

B041798

最終報告書

1,3-ビス（アミノメチル）シクロヘキサンのラットを用いた経口投与による
反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

（試験番号：B041798）

2007年1月23日

株式会社三菱化学安全科学研究所

2. 目次

| | |
|-----------------------------|----|
| 2. 目次..... | 3 |
| 5. 要約..... | 13 |
| 6. 緒言..... | 14 |
| 7. 材料および方法..... | 15 |
| 7.1 被験物質 | 15 |
| 7.1.1 名称 | 15 |
| 7.1.2 CAS 番号 | 15 |
| 7.1.3 物理化学的性状 | 15 |
| 7.1.4 入手先（製造元） | 15 |
| 7.1.5 入手日 | 15 |
| 7.1.6 ロット番号 | 15 |
| 7.1.7 純度 | 15 |
| 7.1.8 保存条件 | 15 |
| 7.1.9 保管場所 | 15 |
| 7.1.10 安定性の確認 | 15 |
| 7.1.11 取扱上の注意 | 16 |
| 7.1.12 実験終了後の被験物質の取扱い | 16 |
| 7.2 媒体 | 16 |
| 7.3 試験動物 | 16 |

| | |
|-----------------------|----|
| 7.3.1 動物種 | 16 |
| 7.3.2 系統 | 16 |
| 7.3.3 系統選択理由 | 16 |
| 7.3.4 微生物レベル | 16 |
| 7.3.5 購入先 | 16 |
| 7.3.6 購入動物数 | 16 |
| 7.3.7 購入時週齢 | 17 |
| 7.3.8 検疫 | 17 |
| 7.3.9 飼化 | 17 |
| 7.3.10 投与開始時週齢 | 17 |
| 7.3.11 投与開始時体重 | 17 |
| 7.3.12 群分け | 17 |
| 7.3.13 動物の識別 | 17 |
| 7.3.13.1 群分け前 | 17 |
| 7.3.13.2 群分け後 | 17 |
| 7.3.13.3 新生児 | 17 |
| 7.3.14 余剰動物の処理 | 18 |
| 7.4 動物飼育 | 18 |
| 7.4.1 飼育室名 | 18 |
| 7.4.2 飼育環境 | 18 |
| 7.4.2.1 溫度 | 18 |
| 7.4.2.2 相対湿度 | 18 |
| 7.4.2.3 換気 | 18 |
| 7.4.2.4 照明時間 | 18 |
| 7.4.3 飼育器材 | 18 |
| 7.4.3.1 ケージ | 18 |
| 7.4.3.2 トレー | 18 |
| 7.4.3.3 給餌器 | 19 |
| 7.4.3.4 給水瓶 | 19 |
| 7.4.3.5 架台 | 19 |
| 7.4.4 床敷 | 19 |
| 7.4.4.1 種類 | 19 |
| 7.4.4.2 汚染物質の確認 | 19 |
| 7.4.5 飼料 | 19 |
| 7.4.5.1 種類 | 19 |
| 7.4.5.2 給餌法 | 19 |
| 7.4.5.3 汚染物質の確認 | 19 |
| 7.4.6 飲用水 | 20 |

| | |
|------------------------------|----|
| 7.4.6.1 種類..... | 20 |
| 7.4.6.2 紿水法..... | 20 |
| 7.4.6.3 分析..... | 20 |
| 7.4.7 収容動物数 | 20 |
| 7.5 投与..... | 20 |
| 7.5.1 経路・方法 | 20 |
| 7.5.2 回数 | 20 |
| 7.5.3 期間 | 20 |
| 7.5.3.1 雄..... | 20 |
| 7.5.3.2 妊娠・哺育動物..... | 20 |
| 7.5.3.3 雌の回復動物（サテライト） | 20 |
| 7.5.4 投与条件の選択理由 | 20 |
| 7.5.5 用量および用量設定理由 | 21 |
| 7.5.6 投与液量 | 21 |
| 7.6 投与液の調製..... | 21 |
| 7.6.1 方法・頻度 | 21 |
| 7.6.2 安定性・均一性の確認 | 21 |
| 7.6.3 濃度の確認 | 21 |
| 7.7 投与液の分析方法 | 21 |
| 7.7.1 GC 操作条件 | 22 |
| 7.7.2 標準溶液の調製 | 22 |
| 7.7.3 試料溶液の調製 | 23 |
| 7.7.4 GC 測定 | 23 |
| 7.8 回復期間 | 23 |
| 7.9 群構成 | 24 |
| 7.10 反復投与毒性に関する観察・検査項目 | 24 |
| 7.10.1 一般状態 | 24 |
| 7.10.2 行動検査 | 24 |
| 7.10.2.1 詳細な症状観察..... | 25 |
| 7.10.2.2 機能検査..... | 25 |
| 7.10.2.3 自発運動量の測定..... | 25 |
| 7.10.3 体重 | 25 |
| 7.10.4 摂餌量 | 26 |
| 7.10.5 血液学検査 | 26 |
| 7.10.6 血液生化学検査 | 27 |
| 7.10.7 雄の尿検査 | 28 |
| 7.10.8 病理学検査 | 28 |
| 7.10.8.1 器官重量..... | 28 |

| | |
|------------------------|----|
| 7.10.8.2 病理解剖検査 | 29 |
| 7.10.8.3 病理組織学検査 | 29 |
| 7.11 生殖発生毒性に関する観察・検査項目 | 29 |
| 7.11.1 生殖機能検査 | 29 |
| 7.11.1.1 性周期 | 29 |
| 7.11.1.2 交配 | 29 |
| 7.11.2 分娩および哺育の観察 | 30 |
| 7.11.3 哺育終了後の検査 | 30 |
| 7.11.4 新生児の観察・検査 | 30 |
| 7.11.4.1 新生児の観察 | 30 |
| 7.11.4.2 体重 | 30 |
| 7.11.4.3 剖検 | 31 |
| 7.12 統計学的解析 | 31 |
| 7.13 コンピュータシステムの使用 | 32 |
| 8. 結果 | 33 |
| 8.1 反復投与毒性 | 33 |
| 8.1.1 一般状態 | 33 |
| 8.1.2 行動検査 | 33 |
| 8.1.2.1 詳細な症状観察 | 33 |
| 8.1.2.2 機能検査 | 33 |
| 8.1.2.3 自発運動量の測定 | 33 |
| 8.1.3 体重 | 33 |
| 8.1.4 摂餌量 | 34 |
| 8.1.5 血液学検査 | 34 |
| 8.1.6 血液生化学検査 | 34 |
| 8.1.7 雄の尿検査 | 34 |
| 8.1.8 器官重量 | 34 |
| 8.1.9 剖検所見 | 35 |
| 8.1.10 病理組織所見 | 36 |
| 8.2 生殖発生毒性 | 37 |
| 8.2.1 生殖機能 | 37 |
| 8.2.2 分娩および哺育状態 | 37 |
| 8.2.3 新生児への影響 | 37 |
| 8.2.3.1 新生児の観察 | 37 |
| 8.2.3.2 体重 | 38 |
| 8.2.3.3 剖検 | 38 |
| 9. 考察および結論 | 39 |
| 10. 参考文献 | 41 |

5. 要約

1, 3-ビス（アミノメチル）シクロヘキサンを 10, 60 および 300 mg/kg/day の用量で SD 系ラット [Crl:CD(SD)] の雌雄に交配前 14 日から交配を経て雄は計 42 日間、雌は妊娠、分娩を経て哺育 4 日まで経口投与し、反復投与毒性および生殖発生毒性、ならびにそれらの変化の回復性について検討した。1 群の動物数は雄で各 12 匹（回復動物含む）、雌で各 12 匹（回復動物として対照群および 300 mg/kg 群に各 5 匹を追加）とし、対照群には媒体（精製水）のみを投与した。

反復投与毒性

一般毒性学的な主要な変化として、300 mg/kg 群で死亡が雄 1 例、体重増加の抑制が雄、流涎が雌雄、病理学検査では同群において前胃の扁平上皮の限局性過形成および角化亢進、限局性炎症性細胞浸潤、潰瘍形成が雌雄、精細管の萎縮が雄で認められた。この他に 300 mg/kg 群では、網赤血球数および白血球数の高値、ならびに総蛋白の低値が雄、ALAT (GPT) 活性および ALP 活性の高値が雌、副腎の絶対および相対重量の高値が雄、腎臓および副腎の相対重量の高値が雌で認められた。これらの変化は 2 週間の回復期間により消失するか、あるいは回復傾向を示した。その他、詳細な症状観察、機能検査および自発運動量測定でも被験物質の影響はなく、神経症状を示唆する変化は認められなかった。

生殖発生毒性

親動物に対し性周期、交尾率、受胎率、分娩率、妊娠期間、黄体数、着床数、着床率、出産率、分娩および哺育行動、新生児に対しては出産児数、出生率、性比、新生児の 4 日生存率、外表、一般状態、体重および剖検のいずれにも被験物質に起因する変化は認められなかった。

以上の結果から、1, 3-ビス（アミノメチル）シクロヘキサンの本試験条件下における反復投与毒性に関する無影響量は雌雄とも 60 mg/kg/day、生殖発生毒性に関する無影響量は雌雄の親動物および児動物とも 300 mg/kg/day と考えられる。

6. 緒言

1,3-ビス(アミノメチル)シクロヘキサンは塗料および接着剤の原料に用いられ、製造者の製品安全データシート[1]によればラット LD₅₀ 値が 700 mg/kg で、皮膚および眼に対し強い刺激性を有する。また、OECD TG423 で実施した経口投与による急性毒性試験では Category 4 (>300-2000 mg/kg b.w.) に分類された[2]。このように急性毒性および刺激性の情報を有するが、反復投与および生殖発生毒性についての知見はない。今回、OECD による既存化学物質の安全性点検に係わる毒性調査事業の一環として、ラットを用いて反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を実施し、反復投与による影響および生殖発生に及ぼす影響について検討したので報告する。

7. 材料および方法

7.1 被験物質

7.1.1 名称

1, 3-ビス（アミノメチル）シクロヘキサン（略称；1, 3-BAC）

英名称は次の2つを併記する（いずれも同一物質）。

① 1, 3-Cyclohexanedimethanamine, ② 1, 3- Bis (aminomethyl) cyclohexane

7.1.2 CAS番号

2579-20-6

7.1.3 物理化学的性状

沸点 244°C, 融点/凝固点 -70°C 以下, 引火点 113°C, 比重 0.940~0.950 (20°C), 溶解性は水, アルコール, nヘキサン等に可溶。アミン臭を有する無色の液体である。

7.1.4 入手先（製造元）

7.1.5 入手日

2005年3月22日

7.1.6 ロット番号

7.1.7 純度

99.98%

7.1.8 保存条件

冷蔵（許容範囲 1~10°C, 温度実測値 2.8~8.4°C), 暗所, 窒素封入

(窒素封入：窒素を容器内へ送り込むことにより, 容器中の炭酸ガスを窒素で置換した。)

7.1.9 保管場所

被験物質保管場所 (42)

7.1.10 安定性の確認

当研究所において、投与開始前と投与終了後に赤外吸収スペクトル法 (IR 法) で被験物質の赤外吸収スペクトルを測定し、試験に使用した被験物質の特性に変化がないことを確認した（添付資料 12.1, 12.2）。

測定機器：島津フーリエ変換赤外分光光度計（FTIR-8300, 株式会社島津製作所）
方法：

- (1) セル板（KBr）の上に被験物質を一滴たらした。
- (2) (1) の上にもう一枚のセル板（KBr）を密着させた。
- (3) 分光光度計にセットし、IRスペクトルを測定した。

7.1.11 取扱上の注意

保護具（ゴム手袋、マスク、眼鏡）着用

7.1.12 実験終了後の被験物質の取扱い

被験物質は投与終了後の安定性確認後、保存用サンプルを分取し、試験終了までに廃棄した。

7.2 媒体

精製水（超純水製造装置 MILLIPORE Simpli Lab : 日本ミリポア株式会社を用いて精製した水道水）

7.3 試験動物

7.3.1 動物種

ラット

7.3.2 系統

Crl:CD(SD)

7.3.3 系統選択理由

げっ歯類を用いた毒性試験に広く使用され、背景データが豊富であり、多数の個体の入手が可能である。

7.3.4 微生物レベル

SPF

7.3.5 購入先

日本チャールス・リバー株式会社（厚木生産所）

7.3.6 購入動物数

雄 55 匹、雌 67 匹

7.3.7 購入時週齢

雌雄各 7 週齢

7.3.8 検疫

検疫期間には一般状態を 5 日間毎日観察し、健康状態が良好であることを確認した。また、動物入荷日および検疫終了日に体重を測定し、体重増加が認められることが確認した。

7.3.9 飼化

検疫期間を含み、投与開始日まで一般状態を毎日観察した。雌については、検疫終了日から性周期を 8 日間毎日観察した。その結果、全動物の体重増加に異常はなく、性周期にも異常は認められなかった。

7.3.10 投与開始時週齢

雌雄各 9 週齢

7.3.11 投与開始時体重

動物の体重範囲が平均体重±20%であることを確認した。

雄；307～370 g, 雌；197～239 g

7.3.12 群分け

投与開始前日に体重層別無作為抽出法により、各群の平均体重がほぼ均一になるように群分けし、雄 48 匹、雌 58 匹を使用した。

7.3.13 動物の識別

7.3.13.1 群分け前

- (1) 動物は尾に油性ペンで標識して個体識別した。
- (2) ケージには試験番号、性別、検疫・飼化中の動物番号、動物種、系統およびケージ番号を記載したラベルを付けた。

7.3.13.2 群分け後

- (1) 動物は耳パンチ法により個体識別した。
- (2) ケージには試験番号、被験物質名、動物番号、性別、群名（用量）、動物種、系統、交配番号、分娩番号およびケージ番号を記載したラベルを付けた。

7.3.13.3 新生児

- (1) 生後 0～4 日は個体識別を行わなかった。
- (2) 生後 4 日の体重測定時に、測定順に通し番号（1 腹あたり 1 番から順に全新生

児の背部に番号を付けた) を油性ペンで標識し個体識別した。

7.3.14 余剰動物の処理

群分け後の余剰動物は雌雄とも投与開始日に試験系から除外した。

7.4 動物飼育

7.4.1 飼育室名

ラット・マウス飼育室 (検疫期間 4125 室, 検疫終了後 2121 室)

7.4.2 飼育環境

7.4.2.1 溫度

4125 室 21.6~22.4°C (許容範囲 19.0~25.0°C)

2121 室 21.8~23.7°C (許容範囲 19.0~25.0°C)

7.4.2.2 相対湿度

4125 室 52.9~64.9% (許容範囲 35.0~75.0%)

2121 室 45.4~59.1% (許容範囲 35.0~75.0%)

7.4.2.3 換気

6~20 回/時, オールフレッシュエアー供給

7.4.2.4 照明時間

12 時間/日 (7:00~19:00)

7.4.3 飼育器材

7.4.3.1 ケージ

(1) 雄の全期間と雌の妊娠・哺育期間を除く期間

オートクレーブ滅菌したステンレス製つり下げ式金網製ケージ (195W × 325D × 180H mm, トキワ科学器械株式会社) を使用し, 12~15 日に 1 回交換した。

(2) 妊娠・哺育期間

オートクレーブ滅菌したポリカーボネート製ケージ (265W × 426D × 200H mm, トキワ科学器械株式会社) を使用し, 6~7 日に 1 回交換した。

7.4.3.2 トレー

交配期間はオートクレーブ滅菌したアルミニウム製トレー (トキワ科学器械株式会社) のみを使用し, 毎日交換した。その他の期間は, 実験動物用床敷 (ベータチップ, 日本チャールス・リバー株式会社) を敷いたトレーを使用し, 5~8 日に 1 回交換した。

7.4.3.3 給餌器

オートクレーブ滅菌した固型用ステンレス製給餌器（トキワ科学器械株式会社）を使用し、5~8日に1回交換した。

7.4.3.4 給水瓶

オートクレーブ滅菌したポリカーボネート製給水瓶（200あるいは700mL、トキワ科学器械株式会社）を使用し、5~8日に1回交換した。

7.4.3.5 架台

(1) 雄の全期間と雌の妊娠・哺育期間を除く期間

オートクレーブ滅菌したステンレス製架台（トキワ科学器械株式会社）を使用し、12~15日に1回交換した。

(2) 妊娠・哺育期間

ベンザルコニウム系特殊洗浄剤（マイクロカット、エコラボ株式会社）の希釈液で消毒したスチール製架台（トキワ科学器械株式会社）を使用した。

7.4.4 床敷

7.4.4.1 種類

妊娠・哺育期間のケージにはオートクレーブ滅菌した実験動物用床敷（ベータチップ、日本チャールス・リバー株式会社）を使用し、トレーあるいはポリカーボネート製ケージ交換時に交換した。

7.4.4.2 汚染物質の確認

財団法人日本食品分析センターで実施した分析結果を供給者から入手し、残留農薬等の汚染物質濃度が、試験施設の標準操作手順書の基準に適合していることを確認した。

7.4.5 飼料

7.4.5.1 種類

放射線滅菌した実験動物用固型飼料（CRF-1、オリエンタル酵母工業株式会社）

7.4.5.2 給餌法

自由摂取とし、給餌器交換時に交換した。ただし、新鮮尿採取時および計画解剖前日の夕方から絶食させた。

7.4.5.3 汚染物質の確認

財団法人日本食品分析センターで実施した分析結果を供給者から入手し、使用したロット（ロット番号：050609, 050707）の残留農薬等の汚染物質濃度が、試験

施設の標準操作手順書の基準に適合していることを確認した。

7.4.6 飲用水

7.4.6.1 種類

5 μm フィルター濾過後、紫外線照射した水道水

7.4.6.2 給水法

新鮮尿採取時を除き、自由摂取とした。

7.4.6.3 分析

株式会社ダイヤ分析センターで水質検査を定期的に実施し、得られた分析値が試験施設の標準操作手順書の基準に適合していることを確認した。

7.4.7 収容動物数

1ケージあたり交配期間は雌雄各1匹、哺育期間は1腹、検疫・馴化期間を含む他の期間は1匹とした。

7.5 投与

7.5.1 経路・方法

経口（強制経口投与）。ラット用胃ゾンデを装着したディスポーザブル注射筒を用いて投与した。

7.5.2 回数

1日1回、8:23～11:34の間に投与した。

7.5.3 期間

7.5.3.1 雄

交配前14日間および交配期間を経て剖検前日までの計42日間とした。

7.5.3.2 妊娠・哺育動物

交配前14日間、交配期間、妊娠期間および分娩を経て哺育4日（分娩日を哺育0日とする）までとした。ただし、分娩しなかった雌は剖検前日までとした。

7.5.3.3 雌の回復動物（サテライト）

交配は行わず42日間とした。

7.5.4 投与条件の選択理由

OECDガイドラインに規定されている。

7.5.5 用量および用量設定理由

10, 60 および 300 mg/kg の 3 用量

用量設定試験として 0, 30, 100, 300, 1000 mg/kg を 1 群雌雄各 3 匹の SD 系ラットに 14 日間反復経口投与した（試験番号：B050279）。その結果、1000 mg/kg 群の雌雄全例が死亡あるいは瀕死期解剖された。300 mg/kg 群では主な毒性変化として、前胃粘膜の水腫が雌雄ともに認められ被験物質に起因するものと考えられた。30 および 100 mg/kg 群では被験物質に起因する変化は認められなかった。これらの結果および本試験の投与期間を考慮し、本試験の高用量は明らかな毒性発現が予想される 300 mg/kg とし、以下公比約 5 で中用量は 60 mg/kg、低用量は 10 mg/kg の 3 用量を設定した。また、媒体（精製水）のみを投与する対照群を設けた。

7.5.6 投与液量

5 mL/kg とし、至近日に測定した体重に基づいて算出した。

7.6 投与液の調製

7.6.1 方法・頻度

被験物質を用量毎に所定量秤量し、媒体（精製水）を加え溶解させ、メスシリンダーを用いて所定濃度に調製した。調製頻度は 4～8 日間に 1 回とし、投与に供するまで冷蔵（被験物質保管場所(42)、温度実測値：4.9～6.9°C、許容範囲：1～10°C）・暗所条件下で 8 日間を限度に保存した。調製はイエローランプ照明下の調剤室にて実施した。

7.6.2 安定性・均一性の確認

試験施設で実施された投与液の分析バリデーション（試験番号：B050280）で、冷蔵・暗所保存条件下で 8 日間の安定性および均一性が、2 および 200 mg/mL の濃度で GC 法により確認されている（添付資料 12.3）。

7.6.3 濃度の確認

初回調製および全濃度を調製する最終調製の投与液を用量群毎に GC 法により分析し、各濃度の平均値が設定濃度±10%以内であることを確認した。各投与液の対設定濃度は 92.0～108.5% であった（添付資料 12.4 および 12.5）。なお、最終投与液分析において 2 および 12 mg/mL の投与液が基準を逸脱したため、再調製したもの再度分析し、基準範囲内にあることを確認した。

7.7 投与液の分析方法

試験施設で実施された投与液の分析バリデーション（試験番号：B050280、表題：Validation of the Analytical Method for 1,3-BAC Concentration in Preparation）の方

法に従って実施した。分析法を以下に示す。

7.7.1 GC 操作条件

GC システム : HP6890 (HEWLETT PACKARD)
 カラム : HP-1, 0.25 mm I.D. × 30 m, 0.25 μm, Agilent
 キャリアガス : Helium at 30 cm/sec, measured at 80°C
 カラムオーブン : 80°C (0 min) → 30°C/min → 290°C (3 min)
 注入口 : Splitless, 300°C
 注入量 : 1 μL
 検出器 : FID, 325°C
 H₂ (40 mL/min), Air (450 mL/min), Makeup gas: He, 25 mL/min

7.7.2 標準溶液の調製

下表に従い標準溶液 (ST-2, ST-4, ST-8) を調製した。

| 溶液略号 | 調製方法 | 濃度 (μg/mL) |
|------|--------------------------------|---------------|
| SS-1 | 1,3-BAC, 約 50 mg → 50 mL/ アセトン | 1000 |
| SS-2 | SS-1, 1 mL → 20 mL/ アセトン | 50 |
| ST-2 | SS-2, 1 mL → 25 mL/ アセトン | 2 |
| ST-4 | SS-2, 2 mL → 25 mL/ アセトン | 4 |
| ST-8 | SS-2, 4 mL → 25 mL/ アセトン | 8 |

7.7.3 試料溶液の調製

下表に従い試料溶液を調製した。

| 投与液 (mg/mL) | 調製方法 | 濃度 ($\mu\text{g/mL}$) |
|----------------|--|----------------------------|
| 2 | 投与液, 1 mL → 50 mL / アセトン (A 液, 40 $\mu\text{g/mL}$) | 40 |
| | A 液, 1 mL → 10 mL / アセトン | 4 |
| 12 | 投与液, 1 mL → 100 mL / アセトン (B 液, 120 $\mu\text{g/mL}$) | 120 |
| | B 液, 1 mL → 30 mL / アセトン | 4 |
| 60 | 投与液, 1 mL → 50 mL / アセトン (C 液, 1200 $\mu\text{g/mL}$) | 1200 |
| | C 液, 1 mL → 30 mL / アセトン (D 液, 40 $\mu\text{g/mL}$) | 40 |
| | D 液, 1 mL → 10 mL / アセトン | 4 |

7.7.4 GC 測定

標準溶液 (ST-2, ST-4 および ST-8) および試料溶液を条件設定した GC に注入して、クロマトグラム上の 1,3-BAC のピーク面積を測定した。測定した標準溶液の濃度およびそのピーク面積から検量線の一次式を求めた。検量線の一次式および試料溶液測定から得られたピーク面積を用いて、試料溶液中の 1,3-BAC の濃度を求め、試料溶液の希釀倍率から投与液中の 1,3-BAC の濃度を算出した。

7.8 回復期間

対照群および 300 mg/kg 群の雌雄各 5 匹に、投与期間終了後 14 日間の回復期間を設けた。ただし、雌は交配を行わないサテライトとして設定した。

7.9 群構成

| 群名 | 濃度 (mg/mL) | 投与期間終了後解剖 *1 | | 回復期間終了後解剖 *2 | |
|-----------|---------------|-------------------------|---------------------|--------------------|----------------------|
| | | 雄 *a | 雌 *b | 雄 *c | 雌 *d |
| 対照 | 0 | 7 *3 (00101-00107)*5 | 12 (50101-50112) | 5 (00108-00112) | 5*4 (50113-50117) |
| 10 mg/kg | 2 | 12 (00201-00212) | 12 (50201-50212) | — | — |
| 60 mg/kg | 12 | 12 (00301-00312) | 12 (50301-50312) | — | — |
| 300 mg/kg | 60 | 7 (00401-00407) | 12 (50401-50412) | 5 (00408-00412) | 5 (50413-50417) |

*1, 最終投与日の翌日（第 43 日）に解剖

*2, 回復期間終了の翌日（第 57 日）に解剖

*3, 動物数

*4, サテライトとして交配は行わなかった.

*5, 動物番号

群構成のうち*a～*d を以下のような名称を設定した.

*a, 雄試験動物（第 42 日の解剖前日までは雄回復動物も含む）

*b, 雌試験動物

*c, 雄回復動物

*d, 雌サテライト動物

試験フローを添付資料 12.6 項に示した.

7.10 反復投与毒性に関する観察・検査項目

下記の項目を検査した. 日の表記は投与開始日を第 1 日, 第 1～7 日を第 1 週とした. 第 43 日以降を回復期間とした. また, 雌の交尾成立日を妊娠 0 日, 分娩完了日を哺育 0 日とした.

7.10.1 一般状態

投与期間は 1 日 2 回（投与前, 後）, その他の期間は 1 日 1 回午前中に観察した.

