

## 最終報告書

1,3,5-Triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione, 1,3,5-tris(2,3-dibromopropyl)-  
(CAS No. 52434-90-9) のラットを用いる  
28 日間反復経口投与毒性試験

試験番号: 102823RG

試験責任者: [REDACTED]

株式会社 薬物安全性試験センター 東松山研究所

埼玉県東松山市新郷 88 番地 75 (〒355-0071)

総頁数: 230

## GLP 陳述書

表題: 1,3,5-Triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione, 1,3,5-tris(2,3-dibromopropyl)- (CAS No. 52434-90-9) のラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験

試験番号: 102823RG

本試験は、「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について（平成 23 年 3 月 31 日薬食発 0331 第 8 号、平成 23・03・29 製局第 6 号経済産業省製造産業局長、環保企発第 110331010 号）」を遵守した。

試験責任者

2023 年 3 月 24 日

株式会社 薬物安全性試験センター

試験委託者の名称および所在地

厚生労働省

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課化学物質安全対策室

東京都千代田区霞が関 1-2-2 (〒100-8916)

試験委託責任者: [REDACTED]

TEL: 03-5253-1111 [REDACTED] [REDACTED]

E-mail: [REDACTED]

試験施設の名称および所在地

株式会社 薬物安全性試験センター

運営管理者: [REDACTED]

東松山研究所

埼玉県東松山市新郷 88-75 (〒355-0071)

TEL: 0493-21-7160, FAX: 0493-21-7161

吉見研究所(血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査の測定)

埼玉県比企郡吉見町黒岩 25-1 (〒355-0166)

TEL: 0493-54-3239

試験場所(投与試料の濃度・均一性分析)の名称および所在地

株式会社三菱ケミカルリサーチ 環境・健康・安全評価センター

試験場所管理責任者: [REDACTED]

神奈川県横浜市青葉区鴨志田町 1000 番地 (〒227-0033)

TEL: 045-963-3541

試験責任者

[REDACTED]

株式会社 薬物安全性試験センター 第二研究部

E-mail: [REDACTED]

試験主任者(投与試料の濃度・均一性分析)

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

株式会社 三菱ケミカルリサーチ 環境・健康・安全評価センター 環境動態評価グループ

E-mail: [REDACTED]

試験関係者

試験主担当者:



被験物質管理責任者:

施設管理責任者:

動物管理責任者:

分析責任者:

病理検査責任者:



試験従事者

投与, 投与液調製, 一般状態観察, 体重測定, 摂餌量測定, 詳細観察, 機能検査:



尿検査, 血液学的検査, 血液生化学的検査:



剖検, 器官重量測定, 病理組織学的検査:



被験物質の安定性分析:



試験責任者の署名

2023 年 3 月 24 日



株式会社 薬物安全性試験センター

## 目次

	頁
GLP 陳述書 .....	2
試験委託者の名称および所在地.....	3
試験施設の名称および所在地.....	3
試験場所 (投与試料の濃度・均一性分析) の名称および所在地.....	3
試験責任者 .....	3
試験主任者 (投与試料の濃度・均一性分析).....	3
試験関係者 .....	4
試験従事者 .....	4
試験責任者の署名 .....	4
目次 .....	5
1. 表題 .....	7
2. 試験番号 .....	7
3. 試験の目的 .....	7
4. 試験の実施基準 .....	7
5. 動物倫理および関連法規.....	7
6. 試験の日程 .....	8
7. 予見することができなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態および 試験計画書に従わなかつたこと.....	8
8. 試資料の保存 .....	8
9. 要約 .....	9
10. 被験物質および対照物質 (媒体).....	10
11. 試験系 .....	11
12. 試験方法 .....	13
13. 試験結果 .....	22
14. 考察 .....	25
15. 結論 .....	26
16. 参考資料 .....	26
 Table 1 Clinical Signs .....	 27
Table 2 Body Weight .....	37
Table 3 Food Consumption.....	39
Table 4 Findings in Detailed Observation .....	41
Table 5 Findings in Functional Observation.....	99
Table 6 Urinary Parameters .....	106
Table 7 Hematological Parameters .....	118
Table 8 Blood Chemical Parameters.....	128
Table 9 Absolute Organ Weight.....	138
Table 10 Relative Organ Weight.....	144

Table 11	Gross Necropsy Findings.....	150
Table 12	Histopathological Findings .....	152
添付資料 1	被験物質の試験成績書.....	158
添付資料 2	被験物質の安定性分析成績書.....	159
添付資料 3	被験物質液の安定性分析.....	161
添付資料 4	被験物質液の濃度・均一性分析.....	192
添付資料 5	詳細観察の項目とその評価.....	219
添付資料 6	機能検査の項目とその評価.....	222
添付資料 7	背景データ(28日反復投与試験, 直近5試験, コーン油投与).....	223
信頼性保証書 .....		229

## 1. 表題

1,3,5-Triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione, 1,3,5-tris(2,3-dibromopropyl)- (CAS No. 52434-90-9) のラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験

## 2. 試験番号

102823RG

## 3. 試験の目的

1,3,5-Triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione, 1,3,5-tris(2,3-dibromopropyl)- (CAS No. 52434-90-9) をラットに 28 日間反復経口投与したときの毒性を検討した。

## 4. 試験の実施基準

### 4.1. 試験法ガイドライン

本試験は、「新規化学物質等に係る試験の方法について」(平成 23 年 3 月 31 日薬食発 0331 第 7 号, 平成 23・03・29 製局第 5 号, 環保企発第 110331009 号) の哺乳類を用いる 28 日間の反復投与毒性試験を参考にして実施した。

### 4.2. GLP

本試験は、「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について(平成 23 年 3 月 31 日薬食発 0331 第 8 号, 平成 23・03・29 製局第 6 号経済産業省製造産業局長, 環保企発第 110331010 号)」を遵守した。

## 5. 動物倫理および関連法規

動物の飼育, 取り扱いおよび安楽致死は, 動物の愛護及び管理に関する法律(昭和 48 年 10 月 1 日 法律第 105 号, 最終改正: 令和元年 6 月 19 日法律第 39 号), 動物の殺処分方法に関する指針(平成 7 年 7 月 4 日 総理府告示第 40 号, 最終改正: 平成 19 年 11 月 12 日 環境省告示第 105 号), 実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準(平成 18 年 4 月 28 日 環境省告示第 88 号, 最終改正: 平成 25 年 8 月 30 日 環境省告示第 84 号), 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成 18 年 6 月 1 日 厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知, 最終改正: 平成 27 年 2 月 20 日) および株式会社薬物安全性試験センター動物実験倫理規程(平成 20 年 9 月 1 日, 最終改正: 令和元年 11 月 11 日)に従い, 適正に実施した(DSTC 動物実験倫理委員会承認番号: IACUC102823RG)。

## 6. 試験の日程

試験開始日:	2022年12月12日
動物入荷日:	2022年12月13日
実験開始日:	2022年12月21日
投与開始日:	2022年12月21日
投与期間終了日:	2023年1月17日
解剖日:	2023年1月18日(毒性試験群), 2023年2月1日(回復性試験)
病理組織学的検査終了日:	2023年3月2日
実験終了日:	2023年3月2日
試験終了日:	2023年3月24日

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

- 投与開始日の朝、雄動物2匹[動物ID. 1304および1305(検疫時ID. M25, M6)]を収容していたケージの給餌を前日からしていなかつたことに気が付いた。これを受け、以下の対応をとつた。
  - 投与開始前日に行った群分けによる4桁の試験動物番号は破棄し、群分け除外動物を含め全動物の体重を測定し、雄動物のみ再群分けを行つた。ただし、給餌されていなかつた2匹は、再群分け前に除外した。
  - 雄については、再群分けにより、新たに4桁+a(例1001a)の試験動物番号を振りなおした。
  - 雌については、問題はないため、前日に行った当初の群分けによる構成のまま供試した。

この措置自体は投与開始前に行われたものであり、本件が試験の信頼性に及ぼす影響は無いと判断した。

## 8. 試資料の保存

### 8.1. 資料

- 試験計画書および試験計画書変更書(原本)
- 試験系に関する記録
- 被験物質に関する記録
- 本試験に関して得られた生データ
- 最終報告書(原本)

- 試験に関するその他の記録

## 8.2. 試料

- 病理標本
- 湿臓器
- 保管用被験物質 (1.00718 g)

## 8.3. 保存場所

上記の試資料一式を株式会社 薬物安全性試験センターの資料保存施設に保存する。なお、試験場所で作成される生データ、測定計画書・報告書(原本)等は、試験場所にて保存する。

## 8.4. 保存期間

最終報告書作成後 10 年間とする。10 年間経過後の取り扱いについては、試験委託者と協議の上決定する。なお、検査後の残余血漿および血清については、2023 年 4 月 1 日以降に廃棄する。

## 9. 要約

1,3,5-Triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione, 1,3,5-tris(2,3-dibromopropyl)-の 0, 10, 50, 250 および 750 mg/kg を、雌雄各 5 匹／群の Crl:CD(SD) 系ラットに 28 日間反復強制経口投与した。投与期間中に動物の一般状態観察、詳細観察、体重測定および摂餌量測定を定期的に行い、投与最終週に尿検査および機能検査を、投与期間終了後に血液学的検査、血液生化学的検査、全身諸器官の肉眼観察(剖検)、器官重量測定および病理組織学的検査を行った(毒性試験群)。さらに、影響の回復性を検討するため、毒性試験群とは別に雌雄各 5 匹／群の動物を用いて、0 および 750 mg/kg の 28 日間の投与後、14 日間の回復期間をおき、両期間中の一般状態観察、詳細観察、体重測定および摂餌量測定、回復期間最終週の尿検査および機能検査、回復期間終了後の血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定、病理組織学的検査を行った(回復性試験)。

投与期間、回復期間をとおして死亡はなく、動物の一般状態、体重推移、摂餌量推移、詳細観察所見、機能検査所見、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検および病理組織学的検査において明らかな毒性影響は認められなかった。器官重量測定では、被験物質投与に起因する変化として、肝臓相対重量が毒性試験群の 50 mg/kg 群雌および 250 および 750 mg/kg 群雌雄で高値を示した。ただし、剖検、病理組織学的検査において肝臓に形態的な変化は認められず、諸検査においても肝臓における障害を示唆する変化は認められなかった。回復性試験群では、上述の肝臓重量の高値はみられず、回復性が認められた。

以上のとおり、肝臓相対重量の高値が認められたことを踏まえ、その無毒性量 NOAEL は、本試験条件下において雄で 50 mg/kg、雌で 10 mg/kg と考えられた。

## 10. 被験物質および対照物質(媒体)

### 10.1. 被験物質

被験物質の特性分析(品質確認)の成績書は、製造元にて発行されたものである(非 GLP、添付資料 1)。

名称: 1,3,5-Triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione, 1,3,5-tris(2,3-dibromopropyl)-

別名: Tris(2,3-dibromopropyl) isocyanurate, Isocyanuric acid Tris(2,3-dibromopropyl) Ester

化学式: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

製造元:

CAS No.: 52434-90-9

分子量: 728.7

性状: 白色粉末

ロット番号:

含量: 99.9% (容量分析法)

受領日: 2022 年 10 月 12 日

入手量: 500 g × 2 本

使用量: 233.61693 g

保管条件および保管場所: 被験物質保管室(25)に、冷蔵、遮光、密栓下で保管した。

保管庫実測温度: 2.9 ~ 4.3°C (入手~最終使用)

安定性: 安全データシートによれば、適切な条件下においては安定とされている。赤外分光光度計(IR Prestige-21、株式会社島津製作所)にて投与開始前および投与終了後の赤外吸収スペクトルを測定したところ、投与期間前後の結果が一致したため、当該期間中の被験物質の安定性が確認された(添付資料 2)。

取扱注意事項: 安全データシートによれば皮膚刺激性について区分 2、眼刺激性について区分 2A とされていることから、取扱いに際し手袋、保護メガネを着用し、皮膚等に接触しないように注意した。

被験物質の保管: 分配後の初めての開封時に、1.00718 g を保管用として採取し、試験施設の資料保存責任者に移管した。

残余の被験物質: 投与期間終了後に被験物質管理責任者の管理下に移管した。

## 10.2. 対照物質 (媒体)

名称: コーン油

製造元: 富士フィルム和光純薬株式会社

ロット番号: WTL5957

有効期限: 開封後 1 カ月以内に用いた.

保管条件および保管場所: 媒体保管室 (28) に, 室温下で保管した.

保管庫実測温度: 20.1 ~ 23.2°C (分配 ~ 最終使用)

媒体の選択理由: 試験施設にて 20, 200 mg/mL 液の媒体を検討した.  
 コーン油について検討したところ, 溶解はしなかったが, 人肌程度に加温しながら超音波処理することで, 良好に分散した乳液状の液を得ることができた.  
 0.5%メチルセルロース水溶液について検討したところ, 目視では粒子の沈降が目立ち, コーン油を用いたときに比べ懸濁状態は不良であった.  
 以上から, コーン油を媒体として選択した.

## 11. 試験系

### 11.1. 使用動物

種および系統: ラット, Crl: CD(SD), SPF

入荷動物数および性別: 雌雄各 40 匹

入荷時週齢: 5 週齢

投与開始時週齢: 6 週齢

発注体重範囲: 雄: 100 ~ 160 g, 雌: 80 ~ 130 g

入荷時体重範囲: 雄: 123.7 ~ 143.6 g, 雌: 101.8 ~ 118.0 g

供給源: ジャクソン・ラボラトリ－・ジャパン株式会社

試験系選択の理由: 毒性試験に汎用されており, 背景データが豊富な種・系統のため.

識別方法: 動物の入荷時に, 検疫動物番号として雌雄別に通し番号 (M1 ~ M40, F1 ~ F40) を割り付け, 同番号を赤色のペンで尾に記入した.  
 群分け後は, 4 枠の (雄は 4 枠+a, 7 項参照) 試験動物番号を黒色(雌)あるいは青色(雄)のペンで尾に記入した. 各ケージの前面に試験番号, 性別, 試験動物番号(あるいは検疫動物番号), 試験責任者を記入したラベルを付して個体を識別した.

検疫・馴化: 動物入荷日から投与開始前までを検疫・馴化期間とした.  
 同期間中, 一般状態観察 (1 日 1 回) および体重測定 [入荷時およ

び検疫終了時 (群分け前)] を実施したところ、全ての動物で健康状態は良好と判断された。

## 11.2. 飼育条件

飼育室:	部屋番号 43
温湿度:	22.0 ± 3.0°C (基準範囲), 21.2 ~ 24.3°C (実測範囲) 50 ± 20% (基準範囲), 29* ~ 66% (実測範囲)
	*: 試験期間中、一過性に飼育室内湿度が基準範囲を下回ったことがあったが、8 分間の一過性の事象であったため、試験に影響はないと判断した。
換気回数:	10 回/時以上
照明:	12 時間 (午前 6 時 ~ 午後 6 時)
飼料:	絶食期間を除き、固型飼料 MF (オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号: 220809, 220908, 221007) を自由摂取させた。
飲水:	5 μm カートリッジフィルターを通過させた水道水を自由に与えた。
床敷:	ケアフィーズ(ハムリー株式会社、ロット番号: 22Q310, 22Q411, 22Q401)
飼育ケージ:	ポリカーボネイト製ケージ (W290 × H190 × D450 mm); 巢作りシートを入れた。
収容動物数:	2 ~ 3 匹/ケージ

## 11.3. 飼料の分析

ユーロフィン・フード・テスティング株式会社で実施した飼料の分析結果をオリエンタル酵母工業株式会社から入手し、不純物等が試験施設の SOP の基準に適合していることをロットごとに確認した。製造後 9 ヶ月以内の飼料を使用した。

## 11.4. 飲水の分析

ユーロフィン太陽テクノリサーチ株式会社に依頼し環境未来株式会社にて年 2 回水質検査を行い、分析結果が水道法に基づく水質基準に適合していることを確認している。

## 11.5. 床敷の分析

一般財団法人日本食品分析センターが分析した結果をハムリー株式会社から入手し、汚染物質が SOP で定めた許容基準に適合していることを確認した。

## 12. 試験方法

### 12.1. 群構成

試験	群	1日当たりの用量 (mg/kg)	投与試料	性別	使用動物数 (試験動物番号)
毒性	対照	0	媒体	雄	5 (1001a-1005a)
				雌	5 (2001-2005)
	低用量	10	2 mg/mL 液	雄	5 (1101a-1105a)
				雌	5 (2101-2105)
	中低用量	50	10 mg/mL 液	雄	5 (1201a-1205a)
				雌	5 (2201-2205)
	中高用量	250	50 mg/mL 液	雄	5 (1301a-1305a)
				雌	5 (2301-2305)
	高用量	750	150 mg/mL 液	雄	5 (1401a-1405a)
				雌	5 (2401-2405)
回復性	対照	0	媒体	雄	5 (1006a-1010a)
				雌	5 (2006-2010)
	高用量	750	150 mg/mL 液	雄	5 (1406a-1410a)
				雌	5 (2406-2410)

### 12.2. 実験日の起算、日・週の定義、投与期間、剖検日

投与開始日(投与1日目)をDay 1と定義して起算した。投与期間はDay 1~28、回復期間はDay 29~Day 42、剖検日はDay 29(毒性試験群)およびDay 43(回復性試験)である。

### 12.3. 群分け

投与開始前日(雌)あるいは投与開始日(雄: 7 項参照)に、当日の体重値を指標にして SAS ver. 9.3 (SAS Institute Japan 株式会社) および EXSUS Ver. 8.0 (イーピーエス株式会社)] を使用して群分けを行った。

雌雄ごとに層別無作為化割付を行った。各個体の体重は平均体重の±20%の範囲内であった。群分けにより除外された動物は試験から除外した。

### 12.4. 投与試料

対照群には媒体を、750 mg/kg 群には 150 mg/mL 液を、250 mg/kg 群には 50 mg/mL 液を、50 mg/kg 群には 10 mg/mL 液を、10 mg/kg 群には 2 mg/mL 液を投与した。

#### 12.4.1. 投与試料の調製方法

調製法を以下に示す。

150 mg/mL 液: 所定量の被験物質を、電子天秤を用いて秤量し、ガラス製有栓メモリ付き褐色瓶に入れる。次いで、これに適当量の媒体を加え、人肌程度に加温しながら 5~10 分程度超音波処理を施して懸濁させた後、さらに媒体を加えて目的量に定容した。

50 mg/mL 液: 150 mg/mL 液を攪拌しながらガラス製有栓メスシリンダーにはかりとり、媒体で 3 倍希釈した。

10 mg/mL 液: 50 mg/mL 液を攪拌しながらガラス製有栓メスシリンダーにはかりとり、媒体で 5 倍希釈した。

2 mg/mL 液: 10 mg/mL 液を攪拌しながらガラス製有栓メスシリンダーにはかりとり、媒体を加えて 5 倍希釈した。

調製した各試料を毎日の使用に応じて小分けした。投与試料は、冷蔵・遮光下(実測温度範囲: 3.2 ~ 4.1°C) で保管し、安定性の確認されている期間内に用いた。

#### 12.4.2. 投与試料の安定性

試験場所にて投与試料の安定性確認試験(試験場所の試験番号: A221003)を行い、冷蔵・遮光 8 日(調製日含む)+室温・遮光 4 時間までの安定性を確認した(添付資料 3)。

#### 12.4.3. 投与試料の濃度・均一性分析

初回調製時、最終調製時に、投与に供する試料の濃度分析を行った。

媒体を除く各投与試料の上、中、下層から、各 1 mL のサンプルを採取し、これを試験場所に冷蔵・遮光下で送付した。試験場所は、分析法バリデーション試験(試験場所の試験番号 A221002)で確立された方法に基づきサンプル中の被験物質濃度を測定した。

この結果、初回調製時、最終調製時のいずれにおいても分析結果は基準を満たした(添付資料 4).

## 12.5. 投与

### 12.5.1. 投与経路とその選択理由

ガイドラインを参考にして経口とした.

### 12.5.2. 投与回数

1日1回、28日間連日投与した.

### 12.5.3. 投与方法

投与容量は体重1kg当たり5mL [1]とし、最新の体重を基づき算出した個体別の投与液量を、シリンジおよび胃ゾンデを用いて強制経口投与した.

### 12.5.4. 用量設定の根拠

本試験に先立ち実施した予備検討試験(試験施設の試験番号:DST463RN)において、被験物質の0, 0.5, 5あるいは50mg/kgをラットに7日間連日経口投与したところ、血液生化学的検査において、Clの上昇が50mg/kg群の雌雄で認められたが、被験物質投与との関連が疑われる明らかな変化は認められなかった。この成績から、明らかな毒性用量は50mg/kgを超えると目された。一方、文献によれば、0, 5あるいは50mg/kgを雄性SDラットに6ヶ月間反復経口投与したところ、一般状態、体重推移および摂餌量推移に異常はみられなかつたが、5および50mg/kg群でACTHやCorticosteroneの上昇の他、副腎皮質の肥厚および束状層の過形成、脳(海馬)の神経細胞のnucleus shrinkageなどが認められた[2]。また、0, 2, 10あるいは50mg/kgをBalb/c系マウスに28日間経口投与したところ、一般状態、体重推移および摂餌量推移に異常はみられなかつたが、2, 10および50mg/kg群でALTの上昇、肝臓のfocal necrosis、肺中隔および肺胞上皮のhyperplasia、気管支のcongestionなどが認められた[3]。

以上から、50mg/kgの15倍量である750mg/kg、5倍量である250mg/kgを設定した。また、28日間の投与により50mg/kgで影響が生じることも考慮し、50mg/kgとその1/5である10mg/kgも設定した。

## 12.6. 一般状態の観察

投与期間中は投与前および投与後の1日2回、回復期間中は1日1回、動物の外観、行動、排せつ物等を観察した。剖検日にも剖検前に1回観察を行った。

## 12.7. 体重測定

動物の体重を Day 1, 8, 15, 22, 28, 29, 36, 42 および 43 に測定した.

## 12.8. 摂餌量測定

全ケージの餌重量(給餌器込み)を Day 1, 8, 15, 22, 28, 29 (回復性試験群のみ), 36 および 42 に測定した. 測定日間の餌重量差を収容動物数と日数で除し、動物 1 匹あたりの一日摂餌量をケージ毎に算出した.

## 12.9. 詳細観察

各検査項目の詳細を添付資料 5 に示す.

全例について、検疫・馴化期間中に 1 回および各週に 1 回(投与期間中にあっては投与後), 詳細な臨床観察を行い、添付資料 5 に示す各項目についてスコア化あるいは計数した.

まず、添付資料 5 に示す項目のうち、手を持って検査項目 No.7, 8, 15, 16, 19, 24, 25 および 27 について検査した. 次いで、動物を 60 × 60 × 20 cm のフィールド中に置く際に、検査項目 No. 2 および 14 について検査した. 引き続き 1 分間フィールド内での動物の行動を観察し、その他の項目について検査した.

## 12.10. 機能検査

各検査項目の詳細を添付資料 6 に示す.

毒性試験群については投与期間最終週に、回復性試験群については回復期間最終週に、種々の刺激(聴覚刺激、視覚刺激、痛覚刺激等)に対する感覚運動反応検査、握力測定および自発運動量の測定を行った. 機能検査は、詳細な症状観察に引き続いて行ったが、自発運動量測定のみ飼育室とは別の検査室にて行った.

## 12.11. 尿検査

毒性試験群については投与期間最終週に、回復性試験群については回復期間最終週に、尿検査を行った. 代謝ケージ TG-781(東京技研サービス)を用いて 24 時間( $\pm 2$  時間)採尿した. 検査項目は次表に示す. 検査項目(1)~(8)については、途中に排尿後 4 時間以内のサンプル(新鮮尿)を用いて採取して検査した. 24 時間後の尿量は、新鮮尿の量も足し合わせて算出した. 検査項目(11)~(13)については、-20°C 以下で冷凍保管したサンプルを用いて検査した.

	検査項目	単位	検出方法
(1)	ウロビリノーゲン (Uro)	-	試験紙法
(2)	蛋白質 (Pro)	-	試験紙法
(3)	pH	-	試験紙法

(4)	潜血 (Ob)	-	試験紙法
(5)	ケトン体 (Ket)	-	試験紙法
(6)	ビリルビン (Bil)	-	試験紙法
(7)	糖 (Glu)	-	試験紙法
(8)	比重 (SG)	-	試験紙法
(9)	性状		
	色調 (Color)		用手法
	濁度 (Cloud)		用手法
	臭氣 (Odor)		用手法
(10)	沈渣		
	赤血球 (EC)		用手法
	白血球 (LC)		用手法
	上皮細胞 (EpiC)		用手法
	結晶 (Cry)		用手法
	硝子円柱 (Cast)		用手法
	微生物 (MO)		用手法
	脂肪球 (FG)		用手法
(11)	ナトリウム (Na)	mmol/L	電極法
(12)	カリウム (K)	mmol/L	電極法
(13)	塩素 (Cl)	mmol/L	電極法
(14)	尿量 (Vol)	mL	用手法

(1)~(8): マルティスティックス SG (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社)  
 (11)~(13): 自動分析装置 (AU 480, ベックマン・コールター株式会社)

## 12.12. 血液学的検査および血液生化学的検査

剖検と同時に血液学的検査および血液生化学的検査を行った。

### 12.12.1. 絶食

剖検日 (採血日) の前日の夕～夜に餌を取り除き、翌日まで一晩絶食させた。

### 12.12.2. 採血およびサンプル処理

剖検日に、イソフルラン吸入による麻酔下で開腹した。採血針を腹大動脈に挿入し、真空採血管を用いて以下のとおりに採血を行い、血液学的検査用、凝固時間検査用および血液生化学的検査用のサンプルを採取した。

採血順	検体	用いる採血管	採血量
1	血液学的検査用 (凝固時間検査以外)	EDTA-2K 加ベノジェクト® II 真空採血管 (テルモ株式会社)	約 2 mL
2	凝固時間検査用	3.2%クエン酸ナトリウム加ベノジェクト® II 真空採血管 (テルモ株式会社)	約 1.8 mL
3	血液生化学的検査用	血清分離剤および凝固促進フィルム入りベノジェクト® II 真空採血管 (テルモ株式会社)	約 3 mL

凝固時間検査用血漿は遠心分離(4°C, 約 2300 ×g で 10 分間)して採取した。

生化学的検査用血清は、血液を室温で 30 分以上放置して凝固させた後に、遠心分離(4°C, 約 2300 ×g で 10 分)して採取した。なお、血清の一部を TSH, T4, T3 測定に備えて分注し、-60°C 以下で保管したが、本試験では測定しなかった(サンプルは試験終了後に廃棄する)。

### 12.12.3. 血液学的検査項目

次表の項目について測定した。

検査項目	単位	検出方法
(1) 赤血球数 (RBC)	10 <sup>4</sup> /μL	DC 検出法
(2) 血色素量 (HGB)	g/dL	SLS ヘモグロビン法
(3) ヘマトクリット値 (HCT)	%	DC 検出法
(4) 平均赤血球容積 (MCV)	fL	演算法 (HCT/RBC)
(5) 平均赤血球色素量 (MCH)	pg	演算法 (HGB/RBC)
(6) 平均赤血球色素濃度 (MCHC)	g/dL	演算法 (HGB/HCT)
(7) 血小板数 (PLT)	10 <sup>4</sup> /μL	DC 検出法
(8) 白血球数 (WBC)	10 <sup>2</sup> /μL	フローサイトメトリー法
(9) 網赤血球比率 (RET%)	%	フローサイトメトリー法
(10) 白血球百分率		
好中球比率 (NEUT%)	%	フローサイトメトリー法
リンパ球比率 (LYMPH%)	%	フローサイトメトリー法
单球比率 (MONO%)	%	フローサイトメトリー法
好塩基球比率 (BASO%)	%	フローサイトメトリー法
好酸球比率 (EO%)	%	フローサイトメトリー法
(11) 白血球数		
好中球数 (NEUT#)	10 <sup>2</sup> /μL	演算法
リンパ球数 (LYMPH#)	10 <sup>2</sup> /μL	演算法
单球数 (MONO#)	10 <sup>2</sup> /μL	演算法

好塩基球数 (BASO#)	$10^2/\mu\text{L}$	演算法
好酸球数 (EO#)	$10^2/\mu\text{L}$	演算法
(12) プロトロンビン時間 (PT)	sec.	光学的検出法 (光散乱測光方式)
(13) 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	sec.	光学的検出法 (光散乱測光方式)

(1)~(11): 多項目自動血球分析装置 (XT-2000iV, シスメックス株式会社)  
 (12), (13): 自動血液凝固測定装置 (CA-620, シスメックス株式会社)

#### 12.12.4. 血液生化学的検査項目

次表の項目について測定した。

検査項目	単位	検出方法
(1) 総ビリルビン (T-bil)	mg/dL	酵素法
(2) アスパルテート アミノトランスフェラーゼ (AST)	IU/L	JSCC 対応法
(3) アラニン アミノトランスファラーゼ (ALT)	IU/L	JSCC 対応法
(4) $\gamma$ -グルタミル トランスペプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP)	IU/L	JSCC 対応法
(5) アルカリ性fosファターゼ (ALP)	IU/L	IFCC 対応法
(6) 総蛋白 (TP)	g/dL	Biuret 法
(7) A/G 比		演算式
(8) アルブミン (Alb)	g/dL	BCG 法
(9) グロブリン (Glb)	g/dL	演算式
(10) 総コレステロール (T-CHO)	mg/dL	コレステロール酸化酵素法
(11) トリグリセライド (TG)	mg/dL	グリセロール消去法
(12) 血糖 (Glu)	mg/dL	ヘキソキナーゼ UV 法
(13) 尿素窒素 (BUN)	mg/dL	UreaseUV 法
(14) クレアチニン (Crea)	mg/dL	酵素法
(15) ナトリウム (Na)	mmol/L	電極法
(16) カリウム (K)	mmol/L	電極法
(17) 塩素 (Cl)	mmol/L	電極法
(18) カルシウム (Ca)	mg/dL	o-CPC 法
(19) 無機リン (IP)	mg/dL	酵素法

(1)~(19): 自動分析装置 (AU480, ベックマン・コールター株式会社)

## 12.13. 病理学的検査

全身諸器官の肉眼観察(剖検), 器官重量測定および病理組織学的検査を行った.

### 12.13.1. 剖検日

毒性試験群については Day 29 に, 回復性試験群については Day 43 に剖検を行った.

### 12.13.2. 麻酔および安楽致死

イソフルラン吸入による麻酔下にて開腹し, (採血後に) 放血致死させた.

### 12.13.3. 肉眼的検査(剖検)

動物を安楽死させた後, 体表, 開孔部, 頭蓋腔, 胸腔, 腹腔とその内容の観察を含む詳細な肉眼的検査を行った.

### 12.13.4. 器官・組織の採取

全例について, 次表の器官・組織を採取した. 原則として採取した器官・組織は 10%中性緩衝ホルマリンで固定したが, 肺についてはホルマリン液を気管から注入した後に浸漬固定した. 精巣および精巣上体については, FSA 液で固定した後に, 10%中性緩衝ホルマリン液中に保管した. 眼球およびハーダー腺については, Davidson 液で固定した.

心臓	直腸
胸骨(骨および骨髄)	肝臓
大腿骨(骨および骨髄)/片側	膵臓
大腿筋/片側	腎臓/両側
坐骨神経/片側	膀胱
胸腺	下垂体
脾臓	甲状腺(上皮小体を含む)/両側
頸部リンパ節	副腎/両側
腸間膜リンパ節	精巣/両側
気管	精巣上体/両側
肺(気管支を含む)	前立腺
大動脈	精嚢(凝固腺含む)/両側
舌	卵巣/両側
唾液腺(顎下腺, 舌下腺, 耳下腺)/両側	子宮(頸部含む)
食道	腟

胃(前胃および腺胃)	脳(大脳・小脳・延髄)
十二指腸	眼球(視神経含む)／両側
空腸	ハーダー腺／片側
回腸(ペイエル板含む)	脊髄(3箇所: 頸部, 中胸部, 腰部)
盲腸	皮膚
結腸	乳腺(雌雄)

#### 12.13.5. 器官重量測定

全例について、脳(大脳, 小脳および延髄), 下垂体, 胸腺, 副腎, 心臓, 脾臓, 肝臓, 腎臓, 精巣, 精巣上体, 前立腺, 精嚢(凝固線含む), 卵巣, 子宮の湿重量を測定した(単位:g, 小数点以下4桁). 両側性の器官については、左右一括で測定した. 下垂体, 精嚢および前立腺に関しては、10%中性緩衝ホルマリン液に浸漬固定した後の重量を測定した. また、剖検日の体重をもとに対体重比(相対)重量( $\times 10^2$  g/gBW)も算出した.

#### 12.13.6. 標本作製

対照群および750 mg/kg群の全例について、採取・固定した全器官・組織を、常法に従つて切り出し、脱水、包埋、薄切し、HE染色標本を作製した. また、毒性試験群の750 mg/kg群で肝臓の相対重量が有意な増加を示したため、当該器官については雌雄両性でそれ以下の用量ならびに回復性試験群についても追加で標本作製を行った.

なお、上皮小体については、対照群の雌3例で片側が標本上に現れなかつたが、片側性に発現する毒性影響は考え難いことに加え、750 mg/kg群で病変は認められなかつたことから、十分に評価可能と判断された.

#### 12.13.7. 病理組織学的検査

まず、毒性試験群の対照群および750 mg/kg群の標本を用いて光学顕微鏡下で鏡検した. 次いで、750 mg/kg群で被験物質投与に起因し得る病変が認められた場合は、該当する器官について、それ以下の用量群ならびに回復性試験群についても鏡検した. 変化の程度は次の4段階で表した [-: No change/not observed, +: Slight, ++: Moderate, +++: Marked].

### 12.14. データの処理

定量値[体重、尿量、尿電解質、血液学的検査値、血液生化学的検査値および器官重量(絶対および相対重量)]については、要約統計量として平均値および標準偏差を算出し、さらに、SAS(SAS Institute Japan株式会社)およびEXSUS(イーピーエス株式会社)を用いて統計学的検定を行つた.

