

# 最終報告書

C.I.フルオレセントブライトナー271 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（再試験）

試験番号：9329（115-207）

平成18年2月8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.....	9
13. 試験材料および方法.....	13
14. 観察, 測定および検査.....	15
15. 試験結果.....	24
16. 考察および結論.....	32
17. 参考文献.....	36

### Figures

Figure 1	Body weight change in male rats --- ReproTox study --- .....	39
Figure 2	Body weight change in male rats --- Recovery study --- .....	40
Figure 3	Body weight change in female rats --- ReproTox study --- .....	41
Figure 4	Body weight change in female rats --- Recovery study --- .....	42
Figure 5	Food consumption in male rats --- ReproTox study --- .....	43
Figure 6	Food consumption in male rats --- Recovery study --- .....	44
Figure 7	Food consumption in female rats --- ReproTox study --- .....	45
Figure 8	Food consumption in female rats --- Recovery study --- .....	46

Tables	
Table 1-1	Clinical observations on male rats --- ReproTox study --- .....47
Table 1-2	Clinical observations on male rats --- Recovery study --- .....48
Table 1-3	Clinical observations on female rats (Pre-mating period) --- ReproTox study --- .....49
Table 1-4	Clinical observations on female rats (Gestation period) --- ReproTox study --- .....50
Table 1-5	Clinical observations on female rats (Lactation period) --- ReproTox study --- .....52
Table 1-6	Clinical observations on female rats --- Recovery study --- .....53
Table 2-1	Body weight change in male rats --- ReproTox study --- .....54
Table 2-2	Body weight change in male rats --- Recovery study --- .....55
Table 2-3	Body weight change in female rats --- ReproTox study --- .....56
Table 2-4	Body weight change in female rats --- Recovery study --- .....58
Table 3-1	Food consumption in male rats --- ReproTox study --- .....59
Table 3-2	Food consumption in male rats --- Recovery study --- .....60
Table 3-3	Food consumption in female rats --- ReproTox study --- .....61
Table 3-4	Food consumption in female rats --- Recovery study --- .....63
Table 4-1	Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in male rats --- ReproTox study --- .....64
Table 4-2	Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in male rats --- Recovery study --- .....73
Table 4-3	Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in female rats --- ReproTox study --- .....79
Table 4-4	Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in female rats --- Recovery study --- .....95
Table 5-1	Summary of no. of supported rears in male rats --- ReproTox study --- .....101
Table 5-2	Summary of no. of supported rears in male rats --- Recovery study --- .....102
Table 5-3	Summary of no. of supported rears in female rats --- ReproTox study --- .....103
Table 5-4	Summary of no. of supported rears in female rats --- Recovery study --- .....105
Table 6-1	Summary of no. of unsupported rears in male rats --- ReproTox study --- .....106
Table 6-2	Summary of no. of unsupported rears in male rats --- Recovery study --- .....107
Table 6-3	Summary of no. of unsupported rears in female rats --- ReproTox study --- .....108
Table 6-4	Summary of no. of unsupported rears in female rats --- Recovery study --- .....110

Table 7-1	Summary of no. of pools of urine in male rats --- ReproTox study --- .....	111
Table 7-2	Summary of no. of pools of urine in male rats --- Recovery study --- .....	112
Table 7-3	Summary of no. of pools of urine in female rats --- ReproTox study --- .....	113
Table 7-4	Summary of no. of pools of urine in female rats --- Recovery study --- .....	115
Table 8-1	Summary of no. of defecation in male rats --- ReproTox study --- .....	116
Table 8-2	Summary of no. of defecation in male rats --- Recovery study --- .....	117
Table 8-3	Summary of no. of defecation in female rats --- ReproTox study --- .....	118
Table 8-4	Summary of no. of defecation in female rats --- Recovery study --- .....	120
Table 9-1	Summary of grip strength in male rats --- ReproTox study --- .....	121
Table 9-2	Summary of grip strength in male rats --- Recovery study --- .....	122
Table 9-3	Summary of grip strength in female rats --- ReproTox study --- .....	123
Table 9-4	Summary of grip strength in female rats --- Recovery study --- .....	124
Table 10-1	Summary of motor activity in male rats --- ReproTox study --- .....	125
Table 10-2	Summary of motor activity in male rats --- Recovery study --- .....	126
Table 10-3	Summary of motor activity in female rats --- ReproTox study --- .....	127
Table 10-4	Summary of motor activity in female rats --- Recovery study --- .....	128
Table 11-1	Hematology in male rats --- ReproTox study --- .....	129
Table 11-2	Hematology in male rats --- Recovery study --- .....	130
Table 11-3	Hematology in female rats --- ReproTox study --- .....	131
Table 11-4	Hematology in female rats --- Recovery study --- .....	132
Table 12-1	Coagulation in male rats --- ReproTox study --- .....	133
Table 12-2	Coagulation in male rats --- Recovery study --- .....	134
Table 12-3	Coagulation in female rats --- ReproTox study --- .....	135
Table 12-4	Coagulation in female rats --- Recovery study --- .....	136
Table 13-1	Blood chemistry in male rats --- ReproTox study --- .....	137
Table 13-2	Blood chemistry in male rats --- Recovery study --- .....	138
Table 13-3	Blood chemistry in female rats --- ReproTox study --- .....	139
Table 13-4	Blood chemistry in female rats --- Recovery study --- .....	140
Table 14	Urinalysis in male rats --- ReproTox study --- .....	141
Table 15-1	Absolute and relative organ weight in male rats --- ReproTox study --- .....	146
Table 15-2	Absolute and relative organ weight in male rats --- Recovery study --- .....	147
Table 15-3	Absolute and relative organ weight in female rats --- ReproTox study --- .....	148
Table 15-4	Absolute and relative organ weight in female rats --- Recovery study --- .....	149

Table 16-1	Summary of gross findings (sacrificed, ReproTox study, male).....	150
Table 16-2	Summary of gross findings (sacrificed, Recovery study, male).....	151
Table 16-3	Summary of gross findings (sacrificed, ReproTox study, female).....	152
Table 16-4	Summary of gross findings (sacrificed, Recovery study, female).....	153
Table 17-1	Summary of histological findings (sacrificed, ReproTox study, male).....	154
Table 17-2	Summary of histological findings (sacrificed, Recovery study, male).....	156
Table 17-3	Summary of histological findings (sacrificed, ReproTox study, female).....	158
Table 17-4	Summary of histological findings (sacrificed, Recovery study, female).....	160
Table 17-5	Summary of histological findings (non-pregnancy, ReproTox study, male).....	162
Table 17-6	Summary of histological findings (non-pregnancy, ReproTox study, female).....	163
Table 17-7	Cell type and number per Sertoli cell in seminiferous tubules of rats at VII – VIII stage of spermatogenesis .....	164
Table 18	Copulation and fertility results in rats .....	165
Table 19	Findings of delivery in dams(F0).....	166
Table 20	Body weight change in pups(F1) from rats.....	167
Table 21-1	Summary of gross findings of pups(F1) from rats (sacrificed, male).....	168
Table 21-2	Summary of gross findings of pups(F1) from rats (sacrificed, female).....	169

## 1. 要約

既存化学物質の毒性学的性質を評価するため、C.I.フルオレセントブライトナー271の0（溶媒の注射用水のみ投与）、20、60 および 200 mg/kg/day をラットの交配前14日から交配期間14日間を通じて経口投与し、さらに雄では交配期間終了後15日間、雌では妊娠期間を通じて分娩後の哺育4日まで連続投与し、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、対照群および200 mg/kgの雌雄各5例についてサテライト群を設け、43日間の反復投与終了後、14日間の休薬による毒性の回復性についても検討した。

その結果の要約は次の通りである。

### 1) 反復投与毒性

被験物質投与に関連する一般状態の変化、機能観察総合検査における観察項目および測定項目の変化は認められなかった。

体重では、200 mg/kg 群の雄で投与期間の後半に体重が減少し、雌で妊娠・哺育期間に体重増加抑制が認められた。摂餌量では、200 mg/kg 群の雄で投与期間の後半、雌で妊娠期間に低値が認められた。これらの体重および摂餌量の変化は、雌雄ともに被験物質投与の影響と考えられた。ただし、回復期間における体重増加量および摂餌量は、対照群と200 mg/kg 群とで同程度であり、休薬による回復傾向が示唆された。

血液凝固能検査では、投与期間終了時の雄でプロトロンビン時間が延長する傾向が認められ、被験物質投与との関連性は不明であったが、回復期間終了時には短縮したことから、回復性のある変化と判断された。

病理学検査では、雌雄の60 mg/kg以上の投与群で腎臓の淡色化、200 mg/kg 群で腎臓の肥大が認められ、腎臓重量が高値を示した。病理組織学検査では、全ての投与群で腎臓の近位尿細管上皮に空胞変性が認められ、用量の増加に伴って所見の程度が増強し、200 mg/kg 群では近位尿細管の壊死が認められた。他にも腎臓で、近位尿細管の空胞変性・壊死に付随した再生性、炎症性反応の所見が多数認められた。さらに、200 mg/kg 群では、腎臓障害を反映した血液生化学検査および尿検査値の変化が認められ、血液学検査で認められた貧血も、腎臓障害に伴う二次的変化と推察された。

回復期間終了時においても、腎障害を示唆する臨床検査値の変化は、投与期間終了時より増強していたが、腎臓の皮質領域では再生性尿細管が優勢となり、休薬により腎障害が回復傾向にあることが明らかになった。

### 2) 生殖発生毒性

平均性周期、交尾能および受胎能に被験物質投与の影響は認められなかった。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日の剖検では被験物質投与に関連した異常は認められなかった。200 mg/kg 群で出生児の哺育0日の体重低値が認められたが、哺育4日の体重値には差は認められなかった。その他、妊娠期間、妊娠黄体数、着床数、出産児数、出產生児数、性比および出産率に被験物質投与の影響は認められなかった。

以上のことから、当該試験条件下における C.I.フルオレセントブライナー271 の無影響量は、雌雄とも 20 mg/kg/day 投与群により腎臓に対する影響が認められたことから、20 mg/kg/day 未満と判断された。

親動物の生殖能に及ぼす影響は、雌雄とも 200 mg/kg/day 投与でも認められず、無影響量は 200 mg/kg/day と判断された。児動物の発生・発育に及ぼす影響は、200 mg/kg/day 投与で哺育0日に低体重が認められ、無影響量は 60 mg/kg/day と判断された。

### 13. 試験材料および方法

#### 13.1. 被験物質

C.I.フルオレセントブライトナー271 (CAS No. 41267-43-0, Lot No. , 純度 91.0%, 分子量 1347.08, ) は淡黄色の結晶であり, 被験物質保管庫 (室温) に保存した. C.I.フルオレセントブライトナー271 の品質についての分析結果は, Reference data 1 に示した.

被験物質を注射用水 (Lot No. 5C92, 5D94, 5E86, 大塚製薬工場) に溶解し, 2, 6 および 20 mg/mL の投与液を調製した. なお, 調製に際しては, 被験物質の純度補正を行った. 投与液の分析は, 「C.I. フルオレセントブライトナー271 のラットを用いる急性経口投与毒性試験 [試験番号: 7812 ( 115-177 )]」で実施した, 分光光度計を用いたバリデーション (標準溶液の測定再現性および直線性, 特異性, 標準溶液の安定性) で確立された分析法に基づいて実施した. 2 および 20 mg/mL の濃度の投与液を, 遮光条件下で 8 日間室温放置後に濃度分析した結果, 調製直後の被験物質濃度の平均値に対する割合が判定基準 (90~110%) 内であったことから, 安定であることが確認された (Reference data 2). したがって, 投与液は投与まで遮光・室温に保存し, 調製後 7 日以内に使用した.

投与液の濃度分析は, 初回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 (2, 6 および 20 mg/mL) に対し, それぞれ 105.1, 105.9 および 107.0% であり, 判定基準 (設定濃度の 90~110%以内) を満たしていた (Reference data 2). したがって, 投与液は適切に調製されていることが確認された.

被験物質は投与終了後に 2 g を安評センターに保存し, 残りは投与期間中の安定性確認のため製造元に返却した. 分析の結果, 被験物質が安定であることが確認された.

#### 13.2. 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 Crl:CD(SD) [SPF] 雌雄ラットを購入し, 試験には雌雄各 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:  $23.5\sim 24.6^{\circ}\text{C}$ ), 湿度  $55\pm 20\%$  (実測値:  $48\sim 80\%$ ), 換気回数 10 回以上/h, 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,  $142.5\text{ m}^3$ ) 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,  $6,320.0\text{ cm}^3$ ) 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,  $14,720.0\text{ cm}^3$ ) 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,  $14,720.0$

cm<sup>3</sup>) 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 (サンプレート, 分析試験成績書第 104052974-001 号) 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. 050307, 050512) を使用し, 飼育期間中自由に摂取させた。飲水は, 水道水 (磐田市上水) 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, 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。

### 13.3. 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 345~403 g, 雌で 211~238 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。

余剰動物は群分け後に基礎研究用動物として移管した。

### 13.4. 投与量, 群構成, 投与期間および投与方法

被験物質を用いた 2 週間投与予備試験 [試験番号 7813 ( 115-178 )] を 30, 100, 300 および 1,000 mg/kg の用量で実施した結果, 雌雄の 1,000 mg/kg 群では体重および摂餌量の低値に加え, 病理学検査 (剖検, 器官重量) および臨床検査 (血液学検査, 血液凝固能検査, 血液生化学検査) においても被験物質投与による様々な変化が認められた。さらに, 雌の 300 mg/kg 群では体重増加抑制が, 雌雄の 300 mg/kg 以上の投与群では腎臓の淡色化が, 雌の 100 mg/kg 以上の投与群で血清カリウムの低値が観察された。

なお, 雌動物で認められた血清カリウム値の低値について, 被験物質の測定系への干渉の有無を確認するために, 先に実施した反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験 [試験番号 7814 ( 115-179 )] において, ラット血清に被験物質を添加しカリウム値を測定した。その結果, 被験物質濃度に対応したカリウム値の高値が認められ, 被験物質の血清カリウム値の低値方向への干渉作用はないことが確認された。

以上のことから, 当試験では予備試験に加え投与期間が延長されることを考慮し, 200

mg/kg/day を高用量とし、以下公比約3 で除し 60 および 20 mg/kg/day を設定した。

雌雄ともに毒性試験群として1群当たり12匹を配した。また、対照群と高用量群については、毒性試験群とは別に、雌雄各5匹をサテライト群として配した。

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 1 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 および分娩後 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32分～15時46分に強制経口投与した。対照群には媒体（注射用水）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15日間の連続43日間とした。雌は交配前14日間と交配期間中（最長14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（41～55日間）とした。また、交配期間中に交尾が確認されなかった雌は、交配期間終了後24日間の連続52日間投与し、交尾成立後、分娩しない雌は妊娠25日の解剖前日まで（43および53日間）とした。サテライト群の動物は投与期間を連続43日間とし、その後の回復期間は14日間とした。

## 14. 観察、測定および検査

### 14.1. 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（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。

### 14.2. 体重

雄は、投与1（投与開始日）、8, 15, 22, 29, 36, 43 および 44 日（剖検日あるいは回復1日）に測定し、投与1から43日までの体重増加量を算出した。サテライト群の雄は、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。交尾が確認されなかった雌は、それ以降の投与 22, 29, 36, 43, 50 および 53 日（剖検日）に測定した。また、交尾が確認された雌は、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。サテライト群の雌は、サテライト群の雄と同日に測定し、投与1から43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）を用いて行い、記録した。

### 14.3. 摂餌量

雄は、投与1（投与開始日）、8、15、22、29、36および43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て平均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。サテライト群の雄は、投与期間終了後回復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投与1から43日および回復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。交尾が確認されなかった雌は、それ以降の投与29、36、43、50および53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日摂餌量を算出した。また、交尾が確認された雌は、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。サテライト群の雌は、サテライト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43日および回復1から14日までの累積摂餌量を算出した。

測定は、電子天秤（PG2002-S）を用いて行い、記録した。なお、交配期間中の同居動物の摂餌量は測定しなかった。

### 14.4. 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。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（休薬期間を含む）。ただし、交尾した雌は妊娠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、雄では投与43日に動物番号の若い順に各群5例（動物番号1001～1005、1101～1105、1201～1205、1301～1305）について、雌では哺育4日に分娩完了日順で、且つ動物番号の若い順に各群5～7例（動物番号2001、2004、2006、2007、2008、2009、2102、2105、2107、2109、2110、2201、2202、2205、2207、2208、2209、2211、2301、2302、2305、2308、2311）について行った。サテライト群の動物は投与43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、投与後30分から開始し、群により検査の時間帯が偏らないよう配慮して行った。

#### 14.4.1. 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。

#### 14.4.2. 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。

#### 14.4.3. 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。

#### 14.4.4. 自発運動量測定

CAS（東洋産業）を用いて個別に測定した。14.4.1.から14.4.3.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）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。

### 14.5. 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14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。

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、サテライト群については、性周期観察および交配を実施しなかった。

#### 14.6. 自然分娩時および出生児の観察

##### 14.6.1. 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。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。また、妊娠期間（分娩後 0 日の年月日から妊娠 0 日の年月日を減じた日数）、受胎率〔(受胎動物数/交尾成立動物数) × 100〕、出産率〔(生児出産雌数/妊娠雌数) × 100〕、着床率〔(着床痕数/妊娠黄体数) × 100〕、分娩率〔(総出産児数/着床痕数) × 100〕、出生率〔(出生生児数/総出産児数) × 100〕を算出した。妊娠 25 日に相当する日の午前 9 時までには分娩のみられなかった動物（動物番号 2204, 2210）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、着床痕が認められなかったため、妊娠不成立と判定した。

#### 14.6.2. 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、母動物毎に外表異常発現率〔(外表異常を伴う出生児数/観察出生児数) × 100〕を算出した。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) を用いて測定し、1 腹の雌雄別平均体重を算出した。

出生後 4 日までの哺育期間中は毎日、出生児の生存および死亡児数を確認し、生存児については一般状態を観察した。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。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〔(哺育 4 日生児数/出生生児数) × 100〕を算出した。

#### 14.7. 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 44 日，雌：分娩後 5 日）およびサテライト群の剖検時（回復 15 日）に実施した。雄は動物番号の若い順に 5 例，サテライト群は雌雄全例について採血した。雌は剖検日順で、且つ動物番号の若い順に 5 例採血した。ただし、哺育 5 日における対照群の 1 例（動物番号 2004）では、測定結果に採血前日に実施した FOB 時の出血に起因すると考えられる貧血が認められたため、測定データを集計対象外とした。また、20 mg/kg 群の測定対象動物であった 1 例（動物番号 2109）では、過麻酔死により採血ができなかった。これらの投与群では、同群の他の動物（動物番号 2001, 2104）から採血し、5 例分のデータとした。動物は約 16 時間絶食後、エーテル麻酔下で開腹し、腹大動脈から採血した。

##### 14.7.1. 血液学検査

抗凝固剤 (EDTA-2K) 入り採血管 (インセパック II-D, 積水化学工業) に新鮮血を

採取し、総合血液学検査装置 (ADVIA 120, バイエル) を用いてヘマトクリット値 (HCT : RBC, MCV より算出), ヘモグロビン量 (HGB : シアンメトヘモグロビン変法), 赤血球数 (RBC : 2 角度レーザーフローサイトメトリー法), 平均赤血球容積 (MCV : 2 角度レーザーフローサイトメトリー法), 平均赤血球血色素量 (MCH : HGB, RBC より算出), 平均赤血球血色素濃度 (MCHC : HGB, HCT より算出), 白血球数 (WBC : 2 角度レーザーフローサイトメトリー法), 白血球百分率 (ペルオキシダーゼ染色によるフローサイトメトリー法および2 角度レーザーフローサイトメトリー法) および好中球数 (NEUT), リンパ球数 (LYMPH), 単球数 (MONO), 好酸球数 (EOSN), 好塩基球数 (BASO), 大型非染色球数 (LUC), 血小板数 (PLT : 2 角度レーザーフローサイトメトリー法) および網赤血球率 (Reticulocyte : RNA 染色によるレーザーフローサイトメトリー法) 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。

#### 14.7.2. 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) に血液を採取した後、卓上多本架遠心機 (LC-06SP, トミー精工) を用いて3,000 r.p.m. (約1,680 × g) 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, ロシユ) 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。

#### 14.7.3. 血液生化学検査

高速凝固促進剤・分離剤入り採血管 (インセパックII-D, 積水化学工業) に血液を採取した後、多本架低速冷却遠心機 (RL-100, トミー精工) を用いて常温, 3,000 r.p.m. (約1,680 × g) 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, 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 (総蛋白およびアルブミンより算出), 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), 総胆汁酸 (Total bile acid : 酵素サイクリング法), 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), γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (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) を、全自動電解質分析装置 (EA06R, アットウィル) を用いてナトリウム (Sodium : イ

オン選択電極法) を測定した。

#### 14.7.4. 尿検査

投与 39 日に、各群それぞれ 5 例の雄動物 (動物番号 1001~1005, 1101~1105, 1201~1205, 1301~1305) について検査を行った。

採尿に先立ち、水道水を 20 mL/kg の容量で強制経口投与し、絶食・絶水の条件下で採尿ケージを用いて一夜尿 (午後 4 時から翌日午前 9 時まで) を採取した。

pH, 潜血 (Occult blood), ケトン体 (Ketone bodies), 糖 (Glucose), 蛋白 (Protein), ビリルビン (Bilirubin) およびウロビリノーゲン (Urobilinogen) については、エームス尿検査試験紙 (N-マルティスティックス SG, バイエル メディカル) を用い、尿分析装置 (CLINITEK500, バイエル) で判定を行った。

尿量 (計量), 色調 (目視) および試験紙検査後, 卓上多本架遠心機 (LC-06SP) を用いて尿を 1,500 r.p.m. (約 420 × g) で 5 分間遠心し, 上清および残渣に分離した。上清を用いて全自動電解質分析装置 (EA06R) でナトリウム, カリウムおよび塩素濃度を測定 (イオン選択電極法) し, さらに各濃度および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。尿浸透圧 (Osmotic Pressure) は, 自動浸透圧測定装置 (Osmotic Pressure AUTO&STAT OM-6030, アークレイファクトリー) で測定 (氷点降下法) した。

#### 14.8. 病理学検査

##### 14.8.1. 剖検および器官重量

剖検では, 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。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, 盲腸, 結腸, 直腸, 肝臓, 脾臓, 脾臓, 腎臓, 副腎, 膀胱, 精囊, 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), 下垂体, 脊髄 (頸部, 胸部, 腰部), 骨格筋, 坐骨神経, 大動脈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は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 (PM400, メトラー・トレド) 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].

①雄動物

43日間投与後、夕刻から約16時間絶食させた後にエーテル麻酔下で採血あるいは放血安楽死させた。器官・組織の肉眼観察を行った後、脳、胸腺、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。

②自然分娩した雌

分娩後4日の投与後、夕刻から約16時間絶食させた後にエーテル麻酔下で採血あるいは放血安楽死させた。器官・組織の肉眼観察を行った後、脳、胸腺、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。

③交尾しなかった雌 (動物番号2203)

52日間投与の翌日、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。

④自然分娩の認められない雌 (動物番号2204, 2210)

妊娠25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サテライト群の雄

回復14日の夕刻から約16時間絶食させた後に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、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。

⑥サテライト群の雌

回復14日の夕刻から約16時間絶食させた後に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、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎および卵巣重量を測定した。

14.8.2. 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。

組織は、常法に従ってパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色した。鏡検は、病変の種類、程度について記録した。

なお、精巣および精巣上体については、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、①、③、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<sup>1)</sup>。また、①および②については高用量群の肝臓、腎臓、脾臓および骨髄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動物番号の若い順に各5例ずつ検査を実施した。

①妊娠を成立させた雄

対照群と高用量群の 5 例 (動物番号 1001~1005, 1301~1305) の全固定器官およびそれ以外の動物で認められた異常病変部組織 (腎臓:動物番号 1009, 1105, 1106, 1108, 1109, 1206, 1306~1312, 肺:動物番号 1010, 1105, 1311, 腺胃:動物番号 1209, 精巣上体:動物番号 1112).

②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, 2301~2305) の全固定器官およびそれ以外の動物で認められた異常病変部組織 (腎臓:動物番号 2006, 2103, 2111, 2206, 2207, 2208, 2211, 2306~2312, 胸腺:動物番号 2103, 肺:動物番号 2209, 腺胃:動物番号 2107, 2206).

③交尾しなかった雌雄 (動物番号 1203, 2203)

腔, 子宮, 卵巣, 精巣, 精巣上体, 精囊および前立腺.

④妊娠を成立させなかった雄 (動物番号 1204, 1210) および妊娠不成立の雌 (動物番号 2204, 2210)

腔, 子宮, 卵巣, 精巣, 精巣上体, 精囊および前立腺.

⑤サテライト群の雌雄

全固定器官.

#### 14.9. 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, 尿検査値 (尿量, 電解質および尿浸透圧), 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<sup>2)</sup>を実施した. 等分散の場合はDunnnettの多重比較検定<sup>3)</sup>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<sup>4)</sup>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 $\chi^2$ 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<sup>5)</sup>で検定した.

