

最 終 報 告 書

試験名：シクロドデカ-1,5,9-トリエンのラットを用いた
経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

試験番号：R-959

試験期間：2007年7月27~2011年6月17日

試験施設

株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所
〒412-0039 静岡県御殿場市かまど 1284

試験委託者

厚生労働省医薬食品局審査管理課 化学物質安全対策室
〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2

株式会社ボゾリサーチセンター
〒151-0065 東京都渋谷区大山町 36-7

1. 目次

1. 目次	2
4. 要約	11
5. 緒言	13
6. 試験材料及び方法	14
6.1 被験物質及び媒体	14
6.1.1 被験物質	14
6.1.2 媒体	14
6.2 被験液の調製	15
6.2.1 被験液の調製及び保存方法	15
6.2.2 被験液の安定性	15
6.2.3 被験液の濃度確認	15
6.3 試験動物	16
6.4 飼育条件	17
6.5 動物の識別	17
6.6 投与経路、投与期間及び投与回数並びに回復期間とそれらの選択理由	18
6.7 投与方法	18
6.8 投与量及び群構成	18
6.9 投与量の設定根拠	19

6.10	観察及び検査の方法.....	19
6.10.1	一般状態の観察.....	19
6.10.2	詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定.....	19
6.10.3	体重測定.....	20
6.10.4	摂餌量測定.....	20
6.10.5	腔垢検査.....	20
6.10.6	交配方法.....	21
6.10.7	分娩及び授乳観察.....	21
6.10.8	尿検査（摂水量測定を含む）.....	22
6.10.9	血液学検査.....	22
6.10.10	血液化学検査.....	23
6.10.11	病理学検査.....	24
6.11	統計解析.....	25
7.	試験結果.....	27
7.1	一般状態（Table 1-1~1-7、Appendix 1~22）.....	27
7.2	詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定及び自発運動量の測定 （Fig. 1~5、Table 2-1~2-84、Appendix 23~280）.....	27
7.3	体重（Fig. 6~8、Table 3-1~3-7、Appendix 281~302）.....	28
7.4	摂餌量（Fig. 9~11、Table 4-1~4-7、Appendix 303~324）.....	28
7.5	尿検査（摂水量測定を含む）（Table 5-1~5-8、Appendix 325~342）.....	28
7.6	血液学検査（Table 6-1~6-8、Appendix 343~350）.....	28
7.7	血液化学検査（Table 7-1~7-8、Appendix 351~358）.....	29
7.8	器官重量（Table 8-1~8-8、Appendix 359~388）.....	29
7.9	剖検所見（Table 9-1、9-2、Appendix 389~494）.....	29
7.10	病理組織学検査（Table 10-1~10-4、Appendix 389~494）.....	30
7.11	性周期（Table 11、Appendix 495~498）.....	31
7.12	交配成績（Table 12、Appendix 499~502）.....	32
7.13	分娩成績及び分娩・授乳状態（Table 13、Appendix 503~506）.....	32
7.14	出生児の観察（Table 14、Appendix 507~510）.....	32
7.15	出生児の生存率（Table 15、Appendix 511~514）.....	32
7.16	出生児の体重（Table 16、Appendix 515~518）.....	32
7.17	出生児の生後4日剖検所見（Table 17、Appendix 519~522）.....	32
8.	考察.....	33
9.	文献.....	35

図

Fig. 1~5	自発運動量の測定
Fig. 6~8	体重
Fig. 9~11	摂餌量

表

Table 1-1~1-7	一般状態
Table 2-1~2-23	ホームケージ内観察
Table 2-24~2-46	手に持つての観察
Table 2-47~2-69	オープンフィールド内観察
Table 2-70~2-74	機能検査
Table 2-75~2-79	握力測定
Table 2-80~2-84	自発運動量の測定
Table 3-1~3-7	体重
Table 4-1~4-7	摂餌量
Table 5-1~5-8	尿検査（含、摂水量）
Table 6-1~6-8	血液学検査
Table 7-1~7-8	血液化学検査
Table 8-1~8-8	器官重量
Table 9-1、9-2	剖検所見
Table 10-1~10-4	病理組織学検査
Table 11	性周期
Table 12	交配成績
Table 13	分娩成績
Table 14	出生児の観察
Table 15	出生児の生存率
Table 16	出生児の体重
Table 17	出生児の生後 4 日剖検所見

4. 要約

シクロドデカ-1,5,9-トリエンの0 (対照群: コーンオイル)、12、60、及び300 mg/kg を、Sprague-Dawley 系 SPF ラットの雄には交配前14日間及び交配期間を通して剖検前日まで(42日間)、雌には交配前14日間及び交配期間並びに妊娠期間を通して授乳4日まで(42~53日間)投与し、反復投与毒性及び生殖発生毒性を検討した。更に、0及び300 mg/kg 投与群については42日間投与した後、14日間の回復期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

1) 反復投与毒性

いずれの群においても死亡動物は認められなかった。また、機能検査、握力測定及び自発運動量の測定、摂餌量、尿検査及び剖検所見では、被験物質投与による影響は認められなかった。

一般状態では、投与期間中、300 mg/kg 投与群の雌雄に被験物質の刺激に基づく流涎がみられた。流涎は投与3週以降の投与約2時間後に散見され、詳細な一般状態観察では各投与群でみられた。

体重では、300 mg/kg 投与群の雄で投与期間中、同群の雌で妊娠14日以降に増加抑制が認められた。

血液学検査では、投与期間終了時検査において、60 mg/kg 投与群の雄でプロトロンビン時間の延長、300 mg/kg 投与群の雄でプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、フィブリノーゲン量の高値が認められた。また、300 mg/kg 投与群の雌でリンパ球及び好中球の絶対数、好塩基球の百分率及び絶対数の低値を伴う白血球数の低値が認められた。

血液化学検査では、投与期間終了時検査において、300 mg/kg 投与群の雌でクレアチニンの低値が認められた。

病理学検査では、投与期間終了時検査において、300 mg/kg 投与群の雌雄で肝臓の重量の高値が認められ、組織学的に小葉中心性肝細胞肥大がみられた。60 mg/kg 投与群の雌では小葉中心性肝細胞肥大を伴っていないものの、肝臓の重量に高値が認められた。また、300 mg/kg 投与群の雄の腎臓重量の高値が認められ、組織学的に尿細管上皮細胞に $\alpha 2\mu$ -グロブリンに由来する好酸性小体の出現が12 mg/kg 投与群の雄1例、60 mg/kg 投与群の雄2例、300 mg/kg 投与群の雄5例にみられ、300 mg/kg 投与群で発現頻度が増加した。なお、2週間の休薬により変化は消失するか、頻度及び程度が軽減した。

2) 生殖発生毒性

300 mg/kg 投与群で出生児数の低値が認められた。なお、性周期、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には被験物質投与の影響は認められなかった。更に、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生率及び性比並び

R-959

に授乳期間中の授乳状態には被験物質投与の影響は認められなかった。

出生児では、外表観察、出生時及び生後 4 日の体重及び生後 4 日剖検所見及び生存率には被験物質投与による変化は認められなかった。

これらの結果から、シクロドデカ-1,5,9-トリエンの反復投与毒性に対する無影響量は雌雄ともに 12 mg/kg/day、生殖発生毒性に対しては雄親動物に対する無影響量は 300 mg/kg/day、雌親動物及び児動物に対する無影響量はいずれも 60 mg/kg/day と判断した。

R-959

5. 緒言

厚生労働省医薬食品局審査管理課 化学物質安全対策室の委託により、シクロドデカ-1,5,9-トリエンのラットを用いた経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を実施したので、その成績を報告する。

R-959

6. 試験材料及び方法

6.1 被験物質及び媒体

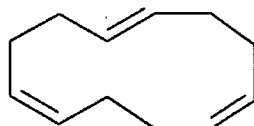
6.1.1 被験物質

シクロドデカ-1,5,9-トリエンは厚生労働省医薬食品局審査管理課 化学物質安全対策室から以下の情報とともに供給された（添付資料 1、2）。

名称 : シクロドデカ-1,5,9-トリエン

CAS 番号 : 4904-61-4

構造式又は示性式 :



分子量 : 162.27

性状 : 無色透明の液体

純度 : 94.7%（異性体合算値）

不純物 : 不明

比重 : 0.89

安定性 : 関連試験終了後に残余被験物質で含量を確認した結果、安定性に問題はなかった（添付資料 3）。

入手量 : 2L

保存方法 : 室温（許容値：1~30°C、実測値：18~25°C）、遮光

保存場所 : 御殿場研究所 被験物質保存室及び第 1 研究棟 2 階被験物質調製室

残量の処置 : 被験物質 5 g を保存試料として御殿場研究所 被験物質保存室に保存した。分析用に小分けした残量及び動物試験終了後の残量はすべて焼却処分した。

6.1.2 媒体

名称 : コーンオイル

ロット番号 : LTH4750

製造者 : 和光純薬工業株式会社

保存方法 : 室温

保存場所 : 御殿場研究所 第 1 研究棟 2 階被験物質調製室

6.2 被験液の調製

6.2.1 被験液の調製及び保存方法

濃度ごとに必要量の被験物質を秤量し、コーンオイルに溶解し、メスシリンダーに移し、更に媒体を加えて所定の濃度（2.4、12 及び 60mg/mL 液）を調製した。調製は 7 日間に 1 回以上の頻度で行い、使用時まで褐色ガラス瓶（遮光瓶）に入れて冷所（冷蔵庫内、実測値：2~6℃）で保存し、使用前に室温に戻した。投与後の残液は吸水性のよいもの（新聞紙、ペーパータオル等）に吸収させて焼却処分した。

6.2.2 被験液の安定性

本被験物質の 1 及び 200 mg/mL 液（媒体：コーンオイル）は、遮光容器で冷所（冷蔵庫内）8 日間保存後、室温 24 時間は安定であることが株式会社ボゾリサーチセンターで確認されている（添付資料 4、試験番号：A-2005）。

6.2.3 被験液の濃度確認

雄の投与第 1 週と投与最終週の投与に用いる各濃度液について、株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所で GC 法により分析した。その結果、各濃度液ともに表示値に対する被験物質の割合は 99.2~103.0%であり、いずれも許容範囲内（濃度：表示値に対する割合；100±10%）であった（添付資料 5、6）。

[測定対象標準物質]

製造者 : Fluka
 名称 : シクロドデカ-1,5,9-トリエン
 ロット番号 : 145684/1
 保存方法 : 室温（許容値：1~30℃、実測値：18~26℃）、遮光
 保存場所 : 御殿場研究所 被験物質保存室及び生化学部標準物質保存場所

[測定実測試料の調製]

以下の表に従い、各濃度の測定試料をアセトンで希釈した後、測定実測試料を n=1 で用時調製した。

測定試料 (mg/mL)	1 次希釈			2 次希釈		希釈率
	採取量 (mL)	定容量 (mL)		採取量 (mL)	定容量 (mL)	
2.4	1	25		—	—	25
12	1	30		2.5	10	120
60	1	50		2.5	30	600

[測定条件]

GC 条件

カラム	:	DB-1 (0.32 mm I.D.×30 m、膜厚 0.25 μm、 Agilent Technologies Inc.)
キャリアガス	:	He
流量モード	:	コンスタントフローモード
流量	:	2 mL/min
注入口	:	スプリット注入口
スプリット比	:	5:1
注入口温度	:	230°C
検出器	:	Flame Ionization Detector (FID)
検出器温度	:	280°C
H ₂ 流量	:	40 mL/min
Air 流量	:	450 mL/min
Makeup gas 流量	:	50 mL/min (N ₂)
オープン温度	:	100°C→155°C (10°C/min)
試料注入量	:	1 μL

[測定値の算出]

標準試料溶液を GC へ 3 回注入してシクロドデカ-1,5,9-トリエンのピーク面積の平均値 (Q_s) を求めた。別に測定実測試料を GC へ 1 回注入してシクロドデカ-1,5,9-トリエンのピーク面積 (Q_t) を求め、以下の式により測定試料中のシクロドデカ-1,5,9-トリエン濃度を求めた。

$$\text{測定試料中シクロドデカ-1,5,9-トリエン濃度 (mg/mL)} = \frac{Q_t}{Q_s} \times A \times F \times \frac{1}{1000}$$

Q _t	:	測定実測試料のシクロドデカ-1,5,9-トリエンのピーク面積
Q _s	:	標準試料溶液のシクロドデカ-1,5,9-トリエンの平均ピーク面積
A	:	標準試料溶液中のシクロドデカ-1,5,9-トリエン濃度 (μg/mL)
F	:	希釈率

6.3 試験動物

Sprague-Dawley 系 SPF ラット [CrI:CD(SD)、日本チャールス・リバー株式会社、厚木飼育センター] の雄 62 匹及び雌 73 匹をそれぞれ 8 週齢で入手^{注)}し、15 日間の検疫・馴化飼育を行った。その間、一般状態の観察（詳細な一般状態の観察を含む）、体重測定及び性周期検査（検疫期間終了後の 9 日間）を基に、雄は一般状態、雌は一般状態及び性周期にそれぞれ異常がなく、体重増加が良好な雄 48 匹及び雌 58 匹をそれぞれ

れ選択し、10 週齢で投与に使用した。投与開始時の体重範囲は雄で 342~406 g、雌は 230~275 g であった。

なお、群分けは群分け当日（投与開始の前日）の体重により層別化し、各群の平均体重ができるだけ均等となるよう各群に割付けた。個体の割付けはコンピュータを用いたブロック配置法及び無作為抽出法の組み合わせ（ブロック配置法で必要な群を構成し、試験群及び群内の個体番号を無作為に割当てた）で行った。群分けから除外された動物のうち、雄 15 匹及び性周期異常の雌 1 匹はエーテル深麻酔下で安楽死させた。残りの雌 14 匹は無処置動物として継続飼育した。なお、継続飼育した無処置雌動物は死亡などにより交配すべき相手がいない動物が認められなかったため、交配期間終了後エーテル深麻酔下で安楽死させた。

注）：試験計画書に従い、動物発注数は雄 60 匹及び雌 70 匹であったが、実際には雄 62 匹及び雌 73 匹が納入された。

6.4 飼育条件

動物は、温度 21~24°C、相対湿度 48~73%、換気回数 1 時間 10~15 回、照明 1 日 12 時間（07:00~19:00）の動物飼育室（飼育室番号：301 号室）でブラケット式金属製網ケージ（W250×D350×H200 mm：日本ケージ株式会社）で個別に、交配期間中は雌雄各 1 匹の計 2 匹を収容した。なお、妊娠 17 日から授乳 4 日までは、床敷（ホワイトフレーク：日本チャールス・リバー株式会社）を入れたプラスチック製エコンケージ（W340×D400×H185 mm：日本クレア株式会社）に個別に収容した。飼料は NMF 固形（滅菌：オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号：070620、070816）をステンレス製給餌器を用いて自由に摂取させた。飲料水は水道水（御殿場市営水道水：給水瓶使用）を自由に摂取させた。

飼料中の混入物質等については、使用したロットについて財団法人日本食品分析センターで実施した分析結果を入手し、床敷については、財団法人日本食品分析センターで定期的（年 6 回）に実施した分析結果を入手した。飲料水については、水道法に準拠した水質の分析を芝浦セムテック株式会社（旧社名：東芝機械環境センター株式会社）に定期的（年 4 回）に依頼し、結果を入手した。これらのデータにより飼料、飲料水及び床敷中の混入物質が試験成績に影響を与える可能性のないことを確認し、分析報告書の写しを保存した。

6.5 動物の識別

動物の個体識別は入荷時に小動物用耳標をつけて行った。群分け後は、性別及び投与量ごと（対照群、低、中及び高用量の順）に 4 桁の番号をつけた。なお、1000 の位は群、100 の位は性（0 番を雄、1 番を雌）、10 と 1 の位は個体番号とした。飼育ケージに群ごとに色分けしたケージラベルを付け、試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号、剖検予定日（主群の雄及び回復群の雌雄）、交尾成立日（主群の雌雄）及び分娩日（主群の雌）を明記した。

6.6 投与経路、投与期間及び投与回数並びに回復期間とそれらの選択理由

投与経路は、OECD Guideline for Testing of Chemicals 422 に準じ、経口投与を選択した。投与期間は、主群の雄及び回復群の雌雄で交配前 14 日間、交配期間 14 日間及び交配期間終了後 14 日間の 42 日間、主群の雌で交配前 14 日間、交配期間及び妊娠期間を通して授乳 4 日までの 42~53 日間とした。

回復期間は回復群の雌雄について投与終了後 14 日間とし、その間休業し観察を行った。

6.7 投与方法

投与方法は、げっ歯類の経口投与に際して一般的な強制経口投与とした。投与容量は 5 mL/kg 体重とし、フレキシブル胃ゾンデを用いて強制経口投与した(08:27~12:21、ただし、投与時に分娩中であった動物は、分娩終了後の 14:20~15:19 に投与した)。対照群には媒体（コーンオイル）を同様に投与した。個体ごとの投与液量は最新の体重を基準に算出した。なお、雌の妊娠期間中については、妊娠 7 日以降は妊娠 7 日の体重を基準に算出した。

6.8 投与量及び群構成

投与量は 12、60 及び 300 mg/kg の 3 用量とし、対照群を加え 4 群構成とした。1 群当たりの動物数は交配を行う主群の各群で雌雄各 12 匹、交配しない回復群として対照群及び高用量群で雌各 5 匹とした。なお、雄の対照群及び高用量群の群内番号 8 番以降の動物は、最終投与終了日以降は回復群に移行した。群構成表を表 1. に示した。

表 1. 群構成表

試験群	投与量 (mg/kg)	被験液濃度 (mg/mL)	性	主群		回復群	
				動物数	動物番号	動物数	動物番号
対 照 群	0	0	雄	12	1001~1012	5 ^{注)}	1008~1012
			雌	12	1101~1112	5	1113~1117
低用量群	12	2.4	雄	12	2001~2012	—	—
			雌	12	2101~2112	—	—
中用量群	60	12	雄	12	3001~3012	—	—
			雌	12	3101~3112	—	—
高用量群	300	60	雄	12	4001~4012	5 ^{注)}	4008~4012
			雌	12	4101~4112	5	4113~4117

注)：雄の回復群は主群より移行した。

6.9 投与量の設定根拠

先に実施した「シクロドデカ-1,5,9-トリエンのラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験（予備試験）」（投与量：100、300 及び 1000 mg/kg、株式会社ボゾリサーチセンター試験番号：C-R068）では、300 mg/kg 以上の投与群で自発運動の亢進、更に 1000 mg/kg で振戦、体重増加抑制がみられ、雄 2 例が死亡した。また、各投与群で摂餌量の低値、肝臓重量の高値等が認められたが、100 mg/kg 投与群の変化は軽度なものであった¹⁾。したがって、本試験では自発運動の亢進及び肝臓重量の高値は認められるが、長期投与での死亡はないと予想される 300 mg/kg を高用量とし、以下公比 5 で除して 60 及び 12 mg/kg の 3 用量を設定した。

6.10 観察及び検査の方法

試験日の起算は下記の通りとした。

投与開始日	: 投与第 1 日
交尾成立日	: 妊娠 0 日
交尾までに要した日数	: 交配開始日を 0 日として起算
分娩終了日	: 授乳 0 日
回復開始日（投与期間終了の翌日）	: 回復第 1 日

6.10.1 一般状態の観察

全個体について、投与期間中は毎日 3 回（投与前、投与直後及び投与約 2 時間後）、回復期間中は毎日 1 回（午前中）、それぞれ体外表、栄養状態、姿勢、行動及び排泄物の異常などの一般状態を観察した。

6.10.2 詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定

詳細な一般状態の観察は、投与開始前に 1 回、全個体について行った。また、主群の雄は投与期間中毎週 1 回、雌は交配前投与期間中は毎週 1 回、妊娠期間中及び授乳期間中は指定された日（妊娠 1、7、14 及び 20 日、授乳 4 日）に、交配期間中の未交尾動物は交配 7 及び 14 日にそれぞれ行った。回復群は投与期間中及び回復期間中毎週 1 回行った。機能検査、握力及び自発運動量の測定は、主群の雄は投与終了週（投与 6 週、投与第 38 日）に、主群の雌は授乳 4 日（投与第 42~44 日）に、回復群の雌雄は投与終了週（投与 6 週、投与第 38 日）及び回復終了週（回復 2 週、回復第 11 日）に 1 群当たり 5 匹について行った。上記の観察、検査及び測定は動物をランダムに配置し、観察者に対して投与量などの情報を制限（ブラインド化）した状態で行った。なお、詳細な一般状態の観察及び機能検査は、実数データ項目以外はスコア化した評点法を用いた。

1) 詳細な一般状態の観察

- ・ ホームケージ内観察
姿勢、痙攣、異常行動

- 手に持ったの観察

ホームケージからの取り出し易さ、ハンドリングに対する反応（取り扱いやすさ、発声など）、被毛・皮膚の状態（被毛の汚れ、粗毛、外傷、皮膚の色など）、眼球（眼球突出、眼瞼の開き具合）、眼・鼻の分泌物、可視粘膜、自律神経機能（流涙、流涎、立毛、瞳孔径、呼吸）

- オープンフィールド内観察

覚醒状態、歩行、姿勢、振戦、痙攣、立ち上がり回数、排泄物（排糞数、排尿）、常同行動（身繕い、旋回など）、異常行動（自咬、後方突進など）

2) 機能検査

聴覚反応、接近反応、接触反応、痛覚反応、瞳孔反射、空中正向反射、着地開脚幅

3) 握力測定

機能検査に引き続き、CPU ゲージ MODEL-9502A（アイコーエンジニアリング株式会社）を用いて前肢及び後肢の握力を測定した。

4) 自発運動量の測定

握力測定に引き続き、実験動物用自発運動センサーNS-AS01（株式会社ニューロサイエンス）を用いて自発運動量を測定した。測定は 1 時間とし、10 分間隔及び 0~60 分の集計を行った。

