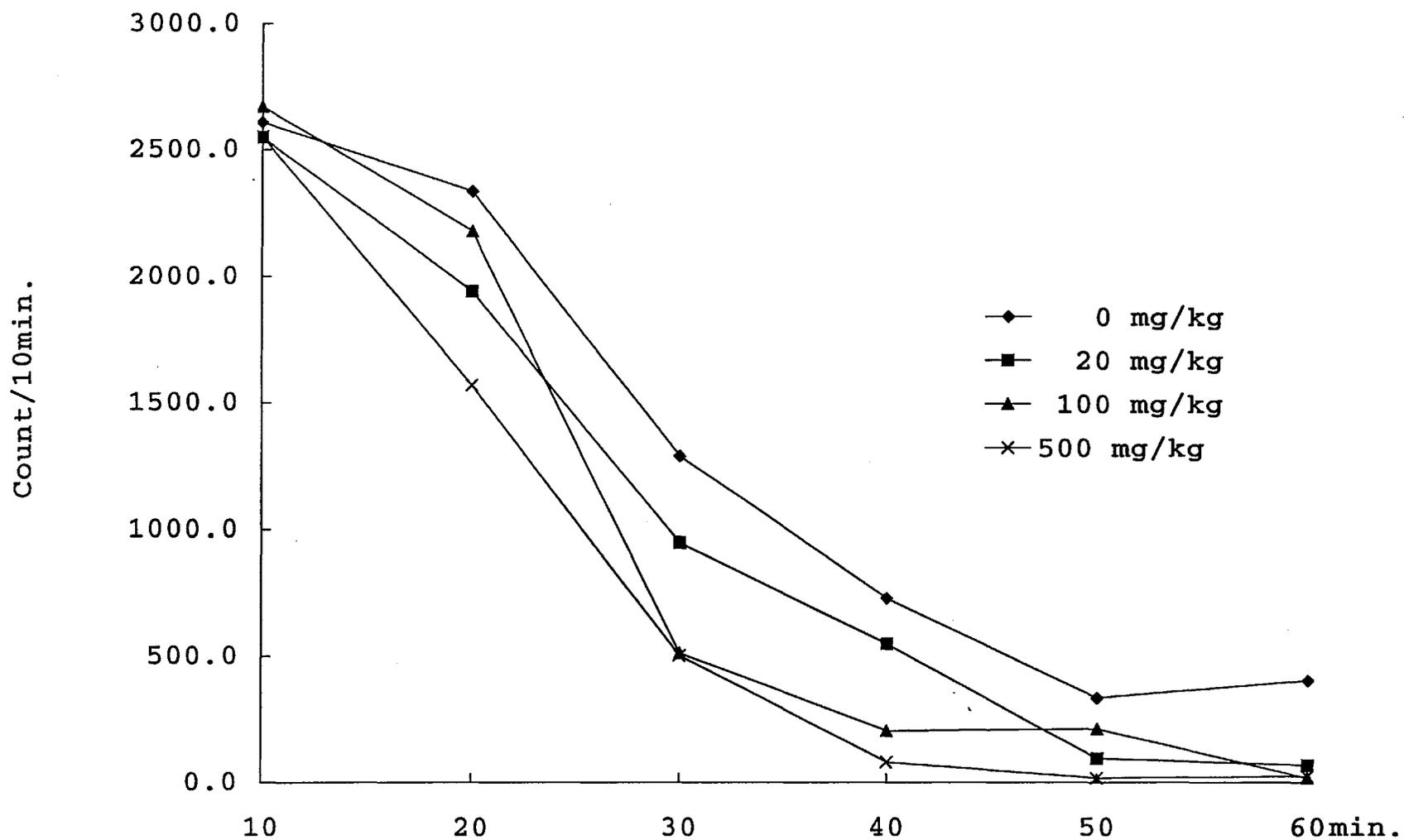


Figure 1-1 Motor Activity (Male, week 4)

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats

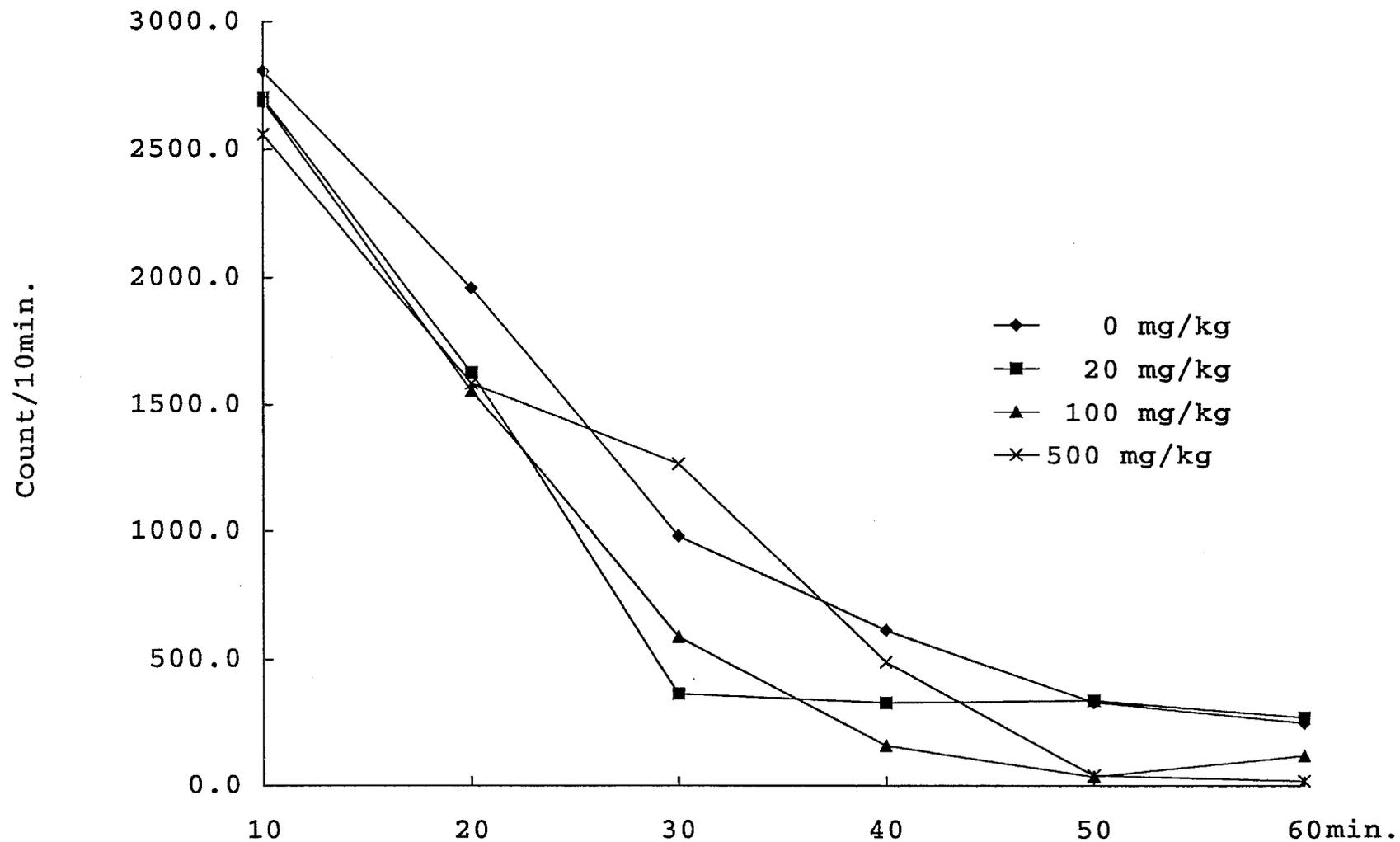


Figure 1-2 Motor Activity (Female, week 4)

