

## 最終報告書

3,3'-チオビス(プロパン酸)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:B020084)

2003年9月26日

株式会社三菱化学安全科学研究所

## 目次

要約.....	6
緒言.....	7
材料および方法.....	8
1. 被験物質.....	8
2. 試験動物.....	8
3. 動物飼育.....	9
4. 投与.....	10
5. 投与液の調製.....	11
6. 群構成.....	12
7. 観察・測定項目.....	12
7.1 一般状態.....	12
7.2 行動検査.....	12
7.3 体重.....	13
7.4 摂餌量.....	13
7.5 血液学検査.....	14
7.6 血液生化学検査.....	14
7.7 尿検査.....	15
7.8 病理学検査.....	15
8. 統計学的解析.....	16
9. コンピュータシステムの使用.....	17
結果.....	18
1. 一般状態.....	18
2. 行動検査.....	18
2.1 詳細な症状観察.....	18
2.2 機能検査.....	18
2.3 自発運動量の測定.....	18
3. 体重.....	18

4. 摂餌量.....	18
5. 血液学検査.....	19
6. 血液生化学検査.....	19
7. 尿検査.....	19
8. 器官重量.....	20
9. 病理解剖所見.....	20
10. 病理組織学所見.....	20
考察および結論.....	22
参考文献.....	23

図および群別表（1～96頁）

## 要約

3,3'-チオビス(プロパン酸)を 0, 40, 200 および 1000 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、その毒性と回復性を評価した。

被験物質に起因すると思われる変化が雌雄の一般状態および胃に認められた。

投与期間中にラッセル音が雄の 1000 mg/kg 群では 3 例、雌の 1000 mg/kg 群では 1 例認められた。各個体では最長でも 2 日間で消失した。軽度の投与後流涎が雄は 3 例、雌は 2 例、いずれも第 27 および 28 日にのみ認められた。

病理組織学的検査の結果、雌雄の 1000 mg/kg 群で腺胃における globule leukocyte の増加と好酸球浸潤が認められた。回復期間終了後の動物ではこれらの変化は認められなかった。

その他の検査では被験物質に起因する変化は認められなかった。

3,3'-チオビス(プロパン酸)を 0, 40, 200 および 1000 mg/kg の用量で雌雄の SD 系 ラットに 28 日間反復投与した結果、被験物質投与に起因すると考えられる変化が、雌雄とも 1000 mg/kg 群で認められた。従って、本試験条件下における 3,3'-チオビス(プロパン酸)の無影響量 (NOEL) は雌雄とも 200 mg/kg と判断した。

## 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 3,3'-チオビス(プロパン酸)を 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について検討したので報告する。

## 材料および方法

### 1. 被験物質

(製造は MRC ユニテック株式会社) から提供された 3, 3'-チオビス (プロパン酸) (略称 : TBPA) を使用した。被験物質は下記の物性を有する白色結晶粉末である。被験物質入手後は冷蔵・暗所条件下で保存した。試験に使用したロットの安定性は、入手先で測定した赤外吸収スペクトルと、当試験の投与開始前および投与終了後に測定した赤外吸収スペクトルを比較して、安定であることを確認した。(添付資料 1 参照)

名 称 : 3, 3'-チオビス (プロパン酸)

CAS No. : 111-17-1

化 学 名 : Propanoic acid, 3,3'-thiobis-

化 学 式 : S(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)<sub>2</sub>

分 子 量 : 178.21

物理化学的性状 : 融点 123~134°C, pH 2.0(20°C 鮎和水溶液), 対水溶解度(20°C)2.5%,  
対 MeOH 溶解度 20%程度

入 手 日 : 2002 年 2 月 28 日

ロット番号 :

純 度 : 99.5%

不 純 物 : SO<sub>4</sub> 根 0.02%, 水 0.04%

取扱上の注意 : 保護メガネ, マスク, ゴム手袋を着用した。

### 2. 試験動物

日本チャールス・リバー株式会社厚木生産所から 2003 年 2 月 26 日に Crj:CD(SD)IGS ラット (SPF) 雌雄各 33 匹 (発注動物数 : 雌雄各 32 匹) を入手し、そのうち雌雄各 30 匹を使用した。投与開始時の週齢は 5 週齢、体重範囲は雄が 143~166 g、雌が 114~133 g であった。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。

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、健康状態が良好なことを確認した。さらに動物は検疫終了後、投与開始日まで 3 日間馴化し、一般状態を毎日観察した。また入荷時および検疫終了時に体重を測定し、増加量に異常

のないことを確認した。投与開始前々日に体重層別化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。

動物は、群分け前は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<sup>TM</sup> System, BioMedic 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、試験責任者名および連絡先、検疫・馴化期間動物番号、ケージ番号、動物種、系統、性別、収容匹数、動物入荷日を記載したラベルを付け、群分け以降は試験番号、群名（用量）、性別、ケージ番号、動物番号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。

### 3. 動物飼育

検疫・馴化期間を含む全飼育期間を通じて、温度許容範囲 19.0~25.0°C、相対湿度許容範囲 35.0~75.0%，換気 6~20 回／時（オールフレッシュエアー供給）、照明 12 時間／日（7:00-19:00）に自動調節した飼育室（検疫期間 4125 室、検疫以降 2121 室）を使用した。飼育期間中の温湿度の実測値は 21.7~24.1°C, 45.0~58.6% であった。但し、2003 年 3 月 12, 13, 14 および 18 日に温湿度監視システム（DARWIN）が断続的に停止した。しかし、チャート紙より飼育室の温湿度が許容範囲内にあることを確認した。（特記事項参照）。

動物を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）で飼育した。群分け前は 1 ケージあたり 2 匹以下（同性）、群分け後は、個別に収容し、オートクレーブ滅菌したステンレス製架台（自動給水装置付き、トキワ科学器械株式会社）に配置して飼育した。実験動物用床敷（ベータチップ、日本チャールス・リバー㈱）を敷いた、オートクレーブ滅菌したトレー（トキワ科学器械㈱）を使用した。ケージの配置場所のローテーションは実施しなかった。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。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）の希釀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）の希釀液

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た。給餌には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), 給水には検疫期間中はオートクレーブ滅菌したポリカーボネート製給水瓶 (200 mL, トキワ科学器械株式会社) を使用した。給水瓶は最大 5 日間使用した。検疫終了以降は自動給水装置 (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。ケージおよび架台は最大 14 日間使用後, トレー, 給餌器は最大 7 日間使用後交換した。

動物には、実験動物用固型飼料 (MF, オリエンタル酵母工業株式会社) を自由に摂取させ最大 7 日間で交換した。また 5 μm のフィルター濾過後、紫外線照射した水道水を自由に摂取させた。

飼料中の残留農薬等の汚染物質濃度が、標準操作手順書の基準に適合していることを確認した。床敷については、残留農薬等の汚染物質の分析結果を定期的に入手し、標準操作手順書の基準に適合していることを確認した。また、飲用水は株式会社茨城環境技術センターで水質検査を定期的に実施し、分析値が標準操作手順書の基準に適合していることを確認した。

#### 4. 投与

投与経路は、本試験に適用した OECD ガイドラインに準じて経口投与とした。投与期間は 28 日間とし、ディスポーザブルシリンジに装着したテフロン製胃ゾンデを用いて 1 日 1 回、午前中に強制経口投与した。

当研究所において先に実施したラットにおける急性毒性試験（試験番号：B020083, 用量：0 および 2000 mg/kg, 動物数雌雄 5 匹）の結果、死亡および異常は認められなかった。また、7 日間反復経口投与予備試験（試験番号：B020294, 用量：0, 100, 500 および 1000 mg/kg/日）では死亡は認められず、一般状態、体重に変化はみられなかった。血液学的検査において、雌の 500 mg/kg 群で APTT の短縮、雌の 1000 および 100 mg/kg 群で白血球数の高値が認められた。血液生化学的検査において、雄の 500 mg/kg 群でクロールの高値、雌の 1000 mg/kg 群でトリグリセライドの高値が認められた。器官重量測定（脳、胸腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣）において、雌の 500 mg/kg 群で卵巣相対重量の低値が認められた。剖検所見において、自然発生的所見以外、異常は認められなかった。以上の結果から、本試験では被験物質投与に起因する明確な変化が

期待される 1000 mg/kg を高用量とし、以下公比 5 で 200 および 40 mg/kg を設定した。その他、媒体(0.5%CMC-Na 水溶液)のみを投与する対照群を設けた。対照群と 1000 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。投与液量は 10 mL/kg とし、投与前の最至近日に測定した体重に基づいて各動物の投与液量を算出した。

### 5. 投与液の調製

投与液は所定量を秤量し、乳鉢・乳棒を用いて、媒体(0.5%CMC-Na 水溶液[CMC-Na : 和光純薬工業株式会社、ロット番号 : LDN0917 および関東化学株式会社、ロット番号 : 309F1900])を加え、均質な懸濁液を調製した。これをメートルグラスに媒体で流し込み、最終濃度が 20, 100 および 40 mg/mL となるようにメスアップした。これを 200, 1000 mg/kg 群の投与液および 40 mg/kg 群投与液の調製原液とした。40 mg/kg 群の投与液は 40 mg/mL 調製液を媒体で 10 倍に希釈して最終濃度が 4 mg/mL となるように用時調製した。なお、初回調製時の濃度確認のため、初回のみ 100 mg/mL を同様の手順で 10 倍に希釈して 10 mg/mL を調製・分析し、希釈操作の正確性を確認した。調製液の攪拌は泡立てないよう穏やかに行い、分注および希釈などにおける採取はスターラーで攪拌しながら行った。調製頻度は週 1 回以上とした。調製後、投与日ごとに褐色ガラス瓶に分注し、8 日間を限度に冷蔵遮光条件下(許容範囲 : 1~10°C)で保存した。投与時はスターラーで攪拌しながら、ディスポーザブルシリンジに吸引した。

投与液中の被験物質の均一性および冷蔵・遮光保存条件下での 8 日間の安定性を 200 および 9.0 mg/mL の濃度で滴定終点検出法により確認した(分析バリデーション試験、試験番号 : B020293、添付資料 2 参照)。また、初回調製時に 200, 1000 mg/kg 群の投与液および 40 mg/kg 群投与液の調製原液である 40 mg/mL 調製液について滴定終点検出法で濃度分析を行った。定量限界が 9 mg/mL であるため、40 mg/kg 群の投与液(濃度 4.0 mg/mL)の直接定量はできなかった。そのため希釈操作の正確性を証明するため、1000 mg/kg 群の投与液(濃度 100 mg/mL)を媒体で 10 倍に希釈した 10 mg/mL 調製液についても、滴定終点検出法で濃度分析を行った。その結果、平均濃度が設定濃度 ± 10% 以内であり、定量値の精度(変動係数、C.V. 値)が 5% 以内であることを確認した(添付資料 3 参照)。

## 6. 群構成

群名	濃度 (mg/mL)	投与期間終了後解剖 <sup>*1</sup>		回復期間終了後解剖 <sup>*2</sup>	
		雄	雌	雄	雌
対照	0	5 <sup>*3</sup> (10101-10105) <sup>*4</sup>	5 (50101-50105)	5 (10106-10110)	5 (50106-50110)
40 mg/kg	4.0	5 (10201-10205)	5 (50201-50205)		
200 mg/kg	20	5 (10301-10305)	5 (50301-50305)		
1000 mg/kg	100	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。

## 7. 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 週とした。また、第 29 日以降を回復期間とした。

### 7.1 一般状態

投与期間は 1 日 2 回（投与前、投与後約 30 分）、その他の期間は 1 日 1 回午前中に観察した。

### 7.2 行動検査

以下に示す(1)の詳細な症状観察は、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。(2), (3)については、第 4 週に 1 回午後に実施した。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つたため、回復期間中の、全検査は実施しなかつた。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、ブラインド検査とともに、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。(1)および(2)の採点基準は添付資料 4 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：

動物の体躯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（DPS-5、イマダ）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。測定直前に新たに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。

### 7.3 体重

全例の体重を電子天秤（EB-3200S, EB-5000, EB-6200S、株式会社島津製作所）を用いて第1, 8, 15, 22, 28, 29, 36, 42および43日に測定した。ただし、第29日および43日の絶食後体重は体重データとしては利用せず、器官重量の相対重量（対体重比）の算出に用いた。

### 7.4 摂餌量

各ケージ毎に風袋込み重量を電子天秤（EB-3200S, EB-5000, EB-6200S、株式会社島

津製作所) を用いて 1~8 日, 8~15 日, 15~22 日, 24~28 日, 29~36 日および 38~42 日の測定日間における, 1 日平均摂餌量を算出した.

