

最終報告書

ヘキサフルオリドケイ酸(2-)二カリウム (CAS No. 16871-90-2) 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: 102822RG

試験責任者: [REDACTED]

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: ヘキサフルオリドケイ酸(2-)ニカリウム (CAS No. 16871-90-2) 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: 102822RG

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] [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: [REDACTED]

被験物質管理責任者: [REDACTED]

施設管理責任者: [REDACTED]

動物管理責任者: [REDACTED]

分析責任者: [REDACTED]

病理検査責任者: [REDACTED] [REDACTED]

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:

[REDACTED] [REDACTED]

尿検査, 血液学的検査, 血液生化学的検査:

[REDACTED] [REDACTED]

剖検, 器官重量測定, 病理組織学的検査:

[REDACTED]

被験物質の安定性分析: [REDACTED]

試験責任者の署名

2023 年 3 月 24 日

[REDACTED]

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つた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態および 試験計画書に従わなかつたこと.....	8
8. 試資料の保存	9
9. 要約	9
10. 被験物質および対照物質 (媒体).....	10
11. 試験系	12
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	156
添付資料 1	被験物質の試験成績書.....	163
添付資料 2	被験物質の安定性分析成績書.....	164
添付資料 3	被験物質液の安定性分析.....	166
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.....	228
添付資料 6	機能検査の項目とその評価.....	231
添付資料 7	背景データ(28日反復投与試験, 直近10試験, メチルセルロース投与).....	232
信頼性保証書		238

1. 表題

ヘキサフルオリドケイ酸(2-)二カリウム (CAS No. 16871-90-2) 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

102822RG

3. 試験の目的

ヘキサフルオリドケイ酸(2-)二カリウム (CAS No. 16871-90-2) 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: IACUC102822RG)。

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24日
投与開始日:	2022年12月24日
投与期間終了日:	2023年1月20日
解剖日:	2023年1月21日(毒性試験群), 2023年2月4日(回復性試験群)
病理組織学的検査終了日:	2023年3月12日
実験終了日:	2023年3月12日
試験終了日:	2023年3月24日

注. 当初 12月22日から投与を開始する予定であったが、投与用試料の濃度分析の結果が基準値を外れたため、投与試料を再調製し分析するために、投与開始日を12月24日に繰り下げた(第7項). 以降、解剖日までの日程もそれに応じて変更した.

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

- 2022年12月20日に、12月22日から使用する予定であった投与用試料を調製し、濃度・均一性分析を行ったところ、結果が基準範囲を外れた. これを受け、以下の対応をとった.
 - 基準を満たさなかつた投与試料は供試せず、廃棄した.
 - 分析用サンプル採取時の搅拌が不十分であったと考えられたため、採取時に30分以上搅拌することにした. また、投与時にも30分以上搅拌することにした.
 - 投与試料の再調製と再分析を行つた.
 - 再分析を行うために、投与開始日を12月22日から12月24日に延期し、それに応じて、解剖までの全日程を繰り下げた.
 - 基準を満たさなかつた当初の分析結果が判明したのは群分けを行つた後であったため、12月23日にあらためて群分け(再群分け)を行つた.
 - 当初の群分け時で割り付けた試験動物番号と区別するため、再群分けにより振り直した試験動物番号は、4桁+a(例1001a)とし、青色ペンで尾に記入した.

この結果、再調製による分析結果は基準を満たした. 結果的に、上述の措置により基準を満たさなかつた試料は投与に供されなかつたため、当該事象が試験の結果に及ぼす影響はない. なお、最終調製時の投与試料の分析においても、基準を満たした.

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(1.09612 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

ヘキサフルオリドケイ酸(2-)二カリウム(CAS No. 16871-90-2)の 0, 3, 10, 30 および 100/60* 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 100/60 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)。

100/60 mg/kg 群で雄 2 例が投与 20 日および 21 日に、雌 2 例が投与 19 日に死後発見された(いずれも回復性試験群に割り付けられた個体)。これらの動物では、雄で Day 16 から、雌で Day 14 から自発運動の低下が認められた。途中から削瘦もみられ、生前の摂餌量は低く、死亡時の体重も減少していた。剖検では、胃の膨満、胃の水様内容物、前胃および腺胃の皺壁の平滑化、心臓全体の白色化の他、胸腺の小型、脾臓の小型、副腎の肥大(両側)なども認められた。検鏡下では、腺胃の糜爛、心臓の鉱質沈着と炎症細胞浸潤などが認められた。また、腎臓髄質の鉱質沈着も雌雄各 1 例で認められた。

生存動物においては、100/60 mg/kg 群で Day 14 から自発運動の低下が認められはじめ、削瘦、鼻端の汚れなど散見され、摂餌量の低値傾向と体重増加抑制も認められた。尿検査では、被験物質投与による明らかな影響は認められなかった。血液学的検査では、血小板数が 100/60 mg/kg 群の雌で高値を、網赤血球率が 100/60 mg/kg 群の雌雄で高値／高値傾向を示した。器官重量測定では、胸腺絶対重量の低値が 100/60 mg/kg 群の雌で認められた他、体重低値に伴い、脳相対重量の高値、腎臓相対重量の高値が 100/60 mg/kg 群の雌で認められた。剖検では、毒性試験群において著変は認められなかった。病理組織学的検査では腺胃粘膜下組織の炎症細胞浸潤が 10 mg/kg 群の雄 1 例、30 mg/kg 群の雄 1 例、100/60 mg の雄 3 例および雌 1 例で、腺胃粘膜上皮の好酸性球状物の増加が 10 mg/kg 群の雄 3 例および雌 1 例、30 mg/kg 群の雄全例および雌 4 例、100/60 mg/kg 群の雄全例および雌 4 例で、腺胃粘膜の鉱質沈着が 100/60 mg/kg 群の雌 1 例で認められた。

回復性試験群では、剖検において腺胃粘膜の白色化が雌 2 例で認められたが、上述の変化は概ね認められなかった。なお、体重低値に伴い、腎臓相対重量の高値が 100/60 mg/kg 群の雄で、心臓相対重量の高値が 100/60 mg/kg 群の雌雄で認められた。

以上の結果から、ヘキサフルオリドケイ酸(2-)二カリウム (CAS No. 16871-90-2)の標的器官は胃および心臓と考えられ、腺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 3 mg/kg と考えられた。また、認められた諸変化には回復性が認められた。

*: Day 20 までは 100 mg/kg、Day 21 からは 60 mg/kg を投与した。

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: ヘキサフルオリドケイ酸(2-)二カリウム

別名: Potassium hexafluorosilicate, N-Dodecyldiethanolamine

化学式: F₆K₂Si

製造元:

CAS No.:	16871-90-2
分子量:	220.27
性状:	White powder
ロット番号:	[REDACTED]
含量:	100.6%
受領日:	2022年10月21日
入手量:	1 kg × 2 本
使用量:	37.10332 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:	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注意した。曝露されないよう念のため局所排気装置の中で取り扱った。また、ガラスと危険な反応を起こすとの記述があることから、使用にあたりガラスと接触させなかった。
被験物質の保管:	分配後の初めての開封時に、1.09612 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:	0.5 %メチルセルロース溶液 (0.5%MC)
調製法と有効期限:	所定量のメトローズ SM-400 (信越化学工業株式会社) を、あらかじめ加温した注射用水(株式会社大塚製薬工場、目的量の半量程度)の中に攪拌しながら添加し、分散させた。次いで、常温の注射用水を加えて溶解させ、さらに注射用水を加えて目的量に定容した。必要に応じて小分けし、調製後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、冷蔵下で保管した。
保管庫実測温度:	3.5~4.7°C (初回調製 ~ 最終使用)
媒体の選択理由:	試験施設にて 30 mg/mL 液の媒体を検討した。 懸濁媒として汎用される 0.5 w/v% のメチルセルロース液を検討したところ、良好な懸濁液が得られた。一方、水を検討したとこ

ろ、一見溶解したように見えたが、静置すると底に無色透明のゼリー状の塊がみられた。

以上から、0.5 %MC を媒体として選択した。

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: 111.8 ~ 129.7 g, 雌: 92.9 ~ 108.8 g
供給源:	ジャクソン・ラボラトリ－・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。 再群分け (7 項参照) 後は、4 枝+a の試験動物番号を青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 32
温湿度:	22.0 ± 3.0°C (基準範囲), 21.4 ~ 24.3°C (実測範囲) 50 ± 20% (基準範囲), 37 ~ 74%* (実測範囲)
	*: 試験期間中、清掃作業等により飼育室内湿度が基準範囲を上回ったことがあったが、最長 44 分間の一過性の事象であったため、試験に影響ないと判断した。
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: 22Q310, 22Q411, 22Q401)
飼育ケージ:	ポリカーボネイト製ケージ (W290 × H190 × D450 mm); 巢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・テスティ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リサーチ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 (1001a-1005a)
				雌	5 (2001a-2005a)
	低用量	3	0.6 mg/mL 液	雄	5 (1101a-1105a)
				雌	5 (2101a-2105a)
	中低用量	10	2 mg/mL 液	雄	5 (1201a-1205a)
				雌	5 (2201a-2205a)
	中高用量	30	6 mg/mL 液	雄	5 (1301a-1305a)
				雌	5 (2301a-2305a)
	高用量 ^{\$}	100／60*	20 mg/mL 液 ／12 mg/mL 液*	雄	5 (1401a-1405a)
				雌	5 (2401a-2405a)
回復性	対照	0	媒体	雄	5 (1006a-1010a)
				雌	5 (2006a-2010a)
	高用量 ^{\$}	100／60*	20 mg/mL 液 ／12 mg/mL 液*	雄	5 (1406a-1410a)
				雌	5 (2406a-2410a)

* Day 21 より

§ 100 mg/kg 群において Day 21 の投与前までに雌雄各 2 例の死亡が認められたため、同群のみ用量を下げた。

¶ 7 項参照

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±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、100 mg/kg群には20 mg/mL液を、30 mg/kg群には6 mg/mL液を、10 mg/kg群には2 mg/mL液を、3 mg/kg群には0.6 mg/mL液を投与した。ただし、60 mg/kg投与用には12 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。

各濃度、必要量の被験物質を、電子天秤を用いて秤量し、PP製ビーカーに入れた。これに適当量の媒体を加え、マグネットスターラーで30分間攪拌した後、共洗いしながら残さずPP製メスシリンダーに移した。さらに媒体を加えて必要量にメスアップし、よく転倒混和した。

調製した各試料を毎日の使用に応じてPP製容器に小分けした。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: 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: A221001)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

投与に供した試料について、初回調製時、最終調製時に、濃度・均一性分析を行った(7項参照)。

媒体を除く各投与試料を30分以上攪拌し、その上、中、下層から、各5~10 mL×2サンプルを、攪拌を続けながらPP製容器に採取し、これらを試験場所に冷蔵・遮光下で送付した。試験場所は、分析法バリデーション試験(試験場所の試験番号A221000)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、投与に供した試料について、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、最新の体重を基づき算出した個体別の投与液量を、シリンジおよび胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与液は、投与前に、30分以上マグネチックスターラーを用いて攪拌し、投与にあたっては、よく攪拌しながら採取した(7項参照)。

12.5.4. 用量設定の根拠

本試験に先立ち実施した予備検討試験(試験施設の試験番号:DST462RN)において、被験物質の0, 1.5, 15あるいは150mg/kgをラットに7日間連日経口投与したところ、150mg/kg群の雄1例および雌4例が死亡(あるいは瀕死)した。これらの動物では、体重低下とともに、剖検において胃・大腸の黒色内容物、胃の膨満、前胃の赤色点、胸腺の小型化、胸腺の赤色点、下腹部の汚れおよび/あるいは腸重積等が認められた。それよりも低用量では死亡はみられなかつたが、15mg/kg群においてNEUT%/#の高値(雄), LYMPH%の低値(雄), EO%/#の高値(雄)が認められた。これらの成績から、150mg/kgは死亡用量であり、明らかな毒性用量は15~150mg/kgと推測された。病理組織学的検査では、雌雄ともに主として腺胃に病変がみられ、粘膜下織における好酸球浸潤が15および150mg/kgで明らかで、好酸性球状物(eosinophilic globules)が多く見られる傾向があつた。また、前胃の境界縁で角化亢進が雄の15および150mg/kg、雌の150mg/kgで見られた。脳、精巣、精巣上体については、著変は認められなかつた。

今回、投与期間がより長期の28日間であることを考慮し、150mg/kgの2/3量である100mg/kgを設定し、以下、公比約3で除して30, 10および3mg/kgを設定した。

なお、Day 19~21に100mg/kg群の雌雄各2例が死亡し投与継続が危ぶまれたため、Day 21より当該群の用量を60mg/kgに減じた。

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(回復性試験群のみ), 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(投与期間中にあっては投与後), 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, 手を持って検査項目 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 $60 \times 60 \times 20$ 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, 途中に排尿後 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
臭氣 (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
单球比率 (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 ³ /μL	演算法
	リンパ球数 (LYMPH#)	10 ³ /μL	演算法
	单球数 (MONO#)	10 ³ /μL	演算法
	好塩基球数 (BASO#)	10 ³ /μL	演算法
	好酸球数 (EO#)	10 ³ /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 アミノトランスファラーゼ (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. なお, 途中死亡動物については発見時に行った.

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. 精巣および精巣上体については, 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	精巣/両側
気管	精巣上体/両側

肺(気管支を含む)	前立腺
大動脈	精嚢(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	腔
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(ペイエル板含む)	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100/60 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100/60 mg/kg群で毒性影響の発現の可能性が考えら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、100/60 mg/kg群の雄2例および雌1例で片側が標本上に現れなかつたが、片側性に発現する毒性影響は考え難いことに加え、100/60 mg/kg群で病変は認められなかつたことから、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100/60 mg/kg群の標本を用いて光学顕微鏡下で鏡検した. 次いで、100/60 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、ここで有意の場合はさらに 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. 死亡状況と一般状態

一般状態観察の所見を Table 1 に示す。

回復性試験群の 100/60 mg/kg 群で雄 2 例が Day 20 および 21 に、雌 2 例が Day 19 に死後発見された。これらの動物では、雄で Day 16 から、雌で Day 14 から自発運動の低下が認められ、途中から削瘦もみられた。

生存動物においても、100/60 mg/kg 群で Day 14 から自発運動の低下が認められはじめ、削瘦、鼻端の汚れなどがみられる個体もあった。これらの所見は投与量を 60 mg/kg に減じてからはみられなくなった。30 mg/kg 以下の用量では、明らかな一般状態の異常は認められなかった。

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。

途中死亡例の発見時の体重は、いずれも大きく減少した。また、生存動物においても、体重増加抑制が 100/60 mg/kg 群で認められ、雄で Day 8 に、雌で Day 22 に有意差が認められた。それ以下の用量では体重推移に明らかな異常は認められなかった。

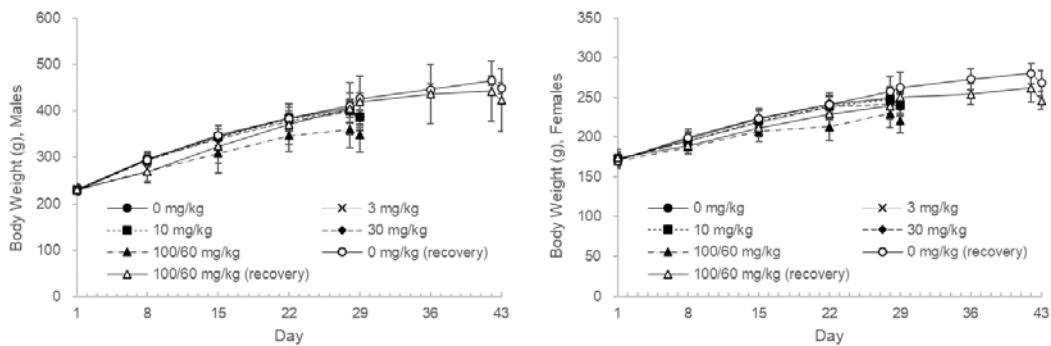


Figure Changes in Body Weight of Survival Animals

Error bar: Standard deviation

13.3. 摂餌量

摂餌量の測定結果を Table 3 に示す。

途中死亡動物が収容されていたケージでは、摂餌量が低値を示した。また、生存動物においても、100/60 mg/kg 群で低値傾向が認められた。それ以下の用量では摂餌量推移に明らかな異常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。なお、途中死亡動物についても、生存時点に行われた検査では明らかな異常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。

異常変化は認められなかった。

認められた変化としては、尿 Vol が毒性試験群の 100/60 mg/kg 群の雌で有意な高値を、尿 Na が回復性試験群の 100/60 mg/kg 群の雄で有意な低値を、尿 Cl が回復性試験群の 100/60 mg/kg 群の雄で有意な低値を示した。その他に、尿沈渣中の扁平上皮細胞が毒性試験群の 100/60 mg/kg 群の雄 1 例で認められた。

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。

PLT: 毒性試験群において、100/60 mg/kg 群の雌で有意な高値を示した。

RET%: 毒性試験群において、100/60 mg/kg 群の雌で有意な高値を示した。同群の雄においても非有意ながら高値傾向を示した。

その他、RBC が回復性試験群の 100/60 mg/kg 群の雄で有意な低値を、MCHC が毒性試験群の 100/60 mg/kg 群の雌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。

異常変化は認められなかった。

認められた変化としては、IP が毒性試験群の 100/60 mg/kg 群の雌で有意な高値を、BUN が毒性試験群の 10 mg/kg 群の雌で有意な高値を、Alb が毒性試験群の 30 および 100/60 mg/kg 群の雌雄で有意な低値を、TP が毒性試験群の 3 mg/kg 群の雄、30 mg/kg 群の雌雄および 100/60 mg/kg 群の雌で有意な低値を、Glb が毒性試験群の 30 mg/kg 群の雌雄および 100/60 mg/kg 群の雌で有意な低値を、Ca が回復性試験群の 100/60 mg/kg 群の雌で有意な低値を、Cl が回復性試験群の 100/60 mg/kg 群の雌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。

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。

胸腺: 毒性試験群において、胸腺絶対重量が 100/60 mg/kg 群の雌で有意な低値を示した。

体重低値(低値傾向)に伴う変化として以下が認められた。

脳: 毒性試験群において、脳相対重量が 100/60 mg/kg 群の雌で有意な高値を示した。

心臓: 回復性試験群において、心臓相対重量が 100/60 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、腎臓相対重量が 100/60 mg/kg 群の雌で有意な高値を示した。同群の雄においても非有意ながら高値傾向を示した。

回復性試験群において、腎臓相対重量が 100/60 mg/kg 群の雄で有意な高値を示した。

その他には、毒性試験群において、肝臓相対重量が 30 および 100/60 mg/kg 群の雌で有意な高値を示した。

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.

被験物質投与による明らかな影響として、以下の変化が認められた.

<途中死亡例 [100/60 mg/kg 群の雌雄各 2 例 (いずれも回復性試験群)]>

心臓: 臓器全体の白色化が、雄 2 例および雌 1 例で認められた.

胸腺: 胸腺の小型が、途中死亡の全例で認められた.

脾臓: 脾臓の小型が、雌雄各 1 例に認められた.

副腎: 副腎の肥大 (両側) が、雄 1 例および雌 2 例に認められた.

胃: 胃の膨満が、途中死亡の全例で認められた.

胃: 胃の水様内容物が、雄 2 例および雌 1 例で認められた.

胃: 前胃および腺胃の皺壁の平滑化が、途中死亡の全例で認められた.

<生存例>

胃: 回復性試験群において、腺胃粘膜の白色化が 300 mg/kg 群の雌 2 例で認められた.

13.10. 病理組織学的所見

病理組織学的所見を Table 12 に示す.

被験物質投与による明らかな影響として、以下の変化が認められた.

<途中死亡例 [100/60 mg/kg 群の雌雄各 2 例 (いずれも回復性試験群)]>

心臓: 鉛質沈着が雄 2 例および雌 1 例に認められた (いずれも moderate). これらの動物では、炎症細胞浸潤も伴っていた.

腎臓: 髓質の鉛質沈着が雌雄各 1 例に認められた.

腺胃: 腺胃の糜爛が雌雄各 1 例に認められた.

<生存例>

腺胃: 毒性試験群において、粘膜下組織の炎症細胞浸潤が 10 mg/kg 群の雄 1 例、30 mg/kg 群の雄 1 例、100/60 mg の雄 3 例および雌 1 例で認められた.

粘膜上皮の好酸性球状物の増加が 10 mg/kg 群の雄 3 例および雌 1 例、30 mg/kg 群の雄全例および雌 4 例、100/60 mg/kg 群の雄全例および雌 4 例で認められた.

粘膜の鉛質沈着が 100/60 mg/kg 群の雌 1 例で認められた.

腎臓: 毒性試験群において、髓質の鉛質沈着が 10 mg/kg 群の雌 1 例、100/60 mg/kg 群の雌 1 例で認められた.

その他に認められた所見は、先天異常か、用量依存性がみられない変化か、対照群でも同様に認められた変化か、ラットでみられる自然発生性変化であった。なお、前胃では、境界縁の角化亢進が 10 mg/kg 群の雄 1 例で、境界縁上皮の空胞変性が 30 mg/kg 群の雄 1 例および雌 2 例で認められたが、用量依存的な発現ではなかった。

14. 考察

ヘキサフルオリドケイ酸(2-)二カリウム(CAS No. 16871-90-2)の0, 3, 10, 30および100/60 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。

100 mg/kg投与により、自発運動の低下等の全身状態の悪化を思わせる変化が投与2週目から見られはじめ、雄2例がDay 20および21に、雌2例がDay 19に死後発見された。これらの死亡時体重と生前の摂餌量は低下していた。生存例についても、自発運動の低下等が同様にみられ、体重値も雄でDay 8に、雌でDay 22に有意な低値を示した。以上の状況から100 mg/kg投与の継続が危ぶまれたため、Day 21より当該群の投与量を60 mg/kgに減じたところ、それ以降、投与終了にかけて異常症状は観察されなくなった。なお、脳相対重量が100/60 mg/kg群の雌で有意な高値を示したが、これは体重低値によるものと考えられた。

被験物質の明らかな標的器官は胃および心臓と考えられた。

胃では、途中死亡の雌雄各2例の剖検において、膨満、水様内容物、皺壁の平滑化が認められた。胃の膨満は予備試験でも認められたものであり、恐らくこれにより皺壁が平坦化したものと考えられた。病理組織学的検査においては、死後変化により当該臓器の観察は困難であったが、観察可能であった個体では腺胃の糜爛が認められた。生存例の剖検では、回復性試験群において腺胃粘膜の白色化が雌2例で認められた他に著変はみられなかつたが、一方、病理組織学的検査では、毒性試験群において腺胃粘膜下組織の炎症細胞浸潤が10 mg/kg群の雄1例、30 mg/kg群の雄1例、100/60 mgの雄3例および雌1例で、腺胃粘膜上皮の好酸性球状物の増加が10 mg/kg群の雄3例および雌1例、30 mg/kg群の雄全例および雌4例、100/60 mg/kg群の雄全例および雌4例で、腺胃粘膜の鉱質沈着が100/60 mg/kg群の雌1例で認められ、腺胃における影響は比較的低濃度域まで及んだことがうかがえた。ただし、回復期間後にはこれらの組織学的变化は明かでなかつたことから、回復性があるものと考えられた。なお、腺胃粘膜の厚さについては、100/60 mg/kg群と対照群と間で明らかな差異は認められなかつた（病理組織学的検査でも粘膜肥厚はみられなかつた）。前胃においては、毒性試験群において境界縁の角化亢進が10 mg/kg群の雄1例で、境界縁上皮の空胞変性が30 mg/kg群の雄1例および雌2例でのみ認められたが、散発的で、用量依存的な変化でなかつたため、偶発的な変化と考えられた。

心臓では、途中死亡例のうち雄2例および雌1例において、臓器全体の白色化が肉眼的に、鉱質沈着が検鏡下で認められた。当該変化については、その発生機序は明らかではないが、普段はほとんど観察されないため、被験物質投与による影響と考えられた。いずれにしても、途中死亡例以外では心臓の鉱質沈着は認められなかつた。なお、回復性試験群では、心臓相対重量の高値が100/60 mg/kg群の雌雄で認められたが、毒性試験群では心臓重量の有意な高値はみられなかつたこと、いずれも背景データ範囲内のごく微小な変化であったこと、毒性試験群とは異なり心臓に器質的変化はみられなかつたことから、被験物質投与による毒性影響とは捉え難く、恐らく体重低値に伴うものと考えられた。

心臓の鉱質沈着を受け、100/60 mg/kg群において低頻度ながら鉱質沈着が観察された腎臓についても、念のため30 mg/kg以下の群と回復性試験群についても検査を行つた。その結果、髓質の鉱質沈着が10 mg/kg群の雌1例に認められたのみであつたため、腎臓において

心臓と同質の影響があったか否かは不明である。毒性試験群の 100/60 mg/kg 群では、尿量 (Vol) が 100/60 mg/kg 群雌で有意な高値を、腎臓相対重量が同雌において高値を(同群雄においては高値傾向を)示し、腎機能にわずかながら変動があった可能性も考えられた。しかし、この腎臓重量の変化は、背景データと比較しても明らかな異常とはいうことはできず、体重の低値傾向に伴うものと考えられた。尿 Vol の高値についても、血中の電解質挙動に着目すれば生体恒常性が維持されていることは明らかであり、異常な変化とは考えられなかつた。回復性試験群においても、尿 Na および Cl の低値ならびに腎臓相対重量の高値が 100/60 mg/kg 群の雄で認められたが、特に腎臓相対重量の高値については、背景データ範囲内の微小な変化であったことから、毒性学的意義は小さく、体重の低値傾向によるものと考えられた。また、尿 Na および Cl の低値についても、血中電解質に異常がみられないことから、毒性影響とは異なると考えられた。なお、毒性試験群において尿沈渣中に扁平上皮細胞(ただし 100/60 mg/kg 群の雄 1 例)が認められたが、単発的であるため、偶発的なものと考えられた。

また、途中死亡例では、上述の他に、脾臓の小型、胸腺の小型、副腎の肥大(両側)が散見された。特に胸腺の小型、副腎の肥大は被験物質投与による継続的なストレスを反映していることも考えられた。また、生存例においても、胸腺絶対重量の低値が毒性試験群の 100/60 mg/kg 群の雌で認められたが、これもストレスによるものと考えられた。

その他に認められた変化について以下に記す。

血液学的検査では、毒性試験群において、PLT の高値が 100/60 mg/kg 群の雌で、RET% の高値が 100/60 mg/kg 群の雌で、MCHC の低値が 100/60 mg/kg 群の雌で、回復性試験群において、RBC の低値が 100/60 mg/kg 群の雄で認められた。PLT の高値については、片性のみの変化ではあったが、全ての個体で対照群のデータ範囲を上回っており、被験物質投与の影響と考えられた。RET% の高値についても、実変化量が RET% 雌 (Mean ± SD): 対照群 3.19 ± 0.61% vs. 100/60 mg/kg 群 4.58 ± 0.95% と大きいため、被験物質投与の影響と考えられた。なお、同群の雄においても非有意ながら RET% の高値傾向が認められた。MCHC の低値や RBC の低値については、それぞれ片性のみの変化であったことに加え、背景データ範囲内のごく微小な変化であったことから、意義はないと考えられた。

血液生化学的検査では、無機リン (IP) が毒性試験群の 100/60 mg/kg 群の雌において高値を、Alb が毒性試験群の 30 および 100/60 mg/kg 群の雌雄で低値を、TP が毒性試験群の 3 mg/kg 群の雄、30 mg/kg 群の雌雄および 100/60 mg/kg 群の雌で低値を、Glb が毒性試験群の 30 mg/kg 群の雌雄および 100/60 mg/kg 群の雌で低値を、Ca が回復性試験群の 100/60 mg/kg 群の雌で低値を、Cl が回復性試験群の 100/60 mg/kg 群の雌で高値を示した。しかし、いずれも背景データ範囲内のごく微小な変化であったため、毒性学的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肝臓相対重量の高値が 30 および 100/60 mg/kg 群の雌で認められた。これは、30 mg/kg 群にもみられたため、体重低値によるものとは考え難いが、いずれにしても、片性のみにみられた変化であること、背景データ範囲内の微小な変化であること、器質的変化はみられなかったことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

いずれにしても、これらの臓器において重量変化に対応する器質的变化は認められなかつた。

その他に臨床検査で散見された变化は、用量依存的でないか、回復性試験群のみで認められた变化であったため、毒性学的意義は乏しいと考えられた。また、その他の病理組織学的所見についても、先天異常か、対照群でも同様に認められたか、ラットでみられる自然発生性变化であったことから、被験物質投与とは関連しないと判断された。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、 α_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つたため、T3/T4/TSH測定および α_2 マイクログロブリンの免疫染色は行わなかつた。

15. 結論

ヘキサフルオリドケイ酸(2-)二カリウム (CAS No. 16871-90-2)の標的器官は胃および心臓と考えられ、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 3 mg/kg と考えられた。これらの変化には投与終了後の回復性が認められた。

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	1001a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1002a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1003a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1004a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1005a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1006a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1007a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1008a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1009a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1010a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	1101a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1102a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1103a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1104a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1105a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	1201a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1202a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1203a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1204a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1205a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	1301a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1302a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1303a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1304a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1305a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100/60	1401a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1402a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1403a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1404a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1405a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1406a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1407a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1408a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1409a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1410a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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	B	A	B	A
0	1001a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1002a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1003a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1004a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1005a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1006a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1007a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1008a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1009a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1010a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	1101a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1102a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1103a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1104a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1105a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	1201a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1202a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1203a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1204a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1205a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	1301a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1302a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1303a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1304a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1305a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100/60	1401a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1402a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1403a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	a,b						
	1404a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1405a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1406a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1407a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1408a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1409a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	a	a
	1410a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	a

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

a: Decrease in locomotor activity, b: Emaciation

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	B	A	B	A	
0		1001a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1002a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1003a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1004a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1005a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1006a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1007a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1008a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1009a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1010a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
3		1101a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1102a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1103a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1104a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1105a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
10		1201a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1202a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1203a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1204a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1205a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
30		1301a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1302a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1303a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1304a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1305a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
100/60		1401a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1402a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1403a		a	a	a	a	a	a	a	a	a	-	-	-	-	-	-	-	
1404a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1405a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1406a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1407a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1408a		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1409a		a	a	a,b	a,b	a,b	a,b	D										
1410a		a	a	a	a	a,b	a,b	a,b	a,b	D								