Twenty-eight-day Repeat Dose oral toxicity test of Dibenzyltoluene in Rats

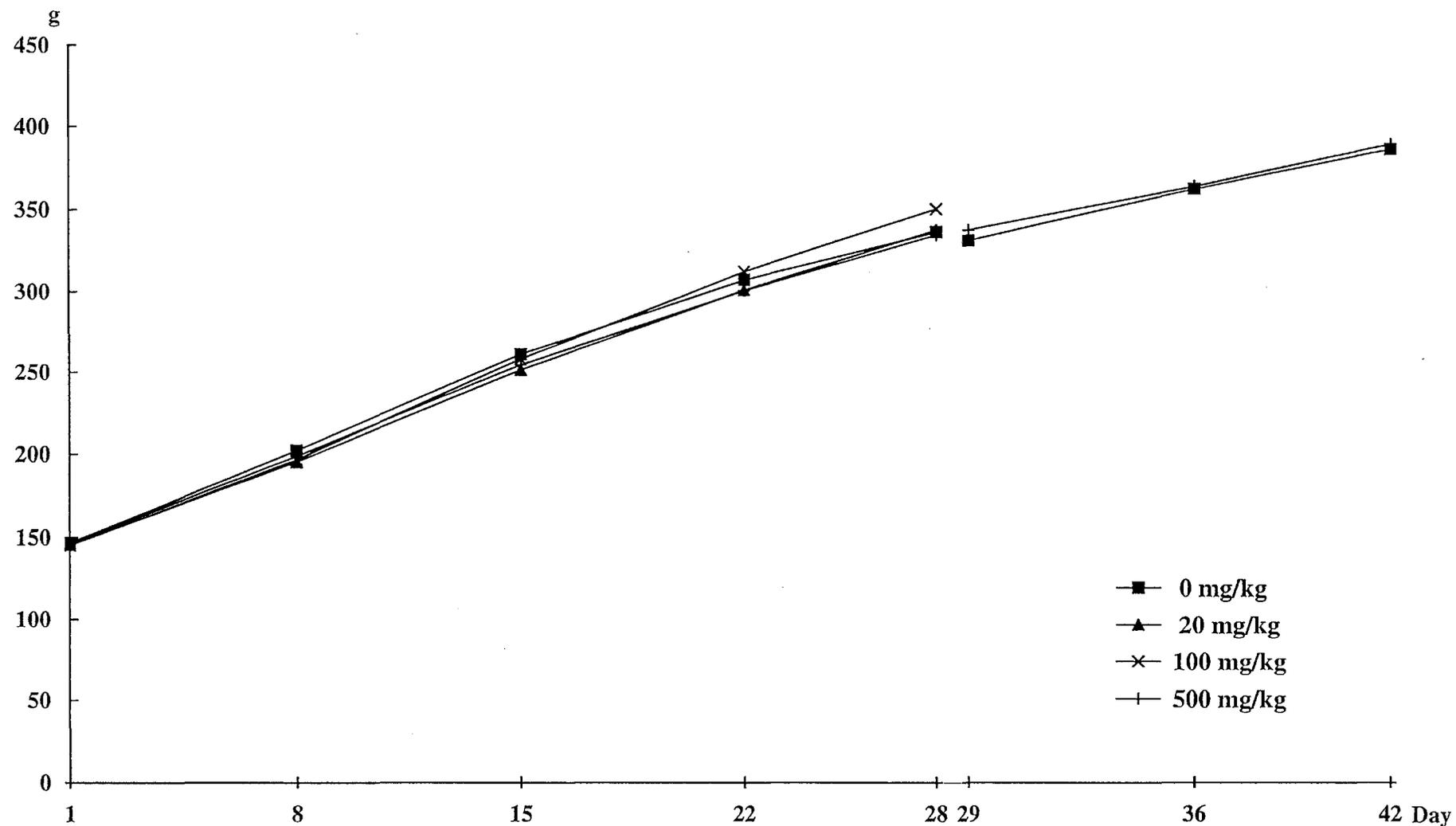


Figure 2-1 Body Weight (Male)

Twenty-eight-day Repeat Dose oral toxicity test of Dibenzyltoluene in Rats

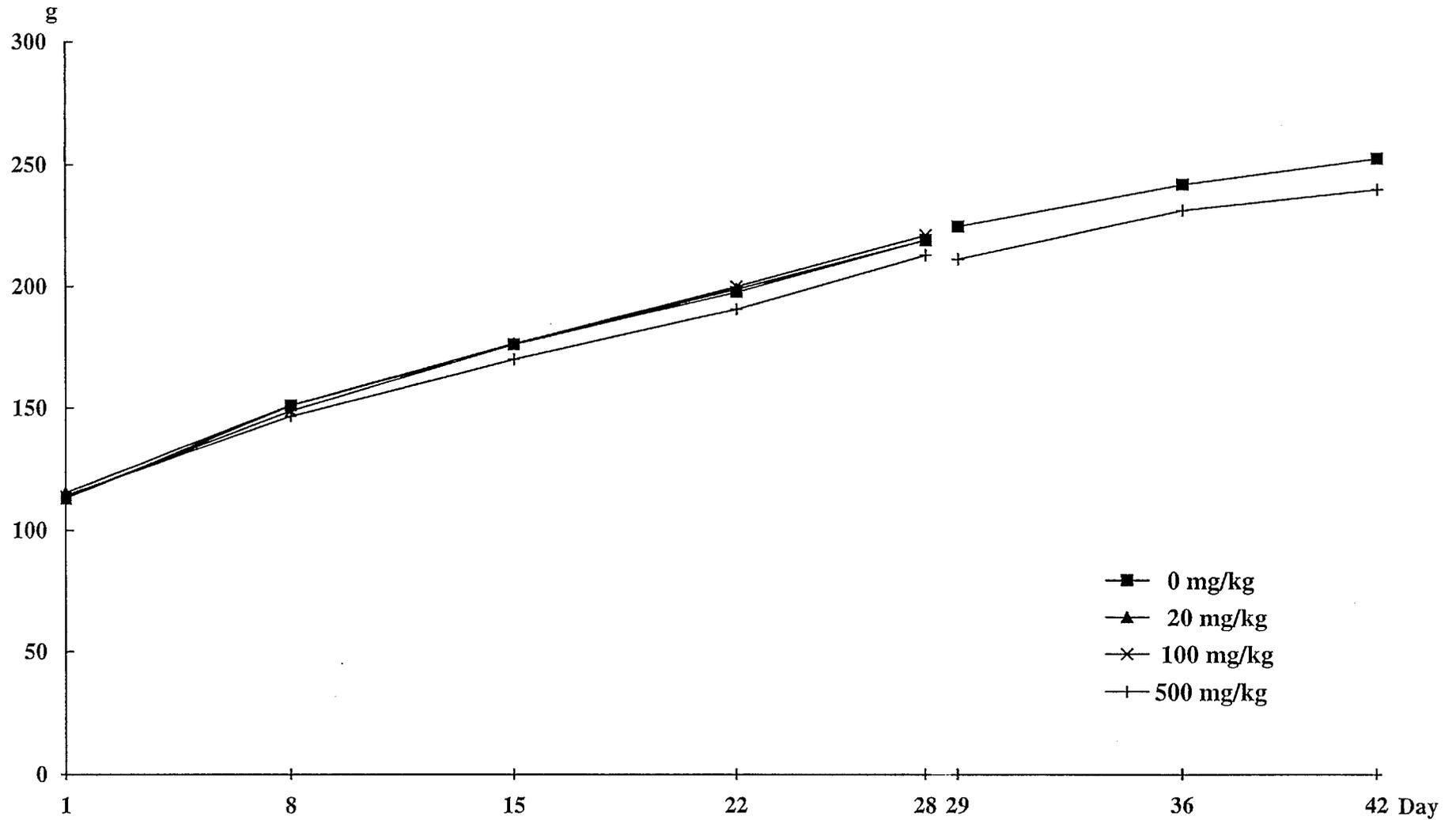


Figure 2-2 Body Weight (Female)

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 1 Clinical Sign - Summary

Study No. B031631

Male

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day Time	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14		15		16		17	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20		
DBT 0	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
DBT 20	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
DBT 100	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Salivation	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DBT 500	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10	7	10	6
	Salivation	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	0	4

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10:Before dose, Time 20:About 30 min. after dose on Day 1-20, Just after dose on Day 21-28, Time 30:About after 1 hr. dose on Day 21-28

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table I Clinical Sign - Summary

Study No. B031631

		Male																												
Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day	18		19		20		21		22		23		24		25		26		27		28		29		30	31	32	
		Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	5	5	5
DBT 0	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5
DBT 20	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
DBT 100	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	5	5	4	5	4	5	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Salivation	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DBT 500	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5
	No Abnormality		10	8	10	7	10	6	10	7	9	10	8	10	10	8	9	10	8	7	10	7	10	10	8	8	10	5	5	5
	Salivation	1	0	2	0	3	0	4	0	3	1	0	2	0	0	2	1	0	2	3	0	3	0	0	2	2	0	1	2	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10: Before dose, Time 20: About 30 min. after dose on Day 1-20, Just after dose on Day 21-28, Time 30: About after 1 hr. dose on Day 21-28

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 1 Clinical Sign - Summary

Study No. B031631

Male

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day Time	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
DBT 0	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
DBT 20	Number of Animals												
	No Abnormality												
DBT 100	Number of Animals												
	No Abnormality												
	Salivation		1										
DBT 500	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Salivation		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 1 Clinical Sign - Summary

Study No. B031631

		Female																																				
Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day Time	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14		15		16		17			
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20		
DBT 0	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10			
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		
DBT 20	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
DBT 100	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
DBT 500	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10			
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	8	10	7	10	7
	Salivation	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	3	0	3

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10:Before dose, Time 20:About 30 min. after dose on Day 1-20, Just after dose on Day 21-28, Time 30:About after 1 hr. dose on Day 21-28

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 1 Clinical Sign - Summary

Study No. B031631

		Female																														
Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day	18		19		20		21		22		23		24		25		26		27		28		29		30	31	32			
		Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	30	5	5	5		
DBT 0	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5		
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	
DBT 20	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
DBT 100	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
DBT 500	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5		
	No Abnormality		10	8	10	6	10	8	10	7	9	10	7	10	10	9	10	8	10	10	8	10	10	8	9	10	8	10	10	5	5	5
	Salivation	1	0	2	0	4	0	2	0	3	1	0	3	0	0	0	1	0	2	0	0	2	0	0	2	1	0	2	0	0	0	

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Time 10:Before dose, Time 20:About 30 min. after dose on Day 1-20, Just after dose on Day 21-28, Time 30:About after 1 hr. dose on Day 21-28

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 1 Clinical Sign - Summary

Study No. B031631

Female

Test Substance	Findings	Day	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
Dose(mg/kg)		Time											
DBT 0	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
DBT 20	Number of Animals												
	No Abnormality												
DBT 100	Number of Animals												
	No Abnormality												
DBT 500	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Salivation	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:	Test Substance:	Male			
			DBT	DBT	DBT	DBT
		Dose (mg/kg):	0	20	100	500
		Number of Animals:	10	5	5	10
Home cage observations		(Criteria)				
Tremor	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Clonic convulsion	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal	1		0	0	0	0
from the cage	2		10	5	5	10
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0

See Annex II.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:	Male			
		DBT	DBT	DBT	DBT
	Test Substance:	0	20	100	500
	Dose (mg/kg):				
	Number of Animals:	10	5	5	10
Hand-held observations	(Criteria)				
Reactivity to handling	1	0	0	0	0
	2	10	5	5	10
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Aggression	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Trauma	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Color of skin	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Soiled fur	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Exophthalmos	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Palpebral closure	1	10	5	5	10
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Color of conjunctiva	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Secretion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0