#### 7.5 血液学検査

投与および回復期間終了時の計画解剖日(第 29 および 43 日)に、全対象動物を前日夕方より絶食し、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。採取した血液のうち、0.9 mL を凝固阻止剤 3.2 w/v % クエン酸三ナトリウム水溶液で処理した後氷冷し、遠心分離(約 12000×g, 3 分、約 4°C)して得られた血漿を用いて PT および APTT の測定を、凝固阻止剤 EDTA-2K で処理した血液約 0.8 mL を用いてその他の項目を測定した。また、Wright 染色塗抹標本を別途作製し、資料保存した。

項目	方法	測定機器
赤血球数 (RBC)	2 角度レーザーFCM 法	(a)
ヘモグロビン濃度 (Hb)	シアシメトヘモグロビン変法	(a)
ヘマトクリット値 (Ht)	2 角度レーザーFCM 法	(a)
平均赤血球容積 (MCV)	RBC, Ht より算出	
平均赤血球血色素量 (MCH)	RBC, Hb より算出	
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	Hb, Ht より算出	
網赤血球数	RNA 染色によるレーザーFCM 法	(a)
血小板数	2 角度レーザー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)	2 角度レーザー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 2 角度レーザー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)

#### 7.6 血液生化学検査

計画解剖日(第 29 日および 43 日)に採取した血液のうち、約 2~3 mL を室温で 30 分間以上放置した後、遠心分離(約 2050×g, 10 分、約 4°C)し、得られた血清を用いて下記の項目を測定した。残余の血清は約 -80°C (許容範囲 -60°C 以下) のフリーザー内で保存した。

項目	方法
ASAT (GOT)	UV-rate 法 (JSCC 改良法)
ALAT (GPT)	UV-rate 法 (JSCC 改良法)
γ GT	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 (Na)	イオン選択電極法
カリウム (K)	イオン選択電極法
クロール (Cl)	イオン選択電極法

測定機器 : TBA-200FR (株式会社東芝)

### 7.7 尿検査

第 23 日の午前 7 時頃に全生存例を個別採尿ケージに移して得られた新鮮尿を用いて下記の(1)から(7)の項目を測定した。測定は各群動物番号の小さい順に 5 例とした。新鮮尿採取時間は餌・水を与えたなかった。新鮮尿は投与前に採取し、必要量が得られ次第密閉した。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つたため、その他の検査および回復期間中 (第 37 および 38 日) の検査は実施しなかつた。残余の尿および検査に用いなかつた尿は廃棄した。

項目	方 法	測定機器
(1) pH	試験紙法 (マルティスティックス, バイエル メディカル株)	(a)
(2) 蛋白	試験紙法 (マルティスティックス, バイエル メディカル株)	(a)
(3) グルコース	試験紙法 (マルティスティックス, バイエル メディカル株)	(a)
(4) ケトン体	試験紙法 (マルティスティックス, バイエル メディカル株)	(a)
(5) ビリルビン	試験紙法 (マルティスティックス, バイエル メディカル株)	(a)
(6) 潜血	試験紙法 (マルティスティックス, バイエル メディカル株)	(a)
(7) ウロビリノ 一ゲン	試験紙法 (マルティスティックス, バイエル メディカル株)	(a)
(8) 尿量	メスシリンドーで測定	
(9) 比重	屈折法	
(10) ナトリウム	イオン選択電極法	
(11) カリウム	イオン選択電極法	
(12) クロール	電量滴定法	
(13) 尿沈渣	約 0.5 mL の尿を約 400×g, 5 分, 約 4°C で遠心分離して 得られた沈渣を Sternheimer-Malbin 染色して鏡検 検査項目 : 赤血球, 白血球, 小円形上皮細胞, 硝子円柱, 上皮円柱, 精子, その他	

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)

### 7.8 病理学検査

#### (1) 器官重量

全動物の下記の器官重量を電子天秤 (AEG-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, 精巢, 精巢上体, 卵巣, 胸腺, 脾臓, 脳, 心臓

## (2) 病理解剖検査

全動物について、採血後、腹大動脈から放血し、安樂死させた後剖検した。

## (3) 病理組織学検査

全動物の下記の器官・組織を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定し、保存した。ただし、精巢および精巢上体はブアン液 (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%中性リン酸緩衝ホルマリン液で保存した。

肉眼的異常部位、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、精巢、卵巣、精巢上体、前立腺、子宮、腎、膀胱、下頸リンパ節、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)

投与期間終了後の動物の対照群および 1000 mg/kg 群の雌雄全例の上記器官・組織、ならびに対照群を含む全動物の肉眼的異常部位は常法に従ってヘマトキシリソ・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。(眼球・ハーダー腺は片側のみ標本作製し、鏡検した。) その結果、1000 mg/kg 群の雌雄の胃に被験物質の影響が疑われたため、投与期間終了後の動物の 40 および 200 mg/kg 群の雌雄と回復期間終了後の動物の雌雄の胃について追加検査した。また全試験動物の肉眼的異常部位についても併せて検査した。

## 8. 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  $\chi^2$  検定を行い、有意差が認められた場合は Armitage の  $\chi^2$  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  $\chi^2$  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を以下に示した。一般状態、行動検査 (詳細な症状観察、刺

激に対する反応性) 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、血液学検査、血液生化学検査、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）

$\chi^2$ 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）、病理組織学検査

#### 9. コンピュータシステムの使用

以下に示すデータの収集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 B020084\_（アンダーバーは空白）を用いた。ただし、 $a \times b$  の  $\chi^2$  検定で有意な差が認められた場合には、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用いて Armitage の  $\chi^2$  検定を行った。

データ収集および算出：

一般状態、体重、群分け、投与液量算出、摂餌量、血液学検査、血液生化学検査、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）、病理組織学検査

データ集計： 病理解剖検査

## 結果

### 1. 一般状態 (Table 1)

投与期間中にラッセル音が 1000 mg/kg 群の雄では 3 例、1000 mg/kg 群の雌では 1 例認められた。各個体では最長でも 2 日間で消失した。軽度の投与後流涎が雄は 3 例、雌は 2 例、いずれも第 27 および 28 日にのみ認められた。

その他に雌の 1000 mg/kg 群の 1 例で第 2 日まで眼球突出が認められたが、第 3 日以降消失したことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。雄の 1000 mg/kg 群の 1 例（動物番号：10407）に第 28 日から 39 日に認められた歩行異常は、大腿骨の骨折が原因であり、被験物質投与とは関連のない偶発的変化と判断した（特記事項参照）。その他に自然発生的変化として、虹彩出血、瞳孔偏位がいずれも雄の対照群で認められた。

### 2. 行動検査 (Figure 1, Table 2, 3, 4)

#### 2.1 詳細な症状観察

被験物質投与に起因すると思われる変化は認められなかった。投与開始前 (Week -1) の観察で眼球突出が雌の 1000 mg/kg 群の 1 例（動物番号：50402）で認められた。本変化は一般状態観察で第 3 日には消失した。

#### 2.2 機能検査

被験物質投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

#### 2.3 自発運動量の測定

被験物質投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

### 3. 体重 (Figure 2, Table 5)

投与および回復期間中ともに、対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

### 4. 摂餌量 (Table 6)

投与および回復期間中ともに、対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

### 5. 血液学検査 (Table 7)

被験物質投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

投与期間終了時の検査では、雌の 1000 mg/kg 群で赤血球数の高値が認められた。しかし、この変化は一般的に毒性学的意義のある貧血を示す低値とは逆方向の変化であること、他の血液学検査で有意差は認められていないことから、毒性学的には意義のない偶発的有意差と判断した。

回復期間終了時の検査では、雄の 1000 mg/kg 群で赤血球数の高値、平均赤血球容積(MCV)および平均赤血球血色素量(MCH)の低値が認められた。しかしこの変化は、投与期間終了時には認められていないこと、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値は異常がないことから、赤血球数がやや高値を示した事に起因する MCV および MCH の統計学的有意差であると推測され、被験物質投与とは関連のない偶発的変化と判断した。

### 6. 血液生化学検査 (Table 8)

被験物質投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

投与期間終了時の検査では、雄の 40 mg/kg 群でアルブミンの高値が認められた。しかし、この変化は 200 および 1000 mg/kg 群では認められず、用量との相関がないことから、被験物質投与とは関連のない偶発的変化と判断した。

回復期間終了時の検査では、雄の 1000 mg/kg 群で ASAT(GOT)の低値、グルコースおよび A/G 比の高値が、雌の 1000 mg/kg 群で無機リンの低値が認められた。しかし、これらの変化は全て投与期間終了時には認められておらず、ASAT(GOT)は通常毒性学的に問題となる高値とは逆方向の変化であること、グルコースおよび A/G 比の変化は、双方の代謝器官である肝臓での変化は認められていないこと、無機リンの低値を招く上皮小体や腎臓の異常は認められていないことから、被験物質投与とは関連のない偶発的変化と判断した。

### 7. 尿検査 (Table 9)

被験物質投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

投与期間最終週の検査において、雄の 40 mg/kg 群で pH の高値、雄の 1000 mg/kg 群で pH の低値が認められた。しかし、この変化は、雌では有意差が認められていないこと、雄の対照群の pH 値が 8.5 に 5 例全例が集中していることから、被験物質投与とは

関連のない偶発的有意差と判断した。

#### 8. 器官重量 (Table 10, 11)

被験物質投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

投与期間終了時の検査では、雄の 40 mg/kg 群で精巣絶対重量の低値が認められた。

しかし、この変化は 200 および 1000 mg/kg 群で有意差が認められず、用量との相関が無いことから、被験物質投与とは関連のない偶発的変化と判断した。

回復期間終了時の検査では、雄の 1000 mg/kg 群で肝臓相対重量の低値が認められた。

しかし、この変化は投与期間終了時には絶対・相対重量とも有意差が認められていないこと、回復期間終了時には絶対重量で有意差が認められていないことから、被験物質投与とは関連のない偶発的変化と判断した。

#### 9. 病理解剖所見 (Table 12, 13)

被験物質に起因すると思われる変化は認められなかった。

いくつかの変化が投与期間および回復期間終了後の動物で認められたが、被験物質投与群で多発するものではなく、いずれも偶発的所見と判断した。

雄の 1000 mg/kg 群の 1 例（動物番号 10407）の後肢、大腿骨に骨折が認められた。

同個体は第 27 日の投与の際、誤って床に落としたことがあり、それに起因する偶発的な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。

#### 10. 病理組織学所見 (Table 14, 15)

被験物質に起因すると思われる変化が、雌雄の胃で認められた。

投与期間終了後の動物において、腺胃粘膜における globule leukocyte（細胞質内の大型好酸性顆粒を特徴とする細胞）の増加が雌雄の 1000 mg/kg 群全例、腺胃の粘膜および粘膜下織における好酸球浸潤が 1000 mg/kg 群の雄 2 例と雌全例に認められた。回復期間終了後の動物ではこれらの変化は認められなかった。

その他に、種々の病理組織学的所見が認められた。しかし、それらはラットでは非特異的に発現する変化であり、その発現状況に明らかな群差が認められないことから、被験物質とは関連のない変化と判断した。

なお、剖検時に変形が認められた動物番号 50102 の脾臓において、肉眼的異常に対応

する組織学的变化は認められなかつた。

## 考察および結論

3,3'-チオビス(プロパン酸)を0, 40, 200 および 1000 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、その毒性と回復性を評価した。

被験物質に起因すると思われる変化が雌雄の 1000 mg/kg 群の胃および一般状態に認められた。

病理組織学検査の結果、雌雄の 1000 mg/kg 群で認められた腺胃における globule leukocyte の増加と好酸球浸潤が、被験物質投与に起因する変化と考えられた。腺胃における globule leukocyte の増加は、食品添加物である乳酸鉄をラットに混餌投与した場合に起こる好酸球性胃炎に伴って認められることが報告されている[1]。今回の試験でも 1000 mg/kg 群の多くの例で globule leukocyte の増加と、好酸球浸潤が同時に認められた。回復期間終了後の動物において globule leukocyte の増加と好酸球浸潤は認められなかったことから、これらの変化は投与を中止することにより回復する変化と思われた。

投与期間中にラッセル音が雄の 1000 mg/kg 群では 3 例、雌の 1000 mg/kg では 1 例認められた。各個体では最長でも 2 日間で消失した。軽度の投与後流涎が雄は 3 例、雌は 2 例、いずれも第 27 および 28 日にのみ認められた。被験物質は 20°C 飽和水溶液の場合 pH が 2.0 を示すことから、今回の 1000 mg/kg 群の投与液も酸性が強かったと推測される。シリンジのピストンを押して胃内に投与液を出した後、ゾンデの先およびその周辺に付着した投与液の刺激性により、一時的にラッセル音を呈した可能性が考えられ、流涎も被験物質投与液の刺激性によるものと思われた。流涎は翌日の投与前には消失していたことから、神経毒性に起因する継続性の流涎とは異なるものと考えられた。

3,3'-チオビス(プロパン酸)を 0, 40, 200 および 1000 mg/kg の用量で雌雄の SD 系ラットに 28 日間反復投与した結果、被験物質投与に起因すると考えられる変化が、雌雄とも 1000 mg/kg 群で認められた。従って、本試験条件下における 3,3'-チオビス(プロパン酸)の無影響量 (NOEL) は雌雄とも 200 mg/kg と判断した。

### 参考文献

1. Narama I, Ozaki K, Matsushima S, Matsuura T. Eosinophilic gastroenterocolitis in iron lactate-overloaded rats. *Toxicol Pathol* 1999; 27: 318-24.