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

a: Decrease in locomotor activity, b: Emaciation

Table 1 Clinical Signs (Continued)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day									
		25		26		27		28		29	
0	1001a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1002a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1003a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1004a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1005a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1006a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1007a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1008a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1009a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1010a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	1101a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1102a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1103a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1104a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1105a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	1201a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1202a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1203a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1204a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1205a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	1301a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1302a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1303a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1304a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1305a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100/60	1401a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1402a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1403a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1404a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1405a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1406a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1407a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1408a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Table 1 Clinical Signs (Continued)

Sex: Male (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day						
		30	31	32	33	34	35	36
0	1006a	-	-	-	-	-	-	-
	1007a	-	-	-	-	-	-	-
	1008a	-	-	-	-	-	-	-
	1009a	-	-	-	-	-	-	-
	1010a	-	-	-	-	-	-	-
100/60	1406a	-	-	-	-	-	-	-
	1407a	-	-	-	-	-	-	-
	1408a	-	-	-	-	-	-	-

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day					
		38	39	40	41	42	43
0	1006a	-	-	-	-	-	-
	1007a	-	-	-	-	-	-
	1008a	-	-	-	-	-	-
	1009a	-	-	-	-	-	-
	1010a	-	-	-	-	-	-
100/60	1406a	-	-	-	-	-	-
	1407a	-	-	-	-	-	-
	1408a	-	-	-	-	-	-

-: No sign

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	B	A
0	2001a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2002a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2003a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2004a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2005a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2006a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2007a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2008a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2009a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2010a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	2101a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2102a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2103a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2104a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2105a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	2201a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2202a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2203a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2204a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2205a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	2301a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2302a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2303a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2304a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2305a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100/60	2401a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2402a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2403a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2404a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2405a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2406a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2407a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2408a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2409a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2410a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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	B	A
0	2001a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2002a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2003a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2004a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2005a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2006a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2007a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2008a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2009a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2010a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	2101a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2102a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2103a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2104a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2105a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	2201a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2202a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2203a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2204a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2205a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	2301a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2302a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2303a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2304a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2305a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100/60	2401a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	a	a	a	a	a	a	a
	2402a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2403a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2404a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2405a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2406a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	a	a	a	a	a,b	a,b	a,b
	2407a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	a	a	a	a	a	a	a
	2408a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2409a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2410a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

a: Decrease in locomotor activity, b: Emaciation

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	B	A
0	2001a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2002a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2003a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2004a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2005a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2006a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2007a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2008a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2009a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2010a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	2101a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2102a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2103a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2104a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2105a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	2201a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2202a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2203a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2204a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2205a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	2301a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2302a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2303a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2304a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2305a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100/60	2401a	a,b	a,b	a,b	a,b	a,b	a,b	a,b,c	a,b,c	a	a	a	a	a	a	a	-
	2402a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2403a	a	a	a	a	a	a	a	a	a	-	-	-	-	-	-	-
	2404a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2405a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2406a	a,b	a,b	a,b	a,b	a,b	D										
	2407a	a	a	a	a	D											
	2408a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2409a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2410a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

a: Decrease in locomotor activity, b: Emaciation, c: Smudge of perinasal area

Table 1 Clinical Signs (Continued)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day									
		25		26		27		28		29	
0	2001a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2002a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2003a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2004a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2005a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2006a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2007a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2008a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2009a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2010a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	2101a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2102a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2103a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2104a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2105a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	2201a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2202a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2203a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2204a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2205a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	2301a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2302a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2303a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2304a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2305a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100/60	2401a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2402a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2403a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2404a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2405a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2408a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2409a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2410a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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
0	2006a	-	-	-	-	-	-	-
	2007a	-	-	-	-	-	-	-
	2008a	-	-	-	-	-	-	-
	2009a	-	-	-	-	-	-	-
	2010a	-	-	-	-	-	-	-
100/60	2408a	-	-	-	-	-	-	-
	2409a	-	-	-	-	-	-	-
	2410a	-	-	-	-	-	-	-

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day					
		38	39	40	41	42	43
0	2006a	-	-	-	-	-	-
	2007a	-	-	-	-	-	-
	2008a	-	-	-	-	-	-
	2009a	-	-	-	-	-	-
	2010a	-	-	-	-	-	-
100/60	2408a	-	-	-	-	-	-
	2409a	-	-	-	-	-	-
	2410a	-	-	-	-	-	-

-: No sign

Table 2 Body Weight

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day											
		1	8	15	20	21	22	28	29T	29R	36	42	43
0	1001a	229.9	284.9	327.5			359.4	381.2	358.6				
	1002a	237.4	313.6	385.1			436.2	461.3	436.5				
	1003a	224.5	285.4	332.8			373.6	404.7	384.6				
	1004a	221.2	291.5	329.5			370.6	386.2	373.7				
	1005a	236.3	305.6	352.3			385.5	401.9	387.4				
	1006a	219.1	278.1	328.0			367.9	394.4		407.9	425.4	448.8	428.8
	1007a	232.4	299.1	355.6			396.9	427.2		436.6	462.2	477.7	457.9
	1008a	245.0	311.1	364.0			392.5	415.7		436.6	450.1	464.7	451.8
	1009a	222.8	291.2	344.2			387.6	412.8		430.0	446.3	467.7	453.9
	1010a	224.6	294.8	345.2			375.6	405.3		421.8	444.6	466.2	450.9
Mean		229.3	295.5	346.4			384.6	409.1	388.2	426.6	445.7	465.0	448.7
	SD	8.4	11.7	18.6			21.6	22.9	29.3	12.1	13.3	10.4	11.4
3	1101a	244.7	316.3	363.5			395.8	414.1	402.1				
	1102a	236.6	299.9	343.6			389.0	403.9	388.3				
	1103a	230.4	305.9	367.3			411.2	431.4	420.0				
	1104a	221.5	274.5	310.7			343.6	365.6	347.2				
	1105a	225.9	289.4	339.6			381.4	382.3	370.6				
	Mean	231.8	297.2	344.9			384.2	399.5	385.6				
SD		9.1	16.0	22.6			25.2	26.0	28.1				
10	1201a	218.0	284.0	337.6			381.8	397.1	380.5				
	1202a	220.1	279.1	327.2			368.0	395.3	376.8				
	1203a	230.4	293.2	341.6			380.7	386.0	381.0				
	1204a	243.8	312.6	372.5			410.5	426.8	413.5				
	1205a	232.9	294.2	338.6			377.5	399.9	384.4				
	Mean	229.0	292.6	343.5			383.7	401.0	387.2				
SD		10.4	12.8	17.1			15.9	15.3	14.9				
30	1301a	223.4	283.4	336.1			371.7	391.6	379.7				
	1302a	235.8	305.2	354.4			395.8	423.4	400.4				
	1303a	233.0	300.0	348.3			392.9	417.3	399.9				
	1304a	214.7	281.1	319.3			354.9	366.5	364.8				
	1305a	231.1	300.8	337.5			376.2	393.1	379.6				
	Mean	227.6	294.1	339.1			378.3	398.4	384.9				
SD		8.6	11.0	13.4			16.7	22.8	15.2				
100/60	1401a	219.7	249.5	281.5			305.6	306.8	296.0				
	1402a	220.1	272.6	317.7			348.8	357.7	351.4				
	1403a	227.9	246.5	250.1			321.9	344.3	340.5				
	1404a	237.8	284.1	342.0			368.5	384.7	354.5				
	1405a	245.8	295.5	352.3			391.1	408.2	403.6				
	1406a	226.9	247.3	289.7			331.2	357.5		374.1	383.9	384.5	361.9
	1407a	246.9	307.3	384.3			418.1	466.6		482.6	506.7	512.2	495.3
	1408a	226.3	273.6	326.8			363.5	390.7		402.2	418.3	430.3	413.5
	1409a	237.8	248.3	303.7	254.1 D								
	1410a	216.5	265.4	314.8		260.5 D							
Mean		230.6	269.0	316.3			356.1	377.1	349.2	419.6	436.3	442.3	423.6
	SD	10.9	21.7	38.2			37.2	47.8	38.4	56.3	63.3	64.7	67.3
**													

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

D: Dead

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

Table 2 Body Weight (Continued)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day									
		1	8	15	19	22	28	29T	29R	36	42
0	2001a	164.4	186.1	212.5		232.8	239.4	229.2			
	2002a	177.8	206.9	237.9		259.2	262.9	259.1			
	2003a	178.6	203.1	231.9		253.9	252.7	249.7			
	2004a	170.9	200.7	223.3		236.8	255.1	245.8			
	2005a	162.8	191.1	212.0		225.5	235.5	230.4			
	2006a	181.8	213.8	235.1		249.6	279.6		282.2	286.6	295.9
	2007a	159.7	184.3	204.3		222.9	227.9		229.9	252.8	261.0
	2008a	173.0	200.0	225.1		240.7	266.0		270.5	279.8	281.4
	2009a	170.5	203.3	233.1		249.7	254.5		265.7	272.5	283.6
	2010a	167.4	194.9	220.2		243.6	257.0		262.2	270.9	277.4
	Mean	170.7	198.4	223.5		241.5	253.1	242.8	262.1	272.5	279.9
	SD	7.3	9.3	11.3		12.0	15.3	12.9	19.5	12.7	12.6
3	2101a	180.6	211.5	234.7		249.6	260.8	250.2			
	2102a	177.0	196.7	219.5		238.0	250.2	240.0			
	2103a	170.3	194.9	212.9		238.9	252.6	245.4			
	2104a	177.0	195.8	226.6		247.1	257.3	248.2			
	2105a	158.9	178.6	190.8		216.2	226.7	218.0			
	Mean	172.8	195.5	216.9		238.0	249.5	240.4			
	SD	8.6	11.7	16.7		13.2	13.4	13.1			
10	2201a	165.9	184.8	203.0		217.7	229.9	221.0			
	2202a	175.6	204.8	221.7		244.7	252.9	241.6			
	2203a	167.7	181.8	209.8		227.3	239.5	233.7			
	2204a	181.4	204.0	242.4		260.2	263.2	259.1			
	2205a	173.3	198.0	224.0		245.9	252.4	245.1			
	Mean	172.8	194.7	220.2		239.2	247.6	240.1			
	SD	6.2	10.8	15.1		16.7	13.0	14.1			
30	2301a	173.1	204.3	215.6		238.6	250.2	243.6			
	2302a	179.8	195.7	223.3		240.8	242.1	241.1			
	2303a	167.0	196.5	212.5		227.7	225.8	225.2			
	2304a	160.6	175.2	201.5		220.7	221.3	213.5			
	2305a	178.5	200.6	240.9		265.5	270.1	267.2			
	Mean	171.8	194.5	218.8		238.7	241.9	238.1			
	SD	8.0	11.3	14.6		17.1	19.7	20.4			
100/60	2401a	169.5	194.3	214.8		188.5	234.7	221.2			
	2402a	164.7	197.8	218.2		236.8	254.8	246.1			
	2403a	157.3	177.0	186.1		210.4	211.8	209.3			
	2404a	175.6	186.1	210.4		219.4	233.2	220.9			
	2405a	183.0	181.5	206.9		209.6	212.9	206.4			
	2406a	174.0	180.3	201.0	181.1 D						
	2407a	175.0	193.5	219.3	181.8 D						
	2408a	171.6	192.5	219.3		234.0	249.7		256.3	268.7	281.9
	2409a	159.9	185.5	202.8		225.6	236.3		243.7	244.9	251.4
	2410a	189.0	195.1	215.1		227.3	231.5		250.5	248.4	251.0
	Mean	172.0	188.4	209.4		219.0	233.1	220.8	250.2	254.0	261.4
	SD	9.8	7.2	10.5		15.8	15.2	15.7	6.3	12.9	17.7
	*										

Unit: g

D: Dead

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

Table 3 Food Consumption

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day							
		1-8	8-15	15-20	20-21	15-22	22-28	28-29	29-36
0	1001a					27.9	26.0		
	1002a	24.7	26.4						
	1003a								
	1004a	23.3	24.0			24.6	22.1		
	1005a								
	1006a								
	1007a	23.3	24.9			25.1	25.3	26.6	26.6
	1008a								24.9
	1009a	22.8	24.8			24.5	25.3	27.5	26.5
	1010a								25.8
	Mean	23.5	25.0			25.5	24.7	27.1	26.6
	SD	0.8	1.0			1.6	1.7	0.6	0.1
3	1101a								
	1102a	23.9	25.3			26.1	23.6		
	1103a								
	1104a	21.4	22.8			24.0	21.4		
	1105a								
	Mean	22.7	24.1			25.1	22.5		
	SD	1.8	1.8			1.5	1.6		
10	1201a								
	1202a	21.4	23.3			24.7	21.7		
	1203a								
	1204a	23.9	24.9			25.4	23.8		
	1205a								
	Mean	22.7	24.1			25.1	22.8		
	SD	1.8	1.1			0.5	1.5		
30	1301a								
	1302a	22.8	24.6			25.6	24.5		
	1303a								
	1304a	23.5	23.4			24.7	22.9		
	1305a								
	Mean	23.2	24.0			25.2	23.7		
	SD	0.5	0.8			0.6	1.1		
100/60	1401a								
	1402a	14.9	21.3			25.1	21.5		
	1403a								
	1404a	21.0	26.0			25.0	25.7		
	1405a								
	1406a								
	1407a	18.2	26.9			26.7	28.1	26.4	27.0
	1408a								23.0
	1409a	10.7	20.4	11.2	0.0				
	1410a								
	Mean	16.2	23.7			25.6	25.1	N/A	N/A
	SD	4.4	3.3			1.0	3.3	N/A	N/A

Unit: g/day/animal

n.d: No data, N/A: Not answered

Table 3 Food Consumption (Continued)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day					
		1-8	8-15	15-19	15-22	22-28	28-29
0	2001a						
	2002a	17.0	18.1		21.2	17.7	
	2003a						
	2004a	16.3	17.3		26.7	19.0	
	2005a						
	2006a						
	2007a	16.7	17.3		18.0	19.0	15.8
	2008a						19.9
	2009a						18.6
	2010a	16.5	17.2		18.2	18.8	15.2
	Mean	16.6	17.5		21.0	18.6	19.3
	SD	0.3	0.4		4.1	0.6	0.9
							18.1
3	2101a						
	2102a	15.8	16.2		17.6	17.7	
	2103a						
	2104a	15.4	16.7		17.8	17.7	
	2105a						
	Mean	15.6	16.5		17.7	17.7	
	SD	0.3	0.4		0.1	0.0	
10	2201a						
	2202a	15.3	15.8		16.5	16.4	
	2203a						
	2204a	18.0	19.8		20.7	19.4	
	2205a						
	Mean	16.7	17.8		18.6	17.9	
	SD	1.9	2.8		3.0	2.1	
30	2301a						
	2302a	16.6	17.6		17.9	17.1	
	2303a						
	2304a	16.3	18.2		18.0	17.3	
	2305a						
	Mean	16.5	17.9		18.0	17.2	
	SD	0.2	0.4		0.1	0.1	
100/60	2401a						
	2402a	14.8	16.2		12.2	17.5	
	2403a						
	2404a	10.1	17.2		13.0	17.5	
	2405a						
	2406a						
	2407a	12.8	16.4	9.8			
	2408a				18.6	19.5	14.3
	2409a	13.9	18.0		16.8	17.6	17.5
	2410a					16.9	21.0
	Mean	12.9	17.0		15.2	18.0	18.9
	SD	2.0	0.8		3.1	1.0	2.9
							17.2
							18.1

Unit: g/day/animal

Table 4 Findings in Detailed Observation

Pre

Sex: Male, 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1001a	1002a	1003a	1004a	1005a	1006a	1007a	1008a	1009a	1010a
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, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	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
Lacration	<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, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	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	2	2	3	0	0	0	0	0	0	0	1
Number of urination	2	0	1	0	1	0	0	0	1	2	

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 1

Sex: Male, 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1001a	1002a	1003a	1004a	1005a	1006a	1007a	1008a	1009a	1010a
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, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	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
Lacration	<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, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	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	0	0	1	0	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 2

Sex: Male, 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1001a	1002a	1003a	1004a	1005a	1006a	1007a	1008a	1009a	1010a
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, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	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
Lacration	<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, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	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	1	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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.									
		1001a	1002a	1003a	1004a	1005a	1006a	1007a	1008a	1009a	1010a
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, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	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
Lacration	<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, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	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	0	0	0	0	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 4

Sex: Male, 0 mg/kg (Control)

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

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1006a	1007a	1008a	1009a	1010a
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
Lacration	<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	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Pre
Sex: Male, 3 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1101a	1102a	1103a	1104a	1105a
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	<u>2</u> , <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	<u>0</u> , <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0</u> , <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2</u> , <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		4	0	0	0	0
Number of urination		3	0	0	0	2

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 1

Sex: Male, 3 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1101a	1102a	1103a	1104a	1105a
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	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: Male, 3 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1101a	1102a	1103a	1104a	1105a
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	<u>2</u> , <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
Lacration	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2</u> , <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	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 3

Sex: Male, 3 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1101a	1102a	1103a	1104a	1105a
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	<u>2</u> , <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	<u>0</u> , <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0</u> , <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2</u> , <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	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 4

Sex: Male, 3 mg/kg

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

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Pre

Sex: Male, 10 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1201a	1202a	1203a	1204a	1205a
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	<u>2</u> , <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
Lacration	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2</u> , <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	2
Number of urination	0	0	0	0	0	1

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 1

Sex: Male, 10 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1201a	1202a	1203a	1204a	1205a
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	<u>2</u> , <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
Lacration	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2</u> , <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	0
Number of urination	0	0	1	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 2

Sex: Male, 10 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1201a	1202a	1203a	1204a	1205a
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	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
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	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: Male, 10 mg/kg

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

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Pre

Sex: Male, 30 mg/kg

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

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 1

Sex: Male, 30 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1301a	1302a	1303a	1304a	1305a
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	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: Male, 30 mg/kg

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

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 3

Sex: Male, 30 mg/kg

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

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 4

Sex: Male, 30 mg/kg

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

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Pre

Sex: Male, 100/60 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1401a	1402a	1403a	1404a	1405a	1406a	1407a	1408a	1409a	1410a
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, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	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
Lacration	<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, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	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	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of urination	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 1

Sex: Male, 100/60 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1401a	1402a	1403a	1404a	1405a	1406a	1407a	1408a	1409a	1410a
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, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	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
Lacration	<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, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	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	0
Number of urination	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 2

Sex: Male, 100/60 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1401a	1402a	1403a	1404a	1405a	1406a	1407a	1408a	1409a	1410a
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, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	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
Lacration	<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, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	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	0
Number of urination	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 3

Sex: Male, 100/60 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1401a	1402a	1403a	1404a	1405a	1406a	1407a	1408a	1409a	1410a
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, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	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
Lacration	<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, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	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	2	2	0	0	0	0	0	0
Number of urination	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 4

Sex: Male, 100/60 mg/kg

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

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 5

Sex: Male (Recovery), 100/60 mg/kg

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

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 6

Sex: Male (Recovery), 100/60 mg/kg

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

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Pre

Sex: Female, 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2001a	2002a	2003a	2004a	2005a	2006a	2007a	2008a	2009a	2010a
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, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	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
Lacration	<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, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	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	3	0	0	1	0	0	0
Number of urination	0	3	1	0	0	0	2	1	0	1	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 1

Sex: Female, 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2001a	2002a	2003a	2004a	2005a	2006a	2007a	2008a	2009a	2010a
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, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	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
Lacration	<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, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	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	1	0	0	0	0	0	0
Number of urination	0	0	0	0	0	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.									
		2001a	2002a	2003a	2004a	2005a	2006a	2007a	2008a	2009a	2010a
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, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	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
Lacration	<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, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	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	1	0	0	0	0
Number of urination	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 3

Sex: Female, 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2001a	2002a	2003a	2004a	2005a	2006a	2007a	2008a	2009a	2010a
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, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	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
Lacration	<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, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	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	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0	0	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.									
		2001a	2002a	2003a	2004a	2005a	2006a	2007a	2008a	2009a	2010a
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, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	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
Lacration	<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, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	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	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 5

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

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2006a	2007a	2008a	2009a	2010a
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
Lacration	<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	0
Number of urination	0	0	0	0	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.				
		2006a	2007a	2008a	2009a	2010a
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
Lacration	<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	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Pre

Sex: Female, 3 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2101a	2102a	2103a	2104a	2105a
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	<u>2</u> , <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	<u>0</u> , <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0</u> , <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2</u> , <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	0
Number of urination	1	3	1	1	0	

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 1

Sex: Female, 3 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2101a	2102a	2103a	2104a	2105a
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
Lacration	<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	0
Number of urination	0	0	0	1	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 2

Sex: Female, 3 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2101a	2102a	2103a	2104a	2105a
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	<u>2</u> , <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	<u>0</u> , <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0</u> , <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2</u> , <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	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 3

Sex: Female, 3 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2101a	2102a	2103a	2104a	2105a
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
Lacration	<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	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 4

Sex: Female, 3 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2101a	2102a	2103a	2104a	2105a
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
Lacration	<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	0
Number of urination	0	0	0	1	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Pre

Sex: Female, 10 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2201a	2202a	2203a	2204a	2205a
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
Lacration	<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	0
Number of urination	1	2	0	0	2	

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 1

Sex: Female, 10 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2201a	2202a	2203a	2204a	2205a
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	<u>2</u> , <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	<u>0</u> , <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0</u> , <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2</u> , <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	0
Number of urination	0	0	0	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.				
		2201a	2202a	2203a	2204a	2205a
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	<u>2</u> , <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	<u>0</u> , <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0</u> , <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2</u> , <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	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 3

Sex: Female, 10 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2201a	2202a	2203a	2204a	2205a
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	<u>2</u> , <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	<u>0</u> , <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0</u> , <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2</u> , <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2</u> , <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	0
Number of urination	0	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.				
		2201a	2202a	2203a	2204a	2205a
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
Lacration	<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	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Pre

Sex: Female, 30 mg/kg

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

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 1

Sex: Female, 30 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2301a	2302a	2303a	2304a	2305a
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	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 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 2

Sex: Female, 30 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2301a	2302a	2303a	2304a	2305a
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
Lacration	<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	0
Number of urination	1	0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 3

Sex: Female, 30 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2301a	2302a	2303a	2304a	2305a
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
Lacration	<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	0
Number of urination	0	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.				
		2301a	2302a	2303a	2304a	2305a
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
Lacration	<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	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Pre

Sex: Female, 100/60 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2401a	2402a	2403a	2404a	2405a	2406a	2407a	2408a	2409a	2410a
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, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 7</u>	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
Lacration	<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, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	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	0
Number of urination	0	1	2	1	0	0	0	3	2	1	

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 1

Sex: Female, 100/60 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2401a	2402a	2403a	2404a	2405a	2406a	2407a	2408a	2409a	2410a
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, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 7</u>	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
Lacration	<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, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	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	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 2

Sex: Female, 100/60 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2401a	2402a	2403a	2404a	2405a	2406a	2407a	2408a	2409a	2410a
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, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 7</u>	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
Lacration	<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, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	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	0
Number of urination	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 3

Sex: Female, 100/60 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2401a	2402a	2403a	2404a	2405a	2406a	2407a	2408a	2409a	2410a
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, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 7</u>	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
Lacration	<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, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	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	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 4

Sex: Female, 100/60 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.						
		2401a	2402a	2403a	2404a	2405a	2408a	2409a
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 7</u>	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of urination	0	0	0	0	0	2	0	0

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 5

Sex: Female (Recovery), 100/60 mg/kg

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

Underline: normal score

Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)

Week 6

Sex: Female (Recovery), 100/60 mg/kg

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

Underline: normal score

Table 5 Findings in Functional Observation

Male, 0 mg/kg (Control)

Item	Animal ID.				
	1001a	1002a	1003a	1004a	1005a
Sensory Reactivity to various stimuli					
Visual stimuli	+	+	+	+	+
Auditory stimuli	+	+	+	+	+
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+
Grip strength (unit: N)					
Forelimb	1st 2nd Average	4.58 4.76 4.67	4.68 4.62 4.65	4.81 4.72 4.77	4.70 4.45 4.58
Hindlimb	1st 2nd Average	5.67 6.14 5.91	6.05 5.64 5.85	5.66 5.86 5.76	5.78 5.69 5.74
Locomotor activity					
0 to 20 min	143	190	72	199	27
20 to 40 min	33	32	10	24	162
40 to 60 min	96	225	94	1439	164
60 to 80 min	66	74	9	71	51
80 to 100 min	257	271	1799	11	98
100 to 120 min	86	859	588	43	160
120 to 140 min	50	140	71	215	298
140 to 160 min	112	23	207	233	30
160 to 180 min	91	132	328	51	346

Male, 3 mg/kg

Item	Animal ID.				
	1101a	1102	1103a	1104a	1105a
Sensory Reactivity to various stimuli					
Visual stimuli	+	+	+	+	+
Auditory stimuli	+	+	+	+	+
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+
Grip strength (unit: N)					
Forelimb	1st 2nd Average	4.35 4.67 4.51	4.54 4.86 4.70	5.04 4.66 4.85	4.73 4.71 4.72
Hindlimb	1st 2nd Average	5.46 5.63 5.55	5.70 5.95 5.83	6.19 5.82 6.01	5.88 5.85 5.87
Locomotor activity					
0 to 20 min	501	61	58	51	276
20 to 40 min	18	118	133	0	257
40 to 60 min	24	900	230	86	67
60 to 80 min	192	296	558	53	169
80 to 100 min	1171	291	290	6	2258
100 to 120 min	2144	122	1803	2854	3286
120 to 140 min	74	119	156	311	743
140 to 160 min	76	193	177	42	269
160 to 180 min	131	459	69	340	24

Examined on Day 23

Sensory Reactivity: (-: No reaction, +: Normal)

Table 5 Findings in Functional Observation (Continued)

Male, 10 mg/kg

Item	Animal ID.				
	1201a	1202a	1203a	1204a	1205a
Sensory Reactivity to various stimuli					
Visual stimuli	+	+	+	+	+
Auditory stimuli	+	+	+	+	+
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+
Grip strength (unit: N)					
Forelimb	1st	4.67	4.31	5.01	4.59
	2nd	4.87	4.64	4.72	4.91
	Average	4.77	4.48	4.87	4.75
					4.66
Hindlimb	1st	5.44	5.95	5.68	5.77
	2nd	5.91	6.06	6.00	5.82
	Average	5.68	6.01	5.84	5.80
					5.56
Locomotor activity					
0 to 20 min		253	66	3	1350
20 to 40 min		3	81	264	298
40 to 60 min		121	74	95	277
60 to 80 min		78	131	638	739
80 to 100 min		58	638	115	222
100 to 120 min		35	104	18	113
120 to 140 min		114	967	1425	28
140 to 160 min		110	37	2270	0
160 to 180 min		1420	104	138	951
					249

Male, 30 mg/kg

Item	Animal ID.				
	1301a	1302a	1303a	1304a	1305a
Sensory Reactivity to various stimuli					
Visual stimuli	+	+	+	+	+
Auditory stimuli	+	+	+	+	+
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+
Grip strength (unit: N)					
Forelimb	1st	4.78	4.91	4.63	4.45
	2nd	4.81	4.65	4.42	5.05
	Average	4.80	4.78	4.53	4.75
					4.88
Hindlimb	1st	5.87	5.94	5.69	6.02
	2nd	5.73	5.62	5.88	5.84
	Average	5.80	5.78	5.79	5.93
					6.05
Locomotor activity					
0 to 20 min		1046	135	1176	827
20 to 40 min		61	36	162	293
40 to 60 min		1079	148	62	135
60 to 80 min		73	1567	14	50
80 to 100 min		95	988	271	627
100 to 120 min		29	164	92	659
120 to 140 min		1246	305	44	36
140 to 160 min		443	13	43	383
160 to 180 min		82	80	117	107
					460

Examined on Day 23

Sensory Reactivity: (-: No reaction, +: Normal)

Table 5 Findings in Functional Observation (Continued)

Male, 100/60 mg/kg

Item	Animal ID.				
	1401a	1402a	1403a	1404a	1405a
Sensory Reactivity to various stimuli					
Visual stimuli	+	+	+	+	+
Auditory stimuli	+	+	+	+	+
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+
Grip strength (unit: N)					
Forelimb	1st 2nd Average	4.59 5.03 4.81	4.32 4.80 4.56	4.61 4.85 4.73	4.62 4.69 4.66
Hindlimb	1st 2nd Average	5.87 5.68 5.78	5.45 5.77 5.61	5.40 6.07 5.74	5.85 5.56 5.71
					5.07 5.00 5.04
Locomotor activity					
0 to 20 min		9	82	6	13
20 to 40 min		878	1095	28	143
40 to 60 min		6	9	11	88
60 to 80 min		75	6	0	10
80 to 100 min		42	760	36	23
100 to 120 min		6	0	237	53
120 to 140 min		56	548	540	1100
140 to 160 min		37	2211	4	422
160 to 180 min		911	136	0	379
					114

Female, 0 mg/kg (Control)

Item	Animal ID.				
	2001a	2002a	2003a	2004a	2005a
Sensory Reactivity to various stimuli					
Visual stimuli	+	+	+	+	+
Auditory stimuli	+	+	+	+	+
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+
Grip strength (unit: N)					
Forelimb	1st 2nd Average	4.75 4.52 4.64	4.48 4.35 4.42	4.56 4.74 4.65	4.25 4.50 4.38
Hindlimb	1st 2nd Average	5.72 5.93 5.83	5.57 5.76 5.67	5.64 6.10 5.87	5.68 5.71 5.70
					5.57 5.84 5.71
Locomotor activity					
0 to 20 min		100	919	1776	2810
20 to 40 min		120	118	53	469
40 to 60 min		95	16	30	630
60 to 80 min		1707	261	95	4224
80 to 100 min		817	74	4	772
100 to 120 min		109	2	331	89
120 to 140 min		73	1936	14	27
140 to 160 min		162	1612	14	271
160 to 180 min		77	37	117	57
					74

Examined on Day 23 (1401a-1405a) and Day 24 (2001a-2005a)

Sensory Reactivity: (-: No reaction, +: Normal)

Table 5 Findings in Functional Observation (Continued)