See Annex II.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:	Test Substance:	Male			
			DBT	DBT	DBT	DBT
		Dose (mg/kg):	0	20	100	500
		Number of Animals:	10	5	5	10
Hand-held observations	(Criteria)					
Lacrimation	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
Salivation	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
Piloerection	N		10	5	5	10
	P		0	0	0	0
Pupil size	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Open field observations						
Rearing	Mean		10.3	7.4	9.4	10.0
	S. D.		5.0	5.6	8.8	4.9
Arousal	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		10	5	5	10
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Urination	N		9	5	3	6
	P		1	0	2	4

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DBT	DBT	DBT	DBT
	Dose (mg/kg):		0	20	100	500
	Number of Animals:		10	5	5	10
Open field observations	(Criteria)					
Defecation	N		8	2	2	6
	P		2	3	3	4
Posture, body position	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Co-ordination movement	N		10	5	5	10
	P		0	0	0	0
Gait	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0
	7		0	0	0	0
Tremor	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:	Male				
		Test Substance:	DBT	DBT	DBT	DBT
		Dose (mg/kg):	0	20	100	500
		Number of Animals:	10	5	5	10
Open field observations	(Criteria)					
Clonic convulsion	N	10	5	5	10	
	1	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	
Tonic convulsion	N	10	5	5	10	
	1	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
	4	0	0	0	0	
	5	0	0	0	0	
Stereotypy	N	10	5	5	10	
	P	0	0	0	0	
Bizarre behaviour	N	10	5	5	10	
	P	0	0	0	0	

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:	Male				
		Test Substance:	DBT	DBT	DBT	DBT
		Dose (mg/kg):	0	20	100	500
		Number of Animals:	10	5	5	10
Home cage observations	(Criteria)					
Tremor	N	10	5	5	10	
	1	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	
Clonic convulsion	N	10	5	5	10	
	1	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	
Tonic convulsion	N	10	5	5	10	
	1	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
	4	0	0	0	0	
	5	0	0	0	0	
Breathing	N	10	5	5	10	
	1	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
	4	0	0	0	0	
	5	0	0	0	0	
Hand-held observations						
Reactivity on removal	1	0	0	0	0	
from the cage	2	10	5	5	10	
	3	0	0	0	0	
	4	0	0	0	0	
	5	0	0	0	0	
	6	0	0	0	0	

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:	Male			
		DBT	DBT	DBT	DBT
	Test Substance:	0	20	100	500
	Dose (mg/kg):				
	Number of Animals:	10	5	5	10
Hand-held observations	(Criteria)				
Reactivity to handling	1	0	0	0	0
	2	10	5	5	10
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Aggression	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Trauma	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Color of skin	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Soiled fur	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Exophthalmos	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Palpebral closure	1	10	5	5	10
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Color of conjunctiva	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Secretion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:	Male			
		DBT	DBT	DBT	DBT
	Test Substance:	0	20	100	500
	Dose (mg/kg):				
	Number of Animals:	10	5	5	10
Hand-held observations	(Criteria)				
Lacrimation	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Salivation	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Piloerection	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Pupil size	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Open field observations					
Rearing	Mean	2.9	1.2	0.4	3.7
	S. D.	3.2	1.8	0.9	4.6
Arousal	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	10	5	5	10
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Urination	N	9	4	4	5
	P	1	1	1	5

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:	Test Substance:	Male			
			DBT	DBT	DBT	DBT
		Dose (mg/kg):	0	20	100	500
		Number of Animals:	10	5	5	10
Open field observations		(Criteria)				
Defecation	N		5	2	1	3
	P		5	3	4	7
Posture, body position	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Co-ordination movement	N		10	5	5	10
	P		0	0	0	0
Gait	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0
	7		0	0	0	0
Tremor	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:	Male			
		DBT	DBT	DBT	DBT
	Test Substance:	0	20	100	500
	Dose (mg/kg):				
	Number of Animals:	10	5	5	10
Open field observations	(Criteria)				
Clonic convulsion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Tonic convulsion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Stereotypy	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Bizarre behaviour	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:	Test Substance:	Male			
			DBT	DBT	DBT	DBT
		Dose (mg/kg):	0	20	100	500
		Number of Animals:	10	5	5	10
Home cage observations		(Criteria)				
Tremor	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Clonic convulsion	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal	1		0	0	0	0
from the cage	2		10	5	5	10
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex: Test Substance: Dose (mg/kg): Number of Animals:	Male			
		DBT 0 10	DBT 20 5	DBT 100 5	DBT 500 10
Hand-held observations	(Criteria)				
Reactivity to handling	1	0	0	0	0
	2	10	5	5	10
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Aggression	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Trauma	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Color of skin	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Soiled fur	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Exophthalmos	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Palpebral closure	1	10	5	5	10
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Color of conjunctiva	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Secretion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DBT	DBT	DBT	DBT
	Dose (mg/kg):		0	20	100	500
	Number of Animals:		10	5	5	10
Hand-held observations	(Criteria)					
Lacrimation	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
Salivation	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
Piloerection	N		10	5	5	10
	P		0	0	0	0
Pupil size	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Open field observations						
Rearing	Mean		3.8	2.2	1.4	0.8
	S. D.		3.0	3.0	2.6	1.9
Arousal	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		10	5	5	10
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Urination	N		7	5	5	5
	P		3	0	0	5

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:	Male			
		DBT 0	DBT 20	DBT 100	DBT 500
	Test Substance:				
	Dose (mg/kg):				
	Number of Animals:	10	5	5	10
Open field observations	(Criteria)				
Defecation	N	7	4	2	5
	P	3	1	3	5
Posture, body position	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Breathing	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Co-ordination movement	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Gait	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
	6	0	0	0	0
	7	0	0	0	0
Tremor	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0

See Annex II.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:	Male			
		DBT	DBT	DBT	DBT
	Test Substance:	0	20	100	500
	Dose (mg/kg):				
	Number of Animals:	10	5	5	10
Open field observations	(Criteria)				
Clonic convulsion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Tonic convulsion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Stereotypy	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Bizarre behaviour	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:	Male				
		Test Substance:	DBT	DBT	DBT	DBT
		Dose (mg/kg):	0	20	100	500
		Number of Animals:	10	5	5	10
Home cage observations	(Criteria)					
Tremor	N	10	5	5	10	
	1	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	
Clonic convulsion	N	10	5	5	10	
	1	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	
Tonic convulsion	N	10	5	5	10	
	1	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
	4	0	0	0	0	
	5	0	0	0	0	
Breathing	N	10	5	5	10	
	1	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
	4	0	0	0	0	
	5	0	0	0	0	
Hand-held observations						
Reactivity on removal	1	0	0	0	0	
from the cage	2	10	5	5	10	
	3	0	0	0	0	
	4	0	0	0	0	
	5	0	0	0	0	
	6	0	0	0	0	

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:	Male			
		DBT	DBT	DBT	DBT
	Test Substance:	0	20	100	500
	Dose (mg/kg):	0	20	100	500
	Number of Animals:	10	5	5	10
Hand-held observations	(Criteria)				
Reactivity to handling	1	0	0	0	0
	2	10	5	5	10
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Aggression	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Trauma	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Color of skin	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Soiled fur	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Exophthalmos	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Palpebral closure	1	10	5	5	10
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Color of conjunctiva	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Secretion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:	Male			
		DBT	DBT	DBT	DBT
	Test Substance:	0	20	100	500
	Dose (mg/kg):				
	Number of Animals:	10	5	5	10
Hand-held observations (Criteria)					
Lacrimation	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Salivation	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Piloerection	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Pupil size	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Open field observations					
Rearing	Mean	4.9	0.8	0.4	1.1
	S. D.	5.5	1.3	0.5	1.4
Arousal	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	10	5	5	10
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Urination	N	8	4	5	7
	P	2	1	0	3

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:	Test Substance:	Male			
			DBT	DBT	DBT	DBT
		Dose (mg/kg):	0	20	100	500
		Number of Animals:	10	5	5	10
Open field observations		(Criteria)				
Defecation	N		8	3	1	6
	P		2	2	4	4
Posture, body position	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Co-ordination movement	N		10	5	5	10
	P		0	0	0	0
Gait	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0
	7		0	0	0	0
Tremor	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:	Male			
		DBT	DBT	DBT	DBT
	Test Substance:	0	20	100	500
	Dose (mg/kg):	0	20	100	500
	Number of Animals:	10	5	5	10
Open field observations	(Criteria)				
Clonic convulsion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Tonic convulsion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Stereotypy	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Bizarre behaviour	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex: Test Substance: Dose (mg/kg): Number of Animals:	Male			
		DBT	DBT	DBT	DBT
		0	20	100	500
		10	5	5	10
Home cage observations	(Criteria)				
Tremor	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Clonic convulsion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Tonic convulsion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Breathing	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Hand-held observations					
Reactivity on removal	1	0	0	0	0
from the cage	2	10	5	5	10
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
	6	0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:	Male			
		DBT	DBT	DBT	DBT
	Test Substance:	0	20	100	500
	Dose (mg/kg):	0	5	5	10
	Number of Animals:	10	5	5	10
Hand-held observations	(Criteria)				
Reactivity to handling	1	0	0	0	0
	2	10	5	5	10
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Aggression	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Trauma	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Color of skin	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Soiled fur	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Exophthalmos	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Palpebral closure	1	10	5	5	10
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Color of conjunctiva	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Secretion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:	Male			
	Test Substance: Dose (mg/kg): Number of Animals:	DBT 0 10	DBT 20 5	DBT 100 5	DBT 500 10
Hand-held observations	(Criteria)				
Lacrimation	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Salivation	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Piloerection	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Pupil size	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Open field observations					
Rearing	Mean	3.8	5.8	1.4	1.6
	S. D.	4.4	5.8	0.5	2.4
Arousal	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	10	5	5	10
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Urination	N	9	5	4	8
	P	1	0	1	2