毒性試験群の統計学的検定では、まず Bartlett の等分散検定で分散の均一性を確認した。Bartlett 検定により等分散と判定された場合 ( $P \geq 0.05$ ) は、一元配置の分散分析を実施し、ここで有意な場合はさらに Dunnett の多重比較検定を実施した。Bartlett 検定により不等分散と判定された場合 ( $P < 0.05$ ) は Kruskal-Wallis の順位検定を実施し、ここで有意の場合はさらに Steel の検定を実施した。

回復性試験の統計学的解析では、まず F 検定を行い、非有意な場合 ( $P \geq 0.05$ ) は Student の t 検定を、有意な場合 ( $P < 0.05$ ) の場合は Aspin-Welch の検定を行った。

有意水準はいずれの検定においても両側 5% とし、Dunnett, Steel, Student, Aspin-Welch の検定で有意な場合は  $P < 0.05$  の場合と  $P < 0.01$  の場合を区別して表記した。

## 13. 試験結果

### 13.1. 一般症状

一般状態観察の所見を Table 1 に示す。

投与期間中の死亡はなく、いずれの動物にも異常症状は認められなかった。

### 13.2. 体重

体重の測定結果を Table 2 に、背景データを添付資料 7 に示す。

体重推移の異常は認められなかった。

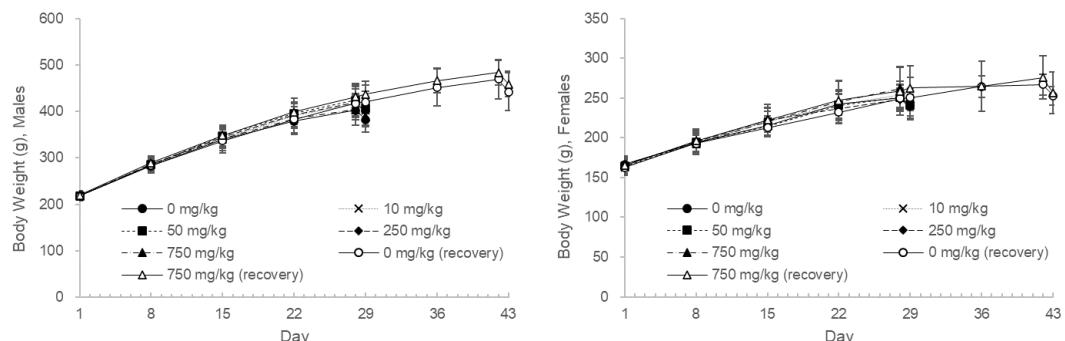


Figure Changes in Body Weight

### 13.3. 摂餌量

摂餌量の測定結果を Table 3 に示す。

摂餌量推移の異常は認められなかった。

### 13.4. 詳細観察および機能検査所見

詳細観察の所見および機能検査の結果を Table 4 および Table 5 に示す。

いずれの検査においても、被験物質投与との関連が疑われる明らかな変化は認められなかつた。

### 13.5. 尿検査成績

尿検査の成績を Table 6 に、背景データを添付資料 7 に示す。

被験物質投与に起因する明らかな毒性影響は認められなかつた。

有意差が認められた変化を以下に示す。

尿 Cl: 毒性試験群において、50 mg/kg 群の雌雄および 750 mg/kg 群の雌で有意な高値を示した。

その他に、尿 Na が毒性試験群において 50 mg/kg 群の雌で有意な高値を示した。

### 13.6. 血液学的検査値

血液学的検査の成績を Table 7 に、背景データを添付資料 7 に示す。

被験物質投与に起因する明らかな毒性影響は認められなかつた。

なお、RBC が毒性試験群において 50 および 750 mg/kg 群の雄で有意な低値を、HCT が毒性試験群において 50 mg/kg 群の雌で有意な低値を、MCV が毒性試験群において 750 mg/kg 群の雌で有意な高値を、MCHC が毒性試験群において 750 mg/kg 群の雌雄で有意な低値を、BASO% が毒性試験群において 750 mg/kg 群の雄で有意な高値を示した。

### 13.7. 血液生化学的検査値

血液生化学的検査の成績を Table 8 に、背景データを添付資料 7 に示す。

被験物質投与に起因する明らかな毒性影響は認められなかつた。

なお、T-bil が毒性試験群において 10 mg/kg 群の雄、50, 250 および 750 mg/kg 群の雌雄で有意な低値を、Cl が毒性試験群において 50, 250 および 750 mg/kg 群の雌雄で有意な高値を、回復性試験群において 750 mg/kg 群の雄で有意な高値を、AST が回復性試験群において 750 mg/kg 群の雄で有意な低値を、TP が毒性試験群において 50 および 250 mg/kg 群の雌で有意な高値を、T-CHO が回復性試験群において 750 mg/kg 群の雄で有意な高値を、Glu が回復性試験群において 750 mg/kg 群の雄で有意な高値を示した。

### 13.8. 器官重量

器官・組織の絶対重量を Table 9 に、相対重量を Table 10 に、背景データを添付資料 7 に示す。

被験物質投与に起因すると考えられた変化として、以下が認められた。

肝臓: 毒性試験群において、肝臓相対重量が 50 mg/kg 群の雌ならびに 250 および 750 mg/kg 群の雌雄で有意な高値を示した。

その他に、精巣上体の絶対重量が毒性試験群において 10 mg/kg 群の雄で有意な高値を示した。

### 13.9. 全身諸器官の肉眼観察所見 (剖検所見)

剖検所見を Table 11 に示す。

被験物質投与との関連が疑われる明らかな変化は認められなかった。認められた変化は、回復性試験群の 750 mg/kg 群の雄で認められた胸腺の赤色化だが、当該所見は毒性試験群では認められなかった。

### 13.10. 病理組織学的所見

病理組織学的所見を Table 12 に示す。

被験物質投与との関連が疑われる明らかな変化は認められなかった。認められた変化は、対照群にも同様に認められたか、用量依存的なものではなかつたか、よく知られる先天異常であった。

## 14. 考察

1,3,5-Triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione, 1,3,5-tris(2,3-dibromopropyl)-の 0, 10, 50, 250 および 750 mg/kg を、雌雄各 5 匹／群の Crl:CD(SD) 系ラットに 28 日間反復強制経口投与した。

投与期間、回復期間をとおして死亡はなく、動物の一般状態、体重推移、摂餌量推移等には被験物質投与の影響は認められなかったことから、いずれの群においても全身状態の悪化は無かつたものと考えられた。

被験物質投与に関連する可能性のある変化としては、肝臓相対重量の高値が挙げられ、有意差は毒性試験群の 50 mg/kg 群雌および 250 および 750 mg/kg 群雌雄で有意に認められた。その変化量は背景データの範囲を大きく超えるものではなかったが、これらの群においては全体としてデータ分布が対照群より高値側にあった。本試験では、この器官重量変化を受け、肝臓については 750 mg/kg 群だけでなく 10, 50 および 250 mg/kg 群ならびに回復性試験群についても病理組織学的検査を行ったが、重量増加を支持する変化(肝細胞肥大など)や、障害性の変化(肝細胞壊死など)はいずれの群においても認められなかつた。また、当試験においては AST や ALT の上昇も認められなかつた。ただし、当該重量の高値は投与期間終了後には認められなかつたことから、回復性があるものと考えられた。Li J, et al. [3] は、この化合物を Balb/c 系マウスに 28 日間経口投与したところ、ALT の上昇とともに用量依存的な肝臓の focal necrosis がみられたことを報告している。したがつて、当該被験物質が肝臓に対して何らかの影響を及ぼしたものと考えられた。これらの変化以外に、本試験では、文献で述べられたような諸変化 [2, 3] と関連し得る変化は見出されなかつた。

当試験では、その他に血清 Cl が毒性試験群の 50, 250 および 750 mg/kg 群の雌雄で高値を示し、尿 Cl においても 50 mg/kg 群以上で高値を示す場合が散見された。この変化は、被験物質が Br を豊富に含む化合物であることから、臭素イオンによる偽高値である可能性が高いと考えられた。なお、回復性試験群においても血中 Cl は 750 mg/kg 群の雄で有意な高値を示したが、そもそも毒性試験群雄の血中 Cl は平均で 0 mg/kg: 102 mmol/L, 750 mg/kg: 120 mmol/L であったのに対し、回復性試験雄では 0 mg/kg: 103 mmol/L, 750 mmol/L: 106 mmol/L と変化量がごく微小になったことから、回復性はあるものと考えられた。

その他に認められた変化については以下に示す。

血液学的検査では、RBC が毒性試験群の 50 および 750 mg/kg 群の雄で低値を示した。この変化については、HGB, HCT, RET% に明らかな変化がなかつたことや、750 mg/kg 群の中に対照群のデータ範囲と同等の値を示す個体もあったことを考慮すると、毒性学的意義は乏しいと考えられた。さらに、MCV が毒性試験群の 750 mg/kg 群雌で高値を、MCHC が 750 mg/kg 群の雌雄で低値を示したが(750 mg/kg 群雄の MCV も非有意ながら比較的高値を示した)、この MCHC 低値は恐らく MCV 高値に伴うものと考えられた。ただし、実際の変化量は、MCV 雌(平均 ± SD): 対照群  $53.3 \pm 1.2$  fL vs. 750 mg/kg 群  $56.7 \pm 1.4$  fL, MCHC 雄(平均 ± SD): 対照群  $36.2 \pm 0.2$  g/dL vs. 750 mg/kg 群  $35.6 \pm 0.3$  g/dL, MCHC(平均 ± SD) 雌: 対照群  $36.8 \pm 0.5$  g/dL vs. 750 mg/kg 群  $35.5 \pm 0.7$  g/dL と、いずれもわずかであり、意義は乏しいと考えられた。また、BASO% が毒性試験群の 750 mg/kg 群の雄で有意な高値を示したが、

実際は対照群雄:  $0.0 \pm 0.0\%$  vs. 750 mg/kg 群雄:  $0.1 \pm 0.0\%$ とごく僅かな変動にすぎず、意義はないと判断した。

血液生化学的検査では、回復性試験群において T-CHO, Glu が 750 mg/kg 群の雄で高値を示した。T-CHO の方は背景データの範囲内の変化で意義は乏しいと考えられた。Glu の方は、高値を示す動物が散発した（背景データの範囲を超えた動物は 1 例）が、毒性試験群では認められなかった変化であること、片性のみで認められたものであること、脾臓等で基質的変化は認められなかったことから、恐らく意義は小さいと考えられた。なお、糖代謝の主要器官である肝臓では、上述のとおり毒性試験群において相対重量の高値があったものの、回復性試験群では既に回復していた。その他、AST が回復性試験群の 750 mg/kg 群の雄で低値を示したが、当該項目の低下について毒性学的意義は乏しいと判断した。また、肝臓がその產生の首座である T-bil が 10 mg/kg 群の雄, 50, 250 および 750 mg/kg 群の雌雄で低値を示したが、T-bil 低下の毒性学的意義も乏しいと考えられた。

その他の臨床検査で認められた諸変化については、用量依存性を欠いたことから、毒性学的意義は無いと判断した。また、病理学的検査で認められた諸変化も、対照群にも同様に認められたか、用量依存的でなかったか、よく知られる先天異常であったことから、毒性学的意義は無いと判断した。なお、甲状腺ホルモン／甲状腺刺激ホルモンへの影響を示唆する所見、 $\alpha$ 2-マイクログロブリン腎症の鑑別を要する所見は認められなかったため、T3/T4/TSH 測定および  $\alpha$ 2 マイクログロブリンの免疫染色は行わなかった。

## 15. 結論

1,3,5-Triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione, 1,3,5-tris(2,3-dibromopropyl)-の無毒性量 NOAEL は、雄で 50 mg/kg、雌で 10 mg/kg と考えられた。

## 16. 参考資料

- [1] Diehl KH, et al. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. *J Appl Toxicol.* 2001; 21(1):15–23.
- [2] Ye L, et al. Tris-(2,3-Dibromopropyl) Isocyanurate, a New Emerging Pollutant, Impairs Cognition and Provokes Depression-Like Behaviors in Adult Rats. *PLoS One.* 2015; 10(10): e0140281.
- [3] Li J, et al. Toxicity of new emerging pollutant tris-(2,3-dibromopropyl) isocyanurate on BALB/c mice. *J Appl Toxicol.* 2015; 35(4): 375-82.

**Table 1 Clinical Signs**

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day															
		1		2		3		4		5		6		7		8	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
0	1001a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1002a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1003a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1004a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1005a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1006a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1007a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1008a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1009a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1010a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	1101a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1102a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1103a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1104a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1105a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	1201a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1202a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1203a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1204a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1205a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
250	1301a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1302a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1303a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1304a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1305a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
750	1401a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1402a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1403a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1404a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1405a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1406a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1407a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1408a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1409a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1410a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

**Table 1 Clinical Signs (Continued)**

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day															
		9		10		11		12		13		14		15		16	
B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
0	1001a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1002a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1003a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1004a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1005a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1006a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1007a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1008a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1009a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1010a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	1101a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1102a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1103a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1104a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1105a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	1201a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1202a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1203a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1204a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1205a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
250	1301a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1302a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1303a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1304a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1305a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
750	1401a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1402a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1403a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1404a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1405a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1406a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1407a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1408a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1409a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1410a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

**Table 1 Clinical Signs (Continued)**

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day															
		17		18		19		20		21		22		23		24	
B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
0	1001a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1002a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1003a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1004a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1005a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1006a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1007a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1008a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1009a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1010a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	1101a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1102a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1103a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1104a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1105a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	1201a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1202a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1203a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1204a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1205a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
250	1301a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1302a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1303a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1304a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1305a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
750	1401a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1402a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1403a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1404a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1405a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1406a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1407a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1408a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1409a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1410a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

**Table 1 Clinical Signs (Continued)**

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day									
		25		26		27		28		29	
B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
0	1001a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1002a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1003a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1004a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1005a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1006a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1007a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1008a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1009a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1010a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	1101a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1102a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1103a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1104a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1105a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	1201a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1202a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1203a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1204a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1205a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
250	1301a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1302a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1303a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1304a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1305a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
750	1401a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1402a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1403a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1404a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1405a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1406a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1407a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1408a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1409a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1410a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

**Table 1 Clinical Signs (Continued)**

Sex: Male (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day						
		30	31	32	33	34	35	36
0	1006a	-	-	-	-	-	-	-
	1007a	-	-	-	-	-	-	-
	1008a	-	-	-	-	-	-	-
	1009a	-	-	-	-	-	-	-
	1010a	-	-	-	-	-	-	-
750	1406a	-	-	-	-	-	-	-
	1407a	-	-	-	-	-	-	-
	1408a	-	-	-	-	-	-	-
	1409a	-	-	-	-	-	-	-
	1410a	-	-	-	-	-	-	-

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day					
		38	39	40	41	42	43
0	1006a	-	-	-	-	-	-
	1007a	-	-	-	-	-	-
	1008a	-	-	-	-	-	-
	1009a	-	-	-	-	-	-
	1010a	-	-	-	-	-	-
750	1406a	-	-	-	-	-	-
	1407a	-	-	-	-	-	-
	1408a	-	-	-	-	-	-
	1409a	-	-	-	-	-	-
	1410a	-	-	-	-	-	-

-: No sign

**Table 1 Clinical Signs (Continued)**

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Anima ID.	Day															
		1		2		3		4		5		6		7		8	
B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
0	2001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	2101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	2201	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2202	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2203	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2204	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2205	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
250	2301	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2302	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2303	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2304	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2305	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
750	2401	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2402	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2403	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2404	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2405	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2406	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2407	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2408	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2409	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2410	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

**Table 1 Clinical Signs (Continued)**

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Anima ID.	Day															
		9		10		11		12		13		14		15		16	
B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
0	2001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	2101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	2201	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2202	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2203	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2204	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2205	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
250	2301	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2302	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2303	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2304	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2305	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
750	2401	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2402	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2403	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2404	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2405	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2406	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2407	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2408	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2409	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2410	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

**Table 1 Clinical Signs (Continued)**

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Anima ID.	Day															
		17		18		19		20		21		22		23		24	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
0	2001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	2101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	2201	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2202	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2203	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2204	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2205	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
250	2301	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2302	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2303	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2304	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2305	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
750	2401	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2402	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2403	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2404	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2405	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2406	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2407	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2408	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2409	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2410	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

**Table 1 Clinical Signs (Continued)**

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Anima ID.	Day									
		25		26		27		28		29	
B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
0	2001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	2101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	2201	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2202	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2203	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2204	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2205	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
250	2301	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2302	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2303	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2304	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2305	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
750	2401	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2402	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2403	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2404	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2405	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2406	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2407	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2408	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2409	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2410	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

**Table 1 Clinical Signs (Continued)**

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Anima 1 ID.	Day						
		30	31	32	33	34	35	36
0	2006	-	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-	-
750	2406	-	-	-	-	-	-	-
	2407	-	-	-	-	-	-	-
	2408	-	-	-	-	-	-	-
	2409	-	-	-	-	-	-	-
	2410	-	-	-	-	-	-	-

Dose level (mg/kg)	Anima 1 ID.	Day					
		38	39	40	41	42	43
0	2006	-	-	-	-	-	-
	2007	-	-	-	-	-	-
	2008	-	-	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	-	-	-	-
750	2406	-	-	-	-	-	-
	2407	-	-	-	-	-	-
	2408	-	-	-	-	-	-
	2409	-	-	-	-	-	-
	2410	-	-	-	-	-	-

-: No sign

**Table 2 Body Weight**

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day									
		1	8	15	22	28	29T	29R	36	42	43
0	1001a	211.8	271.1	327.6	368.7	400.4	381.3				
	1002a	223.8	289.3	345.0	387.9	412.9	395.0				
	1003a	221.5	284.2	344.3	387.6	385.9	362.9				
	1004a	227.3	287.7	341.5	364.2	394.1	374.8				
	1005a	209.9	281.5	337.9	389.5	417.6	400.0				
	1006a	214.0	272.3	319.8	360.9	389.6		395.0	423.0	435.7	406.4
	1007a	228.4	305.5	374.2	427.2	466.4		470.3	503.1	524.9	496.9
	1008a	224.1	294.7	353.2	406.7	443.9		447.8	481.4	498.8	469.5
	1009a	205.5	263.6	308.2	346.5	383.8		383.1	407.4	423.7	404.6
	1010a	217.0	282.6	330.8	374.4	405.5		409.2	443.3	465.9	436.8
	Mean	218.3	283.3	338.3	381.4	410.0	382.8	421.1	451.6	469.8	442.8
	SD	7.8	12.2	18.3	23.6	26.8	15.1	36.7	39.9	42.4	40.2
10	1101a	218.7	276.5	328.1	383.0	404.4	390.1				
	1102a	213.2	280.0	347.3	390.4	411.5	401.6				
	1103a	228.2	292.4	347.7	391.1	407.0	400.8				
	1104a	225.7	300.2	366.3	423.2	449.2	432.6				
	1105a	208.3	272.5	315.3	369.3	405.4	384.9				
	Mean	218.8	284.3	340.9	391.4	415.5	402.0				
	SD	8.3	11.6	19.7	19.8	19.0	18.5				
50	1201a	225.2	296.1	369.9	426.4	453.0	433.2				
	1202a	220.6	291.3	364.0	425.0	462.0	447.6				
	1203a	210.9	270.5	325.2	369.8	397.7	382.5				
	1204a	206.6	269.6	324.4	355.8	376.6	358.8				
	1205a	227.4	298.7	357.0	404.0	430.0	413.1				
	Mean	218.1	285.2	348.1	396.2	423.9	407.0				
	SD	9.0	14.1	21.8	32.1	36.3	36.4				
250	1301a	216.1	289.6	353.3	408.9	440.5	420.7				
	1302a	223.9	298.7	360.8	418.7	451.8	434.8				
	1303a	210.0	274.9	327.6	373.0	398.6	374.4				
	1304a	231.3	301.7	367.3	401.0	427.0	404.6				
	1305a	212.6	267.8	318.9	359.4	382.7	364.1				
	Mean	218.8	286.5	345.6	392.2	420.1	399.7				
	SD	8.7	14.8	21.2	25.0	28.9	30.0				
750	1401a	216.8	285.2	341.0	381.7	402.3	388.2				
	1402a	227.3	301.7	358.2	399.7	423.1	407.3				
	1403a	203.3	266.0	312.6	356.8	372.1	353.0				
	1404a	214.5	275.8	321.5	356.5	373.7	360.5				
	1405a	231.1	306.0	370.8	431.1	451.5	431.1				
	1406a	208.7	273.2	329.1	375.8	406.0		412.9	444.5	464.1	440.0
	1407a	221.6	290.2	344.4	384.4	412.7		414.0	441.9	456.9	431.1
	1408a	214.4	280.7	342.3	392.8	424.1		428.3	458.4	477.9	449.3
	1409a	229.5	299.2	364.3	423.4	456.1		464.2	488.4	502.4	480.6
	1410a	223.1	304.6	362.3	419.8	461.0		468.4	500.7	520.4	495.4
	Mean	219.0	288.3	344.7	392.2	418.3	388.0	437.6	466.8	484.3	459.3
	SD	9.1	14.3	19.4	26.4	31.6	32.4	27.0	26.5	26.6	27.5

Unit: g, T: Toxicity groups (at necropsy), R: Recovery groups

No significant difference

**Table 2 Body Weight (Continued)**

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day									
		1	8	15	22	28	29T	29R	36	42	43
0	2001	170.4	198.1	214.9	239.2	254.5	244.0				
	2002	177.0	212.4	236.1	271.6	275.1	266.5				
	2003	158.0	179.7	209.2	237.4	238.0	229.4				
	2004	162.7	184.1	206.9	239.5	250.3	240.9				
	2005	164.3	197.4	207.5	223.5	231.9	220.8				
	2006	157.9	179.9	198.8	217.0	237.3		236.3	248.8	246.6	237.0
	2007	170.5	203.2	224.5	238.3	252.4		253.4	267.7	269.9	253.2
	2008	158.1	189.6	205.5	228.5	241.3		242.8	256.3	267.1	249.7
	2009	168.3	202.9	225.1	242.7	266.8		266.6	285.2	283.0	268.8
	2010	157.5	188.0	208.8	232.9	250.6		254.1	264.1	267.3	254.4
	Mean	164.5	193.5	213.7	237.1	249.8	240.3	250.6	264.4	266.8	252.6
	SD	6.8	11.0	11.4	14.6	13.5	17.3	11.6	13.7	13.0	11.4
10	2101	160.2	195.8	223.4	245.7	262.5	249.4				
	2102	154.3	190.7	218.1	238.2	254.6	239.9				
	2103	155.9	172.0	205.4	226.2	227.0	222.5				
	2104	178.4	213.8	240.7	261.4	273.4	266.1				
	2105	162.8	197.9	214.5	236.9	253.5	237.9				
	Mean	162.3	194.0	220.4	241.7	254.2	243.2				
	SD	9.6	15.0	13.1	13.0	17.2	16.0				
	2201	152.7	177.1	192.8	220.2	230.7	218.1				
	2202	176.5	206.4	220.9	259.7	266.1	259.6				
	2203	153.2	187.1	214.9	236.3	244.7	235.5				
50	2204	173.6	200.7	223.3	257.5	265.9	253.6				
	2205	163.8	200.1	220.3	228.9	246.5	235.9				
	Mean	164.0	194.3	214.4	240.5	250.8	240.5				
	SD	11.1	11.9	12.5	17.5	15.2	16.5				
	2301	161.9	188.7	209.3	228.0	234.9	222.3				
	2302	158.7	188.4	220.8	235.3	249.8	241.4				
	2303	156.9	180.1	207.0	214.1	233.0	223.8				
	2304	171.1	208.8	241.0	263.3	264.8	260.6				
	2305	180.6	208.7	234.0	243.3	258.0	245.7				
	Mean	165.8	194.9	222.4	236.8	248.1	238.8				
250	SD	9.9	13.1	14.9	18.3	14.0	16.0				
	2401	159.7	184.3	206.8	216.8	233.3	224.8				
	2402	175.1	212.5	244.2	279.3	288.5	281.0				
	2403	168.9	188.2	227.3	259.8	275.4	257.1				
	2404	173.7	195.2	224.6	249.9	278.7	263.7				
	2405	156.1	183.1	196.9	218.8	235.3	218.4				
	2406	153.4	190.7	217.4	245.9	265.2		267.5	273.0	290.8	263.3
	2407	167.1	209.0	241.2	278.9	289.4		292.8	293.6	301.1	277.7
	2408	157.6	175.2	203.3	222.7	224.0		232.2	228.7	245.0	231.6
	2409	165.0	191.8	206.0	226.0	230.1		234.1	235.0	247.8	226.4
750	2410	183.1	213.4	243.8	261.2	286.0		285.8	295.1	294.1	282.7
	Mean	166.0	194.3	221.2	245.9	260.6	249.0	262.5	265.1	275.8	256.3
	SD	9.5	13.2	17.8	24.0	26.8	26.6	28.3	31.6	27.1	26.0

Unit: g, T: Toxicity groups (at necropsy), R: Recovery groups

No significant difference

**Table 3 Food Consumption**

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day					
		1-8	8-15	15-22	22-28	28-29	36-42
0	1001a						
	1002a	20.9	22.2	21.9	17.3		
	1003a						
	1004a	21.5	22.7	17.7	20.8		
	1005a						
	1006a						
	1007a	21.9	22.9	22.4	21.6	20.3	24.7
	1008a						
	1009a						
	1010a	20.6	21.3	21.5	20.8	19.7	24.7
	Mean	21.2	22.3	20.9	20.1	20.0	24.7
	SD	0.6	0.7	2.1	1.9	0.4	0.0
10	1101a						
	1102a	20.6	21.8	21.2	17.2		
	1103a						
	1104a	20.6	21.4	21.6	19.2		
	1105a						
	Mean	20.6	21.6	21.4	18.2		
	SD	0.0	0.3	0.3	1.4		
50	1201a						
	1202a	21.3	23.0	24.3	24.6		
	1203a						
	1204a	21.9	23.1	22.3	19.6		
	1205a						
	Mean	21.6	23.1	23.3	22.1		
	SD	0.4	0.1	1.4	3.5		
250	1301a						
	1302a	22.1	24.7	25.3	19.2		
	1303a						
	1304a	21.4	22.4	20.8	18.6		
	1305a						
	Mean	21.8	23.6	23.1	18.9		
	SD	0.5	1.6	3.2	0.4		
750	1401a						
	1402a	21.2	22.2	21.4	16.4		
	1403a						
	1404a	21.8	23.8	23.3	22.7		
	1405a						
	1406a						
	1407a	20.8	22.5	21.7	21.2	19.5	24.4
	1408a						23.8
	1409a	22.3	24.8	25.9	24.6	25.2	28.4
	1410a						26.3
	Mean	21.5	23.3	23.1	21.2	22.4	26.4
	SD	0.7	1.2	2.1	3.5	4.0	1.8

Unit: g/day/animal

No statistical analysis was employed.

**Table 3 Food Consumption (Continued)**

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Day					
		1-8	8-15	15-22	22-28	28-29	36-42
0	2001						
	2002	14.1	14.8	15.5	13.1		
	2003						
	2004	13.8	14.2	14.8	13.7		
	2005						
	2006						
	2007	13.7	13.0	14.1	13.8	12.4	17.4
	2008						15.7
	2009						
	2010	14.8	14.7	15.6	16.4	14.4	18.9
	Mean	14.1	14.2	15.0	14.3	13.4	15.7
	SD	0.5	0.8	0.7	1.5	1.4	1.1
10	2101						
	2102	14.1	14.2	15.1	14.2		
	2103						
	2104	15.7	15.8	15.7	14.6		
	2105						
	Mean	14.9	15.0	15.4	14.4		
	SD	1.1	1.1	0.4	0.3		
50	2201						
	2202	13.3	13.1	16.0	13.9		
	2203						
	2204	14.4	14.6	15.2	13.6		
	2205						
	Mean	13.9	13.9	15.6	13.8		
	SD	0.8	1.1	0.6	0.2		
250	2301						
	2302	13.2	14.1	13.9	13.0		
	2303						
	2304	15.1	15.8	15.7	13.1		
	2305						
	Mean	14.2	15.0	14.8	13.1		
	SD	1.3	1.2	1.3	0.1		
750	2401						
	2402	14.8	15.8	16.2	14.6		
	2403						
	2404	13.7	14.5	14.8	14.7		
	2405						
	2406						
	2407	14.4	15.2	16.3	15.8	14.8	17.2
	2408						16.7
	2409	14.6	15.6	16.1	14.6	16.5	16.8
	2410						16.1
	Mean	14.4	15.3	15.9	14.9	15.7	17.0
	SD	0.5	0.6	0.7	0.6	1.2	0.3
							0.4

Unit: g/day/animal

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation**

Pre

Sex: Male, 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1001a	1002a	1003a	1004a	1005a	1006a	1007a	1008a	1009a	1010a
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	<u>0, 2, 4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	<u>0, 2, 4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation	1	0	0	0	0	0	0	1	4	0	4
Number of urination	0	1	0	0	1	1	0	1	0	3	

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 1

Sex: Male, 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1001a	1002a	1003a	1004a	1005a	1006a	1007a	1008a	1009a	1010a
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation	3	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
Number of urination	1	1	0	0	0	2	0	2	0	2	

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 2

Sex: Male, 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1001a	1002a	1003a	1004a	1005a	1006a	1007a	1008a	1009a	1010a
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	3
Number of urination	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 3

Sex: Male, 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1001a	1002a	1003a	1004a	1005a	1006a	1007a	1008a	1009a	1010a
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 4

Sex: Male, 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1001a	1002a	1003a	1004a	1005a	1006a	1007a	1008a	1009a	1010a
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Number of urination	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	2

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 5

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

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1006a	1007a	1008a	1009a	1010a
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	2
Number of urination		0	0	1	0	2

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 6

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

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

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Pre

Sex: Male, 10 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1101a	1102a	1103a	1104a	1105a
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	3	0	3	3	
Number of urination	0	2	1	1	1	

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 1

Sex: Male, 10 mg/kg

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

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 2

Sex: Male, 10 mg/kg

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

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 3

Sex: Male, 10 mg/kg

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

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 4

Sex: Male, 10 mg/kg

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

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Pre

Sex: Male, 50 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1201a	1202a	1203a	1204a	1205a
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Number of defecation		1	3	1	0	3
Number of urination		1	2	1	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 1

Sex: Male, 50 mg/kg

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

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 2

Sex: Male, 50 mg/kg

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

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 3

Sex: Male, 50 mg/kg

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

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 4

Sex: Male, 50 mg/kg

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

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Pre

Sex: Male, 250 mg/kg

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

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 1

Sex: Male, 250 mg/kg

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

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 2

Sex: Male, 250 mg/kg

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

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 3

Sex: Male, 250 mg/kg

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

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 4

Sex: Male, 250 mg/kg

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

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Pre

Sex: Male, 750 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1401a	1402a	1403a	1404a	1405a	1406a	1407a	1408a	1409a	1410a
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation	1	0	0	0	0	0	2	0	2	2	2
Number of urination	0	0	1	0	0	2	1	1	1	0	

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 1

Sex: Male, 750 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1401a	1402a	1403a	1404a	1405a	1406a	1407a	1408a	1409a	1410a
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
Number of urination	1	1	0	1	0	2	0	0	0	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 2

Sex: Male, 750 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1401a	1402a	1403a	1404a	1405a	1406a	1407a	1408a	1409a	1410a
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Number of urination	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 3

Sex: Male, 750 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1401a	1402a	1403a	1404a	1405a	1406a	1407a	1408a	1409a	1410a
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 4

Sex: Male, 750 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		1401a	1402a	1403a	1404a	1405a	1406a	1407a	1408a	1409a	1410a
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	<u>0, 2, 4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	<u>0, 2, 4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 5

Sex: Male (Recovery), 750 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1406a	1407a	1408a	1409a	1410a
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	0	0	0	0	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 6

Sex: Male (Recovery), 750 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		1406a	1407a	1408a	1409a	1410a
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation	1	0	0	0	0	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Pre

Sex: Female, 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	<u>0, 2, 4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	<u>0, 2, 4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of urination		3	2	1	1	0	0	0	3	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 1

Sex: Female, 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of urination	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 2

Sex: Female, 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of urination	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 3

Sex: Female, 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 4

Sex: Female, 0 mg/kg (Control)

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 5

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

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2006	2007	2008	2009	2010
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	0	0	0	0	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 6

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

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2006	2007	2008	2009	2010
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	0	0	0	0	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Pre

Sex: Female, 10 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2101	2102	2103	2104	2105
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation	1	0	0	0	0	0
Number of urination	0	1	1	0	1	

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 1

Sex: Female, 10 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2101	2102	2103	2104	2105
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0
Number of urination		1	0	1	1	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 2

Sex: Female, 10 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2101	2102	2103	2104	2105
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Number of defecation		0	0	0	0	0
Number of urination		0	0	1	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 3

Sex: Female, 10 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2101	2102	2103	2104	2105
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	0	0	0	0	0
Number of urination	1	0	0	0	0	1

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 4

Sex: Female, 10 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2101	2102	2103	2104	2105
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	0	0	0	0	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Pre  
Sex: Female, 50 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2201	2202	2203	2204	2205
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Number of defecation	3	0	0	0	0	0
Number of urination	1	0	0	0	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 1

Sex: Female, 50 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2201	2202	2203	2204	2205
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	0	0	0	0	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 2

Sex: Female, 50 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2201	2202	2203	2204	2205
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	0	0	0	0	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 3

Sex: Female, 50 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2201	2202	2203	2204	2205
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	0	0	0	0	0
Number of urination	0	0	0	0	0	1

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 4

Sex: Female, 50 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2201	2202	2203	2204	2205
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	0	0	0	0	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Pre

Sex: Female, 250 mg/kg

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

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 1

Sex: Female, 250 mg/kg

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

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 2

Sex: Female, 250 mg/kg

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

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 3

Sex: Female, 250 mg/kg

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

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 4

Sex: Female, 250 mg/kg

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

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Pre

Sex: Female, 750 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2401	2402	2403	2404	2405	2406	2407	2408	2409	2410
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 7</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Number of urination	0	2	1	2	2	0	1	0	0	1	

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 1

Sex: Female, 750 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2401	2402	2403	2404	2405	2406	2407	2408	2409	2410
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 7</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of urination	1	1	0	0	0	1	1	2	0	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 2

Sex: Female, 750 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2401	2402	2403	2404	2405	2406	2407	2408	2409	2410
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	<u>0, 2, 4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	<u>0, 2, 4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 7</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 3

Sex: Female, 750 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2401	2402	2403	2404	2405	2406	2407	2408	2409	2410
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	<u>0, 2, 4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	<u>0, 2, 4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	<u>2, 4, 7</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	<u>0, 2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	<u>2, 4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 4

Sex: Female, 750 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.									
		2401	2402	2403	2404	2405	2406	2407	2408	2409	2410
Stereotypy	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4, 6, 8</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4, 7</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Posture	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4, 6</u>	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0, 2</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 5

Sex: Female (Recovery), 750 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2406	2407	2408	2409	2410
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	0	0	0	0	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 4 Findings in Detailed Observation (Continued)**

Week 6

Sex: Female (Recovery), 750 mg/kg

Item	Scoring criteria	Animal ID.				
		2406	2407	2408	2409	2410
Stereotypy	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Passivity	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Vigilance	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Reactivity	0, 2, <u>4</u> , 6, 8	4	4	4	4	4
Preening	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Vocalization	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abdominal tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Limb tone	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Tremor	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Twitch/convulsion	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Posture	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal gait	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Abnormal behavior	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Righting reflex	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyelid reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Pinna reflex	0, <u>2</u>	2	2	2	2	2
Lacration	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Salivation	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Pupil size	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Respiratory rate	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Skin color	2, <u>4</u> , 6	4	4	4	4	4
Abnormal fur	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Piloerection	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Hypothermia	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Mucous membrane	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Diarrhea	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Eyeball	<u>0</u> , 2	0	0	0	0	0
Number of defecation	0	0	0	0	0	0
Number of urination	0	0	0	0	0	0

Underline: normal score

No statistical analysis was employed.

**Table 5 Findings in Functional Observation**

Male, 0 mg/kg (Control)

Item	Animal ID.					
	1001a	1002a	1003a	1004a	1005a	
Sensory Reactivity to various stimuli						
Visual stimuli	+	+	+	+	+	
Auditory stimuli	+	+	+	+	+	
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+	
Grip strength (unit: N)						
Forelimb	1st	4.61	4.54	4.46	4.75	4.86
	2nd	4.58	4.44	4.87	4.55	4.53
	Average	4.60	4.49	4.67	4.65	4.70
Hindlimb	1st	5.39	6.05	5.79	5.49	5.61
	2nd	5.75	5.85	5.65	6.03	6.00
	Average	5.57	5.95	5.72	5.76	5.81
Locomotor activity						
0 to 20 min		320	115	20	206	80
20 to 40 min		203	125	11	315	278
40 to 60 min		150	208	14	106	268
60 to 80 min		0	68	385	52	86
80 to 100 min		24	930	180	55	72
100 to 120 min		181	44	127	173	254
120 to 140 min		0	71	41	63	190
140 to 160 min		107	131	111	343	8
160 to 180 min		1493	10	14	871	1967

Male, 10 mg/kg

Item	Animal ID.					
	1101a	1102a	1103a	1104a	1105a	
Sensory Reactivity to various stimuli						
Visual stimuli	+	+	+	+	+	
Auditory stimuli	+	+	+	+	+	
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+	
Grip strength (unit: N)						
Forelimb	1st	4.80	4.42	4.32	4.50	4.72
	2nd	4.23	4.53	4.56	4.76	4.50
	Average	4.52	4.48	4.44	4.63	4.61
Hindlimb	1st	5.45	5.80	6.02	5.82	5.62
	2nd	5.82	6.18	5.54	5.81	6.01
	Average	5.64	5.99	5.78	5.82	5.82
Locomotor activity						
0 to 20 min		2	152	276	176	57
20 to 40 min		155	66	17	37	172
40 to 60 min		0	32	52	128	182
60 to 80 min		1333	42	122	1412	83
80 to 100 min		68	71	162	43	72
100 to 120 min		29	435	85	89	683
120 to 140 min		188	112	2759	87	1826
140 to 160 min		8	128	396	626	1677
160 to 180 min		175	100	16	13	29

Examined on Day 22

Sen Sensory Reactivity: (-: No reaction, +: No abnormality)

No statistical analysis was employed.