## 図および群別表

Figure 1 運動量	1
Figure 2 体重	3
Table 1 一般状態	5
Table 2 詳細な症状観察	11
Table 3 機能検査	61
Table 4 自発運動量の測定	63
Table 5 体重	65
Table 6 摂餌量	67
Table 7 血液学検査	69
Table 8 血液生化学検査	75
Table 9 尿検査（定性）	79
Table 10 器官重量（絶対重量）	83
Table 11 器官重量（相対重量）	86
Table 12 病理解剖所見（投与期間終了時）	89
Table 13 病理解剖所見（回復期間終了時）	90
Table 14 病理組織学所見（投与期間終了時）	91
Table 15 病理組織学所見（回復期間終了時）	96

全96頁

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats

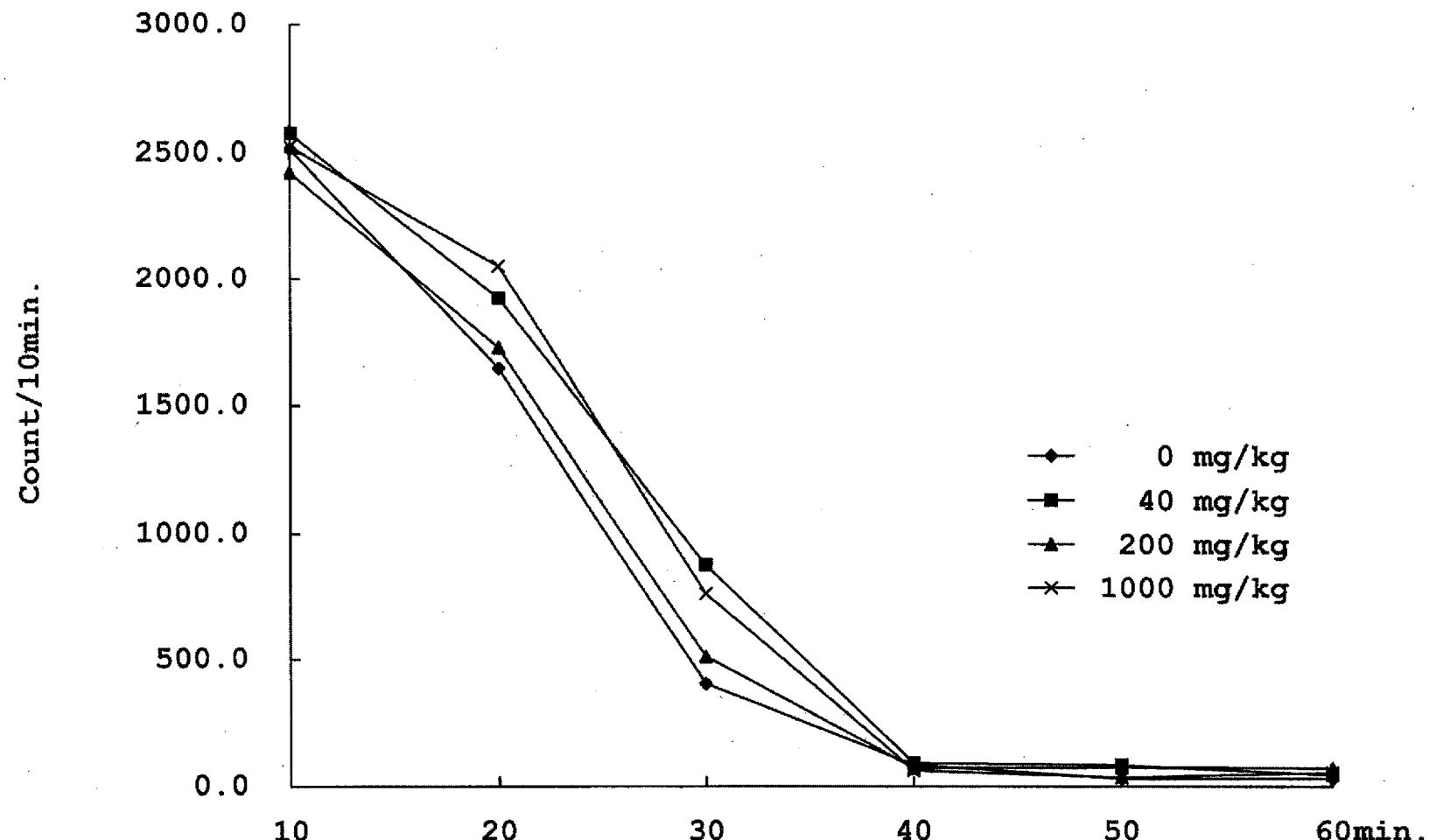


Figure 1-1 Motor Activity (Male, week 4 )

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats

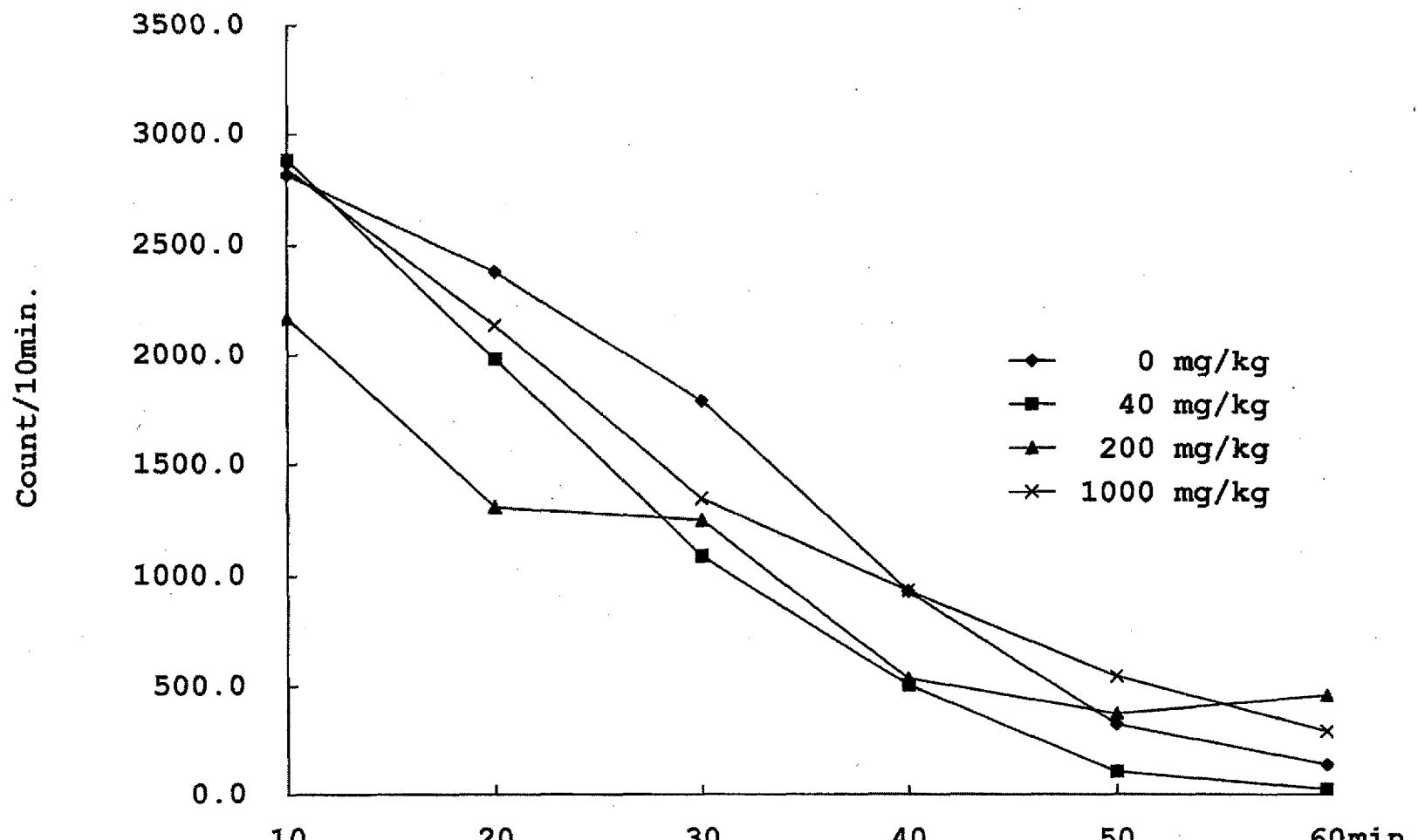


Figure 1-2 Motor Activity (Female, week 4 )