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:	Test Substance:	Male			
			DBT	DBT	DBT	DBT
		Dose (mg/kg):	0	20	100	500
		Number of Animals:	10	5	5	10
Open field observations		(Criteria)				
Defecation	N		8	3	2	3
	P		2	2	3	7
Posture, body position	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Co-ordination movement	N		10	5	5	10
	P		0	0	0	0
Gait	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0
	7		0	0	0	0
Tremor	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:	Male			
		DBT	DBT	DBT	DBT
	Test Substance:	0	20	100	500
	Dose (mg/kg):				
	Number of Animals:	10	5	5	10
Open field observations	(Criteria)				
Clonic convulsion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Tonic convulsion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Stereotypy	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Bizarre behaviour	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:	Test Substance:	Female			
			DBT	DBT	DBT	DBT
		Dose (mg/kg):	0	20	100	500
		Number of Animals:	10	5	5	10
Home cage observations		(Criteria)				
Tremor	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Clonic convulsion	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal	1		0	0	0	0
from the cage	2		10	5	5	10
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:	Female			
	Test Substance: Dose (mg/kg): Number of Animals:	DBT 0 10	DBT 20 5	DBT 100 5	DBT 500 10
Hand-held observations	(Criteria)				
Reactivity to handling	1	0	0	0	0
	2	10	5	5	10
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Aggression	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Trauma	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Color of skin	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Soiled fur	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Exophthalmos	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Palpebral closure	1	10	5	5	10
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Color of conjunctiva	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Secretion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:	Female				
		DBT	DBT	DBT	DBT	
	Test Substance:	0	20	100	500	
	Dose (mg/kg):					
	Number of Animals:	10	5	5	10	
Hand-held observations (Criteria)						
Lacrimation	N	10	5	5	10	
	1	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
Salivation	N	10	5	5	10	
	1	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
Piloerection	N	10	5	5	10	
	P	0	0	0	0	
Pupil size	N	10	5	5	10	
	1	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	
Open field observations						
	Rearing	Mean	8.1	8.8	6.8	8.8
		S. D.	4.5	6.0	5.1	5.2
Arousal	1	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	
	3	10	5	5	10	
	4	0	0	0	0	
	5	0	0	0	0	
Urination	N	8	4	4	9	
	P	2	1	1	1	

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:	Test Substance:	Female			
			DBT	DBT	DBT	DBT
		Dose (mg/kg):	0	20	100	500
		Number of Animals:	10	5	5	10
Open field observations		(Criteria)				
Defecation	N		9	5	4	9
	P		1	0	1	1
Posture, body position	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Co-ordination movement	N		10	5	5	10
	P		0	0	0	0
Gait	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0
	7		0	0	0	0
Tremor	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:	Female			
		DBT	DBT	DBT	DBT
	Test Substance:	0	20	100	500
	Dose (mg/kg):				
	Number of Animals:	10	5	5	10
Open field observations	(Criteria)				
Clonic convulsion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Tonic convulsion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Stereotypy	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Bizarre behaviour	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:	Test Substance:	Female			
			DBT	DBT	DBT	DBT
		Dose (mg/kg):	0	20	100	500
		Number of Animals:	10	5	5	10
Home cage observations		(Criteria)				
Tremor	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Clonic convulsion	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		10	5	5	10
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal	1		0	0	0	0
from the cage	2		10	5	5	10
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:	Female			
	Test Substance: Dose (mg/kg): Number of Animals:	DBT 0 10	DBT 20 5	DBT 100 5	DBT 500 10
Hand-held observations	(Criteria)				
Reactivity to handling	1	0	0	0	0
	2	10	5	5	10
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Aggression	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Trauma	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Color of skin	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Soiled fur	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Exophthalmos	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Palpebral closure	1	10	5	5	10
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Color of conjunctiva	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Secretion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:	Female			
		DBT	DBT	DBT	DBT
	Test Substance:	0	20	100	500
	Dose (mg/kg):				
	Number of Animals:	10	5	5	10
Hand-held observations (Criteria)					
Lacrimation	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Salivation	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Piloerection	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Pupil size	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Open field observations					
Rearing	Mean	8.5	7.8	9.0	5.8
	S. D.	4.2	2.7	12.5	2.9
Arousal	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	10	5	5	10
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Urination	N	10	5	3	10
	P	0	0	2	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:	Female			
		DBT	DBT	DBT	DBT
	Test Substance:	0	20	100	500
	Dose (mg/kg):				
	Number of Animals:	10	5	5	10
Open field observations	(Criteria)				
Defecation	N	10	4	3	9
	P	0	1	2	1
Posture, body position	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Breathing	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Co-ordination movement	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Gait	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
	6	0	0	0	0
	7	0	0	0	0
Tremor	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:	Test Substance:	Female			
			DBT	DBT	DBT	DBT
		Dose (mg/kg):	0	20	100	500
		Number of Animals:	10	5	5	10
Open field observations		(Criteria)				
Clonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Tonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Stereotypy		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Bizarre behaviour		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:	Test Substance:	Female			
			DBT	DBT	DBT	DBT
		Dose (mg/kg):	0	20	100	500
		Number of Animals:	10	5	5	10
Home cage observations		(Criteria)				
Tremor		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Clonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Tonic convulsion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Breathing		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal		1	0	0	0	0
from the cage		2	10	5	5	10
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
		5	0	0	0	0
		6	0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:	Female			
	Test Substance:	DBT	DBT	DBT	DBT
	Dose (mg/kg):	0	20	100	500
	Number of Animals:	10	5	5	10
Hand-held observations	(Criteria)				
Reactivity to handling	1	0	0	0	0
	2	10	5	5	10
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Aggression	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Trauma	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Color of skin	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Soiled fur	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Exophthalmos	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Palpebral closure	1	10	5	5	10
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Color of conjunctiva	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Secretion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:	Female			
	Test Substance:	DBT	DBT	DBT	DBT
	Dose (mg/kg):	0	20	100	500
	Number of Animals:	10	5	5	10
Hand-held observations	(Criteria)				
Lacrimation	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Salivation	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Piloerection	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Pupil size	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Open field observations					
Rearing	Mean	6.4	5.8	7.4	6.9
	S. D.	4.6	3.7	5.4	7.4
Arousal	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	10	5	5	10
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Urination	N	10	3	5	10
	P	0	2	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:	Female			
		DBT	DBT	DBT	DBT
	Test Substance:	0	20	100	500
	Dose (mg/kg):	0	20	100	500
	Number of Animals:	10	5	5	10
Open field observations	(Criteria)				
Defecation	N	10	4	4	10
	P	0	1	1	0
Posture, body position	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Breathing	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Co-ordination movement	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Gait	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
	6	0	0	0	0
	7	0	0	0	0
Tremor	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:	Female			
	Test Substance:	DBT	DBT	DBT	DBT
	Dose (mg/kg):	0	20	100	500
	Number of Animals:	10	5	5	10
Open field observations	(Criteria)				
Clonic convulsion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Tonic convulsion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Stereotypy	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Bizarre behaviour	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:	Female			
	Test Substance:	DBT	DBT	DBT	DBT
	Dose (mg/kg):	0	20	100	500
	Number of Animals:	10	5	5	10
Home cage observations	(Criteria)				
Tremor	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Clonic convulsion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Tonic convulsion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Breathing	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Hand-held observations					
Reactivity on removal	1	0	0	0	0
from the cage	2	10	5	5	10
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
	6	0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex: Test Substance: Dose (mg/kg): Number of Animals:	Female			
		DBT 0	DBT 20	DBT 100	DBT 500
Hand-held observations	(Criteria)	10	5	5	10
Reactivity to handling	1	0	0	0	0
	2	10	5	5	10
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Aggression	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Trauma	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Color of skin	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Soiled fur	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Exophthalmos	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Palpebral closure	1	10	5	5	10
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Color of conjunctiva	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Secretion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:	Female			
	Test Substance:	DBT	DBT	DBT	DBT
	Dose (mg/kg):	0	20	100	500
	Number of Animals:	10	5	5	10
Hand-held observations	(Criteria)				
Lacrimation	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Salivation	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Piloerection	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Pupil size	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Open field observations					
Rearing	Mean	10.4	9.6	9.6	8.5
	S. D.	8.4	5.3	9.1	7.9
Arousal	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	10	5	5	10
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Urination	N	10	4	4	10
	P	0	1	1	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:	Female			
		DBT	DBT	DBT	DBT
	Test Substance:	0	20	100	500
	Dose (mg/kg):	0	20	100	500
	Number of Animals:	10	5	5	10
Open field observations	(Criteria)				
Defecation	N	10	5	4	10
	P	0	0	1	0
Posture, body position	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Breathing	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Co-ordination movement	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Gait	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
	6	0	0	0	0
	7	0	0	0	0
Tremor	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:	Female			
		DBT	DBT	DBT	DBT
	Test Substance:	0	20	100	500
	Dose (mg/kg):	0	20	100	500
	Number of Animals:	10	5	5	10
Open field observations	(Criteria)				
Clonic convulsion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Tonic convulsion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Stereotypy	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Bizarre behaviour	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:	Female			
		DBT	DBT	DBT	DBT
	Test Substance:	0	20	100	500
	Dose (mg/kg):	0	20	100	500
	Number of Animals:	10	5	5	10
Home cage observations	(Criteria)				
Tremor	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Clonic convulsion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Tonic convulsion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Breathing	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Hand-held observations					
Reactivity on removal	1	0	0	0	0
from the cage	2	10	5	5	10
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
	6	0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:	Test Substance:	Female			
			DBT	DBT	DBT	DBT
		Dose (mg/kg):	0	20	100	500
		Number of Animals:	10	5	5	10
Hand-held observations		(Criteria)				
Reactivity to handling		1	0	0	0	0
		2	10	5	5	10
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
Aggression		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Trauma		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Color of skin		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Soiled fur		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Exophthalmos		N	10	5	5	10
		P	0	0	0	0
Palpebral closure		1	10	5	5	10
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
Color of conjunctiva		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0
Secretion		N	10	5	5	10
		1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:	Female			
		DBT	DBT	DBT	DBT
	Test Substance:	0	20	100	500
	Dose (mg/kg):	0	20	100	500
	Number of Animals:	10	5	5	10
Hand-held observations	(Criteria)				
Lacrimation	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Salivation	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Piloerection	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Pupil size	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Open field observations					
Rearing	Mean	10.4	8.2	13.0	9.9
	S. D.	7.5	2.8	8.2	8.3
Arousal	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	10	5	5	10
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Urination	N	10	5	4	10
	P	0	0	1	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:	Female			
		DBT	DBT	DBT	DBT
	Test Substance:	0	20	100	500
	Dose (mg/kg):	0	20	100	500
	Number of Animals:	10	5	5	10
Open field observations	(Criteria)				
Defecation	N	10	5	4	10
	P	0	0	1	0
Posture, body position	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Breathing	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Co-ordination movement	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Gait	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
	6	0	0	0	0
	7	0	0	0	0
Tremor	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:	Female			
	Test Substance:	DBT	DBT	DBT	DBT
	Dose (mg/kg):	0	20	100	500
	Number of Animals:	10	5	5	10
Open field observations	(Criteria)				
Clonic convulsion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Tonic convulsion	N	10	5	5	10
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Stereotypy	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Bizarre behaviour	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Study of Dibenzyltoluene in Rats