7.10.2 行動検査

以下に示す第 7.10.2.1 項の詳細な症状観察は, 全例の動物について投与開始前日に 1 回, 投与期間中は毎週 1 回, 第 6 週までいざれも 13:00 以降に行った（雌の妊娠日および分娩日は考慮しなかった). 第 7.10.2.2 項の機能検査および第 7.10.2.3 項の自発運動量の測定では, 雄は各群 5 例の動物を選抜（動物番号の小さい順に 5 例）し, 第 6 週の 13:00 以降に 1 回行った. 雌は分娩動物から分娩日

が近い動物を各群 5 例選抜し、哺育期間中に 1 回行った。投与期間中の検査で被験物質の影響が認められなかつたため、回復期間の検査は行わなかつた。自発運動量の測定時にはポリカーボネート製ケージ (265W×426D×200H mm, トキワ科学器械株式会社) 内に個別飼育とした。行動検査に関しブラインド検査は行わなかつた。7.10.2.1 項および 7.10.2.2 項の採点基準を添付資料 12.7 に示す。

7.10.2.1 詳細な症状観察

(1) ホームケージ内での観察

ホームケージ内での動物の様子を静かに 1 分間観察した。

検査項目：振戦、間代性痙攣、強直性痙攣、呼吸

(2) ハンドリング時の観察

動物の体躯をやさしく背側から掴み、ケージから取り出して観察した。

検査項目：ケージからの取り出し易さ、ハンドリングに対する反応、攻撃性、皮膚（外傷、皮膚の色調）、被毛（被毛の汚れ）、眼（眼球突出、眼瞼閉鎖状態）、粘膜（結膜の色調）、分泌物、流涙、流涎、立毛、瞳孔径

(3) オープンフィールドでの観察

オープンフィールドの中心に動物をおいてから静かに 2 分間観察した（オープンフィールドに動物を入れる前に、その床を硬く擦った布で水拭きした）。

検査項目：立ち上がり、覚醒度、排尿、排便、体位・姿勢、呼吸、運動協調性、歩行の異常、振戦、間代性痙攣、強直性痙攣、常同行動、異常行動

7.10.2.2 機能検査

(1) 刺激に対する反応性

オープンフィールド内で検査した。

検査項目：接近反応、接触反応、聴覚反応、テールピンチ反応、空中正向反射

(2) 握力測定

デジタルフォースゲージ[イマダ：DPS-5]を用いて測定した。

検査項目：前肢握力、後肢握力

7.10.2.3 自発運動量の測定

自発運動量測定装置 (SUPERMEX, 室町機械株式会社) を用いた。雌雄とも第 41 日（投与後の観察終了後）に、ポリカーボネート製ケージに動物を移し、ケージ馴化を行つた。測定直前に新たなポリカーボネート製ケージに交換し、1 時間測定した。なお、測定値は測定開始から 10 分毎に集計した。

7.10.3 体重

雄試験動物および雄回復動物とも第 1, 8, 15, 22, 29, 36, 42 および 43 日、さ

らに雄回復動物では第 50 および 56 日に測定した。雌サテライト動物は雄回復動物と同様の頻度で測定した。雌試験動物は第 1, 8 および 15 日、交尾した雌は妊娠 0, 7, 14 および 20 日、分娩した雌は哺育 0 および 4 日に測定した。測定には電子上皿天秤 (PB3002-S : メトラー・トレド株式会社, EB-3200S : 株式会社島津製作所) を用いた。

また、体重増加量を雄および雌サテライト動物は第 1 日の体重を基準に、雌試験動物は交配前、妊娠および哺育期間をそれぞれ第 1 日、妊娠 0 日および哺育 0 日の体重を基準に算出した。

7.10.4 摂餌量

雄試験動物および雄回復動物は、第 1~8, 8~15, 22~29, 29~36, 36~38, 43~50 日および 50~52 日、雌サテライト動物は第 1~8, 8~15, 15~22, 22~29, 29~36, 36~42, 43~50 日および 50~56 日に測定した。雌試験動物は体重測定と同じ頻度で測定した。ただし、交配期間中で同居している間は測定しなかった（第 15~22 日は全例交配中のため雌雄とも測定せず）。雌との交尾が確認された以後の雄の測定は、至近測定日から開始した。測定には電子上皿天秤 (PB3002-S : メトラー・トレド株式会社) を用いた。いずれもケージ毎の風袋込み重量を測定し、各測定日間の 1 匹あたりの 1 日平均摂餌量を算出した。

7.10.5 血液学検査

雄試験動物では第 42 日、雄回復動物および雌サテライト動物では第 56 日、雌試験動物では哺育 4 日に、全生存動物を午後 4 時頃より絶食させた。測定対象動物（採血動物）として、雄試験動物は動物番号の小さい順に 5 例、雄回復動物および雌サテライト動物は全例、雌試験動物は分娩日が早く動物番号の小さい順に 5 例とした。絶食翌日の計画解剖時に前述の動物をペントバルビタールナトリウム（ネンブタール、大日本製薬株式会社）を腹腔内投与して麻酔し、後大静脈より採血した。採取した血液を用いて下記の項目を検査した。(9), (10) の測定には、凝固阻止剤として 3.2 w/v % クエン酸三ナトリウム水溶液を使用し、12,000 rpm (最大遠心加速度 12,000 g), 4°C, 3 分間遠心分離して得られた血漿を用いた。その他の項目の測定には、凝固阻止剤 EDTA-2K で処理した血液を用いた。なお、分娩しなかった雌は 7.10.8.2 項で示す剖検時期の前日、午後 4 時頃より絶食させたが、採血および測定は実施しなかった。残余の血液および血漿は検査終了後に廃棄した。

| 項目 | 方 法 |
|---------------------------------|--------------------|
| (1) 赤血球数 | 球状化処理二次元レーザーFCM法 |
| (2) ヘモグロビン濃度 | シアンメトヘモグロビン法 |
| (3) ヘマトクリット値 | 球状化処理二次元レーザーFCM法 |
| (4) 平均赤血球容積 (MCV) | (1), (3)より算出 |
| (5) 平均赤血球血色素量 (MCH) | (1), (2)より算出 |
| (6) 平均赤血球血色素濃度 (MCHC) | (2), (3)より算出 |
| (7) 細赤血球数 | RNA染色によるレーザーFCM法 |
| (8) 血小板数 | 球状化処理二次元レーザーFCM法 |
| (9) プロトロンビン時間 (PT) | 光散乱検出方式 |
| (10) 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) | 光散乱検出方式 |
| (11) 白血球数 | 酸性界面活性剤によるレーザーFCM法 |
| (12) 白血球百分率 | Wright染色塗抹標本について測定 |

測定機器：

- (1)-(3), (7), (8), (11) ADVIA120 (バイエル メディカル株式会社)
(9), (10) CA-510 (シスメックス株式会社)
(12) MICROX HEG-50, HEG-50VF (オムロン株式会社)

7.10.6 血液生化学検査

計画解剖時に採取した血液の一部を室温・遮光下で30分以上静置後、3,000 rpm (最大遠心加速度 1,600g), 約4°C, 10分間遠心分離し、得られた血清を用いて下記の項目を測定した。採血動物の雌雄全例について採血当日に測定した。残余の血清は約-80°C (許容範囲: -60°C 以下) のフリーザー内で保存し、試験終了までに廃棄した。

| 項目 | 方 法 |
|----------------|--------------------------------|
| (1) ASAT (GOT) | UV-rate法 (JSCC改良法) |
| (2) ALAT (GPT) | UV-rate法 (JSCC改良法) |
| (3) γ GT | γ-グルタミル-p-ニトロアニリド基質法 (SSCC改良法) |
| (4) ALP | p-ニトロフェニルリン酸基質法 (JSCC改良法) |
| (5) 総ビリルビン | 酵素法 (BOD法) |
| (6) 尿素窒素 | 酵素-UV法 (Urease-LEDH法) |
| (7) クレアチニン | 酵素法 (Creatininase-POD法) |
| (8) グルコース | 酵素法 (HK-G6PDH法) |
| (9) 総コレステロール | 酵素法 (CO-HDAOS法) |

| | |
|-----------------|----------------------------|
| (10) トリグリセライド | 酵素法 (GPO-HDAOS法, グリセリン消去法) |
| (11) 総蛋白 | Biuret法 |
| (12) アルブミン | BCG法 |
| (13) A/G比 | (11), (12)より算出 |
| (14) カルシウム | OCPC法 |
| (15) 無機リン | 酵素法 (PNP-XOD-POD法) |
| (16) ナトリウム (Na) | イオン選択電極法 |
| (17) カリウム (K) | イオン選択電極法 |
| (18) クロール (Cl) | イオン選択電極法 |

測定機器： TBA-200FR (株式会社東芝)

7.10.7 雄の尿検査

雄試験動物について、各群の動物番号の小さい順に5例の動物を第38日の午前7時頃より個別採尿ケージに移して得られた新鮮尿を用いて下記の項目を測定した。新鮮尿は投与前に採取し、必要量が得られ次第密閉した。下記の試験紙法による測定から、被験物質の影響が疑われる変化が認められなかつたため、尿沈渣、蓄積尿を用いた検査、回復動物の尿検査は実施しなかつた。残余の尿及び検査に用いなかつた尿は廃棄した。

| 項目 | 方法 |
|--------------|-----------------------------------|
| (1) pH | 試験紙法 (マルティスティックス, バイエル メディカル株式会社) |
| (2) 蛋白 | 試験紙法 (マルティスティックス, バイエル メディカル株式会社) |
| (3) グルコース | 試験紙法 (マルティスティックス, バイエル メディカル株式会社) |
| (4) ケトン体 | 試験紙法 (マルティスティックス, バイエル メディカル株式会社) |
| (5) ビリルビン | 試験紙法 (マルティスティックス, バイエル メディカル株式会社) |
| (6) 潜血 | 試験紙法 (マルティスティックス, バイエル メディカル株式会社) |
| (7) ウロビリノーゲン | 試験紙法 (マルティスティックス, バイエル メディカル株式会社) |

測定機器：クリニテック 100 (バイエル メディカル株式会社)

7.10.8 病理学検査

7.10.8.1 器官重量

計画解剖動物のうち、雄試験動物では各群の動物番号の小さい順に5例、雄回復動物および雌サテライト動物では全例、雌試験動物では分娩日が早く動物番号の小さい順に5例の下記の器官重量を測定した(両側性の器官はまとめて測定した)。雄は計画解剖動物全例について精巣および精巣上体を測定した。測定には電子天秤 (AW120：株式会社島津製作所, AG204：メトラー・トレド株式会社) を用いた。また、解剖日の体重を測定し、それに基づいて相対重量(対体重比)を算出した。死亡動物および分娩しなかつた雌の器官重量は測定しなかつた。

脳，心臓，肝臓，腎臓，副腎，胸腺，脾臓，精巣，精巣上体

7.10.8.2 病理解剖検査

検査対象動物は採血後、対象外の動物は第 7.10.5 項の方法に従い麻酔下で腹大動脈を切断・放血し、安楽死させた後剖検した。分娩しなかった雌は交尾確認後 26 日にそれぞれ上記方法で安楽死させた後、同様に剖検した。死亡動物は速やかに剖検した。

7.10.8.3 病理組織学検査

全動物の下記の器官・組織を採取し、10v/v%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定し、保存した。ただし、死亡動物以外の雄の精巣および精巣上体はブアン液で固定後、10v/v%中性リン酸緩衝ホルマリン液に保存した。

脳、下垂体、胸腺、リンパ節（下頸・腸間膜）、気管、肺、胃、腸管（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、甲状腺・上皮小体（両側）、心臓、肝臓、脾臓、腎臓（両側）、副腎（両側）、膀胱、精巣（両側）、精巣上体（両側）、精のう（凝固腺含む）、前立腺腹葉、卵巣（両側）、子宮、腟、骨髓（大腿骨(片側)）、坐骨神経（片側）、脊髓、肉眼的異常部位

対照群と 300 mg/kg 群の投与後解剖動物のうち、雄試験動物では動物番号の小さい順に 5 例、雌試験動物では分娩日が早く動物番号の小さい順に 5 例の上記器官・組織、対照群を含む全動物の肉眼的異常部位ならびに死亡動物について、常法に従ってパラフィン包埋切片、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。この結果、被験物質との関連性が疑われる変化が雌雄の胃、十二指腸、空腸、回腸および副腎、雄の精巣および精巣上体に認められた。このため 10 および 60 mg/kg 群の上記と同様の基準で選択した雌雄各 5 例、回復期間終了後の解剖動物全例について、雌雄の胃、十二指腸、空腸、回腸および副腎、雄の精巣および精巣上体について標本を作製し、鏡検した。

7.11 生殖発生毒性に関する観察・検査項目

7.11.1 生殖機能検査

7.11.1.1 性周期

各群の雌試験動物について投与開始日から交配開始日までの午前中に膣垢を採取して性周期を検査し、平均性周期日数および異常性周期動物（性周期が 4~6 日でない動物）の発現率を算出した。

7.11.1.2 交配

各群の雄と雌試験動物で雄 1 雌 1 の交配対を設け、第 15 日（交配開始日）の夕方から最大 14 日間昼夜同居させた。交配開始日の翌日から雌の膣垢を毎日午前

中に採取し、陰栓あるいは陰垢標本中に精子が認められた場合を交尾成立とし、その日を妊娠 0 日とした。これらの結果から次の項目を算出した。

- (1) 交尾所要日数：交配開始後、交尾成立までに要した日数
- (2) 交尾成立までに逸した発情期の回数
- (3) 交尾率 (%) : (交尾動物数 / 同居動物数) × 100
- (4) 受胎率 (%) : (受胎動物数 / 交尾動物数) × 100

7.11.2 分娩および哺育の観察

交尾した雌は全例を自然分娩させた。分娩の観察は妊娠 21 日から 25 日まで 1 日 2 回（午前 9 時、午後 4 時）行った。午前 9 時の時点で分娩が完了している動物を当該日分娩とし、その日を哺育 0 日とした。なお、午後 4 時の時点で分娩が完了した動物は翌日に哺育の観察（哺育 0 日）を行った。交尾確認後 25 日を経ても分娩しない場合は、非分娩雌とした。分娩した動物（母動物）は新生児を生後 4 日（哺育 4 日）まで哺育させ、授乳、営巣、食殺の有無の哺育状態を毎日観察した。

7.11.3 哺育終了後の検査

母動物は剖検時に卵巣および子宮を摘出して黄体数および着床数を検査した。また、非分娩雌も同様に検査し、着床の有無を確認した。肉眼的に着床が認められない場合は、子宮を 10 vol% 硫化アンモニウム水溶液に浸漬し、着床の有無を確認した。なお、非分娩雌で着床の認められない動物は非妊娠雌とした。

これらの結果から次の項目を算出した。

- (1) 妊娠期間：妊娠 0 日から分娩完了日までの期間
- (2) 出産率 (%) : (生児出産雌数 / 受胎雌数) × 100
- (3) 着床率 (%) : (着床数 / 黄体数) × 100
- (4) 分娩率 (%) : (総出産児数 / 着床数) × 100

7.11.4 新生児の観察・検査

7.11.4.1 新生児の観察

哺育 0 日に出産児数（出産生児数、死産児数）、性別および外表異常の有無を検査した。その後は、一般状態、死亡の有無を毎日観察した。

これらの結果から次の項目を算出した。

- (1) 出生率 (%) : (出産生児数 / 総出産児数) × 100
- (2) 新生児の 4 日生存率 (%) : (哺育 4 日生児数 / 出産生児数) × 100

7.11.4.2 体重

生後 0 および 4 日に全生存児を個体毎に測定した。測定には電子上皿天秤（PB3002-S：メトラー・トレド株式会社）を用いた。また、生後 0 および 4 日の

体重より同腹児単位で腹平均を算出し、増加量を求めた。

7.11.4.3 剖検

生後4日に全生存児の口腔を含む外表を検査し、親動物と同様に安楽死させた後、剖検した。死亡児については、10v/v%中性リン酸緩衝ホルマリン液に浸漬、固定した後、実体顕微鏡下で剖検した。ただし、食殺等で検査に耐えられないものを除いた。

7.12 統計学的解析

新生児に関するデータは、母動物毎に算出した数値を標本単位とした。なお、非妊娠雌の交尾確認後の体重および摂餌量は評価の対象から除外した。

計量データは、多重比較検定法で統計学的有意性を解析した。すなわち Bartlett 法による等分散性の検定を行い、分散が等しい場合は一元配置分散分析、分散が等しくない場合は Kruskal-Wallis の検定を行った。群間に有意差が認められた場合は Dunnett 法または Dunnett 型の多重比較を行った。一部の項目は Kruskal-Wallis の検定から行い、群間に有意差が認められた場合は Dunnett 型の多重比較を行った。尿検査における多群の計数データは Kruskal-Wallis の検定を行い、有意差が認められた場合は Dunnett 型の多重比較を行った。また、病理組織学検査における計数データは Wilcoxon の順位和検定で対照群との2群間比較を行った。その他の計数データは Fisher の直接確率法により検定した。各検定の有意水準は 5%とした。検定は安全性試験システム（MiTOX、三井造船システム技研株式会社）を用いて実施した。

統計学的解析の対象項目は下記のとおりである。一般状態、行動検査（詳細な症状観察、機能検査の刺激に対する反応性）および剖検所見については、統計学的解析を実施しなかった。

多重比較検定

体重、体重増加量、摂餌量、血液学検査、血液生化学検査、器官重量、行動検査計量データ（握力、自発運動量）、黄体数、着床数、出産児数（出産生児数、死産児数）

Kruskal-Wallis と Dunnett 型の多重比較

尿検査（pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン）、交尾所要日数、交尾成立までに逸した発情期の回数、平均性周期日数、妊娠期間、着床率、分娩率、出生率、外表異常の発現率、新生児の4日生存率

Wilcoxon の順位和検定

病理組織学検査

Fisher の直接確率法

異常性周期動物の発現率, 交尾率, 受胎率, 出産率, 性比 (雄/雌), 外表異常児を有する母動物の発現率

7.13 コンピュータシステムの使用

以下に示すデータの収集, 算出および集計には安全性試験システム (MiTOX, 三井造船システム技研株式会社) を使用した。当該システムのコンピュータプロトコールにはデータ収集範囲, データ収集の日程を登録した。コンピュータシステムのプロトコール番号として B041798_ (_は空白) を用いた。

データ収集および解析

体重, 群分け, 投与液量算出, 摂餌量, 血液学検査, 血液生化学検査, 尿検査 (pH, 蛋白, グルコース, ケトン体, ビリルビン, 潜血, ウロビリノーゲン), 器官重量, 病理組織学検査, 性周期, 交配成績, 分娩成績

データ集計

一般状態, 剖検

8. 結果

8.1 反復投与毒性

8.1.1 一般状態

結果を Tables 1-6, Appendices 1-6 に示す。

死亡が 300 mg/kg 群の雄 1 例（動物番号 00405）に認められた。死亡の 3 日前より呼吸不整およびラッセル音、死亡前日には自発運動低下、眼瞼下垂および被毛状態の異常が認められ、投与第 25 日に死亡した。

投与期間中の症状として流涎が 300 mg/kg 群の雄 11 例、雌 16 例で散見された。妊娠期間中に自発運動低下およびラッセル音が 300 mg/kg 群の雌 1 例（動物番号 50409），同動物では自発運動低下が哺育期間にも認められた。

その他、対照群の雌サテライト動物 1 例に歯の欠損がみられたが、3 日後には回復した。10 および 60 mg/kg 群の雌雄とも被験物質に起因する異常は認められなかった。

300 mg/kg 群の雄回復動物および雌サテライト動物では、投与の中止により流涎は消失した。

8.1.2 行動検査

8.1.2.1 詳細な症状観察

結果を Table 7, Appendices 7, 8 に示す。

投与期間中、雌雄とも被験物質の影響と考えられる変化は認められなかった。

8.1.2.2 機能検査

結果を Table 8, Appendices 9, 10 に示す。

刺激に対する反応性および握力測定の結果、雌雄とも被験物質の影響と考えられる変化は認められなかった。

8.1.2.3 自発運動量の測定

結果を Figs. 1, 2, Tables 9, 10, Appendices 11, 12 に示す。

雌雄とも各測定点および合計の運動量は、各被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

8.1.3 体重

結果を Figs. 3-5, Tables 11-20, Appendices 13-22 に示す。

300 mg/kg 群の雄で体重増加の抑制が第 8 日から 42 日まで認められた。しかし、回復期間中には対照群と同等に推移し、回復傾向を示すものと考えられた。

10 および 60 mg/kg 群の雄、被験物質投与群の雌では対照群との間に有意差は認められなかった。

8.1.4 摂餌量

結果を Figs. 6-8, Tables 21-25, Appendices 23-27 に示す。

300 mg/kg 群の雌で妊娠 7 日、および同群の雌サテライト動物で第 22 日に摂餌量の低値を示したが、いずれも一過性の変化であった。同群の雄では対照群に比べ若干低値で推移したが、統計学的な有意差は認められなかった。

10 および 60 mg/kg 群の雌雄、回復動物の雌雄では対照群との間に有意差は認められなかった。

8.1.5 血液学検査

結果を Tables 26, 27, Appendices 28, 29 に示す。

投与期間終了後の検査では、網赤血球数の高値および白血球数の高値傾向が 300 mg/kg 群の雄に認められた。

回復期間終了後の検査では、血小板数の高値および白血球百分率好中球比の低値が 300 mg/kg 群の雄で認められたが、投与期間終了後の検査で差がないことから、偶発的な変化と考えられる。

雌では投与期間および回復期間終了後の検査とも対照群との間に有意差は認められなかった。

8.1.6 血液生化学検査

結果を Tables 28, 29, Appendices 30, 31 に示す。

投与期間終了後の検査では、総蛋白の低値が 300 mg/kg 群の雄、ALAT(GPT)活性の高値が同群の雌に認められた。また、ALP 活性が 300 mg/kg 群の雌で投与期間終了後では高値傾向を、回復期間終了では高値を示した。

この他、投与期間終了後の検査でグルコースおよびトリグリセライドの高値が 10 mg/kg 群の雄、ASAT(GOT)活性の低値が 60 mg/kg 群の雌で認められた。しかし、これらの変化は用量との関連がないことから、偶発的な変化と考えられる。

8.1.7 雄の尿検査

結果を Table 30, Appendix 32 に示す。

尿蛋白およびケトン体の陰性例の増加が 300 mg/kg 群で認められたが、毒性変化と考えられる陽性例の増加でないことから、偶発的な変化と考えられる。

8.1.8 器官重量

結果を Tables 31-36, Appendices 33-38 に示す。

投与期間終了後の検査で、副腎の絶対および相対重量の高値が 300 mg/kg 群の雄、腎臓および副腎の相対重量の高値が同群の雌で認められた。回復期間終了後の検査においても 300 mg/kg 群の雄の副腎は絶対重量の高値傾向、相対重量の高値が認められた。

この他、回復期間終了後の検査で肝臓の相対重量の高値が 300 mg/kg 群の雌で認められたが、投与期間終了後の検査および同群の雄では差がないことから、偶発的な変化と考えられる。

10, 60 mg/kg 群の雌雄では対照群との間に有意差は認められなかった。

8.1.9 剖検所見

結果を Table 37, Appendices 39, 40 に示す。

投与後解剖動物では、前胃壁の肥厚が 300 mg/kg 群の雌雄全例、前胃粘膜の潰瘍あるいは前胃と肝臓の癒着が 300 mg/kg 群の雌各 1 例に認められた。生殖器系の変化として、精巣および精巣上体の小型化が 300 mg/kg 群の雄 2 例（動物番号：00403, 00406）にみられ、1 例（動物番号：00403）は両側性、1 例（動物番号 00406）は片側性であった。回復後解剖動物では、これらの変化は認められなかった。

死亡動物では、腺胃粘膜の暗赤色化、十二指腸、空腸および回腸のタール様の異常内容物、回腸および盲腸の拡張が認められた。その他に、胸腺の暗赤色化、脾臓の小型化、肺の暗赤色化が認められた。

8.1.10 病理組織所見

結果を Table 38, Appendices 39, 40 に示す。

被験物質に起因すると考えられる変化が 300 mg/kg 群の雌雄の胃および雄の精巣、精巣上体で認められた。それらの発現状況を下表に示した。

文中表 1 被験物質に起因すると思われる病理組織変化とその発現状況

| 器官名 所見 | 性別 運命情報 用量 (mg/kg) | 雄 | | | | | | 雌 | | | | | |
|-----------|--------------------------|--------|----------|----------|----------|--------|----------|---------|----------|----------|-----------|--------|----------|
| | | 投与後解剖 | | | 回復後解剖 | | | 投与後解剖 | | | 回復後解剖 | | |
| | | 0 7 | 10 12 | 60 12 | 300 6 | 0 5 | 300 5 | 0 12 | 10 12 | 60 12 | 300 11 | 0 5 | 300 5 |
| グレード | | | | | | | | | | | | | |
| 胃 | 前胃扁平上皮の限局性過形成 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | +++ | 0 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 |
| | | ++++ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 前胃扁平上皮の角化亢進 | + | 0 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 | 0 |
| | 前胃の潰瘍 | + | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | | ++ | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 0 |
| | | +++ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 前胃の限局性炎症性細胞浸潤 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | ++ | 0 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 | 0 |
| | | +++ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 精巣 | 精細管の萎縮 | | <5> | <5> | <5> | <5> | <5> | <5> | <5> | <5> | <5> | | |
| | | + | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | | ++ | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | | +++ | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | 間質細胞の増殖 | + | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| 精巣上体 | 精巣上体管内の細胞残屑 | | <5> | <5> | <5> | <5> | <5> | <5> | <5> | <5> | <5> | | |
| | | + | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | 精子消失 | | +++ | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | 精巣上体管の萎縮 | ++ | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |

グレード: +, 軽微; ++, 軽度; +++, 中等度; +++, 重度

胃では、前胃扁平上皮の限局性過形成と角化亢進ならびに前胃粘膜下の限局性炎症性細胞浸潤が 300 mg/kg 群の雌雄全例に認められた。これらのうち、雄 5 例、雌 9 例では潰瘍を伴っていた。回復後解剖動物では、軽微な前胃扁平上皮の限局性過形成が 300 mg/kg 群の雌雄全例、軽微な限局性炎症性細胞浸潤が同群の雄 3 例、雌 2 例に認められ、いずれも投与後解剖動物に比べその程度が軽かった。

精巣では、精細管の萎縮が 300 mg/kg 群の雄 4 例、10 mg/kg 群の雄 2 例に認められた。300 mg/kg 群の 1 例に認められた重度な精細管の萎縮には間細胞のびまん性増生を伴っていた。一方、10 mg/kg 群でみられた精細管の萎縮は軽微な変化であり、60 mg/kg 群では認められておらず、用量との関連がないことから自然発生性の変化と判断した。回復後解剖動物では、300 mg/kg 群の 5 例中 1 例に精細管

の萎縮が認められた。

精巣上体では、精巣上体管内の細胞残屑が 300 mg/kg 群の雄 2 例、精子消失が 300 mg/kg 群の雄 2 例、精巣上体管の萎縮が 300 mg/kg 群の雄 1 例に認められた。これらの変化は精巣病変の程度を反映して発現していた。回復後解剖動物では、これらの変化は認められなかった。

この他、種々の組織変化が投与後および回復後解剖動物の対照群を含む各群で認められた。しかし、それらはラットでは非特異的に発現する変化であり、その発現状況に明らかな群差が見られないことから、被験物質とは関連のない変化と判断した。

死亡動物では、前胃扁平上皮の限局性過形成、限局性炎症性細胞浸潤、腺胃の出血、脾臓の萎縮、肺のうっ血、水腫、胸腺の萎縮が認められた。その他に、偶発的な腎臓の囊胞が認められた。

8.2 生殖生otoxicity

8.2.1 生殖機能

結果を Table 39, Appendices 41, 42 に示す。

性周期検査では、各群の平均性周期に変化はなく、被験物質による性周期の延長あるいは短縮は認められなかった。なお、異常性周期を示す動物が 300 mg/kg 群の 1 例（動物番号 50405）に認められたが、雄との同居により交尾が確認された。交配の結果、交配対全例が交尾し、交尾率、交尾所要日数、交尾成立までに逸した発情期の回数、ならびに受胎率のいずれにも被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。なお、300 mg/kg 群の非妊娠動物 1 例（動物番号 50403）の相手雄は、精巣および精巣上体に両側性の病変が認められた。

8.2.2 分娩および哺育状態

結果を Table 5, 40, Appendix 5, 43 に示す。

妊娠期間、黄体数、着床数、着床率および分娩率のいずれにも被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

