

最終報告書

ジチオリン酸 *O,O'*-ジエチルのラットを用いる
反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験

試験番号 : 7888 (115-193)

平成 16 年 11 月 12 日

試験委託者
厚生労働省 医薬食品局

財団法人
食品農医薬品安全性評価センター

目 次

1. 要約.....	10
14. 試験材料および方法.....	15
15. 観察, 測定および検査.....	19
16. 試験結果.....	28
17. 考察および結論.....	36
18. 参考文献.....	40

Figures

Figure 1	Body weight change of male rats --- ReproTox study ---	42
Figure 2	Body weight change of male rats --- Recovery study ---	43
Figure 3	Body weight change of female rats --- ReproTox study ---	44
Figure 4	Body weight change of female rats --- Recovery study ---	45
Figure 5	Food consumption of male rats --- ReproTox study ---	46
Figure 6	Food consumption of male rats --- Recovery study ---	47
Figure 7	Food consumption of female rats --- ReproTox study ---	48
Figure 8	Food consumption of female rats --- Recovery study ---	49

Tables

Table 1-1	Clinical observations in male rats --- ReproTox study ---	50
Table 1-2	Clinical observations in male rats --- Recovery study ---	51
Table 1-3	Clinical observations in female rats (Pre-mating period) --- ReproTox study ---	52
Table 1-4	Clinical observations in female rats (Gestation period) --- ReproTox study ---	54
Table 1-5	Clinical observations in female rats (Lactation period) --- ReproTox study ---	58
Table 1-6	Clinical observations in female rats --- Recovery study ---	59
Table 2-1	Body weight change of male rats --- ReproTox study ---	60
Table 2-2	Body weight change of male rats --- Recovery study ---	61
Table 2-3	Body weight change of female rats --- ReproTox study ---	62
Table 2-4	Body weight change of female rats --- Recovery study ---	63
Table 3-1	Food consumption of male rats --- ReproTox study ---	64
Table 3-2	Food consumption of male rats --- Recovery study ---	65
Table 3-3	Food consumption of female rats --- ReproTox study ---	66
Table 3-4	Food consumption of female rats --- Recovery study ---	67
Table 4-1	Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in male rats --- ReproTox study ---	68
Table 4-2	Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in male rats --- Recovery study ---	77
Table 4-3	Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in female rats --- ReproTox study ---	84
Table 4-4	Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in female rats --- Recovery study ---	102
Table 5-1	Summary of no. of supported rears in male rats --- ReproTox study ---	109
Table 5-2	Summary of no. of supported rears in male rats --- Recovery study ---	110
Table 5-3	Summary of no. of supported rears in female rats --- ReproTox study ---	111
Table 5-4	Summary of no. of supported rears in female rats --- Recovery study ---	113
Table 6-1	Summary of no. of unsupported rears in male rats --- ReproTox study ---	114
Table 6-2	Summary of no. of unsupported rears in male rats --- Recovery study ---	115
Table 6-3	Summary of no. of unsupported rears in female rats --- ReproTox study ---	116
Table 6-4	Summary of no. of unsupported rears in female rats --- Recovery study ---	118

Table 7-1	Summary of no. of pools of urine in male rats --- ReproTox study ---	119
Table 7-2	Summary of no. of pools of urine in male rats --- Recovery study ---	120
Table 7-3	Summary of no. of pools of urine in female rats --- ReproTox study ---	121
Table 7-4	Summary of no. of pools of urine in female rats --- Recovery study ---	123
Table 8-1	Summary of no. of defecation in male rats --- ReproTox study ---	124
Table 8-2	Summary of no. of defecation in male rats --- Recovery study ---	125
Table 8-3	Summary of no. of defecation in female rats --- ReproTox study ---	126
Table 8-4	Summary of no. of defecation in female rats --- Recovery study ---	128
Table 9-1	Summary of grip strength in male rats	129
Table 9-2	Summary of grip strength in female rats --- ReproTox study ---	130
Table 9-3	Summary of grip strength in female rats --- Recovery study ---	131
Table 10-1	Summary of motor activity in male rats --- ReproTox study ---	132
Table 10-2	Summary of motor activity in male rats --- Recovery study ---	133
Table 10-3	Summary of motor activity in female rats --- ReproTox study ---	134
Table 10-4	Summary of motor activity in female rats --- Recovery study ---	135
Table 11-1	Hematology of male rats --- ReproTox study ---	136
Table 11-2	Hematology of male rats --- Recovery study ---	137
Table 11-3	Hematology of female rats --- ReproTox study ---	138
Table 11-4	Hematology of female rats --- Recovery study ---	139
Table 12-1	Coagulation of male rats --- ReproTox study ---	140
Table 12-2	Coagulation of male rats --- Recovery study ---	141
Table 12-3	Coagulation of female rats --- ReproTox study ---	142
Table 12-4	Coagulation of female rats --- Recovery study ---	143
Table 13-1	Blood chemistry of male rats --- ReproTox study ---	144
Table 13-2	Blood chemistry of male rats --- Recovery study ---	145
Table 13-3	Blood chemistry of female rats --- ReproTox study ---	146
Table 13-4	Blood chemistry of female rats --- Recovery study ---	147
Table 14-1	Cholinesterase of male rats --- ReproTox study ---	148
Table 14-2	Cholinesterase of male rats --- Recovery study ---	149
Table 14-3	Cholinesterase of female rats --- ReproTox study ---	150
Table 14-4	Cholinesterase of female rats --- Recovery study ---	151
Table 15	Urinalysis of male rats	152
Table 16-1	Absolute and relative organ weight of male rats --- ReproTox study ---	157
Table 16-2	Absolute and relative organ weight of male rats --- Recovery study ---	158

Table 16-3	Absolute and relative organ weight of female rats --- ReproTox study ---	159
Table 16-4	Absolute and relative organ weight of female rats --- Recovery study ---	160
Table 17-1	Summary of gross findings (sacrificed, ReproTox study, male)	161
Table 17-2	Summary of gross findings (sacrificed, Recovery study, male)	162
Table 17-3	Summary of gross findings (sacrificed, ReproTox study, female)	163
Table 17-4	Summary of gross findings (sacrificed, Recovery study, female)	164
Table 17-5	Summary of gross findings (dead or moribund, ReproTox study, female)	165
Table 17-6	Summary of gross findings (dead, Recovery study, female)	167
Table 18-1	Summary of histological findings (sacrificed, ReproTox study, male)	168
Table 18-2	Summary of histological findings (sacrificed, Recovery study, male)	170
Table 18-3	Summary of histological findings (non-pregnancy, ReproTox study, male)	172
Table 18-4	Summary of histological findings (sacrificed, ReproTox study, female)	173
Table 18-5	Summary of histological findings (sacrificed, Recovery study, female)	175
Table 18-6	Summary of histological findings (dead or moribund, ReproTox study, female)	177
Table 18-7	Summary of histological findings (dead, Recovery study, female)	179
Table 18-8	Summary of histological findings (non-pregnancy, ReproTox study, female)	180
Table 18-9	Cell type and number per Sertoli cell in seminiferous tubules of rats at VII – VIII stage of spermatogenesis during dosing period (sacrificed, ReproTox study, male)	181
Table 18-10	Cell type and number per Sertoli cell in seminiferous tubules of rats at VII – VIII stage of spermatogenesis during recovery period (sacrificed, Recovery study, male)	182
Table 18-11	Cell type and number per Sertoli cell in seminiferous tubules of rats at VII – VIII stage of spermatogenesis during dosing period (non-pregnancy, ReproTox study, male)	183
Table 19	Copulation and fertility results in rats	184
Table 20	Findings of delivery in dams(F0)	185
Table 21	Body weight change of pups(F1) from rats	186
Table 22-1	Summary of gross findings of pups(F1) from rats (sacrificed, male)	187
Table 22-2	Summary of gross findings of pups(F1) from rats (sacrificed, female)	188

1. 要約

既存化学物質の毒性学的性質を評価するため、ジチオリン酸 *O,O'*-ジエチルの0(溶媒の1.0 vol% Tween 80 を含む0.5 w/v% CMC-Na水溶液のみ投与), 30, 100 および 300 mg/kg/day をラットの交配前14日から交配期間, 妊娠期間および哺育4日まで連続強制経口投与し, 反復投与毒性および生殖・発生に及ぼす影響を検討した. また, 投与終了の翌日から対照群および300 mg/kgの雌雄各5例について14日間観察を継続し, 休薬による毒性の回復性についても検討した.

その結果は次のように要約される.

1) 反復投与毒性

投与期間中に雌の300 mg/kg群で6例の死亡動物および2例の切迫解剖動物が認められた. これらの動物の剖検所見および組織所見より主な死因には, 気道の急性炎症による窒息死と消化管障害に伴う栄養状態の悪化の二種類が考えられた.

被験物質投与に起因する一般状態の変化として, 雌雄の30 mg/kg以上の投与群で流涎, 雌雄の300 mg/kg群で軟便が観察された.

体重では, 300 mg/kg群の雄では投与期間を通じて, 雌では交配前投与期間に体重増加抑制が認められ, 被験物質投与の影響が示唆された.

摂餌量では, 雌雄ともに被験物質投与の影響は認められなかった.

機能観察総合検査では, 詳細な症状観察で雌雄ともに100および300 mg/kg群で一般状態と同様に流涎を示す動物数の増加が認められた. また, 雌の300 mg/kg群で移動量の軽度な減少を示す動物数の増加が認められ, 同群の投与期間終了時および哺育4日の自発運動量が低値を示したことから, 被験物質投与に起因すると考えられる自発運動の低下が認められた. 運動感覚反応の観察および握力には被験物質投与との影響は認められなかった.

血液学検査では, 雄の投与期間終了時において300 mg/kg群でヘモグロビン量および赤血球数が低値を示した. 回復期間終了時では, 300 mg/kg群で白血球数, 好中球数が高値を示した. 雌の哺育5日の検査では300 mg/kg群で血小板数が低値を示した. 雌の回復期間終了時では, 300 mg/kg群でヘモグロビン量が高値を示したが, 軽度な変化であり毒性学的意義は低いと考えられた.

血液凝固能検査では、雌雄のいずれの時期にも被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

血液生化学検査において、雄の投与期間終了時に 300 mg/kg 群で総蛋白が低値傾向を示し、雌の哺育 5 日の検査において全ての投与群でコリンエステラーゼが低値を示した。また、300 mg/kg 群でカリウムが高値を示した。雌の回復期間終了時では、300 mg/kg 群でアルカリホスファターゼが高値を示した。

尿検査では、雄の投与期間終了時に 100 および 300 mg/kg 群でケトン体陽性例が増加したが、軽度な変化であり被験物質投与との関連は明らかでなかった。

コリンエステラーゼ活性検査では、投与期間終了時に雄の 300 mg/kg 群および雌の 100 および 300 mg/kg 群で脳コリンエステラーゼ活性が低値を示した。

病理学検査では、毒性所見としては 100 および 300 mg/kg 群で精巣障害が観察された。精子形成サイクルの観察で 100 mg/kg 群のプレプトテン期精母細胞およびパテキン期精母細胞のセルトリ細胞当たりの比率が低値を示した。また、300 mg/kg 群の組織像から精巣障害はセルトリ細胞障害に起因した変化であることが想定された。この変化は、300 mg/kg 群の回復期間終了時においてより著明であることから遅延性あるいは進行性病変と考えられる。

器官重量では 300 mg/kg 群の精巣や精巣上体重量が低下し、雄の投与期間終了時に胸腺重量が 100 および 300 mg/kg 群で高値を示した。また、哺育 5 日の雌の 300 mg/kg 群で心臓および腎臓重量が高値を示した。

病理学検査で認められた精巣毒性および臨床検査の一部で回復性は確認できなかったが、その他の変化は回復していた。

2) 生殖発生毒性

平均性周期および交尾能に被験物質投与の影響は認められなかった。300 mg/kg 群で妊娠不成立と判定された雄 2 例には病理組織学検査で精巣毒性が観察され、これらの変化が妊娠を成立させなかった原因であると推察された。分娩時観察では、分娩状態の異常はいずれの投与群でも認められなかった。新生児の外表検査および哺育 4 日の剖検では異常は認められなかった。300 mg/kg 群で出生児の哺育 4 日の体重増加が抑制され、雌の生後 4 日生存率にも有意な低値傾向が認められ、被験物質投与による出生児の発育

阻害が示唆された。その他、妊娠期間、妊娠黄体数および着床数に被験物質投与の影響は認められず、出産児数、出産生児数、性比および出産率にも影響は認められなかった。

以上のことから、ジチオリン酸 *O,O'*-ジエチルの本試験条件下における無影響量は雌雄ともに 30 mg/kg/day 未満と判断された。

生殖能に及ぼす影響は 100 および 300 mg/kg/day 投与で精巣毒性が認められたことから雄の無影響量は 30 mg/kg/day、雌は 300 mg/kg/day 投与でも影響は認められず 300 mg/kg/day と判断された。児動物の発生・発育に及ぼす影響は 300 mg/kg/day 投与で雌の生後 4 日生存率の有意な低値傾向および哺育 4 日の体重増加抑制が認められ、無影響量は 100 mg/kg/day と判断された。

14. 試験材料および方法

14.1. 被験物質

ジチオリン酸 *O,O'*-ジエチル (CAS No. 298-06-6, 株式会社 東洋有機化学工業 製造, Lot No. , 含量 98.9 wt%, 分子量 186.24) は暗青色の液体であり, 使用時まで被験物質保管庫 (冷暗所) に保存した. ジチオリン酸 *O,O'*-

ジエチルを品質について分析した結果は、Reference data 1 に示した。被験物質は 1.0 vol% Tween 80 を含む 0.5 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) 水溶液 (CMC-Na：和光純薬工業株式会社, Lot No. CKL1938, 注射用水：光製薬株式会社, Lot No. A36AC1, Tween 80：ナカライテスク株式会社, Lot No. M3N4428) に懸濁し、6, 20 および 60 mg/mL の投与液を調製した。被験物質の 1.0 vol% Tween 80 を含む 0.5 w/v% CMC-Na 水溶液での安定性は、1 および 200 mg/mL の濃度について 7 日間冷蔵保存後室温放置 24 時間は安定であることが当センターにおいて確認されている [試験番号：7887 (115-192)]。したがって、投与液は投与まで冷暗所に保存し、調製後 7 日以内に使用した。

投与液の濃度／均一性分析は、初回および最終調製時に調製した全ての試験群の投与液について行った。その結果、設定濃度に対し初回調製時で 98.1～103.5%、最終調製時で 92.2～100.3%の範囲内であり、変動係数は 7.8% 以下であった (Reference data 2)。したがって、投与液は適切に調製されており、ほぼ所定量のジチオリン酸 *O,O'*-ジエチルが含有されていることが確認された。

投与終了後に製造元に返却した。被験物質について、投与期間中の安定性確認のため製造元で再分析した結果、含量は 98.9%であり、投与期間中安定であったことを確認した (Reference data 3)。

14.2. 使用動物および飼育条件

日本チャールス・リバー株式会社から生後 8 週齢の CD(SD)IGS [SPF] 系雌雄ラットを購入し、試験には雄 48 匹、雌 58 匹を使用した。購入した動物は 7 日間検疫・馴化飼育した後、体重推移および一般状態に異常が認められなかったものを選出し予備飼育に移行した。

動物は、温度 $24\pm 3^{\circ}\text{C}$ (実測値：23.5～24.3 $^{\circ}\text{C}$)、湿度 $55\pm 20\%$ (実測値：47～66%)、換気回数 15 回／時間、照度 150～300 lx、照明時間 12 時間 (午前 7 時点灯、午後 7 時消灯) に設定されたバリアシステムの 503 号飼育室 (W 5.7×D 10.0×H 2.5 m, 142.5 m³) で飼育した。株式会社東京技研サービスの自動水洗式飼育機を使用し、アルミ製前面・床ステンレス網目飼育ケージ (W 15.8×D 25.0×H 16.0 cm, 飼育ケージ・スペース 6320 cm³) に動物を 1 匹ずつ収容し飼育した。ただし、雄は交配期間中、アルミ製前面・床ステンレス網目飼育ケージ (W 36.8×D 25.0×H 16.0 cm, 飼育ケージ・スペース 14720 cm³) に収容した。妊娠 18 日以降の母動物は哺育 4 日までアルミ製前面・床ステンレス網目飼育ケージ (W 36.8×D 25.0×H 16.0 cm)

に哺育トレーおよび日本チャールス・リバー株式会社製の巣作り材料（サンフレーク）を入れて飼育した。

飼育ケージは隔週 1 回，給餌器は週 1 回交換した。

飼料は，オリエンタル酵母工業株式会社製造の CRF-1 固型飼料（放射線滅菌飼料；Lot No. 030702）を使用し，飼育期間中自由に摂取させた。飲水は，水道水を給水ノズルより自由に摂取させた。巣作り材料，供給した飼料および水には Reference data 4, 5 および 6 に示した如く試験に支障を来す可能性の考えられる汚染物質の混在はなかった。

したがって，飼育期間中，データの信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因の変化はなかった。

14.3. 群分け・個体識別

群分けは雌雄ともに検疫・馴化期間終了後，8 日間予備飼育した後に 10 週齢で行った。ただし，雌は群分け前に 8 日間の性周期観察を行い，正常な性周期を有する動物を群分けに用いた。

群分け時の動物の体重は群分け対象外の動物を含めた平均体重の 20% 以内に収まっており，群分け終了時の体重は，雄で 317～385 g，雌で 208～247 g の範囲であった。投与開始日の体重を基に無作為抽出法により雄は 1 群当たり各 12 匹，雌は対照群および高用量群に各 17 匹（その内各 5 匹は回復性試験用動物），低および中用量群に各 12 匹を振り分けた。群分け後の動物の識別は耳介に群番号および群内番号を入墨すると共にケージに動物標識番号（Animal ID-No.）をつけた。

ただし，群分け前までは仮動物番号により管理した。

余剰動物は炭酸ガスにより安楽死させた。

14.4. 投与量，群構成，投与期間および投与方法

MSDSに記載されている本被験物質のラットにおける急性経口毒性の結果（LD₅₀：4510 mg/kg）を参考にして，0，30，100，300 および 1000 mg/kg の用量で予備試験「ジチオリン酸O,O'-ジエチルのラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験－2 週間投与予備試験（再試験）（試験番号 7887）」を実施した。その結果，1000 mg/kg 群では雄の 5/5 例および雌の 2/5 例が死亡した（雄の切迫解剖 1 例含む）。また，一般状態の変化として，雌雄に流涎，被毛の汚れ，耳介および四肢の蒼白，体温低下，散瞳，眼瞼下垂，眼球貧血および自発運動低下が観察された。雌雄ともに体重の増加抑制および摂餌量の低下が認められた。血液学検査では，雌の生存例で赤

血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度およびリンパ球比率が低値を、血小板数および好中球比率が高値を示した。また、網赤血球率が高値傾向を示した。血液生化学検査では、雌の生存例で総コレステロール、総ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、カルシウム、無機リンおよびカリウムが高値または高値傾向を示し、総蛋白、アルブミン、A/G、アルカリフォスファターゼおよび塩素が低値を示した。器官重量では、雌の生存例で肝臓重量の高値および胸腺重量の低値が認められた。病理学検査では、被験物質投与の影響が疑われる所見として雌の生存例に消瘦、腺胃の潰瘍あるいは白色斑／区域および前胃の肥厚が観察された。

300 mg/kg 群では、一般状態の変化として、雌雄に流涎が観察された。雄に体重の増加抑制が認められた。血液学検査では、赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値が雄で低値傾向を、雌で低値を示した。また、網赤血球率が雄で高値を、雌で高値傾向を示した。血液生化学検査では、雌雄の総コレステロールが高値を示し、総蛋白が低値を示した。また、雄のアルブミンおよび尿素窒素の低値、雌の総ビリルビンが高値を示した。

以上のことから、ジチオリン酸 *O,O*-ジエチルの反復投与により 300 および 1000 mg/kg 群の雌雄に明確な毒性が認められた。したがって、反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験は明らかな毒性徴候が現れることが予想され、長期の投与期間でも死亡動物が多発しないと考えられる 300 mg/kg/day を高用量とし、以下公比約 3 で除し、100 および 30 mg/kg/day を中および低用量に設定した。

雌雄ともに毒性試験群として 1 群当たり 12 匹を配し、雄は投与終了後、対照群と高用量群の各 5 匹を選抜して回復性試験群に用いた。雌は毒性試験群の動物とは別に回復性試験群として対照群と高用量群に各 5 匹を配した。

投与経路は、OECD ガイドライン 422 で指示されている投与経路に準じて強制経口投与とした。

投与容量は、体重 100 g 当たり 0.5 mL とし、交配前および交配期間ならびに交配期間終了後の投与期間の雌雄では、個体別に測定した最新体重に基づいて算出した。また、妊娠期間および哺育期間中の雌は、妊娠 0, 7, 14, 20 および哺育 0 日に測定した個体別体重に基づいて算出した。投与液は、胃ゾンデを用いて 1 日 1 回午前 8 時 45 分～14 時 32 分に強制経口投与した。対照群には 1.0 vol% Tween 80 を含む 0.5 w/v% CMC-Na 水溶液のみを

投与した。

投与期間は、雄は交配前 14 日間と交配期間 14 日間および交配期間終了後 14 日間の連続 42 日間とした。雌は交配前 14 日間と交配期間中（最長 4 日間）および交尾成立雌は妊娠期間を通じて分娩後の哺育 4 日まで（42～46 日間）とした。また、交尾成立後分娩しない雌は妊娠 25 日の解剖前日まで（40 日間）とした。雌の回復性試験用動物は雄と同じ連続 42 日間とした。

15. 観察、測定および検査

15.1. 一般状態の観察

雌雄とも、全例について試験期間中毎日 2 回以上（回復期間中および剖検日は 1 回）行い、異常および死亡の有無を記録した。

15.2. 体重

雄は投与 1（投与開始日）、8、15、22、29、36、42 および 43 日（剖検日あるいは回復 1 日）に測定し、投与 1 から 42 日までの体重増加量を算出した。回復試験群の雄は、投与終了後回復 1、8、14 および 15 日（剖検日）に測定し、回復 1 から 14 日までの体重増加量を算出した。

雌は投与 1（投与開始日）、8 および 15 日に測定し、投与 1 から 15 日までの体重増加量を算出した。また、交尾成立後の雌は、妊娠 0、7、14 および 20 日に、分娩した雌は分娩後 0、4 および 5 日（剖検日）に測定し、それぞれ妊娠 0 から 20 日および分娩後 0 から 4 日までの体重増加量を算出した。回復試験群の雌は、回復試験群の雄と同日に測定し、投与 1 から 42 日および回復 1 から 14 日までの体重増加量を算出した。

測定は電子天秤 PG2002-S（メトラー・トレド社）を用いて行い、記録した。

15.3. 摂餌量

雄は投与 1（投与開始日）、8、15、22、29、36 および 42 日（剖検前日）に餌重量を測定し、測定日から次の測定日までの摂餌量を求め平均 1 日摂餌量を算出するとともに投与 1 から 15 日および投与 22 から 42 日までの累積摂餌量を算出した。回復試験群の雄は、投与終了後回復 1、8 および 14 日（剖検前日）に測定し、測定日から次の測定日までの摂餌量を求め平均 1 日摂餌量を算出するとともに回復 1 から 14 日までの累積摂餌量を算出した。雌は投与 1（投与開始日）、8 および 15 日に餌重量を測定し、測定日から次の測定日までの摂餌量を求め平均 1 日摂餌量を算出するとともに投与 1 か

ら15日までの累積摂餌量を算出した。また、交尾が成立した雌は妊娠0, 7, 14および20日に、分娩した雌は分娩後0および4日に餌重量を測定し、測定日から次の測定日までの摂餌量を求め平均1日摂餌量を算出するとともに妊娠0から20日までの累積摂餌量を算出した。回復試験群の雌は、回復試験群の雄と同日に餌重量を測定し、測定日から次の測定日までの摂餌量を求め平均1日摂餌量を算出するとともに投与1から42日および回復1から14日までの累積摂餌量を算出する。

測定は電子天秤PG2002-S (メトラー・トレド社) を用いて行い、記録した。なお、交配期間中の同居動物は摂餌量を測定しなかった。

15.4. 機能観察総合検査 (FOB)

機能観察総合検査は全生存動物について行った。検査は、投与期間中は投与30分後から開始した。以下の機能観察総合検査の内、詳細な症状観察は群分け前に1回、投与開始後は週1回行った(回復期間を含む)。ただし、交尾成立した雌は妊娠7および14日、分娩した雌は哺育4日に行った。種々の刺激に対する運動感覚反応の観察、握力測定および自発運動量測定は、雄は各群5例(対照群および高用量群は回復試験群の5例、低および中用量群は動物番号の若い順に5例)について投与42日および回復14日に行った。雌は動物番号の若い順に各群5例について分娩後4日に行った。回復試験群の雌は投与42日および回復14日に行った。群分け前の詳細な症状観察は、仮動物番号の若い順に実施した。投与期間中の検査は、群により検査の時間帯が偏らないよう配慮して行った。

15.4.1. 詳細な症状観察

詳細な症状観察では、ケージ内の姿勢について観察し、身悶え、旋回、咬み行動、痙攣および異常発声の有無を確認し、記録した。また、ケージ外へ動物を取り出し、出し易さ、扱い易さ、異常発声、筋緊張、立毛、被毛の状態、眼瞼状態、咬傷、流涙、流涎、呼吸、眼球、可視粘膜、尿失禁およびカタレプシーについて観察し、記録した。さらにオープンフィールド装置の中央で30 cmの高さからの空中正向反射を観察し、動物が着地した時点から3分間オープンフィールド内での動物の呼吸、協調運動、痙攣、毛繕い、歩行、歩行異常、眼瞼状態、常同行動、異常行動、異常発声、覚醒度および移動量について観察し、立ち上がり回数、脱糞回数および排尿回数を数え、記録した。

15.4.2. 種々の刺激に対する運動感覚反応の観察

瞳孔反射, 接近反応, 触覚反応, 聴覚反応および痛覚反応を検査し, 記録した.

15.4.3. 握力 (前後肢)

前後肢の握力についてはデジタルプッシュプルゲージ (アイコーエンジニアリング) を用いてそれぞれ2回測定し, 平均値を記録した.

15.4.4. 自発運動量測定

CAS (東洋産業株式会社) を用いて個別に測定した. 15.4.1.から 15.4.3. 項の検査終了後 (投与後約 40 分) に測定を開始した. データの収集間隔は 1 分毎とし, 集計時間は 10 分毎の 1 時間とした. 測定環境は, 照明を点灯状態, 測定室の騒音レベルはホワイトノイズ発生装置 PA-1 (永島医科機械株式会社) でおよそ 70 dB に保ち, 普通騒音計 NA20 (RION) を用いて測定し, 記録した.

15.5. 交配

交配は交配前 14 日間の性周期観察を行った雌と同群内の雄を 1 対 1 で最長 4 日毎晩同居させ, 翌朝, 膣栓または膣垢中の精子確認をもって交尾成立とし, その日を妊娠 0 日とした.

雌が死亡したために交配の組み合わせができなかった雄については, 交配させることなく, そのまま投与を続け, 他の雄と同様に扱った.

性周期観察は交尾成立日まで行い, 発情期から次の発情期までの間の日数を性周期日数として平均性周期を算出した. また, 性周期観察期間中の異常性周期 (4 または 5 日以外の性周期) 発現率 [(異常性周期を示す雌動物数 / 観察雌動物数) × 100] を算出した.

交配結果から各群について交尾率 [(交尾成立動物数 / 同居動物数) × 100] を算出した. なお, 回復試験群の雌は, 性周期観察および交配を実施しなかった.

15.6. 自然分娩時および出生児の観察

15.6.1. 母体の観察

妊娠動物は全て自然分娩させた.

自然分娩時に分娩状態の観察を行った. 分娩の確認を妊娠 20 から 25 日の午前 8 時 30 分~10 時の間に行い, この時間帯に分娩が完了していることを確認した動物および分娩を開始した動物は分娩完了まで待ち, その日を

分娩後0日とした。午前10時を過ぎて分娩を開始した場合は翌日を分娩後0日とした。また、妊娠期間(分娩後0日の年月日から妊娠0日の年月日減じた日数)、受胎率 $[(\text{受胎動物数}/\text{交尾成立動物数}) \times 100]$ 、出産率 $[(\text{生児出産雌数}/\text{妊娠雌数}) \times 100]$ 、着床率 $[(\text{着床痕数}/\text{妊娠黄体数}) \times 100]$ 、分娩率 $[(\text{総出産児数}/\text{着床痕数}) \times 100]$ 、出生率 $[(\text{出產生児数}/\text{総出産児数}) \times 100]$ を算出した。妊娠25日に相当する日の午前9時までに分娩のみられなかった動物(動物番号2102)は病理解剖し、子宮を10 vol%硫化アンモニウム水溶液で染色した。その結果、着床痕の認められなかったため、妊娠不成立と判定した。哺育5日に母動物は病理解剖し、黄体数および着床痕数を調べ肉眼的に異常の有無を調べた。

15.6.2. 出生児(F1)の観察

出産後、出産児数(生存児+死亡児)を調べ、出生児の性別を判定し、母動物毎に性比(雄出生児数/雌出生児数)を算出した。また、外表異常の有無を調べた。また、出生児の体重は、出生後0および4日に雌雄個体別に電子天秤PG2002-S(メトラー・トレド社)を用いて測定し、1腹の雌雄別平均体重を算出した。

出生児は出生後4日に全例をエーテル麻酔下で放血安楽死させ、器官・組織の肉眼観察を行った。また、哺育期間中の死亡児はブアン液に固定し、器官・組織の肉眼観察を実施した。また、出生児の4日生存率 $[(\text{哺育4日生存児数}/\text{出產生児数}) \times 100]$ を算出した。

15.7. 臨床検査

血液学検査、血液凝固能検査および血液生化学検査は雄および自然分娩した雌の剖検時(雄:投与43日、雌:分娩後5日)に各群の動物番号の若い順に5例、雌雄の回復試験群の剖検時(回復15日)に全例について実施した。採血するに当たり、動物は約16時間絶食させた。動物をエーテルで麻酔後開腹し、腹部大動脈から採血した。ただし、動物番号1009は採血時の過麻酔による影響がみられるため、血液学検査、血液凝固能検査および血液生化学検査のデータは集計から除外した。

15.7.1. 血液学検査

抗凝固剤(EDTA-2K)入り採血管インセパック-E(積水化学工業株式会社)に新鮮血を採取し、総合血液学検査装置ADVIA120(バイエル社)を用いて白血球数(WBC:フローサイトメトリー)、赤血球数(RBC:暗視野板法)、ヘモグロビン量(HGB:シアンメトヘモグロビン法)、ヘマトク

リット値 (HCT : RBC, MCV より算出), 平均赤血球容積 (MCV : 暗視野板法), 平均赤血球色素量 (MCH : HGB, RBC より算出), 平均赤血球色素濃度 (MCHC : HGB, HCT より算出), 血小板数 (PLT : 暗視野板法), 白血球百分率 (フローサイトメトリー) および網赤血球率 (Reticulocyte : RNA 染色法) を測定した.

