

最終報告書

Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis- (CAS No. 1541-67-9) の
ラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験

試験番号: 102821RG

試験責任者: XXXXXXXXXX

株式会社 薬物安全性試験センター 東松山研究所

埼玉県東松山市新郷 88 番地 75 (〒355-0071)

GLP 陳述書

表題: Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis- (CAS No. 1541-67-9) のラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験

試験番号: 102821RG

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 号経済産業省製造産業局長, 環保企発第 110331010 号)」を遵守した。

試験責任者

2023 年 3 月 24 日

株式会社 薬物安全性試験センター

試験委託者の名称および所在地

厚生労働省

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室

東京都千代田区霞が関 1-2-2 (〒100-8916)

試験委託責任者: [REDACTED]

TEL: 03-5253-1111 [REDACTED]

E-mail: [REDACTED]

試験施設の名称および所在地

株式会社 薬物安全性試験センター

運営管理者: [REDACTED]

東松山研究所

埼玉県東松山市新郷 88-75 (〒355-0071)

TEL: 0493-21-7160, FAX: 0493-21-7161

吉見研究所 (血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査の測定)

埼玉県比企郡吉見町黒岩 25-1 (〒355-0166)

TEL: 0493-54-3239

試験場所 (投与試料の濃度・均一性分析) の名称および所在地

株式会社三菱ケミカルリサーチ 環境・健康・安全評価センター

試験場所管理責任者: [REDACTED]

神奈川県横浜市青葉区鴨志田町 1000 番地 (〒227-0033)

TEL: 045-963-3541

試験責任者

[REDACTED]
株式会社 薬物安全性試験センター 第二研究部

E-mail: [REDACTED]

試験主任者 (投与試料の濃度・均一性分析)

[REDACTED]
株式会社 三菱ケミカルリサーチ 環境・健康・安全評価センター 環境動態評価グループ

E-mail: [REDACTED]

試験関係者

試験主担当者:

被験物質管理責任者:

施設管理責任者:

動物管理責任者:

分析責任者:

病理検査責任者:

試験従事者

投与, 投与液調製, 一般状態観察, 体重測定, 摂餌量測定, 詳細観察, 機能検査:

尿検査, 血液学的検査, 血液生化学的検査:

剖検, 器官重量測定, 病理組織学的検査:

被験物質の安定性分析:

試験責任者の署名

2023年3月24日

株式会社 薬物安全性試験センター

目次

	頁
GLP 陳述書	2
試験委託者の名称および所在地.....	3
試験施設の名称および所在地.....	3
試験場所 (投与試料の濃度・均一性分析) の名称および所在地	3
試験責任者	3
試験主任者 (投与試料の濃度・均一性分析).....	3
試験関係者	4
試験従事者	4
試験責任者の署名	4
目次	5
1. 表題	7
2. 試験番号	7
3. 試験の目的	7
4. 試験の実施基準	7
5. 動物倫理および関連法規.....	7
6. 試験の日程	8
7. 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.....	8
8. 試資料の保存	8
9. 要約	9
10. 被験物質および対照物質 (媒体).....	10
11. 試験系	11
12. 試験方法	14
13. 試験結果	23
14. 考察	28
15. 結論	30
16. 参考資料	30
Table 1 Clinical Signs.....	31
Table 2 Body Weight	41
Table 3 Food Consumption.....	43
Table 4 Findings in Detailed Observation	45
Table 5 Findings in Functional Observation.....	103
Table 6 Urinary Parameters	110
Table 7 Hematological Parameters	122
Table 8 Blood Chemical Parameters.....	132
Table 9 Absolute Organ Weight.....	142
Table 10 Relative Organ Weight.....	148

Table 11	Gross Necropsy Findings.....	154
Table 12	Histopathological Findings	157
添付資料 1	被験物質の試験成績書.....	164
添付資料 2	被験物質の安定性分析成績書.....	165
添付資料 3	被験物質液の安定性分析.....	167
添付資料 4	被験物質液の濃度・均一性分析.....	198
添付資料 5	詳細観察の項目とその評価.....	226
添付資料 6	機能検査の項目とその評価.....	229
添付資料 7	背景データ (28 日反復投与試験, 5 試験, コーン油投与).....	230
信頼性保証書	236

1. 表題

Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis- (CAS No. 1541-67-9) のラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験

2. 試験番号

102821RG

3. 試験の目的

Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis- (CAS No. 1541-67-9) をラットに 28 日間反復経口投与したときの毒性を検討した。

4. 試験の実施基準

4.1. 試験法ガイドライン

本試験は、「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 0331 第 7 号, 平成 23・03・29 製局第 5 号, 環保企発第 110331009 号) の哺乳類を用いる 28 日間の反復投与毒性試験を参考にして実施した。

4.2. GLP

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 号経済産業省製造産業局長, 環保企発第 110331010 号) を遵守した。

5. 動物倫理および関連法規

動物の飼育, 取り扱いおよび安楽致死は, 動物の愛護及び管理に関する法律 (昭和 48 年 10 月 1 日 法律第 105 号, 最終改正: 令和元年 6 月 19 日法律第 39 号), 動物の殺処分方法に関する指針 (平成 7 年 7 月 4 日 総理府告示第 40 号, 最終改正: 平成 19 年 11 月 12 日 環境省告示第 105 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, 最終改正: 平成 25 年 8 月 30 日 環境省告示第 84 号), 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針 (平成 18 年 6 月 1 日 厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知, 最終改正: 平成 27 年 2 月 20 日) および株式会社薬物安全性試験センター動物実験倫理規程 (平成 20 年 9 月 1 日, 最終改正: 令和元年 11 月 11 日) に従い, 適正に実施した (DSTC 動物実験倫理委員会承認番号: IACUC102821RG)。

6. 試験の日程

試験開始日:	2022年12月12日
動物入荷日:	2022年12月13日
実験開始日:	2022年12月23日
投与開始日:	2022年12月23日
投与期間終了日:	2023年1月19日
解剖日:	2023年1月20日(毒性試験群), 2023年2月3日(回復性試験群)
病理組織学的検査終了日:	2023年3月9日
実験終了日:	2023年3月9日
試験終了日:	2023年3月24日

7. 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。

8. 試資料の保存

8.1. 資料

- 試験計画書および試験計画書変更書(原本)
- 試験系に関する記録
- 被験物質に関する記録
- 本試験に関して得られた生データ
- 最終報告書(原本)
- 試験に関するその他の記録

8.2. 試料

- 病理標本
- 湿臓器
- 保管用被験物質(1.08263 g)

8.3. 保存場所

上記の試資料一式を株式会社薬物安全性試験センターの資料保存施設に保存する。なお、試験場所で作成される生データ、測定計画書・報告書(原本)等は、試験場所にて保存する。

8.4. 保存期間

最終報告書作成後 10 年間とする。10 年間経過後の取り扱いについては、試験委託者と協議の上決定する。なお、検査後の残余血漿および血清については、2023 年 4 月 1 日以降に廃棄する。

9. 要約

Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis-の 0, 10, 30, 100 および 300 mg/kg を、雌雄各 5 匹/群の Crl:CD(SD) 系ラットに 28 日間反復強制経口投与した。投与期間中に動物の一般状態観察、詳細観察、体重測定および摂餌量測定を定期的に行い、投与最終週に尿検査および機能検査を、投与期間終了後に血液学的検査、血液生化学的検査、全身諸器官の肉眼観察(剖検)、器官重量測定および病理組織学的検査を行った(毒性試験群)。さらに、影響の回復性を検討するため、毒性試験群とは別に雌雄各 5 匹/群の動物を用いて、0 および 300 mg/kg の 28 日間の投与後、14 日間の回復期間をおき、両期間中の一般状態観察、詳細観察、体重測定および摂餌量測定、回復期間最終週の尿検査および機能検査、回復期間終了後の血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査を行った(回復性試験群)。

投与期間、回復期間を通して死亡はなかったが、一般状態観察において、両側性の眼球混濁が、投与 26 日以降に毒性試験群の 300 mg/kg 群の雄 1 例、Day 37 以降に回復性試験群の 300 mg/kg 群の雄 3 例および雌 2 例で認められた。また、300 mg/kg の雄において摂餌量の低値が認められ、投与 8 日目からは体重増加抑制が認められた。尿検査では尿量の高値が 300 mg/kg 群の雌で認められた。血液学的検査では、網赤血球率の高値が 300 mg/kg 群の雌で、好中球比率の高値が 300 mg/kg 群の雄で、リンパ球比率の低値が 300 mg/kg 群の雄で、単球比率の高値が 300 mg/kg 群の雌雄で、単球数の高値が 300 mg/kg 群の雄で認められた。血液生化学的検査では、 γ -GTP の高値が 300 mg/kg 群の雄で、総コレステロールの高値が 300 mg/kg 群の雄で、血糖の低値が 30 mg/kg 群の雌、100 mg/kg 群の雌および 300 mg/kg 群の雌雄で認められた。器官重量測定では、肝臓絶対重量の高値が 300 mg/kg 群の雌で、肝臓相対重量の高値が 300 mg/kg 群の雌雄で、腎臓絶対重量の高値が 300 mg/kg 群の雌で、腎臓相対重量の高値が 300 mg/kg 群の雌雄で、胸腺絶対重量の低値が 300 mg/kg 群の雌雄で、胸腺相対重量の低値が 300 mg/kg 群の雌雄で、副腎絶対重量の高値が 300 mg/kg 群の雌雄で、副腎相対重量の高値が 300 mg/kg 群の雌雄で認められた他、体重低値に関連して、心臓、精巣、精囊、前立腺で絶対重量の低値や相対重量の高値が散見された。剖検では、前胃粘膜の肥厚および白色化が 30 mg/kg 以上の群で認められ、病理組織学的検査では、前胃粘膜の肥厚が 10 mg/kg 群の雄 2 例、30 mg/kg 群の雌雄各 3 例、100 mg/kg 群の雌雄全例、300 mg/kg 群の雌雄全例で、前胃粘膜の角化亢進が 10 mg/kg 群の雌雄各 1 例、30 mg/kg 群の雄 3 例および雌 4 例、100 mg/kg 群の雌雄全例、300 mg/kg 群の雌雄全例で、前胃粘膜下組織の炎症細胞浸潤が、10 mg/kg 群の雄 2 例および雌 1 例、30 mg/kg 群の雄 3 例および雌全例、100 mg/kg 群の雄 3 例および雌 4 例、300 mg/kg 群の雌雄全例で認められた。これらの病変の程度は用量に

応じて増す傾向がみられた。さらに、前胃粘膜下組織の浮腫が 10 mg/kg 群の雄 1 例, 30 mg/kg 群の雄 3 例および雌全例, 100 mg/kg 群の雄 1 例および雌 3 例, 300 mg/kg 群の雄 2 例および雌 4 例で、糜爛が 10 mg/kg 群の雄 1 例, 30 mg/kg 群の雌雄各 1 例, 100 mg/kg 群の雄 1 例および雌 2 例, 300 mg/kg 群の雌 3 例で認められた。腺胃では、粘膜上皮における好酸性小球の増加が 100 mg/kg 群の雌雄各 2 例, 300 mg/kg 群の雄 4 例および雌 2 例で、粘膜下組織の炎症細胞浸潤が 100 mg/kg 群の雄 1 例, 300 mg/kg 群の雄 2 例で認められた。眼では、水晶体線維の変性 (両側) が 100 mg/kg 群の雌雄各 2 例, 300 mg/kg 群の雌雄全例で認められ、この変化の程度は用量に応じて増す傾向がみられた。

上述の変化のほとんどは回復性を示したが、水晶体線維の変性については毒性試験群よりも程度が悪化した。器官重量測定において、腎臓相対重量と副腎相対重量の高値が 300 mg/kg 群の雌雄で認められた他、体重低値にともなうものとして、腎臓絶対重量の低値が 300 mg/kg 群の雄で認められた。

以上のとおり、Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis-の標的器官は胃および眼と考えられ、前胃における諸病変の発現状況より、被験物質の無毒性量 NOAEL は、本試験条件下において 10 mg/kg よりも下の用量と考えられた。また、水晶体線維の変性について回復性はなく、むしろ悪化した。

10. 被験物質および対照物質 (媒体)

10.1. 被験物質

被験物質の特性分析 (品質確認) の成績書は、製造元にて発行されたものである (非 GLP, 添付資料 1)。

名称:	Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis-
別名:	N-Lauryldiethanolamine, N-Dodecyldiethanolamine
化学式:	C ₁₆ H ₃₅ NO ₂
製造元:	██████████
CAS No.:	1541-67-9 試験計画書では 15410-67-9 と記載したが、正しくは 1541-67-9 である。
分子量:	273.45
性状:	白色塊
密度:	0.92 g/mL
ロット番号:	██████████
純度:	97.8% (GC)
受領日:	2022 年 10 月 17 日
入手量:	25 g × 5 本

使用量:	102.93965 g
保管条件および保管場所:	被験物質保管室 (25) に、冷蔵、遮光、密栓下で保管した。
保管庫実測温度:	2.9 ~ 4.3°C (入手 ~ 最終使用)
安定性:	安全データシートによれば、適切な条件下においては安定とされている。赤外分光光度計 (IR Prestige-21, 株式会社島津製作所) にて投与開始前および投与終了後の赤外吸収スペクトルを測定したところ、投与期間前後の結果が一致したため、当該期間中の被験物質の安定性が確認された (添付資料 2)。
取扱注意事項:	安全データシートによれば皮膚刺激性について区分 2, 眼刺激性について区分 2A とされていることから、取扱いに際し手袋, 保護メガネを着用し, 皮膚等に接触しないように注意した。
被験物質の保管:	分配後の初めての開封時に, 1.08263 g を保管用として採取し, 試験施設の資料保存責任者に移管した。
残余の被験物質:	投与期間終了後に被験物質管理責任者の管理下に移管した。

10.2. 対照物質 (媒体)

名称:	コーン油
製造元:	富士フィルム和光純薬株式会社
ロット番号:	WTL5957, LEK1635
有効期限:	開封後 1 カ月以内に用いた。
保管条件および保管場所:	媒体保管室 (28) に、室温下で保管した。
保管庫実測温度:	20.1 ~ 23.2°C (分配 ~ 最終使用)
媒体の選択理由:	試験施設にて媒体を検討したところ、被験物質はコーン油に溶解した。したがって、コーン油を選択した。

11. 試験系

11.1. 使用動物

種および系統:	ラット, Crl: CD(SD), SPF
入荷動物数および性別:	雌雄各 40 匹
入荷時週齢:	5 週齢
投与開始時週齢:	6 週齢
発注体重範囲:	雄: 100 ~ 160 g, 雌: 80 ~ 130 g
入荷時体重範囲:	雄: 109.4 ~ 132.5 g, 雌: 101.6 ~ 120.2 g
供給源:	ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン株式会社

試験系選択の理由:	毒性試験に汎用されており、背景データが豊富な種・系統のため。
識別方法:	動物の入荷時に、検疫動物番号として雌雄別に通し番号 (M1 ~ M40, F1 ~ F40) を割り付け、同番号を赤色のペンで尾に記入した。群分け後は、4桁の試験動物番号を黒色のペンで尾に記入した。各ケージの前面に試験番号、性別、試験動物番号 (あるいは検疫動物番号)、試験責任者を記入したラベルを付して個体を識別した。
検疫・馴化:	動物入荷日から投与開始前までを検疫・馴化期間とした。同期間中、一般状態観察 (1日1回) および体重測定 [入荷時および検疫終了時 (群分け前)] を実施したところ、全ての動物で健康状態は良好と判断された。

11.2. 飼育条件

飼育室:	部屋番号 15
温湿度:	22.0 ± 3.0°C (基準範囲), 20.7 ~ 25.0°C (実測範囲) 50 ± 20% (基準範囲), 34 ~ 65% (実測範囲)
換気回数:	10回/時以上
照明:	12時間 (午前6時 ~ 午後6時)
飼料:	絶食期間を除き、固型飼料 MF (オリエンタル酵母工業株式会社, ロット番号: 220809, 220908, 221007) を自由摂取させた。
飲水:	5 µm カートリッジフィルターを通過させた水道水を自由に与えた。
床敷:	ケアフィーズ (ハムリー株式会社, ロット番号: 22Q309, 22Q310, 22Q411, 22Q401)
飼育ケージ:	ポリカーボネイト製ケージ (W290 × H190 × D450 mm); 巣作りシートを入れた。
収容動物数:	2 ~ 3匹/ケージ

11.3. 飼料の分析

ユーロフィン・フード・テストイング株式会社で実施した飼料の分析結果をオリエンタル酵母工業株式会社から入手し、不純物等が試験施設の SOP の基準に適合していることをロットごとに確認した。製造後9ヶ月以内の飼料を使用した。

11.4. 飲水の分析

ユーロフィン太陽テクノロジー株式会社に依頼し環境未来株式会社にて年 2 回水質検査を行い、分析結果が水道法に基づく水質基準に適合していることを確認している。

11.5. 床敷の分析

一般財団法人日本食品分析センターが分析した結果をハムリー株式会社から入手し、汚染物質が SOP で定めた許容基準に適合していることを確認した。

12. 試験方法

12.1. 群構成

試験	群	1日当たりの用量 (mg/kg)	投与試料	性別	使用動物数 (試験動物番号)	
毒性	対照	0	媒体	雄	5 (1001-1005)	
				雌	5 (2001-2005)	
	低用量	10	2 mg/mL 液	雄	5 (1101-1105)	
				雌	5 (2101-2105)	
	中低用量	30	6 mg/mL 液	雄	5 (1201-1205)	
				雌	5 (2201-2205)	
	中高用量	100	20 mg/mL 液	雄	5 (1301-1305)	
				雌	5 (2301-2305)	
	高用量	300	60 mg/mL 液	雄	5 (1401-1405)	
				雌	5 (2401-2405)	
	回復性	対照	0	媒体	雄	5 (1006-1010)
					雌	5 (2006-2010)
高用量		300	60 mg/mL 被験物質液	雄	5 (1406-1410)	
				雌	5 (2406-2410)	

12.2. 実験日の起算, 日・週の定義, 投与期間, 剖検日

投与開始日(投与1日目)を Day 1 と定義して起算した。投与期間は Day 1 ~28, 回復期間は Day 29 ~ Day 42, 剖検日は Day 29 (毒性試験群) および Day 43 (回復性試験群) である。

12.3. 群分け

投与開始前日に、当日の体重値を指標にして SAS ver. 9.3 (SAS Institute Japan 株式会社) および EXSUS Ver. 8.0 (イーピーエス株式会社)] を使用して群分けを行った。

雌雄ごとに層別無作為化割付を行った。各個体の体重は平均体重の $\pm 20\%$ の範囲内であった。群分けにより除外された動物は試験から除外した。

12.4. 投与試料

対照群には媒体を、10 mg/kg 群には 2 mg/mL 液を、30 mg/kg 群には 6 mg/mL 液を、100 mg/kg 群には 20 mg/mL 液を、300 mg/kg 群には 60 mg/mL 液を投与した。

12.4.1. 投与試料の調製方法

調製法を以下に示す。

1. 適当量の被験物質を、人肌程度にあたため、液状にした後、必要量の被験物質を、電子天秤を用いて秤量し、ガラス製有栓メスシリンダーに入れた。次いで、これに適当量の媒体を加えて転倒混和により溶解させた後、さらに媒体を加えて目的量に定容した (60 mg/mL 液)。
2. 60 mg/mL 液に媒体を加えて 3 倍希釈した (20 mg/mL 液)。
3. 60 mg/mL 液に媒体を加えて 10 倍希釈した (6 mg/mL 液)。
4. 60 mg/mL 液に媒体を加えて 30 倍希釈した (2 mg/mL 液)。
5. 調製した各試料を毎日の使用に応じて小分けした。
6. 投与試料は、冷蔵・遮光下で保管し、安定性の確認されている期間内に用いた (実測温度範囲: 3.2 ~ 4.1°C)。

12.4.2. 投与試料の安定性

試験場所にて投与試料の安定性確認試験 (試験場所の試験番号: A221005) を行い、冷蔵・遮光 8 日 (調製日含む) + 室温・遮光 4 時間までの安定性を確認した (添付資料 3)。

12.4.3. 投与試料の濃度・均一性分析

初回調製時、最終調製時に、投与に供する試料の濃度分析を行った。

媒体を除く各濃度の投与試料の一部 (10 ~ 20 mL) を、ガラス瓶に入れて試験場所に送付した。試験場所は、受領した試料から各濃度 3 点のサンプルを採取し、分析法バリデーション試験 (試験場所の試験番号 A221004) で確立された方法に基づきサンプル中の被験物質濃度を測定した。

この結果、初回調製時、最終調製時のいずれにおいても分析結果は基準を満たした (添付資料 4)。

12.5. 投与

12.5.1. 投与経路とその選択理由

ガイドラインを参考にして経口とした。

12.5.2. 投与回数

1日1回、28日間連日投与した。

12.5.3. 投与方法

投与容量は体重1kg当たり5mL [1]とし、最新の体重に基づき算出した個体別の投与量を、シリンジおよび胃ゾンデを用いて強制経口投与した。

12.5.4. 用量設定の根拠

本試験に先だち実施した予備検討試験(試験施設の試験番号: DST461RN)において、被験物質の0, 1, 10, 100あるいは1000mg/kgをラットに7日間連日経口投与したところ、1000mg/kg群の雌雄で自発運動の低下/消失、下腹部の汚れ、軟便、側臥位等が投与2日目に散見され、瀕死と判断された。剖検においては胃内腔の拡張および前胃粘膜の剥離が認められた。100mg/kg以下の用量では、投与期間中の死亡はなかったが、剖検において100mg/kg群の雌雄全例で前胃粘膜の白色化を伴う肥厚が認められた。病理組織学的検査においても前胃粘膜の病変が顕著で、錯角化、粘膜上皮の増生、炎症細胞浸潤が100mg/kg群に認められた。腺胃、脳には著変はなかった。

以上から、毒性用量と考えられる100mg/kgとその3倍量である300mg/kgを設定し、以下、公比約3で除して30および10mg/kgを設定した。

12.6. 一般状態の観察

投与期間中は投与前および投与後の1日2回、回復期間中は1日1回、動物の外観、行動、排せつ物等を観察した。剖検日にも剖検前に1回観察を行った。

12.7. 体重測定

動物の体重をDay 1, 8, 15, 22, 28, 29, 36, 42および43に測定した。

12.8. 摂餌量測定

全ケージの餌重量(給餌器込み)をDay 1, 8, 15, 22, 28, 29(回復群のみ), 36および42に測定した。測定日間の餌重量差を収容動物数と日数で除し、動物1匹あたりの一日本摂餌量をケージ毎に算出した。

12.9. 詳細観察

各検査項目の詳細を添付資料 5 に示す。

全例について、検疫・馴化期間中に 1 回および各週に 1 回 (投与期間中にあつては投与後)、詳細な臨床観察を行い、添付資料 5 に示す各項目についてスコア化あるいは計数した。

まず、添付資料 5 に示す項目のうち、手に持って検査項目 No.7, 8, 15, 16, 19, 24, 25 および 27 について検査した。次いで、動物を 60 × 60 × 20 cm のフィールド中に置く際に、検査項目 No. 2 および 14 について検査した。引き続き 1 分間フィールド内での動物の行動を観察し、その他の項目について検査した。

12.10. 機能検査

各検査項目の詳細を添付資料 6 に示す。

毒性試験群については投与期間最終週に、回復性試験群については回復期間最終週に、種々の刺激 (聴覚刺激, 視覚刺激, 痛覚刺激等) に対する感覚運動反応検査, 握力測定および自発運動量の測定を行った。機能検査は、詳細観察に引き続いて行ったが、自発運動量測定のみ飼育室とは別の検査室にて行った。

12.11. 尿検査

毒性試験群については投与期間最終週に、回復性試験群については回復期間最終週に、尿検査を行った。代謝ケージ TG-781 (東京技研サービス) を用いて 24 時間 (±2 時間) 採尿した。検査項目は次表に示す。検査項目 (1)~(8) については、途中で排尿後 4 時間以内のサンプル (新鮮尿) を用いて採取して検査した。24 時間後の尿量は、新鮮尿の量も足し合わせて算出した。検査項目 (11)~(13) については、-20°C 以下で冷凍保管したサンプルを用いて検査した。

	検査項目	単位	検出方法
(1)	ウロビリノーゲン (Uro)	-	試験紙法
(2)	蛋白質 (Pro)	-	試験紙法
(3)	pH	-	試験紙法
(4)	潜血 (Ob)	-	試験紙法
(5)	ケトン体 (Ket)	-	試験紙法
(6)	ビリルビン (Bil)	-	試験紙法
(7)	糖 (Glu)	-	試験紙法
(8)	比重 (SG)	-	試験紙法
(9)	性状		
	色調 (Color)		用手法
	濁度 (Cloud)		用手法

	臭気 (Odor)		用手法
(10)	沈渣		
	赤血球 (EC)		用手法
	白血球 (LC)		用手法
	上皮細胞 (EpiC)		用手法
	結晶 (Cry)		用手法
	硝子円柱 (Cast)		用手法
	微生物 (MO)		用手法
	脂肪球 (FG)		用手法
(11)	ナトリウム (Na)	mmol/L	電極法
(12)	カリウム (K)	mmol/L	電極法
(13)	塩素 (Cl)	mmol/L	電極法
(14)	尿量 (Vol)	mL	用手法

(1)~(8): マルティスティックス SG (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社)

(11)~(13): 自動分析装置 (AU 480, ベックマン・コールター株式会社)

12.12. 血液学的検査および血液生化学的検査

剖検と同時に血液学的検査および血液生化学的検査を行った。

12.12.1. 絶食

剖検日 (採血日) の前日の夕~夜に餌を取り除き、翌日まで一晩絶食させた。

12.12.2. 採血およびサンプル処理

剖検日に、イソフルラン吸入による麻酔下で開腹した。採血針を腹大動脈に挿入し、真空採血管を用いて以下のとおりに採血を行い、血液学的検査用、凝固時間検査用および血液生化学的検査用のサンプルを採取した。

採血順	検体	用いる採血管	採血量
1	血液学的検査用 (凝固時間検査以外)	EDTA-2K 加ベノジェクト® II 真空採血管 (テルモ株式会社)	約 2 mL
2	凝固時間検査用	3.2%クエン酸ナトリウム加ベノジェクト® II 真空採血管 (テルモ株式会社)	約 1.8 mL
3	血液生化学的検査用	血清分離剤および凝固促進フィルム入りベノジェクト® II 真空採血管 (テルモ株式会社)	約 3 mL

凝固時間検査用血漿は遠心分離 (4°C, 約 2300 ×g で 10 分間) して採取した。

生化学的検査用血清は、血液を室温で30分以上放置して凝固させた後に、遠心分離(4°C, 約2300×gで10分)して採取した。なお、血清の一部をTSH, T4, T3測定に備えて分注し、-60°C以下で保管したが、本試験では測定しなかった(サンプルは試験終了後に廃棄する)。

12.12.3. 血液学的検査項目

次表の項目について測定した。

検査項目	単位	検出方法
(1) 赤血球数 (RBC)	10 ⁴ /μL	DC 検出法
(2) 血色素量 (HGB)	g/dL	SLS ヘモグロビン法
(3) ヘマトクリット値 (HCT)	%	DC 検出法
(4) 平均赤血球容積 (MCV)	fL	演算法 (HCT/RBC)
(5) 平均赤血球色素量 (MCH)	pg	演算法 (HGB/RBC)
(6) 平均赤血球色素濃度 (MCHC)	g/dL	演算法 (HGB/HCT)
(7) 血小板数 (PLT)	10 ⁴ /μL	DC 検出法
(8) 白血球数 (WBC)	10 ² /μL	フローサイトメトリー法
(9) 網赤血球比率 (RET%)	%	フローサイトメトリー法
(10) 白血球百分率		
好中球比率 (NEUT%)	%	フローサイトメトリー法
リンパ球比率 (LYMPH%)	%	フローサイトメトリー法
単球比率 (MONO%)	%	フローサイトメトリー法
好塩基球比率 (BASO%)	%	フローサイトメトリー法
好酸球比率 (EO%)	%	フローサイトメトリー法
(11) 白血球数		
好中球数 (NEUT#)	10 ² /μL	演算法
リンパ球数 (LYMPH#)	10 ² /μL	演算法
単球数 (MONO#)	10 ² /μL	演算法
好塩基球数 (BASO#)	10 ² /μL	演算法
好酸球数 (EO#)	10 ² /μL	演算法
(12) プロトロンビン時間 (PT)	sec.	光学的検出法 (光散乱測光方式)
(13) 活性化部分トロンボプラスチン 時間 (APTT)	sec.	光学的検出法 (光散乱測光方式)

(1)~(11): 多項目自動血球分析装置 (XT-2000iV, シスメックス株式会社)

(12), (13): 自動血液凝固測定装置 (CA-620, シスメックス株式会社)

12.12.4. 血液生化学的検査項目

次表の項目について測定した。

検査項目	単位	検出方法
(1) 総ビリルビン (T-bil)	mg/dL	酵素法
(2) アスパルテート アミノトランスフェラーゼ (AST)	IU/L	JSCC 対応法
(3) アラニン アミノトランスフェラーゼ (ALT)	IU/L	JSCC 対応法
(4) γ -グルタミル トランスペプチダーゼ (γ -GTP)	IU/L	JSCC 対応法
(5) アルカリ性フォスファターゼ (ALP)	IU/L	IFCC 対応法
(6) 総蛋白 (TP)	g/dL	Biuret 法
(7) A/G 比		演算式
(8) アルブミン (Alb)	g/dL	BCG 法
(9) グロブリン (Glb)	g/dL	演算式
(10) 総コレステロール (T-CHO)	mg/dL	コレステロール酸化酵素法
(11) トリグリセライド (TG)	mg/dL	グリセロール消去法
(12) 血糖 (Glu)	mg/dL	ヘキソキナーゼ UV 法
(13) 尿素窒素 (BUN)	mg/dL	UreaseUV 法
(14) クレアチニン (Crea)	mg/dL	酵素法
(15) ナトリウム (Na)	mmol/L	電極法
(16) カリウム (K)	mmol/L	電極法
(17) 塩素 (Cl)	mmol/L	電極法
(18) カルシウム (Ca)	mg/dL	o-CPC 法
(19) 無機リン (IP)	mg/dL	酵素法

(1)~(19): 自動分析装置 (AU480, ベックマン・コールター株式会社)

12.13. 病理学的検査

全身諸器官の肉眼観察 (剖検), 器官重量測定および病理組織学的検査を行った。

12.13.1. 剖検日

毒性試験群については Day 29 に, 回復性試験群については Day 43 に剖検を行った。

12.13.2. 麻酔および安楽致死

イソフルラン吸入による麻酔下にて開腹し、(採血後に)放血致死させた。

12.13.3. 肉眼的検査 (剖検)

動物を安楽死させた後、体表、開孔部、頭蓋腔、胸腔、腹腔とその内容の観察を含む詳細な肉眼的検査を行った。

12.13.4. 器官・組織の採取

全例について、次表の器官・組織を採取した。原則として採取した器官・組織は10%中性緩衝ホルマリンで固定したが、肺についてはホルマリン液を気管から注入した後に浸漬固定した。精巢および精巢上体については、FSA液で固定した後に、10%中性緩衝ホルマリン液中に保管した。眼球およびハーダー腺については、Davidson液で固定した。

心臓	直腸
胸骨(骨および骨髄)	肝臓
大腿骨(骨および骨髄)／片側	脾臓
大腿筋／片側	腎臓／両側
坐骨神経／片側	膀胱
胸腺	下垂体
脾臓	甲状腺(上皮小体を含む)／両側
頸部リンパ節	副腎／両側
腸間膜リンパ節	精巢／両側
気管	精巢上体／両側
肺(気管支を含む)	前立腺
大動脈	精囊(凝固腺含む)／両側
舌	卵巣／両側
唾液腺(顎下腺, 舌下腺, 耳下腺)／両側	子宮(頸部含む)
食道	膣
胃(前胃および腺胃)	脳(大脳・小脳・延髄)
十二指腸	眼球(視神経含む)／両側
空腸	ハーダー腺／片側
回腸(パイエル板含む)	脊髄(3箇所: 頸部, 中胸部, 腰部)
盲腸	皮膚
結腸	乳腺(雌雄)

12.13.5. 器官重量測定

全例について、脳(大脳、小脳および延髄)、下垂体、胸腺、副腎、心臓、脾臓、肝臓、腎臓、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢(凝固線含む)、卵巣、子宮の湿重量を測定した(単位:g, 小数点以下4桁)。両側性の器官については、左右一括で測定した。下垂体、精嚢および前立腺に関しては、10%中性緩衝ホルマリン液に浸漬固定した後の重量を測定した。また、剖検日の体重をもとに対体重比(相対)重量($\times 10^2$ g/gBW)も算出した。

12.13.6. 標本作製

対照群および300 mg/kg群の全例について、採取・固定した全器官・組織を、常法に従って切り出し、脱水、包埋、薄切し、HE染色標本を作製した。また、毒性試験群の300 mg/kg群で毒性影響である可能性が見出された器官については、それ以下の用量ならびに回復性試験群についても追加で標本作製を行った。

なお、上皮小体については、300 mg/kg群の雄1例で片側が標本上に現れなかったが、片側性に発現する毒性影響は考え難いことに加え、300 mg/kg群で病変は認められなかったことから、十分に評価可能と判断された。

12.13.7. 病理組織学的検査

まず、毒性試験群の対照群および300 mg/kg群の標本を用いて光学顕微鏡下で鏡検した。次いで、300 mg/kg群で被験物質投与に起因し得る病変が認められた場合は、該当する器官について、それ以下の用量群ならびに回復性試験群についても鏡検した。変化の程度は次の4段階で表した [-: No change/not observed, +: Slight, ++: Moderate, +++: Marked]。

12.14. データの処理

定量値[体重、尿量、尿電解質、血液学的検査値、血液生化学的検査値および器官重量(絶対および相対重量)]については、要約統計量として平均値および標準偏差を算出し、さらに、SAS (SAS Institute Japan 株式会社) および EXSUS (イーピーエス株式会社) を用いて統計学的検定を行った。

毒性試験群の統計学的検定では、まず Bartlett の等分散検定で分散の均一性を確認した。Bartlett 検定により等分散と判定された場合 ($P \geq 0.05$) は、一元配置の分散分析を実施し、ここで有意な場合はさらに Dunnett の多重比較検定を実施した。Bartlett 検定により不等分散と判定された場合 ($P < 0.05$) は Kruskal-Wallis の順位検定を実施し、ここで有意な場合はさらに Steel の検定を実施した。

回復性試験群の統計学的解析では、まず F 検定を行い、非有意な場合 ($P \geq 0.05$) は Student の t 検定を、有意な場合 ($P < 0.05$) の場合は Aspin-Welch の検定を行った。

有意水準はいずれの検定においても両側 5%とし, Dunnett, Steel, Student, Aspin-Welch の検定で有意な場合は $P<0.05$ の場合と $P<0.01$ の場合を区別して表記した。

13. 試験結果

13.1. 一般状態

一般状態観察の所見を Table 1 に示す。

投与期間中の死亡はなかった。

毒性試験群では, 両側性の眼球混濁が, Day 26 以降に 300 mg/kg 群の雄 1 例で認められた。回復性試験群では, 同じ所見が Day 37 以降に 300 mg/kg 群の雄 3 例および雌 2 例で散発した。

13.2. 体重

体重の測定結果を Table 2 に, 背景データを添付資料 7 に示す。

体重増加抑制が 300 mg/kg 群の雄で認められ, Day 8 以降の投与期間, 回復期間を通して同群と対照群との間には有意差が認められた。雌では体重増加抑制は認められなかった。

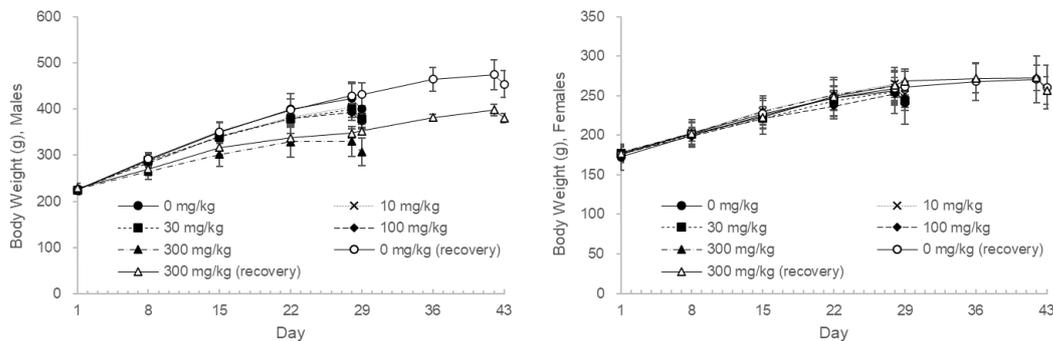


Figure Changes in Body Weight

13.3. 摂餌量

摂餌量の測定結果を Table 3 に示す。

300 mg/kg 群雄の摂餌量が投与期間を通して対照群よりも低値傾向を示した。回復期間に入ると, 同雄の摂餌量は対照群と概ね同等に復した。一方雌では, 摂餌量の低値は認められなかった。

13.4. 詳細観察および機能検査所見

詳細観察の所見および機能検査の結果を Table 4 および Table 5 に示す。

いずれの検査においても、被験物質投与との関連が疑われる明らかな変化は認められなかった。

13.5. 尿検査成績

尿検査の成績を Table 6 に、定量的データの背景データを添付資料 7 に示す。

認められた変化を以下に示す。

尿 Vol: 毒性試験群の 300 mg/kg 群の雌で有意な高値を示した。同群雄においても、非有意ながら尿量の増加傾向が認められた。

その他に、尿 Na が回復性試験群の 300 mg/kg 群の雄で有意な低値を、尿 K が回復性試験群の 300 mg/kg 群の雄で有意な低値を、尿 Cl が回復性試験群の 300 mg/kg 群の雄で有意な低値を示した。