6.10.3 体重測定

主群の雄は投与第 1、4、8、11、15、18、22、25、29、32、36、39、42 日及び剖検日に、回復群の雌雄は主群の雄の測定日に加え、回復第 1、4、8、11、14 日及び剖検日に、主群の雌は投与第 1、4、8、11、15 日（未交尾動物は投与第 18 日にも測定）、妊娠 0、4、7、11、14、17 及び 20 日並びに授乳 0 及び 4 日に体重を測定した。なお、午後の分娩観察時に分娩の終了が確認された個体の授乳 0 日の体重測定(14:01~16:59)を除き 08:25~11:04 の間に行った。剖検日には相対器官重量算出のため、前日から約 16 時間絶食させた後の体重を測定した。

6.10.4 摂餌量測定

全個体について、主群の雄は投与第 1、4、8、11、15、32、36、39 及び 42 日に、回復群の雌雄は主群の雄の測定日に加え、回復第 1、4、8、11 及び 14 日に、主群の雌は投与第 1、4、8、11 及び 15 日、妊娠 1、4、7、11、14、17 及び 20 日並びに授乳 2 及び 4 日に残餌量を測定し、前日の給餌量から 1 匹当たりの 1 日摂餌量を算出した。給餌量及び残餌量の測定は 08:05~11:06 の間に行った。

6.10.5 腔垢検査

主群の雌の全個体について、投与開始翌日から交尾が認められるまで毎日（午前中）腔垢を採取し、鏡検した。交配前投与期間中は腔垢像を発情前期、発情期、発情後期及び発情休止期に分類し、発情期像発現回数及び発情期から次の発情期までの日数(性

周期)を調べた。交配期間中は膣垢内の精子の有無を調べた。

6.10.6 交配方法

交配前投与期間終了後、主群の同一投与群の雌雄を 1:1 で終夜同居させ、翌朝、膣栓形成あるいは膣垢中に精子を確認したものを妊娠 0 日とした。交尾までに要した日数は交配開始日を 0 日と起算した。交尾が確認されない場合は交配期間終了日を妊娠 0 日として一般状態の観察、体重・摂餌量測定、投与及び次項の母動物の観察に準じる検査を行った。

6.10.7 分娩及び授乳観察

1) 母動物の観察

交尾確認雌動物は全例自然分娩させ、分娩状態の異常の有無を観察した。分娩終了の確認は妊娠 21 日から妊娠 25 日の午前中まで 1 日 2 回（午前、午後）行い、妊娠期間を 0.5 日単位で算出した。分娩が午後 5 時に終了していた場合、その日を授乳 0 日とした。妊娠 25 日の午前 10 時までに分娩しなかった対照群及び 1000 mg/kg 投与群の各 1 例（動物番号：1107、4104）は、エーテル麻酔下で腹大動脈切断により放血致死させた後、剖検を行い、妊娠の有無を確認した。その結果、着床が認められなかったため不妊と判断し、妊娠期間に相当する時期のデータを統計解析より除外した。分娩が終了した母動物は胎盤及び羊膜の処理の有無を観察し、分娩終了日を授乳 0 日とし、授乳 4 日まで出生児を授乳させ、児集め、営巣及び授乳を指標として授乳状態を観察した。

分娩した母動物は、授乳期間中に全児が死亡した 12 mg/kg 投与群の 1 例（動物番号：2110）は授乳 2 日の時点で、他は授乳 4 日から一夜（約 16~20 時間）絶食した授乳 5 日の時点で各群 5 匹を血液学検査及び血液化学検査のための採血後に、残りの動物はエーテル麻酔下で腹大動脈切断により放血致死させた後に、黄体数及び着床痕数を数えた。

2) 出生児の観察

出生日に出生児数、死産児数を数えた。出生児は外表異常の有無を観察^{注)}し、性別を判定して体重を測定した後、母動物に授乳させた。出生児は生死の観察を生後 4 日まで毎日 1 回行った。なお、死産児及び死亡児は廃棄した。外表異常児はリン酸緩衝 10 vol%ホルマリン液に固定し、保存した。

生後 4 日に体重を測定した後、全例をエーテル麻酔下で放血致死させて剖検を行い、頭部・胸部・腹部を含む器官・組織の異常の有無を調べた。なお、出生児の体重は個体別に測定し、各腹単位で雌雄別に平均値を算出した。

注)：頭部の陥没や裂、顔面の鼻吻や上下顎、口唇のゆがみや裂、眼瞼や耳介の大きさ、形状、左右のバランス、胸腹部のゆがみや大きさ、内部臓器の突出、尾部の長さ、形状、数、欠損、四肢部の長さ、形状、指の数、欠損及び左右のバランスに注意して観察し、正常と異なる場合を異常とした。

6.10.8 尿検査（摂水量測定を含む）

投与終了週（投与 6 週、投与第 37~38 日）及び回復終了週（回復 2 週、回復第 9~10 日）に雄の各群の 5 例（回復群のある群は回復群の全個体、その他の群は動物番号が若い 5 例）について、それぞれ採尿器をセットしたケージに収容し、絶食・自由摂水下で 4 時間尿を、次いで自由摂食・自由摂水下でその後の 20 時間尿を採取した。検査項目は以下の通りである。なお、採取した最初の 4 時間尿について pH 以下沈渣までの検査と尿量を、その後に得られた 20 時間尿を用いて浸透圧及び尿量の測定を行い、尿量は 4 時間の尿量及び 20 時間の尿量を合計して算出した。摂水量は、採尿器をセットしたケージに収容した状態で前日からの 1 日の摂取量を給水瓶を用いて測定した。

検査項目	測定方法
pH	オーションスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
たん白質	オーションスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
ケトン体	オーションスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
グルコース	オーションスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
潜血	オーションスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
ビリルビン	オーションスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
ウロビリノーゲン	オーションスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] ^{a)}
色調	肉眼観察
沈渣	鏡検法
尿量（4 時間量）	目盛付スピッツ管を用いた容量測定（単位：mL）
浸透圧	氷点降下法 ^{b)} （単位：mOsm/kg）
尿量（20 時間量）	メスシリンダーを用いた容量測定（単位：mL）
摂水量（24 時間量）	重量測定
使用測定機器	

a) : AUTION MINITM AM-4290（アークレイ株式会社）

b) : 自動浸透圧測定装置 オートアンドスタット OM-6030（アークレイ株式会社）

6.10.9 血液学検査

最終投与翌日及び回復期間終了日に、前日から一夜（約 16~20 時間）絶食させた各群雌雄各 5 匹^{注1)}について、エーテル麻酔下に開腹し、腹大動脈から EDTA-2K 加採血瓶（SB-41：シスメックス株式会社）に血液を採取し、以下の項目について測定した。なお、全例について、May-Gruenwald-Giemsa 染色法による血液塗抹標本を作製した。ただし、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間及びフィブリノーゲン量については、3.8%クエン酸ナトリウム溶液加試験管（血液 9 容に対し 1 容の割合）に採取した血液を遠心分離（約 3,000 rpm、約 1,600×g、約 10 分間）して得られた血漿を用いて測定した。

検査項目	測定方法	単位
赤血球数(RBC)	2角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{c)}	10 ⁴ /μL
ヘモグロビン量(Hb)	シアンメトヘモグロビン変法 ^{c)}	g/dL
ヘマトクリット値(Ht)	赤血球数及び平均赤血球容積から算出 ^{c)}	%
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 ^{c)}	fL
平均赤血球血色素量(MCH)	赤血球数及びヘモグロビン量から算出 ^{c)}	pg
平均赤血球血色素濃度(MCHC)	ヘモグロビン量及びヘマトクリット値から算出 ^{c)}	g/dL
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 ^{c)}	%
血小板数(Platelet)	2角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{c)}	10 ⁴ /μL
白血球数(WBC)	2角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{c)}	10 ² /μL
白血球百分率 ^{注2)}	ペルオキシダーゼ染色によるレーザーフローサイトメトリー法+2角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{c)}	%
各白血球細胞の絶対数 ^{注2)}	ペルオキシダーゼ染色によるレーザーフローサイトメトリー法+2角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{c)}	10 ² /μL
プロトロンビン時間 (PT)	クロット法 ^{d)}	s
活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	クロット法 ^{d)}	s
フィブリノーゲン量	トロンボプラスチン法 ^{d)}	mg/dL
使用測定機器		

c): 総合血液学検査装置 アドヴィア 120 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Illinois, USA, 旧社名: Bayer Corporation, New York, USA)

d): 血液凝固自動測定装置 ACL 100 (Instrumentation Laboratory)

注 1): 主群の検査対象各群雌雄各 5 匹は以下の例とした。

雄	雌
1001~1005	1101、1105、1106、1108、1110
2001~2005	2107、2108、2109、2111、2112
3001~3005	3101、3102、3105、3108、3110
4001~4005	4101、4102、4103、4105、4108

注 2): 好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球及び大型非染色球

6.10.10 血液化学検査

血液学検査用試料と同時に採取した血液を凝固促進剤入り試験管（ベノジェクト II-オートセップ：テルモ株式会社）に取り、遠心分離（約 3000 rpm、約 1,600×g、約 10 分間）して得られた血清を用いて以下の項目について測定した。ただし、AST、ALT、LDH 及び γ-GTP については、ヘパリン加試験管（血液 1 mL 当たり約 20 単位のヘパリン）に採取した血液を遠心分離（約 3,000 rpm、約 1,600×g、約 10 分間）して得られた血漿を用いて測定した。

検査項目	測定方法	単位
ALP	Bessey-Lowry 法 ^{e)}	IU/L
総コレステロール	CEH-COD-POD 法 ^{e)}	mg/dL
トリグリセライド	LPL-GK-GPO-POD 法 ^{e)}	mg/dL
リン脂質	PLD-ChOD-POD 法 ^{e)}	mg/dL
総ビリルビン	ビリルビンオキシダーゼ法 ^{e)}	mg/dL
グルコース	グルコースデヒドロゲナーゼ法 ^{e)}	mg/dL
尿素窒素	Urease-LEDH 法 ^{e)}	mg/dL
クレアチニン	Creatininase-creatinase-sarcosine-oxidase-POD 法 ^{e)}	mg/dL
ナトリウム	イオン選択電極法 ^{e)}	mmol/L
カリウム	イオン選択電極法 ^{e)}	mmol/L
塩素	イオン選択電極法 ^{e)}	mmol/L
カルシウム	OCPC 法 ^{e)}	mg/dL
無機リン	モリブデン酸法 ^{e)}	mg/dL
総たん白質	Biuret 法 ^{e)}	g/dL
アルブミン	BCG 法 ^{e)}	g/dL
A/G 比	総たん白質及びアルブミンから算出	
AST(GOT)	UV-rate 法 ^{e)}	IU/L
ALT(GPT)	UV-rate 法 ^{e)}	IU/L
LDH	UV-rate 法 ^{e)}	IU/L
γ-GTP	L-γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド 法 ^{e)}	IU/L
使用測定機器		

e)：臨床化学自動分析装置 TBA-120FR 形（東芝メディカルシステムズ株式会社、旧社名：株式会社東芝）

6.10.11 病理学検査

1) 剖検及び器官重量測定

すべての生存動物について、最終投与翌日及び回復期間終了日に、血液・血液化学検査に供した動物（各群雌雄各 5 匹）は採血後に、その他の動物はエーテル麻酔下で腹大動脈切断により放血致死させた後に、それぞれ体外表・頭部・胸部・腹部を含む全身の器官・組織の肉眼による詳細な病理解剖を行い、結果を記録した。なお、雌動物（母動物）は授乳 5 日及び全児死亡日の剖検時に黄体数及び着床痕数を数えた。次いで、血液・血液化学検査に供した各群雌雄各 5 匹について、以下に示す器官（精巣及び精巣上体は全例）の重量（絶対重量）を測定するとともに、絶対重量と剖検時の体重から体重 100 g 当たりの相対重量を算出した。なお、*印をつけた両側性の器官については左右別々に測定し、その合計値で評価した。

脳、甲状腺*（上皮小体を含む）、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓*、副腎*、

精巣*、精巣上体*

2) 病理組織学検査

全動物について、以下に示す器官・組織をリン酸緩衝 10 vol%ホルマリン液で固定、保存した（固定時に肺にはリン酸緩衝 10 vol%ホルマリン液を注入した。ただし、精巣及び精巣上体はブアン液で固定した後リン酸緩衝 10 vol%ホルマリン液で保存した）。次いで、パラフィン包埋した後、切片とし（下線を施した器官・組織は固定・保存のみとした）、ヘマトキシリン・エオジン（H・E）染色を行い、このうち対照群及び高用量群の血液・血液化学検査に供した雌雄各 5 匹並びに全動物の肉眼的異常部位について鏡検した（両側性の器官については両側を摘出し、片側を鏡検）。その結果、雌雄の肝臓及び雄の腎臓に被験物質投与の影響が疑われたため、肝臓は主群及び回復群の雌雄全例について、腎臓は主群及び回復群の雄全例について鏡検した。また、腎臓の尿細管上皮細胞の好酸性小体の出現がみられた全例（動物番号：2005、3005、3006、4001、4002、4004、4005、4006）について、 $\alpha 2\mu$ -グロブリンの免疫組織化学染色を行った。

大脳、小脳、下垂体、脊髄（胸部）、坐骨神経、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脾臓、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、心臓、肺（気管支を含む）、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝臓、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、精嚢、胸骨（骨髄を含む）、大腿骨（骨髄を含む）、肉眼的異常部位、個体識別部（耳介）

6.11 統計解析

1) 以下の式により各パラメータを算出した。

交尾率(%) = (交尾動物数/同居動物数) × 100

受胎率(%) = (妊娠した雌の数/交尾した雌の数) × 100

授精率(%) = (妊娠した雌の数/交尾した雄の数) × 100

妊娠期間(日) = 妊娠 0 日から授乳 0 日までの日数

出産率(%) = (出生児出産雌数/妊娠雌数) × 100

着床率(%) = (着床痕数/黄体数) × 100

死産児率(%) = (死産児数/総出産児数) × 100

出生率(%) = (出生児数/総出産児数) × 100

外表異常率(%) = (外表異常児数/出生児数) × 100

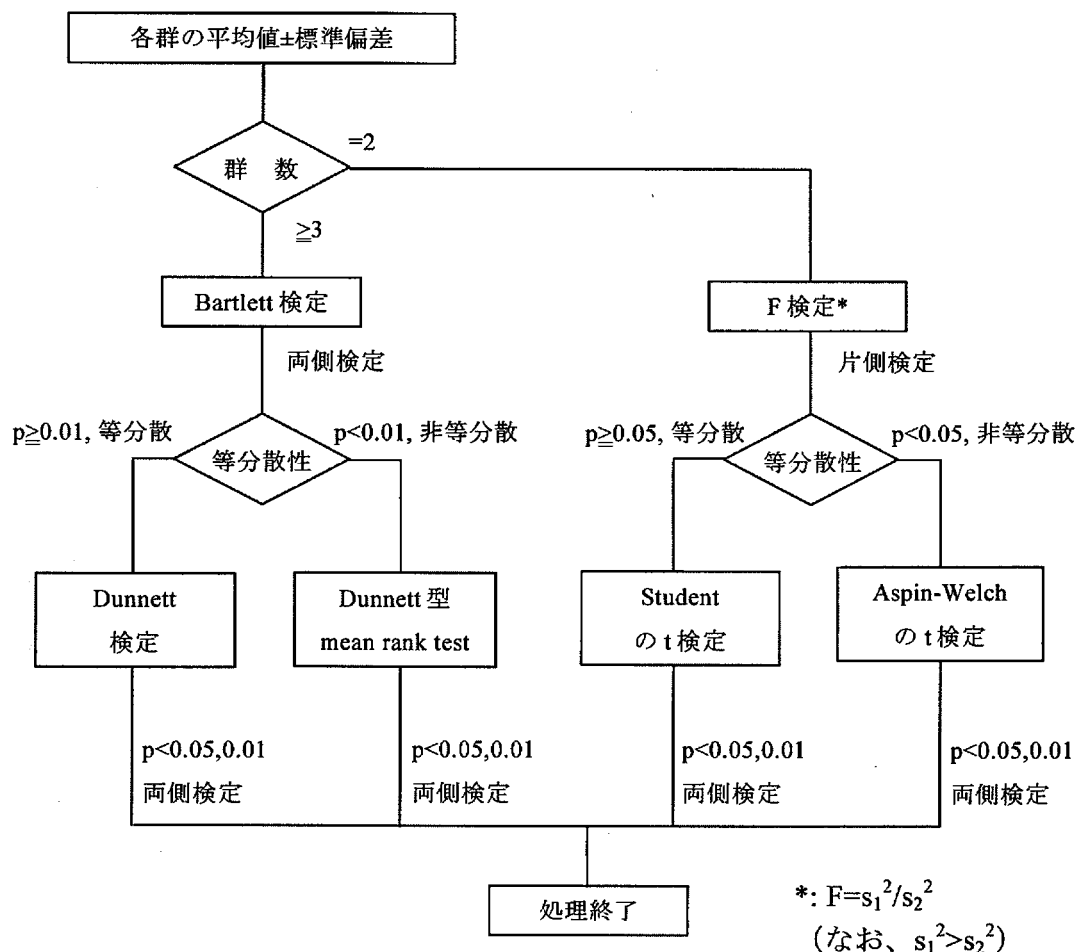
性比 = 雄数/出生児数 (雄数+雌数)

出生児生存率(%) = (生後 4 日生存児数/出生児数：外表異常児は除く) × 100

2) 体重、摂餌量、摂水量、発情期像発現回数、性周期、交尾までに要した日数、妊娠期間、黄体数、着床痕数、出生児数、オープンフィールド内観察（排糞数、立ち上がり回数）、機能検査（着地開脚幅）、握力及び自発運動量、尿検査の定量的項目、血液学検査、血液化学検査及び器官重量は次に示す模式図の方法に従っ

て検定した。なお、出生児体重（雌雄別）については、母動物ごとの平均値を求めた後、検定を行った^{2), 3)}。

- 3) 着床率、死産児率、出生率、外表異常率、出生児生存率は母動物ごとに率を求めた後、次に示す模式図の方法に従って検定した^{2), 3)}。



- 4) 交尾率、授精率、受胎率、出産率、出生児の性比、聴覚反応、接近反応、接触反応、疼痛反応、瞳孔反射、空中正向反射は、各群の交尾動物数、雌を妊娠させた雄動物数、妊娠雌動物数、生存児出産雌動物数、雄生存児数、雌生存児数、正常反射のみられた動物数の合計を求め、Yatesの連続修正による χ^2 検定を行った(有意水準 0.05 及び 0.01、両側)。ただし、期待度数が 5 以下のセルがみられる場合には Fisherの直接確率計算法により検定を行った(有意水準 0.05 及び 0.01、両側)。

7. 試験結果

7.1 一般状態 (Table 1-1~1-7、Appendix 1~22)

300 mg/kg 投与群において、流涎が投与約 2 時間後に雄 8 例及び雌の主群 1 例に投与 3 週以降散見された。その他、12 mg/kg 投与群の雌 1 例に尿道口周囲被毛の汚染が授乳 1 日にみられ、哺育行動の低下がみられたが、投与用量との関連のない偶発的変化であった。

7.2 詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定及び自発運動量の測定 (Fig. 1~5、Table 2-1~2-84、Appendix 23~280)

1) ホームケージ内観察 (Table 2-1~2-23、Appendix 23~94)

主群及び回復群のいずれの動物にも異常はみられなかった。

2) 手に持つての観察 (Table 2-24~2-46、Appendix 95~166)

流涎が 300 mg/kg 投与群の雌雄で投与 3 週以降散見された。また、投与 5 週の観察で 60 及び 12 mg/kg 投与群の雄にそれぞれ 2 及び 1 例にみられた。

3) オープンフィールド内観察 (Table 2-47~2-69、Appendix 167~238)

主群及び回復群のいずれの動物にも異常はみられなかった。また、排糞数には対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。なお、立ち上がり回数の有意な低値が 300 mg/kg 投与群の主群の雌で授乳 4 日 ($p<0.01$)、回復群で投与 5 週 ($p<0.05$) に認められた。しかし、差は最大でも対照群 8 回に対して 5 回と軽度であり、機能検査、握力及び自発運動量の測定に関連する変化がみられないことから、偶発的変化と判断した。

4) 機能検査 (Table 2-70~2-74、Appendix 239~252)

主群及び回復群のいずれの動物においても、異常はみられなかった。また、着地開脚幅及び空中正向反射には対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。

5) 握力測定 (Table 2-75~2-79、Appendix 253~266)

60 mg/kg 投与群の雌の主群で授乳 4 日に後肢に握力の有意な低値が認められたが、投与用量との関連のない偶発的変化であった。また 300 mg/kg 投与群の雌で回復 2 週に前肢に握力の有意な高値が認められたが、良好な状態を示すものであり、偶発的変化と判断した。

6) 自発運動量の測定 (Fig. 1~5、Table 2-80~2-84、Appendix 267~280)

投与終了週では、12 mg/kg 投与群の雄で 40~50 分に有意な低値が認められた。また、12 及び 300 mg/kg 投与群の雄で 0~60 分に有意な低値が認められた。しかし、いずれ

も用量との関連がないことから生理学的変動範囲内の変化と判断した。

回復終了週では、300 mg/kg 投与群の雄で 40~50 分に有意な低値が認められた。しかし、一時的な変化であり、0~60 分に統計学的有意差は認められないことから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

7.3 体重 (Fig. 6~8、Table 3-1~3-7、Appendix 281~302)

300 mg/kg 投与群において、主群の雄で投与期間中の体重増加量に有意な低値が認められた。また、同群の雌で妊娠 14 日以降の体重及び妊娠期間中の体重増加量に有意な低値が認められた。他には回復群の雌雄ともに体重及び体重増加量には被験物質投与による影響は認められなかった。