白血球百分率は前述の機器で測定したが, 別途血液塗抹標本を作製し, メイ・グリュンワルド・ギムザ染色して保存した.

15.7.2. 血液凝固能検査

抗凝固剤 (3.13%クエン酸ナトリウム水溶液) 入り採血管ベノジェクト II (テルモ株式会社) に血液を採取した後, 3000 r.p.m. で 13 分間遠心分離して得た血漿を検査に用いた. 全自動血液凝固線溶測定装置 STA Compact (ロシュ社) を用いてプロトロンビン時間 (PT : 粘度変化検知方式) および活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT : 粘度変化検知方式) を測定した.

15.7.3. 血液生化学検査

採血管インセパック SQ (積水化学工業株式会社) に血液を採取した後, 3000 r.p.m. で 7 分間遠心分離して得た血清を検査に用いた. 多項目生化学自動分析装置日立 7170 (株式会社日立製作所) を用いて総蛋白 (T. protein : Biuret 法), アルブミン (Albumin : BCG 法), A/G (計算値), 血糖 (Glucose : HK-G-6-PDH 法), 中性脂肪 (Triglyceride : GK-GPO 遊離グリセロール消去法), 総コレステロール (T. cholesterol : コレステロールオキシダーゼ HDAOS 法), 尿素窒素 (BUN : ウレアーゼ GLDH 法), クレアチニン (Creatinine : 酵素法), 総ビリルビン (T. bilirubin : バナジン酸酸化法), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST : 酵素-UV 法), アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT : 酵素-UV 法), アルカリホスファターゼ (ALP : P-ニトロフェニルリン酸基質法), コリンエステラーゼ (ChE : ヨウ化ブチリルチオコリン基質法), γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (Gamma-GTP : L- γ -グルタミル-3-カルボキシ-4-NA 法), カルシウム (Calcium : MXB 法), 無機リン (I. phosphorus : PNP-XDH 法) および総胆汁酸 (T. bile acid : 酵素サイクリング法) を, 電解質測定装置 EA06R (株式会社エイアンドティー) を用いてナトリウム (Sodium : イオン選択電極法), カリウム (Potassium : イオン選択電極法) および塩素 (Chloride : イオン選択電極法) を測定した.

15.7.4. 尿検査

投与期間終了週に, 各群それぞれ 5 例 (動物番号 1001~1005, 1101~1105,

1201~1205, 1301~1305) の雄動物について検査を行った。

給餌・給水の条件下で採尿ケージを用いて3時間尿(午前10時から午後1時まで)および24時間尿(午前10時から翌日午前10時まで)を採取した。

3時間尿を用いてpH, 潜血, 糖, 蛋白, ケトン体, ビリルビンおよびウロビリノーゲンを検査した。検査にはN-マルティスティックスSG(バイエルメディカル株式会社)を用い, 判定は尿分析装置CLINITEK500(バイエル社)で行った。

24時間尿を用いて尿量(計量)および色調(目視)を検査した後, 尿を室温, 1500 r.p.m.で5分間遠心し, 上清および残渣に分離した。上清を用いて上述の電解質測定装置EA06Rでナトリウム, カリウムおよび塩素を測定した。さらに尿量を用いてナトリウム, カリウムおよび塩素の総排泄量を算出した。また, Auto&stat OM-6030(株式会社アークレイファクトリー)で尿浸透圧(氷点降下法)を測定した。

15.8. コリンエステラーゼ活性検査

臨床検査を実施する動物全例の脳のコリンエステラーゼ(ChE)活性を測定した。解剖時に脳重量を測定した後, 脳の左半分を採取して重量を測定し記録した。重量測定後, 脳の左半分は約-80°Cで保存し, コリンエステラーゼ活性を測定した。測定は, テクニコンAAII(テクニコン社)を用いてヨウ化アセチルチオコリンを基質とするDTNB法で行った。

15.9. 病理学検査

15.9.1. 剖検および器官重量

解剖では動物の外観, 口腔, 鼻孔および頭蓋腔, 骨格, 脳および脊髄の外観と切断面, 胸腔, 腹腔および骨盤腔とその内臓, 頸部の組織および器官を検査した。生殖器官については, 特に注意を払い検査した。全ての肉眼的異常について, 部位, 大きさ, 硬さなどを記録した。また, 解剖した全ての動物について皮膚, 乳腺, リンパ節(腸間膜, 下顎), 唾液腺(舌下腺, 下顎腺), 胸骨, 大腿骨, 骨髄(胸骨, 大腿骨), 胸腺, 気管, 肺(気管支を含む: 左側注入固定), 心臓, 甲状腺, 上皮小体, 舌, 食道, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸(パイエル板を含む), 盲腸, 結腸, 直腸, 肝臓, 脾臓, 脾臓, 腎臓, 副腎, 膀胱, 精嚢, 前立腺, 卵巣, 子宮, 膣, 眼球(視神経を含む), ハーダー腺, 脳(大脳, 小脳, 橋を含む: コリンエステラーゼ活性測定動物は右半分のみ固定), 下垂体, 脊髄(頸部, 胸部, 腰部), 坐骨

神経および肉眼で異常病変が認められた器官・組織を 10 vol%中性緩衝ホルマリン液に、精巣および精巣上体をブアン液で前固定した後、10 vol%中性緩衝ホルマリン液に固定した。

器官重量は、器官重量測定用自動天秤 PE360 (メトラー・トレド社) を用いて測定し、その数値を記録した。重量を測定した器官については、器官重量/体重比 (相対重量) を得られた剖検日の体重および器官重量から算出した [(器官重量/剖検日の体重) × 100]。なお、コリンエステラーゼ活性検査のため、脳の重量測定を最初に実施した。

① 死亡動物 (動物番号 2303, 2304, 2306, 2307, 2309, 2314) および瀕死動物 (動物番号 2301, 2302)

死亡動物は発見後解剖まで冷蔵庫に保存し、人工的変化を防止するため、凍結しないようにした。瀕死動物はエーテル麻酔下で採血後、放血安楽死させ解剖した。妊娠期間中の動物 (動物番号 2301, 2302, 2303, 2306) は、子宮内を調べ着床が認められなかった動物 (動物番号 2301, 2302) については妊娠不成立と判定した。なお、動物番号 2306 は妊娠 1 日に相当する日に死亡し、妊娠判定が不可能であったため、この動物の妊娠期間のデータは集計に含めなかった。

②雄動物

42 日間投与後、夕刻から約 16 時間絶食させた後エーテル麻酔下で採血安楽死させた。器官・組織の肉眼観察を行った後、脳、胸腺、唾液腺、甲状腺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣および精巣上体重量を測定した。甲状腺は固定後測定した。

③自然分娩した雌

分娩後 4 日の投与後、夕刻から約 16 時間絶食させた後エーテル麻酔下で採血安楽死させた。器官・組織の肉眼観察を行った後、脳、胸腺、唾液腺、甲状腺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎および卵巣重量を測定した。なお、剖検時に黄体数および着床痕数を調べた。

④自然分娩の認められない雌 (動物番号 2102)

妊娠 25 日に相当する日に、エーテル麻酔下で放血安楽死させ、器官・組織の肉眼観察を行った。子宮内を調べ、着床痕が認められなかったため妊娠不成立と判定した。

⑤回復試験群の雄

回復 14 日の夕刻から約 16 時間絶食させた後エーテル麻酔下で採血後、放血安楽死させ、器官・組織の肉眼観察を行った後、脳、胸腺、唾液腺、

甲状腺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣および精巣上体重量を測定した。甲状腺は固定後測定した。

⑥回復試験群の雌

回復 14 日の夕刻から約 16 時間絶食させた後エーテル麻酔下で採血後、放血安楽死させ、器官・組織の肉眼観察を行った後、脳、胸腺、唾液腺、甲状腺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎および卵巣重量を測定した。甲状腺は固定後測定した。

15.9.2. 病理組織学検査

下記に該当する動物について病理組織学検査を実施した。

組織標本の作製は株式会社バイオ病理研究所で実施した。作製の詳細は Reference data 8 に示した。標本は宅急便（ヤマト運輸株式会社）で輸送した。鏡検は、安評センターで行い、病変の種類、程度について記録した。

なお、精巣についてはPAS・ヘマトキシリン染色およびヘマトキシリン・エオジン染色した後、ヘマトキシリン・エオジン染色標本で一般的病変を検査し、②、④および⑤についてはPAS・ヘマトキシリン染色標本で精子形成サイクル（VIIまたはVIII）を検査した¹⁾。精子形成サイクルの検査は安評センター病理鏡検室分室で行った。染色標本は宅急便（ヤマト運輸株式会社）で輸送した。

①死亡動物（動物番号 2303, 2304, 2306, 2307, 2309, 2314）および瀕死動物（動物番号 2301, 2302）

全固定器官。

②妊娠を成立させた雄

対照群の 5 例と高用量群の 3 例（動物番号 1001～1005, 1303～1305）の全固定器官およびそれ以外の異常病変部組織（心臓：動物番号 1211, 肝臓：動物番号 1106, 腎臓：動物番号 1101, 小腸：動物番号 1205）。

③自然分娩した雌

対照群と高用量群の各 5 例（動物番号 2001～2005, 2305, 2308, 2310, 2311, 2312）の全固定器官およびそれ以外の異常病変部組織（胸腺：動物番号 2204, 2209, 2210, 肺：動物番号 2010, 2011, 2204, 舌：動物番号 2110, 胃：動物番号 2008, 2104, 肝臓：動物番号 2009, 2111, 腎臓：動物番号 2201, ハーダー腺：動物番号 2009）。

④妊娠を成立させなかった雄（動物番号 1102, 1301, 1302）および妊娠不成立の雌（動物番号 2102）

唾液腺、膣、子宮、卵巣、精巣、精巣上体、精囊および前立腺。

⑤回復試験群の雌雄

全固定器官.

また、②については高用量群の胃、精巣および精巣上体に被験物質投与の影響が疑われたため、これらの器官については低および中用量群も各 5 例ずつ検査を実施した。③については高用量群の胃に被験物質投与の影響が疑われたため、低および中用量群も胃を各 5 例ずつ検査を実施した。

15.10. 統計解析

体重、体重増加量、摂餌量、累積摂餌量、平均性周期、黄体数、着床痕数、妊娠期間、出産児数、死産児数、性比、着床率、出生率、分娩率、外表異常発現率、出生児の 4 日生存率、FOB検査値（握力、自発運動量、立ち上がり回数、脱糞回数、排尿回数）、血液学検査値、血液凝固能検査値、血液生化学検査値、コリンエステラーゼ活性検査値、尿検査値（尿量および尿浸透圧）、器官重量および相対重量については自動判別方式に従い、最初にBartlettの等分散検定²⁾を実施した。等分散の場合はDunnnettの多重比較検定³⁾で対照群と各投与群間の有意差を検定した。Bartlettの等分散検定で不等分散の場合はSteelの検定⁴⁾で対照群と各投与群間の有意差を検定した。

出産率、交尾率および受胎率については χ^2 検定を用いた。

異常性周期発現率、立ち上がり、脱糞および排尿を除く詳細な症状観察ならびに種々の刺激に対する運動感覚反応の観察の各項目、剖検所見および病理組織所見の発生率についてはFisherの直接確率検定法⁵⁾で検定した。

精子形成サイクルのセルトリ細胞当たりの各ステージの細胞比率についてはMann-WhitneyのU検定を実施した。

一般状態の所見についての統計解析は行わなかった。

有意水準はBartlettの等分散検定については5%、その他の検定は5%および1%の両側検定で実施した。

ただし、供試動物数が1群につき2例以下の場合、有意差検定は行わなかった。

なお、哺育期間中の出生児に関する成績は1母体当たりの平均を1標本として集計した。

16. 試験結果

16.1. 親動物 (F0) に及ぼす影響

16.1.1. 死亡および一般状態 (Table 1-1~1-6, Appendix 1-1~1-6)

投与期間中に雌の 300 mg/kg 群で 6 例が死亡し、2 例が瀕死状態になったため切迫解剖した。これら動物の死亡は、投与 5, 12 および 20 日に各 1 例 (動物番号 2307, 2309, 2314 (回復試験群)), 妊娠 1 および 12 日に各 1 例 (動物番号 2306, 2303), 分娩後 0 日に 1 例 (動物番号 2304) 認められた。また、切迫解剖動物は、妊娠 13 日に 2 例 (動物番号 2301, 2302) 認められた。雄には死亡例は観察されなかった。

一般状態の変化として、雄では投与後 30~60 分に流涎が 30, 100 および 300 mg/kg 群でそれぞれ 2, 10 および 9 例に観察された。また、軟便が 30 および 300 mg/kg 群でそれぞれ 1 および 3 例に観察された。その他、自然発生性と考えられる所見として、外傷が対照群の 1 例、眼分泌物が対照群および 300 mg/kg 群で各 1 例に観察された。300 mg/kg 群の回復試験群においても投与期間中に流涎および軟便が観察されたが、回復期間中には一般状態の変化は認められなかった。

雌では投与期間を通じて投与後 30~60 分に流涎が 30, 100 および 300 mg/kg 群でそれぞれ 2, 8 および 7 例に観察された。死亡例の内 3 例 (動物番号 2304, 2306, 2307) は死亡前に著明な一般状態の変化は観察されなかったが、他の死亡例および切迫解剖例には消瘦、立毛、被毛の汚れ、蒼白、眼瞼下垂、体温低下、腹部膨満、軟便、水様便、異常呼吸音、呼吸促迫、および呼吸困難等の全身状態の悪化を示す症状が認められた。異常呼吸音は、生存例の 3 例 (回復試験群の 1 例を含む) にも単発性に認められた。その他、眼分泌物が対照群で 1 例、軟便が 30 mg/kg 群で 1 例、流涎および歯異常が 100 mg/kg 群で各 1 例に観察された。300 mg/kg 群の回復試験群においても投与期間中に流涎、異常呼吸音、体温低下および呼吸困難が観察されたが、回復期間中には一般状態の変化は認められなかった。

16.1.2. 体重 (Figure 1~4, Table 2-1~2-4, Appendix 2-1~2-4)

雄では、対照群に比べ 300 mg/kg 群で投与 15 日以降投与期間終了時まで低値傾向が認められ、投与 1 から 42 日の体重増加量も低値傾向を示した。300 mg/kg 群の回復試験群においても投与期間中の体重増加量は低値傾向を示したが、回復期間では対照群と同様な体重推移を示し、体重増加量にも差は認められなかった。

雌では、対照群に比べ 300 mg/kg 群で投与 8 および 15 日に低値傾向が認められ、投与 1 から 15 日の体重増加量も統計学的に有意な低値を示した。妊娠期間および哺育期間では対照群と被験物質投与各群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。300 mg/kg 群の回復試験群においても投与期間中の体重増加量は低値傾向を示したが、回復期間では対照群と同様な体重推移を示し、体重増加量にも差は認められなかった。

16.1.3. 摂餌量 (Figure 5~8, Table 3-1~3-4, Appendix 3-1~3-4)

雌雄ともに、投与期間および回復期間を通じて対照群と被験物質投与各群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

16.1.4. 機能観察総合検査 (FOB)

16.1.4.1. 詳細な症状観察および種々の刺激に対する運動感覚反応の観察 (Table 4-1~4-4, 5-1~5-4, 6-1~6-4, 7-1~7-4, 8-1~8-4, Appendix 4-1~4-3, 5-1~5-4, 6-1~6-4, 7-1~7-4, 8-1~8-4)

詳細な症状観察において、被験物質投与の影響と考えられる変化として、雄では、ケージ外観察において投与期間の後半に流涎なしの動物数が 100 および 300 mg/kg 群で有意に減少し、逆に軽度の流涎を示す動物数が有意に増加した。その他、有意な発生数の増減を示した所見が認められたが、用量に関連しない、一貫した変化ではない、あるいは対照群の値が偶発的に高かったことに起因した変化であった。

回復期間では、上記軽度の流涎を示す動物は認められなかった。

雌では、ケージ外観察において妊娠 7 日に軽度の流涎を示す動物数が 100 mg/kg 群で有意に増加した。また、オープンフィールド内の観察において 300 mg/kg 群で投与 10 日に移動量の軽度な減少を示す動物数が有意に増加した。その他、有意な発生数の増減を示した所見が認められたが、用量に関連しない、あるいは毒性学的に意義のない変化であった。

回復試験群では、被験物質投与群に関係すると考えられる変化は認められなかった。

種々の刺激に対する運動感覚反応の観察では、雌雄ともに被験物質投与の影響と考えられる反応の変化は認められなかった。

16.1.4.2. 握力 (前後肢) (Table 9-1~9-3, Appendix 9-1~9-4)

雄の投与期間終了時および回復期間終了時、雌の投与期間終了時および回復期間終了時ならびに哺育 4 日のいずれにおいても対照群と被験物質投与各群との間で前肢および後肢の握力に差はみられなかった。

16.1.4.3. 自発運動量 (Table 10-1~10-4, Appendix 10-1~10-4)

雄では、回復期間終了時の 300 mg/kg 群で測定開始後 20~30 分の自発運動量が対照群に比較して有意な高値を示したが、一過性の変化であり、投与期間終了時の同群には変化が認められなかった。

雌では 300 mg/kg 群で哺育 4 日の測定開始後 10~20 分および測定 1 時間の総計の自発運動量がそれぞれ有意な低値を示し、投与期間終了時の測定開始後 0~10 分および 10~20 分の自発運動量がそれぞれ有意な低値を示した。回復期間終了時の同群には変化は認められなかった。

16.1.5. 臨床検査

16.1.5.1. 血液学検査 (Table 11-1~11-4, 12-1~12-4, Appendix 11-1~11-4, 12-1~12-4)

雄の血液学検査では、投与期間終了時に対照群に比べ 300 mg/kg 群でヘモグロビン量および赤血球数が統計学的に有意な低値を示した。また、30 mg/kg 群で好中球比率が有意な低値、リンパ球比率が有意な高値を示したが、用量に対応しない変化であった。回復期間終了時では、300 mg/kg 群で白血球数、好中球数が有意な高値を示した。また、同群で好酸球数が有意な高値を示したが、軽微な変化であった。

雌の血液学検査では、哺育 5 日に対照群に比べ 300 mg/kg 群で血小板数が有意な低値を示した。回復期間終了時では、300 mg/kg 群でヘモグロビン量が有意な高値を示した。

血液凝固能検査では、雌雄ともに投与期間終了時および回復期間終了時でいずれの検査項目にも対照群と被験物質投与各群との間に差は認められなかった。

16.1.5.2. 血液生化学検査 (Table 13-1~13-4, Appendix 13-1~13-4)

雄では、投与期間終了時に対照群に比べ 300 mg/kg 群で総蛋白が低値傾向を示した。回復期間終了時では、いずれの検査項目にも対照群と 300 mg/kg 群との間に差は認められなかった。

雌では、哺育 5 日に対照群に比べ全ての被験物質投与群でコリンエステラーゼが統計学的に有意な低値を示した。また、300 mg/kg 群でカリウムが有意な高値を示した。さらに、30 および 300 mg/kg 群でクレアチニンが有意な低値を示したが、軽微な変化であった。回復期間終了時では、300 mg/kg 群でアルカリホスファターゼが有意な高値を示した。

16.1.5.3. コリンエステラーゼ活性検査 (Table 14-1~14-4, Appendix 14-1~14-4)

雄では、投与期間終了時および回復期間終了時において、対照群に比べ 300 mg/kg 群で脳コリンエステラーゼ活性が統計学的に有意な低値を示し、脳コリンエステラーゼ阻害率はそれぞれ 14.6 および 4.6%であった。

雌では、哺育 5 日において 100 および 300 mg/kg 群で脳コリンエステラーゼ活性が有意な低値を示し、脳コリンエステラーゼ阻害率はそれぞれ 13.8 および 30.3%であった。回復期間終了時では対照群と 300 mg/kg 群との間に差は認められなかった。

16.1.5.4. 尿検査 (Table 15, Appendix 15)

各群のケトン体陽性例の数は、対照群, 30, 100 および 300 mg/kg 群でそれぞれ 2, 3, 5 および 5 例であり、100 および 300 mg/kg 群でケトン体陽性例が増加した。また、30 mg/kg 群の 1 例 (動物番号 1102) が潜血 3+を示したが、この例のみの変化であり、100 および 300 mg/kg 群で認められないことから偶発的な変化と考えられた。その他の検査項目に被験物質投与によると考えられる変化は認められなかった。

16.1.6. 病理学検査

16.1.6.1. 器官重量 (Table 16-1~16-4, Appendix 16-1~16-4)

雄の投与期間終了時では、胸腺が対照群に比べ 100 mg/kg 群で実重量、300 mg/kg 群で実重量および相対重量が統計学的に有意な高値を示した。さらに 300 mg/kg 群で肝臓、脾臓および腎臓の相対重量が有意な高値を示し、唾液腺および精巣上体の実重量が有意な低値を示した。その他、100 mg/kg 群で脳の実重量が有意な高値を示したが、用量に関連しない変化であった。回復期間終了時では、300 mg/kg 群で精巣および精巣上体の実重量および相対重量が有意な低値を示し、心臓の相対重量が高値を示した。

雌では、哺育 5 日に 300 mg/kg 群で腎臓の実重量および相対重量が有意な高値を示し、心臓の相対重量が有意な高値を示した。回復期間終了時では、いずれの測定器官にも対照群と 300 mg/kg 群との間に差は認められなかった。

16.1.6.2. 剖検所見 (Table 17-1~17-6, Appendix 17-1~17-4)

死亡・切迫解剖した動物は 300 mg/kg 群の雌のみに認められた。胃から直腸の全長にわたるガスによる内腔拡張が特徴的な肉眼所見であり、被験物質投与による特異的な変化と考えられた。加えて、脾臓および胸腺の萎縮が各 4 例に認められた。さらに、肺の赤色化および赤色斑/区域や胃の

黒色斑／区域が 2 例，肺気腫が 1 例に認められた他，胸腺の浮腫および赤色斑／区域，皮下の出血および赤色化，腹腔内出血，腎臓の赤色斑／区域，腔の黒色内容物など出血を主体とする循環障害ならびに消化管の内腔拡張に起因する壁の菲薄化も各 1 例に認められた．これらの所見は少数例の発生とはいえ同週齢の無処置ラットには稀な変化であることから同様に被験物質投与の直接的あるいは間接的影響と考えられた．胃の結節については，漿膜面に存在し周囲組織と色調に違いがない直径 1 mm 以下の軽微な病変であり被験物質投与に起因する変化とは考えなかった．

また，回復試験群の投与 20 日で死亡した 300 mg/kg 群の 1 例（動物番号 2314）においても同様に肺の赤色斑／区域，胃の黒色斑／区域および皮下の赤色化が認められ，さらに下顎リンパ節の赤色化ならびに肝臓の白色斑／区域を伴っていた．

投与期間終了時の雄の剖検では，妊娠を成立させた 300 mg/kg 群の 1 例（動物番号 1305）の精巣に両側性萎縮が認められた．同病変は同週齢の無処置ラットにはほとんど観察されない病変であり，後述する回復期間終了時の同群雄に類似病変が高率にみられていること，ならびにその組織像から被験物質投与の影響と考えられた．被験物質投与群に観察されたその他の所見はいずれも 1 例のみに発生した限局性の軽度な病変であり，その発生に用量との関連はなかった．

回復期間終了時の雄では 300 mg/kg 群で精巣萎縮が 4 例に認められ，有意な発生数の増加を示した．両側性の発生であり，発生数も多いことから被験物質投与の影響と考えられた．精巣および精巣上体以外に観察されたその他の所見は同週齢の無処置ラットにしばしば認められる病変と発生数，程度ならびに形態学的特徴に差がないことから自然発生病変と考えられた．

自然分娩した雌および回復期間終了時の雌に観察された所見は，いずれも対照群のみの発生，1 例のみの発生あるいは用量との関連のない発生を示した．

妊娠を成立させなかった雄の 30 mg/kg 群の 1 例（動物番号 1102）および 300 mg/kg 群の 2 例（動物番号 1301，1302）では異常所見は認められなかった．一方，妊娠不成立の雌（動物番号 2102）では子宮および腔に粘液の貯留による内腔拡張が認められた．これは雌動物に非特異的に観察される所見である．

16.1.6.3. 組織所見 (Table 18-1～18-11, Appendix 18-1～18-6)

著明な体重低下とともに，腹部膨満を伴って衰弱死あるいは切迫解剖し

た4例(動物番号2301, 2302, 2303, 2309)では, 前胃あるいは腺胃(photo. 1)にびらんが認められ, そのうちの2例(動物番号2301, 2303)では前胃粘膜の肥厚も観察された. さらに1例(動物番号2301)では回腸にも潰瘍が認められた. また, 衰弱死あるいは衰弱による切迫解剖例では, 全例に膵臓外分泌腺腺房細胞のチモーゲン顆粒の減少, 肝細胞の萎縮があり, 胸腺の萎縮(動物番号2301, 2302, 2303, 2309), 脾臓における髄外造血の低下(動物番号2301, 2302, 2309), リンパ濾胞の萎縮(動物番号2301, 2302, 2309), 骨髄における造血の低下(動物番号2301), 肺のうっ血・水腫(動物番号2309)も観察された.

一方, 体重減少を伴わずに急性の経過をとって死亡した3例(動物番号2304, 2306, 2307)ではいずれも気管に著明な急性の炎症が認められ気管の上皮は剥離して内腔には粘液および好中球を主体とした滲出液が貯留しており, 気管内腔を狭窄していた(photo. 2). これに伴って全例で肺のうっ血・水腫(photo. 3), 副腎皮質の肥大が認められた他, 2例(動物番号2304, 2306)に心耳の拡張が, 3例(動物番号2304, 2306, 2307)に腺胃のびらんがあり, 1例(動物番号2304)では脾臓の髄外造血, 骨髄の造血がむしろ増加し, これとともに脾臓のリンパ濾胞の萎縮も認められた. また, 回復試験群の投与20日に死亡した300 mg/kg群の1例(動物番号2314)でも他の急死した動物と同様に肺のうっ血・水腫, 気管の炎症, 上皮剥離および内腔狭小化ならびに副腎皮質肥大に加え, 骨髄の出血, 下顎リンパ節および肝臓のうっ血ならびに肝細胞巣状壊死などが観察された.

なお, 毒性試験群で肉眼的に内腔拡張の認められた小腸および大腸の粘膜に著変はなかった. その他に偶発所見と思われる変化として, 腎臓の尿細管の空胞化, 腎臓および副腎の出血, 膣炎, 下垂体のラトケ囊, 肝臓の小葉辺縁帯肝細胞の空胞化などが観察された.

投与期間終了時の妊娠を成立させた雄および哺育5日の雌では被験物質投与に起因した変化として, 300 mg/kg群の雄2例, 雌1例に腺胃のびらんが認められたほか, 雄では全例の精巣でセルトリ細胞の空胞化(対照群: photo. 4, 300 mg/kg群: photo. 5)が観察され, そのうち1例で精細管の萎縮を伴っていた. これと共に雄の全例で精巣上体管内の精子が減少しており, 2例では腺管内に変性した胚上皮細胞と思われる細胞残渣の貯留が認められた. なお, これらの変化はいずれも中用量群および低用量群には観察されなかった.

