

Exp. No. E781 (115-231)
FINAL REPORT

最 終 報 告 書

ラットを用いる ethyl (1-naphthyl) amine の経口投与簡易生殖毒性試験

試験番号 : E781 (115-231)

平成 26 年 3 月 26 日

試験委託者

厚生労働省

公益財団法人食品安全・生活文化研究所 安全性評価センター

試験責任者の署名および日付

表題： ラットを用いる ethyl (1-naphthyl) amine の経口投与簡易生殖毒性試験

試験番号： E781 (115-231)

試験責任者： _____ 平成 26 年 3 月 26 日

公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター

目 次

要 約.....	6
1. 表題.....	7
2. 試験目的.....	7
3. 遵守した GLP.....	7
4. 準拠したガイドライン	7
5. 遵守した動物実験関連規則.....	7
6. 試験番号.....	7
7. 試験施設.....	7
8. 試験委託者	7
9. 試験責任者	8
10. 被験物質等管理責任者	8
11. 分担責任者	8
12. 試験日程.....	8
13. 被験物質.....	8
14. 媒体.....	10
15. 試験材料および方法.....	10
16. 観察, 測定および検査.....	15
17. 試験結果.....	21
18. 考察および結論.....	25
19. 参考文献.....	27
20. 試験関係資料の保存.....	28
21. 予見することができなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態および試験計画 書に従わなかつたこと	28

Figures

Figure 1	Body weight changes of male rats.....	29
Figure 2	Body weight changes of female rats	30
Figure 3	Food consumption of male rats	31
Figure 4	Food consumption of female rats	32

Tables

Table 1-1	Clinical signs on male rats	33
Table 1-2	Clinical signs on female rats	53

Exp. No. E781 (115-231)
FINAL REPORT

Table 1-3	Clinical signs on dams	66
Table 2-1	Body weight changes of male rats.....	82
Table 2-2	Body weight changes of female rats	83
Table 2-3	Body weight changes of dams.....	84
Table 3-1	Food consumption of male rats	86
Table 3-2	Food consumption of female rats	87
Table 3-3	Food consumption of dams	88
Table 4-1	Absolute and relative organ weights of male rats	90
Table 4-2	Absolute and relative organ weights of female rats	91
Table 5-1	Gross necropsy findings of male rats (sacrificed at 42 day).....	92
Table 5-2	Gross necropsy findings of male rats (dead)	93
Table 5-3	Gross necropsy findings of dams (sacrificed)	94
Table 5-4	Gross necropsy findings of dams (dead).....	95
Table 5-5	Gross necropsy findings of rats (non-pregnancy)	96
Table 6-1	Histopathologic findings of male rats (sacrificed at 42 day).....	98
Table 6-2	Histopathologic findings of male rats (dead).....	99
Table 6-3	Histopathologic findings of dams (sacrificed).....	101
Table 6-4	Histopathologic findings of female rats (dead)	102
Table 6-5	Histopathologic findings of dams (all pups died).....	104
Table 6-6	Histopathologic findings of rats (non-pregnancy).....	105
Table 6-7	Histopathologic findings of rats (difficult delivery).....	107
Table 7	Stage VII-VIII of spermatogenesis of male rats	108
Table 8	Copulation and fertility results.....	109
Table 9	Findings of delivery in dams and observations on their offsprings	110
Table 10	Gross necropsy findings of pups	112
Table 11	Histopathologic findings of pups.....	113

Appendices

Appendix 1-1	Clinical signs on male rats.....	114
Appendix 1-2	Clinical signs on female rats	135
Appendix 1-3	Clinical signs on dams.....	149
Appendix 2-1	Body weight changes of male rats.....	165
Appendix 2-2	Body weight changes of female rats.....	167
Appendix 2-3	Body weight changes of dams	169

Exp. No. E781 (115-231)
FINAL REPORT

Appendix 3-1	Food consumption of male rats.....	173
Appendix 3-2	Food consumption of female rats	175
Appendix 3-3	Food consumption of dams.....	177
Appendix 4-1	Absolute and relative organ weights of male rats.....	181
Appendix 4-2	Absolute and relative organ weights of female rats.....	183
Appendix 5	Gross necropsy findings of rats.....	185
Appendix 6	Histopathologic findings of rats.....	197
Appendix 7	Cell type and number in seminiferous tubules of male rats at VII-VIII stage of spermatogenesis	216
Appendix 8	Observations of vaginal smear of female rats.....	218
Appendix 9	Copulation and fertility results.....	222
Appendix 10	Findings of delivery in dams and observations on their offsprings --- Individual litter ---.....	224
Appendix 11-1	Body weight changes of male pups from rats --- Individual litter ---.....	236
Appendix 11-2	Body weight changes of female pups from rats --- Individual litter ---	240
Reference data		
Reference data 1	試験成績書.....	244
Reference data 2	分析報告書 (被験物質の安定性)	246
Reference data 3	投与液中 ethyl (1-naphthyl) amine の濃度測定	252
信頼性保証書		258

要 約

Ethyl (1-naphthyl) amine の毒性学的性質を評価するため、溶媒（コーン油）に溶解させた ethyl (1-naphthyl) amine を 0(溶媒のみ), 12, 60 および 150(投与 13 日まで 300) mg/kg/day の用量で各群雌雄 12 匹のラットを用いて、交配前 14 日から交配期間 14 日間を通じて、さらに雄では交配期間終了後 14 日間、雌では妊娠期間を通じて分娩後 3 日まで連日強制経口投与し、生殖・発生に及ぼす影響を検討した。

1) 反復投与毒性

150 mg/kg/day (300 mg/kg/day 投与時) 群の雄 8 例、雌 5 例に死亡が認められ、死亡までに軟便、被毛の汚れ、蒼白、呼吸不整および自発運動量の低下が散見された。死亡動物の胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓および精巣等に、血栓形成、うつ血あるいは出血性病変が認められ、腎臓糸球体および肺胞壁の毛細血管内に認められた好酸性物質が PTAH 染色により青染したことから硝子血栓と考えられ、播種性血管内凝固症候群 (Disseminated Intravascular Coagulation, DIC) を疑う循環障害が示唆された。

150 mg/kg/day (300 mg/kg/day 投与時) 群の生存例の雌雄では、軟便、被毛の汚れおよび蒼白が散見され、体重増加抑制および摂餌量の減少が認められた。また、同群の雄では肝臓の肝細胞脂肪化あるいは肝細胞肥大および脾臓のヘモジデリン沈着、雌では肺の出血あるいはマクロファージ集簇および脾臓の髓外造血の亢進あるいはヘモジデリン沈着が認められた。生殖器の各器官および組織に対する被験物質投与によると考えられる変化は認められなかった。

2) 生殖発生毒性

平均性周期間隔、異常性周期発現率、交尾能および受胎能ならびに母動物の分娩状態、妊娠期間、黄体数、着床痕数、出産児数および出産生児数に被験物質投与の影響は認められなかった。また、出生児の性比、体重および哺育 4 日の生存率ならびに外表検査および哺育 4 日の剖検所見に被験物質投与によると考えられる変化は認められなかった。

以上のことから、本試験条件下において、反復投与における無毒性量 (NOAEL) は、雌雄とも 150 mg/kg/day 投与 (300 mg/kg/day 投与時) において DIC を疑う循環障害による死亡、体重増加抑制および摂餌量減少が認められたことから 60 mg/kg/day、生殖発生における NOAEL は、150 mg/kg/day 投与においても影響が認められなかつたことから 150 mg/kg/day、児動物に対する NOAEL は、150 mg/kg/day 投与において哺育 4 日の雌雄に低体重が認められたことから 60 mg/kg/day と判断した。

1. 表題

ラットを用いる ethyl(1-naphthyl)amine の経口投与簡易生殖毒性試験

2. 試験目的

Ethyl(1-naphthyl)amine の毒性を評価する一環として、ラットを用いる生殖・発生に及ぼす影響を検討する。

3. 遵守したGLP

- 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」（平成23年3月31日薬食発0331第8号、平成23・03・29製局第6号、環保企発第110331010号）

4. 準拠したガイドライン

- 新規化学物質等に係る試験の方法について（平成23年3月31日薬食発第0331第7号、平成23・03・29製局第5号、環保企発第110331009号）

5. 遵守した動物実験関連規則

- 「動物の愛護及び管理に関する法律」（平成24年9月5日法律第79号）
 - 「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」（平成18年4月28日環境省告示第88号）
 - 「動物実験に関する指針」（平成25年5月13日安評センター内規）
- 上記の法等を遵守し、動物を適正に使用した（安評センター動物実験委員会承認番号13-0117A）。

6. 試験番号

E781 (115-231)

7. 試験施設

公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター（略称 安評センター）

〒437-1213 静岡県磐田市塩新田582番地2

Tel: 0538-58-1266 Fax: 0538-58-1293

8. 試験委託者

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課

化学物質安全対策室

〒100-8916 東京都千代田区霞が関一丁目2番2号

Tel: 03-5253-1111 Fax: 03-3593-8913

9. 試験責任者

(安全性試験室)

公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター

〒437-1213 静岡県磐田市塩新田 582 番地 2

Tel: 0538-58-1266 Fax: 0538-58-1293



10. 被験物質等管理責任者



11. 分担責任者

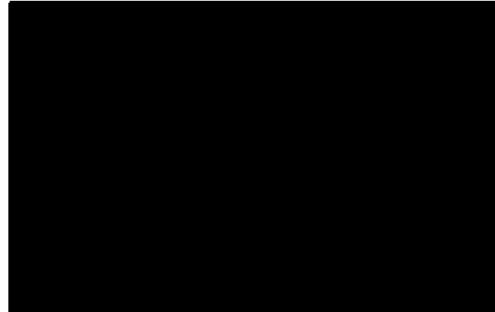
検疫 :

飼育管理 :

投与液中の被験物質分析 :

病理学的検査 :

統計解析 :



12. 試験日程

試験開始日 :	平成 25 年 8 月 13 日
動物搬入日 :	平成 25 年 8 月 14 日
投与開始日 (Day 0, 実験開始日) :	平成 25 年 8 月 29 日
交配開始日 :	平成 25 年 9 月 12 日
分娩開始日 :	平成 25 年 10 月 5 日
雄解剖日 :	平成 25 年 10 月 10 日
最終雌解剖日 :	平成 25 年 10 月 22 日
実験終了日 :	平成 25 年 12 月 26 日
試験終了日 :	平成 26 年 3 月 26 日

13. 被験物質

被験物質の試験成績書を Reference data 1 に示す。

13.1. 被験物質名

ethyl (1-naphthyl) amine

和名 : N-エチル-1-アミノナフタレン

13.2. ロット番号

4M33M

13.3. 含量

98.4%

13.4. 保存条件

冷蔵, 気密, 遮光 (不活性ガス充填)

13.5. 保存場所

7号館被験物質調製室B, プレハブ低温庫 ch. 72

保存期間 : 2013年6月11日～2013年10月8日 (受領日～最終使用日)

実測温度範囲 : 3.0～7.5°C

[サーバー室の無停電電源装置の更新作業に伴い, 2013年7月6日9:40～12:40の間, 温度集中監視システムによる温度データの収集ができなかった。この間の保存温度については, バックアップ用温度測定機器を用いて記録した (実測値 : 3～6°C, 2013年7月5～8日).]

13.6. 取り扱い上の注意

吸入, 皮膚への直接接触を避けるため, 取り扱い時には, 保護具 (マスク, 手袋, ゴーグル) を着用した。

13.7. 製造元

東京化成工業株式会社

13.8. 製品名

N-ethyl-1-naphthylamine

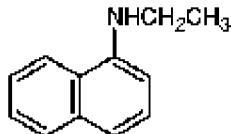
13.9. CAS No.

118-44-5

13.10. 分子式

C₁₂H₁₃N

13.11. 化学構造



13.12. 分子量

171.24

13.13. 物質の状態

黄色～赤みの黄色の透明液体

13.14. 溶解性

水に不溶

13.15. 安定性

返却された残余被験物質を用いて、製造元が特性分析を実施した。製造元よりその成績書を入手し、被験物質の安定性を確認した。その結果、被験物質は投与期間中安定であったことが確認された。分析結果の詳細は、Reference data 2 に示す。

13.16. 残余被験物質の処理

長期保存用に 2.039 g の被験物質を試験施設にて保存した。残りについては、被験物質等管理責任者に返却し、適切な方法で処分した。

14. 媒体

14.1. 名称

コーン油

14.2. ロット番号

WEK6144, WEF2972

14.3. 製造元

和光純薬工業株式会社

14.4. 保存条件

室温

14.5. 保存場所

7 号館被験物質調製室、室温保管室

15. 試験材料および方法

15.1. 供試動物

15.1.1. 種

ラット

15.1.2. 系統 [グレード]

Ctrl:CD(SD) [SPF]

15.1.3. 生産者

日本チャールス・リバー株式会社 厚木飼育センター

15.1.4. 試験系の選択理由

動物は、ガイドラインで推奨されているラットを選択した。系統は、背景データ、繁殖性および遺伝的安定性を考慮して CD(SD)系を選択した。

15.1.5. 週齢

生後 7.5 週齢の雌雄動物を購入し、被験物質の投与は生後 9 週齢時に開始した。

15.1.6. 購入動物数

雄 52 匹、雌 70 匹

15.1.7. 使用動物数

雌雄各 48 匹

15.2. 飼育管理

15.2.1. 飼育環境

バリアシステムの 7-109 号飼育室[陽圧[#]] (W 6.4 × D 10.3 × H 2.6 m) で動物を飼育し、環境調節の基準値を以下のとおりとした。

温度 20~26°C (実測値: 21.7~23.2°C)

湿度 35~70%RH (実測値: 44.8~62.0%RH)

換気回数 12 回以上/h

照明 12 時間 (7 時点灯, 19 時消灯)

水洗式飼育機(東洋理工)を使用し、金属製網目飼育ケージ (W 29.1 × D 26.3 × H 18.0 cm) に動物を 1 匹ずつ収容した。ただし、自然分娩母体については、妊娠 18 日以降分娩後 4 日まで、ポリカーボネート製ケージ (W 34.5 × D 40.3 × H 17.7 cm) に巣作り材料(サンフレーク、日本チャールス・リバー)を入れて飼育した。巣作り材料の分析は、Eurofins Scientific 社で行い、その分析結果 (AR-10-JP-000886-02 および AR-13-JP-002331-01) を安評センターで保存した。ポリカーボネート製ケージでの飼育期間中、動物には給水瓶を使用して給水させた。飼育ケージは隔週 1 回、給餌器は週 1 回を目安に取り換えた。給水瓶は 3 日に 1 回取り換えた。

: 2013 年 9 月 8 日に、落雷による瞬時電圧低下が発生した。これに伴い、動物飼育室用の冷水機および空調機が停止し、飼育室の室圧が逸脱した。

- 逸脱時間: 2 時 50 分~3 時 7 分, 3 時 24 分~3 時 29 分
- 逸脱範囲: 30 Pa 以下

Exp. No. E781 (115-231)
FINAL REPORT

- 評価：空調機停止中、動物飼育施設への入退室者はおらず、外気の流入は考えられないため、試験に及ぼす影響はないと判断した。

15.2.2. 飼料

放射線滅菌固型飼料 (CRF-1, Lot No. 130605, オリエンタル酵母工業) を自由に摂取させた。使用した飼料中の汚染物質に関する分析成績書 (AR-13-JP-001711-01) を製造元から入手し、分析値が日本実験動物飼料協会案の許容基準値内であることを確認した。

15.2.3. 給水

水道水を自動給水ノズルまたは給水ビンから自由に摂取させた。水道法に基づく水質検査を 2013 年 4 および 10 月に外部機関で行い、検査結果が上水道水質基準の基準値内であることを確認した (第 AA13-14-00079 号および成績書 No. K13-1021)。また、2013 年 7, 8 および 9 月に安評センターで細菌検査 (一般細菌および大腸菌検査) を実施し、細菌が検出されていないことを確認した (第 GT13-07 号、第 GT13-08 号および第 GT13-09 号)。

15.3. 検疫・馴化

搬入後、動物の一般状態および体重推移を観察し、試験環境に馴化させた。Day -15～Day -9 を検疫期間とし、Day -8～Day -1 を馴化期間とした。検疫・馴化期間中は、動物の一般状態を 1 日 1 回観察した。体重を動物搬入日 (Day -15)、検疫終了日 (Day -9) および馴化期間終了日 (Day -1) に測定した。また、馴化期間中に雌動物の性周期観察を行った。その結果、雌の 2 例 (仮動物番号 F063 および F066) で体重減少、雌の 13 例 (仮動物番号 F004, F025, F028, F031, F044, F048, F049, F056, F062, F064, F065, F067 および F070) で性周期の異常が認められたため、これらの動物は群分け前に試験系から除外し、余剰動物とした。

15.4. 群分け

群分けは、雌雄とも検疫・馴化期間終了日 (投与開始前日) にその日の体重を基準にして安全性試験システム (LATOX-F/V5, FFC) を用いて行った。雌動物については、馴化期間中の性周期観察で、正常な性周期 (4 または 5 日の性周期) を有する動物を群分けに用いた。試験に用いた動物の体重範囲は、雄 339.7～390.2 g、雌 223.2～254.7 g であり、雌雄それぞれ群分け時の平均体重値±20%以内であった。

15.5. 個体識別

動物入荷時に雌雄別に通し番号 (仮動物番号) を付し、仮動物番号カードを飼育ケージに掲示して識別した。検疫・馴化期間中、動物の耳介にその仮動物番号を入れ墨した。

群分け時に動物ごとに動物番号 (Animal ID No.) を割り当て、群分け後は仮動物番号カードとともに動物識別番号カード (ID カード) を飼育ケージに掲示して識別した。

15.6. 余剰動物の取り扱い

群分け終了後、余剰動物は試験動物とは区別して飼育し、別途有効利用するため、雄は2013年8月30日に、雌は2013年10月10日に動物管理部門へ移管した。移管するまでの間、1日1回、一般状態を観察した。

15.7. 試験群の構成および用量設定理由

15.7.1. 試験群の構成

用量 (mg/kg/day)	性	動物数	動物番号 (ID番号)
0*	雄	12	1001～1012
	雌	12	2001～2012
12	雄	12	1101～1112
	雌	12	2101～2112
60	雄	12	1201～1212
	雌	12	2201～2212
150**	雄	12	1301～1312
	雌	12	2301～2312

* : 媒体のみを投与した。

** : 投与0から13日まで300 mg/kg/day, 投与14日より150 mg/kg/day

15.7.2. 用量設定理由

当該被験物質を用いた28日間反復投与毒性試験「N-エチル-1-アミノナフタレンのラットを用いた2週間回復性観察を含む28日間反復経口投与毒性試験^[1]」、試験番号B-6580」では、300 mg/kg/day群の雌雄において軟便ならびに体重および摂餌量の低値が投与期間中に認められ、同群の雌1例が投与4日に死亡した。また、60 mg/kg/day以上の群の雌雄において褐色尿が投与期間を通じて認められた。

以上のことから、当該試験における用量は28日間反復投与毒性試験と同様とし、高用量に300 mg/kg/dayを設定し、以下公比5で除し、60および12 mg/kg/dayを設定した。

300 mg/kg/day群において、投与7日までに雄8例および雌5例が死亡した。したがって、300 mg/kg/day群の評価匹数を確保するため、投与14日からの用量を1/2量である150 mg/kg/dayとした。

15.8. 投与経路の選択理由および投与方法

投与経路は、ガイドラインで推奨されている経口とした。

投与液量は、体重100g当たり0.5 mLとし、交配前および交配期間の雌雄ならびに交配期間終了後の雄では、個体別に測定した最新体重に基づいて算出した。また、妊娠期間および分娩後の雌は、妊娠0(交尾確認日)、7, 14, 20および哺育0日(分娩完了日)

Exp. No. E781 (115-231)
FINAL REPORT

に測定した個体別体重に基づいて算出した。投与回数は、1日1回とし、ディスポーザブルシリンジおよびテフロン製胃ゾンデを用いて、午前中 [8:49~11:39 (分娩終了待ちの雌は除く)] に強制経口投与した。

なお、対照群には媒体（コーン油）のみを投与した。

15.8.1. 投与期間

雄の投与期間は、交配前14日間と交配期間14日間および交配期間終了後14日間の連続42日間とした。雌の投与期間は、交配前14日間と交配期間中（交尾成立まで最長14日間）および交尾が確認された雌は妊娠期間を通じて哺育3日（分娩完了日を哺育0日とする）までとした。交尾確認後分娩しない雌は、妊娠25日の解剖前日（妊娠24日）まで投与した。

15.9. 投与液の調製

投与13日までの12, 60および300mg/kg投与用に、2.4, 12および60mg/mL液を調製した。また、投与14日からの12, 60および150mg/kg投与用に、2.4, 12および30mg/mL液を調製した。

まず60mg/mL（投与14日から30mg/mL）液を調製した。必要量の被験物質を、電子天秤（AT460DR, メトラー・トレド）を用いて正確に秤量（例：60mg/mL液600mL調製時36.0g, 30mg/mL液500mL調製時15.0g）し、媒体と混和することにより調製した。次いで、この60mg/mL（投与14日から30mg/mL）液を媒体で段階希釈することにより、12および2.4mg/mL液を調製した（例：投与13日までの12mg/mL液；60mg/mL液120mLを媒体で600mLに希釈定容、投与14日からの12mg/mL液；30mg/mL液240mLを媒体で600mLに希釈定容、2.4mg/mL液；12mg/mL液100mLを媒体で500mLに希釈定容）。調製した各投与液は、1日分ずつ小分けし、使用時まで冷蔵および遮光条件下で保存した。

保存場所：7号館被験物質調製室A, プレハブ低温庫 ch. 66

保存期間：2013年8月27日～2013年10月21日

実測値：3.2～8.5°C

15.10. 投与液の安定性

当該被験物質を用いた28日間反復投与毒性試験「N-エチル-1-アミノナフタレンのラットを用いた2週間回復性観察を含む28日間反復経口投与毒性試験^[1]」、試験番号B-6580において、0.1および200mg/mLの投与液について冷蔵および遮光条件下で8日間、その後室温で24時間の安定性が確認されている。

15.11. 投与液の濃度／均一性分析

投与液の濃度／均一性分析の詳細を、 Reference data 3 に示す.

既に確立された方法^[2]を用いて、初回(2013年8月27日, 9月10日)および最終[2013年10月8日(60 mg/mL を除く)]調製時に、投与液の濃度および均一性を確認した。得られた濃度平均値から設定濃度に対する割合を、また、得られた濃度値から相対標準偏差を算出した。得られた値が下記の判定基準を満たした場合、投与液は適切に調製されたと判断した。

投与液	判定基準
対照群投与液(媒体)	定量用標準溶液のピーク面積の1/10未満であること。
被験物質投与液	濃度: 設定濃度に対する割合が $100.0 \pm 10.0\%$ 以内であること。 均一性: 相対標準偏差が 5.0% 以下であること。

その結果、設定濃度に対する割合および相対標準偏差は、初回調製時にそれぞれ 98.9~102.8% および 0.2~1.3%，最終調製時にそれぞれ 100.5~105.1% および 0.5~2.9% であり、いずれの投与液も判定基準を満たした。また、対照群(媒体)のクロマトグラム上に被験物質のピークは認められなかった。

これらの結果から、各投与液は適切に調製されたと判断した。

16. 観察、測定および検査

投与開始日を投与 0 日 (Day 0) と定め、投与 0 から 6 日までを投与 1 週とした。

16.1. 一般状態の観察

一般状態の観察を 1 日 2 回(投与前および投与後)行った。なお、解剖日については、動物搬出前に 1 回観察した。

16.2. 体重

雄は、投与 0 (投与開始日), 7, 14, 21, 28, 35 および 42 日 (剖検日) に測定し、投与 0 から 42 日までの体重増加量を算出した。

雌は、投与 0 (投与開始日), 7 および 14 日に測定し、投与 0 から 14 日までの体重増加量を算出した。交尾が確認されなかった雌は、それ以降の投与 21 日にも測定した。交尾が確認された雌は、妊娠 0, 7, 14 および 20 日に、分娩した雌は、哺育 0 および 4 日 (剖検日) に測定し、それぞれ妊娠 0 から 20 日および哺育 0 から 4 日までの体重増加量を算出した。

死亡動物は、その発見時にも測定した。

測定は電子天秤 (XS4001S, メトラー・トレド) を用いて行った。

16.3. 摂餌量

雄は、投与 0 (投与開始日), 7, 14, 21, 28, 35 および 42 日 (剖検日) に餌重量を測定し、測定日から次の測定日までの摂餌量を求め、平均 1 日摂餌量を算出するとともに投与 0 から 14 日および投与 21 から 42 日までの累積摂餌量を算出した。

雌は、投与 0 (投与開始日), 7 および 14 日に餌重量を測定し、測定日から次の測定日までの摂餌量を求め、平均 1 日摂餌量を算出するとともに投与 0 から 14 日までの累積摂餌量を算出した。交尾が確認された雌は、妊娠 0, 7, 14, 18 および 20 日に、分娩した雌は、哺育 0 および 4 日に餌重量を測定し、測定日から次の測定日までの摂餌量を求め、平均 1 日摂餌量を算出するとともに妊娠 0 から 20 日までの累積摂餌量を算出した。

測定は電子天秤 (XS4001S) を用いて行った。

なお、交配期間中の同居動物は摂餌量を測定しなかった。

16.4. 交配

交配は、交配前 14 日間の性周期観察を行った雌と同群の雄を 1 対 1 で最長 2 週間毎晩同居させた。同居の翌朝、陰栓および陰壠中の精子の確認をもって交尾成立とし、その日を妊娠 0 日とした。

雄が死亡したために交配の組み合せができない雌 (動物番号 2302, 2306 および 2311) については、同群のすでに交尾の成立した雄 (動物番号 1304, 1305 および 1310) と交配させた。

性周期観察は、投与開始日から交尾確認日まで行い、発情日 (発情日が連続する個体については、最初の発情日) から次の発情日の前日までの間の日数を性周期日数として平均性周期を算出した。また、性周期観察期間中に異常性周期 (4 または 5 日以外の性周期) が認められた雌動物の発生頻度 (異常性周期を示す雌動物数 / 観察雌動物数) を算出した。

交配結果から各群について交尾率 [(交尾成立動物数 / 同居動物数) × 100] を算出した。

16.5. 自然分娩時および出生児の観察

16.5.1. 母体の観察

交尾した雌はすべて自然分娩させ、哺育させた。

自然分娩時に分娩状態の観察を行った。分娩の確認を妊娠 20 から 25 日の午前 8 時 30 分～10 時の間に行い、この時間帯に分娩の完了が確認された動物および分娩を開始した動物は分娩完了まで待ち、その日を哺育 0 日とした。午前 10 時を過ぎて分娩を開始した場合は翌日に分娩完了の確認を実施した。また、妊娠期間 (哺育 0 日の年月日か

ら妊娠 0 日の年月日を減じた日数), 受胎率 [(受胎動物数 / 交尾成立動物数) × 100] および出産率 [(生児出産雌数 / 妊娠雌数) × 100] を算出した。妊娠 25 日の午前 9 時までに分娩の認められなかった雌動物 (動物番号 2203, 2304 および 2311) は、搬出時に体重を測定し、器官・組織の肉眼的観察 (剖検) を実施した。剖検において、子宮内に受胎産物が認められなかったため、子宮を 10 vol% 硫化アンモニウム水溶液で染色し、着床痕の有無を検査した。その結果、着床痕が認められなかったため、妊娠不成立と判定した。

母動物は哺育 4 日 (分娩異常動物は妊娠 23 日) に剖検を実施し、黄体数および着床痕数を調べ、着床率 [(着床痕数 / 妊娠黄体数) × 100] を算出した。

16.5.2. 出生児 (F1) の観察

母動物毎、哺育 0 日に総出産児数 (生存児 + 死亡児 + 嘰殺児) を調べ、分娩率 [(総出産児数 / 着床痕数) × 100] および哺育 0 日の哺育児生存率 [(出産生児数 / 総出産児数) × 100] を算出した。出産児は哺育 0 日に性別を判定し、群毎の性比 (群の雄出産児数 / 群の総出産児数) および母動物毎の性比 (雄出産児数 / 総出産児数) を算出した。哺育 0 日の性比は、生存児の性比と死亡児を含めた児の性比について算出した。出生児については哺育 0 日に外表異常 (口蓋含む) の有無を観察し、母動物毎に外表異常発現率 [(外表異常を伴う出生児数 / 観察出生児数) × 100] を算出した。哺育 4 日までの哺育期間中は毎日、出生児の生存児数および死亡児数を確認し、生存児については一般状態を観察した。また、哺育 4 日の哺育児生存率 [(哺育 4 日生児数 / 出産生児数) × 100], 群毎の性比 (群の雄生存児数 / 群の総生存児数) および母動物毎の性比 (雄生存児数 / 総生存児数) を算出した。

生存児は、哺育 0 および 4 日に電子犬秤 (PG2002-S および PG6002-S, メトラー・トレド) を用いて個体別に体重を測定し、1 腹の雌雄別平均体重を算出した。

生存児は、哺育 4 日 (分娩異常動物の出生児は妊娠 23 日) に全例をイソフルラン麻酔下で放血安楽死させ、剖検した。肉眼的異常部位 (皮膚潰瘍: 動物番号 2207-1M) については、10 vol% 中性緩衝ホルマリン液で固定した。死産児および死亡児 (分娩異常動物の子宮内残存胎児を含む) は、個体識別してブアン液 (Polysciences) で固定した後、胎児の内臓検査手順に従って検査した。嘔殺児は廃棄した。

16.6. 病理学的検査

16.6.1. 器官・組織の肉眼的観察 (剖検) および器官重量

次の①から⑥に該当する動物について剖検を実施し、器官重量を測定した。

剖検では、全例の体表、自然開孔部を観察し、腹腔、胸腔、骨盤腔および頭蓋腔内を始めとする全身の諸器官・組織を観察した。すべての肉眼的異常について、部位、大き

さ、色調等を記録した。

器官重量測定では、雄動物の精巣、精巣上体、前立腺および精囊（凝固腺を含む）、雌動物の卵巣の重量を、電子天秤（PG403-S、メトラー・トレド）を用いて測定し、器官重量／体重比（相対重量）を、剖検日の体重および器官重量から算出した〔（器官重量 / 剖検日の体重）×100〕。なお、精囊（凝固腺を含む）は10 vol%中性緩衝ホルマリン液で固定した後、重量を測定した。

いずれも測定単位はgとし、小数第3位まで記録した。表示は、精巣はg（小数第2位まで）、他の器官はmg（整数）とした。

①死亡動物（動物番号 1301, 1302, 1306, 1307, 1308, 1309, 1311, 1312, 2305, 2307, 2308, 2310 および 2312）または分娩異常動物（動物番号 2006）

死亡動物は発見後直ちに剖検した。それが不可能な場合は、剖検まで冷蔵庫に保存した。分娩異常動物はイソフルラン麻酔下で放血安楽死させ、剖検した。

前立腺、精囊（凝固腺を含む）、卵巣、子宮、腎および肉眼的異常部位（眼球：動物番号 1301, 1306, 1308, 2305、胸腺：動物番号 1301, 1302, 1306, 1307, 1309, 1311, 2305, 2307, 2308, 2310, 2312、心臓：動物番号 2308、肺：動物番号 1301, 1302, 1306, 1307, 1308, 1309, 1311, 2305, 2307, 2308, 2310, 2312、肝臓：動物番号 1301, 1302, 1306, 1307, 1308, 1309, 1311, 2305, 2307, 2308, 2310, 2312、脾臓：動物番号 1301, 1302, 1306, 1307, 1308, 1311, 2305, 2307, 2308, 2310, 2312、胃：動物番号 1301, 1306, 1307, 1311, 2305, 大腸：動物番号 1306, 1307, 1308、副腎：動物番号 1302, 1306, 1307, 1308, 2305, 2307, 2308、腎臓：動物番号 1302, 1306, 1308, 2308、膀胱：動物番号 1306, 1307、尿道：動物番号 1308）は、10 vol%中性緩衝ホルマリン液で固定した。精巣および精巣上体はブアン液で前固定した後、10 vol%中性緩衝ホルマリン液で固定した。