哺育の観察では、300 mg/kg 群の 1 例（動物番号 50405）で分娩日において児なめおよび回集行動の欠如が認められ、雄 8 例雌 9 例を出産したが雄 4 例雌 3 例が死亡、哺育 1 日には雄 1 例だけが生存し他はすべて死亡した。哺育 1 日以後の哺育行動には異常は認めらなかった。

その他の母動物に分娩および哺育行動の異常は認められなかった。

8.2.3 新生児への影響

8.2.3.1 新生児の観察

結果を Tables 41, 42, 45, Appendices 44, 45, 48 に示す。

出産児数、出産生児数、出生率および新生児の 4 日生存率のいずれにも被験物質

投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。さらに、新生児の一般状態および外表検査では各群いずれにも被験物質に起因する異常は認められなかつた。

8.2.3.2 体重

結果を Tables 43, 44, Appendices 46, 47, 50 に示す。

雌雄の体重および体重増加量とも被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかつた。

8.2.3.3 剖検

結果を Table 46, Appendix 49 に示す。

生後 4 日の生存児の剖検および死亡児の剖検では、被験物質に起因する異常所見は認められなかつた。

9. 考察および結論

1, 3-ビス（アミノメチル）シクロヘキサンを 10, 60 および 300 mg/kg の用量で SD 系ラット [Crl:CD(SD)] の雌雄に交配前 14 日から交配を経て雄は計 42 日間、雌は妊娠、分娩を経て哺育 4 日まで経口投与し、反復投与毒性および生殖発生毒性、ならびにそれらの変化の回復性について検討した。

反復投与毒性

死亡が 300 mg/kg 群の雄 1 例に認められ、呼吸不整、ラッセル音、自発運動低下、眼瞼下垂および被毛状態の異常を示し投与第 25 日に死亡した。病理学検査の結果、前胃扁平上皮の限局性過形成、限局性炎症性細胞浸潤、腺胃の出血、ならびに衰弱性の変化が認められた。生存動物では投与期間中の流涎が 300 mg/kg 群の雄 11 例、雌 16 例で散見された。また、同群の雌 1 例に自発運動低下およびラッセル音が認められた。製造者の製品安全データシート[1]によれば皮膚および眼に対し強い刺激性を有することから、流涎や死亡動物の胃の変化は被験物質が有する刺激作用により誘発された変化と考えられる。また、体重増加の抑制が 300 mg/kg 群の雄で認められたが、投与の中止により回復傾向を示した。詳細な症状観察、機能検査および自発運動量測定では被験物質の影響はなく、神経症状を示唆する変化は認められなかった。

病理学検査の結果、被験物質に起因すると考えられる主要な変化として、前胃の扁平上皮の過形成および角化亢進、限局性炎症性細胞浸潤、潰瘍形成が 300 mg/kg 群の雌雄、精細管の萎縮が同群の雄で認められた。

前胃粘膜の炎症や潰瘍は刺激性を有する化学物質を経口投与した場合によくみられる変化であり、障害された組織の修復像として粘膜上皮の増生が認められる [3, 4]。被験物質は皮膚および眼に対し強い刺激性を有しており[1]、これら一連の変化が投与後解剖動物において認められた。一方、回復後解剖動物では潰瘍は認められず、前胃扁平上皮の限局性過形成と限局性炎症性細胞浸潤が軽微であったことから、雌雄ともに回復傾向を示しているものと考えられる。また、血液学検査において、白血球数の高値が 300 mg/kg 群の雄で認められ、前胃の炎症性変化と関連するものと考えられる。

精細管の萎縮が 300 mg/kg 群の雄 5 例中 4 例と高頻度に認められ、被験物質に起因する変化と考えられる。一方、回復後解剖動物では精細管の萎縮が 1 例のみにみられたことから、回復傾向を示しているものと考えられる。

血液学検査、血液生化学検査および器官重量の結果、300 mg/kg 群において、網赤血球数の高値および総蛋白の低値が雄、ALAT (GPT) 活性および ALP 活性の高値が雌、副腎の絶対および相対重量の高値が雄、腎臓および副腎の相対重量の高値が雌で、いずれも投与期間終了後の検査で認められた。回復期間終了後の検

査では、ALP 活性の高値が雌、副腎重量の高値が雄で認められた。しかし、前述の変化と関連すると考えられる病理組織学的な異常所見が認められていないことから、その影響の程度としては軽度なもの、あるいは毒性学的な意義に乏しい変化と考えられる。

被験物質に起因するこれらの変化は、回復期間により対照群と同様となるか、あるいは消失し、回復傾向を示しているものと考えられる。

生殖発生毒性

性周期、交尾率、受胎率、分娩率、妊娠期間、黄体数、着床数、着床率、出産率および分娩状態の観察では被験物質に起因する変化は認められなかった。哺育の観察では、300 mg/kg 群の 1 例に分娩日における出産後の児なめおよび回集行動の欠如が認められ、死亡児が多発した。しかし、1 例だけの変化で哺育 1 日以後は哺育行動の異常はみられなかったことから、分娩日における一時的な変化で被験物質に起因しない偶発的な変化と考えられる。

病理学検査において、300 mg/kg 群の雄では精巣および精巣上体に病変がみられたが、全例が交尾し 300 mg/kg 群の 1 例を除き受胎が成立した。精巣で產生された精子は精巣上体内を移動しながら成熟し、精巣上体尾部へ到達するのに約 2 週間を要し、その後射精する。投与初期に被験物質の影響を受けた精子は、約 2 週間後の交配開始頃に射精されることになる。よって、投与終了後の病理検査では精巣および精巣上体に変化がみられたが、交尾時期の精子は被験物質の影響を受けた可能性が低かったか、あるいは影響を受けてもその程度が軽かったものと予想され、受胎には影響しなかったものと推察される。なお、精巣および精巣上体の病変程度から、交配前の投与期間を 2 週間以上とした場合には、生殖機能への何らかの影響を示す可能性は否定できない。

新生児の検査において、出産児数、出産生児数、出生率および新生児の 4 日生存率、さらに一般状態、外表検査、体重および剖検のいずれにも被験物質に起因する変化は認められなかった。したがって、被験物質は次世代の発生および発育へ影響を及ぼすものではないと考えられる。

以上のように、1,3-ビス（アミノメチル）シクロヘキサンを反復経口投与した結果、一般otoxic学的な主な変化として、300 mg/kg 群で死亡が雄 1 例、体重増加の抑制が雄、流涎が雌雄、病理学検査では同群において前胃への影響が雌雄、精巣および精巣上体への影響が認められた。これらの変化は 2 週間の回復期間により消失するか、あるいは回復傾向を示した。生殖発生毒性への影響は親動物および新生児に対しても被験物質に起因する変化は認められなかった。

したがって、本試験条件下における反復投与毒性に関する無影響量は雌雄とも 60 mg/kg/day、生殖発生毒性に関する無影響量は雌雄の親動物および児動物とも 300 mg/kg/day と考えられる。

10. 参考文献

- [1] 製品安全データシート, 1, 3-ビス(アミノメチル)シクロヘキサン, 三菱ガス化学株式会社, 2001.
- [2] 星野信人ら, 1, 3-ビス(アミノメチル)シクロヘキサンのラットを用いた経口投与による急性毒性試験, 三菱化学安全科学研究所(試験番号:B041797), 2006.
- [3] Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ, editors. The alimentary system and pancreas. In: Atlas of Experimental Toxicological Pathology. Lancaster: MTP Press; 1987. p.61-67.
- [4] Greaves P, editor. Forestomach. Digestive System 1. Forestomach. In: Histopathology of Preclinical Toxicity Studies: Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation. Amsterdam: Elsevier; 2000. p.331-337.

図および群別表

目 次

| | | |
|----------|----------------------|----|
| Fig. 1 | 運動量(雄)..... | 1 |
| Fig. 2 | 運動量(雌)..... | 2 |
| Fig. 3 | 体重(雄)..... | 3 |
| Fig. 4 | 体重(雌)..... | 4 |
| Fig. 5 | 体重(雌サテライト動物)..... | 5 |
| Fig. 6 | 摂餌量(雄)..... | 6 |
| Fig. 7 | 摂餌量(雌)..... | 7 |
| Fig. 8 | 摂餌量(雌サテライト動物)..... | 8 |
| Table 1 | 一般状態(雄)..... | 9 |
| Table 2 | 一般状態(雌 交配前期間)..... | 12 |
| Table 3 | 一般状態(雌 交配期間)..... | 13 |
| Table 4 | 一般状態(妊娠期間)..... | 14 |
| Table 5 | 一般状態(哺育期間)..... | 16 |
| Table 6 | 一般状態(雌サテライト動物)..... | 18 |
| Table 7 | 詳細な症状観察(雄・雌)..... | 21 |
| Table 8 | 機能検査(雄・雌)..... | 56 |
| Table 9 | 自発運動量の測定(雄)..... | 57 |
| Table 10 | 自発運動量の測定(雌)..... | 58 |
| Table 11 | 体重(雄)..... | 59 |
| Table 12 | 体重(雌 交配前期間)..... | 60 |
| Table 13 | 体重(妊娠期間)..... | 61 |
| Table 14 | 体重(哺育期間)..... | 62 |
| Table 15 | 体重(雌サテライト動物)..... | 63 |
| Table 16 | 体重増加量(雄)..... | 64 |
| Table 17 | 体重増加量(雌 交配前期間)..... | 65 |
| Table 18 | 体重増加量(妊娠期間)..... | 66 |
| Table 19 | 体重増加量(哺育期間)..... | 67 |
| Table 20 | 体重増加量(雌サテライト動物)..... | 68 |
| Table 21 | 摂餌量(雄)..... | 69 |
| Table 22 | 摂餌量(雌 交配前期間)..... | 70 |
| Table 23 | 摂餌量(妊娠期間)..... | 71 |
| Table 24 | 摂餌量(哺育期間)..... | 72 |
| Table 25 | 摂餌量(雌サテライト動物)..... | 73 |
| Table 26 | 血液学検査(雄)..... | 74 |
| Table 27 | 血液学検査(雌)..... | 78 |
| Table 28 | 血液生化学検査(雄)..... | 82 |

| | |
|-----------------------------------|-----|
| Table 29 血液生化学検査(雌)..... | 84 |
| Table 30 尿検査(雄)..... | 86 |
| Table 31 器官重量(雄 絶対重量)..... | 88 |
| Table 32 器官重量(雌 絶対重量)..... | 90 |
| Table 33 器官重量(雌サテライト動物 絶対重量)..... | 91 |
| Table 34 器官重量(雄 相対重量)..... | 92 |
| Table 35 器官重量(雌 相対重量)..... | 94 |
| Table 36 器官重量(雌サテライト動物 相対重量)..... | 95 |
| Table 37 剖検所見..... | 96 |
| Table 38 病理組織所見..... | 100 |
| Table 39 生殖機能検査..... | 114 |
| Table 40 分娩成績..... | 115 |
| Table 41 生存率(F1児動物)..... | 116 |
| Table 42 一般状態(F1児動物)..... | 117 |
| Table 43 体重(雄・雌 F1児動物)..... | 118 |
| Table 44 体重増加量(雄・雌 F1児動物)..... | 120 |
| Table 45 外表異常(F1児動物)..... | 122 |
| Table 46 剖検所見(F1児動物)..... | 123 |

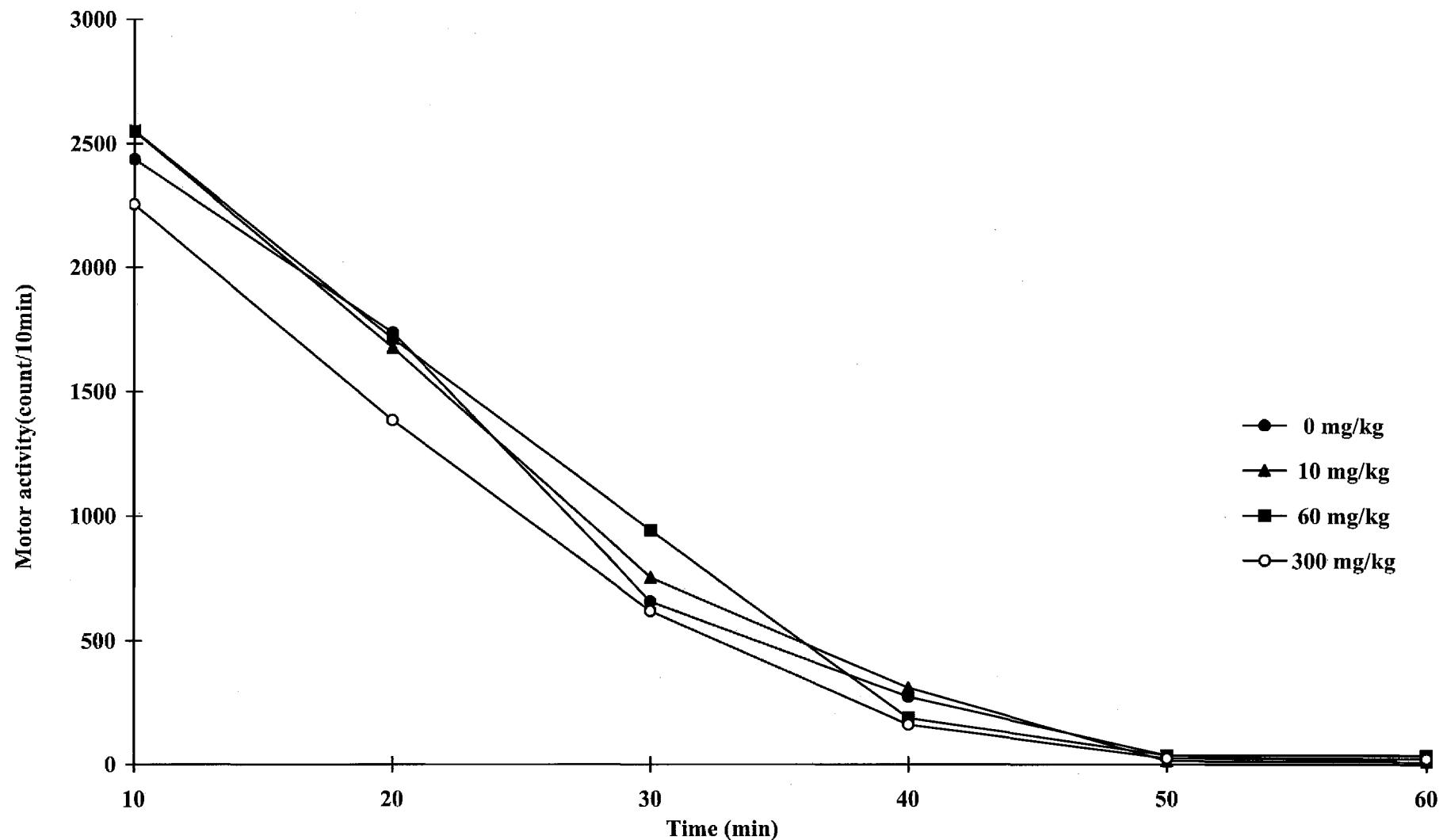


Fig.1 Motor Activity of male rats treated orally with 1,3-Bis (aminomethyl) cyclohexane in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

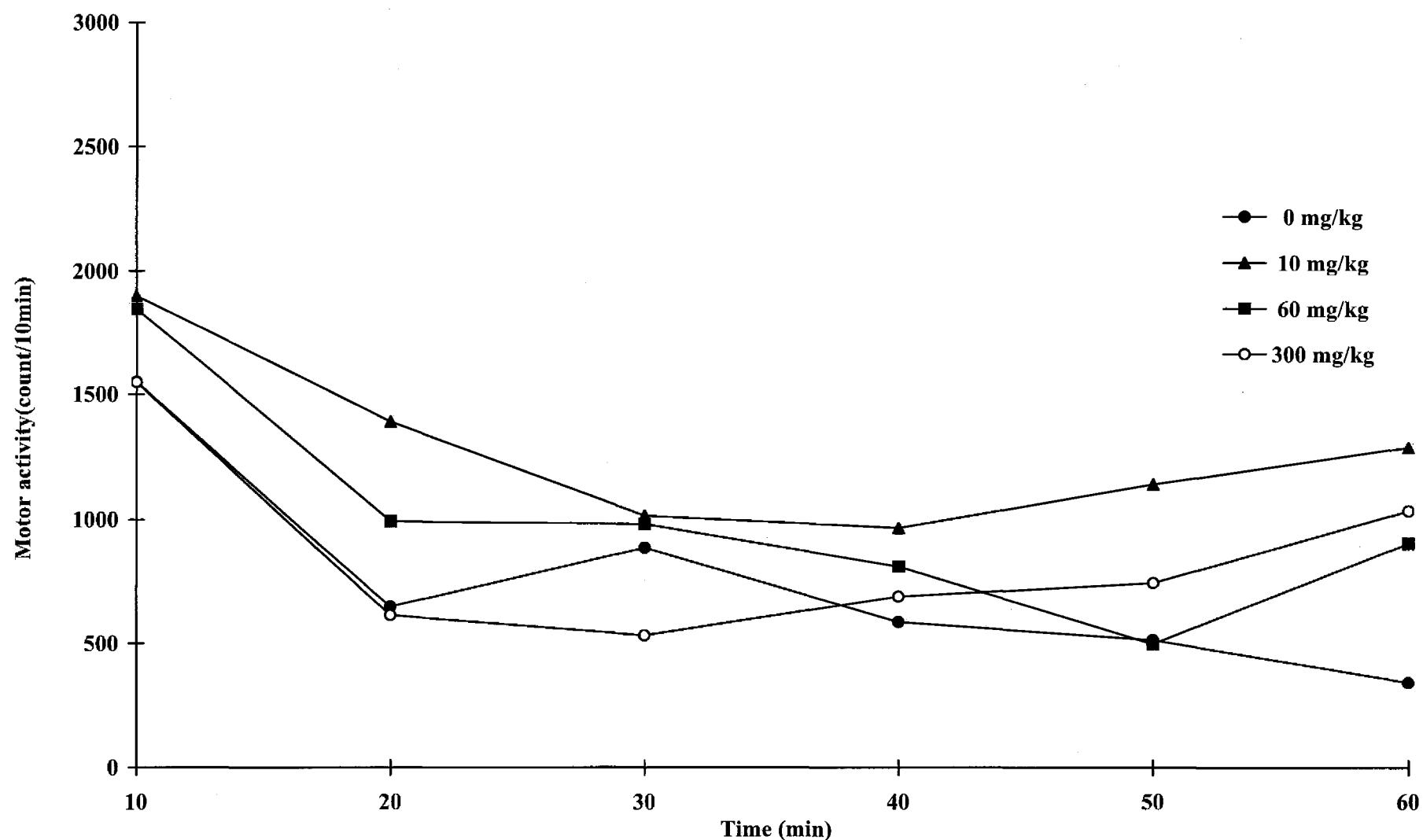


Fig.2 Motor Activity of female rats treated orally with 1,3-Bis (aminomethyl) cyclohexane in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

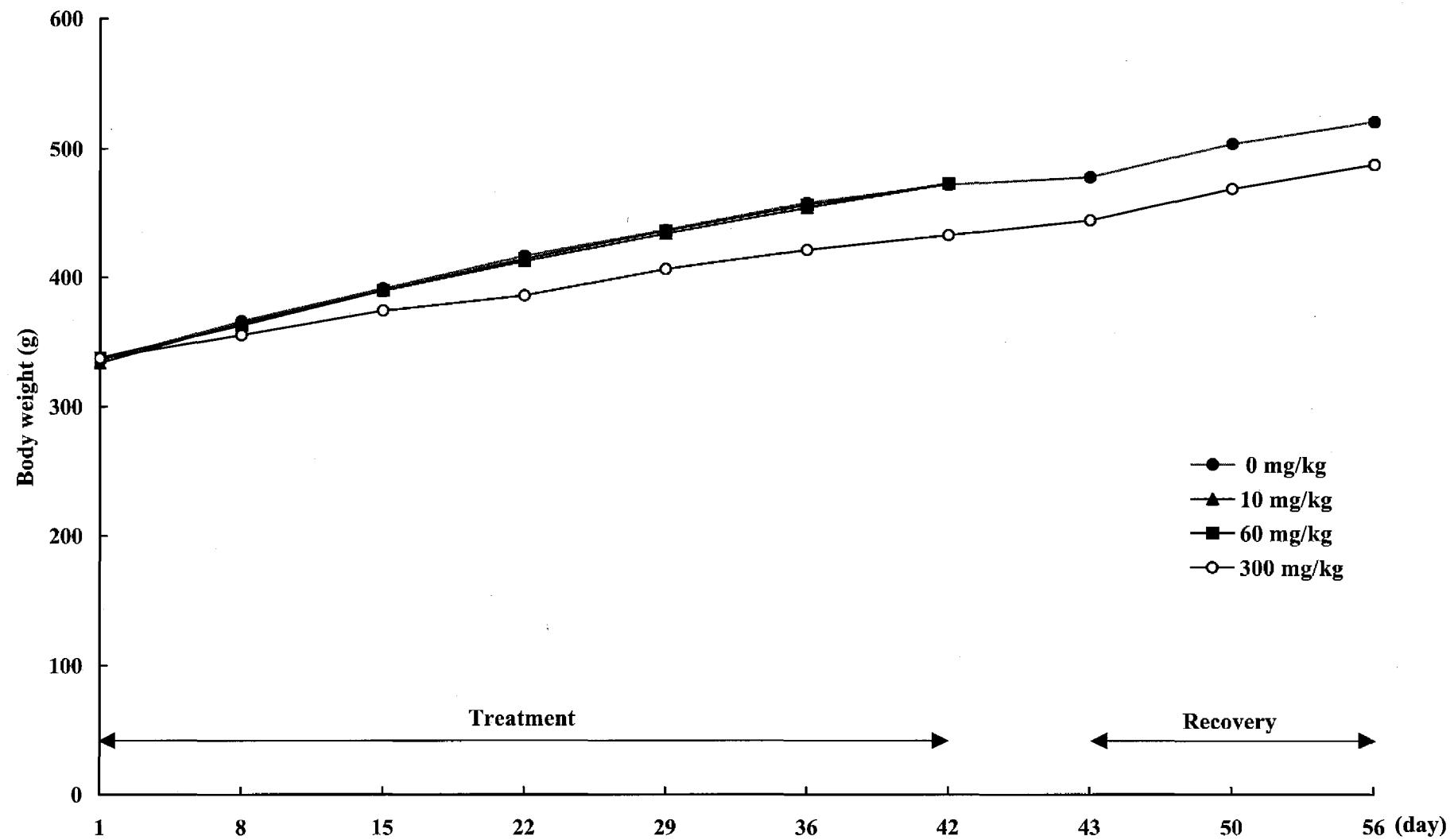


Fig.3 Body weight changes of male rats treated orally with 1,3-Bis (aminomethyl) cyclohexane in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

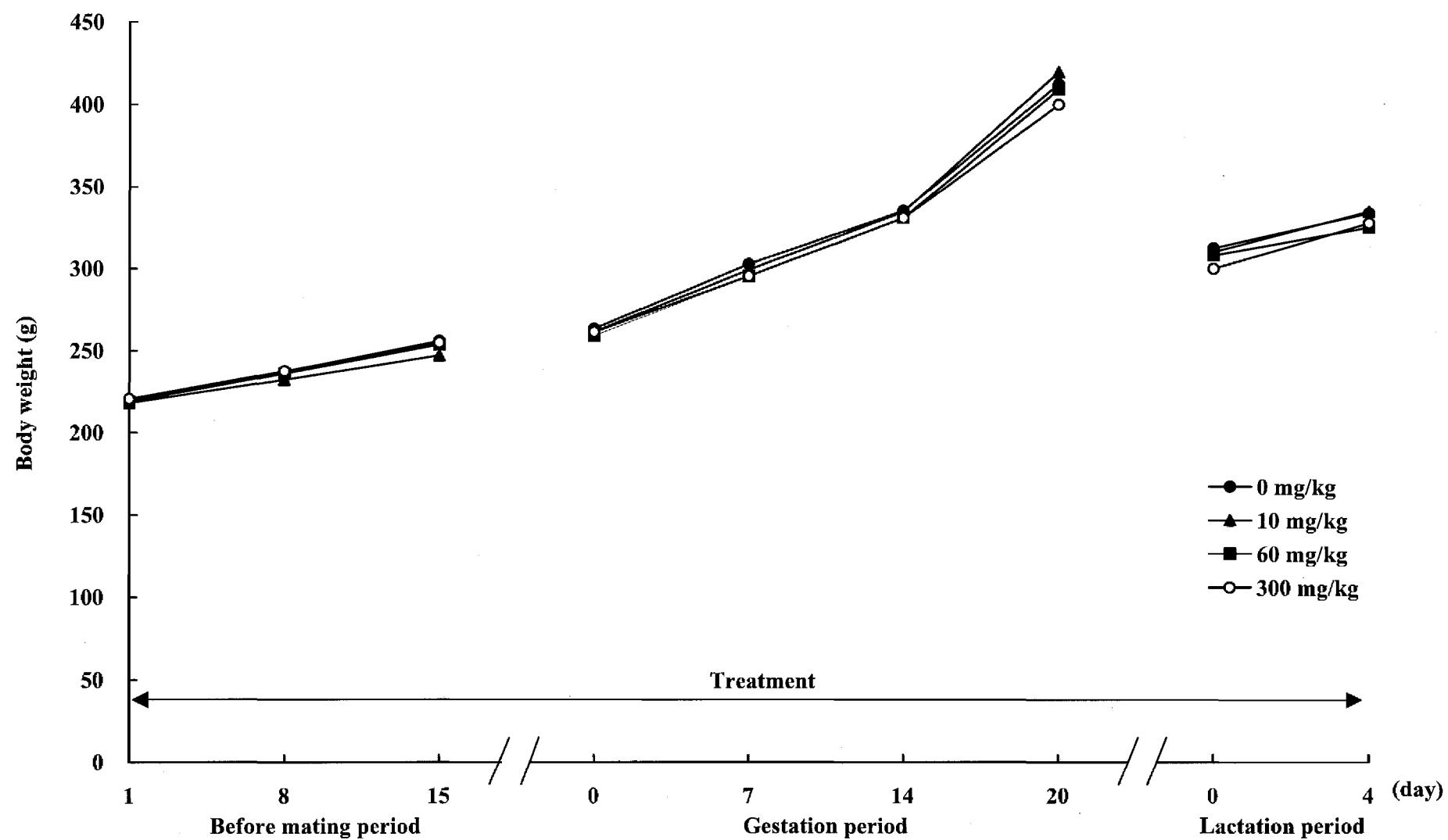


Fig.4 Body weight changes of female rats treated orally with 1,3-Bis (aminomethyl) cyclohexane in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