**Table 5 Findings in Functional Observation (Continued)**

Male, 50 mg/kg

Item	Animal ID.				
	1201a	1202a	1203a	1204a	1205a
Sensory Reactivity to various stimuli					
Visual stimuli	+	+	+	+	+
Auditory stimuli	+	+	+	+	+
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+
Grip strength (unit: N)					
Forelimb	1st	4.71	4.40	4.48	4.79
	2nd	4.63	4.76	4.88	4.51
	Average	4.67	4.58	4.68	4.65
Hindlimb	1st	5.65	6.04	5.92	5.68
	2nd	5.84	5.67	5.91	5.88
	Average	5.75	5.86	5.92	5.78
					5.96
Locomotor activity					
0 to 20 min		98	280	95	60
20 to 40 min		10	79	47	102
40 to 60 min		22	59	45	1194
60 to 80 min		48	213	46	24
80 to 100 min		21	7	1793	144
100 to 120 min		3	231	276	17
120 to 140 min		59	82	56	47
140 to 160 min		12	544	43	52
160 to 180 min		95	370	27	47
					78

Male, 250 mg/kg

Item	Animal ID.				
	1301a	1302a	1303a	1304a	1305a
Sensory Reactivity to various stimuli					
Visual stimuli	+	+	+	+	+
Auditory stimuli	+	+	+	+	+
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+
Grip strength (unit: N)					
Forelimb	1st	4.84	4.50	4.57	4.69
	2nd	4.47	4.98	4.70	4.67
	Average	4.66	4.74	4.64	4.68
Hindlimb	1st	6.16	5.85	5.76	6.05
	2nd	5.75	5.65	5.90	5.69
	Average	5.96	5.75	5.83	5.87
					5.66
Locomotor activity					
0 to 20 min		72	442	43	122
20 to 40 min		18	98	22	48
40 to 60 min		154	0	82	615
60 to 80 min		73	1841	31	92
80 to 100 min		1525	43	311	51
100 to 120 min		146	60	274	100
120 to 140 min		103	56	158	204
140 to 160 min		30	103	86	3359
160 to 180 min		215	5	17	132
					9

Examined on Day 22

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

No statistical analysis was employed.

**Table 5 Findings in Functional Observation (Continued)**

Male, 750 mg/kg

Item	Animal ID.				
	1401a	1402a	1403a	1404a	1405a
Sensory Reactivity to various stimuli					
Visual stimuli	+	+	+	+	+
Auditory stimuli	+	+	+	+	+
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+
Grip strength (unit: N)					
Forelimb	1st	4.75	4.54	4.71	4.52
	2nd	4.83	5.07	4.43	4.57
	Average	4.79	4.81	4.57	4.55
Hindlimb	1st	6.05	5.90	6.14	5.79
	2nd	6.03	5.95	5.67	5.74
	Average	6.04	5.93	5.91	5.77
					5.96
Locomotor activity					
0 to 20 min		78	207	232	292
20 to 40 min		1	148	38	97
40 to 60 min		12	38	25	809
60 to 80 min		3	64	125	107
80 to 100 min		148	11	10	71
100 to 120 min		906	403	2970	277
120 to 140 min		134	2	90	81
140 to 160 min		9	161	15	239
160 to 180 min		24	184	13	35
					73

Female, 0 mg/kg

Item	Animal ID.				
	2001	2002	2003	2004	2005
Sensory Reactivity to various stimuli					
Visual stimuli	+	+	+	+	+
Auditory stimuli	+	+	+	+	+
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+
Grip strength (unit: N)					
Forelimb	1st	4.59	4.68	4.52	4.24
	2nd	4.39	4.76	4.39	4.37
	Average	4.49	4.72	4.46	4.31
Hindlimb	1st	5.64	5.50	6.00	5.28
	2nd	5.56	5.40	5.32	5.62
	Average	5.60	5.45	5.66	5.45
					5.79
Locomotor activity					
0 to 20 min		36	74	134	42
20 to 40 min		61	565	18	409
40 to 60 min		60	35	201	3579
60 to 80 min		13	31	16	7
80 to 100 min		627	54	6	1
100 to 120 min		7	110	142	33
120 to 140 min		123	103	449	25
140 to 160 min		18	38	1978	349
160 to 180 min		54	186	66	90

Examined on Day 22 (1401a-1405a)

Examined on Day 23 (2001-2005)

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

No statistical analysis was employed.

**Table 5 Findings in Functional Observation (Continued)**

Female, 10 mg/kg

Item	Animal ID.				
	2101	2102	2103	2104	2105
Sensory Reactivity to various stimuli					
Visual stimuli	+	+	+	+	+
Auditory stimuli	+	+	+	+	+
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+
Grip strength (unit: N)					
Forelimb	1st	4.41	4.79	4.49	4.19
	2nd	4.52	4.54	4.30	4.60
	Average	4.47	4.67	4.40	4.43
Hindlimb	1st	5.45	5.41	5.70	5.33
	2nd	5.80	5.65	5.77	5.58
	Average	5.63	5.53	5.74	5.46
Locomotor activity					
0 to 20 min		70	73	48	86
20 to 40 min		55	102	131	26
40 to 60 min		1972	13	64	336
60 to 80 min		11	80	259	905
80 to 100 min		2	383	1047	13
100 to 120 min		36	52	35	18
120 to 140 min		52	120	135	30
140 to 160 min		63	71	3116	12
160 to 180 min		347	48	663	2790
					30

Female, 50 mg/kg

Item	Animal ID.				
	2201	2202	2203	2204	2205
Sensory Reactivity to various stimuli					
Visual stimuli	+	+	+	+	+
Auditory stimuli	+	+	+	+	+
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+
Grip strength (unit: N)					
Forelimb	1st	4.81	4.51	4.43	4.62
	2nd	4.50	4.66	4.83	4.40
	Average	4.66	4.59	4.63	4.51
Hindlimb	1st	5.64	5.74	5.86	5.35
	2nd	5.89	5.85	6.10	5.92
	Average	5.77	5.80	5.98	5.64
Locomotor activity					
0 to 20 min		2889	65	760	274
20 to 40 min		129	57	320	88
40 to 60 min		24	2487	1940	47
60 to 80 min		91	110	132	41
80 to 100 min		109	47	52	132
100 to 120 min		13	70	141	40
120 to 140 min		68	921	115	37
140 to 160 min		1188	3645	28	1969
160 to 180 min		9	187	33	268
					32

Examined on Day 23

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

No statistical analysis was employed.

**Table 5 Findings in Functional Observation (Continued)**

Female, 250 mg/kg

Item	Animal ID.				
	2301	2302	2303	2304	2305
Sensory Reactivity to various stimuli					
Visual stimuli	+	+	+	+	+
Auditory stimuli	+	+	+	+	+
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+
Grip strength (unit: N)					
Forelimb	1st	4.70	4.45	4.79	4.39
	2nd	4.63	4.64	4.27	4.57
	Average	4.67	4.55	4.53	4.48
					4.56
Hindlimb	1st	5.83	6.06	5.67	5.58
	2nd	5.37	5.85	5.63	5.80
	Average	5.60	5.96	5.65	5.69
					5.81
Locomotor activity					
0 to 20 min		89	3077	1073	169
20 to 40 min		117	2966	1861	2910
40 to 60 min		1992	62	1157	475
60 to 80 min		281	36	258	67
80 to 100 min		23	13	693	92
100 to 120 min		6	32	41	1117
120 to 140 min		113	624	1	349
140 to 160 min		119	623	617	29
160 to 180 min		19	22	898	156
					70

Female, 750 mg/kg

Item	Animal ID.				
	2401	2402	2403	2404	2405
Sensory Reactivity to various stimuli					
Visual stimuli	+	+	+	+	+
Auditory stimuli	+	+	+	+	+
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+
Grip strength (unit: N)					
Forelimb	1st	4.76	4.44	4.56	4.37
	2nd	4.74	4.62	4.49	4.51
	Average	4.75	4.53	4.53	4.44
					4.40
Hindlimb	1st	5.54	6.28	5.74	5.55
	2nd	6.11	5.44	5.80	5.68
	Average	5.83	5.86	5.77	5.62
					5.69
Locomotor activity					
0 to 20 min		2209	1064	149	159
20 to 40 min		825	72	45	869
40 to 60 min		9	95	1230	3896
60 to 80 min		75	78	2	729
80 to 100 min		160	60	203	34
100 to 120 min		10	523	14	95
120 to 140 min		149	29	100	18
140 to 160 min		183	1593	23	148
160 to 180 min		70	446	784	217
					8

Examined on Day 23

Sen Sensory Reactivity: (-: No reaction, +: No abnormality)

No statistical analysis was employed.

**Table 5 Findings in Functional Observation (Continued)**

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

Item	Animal ID.					
	1006a	1007a	1008a	1009a	1010a	
Sensory Reactivity to various stimuli						
Visual stimuli	+	+	+	+	+	
Auditory stimuli	+	+	+	+	+	
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+	
Grip strength (unit: N)						
Forelimb	1st	4.86	4.88	4.83	4.61	4.59
	2nd	4.60	4.53	5.04	4.50	4.75
	Average	4.73	4.71	4.94	4.56	4.67
Hindlimb	1st	5.89	5.91	6.13	5.63	5.76
	2nd	5.74	6.29	5.91	5.48	5.80
	Average	5.82	6.10	6.02	5.56	5.78
Locomotor activity						
0 to 20 min		22	1598	3021	49	26
20 to 40 min		141	15	207	283	59
40 to 60 min		191	79	2550	99	39
60 to 80 min		58	41	255	136	93
80 to 100 min		67	1143	110	1877	86
100 to 120 min		24	84	16	1055	256
120 to 140 min		68	56	143	48	2
140 to 160 min		343	396	5	137	809
160 to 180 min		0	44	3	69	75

Male (Recovery), 750 mg/kg

Item	Animal ID.					
	1406a	1407a	1408a	1409a	1410a	
Sensory Reactivity to various stimuli						
Visual stimuli	+	+	+	+	+	
Auditory stimuli	+	+	+	+	+	
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+	
Grip strength (unit: N)						
Forelimb	1st	4.66	4.55	4.93	4.70	4.68
	2nd	4.80	4.96	4.76	4.77	4.73
	Average	4.73	4.76	4.85	4.74	4.71
Hindlimb	1st	5.85	5.58	6.21	5.95	5.62
	2nd	5.68	5.71	5.98	5.86	6.14
	Average	5.77	5.65	6.10	5.91	5.88
Locomotor activity						
0 to 20 min		343	8	2694	1256	139
20 to 40 min		29	120	235	108	310
40 to 60 min		226	4	379	739	26
60 to 80 min		1028	120	200	4	1629
80 to 100 min		81	52	79	51	156
100 to 120 min		110	14	30	56	20
120 to 140 min		173	59	1415	1272	31
140 to 160 min		34	265	162	598	213
160 to 180 min		109	2	10	174	356

Examined on Day 36

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

No statistical analysis was employed.

**Table 5 Findings in Functional Observation (Continued)**

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

Item	Animal ID.				
	2006	2007	2008	2009	2010
Sensory Reactivity to various stimuli					
Visual stimuli	+	+	+	+	+
Auditory stimuli	+	+	+	+	+
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+
Grip strength (unit: N)					
Forelimb	1st	4.53	4.98	4.89	4.87
	2nd	4.63	4.74	4.54	4.80
	Average	4.58	4.86	4.72	4.84
					4.61
Hindlimb	1st	5.54	6.12	5.74	5.92
	2nd	5.49	5.74	5.95	5.98
	Average	5.52	5.93	5.85	5.95
					5.58
Locomotor activity					
0 to 20 min	1708	2120	33	3848	3313
20 to 40 min	2623	738	40	1195	675
40 to 60 min	179	69	125	1332	74
60 to 80 min	22	1140	68	33	2416
80 to 100 min	15	85	41	78	167
100 to 120 min	49	200	6	37	3222
120 to 140 min	104	217	12	21	307
140 to 160 min	39	252	83	3164	251
160 to 180 min	94	32	346	1021	520

Female (Recovery), 750 mg/kg

Item	Animal ID.				
	2406	2407	2408	2409	2410
Sensory Reactivity to various stimuli					
Visual stimuli	+	+	+	+	+
Auditory stimuli	+	+	+	+	+
Proprioceptive (pain) stimuli	+	+	+	+	+
Grip strength (unit: N)					
Forelimb	1st	4.73	4.94	4.77	4.57
	2nd	4.89	4.68	4.69	4.79
	Average	4.81	4.81	4.73	4.68
					4.82
Hindlimb	1st	5.87	5.67	5.92	5.59
	2nd	6.07	5.73	5.50	5.84
	Average	5.97	5.70	5.71	5.72
					5.82
Locomotor activity					
0 to 20 min	4551	4640	852	1265	2050
20 to 40 min	2631	152	27	73	1
40 to 60 min	143	1063	32	138	1735
60 to 80 min	205	154	162	93	65
80 to 100 min	176	215	296	799	49
100 to 120 min	538	2087	11	1088	2176
120 to 140 min	3441	172	473	128	106
140 to 160 min	24	74	47	47	457
160 to 180 min	20	388	209	72	102

Examined on Day 36

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

No statistical analysis was employed.

**Table 6 Urinary Parameters**

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Vol (mL)	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)
0	1001a	25.5	37	117.8	49
	1002a	8.5	100	351.3	139
	1003a	21.4	19	87.0	25
	1004a	19.5	50	150.0	59
	1005a	7.1	90	256.2	74
	Mean	16.4	59	192.5	69
	SD	8.2	35	109.3	43
10	1101a	9.9	23	118.7	19
	1102a	10.6	66	120.3	47
	1103a	5.3	91	288.9	124
	1104a	6.7	147	403.5	136
	1105a	15.0	28	82.6	38
	Mean	9.5	71	202.8	73
	SD	3.8	51	137.9	53
50	1201a	9.0	103	346.5	169
	1202a	12.0	88	227.7	126
	1203a	8.2	111	381.6	208
	1204a	8.3	126	311.4	151
	1205a	10.8	103	415.8	168
	Mean	9.7	106	336.6	164
	SD	1.7	14	72.3	30
				*	
250	1301a	7.8	100	309.0	149
	1302a	12.7	68	167.4	113
	1303a	19.1	62	146.1	74
	1304a	14.0	80	217.8	148
	1305a	7.7	63	255.9	129
	Mean	12.3	75	219.2	123
	SD	4.8	16	66.0	31
750	1401a	13.0	23	125.0	66
	1402a	8.2	75	197.3	109
	1403a	7.3	50	195.9	136
	1404a	5.5	115	346.8	223
	1405a	14.4	32	140.8	76
	Mean	9.7	59	201.2	122
	SD	3.8	37	87.6	63

Examined on Days 24 to 25

Vol: Volume

Significant difference: \* P &lt; 0.05 in the Dunnett multiple comparison

**Table 6 Urinary Parameters (Continued)**

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Uro	Pro	pH	Ob	Ket	Bil	Glu	SG
0	1001a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	1002a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	1003a	-	-	8.0	-	±	-	-	1.010
	1004a	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
	1005a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
10	1101a	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
	1102a	-	-	8.5	-	+	-	-	1.015
	1103a	-	-	8.5	-	+	-	-	1.010
	1104a	-	-	8.0	-	-	-	-	1.015
	1105a	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
50	1201a	-	-	7.5	-	-	-	-	1.015
	1202a	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
	1203a	-	-	7.5	-	-	-	-	1.015
	1204a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	1205a	-	-	7.5	-	-	-	-	1.015
250	1301a	-	-	7.5	-	-	-	-	1.010
	1302a	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
	1303a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	1304a	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
	1305a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
750	1401a	-	-	7.5	-	-	-	-	1.010
	1402a	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
	1403a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	1404a	-	-	7.5	-	-	-	-	1.020
	1405a	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010

Examined on Day 24

Uro: Urobilinogen [Grade: - (0.1), ± (1), + (2), 2+ (4), 3+ (8) (unit: Ehrlich U/dL)]

Pro: Protein [Grade: - (Negative), ± (Minimum), + (30), 2+ (100), 3+ (300), 4+ (1000) (unit: mg/dL)]

Ob: Occult blood [Grade: - (Negative), ±, + (Slight), 2+ (Moderate), 3+ (Marked)]

Ket: Ketone body [Grade: - (Negative), ± (5), + (15), 2+ (40), 3+ (80), 4+ (160) (unit: mg/dL)]

Bil: Bilirubin [Grade: - (Negative), ±, + (Slight), 2+ (Moderate), 3+ (Marked)]

Glu: Glucose [Grade: - (Negative), + (100), 2+ (250), 3+ (500), 4+ (1000), 5+ (2000) (unit: mg/dL)]

SG: Specific gravity [Grade: 1.000, 1.005, 1.010, 1.015, 1.020, 1.025, 1.030]

**Table 6 Urinary Parameters (Continued)**

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Color	Cloud	Odor
0	1001a	LY	-	-
	1002a	Y	-	-
	1003a	LY	-	-
	1004a	LY	-	-
	1005a	Y	-	-
10	1101a	LY	-	-
	1102a	LY	-	-
	1103a	LY	-	-
	1104a	Y	-	-
	1105a	LY	-	-
50	1201a	Y	-	-
	1202a	LY	-	-
	1203a	Y	-	-
	1204a	Y	-	-
	1205a	Y	-	-
250	1301a	LY	-	-
	1302a	LY	-	-
	1303a	LY	-	-
	1304a	LY	-	-
	1305a	LY	-	-
750	1401a	LY	-	-
	1402a	LY	-	-
	1403a	Y	-	-
	1404a	Y	-	-
	1405a	LY	-	-

Examined on Days 24 to 25

Y: Yellow, LY: Light yellow

Cloud: Urinary cloud (-: Transparent to slightly turbid, +: white turbidity)

Odor: Urinary odor (-: No abnormal odor, +: odor)

**Table 6 Urinary Parameters (Continued)**

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Urinary sediment						
		EC	LC	Cry	EpiC	Cast	FG	MO
0	1001a	-	-	-	-	-	-	-
	1002a	-	-	A++	-	-	-	-
	1003a	-	-	A+	-	-	-	-
	1004a	-	-	A+	-	-	-	-
	1005a	-	-	A++	-	-	-	-
10	1101a	-	-	A+	-	-	-	-
	1102a	-	-	A+	-	-	-	-
	1103a	-	-	A++	-	-	-	-
	1104a	-	-	A+	-	-	-	-
	1105a	-	-	-	-	-	-	-
50	1201a	-	-	A+	-	-	-	-
	1202a	-	-	A+	-	-	-	-
	1203a	-	-	A++	-	-	-	-
	1204a	-	-	A++	-	-	-	-
	1205a	-	-	A+++	-	-	-	-
250	1301a	-	-	A+++	-	-	-	-
	1302a	-	-	-	-	-	-	-
	1303a	-	-	A+	-	-	-	-
	1304a	-	-	A++	-	-	-	-
	1305a	-	-	A++	-	-	-	-
750	1401a	-	-	-	-	-	-	-
	1402a	-	-	A+	-	-	-	-
	1403a	-	-	-	-	-	-	-
	1404a	-	-	A+++	-	-	-	-
	1405a	-	-	A+	-	-	-	-

Examined on Days 24 to 25

EC: Erythrocyte, LC: Leukocyte, Cry: Crystal, EpiC: Epithelial cell, FG: Fatty globule, MO: Microorganism,  
 [Grade, sediment: - (Not observed), + (A few in several fields), ++ (A few in all fields), +++ (Many in all fields)]  
 A: Magnesium ammonium phosphate

**Table 6 Urinary Parameters (Continued)**

Sex: Male (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Vol (mL)	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)
0	1006a	20.5	78	193.1	94
	1007a	22.7	71	188.2	81
	1008a	10.5	127	352.8	145
	1009a	9.5	137	341.4	150
	1010a	13.9	97	303.6	135
	Mean	15.4	102	275.8	121
	SD	5.9	29	79.9	31
750	1406a	8.7	177	391.2	215
	1407a	12.5	112	327.6	137
	1408a	12.0	69	264.0	92
	1409a	13.0	168	265.8	183
	1410a	20.0	63	164.6	78
	Mean	13.2	118	282.6	141
	SD	4.1	53	84.2	58

Examined on Days 37 to 38

Vol: Volume

No significant difference

Sex: Male (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Uro	Pro	pH	Ob	Ket	Bil	Glu	SG
0	1006a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	1007a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	1008a	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
	1009a	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
	1010a	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
750	1406a	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
	1407a	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
	1408a	-	-	8.5	-	±	-	-	1.010
	1409a	-	-	8.0	-	±	-	-	1.015
	1410a	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010

Examined on Day 37

Uro: Urobilinogen [Grade: - (0.1), ± (1), + (2), 2+ (4), 3+ (8) (unit: Ehrlich U/dL)]

Pro: Protein [Grade: - (Negative), ± (Minimum), + (30), 2+ (100), 3+ (300), 4+ (1000) (unit: mg/dL)]

Ob: Occult blood [Grade: - (Negative), ±, + (Slight), 2+ (Moderate), 3+ (Marked)]

Ket: Ketone body [Grade: - (Negative), ± (5), + (15), 2+ (40), 3+ (80), 4+ (160) (unit: mg/dL)]

Bil: Bilirubin [Grade: - (Negative), ±, + (Slight), 2+ (Moderate), 3+ (Marked)]

Glu: Glucose [Grade: - (Negative), + (100), 2+ (250), 3+ (500), 4+ (1000), 5+ (2000) (unit: mg/dL)]

SG: Specific gravity [Grade: 1.000, 1.005, 1.010, 1.015, 1.020, 1.025, 1.030]

**Table 6 Urinary Parameters (Continued)**

Sex: Male (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Color	Cloud	Odor
0	1006a	LY	-	-
	1007a	LY	-	-
	1008a	Y	-	-
	1009a	Y	-	-
	1010a	Y	-	-
750	1406a	Y	-	-
	1407a	Y	-	-
	1408a	Y	-	-
	1409a	Y	-	-
	1410a	LY	-	-

Examined on Days 37 to 38

Y: Yellow, LY: Light yellow

Cloud: Urinary cloud (-: Transparent to slightly turbid, +: white turbidity)

Odor: Urinary odor (-: No abnormal odor, +: odor)

Sex: Male (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Urinary sediment						
		EC	LC	Cry	EpiC	Cast	FG	MO
0	1006a	-	-	A+++	-	-	-	-
	1007a	-	-	A++	-	-	-	-
	1008a	-	-	A+++	-	-	-	-
	1009a	-	-	A+++	-	-	-	-
	1010a	-	-	A+++	-	-	-	-
750	1406a	-	-	A+++	-	-	-	-
	1407a	-	-	A+++	-	-	-	-
	1408a	-	-	A+++	-	-	-	-
	1409a	-	-	A+++	-	-	-	-
	1410a	-	-	A+++	-	-	-	-

Examined on Days 37 to 38

EC: Erythrocyte, LC: Leukocyte, Cry: Crystal, EpiC: Epithelial cell, FG: Fatty globule, MO: Microorganism, [Grade, sediment: - (Not observed), + (A few in several fields), ++ (A few in all fields), +++ (Many in all fields)]

A: Magnesium ammonium phosphate

**Table 6 Urinary Parameters (Continued)**

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Vol (mL)	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)
0	2001	24.0	27	44.8	17
	2002	4.3	58	163.4	54
	2003	15.3	17	67.0	29
	2004	15.0	28	133.4	50
	2005	10.2	46	86.6	34
	Mean	13.8	35	99.0	37
	SD	7.3	16	48.6	15
10	2101	11.8	84	165.1	80
	2102	4.0	103	294.3	84
	2103	15.0	35	91.2	29
	2104	6.7	87	246.6	107
	2105	4.7	101	363.9	115
	Mean	8.4	82	232.2	83
	SD	4.8	28	107.0	34
50	2201	4.3	51	111.2	69
	2202	5.6	94	176.4	106
	2203	4.3	77	406.2	172
	2204	5.0	165	336.6	250
	2205	8.2	43	184.6	78
	Mean	5.5	86	243.0	135
	SD	1.6	49	123.1	76
		*		**	
250	2301	5.2	41	297.3	100
	2302	13.0	57	191.1	117
	2303	19.5	49	124.3	68
	2304	9.4	50	139.8	101
	2305	18.5	19	53.5	34
	Mean	13.1	43	161.2	84
	SD	6.0	15	90.6	33
750	2401	6.0	59	292.2	129
	2402	6.7	44	139.8	92
	2403	8.0	73	182.0	128
	2404	10.5	122	307.8	214
	2405	7.5	63	256.5	163
	Mean	7.7	72	235.7	145
	SD	1.7	30	72.3	46
		*		**	

Examined on Days 24 to 25

Vol: Volume

Significant difference: \* P &lt; 0.05, \*\* P &lt; 0.01 in the Dunnett multiple comparison

**Table 6 Urinary Parameters (Continued)**

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Uro	Pro	pH	Ob	Ket	Bil	Glu	SG
0	2001	-	-	7.0	-	-	-	-	1.010
	2002	-	-	6.5	-	±	-	-	1.020
	2003	-	-	6.5	-	-	-	-	1.015
	2004	-	-	7.0	-	-	-	-	1.010
	2005	-	-	7.0	-	-	-	-	1.015
10	2101	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
	2102	-	-	7.5	-	-	-	-	1.015
	2103	-	-	7.5	-	-	-	-	1.010
	2104	-	-	7.0	-	-	-	-	1.015
	2105	-	-	7.0	-	-	-	-	1.015
50	2201	-	-	6.5	-	±	-	-	1.015
	2202	-	-	7.0	-	±	-	-	1.015
	2203	-	-	7.0	-	-	-	-	1.015
	2204	-	-	7.0	-	-	-	-	1.015
	2205	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
250	2301	-	±	6.5	-	±	-	-	1.015
	2302	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
	2303	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
	2304	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2305	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
750	2401	-	-	8.5	-	-	-	-	1.015
	2402	-	-	7.0	-	-	-	-	1.015
	2403	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2404	-	-	8.0	-	-	-	-	1.010
	2405	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010

Examined on Day 24

Uro: Urobilinogen [Grade: - (0.1), ± (1), + (2), 2+ (4), 3+ (8) (unit: Ehrlich U/dL)]

Pro: Protein [Grade: - (Negative), ± (Minimum), + (30), 2+ (100), 3+ (300), 4+ (1000) (unit: mg/dL)]

Ob: Occult blood [Grade: - (Negative), ±, + (Slight), 2+ (Moderate), 3+ (Marked)]

Ket: Ketone body [Grade: - (Negative), ± (5), + (15), 2+ (40), 3+ (80), 4+ (160) (unit: mg/dL)]

Bil: Bilirubin [Grade: - (Negative), ±, + (Slight), 2+ (Moderate), 3+ (Marked)]

Glu: Glucose [Grade: - (Negative), + (100), 2+ (250), 3+ (500), 4+ (1000), 5+ (2000) (unit: mg/dL)]

SG: Specific gravity [Grade: 1.000, 1.005, 1.010, 1.015, 1.020, 1.025, 1.030]

**Table 6 Urinary Parameters (Continued)**

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Color	Cloud	Odor
0	2001	LY	-	-
	2002	LY	-	-
	2003	LY	-	-
	2004	LY	-	-
	2005	LY	-	-
10	2101	LY	-	-
	2102	LY	-	-
	2103	LY	-	-
	2104	Y	-	-
	2105	LY	-	-
50	2201	LY	-	-
	2202	LY	-	-
	2203	LY	-	-
	2204	LY	-	-
	2205	LY	-	-
250	2301	LY	-	-
	2302	LY	-	-
	2303	LY	-	-
	2304	LY	-	-
	2305	LY	-	-
750	2401	LY	-	-
	2402	LY	-	-
	2403	LY	-	-
	2404	LY	-	-
	2405	LY	-	-

Examined on Days 24 to 25

Y: Yellow, LY: Light yellow

Cloud: Urinary cloud (-: Transparent to slightly turbid, +: white turbidity)

Odor: Urinary odor (-: No abnormal odor, +: odor)

**Table 6 Urinary Parameters (Continued)**

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Urinary sediment						
		EC	LC	Cry	EpiC	Cast	FG	MO
0	2001	-	-	-	-	-	-	-
	2002	-	-	-	-	-	-	-
	2003	-	-	A+	-	-	-	-
	2004	-	-	A+	-	-	-	-
	2005	-	-	-	-	-	-	-
10	2101	-	-	A+	-	-	-	-
	2102	-	-	A+	-	-	-	-
	2103	-	-	A+	-	-	-	-
	2104	-	-	-	-	-	-	-
	2105	-	-	A+	-	-	-	-
50	2201	-	-	-	-	-	-	-
	2202	-	-	-	-	-	-	-
	2203	-	-	A++	-	-	-	-
	2204	-	-	A+	-	-	-	-
	2205	-	-	-	-	-	-	-
250	2301	-	-	A++	-	-	-	-
	2302	-	-	-	-	-	-	-
	2303	-	-	A+	-	-	-	-
	2304	-	-	-	-	-	-	-
	2305	-	-	-	-	-	-	-
750	2401	-	-	A+	-	-	-	-
	2402	-	-	A+	-	-	-	-
	2403	-	-	-	-	-	-	-
	2404	-	-	A++	-	-	-	-
	2405	-	-	A++	-	-	-	-

Examined on Days 24 to 25

EC: Erythrocyte, LC: Leukocyte, Cry: Crystal, EpiC: Epithelial cell, FG: Fatty globule, MO: Microorganism,  
 [Grade, sediment: - (Not observed), + (A few in several fields), ++ (A few in all fields), +++ (Many in all fields)]  
 A: Magnesium ammonium phosphate

**Table 6 Urinary Parameters (Continued)**

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Vol (mL)	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)
0	2006	8.5	95	230.1	80
	2007	26.2	17	42.5	16
	2008	10.5	68	216.6	80
	2009	10.3	57	136.5	52
	2010	5.5	60	167.4	71
	Mean	12.2	59	158.6	60
	SD	8.1	28	75.0	27
	750	2406	14.5	41	116.4
		2407	8.5	49	194.5
		2408	5.7	60	139.6
		2409	5.1	31	155.1
		2410	9.5	75	161.2
	Mean	8.7	51	153.4	64
	SD	3.8	17	28.8	10

Examined on Days 37 to 38

Vol: Volume

No significant difference

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Uro	Pro	pH	Ob	Ket	Bil	Glu	SG
0	2006	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2007	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2008	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2009	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2010	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
750	2406	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2407	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2408	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2409	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010
	2410	-	-	8.5	-	-	-	-	1.010

Examined on Day 37

Uro: Urobilinogen [Grade: - (0.1), ± (1), + (2), 2+ (4), 3+ (8) (unit: Ehrlich U/dL)]

Pro: Protein [Grade: - (Negative), ± (Minimum), + (30), 2+ (100), 3+ (300), 4+ (1000) (unit: mg/dL)]

Ob: Occult blood [Grade: - (Negative), ±, + (Slight), 2+ (Moderate), 3+ (Marked)]

Ket: Ketone body [Grade: - (Negative), ± (5), + (15), 2+ (40), 3+ (80), 4+ (160) (unit: mg/dL)]

Bil: Bilirubin [Grade: - (Negative), ±, + (Slight), 2+ (Moderate), 3+ (Marked)]

Glu: Glucose [Grade: - (Negative), + (100), 2+ (250), 3+ (500), 4+ (1000), 5+ (2000) (unit: mg/dL)]

SG: Specific gravity [Grade: 1.000, 1.005, 1.010, 1.015, 1.020, 1.025, 1.030]

**Table 6 Urinary Parameters (Continued)**

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Color	Cloud	Odor
0	2006	Y	-	-
	2007	LY	-	-
	2008	Y	-	-
	2009	Y	-	-
	2010	Y	-	-
750	2406	Y	-	-
	2407	Y	-	-
	2408	Y	-	-
	2409	Y	-	-
	2410	Y	-	-

Examined on Days 37 to 38

Y: Yellow, LY: Light yellow

Cloud: Urinary cloud (-: Transparent to slightly turbid, +: white turbidity)

Odor: Urinary odor (-: No abnormal odor, +: odor)

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Urinary sediment						
		EC	LC	Cry	EpiC	Cast	FG	MO
0	2006	-	-	A+++	-	-	-	-
	2007	-	-	A+	-	-	-	-
	2008	-	-	A++	-	-	-	-
	2009	-	-	-	-	-	-	-
	2010	-	-	A++	-	-	-	-
750	2406	-	-	-	-	-	-	-
	2407	-	-	A+	-	-	-	-
	2408	-	-	-	-	-	-	-
	2409	-	-	-	-	-	-	-
	2410	-	-	A++	-	-	-	-

Examined on Days 37 to 38

EC: Erythrocyte, LC: Leukocyte, Cry: Crystal, EpiC: Epithelial cell, FG: Fatty globule, MO: Microorganism, [Grade, sediment: - (Not observed), + (A few in several fields), ++ (A few in all fields), +++ (Many in all fields)]

A: Magnesium ammonium phosphate

**Table 7 Hematological Parameters**

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	RBC ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	HGB (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	PLT ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	WBC ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )
0	1001a	828	16.2	44.8	54.1	19.6	36.2	131.5	144.2
	1002a	821	16.2	44.9	54.7	19.7	36.1	77.7	107.2
	1003a	851	16.6	45.8	53.8	19.5	36.2	131.7	104.8
	1004a	774	15.0	41.4	53.5	19.4	36.2	124.6	122.5
	1005a	812	15.5	42.5	52.3	19.1	36.5	132.7	142.1
	Mean	817	15.9	43.9	53.7	19.5	36.2	119.6	124.2
	SD	28	0.6	1.8	0.9	0.2	0.2	23.7	18.6
10	1101a	798	15.9	43.6	54.6	19.9	36.5	106.8	94.4
	1102a	795	15.9	44.1	55.5	20.0	36.1	113.5	92.9
	1103a	754	15.4	43.4	57.6	20.4	35.5	107.3	111.4
	1104a	743	14.5	40.0	53.8	19.5	36.3	117.9	99.9
	1105a	791	15.3	41.9	53.0	19.3	36.5	140.3	90.1
	Mean	776	15.4	42.6	54.9	19.8	36.2	117.2	97.7
	SD	26	0.6	1.7	1.8	0.4	0.4	13.7	8.4
50	1201a	739	14.4	40.3	54.5	19.5	35.7	118.5	131.4
	1202a	758	15.0	41.8	55.1	19.8	35.9	144.3	132.3
	1203a	741	14.9	41.6	56.1	20.1	35.8	108.2	92.0
	1204a	768	15.7	43.3	56.4	20.4	36.3	113.5	135.9
	1205a	793	15.2	42.0	53.0	19.2	36.2	116.1	95.8
	Mean	760	15.0	41.8	55.0	19.8	36.0	120.1	117.5
	SD	22	0.5	1.1	1.4	0.5	0.3	14.0	21.6
	*								
250	1301a	746	15.0	41.5	55.6	20.1	36.1	115.7	109.1
	1302a	757	15.4	43.3	57.2	20.3	35.6	138.7	92.4
	1303a	773	15.5	42.7	55.2	20.1	36.3	124.9	76.5
	1304a	784	15.9	44.5	56.8	20.3	35.7	116.6	189.0
	1305a	837	15.6	44.4	53.0	18.6	35.1	114.0	96.2
	Mean	779	15.5	43.3	55.6	19.9	35.8	122.0	112.6
	SD	35	0.3	1.2	1.7	0.7	0.5	10.2	44.2
	*								
750	1401a	722	15.0	42.6	59.0	20.8	35.2	100.5	154.0
	1402a	761	15.2	42.5	55.8	20.0	35.8	98.5	102.0
	1403a	813	16.1	44.8	55.1	19.8	35.9	102.7	79.0
	1404a	766	15.3	42.9	56.0	20.0	35.7	107.1	156.2
	1405a	739	15.0	42.1	57.0	20.3	35.6	122.3	92.2
	Mean	760	15.3	43.0	56.6	20.2	35.6	106.2	116.7
	SD	34	0.5	1.1	1.5	0.4	0.3	9.5	36.0
	*						*		