Female, 3 mg/kg

Item	Animal ID.				
	2101a	2102a	2103a	2104a	2105a
Sensory Reactivity to various stimuli					
Visual stimuli	+	+	+	+	+
Auditory stimuli	+	+	+	+	+
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+
Grip strength (unit: N)					
Forelimb	1st	4.49	4.97	5.02	4.62
	2nd	4.81	4.63	4.78	4.52
	Average	4.65	4.80	4.90	4.57
					4.61
Hindlimb	1st	5.67	5.85	6.18	5.48
	2nd	6.14	5.69	5.53	5.83
	Average	5.91	5.77	5.86	5.66
					5.85
Locomotor activity					
0 to 20 min	4360	2668	378	3236	1152
20 to 40 min	3244	6	1152	268	56
40 to 60 min	159	618	2723	7	36
60 to 80 min	132	1058	33	2207	761
80 to 100 min	900	354	111	38	2793
100 to 120 min	1405	54	746	51	32
120 to 140 min	1064	1332	22	77	45
140 to 160 min	643	1333	76	74	199
160 to 180 min	13	28	8	28	33

Female, 10 mg/kg

Item	Animal ID.				
	2201a	2202a	2203a	2204a	2205a
Sensory Reactivity to various stimuli					
Visual stimuli	+	+	+	+	+
Auditory stimuli	+	+	+	+	+
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+
Grip strength (unit: N)					
Forelimb	1st	5.19	4.45	4.83	4.86
	2nd	4.87	4.54	4.66	4.70
	Average	5.03	4.50	4.75	4.78
					4.59
Hindlimb	1st	6.25	5.68	6.03	5.69
	2nd	5.49	5.64	5.62	6.00
	Average	5.87	5.66	5.83	5.85
					5.71
Locomotor activity					
0 to 20 min	2321	3496	1170	4658	4482
20 to 40 min	1840	52	442	1624	313
40 to 60 min	451	516	35	272	113
60 to 80 min	10	53	304	35	121
80 to 100 min	1589	1705	1793	37	1392
100 to 120 min	1757	1039	2	1453	36
120 to 140 min	864	56	56	55	20
140 to 160 min	2233	196	4	212	426
160 to 180 min	190	19	41	51	67

Examined on Day 24

Sensory Reactivity: (-: No reaction, +: Normal)

Table 5 Findings in Functional Observation (Continued)

Female, 30 mg/kg

Item	Animal ID.					
	2301a	2302a	2303a	2304a	2305a	
Sensory Reactivity to various stimuli						
Visual stimuli	+	+	+	+	+	
Auditory stimuli	+	+	+	+	+	
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+	
Grip strength (unit: N)						
Forelimb	1st	4.55	4.73	4.90	4.47	4.80
	2nd	4.92	4.76	4.71	4.82	4.65
	Average	4.74	4.75	4.81	4.65	4.73
Hindlimb	1st	6.12	5.93	5.57	5.81	5.75
	2nd	5.95	5.72	5.83	5.84	5.50
	Average	6.04	5.83	5.70	5.83	5.63
Locomotor activity						
0 to 20 min		2886	74	2379	137	1980
20 to 40 min		25	1281	0	81	115
40 to 60 min		1489	99	1378	809	73
60 to 80 min		1529	0	442	66	85
80 to 100 min		85	518	21	127	2143
100 to 120 min		70	26	29	34	72
120 to 140 min		171	337	2114	121	139
140 to 160 min		74	28	79	47	52
160 to 180 min		240	118	117	42	108

Female, 100/60 mg/kg

Item	Animal ID.					
	2401a	2402a	2403a	2404a	2405a	
Sensory Reactivity to various stimuli						
Visual stimuli	+	+	+	+	+	
Auditory stimuli	+	+	+	+	+	
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+	
Grip strength (unit: N)						
Forelimb	1st	4.63	4.82	4.77	4.78	4.57
	2nd	4.38	4.72	4.68	4.96	4.44
	Average	4.51	4.77	4.73	4.87	4.51
Hindlimb	1st	5.61	5.72	5.54	5.68	5.84
	2nd	5.58	6.15	6.06	5.71	5.75
	Average	5.60	5.94	5.80	5.70	5.80
Locomotor activity						
0 to 20 min		918	4464	931	3886	1612
20 to 40 min		0	2852	1996	198	38
40 to 60 min		229	792	2931	1712	506
60 to 80 min		223	3771	747	3458	1188
80 to 100 min		71	1190	33	1093	242
100 to 120 min		58	16	127	55	3
120 to 140 min		884	64	2494	84	30
140 to 160 min		79	3150	2652	35	15
160 to 180 min		775	287	30	350	934

Examined on Day 24

Sensory Reactivity: (-: No reaction, +: Normal)

Table 5 Findings in Functional Observation (Continued)

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

Item	Animal ID.				
	1006a	1007a	1008a	1009a	1010a
Sensory Reactivity to various stimuli					
Visual stimuli	+	+	+	+	+
Auditory stimuli	+	+	+	+	+
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+
Grip strength (unit: N)					
Forelimb	1st	4.79	4.88	4.77	4.98
	2nd	4.64	4.97	4.57	4.45
	Average	4.72	4.93	4.67	4.72
Hindlimb	1st	6.30	5.90	5.74	5.89
	2nd	5.79	5.89	5.64	6.31
	Average	6.05	5.90	5.69	6.10
					5.78
Locomotor activity					
0 to 20 min		2738	438	61	483
20 to 40 min		180	44	106	3425
40 to 60 min		86	63	50	52
60 to 80 min		0	66	148	25
80 to 100 min		0	1545	24	205
100 to 120 min		26	798	224	50
120 to 140 min		32	119	1520	133
140 to 160 min		327	56	72	249
160 to 180 min		151	38	136	151
					33

Male (Recovery), 100/60 mg/kg

Item	Animal ID.		
	1406a	1407a	1408a
Sensory Reactivity to various stimuli			
Visual stimuli	+	+	+
Auditory stimuli	+	+	+
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+
Grip strength (unit: N)			
Forelimb	1st	4.49	4.76
	2nd	4.71	4.95
	Average	4.60	4.86
			4.72
Hindlimb	1st	5.68	5.83
	2nd	5.98	6.19
	Average	5.83	6.01
			5.86
Locomotor activity			
0 to 20 min		4	80
20 to 40 min		94	183
40 to 60 min		39	116
60 to 80 min		370	198
80 to 100 min		5	94
100 to 120 min		217	126
120 to 140 min		225	159
140 to 160 min		22	200
160 to 180 min		1424	92
			138

Examined on Day 38

Sensory Reactivity: (-: No reaction, +: Normal)

Table 5 Findings in Functional Observation (Continued)

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

Item	Animal ID.				
	2006a	2007a	2008a	2009a	2010a
Sensory Reactivity to various stimuli					
Visual stimuli	+	+	+	+	+
Auditory stimuli	+	+	+	+	+
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+
Grip strength (unit: N)					
Forelimb	1st	4.82	4.54	4.35	4.90
	2nd	4.65	4.98	4.73	4.96
	Average	4.74	4.76	4.54	4.93
					4.79
Hindlimb	1st	5.72	5.63	5.58	5.82
	2nd	5.43	5.82	5.63	5.61
	Average	5.58	5.73	5.61	5.72
					5.68
Locomotor activity					
0 to 20 min		1264	3881	3867	2650
20 to 40 min		62	1351	3155	1712
40 to 60 min		27	49	1650	33
60 to 80 min		305	773	18	192
80 to 100 min		12	79	64	184
100 to 120 min		1251	309	609	1194
120 to 140 min		409	64	45	1269
140 to 160 min		71	2091	19	87
160 to 180 min		11	110	707	167
					460

Female (Recovery), 100/60 mg/kg

Item	Animal ID.		
	2408a	2409a	2410a
Sensory Reactivity to various stimuli			
Visual stimuli	+	+	+
Auditory stimuli	+	+	+
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+
Grip strength (unit: N)			
Forelimb	1st	4.58	4.62
	2nd	4.93	4.59
	Average	4.76	4.61
			4.80
Hindlimb	1st	5.46	6.05
	2nd	5.93	5.81
	Average	5.70	5.93
			5.76
Locomotor activity			
0 to 20 min		3054	3978
20 to 40 min		574	3706
40 to 60 min		118	3102
60 to 80 min		109	3343
80 to 100 min		87	153
100 to 120 min		70	4
120 to 140 min		39	3
140 to 160 min		2103	90
160 to 180 min		488	325
			27

Examined on Day 38

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	1001a	18.0	33	134.4	43
	1002a	21.0	79	199.3	74
	1003a	10.5	107	336.9	146
	1004a	33.5	14	71.8	21
	1005a	19.5	12	84.9	26
	Mean	20.5	49	165.5	62
	SD	8.3	42	108.1	51
3	1101a	12.4	21	173.6	21
	1102a	9.9	60	237.3	80
	1103a	21.5	36	132.5	38
	1104a	12.5	83	351.9	147
	1105a	14.2	62	114.6	42
	Mean	14.1	52	202.0	66
	SD	4.4	24	96.2	50
10	1201a	23.5	22	72.1	10
	1202a	10.3	89	352.5	150
	1203a	13.1	47	138.3	15
	1204a	16.0	16	152.7	27
	1205a	11.7	84	260.7	89
	Mean	14.9	52	195.3	58
	SD	5.2	34	110.9	60
30	1301a	26.0	51	121.9	46
	1302a	16.5	64	217.5	75
	1303a	17.0	41	229.2	70
	1304a	13.0	46	170.7	48
	1305a	9.5	128	300.6	110
	Mean	16.4	66	208.0	70
	SD	6.2	36	66.9	26
100/60	1401a	51.5	12	40.0	7
	1402a	22.7	42	116.3	44
	1403a	24.5	36	120.1	29
	1404a	19.0	29	117.7	10
	1405a	21.0	48	126.4	42
	Mean	27.7	33	104.1	26
	SD	13.4	14	36.0	17

Examined on Days 27 to 28

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	1001a	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
	1002a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	1003a	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
	1004a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	1005a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
3	1101a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	1102a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	1103a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	1104a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	1105a	-	-	7.0	-	±	-	-	1.015
10	1201a	-	-	7.0	-	-	-	-	1.015
	1202a	-	-	8.0	-	±	-	-	1.010
	1203a	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
	1204a	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
	1205a	-	±	8.0	-	±	-	-	1.010
30	1301a	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
	1302a	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
	1303a	-	-	7.5	-	-	-	-	1.010
	1304a	-	-	7.0	-	-	-	-	1.015
	1305a	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
100/60	1401a	-	-	7.0	-	-	-	-	1.015
	1402a	-	-	7.0	-	-	-	-	1.015
	1403a	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
	1404a	-	-	7.5	-	-	-	-	1.015
	1405a	-	-	7.5	-	-	-	-	1.015

Examined on Day 27

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	1001a	Y	-	-
	1002a	Y	-	-
	1003a	Y	-	-
	1004a	LY	-	-
	1005a	LY	-	-
3	1101a	Y	-	-
	1102a	Y	-	-
	1103a	LY	-	-
	1104a	Y	-	-
	1105a	Y	-	-
10	1201a	LY	-	-
	1202a	Y	-	-
	1203a	Y	-	-
	1204a	Y	-	-
	1205a	Y	-	-
30	1301a	LY	-	-
	1302a	Y	-	-
	1303a	Y	-	-
	1304a	Y	-	-
	1305a	Y	-	-
100/60	1401a	LY	-	-
	1402a	LY	-	-
	1403a	LY	-	-
	1404a	LY	-	-
	1405a	LY	-	-

Examined on Days 27 to 28

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	1001a	-	-	A++	-	-	-	-
	1002a	-	-	A++	-	-	-	-
	1003a	-	-	A+++	-	-	-	-
	1004a	-	-	A+	-	-	-	-
	1005a	-	-	A+	-	-	-	-
3	1101a	-	-	A++	-	-	-	-
	1102a	-	-	A++	-	-	-	-
	1103a	-	-	A+++	-	-	-	-
	1104a	-	-	A++	-	-	-	-
	1105a	-	-	A+	-	-	-	-
10	1201a	-	-	-	-	-	-	-
	1202a	-	-	A+++	-	-	-	-
	1203a	-	-	A+	-	-	-	-
	1204a	-	-	A++	-	-	-	-
	1205a	-	-	A+++	-	-	-	-
30	1301a	-	-	A++	-	-	-	-
	1302a	-	-	A+++	-	-	-	-
	1303a	-	-	A++	-	-	-	-
	1304a	-	-	A+++	-	-	-	-
	1305a	-	-	A+++	-	-	-	-
100/60	1401a	-	-	-	B+++	-	-	-
	1402a	-	-	A+	-	-	-	-
	1403a	-	-	-	-	-	-	-
	1404a	-	-	-	-	-	-	-
	1405a	-	-	A+	-	-	-	-

Examined on Days 27 to 28

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, B: Squamous cell

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	1006a	9.5	114	337.2	137
	1007a	9.5	102	301.8	124
	1008a	20.0	83	169.7	92
	1009a	17.0	100	231.6	99
	1010a	13.0	120	268.2	129
	Mean	13.8	104	261.7	116
	SD	4.6	14	64.7	20
100/60	1406a	11.0	57	124.5	50
	1407a	7.7	55	230.1	45
	1408a	9.8	62	232.8	102
	1409a	n.d	n.d	n.d	n.d
	1410a	n.d	n.d	n.d	n.d
	Mean	9.5	58	195.8	66
	SD	1.7	4	61.8	32
			††		†

Examined on Days 39 to 40

n.d: No data

Vol: Volume

Significant difference: † P < 0.05, †† 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	1006a	-	-	8.0	-	±	-	-	1.010
	1007a	-	-	8.0	-	±	-	-	1.010
	1008a	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
	1009a	-	-	8.0	-	-	-	-	1.015
	1010a	-	-	8.0	-	-	-	-	1.015
100/60	1406a	-	-	7.0	±	-	-	-	1.015
	1407a	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
	1408a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	1409a	n.d							
	1410a	n.d							

Examined on Day 39

n.d: No data

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	1006a	Y	-	-
	1007a	Y	-	-
	1008a	Y	-	-
	1009a	Y	-	-
	1010a	Y	-	-
100/60	1406a	Y	-	-
	1407a	Y	-	-
	1408a	Y	-	-
	1409a	n.d	n.d	n.d
	1410a	n.d	n.d	n.d

Examined on Days 39 to 40

n.d: No data

Y: Yellow

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	1006a	-	-	A+++	-	-	-	-
	1007a	-	-	A+	-	-	-	-
	1008a	-	-	A++	-	-	-	-
	1009a	-	-	A+++	-	-	-	-
	1010a	-	-	A+++	-	-	-	-
100/60	1406a	-	-	A+++	-	-	-	-
	1407a	-	-	A++	-	-	-	-
	1408a	-	-	A+++	-	-	-	-
	1409a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	1410a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d

Examined on Days 39 to 40

n.d: No data

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	2001a	16.5	73	170.3	74
	2002a	9.5	79	224.4	82
	2003a	7.0	137	317.7	148
	2004a	9.2	107	321.0	162
	2005a	6.4	95	194.7	100
	Mean	9.7	98	245.6	113
	SD	4.0	25	70.0	40
3	2101a	12.5	73	234.3	91
	2102a	7.7	70	268.2	114
	2103a	13.0	97	243.9	124
	2104a	8.6	87	264.9	118
	2105a	10.3	57	225.9	88
	Mean	10.4	77	247.4	107
	SD	2.3	16	18.6	16
10	2201a	8.5	95	306.9	140
	2202a	8.1	74	314.7	143
	2203a	7.9	98	280.5	114
	2204a	12.5	76	197.4	98
	2205a	12.0	87	293.1	115
	Mean	9.8	86	278.5	122
	SD	2.3	11	47.2	19
30	2301a	8.3	91	314.7	145
	2302a	16.6	38	138.5	45
	2303a	14.5	37	80.9	17
	2304a	8.0	84	254.1	98
	2305a	13.0	54	141.1	47
	Mean	12.1	61	185.9	70
	SD	3.8	25	95.6	51
100/60	2401a	23.0	83	165.8	109
	2402a	17.0	90	212.7	98
	2403a	21.5	29	79.7	35
	2404a	12.1	90	284.4	126
	2405a	34.7	32	85.3	40
	Mean	21.7	65	165.6	82
	SD	8.4	31	86.8	42
	**				

Examined on Days 27 to 28

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	2001a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2002a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2003a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2004a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2005a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
3	2101a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2102a	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
	2103a	-	-	7.5	-	-	-	-	1.010
	2104a	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
	2105a	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
10	2201a	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
	2202a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2203a	-	-	7.0	-	-	-	-	1.010
	2204a	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
	2205a	-	-	7.5	-	-	-	-	1.010
30	2301a	-	-	7.0	-	-	-	-	1.020
	2302a	-	-	7.0	-	-	-	-	1.015
	2303a	-	-	7.5	-	-	-	-	1.010
	2304a	-	-	7.5	-	-	-	-	1.010
	2305a	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
100/60	2401a	-	-	7.5	-	-	-	-	1.010
	2402a	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
	2403a	-	-	7.0	-	-	-	-	1.010
	2404a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2405a	-	-	7.0	-	-	-	-	1.015

Examined on Day 27

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	2001a	Y	-	-
	2002a	Y	-	-
	2003a	Y	-	-
	2004a	Y	-	-
	2005a	Y	-	-
3	2101a	Y	-	-
	2102a	Y	-	-
	2103a	Y	-	-
	2104a	Y	-	-
	2105a	Y	-	-
10	2201a	Y	-	-
	2202a	Y	-	-
	2203a	Y	-	-
	2204a	Y	-	-
	2205a	Y	-	-
30	2301a	Y	-	-
	2302a	Y	-	-
	2303a	Y	-	-
	2304a	Y	-	-
	2305a	Y	-	-
100/60	2401a	LY	-	-
	2402a	Y	-	-
	2403a	LY	-	-
	2404a	Y	-	-
	2405a	LY	-	-

Examined on Days 27 to 28

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	2001a	-	-	A+++	-	-	-	-
	2002a	-	-	A+++	-	-	-	-
	2003a	-	-	A+++	-	-	-	-
	2004a	-	-	A+++	-	-	-	-
	2005a	-	-	A+	-	-	-	-
3	2101a	-	-	A+++	-	-	-	-
	2102a	-	-	A+++	-	-	-	-
	2103a	-	-	A+++	-	-	-	-
	2104a	-	-	A++	-	-	-	-
	2105a	-	-	A+++	-	-	-	-
10	2201a	-	-	A+++	-	-	-	-
	2202a	-	-	A+++	-	-	-	-
	2203a	-	-	A+++	-	-	-	-
	2204a	-	-	A+++	-	-	-	-
	2205a	-	-	A+++	-	-	-	-
30	2301a	-	-	A+++	-	-	-	-
	2302a	-	-	A+++	-	-	-	-
	2303a	-	-	-	-	-	-	-
	2304a	-	-	A+++	-	-	-	-
	2305a	-	-	A++	-	-	-	-
100/60	2401a	-	-	-	-	-	-	-
	2402a	-	-	A+++	-	-	-	-
	2403a	-	-	-	-	-	-	-
	2404a	-	-	A+++	-	-	-	-
	2405a	-	-	-	-	-	-	-

Examined on Days 27 to 28

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	2006a	14.5	107	246.9	151
	2007a	7.9	49	154.0	49
	2008a	8.5	136	345.9	139
	2009a	7.2	98	315.0	103
	2010a	7.7	107	371.1	152
	Mean	9.2	99	286.6	119
100/60	SD	3.0	32	87.5	44
	2406a	n.d	n.d	n.d	n.d
	2407a	n.d	n.d	n.d	n.d
	2408a	14.5	49	151.3	49
	2409a	7.8	135	356.7	138
	2410a	9.0	100	259.5	105
	Mean	10.4	95	255.8	97
	SD	3.6	43	102.7	45

Examined on Days 39 to 40

n.d: No data

Vol: Volume

No significant difference

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Uro	Pro	pH	Ob	Ket	Bil	Glu	SG
0	2006a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2007a	-	-	7.0	-	-	-	-	1.015
	2008a	-	-	7.5	-	-	-	-	1.015
	2009a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2010a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
100/60	2406a	n.d							
	2407a	n.d							
	2408a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2409a	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
	2410a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010

Examined on Day 39

n.d: No data

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	2006a	Y	-	-
	2007a	Y	-	-
	2008a	Y	-	-
	2009a	Y	-	-
	2010a	Y	-	-
100/60	2406a	n.d	n.d	n.d
	2407a	n.d	n.d	n.d
	2408a	Y	-	-
	2409a	Y	-	-
	2410a	Y	-	-

Examined on Days 39 to 40

n.d: No data

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	2006a	-	-	A++	-	-	-	-
	2007a	-	-	A++	-	-	-	-
	2008a	-	-	A++	-	-	-	-
	2009a	-	-	A+++	-	-	-	-
	2010a	-	-	A+	-	-	-	-
100/60	2406a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	2407a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	2408a	-	-	A+++	-	-	-	-
	2409a	-	-	A+++	-	-	-	-
	2410a	-	-	A++	-	-	-	-

Examined on Days 39 to 40

n.d: No data

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	1001a	827	15.7	43.3	52.4	19.0	36.3	123.8	124.8
	1002a	838	16.5	44.7	53.3	19.7	36.9	141.4	109.9
	1003a	927	17.0	46.0	49.6	18.3	37.0	120.2	115.3
	1004a	847	16.5	45.6	53.8	19.5	36.2	112.7	114.4
	1005a	858	16.5	44.6	52.0	19.2	37.0	106.9	101.4
	Mean	859	16.4	44.8	52.2	19.1	36.7	121.0	113.2
	SD	39	0.5	1.0	1.6	0.5	0.4	13.2	8.5
3	1101a	783	15.6	42.7	54.5	19.9	36.5	122.0	119.1
	1102a	793	14.6	40.4	50.9	18.4	36.1	118.8	152.0
	1103a	798	15.9	44.2	55.4	19.9	36.0	118.8	134.8
	1104a	839	16.7	45.7	54.5	19.9	36.5	108.0	134.9
	1105a	862	15.8	43.3	50.2	18.3	36.5	134.6	101.4
	Mean	815	15.7	43.3	53.1	19.3	36.3	120.4	128.4
	SD	34	0.8	2.0	2.4	0.8	0.2	9.5	19.1
10	1201a	807	15.6	41.5	51.4	19.3	37.6	129.7	100.9
	1202a	821	15.0	41.6	50.7	18.3	36.1	127.1	171.3
	1203a	810	15.7	43.4	53.6	19.4	36.2	116.9	122.0
	1204a	896	16.8	46.2	51.6	18.8	36.4	36.4	146.5
	1205a	794	15.2	41.7	52.5	19.1	36.5	124.1	109.1
	Mean	826	15.7	42.9	52.0	19.0	36.6	106.8	130.0
	SD	41	0.7	2.0	1.1	0.4	0.6	39.7	28.8
30	1301a	683	12.2	32.4	47.4	17.9	37.7	153.7	181.3
	1302a	798	15.4	41.9	52.5	19.3	36.8	143.0	216.8
	1303a	795	16.1	44.1	55.5	20.3	36.5	138.3	90.7
	1304a	786	14.7	41.0	52.2	18.7	35.9	118.2	156.5
	1305a	723	12.5	33.3	46.1	17.3	37.5	181.1	128.8
	Mean	757	14.2	38.5	50.7	18.7	36.9	146.9	154.8
	SD	51	1.7	5.3	3.9	1.2	0.7	23.1	48.3
	**	**							
100/60	1401a	825	15.5	43.1	52.2	18.8	36.0	133.4	107.5
	1402a	807	14.6	40.7	50.4	18.1	35.9	132.8	104.7
	1403a	728	14.6	40.9	56.2	20.1	35.7	136.9	89.1
	1404a	868	16.5	45.5	52.4	19.0	36.3	125.0	140.6
	1405a	780	14.4	39.4	50.5	18.5	36.5	127.4	213.1
	Mean	802	15.1	41.9	52.3	18.9	36.1	131.1	131.0
	SD	52	0.9	2.4	2.3	0.8	0.3	4.8	49.6

Examined on Day 29

Significant difference: ** P < 0.01 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	1001a	4.05	8.2	89.3	1.4	1.0	0.1	10.2	111.5
	1002a	4.05	7.4	89.6	2.2	0.8	0.0	8.1	98.5
	1003a	3.28	14.3	79.9	4.7	1.1	0.0	16.5	92.1
	1004a	3.01	9.7	87.2	2.2	0.9	0.0	11.1	99.8
	1005a	2.46	17.3	79.2	1.8	1.7	0.0	17.6	80.3
	Mean	3.37	11.4	85.0	2.5	1.1	0.0	12.7	96.4
	SD	0.69	4.3	5.1	1.3	0.4	0.0	4.1	11.4
3	1101a	2.86	10.9	84.9	2.2	1.9	0.1	13.0	101.1
	1102a	2.72	10.6	85.9	2.1	1.4	0.0	16.2	130.5
	1103a	2.94	10.0	84.9	3.0	2.0	0.1	13.5	114.5
	1104a	3.34	14.6	80.6	2.7	2.1	0.0	19.8	108.7
	1105a	2.79	14.3	81.5	2.6	1.6	0.0	14.6	82.6
	Mean	2.93	12.1	83.6	2.5	1.8	0.0	15.4	107.5
	SD	0.24	2.2	2.3	0.4	0.3	0.1	2.7	17.6
10	1201a	3.15	10.7	85.9	1.8	1.6	0.0	10.8	86.7
	1202a	3.38	6.1	90.5	2.5	0.8	0.1	10.6	155.1
	1203a	2.83	5.9	92.2	0.9	0.9	0.1	7.2	112.5
	1204a	2.69	6.7	90.2	1.4	1.6	0.1	9.9	132.1
	1205a	3.50	12.5	83.6	2.5	1.4	0.0	13.7	91.2
	Mean	3.11	8.4	88.5	1.8	1.3	0.1	10.4	115.5
	SD	0.35	3.0	3.6	0.7	0.4	0.1	2.3	28.6
30	1301a	4.01	9.7	87.4	2.0	0.8	0.1	17.6	158.4
	1302a	3.45	17.0	78.1	2.5	2.4	0.0	36.8	169.3
	1303a	2.77	10.3	85.0	2.8	1.9	0.0	9.4	77.1
	1304a	3.93	15.1	80.2	3.3	1.3	0.1	23.6	125.5
	1305a	4.73	7.6	88.7	1.8	1.9	0.0	9.9	114.2
	Mean	3.78	11.9	83.9	2.5	1.7	0.0	19.5	128.9
	SD	0.73	3.9	4.6	0.6	0.6	0.1	11.3	36.8
100/60	1401a	4.99	15.2	80.2	3.3	1.3	0.0	16.3	86.2
	1402a	3.76	18.3	75.1	4.3	2.3	0.0	19.2	78.6
	1403a	6.24	13.4	79.8	5.2	1.5	0.1	12.0	71.1
	1404a	4.25	53.5	33.4	12.7	0.4	0.0	75.2	46.9
	1405a	3.40	10.5	85.9	2.0	1.6	0.0	22.3	183.0
	Mean	4.53	22.2	70.9	5.5	1.4	0.0	29.0	93.2
	SD	1.13	17.7	21.3	4.2	0.7	0.0	26.1	52.3

Examined on Day 29

No significant difference

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	1001a	1.8	1.2	0.1	10.0	17.5
	1002a	2.4	0.9	0.0	10.9	17.9
	1003a	5.4	1.3	0.0	9.4	17.0
	1004a	2.5	1.0	0.0	9.9	18.1
	1005a	1.8	1.7	0.0	12.1	18.4
	Mean	2.8	1.2	0.0	10.5	17.8
	SD	1.5	0.3	0.0	1.1	0.5
3	1101a	2.6	2.3	0.1	11.6	17.6
	1102a	3.2	2.1	0.0	14.1	18.9
	1103a	4.0	2.7	0.1	9.8	16.4
	1104a	3.6	2.8	0.0	10.2	17.4
	1105a	2.6	1.6	0.0	10.4	18.5
	Mean	3.2	2.3	0.0	11.2	17.8
	SD	0.6	0.5	0.1	1.7	1.0
10	1201a	1.8	1.6	0.0	13.8	19.0
	1202a	4.2	1.3	0.1	9.8	17.6
	1203a	1.1	1.1	0.1	9.9	14.7
	1204a	2.1	2.3	0.1	9.8	16.3
	1205a	2.7	1.5	0.0	11.0	17.4
	Mean	2.4	1.6	0.1	10.9	17.0
	SD	1.2	0.5	0.1	1.7	1.6
30	1301a	3.7	1.5	0.1	9.6	15.6
	1302a	5.5	5.1	0.1	9.4	17.3
	1303a	2.5	1.7	0.0	9.6	15.0
	1304a	5.2	2.1	0.1	9.6	14.7
	1305a	2.3	2.4	0.0	10.4	16.5
	Mean	3.8	2.6	0.1	9.7	15.8
	SD	1.5	1.5	0.1	0.4	1.1
100/60	1401a	3.6	1.4	0.0	9.6	16.5
	1402a	4.5	2.4	0.0	10.1	17.8
	1403a	4.6	1.3	0.1	9.5	14.2
	1404a	17.9	0.6	0.0	11.5	21.5
	1405a	4.2	3.5	0.1	9.9	15.4
	Mean	7.0	1.8	0.0	10.1	17.1
	SD	6.1	1.1	0.1	0.8	2.8