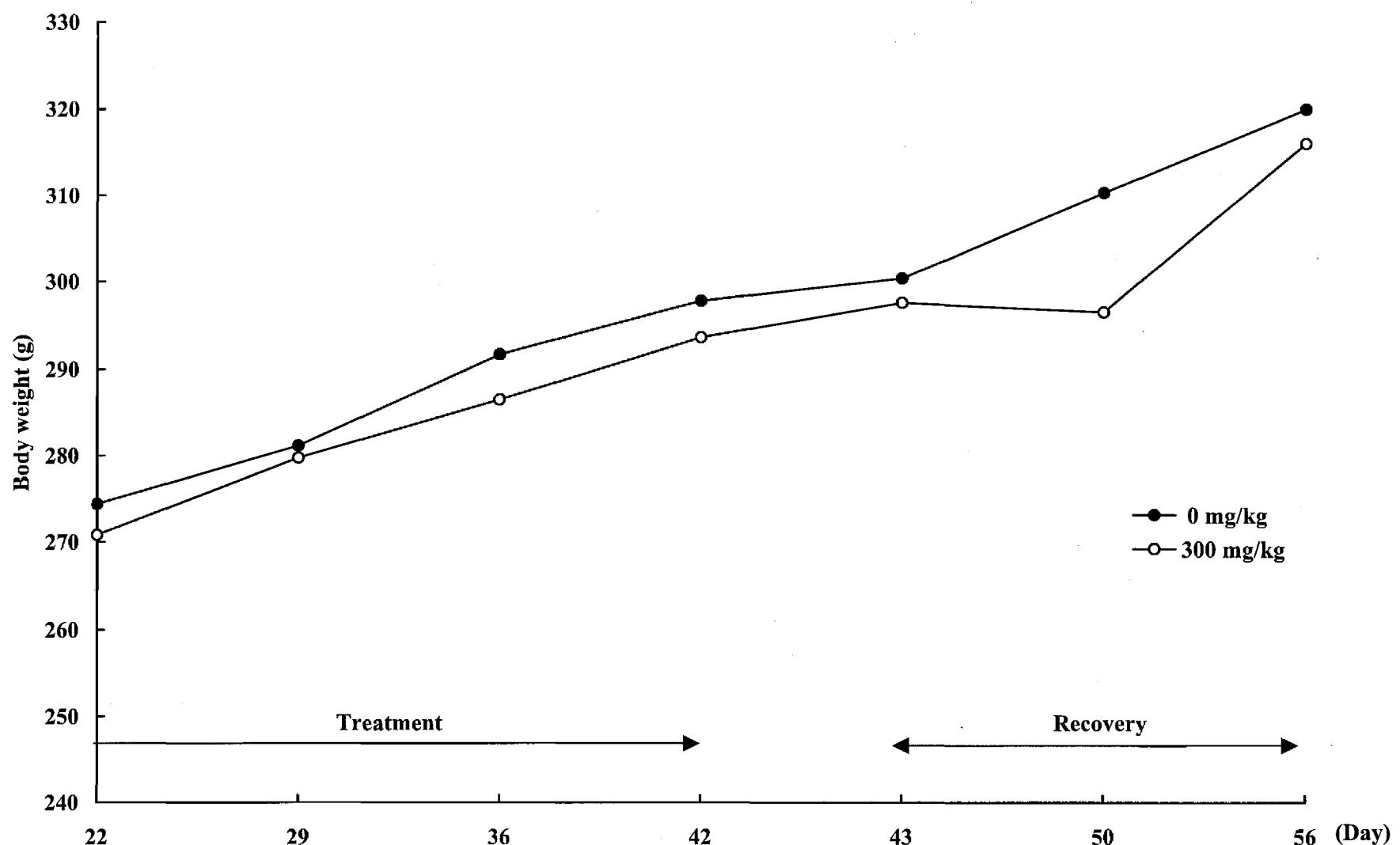


Fig.5 Body weight changes of female rats (satellite animal) treated orally with 1,3-Bis (aminomethyl) cyclohexane in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

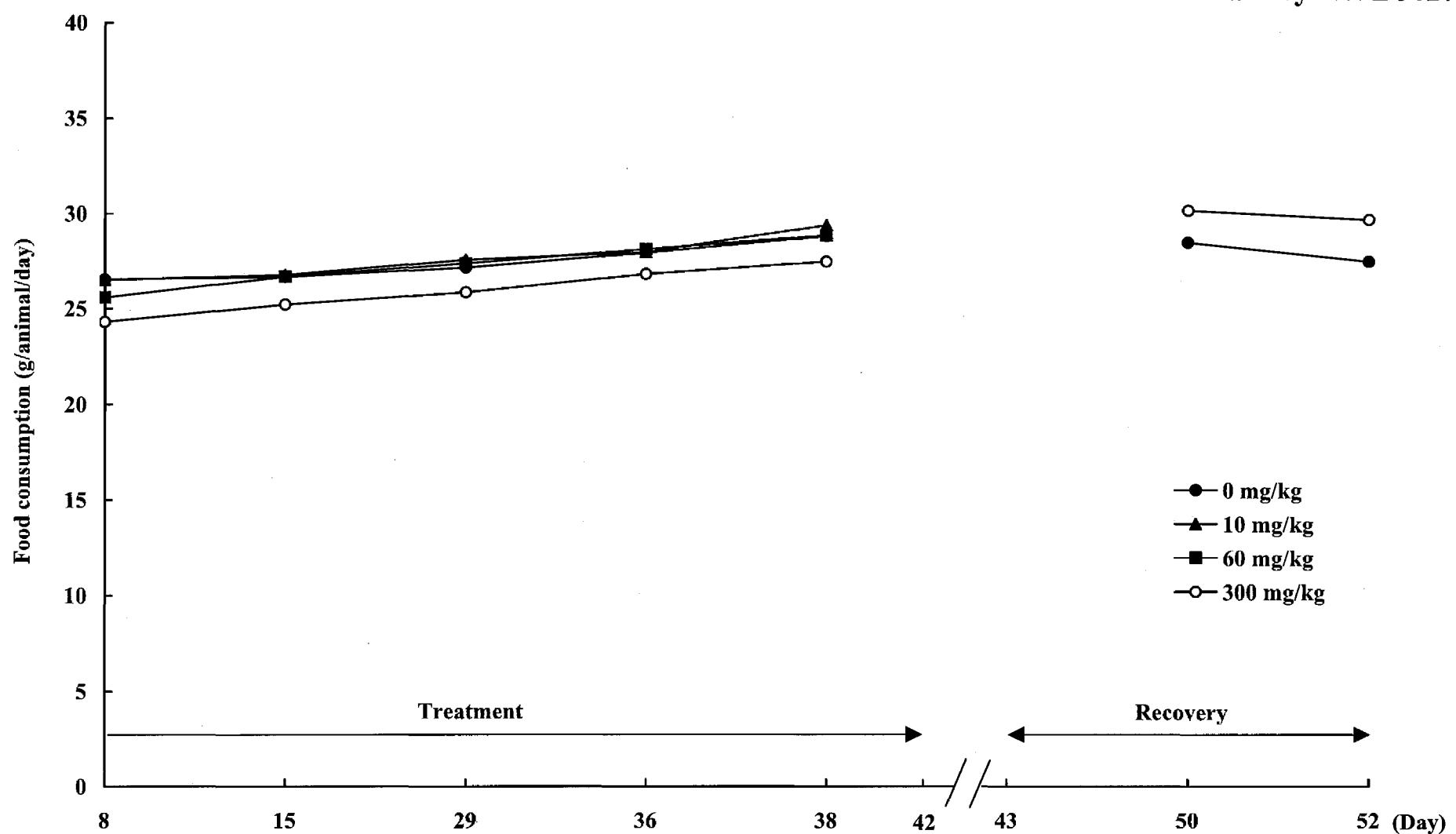


Fig.6 Food consumption of male rats treated orally with 1,3-Bis (aminomethyl) cyclohexane in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

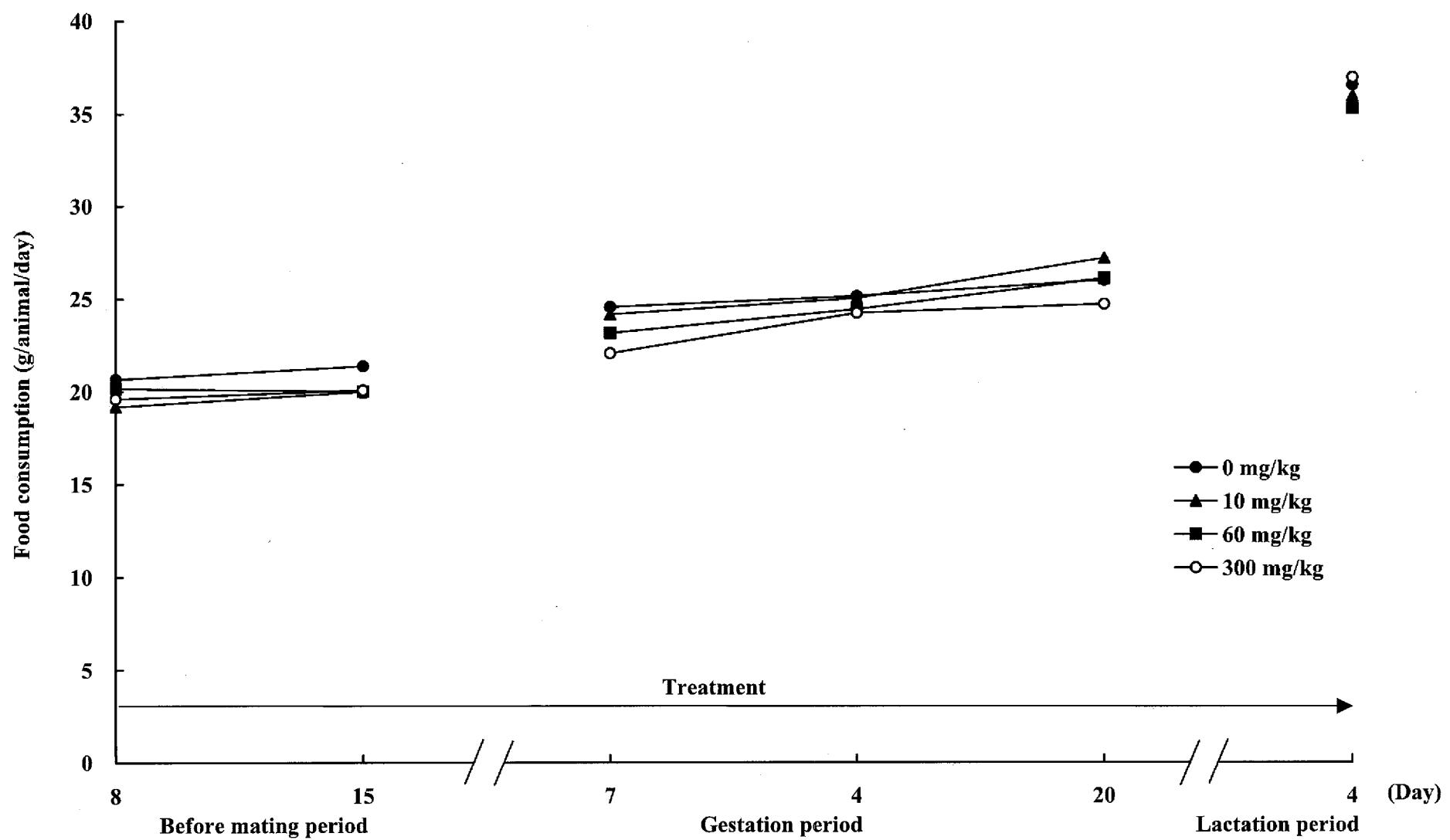


Fig.7 Food consumption of female rats treated orally with 1,3-Bis (aminomethyl) cyclohexane in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

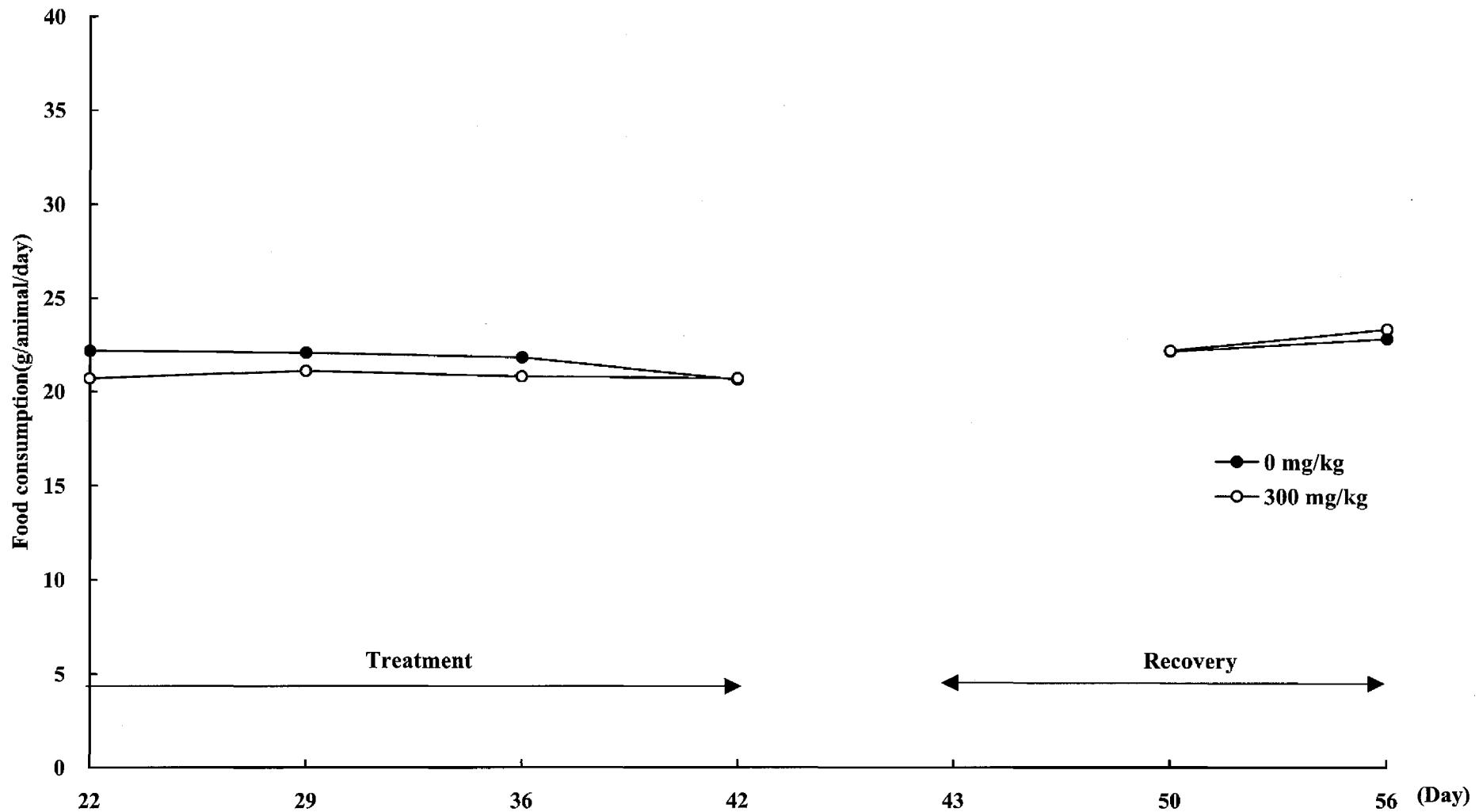


Fig.8 Food consumption of female rats (satellite animal) treated orally with 1,3-Bis (aminomethyl) cyclohexane in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

| Test Substance Dose(mg/kg) | Findings | Day Time | Male | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|-----------------------------------|-------------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | |
| 1,3-BAC 0 | Number of Animals | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | No Abnormality | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 1,3-BAC 10 | Number of Animals | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | No Abnormality | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 1,3-BAC 60 | Number of Animals | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | No Abnormality | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 1,3-BAC 300 | Number of Animals | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | No Abnormality | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | Death | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Decrease in locomotor activity | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Irregular respiration | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Rale | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Abnormal fur 01 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Ptosis | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Salivation | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 1 | 0 |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 4 | 0 | 2 | 0 | 4 | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 | 1 | 0 | 7 | 0 | 6 | |

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

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

01, Whole body;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

| Test Substance Dose(mg/kg) | Findings | Day | 18 | 19 | 20 | 20 | 21 | 20 | 22 | 20 | 23 | 20 | 24 | 20 | 25 | 20 | 26 | 20 | 27 | 20 | 28 | 20 | 29 | 20 | 30 | 20 | 31 | 20 | 32 | 20 | 33 | 20 | 34 | 20 |
|-------------------------------|--------------------------------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | Time | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | | |
| 1, 3-BAC 0 | Number of Animals | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | | |
| | No Abnormality | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | | | |
| 1, 3-BAC 10 | Number of Animals | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | | |
| | No Abnormality | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | | | |
| 1, 3-BAC 60 | Number of Animals | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | | |
| | No Abnormality | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | | | |
| 1, 3-BAC 300 | Number of Animals | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | | |
| | No Abnormality | | 12 | 7 | 12 | 6 | 12 | 3 | 12 | 5 | 11 | 4 | 11 | 6 | 11 | 5 | 11 | 5 | 11 | 5 | 11 | 5 | 11 | 5 | 11 | 4 | 11 | 3 | 11 | 4 | 11 | | | |
| | Death | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | Decrease in locomotor activity | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | Irregular respiration | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | Rale | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | Abnormal fur | 01 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| Ptosis | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | Salivation | 1 | 0 | 5 | 0 | 6 | 0 | 9 | 0 | 7 | 0 | 8 | 0 | 5 | 0 | 6 | 0 | 6 | 0 | 6 | 0 | 6 | 0 | 6 | 0 | 6 | 0 | 7 | 0 | 8 | 0 | 7 | | |

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

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

01, Whole body;

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

| Test Substance Dose (mg/kg) | Findings | Day Time | Male | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|--------------------------------|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----|----|---|
| | | | 35 10 | 36 20 | 37 10 | 38 20 | 39 10 | 40 20 | 41 10 | 42 20 | 43 10 | 44 20 | 45 10 | 46 20 | 47 10 | 48 20 | 49 10 | 50 20 | 51 10 | 52 20 | 53 10 | 54 20 | 55 10 | 56 20 | 57 10 | | | |
| 1,3-BAC 0 | Number of Animals | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | |
| | No Abnormality | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | |
| 1,3-BAC 10 | Number of Animals | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | |
| | No Abnormality | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | |
| 1,3-BAC 60 | Number of Animals | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | |
| | No Abnormality | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | |
| 1,3-BAC 300 | Number of Animals | | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | No Abnormality | | 11 | 3 | 11 | 3 | 11 | 2 | 11 | 2 | 11 | 5 | 11 | 6 | 11 | 4 | 11 | 4 | 11 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | Death | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Decrease in locomotor activity | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Irregular respiration | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Rale | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Abnormal fur | 01 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Ptosis | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Salivation | 1 | 0 | 8 | 0 | 8 | 0 | 9 | 0 | 9 | 0 | 6 | 0 | 5 | 0 | 7 | 0 | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

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

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

01, Whole body;

Table 2 Clinical Sign - Summary

Female

| Test Substance Dose(mg/kg) | Findings | Day | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
|-------------------------------|-------------------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | Time | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 |
| 1, 3-BAC 0 | Number of Animals | | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 |
| | No Abnormality | | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 |
| 1, 3-BAC 10 | Number of Animals | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | No Abnormality | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 60 | Number of Animals | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | No Abnormality | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 300 | Number of Animals | | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 |
| | No Abnormality | | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 | 17 |
| | Salivation | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 4 | 0 |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | 5 |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | 0 |

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

Table 3 Clinical Sign - Summary

| Test Substance Dose (mg/kg) | Findings | Day Time | Female (Mating period) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|-------------------|-------------|------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | | | 16 10 | 16 20 | 17 10 | 17 20 | 18 10 | 18 20 | 19 10 | 19 20 | 20 10 | 20 20 | 21 10 | 21 20 | 22 10 | 22 20 | 23 10 | 23 20 | 24 10 | 24 20 | 25 10 | 25 20 | 26 10 | 26 20 | 27 10 | 27 20 |
| 1, 3-BAC 0 | Number of Animals | | 7 | 7 | 4 | 4 | 4 | 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | No Abnormality | | 7 | 7 | 4 | 4 | 4 | 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1, 3-BAC 10 | Number of Animals | | 10 | 10 | 8 | 8 | 4 | 4 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | No Abnormality | | 10 | 10 | 8 | 8 | 4 | 4 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 1, 3-BAC 60 | Number of Animals | | 9 | 9 | 4 | 4 | 2 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | No Abnormality | | 9 | 9 | 4 | 4 | 2 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1, 3-BAC 300 | Number of Animals | | 11 | 11 | 8 | 8 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | No Abnormality | | 11 | 5 | 8 | 5 | 3 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | Salivation | | | 6 | | 3 | | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

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

Table 4

Study No. B041798

Clinical Sign (F0 Gestation) - Summary
 Sex : Female Time 10 : Before dosing

| Test Substance Dose (mg/kg) | Findings | /Day | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|-------------------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 |
| 1, 3-BAC 0 | Number of animals | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 5 |
| | No abnormality | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 5 |
| 1, 3-BAC 10 | Number of animals | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 5 |
| | No abnormality | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 5 |
| 1, 3-BAC 60 | Number of animals | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 6 |
| | No abnormality | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 6 |
| 1, 3-BAC 300 | Number of animals | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 6 |
| | No abnormality | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 6 |
| | Rate | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Table 4
Table Continued

Study No. B041798

Clinical Sign (F0 Gestation) - Summary
Sex : Female Time 20 : After dosing

| Test Substance Dose (mg/kg) | Findings | /Day | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 |
|--------------------------------|-----------------------------------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | |
| 1, 3-BAC 0 | Number of animals | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 5 | |
| | No abnormality | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 5 | |
| 1, 3-BAC 10 | Number of animals | 11 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 5 | |
| | No abnormality | 11 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 5 | |
| 1, 3-BAC 60 | Number of animals | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 6 | |
| | No abnormality | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 6 | |
| 1, 3-BAC 300 | Number of animals | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 6 | |
| | No abnormality | 8 | 8 | 8 | 7 | 10 | 8 | 8 | 6 | 7 | 10 | 9 | 7 | 10 | 9 | 7 | 10 | 9 | 8 | 6 | 7 | 8 | 6 | 3 | |
| | Decrease in locomotor activity | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Rale | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Salivation | 3 | 3 | 3 | 4 | 1 | 3 | 3 | 5 | 4 | 1 | 2 | 4 | 1 | 2 | 3 | 5 | 4 | 5 | 4 | 3 | 5 | 6 | 3 | |

Table 5

Study No. B041798

Clinical Sign (F0 Lactation) - Summary
 Sex : Female Time 10 : Before dosing

| Test Substance Dose (mg/kg) | Findings | /Day | | | | | |
|--------------------------------|----------------------|------|----|----|----|----|----|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 1, 3-BAC 0 | Number of animals | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | No abnormality | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 10 | Number of animals | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | No abnormality | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 60 | Number of animals | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | No abnormality | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 300 | Number of animals | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| | No abnormality | 10 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| | Loss of licking pups | 1 | | | | | |
| | Loss of retrieving | 1 | | | | | |

Table 5
Table Continued

Study No. B041798

Clinical Sign (F0 Lactation) - Summary
Sex : Female Time 20 : After dosing

| Test Substance Dose (mg/kg) | Findings | /Day | | | | |
|--------------------------------|-----------------------------------|------|----|----|----|----|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1, 3-BAC 0 | Number of animals | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | No abnormality | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 10 | Number of animals | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | No abnormality | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 60 | Number of animals | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | No abnormality | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 300 | Number of animals | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| | No abnormality | 4 | 9 | 7 | 7 | 9 |
| | Decrease in locomotor activity | 1 | 1 | | | |
| | Salivation | 7 | 2 | 4 | 4 | 2 |
| | Loss of licking pups | 1 | | | | |
| | Loss of retrieving | 1 | | | | |

Table 6 Clinical Sign - Summary

Female #

| Test Substance Dose(mg/kg) | Findings | Day Time | Female # | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|-------------------|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|---|---|
| | | | 16 10 | 16 20 | 17 10 | 17 20 | 18 10 | 18 20 | 19 10 | 19 20 | 20 10 | 20 20 | 21 10 | 21 20 | 22 10 | 22 20 | 23 10 | 23 20 | 24 10 | 24 20 | 25 10 | 25 20 | 26 10 | 26 20 | 27 10 | 27 20 | 28 10 | 28 20 | 29 10 | 29 20 | 30 10 | 30 20 | 31 10 | 31 20 | 32 10 | 32 20 | | |
| 1, 3-BAC 0 | Number of Animals | | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | | |
| | No Abnormality | | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | | |
| | Loss of teeth | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 1, 3-BAC 300 | Number of Animals | | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | |
| | No Abnormality | | 5 | 4 | 5 | 4 | 5 | 3 | 5 | 4 | 5 | 3 | 5 | 3 | 5 | 3 | 5 | 3 | 5 | 4 | 5 | 4 | 5 | 5 | 5 | 2 | 5 | 3 | 5 | 2 | 5 | 2 | 5 | 2 | 5 | 2 | 5 | 2 |
| | Salivation | | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0 | 2 | 0 | 3 | 0 | 3 | 0 | 3 | 0 | 3 | 0 | 3 | 0 | 3 |

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

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

#:Satellite animal

Table 6 Clinical Sign - Summary

Female #

| Test Substance Dose(mg/kg) | Findings | Day | 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 | 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 | 50 | 51 | 52 | 53 | 54 | 55 | 56 |
|-------------------------------|-------------------|------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | Time | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 | 51 | 52 | 53 | 54 | 55 | 56 |
| 1, 3-BAC 0 | Number of Animals | | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | No Abnormality | | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | Loss of teeth | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1, 3-BAC 300 | Number of Animals | | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | No Abnormality | | 5 | 4 | 5 | 2 | 5 | 3 | 5 | 2 | 5 | 2 | 5 | 1 | 5 | 3 | 5 | 3 | 5 | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | Salivation | 1 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 2 | 0 | 3 | 0 | 3 | 0 | 4 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

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

Time 10, Before dosing;

Time 20, After dosing;

#:Satellite animal

Table 6

Clinical Sign - Summary

Female #

| Test Substance Dose (mg/kg) | Findings | Day | 57 |
|--------------------------------|-------------------|-----|----|
| 1, 3-BAC 0 | Number of Animals | 5 | |
| | No Abnormality | 5 | |
| | Loss of teeth | + | 0 |
| 1, 3-BAC 300 | Number of Animals | 5 | |
| | No Abnormality | 5 | |
| | Salivation | 1 | 0 |

