

最終報告書

クロロシクロヘキサンのラットを用いた経口投与による
反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

(試験番号：B041794)

2007 年 1 月 23 日

株式会社三菱化学安全科学研究所

2. 目次

2. 目次.....	3
------------	---

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

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

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

7.10.8.1	器官重量	27
7.10.8.2	病理解剖検査	28
7.10.8.3	病理組織学検査	28
7.11	生殖発生毒性に関する観察・検査項目	28
7.11.1	生殖機能検査	28
7.11.1.1	性周期	28
7.11.1.2	交配	29
7.11.2	分娩および哺育の観察	29
7.11.3	哺育終了後の検査	29
7.11.4	新生児の観察・検査	29
7.11.4.1	新生児の観察	29
7.11.4.2	体重	30
7.11.4.3	剖検	30
7.12	統計学的解析	30
7.13	コンピュータシステムの使用	31
8.	結果	32
8.1	反復投与毒性	32
8.1.1	一般状態	32
8.1.2	行動検査	32
8.1.2.1	詳細な症状観察	32
8.1.2.2	機能検査	32
8.1.2.3	自発運動量の測定	32
8.1.3	体重	32
8.1.4	摂餌量	33
8.1.5	血液学検査	33
8.1.6	血液生化学検査	33
8.1.7	雄の尿検査	33
8.1.8	器官重量	33
8.1.9	剖検所見	33
8.1.10	病理組織所見	34
8.2	生殖発生毒性	35
8.2.1	生殖機能	35
8.2.2	分娩および哺育状態	35
8.2.3	新生児への影響	36
8.2.3.1	新生児の観察	36
8.2.3.2	体重	36
8.2.3.3	剖検	36
9.	考察および結論	37

10. 参考文献.....	39
---------------	----

図および群別表（ページ 1－121）

5. 要約

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

反復投与毒性

投与後の流涎および体重増加の抑制が 300 mg/kg 群の雌雄で認められた。病理組織学検査では、腎臓の近位尿細管上皮における硝子滴沈着の増強が 300 mg/kg 群の雄、膀胱粘膜の単純過形成が 60 mg/kg 以上の群の雄および 300 mg/kg 群の雌で認められた。その他、300 mg/kg 群では網赤血球数の高値が雄、無機リンの低値が雌、腎臓重量の高値が雄で認められた。これらの変化は 2 週間の回復期間により回復傾向を示したが、雄の腎臓重量、雌の膀胱粘膜の単純過形成では明確な回復は認められなかった。

その他、詳細な症状観察、機能検査および自発運動量測定でも被験物質の影響はなく、神経症状を示唆する変化は認められなかった。また、生殖器系に対し被験物質に起因する変化は認められなかった。

生殖発生毒性

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

以上の結果から、クロロシクロヘキサンの本試験条件下における反復投与毒性に関する無影響量は雄で 10 mg/kg/day、雌で 60 mg/kg/day、生殖発生毒性に関する無影響量は雌雄の親動物および児動物とも 300 mg/kg/day と考えられる。

6. 緒言

クロロシクロヘキサンはシクロヘキサンの水素1個がクロールに置換された構造を有し脂環式炭化水素に属する化学物質で、農薬原料、ゴム薬原料等に用いられている[1],[2]。製造者の製品安全データシート[3]によればラット LD₅₀ が 3 g/kg, OECD TG423 で実施した経口投与による急性毒性試験では Category 5 (>2000-5000 mg/kg b.w.) に分類された[4]。このように急性毒性の情報を有するが、反復投与および生殖発生毒性についての知見はない。今回、OECD による既存化学物質の安全性点検に係わる毒性調査事業の一環として、ラットを用いて反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を実施し、反復投与による影響および生殖発生に及ぼす影響について検討したので報告する。

7. 材料および方法

7.1 被験物質

7.1.1 名称

クロロシクロヘキサン (略称 ; CCH)
(英名 ; Chlorocyclohexane)

7.1.2 CAS 番号

542-18-7

7.1.3 物理化学的性状

蒸気密度 4.12 (空気=1), 沸点 142℃, 融点 -44℃, 引火点 29℃, 比重 1.004 (20/4℃), 溶解度は水に不溶, アルコール, エーテル等各種有機溶媒と混和. 特異臭を有し, 無色〜わずかにうすい黄色の液体である.

7.1.4 入手先 (製造元)

7.1.5 入手日

2005 年 3 月 16 日

7.1.6 ロット番号

7.1.7 純度

99.7%

7.1.8 保存条件

冷蔵 (許容範囲 1~10℃, 温度実測値 2.8~8.4℃), 暗所, 密閉

7.1.9 保管場所

被験物質保管場所 (42)

7.1.10 安定性の確認

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

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

方法：

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

7.1.11 取扱上の注意

保護具 (ゴム手袋, マスク, 眼鏡) 着用

7.1.12 実験終了後の被験物質の取扱い

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

7.2 媒体

オリブ油 (日本薬局方, オリエンタル薬品工業株式会社, ロット番号 50303)

7.2.1 保管条件

室温 (許容範囲 : 10~30℃, 温度実測値 17.9~21.5℃)

7.3 試験動物

7.3.1 動物種

ラット

7.3.2 系統

CrI:CD(SD)

7.3.3 系統選択理由

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

7.3.4 微生物レベル

SPF

7.3.5 購入先

日本チャールス・リバー株式会社 (厚木生産所)

7.3.6 購入動物数

雄 55 匹, 雌 67 匹

7.3.7 購入時週齢

雌雄各 7 週齢

7.3.8 検疫

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

7.3.9 馴化

検疫期間を含み、投与開始日まで一般状態を毎日観察した。雌については、検疫終了日から性周期を 8 日間毎日観察した。その結果、全動物の体重増加に異常はみられなかったが、不整な性周期を示した動物が 5 例に認められた。

7.3.10 投与開始時週齢

雌雄各 9 週齢

7.3.11 投与開始時体重

動物の体重範囲が平均体重 $\pm$ 20%であることを確認した。

雄；325～386 g，雌；193～231 g

7.3.12 群分け

投与開始前日に体重層別無作為抽出法により、各群の平均体重がほぼ均一になるように群分けし、雄 48 匹，雌 58 匹を使用した。なお、雌については馴化中の性周期観察において、異常の認められた 5 例を除いた後、群分けした。

7.3.13 動物の識別

7.3.13.1 群分け前

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

7.3.13.2 群分け後

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

7.3.13.3 新生児

- (1) 生後 0～4 日は個体識別を行わなかった。

- (2) 生後4日の体重測定時に、測定順に通し番号(1腹あたり1番から順に全新生児の背部に番号を付けた)を油性ペンで標識し個体識別した。

7.3.14 余剰動物の処理

群分け後の余剰動物は雌雄とも投与開始日に試験系から除外した。

7.4 動物飼育

7.4.1 飼育室名

ラット・マウス飼育室(検疫期間 4125 室, 検疫終了後 2121 室)

7.4.2 飼育環境

7.4.2.1 温度

21.4~23.7℃(許容範囲 19.0~25.0℃)

7.4.2.2 相対湿度

48.8~65.0%(許容範囲 35.0~75.0%)

7.4.2.3 換気

6~20 回/時, オールフレッシュエアー供給

7.4.2.4 照明時間

12 時間/日(7:00~19:00)

7.4.3 飼育器材

7.4.3.1 ケージ

- (1) 雄の全期間と雌の妊娠・哺育期間を除く期間

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

- (2) 妊娠・哺育期間

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

7.4.3.2 トレー

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

7.4.3.3 給餌器

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

7.4.3.4 給水瓶

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

7.4.3.5 架台

(1) 雄の全期間と雌の妊娠・哺育期間を除く期間

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

(2) 妊娠・哺育期間

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

7.4.4 床敷

7.4.4.1 種類

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

7.4.4.2 汚染物質の確認

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

7.4.5 飼料

7.4.5.1 種類

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

7.4.5.2 給餌法

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

7.4.5.3 汚染物質の確認

財団法人日本食品分析センターで実施した分析結果を供給者から入手し，使用したロット（ロット番号：050512，050609）の残留農薬等の汚染物質濃度が，試験

施設の標準操作手順書の基準に適合していることを確認した。

7.4.6 飲用水

7.4.6.1 種類

5 µm フィルター濾過後，紫外線照射した水道水

7.4.6.2 給水法

新鮮尿採取時を除き，自由摂取とした。

7.4.6.3 分析

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

7.4.7 収容動物数

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

7.5 投与

7.5.1 経路・方法

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

7.5.2 回数

1 日 1 回，8:01～12:12 の間に投与した。

7.5.3 期間

7.5.3.1 雄

交配前 14 日間および交配期間を経て剖検前日までの計 42 日間とした。

7.5.3.2 妊娠・哺育動物

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

7.5.3.3 雌の回復動物（サテライト）

交配は行わず 42 日間とした。

7.5.4 投与条件の選択理由

OECD ガイドラインに規定されている。

7.5.5 用量および用量設定理由

10, 60 および 300 mg/kg の 3 用量

用量設定試験として 0, 30, 100, 300, 1000 mg/kg を 1 群雌雄各 3 匹の SD 系ラットに 14 日間反復経口投与した（試験番号：B050277）。その結果，1000 mg/kg 群で死亡および瀕死が雌雄全例に認められた。300 mg/kg 群では流涎が雌にみられ，同群の器官重量では副腎の絶対および相対重量の高値が認められた。なお，300 mg/kg 群の雄では被験物質による明確な変化は認められなかった。これらの結果および本試験の投与期間を考慮し，本試験の高用量は明らかな毒性発現が予想される 300 mg/kg とし，以下公比約 5 で中用量は 60 mg/kg，低用量は 10 mg/kg に設定した。また，媒体（局方オリーブ油）のみを投与する対照群を設けた。

7.5.6 投与液量

5 mL/kg とし，至近日に測定した体重に基づいて算出した。

7.6 投与液の調製

7.6.1 方法・頻度

被験物質を用量毎に所定量秤量し，媒体（オリーブ油）を加え溶解させ，メートルグラスを用いて所定濃度に調製した。調製頻度は 7 日間に 1 回とし，投与に供するまで室温（被験物質保管場所(41)，温度実測値：17.9～21.5℃）・暗所条件下で 7 日間を限度に保存した。調製はイエローランプ照明下の調剤室にて実施した。

7.6.2 安定性の確認

試験施設で実施された投与液の安定性試験（試験番号：B050605）で，室温・暗所保存条件下で 8 日間の安定性が，2 および 400 mg/mL の濃度で GC 法により確認されている（添付資料 12.3）。

7.6.3 濃度の確認

初回調製および全濃度を調製する最終調製の投与液を用量群ごとに GC 法により分析し，各濃度の平均値が設定濃度±10%以内であることを確認した。各投与液の対設定濃度は 95.0～106.2%であった（添付資料 12.4 および 12.5）。なお，最終投与液分析において 2 mg/mL の投与液が基準を逸脱したため，再調製したものを再度分析し，基準範囲内にあることを確認した。2 mg/mL の投与液は基準を満たした再調製分の投与液を使用した。

7.7 投与液の分析方法

試験施設で実施された投与液の分析バリデーション（試験番号：B050278，表題：Validation of the Analytical Method for CCH Concentration in Preparation）の方法に従って実施した。分析法を以下に示す。

7.7.1 GC 操作条件

GC システム： HP6890 (HEWLETT PACKARD)
 カラム： HP-1, 0.25 mm I.D. × 30 m, 0.25 μm, Agilent
 キャリアガス： Helium at 30 cm/sec, measured at 50°C
 カラムオープン： 50°C (6 min) → 30°C/min → 320°C (3 min)
 注入口： Splitless, 300°C
 注入量： 1 μL
 検出器： FID, 325°C
 H2 (40 mL/min), Air (450 mL/min), Makeup gas: He, 25 mL/min

7.7.2 標準溶液の調製

下表に従い標準溶液 (ST-20, ST-40 および ST-80) を調製した.

溶液略号	調製方法		濃度 (μg/mL)
SS	CCH, 約 50 mg	→ 50 mL/ アセトン	1000
ST-20	SS, 1 mL	→ 50 mL/ アセトン	20
ST-40	SS, 2 mL	→ 50 mL/ アセトン	40
ST-80	SS, 4 mL	→ 50 mL/ アセトン	80

7.7.3 試料溶液の調製

下表に従い試料溶液を調製した.