妊娠を成立させなかった30 mg/kg群の1例(動物番号1102)に組織学的

異常は観察されず、妊娠不成立の原因は不明であった。一方、300 mg/kg 群の2例（動物番号 1301, 1302）では、精巣にセルトリ細胞の空胞化、精巣上体における管腔内の精子減少および細胞残屑の出現が観察され、1例では局所的ではあったが精細管の萎縮も伴っていたことからこれらの変化が妊娠を成立させなかった原因であった可能性が高い。妊娠不成立の雌（動物番号 2102）では子宮の萎縮、膣の内腔拡張および炎症があり、これらの変化が不妊の原因と考えられた。

その他、雌雄ともに対照群あるいは300 mg/kg 群に軽微な組織学的変化が観察されたが、いずれも当施設で観察される自然発生性変化であり、発生率にも対照群と高用量群との間に差がみられないことから、被験物質投与とは関連のない変化であると判断される。なお、雄の高用量群の1例（動物番号 1304）に、心耳に限局した心筋炎と膵臓に浮腫を伴った炎症性細胞浸潤がありこれに伴って膵腺房細胞のチモーゲン顆粒の減少も認められたが、その毒性学的意義は明らかにすることは出来なかった。

回復期間終了時では、被験物質投与に起因した変化として、300 mg/kg 群の雄全例の精巣にセルトリ細胞の空胞化を伴った精細管の萎縮があり、そのうち4例では間細胞（ライディッヒ細胞）の過形成も認められ、精巣の変化は投与期間終了時定期解剖例よりも増強していた（photo. 6）。これと共に雄の全例で精巣上体腺管内の精子が減少しており、3例では腺管内に変性した胚上皮細胞と思われる細胞残渣の貯留が認められた。また、雌で肝臓の微小肉芽腫の発生が有意に減少していたが、毒性学的に意義のある変化ではなかった。その他、雌雄ともに対照群あるいは高用量群に軽微な組織学的変化が観察されたが、いずれも当施設で観察される自然発生性変化であり、発生率にも対照群と300 mg/kg 群との間に差がみられないことから、被験物質投与とは関連のない変化であると判断される。

毒性試験群の精子形成サイクルの観察では、100 mg/kg 群で対照群に比べセルトリ細胞当たりのプレプトテン期精母細胞およびパキテン期精母細胞のそれぞれの比率が有意な低値を示した。妊娠を成立させなかった30 mg/kg 群の1例（動物番号 1102）および300 mg/kg 群の2例（動物番号 1301, 1302）もそれぞれの細胞数は対照群と同程度であった。なお、肉眼的に両側性精巣萎縮のみられた300 mg/kg 群雄の1例（動物番号 1305）では、精巣の変性・壊死性変化が強かったことから精子形成サイクルのステージ分類が出来なかったために評価対象から除外した。

回復期間終了時の300 mg/kg 群では肉眼的に両側性の萎縮がみられ、組

織学的にも精巣障害が顕著であったために肉眼的に萎縮がなかった1例(動物番号 1311)を除いて各種細胞のカウントが行えなかった。したがって、評価できなかった。

16.2. 生殖発生毒性

16.2.1. 交尾および受胎能 (Table 19, Appendix 19-1~19-2)

交尾は対照群を含む全ての投与群で全例が成立した。受胎は 30 mg/kg 群で1例および 300 mg/kg 群で2例が成立せず受胎率はそれぞれ 91.7 および 77.8%であり、他の群ではいずれも 100%であった。

性周期観察では、異常性周期を示す動物が対照群および 300 mg/kg 群でそれぞれ1および2例に認められたが、300 mg/kg 群の1例は偽妊娠の状態を示すものであり異常性周期発現率にも差は認められなかった。また、平均性周期にも対照群と被験物質投与各群との間に差は認められなかった。

16.2.2. 分娩および哺育 (Table 20, Appendix 20)

対照群を含むいずれの投与群でも分娩状態に異常は観察されなかった。各群の妊娠期間、黄体数、着床痕数、出産児数および出産生児数はほぼ同様な値を示し、出産率、着床率、分娩率、出生率および性比に群間差は認められなかった。雌出生児の生後4日生存率が対照群に比べ 300 mg/kg 群で統計学的に有意な低値を示し、同群の雄出生児および雌雄を合わせた出生児の生後4日生存率も低値傾向を示した。哺育0日に死亡児が30, 100 および 300 mg/kg 群でそれぞれ4, 3 および9例に観察されたが、300 mg/kg 群の9例の内8例は同一腹であり、この母動物(動物番号 2304)は分娩直後に死亡していた。喰殺児はいずれの群にも観察されなかった。

16.2.3. 新生児の形態、体重および剖検所見 (Table 21, 22-1~22-2, Appendix 21, 22, 23-1~23-2)

新生児の外表検査では、異常所見は認められなかった。

体重変化では、300 mg/kg 群で哺育4日の体重が対照群と比べ雄で有意な低値、雌で低値傾向が認められた。

哺育期間中の死亡児の剖検では、異常所見は認められなかった (Table, Appendix には示していない)。

哺育4日の剖検では、胃の赤色斑/区域が 300 mg/kg 群の雄で4例に観察され、対照群に比べ有意な発生数の増加が認められた。しかし、この所見は4例中3例が同一腹に認められたものであった。その他、肺の褐色斑/区域、腎盂拡張、尿管拡張、脳の褐色斑/区域あるいは皮膚の結節が雌

雄の対照群を含む各群に単発性あるいは少数例に観察された。

17. 考察および結論

17.1. 反復投与毒性

投与期間中に雌の 300 mg/kg 群で 6 例の死亡動物および 2 例の切迫解剖動物が認められた。これらの動物の死亡あるいは切迫解剖に至る経過として、特に著明な一般症状の変化がなく急死する例と徐々に体重の低下と腹部膨満を伴って全身状態が悪化する 2 つのタイプに分けられた。前者の経過をとって死亡した例では、病理所見としていずれも気道（気管）に粘膜上皮細胞の剥離を伴った著明な急性炎症があり、気道は滲出液により、著しく狭小化していた。したがって、これらの例の主な死因は気道の急性炎症による窒息死と考えられた。一方後者の経過を辿って死亡した例は、いずれも胃あるいは回腸にびらん・潰瘍が認められ、膵臓の外分泌腺腺房細胞のチモーゲン顆粒の減少と肝臓をはじめとする幾つかの器官に萎縮が認められたことから、消化管障害に伴う栄養状態の悪化が主な死因と考えられた。これらの所見から、本被験物質は、局所刺激性を有しており、そのために経口的に摂取した場合は消化管障害に、また消化管内容物の逆流などにより気道内に入った場合には気道に急性炎症を惹起し、呼吸障害に至るものと考えられた。その他、脾臓および胸腺の萎縮も伴っていたが全例ではないことから、リンパ・造血器系への直接的な影響を示すものではなく、より状態が悪い動物にみられた非特異的な変化である可能性が高い。

一般状態の変化として、雌雄の 30 mg/kg 以上の投与群で流涎が観察された。流涎は用量に関連して発現例数あるいは発現日数が増加していること、また、2 週間投与予備試験においても 100 mg/kg 以上の投与群で観察されていることから被験物質投与の影響と考えられた。被験物質は強酸性物質であり、流涎はその刺激性に起因したものとも考えられた。雌雄の 300 mg/kg 群で認められた軟便も例数は少ないものの後述の理由から被験物質投与の影響と考えられた。30 mg/kg 群で認められた軟便は雌雄いずれも 1 回のみの発生であり、被験物質投与との関連は明らかではなかった。

体重では、300 mg/kg 群の雄では投与期間を通じて、雌では交配前投与期間に体重増加抑制が認められ、被験物質投与の影響が示唆された。

摂餌量では、雌雄ともに被験物質投与の影響は認められなかった。

機能観察総合検査では、詳細な症状観察で雌雄ともに 100 および 300 mg/kg 群で一般状態と同様に流涎を示す動物数の増加が認められた。また、

雌の 300 mg/kg 群で投与期間中に移動量の軽度な減少を示す動物数の増加が認められ、同群の投与期間終了時および哺育 4 日の自発運動量が低値を示した。これら自発運動の低下は被験物質投与に起因した変化と考えられた。

臨床検査では、雄の投与期間終了時の血液学検査において 300 mg/kg 群でヘモグロビン量および赤血球数が低値を示し、貧血であると考えられた。この変化は 2 週間投与予備試験においても認められており、被験物質投与によるものと考えられた。回復期間終了時では、300 mg/kg 群で白血球数、好中球数が高値を示し、炎症性の変化であると考えられた。雌の哺育 5 日の検査では 300 mg/kg 群で血小板数が低値を示し、機序は不明であるが被験物質投与の影響と考えられた。雌の回復期間終了時では、300 mg/kg 群でヘモグロビン量が高値を示したが、軽度な変化であり毒性学的意義は低いと考えられた。

血液凝固能検査では、雌雄のいずれの時期にも被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

血液生化学検査において、雄の投与期間終了時に 300 mg/kg 群で総蛋白が低値傾向を示し、機序は不明であったが 2 週間投与予備試験においてもその変化は認められており、被験物質投与の影響と考えられた。雌の哺育 5 日の検査において全ての投与群でコリンエステラーゼが低値を示し、被験物質投与の影響と考えられた。しかしながら、血漿コリンエステラーゼの機能は不明であるが、コリン作動性の神経伝達にはなんの関与もしていないことが知られており⁶⁾、コリン作動性効果の評価については後述する脳コリンエステラーゼ活性検査によって評価した。また、300 mg/kg 群でカリウムが高値を示し、被験物質投与の影響と考えられたが機序は不明であった。雌の回復期間終了時では、300 mg/kg 群でアルカリホスファターゼが高値を示したが、回復期間のみの変化であることから被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

尿検査では、雄の投与期間終了時に 100 および 300 mg/kg 群でケトン体陽性例が増加したが、軽度な変化であり被験物質投与との関連は明らかでなかった。

コリンエステラーゼ活性検査では、投与期間終了時に雄の 300 mg/kg 群および雌の 100 および 300 mg/kg 群で脳コリンエステラーゼ活性が低値を示し、被験物質投与の影響と考えられた。これらの変化から、脳コリンエステラーゼ活性が阻害されることにより、コリン作動性の神経伝達系への影響があ

ると考えられた。コリンエステラーゼ活性抑制を示す有機リン剤の代表的な毒性症状として流涎および下痢が上げられることから⁷⁾、流涎や 300 mg/kg群で認められた軟便は被験物質のコリンエステラーゼ活性抑制に関連した変化と考えられた。しかしながら、この変化は休薬により回復すると考えられた。

病理学検査では、毒性所見としては 300 mg/kg 群で精巣障害が観察されたが、投与期間終了時解剖例において、明らかな精細管萎縮あるいは胚上皮細胞障害の認められない例においてもセルトリ細胞の空胞化が観察されていることから、精巣障害はセルトリ細胞障害に起因した変化であることが想定される。なお、この変化は、回復試験群においてより著明であることから、遅延性あるいは進行性病変と考えられる。精巣や精巣上体重量もこれを反映して回復期間終了時により明確な減少が認められた。また、精子形成サイクルの観察において 100 mg/kg 群でプレレプトテン期精母細胞およびパキテン期精母細胞のセルトリ細胞当たりの比率が低下したが、この変化も被験物質の精巣毒性を示唆するものと考えられた。なお、毒性試験群の 300 mg/kg 群の 1 例と回復試験群の 300 mg/kg 群の 4 例については精子形成サイクルのカウントができなかった。その他、雄の 300 mg/kg 群で肝臓、脾臓および腎臓の相対重量の高値、唾液腺の実重量の低値は体重の低値に起因する変化と考えられた。さらに回復期間終了時の心臓の相対重量の高値も体重の低値に起因する変化と考えられた。また、胸腺重量が 100 および 300 mg/kg 群で高値を示し、用量に関連した変化であることから被験物質投与の影響が示唆された。しかし、機序は不明であった。哺育 5 日の雌の 300 mg/kg 群で心臓および腎臓重量の高値も被験物質投与の影響が疑われた。

病理学検査で認められた精巣毒性および臨床検査の一部で回復性が確認できなかったが、その他の変化は回復していた。

以上のことから、ジチオリン酸 *O,O'*-ジエチルの 30 mg/kg/day 以上の投与により雌雄に流涎、雌に血漿コリンエステラーゼの低値が認められた。したがって、本試験条件下におけるジチオリン酸 *O,O'*-ジエチルの反復投与による無影響量は雌雄ともに確認できず 30 mg/kg/day 未満と判断された。

17.2. 生殖発生毒性

平均性周期および交尾能に被験物質投与の影響は認められなかった。300 mg/kg 群で妊娠不成立と判定された雄 2 例について、病理組織学検査で精

巢にセルトリ細胞の空胞化, 精巣上体における管腔内の精子減少および細胞残屑の出現が観察され, 1 例では局所的ではあったが精細管の萎縮も伴っていたことからこれらの変化が妊娠を成立させなかった原因であると推察された. 同群では前述のごとく明らかな精巣毒性が認められており, 回復期間終了時の方がよりセルトリ細胞の空胞化が進んでいたことから投与期間の延長に伴い妊孕性が低下するものと考えられた.

分娩時観察では, 分娩状態の異常はいずれの投与群でも認められなかった. 新生児の外表検査および哺育4日の剖検では異常は認められなかった. 300 mg/kg 群で出生児の哺育4日の体重増加が抑制され, 雌の生後4日生存率にも有意な低値傾向が認められ, 被験物質投与による出生児の発育阻害が示唆された.

その他, 妊娠期間, 妊娠黄体数および着床数には被験物質投与の影響は認められず, 出産児数, 出產生児数, 性比および出産率にも影響は認められなかった.

以上のことから, ジチオリン酸 *O,O'*-ジエチルの生殖能に及ぼす影響は100 および 300 mg/kg/day 投与で精巣毒性が認められたことから雄の無影響量は 30 mg/kg/day, 雌は 300 mg/kg/day 投与でも影響は認められず 300 mg/kg/day と判断された. 児動物の発生・発育に及ぼす影響は 300 mg/kg/day 投与で雌の生後4日生存率の有意な低値傾向および哺育4日の体重増加抑制が認められ, 無影響量は 100 mg/kg/day と判断された.

18. 参考文献

- 1) 高橋道人, “精巢毒性評価のための精細管アトラス,” ソフトサイエンス社, 東京, 1994, pp. 15-20.
- 2) Snedecor GW, Cochran WG. Statistical Methods. 8th ed. Iowa State University Press; 1989.
- 3) Yoshida M J. Japanese Soc. Comp. Stat. 1988; 1: 111-22.
- 4) Steel RGD. A multiple comparison rank sum test: Treatments versus control. Biometrics 1959; 15: 560-72.
- 5) Hollander, Wolfe. Nonparametric statistical methods Second edition, John Wiley & Sons; 1999.
- 6) 厚生省生活衛生局食品化学課監修, “食品中の残留農薬における毒性評価の原則”, 社団法人日本食品衛生協会, 東京, 1998, pp. 65-66
- 7) 日本トキシコロジー学会教育委員会編集, “トキシコロジー”, 朝倉書店, 東京, 2002, pp. 116-117.

Exp. No. 7888 (115-193)