7.4 摂餌量 (Fig. 9~11、Table 4-1~4-7、Appendix 303~324)

主群及び回復群の雌雄ともに摂餌量には被験物質投与による影響は認められなかった。

なお、300 mg/kg 投与群では雄で投与 42 日及び回復 1 日に有意な高値、同群の雌では妊娠 4 日に有意な低値、12 mg/kg 投与群では雌で妊娠 14 日に有意な高値が認められたが、一時的な変化で関連する体重推移への影響はみられないことから、偶発的变化と判断した。

7.5 尿検査 (摂水量測定を含む) (Table 5-1~5-8、Appendix 325~342)

定性項目については、主群及び回復群とも異常はみられなかった。

定量項目については、主群の投与終了週において 300 mg/kg 投与群で摂水量の有意な高値 (23%) が認められたが、軽度な変化であり、尿量、浸透圧に変化がみられないことから、偶発的变化と判断した。他の検査項目では、対照群と各投与群との間に差はなかった。

7.6 血液学検査 (Table 6-1~6-8、Appendix 343~350)

1) 投与期間終了時検査

60 mg/kg 投与群の雄でプロトロンビン時間の有意な延長、300 mg/kg 投与群の雄でプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長、フィブリノーゲン量の有意な高値が認められた。また、同群の雌ではリンパ球及び好中球の絶対数、好塩基球の百分率及び絶対数の有意な低値を伴う白血球数の有意な低値が認められた。その他、300 mg/kg 投与群で雄の大型非染色球百分率、雌の血小板数、12 mg/kg 投与群の雌で白血球数及びリンパ球絶対数に有意な変動が認められたが、関連する変化がみられない又は投与用量との関連がないことから、偶発的变化と判断した。

2) 回復期間終了時検査

300 mg/kg 投与群では、雄で好塩基球の百分率及び絶対数の有意な低値が認められ

たが、投与期間終了時検査では変化はみられていないこと、他の白血球検査項目に変化がないことから、偶発的变化と判断した。

7.7 血液化学検査 (Table 7-1~7-8、Appendix 351~358)

1) 投与期間終了時検査

300 mg/kg 投与群では、雌で AST、ALT 及びクレアチニンの有意な低値が認められた。なお、AST 及び ALT の低値については高値ではないことから、毒性学的意義はない。他に 300 mg/kg 投与群の雄で γ -GTP、総たん白質及びアルブミン、60 mg/kg 投与群の雌で塩素に有意な変動が認められたが、軽度に関連する変化がみられないこと又は投与用量との関連がないことから、偶発的变化と判断した。

2) 回復期間終了時検査

300 mg/kg 投与群の雄で総たん白質の高値が認められたが、投与期間終了時と同等の変化であり、偶発的变化と判断した。他に同群の雄でリン脂質の有意な高値、雌で AIP の有意な低値が認められたが、同様の変動は投与期間終了時にはみられていないことから、偶発的变化と判断した。

7.8 器官重量 (Table 8-1~8-8、Appendix 359~388)

投与期間終了時検査では、60 mg/kg 投与群の雌で肝臓の相対重量に有意な高値（絶対重量は高値傾向）、300 mg/kg 投与群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量に有意な高値、雄の腎臓の相対重量に有意な高値が認められた。

回復期間終了時検査では、300 mg/kg 投与群の雌雄で肝臓の相対重量に有意な高値が認められたが、その差は投与期間中より軽度となった。

なお、以下の器官に対照群との間に有意差が認められたが、絶対もしくは相対重量のみの軽度な変化であり、後述する病理組織学検査で被験物質に起因すると考えられる変化がみられないことから偶発的变化と判断した。

投与期間終了時検査

心臓	:	相対重量の有意な高値が 300 mg/kg 投与群の雄に認められた。
脾臓	:	絶対重量の有意な低値が 300 mg/kg 投与群の雌に認められた。

7.9 剖検所見 (Table 9-1、9-2、Appendix 389~494)

1) 投与期間終了時検査

以下の器官・組織に所見がみられたが、出現頻度及び病理学的性状から偶発的变化と考えられた。

外表所見	:	被毛の汚染（尿道口周囲）が 12 mg/kg 投与群の雌 1 例
------	---	----------------------------------

		にみられた。
精巣上体	:	白色巣が 300 mg/kg 投与群の 1 例にみられた。
回腸	:	憩室が 12 mg/kg 投与群の雌 1 例にみられた。
肝臓	:	大型化が 300 mg/kg 投与群の雄 1 例にみられた。
胃	:	腺胃の暗赤色巣が対照群の雌 1 例、12 mg/kg 投与群の雄 1 例、60 及び 300 mg/kg 投与群の雌各 2 例にみられた。
胸腺	:	小型化が 12 mg/kg 投与群の雌 1 例にみられた。

2) 回復期間終了時検査

回腸	:	憩室が対照群の雄 1 例及び 300 mg/kg 投与群の雌 1 例にみられた。
腎臓	:	陥凹巣が 300 mg/kg 投与群の雄 1 例にみられた。
肺	:	暗赤色巣が対照群の雄 1 例にみられた。

7.10 病理組織学検査 (Table 10-1~10-4、Appendix 389~494)

1) 投与期間終了時検査

被験物質投与によると考えられる変化が肝臓及び腎臓にみられた。

腎臓	:	軽微又は軽度な尿細管上皮細胞の好酸性小体の出現が 12 mg/kg 投与群の雄 1 例、60 mg/kg 投与群の雄 2 例、300 mg/kg 投与群の雄 5 例にみられ、300 mg/kg 投与群で発現頻度が増加した。好酸性小体は免疫組織化学染色の結果、 $\alpha 2\mu$ -グロブリン陽性を示した。
肝臓	:	軽微又は軽度な小葉中心性肝細胞肥大が 300 mg/kg 投与群の雄 3 例、雌 5 例にみられた。

その他、以下の所見がみられたが、出現状態及び病理組織学的性状から偶発病変と考えられた。

精巣上体	:	軽度な精子肉芽腫が 300 mg/kg 投与群の 1 例にみられた。
回腸	:	憩室が 12 mg/kg 投与群の雌 1 例にみられた。
盲腸	:	粘膜の軽微な細胞浸潤が 300 mg/kg 投与群の雄 1 例にみられた。
腎臓	:	軽度なう胞状尿細管拡張が 300 mg/kg 投与群の雄 1 例に、軽微又は軽度な尿細管再生が対照群の雄 4 例、12 mg/kg 投与群の雄 2 例、60 mg/kg 投与群の雄 3 例、300 mg/kg 投与群の雄 4 例に、軽度な硝子円柱形成が 12 mg/kg 投与群の雄 1 例にみられた。

肝臓	:	軽微又は軽度な小葉辺縁性肝細胞空胞化が対照群の雄 4 例、12 mg/kg 投与群の雄 6 例と雌 2 例、60 mg/kg 投与群の雄 5 例、300 mg/kg 投与群の雄 3 例と雌 1 例、軽微な微小肉芽腫が 12 mg/kg 投与群の雄 2 例及び 60 mg/kg 投与群の雄 1 例にみられた。
脾臓	:	軽微又は軽度な髓外造血が対照群の雌雄各 5 例及び 300 mg/kg 投与群の雄 3 例と雌 5 例にみられた。
胃	:	粘膜の軽微な細胞浸潤が対照群の雄 1 例、軽微又は軽度な腺胃の糜爛が対照群の雌 1 例、12 mg/kg 投与群の雄 1 例、60 及び 300 mg/kg 投与群の雌各 2 例にみられた。
精巣	:	精細管の軽度な萎縮が 300 mg/kg 投与群の 1 例にみられた。
胸腺	:	軽度な萎縮が 12 mg/kg 投与群の雌 1 例にみられた。
甲状腺	:	軽微な異所性胸腺組織が 300 mg/kg 投与群の雌 1 例、軽微な鰓後体の嚢胞が対照群の雄 1 例と 300 mg/kg 投与群の雌 2 例にみられた。

2) 回復期間終了時検査

被験物質投与によると考えられる変化は認められなかった。

その他、以下の所見がみられたが、出現状態及び病理組織学的性状から偶発病変と考えられた。

回腸	:	憩室が対照群の雄 1 例及び 300 mg/kg 投与群の雌 1 例にみられた。
腎臓	:	軽微又は軽度な尿細管再生が対照群の雄 2 例と 300 mg/kg 投与群の雄 4 例、軽度な限局性線維化が 300 mg/kg 投与群の雄 1 例にみられた。
肝臓	:	軽微又は軽度な小葉辺縁性肝細胞空胞化が対照群の雄 3 例と雌 1 例及び 300 mg/kg 投与群の雄 4 例、軽微な微小肉芽腫が 300 mg/kg 投与群の雄 1 例にみられた。
肺（気管支を含む）	:	肉眼的に暗赤色巣がみられた対照群の雄 1 例では、変化はみられなかった。

7.11 性周期 (Table 11、Appendix 495~498)

性周期異常の動物はみられず、平均性周期日数には対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。

7.12 交配成績 (Table 12、Appendix 499~502)

ほぼ全ての組み合わせで交配開始後 4 日までに交尾が認められた。未交尾であった組み合わせは、対照群及び 300 mg/kg 投与群で各 1 組のみであった。交尾は認められたが不妊であった組み合わせは、対照群及び 300 mg/kg 投与群で各 1 組であり、交尾率、授精率及び受胎率には対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。なお、交尾までに要した日数で 300 mg/kg 投与群で有意な短縮が認められたが、同群の初回交配時に交配適期の動物が多数いたことによる偶発的な変化であった。

7.13 分娩成績及び分娩・授乳状態 (Table 13、Appendix 503~506)

妊娠動物の分娩状態では、妊娠 21.5~23.0 日に全例が正常に分娩し、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率及び出生率には対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。なお、出生児数の有意な低値が 300 mg/kg 投与群に認められた。

授乳状態では、12 mg/kg 投与群の 1 母体に哺育行動の低下（児の体温低下、児集め不良、授乳不良）がみられたが、投与用量との関連のない偶発的な変化であった。他の母動物には営巣、哺育行動に異常はみられなかった。

7.14 出生児の観察 (Table 14、Appendix 507~510)

性比及び出生時体重では、対照群と各投与群との間に有意差はなく、外表異常は鎖肛及び痕跡尾が 300 mg/kg 投与群で 1 例にみられたのみであった。

7.15 出生児の生存率 (Table 15、Appendix 511~514)

授乳期間中の死亡児は対照群で 5 例、12、60 及び 300 mg/kg 投与群でそれぞれ 19、3 及び 1 例であった。したがって、生後 4 日生存率については対照群と各投与群との間に有意差はなかった。

7.16 出生児の体重 (Table 16、Appendix 515~518)

出生時及び生後 4 日の雌雄体重では、対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。

7.17 出生児の生後 4 日剖検所見 (Table 17、Appendix 519~522)

胸腺の頸部残留が対照群の雌 1 例にみられた。肝臓の一部白色化及び脾臓の小型化が 60 mg/kg 投与群で雌各 1 例にみられたが、投与用量との関連のない偶発的な変化であった。その他の出生児にも異常はみられなかった。

8. 考察

シクロデカ-1,5,9-トリエンの0 (対照群: コーンオイル)、12、60、及び300 mg/kg を、Sprague-Dawley 系 SPF ラットの雄には交配前14日間及び交配期間を通して剖検前日まで(42日間)、雌には交配前14日間及び交配期間並びに妊娠期間を通して授乳4日まで(42~53日間)投与し、反復投与毒性及び生殖発生毒性を検討した。更に、0及び300 mg/kg 投与群については42日間投与した後、14日間の回復期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

1) 反復投与毒性

いずれの群においても死亡動物はみられなかった。また、機能検査、握力測定及び自発運動量の測定、摂餌量、尿検査及び剖検所見においても、被験物質投与による影響は認められなかった。

一般状態では、投与期間中、300 mg/kg 投与群の雌雄に流涎がみられた。流涎は投与3週以降の投与約2時間後に散見され、詳細な一般状態観察で12 mg/kg 以上の投与群でみられた。しかし、他に詳細な一般状態観察に変化はなく、機能検査、握力測定及び自発運動量の測定に被験物質投与の影響がみられないことから、中枢への影響を示唆する変化ではなく、被験物質の刺激に基づく変化と考えられた。

体重では、300 mg/kg 投与群の雄で投与期間中、同群雌で妊娠14日以降に増加抑制が認められた。なお摂餌量に変化を及ぼさないことから、その影響は軽度なものと考えられた。

血液学検査では、60及び300 mg/kg 投与群の雄でプロトロンビン時間の延長、更に300 mg/kg 投与群の雄で活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、フィブリノーゲン量の高値が認められ、血液凝固系への影響が疑われた。しかし、その影響は軽度なものと考えられた。また、300 mg/kg 投与群の雌ではリンパ球及び好中球の絶対数、好塩基球の百分率及び絶対数の低値を伴う白血球数の低値が認められ、被験物質の白血球造血系への影響が示唆された。しかし、白血球百分率にはほとんど変化がないことから軽度な変化と考えられた。

血液化学検査では、300 mg/kg 投与群の雌でクレアチニンの低値が認められたが、肝障害、筋疾患又は尿崩症のような関連する変化はみられず、その意義は不明であった。

病理学検査では、投与期間終了時検査において、300 mg/kg 投与群の雌雄で肝臓重量の高値が認められ、組織学検査で小葉中心性肝細胞肥大がみられた。このような変化は被験物質の代謝に伴う薬物代謝酵素の誘導を反映した適応性変化^{4), 5)}と考えられている。60 mg/kg 投与群の雌では小葉中心性肝細胞肥大を伴っていないものの、肝臓の絶対重量に高値傾向と相対重量に高値が認められ、被験物質投与による影響が疑われた。また、300 mg/kg 投与群の雄の腎臓で重量の高値が認められ、組織学的に尿細管上皮細胞の好酸性小体の出現が12 mg/kg 投与群の雄1例、60 mg/kg 投与群の雄2

例、300 mg/kg 投与群の雄 5 例にみられた。観察された好酸性小体は、抗 $\alpha_2\mu$ -グロブリンを用いた免疫組織化学染色にて陽性を示した。 $\alpha_2\mu$ -グロブリンは、雄ラットに特有のタンパクであり、また、300mg/kg 投与群のいずれの例においてもその程度は軽微であったことから、毒性学的意義は殆どないものと考えられた。このような変化は、2 週間の休薬により回復性が認められたことから可逆性の変化と考えられた。

2) 生殖発生毒性

300 mg/kg 投与群で出生児数の低値が認められた。軽度な変化であるものの黄体数及び着床数に異常はなかったことから、同群での母動物の妊娠維持及び胚の生存性への影響が疑われた。なお、性周期、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には被験物質投与の影響は認められなかった。更に、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生率及び性比並びに授乳期間中の授乳状態に被験物質投与の影響は認められないことから、300 mg/kg 投与群においても雌雄動物の交尾能、授精能及び受胎能、母動物の分娩及び哺育行動などの生殖機能への影響はないと考えられた。

出生児では、外表観察、出生時及び生後 4 日の体重及び生後 4 日剖検所見及び生存率に被験物質投与による変化は認められなかった。

これらの結果から、シクロドデカ-1,5,9-トリエンの反復投与毒性に対する無影響量は雌雄ともに 12 mg/kg/day、生殖発生毒性に対しては雄親動物に対する無影響量は 300 mg/kg/day、雌親動物及び児動物に対する無影響量はいずれも 60 mg/kg/day と判断した。

9. 文献

- 1) シクロドデカ-1,5,9-トリエンのラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験（予備試験）（株式会社ボゾリサーチセンター試験番号：C-R068、2008 年）
- 2) Shayne C. Gad and Carrol S. Weil (1994) : Chapter 7. Statistics for Toxicologists, In Principles and Methods of Toxicology (A. Wallace Hayes, ed.), 3rd ed., pp.221-274, Raven Press, Ltd., New York.
- 3) 佐久間昭（1981）：薬効評価－計画と分析－II, pp.23-27, 387-389, 東京大学出版会, 東京.
- 4) 高橋道人 監訳（1992）：毒性病理学の基礎, pp.93-98, 株式会社ソフトサイエンス社, 東京.
- 5) Casarett and Doull's Toxicology (2001): The basic science of poisons (C. D. Klaassen, Ed.), 6th. Mc Graw-Hill, New York, pp.729-731.

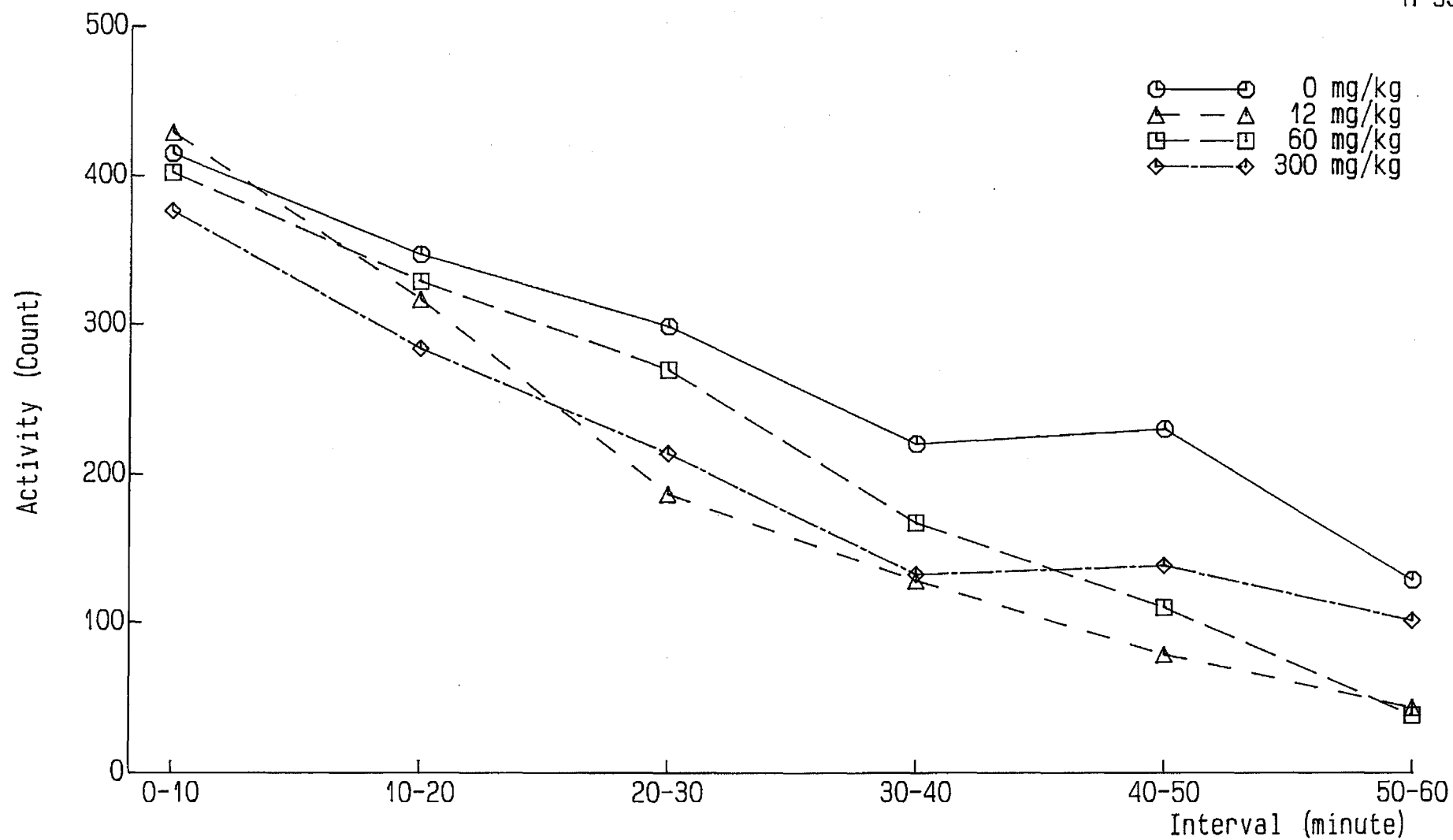


Fig.1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene
Motor activity of male rats (Week 6 of administration)