Examined on Day 29

Significant difference: \* P &lt; 0.05 in the Dunnett multiple comparison

**Table 7 Hematological Parameters (Continued)**

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	RET% (%)	NEUT% (%)	LYMPH% (%)	MONO% (%)	EO% (%)	BASO% (%)	NEUT# ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	LYMPH# ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )
0	1001a	4.29	6.4	90.6	2.6	0.4	0.0	9.2	130.6
	1002a	3.35	10.7	86.3	1.8	1.2	0.0	11.5	92.5
	1003a	1.56	33.2	60.2	5.7	0.9	0.0	34.8	63.1
	1004a	5.53	17.2	81.2	1.1	0.5	0.0	21.0	99.5
	1005a	2.98	9.5	86.8	2.4	1.2	0.1	13.5	123.4
	Mean	3.54	15.4	81.0	2.7	0.8	0.0	18.0	101.8
	SD	1.48	10.7	12.1	1.8	0.4	0.0	10.4	26.9
10	1101a	3.66	9.6	87.8	1.5	1.1	0.0	9.1	82.9
	1102a	3.48	10.6	86.5	1.9	1.0	0.0	9.8	80.4
	1103a	3.51	16.5	80.1	2.3	1.1	0.0	18.4	89.2
	1104a	3.90	13.7	83.5	2.1	0.7	0.0	13.7	83.4
	1105a	3.65	10.3	87.0	1.9	0.8	0.0	9.3	78.4
	Mean	3.64	12.1	85.0	1.9	0.9	0.0	12.1	82.9
	SD	0.17	2.9	3.2	0.3	0.2	0.0	4.0	4.1
50	1201a	3.25	9.9	87.8	1.5	0.8	0.0	12.9	115.4
	1202a	3.64	8.1	90.1	1.2	0.5	0.1	10.7	119.2
	1203a	3.93	29.6	67.0	2.4	1.0	0.0	27.3	61.6
	1204a	2.93	16.0	79.7	2.4	1.8	0.1	21.8	108.3
	1205a	3.40	11.0	84.9	3.1	1.0	0.0	10.5	81.3
	Mean	3.43	14.9	81.9	2.1	1.0	0.0	16.6	97.2
	SD	0.38	8.7	9.2	0.8	0.5	0.1	7.5	24.8
250	1301a	4.01	6.0	91.7	1.8	0.5	0.0	6.5	100.0
	1302a	4.20	16.3	81.1	1.8	0.8	0.0	15.1	74.9
	1303a	3.58	15.1	83.1	1.0	0.8	0.0	11.5	63.6
	1304a	3.56	8.3	88.1	2.9	0.6	0.1	15.6	166.6
	1305a	3.14	8.0	89.4	2.0	0.5	0.1	7.7	86.0
	Mean	3.70	10.7	86.7	1.9	0.6	0.0	11.3	98.2
	SD	0.42	4.6	4.4	0.7	0.2	0.1	4.2	40.5
750	1401a	3.86	15.6	80.3	3.2	0.8	0.1	24.2	123.6
	1402a	3.08	13.3	82.5	3.2	0.9	0.1	13.6	84.1
	1403a	3.23	11.4	86.3	1.4	0.8	0.1	9.0	68.2
	1404a	3.03	14.0	83.1	2.2	0.6	0.1	21.8	129.8
	1405a	3.19	16.3	80.9	2.2	0.5	0.1	15.0	74.6
	Mean	3.28	14.1	82.6	2.4	0.7	0.1	16.7	96.1
	SD	0.34	1.9	2.4	0.8	0.2	0.0	6.2	28.6

\*

Examined on Day 29

Significant difference: \* P &lt; 0.05 in the Dunnett multiple comparison

**Table 7 Hematological Parameters (Continued)**

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	MONO# ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	EO# ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	BASO# ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	PT (sec.)	APTT (sec.)
0	1001a	3.8	0.6	0.0	11.0	17.8
	1002a	1.9	1.3	0.0	11.3	16.3
	1003a	6.0	0.9	0.0	9.3	18.3
	1004a	1.4	0.6	0.0	9.7	15.3
	1005a	3.4	1.7	0.1	9.9	15.5
	Mean	3.3	1.0	0.0	10.2	16.6
	SD	1.8	0.5	0.0	0.9	1.4
	1101a	1.4	1.0	0.0	9.7	16.8
	1102a	1.8	0.9	0.0	10.4	19.0
	1103a	2.6	1.2	0.0	9.7	15.6
10	1104a	2.1	0.7	0.0	9.8	16.8
	1105a	1.7	0.7	0.0	10.0	16.4
	Mean	1.9	0.9	0.0	9.9	16.9
	SD	0.5	0.2	0.0	0.3	1.3
	1201a	2.0	1.1	0.0	12.6	20.4
	1202a	1.6	0.7	0.1	10.1	17.7
	1203a	2.2	0.9	0.0	10.4	17.2
	1204a	3.3	2.4	0.1	20.6	22.4
	1205a	3.0	1.0	0.0	9.6	16.3
	Mean	2.4	1.2	0.0	12.7	18.8
50	SD	0.7	0.7	0.1	4.6	2.5
	1301a	2.0	0.6	0.0	12.6	19.8
	1302a	1.7	0.7	0.0	11.0	19.2
	1303a	0.8	0.6	0.0	12.7	18.7
	1304a	5.4	1.2	0.2	12.3	22.1
	1305a	1.9	0.5	0.1	12.6	18.8
	Mean	2.4	0.7	0.1	12.2	19.7
	SD	1.8	0.3	0.1	0.7	1.4
	1401a	4.9	1.2	0.1	10.4	15.6
	1402a	3.3	0.9	0.1	10.3	16.1
250	1403a	1.1	0.6	0.1	15.5	21.5
	1404a	3.5	1.0	0.1	9.9	16.4
	1405a	2.0	0.5	0.1	11.4	19.2
	Mean	3.0	0.8	0.1	11.5	17.8
	SD	1.5	0.3	0.0	2.3	2.5

Examined on Day 29

No significant difference

**Table 7 Hematological Parameters (Continued)**

Sex: Male (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	RBC ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	HGB (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	PLT ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	WBC ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )
0	1006a	891	17.0	46.3	52.0	19.1	36.7	109.9	71.2
	1007a	818	15.7	42.1	51.5	19.2	37.3	131.9	181.4
	1008a	827	15.5	43.0	52.0	18.7	36.0	105.9	89.3
	1009a	841	15.7	43.2	51.4	18.7	36.3	121.9	78.7
	1010a	875	16.0	43.6	49.8	18.3	36.7	132.6	92.1
	Mean	850	16.0	43.6	51.3	18.8	36.6	120.4	102.5
	SD	31	0.6	1.6	0.9	0.4	0.5	12.3	44.9
750	1406a	825	15.1	41.6	50.4	18.3	36.3	135.2	128.0
	1407a	851	15.3	42.5	49.9	18.0	36.0	109.5	91.9
	1408a	867	15.7	43.5	50.2	18.1	36.1	134.9	142.6
	1409a	823	15.7	42.7	51.9	19.1	36.8	132.1	118.7
	1410a	807	15.6	43.3	53.7	19.3	36.0	114.3	97.2
	Mean	835	15.5	42.7	51.2	18.6	36.2	125.2	115.7
	SD	24	0.3	0.7	1.6	0.6	0.3	12.3	21.2
Dose level (mg/kg)	Animal ID.	RET% (%)	NEUT% (%)	LYMPH% (%)	MONO% (%)	EO% (%)	BASO% (%)	NEUT# ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	LYMPH# ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )
0	1006a	3.22	13.7	81.3	3.9	1.1	0.0	9.7	57.9
	1007a	3.64	12.4	85.3	1.3	0.9	0.1	22.6	154.7
	1008a	3.58	14.2	83.2	1.7	0.9	0.0	12.7	74.3
	1009a	3.39	11.2	86.0	1.8	1.0	0.0	8.8	67.7
	1010a	3.29	16.2	79.4	3.3	1.1	0.0	15.0	73.1
	Mean	3.42	13.5	83.0	2.4	1.0	0.0	13.8	85.5
	SD	0.18	1.9	2.7	1.1	0.1	0.0	5.5	39.2
750	1406a	4.03	18.0	77.0	3.4	1.6	0.0	23.0	98.5
	1407a	3.39	11.1	85.2	3.0	0.5	0.2	10.1	78.3
	1408a	3.98	7.3	90.3	1.3	1.0	0.1	10.6	128.7
	1409a	3.17	7.7	89.2	2.3	0.8	0.0	9.2	105.9
	1410a	2.92	13.7	82.8	2.5	1.0	0.0	13.3	80.5
	Mean	3.50	11.6	84.9	2.5	1.0	0.1	13.2	98.4
	SD	0.49	4.5	5.4	0.8	0.4	0.1	5.7	20.6

Examined on Day 43

No significant difference

**Table 7 Hematological Parameters (Continued)**

Sex: Male (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	MONO# ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	EO# ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	BASO# ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	PT (sec.)	APTT (sec.)
0	1006a	2.8	0.8	0.0	9.4	16.5
	1007a	2.3	1.7	0.1	9.9	15.5
	1008a	1.5	0.8	0.0	10.8	16.3
	1009a	1.4	0.8	0.0	10.4	17.3
	1010a	3.0	1.0	0.0	13.2	17.6
	Mean	2.2	1.0	0.0	10.7	16.6
750	SD	0.7	0.4	0.0	1.5	0.8
	1406a	4.4	2.1	0.0	13.4	18.0
	1407a	2.8	0.5	0.2	9.5	15.6
	1408a	1.8	1.4	0.1	10.1	15.9
	1409a	2.7	0.9	0.0	10.3	15.9
	1410a	2.4	1.0	0.0	10.2	15.6
	Mean	2.8	1.2	0.1	10.7	16.2
	SD	1.0	0.6	0.1	1.5	1.0

Examined on Day 43

No significant difference

**Table 7 Hematological Parameters (Continued)**

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	RBC ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	HGB (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	PLT ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	WBC ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )
0	2001	760	15.2	41.4	54.5	20.0	36.7	138.1	104.1
	2002	763	15.0	40.9	53.6	19.7	36.7	131.7	106.1
	2003	763	15.3	41.3	54.1	20.1	37.0	131.1	106.4
	2004	805	15.6	41.6	51.7	19.4	37.5	131.1	59.2
	2005	831	15.7	43.6	52.5	18.9	36.0	106.9	91.9
	Mean	784	15.4	41.8	53.3	19.6	36.8	127.8	93.5
	SD	32	0.3	1.1	1.2	0.5	0.5	12.0	20.1
10	2101	728	15.2	41.3	56.7	20.9	36.8	126.7	124.4
	2102	758	15.2	40.7	53.7	20.1	37.3	111.2	114.0
	2103	823	16.2	43.6	53.0	19.7	37.2	117.2	97.9
	2104	786	15.2	41.7	53.1	19.3	36.5	133.3	125.6
	2105	749	14.7	40.6	54.2	19.6	36.2	135.9	127.5
	Mean	769	15.3	41.6	54.1	19.9	36.8	124.9	117.9
	SD	37	0.5	1.2	1.5	0.6	0.5	10.5	12.3
50	2201	735	14.3	38.7	52.7	19.5	37.0	123.9	57.6
	2202	713	13.8	37.3	52.3	19.4	37.0	135.2	87.2
	2203	778	14.8	40.8	52.4	19.0	36.3	120.8	124.9
	2204	799	15.4	41.6	52.1	19.3	37.0	165.5	100.5
	2205	715	14.2	38.9	54.4	19.9	36.5	158.0	132.6
	Mean	748	14.5	39.5	52.8	19.4	36.8	140.7	100.6
	SD	39	0.6	1.7	0.9	0.3	0.3	20.1	30.2
*									
250	2301	738	14.6	39.0	52.8	19.8	37.4	114.3	123.1
	2302	722	14.2	39.2	54.3	19.7	36.2	104.7	104.0
	2303	746	15.4	41.6	55.8	20.6	37.0	116.6	67.0
	2304	750	15.3	42.7	56.9	20.4	35.8	114.4	131.6
	2305	769	15.3	42.0	54.6	19.9	36.4	133.5	106.1
	Mean	745	15.0	40.9	54.9	20.1	36.6	116.7	106.4
	SD	17	0.5	1.7	1.6	0.4	0.6	10.5	24.9
*									
750	2401	739	15.0	41.9	56.7	20.3	35.8	131.6	97.2
	2402	738	14.5	41.6	56.4	19.6	34.9	118.0	89.1
	2403	761	15.4	42.3	55.6	20.2	36.4	128.7	53.0
	2404	776	15.1	43.4	55.9	19.5	34.8	122.1	180.9
	2405	740	15.6	43.7	59.1	21.1	35.7	134.7	89.7
	Mean	751	15.1	42.6	56.7	20.1	35.5	127.0	102.0
	SD	17	0.4	0.9	1.4	0.6	0.7	6.9	47.3
**							**		

Examined on Day 29

Significant difference: \* P &lt; 0.05, \*\* P &lt; 0.01 in the Dunnett multiple comparison

**Table 7 Hematological Parameters (Continued)**

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	RET% (%)	NEUT% (%)	LYMPH% (%)	MONO% (%)	EO% (%)	BASO% (%)	NEUT# ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	LYMPH# ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )
0	2001	3.86	8.8	89.7	0.6	0.9	0.0	9.2	93.4
	2002	3.29	13.7	82.9	2.3	1.1	0.0	14.5	88.0
	2003	2.90	11.6	85.2	2.2	1.0	0.0	12.3	90.7
	2004	2.86	10.7	86.1	1.5	1.7	0.0	6.3	51.0
	2005	3.61	9.6	86.6	2.4	1.3	0.1	8.8	79.6
	Mean	3.30	10.9	86.1	1.8	1.2	0.0	10.2	80.5
	SD	0.44	1.9	2.5	0.8	0.3	0.0	3.2	17.3
10	2101	4.57	5.7	92.9	0.7	0.6	0.1	7.0	115.6
	2102	3.99	7.1	89.6	1.8	1.5	0.0	8.1	102.2
	2103	3.51	10.3	85.7	2.0	1.9	0.1	10.0	83.9
	2104	3.43	14.6	81.9	2.1	1.4	0.0	18.3	102.9
	2105	3.62	5.2	92.4	1.6	0.7	0.1	6.7	117.8
	Mean	3.82	8.6	88.5	1.6	1.2	0.1	10.0	104.5
	SD	0.47	3.9	4.7	0.6	0.6	0.1	4.8	13.5
50	2201	3.42	18.3	76.4	3.5	1.6	0.2	10.6	44.0
	2202	3.25	6.3	91.5	1.4	0.8	0.0	5.5	79.8
	2203	3.59	18.0	79.7	1.6	0.6	0.1	22.5	99.6
	2204	3.86	12.5	85.3	1.1	1.1	0.0	12.6	85.7
	2205	3.41	13.3	83.5	2.3	0.8	0.1	17.8	110.7
	Mean	3.51	13.7	83.3	2.0	1.0	0.1	13.8	84.0
	SD	0.23	4.9	5.7	1.0	0.4	0.1	6.6	25.4
250	2301	2.92	12.1	84.8	2.5	0.6	0.0	14.8	104.4
	2302	2.88	9.9	87.1	2.4	0.6	0.0	10.3	90.6
	2303	2.88	28.8	67.8	1.8	1.6	0.0	19.3	45.4
	2304	3.04	7.8	89.7	1.5	0.9	0.1	10.3	118.0
	2305	2.96	10.4	86.5	1.6	1.5	0.0	11.0	91.8
	Mean	2.94	13.8	83.2	2.0	1.0	0.0	13.1	90.0
	SD	0.07	8.5	8.8	0.5	0.5	0.0	3.9	27.3
750	2401	5.06	10.1	87.4	1.1	1.4	0.0	9.7	85.0
	2402	2.68	10.8	86.1	2.2	0.9	0.0	9.6	76.7
	2403	4.64	18.4	77.7	2.8	1.1	0.0	9.7	41.2
	2404	3.58	4.9	91.7	2.4	1.0	0.0	8.9	165.9
	2405	4.38	10.2	86.5	2.0	1.3	0.0	9.1	77.6
	Mean	4.07	10.9	85.9	2.1	1.1	0.0	9.4	89.3
	SD	0.95	4.8	5.1	0.6	0.2	0.0	0.4	46.1

Examined on Day 29

No significant difference

**Table 7 Hematological Parameters (Continued)**

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	MONO# ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	EO# ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	BASO# ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	PT (sec.)	APTT (sec.)
0	2001	0.6	0.9	0.0	9.4	15.2
	2002	2.4	1.2	0.0	8.8	15.0
	2003	2.3	1.1	0.0	9.2	15.2
	2004	0.9	1.0	0.0	9.4	14.5
	2005	2.2	1.2	0.1	9.2	17.6
	Mean	1.7	1.1	0.0	9.2	15.5
	SD	0.9	0.1	0.0	0.2	1.2
10	2101	0.9	0.8	0.1	9.4	13.7
	2102	2.0	1.7	0.0	8.9	16.1
	2103	2.0	1.9	0.1	9.2	15.3
	2104	2.7	1.7	0.0	9.5	15.2
	2105	2.0	0.9	0.1	9.4	17.2
	Mean	1.9	1.4	0.1	9.3	15.5
	SD	0.6	0.5	0.1	0.2	1.3
50	2201	2.0	0.9	0.1	9.1	15.6
	2202	1.2	0.7	0.0	9.0	13.6
	2203	2.0	0.7	0.1	9.4	14.9
	2204	1.1	1.1	0.0	9.1	16.0
	2205	3.0	1.0	0.1	9.3	15.6
	Mean	1.9	0.9	0.1	9.2	15.1
	SD	0.8	0.2	0.1	0.2	0.9
250	2301	3.1	0.8	0.0	9.3	16.2
	2302	2.5	0.6	0.0	9.3	15.8
	2303	1.2	1.1	0.0	9.2	15.2
	2304	2.0	1.2	0.1	9.8	15.0
	2305	1.7	1.6	0.0	9.2	15.6
	Mean	2.1	1.1	0.0	9.4	15.6
	SD	0.7	0.4	0.0	0.3	0.5
750	2401	1.1	1.4	0.0	9.2	16.3
	2402	2.0	0.8	0.0	9.1	14.7
	2403	1.5	0.6	0.0	9.9	16.0
	2404	4.3	1.8	0.0	9.5	15.0
	2405	1.8	1.2	0.0	9.5	15.2
	Mean	2.1	1.2	0.0	9.4	15.4
	SD	1.3	0.5	0.0	0.3	0.7

Examined on Day 29

No significant difference

**Table 7 Hematological Parameters (Continued)**

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	RBC ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	HGB (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	PLT ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	WBC ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )
0	2006	778	14.7	39.9	51.3	18.9	36.8	138.8	101.1
	2007	786	15.1	40.4	51.4	19.2	37.4	126.7	69.9
	2008	782	15.0	40.1	51.3	19.2	37.4	139.9	69.0
	2009	758	15.2	42.1	55.5	20.1	36.1	124.6	60.6
	2010	795	14.8	40.6	51.1	18.6	36.5	113.7	62.0
	Mean	780	15.0	40.6	52.1	19.2	36.8	128.7	72.5
	SD	14	0.2	0.9	1.9	0.6	0.6	10.9	16.5
	750	2406	821	15.4	42.0	51.2	18.8	36.7	110.5
	2407	765	14.1	39.4	51.5	18.4	35.8	118.7	94.5
	2408	797	15.0	40.7	51.1	18.8	36.9	123.3	77.0
	2409	779	14.6	39.6	50.8	18.7	36.9	126.8	71.4
	2410	782	15.1	40.6	51.9	19.3	37.2	101.4	56.3
	Mean	789	14.8	40.5	51.3	18.8	36.7	116.1	76.0
	SD	21	0.5	1.0	0.4	0.3	0.5	10.3	13.9
Dose level (mg/kg)	Animal ID.	RET% (%)	NEUT% (%)	LYMPH% (%)	MONO% (%)	EO% (%)	BASO% (%)	NEUT# ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	LYMPH# ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )
0	2006	2.71	5.1	90.4	2.0	2.5	0.0	5.2	91.4
	2007	2.77	18.3	76.8	2.9	2.0	0.0	12.8	53.7
	2008	4.00	10.6	86.1	1.9	1.4	0.0	7.3	59.4
	2009	3.05	10.9	85.1	2.3	1.7	0.0	6.6	51.6
	2010	2.91	21.4	73.5	1.9	3.2	0.0	13.2	45.6
	Mean	3.09	13.3	82.4	2.2	2.2	0.0	9.0	60.3
	SD	0.53	6.5	7.0	0.4	0.7	0.0	3.7	18.1
	750	2406	4.81	10.5	85.8	2.3	1.4	0.0	8.5
	2407	3.43	13.7	82.5	2.3	1.5	0.0	12.9	78.0
	2408	3.77	9.5	87.5	1.7	1.3	0.0	7.3	67.4
	2409	4.21	14.1	82.9	2.0	1.0	0.0	10.1	59.2
	2410	2.70	18.2	75.7	3.4	2.7	0.0	10.3	42.6
	Mean	3.78	13.2	82.9	2.3	1.6	0.0	9.8	63.3
	SD	0.80	3.4	4.5	0.6	0.7	0.0	2.1	13.4

Examined on Day 43

No significant difference

**Table 7 Hematological Parameters (Continued)**

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	MONO# ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	EO# ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	BASO# ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	PT (sec.)	APTT (sec.)
0	2006	2.0	2.5	0.0	9.3	15.6
	2007	2.0	1.4	0.0	9.5	15.2
	2008	1.3	1.0	0.0	9.7	15.6
	2009	1.4	1.0	0.0	9.3	15.3
	2010	1.2	2.0	0.0	10.0	15.2
	Mean	1.6	1.6	0.0	9.6	15.4
750	SD	0.4	0.7	0.0	0.3	0.2
	2406	1.9	1.1	0.0	9.4	15.4
	2407	2.2	1.4	0.0	8.9	15.5
	2408	1.3	1.0	0.0	9.5	14.2
	2409	1.4	0.7	0.0	9.1	16.4
	2410	1.9	1.5	0.0	9.1	15.2
	Mean	1.7	1.1	0.0	9.2	15.3
	SD	0.4	0.3	0.0	0.2	0.8

Examined on Day 43

No significant difference

**Table 8 Blood Chemical Parameters**

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	T-bil (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	$\gamma$ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	TP (g/dL)	Alb (g/dL)	T-CHO (mg/dL)
0	1001a	0.08	98	53	2	240	5.8	3.3	46
	1002a	0.05	77	31	1	230	5.7	3.2	43
	1003a	0.08	60	42	2	193	5.9	3.0	65
	1004a	0.06	90	35	1	280	5.3	3.2	53
	1005a	0.07	90	34	1	299	5.7	3.3	54
	Mean	0.07	83	39	1	248	5.7	3.2	52
	SD	0.01	15	9	1	42	0.2	0.1	9
10	1101a	0.05	60	24	2	153	5.5	3.2	88
	1102a	0.06	65	34	2	205	5.6	3.2	57
	1103a	0.05	67	28	1	164	5.8	3.4	55
	1104a	0.05	68	33	1	243	5.7	3.2	41
	1105a	0.03	79	29	3	235	5.8	3.2	79
	Mean	0.05	68	30	2	200	5.7	3.2	64
	SD	0.01	7	4	1	41	0.1	0.1	19
50	*								
	1201a	0.03	54	21	2	243	5.9	3.2	60
	1202a	0.03	63	34	1	230	5.8	3.4	64
	1203a	0.03	77	43	2	249	5.8	3.2	58
	1204a	0.03	66	27	2	105	5.5	3.3	54
	1205a	0.04	92	25	1	160	5.6	3.3	65
	Mean	0.03	70	30	2	197	5.7	3.3	60
250	SD	0.00	15	9	1	63	0.2	0.1	4
	**								
	1301a	0.03	58	26	2	285	5.9	3.3	57
	1302a	0.03	91	47	2	224	6.0	3.2	71
	1303a	0.03	81	35	2	226	5.7	3.4	61
	1304a	0.04	65	44	2	333	6.3	3.5	63
	1305a	0.02	57	24	2	211	5.8	3.3	52
750	Mean	0.03	70	35	2	256	5.9	3.3	61
	SD	0.01	15	10	0	52	0.2	0.1	7
	**								
	1401a	0.03	80	42	2	278	5.7	3.2	70
	1402a	0.02	75	40	2	215	5.7	3.2	60
	1403a	0.02	71	33	1	209	5.8	3.4	58
	1404a	0.04	59	26	0	188	6.2	3.3	62
750	1405a	0.02	84	30	3	177	5.8	3.3	59
	Mean	0.03	74	34	2	213	5.8	3.3	62
	SD	0.01	10	7	1	39	0.2	0.1	5
	**								

Examined on Day 29

Significant difference: \* P &lt; 0.05, \*\* P &lt; 0.01 in the Dunnett multiple comparison

**Table 8 Blood Chemical Parameters (Continued)**

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	TG (mg/dL)	Glu (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea (mg/dL)	Ca (mg/dL)	IP (mg/dL)	A/G	Glb (g/dL)
0	1001a	57	179	13.7	0.23	10.1	7.9	1.32	2.5
	1002a	33	156	11.9	0.21	10.0	7.2	1.28	2.5
	1003a	18	148	13.3	0.28	10.2	7.3	1.03	2.9
	1004a	54	166	17.4	0.26	10.0	7.7	1.52	2.1
	1005a	36	139	15.9	0.23	10.5	8.7	1.38	2.4
	Mean	40	158	14.4	0.24	10.2	7.8	1.31	2.5
	SD	16	16	2.2	0.03	0.2	0.6	0.18	0.3
10	1101a	65	205	11.8	0.21	10.0	6.7	1.39	2.3
	1102a	37	183	12.7	0.24	10.0	7.3	1.33	2.4
	1103a	29	164	18.0	0.30	10.2	7.1	1.42	2.4
	1104a	40	161	16.5	0.35	10.1	7.4	1.28	2.5
	1105a	122	164	9.8	0.23	10.2	7.0	1.23	2.6
	Mean	59	175	13.8	0.27	10.1	7.1	1.33	2.4
	SD	38	19	3.4	0.06	0.1	0.3	0.08	0.1
50	1201a	69	201	11.7	0.24	10.2	7.5	1.19	2.7
	1202a	88	167	16.6	0.30	10.5	8.2	1.42	2.4
	1203a	18	121	21.5	0.28	10.4	7.0	1.23	2.6
	1204a	31	121	11.9	0.23	9.6	7.0	1.50	2.2
	1205a	24	151	15.3	0.26	10.3	7.8	1.43	2.3
	Mean	46	152	15.4	0.26	10.2	7.5	1.35	2.4
	SD	31	34	4.0	0.03	0.4	0.5	0.14	0.2
250	1301a	62	175	12.9	0.25	10.3	7.3	1.27	2.6
	1302a	31	156	16.0	0.29	10.2	7.6	1.14	2.8
	1303a	34	160	12.4	0.27	10.1	6.5	1.48	2.3
	1304a	41	127	18.0	0.28	11.2	8.4	1.25	2.8
	1305a	25	175	10.3	0.19	10.4	7.4	1.32	2.5
	Mean	39	159	13.9	0.26	10.4	7.4	1.29	2.6
	SD	14	20	3.1	0.04	0.4	0.7	0.12	0.2
750	1401a	31	131	18.7	0.29	10.3	7.6	1.28	2.5
	1402a	28	161	15.2	0.23	10.4	7.3	1.28	2.5
	1403a	25	134	14.2	0.24	10.3	7.0	1.42	2.4
	1404a	50	177	17.3	0.29	10.8	7.3	1.14	2.9
	1405a	28	165	12.3	0.25	10.1	7.3	1.32	2.5
	Mean	32	154	15.5	0.26	10.4	7.3	1.29	2.6
	SD	10	20	2.5	0.03	0.3	0.2	0.10	0.2

Examined on Day 29

No significant difference

**Table 8 Blood Chemical Parameters (Continued)**

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)
0	1001a	142	4.9	100
	1002a	142	4.3	103
	1003a	143	4.5	100
	1004a	143	5.6	102
	1005a	145	4.7	105
	Mean	143	4.8	102
	SD	1	0.5	2
10	1101a	144	4.4	104
	1102a	143	4.6	105
	1103a	145	4.6	106
	1104a	144	4.9	105
	1105a	145	5.2	105
	Mean	144	4.7	105
	SD	1	0.3	1
50	1201a	144	5.0	110
	1202a	144	4.7	110
	1203a	146	4.7	115
	1204a	145	4.2	113
	1205a	144	4.8	109
	Mean	145	4.7	111
	SD	1	0.3	3
			**	
250	1301a	144	4.8	117
	1302a	145	4.6	119
	1303a	144	4.2	113
	1304a	147	4.4	116
	1305a	146	4.8	120
	Mean	145	4.6	117
	SD	1	0.3	3
			**	
750	1401a	143	4.3	122
	1402a	145	4.4	120
	1403a	146	4.1	120
	1404a	144	4.3	121
	1405a	145	4.7	118
	Mean	145	4.4	120
	SD	1	0.2	1
			**	

Examined on Day 29

Significant difference: \*\* P &lt; 0.01 in the Dunnett multiple comparison

**Table 8 Blood Chemical Parameters (Continued)**

Sex: Male (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	T-bil (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	$\gamma$ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	TP (g/dL)	Alb (g/dL)	T-CHO (mg/dL)
0	1006a	0.07	176	32	2	140	6.3	3.4	55
	1007a	0.11	115	33	3	131	5.7	3.4	47
	1008a	0.05	122	30	1	182	5.9	3.3	43
	1009a	0.07	117	37	2	144	5.7	3.2	51
	1010a	0.07	124	34	4	269	5.8	3.3	37
	Mean	0.07	131	33	2	173	5.9	3.3	47
	SD	0.02	26	3	1	57	0.2	0.1	7
	750	1406a	0.06	88	26	1	164	5.8	3.4
	1407a	0.06	85	27	2	126	6.1	3.2	63
	1408a	0.08	98	29	3	139	5.9	3.3	68
	1409a	0.09	98	35	3	143	6.1	3.3	59
	1410a	0.05	82	36	2	153	6.1	3.4	54
	Mean	0.07	90	31	2	145	6.0	3.3	59
	SD	0.02	7	5	1	14	0.1	0.1	7
			\$						†
Dose level (mg/kg)	Animal ID.	TG (mg/dL)	Glu (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea (mg/dL)	Ca (mg/dL)	IP (mg/dL)	A/G	Glb (g/dL)
0	1006a	55	150	16.7	0.31	10.1	7.5	1.17	2.9
	1007a	40	141	15.6	0.29	9.9	7.4	1.48	2.3
	1008a	28	147	19.6	0.29	10.0	6.8	1.27	2.6
	1009a	23	137	16.1	0.33	9.6	6.7	1.28	2.5
	1010a	23	142	15.6	0.26	10.1	7.1	1.32	2.5
	Mean	34	143	16.7	0.30	9.9	7.1	1.30	2.6
	SD	14	5	1.7	0.03	0.2	0.4	0.11	0.2
750	1406a	33	187	16.5	0.30	10.1	7.0	1.42	2.4
	1407a	58	177	20.8	0.28	10.0	7.1	1.10	2.9
	1408a	51	179	17.7	0.27	10.0	7.5	1.27	2.6
	1409a	32	166	14.1	0.24	10.3	7.5	1.18	2.8
	1410a	49	173	15.3	0.23	10.0	6.2	1.26	2.7
	Mean	45	176	16.9	0.26	10.1	7.1	1.25	2.7
	SD	12	8	2.6	0.03	0.1	0.5	0.12	0.2
††									

Examined on Day 43

Significant difference: † P &lt; 0.05, †† P &lt; 0.01 in the Student test

Significant difference: \$ P &lt; 0.05 in the Aspin-Welch test

**Table 8 Blood Chemical Parameters (Continued)**

Sex: Male (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)
0	1006a	141	4.5	101
	1007a	140	4.8	100
	1008a	144	4.6	104
	1009a	144	4.7	105
	1010a	144	4.5	104
	Mean	143	4.6	103
750	SD	2	0.1	2
	1406a	142	4.6	106
	1407a	143	4.6	105
	1408a	144	4.4	105
	1409a	144	4.7	107
	1410a	145	4.8	109
	Mean	144	4.6	106
	SD	1	0.1	2
†				

Examined on Day 43

Significant difference: † P &lt; 0.05 in the Student test

**Table 8 Blood Chemical Parameters (Continued)**

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	T-bil (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	$\gamma$ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	TP (g/dL)	Alb (g/dL)	T-CHO (mg/dL)
0	2001	0.06	90	35	2	143	5.2	3.1	48
	2002	0.06	81	30	2	147	5.7	3.3	78
	2003	0.10	94	30	2	110	6.2	3.7	46
	2004	0.11	102	26	2	97	5.6	3.2	53
	2005	0.07	108	20	1	139	5.5	3.2	62
	Mean	0.08	95	28	2	127	5.6	3.3	57
	SD	0.02	10	6	0	22	0.4	0.2	13
10	2101	0.05	84	27	2	183	5.5	3.3	52
	2102	0.06	87	20	1	193	5.6	3.3	62
	2103	0.07	96	25	2	101	5.9	3.4	64
	2104	0.05	82	27	2	108	5.7	3.3	74
	2105	0.05	105	19	2	128	5.4	3.1	57
	Mean	0.06	91	24	2	143	5.6	3.3	62
	SD	0.01	10	4	0	43	0.2	0.1	8
50	2201	0.03	85	21	3	99	6.4	3.8	60
	2202	0.05	99	26	2	83	6.2	3.7	85
	2203	0.04	103	18	2	120	5.8	3.4	47
	2204	0.02	89	19	2	111	6.1	3.6	60
	2205	0.04	88	29	1	90	6.0	3.4	67
	Mean	0.04	93	23	2	101	6.1	3.6	64
	SD	0.01	8	5	1	15	0.2	0.2	14
	#						*		
250	2301	0.02	88	16	3	136	6.0	3.7	63
	2302	0.03	69	27	2	101	6.2	3.5	80
	2303	0.02	62	22	1	84	6.4	3.9	68
	2304	0.02	87	30	2	77	5.9	3.5	69
	2305	0.02	79	20	2	89	6.0	3.4	65
	Mean	0.02	77	23	2	97	6.1	3.6	69
	SD	0.00	11	6	1	23	0.2	0.2	7
	#						*		
750	2401	0.03	109	27	3	136	6.3	3.7	75
	2402	0.02	81	32	2	102	5.9	3.5	64
	2403	0.01	82	20	2	102	5.8	3.4	57
	2404	0.03	76	35	2	132	5.6	3.3	61
	2405	0.03	86	19	2	65	5.8	3.4	61
	Mean	0.02	87	27	2	107	5.9	3.5	64
	SD	0.01	13	7	0	29	0.3	0.2	7
	#								

Examined on Day 29

Significant difference: \* P &lt; 0.05 in the Dunnett multiple comparison

Significant difference: # P &lt; 0.05 in the Steel multiple comparison

**Table 8 Blood Chemical Parameters (Continued)**

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	TG (mg/dL)	Glu (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea (mg/dL)	Ca (mg/dL)	IP (mg/dL)	A/G	Glb (g/dL)
0	2001	12	95	14.3	0.28	9.6	7.8	1.48	2.1
	2002	38	143	19.2	0.29	10.1	7.1	1.38	2.4
	2003	18	103	14.5	0.30	10.4	6.3	1.48	2.5
	2004	14	113	16.1	0.28	9.6	6.5	1.33	2.4
	2005	20	157	10.8	0.30	9.6	6.5	1.39	2.3
	Mean	20	122	15.0	0.29	9.9	6.8	1.41	2.3
	SD	10	27	3.1	0.01	0.4	0.6	0.07	0.2
10	2101	13	128	12.9	0.29	9.8	7.1	1.50	2.2
	2102	33	139	13.0	0.25	9.8	7.3	1.43	2.3
	2103	12	135	14.7	0.30	10.3	6.8	1.36	2.5
	2104	36	104	19.1	0.29	10.5	8.0	1.38	2.4
	2105	22	163	12.0	0.26	9.6	6.6	1.35	2.3
	Mean	23	134	14.3	0.28	10.0	7.2	1.40	2.3
	SD	11	21	2.8	0.02	0.4	0.5	0.06	0.1
50	2201	10	142	10.4	0.31	10.1	6.3	1.46	2.6
	2202	22	144	15.9	0.29	10.2	6.4	1.48	2.5
	2203	23	143	11.4	0.25	9.8	6.1	1.42	2.4
	2204	17	118	13.4	0.28	10.2	7.3	1.44	2.5
	2205	14	130	24.4	0.33	10.3	7.5	1.31	2.6
	Mean	17	135	15.1	0.29	10.1	6.7	1.42	2.5
	SD	5	11	5.6	0.03	0.2	0.6	0.07	0.1
250	2301	21	130	15.4	0.33	10.0	5.9	1.61	2.3
	2302	29	147	16.4	0.30	10.6	6.9	1.30	2.7
	2303	21	125	12.2	0.24	10.4	5.7	1.56	2.5
	2304	12	142	11.7	0.29	10.1	7.4	1.46	2.4
	2305	22	181	11.1	0.23	10.0	6.8	1.31	2.6
	Mean	21	145	13.4	0.28	10.2	6.5	1.45	2.5
	SD	6	22	2.4	0.04	0.3	0.7	0.14	0.2
750	2401	37	134	11.4	0.28	10.2	6.7	1.42	2.6
	2402	52	172	14.7	0.28	10.8	7.0	1.46	2.4
	2403	29	135	10.3	0.25	10.0	5.9	1.42	2.4
	2404	31	137	14.0	0.25	10.7	7.3	1.43	2.3
	2405	20	127	12.5	0.28	9.9	5.8	1.42	2.4
	Mean	34	141	12.6	0.27	10.3	6.5	1.43	2.4
	SD	12	18	1.8	0.02	0.4	0.7	0.02	0.1