Examined on Day 29

No significant difference

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	1006a	873	16.2	43.3	49.6	18.6	37.4	118.6	98.7
	1007a	841	16.1	44.0	52.3	19.1	36.6	109.7	130.7
	1008a	878	15.9	42.5	48.4	18.1	37.4	108.3	109.8
	1009a	888	16.8	44.0	49.5	18.9	38.2	116.8	125.7
	1010a	830	15.7	42.3	51.0	18.9	37.1	123.1	105.4
	Mean	862	16.1	43.2	50.2	18.7	37.3	115.3	114.1
	SD	25	0.4	0.8	1.5	0.4	0.6	6.2	13.6
100/60	1406a	825	15.8	43.0	52.1	19.2	36.7	105.6	107.7
	1407a	810	15.6	43.0	53.1	19.3	36.3	113.6	150.1
	1408a	826	15.2	41.0	49.6	18.4	37.1	119.4	89.6
	1409a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	1410a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	Mean	820	15.5	42.3	51.6	19.0	36.7	112.9	115.8
	SD	9	0.3	1.2	1.8	0.5	0.4	6.9	31.1
	†								
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	1006a	3.25	7.6	89.2	2.5	0.6	0.1	7.5	88.0
	1007a	3.56	16.0	80.3	2.4	1.2	0.1	20.8	105.0
	1008a	2.92	12.4	82.1	4.5	0.9	0.1	13.7	90.1
	1009a	3.08	14.6	79.2	4.7	1.3	0.2	18.5	99.5
	1010a	2.84	10.8	85.6	2.1	1.4	0.1	11.4	90.2
	Mean	3.13	12.3	83.3	3.2	1.1	0.1	14.4	94.6
	SD	0.29	3.3	4.1	1.3	0.3	0.0	5.4	7.3
100/60	1406a	3.03	14.5	80.5	3.7	1.2	0.1	15.6	86.7
	1407a	3.09	6.4	91.3	1.5	0.7	0.1	9.6	137.0
	1408a	3.09	9.3	87.4	2.0	1.3	0.0	8.3	78.3
	1409a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	1410a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	Mean	3.07	10.1	86.4	2.4	1.1	0.1	11.2	100.7
	SD	0.03	4.1	5.5	1.2	0.3	0.1	3.9	31.7

Examined on Day 43

n.d: No data

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

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	1006a	2.5	0.6	0.1	10.4	16.8
	1007a	3.2	1.6	0.1	12.4	17.2
	1008a	4.9	1.0	0.1	10.2	16.8
	1009a	5.9	1.6	0.2	9.7	16.7
	1010a	2.2	1.5	0.1	10.0	15.9
	Mean	3.7	1.3	0.1	10.5	16.7
100/60	SD	1.6	0.4	0.0	1.1	0.5
	1406a	4.0	1.3	0.1	9.8	15.3
	1407a	2.3	1.1	0.1	10.4	17.2
	1408a	1.8	1.2	0.0	9.7	16.5
	1409a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	1410a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	Mean	2.7	1.2	0.1	10.0	16.3
	SD	1.2	0.1	0.1	0.4	1.0

Examined on Day 43

n.d: No data

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	2001a	815	16.8	44.9	55.1	20.6	37.4	122.7	130.3
	2002a	772	15.5	41.8	54.1	20.1	37.1	105.5	101.7
	2003a	775	15.4	42.0	54.2	19.9	36.7	106.7	93.4
	2004a	782	15.8	42.1	53.8	20.2	37.5	124.4	94.1
	2005a	748	15.3	41.6	55.6	20.5	36.8	106.9	91.3
	Mean	778	15.8	42.5	54.6	20.3	37.1	113.2	102.2
	SD	24	0.6	1.4	0.8	0.3	0.4	9.4	16.2
3	2101a	794	15.3	41.4	52.1	19.3	37.0	99.2	113.3
	2102a	755	14.8	40.2	53.2	19.6	36.8	124.5	89.6
	2103a	777	15.2	42.2	54.3	19.6	36.0	128.8	139.5
	2104a	806	15.9	43.0	53.3	19.7	37.0	114.7	95.3
	2105a	805	15.9	42.6	52.9	19.8	37.3	120.1	81.5
	Mean	787	15.4	41.9	53.2	19.6	36.8	117.5	103.8
	SD	22	0.5	1.1	0.8	0.2	0.5	11.5	23.1
						#			
10	2201a	835	15.3	41.5	49.7	18.3	36.9	109.2	68.9
	2202a	779	15.3	41.6	53.4	19.6	36.8	136.6	83.0
	2203a	802	14.7	40.0	49.9	18.3	36.8	114.8	84.8
	2204a	808	15.6	43.0	53.2	19.3	36.3	102.6	95.9
	2205a	826	16.3	43.8	53.0	19.7	37.2	122.5	74.4
	Mean	810	15.4	42.0	51.8	19.0	36.8	117.1	81.4
	SD	22	0.6	1.5	1.9	0.7	0.3	13.1	10.4
						#			
30	2301a	796	15.1	41.0	51.5	19.0	36.8	112.1	131.6
	2302a	791	15.4	42.1	53.2	19.5	36.6	112.0	97.1
	2303a	785	15.7	43.3	55.2	20.0	36.3	126.0	99.3
	2304a	806	15.9	43.7	54.2	19.7	36.4	114.9	153.1
	2305a	771	13.6	37.4	48.5	17.6	36.4	133.9	114.7
	Mean	790	15.1	41.5	52.5	19.2	36.5	119.8	119.2
	SD	13	0.9	2.5	2.6	0.9	0.2	9.8	23.5
100/60	2401a	695	14.1	39.0	56.1	20.3	36.2	213.0	37.1
	2402a	779	14.3	40.2	51.6	18.4	35.6	155.1	103.6
	2403a	797	15.4	41.9	52.6	19.3	36.8	148.7	82.2
	2404a	800	15.4	42.8	53.5	19.3	36.0	133.1	129.8
	2405a	796	14.9	41.2	51.8	18.7	36.2	141.7	74.5
	Mean	773	14.8	41.0	53.1	19.2	36.2	158.3	85.4
	SD	45	0.6	1.5	1.8	0.7	0.4	31.6	34.5
						**		**	

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 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	2001a	4.14	8.7	87.0	3.0	1.2	0.1	11.4	113.4
	2002a	2.82	14.4	79.8	3.8	2.0	0.0	14.6	81.2
	2003a	2.55	7.8	89.7	1.6	0.9	0.0	7.3	83.8
	2004a	3.38	10.9	86.5	1.3	1.3	0.0	10.3	81.4
	2005a	3.05	6.2	90.3	2.1	1.4	0.0	5.7	82.4
	Mean	3.19	9.6	86.7	2.4	1.4	0.0	9.9	88.4
	SD	0.61	3.2	4.2	1.0	0.4	0.0	3.5	14.0
3	2101a	3.07	10.1	86.7	2.1	1.1	0.0	11.4	98.2
	2102a	2.47	8.0	86.7	3.8	1.5	0.0	7.2	77.7
	2103a	4.85	5.2	91.4	1.6	1.7	0.1	7.2	127.5
	2104a	3.11	8.3	87.1	3.1	1.5	0.0	7.9	83.0
	2105a	2.85	12.9	80.5	2.7	3.9	0.0	10.5	65.6
	Mean	3.27	8.9	86.5	2.7	1.9	0.0	8.8	90.4
	SD	0.92	2.8	3.9	0.9	1.1	0.0	2.0	23.8
10	2201a	3.24	8.0	89.3	1.5	1.2	0.0	5.6	61.5
	2202a	3.09	7.4	86.6	3.6	2.4	0.0	6.1	71.9
	2203a	2.13	7.5	86.6	4.0	1.9	0.0	6.4	73.4
	2204a	3.11	10.2	84.3	3.8	1.7	0.0	9.9	80.8
	2205a	3.53	9.6	82.9	5.1	2.4	0.0	7.1	61.7
	Mean	3.02	8.5	85.9	3.6	1.9	0.0	7.0	69.9
	SD	0.53	1.3	2.5	1.3	0.5	0.0	1.7	8.3
30	2301a	2.35	9.3	86.5	2.7	1.4	0.1	12.3	113.8
	2302a	3.60	15.3	80.2	3.7	0.7	0.1	14.8	77.9
	2303a	2.25	3.8	93.1	1.7	1.4	0.0	3.8	92.4
	2304a	2.43	4.3	91.4	2.2	2.0	0.1	6.6	140.0
	2305a	4.28	11.7	82.2	3.9	2.1	0.1	13.4	94.3
	Mean	2.98	8.9	86.7	2.8	1.5	0.1	10.2	103.7
	SD	0.91	4.9	5.6	0.9	0.6	0.0	4.7	24.0
100/60	2401a	5.93	19.2	72.0	7.5	1.3	0.0	7.1	26.7
	2402a	5.15	14.7	80.7	2.8	1.8	0.0	15.2	83.6
	2403a	3.51	11.0	80.0	5.8	3.2	0.0	9.0	65.8
	2404a	4.22	9.3	87.5	2.1	1.0	0.1	12.1	113.6
	2405a	4.11	13.1	81.1	3.1	2.7	0.0	9.8	60.4
	Mean	4.58	13.5	80.3	4.3	2.0	0.0	10.6	70.0
	SD	0.95	3.8	5.5	2.3	0.9	0.0	3.1	31.9
	*								

Examined on Day 29

Significant difference: * P < 0.05 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	2001a	3.9	1.5	0.1	9.1	15.4
	2002a	3.9	2.0	0.0	8.9	15.8
	2003a	1.5	0.8	0.0	9.2	14.7
	2004a	1.2	1.2	0.0	9.6	15.7
	2005a	1.9	1.3	0.0	9.5	14.7
	Mean	2.5	1.4	0.0	9.3	15.3
	SD	1.3	0.4	0.0	0.3	0.5
3	2101a	2.4	1.3	0.0	9.1	15.6
	2102a	3.4	1.3	0.0	9.0	14.7
	2103a	2.3	2.4	0.1	9.3	15.6
	2104a	3.0	1.4	0.0	9.2	16.1
	2105a	2.2	3.2	0.0	9.0	16.3
	Mean	2.7	1.9	0.0	9.1	15.7
	SD	0.5	0.9	0.0	0.1	0.6
10	2201a	1.0	0.8	0.0	9.5	16.1
	2202a	3.0	2.0	0.0	9.3	15.9
	2203a	3.4	1.6	0.0	9.3	16.0
	2204a	3.6	1.6	0.0	9.3	14.7
	2205a	3.8	1.8	0.0	9.4	16.1
	Mean	3.0	1.6	0.0	9.4	15.8
	SD	1.1	0.5	0.0	0.1	0.6
30	2301a	3.5	1.9	0.1	9.3	14.6
	2302a	3.6	0.7	0.1	9.1	15.1
	2303a	1.7	1.4	0.0	8.9	14.9
	2304a	3.4	3.0	0.1	9.1	14.5
	2305a	4.5	2.4	0.1	9.0	14.3
	Mean	3.3	1.9	0.1	9.1	14.7
	SD	1.0	0.9	0.0	0.1	0.3
100/60	2401a	2.8	0.5	0.0	9.3	14.5
	2402a	2.9	1.9	0.0	9.8	14.7
	2403a	4.8	2.6	0.0	9.3	15.7
	2404a	2.7	1.3	0.1	9.2	15.2
	2405a	2.3	2.0	0.0	9.3	13.6
	Mean	3.1	1.7	0.0	9.4	14.7
	SD	1.0	0.8	0.0	0.2	0.8

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	2006a	765	14.3	38.1	49.8	18.7	37.5	120.7	83.4
	2007a	790	15.2	40.4	51.1	19.2	37.6	101.4	108.3
	2008a	786	15.3	41.4	52.7	19.5	37.0	107.2	85.8
	2009a	792	15.4	40.6	51.3	19.4	37.9	111.9	91.1
	2010a	773	15.6	42.0	54.3	20.2	37.1	118.7	64.4
	Mean	781	15.2	40.5	51.8	19.4	37.4	112.0	86.6
	SD	12	0.5	1.5	1.7	0.5	0.4	8.0	15.8
100/60	2406a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	2407a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	2408a	824	15.4	40.9	49.6	18.7	37.7	132.6	96.0
	2409a	755	14.9	41.3	54.7	19.7	36.1	115.3	144.8
	2410a	786	14.9	40.1	51.0	19.0	37.2	144.3	62.2
	Mean	788	15.1	40.8	51.8	19.1	37.0	130.7	101.0
	SD	35	0.3	0.6	2.6	0.5	0.8	14.6	41.5

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	2006a	3.06	14.2	78.5	4.9	2.3	0.1	11.8	65.5
	2007a	4.37	9.9	87.1	2.3	0.7	0.0	10.7	94.3
	2008a	3.63	9.7	86.0	2.7	1.6	0.0	8.3	73.8
	2009a	3.36	9.0	87.3	2.6	1.0	0.1	8.2	79.5
	2010a	4.53	12.6	82.6	2.8	2.0	0.0	8.1	53.2
	Mean	3.79	11.1	84.3	3.1	1.5	0.0	9.4	73.3
	SD	0.64	2.2	3.8	1.0	0.7	0.1	1.7	15.4
100/60	2406a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	2407a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	2408a	2.14	8.6	86.8	3.0	1.5	0.1	8.3	83.3
	2409a	4.04	8.3	89.4	1.6	0.6	0.1	12.1	129.4
	2410a	3.43	13.6	83.6	1.8	1.0	0.0	8.5	52.0
	Mean	3.20	10.2	86.6	2.1	1.0	0.1	9.6	88.2
	SD	0.97	3.0	2.9	0.8	0.5	0.1	2.1	38.9

Examined on Day 43

n.d: No data

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	2006a	4.1	1.9	0.1	9.0	13.9
	2007a	2.5	0.8	0.0	9.1	14.3
	2008a	2.3	1.4	0.0	9.3	15.4
	2009a	2.4	0.9	0.1	9.6	15.8
	2010a	1.8	1.3	0.0	8.9	14.9
	Mean	2.6	1.3	0.0	9.2	14.9
100/60	SD	0.9	0.4	0.1	0.3	0.8
	2406a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	2407a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	2408a	2.9	1.4	0.1	9.7	14.5
	2409a	2.3	0.9	0.1	9.3	13.4
	2410a	1.1	0.6	0.0	9.9	15.2
	Mean	2.1	1.0	0.1	9.6	14.4
	SD	0.9	0.4	0.1	0.3	0.9

Examined on Day 43

n.d: No data

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	1001a	0.05	106	32	0	165	6.1	3.3	67
	1002a	0.04	102	26	0	161	6.0	3.1	53
	1003a	0.08	292	99	0	288	5.9	3.4	60
	1004a	0.05	70	35	0	254	6.1	3.3	68
	1005a	0.06	96	19	0	158	5.5	3.1	47
	Mean	0.06	133	42	0	205	5.9	3.2	59
	SD	0.02	90	32	0	61	0.2	0.1	9
3	1101a	0.03	98	26	0	190	5.4	3.1	53
	1102a	0.03	84	25	0	234	5.4	3.0	59
	1103a	0.03	105	28	0	147	5.5	3.0	68
	1104a	0.05	87	29	0	238	5.4	3.1	56
	1105a	0.04	69	24	0	166	5.5	3.1	64
	Mean	0.04	89	26	0	195	5.4	3.1	60
	SD	0.01	14	2	0	40	0.1	0.1	6
10	1201a	0.05	111	30	0	287	5.2	3.1	43
	1202a	0.05	123	38	0	179	5.7	3.1	76
	1203a	0.05	111	32	0	202	5.3	3.0	41
	1204a	0.03	85	33	0	209	5.8	3.2	44
	1205a	0.05	97	34	0	211	5.6	3.2	48
	Mean	0.05	105	33	0	218	5.5	3.1	50
	SD	0.01	15	3	0	41	0.3	0.1	15
30	1301a	0.04	149	43	0	197	5.2	2.9	70
	1302a	0.04	101	28	0	190	5.2	2.9	60
	1303a	0.05	106	32	0	265	5.4	3.2	50
	1304a	0.04	93	45	0	333	5.3	3.0	58
	1305a	0.03	95	30	0	143	5.3	3.0	53
	Mean	0.04	109	36	0	226	5.3	3.0	58
	SD	0.01	23	8	0	74	0.1	0.1	8
100/60	1401a	0.02	84	45	0	183	4.8	2.7	70
	1402a	0.04	104	31	0	171	5.3	3.1	74
	1403a	0.05	88	35	1	186	4.6	2.8	67
	1404a	0.04	100	65	0	200	5.6	3.1	71
	1405a	0.06	96	27	0	282	5.5	3.2	61
	Mean	0.04	94	41	0	204	5.2	3.0	69
	SD	0.01	8	15	0	45	0.4	0.2	5

Examined on Day 29

Significant difference: * P < 0.05 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	1001a	27	196	18.1	0.25	10.3	8.1	1.18	2.8
	1002a	112	196	11.1	0.17	10.4	7.4	1.07	2.9
	1003a	47	169	19.8	0.23	10.1	8.1	1.36	2.5
	1004a	45	167	12.2	0.21	10.7	7.2	1.18	2.8
	1005a	38	190	7.4	0.22	9.5	7.0	1.29	2.4
	Mean	54	184	13.7	0.22	10.2	7.6	1.22	2.7
	SD	33	14	5.1	0.03	0.4	0.5	0.11	0.2
3	1101a	23	181	10.8	0.22	9.9	7.2	1.35	2.3
	1102a	68	149	12.5	0.26	9.6	8.0	1.25	2.4
	1103a	38	150	13.2	0.24	9.9	8.0	1.20	2.5
	1104a	66	158	12.6	0.24	9.6	7.0	1.35	2.3
	1105a	27	178	15.9	0.26	9.4	6.7	1.29	2.4
	Mean	44	163	13.0	0.24	9.7	7.4	1.29	2.4
	SD	21	15	1.9	0.02	0.2	0.6	0.06	0.1
10	1201a	28	150	9.9	0.34	9.5	8.3	1.48	2.1
	1202a	68	130	17.2	0.30	9.7	7.4	1.19	2.6
	1203a	22	192	14.3	0.30	10.0	7.3	1.30	2.3
	1204a	46	191	13.3	0.25	10.2	7.4	1.23	2.6
	1205a	66	160	11.2	0.24	10.0	8.1	1.33	2.4
	Mean	46	165	13.2	0.29	9.9	7.7	1.31	2.4
	SD	21	27	2.8	0.04	0.3	0.5	0.11	0.2
30	1301a	59	164	11.4	0.26	9.5	8.2	1.26	2.3
	1302a	96	143	13.0	0.27	10.0	8.0	1.26	2.3
	1303a	25	114	14.7	0.25	9.7	7.8	1.45	2.2
	1304a	42	169	14.9	0.23	9.9	8.5	1.30	2.3
	1305a	25	160	12.8	0.22	9.7	7.8	1.30	2.3
	Mean	49	150	13.4	0.25	9.8	8.1	1.31	2.3
	SD	30	22	1.5	0.02	0.2	0.3	0.08	0.0
100/60	1401a	85	178	18.3	0.24	9.6	7.0	1.29	2.1
	1402a	20	195	13.8	0.26	9.7	7.9	1.41	2.2
	1403a	74	167	16.9	0.18	10.0	8.9	1.56	1.8
	1404a	49	228	34.0	0.47	10.0	10.3	1.24	2.5
	1405a	32	159	13.3	0.31	10.0	8.4	1.39	2.3
	Mean	52	185	19.3	0.29	9.9	8.5	1.38	2.2
	SD	27	27	8.5	0.11	0.2	1.2	0.12	0.3

Examined on Day 29

Significant difference: # P < 0.05 in the Steel 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	1001a	142	4.8	102
	1002a	142	5.8	102
	1003a	144	5.2	105
	1004a	144	4.6	104
	1005a	144	4.9	106
	Mean	143	5.1	104
	SD	1	0.5	2
3	1101a	144	4.9	104
	1102a	144	4.5	104
	1103a	144	5.1	105
	1104a	145	4.7	105
	1105a	143	5.4	105
	Mean	144	4.9	105
	SD	1	0.3	1
10	1201a	144	5.0	106
	1202a	145	4.8	105
	1203a	145	5.2	104
	1204a	144	5.1	102
	1205a	145	5.1	105
	Mean	145	5.0	104
	SD	1	0.2	2
30	1301a	145	5.1	104
	1302a	145	5.1	106
	1303a	145	4.7	105
	1304a	143	4.8	103
	1305a	143	5.0	105
	Mean	144	4.9	105
	SD	1	0.2	1
100/60	1401a	143	6.1	105
	1402a	145	4.9	107
	1403a	146	5.2	109
	1404a	149	4.7	105
	1405a	145	5.2	106
	Mean	146	5.2	106
	SD	2	0.5	2

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	1006a	0.09	99	28	3	131	5.6	3.1	46
	1007a	0.06	113	26	3	117	5.7	3.2	43
	1008a	0.07	109	32	3	198	6.6	3.5	58
	1009a	0.07	107	36	3	170	6.0	3.1	50
	1010a	0.06	81	34	3	198	5.9	3.4	45
	Mean	0.07	102	31	3	163	6.0	3.3	48
	SD	0.01	13	4	0	38	0.4	0.2	6
	1406a	0.10	146	33	3	211	5.7	3.2	60
	1407a	0.06	122	33	2	179	5.9	3.3	41
	1408a	0.07	83	27	3	171	5.6	3.2	52
100/60	1409a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	1410a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	Mean	0.08	117	31	3	187	5.7	3.2	51
	SD	0.02	32	3	1	21	0.2	0.1	10
<hr/>									
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	1006a	20	175	18.0	0.27	9.7	7.0	1.24	2.5
	1007a	41	171	15.4	0.26	9.8	7.0	1.28	2.5
	1008a	120	196	15.7	0.23	10.9	7.1	1.13	3.1
	1009a	56	158	19.1	0.27	10.4	7.5	1.07	2.9
	1010a	38	196	25.4	0.31	10.3	7.1	1.36	2.5
	Mean	55	179	18.7	0.27	10.2	7.1	1.22	2.7
	SD	39	17	4.0	0.03	0.5	0.2	0.12	0.3
	1406a	31	177	20.5	0.25	10.0	7.8	1.28	2.5
	1407a	36	209	19.2	0.26	9.9	8.5	1.27	2.6
	1408a	28	167	16.3	0.24	9.3	6.6	1.33	2.4
100/60	1409a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	1410a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	Mean	32	184	18.7	0.25	9.7	7.6	1.29	2.5
	SD	4	22	2.2	0.01	0.4	1.0	0.03	0.1

Examined on Day 43

n.d: No data

No significant difference

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	1006a	144	4.9	106
	1007a	144	5.0	103
	1008a	141	4.7	102
	1009a	144	5.3	102
	1010a	144	5.3	105
	Mean	143	5.0	104
	SD	1	0.3	2
100/60	1406a	143	5.4	104
	1407a	144	4.9	102
	1408a	155	4.6	101
	1409a	n.d	n.d	n.d
	1410a	n.d	n.d	n.d
	Mean	147	5.0	102
	SD	7	0.4	2

Examined on Day 43

n.d: No data

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	2001a	0.09	82	25	0	96	6.0	3.6	71
	2002a	0.10	106	55	0	127	6.1	3.5	74
	2003a	0.04	96	26	0	122	5.9	3.3	95
	2004a	0.06	106	24	0	129	5.7	3.3	60
	2005a	0.08	98	40	0	106	5.9	3.5	53
	Mean	0.07	98	34	0	116	5.9	3.4	71
	SD	0.02	10	13	0	14	0.1	0.1	16
3	2101a	0.04	95	31	0	99	5.7	3.2	61
	2102a	0.06	70	19	0	120	5.9	3.5	74
	2103a	0.07	77	22	0	110	6.0	3.4	74
	2104a	0.07	124	32	0	96	6.1	3.5	73
	2105a	0.06	118	21	0	97	6.0	3.7	69
	Mean	0.06	97	25	0	104	5.9	3.5	70
	SD	0.01	24	6	0	10	0.2	0.2	6
10	2201a	0.06	116	25	0	134	5.7	3.3	79
	2202a	0.06	98	29	0	137	5.4	3.2	69
	2203a	0.06	105	37	0	103	5.8	3.4	65
	2204a	0.09	108	39	0	192	5.6	3.2	73
	2205a	0.08	111	31	0	102	5.9	3.4	70
	Mean	0.07	108	32	0	134	5.7	3.3	71
	SD	0.01	7	6	0	37	0.2	0.1	5
30	2301a	0.08	136	25	0	193	5.1	3.0	50
	2302a	0.06	93	33	0	112	5.4	3.1	87
	2303a	0.05	93	26	0	155	5.5	3.2	76
	2304a	0.06	80	31	0	153	5.3	3.1	75
	2305a	0.08	129	28	0	150	5.3	3.2	95
	Mean	0.07	106	29	0	153	5.3	3.1	77
	SD	0.01	25	3	0	29	0.1	0.1	17
100/60	2401a	0.06	105	26	0	136	5.4	3.1	65
	2402a	0.05	115	30	0	145	5.2	2.9	59
	2403a	0.03	128	32	0	107	5.4	3.1	64
	2404a	0.07	97	27	0	160	5.4	3.2	77
	2405a	0.06	96	30	0	173	5.3	3.1	76
	Mean	0.05	108	29	0	144	5.3	3.1	68
	SD	0.02	13	2	0	25	0.1	0.1	8

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.	TG (mg/dL)	Glu (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea (mg/dL)	Ca (mg/dL)	IP (mg/dL)	A/G	Glb (g/dL)
0	2001a	14	107	14.3	0.30	10.1	6.8	1.50	2.4
	2002a	34	100	11.9	0.31	10.1	7.1	1.35	2.6
	2003a	11	109	15.2	0.28	9.7	5.9	1.27	2.6
	2004a	24	134	13.0	0.26	9.9	6.9	1.38	2.4
	2005a	12	134	9.3	0.28	10.1	6.2	1.46	2.4
	Mean	19	117	12.7	0.29	10.0	6.6	1.39	2.5
	SD	10	16	2.3	0.02	0.2	0.5	0.09	0.1
3	2101a	19	139	19.1	0.38	9.8	6.9	1.28	2.5
	2102a	99	118	13.3	0.26	10.3	6.9	1.46	2.4
	2103a	21	94	19.6	0.33	10.0	6.7	1.31	2.6
	2104a	37	102	16.9	0.29	10.3	7.6	1.35	2.6
	2105a	29	103	16.4	0.32	10.3	7.1	1.61	2.3
	Mean	41	111	17.1	0.32	10.1	7.0	1.40	2.5
	SD	33	18	2.5	0.05	0.2	0.3	0.13	0.1
10	2201a	19	115	16.5	0.31	9.2	5.9	1.38	2.4
	2202a	51	98	19.8	0.32	9.9	7.3	1.45	2.2
	2203a	11	94	19.3	0.33	9.9	7.2	1.42	2.4
	2204a	9	97	20.9	0.40	10.0	7.2	1.33	2.4
	2205a	41	99	16.7	0.32	10.0	6.5	1.36	2.5
	Mean	26	101	18.6	0.34	9.8	6.8	1.39	2.4
	SD	19	8	2.0	0.04	0.3	0.6	0.05	0.1
30	2301a	28	98	15.0	0.29	9.5	6.7	1.43	2.1
	2302a	48	94	14.8	0.33	9.9	6.7	1.35	2.3
	2303a	25	147	9.8	0.29	9.7	7.3	1.39	2.3
	2304a	33	124	14.5	0.26	9.9	7.8	1.41	2.2
	2305a	34	85	13.6	0.32	9.6	7.5	1.52	2.1
	Mean	34	110	13.5	0.30	9.7	7.2	1.42	2.2
	SD	9	25	2.2	0.03	0.2	0.5	0.06	0.1
100/60	2401a	121	103	22.5	0.34	10.2	8.3	1.35	2.3
	2402a	16	120	18.0	0.31	9.6	8.0	1.26	2.3
	2403a	32	174	25.9	0.37	10.1	8.1	1.35	2.3
	2404a	89	162	12.0	0.26	10.3	7.6	1.45	2.2
	2405a	74	112	10.3	0.28	10.0	6.9	1.41	2.2
	Mean	66	134	17.7	0.31	10.0	7.8	1.36	2.3
	SD	43	32	6.7	0.04	0.3	0.6	0.07	0.1

Examined on Day 29

Significant difference: * P < 0.05, ** 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: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)
0	2001a	144	4.6	105
	2002a	144	4.7	105
	2003a	144	4.7	108
	2004a	144	5.0	104
	2005a	144	4.7	108
	Mean	144	4.7	106
	SD	0	0.2	2
3	2101a	141	4.6	105
	2102a	143	4.8	107
	2103a	142	5.1	106
	2104a	143	4.8	104
	2105a	143	4.8	105
	Mean	142	4.8	105
	SD	1	0.2	1
10	2201a	144	4.6	106
	2202a	143	5.4	105
	2203a	143	4.7	108
	2204a	145	4.4	107
	2205a	144	4.9	105
	Mean	144	4.8	106
	SD	1	0.4	1
30	2301a	143	4.7	107
	2302a	144	4.2	106
	2303a	144	4.5	107
	2304a	142	5.1	103
	2305a	143	4.9	106
	Mean	143	4.7	106
	SD	1	0.3	2
100/60	2401a	143	4.8	105
	2402a	144	4.9	108
	2403a	143	5.7	106
	2404a	142	5.5	103
	2405a	147	4.9	107
	Mean	144	5.2	106
	SD	2	0.4	2

Examined on Day 29

No significant difference

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	2006a	0.10	89	26	3	85	6.5	3.7	87
	2007a	0.10	122	29	2	90	6.3	3.8	44
	2008a	0.08	113	37	3	97	5.7	3.3	64
	2009a	0.10	94	34	2	91	5.9	3.4	65
	2010a	0.06	129	19	4	136	6.0	3.4	60
	Mean	0.09	109	29	3	100	6.1	3.5	64
	SD	0.02	17	7	1	21	0.3	0.2	15
100/60	2406a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	2407a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	2408a	0.11	105	21	3	94	5.9	3.4	54
	2409a	0.12	85	24	3	113	5.7	3.4	59
	2410a	0.09	98	27	2	84	5.8	3.4	63
	Mean	0.11	96	24	3	97	5.8	3.4	59
	SD	0.02	10	3	1	15	0.1	0.0	5
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	2006a	14	123	17.3	0.32	10.3	6.1	1.32	2.8
	2007a	14	173	25.8	0.34	10.2	7.0	1.52	2.5
	2008a	8	86	22.3	0.37	10.1	6.9	1.38	2.4
	2009a	24	153	14.6	0.30	9.9	5.7	1.36	2.5
	2010a	16	162	16.1	0.32	9.8	6.1	1.31	2.6
	Mean	15	139	19.2	0.33	10.1	6.4	1.38	2.6
	SD	6	35	4.7	0.03	0.2	0.6	0.08	0.2
100/60	2406a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	2407a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	2408a	10	165	14.2	0.26	9.8	5.8	1.36	2.5
	2409a	10	142	23.8	0.40	9.7	5.6	1.48	2.3
	2410a	24	126	15.5	0.29	9.5	5.3	1.42	2.4
	Mean	15	144	17.8	0.32	9.7	5.6	1.42	2.4
	SD	8	20	5.2	0.07	0.2	0.3	0.06	0.1