投与液 (mg/mL)	調製方法		濃度 (μg/mL)
2	投与液, 1 mL	→ 50 mL/ アセトン	40
12	投与液, 1 mL	→ 30 mL/ アセトン (A 液, 400 μg/mL)	40
	A 液, 1 mL	→ 10 mL/ アセトン	
60	投与液, 1 mL	→ 50 mL/ アセトン (B 液, 1200 μg/mL)	40
	B 液, 1 mL	→ 30 mL/ アセトン	

7.7.4 GC 測定

標準溶液 (ST-20, ST-40 および ST-80) および試料溶液を条件設定した GC に注入して, クロマトグラム上の CCH のピーク面積を測定した. 測定した標準溶液の

濃度およびそのピーク面積から検量線の一次式を求めた。検量線の一次式および試料溶液測定から得られたピーク面積を用いて、試料溶液中の CCH の濃度を求め、試料溶液の希釈倍率から投与液中の CCH の濃度を算出した。

7.8 回復期間

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

7.9 群構成

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

*1, 最終投与日の翌日（第 43 日）に解剖

*2, 回復期間終了の翌日（第 57 日）に解剖

*3, 動物数

*4, サテライトとして交配は行わなかった。

*5, 動物番号

群構成のうち*a~*d を以下のような名称を設定した。

*a, 雄試験動物（第 42 日の解剖前日までは雄回復動物も含む）

*b, 雌試験動物

*c, 雄回復動物

*d, 雌サテライト動物

試験フローを添付資料 12.6 項に示した。

7.10 反復投与毒性に関する観察・検査項目

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

7.10.1 一般状態

投与期間は1日2回（投与前，後），その他の期間は1日1回午前中に観察した。

7.10.2 行動検査

以下に示す第7.10.2.1項の詳細な症状観察は，全例の動物について投与開始前日に1回，投与期間中は毎週1回，第6週までいずれも13:00以降に行った（雌の妊娠日および分娩日は考慮しなかった）。第7.10.2.2項の機能検査および第7.10.2.3項の自発運動量の測定では，雄は各群5例の動物を選抜（動物番号の小さい順に5例）し，第6週の13:00以降に1回行った。雌は分娩動物から分娩日が近い動物を各群5例選抜し，哺育期間中に1回行った。投与期間中の検査で被験物質の影響が認められなかったため，回復期間の検査は行わなかった。自発運動量の測定時にはポリカーボネート製ケージ（265W×426D×200H mm，トキワ科学器械株式会社）内に個別飼育とした。行動検査に関しブラインド検査は行わなかった。7.10.2.1項および7.10.2.2項の採点基準を添付資料12.7に示す。

7.10.2.1 詳細な症状観察

(1) ホームケージ内での観察

ホームケージ内での動物の様子を静かに1分間観察した。

検査項目：振戦，間代性痙攣，強直性痙攣，呼吸

(2) ハンドリング時の観察

動物の体躯をやさしく背側から掴み，ケージから取り出して観察した。

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

(3) オープンフィールドでの観察

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

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

7.10.2.2 機能検査

(1) 刺激に対する反応性

オープンフィールド内で検査した。

検査項目：接近反応，接触反応，聴覚反応，テールピンチ反応，空中正向反射

(2) 握力測定

デジタルフォースゲージ[イマダ：DPS-5]を用いて測定した。

検査項目：前肢握力，後肢握力

7.10.2.3 自発運動量の測定

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

7.10.3 体重

雄試験動物および雄回復動物とも第 1, 8, 15, 22, 29, 36, 42 および 43 日、さらに雄回復動物では第 50 および 56 日に測定した。雌サテライト動物は雄回復動物と同様の頻度で測定した。雌試験動物は第 1, 8 および 15 日、交尾した雌は妊娠 0, 7, 14 および 20 日、分娩した雌は哺育 0 および 4 日に測定した。測定には電子上皿天秤 (PB3002-S: メトラー・トレド株式会社, EB-3200S: 株式会社島津製作所) を用いた。

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

7.10.4 摂餌量

雄試験動物および雄回復動物は、第 1~8, 8~15, 15~22, 22~29, 29~36, 36~38, 43~50 日および 50~52 日、雌サテライト動物は第 1~8, 8~15, 15~22, 22~29, 29~36, 36~42, 43~50 日および 50~56 日に測定した。雌試験動物は体重測定と同じ頻度で測定した。ただし、交配期間中で同居している間は測定しなかった (15~22 日は全例交配中のため測定せず)。雌との交尾が確認された以後の雄の測定は、至近測定日から開始した。測定には電子上皿天秤 (PB3002-S: メトラー・トレド株式会社, EB-3200S: 株式会社島津製作所) を用いた。いずれも各ケージごとの風袋込み重量を測定し、各測定日間の 1 匹あたりの 1 日平均摂餌量を算出した。

7.10.5 血液学検査

雄試験動物では第 42 日、雄回復動物および雌サテライト動物では第 56 日、雌試験動物では哺育 4 日に、全生存動物を午後 4 時頃より絶食させた。測定対象動物 (採血動物) として、雄試験動物は動物番号の小さい順に 5 例、雄回復動物および雌サテライト動物は全例、雌試験動物は分娩日が早く動物番号の小さい順に 5 例とした。絶食翌日の計画解剖時に前述の動物をペントバルビタールナトリウム (ネンブタール, 大日本製薬株式会社) を腹腔内投与して麻酔し、後大静脈より採血した。採取した血液を用いて下記の項目を検査した。(9), (10) の測定には、凝固阻止剤として 3.2 w/v % クエン酸三ナトリウム水溶液を使用し、12,000 rpm (最大遠心加速度 12,000 g), 4℃, 3 分間遠心分離して得られた血漿を用いた。その

他の項目の測定には、凝固阻止剤 EDTA-2K で処理した血液を用いた。なお、分娩しなかった雌は 7.10.8.2 項で示す剖検時期の前日、午後 4 時頃より絶食させたが、採血および測定は実施しなかった。残余の血液および血漿は検査終了後に廃棄した。

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

測定機器：

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

7.10.6 血液生化学検査

計画解剖時に採取した血液の一部を室温・遮光下で 30 分以上静置後、3,000 rpm (最大遠心加速度 2,050g), 約 4℃, 10 分間遠心分離し、得られた血清を用いて下記の項目を測定した。採血動物の雌雄全例について採血当日に測定した。残余の血清は約-80℃ (許容範囲：-60℃ 以下) のフリーザー内で保存し、試験終了までに廃棄した。

項 目	方 法
(1) ASAT (GOT)	UV-rate法 (JSCC改良法)
(2) ALAT (GPT)	UV-rate法 (JSCC改良法)
(3) γ GT	γ -グルタミル-p-ニトロアニリド基質法 (SSCC改良法)
(4) ALP	p-ニトロフェニルリン酸基質法 (JSCC改良法)
(5) 総ビリルビン	酵素法 (BOD法)

(6) 尿素窒素	酵素-UV法 (Urease-LEDH法)
(7) クレアチニン	酵素法 (Creatininase-POD法)
(8) グルコース	酵素法 (HK-G6PDH法)
(9) 総コレステロール	酵素法 (CO-HDAOS法)
(10) トリグリセライド	酵素法 (GPO-HDAOS法, グリセリン消去法)
(11) 総蛋白	Biuret法
(12) アルブミン	BCG法
(13) A/G比	(11), (12)より算出
(14) カルシウム	OCPC法
(15) 無機リン	酵素法 (PNP-XOD-POD法)
(16) ナトリウム (Na)	イオン選択電極法
(17) カリウム (K)	イオン選択電極法
(18) クロール (Cl)	イオン選択電極法

測定機器：TBA-200FR (株式会社東芝)

7.10.7 雄の尿検査

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

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

測定機器：クリニテック 100 (バイエル メディカル株式会社)

7.10.8 病理学検査

7.10.8.1 器官重量

計画解剖動物のうち、雄試験動物では各群の動物番号の小さい順に5例、雄回復動物および雌サテライト動物では全例、雌試験動物では分娩日が早く動物番号の小さい順に5例の下記の器官重量を測定した(両側性の器官はまとめて測定した)。

雄は計画解剖動物全例について精巣および精巣上体を測定した。測定には電子天秤 (AW120, ED-H60: 株式会社島津製作所) を用いた。また、解剖日の体重を測定し、それに基づいて相対重量 (対体重比) を算出した。全出産児が死亡した母動物および分娩しなかった雌の器官重量は測定しなかった。

脳, 心臓, 肝臓, 腎臓, 副腎, 胸腺, 脾臓, 精巣, 精巣上体

7.10.8.2 病理解剖検査

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

7.10.8.3 病理組織学検査

全動物の下記の器官・組織および全出産児が死亡した母動物の乳腺を採取し, 10v/v%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定し, 保存した。ただし, 雄の精巣および精巣上体はブアン液で固定後, 10v/v%中性リン酸緩衝ホルマリン液に保存した。

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

対照群と 300 mg/kg 群の投与後解剖動物のうち, 雄試験動物では動物番号の小さい順に 5 例, 雌試験動物では分娩日が早く動物番号の小さい順に 5 例の上記器官・組織, 対照群を含む全動物の肉眼的異常部位について, 常法に従ってパラフィン包埋切片, ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し, 鏡検した。

この結果, 被験物質に起因すると思われる変化が, 300 mg/kg 群の雄の腎臓および雌雄の膀胱で認められた。このため, 投与後解剖動物では 10 および 60 mg/kg 群の上記と同様の基準で選択した雌雄各 5 例, 回復期間終了後の解剖動物全例について, 雄の腎臓と雌雄の膀胱を検査した。

7.11 生殖発生毒性に関する観察・検査項目

7.11.1 生殖機能検査

7.11.1.1 性周期

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

7.11.1.2 交配

各群の雄と雌試験動物で雄 1 雌 1 の交配対を設け、第 15 日（交配開始日）の夕方から最大 13 日間昼夜同居させた。交配開始日の翌日から雌の膣垢を毎日午前中に採取し、膣栓あるいは膣垢標本中に精子が認められた場合を交尾成立とし、その日を妊娠 0 日とした。これらの結果から次の項目を算出した。

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

7.11.2 分娩および哺育の観察

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

7.11.3 哺育終了後の検査

母動物は剖検時に卵巣および子宮を摘出して黄体数および着床数を検査した。また、非分娩雌も同様に検査し、着床の有無を確認した。これらの結果から次の項目を算出した。

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

7.11.4 新生児の観察・検査

7.11.4.1 新生児の観察

哺育 0 日に出産児数（出產生児数、死産児数）、性別および外表異常の有無を検査した。その後は、一般状態、死亡の有無等を毎日観察した。これらの結果から次の項目を算出した。

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

7.11.4.2 体重

生後 0 および 4 日に全生存児を個体ごとに測定した。測定には電子上皿天秤 (PB3002-S: メトラー・トレド株式会社) を用いた。また、生後 0 および 4 日の体重より同腹児単位で腹平均を算出し、増加量を求めた。

7.11.4.3 剖検

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

7.12 統計学的解析

新生児に関するデータは、母動物毎に算出した数値を標本単位とした。

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

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

多重比較検定

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

Kruskal-Wallis と Dunnett 型の多重比較

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

Wilcoxon の順位和検定
病理組織学検査

Fisher の直接確率法

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

7.13 コンピュータシステムの使用

以下に示すデータの収集，算出および集計には安全性試験システム（MiTOX，三井造船システム技研株式会社）を使用した．当該システムのコンピュータプロトコールにはデータ収集範囲，データ収集の日程等を登録した．コンピュータシステムのプロトコール番号として B041794_（_は空白）を用いた．

データ収集および解析

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

データ集計

一般状態，剖検

8. 結果

8.1 反復投与毒性

8.1.1 一般状態

結果を Tables 1-6, Appendices 1-6 に示す。

投与後の症状として、流涎が 300 mg/kg 群の第 9 日から剖検までの間に、雄で全例、雌で 6 例に認められた。分娩未了が 10 mg/kg 群の 1 例（動物番号：50205）、全出産児死亡が 60 mg/kg 群の 1 例（動物番号：50304）に認められた。分娩未了の動物は分娩開始から 2 日間（妊娠 23 日～25 日、難産）を要しても分娩が完了しなかったため交尾確認後 26 日に、全出産児が死亡した母動物は哺育 0 日より下腹部の汚れを示し、哺育 2 日に出産児が全例死亡したためそれぞれ剖検した。回復期間中は雌雄ともに異常は認められなかった。

8.1.2 行動検査

8.1.2.1 詳細な症状観察

結果を Table 7, Appendices 7, 8 に示す。

投与期間中、雌雄とも被験物質の影響と考えられる変化は認められなかった。

8.1.2.2 機能検査

結果を Table 8, Appendices 9, 10 に示す。

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

8.1.2.3 自発運動量の測定

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

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

8.1.3 体重

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

300 mg/kg 群の雄で体重増加の抑制が第 8 日から 42 日まで認められた。同群の雌では体重増加量が対照群と比べ第 15 日に低値を示しただけであったが、妊娠期間中では体重増加の抑制傾向を示した。

その他、10 および 60 mg/kg 群の雌で哺育 4 日の体重増加量が対照群と比べ低値を示した。しかし、300 mg/kg 群では変化がないことから分娩に伴う一時的な低値と考えられる。

回復期間中は雌雄とも対照群との間に有意差は認められなかった。

8.1.4 摂餌量

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

雌雄の投与期間および回復期間のいずれにも、各被験物質投与群と対照群の間に有意差は認められなかった.