病理組織学所見のうち被験物質投与群で程度の増強が認められた所見は, -を「1」, +1 (軽度) を「2」, +2 (中等度) を「3」, +3 (高度) を「4」に割り当て, また, 精子形成サイクル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。

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。

## 15. 試験結果

### 15.1. 親動物 (F0) に及ぼす影響

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

雌雄とも、死亡動物は認められなかった。

一般状態の変化として、雄では、投与期間中に軟便が 60 mg/kg 群で 1 例、眼分泌物がサテライト群の対照群で 1 例に観察された。雌では、投与期間中に痂皮および外傷が 20 mg/kg 群で同一の 1 例、60 mg/kg 群でそれぞれ 2 および 1 例に観察された。なお、回復期間中には雌雄とも一般状態の変化は認められなかった。観察された一般状態の変化のいずれもが、少数例での発現であり、また、高用量群では発現が認められないことから、被験物質投与に関連しない自然発生性の変化と考えられた。

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

雄では、対照群と比べ 200 mg/kg 群で投与 36 日以降投与期間終了時まで統計学的に有意な低値が認められ、投与 1 から 43 日の体重増加量も低値を示した。サテライト群では、200 mg/kg 群で投与 29 日以降、回復期間終了まで低値傾向または有意な低値を示した。しかし、回復期間中の体重増加量は対照群と同程度であった。

雌では、対照群と比べ 200 mg/kg 群で投与 15 日に低値傾向が認められ、投与 1 から 15 日の体重増加量も低くなる傾向にあった。妊娠期間および哺育期間では、対照群と比べ 200 mg/kg 群で低くなる傾向または統計学的に有意な低値が認められ、妊娠期間の体重増加量も有意な低値を示した。しかし、哺育期間の体重増加量には対照群と差は認められなかった。サテライト群では、200 mg/kg 群で投与 29 日以降、回復期間終了まで有意な低値を示し、投与期間の体重増加量も低値を示した。回復期間の体重増加量には対照群と差は認められなかった。

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

雄では、対照群と比べ 200 mg/kg 群で投与 8-15 日の平均 1 日摂餌量が統計学的に有意な高値、投与 29-36 日の平均 1 日摂餌量が有意な低値を示し、投与 1-15 日の累積摂餌量が有意な高値、投与 22-43 日の累積摂餌量が低くなる傾向にあった。サテライト群では、200 mg/kg 群で投与 22-29 日および 29-36 日の平均 1 日摂餌量が有意な低値を示し、投与期間中の累積摂餌量が低くなる傾向にあった。回復期間では、平均 1 日摂餌量および累積摂餌量ともに差は認められなかった。

雌の交配前期間および哺育期間では、対照群と被験物質投与群との間に統計学的な有意差は認められなかった。妊娠期間では、対照群と比べ 200 mg/kg 群で妊娠 7-14 日および 14-20 日の平均 1 日摂餌量および妊娠期間中の累積摂餌量が有意な低値を示した。サ

テライト群では、200 mg/kg 群で投与 22-29 日および 29-36 日の平均 1 日摂餌量が有意な低値を示し、投与期間中の累積摂餌量が低くなる傾向にあった。回復期間では、対照群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

#### 15.1.4. 機能観察総合検査 (FOB)

##### 15.1.4.1. 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 4-1~4-2, 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、雄では、200 mg/kg 群で投与 37 日のケージ内姿勢の観察時に、観察者に注目して立ったり座ったりする動物の発現数が対照群に比べ統計学的に有意な高値を示した。オープンフィールドでの観察において、つかまり立ちの回数が 20 mg/kg 群の雄で投与 2 および 37 日、200 mg/kg 群の雄で群分け前に有意な高値、支えなしでの立ち上がり回数が、200 mg/kg 群の雌で哺育 4 日に有意な低値を示した。排尿数は、20 mg/kg 群の雄で投与 23 日、200 mg/kg 群の雄で投与 43 日に有意な低値、脱糞数は、60 mg/kg 群の雄で投与 16 日に有意な高値を示した。サテライト群では、200 mg/kg 群の雌で、オープンフィールドでの観察において、つかまり立ちの回数が投与 37 日、支えなしでの立ち上がり回数が投与 2 および 9 日に、いずれも有意な低値を示した。これら詳細な症状観察において有意な変化が認められた項目は、いずれも発現日がばらついており、また、毒性試験群とサテライト群で共通していないため、被験物質投与との関連はないと判断された。

種々の刺激に対する運動感覚反応の観察では、サテライト群を含め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。

##### 15.1.4.2. 握力 (前後肢) (Table 9-1~9-4, Appendix 9-1~9-4)

サテライト群を含め雌雄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認められなかった。

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

雄の投与期間終了時では、対照群に比べ 60 mg/kg 群で測定開始後 50-60 分の自発運動量が統計学的に有意な高値を示した。サテライト群では、対照群に比べ 200 mg/kg 群で投与期間終了時の測定開始後 30-40 分および回復期間終了時の測定開始後 20-30 分の自発運動量が有意な低値を示した。

雌では、哺育 4 日の測定では対照群と被験物質投与群との間に統計学的な有意差は認められなかった。サテライト群では、対照群に比べ 200 mg/kg 群で投与期間終了時の測定開始後 10-20 分および 30-40 分の自発運動量が有意な低値、回復期間終了時の測定開始後 50-60 分の自発運動量が有意な高値を示した。

これらの雌雄で認められた有意な変化は、毒性試験群とサテライト群での投与期間中に共通した変化ではなく、また、いずれも継続性がないことから、被験物質投与に関連のない偶発的な変化と判断された。

#### 15.1.5. 臨床検査

##### 15.1.5.1. 血液学検査 (Table 11-1~11-4, Appendix 11-1~11-4)

雄では、投与期間終了時で、対照群に比べ200 mg/kg 群で網赤血球率が統計学的に有意な低値を示した。その他、20 mg/kg 群においても網赤血球率が有意な低値を示したが、用量に対応しない変化であった。また、200 mg/kg 群で好塩基球比率が有意な高値を示したが、好塩基球数に変化が認められないため、被験物質投与の影響とは判断しなかった。回復期間終了時では、サテライト群の200 mg/kg 群でヘマトクリット値、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、白血球数、リンパ球数、血小板数および網赤血球率が統計学的に有意な高値を示した。また、200 mg/kg 群で単球数が有意な高値を示したが、軽微な変化であり、被験物質投与の影響とは判断しなかった。

哺育5日の雌では、対照群に比べ200 mg/kg 群でヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量および網赤血球率が統計学的に有意な低値、血小板数が有意な高値を示した。60 mg/kg 群では平均赤血球血色素量が有意な低値を示した。回復期間終了時では、サテライト群の200 mg/kg 群でヘマトクリット値、ヘモグロビン量および赤血球数が有意な低値、平均赤血球血色素濃度、血小板数および網赤血球率が有意な高値を示した。また、200 mg/kg 群で好酸球比率が有意な低値を示したが、好酸球数に変化は認められなかったことから、被験物質投与の影響とは判断しなかった。

##### 15.1.5.2. 血液凝固能検査 (Table 12-1~12-4, Appendix 12-1~12-4)

雄では、投与期間終了時で、対照群に比べ200 mg/kg 群でプロトロンビン時間が延長する傾向を示した。回復期間終了時では、サテライト群の200 mg/kg 群でプロトロンビン時間が統計学的に有意な短縮を示した。

哺育5日の雌では、対照群に比べ200 mg/kg 群で活性化部分トロンボプラスチン時間が有意な短縮を示した。回復期間終了時では、いずれの検査項目にもサテライト群の対照群と200 mg/kg 群の間に差は認められなかった。

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

雄では、投与期間終了時で、対照群に比べ200 mg/kg 群でクレアチニンが統計学的に有意な高値、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびアラニンアミノトランスフェラーゼが高値傾向、カリウムが有意な低値を示した。また、200 mg/kg 群で総コレステロール、尿素窒素およびアルカリフォスファターゼが高値傾向を示したが、いずれ

も 1 例 (動物番号 1302) の測定値が著しく大きいことに起因していると考えられ、被験物質投与の影響とは考えなかった。その他、20 mg/kg 群でアルブミンが統計学的に有意な低値を示したが、用量に対応しない変化であり、被験物質投与の影響とは考えなかった。回復期間終了時では、サテライト群の 200 mg/kg 群で総コレステロール、尿素窒素、クレアチニン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、 $\gamma$ -グルタミルトランスアミナーゼおよびカルシウムが有意な高値を示した。また、200 mg/kg 群で総ビリルビンが有意な低値を示したが、軽微な変化であり、被験物質投与の影響とは判断しなかった。

哺育 5 日の雌では、対照群と比べ 200 mg/kg 群で総コレステロールおよびクレアチニンが統計学的に有意な高値、無機リン、ナトリウムおよびカリウムが有意な低値を示した。回復期間終了時では、サテライト群の 200 mg/kg 群でクレアチニン、アラニンアミノトランスフェラーゼおよびカルシウムが有意な高値、ナトリウムおよびカリウムが有意な低値を示した。

#### 15.1.5.4. 尿検査 (Table 14, Appendix 14)

対照群と比べ雄の 200 mg/kg 群で尿量、ナトリウム濃度および総排泄量、塩素総排泄量が統計学的に有意な高値または高い傾向にあった。さらに、雄の 200 mg/kg 群では試験紙検査において尿糖および蛋白が検出された。その他、雄の 20 mg/kg 群でカリウム総排泄量が有意な低値を示したが、用量に対応しない変化であり、被験物質投与の影響とは考えなかった。

#### 15.1.6. 病理学検査

##### 15.1.6.1. 器官重量 (Table 15-1~15-4, Appendix 15-1~15-4)

雄では、投与期間終了時で、対照群と比べ 200 mg/kg 群で腎臓の実重量が高い傾向にあり、相対重量が統計学的に有意な高値を示した。また、20 mg/kg 群で副腎の実重量および相対重量が統計学的に有意な低値を示したが、用量に対応しない変化であった。その他、200 mg/kg 群では肝臓の実重量が有意な低値、脳、脾臓、副腎、精巣および精巣上体の相対重量が有意な高値を示したが、いずれも剖検日の低体重に起因する変化であり、被験物質投与の影響とは判断しなかった。回復期間終了時では、対照群と比べ 200 mg/kg 群で、脳、胸腺、肝臓、脾臓、腎臓および精巣の相対重量が有意な高値を示したが、いずれも剖検日の低体重に起因した変化と判断した。

哺育 5 日の雌では、対照群と比べ 200 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た。その他、200 mg/kg 群で脳、肝臓および副腎の相対重量が有意な高値を示したが、いずれも剖検日の低体重に起因する変化であり、被験物質投与の影響とは判断しなかった。回復期間終了時では、対照群と比べ 200 mg/kg 群で、心臓の実重量が

有意な低値, 脳, 肝臓, 脾臓, 腎臓および卵巣の相対重量が有意な高値を示したが, いずれも剖検日の低体重に起因した変化と判断した.

#### 15.1.6.2. 剖検所見 (Table 16-1~16-4, Appendix 16-1~16-4)

投与期間終了時の雄および哺育5日の雌では, 主な変化として, 腎臓の肥大 (Photo. 1) が200 mg/kg 群の雄6例および雌8例に, 淡色化 (Photo. 1) が60 mg/kg 群の雌雄で各1例, 200 mg/kg 群の雄12例 (全例) および雌11例に観察され, いずれの所見も200 mg/kg 群の雌雄で対照群に比べ統計学的に有意な発現数の高値を示した. さらに200 mg/kg 群の雄では, 腎臓の結節および脾臓の肥大が同一の1例に観察された. 雌では, 胸腺の萎縮が20および200 mg/kg 群で各1例に観察された.

60 mg/kg 群で認められた交尾しなかった雌雄各1例, 妊娠を成立させなかった雄2例および妊娠不成立の雌2例では, 異常所見は認められなかった.

回復期間終了時の雌雄では, 腎臓の淡色化が200 mg/kg 群の雄5例および雌4例に観察され, 有意な発現数の高値が認められた. さらに200 mg/kg 群の雄では, 腎臓の肥大および肝臓の赤色斑点がそれぞれ1例に観察された.

その他, 投与期間終了時および回復期間終了時剖検で観察された所見は, いずれも単発あるいは散発性変化であるか, 対照群にも認められる所見であり, 自然発生性の変化と考えた.

#### 15.1.6.3. 組織所見 (Table 17-1~17-7, Appendix 17-1~17-6)

妊娠を成立させた雄および哺育5日の雌では, 腎臓において近位尿細管上皮の空胞変性 (Photo. 2) が20, 60および200 mg/kg 群の雄でそれぞれ1, 5および12例, 雌でそれぞれ2, 6および12例に観察され, 60 mg/kg 以上の投与群で, 対照群に比べ統計学的に有意な発現数の高値を示し, 所見の程度が有意に増強した. 加えて, 近位尿細管上皮壊死および尿細管再生 (Photo. 2, 3) が200 mg/kg 群の雌雄で12例全例に観察され, 有意な発現数の高値および程度の増強が認められた. 尿細管再生の一部では時おり核の大きさあるいはクロマチン量が不均一である等, 奇怪な核形態と好塩基性に富む細胞質を有する再生上皮が観察され (Photo. 3), 後述する回復期間終了時では同様の細胞学的特徴を有する再生上皮細胞がより優勢に観察された. さらに腎臓では, ヘンレ係蹄尿細管上皮肥大 (Photo. 4, 5) が60および200 mg/kg 群の雄で5および12例, 雌で6および12例に, 乳頭部集合管上皮の好酸性化を伴う肥大 (Photo. 6, 7) が60および200 mg/kg 群の雄で2および11例, 雌で4および12例に, 硝子円柱 (Photo. 7) が200 mg/kg 群の雄10例および雌7例に, 尿細管拡張 (Photo. 2) が200 mg/kg 群の雄7例および雌8例に観察された. これらの所見は200 mg/kg 群で有意な発現数の高値が認められ, 60 mg/kg 群でもいくつかの所見が有意な高値を示し, 所見の程度についても有意に増強した. この他, リンパ球浸潤が60 mg/kg 群の雄で1例, 200 mg/kg 群の雌雄で各7例に, 糸球体

への硝子滴沈着が 200 mg/kg 群の雄 1 例に、糸球体血管拡張が 200 mg/kg 群の雌 1 例にいずれも軽度の変化として観察され、リンパ球浸潤は 200 mg/kg 群で有意な発現数の高値が認められた。また、鉍質沈着が 20, 60 および 200 mg/kg 群の雌雄に観察されたが、いずれも軽度な変化であり回復期間終了時では対照群の雌雄にも同質の変化が観察された。尿細管の変化については、概ね 10%以下のネフロンに認められた場合を軽度、10~40%を中等度、40%以上の場合を高度として評価した。肝臓では、肝細胞壊死 (Photo. 8) が対照群および 200 mg/kg 群の雄で各 1 例に、類洞細胞増殖 (Photo. 10) が 200 mg/kg 群の雌雄で各 1 例に、微小肉芽腫 (Photo. 8) が対照群, 20, 60 および 200 mg/kg 群の雄でそれぞれ 5, 5, 2 および 5 例, 雌でそれぞれ 1, 1, 2 および 4 例に観察された。60 および 200 mg/kg 群での少数例では、これらの所見の程度が増強していた。骨髄では、赤血球系造血の減少が 200 mg/kg 群の雄で 1 例に、顆粒球系造血の亢進が 200 mg/kg 群の雌で 2 例に観察された。骨髄の顆粒球系造血亢進を示した 200 mg/kg 群の雌の 1 例では、腺胃の筋層を越える高度の潰瘍が観察された。脾臓では、リンパ濾胞増生が 200 mg/kg 群の雄の 3 例に観察された。また、胸腺の皮質萎縮が 20 および 200 mg/kg 群の雌の各 1 例に観察されたが、用量に対応しない発生であり、無処置妊娠雌にしばしば観察される変化と同質の所見と考えられた。その他に観察された所見は、いずれも軽度な変化であり、発現数が対照群と同程度であるか、対照群においても認められる変化であり、被験物質投与との関連はないと判断された。

交尾しなかった雌雄では、異常所見は観察されなかった。

妊娠を成立させなかった雄では、動物番号 1210 に前立腺の軽度なリンパ球浸潤が観察された。妊娠不成立の雌では、動物番号 2210 で卵巣の成熟卵胞減少が観察された。

回復性試験群では、腎臓において近位尿細管上皮の空胞変性、近位尿細管上皮壊死、尿細管再生、ヘンレ係蹄尿細管上皮肥大、乳頭部集合管上皮の好酸性化を伴う肥大、硝子円柱およびリンパ球浸潤が 200 mg/kg 群の雌雄でほぼ全例に観察され、有意な発現数の高値および程度の増強が認められた。さらに、200 mg/kg 群では尿細管拡張が雄 5 例および雌 1 例、び漫性の間質線維化が雄 2 例に観察され、尿細管の拡張は雄で有意な発現数の高値および所見の程度の増強が認められた。なお、近位尿細管上皮の空胞変性およびヘンレ係蹄尿細管上皮肥大は、投与期間終了時と所見の程度が同等で、回復期間終了時において、程度の軽減はほとんど認められなかったが、近位尿細管上皮壊死には程度の軽減が認められた。一方、雌雄の尿細管再生および雄の硝子円柱には、程度の増強が認められた。肝臓では、類洞細胞増殖が 200 mg/kg 群の雌 1 例に、微小肉芽腫が対照群および 200 mg/kg 群の雄で 4 および 3 例、雌で各 5 例に観察され、200 mg/kg 群の雌の 1 例では程度の増強を伴っていた。また、十二指腸のびらんが 200 mg/kg 群の雄で 1 例に、上皮小体の増生が 200 mg/kg 群の雌で 1 例に観察された。その他に観察された所

見は、いずれも単発の軽度な変化であるか、対照群にも認められる所見であり、被験物質投与との関連はないと判断された。

毒性試験群の精子形成サイクルの観察では、200 mg/kg 群のセルトリ細胞数当たりの精粗細胞数、プレプトテン期精母細胞数、パキテン期精母細胞数および精子細胞数はいずれも対照群と同程度であり、被験物質投与の影響は認められなかった。また、交尾しなかった雄および妊娠を成立させなかった雄においても各細胞比率は対照群と同程度であった。

## 15.2. 生殖発生毒性

### 15.2.1. 交尾および受胎能 (Table 18, Appendix 18-1~18-2)

交尾は60 mg/kg 群の1組で成立せず、交尾率は91.7%であった。他の群ではいずれも全例交尾し、交尾率は100%であった。受胎は60 mg/kg 群で2例が成立せず、受胎率は81.8%であった。他の群ではいずれも全例受胎し、受胎率は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、60 および200 mg/kg 群でそれぞれ2, 2 および3 例に認められたが、異常性周期発現率には差は認められなかった。なお、異常性周期が認められた60 mg/kg 群の1例は偽妊娠の状態を示していた。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。

### 15.2.2. 分娩および哺育 (Table 19, Appendix 19)

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。200 mg/kg 群の妊娠期間が $21.9 \pm 0.5$  日と対照群と比べ統計学的に有意な短縮を示したが、個別別には21~23 日の妊娠期間を示しており、ラットの一般的な妊娠期間の範囲であることから被験物質投与の影響とは考えなかった。各群の黄体数、着床痕数、出産児数、出産生児数および哺育4日の生存胎児数はほぼ同様な値を示し、出産率、着床率、分娩率、出生率、性比および生後4日生存率に群間差は認められなかった。哺育0日に死亡児が20, 60 および200 mg/kg 群でそれぞれ5, 2 および2 例に観察されたが、発生数に群間差は認められなかった。喰殺児はいずれの群にも観察されなかった。

### 15.2.3. 新生児の形態、体重および剖検所見 (Table 20, 21-1~21-2, Appendix 20, 21, 22-1~22-2)

新生児の外表検査では、200 mg/kg 群で索状尾および鎖肛が雌の1例に観察されたが、他には外表異常が認められなかったことから、被験物質投与の影響とは判断しなかった。

体重変化では、対照群と比べ200 mg/kg 群で、哺育0日の体重が雌雄とも統計学的に有意な低値を示した。

哺育期間中の死亡児の剖検では、20 mg/kg 群の雌で胸腺頸部残留が1例、200 mg/kg 群の雄で完全内臓逆位が1例に認められたが、死因との関連性はなかった。他の死亡児に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、痂皮が対照群、20、60および200 mg/kg 群の雄でそれぞれ5、4、0および10例、雌でそれぞれ5、3、0および7例に観察された。雌の60 mg/kg 群で有意な発生数の減少が認められたが、発生数0に対する有意差であり、被験物質投与とは無関係な変化であった。なお、認められた痂皮の内、200 mg/kg 群の雄1例が頭部の痂皮で、他は全て四肢の痂皮であり、四肢の痂皮は対照群、20および200 mg/kg 群でそれぞれ1母体の出生児に認められたものであった。腎臓の腎盂拡張が対照群、20、60および200 mg/kg 群の雄でそれぞれ5、2、7および2例、雌でそれぞれ2、3、2および1例に観察された。その他、雄では心臓の赤色斑点および腎臓の嚢胞、雌では肝臓の白色斑点が被験物質投与群で散見された。

## 16. 考察および結論

### 16.1. 反復投与毒性

被験物質投与に関連する一般状態の変化は認められなかった。機能観察総合検査においても、被験物質投与の影響と考えられる観察項目および測定項目の変化は認められなかった。

体重は、200 mg/kg 群の雄では投与期間の後半から減少し、雌では妊娠・哺育期間に低値を示し、妊娠期間では体重増加抑制が認められた。サテライト群においても、200 mg/kg 群の雌雄で、毒性試験群の雄と同様に投与期間の後半に被験物質投与による体重減少が認められたことから、200 mg/kg 群での体重減少および増加抑制は被験物質投与の影響と考えられた。その後の回復期間の体重増加量は対照群と同程度であったことから、休薬による体重値の回復傾向が示唆された。

摂餌量では、200 mg/kg 群の雄で投与期間の前半に高値を示したが、体重推移には反映しておらず、また、サテライト群では明らかではない変化であることから、被験物質投与の影響とは考えなかった。200 mg/kg 群の雄で投与期間の後半に認められた摂餌量の低値および200 mg/kg 群の雌で妊娠期間に認められた低値については、サテライト群の同時期においても200 mg/kg 群の雌雄で同様に認められており、被験物質投与の影響と考えられた。サテライト群における回復期間の摂餌量は対照群と200 mg/kg 群で同程度であることから、休薬により回復したものと判断された。

血液学検査において、雄では投与期間終了時に200 mg/kg 群で網赤血球率が低値を示し、回復期間終了時では、200 mg/kg 群でヘマトクリット値、ヘモグロビン量および赤血球数が低値、網赤血球率が高値を示した。一方、雌では200 mg/kg 群で投与期間終了時にヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球色素量および網赤血球率が低値を示し、回復期間終了時ではヘマトクリット値、ヘモグロビン量および赤血球数が低値、平均赤血球色素濃度および網赤血球率が高値を示した。これらのことから、被験物質投与により、造血抑制を伴う貧血が、特に雌に強く発現し、14日間の休薬によっても完全な回復は認められないものの、網赤血球比率が増加していることから、休薬により造血機能は回復しつつあると推察された。また、60 mg/kg 群で平均赤血球色素量が低値を示したが、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量および赤血球数に変化はなく、被験物質投与による貧血傾向とは判断しなかった。

血液凝固能検査において、200 mg/kg 群の雄では投与期間終了時にプロトロンビン時間が延長し、被験物質投与との関連性は不明であるが、回復期間終了時では短縮したことから、回復性を有する変化と考えられた。一方、200 mg/kg 群の雌では投与期間終了時に活性化部分トロンボプラスチン時間が短縮したが、短縮方向への変化は毒性学的意

義が低く、回復期間終了時では対照群と同程度であったことから、被験物質投与の影響はないと判断された。

病理学検査において、雌雄で腎臓に対する影響が顕著に認められた。剖検所見では60 mg/kg以上の投与群で腎臓の淡色化、200 mg/kg群で肥大が投与・回復期間終了時ともに観察され、200 mg/kg群では投与終了時に腎臓重量が高値を示した。組織学検査では、近位尿細管上皮の空胞変性が、全ての被験物質投与群において観察され、用量の増加に対応した発生数の増加および程度の増強を伴っていることから、被験物質投与による腎臓に対する直接的な毒性影響と考えられた。200 mg/kg群では、近位尿細管の空胞変性の進行に伴って近位尿細管上皮の壊死が認められた。他にも、近位尿細管の空胞変性・壊死に付随した変化として、尿細管再生、ヘンレ係蹄尿細管上皮あるいは乳頭部集合管上皮の肥大、硝子円柱、尿細管拡張、糸球体への硝子滴沈着、糸球体血管拡張、リンパ球浸潤あるいは線維化が認められた。再生性尿細管の一部では時おり核の大きさあるいはクロマチン量が不均一である等、奇怪な核形態と好塩基性に富む細胞質を有する再生上皮細胞が観察されたが、腫瘍性変化への進展を示唆する所見は認められなかった。血液生化学検査では、投与期間終了時の200 mg/kg群の雄で、クレアチニンが高値、カリウムが低値、雌では総コレステロールおよびクレアチニンが高値、無機リン、ナトリウムおよびカリウムが低値を示した。回復期間終了時では、200 mg/kg群の雄で総コレステロール、尿素窒素、クレアチニンおよびカルシウムが高値、雌でクレアチニンおよびカルシウムが高値、ナトリウムおよびカリウムが低値を示した。さらに、200 mg/kg群の雄では、投与期間終了時の尿検査において、尿量、ナトリウム濃度および総排泄量、塩素総排泄量の高値、尿糖および蛋白の陽性が認められた。これらはいずれも腎臓での変化を反映した所見と考えられた。腎臓の組織障害所見の多くは、回復期間終了時にも依然として高度の変化を示しており、血液生化学検査結果も、投与期間終了時より強い変化を示したが、腎臓の皮質領域では再生性尿細管が優勢となり、回復傾向にあることが認められた。なお、前述の血液学検査において認められた貧血傾向および回復期間終了時に認められた白血球数、リンパ球数および血小板数の増加は、いずれも腎尿細管障害に伴う二次的変化と推察された。