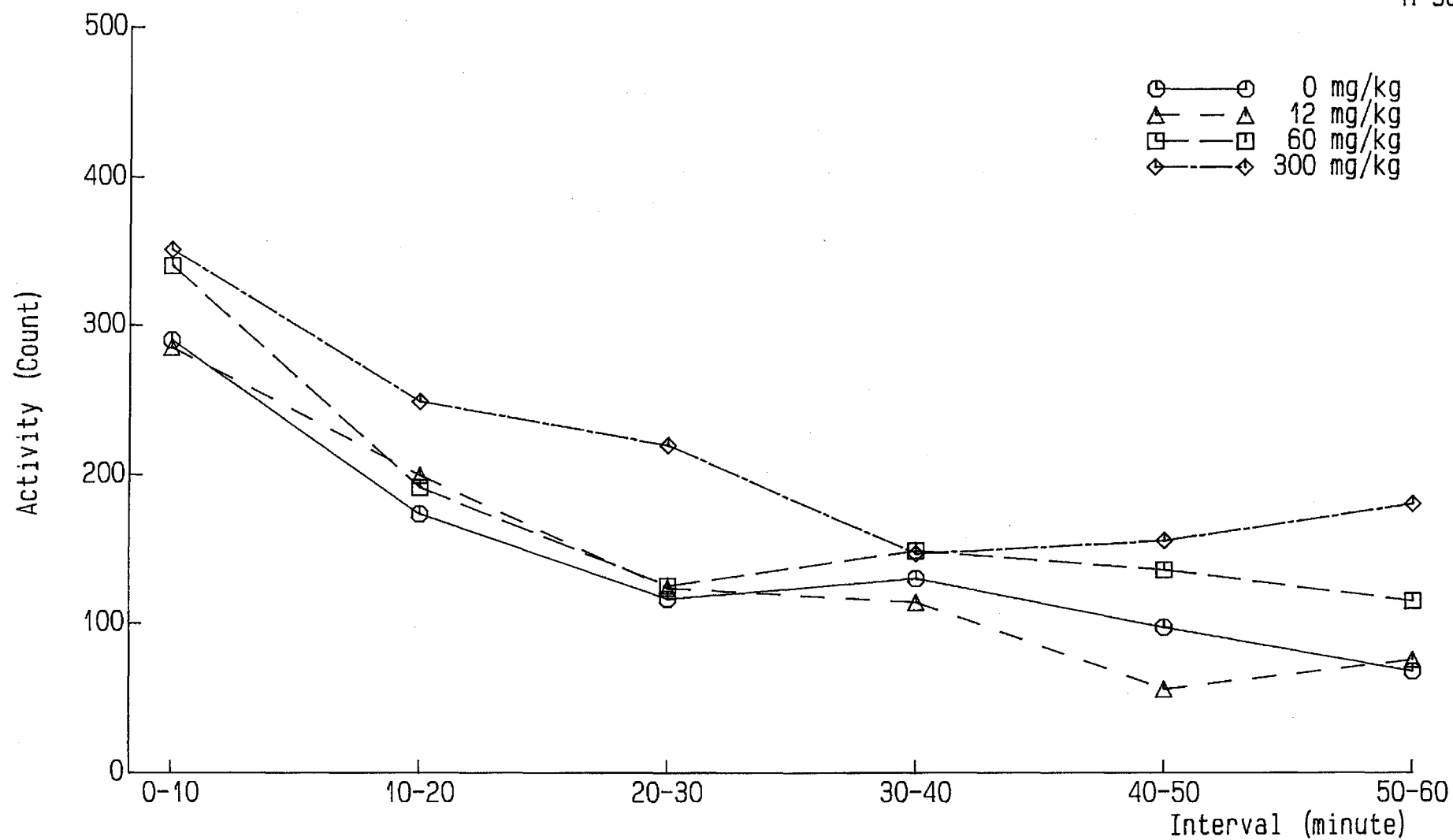


Fig.2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene
Motor activity of female rats (Main group, Day 4 of lactation)

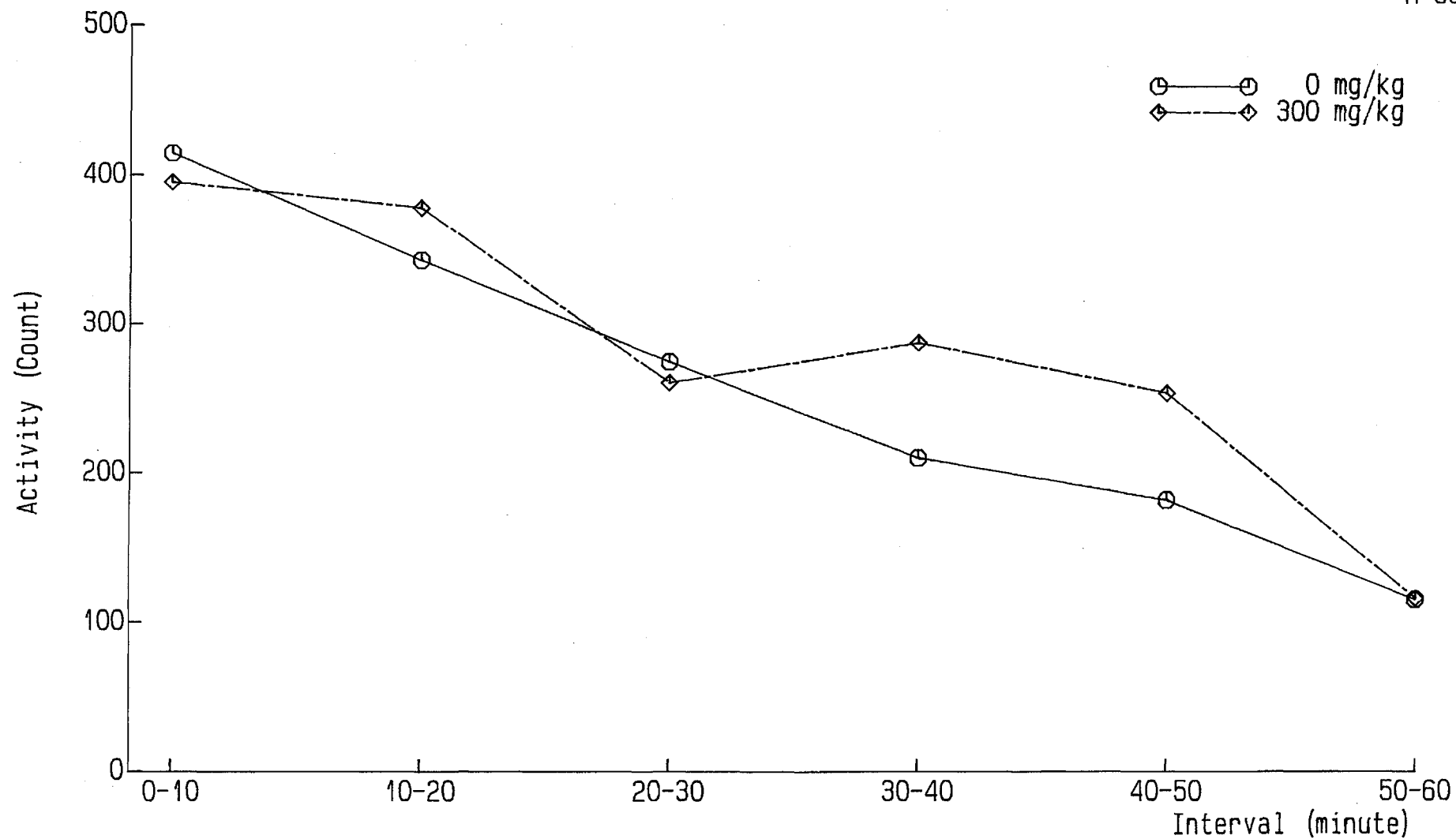


Fig.3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene
Motor activity of female rats (Recovery group, Week 6 of administration)

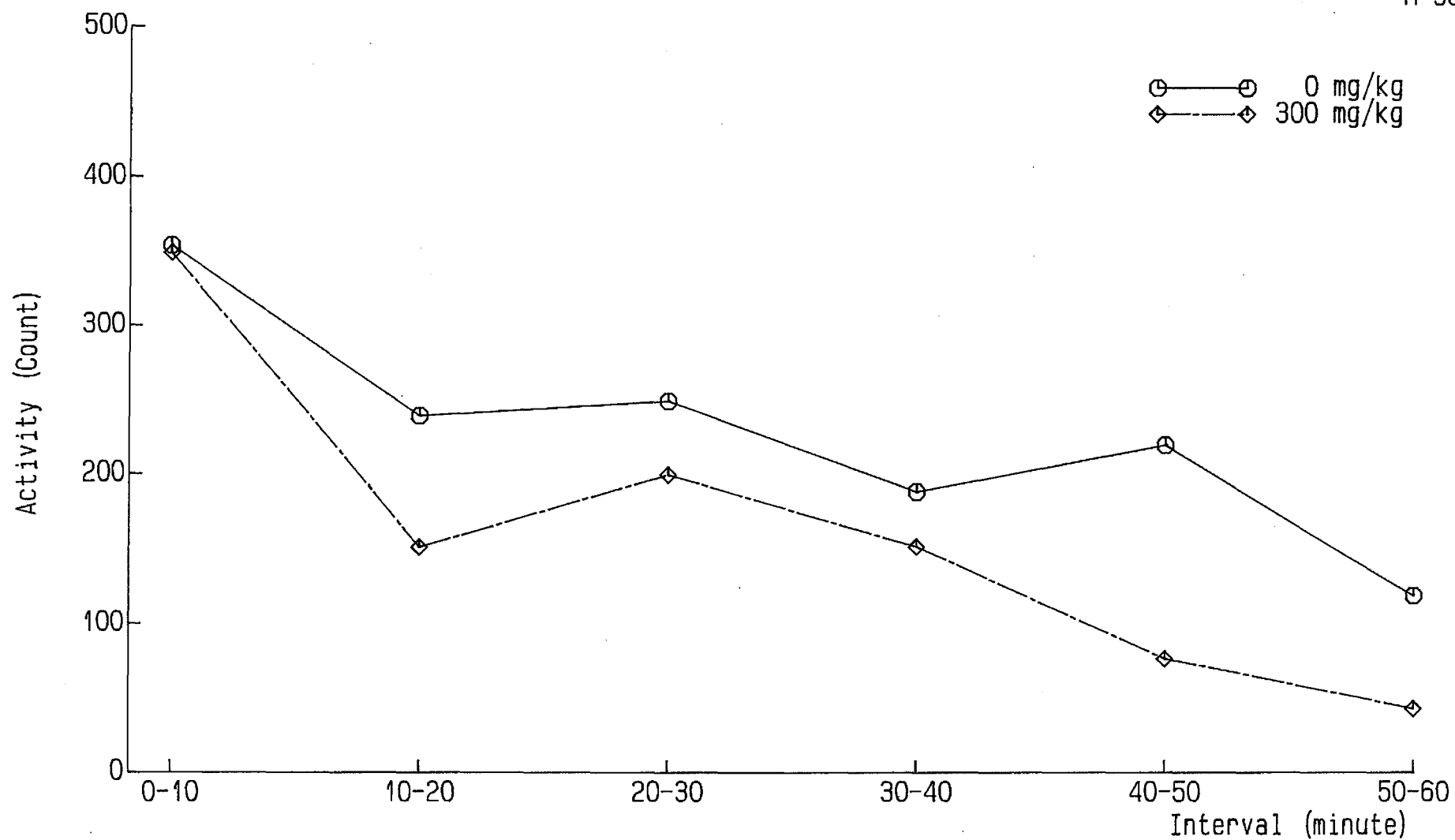


Fig.4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene
Motor activity of male rats (Week 2 of recovery)

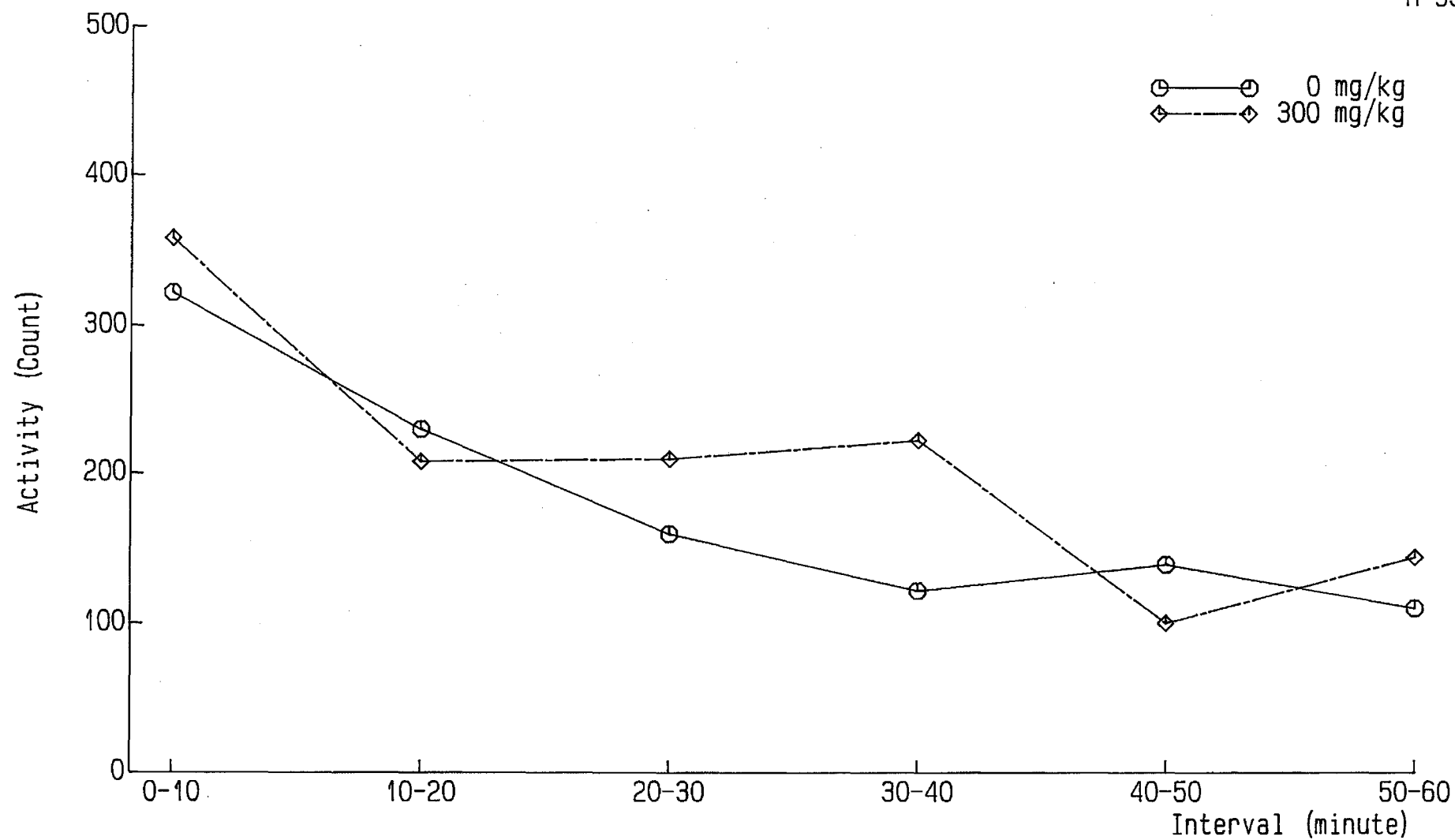


Fig.5 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene
Motor activity of female rats (Week 2 of recovery)

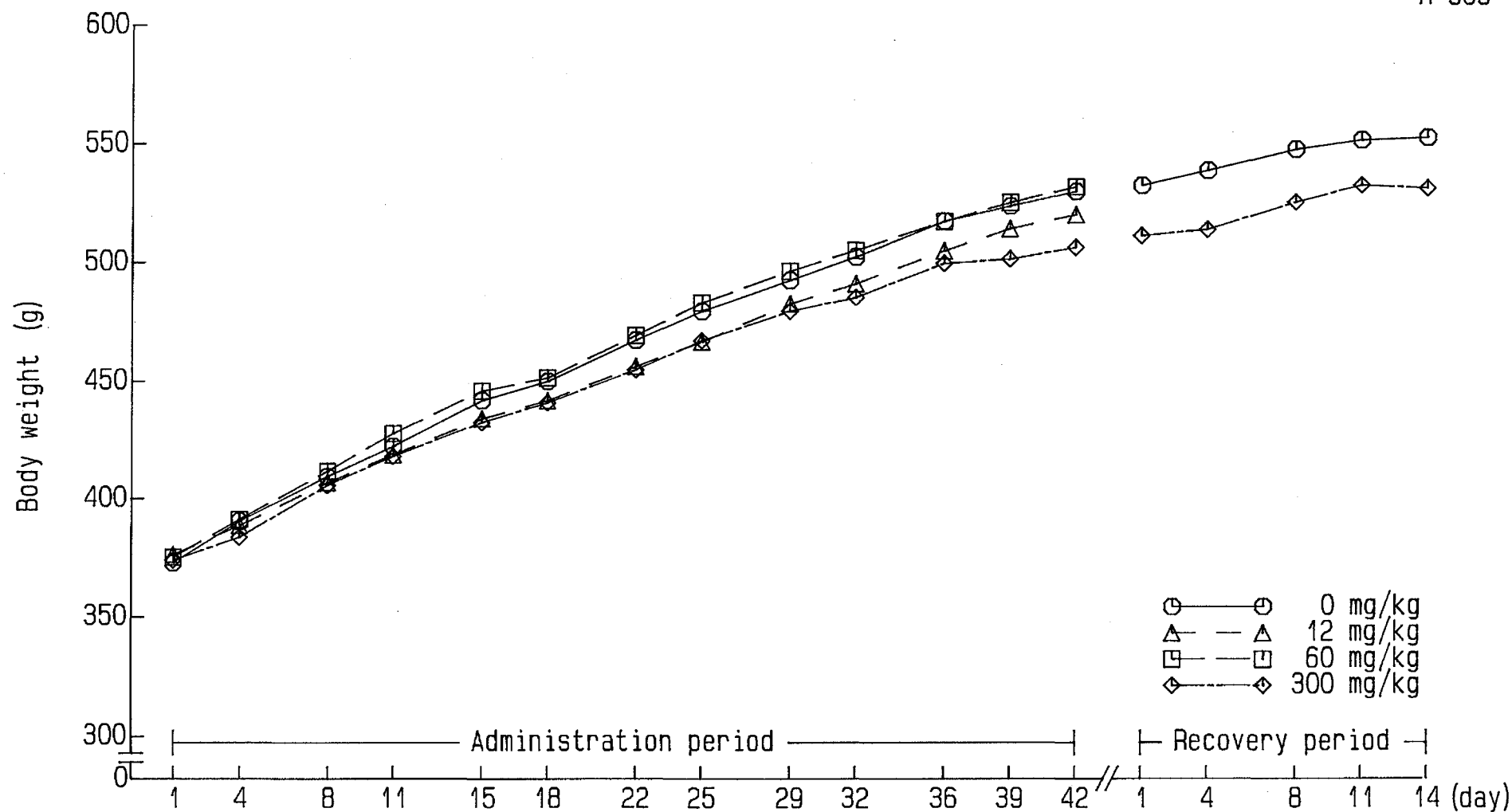


Fig.6 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Body weight changes of male rats

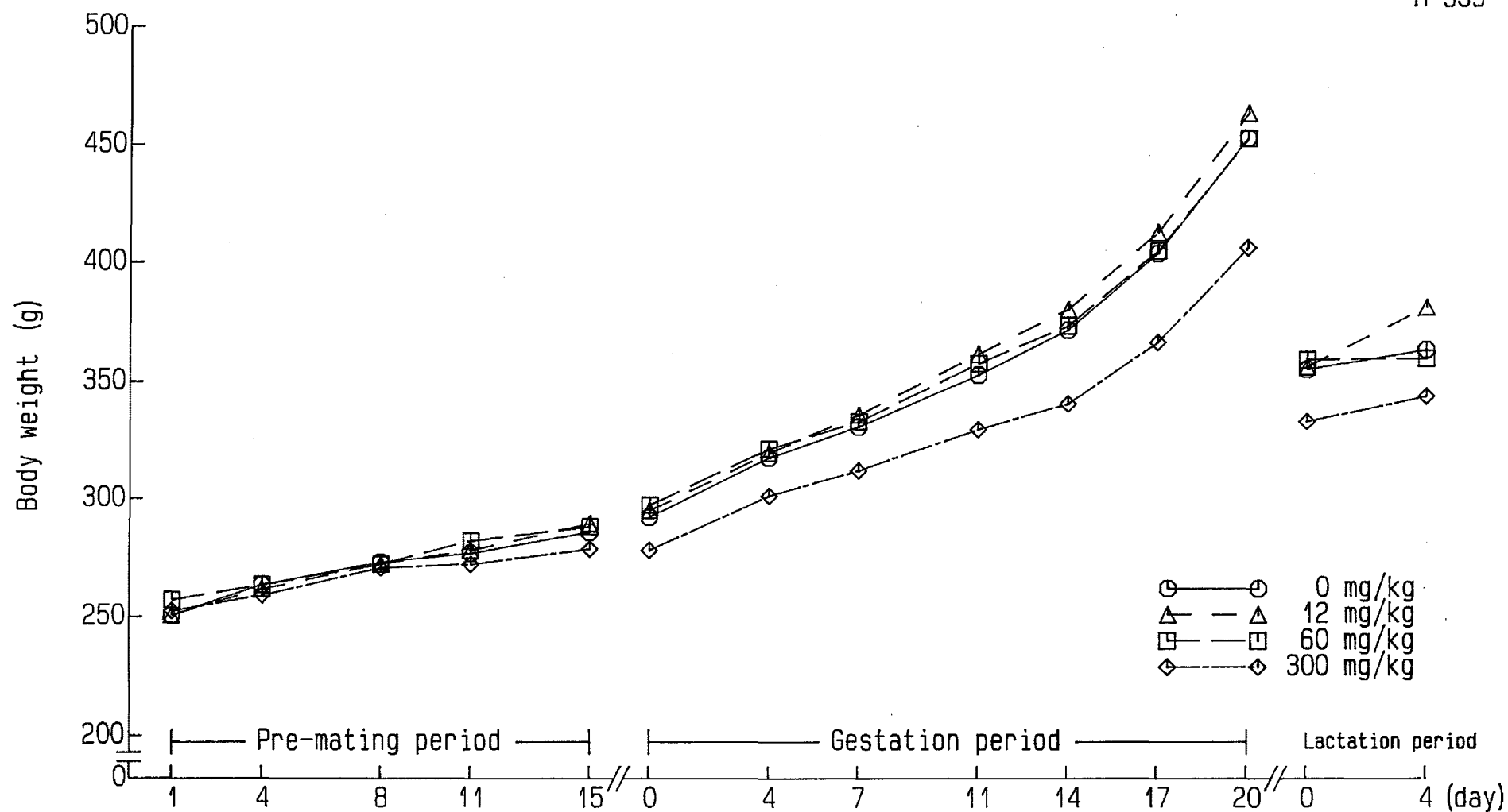


Fig.7 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Body weight changes of female rats (Main group)