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

#:Satellite animal

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|--|--------------------|----------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|
| | | Test Substance: 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 |
| | Number of Animals: | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| Home cage observations | | | | | | | | | (Criteria) |
| Tremor | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Clonic convulsion | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tonic convulsion | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Breathing | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hand-held observations | | | | | | | | | |
| Reactivity on removal from the cage | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|------------------------|--------------------|----------------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|
| | | Test Substance: 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 |
| | Dose (mg/kg): | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | Number of Animals: | | | | | | | | |
| Hand-held observations | (Criteria) | | | | | | | | |
| Reactivity to handling | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Aggression | N | | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Trauma | N | | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Color of skin | N | | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Soiled fur | N | | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Exophthalmos | N | | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Palpebral closure | 1 | | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 2 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Color of conjunctiva | N | | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Secretion | N | | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|-------------------------|--------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | Test Substance: | 1, 3-BAC |
| | Dose (mg/kg): | 0 | 10 | 60 | 300 | 0 | 10 | 60 | 300 |
| | Number of Animals: | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| Hand-held observations | (Criteria) | | | | | | | | |
| Lacrimation | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Salivation | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Piloerection | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pupil size | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Open field observations | | | | | | | | | |
| Rearing | Mean | 5.8 | 5.1 | 3.0 | 3.7 | 8.7 | 10.1 | 5.0 | 4.2 |
| | S. D. | 4.5 | 3.7 | 2.4 | 4.0 | 3.8 | 4.7 | 3.2 | 3.9 |
| Arousal | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Urination | N | 10 | 11 | 12 | 12 | 11 | 6 | 12 | 17 |
| | P | 2 | 1 | 0 | 0 | 6 | 6 | 0 | 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -I)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|-------------------------|--------------------|----------------------------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|
| | | Test Substance: Dose (mg/kg): | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 |
| | Number of Animals: | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| Open field observations | (Criteria) | | | | | | | | |
| Defecation | N | 7 | 5 | 6 | 10 | 16 | 11 | 11 | 17 |
| | P | 5 | 7 | 6 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Posture, body position | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Breathing | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Co-ordination movement | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gait | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tremor | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | | |
|-------------------------|--------------------|-----------------------------|---------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|----|
| | | Test Substance: 1, 3-BAC | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | |
| | Dose (mg/kg): | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 | |
| | Number of Animals: | | | | | | | | | |
| Open field observations | | (Criteria) | | | | | | | | |
| Clonic convulsion | | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tonic convulsion | | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Stereotypy | | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Bizarre behaviour | | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|-------------------------------------|--------------------|------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | Test Substance: | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC |
| | Dose (mg/kg): | 0 | 10 | 60 | 300 | 0 | 10 | 60 | 300 |
| | Number of Animals: | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| Home cage observations | | (Criteria) | | | | | | | |
| Tremor | | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 |
| | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Clonic convolution | | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 |
| | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tonic convolution | | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 |
| | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Breathing | | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 |
| | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hand-held observations | | | | | | | | | |
| Reactivity on removal from the cage | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 |
| | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

| Items | Sex: Test Substance: Dose (mg/kg): Number of Animals: | Male | | | | Female | | | | |
|------------------------|--|---------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|--|
| | | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | |
| | | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 | |
| | | (Criteria) | | | | | | | | |
| Hand-held observations | | | | | | | | | | |
| Reactivity to handling | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 2 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | |
| | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Aggression | | N | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 | |
| | | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Trauma | | N | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 | |
| | | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Color of skin | | N | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 | |
| | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Soiled fur | | N | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 | |
| | | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Exophthalmos | | N | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 | |
| | | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Palpebral closure | | 1 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 | |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Color of conjunctiva | | N | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 | |
| | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Secretion | | N | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 | |
| | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|-------------------------|--------------------|-----------------------------|---------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|
| | | Test Substance: 1, 3-BAC | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 |
| | Dose (mg/kg): | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | Number of Animals: | (Criteria) | | | | | | | |
| Hand-held observations | Lacrimation | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 |
| | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Salivation | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 |
| | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Piloerection | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 |
| | | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Pupil size | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 |
| | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Open field observations | Rearing | Mean | 8.3 | 2.8 | 3.3 | 2.5 | 8.7 | 10.1 | 5.0 |
| | | S. D. | 6.3 | 2.5 | 3.1 | 2.9 | 3.8 | 4.7 | 3.2 |
| | Arousal | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 3 | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 |
| | | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Urination | N | 11 | 10 | 10 | 9 | 17 | 12 | 12 |
| | | P | 1 | 2 | 2 | 3 | 0 | 0 | 1 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|--------------------------------|--------------------|----------------------------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|
| | | Test Substance: Dose (mg/kg): | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 |
| | Number of Animals: | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| Open field observations | | | | | | | | | (Criteria) |
| Defecation | N | 7 | 7 | 4 | 7 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 5 | 5 | 8 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Posture, body position | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Breathing | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Co-ordination movement | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gait | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tremor | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|-------------------------|--------------------|-----------------------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|
| | | Test Substance: 1, 3-BAC | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 |
| | Dose (mg/kg): | | | | | | | | |
| | Number of Animals: | | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 |
| Open field observations | (Criteria) | | | | | | | | |
| Clonic convulsion | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tonic convulsion | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Stereotypy | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Bizarre behaviour | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|-------------------------------------|--------------------|-----------------------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|
| | | Test Substance: 1, 3-BAC | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 |
| | Dose (mg/kg): | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | Number of Animals: | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| Home cage observations | (Criteria) | | | | | | | | |
| Tremor | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Clonic convulsion | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tonic convulsion | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Breathing | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hand-held observations | | | | | | | | | |
| Reactivity on removal from the cage | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|-----------------------------------|--------------------|----------------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|
| | | Test Substance: 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 |
| | Number of Animals: | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| Hand-held observations (Criteria) | | | | | | | | | |
| Reactivity to handling | N | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Aggression | N | | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Trauma | N | | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Color of skin | N | | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | I | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Soiled fur | N | | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Exophthalmos | N | | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Palpebral closure | 1 | | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 2 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Color of conjunctiva | N | | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Secretion | N | | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|-------------------------|--------------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|
| | Test Substance: | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 |
| | Dose (mg/kg): | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | Number of Animals: | | | | | | | | |
| Hand-held observations | (Criteria) | | | | | | | | |
| Lacrimation | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Salivation | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Piloerection | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pupil size | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Open field observations | | | | | | | | | |
| Rearing | Mean | 4.3 | 2.2 | 3.3 | 2.2 | 7.6 | 9.3 | 7.6 | 6.7 |
| | S. D. | 5.8 | 1.8 | 2.9 | 2.6 | 5.6 | 5.5 | 5.7 | 5.1 |
| Arousal | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Urination | N | 8 | 8 | 12 | 12 | 16 | 9 | 11 | 15 |
| | P | 4 | 4 | 0 | 0 | 1 | 3 | 1 | 2 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|-------------------------|--------------------|------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | Test Substance: | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC |
| | Dose (mg/kg): | 0 | 10 | 60 | 300 | 0 | 10 | 60 | 300 |
| | Number of Animals: | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| Open field observations | | (Criteria) | | | | | | | |
| Defecation | N | 8 | 9 | 8 | 12 | 16 | 11 | 11 | 17 |
| | P | 4 | 3 | 4 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| Posture, body position | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Breathing | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Co-ordination movement | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gait | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tremor | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|-------|--------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | | 1, 3-BAC |
| | Test Substance: | 0 | 10 | 60 | 300 | 0 | 10 | 60 | 300 |
| | Dose (mg/kg): | | | | | | | | |
| | Number of Animals: | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |

| Open field observations | (Criteria) | | | | | | | | |
|-------------------------|------------|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Clonic convulsion | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tonic convulsion | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Stereotypy | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Bizarre behaviour | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|-------------------------------------|--------------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|
| | Test Substance: | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 |
| | Number of Animals: | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| Home cage observations | | | | | | | | | |
| Tremor | (Criteria) | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 |
| | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Clonic convulsion | | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 |
| | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tonic convulsion | | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 |
| | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Breathing | | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 |
| | | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hand-held observations | | | | | | | | | |
| Reactivity on removal from the cage | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 |
| | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|------------------------|--------------------|----------------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|
| | | Test Substance: 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 |
| | Number of Animals: | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| Hand-held observations | (Criteria) | | | | | | | | |
| Reactivity to handling | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 |
| | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Aggression | | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 |
| | | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Trauma | | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 |
| | | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Color of skin | | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 |
| | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Soiled fur | | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 |
| | | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Exophthalmos | | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 |
| | | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Palpebral closure | | 1 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Color of conjunctiva | | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 |
| | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Secretion | | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 |
| | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|-------------------------|--------------------|----------------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|
| | | Test Substance: 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 |
| | Dose (mg/kg): | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | Number of Animals: | | | | | | | | |
| Hand-held observations | (Criteria) | | | | | | | | |
| Lacrimation | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Salivation | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Piloerection | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pupil size | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Open field observations | | | | | | | | | |
| Rearing | Mean | 5.6 | 4.3 | 4.3 | 2.4 | 5.5 | 4.4 | 6.2 | 6.1 |
| | S. D. | 5.9 | 2.4 | 3.7 | 2.9 | 4.6 | 3.7 | 5.1 | 5.3 |
| Arousal | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Urination | N | 8 | 11 | 6 | 9 | 14 | 11 | 12 | 16 |
| | P | 4 | 1 | 6 | 3 | 3 | 1 | 0 | 1 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|-------------------------|--------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | Test Substance: | 1, 3-BAC |
| | Dose (mg/kg): | 0 | 10 | 60 | 300 | 0 | 10 | 60 | 300 |
| | Number of Animals: | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| Open field observations | (Criteria) | | | | | | | | |
| Defecation | N | 9 | 10 | 7 | 11 | 14 | 12 | 12 | 16 |
| | P | 3 | 2 | 5 | 1 | 3 | 0 | 0 | 1 |
| Posture, body position | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Breathing | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Co-ordination movement | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gait | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tremor | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|--------------------------------|--------------------|----------------------------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|
| | | Test Substance: Dose (mg/kg): | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 |
| | Number of Animals: | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| Open field observations | | | | | | | | | (Criteria) |
| Clonic convulsion | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tonic convulsion | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Stereotypy | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Bizarre behaviour | N | 12 | 12 | 12 | 12 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | | |
|-------------------------------------|--------------------|-----------------------------|---------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|----------------|--|
| | | Test Substance: 1, 3-BAC | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 12 | 1, 3-BAC 60 | |
| | Dose (mg/kg): | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 | |
| | Number of Animals: | (Criteria) | | | | | | | | |
| Home cage observations | | | | | | | | | | |
| Tremor | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 | |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Clonic convulsion | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 | |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Tonic convulsion | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 | |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Breathing | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 | |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Hand-held observations | | | | | | | | | | |
| Reactivity on removal from the cage | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 2 | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 | |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

| Items | Sex: Test Substance: Dose (mg/kg): Number of Animals: | Male | | | | Female | | | |
|------------------------|--|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 |
| Hand-held observations | (Criteria) | | | | | | | | |
| Reactivity to handling | | 1 2 3 4 | 0 12 0 0 | 0 12 0 0 | 0 12 0 0 | 0 17 0 0 | 0 12 0 0 | 0 12 0 0 | 0 17 0 0 |
| Aggression | N P | | 12 0 | 12 0 | 12 0 | 11 0 | 17 0 | 12 0 | 12 0 |
| Trauma | N P | | 12 0 | 12 0 | 12 0 | 11 0 | 17 0 | 12 0 | 12 0 |
| Color of skin | N 1 2 | | 12 0 0 | 12 0 0 | 12 0 0 | 11 0 0 | 17 0 0 | 12 0 0 | 12 0 0 |
| Soiled fur | N P | | 12 0 | 12 0 | 12 0 | 11 0 | 17 0 | 12 0 | 12 0 |
| Exophthalmos | N P | | 12 0 | 12 0 | 12 0 | 11 0 | 17 0 | 12 0 | 12 0 |
| Palpebral closure | 1 2 3 4 | | 12 0 0 0 | 12 0 0 0 | 12 0 0 0 | 11 0 0 0 | 17 0 0 0 | 12 0 0 0 | 12 0 0 0 |
| Color of conjunctiva | N 1 2 | | 12 0 0 | 12 0 0 | 12 0 0 | 11 0 0 | 17 0 0 | 12 0 0 | 12 0 0 |
| Secretion | N 1 2 | | 12 0 0 | 12 0 0 | 12 0 0 | 11 0 0 | 17 0 0 | 12 0 0 | 12 0 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

| Items | Sex: Test Substance: Dose (mg/kg): Number of Animals: | Male | | | | Female | | | |
|-------------------------|--|---------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|
| | | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 |
| Hand-held observations | (Criteria) | | | | | | | | |
| Lacrimation | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Salivation | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Piloerection | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pupil size | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Open field observations | | | | | | | | | |
| Rearing | Mean | 6.8 | 3.0 | 3.0 | 0.2 | 6.1 | 6.7 | 5.9 | 5.9 |
| | S. D. | 5.4 | 2.6 | 2.3 | 0.4 | 4.0 | 4.0 | 4.1 | 4.1 |
| Arousal | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Urination | N | 10 | 12 | 12 | 11 | 16 | 10 | 9 | 16 |
| | P | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 | 1 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|-------------------------|--------------------|----------------------------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|
| | | Test Substance: Dose (mg/kg): | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 |
| | Number of Animals: | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| Open field observations | (Criteria) | | | | | | | | |
| Defecation | N | 10 | 11 | 12 | 11 | 17 | 11 | 12 | 16 |
| | P | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Posture, body position | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Breathing | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Co-ordination movement | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gait | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tremor | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|-------------------------|--------------------|------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | Test Substance: | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC |
| | Dose (mg/kg): | 0 | 10 | 60 | 300 | 0 | 10 | 60 | 300 |
| | Number of Animals: | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| Open field observations | | (Criteria) | | | | | | | |
| Clonic convulsion | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tonic convulsion | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Stereotypy | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Bizarre behaviour | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 5)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|-------------------------------------|------|--|---------------|----------------------|-----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| | | Test Substance: 1, 3-BAC Dose (mg/kg): Number of Animals: | 0 10 12 | 1, 3-BAC 60 12 | 1, 3-BAC 300 11 | 1, 3-BAC 0 17 | 1, 3-BAC 10 12 | 1, 3-BAC 60 12 | 1, 3-BAC 300 17 |
| Home cage observations | | (Criteria) | | | | | | | |
| Tremor | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Clonic convulsion | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tonic convulsion | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Breathing | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 16 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hand-held observations | | | | | | | | | |
| Reactivity on removal from the cage | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 5)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|------------------------|--------------------|----------------------------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|
| | | Test Substance: Dose (mg/kg): | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 |
| | Number of Animals: | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| Hand-held observations | (Criteria) | | | | | | | | |
| Reactivity to handling | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 |
| | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Aggression | N | | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 |
| | P | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Trauma | N | | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 |
| | P | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Color of skin | N | | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 |
| | 1 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Soiled fur | N | | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 |
| | P | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Exophthalmos | N | | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 |
| | P | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Palpebral closure | 1 | | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 |
| | 2 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Color of conjunctiva | N | | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 |
| | 1 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Secretion | N | | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 |
| | 1 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 5)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|-------------------------|--------------------|----------------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|
| | | Test Substance: 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 |
| | Dose (mg/kg): | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | Number of Animals: | | | | | | | | |
| Hand-held observations | (Criteria) | | | | | | | | |
| Lacrimation | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Salivation | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Piloerection | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pupil size | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Open field observations | | | | | | | | | |
| Rearing | Mean | 7.0 | 5.8 | 5.3 | 4.2 | 4.3 | 3.1 | 5.8 | 7.6 |
| | S. D. | 6.0 | 3.1 | 4.2 | 2.9 | 2.6 | 2.1 | 4.8 | 7.3 |
| Arousal | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 3 | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 16 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Urination | N | 10 | 10 | 9 | 11 | 17 | 12 | 11 | 15 |
| | P | 2 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 5)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|-------------------------|--------------------|----------------------------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|
| | | Test Substance: Dose (mg/kg): | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 |
| | Number of Animals: | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| Open field observations | (Criteria) | | | | | | | | |
| Defecation | N | 10 | 12 | 10 | 8 | 17 | 12 | 11 | 16 |
| | P | 2 | 0 | 2 | 3 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Posture, body position | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Breathing | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 16 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Co-ordination movement | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gait | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tremor | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 5)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|--------------------------------|--------------------|-----------------------------|---------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|
| | | Test Substance: 1, 3-BAC | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 |
| | Number of Animals: | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| Open field observations | | | | | | | | | (Criteria) |
| Clonic convulsion | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tonic convulsion | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Stereotypy | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Bizarre behaviour | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 6)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|-------------------------------------|--------------------|-----------------------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|
| | | Test Substance: 1, 3-BAC | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 |
| | Number of Animals: | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| Home cage observations | | | | | | | | | |
| Tremor | (Criteria) | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 |
| | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Clonic convulsion | | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 |
| | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tonic convulsion | | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 |
| | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Breathing | | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 |
| | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hand-held observations | | | | | | | | | |
| Reactivity on removal from the cage | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 2 | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 |
| | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 6)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|--|--|---------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| | Test Substance: Dose (mg/kg): Number of Animals: | 1, 3-BAC 0 12 | 1, 3-BAC 10 12 | 1, 3-BAC 60 12 | 1, 3-BAC 300 11 | 1, 3-BAC 0 17 | 1, 3-BAC 10 12 | 1, 3-BAC 60 12 | 1, 3-BAC 300 17 |
| Hand-held observations (Criteria) | | | | | | | | | |
| Reactivity to handling | | 1 2 3 4 | 0 12 0 0 | 0 12 0 0 | 0 12 0 0 | 0 17 0 0 | 0 12 0 0 | 0 12 0 0 | 0 17 0 0 |
| Aggression | N P | | 12 0 | 12 0 | 12 0 | 11 0 | 17 0 | 12 0 | 12 0 |
| Trauma | N P | | 12 0 | 12 0 | 12 0 | 11 0 | 17 0 | 12 0 | 12 0 |
| Color of skin | N 1 2 | | 12 0 0 | 12 0 0 | 12 0 0 | 11 0 0 | 17 0 0 | 12 0 0 | 12 0 0 |
| Soiled fur | N P | | 12 0 | 12 0 | 12 0 | 11 0 | 17 0 | 12 0 | 12 0 |
| Exophthalmos | N P | | 12 0 | 12 0 | 12 0 | 11 0 | 17 0 | 12 0 | 12 0 |
| Palpebral closure | 1 2 3 4 | | 12 0 0 0 | 12 0 0 0 | 12 0 0 0 | 11 0 0 0 | 17 0 0 0 | 12 0 0 0 | 12 0 0 0 |
| Color of conjunctiva | N 1 2 | | 12 0 0 | 12 0 0 | 12 0 0 | 11 0 0 | 17 0 0 | 12 0 0 | 12 0 0 |
| Secretion | N 1 2 | | 12 0 0 | 12 0 0 | 12 0 0 | 11 0 0 | 17 0 0 | 12 0 0 | 12 0 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 6)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|--------------------------------|--------------------|----------------------------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|
| | | Test Substance: Dose (mg/kg): | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 |
| | Number of Animals: | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| Hand-held observations | | | | | | | | | (Criteria) |
| Lacrimation | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Salivation | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Piloerection | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pupil size | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Open field observations | | | | | | | | | |
| Rearing | Mean | 8.3 | 3.3 | 6.0 | 3.9 | 8.7 | 6.3 | 10.8 | 8.0 |
| | S. D. | 4.4 | 3.2 | 4.9 | 3.2 | 3.9 | 3.7 | 5.0 | 4.2 |
| Arousal | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Urination | N | 12 | 12 | 11 | 10 | 15 | 12 | 10 | 15 |
| | P | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 2 | 2 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 6)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|--------------------------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|
| | Test Substance: | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 |
| | Dose (mg/kg): | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| Open field observations | | (Criteria) | | | | | | | |
| Defecation | N | 10 | 12 | 11 | 10 | 16 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Posture, body position | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Breathing | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Co-ordination movement | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gait | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tremor | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 6)

| Items | Sex: | Male | | | | Female | | | |
|-------------------------|--------------------|-----------------------------|---------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|
| | | Test Substance: 1, 3-BAC | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 |
| | Dose (mg/kg): | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | Number of Animals: | | | | | | | | |
| Open field observations | (Criteria) | | | | | | | | |
| Clonic convulsion | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tonic convulsion | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Stereotypy | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Bizarre behaviour | N | 12 | 12 | 12 | 11 | 17 | 12 | 12 | 17 |
| | P | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 8 Functional Tests - Summary

| Items | Sex: Test Substance: Dose (mg/kg): Number of Animals: | (Week 6) | | | | | | | | | | |
|--------------------------|--|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------|--------|--|
| | | Male | | | | Female | | | | | | |
| | | 1, 3-BAC 0 5 | 1, 3-BAC 10 5 | 1, 3-BAC 60 5 | 1, 3-BAC 300 5 | 1, 3-BAC 0 5 | 1, 3-BAC 10 5 | 1, 3-BAC 60 5 | 1, 3-BAC 300 5 | | | |
| | | Sensory reactivity to stimuli (Criteria) | | | | | | | | | | |
| Approach response | | 1 2 3 4 5 | 0 3 2 0 0 | 0 5 0 0 0 | 0 5 0 0 0 | 0 4 1 0 0 | 0 5 0 0 0 | 0 5 0 0 0 | 0 5 0 0 0 | | | |
| Touch response | | 1 2 3 4 5 | 0 4 1 0 0 | 0 5 0 0 0 | 0 5 0 0 0 | 0 0 5 0 0 | 0 4 1 0 0 | 0 4 1 0 0 | 0 5 0 0 0 | | | |
| Auditory response | | 1 2 3 | 0 5 0 | | | |
| Tail pinch response | | 1 2 3 4 5 | 0 5 0 0 0 | 0 4 1 0 0 | 0 5 1 0 0 | 0 3 2 0 0 | 0 5 0 0 0 | 0 5 0 0 0 | 0 5 0 0 0 | | | |
| Aerial righting reaction | | 1 2 3 4 | 5 0 0 0 | | | |
| Grip strength | | Forelimb grip strength | Mean (g) | 1108.2 | 1227.8 | 1269.0 | 1309.0 | 1016.4 | 1068.2 | 1065.8 | 1086.4 | |
| | | | S. D. | 192.4 | 134.7 | 243.1 | 44.3 | 106.6 | 110.9 | 54.7 | 135.7 | |
| Hindlimb grip strength | | Mean (g) | 784.4 | 827.0 | 835.4 | 869.6 | 697.2 | 644.0 | 700.0 | 609.2 | | |
| | | S. D. | 16.9 | 115.6 | 105.3 | 66.8 | 42.1 | 69.4 | 73.1 | 147.5 | | |

See Annex 12.7 for details of criteria.

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

Table 9 Motor Activity - Summary

(Week 6)

Male

| Test Substance Dose (mg/kg) | Time: Unit: | 0-10 min Count/10 min | 10-20 min Count/10 min | 20-30 min Count/10 min | 30-40min Count/10 min | 40-50min Count/10 min | 50-60min Count/10 min | Total Count/1 hr |
|--------------------------------|----------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|
| 1, 3-BAC 0 | Mean | 2436.2 | 1739.2 | 659.0 | 274.4 | 36.8 | 7.0 | 5152.6 |
| | S. D. | 269.9 | 517.1 | 488.3 | 453.1 | 76.2 | 7.9 | 1284.3 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 1, 3-BAC 10 | Mean | 2549.0 | 1677.2 | 755.6 | 311.6 | 14.8 | 10.6 | 5318.8 |
| | S. D. | 322.6 | 762.7 | 742.2 | 248.3 | 22.1 | 9.0 | 1321.9 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 1, 3-BAC 60 | Mean | 2550.2 | 1714.2 | 943.6 | 188.4 | 36.8 | 34.4 | 5467.6 |
| | S. D. | 170.4 | 706.4 | 634.4 | 241.9 | 64.0 | 76.9 | 1691.4 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 2255.2 | 1384.4 | 621.4 | 162.0 | 25.0 | 22.6 | 4470.6 |
| | S. D. | 270.0 | 604.7 | 701.9 | 153.9 | 21.2 | 25.4 | 1466.4 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |

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

Table 10 Motor Activity - Summary

(Week 6)

Female

| Test Substance Dose (mg/kg) | Time: Unit: | 0-10 min Count/10 min | 10-20 min Count/10 min | 20-30 min Count/10 min | 30-40min Count/10 min | 40-50min Count/10 min | 50-60min Count/10 min | Total Count/1 hr |
|--------------------------------|----------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|
| 1, 3-BAC 0 | Mean | 1549.6 | 647.8 | 889.4 | 587.4 | 515.4 | 343.8 | 4533.4 |
| | S. D. | 575.4 | 545.4 | 831.7 | 837.9 | 903.9 | 377.8 | 3532.9 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 1, 3-BAC 10 | Mean | 1899.4 | 1390.8 | 1018.8 | 969.2 | 1145.2 | 1293.6 | 7717.0 |
| | S. D. | 442.5 | 1228.5 | 1058.8 | 1317.7 | 1114.9 | 832.0 | 5581.8 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 1, 3-BAC 60 | Mean | 1845.6 | 994.2 | 985.0 | 813.2 | 499.2 | 909.2 | 6046.4 |
| | S. D. | 395.6 | 609.0 | 796.0 | 718.8 | 699.2 | 908.5 | 2322.0 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 1548.8 | 613.8 | 533.0 | 691.0 | 747.8 | 1041.2 | 5175.6 |
| | S. D. | 662.8 | 650.4 | 905.6 | 1022.8 | 1003.2 | 943.3 | 3777.2 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |

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

Table II Body Weight - Summary

| Test Substance Dose (mg/kg) | Day | Male | | | | | | | | | |
|--------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 1 | 8 | 15 | 22 | 29 | 36 | 42 | 43 | 50 | 56 |
| 1, 3-BAC 0 | Mean | 335.6 | 366.3 | 391.8 | 417.4 | 437.9 | 459.3 | 473.9 | 479.8 | 505.8 | 523.0 |
| | S. D. | 16.1 | 23.3 | 27.2 | 28.9 | 32.6 | 35.7 | 38.2 | 43.9 | 44.0 | 43.9 |
| | n | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 5 | 5 | 5 |
| 1, 3-BAC 10 | Mean | 333.6 | 364.9 | 390.2 | 413.2 | 435.2 | 455.5 | 474.5 | | | |
| | S. D. | 17.8 | 26.0 | 30.3 | 35.2 | 40.0 | 43.1 | 44.8 | | | |
| | n | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | | | |
| 1, 3-BAC 60 | Mean | 337.6 | 363.1 | 390.1 | 415.3 | 437.3 | 457.6 | 474.7 | | | |
| | S. D. | 18.2 | 24.8 | 33.3 | 38.0 | 41.5 | 47.9 | 50.3 | | | |
| | n | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | | | |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 337.2 | 355.6 | 374.6 | 386.6 | 407.4 | 422.5 | 434.2 | 446.0 | 471.0 | 489.8 |
| | S. D. | 17.5 | 25.9 | 26.1 | 32.4 | 30.6 | 30.8 | 31.6 | 27.6 | 30.6 | 28.3 |
| | n | 12 | 12 | 12 | 12 | 11 | 11 | 11 | 5 | 5 | 5 |

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

Table 12 Body Weight - Summary

Female

| Test Substance Dose (mg/kg) | Day | 1 | 8 | 15 |
|--------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| 1, 3-BAC 0 | Mean | 220.2 | 237.5 | 256.1 |
| | S. D. | 9.6 | 10.7 | 14.0 |
| | n | 17 | 17 | 17 |
| 1, 3-BAC 10 | Mean | 218.2 | 232.5 | 247.4 |
| | S. D. | 8.1 | 11.3 | 13.8 |
| | n | 12 | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 60 | Mean | 219.0 | 236.3 | 253.9 |
| | S. D. | 9.1 | 12.0 | 17.8 |
| | n | 12 | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 220.7 | 237.7 | 255.1 |
| | S. D. | 8.0 | 10.8 | 16.1 |
| | n | 17 | 17 | 17 |

