

# 最終報告書

パラアセトアルデヒドのラットを用いた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-6057

## 試験実施施設

株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所  
〒412-0039 静岡県御殿場市かまど 1284

## 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 1-2-2

株式会社ボゾリサーチセンター  
〒151-0065 東京都渋谷区大山町 36-7

## 2. 目次

2.	目次 .....	3
3.	試験実施概要 .....	7
3.1	試験計画書 .....	7
3.2	試験目的 .....	7
3.3	試験委託者 .....	7
3.4	試験受託者 .....	7
3.5	試験実施施設 .....	7
4.	要約 .....	10
5.	緒言 .....	11
6.	試験材料及び方法 .....	12
6.1	被験物質及び媒体 .....	12
6.1.1	被験物質 .....	12
6.1.2	媒体 .....	12
6.2	投与液の調製 .....	13
6.2.1	投与液の保存方法 .....	13
6.2.2	媒体中での安定性 .....	13
6.2.3	調製物の濃度確認 .....	13
6.3	試験動物種及び系統の選択理由 .....	14
6.4	試験動物及び群分け .....	14
6.5	飼育条件 .....	14
6.6	飼料及び飲料水中の混入物質 .....	15
6.7	動物の識別及びケージへの表示 .....	15
6.8	投与経路、投与期間、投与回数及び回復期間とそれらの選択理由 .....	15
6.9	投与方法 .....	15
6.10	投与量及びその設定根拠並びに群構成 .....	15
6.11	観察及び検査の方法 .....	16
6.11.1	一般状態の観察 .....	16
6.11.2	詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定 .....	16

6.11.2.1	詳細な一般状態の観察.....	16
6.11.2.2	機能検査.....	17
6.11.2.3	握力測定.....	17
6.11.2.4	自発運動量の測定.....	17
6.11.3	体重測定.....	17
6.11.4	摂餌量測定.....	17
6.11.5	尿検査.....	18
6.11.6	血液学検査.....	19
6.11.7	血液化学検査.....	20
6.11.8	病理学検査.....	20
6.11.8.1	剖検.....	20
6.11.8.2	器官重量測定.....	20
6.11.8.3	病理組織学検査.....	21
6.12	統計解析.....	21
7.	試験結果.....	23
7.1	一般状態.....	23
7.2	詳細な一般状態、機能検査、握力及び自発運動量.....	23
7.2.1	詳細な一般状態.....	23
7.2.2	機能検査.....	23
7.2.3	握力.....	23
7.2.4	自発運動量.....	24
7.3	体重.....	24
7.4	摂餌量.....	24
7.5	尿検査（摂水量含む）.....	24
7.6	血液学検査.....	25
7.7	血液化学検査.....	25
7.8	器官重量.....	25
7.9	剖検所見.....	25
7.10	病理組織学検査.....	26
8.	考察.....	28
9.	文献.....	29

図

Fig. 1~4	自発運動量
Fig. 5	体重
Fig. 6	摂餌量

表

Table 1-1~1-3	一般状態
Table 2-1~2-18	詳細な一般状態
Table 2-19、2-20	機能検査
Table 2-21、2-22	握力
Table 2-23、2-24	自発運動量
Table 3-1、3-2	体重
Table 4-1、4-2	摂餌量
Table 5-1~5-8	尿検査（摂水量含む）
Table 6-1~6-4	血液学検査
Table 7-1~7-4	血液化学検査
Table 8-1~8-8	器官重量
Table 9-1、9-2	剖検所見
Table 10-1~10-4	病理組織学検査

B-6057

### 3. 試験実施概要

#### 3.1 試験計画書

試験番号 : B-6057  
試験表題 : パラアセトアルデヒドのラットを用いた  
2週間回復性観察を含む28日間反復経口投与毒性試験

#### 3.2 試験目的

被験物質をラットに28日間反復経口投与し、その影響を明らかにするとともに、その後2週間の回復期間を設けて障害の可逆性を調べることを目的とした。なお、本試験は株式会社ボゾリサーチセンター動物実験委員会の承認を受けている。

#### 3.3 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 1-2-2

#### 3.4 試験受託者

株式会社ボゾリサーチセンター  
〒151-0065 東京都渋谷区大山町 36-7

#### 3.5 試験実施施設

株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所  
〒412-0039 静岡県御殿場市かまど 1284

#### 4. 要約

Sprague-Dawley系 SPF ラット [CrI:CD(SD)] を用いて、パラアセトアルデヒドの反復投与による毒性並びにその可逆性を検討した。投与量は 0 (コーン油：対照群)、100、300 及び 1000 mg/kg/day とし、28 日間反復強制経口投与した。1 群の動物数は対照群及び 1000 mg/kg 投与群で雌雄各 12 匹、100 及び 300 mg/kg 投与群で雌雄各 6 匹とした。このうち、対照群及び 1000 mg/kg 投与群の雌雄各 6 例については、28 日間投与後 2 週間休薬させた。

投与及び回復期間を通じて死亡動物はみられず、一般状態、詳細な一般状態の観察、握力、体重、摂餌量、尿検査、血液学及び血液化学検査では、被験物質投与の影響は認められなかった。

機能検査では、1000 mg/kg 投与群の雌雄で着地開脚幅の高値が認められた。この変化は休薬により消失し、回復性が認められた。

自発運動量では、1000 mg/kg 投与群の雌雄で測定開始後 20 分以降及び測定開始後 60 分間の合計の値に低値が認められた。この変化は休薬により消失し、回復性が認められた。

病理学検査では、肝臓において 1000 mg/kg 投与群の雌で相対重量の高値がみられ、組織学的にも 300 mg/kg 投与群の雄及び 1000 mg/kg 投与群の雌雄で小葉中心性の肝細胞肥大、300 mg/kg 以上の雄で門脈域における肝細胞の空胞化の減少が認められた。また、胃において 1000 mg/kg 投与群の雌雄で境界縁の肥厚が認められた。これらの変化は休薬により消失あるいは軽減がみられ、回復傾向が認められた。

以上の結果から、パラアセトアルデヒドの本試験条件下における無影響量は、雄で 100 mg/kg/day、雌で 300 mg/kg/day と推定された。なお、投与期間中に認められた変化については、いずれも休薬により消失あるいは軽減し、回復あるいは回復傾向が認められた。

B-6057

## 5. 緒言

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課 化学物質安全対策室の依頼により、パラアセトアルデヒドをラットに 28 日間反復経口投与し、その影響を明らかにするとともに、2 週間休薬し、障害の可逆性を調べたのでその成績を報告する。なお、遵守した基準及び準拠したガイドラインなどは以下の通りである。

## 6. 試験材料及び方法

## 6.1 被験物質及び媒体

## 6.1.1 被験物質

被験物質は 購入した。当試験に使用した被験物質のロット番号、純度等は次の通りである。また、試験成績を添付資料 1 に示した（被験物質の特性及び安定性は Non-GLP で実施した）。

名称	:	パラアセトアルデヒド paracetaldehyde
CAS 番号	:	123-63-7
示性式	:	(CH <sub>3</sub> CHO) <sub>3</sub>
ロット番号	:	
純度	:	99.9% (GC 法)
不純物	:	不明
入手量	:	1000 ml (500 ml を 2 本)
性状	:	芳香のある無色の液体
沸点	:	124.5°C
融点	:	12.5°C
溶解度	:	水に難溶
分子量	:	132.16
安定性	:	試験終了後に関東化学株式会社で、被験物質の分析を実施した。その結果、純度は 100.0% であり、安定であった（添付資料 2）。
保存方法	:	冷暗所（冷蔵庫内、実測値：3~8°C）、密栓で保存
保存場所	:	御殿場研究所 被験物質保存室及び第 1 研究棟被験物質調製室
取扱い上の注意	:	マスク、手袋を着用する。 取扱い場所及び周囲の火気を厳禁し、高温物及び強酸化剤との接触を避ける。
返却	:	被験物質約 5 g を保存試料として保存した。分析用に小分けした被験物質は使用せずに廃棄した。また、安定性を確認後、残量は全て廃棄した。

## 6.1.2 媒体

名称	:	コーン油
ロット番号	:	LTL2312
製造者	:	和光純薬工業株式会社
保存方法	:	室温

B-6057

保存場所 : 御殿場研究所 第1研究棟被験物質調製室

## 6.2 投与液の調製

濃度ごとに必要量の被験物質を正確に採取し、コーン油で希釈して規定量にメスアップした。被験液は週1回以上の頻度で調製し、調製後8日以内に使用した。

### 6.2.1 投与液の保存方法

投与液は1日の必要分ずつ褐色ガラス遮光瓶に分注し、使用時まで冷所(冷蔵庫内、実測値:3~7°C)に保存した。

### 6.2.2 媒体中での安定性

本被験物質の0.5及び200 mg/mL溶解液(媒体:コーン油)は、冷所(冷蔵庫内、1~10°C)で8日間、その後室温で24時間安定であることを株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所で確認した(試験番号:A-2004、添付資料3)。

### 6.2.3 調製物の濃度確認

投与第1週と第4週の投与に用いる各濃度の被験液について、その濃度を株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所でGC法を用いて確認した。その結果、表示値に対する濃度の割合は97.5~101.7%(許容範囲:100±10%)であり、いずれも許容範囲内であった(添付資料4及び5)。分析法の概略を次に示す。

1 濃度当たりの採取本数及び採取量

測定対象物質 : 1本で10 mL  
測定対象物質 : パラアセトアルデヒド

測定対象標準物質

名称 : パラアセトアルデヒド  
ロット番号 : 708X1962  
保存方法 : 冷暗所(冷蔵庫内、実測値:2~8°C)、密栓で保存

測定条件

GCシステム : Agilent Technologies Inc.  
カラム : HP-1 (0.53 mm I.D.×15 m、膜厚 1.5 µm、Agilent Technologies Inc.)  
キャリアガス : He  
流量モード : コンスタントプレッシャモード  
平均線速度 : 34 cm/sec (オープン温度 40°C 設定時)  
注入口 : スプリットレス注入口  
注入口温度 : 150°C

B-6057

検出器	:	Flame Ionization Detector (FID)
検出器温度	:	200°C
H <sub>2</sub> 流量	:	40 mL/min
Air 流量	:	450 mL/min
オーブン温度	:	40°C (Hold 0 min) →120°C (20°C/min、Hold 0分) →200°C (40°C/min、Hold 4分)
試料注入量	:	1 µL

### 6.3 試験動物種及び系統の選択理由

毒性試験法ガイドラインによりラットを用いた試験が必要とされている。この試験に使用される系統のラットは特性がよく知られ、背景資料が豊富であることから選択した。

### 6.4 試験動物及び群分け

Sprague-Dawley系SPFラット〔CrI:CD(SD)、日本チャールス・リバー株式会社、厚木飼育センター〕雌雄各47匹<sup>注)</sup>を5週齢で入手し、当所で7日間検疫・馴化飼育し、一般状態の観察(1回/日)、体重測定(3回)及び詳細な一般状態の観察(1回)を行い、体重増加量、詳細な一般状態の観察及び一般状態に異常がみられず健康と思われる雌雄各36匹(主群として雌雄各24匹、回復群として雌雄各12匹)を選び、6週齢で試験に供した。投与開始日の体重範囲は、雄で194~224g、雌で147~169gであった。動物は、検疫・馴化期間中の体重増加量により選別後、群分け当日(投与開始の2日前)の体重に基づいて層別化し、各群の平均体重ができるだけ均等となるよう各群を構成した。個体の割付けはコンピュータを用いたブロック配置法及び無作為抽出法の組合せ(ブロック配置法で必要な群を構成し、試験群及び群内の個体番号を無作為に割当て)により行った。また、余剰動物は投与開始日に試験系から除外した。

注) : 試験計画書に従い、注文匹数は雌雄各45匹であったが、実際には雌雄各47匹が納入された。

### 6.5 飼育条件

動物は温度20~26°C、相対湿度45~71%<sup>注)</sup>、換気回数1時間10~15回、照明1日12時間(07:00~19:00)の動物飼育室(201号室)で、ブラケット式金属製網ケージ(W250×D350×H200mm:日本ケージ株式会社)で個別飼育し、毎日1回の飼育室内の清掃を実施した。固形飼料CRF-1(オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号:070117、070308)及び御殿場市営水道水を給水瓶により自由に摂取させた。

注) : 5月31日の10:30~11:00の間に湿度が70%を上回り、試験計画書の範囲(50±20%)を逸脱したが、ごく僅かな変動であり、動物についても異常は認められず、試験成績への影響はなかった。

## 6.6 飼料及び飲料水中の混入物質

飼料中の混入物質に関しては使用全ロットについて財団法人日本食品分析センターで分析を行い、また、飲料水については東芝機械環境センター株式会社で水道法に準拠する水質検査を定期的に（年4回）行った。これらの分析成績書を入手し、試験成績に影響がないことを確認した後、写しを保存した。

## 6.7 動物の識別及びケージへの表示

動物は入荷時に耳標を装着して個体識別した。入荷から群分け前までの間は試験番号、性別及び耳標番号を明記したケージラベルをつけた。群分け後は、性別及び用量ごと（対照群、低、中及び高用量群の順）に4桁の番号をつけた。この場合、1000の位は群、100の位は性（0番を雄、1番を雌）、10と1の位は個体番号とした。各飼育ケージには、群分け前まで使用したケージラベルの裏に用量（群）ごとに色分けしたラベルをつけ、試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号及び剖検予定日を明記した。ただし、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量測定中は、観察者に対して投与の情報を制限するため、ケージラベルを裏返して試験番号、性別及び耳標番号のみを表示した。

## 6.8 投与経路、投与期間、投与回数及び回復期間とそれらの選択理由

毒性試験法ガイドラインに準じ、投与経路は経口を選択し、投与期間は28日間とした。投与回数は反復投与試験で一般的に行われている1日1回（7回/週）とした。回復期間は障害の可逆性を検討するのに適当と考えられる2週間（14日間）とし、この間投与を行わなかった。