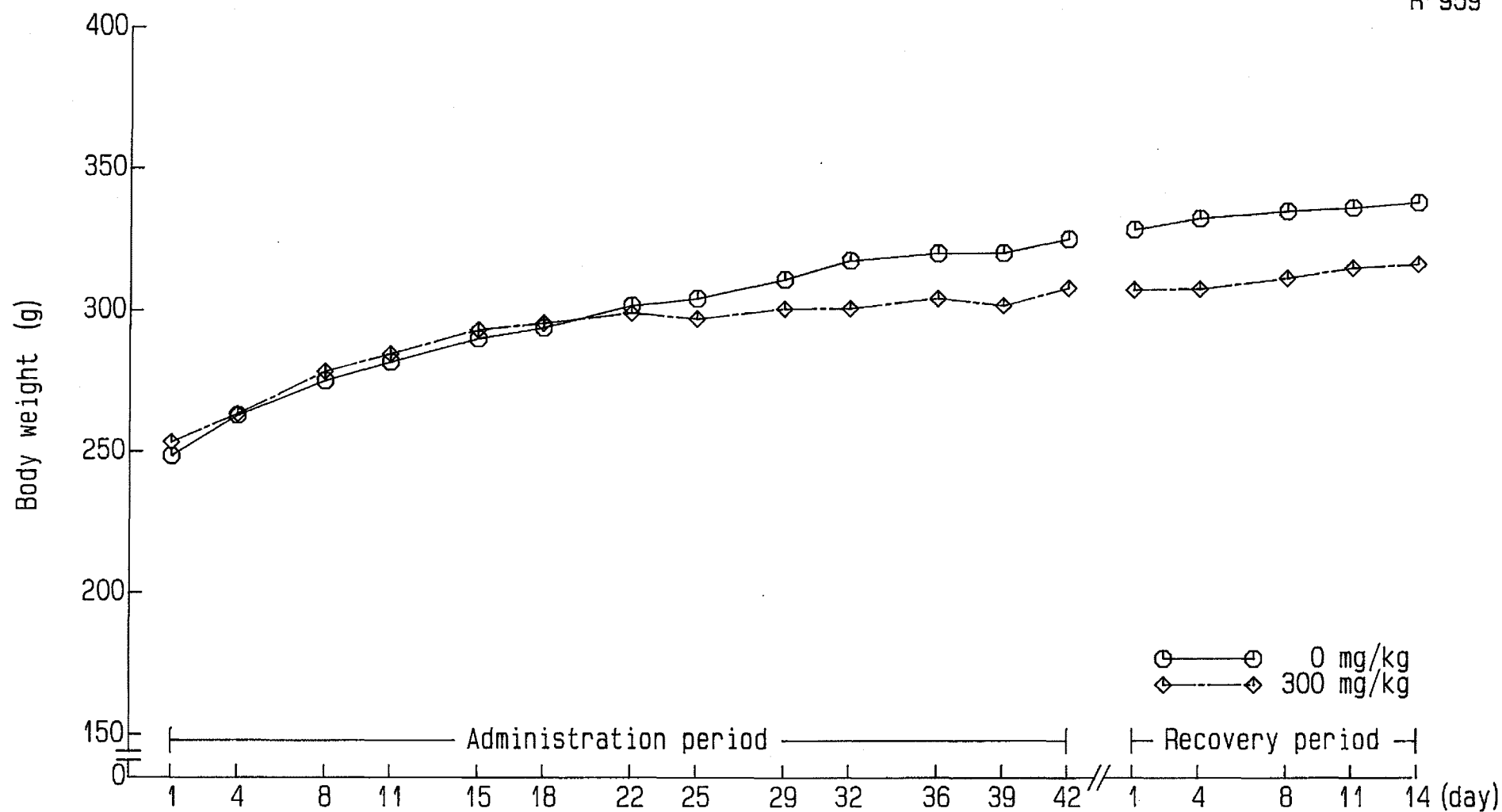


Fig.8 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Body weight changes of female rats (Recovery group)

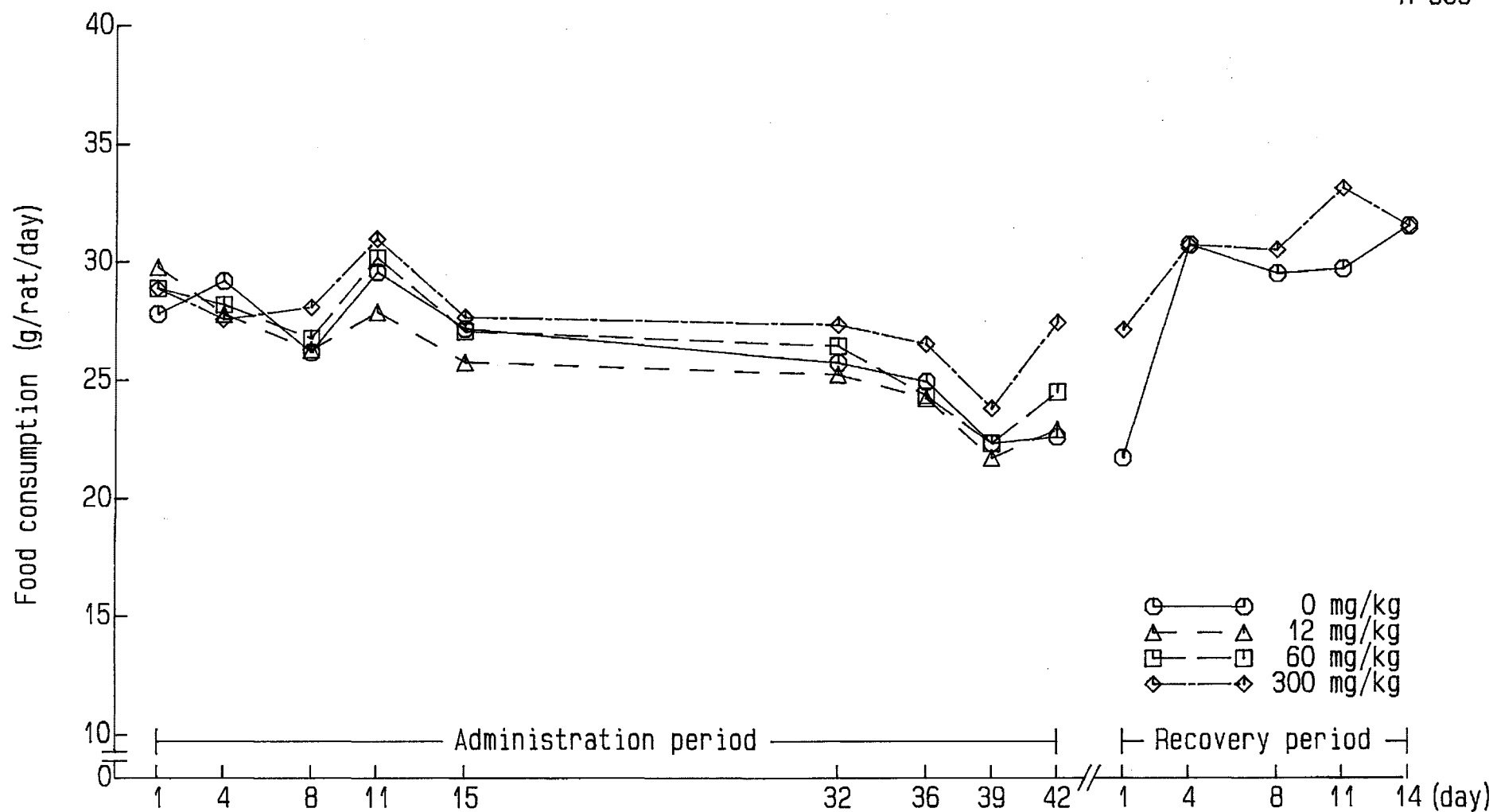


Fig.9 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Food consumption of male rats

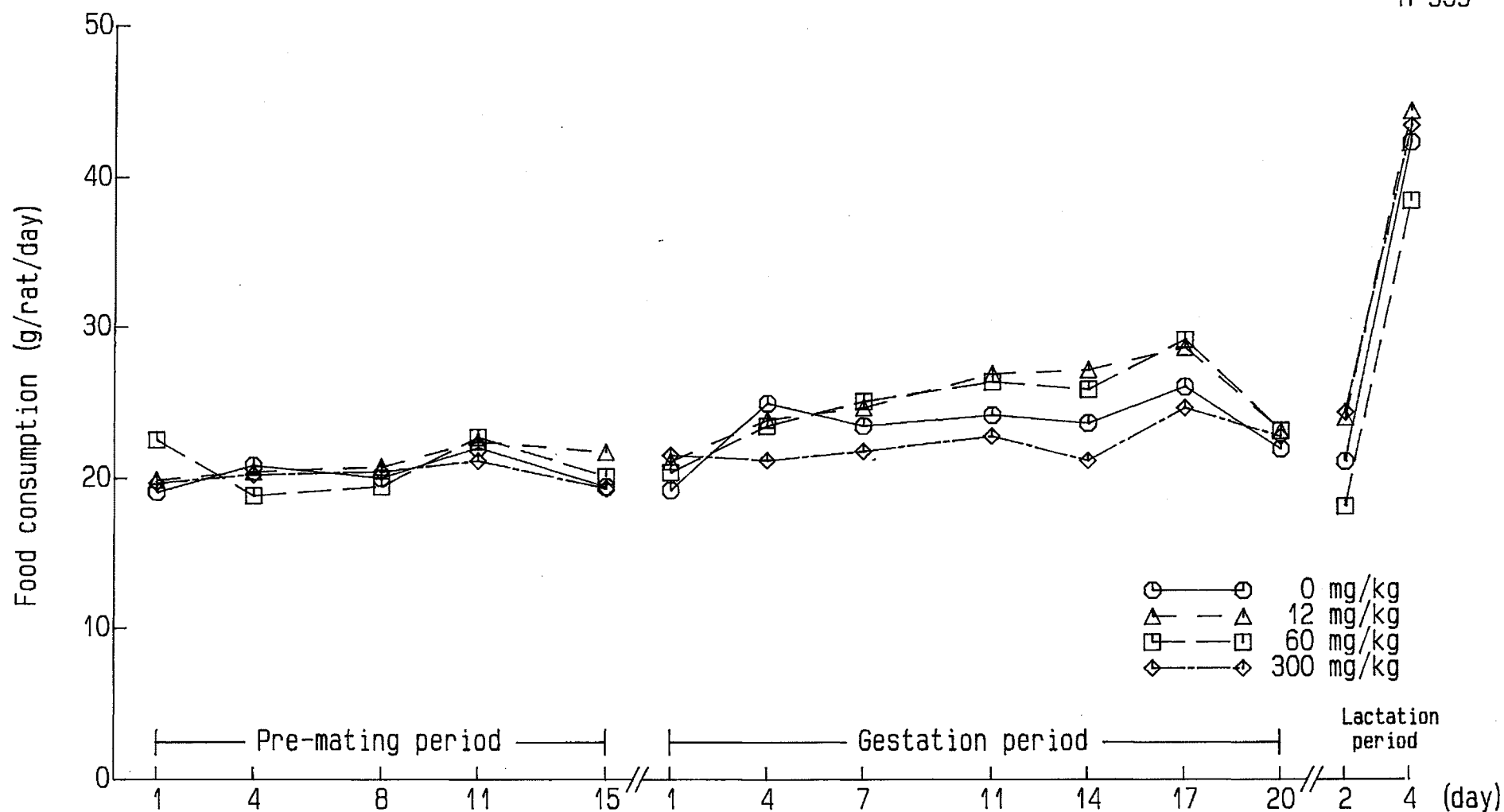


Fig.10 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Food consumption of female rats (Main group)

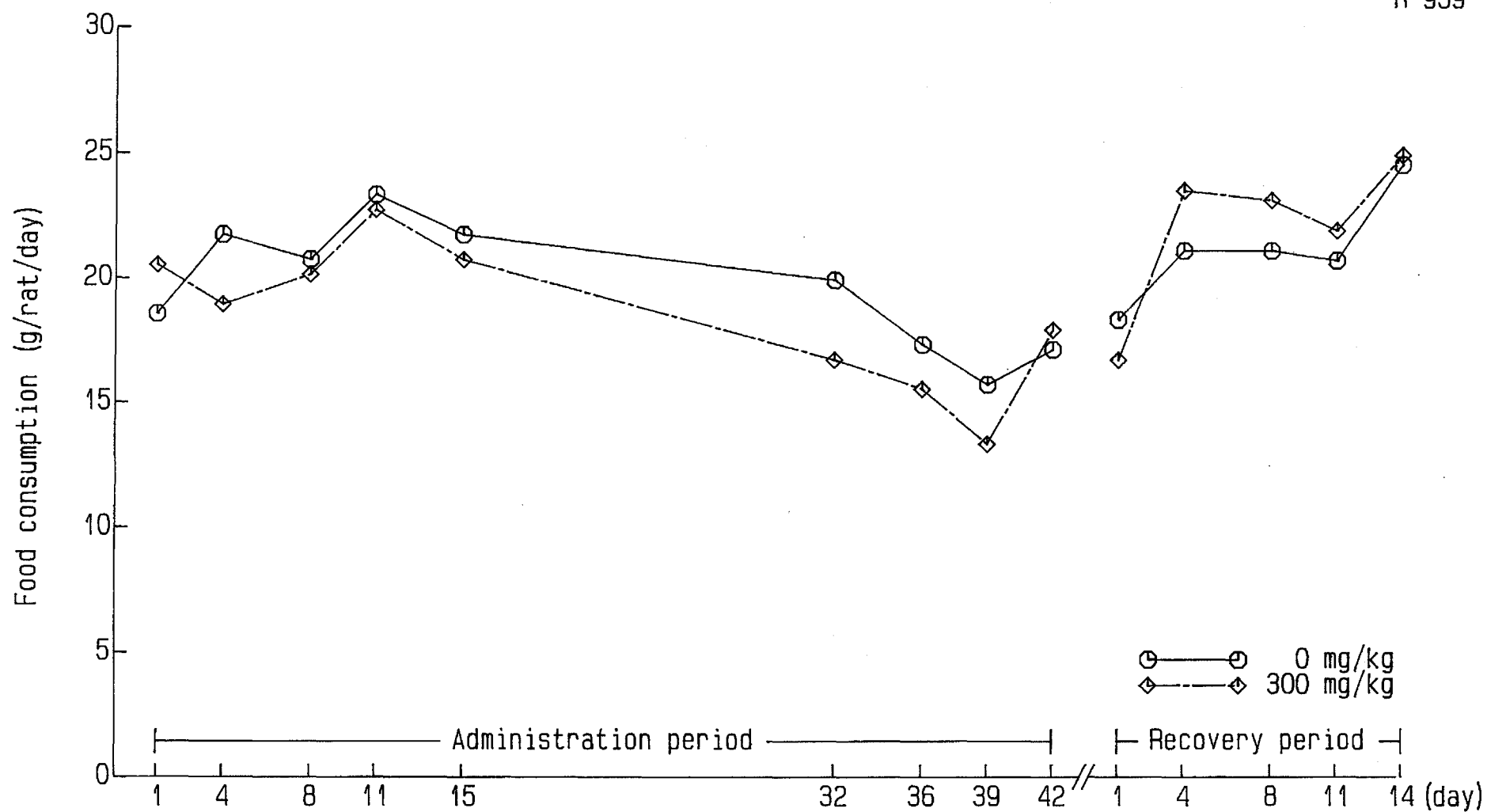


Fig.11 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Food consumption of female rats (Recovery group)

Table 1-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with 1,5,9-Cyclododecatriene

Clinical signs in male rats (Administration period)

Dose mg/kg	Signs	Day of administration					
		1-7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
12	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
60	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
300	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	8	8	8	6
	Salivation	0	0	8	8	8	6

Table 1-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Clinical signs in female rats during the pre-mating period (Main group)

[illegible]

Table 1-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with 1,5,9-Cyclododecatriene

Clinical signs in dams during the gestation period (Main group)

Dose mg/kg	Signs	Administration																						
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22 23a)
0	No. of dams	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	0
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10	2 0
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	0
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
300	No. of dams	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0
	No. of dams with abnormal findings	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

a): Day of gestation

Table 1-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Clinical signs in dams during the lactation period (Main group)

Dose mg/kg	Signs	Administration				
		0	1	2	3	4a)
0	No. of dams	10	10	10	10	10
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
12	No. of dams	12	12	12	11 ^{b)}	11
	No. of dams with abnormal findings	0	1	0	0	0
	Smudge of peri-genitourinary area	0	1	0	0	0
	Decrease in nursing behavior	0	1	0	0	0
60	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
300	No. of dams	10	10	10	10	10
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0

a): Day of lactation

b): One dam was necropsied on day 2 of lactation because all pups died.

Table 1-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Clinical signs in female rats (Recovery group, administration period)

Dose mg/kg	Signs	Day of administration					
		1-7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42
0	No. of animals	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
300	No. of animals	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0

Table 1-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Clinical signs in male rats (Recovery period)

[illegible]

Clinical signs in female rats (Recovery period)

[illegible]

Table 2-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Week 1 of administration)

Dose (mg/kg)		0	12	60	300
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Week 2 of administration)

Dose (mg/kg)		0	12	60	300
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Week 3 of administration)

Dose (mg/kg)		0	12	60	300
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Week 4 of administration)

Dose (mg/kg)		0	12	60	300
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Week 5 of administration)

Dose (mg/kg)		0	12	60	300
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Week 6 of administration)

Dose (mg/kg)		0	12	60	300
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Week 1 of administration)

Dose (mg/kg)		0	12	60	300
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Week 2 of administration)

Dose (mg/kg)		0	12	60	300
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Day 1 of gestation)

Dose (mg/kg)		0	12	60	300
Parameter	No. of animals	10	12	12	10
Posture					
Normal		10	12	12	10
Convulsion					
None		10	12	12	10
Abnormal behavior					
None		10	12	12	10

Table 2-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Day 7 of gestation)

Dose (mg/kg)		0	12	60	300
Parameter	No. of animals	10	12	12	10
Posture					
Normal		10	12	12	10
Convulsion					
None		10	12	12	10
Abnormal behavior					
None		10	12	12	10

Table 2-11

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Day 14 of gestation)

Dose (mg/kg)		0	12	60	300
Parameter	No. of animals	10	12	12	10
Posture					
Normal		10	12	12	10
Convulsion					
None		10	12	12	10
Abnormal behavior					
None		10	12	12	10

Table 2-12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Day 20 of gestation)

Dose (mg/kg)		0	12	60	300
Parameter	No. of animals	10	12	12	10
Posture					
Normal		10	12	12	10
Convulsion					
None		10	12	12	10
Abnormal behavior					
None		10	12	12	10

Table 2-13

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Day 4 of lactation)

Dose (mg/kg)		0	12	60	300
Parameter	No. of animals	10	11	12	10
Posture					
Normal		10	11	12	10
Convulsion					
None		10	11	12	10
Abnormal behavior					
None		10	11	12	10

Table 2-14

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Recovery group, Week 1 of administration)

Dose (mg/kg)		0	300
Parameter	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-15

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Recovery group, Week 2 of administration)

Dose (mg/kg)		0	300
Parameter	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-16

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Recovery group, Week 3 of administration)

Dose (mg/kg)		0	300
Parameter	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-17

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Recovery group, Week 4 of administration)

Dose (mg/kg)		0	300
Parameter	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-18

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Recovery group, Week 5 of administration)

Dose (mg/kg)		0	300
Parameter	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-19

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Recovery group, Week 6 of administration)

Dose (mg/kg)		0	300
Parameter	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-20

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Week 1 of recovery)

Dose (mg/kg)		0	300
Parameter	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-21

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Week 2 of recovery)

Dose (mg/kg)		0	300
Parameter	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-22

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Week 1 of recovery)

Dose (mg/kg)		0	300
Parameter	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-23

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Week 2 of recovery)

Dose (mg/kg)		0	300
Parameter	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-24

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Week 1 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	12	60	300
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		11	11	12	12
Some resistance/avoidance		1	1	0	0
Fur condition					
Normal		12	12	12	12
Skin					
Normal		12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	12
Lacrimation					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					
Absent		12	12	12	12
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		11	11	10	12
Soft		1	1	2	0
Reactivity to handling					
Easy		12	11	12	12
Slightly awkward		0	1	0	0

Table 2-25

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Week 2 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	12	60	300
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		12	11	12	11
Some resistance/avoidance		0	1	0	1
Fur condition					
Normal		12	12	12	12
Skin					
Normal		12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	12
Lacrimation					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					
Absent		12	12	12	12
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		9	9	8	7
Soft		3	3	4	5
Reactivity to handling					
Easy		11	12	12	11
Slightly awkward		1	0	0	1

Table 2-26

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Week 3 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	12	60	300
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		12	12	12	12
Fur condition					
Normal		12	12	12	12
Skin					
Normal		12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	12
Lacrimation					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					
Absent		12	12	12	12
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	12	12	5
Slight		0	0	0	7
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		10	12	12	12
Soft		2	0	0	0
Reactivity to handling					
Easy		12	12	12	12

Table 2-27

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Week 4 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	12	60	300
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		12	12	12	12
Fur condition					
Normal		12	12	12	12
Skin					
Normal		12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	12
Lacrimation					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					a)
Absent		12	12	12	9
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	12	12	3
Slight		0	0	0	7
Moderate		0	0	0	2
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		11	10	10	12
Soft		0	2	2	0
Moderate		1	0	0	0
Reactivity to handling					
Easy		12	12	12	12

a): Three data were not recorded at the time of inspection.