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats

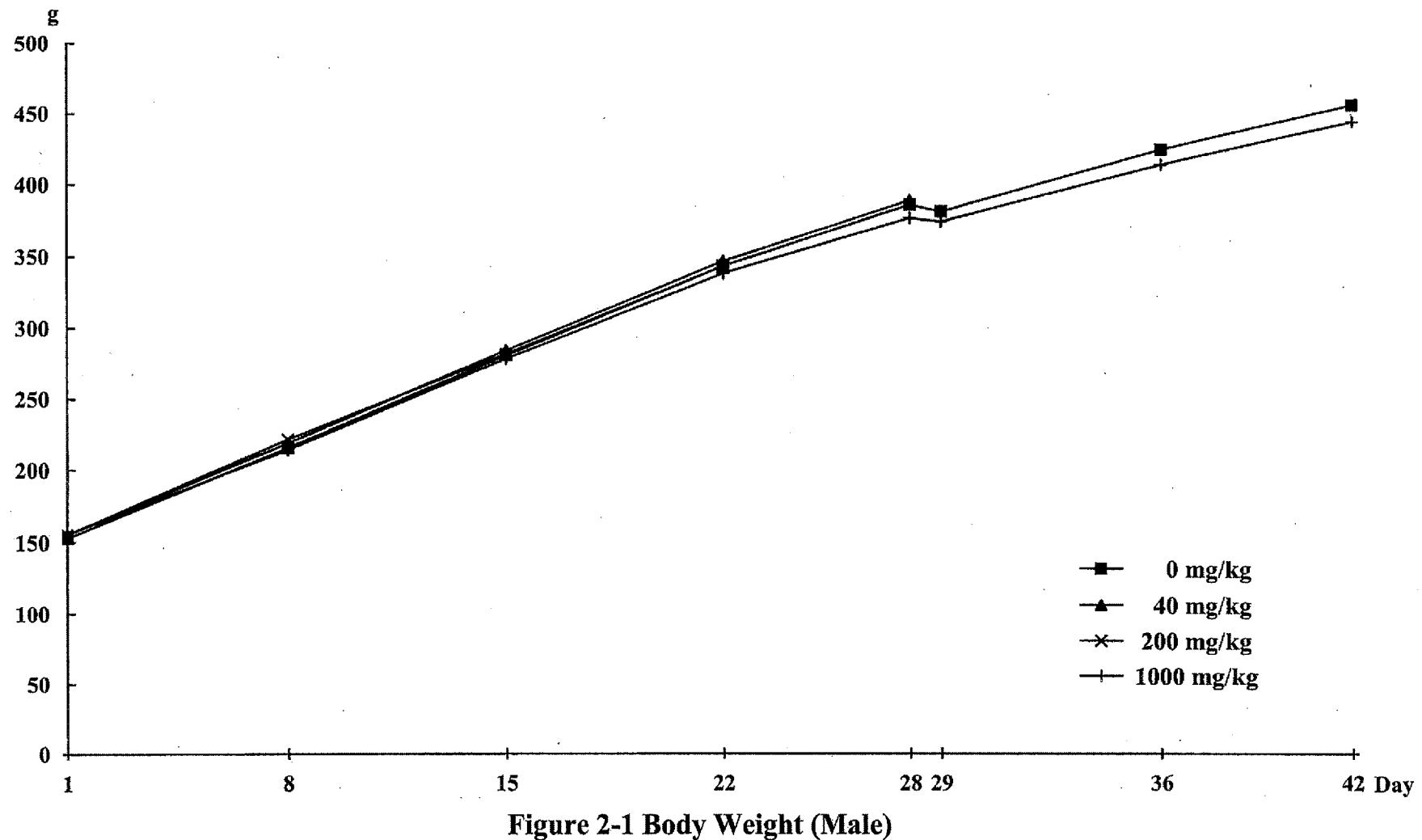


Figure 2-1 Body Weight (Male)

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats

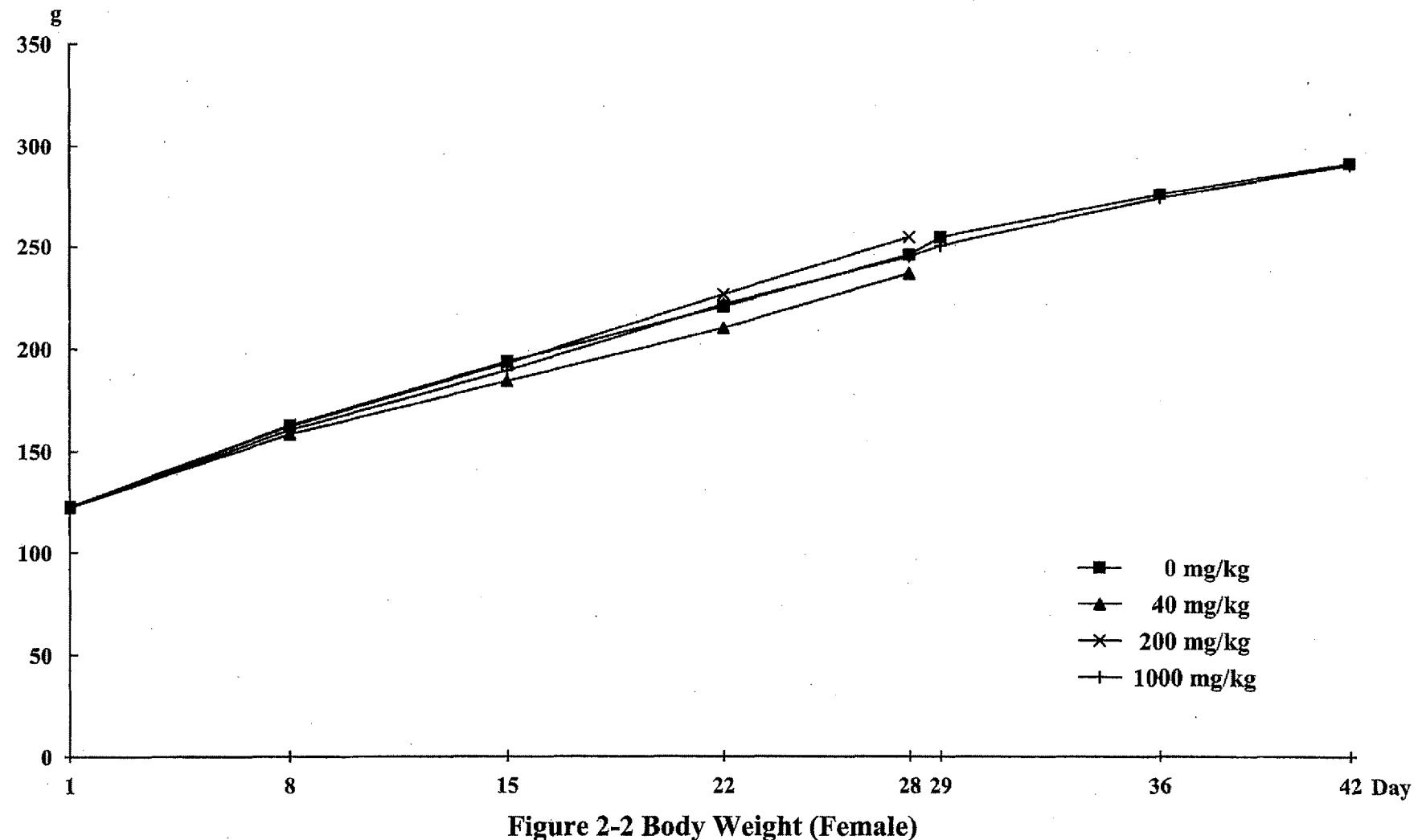


Figure 2-2 Body Weight (Female)

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table I Clinical Sign - Summary

Study No. B020084

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day Time	Male																																					
			10	20	10	20	3	20	10	20	10	20	6	20	10	20	8	20	10	20	10	20	11	20	10	20	13	20	10	20	16	20	10	20	17					
TBPA 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	10				
	No Abnormality		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	8	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9			
	Iris hemorrhage	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Corectopia	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
TBPA 40	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	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	5	5	5	
TBPA 200	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	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	5	5	5	
TBPA 1000	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	10	10			
	No Abnormality		10	10	9	9	9	9	10	10	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Abnormal gait	+	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	0	0	0	0
	Rale	+	0	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	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	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;  
 Time 10, Before dose; Time 20, After dose;

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 1 Clinical Sign - Summary

Study No. B020084

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day	Male																							
			18 Time 10	19 20	19 10	20 20	20 10	21 20	22 10	23 20	24 10	25 20	26 10	27 20	28 10	29 20	30 10	31 20	32 10	33 20	34 10	35 20	36 10	37 20	38 10	39 20
TBPA 0	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	4	4	4	4	4	4	4
	Iris hemorrhage	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Corectopia	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
TBPA 40	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
	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
TBPA 200	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
	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
TBPA 1000	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	4	4	4	4	4	4	5
	Abnormal gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0
	Rale	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;  
 Time 10, Before dose; Time 20, After dose;

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 1 Clinical Sign - Summary

Study No. B020084

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day	41	42	43
TBPA 0	Number of Animals		5	5	5
	No Abnormality		4	4	4
	Iris hemorrhage	+	0	0	0
	Corectopia	+	1	1	1
TBPA 40	Number of Animals				
	No Abnormality				
TBPA 200	Number of Animals				
	No Abnormality				
TBPA 1000	Number of Animals		5	5	5
	No Abnormality		5	5	5
	Abnormal gait	+	0	0	0
	Rale	+	0	0	0
	Salivation	1	0	0	0

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table I Clinical Sign - Summary

Study No. B020084

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
		Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10
TBPA 0	Number of Animals		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
TBPA 40	Number of Animals		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
TBPA 200	Number of Animals		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
TBPA 1000	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	No Abnormality		9	9	9	9	10	10	10	9	9	10	10	10	10	10	9	10	10
	Rale	+	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	Exophthalmos	+	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;  
 Time 10, Before dose; Time 20, After dose;

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 1 Clinical Sign - Summary

Study No. B020084

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day Time	Female																							
			18 10	19 20	20 10	20 20	21 10	22 20	23 10	24 20	25 10	26 20	27 20	28 20	29 10	30 20	31 10	32 20	33 10	34 20	35 10	36 20	37 10	38 20	39 10	40 0
TBPA 0	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5	5	5
TBPA 40	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
	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
TBPA 200	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
	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
TBPA 1000	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5	5	5
	Rale	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Exophthalmos	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

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

Time 10, Before dose; Time 20, After dose;

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 1 Clinical Signs - Summary

Study No. B020084

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day	41	42	43
TBPA 0	Number of Animals		5	5	5
	No Abnormality		5	5	5
TBPA 40	Number of Animals				
	No Abnormality				
TBPA 200	Number of Animals				
	No Abnormality				
TBPA 1000	Number of Animals		5	5	5
	No Abnormality		5	5	5
	Rale	+	0	0	0
	Exophthalmos	+	0	0	0
	Salivation	1	0	0	0

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
**Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary**

Items	Sex:	Male			
		TBPA	TBPA	TBPA	TBPA
		0	40	200	1000
		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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Test Substance: Dose (mg/kg):	Male			
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
	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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:	Male			
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
	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	7.8	6.8	6.4	7.0
	S. D.	3.3	6.5	5.0	5.6
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	10	3	2	8
	P	0	2	3	2

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex: Test Substance: Dose (mg/kg): Number of Animals:	Male			
		TBPA	TBPA	TBPA	TBPA
		0	40	200	1000
		10	5	5	10
Open field observations	(Criteria)				
Defecation	N	7	2	4	5
	P	3	3	1	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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:	Male			
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
	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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Test Substance: Dose (mg/kg): Number of Animals:	Male				
		TBPA	TBPA	TBPA	TBPA	
		0	40	200	1000	
		10	5	5	10	
Home cage observations (Criteria)						
Tremor		N	10	5	5	
1		0	0	0	0	
2		0	0	0	0	
Clonic convulsion		N	10	5	5	
1		0	0	0	0	
2		0	0	0	0	
Tonic convulsion		N	10	5	5	
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	
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	
from the cage		2	10	5	5	
3		0	0	0	0	
4		0	0	0	0	
5		0	0	0	0	
6		0	0	0	0	

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
**Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary**  
(Week 1)

Items	Sex:	Male			
		TBPA	TBPA	TBPA	TEPA
	Test Substance:	0	40	200	1000
	Dose (mg/kg):	10	5	5	10
	Number of Animals:				
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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
**Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)**

Items	Sex:	Male			
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
Dose (mg/kg):	10	5	5	10	
Number of Animals:					
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	4.6	4.8	4.6
	S. D.	3.4	7.0	3.3	5.4
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	7	5	3	7
	P	3	0	2	3

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
**Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary**  
(Week 1)

Items	Sex:	Male			
		TBPA	TBPA	TBPA	TBPA
		0	40	200	1000
		10	5	5	10
Open field observations	(Criteria)				
Defecation	N	8	5	5	6
	P	2	0	0	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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Test Substance: Dose (mg/kg):	Male			
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
**Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary**

Items	Sex:	Male			
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
	Test Substance:				
	Dose (mg/kg):				
	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 from the cage	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
	6	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Test Substance: Dose (mg/kg):	Male			
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
	Number of Animals:	10	5	5	10
<b>Hand-held observations (Criteria)</b>					
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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Test Substance:	Male			
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
	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	2.3	1.4	2.8	1.5
	S. D.	2.7	1.1	0.8	2.0
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	5	9
	P	0	0	0	1

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary

Items	Sex:	Male			
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
	Dose (mg/kg):				
	Number of Animals:	10	5	5	10
Open field observations	(Criteria)				
Defecation	N	8	3	5	6
	P	2	2	0	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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
**Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary**

Items	Sex:	Male			
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
	Dose (mg/kg):	10	5	5	10
	Number of Animals:				
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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary  
 (Week 3)

Items	Sex:	Male			
		TBPA	TBPA	TBPA	TBPA
		0	40	200	1000
		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 4 for details of criteria.

## Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 3)

Items	Sex:	Male			
		TBPA	TBPA	TBPA	TBPA
		0	40	200	1000
	Test Substance:	10	5	5	10
	Dose (mg/kg):				
	Number of Animals:				
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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:	Male			
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
	Test Substance:	10	5	5	10
	Dose (mg/kg):				
	Number of Animals:				
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	3.3	0.8	4.2	2.0
	S. D.	5.5	1.3	4.1	2.0
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	6	5	4	4
	P	4	0	1	6

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Test Substance: Dose (mg/kg): Number of Animals:	Male			
		TBPA 0 10	TBPA 40 5	TBPA 200 5	TBPA 1000 10
		Sex:			
Open field observations	(Criteria)				
Defecation	N	8	4	5	7
	P	2	1	0	3
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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:	Male			
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
	Number of Animals:	10	5	5	10
Open field observations	(Criteria)				
Clonic convulsion	N	10	5	5	10
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
Tonic convulsion	N	10	5	5	10
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0
Stereotypy	N	10	5	5	10
P	0	0	0	0	0
Bizarre behaviour	N	10	5	5	10
P	0	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

## Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 4)

Items	Sex:	Male			
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
	Test Substance:	10	5	5	10
	Dose (mg/kg):				
	Number of Animals:				
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 from the cage	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
	6	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propionic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Test Substance: Dose (mg/kg): Number of Animals:	Male				
		TBPA 0 10	TBPA 40 5	TBPA 200 5	TBPA 1000 10	
		Hand-held observations (Criteria)				
Reactivity to handling		1 2 3 4	0 10 0 0	0 5 0 0	0 5 0 0	
Aggression		N P	10 0	5 0	5 0	
Trauma		N P	10 0	5 0	5 0	
Color of skin		N 1 2	10 0 0	5 0 0	5 0 0	
Soiled fur		N P	10 0	5 0	5 0	
Exophthalmos		N P	10 0	5 0	5 0	
Palpebral closure		1 2 3 4	10 0 0 0	5 0 0 0	5 0 0 0	
Color of conjunctiva		N 1 2	10 0 0	5 0 0	5 0 0	
Secretion		N 1 2	10 0 0	5 0 0	5 0 0	

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:	Male			
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
	Test Substance:	10	5	5	10
	Dose (mg/kg):				
	Number of Animals:				
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	7.5	1.8	7.6	3.6
	S.D.	6.5	1.6	3.9	3.2
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	6	4	3	5
	P	4	1	2	5

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
**Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary**  
(Week 4)

Items	Sex:	Male			
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
	Number of Animals:	10	5	5	10
Open field observations	(Criteria)				
Defecation	N	10	5	5	6
	P	0	0	0	4
Posture, body position	N	10	5	5	10
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0
Breathing	N	10	5	5	10
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0
Co-ordination movement	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	0
Gait	N	10	5	5	9 *
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0
Tremor	N	10	5	5	10
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

\* : The data of animal No. 10407 was deleted.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:	Test Substance: Dose (mg/kg):	Male			
			TBPA	TBPA	TBPA	TBPA
			0	40	200	1000
		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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
**Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)**

Items	Sex:	Female			
		TBPA	TBPA	TBPA	TBPA
	Dose (mg/kg):	0	40	200	1000
	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 from the cage	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
	6	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary  
 (Week -1)

Items	Test Substance: Dose (mg/kg): Number of Animals:	Female			
		TBPA 0 10	TBPA 40 5	TBPA 200 5	TBPA 1000 10
<b>Hand-held observations (Criteria)</b>					
Reactivity to handling	1 2 3 4	0 10 0 0	0 5 0 0	0 5 0 0	0 10 0 0
Aggression	N P	10 0	5 0	5 0	10 0
Trauma	N P	10 0	5 0	5 0	10 0
Color of skin	N 1 2	10 0 0	5 0 0	5 0 0	10 0 0
Soiled fur	N P	10 0	5 0	5 0	10 0
Exophthalmos	N P	10 0	5 0	5 0	9 1
Palpebral closure	1 2 3 4	10 0 0 0	5 0 0 0	5 0 0 0	10 0 0 0
Color of conjunctiva	N 1 2	10 0 0	5 0 0	5 0 0	10 0 0
Secretion	N 1 2	10 0 0	5 0 0	5 0 0	10 0 0

See Annex 4 for details of criteria.

## Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week -1)

Items	Sex:	Female			
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
	Dose (mg/kg):	10	5	5	10
	Number of Animals:				
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	7.3	8.2	8.0	9.5
	S. D.	4.9	1.9	6.4	5.1
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	10
	P	2	1	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
**Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary**  
(Week -1)

Items	Sex:	Female			
		TBPA	TBPA	TBPA	TBPA
		0	40	200	1000
	Number of Animals:	10	5	5	10
Open field observations	(Criteria)				
Defecation	N	9	5	5	10
	P	1	0	0	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 4 for details of criteria.

## Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats

Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week -1)

Items	Sex:	Female			
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
	Test Substance:				
	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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary  
 (Week 1)

Items	Sex:	Female			
		TBPA	TBPA	TBPA	TBPA
		0	40	200	1000
	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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:	Female				
		TBPA	TBPA	TBPA	TBPA	
		0	40	200	1000	
		10	5	5	10	
Hand-held observations (Criteria)						
Reactivity to handling		1	0	0	0	
		2	10	5	5	
		3	0	0	0	
		4	0	0	0	
Aggression		N	10	5	5	
		P	0	0	0	
Trauma		N	10	5	5	
		P	0	0	0	
Color of skin		N	10	5	5	
		1	0	0	0	
		2	0	0	0	
Soiled fur		N	10	5	5	
		P	0	0	0	
Exophthalmos		N	10	5	5	
		P	0	0	0	
Palpebral closure		1	10	5	5	
		2	0	0	0	
		3	0	0	0	
		4	0	0	0	
Color of conjunctiva		N	10	5	5	
		1	0	0	0	
		2	0	0	0	
Secretion		N	10	5	5	
		1	0	0	0	
		2	0	0	0	

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
**Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary**  
(Week 1)

Items	Sex:	Female			
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
	Dose (mg/kg):				
	Number of Animals:	10	5	5	10
Hand-held observations	(Criteria)				
Lacration	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	6.1	3.8	6.0	4.0
	S.D.	4.7	2.9	4.9	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	5	9
	P	1	0	0	1

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:	Female			
		TBPA	TBPA	TBPA	TBPA
	Test Substance:	0	40	200	1000
	Dose (mg/kg):				
	Number of Animals:	10	5	5	10
Open field observations	(Criteria)				
Defecation	N	9	5	5	10
	P	1	0	0	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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Test Substance:	Female			
		TBPA	TBPA	TBPA	TBPA
	Dose (mg/kg):	0	40	200	1000
	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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
**Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary**

Items	Test Substance:	Female			
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
	Number of Animals:	10	5	5	10
<b>Home cage observations (Criteria)</b>					
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
<b>Hand-held observations</b>					
Reactivity on removal from the cage	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
	6	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
**Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary**  
(Week 2)

Items	Sex:	Female			
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
	Dose (mg/kg):				
	Number of Animals:	10	5	5	10
Hand-held observations	(Criteria)				
Reactivity to handling		0	0	0	0
	1				
	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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:	Female			
		TBPA	TBPA	TBPA	TBPA
	Test Substance:	0	40	200	1000
	Dose (mg/kg):				
	Number of Animals:	10	5	5	10
Hand-held observations (Criteria)					
Lacrimation		N	10	5	5
1		1	0	0	0
2		2	0	0	0
3		3	0	0	0
Salivation		N	10	5	5
1		1	0	0	0
2		2	0	0	0
3		3	0	0	0
Piloerection		N	10	5	5
P		P	0	0	0
Pupil size		N	10	5	5
1		1	0	0	0
2		2	0	0	0
Open field observations					
Rearing		Mean	7.9	9.8	7.6
S. D.		S. D.	4.5	4.4	7.2
Arousal		1	0	0	0
2		2	0	0	0
3		3	10	5	5
4		4	0	0	0
5		5	0	0	0
Urination		N	10	5	5
P		P	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
**Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary**

Items	Sex:	Female			
		TBPA	TBPA	TBPA	TBPA
		0	40	200	1000
	Test Substance:	10	5	5	10
	Dose (mg/kg):				
	Number of Animals:				
Open field observations	(Criteria)				
Defecation	N	10	5	5	9
	P	0	0	0	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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:	Female			
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
	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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary  
 (Week 3)

Items	Sex:	Test Substance: Dose (mg/kg):	Female			
			TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
			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 from the cage	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	
	6	0	0	0	0	

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
**Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary**  
(Week 3)

Items	Test Substance: Dose (mg/kg):	Female			
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
	Number of Animals:	10	5	5	10
<b>Hand-held observations</b> (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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:	Female			
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
	Test Substance:				
	Dose (mg/kg):				
	Number of Animals:	10	5	5	10
Hand-held observations	(Criteria)				
Lacration	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	7.7	10.2	7.6	8.4
	S. D.	5.1	5.4	6.8	6.6
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	10	5	5	10
	P	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary  
 (Week 3)

Items	Sex: Test Substance: Dose (mg/kg): Number of Animals:	Female				
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000	
		10	5	5	10	
<b>Open field observations (Criteria)</b>						
Defecation						
	N	10	5	5	10	
	P	0	0	0	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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
**Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)**

Items	Sex:	Female			
		TBPA	TBPA	TBPA	TBPA
	Test Substance:	0	40	200	1000
	Dose (mg/kg):	10	5	5	10
	Number of Animals:				
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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
**Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary**

Items	Sex:	Female			
		TBPA	TBPA	TBPA	TBPA
		0	40	200	1000
		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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary  
(Week 4)

Items	Sex:	Female			
		TBPA	TBPA	TBPA	TBPA
		0	40	200	1000
	Test Substance:	10	5	5	10
	Dose (mg/kg):				
	Number of Animals:				
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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
**Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary**

Items	Sex:	Female			
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
	Number of Animals:	10	5	5	10
<b>Hand-held observations (Criteria)</b>					
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
<b>Open field observations</b>					
Rearing	Mean	13.4	14.4	14.6	13.6
	S. D.	3.3	6.7	5.8	7.1
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	5	10
	P	0	0	0	0

See Annex 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary  
 (Week 4)

Items	Sex: Test Substance: Dose (mg/kg): Number of Animals:	Female			
		TBPA 0 10	TBPA 40 5	TBPA 200 5	TBPA 1000 10
<b>Open field observations (Criteria)</b>					
Defecation	N	10	5	5	10
	P	0	0	0	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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 2 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Test Substance: Dose (mg/kg):	Female			
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
	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 4 for details of criteria.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
**Table 3 Functional Tests - Summary**

Items	Test Substance: Dose (ppm): Number of Animals:	Male			
		TBPA 0 10	TBPA 40 5	TBPA 200 5	TBPA 1000 10
		Sensory reactivity to stimuli (Criteria)			
		Approach response	1 2 3 4 5	0 10 0 0 0	0 4 1 0 0
		Touch response	1 2 3 4 5	0 6 4 0 0	0 1 4 0 0
		Auditory response	1 2 3	0 10 0	0 5 0
		Tail pinch response	1 2 3 4 5	0 7 3 0 0	0 3 2 0 0
		Aerial righting reaction	1 2 3 4	10 0 0 0	5 0 0 0
		Grip strength			
	Forelimb grip strength	Mean (g) S.D.	757.9 198.8	828.4 133.8	760.4 130.0
	Hindlimb grip strength	Mean (g) S.D.	516.4 114.6	473.2 111.3	480.0 115.1
					807.8 188.3
					448.9 74.3

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

See Annex 4 for details of criteria.

※ : The data of animal No. 10407 was deleted.

## Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats

Table 3 Functional Tests - Summary

(Week 4)

Items	Sex: Test Substance: Dose (ppm): Number of Animals:	Female				
		TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000	
		10	5	5	10	
<b>Sensory reactivity to stimuli (Criteria)</b>						
Approach response						
	1	0	0	0	0	
	2	9	5	4	9	
	3	1	0	1	1	
	4	0	0	0	0	
	5	0	0	0	0	
Touch response						
	1	0	0	0	0	
	2	8	5	4	7	
	3	2	0	1	3	
	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	5	4	8	
	3	0	0	1	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)	611.9	596.4	601.6	
		S. D.	132.4	157.9	155.5	
					592.0	
					162.0	
Hindlimb grip strength		Mean (g)	359.0	342.6	404.4	
		S. D.	85.0	42.6	83.3	
					316.3	
					45.8	

Significantly different from control

: \*, P&lt;0.05 ; \*\*, P&lt;0.01.