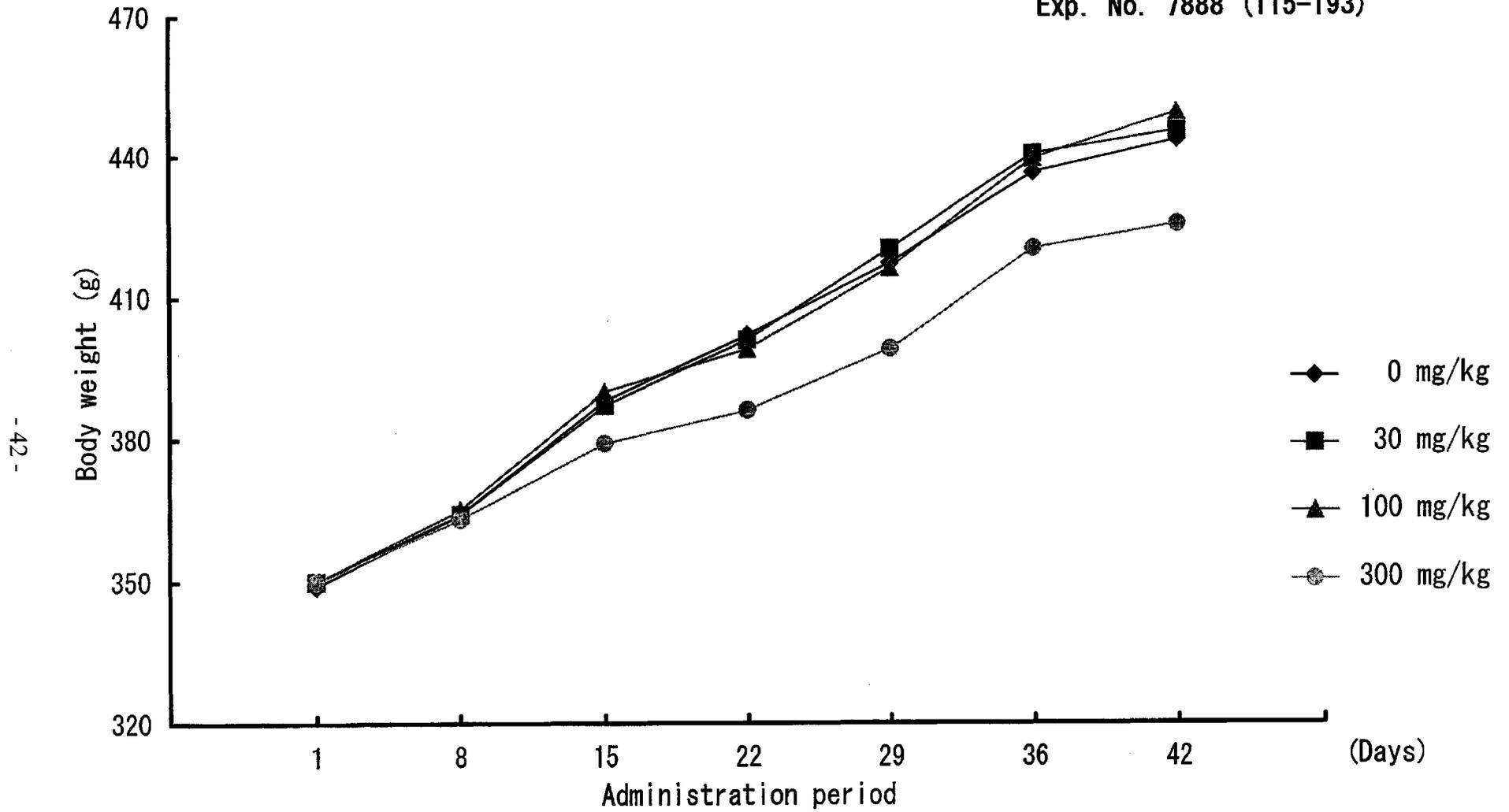


Figure 1 Body weight change of male rats
— ReproTox study —

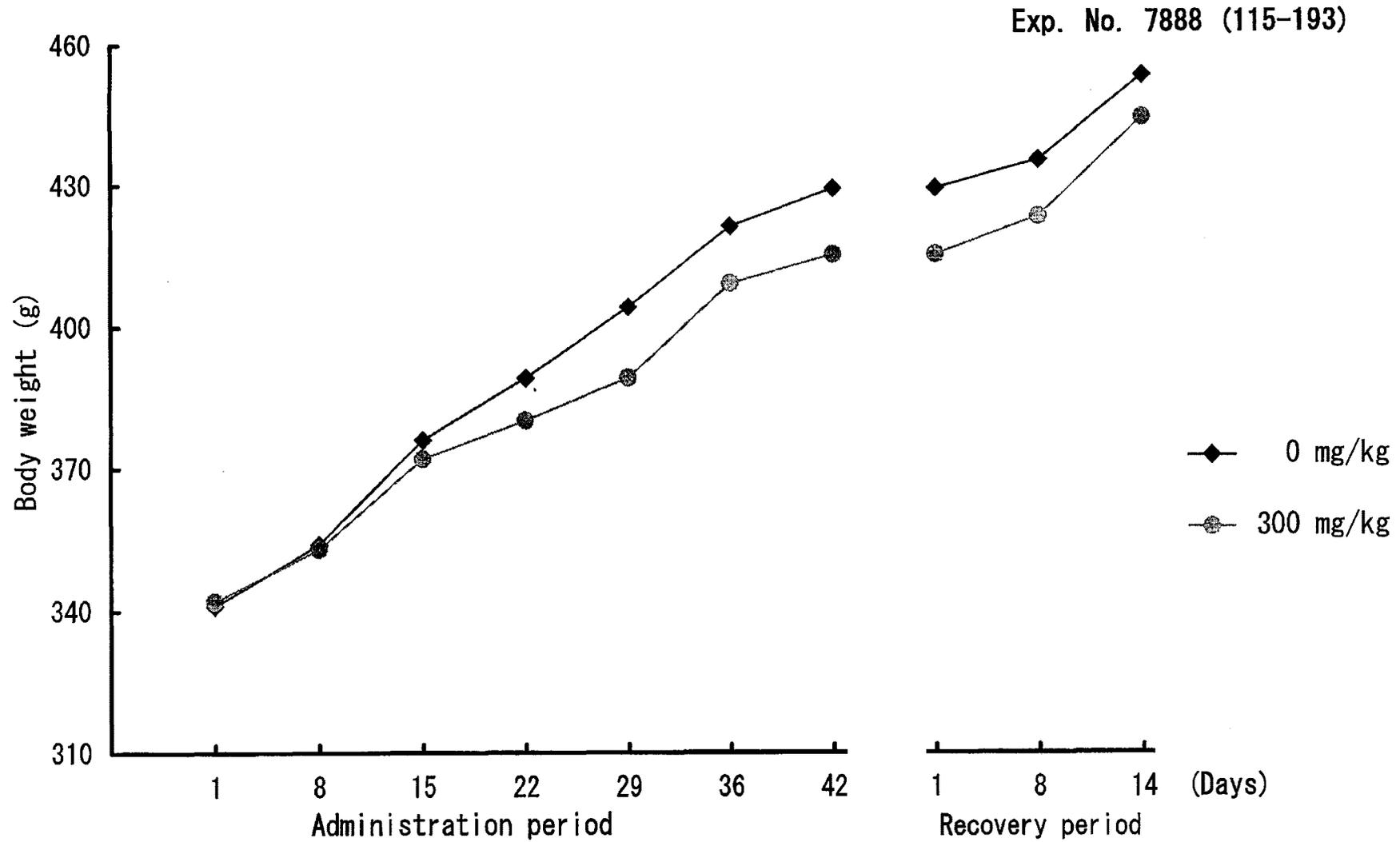


Figure 2 Body weight change of male rats
— Recovery study —

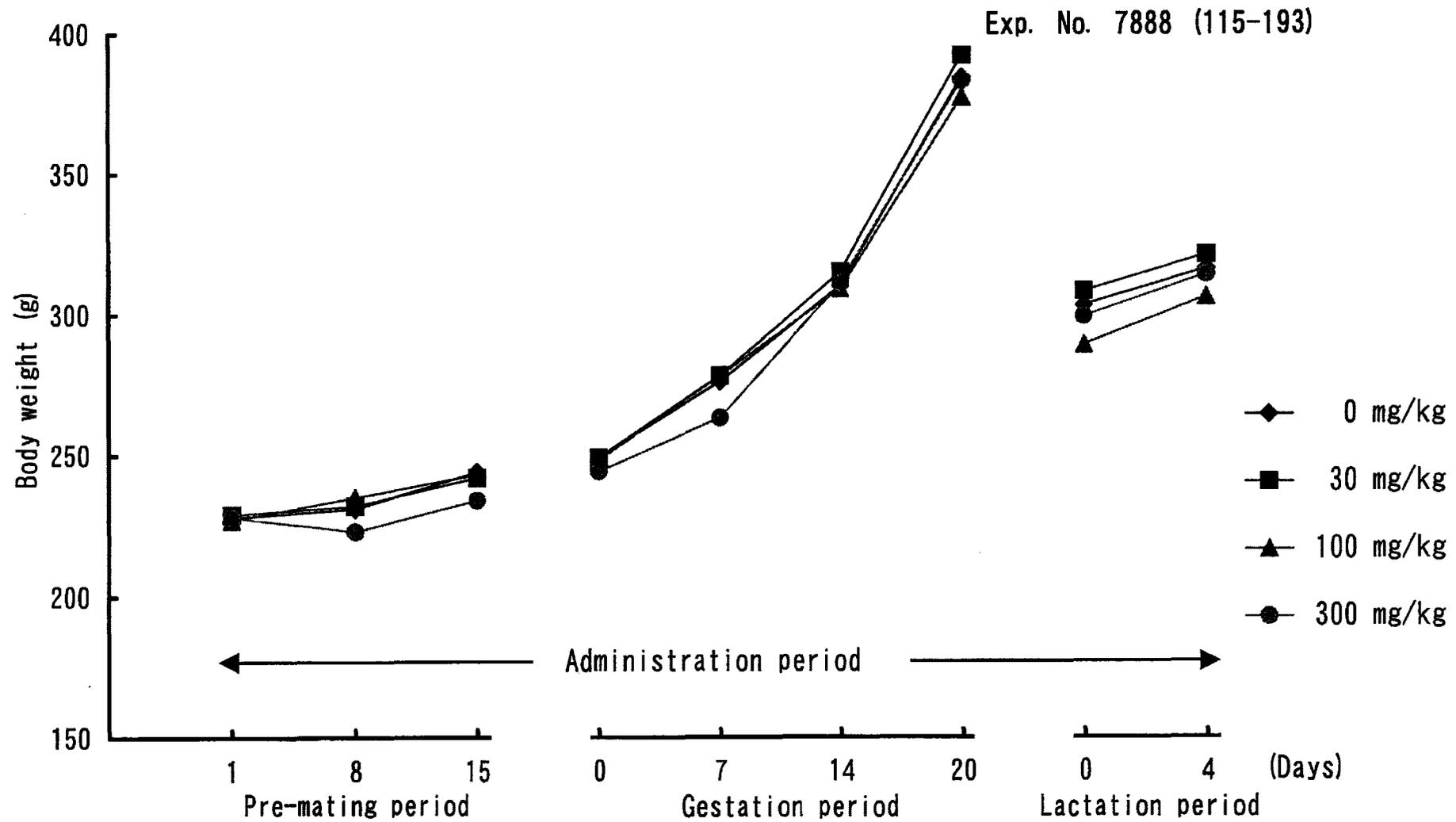


Figure 3 Body weight change of female rats
--- ReproTox study ---

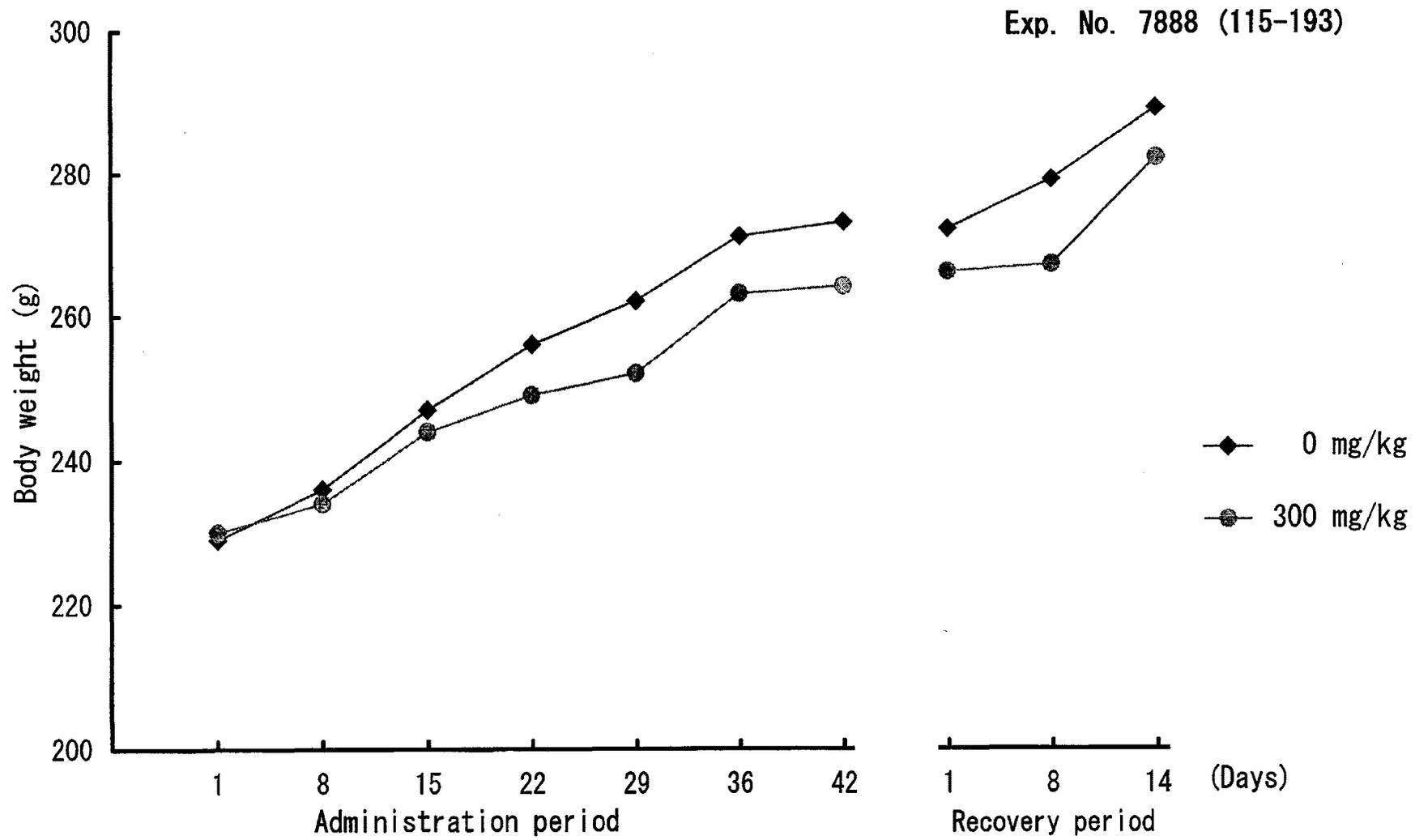


Figure 4 Body weight change of female rats
— Recovery study —

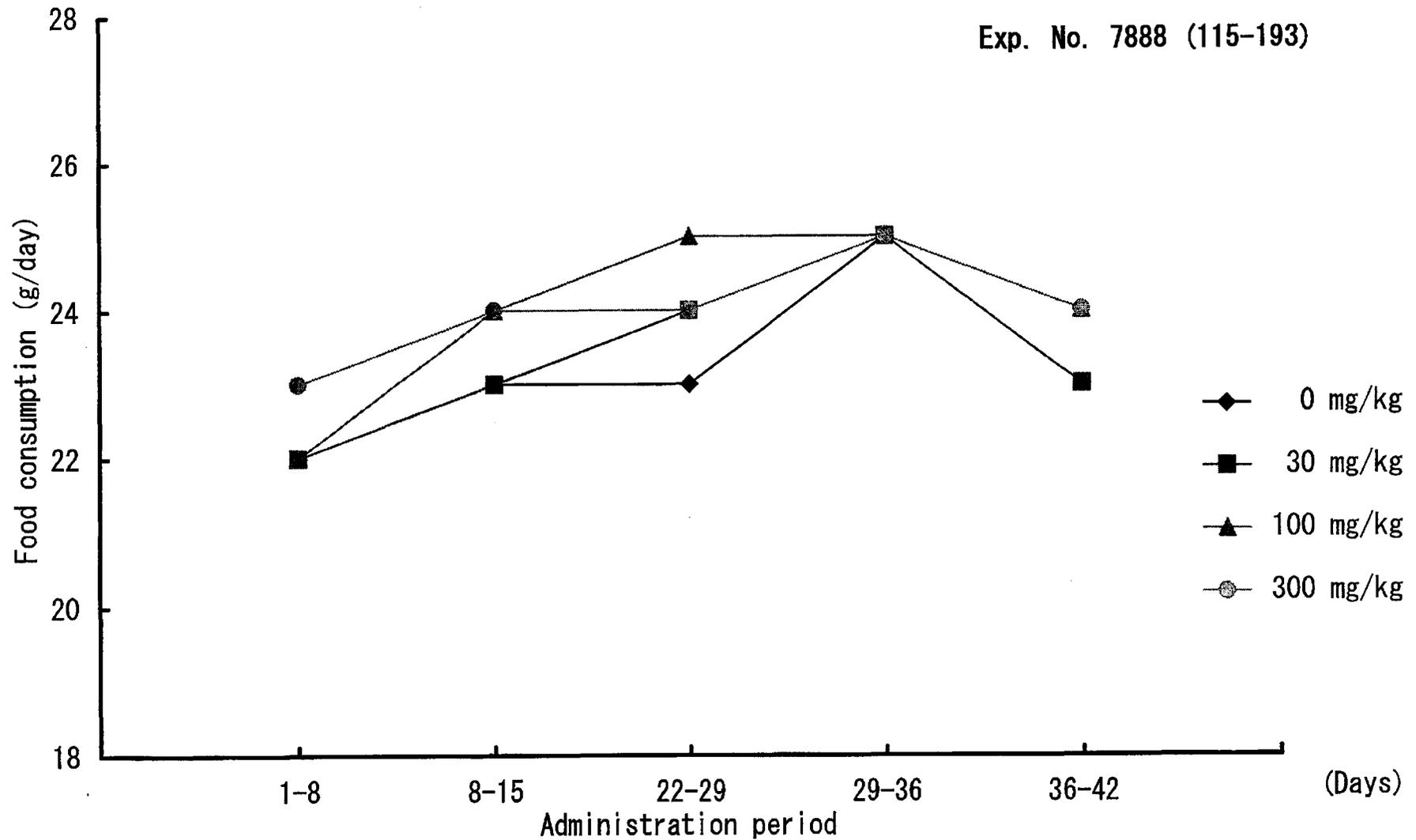


Figure 5 Food consumption of male rats
— ReproTox study —

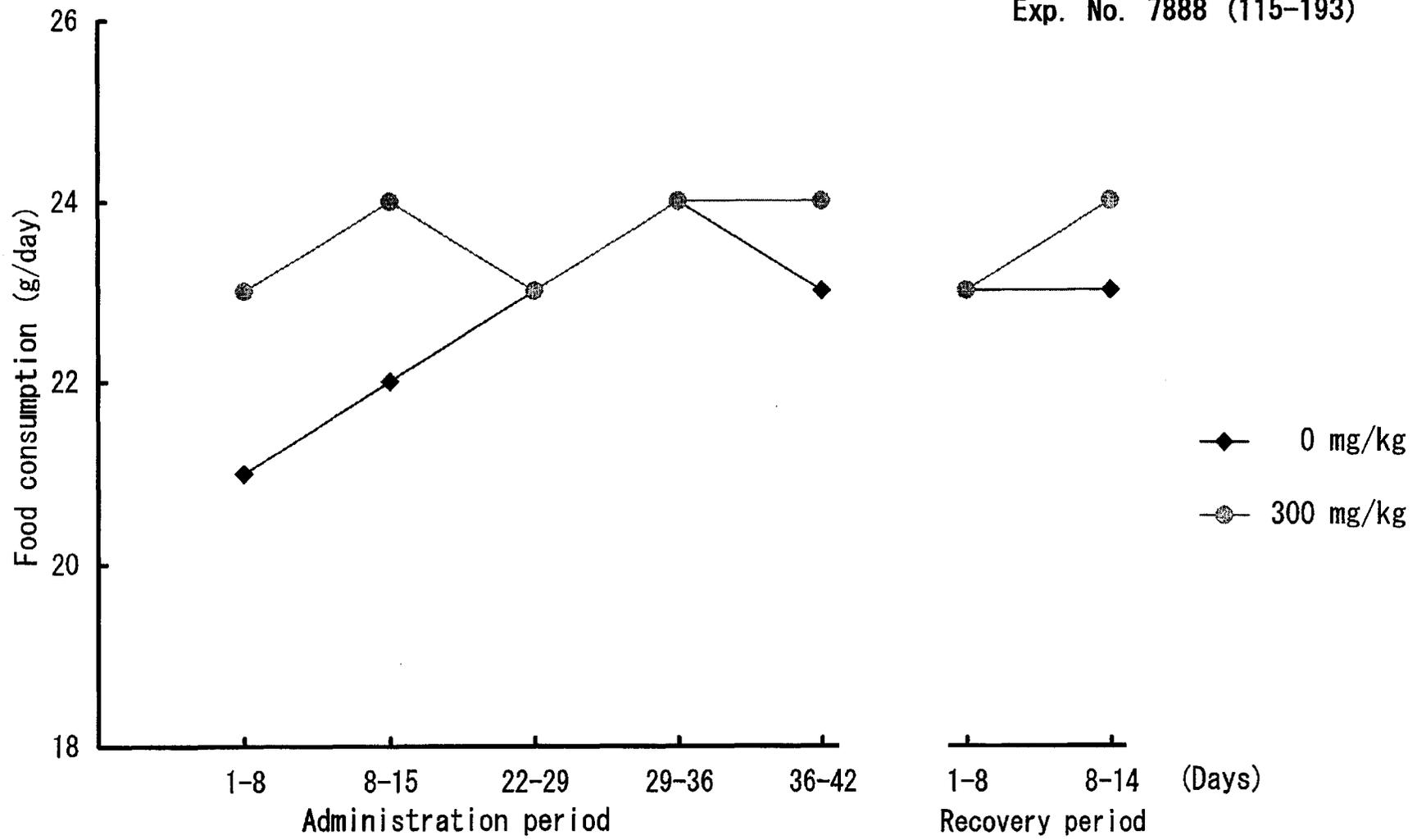


Figure 6 Food consumption of male rats
— Recovery study —

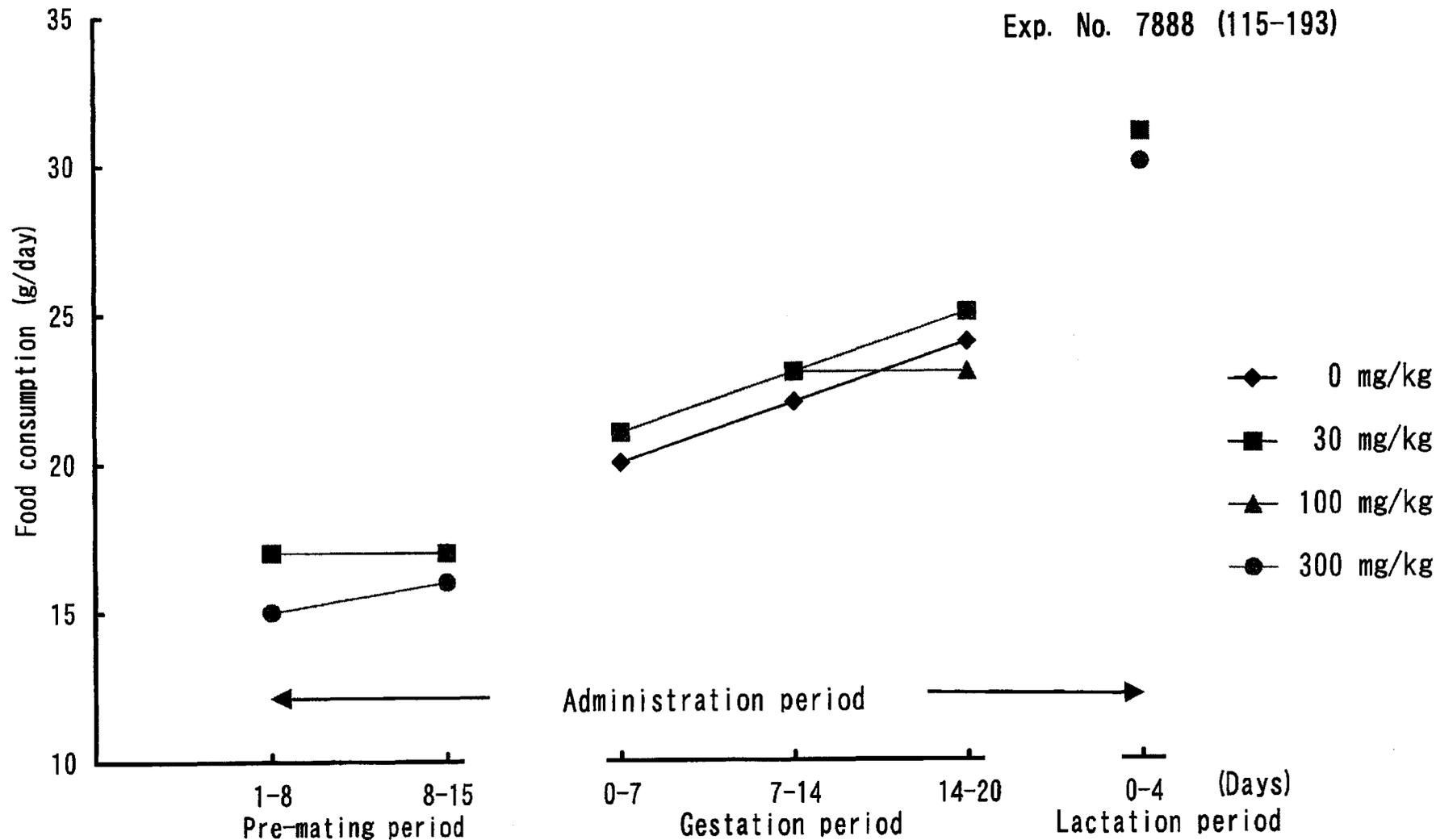


Figure 7 Food consumption of female rats

— ReproTox study —

Exp. No. 7888 (115-193)

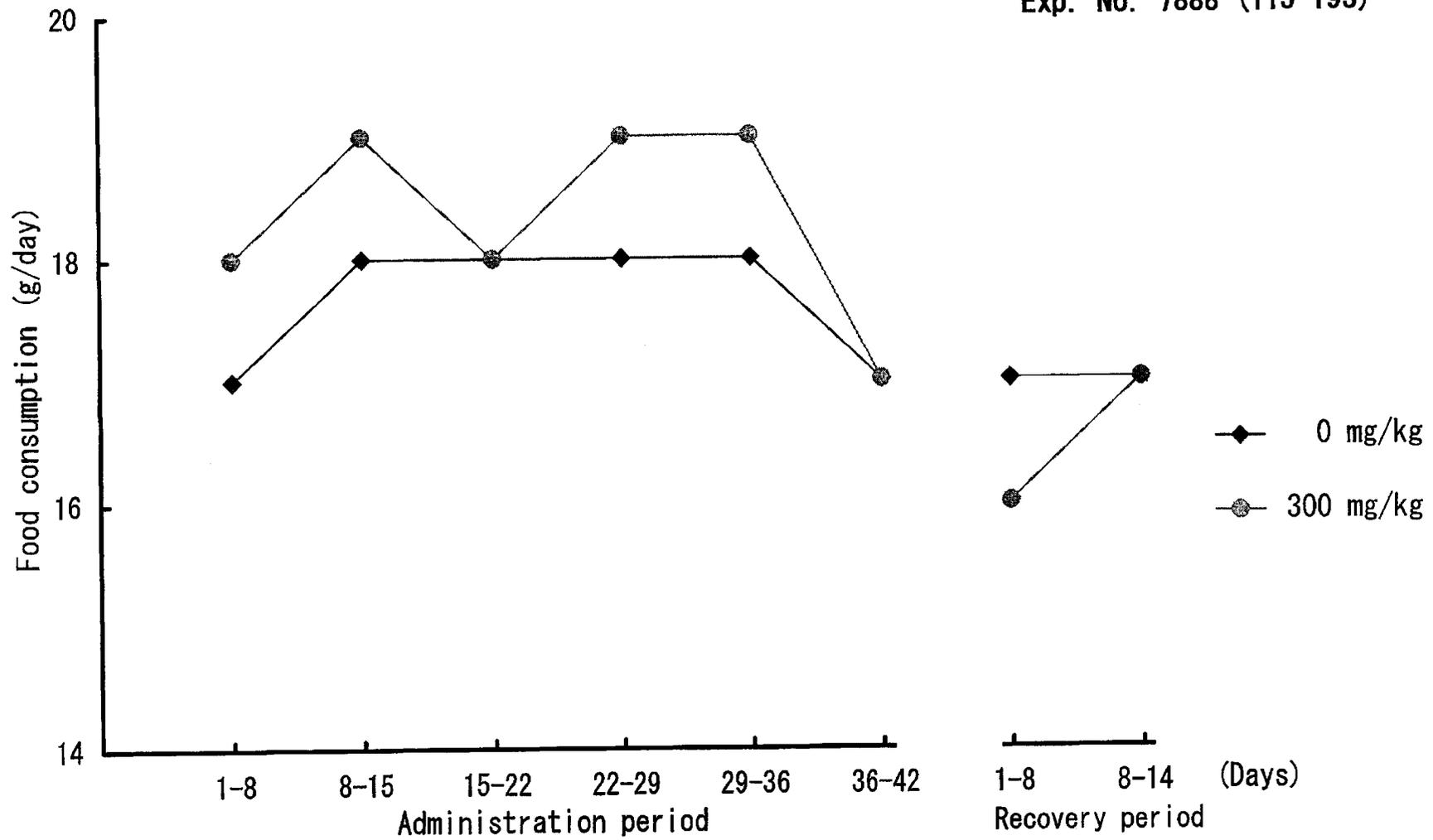


Figure 8 Food consumption of female rats
— Recovery study —

Table 1-1. Clinical observations in male rats
--- ReproTox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)							Total (1-43)
		1- 7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42	43 a)	
number per group	0	12	12	12	12	12	12	12	
	30	12	12	12	12	12	12	12	
	100	12	12	12	12	12	12	11	
	300	12	12	12	12	12	12	12	
normal	0	12	12	11	11	11	12	12	10
	30	12	12	11	12	12	10	12	9
	100	12	12	8	4	4	2	11	2
	300	9	7	4	6	8	4	12	3
sacrificed	0	0	0	0	0	0	0	7	7
	30	0	0	0	0	0	0	7	7
	100	0	0	0	0	0	0	7	7
	300	0	0	0	0	0	0	7	7
trauma	0	0 b)	0	1	0	0	0	0	1 c)
	30	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	0
eye discharge	0	0	0	0	1	1	0	0	1
	30	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	1	0	0	0	1
salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	2	0	2
	100	0	0	4	8	8	10	0	10
	300	3	5	8	5	4	8	0	9
loose stool	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	1	0	0	0	0	1
	100	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	1	1	1	0	0	0	3

a) The day of necropsy

b) No. of animals with clinical sign in group

c) Total no. of animals with clinical sign in group

Table 1-2. Clinical observations in male rats
--- Recovery study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)						Total (1-42)	Recovery period (day)			Total (1-15)
		1- 7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42		1- 7	8-14	15 a)	
number per group	0 300	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5	5 5		5 5	5 5	5 5	
normal	0 300	5 3	5 3	5 2	4 3	4 3	5 2	4 2	5 5	5 5	5 5	5 5
sacrificed	0 300	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	5 5	5 5
eye discharge	0 300	0 b) 0	0 0	0 0	1 0	1 0	0 0	1 c) 0	0 b) 0	0 0	0 0	0 c) 0
salivation	0 300	0 2	0 2	0 3	0 2	0 2	0 3	0 3	0 0	0 0	0 0	0 0
loose stool	0 300	0 0	0 1	0 1	0 0	0 0	0 0	0 2	0 0	0 0	0 0	0 0

a) The day of necropsy

b) No. of animals with clinical sign in group

c) Total no. of animals with clinical sign in group

Table 1-3. Clinical observations in female rats (Pre-mating period)
--- ReproTox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Pre-mating period (day)			Total (1-19)
		1- 7	8-14	15-19	
number per group	0	12	12	12	
	30	12	12	12	
	100	12	12	12	
	300	12	11	10	
normal	0	12	12	12	12
	30	12	12	12	12
	100	10	9	10	7
	300	7	4	5	4
dead	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0
	100	0	0	0	0
	300	1	1	0	2
dirty hair	0	0 a)	0	0	0 b)
	30	0	0	0	0
	100	0	0	0	0
	300	0	1	0	1
pallor	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0
	100	0	0	0	0
	300	0	1	0	1
subnormal temperature	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0
	100	0	0	0	0
	300	1	0	0	1
lacrimation	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0
	100	1	0	0	1
	300	0	0	0	0
ptosis of eyelid	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0
	100	0	0	0	0
	300	1	2	0	3
salivation	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0
	100	2	3	2	5
	300	5	5	3	8

a) No. of animals with clinical sign in group

b) Total no. of animals with clinical sign in group

Table 1-3. -continued Clinical observations in female rats (Pre-mating period)
 --- ReptoTox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Pre-mating period (day)			Total (1-19)
		1- 7	8-14	15-19	
loose stool	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0
	100	0	0	0	0
	300	0	1	0	1
abdominal distention	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0
	100	0	0	0	0
	300	0	1	0	1
tachypnea	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0
	100	0	0	0	0
	300	1	0	0	1
abnormal resp. noise	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0
	100	0	0	0	0
	300	0	3	2	3

Table 1-4. Clinical observations in female rats (Gestation period)
--- ReptoTox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Gestation period (day)												
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
number per group	0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	100	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	300	10	10	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
normal	0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	100	9	11	12	10	10	9	11	8	7	8	11	10	12
	300	8	5	5	6	7	5	4	3	5	5	5	5	5
dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	1 a)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
wasting	0	0 b)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	3	3	2
piloerection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
dirty hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
pallor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	1	2	3	3	3	2
subnormal temperature	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0

a) It was impossible to make a pregnancy judgment because of death before implantation

b) No. of animals with clinical sign in group

Table 1-4. -continued Clinical observations in female rats (Gestation period)
---- ReproTox study ----

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Gestation period (day)											Total (0- 23)
		13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
number per group	0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	4	
	30	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	3	
	100	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	5	
	300	8	6	6	6	6	6	6	6	6	6	4	
normal	0	11	12	12	12	12	12	12	12	12	12	4	11
	30	11	10	11	11	11	10	11	9	10	10	3	9
	100	12	8	9	11	8	12	10	9	10	11	5	4
	300	4	5	5	5	4	5	5	5	5	6	4	2
dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	2 a)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
wasting	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 b)
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
piloerection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
dirty hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
pallor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
subnormal temperature	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2

a) Non-pregnancy

b) Total no. of animals with clinical sign in group

Table 1-4. -continued Clinical observations in female rats (Gestation period)
--- ReproTox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Gestation period (day)												
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
eye discharge	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ptosis of eyelid	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	2	1	0	2	1	1	0
salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	3	1	0	2	2	3	1	4	5	4	1	2	0
	300	1	2	2	1	1	2	2	2	1	1	1	1	1
teeth abnormality	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
loose stool	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
liquid stool	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
abdominal distention	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	2	2	1
abnormal resp. noise	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	2	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	300	1	2	2	2	1	2	3	4	3	3	3	3	2

Table 1-4. -continued Clinical observations in female rats (Gestation period)
--- ReproTox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Gestation period (day)											Total (0-23)
		13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
eye discharge	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ptosis of eyelid	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	1	0	0	0	1	0	2	1	1	0	2
	100	0	4	3	1	4	0	1	2	1	1	0	8
	300	2	1	1	1	2	1	1	1	1	0	0	3
teeth abnormality	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1
	300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
loose stool	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
liquid stool	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
abdominal distention	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
abnormal resp. noise	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4

Table 1-5. Clinical observations in female rats (Lactation period)
--- ReproTox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Lactation period (day)						Total (0-5)
		0	1	2	3	4	5 a)	
number per group	0	12	12	12	12	12	12	
	30	11	11	11	11	11	11	
	100	12	12	12	12	12	12	
	300	6	5	5	5	5	5	
normal	0	12	12	12	12	12	12	12
	30	11	10	11	11	10	11	9
	100	12	12	10	12	9	12	8
	300	4	5	3	4	4	5	3
dead	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0
	300	1	0	0	0	0	0	1
sacrificed	0	0	0	0	0	0	12	12
	30	0	0	0	0	0	11	11
	100	0	0	0	0	0	12	12
	300	0	0	0	0	0	5	5
salivation	0	0 b)	0	0	0	0	0	0 c)
	30	0	1	0	0	0	0	1
	100	0	0	2	0	3	0	4
	300	1	0	2	1	1	0	2
loose stool	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	1	0	1
	100	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0
abnormal resp. noise	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	1	0	1

a) The day of necropsy

b) No. of animals with clinical sign in group

c) Total no. of animals with clinical sign in group

Table 1-6. Clinical observations in female rats
 --- Recovery study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)						Total (1-42)	Recovery period (day)			Total (1-15)
		1- 7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42		1- 7	8-14	15 a)	
number per group	0	5	5	5	5	5	5		5	5	5	
	300	5	5	5	4	4	4		4	4	4	
normal	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	2	2	0	2	1	3	0	4	4	4	4
dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
sacrificed	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5
	300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4
subnormal temperature	0	0 b)	0	0	0	0	0	0 c)	0 b)	0	0	0 c)
	300	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	3	3	5	2	3	1	5	0	0	0	0
dyspnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
abnormal resp. noise	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0

a) The day of necropsy
 b) No. of animals with clinical sign in group
 c) Total no. of animals with clinical sign in group

Table 2-1. Body weight change of male rats
--- ReproTox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Unit : g

Dose level (mg/kg)		0	30	100	300
No. of animals		12	12	12	12
		Mean ± S.D. (N)			
Administration period (day)	1	349 ± 18 (12)	350 ± 19 (12)	350 ± 18 (12)	350 ± 20 (12)
	8	364 ± 23 (12)	364 ± 23 (12)	365 ± 24 (12)	363 ± 18 (12)
	15	388 ± 28 (12)	387 ± 25 (12)	390 ± 28 (12)	379 ± 19 (12)
	22	402 ± 32 (12)	401 ± 30 (12)	399 ± 31 (12)	386 ± 19 (12)
	29	417 ± 36 (12)	420 ± 34 (12)	416 ± 38 (12)	399 ± 20 (12)
	36	436 ± 40 (12)	440 ± 36 (12)	439 ± 40 (12)	420 ± 20 (12)
	42	443 ± 37 (12)	445 ± 36 (12)	449 ± 41 (11)	425 ± 22 (12)
	43 a)	430 ± 34 (12)	424 ± 36 (12)	428 ± 42 (11)	412 ± 20 (12)
	Gain 1-42	94 ± 23 (12)	95 ± 22 (12)	97 ± 28 (11)	76 ± 22 (12)

a) The day of necropsy
Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 2-2. Body weight change of male rats
--- Recovery study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Unit : g

Dose level (mg/kg)		0			300		
No. of animals		5			5		
		Mean	± S.D.	(N)	Mean	± S.D.	(N)
Administration period (day)	1	341	± 19	(5)	342	± 18	(5)
	8	354	± 25	(5)	353	± 14	(5)
	15	376	± 30	(5)	372	± 16	(5)
	22	389	± 32	(5)	380	± 10	(5)
	29	404	± 33	(5)	389	± 18	(5)
	36	421	± 42	(5)	409	± 19	(5)
	42	429	± 38	(5)	415	± 16	(5)
Gain	1-42	89	± 25	(5)	73	± 25	(5)
Recovery period (day)	1	429	± 38	(5)	415	± 19	(5)
	8	435	± 37	(5)	423	± 21	(5)
	14	453	± 40	(5)	444	± 22	(5)
	15 a)	427	± 37	(5)	415	± 22	(5)
	Gain	1-14	25	± 3	(5)	29	± 11

a) The day of necropsy
Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 2-3. Body weight change of female rats
---- ReproTox study ----

Exp. No. 7888 (115-193)

Unit : g

Dose level (mg/kg)	0	30	100	300
No. of animals	12	12	12	12
	Mean ± S.D. (N)			
Pre-mating period (day)				
1	228 ± 10 (12)	229 ± 8 (12)	227 ± 10 (12)	228 ± 11 (12)
8	231 ± 14 (12)	232 ± 13 (12)	235 ± 11 (12)	223 ± 24 (11)
15	244 ± 15 (12)	242 ± 14 (12)	243 ± 11 (12)	234 ± 20 (10)
Gain 1-15	16 ± 8 (12)	14 ± 7 (12)	16 ± 5 (12)	3 ± 13* (10)
No. of dams	12	11	12	10
	Mean ± S.D. (N)			
Gestation period (day)				
0	249 ± 15 (12)	249 ± 14 (11)	248 ± 12 (12)	244 ± 15 (7)
7	276 ± 17 (12)	278 ± 15 (11)	278 ± 16 (12)	263 ± 42 (7)
14	310 ± 18 (12)	315 ± 19 (11)	309 ± 19 (12)	311 ± 13 (6)
20	384 ± 19 (12)	392 ± 27 (11)	377 ± 26 (12)	383 ± 26 (6)
Gain 0-20	134 ± 12 (12)	143 ± 17 (11)	129 ± 19 (12)	135 ± 22 (6)
No. of dams	12	11	12	6
	Mean ± S.D. (N)			
Lactation period (day)				
0	303 ± 24 (12)	308 ± 21 (11)	289 ± 24 (12)	299 ± 18 (5)
4	316 ± 20 (12)	321 ± 26 (11)	306 ± 19 (12)	314 ± 22 (5)
5 a)	290 ± 18 (12)	292 ± 24 (11)	281 ± 16 (12)	286 ± 12 (5)
Gain 0- 4	13 ± 13 (12)	12 ± 9 (11)	17 ± 13 (12)	15 ± 15 (5)

a) The day of necropsy
Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 2-4. Body weight change of female rats
--- Recovery study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Unit : g

Dose level (mg/kg)		0		300	
No. of animals		5		5	
		Mean ± S.D. (N)		Mean ± S.D. (N)	
Administration period (day)	1	229 ± 14	(5)	230 ± 10	(5)
	8	236 ± 14	(5)	234 ± 19	(5)
	15	247 ± 19	(5)	244 ± 20	(5)
	22	256 ± 18	(5)	249 ± 21	(4)
	29	262 ± 15	(5)	252 ± 25	(4)
	36	271 ± 17	(5)	263 ± 29	(4)
	42	273 ± 18	(5)	264 ± 26	(4)
	Gain 1-42	44 ± 6	(5)	38 ± 20	(4)
Recovery period (day)	1	272 ± 17	(5)	266 ± 28	(4)
	8	279 ± 18	(5)	267 ± 27	(4)
	14	289 ± 15	(5)	282 ± 30	(4)
	15 a)	270 ± 15	(5)	262 ± 28	(4)
	Gain 1-14	17 ± 4	(5)	16 ± 5	(4)

a) The day of necropsy
Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 3-1. Food consumption of male rats
--- ReproTox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Unit : g/day

Dose level (mg/kg)	0			30			100			300		
No. of animals	12			12			12			12		
	Mean ± S.D. (N)			Mean ± S.D. (N)			Mean ± S.D. (N)			Mean ± S.D. (N)		
Administration period (day)	1- 8	22 ± 2	(12)	22 ± 2	(12)	22 ± 2	(12)	23 ± 1	(12)	23 ± 1	(12)	
	8-15	23 ± 2	(12)	23 ± 2	(12)	24 ± 2	(12)	24 ± 2	(12)	24 ± 2	(12)	
	15-22 a)	-		-		-		21 ± 1	(2)			
	22-29	23 ± 2	(12)	24 ± 2	(12)	25 ± 3	(12)	24 ± 2	(12)	24 ± 2	(12)	
	29-36	25 ± 2	(12)	25 ± 2	(12)	25 ± 3	(12)	25 ± 1	(12)	25 ± 1	(12)	
Cumulative consumption (g) b)	36-42	23 ± 2	(12)	23 ± 2	(12)	24 ± 3	(11)	24 ± 1	(12)	24 ± 1	(12)	
	1-15	318 ± 30	(12)	316 ± 28	(12)	325 ± 29	(12)	325 ± 14	(12)	325 ± 14	(12)	
	22-42	473 ± 41	(12)	478 ± 37	(12)	501 ± 46	(11)	481 ± 22	(12)	481 ± 22	(12)	

a) Mating period

b) The sum of individual values on each measurement day

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 3-2. Food consumption of male rats
 --- Recovery study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Unit : g/day

Dose level (mg/kg)	0			300		
No. of animals	5			5		
	Mean ± S.D. (N)			Mean ± S.D. (N)		
Administration period (day)	1- 8	21 ± 2	(5)	23 ± 1	(5)	
	8-15	22 ± 2	(5)	24 ± 2	(5)	
	22-29	23 ± 2	(5)	23 ± 2	(5)	
	29-36	24 ± 3	(5)	24 ± 1	(5)	
Cumulative consumption (g) a)	36-42	23 ± 2	(5)	24 ± 1	(5)	
	1-15	305 ± 28	(5)	327 ± 12	(5)	
	22-42	459 ± 40	(5)	476 ± 21	(5)	
Recovery period (day)	1- 8	23 ± 2	(5)	23 ± 1	(5)	
	8-14	23 ± 2	(5)	24 ± 2	(5)	
Cumulative consumption (g) a)	1-14	299 ± 21	(5)	304 ± 14	(5)	

a) The sum of individual values on each measurement day
 Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 3-3. Food consumption of female rats
--- ReproTox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Unit : g/day

Dose level (mg/kg)	0	30	100	300
No. of animals	12	12	12	12
	Mean ± S.D. (N)	Mean ± S.D. (N)	Mean ± S.D. (N)	Mean ± S.D. (N)
Pre-mating period (day) 1- 8	17 ± 2 (12)	17 ± 2 (12)	17 ± 2 (12)	15 ± 3 (11)
Cumulative consumption (g) a)	8-15 17 ± 2 (12)	17 ± 1 (12)	17 ± 1 (12)	16 ± 3 (10)
	1-15 236 ± 22 (12)	234 ± 20 (12)	237 ± 19 (12)	225 ± 33 (10)
No. of dams	12	11	12	10
	Mean ± S.D. (N)	Mean ± S.D. (N)	Mean ± S.D. (N)	Mean ± S.D. (N)
Gestation period (day) 0- 7	20 ± 2 (12)	21 ± 1 (11)	21 ± 2 (12)	21 ± 4 (7)
	7-14 22 ± 2 (12)	23 ± 2 (11)	23 ± 3 (12)	23 ± 1 (6)
Cumulative consumption (g) a)	14-20 24 ± 2 (12)	25 ± 3 (11)	23 ± 3 (12)	25 ± 2 (6)
	0-20 436 ± 38 (12)	457 ± 38 (11)	442 ± 43 (12)	468 ± 31 (6)
No. of dams	12	11	12	6
	Mean ± S.D. (N)	Mean ± S.D. (N)	Mean ± S.D. (N)	Mean ± S.D. (N)
Lactation period (day) 0- 4	31 ± 4 (12)	31 ± 5 (11)	31 ± 4 (12)	30 ± 5 (5)

a) The sum of individual values on each measurement day
Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 3-4. Food consumption of female rats
--- Recovery study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Unit : g/day