†

Examined on Day 43

n.d: No data

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	2006a	141	5.0	105
	2007a	142	4.9	105
	2008a	144	4.6	107
	2009a	143	4.6	105
	2010a	142	4.3	106
	Mean	142	4.7	106
	SD	1	0.3	1
100/60	2406a	n.d	n.d	n.d
	2407a	n.d	n.d	n.d
	2408a	143	4.7	107
	2409a	143	4.5	107
	2410a	145	4.5	111
	Mean	144	4.6	108
	SD	1	0.1	2
			†	

Examined on Day 43

n.d: No data

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

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	1001a	358.6	2.1002	1.2926	0.7153	11.7498	2.7284	0.5075
	1002a	436.5	2.0320	1.4300	0.7970	14.3899	3.6239	0.7522
	1003a	384.6	1.9822	1.2159	0.5015	10.4508	2.7109	0.2992
	1004a	373.7	1.9693	1.1615	0.7400	12.6294	2.9422	0.5439
	1005a	387.4	2.2893	1.2664	0.7922	10.3712	2.8521	0.6824
	Mean	388.2	2.0746	1.2733	0.7092	11.9182	2.9715	0.5570
	SD	29.3	0.1306	0.1010	0.1212	1.6726	0.3767	0.1753
3	1101a	402.1	2.0401	1.2735	0.6600	11.3933	3.1832	0.4350
	1102a	388.3	2.0239	1.2967	0.6196	10.5219	2.6089	0.5972
	1103a	420.0	2.0430	1.2981	0.7803	11.6407	2.9347	0.6339
	1104a	347.2	2.1903	1.1676	0.5365	9.5043	2.5000	0.3502
	1105a	370.6	2.0245	1.2192	0.5944	10.1982	2.8522	0.5992
	Mean	385.6	2.0644	1.2510	0.6382	10.6517	2.8158	0.5231
	SD	28.1	0.0709	0.0565	0.0912	0.8757	0.2706	0.1237
10	1201a	380.5	2.0253	1.2394	0.7281	9.7457	2.5219	0.7110
	1202a	376.8	2.0428	1.2706	0.7934	10.6734	2.5668	0.7053
	1203a	381.0	2.0426	1.3818	0.7340	11.9559	2.6539	0.4536
	1204a	413.5	2.0758	1.3112	0.6792	12.6797	2.7815	0.5803
	1205a	384.4	2.1196	1.3329	0.7299	10.2605	2.8088	0.5650
	Mean	387.2	2.0612	1.3072	0.7329	11.0630	2.6666	0.6030
	SD	14.9	0.0374	0.0552	0.0405	1.2188	0.1270	0.1077
30	1301a	379.7	1.9178	1.2244	0.6919	11.4676	2.6877	0.5965
	1302a	400.4	1.9890	1.2366	0.7481	11.8543	2.6882	0.6355
	1303a	399.9	2.1352	1.3729	0.7108	11.6984	2.8044	0.6571
	1304a	364.8	2.0752	1.1593	0.7049	11.0425	2.5924	0.5201
	1305a	379.6	2.0791	1.4001	0.7038	11.8788	2.8834	0.4124
	Mean	384.9	2.0393	1.2787	0.7119	11.5883	2.7312	0.5643
	SD	15.2	0.0857	0.1032	0.0214	0.3463	0.1135	0.0997
100/60	1401a	296.0	1.9659	0.9903	0.5270	11.1888	2.5266	0.3129
	1402a	351.4	1.8408	1.3727	0.4967	11.1318	2.5456	0.1927
	1403a	340.5	2.0227	1.1321	0.5844	10.9450	3.1814	0.4644
	1404a	354.5	1.9262	1.1374	0.4793	10.7501	3.3050	0.3553
	1405a	403.6	2.1024	1.3857	0.8471	10.6925	3.0720	0.5394
	Mean	349.2	1.9716	1.2036	0.5869	10.9416	2.9261	0.3729
	SD	38.4	0.0986	0.1708	0.1508	0.2214	0.3655	0.1346

Examined on Day 29

No significant difference

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	1001a	0.0571	0.0125	2.8776	0.7745	1.0199	0.9766
	1002a	0.0630	0.0134	2.9065	0.8802	1.0720	1.0198
	1003a	0.0579	0.0120	3.2769	0.9660	1.1490	1.2258
	1004a	0.0662	0.0133	2.9404	0.9235	1.4369	1.2365
	1005a	0.0651	0.0126	3.3160	0.9025	1.1416	1.1983
	Mean	0.0619	0.0128	3.0635	0.8893	1.1639	1.1314
	SD	0.0042	0.0006	0.2143	0.0716	0.1616	0.1233
3	1101a	0.0587	0.0152	3.2959	0.8911	1.3218	1.3199
	1102a	0.0517	0.0125	3.1788	0.9373	1.3915	1.0069
	1103a	0.0662	0.0137	3.2137	0.9895	1.3697	1.0963
	1104a	0.0519	0.0114	3.1624	1.1305	1.1911	1.3582
	1105a	0.0634	0.0121	3.1114	0.9672	1.0723	0.9300
	Mean	0.0584	0.0130	3.1924	0.9831	1.2693	1.1423
	SD	0.0066	0.0015	0.0686	0.0903	0.1348	0.1895
10	1201a	0.0446	0.0132	3.2748	1.0287	1.3959	1.2256
	1202a	0.0722	0.0149	2.9007	0.8724	1.0868	0.9833
	1203a	0.0530	0.0124	3.2430	0.9037	1.2191	1.0938
	1204a	0.0595	0.0130	2.8668	0.8969	0.9802	0.8493
	1205a	0.0685	0.0128	3.3261	0.9403	1.2812	1.3345
	Mean	0.0596	0.0133	3.1223	0.9284	1.1926	1.0973
	SD	0.0113	0.0010	0.2201	0.0611	0.1629	0.1919
30	1301a	0.0661	0.0124	3.4464	0.9514	1.0833	1.1643
	1302a	0.0606	0.0123	3.2848	0.8883	1.2136	1.1641
	1303a	0.0567	0.0131	3.7381	1.1136	1.1256	1.1645
	1304a	0.0596	0.0133	2.9361	0.9606	1.1003	0.8557
	1305a	0.0580	0.0118	3.0308	0.9086	1.2308	1.0648
	Mean	0.0602	0.0126	3.2872	0.9645	1.1507	1.0827
	SD	0.0036	0.0006	0.3231	0.0885	0.0672	0.1340
100/60	1401a	0.0492	0.0102	3.1690	0.9133	1.0717	1.1416
	1402a	0.0458	0.0086	2.0385	0.6550	1.3929	1.0357
	1403a	0.0529	0.0116	2.4601	0.6814	1.0071	0.8687
	1404a	0.0724	0.0111	3.2350	0.9391	0.8678	0.7464
	1405a	0.0686	0.0131	3.4339	0.9522	1.7032	1.2930
	Mean	0.0578	0.0109	2.8673	0.8282	1.2085	1.0171
	SD	0.0120	0.0017	0.5916	0.1470	0.3369	0.2164

Examined on Day 29

No significant difference

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	1006a	428.8	2.1378	1.3767	0.5586	10.4729	3.0246	0.4349
	1007a	457.9	2.0513	1.3565	0.6235	12.4803	3.1113	0.5678
	1008a	451.8	2.0489	1.3393	0.6133	14.9384	3.0867	0.3963
	1009a	453.9	2.1589	1.2670	0.8215	13.2329	3.0178	0.4222
	1010a	450.9	1.9981	1.2738	0.8012	12.1510	2.9127	0.5095
	Mean	448.7	2.0790	1.3227	0.6836	12.6551	3.0306	0.4661
100/60	SD	11.4	0.0672	0.0496	0.1194	1.6274	0.0771	0.0707
	1406a	361.9	1.9650	1.1940	0.5750	9.1348	2.8730	0.3152
	1407a	495.3	2.0941	1.5678	0.7192	14.3597	3.5409	0.5331
	1408a	413.5	2.1268	1.3968	0.6028	11.1963	3.2085	0.5542
	1409a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	1410a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
Mean	423.6	2.0620	1.3862	0.6323	11.5636	3.2075	0.4675	
	SD	67.3	0.0856	0.1871	0.0765	2.6317	0.3340	0.1323
Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Adrenals (g)	Pituitary.G (g)	Testis (g)	Epididymis (g)	Seminal.V (g)	Prostate (g)	
0	1006a	0.0475	0.0135	3.0571	1.0961	1.1668	1.2304	
	1007a	0.0597	0.0132	3.3303	1.2052	1.4946	1.4864	
	1008a	0.0693	0.0127	3.3195	1.1762	1.4912	1.3737	
	1009a	0.0679	0.0127	3.2855	1.2407	1.3072	1.2674	
	1010a	0.0636	0.0130	3.3818	1.3181	1.5541	1.3997	
	Mean	0.0616	0.0130	3.2748	1.2073	1.4028	1.3515	
100/60	SD	0.0087	0.0003	0.1265	0.0817	0.1612	0.1034	
	1406a	0.0557	0.0115	3.2987	1.1100	1.4910	1.4054	
	1407a	0.0877	0.0139	3.5843	1.3572	1.4537	1.5067	
	1408a	0.0565	0.0123	3.4068	1.2095	1.4931	1.1197	
	1409a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	
	1410a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	
Mean	0.0666	0.0126	3.4299	1.2256	1.4793	1.3439		
	SD	0.0182	0.0012	0.1442	0.1244	0.0222	0.2007	

Examined on Day 43

n.d: No data

No significant difference

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	2001a	229.2	1.8021	0.8502	0.6225	6.3503	1.6786	0.3953
	2002a	259.1	2.0258	0.9110	0.5003	6.7061	1.8352	0.4682
	2003a	249.7	1.7379	0.8505	0.6769	6.9607	1.8912	0.5494
	2004a	245.8	1.8812	0.8957	0.4401	6.4487	1.8387	0.4954
	2005a	230.4	1.8157	0.7846	0.5548	6.4396	1.5666	0.5265
	Mean	242.8	1.8525	0.8584	0.5589	6.5811	1.7621	0.4870
	SD	12.9	0.1094	0.0493	0.0943	0.2503	0.1352	0.0598
3	2101a	250.2	1.8823	0.8431	0.5507	7.3315	1.9026	0.4613
	2102a	240.0	2.0421	0.7964	0.4931	7.4509	1.7736	0.4730
	2103a	245.4	1.8111	0.8793	0.5776	6.7992	1.9115	0.4577
	2104a	248.2	2.0027	0.9452	0.5867	7.4689	1.6239	0.4673
	2105a	218.0	1.7946	0.7750	0.4437	6.1661	1.4458	0.4040
	Mean	240.4	1.9066	0.8478	0.5304	7.0433	1.7315	0.4527
	SD	13.1	0.1116	0.0679	0.0607	0.5611	0.1979	0.0278
10	2201a	221.0	1.8406	0.8234	0.4348	5.9606	1.5977	0.4009
	2202a	241.6	1.9464	0.8091	0.4424	6.4658	1.6939	0.4718
	2203a	233.7	1.8111	0.9301	0.5042	6.5335	1.6334	0.4232
	2204a	259.1	1.9921	0.9565	0.6752	7.6541	1.6604	0.4843
	2205a	245.1	2.0057	0.8746	0.4611	7.1565	1.9142	0.4325
	Mean	240.1	1.9192	0.8787	0.5035	6.7541	1.6999	0.4425
	SD	14.1	0.0886	0.0644	0.0997	0.6583	0.1249	0.0347
30	2301a	243.6	2.0009	1.0018	0.6781	7.0419	2.0368	0.5303
	2302a	241.1	1.8903	0.8809	0.5698	7.1271	1.7600	0.3879
	2303a	225.2	1.9339	0.7919	0.4927	7.1334	1.6323	0.4701
	2304a	213.5	1.9069	0.8312	0.4751	6.5445	1.7473	0.4600
	2305a	267.2	2.0045	0.9620	0.5404	7.8577	1.8385	0.6422
	Mean	238.1	1.9473	0.8936	0.5512	7.1409	1.8030	0.4981
	SD	20.4	0.0529	0.0877	0.0803	0.4689	0.1500	0.0951
100/60	2401a	221.2	1.9965	1.0723	0.4235	8.0670	1.9866	0.2056
	2402a	246.1	1.8893	0.8096	0.6021	7.3291	1.8338	0.4308
	2403a	209.3	1.8520	0.7521	0.5081	7.1401	2.2292	0.2705
	2404a	220.9	1.9306	0.8500	0.4634	7.3213	1.8520	0.3992
	2405a	206.4	1.8119	0.7604	0.4386	6.5419	1.8964	0.3110
	Mean	220.8	1.8961	0.8489	0.4871	7.2799	1.9596	0.3234
	SD	15.7	0.0713	0.1310	0.0718	0.5449	0.1619	0.0923

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	2001a	0.0571	0.0151	0.0806	0.3727
	2002a	0.0700	0.0158	0.0786	0.4600
	2003a	0.0738	0.0186	0.0830	0.4592
	2004a	0.0618	0.0123	0.0765	0.6001
	2005a	0.0768	0.0156	0.0979	0.8137
	Mean	0.0679	0.0155	0.0833	0.5411
	SD	0.0083	0.0022	0.0085	0.1728
3	2101a	0.0705	0.0185	0.1011	0.6408
	2102a	0.0650	0.0172	0.0701	0.4056
	2103a	0.0600	0.0151	0.1062	0.3536
	2104a	0.0693	0.0186	0.1028	0.4464
	2105a	0.0646	0.0117	0.0829	0.4523
	Mean	0.0659	0.0162	0.0926	0.4597
	SD	0.0042	0.0029	0.0155	0.1086
10	2201a	0.0477	0.0126	0.0635	0.5789
	2202a	0.0593	0.0140	0.0832	0.4604
	2203a	0.0792	0.0152	0.0789	0.4577
	2204a	0.0706	0.0178	0.0922	0.4031
	2205a	0.0718	0.0161	0.0862	0.4465
	Mean	0.0657	0.0151	0.0808	0.4693
	SD	0.0123	0.0020	0.0108	0.0654
30	2301a	0.0710	0.0164	0.0804	0.5400
	2302a	0.0676	0.0162	0.0950	0.4041
	2303a	0.0766	0.0176	0.0768	0.5517
	2304a	0.0622	0.0154	0.0810	0.4056
	2305a	0.0828	0.0157	0.1171	0.4557
	Mean	0.0720	0.0163	0.0901	0.4714
	SD	0.0080	0.0008	0.0166	0.0712
100/60	2401a	0.0648	0.0138	0.0814	0.4537
	2402a	0.0834	0.0148	0.1132	0.3753
	2403a	0.0638	0.0135	0.0908	0.4405
	2404a	0.0836	0.0134	0.0770	0.8421
	2405a	0.0738	0.0143	0.0785	0.7809
	Mean	0.0739	0.0140	0.0882	0.5785
	SD	0.0096	0.0006	0.0150	0.2158

Examined on Day 29

No significant difference

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	2006a	288.1	2.0070	0.9456	0.5040	8.1583	2.0593	0.5191
	2007a	244.0	1.8400	0.8354	0.4382	6.9994	1.8146	0.2687
	2008a	270.3	2.0052	0.8679	0.4940	7.0990	2.0675	0.5250
	2009a	273.4	1.9440	0.9290	0.6134	7.5824	1.9724	0.3257
	2010a	263.6	1.9259	0.8751	0.6862	7.3837	1.9949	0.5064
	Mean	267.9	1.9444	0.8906	0.5472	7.4446	1.9817	0.4290
	SD	16.1	0.0687	0.0456	0.1004	0.4609	0.1019	0.1222
100/60	2406a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	2407a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	2408a	259.6	1.9168	0.9389	0.6284	7.5211	2.0064	0.5640
	2409a	239.3	1.8660	0.8680	0.5084	6.5758	1.5453	0.5503
	2410a	239.9	1.9391	0.8086	0.4863	6.7502	2.0135	0.4620
	Mean	246.3	1.9073	0.8718	0.5410	6.9490	1.8551	0.5254
	SD	11.6	0.0375	0.0652	0.0765	0.5030	0.2683	0.0554
Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Adrenals (g)	Pituitary.G (g)	Ovaries (g)	Uterus (g)			
0	2006a	0.0861	0.0197	0.0868	0.4401			
	2007a	0.0582	0.0145	0.0781	0.5358			
	2008a	0.0671	0.0170	0.1051	0.4445			
	2009a	0.0576	0.0147	0.1070	0.7645			
	2010a	0.0724	0.0140	0.0848	0.4962			
	Mean	0.0683	0.0160	0.0924	0.5362			
	SD	0.0117	0.0024	0.0129	0.1336			
100/60	2406a	n.d	n.d	n.d	n.d			
	2407a	n.d	n.d	n.d	n.d			
	2408a	0.0499	0.0149	0.1023	0.5373			
	2409a	0.0608	0.0201	0.0910	0.6706			
	2410a	0.0672	0.0121	0.0737	0.7529			
	Mean	0.0593	0.0157	0.0890	0.6536			
	SD	0.0087	0.0041	0.0144	0.1088			

Examined on Day 43

n.d: No data

No significant difference

Table 10 Relative Organ Weight

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Body weight (g)	Brain (g/gBW, $\times 10^2$)	Heart (g/gBW, $\times 10^2$)	Spleen (g/gBW, $\times 10^2$)	Liver (g/gBW, $\times 10^2$)	Kidneys (g/gBW, $\times 10^2$)	Thymus (g/gBW, $\times 10^2$)
0	1001a	358.6	0.5857	0.3605	0.1995	3.2766	0.7608	0.1415
	1002a	436.5	0.4655	0.3276	0.1826	3.2967	0.8302	0.1723
	1003a	384.6	0.5154	0.3161	0.1304	2.7173	0.7049	0.0778
	1004a	373.7	0.5270	0.3108	0.1980	3.3796	0.7873	0.1455
	1005a	387.4	0.5909	0.3269	0.2045	2.6771	0.7362	0.1761
	Mean	388.2	0.5369	0.3284	0.1830	3.0695	0.7639	0.1426
	SD	29.3	0.0523	0.0193	0.0305	0.3423	0.0480	0.0394
3	1101a	402.1	0.5074	0.3167	0.1641	2.8334	0.7916	0.1082
	1102a	388.3	0.5212	0.3339	0.1596	2.7097	0.6719	0.1538
	1103a	420.0	0.4864	0.3091	0.1858	2.7716	0.6987	0.1509
	1104a	347.2	0.6308	0.3363	0.1545	2.7374	0.7200	0.1009
	1105a	370.6	0.5463	0.3290	0.1604	2.7518	0.7696	0.1617
	Mean	385.6	0.5384	0.3250	0.1649	2.7608	0.7304	0.1351
	SD	28.1	0.0560	0.0117	0.0122	0.0464	0.0495	0.0283
10	1201a	380.5	0.5323	0.3257	0.1914	2.5613	0.6628	0.1869
	1202a	376.8	0.5421	0.3372	0.2106	2.8326	0.6812	0.1872
	1203a	381.0	0.5361	0.3627	0.1927	3.1380	0.6966	0.1191
	1204a	413.5	0.5020	0.3171	0.1643	3.0664	0.6727	0.1403
	1205a	384.4	0.5514	0.3467	0.1899	2.6692	0.7307	0.1470
	Mean	387.2	0.5328	0.3379	0.1898	2.8535	0.6888	0.1561
	SD	14.9	0.0187	0.0178	0.0165	0.2480	0.0265	0.0301
30	1301a	379.7	0.5051	0.3225	0.1822	3.0202	0.7078	0.1571
	1302a	400.4	0.4968	0.3088	0.1868	2.9606	0.6714	0.1587
	1303a	399.9	0.5339	0.3433	0.1777	2.9253	0.7013	0.1643
	1304a	364.8	0.5689	0.3178	0.1932	3.0270	0.7106	0.1426
	1305a	379.6	0.5477	0.3688	0.1854	3.1293	0.7596	0.1086
	Mean	384.9	0.5305	0.3322	0.1851	3.0125	0.7101	0.1463
	SD	15.2	0.0298	0.0240	0.0057	0.0778	0.0317	0.0225
100/60	1401a	296.0	0.6642	0.3346	0.1780	3.7800	0.8536	0.1057
	1402a	351.4	0.5238	0.3906	0.1413	3.1678	0.7244	0.0548
	1403a	340.5	0.5940	0.3325	0.1716	3.2144	0.9343	0.1364
	1404a	354.5	0.5434	0.3208	0.1352	3.0325	0.9323	0.1002
	1405a	403.6	0.5209	0.3433	0.2099	2.6493	0.7611	0.1336
	Mean	349.2	0.5693	0.3444	0.1672	3.1688	0.8411	0.1061
	SD	38.4	0.0606	0.0271	0.0302	0.4075	0.0964	0.0329

Examined on Day 29

No significant difference

Table 10 Relative Organ Weight (Continued)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Adrenals (g/gBW, $\times 10^2$)	Pituitary.G (g/gBW, $\times 10^2$)	Testis (g/gBW, $\times 10^2$)	Epididymis (g/gBW, $\times 10^2$)	Seminal.V (g/gBW, $\times 10^2$)	Prostate (g/gBW, $\times 10^2$)
0	1001a	0.0159	0.0035	0.8025	0.2160	0.2844	0.2723
	1002a	0.0144	0.0031	0.6659	0.2016	0.2456	0.2336
	1003a	0.0151	0.0031	0.8520	0.2512	0.2988	0.3187
	1004a	0.0177	0.0036	0.7868	0.2471	0.3845	0.3309
	1005a	0.0168	0.0033	0.8560	0.2330	0.2947	0.3093
	Mean	0.0160	0.0033	0.7926	0.2298	0.3016	0.2930
	SD	0.0013	0.0002	0.0770	0.0209	0.0509	0.0397
3	1101a	0.0146	0.0038	0.8197	0.2216	0.3287	0.3283
	1102a	0.0133	0.0032	0.8186	0.2414	0.3584	0.2593
	1103a	0.0158	0.0033	0.7652	0.2356	0.3261	0.2610
	1104a	0.0149	0.0033	0.9108	0.3256	0.3431	0.3912
	1105a	0.0171	0.0033	0.8396	0.2610	0.2893	0.2509
	Mean	0.0151	0.0034	0.8308	0.2570	0.3291	0.2981
	SD	0.0014	0.0002	0.0526	0.0409	0.0257	0.0606
10	1201a	0.0117	0.0035	0.8607	0.2704	0.3669	0.3221
	1202a	0.0192	0.0040	0.7698	0.2315	0.2884	0.2610
	1203a	0.0139	0.0033	0.8512	0.2372	0.3200	0.2871
	1204a	0.0144	0.0031	0.6933	0.2169	0.2370	0.2054
	1205a	0.0178	0.0033	0.8653	0.2446	0.3333	0.3472
	Mean	0.0154	0.0034	0.8081	0.2401	0.3091	0.2846
	SD	0.0030	0.0003	0.0751	0.0197	0.0492	0.0551
30	1301a	0.0174	0.0033	0.9077	0.2506	0.2853	0.3066
	1302a	0.0151	0.0031	0.8204	0.2219	0.3031	0.2907
	1303a	0.0142	0.0033	0.9348	0.2785	0.2815	0.2912
	1304a	0.0163	0.0036	0.8049	0.2633	0.3016	0.2346
	1305a	0.0153	0.0031	0.7984	0.2394	0.3242	0.2805
	Mean	0.0157	0.0033	0.8532	0.2507	0.2991	0.2807
	SD	0.0012	0.0002	0.0633	0.0217	0.0170	0.0274
100/60	1401a	0.0166	0.0034	1.0706	0.3085	0.3621	0.3857
	1402a	0.0130	0.0024	0.5801	0.1864	0.3964	0.2947
	1403a	0.0155	0.0034	0.7225	0.2001	0.2958	0.2551
	1404a	0.0204	0.0031	0.9126	0.2649	0.2448	0.2106
	1405a	0.0170	0.0032	0.8508	0.2359	0.4220	0.3204
	Mean	0.0165	0.0031	0.8273	0.2392	0.3442	0.2933
	SD	0.0027	0.0004	0.1865	0.0495	0.0730	0.0663

Examined on Day 29

No significant difference

Table 10 Relative Organ Weight (Continued)

Sex: Male (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Body weight (g)	Brain (g/gBW, $\times 10^2$)	Heart (g/gBW, $\times 10^2$)	Spleen (g/gBW, $\times 10^2$)	Liver (g/gBW, $\times 10^2$)	Kidneys (g/gBW, $\times 10^2$)	Thymus (g/gBW, $\times 10^2$)
0	1006a	428.8	0.4986	0.3211	0.1303	2.4424	0.7054	0.1014
	1007a	457.9	0.4480	0.2962	0.1362	2.7256	0.6795	0.1240
	1008a	451.8	0.4535	0.2964	0.1357	3.3064	0.6832	0.0877
	1009a	453.9	0.4756	0.2791	0.1810	2.9154	0.6649	0.0930
	1010a	450.9	0.4431	0.2825	0.1777	2.6948	0.6460	0.1130
	Mean	448.7	0.4638	0.2951	0.1522	2.8169	0.6758	0.1038
	SD	11.4	0.0231	0.0165	0.0249	0.3213	0.0221	0.0148
100/60	1406a	361.9	0.5430	0.3299	0.1589	2.5241	0.7939	0.0871
	1407a	495.3	0.4228	0.3165	0.1452	2.8992	0.7149	0.1076
	1408a	413.5	0.5143	0.3378	0.1458	2.7077	0.7759	0.1340
	1409a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	1410a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	Mean	423.6	0.4934	0.3281	0.1500	2.7103	0.7616	0.1096
	SD	67.3	0.0628	0.0108	0.0077	0.1876	0.0414	0.0235
			†				††	
Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Adrenals (g/gBW, $\times 10^2$)	Pituitary.G (g/gBW, $\times 10^2$)	Testis (g/gBW, $\times 10^2$)	Epididymis (g/gBW, $\times 10^2$)	Seminal.V (g/gBW, $\times 10^2$)	Prostate (g/gBW, $\times 10^2$)	
0	1006a	0.0111	0.0031	0.7129	0.2556	0.2721	0.2869	
	1007a	0.0130	0.0029	0.7273	0.2632	0.3264	0.3246	
	1008a	0.0153	0.0028	0.7347	0.2603	0.3301	0.3041	
	1009a	0.0150	0.0028	0.7238	0.2733	0.2880	0.2792	
	1010a	0.0141	0.0029	0.7500	0.2923	0.3447	0.3104	
	Mean	0.0137	0.0029	0.7297	0.2689	0.3123	0.3010	
	SD	0.0017	0.0001	0.0138	0.0146	0.0307	0.0182	
100/60	1406a	0.0154	0.0032	0.9115	0.3067	0.4120	0.3883	
	1407a	0.0177	0.0028	0.7237	0.2740	0.2935	0.3042	
	1408a	0.0137	0.0030	0.8239	0.2925	0.3611	0.2708	
	1409a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	
	1410a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	
	Mean	0.0156	0.0030	0.8197	0.2911	0.3555	0.3211	
	SD	0.0020	0.0002	0.0940	0.0164	0.0594	0.0605	

Examined on Day 43

n.d: No data

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, $\times 10^2$)	Heart (g/gBW, $\times 10^2$)	Spleen (g/gBW, $\times 10^2$)	Liver (g/gBW, $\times 10^2$)	Kidneys (g/gBW, $\times 10^2$)	Thymus (g/gBW, $\times 10^2$)
0	2001a	229.2	0.7863	0.3709	0.2716	2.7706	0.7324	0.1725
	2002a	259.1	0.7819	0.3516	0.1931	2.5882	0.7083	0.1807
	2003a	249.7	0.6960	0.3406	0.2711	2.7876	0.7574	0.2200
	2004a	245.8	0.7653	0.3644	0.1790	2.6236	0.7480	0.2015
	2005a	230.4	0.7881	0.3405	0.2408	2.7950	0.6799	0.2285
	Mean	242.8	0.7635	0.3536	0.2311	2.7130	0.7252	0.2006
	SD	12.9	0.0388	0.0138	0.0433	0.0990	0.0314	0.0242
3	2101a	250.2	0.7523	0.3370	0.2201	2.9303	0.7604	0.1844
	2102a	240.0	0.8509	0.3318	0.2055	3.1045	0.7390	0.1971
	2103a	245.4	0.7380	0.3583	0.2354	2.7707	0.7789	0.1865
	2104a	248.2	0.8069	0.3808	0.2364	3.0092	0.6543	0.1883
	2105a	218.0	0.8232	0.3555	0.2035	2.8285	0.6632	0.1853
	Mean	240.4	0.7943	0.3527	0.2202	2.9286	0.7192	0.1883
	SD	13.1	0.0478	0.0194	0.0157	0.1345	0.0570	0.0051
10	2201a	221.0	0.8329	0.3726	0.1967	2.6971	0.7229	0.1814
	2202a	241.6	0.8056	0.3349	0.1831	2.6762	0.7011	0.1953
	2203a	233.7	0.7750	0.3980	0.2157	2.7957	0.6989	0.1811
	2204a	259.1	0.7689	0.3692	0.2606	2.9541	0.6408	0.1869
	2205a	245.1	0.8183	0.3568	0.1881	2.9198	0.7810	0.1765
	Mean	240.1	0.8001	0.3663	0.2088	2.8086	0.7089	0.1842
	SD	14.1	0.0276	0.0231	0.0315	0.1262	0.0505	0.0072
30	2301a	243.6	0.8214	0.4112	0.2784	2.8908	0.8361	0.2177
	2302a	241.1	0.7840	0.3654	0.2363	2.9561	0.7300	0.1609
	2303a	225.2	0.8587	0.3516	0.2188	3.1676	0.7248	0.2087
	2304a	213.5	0.8932	0.3893	0.2225	3.0653	0.8184	0.2155
	2305a	267.2	0.7502	0.3600	0.2022	2.9408	0.6881	0.2403
	Mean	238.1	0.8215	0.3755	0.2316	3.0041	0.7595	0.2086
	SD	20.4	0.0570	0.0244	0.0288	0.1114	0.0642	0.0292
			*					
100/60	2401a	221.2	0.9026	0.4848	0.1915	3.6469	0.8981	0.0929
	2402a	246.1	0.7677	0.3290	0.2447	2.9781	0.7451	0.1751
	2403a	209.3	0.8849	0.3593	0.2428	3.4114	1.0651	0.1292
	2404a	220.9	0.8740	0.3848	0.2098	3.3143	0.8384	0.1807
	2405a	206.4	0.8779	0.3684	0.2125	3.1695	0.9188	0.1507
	Mean	220.8	0.8614	0.3853	0.2203	3.3040	0.8931	0.1457
	SD	15.7	0.0535	0.0592	0.0229	0.2518	0.1174	0.0360
			*			**	**	