## 6.9 投与方法

投与容量は5 mL/kg体重とし、胃ゾンデを用いて強制経口投与した（08：03~11：51の間）。対照群には媒体（コーン油）を同様に投与した。個体ごとの投与液量は最新の体重を基準に算出した。

## 6.10 投与量及びその設定根拠並びに群構成

パラアセトアルデヒドの0（コーン油）、100、300及び1000 mg/kg/dayを1群雌雄各5匹のラットに14日間反復経口投与した結果<sup>1)</sup>、主な変化としては、血液学検査で1000 mg/kg投与群の雄にヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び白血球数の高値と血液化学検査で1000 mg/kg投与群の雄にグルコース及び総たん白質の高値、雌にALP活性の低値がみられた。したがって、本試験における投与量は、反復投与の投与限界量の1000 mg/kgを高用量とし、以下公比約3で除して、300及び100 mg/kgの3用量を設定した。これに対照群を加え、計4群を設けた。主群では雌雄各6匹、回復群では対照群及び高用量群で雌雄各6匹とした。群構成表を次の表1に示す。

表 1. 群構成表

試験群	投与量 (mg/kg)	濃 度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	性	主 群		回 復 群	
					動物数	動物番号	動物数	動物番号
対照群	0	0	5	雄	6	1001~1006	6	1007~1012
				雌	6	1101~1106	6	1107~1112
低用量群	100	20	5	雄	6	2001~2006	-	—
				雌	6	2101~2106	-	—
中用量群	300	60	5	雄	6	3001~3006	-	—
				雌	6	3101~3106	-	—
高用量群	1000	200	5	雄	6	4001~4006	6	4007~4012
				雌	6	4101~4106	6	4107~4112

### 6.11 観察及び検査の方法

それぞれ記載された時期に観察及び検査を実施した。試験日の起算に関しては下記の通りである。

- 投与第 1 日 (day 1 of administration) : 投与開始日
- 投与第 1 週 (week 1 of administration) : 投与第 1 から投与第 7 日
- 回復第 1 日 (day 1 of recovery) : 回復開始日 (投与期間終了の翌日)
- 回復第 1 週 (week 1 of recovery) : 回復第 1 から回復第 7 日

#### 6.11.1 一般状態の観察

全個体について投与期間中は毎日 3 回、投与前と投与直後及び投与約 2 時間後 (ただし、土曜及び休日は投与前と投与直後の 2 回)、回復期間中は毎日 1 回、体外表、栄養状態、姿勢、行動及び排泄物などの一般状態を観察した。

#### 6.11.2 詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定

詳細な一般状態の観察は、全個体について投与開始前に 1 回、投与期間中及び回復期間中は毎週 1 回実施した。また、機能検査、握力及び自発運動量の測定は、全個体について投与第 4 週 (雄を投与第 25 日、雌を投与第 26 日) 及び回復第 2 週 (回復第 12 日) に行った。なお、観察及び検査は投与の情報を制限 (ブラインド化) し、動物をランダムに配置した状態で行った。

なお、投与開始前 (検疫・馴化期間中) の詳細な一般状態の観察において異常は認められなかった。

##### 6.11.2.1 詳細な一般状態の観察

###### 1) ホームケージ内観察

姿勢、痙攣、異常行動

###### 2) 手に持つての観察

ケージからの取り出しやすさ、被毛・皮膚の状態、眼・鼻の分泌物、眼球 (眼球突出、眼瞼閉鎖状態)、可視粘膜、自律神経機能 (流涙、立毛、瞳孔径、流涎、異常呼

B-6057

吸)、ハンドリングに対する反応

3) オープンフィールド内観察

覚醒状態、痙攣、異常行動、常同行動、歩行、姿勢、身繕い、立ち上がり回数、排泄物（排糞数、排尿）

6.11.2.2 機能検査

聴覚反応、接近反応、接触反応、痛覚反応、瞳孔反射、空中正向反射、着地開脚幅

6.11.2.3 握力測定

CPU ゲージ MODEL-9502A（アイコーエンジニアリング株式会社）を用いて前肢及び後肢の握力を測定した。

6.11.2.4 自発運動量の測定

実験動物用自発運動センサーNS-AS01（株式会社ニューロサイエンス）を用いて自発運動量を測定した。測定は1時間とし、10分間隔及び0~60分の測定値を集計した。

6.11.3 体重測定

全個体について、投与第1、4、7、10、14、17、21、24及び28日の投与前に、回復期間中は回復1、3、7、10及び14日に測定した。測定は09:00~11:11の間に行った。更に、全投与期間中及び回復期間中の体重増加量を算出した。剖検日には相対器官重量算出のため、前日から約16時間絶食させた後の体重を測定した。

6.11.4 摂餌量測定

全個体について、投与期間中は投与第1、4、7、10、14、17、21、24及び28日の投与前に、回復期間中は回復第3、7、10及び14日に測定した。測定は09:22~11:20の間に行った。なお、投与期間中の投与第1日は前日からの1日量、それ以降は3~4日間の累積量、回復期間中の回復第3日は回復第1日からの2日間の累積量、それ以降は3~4日間の累積量を測定し、1匹1日量を算出した。

## 6.11.5 尿検査

投与第4週及び回復第2週に行った。

投与第4週（投与第23及び24日）は検査当日の投与後に全個体について、回復第2週（回復第9及び10日）は回復群の全個体について、それぞれ採尿器をセットしたケージに収容し、絶食・自由摂水下で4時間尿を、次いで自由摂食・自由摂水下でその後の20時間尿を採取し、表2に記載した項目及び方法により検査した。また、摂水量は、採尿ケージに収容した状態で前日からの1日当たりの摂水量を、給水瓶を用いて測定した。

表2. 尿検査の項目、測定法及び使用機器など

1) 4時間尿についての検査	
検査項目	測定方法
pH	オーションスティックス-7EA試験紙 <sup>a)</sup> （アークレイ株式会社）
たん白質	オーションスティックス-7EA試験紙 <sup>a)</sup> （アークレイ株式会社）
ケトン体	オーションスティックス-7EA試験紙 <sup>a)</sup> （アークレイ株式会社）
グルコース	オーションスティックス-7EA試験紙 <sup>a)</sup> （アークレイ株式会社）
潜血	オーションスティックス-7EA試験紙 <sup>a)</sup> （アークレイ株式会社）
ビリルビン	オーションスティックス-7EA試験紙 <sup>a)</sup> （アークレイ株式会社）
ウロビリノーゲン	オーションスティックス-7EA試験紙 <sup>a)</sup> （アークレイ株式会社）
色調	肉眼観察
沈渣	鏡検法
尿量（4時間量） <sup>注)</sup>	目盛付スピッツ管を用いた容量測定（単位：mL）
2) 20時間尿についての検査	
検査項目	測定方法
尿量（20時間量） <sup>注)</sup>	メスシリンダーを用いた容量測定（単位：mL）
浸透圧	氷点降下法 <sup>b)</sup> （単位：mOsm/kg）
使用測定機器	
<sup>a)</sup> ：AUTION MINI™ AM-4290（アークレイ株式会社）	
<sup>b)</sup> ：自動浸透圧測定装置 オートアンドスタットOM-6030（アークレイ株式会社）	

注)：4時間の尿量と20時間の尿量を合計して24時間の尿量（mL/24h）を算出した。

## 6.11.6 血液学検査

投与期間及び回復期間終了の翌日の計画剖検時に、前日から一夜（約 16~20 時間）絶食させた全個体について、エーテル麻酔下で開腹し、腹大動脈から EDTA-2K 加採血瓶（SB-41：シスメックス株式会社）に血液（約 1 mL）を採取した。得られた血液について表 3.-1) に記載した項目及び方法により検査した。更に、血液（約 0.9 mL）を 3.8%クエン酸ナトリウム溶液加試験管（血液 9 容に対し 1 容の割合）に採取し、遠心分離（設定：約 3,000 rpm、約 1,600×g、約 10 分間）により得られた血漿について表 3.-2) に記載した項目及び方法により検査した。なお、鏡検による確認に備え、全例について May-Gruenwald-Giemsa 染色法による血液塗抹標本を作製した。

表 3. 血液学検査の項目、測定法及び使用機器など

1) EDTA-2K 加血液についての検査		
検査項目	測定方法	単位
赤血球数 (RBC)	2 角度レーザーフローサイトメトリー法 <sup>a)</sup>	10 <sup>4</sup> /μL
ヘモグロビン量 (HGB)	シアンメトヘモグロビン変法 <sup>a)</sup>	g/dL
ヘマトクリット値 (HCT)	赤血球数及び平均赤血球容積から算出 <sup>a)</sup>	%
平均赤血球容積 (MCV)	2 角度レーザーフローサイトメトリー法 <sup>a)</sup>	fL
平均赤血球色素量 (MCH)	赤血球数及びヘモグロビン量から算出 <sup>a)</sup>	pg
平均赤血球色素濃度 (MCHC)	ヘモグロビン量及びヘマトクリット値から算出 <sup>a)</sup>	g/dL
網赤血球率 (Reticul.)	RNA染色によるレーザーフローサイトメトリー法 <sup>a)</sup>	%
血小板数 (PLT)	2 角度レーザーフローサイトメトリー法 <sup>a)</sup>	10 <sup>4</sup> /μL
白血球数 (WBC)	2 角度レーザーフローサイトメトリー法 <sup>a)</sup>	10 <sup>2</sup> /μL
白血球百分率 <sup>注)</sup>	ペルオキシダーゼ染色によるフローサイトメトリー法 +2 角度レーザーフローサイトメトリー法 <sup>a)</sup>	%
2) クエン酸ナトリウム加血液から分離した血漿についての検査		
検査項目	測定方法	単位
プロトロンビン時間 (PT)	クロット法 <sup>b)</sup>	s
活性化部分トロンボ プラスチン時間 (APTT)	クロット法 <sup>b)</sup>	s
フィブリノーゲン量 (FIB)	トロンボプラスチン法 <sup>b)</sup>	mg/dL
使用測定機器		
<sup>a)</sup> ：総合血液学検査装置アドヴィア 120 (Bayer Corporation, New York, USA)		
<sup>b)</sup> ：血液凝固自動測定装置 ACL 100 (Instrumentation Laboratory)		

注)：リンパ球 (LYM)、好中球 (NE)、好酸球 (EOSINO)、好塩基球 (BASO)、単球 (MONO) 及び大型非染色球 (LUC)

### 6.11.7 血液化学検査

血液学検査用試料と同時に採取した血液を凝固促進剤入り試験管（ベノジェクト II-オートセップ：テルモ株式会社）に取り、遠心分離（設定：約 3,000 rpm、約 1,600×g、約 10 分間）し、得られた血清について、表 4.-1) に記載した項目及び方法により検査した。また、ヘパリン加試験管（血液 1 mL 当たり約 20 単位のヘパリン）に採取した血液を遠心分離（設定：約 3,000 rpm、約 1,600×g、約 10 分間）し、得られた血漿について表 4.-2) に記載した項目及び方法により検査した。

表 4. 血液化学検査の項目、測定法及び使用機器など

1) 分離した血清についての検査		
検査項目	測定方法	単位
ALP	Bessey-Lowry法 <sup>a)</sup>	IU/L
総コレステロール (T-CHO)	CEH-COD-POD法 <sup>a)</sup>	mg/dL
トリグリセライド (TG)	LPL-GK-GPO-POD法 <sup>a)</sup>	mg/dL
リン脂質 (PL)	PLD-ChOD-POD法 <sup>a)</sup>	mg/dL
総ビリルビン (T-BIL)	ビリルビンオキシダーゼ法 <sup>a)</sup>	mg/dL
グルコース (GLU)	グルコースデヒドロゲナーゼ法 <sup>a)</sup>	mg/dL
尿素窒素 (BUN)	Urease-LEDH法 <sup>a)</sup>	mg/dL
クレアチニン (CRNN)	Creatininase-creatinase-sarcosine oxidase-POD法 <sup>a)</sup>	mg/dL
ナトリウム (Na)	イオン選択電極法 <sup>a)</sup>	mmol/L
カリウム (K)	イオン選択電極法 <sup>a)</sup>	mmol/L
塩素 (Cl)	イオン選択電極法 <sup>a)</sup>	mmol/L
カルシウム (Ca)	OCPC法 <sup>a)</sup>	mg/dL
無機リン (P)	モリブデン酸法 <sup>a)</sup>	mg/dL
総たん白質 (TP)	Biuret法 <sup>a)</sup>	g/dL
アルブミン (ALB)	BCG法 <sup>a)</sup>	g/dL
A/G 比 (A/G)	総たん白質及びアルブミンから算出	
2) ヘパリン加血液から分離した血漿についての検査		
検査項目	測定方法	単位
AST	UV-rate法 <sup>a)</sup>	IU/L
ALT	UV-rate法 <sup>a)</sup>	IU/L
LDH	UV-rate法 <sup>a)</sup>	IU/L
γ-GTP	L-γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド法 <sup>a)</sup>	IU/L
使用測定機器		
<sup>a)</sup> ：臨床化学自動分析装置 TBA-120FR形（株式会社東芝）		

### 6.11.8 病理学検査

#### 6.11.8.1 剖検

すべての計画剖検動物について、採血後腹大動脈切断により放血致死させ、体外表・頭部・胸部・腹部を含む全身の器官・組織の肉眼による詳細な病理解剖を行い、結果を記録した。