②雄動物

42口間投与した翌日（投与42口）に、イソフルラン麻酔下で放血安楽死させ、剖検した。全動物について前立腺、精囊（凝固腺を含む）および肉眼的異常部位（肺：動物番号 1201, 1206, 1304、肝臓：動物番号 1001, 1304, 1305、脾臓：動物番号 1303, 1304, 1305、小腸：動物番号 1002、腎臓：動物番号 1107, 1304）を10 vol%中性緩衝ホルマリン液で固定した。精巣および精巣上体はブアン液で前固定した後、10 vol%中性緩衝ホルマリン液で固定した。

③自然分娩した雌

哺育 4 日に、イソフルラン麻酔下で放血安楽死させ、剖検した。全動物について卵巣、子宮、腔および肉眼的異常部位（肺：動物番号 2309、肝臓：動物番号 2003、脾臓：動物番号 2301, 2302, 2309、腎臓：動物番号 2002, 2103, 2208, 2211）を 10 vol% 中性緩衝ホルマリン液で固定した。剖検時に黄体数および着床痕数を記録した。

④自然分娩の認められなかった雌（動物番号 2203, 2304 および 2311）

妊娠 25 日に、イソフルラン麻酔下で放血安楽死させ、剖検した。卵巣、子宮、腔および肉眼的異常部位（肺：動物番号 2304、脾臓：動物番号 2304, 2311、腎臓：動物番号 2203、尾：動物番号 2304）を 10 vol% 中性緩衝ホルマリン液で固定した。着床痕が認められない動物は妊娠不成立と判定した。

⑤全児死亡の認められた雌（動物番号 2011）

生存児すべての死亡または喰殺が確認された日（哺育 4 日）にイソフルラン麻酔下で放血安楽死させ、剖検した。卵巣、子宮および腔を 10 vol% 中性緩衝ホルマリン液で固定した。剖検時に黄体数および着床痕数を記録した。

16.6.2. 病理組織学的検査

16.6.2.1. 病理組織標本の作製

親動物および哺育 4 日生存児の固定されたすべての器官・組織について、ヘマトキシリノ・エオジン（H.E.）染色標本を作製した。加えて、親動物の精巣および精巣上体については死亡動物を除き PAS 反応標本を作製した。

死亡動物の肺および腎臓の血管内に好酸性物質が認められたため、死亡動物代表 3 例（動物番号 1302, 1306 および 2305）の肺あるいは腎臓について、リンタングステン酸ヘマトキシリノ（PTAH）染色標本*を作製した。

*リンタングステン酸ヘマトキシリノ（PTAH）染色標本作製法

- (a) 2~6 μm のパラフィン切片を作製する。
- (b) 脱パラフィン後、蒸留水を入れる。
- (c) 3% 重クロム酸カリウム液に、60°C、1 時間入れる。
- (d) 1~2 分間、流水水洗する。
- (e) 0.5% 過マンガン酸カリウム水溶液に、室温、10 分間入れる。
- (f) 1~2 分間、流水水洗する。
- (g) 5% シュウ酸液を入れる。
- (h) 5 分間、流水水洗する。

- (i) PTAH 液（武藤化学）に、室温、1~24 時間入れる。
- (j) 95%および純エタノールで脱水し、キシレンで透徹する（各 2~3 回）。
- (k) 封入する。

16.6.2.2. 親動物の病理組織学的検査

対照群および高用量群の全例について、標本作製されたすべての器官・組織の病理組織学的検査を実施した。

鏡検では、病変の種類および程度を含む各所見について病理検査システム (PATHOTOX) を用いてコンピュータに直接入力した。精巣および精巣上体については、H.E.染色標本で一般的病変を検査し、PAS 反応標本で精巣の精子形成サイクル (ステージVIIまたはVIII)^[3]を検査した。しかし、動物番号 1304 については、精子の著しい減少を伴う精細管萎縮により、精子形成サイクルの観察が不可能であった。また、死亡動物の代表 3 例（動物番号 1302, 1306 および 2305）の肺あるいは腎臓については、PTAH 染色標本で H.E.染色標本中に認められた好酸性物質の鑑別を行った。

低および中用量群においても、肉眼的異常部位（肺：動物番号 1201, 1206, 腎臓：動物番号 1107, 2103, 2203, 2208, 2211）ならびに妊娠を成立させなかつた雄（動物番号 1203）および妊娠不成立の雌（動物番号 2203）の腎、子宮、卵巣、精巣、精巣上体、精囊、前立腺について病理組織学的検査を、妊娠を成立させなかつた雄の精巣について精子形成サイクルの検査を実施した。

16.6.2.3. 出生児 (F1) の病理組織学的検査

哺育 4 日の生存児の剖検で認められた肉眼的異常部位（皮膚潰瘍：動物番号 2207-1M）について、病理組織学的検査を実施した。

16.7. データ処理

当該試験の磁気データは、コンピュータ・システム [安全性試験システムパッケージ (LATOX-F/V5) および安評センターのコンピュータ・システム] を用いて、記録・処理された。

出生児に関する成績（出生児体重、外表異常発現率および生存率）は、1 母体当たりの平均を 1 標本として集計した。

16.8. 統計解析

本試験で得られた定量値〔体重、体重増加量、摂餌量、累積摂餌量、平均性周期、黄体数、着床痕数、妊娠期間、出産児数、生存児数、死亡児数、喰殺児数、母動物毎の性比、着床率、哺育 0 日の生存率、分娩率、外表異常発現率、出生児の 4 日生存率、器官重量および器官重量／体重比〕については、最初に Bartlett の等分散検定^[4]を 20%^[5]の両側有意水準で実施した。ここで等分散（非有意）の場合にはアンバランスデータに拡張

Exp. No. E781 (115-231)
FINAL REPORT

された正確確率計算法^[6]に基づく Dunnett の多重比較検定^[7]を用い、不等分散（有意）の場合には Satterthwaite 近似法による Dunnett 型の step-down 多重比較^[8]を用いた。いずれも対照群と各投与群間の有意差を両側 5%および 1%の有意水準で判定した。

出産率、交尾率および受胎率については χ^2 検定を用いた（有意水準：両側 5%および 1%）。

異常性周期発生頻度、群毎の性比および病理組織学的所見（出生児を除く）の発生率については Fisher 正確検定を用いた step-down permutation 多重調整による 2 対比較で対照群と投与群とを検定した（有意水準：両側 5%および 1%）。

精子形成サイクルの各ステージの細胞比率については Wilcoxon の正確確率検定を行い、Holm 法で P 値の多重性を調整し、対照群と各投与群間の有意差を両側 5%および 1%の有意水準で判定した。

一般状態の所見、剖検所見および F1 児の病理組織学的所見についての統計解析は行わなかった。

17. 試験結果

17.1. 親動物（F0）に及ぼす影響

17.1.1. 死亡および一般状態（Table 1-1～1-3, Appendix 1-1～1-3）

150 mg/kg/day 群（300 mg/kg/day 投与時）において、雄では投与 3, 5, 6 および 7 日にそれぞれ 1, 2, 4 および 1 例の計 8 例、雌では投与 5 および 6 日にそれぞれ 2 および 3 例の計 5 例が死亡した。

一般状態の変化として、150 mg/kg/day 群（300 mg/kg/day 投与時）の死亡動物では、褐色尿、軟便、生殖肛門周囲の被毛の汚れおよび全身の蒼白が認められた。さらに、雄では呼吸不整および自発運動量の低下が、雌では鼻周囲の汚れが認められた。150 mg/kg/day 群の生存動物では、褐色尿、軟便および全身の蒼白が認められ、雌ではさらに生殖肛門周囲の被毛の汚れおよび尾の黒色化が認められた。60 mg/kg/day 群では、褐色尿が投与期間を通じて認められた。また、対照群の雌 1 例（動物番号 2006）で、生殖肛門周囲の被毛の汚れが妊娠 23 日に認められた。

17.1.2. 体重（Figure 1, 2, Table 2-1～2-3, Appendix 2-1～2-3）

雄では、150 mg/kg/day（300 mg/kg/day 投与時）群で、投与 7 および 14 日の体重値が、対照群と比べて統計学的に有意な低値を示した。

雌では、150 mg/kg/day（300 mg/kg/day 投与時）群で、投与 7 および 14 日の体重値ならびに投与 0 から 14 日の体重増加量が、対照群と比べて統計学的に有意な低値を示した。

17.1.3. 摂餌量 (Figure 3, 4, Table 3-1~3-3, Appendix 3-1~3-3)

150 mg/kg/day (300 mg/kg/day 投与時) 群の雌雄で、投与 0 から 7 日の平均 1 日摂餌量および投与 0 から 14 日の累積摂餌量が、対照群と比べて統計学的に有意な低値を示した。

17.1.4. 病理学的検査

17.1.4.1. 器官重量 (Table 4-1, 4-2, Appendix 4-1, 4-2)

いずれの器官においても、対照群と被験物質投与群との間で、その重量に統計学的な有意差は認められなかった。

17.1.4.2. 剖検所見 (Table 5-1~5-5, Appendix 5)

150 mg/kg/day (300 mg/kg/day 投与時) 群の死亡動物（雄 8 例、雌 5 例）では、胸腺の萎縮、赤色斑点あるいは赤色化、心臓の赤色斑点、肺の赤色化、胸水貯留、肝臓の肝小葉の明瞭化あるいは白色斑点、脾臓の暗色化あるいは腫大、胃の赤色斑点、白色斑点あるいは黄色斑点、大腸の赤色斑点、腎臓の暗色化、瘢痕あるいは白色斑点、副腎の黒色化、膀胱の赤色斑点、尿道の黒色化、精巢の赤色斑点、精巢上体の赤色斑点および眼球の赤色斑点が認められた。

妊娠を成立させた雄では、150 mg/kg/day 群で脾臓の暗色化および肝臓の肝小葉の明瞭化がそれぞれ 2/3 および 1/3 例、60 mg/kg/day 群で肺の赤色斑点あるいは褐色斑点が各 1/11 例、12 mg/kg/day 群で腎臓の瘢痕が 1/12 例、対照群で肝臓の肝横隔膜結節および小腸の憩室が各 1/12 例に認められた。

自然分娩した雌では、150 mg/kg/day 群で肺の褐色斑点あるいは脾臓の暗色化がそれぞれ 1/5 および 3/5 例、60 および 12 mg/kg/day 群で腎臓の瘢痕がそれぞれ 2/11 および 1/12 例、対照群で肝臓の白色斑点あるいは腎臓の瘢痕が各 1/10 例に認められた。

妊娠を成立させなかつた雄では、150 mg/kg/day 群の 1 例で肺の褐色斑点、肝臓の肝小葉の明瞭化、脾臓の暗色化、腎臓の瘢痕ならびに精巢の委縮および白色斑点が認められた。

妊娠不成立の雌では、150 mg/kg/day 群で肺の褐色斑点、脾臓の暗色化および尾の部分欠損がそれぞれ 1/2, 2/2 および 1/2 例に認められた。また、60 mg/kg/day 群の 1 例で腎臓の瘢痕が認められた。

分娩異常動物および全児死亡の認められた雌に、異常所見は認められなかつた。

17.1.4.3. 病理組織学的所見 (Table 6-1~6-7, 7, Appendix 6, 7)

150 mg/kg/day (300 mg/kg/day 投与時) 群の死亡動物では、胸腺の出血あるいは萎縮、心臓の出血、肺のうつ血、出血、血栓形成、骨化生あるいはマクロファージ集簇、肝臓の肝細胞脂肪化あるいは髄外造血の亢進、脾臓のうつ血、出血、白脾臓の萎縮あるいは

Exp. No. E781 (115-231)
FINAL REPORT

髄外造血の亢進, 前胃の潰瘍あるいは扁平上皮過形成, 腺胃の潰瘍, 盲腸の潰瘍, 腎臓のうつ血, 血栓形成, 顆粒円柱形成, 尿細管腔の拡張, 硝子滴沈着, 尿細管上皮細胞の壞死あるいは限局性炎症性変化, 副腎のうつ血あるいは出血, 精巣の出血, 精巣上体の出血, 前立腺の炎症性細胞浸潤および眼球の出血が認められた. また, 腎臓糸球体や肺胞壁では, その毛細血管内に PTAH 染色により青染された好酸性物質が認められた.

妊娠を成立させた雄では, 150 mg/kg/day 群で肝臓の肝細胞脂肪化あるいは肝細胞肥大, 脾臓のヘモジデリン沈着および前立腺の炎症性細胞浸潤, 60 mg/kg/day 群で肺の出血および骨化生, 12 mg/kg/day 群で腎臓の限局性炎症性変化, 対照群で肝臓の肝横隔膜結節, 回腸の憩室, 精巣の精細管委縮あるいは炎症性細胞浸潤および前立腺の炎症性細胞浸潤が認められた.

自然分娩した雌では, 150 mg/kg/day 群で肺の出血あるいはマクロファージ集簇, 脾臓のヘモジデリン沈着あるいは髄外造血の亢進および子宮の分娩後病変, 60 mg/kg/day 群で腎臓の再生性尿細管および限局性炎症性変化, 12 mg/kg/day 群で腎臓の限局性炎症性変化, 対照群で腎臓の限局性炎症性変化, 子宮の分娩後病変および腔円蓋の囊状拡張が認められた.

妊娠を成立させなかつた雄では, 150 mg/kg/day 群で肺のヘモジデリン沈着およびマクロファージ集簇, 肝臓の肝細胞脂肪化および肝細胞肥大, 脾臓のヘモジデリン沈着, 腎臓の限局性炎症性変化および尿細管の硝子滴沈着, 精巣の精細管委縮およびヘモジデリン沈着, 精巣上体内の細胞残屑および精子なし, ならびに前立腺の炎症性細胞浸潤が認められた. また, 60 mg/kg/day 群で前立腺の炎症性細胞浸潤が認められた.

妊娠不成立の雌では, 150 mg/kg/day 群で肺の炎症, 脾臓のヘモジデリン沈着, 卵巣の黄体囊胞あるいは正常黄体の減少ならびに尾の壞死が認められた. また, 60 mg/kg/day 群で腎臓の限局性炎症性変化ならびに卵巣の黄体囊胞, 正常黄体の減少および閉鎖卵胞の増加が認められた.

対照群における分娩異常動物および全児死亡の認められた雌では, 自然発生性の子宮の分娩後病変以外に異常所見は認められなかつた.

精子形成サイクルの観察では, 150 mg/kg/day 群のセルトリ細胞数当たりの精細胞数, プレレプトテン期精母細胞数, パキテン期精母細胞数および精子細胞数はいずれも対照群と同程度であり, 被験物質投与の影響は認められなかつた.

対照群および 150 mg/kg/day 群において観察された精巣, 前立腺, 子宮および腔の所見発生率には, 統計学的な有意差は認められず, 精巣上体, 精囊および卵巣には, 異常所見は認められなかつた. また, 精子形成サイクルの各ステージの細胞比率については, 150 mg/kg/day 群の観察匹数が 3 例であったが, いずれの動物も対照群の細胞比率と同程度の値を示した.

17.2. 生殖発生毒性

17.2.1. 交尾および受胎能 (Table 8, Appendix 8, 9)

交尾は 2 週間の交配期間中に全例で成立し、交尾率はいずれの群も 100% であった。

交尾成立した雌の内、60 および 150 mg/kg/day 群で、それぞれ 1/12 および 2/7 例に不妊が認められ、受胎率は 60 mg/kg/day 群で 91.7%，150 mg/kg/day 群で 71.4% であった。対照群および 12 mg/kg/day 群では、全例で受胎が成立し、受胎率はいずれも 100% であった。交尾率および受胎率に、対照群と被験物質投与各群との間で統計学的な有意差は認められなかったが、150 mg/kg/day 群において受胎率の低下が認められた。

性周期観察では、平均性周期が対照群、12, 60 および 150 mg/kg/day 群で、それぞれ 4.2, 4.2, 4.4 および 4.6 日であり、対照群と被験物質投与各群との間に統計学的な有意差は認められなかった。また、異常性周期を示す動物が対照群、12, 60 および 150 mg/kg/day 群でそれぞれ 3, 3, 1 および 4 例に認められたが、異常性周期発現率に統計学的な有意差は認められなかった。

17.2.2. 分娩および哺育 (Table 9, Appendix 10)

対照群の 1 例 (動物番号 2006) に分娩異常 (分娩困難：分娩開始から半日以上経過しても子宮内に胎児が存在していた) 動物が認められた。対照群の他の動物および被験物質投与群では分娩状態に異常は認められず、出産率は対照群で 91.7%，被験物質投与群でいずれも 100% であった。また、各群の妊娠期間、黄体数、着床痕数、出産児数および哺育 0 日の出産生児数は、ほぼ同様の値を示し、着床率および分娩率を含め統計学的な有意差は認められなかった。

哺育 0 日の観察では、喰殺児はいずれの群にも観察されなかった。死亡児は対照群、12, 60 および 150 mg/kg/day 群で、それぞれ 3, 2, 7 および 3 例に観察されたが、発生数に統計学的な有意差は認められず、哺育 0 日の生存率にも有意な差は認められなかった。

哺育期間中の観察では、対照群の 1 例 (動物番号 2011) で、出産した哺育児が哺育 4 日に全例死亡したが、哺育 4 日の生存児数および哺育 4 日の哺育児生存率に統計学的な有意差は認められなかった。また、哺育 0 日および 4 日の性比に統計学的な有意差は認められなかった。

17.2.3. 出生児の形態、体重および病理学的検査 (Table 9~11, Appendix 10, 11-1, 11-2)

出生児の外表検査では、対照群を含むいずれの投与群にも異常は観察されなかった。哺育期間中の生存児の一般状態観察では、対照群および 60 mg/kg/day 群の雄で 2 および 1 例、対照群の雌で 2 例の体格の小さい個体が観察された。また、60 mg/kg/day 群の雄の 1 例 (母動物番号 2207) で、母動物の咬傷によると思われる腹部の外傷が認められ

た。その他には、雌雄とも、一般状態の異常は認められなかった。

哺育 0 および 4 日の出生児の体重では、対照群と被験物質投与各群との間で統計学的な有意差は認められなかつたが、哺育 4 日の雌雄の体重が低値を示した。

哺育期間中の死亡児の内臓検査では、いずれの動物にも異常所見は認められなかつた (Table, Appendix には示していない)。

哺育 4 日の剖検では、雌雄とも、被験物質投与の影響と考えられる異常所見は認められなかつた。所見として、60 mg/kg/day 群の雄 1 例 (動物番号 2207-1M) に皮膚の潰瘍が観察された。

18. 考察および結論

18.1. 反復投与毒性

150 mg/kg/day (300 mg/kg/day 投与時) 群では、雄 8 例および雌 5 例が死亡し、死亡までの一般状態の変化として、褐色尿、軟便、被毛の汚れおよび蒼白が雌雄に共通して認められ、さらに雄では呼吸不整および自発運動量の低下が、雌では鼻周囲の汚れが認められた。150 mg/kg/day 群の生存動物では、褐色尿、軟便および蒼白が認められ、さらに雌では被毛の汚れおよび尾の黒色化が認められた。60 mg/kg/day 群では、褐色尿が投与期間を通じて全例に散見された。当該被験物質の 28 日間反復投与試験^[1]においても、300 mg/kg/day 群の雌 1/12 例が死亡し、軟便および自発運動量の低下等の症状も認められていることから、今回の試験で認められたこれらの変化も被験物質投与に起因した影響と考えられた。しかし、褐色尿については、被験物質の色調に酷似していたことから、被験物質あるいはその由来物質が尿中に排出されたことによるものと考えられ、鼻周囲の汚れについては、1 例のみに認められたものであったことから、その毒性学的意義は低いものと判断し、NOAEL の推定根拠から除外した。尾の黒色化については、1 例のみの発生であることおよびその程度から被験物質投与に起因した変化とは判断しなかつた。対照群の 1 例で認められた被毛の汚れは、分娩困難に起因した出血等による二次的な変化と考えられた。死亡動物の病理学的検査では、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓および精巣等の複数の臓器に血栓形成、うつ血あるいは出血性病変が認められ、腎臓糸球体や肺胞壁の毛細血管内に認められた好酸性物質が PTAH 染色により青染したことから硝子血栓と考えられ、死因は播種性血管内凝固症候群 (DIC) を疑う循環障害と考えられた。本試験では当該被験物質の 28 日間反復投与試験^[1]に比べて同用量での死亡が多発したが、試験に用いた動物の週齢の違い等による差である可能性も考えられた。

一方、150 mg/kg/day (300 mg/kg/day 投与時) 群の生存例では、投与 7 および 14 日の雌雄の体重および投与 0 から 14 日の雌の体重増加量が低値を示した。また、同群雌雄

の投与 0 から 7 日の平均 1 日摂餌量および投与 0 から 14 日の累積摂餌量が低値を示した。これらの変化から、被験物質投与に起因した摂餌忌避による体重増加抑制が示唆された。病理学的検査では、150 mg/kg/day 群の雄で肝臓の肝細胞脂肪化あるいは肝細胞肥大、脾臓のヘモジデリン沈着および前立腺の炎症性細胞浸潤が認められ、雌で肺の出血あるいはマクロファージ集簇、脾臓の髓外造血の亢進あるいはヘモジデリン沈着および子宮の分娩後病変が認められた。同群において認められた前立腺の炎症性細胞浸潤および子宮の分娩後病変については、対照群の動物においても認められていることから、被験物質投与による影響とは判断しなかった。150 mg/kg/day 群の妊娠を成立させなかつた雄で精巢の精細管委縮が認められたが、同群の死亡動物を含めた他の動物の精細管に同様の異常は認められておらず、同群の精子形成サイクルも対照群と同程度の値を示しており、当該被験物質の 28 口間反復投与試験^[1]においても精細管に異常は認められていないことから、被験物質投与との関連性のない偶発的な変化と判断した。この精巢の偶発的変化に伴い、精子形成が適切に行われなかつたと考えられた。その他認められた所見（150 mg/kg/day 群での肺の炎症、腎臓の尿細管の硝子滴沈着、卵巣の黄体囊胞および正常黄体の減少、尾の壊死、60 mg/kg/day 群での肺の出血および骨化生、腎臓の再生性尿細管および限局性炎症性変化、卵巣の黄体囊胞および正常黄体の減少ならびに閉鎖卵胞の増加、12 mg/kg/day 群での腎臓の限局性炎症性変化、対照群での肝臓の肝横隔膜結節、腎臓の限局性炎症性変化、回腸の憩室、精巢の精細管委縮あるいは炎症性細胞浸潤、腔円蓋の囊状拡張）については、用量関連性がないこと、少数例の発生であることあるいはその程度を考慮し、被験物質投与と関連性のない偶発的な変化と判断した。病理学的検査において、雌雄の生殖器および副生殖器に被験物質投与の影響は認められなかつた。

18.2. 生殖発生毒性

交尾能に、被験物質投与の影響は認められなかつた。150 mg/kg/day 群において、受胎率の低下が認められた。しかし、同群の雄 1 例において、病理組織学的検査で精巢の萎縮および精巢上体中の精子なしが認められており、不妊と判断された同群のいずれの雌もこの雄と交尾を成立させていることから、不妊の要因は雄のこの変化によるものと考えられ、被験物質投与の影響とは判断しなかつた。150 mg/kg/day 群の他の雄と交配した雌動物はすべて受胎していることから、受胎能に被験物質投与の影響はないと判断した。

性周期観察では、対照群および 150 mg/kg/day 群で連続した発情休止期を示した動物が認められたが、それぞれ 1 例のみの発生であり、対照群にも認められたことから、被験物質投与と関連性のない偶発的な変化と考えられ、被験物質投与が性周期に及ぼす影響はないと判断した。

分娩時観察では、対照群の1例に分娩状態の異常（分娩困難）が認められたが、被験物質投与群では認められなかつたことから偶発的な発生と判断した。また、母動物の妊娠期間、黄体数、着床痕数、出産児数および哺育0日の出産生児数ならびに哺育4日の生存児数に被験物質投与の影響は認められなかつた。哺育期間中に対照群の1例で哺育児の全児死亡が認められたが、対照群であったことから、偶発的な発生と判断した。

出生児の性比に被験物質投与の影響は認められず、外表検査についても、被験物質投与に関連した異常は認められなかつた。哺育期間中の児動物の体重では、150 mg/kg/day 群の雌雄で哺育4日に低値が認められ、出生後の発育抑制が示唆された。哺育期間中の生存児の一般状態観察で対照群の雌雄および 60 mg/kg/day 群の雄の数例に体格の小さい個体が認められたが、60 mg/kg/day 群における発生数が少数であり、対照群においても認められることから被験物質投与の影響とは判断しなかつた。また、60 mg/kg/day 群の雄1例で腹部の外傷が認められ、同児動物の哺育4日の剖検で皮膚の潰瘍が認められたが、母動物の咬傷による変化と考えられ、被験物質投与の影響とは判断しなかつた。

以上のことから、本試験条件下において、反復投与における無影響量（NOAEL）は、雌雄とも 150 mg/kg/day 投与（300 mg/kg/day 投与時）において DIC を疑う循環障害による死亡、体重増加抑制および摂餌量の減少が認められたことから 60 mg/kg/day、生殖発生における NOAEL は、150 mg/kg/day 投与においても影響が認められなかつたことから 150 mg/kg/day、児動物に対する NOAEL は、150 mg/kg/day 投与において哺育4日の雌雄に低体重が認められたことから 60 mg/kg/day と判断した。

19. 参考文献

- [1] N-エチル-1-アミノナフタレンのラットを用いた2週間回復性観察を含む28日間反復経口投与毒性試験。試験番号 B-6580 最終報告書。 (株) ボゾリサーチセンター ; 2011.
- [2] [REDACTED] コーン油中 ethyl (1-naphthyl) amine の濃度測定法バリデーション。試験番号 E780 (115-230). 安評センター ; 2013.
- [3] 高橋道人 (編) 「精巢毒性評価のための精細管アトラス」, pp. 15-20, ソフトサイエンス社, 東京, 1994.
- [4] Snedecor GW, Cochran WG. Statistical Methods: 8th ed. Iowa State University Press; 1989.
- [5] Abe K and Iwasaki M. Assessment of the Influence of Heteroscedasticity in Multiple Comparison Procedures (in Japanese). Jpn J Appl Statist 1999; 28(2): 55-78.
- [6] Yoshida M. Exact probabilities associated with Tukey's and Dunnett's multiple comparisons procedures in imbalanced one-way ANOVA. J Japanese Soc Comp Statist 1988; 1: 111-122.

- [7] Dunnnett CW. New Tables for Multiple Comparisons with a Control. *Biometrics* 1964; 20(3): 482-491.
- [8] Westfall PH, Randall DT and Russell DW. *Multiple Comparisons and Multiple Tests Using SAS*, 2nd ed., pp.271-299, SAS Institute Inc., USA, 2011.

20. 試験関係資料の保存

当該試験の下記資料は、安評センター資料保存施設にて最終報告書作成後 10 年間保存される。ただし、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（昭和 48 年法律第 117 号）第 4 条第 1 項もしくは第 2 項、第 5 条第 2 項、第 3 項もしくは第 8 項、第 10 条第 3 項または第 14 条第 2 項の規定による通知を受けた場合には、通知を受けた後 10 年間とする。その後の保存については、試験委託者と安評センターで協議し、別途定める。

- 試験計画書（原本）
- 被験物質に関する資料
- 被験物質（2.039 g）
- 動物および施設に関する記録
- 試験期間中に発生した生データ（磁気媒体を含む）
- 各種標本類（臓器、ブロック標本、病理組織標本等）
- 最終報告書（原本）

21. 予見することができなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態および試験計画書に従わなかったこと

該当する事態はなかった。

(g)

Exp.No.E781(115-231)

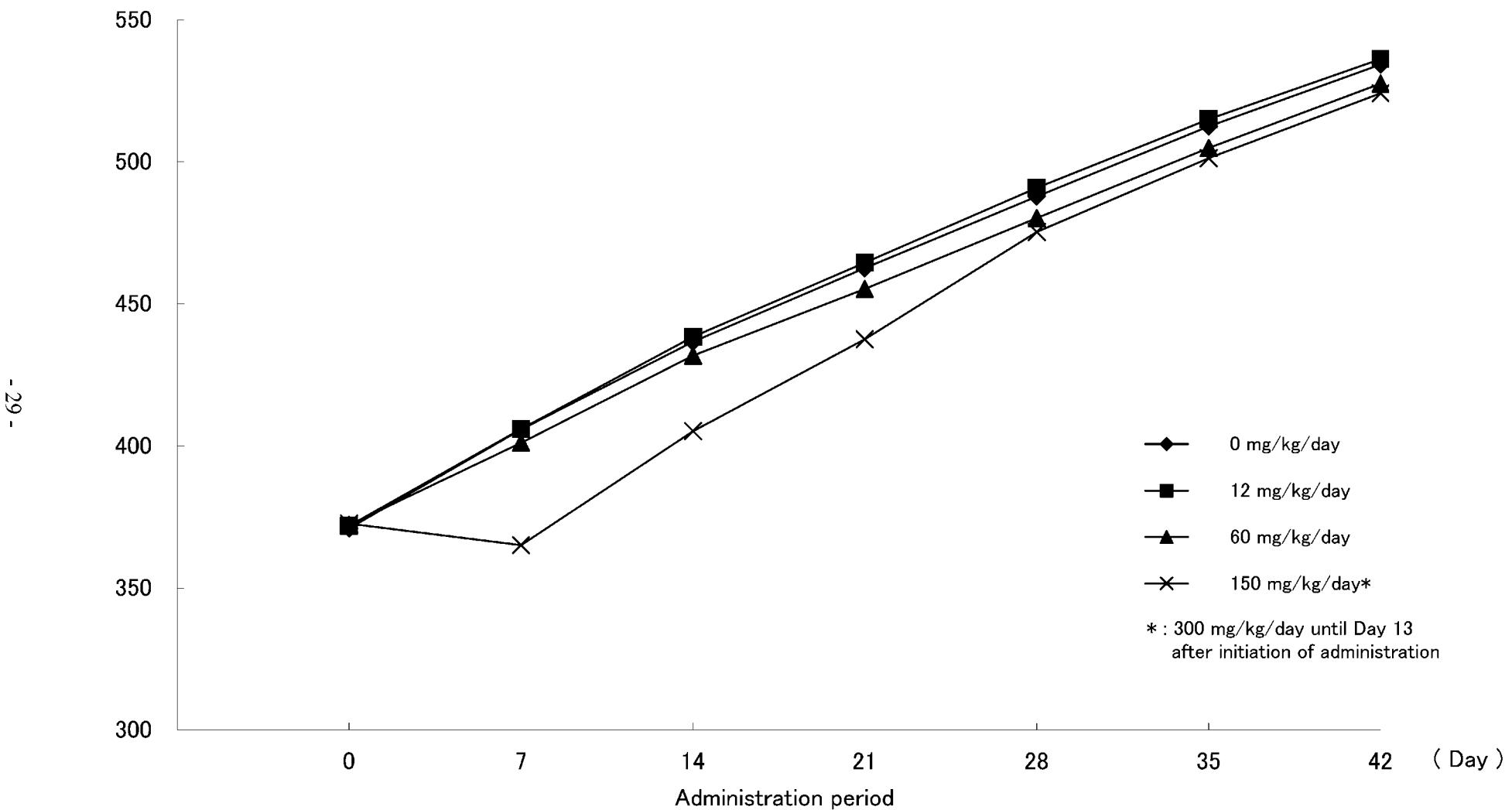


Figure 1. Body weight changes of male rats

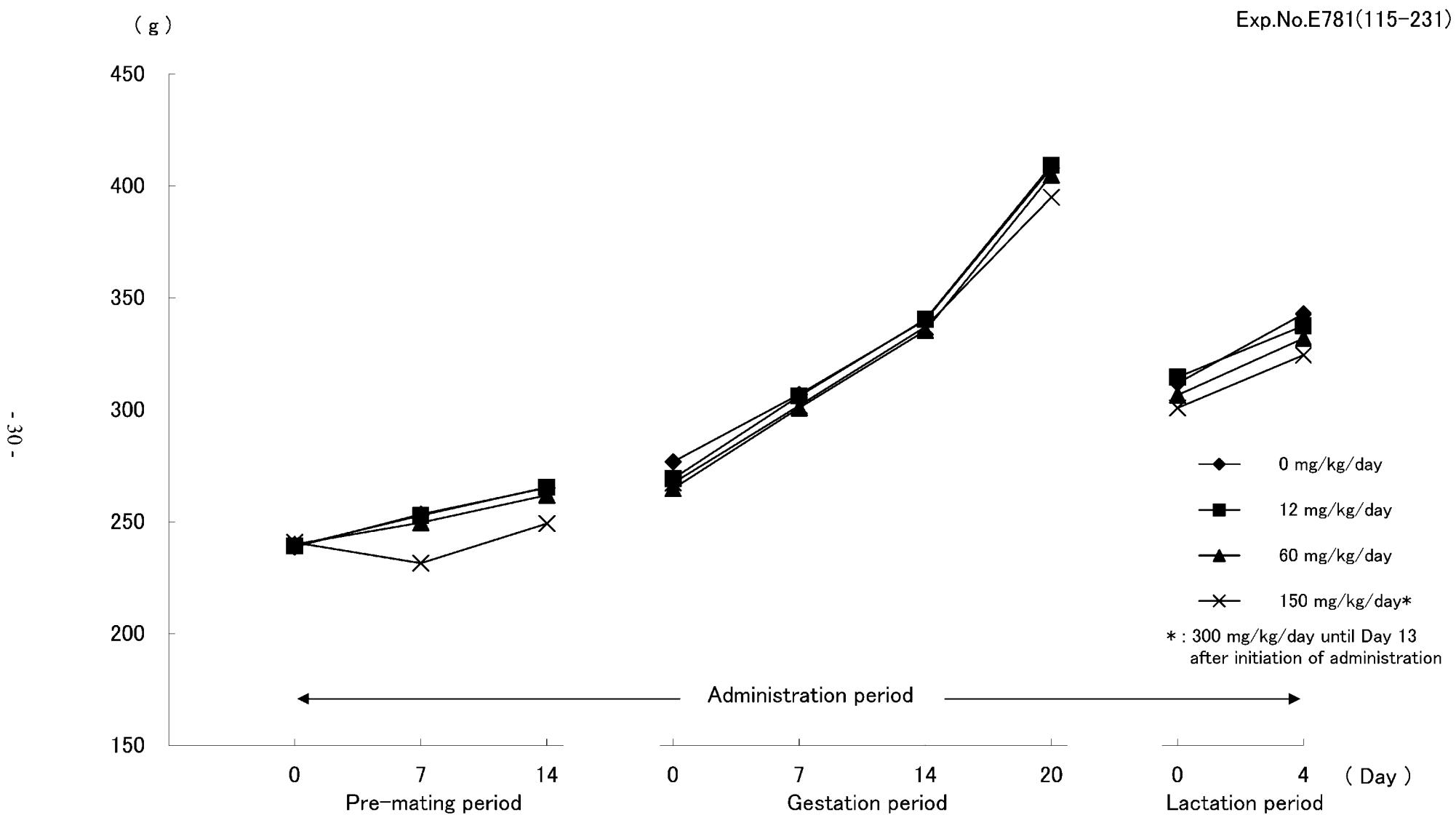


Figure 2. Body weight changes of female rats

Exp.No.E781(115-231)