See Annex 4 for details of criteria.

## Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propionic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats

Table 4 Motor Activity - Summary

(Week 4)

Male

Test Substance Dose(mg/kg)	Time: Unit:	0-10 min Count/10 min	10-20 min Count/10 min	20-30 min Count/10 min	30-40min Count/10 min	40-50min Count/10 min	50-60min Count/10 min	Total Count/1 hr
TBPA 0	Mean	2515.8	1644.6	403.2	83.6	31.1	30.9	4709.2
	S. D.	358.3	724.7	307.0	175.1	42.6	27.0	1171.7
	n	10	10	10	10	10	10	10
TBPA 40	Mean	2576.6	1923.4	877.8	90.0	82.6	44.0	5594.4
	S. D.	240.3	428	668.5	169.5	46.4	27.2	823.1
	n	5	5	5	5	5	5	5
TBPA 200	Mean	2424.4	1725.4	511.2	70.4	74.2	70.4	4876.0
	S. D.	228.5	325.5	448.9	39.3	96.2	68.6	802.0
	n	5	5	5	5	5	5	5
TBPA 1000	Mean	2525	2051.6	764.1	62.6	34.5	54.1	5491.9
	S. D.	297.5	291.1	442.8	69.8	48.9	73.1	666.0
	n	10	10	10	10	10	10	10

Significantly different from control : \* , P&lt;0.05 ; \*\* , P&lt;0.01

## Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats

Table 4 Motor Activity - Summary (Week 4) Female

Test Substance Dose(mg/kg)	Time: Unit:	0-10 min Count/10 min	10-20 min Count/10 min	20-30 min Count/10 min	30-40min Count/10 min	40-50min Count/10 min	50-60min Count/10 min	Total Count/1 hr
TBPA 0	Mean	2814.1	2379.8	1790.9	931.3	326.0	138.4	8380.5
	S.D.	312.8	345.2	604.9	831.0	621.8	284.4	2312.9
	n	10	10	10	10	10	10	10
TBPA 40	Mean	2883.6	1981.8	1088.8	505.6	106.0	24.2	6590.0
	S.D.	238.8	637.3	1041.6	626.2	233.7	26.9	2370.0
	n	5	5	5	5	5	5	5
TBPA 200	Mean	2170.6	1306.6	1249.8	537.0	375.0	458.2	6097.2
	S.D.	1066.0	994.6	879.5	780.1	809.2	773.4	4591.6
	n	5	5	5	5	5	5	5
TBPA 1000	Mean	2841.0	2137.7	1345.1	933.9	547.0	293.5	8098.2
	S.D.	218.9	381.7	891.5	1008.3	820.5	380.2	3068.0
	n	10	10	10	10	10	10	10

Significantly different from control : \*, P&lt;0.05 ; \*\*, P&lt;0.01

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propionic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 5 Body Weight - Summary

Study No. B020084  
 Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	Male							
		1	8	15	22	28	29	36	42
TBPA 0	Mean	152.9	215.5	280.7	348.5	386.6	381.8	425.4	457.8
	S. D.	5.9	10.1	14.2	15.0	17.9	20.4	17.2	19.5
	n	10	10	10	10	10	5	5	5
TBPA 40	Mean	155.4	218.8	284.4	347.0	389.6			
	S. D.	8.3	16.1	22.4	32.8	32.8			
	n	5	5	5	5	5			
TBPA 200	Mean	155.4	221.4	282.0	343.6	386.6			
	S. D.	6.2	12.2	22.7	30.1	35.5			
	n	5	5	5	5	5			
TBPA 1000	Mean	155.5	214.1	278.6	338.5	377.4	374.8	414.8	445.8
	S. D.	5.6	15.0	19.7	23.2	27.4	30.2	29.1	33.5
	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 Propanoic acid, 3, 3'-thiocis- in Rats  
 Table 5 Body Weight - Summary

Study No. B020084  
 Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	Female							
		1	8	15	22	28	29	36	42
TBPA 0	Mean	122.9	162.9	193.8	220.6	245.7	254.4	275.8	291.2
	S. D.	4.9	10.5	14.5	18.1	21.8	19.0	24.3	21.1
	n	10	10	10	10	10	5	5	5
TBPA 40	Mean	122.4	158.6	184.4	210.2	236.6			
	S. D.	8.0	9.0	10.8	14.2	17.3			
	n	5	5	5	6	5			
TBPA 200	Mean	122.8	162.4	193.0	226.4	254.4			
	S. D.	6.5	9.0	10.1	16.1	17.3			
	n	5	5	5	5	5			
TBPA 1000	Mean	122.2	160.6	189.5	221.6	244.9	250.2	274.0	290.4
	S. D.	4.3	10.1	15.4	17.4	21.1	26.0	27.4	27.2
	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 Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 6 Food Consumption - Summary

Study No. B020084  
 Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	Male					
		8	15	22	28	36	42
TBPA 0	Mean	23.55	27.40	30.20	31.02	30.56	30.86
	S. D.	1.54	2.12	2.13	2.30	1.77	1.99
	n	10	10	10	10	5	5
TBPA 40	Mean	24.28	27.92	30.74	30.98		
	S. D.	2.53	3.28	4.79	3.62		
	n	5	5	5	5		
TBPA 200	Mean	24.32	27.82	30.58	30.96		
	S. D.	2.03	3.40	4.14	3.97		
	n	5	5	5	5		
TBPA 1000	Mean	23.40	27.48	30.06	30.28	29.04	29.90
	S. D.	2.13	2.17	1.72	1.82	1.68	2.10
	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 Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 6 Food Consumption - Summary

Study No. B020084  
 Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	Female					
		8	15	22	28	36	42
TBPA 0	Mean	19.36	20.81	21.70	22.92	24.04	24.36
	S. D.	1.31	1.54	1.67	1.71	2.59	2.25
	n	10	10	10	10	5	5
TBPA 40	Mean	18.62	19.78	21.16	23.08		
	S. D.	0.90	0.76	1.58	1.32		
	n	5	5	5	5		
TBPA 200	Mean	18.95	20.88	22.56	24.24		
	S. D.	1.01	1.14	1.71	1.79		
	n	5	5	5	5		
TBPA 1000	Mean	18.82	20.65	22.20	24.02	24.56	24.32
	S. D.	1.73	2.20	2.58	2.47	2.77	2.33
	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 Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 7 Hematology - Summary

Study No. BQ20084

Test Substance Dose(mg/kg)	Male																		
	Red Blood Cell Count x10E6/ $\mu$ L		Hemoglobin conc. g/dL		Hematocrit %		MCV		MCH		MCHC		Platelet Count x10E3/ $\mu$ L		Reticulocyte Ratio %		PT		
	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	
TBPA	Mean	7.842	8.320	15.38	15.78	46.88	47.70	59.84	57.36	19.60	18.94	32.74	33.06	1281.4	1097.6	3.02	2.62	17.60	20.04
0	S. D.	0.361	0.177	0.34	0.51	1.45	1.39	1.73	2.27	0.92	0.79	0.63	0.42	55.6	84.4	0.46	0.08	2.01	1.53
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
TBPA	Mean	7.984		15.82		48.18		60.42		19.80		32.80		1191.4		3.22		17.58	
40	S. D.	0.390		0.33		1.03		1.75		0.85		0.70		47.8		0.45		1.96	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
TBPA	Mean	7.852		15.48		46.82		59.64		19.72		33.06		1298.0		3.10		18.22	
200	S. D.	0.401		0.54		1.51		1.69		0.59		0.22		111.5		0.51		1.53	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
TBPA	Mean	7.980	9.066**	14.78	15.56	45.58	48.00	57.06	53.02*	18.54	17.20*	32.44	32.46	1370.8	1081.2	3.20	2.70	18.16	18.82
1000	S. D.	0.290	0.360	1.30	0.36	3.56	0.72	2.65	2.70	1.07	1.03	0.55	0.46	53.0	126.8	0.50	0.47	2.13	1.53
	n	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 Repeal Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 7 Hematology - Summary

Male

Study No. B020084

Test Substance Dose (mg/kg)	APTT		
	sec		
	Day 29	Day 43	
TBPA 0	Mean S. D. n	18.42 1.53 5	19.88 0.58 5
TBPA 40	Mean S. D. n	19.00 1.74 5	
TBPA 200	Mean S. D. n	18.52 2.46 5	
TBPA 1000	Mean S. D. n	18.94 0.92 5	19.52 1.49 5

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 7 Hematology - Summary

Study No. B020084

Test Substance Dose (mg/kg)	White Blood Cell Count x10 <sup>3</sup> /μL	Male											
		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
TBPA	Mean	10.394	8.800	86.80	83.60	9.62	12.44	1.04	1.20	0.28	0.18	1.54	1.94
0	S. D.	2.569	2.450	3.01	3.28	2.28	3.36	0.43	0.39	0.11	0.04	0.38	0.29
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
TBPA	Mean	10.940		89.94		6.80		1.02		0.30		1.16	
40	S. D.	1.727		3.06		2.56		0.36		0.10		0.48	
	n	5		5		5		5		6		5	
TBPA	Mean	9.330		87.98		8.52		0.98		0.20		1.42	
200	S. D.	1.656		2.65		1.90		0.18		0.07		0.54	
	n	5		5		5		5		5		5	
TBPA	Mean	10.230	8.590	88.58	82.30	8.30	13.64	0.66	1.42	0.26	0.20	1.42	2.02
1000	S. D.	1.581	1.130	1.72	3.01	1.48	2.75	0.18	0.24	0.05	0.10	0.43	0.69
	n	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 Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 7 Hematology - Summary

Study No. B020084

		Female																	
Test Substance Dose(mg/kg)	Red Blood Cell Count x10E6/ $\mu$ L	Hemoglobin conc. g/dL		Hematocrit %		MCV		MCH		MCHC		Platelet Count x10E3/ $\mu$ L	Reticulocyte Ratio %	PT					
		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		
TBPA	Mean	7.552	8.280	16.02	15.66	45.20	46.50	59.84	56.26	19.90	18.92	83.26	83.64	1316.2	1207.2	2.82	1.90	17.46	15.72
0	S. D.	0.220	0.459	0.13	0.13	1.16	1.26	0.89	2.56	0.48	1.07	0.63	0.74	167.6	58.5	0.55	0.41	0.36	0.41
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
TBPA	Mean	7.774		15.38		46.16		59.44		19.80		83.30		1313.0		2.88		16.76	
40	S. D.	0.284		0.71		1.95		2.26		0.99		0.48		69.7		0.48		0.80	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
TBPA	Mean	7.762		15.20		45.88		59.12		19.60		83.16		1203.6		2.84		17.40	
200	S. D.	0.230		0.27		0.78		0.90		0.95		0.42		65.4		0.46		0.72	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
TBPA	Mean	7.990*	8.390	15.68	15.64	47.34	46.30	59.24	55.28	19.50	18.72	82.96	83.88	1215.6	1246.0	2.92	1.96	17.38	16.30
1000	S. D.	0.095	0.521	0.64	0.13	1.36	0.86	1.74	2.91	0.82	1.13	0.52	0.62	152.2	65.6	0.57	0.45	0.69	1.20
	n	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 Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 7 Hematology - Summary

Study No. B020084

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	APTT		
		Day 29	Day 43
TBPA	Mean	15.08	14.60
0	S. D.	0.73	0.77
	n	5	5
TBPA	Mean	15.22	
40	S. D.	1.25	
	n	5	
TBPA	Mean	14.62	
200	S. D.	1.10	
	n	5	
TBPA	Mean	14.64	15.78
1000	S. D.	0.52	1.06
	n	5	5