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, $\times 10^2$)	Pituitary.G (g/gBW, $\times 10^2$)	Ovaries (g/gBW, $\times 10^2$)	Uterus (g/gBW, $\times 10^2$)
0	2001a	0.0249	0.0066	0.0352	0.1626
	2002a	0.0270	0.0061	0.0303	0.1775
	2003a	0.0296	0.0074	0.0332	0.1839
	2004a	0.0251	0.0050	0.0311	0.2441
	2005a	0.0333	0.0068	0.0425	0.3532
	Mean	0.0280	0.0064	0.0345	0.2243
	SD	0.0035	0.0009	0.0049	0.0785
3	2101a	0.0282	0.0074	0.0404	0.2561
	2102a	0.0271	0.0072	0.0292	0.1690
	2103a	0.0244	0.0062	0.0433	0.1441
	2104a	0.0279	0.0075	0.0414	0.1799
	2105a	0.0296	0.0054	0.0380	0.2075
	Mean	0.0274	0.0067	0.0385	0.1913
	SD	0.0019	0.0009	0.0055	0.0428
10	2201a	0.0216	0.0057	0.0287	0.2619
	2202a	0.0245	0.0058	0.0344	0.1906
	2203a	0.0339	0.0065	0.0338	0.1958
	2204a	0.0272	0.0069	0.0356	0.1556
	2205a	0.0293	0.0066	0.0352	0.1822
	Mean	0.0273	0.0063	0.0335	0.1972
	SD	0.0047	0.0005	0.0028	0.0393
30	2301a	0.0291	0.0067	0.0330	0.2217
	2302a	0.0280	0.0067	0.0394	0.1676
	2303a	0.0340	0.0078	0.0341	0.2450
	2304a	0.0291	0.0072	0.0379	0.1900
	2305a	0.0310	0.0059	0.0438	0.1705
	Mean	0.0302	0.0069	0.0376	0.1990
	SD	0.0024	0.0007	0.0043	0.0336
100/60	2401a	0.0293	0.0062	0.0368	0.2051
	2402a	0.0339	0.0060	0.0460	0.1525
	2403a	0.0305	0.0065	0.0434	0.2105
	2404a	0.0378	0.0061	0.0349	0.3812
	2405a	0.0358	0.0069	0.0380	0.3783
	Mean	0.0335	0.0063	0.0398	0.2655
	SD	0.0036	0.0004	0.0047	0.1067

Examined on Day 29

No significant difference

Table 10 Relative Organ Weight (Continued)

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Body weight (g)	Brain (g/gBW, $\times 10^2$)	Heart (g/gBW, $\times 10^2$)	Spleen (g/gBW, $\times 10^2$)	Liver (g/gBW, $\times 10^2$)	Kidneys (g/gBW, $\times 10^2$)	Thymus (g/gBW, $\times 10^2$)
0	2006a	288.1	0.6966	0.3282	0.1749	2.8318	0.7148	0.1802
	2007a	244.0	0.7541	0.3424	0.1796	2.8686	0.7437	0.1101
	2008a	270.3	0.7418	0.3211	0.1828	2.6263	0.7649	0.1942
	2009a	273.4	0.7110	0.3398	0.2244	2.7734	0.7214	0.1191
	2010a	263.6	0.7306	0.3320	0.2603	2.8011	0.7568	0.1921
	Mean	267.9	0.7268	0.3327	0.2044	2.7802	0.7403	0.1591
	SD	16.1	0.0232	0.0087	0.0370	0.0931	0.0218	0.0411
100/60	2406a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	2407a	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d
	2408a	259.6	0.7384	0.3617	0.2421	2.8972	0.7729	0.2173
	2409a	239.3	0.7798	0.3627	0.2125	2.7479	0.6458	0.2300
	2410a	239.9	0.8083	0.3371	0.2027	2.8138	0.8393	0.1926
	Mean	246.3	0.7755	0.3538	0.2191	2.8196	0.7527	0.2133
	SD	11.6	0.0351	0.0145	0.0205	0.0748	0.0983	0.0190
			†					
Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Adrenals (g/gBW, $\times 10^2$)	Pituitary.G (g/gBW, $\times 10^2$)	Ovaries (g/gBW, $\times 10^2$)	Uterus (g/gBW, $\times 10^2$)			
0	2006a	0.0299	0.0068	0.0301	0.1528			
	2007a	0.0239	0.0059	0.0320	0.2196			
	2008a	0.0248	0.0063	0.0389	0.1644			
	2009a	0.0211	0.0054	0.0391	0.2796			
	2010a	0.0275	0.0053	0.0322	0.1882			
	Mean	0.0254	0.0059	0.0345	0.2009			
	SD	0.0034	0.0006	0.0042	0.0509			
100/60	2406a	n.d	n.d	n.d	n.d			
	2407a	n.d	n.d	n.d	n.d			
	2408a	0.0192	0.0057	0.0394	0.2070			
	2409a	0.0254	0.0084	0.0380	0.2802			
	2410a	0.0280	0.0050	0.0307	0.3138			
	Mean	0.0242	0.0064	0.0360	0.2670			
	SD	0.0045	0.0018	0.0047	0.0546			

Examined on Day 43

n.d: No data

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	1001a	Sacrificed	29	NSF
	1002a	Sacrificed	29	NSF
	1003a	Sacrificed	29	NSF
	1004a	Sacrificed	29	NSF
	1005a	Sacrificed	29	NSF
3	1101a	Sacrificed	29	NSF
	1102a	Sacrificed	29	NSF
	1103a	Sacrificed	29	NSF
	1104a	Sacrificed	29	NSF
	1105a	Sacrificed	29	NSF
10	1201a	Sacrificed	29	NSF
	1202a	Sacrificed	29	NSF
	1203a	Sacrificed	29	NSF
	1204a	Sacrificed	29	NSF
	1205a	Sacrificed	29	NSF
30	1301a	Sacrificed	29	NSF
	1302a	Sacrificed	29	NSF
	1303a	Sacrificed	29	NSF
	1304a	Sacrificed	29	NSF
	1305a	Sacrificed	29	NSF
100/60	1401a	Sacrificed	29	NSF
	1402a	Sacrificed	29	NSF
	1403a	Sacrificed	29	NSF
	1404a	Sacrificed	29	NSF
	1405a	Sacrificed	29	NSF

NSF: No significant finding in any organs/tissues

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal No.	Outcome	Day	Findings
0	2001a	Sacrificed	29	NSF
	2002a	Sacrificed	29	NSF
	2003a	Sacrificed	29	NSF
	2004a	Sacrificed	29	NSF
	2005a	Sacrificed	29	NSF
3	2101a	Sacrificed	29	NSF
	2102a	Sacrificed	29	NSF
	2103a	Sacrificed	29	NSF
	2104a	Sacrificed	29	NSF
	2105a	Sacrificed	29	NSF
10	2201a	Sacrificed	29	NSF
	2202a	Sacrificed	29	NSF
	2203a	Sacrificed	29	NSF
	2204a	Sacrificed	29	NSF
	2205a	Sacrificed	29	NSF
30	2301a	Sacrificed	29	NSF
	2302a	Sacrificed	29	NSF
	2303a	Sacrificed	29	NSF
	2304a	Sacrificed	29	NSF
	2305a	Sacrificed	29	NSF
100/60	2401a	Sacrificed	29	NSF
	2402a	Sacrificed	29	NSF
	2403a	Sacrificed	29	NSF
	2404a	Sacrificed	29	NSF
	2405a	Sacrificed	29	NSF

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	1006a	Sacrificed	43	NSF
	1007a	Sacrificed	43	NSF
	1008a	Sacrificed	43	NSF
	1009a	Sacrificed	43	NSF
	1010a	Sacrificed	43	NSF
100/60	1406a	Sacrificed	43	NSF
	1407a	Sacrificed	43	NSF
	1408a	Sacrificed	43	NSF
	1409a	Dead	20	Heart: White, whole Thymus: Small Spleen: Small Adrenal: Enlargement, bilateral Stomach: Distention Stomach: Watery content Stomach: Flattened mucosa, forestomach and glandular stomach
	1410a	Dead	21	Heart: White, whole Thymus: Small Stomach: Distention Stomach: Watery content Stomach: Flattened mucosa, forestomach and glandular stomach

NSF: No significant finding in any organs/tissues

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal No.	Outcome	Day	Findings
0	2006a	Sacrificed	43	NSF
	2007a	Sacrificed	43	NSF
	2008a	Sacrificed	43	NSF
	2009a	Sacrificed	43	NSF
	2010a	Sacrificed	43	NSF
100/60	2406a	Dead	19	Thymus: Small Spleen: Small Adrenal: Enlargement, bilateral Stomach: Distention Stomach: Flattened mucosa, forestomach and glandular stomach
	2407a	Dead	19	Heart: White, whole Thymus: Small Stomach: Distention Stomach: Watery content Stomach: Flattened mucosa, forestomach and glandular stomach Adrenal: Enlargement, bilateral
	2408a	Sacrificed	43	NSF
	2409a	Sacrificed	43	Stomach: White mucosa, glandular stomach
	2410a	Sacrificed	43	Stomach: White mucosa, glandular stomach

NSF: No significant finding in any organs/tissues

Table 12 Histopathological Findings

Sex: Male

Organ/Finding	0 mg/kg (Control)					100/60 mg/kg					100/60 mg/kg (recovery)	
	1001a	1002a	1003a	1004a	1005a	1401a	1402a	1403a	1404a	1405a	1409a*	1410a*
Cerebrum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Cerebellum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Medulla oblongata	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Spinal cord (cervical)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Spinal cord (thorax)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Spinal cord (lumber)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Submandibular gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Sublingual gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Parotid gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Cervical (Submandibular) lymphnode	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Mesenteric lymphnode	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Thymus	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Tongue	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Lung (Bronchus)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Infiltration, mononuclear cell, focal	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Heart	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Infiltration, inflammatory cell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	++
Mineralization	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++
Aorta	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Esophagus	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Trachea	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Liver	N		N	N		N	N	N	N	N	N	N
Infiltration, mononuclear cell, in lobe	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Spleen	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Pancreas	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Kidney	N		N			N	N	N				
Infiltration, mononuclear cell, interstitium	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-
Increased eosinophilic body, tubular, cortex	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	+	-
Mineralization, medulla	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Forestomach	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

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

*: Dead during the administration period

Table 12 Histopathological Findings (Continued)

Sex: Male

Organ/Finding	0 mg/kg (Control)					100/60 mg/kg					100/60 mg/kg (recovery)	
	1001a	1002a	1003a	1004a	1005a	1401a	1402a	1403a	1404a	1405a	1409a*	1410a*
Glandular stomach	N	N	N	N	N	-	+	+	+	-	-	n.e.
Infiltration, inflammatory cell, submucosa	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	n.e.
Increased eosinophilic globule, epithelial cell	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	n.e.	n.e.
Erosion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	n.e.
Duodenum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	n.e.
Jejunum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	n.e.
Ileum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Cecum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	n.e.
Colon	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Rectum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Pituitary	N		N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Craniopharyngeal duct remnant	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Adrenal gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Vacuolation, glomerular zone	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Thyroid	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Parathyroid	N	Na)	Na)	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Eye ball (optic nerve)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Harderian gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Sciatic nerve	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Skin (mammary gland)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Atrophy, mammary gland	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Skeletal (thigh) muscle	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Testis	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Epididymis	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Prostate	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Infiltration, mononuclear cell, interstitium	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-

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

*: Dead during the administration period, a) Examined unilaterally, n.e.: Not available (not examined) due to postmortem change

Table 12 Histopathological Findings (Continued)

Sex: Male

Organ/Finding	0 mg/kg (Control)					100/60 mg/kg					100/60 mg/kg (recovery)	
	1001a	1002a	1003a	1004a	1005a	1401a	1402a	1403a	1404a	1405a	1409a*	1410a*
Seminal vesicle, coagulating gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Urinary bladder	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Femur (bone marrow)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Sternum (bone marrow)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

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

*: Dead during the administration period

Table 12 Histopathological Findings (Continued)

Sex: Male

Organ/Finding	3 mg/kg					10 mg/kg					30 mg/kg				
	1101a	1102a	1103a	1104a	1105a	1201a	1202a	1203a	1204a	1205a	1301a	1302a	1303a	1304a	1305a
Forestomach	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Vacuolation, epithelial cell, limiting ridge	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Hyperkeratosis, limiting ridge	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Glandular stomach	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Infiltration, inflammatory cell, submucosa	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Increased eosinophilic globule, epithelial cell	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Heart		N	N	N		N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Infiltration, mononuclear cell, focal	+	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-
Kidney		N		N		N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Infiltration, mononuclear cell, interstitium	+	-	+	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	+

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

Table 12 Histopathological Findings (Continued)

Sex: Male

Organ/Finding	0 mg/kg (control, recovery)					100 mg/kg (recovery)		
	1006a	1007a	1008a	1009a	1010a	1406a	1407a	1408a
Forestomach	N	N	N	N	N	N	N	N
Glandular stomach	N	N	N	N	N	N	N	N
Heart	N	N	N	N	N	N	N	N
Kidney	N	N	N					
Infiltration, mononuclear cell, interstitium	-	-	-	-	+	+	+	+
Increased eosinophilic body, tubular, cortex	-	-	-	+	+	-	-	-

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

Table 12 Histopathological Findings (Continued)

Sex: Female

Organ/Finding	0 mg/kg (control)					100/60 mg/kg					100/60 mg/kg (recovery)	
	2001a	2002a	2003a	2004a	2005a	2401a	2402a	2403a	2404a	2405a	2406a*	2407a*
Cerebrum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Cerebellum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Medulla oblongata	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Spinal cord (cervical)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Spinal cord (thorax)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Spinal cord (lumber)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Submandibular gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Sublingual gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Parotid gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Cervical (Submandibular) lymphnode	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Mesenteric lymphnode	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Thymus	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Tongue	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Lung (Bronchus)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Infiltration, mononuclear cell, peripheral, focal	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Heart	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Infiltration, inflammatory cell	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	++
Mineralization, medulla	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++
Aorta	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Esophagus	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Trachea	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Liver	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Infiltration, mononuclear cell, in lobe	-	-	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-
Spleen	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Pancreas	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Secretory depletion, acinar cell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Kidney	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N		
Infiltration, mononuclear cell, interstitium	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
Mineralization, medulla	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-
Degeneration, tubule	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Forestomach	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

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

*: Dead during the administration peirod

Table 12 Histopathological Findings (Continued)

Sex: Female

Organ/Finding	0 mg/kg (control)					100/60 mg/kg					100/60 mg/kg (recovery)	
	2001a	2002a	2003a	2004a	2005a	2401a	2402a	2403a	2404a	2405a	2406a*	2407a*
Glandular stomach	N	N	N	N	N					N		
Infiltration, inflammatory cell, submucosa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	n.e.
Increased eosinophilic globule, epithelial cell	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	n.e.
Mineralization, mucosa	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	n.e.
Erosion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	n.e.
Duodenum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	n.e.
Jejunum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	n.e.
Ileum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	n.e.
Cecum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	n.e.
Colon	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	n.e.
Rectum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	n.e.
Pituitary	N	N	N		N	N	N	N	N	N	N	N
Pseudocyst, interior lobe	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Adrenal gland	N	N	N	N	N		N	N	N	N	N	N
Vacuolation, glomerular/fascicular zone	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Thyroid		N		N	N	N	N		N	N	N	N
Remnant, ultimobranchial duct	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Parathyroid	N	N	N	N	N	N	N	N	Na)	N	N	N
Eye ball (optic nerve)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Harderian gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Sciatic nerve	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Skin (mammary gland)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Skeletal (thigh) muscle	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Ovary	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Uterus, cervical canal	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Vagina	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Urinary bladder	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Femur (bone marrow)	N	N	N	N		N	N	N	N	N	N	N
Fibrosis, femoral head, focal	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Sternum (bone marrow)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

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

*: Dead during the administration period, a) Examined unilaterally, n.e.: Not available (not examined) due to postmortem change

Table 12 Histopathological Findings (Continued)

Sex: Female

Organ/Finding	3 mg/kg					10 mg/kg					30 mg/kg				
	2101a	2102a	2103a	2104a	2105a	2201a	2202a	2203a	2204a	2205a	2301a	2302a	2303a	2304a	2305a
Forestomach	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	-	-	-	+
Vacuolation, epithelial, limiting ridge	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Glandular stomach	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Infiltration, inflammatory cell, submucosa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Increased eosinophilic globule, epithelial cell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
Heart	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Kidney	N	N		N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Infiltration, inflammatory cell, interstitium	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Mineralization, medulla	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-

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

Table 12 Histopathological Findings (Continued)

Sex: Female

Organ/Finding	0 mg/kg (control, recovery)					100/60 mg/kg (recovery)		
	2006a	2007a	2008a	2009a	2010a	2408a	2409a	2410a
Forestomach	N	N	N	N	N	N	N	N
Glandular stomach	N	N	N	N	N	N	N	N
Heart	N	N	N	N	N	N	N	N
Kidney		N	N	N	N	N	N	N
Infiltration, inflammatory cell, interstitium	+	-	-	-	+	-	-	-

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

添付資料 1 被験物質の試験成績書



Certificate of Analysis

Product Name: Potassium hexafluorosilicate
purum p.a., >= 99.0 % T

Product Number: [REDACTED]

Batch Number: [REDACTED]

Brand: [REDACTED]

CAS Number: 16871-90-2

Formula: K₂SiF₆

Formula Weight: 220.27

Quality Release Date: 15 APR 2020

Recommended Retest Date: FEB 2026

TEST	SPECIFICATION	RESULT
APPEARANCE (COLOR)	COLORLESS OR WHITE	WHITE
APPEARANCE (FORM)	POWDER OR CRYSTALS	POWDER
TITRATION (T) NAOH 1M	99.0 - 101.0 %	100.6 %
METAL TRACE ANALYSIS (ICP)	CORRESPONDS TO REQUIREMENTS	PASSED
CALCIUM (ICP)	≤ 50 MG/KG	< 50 MG/KG
CADMIUM (ICP)	≤ 60 MG/KG	< 60 MG/KG
COBALT (ICP)	≤ 60 MG/KG	< 60 MG/KG
COPPER (ICP)	≤ 50 MG/KG	< 50 MG/KG
IRON (ICP)	≤ 100 MG/KG	< 100 MG/KG
SODIUM (ICP)	≤ 1000 MG/KG	< 1000 MG/KG
NICKEL (ICP)	≤ 50 MG/KG	< 50 MG/KG
LEAD (ICP)	≤ 50 MG/KG	< 50 MG/KG
ZINC (ICP)	≤ 50 MG/KG	< 50 MG/KG
CHLORIDE (CL)	≤ 500 MG/KG	< 500 MG/KG
SULFATE (SO ₄)	≤ 200 MG/KG	< 200 MG/KG
REMARKS	MAY CONTAIN BLACK PARTICLES	MAY CONTAIN BLACK PARTICLES

Quality Assurance
Buchs, Switzerland

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)

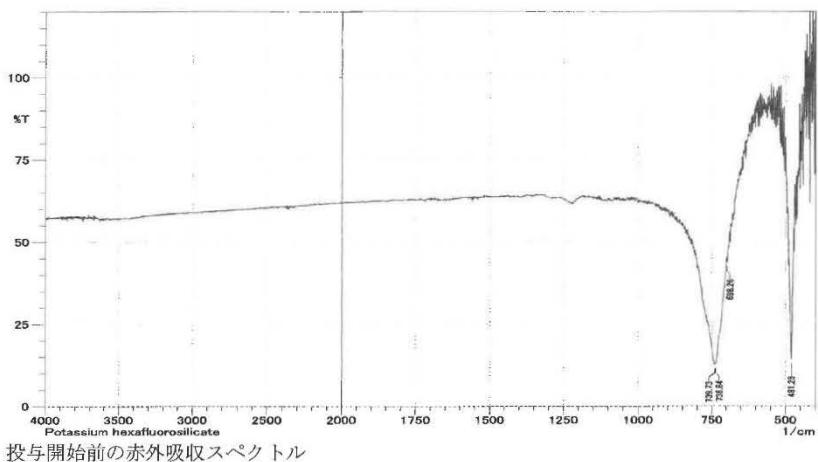
試験番号: 102822RG
 目的: 投与開始前および投与終了後に赤外分光光度計にて被験物質の赤外吸収スペクトルを測定し、スペクトルを比較することにより保管条件下における被験物質の試験期間中の安定性を確認する。
 被験物質: ヘキサフルオリドケイ酸(2-)ニカリウム
 別名: Potassium hexafluorosilicate, N-Dodecyldiethanolamine
 ロット番号: [REDACTED]
 測定日: 2022年12月14日 (投与開始前)
 2023年2月15日 (投与終了後)
 測定者: [REDACTED]
 測定結果: [REDACTED]

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, 環保企發第110331010号)

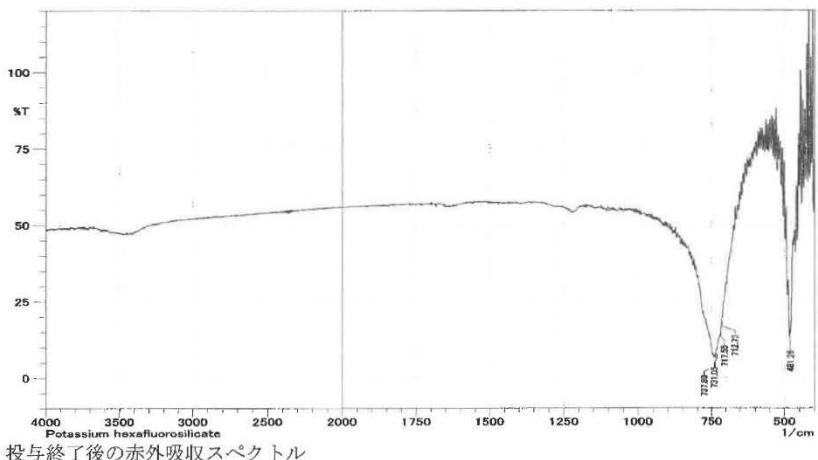
分析責任者

[REDACTED] 2023年2月17日
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

A221001

株式会社薬物安全性試験センター殿

最 終 報 告 書

調製液中ヘキサフルオリドケイ酸（2-）ニカリウムの安定性試験

(試験番号 : A221001)

2023年3月22日

株式会社三菱ケミカルリサーチ

A221001

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： 調製液中ヘキサフルオリドケイ酸（2-）ニカリウムの安定性試験

試験番号： A221001

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

[REDACTED]

[REDACTED]

A221001

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： 調製液中ヘキサフルオリドケイ酸（2-）ニカリウムの安定性試験

試験番号： A221001

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、環保企発第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13日	2022年12月13日
試験計画書	2022年12月14日	2022年12月14日
試験の査察		
測定用試料の調製・保存開始	2022年12月14日	2022年12月14日
検量線の作成	2022年12月14日	2022年12月14日
測定用試料の分析	2022年12月14日	2022年12月14日
最終報告書監査		
最終報告書草案	2023年2月20日	2023年2月21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

[REDACTED] [REDACTED]

A221001

試験実施概要

表題 : 調製液中ヘキサフルオリドケイ酸(2-)ニカリウムの安定性試験
(試験番号: A221001)

試験目的 : 安定性試験に使用する調製液(媒体: 0.5w/v%メチルセルロース溶液)中のヘキサフルオリドケイ酸(2-)ニカリウムの安定性および均一性を確認する。

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、
環保企発第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鵠志田町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)

A221001

試験日程 :	試験開始日	2022 年 12 月 14 日
	実験開始日	2022 年 12 月 14 日
	実験終了日	2022 年 12 月 21 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

A221001

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 試薬.....	10
1.3 媒体.....	10
1.4 使用機器.....	10
2 試験方法.....	10
2.1 調製液.....	10
2.1.1 0.1 mg/mL 調製液.....	10
2.1.2 25 mg/mL 調製液	10
2.1.3 調製液の試料採取方法および均一性の確認.....	10
2.1.4 保存条件及び保存期間.....	11
2.2 調製液中 PHFS 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 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.....	16

A221001

Table 1 Stability	17
Figure 1 Representative chromatograms of sample solution.....	20
最終頁 : 21	
Appendix 1 Information on the test substance	2 pp.
Appendix 2 Analytical validation.....	5 pp.
Appendix 3 Certificate of analysis	4 pp.

A221001

要 約

表題 : 調製液中ヘキサフルオリドケイ酸（2-）ニカリウムの安定性試験
 試験番号 : A221001
 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 : 高速液体クロマトグラフ質量分析計（LC/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 (%)
0.1	調製直後	0.1006	100.6	-	3.1
	保管後-1 ^{*2}	0.1020	102.0	101.4	6.1
	保管後-2 ^{*3}	0.1006	100.6	100.0	2.1
25	調製直後	25.43	101.7	-	2.2
	保管後-1 ^{*2}	24.20	96.8	95.2	1.3
	保管後-2 ^{*3}	23.58	94.3	92.7	2.1

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 : 0.1～25 mg/mL の濃度範囲の調製液（媒体：0.5w/v%メチルセルロース溶液）中へキサフルオリドケイ酸（2-）ニカリウムは、良好な均一性を示し、遮光気密容器にて冷蔵で調製日含め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。

A221001

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 : ヘキサフルオリドケイ酸(2-)二カリウム

略称^{*1} : PHFS

*1 被験物質名称が長いため、この試験内では上記略称を付して運用する。

化学式 : F₆K₂Si

分子量 : 220.27

CAS番号 : 16871-90-2

ロット番号 : [REDACTED]

純度 : 100.6%

性状 : White powder

供給者 : 株式会社薬物安全性試験センター

有効期限 : 2026年2月

取扱注意事項 : ガラスと危険な反応を起こすとの記述があることから、使用にあたりガラスと接触させない。

(上記内容は委託者提供資料による。)

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]

A221001

1.2 試薬

メチルセルロース：メトローズ SM-400、信越化学工業株式会社
ギ酸アンモニウム：特級相当、富士フィルム和光純薬株式会社
ギ酸： LC/MS 用、富士フィルム和光純薬株式会社
メタノール： HPLC 用、ナカライトスク株式会社
超純水： JIS K0557 A4 グレード

1.3 媒体

0.5w/v%メチルセルロース溶液*

*1 調製方法：メチルセルロース 5 g を、あらかじめ加温した超純水に攪拌しながら分散・溶解させた。常温まで自然放冷した後、さらに常温の超純水を加えて 1L にメスアップした。

1.4 使用機器

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

2 試験方法

2.1 調製液

2.1.1 0.1 mg/mL 調製液

被験物質 100.0 mg を分取し、媒体を加えポリプロピレン製容器にて 1L に定容とした後、30 分以上スターラー攪拌を行い 0.1 mg/mL 調製液とした (n=1) 。

2.1.2 25 mg/mL 調製液

被験物質 2.50 g を分取し、媒体を加えポリプロピレン製容器にて 100 mL に定容とした後、30 分以上スターラー攪拌を行い 25 mg/mL 調製液とした (n=1) 。

2.1.3 調製液の試料採取方法および均一性の確認

調製液をスターラー攪拌し、上層、中層および下層からそれぞれ 12 mL を採取し、ポリプロピレン製気密容器に入れた（それぞれサンプル①、②、③とした）。調製直後の測定では、サンプル①～③から試料を採取し、均一性を確認した。均一性が確認できた後は、サンプル①～③を同一試料とみなし、2.1.4 項の各保存期間用のサンプルとした。

A221001

2.1.4 保存条件及び保存期間

2.1.3 で調製したサンプル①、②、③を冷蔵、遮光、気密の条件で保存した。保管期間を以下に示す。

- ・サンプル①：冷蔵（許容範囲：1～10°C、実測値：3.6～4.3°C）で 1 日間（24 時間）、その後室温（許容範囲：10～30°C、実測値：17.3～20.6°C）で 4 時間
- ・サンプル②：冷蔵（許容範囲：1～10°C、実測値：2.8～4.9°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：22.4～24.3°C）で 4 時間
- ・サンプル③：予備用としたが、使用しなかった。

2.2 調製液中 PHFS 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：A221000、表題：調製液中ヘキサフルオリドケイ酸（2-）ニカリウム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

被験物質 20.0 mg を採取し、超純水 800 mL を加え超音波処理約 5 分間実施後、30 分以上スターラー攪拌を実施し被験物質を溶解させた。その後、超純水を用いて 1 L に定容とし 20.0 µg/mL の標準溶液（ST-1）を調製した（n=1）。ST-1を用い、下表に従い被験物質標準溶液（ST-2、ST-3、ST-4 および ST-5）を調製した（n=1）。標準溶液は用時調製とした。なお、定容容器はポリプロピレン製のメスフラスコを使用した。また、標準溶液の採取はマイクロピペットを用いた。

名称	操作手順		濃度 (µg/mL)
ST-2	ST-1、20 mL	→ 100 mL / 超純水	4.00
ST-3	ST-1、10 mL	→ 100 mL / 超純水	2.00
ST-4	ST-1、5 mL	→ 100 mL / 超純水	1.00
ST-5	ST-1、2.5 mL	→ 100 mL / 超純水	0.500

2.2.2 前処理方法

下表に従って調製液を希釈し、分析前処理を行い、試料溶液（PS-1 および PS-2、n=3）を調製した。なお、溶液の採取はマイクロピペットを用い、十分に攪拌しながら採取した。また、定容容器はポリプロピレン製のメスフラスコを使用した。

A221001

調製液濃度 (mg/mL)	操作手順		試料溶液 略号	試料溶液濃度 (μg/mL)
0.1	調製液 1 mL	→	100 mL / 超純水 ^{*1}	PS-1
25	調製液 80 μL	→	1 L / 超純水 ^{*1}	PS-2

*1 定容後に超音波処理を 5 分間実施した後、30 分以上スターラー攪拌を行った。

2.2.3 分析条件

以下の条件にて測定を行った。なお、測定試料はポリプロピレン製バイアルにマイクロピペットで採取した。また、各サンプルの測定後に洗浄のため超純水を測定した。

1) 装置

高速液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS)
 SL-HT システム (No.2) 、Agilent Technologies 製
 ワークステーション : ChemStation
 高速液体クロマトグラフ (HPLC) : Agilent 1200 型
 デガッサ : G1379B 型
 送液ポンプ : G1312B 型
 オートサンプラ : G1329B 型
 カラムオーブン : G1316B 型
 質量選択検出器 (MSD) : G6140A 型