8.1.5 血液学検査

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

投与終了後の検査では、網赤血球数の高値が 300 mg/kg 群の雄に認められた. 回復終了後の検査では、同群の前述の項目が低値を示し、回復したものと考えられる. 10, 60 mg/kg 群の雄および雌では、対照群との間に有意差は認められなかった.

8.1.6 血液生化学検査

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

投与終了後の検査で無機リンの低値が 300 mg/kg 群の雌で認められた.

回復終了後の検査で γ GT の低値が 300 mg/kg 群の雌で認められたが、投与終了後検査では変化がなかったことから、偶発的な変化と考えられる.

雄および 10, 60 mg/kg 群の雌では、対照群との間に有意差は認められなかった.

8.1.7 雄の尿検査

結果を Table 30, Appendix 32 に示す.

各被験物質投与群とも変化は認められなかった.

8.1.8 器官重量

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

投与期間終了後の検査で、腎臓の絶対重量の高値傾向、相対重量の高値が 300 mg/kg 群の雄で認められた.

回復期間終了の検査では、腎臓の絶対重量の高値傾向、相対重量の高値、肝臓の相対重量の高値が 300 mg/kg 群の雄、肝臓および脾臓の相対重量の高値が同群の雌で認められた.

なお、心臓の絶対重量の低値が 300 mg/kg 群の雌でみられたが、解剖時の体重が低値傾向を示していること、相対重量に変化がないことから偶発的な変化と考えられる. その他、10, 60 mg/kg 群の雌雄とも対照群との間に有意差は認められなかった.

8.1.9 剖検所見

結果を Table 37, Appendices 39, 40 に示す.

生殖器系への変化として、投与後解剖動物では両側性の精巣の小型および軟化な

らびに両側性の精巣上体の小型が 60 mg/kg 群の 1 例（動物番号：00303）、両側性の精巣上体の黄色化が同群の 1 例（動物番号：00311）、回復後解剖動物では両側性の精巣の小型が 300 mg/kg 群の 1 例（動物番号：00408）に認められた。上記の投与後解剖動物はいずれも雌との交尾が認められ、その相手雌は受胎していることから生殖機能に影響を及ぼすものではないと考えられる。なお、本所見は対照群でもしばしば観察されることから、被験物質に起因する変化ではないと判断した。

分娩未了の 10 mg/kg 群の 1 例（動物番号：50205、非分娩動物）では、左子宮角における胎児遺残および同側卵巣における卵巣嚢の拡張が認められた。また、妊娠 26 日に剖検したことから、遺残した胎児は正常より大型であった。全出産児が死亡した 60 mg/kg 群の 1 例（動物番号：50304）では、胸腺および脾臓の小型化が認められた。

その他、投与後および回復後解剖動物でいくつかの肉眼的変化が認められたが、用量群に関係なく散発的な発現であることから被験物質とは関連のない変化と判断した。

8.1.10 病理組織所見

結果を Table 38, Appendices 39, 40 に示す。

被験物質に起因すると思われる変化が雄の腎臓および雌雄の膀胱に認められた。その発現状況を文中表 1 にまとめた。

文中表 1 被験物質に起因すると思われる病理組織変化とその発現状況

器官名	性別 運命情報 用量 (mg/kg) 検査動物数	雄						雌						
		投与後解剖				回復後解剖		投与後解剖				回復後解剖		
		0	10	60	300	0	300	0	10	60	300	0	300	
		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
所見		グレード												
腎臓	硝子滴の沈着	+	0	1	1	0	1	1	0		0		0	0
		++	0	0	0	5	0	0	0		0		0	0
膀胱	粘膜上皮の単純過形成	+	0	0	2	4	0	0	0	0	0	4	0	3
		グレード：+, 軽微；++, 軽度												

腎臓では、近位尿細管上皮における硝子滴沈着の増強が投与後解剖動物の 300 mg/kg 群の雄で認められた。すなわち、300 mg/kg 群では軽度の硝子滴が雄全例、10 および 60 mg/kg 群では軽微な変化が雄各 1 例に認められた。なお、回復後の対照群でも軽微な変化が雄 1 例にみられていることから、10 および 60 mg/kg 群の変化は自然発生性の変化と考えられる。一方、回復終了後の 300 mg/kg 群でも軽微な変化が雄 1 例にみられただけで、休薬により回復を示しているものと考えられる。

膀胱では、軽微な膀胱粘膜の単純過形成が 60 mg/kg 群の雄 2 例、300 mg/kg 群の

雌雄各 4 例に認められた。回復後の解剖動物では軽微な変化が 300 mg/kg 群の雌 3 例に認められ、回復期間を経ることで雄では消失、雌では消失しなかった。なお、粘膜固有層におけるリンパ球浸潤が、300 mg/kg 群の投与後解剖動物および回復後解剖動物のそれぞれ雌雄各 1 例に認められた。この変化は自然発生的にみられる程度であり発現頻度も低いことから、被験物質とは関連のない変化と判断した。また、これらリンパ球浸潤を示した動物では、粘膜の単純過形成が 300 mg/kg 群の回復後解剖動物の雄 1 例を除き認められた。しかし、他の粘膜の単純過形成を示した動物ではリンパ球浸潤がないことから、リンパ球浸潤と過形成との間に明確な関連性はないものと考えられる。

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

剖検時、胎児遺残と卵巣囊の拡張がみられた非分娩動物では、卵巣囊および周囲脂肪組織に炎症性細胞浸潤が認められ、卵巣の黄体細胞の壊死が顕著であった。なお、対側卵巣には異常は認められなかった。胸腺および脾臓の小型化が認められた全出産児が死亡した母動物では、胸腺は萎縮していたが、脾臓には組織学的異常は認められなかった。

8.2 生殖発生毒性

8.2.1 生殖機能

結果を Table 39, Appendices 41, 42 に示す。

性周期検査では、4 日周期を示した動物が対照群、10, 60 および 300 mg/kg 群でそれぞれ 12 例中、10, 11, 9 および 12 例であり、被験物質による性周期の延長あるいは短縮は認められなかった。また、異常性周期を示す動物は認められなかった。

交尾は各群の全例で成立し、交尾率、受胎率、交尾所要日数、交尾成立までに逸した発情期の回数ともに被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

8.2.2 分娩および哺育状態

結果を Table 40, Appendix 43 に示す。

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

分娩状態の観察では、分娩未了が 10 mg/kg 群の 1 例（動物番号：50205）に認められた。妊娠 23 日の観察では新生児 2 例の娩出がみられたが、翌日には 2 例とも食殺され、母動物の子宮内には胎児が触診により確認された。本動物の観察を続けたが分娩が完了しなかったため、妊娠 26 日に剖検し、子宮内に胎児 3 例の

遺残を確認した。全出産児の死亡が 60 mg/kg 群の 1 例（動物番号：50304）で哺育 2 日にみられたが、当該母動物は分娩後に授乳、胎盤摂取、新生児回集などの哺育行動を示さなかった。その他の母動物に分娩および哺育行動の異常は認められなかった。

8.2.3 新生児への影響

8.2.3.1 新生児の観察

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

生後 0 日および 4 日の生存児の性比が 10 mg/kg 群、生後 4 日の生存児の性比が 300 mg/kg 群でそれぞれ対照群と比べ有意差が認められた。その他、出産児数、出生率および新生児の 4 日生存率では被験物質投与群と対照群との間に有意差はなく、一般状態においても被験物質に起因する変化は認められなかった。なお、外表異常として無尾および鎖肛の合併が 60 mg/kg 群の雄 1 例で認められたが、1 例にみられただけで、300 mg/kg 群では観察されていないことから、被験物質と関連のない自然発生性の変化と判断した。

8.2.3.2 体重

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

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

8.2.3.3 剖検

結果を Table 46, Appendix 49 に示す。

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

9. 考察および結論

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

反復投与毒性

投与後の流涎が 300 mg/kg 群で雄全例、雌 6 例に認められた。製造者の安全データシートによれば接触、経口、吸入の各経路において刺激を有すること[3]、被験物質の類似物質であるシクロヘキサンは皮膚刺激物質であることが知られている[2]ことから、流涎は被験物質が有する刺激作用により誘発された変化と考えられる。その他、投与期間中には被験物質に起因する変化は認められなかった。分娩未了が 10 mg/kg 群、全出産児死亡が 60 mg/kg 群で各 1 例にみられたが、300 mg/kg 群では分娩および哺育行動の異常が認められていないことから、被験物質と関連のない偶発的な変化と考えられる。なお、詳細な症状観察、機能検査および自発運動量測定でも被験物質の影響はなく、神経症状を示唆する変化は認められなかった。

病理学検査の結果、被験物質に起因する変化として腎臓の近位尿細管上皮における硝子滴沈着の増強が 300 mg/kg 群の雄、膀胱粘膜の単純過形成が 60 mg/kg 以上の群の雄および 300 mg/kg 群の雌で認められた。腎臓における硝子滴の沈着は、蛋白質が尿細管上皮に再吸収されることで発現する変化であり、雄ラットでは種々の化学物質投与によって α 2U グロブリンを含む硝子滴の発現が増強するとされている[5]。本試験でも雄においてのみ発現し、300 mg/kg 群ではその程度が増強された。また、器官重量では腎臓重量の高値が 300 mg/kg 群の雄で認められ、組織学的変化に起因するものと考えられる。

膀胱における膀胱粘膜の単純過形成は、種々の原因による移行上皮の損傷部における再生像であり、毒性学的な刺激を除去すれば正常に回復するとされている[6]。本試験では 2 週間の回復期間により雄では消失したが、雌での回復性は認められなかった。剖検および病理組織学検査では、生殖器系に対し被験物質に起因する変化は認められなかった。

体重増加の抑制が投与期間中の 300 mg/kg 群の雌雄で認められた。網赤血球数の高値が 300 mg/kg 群の雄でみられたが、造血器系の重量変化や組織学検査でも異常がなく、その影響の程度としては軽度なものと考えられる。血液生化学検査では無機リンの低値が 300 mg/kg 群の雌で認められた。しかし、無機リンの低下と関連すると考えられる上皮小体機能亢進や腎尿細管の再吸収障害などを示唆する病理組織学変化がみられなかったことから、その要因は不明であった。器官重量

では、回復期間終了後の検査で、肝臓の相対重量の高値が 300 mg/kg 群の雄、肝臓および脾臓の相対重量の高値が同群の雌で認められた。投与期間終了後の検査でも同器官は高値傾向を示し、被験物質の影響が疑われた。しかし、血液検査、血液生化学検査および病理組織学検査などから重量増加を示唆する変化が認められていないことから、毒性学的に重要な変化ではないと考えられる。

被験物質に起因する上述の変化は、回復期間により対照群と同様となるか、あるいは消失し、回復傾向を示しているものと考えられる。しかし、雄の腎臓重量、雌の膀胱粘膜の単純過形成については明確な回復性が認められなかった。

生殖発生毒性

性周期、交尾率、受胎率、分娩率、妊娠期間、黄体数、着床数、着床率、出産率、分娩および哺育行動のいずれにも被験物質に起因する変化は認められず、親動物に対し生殖機能への影響はないと考えられる。

新生児の検査において、生後 0 日および 4 日の生存児の性比が 10 mg/kg 群、生後 4 日の生存児の性比が 300 mg/kg 群でそれぞれ対照群と比べ有意差が認められた。しかし、生後 0 日の時点の全出産児における性比には有意差がないこと、被験物質投与群で雌雄の偏りについて一定の傾向がないこと、対照群における死亡児の偏りが認められたことから、被験物質と関連のない偶発的な変化と考えられる。その他の検査では、出産児数、出生率、生後 4 日の生存率、外表、一般状態、体重および剖検のいずれにも被験物質に起因する変化は認められなかった。したがって、被験物質は次世代の発生および発育へ影響を及ぼすものではないと考えられる。

以上のように、クロロシクロヘキサンを反復経口投与した結果、一般毒性学的な主な変化として、300 mg/kg 群で投与後の流涎および体重増加の抑制が雌雄、腎臓における硝子滴の沈着と重量増加が雄、さらに 60 mg/kg 以上の群の雄および 300 mg/kg 群の雌で膀胱粘膜の単純過形成が認められた。これらの変化は 2 週間の回復期間により回復傾向を示したが、雄の腎臓重量および雌の膀胱粘膜の単純過形成は 2 週間以上の回復期間が必要と考えられた。生殖発生毒性への影響は親動物および新生児に対しても被験物質に起因する変化は認められなかった。

したがって、本試験条件下における反復投与毒性に関する無影響量は雄で 10 mg/kg/day、雌で 60 mg/kg/day、生殖発生毒性に関する無影響量は雌雄の親動物および児動物とも 300 mg/kg/day と考えられる。

10. 参考文献

- [1] 有機化合物辞典, 株式会社講談社, 東京, 1985, p 285.
- [2] 化学物質毒性ハンドブック第Ⅱ巻, 丸善株式会社, 東京, 1999, p 140-144.
- [3] 製品安全データシート, クロロシクロヘキサン, 純正株式会社, 2005.
- [4] 星野信人ら, クロロシクロヘキサンのラットを用いた経口投与による急性毒性試験, 三菱化学安全科学研究所 (試験番号: B041793), 2006.
- [5] Greaves P. Urinary system, Kidney. Hyaline droplets. In: Greaves P. editor. Histopathology of preclinical toxicity studies. 2nd.ed. Amsterdam: Elsevier; 2000. p. 575-9.
- [6] 福島昭治. 膀胱/尿管/尿道. 増殖性および腫瘍性病変. 過形成. In: 前川昭彦 責任編集. 毒性病理組織学. 名古屋: 日本毒性病理学会; 2000. p. 272.