Dose level (mg/kg)	0		300	
No. of animals	5		5	
	Mean \pm S.D. (N)		Mean \pm S.D. (N)	
Administration period (day)	1- 8	17 \pm 1 (5)	18 \pm 3 (5)	
	8-15	18 \pm 2 (5)	19 \pm 2 (5)	
	15-22	18 \pm 1 (5)	18 \pm 2 (4)	
	22-29	18 \pm 1 (5)	19 \pm 2 (4)	
	29-36	18 \pm 1 (5)	19 \pm 2 (4)	
Cumulative consumption (g) a)	36-42	17 \pm 0 (5)	17 \pm 1 (4)	
	1-42	732 \pm 48 (5)	752 \pm 83 (4)	
Recovery period (day)	1- 8	17 \pm 1 (5)	16 \pm 1 (4)	
Cumulative consumption (g) a)	8-14	17 \pm 2 (5)	17 \pm 2 (4)	
	1-14	225 \pm 14 (5)	213 \pm 20 (4)	

a) The sum of individual values on each measurement day
Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 4-1. Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in male rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)							
		B.G.	2	9	16	23	30	37	42
No. of animals	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
au/os/pilo/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
au/os/eye/norm	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
au/os/lacri/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
au/os/sali/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	10	11
	100	12	12	12	11	8	6*	4**	7*
	300	12	11	9	9	8	9	8	6*
au/os/sali/sl	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	2	1
	100	0	0	0	0	3	4	6*	2
	300	0	1	3	2	4	2	4	5*
au/os/sali/profuse	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	1	1	2	2	2
	300	0	0	0	1	0	1	0	1
au/os/incon/none	0	9	9	10	11	10	12	12	11
	30	9	8	11	12	12	10	10	12
	100	11	10	10	11	11	12	12	10
	300	11	7	5	10	9	10	11	7
au/os/incon/unusu	0	3	3	2	1	2	0	0	1
	30	3	4	1	0	0	2	2	0
	100	1	2	2	1	1	0	0	1
	300	1	5	7	2	3	2	1	5

B.G.: Before grouping

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: P ≤ 0.05 **: P ≤ 0.01

Table 4-1. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity
to stimuli of different types in male rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)							
		B.G.	2	9	16	23	30	37	42
au/of/palpe/w open	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
au/of/diarrhea/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	11	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	11	12	12	12	12
au/of/diarrhea/unusu	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	1	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	1	0	0	0	0
m,p/os/myoto/norm	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
m,p/of/gait/norm	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
m,p/of/ab-ga/norm	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
m,p/of/mid/norm	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
se/os/palpe/w open	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
se/os/cata/norm	0	12	12	12	12	12	12	12	9
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	11	12	12	10

B.G.: Before grouping

Significant difference from control group by Fisher's exact test;

*: P ≤ 0.05

** : P ≤ 0.01

Table 4-1. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in male ratsn male rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)							
		B.G.	2	9	16	23	30	37	42
se/os/cata/sw return	0	0	0	0	0	0	0	0	3
	30	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	1	0	0	2
ce/hc/posture/prone	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	0
ce/hc/posture/curled up	0	5	0	0	5	1	0	0	0
	30	3	0	0	3	0	1	0	0
	100	3	0	0	1	1	0	0	0
	300	3	0	0	2	0	0	0	1
ce/hc/posture/hunch over	0	1	0	2	1	0	0	0	0
	30	4	0	2	1	0	0	0	0
	100	2	0	0	0	0	0	0	0
	300	1	0	2	0	0	0	0	0
ce/hc/posture/sit	0	3	9	5	1	1	2	2	1
	30	4	9	1	5	3	4	6	5
	100	7	7	6	4	3	2	4	5
	300	6	10	5	5	3	4	5	7*
ce/hc/posture/sit/stand	0	2	3	5	5	10	9	10	10
	30	1	2	9	3	6	6	5	7
	100	0	5	6	5	6	8	7	6
	300	1	2	4	5	9	7	7	3*
ce/hc/posture/rear	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	30	0	1	0	0	3	1	1	0
	100	0	0	0	2	2	2	1	0
	300	1	0	1	0	0	1	0	1
ce/hc/voca/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/hc/repe/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12

B.G.: Before grouping

Significant difference from control group by Fisher's exact test;

*: P ≤ 0.05

** : P ≤ 0.01

Table 4-1. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in male ratsn male rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)							
		B.G.	2	9	16	23	30	37	42
ce/hc/tonic/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/hc/clonic/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/hc/tremor/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/hc/bite/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/hc/struggling/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/os/removal/very easy	0	0	3	6	5	5	1	10	4
	30	2	6	11*	8	6	8**	8	7
	100	1	5	6	6	9	5	10	4
	300	0	7	6	6	6	6	11	7
ce/os/removal/easy	0	8	7	6	5	6	9	1	7
	30	7	6	1	4	6	4	2	4
	100	9	3	6	5	3	5	1	6
	300	8	4	6	4	5	5	1	5
ce/os/removal/mod diff	0	3	2	0	2	1	2	1	1
	30	3	0	0	0	0	0	2	1
	100	2	4	0	1	0	2	1	1
	300	4	1	0	2	1	1	0	0
ce/os/removal/freez	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	0

B.G.: Before grouping

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: P ≤ 0.05 **: P ≤ 0.01

Table 4-1. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in male ratsn male rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)							
		B.G.	2	9	16	23	30	37	42
ce/os/hand/very easy	0	1	5	7	6	5	5	10	6
	30	1	6	11*	9	9	8	11	7
	100	1	4	7	7	9	5	9	6
	300	0	6	4	7	7	8	10	5
ce/os/hand/easy	0	10	5	5	6	7	6	2	5
	30	10	5	1	2	3	4	0	5
	100	10	6	5	5	3	7	3	4
	300	9	5	6	3	4	3	2	5
ce/os/hand/rather easy	0	0	2	0	0	0	1	0	1
	30	1	1	0	1	0	0	1	0
	100	1	1	0	0	0	0	0	1
	300	3	1	2	2	0	1	0	2
ce/os/hand/rather diff	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	1	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	1	0	0	0
ce/os/vocalization/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/os/bi,wo/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/os/hair/norm	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/os/breath/norm	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/of/tonic/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12

B.G.: Before grouping

Significant difference from control group by Fisher's exact test;

*: $P \leq 0.05$

** : $P \leq 0.01$

Table 4-1. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity
to stimuli of different types in male ratsn male rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)							
		B.G.	2	9	16	23	30	37	42
ce/of/clonic/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/of/tremor/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/of/coordination/norm	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/of/grooming/norm	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/of/vocalization/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/of/breath/norm	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/of/ambu/norm	0	10	5	6	3	9	10	11	9
	30	12	6	5	7	7	8	11	9
	100	10	5	8	8	10	10	12	10
	300	11	8	7	5	6	5	9	10
ce/of/ambu/imm	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	30	0	0	0	2	0	1	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	0
ce/of/ambu/sl decr	0	0	3	3	5	3	0	1	1
	30	0	2	4	1	3	1	1	1
	100	1	6	2	2	1	1	0	0
	300	1	3	4	4	4	4	2	1

B.G.: Before grouping

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: P ≤ 0.05 **: P ≤ 0.01

Table 4-1. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity
to stimuli of different types in male ratsn male rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)							
		B.G.	2	9	16	23	30	37	42
ce/of/ambu/mod decr	0	2	4	3	3	0	2	0	2
	30	0	4	3	2	2	2	0	2
	100	1	1	2	2	1	1	0	1
	300	0	1	1	3	2	3	1	1
ce/of/arousal/norm	0	12	12	12	12	12	11	12	11
	30	12	12	12	12	12	12	12	11
	100	12	12	12	12	11	11	12	10
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/of/arousal/mod high	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	30	0	0	0	0	0	0	0	1
	100	0	0	0	0	1	1	0	1
	300	0	0	0	0	0	0	0	0
ce/of/ste/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/of/bizarre/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12
ph/os/mucous/norm	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	30	12	12	12	12	12	12	12	12
	100	12	12	12	12	12	12	12	11
	300	12	12	12	12	12	12	12	12

B.G.: Before grouping

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: P ≤ 0.05 **: P ≤ 0.01

Table 4-1. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in male ratsn male rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day) 42
au/sr/pupil/norm	0	5
	30	5
	100	5
	300	5
se/os/click/norm	0	5
	30	5
	100	5
	300	5
se/sr/app/no react	0	0
	30	0
	100	0
	300	1
se/sr/app/slow app	0	5
	30	5
	100	5
	300	4
se/sr/touch/no react	0	2
	30	1
	100	0
	300	1
se/sr/touch/mod react	0	2
	30	3
	100	5
	300	4
se/sr/touch/vocal, ener	0	1
	30	0
	100	0
	300	0
se/sr/touch/abnorm	0	0
	30	1
	100	0
	300	0
se/sr/tail/no react	0	1
	30	0
	100	0
	300	0

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: P ≤ 0.05 **: P ≤ 0.01

Table 4-1. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity
to stimuli of different types in male ratsn male rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day) 42
se/sr/tail/walk away	0	2
	30	1
	100	0
	300	1
se/sr/tail/freez	0	0
	30	0
	100	0
	300	1
se/sr/tail/norm	0	2
	30	4
	100	5
	300	3

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$

Table 4-2. Detailed clinical observations and sensory reactivity
to stimuli of different types in male rats
---Recovery study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Recovery period (day)	
		7	14
No. of animals	0	5	5
	300	5	5
au/os/pilo/none	0	5	5
	300	5	5
au/os/eye/norm	0	5	5
	300	5	5
au/os/lacri/none	0	5	5
	300	5	5
au/os/sali/none	0	5	5
	300	5	5
au/os/incon/none	0	5	5
	300	5	4
au/os/incon/unusu	0	0	0
	300	0	1
au/of/palpe/w open	0	5	5
	300	5	5
au/of/diarrhea/none	0	5	5
	300	5	5

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$

Table 4-2. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity
to stimuli of different types in male rats
---Recovery study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Recovery period (day)	
		7	14
m,p/os/myoto/norm	0	5	5
	300	5	5
m,p/of/gait/norm	0	5	5
	300	5	5
m,p/of/ab-ga/norm	0	5	5
	300	5	5
m,p/of/mid/norm	0	5	5
	300	5	5
se/os/palpe/w open	0	5	5
	300	5	5
se/os/cata/norm	0	5	5
	300	5	5
ce/hc/posture/curled up	0	1	0
	300	0	0
ce/hc/posture/sit	0	3	2
	300	3	1
ce/hc/posture/sit/stand	0	1	3
	300	2	4

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$

Table 4-2. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity
to stimuli of different types in male rats
---Recovery study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Recovery period (day)	
		7	14
ce/hc/voca/none	0	5	5
	300	5	5
ce/hc/repe/none	0	5	5
	300	5	5
ce/hc/tonic/none	0	5	5
	300	5	5
ce/hc/clonic/none	0	5	5
	300	5	5
ce/hc/tremor/none	0	5	5
	300	5	5
ce/hc/bite/none	0	5	5
	300	5	5
ce/hc/struggling/none	0	5	5
	300	5	5
ce/os/removal/very easy	0	3	2
	300	4	0
ce/os/removal/easy	0	2	3
	300	1	4

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$

Table 4-2. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity
to stimuli of different types in male rats
---Recovery study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Recovery period (day)	
		7	14
ce/os/removal/mod diff	0	0	0
	300	0	1
ce/os/hand/very easy	0	3	2
	300	4	0
ce/os/hand/easy	0	2	3
	300	1	4
ce/os/hand/rather easy	0	0	0
	300	0	1
ce/os/vocalization/none	0	5	5
	300	5	5
ce/os/bi,wo/none	0	5	5
	300	5	5
ce/os/hair/norm	0	5	5
	300	5	5
ce/os/breath/norm	0	5	5
	300	5	5
ce/of/tonic/none	0	5	5
	300	5	5

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$

Table 4-2. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity
to stimuli of different types in male rats
---Recovery study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Recovery period (day)	
		7	14
ce/of/clonic/none	0	5	5
	300	5	5
ce/of/tremor/none	0	5	5
	300	5	5
ce/of/coordination/norm	0	5	5
	300	5	5
ce/of/grooming/norm	0	5	5
	300	5	5
ce/of/vocalization/none	0	5	5
	300	5	5
ce/of/breath/norm	0	5	5
	300	5	5
ce/of/ambu/norm	0	2	5
	300	3	4
ce/of/ambu/sl decr	0	2	0
	300	0	0
ce/of/ambu/mod decr	0	1	0
	300	2	1

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$

Table 4-2. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity
to stimuli of different types in male rats
---Recovery study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Recovery period (day)	
		7	14
ce/of/arousal/norm	0	5	5
	300	5	5
ce/of/ste/none	0	5	5
	300	5	5
ce/of/bizarre/none	0	5	5
	300	5	5
ph/os/mucous/norm	0	5	5
	300	5	5

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$

Table 4-2. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity
to stimuli of different types in male rats
---Recovery study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Recovery period (day) 14
au/sr/pupil/norm	0	5
	300	5
se/os/click/norm	0	5
	300	5
se/sr/app/slow app	0	5
	300	5
se/sr/touch/mod react	0	4
	300	2
se/sr/touch/vocal, ener	0	0
	300	2
se/sr/touch/freez	0	1
	300	1
se/sr/tail/no react	0	1
	300	0
se/sr/tail/walk away	0	3
	300	2
se/sr/tail/norm	0	1
	300	3

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$

Table 4-3. Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in female rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)		
		B.G.	3	10
No. of animals	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	11
au/os/pilo/none	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	11
au/os/eye/norm	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	11
au/os/lacri/none	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	11
au/os/sali/none	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	10
	300	12	11	8
au/os/sali/sl	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	0	0	2
	300	0	0	2
au/os/sali/profuse	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	0	0	0
	300	0	1	1
au/os/incon/none	0	8	12	12
	30	11**	11	10
	100	9	12	9
	300	7	12	9

B.G.: Before grouping

Significant difference from control group by Fisher's exact test;

*: $P \leq 0.05$

** : $P \leq 0.01$

Table 4-3. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity
to stimuli of different types in female rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)		
		B.G.	3	10
au/os/incon/unusu	0	4	0	0
	30	1	1	2
	100	3	0	3
	300	5	0	2
au/of/palpe/w open	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	10
au/of/palpe/sl ptosis	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	0	0	0
	300	0	0	1
au/of/diarrhea/none	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	11
m,p/os/myoto/decr, limp	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	0	0	0
	300	0	0	1
m,p/os/myoto/norm	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	10
m,p/of/gait/norm	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	9
m,p/of/gait/sl impair	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	0	0	0
	300	0	0	2
m,p/of/ab-ga/norm	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	9

B.G.: Before grouping

Significant difference from control group by Fisher's exact test;

*: $P \leq 0.05$

** : $P \leq 0.01$

Table 4-3. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in female rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)		
		B.G.	3	10
m,p/of/ab-ga/walk tiptoe	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	0	0	0
	300	0	0	2
m,p/of/mid/norm	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	11
se/os/palpe/w open	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	11
se/os/cata/norm	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	11
ce/hc/posture/prone	0	0	0	0
	30	0	1	0
	100	0	0	0
	300	0	1	0
ce/hc/posture/curled up	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	1	0	0
	300	1	0	0
ce/hc/posture/sit	0	7	6	1
	30	5	5	3
	100	8	4	6*
	300	7	4	5
ce/hc/posture/sit/stand	0	5	6	11
	30	7	6	8
	100	3	8	5
	300	4	6	5
ce/hc/posture/rear	0	0	0	0
	30	0	0	1
	100	0	0	1
	300	0	1	1

B.G.: Before grouping

Significant difference from control group by Fisher's exact test;

*: $P \leq 0.05$

** : $P \leq 0.01$

Table 4-3. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in female rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)		
		B.G.	3	10
ce/hc/voca/none	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	11
ce/hc/repe/none	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	11
ce/hc/tonic/none	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	11
ce/hc/clonic/none	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	11
ce/hc/tremor/none	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	11
ce/hc/bite/none	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	11
ce/hc/struggling/none	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	11
ce/os/removal/very easy	0	4	3	8
	30	8*	0	6
	100	8*	0	6
	300	5	1	9
ce/os/removal/easy	0	8	8	3
	30	3	11**	6
	100	4	10	5
	300	6	11	2

B.G.: Before grouping

Significant difference from control group by Fisher's exact test;

*: $P \leq 0.05$

** : $P \leq 0.01$

Table 4-3. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity
to stimuli of different types in female rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)		
		B.G.	3	10
ce/os/removal/mod diff	0	0	1	1
	30	1	1	0
	100	0	2	1
	300	0	0	0
ce/os/removal/agg	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	0	0	0
	300	1	0	0
ce/os/hand/very easy	0	3	5	7
	30	8**	3	6
	100	7*	2	6
	300	5	3	7
ce/os/hand/easy	0	7	6	5
	30	2	8	6
	100	5	7	4
	300	4	8	4
ce/os/hand/rather easy	0	2	1	0
	30	2	1	0
	100	0	3	2
	300	0	1	0
ce/os/hand/rather diff	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	0	0	0
	300	2	0	0
ce/os/hand/diff	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	0	0	0
	300	1	0	0
ce/os/vocalization/none	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	11
ce/os/bi,wo/none	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	11

B.G.: Before grouping

Significant difference from control group by Fisher's exact test;

*: $P \leq 0.05$

** : $P \leq 0.01$

Table 4-3. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity
to stimuli of different types in female rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)		
		B.G.	3	10
ce/os/hair/norm	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	10
ce/os/hair/sl soil	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	0	0	0
	300	0	0	1
ce/os/breath/norm	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	9
ce/os/breath/sev impair	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	0	0	0
	300	0	0	2
ce/of/tonic/none	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	11
ce/of/clonic/none	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	11
ce/of/tremor/none	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	11
ce/of/coordination/norm	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	11
ce/of/grooming/norm	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	11

B.G.: Before grouping

Significant difference from control group by Fisher's exact test;

*: $P \leq 0.05$

** : $P \leq 0.01$

Table 4-3. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in female rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)		
		B.G.	3	10
ce/of/vocalization/none	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	10
ce/of/vocalization/unusu	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	0	0	0
	300	0	0	1
ce/of/breath/norm	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	9
ce/of/breath/sev impair	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	0	0	0
	300	0	0	2
ce/of/ambu/norm	0	12	11	11
	30	11	10	9
	100	12	9	6
	300	12	8	5
ce/of/ambu/imm	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	0	0	2
	300	0	0	0
ce/of/ambu/sl decr	0	0	1	0
	30	1	2	1
	100	0	2	2
	300	0	3	4*
ce/of/ambu/mod decr	0	0	0	1
	30	0	0	2
	100	0	1	2
	300	0	1	2
ce/of/arousal/mod low	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	0	0	2
	300	0	0	1

B.G.: Before grouping

Significant difference from control group by Fisher's exact test;

*: $P \leq 0.05$

** : $P \leq 0.01$

Table 4-3. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity
to stimuli of different types in female rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)		
		B.G.	3	10
ce/of/arousal/norm	0	12	11	11
	30	12	11	12
	100	12	10	10
	300	12	11	9
ce/of/arousal/mod high	0	0	1	1
	30	0	0	0
	100	0	2	0
	300	0	1	1
ce/of/arousal/extre high	0	0	0	0
	30	0	1	0
	100	0	0	0
	300	0	0	0
ce/of/ste/none	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	11
ce/of/bizarre/none	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	11
ph/os/mucous/norm	0	12	12	12
	30	12	12	12
	100	12	12	12
	300	12	12	11

B.G.: Before grouping

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$

Table 4-3. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity
to stimuli of different types in female rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Gestation period (day)		Lactation period (day)
		7	14	4
No. of animals	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5
au/os/pilo/none	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5
au/os/eye/norm	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5
au/os/lacri/none	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5
au/os/sali/none	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5
au/os/sali/sl	0	12	12	12
	30	11	10	11
	100	7*	8	9
	300	5	5	4
au/os/sali/sl	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	5*	2	3
	300	1	0	1
au/os/sali/profuse	0	0	0	0
	30	0	1	0
	100	0	2	0
	300	1	1	0
au/os/incon/none	0	11	11	11
	30	9	9	10
	100	9	9	8
	300	5	5	3
au/os/incon/unusu	0	1	1	1
	30	2	2	1
	100	3	3	4
	300	2	1	2

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: P ≤ 0.05 **: P ≤ 0.01

Table 4-3. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity
to stimuli of different types in female rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Gestation period (day)		Lactation period (day)
		7	14	4
au/of/palpe/w open	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	6	6	5
au/of/palpe/ptosis eye	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	0	0	0
	300	1	0	0
au/of/diarrhea/none	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5
m,p/os/myoto/norm	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5
m,p/of/gait/norm	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5
m,p/of/ab-ga/norm	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	6	6	5
m,p/of/ab-ga/walk tiptoe	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	0	0	0
	300	1	0	0

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$

Table 4-3. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity
to stimuli of different types in female rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Gestation period (day)		Lactation period (day)
		7	14	4
m,p/of/mid/norm	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5
se/os/palpe/w open	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	6	6	5
se/os/palpe/ptosis eye	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	0	0	0
	300	1	0	0
se/os/cata/norm	0	12	12	11
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5
se/os/cata/sw return	0	0	0	1
	30	0	0	0
	100	0	0	0
	300	0	0	0
ce/hc/posture/prone	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	0	0	0
	300	1	0	0
ce/hc/posture/curled up	0	0	0	0
	30	1	1	2
	100	1	1	2
	300	0	1	1

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$

Table 4-3. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in female rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Gestation period (day)		Lactation period (day)
		7	14	4
ce/hc/posture/sit	0	4	4	4
	30	6	3	4
	100	4	8	5
	300	3	3	2
ce/hc/posture/sit/stand	0	8	8	8
	30	4	6	4
	100	4	3	4
	300	2	2	1
ce/hc/posture/rear	0	0	0	0
	30	0	1	1
	100	3	0	1
	300	1	0	1
ce/hc/voca/none	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5
ce/hc/repe/none	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5
ce/hc/tonic/none	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5
ce/hc/clonic/none	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5
ce/hc/tremor/none	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5
ce/hc/bite/none	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: P ≤ 0.05 **: P ≤ 0.01

Table 4-3. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in female rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Gestation period (day)		Lactation period (day)
		7	14	4
ce/hc/struggling/none	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5
ce/os/removal/very easy	0	9	8	9
	30	5	3	9
	100	10	10	11
	300	7	6	5
ce/os/removal/easy	0	3	4	3
	30	6	8	2
	100	2	2	1
	300	0	0	0
ce/os/hand/very easy	0	7	8	9
	30	8	3	9
	100	8	10	9
	300	7	5	5
ce/os/hand/easy	0	5	3	3
	30	3	8*	2
	100	4	2	3
	300	0	1	0
ce/os/hand/rather easy	0	0	1	0
	30	0	0	0
	100	0	0	0
	300	0	0	0
ce/os/vocalization/none	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5
ce/os/bi,wo/none	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5
ce/os/hair/norm	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	6	6	5

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: P ≤ 0.05 **: P ≤ 0.01

Table 4-3. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity
to stimuli of different types in female rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Gestation period (day)		Lactation period (day)
		7	14	4
ce/os/hair/sl soil	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	0	0	0
	300	1	0	0
ce/os/breath/norm	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	6	6	4
ce/os/breath/sl impair	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	0	0	0
	300	0	0	1
ce/os/breath/sev impair	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	0	0	0
	300	1	0	0
ce/of/tonic/none	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5
ce/of/clonic/none	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5
ce/of/tremor/none	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5
ce/of/coordination/norm	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5
ce/of/grooming/norm	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: P ≤ 0.05 **: P ≤ 0.01

Table 4-3. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity
to stimuli of different types in female rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Gestation period (day)		Lactation period (day)
		7	14	4
ce/of/vocalization/none	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	6	6	5
ce/of/vocalization/unusu	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	0	0	0
	300	1	0	0
ce/of/breath/norm	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	6	6	4
ce/of/breath/sl impair	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	0	0	0
	300	0	0	1
ce/of/breath/sev impair	0	0	0	0
	30	0	0	0
	100	0	0	0
	300	1	0	0
ce/of/ambu/norm	0	9	7	10
	30	9	7	11
	100	7	10	12
	300	6	5	4
ce/of/ambu/imm	0	0	1	0
	30	0	1	0
	100	1	1	0
	300	0	0	1
ce/of/ambu/sl decr	0	1	2	0
	30	1	3	0
	100	4	1	0
	300	0	1	0
ce/of/ambu/mod decr	0	2	2	2
	30	1	0	0
	100	0	0	0
	300	1	0	0

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: P ≤ 0.05 **: P ≤ 0.01

Table 4-3. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity
to stimuli of different types in female rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Gestation period (day)		Lactation period (day)
		7	14	4
ce/of/arousal/norm	0	12	12	11
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	6	5	5
ce/of/arousal/mod high	0	0	0	1
	30	0	0	0
	100	0	0	0
	300	1	1	0
ce/of/ste/none	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5
ce/of/bizarre/none	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5
ph/os/mucous/norm	0	12	12	12
	30	11	11	11
	100	12	12	12
	300	7	6	5

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$

Table 4-3. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in female rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Lactation period (day) 4
au/sr/pupil/norm	0	5
	30	5
	100	5
	300	5
se/os/click/norm	0	5
	30	5
	100	5
	300	5
se/sr/app/no react	0	0
	30	1
	100	0
	300	1
se/sr/app/slow app	0	5
	30	4
	100	4
	300	4
se/sr/app/vocal, ener	0	0
	30	0
	100	1
	300	0
se/sr/touch/mod react	0	3
	30	2
	100	4
	300	3*
se/sr/touch/vocal, ener	0	2
	30	3
	100	1
	300	2
se/sr/tail/no react	0	0
	30	1
	100	0
	300	0
se/sr/tail/walk away	0	2
	30	2
	100	3
	300	3*

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: P ≤ 0.05 **: P ≤ 0.01

Table 4-3. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in female rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Lactation period (day)
se/sr/tail/freez	0	1
	30	0
	100	0
	300	0
se/sr/tail/norm	0	2
	30	2
	100	2
	300	2

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$

Table 4-4. Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in female rats
---Recovery study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								Recovery period (day)		
		B.G.	2	9	16	23	30	37	42	7	14	
No. of animals	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4
au/os/pilo/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4
au/os/eye/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4
au/os/lacri/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4
au/os/sali/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	4	4	4	1*	4	4	4	4	4
au/os/sali/sl	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
au/os/sali/profuse	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
au/os/incon/none	0	5	3	4	4	4	4	5	5	5	4	4
	300	5	4	4	4	4	2	4	4	3	3	3
au/os/incon/unusu	0	0	2	1	1	1	1	0	0	0	1	1
	300	0	1	1	1	0	2	0	0	1	1	1

B.G.: Before grouping

Significant difference from control group by Fisher's exact test;

*: $P \leq 0.05$

** : $P \leq 0.01$

Table 4-4. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity
to stimuli of different types in female rats
---Recovery study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								Recovery period (day)		
		B.G.	2	9	16	23	30	37	42	7	14	
au/of/palpe/w open	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4
au/of/palpe/sl ptosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
au/of/diarrhea/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4
m,p/os/myoto/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4
m,p/of/gait/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4
m,p/of/ab-ga/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4
m,p/of/mid/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4
se/os/palpe/w open	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4
se/os/cata/norm	0	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4
se/os/cata/imm 5-30 sec	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

B.G.: Before grouping

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$

Table 4-4. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in female rats
---Recovery study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								Recovery period (day)	
		B.G.	2	9	16	23	30	37	42	7	14
ce/hc/posture/curled up	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
ce/hc/posture/sit	0	2	1	1	2	2	2	0	1	1	2
	300	4	1	2	3	1	2	1	0	1	0
ce/hc/posture/sit/stand	0	3	4	4	2	3	3	4	2	2	3
	300	1	3	3	2	3	1	2	2	1	4
ce/hc/posture/rear	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0
	300	0	1	0	0	0	1	1	2	0	0
ce/hc/voca/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4
ce/hc/repe/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4
ce/hc/tonic/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4
ce/hc/clonic/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4
ce/hc/tremor/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4

B.G.: Before grouping

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$

Table 4-4. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in female rats
---Recovery study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								Recovery period (day)		
		B.G.	2	9	16	23	30	37	42	7	14	
ce/hc/bite/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4
ce/hc/struggling/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4
ce/os/removal/very easy	0	3	0	2	3	4	4	3	1	4	1	1
	300	5	3	3	3	4	3	3	4*	4	2	2
ce/os/removal/easy	0	2	4	2	2	1	1	1	4	1	4	4
	300	0	0	2	1	0	1	1	0*	0	2	2
ce/os/removal/mod diff	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	300	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
ce/os/hand/very easy	0	2	2	2	4	3	4	3	2	4	1	1
	300	5	2	3	2	4	4	3	4	4	3	3
ce/os/hand/easy	0	3	2	2	1	2	1	2	3	1	4	4
	300	0	1	2	3	0	0	1	0	0	1	1
ce/os/hand/rather easy	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ce/os/hand/rather diff	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

B.G.: Before grouping

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: P ≤ 0.05 **: P ≤ 0.01

Table 4-4. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity
to stimuli of different types in female rats
---Recovery study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								Recovery period (day)		
		B.G.	2	9	16	23	30	37	42	7	14	
ce/os/vocalization/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4
ce/os/bi,wo/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4
ce/os/hair/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	3	4	4	4	4	4
ce/os/hair/sl soil	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
ce/os/breath/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4
ce/os/breath/sev impair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
ce/of/tonic/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4
ce/of/clonic/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4
ce/of/tremor/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4
ce/of/coordination/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4

B.G.: Before grouping

Significant difference from control group by Fisher's exact test;

*: $P \leq 0.05$

** : $P \leq 0.01$

Table 4-4. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity
to stimuli of different types in female rats
---Recovery study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								Recovery period (day)		
		B.G.	2	9	16	23	30	37	42	7	14	
ce/of/grooming/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4
ce/of/vocalization/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4
ce/of/breath/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4
ce/of/breath/sev impair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
ce/of/ambu/norm	0	5	5	4	2	5	4	4	4	4	4	5
	300	5	5	5	2	4	4	4	4	4	4	4
ce/of/ambu/sl decr	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ce/of/ambu/mod decr	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0	1	0
	300	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
ce/of/ambu/tot impair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
ce/of/arousal/norm	0	5	5	5	5	5	4	4	4	4	5	3
	300	5	5	5	5	4	4	3	4	4	4	2
ce/of/arousal/mod high	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	2
	300	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2
ce/of/ste/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4
ce/of/bizarre/none	0	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4
ce/of/bizarre/straub tai	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ph/os/mucous/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4

B.G.: Before grouping
Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: P ≤ 0.05 **: P ≤ 0.01

Table 4-4. -continued Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in female rats
---Recovery study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)		Recovery period (day)
		42		14
au/sr/pupil/norm	0	5		5
	300	4		4
se/os/click/norm	0	5		5
	300	4		4
se/sr/app/slow app	0	5		5
	300	4		4
se/sr/touch/mod react	0	3		3
	300	4		0
se/sr/touch/vocal, ener	0	2		2
	300	0		4
se/sr/tail/walk away	0	1		4
	300	2		0*
se/sr/tail/norm	0	4		1
	300	2		4*

Significant difference from control group by Fisher's exact test; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$

Table 5-1. Summary of no. of supported rears in male rats
 — ReproTox study —

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B.G.	Administration period (day)						
			2	9	16	23	30	37	42
0	12	8 ± 4 a)	3 ± 3	4 ± 4	3 ± 5	6 ± 6	6 ± 6	6 ± 5	8 ± 6
30	12	8 ± 4	6 ± 6	4 ± 5	4 ± 4	3 ± 3	5 ± 4	5 ± 4	5 ± 4
100	12	8 ± 5	2 ± 2	5 ± 5	6 ± 5	5 ± 4	7 ± 5	6 ± 6	8 ± 5 (11)
300	12	7 ± 4	5 ± 5	4 ± 3	3 ± 2	4 ± 6	3 ± 3	2 ± 3	3 ± 3 *

B.G. : Before grouping

a) Mean ± S.D.