2) 条件

(HPLC)

カラム : Eclipse XDB-C18、1.8 μm、4.6 mm i.d.×50 mm、Agilent Technologies 製

溶離液 : A1 5 mM ぎ酸アンモニウム水溶液/ぎ酸=1000/1 (v/v)

B1 メタノール

A1 : B1 = 70 : 30

流速 : 0.4 mL/min

注入量 : 5 μL

カラム温度 : 40°C

(MS)

Ionization : API-ES

Fragmentor : 20 V

Nebulizer : N₂ (30 psig)

Drying gas : N₂ (10.0 L/min、300°C)

Mode : Negative

SIM (Selected Ion Monitoring) : m/z 141.1 [M-2F+2H+Cl]⁻

A221001

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。測定開始前に標準溶液 (ST-4、1.00 µg/mL) を 2.2.3 項の分析条件にて 6 回注入し、得られた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 15.0%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-2～ST-5) を LC/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、前処理後の調製液 (PS-1 および PS-2) 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 100 (0.1 mg/mL 調製液)、12500 (25 mg/mL 調製液)

<許容基準>

相関係数 (*r*) が 0.995 以上であること。

A221001

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

上層、中層および下層の分析値の変動係数（CV）から均一性を評価した。また、調製直後の被験物質濃度から設定値に対する割合を、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＞

調製直後の調製液の被験物質濃度の平均値（初期値）が設定値の $100 \pm 15\%$ 以内であり、かつ上層、中層および下層の分析値の変動係数^{*1}（CV）が 20% 以内であれば均一と判断する。

所定の期間保存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、初期値に対して $100 \pm 15\%$ 以内、かつ変動係数^{*1}（CV）が 20% 以内である場合、調製液中の被験物質は安定と判断する。

*1 調製液が懸濁液であることおよび測定の誤差を勘案して 20%とする。

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 枠の数値を得る場合は (n+1) 枠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 枠) を、標準偏差は個々の値の桁数よりさらに 1 枠多い桁数 (n+1 枠) まで求めた。

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

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。

A221001

試験計画書に記載された MS 条件 (SIM : m/z 141.0) と異なる条件 (SIM : m/z 141.1) で測定を実施した。実際に測定した条件は、分析法バリデーション（試験番号 : A221000、表題：調製液中ヘキサフルオリドケイ酸（2-）ニカリウムの分析法バリデーション）と同じ条件であり、全ての測定日にてシステム適合性および検量線が許容基準を満たしたため、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-4、1.00 $\mu\text{g/mL}$) を LC/MS で 6 回測定した結果、ピーク面積の変動係数 (CV) は 1.9~3.0%、保持時間の CV は 0.1~0.2% 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 0.1 mg/mL および 25 mg/mL 調製液は許容基準を満たした。また、調製直後の上層、中層および下層の被験物質濃度の変動係数 (CV) は許容基準を満たしたため、調製液中の被験物質は 0.1~25 mg/mL の濃度範囲において、良好な均一性を有していると判断した。

[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 (%)
0.1	調製直後	0.1006	100.6	-	3.1
	保管後-1 ^{*2}	0.1020	102.0	101.4	6.1
	保管後-2 ^{*3}	0.1006	100.6	100.0	2.1
25	調製直後	25.43	101.7	-	2.2
	保管後-1 ^{*2}	24.20	96.8	95.2	1.3
	保管後-2 ^{*3}	23.58	94.3	92.7	2.1

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} 冷蔵で調製日含め 8 日間 (168 時間) 保存後の調製液を室温で 4 時間保存

A221001

3.5 考察

0.1～25 mg/mL 濃度の範囲の調製液（媒体：0.5w/v%メチルセルロース溶液）中へキサフルオリドケイ酸（2--）ニカリウムは、良好な均一性を示し、遮光気密容器にて冷蔵で調製日含め 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

A221001

Table 1 Stability

Immediately after the preparation (Initial)			Measured concentration (mg/mL)			RNC	CV
Nominal concentration (mg/mL)	Peak area (count)	Dilution	Individual	Average	SD	(%)	(%)
0.1	Upper	46954	0.09725				
	Middle	48766	100	0.1011	0.1006	0.00311	100.6
	Lower	49830		0.1034			3.1
25	Upper	98906	26.07				
	Middle	95322	12500	25.11	25.43	0.557	101.7
	Lower	95296		25.10			2.2

RNC: ratio to the nominal concentration

SD: standard deviation, CV: coefficient of variation

Calibration curve:

Slope: 4.667E+04

Intercept: 1.568E+03

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

A221001

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				
0.1	47727		0.1073			102.0	0.1006	101.4	6.1
	42214	100	0.09509	0.1020	0.00627				
	46106		0.1037						
25	87715		24.49			96.8	25.43	95.2	1.3
	86764	12500	24.23	24.20	0.311				
	85480		23.87						

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: 4.513E+04

Intercept: -6.983E+02

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

A221001

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				
0.1	46520		0.09817			100.6	0.1006	100.0	2.1
	48416	100	0.1023	0.1006	0.00214				
	47907		0.1012						
25	86630		23.23			94.3	25.43	92.7	2.1
	87085	12500	23.35	23.58	0.500				
	90011		24.15						

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: 4.576E+04

Intercept: 1.599E+03

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

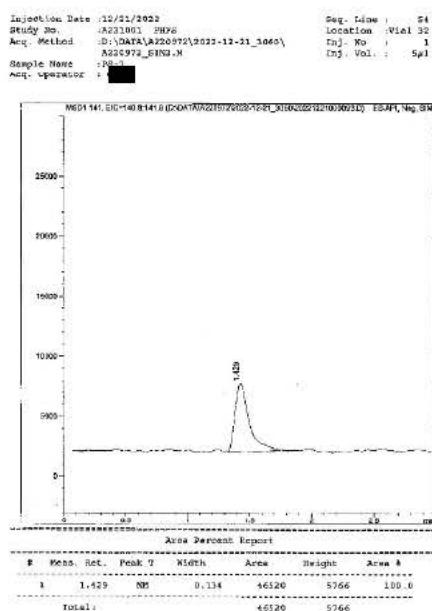
Ratio to the nominal concentration (%)

= 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

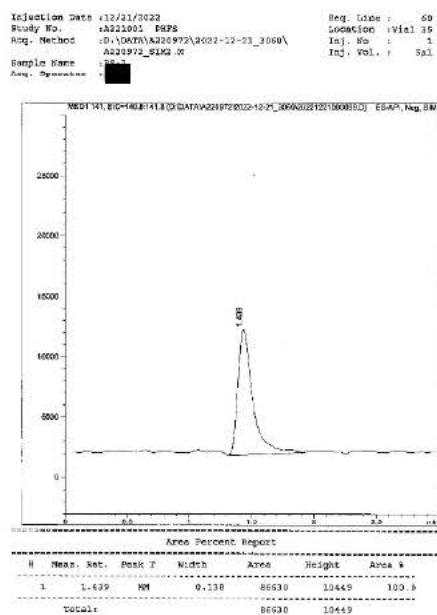
A221001



0.1 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

A221001



25 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)

A221001

Appendix 1

Information on the test substance

(2 pages)

Appendix 1-1

A221001

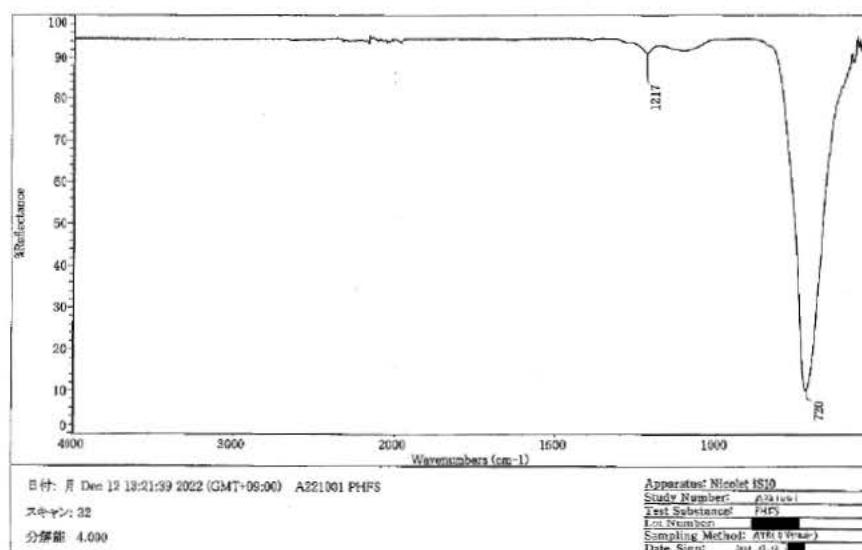


Figure 1 Infrared absorption spectrum of the test substance before the study

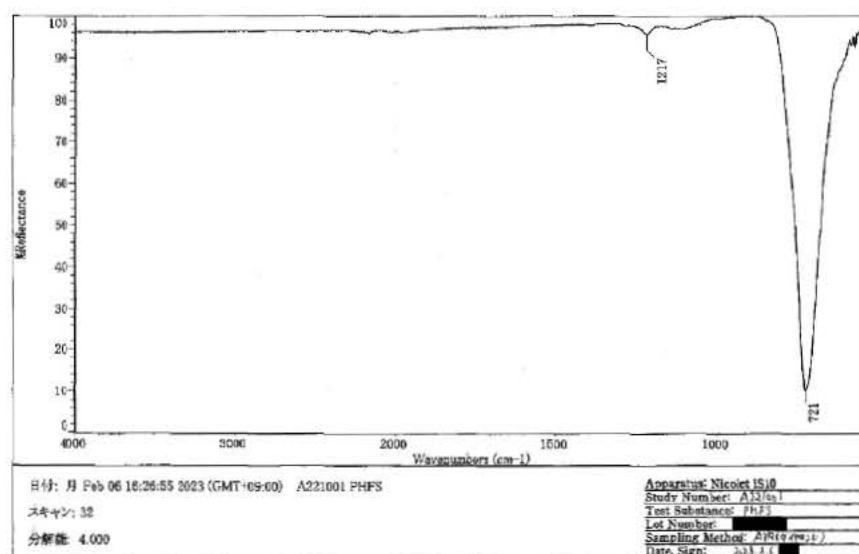


Figure 2 Infrared absorption spectrum of the test substance after the end of the experiment

Appendix 1-2

A221001

Appendix 2

Analytical validation

(5 pages)

Appendix 2-1

A221001

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 14, 2022	44909				1.421			
	46440				1.422			
	45598	46387	1216.0	2.6	1.419	1.420	0.0016	0.1
	45835				1.418			
	47298				1.422			
December 15, 2022	48244				1.420			
	43772				1.410			
	42396				1.412			
	42501	43148	1291.9	3.0	1.410	1.413	0.0030	0.2
	43822				1.416			
December 21, 2022	45002				1.414			
	41393				1.417			
	49125				1.430			
	48798				1.427			
	47216	48076	893.4	1.9	1.431	1.429	0.0016	0.1
	47132				1.427			
	48700				1.428			
	47485				1.429			

SD: standard deviation, CV: coefficient of variation

Appendix 2-2

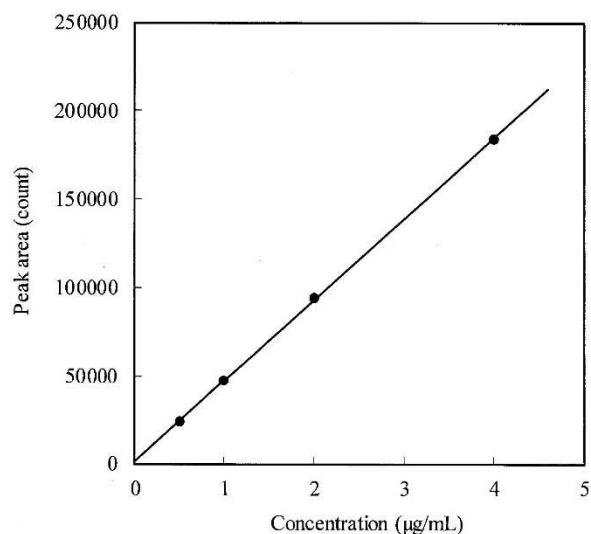
A221001

Table 2 Calibration curve

Date	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Peak area (count)	Slope (a)
			Intercept (b)
December 14, 2022	0.500	23663	$a = 4.667\text{E}+04$ $b = 1.568\text{E}+03$ $r = 1.000$
	1.00	48048	
	2.00	97375	
	4.00	187232	
December 15, 2022	0.500	21019	$a = 4.513\text{E}+04$ $b = -6.983\text{E}+02$ $r = 1.000$
	1.00	45120	
	2.00	89996	
	4.00	179518	
December 21, 2022	0.500	23468	$a = 4.576\text{E}+04$ $b = 1.599\text{E}+03$ $r = 1.000$
	1.00	47610	
	2.00	94497	
	4.00	183995	

Appendix 2-3

A221001



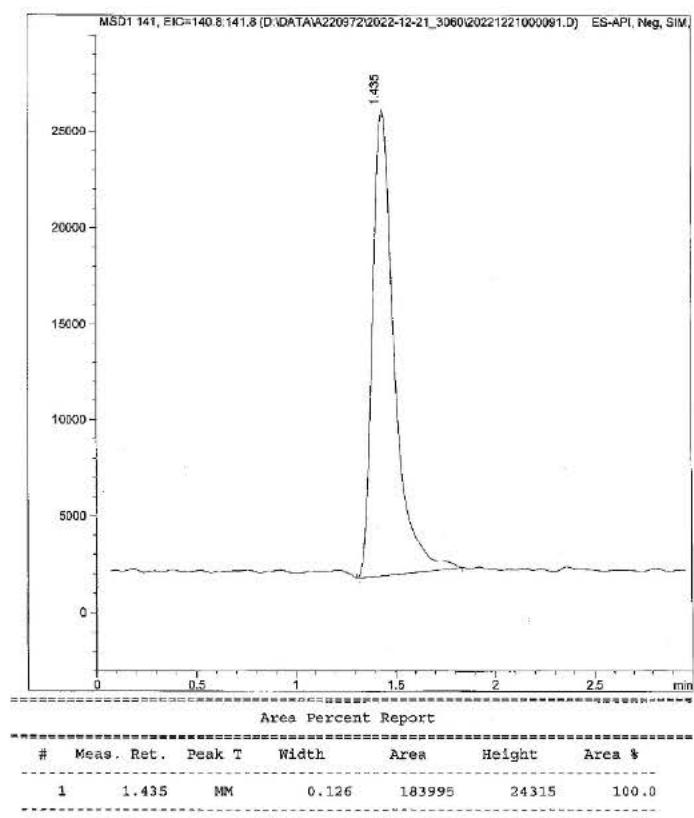
December 21, 2022

Figure 1 Representative calibration curve of the test substance

Appendix 2-4

A221001

Injection Date :12/21/2022
Study No. :A221001 PHFS
Acq. Method :D:\DATA\A220972\2022-12-21_3060\
Sample Name :ST-2
Acq. Operator : [REDACTED]



Standard solution of 4.00 µg/mL, December 21, 2022

Figure 2 Representative chromatogram of the test substance

Appendix 2-5

A221001

Appendix 3

Certificate of analysis

(4 pages)

Appendix 3-1

A221001

証明書番号: A221001-COA1

分析証明書

2022年12月19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: [REDACTED]

試験番号: A221001

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: ヘキサフルオリドケイ酸(2-)ニカリウム

ロット番号: [REDACTED]

媒体: 0.5w/v%メチルセルロース溶液

分析項目: 調製液中の被験物質濃度の測定

分析法: 高速液体クロマトグラフ質量分析計(LC/MS)

分析実施日: 2022年12月14日

分析結果: 調製直後の調製液中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. (%)
0.1	上層	0.09725	0.1006	100.6	3.1
	中層	0.1011			
	下層	0.1034			
25	上層	26.07	25.43	101.7	2.2
	中層	25.11			
	下層	25.10			

判定: 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、かつ上層、中層および下層の分析値の変動係数(C.V.値)が 20% 以内のため投与液は均一と判断した。

Appendix 3-2

A221001

証明書番号: A221001-COA2

分析証明書

2022年12月19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: [REDACTED]

試験番号: A221001

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: ヘキサフルオリドケイ酸(2-)二カリウム

ロット番号: [REDACTED]

媒体: 0.5w/v%メチルセルロース溶液

分析項目: 調製液中の被験物質濃度の測定

分析法: 高速液体クロマトグラフ質量分析計(LC/MS)

分析実施日: 2022年12月15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時間保管後の調製液中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. (%)
0.1	0.1073	0.1020	102.0	101.4	6.1
	0.09509				
	0.1037				
25	24.49	24.20	96.8	95.2	1.3
	24.23				
	23.87				

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 20% 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

A221001

証明書番号: A221001-COA3

分析証明書

2022年12月23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: [REDACTED]

試験番号: A221001

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 総食発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: ヘキサフルオリドケイ酸(2-) 二カリウム

ロット番号: [REDACTED]

媒体: 0.5w/v%メチルセルロース溶液

分析項目: 調製液中の被験物質濃度の測定

分析法: 高速液体クロマトグラフ質量分析計(LC/MS)

分析実施日: 2022年12月21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時間保管後の調製液中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. (%)
0.1	0.09817	0.1006	100.6	100.0	2.1
	0.1023				
	0.1012				
25	23.23	23.58	94.3	92.7	2.1
	23.35				
	24.15				

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 20% 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 : 102822RG
場所試験番号 : A220972

株式会社薬物安全性試験センター殿

測定報告書

ヘキサフルオリドケイ酸(2-)ニカリウム(CAS No. 16871-90-2)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: 102822RG)の投与液中の被験物質濃度測定

(場所試験番号: A220972)

2023年3月22日

株式会社三菱ケミカルリサーチ

試験番号 : 102822RG
場所試験番号 : A220972

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 : ヘキサフルオリドケイ酸(2-)二カリウム(CAS No. 16871-90-2)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: 102822RG)の投与液中の被験物質濃度測定

場所試験番号 : A220972

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 業食発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 : 102822RG
 場所試験番号 : A220972

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 : ヘキサフルオリドケイ酸(2-)ニカリウム(CAS No. 16871-90-2)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: 102822RG)の投与液中の被験物質濃度測定

場所試験番号 : A220972

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15日	2022年12月19日	2022年12月20日	
測定計画書	2022年12月19日	2022年12月19日	2022年12月20日	
変更書(変更番号: 01)	2022年12月26日	2022年12月26日	2022年12月26日	
変更書(変更番号: 02)	2023年1月17日	2023年1月17日	2023年1月18日	
測定の調査				
測定用試料の分析	2023年1月19日	2023年1月19日	2023年3月22日	
測定報告書調査				
測定報告書草案	2023年2月26日	2023年2月28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主担当者 : 2023年3月22日

試験番号 : 102822RG
場所試験番号 : A220972

試験実施概要

表題 : ヘキサフルオリドケイ酸（2-）ニカリウム (CAS No. 16871-90-2) 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 : 102822RG）の投与液中の被験物質濃度測定
(場所試験番号 : A220972)

試験目的 : ヘキサフルオリドケイ酸（2-）ニカリウム (CAS No. 16871-90-2) 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 : 102822RG）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: 102822RG
場所試験番号: A220972

試験主任者 :

[REDACTED]
株式会社三義ケミカルリサーチ
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 :

[REDACTED] (試験実施)

試験日程 :

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

^{*1} 投与液サンプル（2、6および20mg/mL）が測定計画書の許容基準を満たさなかつたため、2022年12月21日に入手した投与液の測定値は全て不採用とした。

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

試験番号 : 102822RG
場所試験番号 : A220972

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 PHFS 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 分析条件	11
2.1.4 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 : 20	
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 : 102822RG
 場所試験番号 : A220972

要 約

表題 : ヘキサフルオリドケイ酸（2-）ニカリウム (CAS No. 16871-90-2) 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 : 102822RG）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 : 高速液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/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（被験物質濃度の平均値が設定値の $100 \pm 15\%$ 以内であり、CV が 20% 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	0.6	0.5727	95.5	4.6
	2	2.140	107.0	4.8
	6	5.608	93.5	8.3
	20	22.73	113.7	2.3
最終回調製	0.6	0.6204	103.4	1.9
	2	2.153	107.7	4.9
	6	6.540	109.0	3.4
	12	12.88	107.3	3.2

CV : 変動係数

*1 平均値 (n=3)

試験番号: 102822RG
 場所試験番号: A220972

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: ヘキサフルオリドケイ酸(2-)ニカリウム

略称^{*1}: PHFS

*1 被験物質名称が長いため、この試験内では上記略称を付して運用する。

化学式: F₆K₂Si

分子量: 220.27

CAS 番号: 16871-90-2

ロット番号: [REDACTED]

純度: 100.6%

性状: White powder

供給者: 株式会社薬物安全性試験センター

製造元: [REDACTED]

有効期限: 2026 年 2 月

取扱注意事項: ガラスと危険な反応を起こすとの記述があることから、使用にあたりガラスと接触させない。

(上記内容は試験施設提供資料による。)

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

サーモフィッシューサイエンティフィック製

[Appendix I]

試験番号 : 102822RG
 場所試験番号 : A220972

1.2 投与液

1.2.1 投与液の入手

試験施設で実施される「ヘキサフルオリドケイ酸（2-）ニカリウム (CAS No. 16871-90-2) 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 : 102822RG）において、投与液を試験期間中に3回、試験施設から受領した¹。各濃度の投与液（上、中、下層 5 mL、n=2）を冷蔵・遮光状態で試験施設から受領し、受領時にポリプロピレン製容器の破損の有無を確認した。なお、受領日に投与液中被験物質濃度を測定した。

投与液濃度（1 および 2 回目）： 0.6 mg/mL、2 mg/mL、6 mg/mL、20 mg/mL

投与液濃度（3 回目）： 0.6 mg/mL、2 mg/mL、6 mg/mL、12 mg/mL

*1 投与液サンプル（2、6 および 20 mg/mL）が測定計画書の許容基準を満たさなかったため、

1 回目に入手した投与液の測定値は全て不採用とした。また、2 回目に入手した投与液を初回調製時の投与液、3 回目に入手した投与液を最終回調製時の投与液とした。

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

アミン酸アンモニウム： 特級相当、富士フィルム和光純薬株式会社

アミン酸： LC/MS 用、富士フィルム和光純薬株式会社

メタノール： HPLC 用、ナカライトスク株式会社

超純水： JIS K0557 A4 グレード

1.4 使用機器

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

2 試験方法

2.1 投与液中 PHFS 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 : A221000、表題：調製液中ヘキサフルオリドケイ酸（2-）ニカリウム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 : 102822RG
場所試験番号 : A220972

2.1.1 被験物質標準溶液の調製

被験物質 20.0 mg を採取し、超純水 800 mL を加え超音波処理約 5 分間実施後、30 分以上スターラー攪拌を実施し被験物質を溶解させた。その後、超純水を用いて 1 L に定容とし 20.0 µg/mL の標準溶液 (ST-1) を調製した (n=1)。ST-1 を用い、下表に従い被験物質標準溶液 (ST-2、ST-3、ST-4 および ST-5) を調製した (n=1)。標準溶液は用時調製とした。なお、定容容器はポリプロピレン製のメスフラスコを使用し、標準溶液の採取はマイクロビペットを用いた。

名称	操作手順		濃度 (µg/mL)
ST-2	ST-1、20 mL	→ 100 mL / 超純水	4.00
ST-3	ST-1、10 mL	→ 100 mL / 超純水	2.00
ST-4	ST-1、5 mL	→ 100 mL / 超純水	1.00
ST-5	ST-1、2.5 mL	→ 100 mL / 超純水	0.500

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（上、中、下層、n=1）を希釈し、分析前処理を行い、試料溶液 (PS-1、PS-2、PS-3、PS-4 または PS-5) を調製した。なお、溶液の採取はマイクロビペットを用い、十分に攪拌しながら採取した。また、定容容器はポリプロピレン製のメスフラスコを使用した。

投与液濃度 (mg/mL)	操作手順		試料溶液 略号	試料溶液濃度 (µg/mL)
0.6	投与液 200 µL	→ 100 mL / 超純水 ^{*1}	PS-1	1.20
2	投与液 100 µL	→ 100 mL / 超純水 ^{*1}	PS-2	2.00
6	投与液 200 µL	→ 1 L / 超純水 ^{*1}	PS-3	1.20
20	投与液 100 µL	→ 1 L / 超純水 ^{*1}	PS-4	2.00
12	投与液 100 µL	→ 1 L / 超純水 ^{*1}	PS-5	1.20

*1 定容後に超音波処理を 5 分間実施した後、30 分以上スターラー攪拌を行った。

試験番号 : 102822RG
 場所試験番号 : A220972

2.1.3 分析条件

以下の条件にて測定を行った。なお、測定試料はポリプロピレン製バイアルにマイクロビペットで採取した。また、各サンプルの測定後に洗浄のため超純水を測定した。

1) 装置

高速液体クロマトグラフ質量分析計 (LC/MS)
 SL-HT システム (No.2) 、 Agilent Technologies 製
 ワークステーション : ChemStation
 高速液体クロマトグラフ (HPLC) : Agilent 1200 型
 デガッサ : G1379B 型
 送液ポンプ : G1312B 型
 オートサンプラ : G1329B 型
 カラムオーブン : G1316B 型
 質量選択検出器 (MSD) : G6140A 型

2) 条件

(HPLC)

カラム : Eclipse XDB-C18、1.8 μm 、4.6 mm i.d. \times 50 mm、Agilent Technologies 製
 溶離液 : A1 5 mM 亜酸アンモニウム水溶液/亜酸=1000/1 (v/v)
 B1 メタノール
 A1 : B1 = 70 : 30
 流速 : 0.4 mL/min
 注入量 : 5 μL
 カラム温度 : 40°C

(MS)

Ionization : API-ES
 Fragmentor : 20 V
 Nebulizer : N₂ (30 psig)
 Drying gas : N₂ (10.0 L/min、300°C)
 Mode : Negative
 SIM (Selected Ion Monitoring) : m/z 141.1 [M-2F+2H+Cl]⁻

試験番号 : 102822RG
 場所試験番号 : A220972

2.1.4 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-4、1.00 µg/mL) を 2.1.3 項の分析条件にて 6 回注入し、得られた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 15.0%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-2～ST-5) を LC/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 (PS-1、PS-2、PS-3、PS-4 または PS-5) 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。上層、中層および下層の被験物質濃度から変動係数 (CV) を算出し、各濃度の投与液の均一性を評価した。また、各濃度の投与液について、被験物質濃度の平均値を算出した。

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 500 (0.6 mg/mL 投与液)、1000 (2 mg/mL 投与液)、5000 (6 mg/mL 投与液)、
 10000 (12 および 20 mg/mL 投与液)

試験番号 : 102822RG
 場所試験番号 : A220972

<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 $100 \pm 15\%$ 以内であり、CV が 20%以下^{*1} であること。

*1 投与液が懸濁液であることおよび測定の誤差を勘案して 20%とする。

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 行の数値を得る場合は (n+1) 行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 行) を、標準偏差は個々の値の桁数よりさらに 1 行多い桁数 (n+1 行) まで求めた。

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

試験番号 : 102822RG
場所試験番号 : A220972

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-4、1.00 µg/mL) を LC/MS で 6 回測定した結果、ピーク面積の変動係数 (CV) は 2.5~2.7%、保持時間の CV は 0.1~0.2% であり、いずれも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 0.999~1.000 であり、いずれも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。いずれの調製日においても全ての濃度の投与液の上層、中層および下層の被験物質濃度の変動係数 (CV) が許容基準を満たしたため、投与液は良好な均一性を有していると判断した。また、全ての濃度の投与液中被験物質濃度の平均値が許容基準を満たしたため、投与液は設定通りの被験物質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	0.6	0.5727	95.5	4.6
	2	2.140	107.0	4.8
	6	5.608	93.5	8.3
	20	22.73	113.7	2.3
最終回調製	0.6	0.6204	103.4	1.9
	2	2.153	107.7	4.9
	6	6.540	109.0	3.4
	12	12.88	107.3	3.2

CV : 记載

*1 平均値 (n=3)

以 上

試験番号 : 102822RG
場所試験番号 : A220972

Table 1 Test substance concentration of dose formulation

First Preparation Dose Formulation								
	Nominal concentration (mg/mL)	Peak area (count)	Dilution	Measured concentration (mg/mL)			Ratio to the nominal concentration (%)	CV (%)
				Individual	Average	SD		
0.6	Upper	50456		0.5468				
	Middle	52547	500	0.5718	0.5727	0.02636	95.5	4.6
	Lower	54870		0.5995				
2	Upper	91759		2.078				
	Middle	91987	1000	2.084	2.140	0.1017	107.0	4.8
	Lower	99276		2.257				
6	Upper	53723		5.858				
	Middle	54052	5000	5.897	5.608	0.4672	93.5	8.3
	Lower	47107		5.069				
20	Upper	99654		22.66				
	Middle	97816	10000	22.23	22.73	0.533	113.7	2.3
	Lower	102280		23.29				

SD: standard deviation, CV: coefficient of variation

Calibration curve:

Slope: 4.195E+04

Intercept: 4.576E+03

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 : 102822RG
 場所試験番号 : A220972

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		
0.6	Upper	65963		0.6077				
	Middle	68396	500	0.6317	0.6204	0.01206	103.4	1.9
	Lower	67391		0.6218				
2	Upper	117276		2.226				
	Middle	107430	1000	2.032	2.153	0.1053	107.7	4.9
	Lower	115937		2.200				
6	Upper	72160		6.687				
	Middle	71748	5000	6.647	6.540	0.2203	109.0	3.4
	Lower	68092		6.287				
12	Upper	67928		12.54				
	Middle	69070	10000	12.77	12.88	0.412	107.3	3.2
	Lower	71968		13.34				

SD: standard deviation, CV: coefficient of variation

Calibration curve:

Slope: 5.077E+04

Intercept: 4.256E+03

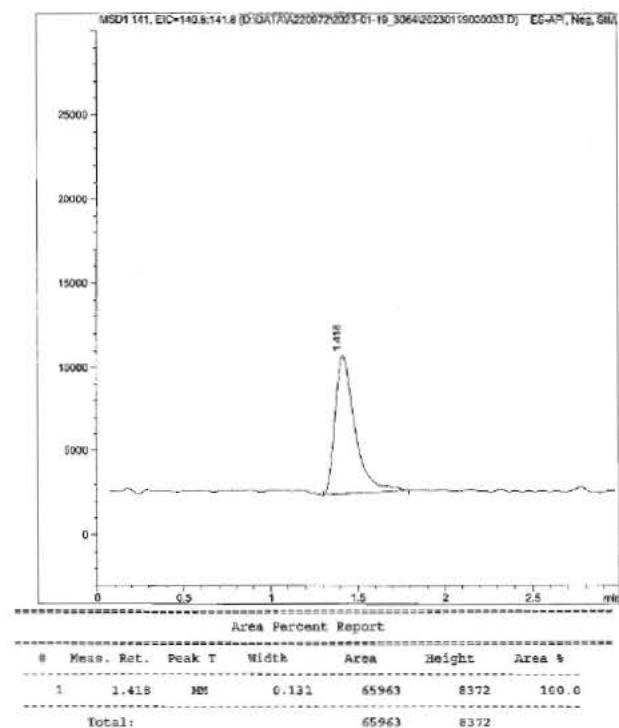
Measured concentration = (Peak area - Intercept) ÷ Slope × Dilution ÷ 1000

Ratio to the nominal concentration (%)

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

試験番号 : 102822RG
場所試験番号 : A220972

Injection Date : 01/19/2023
Study No. : A220972_PHR5
Acq. Method : D:\DATA\A220972\2023-01-19_3064\A220972_SIM2.M
Sample Name : PS-1
Acq. Operator : [REDACTED]

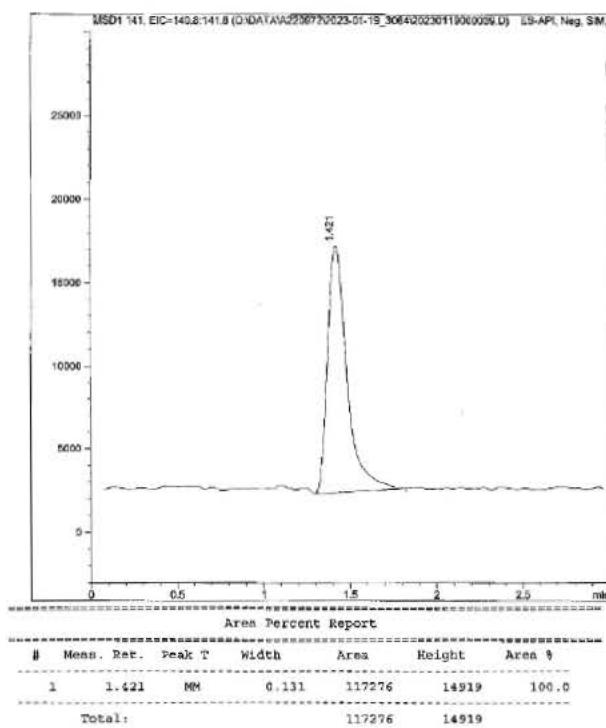


0.6 mg/mL dose formulation, at the final preparation

Figure 1 Representative chromatograms of sample solution

試験番号: 102822RG
場所試験番号: A220972

Injection Date : 01/19/2023
Study No. : A220972 PHFS
Acq. Method : D:\DATA\A220972\2023-01-19_3064\
 A220972_SIM2.M
Sample Name : PS_2
Acq. Operator : [REDACTED]

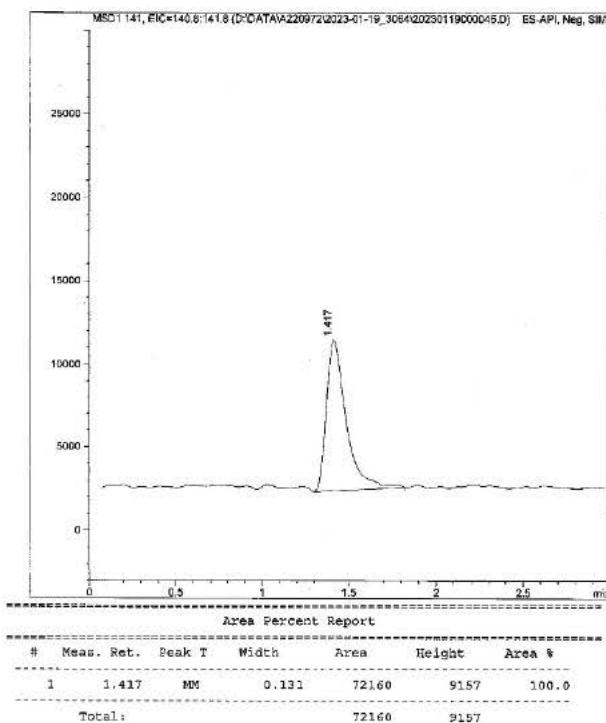


2 mg/mL dose formulation, at the final preparation

Figure 1 Representative chromatograms of sample solution (continued)

試験番号：102822RG
場所試験番号：A220972

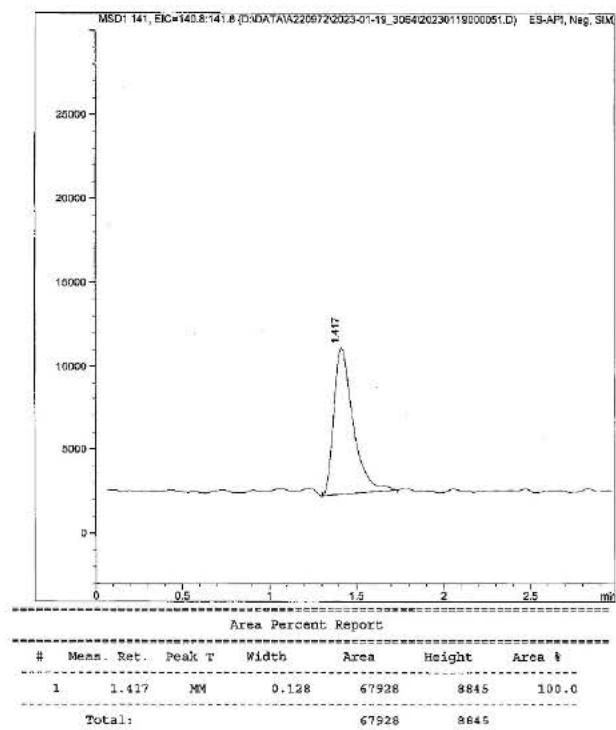
Injection Date :01/19/2023 Seg. Line : 45
Study No. :A220972_BHTS Location :Vial 42
Acq. Method :D:\DATA\A220972\2023-01-19_3054\ Inj. No : 1
A220972_BHTS.M Inj. Vol. : 1µl
Sample Name :PG-3
Acq. Operator :



6 mg/mL dose formulation, at the final preparation

Figure 1 Representative chromatograms of sample solution (continued)

試験番号：102822RG
場所試験番号：A220972



12 mg/mL dose formulation, at the final preparation

Figure 1 Representative chromatograms of sample solution (continued)

試験番号 : 102822RG
場所試験番号 : A220972

Appendix 1

Information on the test substance

(2 pages)

Appendix 1-1

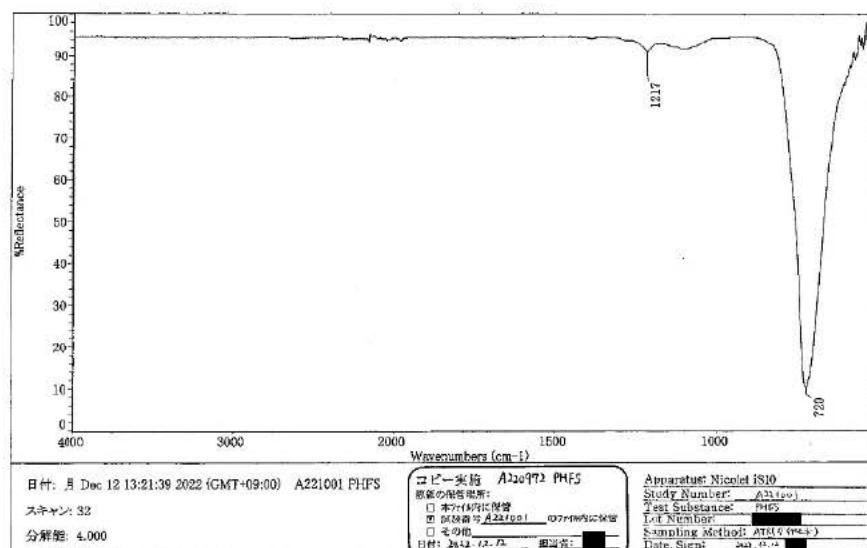
試験番号: 102822RG
場所試験番号: A220972

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

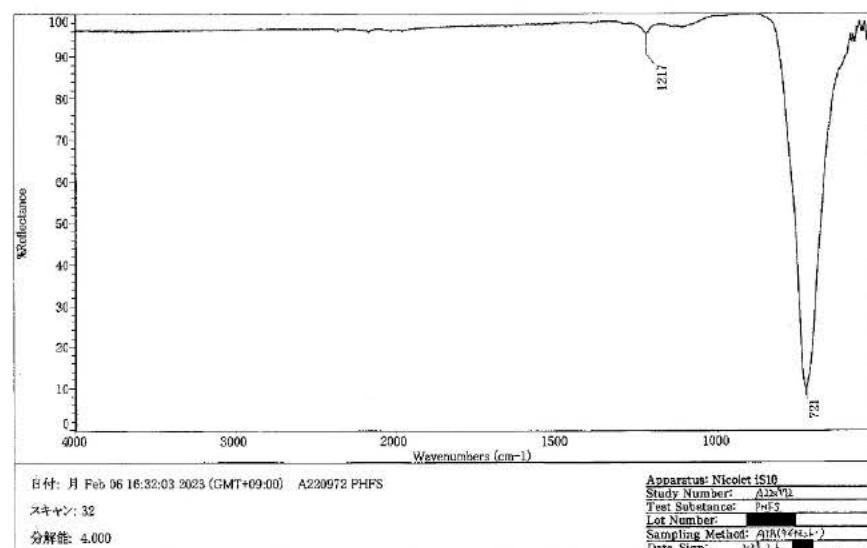


Figure 2 Infrared absorption spectrum of the test substance after the end of the experiment

Appendix 1-2

試験番号 : 102822RG
場所試験番号 : A220972

Appendix 2

Analytical validation

(5 pages)

Appendix 2-1

試験番号 : 102822RG
 場所試験番号 : A220972

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	44579				1.409			
	44174				1.419			
	46212	45692	1235.5	2.7	1.413	1.415	0.0034	0.2
	47387				1.417			
	46556				1.415			
	45246				1.415			
January 19, 2023	52999				1.411			
	53300				1.412			
	54838	53326	1312.5	2.5	1.411	1.412	0.0014	0.1
	52941				1.410			
	54636				1.412			
	51239				1.414			

SD: standard deviation, CV: coefficient of variation

Appendix 2-2

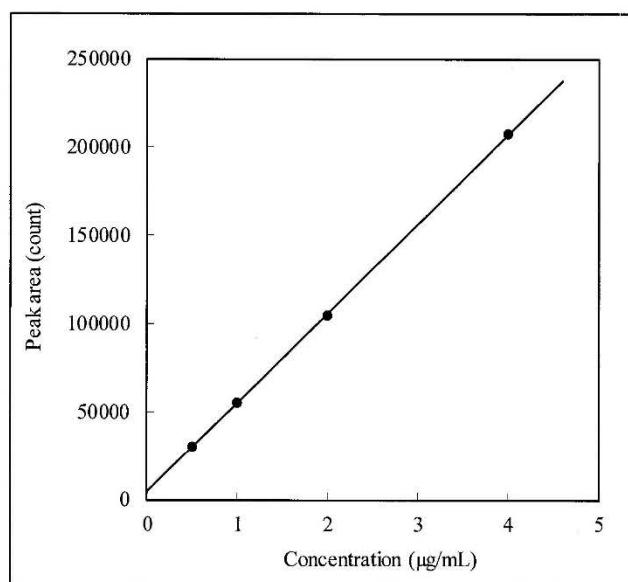
試験番号 : 102822RG
 場所試験番号 : A220972

Table 2 Calibration curve

Date	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Peak area (count)	Slope (a)
			Intercept (b) Correlation coefficient (r)
December 23, 2022	0.500	23020	$a = 4.195\text{E+04}$ $b = 4.576\text{E+03}$ $r = 0.999$
	1.00	46577	
	2.00	92836	
	4.00	170508	
January 19, 2023	0.500	29973	$a = 5.077\text{E+04}$ $b = 4.256\text{E+03}$ $r = 1.000$
	1.00	55396	
	2.00	104646	
	4.00	207760	

Appendix 2-3

試験番号 : 102822RG
場所試験番号 : A220972



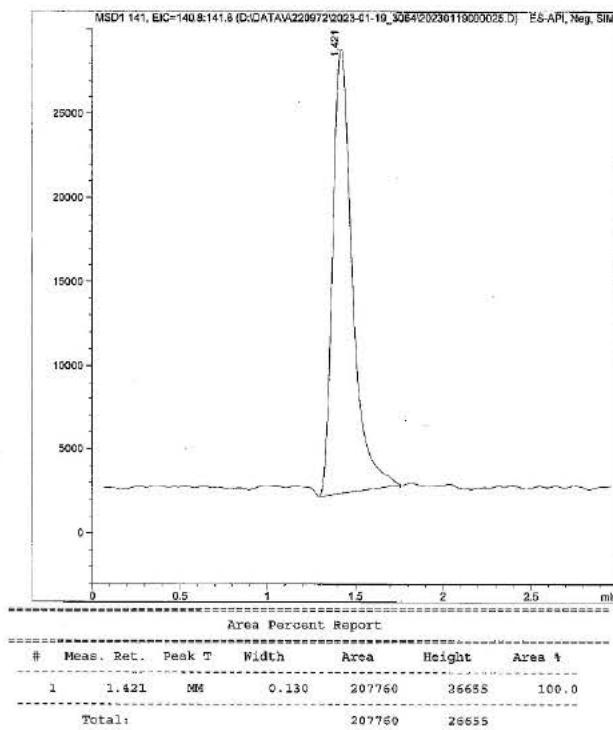
January 19, 2023

Figure 1 Representative calibration curve of the test substance

Appendix 2-4

試験番号 : 102822RG
場所試験番号 : A220972

Injection Date : 01/19/2023
Study No. : A220972 PHPS
Acq. Method : D:\DATA\A220972\2023-01-19_3064\
 A220972_SIM2.M
Sample Name : ST-2
Acq. Operator : [REDACTED]



Standard solution of 4.00 µg/mL, January 19, 2023

Figure 2 Representative chromatogram of the test substance

Appendix 2-5

試験番号 : 102822RG
場所試験番号 : A220972

Appendix 3

Certificate of analysis

(3 pages)

Appendix 3-1

試験番号: 102822RG
場所試験番号: A220972

証明書番号: A220972-COA1

分析証明書

2022年12月26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: A220972

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: ヘキサフルオリドケイ酸(2-)二カリウム

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: 高速液体クロマトグラフ質量分析計(LC/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. (%)
	上層	中層	下層	平均値		
0.6	0.5468	0.5718	0.5995	0.5727	95.5	4.6
2	2.078	2.084	2.257	2.140	107.0	4.8
6	5.858	5.897	5.069	5.608	93.5	8.3
20	22.66	22.23	23.29	22.73	113.7	2.3

判定: 投与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、かつ上層、中層および下層の分析値の変動係数(C.V.値)が 20% 以内のため投与液は均一と判断した。

Appendix 3-2

試験番号 : 102822RG
 場所試験番号 : A220972

証明書番号: A220972-COA2

分析証明書

2023年1月23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: A220972

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 総食発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: ヘキサフルオリドケイ酸(2-)ニカリウム

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: 高速液体クロマトグラフ質量分析計(LC/MS)

分析実施日: 2023年1月19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. (%)
	上層	中層	下層	平均値		
0.6	0.6077	0.6317	0.6218	0.6204	103.4	1.9
2	2.226	2.032	2.200	2.153	107.7	4.9
6	6.687	6.647	6.287	6.540	109.0	3.4
12	12.54	12.77	13.34	12.88	107.3	3.2

判定: 投与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、かつ上層、中層および下層の分析値の変動係数(C.V.値)が 20%以内のため投与液は均一と判断した。

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, 4, 6, 8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(頭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		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		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		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		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	尾根部を無鈎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, 10試験, メチルセルロース投与)

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

	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	Day 28	Day 36	Day 42
N	50	50	50	50	50	5	5
Mean	206.8	272.5	331.3	377.6	407.6	454.4	486.7
SD	18.1	20.8	21.5	24.6	27.4	13.9	18.3
2SD	36.1	41.5	43.0	49.2	54.7	27.7	36.6
3SD	54.2	62.3	64.5	73.8	82.1	41.6	54.9
Max	243.1	313.6	385.1	436.2	472.6	470.0	507.8
Min	175.0	232.0	285.0	317.0	327.0	443.2	466.3

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

	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	Day 28	Day 36	Day 42
N	45	45	45	45	45	0	0
Mean	156.9	185.4	210.5	229.4	241.6	---	---
SD	13.5	14.6	17.3	19.2	19.8	---	---
2SD	26.9	29.3	34.6	38.3	39.6	---	---
3SD	40.4	43.9	51.9	57.5	59.5	---	---
Max	183.2	220.5	240.9	274.3	291.6	---	---
Min	136.0	154.9	168.0	193.6	204.1	---	---

添付資料 7 背景データ(28日反復投与試験、10試験、メチルセルロース投与)(続き)

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

	Vol mL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L
N	40	40	40	40
Mean	12.6	99	248.9	119
SD	6.2	56	97.0	65
2SD	12.4	112	194.0	129
3SD	18.5	168	291.0	194
Max	33.5	284	447.3	313
Min	4.2	12	71.8	21

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

	Vol mL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L
N	40	40	40	40
Mean	7.8	97	265.7	120
SD	3.1	44	78.3	46
2SD	6.2	88	156.5	92
3SD	9.2	132	234.8	138
Max	18.5	215	408.3	225
Min	3.2	27	77.9	21

添付資料 7 背景データ(28日反復投与試験、10試験、メチルセルロース投与)(続き)

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

	RBC ×10 ⁴ /μL	Hgb g/dL	Hct %	MCV fL	MCH pg	MCHC %	PLT ×10 ³ /μL	WBC ×10 ³ /μL	RET% %	NEUT% %	LYMPH% %	MONO% %	EO% %	BASO% %	NEUT# ×10 ³ /μL	LYMPH# ×10 ³ /μL	MONO# ×10 ³ /μL	EO# ×10 ³ /μL	BASO# ×10 ³ /μL	PT sec.	APTT sec.
N	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	30	30
Mean	831	16.3	45.2	54.4	19.6	36.0	88.6	125.4	4.00	13.4	82.6	2.7	1.2	0.0	11.3	73.8	2.4	1.0	0.0	11.2	18.7
SD	45	0.7	2.2	2.5	0.7	0.9	27.5	13.5	0.60	4.3	4.8	1.2	0.5	0.0	3.5	25.1	1.3	0.4	0.0	2.2	2.4
2SD	91	1.4	4.4	5.0	1.4	1.8	55.0	27.0	1.20	8.6	9.6	2.4	1.0	0.0	7.0	50.2	2.6	0.8	0.0	4.4	4.8
3SD	136	2.1	6.6	7.5	2.1	2.7	82.5	40.5	1.80	12.9	14.4	3.6	1.5	0.0	10.5	75.3	3.9	1.2	0.0	6.6	7.2
Max	936	17.6	49.8	59.8	20.9	37.1	161.6	153.7	5.13	27.7	89.6	6.2	2.2	0.1	18.3	143.0	5.4	2.2	0.2	17.2	24.3
Min	755	14.8	41.1	49.4	18.3	33.3	40.0	102.6	2.46	7.4	68.7	1.2	0.5	0.0	6.4	31.9	0.9	0.4	0.0	9.1	13.9

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

	RBC ×10 ⁴ /μL	Hgb g/dL	Hct %	MCV fL	MCH pg	MCHC %	PLT ×10 ³ /μL	WBC ×10 ³ /μL	RET% %	NEUT% %	LYMPH% %	MONO% %	EO% %	BASO% %	NEUT# ×10 ³ /μL	LYMPH# ×10 ³ /μL	MONO# ×10 ³ /μL	EO# ×10 ³ /μL	BASO# ×10 ³ /μL	PT sec.	APTT sec.
N	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	35	35	
Mean	797	15.7	43.7	54.9	19.7	36.0	120.8	59.6	3.30	11.2	85.0	2.2	1.6	0.0	6.2	51.2	1.4	0.9	0.0	9.0	16.4
SD	41	0.6	2.1	2.4	0.6	1.2	15.7	32.0	0.60	4.5	4.6	0.7	0.6	0.0	3.2	28.7	1.0	0.6	0.0	0.4	1.5
2SD	83	1.2	4.2	4.8	1.2	2.4	31.4	64.0	1.20	9.0	9.2	1.4	1.2	0.0	6.4	57.4	2.0	1.2	0.0	0.8	3.0
3SD	124	1.8	6.3	7.2	1.8	3.6	47.1	96.0	1.80	13.5	13.8	2.1	1.8	0.0	9.6	86.1	3.0	1.8	0.0	1.2	4.5
Max	883	17.4	48.6	59.7	21.2	37.9	161.9	150.2	4.57	27.1	91.2	3.8	3.5	0.1	16.3	133.5	4.0	2.9	0.2	9.9	18.8
Min	706	14.4	39.9	49.9	18.6	33.3	94.7	19.2	2.12	5.7	68.7	1.0	0.3	0.0	2.3	15.9	0.2	0.1	0.0	8.5	13.2

添付資料 7 背景データ(28日反復投与試験、10試験、メチルセルロース投与)(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	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Mean	0.04	90	36	1	526	5.6	3.1	51	45	151	16.7	0.24	10.2	8.4	1.29	2.4	144	4.5	104
SD	0.02	38	18	1	206	0.3	0.1	9	20	30	3.5	0.04	0.4	0.9	0.08	0.2	2	0.5	2
2SD	0.03	76	35	2	412	0.6	0.3	18	41	61	6.9	0.08	0.8	1.7	0.16	0.4	3	1.0	4
3SD	0.05	114	53	4	618	0.9	0.4	26	61	91	10.4	0.12	1.1	2.6	0.25	0.6	5	1.5	6
Max	0.08	292	114	6	863	6.1	3.4	69	112	214	24.8	0.39	11.2	10.6	1.55	2.9	147	5.8	108
Min	0.02	59	19	0	158	5.0	2.9	37	18	107	7.4	0.17	9.5	7.0	1.07	2.0	141	3.6	99

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	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45	45
Mean	0.06	82	28	2	332	5.8	3.3	61	18	119	17.1	0.29	10.1	8.5	1.38	2.4	144	4.2	105
SD	0.02	23	9	1	133	0.3	0.2	13	7	16	4.0	0.05	0.4	1.5	0.12	0.2	2	0.5	2
2SD	0.05	46	19	2	266	0.7	0.4	26	13	32	8.0	0.09	0.8	3.0	0.25	0.4	3	1.0	4
3SD	0.07	69	28	4	398	1.0	0.7	39	20	48	12.0	0.14	1.2	4.5	0.37	0.6	5	1.5	5
Max	0.10	193	61	5	639	6.7	3.8	95	34	166	28.6	0.40	11.2	11.2	1.75	2.9	148	5.9	109
Min	0.01	57	19	0	96	5.2	2.9	37	7	87	9.3	0.21	9.3	5.9	1.07	2.0	140	3.3	102

添付資料 7 背景データ(28日反復投与試験、10試験、メチルセルロース投与)(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	45	45	45	45	45	45	45	45	40	45	30	35	25
Mean	384.1	2.0438	1.2923	0.6731	11.0624	2.9050	0.5386	0.0451	0.0122	3.1581	0.8278	1.3313	0.9979
SD	25.9	0.0902	0.1176	0.0794	1.1248	0.2916	0.1272	0.0199	0.0020	0.2333	0.0895	0.3863	0.1706
2SD	51.8	0.1804	0.2352	0.1588	2.2496	0.5832	0.2544	0.0399	0.0039	0.4666	0.1790	0.7725	0.3411
3SD	77.7	0.2706	0.3528	0.2382	3.3745	0.8748	0.3816	0.0598	0.0059	0.6999	0.2685	1.1588	0.5117
Max	436.5	2.2893	1.5215	0.8543	14.3899	3.6239	0.8213	0.0731	0.0166	3.8177	1.0347	2.3333	1.4369
Min	315.0	1.8405	1.0296	0.5015	7.7555	2.0636	0.2992	0.0182	0.0090	2.6879	0.6651	0.8965	0.7138

Brain ×100 g/g BW	Heart ×100 g/g BW	Spleen ×100 g/g BW	Liver ×100 g/g BW	Kidney ×100 g/g BW	Thymus ×100 g/g BW	Adrenal ×100 g/g BW	Pituitary ×100 g/g BW	Testis ×100 g/g BW	Epididymis ×100 g/g BW	Seminal V. ×100 g/g BW	Prostate ×100 g/g BW
45	45	45	45	45	45	45	40	45	30	35	25
0.5338	0.3366	0.1756	2.8783	0.7568	0.1401	0.0117	0.0032	0.8245	0.2155	0.3452	0.2646
0.0336	0.0233	0.0207	0.1998	0.0620	0.0314	0.0050	0.0004	0.0682	0.0236	0.0953	0.0457
0.0671	0.0466	0.0414	0.3996	0.1239	0.0628	0.0099	0.0009	0.1364	0.0473	0.1906	0.0915
0.1007	0.0699	0.0621	0.5995	0.1859	0.0942	0.0149	0.0013	0.2047	0.0709	0.2859	0.1372
0.5925	0.3906	0.2398	3.3796	0.8949	0.2136	0.0189	0.0042	1.0075	0.2702	0.6237	0.3845
0.4655	0.2877	0.1304	2.4621	0.5324	0.0778	0.0048	0.0024	0.6659	0.1769	0.2336	0.1826

添付資料 7 背景データ(28日反復投与試験、10試験、メチルセルロース投与)(続き)

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

	Body Weight	Brain	Pituitary	Heart	Thymus	Lung	Thyroid	Spleen	Liver	Kidney	Adrenal	Ovary	Uterus
	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
N	45	45	40	45	45	20	35	45	45	45	45	45	30
Mean	313.3	1.8929	0.0144	0.8136	0.4676	1.0551	0.0170	0.4950	6.4691	1.8017	0.0648	0.0914	0.4554
SD	72.7	0.0814	0.0025	0.0786	0.0881	0.0777	0.0038	0.0678	0.6611	0.1802	0.0090	0.0237	0.1337
2SD	145.5	0.1627	0.0049	0.1573	0.1762	0.1554	0.0075	0.1356	1.3223	0.3605	0.0179	0.0473	0.2674
3SD	218.2	0.2441	0.0074	0.2359	0.2643	0.2331	0.0113	0.2034	1.9834	0.5407	0.0269	0.0710	0.4011
Max	419.0	2.1101	0.0193	1.0018	0.7040	1.2663	0.0266	0.6769	7.9681	2.2196	0.0846	0.1909	0.8137
Min	193.5	1.7123	0.0093	0.6515	0.2822	0.9174	0.0117	0.3607	5.0281	1.3914	0.0444	0.0578	0.2588

Brain ×100 g/g BW	Heart ×100 g/g BW	Spleen ×100 g/g BW	Liver ×100 g/g BW	Kidney ×100 g/g BW	Thymus ×100 g/g BW	Adrenal ×100 g/g BW	Pituitary ×100 g/g BW	Ovary ×100 g/g BW	Uterus ×100 g/g BW
45	45	45	45	45	45	45	40	45	30
0.6383	2.7748	0.1674	2.1933	0.6073	0.1593	0.0219	0.0047	0.0313	0.1431
0.1526	0.8192	0.0476	0.6023	0.1528	0.0530	0.0061	0.0016	0.0129	0.0548
0.3052	1.6384	0.0952	1.2045	0.3057	0.1059	0.0122	0.0033	0.0257	0.1096
0.4578	2.4576	0.1427	1.8068	0.4585	0.1589	0.0183	0.0049	0.0386	0.1643
0.9158	4.1695	0.2716	3.1976	0.8651	0.2979	0.0340	0.0085	0.0831	0.3532
0.4612	1.7100	0.1070	1.3967	0.3791	0.0769	0.0128	0.0025	0.0160	0.0871

信頼性保証書

表題: ヘキサフルオリドケイ酸(2-)二カリウム (CAS No. 16871-90-2) 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: 102822RG

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	[REDACTED]
試験計画書変更書(1)	2022年12月20日	2022年12月20日	[REDACTED]
試験計画書変更書(2)	2022年12月22日	2022年12月22日	[REDACTED]
試験計画書変更書(3)	2022年12月23日	2022年12月23日	[REDACTED]
試験計画書変更書(4)	2023年01月13日	2023年01月13日	[REDACTED]
試験計画書変更書(5)	2023年01月17日	2023年01月17日	[REDACTED]
試験計画書変更書(6)	2023年02月02日	2023年02月02日	[REDACTED]
検収・検疫, 体重測定	2022年12月13日	2022年12月13日	[REDACTED]
被験物質の安定性	2022年12月14日	2022年12月14日	[REDACTED]
詳細な症状観察	2022年12月19日	2022年12月19日	[REDACTED]
投与試料の調製, 試験場所へ の投与試料の送付	2022年12月20日	2022年12月20日	[REDACTED]
群分け	2022年12月21日	2022年12月21日	[REDACTED]
摂餌量測定, 投与, 一般状態観察	2022年12月24日	2022年12月24日	[REDACTED]
機能検査	2023年01月16日	2023年01月16日	[REDACTED]
尿検査	2023年01月19日 ~01月20日	2023年01月20日	[REDACTED],
剖検, 血液学・血液生化学的検査	2023年01月21日	2023年01月21日	[REDACTED],
病理組織標本作製	2023年02月10日	2023年02月10日	[REDACTED]
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	[REDACTED],
最終報告書案(2), 生データ	2023年03月23日	2023年03月23日	[REDACTED],
最終報告書, 生データ	2023年03月24日	2023年03月24日	[REDACTED],

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, 環保企発第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