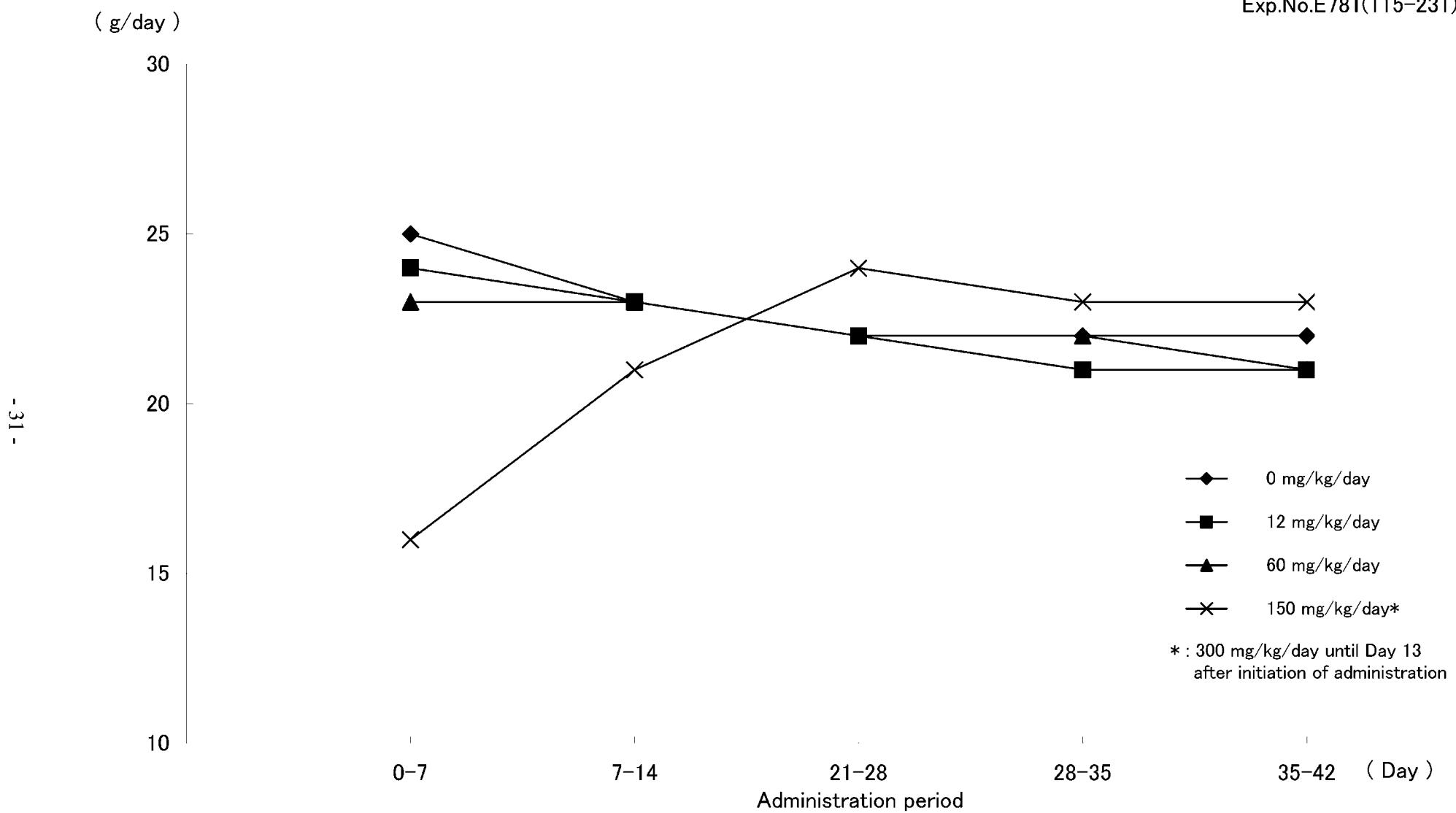


Figure 3. Food consumption of male rats

Exp.No.E781(115-231)

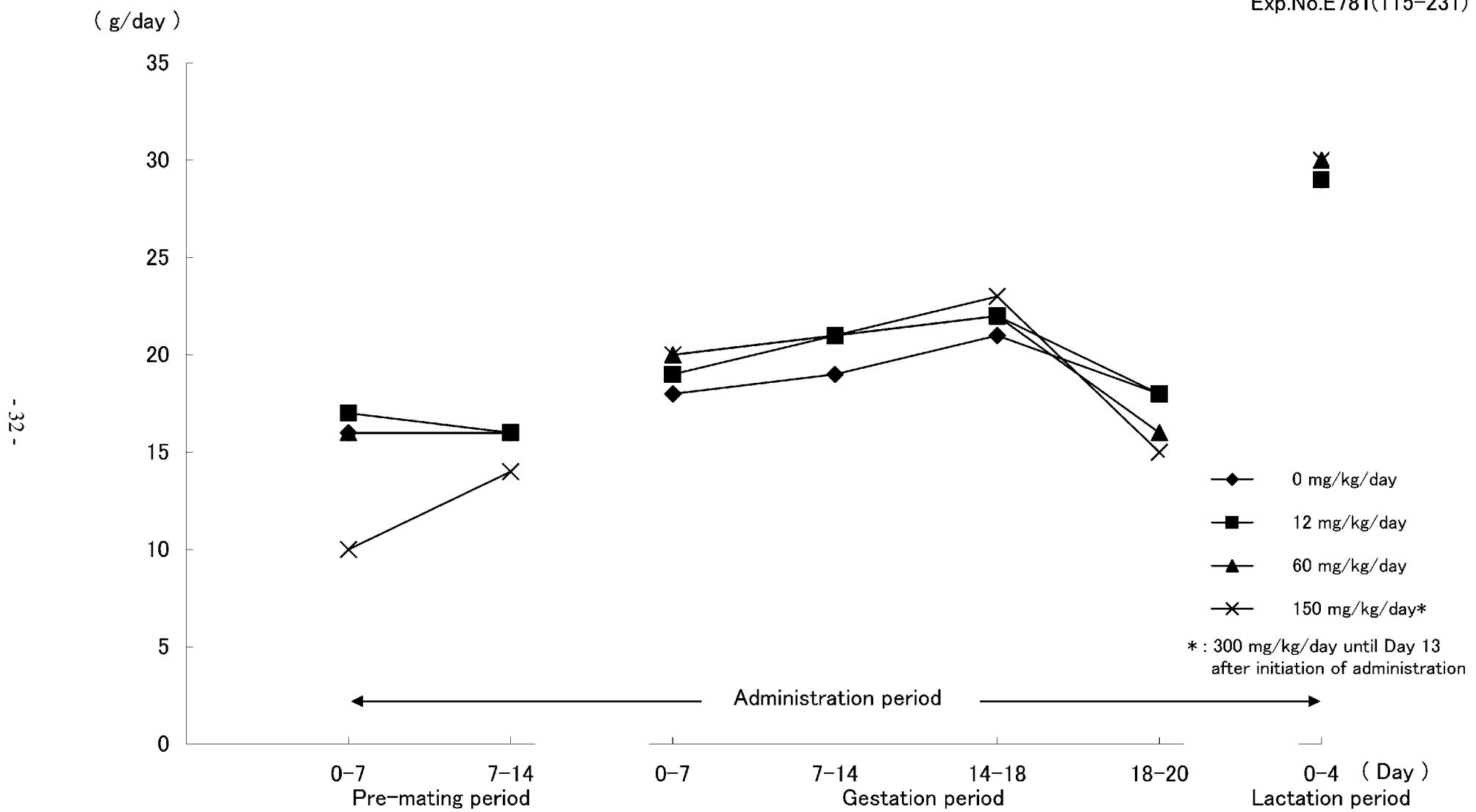


Figure 4. Food consumption of female rats

Table 1-1. Clinical signs on male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day										Administration period (day)									
Finding Part		0--->		1--->		2--->		3--->		4--->		5--->		6--->		7--->		8--->		9--->	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 01 substance		12 mg/kg/day										Administration period (day)									
Finding Part		0--->		1--->		2--->		3--->		4--->		5--->		6--->		7--->		8--->		9--->	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 02 substance	60 mg/kg/day	Administration period (day)											
Finding		0--->	1--->	2--->	3--->	4--->	5--->	6--->	7--->	8--->	9--->	10--->	
Part		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	
Normal	-	12	12	9	12	5	12	4	12	4	10	2	9
	Total	12	12	9	12	5	12	4	12	4	10	2	9
Brown urine	-	12	12	9	12	5	12	4	12	4	10	2	9
	+	0	0	3	0	7	0	8	0	8	2	10	3
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 03 substance	150 mg/kg/day a)	Administration period (day)											
Finding Part		0--> 1 2	1--> 1 2	2--> 1 2	3--> 1 2	4--> 1 2	5--> 1 2	6--> 1 2	7--> 1 2	8--> 1 2	9--> 1 2	10--> 1 2	
Normal	-	12	12	0	7	0	2	0	2	0	0	0	1
	Total	12	12	0	7	0	2	0	2	0	0	0	1
Decrease in locomotor activity	-	12	12	12	12	12	11	11	11	11	9	9	7
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	12	12	12	12	12	11	11	11	11	9	9	7
Irregular respiration	-	12	12	12	12	12	11	11	11	11	9	9	6
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	12	12	12	12	12	11	11	11	11	9	9	7
Soiled fur Anogenital region	-	12	12	12	12	12	11	11	11	11	8	8	5
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
	Total	12	12	12	12	12	11	11	11	11	9	9	7
Pale skin Whole body	-	12	12	12	12	12	11	11	11	11	9	9	3
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	Total	12	12	12	12	12	11	11	11	11	9	9	7
Loose stool	-	12	12	12	12	12	11	11	4	11	7	9	6
	+	0	0	0	0	0	0	0	7	0	2	0	1
	Total	12	12	12	12	12	11	11	11	11	9	9	7
Brown urine	-	12	12	0	7	0	2	0	2	0	0	0	0
	+	0	0	12	5	12	10	11	9	11	9	9	7
	Total	12	12	12	12	12	11	11	11	11	9	9	7

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day										Administration period (day)			
		11--->		12--->		13--->		14--->							
Finding	Part	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2				
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12				
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12				

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 01 substance	12 mg/kg/day	Administration period (day)									
Finding		11--->	12--->	13--->	14--->	1	2	1	2	1	2
Part		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.:	02 substance	60 mg/kg/day	Administration period (day)							
			11--->		12--->		13--->		14--->	
Finding	Part	1	2	1	2	1	2	1	2	
Normal	-	1	11	1	12	1	12	1	12	
	Total	1	11	1	12	1	12	1	12	
Brown urine	-	1	11	1	12	1	12	1	12	
	+	11	1	11	0	11	0	11	0	
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 03 substance	150 mg/kg/day a)	Administration period (day)							
Finding Part		11--> 1	12--> 1	13--> 1	14--> 2	1	2	1	2
Normal	-	0	2	0	3	0	2	0	3
	Total	0	2	0	3	0	2	0	3
Decrease in locomotor activity	-	4	4	4	4	4	4	4	4
	+	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	4	4	4	4	4	4	4	4
Irregular respiration	-	4	4	4	4	4	4	4	4
	+	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	4	4	4	4	4	4	4	4
Soiled fur Anogenital region	-	4	4	4	4	4	4	4	4
	+	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	4	4	4	4	4	4	4	4
Pale skin Whole body	-	3	3	4	4	4	4	4	4
	+	1	1	0	0	0	0	0	0
	Total	4	4	4	4	4	4	4	4
Loose stool	-	4	4	4	4	4	4	4	4
	+	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	4	4	4	4	4	4	4	4
Brown urine	-	0	2	0	3	0	2	0	3
	+	4	2	4	1	4	2	4	1
	Total	4	4	4	4	4	4	4	4

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day		Administration period (day)												
Finding	Part	15--->	16--->	17--->	18--->	19--->	20--->	21--->	22--->	23--->	24--->	25--->				
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 01 substance		12 mg/kg/day		Administration period (day)												
Finding	Part	15--->	16--->	17--->	18--->	19--->	20--->	21--->	22--->	23--->	24--->	25--->				
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Finding Part	Group-No.: 02 substance	60 mg/kg/day	Administration period (day)																	
			15-->		16-->		17-->		18-->		19-->		20-->		21-->		22-->		23-->	
			1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	-	-	11	12	9	12	6	12	8	12	3	12	3	8	4	12	1	8	1	10
	Total	-	11	12	9	12	6	12	8	12	3	12	3	8	4	12	1	8	1	10
Brown urine	-	-	11	12	9	12	6	12	8	12	3	12	3	8	4	12	1	8	1	10
	+	-	1	0	3	0	6	0	4	0	9	0	9	4	8	0	11	4	11	2
	Total	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 03 substance		150 mg/kg/day a)		Administration period (day)												
Finding	Part	15-->	16-->	17-->	18-->	19-->	20-->	21-->	22-->	23-->	24-->	25-->				
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1
Normal	-	4	4	3	4	0	4	0	4	2	4	2	2	1	3	0
	Total	4	4	3	4	0	4	0	4	2	4	2	2	1	3	0
Pale skin	-	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Whole body	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Loose stool	-	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Brown urine	-	4	4	3	4	0	4	0	4	2	4	2	2	1	3	0
	+	0	0	1	0	4	0	4	0	2	0	2	2	3	1	4
	Total	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 00 Control		Administration period (day)													
Finding Part		26->	27->	28->	29->	30->	31->	32->	33->	34->	35->	36->			
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 01 substance		12 mg/kg/day													
Finding Part		Administration period (day)													
		26-> 1	27-> 1	28-> 2	29-> 1	30-> 2	31-> 1	32-> 2	33-> 1	34-> 2	35-> 1	36-> 2			
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 02 substance	60 mg/kg/day	Administration period (day)																					
Finding		26-->	27-->	28-->	29-->	30-->	31-->	32-->	33-->	34-->	35-->	36-->											
Part		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1							
Normal	-	2	12	3	12	3	12	4	11	4	12	3	12	4	12	5	9	4	11	1	12		
	Total	2	12	3	12	3	12	4	11	4	12	3	12	4	12	5	9	4	11	1	12		
Brown urine	-	2	12	3	12	3	12	4	11	4	12	3	12	4	12	5	9	4	11	1	12		
	+	10	0	9	0	9	0	8	1	8	0	9	0	9	0	8	0	7	3	8	1	11	0
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 03 substance		150 mg/kg/day a)																					
Finding Part		Administration period (day)																					
		26-->		27-->		28-->		29-->		30-->		31-->		32-->		33-->		34-->		35-->		36-->	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2		
Normal	-	0	3	0	2	0	4	1	3	1	2	0	3	1	4	0	4	2	2	0	4	0	4
	Total	0	3	0	2	0	4	1	3	1	2	0	3	1	4	0	4	2	2	0	4	0	4
Pale skin Whole body	-	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Loose stool	-	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Brown urine	-	0	3	0	2	0	4	1	3	1	2	0	3	1	4	0	4	2	2	0	4	0	4
	+	4	1	4	2	4	0	3	1	3	2	4	1	3	0	4	0	2	2	4	0	4	0
	Total	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day											
Finding Part		Administration period (day)											
		37--->		38--->		39--->		40--->		41--->		42	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2		
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 01 substance	12 mg/kg/day	Administration period (day)									
Finding		37--->	38--->	39--->	40--->	41--->	42				
Part		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Finding Part	Group-No.: 02 substance	60 mg/kg/day	Administration period (day)											
			37--->		38--->		39--->		40--->		41--->		42	
			1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal		-	2	12	3	12	1	12	3	12	2	12	3	
		Total	2	12	3	12	1	12	3	12	2	12	3	
Brown urine		-	2	12	3	12	1	12	3	12	2	12	3	
		+	10	0	9	0	11	0	9	0	10	0	9	
		Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Finding Part	Group-No.: 03 substance	150 mg/kg/day a)	Administration period (day)										
			37-->		38-->		39-->		40-->		41-->		
			1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
Normal		-	0	4	0	4	2	4	0	4	1	4	1
		Total	0	4	0	4	2	4	0	4	1	4	1
Pale skin Whole body		-	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Total	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Loose stool		-	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Total	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Brown urine		-	0	4	0	4	2	4	0	4	1	4	1
		+	4	0	4	0	2	0	4	0	3	0	3
		Total	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-2. Clinical signs on female rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day																			
Finding Part		Pre-mating period (day)																			
		0--->		1--->		2--->		3--->		4--->		5--->		6--->		7--->		8--->		9--->	
Normal	-	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 01 substance		12 mg/kg/day										Pre-mating period (day)									
		0--->		1--->		2--->		3--->		4--->		5--->		6--->		7--->		8--->		9--->	
Finding	Part	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 02 substance	60 mg/kg/day	Pre-mating period (day)											
Finding		0--->	1--->	2--->	3--->	4--->	5--->	6--->	7--->	8--->	9--->	10--->	
Part		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	-	12	12	12	12	9	12	9	12	7	12	4	12
	Total	12	12	12	12	9	12	9	12	7	12	4	12
Brown urine	-	12	12	12	12	9	12	9	12	7	12	4	12
	+	0	0	0	0	3	0	3	0	5	0	8	0
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 03 substance	150 mg/kg/day a)	Pre-mating period (day)											
Finding Part		0--> 1 2	1--> 1 2	2--> 1 2	3--> 1 2	4--> 1 2	5--> 1 2	6--> 1 2	7--> 1 2	8--> 1 2	9--> 1 2	10--> 1 2	
Normal	-	12	12	7	9	0	7	0	6	0	5	0	2
	Total	12	12	7	9	0	7	0	6	0	5	0	2
Soiled fur Anogenital region	-	12	12	12	12	12	11	11	11	11	9	9	7
	+	0	0	0	0	0	1	1	1	1	2	1	0
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	10	7
Pale skin Whole body	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	7	7	5
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	2
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	10	7
Smudge of perinasal area	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10	9	7
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	10	7
Loose stool	-	12	12	12	12	12	10	10	7	12	10	10	7
	+	0	0	0	0	0	2	2	5	0	1	0	0
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	10	7
Brown urine	-	12	12	7	9	0	7	0	6	0	5	0	3
	+	0	0	5	3	12	5	12	6	12	7	11	7
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	10

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day										Pre-mating period (day)	
Finding Part		11--->		12--->		13--->		14--->		1	2	1	2
		1	2	1	2	1	2	1	2				
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	Total	12	12	12

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 01 substance	12 mg/kg/day	Pre-mating period (day)									
Finding		11--->	12--->	13--->	14--->	1	2	1	2	1	2
Part		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.:	02 substance	60 mg/kg/day	Pre-mating period (day)							
			11--->		12--->		13--->		14--->	
Finding	Part	1	2	1	2	1	2	1	2	
Normal	-	4	11	7	12	6	12	8	11	
	Total	4	11	7	12	6	12	8	11	
Brown urine	-	4	11	7	12	6	12	8	11	
	+	8	1	5	0	6	0	4	1	
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 03 substance	150 mg/kg/day a)	Pre-mating period (day)							
		11---> 1 2		12---> 1 2		13---> 1 2		14---> 1 2	
Finding Part	-	+	-	+	-	+	-	+	
Normal	-	2	2	2	1	2	3	1	4
	Total	2	2	2	1	2	3	1	4
Soiled fur Anogenital region	-	7	7	7	7	7	7	7	7
	+	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	7	7	7	7	7	7	7	7
Pale skin Whole body	-	5	5	5	5	7	7	7	7
	+	2	2	2	2	0	0	0	0
	Total	7	7	7	7	7	7	7	7
Smudge of perinasal area	-	7	7	7	7	7	7	7	7
	+	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	7	7	7	7	7	7	7	7
Loose stool	-	7	7	7	7	6	6	7	7
	+	0	0	0	0	1	1	0	0
	Total	7	7	7	7	7	7	7	7
Brown urine	-	2	4	2	3	2	3	1	4
	+	5	3	5	4	5	4	6	3
	Total	7	7	7	7	7	7	7	7

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day												
Finding Part		Mating period (day)												
		1---> 1	2---> 2	3---> 1	4---> 2	5---> 1	6---> 2	7---> 1	8---> 2	9---> 1	10---> 2	11---> 1	11---> 2	
Normal	-	10	10	7	7	3	3	3	2	2	2	2	2	2
	Total	10	10	7	7	3	3	3	2	2	2	2	2	2

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 01 substance	12 mg/kg/day	Mating period (day)									
Finding		1--->	2--->	3--->	4--->	5--->	1	2	1	2	1
Part		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	-	10	10	5	5	4	4	1	1	1	1
	Total	10	10	5	5	4	4	1	1	1	1

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.:	02 substance	60 mg/kg/day	Mating period (day)											
			1--->		2--->		3--->		4--->		5--->		6--->	
Finding	Part	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1
Normal	-	7	7	4	5	0	1	0	1	1	1	1	1	1
	Total	7	7	4	5	0	1	0	1	1	1	1	1	1
Brown urine	-	7	7	4	5	0	1	0	1	1	1	1	1	1
	+	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	Total	7	7	5	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 03 substance	150 mg/kg/day a)	Mating period (day)											
		1--->		2--->		3--->		4--->		5--->		6--->	
Finding Part		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	-	6	6	5	5	3	4	3	3	3	1	0	1
	Total	6	6	5	5	3	4	3	3	3	1	0	1
Brown urine	-	6	6	5	5	3	4	3	3	3	1	0	1
	+	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	2	1
	Total	6	6	5	5	4	4	3	3	3	3	2	2

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day				Mating period (day)
Finding	Part	12--->		13--->		
		1	2	1	2	
Normal	-	2	2	1	1	
	Total	2	2	1	1	

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-3. Clinical signs on dams

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day										Gestation period (day)									
Finding Part		0--->		1--->		2--->		3--->		4--->		5--->		6--->		7--->		8--->		9--->	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Soiled fur Anogenital region	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 01 substance		12 mg/kg/day										Gestation period (day)										
Finding	Part	0--->	1--->	2--->	3--->	4--->	5--->	6--->	7--->	8--->	9--->	10--->	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E781 (115-231)

Finding Part	Group-No.: 02 substance	60 mg/kg/day	Gestation period (day)																					
			0--->		1--->		2--->		3--->		4--->		5--->		6--->		7--->		8--->		9--->		10--->	
			1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2		
Normal	-	-	10	12	7	12	9	12	9	11	7	12	7	10	8	11	10	11	9	12	8	12	8	11
	Total	-	10	12	7	12	9	12	9	11	7	12	7	10	8	11	10	11	9	12	8	12	8	11
Brown urine	-	-	10	12	7	12	9	12	9	11	7	12	7	10	8	11	10	11	9	12	8	12	8	11
	+	-	2	0	5	0	3	0	3	1	5	0	5	2	4	1	2	1	3	0	4	0	4	1
	Total	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 03 substance		150 mg/kg/day a)		Gestation period (day)											
Finding	Part			0--->	1--->	2--->	3--->	4--->	5--->	6--->	7--->	8--->	9--->	10--->	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	-	6	6	5	4	3	3	5	6	4	4	4	5	4	6
	Total	6	6	5	4	3	3	5	6	4	4	4	5	4	6
Soiled fur	-	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Anogenital region	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Total	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Blackish tail	-	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Total	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Brown urine	-	7	7	5	5	4	4	5	7	5	5	5	7	5	6
	+	0	0	2	2	3	3	2	0	2	2	2	0	2	1
	Total	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day		Gestation period (day)											
Finding	Part	11-->	12-->	13-->	14-->	15-->	16-->	17-->	18-->	19-->	20-->	21-->			
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Soiled fur Anogenital region	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 01 substance		12 mg/kg/day												Gestation period (day)											
		11--->		12--->		13--->		14--->		15--->		16--->		17--->		18--->		19--->		20--->		21--->			
Finding	Part	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E781 (115-231)

Finding Part	Group-No.: 02 substance	60 mg/kg/day	Gestation period (day)																	
			11-->		12-->		13-->		14-->		15-->		16-->		17-->		18-->		19-->	
			1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	-		6	12	11	12	7	12	7	12	9	12	11	12	10	12	8	12	11	12
	Total		6	12	11	12	7	12	7	12	9	12	11	12	10	12	8	12	11	12
Brown urine	-		6	12	11	12	7	12	7	12	9	12	11	12	10	12	8	12	11	12
	+		6	0	1	0	5	0	5	0	3	0	1	0	2	0	4	0	1	0
	Total		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 03 substance	150 mg/kg/day a)	Gestation period (day)																							
		11-->		12-->		13-->		14-->		15-->		16-->		17-->		18-->		19-->		20-->		21-->			
Finding Part		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2		
Normal	-	3	5	4	6	3	3	5	4	4	4	3	6	4	3	2	6	3	6	2	6	2	6		
	Total	3	5	4	6	3	3	5	4	4	4	3	6	4	3	2	6	3	6	2	6	2	6		
Soiled fur Anogenital region	-	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Total	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	
Blackish tail	-	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Total	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Brown urine	-	3	6	5	7	4	4	5	5	5	5	3	6	5	3	3	7	3	7	2	7	2	7	2	7
	+	4	1	2	0	3	3	2	2	2	2	7	7	7	7	7	7	7	7	0	4	0	5	0	5
	Total	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 00 Control	0 mg/kg/day	Gestation period (day)		
Finding		22	->	23
Part		1	2	
Normal	-	6	6	0
	Total	6	6	0
Soiled fur	-	6	6	0
Anogenital region	+	0	0	1
	Total	6	6	1

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 01 substance	12 mg/kg/day	Gestation period (day)	
Finding		22--->	
Part		1	2
Normal	-	6	6
	Total	6	6

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 02 substance	60 mg/kg/day	Gestation period (day)							
Finding		22->	23->	24->	25				
Part		1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	-	5	5	1	1	1	1	1	1
	Total	5	5	1	1	1	1	1	1
Brown urine	-	5	5	1	1	1	1	1	1
	+	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	5	5	1	1	1	1	1	1

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 03 substance	150 mg/kg/day a)	Gestation period (day)							
Finding Part		22--> 1	23--> 1	24--> 1	25 2				
Normal	-	1	2	1	1	1	1	1	1
	Total	1	2	1	1	1	1	1	1
Soiled fur Anogenital region	-	2	2	1	1	1	1	1	1
	+	1	1	1	1	1	1	1	1
	Total	3	3	2	2	2	2	2	2
Blackish tail	-	2	2	1	1	1	1	1	1
	+	1	1	1	1	1	1	1	1
	Total	3	3	2	2	2	2	2	2
Brown urine	-	1	3	1	2	1	2	1	
	+	2	0	1	0	1	0	1	
	Total	3	3	2	2	2	2	2	

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day									
Finding Part		Lactation period (day)									
		0--->		1--->		2--->		3--->		4	
1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	-	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	Total	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 01 substance	12 mg/kg/day	Lactation period (day)							
Finding		0--->	1--->	2--->	3--->	4			
Part		1	2	1	2	1	2	1	2
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E781 (115-231)

Finding Part	Group-No.: 02 substance	60 mg/kg/day	Lactation period (day)									
			0--->		1--->		2--->		3--->		4	
			1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Normal		-	10	11	10	11	10	11	10	11	10	10
		Total	10	11	10	11	10	11	10	11	11	10
Brown urine		-	10	11	10	11	10	11	10	11	10	10
		+	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1
		Total	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E781 (115-231)

Finding Part	Group-No.: 03 substance 150 mg/kg/day a)	Lactation period (day)									
		0---> 1 2		1---> 1 2		2---> 1 2		3---> 1 2		4	
Normal	-	2	5	1	5	2	5	1	5	1	
	Total	2	5	1	5	2	5	1	5	1	
Brown urine	-	2	5	1	5	2	5	1	5	1	
	+	3	0	4	0	3	0	4	0	4	
	Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1 :Before dosing

2 :After dosing

Table 2-1. Body weight changes of male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day	N	Administration period (day)						Gain (0-42)	Unit:g
		0	7	14	21	28	35		
00 Control 0	N	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	371.0	405.8	436.7	462.6	487.8	512.5	534.3	163.3
	S.D.	13.4	15.5	19.2	21.6	25.0	28.5	31.3	21.0
01 substance 12	N	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	371.9	406.0	438.4	464.5	490.9	515.0	536.2	164.3
	S.D.	14.4	17.4	18.7	21.6	25.3	28.0	32.5	23.6
02 substance 60	N	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	372.2	401.1	431.8	455.3	480.2	504.9	527.6	155.4
	S.D.	15.2	20.3	21.5	22.3	25.6	25.6	30.6	22.2
03 substance 150 a)	N	12	4	4	4	4	4	4	4
	Mean	372.7	365.1##	405.2*	437.6	475.3	501.3	524.2	140.7
	S.D.	14.5	49.6	36.9	28.2	30.8	33.9	38.4	32.1

Significantly different from control group * $P \leq 0.05$ (Dunnett's multiple test)Significantly different from control group ## $P \leq 0.01$ (Dunnett fashion test with Satterthwaite approximation and stepdown adjustments)

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Table 2-2. Body weight changes of female rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day	N	Administration period (day)				Gain (0-14)	Unit:g
		0	7	14	21		
Control 0	N	12	12	12	2		
	Mean	238.7	253.3	265.2	306.8	12	
	S.D.	8.1	7.2	8.5	7.0	26.5	
substance 12	N	12	12	12		12	
	Mean	239.1	252.8	265.4		26.3	
	S.D.	10.7	8.5	10.0		6.1	
substance 60	N	12	12	12		12	
	Mean	239.9	249.6	261.8		21.9	
	S.D.	10.6	9.6	9.8		6.9	
substance 150 a)	N	12	7	7		7	
	Mean	240.7	231.4##	249.1**		9.0##	
	S.D.	8.0	20.9	15.4		12.2	

Significantly different from control group ** P ≤ 0.01 (Dunnett's multiple test)

Significantly different from control group ## P ≤ 0.01 (Dunnett fashion test with Satterthwaite approximation and stepdown adjustments)

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Table 2-3. Body weight changes of dams

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day		Gestation period (day)				Gain (0-20)	Unit:g
		0	7	14	20		
00 Control 0	N	12	12	12	12	12	
	Mean	276.7	306.8	340.0	408.0	131.3	
	S.D.	20.3	17.3	20.3	19.3	13.5	
01 substance 12	N	12	12	12	12	12	
	Mean	269.2	306.1	340.3	409.2	140.0	
	S.D.	9.2	10.4	14.0	29.8	25.8	
02 substance 60	N	11	11	11	11	11	
	Mean	264.8	300.8	335.4	404.8	140.0	
	S.D.	8.6	14.1	18.4	23.4	16.9	
03 substance 150 a)	N	5	5	5	5	5	
	Mean	267.2	301.8	337.0	394.9	127.7	
	S.D.	5.2	7.8	8.6	26.0	22.9	

No significant difference from the control.