Value in parentheses is expressed no.of animals examined

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 5-2. Summary of no. of supported rears in male rats
 --- Recovery study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Recovery period (day)	
		7	14
0	5	5 ± 3 a)	9 ± 5
300	5	3 ± 2	2 ± 1 *

a) Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 5-3. Summary of no. of supported rears in female rats
 — ReproTox study —

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B.G.	Administration period (day)	
			3	10
0	12	12 ± 4 a)	14 ± 6	12 ± 8
30	12	11 ± 4	11 ± 6	8 ± 5
100	12	11 ± 4	9 ± 6	6 ± 5
300	12	11 ± 5	10 ± 7	7 ± 7 (11)

B.G. : Before grouping

a) Mean ± S.D.

Value in parentheses is expressed no.of animals examined

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 5-3. —continued Summary of no. of supported rears in female rats
 — ReproTox study —

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	No. of dams	Gestation period (day)		Lactation period (day)
		7	14	4
0	12	6 ± 8 a)	8 ± 7	9 ± 8
30	11	6 ± 3	7 ± 3	8 ± 4
100	12	6 ± 4	8 ± 5	7 ± 4
300	7	8 ± 7	10 ± 6 (6)	9 ± 8 (5)

a) Mean ± S.D.

Values in parentheses are expressed no.of dams examined

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 5-4. Summary of no. of supported rears in female rats
 — Recovery study —

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B.G.	Administration period (day)						
			2	9	16	23	30	37	42
0	5	8 ± 2 a)	12 ± 7	8 ± 8	5 ± 7	9 ± 7	13 ± 8	10 ± 10	12 ± 9
300	5	11 ± 2	14 ± 4	17 ± 1	4 ± 5	12 ± 5 (4)	15 ± 5 (4)	10 ± 13 (4)	11 ± 4 (4)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Recovery period (day)	
		7	14
0	5	8 ± 8	11 ± 10
300	4	12 ± 8	17 ± 9

B.G. : Before grouping

a) Mean ± S.D.

Values in parentheses are expressed no.of animals examined

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 6-1. Summary of no. of unsupported rears in male rats
 --- ReproTox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B.G.	Administration period (day)						
			2	9	16	23	30	37	42
0	12	1 ± 1 a)	0 ± 1	0 ± 1	0 ± 1	1 ± 1	2 ± 4	3 ± 3	2 ± 3
30	12	1 ± 1	0 ± 1	0 ± 0	1 ± 1	1 ± 1	2 ± 2	4 ± 5	3 ± 2
100	12	1 ± 2	0 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	3 ± 3	5 ± 6	3 ± 4 (11)
300	12	1 ± 3	0 ± 1	0 ± 0	1 ± 2	2 ± 3	3 ± 4	4 ± 4	5 ± 4

B.G. : Before grouping

a) Mean ± S.D.

Value in parentheses is expressed no.of animals examined

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 6-2. Summary of no. of unsupported rears in male rats
 --- Recovery study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Recovery period (day)	
		7	14
0	5	2 ± 1 a)	2 ± 2
300	5	2 ± 3	1 ± 1

a) Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 6-3. Summary of no. of unsupported rears in female rats
 --- ReproTox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B.G.	Administration period (day)	
			3	10
0	12	0 ± 1 a)	0 ± 1	1 ± 2
30	12	0 ± 0	1 ± 3	0 ± 0
100	12	0 ± 1	0 ± 1	0 ± 0
300	12	0 ± 1	1 ± 2	1 ± 2 (11)

B.G. : Before grouping

a) Mean ± S.D.

Value in parentheses is expressed no.of animals examined

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 6-3. —continued Summary of no. of unsupported rears in female rats
 — ReproTox study —

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	No. of dams	Gestation period (day)		Lactation period (day)
		7	14	4
0	12	0 ± 1 a)	1 ± 2	2 ± 3
30	11	0 ± 1	1 ± 2	0 ± 1
100	12	0 ± 0	0 ± 1	1 ± 1
300	7	1 ± 1	2 ± 3 (6)	2 ± 2 (5)

a) Mean ± S.D.

Values in parentheses are expressed no.of dams examined

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 6-4. Summary of no. of unsupported rears in female rats
 --- Recovery study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B.G.	Administration period (day)						
			2	9	16	23	30	37	42
0	5	0 ± 0 a)	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	1 ± 2	4 ± 4	1 ± 1
300	5	1 ± 2	1 ± 1	1 ± 1	0 ± 0	1 ± 1 (4)	2 ± 1 (4)	6 ± 6 (4)	3 ± 3 (4)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Recovery period (day)	
		7	14
0	5	1 ± 3	2 ± 2
300	4	4 ± 3	3 ± 3

B.G. : Before grouping

a) Mean ± S.D.

Values in parentheses are expressed no. of animals examined

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 7-1. Summary of no. of pools of urine in male rats
 --- ReproTox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B.G.	Administration period (day)							
			2	9	16	23	30	37	42	
0	12	1 ± 1 a)	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	0 ± 0
30	12	1 ± 1	1 ± 1	0 ± 0	0 ± 1	0 ± 1	1 ± 1	0 ± 1	1 ± 1	1 ± 1
100	12	0 ± 1	0 ± 1	0 ± 1	1 ± 1	0 ± 1	0 ± 0	1 ± 1	1 ± 1 (11)	
300	12	1 ± 1	0 ± 0	0 ± 0	1 ± 0	0 ± 1	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 1

B.G. : Before grouping

a) Mean ± S.D.

Value in parentheses is expressed no.of animals examined

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 7-2. Summary of no. of pools of urine in male rats
 --- Recovery study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Recovery period (day)	
		7	14
0	5	0 ± 0 a)	0 ± 0
300	5	0 ± 0	0 ± 0

a) Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 7-3. Summary of no. of pools of urine in female rats
 — ReproTox study —

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B.G.	Administration period (day)	
			3	10
0	12	0 ± 0 a)	0 ± 1	0 ± 0
30	12	0 ± 0	0 ± 1	0 ± 0
100	12	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
300	12	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0 (11)

B.G. : Before grouping

a) Mean ± S.D.

Value in parentheses is expressed no.of animals examined

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 7-3. —continued Summary of no. of pools of urine in female rats
 — ReproTox study —

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	No. of dams	Gestation period (day)		Lactation period (day)
		7	14	4
0	12	0 ± 0 a)	0 ± 0	0 ± 0
30	11	0 ± 0	0 ± 0	1 ± 1
100	12	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 1
300	7	0 ± 0	0 ± 1 (6)	0 ± 0 (5)

a) Mean ± S.D.

Values in parentheses are expressed no.of dams examined

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 7-4. Summary of no. of pools of urine in female rats

Exp. No. 7888 (115-193)

— Recovery study —

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B.G.	Administration period (day)						
			2	9	16	23	30	37	42
0	5	0 ± 0 a)	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 1	0 ± 1	0 ± 1	0 ± 0	0 ± 1
300	5	0 ± 0	0 ± 1	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0 (4)	0 ± 0 (4)	0 ± 1 (4)	0 ± 0 (4)

- 123 -

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Recovery period (day)	
		7	14
0	5	0 ± 1	0 ± 0
300	4	0 ± 1	1 ± 1

B.G. : Before grouping

a) Mean ± S.D.

Values in parentheses are expressed no. of animals examined

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 8-1. Summary of no. of defecation in male rats
 — ReproTox study —

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B.G.	Administration period (day)						
			2	9	16	23	30	37	42
0	12	2 ± 1 a)	3 ± 2	3 ± 3	3 ± 2	2 ± 2	2 ± 2	1 ± 2	1 ± 2
30	12	2 ± 1	3 ± 3	3 ± 1	3 ± 2	3 ± 2	2 ± 2	1 ± 2	1 ± 2
100	12	2 ± 1	2 ± 2	2 ± 3	2 ± 3	2 ± 3	1 ± 2	1 ± 2	0 ± 1 (11)
300	12	2 ± 1	1 ± 1	3 ± 3	4 ± 2	2 ± 2	2 ± 2	2 ± 2	1 ± 1

B.G. : Before grouping

a) Mean ± S.D.

Value in parentheses is expressed no.of animals examined

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 8-2. Summary of no. of defecation in male rats
 — Recovery study —

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Recovery period (day)	
		7	14
0	5	2 ± 2 a)	1 ± 2
300	5	1 ± 1	3 ± 2

a) Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 8-3. Summary of no. of defecation in female rats
 --- ReproTox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B.G.	Administration period (day)	
			3	10
0	12	0 ± 0 a)	0 ± 0	1 ± 1
30	12	0 ± 0	0 ± 0	1 ± 2
100	12	1 ± 2	1 ± 1	2 ± 2
300	12	0 ± 0	0 ± 1	1 ± 1 (11)

B.G. : Before grouping

a) Mean ± S.D.

Value in parentheses is expressed no.of animals examined

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 8-3. —continued Summary of no. of defecation in female rats
 — ReproTox study —

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	No. of dams	Gestation period (day)		Lactation period (day)
		7	14	4
0	12	1 ± 2 a)	0 ± 0	1 ± 1
30	11	2 ± 3	1 ± 2	2 ± 2
100	12	2 ± 2	0 ± 1	1 ± 2
300	7	1 ± 2	0 ± 0 (6)	0 ± 0 (5)

a) Mean ± S.D.

Values in parentheses are expressed no.of dams examined

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 8-4. Summary of no. of defecation in female rats

Exp. No. 7888 (115-193)

— Recovery study —

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B.G.	Administration period (day)							
			2	9	16	23	30	37	42	
0	5	0 ± 0 a)	1 ± 2	1 ± 2	0 ± 1	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
300	5	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	2 ± 2	0 ± 1 (4)	0 ± 0 (4)	0 ± 0 (4)	0 ± 0 (4)	0 ± 0 (4)

- 128 -

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Recovery period (day)	
		7	14
0	5	0 ± 1	0 ± 1
300	4	0 ± 0	0 ± 0

B.G. : Before grouping

a) Mean ± S.D.

Values in parentheses are expressed no. of animals examined

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 9-1. Summary of grip strength in male rats

Exp. No. 7888 (115-193)

Unit : g

Dose level (mg/kg)	No. of animals		Administration period (day)		Recovery period (day)	
			42		14	
0	5	Forelimb	936 ± 256 a)		907 ± 419	
		Hindlimb	625 ± 92		908 ± 310	
30	5	Forelimb	1328 ± 212		N.E.	
		Hindlimb	631 ± 138			
100	5	Forelimb	1069 ± 349		N.E.	
		Hindlimb	599 ± 90			
300	5	Forelimb	976 ± 258		1230 ± 378	
		Hindlimb	777 ± 154		978 ± 357	

a) Mean ± S.D.

N.E. : Not examined

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 9-2. Summary of grip strength in female rats
 --- ReproTox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	No. of dams		Lactation period (day)	Unit : g
			4	
0	5	Forelimb	828 ± 113 a)	
		Hindlimb	667 ± 249	
30	5	Forelimb	839 ± 102	
		Hindlimb	620 ± 246	
100	5	Forelimb	803 ± 194	
		Hindlimb	615 ± 144	
300	5	Forelimb	792 ± 271	
		Hindlimb	612 ± 266	

a) Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 9-3. Summary of grip strength in female rats
 — Recovery study —

Exp. No. 7888 (115-193)

Unit : g

Dose level (mg/kg)	No. of animals		Administration period (day)	Recovery period (day)
			42	14
0	5	Forelimb	859 ± 120 a)	661 ± 237
		Hindlimb	616 ± 159	594 ± 161
300	4	Forelimb	707 ± 279	807 ± 555
		Hindlimb	735 ± 113	635 ± 289

a) Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 10-1. Summary of motor activity in male rats
 --- ReproTox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Day 42 of administration

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Motor activity (times)						Total (0-60)
		0-10 a)	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
0	5	146 ± 34 b)	87 ± 28	65 ± 14	57 ± 34	48 ± 24	27 ± 20	430 ± 70
30	5	174 ± 39	121 ± 43	95 ± 14	52 ± 21	64 ± 14	64 ± 38	570 ± 117
100	5	144 ± 43	101 ± 14	69 ± 24	49 ± 25	41 ± 29	55 ± 50	459 ± 127
300	5	165 ± 29	133 ± 31	71 ± 47	70 ± 44	81 ± 41	50 ± 27	570 ± 150

a) Time (minutes)

b) Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 10-2. Summary of motor activity in male rats
 — Recovery study —

Exp. No. 7888 (115-193)

Day 14 of recovery

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Motor activity (times)						Total (0-60)
		0-10 a)	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
0	5	117 ± 59 b)	75 ± 44	35 ± 19	47 ± 11	62 ± 25	32 ± 11	368 ± 131
300	5	141 ± 33	105 ± 20	69 ± 24 *	75 ± 34	70 ± 30	51 ± 26	512 ± 79

a) Time (minutes)

b) Mean ± S.D.

Significant difference from control group: *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 10-3. Summary of motor activity in female rats
 --- ReproTox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Day 4 of lactation

Dose level (mg/kg)	No. of dams	Motor activity (times)						Total (0-60)
		0-10 a)	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
0	5	112 ± 5 b)	52 ± 24	14 ± 8	21 ± 17	11 ± 9	54 ± 40	264 ± 49
30	5	137 ± 38	31 ± 25	14 ± 13	4 ± 5	22 ± 39	29 ± 32	237 ± 77
100	5	111 ± 27	26 ± 29	27 ± 33	9 ± 8	20 ± 21	39 ± 34	232 ± 52
300	5	106 ± 33	5 ± 11 *	24 ± 26	11 ± 9	3 ± 7	13 ± 18	163 ± 59 *

a) Time (minutes)

b) Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 10-4. Summary of motor activity in female rats
 --- Recovery study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Day 42 of administration

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Motor activity (times)						Total (0-60)
		0-10 a)	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
0	5	180 ± 21 b)	140 ± 28	88 ± 7	78 ± 33	61 ± 45	49 ± 43	596 ± 103
300	4	141 ± 27 *	94 ± 25 *	86 ± 30	62 ± 39	58 ± 38	32 ± 24	472 ± 107

Day 14 of recovery

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Motor activity (times)						Total (0-60)
		0-10 a)	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
0	5	146 ± 25	111 ± 33	100 ± 36	67 ± 46	63 ± 45	63 ± 27	550 ± 192
300	4	174 ± 50	125 ± 48	97 ± 46	99 ± 26	69 ± 24	78 ± 58	642 ± 198

a) Time (minutes)

b) Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 11-1.

Hematology of male rats
--- ReproTox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	0	30	100	300	
No. of animals	5	5	5	5	
	Mean ± S. D. (N)	Mean ± S. D. (N)	Mean ± S. D. (N)	Mean ± S. D. (N)	
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	10.29 ± 4.24 (5)	12.85 ± 0.62 (5)	9.87 ± 1.12 (5)	10.85 ± 2.88 (5)	
RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	8.89 ± 0.27 (5)	8.87 ± 0.14 (5)	8.50 ± 0.20 (5)	8.47 ± 0.32* (5)	
HGB (g/dL)	15.7 ± 0.7 (5)	15.6 ± 0.6 (5)	14.9 ± 0.4 (5)	14.6 ± 0.5* (5)	
HCT (%)	44.3 ± 2.0 (5)	44.5 ± 1.7 (5)	42.0 ± 1.2 (5)	42.0 ± 0.9 (5)	
MCV (μm^3)	49.8 ± 1.1 (5)	50.2 ± 1.9 (5)	49.4 ± 1.2 (5)	49.7 ± 1.3 (5)	
MCH (pg)	17.6 ± 0.4 (5)	17.6 ± 0.7 (5)	17.5 ± 0.4 (5)	17.3 ± 0.8 (5)	
MCHC (%)	35.3 ± 0.2 (5)	35.1 ± 0.4 (5)	35.5 ± 0.6 (5)	34.8 ± 0.8 (5)	
PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1068 ± 110 (5)	1012 ± 60 (5)	957 ± 44 (5)	1112 ± 138 (5)	
Differential leukocyte counts					
NEUT	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1.86 ± 0.54 (5)	1.55 ± 0.40 (5)	1.56 ± 0.26 (5)	2.27 ± 0.48 (5)
	(%)	19.0 ± 4.1 (5)	12.0 ± 2.6* (5)	16.1 ± 4.0 (5)	21.4 ± 3.7 (5)
LYMPH	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	7.87 ± 3.50 (5)	10.74 ± 0.32 (5)	7.75 ± 1.21 (5)	8.10 ± 2.46 (5)
	(%)	75.7 ± 3.0 (5)	83.7 ± 2.7** (5)	78.2 ± 3.8 (5)	74.0 ± 3.9 (5)
MONO	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.29 ± 0.16 (5)	0.25 ± 0.06 (5)	0.25 ± 0.04 (5)	0.24 ± 0.06 (5)
	(%)	2.7 ± 0.5 (5)	1.9 ± 0.5 (5)	2.6 ± 0.4 (5)	2.3 ± 0.6 (5)
EOSN	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.11 ± 0.06 (5)	0.13 ± 0.05 (5)	0.16 ± 0.03 (5)	0.12 ± 0.03 (5)
	(%)	1.0 ± 0.4 (5)	1.0 ± 0.3 (5)	1.6 ± 0.4 (5)	1.2 ± 0.5 (5)
BASO	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.01 ± 0.01 (5)	0.02 ± 0.01 (5)	0.01 ± 0.00 (5)	0.01 ± 0.01 (5)
	(%)	0.1 ± 0.1 (5)	0.2 ± 0.1 (5)	0.1 ± 0.0 (5)	0.1 ± 0.1 (5)
LUC	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.15 ± 0.08 (5)	0.16 ± 0.08 (5)	0.14 ± 0.08 (5)	0.11 ± 0.04 (5)
	(%)	1.5 ± 0.7 (5)	1.3 ± 0.6 (5)	1.4 ± 0.7 (5)	1.0 ± 0.2 (5)
Reticulocyte (%)	2.2 ± 0.2 (5)	2.0 ± 0.4 (5)	1.9 ± 0.4 (5)	2.7 ± 0.6 (5)	

NEUT : Neutrophil LYMPH : Lymphocyte MONO : Monocyte EOSN : Eosinophil BASO : Basophil LUC : Large unstained cells
Significant difference from control group ; * : $p \leq 0.05$ ** : $p \leq 0.01$

Table 11-2.

Hematology of male rats
--- Recovery study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	0	300	
No. of animals	5	5	
	Mean ± S. D. (N)	Mean ± S. D. (N)	
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	10.16 ± 1.01 (4)	13.70 ± 2.66* (5)	
RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	8.58 ± 0.25 (4)	8.92 ± 0.55 (5)	
HGB (g/dL)	15.4 ± 0.3 (4)	15.2 ± 0.7 (5)	
HCT (%)	43.3 ± 1.3 (4)	42.2 ± 1.1 (5)	
MCV (μm^3)	50.5 ± 0.4 (4)	47.5 ± 2.8 (5)	
MCH (pg)	18.0 ± 0.4 (4)	17.1 ± 1.5 (5)	
MCHC (%)	35.6 ± 0.8 (4)	36.0 ± 1.3 (5)	
PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1067 ± 82 (4)	1121 ± 114 (5)	
Differential leukocyte counts			
NEUT	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1.31 ± 0.54 (4)	2.45 ± 0.76* (5)
	(%)	13.2 ± 6.0 (4)	17.8 ± 3.3 (5)
LYMPH	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	8.52 ± 1.44 (4)	10.75 ± 2.00 (5)
	(%)	83.5 ± 6.2 (4)	78.6 ± 2.8 (5)
MONO	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.17 ± 0.03 (4)	0.23 ± 0.07 (5)
	(%)	1.7 ± 0.3 (4)	1.7 ± 0.3 (5)
EOSN	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.07 ± 0.02 (4)	0.15 ± 0.06* (5)
	(%)	0.7 ± 0.2 (4)	1.1 ± 0.4 (5)
BASO	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.01 ± 0.01 (4)	0.02 ± 0.01 (5)
	(%)	0.1 ± 0.1 (4)	0.1 ± 0.1 (5)
LUC	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.09 ± 0.02 (4)	0.11 ± 0.02 (5)
	(%)	0.9 ± 0.2 (4)	0.8 ± 0.2 (5)
Reticulocyte (%)	2.0 ± 0.4 (4)	2.1 ± 0.6 (5)	

NEUT : Neutrophil LYMPH : Lymphocyte MONO : Monocyte EOSN : Eosinophil BASO : Basophil LUC : Large unstained cells
Significant difference from control group : * : $p \leq 0.05$ ** : $p \leq 0.01$

Table 11-3.

Hematology of female rats
--- ReproTox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	0	30	100	300	
No. of animals	5	5	5	5	
	Mean ± S.D. (N)	Mean ± S.D. (N)	Mean ± S.D. (N)	Mean ± S.D. (N)	
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	12.30 ± 2.13 (5)	11.83 ± 2.68 (5)	15.72 ± 3.80 (5)	10.58 ± 4.13 (5)	
RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	7.10 ± 0.48 (5)	7.12 ± 0.32 (5)	7.00 ± 0.39 (5)	6.62 ± 0.40 (5)	
HGB (g/dL)	13.6 ± 0.4 (5)	13.6 ± 0.7 (5)	13.6 ± 0.6 (5)	12.9 ± 0.7 (5)	
HCT (%)	39.0 ± 1.2 (5)	39.1 ± 1.1 (5)	38.1 ± 1.9 (5)	37.1 ± 1.3 (5)	
MCV (μm^3)	55.0 ± 2.3 (5)	54.9 ± 1.6 (5)	54.5 ± 2.0 (5)	56.2 ± 2.4 (5)	
MCH (pg)	19.2 ± 0.8 (5)	19.1 ± 0.8 (5)	19.5 ± 0.7 (5)	19.5 ± 0.6 (5)	
MCHC (%)	34.9 ± 0.8 (5)	34.8 ± 1.2 (5)	35.8 ± 0.7 (5)	34.6 ± 0.8 (5)	
PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1304 ± 60 (5)	1129 ± 109 (5)	1286 ± 256 (5)	1017 ± 89* (5)	
Differential leukocyte counts					
NEUT	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	4.24 ± 1.12 (5)	4.73 ± 1.36 (5)	5.28 ± 1.70 (5)	3.01 ± 2.15 (5)
	(%)	34.2 ± 6.5 (5)	39.7 ± 4.7 (5)	33.9 ± 7.0 (5)	27.2 ± 11.2 (5)
LYMPH	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	7.55 ± 1.33 (5)	6.59 ± 1.48 (5)	9.67 ± 2.62 (5)	7.06 ± 2.79 (5)
	(%)	61.6 ± 6.5 (5)	55.8 ± 4.2 (5)	61.2 ± 6.3 (5)	67.5 ± 10.5 (5)
MONO	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.34 ± 0.13 (5)	0.33 ± 0.11 (5)	0.50 ± 0.08 (5)	0.27 ± 0.09 (5)
	(%)	2.7 ± 0.7 (5)	2.8 ± 0.9 (5)	3.3 ± 0.6 (5)	2.7 ± 0.8 (5)
EOSN	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.08 ± 0.04 (5)	0.06 ± 0.03 (5)	0.08 ± 0.04 (5)	0.08 ± 0.05 (5)
	(%)	0.6 ± 0.3 (5)	0.6 ± 0.2 (5)	0.5 ± 0.2 (5)	0.9 ± 0.4 (5)
BASO	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.01 ± 0.01 (5)	0.01 ± 0.00 (5)	0.01 ± 0.01 (5)	0.01 ± 0.01 (5)
	(%)	0.1 ± 0.0 (5)	0.1 ± 0.0 (5)	0.1 ± 0.0 (5)	0.1 ± 0.0 (5)
LUC	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.09 ± 0.03 (5)	0.11 ± 0.03 (5)	0.17 ± 0.14 (5)	0.15 ± 0.05 (5)
	(%)	0.8 ± 0.2 (5)	1.0 ± 0.3 (5)	1.0 ± 0.7 (5)	1.7 ± 0.9 (5)
Reticulocyte (%)	6.0 ± 2.1 (5)	6.9 ± 1.2 (5)	7.1 ± 2.3 (5)	7.5 ± 2.8 (5)	

NEUT : Neutrophil LYMPH : Lymphocyte MONO : Monocyte EOSN : Eosinophil BASO : Basophil LUC : Large unstained cells
Significant difference from control group : * : $p \leq 0.05$ ** : $p \leq 0.01$

Table 11-4.

Hematology of female rats
--- Recovery study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	0	300
No. of animals	5	4
	Mean ± S. D. (N)	Mean ± S. D. (N)
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	5.43 ± 1.99 (5)	4.67 ± 1.45 (4)
RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	8.16 ± 0.44 (5)	8.70 ± 0.14 (4)
HGB (g/dL)	15.0 ± 0.7 (5)	16.1 ± 0.3* (4)
HCT (%)	41.6 ± 2.2 (5)	44.2 ± 1.0 (4)
MCV (μm^3)	51.0 ± 0.5 (5)	50.8 ± 0.7 (4)
MCH (pg)	18.4 ± 0.2 (5)	18.5 ± 0.2 (4)
MCHC (%)	36.1 ± 0.3 (5)	36.5 ± 0.6 (4)
PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1061 ± 146 (5)	1115 ± 150 (4)
Differential leukocyte counts		
NEUT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	1.21 ± 0.75 (5)	0.95 ± 0.75 (4)
(%)	21.6 ± 7.0 (5)	19.0 ± 9.8 (4)
LYMPH ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	3.95 ± 1.38 (5)	3.51 ± 0.91 (4)
(%)	73.5 ± 6.8 (5)	76.4 ± 10.5 (4)
MONO ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.12 ± 0.06 (5)	0.10 ± 0.05 (4)
(%)	2.2 ± 0.6 (5)	2.1 ± 0.7 (4)
EOSN ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.11 ± 0.07 (5)	0.08 ± 0.03 (4)
(%)	2.0 ± 1.0 (5)	1.8 ± 0.6 (4)
BASO ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.00 ± 0.01 (5)	0.00 ± 0.01 (4)
(%)	0.1 ± 0.0 (5)	0.1 ± 0.1 (4)
LUC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0.03 ± 0.02 (5)	0.03 ± 0.01 (4)
(%)	0.6 ± 0.2 (5)	0.7 ± 0.1 (4)
Reticulocyte (%)	2.0 ± 0.3 (5)	1.6 ± 0.3 (4)

NEUT : Neutrophil LYMPH : Lymphocyte MONO : Monocyte EOSN : Eosinophil BASO : Basophil LUC : Large unstained cells
Significant difference from control group : * : $p \leq 0.05$ ** : $p \leq 0.01$

Table 12-1.

Coagulation of male rats
--- ReproTox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	0	30	100	300
No. of animals	5	5	5	5
	Mean ± S. D. (N)			
PT(sec.)	19.3 ± 1.5 (5)	19.3 ± 0.7 (5)	20.7 ± 2.6 (5)	23.8 ± 3.9 (5)
APTT(sec.)	22.0 ± 1.8 (5)	22.9 ± 1.8 (5)	21.4 ± 2.9 (5)	22.6 ± 1.9 (5)

Significant difference from control group ; * : $p \leq 0.05$ ** : $p \leq 0.01$

Table 12-2.

Coagulation of male rats
--- Recovery study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	0	300
No. of animals	5	5
	Mean ± S. D. (N)	Mean ± S. D. (N)
PT(sec.)	18.8 ± 3.5 (4)	20.1 ± 2.8 (5)
APTT(sec.)	23.0 ± 1.8 (4)	23.5 ± 2.5 (5)

Significant difference from control group ; * : $p \leq 0.05$ ** : $p \leq 0.01$

Table 12-3.

Coagulation of female rats
--- ReproTox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	0	30	100	300
No. of animals	5	5	5	5
	Mean ± S. D. (N)			
PT (sec.)	18.2 ± 0.5 (5)	17.7 ± 0.7 (5)	18.4 ± 1.0 (5)	18.5 ± 1.3 (5)
APTT (sec.)	16.7 ± 1.7 (5)	16.1 ± 2.4 (5)	17.0 ± 2.0 (5)	15.0 ± 1.3 (5)

Significant difference from control group ; * : $p \leq 0.05$ ** : $p \leq 0.01$

Table 12-4.