Table 3 Functional Tests - Summary (Week 4)

Items	Sex:	Male				
		DBT	DBT	DBT	DBT	
	Test Substance:	0	20	100	500	
	Dose (mg/kg):	0	20	100	500	
	Number of Animals:	10	5	5	10	
Sensory reactivity to stimuli (Criteria)						
Approach response	1	0	0	0	0	
	2	10	5	5	10	
	3	0	0	0	0	
	4	0	0	0	0	
	5	0	0	0	0	
Touch response	1	0	0	0	0	
	2	10	5	5	10	
	3	0	0	0	0	
	4	0	0	0	0	
	5	0	0	0	0	
Auditory response	1	0	0	0	0	
	2	10	5	5	10	
	3	0	0	0	0	
Tail pinch response	1	1	1	1	0	
	2	9	4	4	10	
	3	0	0	0	0	
	4	0	0	0	0	
	5	0	0	0	0	
Aerial righting reaction	1	10	5	5	10	
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
	4	0	0	0	0	
Grip strength						
	Forelimb grip strength	Mean (g)	937.4	942.0	929.4	939.2
	S. D.	93.5	59.0	184.0	126.6	
	Hindlimb grip strength	Mean (g)	509.6	528.6	475.4	543.4
	S. D.	52.4	83.2	45.8	86.8	

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

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeated Dose Oral Toxicity Study of Dibenzyltoluene in Rats

Table 3 Functional Tests - Summary (Week 4)

Items	Sex:	Female				
		DBT	DBT	DBT	DBT	
	Test Substance:	0	20	100	500	
	Dose (mg/kg):	0	20	100	500	
	Number of Animals:	10	5	5	10	
Sensory reactivity to stimuli (Criteria)						
Approach response	1	0	0	0	0	
	2	10	5	5	10	
	3	0	0	0	0	
	4	0	0	0	0	
	5	0	0	0	0	
Touch response	1	0	0	0	0	
	2	9	5	5	8	
	3	1	0	0	2	
	4	0	0	0	0	
	5	0	0	0	0	
Auditory response	1	0	0	0	0	
	2	10	5	5	10	
	3	0	0	0	0	
Tail pinch response	1	0	0	0	0	
	2	10	3	5	8	
	3	0	2	0	2	
	4	0	0	0	0	
	5	0	0	0	0	
Aerial righting reaction	1	10	5	5	10	
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
	4	0	0	0	0	
Grip strength						
	Forelimb grip strength	Mean (g)	755.3	770.0	816.6	726.8
		S. D.	84.6	108.9	96.6	60.1
	Hindlimb grip strength	Mean (g)	444.0	398.4	396.8	396.0
		S. D.	59.6	52.6	72.6	61.4

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

See Annex 11.5 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats

Table 4 Motor Activity - Summary

(Week 4)

Male

Test Substance	Time:	0-10 min	10-20 min	20-30 min	30-40min	40-50min	50-60min	Total
Dose (mg/kg)	Unit:	Count/10 min	Count/1 hr					
DBT 0	Mean	2644.3	1926.0	672.0	43.5	25.8	25.1	5336.7
	S. D.	206.2	624.7	558.3	55.7	23.2	31.9	1243.2
	n	10	10	10	10	10	10	10
DBT 20	Mean	2667.0	1525.6	484.2	71.2	11.8	19.6	4779.4
	S. D.	293.4	546.8	494.5	101.7	17.1	19.9	1019.8
	n	5	5	5	5	5	5	5
DBT 100	Mean	2426.6	1597.0	768.0	389.0	340.0	314.6	5835.2
	S. D.	262.7	706.0	798.0	862.6	718.4	656.9	3394.7
	n	5	5	5	5	5	5	5
DBT 500	Mean	2678.0	1739.4	539.9	36.6	14.2	10.5	5018.6
	S. D.	198.9	756.0	630.6	38.4	20.9	14.7	1341.7
	n	10	10	10	10	10	10	10

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats

Table 4 Motor Activity - Summary

(Week 4)

Female

Test Substance	Time:	0-10 min	10-20 min	20-30 min	30-40min	40-50min	50-60min	Total
Dose (mg/kg)	Unit:	Count/10 min	Count/1 hr					
DBT 0	Mean	2790.5	2400.7	1910.3	1373.1	615.3	334.2	9424.1
	S. D.	348.5	3335.2	314.2	776.3	630.7	687.8	2174.5
	n	10	10	10	10	10	10	10
DBT 20	Mean	2617.8	2134.8	1559.0	353.8	92.2	25.0	6782.6
	S. D.	141.0	50.6	769.3	479.7	101.7	41.7	1128.8
	n	5	5	5	5	5	5	5
DBT 100	Mean	2859.6	2299.4	1754.6	1120.0	323.2	11.2	8368.0
	S. D.	300.3	247.8	712.2	1005.6	492.5	15.7	1934.3
	n	5	5	5	5	5	5	5
DBT 500	Mean	2583.1	1872.8	1219.5	657.2	180.2	160.3	6673.1
	S. D.	344.1	742.3	760.9	854.8	533.5	479.6	2798.8
	n	10	10	10	10	10	10	10

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 5 Body Weight - Summary

Male

Study No. B031631
 Unit : g

Test Substance	Day	1	8	15	22	28	29	36	42
DBT 0	Mean	146.6	202.0	260.8	306.4	335.2	330.0	361.0	384.4
	S.D.	5.1	10.8	17.3	22.4	25.0	30.8	35.0	41.2
	n	10	10	10	10	10	5	5	5
DBT 20	Mean	145.8	195.2	251.0	300.2	336.4			
	S.D.	3.7	11.0	9.4	8.0	4.8			
	n	5	5	5	5	5			
DBT 100	Mean	145.2	196.6	257.8	311.6	349.2			
	S.D.	4.4	15.6	12.9	15.8	14.2			
	n	5	5	5	5	5			
DBT 500	Mean	146.7	198.6	254.2	299.9	333.5	336.4	362.6	387.6
	S.D.	4.2	10.0	13.9	16.3	20.2	24.3	26.8	27.0
	n	10	10	10	10	10	5	5	5

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 5 Body Weight - Summary

Female

Study No. B031631
 Unit : g

Test Substance	Day	1	8	15	22	28	29	36	42
DBT 0	Mean	113.0	150.9	175.7	197.3	218.5	224.0	241.0	251.4
	S. D.	2.6	8.5	12.5	13.4	14.0	20.5	25.2	26.5
	n	10	10	10	10	10	5	5	5
DBT 20	Mean	115.4	151.0	176.0	198.6	218.4			
	S. D.	4.7	2.4	6.6	14.8	10.8			
	n	5	5	5	5	5			
DBT 100	Mean	113.8	148.8	175.8	199.6	220.4			
	S. D.	4.4	7.9	10.3	13.6	16.3			
	n	5	5	5	5	5			
DBT 500	Mean	114.2	146.6	169.6	190.2	212.3	210.6	230.4	238.8
	S. D.	2.7	7.6	11.3	15.4	14.7	16.1	25.8	20.9
	n	10	10	10	10	10	5	5	5

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 6 Food Consumption - Summary

Male

Study No. B031631
 Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)	Day	8	15	22	27	36	41
DBT 0	Mean	23.41	27.26	28.57	27.96	27.54	27.80
	S. D.	1.53	1.80	2.34	2.66	3.30	3.71
	n	10	10	10	10	5	5
DBT 20	Mean	22.90	26.72	29.32	30.32		
	S. D.	1.87	1.28	1.40	2.27		
	n	5	5	5	5		
DBT 100	Mean	22.32	27.80	30.36	31.54		
	S. D.	3.93	1.33	1.18	1.21		
	n	5	5	5	5		
DBT 500	Mean	23.41	27.77	30.76	32.74**	32.02	31.26
	S. D.	1.82	2.41	2.74	3.53	3.11	3.05
	n	10	10	10	10	5	5