肝臓では、投与期間終了時に200 mg/kg群で肝細胞壊死あるいは微小肉芽腫の程度の増強、主にクッパー細胞と考えられる類洞細胞増殖が観察された。血液生化学検査においても、雄の200 mg/kg群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびアラニンアミノトランスフェラーゼが高値傾向を示し、肝細胞への障害性変化あるいは修復機転と考えられた。しかしながら、少数例のみに認められた変化であり、明らかな被験物質投与の影響とは断定できなかった。また、回復期間終了時では、200 mg/kg群の雌雄でアラニンアミノトランスフェラーゼ、雄でγ-グルタミルトランスペプチダーゼが高値

を示したが、その程度は小さく、病理組織学検査においても肝臓に毒性所見が認められなかったことから、毒性学的意義は乏しいと判断された。

なお、骨髄の顆粒球系造血亢進および脾臓のリンパ濾胞増生は、いずれも腎障害に対する反応性変化と推察されたが、このうちの顆粒球系造血亢進を示した1例では腺胃の潰瘍との関連も示唆された。

交尾しなかった雌雄各1例では、交尾が成立しなかった原因を推定しうる所見は認められなかった。

妊娠を成立させなかった雄2例には妊娠不成立の原因は認められなかったが、相手雌2例の内1例では卵巣の成熟卵胞減少が認められ、妊娠不成立の原因に関連した変化と考えられた。

その他の例に観察された所見は、いずれも単発あるいは散発性の軽度な変化であるか、対照群にも認められる所見であるため、被験物質投与とは関連しない変化と考えられた。

以上のことから、当該試験条件下において、C.I. フルオレセントブライトナー271は20 mg/kg/day以上の反復投与により腎臓に対する影響が認められたことから、その無影響量は雌雄ともに確認できず、20 mg/kg/day未満と判断された。

## 16.2. 生殖発生毒性

平均性周期に被験物質投与の影響は認められなかった。交尾能および受胎能については、60 mg/kg群で1組が交尾せず、交尾した雌の内2例が妊娠不成立であった。病理組織学検査で、妊娠不成立と判定された雌2例中1例に卵巣の成熟卵細胞の減少が認められ、この変化が妊娠不成立の原因と推察された。しかし、交尾しなかった1組および妊娠不成立の他の1例では、病理検査においても原因と考えられる所見は認められず、200 mg/kg群を含め他の群では全例交尾および受胎していることから、60 mg/kg群の妊娠不成立雌1例に観察された卵巣の所見も偶発的と考えられ、交尾能および受胎能に被験物質投与との関連性はないと判断された。

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、被験物質投与に関連した異常は認められなかった。

出生児の体重変化については、200 mg/kg群で出生児の哺育0日の体重が雌雄とも低値を示した。しかし、哺育4日の体重値には差は認められなかった。

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、C.I. フルオレセントブライトナー271の親動物の生殖能に及ぼす影響は、雌雄親動物には200 mg/kg/day投与でも認められず、無影響量は200 mg/kg/dayと

判断された。児動物の発生・発育に及ぼす影響は、200 mg/kg/day で哺育 0 日に低体重が認められ、無影響量は 60 mg/kg/day と判断された。

17. 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. Exact probabilities associated with Tukey's and Dunnett's multiple comparisons procedures in imbalanced one-way ANOVA *J Japanese Soc Comp Statist* 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.

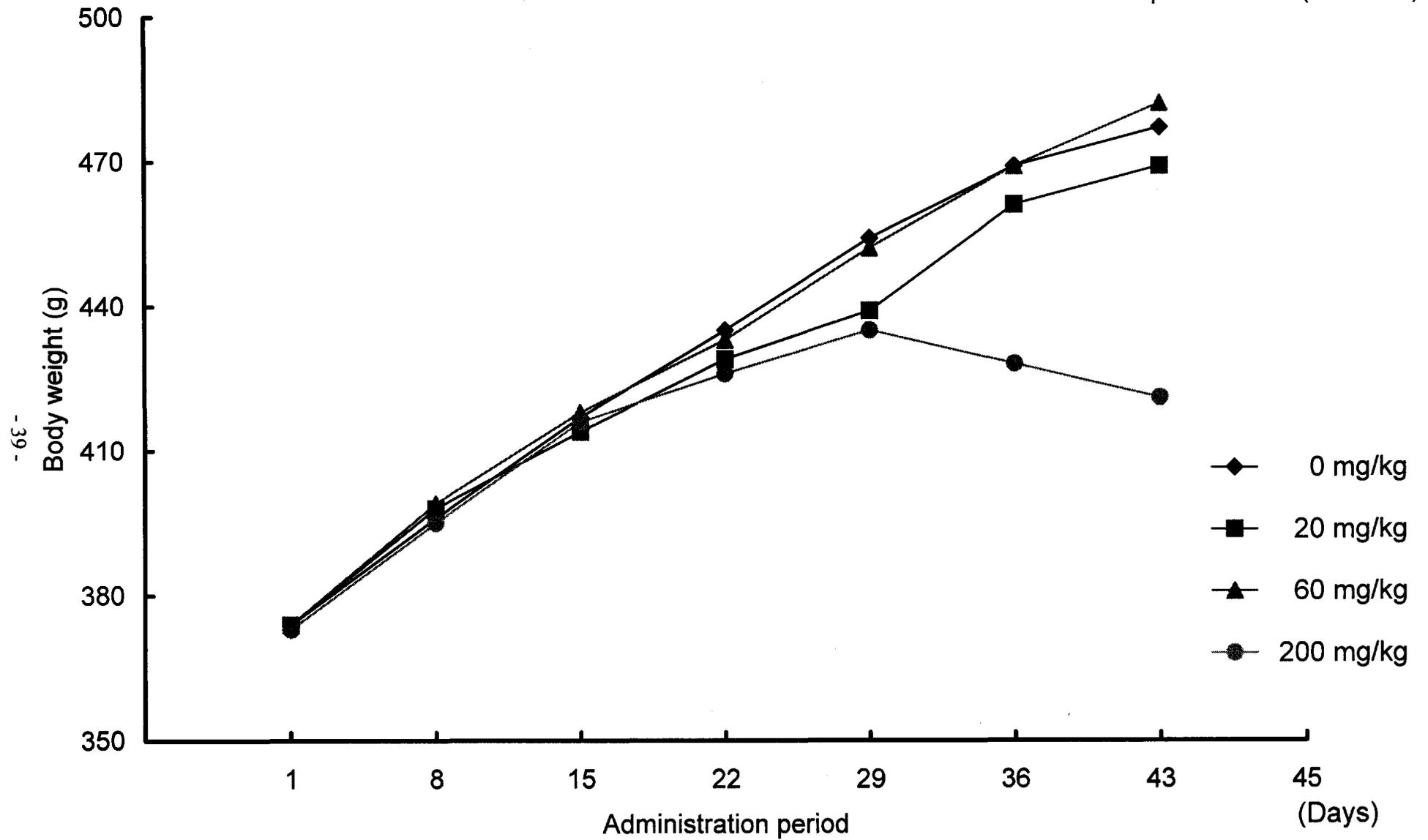


Figure 1 Body weight change in male rats

--- Reprotox study ---

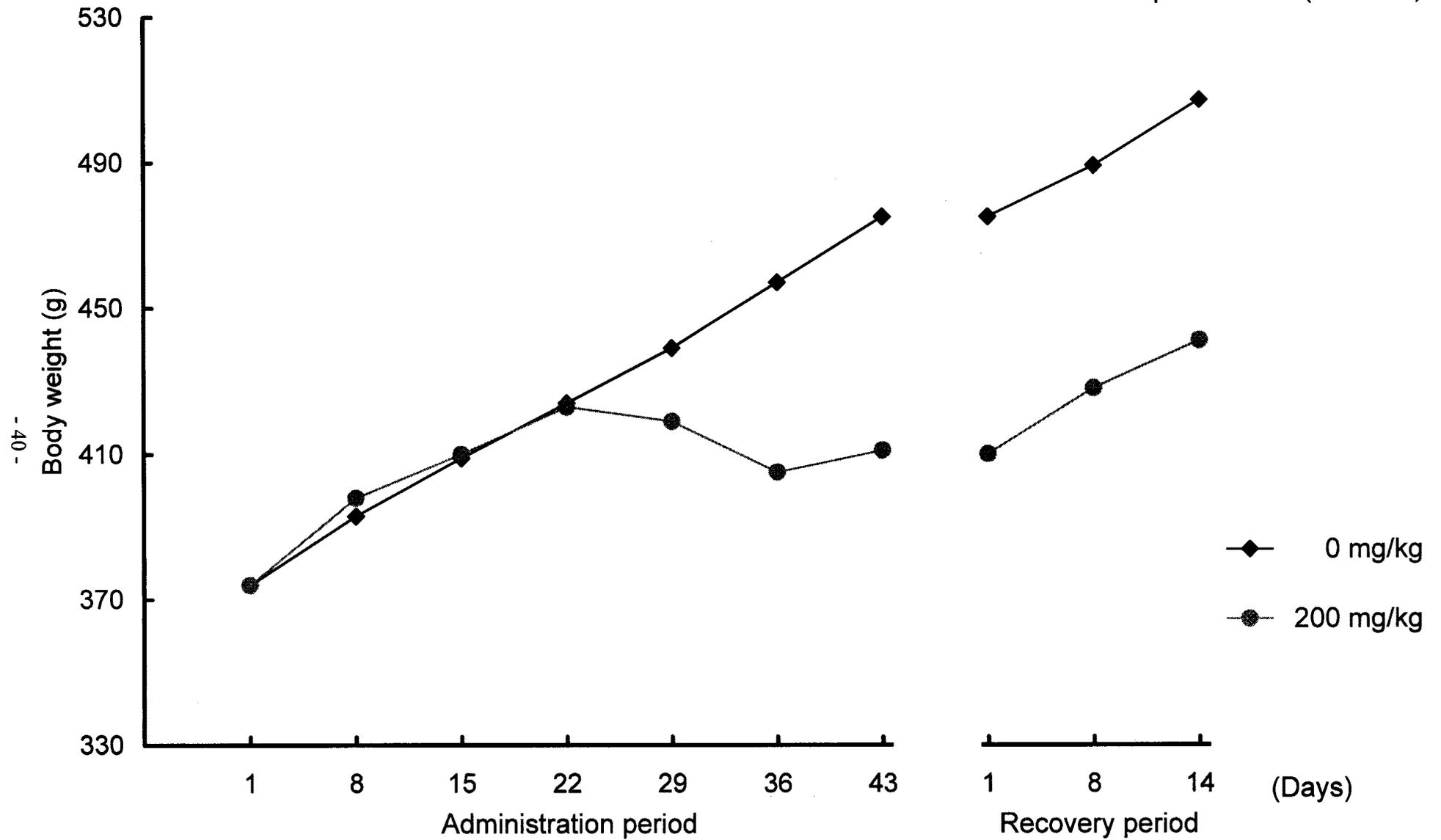


Figure 2 Body weight change in male rats  
--- Recovery study ---

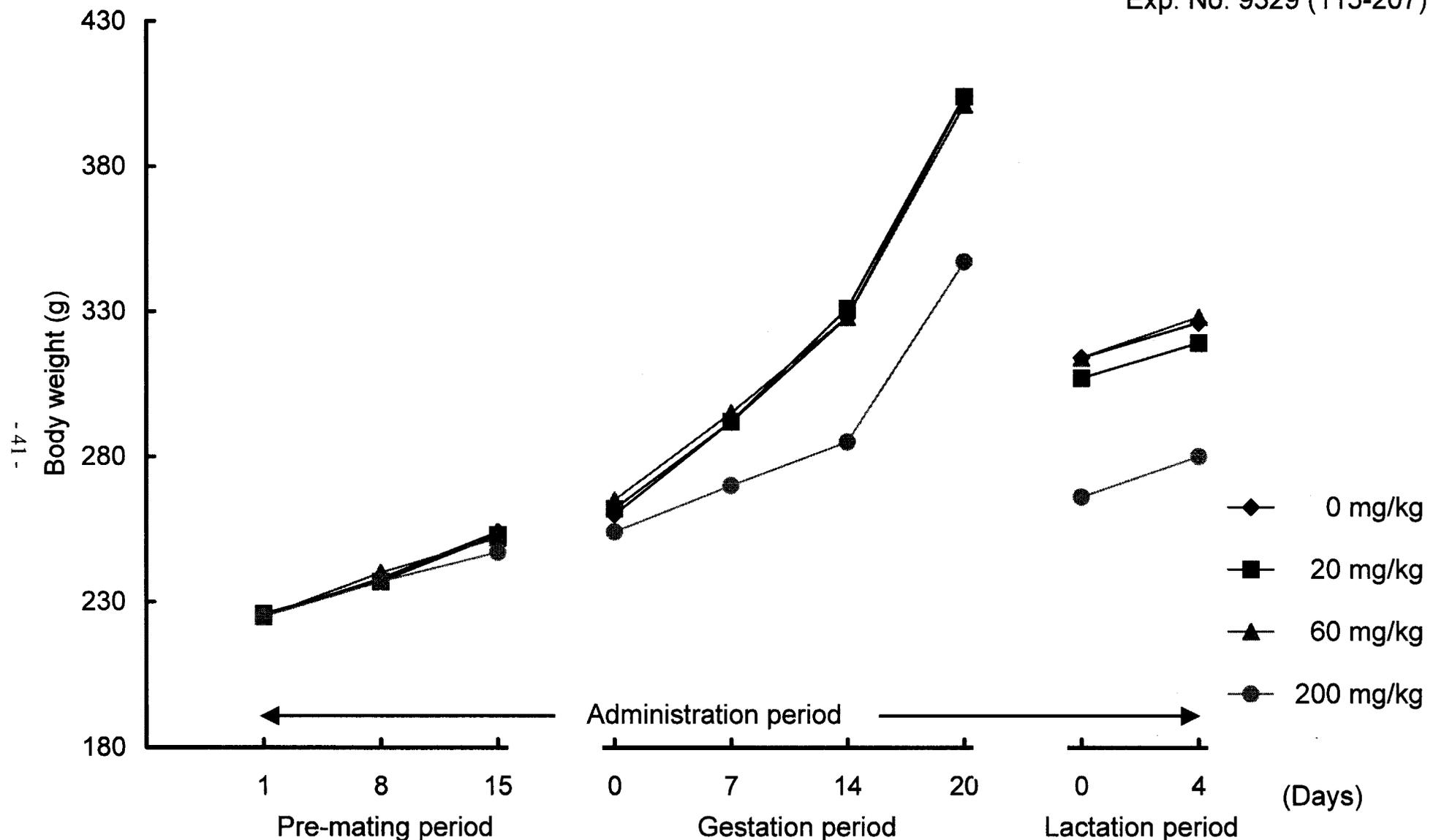


Figure 3 Body weight change in female rats

--- Reprotox study ---

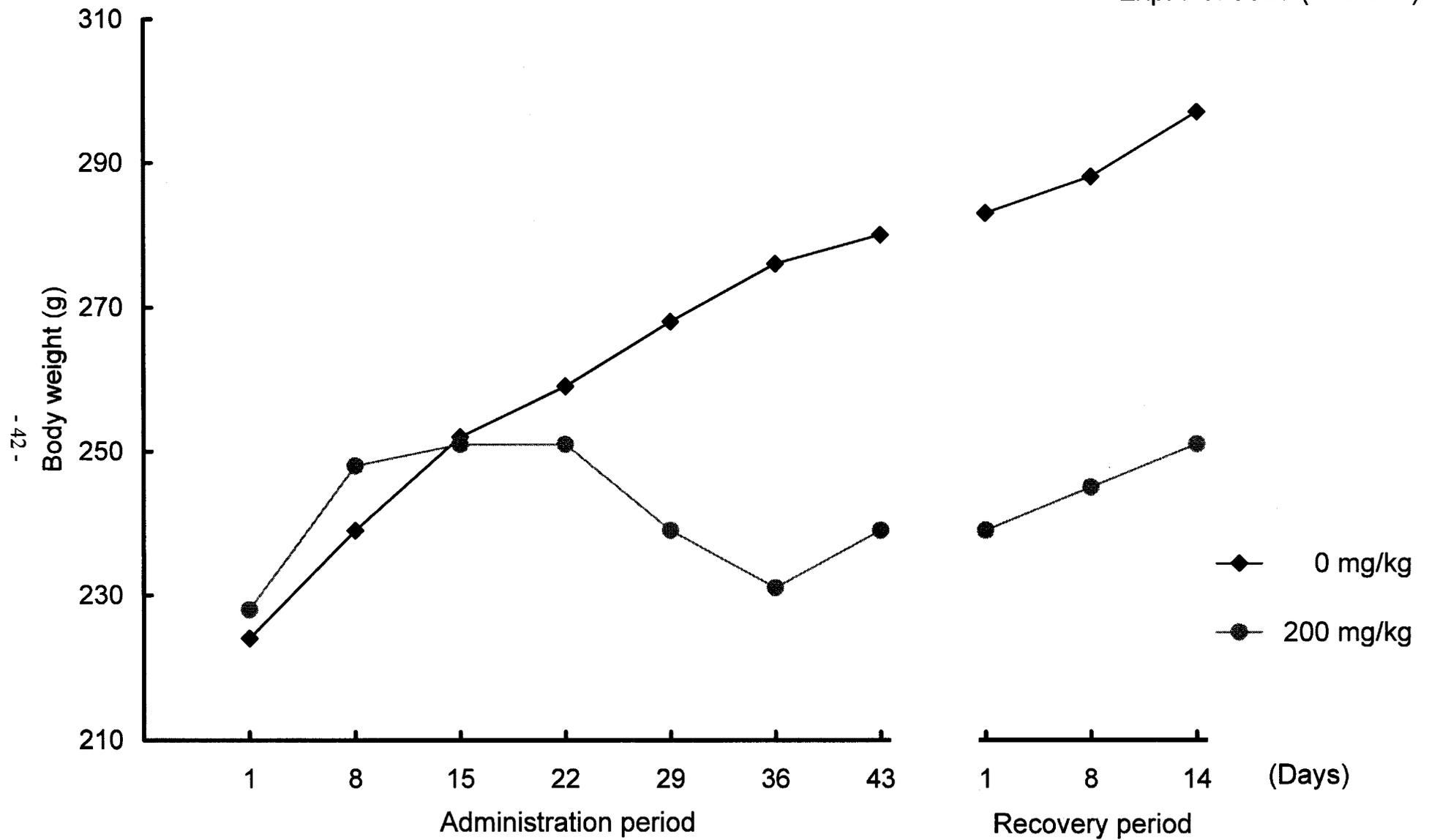


Figure 4 Body weight change in female rats  
--- Recovery study ---

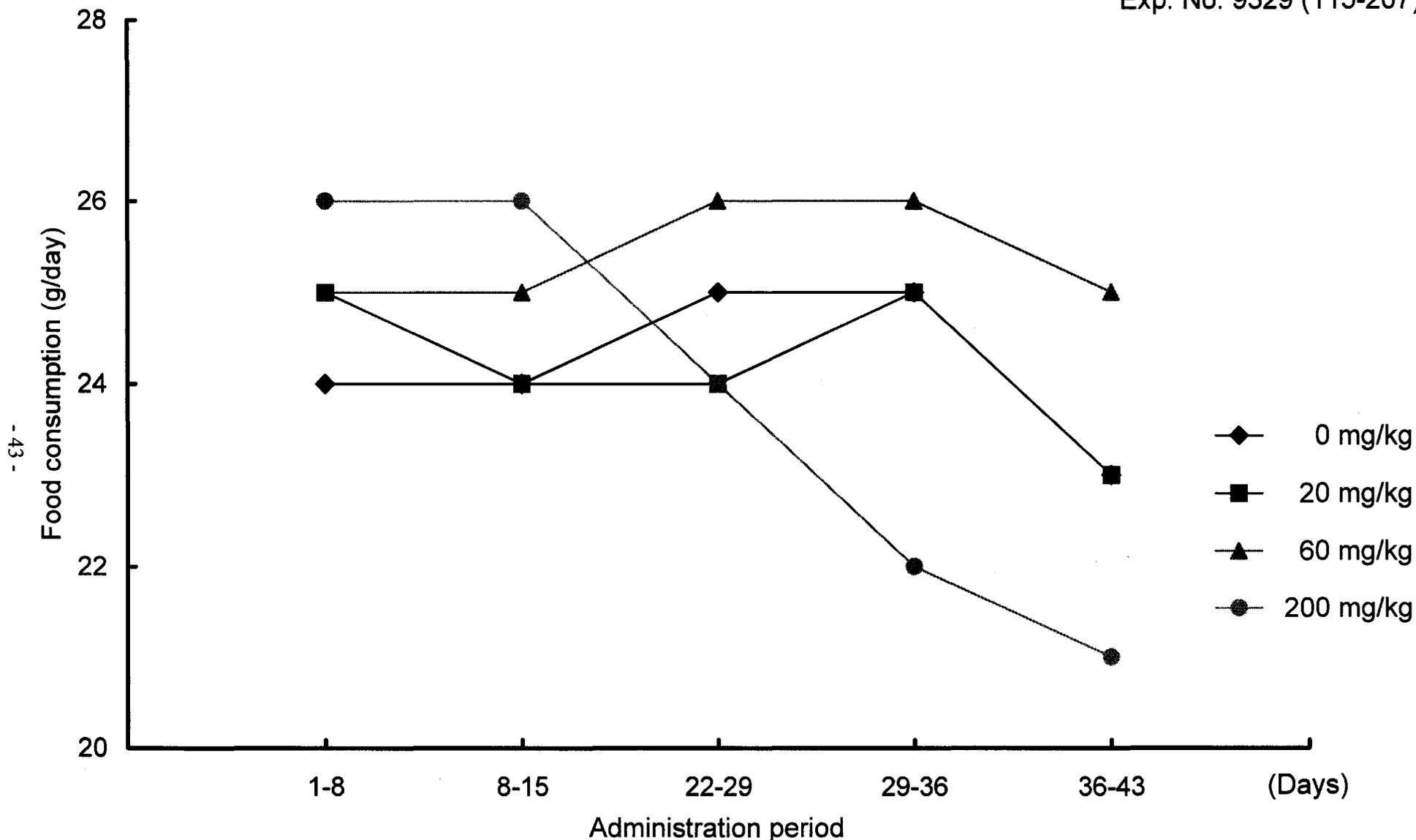


Figure 5 Food consumption in male rats  
--- ReproTox study ---

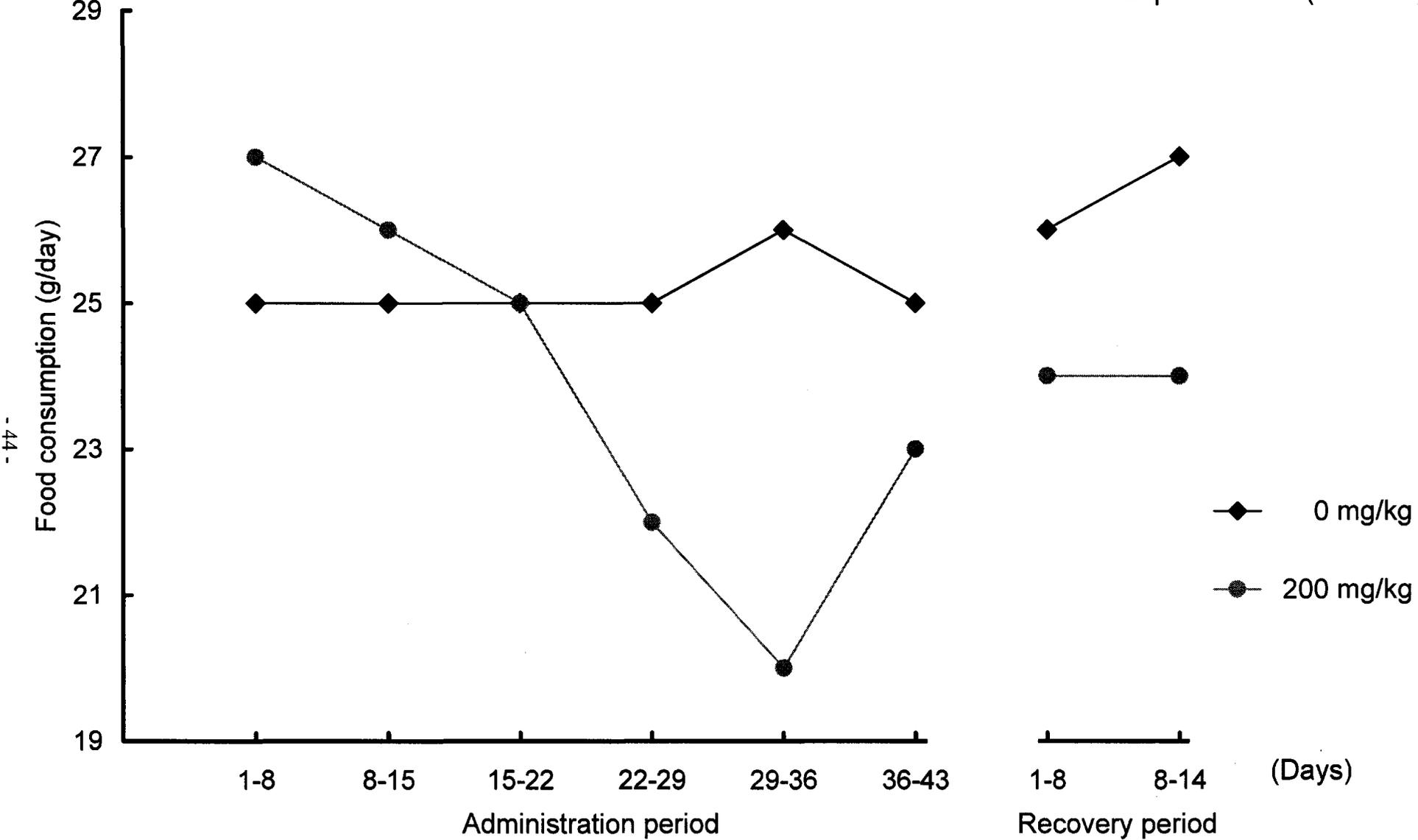


Figure 6 Food consumption in male rats

--- Recovery study ---

- 44 -

Exp. No. 9329 (115-207)