Examined on Day 29

No significant difference

**Table 8 Blood Chemical Parameters (Continued)**

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)
0	2001	144	4.5	104
	2002	142	4.6	103
	2003	144	4.7	106
	2004	145	5.0	107
	2005	145	4.4	106
	Mean	144	4.6	105
	SD	1	0.2	2
10	2101	144	4.2	107
	2102	142	4.4	106
	2103	144	4.4	108
	2104	144	4.8	105
	2105	145	4.7	107
	Mean	144	4.5	107
	SD	1	0.2	1
50	2201	143	4.7	113
	2202	144	5.0	114
	2203	145	4.3	113
	2204	143	4.8	108
	2205	144	4.4	111
	Mean	144	4.6	112
	SD	1	0.3	2
			**	
250	2301	143	4.5	119
	2302	144	4.4	118
	2303	145	4.0	123
	2304	145	4.9	119
	2305	145	4.7	119
	Mean	144	4.5	120
	SD	1	0.3	2
			**	
750	2401	147	4.9	121
	2402	144	4.3	120
	2403	145	4.6	122
	2404	144	4.8	118
	2405	147	4.6	127
	Mean	145	4.6	122
	SD	2	0.2	3
			**	

Examined on Day 29

Significant difference: \*\* P &lt; 0.01 in the Dunnett multiple comparison

**Table 8 Blood Chemical Parameters (Continued)**

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	T-bil (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	$\gamma$ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	TP (g/dL)	Alb (g/dL)	T-CHO (mg/dL)
0	2006	0.08	99	23	3	67	6.2	3.4	64
	2007	0.09	84	28	3	73	6.3	3.7	56
	2008	0.08	96	23	3	70	6.0	3.5	58
	2009	0.09	85	28	3	88	6.0	3.5	62
	2010	0.07	115	34	3	100	5.6	3.2	62
	Mean	0.08	96	27	3	80	6.0	3.5	60
	SD	0.01	13	5	0	14	0.3	0.2	3
	750	2406	0.10	109	32	3	90	5.6	3.2
	2407	0.08	91	22	3	91	6.4	3.5	84
	2408	0.10	99	27	2	54	6.0	3.6	62
	2409	0.04	109	22	3	91	6.3	3.6	56
	2410	0.07	105	22	3	106	6.0	3.5	67
	Mean	0.08	103	25	3	86	6.1	3.5	64
	SD	0.02	8	4	0	19	0.3	0.2	13

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	TG (mg/dL)	Glu (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea (mg/dL)	Ca (mg/dL)	IP (mg/dL)	A/G	Glb (g/dL)
0	2006	17	119	21.7	0.44	10.1	6.0	1.21	2.8
	2007	28	149	20.0	0.36	10.3	5.4	1.42	2.6
	2008	26	166	14.8	0.30	9.9	5.1	1.40	2.5
	2009	21	131	18.7	0.33	9.9	6.0	1.40	2.5
	2010	11	112	14.6	0.26	9.5	5.3	1.33	2.4
	Mean	21	135	18.0	0.34	9.9	5.6	1.35	2.6
	SD	7	22	3.2	0.07	0.3	0.4	0.09	0.2
	750	2406	9	109	18.6	0.34	9.6	6.5	1.33
	2407	37	173	21.0	0.38	10.1	7.0	1.21	2.9
	2408	22	157	22.7	0.34	9.7	5.3	1.50	2.4
	2409	10	179	16.1	0.33	9.7	6.0	1.33	2.7
	2410	12	97	21.2	0.40	10.2	6.2	1.40	2.5
	Mean	18	143	19.9	0.36	9.9	6.2	1.35	2.6
	SD	12	38	2.6	0.03	0.3	0.6	0.11	0.2

Examined on Day 43

No significant difference

**Table 8 Blood Chemical Parameters (Continued)**

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)
0	2006	142	4.6	102
	2007	141	4.4	102
	2008	144	4.2	107
	2009	143	4.3	105
	2010	144	4.4	106
	Mean	143	4.4	104
750	SD	1	0.1	2
	2406	144	4.1	107
	2407	142	4.2	106
	2408	144	4.4	107
	2409	143	4.3	107
	2410	144	4.7	107
	Mean	143	4.3	107
	SD	1	0.2	0

Examined on Day 43

No significant difference

**Table 9 Absolute Organ Weight**

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Body weight (g)	Brain (g)	Heart (g)	Spleen (g)	Liver (g)	Kidneys (g)	Thymus (g)
0	1001a	381.3	1.9535	1.2359	0.5863	11.8276	2.6958	0.6916
	1002a	395.0	2.2044	1.3952	0.8082	11.9357	2.9230	0.7300
	1003a	362.9	2.0938	1.1839	0.6330	10.1356	2.5608	0.2758
	1004a	374.8	1.9161	1.1524	0.7275	11.2403	2.5989	0.7477
	1005a	400.0	2.1135	1.2282	0.6761	10.8379	2.7044	0.7110
	Mean	382.8	2.0563	1.2391	0.6862	11.1954	2.6966	0.6312
	SD	15.1	0.1192	0.0936	0.0859	0.7417	0.1408	0.1998
10	1101a	390.1	2.0389	1.3875	0.7892	12.9916	2.6455	0.6381
	1102a	401.6	2.1760	1.3544	0.7553	11.6660	2.9770	0.5435
	1103a	400.8	1.9760	1.4223	0.7252	13.2618	2.9657	0.5346
	1104a	432.6	2.1204	1.2837	0.6321	12.4805	3.1528	0.6021
	1105a	384.9	2.0045	1.3223	0.5736	11.4237	2.4561	0.5762
	Mean	402.0	2.0632	1.3540	0.6951	12.3647	2.8394	0.5789
	SD	18.5	0.0831	0.0542	0.0896	0.8039	0.2818	0.0426
50	1201a	433.2	2.1038	1.4083	0.7383	14.7385	3.1730	0.6118
	1202a	447.6	2.0560	1.4721	0.7172	15.2611	2.8549	0.5915
	1203a	382.5	2.0400	1.2930	0.7814	12.9580	3.0784	0.4369
	1204a	358.8	2.0616	1.1659	0.7493	10.5147	2.7186	0.4263
	1205a	413.1	2.0758	1.2889	0.6888	12.3488	3.1853	0.5669
	Mean	407.0	2.0674	1.3256	0.7350	13.1642	3.0020	0.5267
	SD	36.4	0.0240	0.1185	0.0347	1.9107	0.2065	0.0883
250	1301a	420.7	2.0795	1.5245	0.7166	14.8499	3.2272	0.7040
	1302a	434.8	2.0444	1.2660	0.6457	16.1068	3.1033	0.5765
	1303a	374.4	1.8549	1.2669	0.6855	12.7313	2.5758	0.4981
	1304a	404.6	2.0288	1.3209	0.8137	13.3617	2.8236	0.5066
	1305a	364.1	2.0417	1.1149	0.6312	12.5732	2.7915	0.3559
	Mean	399.7	2.0099	1.2986	0.6985	13.9246	2.9043	0.5282
	SD	30.0	0.0886	0.1478	0.0726	1.5154	0.2603	0.1268
750	1401a	388.2	2.0237	1.1684	0.8974	12.5485	2.6772	0.4698
	1402a	407.3	2.0886	1.4058	0.8047	14.9192	3.1681	0.4864
	1403a	353.0	1.9040	1.1230	0.6435	10.9155	2.7341	0.5231
	1404a	360.5	1.8686	1.0961	0.6399	13.8454	2.6841	0.5134
	1405a	431.1	2.0976	1.5000	0.7070	14.5188	3.2912	0.7025
	Mean	388.0	1.9965	1.2587	0.7385	13.3495	2.9109	0.5390
	SD	32.4	0.1053	0.1823	0.1111	1.6312	0.2950	0.0938

Examined on Day 29

No significant difference

**Table 9 Absolute Organ Weight (Continued)**

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Adrenals (g)	Pituitary.G (g)	Testis (g)	Epididymis (g)	Seminal.V (g)	Prostate (g)
0	1001a	0.0574	0.0123	2.6728	0.7180	1.1521	1.0845
	1002a	0.0568	0.0120	3.2424	0.9416	0.8330	0.8619
	1003a	0.0618	0.0133	3.5906	0.9162	1.1014	1.1306
	1004a	0.0644	0.0114	2.6330	0.8161	1.0941	1.0847
	1005a	0.0493	0.0124	3.3343	0.9034	1.3113	1.0304
	Mean	0.0579	0.0123	3.0946	0.8591	1.0984	1.0384
	SD	0.0058	0.0007	0.4232	0.0919	0.1722	0.1049
10	1101a	0.0676	0.0123	3.2069	1.1427	1.0826	1.1088
	1102a	0.0643	0.0129	2.9901	0.9315	1.0926	0.8662
	1103a	0.0615	0.0153	3.6242	0.9814	1.2634	1.0821
	1104a	0.0606	0.0156	3.0094	1.0266	0.9878	0.8531
	1105a	0.0512	0.0120	3.2119	0.9425	1.1193	1.0487
	Mean	0.0610	0.0136	3.2085	1.0049	1.1091	0.9918
	SD	0.0061	0.0017	0.2550	0.0856	0.0995	0.1226
50	1201a	0.0546	0.0137	3.6964	0.9573	1.3661	1.1028
	1202a	0.0522	0.0121	3.5689	0.9113	1.1806	0.9143
	1203a	0.0758	0.0128	2.6848	0.9163	0.9520	0.9213
	1204a	0.0585	0.0122	3.1831	1.0097	0.9806	0.9049
	1205a	0.0621	0.0143	3.1584	1.0270	1.3900	1.3576
	Mean	0.0606	0.0130	3.2583	0.9643	1.1739	1.0402
	SD	0.0093	0.0010	0.3978	0.0528	0.2063	0.1955
250	1301a	0.0490	0.0149	3.2831	0.9629	1.1555	0.7668
	1302a	0.0520	0.0142	3.4172	0.9178	1.2772	1.2460
	1303a	0.0579	0.0131	2.5335	0.7924	1.1345	0.8147
	1304a	0.0571	0.0113	3.4551	0.9076	0.8738	0.8432
	1305a	0.0473	0.0130	3.0912	0.8528	1.0561	0.8828
	Mean	0.0527	0.0133	3.1560	0.8867	1.0994	0.9107
	SD	0.0047	0.0014	0.3760	0.0657	0.1490	0.1921
750	1401a	0.0484	0.0101	2.9158	0.9567	0.9306	1.1438
	1402a	0.0739	0.0173	2.9866	0.9764	1.1838	1.4521
	1403a	0.0536	0.0129	3.0934	0.9481	1.1470	1.0708
	1404a	0.0613	0.0139	3.3158	0.9307	1.0526	0.8660
	1405a	0.0709	0.0148	3.5574	0.9810	1.1325	1.0406
	Mean	0.0616	0.0138	3.1738	0.9586	1.0893	1.1147
	SD	0.0109	0.0026	0.2624	0.0207	0.1008	0.2145

Examined on Day 29

Significant difference: \* P &lt; 0.05 in the Dunnett multiple comparison

**Table 9 Absolute Organ Weight (Continued)**

Sex: Male (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Body weight (g)	Brain (g)	Heart (g)	Spleen (g)	Liver (g)	Kidneys (g)	Thymus (g)
0	1006a	406.4	2.0979	1.4020	0.6577	11.9497	2.5747	0.4624
	1007a	496.9	2.1226	1.5064	0.7944	12.9648	3.0040	0.5550
	1008a	469.5	1.9883	1.5271	0.7684	13.8988	3.2088	0.4437
	1009a	404.6	2.0601	1.3180	0.6336	10.1352	3.0551	0.4709
	1010a	436.8	2.1092	1.3870	0.7521	11.7201	3.2611	0.3777
	Mean	442.8	2.0756	1.4281	0.7212	12.1337	3.0207	0.4619
	SD	40.2	0.0541	0.0872	0.0711	1.4147	0.2709	0.0636
750	1406a	440.0	2.1600	1.3346	0.7777	12.1847	3.1537	0.4247
	1407a	431.1	2.1506	1.6753	0.7203	12.4720	3.1250	0.3414
	1408a	449.3	2.0752	1.4541	0.9025	12.8973	2.9932	0.5664
	1409a	480.6	2.0428	1.5708	0.8001	13.5306	3.5759	0.4546
	1410a	495.4	2.2611	1.4910	0.6543	14.9133	3.2986	0.3560
	Mean	459.3	2.1379	1.5052	0.7710	13.1996	3.2293	0.4286
	SD	27.5	0.0849	0.1276	0.0927	1.0836	0.2221	0.0902
Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Adrenals (g)	Pituitary.G (g)	Testis (g)	Epididymis (g)	Seminal.V (g)	Prostate (g)	
0	1006a	0.0624	0.0124	3.0936	1.0285	1.4411	1.1666	
	1007a	0.0473	0.0168	3.3300	1.0983	1.2286	1.1982	
	1008a	0.0815	0.0151	3.1361	1.3270	1.4034	1.0968	
	1009a	0.0660	0.0142	3.1009	1.1457	1.5025	1.2435	
	1010a	0.0809	0.0130	3.3513	1.2730	1.6215	1.5747	
	Mean	0.0676	0.0143	3.2024	1.1745	1.4394	1.2560	
	SD	0.0142	0.0017	0.1275	0.1234	0.1439	0.1860	
750	1406a	0.0661	0.0138	3.3410	1.1411	1.3262	1.2914	
	1407a	0.0539	0.0145	3.4818	1.1715	1.3241	1.3814	
	1408a	0.0858	0.0144	3.0212	1.2800	1.3537	1.2411	
	1409a	0.0659	0.0146	3.2609	1.3647	1.8459	1.6958	
	1410a	0.0586	0.0128	2.8866	1.2880	1.4260	1.3400	
	Mean	0.0661	0.0140	3.1983	1.2491	1.4552	1.3899	
	SD	0.0122	0.0007	0.2414	0.0915	0.2223	0.1789	

Examined on Day 43

No significant difference

**Table 9 Absolute Organ Weight (Continued)**

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Body weight (g)	Brain (g)	Heart (g)	Spleen (g)	Liver (g)	Kidneys (g)	Thymus (g)
0	2001	244.0	1.9913	0.8584	0.6398	6.6912	1.9086	0.5147
	2002	266.5	2.0009	0.9644	0.5678	8.8954	2.0314	0.5111
	2003	229.4	1.9809	0.9108	0.5482	6.9381	1.6876	0.2766
	2004	240.9	1.8396	0.8557	0.5052	6.4975	1.6075	0.5240
	2005	220.8	1.8776	0.7812	0.4133	6.7090	1.5517	0.4943
	Mean	240.3	1.9381	0.8741	0.5349	7.1462	1.7574	0.4641
	SD	17.3	0.0741	0.0684	0.0836	0.9902	0.2047	0.1054
10	2101	249.4	2.0029	0.7926	0.5717	7.3972	1.5953	0.4831
	2102	239.9	1.8068	0.8638	0.4670	7.7247	1.9923	0.4311
	2103	222.5	1.8730	0.8419	0.5514	6.5574	1.7706	0.4378
	2104	266.1	1.9375	0.8794	0.6270	8.3416	1.9695	0.4590
	2105	237.9	1.9792	0.8291	0.5293	7.0968	1.7662	0.5754
	Mean	243.2	1.9199	0.8414	0.5493	7.4235	1.8188	0.4773
	SD	16.0	0.0802	0.0335	0.0586	0.6692	0.1642	0.0585
50	2201	218.1	1.9535	0.8221	0.3286	7.7706	1.7046	0.3470
	2202	259.6	1.9657	0.8686	0.5252	8.7354	1.6665	0.4700
	2203	235.5	1.9023	0.9454	0.6141	8.4103	1.9910	0.3798
	2204	253.6	2.0454	0.9631	0.5747	9.1388	2.1280	0.6284
	2205	235.9	1.8596	0.8399	0.4249	7.7664	1.7522	0.4518
	Mean	240.5	1.9453	0.8878	0.4935	8.3643	1.8485	0.4554
	SD	16.5	0.0702	0.0632	0.1162	0.6020	0.2010	0.1091
250	2301	222.3	1.7857	0.8243	0.4375	7.7595	1.8260	0.6029
	2302	241.4	1.8922	0.8624	0.7054	9.0558	1.8034	0.4512
	2303	223.8	1.9737	0.8152	0.5104	7.6618	1.8447	0.4474
	2304	260.6	1.9066	0.8170	0.5382	8.5736	1.9352	0.5694
	2305	245.7	1.8402	0.8505	0.5767	8.6447	1.9922	0.4396
	Mean	238.8	1.8797	0.8339	0.5536	8.3391	1.8803	0.5021
	SD	16.0	0.0709	0.0213	0.0989	0.6035	0.0801	0.0777
750	2401	224.8	1.9353	0.8187	0.5377	7.6383	1.6447	0.5646
	2402	281.0	1.9980	0.9825	0.4481	10.3787	2.0900	0.5102
	2403	257.1	1.8360	0.8897	0.4900	8.3678	1.8884	0.6090
	2404	263.7	1.7668	0.8684	0.6044	8.7728	2.1410	0.5048
	2405	218.4	1.8907	0.7648	0.3896	7.2025	1.5577	0.4050
	Mean	249.0	1.8854	0.8648	0.4940	8.4720	1.8644	0.5187
	SD	26.6	0.0890	0.0816	0.0823	1.2292	0.2600	0.0766

Examined on Day 29

No significant difference

**Table 9 Absolute Organ Weight (Continued)**

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Adrenals (g)	Pituitary.G (g)	Ovaries (g)	Uterus (g)
0	2001	0.0729	0.0113	0.1077	0.5138
	2002	0.0718	0.0187	0.1060	0.6695
	2003	0.0712	0.0130	0.0790	0.4070
	2004	0.0626	0.0149	0.0822	0.3912
	2005	0.0759	0.0152	0.0862	0.5050
	Mean	0.0709	0.0146	0.0922	0.4973
	SD	0.0050	0.0028	0.0136	0.1111
10	2101	0.0655	0.0130	0.1213	0.5506
	2102	0.0654	0.0170	0.1257	0.5371
	2103	0.0688	0.0165	0.1034	0.4206
	2104	0.0725	0.0202	0.0900	0.5438
	2105	0.0732	0.0176	0.1091	0.6806
	Mean	0.0691	0.0169	0.1099	0.5465
	SD	0.0037	0.0026	0.0143	0.0921
50	2201	0.0770	0.0153	0.0766	0.6402
	2202	0.0686	0.0198	0.0795	0.5472
	2203	0.0806	0.0164	0.0946	0.7929
	2204	0.0713	0.0184	0.1274	0.5084
	2205	0.0676	0.0143	0.0849	0.8464
	Mean	0.0730	0.0168	0.0926	0.6670
	SD	0.0056	0.0022	0.0206	0.1485
250	2301	0.0843	0.0168	0.0947	0.4204
	2302	0.0718	0.0173	0.0983	0.5078
	2303	0.0634	0.0134	0.0963	0.4176
	2304	0.0607	0.0161	0.0938	0.7623
	2305	0.0604	0.0143	0.1061	0.5996
	Mean	0.0681	0.0156	0.0978	0.5415
	SD	0.0102	0.0017	0.0049	0.1443
750	2401	0.0628	0.0147	0.0924	0.7253
	2402	0.0621	0.0152	0.0765	0.4969
	2403	0.0775	0.0133	0.1246	0.5482
	2404	0.0724	0.0127	0.1201	0.5358
	2405	0.0730	0.0123	0.0950	0.4786
	Mean	0.0696	0.0136	0.1017	0.5570
	SD	0.0068	0.0013	0.0202	0.0982

Examined on Day 29

No significant difference

**Table 9 Absolute Organ Weight (Continued)**

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Body weight (g)	Brain (g)	Heart (g)	Spleen (g)	Liver (g)	Kidneys (g)	Thymus (g)
0	2006	237.0	1.9120	0.8914	0.4832	6.6597	1.8209	0.4855
	2007	253.2	1.9263	0.8662	0.4955	7.4391	1.6310	0.3321
	2008	249.7	1.9418	0.7913	0.5184	6.6574	1.7896	0.3537
	2009	268.8	2.0305	0.9565	0.4698	7.4270	2.0357	0.3441
	2010	254.4	1.8483	0.9047	0.5759	6.4246	2.0801	0.4527
	Mean	252.6	1.9318	0.8820	0.5086	6.9216	1.8715	0.3936
750	SD	11.4	0.0656	0.0605	0.0417	0.4766	0.1855	0.0703
	2406	263.3	1.9836	0.9052	0.6655	7.4107	2.1007	0.3839
	2407	277.7	1.9980	0.9561	0.5325	8.7938	1.8710	0.4372
	2408	231.6	1.9044	0.8047	0.5308	6.9555	2.0166	0.4030
	2409	226.4	2.0018	0.8777	0.5576	6.8149	1.7915	0.3746
	2410	282.7	2.0073	1.0405	0.5554	7.8224	2.1117	0.4158
Mean	256.3	1.9790	0.9168	0.5684	7.5595	1.9783	0.4029	
	SD	26.0	0.0426	0.0881	0.0557	0.7959	0.1420	0.0250
Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Adrenals (g)	Pituitary.G (g)	Ovaries (g)	Uterus (g)			
0	2006	0.0676	0.0188	0.0998	0.3960			
	2007	0.0708	0.0163	0.0889	0.5300			
	2008	0.0653	0.0154	0.0949	0.4889			
	2009	0.0767	0.0180	0.1040	0.4572			
	2010	0.0618	0.0178	0.1129	0.5572			
	Mean	0.0684	0.0173	0.1001	0.4859			
750	SD	0.0057	0.0014	0.0091	0.0631			
	2406	0.0841	0.0193	0.1025	0.8093			
	2407	0.0624	0.0194	0.1095	0.5095			
	2408	0.0654	0.0176	0.0907	0.9863			
	2409	0.0779	0.0179	0.0943	0.5526			
	2410	0.0726	0.0180	0.1173	0.4583			
Mean	0.0725	0.0184	0.1029	0.6632				
	SD	0.0089	0.0008	0.0109	0.2256			

Examined on Day 43

No significant difference

**Table 10 Relative Organ Weight**

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Body weight (g)	Brain (g/gBW, $\times 10^2$ )	Heart (g/gBW, $\times 10^2$ )	Spleen (g/gBW, $\times 10^2$ )	Liver (g/gBW, $\times 10^2$ )	Kidneys (g/gBW, $\times 10^2$ )	Thymus (g/gBW, $\times 10^2$ )
0	1001a	381.3	0.5123	0.3241	0.1538	3.1019	0.7070	0.1814
	1002a	395.0	0.5581	0.3532	0.2046	3.0217	0.7400	0.1848
	1003a	362.9	0.5770	0.3262	0.1744	2.7929	0.7056	0.0760
	1004a	374.8	0.5112	0.3075	0.1941	2.9990	0.6934	0.1995
	1005a	400.0	0.5284	0.3071	0.1690	2.7095	0.6761	0.1778
	Mean	382.8	0.5374	0.3236	0.1792	2.9250	0.7044	0.1639
	SD	15.1	0.0291	0.0188	0.0202	0.1658	0.0234	0.0498
10	1101a	390.1	0.5227	0.3557	0.2023	3.3303	0.6782	0.1636
	1102a	401.6	0.5418	0.3373	0.1881	2.9049	0.7413	0.1353
	1103a	400.8	0.4930	0.3549	0.1809	3.3088	0.7399	0.1334
	1104a	432.6	0.4902	0.2967	0.1461	2.8850	0.7288	0.1392
	1105a	384.9	0.5208	0.3435	0.1490	2.9680	0.6381	0.1497
	Mean	402.0	0.5137	0.3376	0.1733	3.0794	0.7053	0.1442
	SD	18.5	0.0218	0.0242	0.0247	0.2215	0.0455	0.0125
50	1201a	433.2	0.4856	0.3251	0.1704	3.4022	0.7325	0.1412
	1202a	447.6	0.4593	0.3289	0.1602	3.4095	0.6378	0.1321
	1203a	382.5	0.5333	0.3380	0.2043	3.3877	0.8048	0.1142
	1204a	358.8	0.5746	0.3249	0.2088	2.9305	0.7577	0.1188
	1205a	413.1	0.5025	0.3120	0.1667	2.9893	0.7711	0.1372
	Mean	407.0	0.5111	0.3258	0.1821	3.2238	0.7408	0.1287
	SD	36.4	0.0445	0.0094	0.0227	0.2420	0.0632	0.0117
250	1301a	420.7	0.4943	0.3624	0.1703	3.5298	0.7671	0.1673
	1302a	434.8	0.4702	0.2912	0.1485	3.7044	0.7137	0.1326
	1303a	374.4	0.4954	0.3384	0.1831	3.4005	0.6880	0.1330
	1304a	404.6	0.5014	0.3265	0.2011	3.3024	0.6979	0.1252
	1305a	364.1	0.5608	0.3062	0.1734	3.4532	0.7667	0.0977
	Mean	399.7	0.5044	0.3249	0.1753	3.4781	0.7267	0.1312
	SD	30.0	0.0337	0.0277	0.0192	0.1512	0.0378	0.0248
						**		
750	1401a	388.2	0.5213	0.3010	0.2312	3.2325	0.6896	0.1210
	1402a	407.3	0.5128	0.3452	0.1976	3.6630	0.7778	0.1194
	1403a	353.0	0.5394	0.3181	0.1823	3.0922	0.7745	0.1482
	1404a	360.5	0.5183	0.3040	0.1775	3.8406	0.7445	0.1424
	1405a	431.1	0.4866	0.3479	0.1640	3.3678	0.7634	0.1630
	Mean	388.0	0.5157	0.3232	0.1905	3.4392	0.7500	0.1388
	SD	32.4	0.0191	0.0223	0.0257	0.3080	0.0362	0.0186
						**		

Examined on Day 29

Significant difference: \*\* P &lt; 0.01 in the Dunnett multiple comparison

**Table 10 Relative Organ Weight (Continued)**

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Adrenals (g/gBW, $\times 10^2$ )	Pituitary.G (g/gBW, $\times 10^2$ )	Testis (g/gBW, $\times 10^2$ )	Epididymis (g/gBW, $\times 10^2$ )	Seminal.V (g/gBW, $\times 10^2$ )	Prostate (g/gBW, $\times 10^2$ )
0	1001a	0.0151	0.0032	0.7010	0.1883	0.3022	0.2844
	1002a	0.0144	0.0030	0.8209	0.2384	0.2109	0.2182
	1003a	0.0170	0.0037	0.9894	0.2525	0.3035	0.3115
	1004a	0.0172	0.0030	0.7025	0.2177	0.2919	0.2894
	1005a	0.0123	0.0031	0.8336	0.2259	0.3278	0.2576
	Mean	0.0152	0.0032	0.8095	0.2246	0.2873	0.2722
	SD	0.0020	0.0003	0.1186	0.0242	0.0447	0.0358
10	1101a	0.0173	0.0032	0.8221	0.2929	0.2775	0.2842
	1102a	0.0160	0.0032	0.7445	0.2319	0.2721	0.2157
	1103a	0.0153	0.0038	0.9042	0.2449	0.3152	0.2700
	1104a	0.0140	0.0036	0.6957	0.2373	0.2283	0.1972
	1105a	0.0133	0.0031	0.8345	0.2449	0.2908	0.2725
	Mean	0.0152	0.0034	0.8002	0.2504	0.2768	0.2479
	SD	0.0016	0.0003	0.0814	0.0244	0.0318	0.0388
50	1201a	0.0126	0.0032	0.8533	0.2210	0.3154	0.2546
	1202a	0.0117	0.0027	0.7973	0.2036	0.2638	0.2043
	1203a	0.0198	0.0033	0.7019	0.2396	0.2489	0.2409
	1204a	0.0163	0.0034	0.8872	0.2814	0.2733	0.2522
	1205a	0.0150	0.0035	0.7646	0.2486	0.3365	0.3286
	Mean	0.0151	0.0032	0.8009	0.2388	0.2876	0.2561
	SD	0.0032	0.0003	0.0730	0.0294	0.0369	0.0452
250	1301a	0.0116	0.0035	0.7804	0.2289	0.2747	0.1823
	1302a	0.0120	0.0033	0.7859	0.2111	0.2937	0.2866
	1303a	0.0155	0.0035	0.6767	0.2116	0.3030	0.2176
	1304a	0.0141	0.0028	0.8540	0.2243	0.2160	0.2084
	1305a	0.0130	0.0036	0.8490	0.2342	0.2901	0.2425
	Mean	0.0132	0.0033	0.7892	0.2220	0.2755	0.2275
	SD	0.0016	0.0003	0.0716	0.0104	0.0348	0.0394
750	1401a	0.0125	0.0026	0.7511	0.2464	0.2397	0.2946
	1402a	0.0181	0.0042	0.7333	0.2397	0.2906	0.3565
	1403a	0.0152	0.0037	0.8763	0.2686	0.3249	0.3033
	1404a	0.0170	0.0039	0.9198	0.2582	0.2920	0.2402
	1405a	0.0164	0.0034	0.8252	0.2276	0.2627	0.2414
	Mean	0.0158	0.0036	0.8211	0.2481	0.2820	0.2872
	SD	0.0021	0.0006	0.0797	0.0159	0.0323	0.0485

Examined on Day 29

No significant difference

**Table 10 Relative Organ Weight (Continued)**

Sex: Male (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Body weight (g)	Brain (g/gBW, $\times 10^2$ )	Heart (g/gBW, $\times 10^2$ )	Spleen (g/gBW, $\times 10^2$ )	Liver (g/gBW, $\times 10^2$ )	Kidneys (g/gBW, $\times 10^2$ )	Thymus (g/gBW, $\times 10^2$ )
0	1006a	406.4	0.5162	0.3450	0.1618	2.9404	0.6335	0.1138
	1007a	496.9	0.4272	0.3032	0.1599	2.6091	0.6045	0.1117
	1008a	469.5	0.4235	0.3253	0.1637	2.9603	0.6835	0.0945
	1009a	404.6	0.5092	0.3258	0.1566	2.5050	0.7551	0.1164
	1010a	436.8	0.4829	0.3175	0.1722	2.6832	0.7466	0.0865
	Mean	442.8	0.4718	0.3234	0.1628	2.7396	0.6846	0.1046
	SD	40.2	0.0442	0.0152	0.0059	0.2027	0.0668	0.0133
750	1406a	440.0	0.4909	0.3033	0.1768	2.7693	0.7168	0.0965
	1407a	431.1	0.4989	0.3886	0.1671	2.8931	0.7249	0.0792
	1408a	449.3	0.4619	0.3236	0.2009	2.8705	0.6662	0.1261
	1409a	480.6	0.4251	0.3268	0.1665	2.8154	0.7440	0.0946
	1410a	495.4	0.4564	0.3010	0.1321	3.0104	0.6658	0.0719
	Mean	459.3	0.4666	0.3287	0.1687	2.8717	0.7035	0.0937
	SD	27.5	0.0295	0.0355	0.0247	0.0913	0.0357	0.0209
Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Adrenals (g/gBW, $\times 10^2$ )	Pituitary.G (g/gBW, $\times 10^2$ )	Testis (g/gBW, $\times 10^2$ )	Epididymis (g/gBW, $\times 10^2$ )	Seminal.V (g/gBW, $\times 10^2$ )	Prostate (g/gBW, $\times 10^2$ )	
0	1006a	0.0154	0.0031	0.7612	0.2531	0.3546	0.2871	
	1007a	0.0095	0.0034	0.6702	0.2210	0.2473	0.2411	
	1008a	0.0174	0.0032	0.6680	0.2826	0.2989	0.2336	
	1009a	0.0163	0.0035	0.7664	0.2832	0.3714	0.3073	
	1010a	0.0185	0.0030	0.7672	0.2914	0.3712	0.3605	
	Mean	0.0154	0.0032	0.7266	0.2663	0.3287	0.2859	
	SD	0.0035	0.0002	0.0525	0.0292	0.0543	0.0519	
750	1406a	0.0150	0.0031	0.7593	0.2593	0.3014	0.2935	
	1407a	0.0125	0.0034	0.8077	0.2717	0.3071	0.3204	
	1408a	0.0191	0.0032	0.6724	0.2849	0.3013	0.2762	
	1409a	0.0137	0.0030	0.6785	0.2840	0.3841	0.3529	
	1410a	0.0118	0.0026	0.5827	0.2600	0.2878	0.2705	
	Mean	0.0144	0.0031	0.7001	0.2720	0.3163	0.3027	
	SD	0.0029	0.0003	0.0867	0.0124	0.0385	0.0341	

Examined on Day 43

No significant difference

**Table 10 Relative Organ Weight (Continued)**

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Body weight (g)	Brain (g/gBW, $\times 10^2$ )	Heart (g/gBW, $\times 10^2$ )	Spleen (g/gBW, $\times 10^2$ )	Liver (g/gBW, $\times 10^2$ )	Kidneys (g/gBW, $\times 10^2$ )	Thymus (g/gBW, $\times 10^2$ )
0	2001	244.0	0.8161	0.3518	0.2622	2.7423	0.7822	0.2109
	2002	266.5	0.7508	0.3619	0.2131	3.3379	0.7623	0.1918
	2003	229.4	0.8635	0.3970	0.2390	3.0245	0.7357	0.1206
	2004	240.9	0.7636	0.3552	0.2097	2.6972	0.6673	0.2175
	2005	220.8	0.8504	0.3538	0.1872	3.0385	0.7028	0.2239
	Mean	240.3	0.8089	0.3639	0.2222	2.9681	0.7301	0.1929
	SD	17.3	0.0505	0.0189	0.0289	0.2595	0.0460	0.0422
10	2101	249.4	0.8031	0.3178	0.2292	2.9660	0.6397	0.1937
	2102	239.9	0.7531	0.3601	0.1947	3.2200	0.8305	0.1797
	2103	222.5	0.8418	0.3784	0.2478	2.9471	0.7958	0.1968
	2104	266.1	0.7281	0.3305	0.2356	3.1348	0.7401	0.1725
	2105	237.9	0.8319	0.3485	0.2225	2.9831	0.7424	0.2419
	Mean	243.2	0.7916	0.3471	0.2260	3.0502	0.7497	0.1969
	SD	16.0	0.0495	0.0239	0.0198	0.1206	0.0723	0.0270
50	2201	218.1	0.8957	0.3769	0.1507	3.5629	0.7816	0.1591
	2202	259.6	0.7572	0.3346	0.2023	3.3649	0.6419	0.1810
	2203	235.5	0.8078	0.4014	0.2608	3.5713	0.8454	0.1613
	2204	253.6	0.8065	0.3798	0.2266	3.6036	0.8391	0.2478
	2205	235.9	0.7883	0.3560	0.1801	3.2922	0.7428	0.1915
	Mean	240.5	0.8111	0.3697	0.2041	3.4790	0.7702	0.1881
	SD	16.5	0.0515	0.0254	0.0423	0.1405	0.0833	0.0360
							**	
250	2301	222.3	0.8033	0.3708	0.1968	3.4906	0.8214	0.2712
	2302	241.4	0.7838	0.3572	0.2922	3.7514	0.7471	0.1869
	2303	223.8	0.8819	0.3643	0.2281	3.4235	0.8243	0.1999
	2304	260.6	0.7316	0.3135	0.2065	3.2899	0.7426	0.2185
	2305	245.7	0.7490	0.3462	0.2347	3.5184	0.8108	0.1789
	Mean	238.8	0.7899	0.3504	0.2317	3.4948	0.7892	0.2111
	SD	16.0	0.0586	0.0226	0.0372	0.1684	0.0409	0.0368
							**	
750	2401	224.8	0.8609	0.3642	0.2392	3.3978	0.7316	0.2512
	2402	281.0	0.7110	0.3496	0.1595	3.6935	0.7438	0.1816
	2403	257.1	0.7141	0.3461	0.1906	3.2547	0.7345	0.2369
	2404	263.7	0.6700	0.3293	0.2292	3.3268	0.8119	0.1914
	2405	218.4	0.8657	0.3502	0.1784	3.2978	0.7132	0.1854
	Mean	249.0	0.7643	0.3479	0.1994	3.3941	0.7470	0.2093
	SD	26.6	0.0920	0.0125	0.0338	0.1753	0.0379	0.0323
							**	