13.6. 血液学的検査値

血液学的検査の成績を Table 7 に、背景データを添付資料 7 に示す。

被験物質投与による影響として、以下の変化が認められた。

RET%: 毒性試験群の 300 mg/kg 群の雌で有意な高値を示した。

NEUT%: 毒性試験群の 300 mg/kg 群の雄で有意な高値を示した。

LYMPH%: 毒性試験群の 300 mg/kg 群の雄で有意な低値を示した。

MONO%: 毒性試験群の 300 mg/kg 群の雌雄で有意な高値を示した。

MONO#: 毒性試験群の 300 mg/kg 群の雄で有意な高値を示した。

その他に、MCV が毒性試験群の 300 mg/kg 群の雄で有意な低値を、MCH が毒性試験群の 300 mg/kg 群の雄で有意な低値を示した。

13.7. 血液生化学的検査値

血液生化学的検査の成績を Table 8 に、背景データを添付資料 7 に示す。

以下の変化が認められた。

γ -GTP: 毒性試験群の 300 mg/kg 群の雄で有意な高値を示した。

T-CHO: 毒性試験群の 300 mg/kg 群の雄で有意な高値を示した。

Glu: 毒性試験群の 30 mg/kg 群の雌、100 mg/kg 群の雌、300 mg/kg 群の雌雄で有意な低値を示した。

その他に、Alb が毒性試験群の 300 mg/kg 群の雌で有意な低値を、IP が毒性試験群の 300 mg/kg 群の雌で有意な高値を、A/G が毒性試験群の 300 mg/kg 群の雌で有意な低値を、K が毒性試験群の 300 mg/kg 群の雌で有意な高値を、T-bil が回復性試験群の 300 mg/kg 群の雄で

有意な高値を、ALT が回復性試験群の 300 mg/kg 群の雌で有意な低値を、IP が回復性試験群の 300 mg/kg 群の雄で有意な高値を示した。

13.8. 器官重量

器官・組織の絶対重量を Table 9 に、相対重量を Table 10 に、背景データを添付資料 7 に示す。

以下の変化が認められた。

- 肝臓: 毒性試験群において、肝臓絶対重量が 300 mg/kg 群の雌で有意な高値を示した。また、肝臓相対重量が 10 mg/kg 群の雌で有意な低値を、300 mg/kg 群の雌雄で有意な高値を示した。
- 腎臓: 毒性試験群において、腎臓絶対重量が 300 mg/kg 群の雌で有意な高値を示した。また、腎臓相対重量が 300 mg/kg 群の雌雄で有意な高値を示した。
回復性試験群において、腎臓相対重量が 300 mg/kg 群の雌雄で有意な高値を示した。
- 胸腺: 毒性試験群において、胸腺絶対重量が 300 mg/kg 群の雌雄で有意な低値を示した。また、胸腺相対重量が 300 mg/kg 群の雌雄で有意な低値を示した。
- 副腎: 毒性試験群において、副腎絶対重量が 300 mg/kg 群の雌雄で有意な高値を示した。また、副腎相対重量が 300 mg/kg 群の雌雄で有意な高値を示した。
回復性試験群において、副腎相対重量が 300 mg/kg 群の雌雄で有意な高値を示した。

体重低値に伴う変化として以下が認められた。

- 脳: 回復性試験群において、脳相対重量が 300 mg/kg 群の雄で有意な高値を示した。
- 心臓: 毒性試験群において、心臓絶対重量が 300 mg/kg 群の雄で有意な低値を示した。
回復性試験群において、心臓絶対重量が 300 mg/kg 群の雄で有意な低値を示した。
- 腎臓: 回復性試験群において、腎臓絶対重量が 300 mg/kg 群の雄で有意な低値を示した。
- 精巣: 毒性試験群において、精巣相対重量が 300 mg/kg 群の雄で有意な高値を示した。
回復性試験群において、精巣相対重量が 300 mg/kg 群の雄で有意な高値を示した。
- 精囊: 毒性試験群において、精囊絶対重量が 300 mg/kg 群の雄で有意な低値を示した。
- 前立腺: 毒性試験群において、前立腺絶対重量が 300 mg/kg 群の雄で有意な低値を示した。

回復性試験群において、前立腺絶対重量が 300 mg/kg 群の雄で有意な低値を示した。

精巣上体: 回復性試験群において、精巣上体相対重量が 300 mg/kg 群の雄で有意な高値を示した。

その他に、毒性試験群において、下垂体絶対重量が 300 mg/kg 群の雌で有意な低値を示した。また、下垂体相対重量が 10 および 300 mg/kg 群の雌で有意な低値を示した。

13.9. 全身諸器官の肉眼観察所見 (剖検所見)

剖検所見を Table 11 に示す。

以下の変化が認められた。

<毒性試験群>

胃: 前胃粘膜の肥厚および白色化が 30 mg/kg 群の雄 1 例および雌 3 例, 100 および 300 mg/kg 群の雌雄全例で認められた。

眼: 眼球混濁が 300 mg/kg 群の雄 1 例で認められた。

<回復性試験群>

眼: 眼球混濁が 300 mg/kg 群の雄 3 例および雌 2 例で認められた。

その他には、10 mg/kg 群の雌 1 例で認められた副腎の小型化 (右側) および子宮角の形成不全 (右側) が認められたが、片側性である上に用量依存的でなく、先天異常と判断された。

13.10. 病理組織学的所見

病理組織学的所見を Table 12 に示す。

以下の変化が認められた。

<毒性試験群>

前胃: 粘膜の肥厚が、10 mg/kg 群の雄 2 例, 30 mg/kg 群の雌雄各 3 例, 100 mg/kg 群の雌雄全例, 300 mg/kg 群の雌雄全例で認められた。この変化の程度は用量に応じて増す傾向がみられた。

粘膜の角化亢進が 10 mg/kg 群の雌雄各 1 例, 30 mg/kg 群の雄 3 例および雌 4 例, 100 mg/kg 群の雌雄全例, 300 mg/kg 群の雌雄全例で認められた。この変化の程度は用量に応じて増す傾向がみられた。

粘膜下組織の炎症細胞浸潤が、10 mg/kg 群の雄 2 例および雌 1 例, 30 mg/kg 群の雄 3 例および雌全例, 100 mg/kg 群の雄 3 例および雌 4 例, 300 mg/kg 群の雌雄全例で認められた。この変化の程度は用量に応じて増す傾向がみられた。

粘膜下組織の浮腫が 10 mg/kg 群の雄 1 例, 30 mg/kg 群の雄 3 例および雌全例, 100 mg/kg 群の雄 1 例および雌 3 例, 300 mg/kg 群の雄 2 例および雌 4 例で認められた。

糜爛が 10 mg/kg 群の雄 1 例, 30 mg/kg 群の雌雄各 1 例, 100 mg/kg 群の雄 1 例および雌 2 例, 300 mg/kg 群の雌 3 例で認められた。

潰瘍が 30 mg/kg 群の雄 2 例で認められた。

腺胃: 粘膜上皮における好酸性小球の増加が 100 mg/kg 群の雌雄各 2 例, 300 mg/kg 群の雄 4 例および雌 2 例で認められた。

粘膜下組織の炎症細胞浸潤が 100 mg/kg 群の雄 1 例, 300 mg/kg 群の雄 2 例で認められた。

眼: 水晶体線維の変性(両側)が 100 mg/kg 群の雌雄各 2 例, 300 mg/kg 群の雌雄全例で認められた。この変化の程度は用量に応じて増す傾向がみられた。

<回復性試験群>

前胃: 粘膜の肥厚が 300 mg/kg 群の雌 1 例で認められた。

粘膜下組織の炎症細胞浸潤が 300 mg/kg 群の雌 1 例で認められた。

眼: 水晶体線維の変性(両側)が 300 mg/kg 群の雌雄全例で認められた。この変化の程度は毒性試験群よりも悪化した。

その他に 300 mg/kg 群で認められた変化は, 対照群でも同様にみられた変化, 単発的な変化, および／あるいは正常ラットでしばしばみられる変化であった。

14. 考察

Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis-の 0, 10, 30, 100 および 300 mg/kg を、雌雄各 5 匹/群の Crl:CD(SD) 系ラットに 28 日間反復強制経口投与した。

投与期間、回復期間を通して死亡はなかったが、300 mg/kg の雄において摂餌量の低値が認められ、Day 8 からは体重増加抑制が認められた。回復期間に入ると、摂餌量の低値はみられなくなったが、引き続き体重は対照群のそれを下まわった。心臓、精巣、精嚢、前立腺が毒性試験群において、脳、心臓、精巣、精巣上部、前立腺が回復性試験群において、絶対重量の低値あるいは相対重量の高値を示したが、これらは体重低値にともなう二次的な変化と考えられた。なお、雌では体重や摂餌量の低値は認められなかった。

被験物質の標的器官は、胃および眼と考えられた。

胃では、剖検において、前胃粘膜の肥厚および白色化が 30 mg/kg 以上の群で認められた。病理組織学的検査においては、前胃粘膜の肥厚、前胃粘膜の角化亢進、前胃粘膜下組織の炎症細胞浸潤が 10 mg/kg 以上の群で認められ、ときに例外はあるものの、概してこれらの発現頻度や病変程度は用量に応じて増した。さらに、浮腫、糜爛、潰瘍を伴う個体もあった。また、一部の個体では、胃に対する影響は腺胃にも及び、腺胃粘膜上皮における好酸性小球の増加、粘膜下組織の炎症細胞浸潤が 100 mg/kg 以上の群で散見された。血液学的検査においては、NEUT%の高値が 300 mg/kg 群の雄で、LYMPH%の低値が 300 mg/kg 群の雄で、MONO%の高値が 300 mg/kg 群の雌雄で、MONO#の高値が 300 mg/kg 群の雄で認められており、上述の病変と一部関連している可能性があると考えられた。なお、回復性試験群では、前胃粘膜の肥厚と粘膜下組織の炎症細胞浸潤が 300 mg/kg 群の雌各 1 例でみられたのみであったことから、この胃における影響には回復性があるものと考えられた。安全データシートによれば、この化合物は皮膚刺激性: 区分 2, 眼刺激性: 区分 2A とされていることから、これらの病変は被験物質の刺激性に起因すると考えられた。尿検査において尿 Vol が 300 mg/kg 群で高値/高値傾向を示したが、この変化から刺激性物質の経口摂取にともなう飲水量の増加が疑われた。実際、関連し得る変化として、腎臓絶対重量の高値が 300 mg/kg 群雌で、腎臓相対重量の高値が 300 mg/kg 群雌雄で認められ、回復性試験群においても腎臓相対重量の高値が 300 mg/kg 群の雌雄で認められた。ただし、腎臓に形態的な著変はなく、この重量変化は適応性のものと解された。なお、回復性試験群において腎臓絶対重量の低値が 300 mg/kg 群の雄のみでみられたが、これについては先述の体重低値によるものと考えられる。

眼では、一般状態観察において、眼球混濁が Day 26 以降に毒性試験の 300 mg/kg 群の雄 1 例で、Day 37 以降に回復性試験群の 300 mg/kg 群の雄 3 例および雌 2 例で認められ、剖検においても、当該病変がこれらの個体で確認された(詳細観察では、当該変化が現れはじめた時期の関係上、検出されなかった)。病理組織学的検査では、水晶体線維の変性が 100 mg/kg 以上の群で認められ、この病変の発現頻度や程度は用量に応じて増す傾向がみられた。眼球混濁は、本試験の毒性試験群や回復性試験群の週齢で現れることはごく稀である。また、この変化については、いずれも両側性であったことに加え、組織学的には頻度と程度の用量依存性も認められたことから、被験物質投与に起因するものと考えられた(発現機序は不明)。

なお、上述の通り、眼球混濁、水晶体線維の変性は、回復期間後も観察されており、その発現頻度や病変程度が投与期間終了時よりも増したことから、回復性はないものと考えられた。また、角膜においては、変化は見られなかった。

その他に認められた変化について以下に示す。

尿検査においては、回復性試験群で尿 Na, K, Cl が 300 mg/kg 群の雄で有意な低値を示したが、回復期の尿 Vol はほとんど増加しておらず、これらの変動要因も不明である。ただし、血清中の Na, K, Cl には変化がなかったことから、いずれにしても毒性学的な意義は小さいと考えられた。

血液学的検査では、RET%の高値が 300 mg/kg 群の雌で認められた。この変動は背景データの範囲内のもので、片性のみにもみられた変化ではあったが、実変化量は、RET%雌 (Mean ± SD): 対照群 $3.00 \pm 0.49\%$ vs. 300 mg/kg 群 $4.04 \pm 0.32\%$ と大幅に上昇しており、被験物質投与に関連している可能性があると考えられた。その他には、MCV および MCH の低値が 300 mg/kg 群の雄で認められたが、これらの変動は背景データの範囲から大きく外れるものではなかったことに加え、MCHC をはじめとした他の赤血球関連項目には異常はなかったこと、片性のみにもみられた変化であったことを考慮し、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

血液生化学的検査では、Glu 低値が、300 mg/kg 群の雌雄に加え、30 mg/kg 群の雌および 100 mg/kg 群の雌においても認められた。これについては、両性で変化の傾向が共通していたことから、被験物質投与に関連すると考えられた。また、 γ -GTP, T-CHO の高値が 300 mg/kg 群の雄で認められた。これらは、いずれも背景データ範囲内の微小な変化で、片性のみの変化であったが、 γ -GTP 雄 (Mean ± SD): 対照群: 1 ± 1 IU/L vs. 300 mg/kg 群: 5 ± 3 IU/L, T-CHO 雄 (Mean ± SD): 対照群 51 ± 5 mg/dL vs. 300 mg/kg 群 79 ± 13 mg/dL と変化量が比較的大きく、被験物質投与に関連する可能性があると考えられた。上述の肝臓重量の変化との関連については不明である。その他、Alb の低値、A/G の低値、IP の高値、血清 K の高値が 300 mg/kg 群の雌で認められたが、実変化量が小さいことに加え、背景データと比較しても微小な変化であり、意義は乏しいと考えられた。また、回復性試験群では、T-bil の高値および IP の高値が 300 mg/kg 群の雄で、ALT の低値が 300 mg/kg 群の雌で認められたが、これらの変化は毒性試験群では認められなかったこと、背景データと比較して大きく外れるものではなかったことから、意義は乏しいと考えられた。

器官重量測定では、毒性試験群において胸腺絶対・相対重量の低値および副腎絶対・相対重量の高値も 300 mg/kg 群の雌雄で認められた。先述のとおり胃の病変が顕著であったことを考慮すると、被験物質投与による継続的なストレスに応答したものと推察された。ただし、回復性試験群では副腎相対重量の高値が残存した以外は両臓器で認められなかったことから、回復傾向にあったことがうかがえた。また、毒性試験群においては、肝臓絶対重量の高値 (300 mg/kg 群雌)、肝臓相対重量の高値 (300 mg/kg 群の雌雄) が認められた。この変化は背景データと大差はなく微小な変化ではあったが、変化の傾向が雌雄で共通していることから、被験物質投与に起因する可能性が高いと考えられた。なお、肝臓相対重量が 10 mg/kg 群の雌で有意な低値を示したが、これについては、用量依存的な変化でないため、偶発的なものと判断した。その他、下垂体絶対重量の低値が 300 mg/kg 群の雌で、下垂体相対重量の

低値が 10 mg/kg 群および 300 mg/kg 群の雌で認められたが、片性のみの変化であったこと、背景データの範囲内のごく微小な変化であったことから、毒性学的意義は乏しいと判断した。

その他に病理学的検査で認められたその他の変化も、対照群にも同様に認められた変化、よく知られる先天異常、1 例のみ(ないし 2 例)の少数例の変化、正常ラットでしばしばみられる変化等の理由から、自然発生性の変化と判断した。なお、甲状腺ホルモン/甲状腺刺激ホルモンへの影響を示唆する所見、 $\alpha 2$ -マイクログロブリン腎症の鑑別を要する所見は認められなかったため、T3/T4/TSH 測定および $\alpha 2$ マイクログロブリンの免疫染色は行わなかった。

15. 結論

Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis-の標的器官は胃および眼と考えられ、胃における諸病変の発現状況より、被験物質の無毒性量 NOAEL は、本試験条件下において 10 mg/kg よりも下の用量と考えられた。また、水晶体線維の変性について回復性は認められなかった。

16. 参考資料

- [1] Diehl KH, et al. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. J Appl Toxicol. 2001; 21(1):15–23.

Table 1 Clinical Signs

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day															
		1		2		3		4		5		6		7		8	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
0	1001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	1101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	1201	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1202	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1203	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1204	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1205	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100	1301	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1302	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1303	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1304	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1305	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
300	1401	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1402	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1403	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1404	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1405	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1406	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1407	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1408	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1409	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1410	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

B: Before administration, A: After administration, -: No sign

Table 1 Clinical Signs (Continued)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day															
		9		10		11		12		13		14		15		16	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A		
0	1001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	1101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	1201	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1202	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1203	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1204	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1205	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100	1301	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1302	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1303	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1304	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1305	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
300	1401	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1402	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1403	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1404	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1405	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1406	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1407	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1408	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1409	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1410	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

B: Before administration, A: After administration, -: No sign

Table 1 Clinical Signs (Continued)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day															
		17		18		19		20		21		22		23		24	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A		
0	1001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
10	1101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
30	1201	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1202	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1203	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1204	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1205	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
100	1301	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1302	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1303	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1304	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1305	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
300	1401	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1402	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1403	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1404	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1405	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1406	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1407	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1408	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1409	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1410	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

B: Before administration, A: After administration, -: No sign

Table 1 Clinical Signs (Continued)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day								
		25		26		27		28		29
		B	A	B	A	B	A	B	A	
0	1001	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1002	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1003	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1004	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1005	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1006	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1007	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1008	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1009	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1010	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	1101	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1102	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1103	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1104	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1105	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	1201	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1202	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1203	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1204	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1205	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100	1301	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1302	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1303	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1304	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1305	-	-	-	-	-	-	-	-	-
300	1401	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1402	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1403	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1404	-	-	a	a	a	a	a	a	a
	1405	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1406	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1407	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1408	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1409	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1410	-	-	-	-	-	-	-	-	-

B: Before administration, A: After administration, -: No sign
a: Opacity of eyeball

Table 1 Clinical Signs (Continued)

Sex: Male (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day								
		30	31	32	33	34	35	36	37	
0	1006	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1007	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1008	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1009	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1010	-	-	-	-	-	-	-	-	-
300	1406	-	-	-	-	-	-	-	-	a
	1407	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1408	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1409	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1410	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day					
		38	39	40	41	42	43
0	1006	-	-	-	-	-	-
	1007	-	-	-	-	-	-
	1008	-	-	-	-	-	-
	1009	-	-	-	-	-	-
	1010	-	-	-	-	-	-
300	1406	a	a	a	a	a	a
	1407	-	a	a	a	a	a
	1408	-	-	-	-	-	-
	1409	-	-	a	a	a	a
	1410	-	-	-	-	-	-

-: No sign

a: Opacity of eyeball

Table 1 Clinical Signs (Continued)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day															
		1		2		3		4		5		6		7		8	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
0	2001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	2101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	2201	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2202	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2203	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2204	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2205	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100	2301	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2302	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2303	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2304	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2305	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
300	2401	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2402	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2403	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2404	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2405	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2406	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2407	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2408	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2409	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2410	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

B: Before administration, A: After administration, -: No sign

Table 1 Clinical Signs (Continued)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day															
		9		10		11		12		13		14		15		16	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
0	2001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	2101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	2201	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2202	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2203	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2204	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2205	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100	2301	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2302	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2303	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2304	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2305	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
300	2401	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2402	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2403	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2404	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2405	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2406	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2407	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2408	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2409	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2410	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

B: Before administration, A: After administration, -: No sign

Table 1 Clinical Signs (Continued)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day															
		17		18		19		20		21		22		23		24	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
0	2001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	2101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	2201	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2202	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2203	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2204	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2205	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100	2301	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2302	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2303	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2304	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2305	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
300	2401	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2402	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2403	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2404	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2405	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2406	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2407	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2408	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2409	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2410	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

B: Before administration, A: After administration, -: No sign

Table 1 Clinical Signs (Continued)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day								
		25		26		27		28		29
		B	A	B	A	B	A	B	A	
0	2001	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2002	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2003	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2004	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2005	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	2101	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2102	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2103	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2104	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2105	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	2201	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2202	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2203	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2204	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2205	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100	2301	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2302	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2303	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2304	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2305	-	-	-	-	-	-	-	-	-
300	2401	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2402	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2403	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2404	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2405	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2406	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2407	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2408	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2409	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2410	-	-	-	-	-	-	-	-	-

B: Before administration, A: After administration, -: No sign

Table 1 Clinical Signs (Continued)

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day							
		30	31	32	33	34	35	36	37
0	2006	-	-	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-	-	-
300	2406	-	-	-	-	-	-	-	-
	2407	-	-	-	-	-	-	-	-
	2408	-	-	-	-	-	-	-	-
	2409	-	-	-	-	-	-	-	-
	2410	-	-	-	-	-	-	-	-

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day					
		38	39	40	41	42	43
0	2006	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-
300	2406	-	-	-	-	-	-
	2407	-	-	-	-	-	-
	2408	-	-	-	-	-	-
	2409	a	a	a	a	a	a
	2410	-	a	a	a	a	a

-: No sign

a: Opacity of eyeball

Table 2 Body Weight

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day											
		1	8	15	22	28	29T	29R	36	42	43		
0	1001	230.2	307.9	375.7	434.6	455.7	434.1						
	1002	232.5	301.7	370.9	437.6	465.0	429.9						
	1003	220.6	277.7	328.2	369.4	396.5	373.5						
	1004	214.7	274.1	328.5	367.8	387.1	369.8						
	1005	226.5	291.9	343.1	392.0	412.7	397.3						
	1006	234.3	301.0	362.8	412.4	449.2		449.5	480.0	499.3	475.4		
	1007	229.4	300.8	364.0	420.8	451.1		453.9	492.4	504.3	479.8		
	1008	224.2	295.0	358.5	397.5	424.2		429.5	455.5	458.8	443.2		
	1009	223.2	288.0	351.0	402.6	434.3		435.0	470.6	485.2	465.6		
	1010	214.9	274.5	317.6	357.8	385.2		390.1	424.1	426.6	407.5		
	Mean	225.1	291.3	350.0	399.3	426.1	400.9	431.6	464.5	474.8	454.3		
	SD	6.9	12.3	19.9	27.9	29.6	30.3	25.3	26.3	32.2	29.7		
10	1101	225.0	292.8	346.2	380.4	397.8	379.8						
	1102	218.6	277.0	324.6	360.8	374.8	356.0						
	1103	229.7	292.8	356.3	399.1	430.3	408.5						
	1104	234.6	289.8	345.7	395.6	419.7	403.3						
	1105	216.9	278.0	329.7	377.9	396.9	368.0						
		Mean	225.0	286.1	340.5	382.8	403.9	383.1					
	SD	7.4	7.9	13.0	15.4	21.7	22.5						
30	1201	218.5	284.1	330.7	368.7	387.0	365.2						
	1202	220.3	282.4	335.6	377.3	406.3	383.8						
	1203	233.8	298.5	350.5	384.4	397.7	378.3						
	1204	214.8	280.7	331.1	372.8	392.4	369.3						
	1205	236.1	297.6	349.9	391.7	416.0	395.4						
		Mean	224.7	288.7	339.6	379.0	399.9	378.4					
	SD	9.6	8.7	9.9	9.2	11.5	12.0						
100	1301	222.6	278.8	331.4	373.4	386.3	368.6						
	1302	221.2	271.8	330.4	353.1	368.4	354.3						
	1303	234.9	293.4	345.1	379.3	389.1	364.6						
	1304	232.1	292.0	352.4	400.9	412.0	396.7						
	1305	226.6	282.7	347.3	392.4	405.9	382.3						
		Mean	227.5	283.7	341.3	379.8	392.3	373.3					
	SD	5.9	9.1	9.9	18.4	17.3	16.5						
300	1401	232.2	264.5	293.7	328.1	327.7	288.9						
	1402	223.5	267.8	313.1	339.0	338.2	316.1						
	1403	219.2	255.3	297.0	319.5	324.0	308.3						
	1404	217.8	246.8	268.8	284.4	284.1	270.6						
	1405	244.4	291.2	338.5	377.6	375.3	350.0						
	1406	242.8	280.8	324.5	347.4	356.6		362.7	385.3	392.7	381.1		
	1407	231.2	278.7	321.0	332.5	345.3		351.7	386.4	406.0	386.5		
	1408	215.6	251.6	301.5	330.6	337.0		343.3	372.2	382.2	367.6		
	1409	234.3	285.8	339.3	347.5	359.9		360.1	389.2	413.5	393.8		
	1410	221.7	256.7	299.0	329.9	338.7		344.7	374.1	396.0	375.0		
		Mean	228.3	267.9	309.6	333.7	338.7	306.8	352.5	381.4	398.1	380.8	
		SD	10.3	15.5	21.9	23.6	24.7	29.9	8.8	7.7	12.1	10.1	
				**	**	**	**	**	††	\$\$	††	††	

Unit: g, T: Toxicity groups, R: Recovery groups

Significant difference: * P < 0.05, ** P < 0.01 in the Dunnett multiple comparison

Significant difference: †† P < 0.01 in the Student's test

Significant difference: \$\$ P < 0.01 in the Aspin-Welch test

Table 2 Body Weight (Continued)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day									
		1	8	15	22	28	29T	29R	36	42	43
0	2001	164.1	196.6	207.0	231.8	235.5	225.9				
	2002	150.8	176.7	196.3	214.4	223.0	205.2				
	2003	187.5	212.2	247.5	275.3	292.2	272.4				
	2004	190.4	216.9	250.6	272.3	279.0	260.9				
	2005	168.8	198.6	225.8	240.8	250.7	241.5				
	2006	192.7	229.8	260.1	285.8	294.4		298.7	307.2	321.5	307.1
	2007	177.5	189.7	216.0	230.7	247.4		249.1	251.0	253.4	240.9
	2008	172.3	197.8	220.8	236.4	251.7		254.0	262.0	256.8	250.4
	2009	165.1	188.9	211.5	234.4	241.7		242.2	248.9	249.2	243.0
	2010	170.3	206.9	227.5	249.1	259.9		261.0	269.2	272.0	262.8
	Mean	174.0	201.4	226.3	247.1	257.6	241.2	261.0	267.7	270.6	260.8
	SD	13.2	15.4	20.6	23.1	23.9	26.9	22.2	23.6	29.7	27.2
10	2101	169.1	188.9	219.4	244.5	258.2	241.9				
	2102	183.0	212.7	240.4	258.1	281.2	267.3				
	2103	174.5	189.8	215.1	236.8	242.6	231.3				
	2104	178.0	201.7	228.9	249.0	259.3	248.0				
	2105	186.2	221.3	247.9	265.9	282.8	267.4				
		Mean	178.2	202.9	230.3	250.9	264.8	251.2			
	SD	6.8	14.2	13.8	11.4	17.0	15.9				
30	2201	188.2	205.4	223.9	243.0	258.2	241.6				
	2202	180.9	210.6	232.9	260.5	271.5	260.6				
	2203	175.9	204.2	219.2	251.5	263.5	249.7				
	2204	167.7	188.4	210.4	235.0	241.8	236.5				
	2205	169.9	197.4	219.6	229.2	242.1	228.9				
		Mean	176.5	201.2	221.2	243.8	255.4	243.5			
	SD	8.3	8.6	8.2	12.5	13.2	12.2				
100	2301	169.6	193.5	213.8	228.2	244.7	233.2				
	2302	167.2	191.2	220.6	237.7	247.9	241.1				
	2303	183.6	198.1	219.5	222.9	243.9	232.5				
	2304	171.5	193.2	219.7	236.5	252.0	243.3				
	2305	189.4	216.2	232.9	259.1	272.7	255.7				
		Mean	176.3	198.4	221.3	236.9	252.2	241.2			
	SD	9.7	10.2	7.0	13.8	11.9	9.4				
300	2401	195.6	223.8	248.4	274.7	282.3	266.2				
	2402	172.6	202.0	226.2	259.0	263.5	250.8				
	2403	176.3	206.5	237.1	251.0	267.3	249.7				
	2404	177.2	196.2	225.9	249.6	263.9	250.5				
	2405	170.2	183.2	212.3	221.5	232.5	221.0				
	2406	185.2	213.9	229.9	252.4	267.3		272.6	272.0	282.2	267.4
	2407	174.3	213.7	233.9	265.7	271.9		275.2	278.3	271.3	267.1
	2408	163.5	181.8	205.9	239.2	249.8		252.9	252.0	260.3	242.6
	2409	174.3	194.8	210.2	234.0	255.5		260.0	257.5	254.3	233.3
	2410	189.3	205.4	233.9	253.5	271.8		282.2	299.6	294.5	273.2
		Mean	177.9	202.1	226.4	250.1	262.6	247.6	268.6	271.9	272.5
	SD	9.5	13.5	13.4	15.4	13.8	16.4	11.9	18.8	16.3	17.6

Unit: g, T: Toxicity groups, R: Recovery groups
No significant difference

Table 3 Food Consumption

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day						
		1-8	8-15	15-22	22-28	28-29	29-36	36-42
0	1001							
	1002	21.9	24.0	24.2	20.6			
	1003							
	1004	21.4	22.7	21.6	19.8			
	1005							
	1006							
	1007	22.5	23.8	22.8	21.3	20.4	27.3	25.8
	1008							
	1009	21.1	22.7	21.8	20.9	18.2	26.7	25.7
	1010							
	Mean	21.7	23.3	22.6	20.7	19.3	27.0	25.8
	SD	0.6	0.7	1.2	0.6	1.6	0.4	0.1
10	1101							
	1102	21.1	22.0	19.2	18.2			
	1103							
	1104	20.0	22.0	20.9	18.3			
	1105							
	Mean	20.6	22.0	20.1	18.3			
	SD	0.8	0.0	1.2	0.1			
30	1201							
	1202	21.4	22.5	20.3	17.0			
	1203							
	1204	22.0	22.2	21.0	18.3			
	1205							
	Mean	21.7	22.4	20.7	17.7			
	SD	0.4	0.2	0.5	0.9			
100	1301							
	1302	20.1	22.0	19.3	16.3			
	1303							
	1304	21.6	24.3	22.6	18.3			
	1305							
	Mean	20.9	23.2	21.0	17.3			
	SD	1.1	1.6	2.3	1.4			
300	1401							
	1402	16.5	18.4	18.6	15.7			
	1403							
	1404	18.6	18.8	20.7	15.5			
	1405							
	1406							
	1407	18.0	20.5	19.0	19.8	20.9	23.3	22.7
	1408							
	1409	18.7	21.1	19.2	19.9	16.7	28.4	23.8
	1410							
	Mean	18.0	19.7	19.4	17.7	18.8	25.9	23.3
	SD	1.0	1.3	0.9	2.5	3.0	3.6	0.8

Unit: g/day/animal

No statistical analysis was employed.

Table 3 Food Consumption (Continued)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day						
		1-8	8-15	15-22	22-28	28-29	29-36	36-42
0	2001							
	2002	15.3	15.7	15.7	14.9			
	2003							
	2004	16.0	17.1	15.8	14.3			
	2005							
	2006							
	2007	14.9	15.8	14.8	14.9	15.2	17.4	17.6
	2008							
	2009	15.2	15.8	15.6	15.3	10.9	17.5	16.1
	2010							
	Mean	15.4	16.1	15.5	14.9	13.1	17.5	16.9
SD	0.5	0.7	0.5	0.4	3.0	0.1	1.1	
10	2101							
	2102	14.0	15.2	15.5	14.0			
	2103							
	2104	15.9	16.7	16.3	15.1			
	2105							
	Mean	15.0	16.0	15.9	14.6			
	SD	1.3	1.1	0.6	0.8			
30	2201							
	2202	14.1	14.9	15.1	13.8			
	2203							
	2204	13.9	16.0	15.2	13.4			
	2205							
	Mean	14.0	15.5	15.2	13.6			
SD	0.1	0.8	0.1	0.3				
100	2301							
	2302	13.8	14.9	14.2	13.4			
	2303							
	2304	14.1	15.6	15.3	13.4			
	2305							
	Mean	14.0	15.3	14.8	13.4			
SD	0.2	0.5	0.8	0.0				
300	2401							
	2402	14.4	16.9	17.8	16.6			
	2403							
	2404	13.1	15.9	16.8	16.6			
	2405							
	2406							
	2407	13.3	16.8	16.2	16.1	15.0	18.7	18.7
	2408							
	2409	13.9	16.3	17.7	18.7	15.1	21.0	16.2
	2410							
	Mean	13.7	16.5	17.1	17.0	15.1	19.9	17.5
SD	0.6	0.5	0.8	1.2	0.1	1.6	1.8	

Unit: g/day/animal

No statistical analysis was employed.