 Coagulation of female rats
 --- Recovery study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	0	300
No. of animals	5	4
	Mean ± S. D. (N)	Mean ± S. D. (N)
PT (sec.)	15.8 ± 1.0 (5)	15.6 ± 0.4 (4)
APTT (sec.)	18.6 ± 1.0 (5)	18.7 ± 1.2 (4)

Significant difference from control group ; * : $p \leq 0.05$ ** : $p \leq 0.01$

Table 13-1.

Blood chemistry of male rats
--- ReproTox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	0	30	100	300
No. of animals	5	5	5	5
	Mean ± S. D. (N)			
T. protein (g/dL)	6.28 ± 0.24 (5)	6.31 ± 0.12 (5)	6.21 ± 0.31 (5)	5.85 ± 0.33 (5)
Albumin (g/dL)	3.18 ± 0.16 (5)	3.21 ± 0.16 (5)	3.10 ± 0.20 (5)	3.10 ± 0.16 (5)
A/G	1.03 ± 0.08 (5)	1.04 ± 0.09 (5)	1.00 ± 0.11 (5)	1.13 ± 0.05 (5)
Glucose (mg/dL)	150 ± 4 (5)	157 ± 4 (5)	156 ± 20 (5)	140 ± 21 (5)
Triglyceride (mg/dL)	41.5 ± 7.4 (5)	54.1 ± 30.3 (5)	46.2 ± 36.5 (5)	64.0 ± 44.4 (5)
T. cholesterol (mg/dL)	70 ± 6 (5)	63 ± 15 (5)	56 ± 15 (5)	70 ± 18 (5)
BUN (mg/dL)	13.0 ± 1.8 (5)	12.8 ± 1.2 (5)	13.8 ± 1.7 (5)	13.7 ± 1.4 (5)
Creatinine (mg/dL)	0.31 ± 0.02 (5)	0.28 ± 0.03 (5)	0.28 ± 0.03 (5)	0.27 ± 0.04 (5)
T. bilirubin (mg/dL)	0.06 ± 0.02 (5)	0.06 ± 0.01 (5)	0.06 ± 0.01 (5)	0.06 ± 0.01 (5)
AST (U/L)	78 ± 17 (5)	90 ± 18 (5)	110 ± 34 (5)	85 ± 15 (5)
ALT (U/L)	31 ± 7 (5)	30 ± 4 (5)	36 ± 10 (5)	37 ± 9 (5)
ALP (U/L)	385 ± 52 (5)	399 ± 48 (5)	476 ± 105 (5)	426 ± 79 (5)
Gamma-GTP (U/L)	0.9 ± 0.2 (5)	1.1 ± 0.2 (5)	0.9 ± 0.1 (5)	0.9 ± 0.2 (5)
ChE (U/L)	49 ± 33 (5)	48 ± 14 (5)	36 ± 9 (5)	26 ± 2 (5)
Calcium (mg/dL)	9.58 ± 0.17 (5)	9.64 ± 0.22 (5)	9.63 ± 0.40 (5)	9.74 ± 0.32 (5)
I. phosphorus (mg/dL)	6.67 ± 0.23 (5)	6.25 ± 0.24 (5)	6.07 ± 0.66 (5)	6.78 ± 0.39 (5)
Sodium (mmol/L)	141.9 ± 0.7 (5)	142.1 ± 0.7 (5)	141.4 ± 1.2 (5)	141.6 ± 0.6 (5)
Potassium (mmol/L)	4.67 ± 0.26 (5)	4.45 ± 0.36 (5)	4.65 ± 0.33 (5)	4.70 ± 0.23 (5)
Chloride (mmol/L)	106.9 ± 0.8 (5)	108.1 ± 0.9 (5)	108.6 ± 1.2 (5)	108.0 ± 1.7 (5)
Total bile acid (μmol/L)	9.9 ± 6.7 (5)	12.3 ± 6.5 (5)	16.1 ± 6.9 (5)	20.2 ± 12.2 (5)

Significant difference from control group ;

* : p ≤ 0.05

** : p ≤ 0.01

Table 13-2.

Blood chemistry of male rats
--- Recovery study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	0	300
No. of animals	5	5
	Mean ± S. D. (N)	Mean ± S. D. (N)
T. protein (g/dL)	6.08 ± 0.09 (4)	6.16 ± 0.46 (5)
Albumin (g/dL)	3.15 ± 0.11 (4)	3.13 ± 0.15 (5)
A/G	1.08 ± 0.11 (4)	1.04 ± 0.10 (5)
Glucose (mg/dL)	146 ± 5 (4)	147 ± 5 (5)
Triglyceride (mg/dL)	34.7 ± 12.5 (4)	46.6 ± 17.7 (5)
T. cholesterol (mg/dL)	64 ± 4 (4)	59 ± 9 (5)
BUN (mg/dL)	12.1 ± 1.1 (4)	12.3 ± 2.6 (5)
Creatinine (mg/dL)	0.28 ± 0.01 (4)	0.28 ± 0.02 (5)
T. bilirubin (mg/dL)	0.06 ± 0.02 (4)	0.04 ± 0.01 (5)
AST (U/L)	86 ± 9 (4)	87 ± 9 (5)
ALT (U/L)	29 ± 2 (4)	34 ± 5 (5)
ALP (U/L)	365 ± 79 (4)	387 ± 90 (5)
Gamma-GTP (U/L)	0.8 ± 0.2 (4)	0.9 ± 0.2 (5)
ChE (U/L)	41 ± 13 (4)	43 ± 13 (5)
Calcium (mg/dL)	9.53 ± 0.11 (4)	9.53 ± 0.23 (5)
I. phosphorus (mg/dL)	6.36 ± 0.24 (4)	6.06 ± 0.29 (5)
Sodium (mmol/L)	145.3 ± 1.5 (4)	144.2 ± 1.4 (5)
Potassium (mmol/L)	4.31 ± 0.23 (4)	4.37 ± 0.32 (5)
Chloride (mmol/L)	108.4 ± 0.3 (4)	108.8 ± 1.4 (5)
Total bile acid (μmol/L)	18.5 ± 16.5 (4)	10.2 ± 3.7 (5)

Significant difference from control group :

* : $p \leq 0.05$ ** : $p \leq 0.01$

Table 13-3.

Blood chemistry of female rats
--- ReproTox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	0	30	100	300
No. of animals	5	5	5	5
	Mean ± S. D. (N)			
T. protein (g/dL)	6.43 ± 0.35 (5)	6.18 ± 0.33 (5)	6.30 ± 0.31 (5)	5.95 ± 0.35 (5)
Albumin (g/dL)	3.37 ± 0.16 (5)	3.30 ± 0.12 (5)	3.35 ± 0.20 (5)	3.14 ± 0.26 (5)
A/G	1.11 ± 0.10 (5)	1.16 ± 0.13 (5)	1.13 ± 0.07 (5)	1.13 ± 0.14 (5)
Glucose (mg/dL)	150 ± 12 (5)	138 ± 16 (5)	146 ± 7 (5)	143 ± 18 (5)
Triglyceride (mg/dL)	71.5 ± 25.5 (5)	44.6 ± 19.0 (5)	53.6 ± 25.0 (5)	58.9 ± 31.1 (5)
T. cholesterol (mg/dL)	68 ± 19 (5)	76 ± 11 (5)	72 ± 19 (5)	81 ± 16 (5)
BUN (mg/dL)	15.4 ± 1.5 (5)	15.0 ± 1.7 (5)	15.2 ± 2.5 (5)	15.4 ± 2.3 (5)
Creatinine (mg/dL)	0.37 ± 0.01 (5)	0.32 ± 0.03* (5)	0.35 ± 0.06 (5)	0.30 ± 0.04* (5)
T. bilirubin (mg/dL)	0.05 ± 0.01 (5)	0.06 ± 0.02 (5)	0.06 ± 0.01 (5)	0.06 ± 0.02 (5)
AST (U/L)	131 ± 56 (5)	105 ± 12 (5)	97 ± 5 (5)	103 ± 12 (5)
ALT (U/L)	64 ± 29 (5)	46 ± 9 (5)	52 ± 4 (5)	46 ± 8 (5)
ALP (U/L)	276 ± 51 (5)	278 ± 81 (5)	298 ± 94 (5)	282 ± 77 (5)
Gamma-GTP (U/L)	1.1 ± 0.8 (5)	0.7 ± 0.3 (5)	0.6 ± 0.2 (5)	1.1 ± 0.2 (5)
ChE (U/L)	375 ± 46 (5)	210 ± 75* (5)	135 ± 63* (5)	80 ± 7* (5)
Calcium (mg/dL)	9.92 ± 0.12 (5)	10.07 ± 0.23 (5)	10.18 ± 0.28 (5)	10.19 ± 0.43 (5)
I. phosphorus (mg/dL)	8.62 ± 1.09 (5)	8.29 ± 1.17 (5)	7.53 ± 0.86 (5)	7.22 ± 0.47 (5)
Sodium (mmol/L)	141.7 ± 0.9 (5)	141.1 ± 0.7 (5)	141.6 ± 0.8 (5)	141.1 ± 0.7 (5)
Potassium (mmol/L)	4.02 ± 0.46 (5)	4.43 ± 0.30 (5)	4.12 ± 0.25 (5)	4.65 ± 0.43* (5)
Chloride (mmol/L)	105.8 ± 1.5 (5)	106.4 ± 1.6 (5)	106.6 ± 1.0 (5)	106.5 ± 3.0 (5)
Total bile acid (μmol/L)	14.4 ± 10.0 (5)	15.8 ± 7.2 (5)	28.6 ± 26.2 (5)	24.1 ± 15.6 (5)

Significant difference from control group ;

* : $p \leq 0.05$ ** : $p \leq 0.01$

Table 13-4.

Blood chemistry of female rats
--- Recovery study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	0	300
No. of animals	5	4
	Mean ± S. D. (N)	Mean ± S. D. (N)
T. protein (g/dL)	7.15 ± 0.48 (5)	6.50 ± 0.46 (4)
Albumin (g/dL)	3.91 ± 0.30 (5)	3.68 ± 0.15 (4)
A/G	1.21 ± 0.06 (5)	1.31 ± 0.09 (4)
Glucose (mg/dL)	133 ± 9 (5)	129 ± 10 (4)
Triglyceride (mg/dL)	39.3 ± 20.1 (5)	23.1 ± 15.9 (4)
T. cholesterol (mg/dL)	87 ± 23 (5)	74 ± 10 (4)
BUN (mg/dL)	15.7 ± 1.8 (5)	14.0 ± 2.2 (4)
Creatinine (mg/dL)	0.35 ± 0.04 (5)	0.34 ± 0.04 (4)
T. bilirubin (mg/dL)	0.05 ± 0.02 (5)	0.05 ± 0.01 (4)
AST (U/L)	133 ± 122 (5)	74 ± 7 (4)
ALT (U/L)	61 ± 64 (5)	24 ± 3 (4)
ALP (U/L)	147 ± 22 (5)	237 ± 31** (4)
Gamma-GTP (U/L)	1.0 ± 0.3 (5)	1.1 ± 0.1 (4)
ChE (U/L)	557 ± 152 (5)	514 ± 207 (4)
Calcium (mg/dL)	10.21 ± 0.33 (5)	9.75 ± 0.29 (4)
I. phosphorus (mg/dL)	4.59 ± 0.73 (5)	4.62 ± 0.92 (4)
Sodium (mmol/L)	142.7 ± 1.3 (5)	144.1 ± 0.4 (4)
Potassium (mmol/L)	4.13 ± 0.09 (5)	4.15 ± 0.34 (4)
Chloride (mmol/L)	109.0 ± 1.3 (5)	110.2 ± 0.6 (4)
Total bile acid (μmol/L)	19.2 ± 7.1 (5)	14.9 ± 5.4 (4)

Significant difference from control group ;

* : $p \leq 0.05$ ** : $p \leq 0.01$

Table 14-1.

Cholinesterase of male rats
--- ReproTox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	0	30	100	300
No. of animals	5	5	5	5
Brain ChE (U/kg) (Mean±S.D.)	1726 ± 81	1756 ± 123	1831 ± 116	1474 ± 89**
Inhibitory ratio (%) 1)	-	-1.7	-6.1	14.6

1) $\{ (\text{Mean value in control group} - \text{Mean value in each treatment group}) / \text{Mean value in control group} \} \times 100$
 Significant difference from control group : * : $p \leq 0.05$ ** : $p \leq 0.01$

Table 14-2.

Cholinesterase of male rats
--- Recovery study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	0	300
No. of animals	5	5
Brain ChE (U/kg) (Mean±S.D.)	1834 ± 25	1749 ± 57*
Inhibitory ratio (%) 1)	-	4.6

1) $\{ (\text{Mean value in control group} - \text{Mean value in treatment group}) / \text{Mean value in control group} \} \times 100$
Significant difference from control group : * : $p \leq 0.05$ ** : $p \leq 0.01$

Table 14-3.

Cholinesterase of female rats
--- ReproTox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	0	30	100	300
No. of animals	5	5	5	5
Brain ChE (U/kg) (Mean±S.D.)	2020 ± 92	1864 ± 98	1742 ± 101**	1407 ± 102**
Inhibitory ratio (%) 1)	-	7.7	13.8	30.3

1) $\{ (\text{Mean value in control group} - \text{Mean value in each treatment group}) / \text{Mean value in control group} \} \times 100$
 Significant difference from control group ; * : $p \leq 0.05$ ** : $p \leq 0.01$

Table 14-4.

Cholinesterase of female rats
--- Recovery study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	0	300
No. of animals	5	4
Brain ChE(U/kg) (Mean±S.D.)	1908 ± 163	1962 ± 89
Inhibitory ratio (%) 1)	-	-2.8

1) $\{ (\text{Mean value in control group} - \text{Mean value in treatment group}) / \text{Mean value in control group} \} \times 100$
 Significant difference from control group ; * : $p \leq 0.05$ ** : $p \leq 0.01$

Table 15. Urinalysis of male rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Volume (mL)	Osmotic pressure (mOsm/kg)	Sodium (mmol/L)	Potassium (mmol/L)	Chloride (mmol/L)
0	5	21.2 ± 8.3	1159 ± 412	71 ± 25	156.1 ± 57.6	85.2 ± 30.5
30	5	14.7 ± 3.6	1269 ± 333	65 ± 13	165.2 ± 42.3	78.9 ± 15.3
100	5	13.8 ± 2.9	1463 ± 250	76 ± 21	174.9 ± 36.6	91.2 ± 29.3
300	5	16.4 ± 3.1	1289 ± 340	77 ± 25	154.3 ± 38.1	83.7 ± 36.9

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P ≤ 0.05 **: P ≤ 0.01

Table 15. -continued Urinalysis of male rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Sodium (mmol/day)	Potassium (mmol/day)	Chloride (mmol/day)
0	5	1.39 ± 0.40	2.93 ± 0.32	1.63 ± 0.31
30	5	0.98 ± 0.37	2.32 ± 0.31	1.14 ± 0.32
100	5	1.04 ± 0.35	2.41 ± 0.60	1.28 ± 0.49
300	5	1.22 ± 0.36	2.45 ± 0.47	1.32 ± 0.59

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P ≤ 0.05 **: P ≤ 0.01

Table 15. -continued Urinalysis of male rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Color											pH											Occult blood				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	≥9	-	+/-	1+	2+	3+		
0	5	5																						1	4			
30	5	5																						3	1	1		
100	5	5																						2	3			
300	5	5																						5				

Color : 1= Colorless, 2= Slight yellow, 3= Yellow-brown, 4= Red, 5= Red-brown, 6= Dark red, 7= Dark brown,
8= Brown-black 9= Milky white, 10= Fluorescent green, 11= Blue.

Table 15. -continued Urinalysis of male rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Ketone bodies					Glucose (g/dL)					Protein (mg/dL)					
		-	+/-	1+	2+	3+	4+	-	0.1	0.25	0.5	≥ 1.0	-	+/-	30	100	≥ 300
0	5	1	2	2			5						2	3			
30	5		2	2	1		5						2	2	1		
100	5			5			5						1	2	2		
300	5			5			5						1	3	1		

Table 15. -continued Urinalysis of male rats
---ReproTox study---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Bilirubin				Urobilinogen(E.U./dL)					
		-	1+	2+	3+	0.1	1.0	2.0	4.0	8.0	≥ 12
0	5	5				5					
30	5	4	1			5					
100	5	5				5					
300	5	5				5					

Table 16-1. Absolute and relative organ weight of male rats
--- Reprotox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	0		30		100		300	
No. of animal examined	7		12		11		7	
	Mean	± S.D.						
Body weight (g)	431	± 34	424	± 36	428	± 42	410	± 23
Brain	(g) 2.10	± 0.07	(g) 2.17	± 0.08	(g) 2.26	± 0.09**	(g) 2.20	± 0.11
	(g%) 0.489	± 0.037	(g%) 0.516	± 0.057	(g%) 0.533	± 0.050	(g%) 0.536	± 0.017
Salivary gland	(mg) 717	± 57	(mg) 681	± 43	(mg) 700	± 84	(mg) 618	± 79*
	(mg%) 166.641	± 6.976	(mg%) 161.508	± 16.691	(mg%) 164.012	± 18.054	(mg%) 150.646	± 17.835
Thyroid gland	(mg) 23	± 7	(mg) 23	± 6	(mg) 26	± 8	(mg) 26	± 7
	(mg%) 5.281	± 1.389	(mg%) 5.465	± 1.582	(mg%) 6.041	± 1.647	(mg%) 6.211	± 1.671
Thymus	(mg) 262	± 48	(mg) 312	± 57	(mg) 340	± 84*	(mg) 355	± 35*
	(mg%) 60.551	± 8.153	(mg%) 73.525	± 12.011	(mg%) 80.526	± 23.539	(mg%) 86.719	± 9.318**
Heart	(g) 1.34	± 0.12	(g) 1.36	± 0.10	(g) 1.35	± 0.12	(g) 1.28	± 0.06
	(g%) 0.312	± 0.019	(g%) 0.322	± 0.025	(g%) 0.315	± 0.021	(g%) 0.314	± 0.023
Liver	(g) 11.05	± 1.47	(g) 10.76	± 1.25	(g) 11.46	± 1.74	(g) 11.63	± 1.08
	(g%) 2.558	± 0.169	(g%) 2.535	± 0.139	(g%) 2.666	± 0.157	(g%) 2.834	± 0.187**
Spleen	(g) 0.64	± 0.10	(g) 0.67	± 0.10	(g) 0.70	± 0.06	(g) 0.71	± 0.11
	(g%) 0.148	± 0.019	(g%) 0.159	± 0.018	(g%) 0.165	± 0.013	(g%) 0.174	± 0.026*
Kidneys	(g) 2.91	± 0.34	(g) 2.90	± 0.26	(g) 3.12	± 0.42	(g) 3.06	± 0.21
	(g%) 0.675	± 0.047	(g%) 0.684	± 0.042	(g%) 0.729	± 0.061	(g%) 0.748	± 0.058*
Adrenals	(mg) 59	± 13	(mg) 55	± 11	(mg) 54	± 7	(mg) 53	± 11
	(mg%) 13.762	± 2.552	(mg%) 13.071	± 2.357	(mg%) 12.708	± 2.022	(mg%) 13.082	± 3.197
Testes	(g) 3.10	± 0.18	(g) 3.29	± 0.23	(g) 3.19	± 0.22	(g) 2.61	± 0.60
	(g%) 0.725	± 0.094	(g%) 0.779	± 0.075	(g%) 0.749	± 0.074	(g%) 0.642	± 0.167
Epididymides	(mg) 1172	± 93	(mg) 1248	± 76	(mg) 1217	± 85	(mg) 944	± 108**
	(mg%) 274.114	± 37.841	(mg%) 296.404	± 31.391	(mg%) 286.335	± 30.898	(mg%) 231.012	± 34.904

(%)(Organ weight / body weight) x 100

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 16-2. Absolute and relative organ weight of male rats
--- Recovery study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	0		300	
No. of animal examined	5		5	
	Mean ± S.D.		Mean ± S.D.	
Body weight (g)	427 ± 37		415 ± 22	
Brain (g)	2.14 ± 0.503	0.09 0.048	2.13 ± 0.514	0.08 0.040
Salivary gland (mg)	700 ± 164.442	79 19.646	637 ± 154.034	52 17.206
Thyroid gland (mg)	23 ± 5.379	6 1.444	24 ± 5.717	3 0.974
Thymus (mg)	292 ± 69.166	129 30.351	306 ± 74.137	94 23.972
Heart (g)	1.27 ± 0.299	0.05 0.019	1.47 ± 0.355	0.21 0.051*
Liver (g)	10.75 ± 2.508	1.77 0.254	10.95 ± 2.635	1.11 0.190
Spleen (g)	0.62 ± 0.145	0.08 0.010	0.75 ± 0.183	0.15 0.040
Kidneys (g)	2.90 ± 0.678	0.38 0.055	3.00 ± 0.723	0.24 0.064
Adrenals (mg)	54 ± 12.646	9 1.740	51 ± 12.276	2 1.085
Testes (g)	3.23 ± 0.758	0.34 0.050	1.55 ± 0.374	0.32** 0.073**
Epididymides (mg)	1321 ± 310.335	91 21.985	854 ± 205.984	71** 16.992**

(%) (Organ weight / body weight) x 100

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 16-3. Absolute and relative organ weight of female rats
--- ReproTox study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)		0		30		100		300	
No. of dams examined		12		11		12		5	
		Mean ± S.D.		Mean ± S.D.		Mean ± S.D.		Mean ± S.D.	
Body weight (g)		290 ± 18		292 ± 24		281 ± 16		286 ± 12	
Brain	(g)	2.05 ± 0.12 (11)		1.99 ± 0.04 (11)		2.07 ± 0.07		2.09 ± 0.12	
	(g%)	0.709 ± 0.045		0.684 ± 0.052		0.740 ± 0.053		0.732 ± 0.037	
Salivary gland	(mg)	534 ± 30		501 ± 58		518 ± 38		506 ± 37	
	(mg%)	184.646 ± 14.805		171.664 ± 17.397		184.596 ± 10.829		177.202 ± 13.015	
Thyroid gland	(mg)	720 ± 4		18 ± 4		18 ± 4		18 ± 3	
	(mg%)	6.780 ± 1.371		6.256 ± 1.229		6.230 ± 1.298		6.287 ± 1.003	
Thymus	(mg)	253 ± 65		226 ± 29		202 ± 82		224 ± 42	
	(mg%)	87.074 ± 20.569		77.436 ± 8.683		71.426 ± 27.988		78.682 ± 16.277	
Heart	(g)	0.97 ± 0.07		0.96 ± 0.06		0.98 ± 0.09		1.05 ± 0.11	
	(g%)	0.334 ± 0.026		0.329 ± 0.019		0.347 ± 0.022		0.369 ± 0.042*	
Liver	(g)	9.52 ± 0.84		9.69 ± 0.87		9.73 ± 0.59		10.44 ± 1.37	
	(g%)	3.282 ± 0.266		3.317 ± 0.167		3.468 ± 0.118		3.648 ± 0.313	
Spleen	(g)	0.57 ± 0.08		0.61 ± 0.08		0.59 ± 0.06		0.58 ± 0.10	
	(g%)	0.196 ± 0.022		0.208 ± 0.021		0.212 ± 0.021		0.205 ± 0.038	
Kidneys	(g)	2.01 ± 0.25		1.99 ± 0.21		2.02 ± 0.19		2.39 ± 0.39*	
	(g%)	0.690 ± 0.065		0.682 ± 0.063		0.722 ± 0.066		0.838 ± 0.142**	
Adrenals	(mg)	72 ± 9		67 ± 10		68 ± 8		72 ± 7	
	(mg%)	25.039 ± 3.605		23.007 ± 4.351		24.427 ± 3.143		25.158 ± 2.476	
Ovaries	(mg)	93 ± 11		91 ± 17		91 ± 20		92 ± 7	
	(mg%)	32.176 ± 3.894		31.426 ± 6.199		32.486 ± 7.512		32.457 ± 3.435	

(%) (Organ weight / body weight) x 100

a) Values in parentheses are expressed no. of dams examined

Significant difference from control group; *: p ≤ 0.05 **: p ≤ 0.01

Table 16-4. Absolute and relative organ weight of female rats
--- Recovery study ---

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	0		300	
No. of animal examined	5		4	
	Mean	± S.D.	Mean	± S.D.
Body weight (g)	270	± 15	262	± 28
Brain (g)	1.97	± 0.12	1.98	± 0.03
	0.731	± 0.028	0.761	± 0.083
Salivary gland (mg)	429	± 20	403	± 34
	159.329	± 10.415	154.524	± 12.990
Thyroid gland (mg)	15	± 4	19	± 7
	5.724	± 1.455	7.432	± 2.969
Thymus (mg)	263	± 38	266	± 59
	97.765	± 15.371	101.983	± 23.926
Heart (g)	0.92	± 0.12	0.88	± 0.02
	0.340	± 0.032	0.336	± 0.033
Liver (g)	6.93	± 0.59	6.46	± 0.44
	2.571	± 0.174	2.476	± 0.163
Spleen (g)	0.46	± 0.04	0.44	± 0.01
	0.172	± 0.012	0.168	± 0.017
Kidneys (g)	1.83	± 0.14	1.84	± 0.17
	0.679	± 0.045	0.708	± 0.103
Adrenals (mg)	70	± 6	66	± 5
	26.207	± 3.223	25.466	± 2.909
Ovaries (mg)	76	± 10	84	± 8
	28.307	± 3.860	32.238	± 2.329

(%)(Organ weight / body weight) x 100

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 17-1.

Summary of gross findings (sacrificed, ReproTox study, male)

Exp. No. 7888 (115-193)

Sex: Male		Generation: F0			
Dose level (mg/kg)		0	30	100	300
No. of animals necropsied		7	11	11	5
Organ	Findings				
CARDIOVASCULAR SYSTEM					
heart	white patch/zone	0	0	1	0
DIGESTIVE SYSTEM					
small intestine	diverticulum	0	0	1	0
liver	red patch/zone	0	1	0	0
URINARY SYSTEM					
kidney	white patch/zone	0	1	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM					
testis	atrophic	0	0	0	1

Significant difference from control group; * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01

Table 17-2.

Summary of gross findings (sacrificed, Recovery study, male)

Exp. No. 7888 (115-193)

Sex: Male

Generation: F0

Dose level (mg/kg)		0	300
No. of animals necropsied		5	5
Organ	Findings		
CARDIOVASCULAR SYSTEM			
heart	white patch/zone	1	0
RESPIRATORY SYSTEM			
lung	brown patch/zone	0	1
REPRODUCTIVE SYSTEM			
testis	atrophic	0	4*

Significant difference from control group; * : $P \leq 0.05$ ** : $P \leq 0.01$

Table 17-3.

Summary of gross findings (sacrificed, ReproTox study, female)

Exp. No. 7888 (115-193)

Sex: Female		Generation: F0			
Dose level (mg/kg)		0	30	100	300
No. of animals necropsied		12	11	12	5
Organ	Findings				
CARDIOVASCULAR SYSTEM					
heart	white patch/zone	1	0	0	0
HEMATOPOIETIC SYSTEM					
spleen	scarred	1	0	0	0
thymus	atrophic	0	0	3	0
RESPIRATORY SYSTEM					
lung	brown patch/zone	1	0	1	0
	cyst	1	0	0	0
DIGESTIVE SYSTEM					
tongue	ulcer	0	1	0	0
stomach	nodule	0	1	0	0
	white patch/zone	1	0	0	0
liver	deformed	1	0	0	0
	red patch/zone	1	0	0	0
	white patch/zone	0	1	0	0
URINARY SYSTEM					
kidney	dilated pelvis	0	0	1	0
SPECIAL SENSE SYSTEM					
Harderian gland	black patch/zone	1	0	0	0

Significant difference from control group; * : $P \leq 0.05$ ** : $P \leq 0.01$

Table 17-4.

Summary of gross findings (sacrificed, Recovery study, female)

Exp. No. 7888 (115-193)

Sex: Female

Generation: F0

Dose level (mg/kg)		0	300
No. of animals necropsied		5	4
Organ	Findings		
DIGESTIVE SYSTEM			
stomach	black patch/zone	1	0
liver	red patch/zone	1	0
REPRODUCTIVE SYSTEM			
uterus	dilated lumen	0	1
vagina	nodule	1	0

Significant difference from control group; * : $P \leq 0.05$ ** : $P \leq 0.01$

Table 17-5.

Summary of gross findings (dead or moribund, ReproTox study, female)

Exp. No. 7888 (115-193)

Sex: Female Generation: F0

Dose level (mg/kg)		0			30			100			300		
No. of animals necropsied		0	0	0	0	0	0	0	0	5	2	7	
Organ	Findings	D	M	D&M	D	M	D&M	D	M	D&M	D	M	D&M
HEMATOPOIETIC SYSTEM													
spleen	atrophic	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	3
	autolysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1
thymus	atrophic	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	4
	edema	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1	1
	red patch/zone	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1
RESPIRATORY SYSTEM													
lung	emphysema	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1
	red patch/zone	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0	2
	reddish	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0	2
DIGESTIVE SYSTEM													
stomach	autolysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1
	black patch/zone	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0	2
	dilated lumen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	1	4
	nodule	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1
	thin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1
pancreas	autolysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1
small intestine	autolysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0	2
	dilated lumen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	2	5
	thin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1
large intestine	autolysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0	2
	dilated lumen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	4
	thin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1
liver	autolysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0	2
abdominal cavity	hemorrhage	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1
URINARY SYSTEM													
kidney	autolysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1
	red patch/zone	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1
REPRODUCTIVE SYSTEM													
uterus	autolysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1
vagina	black contents	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1	1
ENDOCRINE SYSTEM													
adrenal gland	autolysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1

Table 17-5. -continued Summary of gross findings (dead or moribund, ReproTox study, female)

Exp. No. 7888 (115-193)

Sex: Female Generation: F0

Dose level (mg/kg)	0			30			100			300		
No. of animals necropsied	0	0	0	0	0	0	0	0	5	2	7	
Organ Findings	D	M	D&M	D	M	D&M	D	M	D&M	D	M	D&M
INTEGUMENTARY SYSTEM												
subcutaneous tissue												
hemorrhage	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1
reddish	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	1
OTHERS												
whole body												
wasting	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	3

Table 17-6.