#### 6.11.8.2 器官重量測定

すべての計画剖検動物について、次に示す器官の重量（絶対重量）を測定するとともに、絶対重量と剖検時の体重から体重 100 g 当たりの相対重量を算出した。

なお、\*印を付した両側性の器官については左右別々に測定し、その合計値で評価した。

脳、副腎\*、胸腺、脾臓、心臓、肝臓、腎臓\*、精巣\*、精巣上体\*、卵巣\*、子宮

### 6.11.8.3 病理組織学検査

すべての個体について次に示す器官・組織を採取し、リン酸緩衝 10vol%ホルマリン液で固定した。ただし、肺はリン酸緩衝 10vol%ホルマリン液を注入後、眼球及び視神経はリン酸緩衝液で調製した 3vol%グルタルアルデヒド・2.5vol%ホルマリン液で固定後、精巣及び精巣上体はブアン液で固定した後、それぞれ、リン酸緩衝 10vol%ホルマリン液で保存し、パラフィン包埋した。その後、切片としてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、対照群及び高用量群（肉眼的異常部位については全例）について鏡検した。なお、被験物質投与の影響が疑われた雌雄の肝臓及び胃については低及び中用量群並びに回復群の全個体についても鏡検した。また、上皮小体の欠落が対照群雌雄各 1 例と高用量群の雌 1 例に認められたが、少数例であり、かつ残りの高用量群の雌 5 例において変化が認められていないことから試験成績に影響はないと判断した。さらに、\*で示した両側性器官については両側を摘出したが、鏡検は片側のみ行った。

大脳、小脳、脊髄（胸部）、坐骨神経、眼球\*、下垂体、甲状腺\*、上皮小体\*、副腎\*、胸腺、脾臓、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、心臓、気管、肺（気管支を含む）、胃、十二指腸、空腸、回腸（パイエル板を含む）、盲腸、結腸、直腸、肝臓、腎臓\*、膀胱、精巣\*、精巣上体\*、前立腺、卵巣\*、子宮、胸骨（骨髄を含む）、大腿骨（骨髄を含む）及び大腿部骨格筋

他に、ハーダー腺\*、視神経\*、胸大動脈、舌、食道、顎下腺\*、舌下腺\*、睪臓、陰、精囊、乳腺（鼠径部）、皮膚（鼠径部）、個体識別部位（耳介）及び喉頭を摘出して保存した。

## 6.12 統計解析

オープンフィールド内観察の定量的項目、機能検査における定量的項目、握力測定、自発運動量の測定、体重（体重増加量を含む）、摂餌量、摂水量、尿検査の定量的項目、血液学検査、血液化学検査及び器官重量データについて、対照群と各投与群との間で統計解析を行った。まず、Bartlett検定により分散性の検定を行った（有意水準：両側 1%）。分散が等しい場合はDunnnett法を用いて、非等分散の場合はDunnnett型の mean rank testを用いて、対照群と各投与群との間で検定を行った（有意水準：両側 5 及び 1%）。なお、回復群については、F検定により各群の分散の均一性の検定（有意水準：片側 5%）を行った。その結果、等分散性が認められた場合には対照群と被験物質投与群との平均値の差についてStudentのt検定（有意水準：両側 5 及び 1%）を、等分散性が認められなかった場合にはAspin-Welchのt検定（有意水準：両側 5 及び 1%）を行った。また、詳細な一般状態の観察及び機能検査のスコア化したデータについて

B-6057

は基本的に検査のグレードが2項目の時は $\chi^2$ 検定法、3項以上はMann-WhitneyのU検定等を用いて検定を実施した（有意水準5及び1%：両側）<sup>2) 3)</sup>。

## 7. 試験結果

### 7.1 一般状態

成績を Table 1-1~1-3 及び Appendix 1~10 に示した。

いずれの動物においても、投与及び回復期間を通じて異常は認められなかった。

### 7.2 詳細な一般状態、機能検査、握力及び自発運動量

#### 7.2.1 詳細な一般状態

成績を Table 2-1~2-18 及び Appendix 11~70 に示した。

##### 1) 投与期間

いずれの検査項目においても異常はなく、各被験物質投与群の雌雄とも対照群との間に有意差は認められなかった。

##### 2) 回復期間

回復第1週の検査において、オープンフィールド内観察で 1000 mg/kg 投与群の雌の立ち上がり回数に有意な低値が認められたが、投与期間には認められていないことから、偶発性の変化と判断した。

#### 7.2.2 機能検査

成績を Table 2-19、2-20 及び Appendix 71~76 に示した。

##### 1) 投与第4週

1000 mg/kg 投与群の雌雄で着地開脚幅に有意な高値が認められた。

##### 2) 回復第2週

いずれの検査項目においても異常はなく、1000 mg/kg 投与群の雌雄とも対照群の間に有意差はみられなかった。

#### 7.2.3 握力

成績を Table 2-21、2-22 及び Appendix 77~82 に示した。

##### 1) 投与第4週

各被験物質投与群の雌雄とも握力は、対照群とほぼ同様な値を示し、有意差はみられなかった。

##### 2) 回復第2週

1000 mg/kg 投与群の雌の後肢で有意な低値が認められたが、機能検査など他の検査項目に異常はなく、投与第4週には同様な変化は認められていないことから、偶発性と判断した。

#### 7.2.4 自発運動量

成績を Fig. 1~4、Table 2-23、2-24 及び Appendix 83~88 に示した。

##### 1) 投与第4週

1000 mg/kg 投与群の雌雄において、測定開始後 20 分以降及び測定開始後 60 分間の合計の値で有意な低値が認められた。

##### 2) 回復第2週

1000 mg/kg 投与群の雌雄とも対照群とほぼ同様に推移し、有意差は認められなかった。

#### 7.3 体重

成績を Fig.5、Table 3-1、3-2 及び Appendix 89~94 に示した。

##### 1) 投与期間

各被験物質投与群の雌雄とも対照群とほぼ同様に推移し、有意差は認められなかった。

##### 2) 回復期間

1000 mg/kg 投与群の雌雄とも対照群とほぼ同様に推移し、有意差は認められなかった。

#### 7.4 摂餌量

成績を Fig.6、Table 4-1、4-2 及び Appendix 95~100 に示した。

##### 1) 投与期間

各被験物質投与群の雌雄とも対照群とほぼ同様に推移し、有意差は認められなかった。

##### 2) 回復期間

1000 mg/kg 投与群の雌雄とも対照群とほぼ同様に推移し、有意差は認められなかった。

#### 7.5 尿検査（摂水量含む）

成績を Table 5-1~5-8 及び Appendix 101~118 に示した。

##### 1) 投与第4週

1000 mg/kg 投与群の雄で摂水量に有意な高値が認められたが、ごく軽度な変化であり、また、尿量及び浸透圧などの関連項目に変化がみられないことから、偶発性的の変化と判断した。

##### 2) 回復第2週

対照群及び 1000 mg/kg 投与群のいずれの動物でも定性的項目及び尿沈渣に異常はなく、尿量、摂水量及び尿浸透圧においても 1000 mg/kg 投与群と対照群との間に有意差はみられなかった。

## 7.6 血液学検査

成績を Table 6-1~6-4 及び Appendix 119~130 に示した。

### 1) 投与期間終了時

いずれの検査項目についても、各被験物質投与群の雌雄とも対照群との間に有意差は認められなかった。

### 2) 回復期間終了時

1000 mg/kg 投与群の雌で、赤血球数の有意な高値が認められたが、投与期間終了時には認められていないことから、偶発性的変化と判断した。

## 7.7 血液化学検査

成績を Table 7-1~7-4 Appendix 131~142 に示した。

### 1) 投与期間終了時

1000 mg/kg 投与群の雄で、ALP 活性の有意な低値が認められたが、毒性を示唆する高値ではなく、また、ごく軽度な変化であることから、偶発性的変化と判断した。

### 2) 回復期間終了時

いずれの検査項目についても、1000 mg/kg 投与群の雌雄とも対照群との間に有意差は認められなかった。

## 7.8 器官重量

成績を Table 8-1~8-8 及び Appendix 143~166 に示した。

### 1) 投与期間終了時

肝臓 : 相対重量の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雌に認められた。

以下に示す所見についてはその出現状況から、偶発性的変化と判断した。

脾臓 : 相対重量の有意な高値が 300 mg/kg 投与群の雄に認められた。

### 2) 回復期間終了時

以下に示す所見についてはその出現状況から、偶発性的変化と判断した。

脾臓 : 絶対及び相対重量の有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雌に認められた。

## 7.9 剖検所見

成績を Table 9-1、9-2 及び Appendix 167~238 に示した。

### 1) 投与期間終了時

以下に示す所見についてはその出現状況などから、いずれも偶発性的変化と判断した。

腎臓 : 陥凹巣が 300 mg/kg 投与群の雌 1 例、のう胞が 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例に認められた。

B-6057

- 肺 : 暗赤色巣が 300 及び 1000 mg/kg 投与群の雄各 1 例に認められた。
- 子宮 : のう胞が 100 mg/kg 投与群の 1 例に認められた。

2) 回復期間終了時

いずれの動物においても剖検所見に異常は認められなかった。

### 7.10 病理組織学検査

成績を Table 10-1~10-4 及び Appendix 167~238 に示した。

1) 投与期間終了時

被験物質投与によると考えられる変化が肝臓及び胃に認められた。

- 肝臓 : 軽微あるいは軽度な小葉中心性の肝細胞肥大が 300 mg/kg 投与群の雄 1 例、1000 mg/kg 投与群の雄 5 例と雌 3 例にみられた。また、軽微あるいは軽度な門脈域における肝細胞の空胞化が対照群の雄全例と雌 5 例、100 mg/kg 投与群の雄 4 例と雌 3 例、300 mg/kg 投与群の雄 2 例と雌 4 例、1000 mg/kg 投与群の雄 1 例と雌 4 例に認められ、300 mg/kg 以上の投与群の雄では発現例数が減少した。
- 胃 : 軽微な境界縁の肥厚が 1000 mg/kg の雄 1 例と雌 2 例に認められた。

以下に示す所見については、その出現状況あるいは病理組織学的性状からいずれも偶発性の変化と判断した。

- 心臓 : 軽微な心筋炎が対照群の雄 1 例に認められた。
- 盲腸 : 軽微な粘膜の細胞浸潤が対照群の雄 1 例に認められた。
- 腎臓 : 軽微な好酸性小体が対照群の雄 1 例と 1000 mg/kg 投与群の雄 2 例に認められた。軽微な再生尿細管が対照群の雄 1 例、1000 mg/kg 投与群の雄 2 例と雌 1 例に認められ、また、剖検において陥凹巣がみられた 300 mg/kg 投与群の雌 1 例でも軽度な再生尿細管が認められた。さらに、剖検においてのう胞がみられた 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例では軽微な尿細管のう胞が認められた。
- 肝臓 : 軽微あるいは軽度な微小肉芽腫が対照群の雄 1 例と雌 4 例、100 mg/kg 投与群の雄 1 例と雌 4 例、300 mg/kg 投与群の雌 4 例、1000 mg/kg 投与群の雄 2 例と雌 4 例に認められた。
- 肺 : 軽微な泡沫細胞の集簇が 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例に認められた。また、剖検において暗赤色巣がみられた

		300 及び 1000 mg/kg 投与群の雄各 1 例では軽度な限局性の出血が認められた。
下垂体	:	軽微なう胞が対照群の雄 1 例に認められた。
前立腺	:	軽微あるいは軽度な間質の細胞浸潤が対照群の 4 例、1000 mg/kg 投与群の 2 例に認められた。
脾臓	:	軽微な髄外造血が対照群の雄 4 例と雌 1 例、1000 mg/kg 投与群の雄 3 例に認められた。
胃	:	軽微なびらんが 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例に認められた。
甲状腺	:	軽微な異所性胸腺が対照群及び 1000 mg/kg の雄各 1 例に、軽微な鰓後体のう胞が対照群及び 1000 mg/kg 投与群の雌各 2 例に認められた。
子宮	:	剖検においてのう胞がみられた 100 mg/kg 投与群の 1 例に軽微なう胞が認められた。

## 2) 回復期間終了時

以下に示す所見については、その出現状況あるいは病理組織学的性状からいずれも偶発性の変化と判断した。

肝臓	:	軽微な門脈域における肝細胞の空胞化が対照群の雄 2 例と雌 3 例、1000 mg/kg 投与群の雄 1 例と雌 2 例に、軽微な微小肉芽腫が対照群の雌雄各 2 例、1000 mg/kg 投与群の雄 2 例と雌 5 例に認められた。
----	---	--

## 8. 考察

Sprague-Dawley系 SPF ラット [CrI:CD(SD)] にパラアセトアルデヒドを 0 (コーン油 : 対照群)、100、300 及び 1000 mg/kg/day の用量で 28 日間反復強制経口投与し、その毒性を検討するとともに、対照群及び 1000 mg/kg 投与群はその後 2 週間休薬させ、変化の可逆性について検討した。

投与及び回復期間を通じて死亡動物はみられず、一般状態、詳細な一般状態、握力、体重、摂餌量、尿検査、血液学及び血液化学検査では、被験物質投与の影響は認められなかった。

機能検査では、1000 mg/kg 投与群の雌雄で着地開脚幅の高値がみられ、被験物質投与の影響が疑われた。この変化は休薬により消失し、回復性が認められた。

自発運動量では、1000 mg/kg 投与群の雌雄で測定開始後 20 分以降及び測定開始後 60 分間の合計の値に低値がみられ、被験物質投与の影響が疑われた。これらの変化は休薬により消失し、回復性が認められた。

病理学検査では、肝臓において 1000 mg/kg 投与群の雌で相対重量の高値がみられ、組織学的にも 300 mg/kg 投与群の雄と 1000 mg/kg 投与群の雌雄で小葉中心性の肝細胞肥大、300 mg/kg 以上の雄で門脈域における肝細胞の空胞化の減少がみられ、被験物質投与の影響が認められた。胃において 1000 mg/kg 投与群の雌雄で境界縁の肥厚がみられ、被験物質投与の影響が疑われた。これらの変化は休薬により消失あるいは軽減し、回復傾向が認められた。

以上の結果から、本試験条件下におけるパラアセトアルデヒドの無影響量は、雄では 300 mg/kg 以上の投与群に病理組織学検査で肝臓の変化がみられたことから、100 mg/kg/day と推定された。また、雌では 1000 mg/kg 投与群に機能検査で着地開脚幅、自発運動量、器官重量で肝臓、病理組織学検査で肝臓及び胃の変化がみられたことから、300 mg/kg/day と推定された。なお、投与期間に認められた変化については、いずれの変化も休薬により消失あるいは軽減し、回復性あるいは回復傾向が認められた。

B-6057

## 9. 文献

- 1) 芹澤英樹:パラアセトアルデヒドのラットを用いた14日間反復経口投与毒性試験  
(予備試験) (株式会社ボゾリサーチセンター、試験番号:C-B309、2007年)
- 2) Shayne C. Gad and Carrol S. Weil (1994) : Chapter 7. Statistics for Toxicologists, In Principles and Methods of Toxicology (A. Wallace Hayes, ed.) , 3rd ed., pp. 221-274, Raven Press, Ltd., New York.
- 3) 佐久間昭 (1981) : 薬効評価—計画と解析—II 東京大学出版会, 東京.