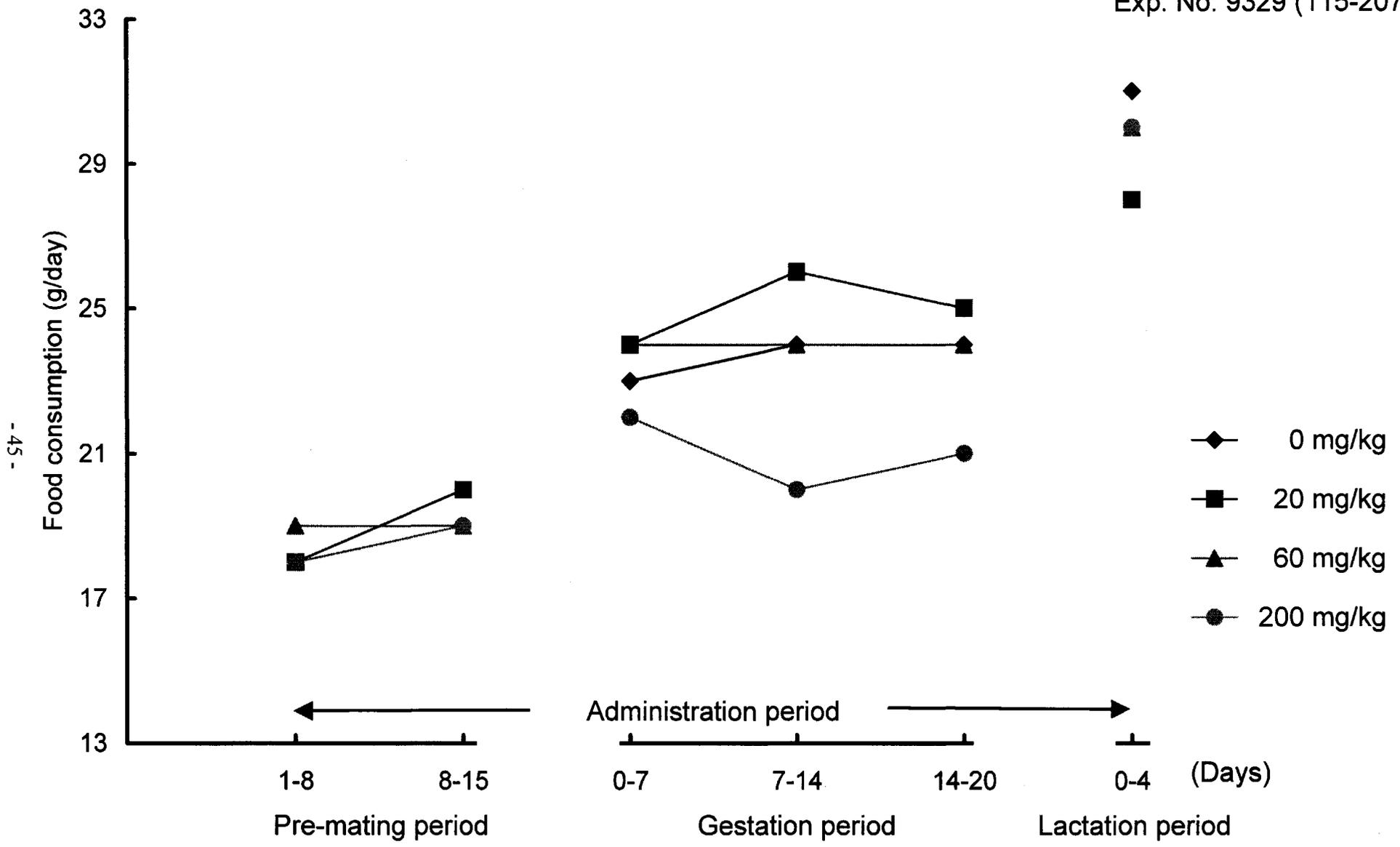


Figure 7 Food consumption in female rats

--- ReproTox study ---

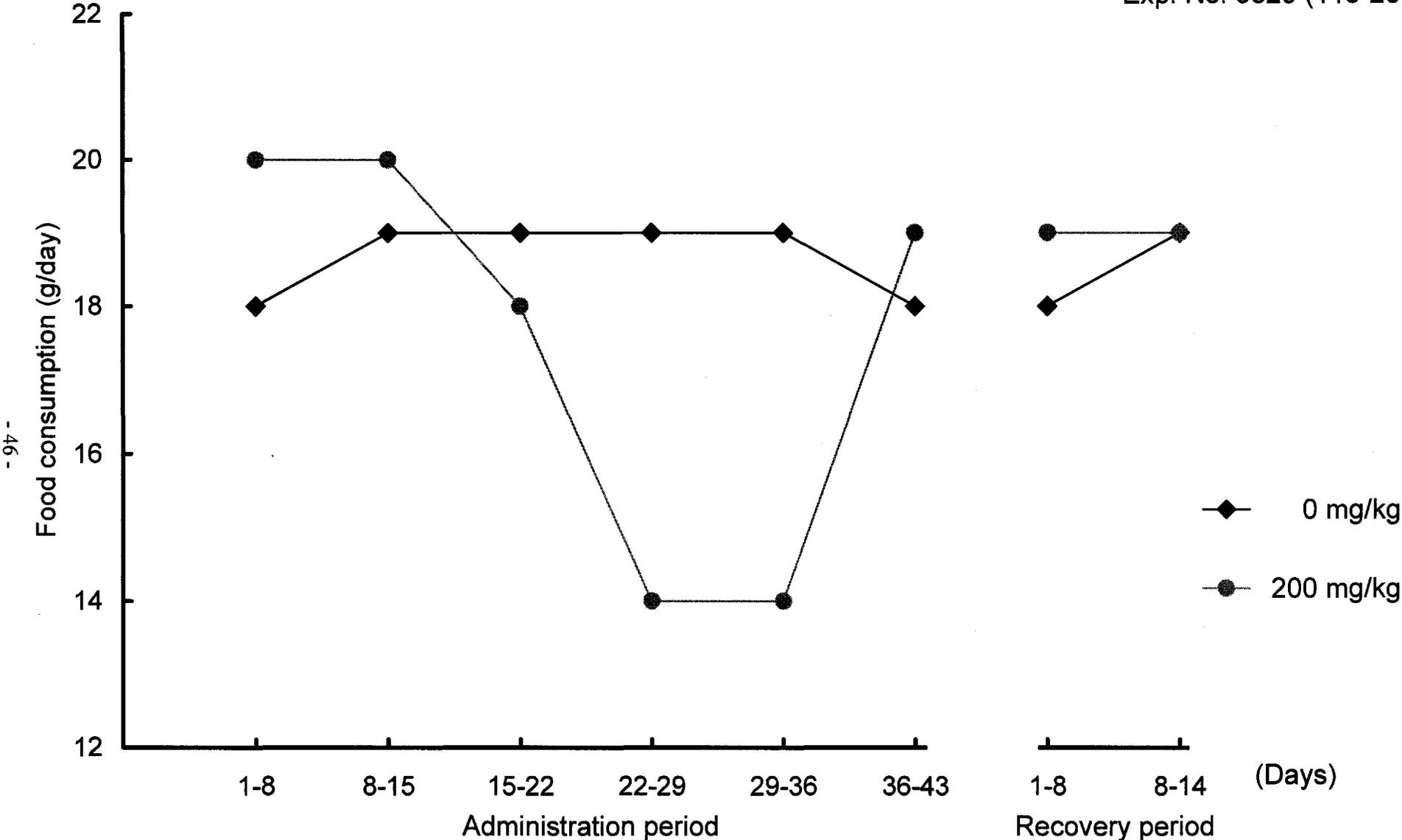


Figure 8 Food consumption in female rats  
--- Recovery study ---

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								Total ( 1-44)
		1- 7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42	43	44 a)	
number per group	0	12	12	12	12	12	12	12	12	
	20	12	12	12	12	12	12	12	12	
	60	12	12	12	12	12	12	12	12	
	200	12	12	12	12	12	12	12	12	
normal	0	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	11	12	12	12	12	12	11
	200	12	12	12	12	12	12	12	12	12
sacrificed	0	0	0	0	0	0	0	0	12	12
	20	0	0	0	0	0	0	0	12	12
	60	0	0	0	0	0	0	0	12	12
	200	0	0	0	0	0	0	0	12	12
loose stool	0	0 b)	0	0	0	0	0	0	0	0 c)
	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	200	0	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 1-2. Clinical observations on male rats  
--- Recovery study ---

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)							Total (1-43)	Recovery period (day)			Total (1-15)
		1-7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42	43		1-7	8-14	15 a)	
number per group	0	5	5	5	5	5	5	5		5	5	5	
	200	5	5	5	5	5	5	5		5	5	5	
normal	0	5	5	5	5	4	4	5	4	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
sacrificed	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5
eye discharge	0	0 b)	0	0	0	1	1	0	1 c)	0 b)	0	0	0 c)
	200	0	0	0	0	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 on female rats (Pre-mating period)  
 --- ReproTox study ---

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Pre-mating period (day)									Total (1-53)
		1- 7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42	43-49	50-52	53 a)	
number per group	0	12	12	12	-	-	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	-	-	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	3	3	1	1	1	1	-
	200	12	12	12	-	-	-	-	-	-	-
normal	0	12	12	12	-	-	-	-	-	-	12
	20	12	12	12	-	-	-	-	-	-	12
	60	12	12	12	2	3	1	1	1	1	11
	200	12	12	12	-	-	-	-	-	-	12
crust	0	0 b)	0	0	-	-	-	-	-	-	0 c)
	20	0	0	0	-	-	-	-	-	-	0
	60	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	200	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 1-4. Clinical observations on female rats (Gestation period)  
--- ReproTox study ---

Exp. No. 9329 (115-207)

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
	20	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	200	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
normal	0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	11	11	11	12	12	12	12	12	12
	60	8	8	8	8	8	8	8	8	9	9	9	9	9
	200	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
trauma	0	0	a)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
crust	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a) No. of animals with clinical sign in group

Table 1-4. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

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	5	
	20	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	4	
	60	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	1	
	200	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10	1	
normal	0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	5	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	4	11
	60	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	1	8
	200	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10	1	12
trauma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 a)
	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
crust	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Table 1-5. Clinical observations on female rats (Lactation period)  
--- ReptoTox study ---

Exp. No. 9329 (115-207)

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	
	20	12	12	12	12	12	12	
	60	9	9	9	9	9	9	
	200	12	12	12	12	12	12	
normal	0	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12
	60	9	9	9	9	9	9	9
	200	12	12	12	12	12	12	12
sacrificed	0	0	0	0	0	0	12	12
	20	0	0	0	0	0	12	12
	60	0	0	0	0	0	12	9
	200	0	0	0	0	0	12	12

a) The day of necropsy

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)							Total ( 1-43)	Recovery period (day)			Total ( 1-15)
		1- 7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42	43		1- 7	8-14	15 a)	
number per group	0	5	5	5	5	5	5	5		5	5	5	
	200	5	5	5	5	5	5	5		5	5	5	
normal	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
sacrificed	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5

a) The day of necropsy

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Unit : g.

Dose level (mg/kg)		0		20		60		200				
No. of animals		12		12		12		12				
		Mean	± S.D.	( N )	Mean	± S.D.	( N )	Mean	± S.D.	( N )		
Administration period (day)	1	374	± 17	(12)	374	± 16	(12)	374	± 17	(12)		
	8	396	± 18	(12)	398	± 20	(12)	399	± 19	(12)		
	15	417	± 21	(12)	414	± 22	(12)	418	± 23	(12)		
	22	435	± 23	(12)	429	± 24	(12)	433	± 24	(12)		
	29	454	± 27	(12)	439	± 24	(12)	452	± 29	(12)		
	36	469	± 29	(12)	461	± 29	(12)	469	± 30	(12)		
	43	477	± 30	(12)	469	± 29	(12)	482	± 29	(12)		
	44 a)	452	± 29	(12)	446	± 31	(12)	456	± 31	(12)		
Gain 1-43	103	± 19	(12)	95	± 18	(12)	108	± 18	(12)	47	± 23**	(12)

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

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Unit : g

Dose level (mg/kg)		0		200	
No. of animals		5		5	
		Mean ± S.D.	( N )	Mean ± S.D.	( N )
Administration period (day)	1	374 ± 16	( 5 )	374 ± 13	( 5 )
	8	393 ± 20	( 5 )	398 ± 16	( 5 )
	15	409 ± 24	( 5 )	410 ± 24	( 5 )
	22	424 ± 26	( 5 )	423 ± 21	( 5 )
	29	439 ± 25	( 5 )	419 ± 24	( 5 )
	36	457 ± 27	( 5 )	405 ± 34*	( 5 )
	43	475 ± 26	( 5 )	411 ± 38*	( 5 )
Gain 1-43	101 ± 11	( 5 )	37 ± 29**	( 5 )	
Recovery period (day)	1	475 ± 28	( 5 )	410 ± 45*	( 5 )
	8	489 ± 29	( 5 )	428 ± 46*	( 5 )
	14	507 ± 31	( 5 )	441 ± 49*	( 5 )
	15 a)	480 ± 32	( 5 )	401 ± 52*	( 5 )
	Gain 1-14	32 ± 12	( 5 )	31 ± 7	( 5 )

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

a) The day of necropsy

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Unit : g

Dose level (mg/kg)	0	20	60	200
No. of animals	12	12	12	12
	Mean ± S.D. ( N )			
Pre-mating period (day)				
1	225 ± 6 (12)	226 ± 7 (12)	225 ± 7 (12)	225 ± 7 (12)
8	238 ± 9 (12)	237 ± 10 (12)	240 ± 8 (12)	237 ± 6 (12)
15	254 ± 10 (12)	253 ± 12 (12)	252 ± 12 (12)	247 ± 16 (12)
22	-	-	274 ± 12 ( 3)	-
29	-	-	275 ± - ( 1)	-
36	-	-	271 ± - ( 1)	-
43	-	-	278 ± - ( 1)	-
50	-	-	282 ± - ( 1)	-
53 a)	-	-	282 ± - ( 1)	-
Gain 1-15	29 ± 10 (12)	27 ± 8 (12)	27 ± 9 (12)	21 ± 17 (12)

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

Table 2-3. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Unit : g

Dose level (mg/kg)	0	20	60	200	
No. of dams	12	12	9	12	
	Mean ± S.D. ( N )				
Gestation period (day)	0	260 ± 10 (12)	262 ± 13 (12)	265 ± 16 (9)	254 ± 12 (12)
	7	292 ± 14 (12)	292 ± 14 (12)	295 ± 17 (9)	270 ± 15**(12)
	14	328 ± 21 (12)	331 ± 20 (12)	328 ± 22 (9)	285 ± 21**(12)
	20	404 ± 24 (12)	404 ± 26 (12)	401 ± 31 (9)	347 ± 26**(12)
Gain 0-20	145 ± 16 (12)	142 ± 20 (12)	137 ± 24 (9)	94 ± 24**(12)	
No. of dams	12	12	9	12	
	Mean ± S.D. ( N )				
Lactation period (day)	0	314 ± 24 (12)	307 ± 19 (12)	314 ± 27 (9)	266 ± 13**(12)
	4	326 ± 25 (12)	319 ± 19 (12)	328 ± 22 (9)	280 ± 16**(12)
	5 a)	299 ± 23 (12)	295 ± 17 (12)	300 ± 22 (9)	251 ± 13**(12)
Gain 0-4	12 ± 16 (12)	12 ± 15 (12)	14 ± 14 (9)	13 ± 18 (12)	

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

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Unit : g

Dose level (mg/kg)		0		200	
No. of animals		5		5	
		Mean ± S.D.	( N )	Mean ± S.D.	( N )
Administration period (day)	1	224 ± 9	( 5 )	228 ± 7	( 5 )
	8	239 ± 19	( 5 )	248 ± 20	( 5 )
	15	252 ± 17	( 5 )	251 ± 16	( 5 )
	22	259 ± 12	( 5 )	251 ± 15	( 5 )
	29	268 ± 14	( 5 )	239 ± 14*	( 5 )
	36	276 ± 18	( 5 )	231 ± 17**	( 5 )
	43	280 ± 16	( 5 )	239 ± 14**	( 5 )
Gain 1-43	56 ± 13	( 5 )	11 ± 8**	( 5 )	
Recovery period (day)	1	283 ± 17	( 5 )	239 ± 9**	( 5 )
	8	288 ± 16	( 5 )	245 ± 13**	( 5 )
	14	297 ± 17	( 5 )	251 ± 14**	( 5 )
	15 a)	281 ± 16	( 5 )	228 ± 11**	( 5 )
Gain 1-14	14 ± 6	( 5 )	12 ± 8	( 5 )	

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

Table 3-1. Food consumption in male rats  
--- ReptoTox study ---

Exp. No. 9329 (115-207)

Unit : g/day

Dose level (mg/kg)		0		20		60		200	
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	24 ± 2	(12)	25 ± 1	(12)	25 ± 1	(12)	26 ± 2	(12)
	8-15	24 ± 2	(12)	24 ± 2	(12)	25 ± 2	(12)	26 ± 2**	(12)
	22-29 a)	25 ± 2	(12)	24 ± 2	(12)	26 ± 2	( 9 )	24 ± 2	(12)
	29-36	25 ± 2	(12)	25 ± 2	(12)	26 ± 2	(12)	22 ± 2**	(12)
Cumulative consumption (g) b)	36-43	23 ± 3	(12)	23 ± 3	(12)	25 ± 2	(12)	21 ± 3	(12)
	1-15	341 ± 19	(12)	346 ± 20	(12)	353 ± 20	(12)	365 ± 25*	(12)
	22-43	510 ± 40	(12)	509 ± 43	(12)	534 ± 38	( 9 )	474 ± 41	(12)

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

a) Mating period

b) The sum of individual values on each measurement day

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Unit : g/day

Dose level (mg/kg)		0		200	
No. of animals		5		5	
		Mean ± S.D.	( N )	Mean ± S.D.	( N )
Administration period (day)	1- 8	25 ± 2	( 5 )	27 ± 3	( 5 )
	8-15	25 ± 2	( 5 )	26 ± 3	( 5 )
	15-22	25 ± 1	( 5 )	25 ± 2	( 5 )
	22-29	25 ± 1	( 5 )	22 ± 2*	( 5 )
	29-36	26 ± 1	( 5 )	20 ± 4*	( 5 )
Cumulative consumption (g) a)	36-43	25 ± 1	( 5 )	23 ± 3	( 5 )
	1-43	1053 ± 56	( 5 )	996 ± 110	( 5 )
Recovery period (day)	1- 8	26 ± 1	( 5 )	24 ± 3	( 5 )
	8-14	27 ± 1	( 5 )	24 ± 3	( 5 )
Cumulative consumption (g) a)	8-14	27 ± 1	( 5 )	24 ± 3	( 5 )
	1-14	345 ± 14	( 5 )	310 ± 41	( 5 )

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

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Unit : g/day

Dose level (mg/kg)	0	20	60	200
No. of animals	12	12	12	12
	Mean ± S.D. ( N )			
Pre-mating period (day) 1- 8	18 ± 2 (12)	18 ± 1 (12)	19 ± 1 (12)	18 ± 1 (12)
8-15	20 ± 1 (12)	20 ± 1 (12)	19 ± 1 (12)	19 ± 3 (12)
29-36	-	-	16 ± - ( 1 )	-
36-43	-	-	18 ± - ( 1 )	-
43-50	-	-	19 ± - ( 1 )	-
50-53	-	-	19 ± - ( 1 )	-
Cumulative consumption (g) a) 1-15	265 ± 20 (12)	265 ± 16 (12)	266 ± 16 (12)	260 ± 25 (12)

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

a) The sum of individual values on each measurement day

Table 3-3. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Unit : g/day

Dose level (mg/kg)	0	20	60	200
No. of dams	12	12	9	12
	Mean ± S.D. ( N)			
Gestation period (day)				
0- 7	23 ± 2 (12)	24 ± 2 (12)	24 ± 2 ( 9)	22 ± 2 (12)
7-14	24 ± 2 (12)	26 ± 2 (12)	24 ± 3 ( 9)	20 ± 2** (12)
Cumulative consumption (g) a)				
14-20	24 ± 2 (12)	25 ± 2 (12)	24 ± 3 ( 9)	21 ± 2** (12)
0-20	479 ± 39 (12)	493 ± 43 (12)	478 ± 56 ( 9)	417 ± 36** (12)
No. of dams	12	12	9	12
	Mean ± S.D. ( N)			
Lactation period (day)				
0- 4	31 ± 7 (12)	28 ± 7 (12)	30 ± 6 ( 9)	30 ± 7 (12)

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

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Unit : g/day

Dose level (mg/kg)		0		200	
No. of animals		5		5	
		Mean ± S.D.	( N )	Mean ± S.D.	( N )
Administration period (day)	1- 8	18 ±	2 ( 5 )	20 ±	3 ( 5 )
	8-15	19 ±	2 ( 5 )	20 ±	3 ( 5 )
	15-22	19 ±	2 ( 5 )	18 ±	1 ( 5 )
	22-29	19 ±	2 ( 5 )	14 ±	2**( 5 )
	29-36	19 ±	2 ( 5 )	14 ±	2**( 5 )
Cumulative consumption (g) a)	36-43	18 ±	2 ( 5 )	19 ±	2 ( 5 )
	1-43	781 ±	81 ( 5 )	726 ±	55 ( 5 )
Recovery period (day)	1- 8	18 ±	2 ( 5 )	19 ±	1 ( 5 )
	8-14	19 ±	2 ( 5 )	19 ±	1 ( 5 )
Cumulative consumption (g) a)	1-14	241 ±	31 ( 5 )	249 ±	14 ( 5 )

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

Table 4-1. Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in male rats Exp. No. 9329 (115-207)  
 --- ReproTox study ---

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)							
		B. G.	2	9	16	23	30	37	43
No. of animals	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
au/os/pilo/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
au/os/eye/norm	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
- 64 - au/os/lacri/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
au/os/sali/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
au/os/incon/none	0	11	11	12	11	11	12	12	12
	20	12	12	11	12	11	12	12	11
	60	11	9	12	11	10	12	11	12
	200	11	12	12	11	12	11	12	12
au/os/incon/unusu	0	1	1	0	1	1	0	0	0
	20	0	0	1	0	1	0	0	1
	60	1	3	0	1	2	0	1	0
	200	1	0	0	1	0	1	0	0

B. G. : Before grouping

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

Table 4-1. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)							
		B. G.	2	9	16	23	30	37	43
au/of/palpe/w open	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
au/of/diarrhea/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
au/sr/pupil/norm	0	0	0	0	0	0	0	0	5
	20	0	0	0	0	0	0	0	5
	60	0	0	0	0	0	0	0	5
	200	0	0	0	0	0	0	0	5
- - m, p/os/myoto/norm	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
m, p/of/gait/norm	0	12	12	12	11	11	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
m, p/of/gait/indiff imm	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	20	0	0	0	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0
m, p/of/ab-ga/indiff imm	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	20	0	0	0	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0

B. G. : Before grouping

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

Table 4-1. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)							
		B. G.	2	9	16	23	30	37	43
m, p/of/ab-ga/norm	0	12	12	12	11	11	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
m, p/of/mid/norm	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
se/os/palpe/w open	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
se/os/cata/norm	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
se/os/click/norm	0	0	0	0	0	0	0	0	5
	20	0	0	0	0	0	0	0	5
	60	0	0	0	0	0	0	0	5
	200	0	0	0	0	0	0	0	5
se/sr/app/slow app	0	0	0	0	0	0	0	0	5
	20	0	0	0	0	0	0	0	5
	60	0	0	0	0	0	0	0	5
	200	0	0	0	0	0	0	0	5
se/sr/touch/mod react	0	0	0	0	0	0	0	0	5
	20	0	0	0	0	0	0	0	5
	60	0	0	0	0	0	0	0	3
	200	0	0	0	0	0	0	0	5