Table 4 Findings in Detailed Observation

Pre

Sex: Male, 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1001	1002	1003	1004	1005	1006	1007	1008	1009	1010
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2, 4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	3	0	0	1	0	1	0
Number of urination		0	0	0	1	0	1	2	0	1	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 1

Sex: Male, 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1001	1002	1003	1004	1005	1006	1007	1008	1009	1010
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2, 4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation		1	0	0	2	1	0	2	0	1	1
Number of urination		0	1	0	2	1	0	1	1	1	1

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 2

Sex: Male, 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1001	1002	1003	1004	1005	1006	1007	1008	1009	1010
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2, 4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of urination		2	0	1	0	0	0	3	1	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 3

Sex: Male, 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1001	1002	1003	1004	1005	1006	1007	1008	1009	1010
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2, 4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Number of urination		0	0	0	1	0	0	0	0	1	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 4

Sex: Male, 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1001	1002	1003	1004	1005	1006	1007	1008	1009	1010
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2, 4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of urination		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 5

Sex: Male (Recovery), 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1006	1007	1008	1009	1010
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	1	0
Number of urination		1	0	0	2	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 6

Sex: Male (Recovery), 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1006	1007	1008	1009	1010
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0
Number of urination		0	0	1	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Pre

Sex: Male, 10 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1101	1102	1103	1104	1105
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		1	0	0	0	0
Number of urination		1	0	0	1	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 1

Sex: Male, 10 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1101	1102	1103	1104	1105
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	1
Number of urination		1	0	0	1	1

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 2

Sex: Male, 10 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1101	1102	1103	1104	1105
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	2	0	0	0
Number of urination		2	0	0	2	1

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 3

Sex: Male, 10 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1101	1102	1103	1104	1105
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0
Number of urination		0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 4

Sex: Male, 10 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1101	1102	1103	1104	1105
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0
Number of urination		0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Pre

Sex: Male, 30 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1201	1202	1203	1204	1205
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	1	1	0
Number of urination		2	1	1	1	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 1

Sex: Male, 30 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1201	1202	1203	1204	1205
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	4	0	0
Number of urination		1	0	2	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 2

Sex: Male, 30 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1201	1202	1203	1204	1205
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0
Number of urination		0	0	0	2	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 3

Sex: Male, 30 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1201	1202	1203	1204	1205
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	2	0	0
Number of urination		0	0	1	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 4

Sex: Male, 30 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1201	1202	1203	1204	1205
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	1	0	0
Number of urination		0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Pre

Sex: Male, 100 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1301	1302	1303	1304	1305
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		1	0	0	0	0
Number of urination		0	0	1	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 1

Sex: Male, 100 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1301	1302	1303	1304	1305
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0
Number of urination		0	0	0	1	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 2

Sex: Male, 100 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1301	1302	1303	1304	1305
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		3	0	0	0	1
Number of urination		1	0	0	2	1

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 3

Sex: Male, 100 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1301	1302	1303	1304	1305
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0
Number of urination		0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 4

Sex: Male, 100 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1301	1302	1303	1304	1305
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0
Number of urination		0	1	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Pre

Sex: Male, 300 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1401	1402	1403	1404	1405	1406	1407	1408	1409	1410
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
Number of urination		0	0	1	2	1	2	1	1	1	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 1

Sex: Male, 300 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1401	1402	1403	1404	1405	1406	1407	1408	1409	1410
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
Number of urination		0	0	0	0	0	1	1	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 2

Sex: Male, 300 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1401	1402	1403	1404	1405	1406	1407	1408	1409	1410
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Number of urination		0	0	2	0	0	0	2	0	1	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 3

Sex: Male, 300 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1401	1402	1403	1404	1405	1406	1407	1408	1409	1410
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation		1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Number of urination		1	1	0	0	0	0	1	1	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 4

Sex: Male, 300 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1401	1402	1403	1404	1405	1406	1407	1408	1409	1410
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of urination		1	1	4	1	1	0	2	0	2	1

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 5

Sex: Male (Recovery), 300 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1406	1407	1408	1409	1410
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		1	0	0	0	0
Number of urination		0	1	1	1	1

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 6

Sex: Male (Recovery), 300 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1406	1407	1408	1409	1410
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0
Number of urination		0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Pre

Sex: Female, 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2, 4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Number of urination		0	1	0	2	1	2	1	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 1

Sex: Female, 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2, 4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Number of urination		2	0	2	2	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 2

Sex: Female, 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2, 4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of urination		1	0	0	0	0	0	1	0	0	1

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 3

Sex: Female, 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2, 4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of urination		0	0	1	0	1	2	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 4

Sex: Female, 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2, 4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of urination		0	0	0	1	1	1	1	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 5

Sex: Female (Recovery), 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2006	2007	2008	2009	2010
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0
Number of urination		0	0	1	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 6

Sex: Female (Recovery), 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2006	2007	2008	2009	2010
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	1
Number of urination		0	2	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Pre

Sex: Female, 10 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2101	2102	2103	2104	2105
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		2	0	0	0	0
Number of urination		0	1	0	0	1

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 1

Sex: Female, 10 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2101	2102	2103	2104	2105
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0
Number of urination		0	1	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 2

Sex: Female, 10 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2101	2102	2103	2104	2105
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0
Number of urination		0	0	0	2	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 3

Sex: Female, 10 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2101	2102	2103	2104	2105
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0
Number of urination		0	0	1	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 4

Sex: Female, 10 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2101	2102	2103	2104	2105
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0
Number of urination		0	0	0	0	1

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Pre

Sex: Female, 30 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2201	2202	2203	2204	2205
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0
Number of urination		0	1	0	2	1

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 1

Sex: Female, 30 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2201	2202	2203	2204	2205
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		2	0	0	0	0
Number of urination		2	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 2

Sex: Female, 30 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2201	2202	2203	2204	2205
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	1
Number of urination		1	0	0	0	1

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 3

Sex: Female, 30 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2201	2202	2203	2204	2205
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0
Number of urination		0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 4

Sex: Female, 30 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2201	2202	2203	2204	2205
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0
Number of urination		0	0	0	1	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Pre

Sex: Female, 100 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2301	2302	2303	2304	2305
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0
Number of urination		1	0	0	2	1

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 1

Sex: Female, 100 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2301	2302	2303	2304	2305
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0
Number of urination		0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 2

Sex: Female, 100 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2301	2302	2303	2304	2305
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0
Number of urination		0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 3

Sex: Female, 100 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2301	2302	2303	2304	2305
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0
Number of urination		0	0	0	0	2

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 4

Sex: Female, 100 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2301	2302	2303	2304	2305
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0
Number of urination		0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Pre

Sex: Female, 300 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2401	2402	2403	2404	2405	2406	2407	2408	2409	2410
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of urination		0	1	0	0	2	1	1	0	1	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 1

Sex: Female, 300 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2401	2402	2403	2404	2405	2406	2407	2408	2409	2410
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of urination		1	0	0	2	0	1	0	0	2	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 2

Sex: Female, 300 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2401	2402	2403	2404	2405	2406	2407	2408	2409	2410
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of urination		0	1	1	0	0	0	2	0	0	1

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 3

Sex: Female, 300 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2401	2402	2403	2404	2405	2406	2407	2408	2409	2410
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of urination		0	0	0	0	0	0	1	0	1	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 4

Sex: Female, 300 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2401	2402	2403	2404	2405	2406	2407	2408	2409	2410
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of urination		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 5

Sex: Female (Recovery), 300 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2406	2407	2408	2409	2410
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0
Number of urination		0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 6

Sex: Female (Recovery), 300 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2406	2407	2408	2409	2410
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, <u>2</u> , <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacrimation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0
Number of urination		0	1	1	0	0

Underline: normal score

Table 5 Findings in Functional Observation

Male, 0 mg/kg (Control)						
Item	Animal ID.					
	1001	1002	1003	1004	1005	
Sensory Reactivity to various stimuli						
Visual stimuli	+	+	+	+	+	
Auditory stimuli	+	+	+	+	+	
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+	
Grip strength (unit: N)						
Forelimb	1st	4.92	4.54	4.48	4.96	4.43
	2nd	4.58	4.48	4.74	4.31	4.41
	Average	4.75	4.51	4.61	4.64	4.42
Hindlimb	1st	5.63	6.28	6.21	5.73	5.75
	2nd	6.25	5.59	5.78	6.06	5.54
	Average	5.94	5.94	6.00	5.90	5.65
Locomotor activity						
0 to 20 min	112	2385	840	262	60	
20 to 40 min	80	6	81	5	390	
40 to 60 min	46	219	112	111	148	
60 to 80 min	111	208	94	75	103	
80 to 100 min	88	89	70	130	44	
100 to 120 min	114	289	42	138	224	
120 to 140 min	13	328	37	1232	40	
140 to 160 min	88	167	62	371	55	
160 to 180 min	2538	7	71	70	12	
Male, 10 mg/kg						
Item	Animal ID.					
	1101	1102	1103	1104	1105	
Sensory Reactivity to various stimuli						
Visual stimuli	+	+	+	+	+	
Auditory stimuli	+	+	+	+	+	
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+	
Grip strength (unit: N)						
Forelimb	1st	4.99	4.96	4.41	4.62	4.51
	2nd	4.63	4.70	4.81	5.00	4.85
	Average	4.81	4.83	4.61	4.81	4.68
Hindlimb	1st	5.65	6.16	5.77	5.46	5.66
	2nd	5.73	5.59	5.69	5.78	6.11
	Average	5.69	5.88	5.73	5.62	5.89
Locomotor activity						
0 to 20 min	29	69	63	95	368	
20 to 40 min	31	73	266	78	30	
40 to 60 min	404	24	91	46	376	
60 to 80 min	18	37	46	121	65	
80 to 100 min	88	152	82	167	1704	
100 to 120 min	66	58	230	85	98	
120 to 140 min	95	986	170	39	10	
140 to 160 min	65	88	269	86	69	
160 to 180 min	151	6	249	122	92	
Examined on Day 22						
Sensory Reactivity: (-: No reaction, +: Normal)						

Table 5 Findings in Functional Observation (Continued)

Male, 30 mg/kg						
Item	Animal ID.					
	1201	1202	1203	1204	1205	
Sensory Reactivity to various stimuli						
Visual stimuli	+	+	+	+	+	
Auditory stimuli	+	+	+	+	+	
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+	
Grip strength (unit: N)						
Forelimb	1st	5.08	4.91	4.60	4.55	4.48
	2nd	4.45	4.85	4.59	4.60	5.04
	Average	4.77	4.88	4.60	4.58	4.76
Hindlimb	1st	6.01	5.54	5.43	5.53	5.79
	2nd	5.73	5.71	5.78	5.93	5.89
	Average	5.87	5.63	5.61	5.73	5.84
Locomotor activity						
0 to 20 min	122	29	111	107	136	
20 to 40 min	4	35	243	61	23	
40 to 60 min	227	71	102	90	134	
60 to 80 min	20	34	114	12	203	
80 to 100 min	0	58	950	23	78	
100 to 120 min	3	8	78	35	15	
120 to 140 min	87	269	198	1415	22	
140 to 160 min	23	1174	185	71	63	
160 to 180 min	463	877	209	5	551	
Male, 100 mg/kg						
Item	Animal ID.					
	1301	1302	1303	1304	1305	
Sensory Reactivity to various stimuli						
Visual stimuli	+	+	+	+	+	
Auditory stimuli	+	+	+	+	+	
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+	
Grip strength (unit: N)						
Forelimb	1st	4.67	4.95	4.58	4.38	4.89
	2nd	4.72	4.54	4.88	4.71	4.50
	Average	4.70	4.75	4.73	4.55	4.70
Hindlimb	1st	5.81	5.97	5.46	6.15	5.70
	2nd	6.02	5.91	5.94	5.72	5.75
	Average	5.92	5.94	5.70	5.94	5.73
Locomotor activity						
0 to 20 min	504	670	248	33	3861	
20 to 40 min	114	292	228	27	3669	
40 to 60 min	188	23	40	85	211	
60 to 80 min	81	717	778	371	55	
80 to 100 min	93	333	0	72	131	
100 to 120 min	276	26	100	128	119	
120 to 140 min	65	4	307	13	83	
140 to 160 min	162	103	102	68	1359	
160 to 180 min	126	221	152	135	42	
Examined on Day 22						
Sensory Reactivity: (-: No reaction, +: Normal)						

Table 5 Findings in Functional Observation (Continued)

Male, 300 mg/kg						
Item	Animal ID.					
	1401	1402	1403	1404	1405	
Sensory Reactivity to various stimuli						
Visual stimuli	+	+	+	+	+	
Auditory stimuli	+	+	+	+	+	
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+	
Grip strength (unit: N)						
Forelimb	1st	4.75	4.86	4.94	4.69	4.53
	2nd	4.64	4.59	4.60	4.95	4.60
	Average	4.70	4.73	4.77	4.82	4.57
Hindlimb	1st	5.78	5.51	6.13	5.72	5.66
	2nd	5.90	5.70	5.87	5.86	5.73
	Average	5.84	5.61	6.00	5.79	5.70
Locomotor activity						
0 to 20 min	569	951	328	15	2241	
20 to 40 min	0	2454	1957	1601	0	
40 to 60 min	0	869	763	1533	1079	
60 to 80 min	1217	2450	0	637	3354	
80 to 100 min	861	4022	1803	1061	3532	
100 to 120 min	6	468	1467	1950	88	
120 to 140 min	2653	499	500	1191	194	
140 to 160 min	1729	585	1220	946	3026	
160 to 180 min	813	2505	448	0	103	
Female, 0 mg/kg						
Item	Animal ID.					
	2001	2002	2003	2004	2005	
Sensory Reactivity to various stimuli						
Visual stimuli	+	+	+	+	+	
Auditory stimuli	+	+	+	+	+	
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+	
Grip strength (unit: N)						
Forelimb	1st	4.43	4.62	4.82	4.23	4.80
	2nd	4.21	4.79	4.92	4.11	4.42
	Average	4.32	4.71	4.87	4.17	4.61
Hindlimb	1st	5.30	5.20	5.27	5.83	5.78
	2nd	5.66	5.55	5.43	5.99	5.96
	Average	5.48	5.38	5.35	5.91	5.87
Locomotor activity						
0 to 20 min	4092	725	3655	1636	2528	
20 to 40 min	3854	31	2622	478	362	
40 to 60 min	3331	55	344	13	74	
60 to 80 min	216	245	126	717	91	
80 to 100 min	32	1640	1076	390	677	
100 to 120 min	65	96	196	125	24	
120 to 140 min	313	57	43	62	351	
140 to 160 min	42	92	1647	258	36	
160 to 180 min	640	2773	91	119	77	
Examined on Day 22(1401-1405)						
Examined on Day 23(2001-2005)						
Sensory Reactivity: (-: No reaction, +: Normal)						

Table 5 Findings in Functional Observation (Continued)

Female, 10 mg/kg						
Item	Animal ID.					
	2101	2102	2103	2104	2105	
Sensory Reactivity to various stimuli						
Visual stimuli	+	+	+	+	+	
Auditory stimuli	+	+	+	+	+	
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+	
Grip strength (unit: N)						
Forelimb	1st	4.75	4.68	4.52	4.95	4.30
	2nd	4.68	4.29	4.88	4.58	4.57
	Average	4.72	4.49	4.70	4.77	4.44
Hindlimb	1st	5.84	6.04	5.69	6.03	5.93
	2nd	5.62	5.80	5.42	5.73	5.98
	Average	5.73	5.92	5.56	5.88	5.96
Locomotor activity						
0 to 20 min	2781	4011	2298	3925	3501	
20 to 40 min	232	1330	846	1540	2809	
40 to 60 min	762	534	552	12	313	
60 to 80 min	2309	256	455	130	189	
80 to 100 min	23	282	19	660	319	
100 to 120 min	74	111	441	116	15	
120 to 140 min	46	92	164	89	2505	
140 to 160 min	35	75	814	616	248	
160 to 180 min	80	1048	46	95	65	
Female, 30 mg/kg						
Item	Animal ID.					
	2201	2202	2203	2204	2205	
Sensory Reactivity to various stimuli						
Visual stimuli	+	+	+	+	+	
Auditory stimuli	+	+	+	+	+	
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+	
Grip strength (unit: N)						
Forelimb	1st	4.58	4.02	4.36	4.11	4.82
	2nd	4.23	4.58	4.43	4.64	4.70
	Average	4.41	4.30	4.40	4.38	4.76
Hindlimb	1st	5.78	5.39	5.63	5.21	5.88
	2nd	5.89	5.62	5.55	5.14	5.98
	Average	5.84	5.51	5.59	5.18	5.93
Locomotor activity						
0 to 20 min	4157	4387	3677	1314	3491	
20 to 40 min	3067	4315	286	3295	2160	
40 to 60 min	45	3292	94	1800	1599	
60 to 80 min	44	180	369	23	17	
80 to 100 min	356	214	863	213	79	
100 to 120 min	60	191	97	113	7	
120 to 140 min	37	2129	17	175	904	
140 to 160 min	10	98	107	6	113	
160 to 180 min	1783	115	66	17	851	
Examined on Day 23						
Sensory Reactivity: (-: No reaction, +: Normal)						

Table 5 Findings in Functional Observation (Continued)

Female, 100 mg/kg						
Item	Animal ID.					
	2301	2302	2303	2304	2305	
Sensory Reactivity to various stimuli						
Visual stimuli	+	+	+	+	+	
Auditory stimuli	+	+	+	+	+	
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+	
Grip strength (unit: N)						
Forelimb	1st	4.89	4.71	4.25	4.33	4.52
	2nd	4.53	4.36	4.40	4.56	4.78
	Average	4.71	4.54	4.33	4.45	4.65
Hindlimb	1st	6.07	5.60	6.01	6.11	5.39
	2nd	5.63	5.95	5.63	5.89	5.48
	Average	5.85	5.78	5.82	6.00	5.44
Locomotor activity						
0 to 20 min	4507	4155	1066	2942	3088	
20 to 40 min	2962	2078	51	68	375	
40 to 60 min	107	158	60	145	97	
60 to 80 min	44	38	3586	1259	37	
80 to 100 min	66	66	1345	72	61	
100 to 120 min	84	3384	935	30	522	
120 to 140 min	1457	3488	3785	518	1119	
140 to 160 min	60	690	616	488	79	
160 to 180 min	42	476	71	22	34	
Female, 300 mg/kg						
Item	Animal ID.					
	2401	2402	2403	2404	2405	
Sensory Reactivity to various stimuli						
Visual stimuli	+	+	+	+	+	
Auditory stimuli	+	+	+	+	+	
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+	
Grip strength (unit: N)						
Forelimb	1st	3.91	4.69	4.65	4.88	4.78
	2nd	4.45	4.41	4.23	4.44	4.48
	Average	4.18	4.55	4.44	4.66	4.63
Hindlimb	1st	5.96	5.77	6.09	5.86	5.36
	2nd	5.54	5.51	5.48	5.65	5.76
	Average	5.75	5.64	5.79	5.76	5.56
Locomotor activity						
0 to 20 min	120	9	466	594	82	
20 to 40 min	1176	264	101	1018	2	
40 to 60 min	0	2997	607	888	2246	
60 to 80 min	2118	2956	1264	261	3962	
80 to 100 min	1559	622	1918	367	3380	
100 to 120 min	2595	904	547	3477	24	
120 to 140 min	2151	65	2106	1699	1839	
140 to 160 min	897	295	102	145	2234	
160 to 180 min	612	435	1728	1119	27	
Examined on Day 23						
Sensory Reactivity: (-: No reaction, +: Normal)						

Table 5 Findings in Functional Observation (Continued)

Male (Recovery), 0 mg/kg (Control)						
Item	Animal ID.					
	1006	1007	1008	1009	1010	
Sensory Reactivity to various stimuli						
Visual stimuli	+	+	+	+	+	
Auditory stimuli	+	+	+	+	+	
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+	
Grip strength (unit: N)						
Forelimb	1st	4.41	5.04	4.81	4.91	4.35
	2nd	4.92	4.97	4.98	4.80	4.84
	Average	4.67	5.01	4.90	4.86	4.60
Hindlimb	1st	5.85	6.08	5.73	6.01	5.75
	2nd	5.68	6.18	5.69	5.88	5.48
	Average	5.77	6.13	5.71	5.95	5.62
Locomotor activity						
0 to 20 min	126	1079	3541	2384	305	
20 to 40 min	72	76	2121	1754	196	
40 to 60 min	1058	3688	84	88	2873	
60 to 80 min	41	308	488	346	150	
80 to 100 min	138	57	134	781	22	
100 to 120 min	116	76	54	150	124	
120 to 140 min	104	100	321	71	150	
140 to 160 min	149	61	2673	255	173	
160 to 180 min	235	98	81	243	122	
Male (Recovery), 300 mg/kg						
Item	Animal ID.					
	1406	1407	1408	1409	1410	
Sensory Reactivity to various stimuli						
Visual stimuli	+	+	+	+	+	
Auditory stimuli	+	+	+	+	+	
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+	
Grip strength (unit: N)						
Forelimb	1st	5.01	4.69	4.68	4.89	4.52
	2nd	4.88	4.68	4.90	4.95	4.80
	Average	4.95	4.69	4.79	4.92	4.66
Hindlimb	1st	5.80	5.77	5.56	5.93	6.29
	2nd	5.98	5.95	5.78	5.92	5.83
	Average	5.89	5.86	5.67	5.93	6.06
Locomotor activity						
0 to 20 min	163	982	1986	4210	3408	
20 to 40 min	180	275	929	926	356	
40 to 60 min	8	226	344	2029	75	
60 to 80 min	2287	63	9	107	134	
80 to 100 min	86	1331	45	959	158	
100 to 120 min	160	85	55	38	65	
120 to 140 min	24	51	990	49	58	
140 to 160 min	108	132	35	0	782	
160 to 180 min	16	206	301	1550	114	
Examined on Day 36						
Sensory Reactivity: (-: No reaction, +: Normal)						

Table 5 Findings in Functional Observation (Continued)

Female (Recovery), 0 mg/kg (Control)						
Item	Animal ID.					
	2006	2007	2008	2009	2010	
Sensory Reactivity to various stimuli						
Visual stimuli	+	+	+	+	+	
Auditory stimuli	+	+	+	+	+	
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+	
Grip strength (unit: N)						
Forelimb	1st	4.54	4.67	4.87	4.41	4.70
	2nd	4.47	4.90	4.59	4.74	4.37
	Average	4.51	4.79	4.73	4.58	4.54
Hindlimb	1st	5.41	5.57	5.94	5.36	5.43
	2nd	5.92	5.89	5.88	5.65	5.81
	Average	5.67	5.73	5.91	5.51	5.62
Locomotor activity						
0 to 20 min	2730	3243	108	5867	1804	
20 to 40 min	1547	59	283	1313	3653	
40 to 60 min	1109	95	55	121	502	
60 to 80 min	1333	264	162	127	5	
80 to 100 min	437	37	720	84	11	
100 to 120 min	783	86	59	37	184	
120 to 140 min	105	88	120	868	57	
140 to 160 min	135	116	213	1167	12	
160 to 180 min	229	78	65	28	1990	
Female (Recovery), 300 mg/kg						
Item	Animal ID.					
	2406	2407	2408	2409	2410	
Sensory Reactivity to various stimuli						
Visual stimuli	+	+	+	+	+	
Auditory stimuli	+	+	+	+	+	
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+	
Grip strength (unit: N)						
Forelimb	1st	4.47	4.62	4.66	4.71	4.73
	2nd	4.50	4.97	4.58	4.54	4.61
	Average	4.49	4.80	4.62	4.63	4.67
Hindlimb	1st	5.71	5.63	5.44	5.76	5.67
	2nd	5.80	5.91	6.02	5.81	5.55
	Average	5.76	5.77	5.73	5.79	5.61
Locomotor activity						
0 to 20 min	206	1973	1308	88	654	
20 to 40 min	1296	1311	75	140	1838	
40 to 60 min	195	906	105	76	59	
60 to 80 min	84	57	398	144	345	
80 to 100 min	155	12	70	189	326	
100 to 120 min	12	166	68	105	70	
120 to 140 min	27	23	25	2470	59	
140 to 160 min	94	1767	690	52	1099	
160 to 180 min	50	276	30	138	1424	
Examined on Day 36						
Sensory Reactivity: (-: No reaction, +: Normal)						

Table 6 Urinary Parameters

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Vol (mL)	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)
0	1001	7.6	61	335.1	89
	1002	24.0	46	132.5	64
	1003	9.6	80	299.1	127
	1004	9.5	134	400.8	162
	1005	26.0	20	88.1	28
	Mean SD	15.3 8.9	68 43	251.1 134.5	94 52
10	1101	14.5	60	171.2	82
	1102	13.0	85	183.1	91
	1103	7.0	168	377.1	208
	1104	15.5	55	182.8	95
	1105	6.6	70	284.7	134
	Mean SD	11.3 4.2	88 46	239.8 89.5	122 52
30	1201	5.5	294	426.9	306
	1202	8.0	73	225.9	60
	1203	11.0	28	177.0	49
	1204	8.5	53	163.6	61
	1205	7.9	108	307.5	129
	Mean SD	8.2 2.0	111 106	260.2 108.9	121 108
100	1301	5.8	82	276.9	46
	1302	18.8	15	78.9	7
	1303	8.9	19	178.5	40
	1304	13.2	21	122.1	30
	1305	23.0	14	56.9	10
	Mean SD	13.9 7.0	30 29	142.7 88.2	27 18
300	1401	9.2	43	165.4	20
	1402	48.0	17	18.3	11
	1403	14.5	61	144.0	59
	1404	10.3	86	92.3	43
	1405	50.0	9	15.5	9
	Mean SD	26.4 20.7	43 32	87.1 69.4	28 22

Examined on Days 25 to 26

Vol: Volume

No significant difference

Table 6 Urinary Parameters (Continued)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Uro	Pro	pH	Ob	Ket	Bil	Glu	SG
0	1001	-	-	8.0	-	±	-	-	1.010
	1002	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
	1003	-	-	8.5	-	±	-	-	1.015
	1004	-	-	7.5	-	-	-	-	1.010
	1005	-	-	7.5	-	-	-	-	1.010
10	1101	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
	1102	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
	1103	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
	1104	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
	1105	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
30	1201	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
	1202	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
	1203	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	1204	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	1205	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
100	1301	-	-	7.5	-	±	-	-	1.015
	1302	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	1303	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
	1304	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
	1305	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
300	1401	-	-	7.0	-	-	-	-	1.015
	1402	-	-	7.0	-	±	-	-	1.015
	1403	-	-	7.0	-	-	-	-	1.015
	1404	-	±	7.5	-	±	-	-	1.015
	1405	-	±	8.0	-	±	-	-	1.010

Examined on Day 25

Uro: Urobilinogen [Grade: - (0.1), ± (1), + (2), 2+ (4), 3+ (8) (unit: Ehrlich U/dL)]

Pro: Protein [Grade: - (Negative), ± (Minimum), + (30), 2+ (100), 3+ (300), 4+ (1000) (unit: mg/dL)]

Ob: Occult blood [Grade: - (Negative), ±, + (Slight), 2+ (Moderate), 3+ (Marked)]

Ket: Ketone body [Grade: - (Negative), ± (5), + (15), 2+ (40), 3+ (80), 4+ (160) (unit: mg/dL)]

Bil: Bilirubin [Grade: - (Negative), ±, + (Slight), 2+ (Moderate), 3+ (Marked)]

Glu: Glucose [Grade: - (Negative), + (100), 2+ (250), 3+ (500), 4+ (1000), 5+ (2000) (unit: mg/dL)]

SG: Specific gravity [Grade: 1.000, 1.005, 1.010, 1.015, 1.020, 1.025, 1.030]

Table 6 Urinary Parameters (Continued)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Color	Cloud	Odor
0	1001	Y	-	-
	1002	LY	-	-
	1003	Y	-	-
	1004	Y	-	-
	1005	LY	-	-
10	1101	Y	-	-
	1102	Y	-	-
	1103	Y	-	-
	1104	Y	-	-
	1105	Y	-	-
30	1201	Y	-	-
	1202	Y	-	-
	1203	Y	-	-
	1204	Y	-	-
	1205	Y	-	-
100	1301	Y	-	-
	1302	LY	-	-
	1303	Y	-	-
	1304	Y	-	-
	1305	LY	-	-
300	1401	Y	-	-
	1402	LY	-	-
	1403	Y	-	-
	1404	Y	-	-
	1405	LY	-	-

Examined on Days 25 to 26

Y: Yellow, LY: Light yellow

Cloud: Urinary cloud (-: Transparent to slightly turbid, +: white turbidity)

Odor: Urinary odor (-: No abnormal odor, +: odor)

Table 6 Urinary Parameters (Continued)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Urinary sediment						
		EC	LC	Cry	EpiC	Cast	FG	MO
0	1001	-	-	A++	-	-	-	-
	1002	-	-	A++	-	-	-	-
	1003	-	-	A+++	-	-	-	-
	1004	-	-	A+++	-	-	-	-
	1005	-	-	A+	-	-	-	-
10	1101	-	-	A+++	-	-	-	-
	1102	-	-	A+++	-	-	-	-
	1103	-	-	A++	-	-	-	-
	1104	-	-	A++	-	-	-	-
	1105	-	-	A+++	-	-	-	-
30	1201	-	-	A+++	-	-	-	-
	1202	-	-	A++	-	-	-	-
	1203	-	-	A++	-	-	-	-
	1204	-	-	A+	-	-	-	-
	1205	-	-	A++	-	-	-	-
100	1301	-	-	A++	-	-	-	-
	1302	-	-	-	-	-	-	-
	1303	-	-	A+	-	-	-	-
	1304	-	-	A+++	-	-	-	-
	1305	-	-	A+	-	-	-	-
300	1401	-	-	A+	-	-	-	-
	1402	-	-	A+++	-	-	-	-
	1403	-	-	A+++	-	-	-	-
	1404	-	-	A+++	-	-	-	-
	1405	-	-	-	-	-	-	-

Examined on Days 25 to 26

EC: Erythrocyte, LC: Leukocyte, Cry: Crystal, EpiC: Epithelial cell, FG: Fatty globule, MO: Microorganism,
[Grade, sediment: - (Not observed), + (A few in several fields), ++ (A few in all fields), +++ (Many in all fields)]

A: Magnesium ammonium phosphate

Table 6 Urinary Parameters (Continued)

Sex: Male (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Vol (mL)	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)
0	1006	14.5	94	251.1	119
	1007	15.5	103	259.2	109
	1008	16.0	98	195.1	122
	1009	14.0	126	297.3	153
	1010	10.0	125	383.7	153
	Mean	14.0	109	277.3	131
	SD	2.4	15	69.8	20
300	1406	16.5	50	123.6	47
	1407	24.5	21	99.4	29
	1408	12.3	61	158.6	62
	1409	14.5	36	128.8	49
	1410	16.4	54	148.0	62
	Mean	16.8	44	131.7	50
	SD	4.6	16	22.9	14
			††	††	††

Examined on Days 40 to 41

Vol: Volume

Significant difference: †† P < 0.01 in the Student's test

Sex: Male (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Uro	Pro	pH	Ob	Ket	Bil	Glu	SG
0	1006	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
	1007	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
	1008	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
	1009	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	1010	-	-	8.5	+	±	-	-	1.010
300	1406	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
	1407	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
	1408	-	-	8.5	-	±	-	-	1.015
	1409	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	1410	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010

Examined on Day 40

Uro: Urobilinogen [Grade: - (0.1), ± (1), + (2), 2+ (4), 3+ (8) (unit: Ehrlich U/dL)]

Pro: Protein [Grade: - (Negative), ± (Minimum), + (30), 2+ (100), 3+ (300), 4+ (1000) (unit: mg/dL)]

Ob: Occult blood [Grade: - (Negative), ±, + (Slight), 2+ (Moderate), 3+ (Marked)]

Ket: Ketone body [Grade: - (Negative), ± (5), + (15), 2+ (40), 3+ (80), 4+ (160) (unit: mg/dL)]

Bil: Bilirubin [Grade: - (Negative), ±, + (Slight), 2+ (Moderate), 3+ (Marked)]

Glu: Glucose [Grade: - (Negative), + (100), 2+ (250), 3+ (500), 4+ (1000), 5+ (2000) (unit: mg/dL)]

SG: Specific gravity [Grade: 1.000, 1.005, 1.010, 1.015, 1.020, 1.025, 1.030]

Table 6 Urinary Parameters (Continued)

Sex: Male (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Color	Cloud	Odor
0	1006	Y	-	-
	1007	Y	-	-
	1008	Y	-	-
	1009	Y	-	-
	1010	LB	-	-
300	1406	Y	-	-
	1407	LY	-	-
	1408	Y	-	-
	1409	Y	-	-
	1410	Y	-	-

Examined on Days 40 to 41

Y: Yellow, LY: Light yellow, LB: Light brown

Cloud: Urinary cloud (-: Transparent to slightly turbid, +: white turbidity)

Odor: Urinary odor (-: No abnormal odor, +: odor)

Sex: Male (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Urinary sediment						
		EC	LC	Cry	EpiC	Cast	FG	MO
0	1006	-	-	A++	-	-	-	-
	1007	-	-	A++	-	-	-	-
	1008	-	-	A++	-	-	-	-
	1009	-	-	A++	-	-	-	-
	1010	+++	-	A++	-	-	-	-
300	1406	-	-	A++	-	-	-	-
	1407	-	-	A+	-	-	-	-
	1408	-	-	A++	-	-	-	-
	1409	-	-	A+	-	-	-	-
	1410	-	-	A++	-	-	-	-

Examined on Days 40 to 41

EC: Erythrocyte, LC: Leukocyte, Cry: Crystal, EpiC: Epithelial cell, FG: Fatty globule, MO: Microorganism,
[Grade, sediment: - (Not observed), + (A few in several fields), ++ (A few in all fields), +++ (Many in all fields)]

A: Magnesium ammonium phosphate

Table 6 Urinary Parameters (Continued)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Vol (mL)	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)
0	2001	5.5	123	306.3	146
	2002	6.4	26	97.9	42
	2003	8.5	121	283.2	135
	2004	10.9	111	253.5	137
	2005	7.0	118	262.2	142
	Mean	7.7	100	240.6	120
	SD	2.1	42	82.4	44
10	2101	8.5	61	271.8	94
	2102	7.8	127	255.9	130
	2103	10.1	28	93.2	44
	2104	8.0	92	340.2	136
	2105	16.0	28	81.8	38
	Mean	10.1	67	208.6	88
	SD	3.4	43	115.0	46
30	2201	5.9	169	349.8	186
	2202	5.9	91	321.6	142
	2203	12.9	18	106.1	33
	2204	6.2	144	366.3	178
	2205	4.6	73	192.4	105
	Mean	7.1	99	267.2	129
	SD	3.3	60	113.1	62
100	2301	5.7	108	342.3	103
	2302	8.8	82	198.1	112
	2303	10.5	79	161.4	96
	2304	12.6	79	174.6	84
	2305	14.5	18	69.0	23
	Mean	10.4	73	189.1	84
	SD	3.4	33	98.7	35
300	2401	17.4	54	120.9	72
	2402	30.7	45	82.5	51
	2403	29.0	50	90.1	49
	2404	13.4	62	167.5	106
	2405	18.4	72	140.2	99
	Mean	21.8	57	120.2	75
	SD	7.6	11	35.2	26

**

Examined on Days 25 to 26

Vol: Volume

Significant difference: ** P < 0.01 in the Dunnett multiple comparison

Table 6 Urinary Parameters (Continued)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Uro	Pro	pH	Ob	Ket	Bil	Glu	SG
0	2001	-	-	7.0	-	-	-	-	1.010
	2002	-	-	6.5	-	-	-	-	1.015
	2003	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
	2004	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
	2005	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
10	2101	-	-	7.5	-	-	-	-	1.010
	2102	-	-	6.5	-	-	-	-	1.020
	2103	-	-	7.0	-	-	-	-	1.015
	2104	-	-	8.0	-	±	-	-	1.010
	2105	-	-	7.5	-	-	-	-	1.010
30	2201	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
	2202	-	-	7.0	-	±	-	-	1.015
	2203	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
	2204	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2205	-	±	7.0	-	-	-	-	1.015
100	2301	-	±	7.5	-	±	-	-	1.015
	2302	-	-	7.5	-	-	-	-	1.010
	2303	-	±	8.5	-	±	-	-	1.010
	2304	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
	2305	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
300	2401	-	+	7.5	-	±	-	-	1.010
	2402	-	±	7.0	-	±	-	-	1.015
	2403	-	±	7.0	-	-	-	3+	1.015
	2404	-	±	7.0	-	-	-	-	1.015
	2405	-	±	7.0	-	-	-	-	1.015

Examined on Day 25

Uro: Urobilinogen [Grade: - (0.1), ± (1), + (2), 2+ (4), 3+ (8) (unit: Ehrlich U/dL)]

Pro: Protein [Grade: - (Negative), ± (Minimum), + (30), 2+ (100), 3+ (300), 4+ (1000) (unit: mg/dL)]

Ob: Occult blood [Grade: - (Negative), ±, + (Slight), 2+ (Moderate), 3+ (Marked)]

Ket: Ketone body [Grade: - (Negative), ± (5), + (15), 2+ (40), 3+ (80), 4+ (160) (unit: mg/dL)]

Bil: Bilirubin [Grade: - (Negative), ±, + (Slight), 2+ (Moderate), 3+ (Marked)]

Glu: Glucose [Grade: - (Negative), + (100), 2+ (250), 3+ (500), 4+ (1000), 5+ (2000) (unit: mg/dL)]

SG: Specific gravity [Grade: 1.000, 1.005, 1.010, 1.015, 1.020, 1.025, 1.030]

Table 6 Urinary Parameters (Continued)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Color	Cloud	Odor
0	2001	Y	-	-
	2002	Y	-	-
	2003	Y	-	-
	2004	Y	-	-
	2005	Y	-	-
10	2101	Y	-	-
	2102	Y	-	-
	2103	Y	-	-
	2104	Y	-	-
	2105	LY	-	-
30	2201	Y	-	-
	2202	Y	-	-
	2203	LY	-	-
	2204	Y	-	-
	2205	Y	-	-
100	2301	Y	-	-
	2302	Y	-	-
	2303	Y	-	-
	2304	Y	-	-
	2305	LY	-	-
300	2401	LY	-	-
	2402	LY	-	-
	2403	LY	-	-
	2404	Y	-	-
	2405	Y	-	-

Examined on Days 25 to 26

Y: Yellow, LY: Light yellow

Cloud: Urinary cloud (-: Transparent to slightly turbid, +: white turbidity)

Odor: Urinary odor (-: No abnormal odor, +: odor)

Table 6 Urinary Parameters (Continued)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Urinary sediment						
		EC	LC	Cry	EpiC	Cast	FG	MO
0	2001	-	-	A++	-	-	-	-
	2002	-	-	A+++	-	-	-	-
	2003	-	-	-	-	-	-	-
	2004	-	-	A+++	-	-	-	-
	2005	-	-	A+	-	-	-	-
10	2101	-	-	A+++	-	-	-	-
	2102	-	-	A+++	-	-	-	-
	2103	-	-	-	-	-	-	-
	2104	-	-	-	-	-	-	-
	2105	-	-	-	-	-	-	-
30	2201	-	-	A+++	-	-	-	-
	2202	-	-	A+++	-	-	-	-
	2203	-	-	A+	-	-	-	-
	2204	-	-	A+++	-	-	-	-
	2205	-	-	-	-	-	-	-
100	2301	-	-	A+++	-	-	-	-
	2302	-	-	A+++	-	-	-	-
	2303	-	-	A+++	-	-	-	-
	2304	-	-	A++	-	-	-	-
	2305	-	-	-	-	-	-	-
300	2401	-	-	A+++	-	-	-	-
	2402	-	-	A+++	-	-	-	-
	2403	-	-	A+++	-	-	-	-
	2404	-	-	A++	-	-	-	-
	2405	-	-	A+++	-	-	-	-

Examined on Days 25 to 26

EC: Erythrocyte, LC: Leukocyte, Cry: Crystal, EpiC: Epithelial cell, FG: Fatty globule, MO: Microorganism,
[Grade, sediment: - (Not observed), + (A few in several fields), ++ (A few in all fields), +++ (Many in all fields)]

A: Magnesium ammonium phosphate

Table 6 Urinary Parameters (Continued)

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Vol (mL)	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)
0	2006	11.0	94	293.4	129
	2007	7.7	117	275.1	141
	2008	16.8	35	123.7	47
	2009	15.6	59	136.0	66
	2010	16.5	68	138.6	58
	Mean SD	13.5 4.0	75 32	193.4 83.4	88 43
300	2406	7.7	87	300.0	135
	2407	16.5	45	138.8	56
	2408	6.8	74	352.5	142
	2409	9.0	93	308.4	127
	2410	14.0	35	136.1	41
	Mean SD	10.8 4.2	67 26	247.2 102.1	100 48

Examined on Days 40 to 41

Vol: Volume

No significant difference

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Uro	Pro	pH	Ob	Ket	Bil	Glu	SG
0	2006	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2007	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2008	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2009	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
	2010	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
300	2406	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2407	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2408	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2409	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2410	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010

Examined on Day 40

Uro: Urobilinogen [Grade: - (0.1), ± (1), + (2), 2+ (4), 3+ (8) (unit: Ehrlich U/dL)]

Pro: Protein [Grade: - (Negative), ± (Minimum), + (30), 2+ (100), 3+ (300), 4+ (1000) (unit: mg/dL)]

Ob: Occult blood [Grade: - (Negative), ±, + (Slight), 2+ (Moderate), 3+ (Marked)]

Ket: Ketone body [Grade: - (Negative), ± (5), + (15), 2+ (40), 3+ (80), 4+ (160) (unit: mg/dL)]

Bil: Bilirubin [Grade: - (Negative), ±, + (Slight), 2+ (Moderate), 3+ (Marked)]

Glu: Glucose [Grade: - (Negative), + (100), 2+ (250), 3+ (500), 4+ (1000), 5+ (2000) (unit: mg/dL)]