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Table 2-3. -continued Body weight changes of dams

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day		Lactation period (day)		Gain (0 - 4)	Unit:g
		0	4		
00 Control 0	N	11	10	10	
	Mean	311.8	342.9	29.3	
	S.D.	30.0	24.9	13.3	
01 substance 12	N	12	12	12	
	Mean	314.5	337.5	23.1	
	S.D.	18.6	9.4	14.7	
02 substance 60	N	11	11	11	
	Mean	306.5	331.9	25.4	
	S.D.	22.9	17.5	14.2	
03 substance 150 a)	N	5	5	5	
	Mean	300.8	324.4	23.6	
	S.D.	28.3	18.3	20.9	

No significant difference from the control.

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Table 3-1. Food consumption of male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day		Administration period (day)					Unit:g/animal/day	Cumulative consumption		Unit:g
		0 => 7	7 => 14	21 => 28	28 => 35	35 => 42		0 => 14	21 => 42	
00 Control 0	N	12	12	10	12	12		12	10	
	Mean	25	23	22	22	22		333	456	
	S.D.	2	2	2	2	2		19	43	
01 substance 12	N	12	12	12	12	12		12	12	
	Mean	24	23	22	21	21		327	452	
	S.D.	1	1	2	2	2		13	39	
02 substance 60	N	12	12	12	12	12		12	12	
	Mean	23	23	22	22	21		319	456	
	S.D.	1	2	2	1	2		20	33	
03 substance 150 a)	N	4	4	4	4	4		4	4	
	Mean	16##	21	24	23	23		255##	489	
	S.D.	6	3	2	3	3		55	55	

Significantly different from control group ## P ≤ 0.01 (Dunnett fashion test with Satterthwaite approximation and stepdown adjustments)
 substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Table 3-2. Food consumption of female rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day		0 => 7	Administration period (day)		Unit:g/animal/day	Cumulative consumption 0 => 14	Unit:g
			7	=> 14			
00 Control 0	N	12	12			12	
	Mean	16	16			225	
	S.D.	1	1			14	
01 substance 12	N	12	12			12	
	Mean	17	16			230	
	S.D.	1	1			16	
02 substance 60	N	12	12			12	
	Mean	16	16			223	
	S.D.	1	1			16	
03 substance 150 a)	N	7	7			7	
	Mean	10**	14			167##	
	S.D.	2	3			35	

Significantly different from control group ** $P \leq 0.01$ (Dunnett's multiple test)Significantly different from control group ## $P \leq 0.01$ (Dunnett fashion test with Satterthwaite approximation and stepdown adjustments)

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Table 3-3. Food consumption of dams

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day		Gestation period (day)				Unit:g/animal/day	Cumulative consumption 0 => 20	Unit:g
		0 => 7	7 => 14	14 => 18	18 => 20			
00 Control 0	N	12	12	12	12		12	
	Mean	18	19	21	18		386	
	S.D.	1	2	2	1		28	
01 substance 12	N	12	12	12	12		12	
	Mean	19	21	22	18		405	
	S.D.	2	2	2	2		39	
02 substance 60	N	11	11	11	11		11	
	Mean	20	21	22	16		403	
	S.D.	2	2	2	2		38	
03 substance 150 a)	N	5	5	5	5		5	
	Mean	20	21	23	15		408	
	S.D.	1	1	1	7		18	

No significant difference from the control.

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Table 3-3. -continued Food consumption of dams

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day			Lactation period (day)	Unit:g/animal/day
		=>	0	
00 Control 0	N Mean S.D.		10 29 4	
01 substance 12	N Mean S.D.		12 29 4	
02 substance 60	N Mean S.D.		11 30 3	
03 substance 150 a)	N Mean S.D.		5 30 5	

No significant difference from the control.

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Table 4-1. Absolute and relative organ weights of male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day		Body weight (g)	Testes (g)	(g%)	Epididymides (mg)	(mg%)	Prostate (mg)	(mg%)	Seminal vesicle (mg)	(mg%)
00 Control 0	N Mean S.D.	12 534.3 31.3	12 3.30 0.34	0.62 0.08	12 1266 117	238 23	12 1337 180	251 32	12 1634 297	308 64
01 substance 12	N Mean S.D.	12 536.2 32.5	12 3.41 0.33	0.64 0.08	12 1319 114	247 31	12 1412 192	264 36	12 1731 153	324 34
02 substance 60	N Mean S.D.	12 527.6 30.6	12 3.37 0.27	0.64 0.07	12 1269 109	241 24	12 1300 202	246 33	12 1676 166	318 31
03 substance 150 a)	N Mean S.D.	4 524.2 38.4	4 3.02 0.70	0.57 0.11	4 1192 226	226 31	4 1324 317	252 53	4 1652 245	315 44

No significant difference from the control.

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Table 4-2. Absolute and relative organ weights of female rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day		Body weight (g)	Ovaries (mg)	(mg%)
00 Control 0	N	10	10	
	Mean	342.9	103	30
	S.D.	24.9	10	3
01 substance 12	N	12	12	
	Mean	337.5	108	32
	S.D.	9.4	12	3
02 substance 60	N	11	11	
	Mean	331.9	103	31
	S.D.	17.5	20	5
03 substance 150 a)	N	5	5	
	Mean	324.4	111	34
	S.D.	18.3	2	2

No significant difference from the control.

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Table 5-1.

Gross necropsy findings of male rats (sacrificed at 42 day)

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Male	Generation: F0				
Dose level (mg/kg/day)		0	12	60	150 *
No. of animals necropsied		12	12	11	3
Organ	Findings				
HEMATOPOIETIC SYSTEM					
spleen	dark	0	0	0	2
RESPIRATORY SYSTEM					
lungs	brown patch	0	0	1	0
	red patch	0	0	1	0
DIGESTIVE SYSTEM					
small intestine					
	diverticulum	1	0	0	0
liver	accentuated lobular pattern	0	0	0	1
	hepatodiaphragmatic nodule	1	0	0	0
URINARY SYSTEM					
kidneys	scarred	0	1	0	0

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Table 5-2.

Gross necropsy findings of male rats (dead)

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Male Generation: F0

Dose level (mg/kg/day)	0	12	60	150 *
No. of animals necropsied	0	0	0	8
Organ	Findings			
HEMATOPOIETIC SYSTEM				
spleen	dark	-	-	6
	enlarged	-	-	2
thymus	atrophic	-	-	3
	red patch	-	-	2
	reddish	-	-	2
RESPIRATORY SYSTEM				
lungs	reddish	-	-	7
thoracic cavity	hydrothorax	-	-	2
DIGESTIVE SYSTEM				
stomach	red patch	-	-	1
	white patch	-	-	3
	yellow patch	-	-	1
large intestine	red patch	-	-	3
liver	accentuated lobular pattern	-	-	7
URINARY SYSTEM				
kidneys	dark	-	-	3
	white patch	-	-	1
urinary bladder	red patch	-	-	2
urethra	black	-	-	1
REPRODUCTIVE SYSTEM				
testes	red patch	-	-	5
epididymides	red patch	-	-	2
ENDOCRINE SYSTEM				
adrenal glands	black	-	-	4
SPECIAL SENSE SYSTEM				
eyes	red patch	-	-	3

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

-: Not applicable

Table 5-3.

Gross necropsy findings of dams (sacrificed)

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Female Generation: F0

Dose level No. of animals necropsied	(mg/kg/day)	0 10	12 12	60 11	150 * 5
Organ	Findings				
HEMATOPOIETIC SYSTEM					
spleen	dark	0	0	0	3
RESPIRATORY SYSTEM					
lungs	brown patch	0	0	0	1
DIGESTIVE SYSTEM					
liver	white patch	1	0	0	0
URINARY SYSTEM					
kidneys	scarred	1	1	2	0

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Table 5-4.

Gross necropsy findings of dams (dead)

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Female Generation: F0

Dose level (mg/kg/day)	0	12	60	150 *
No. of animals necropsied	0	0	0	5
Organ	Findings			
CARDIOVASCULAR SYSTEM				
heart	red patch	-	-	1
HEMATOPOIETIC SYSTEM				
spleen	dark	-	-	4
thymus	atrophic	-	-	2
	red patch	-	-	3
	reddish	-	-	1
RESPIRATORY SYSTEM				
lungs	reddish	-	-	5
thoracic cavity	hydrothorax	-	-	1
DIGESTIVE SYSTEM				
stomach	white patch	-	-	1
liver	accentuated lobular pattern	-	-	4
	white patch	-	-	1
URINARY SYSTEM				
kidneys	scarred	-	-	1
ENDOCRINE SYSTEM				
adrenal glands	black	-	-	3
SPECIAL SENSE SYSTEM				
eyes	red patch	-	-	1

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

-: Not applicable

Table 5-5.

Gross necropsy findings of rats (non-pregnancy)

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Male

Generation: F0

Dose level (mg/kg/day)	0	12	60	150 *
No. of animals necropsied	0	0	1	1
Organ	Findings			
HEMATOPOIETIC SYSTEM				
spleen	dark	-	-	0
RESPIRATORY SYSTEM				
lungs	brown patch	-	-	0
DIGESTIVE SYSTEM				
liver	accentuated lobular pattern	-	-	0
URINARY SYSTEM				
kidneys	scarred	-	-	0
REPRODUCTIVE SYSTEM				
testes	atrophic	-	-	0
	white patch	-	-	0

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

-: Not applicable

Table 5-5. -continued Gross necropsy findings of rats (non-pregnancy)

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Female Generation: F0

Dose level (mg/kg/day)	0	12	60	150 *
No. of animals necropsied	0	0	1	2
Organ _____	Findings _____			
HEMATOPOIETIC SYSTEM				
spleen	dark	-	-	0
RESPIRATORY SYSTEM				
lungs	brown patch	-	-	0
URINARY SYSTEM				
kidneys	scarred	-	-	1
INTEGUMENTARY SYSTEM				
tail	defect	-	-	0

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

-: Not applicable

Table 6-1.

Histopathologic findings of male rats (sacrificed at 42 day)

Exp. No. E781 (115-231)

Generation: F0

Dose level No. of animals necropsied	Male animals			
	0 12	12	60	150 *
Organ _____ Findings _____	12	12	11	3
HEMATOPOIETIC SYSTEM				
spleen	(0)	(0)	(0)	(2)
deposit, hemosiderin	-	-	-	2
RESPIRATORY SYSTEM				
lungs	(0)	(0)	(2)	(0)
hemorrhage	-	-	2	-
metaplasia, osseous	-	-	1	-
DIGESTIVE SYSTEM				
ileum	(1)	(0)	(0)	(0)
diverticula	1	-	-	-
liver	(1)	(0)	(0)	(1)
fatty change, hepatocyte	0	-	-	1
hepatodiaphragmatic nodule	1	-	-	0
hypertrophy, hepatocyte	0	-	-	1
URINARY SYSTEM				
kidneys	(0)	(1)	(0)	(0)
inflammatory change, focal	-	1	-	-
REPRODUCTIVE SYSTEM				
testes	(12)	(0)	(0)	(3)
atrophy, seminiferous tubule	2	-	-	0
infiltration, inflammatory cell	2	-	-	0
prostate	(12)	(0)	(0)	(3)
infiltration, inflammatory cell	12	-	-	2

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

(): No. of animals examined microscopically at this site.

-: Not applicable

Table 6-2.

Histopathologic findings of male rats (dead)

Exp. No. E781 (115-231)

Generation: F0

Dose level No. of animals necropsied	Male animals			
	0	12	60	150 *
Organ	Findings			
HEMATOPOIETIC SYSTEM				
spleen				
	congestion	-	-	6
	hemorrhage	-	-	2
	atrophy, white pulp	-	-	6
	increase, extramedullary hematopoiesis	-	-	1
thymus				
	hemorrhage	-	-	5
	atrophy	-	-	6
RESPIRATORY SYSTEM				
lungs				
	congestion	-	-	7
	hemorrhage	-	-	4
	thrombus	-	-	7
	metaplasia, osseous	-	-	1
	aggregation, macrophage	-	-	1
DIGESTIVE SYSTEM				
forestomach				
	ulcer	-	-	1
	hyperplasia, squamous cell	-	-	2
glandular stomach				
	ulcer	-	-	1
cecum				
	ulcer	-	-	1
liver				
	fatty change, hepatocyte	-	-	7
URINARY SYSTEM				
kidneys				
	congestion	-	-	3
	thrombus	-	-	3
	cast, granular	-	-	3
	dilatation, tubule	-	-	1
	hyaline droplet	-	-	3
	necrosis, tubular epithelium	-	-	1

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

(): No. of animals examined microscopically at this site.

-: Not applicable

Table 6-2. -continued Histopathologic findings of male rats (dead)

Exp. No. E781 (115-231)

Generation: F0

Dose level No. of animals necropsied	Organ	Male animals			
		0	12	60	150 *
		0	0	0	8
REPRODUCTIVE SYSTEM					
testes	hemorrhage	-	-	-	(8) 5
epididymides	hemorrhage	-	-	-	(8) 2
prostate	infiltration, inflammatory cell	-	-	-	(8) 4
ENDOCRINE SYSTEM					
adrenal glands	congestion	-	-	-	(4) 4
	hemorrhage	-	-	-	4
SPECIAL SENSE SYSTEM					
eyes	hemorrhage	-	-	-	(3) 3

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

(): No. of animals examined microscopically at this site.

-: Not applicable

Table 6-3.

Histopathologic findings of dams (sacrificed)

Exp. No. E781 (115-231)

Generation: F0

Dose level No. of animals necropsied	Female animals			
	0	12	60	150 *
Organ	10	12	11	5
<u>Findings</u>				
HEMATOPOIETIC SYSTEM				
spleen	(0)	(0)	(0)	(3)
deposit, hemosiderin	-	-	-	3
increase, extramedullary hematopoiesis	-	-	-	1
RESPIRATORY SYSTEM				
lungs	(0)	(0)	(0)	(1)
hemorrhage	-	-	-	1
aggregation, macrophage	-	-	-	1
URINARY SYSTEM				
kidneys	(1)	(1)	(2)	(0)
regeneration, tubule	0	0	1	-
inflammatory change, focal	1	1	2	-
REPRODUCTIVE SYSTEM				
uterus	(10)	(0)	(0)	(5)
post delivery lesion	9	-	-	5
vagina	(10)	(0)	(0)	(5)
cystic dilatation, vaginal fornix	1	-	-	0

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

(): No. of animals examined microscopically at this site.

-: Not applicable

Table 6-4.

Histopathologic findings of female rats (dead)

Exp. No. E781 (115-231)

Generation: F0

Dose level No. of animals necropsied	Organ	Female animals			
		0	12	60	150 *
		0	0	0	5
	CARDIOVASCULAR SYSTEM				
heart		-	-	-	(1) 1
	hemorrhage				
	HEMATOPOIETIC SYSTEM				
spleen		-	-	-	(4) 4
	congestion				
	atrophy, white pulp	-	-	-	4
thymus					(5)
	hemorrhage	-	-	-	3
	atrophy	-	-	-	5
	RESPIRATORY SYSTEM				
lungs		-	-	-	(5) 5
	congestion				
	hemorrhage	-	-	-	1
	thrombus	-	-	-	5
	DIGESTIVE SYSTEM				
forestomach		-	-	-	(1) 1
	hyperplasia, squamous cell				
liver		-	-	-	(4)
	fatty change, hepatocyte	-	-	-	4
	increase, extramedullary hematopoiesis	-	-	-	1
	URINARY SYSTEM				
kidneys		-	-	-	(1) 1
	congestion				
	thrombus	-	-	-	1
	inflammatory change, focal	-	-	-	1
	ENDOCRINE SYSTEM				
adrenal glands		-	-	-	(3) 3
	congestion				
	hemorrhage	-	-	-	3

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

(): No. of animals examined microscopically at this site.

-: Not applicable

Table 6-4. -continued Histopathologic findings of female rats (dead)

Exp. No. E781 (115-231)

Generation: F0

Dose level No. of animals necropsied	Female animals			
	0	12	60	150 *
Organ _____	0	0	0	5
<hr/>				
SPECIAL SENSE SYSTEM				
eyes	-	-	-	(1) 1
hemorrhage				

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

(): No. of animals examined microscopically at this site.

-: Not applicable

Table 6-5.

Histopathologic findings of dams (all pups died)

Exp. No. E781 (115-231)

Generation: F0

Dose level No. of animals necropsied	Organ	Female animals			
		0	12	60	150 *
		1	0	0	0
<hr/>					
REPRODUCTIVE SYSTEM					
uterus	post delivery lesion	(1)	1	-	-

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

(): No. of animals examined microscopically at this site.

-: Not applicable

Table 6-6.

Histopathologic findings of rats (non-pregnancy)

Exp. No. E781 (115-231)

Generation: F0

Dose level No. of animals necropsied	Organ	Male animals			
		0	12	60	150 *
		0	0	1	1
HEMATOPOIETIC SYSTEM					
spleen	deposit, hemosiderin	-	-	(0)	(1)
				-	1
RESPIRATORY SYSTEM					
lungs	deposit, hemosiderin	-	-	(0)	(1)
	aggregation, macrophage	-	-	-	1
DIGESTIVE SYSTEM					
liver	fatty change, hepatocyte	-	-	(0)	(1)
	hypertrophy, hepatocyte	-	-	-	1
URINARY SYSTEM					
kidneys	hyaline droplet	-	-	(0)	(1)
	inflammatory change, focal	-	-	-	1
REPRODUCTIVE SYSTEM					
testes	atrophy, seminiferous tubule	-	-	(1)	(1)
	deposit, hemosiderin	-	-	0	1
epididymides	cell debris, lumen	-	-	0	1
	no sperm	-	-	0	1
prostate	infiltration, inflammatory cell	-	-	(1)	(1)
				1	1

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

(): No. of animals examined microscopically at this site.

-: Not applicable

Table 6-6. -continued Histopathologic findings of rats (non-pregnancy)

Exp. No. E781 (115-231)

Generation: F0

Dose level No. of animals necropsied	Organ	Female animals			
		0	12	60	150 *
		0	0	1	2
HEMATOPOIETIC SYSTEM					
spleen			(0)	(2)	
	deposit, hemosiderin	-	-	-	2
RESPIRATORY SYSTEM					
lungs			(0)	(1)	
	inflammation	-	-	-	1
URINARY SYSTEM					
kidneys			(1)	(0)	
	inflammatory change, focal	-	-	1	-
REPRODUCTIVE SYSTEM					
ovaries			(1)	(2)	
	cyst, corpus luteum	-	-	1	1
	decrease, corpus luteum	-	-	1	1
	atretic follicle, increased	-	-	1	0
INTEGUMENTARY SYSTEM					
tail			(0)	(1)	
	necrosis	-	-	-	1

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

(): No. of animals examined microscopically at this site.

-: Not applicable

Table 6-7.

Histopathologic findings of rats (difficult delivery)

Exp. No. E781 (115-231)

Generation: F0

Dose level No. of animals necropsied	Organ	Female animals			
		0	12	60	150 *
		1	0	0	0
<hr/>					
REPRODUCTIVE SYSTEM					
uterus	post delivery lesion	(1)	1	-	-

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

(): No. of animals examined microscopically at this site.

-: Not applicable

Table 7. Stage VII-VIII of spermatogenesis of male rats

Exp.No.E781 (115-231)

Dose level (mg/kg/day)	0	150 *
No. of animals examined histologically	12	3
Spermatogonia type A	0.20 ± 0.03	0.20 ± 0.03
Preleptotene spermatocyte	2.47 ± 0.23	2.59 ± 0.31
Pachytene spermatocyte	3.74 ± 0.40	3.67 ± 0.35
Round spermatid	6.07 ± 0.67	6.51 ± 0.67

Mean ± S.D.

Values are expressed the number of cell type per Sertoli cell.

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Table 8. Copulation and fertility results

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day	00 Control 0	01 substance 12	02 substance 60	03 substance 150 a)
No. of pairs mated	12	12	12	7
No. of pairs copulated	12	12	12	7
No. of pregnant females	12	12	11	5
Copulation index (%) 1)	100.0	100.0	100.0	100.0
Fertility index (%) 2)	100.0	100.0	91.7	71.4
<hr/>				
Estrus cycle				
No. of animals examined	12	12	12	12
Mean estrus cycle (Days, Mean±S.D.)	4.2± 0.4 (11)	4.2± 0.3	4.4± 0.5	4.6± 1.0 (6)
No. of animals with irregular estrous cycle	3/12	3/12	1/12	4/7

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1) (No. of animals with successful copulation / no. of animals mated) × 100

2) (No. of pregnant animals / no. of animals with successful copulation) × 100

Values in parentheses were expressed number of animals calculated.

No significant difference from the control.

Table 9. Findings of delivery in dams and observations on their offsprings

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day	00 Control 0	01 substance 12	02 substance 60	03 substance 150 a)
No. of dams	12	12	11	5
No. of dams with live offspring	11	12	11	5
Gestation length (days)	Mean±S.D.	22.5± 0.5	22.5± 0.5	22.4± 0.5
No. of corpora lutea	Mean±S.D.	16.3± 2.1 (12)	15.9± 2.0	16.2± 3.4
No. of implantation sites	Mean±S.D.	14.5± 2.5 (12)	14.5± 3.1	14.7± 1.7
No. of offspring delivered	Mean±S.D.	13.3± 2.5	13.3± 4.0	14.3± 1.7
No. of live offspring on day 0	Mean±S.D.	13.0± 2.5	13.1± 4.0	13.6± 2.0
	Mean±S.D.	11.3± 4.6	13.1± 4.0	12.2± 2.0
No. of dead offspring	Mean±S.D.	0.3± 0.6	0.2± 0.4	0.6± 1.2
No. of cannibalism	Mean±S.D.	0.0± 0.0	0.0± 0.0	0.0± 0.0
Sex ratio of total number of offspring at birth (M/Total)		0.47(69/146)	0.48(76/159)	0.42(66/157)
Sex ratio of live offspring at birth (M/Total)		0.47(67/143)	0.48(76/157)	0.43(65/150)
Sex ratio of live offspring on day 4 (M/Total)		0.45(56/124)	0.48(76/157)	0.43(64/149)
Sex ratio of total number of offspring at birth (M/Total,litter)		0.476± 0.141	0.488± 0.158	0.413± 0.169
Sex ratio of live offspring at birth (M/Total,litter)		0.476± 0.141	0.494± 0.163	0.431± 0.190
Sex ratio of live offspring on day 4 (M/Total,litter)		0.472± 0.158 (10)	0.494± 0.163	0.429± 0.187

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Values in parentheses were expressed number of animals calculated.

No significant difference from the control.

Table 9. -continued Findings of delivery in dams and observations on their offsprings

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day		00 Control 0	01 substance 12	02 substance 60	03 substance 150 a)
Gestation index (%) 1)		91.7	100.0	100.0	100.0
Implantation index (%) 2)		89.10± 10.76 (12)	91.37± 17.31	92.67± 10.39	96.31± 5.36
Delivery index (% , Mean±S.D.) 3)		92.32± 10.11	89.16± 14.13	97.07± 6.17	84.47± 11.56
Live birth index (% , Mean±S.D.) 4)		98.07± 4.80	98.72± 2.99	95.55± 8.71	95.33± 4.31
Viability index on day 4 (% , Mean±S.D.) 5)		88.43± 30.45	100.00± 0.00	99.35± 2.15	100.00± 0.00
Body weight of live offspring (g) on day 0 male Mean±S.D.		6.91± 0.82	7.01± 0.80	6.59± 0.71	6.51± 1.11
	female Mean±S.D.	6.53± 0.98	6.80± 0.90	6.31± 0.62	6.03± 1.12
on day 4 male Mean±S.D.		11.57± 1.87 (10)	11.56± 2.22	10.91± 1.40	10.46± 1.71
	female Mean±S.D.	11.36± 1.77 (10)	11.30± 2.50	10.57± 1.32	9.86± 1.86
No. of live offspring with anomalies	Total (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1) (No. of dams with live offspring / no. of pregnant female) x 100

2) (No. of implantation sites / no. of corpora lutea) x 100

3) (No. of offspring delivered / no. of implantation sites) x 100

4) (No. of live offspring on day 0 / no. of offspring delivered) x 100

5) (No. of live offspring on day 4 / no. of live offspring on day 0) x 100

Values in parentheses were expressed number of animals calculated.

No significant difference from the control.

Exp. No. E781 (115-231)

Table 10. Gross necropsy findings of pups

Dose level (mg/kg/day)		0	12	60	150 *
Organ	Findings				
Male					
Number of pups necropsied		56	76	64	35
	Normal	56	76	63	35
INTEGUMENTARY SYSTEM					
skin	ulcer	0	0	1 ^{a)}	0
Female					
Number of pups necropsied		68	81	85	26
	Normal	68	81	85	26

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

a) Animal ID-No. 2207-1M

Exp. No. E781 (115 - 231)

Table 11. Histopathologic findings of pups

Dose level (mg/kg/day)		0	12	60	150 *
Organ _____	Findings _____				
Male					
Number of pups necropsied		56	76	64	35
INTEGUMENTARY SYSTEM					
skin	ulcer	-	-	1 ^{a)}	-

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

-: Not applicable

a) Animal ID-No. 2207-1M

Appendix 1-1. Clinical signs on male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day		Administration period (day)																			
Animal-No.	Finding Part	0--->		1--->		2--->		3--->		4--->		5--->		6--->		7--->		8--->		9--->			
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1001	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1002	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1003	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1004	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1005	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1006	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1007	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1008	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1009	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1010	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1011	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1012	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 01 substance		12 mg/kg/day		Administration period (day)											
Animal-No.	Finding Part			0--->	1--->	2--->	3--->	4--->	5--->	6--->	7--->	8--->	9--->		
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1101	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1102	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1103	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1104	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1105	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1106	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1107	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1108	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1109	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1110	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1111	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1112	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 02 substance		60 mg/kg/day										Administration period (day)									
Animal-No.	Finding Part	0--->		1--->		2--->		3--->		4--->		5--->		6--->		7--->		8--->		9--->	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1201	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1202	Brown urine	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
1203	Brown urine	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
1204	Brown urine	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
1205	Brown urine	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
1206	Brown urine	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
1207	Brown urine	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
1208	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+
1209	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+
1210	Brown urine	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
1211	Brown urine	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
1212	Brown urine	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 03 substance		150 mg/kg/day a)																	
Animal-No.	Finding Part	Administration period (day)																	
		0---> 1 2		1---> 1 2		2---> 1 2		3---> 1 2		4---> 1 2		5---> 1 2		6---> 1 2		7---> 1 2		8---> 1 2	
1301	Irregular respiration	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	D			
	Soiled fur	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	D			
	Anogenital region																		
	Pale skin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	D			
	Whole body																		
	Loose stool	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	D			
	Brown urine	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D			
1302	Loose stool	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	D			
	Brown urine	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	D			
1303	Loose stool	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-			
	Brown urine	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-			
1304	Pale skin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+			
	Whole body													+	+	+			
	Brown urine	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
1305	Loose stool	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-			
	Brown urine	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-			
1306	Decrease in locomotor activity	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	D			
	Irregular respiration	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	D			
	Soiled fur	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	D			
	Anogenital region																		
	Pale skin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	D			
	Whole body																		
	Loose stool	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	D			
	Brown urine	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-D			
1307	Loose stool	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	D			
	Brown urine	-	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	D			
1308	Decrease in locomotor activity	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+			
	Pale skin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	D			
	Whole body																		
	Brown urine	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D			

D :dead

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 03 substance		150 mg/kg/day a)																			
Animal-No.	Finding Part	Administration period (day)																			
		0---> 1 2		1---> 1 2		2---> 1 2		3---> 1 2		4---> 1 2		5---> 1 2		6---> 1 2		7---> 1 2		8---> 1 2		9---> 1 2	
1309	Soiled fur	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	D							
	Anogenital region	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	D							
	Loose stool	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	D							
	Brown urine	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	D							
1310	Brown urine	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-	+	-	-
1311	Loose stool	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-			D							
	Brown urine	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	D							
1312	Brown urine	-	-	+	+	+	+	+	+					D							

D :dead

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1 :Before dosing

2 :After dosing

18

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day									
Animal-No.	Finding Part	Administration period (day)									
		10---> 1 2		11---> 1 2		12---> 1 2		13---> 1 2		14---> 1 2	
1001	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1002	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1003	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1004	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1005	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1006	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1007	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1008	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1009	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1010	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1011	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1012	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.	01 substance	12 mg/kg/day	Administration period (day)									
			10---> 1 2		11---> 1 2		12---> 1 2		13---> 1 2		14---> 1 2	
Animal-No.	Finding Part											
1101	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1102	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1103	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1104	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1105	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1106	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1107	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1108	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1109	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1110	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1111	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1112	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 02 substance		60 mg/kg/day									
Animal-No.	Finding Part	Administration period (day)									
		10---> 1 2		11---> 1 2		12---> 1 2		13---> 1 2		14---> 1 2	
1201	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
1202	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
1203	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
1204	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
1205	Brown urine	+	-	+	+	+	-	+	-	+	-
1206	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
1207	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
1208	Brown urine	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-
1209	Brown urine	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-
1210	Brown urine	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-
1211	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
1212	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 03 substance		150 mg/kg/day a)									
Animal-No.	Finding Part	Administration period (day)									
		10---> 1 2		11---> 1 2		12---> 1 2		13---> 1 2		14---> 1 2	
1303	Loose stool	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Brown urine	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
1304	Pale skin	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
	Whole body	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-
1305	Loose stool	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+
1310	Brown urine	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1 :Before dosing