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

Table 13

Study No. B041798

Body Weight (F0 Gestation) - Summary

Unit : g

| Test Substance Dose (mg/kg) | /Day | 0 | 7 | 14 | 20 |
|--------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1, 3-BAC 0 | Mean | 263.7 | 303.3 | 336.1 | 413.4 |
| | S. D. | 15.1 | 18.3 | 20.5 | 23.2 |
| | n | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 10 | Mean | 261.9 | 299.8 | 335.5 | 420.8 |
| | S. D. | 14.9 | 16.2 | 21.1 | 20.9 |
| | n | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 60 | Mean | 259.4 | 296.1 | 331.8 | 410.3 |
| | S. D. | 14.4 | 18.4 | 22.9 | 32.3 |
| | n | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 258.2 | 293.7 | 332.7 | 407.1 |
| | S. D. | 16.2 | 17.8 | 20.8 | 37.1 |
| | n | 11 | 11 | 11 | 11 |

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

Table 14

Study No. B041798

Body Weight (F0 Lactation) - Summary

Unit : g

| Test Substance Dose (mg/kg) | /Day | 0 | 4 |
|--------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| 1, 3-BAC 0 | Mean S. D. n | 313.9 26.2 12 | 335.3 21.0 12 |
| 1, 3-BAC 10 | Mean S. D. n | 311.6 28.3 12 | 336.3 22.8 12 |
| 1, 3-BAC 60 | Mean S. D. n | 309.5 29.5 12 | 326.5 26.0 12 |
| 1, 3-BAC 300 | Mean S. D. n | 301.2 37.0 11 | 329.1 16.1 11 |

Significantly different from control

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

Study No. B041798
Unit : g

Table 15

Body Weight - Summary

Female #

| Test Substance Dose (mg/kg) | Day | 22 | 29 | 36 | 42 | 43 | 50 | 56 |
|--------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1, 3-BAC 0 | Mean | 274.4 | 281.2 | 291.8 | 298.0 | 300.6 | 310.6 | 320.4 |
| | S. D. | 12.8 | 11.8 | 17.6 | 20.8 | 16.6 | 19.7 | 17.6 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 270.8 | 279.8 | 286.6 | 293.8 | 297.8 | 296.8 | 316.4 |
| | S. D. | 14.8 | 19.1 | 17.6 | 18.9 | 25.1 | 19.5 | 27.1 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |

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

#:Satellite animal

Table 16 Accumulative Body Weight Gain - Summary

Male

| Test Substance Dose (mg/kg) | Day | 1 | 8 | 15 | 22 | 29 | 36 | 42 | 43 | 50 | 56 |
|--------------------------------|-------|-----|-------|-------|--------|--------|--------|---------|-------|-------|-------|
| 1, 3-BAC 0 | Mean | 0.0 | 30.7 | 56.3 | 81.8 | 102.3 | 123.8 | 138.3 | 143.0 | 169.0 | 186.2 |
| | S. D. | 0.0 | 8.6 | 12.5 | 15.5 | 18.8 | 22.0 | 24.7 | 32.4 | 33.5 | 33.4 |
| | n | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 5 | 5 | 5 |
| 1, 3-BAC 10 | Mean | 0.0 | 31.3 | 56.6 | 79.6 | 101.6 | 121.9 | 140.9 | | | |
| | S. D. | 0.0 | 10.0 | 14.2 | 19.9 | 24.5 | 27.3 | 28.6 | | | |
| | n | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | | | |
| 1, 3-BAC 60 | Mean | 0.0 | 25.5 | 52.5 | 77.7 | 99.7 | 120.0 | 137.1 | | | |
| | S. D. | 0.0 | 8.3 | 16.1 | 21.7 | 26.0 | 32.5 | 34.6 | | | |
| | n | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | | | |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 0.0 | 18.4* | 37.4* | 49.4** | 73.2** | 88.4** | 100.0** | 110.6 | 135.6 | 154.4 |
| | S. D. | 0.0 | 12.6 | 17.9 | 31.3 | 18.8 | 18.7 | 19.3 | 19.4 | 22.9 | 20.2 |
| | n | 12 | 12 | 12 | 12 | 11 | 11 | 11 | 5 | 5 | 5 |

Significantly different from control

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

Table 17 Accumulative Body Weight Gain - Summary

Female

| Test Substance Dose (mg/kg) | Day | 1 | 8 | 15 |
|--------------------------------|-------|-----|------|------|
| 1, 3-BAC 0 | Mean | 0.0 | 17.2 | 35.8 |
| | S. D. | 0.0 | 5.9 | 8.7 |
| | n | 17 | 17 | 17 |
| 1, 3-BAC 10 | Mean | 0.0 | 14.3 | 29.3 |
| | S. D. | 0.0 | 7.1 | 12.2 |
| | n | 12 | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 60 | Mean | 0.0 | 17.3 | 34.9 |
| | S. D. | 0.0 | 6.9 | 11.5 |
| | n | 12 | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 0.0 | 17.0 | 34.4 |
| | S. D. | 0.0 | 6.2 | 11.1 |
| | n | 17 | 17 | 17 |

Significantly different from control

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

Table 18

Study No. B041798

Body Weight Gain (F0 Gestation) - Summary
Base : Day 0 of Gestation

Unit : g

| Test Substance Dose (mg/kg) | /Day | 0 | 7 | 14 | 20 |
|--------------------------------|-------|-----|------|------|-------|
| 1, 3-BAC 0 | Mean | 0.0 | 39.6 | 72.4 | 149.8 |
| | S. D. | 0.0 | 5.4 | 9.7 | 11.6 |
| | n | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 10 | Mean | 0.0 | 37.8 | 73.6 | 158.8 |
| | S. D. | 0.0 | 10.2 | 15.3 | 21.2 |
| | n | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 60 | Mean | 0.0 | 36.7 | 72.3 | 150.9 |
| | S. D. | 0.0 | 7.5 | 12.9 | 23.2 |
| | n | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 0.0 | 35.5 | 74.5 | 148.9 |
| | S. D. | 0.0 | 8.8 | 12.5 | 31.3 |
| | n | 11 | 11 | 11 | 11 |

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

Table 19

Study No. B041798

Body Weight Gain (F0 Lactation) - Summary
Base : Day 0 of Lactation

Unit : g

| Test Substance Dose (mg/kg) | /Day | 0 | 4 | |
|--------------------------------|-------|-----|------|--|
| 1, 3-BAC 0 | Mean | 0.0 | 21.3 | |
| | S. D. | 0.0 | 12.0 | |
| | n | 12 | 12 | |
| 1, 3-BAC 10 | Mean | 0.0 | 24.8 | |
| | S. D. | 0.0 | 19.8 | |
| | n | 12 | 12 | |
| 1, 3-BAC 60 | Mean | 0.0 | 17.0 | |
| | S. D. | 0.0 | 6.9 | |
| | n | 12 | 12 | |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 0.0 | 27.9 | |
| | S. D. | 0.0 | 26.9 | |
| | n | 11 | 11 | |

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

Study No. B041798
Unit : g

Table 20 Accumulative Body Weight Gain - Summary

Female #

| Test Substance Dose(mg/kg) | Day | 1 | 8 | 15 | 22 | 29 | 36 | 42 | 43 | 50 | 56 |
|-------------------------------|-------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 1, 3-BAC 0 | Mean | 0.0 | 18.8 | 33.8 | 48.4 | 55.2 | 65.8 | 72.0 | 74.6 | 84.6 | 94.4 |
| | S. D. | 0.0 | 4.9 | 7.3 | 11.2 | 10.5 | 16.1 | 18.8 | 15.9 | 18.3 | 17.4 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 0.0 | 18.6 | 35.8 | 47.4 | 56.4 | 63.2 | 70.4 | 74.4 | 73.4 | 93.0 |
| | S. D. | 0.0 | 6.0 | 11.7 | 7.8 | 12.9 | 17.7 | 14.5 | 22.8 | 19.7 | 22.9 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |

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

#:Satellite animal

Table 21

Food Consumption - Summary

Study No. B041798
Unit : g/animal/day

| Test Substance Dose (mg/kg) | Day | Male | | | | | | | |
|--------------------------------|-------|-------|-------|----|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 8 | 15 | 22 | 29 | 36 | 38 | 50 | 52 |
| 1, 3-BAC 0 | Mean | 26.53 | 26.68 | | 27.19 | 28.00 | 28.88 | 28.58 | 27.60 |
| | S. D. | 2.62 | 2.62 | | 2.27 | 2.57 | 2.94 | 2.47 | 3.49 |
| | n | 12 | 12 | | 12 | 12 | 12 | 5 | 5 |
| 1, 3-BAC 10 | Mean | 26.50 | 26.78 | | 27.60 | 28.02 | 29.46 | | |
| | S. D. | 2.66 | 2.61 | | 2.61 | 2.89 | 1.92 | | |
| | n | 12 | 12 | | 11 | 12 | 12 | | |
| 1, 3-BAC 60 | Mean | 25.58 | 26.69 | | 27.42 | 28.18 | 28.92 | | |
| | S. D. | 2.60 | 3.19 | | 2.67 | 3.17 | 2.54 | | |
| | n | 12 | 12 | | 12 | 12 | 12 | | |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 24.31 | 25.22 | | 25.88 | 26.87 | 27.55 | 30.28 | 29.80 |
| | S. D. | 2.96 | 3.21 | | 1.98 | 2.27 | 3.08 | 1.63 | 2.08 |
| | n | 12 | 12 | | 10 | 11 | 11 | 5 | 5 |

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

Study No. B041798
Unit : g/animal/day

Table 22 Food Consumption - Summary

Female

| Test Substance Dose (mg/kg) | Day | 8 | 15 |
|--------------------------------|-------|-------|-------|
| 1, 3-BAC 0 | Mean | 20.65 | 21.39 |
| | S. D. | 1.82 | 1.98 |
| | n | 17 | 17 |
| 1, 3-BAC 10 | Mean | 19.17 | 20.01 |
| | S. D. | 1.56 | 1.23 |
| | n | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 60 | Mean | 20.15 | 20.01 |
| | S. D. | 2.10 | 2.49 |
| | n | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 19.59 | 20.09 |
| | S. D. | 1.42 | 1.93 |
| | n | 17 | 17 |

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

Table 23

Study No. B041798

Food Consumption (FO Gestation) - Summary

Unit : g/animal/day

| Test Substance Dose (mg/kg) | /Day | 7 | 14 | 20 |
|--------------------------------|-------|-------|------|------|
| 1, 3-BAC 0 | Mean | 24.6 | 25.2 | 26.1 |
| | S. D. | 1.4 | 2.1 | 2.4 |
| | n | 12 | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 10 | Mean | 24.2 | 25.1 | 27.3 |
| | S. D. | 2.2 | 2.4 | 2.4 |
| | n | 12 | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 60 | Mean | 23.2 | 24.5 | 26.2 |
| | S. D. | 1.7 | 2.8 | 2.9 |
| | n | 12 | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 22.3* | 24.8 | 25.4 |
| | S. D. | 2.0 | 1.8 | 5.8 |
| | n | 11 | 11 | 11 |

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

Table 24

Study No. B041798

Food Consumption (F0 Lactation) - Summary

Unit : g/animal/day

| Test Substance Dose (mg/kg) | /Day | 4 |
|--------------------------------|--------------------|-------------------|
| 1, 3-BAC 0 | Mean S. D. n | 36.7 3.0 12 |
| 1, 3-BAC 10 | Mean S. D. n | 36.1 6.6 12 |
| 1, 3-BAC 60 | Mean S. D. n | 35.4 3.3 12 |
| 1, 3-BAC 300 | Mean S. D. n | 37.1 7.8 11 |

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

Study No. B041798
Unit : g/animal/day

Table 25

Food Consumption - Summary

Female[#]

| Test Substance Dose(mg/kg) | Day | 22 | 29 | 36 | 42 | 50 | 56 |
|-------------------------------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1, 3-BAC 0 | Mean | 22.16 | 22.08 | 21.86 | 20.68 | 22.24 | 22.92 |
| | S. D. | 0.67 | 0.57 | 1.72 | 1.87 | 0.58 | 0.81 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 20.70* | 21.12 | 20.84 | 20.76 | 22.28 | 23.44 |
| | S. D. | 0.82 | 1.24 | 2.40 | 0.97 | 1.77 | 1.98 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |

Significantly different from control : *; P<0.05; **; P<0.01.
#:Satellite animal

Table 26 Hematology - Summary

Male

| Test Substance Dose (mg/kg) | Red Blood Cell Count x10E6/ μ L | | Hemoglobin conc. g/dL | | Hematocrit % | | MCV | | MCH | | MCHC | | Platelet Count x10E3/ μ L | | Reticulocyte Ratio % | | PT | | |
|--------------------------------|---|--------|-----------------------------|--------|-----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------------------------|--------|----------------------------|--------|--------|--------|-------|
| | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | |
| 1, 3-BAC 0 | Mean | 8.806 | 8.552 | 15.58 | 15.24 | 46.82 | 45.70 | 53.24 | 53.46 | 17.74 | 17.84 | 33.30 | 33.32 | 1057.0 | 935.2 | 2.38 | 2.34 | 23.52 | 22.86 |
| | S. D. | 0.317 | 0.104 | 0.36 | 0.59 | 1.38 | 1.45 | 1.99 | 2.11 | 0.56 | 0.79 | 0.37 | 0.58 | 84.8 | 65.8 | 0.25 | 0.36 | 1.91 | 4.66 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | |
| 1, 3-BAC 10 | Mean | 8.682 | | 15.88 | | 47.04 | | 54.48 | | 18.40 | | 33.78 | | 1056.0 | | 2.48 | | 27.34 | |
| | S. D. | 0.255 | | 0.65 | | 1.67 | | 0.79 | | 0.47 | | 0.41 | | 88.2 | | 0.40 | | 9.80 | |
| | n | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | |
| 1, 3-BAC 60 | Mean | 8.614 | | 15.70 | | 46.46 | | 53.94 | | 18.26 | | 33.84 | | 1065.4 | | 2.44 | | 22.34 | |
| | S. D. | 0.529 | | 0.83 | | 2.65 | | 1.44 | | 0.40 | | 0.34 | | 54.2 | | 0.49 | | 1.58 | |
| | n | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 8.112 | 8.712 | 14.96 | 15.50 | 45.24 | 47.22 | 55.78 | 54.24 | 18.46 | 17.78 | 33.10 | 32.80 | 1055.4 | 1092.6* | 3.44** | 2.36 | 20.14 | 25.50 |
| | S. D. | 0.450 | 0.226 | 0.81 | 0.52 | 2.55 | 1.64 | 1.25 | 2.47 | 0.27 | 0.86 | 0.41 | 0.46 | 180.5 | 126.0 | 0.64 | 0.42 | 2.85 | 3.21 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | |

Significantly different from control

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

Table 26 Hematology - Summary

Male

| Test Substance Dose (mg/kg) | APTT | | |
|--------------------------------|--------|--------|-------|
| | sec | | |
| | Day 43 | Day 57 | |
| 1, 3-BAC | Mean | 19.52 | 17.98 |
| 0 | S. D. | 2.05 | 3.16 |
| | n | 5 | 5 |
| 1, 3-BAC | Mean | 20.30 | |
| 10 | S. D. | 2.59 | |
| | n | 5 | |
| 1, 3-BAC | Mean | 19.10 | |
| 60 | S. D. | 2.04 | |
| | n | 5 | |
| 1, 3-BAC | Mean | 18.72 | 20.20 |
| 300 | S. D. | 3.21 | 2.76 |
| | n | 5 | 5 |

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

Table 26 Hematology - Summary

Male

| Test Substance Dose (mg/kg) | White Blood Cell Count x10E3/ μ L | | |
|--------------------------------|---|--------|---------------|
| | | | Day 43 Day 57 |
| | Mean | 7.858 | 8.698 |
| 1, 3-BAC 0 | S. D. | 1.148 | 1.325 |
| | n | 5 | 5 |
| 1, 3-BAC 10 | Mean | 8.962 | |
| | S. D. | 1.597 | |
| | n | 5 | |
| 1, 3-BAC 60 | Mean | 9.556 | |
| | S. D. | 2.996 | |
| | n | 5 | |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 10.714 | 9.672 |
| | S. D. | 1.978 | 1.378 |
| | n | 5 | 5 |

Significantly different from control

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

Table 26 Hematology - Summary

Male

| Test Substance Dose (mg/kg) | Lymphocyte | | Neutrophilic Segmented | | Neutrophilic Band | | Eosinophil | | Basophil | | Monocyte | | |
|--------------------------------|------------|--------|---------------------------|--------|----------------------|--------|------------|--------|----------|--------|----------|--------|------|
| | % | % | % | % | % | % | % | % | % | % | % | % | |
| | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | |
| 1,3-BAC 0 | Mean | 93.40 | 86.54 | 4.60 | 11.66 | 0.00 | 0.00 | 0.20 | 0.40 | 0.00 | 0.00 | 1.80 | 1.40 |
| | S.D. | 2.41 | 2.92 | 1.67 | 3.24 | 0.00 | 0.00 | 0.45 | 0.55 | 0.00 | 0.00 | 1.64 | 0.55 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 1,3-BAC 10 | Mean | 89.18 | | 9.42 | | 0.00 | | 0.80 | | 0.00 | | 0.60 | |
| | S.D. | 4.10 | | 3.45 | | 0.00 | | 0.45 | | 0.00 | | 0.55 | |
| | n | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | |
| 1,3-BAC 60 | Mean | 89.80 | | 8.60 | | 0.00 | | 0.20 | | 0.00 | | 1.40 | |
| | S.D. | 2.77 | | 3.13 | | 0.00 | | 0.45 | | 0.00 | | 0.55 | |
| | n | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | |
| 1,3-BAC 300 | Mean | 88.20 | 88.10 | 10.40 | 7.48* | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.60 | 0.00 | 0.00 | 1.40 | 3.82 |
| | S.D. | 7.19 | 4.21 | 6.02 | 2.08 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.89 | 0.00 | 0.00 | 1.67 | 3.16 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |

Significantly different from control

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

Table 27 Hematology - Summary

Female

| Test Substance Dose (mg/kg) | Red Blood Cell Count x10E6/ μ L | | Hemoglobin conc. g/dL | | Hematocrit % | | MCV fL | | MCH pg | | MCHC % | | Platelet Count x10E3/ μ L | | Reticulocyte Ratio % | | PT sec | | |
|--------------------------------|---|-------|-----------------------------|--------|-----------------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-------------------------------------|--------|----------------------------|--------|-----------|--------|-------|
| | | | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | |
| 1, 3-BAC | Mean | 7.040 | 8.178 | 13.38 | 15.44 | 40.24 | 45.46 | 57.20 | 55.62 | 19.00 | 18.88 | 33.20 | 33.94 | 1156.8 | 1065.2 | 5.74 | 2.54 | 18.20 | 15.70 |
| 0 | S. D. | 0.341 | 0.403 | 0.42 | 0.61 | 0.99 | 1.59 | 2.39 | 1.37 | 0.92 | 0.40 | 0.35 | 0.38 | 89.4 | 115.0 | 0.66 | 0.85 | 1.00 | 0.29 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | |
| 1, 3-BAC | Mean | 6.766 | | 13.12 | | 38.90 | | 57.64 | | 19.42 | | 33.72 | | 1225.0 | | 8.28 | | 17.92 | |
| 10 | S. D. | 0.671 | | 1.01 | | 2.41 | | 2.16 | | 0.47 | | 0.69 | | 187.1 | | 2.48 | | 0.33 | |
| | n | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | |
| 1, 3-BAC | Mean | 6.902 | | 13.36 | | 39.98 | | 57.92 | | 19.36 | | 33.42 | | 1105.0 | | 5.88 | | 18.12 | |
| 60 | S. D. | 0.214 | | 0.44 | | 1.19 | | 0.94 | | 0.24 | | 0.31 | | 55.6 | | 1.69 | | 0.68 | |
| | n | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | |
| 1, 3-BAC | Mean | 6.584 | 7.928 | 12.98 | 15.14 | 38.88 | 44.40 | 59.16 | 56.02 | 19.76 | 19.10 | 33.38 | 34.10 | 1360.8 | 1054.4 | 7.56 | 2.14 | 17.84 | 15.68 |
| 300 | S. D. | 0.387 | 0.304 | 0.34 | 0.23 | 0.99 | 0.65 | 2.72 | 2.13 | 0.82 | 0.58 | 0.33 | 0.32 | 173.9 | 124.6 | 2.39 | 0.43 | 0.72 | 0.31 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | | |

Significantly different from control

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

Table 27

Hematology - Summary

Female

| Test Substance Dose (mg/kg) | APTT | |
|--------------------------------|---------------|---------------|
| | Day 43 | Day 57 |
| 1, 3-BAC 0 | Mean S. D. | 13.76 1.34 |
| | n | 5 |
| 1, 3-BAC 10 | Mean S. D. | 13.22 1.68 |
| | n | 5 |
| 1, 3-BAC 60 | Mean S. D. | 13.48 0.61 |
| | n | 5 |
| 1, 3-BAC 300 | Mean S. D. | 13.36 2.16 |
| | n | 5 |
| | | 14.92 1.32 |
| | | 5 |

Significantly different from control

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

Table 27 Hematology - Summary

Female

| Test Substance Dose (mg/kg) | White Blood Cell Count x10E3/ μ L | | |
|--------------------------------|---|-------|---------------|
| | | | Day 43 Day 57 |
| 1, 3-BAC 0 | Mean | 8.852 | 5.672 |
| | S. D. | 2.934 | 1.263 |
| | n | 5 | 5 |
| 1, 3-BAC 10 | Mean | 9.856 | |
| | S. D. | 2.225 | |
| | n | 5 | |
| 1, 3-BAC 60 | Mean | 8.304 | |
| | S. D. | 1.388 | |
| | n | 5 | |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 9.782 | 4.152 |
| | S. D. | 1.675 | 0.928 |
| | n | 5 | 5 |

Significantly different from control

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

Table 27 Hematology - Summary

Female

| Test Substance Dose (mg/kg) | Lymphocyte | | Neutrophilic Segmented | | Neutrophilic Band | | Eosinophil | | Basophil | | Monocyte | | |
|--------------------------------|------------|--------|---------------------------|--------|----------------------|--------|------------|--------|----------|--------|----------|--------|------|
| | % | % | % | % | % | % | % | % | % | % | % | % | |
| | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | |
| 1, 3-BAC 0 | Mean | 74.62 | 86.56 | 21.56 | 9.62 | 0.00 | 0.00 | 0.40 | 0.60 | 0.00 | 0.00 | 3.42 | 3.22 |
| | S. D. | 11.83 | 4.25 | 13.11 | 4.81 | 0.00 | 0.00 | 0.55 | 0.89 | 0.00 | 0.00 | 2.19 | 1.51 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 1, 3-BAC 10 | Mean | 71.94 | | 26.06 | | 0.40 | | 0.60 | | 0.00 | | 1.00 | |
| | S. D. | 5.63 | | 5.30 | | 0.89 | | 0.55 | | 0.00 | | 1.73 | |
| | n | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | |
| 1, 3-BAC 60 | Mean | 79.44 | | 16.36 | | 0.00 | | 1.40 | | 0.00 | | 2.80 | |
| | S. D. | 8.69 | | 8.05 | | 0.00 | | 0.89 | | 0.00 | | 1.30 | |
| | n | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 73.52 | 83.10 | 19.46 | 11.10 | 0.00 | 0.00 | 1.40 | 1.20 | 0.00 | 0.00 | 5.62 | 4.60 |
| | S. D. | 12.92 | 4.36 | 10.13 | 5.46 | 0.00 | 0.00 | 1.14 | 1.30 | 0.00 | 0.00 | 2.53 | 2.97 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |

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

Table 28 Blood Chemistry - Summary

| Test Substance Dose (mg/kg) | Male | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|-------------------|--------|-------------------|--------|--------------------|--------|------------|--------|-----------------------------|--------|---------------------------|--------|---------------------|--------|------------------|---------|-------------------------------|--|
| | ASAT (GOT) U/L | | ALAT (GPT) U/L | | γ GT U/L | | ALP U/L | | Total Bilirubin mg/dL | | Urea Nitrogen mg/dL | | Creatinine mg/dL | | Glucose mg/dL | | Total Cholesterol mg/dL | |
| | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | | |
| 1, 3-BAC 0 | Mean | 109.8 | 107.2 | 33.8 | 30.6 | 2.2 | 0.8 | 348.2 | 326.8 | 0.10 | 0.10 | 14.66 | 14.40 | 0.28 | 0.30 | 123.6 | 122.6 | |
| | S. D. | 22.6 | 16.1 | 9.0 | 3.4 | 0.4 | 0.8 | 49.9 | 75.1 | 0.00 | 0.00 | 2.95 | 0.74 | 0.04 | 0.00 | 5.0 | 14.9 | |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 7.4 | |
| 1, 3-BAC 10 | Mean | 90.8 | | 26.4 | | 1.6 | | 369.2 | | 0.10 | | 15.38 | | 0.26 | | 146.8** | 61.2 | |
| | S. D. | 16.3 | | 4.7 | | 0.5 | | 40.9 | | 0.00 | | 0.93 | | 0.05 | | 12.0 | 18.7 | |
| | n | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | |
| 1, 3-BAC 60 | Mean | 95.4 | | 28.4 | | 1.8 | | 386.8 | | 0.10 | | 14.86 | | 0.28 | | 132.6 | 68.0 | |
| | S. D. | 10.9 | | 3.6 | | 0.4 | | 68.0 | | 0.00 | | 2.70 | | 0.04 | | 13.8 | 12.8 | |
| | n | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 108.6 | 103.0 | 42.8 | 27.6 | 1.6 | 0.8 | 323.6 | 347.2 | 0.10 | 0.10 | 14.44 | 14.56 | 0.30 | 0.30 | 109.4 | 118.4 | |
| | S. D. | 32.0 | 13.2 | 17.8 | 3.3 | 0.5 | 0.4 | 85.3 | 95.1 | 0.00 | 0.00 | 1.44 | 1.50 | 0.00 | 0.00 | 7.3 | 12.3 | |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | | |

Significantly different from control

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

Table 28 Blood Chemistry - Summary

| Test Substance Dose (mg/kg) | | Male | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|-----|--------------|-------|---------------|--------|---------|--------|-----------|--------|---------|--------|----------------------|-------|--------|--------|--------|--------|------|-------|-------|
| | | Triglyceride | | Total Protein | | Albumin | | A/G Ratio | | Calcium | | Inorganic Phosphorus | | Na | | K | | Cl | | |
| | | ng/dL | g/dL | g/dL | g/dL | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | mg/dL | mg/dL | mmol/L | mmol/L | mmol/L | mmol/L | | | |
| 1, 3-BAC | 0 | Mean | 13.0 | 30.2 | 6.72 | 6.58 | 3.02 | 3.02 | 0.820 | 0.842 | 10.04 | 10.00 | 8.56 | 8.20 | 147.8 | 146.2 | 4.70 | 4.40 | 104.2 | 105.0 |
| | | S. D. | 6.3 | 14.6 | 0.26 | 0.13 | 0.19 | 0.16 | 0.066 | 0.064 | 0.18 | 0.19 | 0.40 | 0.57 | 0.8 | 1.1 | 0.19 | 0.12 | 0.8 | 1.2 |
| | | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | |
| 1, 3-BAC | 10 | Mean | 33.8* | | 6.56 | | 3.04 | | 0.854 | | 10.20 | | 8.30 | | 147.6 | | 4.54 | | 104.8 | |
| | | S. D. | 7.5 | | 0.42 | | 0.24 | | 0.036 | | 0.32 | | 0.38 | | 0.5 | | 0.23 | | 1.5 | |
| | | n | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | |
| 1, 3-BAC | 60 | Mean | 32.6 | | 6.78 | | 3.06 | | 0.830 | | 10.26 | | 8.22 | | 147.6 | | 4.62 | | 103.6 | |
| | | S. D. | 23.3 | | 0.19 | | 0.11 | | 0.021 | | 0.23 | | 0.33 | | 1.3 | | 0.16 | | 1.5 | |
| | | n | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | |
| 1, 3-BAC | 300 | Mean | 24.2 | 28.6 | 5.98** | 6.48 | 2.82 | 3.00 | 0.900 | 0.856 | 9.90 | 9.84 | 8.38 | 8.24 | 148.2 | 146.8 | 4.60 | 4.62 | 104.8 | 104.2 |
| | | S. D. | 7.0 | 5.7 | 0.18 | 0.13 | 0.16 | 0.16 | 0.086 | 0.054 | 0.21 | 0.11 | 0.70 | 0.43 | 0.4 | 1.3 | 0.19 | 0.22 | 1.8 | 2.2 |
| | | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | | |

Significantly different from control

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

Table 29 Blood Chemistry - Summary

| | | Female | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|-------|------------|--------|------------|--------|-------------|--------|--------|--------|-----------------------------|--------|---------------------------|--------|---------------------|--------|------------------|--------|-------------------------------|------|
| Test Substance Dose (mg/kg) | U/L | ASAT (GOT) | | ALAT (GPT) | | γ GT | | ALP | | Total Bilirubin mg/dL | | Urea Nitrogen mg/dL | | Creatinine mg/dL | | Glucose mg/dL | | Total Cholesterol mg/dL | |
| | | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | | |
| 1, 3-BAC 0 | Mean | 143.8 | 126.2 | 45.2 | 21.2 | 1.2 | 1.2 | 260.8 | 151.4 | 0.10 | 0.10 | 17.76 | 17.00 | 0.34 | 0.42 | 122.8 | 123.4 | 60.4 | 73.0 |
| | S. D. | 25.1 | 18.0 | 8.1 | 3.7 | 0.8 | 1.3 | 81.8 | 19.4 | 0.00 | 0.00 | 2.47 | 4.43 | 0.05 | 0.04 | 11.9 | 19.7 | 5.0 | 4.6 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 1, 3-BAC 10 | Mean | 151.2 | | 52.6 | | 2.0 | | 221.4 | | 0.06 | | 20.66 | | 0.36 | | 116.8 | | 69.8 | |
| | S. D. | 10.8 | | 11.9 | | 0.7 | | 34.4 | | 0.05 | | 0.61 | | 0.05 | | 6.5 | | 19.2 | |
| | n | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | |
| 1, 3-BAC 60 | Mean | 107.0* | | 44.6 | | 2.0 | | 240.6 | | 0.10 | | 18.84 | | 0.40 | | 139.2 | | 53.8 | |
| | S. D. | 6.4 | | 9.2 | | 0.0 | | 49.1 | | 0.00 | | 2.97 | | 0.00 | | 14.9 | | 8.1 | |
| | n | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 140.6 | 119.2 | 63.6* | 29.8 | 1.8 | 1.0 | 358.6 | 197.0* | 0.06 | 0.10 | 18.12 | 16.66 | 0.32 | 0.42 | 111.8 | 109.0 | 62.8 | 74.8 |
| | S. D. | 25.7 | 19.5 | 12.1 | 19.3 | 1.1 | 0.0 | 146.9 | 30.6 | 0.05 | 0.00 | 2.64 | 3.05 | 0.04 | 0.04 | 9.4 | 11.3 | 7.5 | 17.0 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |

Significantly different from control

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

Table 29

Blood Chemistry - Summary

Female

| Test Substance Dose (mg/kg) | Triglyceride | | Total Protein | | Albumin | | A/G Ratio | | Calcium | | Inorganic Phosphorus | | Na | | K | | Cl | | |
|--------------------------------|--------------|--------|---------------|--------|---------|--------|-----------|--------|---------|--------|----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | mg/dL | | g/dL | | g/dL | | | | mg/dL | | mg/dL | | mmol/L | | mmol/L | | mmol/L | | |
| | | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 | Day 43 | Day 57 |
| 1, 3-BAC 0 | Mean | 62.2 | 13.0 | 6.80 | 7.26 | 3.14 | 3.50 | 0.862 | 0.936 | 11.04 | 10.08 | 10.02 | 6.54 | 145.8 | 145.4 | 4.56 | 4.30 | 102.2 | 104.0 |
| | S. D. | 39.7 | 4.1 | 0.39 | 0.60 | 0.21 | 0.37 | 0.063 | 0.052 | 0.13 | 0.61 | 0.70 | 0.87 | 0.8 | 1.5 | 0.30 | 0.37 | 0.4 | 2.0 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 1, 3-BAC 10 | Mean | 49.4 | | 6.98 | | 3.18 | | 0.836 | | 11.22 | | 10.00 | | 145.0 | | 4.70 | | 101.6 | |
| | S. D. | 13.0 | | 0.54 | | 0.23 | | 0.043 | | 0.35 | | 0.46 | | 0.7 | | 0.29 | | 1.5 | |
| | n | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | |
| 1, 3-BAC 60 | Mean | 67.0 | | 6.80 | | 3.26 | | 0.926 | | 10.94 | | 9.72 | | 146.4 | | 4.46 | | 102.4 | |
| | S. D. | 8.0 | | 0.10 | | 0.11 | | 0.027 | | 0.38 | | 0.48 | | 0.5 | | 0.09 | | 0.9 | |
| | n | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 54.4 | 10.8 | 6.34 | 7.34 | 2.98 | 3.66 | 0.882 | 0.994 | 10.84 | 9.94 | 10.18 | 6.28 | 145.2 | 145.6 | 4.90 | 4.04 | 102.4 | 105.0 |
| | S. D. | 24.8 | 5.5 | 0.38 | 0.62 | 0.22 | 0.45 | 0.054 | 0.097 | 0.42 | 0.34 | 1.24 | 0.83 | 1.5 | 1.5 | 0.14 | 0.38 | 2.1 | 1.2 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | |

Significantly different from control

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

Table 30 Urinalysis - Summary

Male

| Test Substance Dose (mg/kg) | pH | | | | | | | | | Protein | | | Glucose | | | Ketones | | | Bilirubin | | | Occult Blood | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|---------|-----|----|---------|----|---|---------|----|----|-----------|---|-----|--------------|----|----|--------|-----|----|----|----|---|---|---|---|
| | 5.0 | 5.5 | 6.0 | 6.5 | 7.0 | 7.5 | 8.0 | 8.5 | >9 | - | +/- | 1+ | 2+ | 3+ | - | +/- | 1+ | 2+ | 3+ | - | +/- | 1+ | 2+ | 3+ | - | +/- | 1+ | 2+ | 3+ | | | | |
| | Day 38 | | | | | | | | | Day 38 | | | Day 38 | | | Day 38 | | | Day 38 | | | Day 38 | | | Day 38 | | | | | | | | |
| 1,3-BAC 0 | n | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 | 0 | 0 | 3 | 2 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | | | |
| 1,3-BAC 10 | n | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 | 0 | 0 | 4 | 1 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| 1,3-BAC 60 | n | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 | 0 | 0 | 4 | 1 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| 1,3-BAC 300 | n | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 1 | 3 | 1 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0 |

Significantly different from control

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

Table 30 Urinalysis - Summary

Male

Test Substance Urobilinogen
 Dose (mg/kg) EU/dl
 0.1 1.0 2.0 4.0 ≥ 8
 Day 38

| 1, 3-BAC | 0 | n | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|----------|-----|---|---|---|---|---|---|
| 1, 3-BAC | 10 | n | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1, 3-BAC | 60 | n | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1, 3-BAC | 300 | n | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Significantly different from control

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

Table 31 Organ Weight - Summary

| Test Substance Dose (mg/kg) | | Male | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|-------|----------------------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|---------|-------|----------|--------|--------|--------|
| | | Final Body Weight | | Brain | | Thymus | | Heart | | Liver | | Spleen | | Kidneys | | Adrenals | | Testes | |
| | | g | Day 43 | g | Day 57 | mg | Day 43 | Day 57 | g | Day 43 | Day 57 | g | Day 43 | Day 57 | g | Day 43 | Day 57 | mg | Day 43 |
| 1, 3-BAC | Mean | 446.0 | 489.6 | 2.084 | 2.054 | 340.0 | 261.4 | 1.572 | 1.542 | 10.672 | 12.154 | 0.732 | 0.808 | 2.854 | 2.960 | 56.60 | 61.88 | 3.343 | 3.326 |
| | S. D. | 38.8 | 42.5 | 0.052 | 0.079 | 46.1 | 32.5 | 0.186 | 0.160 | 1.098 | 1.589 | 0.096 | 0.178 | 0.364 | 0.279 | 4.90 | 6.23 | 0.152 | 0.374 |
| | n | 7 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 7 | 5 |
| 1, 3-BAC | Mean | 445.0 | | 2.040 | | 368.8 | | 1.542 | | 11.244 | | 0.716 | | 2.772 | | 57.40 | | 3.309 | |
| | S. D. | 43.5 | | 0.092 | | 108.2 | | 0.228 | | 1.242 | | 0.121 | | 0.217 | | 6.98 | | 0.317 | |
| | n | 12 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 12 | |
| 1, 3-BAC | Mean | 444.8 | | 2.010 | | 334.2 | | 1.580 | | 11.138 | | 0.698 | | 2.874 | | 61.10 | | 3.168 | |
| | S. D. | 46.1 | | 0.071 | | 78.5 | | 0.243 | | 1.958 | | 0.121 | | 0.387 | | 6.81 | | 0.228 | |
| | n | 12 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 12 | |
| 1, 3-BAC | Mean | 397.5 | 456.0 | 2.024 | 2.078 | 281.4 | 317.2 | 1.350 | 1.542 | 9.832 | 11.702 | 0.738 | 0.820 | 2.762 | 2.844 | 70.88* | 72.00 | 2.732 | 3.122 |
| | S. D. | 35.0 | 29.7 | 0.074 | 0.028 | 35.9 | 65.8 | 0.230 | 0.239 | 1.026 | 0.789 | 0.086 | 0.159 | 0.347 | 0.134 | 11.76 | 8.97 | 1.007 | 0.513 |
| | n | 6 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 6 | 5 | |

Significantly different from control

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

Table 31

Organ Weight - Summary

Male

Test Substance Epididymides
Dose (mg/kg)

g
Day 43 Day 57

| | | | |
|----------|-------|--------|--------|
| 1, 3-BAC | Mean | 1. 247 | 1. 352 |
| 0 | S. D. | 0. 051 | 0. 075 |
| | n | 7 | 5 |

| | | |
|----------|-------|--------|
| 1, 3-BAC | Mean | 1. 248 |
| 10 | S. D. | 0. 072 |
| | n | 12 |

| | | |
|----------|-------|--------|
| 1, 3-BAC | Mean | 1. 195 |
| 60 | S. D. | 0. 081 |
| | n | 12 |

| | | | |
|----------|-------|--------|--------|
| 1, 3-BAC | Mean | 1. 058 | 1. 256 |
| 300 | S. D. | 0. 250 | 0. 116 |
| | n | 6 | 5 |

Significantly different from control

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

Table 32

Study No. B041798

Organ Weight - Summary (F0 Delivered-on Weaning)
Sex : Female

| Test Substance Dose (mg/kg) | F. B. W. (g) | Brain (g) | Thymus (mg) | Heart (g) | Liver (g) | Spleen (g) | Kidneys (g) | Adrenals (mg) |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
| 1, 3-BAC 0 | Mean S. D. n | 316.2 16.0 5 | 1.974 0.101 5 | 276.8 101.2 5 | 1.146 0.125 5 | 11.020 0.610 5 | 0.796 0.102 5 | 2.082 0.213 5 |
| 1, 3-BAC 10 | Mean S. D. n | 299.4 17.1 5 | 2.002 0.102 5 | 294.4 64.9 5 | 1.062 0.029 5 | 10.902 0.821 5 | 0.854 0.154 5 | 2.088 0.223 5 |
| 1, 3-BAC 60 | Mean S. D. n | 309.0 17.3 5 | 1.964 0.080 5 | 295.2 96.8 5 | 1.014 0.097 5 | 10.564 0.480 5 | 0.764 0.093 5 | 2.020 0.047 5 |
| 1, 3-BAC 300 | Mean S. D. n | 292.8 18.7 5 | 1.962 0.070 5 | 221.6 85.2 5 | 1.044 0.096 5 | 10.772 0.750 5 | 0.704 0.187 5 | 2.174 0.125 5 |

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

Table 33 Organ Weight - Summary

| Test Substance Dose (mg/kg) | | Female # | | | | | | | | |
|--------------------------------|-------|----------------------|--------|-------|--------|-------|--------|--------|---------|----------|
| | | Final Body Weight | | Brain | Thymus | Heart | Liver | Spleen | Kidneys | Adrenals |
| | | g | Day 57 | g | Day 57 | mg | Day 57 | g | Day 57 | g |
| 1, 3-BAC | Mean | 296.0 | | 1.908 | 301.8 | 1.012 | 7.824 | 0.578 | 1.920 | 74.58 |
| | S. D. | 16.0 | | 0.103 | 54.2 | 0.094 | 0.525 | 0.042 | 0.129 | 3.52 |
| | n | 5 | | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 1, 3-BAC | Mean | 293.0 | | 2.000 | 341.4 | 0.990 | 8.202 | 0.538 | 1.956 | 79.64 |
| | S. D. | 23.6 | | 0.096 | 90.1 | 0.072 | 0.490 | 0.043 | 0.205 | 10.97 |
| | n | 5 | | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |

Significantly different from control

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

: Satellite animal

Table 34

Relative Organ Weight - Summary

Male

| Test Substance Dose (mg/kg) | Male | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|----------------------|-------|-------|--------|--------|---------------------|--------|--------|-------|--------|--------|-------|---------|--------|----------|---------|---------|---------------------|--------|--------|---|--------|--------|
| | Final Body Weight | | Brain | | Thymus | | Heart | | Liver | | Spleen | | Kidneys | | Adrenals | | Testes | | | | | | |
| | g | | % | Day 43 | Day 57 | x10 ⁻³ % | Day 43 | Day 57 | % | Day 43 | Day 57 | % | Day 43 | Day 57 | % | Day 43 | Day 57 | x10 ⁻³ % | Day 43 | Day 57 | % | Day 43 | Day 57 |
| 1, 3-BAC | Mean | 446.0 | 489.6 | 0.486 | 0.422 | 79.44 | 53.34 | 0.366 | 0.318 | 2.464 | 2.478 | 0.170 | 0.164 | 0.660 | 0.604 | 13.10 | 12.66 | 0.754 | 0.682 | | | | |
| 0 | S. D. | 38.8 | 42.5 | 0.023 | 0.047 | 15.19 | 3.84 | 0.037 | 0.042 | 0.107 | 0.186 | 0.031 | 0.026 | 0.069 | 0.038 | 1.07 | 0.68 | 0.046 | 0.067 | | | | |
| | n | 7 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 7 | 5 | | | |
| 1, 3-BAC | Mean | 445.0 | | 0.474 | | 87.40 | | 0.354 | | 2.596 | | 0.164 | | 0.638 | | 13.28 | | 0.746 | | | | | |
| 10 | S. D. | 43.5 | | 0.033 | | 31.98 | | 0.017 | | 0.167 | | 0.015 | | 0.029 | | 1.86 | | 0.061 | | | | | |
| | n | 12 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 12 | | | |
| 1, 3-BAC | Mean | 444.8 | | 0.460 | | 74.80 | | 0.360 | | 2.500 | | 0.156 | | 0.652 | | 13.82 | | 0.718 | | | | | |
| 60 | S. D. | 46.1 | | 0.065 | | 11.53 | | 0.052 | | 0.157 | | 0.005 | | 0.086 | | 1.23 | | 0.085 | | | | | |
| | n | 12 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 5 | | 12 | | | |
| 1, 3-BAC | Mean | 397.5 | 456.0 | 0.514 | 0.456 | 71.76 | 69.98 | 0.342 | 0.338 | 2.480 | 2.568 | 0.188 | 0.178 | 0.696 | 0.626 | 17.84** | 15.74** | 0.705 | 0.686 | | | | |
| 300 | S. D. | 35.0 | 29.7 | 0.053 | 0.030 | 13.14 | 16.68 | 0.045 | 0.029 | 0.080 | 0.116 | 0.019 | 0.028 | 0.038 | 0.042 | 2.03 | 1.28 | 0.275 | 0.113 | | | | |
| | n | 6 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 6 | 5 | | | | |

Significantly different from control

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

Table 34 Relative Organ Weight - Summary

Male

| Test Substance Dose (mg/kg) | Epididymides | | |
|--------------------------------|--------------|--------|--------|
| | % | Day 43 | Day 57 |
| 1, 3-BAC 0 | Mean | 0.281 | 0.278 |
| | S. D. | 0.027 | 0.015 |
| | n | 7 | 5 |
| 1, 3-BAC 10 | Mean | 0.281 | |
| | S. D. | 0.020 | |
| | n | 12 | |
| 1, 3-BAC 60 | Mean | 0.272 | |
| | S. D. | 0.031 | |
| | n | 12 | |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 0.270 | 0.278 |
| | S. D. | 0.079 | 0.028 |
| | n | 6 | 5 |

Significantly different from control

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

Table 35

Study No. B041798

Relative Organ Weight - Summary (F0 Delivered-on Weaning)
Sex : Female

Unit : g/100gBW

| Test Substance Dose (mg/kg) | F. B. W. (g) | Brain ($\times 10^{-3}$) | Thymus ($\times 10^{-3}$) | Heart | Liver | Spleen | Kidneys | Adrenals ($\times 10^{-3}$) |
|--|--------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------------------|
| 1, 3-BAC 0 | Mean S. D. n | 316.2 16.0 5 | 0.624 0.017 5 | 88.14 33.20 5 | 0.360 0.027 5 | 3.488 0.188 5 | 0.252 0.033 5 | 0.658 0.054 5 |
| 1, 3-BAC 10 | Mean S. D. n | 299.4 17.1 5 | 0.666 0.028 5 | 98.26 19.48 5 | 0.354 0.017 5 | 3.640 0.149 5 | 0.286 0.054 5 | 0.696 0.059 5 |
| 1, 3-BAC 60 | Mean S. D. n | 309.0 17.3 5 | 0.640 0.049 5 | 95.02 27.30 5 | 0.330 0.033 5 | 3.428 0.263 5 | 0.248 0.030 5 | 0.656 0.041 5 |
| 1, 3-BAC 300 | Mean S. D. n | 292.8 18.7 5 | 0.674 0.046 5 | 75.48 27.74 5 | 0.356 0.018 5 | 3.678 0.116 5 | 0.240 0.066 5 | 0.744* 0.021 5 |
| Significantly different from control : * , P<0.05 ; ** , P<0.01. | | | | | | | | |

Table 36 Relative Organ Weight - Summary

| | | Female # | | | | | | | |
|----------------|--------------|-------------------------------|----------------|-----------------------------------|----------------|----------------|-----------------|------------------|-------------------------------------|
| Test Substance | Dose (mg/kg) | Final Body Weight g Day 57 | Brain % Day 57 | Thymus x10 ⁻³ % Day 57 | Heart % Day 57 | Liver % Day 57 | Spleen % Day 57 | Kidneys % Day 57 | Adrenals x10 ⁻³ % Day 57 |
| 1, 3-BAC | Mean | 296.0 | 0.646 | 101.44 | 0.342 | 2.642 | 0.196 | 0.650 | 25.24 |
| | S. D. | 16.0 | 0.034 | 13.09 | 0.019 | 0.085 | 0.022 | 0.032 | 1.37 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 1, 3-BAC | Mean | 293.0 | 0.686 | 115.42 | 0.338 | 2.804** | 0.184 | 0.670 | 27.48 |
| | S. D. | 23.6 | 0.042 | 23.14 | 0.019 | 0.065 | 0.029 | 0.071 | 5.29 |
| | n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |

Significantly different from control

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

#: Satellite animal

Table 37 Necropsy Findings - Summary

| Organ Findings | Sex Test Substance Dose Dose Unit Number of Animals Number of Animals Examined | Scheduled Sacrifice | | | | | | | | |
|-------------------------------|---|---------------------|----------------|----------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|--|
| | | Male | | Female | | Male | | Female | | |
| | | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | 1, 3-BAC 0 | 1, 3-BAC 10 | 1, 3-BAC 60 | 1, 3-BAC 300 | |
| | | mg/kg | mg/kg | mg/kg | mg/kg | mg/kg | mg/kg | mg/kg | mg/kg | |
| | | 7 | 12 | 12 | 6 | 12 | 12 | 12 | 11 | |
| Stomach | | | | | | | | | | |
| Adhesion, forestomach | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| Thickening, forestomach, wall | | 0 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 | 0 | 11 | |
| Ulcer, forestomach, mucosa | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| Liver | | | | | | | | | | |
| Whitish patch | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| Testis | | | | | | | | | | |
| Small | | 0 | 0 | 0 | 2 | | | | | |
| Epididymis | | | | | | | | | | |
| Small | | 0 | 0 | 0 | 2 | | | | | |

Table 37 Necropsy Findings - Summary

Scheduled Sacrifice (Recovery)

| Organ Findings | Sex | Male | | Female | |
|----------------------|----------------------------|----------|----------|----------|----------|
| | Test Substance | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC |
| | Dose | 0 | 300 | 0 | 300 |
| | Dose Unit | mg/kg | mg/kg | mg/kg | mg/kg |
| | Number of Animals | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | Number of Animals Examined | <5> | <5> | <5> | <5> |
| Uterus Distention | | | 1 | 0 | |

Table 37 Necropsy Findings - Summary

| Organ Findings | Death | |
|--|----------------------------|----------|
| | Sex | Male |
| | Test Substance | 1, 3-BAC |
| | Dose | 300 |
| | Dose Unit | mg/kg |
| | Number of Animals | 1 |
| | Number of Animals Examined | <1> |
| Thymus | | |
| Dark reddish change | | 1 |
| Spleen | | |
| Small | | 1 |
| Lung (and bronchus) | | |
| Dark reddish change | | 1 |
| Stomach | | |
| Dark reddish change, glandular stomach, mucosa | | 1 |
| Small intestine, duodenum | | |
| Abnormal contents | | 1 |
| Small intestine, jejunum | | |
| Abnormal contents | | 1 |
| Small intestine, ileum | | |
| Abnormal contents | | 1 |
| Dilatation | | 1 |
| Large intestine, cecum | | |
| Dilatation | | 1 |

Table 37 Necropsy Findings - Summary

Not pregnant

| | | |
|-------------------------------|----------------------------|----------|
| Organ Findings | Sex | Female |
| | Test Substance | 1, 3-BAC |
| | Dose | 300 |
| | Dose Unit | mg/kg |
| | Number of Animals | 1 |
| | Number of Animals Examined | <1> |
| Stomach | | |
| Thickening, forestomach, wall | | 1 |

Table 38 Histological Findings - Summary

| Organ Findings | Sex Test Substance Dose Dose Unit Number of Animals | Scheduled Sacrifice | | | | | | | |
|--|---|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | | Male | | Female | | Male | | Female | |
| | | 1, 3-BAC 0 mg/kg 7 | 1, 3-BAC 10 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 60 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 300 mg/kg 6 | 1, 3-BAC 0 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 10 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 60 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 300 mg/kg 11 |
| Grade | | <5> | <0> | <0> | <5> | <5> | <0> | <0> | <5> |
| Heart | | | | | | | | | |
| Degeneration, myocardial fiber | | 1 2 | <0> | <0> | 2 | <5> | <0> | <0> | 1 |
| | | 2 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| | | 3 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| | | 4 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| Lymph node, mandibular | | <5> | <0> | <0> | <5> | <5> | <0> | <0> | <5> |
| Lymph node, mesenteric | | <5> | <0> | <0> | <5> | <5> | <0> | <0> | <5> |
| Thymus | | <5> | <0> | <0> | <5> | <5> | <0> | <0> | <5> |
| Spleen | | <5> | <0> | <0> | <5> | <5> | <0> | <0> | <5> |
| Extramedullary hematopoiesis, erythrocytic | 1 | 0 | <0> | <0> | 0 | 5 | | | 5 |
| | 2 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| | 3 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| | 4 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| Bone marrow, femur | | <5> | <0> | <0> | <5> | <5> | <0> | <0> | <5> |
| Trachea | | <5> | <0> | <0> | <5> | <5> | <0> | <0> | <5> |
| Lung (and bronchus) | | <5> | <0> | <0> | <5> | <5> | <0> | <0> | <5> |
| Accumulation, macrophage | 1 | 2 | | | 3 | 1 | | | 1 |
| | 2 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| | 3 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| | 4 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |

◇, Number of animals examined

1, Minimal; 2, Mild; 3, Moderate; 4, Severe

Table 38 Histological Findings - Summary

| Organ Findings | Sex Test Substance Dose Dose Unit Number of Animals | Scheduled Sacrifice | | | | | | | |
|--|---|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | | Male | | | | Female | | | |
| | | 1, 3-BAC 0 mg/kg 7 | 1, 3-BAC 10 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 60 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 300 mg/kg 6 | 1, 3-BAC 0 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 10 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 60 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 300 mg/kg 11 |
| Grade | | <5> | <0> | <0> | <5> | <5> | <0> | <0> | <5> |
| Lung (and bronchus) | | | | | | | | | |
| Hemorrhage | | 1 2 3 4 | 3 0 0 0 | | 2 0 0 0 | 3 0 0 0 | | | 2 0 0 0 |
| Metaplasia, osseous | | 1 2 3 4 | 2 0 0 0 | | 0 0 0 0 | 2 0 0 0 | | | 1 0 0 0 |
| Mineralization, arterial wall | | 1 2 3 4 | 1 0 0 0 | | 0 0 0 0 | 0 0 0 0 | | | 0 0 0 0 |
| Stomach | | | <5> | <5> | <5> | <6> | <5> | <5> | <12> |
| Cell infiltration, inflammatory, forestomach, focal | | 1 2 3 4 | 0 0 0 0 | 0 0 0 0 | 0 0 0 0 | ** 6 0 0 | 0 0 0 0 | 0 0 0 0 | 1 9 1 0 |
| Erosion, glandular stomach | | 1 2 3 4 | 0 0 0 0 | 1 0 0 0 | 0 0 0 0 | 1 0 0 0 | 0 0 0 0 | 0 0 0 0 | 0 0 0 0 |

◇, Number of animals examined

1, Minimal; 2, Mild; 3, Moderate; 4, Severe

Significantly different from control : **, P<0.01.