B. G. : Before grouping

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

Table 4-1. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)							
		B. G.	2	9	16	23	30	37	43
se/sr/touch/freez	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20	0	0	0	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0	0	0	2
	200	0	0	0	0	0	0	0	0
se/sr/tail/walk away	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	20	0	0	0	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0	0	0	1
	200	0	0	0	0	0	0	0	2
se/sr/tail/norm	0	0	0	0	0	0	0	0	4
	20	0	0	0	0	0	0	0	5
	60	0	0	0	0	0	0	0	4
	200	0	0	0	0	0	0	0	3
ce/hc/posture/curled up	0	5	1	0	3	2	1	2	2
	20	5	1	1	1	1	1	0	0
	60	6	0	0	3	1	0	0	0
	200	5	1	0	2	1	0	1	1
ce/hc/posture/sit	0	4	7	6	3	3	6	4	4
	20	5	3	2	5	0	2	2	1
	60	5	6	6	2	4	1	3	3
	200	5	6	4	1	0	5	0	2
ce/hc/posture/sit/stand	0	3	2	3	6	6	5	4	6
	20	2	7	7	5	11	8	8	9
	60	1	6	6	6	7	8	6	6
	200	2	5	6	6	9	7	10*	8
ce/hc/posture/rear	0	0	2	3	0	1	0	2	0
	20	0	1	2	1	0	1	2	2
	60	0	0	0	1	0	3	3	3
	200	0	0	2	3	2	0	1	1

B. G. : Before grouping

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

Table 4-1. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)							
		B. G.	2	9	16	23	30	37	43
ce/hc/voca/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/hc/repe/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/hc/tonic/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/hc/clonic/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/hc/tremor/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/hc/bite/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/hc/struggling/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12

B. G. : Before grouping

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

Table 4-1. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)							
		B. G.	2	9	16	23	30	37	43
ce/os/removal/very easy	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	20	0	0	0	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	1	0	0	0	0	0	0	0
ce/os/removal/easy	0	10	12	12	12	12	11	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	11	12	12	12	12	11	12	12
	200	11	12	12	11	12	12	12	11
ce/os/removal/mod diff	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	20	0	0	0	0	0	0	0	0
	60	1	0	0	0	0	1	0	0
	200	0	0	0	1	0	0	0	1
ce/os/hand/very easy	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	20	0	0	0	0	0	1	0	0
	60	0	0	0	0	1	0	0	0
	200	1	1	0	0	0	0	0	0
ce/os/hand/easy	0	9	12	12	12	12	11	12	12
	20	12	12	12	12	12	11	12	12
	60	12	12	12	12	11	12	11	11
	200	11	11	12	12	12	12	12	12
ce/os/hand/rather easy	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	20	0	0	0	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0	0	1	1
	200	0	0	0	0	0	0	0	0
ce/os/hand/rather diff	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	20	0	0	0	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0

B. G. : Before grouping

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

Table 4-1. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)							
		B. G.	2	9	16	23	30	37	43
ce/os/vocalization/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/os/bi, wo/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/os/hair/norm	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
-70 ce/os/breath/norm	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/of/tonic/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/of/clonic/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/of/tremor/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12

B. G. : Before grouping

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

Table 4-1. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)							
		B. G.	2	9	16	23	30	37	43
ce/of/coordination/norm	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/of/grooming/norm	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/of/vocalization/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/of/breath/norm	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/of/ambu/norm	0	12	11	11	8	8	9	10	12
	20	12	12	10	10	12	12	11	12
	60	12	12	9	7	9	10	10	11
	200	12	12	10	9	11	11	12	12
ce/of/ambu/imm	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	20	0	0	0	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0
ce/of/ambu/sl decr	0	0	1	1	2	2	2	0	0
	20	0	0	2	2	0	0	1	0
	60	0	0	3	3	1	1	1	1
	200	0	0	2	3	0	1	0	0

B. G. : Before grouping

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

Table 4-1. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)							
		B. G.	2	9	16	23	30	37	43
ce/of/ambu/mod decr	0	0	0	0	1	1	1	2	0
	20	0	0	0	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	2	2	1	1	0
	200	0	0	0	0	1	0	0	0
ce/of/arousal/norm	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/of/ste/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
ce/of/bizarre/none	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12
ph/os/mucous/norm	0	12	12	12	12	12	12	12	12
	20	12	12	12	12	12	12	12	12
	60	12	12	12	12	12	12	12	12
	200	12	12	12	12	12	12	12	12

B. G. : Before grouping

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

Table 4-2. Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in male rats Exp. No. 9329 (115-207)  
 --- Recovery study ---

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								Recovery period (day)	
		B. G.	2	9	16	23	30	37	43	7	14
No. of animals	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
au/os/pilo/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
au/os/eye/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
au/os/lacri/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
au/os/sali/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
-73- au/os/incon/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
au/of/palpe/w open	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
au/of/diarrhea/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
au/sr/pupil/norm	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	5
	200	0	0	0	0	0	0	0	5	0	5
m, p/os/myoto/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
m, p/of/gait/norm	0	5	5	5	4	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
m, p/of/gait/indiff imm	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

B. G. : Before grouping

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

Table 4-2. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								Recovery period (day)		
		B. G.	2	9	16	23	30	37	43	7	14	
m, p/of/ab-ga/indiff imm	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
m, p/of/ab-ga/norm	0	5	5	5	4	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
m, p/of/mid/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
se/os/palpe/w open	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
se/os/cata/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
-74- se/os/click/norm	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	5	5
	200	0	0	0	0	0	0	0	5	0	5	5
se/sr/app/no react	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
se/sr/app/slow app	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	5	5
	200	0	0	0	0	0	0	0	5	0	4	4
se/sr/touch/no react	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
se/sr/touch/mod react	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	5	5
	200	0	0	0	0	0	0	0	4	0	4	4
se/sr/tail/walk away	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	1
	200	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1

B. G. : Before grouping

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

Table 4-2. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								Recovery period (day)	
		B. G.	2	9	16	23	30	37	43	7	14
se/sr/tail/norm	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	4
	200	0	0	0	0	0	0	0	4	0	4
ce/hc/posture/curled up	0	3	1	0	1	0	0	0	0	1	0
	200	3	2	0	1	0	1	1	1	2	0
ce/hc/posture/sit	0	1	3	1	2	0	0	1	1	0	1
	200	1	1	0	0	1	0	1	1	0	1
ce/hc/posture/sit/stand	0	1	1	4	2	5	5	4	3	4	4
	200	1	2	4	3	4	4	3	3	3	4
ce/hc/posture/rear	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	200	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
-75- ce/hc/voca/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/hc/repe/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/hc/tonic/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/hc/clonic/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/hc/tremor/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/hc/bite/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

B. G. : Before grouping

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

Table 4-2. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								Recovery period (day)	
		B. G.	2	9	16	23	30	37	43	7	14
ce/hc/struggling/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/os/removal/very easy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ce/os/removal/easy	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	3	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/os/hand/very easy	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ce/os/hand/easy	0	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/os/vocalization/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/os/bi, wo/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/os/hair/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/os/breath/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/of/tonic/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/of/clonic/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

B. G. : Before grouping

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

Table 4-2. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								Recovery period (day)	
		B. G.	2	9	16	23	30	37	43	7	14
ce/of/tremor/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/of/coordination/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/of/grooming/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/of/vocalization/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/of/breath/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/of/ambu/norm	0	5	2	4	4	5	4	4	4	2	5
	200	5	4	2	4	3	4	5	4	5	4
ce/of/ambu/imm	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ce/of/ambu/sl decr	0	0	2	0	0	0	1	1	1	3	0
	200	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0
ce/of/ambu/mod decr	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	2	0	2	0	0	0	0	1
ce/of/arousal/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/of/ste/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

B. G. : Before grouping

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

Table 4-2. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								Recovery period (day)	
		B. G.	2	9	16	23	30	37	43	7	14
ce/of/bizarre/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ph/os/mucous/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

B. G. : Before grouping

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

Table 4-3. Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in female rats Exp. No. 9329 (115-207)  
 --- ReproTox study ---

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								
		B. G.	3	10	17a)	24a)	31	38	45	52
No. of animals	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
au/os/pilo/none	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
au/os/eye/norm	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
au/os/lacri/none	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
au/os/sali/none	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
au/os/incon/none	0	11	12	11	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	11	12	6	3	1	1	1	1
	200	11	11	10	3	-	-	-	-	-
au/os/incon/unusu	0	1	0	1	0	-	-	-	-	-
	20	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	60	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	200	1	1	2	0	-	-	-	-	-

B. G. : Before grouping    a) : Mating period  
 Significant difference from the control group : \* :  $p \leq 0.05$     \*\* :  $p \leq 0.01$

Table 4-3. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								
		B. G.	3	10	17a)	24a)	31	38	45	52
au/of/palpe/w open	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
au/of/diarrhea/none	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
m, p/os/myoto/norm	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
m, p/of/gait/norm	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
m, p/of/ab-ga/norm	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
m, p/of/mid/norm	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
se/os/palpe/w open	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-

B. G. : Before grouping    a) : Mating period  
 Significant difference from the control group : \* :  $p \leq 0.05$     \*\* :  $p \leq 0.01$

Table 4-3. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								
		B. G.	3	10	17a)	24a)	31	38	45	52
se/os/cata/norm	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
ce/hc/posture/curled up	0	4	0	0	0	-	-	-	-	-
	20	4	0	0	0	-	-	-	-	-
	60	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	1	0	0	0	-	-	-	-	-
ce/hc/posture/sit	0	3	3	4	1	-	-	-	-	-
	20	5	1	2	0	-	-	-	-	-
	60	5	0	2	0	0	0	0	0	0
	200	4	1	0	1	-	-	-	-	-
ce/hc/posture/sit/stand	0	5	9	8	3	-	-	-	-	-
	20	3	11	9	5	-	-	-	-	-
	60	3	12	9	4	3	1	1	1	1
	200	7	8	10	2	-	-	-	-	-
ce/hc/posture/rear	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
	20	0	0	1	1	-	-	-	-	-
	60	0	0	1	2	0	0	0	0	0
	200	0	3	2	0	-	-	-	-	-
ce/hc/voca/none	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
ce/hc/repe/none	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-

B. G. : Before grouping a) : Mating period

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

Table 4-3. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								
		B. G.	3	10	17a)	24a)	31	38	45	52
ce/hc/tonic/none	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
ce/hc/clonic/none	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
ce/hc/tremor/none	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
ce/hc/bite/none	0	12	12	12	4	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	11	3	-	-	-	-	-
ce/hc/bite/cage	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
	20	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	1	0	-	-	-	-	-
ce/hc/struggling/none	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
ce/os/removal/very easy	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	20	3	0	0	0	-	-	-	-	-
	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	-	-	-	-	-

B. G. : Before grouping      a) : Mating period  
 Significant difference from the control group : \* :  $p \leq 0.05$     \*\* :  $p \leq 0.01$

Table 4-3. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								
		B. G.	3	10	17a)	24a)	31	38	45	52
ce/os/removal/easy	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	9	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	11	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
ce/os/removal/mod diff	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	20	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	60	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	-	-	-	-	-
ce/os/hand/very easy	0	1	1	0	0	-	-	-	-	-
	20	2	0	0	0	-	-	-	-	-
	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	-	-	-	-	-
ce/os/hand/easy	0	11	10	12	5	-	-	-	-	-
	20	10	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	11	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
ce/os/hand/rather easy	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
	20	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	60	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	-	-	-	-	-
ce/os/vocalization/none	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
ce/os/bi. wo/none	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-

B. G. : Before grouping    a) : Mating period  
 Significant difference from the control group : \* :  $p \leq 0.05$     \*\* :  $p \leq 0.01$

Table 4-3. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								
		B. G.	3	10	17a)	24a)	31	38	45	52
ce/os/hair/norm	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
ce/os/breath/norm	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
ce/of/tonic/none	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
ce/of/clonic/none	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
ce/of/tremor/none	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
ce/of/coordination/norm	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
ce/of/grooming/norm	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-

B. G. : Before grouping    a) : Mating period

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

Table 4-3. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								
		B. G.	3	10	17a)	24a)	31	38	45	52
ce/of/vocalization/none	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
ce/of/breath/norm	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
ce/of/ambu/norm	0	12	12	11	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	11	12	3	-	-	-	-	-
ce/of/ambu/sl decr	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
	20	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	-	-	-	-	-
ce/of/ambu/mod decr	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	20	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	1	0	0	-	-	-	-	-
ce/of/arousal/norm	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	11	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
ce/of/arousal/mod high	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	20	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	60	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	-	-	-	-	-

B. G. : Before grouping    a) : Mating period  
 Significant difference from the control group ; \* :  $p \leq 0.05$     \*\* :  $p \leq 0.01$

Table 4-3. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								
		B. G.	3	10	17a)	24a)	31	38	45	52
ce/of/ste/none	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
ce/of/bizarre/none	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-
ph/os/mucous/norm	0	12	12	12	5	-	-	-	-	-
	20	12	12	12	6	-	-	-	-	-
	60	12	12	12	6	3	1	1	1	1
	200	12	12	12	3	-	-	-	-	-

-85-

B. G. : Before grouping    a) : Mating period  
 Significant difference from the control group ; \* :  $p \leq 0.05$     \*\* :  $p \leq 0.01$

Table 4-3. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Gestation period (day)		Lactation period (day)
		7	14	4
No. of animals	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
au/os/pilo/none	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
au/os/eye/norm	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
- 87 - au/os/lacri/none	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
au/os/sali/none	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
au/os/incon/none	0	11	9	12
	20	12	11	11
	60	9	9	9
	200	12	9	10
au/os/incon/unusu	0	1	3	0
	20	0	1	1
	60	0	0	0
	200	0	3	2

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

Table 4-3. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Gestation period (day)		Lactation period (day)
		7	14	4
au/of/palpe/w open	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
au/of/diarrhea/none	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
au/sr/pupil/norm	0	0	0	5
	20	0	0	5
	60	0	0	5
	200	0	0	5
m, p/os/myoto/norm	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
m, p/of/gait/norm	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
m, p/of/ab-ga/norm	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
m, p/of/mid/norm	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12

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

Table 4-3. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Gestation period (day)		Lactation period (day)
		7	14	4
se/os/palpe/w open	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
se/os/cata/norm	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
se/os/click/norm	0	0	0	5
	20	0	0	5
	60	0	0	5
	200	0	0	5
se/sr/app/slow app	0	0	0	5
	20	0	0	5
	60	0	0	5
	200	0	0	5
se/sr/touch/mod react	0	0	0	5
	20	0	0	5
	60	0	0	5
	200	0	0	5
se/sr/tail/slow turn	0	0	0	1
	20	0	0	0
	60	0	0	0
	200	0	0	0
se/sr/tail/walk away	0	0	0	1
	20	0	0	1
	60	0	0	3
	200	0	0	0

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

Table 4-3. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Gestation period (day)		Lactation period (day)
		7	14	4
se/sr/tail/norm	0	0	0	3
	20	0	0	4
	60	0	0	2
	200	0	0	5
ce/hc/posture/curled up	0	3	2	0
	20	1	2	1
	60	0	1	1
	200	0	0	3
ce/hc/posture/sit	0	2	1	3
	20	3	2	5
	60	2	3	4
	200	3	0	5
ce/hc/posture/sit/stand	0	6	9	8
	20	7	6	6
	60	7	3	4
	200	7	11	3
ce/hc/posture/rear	0	1	0	1
	20	1	2	0
	60	0	2	0
	200	2	1	1
ce/hc/voca/none	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
ce/hc/repe/none	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12

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

Table 4-3. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Gestation period (day)		Lactation period (day)
		7	14	4
ce/hc/tonic/none	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
ce/hc/clonic/none	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
ce/hc/tremor/none	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
-16- ce/hc/bite/none	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	11	11	12
ce/hc/bite/cage	0	0	0	0
	20	0	0	0
	60	0	0	0
	200	1	1	0
ce/hc/struggling/none	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
ce/os/removal/easy	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12

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

Table 4-3. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Gestation period (day)		Lactation period (day)
		7	14	4
ce/os/hand/very easy	0	0	0	1
	20	0	0	0
	60	0	0	0
	200	0	0	1
ce/os/hand/easy	0	12	12	11
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	11
ce/os/vocalization/none	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
ce/os/bi, wo/none	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
ce/os/hair/norm	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
ce/os/breath/norm	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
ce/of/tonic/none	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12

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

Table 4-3. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Gestation period (day)		Lactation period (day)
		7	14	4
ce/of/clonic/none	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
ce/of/tremor/none	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
ce/of/coordination/norm	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
ce/of/grooming/norm	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
ce/of/vocalization/none	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
ce/of/breath/norm	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
ce/of/ambu/norm	0	10	12	11
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	11	12	12

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

Table 4-3. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Gestation period (day)		Lactation period (day)
		7	14	4
ce/of/ambu/sl decr	0	1	0	1
	20	0	0	0
	60	0	0	0
	200	1	0	0
ce/of/ambu/mod decr	0	1	0	0
	20	0	0	0
	60	0	0	0
	200	0	0	0
ce/of/arousal/norm	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
-94- ce/of/ste/none	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
ce/of/bizarre/none	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12
ph/os/mucous/norm	0	12	12	12
	20	12	12	12
	60	9	9	9
	200	12	12	12

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

Table 4-4. Detailed clinical observations and sensory reactivity to stimuli of different types in female rats Exp. No. 9329 (115-207)  
 --- Recovery study ---

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								Recovery period (day)	
		B. G.	2	9	16	23	30	37	43	7	14
No. of animals	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
au/os/pilo/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
au/os/eye/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
au/os/lacri/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
au/os/sali/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
-95- au/os/incon/none	0	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5
	200	4	5	5	5	5	5	3	5	5	5
au/os/incon/unusu	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	200	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0
au/of/palpe/w open	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
au/of/diarrhea/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
au/sr/pupil/norm	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	5
	200	0	0	0	0	0	0	0	5	0	5
m, p/os/myoto/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

B. G. : Before grouping  
 Significant difference from the control group ; \* :  $p \leq 0.05$  \*\* :  $p \leq 0.01$

Table 4-4. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								Recovery period (day)		
		B. G.	2	9	16	23	30	37	43	7	14	
m, p/of/gait/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
m, p/of/ab-ga/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
m, p/of/mid/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
se/os/palpe/w open	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
se/os/cata/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
-96- se/os/click/norm	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	5
	200	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	5
se/sr/app/slow app	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	5
	200	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	5
se/sr/touch/mod react	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	5
	200	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	5
se/sr/touch/vocal, ener	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
se/sr/tail/walk away	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1
	200	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	2
se/sr/tail/norm	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	4
	200	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	3

B. G. : Before grouping

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

Table 4-4. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								Recovery period (day)	
		B. G.	2	9	16	23	30	37	43	7	14
se/sr/tail/jump for	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ce/hc/posture/curled up	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ce/hc/posture/sit	0	0	3	1	0	0	0	2	0	0	0
	200	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
ce/hc/posture/sit/stand	0	4	2	3	4	5	5	3	5	3	4
	200	3	4	5	4	3	5	5	2	1	5
ce/hc/posture/rear	0	1	0	1	1	0	0	0	0	2	1
	200	0	0	0	1	1	0	0	2	4	0
-97- ce/hc/voca/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/hc/repe/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/hc/tonic/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/hc/clonic/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/hc/tremor/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/hc/bite/none	0	5	5	5	5	5	3	5	5	4	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4

B. G. : Before grouping

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

Table 4-4. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								Recovery period (day)	
		B. G.	2	9	16	23	30	37	43	7	14
ce/hc/bite/cage	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
ce/hc/struggling/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/os/removal/easy	0	5	5	5	4	5	5	5	5	4	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/os/removal/mod diff	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ce/os/hand/very easy	0	1	0	0	2	0	1	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ce/os/hand/easy	0	4	5	5	2	5	4	4	5	4	5
	200	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5
ce/os/hand/rather easy	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	200	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
ce/os/hand/rather diff	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ce/os/vocalization/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/os/bi. wo/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/os/hair/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

B. G. : Before grouping

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

Table 4-4. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								Recovery period (day)		
		B. G.	2	9	16	23	30	37	43	7	14	
ce/os/breath/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/of/tonic/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/of/clonic/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/of/tremor/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/of/coordination/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/of/grooming/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/of/grooming/ste rep	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ce/of/vocalization/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/of/breath/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/of/ambu/norm	0	5	5	5	4	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	4	4	5	5	5	5
ce/of/ambu/sl decr	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
ce/of/ambu/mod decr	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

B. G. : Before grouping

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

Table 4-4. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Signs	Dose level (mg/kg)	Administration period (day)								Recovery period (day)	
		B. G.	2	9	16	23	30	37	43	7	14
ce/of/arousal/norm	0	5	5	5	5	5	4	5	3	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/of/arousal/mod high	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ce/of/ste/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ce/of/bizarre/none	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ph/os/mucous/norm	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	200	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

B. G. : Before grouping

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

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B. G.	Administration period (day)						
			2	9	16	23	30	37	43
0	12	4 ± 4 a)	4 ± 4	6 ± 5	3 ± 3	6 ± 4	5 ± 4	6 ± 4	7 ± 4
20	12	8 ± 3	10 ± 6**	8 ± 7	7 ± 4	8 ± 5	9 ± 4	11 ± 5*	12 ± 5
60	12	8 ± 4	5 ± 5	5 ± 5	4 ± 4	6 ± 7	8 ± 6	10 ± 8	10 ± 6
200	12	9 ± 5*	8 ± 5	6 ± 6	6 ± 4	8 ± 7	8 ± 6	10 ± 6	11 ± 5

B. G. : Before grouping

a) Mean ± S. D.

Significant difference from the 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. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B. G.	Administration period (day)						
			2	9	16	23	30	37	43
0	5	6 ± 3 a)	4 ± 3	3 ± 3	6 ± 5	7 ± 5	6 ± 4	9 ± 10	11 ± 5
200	5	7 ± 3	6 ± 6	6 ± 9	7 ± 6	6 ± 7	7 ± 5	10 ± 4	10 ± 6

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Recovery period (day)	
		7	14
0	5	4 ± 4	5 ± 4
200	5	7 ± 5	4 ± 4

B. G. : Before grouping

a) Mean ± S.D.

Significant difference from the 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. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B. G.	Administration period (day)							
			3	10	17 b)	24 b)	31	38	45	52
0	12	12 ± 5 a)	15 ± 5	13 ± 6	14 ± 6 (5)	-	-	-	-	-
20	12	14 ± 3	17 ± 4	14 ± 5	14 ± 4 (6)	-	-	-	-	-
60	12	15 ± 5	16 ± 7	16 ± 9	16 ± 7 (6)	16 ± 3 (3)	18 ± - (1)	16 ± - (1)	26 ± - (1)	19 ± - (1)
200	12	14 ± 4	15 ± 6	12 ± 6	19 ± 3 (3)	-	-	-	-	-

B. G. : Before grouping

a) Mean ± S.D.

b) Mating period

Values in parentheses are expressed no. of animals examined

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

Table 5-3. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	No. of dams	Gestation period (day)		Lactation period (day)
		7	14	4
0	12	9 ± 6 a)	10 ± 5	16 ± 8
20	12	9 ± 5	12 ± 4	16 ± 8
60	9	12 ± 5	11 ± 2	16 ± 6
200	12	8 ± 7	12 ± 6	14 ± 4

a) Mean ± S. D.

Significant difference from the 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. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B. G.	Administration period (day)						
			2	9	16	23	30	37	43
0	5	15 ± 6 a)	18 ± 5	14 ± 5	14 ± 7	18 ± 7	21 ± 8	27 ± 6	26 ± 14
200	5	15 ± 7	12 ± 5	12 ± 10	13 ± 7	13 ± 8	13 ± 10	15 ± 9*	19 ± 11

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Recovery period (day)	
		7	14
0	5	19 ± 5	22 ± 12
200	5	16 ± 8	12 ± 7

B. G. : Before grouping

a) Mean ± S.D.

Significant difference from the 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. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B. G.	Administration period (day)						
			2	9	16	23	30	37	43
0	12	0 ± 1 a)	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 1	1 ± 1	1 ± 2	1 ± 2	1 ± 2
20	12	0 ± 1	1 ± 1	2 ± 2	3 ± 4	3 ± 3	3 ± 3	2 ± 2	3 ± 3
60	12	0 ± 1	0 ± 1	0 ± 0	1 ± 1	1 ± 3	2 ± 4	3 ± 4	3 ± 5
200	12	1 ± 1	0 ± 1	1 ± 1	2 ± 4	1 ± 1	2 ± 3	4 ± 4	3 ± 3

B. G. : Before grouping

a) Mean ± S. D.

Significant difference from the 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. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B. G.	Administration period (day)						
			2	9	16	23	30	37	43
0	5	0 ± 0 a)	0 ± 0	1 ± 1	4 ± 7	3 ± 4	3 ± 7	4 ± 3	4 ± 5
200	5	0 ± 0	0 ± 0	2 ± 4	0 ± 1	2 ± 4	4 ± 9	5 ± 8	3 ± 4

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Recovery period (day)	
		7	14
0	5	2 ± 2	3 ± 4
200	5	2 ± 2	2 ± 2

B. G. : Before grouping

a) Mean ± S. D.