図および群別表

目 次

Fig. 1	運動量(雄).....	1
Fig. 2	運動量(雌).....	2
Fig. 3	体重(雄).....	3
Fig. 4	体重(雌).....	4
Fig. 5	体重(雌サテライト動物).....	5
Fig. 6	摂餌量(雄).....	6
Fig. 7	摂餌量(雌).....	7
Fig. 8	摂餌量(雌サテライト動物).....	8
Table 1	一般状態(雄).....	9
Table 2	一般状態(雌 交配前期間).....	12
Table 3	一般状態(雌 交配期間).....	13
Table 4	一般状態(妊娠期間).....	14
Table 5	一般状態(哺育期間).....	18
Table 6	一般状態(雌サテライト動物).....	20
Table 7	詳細な症状観察(雄・雌).....	23
Table 8	機能検査(雄・雌).....	58
Table 9	自発運動量の測定(雄).....	59
Table 10	自発運動量の測定(雌).....	60
Table 11	体重(雄).....	61
Table 12	体重(雌 交配前期間).....	62
Table 13	体重(妊娠期間).....	63
Table 14	体重(哺育期間).....	64
Table 15	体重(雌サテライト動物).....	65
Table 16	体重増加量(雄).....	66
Table 17	体重増加量(雌 交配前期間).....	67
Table 18	体重増加量(妊娠期間).....	68
Table 19	体重増加量(哺育期間).....	69
Table 20	体重増加量(雌サテライト動物).....	70

Table 21 摂餌量(雄).....	71
Table 22 摂餌量(雌 交配前期間).....	72
Table 23 摂餌量(妊娠期間).....	73
Table 24 摂餌量(哺育期間).....	74
Table 25 摂餌量(雌サテライト動物).....	75
Table 26 血液学検査(雄).....	76
Table 27 血液学検査(雌).....	80
Table 28 血液生化学検査(雄).....	84
Table 29 血液生化学検査(雌).....	86
Table 30 尿検査(雄).....	88
Table 31 器官重量(雄 絶対重量).....	90
Table 32 器官重量(雌 絶対重量).....	92
Table 33 器官重量(雌サテライト動物 絶対重量).....	93
Table 34 器官重量(雄 相対重量).....	94
Table 35 器官重量(雌 相対重量).....	96
Table 36 器官重量(雌サテライト動物 相対重量).....	97
Table 37 剖検所見.....	98
Table 38 病理組織所見.....	101
Table 39 生殖機能検査.....	112
Table 40 分娩成績.....	113
Table 41 生存率(F1児動物).....	114
Table 42 一般状態(F1児動物).....	115
Table 43 体重(雄・雌 F1児動物).....	116
Table 44 体重増加量(雄・雌 F1児動物).....	118
Table 45 外表異常(F1児動物).....	120
Table 46 剖検所見(F1児動物).....	121

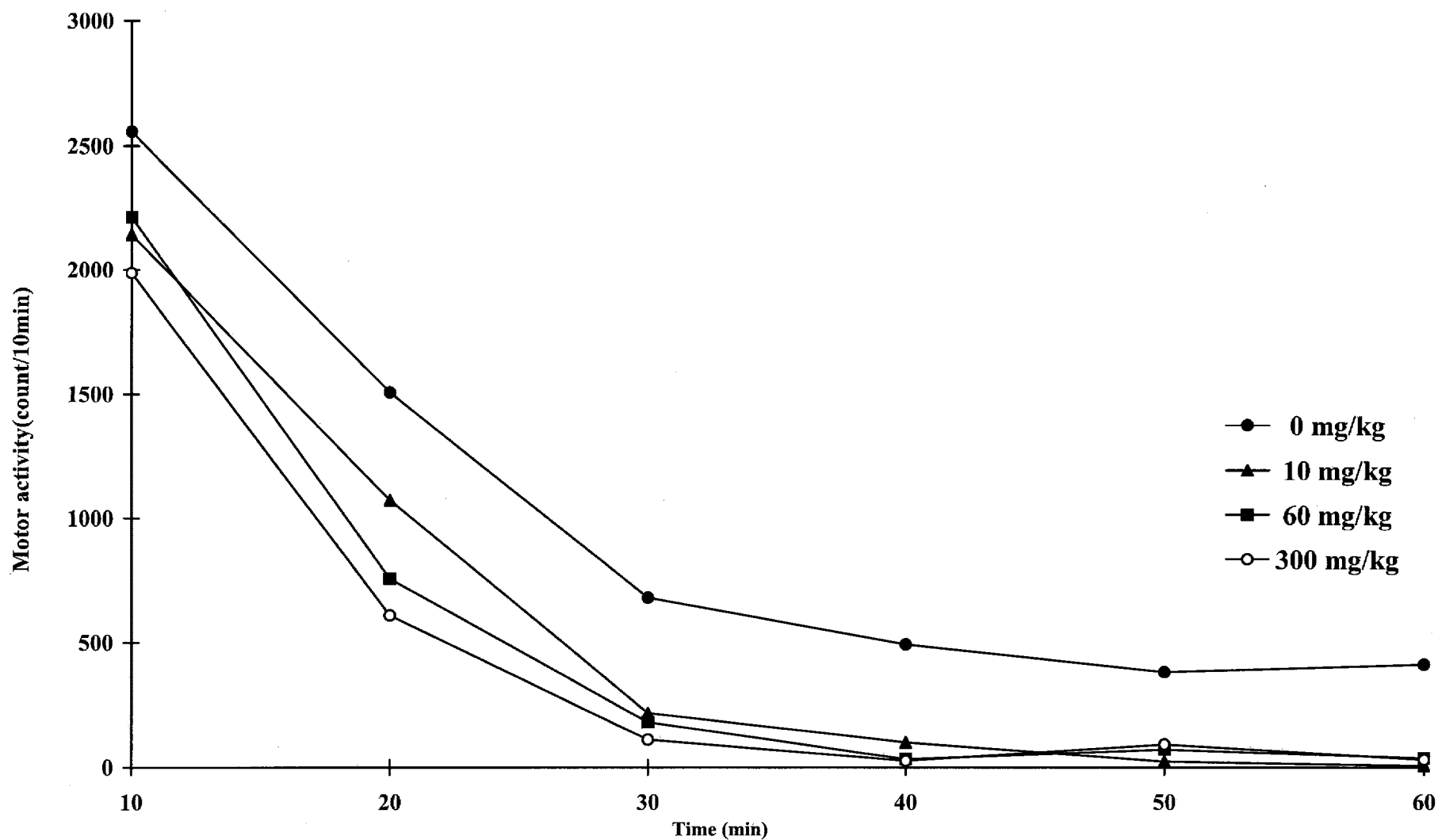


Fig.1 Motor Activity of male rats treated orally with Chlorocyclohexane in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

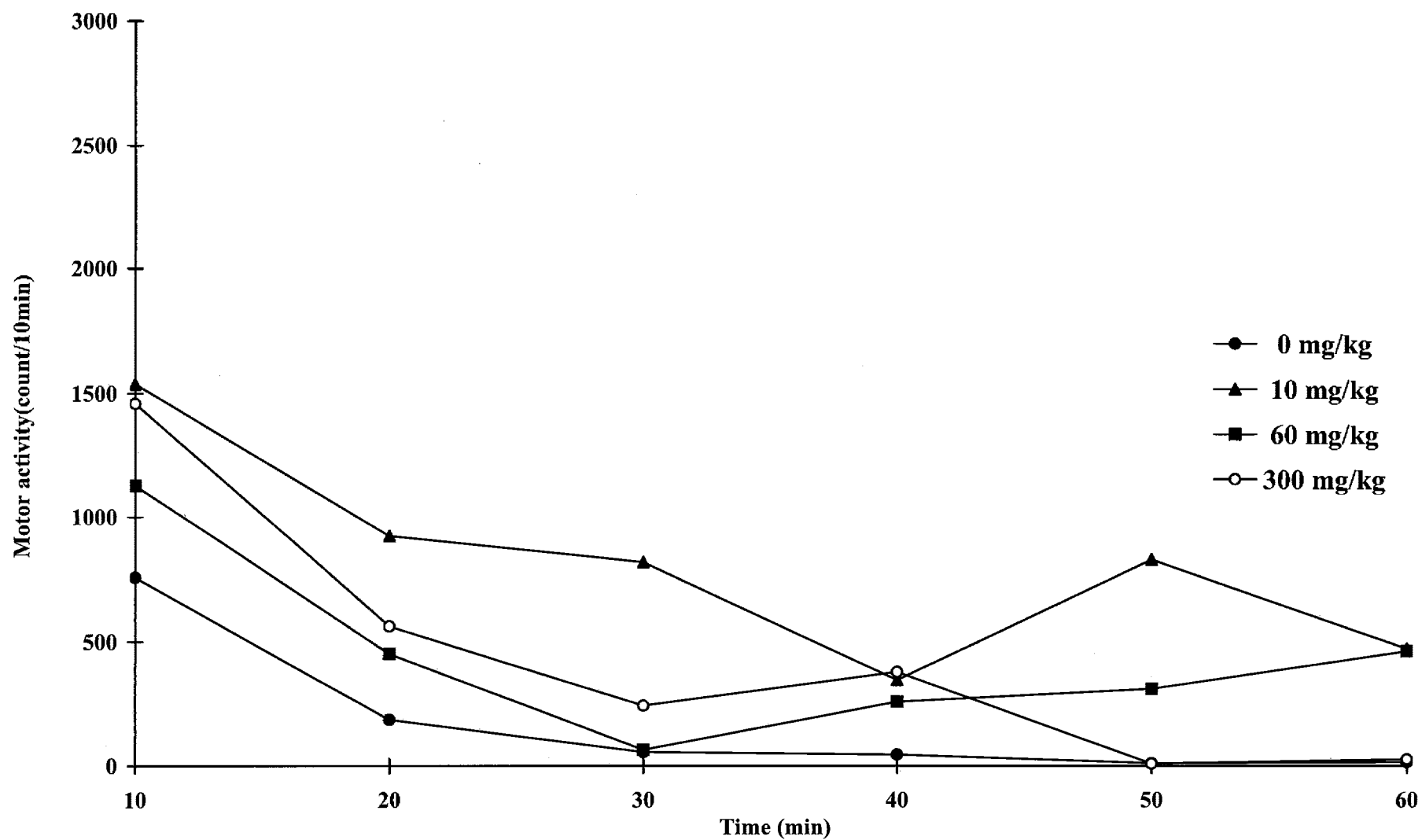


Fig.2 Motor Activity of female rats treated orally with Chlorocyclohexane in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