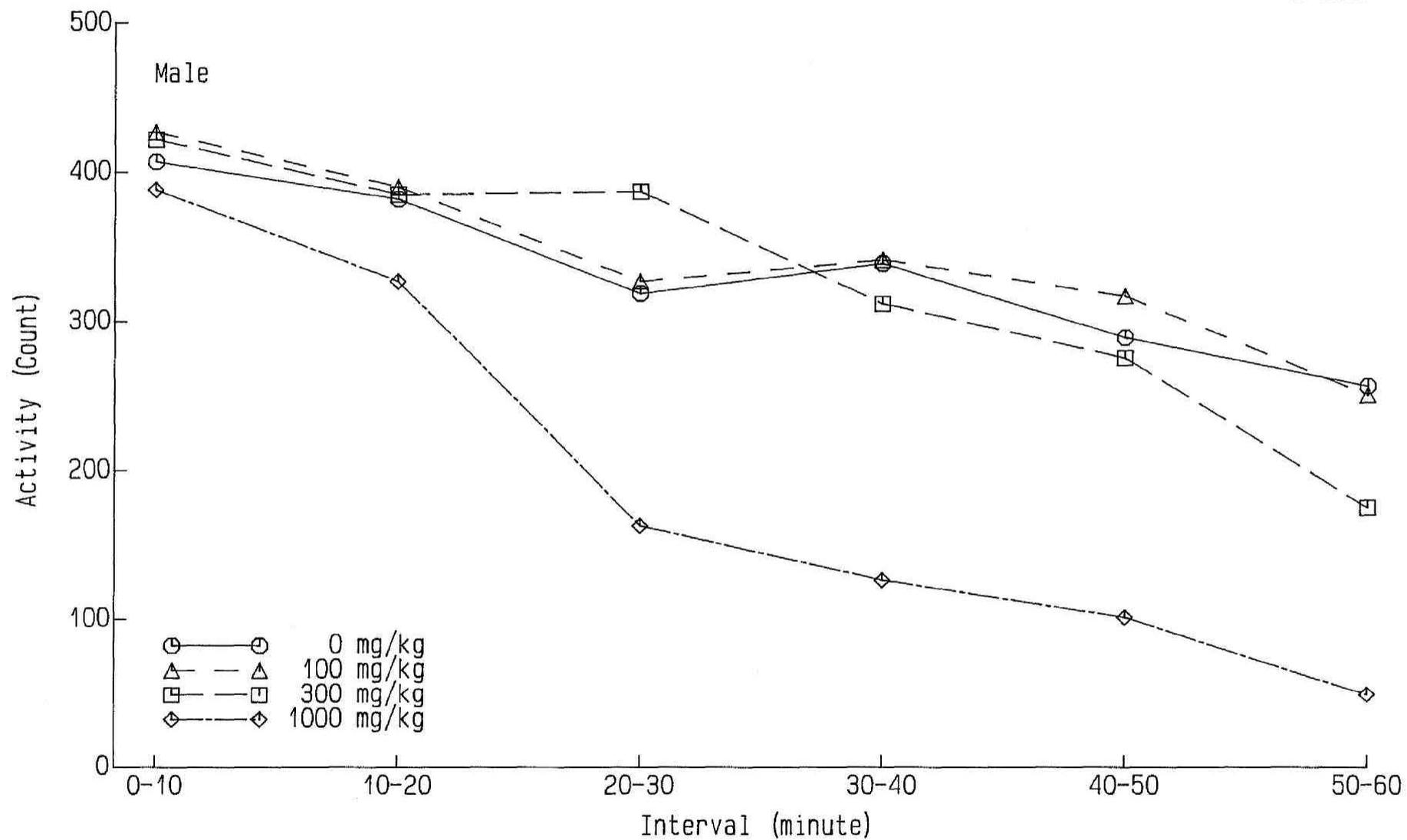


Fig.1 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks

— Motor Activity (Week 4) —

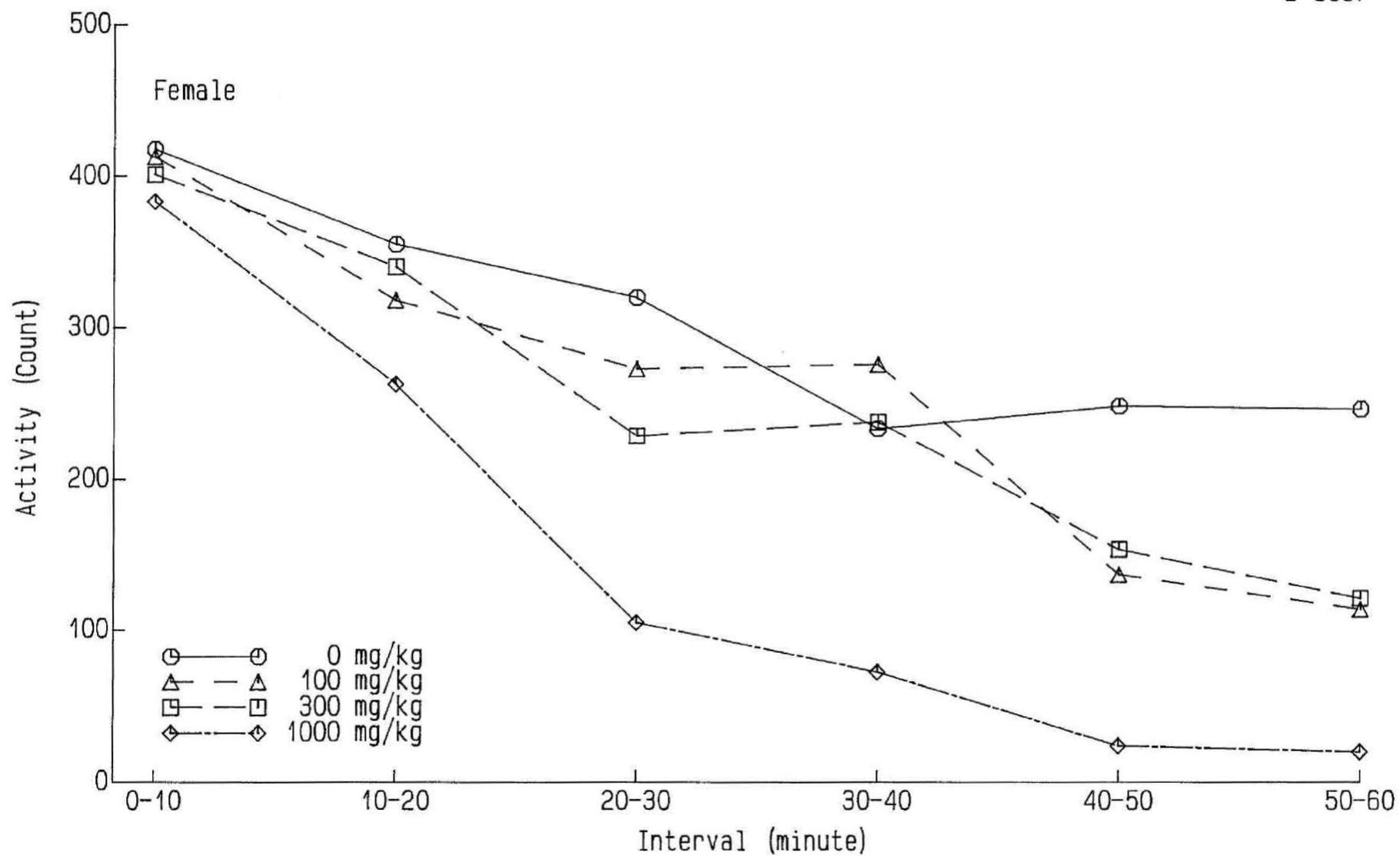


Fig.2 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks

— Motor Activity (Week 4) —

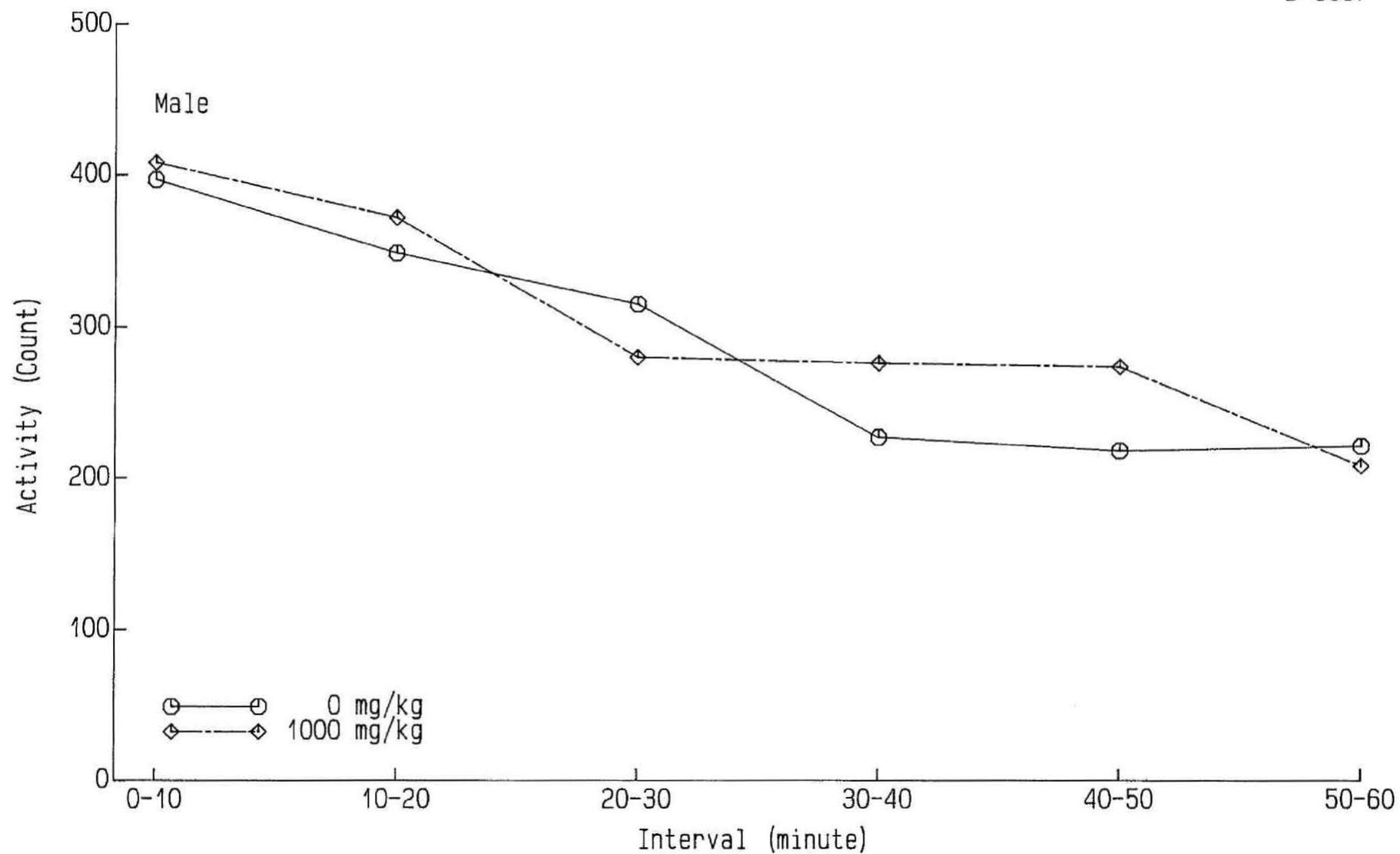


Fig.3 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
—— Motor Activity (Week 2 of recovery) ——