SG: Specific gravity [Grade: 1.000, 1.005, 1.010, 1.015, 1.020, 1.025, 1.030]

Table 6 Urinary Parameters (Continued)

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Color	Cloud	Odor
0	2006	Y	-	-
	2007	Y	-	-
	2008	Y	-	-
	2009	Y	-	-
	2010	Y	-	-
300	2406	Y	-	-
	2407	Y	-	-
	2408	Y	-	-
	2409	Y	-	-
	2410	Y	-	-

Examined on Days 40 to 41

Y: Yellow

Cloud: Urinary cloud (-: Transparent to slightly turbid, +: white turbidity)

Odor: Urinary odor (-: No abnormal odor, +: odor)

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Urinary sediment						
		EC	LC	Cry	EpiC	Cast	FG	MO
0	2006	-	-	A++	-	-	-	-
	2007	-	-	A++	-	-	-	-
	2008	-	-	A++	-	-	-	-
	2009	-	-	A++	-	-	-	-
	2010	-	-	A++	-	-	-	-
300	2406	-	-	A++	-	-	-	-
	2407	-	-	A++	-	-	-	-
	2408	-	-	A+++	-	-	-	-
	2409	-	-	A+++	-	-	-	-
	2410	-	-	A++	-	-	-	-

Examined on Days 40 to 41

EC: Erythrocyte, LC: Leukocyte, Cry: Crystal, EpiC: Epithelial cell, FG: Fatty globule, MO: Microorganism,
[Grade, sediment: - (Not observed), + (A few in several fields), ++ (A few in all fields), +++ (Many in all fields)]

A: Magnesium ammonium phosphate

Table 7 Hematological Parameters

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	HGB (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	PLT ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	WBC ($\times 10^2/\mu\text{L}$)
0	1001	761	15.4	41.3	54.3	20.2	37.3	110.5	112.0
	1002	800	15.6	42.8	53.5	19.5	36.4	109.2	83.0
	1003	790	16.1	44.5	56.3	20.4	36.2	110.0	57.1
	1004	851	16.8	46.3	54.4	19.7	36.3	103.8	145.9
	1005	823	15.8	43.6	53.0	19.2	36.2	124.1	112.4
	Mean	805	15.9	43.7	54.3	19.8	36.5	111.5	102.1
SD	34	0.5	1.9	1.3	0.5	0.5	7.5	33.6	
10	1101	843	16.0	43.2	51.2	19.0	37.0	127.0	89.1
	1102	800	15.6	42.6	53.3	19.5	36.6	114.1	98.8
	1103	781	15.5	41.4	53.0	19.8	37.4	112.9	85.4
	1104	813	15.6	42.8	52.6	19.2	36.4	127.6	143.6
	1105	776	16.5	46.3	59.7	21.3	35.6	99.6	122.8
	Mean	803	15.8	43.3	54.0	19.8	36.6	116.2	107.9
SD	27	0.4	1.8	3.3	0.9	0.7	11.6	24.7	
30	1201	776	15.7	43.5	56.1	20.2	36.1	119.9	108.2
	1202	855	16.2	43.6	51.0	18.9	37.2	114.4	87.9
	1203	881	16.6	45.4	51.5	18.8	36.6	126.7	158.0
	1204	842	16.7	45.4	53.9	19.8	36.8	121.4	102.6
	1205	842	16.8	45.5	54.0	20.0	36.9	123.9	100.1
	Mean	839	16.4	44.7	53.3	19.5	36.7	121.3	111.4
SD	39	0.5	1.0	2.1	0.6	0.4	4.6	27.1	
100	1301	801	16.0	43.8	54.7	20.0	36.5	107.7	170.0
	1302	773	14.9	41.3	53.4	19.3	36.1	151.2	160.4
	1303	854	17.1	47.0	55.0	20.0	36.4	131.2	115.6
	1304	860	16.6	44.9	52.2	19.3	37.0	129.7	147.2
	1305	784	15.5	41.8	53.3	19.8	37.1	130.9	146.1
	Mean	814	16.0	43.8	53.7	19.7	36.6	130.1	147.9
SD	40	0.9	2.3	1.1	0.4	0.4	15.4	20.6	
300	1401	841	15.3	40.3	47.9	18.2	38.0	119.3	113.3
	1402	832	15.3	41.2	49.5	18.4	37.1	153.8	134.7
	1403	822	15.7	42.6	51.8	19.1	36.9	109.8	114.5
	1404	853	15.7	43.6	51.1	18.4	36.0	135.8	151.5
	1405	824	15.3	41.2	50.0	18.6	37.1	141.1	106.2
	Mean	834	15.5	41.8	50.1	18.5	37.0	132.0	124.0
SD	13	0.2	1.3	1.5	0.3	0.7	17.5	18.7	

Examined on Day 29

Significant difference: * P < 0.05 in the Dunnett multiple comparison

Table 7 Hematological Parameters (Continued)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	RET% (%)	NEUT% (%)	LYMPH% (%)	MONO% (%)	EO% (%)	BASO% (%)	NEUT# ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	LYMPH# ($\times 10^2/\mu\text{L}$)
0	1001	3.66	12.4	86.1	1.1	0.4	0.0	13.9	96.4
	1002	3.34	12.9	84.8	1.6	0.7	0.0	10.7	70.4
	1003	3.67	14.9	81.4	2.8	0.9	0.0	8.5	46.5
	1004	3.84	7.7	89.5	1.7	1.0	0.1	11.2	130.6
	1005	3.63	8.6	89.2	1.4	0.8	0.0	9.6	100.3
	Mean	3.63	11.3	86.2	1.7	0.8	0.0	10.8	88.8
	SD	0.18	3.0	3.4	0.6	0.2	0.0	2.0	31.9
10	1101	2.60	8.0	89.9	1.2	0.8	0.1	7.1	80.1
	1102	3.00	9.8	88.2	1.4	0.6	0.0	9.7	87.1
	1103	3.81	13.6	84.3	1.6	0.5	0.0	11.6	72.0
	1104	3.50	6.9	88.9	3.3	0.8	0.1	10.0	127.6
	1105	3.06	9.8	87.9	1.8	0.5	0.0	12.0	108.0
	Mean	3.19	9.6	87.8	1.9	0.6	0.0	10.1	95.0
	SD	0.47	2.5	2.1	0.8	0.2	0.1	1.9	22.6
30	1201	3.42	12.0	83.7	2.3	2.0	0.0	12.9	90.6
	1202	2.84	12.5	83.6	2.4	1.5	0.0	11.0	73.5
	1203	3.33	6.9	90.6	1.3	1.1	0.1	10.9	143.1
	1204	3.26	13.7	83.6	2.3	0.4	0.0	14.0	85.8
	1205	3.20	12.6	83.9	2.7	0.7	0.1	12.6	84.0
	Mean	3.21	11.5	85.1	2.2	1.1	0.0	12.3	95.4
	SD	0.22	2.7	3.1	0.5	0.6	0.1	1.3	27.4
100	1301	3.15	14.5	83.6	1.1	0.7	0.1	24.6	142.2
	1302	3.66	14.8	81.5	2.2	1.4	0.1	23.7	130.7
	1303	2.99	11.1	86.4	1.6	0.9	0.0	12.8	99.9
	1304	2.79	7.7	89.9	1.6	0.8	0.0	11.2	132.4
	1305	2.79	6.9	88.5	2.3	2.2	0.1	10.2	129.3
	Mean	3.08	11.0	86.0	1.8	1.2	0.1	16.5	126.9
	SD	0.36	3.7	3.5	0.5	0.6	0.1	7.1	15.9
300	1401	3.50	21.7	74.1	3.7	0.5	0.0	24.5	84.0
	1402	3.83	17.7	76.5	4.2	1.6	0.0	23.8	103.0
	1403	3.17	13.4	81.4	2.8	2.4	0.0	15.4	93.2
	1404	2.79	20.7	76.5	2.4	0.4	0.0	31.3	115.9
	1405	2.51	12.3	82.9	2.4	2.4	0.0	13.1	88.0
	Mean	3.16	17.2	78.3	3.1	1.5	0.0	21.6	96.8
	SD	0.53	4.2	3.7	0.8	1.0	0.0	7.4	12.8
			*	**	*				

Examined on Day 29

Significant difference: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ in the Dunnett multiple comparison

Table 7 Hematological Parameters (Continued)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	MONO# ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	EO# ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	BASO# ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	PT (sec.)	APTT (sec.)
0	1001	1.2	0.5	0.0	9.6	14.5
	1002	1.3	0.6	0.0	11.2	16.9
	1003	1.6	0.5	0.0	10.1	16.5
	1004	2.5	1.5	0.1	10.1	17.8
	1005	1.6	0.9	0.0	10.0	16.5
	Mean	1.6	0.8	0.0	10.2	16.4
	SD	0.5	0.4	0.0	0.6	1.2
10	1101	1.1	0.7	0.1	11.4	17.2
	1102	1.4	0.6	0.0	16.7	19.0
	1103	1.4	0.4	0.0	10.1	17.2
	1104	4.8	1.1	0.1	10.0	17.0
	1105	2.2	0.6	0.0	14.7	18.5
	Mean	2.2	0.7	0.0	12.6	17.8
	SD	1.5	0.3	0.1	3.0	0.9
30	1201	2.5	2.2	0.0	10.1	17.0
	1202	2.1	1.3	0.0	9.8	16.3
	1203	2.1	1.8	0.1	11.9	16.7
	1204	2.4	0.4	0.0	10.2	15.8
	1205	2.7	0.7	0.1	11.1	17.7
	Mean	2.4	1.3	0.0	10.6	16.7
	SD	0.3	0.7	0.1	0.9	0.7
100	1301	1.9	1.2	0.1	11.6	17.4
	1302	3.6	2.3	0.1	11.0	16.7
	1303	1.9	1.0	0.0	12.3	19.0
	1304	2.4	1.2	0.0	9.3	15.5
	1305	3.3	3.2	0.1	9.5	14.5
	Mean	2.6	1.8	0.1	10.7	16.6
	SD	0.8	0.9	0.1	1.3	1.7
300	1401	4.2	0.6	0.0	17.0	20.6
	1402	5.7	2.2	0.0	9.4	15.4
	1403	3.2	2.7	0.0	9.7	14.5
	1404	3.7	0.6	0.0	15.1	21.6
	1405	2.6	2.5	0.0	10.1	16.8
	Mean	3.9	1.7	0.0	12.3	17.8
	SD	1.2	1.0	0.0	3.5	3.2

#

Examined on Day 29

Significant difference: # $P < 0.05$ in the Steel multiple comparison

Table 7 Hematological Parameters (Continued)

Sex: Male (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	HGB (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	PLT ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	WBC ($\times 10^2/\mu\text{L}$)
0	1006	870	15.9	41.8	48.0	18.3	38.0	135.6	156.8
	1007	842	15.6	42.6	50.6	18.5	36.6	116.1	90.5
	1008	836	16.7	45.4	54.3	20.0	36.8	122.3	86.1
	1009	773	15.2	42.8	55.4	19.7	35.5	103.7	87.5
	1010	798	15.5	41.6	52.1	19.4	37.3	111.5	138.7
	Mean	824	15.8	42.8	52.1	19.2	36.8	117.8	111.9
SD	38	0.6	1.5	2.9	0.7	0.9	12.0	33.4	
300	1406	902	15.8	42.9	47.6	17.5	36.8	111.3	128.6
	1407	844	15.8	43.8	51.9	18.7	36.1	106.6	161.0
	1408	857	15.7	43.8	51.1	18.3	35.8	119.0	114.8
	1409	816	15.3	41.7	51.1	18.8	36.7	134.0	133.9
	1410	908	16.5	45.1	49.7	18.2	36.6	133.4	75.8
	Mean	865	15.8	43.5	50.3	18.3	36.4	120.9	122.8
SD	39	0.4	1.3	1.7	0.5	0.4	12.5	31.2	

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	RET% (%)	NEUT% (%)	LYMPH% (%)	MONO% (%)	EO% (%)	BASO% (%)	NEUT# ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	LYMPH# ($\times 10^2/\mu\text{L}$)
0	1006	4.15	9.0	88.1	2.0	0.8	0.1	14.0	138.2
	1007	3.77	10.5	85.5	2.8	1.2	0.0	9.5	77.4
	1008	3.50	7.5	88.4	3.4	0.7	0.0	6.5	76.1
	1009	3.87	13.9	82.2	3.0	0.9	0.0	12.2	71.9
	1010	4.00	8.7	86.9	3.0	1.4	0.0	12.2	120.5
	Mean	3.86	9.9	86.2	2.8	1.0	0.0	10.9	96.8
SD	0.25	2.5	2.5	0.5	0.3	0.0	2.9	30.4	
300	1406	3.54	8.9	87.2	2.3	1.5	0.1	11.5	112.2
	1407	4.37	12.2	83.7	3.4	0.6	0.1	19.6	134.8
	1408	4.11	14.2	83.0	1.7	1.0	0.1	16.3	95.3
	1409	4.30	10.2	86.3	2.2	1.2	0.1	13.7	115.5
	1410	3.74	15.3	79.9	3.7	1.1	0.0	11.6	60.6
	Mean	4.01	12.2	84.0	2.7	1.1	0.1	14.5	103.7
SD	0.36	2.7	2.9	0.9	0.3	0.0	3.4	27.9	

Examined on Day 43
No significant difference

Table 7 Hematological Parameters (Continued)

Sex: Male (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	MONO# ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	EO# ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	BASO# ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	PT (sec.)	APTT (sec.)
0	1006	3.2	1.3	0.1	9.3	14.5
	1007	2.5	1.1	0.0	17.2	20.3
	1008	2.9	0.6	0.0	11.6	18.9
	1009	2.6	0.8	0.0	10.4	16.5
	1010	4.1	1.9	0.0	14.0	16.9
	Mean	3.1	1.1	0.0	12.5	17.4
	SD	0.6	0.5	0.0	3.2	2.2
300	1406	2.9	1.9	0.1	9.9	15.7
	1407	5.5	1.0	0.1	9.3	14.9
	1408	1.9	1.2	0.1	9.3	15.2
	1409	3.0	1.6	0.1	9.3	16.2
	1410	2.8	0.8	0.0	9.8	15.2
	Mean	3.2	1.3	0.1	9.5	15.4
	SD	1.3	0.4	0.0	0.3	0.5

Examined on Day 43

No significant difference

Table 7 Hematological Parameters (Continued)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	HGB (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	PLT ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	WBC ($\times 10^2/\mu\text{L}$)
0	2001	735	14.8	40.9	55.6	20.1	36.2	104.8	97.6
	2002	759	15.2	40.9	53.9	20.0	37.2	107.9	49.9
	2003	762	15.3	40.7	53.4	20.1	37.6	122.3	115.5
	2004	786	15.5	42.4	53.9	19.7	36.6	114.4	78.4
	2005	760	15.2	41.8	55.0	20.0	36.4	146.8	158.6
	Mean	760	15.2	41.3	54.4	20.0	36.8	119.2	100.0
	SD	18	0.3	0.7	0.9	0.2	0.6	16.8	40.8
10	2101	768	15.5	41.1	53.5	20.2	37.7	121.0	74.2
	2102	765	15.8	43.8	57.3	20.7	36.1	105.1	68.8
	2103	769	15.8	43.2	56.2	20.5	36.6	131.6	124.2
	2104	766	15.5	40.9	53.4	20.2	37.9	125.0	85.8
	2105	770	15.2	40.7	52.9	19.7	37.3	136.7	108.2
	Mean	768	15.6	41.9	54.7	20.3	37.1	123.9	92.2
	SD	2	0.3	1.4	2.0	0.4	0.8	12.1	23.4
30	2201	811	16.1	42.5	52.4	19.9	37.9	127.1	96.7
	2202	802	16.0	43.4	54.1	20.0	36.9	112.2	122.1
	2203	768	14.9	40.5	52.7	19.4	36.8	137.0	107.6
	2204	728	15.1	41.8	57.4	20.7	36.1	112.3	154.2
	2205	777	16.0	43.3	55.7	20.6	37.0	109.5	91.8
	Mean	777	15.6	42.3	54.5	20.1	36.9	119.6	114.5
	SD	33	0.6	1.2	2.1	0.5	0.6	11.9	25.1
100	2301	773	15.4	41.1	53.2	19.9	37.5	113.2	101.9
	2302	829	15.9	42.7	51.5	19.2	37.2	96.5	92.7
	2303	810	15.6	41.5	51.2	19.3	37.6	142.2	89.6
	2304	785	14.8	40.7	51.8	18.9	36.4	141.6	90.3
	2305	800	15.6	42.3	52.9	19.5	36.9	145.1	100.9
	Mean	799	15.5	41.7	52.1	19.4	37.1	127.7	95.1
	SD	22	0.4	0.8	0.9	0.4	0.5	21.7	5.9
300	2401	743	14.7	40.7	54.8	19.8	36.1	130.1	70.1
	2402	779	15.0	41.5	53.3	19.3	36.1	103.2	104.7
	2403	801	15.1	40.9	51.1	18.9	36.9	98.2	67.5
	2404	764	14.6	39.4	51.6	19.1	37.1	133.7	105.5
	2405	744	14.7	40.3	54.2	19.8	36.5	129.8	93.8
	Mean	766	14.8	40.6	53.0	19.4	36.5	119.0	88.3
	SD	25	0.2	0.8	1.6	0.4	0.5	16.9	18.4

Examined on Day 29

No significant difference

Table 7 Hematological Parameters (Continued)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	RET% (%)	NEUT% (%)	LYMPH% (%)	MONO% (%)	EO% (%)	BASO% (%)	NEUT# ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	LYMPH# ($\times 10^2/\mu\text{L}$)
0	2001	2.90	11.2	86.1	1.8	0.9	0.0	10.9	84.0
	2002	3.23	13.6	84.2	1.6	0.6	0.0	6.8	42.0
	2003	3.06	6.0	91.9	1.6	0.4	0.1	6.9	106.2
	2004	3.58	12.1	85.3	1.5	1.1	0.0	9.4	66.9
	2005	2.25	18.2	79.9	1.1	0.8	0.0	28.9	126.8
	Mean	3.00	12.2	85.5	1.5	0.8	0.0	12.6	85.2
	SD	0.49	4.4	4.3	0.3	0.3	0.0	9.3	33.1
10	2101	3.08	18.1	78.8	2.2	0.9	0.0	13.4	58.5
	2102	3.49	8.3	88.7	1.5	1.5	0.0	5.8	61.0
	2103	3.75	6.4	91.5	1.6	0.5	0.0	7.9	113.7
	2104	3.51	10.2	86.1	2.7	1.0	0.0	8.7	73.9
	2105	2.61	8.3	88.5	1.8	1.4	0.0	8.9	95.8
	Mean	3.29	10.3	86.7	2.0	1.1	0.0	8.9	80.6
	SD	0.45	4.6	4.8	0.5	0.4	0.0	2.8	23.7
30	2201	3.74	8.7	87.7	2.3	1.3	0.0	8.4	84.8
	2202	2.95	12.0	84.7	2.7	0.6	0.0	14.7	103.4
	2203	2.42	8.1	90.2	0.9	0.8	0.0	8.6	97.1
	2204	3.78	4.1	93.2	1.4	1.2	0.1	6.4	143.7
	2205	3.45	10.8	86.1	1.9	1.1	0.1	10.0	79.0
	Mean	3.27	8.7	88.4	1.8	1.0	0.0	9.6	101.6
	SD	0.58	3.0	3.4	0.7	0.3	0.1	3.1	25.4
100	2301	3.64	7.2	90.4	1.7	0.6	0.1	7.4	92.1
	2302	3.34	23.3	71.6	3.8	1.2	0.1	21.6	66.4
	2303	3.18	13.0	84.4	1.7	0.9	0.0	11.7	75.6
	2304	3.14	3.9	93.8	1.6	0.7	0.0	3.6	84.7
	2305	3.33	10.2	86.9	1.6	1.3	0.0	10.3	87.7
	Mean	3.33	11.5	85.4	2.1	0.9	0.0	10.9	81.3
	SD	0.20	7.4	8.5	1.0	0.3	0.1	6.7	10.3
300	2401	4.42	14.9	80.5	2.9	1.7	0.0	10.5	56.4
	2402	3.59	16.6	79.8	2.9	0.7	0.0	17.5	83.5
	2403	4.26	24.0	72.6	2.4	1.0	0.0	16.2	49.0
	2404	4.00	19.3	76.8	2.6	1.3	0.0	20.4	81.0
	2405	3.95	22.5	74.1	3.0	0.4	0.0	21.1	69.5
	Mean	4.04	19.5	76.8	2.8	1.0	0.0	17.1	67.9
	SD	0.32	3.8	3.5	0.3	0.5	0.0	4.2	15.1

Examined on Day 29

Significant difference: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ in the Dunnett multiple comparison

Table 7 Hematological Parameters (Continued)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	MONO# ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	EO# ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	BASO# ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	PT (sec.)	APTT (sec.)
0	2001	1.8	0.9	0.0	9.1	13.8
	2002	0.8	0.3	0.0	9.3	16.0
	2003	1.8	0.5	0.1	9.6	13.4
	2004	1.2	0.9	0.0	8.6	13.0
	2005	1.7	1.2	0.0	9.1	15.3
	Mean	1.5	0.8	0.0	9.1	14.3
	SD	0.4	0.4	0.0	0.4	1.3
10	2101	1.6	0.7	0.0	9.4	15.3
	2102	1.0	1.0	0.0	9.3	14.5
	2103	2.0	0.6	0.0	9.9	15.2
	2104	2.3	0.9	0.0	9.2	14.9
	2105	2.0	1.5	0.0	9.2	16.1
	Mean	1.8	0.9	0.0	9.4	15.2
	SD	0.5	0.4	0.0	0.3	0.6
30	2201	2.2	1.3	0.0	9.0	14.8
	2202	3.3	0.7	0.0	9.0	16.5
	2203	1.0	0.9	0.0	9.5	14.3
	2204	2.2	1.8	0.1	9.3	14.0
	2205	1.7	1.0	0.1	9.2	14.5
	Mean	2.1	1.1	0.0	9.2	14.8
	SD	0.8	0.4	0.1	0.2	1.0
100	2301	1.7	0.6	0.1	9.4	16.0
	2302	3.5	1.1	0.1	9.1	16.5
	2303	1.5	0.8	0.0	9.3	14.9
	2304	1.4	0.6	0.0	9.3	14.6
	2305	1.6	1.3	0.0	9.4	14.6
	Mean	1.9	0.9	0.0	9.3	15.3
	SD	0.9	0.3	0.1	0.1	0.9
300	2401	2.0	1.2	0.0	9.2	14.7
	2402	3.0	0.7	0.0	9.5	16.0
	2403	1.6	0.7	0.0	9.6	14.7
	2404	2.7	1.4	0.0	9.4	15.1
	2405	2.8	0.4	0.0	9.1	15.2
	Mean	2.4	0.9	0.0	9.4	15.1
	SD	0.6	0.4	0.0	0.2	0.5

Examined on Day 29

No significant difference

Table 7 Hematological Parameters (Continued)

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	HGB (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	PLT ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	WBC ($\times 10^2/\mu\text{L}$)
0	2006	833	15.3	41.5	49.8	18.4	36.9	115.0	109.9
	2007	792	15.4	40.5	51.1	19.4	38.0	124.5	74.6
	2008	764	14.9	40.0	52.4	19.5	37.3	113.8	79.4
	2009	789	15.3	41.2	52.2	19.4	37.1	143.8	90.8
	2010	770	14.9	41.3	53.6	19.4	36.1	119.7	84.7
	Mean	790	15.2	40.9	51.8	19.2	37.1	123.4	87.9
	SD	27	0.2	0.6	1.4	0.5	0.7	12.2	13.7
300	2406	826	15.4	43.0	52.1	18.6	35.8	141.8	129.5
	2407	803	15.4	42.7	53.2	19.2	36.1	121.1	88.6
	2408	747	14.1	38.1	51.0	18.9	37.0	114.7	63.4
	2409	776	14.4	39.8	51.3	18.6	36.2	127.1	81.5
	2410	806	14.9	40.8	50.6	18.5	36.5	121.5	75.4
	Mean	792	14.8	40.9	51.6	18.8	36.3	125.2	87.7
	SD	31	0.6	2.0	1.0	0.3	0.5	10.2	25.1

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	RET% (%)	NEUT% (%)	LYMPH% (%)	MONO% (%)	EO% (%)	BASO% (%)	NEUT# ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	LYMPH# ($\times 10^2/\mu\text{L}$)
0	2006	3.16	12.0	83.0	3.5	1.5	0.0	13.3	91.2
	2007	2.76	11.5	83.9	3.4	1.2	0.0	8.6	62.6
	2008	2.77	5.8	90.4	2.5	1.3	0.0	4.6	71.8
	2009	2.27	9.6	86.5	2.6	1.2	0.1	8.7	78.5
	2010	3.37	7.0	90.1	2.2	0.7	0.0	5.9	76.3
	Mean	2.87	9.2	86.8	2.8	1.2	0.0	8.2	76.1
	SD	0.42	2.7	3.4	0.6	0.3	0.0	3.3	10.4
300	2406	4.07	12.0	85.1	2.2	0.6	0.1	15.6	110.2
	2407	4.50	10.9	85.8	2.3	1.0	0.0	9.7	76.0
	2408	4.82	13.6	83.1	1.9	1.4	0.0	8.6	52.7
	2409	3.57	7.3	89.1	2.6	1.0	0.0	6.0	72.6
	2410	2.49	8.2	88.3	2.3	1.2	0.0	6.2	66.6
	Mean	3.89	10.4	86.3	2.3	1.0	0.0	9.2	75.6
	SD	0.91	2.6	2.4	0.3	0.3	0.0	3.9	21.3

Examined on Day 43

No significant difference

Table 7 Hematological Parameters (Continued)

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	MONO# ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	EO# ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	BASO# ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	PT (sec.)	APTT (sec.)
0	2006	3.8	1.6	0.0	9.3	15.4
	2007	2.5	0.9	0.0	9.3	15.6
	2008	2.0	1.0	0.0	9.1	14.1
	2009	2.4	1.1	0.1	9.5	15.6
	2010	1.9	0.6	0.0	9.6	14.7
	Mean	2.5	1.0	0.0	9.4	15.1
	SD	0.8	0.4	0.0	0.2	0.7
300	2406	2.8	0.8	0.1	9.3	14.3
	2407	2.0	0.9	0.0	9.0	14.9
	2408	1.2	0.9	0.0	9.3	15.3
	2409	2.1	0.8	0.0	8.8	15.2
	2410	1.7	0.9	0.0	9.5	14.5
	Mean	2.0	0.9	0.0	9.2	14.8
	SD	0.6	0.1	0.0	0.3	0.4

Examined on Day 43

No significant difference

Table 8 Blood Chemical Parameters

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	T-bil (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	TP (g/dL)	Alb (g/dL)	T-CHO (mg/dL)
0	1001	0.07	79	28	0	204	6.0	3.4	57
	1002	0.05	90	34	1	190	5.8	3.3	46
	1003	0.05	89	32	1	241	5.9	3.4	47
	1004	0.07	92	44	2	397	6.0	3.4	49
	1005	0.05	58	26	1	176	5.7	3.3	57
	Mean	0.06	82	33	1	242	5.9	3.4	51
	SD	0.01	14	7	1	90	0.1	0.1	5
10	1101	0.05	70	33	1	297	6.0	3.3	67
	1102	0.03	80	23	1	197	5.7	3.3	42
	1103	0.05	60	26	2	226	5.7	3.2	48
	1104	0.06	84	26	2	212	6.0	3.4	52
	1105	0.05	83	24	2	307	5.6	3.3	36
	Mean	0.05	75	26	2	248	5.8	3.3	49
	SD	0.01	10	4	1	51	0.2	0.1	12
30	1201	0.07	59	32	3	173	5.8	3.3	56
	1202	0.05	56	36	1	276	5.8	3.4	57
	1203	0.03	62	26	1	234	5.8	3.3	56
	1204	0.04	79	37	2	290	5.8	3.3	64
	1205	0.04	80	32	1	221	5.8	3.4	53
	Mean	0.05	67	33	2	239	5.8	3.3	57
	SD	0.02	11	4	1	47	0.0	0.1	4
100	1301	0.04	59	27	2	186	5.9	3.3	56
	1302	0.05	87	28	3	193	5.6	3.3	44
	1303	0.03	45	33	2	197	6.4	3.6	60
	1304	0.06	63	33	2	265	6.2	3.3	58
	1305	0.06	103	24	2	209	5.7	3.4	47
	Mean	0.05	71	29	2	210	6.0	3.4	53
	SD	0.01	23	4	0	32	0.3	0.1	7
300	1401	0.05	96	112	7	178	6.0	3.3	63
	1402	0.05	100	40	3	137	5.5	3.2	81
	1403	0.05	95	49	5	209	6.1	3.4	88
	1404	0.04	94	51	9	136	6.2	3.5	95
	1405	0.03	74	32	3	184	5.6	3.3	69
	Mean	0.04	92	57	5	169	5.9	3.3	79
	SD	0.01	10	32	3	32	0.3	0.1	13
					#				**

Examined on Day 29

Significant difference: ** P < 0.01 in the Dunnett multiple comparison

Significant difference: # P < 0.05 in the Steel multiple comparison

Table 8 Blood Chemical Parameters (Continued)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	TG (mg/dL)	Glu (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea (mg/dL)	Ca (mg/dL)	IP (mg/dL)	A/G	Glb (g/dL)
0	1001	30	168	14.9	0.22	10.2	7.4	1.31	2.6
	1002	16	140	12.7	0.25	9.8	7.7	1.32	2.5
	1003	30	123	10.7	0.29	10.2	6.9	1.36	2.5
	1004	46	173	15.3	0.24	10.1	7.4	1.31	2.6
	1005	47	178	15.3	0.27	10.0	7.6	1.38	2.4
	Mean	34	156	13.8	0.25	10.1	7.4	1.34	2.5
	SD	13	24	2.0	0.03	0.2	0.3	0.03	0.1
10	1101	68	196	13.9	0.23	10.0	8.3	1.22	2.7
	1102	22	161	12.9	0.29	9.5	7.2	1.38	2.4
	1103	48	178	14.8	0.27	9.9	7.1	1.28	2.5
	1104	41	177	20.3	0.35	10.2	7.9	1.31	2.6
	1105	28	168	13.8	0.29	9.6	7.9	1.43	2.3
	Mean	41	176	15.1	0.29	9.8	7.7	1.32	2.5
	SD	18	13	3.0	0.04	0.3	0.5	0.08	0.2
30	1201	76	186	16.0	0.25	10.1	7.4	1.32	2.5
	1202	64	144	14.2	0.26	10.2	7.7	1.42	2.4
	1203	21	148	12.2	0.26	9.8	6.6	1.32	2.5
	1204	37	176	18.8	0.28	10.3	8.2	1.32	2.5
	1205	70	124	11.0	0.30	9.9	7.8	1.42	2.4
	Mean	54	156	14.4	0.27	10.1	7.5	1.36	2.5
	SD	24	25	3.1	0.02	0.2	0.6	0.05	0.1
100	1301	35	166	14.2	0.28	10.2	7.6	1.27	2.6
	1302	26	152	12.6	0.24	9.4	7.7	1.43	2.3
	1303	33	180	12.7	0.23	10.3	6.6	1.29	2.8
	1304	42	188	12.4	0.25	10.4	8.1	1.14	2.9
	1305	42	151	9.2	0.28	9.5	7.9	1.48	2.3
	Mean	36	167	12.2	0.26	10.0	7.6	1.32	2.6
	SD	7	17	1.8	0.02	0.5	0.6	0.14	0.3
300	1401	30	130	23.6	0.36	9.9	6.2	1.22	2.7
	1402	95	115	13.8	0.27	9.8	8.0	1.39	2.3
	1403	76	90	19.3	0.29	10.4	7.5	1.26	2.7
	1404	38	111	16.0	0.25	10.4	7.4	1.30	2.7
	1405	25	137	10.5	0.27	10.2	7.9	1.43	2.3
	Mean	53	117	16.6	0.29	10.1	7.4	1.32	2.5
	SD	31	18	5.0	0.04	0.3	0.7	0.09	0.2

*

Examined on Day 29

Significant difference: * P < 0.05 in the Dunnett multiple comparison

Table 8 Blood Chemical Parameters (Continued)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)
0	1001	142	4.1	101
	1002	144	4.5	103
	1003	146	4.2	104
	1004	142	4.7	101
	1005	142	5.0	101
	Mean	143	4.5	102
	SD	2	0.4	1
10	1101	142	4.9	102
	1102	144	4.6	105
	1103	144	4.4	101
	1104	142	5.1	101
	1105	143	4.7	104
	Mean	143	4.7	103
	SD	1	0.3	2
30	1201	145	4.5	103
	1202	144	4.8	104
	1203	145	4.8	105
	1204	143	4.4	100
	1205	145	5.2	103
	Mean	144	4.7	103
	SD	1	0.3	2
100	1301	143	4.6	101
	1302	144	5.2	103
	1303	143	4.7	101
	1304	141	5.1	103
	1305	143	5.2	101
	Mean	143	5.0	102
	SD	1	0.3	1
300	1401	139	4.2	94
	1402	145	5.0	103
	1403	145	4.9	103
	1404	143	4.7	102
	1405	145	5.2	104
	Mean	143	4.8	101
	SD	3	0.4	4

Examined on Day 29

No significant difference

Table 8 Blood Chemical Parameters (Continued)

Sex: Male (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	T-bil (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	TP (g/dL)	Alb (g/dL)	T-CHO (mg/dL)
0	1006	0.08	93	36	4	164	6.3	3.3	72
	1007	0.05	80	28	3	163	6.0	3.3	54
	1008	0.07	86	27	3	163	5.4	3.1	69
	1009	0.06	72	25	2	151	5.8	3.2	54
	1010	0.07	96	35	3	138	5.5	3.1	47
	Mean	0.07	85	30	3	156	5.8	3.2	59
	SD	0.01	10	5	1	11	0.4	0.1	11
300	1406	0.10	74	37	3	149	5.7	3.0	49
	1407	0.10	115	33	3	153	5.5	3.0	54
	1408	0.07	105	38	4	206	5.5	3.2	54
	1409	0.09	100	32	3	166	5.7	3.1	53
	1410	0.08	117	38	4	236	5.9	3.3	60
	Mean	0.09	102	36	3	182	5.7	3.1	54
	SD	0.01	17	3	1	38	0.2	0.1	4
†									
Dose level (mg/kg)	Animal ID.	TG (mg/dL)	Glu (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea (mg/dL)	Ca (mg/dL)	IP (mg/dL)	A/G	Glb (g/dL)
0	1006	89	175	16.4	0.26	10.6	7.7	1.10	3.0
	1007	59	172	14.2	0.27	10.0	7.1	1.22	2.7
	1008	30	177	17.9	0.28	9.4	6.9	1.35	2.3
	1009	42	218	20.4	0.27	10.3	6.9	1.23	2.6
	1010	23	175	23.9	0.34	9.5	7.2	1.29	2.4
	Mean	49	183	18.6	0.28	10.0	7.2	1.24	2.6
	SD	26	19	3.7	0.03	0.5	0.3	0.09	0.3
300	1406	17	183	14.2	0.27	10.2	8.0	1.11	2.7
	1407	38	176	13.3	0.25	9.9	7.6	1.20	2.5
	1408	19	204	18.4	0.24	9.6	7.9	1.39	2.3
	1409	32	180	18.0	0.26	9.7	8.1	1.19	2.6
	1410	50	117	17.9	0.26	9.8	7.1	1.27	2.6
	Mean	31	172	16.4	0.26	9.8	7.7	1.23	2.5
	SD	14	33	2.4	0.01	0.2	0.4	0.10	0.2
†									

Examined on Day 43

Significant difference: † P < 0.05 in the Student's test

Table 8 Blood Chemical Parameters (Continued)

Sex: Male (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)
0	1006	142	5.0	100
	1007	144	4.8	103
	1008	142	4.9	103
	1009	144	4.7	104
	1010	144	4.3	105
	Mean	143	4.7	103
	SD	1	0.3	2
300	1406	142	4.7	103
	1407	143	4.9	104
	1408	142	4.9	105
	1409	144	5.3	104
	1410	144	5.3	104
	Mean	143	5.0	104
	SD	1	0.3	1

Examined on Day 43

No significant difference

Table 8 Blood Chemical Parameters (Continued)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	T-bil (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	TP (g/dL)	Alb (g/dL)	T-CHO (mg/dL)
0	2001	0.06	85	22	1	128	5.7	3.4	49
	2002	0.05	104	16	3	180	5.3	3.2	43
	2003	0.06	53	17	3	99	6.0	3.5	36
	2004	0.05	60	20	1	102	5.8	3.5	78
	2005	0.05	70	25	3	108	6.0	3.4	62
	Mean	0.05	74	20	2	123	5.8	3.4	54
	SD	0.01	20	4	1	34	0.3	0.1	17
10	2101	0.05	98	23	2	93	6.0	3.5	62
	2102	0.06	105	28	2	128	5.6	3.3	65
	2103	0.07	55	13	2	88	5.7	3.4	40
	2104	0.06	110	27	2	108	5.8	3.4	49
	2105	0.04	122	27	1	105	5.8	3.3	43
	Mean	0.06	98	24	2	104	5.8	3.4	52
	SD	0.01	26	6	0	16	0.1	0.1	11
30	2201	0.07	121	25	3	83	5.8	3.3	61
	2202	0.04	93	24	1	108	6.0	3.5	60
	2203	0.03	81	25	1	107	5.7	3.3	39
	2204	0.06	97	23	3	150	5.3	3.2	45
	2205	0.05	103	25	2	87	6.1	3.5	55
	Mean	0.05	99	24	2	107	5.8	3.4	52
	SD	0.02	15	1	1	27	0.3	0.1	10
100	2301	0.05	88	18	2	110	5.6	3.3	51
	2302	0.09	142	44	4	100	6.0	3.4	58
	2303	0.05	58	24	1	117	5.9	3.4	62
	2304	0.05	71	20	2	98	6.0	3.4	72
	2305	0.04	103	20	4	136	6.1	3.6	58
	Mean	0.06	92	25	3	112	5.9	3.4	60
	SD	0.02	33	11	1	15	0.2	0.1	8
300	2401	0.06	61	24	2	104	5.8	3.3	57
	2402	0.05	64	41	3	105	5.6	3.2	50
	2403	0.05	126	110	6	112	5.9	3.3	60
	2404	0.07	114	39	4	86	5.8	3.1	55
	2405	0.03	103	45	4	112	5.2	2.8	53
	Mean	0.05	94	52	4	104	5.7	3.1	55
	SD	0.01	30	33	1	11	0.3	0.2	4