2 :After dosing

Appendix 1-1. -continued

Clinical signs on male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day																			
Animal-No.	Finding Part	Administration period (day)																			
		15---> 1 2		16---> 1 2		17---> 1 2		18---> 1 2		19---> 1 2		20---> 1 2		21---> 1 2		22---> 1 2		23---> 1 2		24---> 1 2	
1001	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1002	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1003	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1004	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1005	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1006	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1007	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1008	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1009	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1010	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1011	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1012	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1 :Before dosing

2 :After dosing

Appendix 1-1. -continued

Clinical signs on male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 01 substance		12 mg/kg/day												Administration period (day)											
Animal-No.	Finding Part	15---> 1 2		16---> 1 2		17---> 1 2		18---> 1 2		19---> 1 2		20---> 1 2		21---> 1 2		22---> 1 2		23---> 1 2		24---> 1 2					
1101	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1102	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1103	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1104	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1105	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1106	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1107	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1108	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1109	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1110	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1111	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1112	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 02 substance		60 mg/kg/day																				
Animal-No.	Finding Part	Administration period (day)																				
		15---> 1 2		16---> 1 2		17---> 1 2		18---> 1 2		19---> 1 2		20---> 1 2		21---> 1 2		22---> 1 2		23---> 1 2		24---> 1 2		
1201	Brown urine	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	
1202	Brown urine	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-
1203	Brown urine	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	
1204	Brown urine	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-	+	-	
1205	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	
1206	Brown urine	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	
1207	Brown urine	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	-	-	+	+	+	-	+	-	
1208	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	
1209	Brown urine	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	
1210	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	
1211	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	
1212	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 03 substance		150 mg/kg/day a)																				
Animal-No.	Finding Part	Administration period (day)																				
		15---> 1 2		16---> 1 2		17---> 1 2		18---> 1 2		19---> 1 2		20---> 1 2		21---> 1 2		22---> 1 2		23---> 1 2		24---> 1 2		
1303	Loose stool	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Brown urine	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-
1304	Pale skin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Whole body	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-
	Brown urine	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-
1305	Loose stool	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Brown urine	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
1310	Brown urine	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1 :Before dosing

2 :After dosing

Appendix 1-1. -continued

Clinical signs on male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day																			
Animal-No.	Finding Part	Administration period (day)																			
		25---> 1 2		26---> 1 2		27---> 1 2		28---> 1 2		29---> 1 2		30---> 1 2		31---> 1 2		32---> 1 2		33---> 1 2		34---> 1 2	
1001	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1002	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1003	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1004	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1005	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1006	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1007	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1008	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1009	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1010	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1011	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1012	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1 :Before dosing

2 :After dosing

Appendix 1-1. -continued

Clinical signs on male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 01 substance		12 mg/kg/day		Administration period (day)											
Animal-No.	Finding Part			25--->	26--->	27--->	28--->	29--->	30--->	31--->	32--->	33--->	34--->		
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1101	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1102	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1103	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1104	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1105	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1106	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1107	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1108	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1109	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1110	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1111	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1112	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 02 substance		60 mg/kg/day																	
Animal-No.	Finding Part	Administration period (day)																	
		25---> 1 2		26---> 1 2		27---> 1 2		28---> 1 2		29---> 1 2		30---> 1 2		31---> 1 2		32---> 1 2		33---> 1 2	
1201	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	+
1202	Brown urine	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-
1203	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-
1204	Brown urine	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+
1205	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-
1206	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	+
1207	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
1208	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-
1209	Brown urine	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-
1210	Brown urine	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+
1211	Brown urine	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
1212	Brown urine	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 03 substance		150 mg/kg/day a)										Administration period (day)									
Animal-No.	Finding Part	25--->		26--->		27--->		28--->		29--->		30--->		31--->		32--->		33--->		34--->	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1303	Loose stool	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
1304	Pale skin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Whole body																				
	Brown urine	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+
1305	Loose stool	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Brown urine	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+
1310	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-

1 substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day										Administration period (day)			
Animal-No.	Finding Part	35--->		36--->		37--->		38--->		39--->		40--->		41--->	42
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2		
1001	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1002	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1003	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1004	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1005	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1006	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1007	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1008	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1009	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1010	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1011	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1012	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC

SC:sacrificed

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.:	01 substance	12 mg/kg/day	Administration period (day)														
			35---> 1 2		36---> 1 2		37---> 1 2		38---> 1 2		39---> 1 2		40---> 1 2		41---> 1 2		42
Animal-No.	Finding Part																
1101	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1102	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1103	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1104	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1105	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1106	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1107	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1108	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1109	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1110	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1111	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1112	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC

SC:sacrificed

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 02 substance		60 mg/kg/day										Administration period (day)					
Animal-No.	Finding Part	35--->		36--->		37--->		38--->		39--->		40--->		41--->		42	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2		
1201	Brown urine	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	SC	
1202	Brown urine	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	SC
1203	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	SC
1204	Brown urine	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	SC
1205	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	SC
1206	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	SC
1207	Brown urine	-	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	SC
1208	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	SC
1209	Brown urine	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	SC
1210	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	SC
1211	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	SC
1212	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	SC

SC:sacrificed

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 03 substance		150 mg/kg/day a)										Administration period (day)					
Animal-No.	Finding Part	35--->		36--->		37--->		38--->		39--->		40--->		41--->		42	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2		
1303	Loose stool	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC	
	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	SC
1304	Pale skin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC	
	Whole body																SC
	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	SC
1305	Loose stool	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	SC
1310	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	SC

- SC:sacrificed

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1 :Before dosing

2 :After dosing

- 134

Appendix 1-2. Clinical signs on female rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day										Pre-mating period (day)									
Animal-No.	Finding Part	0--->		1--->		2--->		3--->		4--->		5--->		6--->		7--->		8--->		9--->	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
2001	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2002	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2003	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2004	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2005	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2006	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2009	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 01 substance		12 mg/kg/day																			
Animal-No.	Finding Part	Pre-mating period (day)																			
		0---> 1 2		1---> 1 2		2---> 1 2		3---> 1 2		4---> 1 2		5---> 1 2		6---> 1 2		7---> 1 2		8---> 1 2		9---> 1 2	
2101	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2102	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2103	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2104	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2105	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2106	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2107	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2108	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2109	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2110	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2111	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2112	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 02 substance		60 mg/kg/day																					
Animal-No.	Finding Part	Pre-mating period (day)																					
		0---> 1 2		1---> 1 2		2---> 1 2		3---> 1 2		4---> 1 2		5---> 1 2		6---> 1 2		7---> 1 2		8---> 1 2		9---> 1 2			
2201	Brown urine	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-		
2202	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-		
2203	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-		
2204	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
2205	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	
2206	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2207	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	
2208	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	
2209	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
2210	Brown urine	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
2211	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-
2212	Brown urine	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 03 substance		150 mg/kg/day a)																				
Animal-No.	Finding Part	Pre-mating period (day)																				
		0---> 1 2		1---> 1 2		2---> 1 2		3---> 1 2		4---> 1 2		5---> 1 2		6---> 1 2		7---> 1 2		8---> 1 2		9---> 1 2		
2301	Brown urine	-	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	
2302	Pale skin Whole body	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	
	Brown urine	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	
2303	Loose stool	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Brown urine	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	
2304	Pale skin Whole body	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	
	Loose stool	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Brown urine	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	
138	2305	Brown urine	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	D								
	2306	Loose stool	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		Brown urine	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	
	2307	Pale skin Whole body	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	D				
		Brown urine	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	D				
	2308	Soiled fur Anogenital region	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	D						
		Pale skin Whole body	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	D						
		Loose stool	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	D						
		Brown urine	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	D						
	2309	Loose stool	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Brown urine	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
2310	Pale skin Whole body	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	D					
	Brown urine	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	D						

D :dead

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 03 substance		150 mg/kg/day a)																				
Animal-No.	Finding Part	Pre-mating period (day)																				
		0---> 1 2		1---> 1 2		2---> 1 2		3---> 1 2		4---> 1 2		5---> 1 2		6---> 1 2		7---> 1 2		8---> 1 2		9---> 1 2		
2311	Brown urine	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-
2312	Soiled fur	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	D						
	Anogenital region																					
	Pale skin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	D								
	Whole body																					
	Smudge of perinasal area	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	D								
	Loose stool	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	D								
	Brown urine	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	D								

D :dead

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day									
Animal-No.	Finding Part	Pre-mating period (day)									
		10---> 1 2		11---> 1 2		12---> 1 2		13---> 1 2		14---> 1 2	
2001	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2002	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2003	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2004	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2005	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2006	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2009	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.	01 substance	12 mg/kg/day	Pre-mating period (day)									
			10--->		11--->		12--->		13--->		14--->	
Animal-No.	Finding Part		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
2101	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2102	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2103	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2104	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2105	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2106	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2107	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2108	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2109	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2110	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2111	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2112	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 02 substance		60 mg/kg/day									
Animal-No.	Finding Part	Pre-mating period (day)									
		10---> 1 2		11---> 1 2		12---> 1 2		13---> 1 2		14---> 1 2	
2201	Brown urine	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+
2202	Brown urine	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-
2203	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-
2204	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2205	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-
2206	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2207	Brown urine	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
2208	Brown urine	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-
2209	Brown urine	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
2210	Brown urine	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-
2211	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2212	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 03 substance		150 mg/kg/day a) Pre-mating period (day)									
Animal-No.	Finding Part	10---> 1 2		11---> 1 2		12---> 1 2		13---> 1 2		14---> 1 2	
2301	Brown urine	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-
2302	Pale skin Whole body	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	+	+	-
2303	Loose stool Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		-	+	-	+	-	+	-	+	+	-
2304	Pale skin Whole body	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
	Loose stool	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	+
- 143 -	2306	Loose stool Brown urine	-	-	-	-	-	+	+	-	-
		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2309	Loose stool Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
2311	Brown urine	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day																			
Animal-No.	Finding Part	Mating period (day)																			
		1---> 1 2		2---> 1 2		3---> 1 2		4---> 1 2		5---> 1 2		6---> 1 2		7---> 1 2		8---> 1 2		9---> 1 2		10---> 1 2	
2001	Normal	-	-																		
2003	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2004	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2006	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2009	Normal	-	-																		
144	2010	Normal	-	-																	
2011	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 01 substance		12 mg/kg/day		Mating period (day)							
Animal-No.	Finding Part	1----> 1	2----> 2	3----> 1	2	4----> 1	2	5----> 1	2		
2102	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2103	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2104	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2105	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2106	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2107	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2108	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2109	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2110	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2111	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 02 substance		60 mg/kg/day											
Animal-No.	Finding Part	Mating period (day)											
		1---> 1 2		2---> 1 2		3---> 1 2		4---> 1 2		5---> 1 2		6---> 1 2	
2201	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2204	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2205	Brown urine	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
2206	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2207	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2210	Brown urine	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2212	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

146 substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 03 substance		150 mg/kg/day a)									
Animal-No.	Finding Part	Mating period (day)									
		1---> 1 2		2---> 1 2		3---> 1 2		4---> 1 2		5---> 1 2	
2301	Normal	-	-								
2302	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
2303	Brown urine	-	-	-	-	+	-				
2304	Normal	-	-	-	-						
2306	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
2311	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

I substance :ethyl(1-naphthyl)amine

147 a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day		Mating period (day)			
Animal-No.	Finding Part			11--->	12--->	13--->	
		1	2	1	2	1	2
2003	Normal	-	-	-	-	-	-
2012	Normal	-	-	-	-	-	-

1 :Before dosing

2 :After dosing

Appendix 1-3. Clinical signs on dams

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day																		
Animal-No.	Finding Part	Gestation period (day)																		
		0---> 1 2		1---> 1 2		2---> 1 2		3---> 1 2		4---> 1 2		5---> 1 2		6---> 1 2		7---> 1 2		8---> 1 2		9---> 1 2
2001	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2002	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2003	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2004	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2005	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2006	Soiled fur Anogenital region	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2009	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 01 substance		12 mg/kg/day																			
Animal-No.	Finding Part	Gestation period (day)																			
		0---> 1 2		1---> 1 2		2---> 1 2		3---> 1 2		4---> 1 2		5---> 1 2		6---> 1 2		7---> 1 2		8---> 1 2		9---> 1 2	
2101	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2102	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2103	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2104	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2105	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2106	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2107	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2108	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2109	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2110	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2111	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2112	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 02 substance		60 mg/kg/day																			
Animal-No.	Finding Part	Gestation period (day)																			
		0---> 1 2		1---> 1 2		2---> 1 2		3---> 1 2		4---> 1 2		5---> 1 2		6---> 1 2		7---> 1 2		8---> 1 2		9---> 1 2	
2201	Brown urine	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
2202	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2203	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2204	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
2205	Brown urine	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
2206	Brown urine	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
2207	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2208	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
2209	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
2210	Brown urine	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
2211	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
2212	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 03 substance		150 mg/kg/day a)																			
Animal-No.	Finding Part	Gestation period (day)																			
		0---> 1 2		1---> 1 2		2---> 1 2		3---> 1 2		4---> 1 2		5---> 1 2		6---> 1 2		7---> 1 2		8---> 1 2		9---> 1 2	
2301	Brown urine	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2302	Brown urine	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+	-	+
2303	Brown urine	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2304	Soiled fur Anogenital region Blackish tail Brown urine	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2306	Brown urine	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-
2309	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2311	Brown urine	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day																			
Animal-No.	Finding Part	Gestation period (day)																			
		10---> 1 2		11---> 1 2		12---> 1 2		13---> 1 2		14---> 1 2		15---> 1 2		16---> 1 2		17---> 1 2		18---> 1 2		19---> 1 2	
2001	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2002	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2003	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2004	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2005	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2006	Soiled fur Anogenital region	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2009	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 01 substance		12 mg/kg/day																			
Animal-No.	Finding Part	Gestation period (day)																			
		10---> 1 2		11---> 1 2		12---> 1 2		13---> 1 2		14---> 1 2		15---> 1 2		16---> 1 2		17---> 1 2		18---> 1 2		19---> 1 2	
2101	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2102	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2103	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2104	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2105	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2106	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2107	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2108	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2109	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2110	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2111	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2112	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 02 substance		60 mg/kg/day																			
Animal-No.	Finding Part	Gestation period (day)																			
		10---> 1 2		11---> 1 2		12---> 1 2		13---> 1 2		14---> 1 2		15---> 1 2		16---> 1 2		17---> 1 2		18---> 1 2		19---> 1 2	
2201	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2202	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
2203	Brown urine	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2204	Brown urine	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2205	Brown urine	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2206	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
2207	Brown urine	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
2208	Brown urine	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2209	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2210	Brown urine	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
2211	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
2212	Brown urine	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 03 substance		150 mg/kg/day a)										Gestation period (day)									
Animal-No.	Finding Part	10---> 1 2		11---> 1 2		12---> 1 2		13---> 1 2		14---> 1 2		15---> 1 2		16---> 1 2		17---> 1 2		18---> 1 2		19---> 1 2	
2301	Brown urine	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-
2302	Brown urine	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	-
2303	Brown urine	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
2304	Soiled fur Anogenital region Blackish tail Brown urine	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2306	Brown urine	+	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
2309	Brown urine	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
2311	Brown urine	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day					Gestation period (day)	
Animal-No.	Finding Part	20--->		21--->		22--->		23
		1	2	1	2	1	2	
2001	Normal	-	-	-	-	-	-	
2002	Normal	-	-	-	-	-	-	
2003	Normal	-	-	-	-	-	-	
2004	Normal	-	-	-	-	-	-	
2005	Normal	-	-	-	-	-	-	
2006	Soiled fur Anogenital region	-	-	-	-	-	-	+ DD
2007	Normal	-	-	-	-	-	-	
2008	Normal	-	-	-	-	-	-	
2009	Normal	-	-	-	-	-	-	
2010	Normal	-	-	-	-	-	-	
2011	Normal	-	-	-	-	-	-	
2012	Normal	-	-	-	-	-	-	

DD:difficult delivery

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.:	01 substance	12 mg/kg/day	Gestation period (day)					
			20--->		21--->		22--->	
Animal-No.	Finding Part		1	2	1	2	1	2
2101	Normal		-	-	-	-	-	-
2102	Normal		-	-	-	-	-	-
2103	Normal		-	-	-	-	-	-
2104	Normal		-	-	-	-	-	-
2105	Normal		-	-	-	-	-	-
2106	Normal		-	-	-	-	-	-
2107	Normal		-	-	-	-	-	-
2108	Normal		-	-	-	-	-	-
2109	Normal		-	-	-	-	-	-
2110	Normal		-	-	-	-	-	-
2111	Normal		-	-	-	-	-	-
2112	Normal		-	-	-	-	-	-

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Animal-No.	Finding Part	Group-No.: 02 substance 60 mg/kg/day	Gestation period (day)					
			20---> 1	21---> 1	22---> 1	23---> 1	24---> 1	25 2
2201	Brown urine		-	-	-	-	-	
2202	Brown urine		-	-	-	-	-	
2203	Brown urine		-	-	-	-	-	- ND
2204	Brown urine		-	-	-	-	-	
2205	Brown urine		-	-	-	-	-	
2206	Brown urine		-	-	-	-	-	
2207	Brown urine		-	-	+	-	-	
2208	Brown urine		-	-	-	-	-	
2209	Brown urine		-	-	-	-	-	
2210	Brown urine		-	-	-	-	-	
2211	Brown urine		-	-	-	-	-	
2212	Brown urine		-	-	-	-	-	

ND:not delivery

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 03 substance		150 mg/kg/day a)										Gestation period (day)
Animal-No.	Finding Part	20---> 1 2		21---> 1 2		22---> 1 2		23---> 1 2		24---> 1 2		
2301	Brown urine	+	-	+	-							
2302	Brown urine	+	-	+	-							
2303	Brown urine	-	-	-	-							
2304	Soiled fur Anogenital region Blackish tail Brown urine	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	ND
2306	Brown urine	+	-	+	-	+	-					
2309	Brown urine	+	-	+	-							
2311	Brown urine	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	ND

ND:not delivery

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day		Lactation period (day)							
Animal-No.	Finding Part	0--->		1--->		2--->		3--->		4	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
2001	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2002	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2003	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2004	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2005	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2007	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2008	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2009	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2010	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2011	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	AP
2012	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC

SC:sacrificed
1 :Before dosing
2 :After dosing

AP:all pups died

Group-No.:	01 substance	12 mg/kg/day	Lactation period (day)									
			0---> 1 2		1---> 1 2		2---> 1 2		3---> 1 2		4	
Animal-No.	Finding Part											
2101	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2102	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2103	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2104	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2105	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2106	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2107	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2108	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2109	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2110	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2111	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2112	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC

SC:sacrificed

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 02 substance		60 mg/kg/day										Lactation period (day)	
Animal-No.	Finding Part	0--->		1--->		2--->		3--->		4			
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2		
2201	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC	
2202	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC	
2204	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC	
2205	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC	
2206	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC	
2207	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	SC	
2208	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC	
2209	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC	
2210	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC	
2211	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC	
2212	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC	

SC:sacrificed

substance :ethyl(1-naphthyl) amine

1 :Before dosing

2 :After dosing

Group-No.: 03 substance		150 mg/kg/day a)									
Animal-No.	Finding Part	Lactation period (day)									
		0---> 1 2		1---> 1 2		2---> 1 2		3---> 1 2		4	
2301	Brown urine	+	-	+	-	-	-	+	-	+	SC
2302	Brown urine	-	-	+	-	+	-	+	-	+	SC
2303	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2306	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	SC
2309	Brown urine	+	-	+	-	+	-	+	-	+	SC

SC:sacrificed

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1 :Before dosing

2 :After dosing

Appendix 2-1. Body weight changes of male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Administration period (day)							Gain (0-42)	Unit:g
		0	7	14	21	28	35	42		
00 Control 0	1001	391.8	426.6	467.0	497.4	526.1	554.0	580.2	188.4	
	1002	374.9	415.6	448.3	473.4	501.3	525.8	546.9	172.0	
	1003	386.1	420.8	449.2	477.0	500.3	535.7	565.9	179.8	
	1004	377.3	410.1	438.1	462.3	490.2	522.7	543.2	165.9	
	1005	368.3	408.7	448.3	477.9	515.0	545.7	563.4	195.1	
	1006	366.6	410.3	437.8	460.8	482.9	505.2	527.8	161.2	
	1007	365.2	395.2	419.9	441.8	467.9	484.5	500.7	135.5	
	1008	387.9	421.0	454.6	485.2	511.8	530.6	551.9	164.0	
	1009	356.8	393.3	426.3	454.1	479.2	500.3	526.3	169.5	
	1010	349.4	375.4	400.2	419.3	441.7	466.3	486.2	136.8	
	1011	355.8	385.8	411.1	440.7	454.8	469.7	482.3	126.5	
	1012	372.4	407.0	439.7	460.9	481.9	509.8	536.8	164.4	
		N	12	12	12	12	12	12	12	
		Mean	371.0	405.8	436.7	462.6	487.8	512.5	534.3	163.3
		S.D.	13.4	15.5	19.2	21.6	25.0	28.5	31.3	21.0
01 substance 12	1101	379.7	414.8	446.2	477.1	510.4	530.5	549.6	169.9	
	1102	369.2	409.5	449.9	481.6	510.3	532.7	555.5	186.3	
	1103	371.2	403.6	430.3	462.6	492.6	514.2	539.0	167.8	
	1104	383.4	419.2	447.6	479.3	518.5	557.3	589.9	206.5	
	1105	371.8	412.6	436.5	464.7	485.1	507.8	530.0	158.2	
	1106	386.7	419.0	448.7	471.9	493.6	515.0	532.9	146.2	
	1107	387.0	435.4	473.4	499.8	519.6	545.0	569.7	182.7	
	1108	370.1	400.9	441.9	469.3	500.4	527.2	555.2	185.1	
	1109	352.7	382.3	409.1	428.2	442.4	464.3	480.1	127.4	
	1110	347.2	376.2	407.7	424.3	446.2	465.7	480.6	133.4	
	1111	390.0	413.5	447.6	464.6	494.7	518.1	535.1	145.1	
	1112	354.3	385.1	422.3	450.4	476.9	501.9	516.7	162.4	
		N	12	12	12	12	12	12	12	
		Mean	371.9	406.0	438.4	464.5	490.9	515.0	536.2	164.3
		S.D.	14.4	17.4	18.7	21.6	25.3	28.0	32.5	23.6

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Administration period (day)							Gain (0-42)	Unit:g
		0	7	14	21	28	35	42		
02 substance 60	1201	394.4	427.7	460.8	490.1	529.7	549.7	582.2	187.8	
	1202	379.2	410.7	440.4	465.9	492.4	527.1	557.8	178.6	
	1203	358.6	382.4	408.1	429.1	455.6	476.0	499.9	141.3	
	1204	365.6	393.9	425.7	449.4	465.5	484.5	503.8	138.2	
	1205	376.4	409.8	448.0	463.4	489.6	519.4	547.8	171.4	
	1206	375.0	406.7	433.1	450.7	468.8	486.4	507.2	132.2	
	1207	348.7	364.8	387.0	410.7	434.7	462.2	471.2	122.5	
	1208	367.7	396.1	437.1	466.0	494.5	515.1	533.0	165.3	
	1209	372.4	390.4	419.0	447.0	463.7	489.3	508.3	135.9	
	1210	348.8	378.8	417.3	439.3	468.4	502.5	533.9	185.1	
	1211	393.0	429.5	456.8	481.1	506.5	529.8	552.6	159.6	
	1212	386.2	422.6	448.4	470.5	493.4	516.2	533.0	146.8	
		N	12	12	12	12	12	12	12	
		Mean	372.2	401.1	431.8	455.3	480.2	504.9	527.6	155.4
		S.D.	15.2	20.3	21.5	22.3	25.6	25.6	30.6	22.2
03 substance 150 a)	1301	377.6	D						-	
	1302	377.8	D						-	
	1303	384.9	371.4	413.0	436.8	472.7	496.5	510.5	125.6	
	1304	366.8	293.4	351.0	399.3	434.3	461.8	481.6	114.8	
	1305	396.6	403.9	429.9	448.6	486.7	502.5	531.9	135.3	
	1306	380.9	D						-	
	1307	346.0	D						-	
	1308	359.0	D						-	
	1309	377.2	D						-	
	1310	385.7	391.6	426.9	465.8	507.3	544.5	572.9	187.2	
	1311	356.1	D						-	
	1312	363.7	D						-	
		N	12	4	4	4	4	4	4	
		Mean	372.7	365.1	405.2	437.6	475.3	501.3	524.2	140.7
		S.D.	14.5	49.6	36.9	28.2	30.8	33.9	38.4	32.1

D :dead

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Appendix 2-2. Body weight changes of female rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Administration period (day)				Gain (0-14)	Unit:g
		0	7	14	21		
00 Control 0	2001	248.7	264.1	272.5		23.8	
	2002	240.1	248.1	266.6		26.5	
	2003	233.8	249.8	256.8	301.8	23.0	
	2004	247.7	258.8	261.4		13.7	
	2005	241.4	257.0	273.0		31.6	
	2006	241.2	253.2	268.6		27.4	
	2007	224.6	241.8	254.8		30.2	
	2008	250.2	266.5	284.0		33.8	
	2009	234.5	251.9	263.7		29.2	
	2010	233.0	252.4	265.7		32.7	
	2011	228.2	246.0	258.5		30.3	
	2012	240.7	249.5	256.4	311.7	15.7	
		N	12	12	12	12	
		Mean	238.7	253.3	265.2	26.5	
		S.D.	8.1	7.2	8.5	6.4	
01 substance 12	2101	233.4	242.8	256.4		23.0	
	2102	244.7	254.9	267.8		23.1	
	2103	241.5	249.1	266.2		24.7	
	2104	249.9	257.4	271.2		21.3	
	2105	236.5	252.5	251.2		14.7	
	2106	245.7	264.1	281.1		35.4	
	2107	231.2	252.6	262.2		31.0	
	2108	250.1	261.1	271.3		21.2	
	2109	241.8	262.9	271.3		29.5	
	2110	227.0	244.3	256.2		29.2	
	2111	215.9	236.2	251.2		35.3	
	2112	251.2	255.7	278.2		27.0	
		N	12	12	12	12	
		Mean	239.1	252.8	265.4	26.3	
		S.D.	10.7	8.5	10.0	6.1	

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Administration period (day)			Gain (0-14)	Unit:g
		0	7	14		
02 substance 60	2201	237.2	247.5	263.7	26.5	
	2202	245.1	245.6	254.8	9.7	
	2203	257.7	269.2	279.0	21.3	
	2204	231.3	242.5	255.1	23.8	
	2205	226.8	241.8	250.1	23.3	
	2206	235.0	251.5	261.8	26.8	
	2207	240.9	244.9	261.5	20.6	
	2208	245.6	243.5	252.6	7.0	
	2209	245.3	252.3	269.2	23.9	
	2210	219.4	238.2	248.8	29.4	
	2211	244.3	251.1	271.9	27.6	
	2212	250.3	266.7	273.0	22.7	
		N	12	12	12	
		Mean	239.9	249.6	261.8	21.9
		S.D.	10.6	9.6	9.8	6.9
03 substance 150 a)	2301	248.5	243.9	263.3	14.8	
	2302	229.9	208.6	237.9	8.0	
	2303	236.5	245.2	250.9	14.4	
	2304	242.1	195.6	225.0	-17.1	
	2305	229.5	D		-	
	2306	244.4	246.7	258.3	13.9	
	2307	249.9	D		-	
	2308	239.4	D		-	
	2309	247.7	247.0	268.0	20.3	
	2310	252.5	D		-	
	2311	232.1	233.1	240.5	8.4	
	2312	236.4	D		-	
		N	12	7	7	
		Mean	240.7	231.4	249.1	9.0
		S.D.	8.0	20.9	15.4	12.2

D :dead

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Appendix 2-3. Body weight changes of dams

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Gestation period (day)				Gain (0-20)	Unit:g
		0	7	14	20		
00 Control 0	2001	277.1	311.7	350.3	418.4	141.3	
	2002	263.6	300.2	329.0	391.9	128.3	
	2003	309.8	332.8	370.1	435.9	126.1	
	2004	251.4	288.3	311.7	375.1	123.7	
	2005	272.9	308.3	346.4	408.5	135.6	
	2006	278.2	300.0	329.7	410.0	131.8	
	2007	259.1	291.1	322.2	384.2	125.1	
	2008	292.7	326.7	365.0	431.2	138.5	
	2009	263.6	287.4	315.0	386.8	123.2	
	2010	267.5	298.8	336.8	413.9	146.4	
	2011	266.3	298.2	335.0	420.4	154.1	
	2012	317.8	338.6	369.3	419.5	101.7	
		N	12	12	12	12	
		Mean	276.7	306.8	340.0	408.0	131.3
		S.D.	20.3	17.3	20.3	19.3	13.5
01 substance 12	2101	259.3	294.8	327.8	399.8	140.5	
	2102	275.9	307.9	337.5	383.3	107.4	
	2103	271.6	315.3	354.3	429.4	157.8	
	2104	278.1	318.5	355.0	431.8	153.7	
	2105	261.0	293.8	325.7	383.5	122.5	
	2106	280.9	320.6	359.6	447.7	166.8	
	2107	261.1	302.0	331.2	409.7	148.6	
	2108	278.5	311.6	344.4	408.8	130.3	
	2109	274.8	305.1	335.4	412.8	138.0	
	2110	259.0	287.3	314.6	342.8	83.8	
	2111	255.7	302.6	343.7	413.5	157.8	
	2112	274.9	313.5	354.1	447.6	172.7	
		N	12	12	12	12	
		Mean	269.2	306.1	340.3	409.2	140.0
		S.D.	9.2	10.4	14.0	29.8	25.8

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Gestation period (day)				Gain (0-20)	Unit:g
		0	7	14	20		
02 substance 60	2201	257.3	294.0	325.3	393.8	136.5	
	2202	261.4	303.4	347.5	416.9	155.5	
	2203NP	273.3+	292.6+	300.1+	300.6+	27.3+	
	2204	262.8	288.3	317.3	385.6	122.8	
	2205	272.7	321.4	362.2	440.2	167.5	
	2206	261.9	288.6	316.8	377.0	115.1	
	2207	269.6	302.1	345.3	409.5	139.9	
	2208	256.3	285.2	313.8	378.3	122.0	
	2209	264.4	301.6	335.3	400.9	136.5	
	2210	252.1	286.9	316.1	384.4	132.3	
	2211	273.7	310.5	351.7	431.0	157.3	
	2212	280.7	326.7	358.5	435.6	154.9	
		N	11	11	11	11	
		Mean	264.8	300.8	335.4	404.8	140.0
		S.D.	8.6	14.1	18.4	23.4	16.9
03 substance 150 a)	2301	262.2	294.8	327.1	353.5	91.3	
	2302	264.0	300.3	334.8	405.7	141.7	
	2303	266.5	295.1	331.8	386.0	119.5	
	2304NP	237.9+	285.6+	286.0+	269.6+	31.7+	
	2306	275.8	313.4	342.8	414.2	138.4	
	2309	267.6	305.2	348.4	415.2	147.6	
	2311NP	261.3+	274.7+	285.7+	290.4+	29.1+	
			N	5	5	5	
			Mean	267.2	301.8	337.0	127.7
			S.D.	5.2	7.8	8.6	22.9

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

NP: non-pregnancy, the values with plus sign(+) were excluded from the calculation