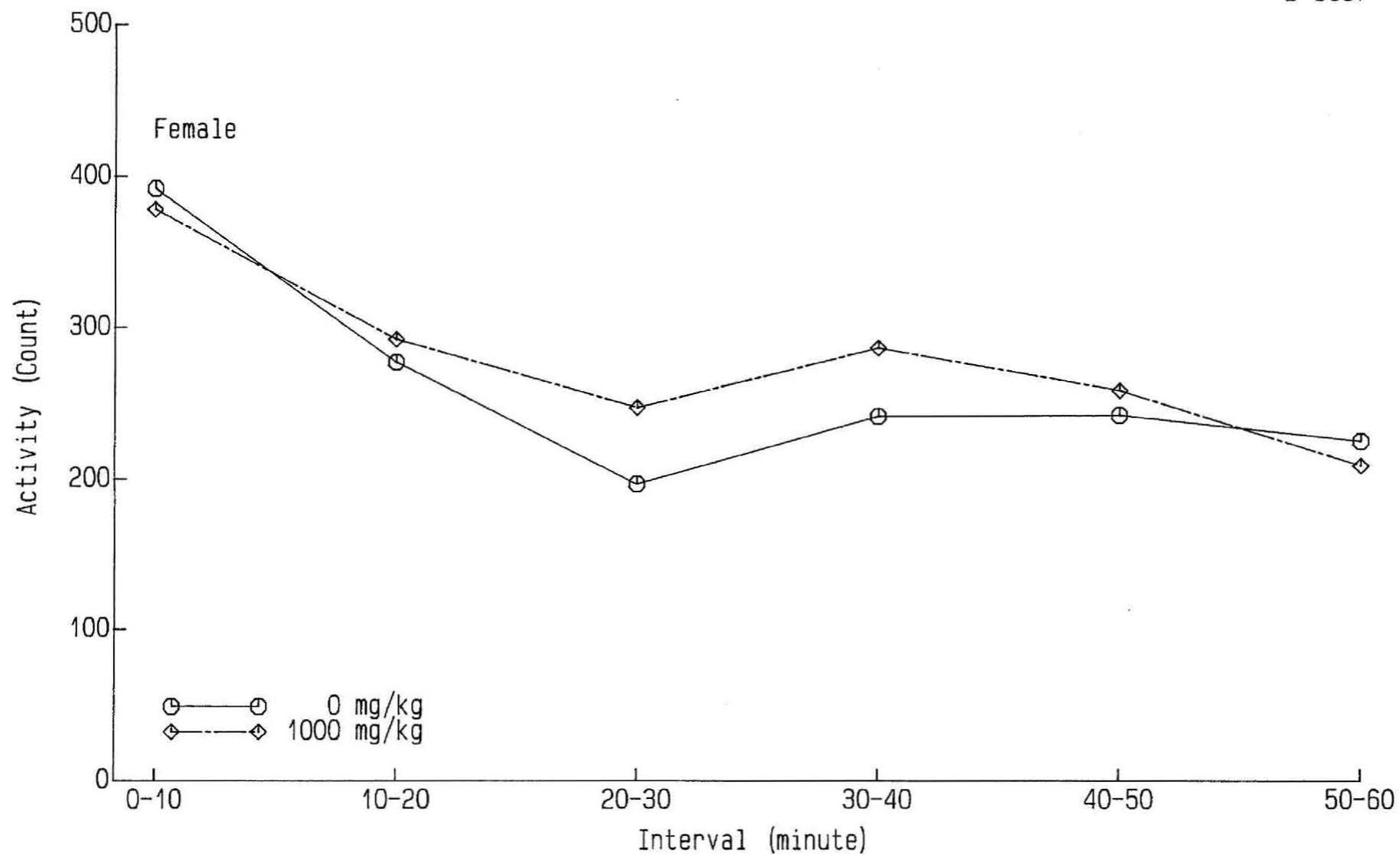


Fig.4 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
—— Motor Activity (Week 2 of recovery) ——

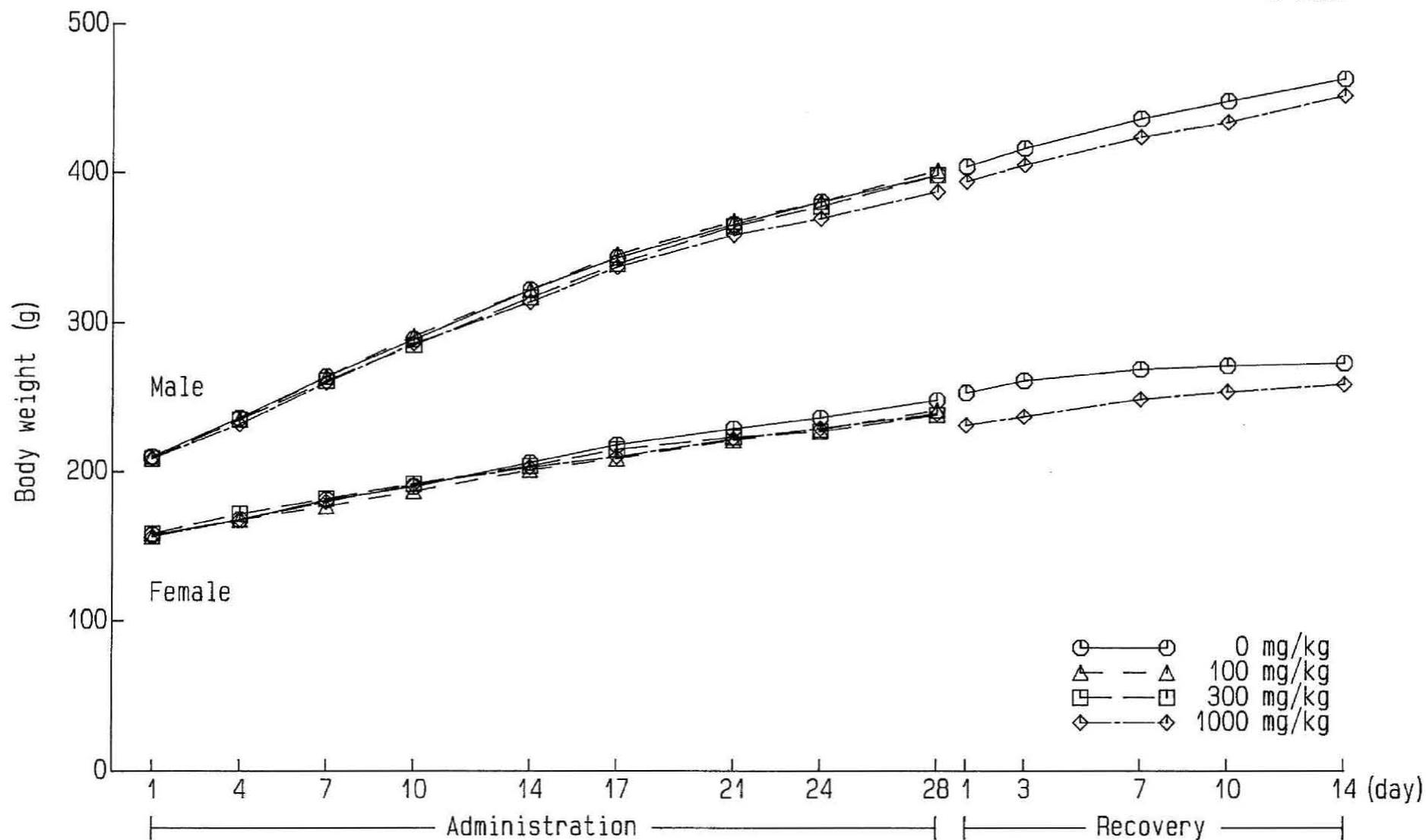


Fig.5 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks

—— Body weight ——

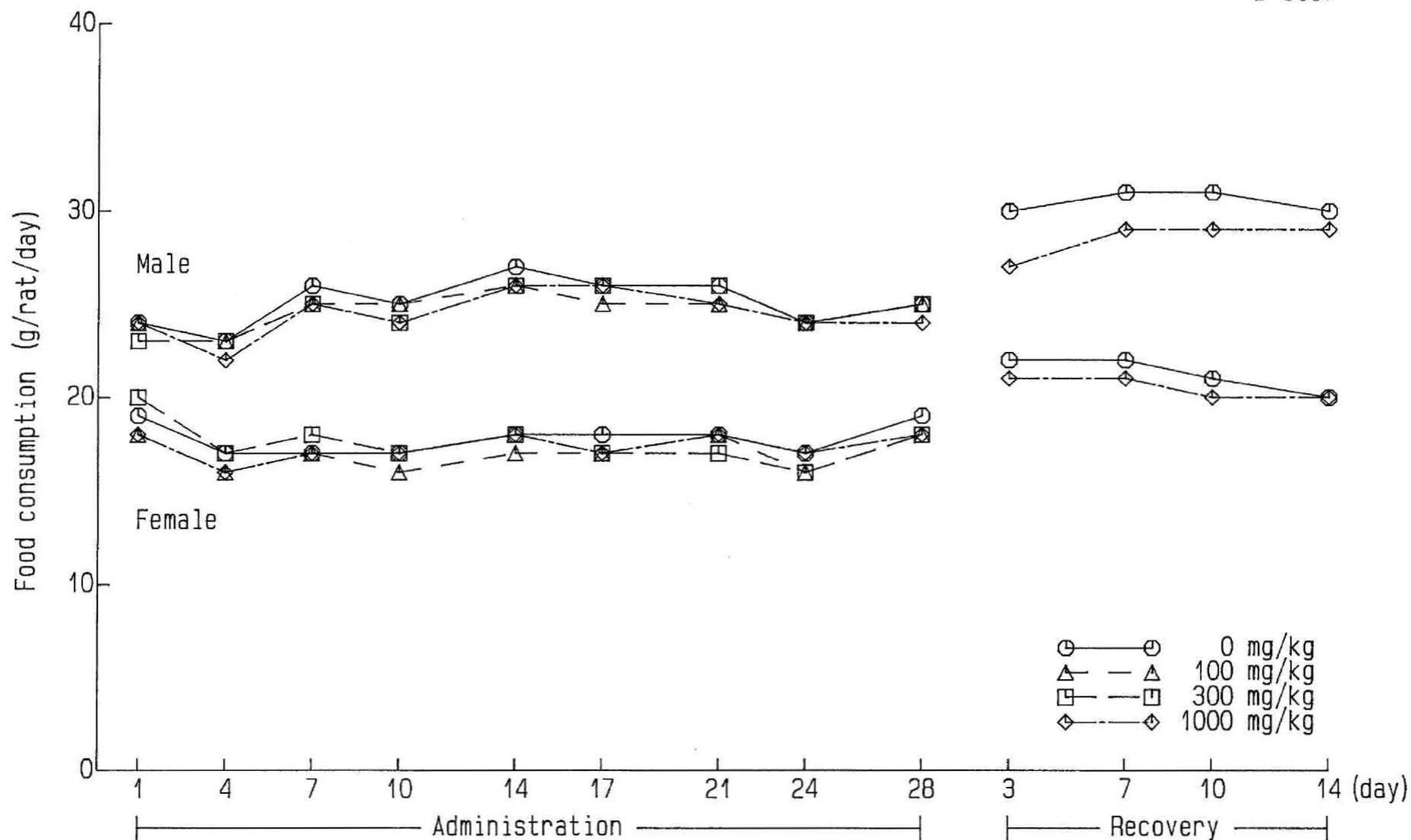


Fig.6 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks

— Food consumption —







Table 2-1

A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
 Detailed clinical signs : home cage observations (Week 1)

Sex	Male				Female				
	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
Parameter	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Posture	Normal	12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion	None	12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior	None	12	6	6	12	12	6	6	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-2

A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
 Detailed clinical signs : home cage observations (Week 2)

Parameter	Sex	Male				Female			
		Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-3

A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
 Detailed clinical signs : home cage observations (Week 3)

Parameter	Sex	Male				Female			
		Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-4

A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
 Detailed clinical signs : home cage observations (Week 4)

Parameter	Sex	Male				Female			
		Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-5

A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
 Detailed clinical signs : home cage observations (Week 1 of recovery)

Parameter	Sex	Male		Female	
		Dose (mg/kg)	0	1000	0
	No. of animals	6	6	6	6
Posture					
Normal		6	6	6	6
Convulsion					
None		6	6	6	6
Abnormal behavior					
None		6	6	6	6

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-6

A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
 Detailed clinical signs : home cage observations (Week 2 of recovery)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	1000	0	1000
	No. of animals	6	6	6	6
Posture					
Normal		6	6	6	6
Convulsion					
None		6	6	6	6
Abnormal behavior					
None		6	6	6	6

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-7 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 1)

Parameter	Sex Dose (mg/kg) No. of animals	Male				Female			
		0	100	300	1000	0	100	300	1000
Ease of removal from cage									
Easy		11	6	6	10	12	5	6	11
Some resistance/avoidance		1	0	0	1	0	1	0	1
Difficult		0	0	0	1	0	0	0	0
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Salivation									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Reactivity to handling									
Easy		10	6	6	10	12	5	6	11
Slightly awkward		1	0	0	2	0	1	0	1
Difficult		1	0	0	0	0	0	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-8 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 2)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Ease of removal from cage									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Salivation									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Reactivity to handling									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-9 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 3)

Parameter	Sex Dose (mg/kg) No. of animals	Male				Female			
		0	100	300	1000	0	100	300	1000
		12	6	6	12	12	6	6	12
Ease of removal from cage									
Easy		12	6	6	12	11	6	6	12
Some resistance/avoidance		0	0	0	0	1	0	0	0
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Salivation									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Reactivity to handling									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-10 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 4)

Parameter	Sex Dose (mg/kg) No. of animals	Male				Female			
		0	100	300	1000	0	100	300	1000
		12	6	6	12	12	6	6	12
Ease of removal from cage Easy		12	6	6	12	12	6	6	12
Fur condition Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Skin Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Secretions-Eye, Nose Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Exophthalmos Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Palpebral closure Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Mucosal membranes Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Lacrimation Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Piloerection Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupil size Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Salivation None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal respiration Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Reactivity to handling Easy		12	6	6	12	12	6	6	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-11

A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
 Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 1 of recovery)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	1000	0	1000
	No. of animals	6	6	6	6
Ease of removal from cage					
Easy		6	6	6	6
Fur condition					
Normal		6	6	6	6
Skin					
Normal		6	6	6	6
Secretions-Eye, Nose					
Absent		6	6	6	6
Exophthalmos					
Absent		6	6	6	6
Palpebral closure					
Normal		6	6	6	6
Mucosal membranes					
Normal		6	6	6	6
Lacrimation					
Normal		6	6	6	6
Piloerection					
Absent		6	6	6	6
Pupil size					
Normal		6	6	6	6
Salivation					
None		6	6	6	6
Abnormal respiration					
Absent		6	6	6	6
Reactivity to handling					
Easy		6	6	5	6
Slightly awkward		0	0	1	0