Examined on Day 29

Significant difference: \*\* P &lt; 0.01 in the Dunnett multiple comparison

**Table 10 Relative Organ Weight (Continued)**

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Adrenals (g/gBW, $\times 10^2$ )	Pituitary.G (g/gBW, $\times 10^2$ )	Ovaries (g/gBW, $\times 10^2$ )	Uterus (g/gBW, $\times 10^2$ )
0	2001	0.0299	0.0046	0.0441	0.2106
	2002	0.0269	0.0070	0.0398	0.2512
	2003	0.0310	0.0057	0.0344	0.1774
	2004	0.0260	0.0062	0.0341	0.1624
	2005	0.0344	0.0069	0.0390	0.2287
	Mean	0.0296	0.0061	0.0383	0.2061
	SD	0.0034	0.0010	0.0042	0.0364
10	2101	0.0263	0.0052	0.0486	0.2208
	2102	0.0273	0.0071	0.0524	0.2239
	2103	0.0309	0.0074	0.0465	0.1890
	2104	0.0272	0.0076	0.0338	0.2044
	2105	0.0308	0.0074	0.0459	0.2861
	Mean	0.0285	0.0069	0.0454	0.2248
	SD	0.0022	0.0010	0.0070	0.0370
50	2201	0.0353	0.0070	0.0351	0.2935
	2202	0.0264	0.0076	0.0306	0.2108
	2203	0.0342	0.0070	0.0402	0.3367
	2204	0.0281	0.0073	0.0502	0.2005
	2205	0.0287	0.0061	0.0360	0.3588
	Mean	0.0305	0.0070	0.0384	0.2801
	SD	0.0040	0.0006	0.0074	0.0720
250	2301	0.0379	0.0076	0.0426	0.1891
	2302	0.0297	0.0072	0.0407	0.2104
	2303	0.0283	0.0060	0.0430	0.1866
	2304	0.0233	0.0062	0.0360	0.2925
	2305	0.0246	0.0058	0.0432	0.2440
	Mean	0.0288	0.0066	0.0411	0.2245
	SD	0.0057	0.0008	0.0030	0.0444
750	2401	0.0279	0.0065	0.0411	0.3226
	2402	0.0221	0.0054	0.0272	0.1768
	2403	0.0301	0.0052	0.0485	0.2132
	2404	0.0275	0.0048	0.0455	0.2032
	2405	0.0334	0.0056	0.0435	0.2191
	Mean	0.0282	0.0055	0.0412	0.2270
	SD	0.0041	0.0006	0.0083	0.0559

Examined on Day 29

No significant difference

**Table 10 Relative Organ Weight (Continued)**

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Body weight (g)	Brain (g/gBW, $\times 10^2$ )	Heart (g/gBW, $\times 10^2$ )	Spleen (g/gBW, $\times 10^2$ )	Liver (g/gBW, $\times 10^2$ )	Kidneys (g/gBW, $\times 10^2$ )	Thymus (g/gBW, $\times 10^2$ )
0	2006	237.0	0.8068	0.3761	0.2039	2.8100	0.7683	0.2049
	2007	253.2	0.7608	0.3421	0.1957	2.9380	0.6442	0.1312
	2008	249.7	0.7777	0.3169	0.2076	2.6662	0.7167	0.1416
	2009	268.8	0.7554	0.3558	0.1748	2.7630	0.7573	0.1280
	2010	254.4	0.7265	0.3556	0.2264	2.5254	0.8176	0.1779
	Mean	252.6	0.7654	0.3493	0.2017	2.7405	0.7408	0.1567
	SD	11.4	0.0296	0.0218	0.0188	0.1550	0.0649	0.0334
750	2406	263.3	0.7534	0.3438	0.2528	2.8145	0.7978	0.1458
	2407	277.7	0.7195	0.3443	0.1918	3.1667	0.6737	0.1574
	2408	231.6	0.8223	0.3475	0.2292	3.0032	0.8707	0.1740
	2409	226.4	0.8842	0.3877	0.2463	3.0101	0.7913	0.1655
	2410	282.7	0.7100	0.3681	0.1965	2.7670	0.7470	0.1471
	Mean	256.3	0.7779	0.3583	0.2233	2.9523	0.7761	0.1580
	SD	26.0	0.0740	0.0193	0.0280	0.1622	0.0724	0.0120

Dose level (mg/kg)	Animal ID.	Adrenals (g/gBW, $\times 10^2$ )	Pituitary.G (g/gBW, $\times 10^2$ )	Ovaries (g/gBW, $\times 10^2$ )	Uterus (g/gBW, $\times 10^2$ )
0	2006	0.0285	0.0079	0.0421	0.1671
	2007	0.0280	0.0064	0.0351	0.2093
	2008	0.0262	0.0062	0.0380	0.1958
	2009	0.0285	0.0067	0.0387	0.1701
	2010	0.0243	0.0070	0.0444	0.2190
	Mean	0.0271	0.0068	0.0397	0.1923
	SD	0.0018	0.0007	0.0036	0.0231
750	2406	0.0319	0.0073	0.0389	0.3074
	2407	0.0225	0.0070	0.0394	0.1835
	2408	0.0282	0.0076	0.0392	0.4259
	2409	0.0344	0.0079	0.0417	0.2441
	2410	0.0257	0.0064	0.0415	0.1621
	Mean	0.0285	0.0072	0.0401	0.2646
	SD	0.0048	0.0006	0.0013	0.1065

Examined on Day 43

No significant difference

**Table 11 Gross Necropsy Findings**

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	Animal No.	Outcome	Day	Findings
0	1001a	Sacrificed	29	NSF
	1002a	Sacrificed	29	NSF
	1003a	Sacrificed	29	NSF
	1004a	Sacrificed	29	NSF
	1005a	Sacrificed	29	NSF
10	1101a	Sacrificed	29	NSF
	1102a	Sacrificed	29	NSF
	1103a	Sacrificed	29	NSF
	1104a	Sacrificed	29	NSF
	1105a	Sacrificed	29	NSF
50	1201a	Sacrificed	29	NSF
	1202a	Sacrificed	29	NSF
	1203a	Sacrificed	29	NSF
	1204a	Sacrificed	29	NSF
	1205a	Sacrificed	29	NSF
250	1301a	Sacrificed	29	NSF
	1302a	Sacrificed	29	NSF
	1303a	Sacrificed	29	NSF
	1304a	Sacrificed	29	NSF
	1305a	Sacrificed	29	NSF
750	1401a	Sacrificed	29	NSF
	1402a	Sacrificed	29	NSF
	1403a	Sacrificed	29	NSF
	1404a	Sacrificed	29	NSF
	1405a	Sacrificed	29	NSF

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	Animal No.	Outcome	Day	Findings
0	2001	Sacrificed	29	NSF
	2002	Sacrificed	29	NSF
	2003	Sacrificed	29	NSF
	2004	Sacrificed	29	NSF
	2005	Sacrificed	29	NSF
10	2101	Sacrificed	29	NSF
	2102	Sacrificed	29	NSF
	2103	Sacrificed	29	NSF
	2104	Sacrificed	29	NSF
	2105	Sacrificed	29	NSF
50	2201	Sacrificed	29	NSF
	2202	Sacrificed	29	NSF
	2203	Sacrificed	29	NSF
	2204	Sacrificed	29	NSF
	2205	Sacrificed	29	NSF
250	2301	Sacrificed	29	NSF
	2302	Sacrificed	29	NSF
	2303	Sacrificed	29	NSF
	2304	Sacrificed	29	NSF
	2305	Sacrificed	29	NSF
750	2401	Sacrificed	29	NSF
	2402	Sacrificed	29	NSF
	2403	Sacrificed	29	NSF
	2404	Sacrificed	29	NSF
	2405	Sacrificed	29	NSF

NSF: No significant finding in any organs/tissues

**Table 11 Gross Necropsy Findings (Continued)**

Sex: Male (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal No.	Outcome	Day	Findings
0	1006a	Sacrificed	43	NSF
	1007a	Sacrificed	43	NSF
	1008a	Sacrificed	43	NSF
	1009a	Sacrificed	43	NSF
	1010a	Sacrificed	43	NSF
750	1406a	Sacrificed	43	NSF
	1407a	Sacrificed	43	NSF
	1408a	Sacrificed	43	NSF
	1409a	Sacrificed	43	NSF
	1410a	Sacrificed	43	Thymus: Red

Sex: Female (Recovery)

Dose level (mg/kg)	Animal No.	Outcome	Day	Findings
0	2006	Sacrificed	43	NSF
	2007	Sacrificed	43	NSF
	2008	Sacrificed	43	NSF
	2009	Sacrificed	43	NSF
	2010	Sacrificed	43	NSF
750	2406	Sacrificed	43	NSF
	2407	Sacrificed	43	NSF
	2408	Sacrificed	43	NSF
	2409	Sacrificed	43	NSF
	2410	Sacrificed	43	NSF

NSF: No significant finding in any organs/tissues

**Table 12 Histopathological Findings**

Sex: Male

Organ/Finding	0 mg/kg (control)					750 mg/kg				
	1001a	1002a	1003a	1004a	1005a	1401a	1402a	1403a	1404a	1405a
Cerebrum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Cerebellum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Medulla oblongata	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Spinal cord (cervical)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Spinal cord (thorax)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Spinal cord (lumber)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Submandibular gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Sublingual gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Parotid gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Cervical (submandibular) lymphnode	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Mesenteric lymphnode	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Thymus	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Tongue	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Lung (with bronchus)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Heart	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Aorta	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Esophagus	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Trachea	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Liver	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Vacuolation, cytoplasmic, perilobular	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Infiltration, mononuclear cells, in lobe	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
Spleen	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Pancreas	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Kidney		N	N	N		N	N	N	N	N
Infiltration, mononuclear cells, interstitium	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Eosinophilic body, tubular, cortex	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Forestomach	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Glandular stomach	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Duodenum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Jejunum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Ileum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Cecum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

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

**Table 12 Histopathological Findings (Continued)**

Sex: Male

Organ/Finding	0 mg/kg (control)					750 mg/kg				
	1001a	1002a	1003a	1004a	1005a	1401a	1402a	1403a	1404a	1405a
Colon	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Rectum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Pituitary	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Adrenal gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Thyroid	N	N				N	N	N	N	N
Ectopic thymus	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Remnant, ultimobranchial duct	-	+	-	+	-	-	-	-	-	+
Parathyroid	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Eye ball (with optic nerve)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Harderian gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Sciatic nerve	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Skin (with mammary gland)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Skeletal (thigh) muscle	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Testis	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Epididymis	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Prostate	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Infiltration, mononuclear cell, interstitium	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Seminal vesicle, coagulating gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Urinary bladder	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Femur (bone marrow)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Sternum (bone marrow)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

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

**Table 12 Histopathological Findings (Continued)**

Sex: Male

Organ/Finding	10 mg/kg					50 mg/kg					250 mg/kg				
	1101a	1102a	1103a	1104a	1105a	1201a	1202a	1203a	1204a	1205a	1301a	1302a	1303a	1304a	1305a
Liver	N	N	N	-	-	N	-	-	-	N	N	N	N	-	-
Vacuolation, cytoplasmic, perilobular	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Infiltration, mononuclear cell, in lobe	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+
Necrosis, hepatocyte, single	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-

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

**Table 12 Histopathological Findings (Continued)**

Sex: Male

Organ/Finding	0 mg/kg (control, recovery)					750 mg/kg (recovery)				
	1006a	1007a	1008a	1009a	1010a	1406a	1407a	1408a	1409a	1410a
Liver	N	N	N	-	+	+	+	+	N	N
Infiltration, mononuclear cell, in lobe	-	-	-	+	+	+	+	-	+	-

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

**Table 12 Histopathological Findings (Continued)**

Sex: Female

Organ/Finding	0 mg/kg					750 mg/kg				
	2001	2002	2003	2004	2005	2401	2402	2403	2404	2405
Cerebrum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Cerebellum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Medulla oblongata	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Spinal cord (cervical)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Spinal cord (thorax)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Spinal cord (lumber)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Submandibular gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Sublingual gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Parotid gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Cervical (submandibular) lymphnode	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Mesenteric lymphnode	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Thymus	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Tongue	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Lung (with bronchus)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Heart	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Aorta	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Esophagus	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Trachea	N		N	N	N	N	N	N	N	N
Dilatation, submucosal gland	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Liver	N	N			N	N	N	N	N	
Vacuolation, cytoplasmic, perilobular	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-
Infiltration, mononuclear cell, in lobe	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-
Spleen	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Pancreas	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Kidney	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Cyst, cortex and medulla	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Forestomach	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Glandular stomach	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Duodenum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Jejunum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Ileum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Cecum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Colon	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Rectum	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

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

**Table 12 Histopathological Findings (Continued)**

Sex: Female

Organ/Finding	0 mg/kg					750 mg/kg				
	2001	2002	2003	2004	2005	2401	2402	2403	2404	2405
Pituitary	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Adrenal gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Thyroid		N	N	N		N			N	
Ectopic thymus	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-
Remnant, ultimobranchial duct	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
Parathyroid	Na)	Na)	N	Na)	N	N	N	N	N	N
Eye ball (with optic nerve)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Harderian gland	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Sciatic nerve	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Skin (with mammary gland)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Skeletal (thigh) muscle	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Ovary	N		N	N	N	N	N	N	N	N
Cyst, follicular	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Uterus, cervical canal	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Vagina	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Urinary bladder	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Femur (bone marrow)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Sternum (bone marrow)	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

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

a) Examined unilaterally

**Table 12 Histopathological Findings (Continued)**

Sex: Female

Organ/Finding	10 mg/kg					50 mg/kg					250 mg/kg				
	2101	2102	2103	2104	2105	2201	2202	2203	2204	2205	2301	2302	2303	2304	2305
Liver	N					N	N	N	N	N	N			N	
Vacuolation, cytoplasmic, perilobular	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Infiltration, mononuclear cell, in lobe	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+

**Table 12 Histopathological Findings (Continued)**

Sex: Female

Organ/Finding	0 mg/kg (control, recovery)					750 mg/kg (recovery)				
	2006	2007	2008	2009	2010	2406	2407	2408	2409	2410
Liver	N		N			N				
Infiltration, mononuclear cell, in lobe	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+

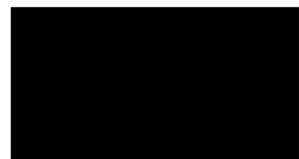
N: No significant finding, -: Not observed, +: Slight, ++: Moderate, +++: Marked

## 添付資料 1 被験物質の試験成績書



## 試験成績書

2022年10月12日



製品名: Tris(2,3-dibromopropyl) Isocyanurate

製品コード: [REDACTED]	等級:	製品ロット: [REDACTED]	判定: 合格	
CAS RN: 524-34-9				

項目	結果	規格値
外観	白色粉末	白色～ほとんど白色粉末～結晶
純度(消極強制)	99.0 %	97.0 %以上

製品ラベルに記載された弊社のロット番号は、半角のアルファベットと数字の組み合わせで4桁又は5桁です。それ以降は、社内管理用の記号となります。  
規格の内容は予告なく変更する場合があります。本書面に掲載されている内容が最新です。製品に貼付されているラベルの内容と異なる場合がありますが、製品自体の品質は最新の規格を満たしています。

## 添付資料 2 被験物質の安定性分析成績書

**分析成績書**  
**(被験物質の安定性確認)**

試験番号: 102823RG  
 目的: 投与開始前および投与終了後に赤外分光光度計にて被験物質の赤外吸収スペクトルを測定し、スペクトルを比較することにより保管条件下における被験物質の試験期間中の安定性を確認する。  
 被験物質: 1,3,5-Triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione, 1,3,5-tris(2,3-dibromopropyl)-  
 別名: Tris(2,3-dibromopropyl) isocyanurate, Isocyanuric acid  
 Tris(2,3-dibromopropyl) Ester  
 ロット番号: [REDACTED]  
 測定日: 2022年12月15日 (投与開始前)  
 2023年2月15日 (投与終了後)  
 測定者: [REDACTED]  
 測定結果:

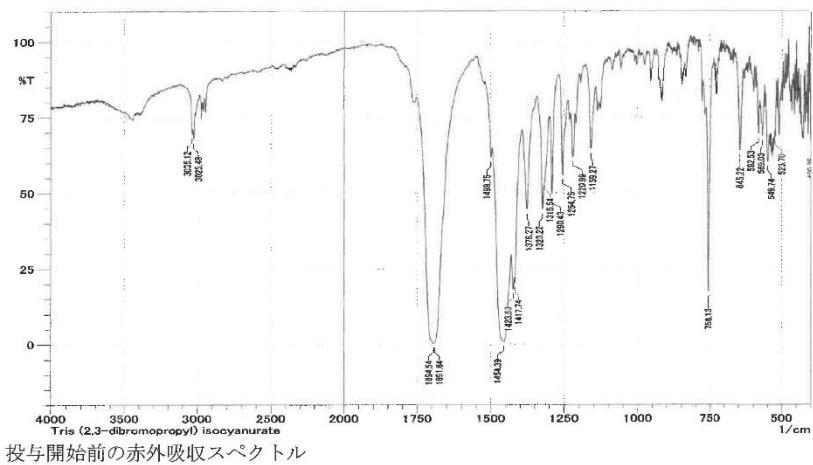
試験項目	結果
被験物質の 試験期間中の安定性確認 (赤外吸収スペクトル測定法)	適合  [投与開始前および投与終了後の赤外吸収スペクトルにおいて、同一波数のところに同様の強度の吸収を認めるとき、試験期間中の安定性を適合とする。]

安定性判定基準: 投与開始前と投与終了後の赤外吸収スペクトルにおいて、同一波数のところに同様の強度の吸収を認めるとき、試験期間中の安定性を適合とする。  
 判定: 適合  
 GLP: 新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について  
 (平成23年3月31日 葉食発0331第8号, 平成23・03・29 製局第6号  
 経済産業省製造産業局長, 環保企発第110331010号)

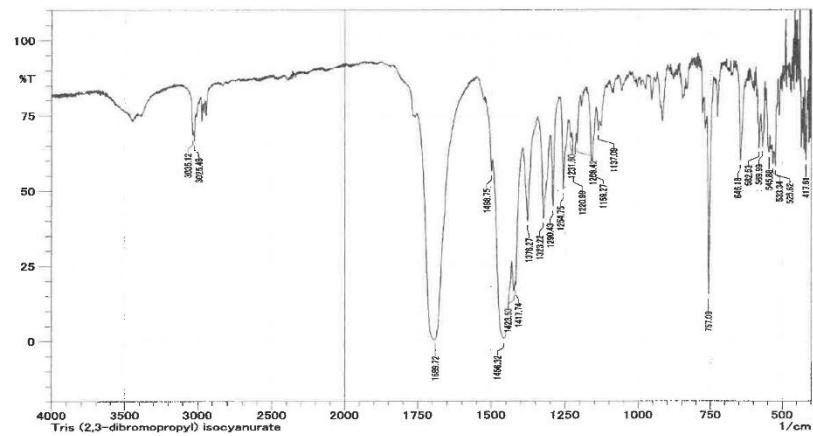
## 分析責任者

[REDACTED] 2023年2月17日  
 [REDACTED] 日付

株式会社薬物安全性試験センター  
 東松山研究所  
 埼玉県東松山市新郷88-75



投与開始前の赤外吸収スペクトル



投与終了後の赤外吸収スペクトル

添付資料 3 被験物質液の安定性分析

A221003

株式会社薬物安全性試験センター殿

最終報告書

調製液中 1,3,5-Triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trione,1,3,5-tris (2,3-dibromopropyl)- の安定性試験

(試験番号 : A221003)

2023年3月22日

株式会社三菱ケミカルリサーチ

A221003

## 陳述書

株式会社三菱ケミカルリサーチ  
環境・健康・安全評価センター

試験委託者： 株式会社薬物安全性試験センター

表題： 調製液中 1,3,5-Triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trione,1,3,5-tris (2,3-dibromopropyl)- の安  
定性試験

試験番号： A221003

本試験は試験計画書および標準操作手順書に従って実施され、本報告書はその  
結果を正しく記載したものである。

また、本試験は下記の GLP に従って実施したものである。

「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」（平成  
23 年 3 月 31 日 薬食発 0331 第 8 号、平成 23・03・29 製局第 6 号、環保企発第  
110331010 号）

2023 年 3 月 22 日

試験責任者

[REDACTED]

[REDACTED]

A221003

## 信頼性保証書

株式会社三菱ケミカルリサーチ  
環境・健康・安全評価センター

試験委託者： 株式会社薬物安全性試験センター

表題： 調製液中 1,3,5-Triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trione,1,3,5-tris  
(2,3-dibromopropyl)- の安定性試験

試験番号： A221003

本試験は下記のGLPに従って実施され、最終報告書が生データを反映していることを保証する。

「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」  
(平成23年3月31日 薬食発0331第8号、平成23・03・29製局第6号、環保企発第110331010号)

監査および査察の実施事項、実施日および報告日を以下に示す。

実施事項	実施日	運営管理者および 試験責任者への報告日
<b>試験計画書監査</b>		
試験計画書草案	2022年12月5日	2022年12月7日
試験計画書	2022年12月7日	2022年12月7日
変更書（変更番号：01）	2022年12月12日	2022年12月12日
変更書（変更番号：02）	2023年1月18日	2023年1月18日
<b>試験の査察</b>		
測定用試料の調製・保存開始	2022年12月8日	2022年12月8日
検量線の作成	2022年12月8日	2022年12月8日
測定用試料の分析	2022年12月8日	2022年12月8日
<b>最終報告書監査</b>		
最終報告書草案	2023年2月16日	2023年2月20日
最終報告書	2023年3月22日	2023年3月22日

信頼性保証部門主担当者： 2023年3月22日

A221003

## 試験実施概要

表題 : 調製液中 1,3,5-Triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trione,1,3,5-tris (2,3-dibromopropyl)-の安定性試験  
(試験番号 : A221003)

試験目的 : 安定性試験に使用する調製液（媒体：コーン油）中の 1,3,5-Triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trione,1,3,5-tris (2,3-dibromopropyl)-の安定性および均一性を確認する。

適用ガイドライン : なし

適用 GLP : 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」  
(平成 23 年 3 月 31 日 薬食発 0331 第 8 号、平成 23・03・29 製局第 6 号、  
環保企発第 110331010 号)

試験委託者 : 株式会社薬物安全性試験センター  
埼玉県東松山市新郷 88-75  
委託責任者 [REDACTED]

試験受託者 : 株式会社三菱ケミカルリサーチ  
東京都新宿区左門町 16 番地 1

試験施設 : 株式会社三菱ケミカルリサーチ  
環境・健康・安全評価センター  
神奈川県横浜市青葉区鶴志田町 1000 番地  
運営管理者 [REDACTED]

試験責任者 : [REDACTED]  
環境動態評価グループ

試験担当者 : [REDACTED] (試験実施)

A221003

試験日程 :	試験開始日	2022年12月7日
	実験開始日	2022年12月8日
	実験終了日	2022年12月15日
	試験終了日	2023年3月22日

保管 : 下記の試資料は、当施設の試資料保管施設に保管する。

- 1) 試験計画書
- 2) 最終報告書
- 3) 生データ
- 4) 被験物質
- 5) その他必要なもの

A221003

## 目 次

	頁
要約.....	8
1 材料.....	9
1.1 被験物質.....	9
1.1.1 名称、構造式および物理化学的性状.....	9
1.1.2 保管法および安定性の確認.....	9
1.2 媒体.....	10
1.3 試薬.....	10
1.4 使用機器.....	10
2 試験方法.....	10
2.1 調製液.....	10
2.1.1 1 mg/mL 調製液.....	10
2.1.2 200 mg/mL 調製液.....	10
2.1.3 調製液の試料採取法および均一性の確認.....	10
2.1.4 保管条件及び保管期間.....	11
2.2 調製液中 TDBPI 濃度測定法 .....	11
2.2.1 被験物質標準溶液の調製.....	11
2.2.2 前処理方法.....	12
2.2.3 分析条件.....	12
2.3 システム適合性.....	12
2.4 解析方法.....	13
2.4.1 濃度の算出.....	13
2.4.2 安定性.....	13
2.5 安定性試験の評価.....	14
2.6 測定値の取扱い.....	14
3 結果および考察.....	14
3.1 逸脱事項および試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因 .....	14
3.2 システム適合性.....	14
3.3 検量線.....	15
3.4 安定性試験.....	15
3.5 考察.....	15

A221003

Table 1 Stability .....	16
Figure 1 Representative chromatograms of sample solution.....	19
最終頁 : 20	

Appendix 1 Information on the test substance.....	2 pp.
Appendix 2 Analytical validation.....	5 pp.
Appendix 3 Certificate of analysis .....	4 pp.

A221003

## 要 約

表題 : 調製液中 1,3,5-Triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trione,1,3,5-tris (2,3-dibromopropyl)- の安定性  
試験

試験番号 : A221003

適用 GLP : 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」（平成  
23 年 3 月 31 日 薬食発 0331 第 8 号、平成 23・03・29 製局第 6 号、環保企発第  
110331010 号）

分析法 : 高速液体クロマトグラフ (HPLC)

結果 : 試験結果を以下に示す。いずれの結果も許容基準を満たした。

調製液濃度 (mg/mL)	保管期間	被験物質濃度 <sup>*1</sup> (mg/mL)	対設定値 (%)	対初期値 (%)	CV (%)
1	調製直後	0.9153	91.5	-	1.9
	保管後-1 <sup>*2</sup>	0.9034	90.3	98.7	0.7
	保管後-2 <sup>*3</sup>	0.9334	93.3	102.0	0.9
200	調製直後	181.5	90.8	-	1.3
	保管後-1 <sup>*2</sup>	183.1	91.6	100.9	0.6
	保管後-2 <sup>*3</sup>	183.2	91.6	100.9	1.4

CV: 変動係数

<sup>\*1</sup> 平均値 (n=3)<sup>\*2</sup> 冷蔵で 1 日間 (24 時間) 保存後の調製液を室温で 4 時間保存<sup>\*3</sup> 冷蔵で調製日を含め 8 日間 (168 時間) 保存後の調製液を室温で 4 時間保存

考察 : 1 ~ 200 mg/mL の濃度範囲の調製液 (媒体 : コーン油) 中 1,3,5-Triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trione,1,3,5-tris (2,3-dibromopropyl)- は、良好な均一性を示し、遮光気密容器にて冷蔵で調製日を含め 8 日間 (168 時間) 保存後の調製液を室温で 4 時間保存後まで安定であると判断した。

A221003

## 1 材料

## 1.1 被験物質

## 1.1.1 名称、構造式および物理化学的性状

名称 : 1,3,5-Triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trione, 1,3,5-tris (2,3-dibromopropyl)-

略称<sup>1)</sup> : TDBPI<sup>1)</sup> 被験物質名称が長いため、この試験内では上記略称を付して運用する。

CAS 番号 : 52434-90-9

ロット番号 : [REDACTED]

純度 : 99.9%

性状 : 白色粉末

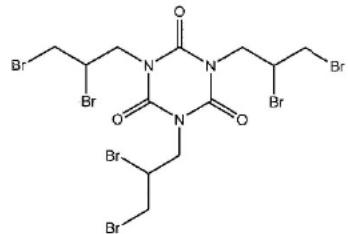
供給者 : 株式会社薬物安全性試験センター

製造元 : [REDACTED]

有効期限<sup>2)</sup> : 2027 年 10 月 27 日<sup>2)</sup> 製造元による有効期限の定めはないため、発送日から 5 年として設定した。

(上記内容は委託者提供資料による。)

構造式 :



## 1.1.2 保管法および安定性の確認

試験期間中、被験物質を下記のとおり保管した。

保管条件 : 冷蔵（実測値：2.8～6.4°C）、暗所、気密

保管場所 : 試験物質保管用冷蔵庫

実験終了後に被験物質の赤外吸収スペクトルを測定した。得られたスペクトルは試験前に測定したスペクトルと一致したことから、被験物質が保管条件下で安定であったと判断した。

装置 : フーリエ変換赤外分光分析装置、Nicolet iS10 型

サーモフィッシャーサイエンティフィック製

[Appendix 1]

A221003

### 1.2 媒体

コーン油、富士フィルム和光純薬株式会社

規格： 生化学用

ロット番号： WTR1227

### 1.3 試薬

アセトニトリル： HPLC 用、富士フィルム和光純薬株式会社

超純水： JIS K0557 A4 グレード

### 1.4 使用機器

電子天秤： CP225D 型、ザルトリウス製

電子天秤： GX-224AE 型、エー・アンド・デイ製

電子天秤： CPA3202S 型、ザルトリウス製

## 2 試験方法

### 2.1 調製液

被験物質は乳鉢で微細化したものを使用した。

#### 2.1.1 1 mg/mL 調製液

微細後の被験物質 50.0 mg を分取し、媒体約 25 mL を加えた。10 分間の超音波処理をして分散させた。さらに被験物質が分散するまでボルテックスミキサーにより攪拌を行った。その後、媒体を加え 50 mL に定容とし 1 mg/mL 調製液とした (n=1)。

#### 2.1.2 200 mg/mL 調製液

微細後の被験物質 10.0 g を分取し、媒体約 25 mL を加えた。まずボルテックスミキサーにより被験物質が分散するまで攪拌した。次に 10 分間の超音波処理をして分散させた。その後、媒体を加え 50 mL に定容とし 200 mg/mL 調製液とした (n=1)。

#### 2.1.3 調製液の試料採取法および均一性の確認

調製液をスターラー攪拌し、上層、中層および下層からそれぞれ 10 mL を採取し遮光気密容器に入れた（それぞれサンプル①、②、③とした）。調製直後の測定では、サンプル①～③から試料を採取し、均一性を確認した。均一性が確認できた後は、サンプル①～③を同一試料とみなし、

#### 2.1.4 項の各保管期間用のサンプルとした。

A221003

## 2.1.4 保管条件及び保管期間

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

- ・サンプル①：冷蔵（許容範囲：1～10°C、実測値：3.6～4.1°C）で1日間（24時間）、その後室温（許容範囲：10～30°C、実測値：18.4～19.4°C）で4時間
- ・サンプル②：冷蔵（許容範囲：1～10°C、実測値：3.4～4.5°C）で調製日含め8日間（168時間）、その後室温（許容範囲：10～30°C、実測値：19.1～20.6°C）で4時間
- ・サンプル③：予備用としたが、使用しなかった。

## 2.2 調製液中 TDBPI 濃度測定法

調製液の分析は、分析法バリデーション（試験番号：A221002、表題：調製液中 1,3,5-Triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trione,1,3,5-tris (2,3-dibromopropyl)- の分析法バリデーション）の方法に従って実施した。分析方法を以下に示す。

## 2.2.1 被験物質標準溶液の調製

下表に従い被験物質標準溶液（S1、ST-1、ST-2、ST-3 および ST-4）を調製した（n=1）。標準溶液は用時調製とした。

名称	操作手順	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )
S1	被験物質, 20.0 mg → 20 mL / アセトニトリル	1000 <sup>*1</sup>
ST-1	S1, 10 mL → 100 mL / アセトニトリル	100
ST-2	ST-1, 10 mL → 20 mL / アセトニトリル	50.0
ST-3	ST-1, 5 mL → 20 mL / アセトニトリル	25.0
ST-4	ST-2, 5 mL → 20 mL / アセトニトリル	12.5

\*1 定容後に超音波処理を 10 分間実施

A221003

### 2.2.2 前処理方法

下表に従って調製液を希釀し、分析前処理を行った（各濃度 n=3）。調製液はスターラー攪拌しながら採取した。

試料濃度 (mg/mL)	操作手順		溶液略号	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )
1	調製液, 0.5 mL	→ 25 mL / アセトニトリル*2	PS-1	20.0
200	調製液, 0.5 mL	→ 100 mL / アセトニトリル*2	PS-2	1000
	PS-2, 2 mL	→ 50 mL / アセトニトリル	PS-3	40.0

\*2 定容後にボルテックスミキサーにより約1分間攪拌および超音波処理を10分間実施

### 2.2.3 分析条件

#### 1) 装置

高速液体クロマトグラフ (HPLC)  
Agilent 1200 型 (No.2) 、Agilent Technologies 製  
ワークステーション : ChemStation  
デガッサ : G1379B 型  
送液ポンプ : G1312B 型  
オートサンプラ : G1329B 型  
カラムオーブン : G1316B 型  
ダイオードアレイ検出器 (DAD) : G1315C 型

#### 2) 条件

カラム : Inertsil ODS-3V、5  $\mu\text{m}$ 、4.6 mm i.d.×150 mm、GL サイエンス製  
溶離液 : アセトニトリル/超純水 = 90/10 (v/v)  
流速 : 0.5 mL/min  
検出波長 : 210 nm  
カラム温度 : 40°C  
オートサンプラ温度 : 設定なし (室温)  
注入量 : 10  $\mu\text{L}$

### 2.3 システム適合性

各測定日にシステム適合性を確認した。測定開始前に標準溶液 (ST-2、50.0  $\mu\text{g/mL}$ ) を 2.2.3 項の分析条件にて 6 回注入し、得られるクロマトグラム上のピーク面積および保持時間の変動係数 (CV) を算出した。

#### <許容基準>

CV が 2.0% 以下であること。

A221003

## 2.4 解析方法

### 2.4.1 濃度の算出

各測定日に被験物質標準溶液（ST-1～ST-4）をHPLCで測定した。被験物質濃度をX、被験物質のピーク面積をYとし、最小二乗法により検量線（一次式、 $Y = aX + b$ ）を作成し、検量線の相関係数（r）を求めた。

<許容基準>

相関係数（r）が0.995以上であること。

また、前処理後の調製液（PS-1およびPS-3）を同条件にて測定し、被験物質のピーク面積より、下記の計算式を用いて調製液中の被験物質濃度を算出した。

検量線の回帰式  $Y = aX + b$

X : 被験物質濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )  
 Y : 被験物質のピーク面積  
 a : 検量線の傾き  
 b : 検量線の切片

調製液中被験物質濃度 ( $\text{mg/mL}$ ) =  $(A - b) / a \times D / 1000$

A : 被験物質のピーク面積  
 a : 検量線の傾き  
 b : 検量線の切片  
 D : 希釈係数 50 (1 mg/mL 調製液)、5000 (200 mg/mL 調製液)

### 2.4.2 安定性

各濃度の調製液につき、被験物質濃度、被験物質濃度の平均値および変動係数を算出した。被験物質濃度の平均値を各濃度の調製液の被験物質濃度とした。なお、調製直後の調製液中被験物質濃度を安定性確認の初期値とした。

A221003

## 2.5 安定性試験の評価

上層、中層および下層の分析値の変動係数 (CV) から均一性を評価した。また、調製直後の被験物質濃度から設定値に対する割合を、所定の期間保存後の被験物質濃度から設定値および初期値に対する割合を算出し、保管中の安定性を評価した。

### <許容基準>

調製直後の調製液の被験物質濃度の平均値（初期値）が設定値の  $100 \pm 10\%$  以内であり、かつ上層、中層および下層の分析値の変動係数 (CV) が 10% 以内であれば均一と判断する。

所定の期間保管後の被験物質濃度の平均値が設定値の  $100 \pm 10\%$  以内であり、初期値に対して  $100 \pm 10\%$  以内、かつ変動係数 (CV) が 10% 以内である場合、調製液中の被験物質は安定と判断する。

## 2.6 測定値の取扱い

データ処理は、測定装置のワークステーションでクロマトグラム上のピーク面積の積分値を求め、その他の計算は Microsoft Excel (Microsoft Corporation) にて算出した。

天秤の秤量値および標準溶液濃度以外は、n 枠の数値を得る場合は  $(n+1)$  枠目の数値を四捨五入し、それぞれ下記の桁数まで求めた。平均値については個々の値と同じ桁数 (n 枠) を、標準偏差は個々の値の桁数よりさらに 1 枠多い桁数 ( $n+1$  枠) まで求めた。

数値	表示
ピーク面積	小数点以下 3 枠
測定濃度	有効数字 4 枠
%表記値	小数点以下 1 枠

## 3 結果および考察

### 3.1 逸脱事項および試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因

該当する事象はなかった。

### 3.2 システム適合性

各測定日に被験物質標準溶液 (ST-2、50.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を HPLC で 6 回測定した結果、ピーク面積の変動係数 (CV) は 0.5~1.7%、保持時間の CV は 0.0% であり、許容基準を満たした。

[Appendix 2]

A221003

### 3.3 検量線

各測定日に作成した検量線の相関係数 ( $r$ ) は、いずれも 1.000 であり、許容基準を満たした。

[Appendix 2]

### 3.4 安定性試験

測定結果を以下に示す。調製直後および遮光気密容器にて所定の期間保存後の 1 mg/mL および 200 mg/mL 調製液は許容基準を満たした。また、調製直後の上層、中層および下層の被験物質濃度の変動係数 (CV) が許容基準を満たしたため、調製液中の被験物質は 1~200 mg/mL の濃度範囲において、良好な均一性を有していると判断した。

[Table 1, Figure 1]

調製液濃度 (mg/mL)	保管期間	被験物質濃度 <sup>*1</sup> (mg/mL)	対設定値 (%)	対初期値 (%)	CV (%)
1	調製直後	0.9153	91.5	-	1.9
	保管後-1 <sup>*2</sup>	0.9034	90.3	98.7	0.7
	保管後-2 <sup>*3</sup>	0.9334	93.3	102.0	0.9
200	調製直後	181.5	90.8	-	1.3
	保管後-1 <sup>*2</sup>	183.1	91.6	100.9	0.6
	保管後-2 <sup>*3</sup>	183.2	91.6	100.9	1.4