Table 2-28

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Week 5 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	12	60	300
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		12	12	12	12
Fur condition					
Normal		12	12	12	12
Skin					
Normal		12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	12
Lacrimation					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					
Absent		12	12	12	12
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	11	10	3
Slight		0	1	2	9
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		11	11	12	12
Soft		1	1	0	0
Reactivity to handling					
Easy		12	12	12	12

Table 2-29

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Week 6 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	12	60	300
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		12	12	12	12
Fur condition					
Normal		12	12	12	11
Slight, unkempt fur		0	0	0	1
Skin					
Normal		12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	12
Lacrimation					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					
Absent		12	12	12	12
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	12	12	10
Slight		0	0	0	1
Moderate		0	0	0	1
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		10	12	9	9
Soft		2	0	3	3
Reactivity to handling					
Easy		10	12	12	12
Slightly awkward		2	0	0	0

Table 2-30

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Main group, Week 1 of administration)

Dose (mg/kg)		0	12	60	300
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		12	12	12	12
Fur condition					
Normal		12	12	12	12
Skin					
Normal		12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	12
Lacrimation					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					
Absent		12	12	12	12
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		12	12	11	12
Soft		0	0	1	0
Reactivity to handling					
Easy		12	12	12	12

Table 2-31

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Main group, Week 2 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	12	60	300
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		12	12	12	12
Fur condition					
Normal		12	12	12	12
Skin					
Normal		12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	12
Lacrimation					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					
Absent		12	12	12	12
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		11	10	10	11
Soft		1	2	2	1
Reactivity to handling					
Easy		10	12	12	12
Slightly awkward		2	0	0	0

Table 2-32

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Main group, Day 1 of gestation)

	Dose (mg/kg)	0	12	60	300
Parameter	No. of animals	10	12	12	10
Ease of removal from cage					
Easy		10	12	12	10
Fur condition					
Normal		10	12	12	10
Skin					
Normal		10	12	12	10
Secretions-Eye, Nose					
Absent		10	12	12	10
Exophthalmos					
Absent		10	12	12	10
Palpebral closure					
Normal		10	12	12	10
Mucosal membranes					
Normal		10	12	12	10
Lacrimation					
Normal		10	12	12	10
Piloerection					
Absent		10	12	12	10
Pupil size					
Normal		10	12	12	10
Salivation					
None		10	12	12	6
Slight		0	0	0	4
Abnormal respiration					
Absent		10	12	12	10
Vocalization					
None		8	11	12	9
Soft		2	1	0	1
Reactivity to handling					
Easy		10	12	12	9
Slightly awkward		0	0	0	1

Table 2-33

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Main group, Day 7 of gestation)

	Dose (mg/kg)	0	12	60	300
Parameter	No. of animals	10	12	12	10
Ease of removal from cage					
Easy		10	12	12	10
Fur condition					
Normal		10	12	12	10
Skin					
Normal		10	12	12	10
Secretions-Eye, Nose					
Absent		10	12	12	10
Exophthalmos					
Absent		10	12	12	10
Palpebral closure					
Normal		10	12	12	10
Mucosal membranes					
Normal		10	12	12	10
Lacrimation					
Normal		10	12	12	10
Piloerection					
Absent		10	12	12	10
Pupil size					
Normal		10	12	12	10
Salivation					
None		10	12	12	6
Slight		0	0	0	3
Moderate		0	0	0	1
Abnormal respiration					
Absent		10	12	12	10
Vocalization					
None		9	11	12	10
Soft		1	1	0	0
Reactivity to handling					
Easy		10	11	12	10
Slightly awkward		0	1	0	0

Table 2-34

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Main group, Day 14 of gestation)

	Dose (mg/kg)	0	12	60	300
Parameter	No. of animals	10	12	12	10
Ease of removal from cage					
Easy		10	12	12	10
Fur condition					
Normal		10	12	12	10
Skin					
Normal		10	12	12	10
Secretions-Eye, Nose					
Absent		10	12	12	10
Exophthalmos					
Absent		10	12	12	10
Palpebral closure					
Normal		10	12	12	10
Mucosal membranes					
Normal		10	12	12	10
Lacrimation					
Normal		10	12	12	10
Piloerection					
Absent		10	12	12	10
Pupil size					
Normal		10	12	12	10
Salivation					
None		10	12	12	6
Slight		0	0	0	4
Abnormal respiration					
Absent		10	12	12	10
Vocalization					
None		8	11	12	9
Soft		2	1	0	1
Reactivity to handling					
Easy		9	12	12	10
Slightly awkward		1	0	0	0

Table 2-35

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Main group, Day 20 of gestation)

	Dose (mg/kg)	0	12	60	300
Parameter	No. of animals	10	12	12	10
Ease of removal from cage					
Easy		10	12	12	10
Fur condition					
Normal		10	12	12	10
Skin					
Normal		10	12	12	10
Secretions-Eye, Nose					
Absent		10	12	12	10
Exophthalmos					
Absent		10	12	12	10
Palpebral closure					
Normal		10	12	12	10
Mucosal membranes					
Normal		10	12	12	10
Lacrimation					
Normal		10	12	12	10
Piloerection					
Absent		10	12	12	10
Pupil size					
Normal		10	12	12	10
Salivation					
None		10	12	12	8
Slight		0	0	0	2
Abnormal respiration					
Absent		10	12	12	10
Vocalization					
None		9	11	12	10
Soft		1	1	0	0
Reactivity to handling					
Easy		9	12	12	10
Slightly awkward		1	0	0	0

Table 2-36

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Main group, Day 4 of lactation)

Dose (mg/kg)		0	12	60	300
Parameter	No. of animals	10	11	12	10
Ease of removal from cage					
Easy		10	11	11	10
Some resistance/avoidance		0	0	1	0
Fur condition					
Normal		10	11	12	10
Skin					
Normal		10	11	12	10
Secretions-Eye, Nose					
Absent		10	11	12	10
Exophthalmos					
Absent		10	11	12	10
Palpebral closure					
Normal		10	11	12	10
Mucosal membranes					
Normal		10	11	12	10
Lacrimation					
Normal		10	11	12	10
Piloerection					
Absent		10	11	12	10
Pupil size					
Normal		10	11	12	10
Salivation					
None		10	11	12	6
Slight		0	0	0	4
Abnormal respiration					
Absent		10	11	12	10
Vocalization					
None		10	11	11	10
Soft		0	0	1	0
Reactivity to handling					
Easy		10	11	12	10

Table 2-37

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Recovery group, Week 1 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	300
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		5	5
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-38

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Recovery group, Week 2 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	300
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		5	4
Soft		0	1
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-39

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Recovery group, Week 3 of administration)

Dose (mg/kg)		0	300
Parameter	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	4
Slight		0	1
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		5	5
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-40

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Recovery group, Week 4 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	300
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	3
Slight		0	2
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		5	4
Soft		0	1
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-41

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Recovery group, Week 5 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	300
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	3
Slight		0	2
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		5	5
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-42

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Recovery group, Week 6 of administration)

Dose (mg/kg)		0	300
Parameter	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	4
Slight		0	1
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		5	5
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-43

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Week 1 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	300
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		4	5
Soft		1	0
Reactivity to handling			
Easy		4	5
Slightly awkward		1	0

Table 2-44

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	300
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		5	5
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-45

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Week 1 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	300
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			a)
None		5	4
Reactivity to handling			
Easy		5	5

a): One data was not recorded at the time of inspection.

Table 2-46

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Week 2 of recovery)

Dose (mg/kg)		0	300
Parameter	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		5	4
Soft		0	1
Reactivity to handling			
Easy		5	4
Slightly awkward		0	1

Table 2-47

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 1 of administration)

Dose (mg/kg)		0	12	60	300
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		4± 2	3± 2	4± 2	3± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	1± 1	0± 1	0± 1
Urination					
None		11	10	11	12
Small amount		1	2	1	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-48

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 2 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	12	60	300
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		3± 2	4± 2	5± 2	4± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 1	0± 0	0± 0
Urination					
None		10	11	10	11
Small amount		2	1	2	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-49

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 3 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	12	60	300
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		4± 2	3± 2	3± 2	5± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 1	0± 1	0± 0	0± 1
Urination					
None		11	10	12	11
Small amount		1	2	0	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-50

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 4 of administration)

Dose (mg/kg)		0	12	60	300
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		4± 3	4± 2	5± 3	4± 1
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	11	11	10
Small amount		0	1	1	2

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-51

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 5 of administration)

Dose (mg/kg)		0	12	60	300
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		4± 2	4± 2	5± 2	6± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		11	11	12	11
Small amount		1	1	0	0
Moderate amount		0	0	0	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-52

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 6 of administration)

Dose (mg/kg)		0	12	60	300
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		3± 2	4± 2	4± 2	4± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		11	11	12	12
Small amount		1	1	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-53

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Week 1 of administration)

Dose (mg/kg)		0	12	60	300
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		6± 2	6± 3	8± 2	7± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		11	12	12	12
Small amount		1	0	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-54

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Week 2 of administration)

Dose (mg/kg)		0	12	60	300
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean±S.D.)		9± 3	7± 1	9± 1	8± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	12	12	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-55

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Day 1 of gestation)

	Dose (mg/kg)	0	12	60	300
Parameter	No. of animals	10	12	12	10
Arousal					
Normal		10	12	12	10
Convulsion					
None		10	12	12	10
Abnormal behavior					
None		10	12	12	10
Stereotypy					
None		10	12	12	10
Gait					
Normal		10	12	12	10
Posture					
Normal		10	12	12	10
Grooming					
None		10	12	12	10
Rearing (Mean±S.D.)		7± 3	7± 2	8± 2	7± 1
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination				a)	
None		10	12	11	10

No significant difference in any treated groups from control group.

a): One data was not recorded at the time of inspection.

Table 2-56

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Day 7 of gestation)

Dose (mg/kg)		0	12	60	300
Parameter	No. of animals	10	12	12	10
Arousal					
Normal		10	12	12	10
Convulsion					
None		10	12	12	10
Abnormal behavior					
None		10	12	12	10
Stereotypy					
None		10	12	12	10
Gait					
Normal		10	12	12	10
Posture					
Normal		10	12	12	10
Grooming					
None		10	12	12	10
Rearing (Mean±S.D.)		6± 2	7± 3	7± 3	6± 1
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		10	12	12	10

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-57

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Day 14 of gestation)

Dose (mg/kg)		0	12	60	300
Parameter	No. of animals	10	12	12	10
Arousal					
Normal		10	12	12	10
Convulsion					
None		10	12	12	10
Abnormal behavior					
None		10	12	12	10
Stereotypy					
None		10	12	12	10
Gait					
Normal		10	12	12	10
Posture					
Normal		10	12	12	10
Grooming					
None		10	12	12	10
Rearing (Mean±S.D.)		7± 2	6± 2	6± 2	6± 1
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		10	12	12	9
Small amount		0	0	0	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-58

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Day 20 of gestation)

Dose (mg/kg)		0	12	60	300
Parameter	No. of animals	10	12	12	10
Arousal					
Normal		10	12	12	10
Convulsion					
None		10	12	12	10
Abnormal behavior					
None		10	12	12	10
Stereotypy					
None		10	12	12	10
Gait					
Normal		10	12	12	10
Posture					
Normal		10	12	12	10
Grooming					
None		10	12	12	10
Rearing (Mean±S.D.)		6± 2	5± 2	6± 2	5± 1
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		10	12	12	9
Small amount		0	0	0	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-59

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Day 4 of lactation)

Dose (mg/kg)		0	12	60	300
Parameter	No. of animals	10	11	12	10
Arousal					
Normal		10	11	12	10
Convulsion					
None		10	11	12	10
Abnormal behavior					
None		10	11	12	10
Stereotypy					
None		10	11	12	10
Gait					
Normal		10	11	12	10
Posture					
Normal		10	11	12	10
Grooming					
None		10	11	12	10
Rearing (Mean±S.D.)		8± 1	7± 2	7± 2	5± 1**D
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		10	11	12	10

** : p<0.01 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 2-60

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Recovery group, Week 1 of administration)

Dose (mg/kg)		0	300
Parameter	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		6± 1	7± 4
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-61

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Recovery group, Week 2 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	300
	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		7± 2	7± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-62

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Recovery group, Week 3 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	300
	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		8± 1	8± 4
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-63

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Recovery group, Week 4 of administration)

Dose (mg/kg)		0	300
Parameter	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		8± 2	8± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-64

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Recovery group, Week 5 of administration)

Dose (mg/kg)		0	300
Parameter	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		10± 1	8± 1*T
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	4
Small amount		0	1

* : p<0.05 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 2-65

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Recovery group, Week 6 of administration)

Dose (mg/kg)		0	300
Parameter	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		7± 2	8± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-66

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 1 of recovery)

Dose (mg/kg)		0	300
Parameter	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		3± 2	3± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	3
Small amount		0	2

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-67

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 2 of recovery)

Dose (mg/kg)		0	300
Parameter	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		4± 2	5± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	3
Small amount		0	1
Moderate amount		0	1

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-68

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Week 1 of recovery)

Dose (mg/kg)		0	300
Parameter	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		8± 1	7± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-69

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Week 2 of recovery)

Dose (mg/kg)		0	300
Parameter	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		8± 2	9± 1
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	3
Small amount		0	2

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-70

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Manipulative test of male rats (Week 6 of administration)

	Dose (mg/kg)	0	12	60	300
Parameter	No. of animals	10	5	5	10
Auditory response					
Normal		10	5	5	10
Approach response					
Normal		10	5	5	10
Touch response					
Normal		10	5	5	10
Tail pinch response					
Normal		10	5	5	10
Pupillary reflex					
Pass, both		10	5	5	10
Aerial righting reflex					
(Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		68±24	50±12	62±10	65±16

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-71

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Manipulative test of female rats (Main group, Day 4 of lactation)

	Dose (mg/kg)	0	12	60	300
Parameter	No. of animals	5	5	5	5
Auditory response					
Normal		5	5	5	5
Approach response					
Normal		5	5	5	5
Touch response					
Normal		5	5	5	5
Tail pinch response					
Normal		5	5	5	5
Pupillary reflex					
Pass, both		5	5	5	5
Aerial righting reflex					
(Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		74±21	62±26	47± 6	52±12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-72

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Manipulative test of female rats (Recovery group, Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	300
	No. of animals	5	5
Auditory response			
Normal		5	5
Approach response			
Normal		5	5
Touch response			
Normal		5	5
Tail pinch response			
Normal		5	5
Pupillary reflex			
Pass, both		5	5
Aerial righting reflex			
(Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		60±14	66± 3

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-73

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Manipulative test of male rats (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	300
	No. of animals	5	5
Auditory response			
Normal		5	5
Approach response			
Normal		5	5
Touch response			
Normal		5	5
Tail pinch response			
Weak		1	0
Normal		4	5
Pupillary reflex			
Pass. both		5	5
Aerial righting reflex			
(Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		83±22	96±15

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-74

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Manipulative test of female rats (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	300
	No. of animals	5	5
Auditory response			
Normal		5	5
Approach response			
Normal		5	5
Touch response			
Normal		5	5
Tail pinch response			
Normal		5	5
Pupillary reflex			
Pass, both		5	5
Aerial righting reflex			
(Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		65± 6	73±18

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-75

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Grip strength of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	10	10
	Mean	1183	721
	S.D.	177	125
12	No.	5	5
	Mean	1223	776
	S.D.	177	124
60	No.	5	5
	Mean	1252	773
	S.D.	93	88
300	No.	10	10
	Mean	1227	848
	S.D.	150	156

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-76

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Grip strength of female rats (Main group, Day 4 of lactation)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1250	792
	S.D.	308	278
12	No.	5	5
	Mean	1286	547
	S.D.	118	34
60	No.	5	5
	Mean	1377	492*
	S.D.	94	50DT
300	No.	5	5
	Mean	1139	711
	S.D.	159	78

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

DT: Dunnett-type rank test

Table 2-77 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Grip strength of female rats (Recovery group, Week 6 of administration)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	988	747
	S.D.	145	149
300	No.	5	5
	Mean	1033	784
	S.D.	130	91

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-78

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with 1,5,9-Cyclododecatriene

Grip strength of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1424	856
	S.D.	184	115
300	No.	5	5
	Mean	1511	833
	S.D.	100	72

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-79

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Grip strength of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1014	725
	S.D.	71	96
300	No.	5	5
	Mean	1231**	799
	S.D.	105T	57

** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

T: Student's t-test

Table 2-80

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Motor activity of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No.	10	10	10	10	10	10
	Mean	415	347	299	221	231	1642
	S.D.	54	65	68	94	94	305
12	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	429	317	187	129	79*	1184*
	S.D.	65	91	83	61	51D	315D
60	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	402	329	270	168	111	1319
	S.D.	42	37	57	82	92	249
300	No.	10	10	10	10	10	10
	Mean	376	284	214	133	139	1249*
	S.D.	61	65	106	72	96	375D

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 2-81

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Motor activity of female rats (Main group, Day 4 of lactation)

Dose mg/kg		Interval (minutes)						
		0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	290	174	117	131	98	68	878
	S.D.	66	82	70	75	83	82	335
12	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	285	200	124	115	56	76	856
	S.D.	100	107	102	94	60	78	283
60	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	340	192	126	150	137	116	1061
	S.D.	28	107	120	80	96	94	448
300	No.	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	351	249	220	148	157	182	1306
	S.D.	97	127	94	117	136	141	633

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-82

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Motor activity of female rats (Recovery group, Week 6 of administration)

Dose mg/kg	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	415	343	275	211	183	1543
	S.D.	10	49	141	100	177	422
300	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	395	378	261	288	254	1694
	S.D.	53	52	133	152	83	479

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-83

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Motor activity of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	354	239	249	189	220	1371
	S.D.	13	94	124	101	80	380
300	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	349	152	200	153	77*	973
	S.D.	44	43	59	76	99T	233

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

T: Student's t-test

Table 2-84

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Motor activity of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	322	230	160	122	140	1085
	S.D.	68	107	89	110	61	419
300	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	358	208	210	223	101	1246
	S.D.	42	91	117	130	81	424

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Body weight of male rats (Administration period)

Dose mg/kg		Day of administration												Gain 1-42	
		1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39		42
0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	372.8	390.6	409.6	422.3	442.0	450.2	467.8	480.0	493.1	502.8	517.8	524.0	530.2	157.4
	S.D.	16.9	17.6	21.0	20.3	23.2	20.8	21.4	22.3	23.7	25.4	26.1	27.1	28.5	20.3
12	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	376.3	388.6	406.8	418.8	434.3	442.0	456.7	467.2	483.4	491.8	505.3	514.6	520.5	144.3
	S.D.	16.6	22.0	25.4	27.8	28.4	29.1	30.0	30.1	29.5	29.6	29.9	30.5	29.3	18.2
60	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	375.3	391.3	411.8	427.9	446.1	451.8	469.7	483.5	496.8	505.6	517.6	525.6	532.4	157.1
	S.D.	20.0	20.4	23.9	24.6	26.7	27.3	27.7	27.6	27.6	28.9	29.6	29.2	30.4	15.3
300	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	374.0	383.9	405.8	418.3	432.9	441.4	455.3	467.6	480.2	486.1	500.3	502.0	506.8	132.8*
	S.D.	20.6	23.1	26.8	29.5	29.6	31.9	32.7	35.0	37.3	38.2	40.0	40.0	40.7	24.7D

Unit: g

No.: No. of animals

*: $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 3-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Body weight of female rats during the pre-mating period (Main group)

Dose mg/kg		Day of administration					Gain 1-15
		1	4	8	11	15	
0	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	250.4	263.5	273.2	276.8	286.2	35.8
	S.D.	11.4	10.1	10.9	13.5	16.0	12.3
12	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	250.8	261.7	272.3	278.2	289.7	38.9
	S.D.	8.4	12.1	14.1	14.0	16.6	11.5
60	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	257.2	263.6	272.4	282.2	288.4	31.3
	S.D.	9.9	9.6	11.3	14.1	16.6	12.1
300	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	252.5	259.3	270.8	272.2	278.9	26.4
	S.D.	14.7	10.4	11.0	14.3	15.4	8.6

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Body weight of dams during the gestation period (Main group)

Dose mg/kg	Administration								Gain 0-20
		0	4	7	11	14	17	20a)	
0	No.	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	292.5	318.0	331.3	353.4	372.3	404.7	453.7	161.2
	S.D.	18.2	23.1	29.7	32.8	35.8	39.8	43.2	29.4
12	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	295.3	319.9	336.3	362.0	381.0	413.3	464.0	168.7
	S.D.	20.5	18.8	15.2	17.3	16.9	18.4	19.0	14.0
60	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	297.7	321.7	333.7	358.3	374.2	405.6	453.3	155.7
	S.D.	15.0	18.6	19.5	23.5	24.3	27.5	29.6	22.3
300	No.	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	278.4	301.8	312.5	330.3	341.2*	367.3**	406.9**	128.5**
	S.D.	17.9	12.9	13.5	14.4	14.5D	17.0D	17.7D	21.4D

Unit: g

No.: No. of dams

a): Day of gestation

*: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 3-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Body weight of dams during the lactation period (Main group)

Dose mg/kg		Administration		Gain 0-4
		0	4a)	
0	No.	10	10	10
	Mean	355.8	364.0	8.2
	S.D.	48.8	40.3	13.8
12	No.	12	11 ^{b)}	11
	Mean	356.8	382.0	17.7
	S.D.	33.8	17.3	19.8
60	No.	12	12	12
	Mean	359.9	360.6	0.7
	S.D.	30.2	27.3	11.4
300	No.	10	10	10
	Mean	333.9	344.7	10.8
	S.D.	18.2	15.2	14.1

Unit: g

No.: No. of dams

a): Day of lactation

b): One dam was necropsied on day 2 of lactation because all pups died.