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Lactation period (day)		Gain (0 - 4)	Unit:g
		0	4		
00 Control 0	2001	310.3	337.7	27.4	
	2002	297.3	332.2	34.9	
	2003	344.3	378.1	33.8	
	2004	297.1	308.9	11.8	
	2005	328.8	350.0	21.2	
	2007	273.5	319.9	46.4	
	2008	351.2	372.6	21.4	
	2009	273.7	313.2	39.5	
	2010	300.3	347.5	47.2	
	2011AP	293.8	274.1+	-19.7+	
	2012	359.5	369.3	9.8	
N		11	10	10	
Mean		311.8	342.9	29.3	
S.D.		30.0	24.9	13.3	
01 substance 12	2101	308.8	342.1	33.3	
	2102	335.0	340.2	5.2	
	2103	326.5	345.0	18.5	
	2104	334.6	352.3	17.7	
	2105	288.5	328.2	39.7	
	2106	314.2	347.1	32.9	
	2107	292.4	321.9	29.5	
	2108	291.6	338.6	47.0	
	2109	316.2	337.9	21.7	
	2110	309.6	323.8	14.2	
	2111	309.0	331.9	22.9	
	2112	347.3	341.5	-5.8	
N		12	12	12	
Mean		314.5	337.5	23.1	
S.D.		18.6	9.4	14.7	

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

AP: all pups died, the values with plus sign(+) were excluded from the calculation

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Lactation period (day)		Gain (0 - 4)	Unit:g
		0	4		
02 substance 60	2201	290.8	325.2	34.4	
	2202	338.4	330.9	-7.5	
	2204	282.2	318.7	36.5	
	2205	326.7	354.6	27.9	
	2206	294.7	313.9	19.2	
	2207	307.8	340.1	32.3	
	2208	277.7	317.8	40.1	
	2209	302.1	319.2	17.1	
	2210	284.3	316.7	32.4	
	2211	327.3	363.2	35.9	
	2212	339.5	350.6	11.1	
	N	11	11	11	
03 substance 150 a)	Mean	306.5	331.9	25.4	
	S.D.	22.9	17.5	14.2	
	2301	256.6	312.0	55.4	
	2302	306.7	308.5	1.8	
	2303	297.1	312.9	15.8	
	2306	309.1	341.7	32.6	
	2309	334.3	346.7	12.4	
	N	5	5	5	
	Mean	300.8	324.4	23.6	
	S.D.	28.3	18.3	20.9	

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Appendix 3-1. Food consumption of male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Administration period (day)					Unit:g/animal/day	Cumulative consumption		Unit:g
		0 => 7	7 => 14	21 => 28	28 => 35	35 => 42		0 => 14	21 => 42	
00 Control 0	1001	25	25	25	25	25		353	522	
	1002	25	23	23	24	22		338	480	
	1003	26	24	-	24	25		349	-	
	1004	25	23	21	22	21		332	449	
	1005	27	25	25	25	23		358	506	
	1006	23	21	19	20	20		305	412	
	1007	23	20	19	19	18		305	394	
	1008	25	23	23	22	23		341	476	
	1009	25	23	23	22	23		335	476	
	1010	22	22	21	20	21		313	438	
	1011	23	21	20	19	19		312	405	
	1012	26	24	-	22	22		350	-	
		N	12	12	10	12	12	12	10	
		Mean	25	23	22	22	22	333	456	
		S.D.	2	2	2	2	2	19	43	
01 substance 12	1101	24	23	22	21	20		329	437	
	1102	25	23	20	20	21		333	427	
	1103	25	23	23	22	23		331	477	
	1104	25	23	26	27	27		342	559	
	1105	24	22	21	21	22		325	446	
	1106	25	24	22	21	21		344	449	
	1107	25	23	21	22	23		343	465	
	1108	23	23	21	21	21		322	448	
	1109	23	22	20	20	20		317	416	
	1110	23	22	20	20	19		309	416	
	1111	23	22	20	20	20		313	425	
	1112	22	23	22	22	20		310	454	
		N	12	12	12	12	12	12	12	
		Mean	24	23	22	21	21	327	452	
		S.D.	1	1	2	2	2	13	39	

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Administration period (day)					Unit:g/animal/day	Cumulative consumption		Unit:g
		0 => 7	7 => 14	21 => 28	28 => 35	35 => 42		0 => 14	21 => 42	
02 substance 60	1201	23	23	25	23	23		327	496	
	1202	23	22	21	22	22		314	453	
	1203	21	21	21	22	22		294	454	
	1204	22	23	20	20	19		316	414	
	1205	22	23	22	22	22		313	464	
	1206	24	23	21	21	20		330	431	
	1207	20	20	20	20	19		275	413	
	1208	24	26	24	23	22		350	487	
	1209	23	22	21	21	21		313	435	
	1210	23	25	25	25	25		337	524	
	1211	25	22	21	22	20		327	444	
	1212	24	23	22	22	21		332	455	
- 174 -		N	12	12	12	12		12	12	
		Mean	23	23	22	22		319	456	
		S.D.	1	2	2	1		20	33	
03 substance 150 a)	1301	D						-	-	
	1302	D						-	-	
	1303	15	22	24	22	20		257	464	
	1304	7	18	21	21	21		176	443	
	1305	21	21	24	23	22		291	481	
	1306	D						-	-	
	1307	D						-	-	
	1308	D						-	-	
	1309	D						-	-	
	1310	19	24	27	27	27		296	569	
	1311	D						-	-	
	1312	D						-	-	
		N	4	4	4	4		4	4	
		Mean	16	21	24	23		255	489	
		S.D.	6	3	2	3		55	55	

D :dead

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Appendix 3-2. Food consumption of female rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Administration period (day)		Unit:g/animal/day	Cumulative consumption 0 => 14	Unit:g
		0 => 7	7 => 14			
00 Control 0	2001	16	15		220	
	2002	16	16		225	
	2003	17	16		231	
	2004	16	15		217	
	2005	16	17		234	
	2006	17	16		231	
	2007	15	15		209	
	2008	19	18		256	
	2009	15	15		211	
	2010	15	15		214	
	2011	16	15		217	
	2012	16	18		239	
		N	12	12	12	
		Mean	16	16	225	
		S.D.	1	1	14	
01 substance 12	2101	14	15		207	
	2102	16	16		221	
	2103	17	17		236	
	2104	18	17		243	
	2105	16	14		210	
	2106	16	16		227	
	2107	17	15		220	
	2108	16	15		220	
	2109	19	18		253	
	2110	17	15		225	
	2111	19	18		258	
	2112	16	17		235	
		N	12	12	12	
		Mean	17	16	230	
		S.D.	1	1	16	

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Administration period (day)		Unit:g/animal/day	Cumulative consumption 0 => 14	Unit:g
		0 => 7	7 => 14			
02 substance 60	2201	15	16		221	
	2202	14	16		210	
	2203	18	17		243	
	2204	15	16		216	
	2205	16	15		217	
	2206	18	17		248	
	2207	15	16		212	
	2208	14	14		197	
	2209	16	18		237	
	2210	15	14		203	
	2211	16	19		240	
	2212	16	16		226	
	N	12	12		12	
	Mean	16	16		223	
	S.D.	1	1		16	
03 substance 150 a)	2301	12	15		192	
	2302	7	11		123	
	2303	10	16		184	
	2304	6	10		110	
	2305	D			-	
	2306	11	15		186	
	2307	D			-	
	2308	D			-	
	2309	10	16		184	
	2310	D			-	
	2311	11	16		191	
	2312	D			-	
	N	7	7		7	
	Mean	10	14		167	
	S.D.	2	3		35	

D :dead

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Appendix 3-3. Food consumption of dams

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Gestation period (day)				Unit:g/animal/day	Cumulative consumption 0 => 20	Unit:g
		0 => 7	7 => 14	14 => 18	18 => 20			
00 Control 0	2001	19	20	22	18		397	
	2002	19	19	20	19		384	
	2003	18	19	21	17		381	
	2004	18	18	22	18		376	
	2005	21	22	24	17		430	
	2006	16	18	20	19		363	
	2007	18	17	19	16		352	
	2008	19	23	25	21		437	
	2009	16	17	20	16		341	
	2010	18	20	21	18		386	
	2011	18	19	22	17		381	
	2012	20	20	21	17		400	
		N	12	12	12	12	12	
		Mean	18	19	21	18	386	
		S.D.	1	2	2	1	28	
01 substance 12	2101	17	18	21	17		366	
	2102	19	20	23	17		398	
	2103	22	25	25	22		473	
	2104	21	21	22	18		417	
	2105	17	18	19	16		357	
	2106	19	21	22	19		404	
	2107	18	18	20	16		361	
	2108	19	19	21	17		382	
	2109	20	20	23	20		409	
	2110	18	20	22	16		385	
	2111	23	24	24	21		469	
	2112	20	22	25	22		436	
		N	12	12	12	12	12	
		Mean	19	21	22	18	405	
		S.D.	2	2	2	2	39	

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Gestation period (day)				Unit:g/animal/day	Cumulative consumption 0 => 20	Unit:g
		0 => 7	7 => 14	14 => 18	18 => 20			
02 substance 60	2201	19	21	21	15		393	
	2202	21	22	21	17		422	
	2203NP	18+	17+	17+	13+		335+	
	2204	17	19	19	15		360	
	2205	23	24	25	20		463	
	2206	20	20	20	18		391	
	2207	18	20	22	13		381	
	2208	17	17	19	15		345	
	2209	21	21	24	14		418	
	2210	18	19	21	16		374	
	2211	22	23	24	20		452	
	2212	22	22	23	18		436	
		N	11	11	11		11	
		Mean	20	21	22	16	403	
		S.D.	2	2	2	2	38	
03 substance 150 a)	2301	20	21	23	3		385	
	2302	21	20	22	19		407	
	2303	19	21	22	16		397	
	2304NP	23+	18+	15+	10+		366+	
	2306	20	22	22	18		418	
	2309	21	22	24	18		431	
	2311NP	20+	20+	19+	14+		385+	
			N	5	5	5	5	
			Mean	20	21	23	15	408
			S.D.	1	1	1	7	18

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

NP: non-pregnancy, the values with plus sign(+) were excluded from the calculation

Group-No.		Lactation period (day)	Unit:g/animal/day
Dose		0	
mg/kg/day	Animal-No.	=> 4	
00	2001	31	
Control	2002	33	
0	2003	31	
	2004	24	
	2005	23	
	2007	30	
	2008	30	
	2009	27	
	2010	34	
	2011AP	0+	
	2012	24	
	N	10	
	Mean	29	
	S.D.	4	
01	2101	32	
substance	2102	23	
12	2103	30	
	2104	30	
	2105	31	
	2106	32	
	2107	28	
	2108	31	
	2109	35	
	2110	21	
	2111	28	
	2112	23	
	N	12	
	Mean	29	
	S.D.	4	

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

AP: all pups died, the values with plus sign(+) were excluded from the calculation

Group-No.		Lactation period (day)	Unit:g/animal/day
Dose		0	
mg/kg/day	Animal-No.	=> 4	
02	2201	32	
substance	2202	23	
60	2204	31	
	2205	34	
	2206	34	
	2207	31	
	2208	30	
	2209	26	
	2210	29	
	2211	34	
	2212	29	
	N	11	
	Mean	30	
	S.D.	3	
03	2301	33	
substance	2302	22	
150 a)	2303	29	
	2306	35	
	2309	32	
	N	5	
	Mean	30	
	S.D.	5	

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Appendix 4-1. Absolute and relative organ weights of male rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Body weight (g)	Testes (g)	Testes (g%)	Epididymides (mg)	Epididymides (mg%)	Prostate (mg)	Prostate (mg%)	Seminal vesicle (mg)	Seminal vesicle (mg%)	
00 Control 0	1001	580.2	3.54	0.61	1426	246	1450	250	1388	239	
	1002	546.9	3.02	0.55	1181	216	1722	315	1810	331	
	1003	565.9	3.64	0.64	1398	247	1221	216	1803	319	
	1004	543.2	2.71	0.50	1090	201	1486	274	1384	255	
	1005	563.4	3.05	0.54	1160	206	1351	240	1358	241	
	1006	527.8	3.21	0.61	1207	229	1187	225	972	184	
	1007	500.7	3.59	0.72	1347	269	1243	248	1676	335	
	1008	551.9	3.35	0.61	1347	244	1368	248	1992	361	
	1009	526.3	3.98	0.76	1398	266	1462	278	1774	337	
	1010	486.2	3.22	0.66	1303	268	1198	246	1891	389	
	1011	482.3	3.21	0.67	1136	236	1319	273	1872	388	
	1012	536.8	3.05	0.57	1193	222	1035	193	1693	315	
		N	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Mean	534.3	3.30	0.62	1266	238	1337	251	1634	308
		S.D.	31.3	0.34	0.08	117	23	180	32	297	64
01 substance 12	1101	549.6	3.37	0.61	1412	257	1484	270	1899	346	
	1102	555.5	3.34	0.60	1207	217	1259	227	1540	277	
	1103	539.0	3.06	0.57	1271	236	1395	259	1678	311	
	1104	589.9	3.01	0.51	1293	219	1510	256	1884	319	
	1105	530.0	3.53	0.67	1339	253	1538	290	1653	312	
	1106	532.9	4.20	0.79	1393	261	1518	285	1910	358	
	1107	569.7	3.40	0.60	1319	232	1711	300	1690	297	
	1108	555.2	2.99	0.54	1127	203	1165	210	1518	273	
	1109	480.1	3.39	0.71	1186	247	1028	214	1535	320	
	1110	480.6	3.62	0.75	1546	322	1605	334	1893	394	
	1111	535.1	3.58	0.67	1403	262	1354	253	1859	347	
	1112	516.7	3.44	0.67	1333	258	1374	266	1712	331	
		N	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Mean	536.2	3.41	0.64	1319	247	1412	264	1731	324
		S.D.	32.5	0.33	0.08	114	31	192	36	153	34

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Body weight (g)	Testes (g)	(g%)	Epididymides (mg)	(mg%)	Prostate (mg)	(mg%)	Seminal vesicle (mg)	(mg%)	
02 substance 60	1201	582.2	3.53	0.61	1352	232	1366	235	1843	317	
	1202	557.8	3.29	0.59	1234	221	1313	235	1553	278	
	1203	499.9	3.33	0.67	1235	247	974	195	1848	370	
	1204	503.8	3.50	0.69	1387	275	1128	224	1464	291	
	1205	547.8	3.40	0.62	1300	237	1688	308	1885	344	
	1206	507.2	3.04	0.60	1163	229	1149	227	1486	293	
	1207	471.2	3.56	0.76	1339	284	1276	271	1653	351	
	1208	533.0	3.27	0.61	1272	239	1279	240	1518	285	
	1209	508.3	3.27	0.64	1049	206	1109	218	1591	313	
	1210	533.9	3.19	0.60	1211	227	1374	257	1942	364	
	1211	552.6	3.06	0.55	1225	222	1333	241	1689	306	
	1212	533.0	4.03	0.76	1460	274	1605	301	1643	308	
		N	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Mean	527.6	3.37	0.64	1269	241	1300	246	1676	318
		S.D.	30.6	0.27	0.07	109	24	202	33	166	31
03 substance 150 a)	1301D	294.3+	2.84+	0.97+	753+	256+	582+	198+	312+	106+	
	1302D	310.7+	2.87+	0.92+	741+	238+	587+	189+	427+	137+	
	1303	510.5	3.34	0.65	1221	239	1055	207	1303	255	
	1304	481.6	1.98	0.41	868	180	1425	296	1727	359	
	1305	531.9	3.24	0.61	1289	242	1088	205	1699	319	
	1306D	289.6+	2.73+	0.94+	651+	225+	507+	175+	578+	200+	
	1307D	289.5+	3.38+	1.17+	814+	281+	602+	208+	646+	223+	
	1308D	303.1+	3.05+	1.01+	726+	240+	759+	250+	578+	191+	
	1309D	303.6+	2.57+	0.85+	857+	282+	495+	163+	919+	303+	
	1310	572.9	3.52	0.61	1388	242	1727	301	1878	328	
	1311D	291.6+	2.71+	0.93+	615+	211+	595+	204+	560+	192+	
	1312D	303.7+	2.80+	0.92+	664+	219+	888+	292+	827+	272+	
		N	4	4	4	4	4	4	4	4	
		Mean	524.2	3.02	0.57	1192	226	1324	252	1652	315
		S.D.	38.4	0.70	0.11	226	31	317	53	245	44

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

D : dead, the values with plus sign(+) were excluded from the calculation

Appendix 4-2. Absolute and relative organ weights of female rats

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Body weight (g)	Ovaries (mg)	Ovaries (mg%)
00 Control 0	2001	337.7	110	33
	2002	332.2	91	27
	2003	378.1	96	25
	2004	308.9	96	31
	2005	350.0	120	34
	2006DD	306.8+	119+	39+
	2007	319.9	97	30
	2008	372.6	113	30
	2009	313.2	109	35
	2010	347.5	90	26
	2011AP	274.1#	121#	44#
	2012	369.3	109	30
		N	10	10
		Mean	342.9	103
		S.D.	24.9	10
				3
01 substance 12	2101	342.1	99	29
	2102	340.2	120	35
	2103	345.0	115	33
	2104	352.3	130	37
	2105	328.2	85	26
	2106	347.1	113	33
	2107	321.9	110	34
	2108	338.6	104	31
	2109	337.9	102	30
	2110	323.8	108	33
	2111	331.9	114	34
	2112	341.5	94	28
			N	12
			Mean	337.5
			S.D.	9.4
				12
				32
				3

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

DD: difficult delivery, the values with plus sign(+) were excluded from the calculation

AP: all pups died, the values with sharp sign(#) were excluded from the calculation

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Body weight (g)	Ovaries (mg)	Ovaries (mg%)
02 substance 60	2201	325.2	103	32
	2202	330.9	129	39
	2203NP	304.9+	58+	19+
	2204	318.7	114	36
	2205	354.6	93	26
	2206	313.9	82	26
	2207	340.1	89	26
	2208	317.8	80	25
	2209	319.2	90	28
	2210	316.7	89	28
	2211	363.2	133	37
	2212	350.6	126	36
N		11	11	
Mean		331.9	103	31
S.D.		17.5	20	5
03 substance 150 a)	2301	312.0	114	37
	2302	308.5	109	35
	2303	312.9	112	36
	2304NP	286.1+	105+	37+
	2305D	181.0#	62#	34#
	2306	341.7	110	32
	2307D	205.5#	85#	41#
	2308D	209.3#	59#	28#
	2309	346.7	111	32
	2310D	209.0#	76#	36#
	2311NP	295.8+	53+	18+
	2312D	185.7#	67#	36#
N		5	5	
Mean		324.4	111	34
S.D.		18.3	2	2

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

NP: non-pregnancy, the values with plus sign(+) were excluded from the calculation

D : dead, the values with sharp sign(#) were excluded from the calculation

Appendix 5.

Gross necropsy findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Male	Dose level: 0		(mg/kg/day)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____	Findings and comments _____
1001	sacrificed	42	liver	hepatodiaphragmatic nodule, single, adhesion with diaphragma, 7x5x4 mm
1002	sacrificed	42	small intestine	diverticulum, single, ileum, 7x6x5 mm
1003	sacrificed	42	normal	
1004	sacrificed	42	normal	
1005	sacrificed	42	normal	
1006	sacrificed	42	normal	
1007	sacrificed	42	normal	
1008	sacrificed	42	normal	
1009	sacrificed	42	normal	
1010	sacrificed	42	normal	
1011	sacrificed	42	normal	
1012	sacrificed	42	normal	

Appendix 5. -continued Gross necropsy findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Male	Dose level: 12	(mg/kg/day)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
1101	sacrificed	42	normal
1102	sacrificed	42	normal
1103	sacrificed	42	normal
1104	sacrificed	42	normal
1105	sacrificed	42	normal
1106	sacrificed	42	normal
1107	sacrificed	42	kidneys scarred, a few, right, diameter, 1 mm
1108	sacrificed	42	normal
1109	sacrificed	42	normal
1110	sacrificed	42	normal
1111	sacrificed	42	normal
1112	sacrificed	42	normal

Appendix 5. -continued Gross necropsy findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Male	Dose level: 60	(mg/kg/day)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
1201	sacrificed	42	lungs red patch,multiple,bilateral,diameter,1 mm
1202	sacrificed	42	normal
1203	non-pregnancy	42	normal
1204	sacrificed	42	normal
1205	sacrificed	42	normal
1206	sacrificed	42	lungs brown patch,single,right,diameter,2 mm
1207	sacrificed	42	normal
1208	sacrificed	42	normal
1209	sacrificed	42	normal
1210	sacrificed	42	normal
1211	sacrificed	42	normal
1212	sacrificed	42	normal

Appendix 5. -continued Gross necropsy findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Male	Dose level: 150 *	(mg/kg/day)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
1301	dead	7	[autolysis(slight)] spleen dark thymus reddish lungs reddish,bilateral stomach white patch,multiple,forestomach,diameter,3 mm yellow patch,a few,forestomach,glandular stomach,17x11 mm liver accentuated lobular pattern testes red patch,multiple,bilateral,5x3 mm epididymides red patch,a few,bilateral,2x2 mm eyes red patch,multiple,bilateral,2x1 mm
1302	dead	6	[autolysis(slight)] spleen dark thymus red patch,single,diameter,1 mm lungs reddish,bilateral thoracic cavity hydrothorax,reddish,turbid,2.5 ml liver accentuated lobular pattern kidneys dark,bilateral testes red patch,single,bilateral,14x5 mm adrenal glands black,bilateral
1303	sacrificed	42	spleen dark
1304	non-pregnancy	42	spleen dark

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Appendix 5. -continued Gross necropsy findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Male	Dose level: 150 *	(mg/kg/day)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
1304			<p>lungs brown patch,multiple,bilateral,4x2 mm</p> <p>liver accentuated lobular pattern</p> <p>kidneys scarred,a few,right,7x6 mm</p> <p>testes atrophic,bilateral white patch,multiple,bilateral,4x1 mm</p>
1305	sacrificed	42	<p>spleen dark</p> <p>liver accentuated lobular pattern</p>
1306	dead	6	<p>spleen dark</p> <p>thymus atrophic</p> <p>lungs reddish,bilateral</p> <p>stomach red patch,a few,glandular stomach,diameter,1.5 mm</p> <p>large intestine red patch,a few,cecum,12x10 mm</p> <p>liver accentuated lobular pattern</p> <p>kidneys dark,bilateral white patch,single,right,10x7 mm</p> <p>urinary bladder red patch,single,diameter,1 mm</p> <p>testes red patch,multiple,bilateral,diameter,3 mm</p> <p>epididymides red patch,multiple,bilateral,2x1 mm</p> <p>adrenal glands black,bilateral</p> <p>eyes red patch,multiple,bilateral,2x1 mm</p>
1307	dead	5	[autolysis(slight)]

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Appendix 5. -continued Gross necropsy findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Male	Dose level: 150 *	(mg/kg/day)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
1307			<p>spleen dark enlarged, 45x11 mm</p> <p>thymus reddish</p> <p>lungs reddish, bilateral</p> <p>thoracic cavity hydrothorax, reddish, turbid, 1 ml</p> <p>stomach white patch, multiple, forestomach, 10x10 mm</p> <p>large intestine red patch, multiple, cecum, 6x5 mm</p> <p>liver accentuated lobular pattern</p> <p>urinary bladder red patch, single, 6x5 mm</p> <p>testes red patch, multiple, bilateral, 15x4 mm</p> <p>adrenal glands black, bilateral</p>
1308	dead	6	<p>spleen dark</p> <p>lungs reddish, focal, multiple, bilateral, 6x6x3 mm</p> <p>large intestine red patch, single, cecum, 8x3 mm</p> <p>liver accentuated lobular pattern</p> <p>kidneys dark, bilateral</p> <p>urethra black</p> <p>testes red patch, multiple, bilateral, 12x5 mm</p> <p>adrenal glands black, bilateral</p>

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Appendix 5. -continued Gross necropsy findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Male	Dose level: 150 *	(mg/kg/day)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
1308			eyes red patch,single,bilateral,6x3 mm
1309	dead	6	[autolysis(slight)]
			thymus atrophic red patch,multiple,diameter,1 mm
			lungs reddish,bilateral
			liver accentuated lobular pattern
1310	sacrificed	42	normal
1311	dead	5	[autolysis(moderate)]
			spleen dark enlarged,41x10 mm
			thymus atrophic
			lungs reddish,bilateral
			stomach white patch,multiple,forestomach,diameter,1 mm
			liver accentuated lobular pattern
1312	dead	3	normal [autolysis(slight)]

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Appendix 5. -continued Gross necropsy findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Female	Dose level: 0		(mg/kg/day)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____	Findings and comments _____
2001	sacrificed	L4	normal	
2002	sacrificed	L4	kidneys	scarred, single, bilateral, diameter, 1 mm
2003	sacrificed	L4	liver	white patch, single, 4x3 mm
2004	sacrificed	L4	normal	
2005	sacrificed	L4	normal	
2006	other	G23	normal [difficult delivery]	
2007	sacrificed	L4	normal	
2008	sacrificed	L4	normal	
2009	sacrificed	L4	normal	
2010	sacrificed	L4	normal	
2011	all pups died	L4	normal	
2012	sacrificed	L4	normal	

L: Lactation period G: Gestation period

Appendix 5. -continued Gross necropsy findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Female Dose level: 12 (mg/kg/day) Generation: F0

Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ	Findings and comments
2101	sacrificed	L4	normal	
2102	sacrificed	L4	normal	
2103	sacrificed	L4	kidneys	scarred, a few, bilateral, 4x1 mm
2104	sacrificed	L4	normal	
2105	sacrificed	L4	normal	
2106	sacrificed	L4	normal	
2107	sacrificed	L4	normal	
2108	sacrificed	L4	normal	
2109	sacrificed	L4	normal	
2110	sacrificed	L4	normal	
2111	sacrificed	L4	normal	
2112	sacrificed	L4	normal	

L: Lactation period

Appendix 5. -continued Gross necropsy findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Female	Dose level: 60	(mg/kg/day)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
2201	sacrificed	L4	normal
2202	sacrificed	L4	normal
2203	non-pregnancy	G25	kidneys scarred, single, right, diameter, 1 mm
2204	sacrificed	L4	normal
2205	sacrificed	L4	normal
2206	sacrificed	L4	normal
2207	sacrificed	L4	normal
2208	sacrificed	L4	kidneys scarred, single, left, 10x0.5 mm
2209	sacrificed	L4	normal
2210	sacrificed	L4	normal
2211	sacrificed	L4	kidneys scarred, single, right, diameter, 1 mm
2212	sacrificed	L4	normal

L: Lactation period G: Gestation period

Appendix 5. -continued Gross necropsy findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Female	Dose level:	150 *	(mg/kg/day)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____	Findings and comments _____
2301	sacrificed	L4	spleen	dark
2302	sacrificed	L4	spleen	dark
2303	sacrificed	L4	normal	
2304	non-pregnancy	G25	spleen	dark
			lungs	brown patch,multiple,bilateral,5x3 mm
			tail	defect
2305	dead	5	[autolysis(slight)]	
			spleen	dark
			thymus	red patch,multiple,diameter,2 mm
			lungs	reddish,focal,a few,bilateral,15x10x6 mm
			stomach	white patch,multiple,forestomach,diameter,1 mm
			liver	accentuated lobular pattern
			adrenal glands	black,bilateral
			eyes	red patch,multiple,bilateral,4x2 mm
2306	sacrificed	L4	normal	
2307	dead	6	[autolysis(slight)]	
			spleen	dark
			thymus	atrophic
			lungs	reddish,bilateral
			liver	accentuated lobular pattern
			adrenal glands	black,bilateral

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration
 L: Lactation period G: Gestation period

Appendix 5. -continued Gross necropsy findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Female	Dose level:	150 *	(mg/kg/day)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ	Findings and comments
2308	dead	5	[autolysis(slight)]	
			heart	red patch, single, 5x3 mm
			spleen	dark
			thymus	atrophic red patch, a few, diameter, 1 mm
			lungs	reddish, bilateral
			thoracic cavity	hydrothorax, reddish, turbid, 1 ml
			liver	accentuated lobular pattern
			kidneys	scarred, multiple, bilateral, diameter, 1 mm
			adrenal glands	black, bilateral
2309	sacrificed	L4	spleen	dark
			lungs	brown patch, a few, left, diameter, 2 mm
2310	dead	6	[autolysis(slight)]	
			thymus	red patch, multiple, diameter, 1 mm
			lungs	reddish, bilateral
			liver	accentuated lobular pattern white patch, a few, diameter, 7 mm
2311	non-pregnancy	G25	spleen	dark
2312	dead	6	[autolysis(marked)]	
			spleen	dark
			thymus	reddish
			lungs	reddish, bilateral

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration
 L: Lactation period G: Gestation period

Appendix 6.