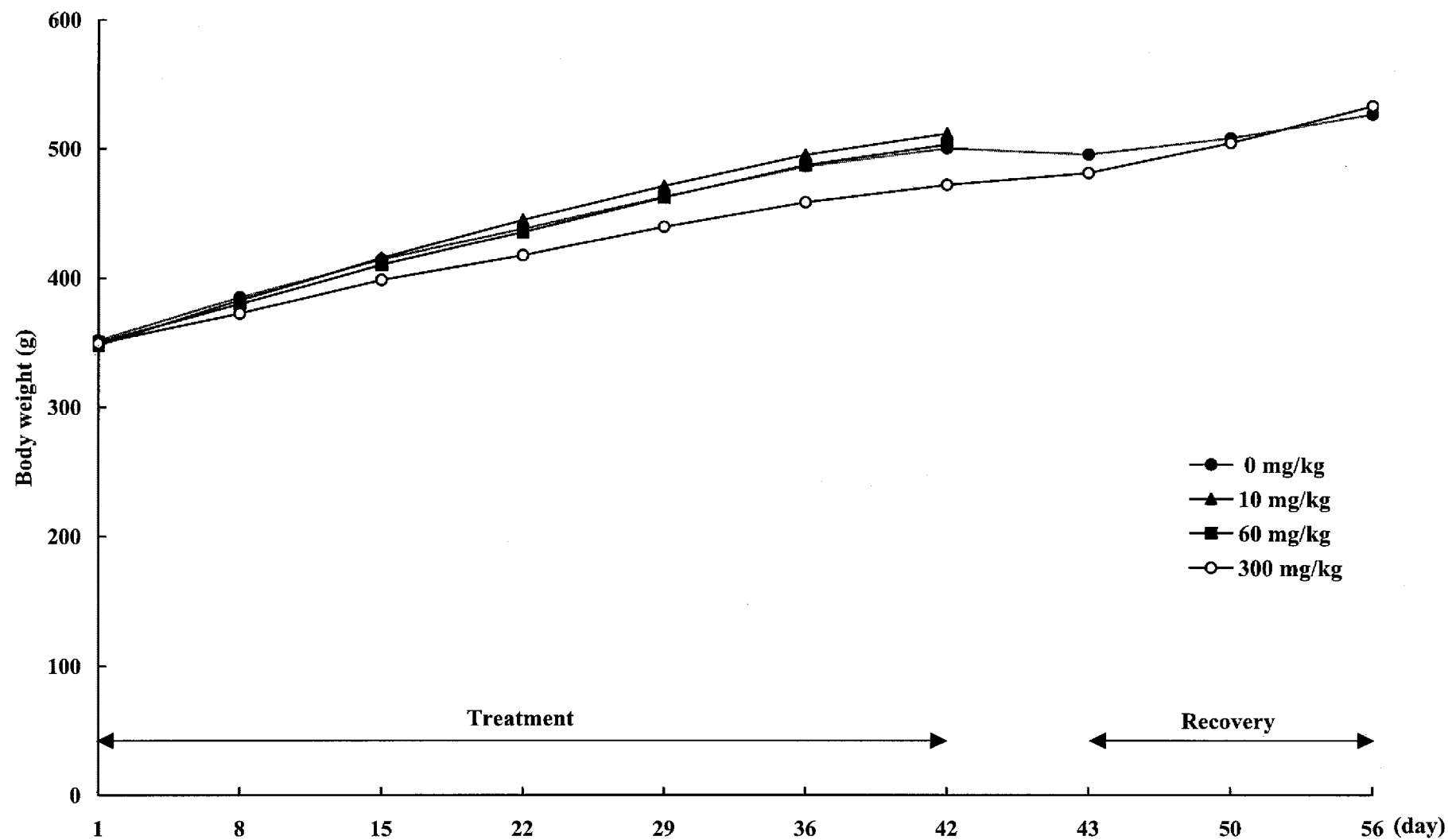


Fig.3 Body weight changes of male rats treated orally with Chlorocyclohexane in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

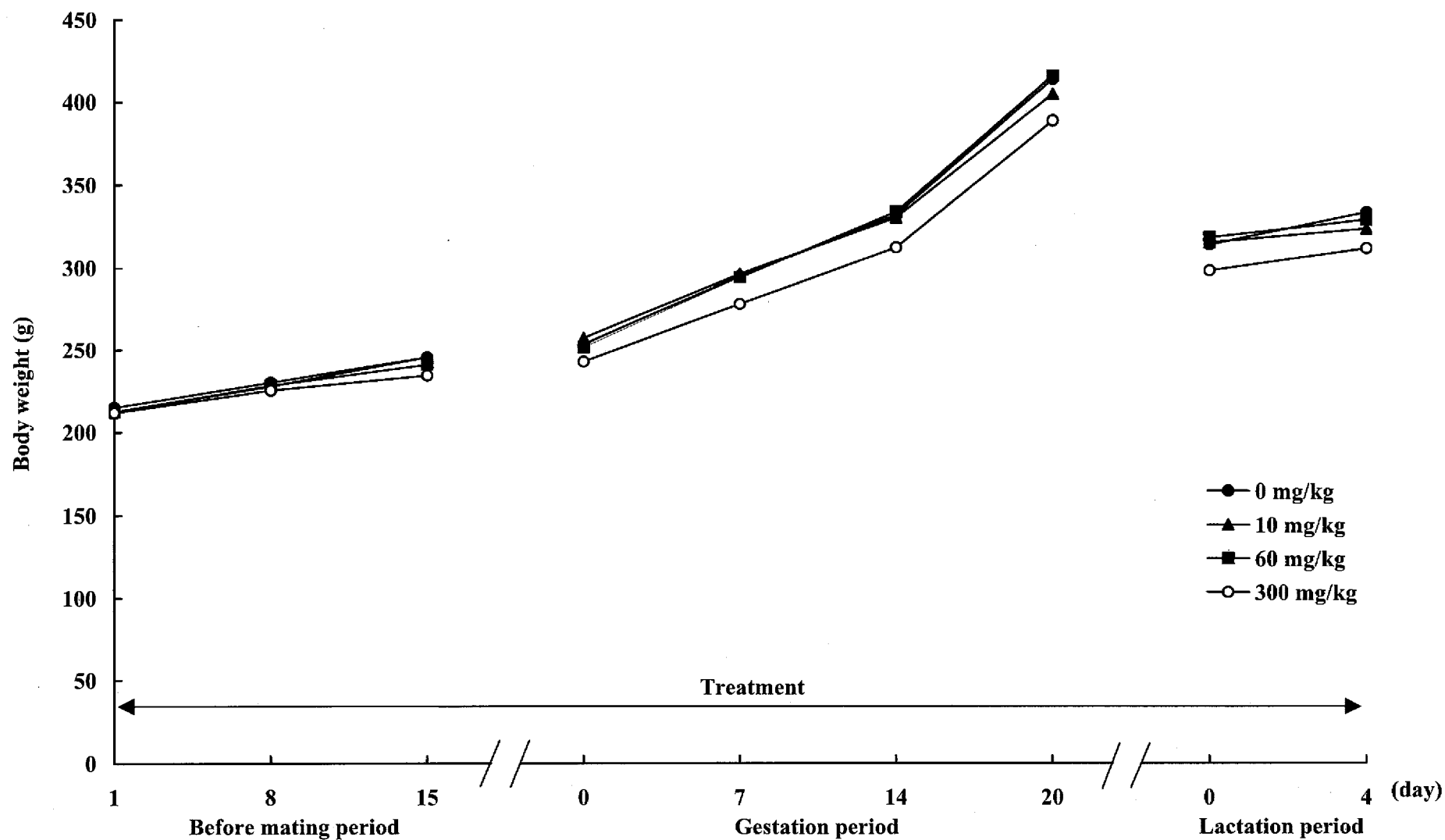


Fig.4 Body weight changes of female rats treated orally with Chlorocyclohexane in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

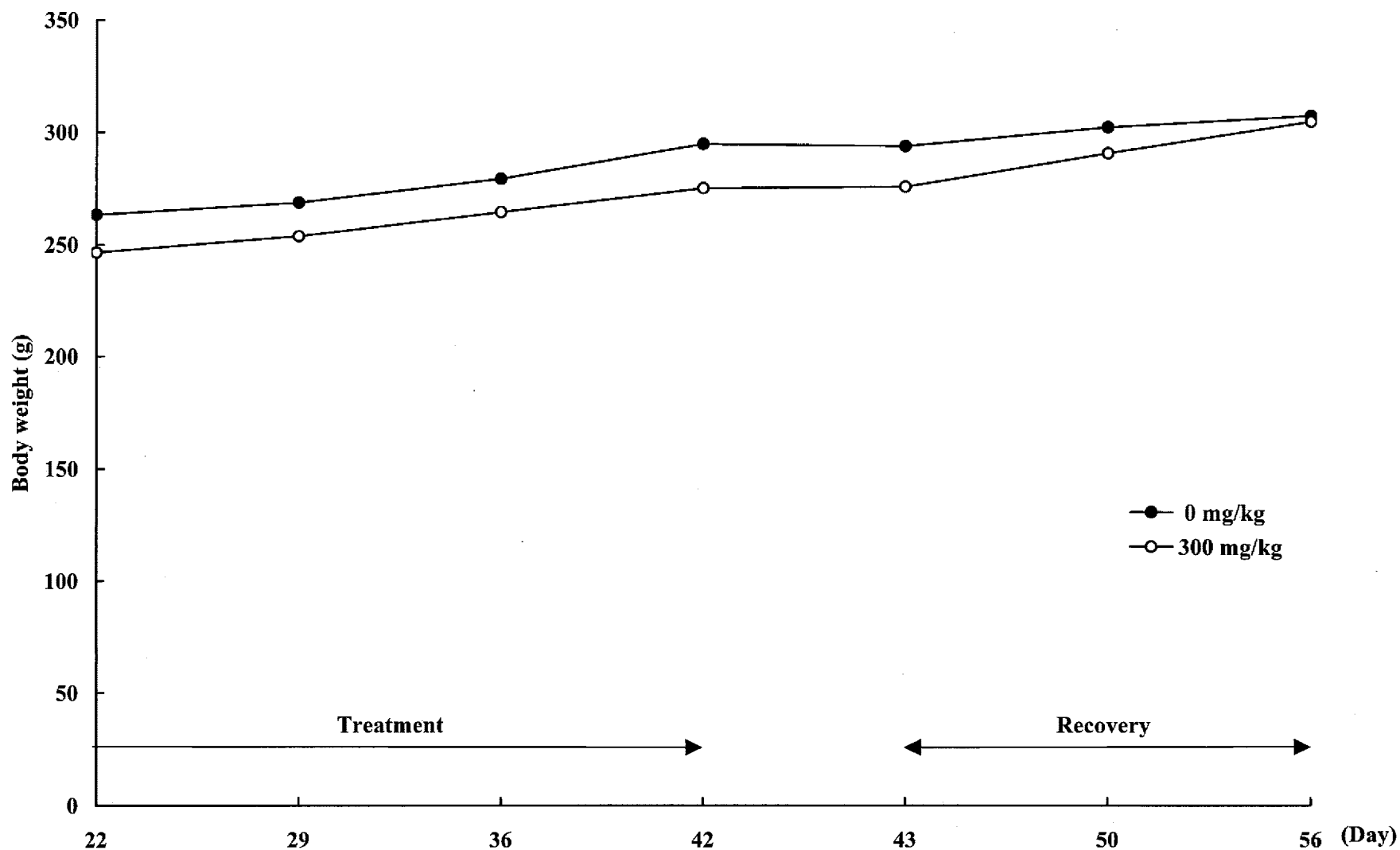


Fig.5 Body weight changes of female rats (satellite animal) treated orally with Chlorocyclohexane in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