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 7 Hematology - Summary

Study No. B020084

Test Substance Dose (mg/kg)		Female														
		White Blood Cell Count x10E3/ $\mu$ 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	
TBPA	0	Mean	7.248	7.752	90.46	88.74	6.82	7.22	0.80	1.44	0.22	0.24	1.18	1.64	0.52	0.76
		S. D.	2.285	1.544	4.10	3.70	4.09	3.26	0.16	0.59	0.04	0.05	0.26	0.45	0.24	0.34
		n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
TBPA	40	Mean	8.038		89.38		7.82		0.94		0.28		0.98		0.68	
		S. D.	3.271		3.72		3.65		0.22		0.04		0.11		0.19	
		n	5		5		5		5		5		5		5	
TBPA	200	Mean	7.832		87.72		8.62		1.24		0.22		1.52		0.66	
		S. D.	1.638		2.65		2.90		0.40		0.08		0.54		0.26	
		n	5		5		5		5		5		5		5	
TBPA	1000	Mean	8.722	6.504	88.26	86.62	8.40	9.32	1.10	1.30	0.28	0.24	1.38	1.64	0.60	0.86
		S. D.	1.349	1.133	3.58	3.95	3.59	2.32	0.14	0.70	0.08	0.05	0.39	0.78	0.31	0.45
		n	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 Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 8 Blood Chemistry - Summary

Study No. B020084

Test Substance Dose (mg/kg)		ASAT (GOT) U/L		ALAT (GPT) U/L		$\gamma$ GT U/L		ALP U/L		Total Bilirubin mg/dL	Urea Nitrogen mg/dL	Creatinine mg/dL	Glucose mg/dL	Male				Total Cholesterol 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		
TBPA	Mean	129.2	164.2	26.2	29.8	1.4	0.8	819.0	603.8	0.06	0.06	11.44	12.26	0.20	0.22	121.2	114.0	54.0	45.8		
0	S. D.	27.9	82.2	2.8	3.5	0.9	0.8	175.1	95.1	0.05	0.05	1.64	1.77	0.00	0.04	11.1	7.2	6.4	8.0		
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
TBPA	Mean	127.6		29.6		0.8		818.6		0.10		11.96		0.20		127.4		60.0			
40	S. D.	37.6		2.9		0.4		289.6		0.00		1.21		0.00		21.6		11.7			
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5			
TBPA	Mean	130.2		29.4		1.0		827.8		0.06		11.80		0.20		117.0		49.2			
200	S. D.	11.1		3.4		0.0		72.6		0.05		1.67		0.00		5.6		6.4			
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5			
TBPA	Mean	137.4	121.8*	28.6	28.8	1.0	1.0	717.6	593.2	0.06	0.10	10.94	12.22	0.20	0.20	113.6	129.2**	48.2	45.8		
1000	S. D.	28.0	17.3	5.9	2.4	0.7	0.0	169.1	107.0	0.05	0.00	0.87	0.70	0.00	0.00	6.9	4.9	8.3	11.7		
	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 Propionic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
Table 8 Blood Chemistry - Summary

Study No. B020084

Test Substance Dose(mg/kg)	Male																		
	Triglyceride		Total Protein		Albumin		A/G Ratio		Calcium		Inorganic Phosphorus		Na		K				
	mg/dL	g/dL	g/dL	g/dL	Day 29	Day 43	Day 29	Day 43	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mmol/L	mmol/L	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			
TBPA	Mean	38.2	26.4	6.58	6.76	3.16	3.10	0.942	0.844	9.90	9.78	9.22	7.98	145.6	148.2	4.44	4.66	104.0	105.8
	0 S. D.	29.0	7.0	0.19	0.18	0.09	0.16	0.065	0.075	0.19	0.18	0.55	0.61	1.1	0.4	0.18	0.30	0.7	0.8
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
TBPA	Mean	46.2		6.76		3.38**		0.986		10.24		9.06		145.4		4.48		105.0	
	40 S. D.	17.4		0.26		0.08		0.024		0.22		0.21		0.9		0.28		1.2	
	n	6		5		5		5		5		5		5		5		5	
TBPA	Mean	24.0		6.74		3.18		0.892		9.84		9.06		146.2		4.56		105.2	
	200 S. D.	13.0		0.18		0.04		0.056		0.21		0.55		0.8		0.11		0.4	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
TBPA	Mean	31.4	28.0	6.50	6.62	3.22	3.22	0.964	0.956*	9.92	9.70	9.20	8.14	146.4	147.6	4.64	4.70	104.8	107.0
	1000 S. D.	11.9	5.6	0.27	0.36	0.13	0.16	0.036	0.043	0.33	0.33	0.12	0.59	1.5	1.7	0.30	0.12	1.1	1.9
	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 Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 8 Blood Chemistry - Summary

Study No. B020084

Test Substance Dose(mg/kg)	ASAT(GOT)		ALAT(GPT)		$\gamma$ GT		ALP		Total Bilirubin mg/dL	Urea Nitrogen mg/dL	Creatinine		Glucose		Total Cholesterol mg/dL			
	U/L		U/L		U/L		U/L				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		
TBPA	Mean	144.2	145.0	24.0	27.2	1.2	2.0	584.0	366.0	0.10	0.10	13.90	14.36	0.22	0.26	113.6	121.2	
	0 S.D.	26.2	20.6	6.4	4.0	0.4	0.7	142.6	82.8	0.00	0.00	2.76	1.83	0.04	0.05	3.4	8.8	
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
TBPA	Mean	128.2		23.6		1.4		557.2		0.08		11.56		0.22		114.0	57.8	
	40 S.D.	20.4		3.2		0.5		115.0		0.04		1.99		0.04		9.2	12.8	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		
TBPA	Mean	129.8		29.8		1.2		512.2		0.10		11.52		0.22		114.8	54.8	
	200 S.D.	9.3		8.7		0.4		103.0		0.00		1.53		0.04		10.8	10.2	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		
TBPA	Mean	138.0	145.4	23.6	28.6	1.6	2.0	556.2	462.4	0.04	0.10	12.66	13.58	0.26	0.28	101.4	118.2	
	1000 S.D.	16.7	34.0	3.6	11.1	0.5	0.7	179.8	135.9	0.05	0.00	1.47	2.76	0.05	0.04	12.1	10.5	
	n	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 Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 8 Blood Chemistry - Summary

Study No. B020084

Test Substance Dose (mg/kg)		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
TBPA	Mean	9.8	12.4	6.44	6.68	3.16	3.22	0.982	0.928	9.60	9.70	8.08	7.36	144.8	146.8	4.16	4.40	107.4	107.6
	0 S. D.	2.6	0.9	0.42	0.11	0.24	0.04	0.047	0.024	0.27	0.16	0.11	0.40	0.4	0.8	0.15	0.14	1.1	1.1
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
TBPA	Mean	11.0		6.58		3.40		1.070		9.74		8.14		144.6		4.38		107.0	
	40 S. D.			2.9		0.16		0.079		0.56		0.59		1.3		0.47		1.9	
	n			5		5		5		5		5		5		5		5	
TBPA	Mean	12.6		6.42		3.20		0.984		9.64		7.92		144.0		4.38		106.4	
	200 S. D.			5.8		0.25		0.038		0.23		0.52		1.0		0.27		1.7	
	n			5		5		5		5		5		5		5		5	
TBPA	Mean	11.4	12.6	6.20	6.98	3.08	3.48	0.994	0.988	9.68	9.64	8.70	6.78*	145.0	146.2	4.44	4.36	106.2	107.4
	1000 S. D.			4.2	9.1	0.26	0.59	0.13	0.35	0.061	0.061	0.24	0.56	0.36	0.37	1.6	0.8	0.18	0.27
	n			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 Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 9 Urinalysis - Summary

Study No. B020084

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	pH								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+				
	Day 23								Day 23								Day 23								Day 23								
TBPA 0	n	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	3	2	0	5	0	0	0	0	1	1	3	0	0	4	1	0	0	5	0	0	0	
TBPA 40	n	0	0	0	0	0	0	2	3	0	1	3	1	0	5	0	0	0	0	0	4	1	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	
TBPA 200	n	0	0	0	0	0	0	1	2	2	0	2	2	1	0	5	0	0	0	0	0	3	2	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0
TBPA 1000	n	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	5	0	0	5	0	0	0	0	0	3	2	0	0	5	0	0	0	4	1	0	0

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
Table 9 Urinalysis - Summary

Study No. B020084

Male

Test Substance      Urobilinogen  
Dose (mg/kg)

BU/dl

0.1 1.0 2.0 4.0 >=8  
Day 23

TBPA

0

n      3    2    0    0    0

TBPA

40

n      5    0    0    0    0

TBPA

200

n      5    0    0    0    0

TBPA

1000

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 Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 9 Urinalysis - Summary

Study No. B020084

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	pH								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+			
	Day 23								Day 23								Day 23								Day 23							
TBPA 0	n	0	0	0	1	0	0	2	2	0	2	2	1	0	0	5	0	0	0	0	2	3	0	0	0	5	0	0	0	0		
TBPA 40	n	0	0	0	0	0	0	2	3	0	1	1	3	0	0	5	0	0	0	0	1	4	0	0	0	5	0	0	0	0		
TBPA 200	n	0	0	0	0	0	1	2	1	1	2	1	1	1	0	5	0	0	0	0	3	2	0	0	0	5	0	0	0	0		
TBPA 1000	n	0	0	0	0	1	2	1	1	0	1	1	1	2	0	4	1	0	0	0	1	4	0	0	0	5	0	0	0	0		

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 9 Urinalysis - Summary

Study No. B020084

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	Urobilinogen				
	EU/dl				
	0.1	1.0	2.0	4.0	$\geq 8$
	Day 28				
TBPA 0	n	3	2	0	0
TBPA 40	n	2	3	0	0
TBPA 200	n	2	3	0	0
TBPA 1000	n	2	3	0	0

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 10 Organ Weight - Summary

Study No. B020084

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	Final Body Weight		Brain		Thymus		Heart		Liver		Spleen		Kidneys		Adrenals		Testes		
	g		g	Day 29	g	Day 43	mg	Day 29	g	Day 29	Day 43	g	Day 29	g	Day 43	mg	Day 29	g	Day 43
				Day 29		Day 43		Day 29		Day 29	Day 43		Day 29		Day 43		Day 29		Day 43
TBPA	Mean	370.8	424.8	1.964	2.094	677.6	524.8	1.854	1.544	11.254	12.088	0.782	0.820	2.884	3.162	56.32	69.10	3.304	3.240
	S. D.	11.4	18.8	0.088	0.047	103.7	84.0	0.052	0.153	0.625	0.750	0.141	0.077	0.237	0.355	7.32	15.73	0.102	0.091
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
TBPA	Mean	362.2		2.004		653.0		1.396		11.206		0.798		2.906		60.44		2.962**	
	40 S. D.	31.6		0.036		70.6		0.210		1.355		0.116		0.320		4.89		0.151	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
TBPA	Mean	358.8		1.948		588.6		1.814		10.336		0.758		2.746		62.42		3.122	
	200 S. D.	31.4		0.048		183.6		0.134		1.258		0.095		0.353		5.81		0.197	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
TBPA	Mean	356.0	413.2	1.962	2.058	636.4	579.8	1.814	1.510	10.508	10.912	0.792	0.758	2.874	3.122	61.38	61.34	3.108	3.386
	1000 S. D.	21.8	33.4	0.091	0.076	195.4	72.7	0.136	0.115	1.093	1.096	0.165	0.088	0.211	0.367	12.20	7.64	0.090	0.109
	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 Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 10      Organ Weight - Summary

Study No. B020084

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	Epididymides		
	g		
	Day 29	Day 43	
TBPA 0	Mean S.D. n	0.774 0.040 5	1.122 0.062 5
TBPA 40	Mean S.D. n	0.756 0.070 5	
TBPA 200	Mean S.D. n	0.758 0.067 5	
TBPA 1000	Mean S.D. n	0.776 0.063 5	1.148 0.087 5

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propionic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 10 Organ Weight - Summary