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-12

A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 2 of recovery)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	1000	0	1000
	No. of animals	6	6	6	6
Ease of removal from cage					
Easy		6	6	6	6
Fur condition					
Normal		6	6	6	6
Skin					
Normal		6	6	6	6
Secretions-Eye, Nose					
Absent		6	6	6	6
Exophthalmos					
Absent		6	6	6	6
Palpebral closure					
Normal		6	6	6	6
Mucosal membranes					
Normal		6	6	6	6
Lacrimation					
Normal		6	6	6	6
Piloerection					
Absent		6	6	6	6
Pupil size					
Normal		6	6	6	6
Salivation					
None		6	6	6	6
Abnormal respiration					
Absent		6	6	6	6
Reactivity to handling					
Easy		6	6	6	6

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-13

A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Detailed clinical signs : open field observation (Week 1)

Sex	Male				Female				
	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
Parameter	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Gait									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Rearing count (Mean+S.D.)		5+ 1	4+ 2	5+ 2	5+ 3	8+ 3	9+ 4	6+ 1	6+ 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0+ 1	1+ 1	0+ 1	1+ 1	0+ 0	0+ 0	0+ 0	0+ 0
Urination									
None		11	4	6	9	12	6	6	11
Small amount		1	1	0	3	0	0	0	1
Moderate amount		0	1	0	0	0	0	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-14

A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
 Detailed clinical signs : open field observation (Week 2)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Gait									
No/minimal location		0	0	0	0	0	0	0	1
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Rearing count (Mean+S.D.)		4+ 2	3+ 1	4+ 3	5+ 3	8+ 2	8+ 4	6+ 2	7+ 4
Defecation count (Mean+S.D.)		0+ 1	0+ 1	1+ 1	1+ 1	0+ 0	0+ 0	0+ 0	0+ 0
Urination									
None		10	6	5	9	12	6	6	11
Small amount		2	0	1	3	0	0	0	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-15 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Detailed clinical signs : open field observation (Week 3)

Parameter	Sex Dose (mg/kg) No. of animals	Male				Female			
		0	100	300	1000	0	100	300	1000
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior							a)		
None		12	6	6	12	12	5	6	12
Minor		0	0	0	0	0	1	0	0
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Gait									
No/minimal location		1	1	0	1	0	0	0	0
Normal		11	5	6	11	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Rearing count (Mean±S.D.)		4± 2	2± 1	6± 3	5± 3	9± 1	9± 4	7± 3	7± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 1	0± 0	0± 0	0± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination									
None		9	4	4	10	11	6	6	12
Small amount		2	2	1	0	1	0	0	0
Moderate amount		1	0	1	2	0	0	0	0

a): Running

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-16

A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Detailed clinical signs : open field observation (Week 4)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior						a)			
None		12	6	6	12	11	6	6	12
Minor		0	0	0	0	1	0	0	0
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Gait									
No/minimal location		0	1	0	0	0	0	0	1
Normal		12	5	6	12	12	6	6	11
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Rearing count (Mean±S.D.)		5± 3	3± 2	5± 2	5± 2	9± 2	8± 3	8± 2	7± 4
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 1	0± 0	0± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination									
None		9	4	6	10	12	6	6	12
Small amount		2	2	0	2	0	0	0	0
Moderate amount		1	0	0	0	0	0	0	0

a): Running

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-17

A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
 Detailed clinical signs : open field observation (Week 1 of recovery)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	1000	0	1000
	No. of animals	6	6	6	6
Arousal					
Normal		6	6	6	6
Convulsion					
None		6	6	6	6
Abnormal behavior					
None		6	6	6	6
Stereotypy					
None		6	6	6	6
Gait					
No/minimal location		1	0	0	0
Normal		5	6	6	6
Posture					
Normal		6	6	6	6
Grooming					
None		6	6	6	6
Rearing count (Mean±S.D.)		5± 3	5± 1	8± 2	6± 2*T
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		6	5	5	6
Small amount		0	1	1	0

\* : p<0.05 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 2-18

A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Detailed clinical signs : open field observation (Week 2 of recovery)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	1000	0	1000
	No. of animals	6	6	6	6
Arousal					
Normal		6	6	6	6
Convulsion					
None		6	6	6	6
Abnormal behavior					
None		6	6	6	6
Stereotypy					
None		6	6	6	6
Gait					
No/minimal location		1	0	0	0
Normal		5	6	6	6
Posture					
Normal		6	6	6	6
Grooming					
None		6	6	6	6
Rearing count (Mean+S.D.)		5+ 3	4+ 2	10+ 2	9+ 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0+ 0	0+ 0	0+ 0	0+ 0
Urination					
None		5	6	6	6
Small amount		1	0	0	0

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-19

A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
 Manipulative test (Week 4)

Parameter	Sex Dose (mg/kg) No. of animals	Male				Female			
		0	100	300	1000	0	100	300	1000
		12	6	6	12	12	6	6	12
Auditory response									
Weak		0	0	0	2	0	0	2	1
Normal		12	6	6	10	12	6	4	11
Approach response									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Touch response									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Tail pinch response									
Normal		11	6	6	12	10	6	6	12
Exaggerate		1	0	0	0	2	0	0	0
Pupillary reflex									
Pass, both		12	6	6	12	12	6	6	12
Aerial righting reflex (Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		78±11	68±13	72±18	91±10*D	59±19	47±15	63±19	79± 5*DT

\* : p<0.05 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

DT : Dunnett-type rank test

Table 2-20

A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
 Manipulative test (Week 2 of recovery)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	1000	0	1000
	No. of animals	6	6	6	6
Auditory response					
Normal		6	6	6	6
Approach response					
Normal		6	6	6	6
Touch response					
Normal		6	6	6	6
Tail pinch response					
Normal		6	6	6	6
Pupillary reflex					
Pass, both		6	6	6	6
Aerial righting reflex					
(Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		89±23	81±16	60±16	64±14

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-21 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Grip strength (Week 4)

Sex	Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
Male	0	No.	12	12
		Mean	1062	494
		S.D.	169	77
	100	No.	6	6
		Mean	951	435
		S.D.	158	94
	300	No.	6	6
		Mean	992	494
		S.D.	62	79
	1000	No.	12	12
		Mean	978	456
		S.D.	108	85
Female	0	No.	12	12
		Mean	871	453
		S.D.	100	87
	100	No.	6	6
		Mean	830	453
		S.D.	123	48
	300	No.	6	6
		Mean	779	356
		S.D.	148	100
	1000	No.	12	12
		Mean	796	371
		S.D.	176	127

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-22

A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Grip strength (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
Male	0	No.	6	6
		Mean	1262	546
		S.D.	111	96
	1000	No.	6	6
		Mean	1092	571
		S.D.	235	86
Female	0	No.	6	6
		Mean	1074	560
		S.D.	126	112
	1000	No.	6	6
		Mean	903	408*
		S.D.	143	28AT

\* :  $p < 0.05$  (Significant difference from control group)  
AT : Aspin-Welch t-test

Table 2-23 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Motor activity (Week 4)

Sex	Dose mg/kg		Interval (minutes)						Total(0-60)
			0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	407	382	319	339	289	256	1992
		S.D.	31	62	61	75	124	147	334
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	427	390	327	341	317	250	2051
		S.D.	44	54	68	45	64	142	273
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	422	385	387	312	275	175	1956
		S.D.	48	73	67	42	124	168	309
	1000	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	388	327	163**	126**	101**	49**	1154**
		S.D.	45	71	147D	141DT	118D	89D	408D
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	418	355	320	234	249	247	1823
		S.D.	38	52	84	103	140	154	387
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	413	318	273	276	137	114	1531
		S.D.	37	87	57	97	90	103	249
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	401	340	229	238	154	121	1483
		S.D.	25	104	148	180	134	124	512
	1000	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	383	263	105**	72**	24**	20**	867**
		S.D.	59	125	98D	121D	42DT	40DT	265D

\*\* : p<0.01 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

DT : Dunnett-type rank test

Table 2-24

A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
 Motor activity (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg		Interval (minutes)						Total(0-60)
			0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
Male	0	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	397	349	315	227	218	221	1726
		S.D.	31	58	63	74	73	111	265
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	408	372	280	276	274	208	1819
		S.D.	27	46	63	51	139	125	256
Female	0	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	392	277	197	241	242	225	1573
		S.D.	19	74	150	147	206	122	528
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	378	292	247	286	258	209	1670
		S.D.	39	58	140	79	125	132	288

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-1 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Body weight (Administration period)

Sex	Dose mg/kg		Day of administration									Gain 1-28
			1	4	7	10	14	17	21	24	28	
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	210	236	264	289	322	343	365	380	398	188
		S.D.	7	9	10	12	16	18	23	25	28	26
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	210	235	264	291	322	345	367	380	401	191
		S.D.	7	8	9	8	6	8	5	10	10	7
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	209	235	261	285	317	339	364	377	398	189
		S.D.	9	14	19	23	31	34	39	39	46	38
	1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	209	232	260	286	314	337	358	369	387	178
		S.D.	9	10	12	15	17	20	24	28	29	23
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	158	168	181	190	206	218	229	236	248	90
		S.D.	7	11	13	16	19	19	22	25	27	22
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	157	168	177	187	201	209	221	228	241	84
		S.D.	7	8	9	14	20	20	22	23	31	28
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	159	172	182	192	204	215	223	227	238	79
		S.D.	6	9	11	10	13	15	17	18	18	16
	1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	157	168	180	191	203	210	222	229	239	82
		S.D.	4	5	7	8	11	11	12	12	13	12

Unit : g

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-2 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Body weight (Recovery period)

Sex	Dose mg/kg		Day of recovery					Gain 1-14
			1	3	7	10	14	
Male	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	404	416	436	448	463	60
		S.D.	35	39	42	44	50	16
	1000	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	394	405	424	434	452	58
		S.D.	38	37	41	41	46	11
Female	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	253	261	269	271	273	21
		S.D.	27	30	33	33	38	11
	1000	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	231	237	249	254	259	28
		S.D.	16	15	18	18	14	7

Unit : g

No significant difference between treated group and control group.

Table 4-1 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Food consumption (Administration period)

Sex	Dose mg/kg		Day of administration								
			1	4	7	10	14	17	21	24	28
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	24	23	26	25	27	26	26	24	25
		S.D.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	24	23	25	25	26	25	25	24	25
		S.D.	1	1	2	2	1	1	1	1	1
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	23	23	25	24	26	26	26	24	25
		S.D.	2	3	4	4	5	5	4	4	5
	1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	24	22	25	24	26	26	25	24	24
		S.D.	2	2	2	2	2	2	2	3	2
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	19	17	17	17	18	18	18	17	19
		S.D.	2	2	1	1	2	1	2	2	2
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	18	16	17	16	17	17	18	16	18
		S.D.	3	2	1	3	3	2	2	3	2
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	20	17	18	17	18	17	17	16	18
		S.D.	2	2	2	1	2	2	2	2	2
	1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	18	16	17	17	18	17	18	17	18
		S.D.	1	2	1	2	1	2	2	1	2

Unit : g/rat/day

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-2 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Food consumption (Recovery period)

Sex	Dose mg/kg		Day of recovery			
			3	7	10	14
Male	0	No.	6	6	6	6
		Mean	30	31	31	30
		S.D.	3	3	3	2
	1000	No.	6	6	6	6
		Mean	27	29	29	29
		S.D.	2	2	2	3
Female	0	No.	6	6	6	6
		Mean	22	22	21	20
		S.D.	2	3	2	3
	1000	No.	6	6	6	6
		Mean	21	21	20	20
		S.D.	2	2	2	1

Unit : g/rat/day

No significant difference between treated group and control group.

Table 5-1 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Urinalysis (Week 4)

Sex	Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein					2) Ketone body					3) Glucose							
			5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++
Male	0	12	0	0	0	1	2	1	3	3	2	0	3	8	1	0	0	1	4	7	0	0	0	12	0	0	0	0	0
	100	6	0	0	0	0	0	1	1	3	1	0	3	2	1	0	0	3	1	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	300	6	0	0	0	4	0	0	1	1	0	0	0	6	0	0	0	0	2	3	1	0	0	6	0	0	0	0	0
	1000	12	0	0	0	0	2	0	4	6	0	0	2	9	1	0	0	2	3	7	0	0	0	12	0	0	0	0	0
Female	0	12	0	0	0	3	3	3	3	0	0	5	3	4	0	0	0	4	4	4	0	0	0	12	0	0	0	0	0
	100	6	0	0	0	2	1	1	1	1	0	0	2	4	0	0	0	0	3	3	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	300	6	0	0	2	3	0	0	1	0	0	0	2	4	0	0	0	0	1	5	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	1000	12	0	0	1	6	1	3	1	0	0	0	2	8	2	0	0	0	4	8	0	0	0	12	0	0	0	0	0
1)	-	<10 mg/dL	+-	: 10 - 25 mg/dL	+	: 26 - 85 mg/dL	++	: 86 - 250 mg/dL	+++	: 251 - 600 mg/dL	++++	: >600 mg/dL																	
2)	-	<5 mg/dL	+-	: 5 - 7.5 mg/dL	+	: 7.6 - 30 mg/dL	++	: 31 - 70 mg/dL	+++	: 71 - 125 mg/dL	++++	: >125 mg/dL																	
3)	-	<30 mg/dL	+-	: 30 - 60 mg/dL	+	: 61 - 125 mg/dL	++	: 126 - 250 mg/dL	+++	: 251 - 750 mg/dL	++++	: >750 mg/dL																	

Table 5-2 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Urinalysis (Week 4)

Sex	Dose mg/kg	No.	4) Occult blood				5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color			
			-	+-	+	++	+++	-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
Male	0	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	10	2	0	0	0	0	12	0
	100	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
	300	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0	6	0
	1000	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	8	4	0	0	0	0	12	0
Female	0	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	10	2	0	0	0	0	12	0
	100	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	300	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
	1000	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	5	7	0	0	0	0	12	0