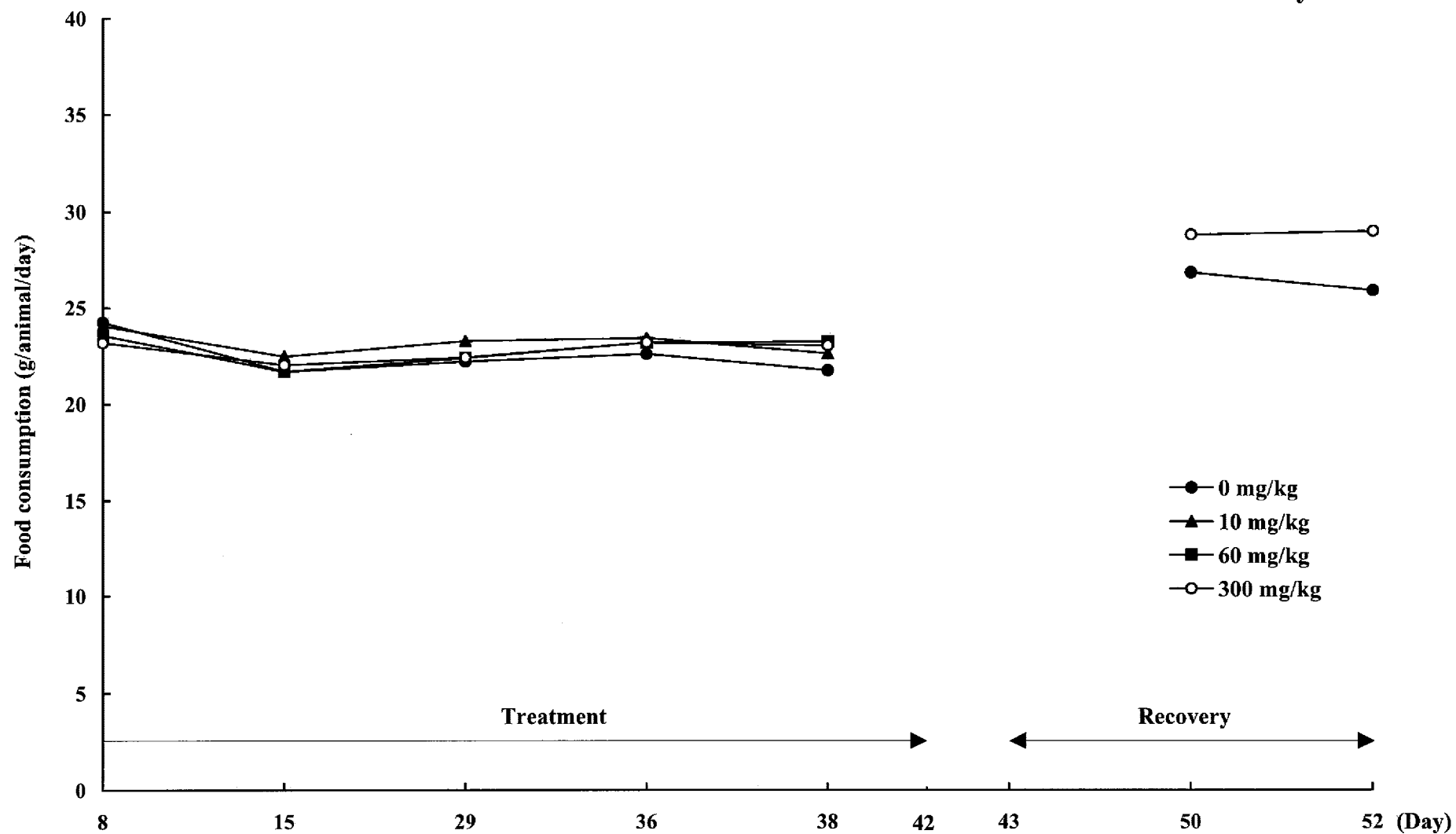


Fig.6 Food consumption of male rats treated orally with Chlorocyclohexane in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

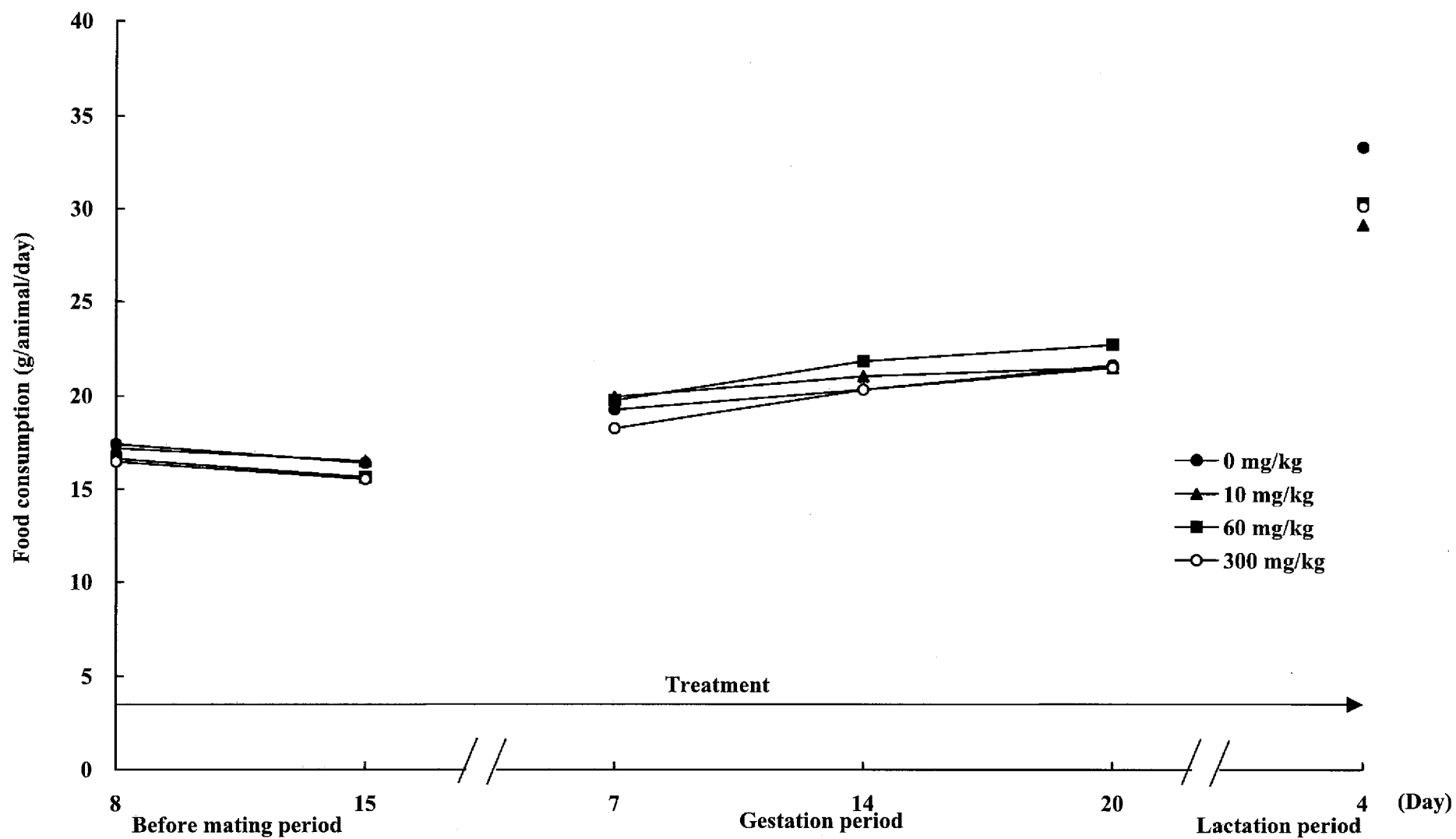


Fig.7 Food consumption of female rats treated orally with Chlorocyclohexane in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

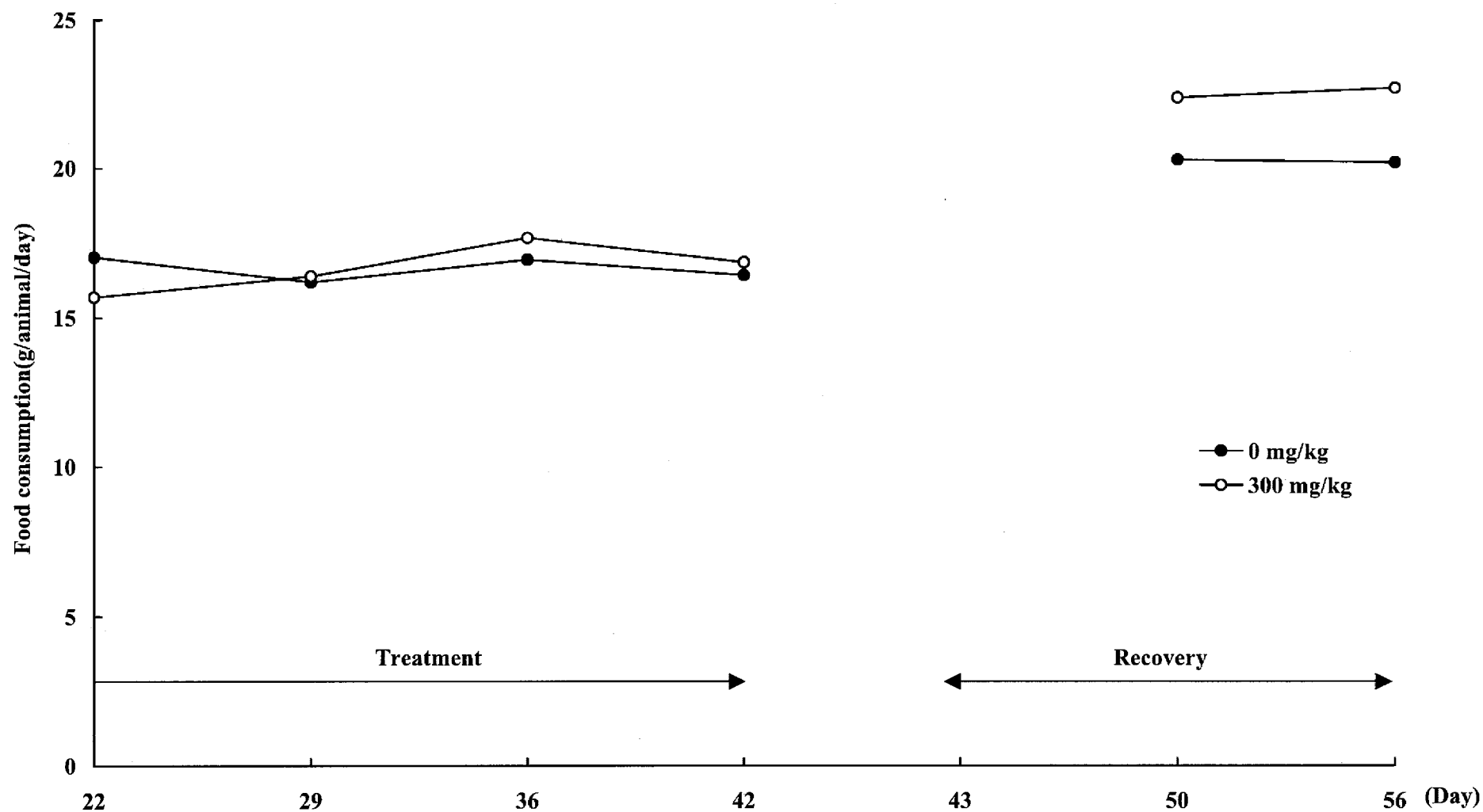


Fig.8 Food consumption of female rats (satellite animal) treated orally with Chlorocyclohexane in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day Time	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14		15		16		17		20
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20			
CCH 0	Number of Animals No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
CCH 10	Number of Animals No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
CCH 60	Number of Animals No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
CCH 300	Number of Animals No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12	10	12	9	12	8	12	6	12	5	12	8	12	7	12	7	
	Salivation	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	3	0	4	0	6	0	7	0	4	0	5	0	5

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

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day Time	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
CCH 0	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
CCH 10	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
CCH 60	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
CCH 300	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No Abnormality		12	7	12	6	12	7	12	5	12	6	12	5	12	6	12	5	12	6
	Salivation	1	0	5	0	6	0	5	0	7	0	6	0	7	0	6	0	7	0	6

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

Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Test Substance		Day	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57
Dose(mg/kg)	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20							
CCH	0	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	5	5	5	5	5	5
		No Abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	5	5	5	5	5	5
CCH	10	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12						
		No Abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12						
CCH	60	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12						
		No Abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12						
CCH	300	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	5	5	5	5	5	5
		No Abnormality	12	5	12	6	12	6	12	8	12	7	12	6	12	5	12	8	12	5	5	5	5	5	5
		Salivation	1	0	7	0	6	0	6	0	4	0	5	0	6	0	7	0	4	0	0	0	0	0	0

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

Table 2 Clinical Sign - Summary

Female

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day Time	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14		15	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
CCH 0	Number of Animals		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	No Abnormality		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
CCH 10	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
CCH 60	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
CCH 300	Number of Animals		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	No Abnormality		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	16	17	16	17	15	17	15	17	14	17	17	16
	Salivation	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0	2	0	3	0	0	0

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

Table 3 Clinical Sign - Summary Female (Mating period)

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

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

Table 4

Study No. B041794

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

Test Substance Dose (mg/kg)		Findings	/Day 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
CCH	0	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10		
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10		
CCH	10	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8	1	1
		No abnormality Incompleat delivery	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8	1	0 1
CCH	60	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8		
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8		
CCH	300	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	7		
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	7		