Significant difference from the 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. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B. G.	Administration period (day)							
			3	10	17 b)	24 b)	31	38	45	52
0	12	1 ± 1 a)	2 ± 3	2 ± 3	3 ± 4 (5)	-	-	-	-	-
20	12	1 ± 2	3 ± 5	3 ± 4	1 ± 1 (6)	-	-	-	-	-
60	12	1 ± 2	4 ± 5	4 ± 5	5 ± 4 (6)	3 ± 2 (3)	8 ± - (1)	15 ± - (1)	18 ± - (1)	4 ± - (1)
200	12	1 ± 3	1 ± 2	1 ± 3	3 ± 2 (3)	-	-	-	-	-

B. G. : Before grouping

a) Mean ± S. D.

b) Mating period

Values in parentheses are expressed no. of animals examined

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

Table 6-3. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	No. of dams	Gestation period (day)		Lactation period (day)
		7	14	4
0	12	3 ± 3 a)	5 ± 6	8 ± 6
20	12	1 ± 3	2 ± 2	4 ± 3
60	9	4 ± 3	5 ± 4	7 ± 5
200	12	1 ± 2	2 ± 3	3 ± 3*

a) Mean ± S. D.

Significant difference from the 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. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B. G.	Administration period (day)						
			2	9	16	23	30	37	43
0	5	1 ± 1 a)	3 ± 1	3 ± 2	4 ± 4	3 ± 5	4 ± 3	5 ± 4	4 ± 4
200	5	2 ± 2	1 ± 1*	0 ± 0*	2 ± 4	4 ± 6	3 ± 3	3 ± 3	4 ± 6

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Recovery period (day)	
		7	14
0	5	7 ± 4	5 ± 3
200	5	2 ± 3	4 ± 4

B. G. : Before grouping

a) Mean ± S.D.

Significant difference from the 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. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B. G.	Administration period (day)						
			2	9	16	23	30	37	43
0	12	1 ± 1 a)	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 2	2 ± 1
20	12	0 ± 1	1 ± 1	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0*	1 ± 1	0 ± 1	1 ± 1
60	12	1 ± 1	1 ± 0	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1
200	12	0 ± 1	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 1	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 1	0 ± 1*

B. G. : Before grouping

a) Mean ± S. D.

Significant difference from the 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. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B. G.	Administration period (day)						
			2	9	16	23	30	37	43
0	5	1 ± 1 a)	1 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	0 ± 0	1 ± 2	0 ± 0	0 ± 0
200	5	0 ± 1	0 ± 1	0 ± 1	0 ± 0	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	0 ± 0

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Recovery period (day)	
		7	14
0	5	1 ± 1	1 ± 1
200	5	1 ± 1	0 ± 0

B. G. : Before grouping

a) Mean ± S.D.

Significant difference from the 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 ---

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B. G.	Administration period (day)							
			3	10	17 b)	24 b)	31	38	45	52
0	12	0 ± 1 a)	1 ± 1	0 ± 1	0 ± 0 (5)	-	-	-	-	-
20	12	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 1	0 ± 0 (6)	-	-	-	-	-
60	12	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 1	0 ± 0 (6)	0 ± 0 (3)	0 ± - (1)	0 ± - (1)	0 ± - (1)	0 ± - (1)
200	12	0 ± 0	0 ± 1	0 ± 1	0 ± 0 (3)	-	-	-	-	-

B. G. : Before grouping

a) Mean ± S. D.

b) Mating period

Values in parentheses are expressed no. of animals examined

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

Table 7-3. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

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
20	12	0 ± 1	0 ± 0	0 ± 1
60	9	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
200	12	0 ± 1	0 ± 0	0 ± 1

a) Mean ± S. D.

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

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B. G.	Administration period (day)							
			2	9	16	23	30	37	43	
0	5	0 ± 0 a)	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
200	5	0 ± 1	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 1	0 ± 1	0 ± 1	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 1

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Recovery period (day)	
		7	14
0	5	1 ± 1	0 ± 0
200	5	1 ± 1	1 ± 1

B. G. : Before grouping

a) Mean ± S. D.

Significant difference from the 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. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B. G.	Administration period (day)						
			2	9	16	23	30	37	43
0	12	1 ± 2 a)	3 ± 2	2 ± 3	1 ± 1	2 ± 2	1 ± 2	1 ± 2	1 ± 2
20	12	2 ± 2	1 ± 2	1 ± 2	1 ± 1	2 ± 2	1 ± 1	0 ± 1	1 ± 1
60	12	2 ± 2	4 ± 3	2 ± 3	3 ± 2**	2 ± 2	2 ± 2	2 ± 2	1 ± 2
200	12	2 ± 2	1 ± 2	2 ± 3	1 ± 2	2 ± 3	2 ± 3	1 ± 2	0 ± 1

B. G. : Before grouping

a) Mean ± S. D.

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

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B. G.	Administration period (day)						
			2	9	16	23	30	37	43
0	5	3 ± 2 a)	2 ± 1	2 ± 2	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 1	0 ± 0	0 ± 0
200	5	2 ± 2	2 ± 3	2 ± 2	1 ± 2	2 ± 3	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Recovery period (day)	
		7	14
0	5	1 ± 1	1 ± 1
200	5	1 ± 2	1 ± 2

B. G. : Before grouping

a) Mean ± S.D.

Significant difference from the 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. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B. G.	Administration period (day)							
			3	10	17 b)	24 b)	31	38	45	52
0	12	0 ± 1 a)	1 ± 2	0 ± 1	1 ± 1 (5)	-	-	-	-	-
20	12	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0 (6)	-	-	-	-	-
60	12	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 1	0 ± 1 (6)	0 ± 0 (3)	0 ± - (1)	0 ± - (1)	0 ± - (1)	0 ± - (1)
200	12	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 1	0 ± 0 (3)	-	-	-	-	-

B. G. : Before grouping

a) Mean ± S.D.

b) Mating period

Values in parentheses are expressed no. of animals examined

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

Table 8-3. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	No. of dams	Gestation period (day)		Lactation period (day)
		7	14	4
0	12	0 ± 1 a)	0 ± 0	1 ± 2
20	12	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
60	9	0 ± 1	0 ± 0	1 ± 2
200	12	1 ± 3	0 ± 0	0 ± 1

a) Mean ± S.D.

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

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	B. G.	Administration period (day)							
			2	9	16	23	30	37	43	
0	5	0 ± 0 a)	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
200	5	0 ± 0	0 ± 0	2 ± 3	1 ± 1	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Recovery period (day)	
		7	14
0	5	0 ± 0	0 ± 0
200	5	0 ± 0	0 ± 0

B. G. : Before grouping

a) Mean ± S. D.

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

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	No. of animals		Administration period (day)
			43
0	5	Forelimb	1659 ± 222 a)
		Hindlimb	701 ± 113
20	5	Forelimb	1548 ± 251
		Hindlimb	626 ± 150
60	5	Forelimb	1617 ± 252
		Hindlimb	710 ± 157
200	5	Forelimb	1500 ± 279
		Hindlimb	666 ± 178

Unit : g

a) Mean ± S. D.

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

Table 9-2. Summary of grip strength in male rats  
 --- Recovery study ---

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	No. of animals		Administration period (day)		Recovery period (day)	
			43		14	
0	5	Forelimb	1569 ± 282 a)		1171 ± 324	
		Hindlimb	644 ± 132		909 ± 235	
200	5	Forelimb	1625 ± 222		1099 ± 265	
		Hindlimb	634 ± 219		685 ± 210	

a) Mean ± S. D.

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

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	No. of dams		Lactaion period (day)	Unit : g
			4	
0	5	Forelimb	1372 ± 253 a)	
		Hindlimb	548 ± 171	
20	5	Forelimb	1269 ± 204	
		Hindlimb	708 ± 71	
60	5	Forelimb	1204 ± 282	
		Hindlimb	599 ± 109	
200	5	Forelimb	1330 ± 117	
		Hindlimb	561 ± 85	

a) Mean ± S. D.

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

Table 9-4. Summary of grip strength in female rats  
 --- Recovery study ---

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	No. of animals		Administration period (day)		Recovery period (day)	
			43		14	
0	5	Forelimb	1290 ± 145 a)		999 ± 312	
		Hindlimb	525 ± 209		706 ± 280	
200	5	Forelimb	1181 ± 213		864 ± 278	
		Hindlimb	454 ± 74		663 ± 84	

Unit : g

a) Mean ± S. D.

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

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Day 43 of administration

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Motor activity (counts)						Total (0-60)
		0-10 a)	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
0	4	171 ± 49 b)	127 ± 43	103 ± 15	81 ± 42	57 ± 31	35 ± 24	574 ± 166
20	3	188 ± 55	139 ± 47	85 ± 54	82 ± 60	75 ± 25	79 ± 34	648 ± 194
60	5	212 ± 19	144 ± 36	122 ± 49	111 ± 34	86 ± 34	87 ± 24*	762 ± 160
200	5	163 ± 46	94 ± 28	73 ± 28	56 ± 19	49 ± 32	37 ± 25	472 ± 114

a) Time (minutes)

b) Mean ± S.D.

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

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Day 43 of administration

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Motor activity (counts)						Total (0-60)
		0-10 a)	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
0	4	194 ± 16 b)	161 ± 31	118 ± 39	94 ± 19	84 ± 40	70 ± 30	720 ± 114
200	3	146 ± 53	111 ± 68	104 ± 58	35 ± 18**	53 ± 57	33 ± 22	482 ± 196

Day 14 of recovery

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Motor activity (counts)						Total (0-60)
		0-10 a)	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
0	5	180 ± 45	108 ± 31	115 ± 20	100 ± 32	81 ± 34	79 ± 39	664 ± 179
200	5	133 ± 41	94 ± 31	61 ± 34*	74 ± 38	63 ± 24	66 ± 36	491 ± 179

a) Time (minutes)

b) Mean ± S. D.

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

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Day 4 of lactation

Dose level (mg/kg)	No. of dams	Motor activity (counts)						Total (0-60)
		0-10 a)	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
0	5	135 ± 50 b)	45 ± 15	35 ± 15	10 ± 7	34 ± 46	24 ± 25	283 ± 104
20	5	162 ± 29	67 ± 35	39 ± 25	28 ± 14	20 ± 30	20 ± 26	335 ± 122
60	5	98 ± 32	36 ± 10	29 ± 19	25 ± 18	27 ± 22	33 ± 20	248 ± 39
200	5	147 ± 37	45 ± 55	36 ± 17	16 ± 20	15 ± 15	4 ± 6	263 ± 110

a) Time (minutes)

b) Mean ± S. D.

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

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Day 43 of administration

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Motor activity (counts)						Total (0-60)
		0-10 a)	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
0	3	183 ± 26 b)	150 ± 28	89 ± 29	95 ± 14	50 ± 40	54 ± 10	621 ± 123
200	4	174 ± 18	102 ± 18*	86 ± 17	44 ± 31*	28 ± 16	57 ± 73	490 ± 124

Day 14 of recovery

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Motor activity (counts)						Total (0-60)
		0-10 a)	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
0	5	180 ± 60	128 ± 29	80 ± 19	95 ± 33	59 ± 12	28 ± 18	571 ± 107
200	5	150 ± 52	115 ± 92	89 ± 63	86 ± 77	68 ± 60	89 ± 46*	598 ± 372

a) Time (minutes)

b) Mean ± S. D.

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

Table 11-1. Hematology in male rats  
--- ReproTox study ---

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)		0	20	60	200
No. of animals examined		5	5	5	5
		Mean ± S.D. ( N)	Mean ± S.D. ( N)	Mean ± S.D. ( N)	Mean ± S.D. ( N)
HCT(%)		44.7 ± 1.0 ( 5)	45.2 ± 1.4 ( 5)	44.7 ± 1.3 ( 5)	41.9 ± 4.9 ( 5)
HGB(g/dL)		15.7 ± 0.4 ( 5)	15.9 ± 0.3 ( 5)	15.7 ± 0.3 ( 5)	14.9 ± 1.8 ( 5)
RBC(x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )		8.91 ± 0.30 ( 5)	9.08 ± 0.14 ( 5)	8.78 ± 0.20 ( 5)	8.65 ± 0.98 ( 5)
MCV(μ m <sup>3</sup> )		50.1 ± 1.6 ( 5)	49.8 ± 1.4 ( 5)	50.9 ± 2.5 ( 5)	48.4 ± 1.4 ( 5)
MCH(pg)		17.7 ± 0.2 ( 5)	17.6 ± 0.4 ( 5)	17.9 ± 0.6 ( 5)	17.2 ± 0.8 ( 5)
MCHC(%)		35.2 ± 0.8 ( 5)	35.3 ± 0.5 ( 5)	35.2 ± 0.7 ( 5)	35.6 ± 1.5 ( 5)
WBC(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )		9.27 ± 2.71 ( 5)	12.90 ± 3.95 ( 5)	9.80 ± 1.13 ( 5)	14.91 ± 11.42 ( 5)
Differential leukocyte					
- 129 -	NEUT (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	1.45 ± 0.50 ( 5)	1.35 ± 0.58 ( 5)	1.65 ± 0.11 ( 5)	2.00 ± 1.76 ( 5)
	(%)	15.6 ± 2.0 ( 5)	11.0 ± 5.2 ( 5)	17.1 ± 3.1 ( 5)	13.1 ± 5.3 ( 5)
-	LYMPH (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	7.25 ± 2.01 ( 5)	10.85 ± 3.69 ( 5)	7.61 ± 1.14 ( 5)	12.09 ± 9.07 ( 5)
	(%)	78.6 ± 1.9 ( 5)	83.7 ± 6.2 ( 5)	77.4 ± 3.3 ( 5)	81.6 ± 6.5 ( 5)
	MONO (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.28 ± 0.15 ( 5)	0.35 ± 0.16 ( 5)	0.24 ± 0.07 ( 5)	0.49 ± 0.48 ( 5)
	(%)	2.9 ± 0.9 ( 5)	2.7 ± 0.5 ( 5)	2.5 ± 0.5 ( 5)	3.0 ± 1.0 ( 5)
	EOSN (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.21 ± 0.10 ( 5)	0.23 ± 0.13 ( 5)	0.19 ± 0.03 ( 5)	0.15 ± 0.12 ( 5)
	(%)	2.1 ± 0.7 ( 5)	1.9 ± 1.2 ( 5)	1.9 ± 0.3 ( 5)	1.1 ± 0.6 ( 5)
	BASO (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.01 ± 0.00 ( 5)	0.02 ± 0.01 ( 5)	0.01 ± 0.00 ( 5)	0.04 ± 0.04 ( 5)
	(%)	0.1 ± 0.0 ( 5)	0.1 ± 0.1 ( 5)	0.1 ± 0.0 ( 5)	0.2 ± 0.0* ( 5)
	LUC (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.06 ± 0.02 ( 5)	0.09 ± 0.05 ( 5)	0.09 ± 0.06 ( 5)	0.14 ± 0.10 ( 5)
	(%)	0.7 ± 0.1 ( 5)	0.7 ± 0.2 ( 5)	0.9 ± 0.6 ( 5)	1.0 ± 0.2 ( 5)
PLT(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )		1149 ± 82 ( 5)	1061 ± 108 ( 5)	1059 ± 100 ( 5)	1069 ± 130 ( 5)
Reticulocyte(%)		2.4 ± 0.5 ( 5)	1.8 ± 0.3* ( 5)	2.2 ± 0.2 ( 5)	0.8 ± 0.1** ( 5)

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

Table 11-2. Hematology in male rats  
--- Recovery study ---

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)		0	200
No. of animals examined		5	5
		Mean ± S.D. ( N)	Mean ± S.D. ( N)
HCT(%)		45.5 ± 1.4 ( 5)	36.6 ± 4.5** ( 5)
HGB(g/dL)		15.8 ± 0.5 ( 5)	12.7 ± 1.7** ( 5)
RBC(x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )		8.98 ± 0.38 ( 5)	7.40 ± 0.88** ( 5)
MCV(μ m <sup>3</sup> )		50.8 ± 2.1 ( 5)	49.4 ± 1.9 ( 5)
MCH(pg)		17.6 ± 0.6 ( 5)	17.2 ± 0.6 ( 5)
MCHC(%)		34.6 ± 0.3 ( 5)	34.8 ± 0.4 ( 5)
WBC(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )		8.97 ± 1.71 ( 5)	15.29 ± 3.24** ( 5)
Differential leukocyte			
NEUT	(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	1.54 ± 0.57 ( 5)	2.32 ± 0.74 ( 5)
	(%)	16.9 ± 4.0 ( 5)	15.2 ± 4.5 ( 5)
LYMPH	(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	6.96 ± 1.20 ( 5)	12.18 ± 2.89** ( 5)
	(%)	77.9 ± 3.6 ( 5)	79.5 ± 5.0 ( 5)
MONO	(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.25 ± 0.03 ( 5)	0.47 ± 0.13** ( 5)
	(%)	2.8 ± 0.6 ( 5)	3.1 ± 0.9 ( 5)
EOSN	(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.11 ± 0.04 ( 5)	0.16 ± 0.04 ( 5)
	(%)	1.2 ± 0.2 ( 5)	1.1 ± 0.4 ( 5)
BASO	(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.01 ± 0.01 ( 5)	0.02 ± 0.01 ( 5)
	(%)	0.1 ± 0.1 ( 5)	0.2 ± 0.1 ( 5)
LUC	(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.09 ± 0.02 ( 5)	0.14 ± 0.06 ( 5)
	(%)	1.1 ± 0.3 ( 5)	0.9 ± 0.3 ( 5)
PLT(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )		1048 ± 32 ( 5)	1431 ± 150** ( 5)
Reticulocyte(%)		2.0 ± 0.2 ( 5)	3.1 ± 0.8* ( 5)

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

Table 11-3. Hematology in female rats  
--- ReproTox study ---

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)		0	20	60	200
No. of animals examined		6	5	5	5
		Mean ± S.D. ( N)			
HCT(%)		38.5 ± 1.2 ( 5)	40.1 ± 2.4 ( 5)	40.0 ± 1.2 ( 5)	32.5 ± 1.3** ( 5)
HGB(g/dL)		13.2 ± 0.6 ( 5)	13.7 ± 0.8 ( 5)	13.5 ± 0.5 ( 5)	11.4 ± 0.4** ( 5)
RBC(x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )		6.81 ± 0.30 ( 5)	6.86 ± 0.39 ( 5)	7.22 ± 0.29 ( 5)	6.16 ± 0.27* ( 5)
MCV(μ m <sup>3</sup> )		56.6 ± 1.3 ( 5)	58.4 ± 1.5 ( 5)	55.5 ± 1.5 ( 5)	52.8 ± 1.3** ( 5)
MCH(pg)		19.4 ± 0.3 ( 5)	20.0 ± 0.5 ( 5)	18.7 ± 0.6* ( 5)	18.6 ± 0.4* ( 5)
MCHC(%)		34.4 ± 0.6 ( 5)	34.2 ± 0.5 ( 5)	33.6 ± 0.5 ( 5)	35.1 ± 0.5 ( 5)
WBC(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )		10.95 ± 2.38 ( 5)	10.99 ± 4.79 ( 5)	11.27 ± 3.56 ( 5)	9.72 ± 1.84 ( 5)
Differential leukocyte					
NEUT	(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	4.23 ± 1.57 ( 5)	3.92 ± 2.36 ( 5)	3.85 ± 0.66 ( 5)	2.75 ± 1.25 ( 5)
	(%)	38.0 ± 8.8 ( 5)	34.6 ± 6.9 ( 5)	35.6 ± 7.4 ( 5)	27.5 ± 8.2 ( 5)
LYMPH	(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	6.29 ± 1.18 ( 5)	6.62 ± 2.42 ( 5)	6.86 ± 3.00 ( 5)	6.55 ± 0.91 ( 5)
	(%)	58.0 ± 8.2 ( 5)	61.4 ± 6.2 ( 5)	59.6 ± 8.2 ( 5)	68.2 ± 6.8 ( 5)
MONO	(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.25 ± 0.12 ( 5)	0.28 ± 0.15 ( 5)	0.35 ± 0.21 ( 5)	0.25 ± 0.14 ( 5)
	(%)	2.3 ± 0.8 ( 5)	2.5 ± 0.7 ( 5)	3.0 ± 1.3 ( 5)	2.7 ± 1.5 ( 5)
EOSN	(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.08 ± 0.01 ( 5)	0.09 ± 0.03 ( 5)	0.10 ± 0.04 ( 5)	0.08 ± 0.11 ( 5)
	(%)	0.7 ± 0.1 ( 5)	0.9 ± 0.4 ( 5)	0.9 ± 0.4 ( 5)	0.8 ± 1.0 ( 5)
BASO	(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.01 ± 0.00 ( 5)	0.01 ± 0.01 ( 5)	0.01 ± 0.00 ( 5)	0.01 ± 0.00 ( 5)
	(%)	0.1 ± 0.0 ( 5)	0.1 ± 0.0 ( 5)	0.1 ± 0.0 ( 5)	0.1 ± 0.0 ( 5)
LUC	(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.09 ± 0.03 ( 5)	0.06 ± 0.04 ( 5)	0.10 ± 0.06 ( 5)	0.07 ± 0.02 ( 5)
	(%)	0.9 ± 0.3 ( 5)	0.5 ± 0.2 ( 5)	0.9 ± 0.4 ( 5)	0.7 ± 0.3 ( 5)
PLT(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )		1131 ± 80 ( 5)	1108 ± 105 ( 5)	1175 ± 263 ( 5)	1397 ± 109* ( 5)
Reticulocyte(%)		7.8 ± 0.7 ( 5)	7.8 ± 1.6 ( 5)	6.5 ± 1.4 ( 5)	3.8 ± 1.7** ( 5)

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

Table 11-4. Hematology in female rats  
--- Recovery study ---

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)		0	200
No. of animals examined		5	5
		Mean ± S.D. ( N)	Mean ± S.D. ( N)
HCT(%)		43.1 ± 1.6 ( 5)	37.1 ± 2.4** ( 5)
HGB(g/dL)		14.7 ± 0.5 ( 5)	13.1 ± 0.8** ( 5)
RBC(x10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )		8.24 ± 0.24 ( 5)	7.22 ± 0.44** ( 5)
MCV(μ m <sup>3</sup> )		52.3 ± 1.6 ( 5)	51.3 ± 0.5 ( 5)
MCH(pg)		17.9 ± 0.6 ( 5)	18.1 ± 0.2 ( 5)
MCHC(%)		34.1 ± 0.3 ( 5)	35.2 ± 0.4** ( 5)
WBC(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )		4.76 ± 1.84 ( 5)	5.58 ± 1.33 ( 5)
Differential leukocyte			
NEUT	(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.86 ± 0.49 ( 5)	1.06 ± 0.22 ( 5)
	(%)	17.2 ± 4.9 ( 5)	19.2 ± 2.6 ( 5)
LYMPH	(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	3.63 ± 1.30 ( 5)	4.28 ± 1.09 ( 5)
	(%)	77.2 ± 4.9 ( 5)	76.4 ± 2.7 ( 5)
MONO	(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.13 ± 0.06 ( 5)	0.13 ± 0.05 ( 5)
	(%)	2.6 ± 0.4 ( 5)	2.4 ± 0.5 ( 5)
EOSN	(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.09 ± 0.03 ( 5)	0.06 ± 0.02 ( 5)
	(%)	1.9 ± 0.3 ( 5)	1.0 ± 0.3** ( 5)
BASO	(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.01 ± 0.01 ( 5)	0.00 ± 0.01 ( 5)
	(%)	0.1 ± 0.1 ( 5)	0.1 ± 0.0 ( 5)
LUC	(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.05 ± 0.04 ( 5)	0.05 ± 0.02 ( 5)
	(%)	1.0 ± 0.5 ( 5)	0.9 ± 0.2 ( 5)
PLT(x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )		1017 ± 108 ( 5)	1295 ± 76** ( 5)
Reticulocyte(%)		1.8 ± 0.6 ( 5)	3.0 ± 0.6* ( 5)

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

Table 12-1. Coagulation in male rats  
--- ReproTox study ---

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	0	20	60	200
No. of animals examined	5	5	5	5
	Mean ± S.D. ( N)			
PT(sec.)	18.4 ± 1.6 ( 5)	19.4 ± 2.5 ( 5)	19.7 ± 2.6 ( 5)	22.9 ± 6.0 ( 5)
APTT(sec.)	28.6 ± 2.1 ( 5)	26.5 ± 2.1 ( 5)	29.1 ± 1.7 ( 5)	28.4 ± 3.5 ( 5)

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

Table 12-2. Coagulation in male rats  
--- Recovery study ---

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	0		200	
No. of animals examined	5		5	
	Mean ± S.D.	( N)	Mean ± S.D.	( N)
PT(sec.)	18.9 ± 2.4	( 5)	15.9 ± 1.3*	( 5)
APTT(sec.)	28.2 ± 2.0	( 5)	23.3 ± 4.4	( 5)