*

Examined on Day 29

Significant difference: * P < 0.05 in the Dunnett multiple comparison

Table 8 Blood Chemical Parameters (Continued)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	TG (mg/dL)	Glu (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea (mg/dL)	Ca (mg/dL)	IP (mg/dL)	A/G	Glb (g/dL)
0	2001	30	210	17.1	0.28	10.0	7.1	1.48	2.3
	2002	22	158	12.1	0.31	9.4	6.0	1.52	2.1
	2003	16	141	14.3	0.35	9.8	5.4	1.40	2.5
	2004	70	194	14.4	0.34	10.2	5.7	1.52	2.3
	2005	51	157	12.7	0.30	9.9	5.1	1.31	2.6
	Mean	38	172	14.1	0.32	9.9	5.9	1.45	2.4
	SD	22	29	1.9	0.03	0.3	0.8	0.09	0.2
10	2101	17	157	12.3	0.28	9.6	5.9	1.40	2.5
	2102	12	150	15.4	0.30	9.4	6.0	1.43	2.3
	2103	15	146	12.1	0.32	9.7	5.4	1.48	2.3
	2104	27	133	15.2	0.34	9.7	6.5	1.42	2.4
	2105	19	137	16.3	0.33	9.8	6.9	1.32	2.5
	Mean	18	145	14.3	0.31	9.6	6.1	1.41	2.4
	SD	6	10	1.9	0.02	0.2	0.6	0.06	0.1
30	2201	28	130	15.3	0.31	9.9	6.5	1.32	2.5
	2202	21	113	13.7	0.34	9.8	6.5	1.40	2.5
	2203	16	125	14.3	0.28	9.8	6.4	1.38	2.4
	2204	19	112	20.4	0.35	9.5	7.0	1.52	2.1
	2205	61	131	11.4	0.26	10.2	5.7	1.35	2.6
	Mean	29	122	15.0	0.31	9.8	6.4	1.39	2.4
	SD	18	9	3.3	0.04	0.3	0.5	0.08	0.2
			**						
100	2301	23	133	12.1	0.34	9.9	6.1	1.43	2.3
	2302	22	95	12.5	0.32	9.9	6.5	1.31	2.6
	2303	34	131	12.2	0.30	10.0	5.6	1.36	2.5
	2304	17	136	11.4	0.31	10.2	6.2	1.31	2.6
	2305	23	112	13.0	0.30	10.3	6.5	1.44	2.5
	Mean	24	121	12.2	0.31	10.1	6.2	1.37	2.5
	SD	6	18	0.6	0.02	0.2	0.4	0.06	0.1
			**						
300	2401	41	131	15.6	0.29	10.3	6.6	1.32	2.5
	2402	24	140	20.2	0.40	9.9	6.8	1.33	2.4
	2403	25	93	23.7	0.36	9.9	7.7	1.27	2.6
	2404	54	119	14.5	0.30	10.5	8.2	1.15	2.7
	2405	51	103	18.3	0.27	9.9	7.0	1.17	2.4
	Mean	39	117	18.5	0.32	10.1	7.3	1.25	2.5
	SD	14	19	3.7	0.05	0.3	0.7	0.08	0.1
			**				**	**	

Examined on Day 29

Significant difference: ** P < 0.01 in the Dunnett multiple comparison

Table 8 Blood Chemical Parameters (Continued)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)
0	2001	141	3.8	100
	2002	144	4.6	105
	2003	142	4.0	107
	2004	141	4.3	104
	2005	142	4.6	105
	Mean	142	4.3	104
	SD	1	0.4	3
10	2101	142	4.3	103
	2102	143	4.0	105
	2103	146	3.8	108
	2104	141	4.8	102
	2105	142	5.2	103
	Mean	143	4.4	104
	SD	2	0.6	2
30	2201	143	4.8	102
	2202	141	4.9	102
	2203	144	4.8	104
	2204	142	4.8	104
	2205	146	4.6	106
	Mean	143	4.8	104
	SD	2	0.1	2
100	2301	143	4.7	104
	2302	144	4.3	103
	2303	144	4.8	107
	2304	144	4.8	105
	2305	143	4.8	104
	Mean	144	4.7	105
	SD	1	0.2	2
300	2401	145	4.9	104
	2402	141	4.8	103
	2403	141	4.8	100
	2404	144	5.5	102
	2405	144	5.5	104
	Mean	143	5.1	103
	SD	2	0.4	2

**

Examined on Day 29

Significant difference: ** P < 0.01 in the Dunnett multiple comparison

Table 8 Blood Chemical Parameters (Continued)

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	T-bil (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	TP (g/dL)	Alb (g/dL)	T-CHO (mg/dL)
0	2006	0.10	67	28	4	77	5.9	3.4	71
	2007	0.18	93	25	3	63	6.2	3.6	66
	2008	0.10	67	27	4	65	6.7	3.9	81
	2009	0.10	121	30	4	110	6.2	3.6	72
	2010	0.19	81	30	3	62	6.4	3.8	67
	Mean		0.13	86	28	4	75	6.3	3.7
	SD	0.05	22	2	1	20	0.3	0.2	6
300	2406	0.09	108	28	4	110	5.9	3.3	59
	2407	0.14	71	24	3	93	6.2	3.6	90
	2408	0.10	89	20	3	108	6.5	3.7	66
	2409	0.09	97	20	4	66	6.6	3.7	44
	2410	0.09	81	22	3	95	5.7	3.1	66
	Mean		0.10	89	23	3	94	6.2	3.5
	SD	0.02	14	3	1	18	0.4	0.3	17
†									
Dose level (mg/kg)	Animal ID.	TG (mg/dL)	Glu (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea (mg/dL)	Ca (mg/dL)	IP (mg/dL)	A/G	Glb (g/dL)
0	2006	69	162	14.2	0.24	10.2	6.6	1.36	2.5
	2007	10	109	13.6	0.32	9.9	6.9	1.38	2.6
	2008	36	161	21.2	0.31	10.6	5.9	1.39	2.8
	2009	27	135	17.5	0.33	10.1	6.2	1.38	2.6
	2010	27	152	15.5	0.35	10.5	6.5	1.46	2.6
	Mean		34	144	16.4	0.31	10.3	6.4	1.39
	SD	22	22	3.1	0.04	0.3	0.4	0.04	0.1
300	2406	25	158	20.6	0.37	9.9	6.5	1.27	2.6
	2407	26	137	21.0	0.33	10.3	6.2	1.38	2.6
	2408	11	131	16.4	0.30	10.1	5.9	1.32	2.8
	2409	16	166	17.6	0.32	10.4	6.5	1.28	2.9
	2410	19	117	18.9	0.37	9.8	6.3	1.19	2.6
	Mean		19	142	18.9	0.34	10.1	6.3	1.29
	SD	6	20	2.0	0.03	0.3	0.2	0.07	0.1
†									

Examined on Day 43

Significant difference: † P < 0.05 in the Student's test

Table 8 Blood Chemical Parameters (Continued)

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)
0	2006	143	4.6	104
	2007	143	4.6	107
	2008	142	5.1	104
	2009	143	4.9	105
	2010	145	4.4	106
	Mean	143	4.7	105
	SD	1	0.3	1
300	2406	144	4.1	105
	2407	143	4.3	104
	2408	144	4.7	108
	2409	143	4.7	106
	2410	144	4.9	107
	Mean	144	4.5	106
	SD	1	0.3	2

Examined on Day 43

No significant difference

Table 9 Absolute Organ Weight

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Body weight (g)	Brain (g)	Heart (g)	Spleen (g)	Liver (g)	Kidneys (g)	Thymus (g)
0	1001	434.1	2.2689	1.5352	0.7318	12.2330	3.0022	0.4729
	1002	429.9	2.2703	1.5503	0.8586	12.3133	2.8579	0.5353
	1003	373.5	2.1351	1.2418	0.6642	10.8347	2.4322	0.4267
	1004	369.8	2.0732	1.1975	0.4610	11.1835	2.9182	0.4362
	1005	397.3	1.9967	1.1788	0.6189	12.0777	2.6715	0.7412
	Mean	400.9	2.1488	1.3407	0.6669	11.7284	2.7764	0.5225
SD	30.3	0.1206	0.1859	0.1463	0.6735	0.2276	0.1295	
10	1101	379.8	2.0687	1.3684	0.4915	12.5442	2.9845	0.5729
	1102	356.0	2.0492	1.0792	0.4820	9.8978	2.5909	0.3776
	1103	408.5	2.0836	1.3462	0.6511	11.6295	2.7455	0.4474
	1104	403.3	2.0643	1.2250	0.7052	12.0793	2.7786	0.5260
	1105	368.0	2.0302	1.1820	0.6075	9.9435	2.5455	0.5426
	Mean	383.1	2.0592	1.2402	0.5875	11.2189	2.7290	0.4933
SD	22.5	0.0203	0.1196	0.0983	1.2285	0.1738	0.0796	
30	1201	365.2	2.0249	1.2006	0.5069	11.5078	2.7192	0.4222
	1202	383.8	2.0816	1.2512	0.5549	10.5690	2.7558	0.3992
	1203	378.3	2.0831	1.1279	0.7322	10.5152	2.7610	0.5017
	1204	369.3	2.0079	1.1554	0.6610	10.4632	2.4071	0.4906
	1205	395.4	2.1076	1.4555	0.6199	10.8361	2.7550	0.5011
	Mean	378.4	2.0610	1.2381	0.6150	10.7783	2.6796	0.4630
SD	12.0	0.0424	0.1302	0.0883	0.4324	0.1532	0.0486	
100	1301	368.6	1.9817	1.1432	0.4837	11.2758	2.5821	0.5157
	1302	354.3	1.9558	1.1570	0.5468	10.6570	2.4584	0.3531
	1303	364.6	1.9789	1.2152	0.6450	12.9470	2.9972	0.4744
	1304	396.7	2.0348	1.2405	0.6702	11.9346	2.7760	0.5147
	1305	382.3	1.9063	1.1700	0.7062	10.6993	2.6767	0.5780
	Mean	373.3	1.9715	1.1852	0.6104	11.5027	2.6981	0.4872
SD	16.5	0.0465	0.0411	0.0923	0.9598	0.2043	0.0836	
300	1401	288.9	2.0282	1.0056	0.3941	11.7159	2.5647	0.2362
	1402	316.1	2.0905	1.1990	0.5282	10.1384	2.4316	0.3379
	1403	308.3	2.0807	1.0900	0.5205	10.4446	2.4544	0.2121
	1404	270.6	1.8392	0.9502	0.3932	12.2777	2.0001	0.2110
	1405	350.0	1.9222	1.1565	0.6146	12.0926	2.8575	0.3223
	Mean	306.8	1.9922	1.0803	0.4901	11.3338	2.4617	0.2639
SD	29.9	0.1085	0.1031	0.0955	0.9788	0.3087	0.0615	
		**		*				**

Examined on Day 29

Significant difference: * P < 0.05, ** P < 0.01 in the Dunnett multiple comparison

Table 9 Absolute Organ Weight (Continued)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Adrenals (g)	Pituitary.G (g)	Testis (g)	Epididymis (g)	Seminal.V (g)	Prostate (g)
0	1001	0.0484	0.0153	3.1685	0.7542	1.0331	0.9683
	1002	0.0645	0.0136	3.6175	1.0246	1.6332	1.5253
	1003	0.0621	0.0140	3.2024	0.9207	1.3576	1.2377
	1004	0.0631	0.0110	3.3831	1.0190	1.3541	1.1540
	1005	0.0697	0.0117	3.3172	0.8754	1.0033	1.0720
	Mean	0.0616	0.0131	3.3377	0.9188	1.2763	1.1915
	SD	0.0079	0.0018	0.1787	0.1120	0.2616	0.2116
10	1101	0.0545	0.0117	3.1851	0.9583	1.2565	1.1485
	1102	0.0447	0.0135	3.0097	0.8911	1.3026	1.0960
	1103	0.0548	0.0128	3.0940	0.8849	1.0497	1.1335
	1104	0.0673	0.0117	2.7641	0.8852	1.3806	0.9760
	1105	0.0464	0.0123	3.3859	1.0137	1.3850	1.2578
	Mean	0.0535	0.0124	3.0878	0.9266	1.2749	1.1224
	SD	0.0090	0.0008	0.2287	0.0577	0.1370	0.1016
30	1201	0.0531	0.0137	3.2640	1.0505	1.2267	0.9861
	1202	0.0452	0.0134	3.6052	1.1244	1.4478	1.1320
	1203	0.0569	0.0132	2.8180	0.8791	1.4214	1.2747
	1204	0.0547	0.0121	3.3472	1.1053	1.1134	1.0222
	1205	0.0588	0.0102	3.2405	1.0805	1.0551	1.4127
	Mean	0.0537	0.0125	3.2550	1.0480	1.2529	1.1655
	SD	0.0052	0.0014	0.2839	0.0984	0.1772	0.1781
100	1301	0.0612	0.0143	2.7214	0.8321	1.0157	1.0113
	1302	0.0593	0.0113	3.2333	0.7713	1.0138	1.0014
	1303	0.0591	0.0125	3.1249	0.9576	1.2298	1.2970
	1304	0.0570	0.0152	2.9772	0.8928	1.1460	1.3672
	1305	0.0601	0.0112	3.3406	0.9696	1.2098	0.9433
	Mean	0.0593	0.0129	3.0795	0.8847	1.1230	1.1240
	SD	0.0015	0.0018	0.2411	0.0840	0.1036	0.1933
300	1401	0.0768	0.0116	2.7789	0.7909	0.5032	0.4537
	1402	0.0711	0.0106	3.2768	0.9773	0.7348	0.9624
	1403	0.0736	0.0099	3.7633	0.8951	0.9277	0.7878
	1404	0.0627	0.0088	3.0922	0.7421	0.5616	0.4965
	1405	0.0875	0.0145	3.3198	0.7005	1.0618	0.7854
	Mean	0.0743	0.0111	3.2462	0.8212	0.7578	0.6972
	SD	0.0090	0.0022	0.3591	0.1135	0.2372	0.2156
		*			**	**	

Examined on Day 29

Significant difference: * P < 0.05, ** P < 0.01 in the Dunnett multiple comparison

Table 9 Absolute Organ Weight (Continued)

Sex: Male (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Body weight (g)	Brain (g)	Heart (g)	Spleen (g)	Liver (g)	Kidneys (g)	Thymus (g)
0	1006	475.4	2.2361	1.4732	0.8854	14.5503	3.1899	0.6853
	1007	479.8	2.0691	1.4253	0.7497	13.6465	3.2152	0.5551
	1008	443.2	2.1137	1.4629	0.6215	10.9194	3.1427	0.6422
	1009	465.6	2.0812	1.5852	1.0692	14.2429	3.2466	0.4450
	1010	407.5	2.1535	1.3797	0.6595	9.7744	2.7805	0.3327
	Mean	454.3	2.1307	1.4653	0.7971	12.6267	3.1150	0.5321
	SD	29.7	0.0674	0.0764	0.1829	2.1449	0.1908	0.1445
300	1406	381.1	2.0386	1.2634	0.6966	10.5585	2.8367	0.3908
	1407	386.5	2.2148	1.3976	0.8737	10.6225	2.9213	0.7855
	1408	367.6	2.0665	1.2479	0.5849	10.6435	2.7029	0.4087
	1409	393.8	2.0605	1.3176	0.8077	11.6349	2.8172	0.5208
	1410	375.0	2.1195	1.3050	0.7020	10.2074	2.7403	0.4905
	Mean	380.8	2.1000	1.3063	0.7330	10.7334	2.8037	0.5193
	SD	10.1	0.0707	0.0586	0.1114	0.5339	0.0856	0.1585
		††		††			†	

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Adrenals (g)	Pituitary.G (g)	Testis (g)	Epididymis (g)	Seminal.V (g)	Prostate (g)
0	1006	0.0755	0.0141	3.1558	1.2736	1.4056	1.5802
	1007	0.0572	0.0147	3.2025	1.1293	1.3835	1.1924
	1008	0.0641	0.0142	3.3763	1.2605	1.2302	1.3156
	1009	0.0752	0.0123	3.4858	1.2865	1.7046	1.5674
	1010	0.0658	0.0119	3.2678	1.1704	1.6699	1.6061
	Mean	0.0676	0.0134	3.2976	1.2241	1.4788	1.4523
	SD	0.0078	0.0013	0.1338	0.0699	0.2023	0.1867
300	1406	0.0800	0.0136	3.2152	1.1910	1.2961	1.0291
	1407	0.0602	0.0122	3.2558	1.1123	1.5483	1.0942
	1408	0.0763	0.0118	3.1950	1.1745	1.1545	0.9521
	1409	0.0705	0.0122	3.0164	1.1616	1.5153	1.2956
	1410	0.0704	0.0110	3.7116	1.2543	1.4293	1.1699
	Mean	0.0715	0.0122	3.2788	1.1787	1.3887	1.1082
	SD	0.0075	0.0009	0.2587	0.0514	0.1632	0.1320
							††

Examined on Day 43

Significant difference: † P < 0.05, †† P < 0.01 in the Student's test

Table 9 Absolute Organ Weight (Continued)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Body weight (g)	Brain (g)	Heart (g)	Spleen (g)	Liver (g)	Kidneys (g)	Thymus (g)
0	2001	225.9	1.8185	0.8560	0.4447	7.6139	1.8446	0.4570
	2002	205.2	1.9228	0.7527	0.3735	6.4972	1.6840	0.3062
	2003	272.4	1.9479	0.9275	0.6059	7.5324	1.8876	0.6215
	2004	260.9	2.0250	0.8975	0.5969	7.9063	1.8838	0.5228
	2005	241.5	1.9050	0.8711	0.4762	7.4151	1.7345	0.4212
	Mean SD	241.2 26.9	1.9238 0.0746	0.8610 0.0664	0.4994 0.1003	7.3930 0.5326	1.8069 0.0925	0.4657 0.1173
10	2101	241.9	1.8973	0.8751	0.4981	6.6151	1.6865	0.4210
	2102	267.3	2.0044	0.8822	0.5252	7.1920	1.9158	0.4241
	2103	231.3	1.7462	0.8091	0.6516	6.4199	1.5914	0.6046
	2104	248.0	1.9712	0.9172	0.5044	7.1383	1.8620	0.5480
	2105	267.4	1.9395	0.9430	0.4766	7.4773	2.0037	0.4793
	Mean SD	251.2 15.9	1.9117 0.1006	0.8853 0.0507	0.5312 0.0695	6.9685 0.4369	1.8119 0.1691	0.4954 0.0800
30	2201	241.6	1.9299	0.8129	0.5550	7.1657	1.6895	0.6090
	2202	260.6	1.9654	0.8908	0.6422	6.9729	1.8169	0.5248
	2203	249.7	1.9552	0.8248	0.6019	7.9260	1.9396	0.4844
	2204	236.5	1.8759	0.8861	0.4869	6.9470	1.6961	0.4146
	2205	228.9	1.8817	0.9029	0.7815	7.7663	1.7806	0.5088
	Mean SD	243.5 12.2	1.9216 0.0412	0.8635 0.0414	0.6135 0.1103	7.3556 0.4592	1.7845 0.1024	0.5083 0.0703
100	2301	233.2	1.8610	0.8008	0.3967	7.5251	1.8018	0.5057
	2302	241.1	1.9106	0.7797	0.4489	7.4589	1.7203	0.3245
	2303	232.5	1.8603	0.7870	0.4753	7.5031	1.6966	0.5654
	2304	243.3	1.9386	0.8294	0.5105	7.7635	1.6705	0.5369
	2305	255.7	1.9498	0.8602	0.5675	8.4075	1.9245	0.5032
	Mean SD	241.2 9.4	1.9041 0.0421	0.8114 0.0332	0.4798 0.0643	7.7316 0.3959	1.7627 0.1029	0.4871 0.0944
300	2401	266.2	2.0006	0.9737	0.5112	10.4833	2.4916	0.2655
	2402	250.8	1.7928	0.8924	0.3970	9.8084	2.0089	0.1980
	2403	249.7	1.7468	0.9488	0.4608	9.9539	1.9592	0.1947
	2404	250.5	1.7745	0.8603	0.4860	9.7645	2.1041	0.2866
	2405	221.0	1.8862	0.8197	0.4018	9.5602	2.1810	0.2986
	Mean SD	247.6 16.4	1.8402 0.1038	0.8990 0.0630	0.4514 0.0507	9.9141 0.3480	2.1490 0.2098	0.2487 0.0492
					**	**	**	

Examined on Day 29

Significant difference: ** P < 0.01 in the Dunnett multiple comparison

Table 9 Absolute Organ Weight (Continued)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Adrenals (g)	Pituitary.G (g)	Ovaries (g)	Uterus (g)
0	2001	0.0756	0.0142	0.1170	0.5505
	2002	0.0701	0.0168	0.0939	0.5250
	2003	0.0738	0.0206	0.1091	0.7508
	2004	0.0808	0.0211	0.0865	0.4857
	2005	0.0516	0.0176	0.0767	0.7486
	Mean	0.0704	0.0181	0.0966	0.6121
	SD	0.0112	0.0028	0.0164	0.1277
10	2101	0.0547	0.0127	0.0901	0.4887
	2102	0.0715	0.0145	0.0931	0.7286
	2103	0.0389	0.0143	0.1018	0.5573
	2104	0.0683	0.0189	0.1077	0.4474
	2105	0.0551	0.0147	0.1209	0.4862
	Mean	0.0577	0.0150	0.1027	0.5416
	SD	0.0130	0.0023	0.0123	0.1118
30	2201	0.0803	0.0142	0.0794	0.8243
	2202	0.0710	0.0177	0.0885	0.4626
	2203	0.0546	0.0168	0.0947	0.4889
	2204	0.0567	0.0170	0.1200	0.4306
	2205	0.0673	0.0140	0.0975	0.7549
	Mean	0.0660	0.0159	0.0960	0.5923
	SD	0.0106	0.0017	0.0151	0.1830
100	2301	0.0742	0.0147	0.0757	0.6906
	2302	0.0792	0.0171	0.0957	0.4110
	2303	0.0713	0.0150	0.0711	0.6129
	2304	0.0628	0.0165	0.0996	0.6905
	2305	0.0569	0.0135	0.0884	0.4268
	Mean	0.0689	0.0154	0.0861	0.5664
	SD	0.0090	0.0014	0.0124	0.1384
300	2401	0.0986	0.0132	0.1179	0.4946
	2402	0.0855	0.0108	0.1182	0.4140
	2403	0.1149	0.0116	0.0910	0.3666
	2404	0.0994	0.0136	0.0941	0.4660
	2405	0.0881	0.0123	0.0976	0.4416
	Mean	0.0973	0.0123	0.1038	0.4366
	SD	0.0116	0.0011	0.0133	0.0492
		**	**		

Examined on Day 29

Significant difference: ** P < 0.01 in the Dunnett multiple comparison

Table 9 Absolute Organ Weight (Continued)

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Body weight (g)	Brain (g)	Heart (g)	Spleen (g)	Liver (g)	Kidneys (g)	Thymus (g)
0	2006	307.1	1.9742	1.0068	0.6909	9.1779	2.2585	0.5164
	2007	240.9	1.8854	0.8345	0.4956	6.1121	1.6884	0.4292
	2008	250.4	1.9799	0.9650	0.4258	7.6965	1.8458	0.4555
	2009	243.0	1.8965	0.8191	0.5333	6.8255	1.8502	0.4517
	2010	262.8	1.9145	0.9512	0.5125	6.8466	1.7775	0.3369
	Mean	260.8	1.9301	0.9153	0.5316	7.3317	1.8841	0.4379
	SD	27.2	0.0441	0.0835	0.0978	1.1748	0.2193	0.0651
300	2406	267.4	1.8720	0.9208	0.6389	8.4459	1.9955	0.4262
	2407	267.1	1.8984	0.9437	0.4925	8.2814	1.9705	0.4889
	2408	242.6	1.9342	0.8911	0.5129	7.3739	1.9421	0.3432
	2409	233.3	1.8643	1.0340	0.4781	7.0781	1.8600	0.3669
	2410	273.2	1.9554	1.1163	0.5732	7.9797	2.1491	0.4232
	Mean	256.7	1.9049	0.9812	0.5391	7.8318	1.9834	0.4097
	SD	17.6	0.0393	0.0925	0.0665	0.5871	0.1057	0.0570

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Adrenals (g)	Pituitary.G (g)	Ovaries (g)	Uterus (g)
0	2006	0.0832	0.0180	0.1499	0.9422
	2007	0.0624	0.0173	0.0891	0.4035
	2008	0.0644	0.0192	0.1017	0.4686
	2009	0.0721	0.0167	0.1384	0.4103
	2010	0.0638	0.0199	0.0919	0.4645
	Mean	0.0692	0.0182	0.1142	0.5378
	SD	0.0087	0.0013	0.0280	0.2280
300	2406	0.1000	0.0192	0.1356	1.2476
	2407	0.0798	0.0161	0.1082	0.4972
	2408	0.0683	0.0141	0.1125	1.2202
	2409	0.0889	0.0147	0.0970	0.5994
	2410	0.0802	0.0171	0.1180	0.4911
	Mean	0.0834	0.0162	0.1143	0.8111
	SD	0.0118	0.0020	0.0142	0.3885

Examined on Day 43

No significant difference

Table 10 Relative Organ Weight

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Body weight (g)	Brain (g/gBW,×10 ²)	Heart (g/gBW,×10 ²)	Spleen (g/gBW,×10 ²)	Liver (g/gBW,×10 ²)	Kidneys (g/gBW,×10 ²)	Thymus (g/gBW,×10 ²)
0	1001	434.1	0.5227	0.3537	0.1686	2.8180	0.6916	0.1089
	1002	429.9	0.5281	0.3606	0.1997	2.8642	0.6648	0.1245
	1003	373.5	0.5716	0.3325	0.1778	2.9009	0.6512	0.1142
	1004	369.8	0.5606	0.3238	0.1247	3.0242	0.7891	0.1180
	1005	397.3	0.5026	0.2967	0.1558	3.0399	0.6724	0.1866
	Mean	400.9	0.5371	0.3335	0.1653	2.9294	0.6938	0.1304
	SD	30.3	0.0284	0.0255	0.0278	0.0983	0.0552	0.0319
10	1101	379.8	0.5447	0.3603	0.1294	3.3028	0.7858	0.1508
	1102	356.0	0.5756	0.3031	0.1354	2.7803	0.7278	0.1061
	1103	408.5	0.5101	0.3295	0.1594	2.8469	0.6721	0.1095
	1104	403.3	0.5119	0.3037	0.1749	2.9951	0.6890	0.1304
	1105	368.0	0.5517	0.3212	0.1651	2.7020	0.6917	0.1474
	Mean	383.1	0.5388	0.3236	0.1528	2.9254	0.7133	0.1288
	SD	22.5	0.0279	0.0235	0.0196	0.2369	0.0453	0.0207
30	1201	365.2	0.5545	0.3288	0.1388	3.1511	0.7446	0.1156
	1202	383.8	0.5424	0.3260	0.1446	2.7538	0.7180	0.1040
	1203	378.3	0.5506	0.2981	0.1936	2.7796	0.7298	0.1326
	1204	369.3	0.5437	0.3129	0.1790	2.8333	0.6518	0.1328
	1205	395.4	0.5330	0.3681	0.1568	2.7405	0.6968	0.1267
	Mean	378.4	0.5448	0.3268	0.1626	2.8517	0.7082	0.1223
	SD	12.0	0.0083	0.0261	0.0232	0.1711	0.0361	0.0124
100	1301	368.6	0.5376	0.3101	0.1312	3.0591	0.7005	0.1399
	1302	354.3	0.5520	0.3266	0.1543	3.0079	0.6939	0.0997
	1303	364.6	0.5428	0.3333	0.1769	3.5510	0.8221	0.1301
	1304	396.7	0.5129	0.3127	0.1689	3.0085	0.6998	0.1297
	1305	382.3	0.4986	0.3060	0.1847	2.7987	0.7002	0.1512
	Mean	373.3	0.5288	0.3177	0.1632	3.0850	0.7233	0.1301
	SD	16.5	0.0222	0.0116	0.0211	0.2791	0.0553	0.0191
300	1401	288.9	0.7020	0.3481	0.1364	4.0553	0.8877	0.0818
	1402	316.1	0.6613	0.3793	0.1671	3.2073	0.7693	0.1069
	1403	308.3	0.6749	0.3536	0.1688	3.3878	0.7961	0.0688
	1404	270.6	0.6797	0.3511	0.1453	4.5372	0.7391	0.0780
	1405	350.0	0.5492	0.3304	0.1756	3.4550	0.8164	0.0921
	Mean	306.8	0.6534	0.3525	0.1586	3.7285	0.8017	0.0855
	SD	29.9	0.0601	0.0175	0.0168	0.5530	0.0562	0.0146
		**				#	**	**

Examined on Day 29

Significant difference: ** P < 0.01 in the Dunnett multiple comparison

Significant difference: # P < 0.05 in the Steel multiple comparison

Table 10 Relative Organ Weight (Continued)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Adrenals (g/gBW,×10 ²)	Pituitary.G (g/gBW,×10 ²)	Testis (g/gBW,×10 ²)	Epididymis (g/gBW,×10 ²)	Seminal.V (g/gBW,×10 ²)	Prostate (g/gBW,×10 ²)
0	1001	0.0111	0.0035	0.7299	0.1737	0.2380	0.2231
	1002	0.0150	0.0032	0.8415	0.2383	0.3799	0.3548
	1003	0.0166	0.0037	0.8574	0.2465	0.3635	0.3314
	1004	0.0171	0.0030	0.9148	0.2756	0.3662	0.3121
	1005	0.0175	0.0029	0.8349	0.2203	0.2525	0.2698
	Mean	0.0155	0.0033	0.8357	0.2309	0.3200	0.2982
	SD	0.0026	0.0003	0.0670	0.0377	0.0687	0.0523
10	1101	0.0143	0.0031	0.8386	0.2523	0.3308	0.3024
	1102	0.0126	0.0038	0.8454	0.2503	0.3659	0.3079
	1103	0.0134	0.0031	0.7574	0.2166	0.2570	0.2775
	1104	0.0167	0.0029	0.6854	0.2195	0.3423	0.2420
	1105	0.0126	0.0033	0.9201	0.2755	0.3764	0.3418
	Mean	0.0139	0.0032	0.8094	0.2428	0.3345	0.2943
	SD	0.0017	0.0003	0.0901	0.0247	0.0470	0.0372
30	1201	0.0145	0.0038	0.8938	0.2877	0.3359	0.2700
	1202	0.0118	0.0035	0.9393	0.2930	0.3772	0.2949
	1203	0.0150	0.0035	0.7449	0.2324	0.3757	0.3370
	1204	0.0148	0.0033	0.9064	0.2993	0.3015	0.2768
	1205	0.0149	0.0026	0.8195	0.2733	0.2668	0.3573
	Mean	0.0142	0.0033	0.8608	0.2771	0.3314	0.3072
	SD	0.0014	0.0005	0.0782	0.0268	0.0478	0.0383
100	1301	0.0166	0.0039	0.7383	0.2257	0.2756	0.2744
	1302	0.0167	0.0032	0.9126	0.2177	0.2861	0.2826
	1303	0.0162	0.0034	0.8571	0.2626	0.3373	0.3557
	1304	0.0144	0.0038	0.7505	0.2251	0.2889	0.3446
	1305	0.0157	0.0029	0.8738	0.2536	0.3165	0.2467
	Mean	0.0159	0.0034	0.8265	0.2369	0.3009	0.3008
	SD	0.0009	0.0004	0.0777	0.0198	0.0254	0.0471
300	1401	0.0266	0.0040	0.9619	0.2738	0.1742	0.1570
	1402	0.0225	0.0034	1.0366	0.3092	0.2325	0.3045
	1403	0.0239	0.0032	1.2207	0.2903	0.3009	0.2555
	1404	0.0232	0.0033	1.1427	0.2742	0.2075	0.1835
	1405	0.0250	0.0041	0.9485	0.2001	0.3034	0.2244
	Mean	0.0242	0.0036	1.0621	0.2695	0.2437	0.2250
	SD	0.0016	0.0004	0.1175	0.0414	0.0572	0.0583

**

**

Examined on Day 29

Significant difference: ** P < 0.01 in the Dunnett multiple comparison

Table 10 Relative Organ Weight (Continued)

Sex: Male (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Body weight (g)	Brain (g/gBW,×10 ²)	Heart (g/gBW,×10 ²)	Spleen (g/gBW,×10 ²)	Liver (g/gBW,×10 ²)	Kidneys (g/gBW,×10 ²)	Thymus (g/gBW,×10 ²)	
0	1006	475.4	0.4704	0.3099	0.1862	3.0606	0.6710	0.1442	
	1007	479.8	0.4312	0.2971	0.1563	2.8442	0.6701	0.1157	
	1008	443.2	0.4769	0.3301	0.1402	2.4638	0.7091	0.1449	
	1009	465.6	0.4470	0.3405	0.2296	3.0590	0.6973	0.0956	
	1010	407.5	0.5285	0.3386	0.1618	2.3986	0.6823	0.0816	
	Mean		454.3	0.4708	0.3232	0.1748	2.7652	0.6860	0.1164
		SD	29.7	0.0371	0.0190	0.0348	0.3182	0.0170	0.0284
300	1406	381.1	0.5349	0.3315	0.1828	2.7705	0.7443	0.1025	
	1407	386.5	0.5730	0.3616	0.2261	2.7484	0.7558	0.2032	
	1408	367.6	0.5622	0.3395	0.1591	2.8954	0.7353	0.1112	
	1409	393.8	0.5232	0.3346	0.2051	2.9545	0.7154	0.1322	
	1410	375.0	0.5652	0.3480	0.1872	2.7220	0.7307	0.1308	
	Mean		380.8	0.5517	0.3430	0.1921	2.8182	0.7363	0.1360
		SD	10.1	0.0215	0.0121	0.0251	0.0151	0.0397	
			††	††			††		

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Adrenals (g/gBW,×10 ²)	Pituitary.G (g/gBW,×10 ²)	Testis (g/gBW,×10 ²)	Epididymis (g/gBW,×10 ²)	Seminal.V (g/gBW,×10 ²)	Prostate (g/gBW,×10 ²)	
0	1006	0.0159	0.0030	0.6638	0.2679	0.2957	0.3324	
	1007	0.0119	0.0031	0.6675	0.2354	0.2883	0.2485	
	1008	0.0145	0.0032	0.7618	0.2844	0.2776	0.2968	
	1009	0.0162	0.0026	0.7487	0.2763	0.3661	0.3366	
	1010	0.0161	0.0029	0.8019	0.2872	0.4098	0.3941	
	Mean		0.0149	0.0030	0.7287	0.2702	0.3275	0.3217
		SD	0.0018	0.0002	0.0609	0.0209	0.0577	0.0538
300	1406	0.0210	0.0036	0.8437	0.3125	0.3401	0.2700	
	1407	0.0156	0.0032	0.8424	0.2878	0.4006	0.2831	
	1408	0.0208	0.0032	0.8692	0.3195	0.3141	0.2590	
	1409	0.0179	0.0031	0.7660	0.2950	0.3848	0.3290	
	1410	0.0188	0.0029	0.9898	0.3345	0.3811	0.3120	
	Mean		0.0188	0.0032	0.8622	0.3099	0.3641	0.2906
		SD	0.0022	0.0003	0.0811	0.0188	0.0358	0.0292
			†	†	†			