4) - : <0.03 mg/dL    +- : 0.03 - 0.05 mg/dL    + : 0.06 - 0.15 mg/dL    ++ : 0.16 - 0.75 mg/dL    +++ : >0.75 mg/dL  
5) - : <0.5 mg/dL    + : 0.5 - 1.5 mg/dL    ++ : 1.6 - 5.0 mg/dL    +++ : 5.1 - 10.0 mg/dL    ++++ : >10.0 mg/dL  
6) +- : <2.0 mg/dL    + : 2.0 - 3.5 mg/dL    ++ : 3.6 - 7.0 mg/dL    +++ : 7.1 - 12.0 mg/dL    ++++ : >12.0 mg/dL  
7) LY : Light yellow    Y : Yellow    DY : Dark yellow



Table 5-4 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Water intake and urinalysis (Week 4)

Sex	Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
Male	0	12	Mean	30	6.5	2136
			S.D.	5	3.0	382
	100	6	Mean	37	9.1	1734
			S.D.	5	3.0	354
	300	6	Mean	31	7.6	2068
			S.D.	5	1.4	285
	1000	12	Mean	38*	8.3	2082
			S.D.	9D	3.4	490
Female	0	12	Mean	28	5.4	2183
			S.D.	7	4.3	648
	100	6	Mean	30	6.0	2027
			S.D.	11	2.8	493
	300	6	Mean	29	5.3	2241
			S.D.	9	4.2	686
	1000	12	Mean	32	4.8	2325
			S.D.	7	2.1	445

\* : p<0.05 (Significant difference from control group)  
D : Dunnett's test

Table 5-5 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Urinalysis (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein					2) Ketone body					3) Glucose							
			5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++			
Male	0	6	0	0	0	0	0	0	1	4	1	0	4	2	0	0	0	1	2	3	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	1000	6	0	0	0	0	0	0	0	3	3	1	3	2	0	0	0	3	0	3	0	0	0	6	0	0	0	0	0
Female	0	6	0	0	0	0	2	2	0	1	1	3	0	3	0	0	0	3	0	3	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	1000	6	0	0	0	2	0	1	0	3	0	2	3	1	0	0	0	1	2	3	0	0	0	6	0	0	0	0	0
1)	- : <10 mg/dL		+- : 10 - 25 mg/dL									+ : 26 - 85 mg/dL											+++ : 251 - 600 mg/dL						++++ : >600 mg/dL
2)	- : <5 mg/dL		+- : 5 - 7.5 mg/dL									+ : 7.6 - 30 mg/dL											+++ : 71 - 125 mg/dL						++++ : >125 mg/dL
3)	- : <30 mg/dL		+- : 30 - 60 mg/dL									+ : 61 - 125 mg/dL											+++ : 251 - 750 mg/dL						++++ : >750 mg/dL

Table 5-6 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Urinalysis (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
			-	+-	+	++	+++	-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
Male	0	6	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	1000	8	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
Female	0	6	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
	1000	6	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0

4) - : <0.03 mg/dL    +- : 0.03 - 0.05 mg/dL    + : 0.06 - 0.15 mg/dL    ++ : 0.16 - 0.75 mg/dL    +++ : >0.75 mg/dL  
5) - : <0.5 mg/dL    + : 0.5 - 1.5 mg/dL    ++ : 1.6 - 5.0 mg/dL    +++ : 5.1 - 10.0 mg/dL    ++++ : >10.0 mg/dL  
6) +- : <2.0 mg/dL    + : 2.0 - 3.5 mg/dL    ++ : 3.6 - 7.0 mg/dL    +++ : 7.1 - 12.0 mg/dL    ++++ : >12.0 mg/dL  
7) LY : Light yellow    Y : Yellow    DY : Dark yellow



Table 5-8 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Water intake and urinalysis (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
Male	0	6	Mean	35	15.2	2000
			S.D.	5	4.4	230
	1000	6	Mean	38	12.9	1716
			S.D.	6	4.6	291
Female	0	6	Mean	32	9.0	2122
			S.D.	8	3.9	542
	1000	6	Mean	29	7.8	2064
			S.D.	4	3.5	557

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-1 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Hematology (Day 28)

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	Reticul.	PLT	PT	APTT	FIB
				X10 <sup>4</sup> /μL	g/dL	%	fL	pg	g/dL	%	X10 <sup>4</sup> /μL	s	s	mg/dL
Male	0	6	Mean	790	16.1	42.6	54.0	20.4	37.8	2.1	134.1	13.9	21.9	358
			S.D.	37	0.6	1.0	1.9	0.7	0.5	0.5	0.5	31.2	1.4	4.1
	100	6	Mean	799	16.4	43.0	53.8	20.5	38.1	2.2	120.8	13.7	20.5	370
			S.D.	40	0.6	1.8	1.1	0.5	0.5	0.4	11.0	0.5	3.0	26
	300	6	Mean	807	16.5	43.8	54.2	20.5	37.7	2.3	115.3	15.6	21.7	349
			S.D.	22	0.4	1.3	1.9	0.6	0.4	0.4	12.1	2.3	2.8	25
	1000	6	Mean	802	16.6	44.1	55.1	20.7	37.6	2.2	111.9	15.7	24.7	359
			S.D.	35	0.5	1.1	1.3	0.4	0.2	0.3	9.3	2.7	2.4	22
Female	0	6	Mean	769	15.8	40.9	53.2	20.6	38.8	2.0	130.5	12.5	16.0	272
			S.D.	43	0.6	1.2	1.5	0.5	0.4	0.5	9.6	0.7	1.8	17
	100	6	Mean	801	16.4	42.7	53.4	20.5	38.3	1.9	137.5	12.4	17.8	268
			S.D.	41	0.8	2.2	1.9	0.6	0.3	0.5	18.2	0.7	2.4	26
	300	6	Mean	805	16.6	43.3	53.9	20.6	38.3	1.5	127.0	12.3	18.0	267
			S.D.	25	0.7	1.6	0.8	0.3	0.3	0.3	11.8	0.6	2.0	29
	1000	6	Mean	812	16.2	42.2	51.9	19.9	38.4	1.7	136.1	12.5	18.1	277
			S.D.	25	0.7	1.5	1.6	0.7	0.3	0.3	12.3	0.4	2.0	20

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-2 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Hematology (Day 28)

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)					
				X10 <sup>2</sup> /μL	LYM	NE	EOSINO	BASO	MONO	LUC
Male	0	6	Mean	95.2	76.6	19.2	1.3	0.4	1.9	0.7
			S.D.	19.3	5.8	4.9	0.5	0.1	0.5	0.3
	100	6	Mean	76.7	76.8	19.2	0.9	0.4	2.1	0.7
			S.D.	15.8	8.4	7.6	0.4	0.1	1.0	0.2
	300	6	Mean	114.1	77.8	18.3	1.0	0.5	1.9	0.6
			S.D.	30.3	4.1	3.6	0.3	0.1	0.5	0.1
	1000	6	Mean	82.6	75.2	20.3	1.0	0.5	2.1	0.9
			S.D.	25.8	10.1	10.0	0.3	0.2	0.5	0.1
Female	0	6	Mean	69.6	76.2	19.1	1.1	0.3	2.5	0.7
			S.D.	20.5	8.1	6.7	0.5	0.1	1.6	0.4
	100	6	Mean	71.5	77.2	18.8	1.3	0.4	1.6	0.8
			S.D.	11.9	9.5	9.0	0.5	0.2	0.4	0.2
	300	6	Mean	77.2	81.0	14.7	1.3	0.5	1.8	0.8
			S.D.	26.4	6.2	6.0	0.3	0.1	0.7	0.2
	1000	6	Mean	85.7	77.5	18.6	0.9	0.4	1.6	1.0
			S.D.	22.0	5.4	5.6	0.4	0.1	0.5	0.2

LUC : Large unstained cells

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-3 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Hematology (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	Reticul.	PLT	PT	APTT	FIB
				$\times 10^4/\mu\text{L}$	g/dL	%	fL	pg	g/dL	%	$\times 10^4/\mu\text{L}$	s	s	mg/dL
Male	0	6	Mean	836	16.5	42.6	51.0	19.8	38.8	2.0	117.3	13.9	20.2	373
			S.D.	40	0.6	1.4	2.2	0.8	0.3	0.4	8.0	1.2	2.0	29
	1000	6	Mean	862	17.1	43.7	50.8	19.8	39.0	1.8	118.1	14.4	21.8	381
			S.D.	15	0.4	1.2	0.7	0.2	0.3	0.3	9.9	1.4	3.6	31
Female	0	6	Mean	807	16.1	41.2	51.1	20.0	39.2	1.8	130.1	11.8	15.6	276
			S.D.	36	0.6	1.7	2.7	0.8	0.6	0.3	7.6	0.5	2.4	20
	1000	6	Mean	850*	16.6	42.3	49.8	19.6	39.2	1.4	137.0	12.2	17.3	281
			S.D.	23T	0.3	0.6	1.3	0.5	0.3	0.2	9.1	0.7	3.1	22

\* :  $p < 0.05$  (Significant difference from control group)  
T : Student's t-test

Table 6-4                      A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
 Hematology (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)					
				$\times 10^2/\mu\text{L}$	LYM	NE	EOSINO	BASO	MONO	LUC
Male	0	6	Mean	105.8	73.5	21.8	1.5	0.4	2.3	0.6
			S.D.	31.4	5.9	6.0	0.2	0.1	0.6	0.2
	1000	6	Mean	98.1	78.7	16.6	1.1	0.5	2.4	0.7
			S.D.	36.1	4.8	4.5	0.4	0.2	0.5	0.3
Female	0	6	Mean	68.3	79.9	15.8	1.0	0.3	2.1	0.9
			S.D.	12.4	6.6	6.0	0.3	0.1	1.2	0.2
	1000	6	Mean	81.2	75.7	19.3	1.4	0.4	2.1	1.2
			S.D.	22.4	5.1	6.0	0.5	0.1	0.7	0.5

LUC : Large unstained cells  
 No significant difference between treated group and control group.

Table 7-1 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Blood chemistry (Day 28)

Sex	Dose mg/kg	No.		AST	ALT	LDH	$\gamma$ -GTP	ALP	T-CHO	TG	PL	T-BIL	GLU
				IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL
Male	0	6	Mean	59	27	53	1	774	51	31	91	0.1	135
			S.D.	6	2	9	0	60	11	9	13	0.1	17
	100	6	Mean	56	27	51	1	631	59	38	103	0.1	141
			S.D.	3	5	8	0	114	9	19	10	0.1	4
	300	6	Mean	59	27	51	1	628	49	36	92	0.0	139
			S.D.	5	2	7	0	156	9	18	13	0.1	10
	1000	6	Mean	58	27	65	1	604*	59	31	100	0.1	140
			S.D.	5	2	19	1	97D	10	10	9	0.1	15
Female	0	6	Mean	65	27	68	2	452	51	9	93	0.1	112
			S.D.	9	10	17	1	93	10	2	14	0.0	12
	100	6	Mean	58	22	60	1	428	51	8	98	0.1	122
			S.D.	5	2	13	0	107	17	4	28	0.1	13
	300	6	Mean	58	24	53	1	366	56	10	101	0.1	119
			S.D.	6	3	10	0	55	21	4	27	0.1	16
	1000	6	Mean	55	25	59	1	405	63	12	112	0.1	124
			S.D.	6	2	9	1	74	13	6	24	0.1	14

\* :  $p < 0.05$  (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 7-2. A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Blood chemistry (Day 28)

Sex	Dose mg/kg	No.		BUN	CRNN	Na	K	Cl	Ca	P	TP	ALB	A/G
				mg/dL	mg/dL	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mg/dL	mg/dL	g/dL	g/dL	
Male	0	6	Mean	11	0.23	142	4.9	107	9.8	8.0	5.9	2.9	0.93
			S.D.	2	0.03	1	0.3	1	0.3	0.8	0.2	0.1	0.02
	100	6	Mean	11	0.21	142	5.2	108	10.0	7.9	6.0	2.8	0.91
			S.D.	1	0.01	2	0.3	1	0.3	0.6	0.3	0.1	0.04
	300	6	Mean	12	0.23	142	5.0	107	9.9	8.0	5.7	2.8	0.93
			S.D.	1	0.03	1	0.3	2	0.3	0.4	0.2	0.1	0.05
	1000	6	Mean	11	0.22	142	5.0	107	10.0	7.9	6.1	2.9	0.93
			S.D.	1	0.01	1	0.3	1	0.2	0.5	0.2	0.1	0.07
Female	0	6	Mean	15	0.27	142	4.5	109	9.9	7.4	6.1	3.0	0.98
			S.D.	2	0.03	1	0.1	1	0.3	0.6	0.2	0.1	0.04
	100	6	Mean	14	0.25	142	4.7	110	9.9	7.3	5.9	3.0	1.01
			S.D.	2	0.03	1	0.4	1	0.3	0.4	0.2	0.1	0.03
	300	6	Mean	16	0.29	141	4.5	109	10.0	7.9	6.0	3.0	1.00
			S.D.	1	0.02	1	0.2	2	0.3	0.6	0.2	0.1	0.06
	1000	6	Mean	15	0.26	142	4.5	108	10.1	7.9	6.3	3.1	0.97
			S.D.	2	0.03	2	0.3	1	0.2	0.3	0.3	0.1	0.07

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 7-3 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Blood chemistry (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.		AST	ALT	LDH	$\gamma$ -GTP	ALP	T-CHO	TG	PL	T-BIL	GLU
				IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL
Male	0	6	Mean	60	28	59	1	576	56	50	99	0.1	149
			S.D.	5	5	16	0	156	8	16	9	0.0	20
	1000	6	Mean	60	32	59	1	486	62	51	107	0.1	151
			S.D.	7	6	10	1	42	12	11	16	0.0	21
Female	0	6	Mean	60	24	45	1	274	68	17	122	0.1	117
			S.D.	8	3	9	0	47	13	9	22	0.0	20
	1000	6	Mean	62	24	49	1	383	66	17	119	0.1	115
			S.D.	7	1	15	1	128	11	4	15	0.0	11