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 6 Food Consumption - Summary

Female

Study No. B031631
 Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	8	15	22	27	36	41
DBT 0	Mean	18.71	19.98	21.20	20.85	21.00	24.14
	S. D.	1.10	1.34	1.29	1.86	2.20	2.43
	n	10	10	10	10	5	5
DBT 20	Mean	19.10	20.30	21.48	20.12		
	S. D.	0.37	0.73	1.45	2.29		
	n	5	5	5	5		
DBT 100	Mean	19.32	20.48	21.32	21.12		
	S. D.	0.36	0.97	1.14	1.51		
	n	5	5	5	5		
DBT 500	Mean	18.68	20.62	22.09	21.94	23.12	24.74
	S. D.	1.30	1.93	2.59	2.65	2.58	3.96
	n	10	10	10	10	5	5

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
Table 7 Hematology - Summary

Study No. B031631

Male

Test Substance Dose(mg/kg)		Red Blood Cell Count x10E6/ μ L		Hemoglobin conc. g/dL		Hematocrit %		MCV fL		MCH pg		MCHC %		Platelet Count x10E3/ μ L		Reticulocyte Ratio %		PT sec	
		Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43
		DBT	Mean	7.846	8.642	15.30	15.70	45.92	47.82	58.54	55.32	19.50	18.18	33.30	32.90	1200.4	1052.4	3.42	2.90
	S.D.	0.192	0.208	0.43	0.41	0.86	1.55	1.32	1.46	0.67	0.46	0.44	0.29	110.1	74.8	0.48	0.62	2.32	1.00
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
DBT	Mean	7.584		14.72		44.50		58.74		19.46		33.12		1203.8		4.34		17.28	
	S.D.	0.391		0.33		1.17		2.41		0.67		0.41		120.9		0.69		1.23	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DBT	Mean	7.798		14.74		44.86		57.56		18.92		32.88		1261.4		4.28		17.56	
	S.D.	0.503		0.80		2.52		1.57		0.49		0.22		121.7		0.82		1.49	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DBT	Mean	7.586	8.272	14.60	15.42	44.68	46.50	58.92	56.20	19.28	18.66	32.70	33.18	1284.6	1153.4	4.02	2.68	27.16*	18.20
	S.D.	0.305	0.301	0.40	0.35	1.41	0.94	0.50	1.33	0.38	0.36	0.44	0.18	149.9	87.8	0.82	0.54	7.99	2.34
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

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

Test Substance		APTT	
Dose (mg/kg)		sec	
		Day 29	Day 43
DBT	Mean	18.10	17.54
	0 S.D.	1.96	1.05
	n	5	5
DBT	Mean	18.80	
	20 S.D.	1.42	
	n	5	
DBT	Mean	18.58	
	100 S.D.	1.06	
	n	5	
DBT	Mean	22.62**	19.62
	500 S.D.	1.57	1.77
	n	5	5

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 7 Hematology - Summary

Study No. B031631

Male

Test Substance Dose(mg/kg)		White Blood Cell Count x10E3/ μ L		Lymphocyte %		Neutrophil %		Eosinophil %		Basophil %		Monocyte %		Large Unstaining Cell %	
		Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43
		DBT	Mean	9.174	9.080	83.82	81.18	12.46	14.18	0.80	0.94	0.24	0.22	1.76	2.56
	S.D.	1.674	2.477	3.94	5.11	3.53	4.04	0.54	0.23	0.05	0.08	0.79	1.03	0.22	0.41
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
DBT	Mean	10.640		80.14		16.30		0.74		0.22		1.70		0.86	
	S.D.	3.248		6.07		5.68		0.15		0.08		0.66		0.23	
	n	5		5		5		5		5		5		5	
DBT	Mean	9.272		83.10		13.30		1.00		0.16		1.56		0.88	
	S.D.	1.341		2.46		2.55		0.29		0.05		0.49		0.24	
	n	5		5		5		5		5		5		5	
DBT	Mean	9.434	11.092	85.86	85.66	11.00	11.22	0.80	0.90	0.18	0.26	1.22	1.26*	0.92	0.68
	S.D.	2.612	3.498	2.74	3.59	2.46	3.28	0.16	0.37	0.08	0.11	0.40	0.24	0.36	0.36
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
Table 7 Hematology - Summary

Study No. B031631

		Female																	
Test Substance Dose(mg/kg)		Red Blood Cell Count x10E6/ μ L		Hemoglobin conc. g/dL		Hematocrit %		MCV fL		MCH pg		MCHC %		Platelet Count x10E3/ μ L		Reticulocyte Ratio %		PT sec	
		Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43
DBT 0	Mean	7.334	7.916	14.44	15.10	42.72	44.32	58.28	55.96	19.72	19.06	33.84	34.08	1234.4	1189.0	3.12	2.28	16.70	17.14
	S.D.	0.160	0.257	0.40	0.56	0.99	1.85	1.52	0.89	0.61	0.31	0.35	0.38	104.9	52.9	0.49	0.34	0.51	0.77
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
DBT 20	Mean	7.620		14.68		43.63		57.23		19.28		33.65		1196.8		2.80		17.45	
	S.D.	0.141		0.46		1.45		1.03		0.38		0.37		116.7		0.54		0.65	
	n	4		4		4		4		4		4		4		4		4	
DBT 100	Mean	7.212		14.10		41.30		57.22		19.56		34.16		1107.4		3.24		16.06	
	S.D.	0.229		0.67		1.25		1.05		0.58		0.63		98.7		0.59		0.76	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DBT 500	Mean	7.294	7.862	14.30	14.84	42.44	43.44	58.14	55.30	19.62	18.88	33.72	34.12	1149.8	1106.4*	2.94	2.64	15.30**	16.14
	S.D.	0.224	0.219	0.62	0.22	1.75	0.74	1.95	0.86	0.51	0.29	0.38	0.33	96.8	42.5	0.25	0.43	0.51	0.60
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 7 Hematology - Summary

Female

Study No. B031631

Test Substance		APTT		
Dose (mg/kg)		sec		
		Day 29	Day 43	
DBT	0	Mean	14.26	14.64
		S.D.	1.09	1.28
		n	5	5
DBT	20	Mean	14.28	
		S.D.	0.91	
		n	4	
DBT	100	Mean	14.64	
		S.D.	0.81	
		n	5	
DBT	500	Mean	15.32	15.44
		S.D.	1.35	0.89
		n	5	5

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 7 Hematology - Summary

Study No. B031631

Test Substance Dose(mg/kg)		Female													
		White Blood Cell Count x10E3/ μ L		Lymphocyte %		Neutrophil %		Eosinophil %		Basophil %		Monocyte %		Large Unstaining Cell %	
		Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43
DBT 0	Mean	6.126	6.284	85.44	85.30	10.96	11.14	1.02	1.18	0.18	0.18	1.82	1.60	0.64	0.58
	S.D.	1.954	1.629	4.88	6.49	4.21	5.69	0.53	0.41	0.04	0.08	0.44	0.65	0.15	0.35
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
DBT 20	Mean	7.563		84.10		11.93		0.83		0.20		1.90		1.13	
	S.D.	0.354		6.05		6.28		0.22		0.08		0.67		0.43	
	n	4		4		4		4		4		4		4	
DBT 100	Mean	7.672		85.66		10.66		0.82		0.20		1.62		1.06	
	S.D.	1.779		3.08		2.71		0.18		0.00		0.73		0.27	
	n	5		5		5		5		5		5		5	
DBT 500	Mean	7.620	6.728	86.50	85.76	9.94	10.26	0.94	0.96	0.14	0.16	1.34	1.86	1.14*	1.04
	S.D.	1.298	1.238	3.65	2.76	3.78	2.79	0.34	0.35	0.05	0.09	0.44	0.74	0.27	0.36
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
Table 8 Blood Chemistry - Summary

Study No. B031631

Male

Test Substance Dose (mg/kg)		ASAT(GOT)		ALAT(GPT)		γ GT		ALP		Total Bilirubin		Urea Nitrogen		Creatinine		Glucose		Total Cholesterol	
		U/L		U/L		U/L		U/L		mg/dL		mg/dL		mg/dL		mg/dL		mg/dL	
		Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43
DBT 0	Mean	109.8	102.0	27.8	23.8	0.8	0.0	652.6	519.6	0.10	0.10	11.94	11.18	0.20	0.20	134.0	128.0	76.4	68.6
	S.D.	20.4	10.4	5.3	3.5	0.8	0.0	84.7	133.6	0.00	0.00	1.25	1.55	0.00	0.00	14.2	5.3	12.7	10.9
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
DBT 20	Mean	106.8		28.0		0.4		658.4		0.06		11.58		0.20		119.0		81.6	
	S.D.	16.0		2.8		0.5		140.2		0.05		1.47		0.00		21.5		12.5	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DBT 100	Mean	91.8		28.0		0.4		668.6		0.08		12.80		0.20		126.2		79.2	
	S.D.	13.1		2.3		0.5		122.0		0.04		1.62		0.00		8.5		15.1	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DBT 500	Mean	83.2*	99.4	26.2	35.0	0.8	0.2	554.0	477.6	0.10	0.10	12.56	12.88	0.20	0.22	122.6	132.0	75.6	62.6
	S.D.	7.9	25.1	2.9	24.6	0.4	0.4	64.5	24.7	0.00	0.00	2.49	1.13	0.00	0.04	12.2	21.0	17.3	18.6
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
Table 8 Blood Chemistry - Summary