Examined on Day 43

Significant difference: † P < 0.05, †† P < 0.01 in the Student's test

Table 10 Relative Organ Weight (Continued)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Body weight (g)	Brain (g/gBW,×10 ²)	Heart (g/gBW,×10 ²)	Spleen (g/gBW,×10 ²)	Liver (g/gBW,×10 ²)	Kidneys (g/gBW,×10 ²)	Thymus (g/gBW,×10 ²)
0	2001	225.9	0.8050	0.3789	0.1969	3.3705	0.8166	0.2023
	2002	205.2	0.9370	0.3668	0.1820	3.1663	0.8207	0.1492
	2003	272.4	0.7151	0.3405	0.2224	2.7652	0.6930	0.2282
	2004	260.9	0.7762	0.3440	0.2288	3.0304	0.7220	0.2004
	2005	241.5	0.7888	0.3607	0.1972	3.0704	0.7182	0.1744
	Mean SD	241.2 26.9	0.8044 0.0815	0.3582 0.0160	0.2055 0.0195	3.0806 0.2199	0.7541 0.0600	0.1909 0.0301
10	2101	241.9	0.7843	0.3618	0.2059	2.7346	0.6972	0.1740
	2102	267.3	0.7499	0.3300	0.1965	2.6906	0.7167	0.1587
	2103	231.3	0.7550	0.3498	0.2817	2.7756	0.6880	0.2614
	2104	248.0	0.7948	0.3698	0.2034	2.8783	0.7508	0.2210
	2105	267.4	0.7253	0.3527	0.1782	2.7963	0.7493	0.1792
	Mean SD	251.2 15.9	0.7619 0.0279	0.3528 0.0150	0.2131 0.0398	2.7751 0.0705	0.7204 0.0290	0.1989 0.0419
30	2201	241.6	0.7988	0.3365	0.2297	2.9659	0.6993	0.2521
	2202	260.6	0.7542	0.3418	0.2464	2.6757	0.6972	0.2014
	2203	249.7	0.7830	0.3303	0.2410	3.1742	0.7768	0.1940
	2204	236.5	0.7932	0.3747	0.2059	2.9374	0.7172	0.1753
	2205	228.9	0.8221	0.3945	0.3414	3.3929	0.7779	0.2223
	Mean SD	243.5 12.2	0.7903 0.0247	0.3556 0.0277	0.2529 0.0519	3.0292 0.2696	0.7337 0.0406	0.2090 0.0294
100	2301	233.2	0.7980	0.3434	0.1701	3.2269	0.7726	0.2169
	2302	241.1	0.7925	0.3234	0.1862	3.0937	0.7135	0.1346
	2303	232.5	0.8001	0.3385	0.2044	3.2271	0.7297	0.2432
	2304	243.3	0.7968	0.3409	0.2098	3.1909	0.6866	0.2207
	2305	255.7	0.7625	0.3364	0.2219	3.2880	0.7526	0.1968
	Mean SD	241.2 9.4	0.7900 0.0156	0.3365 0.0078	0.1985 0.0204	3.2053 0.0715	0.7310 0.0335	0.2024 0.0413
300	2401	266.2	0.7515	0.3658	0.1920	3.9381	0.9360	0.0997
	2402	250.8	0.7148	0.3558	0.1583	3.9108	0.8010	0.0789
	2403	249.7	0.6996	0.3800	0.1845	3.9863	0.7846	0.0780
	2404	250.5	0.7084	0.3434	0.1940	3.8980	0.8400	0.1144
	2405	221.0	0.8535	0.3709	0.1818	4.3259	0.9869	0.1351
	Mean SD	247.6 16.4	0.7456 0.0635	0.3632 0.0141	0.1821 0.0142	4.0118 0.1788	0.8697 0.0880	0.1012 0.0243
					**	*	**	

Examined on Day 29

Significant difference: * P < 0.05, ** P < 0.01 in the Dunnett multiple comparison

Table 10 Relative Organ Weight (Continued)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Adrenals (g/gBW,×10 ²)	Pituitary.G (g/gBW,×10 ²)	Ovaries (g/gBW,×10 ²)	Uterus (g/gBW,×10 ²)
0	2001	0.0335	0.0063	0.0518	0.2437
	2002	0.0342	0.0082	0.0458	0.2558
	2003	0.0271	0.0076	0.0401	0.2756
	2004	0.0310	0.0081	0.0332	0.1862
	2005	0.0214	0.0073	0.0318	0.3100
	Mean	0.0294	0.0075	0.0405	0.2543
	SD	0.0053	0.0008	0.0084	0.0456
10	2101	0.0226	0.0053	0.0372	0.2020
	2102	0.0267	0.0054	0.0348	0.2726
	2103	0.0168	0.0062	0.0440	0.2409
	2104	0.0275	0.0076	0.0434	0.1804
	2105	0.0206	0.0055	0.0452	0.1818
	Mean	0.0228	0.0060	0.0409	0.2155
	SD	0.0044	0.0010	0.0046	0.0402
		*			
30	2201	0.0332	0.0059	0.0329	0.3412
	2202	0.0272	0.0068	0.0340	0.1775
	2203	0.0219	0.0067	0.0379	0.1958
	2204	0.0240	0.0072	0.0507	0.1821
	2205	0.0294	0.0061	0.0426	0.3298
	Mean	0.0271	0.0065	0.0396	0.2453
	SD	0.0044	0.0005	0.0073	0.0827
100	2301	0.0318	0.0063	0.0325	0.2961
	2302	0.0328	0.0071	0.0397	0.1705
	2303	0.0307	0.0065	0.0306	0.2636
	2304	0.0258	0.0068	0.0409	0.2838
	2305	0.0223	0.0053	0.0346	0.1669
	Mean	0.0287	0.0064	0.0357	0.2362
	SD	0.0045	0.0007	0.0045	0.0627
300	2401	0.0370	0.0050	0.0443	0.1858
	2402	0.0341	0.0043	0.0471	0.1651
	2403	0.0460	0.0046	0.0364	0.1468
	2404	0.0397	0.0054	0.0376	0.1860
	2405	0.0399	0.0056	0.0442	0.1998
	Mean	0.0393	0.0050	0.0419	0.1767
	SD	0.0044	0.0005	0.0047	0.0208
		*	**		

Examined on Day 29

Significant difference: * P < 0.05, ** P < 0.01 in the Dunnett multiple comparison

Table 10 Relative Organ Weight (Continued)

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Body weight (g)	Brain (g/gBW,×10 ²)	Heart (g/gBW,×10 ²)	Spleen (g/gBW,×10 ²)	Liver (g/gBW,×10 ²)	Kidneys (g/gBW,×10 ²)	Thymus (g/gBW,×10 ²)
0	2006	307.1	0.6429	0.3278	0.2250	2.9886	0.7354	0.1682
	2007	240.9	0.7826	0.3464	0.2057	2.5372	0.7009	0.1782
	2008	250.4	0.7907	0.3854	0.1700	3.0737	0.7371	0.1819
	2009	243.0	0.7805	0.3371	0.2195	2.8088	0.7614	0.1859
	2010	262.8	0.7285	0.3619	0.1950	2.6053	0.6764	0.1282
	Mean	260.8	0.7450	0.3517	0.2030	2.8027	0.7222	0.1685
	SD	27.2	0.0622	0.0227	0.0219	0.2332	0.0335	0.0235
300	2406	267.4	0.7001	0.3444	0.2389	3.1585	0.7463	0.1594
	2407	267.1	0.7107	0.3533	0.1844	3.1005	0.7377	0.1830
	2408	242.6	0.7973	0.3673	0.2114	3.0395	0.8005	0.1415
	2409	233.3	0.7991	0.4432	0.2049	3.0339	0.7973	0.1573
	2410	273.2	0.7157	0.4086	0.2098	2.9208	0.7866	0.1549
	Mean	256.7	0.7446	0.3834	0.2099	3.0506	0.7737	0.1592
	SD	17.6	0.0493	0.0415	0.0195	0.0886	0.0295	0.0150

†

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Adrenals (g/gBW,×10 ²)	Pituitary.G (g/gBW,×10 ²)	Ovaries (g/gBW,×10 ²)	Uterus (g/gBW,×10 ²)
0	2006	0.0271	0.0059	0.0488	0.3068
	2007	0.0259	0.0072	0.0370	0.1675
	2008	0.0257	0.0077	0.0406	0.1871
	2009	0.0297	0.0069	0.0570	0.1688
	2010	0.0243	0.0076	0.0350	0.1768
	Mean	0.0265	0.0071	0.0437	0.2014
	SD	0.0020	0.0007	0.0091	0.0594
300	2406	0.0374	0.0072	0.0507	0.4666
	2407	0.0299	0.0060	0.0405	0.1861
	2408	0.0282	0.0058	0.0464	0.5030
	2409	0.0381	0.0063	0.0416	0.2569
	2410	0.0294	0.0063	0.0432	0.1798
	Mean	0.0326	0.0063	0.0445	0.3185
	SD	0.0047	0.0005	0.0041	0.1554

†

Examined on Day 43

Significant difference: † P < 0.05 in the Student's test

Table 11 Gross Necropsy Findings

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal No.	Outcome	Day	Findings
0	1001	Sacrificed	29	NSF
	1002	Sacrificed	29	NSF
	1003	Sacrificed	29	NSF
	1004	Sacrificed	29	NSF
	1005	Sacrificed	29	NSF
10	1101	Sacrificed	29	NSF
	1102	Sacrificed	29	NSF
	1103	Sacrificed	29	NSF
	1104	Sacrificed	29	NSF
	1105	Sacrificed	29	NSF
30	1201	Sacrificed	29	NSF
	1202	Sacrificed	29	NSF
	1203	Sacrificed	29	NSF
	1204	Sacrificed	29	NSF
	1205	Sacrificed	29	Stomach: Thickening, mucosa, forestomach Stomach: White, mucosa, forestomach
100	1301	Sacrificed	29	Stomach: Thickening, mucosa, forestomach Stomach: White, mucosa, forestomach
	1302	Sacrificed	29	Stomach: Thickening, mucosa, forestomach Stomach: White, mucosa, forestomach
	1303	Sacrificed	29	Stomach: Thickening, mucosa, forestomach Stomach: White, mucosa, forestomach
	1304	Sacrificed	29	Stomach: Thickening, mucosa, forestomach Stomach: White, mucosa, forestomach
	1305	Sacrificed	29	Stomach: Thickening, mucosa, forestomach Stomach: White, mucosa, forestomach
300	1401	Sacrificed	29	Stomach: Thickening, mucosa, forestomach Stomach: White, mucosa, forestomach
	1402	Sacrificed	29	Stomach: Thickening, mucosa, forestomach Stomach: White, mucosa, forestomach
	1403	Sacrificed	29	Stomach: Thickening, mucosa, forestomach Stomach: White, mucosa, forestomach
	1404	Sacrificed	29	Stomach: Thickening, mucosa, white, forestomach Stomach: White, mucosa, forestomach Eye ball: Opacity
	1405	Sacrificed	29	Stomach: Thickening, mucosa, forestomach Stomach: White, mucosa, forestomach

NSF: No significant finding in any organs/tissues

Table 11 Gross Necropsy Findings (Continued)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal No.	Outcome	Day	Findings
0	2001	Sacrificed	29	NSF
	2002	Sacrificed	29	NSF
	2003	Sacrificed	29	NSF
	2004	Sacrificed	29	NSF
	2005	Sacrificed	29	NSF
10	2101	Sacrificed	29	NSF
	2102	Sacrificed	29	NSF
	2103	Sacrificed	29	Adrenal: Small, right Uterus: Agenesis, right horn
	2104	Sacrificed	29	NSF
	2105	Sacrificed	29	NSF
30	2201	Sacrificed	29	Stomach: Thickening, mucosa, forestomach Stomach: White, mucosa, forestomach
	2202	Sacrificed	29	NSF
	2203	Sacrificed	29	NSF
	2204	Sacrificed	29	Stomach: Thickening, mucosa, forestomach Stomach: White, mucosa, forestomach
	2205	Sacrificed	29	Stomach: Thickening, mucosa, forestomach Stomach: White, mucosa, forestomach
100	2301	Sacrificed	29	Stomach: Thickening, mucosa, forestomach Stomach: White, mucosa, forestomach
	2302	Sacrificed	29	Stomach: Thickening, mucosa, forestomach Stomach: White, mucosa, forestomach
	2303	Sacrificed	29	Stomach: Thickening, mucosa, forestomach Stomach: White, mucosa, forestomach
	2304	Sacrificed	29	Stomach: Thickening, mucosa, forestomach Stomach: White, mucosa, forestomach
	2305	Sacrificed	29	Stomach: Thickening, mucosa, forestomach Stomach: White, mucosa, forestomach
300	2401	Sacrificed	29	Stomach: Thickening, mucosa, forestomach Stomach: White, mucosa, forestomach
	2402	Sacrificed	29	Stomach: Thickening, mucosa, forestomach Stomach: White, mucosa, forestomach
	2403	Sacrificed	29	Stomach: Thickening, mucosa, forestomach Stomach: White, mucosa, forestomach
	2404	Sacrificed	29	Stomach: Thickening, mucosa, forestomach Stomach: White, mucosa, forestomach
	2405	Sacrificed	29	Stomach: Thickening, mucosa, forestomach Stomach: White, mucosa, forestomach

NSF: No significant finding in any organs/tissues

Table 11 Gross Necropsy Findings (Continued)

Sex: Male (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal No.	Outcome	Day	Findings
0	1006	Sacrificed	43	NSF
	1007	Sacrificed	43	NSF
	1008	Sacrificed	43	NSF
	1009	Sacrificed	43	NSF
	1010	Sacrificed	43	NSF
300	1406	Sacrificed	43	Eye ball: Opacity
	1407	Sacrificed	43	Eye ball: Opacity
	1408	Sacrificed	43	NSF
	1409	Sacrificed	43	Eye ball: Opacity
	1410	Sacrificed	43	NSF

NSF: No significant finding in any organs/tissues

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal No.	Outcome	Day	Findings
0	2006	Sacrificed	43	NSF
	2007	Sacrificed	43	NSF
	2008	Sacrificed	43	NSF
	2009	Sacrificed	43	NSF
	2010	Sacrificed	43	NSF
300	2406	Sacrificed	43	NSF
	2407	Sacrificed	43	NSF
	2408	Sacrificed	43	NSF
	2409	Sacrificed	43	Eye ball: Opacity
	2410	Sacrificed	43	Eye ball: Opacity

NSF: No significant finding in any organs/tissues

Table 12 Histopathological Findings

Sex: Male

Organ/Finding	0 mg/kg (control)					300 mg/kg				
	1001	1002	1003	1004	1005	1401	1402	1403	1404	1405
Cerebrum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Cerebellum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Medulla oblongata	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Spinal cord (cervical)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Spinal cord (thorax)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Spinal cord (lumber)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Submandibular gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Sublingual gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Parotid gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Cervical (submandibular) lymphnode	N	N	N	N	N	N	N	N		N
Hyperplasia, plasma cell	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Mesenteric lymphnode	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Thymus	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Tongue	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Lung (with bronchus)		N	N	N	N	N	N	N	N	N
Inflammation, granulomatous, alveoli, single	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Heart	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Aorta	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Esophagus	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Trachea	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Liver	N		N	N	N	N	N	N	N	N
Necrosis, hepatocyte, focal	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Infiltration, mononuclear cells, in lobe	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Spleen	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Pancreas	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Kidney	N		N	N		N	N			N
Cyst, cortex	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Cyst, medulla	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Infiltration, mononuclear cell, focal	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-
Increased eosinophilic body, epithelial cell	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-

N: No significant finding, -: Not observed, +: Slight, ++: Moderate, +++: Marked

Table 12 Histopathological Findings (Continued)

Sex: Male

Organ/Finding	0 mg/kg (control)					300 mg/kg				
	1001	1002	1003	1004	1005	1401	1402	1403	1404	1405
Forestomach	N	N	N	N	N					
Thickened epithelium	-	-	-	-	-	+	+	++	++	++
Hyperkeratosis	-	-	-	-	-	++	++	++	++	+
Infiltration, inflammatory cell, submucosa	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
Edema	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
Glandular stomach	N	N	N	N	N				N	
Increased eosinophilic globule, epithelial cell	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+
Infiltration, inflammatory cell, submucosa	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+
Duodenum		N	N	N	N	N	N	N	N	N
Ectopic pancreas	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Jejunum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Ileum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Cecum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Colon	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Rectum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Pituitary	N	N	N		N	N	N	N	N	N
Cyst, anterior lobe	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Adrenal gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Thyroid		N	N			N	N	N	N	N
Remnant, ultimobranchial duct	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cystic follicle	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Ectopic thymus	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Parathyroid	N	N	N	N	N	N	Na)	N	N	N
Eye ball (with optic nerve)	N	N	N	N	N					
Degeneration, lens fiber, bilateral	-	-	-	-	-	++	+	+	+++	+
Harderian gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Sciatic nerve	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Skin (mammary gland)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Skeletal (thigh) muscle	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Testis	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Epididymis	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

N: No significant finding, -: Not observed, +: Slight, ++: Moderate, +++: Marked

a) Examined unilaterally

Table 12 Histopathological Findings (Continued)

Sex: Male

Organ/Finding	0 mg/kg (control)					300 mg/kg				
	1001	1002	1003	1004	1005	1401	1402	1403	1404	1405
Prostate	N	N	N	N		N	N			N
Infiltration, mononuclear cell, interstitium	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-
Increased acinar epithelium, papillary	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
Seminal vesicle, coagulating gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Urinary bladder	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Femur (bone marrow)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Sternum (bone marrow)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

N: No significant finding, -: Not observed, +: Slight, ++: Moderate, +++: Marked

Table 12 Histopathological Findings (Continued)

Sex: Male

Organ/Finding	10 mg/kg					30 mg/kg					100 mg/kg				
	1101	1102	1103	1104	1105	1201	1202	1203	1204	1205	1301	1302	1303	1304	1305
Forestomach	N		N	N											
Thickened epithelium	-	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	++	+	+
Hyperkeratosis	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	++	++	++	++	++
Infiltration, inflammatory cell, submucosa	-	+	-	-	+	-	-	++	++	+	-	++	+	+	-
Edema	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-
Erosion	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
Ulcer	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
Glandular stomach	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N			
Increased eosinophilic globule, epithelial cell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+
Infiltration, inflammatory cell, submucosa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Eye ball (with optic nerve)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N				
Degeneration, lens fiber, bilateral	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-

N: No significant finding, -: Not observed, +: Slight, ++: Moderate, +++: Marked

Table 12 Histopathological Findings (Continued)

Sex: Male

Organ/Finding	0 mg/kg (control, recovery)					300 mg/kg (recovery)				
	1006	1007	1008	1009	1010	1406	1407	1408	1409	1410
Forestomach	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Glandular stomach	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Eye ball (with optic nerve)	N	N	N	N	N					
Degeneration, lens fiber, bilateral	-	-	-	-	-	++	+++	++	+++	++

N: No significant finding, -: Not observed, +: Slight, ++: Moderate, +++: Marked

Table 12 Histopathological Findings (Continued)

Sex: Female

Organ/Finding	0 mg/kg (control)					300 mg/kg				
	2001	2002	2003	2004	2005	2401	2402	2403	2404	2405
Cerebrum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Cerebellum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Medulla oblongata	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Spinal cord (cervical)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Spinal cord (thorax)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Spinal cord (lumber)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Submandibular gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Sublingual gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Parotid gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Cervical (submandibular) lymphnode	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Mesenteric lymphnode	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Thymus	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Tongue	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Lung (with bronchus)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Heart		N	N	N	N	N	N	N	N	N
Infiltration, mononuclear cell, single	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aorta	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Esophagus	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Trachea	N	N	N	N	N		N	N	N	N
Dilatation, submucosal gland	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Liver	N	N		N	N	N	N	N		N
Infiltration, mononuclear cells, in lobe	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Vacuolation, hepatocyte, perlobular	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Spleen	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Pancreas	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Kidney			N	N	N	N	N	N	N	N
Infiltration, mononuclear cell, focal	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-

N: No significant finding, -: Not observed, +: Slight, ++: Moderate, +++: Marked

Table 12 Histopathological Findings (Continued)

Sex: Female

Organ/Finding	0 mg/kg (control)					300 mg/kg				
	2001	2002	2003	2004	2005	2401	2402	2403	2404	2405
Forestomach	N	N	N	N	N					
Thickened epithelium	-	-	-	-	-	++	++	++	++	+
Hyperkeratosis	-	-	-	-	-	+	++	++	++	++
Infiltration, Inflammatory cell, submucosa	-	-	-	-	-	++	+	+	+	++
Edema	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Erosion	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+
Glandular stomach	N	N	N	N	N		N	N		N
Increased eosinophilic globule, epithelial cell	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
Duodenum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Jejunum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Ileum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Cecum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Colon	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Rectum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Pituitary	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
Cyst, posterior lobe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Adrenal gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Thyroid	N	N	N	N	N			N		N
Remnant, ultimobranchial duct	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-
Parathyroid	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Eye ball (with optic nerve)	N	N	N	N	N					
Degeneration, lens fiber, bilateral	-	-	-	-	-	+	+	+	++	+
Harderian gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Sciatic nerve	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Skin (mammary gland)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Skeletal (thigh) muscle	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Ovary	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Uterus, cervical canal	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Vagina	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Urinary bladder	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Femur (bone marrow)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Sternum (bone marrow)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

N: No significant finding, -: Not observed, +: Slight, ++: Moderate, +++: Marked

Table 12 Histopathological Findings (Continued)

Sex: Female

Organs	10 mg/kg					30 mg/kg					100 mg/kg				
	2101	2102	2103	2104	2105	2201	2202	2203	2204	2205	2301	2302	2303	2304	2305
Forestomach	N	N	N	N											
Thickened epithelium	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+
Hyperkeratosis	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	++	++	+	+	++
Infiltration, Inflammatory cell, submucosa	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Edema	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-
Erosion	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-
Glandular stomach	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N					
Increased eosinophilic globule, epithelial cell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
Eye ball (with optic nerve)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N					
Degeneration, lens fiber, bilateral	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+

N: No significant finding, -: Not observed, +: Slight, ++: Moderate, +++: Marked

Table 12 Histopathological Findings (Continued)

Sex: Female

Organs	0 mg/kg (control, recovery)					300 mg/kg (recovery)				
	2006	2007	2008	2009	2010	2406	2407	2408	2409	2410
Forestomach	N	N	N	N	N					
Thickened epithelium	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Infiltration, Inflammatory cell, submucosa	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Glandular stomach	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Eye ball (with optic nerve)	N	N	N	N	N					
Degeneration, lens fiber, bilateral	-	-	-	-	-	++	++	+	+++	+++

N: No significant finding, -: Not observed, +: Slight, ++: Moderate, +++: Marked

添付資料 1 被験物質の試験成績書



試験成績書

2022年10月16日



製品名: N-Lauryldiethanolamine		
製品コード: CAS RN: 1541-67-9	等級:	製品ロット: XXXXXXXXXX 判定: 合格
項目	結果	規格値
外観	白色塊	白色/無色~うすい黄色~うすい黄赤色粉末~塊~透明液体
純度(GC)	97.8 %	95.0 %以上

製品ラベルに記載された弊社のロット番号は、半角のアルファベットと数字の組み合わせで4桁又は5桁です。それ以降は、社内管理用の記号となります。
規格の内容は予告なく変更する場合があります。本書面に掲載されている内容が最新です。製品に貼付されているラベルの内容と異なる場合がありますが、製品自体の品質は最新の規格を満たしています。

添付資料 2 被験物質の安定性分析成績書

分析成績書
(被験物質の安定性確認)

試験番号: 102821RG
 目的: 投与開始前および投与終了後に赤外分光光度計にて被験物質の赤外吸収スペクトルを測定し、スペクトルを比較することにより保管条件下における被験物質の試験期間中の安定性を確認する。
 被験物質: Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis-
 別名: N-Lauryldiethanolamine, N-Dodecyldiethanolamine
 ロット番号: XXXXXXXXXX
 測定日: 2022年12月14日(投与開始前)
 2023年2月15日(投与終了後)
 測定者: XXXXXXXXXX
 測定結果:

試験項目	結果
被験物質の 試験期間中の安定性確認 (赤外吸収スペクトル測定法)	適合 [投与開始前および投与終了後の赤外吸収スペクトルにおいて、同一波数のところに同様の強度の吸収を認めた]

安定性判定基準: 投与開始前と投与終了後の赤外吸収スペクトルにおいて、同一波数のところに同様の強度の吸収を認めるとき、試験期間中の安定性を適合とする。

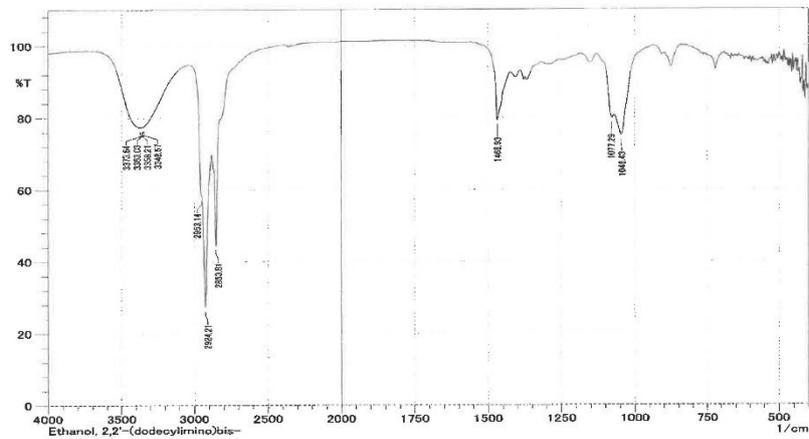
判定: 適合

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号経済産業省製造産業局長,環企発第110331010号)

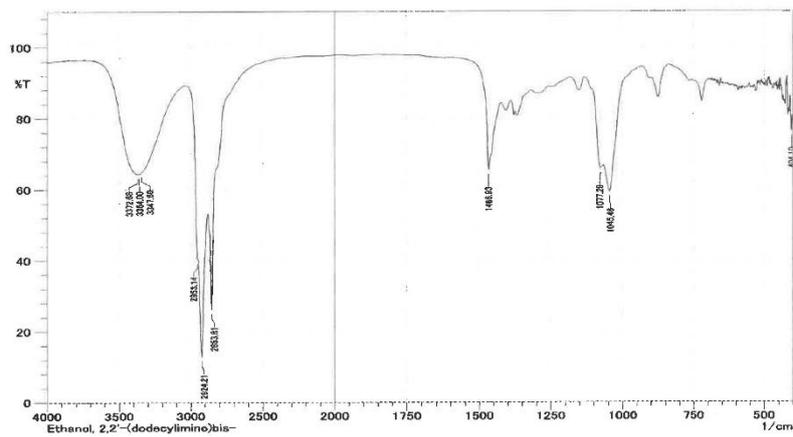
分析責任者

XXXXXXXXXX 2023年2月17日
XXXXXXXXXX 日付

株式会社薬物安全性試験センター
 東松山研究所
 埼玉県東松山市新郷 88-75



投与開始前の赤外吸収スペクトル



投与終了後の赤外吸収スペクトル

添付資料3 被験物質液の安定性分析

A221005

株式会社薬物安全性試験センター殿

最終報告書

調製液中 Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis- の安定性試験

(試験番号: A221005)

2023年3月22日

株式会社三菱ケミカルリサーチ

A221005

陳 述 書

株式会社三菱ケミカルリサーチ
環境・健康・安全評価センター

試験委託者： 株式会社薬物安全性試験センター
表題： 調製液中 Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis- の安定性試験
試験番号： A221005

本試験は試験計画書および標準操作手順書に従って実施され、本報告書はその結果を正しく記載したものである。

また、本試験は下記の GLP に従って実施したものである。

「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）

2023 年 3 月 22 日

試験責任者

■■■■■■■■■■

■■■■

A221005

信頼性保証書

株式会社三菱ケミカルリサーチ
環境・健康・安全評価センター

試験委託者： 株式会社薬物安全性試験センター

表 題： 調製液中 Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis- の安定性試験

試験番号： A221005

本試験は下記のGLPに従って実施され、最終報告書が生データを反映していることを保証する。

「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、環企発第110331010号)

監査および査察の実施事項、実施日および報告日を以下に示す。

実施事項	実施日	運営管理者および 試験責任者への報告日
試験計画書監査		
試験計画書草案	2022年12月16日	2022年12月16日
試験計画書	2022年12月16日	2022年12月16日
変更書(変更番号:01)	2022年12月20日	2022年12月20日
変更書(変更番号:02)	2022年12月20日	2022年12月20日
変更書(変更番号:03)	2023年1月18日	2023年1月18日
試験の査察		
測定用試料の調製・保存開始	2022年12月19日	2022年12月19日
測定用試料の調製・保存開始	2022年12月20日	2022年12月20日
測定用試料の分析	2022年12月21日	2022年12月27日
最終報告書監査		
最終報告書草案	2023年2月17日	2023年2月20日
最終報告書	2023年3月22日	2023年3月22日

信頼性保証部門主担当者： 2023年3月22日

A221005

試験実施概要

- 表題： 調製液中 Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis- の安定性試験
(試験番号：A221005)
- 試験目的： 安全性試験に使用する調製液（媒体：コーン油）中の Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis- の安定性を確認する。
- 適用ガイドライン： なし
- 適用 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、
環企発第 110331010 号)
- 試験委託者： 株式会社薬物安全性試験センター
埼玉県東松山市新郷 88-75
委託責任者 [REDACTED]
- 試験受託者： 株式会社三菱ケミカルリサーチ
東京都新宿区左門町 16 番地 1
- 試験施設： 株式会社三菱ケミカルリサーチ
環境・健康・安全評価センター
神奈川県横浜市青葉区鴨志田町 1000 番地
運営管理者 [REDACTED]
- 試験責任者： [REDACTED]
環境動態評価グループ
- 試験担当者： [REDACTED] (試験実施)

A221005

試験日程：	試験開始日	2022年12月16日
	実験開始日	2022年12月19日
	実験終了日	2022年12月27日
	試験終了日	2023年3月22日

保管： 下記の試資料は、当施設の試資料保管施設に保管する。

- 1) 試験計画書
- 2) 最終報告書
- 3) 生データ
- 4) 被験物質
- 5) その他必要なもの

A221005

目 次

	頁
要約.....	8
1 材料.....	9
1.1 被験物質.....	9
1.1.1 名称、構造式および物理化学的性状.....	9
1.1.2 保管法および安定性の確認.....	9
1.2 媒体.....	10
1.3 試薬.....	10
1.4 使用機器.....	10
2 試験方法.....	10
2.1 調製液.....	10
2.1.1 2 mg/mL 調製液.....	10
2.1.2 60 mg/mL 調製液.....	10
2.1.3 保管条件及び保管期間.....	11
2.2 調製液中 LDEA 濃度測定法.....	11
2.2.1 被験物質標準溶液の調製.....	11
2.2.2 前処理方法.....	11
2.2.3 測定試料の調製.....	12
2.2.4 分析条件.....	12
2.3 システム適合性.....	13
2.4 解析方法.....	13
2.4.1 濃度の算出.....	13
2.4.2 安定性.....	14
2.5 安定性試験の評価.....	14
2.6 測定値の取扱い.....	14
3 結果および考察.....	14
3.1 逸脱事項および試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因.....	14
3.2 システム適合性.....	15
3.3 検量線.....	15
3.4 安定性試験.....	15
3.5 考察.....	15

A221005

Table 1	Stability	16
Figure 1	Representative chromatograms of sample solution.....	19
		最終頁 : 20
Appendix 1	Information on the test substance	2 pp.
Appendix 2	Analytical validation.....	5 pp.
Appendix 3	Certificate of analysis	4 pp.

A221005

要 約

表題： 調製液中 Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis- の安定性試験

試験番号： A221005

適用 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）

分析法： ガスクロマトグラフ質量分析計（GC/MS）

結果： 試験結果を以下に示す。いずれの結果も許容基準を満たした。

調製液濃度 (mg/mL)	保管期間	被験物質濃度*1 (mg/mL)	対設定値 (%)	対初期値 (%)	CV (%)
2	調製直後	2.211	110.6	-	0.9
	保管後-1*2	2.043	102.2	92.4	1.9
	保管後-2*3	1.978	98.9	89.5	2.1
60	調製直後	58.61	97.7	-	3.6
	保管後-1*2	53.56	89.3	91.4	5.9
	保管後-2*3	53.03	88.4	90.5	3.2

CV: 変動係数

*1 平均値 (n=3)

*2 冷蔵で 1 日間 (24 時間) 保存後の調製液を室温で 4 時間保存

*3 冷蔵で調製日を含め 8 日間 (168 時間) 保存後の調製液を室温で 4 時間保存

考察： 2～60 mg/mL 濃度の範囲の調製液（媒体：コーン油）中 Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis- は、遮光気密容器にて冷蔵で調製日を含め 8 日間 (168 時間) 保存後の調製液を室温で 4 時間保存後まで安定であると判断した。

A221005

1 材料

1.1 被験物質

1.1.1 名称、構造式および物理化学的性状

名称: Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis-

略称*1: LDEA

*1 被験物質名称が長いので、この試験内では上記略称を付して運用する。

CAS 番号: 1541-67-9

ロット番号: XXXXXXXXXX

純度: 97.8%

性状: 白色塊

供給者: 株式会社薬物安全性試験センター

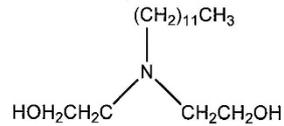
製造元: XXXXXXXXXX

有効期限*2: 2027年10月27日

*2 製造元による有効期限の定めはないため、発送日から5年として設定した。

(上記内容は委託者提供資料による。)

構造式:



1.1.2 保管法および安定性の確認

試験期間中、被験物質を下記のとおり保管した。

保管条件: 冷蔵(実測値: 2.8~6.4°C)、暗所、気密、窒素封入

保管場所: 試験物質保管用冷蔵庫

実験終了後に被験物質の赤外吸収スペクトルを測定した。得られたスペクトルは試験前に測定したスペクトルと一致したことから、被験物質が保管条件下で安定であったと判断した。

装置: フーリエ変換赤外分光分析装置、Nicolet iS10 型

サーモフィッシャーサイエンティフィック製

[Appendix 1]

A221005

1.2 媒体

コーン油、富士フイルム和光純薬株式会社

規格： 生化学用

ロット番号： WTR1227

1.3 試薬

メタノール： HPLC用、ナカライテスク株式会社

1.4 使用機器

電子天秤： CP225D 型、ザルトリウス製

電子天秤： GX-224AE 型、エー・アンド・デイ製

電子天秤： CPA3202S 型、ザルトリウス製

小型遠心分離器： CHIBITAN-II、日本ミリポア製

恒温槽： 恒温振とう器 MM-10、タイテック製

2 試験方法

2.1 調製液

約 4 g の被験物質を人肌程度 (37°C 程度) に温め、液状にした。

2.1.1 2 mg/mL 調製液

液状にした被験物質 100 mg を分取し、媒体を加え 50 mL に定容とした。転倒攪拌後、超音波処理を 10 分間実施し、その後 5 分以上スターラー攪拌をして分散させ 2 mg/mL 調製液とした (n=1)。

2.1.2 60 mg/mL 調製液

液状にした被験物質 3.0 g を分取し、媒体を加え 50 mL に定容とした。転倒攪拌後、超音波処理を 10 分間実施し、その後 5 分以上スターラー攪拌をして分散させ 60 mg/mL 調製液とした (n=1)。

A221005

2.1.3 保管条件及び保管期間

調製液をスターラー攪拌しながら 10 mL ずつ 3 本に分注し、1 本を調製直後のサンプル、2 本を保管用サンプルとし、冷蔵、遮光、気密の条件で保管した。保管期間を以下に示す。

- ・冷蔵（許容範囲：1～10°C、実測値：4.3～4.9°C）で 1 日間（24 時間）、その後室温（許容範囲：10～30°C、実測値：22.4～24.3°C）で 4 時間
- ・冷蔵（許容範囲：1～10°C、実測値：4.3～5.2°C）で調製日含め 8 日間（168 時間）、その後室温（許容範囲：10～30°C、実測値：22.0～23.2°C）で 4 時間

2.2 調製液中 LDEA 濃度測定法

調製液の分析は、分析法バリデーション（試験番号：A221004、表題：調製液中 Ethanol, 2,2-(dodecylimino)bis- の分析法バリデーション）の方法に従って実施した。分析方法を以下に示す。

2.2.1 被験物質標準溶液の調製

下表に従い被験物質標準溶液（S1、ST-1、ST-2、ST-3 および ST-4）を調製した（n=1）。標準溶液は用時調製とした。

名称	操作手順	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
S1	被験物質, 50.0 mg → 50 mL / メタノール	1000 ^{*1}
ST-1	S1, 10 mL → 20 mL / メタノール	500
ST-2	S1, 5 mL → 20 mL / メタノール	250
ST-3	ST-1, 5 mL → 20 mL / メタノール	125
ST-4	ST-2, 5 mL → 20 mL / メタノール	62.5

*1 定容後に超音波処理を 10 分間実施

2.2.2 前処理方法

下表に従って調製液を希釈し、分析前処理を行った（各濃度 n=3）。調製液はスターラー攪拌しながら採取した。

試料濃度 (mg/mL)	操作手順	溶液略号	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
2	調製液, 1 mL → 10 mL / メタノール ^{*2}	PS1	200
60	調製液, 1 mL → 100 mL / メタノール ^{*2}	PS2	600
	PS2, 5 mL → 10 mL / メタノール	PS3	300

*2 定容後に超音波処理を 10 分間実施

A221005

2.2.3 測定試料の調製

2.2.2 で調製した試料溶液 (PS1 および PS3) から約 1.5 mL を採取し、小型遠心分離器で約 3 分間遠心し媒体と分離した (回転速度: 10000 min⁻¹)。上清を測定試料とした。

2.2.4 分析条件

1) 装置

ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/MS)

5975C 型 (No.1)、Agilent Technologies 製

ワークステーション: MSD ChemStation

ガスクロマトグラフ (GC): 7890A 型

オートサンプリング: 7683series 型 (Back Inlet)

質量分析計 (MS): 5975C inertXL 型

2) 条件

(GC)

カラム: DB-WAX、J&W 製

30 m × 0.25 mm i.d. × 0.25 μm (膜厚)

キャリアガス: ヘリウム 1.2 mL/min

オープン温度: 150°C (0 min) → 20°C/min → 250°C (8 min)

注入口温度: 250°C

MS インターフェース温度: 250°C

注入条件: スプリット (スプリット比 5 : 1)

注入量: 1 μL

(MS)

MS 温度: イオン源 230°C、四重極 150°C

Solvent delay: 4.50 min

検出モード: Scan/ Selected Ion Monitoring (SIM)