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Body weight of female rats during the administration period (Recovery group)

Dose mg/kg		Day of administration												Gain 1-42	
		1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39		42
0	No.	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	248.4	263.0	275.4	282.0	290.4	294.2	302.2	304.8	311.6	318.2	320.8	321.0	325.8	77.4
	S.D.	10.5	13.7	13.3	14.2	15.8	18.2	18.8	19.0	22.5	19.4	18.2	21.3	22.1	14.5
300	No.	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	253.4	263.4	278.6	284.8	293.4	295.8	299.4	297.4	301.0	301.2	305.0	302.4	308.6	55.2
	S.D.	14.1	12.5	17.7	21.2	22.9	25.2	24.7	21.8	24.4	17.7	18.1	21.9	25.8	16.6

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Body weight of male rats (Recovery period)

Dose mg/kg	Day of recovery					Gain 1-14
	1	4	8	11	14	
0	No.	5	5	5	5	5
	Mean	532.8	539.2	548.2	552.0	553.2
	S.D.	25.6	25.6	22.1	22.3	24.4
300	No.	5	5	5	5	5
	Mean	511.8	514.4	526.0	533.2	531.8
	S.D.	48.0	48.0	54.7	57.8	56.0

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Body weight of female rats during the recovery period (Recovery group)

Dose mg/kg	Day of recovery						Gain 1-14
		1	4	8	11	14	
0	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	329.2	333.4	336.0	337.2	339.0	9.8
	S.D.	23.4	23.1	28.3	27.1	21.0	3.8
300	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	308.2	308.4	312.2	315.8	317.2	9.0
	S.D.	21.7	30.4	29.0	31.2	29.6	13.7

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 4-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Food consumption of male rats (Administration period)

Dose mg/kg		Day of administration								
		1	4	8	11	15	32	36	39	42
0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	27.8	29.2	26.2	29.6	27.2	25.8	25.0	22.4	22.7
	S.D.	2.6	2.8	2.4	3.3	2.3	2.8	2.0	2.3	2.1
12	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	29.8	27.8	26.3	27.9	25.8	25.3	24.3	21.8	23.0
	S.D.	2.0	3.7	2.6	2.9	2.5	2.1	2.0	2.5	1.8
60	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	28.9	28.2	26.8	30.2	27.1	26.5	24.4	22.4	24.6
	S.D.	4.0	3.5	2.3	2.6	2.6	2.3	1.8	2.7	2.4
300	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	28.9	27.6	28.1	31.0	27.7	27.4	26.6	23.9	27.5**
	S.D.	3.3	3.8	4.2	4.7	2.3	3.0	3.0	3.5	2.7D

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

**: p<0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 4-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Food consumption of female rats during the pre-mating period (Main group)

Dose mg/kg		Day of administration				
		1	4	8	11	15
0	No.	12	12	12	12	12
	Mean	19.1	20.9	20.1	22.1	19.5
	S.D.	3.2	1.7	1.5	2.8	3.0
12	No.	12	12	12	12	12
	Mean	19.9	20.5	20.8	22.5	21.8
	S.D.	3.7	3.0	2.9	3.2	2.3
60	No.	12	12	12	12	12
	Mean	22.6	18.9	19.5	22.8	20.2
	S.D.	3.3	2.1	2.4	3.5	3.0
300	No.	12	12	12	12	12
	Mean	19.7	20.3	20.5	21.2	19.4
	S.D.	4.5	2.3	1.4	4.9	3.0

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Food consumption of dams during the gestation period (Main group)

Dose mg/kg		Administration						
		1	4	7	11	14	17	20a)
0	No.	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	19.3	25.1	23.6	24.3	23.8	26.2	22.1
	S.D.	3.8	5.0	4.4	5.7	3.9	4.3	4.1
12	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	21.2	24.0	24.8	27.0	27.3*	28.8	23.3
	S.D.	2.7	2.0	3.5	1.9	2.1D	2.8	2.3
60	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	20.5	23.6	25.2	26.5	26.0	29.3	23.3
	S.D.	2.7	4.0	2.3	3.5	2.4	3.0	2.0
300	No.	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	21.6	21.3*	21.9	22.9	21.3	24.8	22.9
	S.D.	2.6	1.6DT	2.5	2.9	3.2	3.1	2.9

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Day of gestation

*: $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

DT: Dunnett-type rank test

Table 4-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Food consumption of dams during the lactation period (Main group)

Dose mg/kg		Administration	
		2	4a)
0	No.	10	10
	Mean	21.3	42.5
	S.D.	4.2	4.9
12	No.	11 ^{b)}	11
	Mean	24.2	44.6
	S.D.	5.4	8.8
60	No.	12	12
	Mean	18.3	38.6
	S.D.	6.1	6.2
300	No.	10	10
	Mean	24.5	43.6
	S.D.	4.9	21.7

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Day of lactation

b): One dam was necropsied on day 2 of lactation because all pups died.

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Food consumption of female rats during the administration period (Recovery group)

Dose mg/kg		Day of administration								
		1	4	8	11	15	32	36	39	42
0	No.	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	18.6	21.8	20.8	23.4	21.8	20.0	17.4	15.8	17.2
	S.D.	2.4	3.1	2.7	2.3	1.8	2.4	2.1	3.8	4.9
300	No.	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	20.6	19.0	20.2	22.8	20.8	16.8	15.6	13.4	18.0
	S.D.	3.6	3.5	2.8	3.3	3.1	2.4	4.4	3.1	3.9

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 4-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Food consumption of male rats (Recovery period)

Dose mg/kg		Day of recovery				
		1	4	8	11	14
0	No.	5	5	5	5	5
	Mean	21.8	30.8	29.6	29.8	31.6
	S.D.	1.3	3.0	2.4	1.9	2.1
300	No.	5	5	5	5	5
	Mean	27.2*	30.8	30.6	33.2	31.6
	S.D.	3.5AT	2.3	4.3	4.8	4.2

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

*: $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

AT: Aspin-Weich t-test

Table 4-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Food consumption of female rats during the recovery period (Recovery group)

Dose mg/kg	Day of recovery					
		1	4	8	11	14
0	No.	5	5	5	5	5
	Mean	18.4	21.2	21.2	20.8	24.6
	S.D.	4.5	4.4	5.1	2.6	1.5
300	No.	5	5	5	5	5
	Mean	16.8	23.6	23.2	22.0	25.0
	S.D.	2.6	5.0	5.0	2.5	1.6

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 5-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg	No.	pH										1) Protein						2) Ketone body						3) Glucose					
		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	
0	10	0	0	0	4	1	2	1	1	1	0	1	3	6	0	0	1	2	7	0	0	0	10	0	0	0	0	0	
12	5	0	0	0	0	1	1	0	3	0	0	1	4	0	0	0	1	1	3	0	0	0	5	0	0	0	0	0	
60	5	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	3	2	0	0	1	2	2	0	0	0	5	0	0	0	0	0	
300	10	0	0	0	2	3	0	2	1	2	0	0	2	8	0	0	0	1	9	0	0	0	10	0	0	0	0	0	

1) - : <10 mg/dL +- : 10 - 25 mg/dL + : 26 - 85 mg/dL ++ : 86 - 250 mg/dL +++ : 251 - 600 mg/dL ++++ : >600 mg/dL

2) - : <5 mg/dL +- : 5 - 7.5 mg/dL + : 7.6 - 30 mg/dL ++ : 31 - 70 mg/dL +++ : 71 - 125 mg/dL ++++ : >125 mg/dL

3) - : <30 mg/dL +- : 30 - 60 mg/dL + : 61 - 125 mg/dL ++ : 126 - 250 mg/dL +++ : 251 - 750 mg/dL ++++ : >750 mg/dL

Table 5-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
		-	+-	+	++	+++	-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
0	10	8	1	0	0	1	10	0	0	0	0	4	5	1	0	0	0	10	0
12	5	4	0	1	0	0	5	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	5	0
60	5	4	0	1	0	0	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	5	0
300	10	7	1	1	1	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	10	0

4)	-	:	<0.03 mg/dL	+-	:	0.03 - 0.05 mg/dL	+	:	0.06 - 0.15 mg/dL	++	:	0.16 - 0.75 mg/dL	+++	:	>0.75 mg/dL
5)	-	:	<0.5 mg/dL	+	:	0.5 - 1.5 mg/dL	++	:	1.6 - 5.0 mg/dL	+++	:	5.1 - 10.0 mg/dL	++++	:	>10.0 mg/dL
6)	+-	:	<2.0 mg/dL	+	:	2.0 - 3.5 mg/dL	++	:	3.6 - 7.0 mg/dL	+++	:	7.1 - 12.0 mg/dL	++++	:	>12.0 mg/dL
7)	LY	:	Light yellow	Y	:	Yellow	DY	:	Dark yellow		:			:	

Table 5-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

		URINE SEDIMENT																																
																	CRYSTALLIZATION																	
Dose mg/kg	No.	RBC					WBC					SEC					SREC					Cast			PS					CO				
		-	+	-	+	++	+++	-	+	-	+	++	+++	-	+	-	+	++	+++	-	+	-	-	+	-	+	++	+++	-	+	-	+	++	+++
0	10	9	1	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	10	0	0	6	4	0	0	0	10	0	0	0	0		
12	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	2	3	0	0	0	5	0	0	0	0		
60	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	0		
300	10	9	1	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	9	1	0	0	0	10	0	0	3	7	0	0	0	10	0	0	0	0			

SEC	: Squamous Epithelial Cell	-	: Negative
SREC	: Small Round Epithelial Cell	+-	: Slight
PS	: Phosphate Salts	+	: Mild
CO	: Calcium Oxalate	++	: Moderate
		+++	: Severe

Table 5-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Water intake and urinalysis (Week 6 of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
0	10	Mean	40	13.7	1922
		S.D.	9	6.7	448
12	5	Mean	35	12.8	1991
		S.D.	4	3.0	275
60	5	Mean	48	18.2	1626
		S.D.	7	6.8	590
300	10	Mean	49*	16.2	1760
		S.D.	9D	4.0	291

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 5-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with 1,5,9-Cyclododecatriene

Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein						2) Ketone body						3) Glucose							
		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++		
0	5	0	0	0	2	0	2	0	1	0	1	0	3	1	0	0	1	1	3	0	0	0	5	0	0	0	0	0		
300	5	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0	1	4	0	0	0	1	4	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0		
1) - : <10 mg/dL		+- : 10 - 25 mg/dL									+ : 26 - 85 mg/dL						++ : 86 - 250 mg/dL						+++ : 251 - 600 mg/dL						++++ : >600 mg/dL	
2) - : <5 mg/dL		+- : 5 - 7.5 mg/dL									+ : 7.6 - 30 mg/dL						++ : 31 - 70 mg/dL						+++ : 71 - 125 mg/dL						++++ : >125 mg/dL	
3) - : <30 mg/dL		+- : 30 - 60 mg/dL									+ : 61 - 125 mg/dL						++ : 126 - 250 mg/dL						+++ : 251 - 750 mg/dL						++++ : >750 mg/dL	

Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
		-	+-	+	++	+++	-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
0	5	4	0	1	0	0	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	5	0
300	5	2	2	0	1	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0

4)	-	: <0.03 mg/dL	+-	: 0.03 - 0.05 mg/dL	+	: 0.06 - 0.15 mg/dL	++	: 0.16 - 0.75 mg/dL	+++	: >0.75 mg/dL				
5)	-	: <0.5 mg/dL	+	: 0.5 - 1.5 mg/dL	++	: 1.6 - 5.0 mg/dL	+++	: 5.1 - 10.0 mg/dL	++++	: >10.0 mg/dL				
6)	+-	: <2.0 mg/dL	+	: 2.0 - 3.5 mg/dL	++	: 3.6 - 7.0 mg/dL	+++	: 7.1 - 12.0 mg/dL	++++	: >12.0 mg/dL				
7)	LY	: Light yellow	Y	: Yellow	DY	: Dark yellow								

Table 5-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

		URINE SEDIMENT															CRYSTALLIZATION																				
Dose mg/kg	No.	RBC					WBC					SEC					SREC					Cast			PS					CO							
		-	+	++	+++		-	+	++	+++		-	+	++	+++		-	+	++	+++		-	+	++	+		-	+	++	+++		-	+	++	+++		
		-	+	++	+++		-	+	++	+++		-	+	++	+++		-	+	++	+++		-	+	++	+		-	+	++	+++		-	+	++	+++		
0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0		1	4	0	0	0	5	0	0	0	0	
300	5	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0		0	4	1	0	0	5	0	0	0	0

SEC	: Squamous Epithelial Cell	-	: Negative
SREC	: Small Round Epithelial Cell	+-	: Slight
PS	: Phosphate Salts	+	: Mild
CO	: Calcium Oxalate	++	: Moderate
		+++	: Severe

Table 5-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Water intake and urinalysis (Week 2 of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
0	5	Mean	50	17.9	2017
		S.D.	15	5.9	359
300	5	Mean	43	23.1	1900
		S.D.	4	6.3	318

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Hematology (Week 6 of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		RBC X10 ⁶ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let X10 ³ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	5	Mean	861	16.6	43.9	50.9	19.2	37.7	2.1	116.9	13.5	20.4	291
		S.D.	20	0.6	1.2	1.7	0.6	0.7	0.3	3.6	1.2	1.8	24
12	5	Mean	880	16.8	44.8	51.0	19.1	37.4	2.1	119.7	14.3	22.4	274
		S.D.	66	0.9	1.8	2.4	0.9	0.6	0.4	11.3	1.3	2.2	38
60	5	Mean	859	16.6	44.0	51.2	19.3	37.8	2.1	118.8	17.6*	23.5	314
		S.D.	22	0.6	1.6	1.6	0.6	0.3	0.3	12.9	2.6D	2.4	20
300	5	Mean	839	15.7	42.3	50.4	18.7	37.1	2.1	125.3	19.7**	25.5**	349*
		S.D.	29	0.7	1.6	1.3	0.6	0.4	0.2	16.2	3.3D	2.1D	25D

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 6-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Hematology (Week 6 of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts ($\times 10^2/\mu\text{L}$)					
			$\times 10^2/\mu\text{L}$	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC
0	5	Mean	85.4	76.3	19.4	1.4	0.2	2.1	0.5	65.5	16.3	1.2	0.2	1.8	0.4
		S.D.	12.8	7.1	6.9	0.5	0.1	0.9	0.1	12.9	5.1	0.6	0.0	0.7	0.2
12	5	Mean	91.2	76.9	19.3	0.9	0.3	2.1	0.5	70.0	17.8	0.8	0.3	1.9	0.5
		S.D.	18.6	3.9	3.5	0.3	0.1	0.2	0.1	13.1	5.9	0.2	0.1	0.5	0.1
60	5	Mean	70.6	74.1	21.7	1.2	0.3	2.2	0.5	52.1	15.7	0.9	0.2	1.5	0.3
		S.D.	19.4	6.2	6.1	0.3	0.1	0.5	0.1	14.1	6.7	0.2	0.1	0.3	0.1
300	5	Mean	74.3	73.0	22.5	1.0	0.2	2.6	0.6*	54.4	16.6	0.8	0.2	1.9	0.4
		S.D.	6.9	4.5	4.7	0.3	0.1	0.6	0.1D	7.5	2.8	0.3	0.1	0.5	0.1

LUC : Large unstained cells

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 6-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Hematology (Day 4 of lactation)

Female

Dose mg/kg	No.		RBC ×10 ⁴ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let ×10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	5	Mean	687	13.9	37.8	55.1	20.3	36.8	6.0	163.7	12.3	16.0	332
		S.D.	64	1.1	2.9	1.9	0.7	0.3	1.4	22.3	0.7	2.7	65
12	5	Mean	695	14.1	38.5	55.5	20.4	36.7	5.7	144.3	12.2	16.4	403
		S.D.	43	0.4	1.4	4.2	1.2	0.7	1.5	14.6	0.7	1.2	55
60	5	Mean	649	13.2	35.5	54.7	20.4	37.2	5.3	144.1	12.2	16.6	348
		S.D.	23	0.6	1.7	1.6	0.5	0.3	1.4	5.4	0.8	3.9	54
300	5	Mean	714	14.1	38.0	53.2	19.7	37.1	4.7	133.1*	11.8	16.5	332
		S.D.	50	0.6	1.4	2.0	0.6	0.4	1.6	20.6D	0.5	0.9	98

* : p<0.05 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 6-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Hematology (Day 4 of lactation)

Female

Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)					LUC	Differential leukocyte counts ($\times 10^2/\mu\text{L}$)					LUC
			$\times 10^2/\mu\text{L}$	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.		Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	
0	5	Mean	118.1	63.2	33.2	0.8	0.2	1.9	0.7	74.9	39.0	0.9	0.3	2.2	0.8
		S.D.	18.9	9.7	10.0	0.5	0.1	0.7	0.4	19.1	12.0	0.5	0.1	0.8	0.4
12	5	Mean	88.8*	58.8	36.6	1.1	0.2	2.5	0.8	52.2*	32.6	0.9	0.2	2.2	0.7
		S.D.	4.5D	8.1	8.7	0.3	0.1	0.7	0.2	7.7D	8.2	0.3	0.1	0.6	0.2
60	5	Mean	112.1	53.1	43.0	0.4	0.2	2.8	0.7	58.9	48.6	0.5	0.2	3.1	0.8
		S.D.	20.1	4.2	4.4	0.2	0.1	1.2	0.3	7.6	12.6	0.2	0.1	1.6	0.3
300	5	Mean	63.1**	66.4	29.8	0.8	0.1*	2.2	0.7	41.1**	19.7*	0.4	0.1**	1.4	0.4
		S.D.	15.6D	12.2	12.7	0.5	0.1D	0.6	0.3	9.9D	10.6D	0.2	0.0D	0.5	0.3

LUC : Large unstained cells

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 6-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Hematology (Day 14 of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		RBC $\times 10^6/\mu\text{L}$	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let $\times 10^4/\mu\text{L}$	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	5	Mean	888	16.0	44.1	49.6	18.0	36.3	1.8	121.1	13.9	21.3	272
		S.D.	19	0.4	1.3	2.1	0.7	0.3	0.3	6.4	0.5	1.7	22
300	5	Mean	874	15.8	43.9	50.3	18.1	36.0	2.1	129.2	16.9	24.9	319
		S.D.	47	0.5	1.3	1.5	0.4	0.3	0.5	13.6	3.1	3.9	42

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Hematology (Day 14 of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts (X10 ² /μL)					
			X10 ² /μL	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC
0	5	Mean	91.6	80.2	15.4	1.3	0.3	1.9	0.9	73.7	13.9	1.2	0.3	1.8	0.9
		S.D.	18.9	3.9	3.2	0.5	0.0	0.6	0.4	16.9	2.8	0.5	0.1	0.8	0.4
300	5	Mean	74.6	78.1	17.0	1.0	0.2**	2.7	1.0	58.4	12.6	0.7	0.1*	2.0	0.7
		S.D.	8.4	6.5	5.4	0.2	0.1AT	1.3	0.2	9.3	4.2	0.2	0.1T	0.9	0.3

LUC : Large unstained cells

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

AT : Aspin-Welch t-test

Table 6-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Hematology (Day 14 of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		RBC ×10 ⁶ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- loocyte %	Plate- let ×10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	5	Mean	831	15.5	42.0	50.5	18.7	36.9	2.1	139.1	12.9	17.2	217
		S.D.	37	0.7	1.5	2.2	0.8	0.5	0.6	24.8	0.9	1.0	19
300	5	Mean	785	15.1	41.3	52.7	19.2	36.4	1.9	133.5	12.6	17.2	206
		S.D.	26	0.8	1.9	2.1	0.8	0.4	0.5	15.7	0.5	1.7	25

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with 1,5,9-Cyclododecatriene

Hematology (Day 14 of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts ($\times 10^2/\mu\text{L}$)					
			$\times 10^2/\mu\text{L}$	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC
0	5	Mean	60.3	74.0	21.6	1.7	0.2	1.9	0.6	45.6	12.0	1.0	0.2	1.2	0.4
		S.D.	23.0	8.2	7.5	0.5	0.1	0.9	0.2	21.3	3.5	0.5	0.1	0.5	0.2
300	5	Mean	45.8	73.0	22.2	1.9	0.2	2.1	0.7	33.3	10.3	0.8	0.1	0.9	0.4
		S.D.	14.8	5.8	5.2	0.8	0.1	0.7	0.2	10.8	4.4	0.4	0.1	0.2	0.2

LUC : Large unstained cells

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Blood chemistry (Week 6 of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	AlP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	5	Mean	66	31	62	1	388	54	36	88	0.0	148
		S.D.	10	8	12	0	41	10	16	13	0.1	26
12	5	Mean	74	33	74	1	492	49	38	82	0.0	150
		S.D.	18	5	37	0	193	9	18	15	0.0	15
60	5	Mean	60	27	65	1	356	58	49	97	0.0	157
		S.D.	6	2	11	0	94	10	11	11	0.0	8
300	5	Mean	56	28	59	2*	332	67	26	107	0.0	167
		S.D.	11	5	6	ODT	46	19	10	21	0.0	13

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

DT : Dunnett-type rank test

Table 7-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Blood chemistry (Week 6 of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	5	Mean	14	0.27	145	4.3	107	9.9	6.1	6.2	2.7	0.79
		S.D.	2	0.03	2	0.4	2	0.2	0.3	0.2	0.0	0.05
12	5	Mean	13	0.29	145	4.5	108	9.7	6.5	6.0	2.8	0.84
		S.D.	2	0.03	2	0.3	1	0.1	0.5	0.2	0.2	0.07
60	5	Mean	13	0.26	145	4.3	108	10.1	6.2	6.4	2.9	0.82
		S.D.	1	0.02	1	0.3	1	0.4	0.4	0.3	0.1	0.06
300	5	Mean	13	0.26	144	4.1	106	10.2	6.6	6.6*	3.0*	0.82
		S.D.	1	0.04	1	0.1	1	0.1	0.6	0.4D	0.2D	0.05

* : p<0.05 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 7-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Blood chemistry (Day 4 of lactation)

Female

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	AlP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	5	Mean	89	55	69	1	313	56	39	108	0.0	130
		S.D.	9	9	7	0	121	13	17	24	0.0	16
12	5	Mean	77	43	56	1	233	59	45	112	0.0	136
		S.D.	9	11	15	0	109	10	18	23	0.0	13
60	5	Mean	102	59	47	2	260	74	53	134	0.0	145
		S.D.	65	36	4	1	118	13	17	14	0.0	7
300	5	Mean	56**	31**	58	1	232	67	41	117	0.0	133
		S.D.	3DT	7DT	22	0	90	12	12	17	0.0	5

** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

DT : Dunnett-type rank test

Table 7-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Blood chemistry (Day 4 of lactation)

Female

Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	5	Mean	14	0.32	143	4.1	109	10.1	7.2	6.1	2.8	0.85
		S.D.	2	0.04	2	0.2	1	0.3	0.5	0.3	0.1	0.07
12	5	Mean	14	0.31	143	4.1	108	10.2	6.8	6.0	2.8	0.87
		S.D.	3	0.03	1	0.4	1	0.2	0.7	0.2	0.1	0.05
60	5	Mean	13	0.34	142	4.0	106*	10.0	6.8	6.2	2.9	0.86
		S.D.	1	0.02	1	0.2	1D	0.2	0.2	0.4	0.2	0.04
300	5	Mean	12	0.23**	143	4.3	109	10.3	6.8	6.3	3.0	0.91
		S.D.	2	0.01D	1	0.3	2	0.2	0.1	0.2	0.1	0.07

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 7-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Blood chemistry (Day 14 of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	AlP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	5	Mean	62	31	60	1	341	56	56	93	0.0	149
		S.D.	5	5	19	0	48	12	13	12	0.0	16
300	5	Mean	60	34	63	1	390	71	60	121*	0.0	147
		S.D.	5	3	15	0	91	13	18	16T	0.0	9

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 7-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Blood chemistry (Day 14 of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	5	Mean	17	0.27	144	4.3	106	9.9	6.3	6.2	2.8	0.82
		S.D.	2	0.03	0	0.3	1	0.3	0.4	0.1	0.1	0.05
300	5	Mean	17	0.25	144	4.6	106	10.1	6.4	6.6**	2.9	0.79
		S.D.	2	0.03	1	0.3	2	0.4	0.5	0.1T	0.1	0.04

** : p<0.01 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 7-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Blood chemistry (Day 14 of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	AlP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	5	Mean	74	42	45	2	189	68	25	130	0.0	145
		S.D.	10	10	6	1	39	4	8	8	0.1	5
300	5	Mean	62	32	42	1	125*	85	24	150	0.1	140
		S.D.	11	8	6	0	29T	17	9	29	0.1	16

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 7-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Blood chemistry (Day 14 of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	5	Mean	16	0.30	142	4.3	110	10.0	4.8	6.5	3.1	0.88
		S.D.	1	0.04	1	0.4	2	0.2	1.0	0.1	0.1	0.06
300	5	Mean	18	0.29	143	4.1	109	10.2	5.1	7.0	3.3	0.90
		S.D.	3	0.04	1	0.4	1	0.4	0.5	0.6	0.3	0.05

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Organ weight of male rats (Main group)

		Dose mg/kg	Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)	Liver g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	510	2.14	25.3	303	1.34	14.22
		S.D.	37	0.06	4.1	76	0.06	1.80
	12	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	488	2.21	23.1	310	1.41	13.28
		S.D.	40	0.10	7.6	71	0.14	1.23
	60	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	514	2.20	25.7	324	1.49	16.02
		S.D.	15	0.10	2.3	59	0.11	1.09
	300	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	476	2.07	27.0	216	1.48	18.16**
		S.D.	43	0.10	4.4	67	0.23	2.75D
Relative	0	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.42	5.0	59	0.27	2.78
		S.D.		0.03	0.8	13	0.01	0.18
	12	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.45	4.7	63	0.29	2.72
		S.D.		0.04	1.5	12	0.02	0.14
	60	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.43	5.0	63	0.29	3.12
		S.D.		0.02	0.5	12	0.02	0.12
	300	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.44	5.7	45	0.31**	3.80**
		S.D.		0.03	1.0	13	0.03D	0.34D

** : p<0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 8-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Organ weight of male rats (Main group)

		Spleen	Kidney	Adrenal	Body	Testis	Epididymis
		g(g/100g BW)	(R+L) g(g/100g BW)	(R+L) mg(mg/100g BW)	weight g	(R+L) g(g/100g BW)	(R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	7	7
		Mean	0.75	3.31	508	3.31	1323
		S.D.	0.07	0.20	31	0.16	106
	12	No.	5	5	12	12	12
		Mean	0.81	3.22	496	3.35	1319
		S.D.	0.06	0.21	32	0.24	103
	60	No.	5	5	12	12	12
		Mean	0.73	3.50	505	3.47	1351
		S.D.	0.12	0.24	30	0.25	91
	300	No.	5	5	7	7	7
		Mean	0.62	3.59	474	3.09	1240
		S.D.	0.08	0.43	36	0.40	186
Relative	0	No.	5	5	5	7	7
		Mean	0.14	0.65	14	0.65	261
		S.D.	0.02	0.06	2	0.02	19
	12	No.	5	5	5	12	12
		Mean	0.17	0.66	13	0.68	267
		S.D.	0.01	0.03	2	0.06	24
	60	No.	5	5	5	12	12
		Mean	0.14	0.68	14	0.69	268
		S.D.	0.02	0.04	2	0.05	17
	300	No.	5	5	5	7	7
		Mean	0.13	0.75**	14	0.65	262
		S.D.	0.01	0.05D	3	0.08	34

**: p<0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 8-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Organ weight of female rats (Main group)

		Dose mg/kg	Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)	Liver g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	336	1.99	18.6	225	1.04	10.69
		S.D.	64	0.07	2.4	110	0.12	1.54
	12	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	343	2.00	21.1	304	1.07	11.55
		S.D.	13	0.11	3.5	83	0.08	0.70
	60	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	333	1.96	21.6	178	0.99	12.28
		S.D.	31	0.08	5.2	26	0.06	1.42
	300	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	305	1.98	19.7	233	0.97	12.65*
		S.D.	14	0.10	1.3	81	0.05	0.63D
Relative	0	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.61	5.7	64	0.31	3.21
		S.D.		0.09	1.2	22	0.04	0.32
	12	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.58	6.1	89	0.31	3.37
		S.D.		0.05	1.0	24	0.03	0.26
	60	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.59	6.5	53	0.30	3.68*
		S.D.		0.04	1.6	8	0.01	0.19D
	300	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.65	6.5	76	0.32	4.16**
		S.D.		0.05	0.5	24	0.02	0.29D

*: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 8-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Organ weight of female rats (Main group)

		Dose mg/kg	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5
		Mean	0.66	2.10	87
		S.D.	0.13	0.24	12
	12	No.	5	5	5
		Mean	0.65	2.17	91
		S.D.	0.13	0.15	9
	60	No.	5	5	5
		Mean	0.60	2.16	89
		S.D.	0.07	0.24	10
	300	No.	5	5	5
		Mean	0.48*	2.17	75
		S.D.	0.03D	0.18	10
Relative	0	No.	5	5	5
		Mean	0.19	0.63	26
		S.D.	0.02	0.05	4
	12	No.	5	5	5
		Mean	0.19	0.63	27
		S.D.	0.04	0.05	3
	60	No.	5	5	5
		Mean	0.18	0.65	27
		S.D.	0.02	0.04	3
	300	No.	5	5	5
		Mean	0.16	0.71	25
		S.D.	0.02	0.06	4

*: $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 8-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Organ weight of male rats (Recovery group)

	Dose mg/kg	No. of animals		Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)	Liver g(g/100g BW)
Absolute	0	5	Mean	520	2.14	27.8	311	1.49	14.43
			S.D.	23	0.05	3.7	66	0.13	1.11
	300	5	Mean	496	2.10	24.5	277	1.45	16.22
			S.D.	53	0.08	3.5	75	0.25	2.70
Relative	0	5	Mean		0.41	5.4	60	0.28	2.78
			S.D.		0.02	0.8	11	0.02	0.11
	300	5	Mean		0.43	5.0	56	0.29	3.26**
			S.D.		0.04	1.1	12	0.03	0.20T

** : p<0.01 (Significant difference from control group)

T: Student's t-test

Table 8-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Organ weight of male rats (Recovery group)

	Dose mg/kg	No. of animals		Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	5	Mean	0.77	3.56	67	3.41	1485
			S.D.	0.11	0.12	8	0.09	130
	300	5	Mean	0.67	3.68	58	3.20	1349
			S.D.	0.05	0.54	3	0.23	67
	0	5	Mean	0.15	0.69	13	0.66	287
			S.D.	0.01	0.04	2	0.04	34
Relative	300	5	Mean	0.14	0.74	12	0.65	274
			S.D.	0.01	0.08	2	0.08	24

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-7 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Organ weight of female rats (Recovery group)

	Dose mg/kg	No. of animals		Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)	Liver g(g/100g BW)
Absolute	0	5	Mean	317	2.04	21.8	313	0.97	7.93
			S.D.	23	0.10	5.4	72	0.08	0.68
	300	5	Mean	297	1.94	20.5	264	0.95	8.75
			S.D.	28	0.08	3.2	54	0.07	0.44
Relative	0	5	Mean		0.64	6.9	100	0.31	2.50
			S.D.		0.03	1.4	26	0.03	0.12
	300	5	Mean		0.65	6.9	88	0.32	2.96**
			S.D.		0.05	0.9	11	0.02	0.25T

**: p<0.01 (Significant difference from control group)

T: Student's t-test

Table 8-8 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Organ weight of female rats (Recovery group)

	Dose mg/kg	No. of animals		Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	5	Mean	0.56	2.13	88
			S.D.	0.10	0.17	15
	300	5	Mean	0.57	2.07	78
			S.D.	0.09	0.12	12
Relative	0	5	Mean	0.18	0.67	28
			S.D.	0.03	0.03	3
	300	5	Mean	0.19	0.70	27
			S.D.	0.02	0.04	3

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with 1,5,9-Cyclododecatriene

Gross pathological findings (Main group)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 7	12 12	60 12	300 7	0 12	12 12	60 12	300 12
General descriptions									
Smudge		0	0	0	0	0	1	0	0
Epididymis									
Focus, white		0	0	0	1	-	-	-	-
Intestine, ileum									
Diverticulum		0	0	0	0	0	1	0	0
Liver									
Large		0	0	0	1	0	0	0	0
Stomach									
Focus, dark red		0	1	0	0	1	0	2	2
Thymus									
Small		0	0	0	0	0	1	0	0

- : Not applicable

Table 9-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with 1,5,9-Cyclododecatriene

Gross pathological findings (Recovery group)

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 5	M 300 5	F 0 5	F 300 5
Findings					
Intestine, ileum					
Diverticulum		1	0	0	1
Kidney					
Focus, depressed		0	1	0	0
Lung(bronchus)					
Focus, dark red		1	0	0	0

Table 10-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Histopathological findings (Main group)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 7	12 12	60 12	300 7	0 12	12 12	60 12	300 12
Adrenal									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Bone+Bone marrow, femoral									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Bone+Bone marrow, sternal									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Cerebellum									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Cerebrum									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Epididymis									
Number examined		5	0	0	5	-	-	-	-
Not remarkable		5	0	0	4	-	-	-	-
Granuloma, spermatic		0	0	0	1	-	-	-	-
mild		0	0	0	1	-	-	-	-
Heart									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Intestine, duodenum									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Intestine, jejunum									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Intestine, ileum									
Number examined		5	0	0	5	5	1	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Diverticulum		0	0	0	0	0	1	0	0
minimal		0	0	0	0	0	1	0	0
Intestine, cecum									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	4	5	0	0	5
Cell infiltration, mucosal		0	0	0	1	0	0	0	0
minimal		0	0	0	1	0	0	0	0
Intestine, colon									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Intestine, rectum									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Kidney									
Number examined		7	12	12	7	5	0	0	5
Not remarkable		3	8	8	0	5	0	0	5
Dilatation, tubular, cystic		0	0	0	1	0	0	0	0
mild		0	0	0	1	0	0	0	0

- : Not applicable

Table 10-2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Histopathological findings (Main group)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Dose(mg/kg):	Number:	0	12	60	300	0	12	60	300
Findings		7	12	12	7	12	12	12	12
Kidney (continued)									
Regeneration, tubular		4	2	3	4	0	0	0	0
minimal		2	1	3	3	0	0	0	0
mild		2	1	0	1	0	0	0	0
Eosinophilic body, tubular cell		0	1	2	5	0	0	0	0
minimal		0	1	1	5	0	0	0	0
mild		0	0	1	0	0	0	0	0
Urinary cast, hyaline		0	1	0	0	0	0	0	0
mild		0	1	0	0	0	0	0	0
Liver									
Number examined		7	12	12	7	12	12	12	12
Not remarkable		3	5	6	1	12	10	12	7
Vacuolation, hepatocyte, periportal		4	6	5	3	0	2	0	1
minimal		2	2	3	3	0	2	0	1
mild		2	4	2	0	0	0	0	0
Microgranuloma		0	2	1	0	0	0	0	0
minimal		0	2	1	0	0	0	0	0
Hypertrophy, hepatocytic, central		0	0	0	3	0	0	0	5
minimal		0	0	0	3	0	0	0	4
mild		0	0	0	0	0	0	0	1
Lung (bronchus)									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Lymph node, mesenteric									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Lymph node, submandibular									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Parathyroid									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Pituitary									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Sciatic nerve									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Seminal vesicle									
Number examined		5	0	0	5	-	-	-	-
Not remarkable		5	0	0	5	-	-	-	-
Spinal cord, thoracic									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Spleen									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		0	0	0	2	0	0	0	0
Hematopoiesis, extramedullary		5	0	0	3	5	0	0	5
minimal		5	0	0	3	2	0	0	4
mild		0	0	0	0	3	0	0	1

- : Not applicable

Table 10-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with 1,5,9-Cyclododecatriene

Histopathological findings (Main group)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 7	12 12	60 12	300 7	0 12	12 12	60 12	300 12
Stomach									
Number examined		5	1	0	5	6	0	2	6
Not remarkable		4	0	0	5	5	0	0	4
Cell infiltration, mucosal		1	0	0	0	0	0	0	0
minimal		1	0	0	0	0	0	0	0
Erosion		0	1	0	0	1	0	2	2
minimal		0	1	0	0	1	0	2	0
mild		0	0	0	0	0	0	0	2
Testis									
Number examined		5	0	0	5	-	-	-	-
Not remarkable		5	0	0	4	-	-	-	-
Atrophy, seminiferous tubular		0	0	0	1	-	-	-	-
mild		0	0	0	1	-	-	-	-
Thymus									
Number examined		5	0	0	5	5	1	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Atrophy		0	0	0	0	0	1	0	0
mild		0	0	0	0	0	1	0	0
Thyroid									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		4	0	0	5	5	0	0	2
Ectopic thymus		0	0	0	0	0	0	0	1
minimal		0	0	0	0	0	0	0	1
Cyst, ultimobranchial		1	0	0	0	0	0	0	2
minimal		1	0	0	0	0	0	0	2
Urinary bladder									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
Uterus									
Number examined		-	-	-	-	5	0	0	5
Not remarkable		-	-	-	-	5	0	0	5
Kidney(alpha2u globulin)									
Number examined		0	1	2	5	0	0	0	0
Alpha2u globulin positive body		0	1	2	5	0	0	0	0

- : Not applicable

Table 10-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally
with 1,5,9-Cyclododecatriene

Histopathological findings (Recovery group)

Organs	Sex:	M	M	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 5	300 5	0 5	300 5
Intestine, ileum					
Number examined		1	0	0	1
Diverticulum		1	0	0	1
minimal		1	0	0	1
Kidney					
Number examined		5	5	0	0
Not remarkable		3	1	0	0
Regeneration, tubular		2	4	0	0
minimal		2	2	0	0
mild		0	2	0	0
Fibrosis, focal		0	1	0	0
mild		0	1	0	0
Liver					
Number examined		5	5	5	5
Not remarkable		2	1	4	5
Vacuolation, hepatocyte, periportal		3	4	1	0
minimal		3	0	1	0
mild		0	4	0	0
Microgranuloma		0	1	0	0
minimal		0	1	0	0
Lung (bronchus)					
Number examined		1	0	0	0
Unremarkable		1	0	0	0

Table 11

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Estrous cycle in female rats during the pre-mating period (Main group)

Dose mg/kg	No. of animals	Count of estrus					Mean duration of cycles Mean±S.D.
		0	1	2	3	4	
0	12	0	0	0	8	4	3.3±0.5
12	12	0	0	2	7	3	3.1±0.7
60	12	0	0	0	7	5	3.4±0.5
300	12	0	0	0	9	3	3.3±0.5

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Mating and fertility of animals

Dose mg/kg	Male				Female			
	No. of males	Days until copulation Mean±S.D.	Copulation index (%) a)	Insemination index (%) b)	No. of females	Days until copulation Mean±S.D.	Copulation index (%) a)	Fertility index (%) c)
0	12	3.8±2.9	11/12(91.7)	10/11(90.9)	12	3.8±2.9	11/12(91.7)	10/11(90.9)
12	12	3.1±2.1	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	3.1±2.1	12/12(100.0)	12/12(100.0)
60	12	3.2±0.7	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	3.2±0.7	12/12(100.0)	12/12(100.0)
300	12	1.4±0.9**DT	11/12(91.7)	10/11(90.9)	12	1.4±0.9**DT	11/12(91.7)	10/11(90.9)

a): (No. of copulated animals / No. of mated animals) × 100
 b): (No. of pregnant animals / No. of copulated males) × 100
 c): (No. of pregnant animals / No. of copulated females) × 100
 **: p<0.01 (Significant difference from control group)
 DT: Dunnett-type rank test

Table 13

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Delivery data on dams

Dose mg/kg		No. of pregnant females	No. of females with live pups	Delivery index % a)	Gestation period	No. of corpora lutea	No. of implan- tation sites	Implan- tation index % b)	No. of stillborn pups (%)c)	No. of liveborn pups	Live birth index % d)
0	Total	10	10	100.0		181	170		2	158	
	Mean				22.4	18.1	17.0	93.8	(1.3)	15.8	98.7
	S.D.				0.3	1.4	1.9	5.1	(2.7)	2.1	2.7
12	Total	12	12	100.0		210	202		5	183	
	Mean				22.3	17.5	16.8	96.2	(2.2)	15.3	97.8
	S.D.				0.5	1.6	1.7	4.4	(7.6)	1.9	7.6
60	Total	12	12	100.0		203	197		5	169	
	Mean				22.3	16.9	16.4	96.3	(2.5)	14.1	97.5
	S.D.				0.3	3.2	3.7	6.7	(4.9)	2.8	4.9
300	Total	10	10	100.0		177	160		0	125	
	Mean				22.3	17.7	16.0	89.9	(0.0)	12.5*	100.0
	S.D.				0.3	1.6	3.9	19.1	(0.0)	3.2D	0.0

a): (No. of females which delivered live pups / No. of pregnant females) × 100

b): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea) × 100

c): (No. of stillborn pups / No. of stillborn and liveborn pups) × 100

d): (No. of liveborn pups / No. of stillborn and liveborn pups) × 100

*: p<0.05 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 14

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

External examination of liveborn pups

Dose mg/kg	No. of dams		No. of males	No. of females	Sex ratio a)	Body weight(g)		External b) abnor- malities(%)c)
						Male	Female	
0	10	Total	71	87	0.45			0
		Mean	7.1	8.7		6.7	6.3	(0.0)
		S.D.	2.4	2.8		0.5	0.6	(0.0)
12	12	Total	88	95	0.48			0
		Mean	7.3	7.9		6.5	6.1	(0.0)
		S.D.	2.6	2.8		0.6	0.7	(0.0)
60	12	Total	86	83	0.51			0
		Mean	7.2	6.9		6.7	6.3	(0.0)
		S.D.	2.9	2.0		0.4	0.5	(0.0)
300	10	Total	62	63	0.50			1d)
		Mean	6.2	6.3		6.4	6.1	(0.8)
		S.D.	2.3	2.2		0.4	0.5	(2.4)

a): No. of males / No. of liveborn pups

b): No. of liveborn pups with external abnormalities

c): (No. of liveborn pups with external abnormalities / No. of liveborn pups) × 100

d): Anal atresia and vestigial tail

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 15

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Viability index of pups

Dose mg/kg		No. of dams	No. of live pups		Viability index on day 4 after birth % a)
			Day 0	Day 4	
0	Total	10	158	153	
	Mean		15.8	15.3	96.8
	S.D.		2.1	2.2	5.1
12	Total	12	183	164	
	Mean		15.3	13.7	89.2
	S.D.		1.9	4.6	28.3
60	Total	12	169	166	
	Mean		14.1	13.8	98.3
	S.D.		2.8	2.8	4.1
300	Total	10	124	123	
	Mean		12.4	12.3	99.2
	S.D.		3.2	3.2	2.4

a): (No. of live pups on day 4 / No. of liveborn pups on day 0) × 100
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 16 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Body weight of pups

Dose mg/kg		Male		Female	
		0	4	0	4a)
0	No.	10	10	10	10
	Mean	6.7	9.9	6.3	9.2
	S.D.	0.5	1.1	0.6	1.0
12	No.	12	11 ^{b)}	12	11 ^{b)}
	Mean	6.5	10.2	6.1	9.6
	S.D.	0.6	1.0	0.7	1.1
60	No.	12	12	12	12
	Mean	6.7	10.1	6.3	9.7
	S.D.	0.4	1.6	0.5	1.4
300	No.	10	10	10	10
	Mean	6.4	10.0	6.1	9.6
	S.D.	0.4	1.3	0.5	1.5

Unit: g

No.: No. of dams

a): Day after birth

b): All pups in one dam died.

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 17

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 1,5,9-Cyclododecatriene

Gross pathological findings in pups on day 4 after birth

	Dose (mg/kg)	0	12	60	300
Male					
No. of pups examined		68	81	85	61
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0
Female					
No. of pups examined		85	83	81	62
No. of pups with abnormal findings		1	0	2	0
Thymic remnant in neck		1	0	0	0
Liver					
Area, white		0	0	1	0
Spleen					
Small		0	0	1	0