CV : 変動係数

<sup>\*1</sup> 平均値 (n=3)<sup>\*2</sup> 冷蔵で 1 日間 (24 時間) 保存後の調製液を室温で 4 時間保存<sup>\*3</sup> 冷蔵で調製日を含め 8 日間 (168 時間) 保存後の調製液を室温で 4 時間保存

### 3.5 考察

1~200 mg/mL の調製液 (媒体: コーン油) 中 1,3,5-Triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione,1,3,5-tris (2,3-dibromopropyl)- は、良好な均一性を示し、遮光気密容器にて冷蔵で調製日を含め 8 日間 (168 時間) 保存後の調製液を室温で 4 時間保存後まで安定であると判断した。

以上

A221003

Table 1 Stability

Immediately after the preparation (Initial)

	Nominal concentration (mg/mL)	Peak area (count)	Dilution	Measured concentration (mg/mL)			RNC (%)	CV (%)
				Individual	Average	SD		
1	Upper	97.273		0.9001				
	Middle	100.921	50	0.9347	0.9153	0.01767	91.5	1.9
	Lower	98.444		0.9112				
200	Upper	194.833		182.5				
	Middle	195.508	5000	183.1	181.5	2.27	90.8	1.3
	Lower	191.044		178.9				

RNC: ratio to the nominal concentration

SD: standard deviation, CV: coefficient of variation

Calibration curve:

Slope: 5.27663E+00

Intercept: 2.28343E+00

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

Ratio to the nominal concentration (%)

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

A221003

Table 1 Stability (continued)

At the end of the storage period

(under refrigeration for 1 day after preparation and further for 4 hours at room temperature)

Nominal concentration (mg/mL)	Peak area (count)	Dilution	Measured concentration (mg/mL)			RNC (%)	IC (mg/mL)	RIC (%)	CV (%)
			Individual	Average	SD				
1	101.376	50	0.8997	0.9034	0.00624	90.3	0.9153	98.7	0.7
	101.395		0.8999						
	102.514		0.9106						
200	198.859	5000	183.4	181.9	1.08	91.6	181.5	100.9	0.6
	197.276		183.1						
	199.408		184.0						

RNC: ratio to the nominal concentration, IC: initial concentration, RIC: ratio to the initial concentration

SD: standard deviation, CV: coefficient of variation

Calibration curve:

Slope: 5.21480E+00

Intercept: 7.54130E+00

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

Ratio to the nominal concentration (%)

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

Ratio to the initial concentration (%)

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

A221003

Table 1 Stability (continued)

At the end of the storage period  
 (under refrigeration for 168 hours after preparation and further for 4 hours at room temperature)

Nominal concentration (mg/mL.)	Peak area (count)	Dilution	Measured concentration (mg/mL)			RNC (%)	IC (mg/mL)	RIC (%)	CV (%)
			Individual	Average	SD				
1	98.334		0.9246						
	99.323	50	0.9338	0.9334	0.00866	93.3	0.9153	102.0	0.9
	100.177		0.9419						
200	194.704		182.9						
	197.815	5000	185.8	183.2	2.51	91.6	181.5	100.9	1.4
	192.495		180.8						

RNC: ratio to the nominal concentration, IC: initial concentration, RIC: ratio to the initial concentration

SD: standard deviation, CV: coefficient of variation

Calibration curve:

Slope: 5.32984E+00

Intercept: -2.21783E-01

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

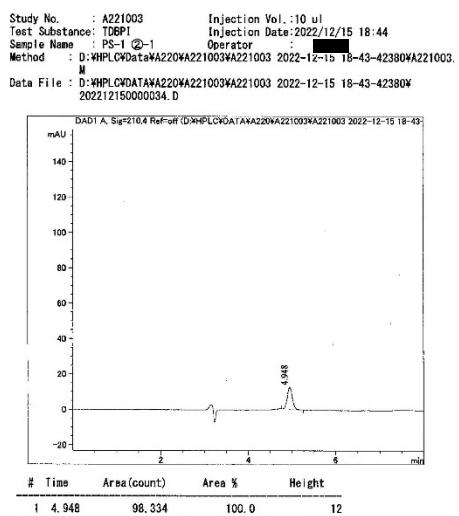
Ratio to the nominal concentration (%)

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

Ratio to the initial concentration (%)

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

A221003

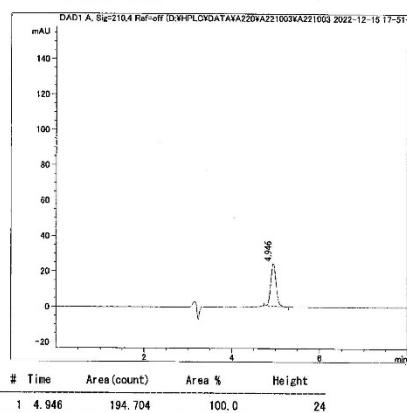


1 mg/mL formulation at the end of the storage period (under refrigeration for 168 hours after preparation and further for 4 hours at room temperature)

Figure 1 Representative chromatograms of sample solution

A221003

Study No. : A221003      Injection Vol.: 10  $\mu$ l  
Test Substance: TDSP1      Injection Date: 2022/12/15 17:52  
Sample Name : PS-9 ②-1      Operator : XXXXXXXXXX  
Method : D:\HPLC\DATA\VA2204A221003\VA221003 2022-12-15 17-51-49379\VA221003.  
Data File : D:\HPLC\DATA\VA2204A221003\VA221003 2022-12-15 17-51-49379\VA221003.  
202212150000031.D



200 mg/mL formulation at the end of the storage period (under refrigeration for 168 hours  
after preparation and further for 4 hours at room temperature)

Figure 1 Representative chromatograms of sample solution (continued)

A221003

## **Appendix 1**

Information on the test substance

(2 pages)

Appendix 1-1

A221003

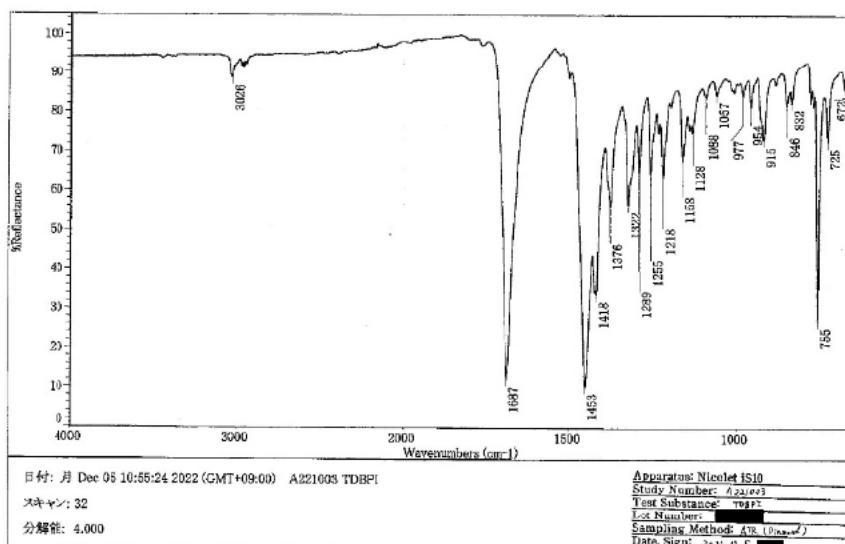


Figure 1 Infrared absorption spectrum of the test substance before the study

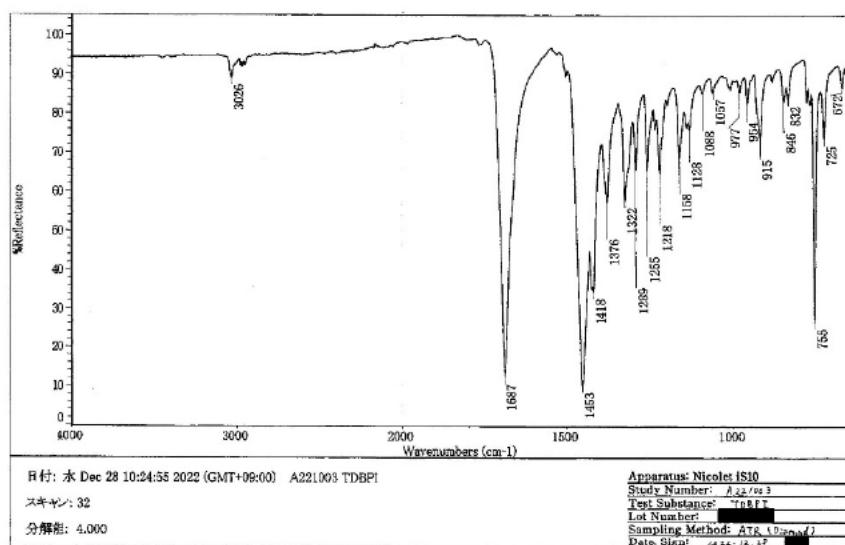


Figure 2 Infrared absorption spectrum of the test substance after the end of the experiment

## Appendix 1-2

A221003

## **Appendix 2**

Analytical validation

(5 pages)

Appendix 2-1

A221003

Table 1 System reproducibility in the system suitability test

Date	Peak area				Retention time			
	Individual (count)	Average (count)	SD (count)	CV (%)	Individual (min)	Average (min)	SD (min)	CV (%)
December 8, 2022	266.021				4.953			
	268.733				4.949			
	268.892	268.084	1.2596	0.5	4.947	4.949	0.0023	0.0
	269.508				4.947			
	268.024				4.947			
	267.328				4.949			
December 9, 2022	277.761				4.950			
	267.857				4.950			
	267.104	271.051	4.7218	1.7	4.948	4.949	0.0010	0.0
	268.164				4.948			
	276.373				4.949			
	269.047				4.950			
December 15, 2022	267.822				4.941			
	266.711				4.942			
	267.174	269.072	4.4335	1.6	4.941	4.941	0.0005	0.0
	278.085				4.941			
	267.033				4.941			
	267.606				4.942			

SD: standard deviation, CV: coefficient of variation

## Appendix 2-2

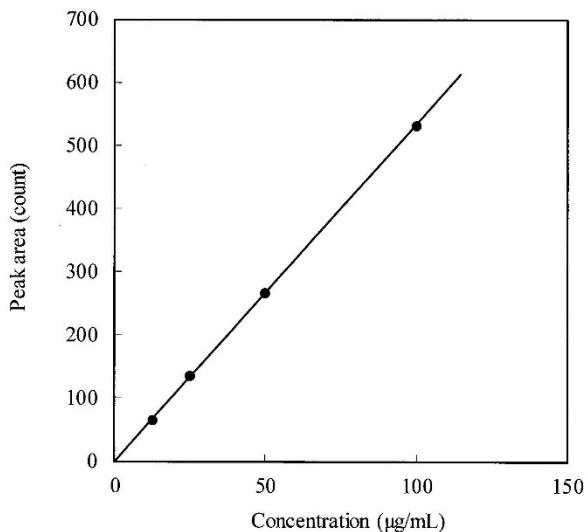
A221003

Table 2 Calibration curve

Date	Concentration ( $\mu\text{g/mL}$ )	Peak area (count)	Slope (a)
			Intercept (b)
December 8, 2022	12.5	67.860	$a = 5.27663\text{E}+00$ $b = 2.28343\text{E}+00$ $r = 1.000$
	25.0	133.123	
	50.0	268.396	
	100	529.122	
December 9, 2022	12.5	67.955	$a = 5.21480\text{E}+00$ $b = 7.54130\text{E}+00$ $r = 1.000$
	25.0	143.369	
	50.0	268.445	
	100	528.172	
December 15, 2022	12.5	65.285	$a = 5.32984\text{E}+00$ $b = -2.21783\text{E}-01$ $r = 1.000$
	25.0	133.878	
	50.0	266.943	
	100	532.352	

## Appendix 2-3

A221003



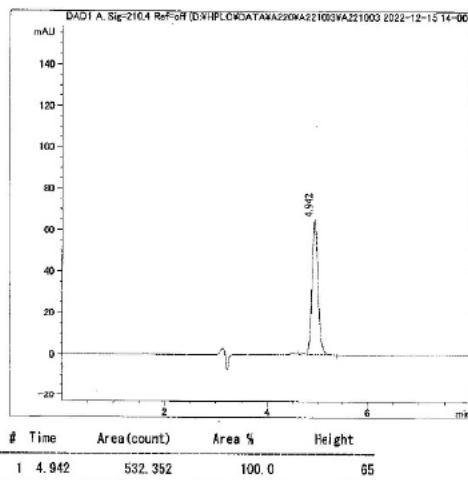
December 15, 2022

Figure 1 Representative calibration curve of the test substance

Appendix 2-4

A221003

Study No. : A221003 Injection Vol.:10 ul  
Test Substance: TDPII Injection Date:2022/12/15 14:37  
Sample Name : ST-1 Operator :  
Method : D:\HPLC\WData\A2204\A221003\A221003 2022-12-15 14-00-43376\A221003.  
Data File : D:\HPLC\WData\A2204\A221003\A221003 2022-12-15 14-00-43376\A221003.D  
20221215000024.D



Standard solution of 100 µg/mL, December 15, 2022

Figure 2 Representative chromatogram of the test substance

#### Appendix 2-5

A221003

## **Appendix 3**

Certificate of analysis

(4 pages)

Appendix 3-1

A221003

証明書番号: A221003-COA4

## 分析証明書

2023年2月3日  
 株式会社三菱ケミカルリサーチ  
 環境・健康・安全評価センター  
 環境影響評価グループ

試験責任者: [REDACTED]

試験番号: A221003  
 試験委託者: 株式会社薬物安全性試験センター  
 試験施設: 株式会社三菱ケミカルリサーチ 環境・健康・安全評価センター  
 適用 GLP: 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」(平成23年3月31日 薬食発0331第8号、平成23・03・29 製局第6号、環保企発第110331010号)  
 被験物質: 1,3,5-Triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trione,1,3,5-tris (2,3-dibromopropyl)-  
 ロット番号: [REDACTED]  
 分析項目: 調製液中の被験物質濃度の測定  
 分析法: 高速液体クロマトグラフ (HPLC)  
 分析実施日: 2022年12月8日  
 分析結果: 調製直後の被験物質濃度の分析結果を以下の表に示す。

	調製液濃度 (mg/mL)	被験物質濃度 (mg/mL)	平均値 (mg/mL)	対設定値 (%)	C.V. (%)
1	上層	0.9001	0.9153	91.5	1.9
	中層	0.9347			
	下層	0.9112			
200	上層	182.5	181.5	90.8	1.3
	中層	183.1			
	下層	178.9			

判定: 調製直後の調製液の被験物質濃度の平均値が設定値の  $100 \pm 10\%$  以内であり、かつ上層、中層および下層の分析値の変動係数 (C.V.値) が 10% 以内のため均一と判断した。

Appendix 3-2

A221003

証明書番号: A221003-COA5

## 分析証明書

2023年2月3日  
 株式会社三菱ケミカルリサーチ  
 環境・健康・安全評価センター  
 環境影響評価グループ

試験責任者: [REDACTED]

試験番号: A221003  
 試験委託者: 株式会社薬物安全性試験センター  
 試験施設: 株式会社三菱ケミカルリサーチ 環境・健康・安全評価センター  
 適用 GLP: 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」(平成23年3月31日 案食発0331第8号、平成23・03・29 製局第6号、環保企発第110331010号)  
 被験物質: 1,3,5-Triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trione,1,3,5-tris (2,3-dibromopropyl)-  
 ロット番号: [REDACTED]  
 分析項目: 調製液中の被験物質濃度の測定  
 分析法: 高速液体クロマトグラフ (HPLC)  
 分析実施日: 2022年12月9日  
 分析結果: 冷蔵で1日間(24時間)、その後室温(許容範囲: 10~30°C)で4時間  
 保管後の被験物質濃度の分析結果を以下の表に示す。

調製液濃度 (mg/mL)	被験物質濃度 (mg/mL)	平均値 (mg/mL)	対設定値 (%)	対初期値 (%)	C.V. (%)
1	0.8997	0.9034	90.3	98.7	0.7
	0.8999				
	0.9106				
200	183.4	183.1	91.6	100.9	0.6
	181.9				
	184.0				

判定: 保管後の被験物質濃度の平均値が設定値の  $100 \pm 10\%$  以内であり、調製直後の被験物質濃度に対して  $100 \pm 10\%$  以内、かつ変動係数 (C.V. 値) が 10% 以内であったため、保管後の調製液中の被験物質は安定と判断した。

## Appendix 3-3

A221003

証明書番号:A221003-COA6

## 分析証明書

2023年2月3日  
 株式会社三菱ケミカルリサーチ  
 環境・健康・安全評価センター  
 環境影響評価グループ

試験責任者: [REDACTED]

試験番号: A221003  
 試験委託者: 株式会社薬物安全性試験センター  
 試験施設: 株式会社三菱ケミカルリサーチ 環境・健康・安全評価センター  
 適用 GLP: 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」(平成23年3月31日 薬食発0331第8号、平成23・03・29 製局第6号、環保企発第110331010号)  
 被験物質: 1,3,5-Triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trione,1,3,5-tris (2,3-dibromopropyl)-  
 ロット番号: [REDACTED]  
 分析項目: 調製液中の被験物質濃度の測定  
 分析法: 高速液体クロマトグラフ (HPLC)  
 分析実施日: 2022年12月15日  
 分析結果: 冷蔵で調製日含め8日間(168時間)、その後室温(許容範囲: 10~30°C)で4時間保管後の被験物質濃度の分析結果を以下の表に示す。

調製液濃度 (mg/mL)	被験物質濃度 (mg/mL)	平均値 (mg/mL)	対設定値 (%)	対初期値 (%)	C.V. (%)
1	0.9246	0.9334	93.3	102.0	0.9
	0.9338				
	0.9419				
200	182.9	183.2	91.6	100.9	1.4
	185.8				
	180.8				

判定: 保管後の被験物質濃度の平均値が設定値の  $100 \pm 10\%$  以内であり、調製直後の被験物質濃度に対して  $100 \pm 10\%$  以内、かつ変動係数 (C.V. 値) が 10% 以内であったため、保管後の調製液中の被験物質は安定と判断した。

## Appendix 3-4

添付資料 4 被験物質液の濃度・均一性分析

試験番号 : 102823RG  
場所試験番号 : A220970

株式会社薬物安全性試験センター 殿

測定報告書

1,3,5-Triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione, 1,3,5-tris(2,3-dibromopropyl)- (CAS No. 52434-90-9)

のラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験 (試験番号 : 102823RG) の

投与液中の被験物質濃度測定

(場所試験番号 : A220970)

2023 年 3 月 22 日

株式会社三義ケミカルリサーチ

試験番号: 102823RG  
場所試験番号: A220970

## 陳述書

株式会社三菱ケミカルリサーチ  
環境・健康・安全評価センター

試験施設: 株式会社薬物安全性試験センター

表題: 1,3,5-Triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione, 1,3,5-tris(2,3-dibromopropyl)- (CAS No. 52434-90-9) のラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験 (試験番号: 102823RG) の投与液中の被験物質濃度測定

場所試験番号: A220970

本試験は測定計画書および標準操作手順書に従って実施され、本報告書はその結果を正しく記載したものである。

また、本試験は下記の GLP に従って実施したものである。

「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」（平成 23 年 3 月 31 日 薬食発 0331 第 8 号、平成 23・03・29 製局第 6 号、環保企発第 110331010 号）

2023 年 3 月 22 日

試験主任者



試験番号 : 102823RG  
 場所試験番号 : A220970

## 信頼性保証書

株式会社三菱ケミカルリサーチ  
 環境・健康・安全評価センター

試験施設 : 株式会社薬物安全性試験センター

表題 : 1,3,5-Triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione, 1,3,5-tris(2,3-dibromopropyl)-(CAS No. 52434-90-9) のラットを用いる28日間反復経口投与毒性試験  
 (試験番号 : 102823RG) の投与液中の被験物質濃度測定

場所試験番号 : A220970

本試験は下記のGLPに従って実施され、測定報告書が生データを反映していることを保証する。

「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」  
 (平成23年3月31日 薬食発0331第8号、平成23・03・29製局第6号、環保企発第110331010号)

調査の実施事項、調査日および報告日を以下に示す。

実施事項	調査日	報告日		
		試験場所 試験場所管理責任者、 試験主任者	試験施設 運営管理者、 試験責任者、 主信頼性保証部門	
<b>測定計画書調査</b>				
測定計画書草案	2022年 12月 14日	2022年 12月 15日	2022年 12月 16日	
測定計画書	2022年 12月 16日	2022年 12月 16日	2022年 12月 16日	
変更書 (変更番号 : 01)	2023年 1月 18日	2023年 1月 18日	2023年 1月 19日	
<b>測定の調査</b>				
測定用試料の分析	2023年 1月 11日	2023年 1月 11日	2023年 1月 12日	
<b>測定報告書調査</b>				
測定報告書草案	2023年 2月 21日	2023年 2月 28日	2023年 3月 22日	
測定報告書	2023年 3月 22日	2023年 3月 22日	2023年 3月 22日	

試験場所信頼性保証部門主担当者 : 2023年 3月 22日

試験番号: 102823RG  
場所試験番号: A220970

## 試験実施概要

表題 : 1,3,5-Triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione, 1,3,5-tris(2,3-dibromopropyl)- (CAS No. 52434-90-9)のラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験（試験番号 : 102823RG）の投与液中の被験物質濃度測定  
(場所試験番号 : A220970)

試験目的 : 1,3,5-Triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione, 1,3,5-tris(2,3-dibromopropyl)- (CAS No. 52434-90-9)のラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験（試験番号 : 102823RG）の投与液中の被験物質濃度を確認する。

適用ガイドライン : なし

適用 GLP : 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」  
(平成 23 年 3 月 31 日 薬食発 0331 第 8 号、平成 23・03・29 製局第 6 号、  
環保企発第 110331010 号)

測定委託者 : 株式会社薬物安全性試験センター  
埼玉県東松山市新郷 88-75  
委託責任者 [REDACTED]

試験施設 : 株式会社薬物安全性試験センター  
埼玉県東松山市新郷 88-75  
運営管理者 [REDACTED]

試験場所 : 株式会社三菱ケミカルリサーチ  
環境・健康・安全評価センター  
神奈川県横浜市青葉区鴨志田町 1000 番地  
試験場所管理責任者 [REDACTED]

試験責任者 : [REDACTED]  
株式会社薬物安全性試験センター  
第二研究部

試験番号: 102823RG  
場所試験番号: A220970

試験主任者 :

[REDACTED]  
株式会社三差ケミカルリサーチ  
環境・健康・安全評価センター  
環境動態評価グループ

試験担当者 :

[REDACTED] (試験実施)

試験日程 :

測定開始日	2022年12月16日
実験開始日	2022年12月19日
投与液受領日	2022年12月19日および2023年1月11日
実験終了日	2023年1月11日
試験終了日	2023年3月22日

保管 :

下記の試資料は、当施設の試資料保管施設に保管する。  
1) 測定計画書  
2) 測定報告書  
3) 生データ  
4) 被験物質  
5) その他必要なもの

試験番号 : 102823RG  
場所試験番号 : A220970

## 目 次

	頁
要約.....	7
1 材料.....	8
1.1 被験物質.....	8
1.1.1 名称、構造式および物理化学的性状.....	8
1.1.2 保管法および安定性の確認.....	8
1.2 投与液.....	9
1.2.1 投与液の入手.....	9
1.2.2 残余の投与液の取扱い.....	9
1.3 試薬.....	9
1.4 使用機器.....	9
2 試験方法.....	9
2.1 投与液中 TDBPI 濃度測定法 .....	9
2.1.1 被験物質標準溶液の調製.....	10
2.1.2 前処理方法.....	10
2.1.3 分析条件.....	10
2.1.4 システム適合性.....	11
2.2 解析方法.....	11
2.2.1 被験物質濃度の算出.....	11
2.2.2 測定値の取扱い.....	12
3 結果および考察.....	12
3.1 逸脱事項および試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因 .....	12
3.2 システム適合性.....	13
3.3 検量線.....	13
3.4 濃度測定.....	13
Table 1 Test substance concentration of dose formulation .....	14
Figure 1 Representative chromatograms of sample solution.....	16
最終頁 : 17	
Appendix 1 Information on the test substance .....	2 pp.
Appendix 2 Analytical validation.....	5 pp.
Appendix 3 Certificate of analysis .....	3 pp.

試験番号 : 102823RG  
場所試験番号 : A220970

## 要 約

表題 : 1,3,5-Triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione, 1,3,5-tris(2,3-dibromopropyl)- (CAS No. 52434-90-9)のラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験（試験番号 : 102823RG）の投与液中の被験物質濃度測定

適用 GLP : 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」（平成23年3月31日 薬食発0331第8号、平成23・03・29 製局第6号、環保企発第110331010号）

分析法 : 高速液体クロマトグラフ (HPLC)

結果 : 試験結果を以下に示す。全ての濃度の投与液は許容基準（被験物質の平均値が設定値の  $100 \pm 15\%$  以内であり、CV が 15% 以下であること）を満たしたため、投与液中被験物質は、設定通りの濃度に調製されていることが確認された。

投与液	設定濃度 (mg/mL)	被験物質濃度 <sup>*1</sup> (mg/mL)	対設定値 (%)	CV (%)
初回調製	2	1.721	86.1	0.5
	10	8.622	86.2	1.7
	50	44.83	89.7	0.7
	150	145.2	96.8	6.8
最終回調製	2	1.765	88.3	0.3
	10	9.133	91.3	0.5
	50	48.79	97.6	1.6
	150	143.7	95.8	1.6

CV : 変動係数

\*1 平均値 (n=3)

試験番号 : 102823RG  
 場所試験番号 : A220970

## 1 材料

### 1.1 被験物質

#### 1.1.1 名称、構造式および物理化学的性状

名称 : 1,3,5-Triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trione, 1,3,5-tris (2,3-dibromopropyl)-

略称<sup>\*1</sup> : TDBPI

\*1 被験物質名称が長いため、この試験内では上記略称を付して運用する。

CAS 番号 : 52434-90-9

ロット番号 :

純度 : 99.9%

性状 : 白色粉末

供給者 : 株式会社薬物安全性試験センター

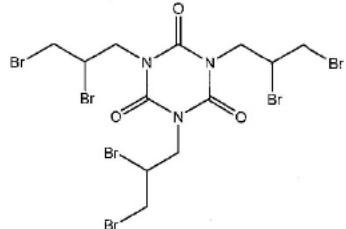
製造元 :

有効期限<sup>\*2</sup> : 2027 年 10 月 27 日

\*2 製造元による有効期限の定めはないため、発送日から 5 年として設定した。

(上記内容は委託者提供資料による。)

構造式 :



#### 1.1.2 保管法および安定性の確認

試験期間中、被験物質を下記のとおり保管した。

保管条件 : 冷蔵（実測値：2.8～6.4°C）、暗所、気密

保管場所 : 試験物質保管用冷蔵庫

実験終了後に被験物質の赤外吸収スペクトルを測定した。得られたスペクトルは試験前に測定したスペクトルと一致したことから、被験物質が保管条件下で安定であったと判断した。

装置 : フーリエ変換赤外分光分析装置、Nicolet iS10 型

サーモフィッシャーサイエンティフィック製

[Appendix 1]

試験番号 : 102823RG  
場所試験番号 : A220970

## 1.2 投与液

### 1.2.1 投与液の入手

試験施設で実施される「1,3,5-Triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trione,1,3,5-tris (2,3-dibromopropyl)- (CAS No. 52434-90-9)のラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験」（試験番号 : 102823RG）において、投与される投与液を試験施設から受領した。初回および最終回調製時の各濃度の投与液（上、中、下層各 1 mL、n=1）は冷蔵状態で試験施設から送付された。受領時に容器破損の有無を確認した。確認後、初回調製時の投与液は冷蔵（許容範囲 : 1~10°C、実測値 : 5.3~6.6°C）で保存し、翌日に投与液中被験物質濃度を測定した。また、最終回調製時の投与液は受領日に投与液中被験物質濃度を測定した。

投与液濃度 : 2 mg/mL、10 mg/mL、50 mg/mL、150 mg/mL

### 1.2.2 残余の投与液の取扱い

送付された投与液を全量使用したため、残余の投与液はなかった。

## 1.3 試薬

アセトニトリル : HPLC 用、富士フィルム和光純薬株式会社

超純水 : JIS K0557 A4 グレード

## 1.4 使用機器

電子天秤 : CP225D 型、ザルトリウス製

電子天秤 : CPA3202S 型、ザルトリウス製

## 2 試験方法

### 2.1 投与液中 TDBPI 濃度測定法

投与液の分析は、分析法バリデーション（試験番号 : A221002、表題 : 調製液中 1,3,5-Triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trione,1,3,5-tris (2,3-dibromopropyl)- の分析法バリデーション）の方法に従って実施した。分析方法を以下に示す。

試験番号 : 102823RG  
場所試験番号 : A220970

### 2.1.1 被験物質標準溶液の調製

下表に従い被験物質標準溶液 (S1、ST-1、ST-2、ST-3 および ST-4) を調製した (n=1)。標準溶液は用時調製とした。

名称	操作手順	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )
S1	被験物質, 20.0 mg → 20 mL / アセトニトリル	1000*1
ST-1	S1, 10 mL → 100 mL / アセトニトリル	100
ST-2	ST-1, 10 mL → 20 mL / アセトニトリル	50.0
ST-3	ST-1, 5 mL → 20 mL / アセトニトリル	25.0
ST-4	ST-2, 5 mL → 20 mL / アセトニトリル	12.5

\*1 定容後に超音波処理を 10 分間実施

### 2.1.2 前処理方法

投与液を室温に戻した後、下表に従って投与液を希釈し、分析前処理を行った (各濃度 n=3 (上層、中層および下層各 n=1) )。

投与液濃度 (mg/mL)	操作手順	溶液略号	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )
2	投与液, 1 mL → 100 mL / アセトニトリル*2	PS-1	20.0
10	投与液, 1 mL → 100 mL / アセトニトリル*2	PS-2	100
	PS-2, 5 mL → 10 mL / アセトニトリル	PS-3	50.0
50	投与液, 1 mL → 100 mL / アセトニトリル*2	PS-4	500
	PS-4, 2 mL → 25 mL / アセトニトリル	PS-5	40.0
150	投与液, 1 mL → 100 mL / アセトニトリル*2	PS-6	1500
	PS-6, 2 mL → 50 mL / アセトニトリル	PS-7	60.0

\*2 定容後にボルテックスミキサーにより約 1 分間攪拌および超音波処理を 10 分間実施

### 2.1.3 分析条件

#### 1) 装置

高速液体クロマトグラフ (HPLC)

Agilent 1200 型 (No.2) 、Agilent Technologies 製

ワークステーション : ChemStation

デガッサ : G1379B 型

送液ポンプ : G1312B 型

オートサンプラー : G1329B 型

カラムオーブン : G1316B 型

ダイオードアレイ検出器 (DAD) : G1315C 型

試験番号 : 102823RG  
 場所試験番号 : A220970

## 2) 条件

カラム :	Inertsil ODS-3V、5 µm、4.6 mm i.d.×150 mm、GL サイエンス製
溶離液 :	アセトニトリル/超純水 = 90/10 (v/v)
流速 :	0.5 mL/min
検出波長 :	210 nm
カラム温度 :	40°C
オートサンプラー温度 :	設定なし (室温)
注入量 :	10 µL

## 2.1.4 システム適合性

各測定日にシステム適合性を確認した。測定開始前に標準溶液 (ST-2、50.0 µg/mL) を 2.1.3 項の分析条件にて 6 回注入し、得られるクロマトグラム上のピーク面積および保持時間の変動係数 (CV) を算出した。

<許容基準>

CV が 2%以下であること。

## 2.2 解析方法

## 2.2.1 被験物質濃度の算出

各測定日に被験物質標準溶液 (ST-1～ST-4) を HPLC で測定した。被験物質濃度を X、被験物質のピーク面積を Y とし、最小二乗法により検量線 (一次式、 $Y = aX + b$ ) を作成し、検量線の相関係数 (r) を求めた。

また、投与液の前処理後の試料溶液 (PS-1、PS-3、PS-5 および PS-7) を同条件にて測定し、被験物質のピーク面積より、下記の計算式を用いて投与液中の被験物質濃度を算出した。上層、中層および下層の被験物質濃度から変動係数 (CV) を算出し、各濃度の投与液の均一性を評価した。また、各濃度の投与液について、被験物質濃度の平均値を算出した。

検量線の回帰式  $Y = aX + b$

X : 被験物質濃度 (µg/mL)

Y : 被験物質のピーク面積

a : 検量線の傾き

b : 検量線の切片

試験番号 : 102823RG  
 場所試験番号 : A220970

$$\text{投与液中被験物質濃度 (mg/mL)} = (A - b) / a \times D / 1000$$

A : 被験物質のピーク面積

a : 検量線の傾き

b : 検量線の切片

D : 希釈係数 100 (2 mg/mL 投与液)、200 (10 mg/mL 投与液)、1250 (50 mg/mL 投与液)、  
 2500 (150 mg/mL 投与液)

#### <許容基準>

検量線 : 相関係数 (*r*) が 0.995 以上であること。

被験物質濃度 : 平均値が設定値の  $100 \pm 15\%$  以内であり、CV が 15% 以下であること。

#### 2.2.2 測定値の取扱い

データ処理は、測定装置のワークステーションでクロマトグラム上のピーク面積の積分値を求め、その他の計算は Microsoft Excel (Microsoft Corporation) にて算出した。

天秤の秤量値および標準溶液濃度以外は、n 衡の数値を得る場合は (n+1) 衡目の数値を四捨五入し、それぞれ下記の桁数まで求めた。平均値については個々の値と同じ桁数 (n 衡) を、標準偏差は個々の値の桁数よりさらに 1 衡多い桁数 (n+1 衡) まで求めた。

数値	表示
ピーク面積	小数点以下 3 衡
測定濃度	有効数字 4 衡
%表記値	小数点以下 1 衡

### 3 結果および考察

#### 3.1 逸脱事項および試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因

該当する事象はなかった。

2022年12月20日の測定において、検量線用被験物質標準溶液の測定後にシステム適合性を確認し、測定計画書からの逸脱となった。測定順が逆となつたが、システム適合性の変動係数 (ピーク面積 : 0.5%、保持時間 : 0.1%) および検量線 (相関係数 : 1.000) は許容基準を満たしたため、その後に測定した被験物質の定量性は影響を受けていないと考えられた。そのため、試験の信頼性に与える影響はない判断した。

試験番号 : 102823RG  
場所試験番号 : A220970

### 3.2 システム適合性

各測定日に被験物質標準溶液 (ST-2、50.0 µg/mL) を HPLC で 6 回測定した結果、ピーク面積の変動係数 (CV) は 0.1~0.5%、保持時間の CV は 0.0~0.1% であり、許容基準を満たした。

[Appendix 2]

### 3.3 検量線

各測定日に作成した検量線の相関係数 (*r*) は、いずれも 1.000 であり、許容基準を満たした。

[Appendix 2]

### 3.4 濃度測定

測定結果を以下に示す。いずれの調製日においても全ての濃度の投与液の上層、中層および下層の被験物質濃度の変動係数 (CV) が許容基準を満たしたため、投与液は良好な均一性を有していると判断した。また、全ての濃度の投与液中被験物質濃度の平均値が許容基準を満たしたため、投与液は設定通りの被験物質濃度に調製されていることが確認された。

[Table 1]

投与液	設定濃度 (mg/mL)	被験物質濃度*1 (mg/mL)	対設定値 (%)	CV (%)
初回調製	2	1.721	86.1	0.5
	10	8.622	86.2	1.7
	50	44.83	89.7	0.7
	150	145.2	96.8	6.8
最終回調製	2	1.765	88.3	0.3
	10	9.133	91.3	0.5
	50	48.79	97.6	1.6
	150	143.7	95.8	1.6

CV : 记載係数

\*1 平均値 (n=3)

以 上

試験番号 : 102823RG  
 場所試験番号 : A220970

Table 1 Test substance concentration of dose formulation

## First Preparation Dose Formulation

	Nominal concentration (mg/mL)	Peak area (count)	Dilution	Measured concentration (mg/mL)			Ratio to the nominal concentration (%)	CV (%)
				Individual	Average	SD		
2	Upper	93.794		1.712				
	Middle	94.521	100	1.726	1.721	0.0081	86.1	0.5
	Lower	94.527		1.726				
10	Upper	236.861		8.796				
	Middle	229.905	200	8.535	8.622	0.1504	86.2	1.7
	Lower	229.934		8.536				
50	Upper	192.428		44.55				
	Middle	195.208	1250	45.20	44.83	0.334	89.7	0.7
	Lower	193.220		44.74				
150	Upper	305.915		142.4				
	Middle	294.223	2500	136.9	145.2	9.94	96.8	6.8
	Lower	335.486		156.2				