SIM: Quant ion: *m/z* 242.30

A221005

2.3 システム適合性

各測定日にシステム適合性を確認した。標準溶液 (ST-2、250 µg/mL) を 2.2.3 項の分析条件にて 6 回注入し、得られるクロマトグラム上のピーク面積および保持時間の変動係数 (CV) を算出した。

<許容基準>

CV が 15%以下であること。

2.4 解析方法

2.4.1 濃度の算出

各測定日に被験物質標準溶液 (ST-1~ST-4) を GC/MS で測定した。被験物質濃度を X、被験物質のピーク面積を Y とし、最小二乗法により検量線 (一次式、 $Y = aX + b$) を作成し、検量線の相関係数 (r) を求めた。

<許容基準>

相関係数 (r) が 0.995 以上であること。

また、前処理後の調製液 (PS1 および PS3) を同条件にて測定し、被験物質のピーク面積より、下記の計算式を用いて調製液中の被験物質濃度を算出した。

検量線の回帰式 $Y = aX + b$

X: 被験物質濃度 (µg/mL)

Y: 被験物質のピーク面積

a: 検量線の傾き

b: 検量線の切片

調製液中被験物質濃度 (mg/mL) = $(A - b) / a \times D / 1000$

A: 被験物質のピーク面積

a: 検量線の傾き

b: 検量線の切片

D: 希釈係数 10 (2 mg/mL 調製液)、200 (60 mg/mL 調製液)

A221005

2.4.2 安定性

各濃度の調製液につき、被験物質濃度、被験物質濃度の平均値および変動係数を算出した。被験物質濃度の平均値を各濃度の調製液の被験物質濃度とした。なお、調製直後の調製液中被験物質濃度を安定性確認の初期値とした。

2.5 安定性試験の評価

調製直後の被験物質濃度から設定値に対する割合を算出した。また、所定の期間保存後の被験物質濃度から設定値および初期値に対する割合を算出し、保管中の安定性を評価した。

<許容基準>

以下を満たした場合、調製液中の被験物質は安定と判断する。

- ・調製直後の調製液の被験物質濃度の平均値が設定値の $100 \pm 15\%$ 以内であり、かつ分析値の変動係数 (CV) が 15%以内である。
- ・所定の期間保管後の被験物質濃度の平均値が設定値の $100 \pm 15\%$ 以内であり、調製直後の被験物質濃度に対して $100 \pm 15\%$ 以内、かつ変動係数 (CV) が 15%以内である。

2.6 測定値の取扱い

データ処理は、測定装置のワークステーションでクロマトグラム上のピーク面積の積分値を求め、その他の計算は Microsoft Excel (Microsoft Corporation) にて算出した。

天秤の秤量値および標準溶液濃度以外は、n桁の数値を得る場合は (n+1) 桁目の数値を四捨五入し、それぞれ下記の桁数まで求めた。平均値については個々の値と同じ桁数 (n 桁) を、標準偏差は個々の値の桁数よりさらに 1 桁多い桁数 (n+1 桁) まで求めた。

数値	表示
ピーク面積	整数
測定濃度	有効数字 4 桁
%表記値	小数点以下 1 桁

3 結果および考察

3.1 逸脱事項および試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因

該当する事象はなかった。

2022 年 12 月 21 日の測定 (冷蔵で 1 日間、その後室温で 4 時間保管後のサンプル測定) において、試験計画書では測定開始前にシステム適合性を実施することとしていたが、サンプル測定後にシステム適合性を実施したため試験計画書からの逸脱となった。システム適合性がサンプル測

A221005

定後となったが、「測定開始前に実施した確認のための被験物質標準溶液 (ST-2, n=1)」と「システム適合性サンプル (ST-2, n=6)」のピーク面積の変動係数 (CV、許容基準: 15%以下) は 2.1% (n=7) であり、感度変動していなかった。このことから、上記試験計画書からの逸脱は被験物質の定量性に影響なかったと考えられるため、試験の信頼性に与える影響はないと判断した。

3.2 システム適合性

各測定日に被験物質標準溶液 (ST-2、250 µg/mL) を GC/MS で 6 回測定した結果、ピーク面積の変動係数 (CV) は 1.6~8.4%、保持時間の CV は 0.0% であり、許容基準を満たした。

[Appendix 2]

3.3 検量線

各測定日に作成した検量線の相関係数 (r) は、いずれも 1.000 であり、許容基準を満たした。

[Appendix 2]

3.4 安定性試験

測定結果を以下に示す。調製直後および遮光気密容器にて所定の期間保存後の 2 mg/mL および 60 mg/mL 調製液は許容基準を満たした。

[Table 1, Figure 1]

調製液濃度 (mg/mL)	保管期間	被験物質濃度*1 (mg/mL)	対設定値 (%)	対初期値 (%)	CV (%)
2	調製直後	2.211	110.6	-	0.9
	保管後-1*2	2.043	102.2	92.4	1.9
	保管後-2*3	1.978	98.9	89.5	2.1
60	調製直後	58.61	97.7	-	3.6
	保管後-1*2	53.56	89.3	91.4	5.9
	保管後-2*3	53.03	88.4	90.5	3.2

CV: 変動係数

*1 平均値 (n=3)

*2 冷蔵で 1 日間 (24 時間) 保存後の調製液を室温で 4 時間保存

*3 冷蔵で調製日を含め 8 日間 (168 時間) 保存後の調製液を室温で 4 時間保存

3.5 考察

2~60 mg/mL 濃度の範囲の調製液 (媒体: コーン油) 中 Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis- は、遮光気密容器にて冷蔵で調製日を含め 8 日間 (168 時間) 保存後の調製液を室温で 4 時間保存後まで安定であると判断した。

以 上

A221005

Table 1 Stability

Immediately after the preparation (Initial)

Nominal concentration (mg/mL)	Peak area (count)	Dilution	Measured concentration (mg/mL)			RNC (%)	CV (%)
			Individual	Average	SD		
2	47477894	10	2.233	2.211	0.0193	110.6	0.9
	46644395		2.199				
	46685469		2.200				
60	64104183	200	58.27	58.61	2.081	97.7	3.6
	67238904		60.84				
	62206748		56.72				

RNC: ratio to the nominal concentration

SD: standard deviation, CV: coefficient of variation

Calibration curve:

Slope: 2.4427E+05

Intercept: -7.0630E+06

Measured concentration = (Peak area - Intercept) ÷ Slope × Dilution ÷ 1000

Ratio to the nominal concentration (%)

= The average of measured concentration (mg/mL) ÷ Nominal concentration (mg/mL) × 100

A221005

Table 1 Stability (continued)

At the end of the storage period
(under refrigeration for 1 day after preparation and further for 4 hours at room temperature)

Nominal concentration (mg/mL)	Peak area (count)	Dilution	Measured concentration (mg/mL)			RNC (%)	IC (mg/mL)	RIC (%)	CV (%)
			Individual	Average	SD				
2	32809339	10	1.998	2.043	0.0394	102.2	2.211	92.4	1.9
	33988600		2.060						
	34209562		2.071						
60	46138054	200	53.96	53.56	3.149	89.3	58.61	91.4	5.9
	42587187		50.23						
	48541119		56.49						

RNC: ratio to the nominal concentration, IC: initial concentration, RIC: ratio to the initial concentration
SD: standard deviation, CV: coefficient of variation

Calibration curve:

Slope: 1.9035E+05

Intercept: -5.2192E+06

Measured concentration = (Peak area - Intercept) ÷ Slope × Dilution ÷ 1000

Ratio to the nominal concentration (%)

= The average of measured concentration (mg/mL) ÷ Nominal concentration (mg/mL) × 100

Ratio to the initial concentration (%)

= The average of measured concentration (mg/mL) ÷ Initial concentration (mg/mL) × 100

A221005

Table 1 Stability (continued)

At the end of the storage period
(under refrigeration for 168 hours after preparation and further for 4 hours at room temperature)

Nominal concentration (mg/mL)	Peak area (count)	Dilution	Measured concentration (mg/mL)			RNC (%)	IC (mg/mL)	RIC (%)	CV (%)
			Individual	Average	SD				
2	27073664	10	2.025	1.978	0.0418	98.9	2.211	89.5	2.1
	25754300		1.945						
	26077436		1.964						
60	35872879	200	51.16	53.03	1.684	88.4	58.61	90.5	3.2
	37817634		53.52						
	38559102		54.42						

RNC: ratio to the nominal concentration, IC: initial concentration, RIC: ratio to the initial concentration
SD: standard deviation, CV: coefficient of variation

Calibration curve:

Slope: 1.6490E+05

Intercept: -6.3108E+06

Measured concentration = (Peak area - Intercept) ÷ Slope × Dilution ÷ 1000

Ratio to the nominal concentration (%)

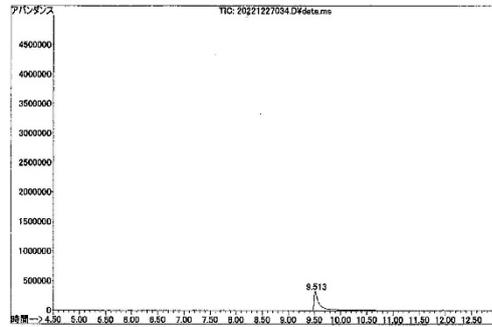
= The average of measured concentration (mg/mL) ÷ Nominal concentration (mg/mL) × 100

Ratio to the initial concentration (%)

= The average of measured concentration (mg/mL) ÷ Initial concentration (mg/mL) × 100

A221005

Study No.: A221005 Vial No.: 14
 Test Substance: LBEA Injection Vol.: 1 µL
 Analyte: LBEA Injection Date: 27 Dec 2022 17:50
 Sample Name: FSI-1 Operator: XXXXXXXXXX
 Method: D:\GCMS\SYSTEMS\VA221005\SIM.M
 Data File: D:\GCMS\SYSTEMS\VA221005\20221227\034.D



TIC: 20221227034.D\data.ms
 FSI-1

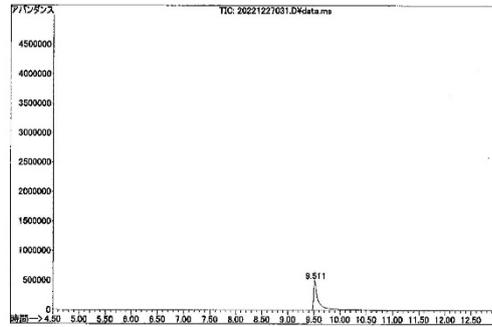
ピーク#	R.T.	タイプ	半値幅	面積	開始時間	終了時間
1	9.513	M	0.138	27073664	9.355	11.850

2 mg/mL formulation at the end of the storage period (under refrigeration for 168 hours after preparation and further for 4 hours at room temperature)

Figure 1 Representative chromatograms of sample solution

A221005

Study No.: A221005 Vial No.: 11
 Test Substance: LDEA Injection Vol.: 1 µL
 Analyte: LDEA Injection Date: 27 Dec 2022 16:58
 Sample Name: FSS-1 Operator: XXXXXXXXXX
 Method: D:\GCMSD\METHODS\VA221005SIM.M
 Data File: D:\GCMSD\DATA\検体分析\VA221005\20221227031.D



TIC: 20221227031.D\data.ms
 FSS-1

ピーク#	R.T.	タイプ	半値幅	面積	開始時間	終了時間
1	9.511	M	0.118	36872879	9.373	11.856

60 mg/mL formulation at the end of the storage period (under refrigeration for 168 hours after preparation and further for 4 hours at room temperature)

Figure 1 Representative chromatograms of sample solution (continued)

A221005

Appendix 1

Information on the test substance

(2 pages)

Appendix 1-1

A221005

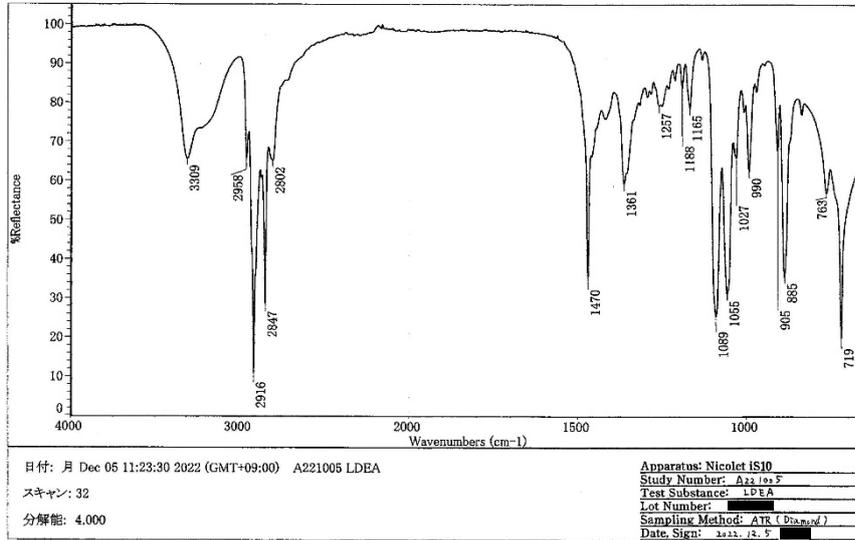


Figure 1 Infrared absorption spectrum of the test substance before the study

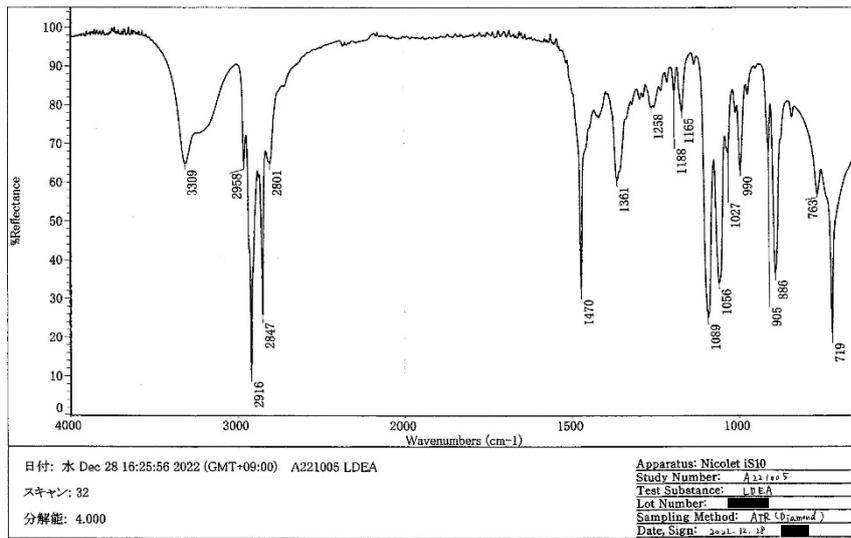


Figure 2 Infrared absorption spectrum of the test substance after the end of the experiment

Appendix 2

Analytical validation

(5 pages)

Appendix 2-1

A221005

Table 1 System reproducibility in the system suitability test

Date	Peak area				Retention time			
	Individual (count)	Average (count)	SD (count)	CV (%)	Individual (min)	Average (min)	SD (min)	CV (%)
December 20, 2022	70666760				9.512			
	73733093				9.512			
	67759511	66229622	5557714.1	8.4	9.510	9.512	0.0017	0.0
	58513763				9.513			
	63258290				9.515			
	63446314				9.511			
December 21, 2022	41064791				9.512			
	40945323				9.513			
	40152302	40225254	631081.4	1.6	9.511	9.512	0.0008	0.0
	39600968				9.511			
	39770600				9.511			
	39817539				9.511			
December 27, 2022	34098049				9.514			
	34947430				9.509			
	33068836	34040652	703112.0	2.1	9.508	9.509	0.0027	0.0
	33359330				9.510			
	34397982				9.508			
	34372286				9.506			

SD: standard deviation, CV: coefficient of variation

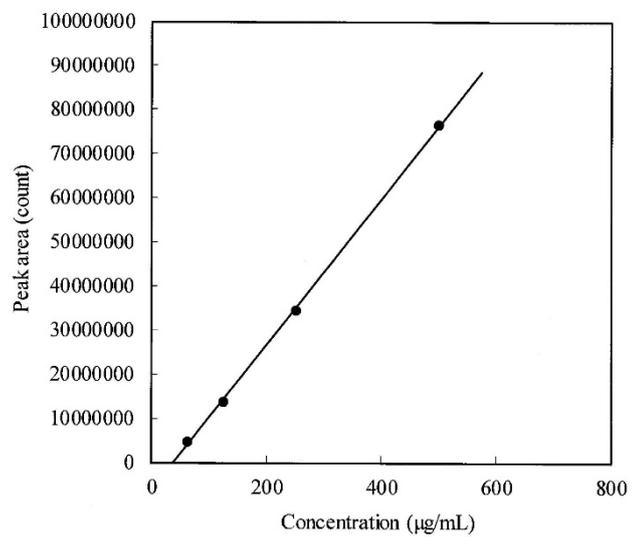
A221005

Table 2 Calibration curve

Date	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Peak area (count)	Slope (a) Intercept (b) Correlation coefficient (r)
December 20, 2022	62.5	8927766	a = 2.4427E+05 b = -7.0630E+06 r = 1.000
	125	22945991	
	250	53524953	
	500	115352566	
December 21, 2022	62.5	6864811	a = 1.9035E+05 b = -5.2192E+06 r = 1.000
	125	18426819	
	250	42260740	
	500	90021228	
December 27, 2022	62.5	4735953	a = 1.6490E+05 b = -6.3108E+06 r = 1.000
	125	13704728	
	250	34514462	
	500	76396477	

Appendix 2-3

A221005



December 27, 2022

Figure 1 Representative calibration curve of the test substance

Appendix 2-4

Appendix 3

Certificate of analysis

(4 pages)

Appendix 3-1

A221005

証明書番号: A221005-COA4

分析証明書

2023年2月3日
 株式会社三菱ケミカルリサーチ
 環境・健康・安全評価センター
 環境影響評価グループ

試験責任者: XXXXXXXXXX

試験番号: A221005
 試験委託者: 株式会社薬物安全性試験センター
 試験施設: 株式会社三菱ケミカルリサーチ 環境・健康・安全評価センター
 適用 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)
 被験物質: Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis-
 ロット番号: XXXXXXXXXX
 分析項目: 調製液中の被験物質濃度の測定
 分析法: ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/MS)
 分析実施日: 2022年12月20日
 分析結果: 調製直後の被験物質濃度の分析結果を以下の表に示す。

調製液濃度 (mg/mL)	被験物質濃度 (mg/mL)	平均値 (mg/mL)	対設定値 (%)	C.V. (%)
2	2.233	2.211	110.6	0.9
	2.199			
	2.200			
60	58.27	58.61	97.7	3.6
	60.84			
	56.72			

判定: 調製直後の調製液の被験物質濃度の平均値は設定値の100±15%以内であり、変動係数 (C.V.値) は15%以内であった。

Appendix 3-2

A221005

証明書番号: A221005-COA5

分析証明書

2023年2月3日
株式会社三菱ケミカルリサーチ
環境・健康・安全評価センター
環境影響評価グループ

試験責任者: 

試験番号: A221005
試験委託者: 株式会社薬物安全性試験センター
試験施設: 株式会社三菱ケミカルリサーチ 環境・健康・安全評価センター
適用 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)
被験物質: Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis-
ロット番号: 
分析項目: 調製液中の被験物質濃度の測定
分析法: ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/MS)
分析実施日: 2022年12月21日
分析結果: 冷蔵で1日間(24時間)、その後室温(許容範囲: 10~30°C)で4時間保管後の被験物質濃度の分析結果を以下の表に示す。

調製液濃度 (mg/mL)	被験物質濃度 (mg/mL)	平均値 (mg/mL)	対設定値 (%)	対初期値 (%)	C.V. (%)
2	1.998	2.043	102.2	92.4	1.9
	2.060				
	2.071				
60	53.96	53.56	89.3	91.4	5.9
	50.23				
	56.49				

判定: 保管後の被験物質濃度の平均値が設定値の $100 \pm 15\%$ 以内であり、調製直後の被験物質濃度に対して $100 \pm 15\%$ 以内、かつ変動係数 (C.V.値) が 15% 以内であったため、保管後の調製液中の被験物質は安定と判断した。

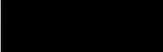
Appendix 3-3

A221005

証明書番号: A221005-COA6

分析証明書

2023年2月3日
株式会社三菱ケミカルリサーチ
環境・健康・安全評価センター
環境影響評価グループ

試験責任者: 

試験番号: A221005
試験委託者: 株式会社薬物安全性試験センター
試験施設: 株式会社三菱ケミカルリサーチ 環境・健康・安全評価センター
適用 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)
被験物質: Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis-
ロット番号: 
分析項目: 調製液中の被験物質濃度の測定
分析法: ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/MS)
分析実施日: 2022年12月27日
分析結果: 冷蔵で調製日含め8日間(168時間)、その後室温(許容範囲: 10~30°C)で4時間保管後の被験物質濃度の分析結果を以下の表に示す。

調製液濃度 (mg/mL)	被験物質濃度 (mg/mL)	平均値 (mg/mL)	対設定値 (%)	対初期値 (%)	C.V. (%)
2	2.025	1.978	98.9	89.5	2.1
	1.945				
	1.964				
60	51.16	53.03	88.4	90.5	3.2
	53.52				
	54.42				

判定: 保管後の被験物質濃度の平均値が設定値の $100 \pm 15\%$ 以内であり、調製直後の被験物質濃度に対して $100 \pm 15\%$ 以内、かつ変動係数 (C.V.値) が 15% 以内であったため、保管後の調製液中の被験物質は安定と判断した。

Appendix 3-4

添付資料 4 被験物質液の濃度・均一性分析

試験番号: 102821RG
場所試験番号: A220971

株式会社薬物安全性試験センター殿

測定報告書

Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis- (CAS No. 1541-67-9)のラットを用いる
28日間反復経口投与毒性試験(試験番号: 102821RG)の投与液中の
被験物質濃度測定

(場所試験番号: A220971)

2023年3月22日

株式会社三菱ケミカルリサーチ

試験番号: 102821RG
場所試験番号: A220971

陳 述 書

株式会社三菱ケミカルリサーチ
環境・健康・安全評価センター

試験施設: 株式会社薬物安全性試験センター

表題: Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis- (CAS No. 1541-67-9)のラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験 (試験番号: 102821RG) の投与液中の被験物質濃度測定

場所試験番号: A220971

本試験は測定計画書および標準操作手順書に従って実施され、本報告書はその結果を正しく記載したものである。

また、本試験は下記の GLP に従って実施したものである。

「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)

2023 年 3 月 22 日

試験主任者

■■■■■■

■■■■

試験番号: 102821RG
 場所試験番号: A220971

信頼性保証書

株式会社三菱ケミカルリサーチ
 環境・健康・安全評価センター

試験施設: 株式会社薬物安全性試験センター

表題: Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis- (CAS No. 1541-67-9) のラットを用いる
 28日間反復経口投与毒性試験 (試験番号: 102821RG) の投与液中の
 被験物質濃度測定

場所試験番号: A220971

本試験は下記のGLPに従って実施され、測定報告書が生データを反映していることを保証する。

「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)

調査の実施事項、調査日および報告日を以下に示す。

実施事項	調査日	報告日	
		試験場所 試験場所管理責任者、 試験主任者	試験施設 運営管理者、 試験責任者、 主信頼性保証部門
測定計画書調査			
測定計画書草案	2022年12月16日	2022年12月21日	2022年12月22日
測定計画書	2022年12月21日	2022年12月21日	2022年12月22日
変更書 (変更番号: 01)	2023年1月18日	2023年1月18日	2023年1月19日
変更書 (変更番号: 02)	2023年1月18日	2023年1月18日	2023年1月19日
変更書 (変更番号: 03)	2023年1月20日	2023年1月20日	2023年1月25日
変更書 (変更番号: 04)	2023年1月24日	2023年1月24日	2023年1月25日
測定の調査			
測定用試料の分析	2023年1月18、20日	2023年1月25日	2023年1月25日
測定報告書調査			
測定報告書草案	2023年2月26日	2023年3月1日	2023年3月22日
測定報告書	2023年3月22日	2023年3月22日	2023年3月22日

試験場所信頼性保証部門担当: 2023年3月22日

試験番号: 102821RG
場所試験番号: A220971

試験実施概要

表題: Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis- (CAS No. 1541-67-9)のラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験 (試験番号: 102821RG) の投与液中の被験物質濃度測定 (場所試験番号: A220971)

試験目的: Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis- (CAS No. 1541-67-9)のラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験 (試験番号: 102821RG) の投与液中の被験物質濃度を確認する。

適用ガイドライン: なし

適用 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)

測定委託者: 株式会社薬物安全性試験センター
埼玉県東松山市新郷 88-75
委託責任者 [REDACTED]

試験施設: 株式会社薬物安全性試験センター
埼玉県東松山市新郷 88-75
運営管理者 [REDACTED]

試験場所: 株式会社三菱ケミカルリサーチ
環境・健康・安全評価センター
神奈川県横浜市青葉区鴨志田町 1000 番地
試験場所管理責任者 [REDACTED]

試験責任者: [REDACTED]
株式会社薬物安全性試験センター
第二研究部

試験番号: 102821RG
場所試験番号: A220971

試験主任者: XXXXXXXXXX
株式会社三菱ケミカルリサーチ
環境・健康・安全評価センター
環境動態評価グループ

試験担当者: XXXXXXXXXX (試験実施)

試験日程:

測定開始日	2022年12月21日
実験開始日	2022年12月23日
投与液受領日	2022年12月23日および2023年1月19日
実験終了日	2023年1月20日
試験終了日	2023年3月22日

保管: 下記の試資料は、当施設の試資料保管施設に保管する。

- 1) 測定計画書
- 2) 測定報告書
- 3) 生データ
- 4) 被験物質
- 5) その他必要なもの

目 次

	頁
要約.....	7
1 材料.....	8
1.1 被験物質.....	8
1.1.1 名称、構造式および物理化学的性状.....	8
1.1.2 保管法および安定性の確認.....	8
1.2 投与液.....	9
1.2.1 投与液の入手.....	9
1.2.2 残余の投与液の取扱い.....	9
1.3 試薬.....	9
1.4 使用機器.....	9
2 試験方法.....	9
2.1 投与液中 LDEA 濃度測定法.....	9
2.1.1 被験物質標準溶液の調製.....	10
2.1.2 前処理方法.....	10
2.1.3 測定試料の調製.....	10
2.1.4 分析条件.....	11
2.1.5 システム適合性.....	12
2.2 解析方法.....	12
2.2.1 被験物質濃度の算出.....	12
2.2.2 測定値の取扱い.....	13
3 結果および考察.....	14
3.1 逸脱事項および試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因.....	14
3.2 システム適合性.....	14
3.3 検量線.....	14
3.4 濃度測定.....	14
Table 1 Test substance concentration of dose formulation.....	15
Figure 1 Representative chromatograms of sample solution.....	17
	最終頁: 18
Appendix 1 Information on the test substance.....	2 pp.
Appendix 2 Analytical validation.....	5 pp.
Appendix 3 Certificate of analysis.....	3 pp.

試験番号 : 102821RG
 場所試験番号 : A220971

要 約

表題 : Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis- (CAS No. 1541-67-9)のラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験 (試験番号 : 102821RG) の投与液中の被験物質濃度測定

適用 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)

分析法 : ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/MS)

結果 : 試験結果を以下に示す。全ての濃度の投与液は許容基準 (被験物質の平均値が設定値の $100 \pm 20\%$ 以内であり、CV が 15% 以下であること) を満たしたため、投与液中被験物質は、設定通りの濃度に調製されていることが確認された。

投与液	設定濃度 (mg/mL)	被験物質濃度*1 (mg/mL)	対設定値 (%)	CV (%)
初回調製	2	1.824	91.2	1.0
	6	5.344	89.1	1.8
	20	18.56	92.8	1.4
	60	55.52	92.5	2.7
最終回調製	2	2.020	101.0	1.8
	6	5.924	98.7	5.5
	20	19.87	99.4	1.7
	60	57.24	95.4	2.1

CV : 変動係数

*1 平均値 (n=3)

試験番号: 102821RG
場所試験番号: A220971

1 材料

1.1 被験物質

1.1.1 名称、構造式および物理化学的性状

名称: Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis-

略称*1: LDEA

*1 被験物質名称が長いので、この試験内では上記略称を付して運用する。

CAS 番号: 1541-67-9

ロット番号: XXXXXXXXXX

純度: 97.8%

性状: 白色塊

供給者: 株式会社薬物安全性試験センター

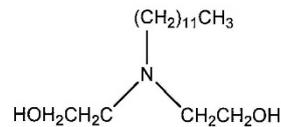
製造元: XXXXXXXXXX

有効期限*2: 2027年10月27日

*2 製造元による有効期限の定めはないため、発送日から5年として設定した。

(上記内容は委託者提供資料による。)

構造式:



1.1.2 保管法および安定性の確認

試験期間中、被験物質を下記のとおり保管した。

保管条件: 冷蔵 (実測値: 2.8~6.4°C)、暗所、気密、窒素封入

保管場所: 試験物質保管用冷蔵庫

実験終了後に被験物質の赤外吸収スペクトルを測定した。得られたスペクトルは試験前に測定したスペクトルと一致したことから、被験物質が保管条件下で安定であったと判断した。

装置: フーリエ変換赤外分光分析装置、Nicolet iS10 型

サーモフィッシャーサイエンティフィック製

[Appendix 1]

試験番号: 102821RG
場所試験番号: A220971

1.2 投与液

1.2.1 投与液の入手

試験施設で実施される「Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis- (CAS No. 1541-67-9)のラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験」(試験番号: 102821RG)において、投与される投与液を試験施設から受領した。初回および最終回調製時の各濃度の投与液 (n=1、各 20 mL) は冷蔵状態で試験施設から送付された。受領時に容器破損の有無を確認した。確認後、初回調製時の投与液は受領日に投与液中被験物質濃度を測定した。また、最終回調製時の投与液は冷蔵 (許容範囲: 1~10°C、実測値: 4.5~5.0°C) で保存し、翌日に投与液中被験物質濃度を測定した。

投与液濃度: 2 mg/mL、6 mg/mL、20 mg/mL、60 mg/mL

1.2.2 残余の投与液の取扱い

試験責任者の許可を得た後、廃棄した。

1.3 試薬

メタノール: HPLC 用、ナカライテスク株式会社

1.4 使用機器

電子天秤: CP225D 型、ザルトリウス製

電子天秤: CPA3202S 型、ザルトリウス製

小型遠心分離器: CHIBITAN-II、日本ミリポア製

2 試験方法

2.1 投与液中 LDEA 濃度測定法

投与液の分析は、分析法バリデーション (試験番号: A221004、表題: 調製液中 Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis- の分析法バリデーション) の方法に従って実施した。分析方法を以下に示す。

試験番号: 102821RG
場所試験番号: A220971

2.1.1 被験物質標準溶液の調製

下表に従い被験物質標準溶液 (S1、ST-1、ST-2、ST-3 および ST-4) を調製した (n=1)。標準溶液は用時調製とした。

名称	操作手順	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
S1	被験物質, 50.0 mg → 50 mL / メタノール	1000*1
ST-1	S1, 10 mL → 20 mL / メタノール	500
ST-2	S1, 5 mL → 20 mL / メタノール	250
ST-3	ST-1, 5 mL → 20 mL / メタノール	125
ST-4	ST-2, 5 mL → 20 mL / メタノール	62.5

*1 定容後に超音波処理を 10 分間実施

2.1.2 前処理方法

投与液を室温に戻した後、下表に従って投与液を希釈し、分析前処理を行った (各濃度 n=3)。なお、投与液はスターラー攪拌しながら採取した。

投与液濃度 (mg/mL)	操作手順	溶液略号	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
2	投与液, 1 mL → 20 mL / メタノール*2	PS1	100
6	投与液, 1 mL → 50 mL / メタノール*2	PS2	120
20	投与液, 1 mL → 100 mL / メタノール*2	PS3	200
60	投与液, 1 mL → 100 mL / メタノール*2	PS4	600
	PS4, 5 mL → 10 mL / メタノール	PS5	300

*2 定容後に超音波処理を 10 分間実施

2.1.3 測定試料の調製

2.1.2 で調製した試料溶液 (PS1, PS2, PS3 および PS5) は約 1.5 mL を採取し、小型遠心分離器で約 3 分間遠心し媒体と分離した (回転速度: 10000 min^{-1})。上清を測定試料とした。

2.1.4 分析条件

1) 装置

ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/MS)
5975C 型 (No. 1, 2^{*1})、Agilent Technologies 製
ワークステーション: MSD ChemStation
ガスクロマトグラフ (GC): 7890A 型
オートサンプラ: No.1: 7683series 型 (Back Inlet)
No.2: 7693 型 (Back Inlet)
質量分析計 (MS): 5975C inertXL 型

*1 初回調製時の投与液は 5975C 型 (No. 1) を使用した。最終回調製時の投与液を測定する際、使用予定であった 5975C 型 (No. 1) が不調であったため、5975C 型 (No. 2) を使用した。

2) 条件

(GC)

カラム: DB-WAX、30 m × 0.25 mm i.d. × 0.25 μm (膜厚)、J&W 製
キャリアガス: ヘリウム 1.2 mL/min
オープン温度: 150°C (0 min) → 20°C/min → 250°C (8 min)
注入口温度: 250°C

MS インターフェース温度: 250°C

注入条件: スプリット (スプリット比 5 : 1)
注入量: 1 μL

(MS)

MS 温度: イオン源 230°C、四重極 150°C
Solvent delay: 4.50 min
検出モード: Scan/ Selected Ion Monitoring (SIM)
SIM: Quant ion : m/z 242.30

試験番号: 102821RG
 場所試験番号: A220971

2.1.5 システム適合性

各測定日にシステム適合性を確認した。測定開始前に標準溶液 (ST-2、250 µg/mL) を 2.1.4 項の分析条件にて 6 回注入し、得られるクロマトグラム上のピーク面積および保持時間の変動係数 (CV) を算出した。

<許容基準>

CV が 15% 以下であること。

2.2 解析方法

2.2.1 被験物質濃度の算出

各測定日に被験物質標準溶液 (ST-1~ST-4) を GC/MS で測定した。被験物質濃度を X、被験物質のピーク面積を Y とし、最小二乗法により検量線 (一次式、 $Y = aX + b$) を作成し、検量線の相関係数 (r) を求めた。

また、投与液の前処理後の試料溶液 (PS1、PS2、PS3 および PS5) を同条件にて測定し、被験物質のピーク面積より、下記の計算式を用いて投与液中の被験物質濃度を算出した。各濃度の投与液について、被験物質濃度の平均値および変動係数 (CV) を算出した。

検量線の回帰式 $Y = aX + b$

X : 被験物質濃度 (µg/mL)

Y : 被験物質のピーク面積

a : 検量線の傾き

b : 検量線の切片

投与液中被験物質濃度 (mg/mL) = $(A - b) / a \times D / 1000$

A : 被験物質のピーク面積

a : 検量線の傾き

b : 検量線の切片

D : 希釈係数 20 (2 mg/mL 投与液)、50 (6 mg/mL 投与液)、100 (20 mg/mL 投与液)、
200 (60 mg/mL 投与液)

<許容基準>

検量線: 相関係数 (r) が 0.995 以上であること。

被験物質濃度: 平均値が設定値の $100 \pm 20\%$ 以内であり、CV が 15% 以下であること。

試験番号 : 102821RG
場所試験番号 : A220971

2.2.2 測定値の取扱い

データ処理は、測定装置のワークステーションでクロマトグラム上のピーク面積の積分値を求め、その他の計算は Microsoft Excel (Microsoft Corporation) にて算出した。

天秤の秤量値および標準溶液濃度以外は、 n 桁の数値を得る場合は $(n+1)$ 桁目の数値を四捨五入し、それぞれ下記の桁数まで求めた。平均値については個々の値と同じ桁数 (n 桁) を、標準偏差は個々の値の桁数よりさらに 1 桁多い桁数 ($n+1$ 桁) まで求めた。

数値	表示
ピーク面積	整数
測定濃度	有効数字 4 桁
%表記値	小数点以下 1 桁

試験番号: 102821RG
 場所試験番号: A220971

3 結果および考察

3.1 逸脱事項および試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因

該当する事象はなかった。

3.2 システム適合性

各測定日に被験物質標準溶液 (ST-2、250 µg/mL) を GC/MS で 6 回測定した結果、ピーク面積の変動係数 (CV) は 1.3~2.9%、保持時間の CV は 0.0% であり、許容基準を満たした。

[Appendix 2]

3.3 検量線

各測定日に作成した検量線の相関係数 (r) は、1.000 および 0.999 であり、許容基準を満たした。

[Appendix 2]

3.4 濃度測定

測定結果を以下に示す。全ての濃度の投与液は許容基準を満たしたため、投与液中被験物質は、設定通りの濃度に調製されていることが確認された。

[Table 1]

投与液	設定濃度 (mg/mL)	被験物質濃度*1 (mg/mL)	対設定値 (%)	CV (%)
初回調製	2	1.824	91.2	1.0
	6	5.344	89.1	1.8
	20	18.56	92.8	1.4
	60	55.52	92.5	2.7
最終回調製	2	2.020	101.0	1.8
	6	5.924	98.7	5.5
	20	19.87	99.4	1.7
	60	57.24	95.4	2.1

CV: 変動係数

*1 平均値 (n=3)