Table 4
Table Continued

Study No. B041794

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

Test Substance Dose (mg/kg)		Findings	/Day 25 26	
CCH	10	Number of animals	1	1
		No abnormality	0	0
		Incomplete delivery	1	1

Table 4
Table ContinuedClinical Sign (P0 Gestation) - Summary
Sex : Female Time 20 : After dosing

Test Substance		Findings	/Day																								
Dose (mg/kg)			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
CCH	0	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10		
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10		
CCH	10	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8	1	1
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8	1	0
		Incomplete delivery																								1	
CCH	60	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8		
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	8		
CCH	300	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	7		
		No abnormality	11	12	12	10	12	8	8	9	10	9	9	9	9	9	9	10	9	9	11	9	10	9	5		
		Salivation	1			2		4	4	3	2	3	3	3	3	3	3	2	3	3	1	3	2	3	2		

Table 4
Table Continued

Study No. B041794

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

Test Substance Dose (mg/kg)		Findings	/Day 25
CCH	10	Number of animals	1
		No abnormality	0
		Incomplete delivery	1

Table 5

Study No. B041794

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

Test Substance Dose(mg/kg)		Findings	/Day 0	1	2	3	4	5
CCH	0	Number of animals	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12
CCH	10	Number of animals	11	11	11	11	11	11
		No abnormality	11	11	11	11	11	11
CCH	60	Number of animals	12	12	12	11	11	11
		No abnormality	11	11	11	11	11	11
		Total litter loss			1			
		Soiled perineal region	1	1	1			
CCH	300	Number of animals	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12

Table 5
Table ContinuedClinical Sign (P0 Lactation) - Summary
Sex : Female Time 20 : After dosing

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	/Day				
		0	1	2	3	4
CCH 0	Number of animals	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12
CCH 10	Number of animals	11	11	11	11	11
	No abnormality	11	11	11	11	11
CCH 60	Number of animals	12	12	11	11	11
	No abnormality	11	11	11	11	11
	Soiled perineal region	1	1			
CCH 300	Number of animals	12	12	12	12	12
	No abnormality	10	9	11	9	9
	Salivation	2	3	1	3	3

Table 6 Clinical Sign - Summary

Female ‡

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day Time	16		17		18		19		20		21		22		23		24		25		26		27		28		29		30		31		32	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
CCH 0	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
CCH 300	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	4	5	4	5	4	5	4	5	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Salivation	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Table 6 Clinical Sign - Summary

Female #

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

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

Table 6 Clinical Sign - Summary

Female #

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day	57
CCH	Number of Animals		5
0	No Abnormality		5
CCH	Number of Animals		5
300	No Abnormality		5
	Salivation	1	0

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

#: Satellite animal

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

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

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

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

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

Items	Sex:		Male				Female			
	Test Substance:		CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH
	Dose (mg/kg):		0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:		12	12	12	12	17	12	12	17
Hand-held observations		(Criteria)								
Lacrimation	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
Open field observations										
Rearing	Mean		3.8	5.8	7.6	5.5	8.9	12.3	8.0	7.6
	S. D.		4.1	3.0	4.8	3.3	3.6	5.0	5.6	4.2
Arousal	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		12	12	12	12	17	12	12	17
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
	5		0	0	0	0	0	0	0	0
Urination	N		8	11	10	8	14	10	9	16
	P		4	1	2	4	3	2	3	1

See Annex 12.7 for details of criteria.

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

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

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

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:	Male				Female			
	Test Substance:	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH
	Dose (mg/kg) :	0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:	12	12	12	12	17	12	12	17
Hand-held observations		(Criteria)							
Lacrimation	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	P	0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	N	12	12	12	12	17	12	12	17
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
Open field observations									
Rearing	Mean	3.8	4.6	3.9	2.3	5.2	11.6	6.8	7.7
	S. D.	3.4	3.7	3.9	2.1	3.8	4.7	4.7	3.9
Arousal	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	12	12	12	12	17	12	12	17
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
Urination	N	8	7	8	9	15	12	12	17
	P	4	5	4	3	2	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:		Male				Female			
	Test Substance:		CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH
	Dose (mg/kg):		0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:		12	12	12	12	17	12	12	17
Hand-held observations		(Criteria)								
Lacrimation	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
Open field observations										
Rearing	Mean		2.1	2.4	1.1	1.1	4.8	6.4	7.4	5.6
	S. D.		3.2	3.5	1.9	1.6	3.5	6.5	4.3	5.0
Arousal	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		12	12	12	12	17	12	12	17
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
	5		0	0	0	0	0	0	0	0
Urination	N		10	9	12	11	17	12	12	17
	P		2	3	0	1	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:		Male				Female			
	Test Substance:		CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH
	Dose (mg/kg):		0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:		12	12	12	12	17	12	12	17
Hand-held observations		(Criteria)								
Lacrimation	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
Open field observations										
Rearing	Mean		1.3	1.0	3.3	4.4	3.2	4.9	3.0	2.4
	S. D.		2.1	2.1	4.0	2.7	3.3	4.3	3.1	2.1
Arousal	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		12	12	12	12	17	12	12	17
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
	5		0	0	0	0	0	0	0	0
Urination	N		12	12	12	12	14	11	11	15
	P		0	0	0	0	3	1	1	2

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:		Male				Female			
	Test Substance:		CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH
	Dose (mg/kg):		0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:		12	12	12	12	17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)									
Defecation	N		11	12	9	12	13	12	12	17
	P		1	0	3	0	4	0	0	0
Posture, body position	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
	5		0	0	0	0	0	0	0	0
Breathing	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
	5		0	0	0	0	0	0	0	0
Co-ordination movement	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Gait	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
	5		0	0	0	0	0	0	0	0
	6		0	0	0	0	0	0	0	0
	7		0	0	0	0	0	0	0	0
Tremor	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:		Male				Female			
	Test Substance:		CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH
	Dose (mg/kg):		0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:		12	12	12	12	17	12	12	17
Hand-held observations	(Criteria)									
Lacrimation	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
Open field observations										
Rearing	Mean		3.6	3.0	3.0	3.0	2.5	6.5	6.4	5.8
	S. D.		3.4	3.2	5.1	2.7	2.6	6.5	5.0	5.3
Arousal	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		12	12	12	12	17	12	12	17
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
	5		0	0	0	0	0	0	0	0
Urination	N		11	11	11	11	16	12	11	16
	P		1	1	1	1	1	0	1	1

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 5)

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 5)

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 5)

Items	Sex:		Male				Female			
	Test Substance:		CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH
	Dose (mg/kg):		0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:		12	12	12	12	17	12	12	17
Hand-held observations	(Criteria)									
Lacrimation	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
Open field observations										
Rearing	Mean		3.4	3.4	2.8	5.6	5.3	5.8	7.0	4.7
	S. D.		4.1	3.1	4.8	2.5	4.4	4.6	3.0	3.4
Arousal	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		12	12	12	12	17	12	12	17
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
	5		0	0	0	0	0	0	0	0
Urination	N		12	11	11	12	15	12	10	13
	P		0	1	1	0	2	0	2	4

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 5)

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 5)

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 6)

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 6)

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 6)

Items	Sex:		Male				Female			
	Test Substance:		CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH
	Dose (mg/kg):		0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:		12	12	12	12	17	12	12	17
Hand-held observations	(Criteria)									
Lacrimation	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
Piloerection	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	P		0	0	0	0	0	0	0	0
Pupil size	N		12	12	12	12	17	12	12	17
	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
Open field observations										
Rearing	Mean		5.8	5.1	3.0	3.7	6.9	7.8	8.0	6.5
	S. D.		4.5	3.7	2.4	4.0	3.3	3.9	3.9	4.3
Arousal	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		12	12	12	12	17	12	12	17
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
	5		0	0	0	0	0	0	0	0
Urination	N		11	11	11	12	15	11	12	15
	P		1	1	1	0	2	1	0	2

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 6)

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 6)

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

See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 8 Functional Tests - Summary

(Week 6)

Items	Sex:		Male				Female			
	Test Substance:		CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH
	Dose (mg/kg):		0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals:		5	5	5	5	5	5	5	5
Sensory reactivity to stimuli	(Criteria)									
Approach response	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		5	5	4	4	5	5	5	5
	3		0	0	1	1	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
	5		0	0	0	0	0	0	0	0
Touch response	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		4	4	3	1	5	5	4	5
	3		1	1	2	4	0	0	1	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
	5		0	0	0	0	0	0	0	0
Auditory response	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		5	5	5	5	5	5	5	5
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
Tail pinch response	1		0	0	0	0	0	0	0	0
	2		5	5	4	5	5	5	5	5
	3		0	0	1	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
	5		0	0	0	0	0	0	0	0
Aerial righting reaction	1		5	5	5	5	5	5	5	5
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0
Grip strength										
Forelimb grip strength	Mean (g)		1541.6	1278.8	1394.0	1244.6	1112.6	1080.4	1065.8	929.4
	S. D.		136.4	83.8	241.3	195.8	198.9	199.1	106.2	178.9
Hindlimb grip strength	Mean (g)		841.8	837.0	829.4	823.0	618.4	585.6	639.6	605.6
	S. D.		25.7	65.0	53.8	92.3	84.3	33.3	124.7	92.4

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$
 See Annex 12.7 for details of criteria.

Table 9 Motor Activity - Summary

(Week 6)

Male

Test Substance	Time:	0-10 min	10-20 min	20-30 min	30-40min	40-50min	50-60min	Total
Dose (mg/kg)	Unit:	Count/10 min	Count/10 min	Count/10 min	Count/10 min	Count/10 min	Count/10 min	Count/1 hr
CCH 0	Mean	2557.0	1507.2	680.4	493.6	383.4	414.6	6036.2
	S. D.	575.4	927.3	559.3	948.5	762.9	811.4	4122.1
	n	5	5	5	5	5	5	5
CCH 10	Mean	2142.0	1073.4	218.6	100.8	23.2	6.6	3564.6
	S. D.	249.0	664.7	348.5	96.3	43.2	6.2	1054.5
	n	5	5	5	5	5	5	5
CCH 60	Mean	2213.2	756.0	182.2	33.0	72.0	37.2	3293.6
	S. D.	477	386.0	177.2	32.1	68.6	27.9	819.9
	n	5	5	5	5	5	5	5
CCH 300	Mean	1987.2	608.6	112.0	26.8	92.2	30.6	2857.4
	S. D.	449.8	532.1	91.9	28.2	101.5	29.3	955.7
	n	5	5	5	5	5	5	5

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

Table 10 Motor Activity - Summary

(Week 6)

Female

Test Substance	Time:	0-10 min	10-20 min	20-30 min	30-40min	40-50min	50-60min	Total
Dose (mg/kg)	Unit:	Count/10 min	Count/10 min	Count/10 min	Count/10 min	Count/10 min	Count/10 min	Count/1 hr
CCH 0	Mean	756.6	186.0	56.0	45.4	10.8	15.4	1070.2
	S. D.	721.2	374.9	35.4	28.5	11.5	15.8	1118.8
	n	5	5	5	5	5	5	5
CCH 10	Mean	1538.6	924.0	819.4	348.0	830.8	475.4	4936.2
	S. D.	502.4	623.6	1084.5	519.3	1118.3	430.9	3627.0
	n	5	5	5	5	5	5	5
CCH 60	Mean	1127.6	452.0	65.4	259.4	312.2	464.4	2681.0
	S. D.	482.4	600.7	42.6	444.4	499.8	781.3	1831.3
	n	5	5	5	5	5	5	5
CCH 300	Mean	1459.2	562.8	243.4	380.4	9.6	26.8	2682.2
	S. D.	512.3	756.7	406.3	745.7	13.3	36.4	1972.4
	n	5	5	5	5	5	5	5

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

Table 11 Body Weight - Summary

		Male									
Test Substance	Day	1	8	15	22	29	36	42	43	50	56
Dose (mg/kg)											
CCH	0	Mean	352.1	385.3	414.5	438.3	463.3	487.2	501.6	497.2	510.2
		S.D.	16.9	22.0	23.3	23.3	27.9	30.2	30.7	21.3	17.6
		n	12	12	12	12	12	12	5	5	5
CCH	10	Mean	348.3	383.3	415.4	445.3	471.8	496.3	513.3		
		S.D.	16.3	17.5	21.2	25.9	29.2	32.7	36.5		
		n	12	12	12	12	12	12	12		
CCH	60	Mean	350.7	380.3	410.4	435.7	462.9	488.3	504.6		
		S.D.	18.0	25.2	31.4	32.0	37.3	42.8	46.2		
		n	12	12	12	12	12	12	12		
CCH	300	Mean	349.8	373.0	399.1	417.8	440.1	459.4	473.3	482.8	506.4
		S.D.	13.9	20.9	25.7	27.2	29.7	30.6	32.2	38.9	39.7
		n	12	12	12	12	12	12	12	5	5