Study No. B020084

Test Substance Dose(mg/kg)		Final Body Weight		Brain		Thymus		Heart		Liver		Spleen		Kidneys		Adrenals		Ovaries				
				g	Day 29	g	Day 43	mg	Day 29	Day 43	g	Day 29	Day 43	g	Day 29	Day 43	mg	Day 29	Day 43	mg	Day 29	Day 43
		n	n																			
TBPA	0	Mean	228.4	269.2	1.826	1.842	594.4	534.6	0.882	0.974	6.870	7.670	0.570	0.566	1.784	1.840	71.58	78.34	107.06	105.42		
		S. D.	24.5	22.2	0.055	0.106	106.8	44.3	0.057	0.078	0.624	0.497	0.085	0.105	0.188	0.171	15.19	9.10	22.51	13.21		
		n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
TBPA	40	Mean	219.6		1.884		573.4		0.912		6.944		0.580		1.744		66.70		96.08			
		S. D.	15.4		0.061		63.8		0.061		0.472		0.019		0.081		8.15		13.39			
		n	5		5		5		5		5		5		5		5		5		5	
TBPA	200	Mean	235.2		1.886		524.0		0.906		7.254		0.558		1.840		66.42		99.86			
		S. D.	16.4		0.109		66.4		0.033		0.520		0.067		0.159		8.61		17.51			
		n	5		5		5		5		5		5		5		5		5		5	
TBPA	1000	Mean	228.8	269.4	1.884	1.888	618.2	462.0	0.884	0.998	7.028	7.564	0.652	0.582	1.804	1.994	71.24	77.16	87.08	112.40		
		S. D.	17.6	25.3	0.078	0.024	150.2	93.6	0.057	0.083	0.720	1.128	0.127	0.030	0.138	0.185	11.05	14.19	4.02	16.51		
		n	5	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 Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 11 Relative Organ Weight - Summary

Study No. B020084

Test Substance Dose (mg/kg)		Male																		
		Final Body Weight g		Brain		Thymus		Heart		Liver		Spleen		Kidneys		Adrenals		Testes		
		Day 29	Day 43	%	Day 29	Day 43	x10 <sup>-3</sup> %	Day 29	Day 43	%	Day 29	Day 43	%	Day 29	Day 43	%	Day 29	Day 43	x10 <sup>-3</sup> %	Day 29
TBPA	0	Mean	370.8	424.8	0.528	0.494	182.22	124.06	0.364	0.384	3.036	2.846	0.210	0.196	0.776	0.744	15.18	16.36	0.894	0.764
		S. D.	11.4	18.8	0.008	0.022	23.51	23.24	0.009	0.044	0.154	0.096	0.032	0.021	0.046	0.065	1.80	4.17	0.046	0.047
		n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
TBPA	40	Mean	362.2		0.554		182.10		0.386		3.086		0.222		0.800		16.78		0.822	
		S. D.	31.6		0.047		30.59		0.050		0.153		0.043		0.050		1.81		0.067	
		n	5		5		5		5		5		6		5		5		5	
TBPA	200	Mean	358.8		0.548		165.26		0.370		2.874		0.212		0.762		17.48		0.876	
		S. D.	31.4		0.052		53.04		0.032		0.135		0.013		0.037		1.91		0.093	
		n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
TBPA	1000	Mean	356.0	413.2	0.560	0.498	177.24	141.68	0.368	0.368	2.946	2.642*	0.222	0.186	0.806	0.754	17.12	14.84	0.876	0.824
		S. D.	21.8	33.4	0.047	0.033	47.54	26.02	0.031	0.023	0.150	0.158	0.046	0.025	0.023	0.049	2.39	1.28	0.071	0.068
		n	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 Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table II Relative Organ Weight - Summary

Study No. B020084

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	Epididymides			
	%		Day 29	Day 43
TBPA 0	Mean	0.210	0.264	
	S. D.	0.010	0.023	
	n	5	5	
TBPA 40	Mean	0.210		
	S. D.	0.012		
	n	5		
TBPA 200	Mean	0.212		
	S. D.	0.025		
	n	5		
TBPA 1000	Mean	0.218	0.278	
	S. D.	0.019	0.023	
	n	5	5	

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

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 11 Relative Organ Weight - Summary

Study No. B020084

Female																			
Test Substance Dose (mg/kg)	Final Body Weight g		Brain		Thymus $\times 10^{-3}\%$		Heart		Liver		Spleen		Kidneys		Adrenals $\times 10^{-3}\%$		Ovaries $\times 10^{-3}\%$		
	Day 29	Day 43	%	Day 29	Day 43	%	Day 29	Day 43	%	Day 29	Day 43	%	Day 29	Day 43	%	Day 29	Day 43	%	
	n	n		n	n		n	n		n	n		n	n		n	n		
TBPA	Mean	228.4	269.2	0.804	0.686	263.48	200.02	0.388	0.362	3.012	2.852	0.252	0.208	0.782	0.684	31.64	29.10	47.22	39.10
	S.D.	24.5	22.2	0.083	0.017	59.73	26.30	0.023	0.018	0.128	0.106	0.049	0.033	0.065	0.048	7.93	2.29	10.69	2.74
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
TBPA	Mean	219.6		0.862		261.54		0.416		3.162		0.266		0.796		30.42		43.70	
	S.D.	15.4		0.061		27.56		0.015		0.077		0.021		0.038		3.33		5.12	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
TBPA	Mean	235.2		0.804		222.86		0.386		3.086		0.236		0.782		28.26		42.24	
	S.D.	16.4		0.059		24.50		0.025		0.131		0.019		0.056		3.39		4.94	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
TBPA	Mean	228.8	269.4	0.826	0.704	270.12	174.22	0.386	0.370	3.072	2.798	0.288	0.216	0.788	0.740	31.08	28.54	38.30	41.62
	S.D.	17.6	25.3	0.044	0.053	59.75	43.28	0.017	0.016	0.172	0.204	0.071	0.023	0.027	0.038	3.28	4.38	4.06	4.09
	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 Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 12 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. D020084

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	TBPA	TBPA	TBPA	TBPA	TBPA	TBPA	TBPA	TBPA
	Dose (mg/kg)	0	40	200	1000	0	40	200	1000
	Number of Animals	5	5	5	5	5	5	5	5
	Number of Animals Examined	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>
Spleen Deformation		0	0	0	0	1	0	0	0
Liver White patch		0	0	1	0	0	0	0	0
Kidney Cyst		0	1	0	0	0	0	0	0
Bone (rib) Fracture		0	0	1	0	0	0	0	0

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propionic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 13 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 7)

Study No. B020084

Organ Findings	Sex	Male		Female	
	Test Substance	TBPA	TBPA	TBPA	TBPA
	Dose (mg/kg)	0	1000	0	1000
	Number of Animals	5	5	5	5
Number of Animals Examined :		<5>	<5>	<5>	<5>
Spleen Deformation		1	0	0	0
Enlargement, lymph follicle		1	0	0	0
Lung Brown patch		1	0	0	0
Liver Abnormal lobation		0	1	0	0
Yellow patch		0	1	0	0
Bone (femur) Fracture		0	1	0	0

Twenty-eight-day Repeal Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 14 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. B020084

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	TBPA	TBPA	TBPA	TBPA	TBPA	TBPA	TBPA	TBPA
	Dose (mg/kg)	0	40	200	1000	0	40	200	1000
	Number of Animals	5	5	5	5	5	5	5	5
Heart		< 5	< 0	< 0	< 5	< 5	< 0	< 0	< 5
Myocardial degeneration/fibrosis, focal	1	0		0	0			1	
	2	0		0	0			0	
	3	0		0	0			0	
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	1		0	0			0	
	2	0		0	0			0	
	3	0		0	0			0	
Hemorrhage, focal	1	0		1	0			0	
	2	0		0	0			0	
	3	0		0	0			0	
Osseous metaplasia	1	1		0	1			0	
	2	0		0	0			0	
	3	0		0	0			0	
Stomach		< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
Increase in globule leukocyte, glandular stomach	1	0	0	0	5**	0	0	0	5**
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Inflammatory cell infiltration, forestomach, focal	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	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 Propionic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 14 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. B020084

Organ Findings	Sex	Test Substance	Male					Female		
			TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 500	TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
		Number of Animals	5	5	5	5	5	5	5	5
Stomach			< 5>	< 5>	< 5>	< 5>	< 5>	< 5>	< 5>	< 5>
Inflammatory cell infiltration, eosinophil, glandular stomach		1	0	0	0	2	0	0	0	5**
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
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>
Cecum			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Colon			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Rectum			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Liver			< 5>	< 0>	< 1>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Fatty change, hepatocyte, periportal		1	0	0	0	0	0	1	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
Fibrosis, focal		1	0	1	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
Inflammatory cell infiltration, focal		1	1	0	2	1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
Microgranuloma		1	2	1	3	4	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
Necrosis, focal		1	1	0	2	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	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 Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 14 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Sindu No. B020084

Organ Findings	Sex	Test Substance Dose (mg/kg)	Male					Female		
			TBPA	TBPA	TBPA	TBPA	TBPA	TBPA	TBPA	TBPA
			0	40	200	1000	0	40	200	1000
	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5
Kidney			< 5>	< 1>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Basophilic tubule, proximal	1	4	0	4	1	4	1	0	0	4
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cyst	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1
	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyaline droplet, tubular epithelium, proximal	1	2	0	4	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, interstitium, focal	1	1	1	1	0	0	0	0	2	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mineralization, medulla	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urinary bladder		< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Testis		< 5>	< 0>	< 0>	< 5>					
Epididymis		< 5>	< 0>	< 0>	< 5>					
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	2	3	3	0	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	
Prostate		< 5>	< 0>	< 0>	< 5>					
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	0	1	1	0	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
	3	0	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 Repeal Dose Oral Toxicity Test of Propanoic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 14 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. B020084

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	TBPA	TBPA	TBPA	TBPA	TBPA	TBPA	TBPA	TBPA
	Dose (mg/kg)	0	40	200	1000	0	40	200	1000
	Number of Animals	5	5	5	5	5	5	5	5
Ovary					< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	
Mineralization, focal	1				2			0	
	2				0			0	
	3				0			0	
Uterus					< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	
Vagina					< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	
Pituitary		< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Cyst-like lesion, anterior lobe	1	0			0	1			0
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Cystic dilatation, Rathke's pouch	1	0			0	1			0
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1	0			0	1			0
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Thyroid		< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Ectopic thymic tissue	1	1			1	0			0
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Ultimobranchial remnant	1	5			3	1			2
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Parathyroid		< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Adrenal		< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Brain		< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Spinal cord		< 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 Propionic acid, 3, 3'-(thiobis- in Rats  
 Table 14 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. B020084

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000	TBPA 0	TBPA 40	TBPA 200	TBPA 1000
	Dose (mg/kg)	5	5	5	5	5	5	5	5
Number of Animals									
Sciatic nerve		< 5	< 0	< 0	< 5	< 5	< 0	< 0	< 5
Bone (rib) Fracture		< 0	< 0	< 1	< 0	< 0	< 0	< 0	< 0
	1			1					
	2			0					
	3			0					
Eyeball Dysplasia, retina		< 5	< 0	< 0	< 5	< 5	< 0	< 0	< 5
	1	0		1	0				2
	2	0		0	0				0
	3	0		0	0				0
Harderian gland Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal		< 5	< 0	< 0	< 5	< 5	< 0	< 0	< 5
	1	1		1	0				1
	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.

Twenty-eight-day Repeat Dose Oral Toxicity Test of Propionic acid, 3, 3'-thiobis- in Rats  
 Table 15 Histological Findings - Summary      Scheduled Sacrifice (Week 7)

Study No. BQ20084

Organ Findings	Sex	Male		Female	
	Test Substance	TBPA	TBPA	TBPA	TBPA
	Dose (mg/kg)	0	1000	0	1000
	Number of Animals	5	5	5	5
Spleen		< 1>	< 0>	< 0>	< 0>
Hyperplasia, lymph follicle	1	1			
	2	0			
	3	0			
Lung		< 1>	< 0>	< 0>	< 0>
Hemorrhage, focal	1	1			
	2	0			
	3	0			
Stomach		< 5>	< 5>	< 5>	< 5>
Liver		< 0>	< 1>	< 0>	< 0>
Fibrosis, focal	1		1		
	2		0		
	3		0		
Microgranuloma	1		1		
	2		0		
	3		0		
Mineralization	1		1		
	2		0		
	3		0		
Bone (femur)		< 0>	< 1>	< 0>	< 0>
Fracture	1		1		
	2		0		
	3		0		

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

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