以 上

試験番号 : 102821RG
 場所試験番号 : A220971

Table 1 Test substance concentration of dose formulation

Nominal concentration (mg/mL)	Peak area (count)	Dilution	Measured concentration (mg/mL)			Ratio to the nominal concentration (%)	CV (%)
			Individual	Average	SD		
2	10597472	20	1.844	1.824	0.0187	91.2	1.0
	10402174		1.821				
	10288987		1.807				
6	13196907	50	5.373	5.344	0.0972	89.1	1.8
	12730981		5.236				
	13372642		5.424				
20	26593284	100	18.61	18.56	0.264	92.8	1.4
	26005080		18.27				
	26888888		18.79				
60	43544157	200	57.14	55.52	1.510	92.5	2.7
	41959572		55.28				
	40994378		54.15				

SD: standard deviation, CV: coefficient of variation

Calibration curve:

Slope: 1.7023E+05

Intercept: -5.0948E+06

Measured concentration = (Peak area - Intercept) ÷ Slope × Dilution ÷ 1000

Ratio to the nominal concentration (%)

= The average of measured concentration (mg/mL) ÷ Nominal concentration (mg/mL) × 100

試験番号: 102821RG
 場所試験番号: A220971

Table 1 Test substance concentration of dose formulation (continued)

Final Preparation Dose Formulation							
Nominal concentration (mg/mL)	Peak area (count)	Dilution	Measured concentration (mg/mL)			Ratio to the nominal concentration (%)	CV (%)
			Individual	Average	SD		
2	27169185	20	2.058	2.020	0.0357	101.0	1.8
	25869539		1.987				
	26396838		2.016				
6	34018802	50	6.075	5.924	0.3268	98.7	5.5
	34553020		6.148				
	30144540		5.549				
20	61156202	100	19.53	19.87	0.335	99.4	1.7
	62408045		19.87				
	63650351		20.20				
60	93943969	200	56.87	57.24	1.214	95.4	2.1
	97125181		58.60				
	92811437		56.26				

SD: standard deviation, CV: coefficient of variation

Calibration curve:

Slope: 3.6794E+05

Intercept: -1.0687E+07

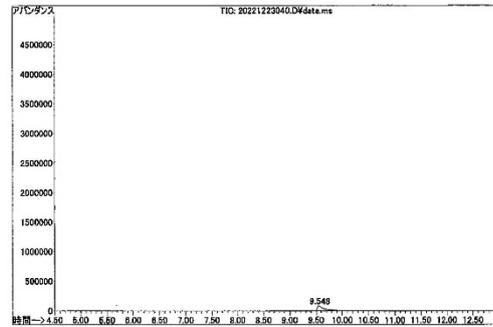
Measured concentration = (Peak area - Intercept) ÷ Slope × Dilution ÷ 1000

Ratio to the nominal concentration (%)

= The average of measured concentration (mg/mL) ÷ Nominal concentration (mg/mL) × 100

試験番号: 102821RG
場所試験番号: A220971

Study No.: A220971 Vial No.: 20
Test Substance: LDEA Injection Vol.: 1 µL
Analyte: LDEA Injection Date: 23 Dec 2022 16:28
Sample Name: PS1-1 Operator:
Method: D:\GCMS\DATA\VA220971\SIM.M
Data File: D:\GCMS\DATA\VA220971\20221223040.D

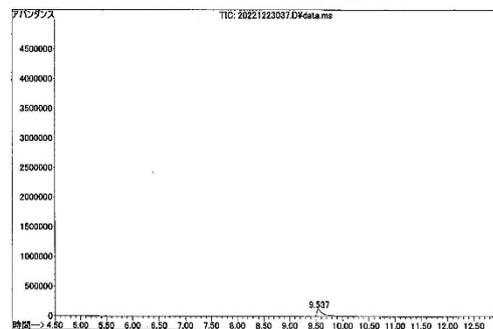


TIC: 20221223040.D\data.ms

ピーク#	R.T.	タイプ	半値幅	面積	開始時間	終了時間
1	9.548	M	0.206	10897472	9.306	11.851

2 mg/mL dose formulation, at the first preparation

Study No.: A220971 Vial No.: 17
Test Substance: LDEA Injection Vol.: 1 µL
Analyte: LDEA Injection Date: 23 Dec 2022 16:41
Sample Name: PS2-1 Operator:
Method: D:\GCMS\DATA\VA220971\SIM.M
Data File: D:\GCMS\DATA\VA220971\20221223037.D



TIC: 20221223037.D\data.ms

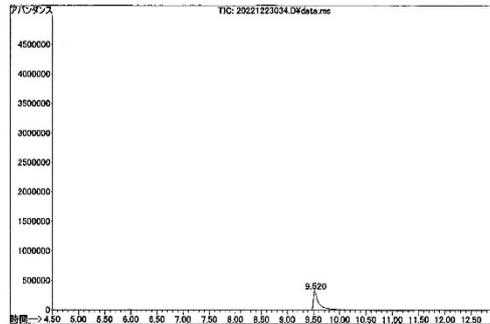
ピーク#	R.T.	タイプ	半値幅	面積	開始時間	終了時間
1	9.537	M	0.183	13196907	9.327	11.854

6 mg/mL dose formulation, at the first preparation

Figure 1 Representative chromatograms of sample solution

試験番号: 102821RG
 場所試験番号: A220971

Study No.: A220971 Vial No.: 14
 Test Substance: LDEA Injection Vol.: 1 μ L
 Analyte: LDEA Injection Date: 23 Dec 2022 14:53
 Sample Name: PS5-1 Operator: XXXXXXXXXX
 Method: D:\GCMSD\METHODS\A220971\SI.M Method: XXXXXXXXXX
 Data File: D:\GCMSD\DATA\投与液分析\A220971\20221223034.D

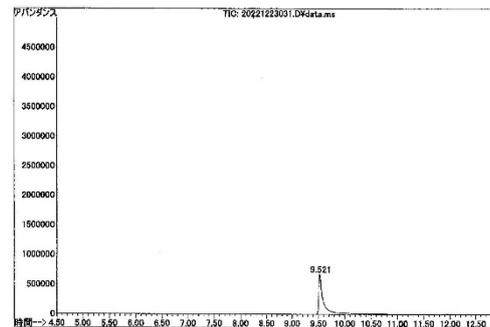


TIC: 20221223034.D\data.ms
 PS3-1

ピーク#	R.T.	タイプ	半値幅	面積	開始時間	終了時間
1	9.520	M	0.134	26593284	9.336	11.852

20 mg/mL dose formulation, at the first preparation

Study No.: A220971 Vial No.: 11
 Test Substance: LDEA Injection Vol.: 1 μ L
 Analyte: LDEA Injection Date: 23 Dec 2022 14:06
 Sample Name: PS5-1 Operator: XXXXXXXXXX
 Method: D:\GCMSD\METHODS\A220971\SI.M Method: XXXXXXXXXX
 Data File: D:\GCMSD\DATA\投与液分析\A220971\20221223031.D



TIC: 20221223031.D\data.ms
 PS5-1

ピーク#	R.T.	タイプ	半値幅	面積	開始時間	終了時間
1	9.521	M	0.107	43644157	9.381	11.867

60 mg/mL dose formulation, at the first preparation

Figure 1 Representative chromatograms of sample solution (continued)

Appendix 1

Information on the test substance

(2 pages)

Appendix 1-1

試験番号: 102821RG
 場所試験番号: A220971

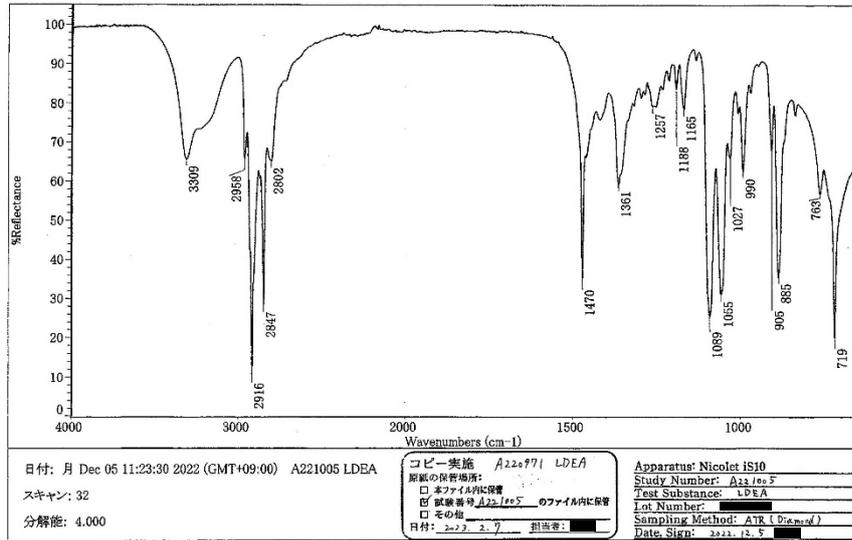


Figure 1 Infrared absorption spectrum of the test substance before the study

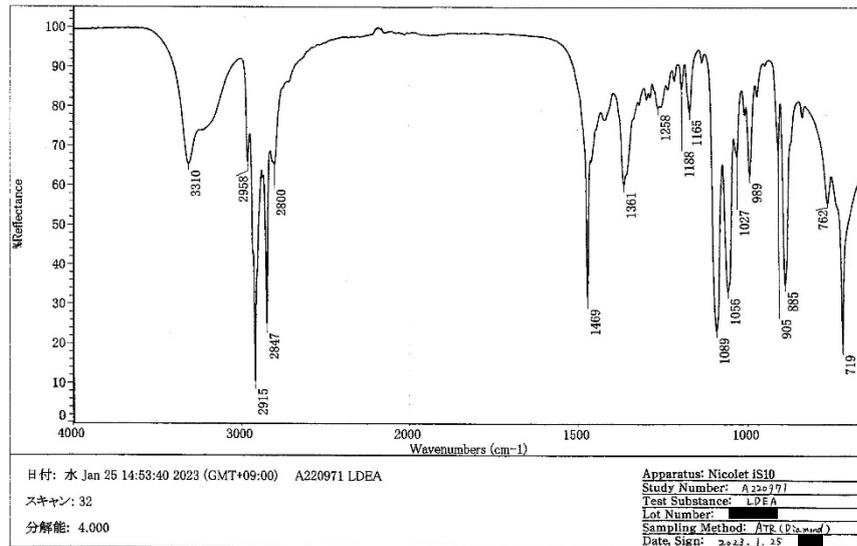


Figure 2 Infrared absorption spectrum of the test substance after the end of the experiment

Appendix 2

Analytical validation

(5 pages)

Appendix 2-1

試験番号 : 102821RG
 場所試験番号 : A220971

Table 1 System reproducibility in the system suitability test

Date	Peak area				Retention time			
	Individual (count)	Average (count)	SD (count)	CV (%)	Individual (min)	Average (min)	SD (min)	CV (%)
December 23, 2022	36530936	37431264	490347.4	1.3	9.528	9.520	0.0043	0.0
	37646599				9.520			
	37632867				9.520			
	37924426				9.519			
	37601510				9.515			
	37251244				9.519			
January 20, 2023	78784188	78982963	2321286.2	2.9	9.500	9.499	0.0018	0.0
	81450177				9.497			
	80114312				9.499			
	80712325				9.501			
	77720393				9.501			
	75116380				9.497			

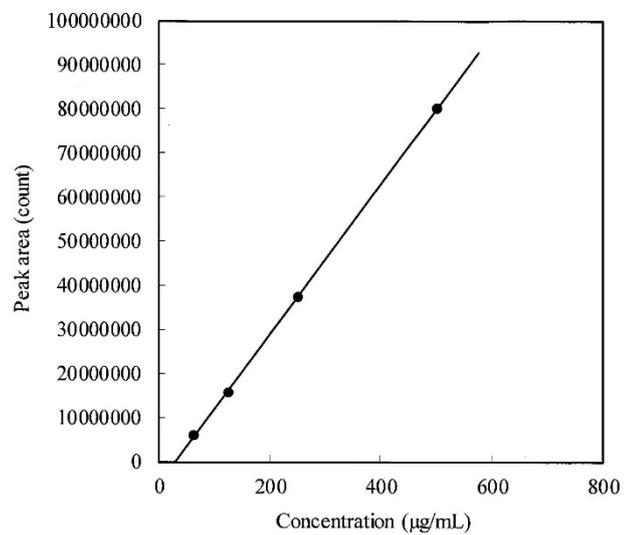
SD: standard deviation, CV: coefficient of variation

試験番号: 102821RG
 場所試験番号: A220971

Table 2 Calibration curve

Date	Concentration (µg/mL)	Peak area (count)	Slope (a) Intercept (b) Correlation coefficient (r)
December 23, 2022	62.5	6090411	a = 1.7023E+05 b = -5.0948E+06 r = 1.000
	125	15682923	
	250	37259513	
	500	80179532	
January 20, 2023	62.5	14943187	a = 3.6794E+05 b = -1.0687E+07 r = 0.999
	125	34400066	
	250	78046905	
	500	174807301	

試験番号: 102821RG
場所試験番号: A220971

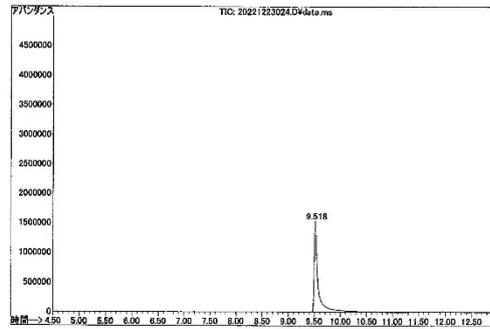


December 23, 2022

Figure 1 Calibration curve of the test substance

試験番号: 102821RG
 場所試験番号: A220971

Study No.: A220971 Vial No.: 9
 Test Substance: LDEA Injection Vol.: 1 μ L
 Analyte: LDEA Injection Date: 23 Dec 2022 13:42
 Sample Name: ST-1 Operator:
 Method: D:\VGCMSD\METHODS\A220971\SIM.M
 Data File: D:\VGCMSD\DATA\投与液分析\A220971\20221223024.D



TIC: 20221223024.D\data.ms
 ST-1

ピーク#	R.T.	タイプ	半値幅	面積	開始時間	終了時間
1	9.518	M	0.087	80179532	9.383	11.838

Standard solution of 500 μ g/mL, December 23, 2022

Figure 2 Representative chromatogram of the test substance

Appendix 3

Certificate of analysis

(3 pages)

Appendix 3-1

試験番号: 102821RG
場所試験番号: A220971

証明書番号: A220971-COA2

分析証明書

2023年1月27日
株式会社三菱ケミカルリサーチ
環境・健康・安全評価センター
環境影響評価グループ試験主任者: XXXXXXXXXX

場所試験番号: A220971

測定委託者: 株式会社薬物安全性試験センター

試験場所: 株式会社三菱ケミカルリサーチ 環境・健康・安全評価センター

適用 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)

被験物質: Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis-

ロット番号: XXXXXXXXXX

分析項目: 投与液中の被験物質濃度の測定

分析法: ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/MS)

分析実施日: 2022 年 12 月 23 日

分析結果: 初回調製時の投与液中被験物質濃度の分析結果を以下の表に示す。

投与液 濃度 (mg/mL)	被験物質濃度 (mg/mL)				対設定値 (%)	C.V. (%)
	Run1	Run2	Run3	平均値		
2	1.844	1.821	1.807	1.824	91.2	1.0
6	5.373	5.236	5.424	5.344	89.1	1.8
20	18.61	18.27	18.79	18.56	92.8	1.4
60	57.14	55.28	54.15	55.52	92.5	2.7

判定: 投与液の被験物質濃度の平均値が設定値の $100 \pm 20\%$ 以内であり、変動係数 (C.V.値) が 15%以内のため投与液は許容基準を満たした。

試験番号: 102821RG
 場所試験番号: A220971

証明書番号: A220971-COA3

分析証明書

2023年1月27日
 株式会社三菱ケミカルリサーチ
 環境・健康・安全評価センター
 環境影響評価グループ

試験主任者: [REDACTED]

場所試験番号: A220971

測定委託者: 株式会社薬物安全性試験センター

試験場所: 株式会社三菱ケミカルリサーチ 環境・健康・安全評価センター

適用 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)

被験物質: Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis-

ロット番号: [REDACTED]

分析項目: 投与液中の被験物質濃度の測定

分析法: ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/MS)

分析実施日: 2023年1月20日

分析結果: 最終回調製時の投与液中被験物質濃度の分析結果を以下の表に示す。

投与液 濃度 (mg/mL)	被験物質濃度 (mg/mL)				対設定値 (%)	C.V. (%)
	Run1	Run2	Run3	平均値		
2	2.058	1.987	2.016	2.020	101.0	1.8
6	6.075	6.148	5.549	5.924	98.7	5.5
20	19.53	19.87	20.20	19.87	99.4	1.7
60	56.87	58.60	56.26	57.24	95.4	2.1

判定: 投与液の被験物質濃度の平均値が設定値の $100 \pm 20\%$ 以内であり、変動係数 (C.V.値) が 15% 以内のため投与液は許容基準を満たした。

添付資料5 詳細観察の項目とその評価

項目 No.	項目	指標	評価 (0, 2・・・等の数字はスコア)		
1	認知	常同行動	正常ではみられない動作の反復の有無	0	正常(みられない)
				2	みられる(常同行動の種類を記録する)
2	受動性	不自然な姿勢(頸部をつまんで座らせた状態)からの逃避反応の有無	0	正常(みられる)	
			2	逃避行動はみられない	
3	警戒行動	新しい環境に入れたときの探索行動の程度	0	まったく動かない	
			2	若干周囲を見わたすが, すぐに無関心になる	
			4	正常	
			6	探索行動が正常よりもやや過剰	
			8	激しい警戒行動(e.g., 頻繁にケージから頭を出す)	
4	反応性	フィールド内での活動性	0	眠る	
			2	少ない	
			4	正常	
			6	よく動き, 常に歩く	
			8	常に走り, ときに歩く	
5	気分	洗顔	洗顔行動や身体を舐めるなどの動作	2	少ない
				4	正常
				6	多い
6	発声	異常発声の有無	0	正常(発声は認められない)	
			2	認められる	
7	筋緊張	腹筋緊張度	動物を仰向けに保定したときの腹部の緊張	0	正常
				2	緊張が過度に亢進している
8	筋緊張	四肢筋緊張度	動物の前後肢の足底を軽く押したときの抵抗の有無	0	正常(抵抗する)
				2	抵抗が少ない~ない
9	中枢興奮	振戦	四肢筋の震え	0	正常(震えはみられない)
				2	みられる
10	中枢興奮	攣縮・痙攣	攣縮/間代性痙攣/強直性痙攣	0	正常(痙攣はみられない)
				2	攣縮・痙攣がみられる(間代性/強直性など痙攣の種類も記述)
11	中枢興奮	姿勢	体姿勢の異常の有無	0	正常
				2	みられる(異常の内容も記述)
12	中枢興奮	運動失調	異常歩調(四肢を引きずる歩行, 跳躍歩行等)	0	正常
				2	みられる(異常の内容も記述)

13		異常行動	自咬, 後退り等の異常行動の有無	0	正常 (異常行動はみられない)
				2	みられる (異常の内容も記述)
14	反射・感覚	正向反射	フィールド内に仰臥 (背臥) に置いたとき素早く正常位に戻る反応の有無	0	正常 (素早く正常位に戻る)
				2	素早く正常位に戻らない
15		眼瞼反射	左右の眼瞼の横を豚毛で触れたときの眼瞼反射の有無	0	眼瞼を閉じない
				2	正常 (眼瞼を閉じる)
16		耳介反射	左右外耳道を豚毛で軽く刺激したときの, 耳介を震わせる・収縮させる等の反応の有無	0	反応なし
				2	正常 (反応あり)
17	自律神経症状	流涙	流涙の有無	0	正常 (流涙はみられない)
				2	流涙がみられる
18		流涎	流涎の有無	0	正常 (流涎はみられない)
				2	流涎がみられる
19		瞳孔の異常	瞳孔径	2	小さい
				4	正常
	6			大きい	
20	呼吸数の異常	呼吸数 (胸部および腹部の動きの早さから判定)	2	回数が少ない	
			4	正常	
			6	回数が多い	
21	皮膚色の異常	耳介, 前後肢, 尾等の皮膚露出部の色	2	蒼白	
			4	正常	
			6	紅潮	
22	被毛の異常	被毛の状態	0	正常 (被毛に艶がある)	
			2	被毛粗剛	
23	立毛	立毛の有無	0	正常 (立毛なし)	
			2	立毛がみられる	
24	体温下降	手に触れたときの皮膚温	0	正常	
			2	低い	
25	粘膜の異常	口腔粘膜等の異常の有無	0	正常 (異常なし)	
			2	異常 (異常の内容も記述)	
26	下痢	下痢の有無	0	正常	
			2	下痢 (粘液便, 水様便) がみられる	
27	眼球の変化	眼球の変化 (眼球突出, 角膜混濁, 変色, 出血等) の有無	0	正常 (眼球の変化はみられない)	
			2	みられる (変化の内容も記述)	
28		排便	フィールド内に置いてから1分間の排便回数	計数する	

29		排尿	フィールド内に置いてから1分間の排尿回数	計数する
----	--	----	----------------------	------

添付資料 6 機能検査の項目とその評価

検査	指標	評価	
視覚	動物を高い位置から実験台に近付けたときの接近反応 (触毛が接触する前に前肢を伸ばし体勢を水平に向き合わせる反応)の有無	+	正常 (反応あり)
		-	反応なし
聴覚	聴覚試験装置 (室町機械) で音を聴かせたときの耳介反射等の反応の有無.	+	正常 (反応あり)
		-	反応なし
痛覚	尾根部を無鉤ピンセットで挟んだ時の逃避反応の有無	+	正常 (反応あり)
		-	反応なし
握力	前後肢について, ラット用握力測定装置 (MK-380CM/R: 室町機械) を用いて握力を測定する.	2 回の測定を行い, その平均値を握力とする.	
自発運動量	自発運動量測定装置 (スーパーメックス: 室町機械) を用いて運動量を測定する.	連続 3 時間 20 分以上測定する. 20 分間隔で自発運動量を測定し, 測定開始から 20 分間と測定開始から 3 時間 20 分以降のデータを削除し, この間の 3 時間分をデータとする.	

添付資料 7 背景データ (28日反復投与試験, 5試験, コーン油投与)

Body Weight, Crl:CD(SD) rat, Male, Unit: g

	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	Day 28	Day 36	Day 42
N	35	35	35	35	35	15	15
Mean	206.9	269.9	326.1	369.9	396.5	440.8	456.9
SD	18.9	24.3	29.7	37.5	41.5	42.6	43.2
2SD	37.8	48.6	59.4	75.0	83.0	85.2	86.4
3SD	56.7	72.9	89.1	112.5	124.5	127.8	129.6
Max	234.3	307.9	375.7	437.6	470.3	503.1	524.9
Min	175.0	217.0	260.0	286.0	299.0	361.0	383.0

Body Weight, Crl:CD(SD) rat, Female, Unit: g

	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	Day 28	Day 36	Day 42
N	35	35	35	35	35	15	15
Mean	161.1	190.0	213.4	234.6	246.7	258.3	264.7
SD	13.7	15.4	17.4	19.8	20.4	19.7	19.2
2SD	27.4	30.8	34.8	39.6	40.8	39.4	38.4
3SD	41.1	46.2	52.2	59.4	61.2	59.1	57.6
Max	192.7	229.8	260.1	285.8	298.7	307.2	321.5
Min	137.0	160.0	186.0	204.0	210.0	224.0	245.0

添付資料 7 背景データ (28 日反復投与試験, 5 試験, コーン油投与) (続き)

Quantitative Urinary Parameter, Crl:CD(SD) rat, Male

	Vol	Na	K	Cl
	mL	mmol/L	mmol/L	mmol/L
N	25	25	25	25
Mean	10.1	111	274.4	148
SD	7.1	57	94.3	76
2SD	14.1	114	188.6	152
3SD	21.2	172	282.9	229
Max	26.0	197	400.8	278
Min	3.7	19	87.0	25

Quantitative Urinary Parameter, Crl:CD(SD) rat, Female

	VOL	Na	K	Cl
	mL	mmol/L	mmol/L	mmol/L
N	25	25	25	25
Mean	8.43	84.0	218.53	110.1
SD	4.55	40.67	88.46	54.05
2SD	9.10	81.34	176.92	108.10
3SD	13.65	122.01	265.38	162.15
Max	24.00	166.0	342.40	212.0
Min	4.00	17.0	44.80	17.0

添付資料 7 背景データ (28日反復投与試験, 5試験, コーン油投与) (続き)

Hematological Parameter, Crl:CD(SD) rat, Male

	RBC	Hgb	Hct	MCV	MCH	MCHC	PLT	WBC	RET%	NEUT%	LYMPH%	MONO%	EO%	BASO%	NEUT#	LYMPH#	MONO#	EO#	BASO#	PT	APTT	
	$\times 10^4/\mu\text{L}$	g/dL	%	fL	pg	%	$\times 10^4/\mu\text{L}$	$\times 10^2/\mu\text{L}$	%	%	%	%	%	%	$\times 10^2/\mu\text{L}$	sec.	sec.					
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mean	824	16.1	44.8	54.4	19.5	35.9	117.2	86.5	3.60	15.8	81.0	2.1	1.2	0.0	12.4	71.4	1.8	0.9	0.0	10.5	18.1	
SD	39	0.6	2.0	1.4	0.4	0.7	13.2	37.4	0.80	6.7	7.4	1.0	0.6	0.0	6.3	34.7	1.3	0.4	0.0	1.0	2.2	
2SD	77	1.2	4.0	2.8	0.8	1.4	26.4	74.8	1.60	13.4	14.8	2.0	1.2	0.0	12.6	69.4	2.6	0.8	0.0	2.0	4.4	
3SD	116	1.8	6.0	4.2	1.2	2.1	39.6	112.2	2.40	20.1	22.2	3.0	1.8	0.0	18.9	104.1	3.9	1.2	0.0	3.0	6.6	
Max	941	18.0	49.7	56.4	20.4	37.3	136.0	145.9	5.53	33.2	90.6	5.7	2.8	0.1	34.8	130.6	6.0	1.7	0.1	12.7	22.5	
Min	761	15.0	41.3	51.6	18.4	34.2	77.7	36.2	1.56	6.4	60.2	0.7	0.4	0.0	4.8	26.0	0.7	0.4	0.0	9.3	14.5	

Hematological Parameter, Crl:CD(SD) rat, Female

	RBC	Hgb	Hct	MCV	MCH	MCHC	PLT	WBC	RET%	NEUT%	LYMPH%	MONO%	EO%	BASO%	NEUT#	LYMPH#	MONO#	EO#	BASO#	PT	APTT	
	$\times 10^4/\mu\text{L}$	g/dL	%	fL	pg	%	$\times 10^4/\mu\text{L}$	$\times 10^2/\mu\text{L}$	%	%	%	%	%	%	$\times 10^2/\mu\text{L}$	sec.	sec.					
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mean	778	15.3	42.5	54.7	19.7	36.1	119.1	74.2	3.23	10.6	86.9	1.4	1.0	0.0	8.2	64.1	1.1	0.7	0.0	9.8	33.6	
SD	30	0.4	1.7	1.7	0.5	0.9	14.9	35.2	0.50	2.9	2.9	0.5	0.4	0.0	5.9	29.4	0.7	0.4	0.0	4.6	34.1	
2SD	60	0.8	3.4	3.4	1.0	1.8	29.8	70.4	1.00	5.8	5.8	1.0	0.8	0.0	11.8	58.8	1.4	0.8	0.0	9.2	68.2	
3SD	91	1.2	5.1	5.1	1.5	2.7	44.7	105.6	1.50	8.7	8.7	1.5	1.2	0.0	17.7	88.2	2.1	1.2	0.0	13.8	102.3	
Max	855	16.2	46.7	57.8	20.8	37.6	146.8	158.6	4.55	18.2	91.9	2.4	1.8	0.1	28.9	126.7	2.4	1.3	0.1	28.9	126.8	
Min	735	14.7	40.7	51.6	18.8	34.5	95.1	28.6	2.25	5.5	79.9	0.6	0.3	0.0	2.0	24.9	0.2	0.1	0.0	6.8	14.5	

添付資料 7 背景データ (28日反復投与試験, 5試験, コーン油投与) (続き)

Blood Chemical Parameter, Crl:CD(SD) rat, Male

	T-Bil	AST	ALT	γ -GTP	ALP	TP	Alb	T-cho	TG	Glu	BUN	Crea	Ca	IP	A/G	Glb	Na	K	Cl
	mg/dL	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	g/dL	g/dL	mg/dL		g/dL	mmol/L	mmol/L	mmol/L						
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mean	0.05	79	37	1	489	5.6	3.2	53	40	139	14.7	0.25	10.2	8.1	1.37	2.4	143	4.7	104
SD	0.01	12	7	1	276	0.3	0.1	10	14	25	2.0	0.02	0.3	0.9	0.11	0.2	2	0.4	3
2SD	0.03	25	15	1	552	0.5	0.3	20	28	49	3.9	0.05	0.6	1.8	0.21	0.4	3	0.9	5
3SD	0.04	37	22	2	828	0.8	0.4	29	43	74	5.9	0.07	0.9	2.6	0.32	0.6	5	1.3	8
Max	0.08	98	53	2	954	6.0	3.4	74	70	179	17.4	0.29	10.6	10.2	1.55	2.9	146	5.6	108
Min	0.04	58	26	0	176	5.2	3.0	36	16	102	10.7	0.21	9.4	6.9	1.03	2.1	140	3.9	100

Blood Chemical Parameter, Crl:CD(SD) rat, Female

	T-Bil	AST	ALT	γ -GTP	ALP	TP	Alb	T-cho	TG	Glu	BUN	Crea	Ca	IP	A/G	Glb	Na	K	Cl
	mg/dL	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	g/dL	g/dL	mg/dL		g/dL	mmol/L	mmol/L	mmol/L						
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mean	0.06	73	24	2	253	5.6	3.3	57	27	135	14.5	0.28	10.0	7.8	1.45	2.3	143	4.1	105
SD	0.02	18	5	1	142	0.3	0.2	14	14	29	2.6	0.04	0.3	1.8	0.11	0.2	2	0.5	2
2SD	0.04	37	10	2	284	0.7	0.4	29	28	58	5.3	0.08	0.6	3.6	0.21	0.3	3	1.0	3
3SD	0.06	55	15	3	425	1.0	0.6	43	42	87	7.9	0.12	0.9	5.4	0.32	0.5	5	1.5	5
Max	0.11	108	35	3	498	6.2	3.7	79	70	210	22.0	0.35	10.5	11.2	1.67	2.6	146	5.0	107
Min	0.02	52	16	0	97	5.0	2.8	36	12	95	10.8	0.20	9.4	5.1	1.27	2.0	140	3.1	100

添付資料 7 背景データ (28日反復投与試験, 5試験, コーン油投与) (続き)

Organ Weight, Crl:CD(SD) rat, Male

	Body Weight	Brain	Heart	Spleen	Liver	Kidney	Thymus	Adrenal	Pituitary	Testis	Epididymis	Seminal V.	Prostate
	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mean	370.3	2.0508	1.2393	0.6462	10.7868	2.7056	0.5125	0.0532	0.0110	3.0747	0.8307	1.1585	0.9861
SD	36.9	0.1185	0.1631	0.1101	1.1792	0.2257	0.1548	0.0097	0.0026	0.4159	0.1132	0.1818	0.2216
2SD	73.9	0.2371	0.3262	0.2201	2.3583	0.4514	0.3096	0.0195	0.0051	0.8318	0.2263	0.3635	0.4431
3SD	110.8	0.3556	0.4893	0.3302	3.5375	0.6771	0.4644	0.0292	0.0077	1.2477	0.3395	0.5453	0.6647
Max	434.1	2.2703	1.5503	0.8586	12.3133	3.0022	0.7477	0.0697	0.0153	3.6175	1.0246	1.6332	1.5253
Min	291.0	1.8614	0.9503	0.4610	8.0603	2.1147	0.2758	0.0377	0.0050	1.8518	0.6288	0.8330	0.6311

Organ Weight, Crl:CD(SD) rat, Male

	Brain	Heart	Spleen	Liver	Kidney	Thymus	Adrenal	Pituitary	Testis	Epididymis	Seminal V.	Prostate
	×100 g/g BW											
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mean	0.5570	0.3344	0.1741	2.9134	0.7342	0.1372	0.0144	0.0029	0.8331	0.2254	0.3155	0.2654
SD	0.0403	0.0246	0.0205	0.1531	0.0625	0.0355	0.0021	0.0005	0.1078	0.0301	0.0543	0.0477
2SD	0.0807	0.0492	0.0410	0.3061	0.1250	0.0711	0.0043	0.0011	0.2157	0.0603	0.1087	0.0954
3SD	0.1210	0.0738	0.0616	0.4592	0.1874	0.1066	0.0064	0.0016	0.3235	0.0904	0.1630	0.1431
Max	0.6618	0.3801	0.2046	3.3133	0.8646	0.1995	0.0175	0.0037	1.0155	0.2756	0.4195	0.3548
Min	0.5026	0.2967	0.1247	2.6514	0.6512	0.0760	0.0099	0.0016	0.5787	0.1707	0.2109	0.1792

添付資料 7 背景データ (28 日反復投与試験, 5 試験, コーン油投与) (続き)

Organ Weight, Crl:CD(SD) rat, Female

	Body Weight	Brain	Heart	Spleen	Liver	Kidney	Thymus	Adrenal	Pituitary	Ovary	Uterus
	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mean	235.0	1.9310	0.8381	0.5218	7.1722	1.8148	0.4867	0.0668	0.0149	0.0878	0.5259
SD	19.8	0.0613	0.0702	0.0831	0.7089	0.1469	0.0972	0.0095	0.0032	0.0154	0.1300
2SD	39.6	0.1225	0.1404	0.1662	1.4179	0.2938	0.1944	0.0190	0.0065	0.0308	0.2600
3SD	59.4	0.1838	0.2106	0.2493	2.1268	0.4407	0.2917	0.0285	0.0097	0.0462	0.3900
Max	272.4	2.0518	0.9644	0.6458	8.8954	2.0717	0.7105	0.0808	0.0211	0.1170	0.7508
Min	203.0	1.8185	0.6697	0.3629	6.1080	1.5517	0.2766	0.0477	0.0074	0.0605	0.3217

Organ Weight, Crl:CD(SD) rat, Female

Brain	Heart	Spleen	Liver	Kidney	Thymus	Adrenal	Pituitary	Ovary	Uterus
×100 g/g BW									
20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
0.8263	0.3572	0.2220	3.0536	0.7752	0.2073	0.0285	0.0063	0.0376	0.2233
0.0641	0.0208	0.0319	0.1874	0.0690	0.0387	0.0039	0.0013	0.0072	0.0490
0.1282	0.0416	0.0638	0.3748	0.1380	0.0775	0.0079	0.0025	0.0145	0.0980
0.1923	0.0624	0.0957	0.5622	0.2070	0.1162	0.0118	0.0038	0.0217	0.1471
0.9408	0.3970	0.2949	3.3705	0.9460	0.2877	0.0344	0.0082	0.0551	0.3100
0.7151	0.3066	0.1788	2.6972	0.6673	0.1206	0.0214	0.0035	0.0237	0.1302

信頼性保証書

表題: Ethanol, 2,2'-(dodecylimino)bis- (CAS No. 1541-67-9) のラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験

試験番号: 102821RG

調査の段階	調査日	運営管理者および 試験責任者への報告日	調査担当者
試験計画書	2022年12月12日	2022年12月12日	■■■■■
試験計画書変更書(1)	2022年12月22日	2022年12月22日	■■■■■
試験計画書変更書(2)	2023年01月17日	2023年01月17日	■■■■■
試験計画書変更書(3)	2023年01月18日	2023年01月18日	■■■■■
試験計画書変更書(4)	2023年01月20日	2023年01月20日	■■■■■
試験計画書変更書(5)	2023年01月25日	2023年01月25日	■■■■■
試験計画書変更書(6)	2023年02月02日	2023年02月02日	■■■■■
検収・検疫, 体重測定	2022年12月13日	2022年12月13日	■■■■■
被験物質の安定性	2022年12月14日	2022年12月14日	■■■■■
詳細な症状観察	2022年12月20日	2022年12月20日	■■■■■
群分け, 投与試料の調製, 試験場所への投与試料の 送付	2022年12月22日	2022年12月22日	■■■■■
摂餌量測定, 投与, 一般状態観察	2022年12月23日	2022年12月23日	■■■■■
機能検査	2023年01月13日	2023年01月13日	■■■■■
尿検査	2023年01月16日 ~01月17日	2023年01月17日	■■■■■, ■■■■■,
剖検, 血液学・血液生化学的検査	2023年01月20日	2023年01月20日	■■■■■,
病理組織標本作製	2023年02月08日	2023年02月08日	■■■■■
最終報告書案(1), 生データ	2023年02月24日 ~03月15日	2023年03月15日	■■■■■, ■■■■■
最終報告書案(2), 生データ	2023年03月23日	2023年03月23日	■■■■■■■ ■■■■■
最終報告書, 生データ	2023年03月24日	2023年03月24日	■■■■■■■, ■■■■■

上記の試験は、「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 号経済産業省製造産業局長, 環企発第 110331010 号)」に従って実施された。

本試験は試験計画書および標準操作手順書に従って実施され, 本報告書には試験の実施方法が正確に記載され, かつ生データが正確に反映されていることを確認した。

主信頼性保証部門責任者は, 試験場所信頼性保証部門の調査結果に基づき, 株式会社三菱ケミカルリサーチで実施された被験物質液の濃度・均一性分析 (添付資料 4) を含み, 信頼性に問題ないことを確認した。

2023 年 03 月 24 日

主信頼性保証部門責任者

株式会社薬物安全性試験センター