Summary of gross findings (dead, Recovery study, female)

Exp. No. 7888 (115-193)

Sex: Female

Generation: F0

Dose level (mg/kg)		0	300
No. of animals necropsied		0	1
Organ	Findings		
HEMATOPOIETIC SYSTEM			
lymph node	reddish	-	1
RESPIRATORY SYSTEM			
lung	red patch/zone	-	1
DIGESTIVE SYSTEM			
stomach	autolysis	-	1
	black patch/zone	-	1
small intestine	autolysis	-	1
large intestine	autolysis	-	1
liver	autolysis	-	1
	white patch/zone	-	1
REPRODUCTIVE SYSTEM			
uterus	autolysis	-	1
INTEGUMENTARY SYSTEM			
subcutaneous tissue	reddish	-	1

Table 18-1.

Summary of histological findings (sacrificed, ReproTox study, male)

Exp. No. 7888 (115-193)

Sex: Male Generation: F0

Dose level (mg/kg)	0	30	100	300
No. of animals initially in study	7	11	11	5
No. of animals necropsied	7	11	11	5
No. of animals examined histologically	5	5	6	3
Organ Findings	1 2 3 T	1 2 3 T	1 2 3 T	1 2 3 T
CARDIOVASCULAR SYSTEM				
heart	(5)	(0)	(1)	(3)
rodent cardiomyopathy*	1 0 0 1	- - - -	1 0 0 1	1 0 0 1
myocarditis	0 0 0 0	- - - -	0 0 0 0	1 0 0 1
DIGESTIVE SYSTEM				
glandular stomach	(5)	(5)	(5)	(3)
erosion	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	2 0 0 2
exocrine pancreas	(5)	(0)	(0)	(3)
edema	0 0 0 0	- - - -	- - - -	1 0 0 1
atrophy, acinus	0 0 0 0	- - - -	- - - -	1 0 0 1
decrease, zymogen granules, acinar cell	0 0 0 0	- - - -	- - - -	1 0 0 1
cellular infiltration, mixed cell	0 0 0 0	- - - -	- - - -	1 0 0 1
ileum	(5)	(0)	(1)	(3)
diverticula	0 0 0 0	- - - -	1 0 0 1	0 0 0 0
liver	(5)	(1)	(0)	(3)
atrophy, hepatocyte	0 0 0 0	1 0 0 1	- - - -	0 0 0 0
vacuolation, hepatocyte	5 0 0 5	0 0 0 0	- - - -	3 0 0 3
microgranuloma	5 0 0 5	0 0 0 0	- - - -	1 0 0 1
URINARY SYSTEM				
kidney	(5)	(1)	(0)	(3)
basophilic tubules	2 0 0 2	0 0 0 0	- - - -	0 0 0 0
dilatation	0 0 0 0	1 0 0 1	- - - -	0 0 0 0
hyaline droplet	0 0 0 0	0 0 0 0	- - - -	2 0 0 2
REPRODUCTIVE SYSTEM				
testis	(5)	(5)	(5)	(3)
Sertoli only syndrome	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	1 0 0 1
atrophy, seminiferous tubule	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 1 1
vacuolation, Sertoli cell	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	3 0 0 3*#
epididymis	(5)	(5)	(5)	(3)
cell debris, lumen	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	2 0 0 2
decrease, sperm	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	2 0 1 3*#
prostate	(5)	(0)	(0)	(3)
cellular infiltration, lymphocyte	1 0 0 1	- - - -	- - - -	3 0 0 3

1: slight 2: moderate 3: marked T: Total -: Not applicable

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

Significant difference from control group; Fisher * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01, Mann-Whitney # : P ≤ 0.05 ## : P ≤ 0.01

*: rodent cardiomyopathy consists of minute foci of mononuclear inflammatory cells, edema and degenerated cardiac myofibers

Table 18-1. -continued Summary of histological findings (sacrificed, ReproTox study, male)

Exp. No. 7888 (115-193)

Sex: Male Generation: F0

Dose level (mg/kg)	0	30	100	300
No. of animals initially in study	7	11	11	5
No. of animals necropsied	7	11	11	5
No. of animals examined histologically	5	5	6	3
Organ Findings	1 2 3 T	1 2 3 T	1 2 3 T	1 2 3 T
ENDOCRINE SYSTEM				
thyroid gland	(5)	(0)	(0)	(3)
ultimobranchial remnant	3 0 0 3	- - - -	- - - -	0 0 0 0
SPECIAL SENSE SYSTEM				
Harderian gland	(5)	(0)	(0)	(3)
cellular infiltration, lymphocyte	1 0 0 1	- - - -	- - - -	0 0 0 0

1: slight 2: moderate 3: marked T: Total -: Not applicable
 (): No. of animals examined microscopically at this site.
 Significant difference from control group; * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01

Table 18-2.

Summary of histological findings (sacrificed, Recovery study, male)

Exp. No. 7888 (115-193)

Sex: Male		Generation: F0									
Dose level (mg/kg)		0				300					
No. of animals initially in study		5				5					
No. of animals necropsied		5				5					
No. of animals examined histologically		5				5					
Organ	Findings	1	2	3	T	1	2	3	T		
CARDIOVASCULAR SYSTEM											
heart		(5)				(5)					
	rodent cardiomyopathy*	2	0	0	2	2	0	0	2		
RESPIRATORY SYSTEM											
lung		(5)				(5)					
	hemorrhage	0	0	0	0	1	0	0	1		
	accumulation of foamy cells	1	0	0	1	1	0	0	1		
	hypertrophy, alveolar cell	0	0	0	0	1	0	0	1		
	osseous metaplasia	1	0	0	1	0	0	0	0		
DIGESTIVE SYSTEM											
exocrine pancreas		(5)				(5)					
	decrease, zymogen granules, acinar cell	0	0	0	0	0	1	0	1		
colon		(5)				(5)					
	hemorrhage	1	0	0	1	0	0	0	0		
liver		(5)				(5)					
	fatty change, hepatocyte	0	0	0	0	2	0	0	2		
	vacuolation, hepatocyte	5	0	0	5	5	0	0	5		
	microgranuloma	3	0	0	3	3	0	0	3		
URINARY SYSTEM											
kidney		(5)				(5)					
	basophilic tubules	3	0	0	3	3	0	0	3		
	hyaline droplet	3	0	0	3	2	0	0	2		
REPRODUCTIVE SYSTEM											
testis		(5)				(5)					
	atrophy, seminiferous tubule	0	0	0	0	1	1	3	5***#		
	decrease, germ cell	0	0	0	0	1	2	2	5***#		
	vacuolation, Sertoli cell	0	0	0	0	1	1	3	5***#		
	interstitial cell hyperplasia	0	0	0	0	3	1	0	4*#		
epididymis		(5)				(5)					
	cell debris, lumen	0	0	0	0	2	1	0	3		
	decrease, sperm	0	0	0	0	0	0	5	5***#		
prostate		(5)				(5)					
	cellular infiltration, lymphocyte	3	0	0	3	4	0	0	4		

1: slight 2: moderate 3: marked T: Total

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

Significant difference from control group; Fisher * : $P \leq 0.05$ ** : $P \leq 0.01$, Mann-Whitney # : $P \leq 0.05$ # : $P \leq 0.01$

*: rodent cardiomyopathy consists of minute foci of mononuclear inflammatory cells, edema and degenerated cardiac myofibers

Table 18-2. -continued Summary of histological findings (sacrificed, Recovery study, male)

Exp. No. 7888 (115-193)

Sex: Male Generation: F0

Dose level (mg/kg)	0				300			
No. of animals initially in study	5				5			
No. of animals necropsied	5				5			
No. of animals examined histologically	5				5			
Organ Findings	1	2	3	T	1	2	3	T

SPECIAL SENSE SYSTEM

Harderian gland	(5)				(5)			
cellular infiltration, lymphocyte	1	0	0	1	0	0	0	0

1: slight 2: moderate 3: marked T: Total

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

Significant difference from control group; * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01

Table 18-3.

Summary of histological findings (non-pregnancy, ReproTox study, male)

Exp. No. 7888 (115-193)

Sex: Male

Generation: F0

Dose level (mg/kg)	0	30	100	300
No. of animals initially in study	0	1	0	2
No. of animals necropsied	0	1	0	2
No. of animals examined histologically	0	1	0	2
Organ Findings	1 2 3 T	1 2 3 T	1 2 3 T	1 2 3 T
REPRODUCTIVE SYSTEM				
testis		(1)		(2)
atrophy, seminiferous tubule	- - - -	0 0 0 0	- - - -	1 0 0 1
vacuolation, Sertoli cell	- - - -	0 0 0 0	- - - -	2 0 0 2
epididymis		(1)		(2)
cell debris, lumen	- - - -	0 0 0 0	- - - -	2 0 0 2
decrease, sperm	- - - -	0 0 0 0	- - - -	2 0 0 2

1: slight 2: moderate 3: marked T: Total -: Not applicable

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

Table 18-4.

Summary of histological findings (sacrificed, ReproTox study, female)

Exp. No. 7888 (115-193)

Sex: Female Generation: F0

Dose level (mg/kg)	0				30				100				300							
No. of animals initially in study	12				11				12				5							
No. of animals necropsied	12				11				12				5							
No. of animals examined histologically	9				7				7				5							
Organ	Findings				1 2 3 T				1 2 3 T				1 2 3 T				1 2 3 T			
CARDIOVASCULAR SYSTEM																				
heart	(5)				(0)				(0)				(5)							
myocarditis	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0		
HEMATOPOIETIC SYSTEM																				
bone marrow	(5)				(0)				(0)				(5)							
erythropoiesis, increased	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0	1		
spleen	(5)				(0)				(0)				(5)							
erythropoiesis, increased	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0	1		
thymus	(5)				(0)				(3)				(5)							
atrophy	0	0	0	0	-	-	-	-	3	0	0	3*	-	-	0	0	0	0		
RESPIRATORY SYSTEM																				
lung	(7)				(0)				(1)				(5)							
hemorrhage	0	0	0	0	-	-	-	-	1	0	0	1	-	-	0	0	0	0		
accumulation of foamy cells	2	0	0	2	-	-	-	-	0	0	0	0	-	-	2	0	0	2		
dilatation, alveolus	2	0	0	2	-	-	-	-	0	0	0	0	-	-	0	0	0	0		
DIGESTIVE SYSTEM																				
tongue	(5)				(1)				(0)				(5)							
erosion	0	0	0	0	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0		
hyperplasia, mucosa	0	0	0	0	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0		
glandular stomach	(6)				(5)				(5)				(5)							
erosion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	1	0	0	1		
exocrine pancreas	(5)				(0)				(0)				(5)							
decrease, zymogen granules, acinar cell	0	2	0	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0		
liver	(6)				(1)				(0)				(5)							
necrosis, hepatocyte, focal	0	0	0	0	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0		
vacuolation, hepatocyte	5	0	0	5	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	5	0	0	5		
microgranuloma	1	0	0	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0	1		
extramedullary hematopoiesis	2	0	0	2	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0	1		
hepatodiaphragmatic nodule	1	0	0	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0		
focus of cellular alteration	1	0	0	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0		

1: slight 2: moderate 3: marked T: Total -: Not applicable
 (): No. of animals examined microscopically at this site.
 Significant difference from control group; * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01

Table 18-4. -continued Summary of histological findings (sacrificed, ReproTox study, female)

Exp. No. 7888 (115-193)

Sex: Female Generation: F0

Dose level (mg/kg)	0	30	100	300
No. of animals initially in study	12	11	12	5
No. of animals necropsied	12	11	12	5
No. of animals examined histologically	9	7	7	5
Organ Findings	1 2 3 T	1 2 3 T	1 2 3 T	1 2 3 T
URINARY SYSTEM				
kidney	(5)	(0)	(1)	(5)
dilatation, tubules	0 0 0 0	- - - -	0 0 0 0	1 0 0 1
vacuolation, tubular epithelium	3 0 0 3	- - - -	0 0 0 0	2 0 0 2
dilatation, renal pelvis	0 0 0 0	- - - -	1 0 0 1	0 0 0 0
ENDOCRINE SYSTEM				
thyroid gland	(5)	(0)	(0)	(5)
ultimobranchial remnant	0 0 0 0	- - - -	- - - -	1 0 0 1

1: slight 2: moderate 3: marked T: Total -: Not applicable
 (): No. of animals examined microscopically at this site.
 Significant difference from control group; * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01

Table 18-5.

Summary of histological findings (sacrificed, Recovery study, female)

Exp. No. 7888 (115-193)

Sex: Female Generation: F0

Dose level (mg/kg)		0				300				
No. of animals initially in study		5				4				
No. of animals necropsied		5				4				
No. of animals examined histologically		5				4				
Organ	Findings	1	2	3	T	1	2	3	T	
CARDIOVASCULAR SYSTEM										
heart		(5)				(4)				
	rodent cardiomyopathy*		0	0	0	0	1	0	0	1
HEMATOPOIETIC SYSTEM										
thymus		(5)				(4)				
	Kuersteiner's duct/cyst		1	0	0	1	0	0	0	0
RESPIRATORY SYSTEM										
lung		(5)				(4)				
	thickening, alveolar wall		1	0	0	1	0	0	0	0
	cellular infiltration, lymphocyte		1	0	0	1	0	0	0	0
DIGESTIVE SYSTEM										
glandular stomach		(5)				(4)				
	erosion		1	0	0	1	0	0	0	0
exocrine pancreas		(5)				(4)				
	decrease, zymogen granules, acinar cell		0	0	0	0	1	0	0	1
liver		(5)				(4)				
	hemorrhage		1	0	0	1	0	0	0	0
	necrosis, hepatocyte, focal		0	0	0	0	1	0	0	1
	vacuolation, hepatocyte		3	0	0	3	4	0	0	4
	microgranuloma		5	0	0	5	1	0	0	1*
URINARY SYSTEM										
kidney		(5)				(4)				
	vacuolation, tubular epithelium		3	0	0	3	1	0	0	1
	cellular infiltration, lymphocyte		0	0	0	0	2	0	0	2
REPRODUCTIVE SYSTEM										
uterus		(5)				(4)				
	dilatation, lumen		0	0	0	0	1	0	1	2
vagina		(5)				(4)				
	dermoid cyst		-	-	-	1§	-	-	-	0

1: slight 2: moderate 3: marked T: Total -: Not applicable §: benign

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

Significant difference from control group; * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01

*: rodent cardiomyopathy consists of minute foci of mononuclear inflammatory cells, edema and degenerated cardiac myofibers

Table 18-5. -continued Summary of histological findings (sacrificed, Recovery study, female)

Exp. No. 7888 (115-193)

Sex: Female Generation: F0

Dose level (mg/kg)	0					300								
No. of animals initially in study	5					4								
No. of animals necropsied	5					4								
No. of animals examined histologically	5					4								
Organ	Findings				1	2	3	T	1	2	3	T		
ENDOCRINE SYSTEM														
pituitary gland	(5)					(4)								
Rathke's pouch		1	0	0	1				0	0	0	0		
thyroid gland	(5)					(4)								
ultimobranchial remnant		1	0	0	1				2	0	0	2		
NERVOUS SYSTEM														
sciatic nerve	(5)					(4)								
cellular infiltration, lymphocyte		1	0	0	1				0	0	0	0		

1: slight 2: moderate 3: marked T: Total

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

Significant difference from control group; * : P ≤ 0.05

** : P ≤ 0.01

Table 18-6.

Summary of histological findings (dead or moribund, ReproTox study, female)

Exp. No. 7888 (115-193)

Sex: Female Generation: F0

Dose level (mg/kg)	0	30	100	300														
No. of animals initially in study	0	0	0	7														
No. of animals necropsied	0	0	0	7														
No. of animals examined histologically	0	0	0	7														
Organ	Findings	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	
CARDIOVASCULAR SYSTEM																		
heart	dilatation, auricle	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(7)	3	0	0	3
HEMATOPOIETIC SYSTEM																		
bone marrow	hemorrhage	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(7)	1	0	0	1
	hematopoiesis, decreased	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		0	1	0	1
	hematopoiesis, increased	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		1	0	0	1
spleen	atrophy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(6)	4	0	0	4
	dec., extramedull. hematopoiesis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		3	0	0	3
	inc., extramedull. hematopoiesis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		1	0	0	1
thymus	hemorrhage	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(7)	1	0	0	1
	atrophy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		0	1	3	4
RESPIRATORY SYSTEM																		
lung	congestion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(7)	4	0	0	4
	edema	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		4	0	0	4
trachea	desquamation epithelium	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(7)	3	0	0	3
	narrowing, lumen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		2	0	0	2
	suppurative inflammation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		2	0	1	3
DIGESTIVE SYSTEM																		
forestomach	erosion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(7)	1	0	0	1
	squamous hyperplasia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		2	0	0	2
glandular stomach	hemorrhage	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(7)	1	0	0	1
	erosion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		6	0	0	6
exocrine pancreas	decrease, zymogen granules, acinar cell	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(7)	1	2	1	4
duodenum	dilatation, lumen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(4)	1	0	0	1

1: slight 2: moderate 3: marked T: Total -: Not applicable
 (): No. of animals examined microscopically at this site.

Table 18-6. -continued Summary of histological findings (dead or moribund, ReproTox study, female)

Exp. No. 7888 (115-193)

Sex: Female Generation: F0

Dose level (mg/kg)	0	30	100	300									
No. of animals initially in study	0	0	0	7									
No. of animals necropsied	0	0	0	7									
No. of animals examined histologically	0	0	0	7									
Organ Findings	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	
DIGESTIVE SYSTEM													
ileum									(5)				
ulcer	-	-	-	-	-	-	-	-		1	0	0	1
liver									(7)				
congestion	-	-	-	-	-	-	-	-		2	0	0	2
atrophy, hepatocyte	-	-	-	-	-	-	-	-		4	0	0	4
vacuolation, hepatocyte	-	-	-	-	-	-	-	-		3	0	0	3
salivary gland									(7)				
atrophy, acinus	-	-	-	-	-	-	-	-		0	0	1	1
URINARY SYSTEM													
kidney									(7)				
hemorrhage	-	-	-	-	-	-	-	-		1	0	0	1
vacuolation, tubular epithelium	-	-	-	-	-	-	-	-		2	0	0	2
REPRODUCTIVE SYSTEM													
vagina									(7)				
suppurative inflammation	-	-	-	-	-	-	-	-		1	0	0	1
ENDOCRINE SYSTEM													
pituitary gland									(6)				
Rathke's pouch	-	-	-	-	-	-	-	-		1	0	0	1
thyroid gland									(6)				
cellular infiltration, mixed cell	-	-	-	-	-	-	-	-		1	0	0	1
adrenal gland									(7)				
hemorrhage	-	-	-	-	-	-	-	-		1	0	0	1
hypertrophy, cortex	-	-	-	-	-	-	-	-		3	1	3	7

1: slight 2: moderate 3: marked T: Total -: Not applicable
 (): No. of animals examined microscopically at this site.

Table 18-7.

Summary of histological findings (dead, Recovery study, female)

Exp. No. 7888 (115-193)

Sex: Female Generation: F0

Dose level (mg/kg)		0		300					
No. of animals initially in study		0		1					
No. of animals necropsied		0		1					
No. of animals examined histologically		0		1					
Organ	Findings	1	2	3	T	1	2	3	T
HEMATOPOIETIC SYSTEM									
bone marrow					(1)				
	hemorrhage	-	-	-	-	1	0	0	1
lymph node					(1)				
	congestion	-	-	-	-	1	0	0	1
RESPIRATORY SYSTEM									
lung					(1)				
	congestion	-	-	-	-	1	0	0	1
	edema	-	-	-	-	1	0	0	1
trachea					(1)				
	desquamation epithelium	-	-	-	-	1	0	0	1
	narrowing, lumen	-	-	-	-	1	0	0	1
	suppurative inflammation	-	-	-	-	1	0	0	1
DIGESTIVE SYSTEM									
liver					(1)				
	congestion	-	-	-	-	1	0	0	1
	necrosis, hepatocyte, focal	-	-	-	-	1	0	0	1
	vacuolation, hepatocyte	-	-	-	-	1	0	0	1
ENDOCRINE SYSTEM									
adrenal gland					(1)				
	hypertrophy, cortex	-	-	-	-	0	0	1	1
INTEGUMENTARY SYSTEM									
subcutaneous tissue					(1)				
	congestion	-	-	-	-	1	0	0	1

1: slight 2: moderate 3: marked T: Total -: Not applicable

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

Table 18-8.

Summary of histological findings (non-pregnancy, ReproTox study, female)

Exp. No. 7888 (115-193)

Sex: Female

Generation: F0

Dose level (mg/kg)	0	30	100	300
No. of animals initially in study	0	1	0	0
No. of animals necropsied	0	1	0	0
No. of animals examined histologically	0	1	0	0
Organ Findings	1 2 3 T	1 2 3 T	1 2 3 T	1 2 3 T
REPRODUCTIVE SYSTEM				
uterus		(1)		
atrophy	- - - -	1 0 0 1	- - - -	- - - -
vagina		(1)		
dilatation, lumen	- - - -	1 0 0 1	- - - -	- - - -
inflammation	- - - -	1 0 0 1	- - - -	- - - -

1: slight 2: moderate 3: marked T: Total -: Not applicable

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

Table 18-9. Cell type and number per Sertoli cell in seminiferous tubules of rats at VII - VIII stage of spermatogenesis during dosing period (sacrificed, ReproTox study, male)

Exp. No. 7888(115-193)

Dose level (mg/kg)	0		30		100		300	
No. of animals examined histologically	5		5		5		2	
Spermatogonia type A	0.23	± 0.03	0.22	± 0.04	0.19	± 0.02	0.19	± 0.01
Preleptotene spermatocyte	2.35	± 0.16	2.46	± 0.21	2.01	± 0.12*	2.95	± 0.15
Pachytene spermatocyte	3.47	± 0.19	3.70	± 0.44	3.16	± 0.13*	4.01	± 0.43
Round spermatid	6.87	± 0.35	6.61	± 0.86	6.08	± 0.67	6.79	± 0.83

Mean ± S.D.

Significant difference from Control group ; * : $P \leq 0.05$ ** : $P \leq 0.01$

Table 18-10. Cell type and number per Sertoli cell in seminiferous tubules of rats at VII - VIII stage of spermatogenesis during recovery period (sacrificed, Recovery study, male)

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	0			300		
No. of animals examined histologically	5			1		
Spermatogonia type A	0.19	±	0.02	0.16	±	—
Preleptotene spermatocyte	2.10	±	0.20	2.10	±	—
Pachytene spermatocyte	3.31	±	0.23	3.01	±	—
Round spermatid	6.38	±	0.40	6.20	±	—

Mean ± S.D.

Table 18-11. Cell type and number per Sertoli cell in seminiferous tubules of rats at VII - VIII stage of spermatogenesis during dosing period (non-pregnancy, ReproTox study, male)

Exp. No. 7888(115-193)

Dose level (mg/kg)	30			300		
No. of animals examined histologically	1			2		
Spermatogonia type A	0.22	±	—	0.21	±	0.04
Preleptotene spermatocyte	2.29	±	—	2.33	±	0.21
Pachytene spermatocyte	3.30	±	—	3.65	±	0.11
Round spermatid	6.11	±	—	6.22	±	0.90

Mean ± S.D.

Table 19. Copulation and fertility results in rats

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	0	30	100	300
No. of pairs mated	12	12	12	10
No. of pairs copulated	12	12	12	10
No. of pregnant females	12	11	12	7
Copulation index (%) 1)	100.0	100.0	100.0	100.0
Fertility index (%) 2)	100.0	91.7	100.0	77.8 (9)
Estrous cycle				
No. of animals examined	12	12	12	12
Mean estrous cycle (Days, Mean \pm S.D.)	4.2 \pm 0.3	4.1 \pm 0.2	4.1 \pm 0.2	4.7 \pm 1.4 (10)
Irregular estrous cycle a) (%) 3)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)

1) (No. of animals with successful copulation / no. of animals mated) x 100
 2) (No. of pregnant animals / no. of animals with successful copulation) x 100
 3) (No. of animals having irregular estrous cycle / no. of animals examined) x 100
 a) No. of animals having irregular estrous cycle
 Values in parentheses are expressed no. of animals examined
 Significant difference from control group; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$

Table 20. Findings of delivery in dams(F0)

Exp. No. 7888 (115-193)

Dose level (mg/kg)	0	30	100	300
No. of pregnant females	12	11	12	6
No. of dams delivered live pups	12	11	12	6
Duration of gestation (Day, Mean \pm S.D.)	22.3 \pm 0.5	22.3 \pm 0.5	22.4 \pm 0.5	22.7 \pm 0.5
No. of corpora lutea (Mean \pm S.D.)	187(15.6 \pm 1.4)	195(17.7 \pm 2.5)	193(16.1 \pm 2.1)	103(17.2 \pm 2.9)
No. of implantation sites (Mean \pm S.D.)	170(14.2 \pm 1.9)	166(15.1 \pm 1.3)	173(14.4 \pm 1.2)	85(14.2 \pm 3.3)
No. of pups born (Mean \pm S.D.)	157(13.1 \pm 2.4)	153(13.9 \pm 1.5)	161(13.4 \pm 1.9)	79(13.2 \pm 3.2)
No. of live pups born (Mean \pm S.D.)				
Total	157(13.1 \pm 2.4)	149(13.5 \pm 1.5)	158(13.2 \pm 1.7)	70(11.7 \pm 3.7)
Male	75(6.3 \pm 1.9)	77(7.0 \pm 2.2)	82(6.8 \pm 2.9)	34(5.7 \pm 2.3)
Female	82(6.8 \pm 1.8)	72(6.5 \pm 2.5)	76(6.3 \pm 2.9)	36(6.0 \pm 1.8)
Sex ratio (Mean \pm S.D.)	0.99 \pm 0.41	1.46 \pm 1.41	1.51 \pm 1.09	0.95 \pm 0.34
No. of live pups on day 4 (Mean \pm S.D.)				
Total	156(13.0 \pm 2.4)	146(13.3 \pm 1.4)	157(13.1 \pm 1.6)	55(11.0 \pm 2.2)
Male	74(6.2 \pm 1.9)	75(6.8 \pm 2.3)	82(6.8 \pm 2.9)	28(5.6 \pm 2.1)
Female	82(6.8 \pm 1.8)	71(6.5 \pm 2.5)	75(6.3 \pm 3.0)	27(5.4 \pm 0.5)
No. of dead pups (Mean \pm S.D.)	0(0.0 \pm 0.0)	4(0.4 \pm 0.7)	3(0.3 \pm 0.6)	9(1.5 \pm 3.2)
No. of cannibalism (Mean \pm S.D.)	0(0.0 \pm 0.0)			
Gestation index (%) 1)	100.0	100.0	100.0	100.0
Implantation index (% Mean \pm S.D.) 2)	91.1 \pm 10.6	86.4 \pm 11.8	90.5 \pm 9.6	83.0 \pm 17.1
Delivery index (% Mean \pm S.D.) 3)	91.9 \pm 6.9	92.3 \pm 7.9	92.9 \pm 8.4	92.8 \pm 4.9
Live birth index (% Mean \pm S.D.) 4)	100.0 \pm 0.0	97.5 \pm 4.7	98.4 \pm 4.1	90.0 \pm 21.4
Viability index on day 4 (% Mean \pm S.D.) 5)				
Total	99.4 \pm 2.2	98.1 \pm 3.3	99.5 \pm 1.8	89.6 \pm 15.7
Male	98.6 \pm 4.8	97.2 \pm 6.3	100.0 \pm 0.0	91.0 \pm 12.4
Female	100.0 \pm 0.0	98.7 \pm 4.3	98.6 \pm 4.8	88.3 \pm 19.3*

1) (No. of females with live pups / no. of pregnant females) x 100

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

3) (No. of pups born / no. of implantations) x 100

4) (No. of live pups born / no. of pups born) x 100

5) (No. of live pups on day 4 after birth / no. of live pups born) x 100

Significant difference from control group; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$

Table 21. Body weight change of pups(F1) from rats

Exp. No. 7888 (115-193)

Unit : g

Dose level (mg/kg)	0		30		100		300	
No. of litters	12		11		12		6	
	Mean ± S.D.	(N)	Mean ± S.D.	(N)	Mean ± S.D.	(N)	Mean ± S.D.	(N)
Male								
Days after birth	0	6.9 ± 0.8 (12)	6.8 ± 0.5 (11)	6.6 ± 0.9 (11)	6.6 ± 0.9 (11)	6.6 ± 0.9 (11)	6.6 ± 0.6 (6)	
	4	10.3 ± 1.5 (12)	9.8 ± 1.6 (11)	9.9 ± 1.1 (12)	9.9 ± 1.1 (12)	9.9 ± 1.1 (12)	8.3 ± 1.7* (5)	
Female								
Days after birth	0	6.5 ± 0.7 (12)	6.5 ± 0.5 (11)	6.4 ± 0.9 (11)	6.4 ± 0.9 (11)	6.4 ± 0.9 (11)	6.2 ± 0.5 (6)	
	4	9.7 ± 1.4 (12)	9.4 ± 1.7 (11)	9.6 ± 1.1 (12)	9.6 ± 1.1 (12)	9.6 ± 1.1 (12)	8.2 ± 1.6 (5)	

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 22-1.

Summary of gross findings of pups(F1) from rats (sacrificed, male)

Exp. No. 7888 (115-193)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	0	30	100	300
No. of pups necropsied	74	75	82	28
Organ Findings				
RESPIRATORY SYSTEM				
lung brown patch/zone	0	2	0	0
DIGESTIVE SYSTEM				
stomach red patch/zone	0	0	0	4**
URINARY SYSTEM				
kidney dilated pelvis	1	0	0	0

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$

Table 22-2.

Summary of gross findings of pups(F1) from rats (sacrificed, female)

Exp. No. 7888 (115-193)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)		0	30	100	300
No. of pups necropsied		82	71	75	27
Organ	Findings				
RESPIRATORY SYSTEM					
lung	brown patch/zone	0	1	0	0
URINARY SYSTEM					
kidney	dilated pelvis	0	0	1	0
ureter	dilated lumen	0	2	0	0
NERVOUS SYSTEM					
brain	brown patch/zone	1	0	0	0
INTEGUMENTARY SYSTEM					
skin	nodule	0	0	0	1

Significant difference from control group; *: $p \leq 0.05$ **: $p \leq 0.01$