Table 38 Histological Findings - Summary

| Organ Findings | Sex Test Substance Dose Dose Unit Number of Animals | Scheduled Sacrifice | | | | | | | |
|---|---|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | | Male | | Female | | | | | |
| | | 1, 3-BAC 0 mg/kg 7 | 1, 3-BAC 10 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 60 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 300 mg/kg 6 | 1, 3-BAC 0 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 10 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 60 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 300 mg/kg 11 |
| Grade | | <5> | <5> | <5> | <6> | <5> | <5> | <5> | <11> |
| Stomach | | | | | | | | | |
| Hyperkeratosis, forestomach, focal | | 1 0 | 0 | 0 | 6 ** | 0 | 0 | 0 | 11 ** |
| | 2 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hyperplasia, squamous, forestomach, focal | | 1 0 | 0 | 0 | 0 ** | 0 | 0 | 0 | 0 ** |
| | 2 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 | 0 | 10 |
| | 4 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Ulcer, forestomach | | 1 0 | 0 | 0 | 2 * | 0 | 0 | 0 | 2 ** |
| | 2 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| | 3 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Small intestine, duodenum | | <5> | <5> | <5> | <5> | <5> | <5> | <5> | <5> |
| Small intestine, jejunum | | <5> | <5> | <5> | <5> | <5> | <5> | <5> | <5> |
| Small intestine, ileum | | <5> | <5> | <5> | <5> | <5> | <5> | <5> | <5> |
| Large intestine, cecum | | <5> | <0> | <0> | <5> | <5> | <0> | <0> | <5> |
| Large intestine, colon | | <5> | <0> | <0> | <5> | <5> | <0> | <0> | <5> |
| Large intestine, rectum | | <5> | <0> | <0> | <5> | <5> | <0> | <0> | <5> |

◇, Number of animals examined

1, Minimal; 2, Mild; 3, Moderate; 4, Severe

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

Table 38 Histological Findings - Summary

| Organ Findings | Sex Test Substance Dose Dose Unit Number of Animals | Scheduled Sacrifice | | | | | | | |
|--|---|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | | Male | | Female | | | | | |
| | | 1, 3-BAC 0 mg/kg 7 | 1, 3-BAC 10 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 60 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 300 mg/kg 6 | 1, 3-BAC 0 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 10 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 60 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 300 mg/kg 11 |
| Grade | | <5> | <0> | <0> | <5> | <5> | <0> | <0> | <6> |
| Liver | | | | | | | | | |
| Cell infiltration, inflammatory, focal | 1 | 2 | | | 3 | 1 | | | 2 |
| | 2 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| | 3 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| | 4 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| Granulomatous inflammation, focal | 1 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| | 2 | 0 | | | 0 | 0 | | | 1 |
| | 3 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| | 4 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| Necrosis, hepatocyte, focal | 1 | 1 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| | 2 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| | 3 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| | 4 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| Kidney | | | | | | | | | |
| Basophilic tubule, proximal tubule | 1 | 1 | <0> | <0> | <5> | <5> | <0> | <0> | <5> |
| | 2 | 0 | | | 0 | 2 | | | 0 |
| | 3 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| | 4 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| Cast, hyaline | 1 | 2 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| | 2 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| | 3 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| | 4 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |

◇ , Number of animals examined

1 , Minimal; 2 , Mild; 3 , Moderate; 4 , Severe

Table 38 Histological Findings - Summary

| Organ Findings | Sex Test Substance Dose Dose Unit Number of Animals | Male 1, 3-BAC 0 mg/kg 7 | Scheduled Sacrifice | | | | | |
|---|---|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--|-------------------------------|-------------------------------|
| | | | 1, 3-BAC 10 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 60 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 300 mg/kg 6 | Female 1, 3-BAC 0 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 10 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 60 mg/kg 12 |
| | | | Grade | <5> | <0> | <0> | <5> | <0> |
| Kidney | | | | <5> | <0> | <0> | <5> | <0> |
| Cell infiltration, lymphocyte, interstitium | | 1 | 1 | | | 2 | 1 | 0 |
| | | 2 | 0 | | | 0 | 0 | 0 |
| | | 3 | 0 | | | 0 | 0 | 0 |
| | | 4 | 0 | | | 0 | 0 | 0 |
| Mineralization, medulla | | 1 | 2 | | | 1 | 2 | 1 |
| | | 2 | 0 | | | 0 | 0 | 0 |
| | | 3 | 0 | | | 0 | 0 | 0 |
| | | 4 | 0 | | | 0 | 0 | 0 |
| Urinary bladder | | | <5> | <0> | <0> | <5> | <5> | <0> |
| Testis | | | <5> | <5> | <5> | <5> | | |
| Atrophy, seminiferous tubule | | 1 | 0 | 2 | 0 | 2 | * | |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | | |
| | | 4 | 0 | 0 | 0 | 1 | | |
| Hyperplasia, interstitial cell, diffuse | | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | | |
| | | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |
| | | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | | |

◇, Number of animals examined

1, Minimal; 2, Mild; 3, Moderate; 4, Severe

Significantly different from control : *, P<0.05.

Table 38 Histological Findings - Summary

| Organ Findings | Sex Test Substance Dose Dose Unit Number of Animals | Scheduled Sacrifice | | | | | | | |
|---|---|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | | Male | | Female | | Male | | Female | |
| | | 1, 3-BAC 0 mg/kg 7 | 1, 3-BAC 10 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 60 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 300 mg/kg 6 | 1, 3-BAC 0 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 10 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 60 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 300 mg/kg 11 |
| Epididymis | Grade | <5> | <5> | <5> | <5> | | | | |
| Atrophy, duct | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | | | | |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| Cell debris, duct | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | | | | |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| Decrease, sperm, duct | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 2 | | | | |
| Seminal vesicle | | <5> | <0> | <0> | <5> | | | | |
| Prostate | | <5> | <0> | <0> | <5> | | | | |
| Cell infiltration, lymphocyte, interstitium | 1 | 3 | | | 1 | | | | |
| | 2 | 0 | | | 0 | | | | |
| | 3 | 0 | | | 0 | | | | |
| | 4 | 0 | | | 0 | | | | |
| Coagulating gland | | <5> | <0> | <0> | <5> | | | | |
| Ovary | | | | | <5> | <0> | <0> | <5> | |

◇, Number of animals examined

1, Minimal; 2, Mild; 3, Moderate; 4, Severe

Table 38 Histological Findings - Summary

| Organ Findings | Sex Test Substance Dose Dose Unit Number of Animals | Scheduled Sacrifice | | | | | | | |
|----------------------------------|---|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| | | Male | | Female | | Male | | Female | |
| | | 1, 3-BAC 0 mg/kg 7 | 1, 3-BAC 10 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 60 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 300 mg/kg 6 | 1, 3-BAC 0 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 10 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 60 mg/kg 12 | 1, 3-BAC 300 mg/kg 11 |
| Uterus | Grade | | | | | <5> | <0> | <0> | <5> |
| Vagina | | | | | | <5> | <0> | <0> | <5> |
| Pituitary | | <5> | <0> | <0> | <5> | <5> | <0> | <0> | <5> |
| Aberrant craniopharyngeal tissue | 1 | 0 | | | 1 | 0 | | | 0 |
| | 2 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| | 3 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| | 4 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| Thyroid | | <5> | <0> | <0> | <5> | <5> | <0> | <0> | <5> |
| Ectopic thymic tissue | 1 | 0 | | | 1 | 0 | | | 0 |
| | 2 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| | 3 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| | 4 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| Ultimobranchial remnant | 1 | 4 | | | 4 | 5 | | | 3 |
| | 2 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| | 3 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| | 4 | 0 | | | 0 | 0 | | | 0 |
| Parathyroid | | <5> | <0> | <0> | <5> | <5> | <0> | <0> | <5> |
| Adrenal | | <5> | <5> | <5> | <5> | <5> | <5> | <5> | <5> |
| Necrosis, fascicular zone, focal | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

◇ , Number of animals examined

1 , Minimal; 2 , Mild; 3 , Moderate; 4 , Severe

Table 38 Histological Findings - Summary

| Organ Findings | Sex Test Substance Dose Dose Unit Number of Animals | Scheduled Sacrifice | | | | | | | |
|-------------------|---|---------------------|----|----------|----|----------|----|--------|----|
| | | Male | | 1, 3-BAC | | 1, 3-BAC | | Female | |
| | | 1, 3-BAC | 0 | 10 | 60 | 300 | 0 | 10 | 60 |
| Brain | mg/kg | 7 | 12 | 12 | 12 | 6 | 12 | 12 | 11 |
| Spinal cord | | | | | | | | | |
| Sciatic nerve | | | | | | | | | |

◇, Number of animals examined

Table 38 Histological Findings - Summary

| Organ Findings | Sex Test Substance Dose Dose Unit Number of Animals | Scheduled Sacrifice (Recovery) | | | |
|---|---|-------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|
| | | Male 1, 3-BAC 0 mg/kg 5 | Female 1, 3-BAC 0 mg/kg 5 | Male 1, 3-BAC 300 mg/kg 5 | Female 1, 3-BAC 300 mg/kg 5 |
| | | Grade | | | |
| Stomach | | <5> | <5> | <5> | <5> |
| Cell infiltration, inflammatory, forestomach, focal | 1 | 0 | 3 | 0 | 2 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cyst, glandular stomach | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hyperplasia, squamous, forestomach, focal | 1 | 0 | 5 | 0 | 5 |
| | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Small intestine, duodenum | | <5> | <5> | <5> | <5> |
| Small intestine, jejunum | | <5> | <5> | <5> | <5> |
| Small intestine, ileum | | <5> | <5> | <5> | <5> |
| Testis | | <5> | <5> | | |
| Atrophy, seminiferous tubule | 1 | 0 | 0 | | |
| | 2 | 0 | 0 | | |
| | 3 | 0 | 1 | | |
| | 4 | 0 | 0 | | |

◇, Number of animals examined

1, Minimal; 2, Mild; 3, Moderate; 4, Severe

Table 38 Histological Findings - Summary

Scheduled Sacrifice (Recovery)

| Organ Findings | Sex | Male | Female | |
|-------------------|----------------|----------|----------|----------|
| | Test Substance | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC |
| Dose | 0 | 300 | 0 | 300 |
| Dose Unit | mg/kg | mg/kg | mg/kg | mg/kg |
| Number of Animals | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Grade | | <5> | <5> | |
| Epididymis | | | | |
| Uterus | | | <1> | <0> |
| Dilatation, lumen | 1 | | 1 | |
| | 2 | | 0 | |
| | 3 | | 0 | |
| | 4 | | 0 | |
| Adrenal | | <5> | <5> | <5> |

< , Number of animals examined

1 , Minimal; 2 , Mild; 3 , Moderate; 4 , Severe

Table 38 Histological Findings - Summary

| Organ Findings | Sex Test Substance Dose Dose Unit Number of Animals | Male I, 3-BAC 300 mg/kg 1 | Death |
|-----------------------------------|---|---------------------------------------|-------|
| | | | Grade |
| Heart | | <1> | |
| Lymph node, mandibular | | <1> | |
| Thymus Atrophy | | <1> | |
| | 1 | 0 | |
| | 2 | 1 | |
| | 3 | 0 | |
| | 4 | 0 | |
| Spleen Atrophy | | <1> | |
| | 1 | 1 | |
| | 2 | 0 | |
| | 3 | 0 | |
| | 4 | 0 | |
| Bone marrow, femur | | <1> | |
| Lung (and bronchus) Congestion | | <1> | |
| | 1 | 1 | |
| | 2 | 0 | |
| | 3 | 0 | |
| | 4 | 0 | |
| Edema | | 1 | 1 |
| | 2 | 0 | |
| | 3 | 0 | |
| | 4 | 0 | |

◇ , Number of animals examined
 1 , Minimal; 2 , Mild; 3 , Moderate; 4 , Severe

Table 38 Histological Findings - Summary

Death

| Organ Findings | Sex | Test Substance | Dose | Dose Unit | Number of Animals | Grade | Death |
|---|------|----------------|------|-----------|-------------------|-------|-------|
| Stomach | Male | 1, 3-BAC | | | | <1> | |
| Cell infiltration, inflammatory, forestomach, focal | 1 | | 300 | | | 0 | |
| | 2 | | | | | 1 | |
| | 3 | | | | | 0 | |
| | 4 | | | | | 0 | |
| Hemorrhage, glandular stomach | 1 | | | | | 1 | |
| | 2 | | | | | 0 | |
| | 3 | | | | | 0 | |
| | 4 | | | | | 0 | |
| Hyperplasia, squamous, forestomach, focal | 1 | | | | | 0 | |
| | 2 | | | | | 1 | |
| | 3 | | | | | 0 | |
| | 4 | | | | | 0 | |
| Liver | | | | | | <1> | |
| Kidney | | | | | | <1> | |
| Cyst | 1 | | | | | 1 | |
| | 2 | | | | | 0 | |
| | 3 | | | | | 0 | |
| | 4 | | | | | 0 | |
| Urinary bladder | | | | | | <1> | |
| Testis | | | | | | <1> | |

◇, Number of animals examined
 1, Minimal; 2, Mild; 3, Moderate; 4, Severe

Table 38 Histological Findings - Summary

| Organ Findings | Sex | Male | Death |
|-------------------|----------------|----------|-------|
| | Test Substance | 1, 3-BAC | |
| Dose | 300 | | |
| Dose Unit | mg/kg | | |
| Number of Animals | 1 | | |
| | Grade | | |
| Epididymis | | <1> | |
| Seminal vesicle | | <1> | |
| Prostate | | <1> | |
| Coagulating gland | | <1> | |
| Pituitary | | <1> | |
| Parathyroid | | <1> | |
| Adrenal | | <1> | |
| Brain | | <1> | |
| Spinal cord | | <1> | |
| Sciatic nerve | | <1> | |

◇ , Number of animals examined

Table 38 Histological Findings - Summary

Not pregnant

| Organ Findings | Sex | Test Substance | Dose | Dose Unit | mg/kg | Number of Animals | Grade | <1> |
|---|--------|----------------|------|-----------|-------|-------------------|-------|-----|
| Stomach | Female | 1, 3-BAC | | | | | | |
| Cell infiltration, inflammatory, forestomach, focal | 1 | 300 | | | | | | 0 |
| | 2 | | | | | | | 1 |
| | 3 | | | | | | | 0 |
| | 4 | | | | | | | 0 |
| Hyperkeratosis, forestomach, focal | 1 | | | | | | | 1 |
| | 2 | | | | | | | 0 |
| | 3 | | | | | | | 0 |
| | 4 | | | | | | | 0 |
| Hyperplasia, squamous, forestomach, focal | 1 | | | | | | | 0 |
| | 2 | | | | | | | 0 |
| | 3 | | | | | | | 1 |
| | 4 | | | | | | | 0 |
| Ulcer, forestomach | 1 | | | | | | | 1 |
| | 2 | | | | | | | 0 |
| | 3 | | | | | | | 0 |
| | 4 | | | | | | | 0 |
| Ovary | | | | | | | <1> | |

◇ , Number of animals examined

1 , Minimal; 2 , Mild; 3 , Moderate; 4 , Severe

Table 39

Study No. B041798

Reproductive Performance (F0) - Summary
Mating Stage : 1st

| Test Substance Dose (mg/kg) | Number of Pairs | Mean Estrus Cycle | Incidence of Females with Irregular Estrus Cycle | Mating Period | | Copulation Index (%) | Fertility Index (%) |
|--------------------------------|-----------------------|-------------------------|---|---------------------|----------------------|-------------------------|------------------------|
| | | | | Number of Estrus | Day of Conceiving | | |
| 1, 3-BAC M 0 F 0 | Mean S. D. n | 4.00 0.00 12 | 0/12 | 0.0 0.0 12 | 2.3 1.4 12 | 100.0 a) (12/12) | 100.0 b) (12/12) |
| 1, 3-BAC M 10 F 10 | Mean S. D. n | 4.17 0.39 12 | 0/12 | 0.0 0.0 12 | 3.5 2.6 12 | 100.0 b) (12/12) | 100.0 (12/12) |
| 1, 3-BAC M 60 F 60 | Mean S. D. n | 4.00 0.00 12 | 0/12 | 0.0 0.0 12 | 2.3 1.1 12 | 100.0 b) (12/12) | 100.0 (12/12) |
| 1, 3-BAC M 300 F 300 | Mean S. D. n | 4.09 0.20 11 | 1/12 | 0.1 0.3 12 | 3.8 3.4 12 | 100.0 (12/12) | 91.7 (11/12) |

a): Number of copulated females / Number of pairs

b): Number of pregnant females / Number of copulated females

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

Table 40

Study No. B041798

Delivery Data (F0) - Summary

| Test Substance Dose (mg/kg) | Gestation Length (days) | Number of Corpora Lutea | Number of Implantation Sites | Total Number of Offspring | Implantation Index (%) | Delivery Index (%) | Gestation Index (%) |
|-----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 1, 3-BAC 0 | Mean S. D. n | 22.4 0.5 12 | 17.7 1.5 12 | 15.8 1.5 12 | 14.6 1.1 12 | 89.92 8.03 12 | 92.53 7.59 12 |
| 1, 3-BAC 10 | Mean S. D. n | 22.4 0.5 12 | 18.2 2.2 12 | 16.1 3.6 12 | 14.8 3.0 12 | 88.71 16.95 12 | 92.80 5.63 12 |
| 1, 3-BAC 60 | Mean S. D. n | 22.5 0.5 12 | 16.8 2.5 12 | 15.3 1.7 12 | 14.1 1.7 12 | 91.71 6.87 12 | 92.36 4.88 12 |
| 1, 3-BAC 300 | Mean S. D. n | 22.5 0.5 11 | 16.9 1.7 11 | 15.8 1.8 11 | 14.8 1.9 11 | 93.48 4.14 11 | 93.72 6.78 11 |

a) Number of pregnant animals delivered live offspring / number of pregnant animals
 Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 41

Study No. B041798

Litter Size and Viability Index (F1) - Summary

| Test Substance Dose (mg/kg) | Total Number of Offspring at Birth | | | Number of Live Offspring at Birth | | | Number of Live Offspring on Day 4 | | | Number of Live Offspring on Day 5 | | | Viability Index (%) | | |
|-----------------------------------|--|---------|-------|---|-----|-------|-----------------------------------|-----|-------|---|---|-------|------------------------|-------|-------|
| | | | | | | | before Culling | | | after Culling | | | | | |
| | M | F | Total | M | F | Total | M | F | Total | M | F | Total | M | F | Total |
| 1, 3-BAC 0 | Mean | 7.0 | 7.6 | 14.6 | 7.0 | 7.5 | 14.5 | 6.9 | 7.3 | 14.3 | | | | 99.48 | 98.40 |
| | S. D. | 2.0 | 2.0 | 1.1 | 2.0 | 2.1 | 1.0 | 1.9 | 2.0 | 0.9 | | | | 1.79 | 3.94 |
| | n | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | | | | 12 | 12 |
| | (M/F) | (84/91) | | (84/90) | | | (83/88) | | | | | | | | |
| 1, 3-BAC 10 | Mean | 6.8 | 8.1 | 14.8 | 6.7 | 7.9 | 14.6 | 6.7 | 7.8 | 14.5 | | | | 98.43 | 99.44 |
| | S. D. | 2.1 | 1.7 | 3.0 | 2.1 | 1.7 | 3.0 | 2.1 | 1.6 | 3.0 | | | | 2.87 | 1.93 |
| | n | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | | | | 12 | 12 |
| | (M/F) | (81/97) | | (80/95) | | | (80/94) | | | | | | | | |
| 1, 3-BAC 60 | Mean | 6.9 | 7.2 | 14.1 | 6.9 | 7.1 | 14.0 | 6.8 | 7.1 | 13.9 | | | | 99.44 | 99.24 |
| | S. D. | 3.2 | 2.9 | 1.7 | 3.2 | 2.9 | 1.7 | 3.2 | 2.9 | 1.9 | | | | 1.93 | 2.63 |
| | n | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | | | | 12 | 12 |
| | (M/F) | (83/86) | | (83/85) | | | (82/85) | | | | | | | | |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 7.5 | 7.3 | 14.8 | 7.2 | 7.0 | 14.2 | 6.9 | 6.5 | 13.4 | | | | 96.25 | 91.82 |
| | S. D. | 1.8 | 2.1 | 1.9 | 2.1 | 2.0 | 2.3 | 2.7 | 2.9 | 4.5 | | | | 12.42 | 27.14 |
| | n | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 | | | | 11 | 11 |
| | (M/F) | (83/80) | | (79/77) | | | (76/71) | | | | | | | | |

Significantly different from control

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

Table 42

Study No. B041798

Clinical Sign (F1 before Weaning) - Summary
Stage : Before Culling

| Test Substance Dose (mg/kg) | Findings (M/F) | Day | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--------------------------------|--|---------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | | | | | | |
| 1, 3-BAC 0 | Number of dams | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | Number of offspring | 84/91/0 | 84/90 | 84/90 | 84/89 | 84/88 | 84/88 |
| | Number of dams with abnormal offspring | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | No Abnormality | 84/90 | 84/90 | 84/89 | 84/88 | 83/88 | 83/88 |
| | Death (M/F/U) | 0/1/0 | 0/0 | 0/1 | 0/1 | 1/0 | |
| 1, 3-BAC 10 | Number of dams | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | Number of offspring | 81/97/0 | 80/95 | 80/95 | 80/95 | 80/94 | 80/94 |
| | Number of dams with abnormal offspring | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | No Abnormality | 80/95 | 80/95 | 80/95 | 80/94 | 80/94 | 80/94 |
| | Death (M/F/U) | 1/2/0 | 0/0 | 0/0 | 0/1 | 0/0 | |
| 1, 3-BAC 60 | Number of dams | | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| | Number of offspring | 83/86/0 | 83/85 | 82/85 | 82/85 | 82/85 | 82/85 |
| | Number of dams with abnormal offspring | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | No Abnormality | 83/85 | 82/85 | 82/85 | 82/85 | 82/85 | 82/85 |
| | Death (M/F/U) | 0/1/0 | 1/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | |
| 1, 3-BAC 300 | Number of dams | | 11 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| | Number of offspring | 83/80/0 | 79/77 | 76/71 | 76/71 | 76/71 | 76/71 |
| | Number of dams with abnormal offspring | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | No Abnormality | 76/75 | 76/71 | 76/71 | 76/71 | 76/71 | 76/71 |
| | Death (M/F/U) | 4/3/0 | 3/6 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | |
| Loss of suckling | | 3/2 | | | | | |

M:Male, F:Female, U:Unable to be sexed on day 0

Table 43

Study No. B041798

Body Weight of Offspring (F1 before Weaning) - Summary
Sex : Male

Unit : g

| Test Substance Dose (mg/kg) | /Day | before Culling / after Culling | |
|-----------------------------------|-------|--------------------------------|------|
| | | 0 | 4 |
| 1, 3-BAC 0 | Mean | 7.0 | 10.9 |
| | S. D. | 0.4 | 0.7 |
| | n | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 10 | Mean | 6.8 | 11.2 |
| | S. D. | 0.7 | 1.8 |
| | n | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 60 | Mean | 7.0 | 11.2 |
| | S. D. | 0.4 | 0.8 |
| | n | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 6.8 | 10.7 |
| | S. D. | 1.1 | 1.7 |
| | n | 11 | 11 |

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

Table 43

Study No. B041798

Body Weight of Offspring (F1 before Weaning) - Summary
 Sex : Female

Unit : g

| Test Substance Dose (mg/kg) | /Day | before Culling / after Culling | |
|-----------------------------------|-------|--------------------------------|------|
| | | 0 | 4 |
| 1, 3-BAC 0 | Mean | 6.5 | 10.3 |
| | S. D. | 0.5 | 0.8 |
| | n | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 10 | Mean | 6.5 | 10.7 |
| | S. D. | 0.7 | 1.6 |
| | n | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 60 | Mean | 6.6 | 10.7 |
| | S. D. | 0.4 | 0.9 |
| | n | 12 | 12 |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 6.5 | 10.5 |
| | S. D. | 1.1 | 1.4 |
| | n | 11 | 10 |

Significantly different from control

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

Table 44

Study No. B041798

Body Weight Gain of Offspring (F1 before Weaning) - Summary
 Sex : Male Base : Day 4 after Birth

Unit : g

| Test Substance Dose (mg/kg) | /Day | before Culling | | after Culling |
|-----------------------------------|-------|----------------|--|---------------|
| | | 0 - 4 | | |
| 1, 3-BAC 0 | Mean | 3.9 | | |
| | S. D. | 0.6 | | |
| | n | 12 | | |
| 1, 3-BAC 10 | Mean | 4.3 | | |
| | S. D. | 1.1 | | |
| | n | 12 | | |
| 1, 3-BAC 60 | Mean | 4.2 | | |
| | S. D. | 0.7 | | |
| | n | 12 | | |
| 1, 3-BAC 300 | Mean | 3.9 | | |
| | S. D. | 0.8 | | |
| | n | 11 | | |

Significantly different from control

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

Table 44

Study No. B041798

Body Weight Gain of Offspring (F1 before Weaning) - Summary
 Sex : Female Base : Day 4 after Birth

Unit : g

| Test Substance Dose (mg/kg) | /Day | before Culling | | after Culling |
|-----------------------------------|-------|----------------|--|---------------|
| | | 0 - 4 | | |
| 1, 3-BAC ₀ | Mean | 3.8 | | |
| | S. D. | 0.5 | | |
| | n | 12 | | |
| 1, 3-BAC ₁₀ | Mean | 4.2 | | |
| | S. D. | 0.9 | | |
| | n | 12 | | |
| 1, 3-BAC ₆₀ | Mean | 4.1 | | |
| | S. D. | 0.7 | | |
| | n | 12 | | |
| 1, 3-BAC ₃₀₀ | Mean | 3.9 | | |
| | S. D. | 0.4 | | |
| | n | 10 | | |

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

Table 45

Study No. B041798

External Examination of Offspring (F1) - Summary
 Day : 0 (Birth Day)

| Test Substance | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC | 1, 3-BAC |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Dose (mg/kg) | 0 | 10 | 60 | 300 |
| Number of Dams | 12 | 12 | 12 | 11 |
| Number of Offspring | 174 | 175 | 168 | 156 |
| Number of Dams with Anomalous Offspring | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Number of Offspring with Any Anomalies | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |

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

Table 46

Study No. B041798

Necropsy Findings (F1 Offspring)
Test Substance : 1, 3-BAC

| Test Substance Dose (mg/kg) | /Findings | Day: | Scheduled Sacrifice | | Dead | | Dead | | Dead | | Dead | |
|--------------------------------|------------------------------|------|---------------------|----|------|---|------|---|------|---|------|---|
| | | | 4 | | M | F | M | F | M | F | M | F |
| 1, 3-BAC 0 | Number of offspring examined | | 83 | 88 | | | 1 | | | | 1 | 1 |
| | No abnormality | | 83 | 88 | | | 1 | | | | 1 | 1 |
| 1, 3-BAC 10 | Number of offspring examined | | 80 | 94 | | | 1 | 2 | | | | |
| | No abnormality | | 80 | 94 | | | 1 | 2 | | | | 1 |
| 1, 3-BAC 60 | Number of offspring examined | | 82 | 85 | | | | | | | | |
| | No abnormality | | 82 | 85 | | | | | | | | |
| 1, 3-BAC 300 | Number of offspring examined | | 76 | 71 | | | 4 | 3 | 1 | 3 | | |
| | No abnormality | | 76 | 71 | | | 4 | 3 | 1 | 3 | | |

M:Male, F:Female