SD: standard deviation, CV: coefficient of variation

Calibration curve:

Slope: 5.32632E+00

Intercept: 2.59757E+00

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

Ratio to the nominal concentration (%)

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

試験番号 : 102823RG  
 場所試験番号 : A220970

Table 1 Test substance concentration of dose formulation (continued)

## Final Preparation Dose Formulation

	Nominal concentration (mg/mL)	Peak area (count)	Dilution	Measured concentration (mg/mL)			Ratio to the nominal concentration (%)	CV (%)
				Individual	Average	SD		
2	Upper	95.841		1.766				
	Middle	96.012	100	1.769	1.765	0.0051	88.3	0.3
	Lower	95.461		1.759				
10	Upper	245.636		9.171				
	Middle	244.847	200	9.142	9.133	0.0432	91.3	0.5
	Lower	243.369		9.086				
50	Upper	211.066		49.19				
	Middle	205.483	1250	47.87	48.79	0.799	97.6	1.6
	Lower	211.613		49.31				
150	Upper	310.770		145.3				
	Middle	309.740	2500	144.8	143.7	2.35	95.8	1.6
	Lower	301.706		141.0				

SD: standard deviation, CV: coefficient of variation

Calibration curve:

Slope: 5.31248E+00

Intercept: 2.02543E+00

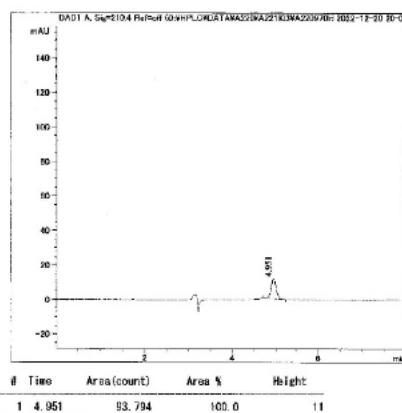
Measured concentration = (Peak area - Intercept) ÷ Slope × Dilution ÷ 1000

Ratio to the nominal concentration (%)

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

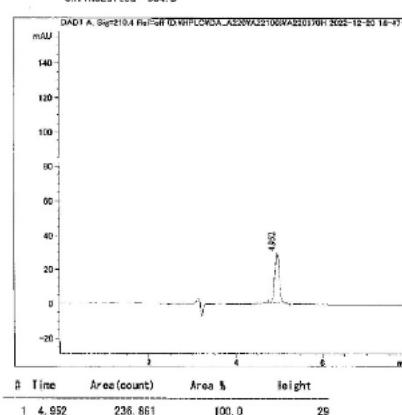
試験番号: 102823RG  
場所試験番号: A220970

Study No. : A220970 Injection Vol.: 10  $\mu$ l  
Test Substance: TDBPI Injection Date: 2022/12/20  
Sample Name : PS-1 上層 Operator :  
Method : D:\HPLC\OldData\A220VA221003\A220970\ 2022-12-20 20-05-51\3804  
Data File : D:\HPLC\OldData\A220VA221003\A220970\ 2022-12-20 20-05-51\3804  
20221220000041.D



Upper layer sample of 2 mg/mL dose formulation at the first preparation

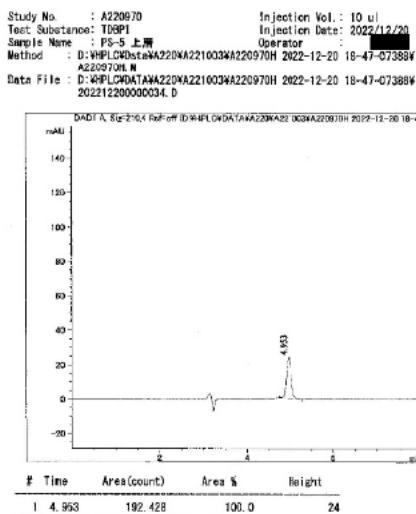
Study No. : A220970 Injection Vol.: 10  $\mu$ l  
Test Substance: TDBPI Injection Date: 2022/12/20  
Sample Name : PS-3 上層 Operator :  
Method : D:\HPLC\OldData\A220VA221003\A220970\ 2022-12-20 18-47-07\3884  
Data File : D:\HPLC\OldData\A220VA221003\A220970\ 2022-12-20 18-47-07\3884  
OnlineEdited—004.D



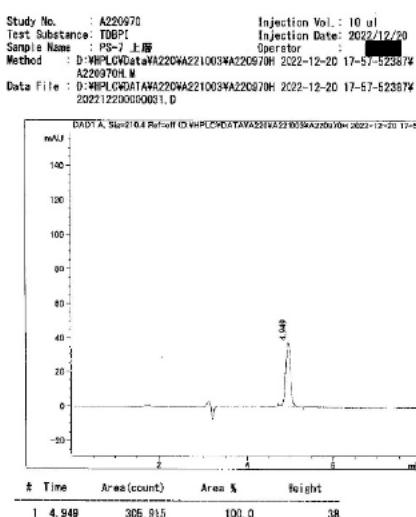
Upper layer sample of 10 mg/mL dose formulation at the first preparation

Figure 1 Representative chromatograms of sample solution

試験番号 : 102823RG  
場所試験番号 : A220970



Upper layer sample of 50 mg/mL dose formulation at the first preparation



Upper layer sample of 150 mg/mL dose formulation at the first preparation

Figure 1 Representative chromatograms of sample solution (continued)

試験番号 : 102823RG  
場所試験番号 : A220970

## **Appendix 1**

Information on the test substance

(2 pages)

Appendix 1-1

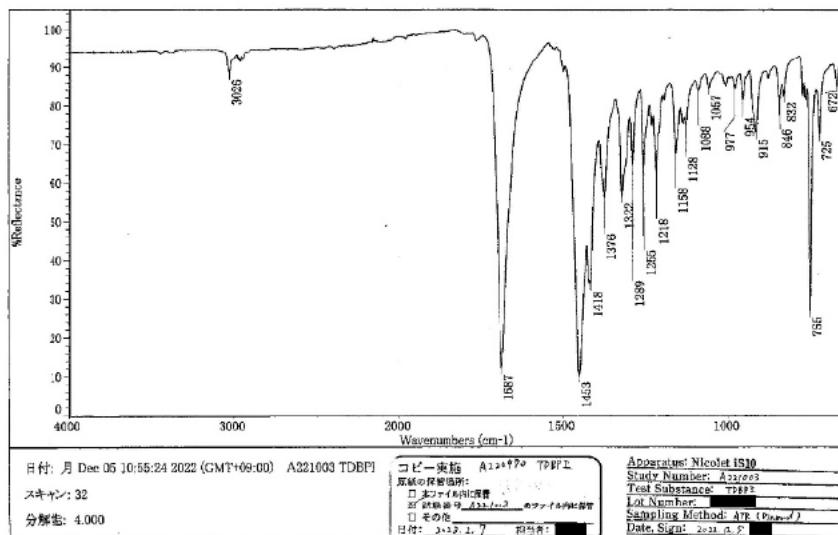
試験番号 : 102823RG  
場所試験番号 : A220970

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

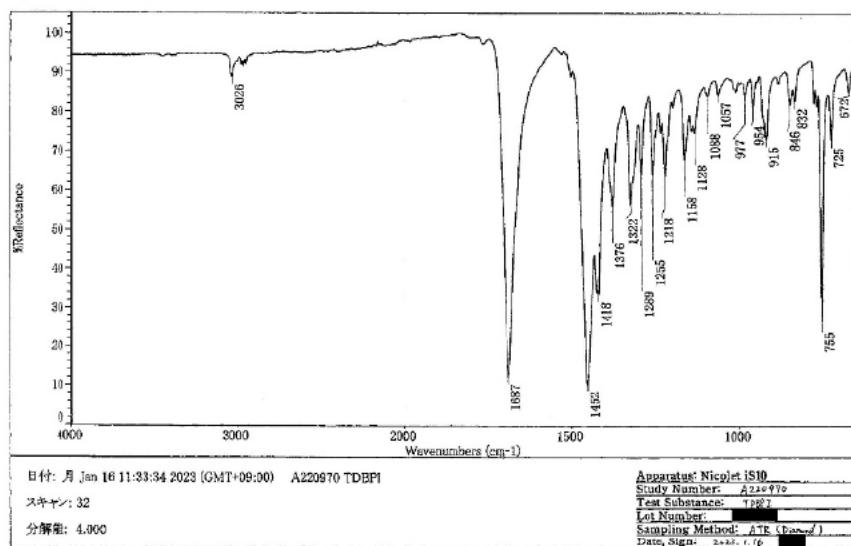


Figure 2 Infrared absorption spectrum of the test substance after the end of the experiment

## Appendix 1-2

試験番号 : 102823RG  
場所試験番号 : A220970

## **Appendix 2**

Analytical validation

(5 pages)

Appendix 2-1

試験番号 : 102823RG  
 場所試験番号 : A220970

Table 1 System reproducibility in the system suitability test

Date	Peak area				Retention time			
	Individual (count)	Average (count)	SD (count)	CV (%)	Individual (min)	Average (min)	SD (min)	CV (%)
December 20, 2022	269.440				4.943			
	268.449				4.947			
	271.604	270.390	1.3063	0.5	4.946	4.948	0.0027	0.1
	271.529				4.949			
	269.969				4.950			
	271.346				4.950			
January 11, 2023	270.351				4.928			
	270.727				4.932			
	270.360	270.377	0.3275	0.1	4.933	4.931	0.0019	0.0
	270.187				4.931			
	269.888				4.930			
	270.748				4.933			

SD: standard deviation, CV: coefficient of variation

## Appendix 2-2

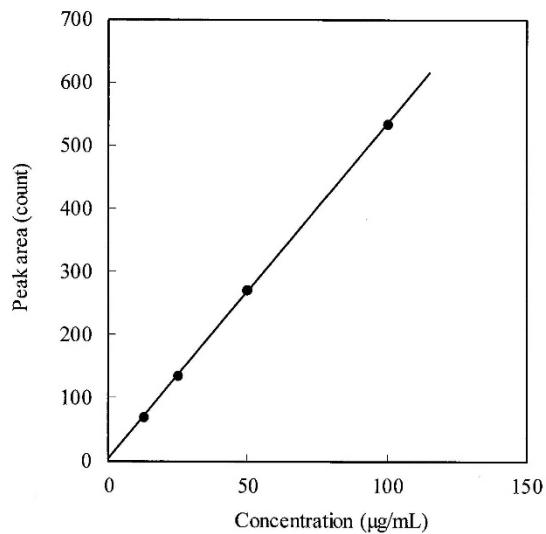
試験番号 : 102823RG  
 場所試験番号 : A220970

Table 2 Calibration curve

Date	Concentration ( $\mu\text{g/mL}$ )	Peak area (count)	Slope (a)
			Intercept (b) Correlation coefficient (r)
December 20, 2022	12.5	68.899	$a = 5.32632\text{E}+00$
	25.0	134.903	$b = 2.59757\text{E}+00$
	50.0	270.678	$r = 1.000$
	100	534.595	
January 11, 2023	12.5	67.199	$a = 5.31248\text{E}+00$
	25.0	134.583	$b = 2.02543\text{E}+00$
	50.0	270.188	$r = 1.000$
	100	532.222	

## Appendix 2-3

試験番号 : 102823RG  
場所試験番号 : A220970



December 20, 2022

Figure 1 Calibration curve of the test substance

Appendix 2-4

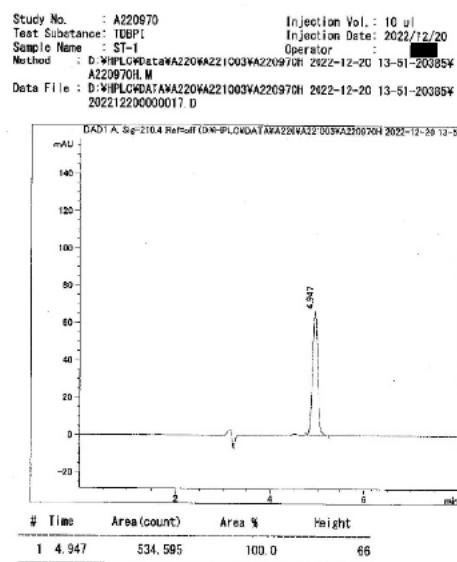
試験番号 : 102823RG  
場所試験番号 : A220970Standard solution of 100  $\mu$ g/mL, December 20, 2022

Figure 2 Representative chromatogram of the test substance

## Appendix 2-5

試験番号 : 102823RG  
場所試験番号 : A220970

## **Appendix 3**

Certificate of analysis

(3 pages)

Appendix 3-1

試験番号: 102823RG  
 場所試験番号: A220970

証明書番号: A220970-COA3

### 分析証明書

2023年1月27日

株式会社三菱ケミカルリサーチ  
 環境・健康・安全評価センター  
 環境影響評価グループ

試験主任者: [REDACTED]  
 [REDACTED]

場所試験番号: A220970

測定委託者: 株式会社薬物安全性試験センター

試験場所: 株式会社三菱ケミカルリサーチ 環境・健康・安全評価センター

適用 GLP: 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」(平成23年3月31日 薬食発0331第8号、平成23・03・29 製局第6号、環保企発第110331010号)

被験物質: 1,3,5-Triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trione,1,3,5-tris (2,3-dibromopropyl)-

ロット番号: [REDACTED]

分析項目: 投与液中の被験物質濃度の測定

分析法: 高速液体クロマトグラフ (HPLC)

分析実施日: 2022年12月20日

分析結果: 初回調製時の投与液中被験物質濃度の分析結果を以下の表に示す。

投与液 濃度 (mg/mL)	被験物質濃度 (mg/mL)				対設定値 (%)	C.V. (%)
	上層	中層	下層	平均値		
2	1.712	1.726	1.726	1.721	86.1	0.5
10	8.796	8.535	8.536	8.622	86.2	1.7
50	44.55	45.20	44.74	44.83	89.7	0.7
150	142.4	136.9	156.2	145.2	96.8	6.8

判定: 投与液の被験物質濃度の平均値が設定値の  $100 \pm 15\%$  以内であり、かつ上層、中層および下層の分析値の変動係数 (C.V.値) が 15% 以内のため投与液は均一と判断した。

### Appendix 3-2

試験番号 : 102823RG  
 場所試験番号 : A220970

証明書番号: A220970-COA4

### 分析証明書

2023年1月27日  
 株式会社三菱ケミカルリサーチ  
 環境・健康・安全評価センター  
 環境影響評価グループ

試験主任者: [REDACTED]

場所試験番号: A220970

測定委託者: 株式会社薬物安全性試験センター

試験場所: 株式会社三菱ケミカルリサーチ 環境・健康・安全評価センター

適用 GLP: 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」(平成23年3月31日 薬食発0331第8号、平成23・03・29 製局第6号、環保企発第110331010号)

被験物質: 1,3,5-Triazine-2,4,6 (1H,3H,5H)-trione,1,3,5-tris (2,3-dibromopropyl)-

ロット番号: [REDACTED]

分析項目: 投与液中の被験物質濃度の測定

分析法: 高速液体クロマトグラフ (HPLC)

分析実施日: 2023年1月11日

分析結果: 最終回調製時の投与液中被験物質濃度の分析結果を以下の表に示す。

投与液 濃度 (mg/mL)	被験物質濃度 (mg/mL)				対設定値 (%)	C.V. (%)
	上層	中層	下層	平均値		
2	1.766	1.769	1.759	1.765	88.3	0.3
10	9.171	9.142	9.086	9.133	91.3	0.5
50	49.19	47.87	49.31	48.79	97.6	1.6
150	145.3	144.8	141.0	143.7	95.8	1.6

判定: 投与液の被験物質濃度の平均値が設定値の  $100 \pm 15\%$  以内であり、かつ上層、中層および下層の分析値の変動係数 (C.V.値) が 15% 以内のため投与液は均一と判断した。

### Appendix 3-3

## 添付資料5 詳細観察の項目とその評価

項目 No.	項目		指標	評価 (0, 2, 4, 6, 8等の数字はスコア)		
1	認知	常同行動	正常ではみられない動作の反復の有無	0	正常(みられない)	
				2	みられる(常同行動の種類を記録する)	
2		受動性	不自然な姿勢(頸部をつまんで座らせた状態)からの逃避反応の有無	0	正常(みられる)	
				2	逃避行動はみられない	
3	警戒行動	新しい環境に入れたときの探索行動の程度		0	まったく動かない	
				2	若干周囲を見わたすが、すぐに無関心になる	
				4	正常	
				6	探索行動が正常よりもやや過剰	
				8	激しい警戒行動(e.g., 頻繁にケージから頭を出す)	
4	反応性	フィールド内での活動性		0	眠る	
				2	少ない	
				4	正常	
				6	よく動き、常に歩く	
				8	常に走り、ときに歩く	
5	気分	洗顔	洗顔行動や身体を舐めるなどの動作	2	少ない	
				4	正常	
				6	多い	
6		発声	異常発声の有無	0	正常(発声は認められない)	
				2	認められる	
7	筋緊張	腹筋緊張度	動物を仰向けに保定したときの腹部の緊張	0	正常	
				2	緊張が過度に亢進している	
8		四肢筋緊張度	動物の前後肢の足底を軽く押したときの抵抗の有無	0	正常(抵抗する)	
				2	抵抗が少ない~ない	
9	中枢興奮	振戦	四肢筋の震え	0	正常(震えはみられない)	
				2	みられる	
10		攣縮・痙攣	攣縮／間代性痙攣／強直性痙攣	0	正常(痙攣はみられない)	
				2	攣縮・痙攣がみられる(間代性／強直性など痙攣の種類も記述)	
11		姿勢	体姿勢の異常の有無	0	正常	
				2	みられる(異常の内容も記述)	
12		運動失調	異常歩調(四肢を引きずる歩行、跳躍歩行等)	0	正常	
				2	みられる(異常の内容も記述)	

13		異常行動	自咬, 後退り等の異常行動の有無	0	正常(異常行動はみられない)
				2	みられる(異常の内容も記述)
14	反射・感覚	正向反射	フィールド内に仰臥(背臥)に置いたとき素早く正常位に戻る反応の有無	0	正常(素早く正常位に戻る)
				2	素早く正常位に戻らない
15		眼瞼反射	左右の眼瞼の横を豚毛で触れたときの眼瞼反射の有無	0	眼瞼を閉じない
				2	正常(眼瞼を閉じる)
16	耳介反射		左右外耳道を豚毛で軽く刺激したときの, 耳介を震わせる・収縮させる等の反応の有無	0	反応なし
				2	正常(反応あり)
17	自律神経症状	流涙	流涙の有無	0	正常(流涙はみられない)
				2	流涙がみられる
18		流涎	流涎の有無	0	正常(流涎はみられない)
				2	流涎がみられる
19		瞳孔の異常	瞳孔径	2	小さい
				4	正常
				6	大きい
20		呼吸数の異常	呼吸数(胸部および腹部の動きの早さから判定)	2	回数が少ない
				4	正常
				6	回数が多い
21		皮膚色の異常	耳介, 前後肢, 尾等の皮膚露出部の色	2	蒼白
				4	正常
				6	紅潮
22		被毛の異常	被毛の状態	0	正常(被毛に艶がある)
				2	被毛粗剛
23		立毛	立毛の有無	0	正常(立毛なし)
				2	立毛がみられる
24		体温下降	手に触れたときの皮膚温	0	正常
				2	低い
25		粘膜の異常	口腔粘膜等の異常の有無	0	正常(異常なし)
				2	異常(異常の内容も記述)
26		下痢	下痢の有無	0	正常
				2	下痢(粘液便, 水様便)がみられる
27		眼球の変化	眼球の変化(眼球突出, 角膜混濁, 変色, 出血等)の有無	0	正常(眼球の変化はみられない)
				2	みられる(変化の内容も記述)
28	排便	フィールド内に置いてから1分間の排便回数		計数する	

29		排尿	フィールド内に置いてから 1 分間の排尿回数	計数する
----	--	----	------------------------	------

## 添付資料 6 機能検査の項目とその評価

検査	指標	評価	
視覚	動物を高い位置から実験台に近付けたときの接近反応(触毛が接触する前に前肢を伸ばし体勢を水平に向き合わせる反応)の有無	+	正常(反応あり)
		-	反応なし
聴覚	聴覚試験装置(室町機械)で音を聴かせたときの耳介反射等の反応の有無。	+	正常(反応あり)
		-	反応なし
痛覚	尾根部を無鈎ピンセットで挟んだ時の逃避反応の有無	+	正常(反応あり)
		-	反応なし
握力	前後肢について、ラット用握力測定装置(MK-380CM/R: 室町機械)を用いて握力を測定する。	2回の測定を行い、その平均値を握力とする。	
自発運動量	自発運動量測定装置(スーパー メックス: 室町機械)を用いて運動量を測定する。	連続3時間20分以上測定する。20分間隔で自発運動量を測定し、測定開始から20分間と測定開始から3時間20分以降のデータを削除し、この間の3時間分をデータとする。	

## 添付資料 7 背景データ(28日反復投与試験, 5試験, コーン油投与)

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

	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	Day 28	Day 36	Day 42
N	35	35	35	35	35	15	15
Mean	206.9	269.9	326.1	369.9	396.5	440.8	456.9
SD	18.9	24.3	29.7	37.5	41.5	42.6	43.2
2SD	37.8	48.6	59.4	75.0	83.0	85.2	86.4
3SD	56.7	72.9	89.1	112.5	124.5	127.8	129.6
Max	234.3	307.9	375.7	437.6	470.3	503.1	524.9
Min	175.0	217.0	260.0	286.0	299.0	361.0	383.0

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

	Day 1	Day 8	Day 15	Day 22	Day 28	Day 36	Day 42
N	35	35	35	35	35	15	15
Mean	161.1	190.0	213.4	234.6	246.7	258.3	264.7
SD	13.7	15.4	17.4	19.8	20.4	19.7	19.2
2SD	27.4	30.8	34.8	39.6	40.8	39.4	38.4
3SD	41.1	46.2	52.2	59.4	61.2	59.1	57.6
Max	192.7	229.8	260.1	285.8	298.7	307.2	321.5
Min	137.0	160.0	186.0	204.0	210.0	224.0	245.0

## 添付資料 7 背景データ(28日反復投与試験、5試験、コーン油投与)(続き)

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

	Vol mL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L
N	25	25	25	25
Mean	10.1	111	274.4	148
SD	7.1	57	94.3	76
2SD	14.1	114	188.6	152
3SD	21.2	172	282.9	229
Max	26.0	197	400.8	278
Min	3.7	19	87.0	25

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

	VOL mL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L
N	25	25	25	25
Mean	8.43	84.0	218.53	110.1
SD	4.55	40.67	88.46	54.05
2SD	9.10	81.34	176.92	108.10
3SD	13.65	122.01	265.38	162.15
Max	24.00	166.0	342.40	212.0
Min	4.00	17.0	44.80	17.0

## 添付資料 7 背景データ(28日反復投与試験、5試験、コーン油投与)(続き)

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

	RBC ×10 <sup>4</sup> /μL	Hgb g/dL	Hct %	MCV fL	MCH pg	MCHC %	PLT ×10 <sup>4</sup> /μL	WBC ×10 <sup>3</sup> /μL	RET% %	NEUT% %	LYMPH% %	MONO% %	EO% %	BASO% %	NEUT# ×10 <sup>2</sup> /μL	LYMPH# ×10 <sup>2</sup> /μL	MONO# ×10 <sup>2</sup> /μL	EO# ×10 <sup>2</sup> /μL	BASO# ×10 <sup>2</sup> /μL	PT sec.	APTT sec.
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mean	824	16.1	44.8	54.4	19.5	35.9	117.2	86.5	3.60	15.8	81.0	2.1	1.2	0.0	12.4	71.4	1.8	0.9	0.0	10.5	18.1
SD	39	0.6	2.0	1.4	0.4	0.7	13.2	37.4	0.80	6.7	7.4	1.0	0.6	0.0	6.3	34.7	1.3	0.4	0.0	1.0	2.2
2SD	77	1.2	4.0	2.8	0.8	1.4	26.4	74.8	1.60	13.4	14.8	2.0	1.2	0.0	12.6	69.4	2.6	0.8	0.0	2.0	4.4
3SD	116	1.8	6.0	4.2	1.2	2.1	39.6	112.2	2.40	20.1	22.2	3.0	1.8	0.0	18.9	104.1	3.9	1.2	0.0	3.0	6.6
Max	941	18.0	49.7	56.4	20.4	37.3	136.0	145.9	5.53	33.2	90.6	5.7	2.8	0.1	34.8	130.6	6.0	1.7	0.1	12.7	22.5
Min	761	15.0	41.3	51.6	18.4	34.2	77.7	36.2	1.56	6.4	60.2	0.7	0.4	0.0	4.8	26.0	0.7	0.4	0.0	9.3	14.5

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

	RBC ×10 <sup>4</sup> /μL	Hgb g/dL	Hct %	MCV fL	MCH pg	MCHC %	PLT ×10 <sup>4</sup> /μL	WBC ×10 <sup>3</sup> /μL	RET% %	NEUT% %	LYMPH% %	MONO% %	EO% %	BASO% %	NEUT# ×10 <sup>2</sup> /μL	LYMPH# ×10 <sup>2</sup> /μL	MONO# ×10 <sup>2</sup> /μL	EO# ×10 <sup>2</sup> /μL	BASO# ×10 <sup>2</sup> /μL	PT sec.	APTT sec.
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mean	778	15.3	42.5	54.7	19.7	36.1	119.1	74.2	3.23	10.6	86.9	1.4	1.0	0.0	8.2	64.1	1.1	0.7	0.0	9.8	33.6
SD	30	0.4	1.7	1.7	0.5	0.9	14.9	35.2	0.50	2.9	2.9	0.5	0.4	0.0	5.9	29.4	0.7	0.4	0.0	4.6	34.1
2SD	60	0.8	3.4	3.4	1.0	1.8	29.8	70.4	1.00	5.8	5.8	1.0	0.8	0.0	11.8	58.8	1.4	0.8	0.0	9.2	68.2
3SD	91	1.2	5.1	5.1	1.5	2.7	44.7	105.6	1.50	8.7	8.7	1.5	1.2	0.0	17.7	88.2	2.1	1.2	0.0	13.8	102.3
Max	855	16.2	46.7	57.8	20.8	37.6	146.8	158.6	4.55	18.2	91.9	2.4	1.8	0.1	28.9	126.7	2.4	1.3	0.1	28.9	126.8
Min	735	14.7	40.7	51.6	18.8	34.5	95.1	28.6	2.25	5.5	79.9	0.6	0.3	0.0	2.0	24.9	0.2	0.1	0.0	6.8	14.5

## 添付資料 7 背景データ(28日反復投与試験、5試験、コーン油投与)(続き)

Blood Chemical Parameter, Crl:CD(SD) rat, Male

	T-Bil	AST	ALT	$\gamma$ -GTP	ALP	TP	Alb	T-cho	TG	Glu	BUN	Crea	Ca	IP	A/G	Glb	Na	K	Cl
	mg/dL	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	g/dL	g/dL	mg/dL											
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
Mean	0.05	79	37	1	489	5.6	3.2	53	40	139	14.7	0.25	10.2	8.1	1.37	2.4	143	4.7	104
SD	0.01	12	7	1	276	0.3	0.1	10	14	25	2.0	0.02	0.3	0.9	0.11	0.2	2	0.4	3
2SD	0.03	25	15	1	552	0.5	0.3	20	28	49	3.9	0.05	0.6	1.8	0.21	0.4	3	0.9	5
3SD	0.04	37	22	2	828	0.8	0.4	29	43	74	5.9	0.07	0.9	2.6	0.32	0.6	5	1.3	8
Max	0.08	98	53	2	954	6.0	3.4	74	70	179	17.4	0.29	10.6	10.2	1.55	2.9	146	5.6	108
Min	0.04	58	26	0	176	5.2	3.0	36	16	102	10.7	0.21	9.4	6.9	1.03	2.1	140	3.9	100

Blood Chemical Parameter, Crl:CD(SD) rat, Female

	T-Bil	AST	ALT	$\gamma$ -GTP	ALP	TP	Alb	T-cho	TG	Glu	BUN	Crea	Ca	IP	A/G	Glb	Na	K	Cl
	mg/dL	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	g/dL	g/dL	mg/dL											
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
Mean	0.06	73	24	2	253	5.6	3.3	57	27	135	14.5	0.28	10.0	7.8	1.45	2.3	143	4.1	105
SD	0.02	18	5	1	142	0.3	0.2	14	14	29	2.6	0.04	0.3	1.8	0.11	0.2	2	0.5	2
2SD	0.04	37	10	2	284	0.7	0.4	29	28	58	5.3	0.08	0.6	3.6	0.21	0.3	3	1.0	3
3SD	0.06	55	15	3	425	1.0	0.6	43	42	87	7.9	0.12	0.9	5.4	0.32	0.5	5	1.5	5
Max	0.11	108	35	3	498	6.2	3.7	79	70	210	22.0	0.35	10.5	11.2	1.67	2.6	146	5.0	107
Min	0.02	52	16	0	97	5.0	2.8	36	12	95	10.8	0.20	9.4	5.1	1.27	2.0	140	3.1	100

## 添付資料 7 背景データ(28日反復投与試験、5試験、コーン油投与)(続き)

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

	Body Weight	Brain	Heart	Spleen	Liver	Kidney	Thymus	Adrenal	Pituitary	Testis	Epididymis	Seminal V.	Prostate
	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mean	370.3	2.0508	1.2393	0.6462	10.7868	2.7056	0.5125	0.0532	0.0110	3.0747	0.8307	1.1585	0.9861
SD	36.9	0.1185	0.1631	0.1101	1.1792	0.2257	0.1548	0.0097	0.0026	0.4159	0.1132	0.1818	0.2216
2SD	73.9	0.2371	0.3262	0.2201	2.3583	0.4514	0.3096	0.0195	0.0051	0.8318	0.2263	0.3635	0.4431
3SD	110.8	0.3556	0.4893	0.3302	3.5375	0.6771	0.4644	0.0292	0.0077	1.2477	0.3395	0.5453	0.6647
Max	434.1	2.2703	1.5503	0.8586	12.3133	3.0022	0.7477	0.0697	0.0153	3.6175	1.0246	1.6332	1.5253
Min	291.0	1.8614	0.9503	0.4610	8.0603	2.1147	0.2758	0.0377	0.0050	1.8518	0.6288	0.8330	0.6311

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

	Brain ×100 g/g BW	Heart ×100 g/g BW	Spleen ×100 g/g BW	Liver ×100 g/g BW	Kidney ×100 g/g BW	Thymus ×100 g/g BW	Adrenal ×100 g/g BW	Pituitary ×100 g/g BW	Testis ×100 g/g BW	Epididymis ×100 g/g BW	Seminal V. ×100 g/g BW	Prostate ×100 g/g BW
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mean	0.5570	0.3344	0.1741	2.9134	0.7342	0.1372	0.0144	0.0029	0.8331	0.2254	0.3155	0.2654
SD	0.0403	0.0246	0.0205	0.1531	0.0625	0.0355	0.0021	0.0005	0.1078	0.0301	0.0543	0.0477
2SD	0.0807	0.0492	0.0410	0.3061	0.1250	0.0711	0.0043	0.0011	0.2157	0.0603	0.1087	0.0954
3SD	0.1210	0.0738	0.0616	0.4592	0.1874	0.1066	0.0064	0.0016	0.3235	0.0904	0.1630	0.1431
Max	0.6618	0.3801	0.2046	3.3133	0.8646	0.1995	0.0175	0.0037	1.0155	0.2756	0.4195	0.3548
Min	0.5026	0.2967	0.1247	2.6514	0.6512	0.0760	0.0099	0.0016	0.5787	0.1707	0.2109	0.1792

## 添付資料 7 背景データ(28日反復投与試験、5試験、コーン油投与)(続き)

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

	Body Weight	Brain	Heart	Spleen	Liver	Kidney	Thymus	Adrenal	Pituitary	Ovary	Uterus
	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Mean	235.0	1.9310	0.8381	0.5218	7.1722	1.8148	0.4867	0.0668	0.0149	0.0878	0.5259
SD	19.8	0.0613	0.0702	0.0831	0.7089	0.1469	0.0972	0.0095	0.0032	0.0154	0.1300
2SD	39.6	0.1225	0.1404	0.1662	1.4179	0.2938	0.1944	0.0190	0.0065	0.0308	0.2600
3SD	59.4	0.1838	0.2106	0.2493	2.1268	0.4407	0.2917	0.0285	0.0097	0.0462	0.3900
Max	272.4	2.0518	0.9644	0.6458	8.8954	2.0717	0.7105	0.0808	0.0211	0.1170	0.7508
Min	203.0	1.8185	0.6697	0.3629	6.1080	1.5517	0.2766	0.0477	0.0074	0.0605	0.3217

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

Brain ×100 g/g BW	Heart ×100 g/g BW	Spleen ×100 g/g BW	Liver ×100 g/g BW	Kidney ×100 g/g BW	Thymus ×100 g/g BW	Adrenal ×100 g/g BW	Pituitary ×100 g/g BW	Ovary ×100 g/g BW	Uterus ×100 g/g BW
20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
0.8263	0.3572	0.2220	3.0536	0.7752	0.2073	0.0285	0.0063	0.0376	0.2233
0.0641	0.0208	0.0319	0.1874	0.0690	0.0387	0.0039	0.0013	0.0072	0.0490
0.1282	0.0416	0.0638	0.3748	0.1380	0.0775	0.0079	0.0025	0.0145	0.0980
0.1923	0.0624	0.0957	0.5622	0.2070	0.1162	0.0118	0.0038	0.0217	0.1471
0.9408	0.3970	0.2949	3.3705	0.9460	0.2877	0.0344	0.0082	0.0551	0.3100
0.7151	0.3066	0.1788	2.6972	0.6673	0.1206	0.0214	0.0035	0.0237	0.1302

## 信頼性保証書

表題: 1,3,5-Triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione, 1,3,5-tris(2,3-dibromopropyl)- (CAS No. 52434-90-9) のラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験

試験番号: 102823RG

調査の段階	調査日	運営管理者および 試験責任者への報告日	調査担当者
試験計画書	2022年12月12日	2022年12月12日	[REDACTED]
試験計画書変更書(1)	2022年12月19日	2022年12月19日	[REDACTED]
試験計画書変更書(2)	2023年01月17日	2023年01月17日	[REDACTED]
試験計画書変更書(3)	2023年02月02日	2023年02月02日	[REDACTED]
検収・検疫, 体重測定	2022年12月13日	2022年12月13日	[REDACTED]
被験物質の安定性	2022年12月15日	2022年12月15日	[REDACTED]
詳細な症状観察	2022年12月16日	2022年12月16日	[REDACTED]
投与試料の調製, 試験場所へ の投与試料の送付	2022年12月19日	2022年12月19日	[REDACTED]
群分け	2022年12月20日	2022年12月20日	[REDACTED]
摂餌量測定, 投与, 一般状態観察	2022年12月21日	2022年12月21日	[REDACTED]
機能検査	2023年01月11日	2023年01月11日	[REDACTED]
尿検査(1)	2023年01月13日 ～01月14日	2023年01月14日	[REDACTED]
尿検査(2)	2023年01月17日	2023年01月17日	[REDACTED]
剖検, 血液学・血液生化学的検査	2023年01月18日	2023年01月18日	[REDACTED],
病理組織標本作製	2023年02月01日	2023年02月01日	[REDACTED]
最終報告書案(1), 生データ	2023年02月22日 ～03月15日	2023年03月15日	[REDACTED],
最終報告書案(2), 生データ	2023年03月23日	2023年03月23日	[REDACTED], [REDACTED]
最終報告書, 生データ	2023年03月24日	2023年03月24日	[REDACTED], [REDACTED]

上記の試験は、「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について(平成23年3月31日薬食発0331第8号, 平成23・03・29製局第6号経済産業省製造産業局長, 環保企発第110331010号)」に従って実施された。

本試験は試験計画書および標準操作手順書に従って実施され, 本報告書には試験の実施方法が正確に記載され, かつ生データが正確に反映されていることを確認した.

主信頼性保証部門責任者は、試験場所信頼性保証部門の調査結果に基づき、株式会社三菱ケミカルリサーチで実施された被験物質液の濃度・均一性分析(添付資料4)を含み、信頼性に問題ないことを確認した。

2023年03月24日

主信頼性保証部門責任者

株式会社薬物安全性試験センター