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

Table 12-3. Coagulation in female rats  
--- ReproTox study ---

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	0		20		60		200	
No. of animals examined	6		5		5		5	
	Mean ± S.D.	( N)	Mean ± S.D.	( N)	Mean ± S.D.	( N)	Mean ± S.D.	( N)
PT(sec.)	17.4 ± 0.4	( 5)	17.9 ± 0.5	( 5)	17.4 ± 0.8	( 5)	17.5 ± 0.4	( 5)
APTT(sec.)	19.6 ± 1.2	( 5)	18.8 ± 1.5	( 5)	17.6 ± 1.6	( 5)	15.7 ± 0.7**	( 5)

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

Table 12-4. Coagulation in female rats  
 --- Recovery study ---

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	0		200	
No. of animals examined	5		5	
	Mean ± S.D.	( N )	Mean ± S.D.	( N )
PT(sec.)	16.1 ± 0.9	( 5 )	15.4 ± 0.8	( 5 )
APTT(sec.)	19.4 ± 1.7	( 5 )	18.6 ± 1.9	( 5 )

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

Table 13-1. Blood chemistry in male rats  
--- ReproTox study ---

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	0	20	60	200
No. of animals examined	5	5	5	5
	Mean ± S.D. ( N)	Mean ± S.D. ( N)	Mean ± S.D. ( N)	Mean ± S.D. ( N)
T.protein(g/dL)	6.15 ± 0.19 ( 5)	5.99 ± 0.20 ( 5)	6.17 ± 0.15 ( 5)	6.50 ± 0.47 ( 5)
Albumin(g/dL)	3.23 ± 0.05 ( 5)	3.11 ± 0.07* ( 5)	3.22 ± 0.09 ( 5)	3.35 ± 0.33 ( 5)
A/G	1.11 ± 0.09 ( 5)	1.08 ± 0.05 ( 5)	1.09 ± 0.05 ( 5)	1.06 ± 0.08 ( 5)
Glucose(mg/dL)	160 ± 12 ( 5)	149 ± 13 ( 5)	154 ± 19 ( 5)	145 ± 18 ( 5)
Triglyceride(mg/dL)	44.1 ± 15.1 ( 5)	43.3 ± 11.6 ( 5)	55.1 ± 16.8 ( 5)	45.6 ± 34.4 ( 5)
T.cholesterol(mg/dL)	66 ± 7 ( 5)	58 ± 10 ( 5)	56 ± 9 ( 5)	81 ± 26 ( 5)
BUN(mg/dL)	13.2 ± 1.7 ( 5)	12.3 ± 0.6 ( 5)	13.6 ± 1.0 ( 5)	22.7 ± 17.7 ( 5)
137-Creatinine(mg/dL)	0.30 ± 0.02 ( 5)	0.27 ± 0.02 ( 5)	0.31 ± 0.03 ( 5)	0.72 ± 0.60* ( 5)
T.bilirubin(mg/dL)	0.06 ± 0.01 ( 5)	0.05 ± 0.01 ( 5)	0.05 ± 0.02 ( 5)	0.04 ± 0.01 ( 5)
Total bile acid( μ mol/L)	13.3 ± 5.6 ( 5)	12.4 ± 5.2 ( 5)	12.2 ± 6.8 ( 5)	22.3 ± 16.2 ( 5)
AST(U/L)	87 ± 13 ( 5)	84 ± 6 ( 5)	83 ± 7 ( 5)	110 ± 38 ( 5)
ALT(U/L)	30 ± 3 ( 5)	30 ± 3 ( 5)	32 ± 3 ( 5)	45 ± 21 ( 5)
ALP(U/L)	445 ± 43 ( 5)	411 ± 134 ( 5)	445 ± 61 ( 5)	645 ± 308 ( 5)
Gamma-GTP(U/L)	0.6 ± 0.2 ( 5)	0.6 ± 0.1 ( 5)	0.6 ± 0.1 ( 5)	1.1 ± 0.7 ( 5)
Calcium(mg/dL)	9.83 ± 0.41 ( 5)	9.65 ± 0.34 ( 5)	9.65 ± 0.24 ( 5)	10.21 ± 0.64 ( 5)
I.phosphorus(mg/dL)	6.80 ± 0.49 ( 5)	6.11 ± 0.61 ( 5)	6.41 ± 0.20 ( 5)	6.28 ± 1.02 ( 5)
Sodium(mmol/L)	143.5 ± 1.8 ( 5)	143.7 ± 2.2 ( 5)	144.5 ± 1.4 ( 5)	143.0 ± 1.8 ( 5)
Potassium(mmol/L)	4.57 ± 0.30 ( 5)	4.51 ± 0.30 ( 5)	4.36 ± 0.19 ( 5)	3.92 ± 0.41* ( 5)
Chloride(mmol/L)	107.4 ± 0.8 ( 5)	108.6 ± 1.4 ( 5)	108.9 ± 1.4 ( 5)	107.1 ± 4.0 ( 5)

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

Table 13-2. Blood chemistry in male rats  
--- Recovery study ---

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	0	200
No. of animals examined	5	5
	Mean ± S.D. ( N)	Mean ± S.D. ( N)
T.protein(g/dL)	6.04 ± 0.16 ( 5)	6.12 ± 0.71 ( 5)
Albumin(g/dL)	3.11 ± 0.08 ( 5)	2.63 ± 0.89 ( 5)
A/G	1.06 ± 0.04 ( 5)	0.77 ± 0.30 ( 5)
Glucose(mg/dL)	161 ± 15 ( 5)	153 ± 22 ( 5)
Triglyceride(mg/dL)	47.3 ± 8.4 ( 5)	177.9 ± 188.1 ( 5)
T.cholesterol(mg/dL)	71 ± 18 ( 5)	252 ± 207** ( 5)
BUN(mg/dL)	13.1 ± 1.1 ( 5)	22.5 ± 14.8* ( 5)
136 - Creatinine(mg/dL)	0.26 ± 0.03 ( 5)	0.89 ± 0.52** ( 5)
136 - T.bilirubin(mg/dL)	0.04 ± 0.01 ( 5)	0.02 ± 0.02* ( 5)
Total bile acid( μ mol/L)	13.4 ± 6.1 ( 5)	19.7 ± 11.6 ( 5)
AST(U/L)	104 ± 29 ( 5)	109 ± 70 ( 5)
ALT(U/L)	31 ± 2 ( 5)	60 ± 30** ( 5)
ALP(U/L)	332 ± 14 ( 5)	379 ± 176 ( 5)
Gamma-GTP(U/L)	0.5 ± 0.1 ( 5)	1.1 ± 0.2** ( 5)
Calcium(mg/dL)	9.83 ± 0.17 ( 5)	10.32 ± 0.26** ( 5)
I.phosphorus(mg/dL)	6.26 ± 0.50 ( 5)	6.58 ± 0.78 ( 5)
Sodium(mmol/L)	143.6 ± 1.4 ( 5)	142.5 ± 1.3 ( 5)
Potassium(mmol/L)	4.39 ± 0.21 ( 5)	4.20 ± 0.44 ( 5)
Chloride(mmol/L)	108.1 ± 1.1 ( 5)	106.9 ± 1.9 ( 5)

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

Table 13-3. Blood chemistry in female rats  
--- ReproTox study ---

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	0	20	60	200
No. of animals examined	6	5	5	5
	Mean ± S.D. ( N)			
T.protein(g/dL)	6.12 ± 0.34 ( 5)	6.16 ± 0.30 ( 5)	6.14 ± 0.26 ( 5)	6.56 ± 0.62 ( 5)
Albumin(g/dL)	3.32 ± 0.18 ( 5)	3.27 ± 0.13 ( 5)	3.36 ± 0.18 ( 5)	3.39 ± 0.40 ( 5)
A/G	1.19 ± 0.12 ( 5)	1.15 ± 0.13 ( 5)	1.21 ± 0.08 ( 5)	1.07 ± 0.11 ( 5)
Glucose(mg/dL)	134 ± 18 ( 5)	150 ± 10 ( 5)	134 ± 16 ( 5)	120 ± 8 ( 5)
Triglyceride(mg/dL)	48.2 ± 27.8 ( 5)	49.4 ± 23.2 ( 5)	49.3 ± 15.5 ( 5)	33.9 ± 6.6 ( 5)
T.cholesterol(mg/dL)	65 ± 10 ( 5)	63 ± 6 ( 5)	75 ± 3 ( 5)	90 ± 12** ( 5)
BUN(mg/dL)	15.4 ± 2.1 ( 5)	17.3 ± 3.7 ( 5)	16.6 ± 3.5 ( 5)	19.3 ± 3.7 ( 5)
<sup>139</sup> -Creatinine(mg/dL)	0.31 ± 0.03 ( 5)	0.35 ± 0.05 ( 5)	0.39 ± 0.04 ( 5)	0.51 ± 0.11** ( 5)
<sup>139</sup> -T.bilirubin(mg/dL)	0.05 ± 0.02 ( 5)	0.04 ± 0.02 ( 5)	0.05 ± 0.03 ( 5)	0.04 ± 0.01 ( 5)
Total bile acid( μ mol/L)	20.0 ± 12.0 ( 5)	11.4 ± 2.4 ( 5)	26.2 ± 13.8 ( 5)	24.3 ± 20.3 ( 5)
AST(U/L)	117 ± 32 ( 5)	98 ± 13 ( 5)	101 ± 35 ( 5)	97 ± 18 ( 5)
ALT(U/L)	53 ± 10 ( 5)	47 ± 13 ( 5)	51 ± 17 ( 5)	67 ± 13 ( 5)
ALP(U/L)	231 ± 62 ( 5)	255 ± 51 ( 5)	224 ± 58 ( 5)	284 ± 48 ( 5)
Gamma-GTP(U/L)	0.6 ± 0.1 ( 5)	0.6 ± 0.2 ( 5)	0.7 ± 0.3 ( 5)	0.8 ± 0.1 ( 5)
Calcium(mg/dL)	10.13 ± 0.35 ( 5)	10.21 ± 0.17 ( 5)	10.29 ± 0.22 ( 5)	10.17 ± 0.48 ( 5)
I.phosphorus(mg/dL)	8.39 ± 0.20 ( 5)	8.40 ± 1.46 ( 5)	7.65 ± 0.95 ( 5)	6.84 ± 0.70* ( 5)
Sodium(mmol/L)	141.6 ± 1.6 ( 5)	142.3 ± 1.2 ( 5)	142.1 ± 1.7 ( 5)	139.2 ± 1.1* ( 5)
Potassium(mmol/L)	4.22 ± 0.26 ( 5)	4.45 ± 0.34 ( 5)	4.19 ± 0.43 ( 5)	3.63 ± 0.14* ( 5)
Chloride(mmol/L)	107.3 ± 2.0 ( 5)	108.9 ± 2.7 ( 5)	110.2 ± 2.6 ( 5)	108.4 ± 2.2 ( 5)

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

Table 13-4. Blood chemistry in female rats  
--- Recovery study ---

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	0	200
No. of animals examined	5	5
	Mean ± S.D. ( N)	Mean ± S.D. ( N)
T.protein(g/dL)	6.43 ± 0.31 ( 5)	6.71 ± 0.54 ( 5)
Albumin(g/dL)	3.72 ± 0.22 ( 5)	3.51 ± 0.68 ( 5)
A/G	1.38 ± 0.16 ( 5)	1.11 ± 0.25 ( 5)
Glucose(mg/dL)	138 ± 13 ( 5)	122 ± 16 ( 5)
Triglyceride(mg/dL)	22.0 ± 7.7 ( 5)	127.6 ± 238.9 ( 5)
T.cholesterol(mg/dL)	93 ± 13 ( 5)	151 ± 130 ( 5)
BUN(mg/dL)	14.3 ± 1.7 ( 5)	16.0 ± 1.3 ( 5)
140 Creatinine(mg/dL)	0.33 ± 0.07 ( 5)	0.58 ± 0.06** ( 5)
T.bilirubin(mg/dL)	0.06 ± 0.02 ( 5)	0.03 ± 0.03 ( 5)
Total bile acid( μ mol/L)	12.6 ± 2.2 ( 5)	13.8 ± 3.1 ( 5)
AST(U/L)	108 ± 41 ( 5)	100 ± 41 ( 5)
ALT(U/L)	25 ± 3 ( 5)	44 ± 12** ( 5)
ALP(U/L)	187 ± 44 ( 5)	183 ± 55 ( 5)
Gamma-GTP(U/L)	0.7 ± 0.2 ( 5)	1.1 ± 0.5 ( 5)
Calcium(mg/dL)	9.92 ± 0.27 ( 5)	10.34 ± 0.20* ( 5)
I.phosphorus(mg/dL)	4.81 ± 0.81 ( 5)	5.40 ± 0.43 ( 5)
Sodium(mmol/L)	142.2 ± 0.6 ( 5)	139.9 ± 1.0** ( 5)
Potassium(mmol/L)	4.15 ± 0.20 ( 5)	3.73 ± 0.30* ( 5)
Chloride(mmol/L)	109.8 ± 1.3 ( 5)	107.9 ± 2.9 ( 5)

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

Table 14. Urinalysis in male rats  
---ReproTox study---

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Volume (mL)	Osmotic pressure (mOsm/kg)	Sodium (mmol/L)	Potassium (mmol/L)	Chloride (mmol/L)
0	5	14.6 ± 3.0	783 ± 169	34 ± 9	107.8 ± 31.5	40.4 ± 10.5
20	5	12.3 ± 1.4	753 ± 130	33 ± 9	89.7 ± 19.0	33.6 ± 10.1
60	5	15.3 ± 1.0	655 ± 86	29 ± 5	81.0 ± 17.3	28.4 ± 14.4
200	5	19.0 ± 4.0	701 ± 96	58 ± 9**	93.6 ± 14.0	55.0 ± 18.4

Mean ± S.D.

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

Table 14. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Sodium (mmol/17h)	Potassium (mmol/17h)	Chloride (mmol/17h)
0	5	0.50 ± 0.19	1.50 ± 0.22	0.58 ± 0.12
20	5	0.40 ± 0.11	1.10 ± 0.27*	0.42 ± 0.12
60	5	0.44 ± 0.08	1.24 ± 0.28	0.44 ± 0.21
200	5	1.07 ± 0.15**	1.74 ± 0.21	1.00 ± 0.30*

Mean ± S.D.

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

Table 14. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

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+
0	5	5																			5				
20	5	5																			4 1				
60	5	5																			3 2				
200	5	5																			2 3				
																					1 3 1				
																					3 2				

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 14. Continued

Dose level (mg/kg)	No. of animals	Ketone bodies				Glucose (g/dL)				Protein (mg/dL)			
		-	+	-	+	-	0.1	0.25	0.5	≥ 1.0	-	+	≥ 300
0	5	1	2	2	5						3	2	
20	5	2	2	1	5						3	2	
60	5	2	2	3	5						4	1	
200	5	1	2	1	1	1	1	2	1		4	1	

Table 14. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

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											
20	5	4	1										
60	5	5											
200	5	5											

Table 15-1. Absolute and relative organ weight in male rats  
--- ReproTox study ---

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	0		20		60		200	
No. of animal examined	12		12		12		12	
	Mean	± S.D.						
Body weight (g)	452	± 29	446	± 31	456	± 31	391	± 30
Brain	(g)	2.19 ± 0.11	(g)	2.20 ± 0.09	(g)	2.21 ± 0.09	(g)	2.19 ± 0.07
	(g%)	0.485 ± 0.031	(g%)	0.496 ± 0.025	(g%)	0.485 ± 0.025	(g%)	0.562 ± 0.035**
Thymus	(mg)	289 ± 89	(mg)	266 ± 63	(mg)	298 ± 79	(mg)	270 ± 60
	(mg%)	64.170 ± 21.063	(mg%)	60.034 ± 14.605	(mg%)	65.229 ± 16.542	(mg%)	68.536 ± 12.103
Heart	(g)	1.43 ± 0.13	(g)	1.47 ± 0.19	(g)	1.42 ± 0.14	(g)	1.33 ± 0.12
	(g%)	0.318 ± 0.029	(g%)	0.328 ± 0.023	(g%)	0.312 ± 0.024	(g%)	0.341 ± 0.023
Liver	(g)	11.14 ± 1.06	(g)	10.86 ± 1.34	(g)	11.15 ± 1.41	(g)	9.88 ± 1.20*
	(g%)	2.463 ± 0.139	(g%)	2.429 ± 0.138	(g%)	2.438 ± 0.157	(g%)	2.523 ± 0.188
Spleen	(g)	0.66 ± 0.10	(g)	0.73 ± 0.16	(g)	0.64 ± 0.07	(g)	0.76 ± 0.18
	(g%)	0.147 ± 0.019	(g%)	0.164 ± 0.028	(g%)	0.140 ± 0.016	(g%)	0.194 ± 0.043**
Kidneys	(g)	2.94 ± 0.35	(g)	2.93 ± 0.26	(g)	2.88 ± 0.17	(g)	3.21 ± 0.34
	(g%)	0.649 ± 0.062	(g%)	0.657 ± 0.045	(g%)	0.633 ± 0.037	(g%)	0.820 ± 0.067**
Adrenals	(mg)	59 ± 7	(mg)	51 ± 6*	(mg)	55 ± 9	(mg)	59 ± 7
	(mg%)	13.073 ± 1.618	(mg%)	11.327 ± 1.045*	(mg%)	12.181 ± 1.838	(mg%)	15.070 ± 2.085*
Testes	(g)	3.25 ± 0.31	(g)	3.30 ± 0.32	(g)	3.40 ± 0.19	(g)	3.39 ± 0.29
	(g%)	0.723 ± 0.092	(g%)	0.741 ± 0.068	(g%)	0.748 ± 0.039	(g%)	0.871 ± 0.083**
Epididymides	(mg)	1218 ± 106	(mg)	1220 ± 138	(mg)	1206 ± 101	(mg)	1184 ± 87
	(mg%)	270.526 ± 30.507	(mg%)	273.713 ± 22.323	(mg%)	264.847 ± 16.929	(mg%)	303.824 ± 23.115**

(%) (Organ weight / body weight) x 100  
Significant difference from the control group;

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

Table 15-2. Absolute and relative organ weight in male rats  
--- Recovery study ---

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)		0		200	
No. of animal examined		5		5	
		Mean ± S.D.		Mean ± S.D.	
Body weight (g)		480 ± 32		401 ± 52	
Brain	(g)	2.22 ± 0.07		2.21 ± 0.09	
	(g%)	0.463 ± 0.032		0.556 ± 0.054*	
Thymus	(mg)	258 ± 51		280 ± 76	
	(mg%)	53.364 ± 7.804		69.149 ± 12.953*	
Heart	(g)	1.47 ± 0.16		1.26 ± 0.20	
	(g%)	0.306 ± 0.035		0.314 ± 0.024	
Liver	(g)	11.47 ± 1.07		11.61 ± 0.72	
	(g%)	2.387 ± 0.159		2.929 ± 0.414*	
Spleen	(g)	0.68 ± 0.07		0.76 ± 0.10	
	(g%)	0.141 ± 0.020		0.193 ± 0.035*	
Kidneys	(g)	2.99 ± 0.19		3.07 ± 0.25	
	(g%)	0.625 ± 0.053		0.773 ± 0.097*	
Adrenals	(mg)	57 ± 9		63 ± 11	
	(mg%)	11.957 ± 2.324		15.923 ± 3.130	
Testes	(g)	3.29 ± 0.20		3.53 ± 0.25	
	(g%)	0.686 ± 0.053		0.891 ± 0.130*	
Epididymides	(mg)	1229 ± 134		1161 ± 104	
	(mg%)	255.992 ± 23.132		293.073 ± 44.486	

(%) (Organ weight / body weight) x 100  
Significant difference from the control group; \*:  $p \leq 0.05$  \*\*:  $p \leq 0.01$

Table 15-3. Absolute and relative organ weight in female rats  
--- ReproTox study ---

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	0		20		60		200	
No. of dams examined	12		12		9		12	
	Mean ± S.D.		Mean ± S.D.		Mean ± S.D.		Mean ± S.D.	
Body weight (g)	299 ± 23		295 ± 17		300 ± 22		251 ± 13	
Brain (g)	2.05 ± 0.08		2.08 ± 0.06		2.10 ± 0.06		2.09 ± 0.10	
	0.687 ± 0.048		0.708 ± 0.036		0.702 ± 0.041		0.836 ± 0.064**	
Thymus (mg)	245 ± 69		223 ± 80		242 ± 69		174 ± 79	
	81.833 ± 21.652		75.247 ± 26.178		79.840 ± 18.091		69.469 ± 31.524	
Heart (g)	1.06 ± 0.17		1.00 ± 0.06		0.99 ± 0.06		0.94 ± 0.08	
	0.355 ± 0.049		0.338 ± 0.027		0.332 ± 0.024		0.378 ± 0.042	
Liver (g)	9.71 ± 0.92		10.35 ± 1.59		9.57 ± 0.69		8.97 ± 1.07	
	3.249 ± 0.296		3.505 ± 0.471		3.195 ± 0.128		3.574 ± 0.394*	
Spleen (g)	0.63 ± 0.08		0.64 ± 0.12		0.60 ± 0.07		0.58 ± 0.08	
	0.209 ± 0.017		0.216 ± 0.040		0.200 ± 0.023		0.231 ± 0.032	
Kidneys (g)	1.96 ± 0.19		1.94 ± 0.15		1.92 ± 0.14		2.57 ± 0.34**	
	0.657 ± 0.049		0.659 ± 0.034		0.640 ± 0.029		1.033 ± 0.172**	
Adrenals (mg)	75 ± 11		81 ± 8		76 ± 9		73 ± 11	
	25.012 ± 3.092		27.494 ± 2.751		25.306 ± 2.792		29.294 ± 4.815*	
Ovaries (mg)	99 ± 15		107 ± 15		93 ± 11		93 ± 10	
	33.193 ± 4.809		36.578 ± 5.825		31.140 ± 4.202		37.016 ± 4.863	

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

Significant difference from the control group;

\*: p ≤ 0.05 \*\*: p ≤ 0.01

Table 15-4. Absolute and relative organ weight in female rats  
--- Recovery study ---

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)		0		200	
No. of animal examined		5		5	
		Mean ± S.D.		Mean ± S.D.	
Body weight (g)		281 ± 16		228 ± 11	
Brain	(g) (g%)	2.09 ± 0.746 ± 0.05 0.042		2.06 ± 0.903 ± 0.08 0.041**	
Thymus	(mg) (mg%)	255 ± 91.255 ± 117 42.894		244 ± 106.870 ± 53 20.904	
Heart	(g) (g%)	0.94 ± 0.335 ± 0.09 0.020		0.83 ± 0.365 ± 0.03* 0.028	
Liver	(g) (g%)	7.16 ± 2.550 ± 0.36 0.077		6.58 ± 2.891 ± 0.87 0.431**	
Spleen	(g) (g%)	0.48 ± 0.170 ± 0.05 0.016		0.54 ± 0.237 ± 0.07 0.031**	
Kidneys	(g) (g%)	1.95 ± 0.694 ± 0.19 0.029		2.17 ± 0.951 ± 0.09 0.035**	
Adrenals	(mg) (mg%)	69 ± 24.557 ± 11 3.102		62 ± 27.262 ± 4 1.287	
Ovaries	(mg) (mg%)	85 ± 30.424 ± 14 5.140		85 ± 37.366 ± 9 3.803*	

(%) (Organ weight / body weight) x 100  
Significant difference from the control group; \*:  $p \leq 0.05$  \*\*:  $p \leq 0.01$

Table 16-1.

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Sex: Male		Generation: F0			
Dose level ( mg/kg )		0	20	60	200
No. of animals necropsied		12	12	9	12
Organ	Findings				
<b>HEMATOPOIETIC SYSTEM</b>					
spleen	enlarged	0	0	0	1
<b>RESPIRATORY SYSTEM</b>					
lung	brown patch/zone	1	0	0	1
	white patch/zone	1	1	0	0
<b>DIGESTIVE SYSTEM</b>					
stomach	white patch/zone	0	0	1	0
<b>URINARY SYSTEM</b>					
kidney	brown patch/zone	0	0	0	1
	cyst	1	0	0	1
	dilated pelvis	0	1	0	0
	enlarged	0	0	0	6*
	nodule	0	0	0	1
	pale	0	0	1	12**
	scarred	1	3	0	1
<b>REPRODUCTIVE SYSTEM</b>					
epididymis	nodule	0	1	0	0

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

Table 16-2.

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Sex: Male

Generation: F0

Dose level ( mg/kg )		0	200
No. of animals necropsied		5	5
Organ	Findings		
<b>DIGESTIVE SYSTEM</b>			
liver	hepatodiaphragmatic nodule	0	1
	red patch/zone	0	1
<b>URINARY SYSTEM</b>			
kidney	enlarged	0	1
	pale	0	5**
	scarred	1	0

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

Table 16-3.

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Sex: Female

Generation: F0

Dose level ( mg/kg )		0	20	60	200
No. of animals necropsied		12	12	9	12
Organ	Findings				
<b>HEMATOPOIETIC SYSTEM</b>					
thymus	atrophic	0	1	0	1
<b>RESPIRATORY SYSTEM</b>					
lung	brown patch/zone	0	0	1	0
	cyst	0	0	0	1
<b>DIGESTIVE SYSTEM</b>					
stomach	black patch/zone	0	0	1	0
	white patch/zone	1	1	0	0
<b>URINARY SYSTEM</b>					
kidney	enlarged	0	0	0	8**
	pale	0	0	1	11**
	scarred	1	2	3	0
<b>REPRODUCTIVE SYSTEM</b>					
ovary	cyst	0	0	0	1

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

Table 16-4.