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-4 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Blood chemistry (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.		BUN	CRNN	Na	K	Cl	Ca	P	TP	ALB	A/G
				mg/dL	mg/dL	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mg/dL	mg/dL	g/dL	g/dL	
Male	0	6	Mean	15	0.24	144	4.6	107	9.9	7.3	6.1	2.8	0.84
			S.D.	1	0.03	2	0.3	1	0.3	0.5	0.1	0.1	0.05
	1000	6	Mean	14	0.24	143	4.5	107	9.7	7.4	6.0	2.8	0.88
			S.D.	2	0.02	3	0.3	3	0.3	0.5	0.3	0.1	0.03
Female	0	6	Mean	16	0.30	143	4.5	109	10.1	7.3	6.4	3.1	0.94
			S.D.	1	0.04	1	0.2	1	0.2	0.5	0.2	0.1	0.08
	1000	6	Mean	15	0.28	144	4.6	110	10.0	7.2	6.3	3.0	0.92
			S.D.	2	0.02	1	0.3	1	0.3	0.3	0.4	0.2	0.04

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-1 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
 Absolute and relative organ weight (Day 28)  
 Male

Dose mg/kg		Body weight	Brain	Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)	
		g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	374	2.05	431	1.21	11.68	0.62	2.88	59
		S.D.	24	0.05	130	0.06	1.34	0.05	0.25	8
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	376	2.01	478	1.25	12.40	0.66	2.86	55
		S.D.	11	0.09	76	0.07	1.09	0.09	0.14	6
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	370	2.00	559	1.25	11.71	0.71	2.83	61
		S.D.	40	0.09	92	0.18	2.70	0.13	0.45	13
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	360	1.99	447	1.18	11.77	0.60	2.83	62
		S.D.	26	0.07	71	0.08	0.89	0.12	0.26	11
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	
		Mean		0.55	115	0.33	3.12	0.16	0.77	16
		S.D.		0.03	35	0.04	0.19	0.01	0.05	2
	100	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.54	127	0.33	3.30	0.18	0.76	15
		S.D.		0.03	19	0.02	0.30	0.02	0.04	2
	300	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.54	152	0.34	3.13	0.19*	0.76	16
		S.D.		0.04	26	0.03	0.38	0.02D	0.06	3
	1000	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.55	125	0.33	3.27	0.17	0.79	17
		S.D.		0.03	21	0.03	0.13	0.03	0.04	2

\* : p<0.05 (Significant difference from control group)  
 D : Dunnett's test

Table 8-2                      A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
 Absolute and relative organ weight (Day 28)  
 Male

Dose			Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
mg/kg				
Absolute	0	No.	6	6
		Mean	3.21	862
		S.D.	0.18	49
	100	No.	6	6
		Mean	3.18	863
		S.D.	0.27	94
	300	No.	6	6
		Mean	3.05	844
		S.D.	0.52	66
	1000	No.	6	6
		Mean	3.01	836
		S.D.	0.32	96
Relative	0	No.	6	6
		Mean	0.86	232
		S.D.	0.05	26
	100	No.	6	6
		Mean	0.85	230
		S.D.	0.07	23
	300	No.	6	6
		Mean	0.82	229
		S.D.	0.08	16
	1000	No.	6	6
		Mean	0.84	233
		S.D.	0.09	30

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-3 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
 Absolute and relative organ weight (Day 28)  
 Female

Dose mg/kg		Body weight	Brain	Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)	
		g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	231	1.92	484	0.83	6.90	0.50	1.78	69
		S.D.	24	0.06	190	0.10	1.01	0.09	0.16	11
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	224	1.91	444	0.82	6.68	0.53	1.74	67
		S.D.	25	0.09	181	0.10	1.10	0.14	0.19	9
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	219	1.88	437	0.77	6.63	0.48	1.58	68
		S.D.	15	0.06	103	0.09	0.95	0.11	0.14	7
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	228	1.89	470	0.84	7.62	0.55	1.76	72
		S.D.	8	0.07	145	0.06	0.28	0.09	0.12	5
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	
		Mean		0.84	206	0.36	2.97	0.22	0.77	30
		S.D.		0.08	62	0.01	0.16	0.03	0.03	5
	100	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.86	194	0.37	2.98	0.24	0.78	30
		S.D.		0.07	53	0.02	0.25	0.04	0.05	4
	300	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.86	200	0.35	3.02	0.22	0.72	31
		S.D.		0.04	46	0.02	0.24	0.04	0.04	1
	1000	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.83	206	0.37	3.35*	0.24	0.77	32
		S.D.		0.02	59	0.02	0.13D	0.04	0.05	3

\* : p<0.05 (Significant difference from control group)  
 D : Dunnett's test

Table 8-4 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
 Absolute and relative organ weight (Day 28)  
 Female

Dose			Ovary	Uterus
mg/kg			(R+L)	
			mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6
		Mean	91.7	432
		S.D.	14.6	112
	100	No.	6	6
		Mean	89.3	487
		S.D.	15.6	195
	300	No.	6	6
		Mean	74.9	419
		S.D.	5.9	156
	1000	No.	6	6
		Mean	92.7	438
		S.D.	14.3	95
Relative	0	No.	6	6
		Mean	39.8	186
		S.D.	6.4	40
	100	No.	6	6
		Mean	39.9	213
		S.D.	4.3	62
	300	No.	6	6
		Mean	34.4	189
		S.D.	3.2	60
	1000	No.	6	6
		Mean	40.7	192
		S.D.	6.1	41

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-5 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
 Absolute and relative organ weight (Week 2 of recovery)  
 Male

Dose mg/kg	Body weight		Brain	Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)	
			g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	435	2.06	432	1.32	12.77	0.75	3.05	59
		S.D.	46	0.08	126	0.17	2.11	0.16	0.25	9
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	421	2.12	495	1.29	12.29	0.72	2.93	65
		S.D.	43	0.07	110	0.17	2.26	0.12	0.33	13
Relative	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	0.48	99	0.30	2.92	0.17	0.71	14	
		S.D.	0.04	27	0.02	0.19	0.03	0.06	2	
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	0.51	118	0.31	2.90	0.17	0.70	15	
		S.D.	0.04	25	0.06	0.23	0.02	0.05	2	

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-6                      A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
 Absolute and relative organ weight (Week 2 of recovery)  
 Male

Dose mg/kg			Testis	Epididymis
			(R+L) g(g/100g BW)	(R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6
		Mean	3.20	1054
		S.D.	0.27	93
	1000	No.	6	6
		Mean	3.23	1063
		S.D.	0.25	58
Relative	0	No.	6	6
		Mean	0.74	246
		S.D.	0.11	46
	1000	No.	6	6
		Mean	0.77	254
		S.D.	0.08	23

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-7

A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (Week 2 of recovery)

Female

Dose mg/kg	Body weight	Brain	Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)		
									g	g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6		
		Mean	258	1.96	374	0.84	6.96	0.56	1.79	67
		S.D.	33	0.05	61	0.07	1.00	0.08	0.15	15
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	242	1.94	353	0.84	6.67	0.45*	1.83	69
		S.D.	16	0.07	82	0.07	0.57	0.06T	0.14	14
Relative	0	No.	6	6	6	6	6	6		
		Mean	0.77	147	0.33	2.70	0.22	0.70	26	
		S.D.	0.09	26	0.02	0.07	0.02	0.05	5	
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	0.81	146	0.35	2.76	0.19*	0.76	29	
		S.D.	0.07	30	0.02	0.09	0.02T	0.05	5	

\* : p&lt;0.05 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 8-8 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
 Absolute and relative organ weight (Week 2 of recovery)  
 Female

Dose mg/kg		Ovary (R+L)	Uterus	
		mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	
Absolute	0	No.	6	6
		Mean	85.3	476
		S.D.	8.8	155
	1000	No.	6	6
		Mean	76.6	418
		S.D.	15.4	106
Relative	0	No.	6	6
		Mean	33.4	186
		S.D.	4.1	59
	1000	No.	6	6
		Mean	31.6	173
		S.D.	5.1	45

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-1

A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Gross pathological findings (Day 28)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	100 6	300 6	1000 6	0 6	100 6	300 6	1000 6
Kidney									
Focus,depressed		0	0	0	0	0	0	1	0
Cyst		0	0	0	1	0	0	0	0
Lung(bronchus)									
Focus,dark red		0	0	1	1	0	0	0	0
Uterus									
Cyst		-	-	-	-	0	1	0	0

- : Not applicable

Table 9-2

A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Gross pathological findings (Week 2 of recovery)

Organs	Sex:	M	M	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	1000 6	0 6	1000 6
All tissues					
Not remarkable		6	6	6	6

Table 10-1

A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
 Histopathological findings (Day 28)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M	M	M	M	F	F	F	F
		0 6	100 6	300 6	1000 6	0 6	100 6	300 6	1000 6
Adrenal									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Bone+Bone marrow, femoral									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Bone+Bone marrow, sternal									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Cerebellum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Cerebrum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Epididymis									
Number examined		6	0	0	6	-	-	-	-
Not remarkable		6	0	0	6	-	-	-	-
Eye									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Heart									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		5	0	0	6	6	0	0	6
Cardiomyopathy		1	0	0	0	0	0	0	0
minimal		1	0	0	0	0	0	0	0
Intestine, duodenum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Intestine, jejunum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Intestine, ileum(Peyer's patch)									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Intestine, cecum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		5	0	0	6	6	0	0	6
Cell infiltration, mucosal		1	0	0	0	0	0	0	0
minimal		1	0	0	0	0	0	0	0
Intestine, colon									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Intestine, rectum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Kidney									
Number examined		6	0	0	6	6	0	1	6
Not remarkable		5	0	0	3	6	0	0	5

- : Not applicable

Table 10-2 A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
Histopathological findings (Day 28)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	100 6	300 6	1000 6	0 6	100 6	300 6	1000 6
Kidney (continued)									
Cyst		0	0	0	1	0	0	0	0
minimal		0	0	0	1	0	0	0	0
Regeneration,tubular		1	0	0	2	0	0	1	1
minimal		1	0	0	2	0	0	0	1
mild		0	0	0	0	0	0	1	0
Eosinophilic body,tubular cell		1	0	0	2	0	0	0	0
minimal		1	0	0	2	0	0	0	0
Liver									
Number examined		6	6	6	6	6	6	6	6
Not remarkable		0	1	3	0	0	1	1	1
Vacuolation,hepatocyte,periportal		6	4	2	1	5	3	4	4
minimal		5	4	2	1	3	3	3	3
mild		1	0	0	0	2	0	1	1
Microgranuloma		1	1	0	2	4	4	4	4
minimal		1	1	0	2	3	4	4	4
mild		0	0	0	0	1	0	0	0
Hypertrophy,hepatocytic,central		0	0	1	5	0	0	0	3
minimal		0	0	1	2	0	0	0	3
mild		0	0	0	3	0	0	0	0
Lung(bronchus)									
Number examined		6	0	1	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	4	6	0	0	6
Hemorrhage,focal		0	0	1	1	0	0	0	0
mild		0	0	1	1	0	0	0	0
Accumulation,foamy cell		0	0	0	1	0	0	0	0
minimal		0	0	0	1	0	0	0	0
Lymph node,mesenteric									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Lymph node,submandibular									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Ovary									
Number examined		-	-	-	-	6	0	0	6
Not remarkable		-	-	-	-	6	0	0	6
Parathyroid									
Number examined		5	0	0	6	6	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	6	6	0	0	5
No sample		1	0	0	0	0	0	0	1
Pituitary									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		5	0	0	6	6	0	0	6
Cyst		1	0	0	0	0	0	0	0
minimal		1	0	0	0	0	0	0	0
Prostate									
Number examined		6	0	0	6	-	-	-	-
Not remarkable		2	0	0	4	-	-	-	-
Cell infiltration,interstitial		4	0	0	2	-	-	-	-
minimal		3	0	0	2	-	-	-	-
mild		1	0	0	0	-	-	-	-
Sciatic nerve									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6

- : Not applicable

Table 10-3

A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks

Histopathological findings (Day 28)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M	M	M	M	F	F	F	F
		0 6	100 6	300 6	1000 6	0 6	100 6	300 6	1000 6
Skeletal muscle, femoral									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Spinal cord, thoracic									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Spleen									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		2	0	0	3	5	0	0	6
Hematopoiesis, extramedullary		4	0	0	3	1	0	0	0
minimal		4	0	0	3	1	0	0	0
Stomach									
Number examined		6	6	6	6	6	6	6	6
Not remarkable		6	6	6	4	6	6	6	4
Erosion		0	0	0	1	0	0	0	0
minimal		0	0	0	1	0	0	0	0
Thickening, limiting ridge		0	0	0	1	0	0	0	2
minimal		0	0	0	1	0	0	0	2
Testis									
Number examined		6	0	0	6	-	-	-	-
Not remarkable		6	0	0	6	-	-	-	-
Thymus									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Thyroid									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		5	0	0	5	4	0	0	4
Ectopic thymus		1	0	0	1	0	0	0	0
minimal		1	0	0	1	0	0	0	0
Cyst, ultimobranchial		0	0	0	0	2	0	0	2
minimal		0	0	0	0	2	0	0	2
Trachea									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Urinary bladder									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Uterus									
Number examined		-	-	-	-	6	1	0	6
Not remarkable		-	-	-	-	6	0	0	6
Cyst		-	-	-	-	0	1	0	0
minimal		-	-	-	-	0	1	0	0

- : Not applicable

Table 10-4                      A 28-day oral toxicity study of paracetaldehyde in rats with a recovery period of 2 weeks  
 Histopathological findings (Week 2 of recovery)

Organs	Sex:	M	M	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	1000 6	0 6	1000 6
Liver					
Number examined		6	6	6	6
Not remarkable		2	3	3	1
Vacuolation, hepatocyte, periportal		2	1	3	2
minimal		2	1	3	2
Microgranuloma		2	2	2	5
minimal		2	2	2	5
Stomach					
Number examined		6	6	6	6
Not remarkable		6	6	6	6