Histopathologic findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Male	Dose level: 0		(mg/kg/day)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____	Findings and comments _____
1001	sacrificed	42	liver	hepatodiaphragmatic nodule,focal
			prostate	infiltration, inflammatory cell,ventral,multifocal
			testes,epididymides and seminal vesicle	are non remarkable
1002	sacrificed	42	ileum	diverticula,focal
			testes	atrophy, seminiferous tubule,focal,unilateral infiltration, inflammatory cell,vascular wall,focal,unilateral
			prostate	infiltration, inflammatory cell,ventral,multifocal
			epididymides and seminal vesicle	are non remarkable
1003	sacrificed	42	prostate	infiltration, inflammatory cell,ventral,multifocal
			testes,epididymides and seminal vesicle	are non remarkable
1004	sacrificed	42	testes	atrophy, seminiferous tubule,multifocal,bilateral
			prostate	infiltration, inflammatory cell,ventral,multifocal
			epididymides and seminal vesicle	are non remarkable
1005	sacrificed	42	prostate	infiltration, inflammatory cell,ventral,multifocal
			testes,epididymides and seminal vesicle	are non remarkable
1006	sacrificed	42	prostate	infiltration, inflammatory cell,ventral,multifocal
			testes,epididymides and seminal vesicle	are non remarkable
1007	sacrificed	42	prostate	infiltration, inflammatory cell,ventral,multifocal
			testes,epididymides and seminal vesicle	are non remarkable
1008	sacrificed	42	prostate	infiltration, inflammatory cell,ventral,multifocal
			testes,epididymides and seminal vesicle	are non remarkable
1009	sacrificed	42	prostate	infiltration, inflammatory cell,dorsolateral and ventral,multifocal

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Male	Dose level: 0	(mg/kg/day)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
1009			testes,epididymides and seminal vesicle are non remarkable
1010	sacrificed	42	prostate infiltration, inflammatory cell,dorsolateral and ventral,multifocal testes,epididymides and seminal vesicle are non remarkable
1011	sacrificed	42	testes infiltration, inflammatory cell,vascular wall,focal,unilateral prostate infiltration, inflammatory cell,ventral,multifocal epididymides and seminal vesicle are non remarkable
1012	sacrificed	42	prostate infiltration, inflammatory cell,ventral,multifocal testes,epididymides and seminal vesicle are non remarkable

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Male Dose level: 12 (mg/kg/day) Generation: F0

Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____	Findings and comments _____
1107	sacrificed	42	kidneys	inflammatory change, focal, cortex, unilateral

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Male	Dose level: 60	(mg/kg/day)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
1201	sacrificed	42	lungs hemorrhage, focal, bilateral
1203	non-pregnancy	42	prostate infiltration, inflammatory cell, ventral, multifocal testes, epididymides and seminal vesicle are non remarkable
1206	sacrificed	42	lungs hemorrhage, focal, unilateral metaplasia, osseous, focal, unilateral

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Male		Dose level: 150 *		(mg/kg/day)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ	Findings and comments	
1301	dead	7	spleen	congestion atrophy, white pulp	
			thymus	hemorrhage, focal atrophy	
			lungs	congestion with edema,bilateral thrombus,sporadic,bilateral aggregation, macrophage,alveolus,focal,unilateral	
			forestomach	hyperplasia, squamous cell,focal [autolysis region corresponding to the gross finding (yellow patch)]	
			glandular stomach	non remarkable [autolysis region corresponding to the gross finding (yellow patch)]	
			liver	fatty change, hepatocyte with necrosis,centrilobular	
			testes	hemorrhage,multifocal,bilateral	
			epididymides	hemorrhage,focal,bilateral	
			seminal vesicle	autolysis	
			eyes	hemorrhage,retina,focal,bilateral	
			prostate	is non remarkable	
			cause of death : circulatory disturbance presumed to be DIC		
1302	dead	6	spleen	congestion hemorrhage,white pulp,multifocal atrophy, white pulp	
			thymus	hemorrhage,multifocal atrophy	
			lungs	congestion with edema,bilateral hemorrhage,multifocal,bilateral thrombus,sporadic,bilateral	

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Male	Dose level: 150 *	(mg/kg/day)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
1302			<p>lungs [The thrombi were stained blue with PTAH.]</p> <p>liver fatty change, hepatocyte with necrosis,centrilobular</p> <p>kidneys congestion,bilateral thrombus,glomerulus,sporadic,bilateral cast, granular,papilla,sporadic,bilateral hyaline droplet,proximal tubule,bilateral [autolysis / The thrombi were stained blue with PTAH.]</p> <p>testes hemorrhage,multifocal,bilateral</p> <p>prostate infiltration, inflammatory cell,ventral,multifocal</p> <p>adrenal glands congestion,bilateral hemorrhage,multifocal,bilateral</p> <p>epididymides and seminal vesicle are non remarkable</p> <p>cause of death : circulatory disturbance presumed to be DIC</p>
1303	sacrificed	42	<p>spleen deposit, hemosiderin,macrophage,sporadic,red pulp</p> <p>prostate infiltration, inflammatory cell,ventral,multifocal</p> <p>testes,epididymides and seminal vesicle are non remarkable</p>
1304	non-pregnancy	42	<p>spleen deposit, hemosiderin,macrophage,sporadic,red pulp</p> <p>lungs deposit, hemosiderin,macrophage,sporadic,unilateral aggregation, macrophage,alveolus,focal,unilateral [no lesion corresponding to the gross finding (brown patch, right)]</p> <p>liver fatty change, hepatocyte,centrilobular hypertrophy, hepatocyte,centrilobular</p> <p>kidneys hyaline droplet,proximal tubule,unilateral inflammatory change, focal,cortex,unilateral</p> <p>testes atrophy, seminiferous tubule with mineralization,multifocal,bilateral deposit, hemosiderin,macrophage,sporadic,bilateral</p>

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Male	Dose level: 150 *	(mg/kg/day)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
1304			<p>epididymides cell debris, lumen,bilateral no sperm,bilateral</p> <p>prostate infiltration, inflammatory cell,ventral,multifocal</p> <p>seminal vesicle is non remarkable</p>
1305	sacrificed	42	<p>spleen deposit, hemosiderin,macrophage,sporadic,red pulp</p> <p>liver fatty change, hepatocyte,centrilobular hypertrophy, hepatocyte,centrilobular</p> <p>testes,epididymides,prostate and seminal vesicle are non remarkable</p>
1306	dead	6	<p>spleen congestion atrophy, white pulp increase, extramedullary hematopoiesis</p> <p>thymus atrophy</p> <p>lungs congestion with edema,bilateral hemorrhage,multifocal,bilateral thrombus,sporadic,bilateral</p> <p>glandular stomach ulcer,focal</p> <p>cecum autolysis [no lesion corresponding to the gross finding (red patch)]</p> <p>liver fatty change, hepatocyte with necrosis,centrilobular</p> <p>kidneys congestion,bilateral thrombus,glomerulus,sporadic,bilateral cast, granular,papilla,sporadic,bilateral dilatation, tubule,multifocal,bilateral hyaline droplet,proximal tubule,bilateral necrosis, tubular epithelium,multifocal,bilateral [The thrombi were stained blue with PTAH.]</p> <p>urinary bladder non remarkable</p>

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Male	Dose level: 150 *	(mg/kg/day)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
1306			urinary bladder [autolysis / no lesion corresponding to the gross finding (red patch)] testes hemorrhage,multifocal,bilateral epididymides hemorrhage,focal,bilateral adrenal glands congestion,bilateral hemorrhage,multifocal,bilateral eyes hemorrhage,retina,multifocal,bilateral prostate and seminal vesicle are non remarkable cause of death : circulatory disturbance presumed to be DIC
1307	dead	5	spleen congestion atrophy, white pulp thymus hemorrhage,multifocal atrophy lungs congestion,bilateral hemorrhage,focal,bilateral thrombus,sporadic,bilateral forestomach ulcer with hyperplasia, squamous cell,multifocal cecum ulcer,multifocal liver fatty change, hepatocyte with necrosis,centrilobular urinary bladder non remarkable [autolysis / no lesion corresponding to the gross finding (red patch)] testes hemorrhage,multifocal,bilateral adrenal glands congestion,bilateral hemorrhage,multifocal,bilateral

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.
 *: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Male	Dose level: 150 *	(mg/kg/day)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
1307			epididymides, prostate and seminal vesicle are non remarkable cause of death : circulatory disturbance presumed to be DIC
1308	dead	6	spleen congestion hemorrhage, white pulp, multifocal atrophy, white pulp
			lungs congestion with edema, bilateral thrombus, sporadic, bilateral
			cecum autolysis [no lesion corresponding to the gross finding (red patch)]
			liver fatty change, hepatocyte with necrosis, centrilobular
			kidneys congestion, bilateral thrombus, glomerulus, sporadic, bilateral cast, granular, papilla, sporadic, bilateral hyaline droplet, proximal tubule, bilateral
			urethra non remarkable [no lesion corresponding to the gross finding (black)]
			testes hemorrhage, multifocal, bilateral
			prostate infiltration, inflammatory cell, ventral, multifocal
			adrenal glands congestion, bilateral hemorrhage, multifocal, bilateral
			eyes hemorrhage, retina, focal, bilateral
1309	dead	6	epididymides and seminal vesicle are non remarkable cause of death : circulatory disturbance presumed to be DIC
			thymus hemorrhage, multifocal atrophy
			lungs congestion, bilateral

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Male Dose level: 150 * (mg/kg/day) Generation: F0

Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____	Findings and comments _____
---------------	----------------	--------------------	-------------	-----------------------------

1312			cause of death : unknown	
------	--	--	--------------------------	--

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Female	Dose level: 0		(mg/kg/day)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____	Findings and comments _____
2001	sacrificed	L4	uterus ovaries	post delivery lesion and vagina are non remarkable
2002	sacrificed	L4	kidneys uterus ovaries	inflammatory change, focal,cortex,bilateral post delivery lesion and vagina are non remarkable
2003	sacrificed	L4	liver uterus ovaries	non remarkable [no lesion corresponding to the gross finding (white patch)] post delivery lesion and vagina are non remarkable
2004	sacrificed	L4	uterus ovaries	post delivery lesion and vagina are non remarkable
2005	sacrificed	L4	uterus ovaries	post delivery lesion and vagina are non remarkable
2006	other	G23	[difficult delivery] uterus ovaries	[retained placental tissue] and vagina are non remarkable
2007	sacrificed	L4	uterus ovaries	post delivery lesion and vagina are non remarkable
2008	sacrificed	L4	uterus ovaries	post delivery lesion and vagina are non remarkable
2009	sacrificed	L4	uterus	post delivery lesion

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.
 L: lactation period G: Gestation period

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Female	Dose level: 0	(mg/kg/day)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
2009			ovaries and vagina are non remarkable
2010	sacrificed	L4	vagina cystic dilatation, vaginal fornix, focal ovaries and uterus are non remarkable
2011	all pups died	L4	uterus post delivery lesion ovaries and vagina are non remarkable
2012	sacrificed	L4	uterus post delivery lesion ovaries and vagina are non remarkable

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.
 L: lactation period

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Female Dose level: 12 (mg/kg/day) Generation: F0

Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ	Findings and comments
---------------	----------------	--------------------	-------	-----------------------

2103	sacrificed	L4	kidneys	inflammatory change, focal,cortex,bilateral
------	------------	----	---------	---

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.

L: lactation period

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Female	Dose level:	60	(mg/kg/day)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____	Findings and comments _____
2203	non-pregnancy	G25	kidneys	inflammatory change, focal,cortex,unilateral
			ovaries	cyst, corpus luteum,multifocal,bilateral decrease, corpus luteum,bilateral atretic follicle, increased,bilateral
				uterus and vagina are non remarkable
2208	sacrificed	L4	kidneys	regeneration, tubule,sporadic,unilateral inflammatory change, focal,cortex,unilateral
2211	sacrificed	L4	kidneys	inflammatory change, focal,cortex,unilateral

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.
 L: lactation period G: Gestation period

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Female	Dose level: 150 *	(mg/kg/day)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
2301	sacrificed	L4	spleen deposit, hemosiderin,macrophage,sporadic,red pulp increase, extramedullary hematopoiesis uterus post delivery lesion ovaries and vagina are non remarkable
2302	sacrificed	L4	spleen deposit, hemosiderin,macrophage,sporadic,red pulp uterus post delivery lesion ovaries and vagina are non remarkable
2303	sacrificed	L4	uterus post delivery lesion ovaries and vagina are non remarkable
2304	non-pregnancy	G25	spleen deposit, hemosiderin,macrophage,sporadic,red pulp lungs inflammation,chronic with deposit, hemosiderin,macrophage,pleura,multifocal ,bilateral tail necrosis with granulation tissue,focal ovaries,uterus and vagina are non remarkable
2305	dead	5	spleen congestion atrophy, white pulp thymus hemorrhage,multifocal atrophy lungs congestion with edema,unilateral thrombus,sporadic,bilateral [The thrombi were stained blue with PTAH.] forestomach hyperplasia, squamous cell,multifocal liver fatty change, hepatocyte with necrosis,centrilobular adrenal glands congestion,bilateral

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

L: lactation period G: Gestation period

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Female Dose level: 150 * (mg/kg/day) Generation: F0

Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ	Findings and comments
2305			adrenal glands	hemorrhage,multifocal,bilateral
			eyes	hemorrhage,retina,focal,bilateral
			ovaries,uterus and vagina	are non remarkable
			cause of death :	circulatory disturbance presumed to be DIC
2306	sacrificed	L4	uterus	post delivery lesion
			ovaries and vagina	are non remarkable
2307	dead	6	spleen	congestion atrophy, white pulp
			thymus	atrophy
			lungs	congestion with edema,bilateral thrombus,sporadic,bilateral
			liver	fatty change, hepatocyte with necrosis,centrilobular increase, extramedullary hematopoiesis
			adrenal glands	congestion,bilateral hemorrhage,multifocal,bilateral
			ovaries,uterus and vagina	are non remarkable
			cause of death :	circulatory disturbance presumed to be DIC
2308	dead	5	heart	hemorrhage with necrosis, myocardium,ventricle,multifocal
			spleen	congestion atrophy, white pulp
			thymus	hemorrhage,focal atrophy
			lungs	congestion with edema,bilateral thrombus,sporadic,bilateral

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

L: lactation period

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Female	Dose level: 150 *	(mg/kg/day)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
2308			<p>liver fatty change, hepatocyte with necrosis,centrilobular</p> <p>kidneys congestion,unilateral thrombus,glomerulus,sporadic,unilateral inflammatory change, focal,cortex,unilateral</p> <p>adrenal glands congestion,bilateral hemorrhage,multifocal,bilateral</p> <p>ovaries,uterus and vagina are non remarkable</p> <p>cause of death : circulatory disturbance presumed to be DIC</p>
2309	sacrificed	L4	<p>spleen deposit, hemosiderin,macrophage,sporadic,red pulp</p> <p>lungs hemorrhage,focal,unilateral aggregation, macrophage,alveolus,focal,unilateral</p> <p>uterus post delivery lesion</p> <p>ovaries and vagina are non remarkable</p>
2310	dead	6	<p>thymus atrophy [no lesion corresponding to the gross finding (red patch)]</p> <p>lungs congestion,bilateral hemorrhage,multifocal,unilateral thrombus,sporadic,bilateral</p> <p>liver fatty change, hepatocyte with necrosis,centrilobular [autolysis region corresponding to the gross finding (white patch)]</p> <p>ovaries,uterus and vagina are non remarkable</p> <p>cause of death : unknown</p>
2311	non-pregnancy	G25	<p>spleen deposit, hemosiderin,macrophage,sporadic,red pulp</p> <p>ovaries cyst, corpus luteum,multifocal,bilateral decrease, corpus luteum,bilateral</p>

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

L: lactation period G: Gestation period

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E781 (115-231)

Sex: Female Dose level: 150 * (mg/kg/day) Generation: F0

Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ	Findings and comments
2311				uterus and vagina are non remarkable
2312	dead	6	spleen	congestion atrophy, white pulp
			thymus	hemorrhage,multifocal atrophy
			lungs	congestion with edema,bilateral thrombus,sporadic,bilateral
			ovaries,uterus and vagina	are non remarkable
				cause of death : circulatory disturbance presumed to be DIC

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Appendix 7.

Cell type and number in seminiferous tubules of male rats at VII- VIII stage of spermatogenesis

Exp.No.E781 (115-231)

Dose level : 0 mg/kg/day

Animal ID-No.	Cell type and number of cells					Cell type and number per Sertoli cell				
	Type A	PL	P	RS	SR	Type A	PL	P	RS	
- 216 -	1001	15	170	275	434	80	0.19	2.13	3.44	5.43
	1002	13	163	266	455	67	0.19	2.43	3.97	6.79
	1003	15	176	278	399	66	0.23	2.67	4.21	6.05
	1004	12	180	270	460	71	0.17	2.54	3.80	6.48
	1005	14	154	267	440	60	0.23	2.57	4.45	7.33
	1006	15	186	267	455	67	0.22	2.78	3.99	6.79
	1007	16	192	260	414	74	0.22	2.59	3.51	5.59
	1008	14	190	272	420	77	0.18	2.47	3.53	5.45
	1009	14	178	265	446	70	0.20	2.54	3.79	6.37
	1010	14	179	278	444	84	0.17	2.13	3.31	5.29
	1011	14	178	259	394	67	0.21	2.66	3.87	5.88
	1012	12	167	243	434	80	0.15	2.09	3.04	5.43

Type A: Spermatogonia type A, PL: Preleptotene spermatocyte, P: Pachytene spermatocyte, RS: Round spermatid, SR: Sertoli cell

Dose level : 60 mg/kg/day

Animal ID-No.	Cell type and number of cells					Cell type and number per Sertoli cell			
	Type A	PL	P	RS	SR	Type A	PL	P	RS
1203 ^{a)}	12	180	269	468	77	0.16	2.34	3.49	6.08

Type A: Spermatogonia type A, PL: Preleptotene spermatocyte, P: Pachytene spermatocyte, RS: Round spermatid, SR: Sertoli cell

a) Non-pregnancy

Dose level : 150 mg/kg/day *

Animal ID-No.	Cell type and number of cells					Cell type and number per Sertoli cell			
	Type A	PL	P	RS	SR	Type A	PL	P	RS
1303	12	178	248	439	61	0.20	2.92	4.07	7.20
1304 ^{a) b)}	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1305	12	161	238	452	70	0.17	2.30	3.40	6.46
1310	15	173	241	399	68	0.22	2.54	3.54	5.87

Type A: Spermatogonia type A, PL: Preleptotene spermatocyte, P: Pachytene spermatocyte, RS: Round spermatid, SR: Sertoli cell

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

a) Non-pregnancy

b) No seminiferous tubules at VII- VIII stage of spermatogenesis

Dose level : 0 mg/kg/day

Animal ID-No.	Pre-mating period (day)														Mating period (day)											Mean estrous cycle	Irregular estrous cycle		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
2001	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C											4.0	-
2002	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C												4.0	-
2003	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	-	+	
2004	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	C										4.0	-
2005	D	E	M	D	D	E	E	M	D	D	P	E	M	D	D	C												5.0	+
2006	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C								4.0	-
2007	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C										4.0	-
2008	M	D	D	E	M	D	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	D	C										5.0	-
2009	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C											4.0	-
2010	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C											4.0	-
2011	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C										4.0	-
2012	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	D	D	D	D	D	D	D	C	4.0	+	
																									4.2 ^{a)}	3/12 ^{b)}			
																									± 0.4				

P : Proestrus E : Estrus M : Metestrus D : Diestrus

C : Copulation

E : The day used for calculation of estrous cycle

a) Mean ± S.D.

b) No. of animals having irregular estrous cycles / no. of animals examined

---- : Pseudopregnancy ; it was excluded from the calculation of the mean estrous cycle

Dose level : 12 mg/kg/day

Animal ID-No.	Pre-mating period (day)														Mating period (day)							Mean estrous cycle	Irregular estrous cycle	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	1	2	3	4	5	6	7			
2101	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C							4.0	-
2102	D	D	E	M	D	P	E	M	D	D	E	E	M	D	D	D	D	P	M	D	D	C	4.0	+
2103	D	D	E	E	M	D	D	P	E	M	D	D	E	E	M	D	D	E	C				5.0	+
2104	D	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	D	E	E	M	D	D	P	C				4.5	+
2105	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C				4.0	-
2106	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	P	E	M	D	D	E	E	C					4.3	-
2107	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C						4.0	-
2108	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	D	C				4.0	-
2109	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	P	C						4.0	-
2110	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C						4.0	-
2111	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C						4.0	-
2112	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C							4.0	-

4.2 ^{a)}
 ± 0.3 3/12 ^{b)}

P : Proestrus E : Estrus M : Metestrus D : Diestrus

C : Copulation

E : The day used for calculation of estrous cycle

a) Mean \pm S.D.

b) No. of animals having irregular estrous cycles / no. of animals examined

Dose level : 60 mg/kg/day

Animal ID-No.	Pre-mating period (day)														Mating period (day)								Mean estrous cycle	Irregular estrous cycle
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	1	2	3	4	5	6	7	8		
2201	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	E	M	D	E	M	D	D	C					4.0	-
2202	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	P	E	M	D	D	C							4.5	-
2203	D	P	E	M	D	D	E	E	M	D	P	E	E	M	D	C							4.5	-
2204	M	D	P	E	E	M	D	D	E	E	M	D	D	E	M	D	D	C					5.0	-
2205	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C	4.0	-
2206	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C						4.0	-
2207	D	E	E	M	D	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	D	C						5.5	+
2208	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C							4.0	-
2209	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C							4.0	-
2210	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C					4.0	-
2211	D	E	E	M	D	D	E	E	M	D	D	E	M	D	D	C							5.0	-
2212	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	P	C					4.0	-

4.4 ^{a)}
± 0.5

1/12 ^{b)}

P : Proestrus E : Estrus M : Metestrus D : Diestrus

C : Copulation

E : The day used for calculation of estrous cycle

a) Mean ± S.D.

b) No. of animals having irregular estrous cycles / no. of animals examined

Dose level : 150 mg/kg/day *

Animal ID-No.	Pre-mating period (day)														Mating period (day)								Mean estrous cycle	Irregular estrous cycle	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	1	2	3	4	5	6	7	8			
2301	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	E	M	D	D	C						4.0	-	
2302	E	M	D	D	E	M	D	D	D	D	D	D	D	E	M	D	D	C					6.5	+	
2303	D	E	M	D	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C				4.3	-	
2304	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	P	M	D	P	C					-	+	
2305	E	M	D	D	P																			-	
2306	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	P	C					4.0	-	
2307	D	D	P	E	M	D																		-	
2308	M	D	D	E	E	M																		-	
2309	M	D	D	P	M	D	D	E	M	D	P	E	M	D	D	C							4.0	+	
2310	D	D	E	M	D	D																		-	
2311	M	D	D	P	E	M	D	D	E	E	M	D	P	E	E	E	E	M	P	P	C		4.5	+	
2312	D	D	E	E	M	D																		-	
																								4.6 ^{a)}	4/7 ^{b)}
																								± 1.0	

*: 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

P : Proestrus E : Estrus M : Metestrus D : Diestrus

C : Copulation

E : The day used for calculation of estrous cycle

a) Mean ± S.D.

b) No. of animals having irregular estrous cycles / no. of animals examined

---- : Pseudopregnancy ; it was excluded from the calculation of the mean estrous cycle

Appendix 9. Copulation and fertility results

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day	Female No.	Male No.	Copulation	Fertility	Mating period
00 Control 0	2001	1001	P/S	+	2
	2002	1002	P/S	+	1
	2003	1003	P/S	+	14
	2004	1004	P/S	+	3
	2005	1005	P/S	+	1
	2006	1006	P/S	+	5
	2007	1007	P/S	+	3
	2008	1008	P/S	+	3
	2009	1009	P/S	+	2
	2010	1010	P/S	+	2
	2011	1011	P/S	+	3
	2012	1012	P/S	+	13
		Ratio(%) Mean	12/ 12 (100.0)	12/ 12 (100.0)	4.3
01 substance 12	2101	1101	P/S	+	1
	2102	1102	P/S	+	6
	2103	1103	P/S	+	4
	2104	1104	P/S	+	4
	2105	1105	P/S	+	4
	2106	1106	P/S	+	2
	2107	1107	P/S	+	2
	2108	1108	P/S	+	3
	2109	1109	P/S	+	2
	2110	1110	P/S	+	2
	2111	1111	P/S	+	2
	2112	1112	P/S	+	1
		Ratio(%) Mean	12/ 12 (100.0)	12/ 12 (100.0)	2.8
substance :ethyl(1-naphthyl)amine					

Group-No. Dose mg/kg/day	Female No.	Male No.	Copulation	Fertility	Mating period
02 substance 60	2201	1201	P/S	+	3
	2202	1202	P/S	+	1
	2203	1203	P/S	-	1
	2204	1204	P/S	+	3
	2205	1205	P/S	+	7
	2206	1206	P/S	+	2
	2207	1207	P/S	+	2
	2208	1208	P/S	+	1
	2209	1209	P/S	+	1
	2210	1210	P/S	+	3
	2211	1211	P/S	+	1
	2212	1212	P/S	+	3
Ratio(%) Mean				12/ 12 (100.0)	11/ 12 (91.7)
					2.3
03 substance 150 a)	2301	1310	P/S	+	2
	2302	1305	P/S	+	6
	2303	1303	P/S	+	4
	2304	1304	P/S	-	3
	2306	1310	P/S	+	5
	2309	1305	P/S	+	1
	2311	1304	P/S	-	3
	Ratio(%) Mean				7/ 7 (100.0)
					5/ 7 (71.4)
					3.4

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Appendix 10. Findings of delivery in dams and observations on their offsprings
 --- Individual litter ---

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day						
Dam-No.	Gestation length (days)	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index (%) 1)	No. of offspring delivered	Delivery index (%) 2)	No. of dead offspring	No. of cannibalism
2001	22	17	16	94.12	16	100.00	0	0
2002	23	14	13	92.86	12	92.31	0	0
2003	22	15	14	93.33	14	100.00	0	0
2004	23	16	14	87.50	11	78.57	0	0
2005	22	21	18	85.71	13	72.22	2	0
2006DD	-	15	15	100.00	-	-	-	-
2007	23	15	14	93.33	12	85.71	0	0
2008	23	17	15	88.24	13	86.67	0	0
2009	22	16	15	93.75	15	100.00	0	0
2010	22	16	15	93.75	15	100.00	0	0
2011	22	19	17	89.47	17	100.00	1	0
2012	23	14	8	57.14	8	100.00	0	0
Total	-	195	174	-	146	-	3	0
Mean	22.5	16.3	14.5	89.10	13.3	92.32	0.3	0.0
S.D.	0.5	2.1	2.5	10.76	2.5	10.11	0.6	0.0

1) (No. of implantation sites / no. of corpora lutea) x 100

2) (No. of offspring delivered / no. of implantation sites) x 100

DD: difficult delivery

Appendix 10. -continued

Findings of delivery in dams and observations on their offsprings
 --- Individual litter ---

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 00 Control	No. of live offspring on day 0			0 mg/kg/day			Sex ratio of total number of offspring at birth (M/Total,litter)	Sex ratio of live offspring at birth (M/Total,litter)	Sex ratio of live offspring on day 4 (M/Total,litter)
	Male	Female	Total	Male	Female	Total			
Dam-No.	Male	Female	Total	Male	Female	Total			
2001	6	10	16	6	10	16	0.375	0.375	0.375
2002	8	4	12	8	4	12	0.667	0.667	0.667
2003	8	6	14	8	6	14	0.571	0.571	0.571
2004	5	6	11	5	6	11	0.455	0.455	0.455
2005	7	4	11	6	2	8	0.615	0.636	0.750
2006DD	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	5	7	12	5	7	12	0.417	0.417	0.417
2008	5	8	13	5	8	13	0.385	0.385	0.385
2009	3	12	15	3	12	15	0.200	0.200	0.200
2010	6	9	15	6	9	15	0.400	0.400	0.400
2011	10	6	16	0	0	0	0.647	0.625	-
2012	4	4	8	4	4	8	0.500	0.500	0.500
Total	67	76	143	56	68	124	-	-	-
Mean	6.1	6.9	13.0	5.1	6.2	11.3	0.476	0.476	0.472
S.D.	2.0	2.6	2.5	2.3	3.5	4.6	0.141	0.141	0.158

DD:difficult delivery

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day			No. of live offspring with anomalies N (%)	
Dam-No.	Live birth index (%) 1)	Viability index on day 4 (%) 2)				
		Male	Female	Total		
2001	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2002	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2003	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2004	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2005	84.62	85.71	50.00	72.73	0 (0.0)	
2006DD	-	-	-	-	- (-)	
2007	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2008	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2009	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2010	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2011	94.12	0.00	0.00	0.00	0 (0.0)	
2012	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
Total	-	-	-	-	0 (0.0)	
Mean	98.07	89.61	86.36	88.43	0.0	
S.D.	4.80	30.03	32.33	30.45	0.0	

1) (No. of live offspring on day 0 / No. of offspring delivered) x 100

2) (No. of live offspring on day 4 / No. of live offspring on day 0) x 100

DD: difficult delivery

Appendix 10. -continued

Findings of delivery in dams and observations on their offsprings
--- Individual litter ---

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 01 substance		12 mg/kg/day						
Dam-No.	Gestation length (days)	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index (%) 1)	No. of offspring delivered	Delivery index (%) 2)	No. of dead offspring	No. of cannibalism
2101	22	15	15	100.00	13	86.67	0	0
2102	23	19	9	47.37	7	77.78	0	0
2103	23	16	16	100.00	15	93.75	0	0
2104	22	18	18	100.00	16	88.89	0	0
2105	23	15	15	100.00	14	93.33	0	0
2106	22	18	18	100.00	18	100.00	0	0
2107	22	17	17	100.00	17	100.00	0	0
2108	23	17	14	82.35	14	100.00	0	0
2109	22	15	15	100.00	13	86.67	1	0
2110	23	12	8	66.67	4	50.00	0	0
2111	23	14	14	100.00	13	92.86	1	0
2112	22	15	15	100.00	15	100.00	0	0
Total	-	191	174	-	159	-	2	0
Mean	22.5	15.9	14.5	91.37	13.3	89.16	0.2	0.0
S.D.	0.5	2.0	3.1	17.31	4.0	14.13	0.4	0.0

1) (No. of implantation sites / no. of corpora lutea) x 100

2) (No. of offspring delivered / no. of implantation sites) x 100

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

Appendix 10. -continued

Findings of delivery in dams and observations on their offsprings
--- Individual litter ---

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 01 substance	No. of live offspring on day 0			12 mg/kg/day			Sex ratio of total number of offspring at birth (M/Total,litter)	Sex ratio of live offspring at birth (M/Total,litter)	Sex ratio of live offspring on day 4 (M/Total,litter)
	Male	Female	Total	Male	Female	Total			
Dam-No.									
2101	9	4	13	9	4	13	0.692	0.692	0.692
2102	4	3	7	4	3	7	0.571	0.571	0.571
2103	8	7	15	8	7	15	0.533	0.533	0.533
2104	11	5	16	11	5	16	0.688	0.688	0.688
2105	7	7	14	7	7	14	0.500	0.500	0.500
2106	7	11	18	7	11	18	0.389	0.389	0.389
2107	5	12	17	5	12	17	0.294	0.294	0.294
2108	6	8	14	6	8	14	0.429	0.429	0.429
2109	3	9	12	3	9	12	0.231	0.250	0.250
2110	2	2	4	2	2	4	0.500	0.500	0.500
2111	9	3	12	9	3	12	0.692	0.750	0.750
2112	5	10	15	5	10	15	0.333	0.333	0.333
Total	76	81	157	76	81	157	-	-	-
Mean	6.3	6.8	13.1	6.3	6.8	13.1	0.488	0.494	0.494
S.D.	2.7	3.4	4.0	2.7	3.4	4.0	0.158	0.163	0.163

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

Group-No.: 01 substance		12 mg/kg/day			No. of live offspring with anomalies N (%)	
Dam-No.	Live birth index (%) 1)	Viability index on day 4 (%) 2)				
		Male	Female	Total		
2101	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2102	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2103	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2104	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2105	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2106	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2107	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2108	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2109	92.31	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2110	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2111	92.31	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2112	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
Total	-	-	-	-	0 (0.0)	
Mean	98.72	100.00	100.00	100.00	0.0	
S.D.	2.99	0.00	0.00	0.00	0.0	

1) (No. of live offspring on day 0 / No. of offspring delivered) x 100

2) (No. of live offspring on day 4 / No. of live offspring on day 0) x 100

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

Appendix 10. -continued

Findings of delivery in dams and observations on their offsprings
--- Individual litter ---

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 02 substance		60 mg/kg/day						
Dam-No.	Gestation length (days)	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index (%) 1)	No. of offspring delivered	Delivery index (%) 2)	No. of dead offspring	No. of cannibalism
2201	22	15	15	100.00	14	93.33	0	0
2202	22	23	16	69.57	16	100.00	1	0
2204	23	13	13	100.00	13	100.00	0	0
2205	22	16	16	100.00	16	100.00	0	0
2206	23	13	12	92.31	12	100.00	0	0
2207	22	21	16	76.19	16	100.00	0	0
2208	23	14	13	92.86	13	100.00	0	0
2209	22	14	14	100.00	14	100.00	0	0
2210	22	14	14	100.00	14	100.00	0	0
2211	23	16	15	93.75	12	80.00	3	0
2212	22	19	18	94.74	17	94.44	3	0
Total	-	178	162	-	157	-	7	0
Mean	22.4	16.2	14.7	92.67	14.3	97.07	0.6	0.0
S.D.	0.5	3.4	1.7	10.39	1.7	6.17	1.2	0.0

1) (No. of implantation sites / no. of corpora lutea) x 100

2) (No. of offspring delivered / no. of implantation sites) x 100

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

Appendix 10. -continued

Findings of delivery in dams and observations on their offsprings
--- Individual litter ---

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 02 substance	No. of live offspring on day 0			60 mg/kg/day			Sex ratio of total number of offspring at birth (M/Total,litter)	Sex ratio of live offspring at birth (M/Total,litter)	Sex ratio of live offspring on day 4 (M/Total,litter)
	Male	Female	Total	Male	Female	Total			
Dam-No.									
2201	4	10	14	4	10	14	0.286	0.286	0.286
2202	3	12	15	3	12	15	0.250	0.200	0.200
2204	3	10	13	3	10	13	0.231	0.231	0.231
2205	8	8	16	8	8	16	0.500	0.500	0.500
2206	3	9	12	3	9	12	0.250	0.250	0.250
2207	9	7	16	9	7	16	0.563	0.563	0.563
2208	3	10	13	3	10	13	0.231	0.231	0.231
2209	9	5	14	9	5	14	0.643	0.643	0.643
2210	9	5	14	9	5	14	0.643	0.643	0.643
2211	5	4	9	5	4	9	0.417	0.556	0.556
2212	9	5	14	8	5	13	0.529	0.643	0.615
Total	65	85	150	64	85	149	-	-	-
Mean	5.9	7.7	13.6	5.8	7.7	13.5	0.413	0.431	0.429
S.D.	2.8	2.7	2.0	2.8	2.7	2.0	0.169	0.190	0.187