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Sex: Female

Generation: F0

Dose level ( mg/kg )		0	200
No. of animals necropsied		5	5
Organ	Findings		
URINARY SYSTEM			
kidney	pale	0	4*
	scarred	1	0
REPRODUCTIVE SYSTEM			
ovary	cyst	1	0

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

Table 17-1.

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Sex: Male      Generation: F0

Dose level ( mg/kg )	0	20	60	200									
No. of animals initially in study	12	12	9	12									
No. of animals necropsied	12	12	9	12									
No. of animals examined histologically	7	9	6	12									
Organ	Findings												
	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	
<b>CARDIOVASCULAR SYSTEM</b>													
heart	( 5)				( 0)					( 0)			
cellular infiltration, mononuclear	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	2
<b>HEMATOPOIETIC SYSTEM</b>													
bone marrow	( 5)				( 5)					( 5)			( 5)
hematopoiesis, decreased, erythrocytic series	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
spleen	( 5)				( 5)					( 5)			( 5)
hyperplasia, follicle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
<b>RESPIRATORY SYSTEM</b>													
lung	( 6)				( 1)					( 0)			( 6)
congestion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	1
hemorrhage	1	0	0	1	0	0	0	0	0	-	-	-	0
accumulation of foamy cells	2	0	0	2	1	0	0	1	0	-	-	-	0
<b>DIGESTIVE SYSTEM</b>													
glandular stomach	( 5)				( 0)					( 1)			( 5)
squamous cyst	0	0	0	0	-	-	-	-	-	1	0	0	1
exocrine pancreas	( 5)				( 0)					( 0)			( 5)
atrophy, acinus	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	0
cellular infiltration, lymphocyte	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	1
hyperplasia, duct	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	1
liver	( 5)				( 5)					( 5)			( 5)
necrosis, hepatocyte	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
microgranuloma	5	0	0	5	5	0	0	5	0	1	1	0	5
hyperplasia, bile duct	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
proliferation, sinusoidal cell	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<b>URINARY SYSTEM</b>													
kidney	( 6)				( 8)					( 5)			(12)
basophilic tubules	1	0	0	1	4	0	0	4	0	2	0	0	0
cast, hyaline	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
cyst	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
degeneration, vacuolar, proximal tubule	0	0	0	0	1	0	0	1	0	4	1	0	12
dilatation, tubules	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
hyaline droplet, glomerulus	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Grade of histopathological finding; 1: slight, 2: moderate, 3: marked      T: total

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

-: Not applicable.

Significant difference from the control group; Fisher \*: P&lt;0.05

\*\* : P&lt;0.01,

Mann-Whitney # : P&lt;0.05

## : P&lt;0.01

Table 17-1. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Sex: Male Generation: F0

Dose level ( mg/kg )	0	20	60	200																
No. of animals initially in study	12	12	9	12																
No. of animals necropsied	12	12	9	12																
No. of animals examined histologically	7	9	6	12																
Organ Findings	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T								
<b>URINARY SYSTEM</b>																				
kidney																				
mineralization	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	2	0	0	2				
necrosis, tubular epithelium, proximal tubule	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	8	12***				
regeneration, tubule	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	7	0	12***				
cellular infiltration, lymphocyte	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	7	0	0	7*				
dilatation, renal pelvis	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0				
fibrosis, focal	1	0	0	1	3	0	0	3	0	0	0	0	1	0	0	1				
hypertrophy, tubular epithelium, collecting tubule	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	11	0	0	11**				
hypertrophy, tubular epithelium, Henle's loop	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	0	5***	0	1	11	12***				
<b>REPRODUCTIVE SYSTEM</b>																				
epididymis																				
spermatic granuloma	( 5)	0	0	0	0	( 1)	1	0	0	1	( 0)	-	-	-	-	( 5)	0	0	0	0
prostate																				
cellular infiltration, lymphocyte	( 5)	4	0	0	4	( 0)	-	-	-	-	( 0)	-	-	-	-	( 5)	2	0	0	2
inflammation		1	0	0	1		-	-	-	-		-	-	-	-		0	0	0	0
<b>ENDOCRINE SYSTEM</b>																				
adrenal gland																				
vacuolation, cortex	( 5)	0	0	0	0	( 0)	-	-	-	-	( 0)	-	-	-	-	( 5)	1	0	0	1
<b>SPECIAL SENSE SYSTEM</b>																				
eye																				
dysplasia, retina	( 5)	1	0	0	1	( 0)	-	-	-	-	( 0)	-	-	-	-	( 5)	1	0	0	1
Harderian gland																				
cellular infiltration, lymphocyte	( 5)	1	0	0	1	( 0)	-	-	-	-	( 0)	-	-	-	-	( 5)	1	0	0	1

Grade of histopathological finding; 1: slight, 2: moderate, 3: marked

T: total

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

-: Not applicable.

Significant difference from the control group; Fisher \*: P≤0.05

\*\* : P≤0.01,

Mann-Whitney #: P≤0.05

## : P≤0.01

Table 17-2.

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Sex: Male

Generation: F0

Dose level ( mg/kg )	0				200			
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
<b>CARDIOVASCULAR SYSTEM</b>								
heart	( 5)				( 5)			
cellular infiltration, mononuclear fibrosis	1	0	0	1	2	0	0	2
	0	0	0	0	1	0	0	1
<b>HEMATOPOIETIC SYSTEM</b>								
bone marrow	( 5)				( 5)			
hematopoiesis, decreased, erythrocytic series	0	0	0	0	1	0	0	1
spleen	( 5)				( 5)			
increase, pigment deposition	0	0	0	0	1	0	0	1
<b>RESPIRATORY SYSTEM</b>								
lung	( 5)				( 5)			
accumulation of foamy cells	1	0	0	1	2	0	0	2
deposit, pigment	1	0	0	1	0	0	0	0
hypertrophy, media, artery	0	0	0	0	1	0	0	1
<b>DIGESTIVE SYSTEM</b>								
exocrine pancreas	( 5)				( 5)			
decrease, zymogen granules, acinar cell	0	0	0	0	1	0	0	1
duodenum	( 5)				( 5)			
erosion	0	0	0	0	1	0	0	1
liver	( 5)				( 5)			
hemorrhage	0	0	0	0	1	0	0	1
microgranuloma	4	0	0	4	3	0	0	3
hepatodiaphragmatic nodule	0	0	0	0	1	0	0	1
<b>URINARY SYSTEM</b>								
kidney	( 5)				( 5)			
cast, hyaline	0	0	0	0	0	2	3	5***#
degeneration, vacuolar, proximal tubule	0	0	0	0	0	1	4	5***#
dilatation, tubules	0	0	0	0	4	1	0	5***#
mineralization	1	0	0	1	0	0	0	0
necrosis, tubular epithelium, proximal tubule	0	0	0	0	0	5	0	5***#
regeneration, tubule	0	0	0	0	0	0	5	5***#
cellular infiltration, lymphocyte	0	0	0	0	5	0	0	5**
fibrosis, diffuse	0	0	0	0	2	0	0	2

Grade of histopathological finding; 1: slight, 2: moderate, 3: marked T: total

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

-: Not applicable.

Significant difference from the control group; Fisher \*: P≤0.05

\*\* : P≤0.01,

Mann-Whitney #: P≤0.05

##: P≤0.01

Table 17-2. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Sex: Male      Generation: F0

Dose level ( mg/kg )	0				200					
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		
<b>URINARY SYSTEM</b>										
kidney										
fibrosis, focal	1	0	0	1	0	0	0	0		
hypertrophy, tubular epithelium, collecting tubule	0	0	0	0	5	0	0	5**		
hypertrophy, tubular epithelium, Henle's loop	0	0	0	0	0	0	5	5***##		
<b>REPRODUCTIVE SYSTEM</b>										
prostate										
cellular infiltration, lymphocyte	( 5)	2	0	0	2	( 5)	1	0	0	1
<b>ENDOCRINE SYSTEM</b>										
adrenal gland										
vacuolation, cortex	( 5)	1	0	0	1	( 5)	0	0	0	0
<b>SPECIAL SENSE SYSTEM</b>										
Harderian gland										
cellular infiltration, lymphocyte	( 5)	0	0	0	0	( 5)	1	0	0	1

Grade of histopathological finding; 1: slight, 2: moderate, 3: marked      T: total

(): No. of animals examined microscopically at this site.      -: Not applicable.

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

Table 17-3.

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Sex: Female

Generation: F0

Dose level ( mg/kg )	0	20	60	200
No. of animals initially in study	12	12	9	12
No. of animals necropsied	12	12	9	12
No. of animals examined histologically	6	7	8	12
Organ Findings	1 2 3 T	1 2 3 T	1 2 3 T	1 2 3 T
<b>HEMATOPOIETIC SYSTEM</b>				
bone marrow	( 5)	( 5)	( 5)	( 5)
hematopoiesis, increased, granulocytic series	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	2 0 0 2
thymus	( 5)	( 1)	( 0)	( 5)
atrophy, cortex	0 0 0 0	1 0 0 1	- - - -	1 0 0 1
Kuersteiner's duct/cyst	1 0 0 1	0 0 0 0	- - - -	1 0 0 1
<b>RESPIRATORY SYSTEM</b>				
lung	( 5)	( 0)	( 1)	( 5)
lymphangiectasis	0 0 0 0	- - - -	0 0 0 0	1 0 0 1
accumulation of foamy cells	2 0 0 2	- - - -	0 0 0 0	1 0 0 1
cellular infiltration, mixed	0 0 0 0	- - - -	1 0 0 1	0 0 0 0
<b>DIGESTIVE SYSTEM</b>				
forestomach	( 5)	( 0)	( 0)	( 5)
squamous hyperplasia	1 0 0 1	- - - -	- - - -	0 0 0 0
glandular stomach	( 5)	( 1)	( 1)	( 5)
erosion	0 0 0 0	0 0 0 0	1 0 0 1	0 0 0 0
ulcer	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 1 1
fibrosis	0 0 0 0	1 0 0 1	0 0 0 0	0 0 0 0
liver	( 5)	( 5)	( 5)	( 5)
fatty change, hepatocyte	1 0 0 1	1 0 0 1	0 0 0 0	0 0 0 0
microgranuloma	1 0 0 1	1 0 0 1	2 0 0 2	3 1 0 4
extramedullary hematopoiesis	2 0 0 2	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0
proliferation, sinusoidal cell	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	1 0 0 1
<b>URINARY SYSTEM</b>				
kidney	( 6)	( 6)	( 7)	(12)
angiectasis, glomerulus	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	1 0 0 1
basophilic tubules	1 0 0 1	3 1 0 4	0 0 0 0	0 0 0 0
cast, hyaline	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	5 1 1 7**
degeneration, vacuolar, proximal tubule	0 0 0 0	2 0 0 2	0 2 4 6***	0 0 12 12***
dilatation, tubules	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	7 1 0 8**
mineralization	0 0 0 0	3 0 0 3	1 0 0 1	3 0 0 3
necrosis, tubular epithelium, proximal tubule	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	0 3 9 12***
regeneration, tubule	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	4 8 0 12***
cellular infiltration, lymphocyte	0 0 0 0	0 0 0 0	0 0 0 0	7 0 0 7*

Grade of histopathological finding; 1: slight, 2: moderate, 3: marked T: total

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

-: Not applicable.

Significant difference from the control group; Fisher \*: P&lt;0.05

\*\* : P&lt;0.01,

Mann-Whitney #: P&lt;0.05

##: P&lt;0.01

Table 17-3. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Sex: Female Generation: F0

Dose level ( mg/kg )	0				20				60				200							
No. of animals initially in study	12				12				9				12							
No. of animals necropsied	12				12				9				12							
No. of animals examined histologically	6				7				8				12							
Organ	Findings				1 2 3 T				1 2 3 T				1 2 3 T				1 2 3 T			
<b>URINARY SYSTEM</b>																				
kidney	fibrosis, focal				3 0 0 3				1 0 0 1				3 0 0 3				0 0 0 0*			
	hypertrophy, tubular epithelium, collecting tubule				0 0 0 0				0 0 0 0				4 0 0 4				12 0 0 12**			
	hypertrophy, tubular epithelium, Henle's loop				0 0 0 0				0 0 0 0				0 3 3 6***##				0 1 11 12***##			
<b>REPRODUCTIVE SYSTEM</b>																				
uterus	( 5)				( 0)				( 0)				( 5)							
	post delivery lesion				5 0 0 5				- - - -				- - - -				5 0 0 5			
<b>ENDOCRINE SYSTEM</b>																				
pituitary gland	( 5)				( 0)				( 0)				( 5)							
	cyst				0 0 0 0				- - - -				- - - -				1 0 0 1			
thyroid gland	( 5)				( 0)				( 0)				( 5)							
	ultimobranchial remnant				1 0 0 1				- - - -				- - - -				1 0 0 1			
<b>SPECIAL SENSE SYSTEM</b>																				
Harderian gland	( 5)				( 0)				( 0)				( 5)							
	cellular infiltration, lymphocyte				2 0 0 2				- - - -				- - - -				0 0 0 0			

Grade of histopathological finding; 1: slight, 2: moderate, 3: marked T: total

(): No. of animals examined microscopically at this site. -: Not applicable.

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

Table 17-4.

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Sex: Female      Generation: F0

Dose level ( mg/kg )	0					200						
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
<b>CARDIOVASCULAR SYSTEM</b>												
heart	( 5 )					( 5 )						
cellular infiltration, mononuclear	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
<b>HEMATOPOIETIC SYSTEM</b>												
bone marrow	( 5 )					( 5 )						
hematopoiesis, decreased, erythrocytic series	0	0	0	0	2+	0	0	2+	0	0	0	
thymus	( 5 )					( 5 )						
Kuersteiner's duct/cyst	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
<b>RESPIRATORY SYSTEM</b>												
lung	( 5 )					( 5 )						
accumulation of foamy cells	2	0	0	2	1	0	0	1	1	0	0	
osseous metaplasia	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	
<b>DIGESTIVE SYSTEM</b>												
exocrine pancreas	( 5 )					( 5 )						
decrease, zymogen granules, acinar cell	1	0	0	1	2	0	0	2	0	0	0	
cellular infiltration, lymphocyte	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
focus, hypertrophic, basophilic	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	
hyperplasia, duct	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
liver	( 5 )					( 5 )						
fatty change, hepatocyte	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
microgranuloma	5	0	0	5	4	1	0	5	1	0	5	
proliferation, sinusoidal cell	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	
<b>URINARY SYSTEM</b>												
kidney	( 5 )					( 5 )						
basophilic tubules	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
cast, hyaline	0	0	0	0	2	1	1	4**	2	1	1	
degeneration, vacuolar, proximal tubule	0	0	0	0	0	0	5	5***	0	0	5	
dilatation, tubules	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	
mineralization	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
necrosis, tubular epithelium, proximal tubule	0	0	0	0	0	5	0	5***	0	5	0	
regeneration, tubule	0	0	0	0	0	0	5	5***	0	0	5	
cellular infiltration, lymphocyte	0	0	0	0	5	0	0	5**	5	0	5**	
fibrosis, focal	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	

Grade of histopathological finding; 1: slight, 2: moderate, 3: marked      T: total

(): No. of animals examined microscopically at this site.      -: Not applicable.

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

+: Including one animal which showed decreased number both of erythrocytic and granulocytic series.

Table 17-4. Continued

Exp. No. 9329 (115-207)

Sex: Female Generation: F0

Dose level ( mg/kg )	0				200				
No. of animals initially in study	5				5				
No. of animals necropsied	5				5				
No. of animals examined histologically	5				5				
Organ	Findings				Findings				
	1	2	3	T	1	2	3	T	
<b>URINARY SYSTEM</b>									
kidney	hypertrophy, tubular epithelium, collecting tubule				0	0	0	0	5 0 0 5**
	hypertrophy, tubular epithelium, Henle's loop				0	0	0	0	0 1 4 5***
<b>ENDOCRINE SYSTEM</b>									
thyroid gland	( 5)				( 5)				
	ultimobranchial remnant				3	0	0	3	1 0 0 1
parathyroid gland	( 4)				( 4)				
	hyperplasia				0	0	0	0	1 0 0 1
adrenal gland	( 5)				( 5)				
	extramedullary hematopoiesis				1	0	0	1	0 0 0 0
<b>SPECIAL SENSE SYSTEM</b>									
Harderian gland	( 5)				( 5)				
	cellular infiltration, lymphocyte				0	0	0	0	2 0 0 2

Grade of histopathological finding; 1: slight, 2: moderate, 3: marked T: total

(): No. of animals examined microscopically at this site. -: Not applicable.

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

Table 17-5.

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Sex: Male

Generation: F0

Dose level ( mg/kg )	0				20				60				200			
No. of animals initially in study	0				0				2				0			
No. of animals necropsied	0				0				2				0			
No. of animals examined histologically	0				0				2				0			
Organ	Findings				1 2 3 T				1 2 3 T				1 2 3 T			

## REPRODUCTIVE SYSTEM

prostate

cellular infiltration, lymphocyte

- - - -

- - - -

( 2 )

1 0 0 1

- - - -

Grade of histopathological finding; 1: slight, 2: moderate, 3: marked T: total

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

-: Not applicable.

Table 17-6.

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

Exp. No. 9329 (115-207)

Sex: Female

Generation: F0

Dose level ( mg/kg )	0				20				60				200											
No. of animals initially in study	0				0				2				0											
No. of animals necropsied	0				0				2				0											
No. of animals examined histologically	0				0				2				0											
Organ	Findings				1 2 3 T				1 2 3 T				1 2 3 T				1 2 3 T							
REPRODUCTIVE SYSTEM																								
ovary	decreased,mature follicle				-				-				( 2 )				1 0 0 1				-			

Grade of histopathological finding; 1: slight, 2: moderate, 3: marked T: total  
 (): No. of animals examined microscopically at this site. -: Not applicable.

Table 17-7. Cell type and number per Sertoli cell in seminiferous tubules of rats at VII - VIII stage of spermatogenesis

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	Administration period				Recovery period			
	0		200		0		200	
No. of animals examined histologically	5		5		5		5	
Spermatogonia type A	0.12	± 0.06	0.11	± 0.01	0.09	± 0.02	0.10	± 0.02
Preleptotene spermatocyte	2.01	± 0.55	1.88	± 0.23	1.83	± 0.06	1.80	± 0.26
Pachytene spermatocyte	3.37	± 0.93	3.07	± 0.42	3.11	± 0.29	3.20	± 0.58
Round spermatid	7.08	± 1.40	7.05	± 1.03	6.57	± 0.44	6.75	± 0.77

Mean ± S.D.

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

Table 18. Copulation and fertility results in rats

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	0	20	60	200
No. of pairs mated	12	12	12	12
No. of pairs copulated	12	12	11	12
No. of pregnant females	12	12	9	12
Copulation index (%) 1)	100.0	100.0	91.7	100.0
Fertility index (%) 2)	100.0	100.0	81.8	100.0
<b>Estrus cycle</b>				
No. of animals examined	12	12	12	12
Mean estrous cycle (Days, Mean±S.D.)	4.2±0.4	4.1±0.3	4.2±0.7	4.4±0.5
Irregular estrous cycle a) (%) 3)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (16.7)	3 (25.0)

- 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

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

Table 19. Findings of delivery in dams(F0)

Exp. No. 9329 (115-207)

Dose level (mg/kg)	0	20	60	200
No. of pregnant females	12	12	9	12
No. of dams delivered live pups	12	12	9	12
Duration of gestation (Day, Mean $\pm$ S.D.)	22.4 $\pm$ 0.5	22.3 $\pm$ 0.5	22.1 $\pm$ 0.3	21.9 $\pm$ 0.5*
No. of corpora lutea (Mean $\pm$ S.D.)	226(18.8 $\pm$ 4.3)	225(18.8 $\pm$ 4.5)	144(16.0 $\pm$ 2.1)	204(17.0 $\pm$ 3.1)
No. of implantation sites (Mean $\pm$ S.D.)	185(15.4 $\pm$ 1.6)	181(15.1 $\pm$ 2.1)	129(14.3 $\pm$ 1.0)	177(14.8 $\pm$ 1.5)
No. of pups born (Mean $\pm$ S.D.)	167(13.9 $\pm$ 1.3)	164(13.7 $\pm$ 2.0)	122(13.6 $\pm$ 1.3)	165(13.8 $\pm$ 2.2)
No. of live pups born (Mean $\pm$ S.D.)				
Total	167(13.9 $\pm$ 1.3)	159(13.3 $\pm$ 2.2)	120(13.3 $\pm$ 1.2)	163(13.6 $\pm$ 2.2)
Male	84( 7.0 $\pm$ 2.1)	88( 7.3 $\pm$ 2.1)	53( 5.9 $\pm$ 1.9)	79( 6.6 $\pm$ 2.2)
Female	83( 6.9 $\pm$ 2.2)	71( 5.9 $\pm$ 2.2)	67( 7.4 $\pm$ 2.1)	84( 7.0 $\pm$ 1.9)
Sex ratio (Mean $\pm$ S.D.)	1.19 $\pm$ 0.70	1.48 $\pm$ 0.85	0.91 $\pm$ 0.52	1.08 $\pm$ 0.71
No. of live pups on day 4 (Mean $\pm$ S.D.)				
Total	166(13.8 $\pm$ 1.3)	151(12.6 $\pm$ 2.7)	118(13.1 $\pm$ 1.4)	158(13.2 $\pm$ 2.2)
Male	84( 7.0 $\pm$ 2.1)	81( 6.8 $\pm$ 2.3)	52( 5.8 $\pm$ 1.9)	74( 6.2 $\pm$ 2.3)
Female	82( 6.8 $\pm$ 2.2)	70( 5.8 $\pm$ 2.0)	66( 7.3 $\pm$ 2.3)	84( 7.0 $\pm$ 1.9)
No. of dead pups (Mean $\pm$ S.D.)	0( 0.0 $\pm$ 0.0)	5( 0.4 $\pm$ 0.7)	2( 0.2 $\pm$ 0.4)	2( 0.2 $\pm$ 0.4)
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)	84.4 $\pm$ 13.6	83.4 $\pm$ 15.7	90.3 $\pm$ 8.0	88.3 $\pm$ 11.2
Delivery index (% Mean $\pm$ S.D.) 3)	90.4 $\pm$ 4.3	90.8 $\pm$ 6.6	94.5 $\pm$ 5.0	92.9 $\pm$ 8.9
Live birth index (% Mean $\pm$ S.D.) 4)	100.0 $\pm$ 0.0	96.8 $\pm$ 5.2	98.5 $\pm$ 3.0	98.8 $\pm$ 2.8
Viability index on day 4 (% Mean $\pm$ S.D.) 5)				
Total	99.4 $\pm$ 1.9	94.7 $\pm$ 11.9	98.3 $\pm$ 3.4	96.9 $\pm$ 3.9
Male	100.0 $\pm$ 0.0	92.9 $\pm$ 16.3	98.4 $\pm$ 4.8	93.0 $\pm$ 9.4
Female	99.0 $\pm$ 3.6	99.2 $\pm$ 2.9	97.2 $\pm$ 8.3	100.0 $\pm$ 0.0

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 the control group; \*: P  $\leq$  0.05 \*\*: P  $\leq$  0.01

Table 20. Body weight change in pups(F1) from rats

Exp. No. 9329 (115-207)

Unit : g

Dose level (mg/kg)	0		20		60		200	
No. of litters	12		12		9		12	
	Mean ± S.D.	( N )	Mean ± S.D.	( N )	Mean ± S.D.	( N )	Mean ± S.D.	( N )
Male								
Days after birth	0	6.8 ± 0.4 (12)	6.6 ± 0.7 (12)	6.5 ± 0.4 (9)	6.0 ± 0.6** (12)			
	4	9.9 ± 1.6 (12)	9.8 ± 1.4 (12)	9.9 ± 1.2 (9)	9.0 ± 1.4 (12)			
Female								
Days after birth	0	6.4 ± 0.5 (12)	6.2 ± 0.7 (12)	6.1 ± 0.3 (9)	5.6 ± 0.6** (12)			
	4	9.4 ± 1.7 (12)	9.4 ± 1.3 (12)	9.2 ± 1.1 (9)	8.6 ± 1.5 (12)			

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

Table 21-1. Summary of gross findings of pups(F1) from rats (sacrificed, male)

Exp. No. 9329 (115-207)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	0	20	60	200
No. of pups necropsied	84	81	52	74
Organ Findings				
<b>CARDIOVASCULAR SYSTEM</b>				
heart				
red patch/zone	0	1	0	0
<b>URINARY SYSTEM</b>				
kidney				
dilated pelvis	5	2	7	2
cyst	0	0	1	0
<b>INTEGUMENTARY SYSTEM</b>				
skin				
crust	5	4	0	10

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

Table 21-2. Summary of gross findings of pups(F1) from rats (sacrificed, female)

Exp. No. 9329 (115-207)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	0	20	60	200
No. of pups necropsied	82	70	66	84
Organ Findings				
DIGESTIVE SYSTEM				
liver white patch/zone	0	0	0	1
URINARY SYSTEM				
kidney dilated pelvis	2	3	2	1
INTEGUMENTARY SYSTEM				
skin crust	5	3	0*	7

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