Study No. B031631

Test Substance Dose(mg/kg)		Male																	
		Triglyceride		Total Protein		Albumin		A/G Ratio		Calcium		Inorganic Phosphorus		Na		K		Cl	
		mg/dL		g/dL		g/dL				mg/dL		mg/dL		mmol/L		mmol/L		mmol/L	
		Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43
DBT 0	Mean	38.2	39.0	6.58	6.34	3.20	2.98	0.940	0.886	10.12	9.82	9.68	8.52	147.4	147.6	4.32	4.72	104.2	106.8
	S. D.	19.9	20.9	0.26	0.61	0.14	0.33	0.079	0.073	0.19	0.30	0.36	0.18	0.9	1.1	0.15	0.08	1.5	1.3
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
DBT 20	Mean	31.2		6.54		3.16		0.928		9.98		9.70		147.8		4.26		104.4	
	S. D.	6.6		0.47		0.27		0.031		0.18		0.49		0.8		0.27		1.1	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DBT 100	Mean	42.4		6.74		3.20		0.910		10.06		10.08		148.0		4.34		104.4	
	S. D.	26.3		0.27		0.12		0.086		0.11		0.44		0.7		0.17		0.5	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DBT 500	Mean	25.0	34.0	6.66	6.50	3.18	3.16	0.916	0.944	10.12	9.78	9.56	8.96*	147.8	148.0	4.36	4.64	105.4	106.6
	S. D.	10.5	24.4	0.27	0.23	0.13	0.19	0.023	0.069	0.19	0.22	0.69	0.30	0.4	1.0	0.29	0.22	0.9	2.4
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
Table 8 Blood Chemistry - Summary

Study No. B031631

Test Substance Dose(mg/kg)		Female																	
		ASAT(GOT)		ALAT(GPT)		γGT		ALP		Total Bilirubin		Urea Nitrogen		Creatinine		Glucose		Total Cholesterol	
		U/L		U/L		U/L		U/L		mg/dL		mg/dL		mg/dL		mg/dL		mg/dL	
		Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43
DBT 0	Mean	134.6	109.8	18.8	20.8	0.6	0.4	368.4	312.2	0.10	0.10	12.18	14.36	0.22	0.28	116.2	106.4	94.0	72.8
	S.D.	30.6	17.8	1.1	4.7	0.9	0.5	51.7	70.6	0.00	0.00	2.56	1.88	0.04	0.04	9.8	11.0	16.1	21.6
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
DBT 20	Mean	105.6		17.8		0.4		329.2		0.08		13.38		0.22		110.0		69.0*	
	S.D.	22.0		2.8		0.5		44.8		0.04		2.54		0.04		4.5		8.4	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DBT 100	Mean	112.2		18.4		1.4		378.4		0.06		12.70		0.20		105.6		69.8*	
	S.D.	29.3		1.8		0.5		60.0		0.05		2.65		0.00		6.2		11.4	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DBT 500	Mean	106.4	102.6	20.2	18.0	1.6	1.2*	321.0	272.2	0.08	0.10	11.50	15.10	0.24	0.28	101.6	104.0	89.4	83.8
	S.D.	29.5	26.3	2.6	2.6	0.5	0.4	85.0	29.8	0.04	0.00	0.84	2.78	0.05	0.04	11.1	10.3	10.1	18.5
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
Table 8 Blood Chemistry - Summary

Study No. B031631

Test Substance Dose (mg/kg)		Female																	
		Triglyceride		Total Protein		Albumin		A/G Ratio		Calcium		Inorganic Phosphorus		Na		K		Cl	
		mg/dL		g/dL		g/dL				mg/dL		mg/dL		mmol/L		mmol/L		mmol/L	
		Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43
DBT 0	Mean	16.6	12.0	6.36	6.78	3.12	3.32	0.984	0.968	9.58	9.68	8.90	7.54	146.0	147.8	4.12	4.58	105.0	109.4
	S.D.	5.5	3.8	0.31	0.36	0.16	0.24	0.021	0.051	0.22	0.16	0.60	0.51	1.2	1.1	0.13	0.13	1.6	1.1
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
DBT 20	Mean	13.4		6.08		3.06		1.010		9.58		8.46		145.6		4.02		106.6	
	S.D.	4.8		0.36		0.17		0.060		0.36		0.62		1.5		0.38		1.8	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DBT 100	Mean	13.4		6.14		3.04		0.980		9.58		8.80		146.0		3.86		105.4	
	S.D.	5.7		0.40		0.15		0.024		0.41		0.39		1.0		0.22		1.5	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DBT 500	Mean	16.0	12.8	6.42	6.88	3.22	3.38	1.008	0.964	9.66	9.80	8.98	7.62	146.8	147.0	3.94	4.42	105.6	107.8*
	S.D.	5.0	3.2	0.28	0.51	0.18	0.22	0.048	0.073	0.33	0.37	0.20	0.31	0.8	1.0	0.15	0.40	1.5	0.8
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
Table 9 Urinalysis - Summary

Study No. B031631

Test Substance Dose(mg/kg)	pH	Male																															
		Protein										Glucose					Ketones					Bilirubin					Occult Blood						
		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	>=9	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+
DBT 0 n	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	1	4	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	4	1	0	0	5	0	0	0	0
DBT 20 n	0	0	0	0	0	0	1	3	1	0	1	3	1	0	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	0
DBT 100 n	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	2	2	1	0	5	0	0	0	0	0	1	4	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	0
DBT 500 n	0	0	0	1	0	0	3	1	0	0	3	1	1	0	5	0	0	0	0	0	3	2	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	0

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

Test Substance Urobilinogen
 Dose(mg/kg) EU/dl
 0.1 1.0 2.0 4.0 >=8
 Day 23

DBT						
	0					
	n	5	0	0	0	0
DBT						
	20					
	n	5	0	0	0	0
DBT						
	100					
	n	5	0	0	0	0
DBT						
	500					
	n	5	0	0	0	0

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

Test Substance Urobilinogen
 Dose(mg/kg) EU/dl
 0.1 1.0 2.0 4.0 >=8
 Day 23

DBT	0					
	n	4	1	0	0	0
DBT	20					
	n	5	0	0	0	0
DBT	100					
	n	3	2	0	0	0
DBT	500					
	n	5	0	0	0	0

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
Table 10 Organ Weight - Summary

Study No. B031631

Test Substance Dose(mg/kg)		Male																	
		Final Body Weight		Brain		Thymus		Heart		Liver		Spleen		Kidneys		Adrenals		Testes	
		g	g	g	g	mg	mg	g	g	g	g	g	g	g	g	mg	mg	g	g
		Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43
DBT 0	Mean	310.8	350.6	1.952	1.920	559.8	417.6	1.152	1.234	9.594	9.496	0.666	0.698	2.456	2.512	56.00	50.86	3.012	3.132
	S.D.	21.1	35.5	0.044	0.122	95.9	33.4	0.056	0.163	0.455	1.755	0.061	0.199	0.093	0.246	4.22	6.73	0.364	0.287
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
DBT 20	Mean	307.8		1.978		547.8		1.192		10.126		0.738		2.552		52.44		2.950	
	S.D.	5.5		0.063		114.7		0.061		0.729		0.164		0.076		3.49		0.132	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DBT 100	Mean	316.2		1.964		637.8		1.194		10.860*		0.664		2.700		55.58		2.816	
	S.D.	14.0		0.086		208.8		0.071		0.503		0.094		0.198		4.62		0.173	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DBT 500	Mean	294.6	352.4	1.910	2.002	546.2	465.2	1.182	1.278	11.700**	9.872	0.690	0.720	2.776*	2.640	54.68	56.14	3.020	3.220
	S.D.	15.4	24.9	0.075	0.075	129.2	117.4	0.171	0.137	1.078	1.087	0.023	0.041	0.234	0.332	4.90	9.80	0.201	0.313
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

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

Test Substance	Dose (mg/kg)	Epididymides		
			g Day 29	Day 43
DBT	0	Mean	0.746	1.026
		S. D.	0.054	0.099
		n	5	5
DBT	20	Mean	0.766	
		S. D.	0.069	
		n	5	
DBT	100	Mean	0.748	
		S. D.	0.076	
		n	5	
DBT	500	Mean	0.768	0.982
		S. D.	0.070	0.106
		n	5	5

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
Table 10 Organ Weight - Summary

Study No. B031631

Test Substance Dose (mg/kg)		Female																		
		Final Body Weight		Brain		Thymus		Heart		Liver		Spleen		Kidneys		Adrenals		Ovaries		
		g	g	g	mg	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	
		Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	
DBT	0	Mean	197.6	231.4	1.806	1.830	451.6	388.4	0.774	0.874	6.512	6.432	0.450	0.550	1.620	1.710	60.92	69.82	78.42	91.24
		S.D.	6.2	24.5	0.032	0.020	101.1	75.5	0.050	0.138	0.233	0.532	0.048	0.107	0.120	0.190	2.75	7.14	9.45	10.71
		n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
DBT	20	Mean	202.8		1.830		526.0		0.844		6.664		0.540		1.686		59.96		87.92	
		S.D.	11.6		0.057		106.6		0.055		0.503		0.072		0.118		9.91		8.16	
		n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DBT	100	Mean	203.4		1.906		471.8		0.820		6.966		0.542		1.802		72.24		92.72	
		S.D.	15.7		0.062		63.1		0.059		0.617		0.068		0.110		15.89		15.77	
		n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DBT	500	Mean	192.6	221.4	1.842	1.880	463.4	415.6	0.762	0.826	8.270**	7.048	0.528	0.498	1.738	1.800	66.38	73.84	81.40	95.12
		S.D.	9.5	19.8	0.093	0.056	95.5	95.8	0.076	0.049	0.773	0.801	0.120	0.054	0.181	0.115	5.45	12.27	5.18	5.69
		n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 11 Relative Organ Weight - Summary