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

Appendix 10. -continued

Findings of delivery in dams and observations on their offsprings
--- Individual litter ---

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 02 substance		60 mg/kg/day			No. of live offspring with anomalies N (%)	
Dam-No.	Live birth index (%) 1)	Viability index on day 4 (%) 2)				
		Male	Female	Total		
2201	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2202	93.75	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2204	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2205	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2206	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2207	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2208	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2209	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2210	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2211	75.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2212	82.35	88.89	100.00	92.86	0 (0.0)	
Total	-	-	-	-	0 (0.0)	
Mean	95.55	98.99	100.00	99.35	0.0	
S.D.	8.71	3.35	0.00	2.15	0.0	

1) (No. of live offspring on day 0 / No. of offspring delivered) x 100

2) (No. of live offspring on day 4 / No. of live offspring on day 0) x 100

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

Appendix 10. -continued

Findings of delivery in dams and observations on their offsprings
--- Individual litter ---

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No.: 03 substance		150 mg/kg/day a)						
Dam-No.	Gestation length (days)	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index (%) 1)	No. of offspring delivered	Delivery index (%) 2)	No. of dead offspring	No. of cannibalism
2301	22	12	12	100.00	12	100.00	1	0
2302	22	17	17	100.00	15	88.24	1	0
2303	22	17	15	88.24	12	80.00	0	0
2306	23	15	14	93.33	12	85.71	1	0
2309	22	19	19	100.00	13	68.42	0	0
Total	-	80	77	-	64	-	3	0
Mean	22.2	16.0	15.4	96.31	12.8	84.47	0.6	0.0
S.D.	0.4	2.6	2.7	5.36	1.3	11.56	0.5	0.0

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration
 1) (No. of implantation sites / no. of corpora lutea) x 100
 2) (No. of offspring delivered / no. of implantation sites) x 100
 substance :ethyl(1-naphthyl)amine

Group-No.:	03 substance			150 mg/kg/day a)			Sex ratio of total number of offspring at birth (M/Total,litter)	Sex ratio of live offspring at birth (M/Total,litter)	Sex ratio of live offspring on day 4 (M/Total,litter)
	No. of live offspring on day 0			No. of live offspring on day 4					
Dam-No.	Male	Female	Total	Male	Female	Total			
2301	7	4	11	7	4	11	0.667	0.636	0.636
2302	7	7	14	7	7	14	0.467	0.500	0.500
2303	7	5	12	7	5	12	0.583	0.583	0.583
2306	6	5	11	6	5	11	0.500	0.545	0.545
2309	8	5	13	8	5	13	0.615	0.615	0.615
Total	35	26	61	35	26	61	-	-	-
Mean	7.0	5.2	12.2	7.0	5.2	12.2	0.566	0.576	0.576
S.D.	0.7	1.1	1.3	0.7	1.1	1.3	0.082	0.055	0.055

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration
substance :ethyl(1-naphthyl)amine

Group-No.: 03 substance		150 mg/kg/day a)			No. of live offspring with anomalies N (%)	
Dam-No.	Live birth index (%) 1)	Viability index on day 4 (%) 2)				
		Male	Female	Total		
2301	91.67	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2302	93.33	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2303	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2306	91.67	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2309	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
Total	-	-	-	-	0 (0.0)	
Mean	95.33	100.00	100.00	100.00	0.0	
S.D.	4.31	0.00	0.00	0.00	0.0	

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

1) (No. of live offspring on day 0 / No. of offspring delivered) x 100

2) (No. of live offspring on day 4 / No. of live offspring on day 0) x 100

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

Appendix 11-1. Body weight changes of male pups from rats
 --- Individual litter ---

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day	Dam-No.	Days after birth		Unit:g
		0	4	
00 Control 0	2001	6.49	9.39	
	2002	7.55	11.92	
	2003	6.23	10.85	
	2004	7.72	12.99	
	2005	5.88	11.31	
	2007	7.49	11.98	
	2008	7.59	12.25	
	2009	6.33	9.35	
	2010	6.50	10.09	
	2011	6.00	-	
	2012	8.27	15.61	
		N	11	
		Mean	6.91	10
		S.D.	0.82	11.57 1.87

N :No. of litters

Appendix 11-1. -continued

Body weight changes of male pups from rats
--- Individual litter ---

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day	Dam-No.	Days after birth		Unit:g
		0	4	
01 substance 12	2101	6.68	10.63	
	2102	8.70	16.73	
	2103	7.37	11.45	
	2104	6.06	9.67	
	2105	6.95	11.03	
	2106	6.34	10.21	
	2107	5.95	9.14	
	2108	7.41	10.68	
	2109	7.07	12.63	
	2110	7.69	14.71	
	2111	7.54	12.04	
	2112	6.32	9.76	
		N	12	
		Mean	7.01	11.56
		S.D.	0.80	2.22

N :No. of litters

substance :ethyl(1-naphthyl) amine

Appendix 11-1. -continued

Body weight changes of male pups from rats
--- Individual litter ---

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day	Dam-No.	Days after birth		Unit:g
		0	4	
02 substance 60	2201	6.65	10.78	
	2202	5.98	9.65	
	2204	7.42	11.27	
	2205	6.88	11.22	
	2206	7.61	12.18	
	2207	5.80	9.88	
	2208	7.18	11.39	
	2209	5.93	9.13	
	2210	6.17	9.96	
	2211	7.26	14.17	
	2212	5.66	10.38	
		N	11	
		Mean	6.59	10.91
		S.D.	0.71	1.40

N :No. of litters
substance :ethyl(1-naphthyl) amine

Appendix 11-1. -continued

Body weight changes of male pups from rats
--- Individual litter ---

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day	Dam-No.	Days after birth		Unit:g
		0	4	
03 substance 150 a)	2301	4.86	8.01	
	2302	6.35	9.78	
	2303	6.74	11.01	
	2306	7.96	12.64	
	2309	6.66	10.86	
	N	5	5	
	Mean	6.51	10.46	
	S.D.	1.11	1.71	

N :No. of litters

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Appendix 11-2. Body weight changes of female pups from rats
 --- Individual litter ---

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day	Dam-No.	Days after birth		Unit:g
		0	4	
00 Control 0	2001	6.03	9.55	
	2002	7.20	11.30	
	2003	6.00	10.58	
	2004	7.30	12.28	
	2005	4.82	12.63	
	2007	7.46	11.73	
	2008	7.26	11.54	
	2009	5.84	8.54	
	2010	6.38	10.44	
	2011	5.53	-	
	2012	8.01	14.97	
		N	11	10
		Mean	6.53	11.36
		S.D.	0.98	1.77

N :No. of litters

Appendix 11-2. -continued

Body weight changes of female pups from rats
--- Individual litter ---

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day	Dam-No.	Days after birth		Unit:g
		0	4	
01 substance 12	2101	6.03	9.88	
	2102	8.56	16.58	
	2103	7.06	11.11	
	2104	5.72	8.77	
	2105	6.80	10.78	
	2106	5.99	9.59	
	2107	5.87	9.12	
	2108	6.79	10.54	
	2109	6.95	12.74	
	2110	8.30	15.64	
	2111	7.10	11.20	
	2112	6.45	9.62	
		N	12	
		Mean	6.80	11.30
		S.D.	0.90	2.50

N :No. of litters

substance :ethyl(1-naphthyl) amine

Appendix 11-2. -continued

Body weight changes of female pups from rats
--- Individual litter ---

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day	Dam-No.	Days after birth		Unit:g
		0	4	
02 substance 60	2201	6.14	10.32	
	2202	6.05	9.67	
	2204	7.26	11.01	
	2205	6.38	10.68	
	2206	7.17	11.63	
	2207	5.66	9.49	
	2208	6.56	10.56	
	2209	5.50	8.73	
	2210	5.87	9.96	
	2211	7.02	13.77	
	2212	5.78	10.49	
		N	11	
		Mean	6.31	10.57
		S.D.	0.62	1.32

- 242 -
 N :No. of litters
 substance :ethyl(1-naphthyl) amine

Appendix 11-2. -continued

Body weight changes of female pups from rats
--- Individual litter ---

Exp. No. E781 (115-231)

Group-No. Dose mg/kg/day	Dam-No.	Days after birth		Unit:g
		0	4	
03 substance 150 a)	2301	4.25	7.51	
	2302	6.04	8.52	
	2303	6.41	10.79	
	2306	7.33	12.20	
	2309	6.13	10.30	
	N	5	5	
	Mean	6.03	9.86	
	S.D.	1.12	1.86	

N :No. of litters

substance :ethyl(1-naphthyl)amine

a) 300 mg/kg/day until Day 13 after initiation of administration

Exp. No. E781 (115-231)

Reference data 1

試験成績書



試験成績書

2013年06月10日

公益財団法人 食品農医薬品安全性評価センター 御中

東京化成工業株式会社 品質保証部
〒103-0023
東京都中央区日本橋木町4丁目10番
TEL:03(5640)8860、FAX:03(5640)802

製品名 : N-エチル-1-ナフチルアシン			
製品コード : E0148 等級 :		製品ロット : 4M33M 判定: 合格	数量 : 600g
CAS:118-44-5			
項目	結果	規格値	
純度(GC)	98.4 %	97.0 %以上	
純度(非水法)	100.1 %	97.0 %以上	
比重 (20/20)	1.0629	1.0610 ~ 1.0640	
屈折率 n20/D	1.6457	1.6440 ~ 1.6470	

Exp. No. E781 (115-231)

Reference data 2

分析報告書（被験物質の安定性）

報告書

整理 No.X0152

2013 年 12 月 12 日

公益財団法人

食品農医薬品安全性評価センター

環境分析試験室
[REDACTED]

東京化成工業株式会社 深谷工場

分析センター
〒366-0816 埼玉県深谷市権合 725 番地

TEL 048-571-3466

FAX 048-571-1810



試料名 N-エチル-1-ナフチルアミンの分析につきましてご報告致します。

分析試料

E0148 N-エチル-1-ナフチルアミン 入目 500g の残分

Lot No. 4M33M-PT [東京化成工業(株) 製]

1. 純度(GC)

(1) 分析条件

カラム : 5%Diphenyl 95%Dimethylpolysiloxane
0.25 μm × 30m × 0.25mm

カラム 温度 : 最初 180°C で 10 分間保ち、その後 20°C/min で 300°C まで昇温し、
その温度に 9 分間保つ。

気化室温度 : 300°C

検出器温度 : 300°C

キャリアガス : ヘリウム 線速度 30cm/sec.

検出器 : FID

注入法 : スピリット法 スピリット比 (1 : 150)

注入量 : 1.0 μL (試料 50mg+Acetonitrile 1mL)

定量法 : 未補正面積百分率法

機器 : Agilent 6890N

(2) 結果 (未補正面積百分率) 添付データ 3 枚

①98.37% ②98.37% 平均 98.4%

2. 純度(非水滴定)

(1)操作

試料 0.25g(0.1mg のけたまではかる) → ビーカー100mL にとる + 酢酸 50mL に溶かす → 0.1mol/L 過塩素酸 (酢酸溶媒) で JIS K 0113 の 5 (電位差滴定方法) による。

別に同一条件で空試験を行い、滴定量を補正する。

0.1mol/L 過塩素酸溶液 1ml は 0.017124g C₁₂H₁₃N に相当する。

(2)結果

	試料量(g)	滴定量(mL)	純度(%)
1回目	0.2444	13.7207	99.93
2回目	0.2919	16.3722	99.84

ファクター = 1.0399 ブランク = 0.0047mL 平均 99.9%

3. 比重 SG_{20/20} 1.0629

測定装置：京都電子製 DA-505

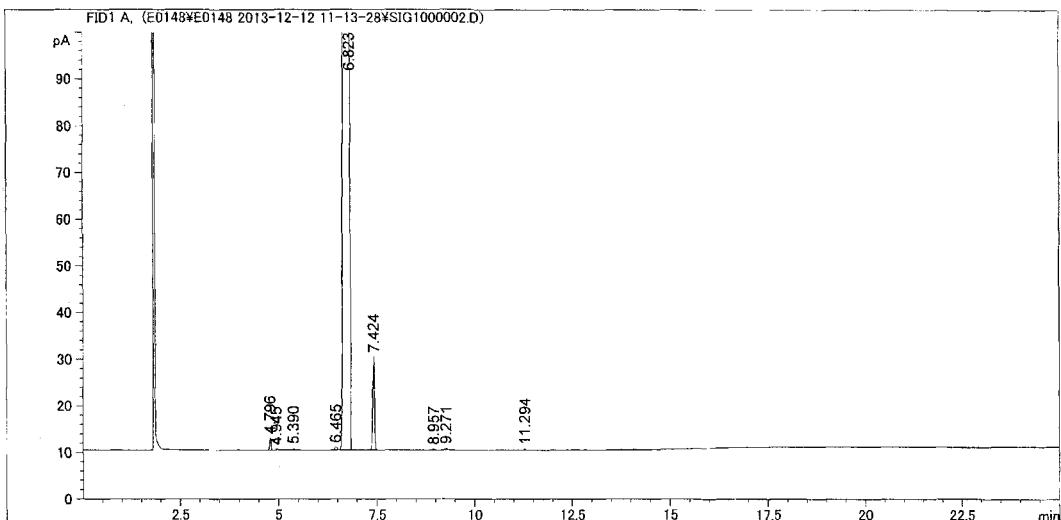
4. 屈折率 n_D²⁰ 1.6459

測定装置：京都電子製 RA-500N

この報告書に関するご質問は 田部井 までお願い致します。

データ ファイル D:\DATA2\E0148\E0148 2013-12-12 11-13-28\SIG1000002.D
サンプル名 : 4M33M

```
=====
測定オペレータ : Seq-ライン : 1
分析機器 : 機器 2 ロケーション : バ'ケル 101
注入日 : 12-Dec-13, 11:14:28 注入 : 1
                                                注入量 : 1 μl
分析メソッド : D:\DATA2\E0148\E0148 2013-12-12 11-13-28\E0148.M
最終変更 : 2013/12/12 10:32:01
解析メソッド : C:\CHEM32\2\METHODS\E0148.M
最終変更 : 2013/12/12 13:44:06
サンプル情報 : 分析センター 依頼No. X0152
                  E0148 N-Ethyl-1-naphthylamine Lot. 4M33M-PT 500g
```



```
=====
面積パーセント レポート
=====
```

```
表示順 : シグナル
倍率: 1.0000
希釈率: 1.0000
ISTD に対し倍率と希釈率ファクタを使用
```

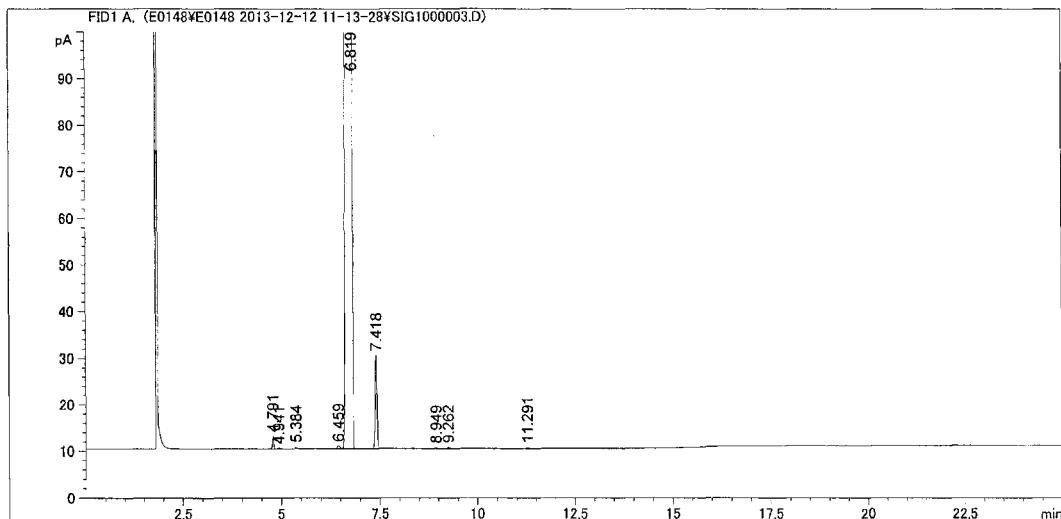
シグナル 1: FID1 A,

#	RT [min]	タイプ	ビーカ幅 [min]	面積 [pA*s]	高さ [pA]	面積 %
1	4.796	BB	0.0354	5.88930	2.60358	0.12761
2	4.945	BB	0.0576	5.47922e-1	1.31602e-1	0.01187
3	5.390	BB	0.0369	7.40957e-1	3.21514e-1	0.01605
4	6.465	BV	0.0736	2.74441	5.97170e-1	0.05946
5	6.823	BV	0.0886	4540.04395	665.35938	98.37105
6	7.424	BB	0.0496	62.76703	20.02260	1.36000
7	8.957	BB	0.0638	6.98940e-1	1.70563e-1	0.01514
8	9.271	BB	0.0596	1.09159	2.85490e-1	0.02365
9	11.294	BB	0.0448	6.99668e-1	2.34321e-1	0.01516

トータル : 4615.22375 689.72621

データ ファイル D:\DATA2\E0148\E0148 2013-12-12 11-13-28\SIG1000003.D
サンプル名 : 4M33M

```
=====
測定オペレータ : Seq-ライン : 1
分析機器 : 機器 2 ロケーション : バイアル 101
注入日 : 12-Dec-13, 11:44:49 注入 : 2
注入量 : 1 μl
分析メソッド : D:\DATA2\E0148\E0148 2013-12-12 11-13-28\E0148.M
最終変更 : 2013/12/12 10:32:01
解析メソッド : C:\CHEM32\2\METHODS\E0148.M
最終変更 : 2013/12/12 13:44:06
サンプル情報 : 分析センター 依頼No. X0152
E0148 N-Ethyl-1-naphthylamine Lot. 4M33M-PT 500g
```



```
=====
```

面積パーセント レポート

```
=====
```

表示順 : シグナル
倍率 : 1.0000
希釈率 : 1.0000
ISTD に対し倍率と希釈率ファクタを使用

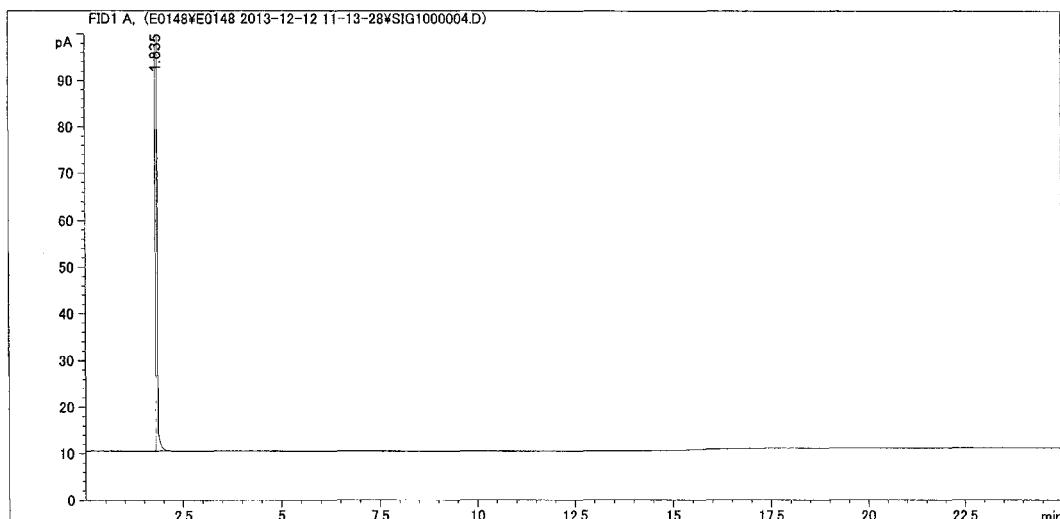
シグナル 1: FID1 A,

#	RT [min]	タイプ	ビーグ幅 [min]	面積 [pA*s]	高さ [pA]	面積 %
1	4.791	BB	0.0345	5.86983	2.68187	0.12685
2	4.941	BB	0.0600	5.82715e-1	1.38731e-1	0.01259
3	5.384	BB	0.0368	7.54157e-1	3.28434e-1	0.01630
4	6.459	BV	0.0738	2.80146	6.18926e-1	0.06054
5	6.819	VB	0.0868	4551.87646	674.06073	98.36897
6	7.418	BB	0.0496	63.02382	20.08485	1.36199
7	8.949	BB	0.0561	6.77343e-1	1.83175e-1	0.01464
8	9.262	BB	0.0608	1.09808	2.79715e-1	0.02373
9	11.291	BB	0.0451	6.66249e-1	2.27849e-1	0.01440

トータル : 4627.35013 698.60428

データ ファイル D:\DATA2\E0148\E0148 2013-12-12 11-13-28\SIG1000004.D
サンプル名 : CH3CN

```
=====
測定オペレータ : Seq-ライン : 2
分析機器 : 機器 2 ロケーション : パート 102
注入日 : 12-Dec-13, 12:14:56 注入 : 1
                                                注入量 : 1 μl
分析メソッド : D:\DATA2\E0148\E0148 2013-12-12 11-13-28\E0148.M
最終変更 : 2013/12/12 10:32:01
解析メソッド : C:\CHEM32\2\METHODS\E0148.M
最終変更 : 2013/12/12 13:20:13
                                                (読み込み後変更)
サンプル情報 : 分析セクター 依頼No. X0152
                                                Blank(Acetonitrile)
```



```
=====
面積パーセント レポート
=====
```

```
表示順 : シグナル
倍率: : 1.0000
希釈率: : 1.0000
ISTD に対し倍率と希釈率ファクタを使用
```

シグナル 1: FID1 A,

#	RT [min]	タイマ [min]	ピーク幅 [min]	面積 [pA*s]	高さ [pA]	面積 %
1	1.835	BB S	0.0202	2.80432e4	2.30863e4	1.000e2

トータル : 2.80432e4 2.30863e4

```
=====
*** レポート終了 ***
=====
```

Reference data 3

投与液中 ethyl (1-naphthyl) amine の濃度測定

1. 濃度測定法

1.1. 試薬の調製

1.1.1. 移動相 [メタノール／蒸留水 (3:1, v/v)]

使用試薬	メタノール (HPLC 用, 和光純薬工業)
	蒸留水 (HPLC 用, 和光純薬工業)
調製方法	メタノール 3 容量および蒸留水 1 容量を混和した.
使用期限	室温保存で 1 カ月

1.2. 標準溶液の調製

1.2.1. 標準物質

被験物質を用いた.

1.2.2. 標準原液

被験物質約 20 mg (実測値 : 20.343, 19.999 および 20.182 mg) を量り, アセトン (試薬特級, 和光純薬工業) を加え溶解した. さらにアセトンを加えて正確に 20 mL とした (設定濃度 1 mg/mL). 使用期限は調製同日とした.

1.2.3. 定量用標準溶液

標準原液 1 mL を正確に採取し, アセトン (試薬特級, 和光純薬工業) を加えて正確に 10 mL とした. さらにこの液 5 mL を正確に採取し, アセトンを加えて正確に 50 mL とした (設定濃度 0.01 mg/mL). 標準溶液はフィルター (Millex[®]-LH, 孔径 0.45 μm, Millipore) ろ過し, HPLC 用試料とした. 使用期限は調製同日とした.

1.3. 試料溶液の調製

媒体の試料溶液は1回、各投与液の試料溶液は3回、メスピペットを用いて分析試料を採取した。採取した分析試料をメスフラスコに排出後、そのメスピペットの内側を、アセトン（試薬特級、和光純薬工業）を用いて数回洗い、その液もメスフラスコに入れた。下表に従い、アセトンを用いて希釈し、試料溶液を調製した。試料溶液はフィルター（Millex[®]-LH、孔径 0.45 μm、Millipore）ろ過し、HPLC 用試料溶液とした。

投与液設定濃度 (mg/mL)	60	30	12	2.4	媒体 (コーン油)
投与液採取量 (mL)	1	1	1	5	1
↓	↓	↓	↓	↓	↓
1次定容量 (mL)	200	200	40	40	10
1次定容液採取量 (mL)	1	2	1	1	
↓	↓	↓	↓	↓	
2次定容量 (mL)	30	30	30	30	
希釈倍率	6,000	3,000	1,200	240	10

1.4. 測定条件

1.4.1. HPLC 条件

カラム	InertsilODS-2 (内径 4.6 mm, 長さ 150 mm, 粒子径 5 μm, GL Sciences)	
カラム温度	40°C	
移動相	メタノール/蒸留水 (3:1, v/v)	
流量	1.0 mL/min	
測定波長	340 nm	
注入量	10 μL	
オートサンプラー	設定温度	4°C
	インジェクター洗浄液	アセトン (試薬特級、和光純薬工業)

1.4.2. 測定機器

島津 LC-2010CHT 高速液体クロマトグラフシステム

1.4.3. データ処理ソフト

島津 Lab Solutions LC/GC Ver. 6

1.5. システムの適合性

HPLC システム稼動時毎に、定量用標準溶液（設定濃度 0.01 mg/mL）を繰り返し 6 回測定した。その結果、保持時間およびピーク面積の相対標準偏差は 0.0~0.1% および 0.4~1.7%，と判定基準（3.0%以下）を満たしていたため、HPLC システムは適正に稼動していると判断した。

1.6. 測定

下表に従い測定した。精度管理の結果は 95.6~100.1% であり、判定基準（100.0±5.0% 以内）を満たしたため、測定結果を採用した。なお、標準溶液（設定濃度 0.01 mg/mL）および試料溶液は、気密条件でオートサンプラー上（設定温度 4°C）24 時間まで安定であることが、「コーン油中 ethyl (1-naphthyl) amine の濃度測定法バリデーション [試験番号 E780 (115-230)]」において確認されている。よって、標準溶液と試料溶液は、測定とは別にバイアルをセットした。

繰り返し数	試料
3	定量用標準溶液
1	各試料溶液
1	定量用標準溶液（精度管理として）

1.7. 測定結果の解析および数値の取り扱い

項目	単位	算出方法	表示桁
保持時間	min	データ処理ソフト	表示値
ピーク面積	μV × sec	データ処理ソフト	表示値
標準溶液理論濃度	mg/mL	w / 20 / 100 w : 標準原液調製時の被験物質秤量値 (mg) 100 : 標準原液からの希釈倍率	有効数字 4 衡
投与液濃度	mg/mL	C _S × A _T / A _S × D C _S : 定量用標準溶液の理論濃度 A _T : 試料溶液のピーク面積 A _S : 定量用標準溶液のピーク面積平均 D : 希釈率	有効数字 4 衡
平均	%	$\frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$ x : 得られる値 n : 繰り返し数	得られる値と同桁
設定濃度に対する割合	%	投与液濃度の平均値 / 設定濃度 × 100	小数点以下 1 衡

項目	単位	算出方法	表示桁
相対標準偏差	%	標準偏差： $\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$ x : 得られる値 n : 繰り返し数 \bar{x} : 平均 標準偏差 / 平均 × 100	小数点以下 1 桁
精度管理	%	$A_Q / A_S \times 100$ A _Q : 定量用標準溶液（精度管理）の面積 A _S : 定量用標準溶液のピーク面積平均	小数点以下 1 桁

2. 結果

濃度／均一性の結果を表 1 に示す。

設定濃度に対する割合が $100.0 \pm 10.0\%$ 以内かつ相対標準偏差が 5.0% 以下とすべて判定基準を満たしたため、投与液は適切に調製されていると判断した。また、媒体の試料溶液のクロマトグラム上に、被験物質のピークが認められないことから、媒体の被験物質による汚染がないと判断した。

表 1. 濃度／均一性

設定濃度 (mg/mL)	投与液濃度 (mg/mL)	設定濃度に 対する割合 (%)		相対標準 偏差 (%)
		平均	-	
媒体	N.D. ¹⁾	-	-	-
初回調製時	2.4	2.367	-	-
	12	2.375	2.373	98.9
		2.377		0.2
初回調製時 (高用量群 用量変更)	12	12.24	-	-
	60	12.24	12.33	102.8
		12.52		1.3
最終調製時	30	60.31	-	-
	12	60.14	60.34	100.6
		60.56		0.4
最終調製時	30	30.57	-	-
	12	30.48	30.72	102.4
		31.11		1.1
媒体	N.D. ¹⁾	-	-	-
最終調製時	2.4	2.469	-	-
	12	2.334	2.413	100.5
		2.437		2.9
最終調製時	30	12.70	-	-
	12	12.36	12.46	103.8
		12.32		1.7
最終調製時	30	31.70	-	-
	12	31.37	31.52	105.1
		31.48		0.5

1) Not Detectable

信 賴 性 保 証 書

表 題： ラットを用いる ethyl(1-naphthyl) amine の経口投与簡易生殖毒性試験

試験番号： E781 (115-231)

本試験は、「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」（平成 23 年 3 月 31 日薬食発 0331 第 8 号，平成 23・03・29 製局第 6 号，環保企発第 110331010 号）に従つて実施され、本最終報告書に記載された成績は、試験の生データを正確に反映していることを保証する。

なお、本試験の信頼性保証部門による調査記録を次頁に示す。

平成 26 年 3 月 26 日

所属： 公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター
信頼性保証部門責任者

氏名：

[REDACTED]

調査記録

調査項目	調査実施日	試験責任者および運営管理者への報告日	調査担当者
試験計画書	平成 25 年 8 月 14 日	平成 25 年 8 月 14 日	
コンピュータプロトコール	平成 25 年 8 月 14 日	平成 25 年 8 月 14 日	
動物搬入	平成 25 年 8 月 14 日	平成 25 年 8 月 14 日	
投与液の調製および濃度／均一性分析	平成 25 年 8 月 27 日	平成 25 年 8 月 27 日	
群分け	平成 25 年 8 月 28 日	平成 25 年 8 月 28 日	
体重測定, 一般状態観察, 投与開始および給餌量測定	平成 25 年 8 月 29 日	平成 25 年 8 月 29 日	
試験計画書の変更書 (#1)	平成 25 年 9 月 10 日	平成 25 年 9 月 10 日	
投与液の調製および濃度／均一性分析 (150mg/kg 群用)	平成 25 年 9 月 10 日	平成 25 年 9 月 10 日	
交配	平成 25 年 9 月 13 日	平成 25 年 9 月 13 日	
分娩状態, 母体および新生児の観察	平成 25 年 10 月 7 日	平成 25 年 10 月 7 日	
剖検 (新生児および自然分娩した雌)	平成 25 年 10 月 9 日	平成 25 年 10 月 9 日	
剖検 (雄)	平成 25 年 10 月 10 日	平成 25 年 10 月 10 日	
試験計画書の変更書 (#2)	平成 25 年 10 月 22 日	平成 25 年 10 月 22 日	
病理組織学的検査用標本作製 (切り出し)	平成 25 年 10 月 28 日	平成 25 年 10 月 29 日	
病理組織学的検査用標本作製 (包埋)	平成 25 年 11 月 1 日	平成 25 年 11 月 1 日	
病理組織学的検査用標本作製 (薄切)	平成 25 年 11 月 7 日	平成 25 年 11 月 7 日	
病理組織学的検査用標本作製 (H.E.染色およびPAS染色)	平成 25 年 11 月 13 日	平成 25 年 11 月 13 日	
病理組織学的検査	平成 25 年 12 月 2 日	平成 25 年 12 月 2 日	
試験計画書の変更書 (#3)	平成 25 年 12 月 11 日	平成 25 年 12 月 11 日	
病理組織学的検査用標本作製 (PTAH染色)	平成 25 年 12 月 11 日	平成 25 年 12 月 11 日	
生データおよび最終報告書草案	平成 26 年 2 月 14, 18~21, 24, 25 日	平成 26 年 2 月 26 日	
生データおよび最終報告書	平成 26 年 3 月 26 日	平成 26 年 3 月 26 日	