Study No. B031631

Test Substance Dose (mg/kg)		Male																	
		Final Body Weight		Brain		Thymus		Heart		Liver		Spleen		Kidneys		Adrenals		Testes	
		g	%	x10 ⁻³ %	%	x10 ⁻³ %	%	%	%	%	%	%	x10 ⁻³ %	%	%	%	%		
Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43		
DBT 0	Mean	310.8	350.6	0.630	0.550	181.00	119.50	0.372	0.354	3.096	2.692	0.214	0.198	0.792	0.716	18.08	14.50	0.970	0.898
	S.D.	21.1	35.5	0.043	0.034	34.54	7.41	0.032	0.024	0.184	0.225	0.021	0.038	0.042	0.045	1.69	0.66	0.105	0.091
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
DBT 20	Mean	307.8		0.642		178.34		0.386		3.292		0.238		0.828		17.06		0.958	
	S.D.	5.5		0.022		39.70		0.021		0.277		0.051		0.022		1.44		0.030	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DBT 100	Mean	316.2		0.620		201.06		0.380		3.434		0.210		0.852		17.58		0.890	
	S.D.	14.0		0.019		64.23		0.021		0.057		0.027		0.062		1.23		0.043	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DBT 500	Mean	294.6	352.4	0.650	0.570	184.88	131.98	0.402	0.364	3.970**	2.798	0.234	0.204	0.942**	0.754	18.58	16.00	1.028	0.912
	S.D.	15.4	24.9	0.028	0.042	39.42	33.30	0.043	0.048	0.245	0.129	0.018	0.013	0.064	0.094	1.73	3.11	0.091	0.071
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

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

Test Substance	Dose (mg/kg)	Epididymides	
		%	
		Day 29	Day 43
DBT	Mean	0.242	0.294
	0 S.D.	0.019	0.029
	n	5	5
DBT	Mean	0.250	
	20 S.D.	0.019	
	n	5	
DBT	Mean	0.238	
	100 S.D.	0.019	
	n	5	
DBT	Mean	0.262	0.276
	500 S.D.	0.029	0.021
	n	5	5

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 11 Relative Organ Weight - Summary

Study No. B031631

Female

Test Substance Dose(mg/kg)		Final Body Weight		Brain		Thymus		Heart		Liver		Spleen		Kidneys		Adrenals		Ovaries	
		g		%		x10 ⁻³ %		%		%		%		%		x10 ⁻³ %		x10 ⁻³ %	
		Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43
DBT 0	Mean	197.6	231.4	0.916	0.796	228.12	167.84	0.394	0.378	3.296	2.786	0.228	0.240	0.820	0.742	30.84	30.56	39.70	39.44
	S.D.	6.2	24.5	0.023	0.086	47.21	25.96	0.021	0.036	0.062	0.138	0.019	0.039	0.041	0.028	1.23	5.44	4.67	2.47
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
DBT 20	Mean	202.8		0.904		260.36		0.420		3.284		0.268		0.834		29.64		43.52	
	S.D.	11.6		0.038		56.21		0.038		0.177		0.026		0.050		5.35		5.08	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DBT 100	Mean	203.4		0.942		234.42		0.406		3.430		0.270		0.888		35.58		45.90	
	S.D.	15.7		0.082		46.32		0.038		0.256		0.037		0.034		7.45		9.04	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DBT 500	Mean	192.6	221.4	0.956	0.854	240.24	186.52	0.394	0.374	4.288**	3.178**	0.274	0.228	0.900*	0.814**	34.46	33.52	42.30	43.26
	S.D.	9.5	19.8	0.029	0.063	44.06	34.27	0.029	0.021	0.223	0.113	0.052	0.022	0.064	0.035	2.12	6.06	2.56	4.65
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 12 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. B031631

Organ	Sex	Test Substance	Male				Female			
			DBT	DBT	DBT	DBT	DBT	DBT	DBT	DBT
		Dose (mg/kg)	0	20	100	500	0	20	100	500
Findings		Number of Animals	5	5	5	5	5	5	5	5
		Number of Animals Examined	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>
Liver										
Enlargement			0	0	0	5	0	0	0	5

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 13 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 7)

Study No. B031631

Organ	Sex	Test Substance	Male				Female			
			DBT	DBT	DBT	DBT	DBT	DBT	DBT	DBT
Findings		Dose (mg/kg)	0	20	100	500	0	20	100	500
		Number of Animals	5	0	0	5	5	0	0	5
		Number of Animals Examined	<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>

No abnormalities were detected.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 14 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. B031631

Organ Findings	Sex	Male					Female			
	Test Substance	DBT	DBT	DBT	DBT	DBT	DBT	DBT	DBT	
	Dose (mg/kg)	0	20	100	500	0	20	100	500	
	Number of Animals	5	5	5	5	5	5	5	5	
Heart		< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	
Mandibular lymph node		< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	
Mesenteric lymph node		< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	
Thymus		< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	
Spleen		< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	
Bone marrow (femur)		< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	
Trachea		< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	
Lung		< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	
Accumulation, foam cell	1	0			0	0			1	
	2	0			0	0			0	
	3	0			0	0			0	
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, perivascular	1	1			0	0			1	
	2	0			0	0			0	
	3	0			0	0			0	
Mineralization, vascular wall	1	0			1	1			0	
	2	0			0	0			0	
	3	0			0	0			0	
Osseous metaplasia	1	0			0	0			1	
	2	0			0	0			0	
	3	0			0	0			0	
Stomach		< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	
Duodenum		< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	
Jejunum		< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	
Ileum		< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	

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

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 14 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. B031631

Organ	Sex	Test Substance	Dose (mg/kg)	Number of Animals	Male			Female				
					DBT	DBT	DBT	DBT	DBT	DBT		
					0	20	100	500	0	20	100	500
Findings					5	5	5	5	5	5	5	5
Cecum					< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Hyperplasia, mucosal epithelium					1 2			1 0				0 0
					2 0			0 0				0 0
					3 0			0 0				0 0
Inflammatory cell infiltration					1 2			2 1				1 0
					2 0			0 0				0 0
					3 0			0 0				0 0
Colon					< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Rectum					< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Liver					< 5>	< 5>	< 5>	< 5>	< 5>	< 5>	< 5>	< 5>
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular					1 0	0 0	0 0	3* 0	0 0	0 0	0 0	3* 0
					2 0	0 0	0 0	1 0	0 0	0 0	0 0	1 0
					3 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
Inflammatory cell infiltration, focal					1 3	1 0	0 2	2 1	1 1	1 1	1 1	2 0
					2 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
					3 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
Necrosis, focal					1 1	1 1	1 1	1 1	1 0	0 0	0 0	0 0
					2 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
					3 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
Kidney					< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Basophilic tubule, proximal					1 1			2 1	1 0			1 0
					2 0			0 0	0 0			0 0
					3 0			0 0	0 0			0 0
Fibrosis, focal					1 1			0 0	0 0			0 0
					2 0			0 0	0 0			0 0
					3 0			0 0	0 0			0 0
Hyaline droplet, tubular epithelium, proximal					1 1			2 0	0 0			0 0
					2 0			0 0	0 0			0 0
					3 0			0 0	0 0			0 0

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

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 14 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. B031631

Organ	Sex	Test Substance	Dose (mg/kg)	Number of Animals	Male					Female		
					DBT	DBT	DBT	DBT	DBT	DBT	DBT	DBT
Findings					5	5	5	5	5	5	5	5
Kidney					< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Mineralization, medulla					1 0			0 0	0 0			1 0
					2 0			0 0	0 0			0 0
					3 0			0 0	0 0			0 0
Mineralization, papilla					1 0			0 0	0 0			1 0
					2 0			0 0	0 0			0 0
					3 0			0 0	0 0			0 0
Urinary bladder					< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Testis					< 5>	< 0>	< 0>	< 5>				
Epididymis					< 5>	< 0>	< 0>	< 5>				
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal					1 1			1 1				
					2 0			0 0				
					3 0			0 0				
Prostate					< 5>	< 0>	< 0>	< 5>				
Ovary									< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Uterus									< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Vagina									< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Pituitary					< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Thyroid					< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal					1 0			0 0	0 0			1 0
					2 0			0 0	0 0			0 0
					3 0			0 0	0 0			0 0
Ullimbranchial remnant					1 1			1 0	0 0			1 0
					2 0			0 0	0 0			0 0
					3 0			0 0	0 0			0 0
Parathyroid					< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>

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

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 14 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. B031631

Organ	Sex Test Substance Dose (mg/kg) Findings	:	Male					Female		
			DBT	DBT	DBT	DBT	DBT	DBT	DBT	DBT
		:	0	20	100	500	0	20	100	500
		:	5	5	5	5	5	5	5	5
Adrenal			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Vacuolation, cortical cell, focal		1	0			0	1			0
		2	0			0	0			0
		3	0			0	0			0
Brain			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Spinal cord			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Sciatic nerve			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Eyeball			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Harderian gland			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Dibenzyltoluene in Rats
 Table 15 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 7)

Study No. B031631

Organ	Sex	Male					Female			
	Test Substance	DBT	DBT	DBT	DBT	DBT	DBT	DBT	DBT	
	Dose (mg/kg)	0	20	100	500	0	20	100	500	
Findings	Number of Animals	5	0	0	5	5	0	0	5	
Liver		< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	
Inflammatory cell infiltration, focal	1	1			1	2			0	
	2	0			0	0			0	
	3	0			0	0			0	

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.