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

Table 12 Body Weight - Summary

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	1	8	15
CCH 0	Mean	215.0	230.2	245.7
	S. D.	8.8	9.6	14.6
	n	17	17	17
CCH 10	Mean	212.3	227.9	245.7
	S. D.	6.0	12.7	18.5
	n	12	12	12
CCH 60	Mean	212.5	228.4	241.2
	S. D.	10.3	9.5	14.9
	n	12	12	12
CCH 300	Mean	211.9	225.5	234.7
	S. D.	8.9	9.9	11.3
	n	17	17	17

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

Table 13

Study No. B041794

Body Weight (F0 Gestation) - Summary

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	0	7	14	20
CCH	0	Mean	253.8	295.6	332.8	414.8
		S. D.	17.3	19.9	23.7	31.1
		n	12	12	12	12
CCH	10	Mean	257.5	296.9	331.2	405.9
		S. D.	23.7	22.6	22.6	29.2
		n	12	12	12	12
CCH	60	Mean	251.9	294.8	334.6	417.0
		S. D.	21.9	17.7	16.8	25.2
		n	12	12	12	12
CCH	300	Mean	243.1	278.4	313.2	389.8
		S. D.	13.3	17.6	22.0	27.7
		n	12	12	12	12

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

Table 14

Study No. B041794

Body Weight (F0 Lactation) - Summary

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	0	4
CCH	0	Mean	315.1	334.7
		S. D.	27.1	23.0
		n	12	12
CCH	10	Mean	316.5	324.9
		S. D.	19.3	23.8
		n	11	11
CCH	60	Mean	319.4	330.4
		S. D.	20.3	16.4
		n	12	11
CCH	300	Mean	299.4	313.0
		S. D.	20.1	22.8
		n	12	12

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

Table 15 Body Weight - Summary Female #

Test Substance	Dose (mg/kg)	Day	22	29	36	42	43	50	56
CCH	0	Mean	263.4	269.0	279.8	295.4	294.8	303.4	308.8
		S.D.	18.6	19.7	16.6	20.0	18.8	20.2	18.5
		n	5	5	5	5	5	5	5
CCH	300	Mean	246.6	254.0	265.0	275.8	276.8	291.8	306.2
		S.D.	9.3	8.1	6.0	7.0	6.9	9.6	11.1
		n	5	5	5	5	5	5	5

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

Table 16 Accumulative Body Weight Gain - Summary

		Male									
Test Substance	Day	1	8	15	22	29	36	42	43	50	56
Dose (mg/kg)											
CCH 0	Mean	0.0	33.2	62.4	86.3	111.3	135.1	149.5	151.4	164.4	183.2
	S. D.	0.0	10.0	11.1	10.7	13.8	17.0	17.6	15.1	10.7	11.0
	n	12	12	12	12	12	12	12	5	5	5
CCH 10	Mean	0.0	35.0	67.1	97.0	123.4	147.9	165.0			
	S. D.	0.0	6.6	11.5	16.1	19.1	22.4	26.3			
	n	12	12	12	12	12	12	12			
CCH 60	Mean	0.0	29.7	59.8	85.0	112.3	137.7	153.9			
	S. D.	0.0	9.2	16.3	18.4	24.5	28.7	31.5			
	n	12	12	12	12	12	12	12			
CCH 300	Mean	0.0	23.2*	49.3	67.9*	90.3*	109.6*	123.5*	130.0	153.6	182.6
	S. D.	0.0	10.2	15.8	17.3	20.8	21.3	23.0	19.7	19.7	27.9
	n	12	12	12	12	12	12	12	5	5	5

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

Table 17 Accumulative Body Weight Gain - Summary

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	1	8	15
CCH 0	Mean	0.0	15.2	30.7
	S. D.	0.0	6.5	10.8
	n	17	17	17
CCH 10	Mean	0.0	15.7	33.4
	S. D.	0.0	8.4	14.0
	n	12	12	12
CCH 60	Mean	0.0	15.9	28.7
	S. D.	0.0	4.7	9.0
	n	12	12	12
CCH 300	Mean	0.0	13.6	22.8*
	S. D.	0.0	6.8	6.2
	n	17	17	17

Significantly different from control

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

Table 18

Study No. B041794

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

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	0	7	14	20
CCH	0	Mean	0.0	41.8	79.0	161.0
		S. D.	0.0	10.5	16.6	23.5
		n	12	12	12	12
CCH	10	Mean	0.0	39.4	73.7	148.4
		S. D.	0.0	7.4	11.9	21.6
		n	12	12	12	12
CCH	60	Mean	0.0	42.9	82.7	165.1
		S. D.	0.0	7.0	11.5	23.7
		n	12	12	12	12
CCH	300	Mean	0.0	35.3	70.1	146.7
		S. D.	0.0	7.4	11.7	17.8
		n	12	12	12	12

Significantly different from control

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

Table 19

Study No. B041794

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

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	0	4
CCH	0	Mean	0.0	19.6
		S. D.	0.0	9.6
		n	12	12
CCH	10	Mean	0.0	8.4*
		S. D.	0.0	8.2
		n	11	11
CCH	60	Mean	0.0	7.8**
		S. D.	0.0	8.5
		n	12	11
CCH	300	Mean	0.0	13.6
		S. D.	0.0	9.9
		n	12	12

Significantly different from control

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

Table 20 Accumulative Body Weight Gain - Summary

Female #

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	22	29	36	42	43	50	56
CCH 0	Mean	0.0	5.6	16.4	32.0	31.4	40.0	45.4
	S. D.	0.0	3.0	12.2	12.6	12.4	12.7	18.2
	n	5	5	5	5	5	5	5
CCH 300	Mean	0.0	7.4	18.4	29.2	30.2	45.2	59.6
	S. D.	0.0	5.0	6.5	5.8	7.2	12.3	12.8
	n	5	5	5	5	5	5	5

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

Table 21 Food Consumption - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	8	15	22	29	36	38	50	52
CCH 0	Mean	24.23	21.68		22.22	22.63	21.79	26.92	26.00
	S.D.	2.20	1.50		1.22	1.22	1.89	1.33	1.22
	n	12	12		11	12	12	5	5
CCH 10	Mean	24.05	22.47		23.29	23.46	22.67		
	S.D.	2.21	2.18		2.21	2.46	1.91		
	n	12	12		10	12	12		
CCH 60	Mean	23.55	21.68		22.40	23.23	23.29		
	S.D.	2.08	2.36		2.01	2.00	2.66		
	n	12	12		11	12	12		
CCH 300	Mean	23.17	22.02		22.43	23.23	23.08	28.90	29.10
	S.D.	2.28	2.09		1.76	2.10	2.41	3.62	3.71
	n	12	12		12	12	12	5	5

Significantly different from control

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

Table 22 Food Consumption - Summary

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	8	15
CCH 0	Mean	17.41	16.43
	S. D.	1.30	2.02
	n	17	17
CCH 10	Mean	17.19	16.53
	S. D.	2.23	2.58
	n	12	12
CCH 60	Mean	16.63	15.67
	S. D.	1.17	1.55
	n	12	12
CCH 300	Mean	16.49	15.56
	S. D.	1.35	0.82
	n	17	17

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

Table 23

Study No. B041794

Food Consumption (F0 Gestation) - Summary

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	7	14	20
CCH	0	Mean	19.3	20.4	21.7
		S. D.	2.2	2.3	2.1
		n	12	12	12
CCH	10	Mean	20.0	21.1	21.6
		S. D.	2.2	2.0	2.0
		n	12	12	12
CCH	60	Mean	19.8	21.9	22.8
		S. D.	1.6	2.0	1.9
		n	12	12	12
CCH	300	Mean	18.3	20.4	21.6
		S. D.	2.2	2.0	2.1
		n	12	12	12

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

Table 24

Study No. B041794

Food Consumption (F0 Lactation) - Summary

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	4
CCH	0	Mean	33.5
		S. D.	3.9
		n	12
CCH	10	Mean	29.3
		S. D.	3.3
		n	11
CCH	60	Mean	30.5
		S. D.	4.4
		n	11
CCH	300	Mean	30.3
		S. D.	4.2
		n	12

Significantly different from control

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

Table 25 Food Consumption - Summary

Female #

Study No. B041794

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	22	29	36	42	50	56
CCH 0	Mean	17.02	16.20	16.96	16.46	20.36	20.28
	S.D.	1.85	1.61	2.00	1.31	2.15	1.76
	n	5	5	5	5	5	5
CCH 300	Mean	15.68	16.40	17.68	16.88	22.46	22.80
	S.D.	1.53	0.93	1.19	1.39	1.57	1.70
	n	5	5	5	5	5	5

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

#: Satellite animal

Table 26 Hematology - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)		Red Blood Cell Count x10E6/ μ L		Hemoglobin conc. g/dL		Hematocrit %		MCV fL		MCH pg		MCHC %		Platelet Count x10E3/ μ L		Reticulocyte Ratio %		PT sec	
		Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57
CCH	Mean	8.298	8.548	15.58	15.38	45.48	45.36	54.80	53.12	18.74	18.00	34.24	33.94	1055.6	970.4	2.58	2.64	24.30	22.98
	0 S.D.	0.118	0.224	0.27	0.26	0.84	1.19	1.34	2.54	0.45	0.52	0.22	0.72	163.6	73.1	0.13	0.11	5.16	3.39
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
CCH	Mean	8.618		15.46		45.88		53.26		17.94		33.68		972.0		2.40		21.90	
	10 S.D.	0.203		0.51		1.14		0.84		0.39		0.60		131.7		0.57		1.90	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
CCH	Mean	8.318		15.32		44.96		54.06		18.44		34.10		974.8		2.48		25.16	
	60 S.D.	0.219		0.31		1.36		0.36		0.18		0.45		93.4		0.29		4.83	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
CCH	Mean	8.512	8.440	15.42	15.12	45.40	44.14	53.44	52.32	18.14	17.94	33.94	34.26	985.8	1013.0	3.26*	2.30*	20.72	25.22
	300 S.D.	0.487	0.285	0.54	0.46	1.80	1.37	2.24	1.82	0.84	0.44	0.38	0.57	104.4	89.6	0.35	0.23	2.30	3.94
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control

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

Table 26 Hematology - Summary

Male

Test Substance		APTT	
Dose (mg/kg)		sec	
		Day 43	Day 57
CCH	Mean	22.88	20.98
	0 S.D.	2.35	1.58
	n	5	5
CCH	Mean	21.46	
	10 S.D.	1.79	
	n	5	
CCH	Mean	23.78	
	60 S.D.	3.17	
	n	5	
CCH	Mean	20.24	21.48
	300 S.D.	1.67	2.75
	n	5	5

Significantly different from control

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

Table 26 Hematology - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)		White Blood Cell Count $\times 10^3/\mu\text{L}$	
		Day 43	Day 57
CCH	Mean	8.868	7.792
	0 S.D.	2.381	0.868
	n	5	5
CCH	Mean	9.406	
	10 S.D.	1.529	
	n	5	
CCH	Mean	9.968	
	60 S.D.	1.451	
	n	5	
CCH	Mean	9.668	7.536
	300 S.D.	1.353	0.731
	n	5	5

Significantly different from control

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

Table 26 Hematology -- Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)		Lymphocyte		Neutrophilic Segmented		Neutrophilic Band		Eosinophil		Basophil		Monocyte	
		%		%		%		%		%		%	
		Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57
CCH	Mean	89.16	85.94	8.04	10.24	0.00	0.00	1.00	0.60	0.00	0.00	1.80	3.22
	S.D.	2.77	4.83	4.37	4.97	0.00	0.00	0.71	0.89	0.00	0.00	1.64	1.96
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
CCH	Mean	83.40		13.60		0.40		0.60		0.00		2.00	
	S.D.	2.41		1.14		0.55		0.55		0.00		1.58	
	n	5		5		5		5		5		5	
CCH	Mean	85.96		11.84		0.00		1.00		0.00		1.20	
	S.D.	3.68		3.18		0.00		1.22		0.00		0.84	
	n	5		5		5		5		5		5	
CCH	Mean	87.50	85.56	10.30	11.24	0.00	0.00	1.40	0.20	0.00	0.00	0.80	3.00
	S.D.	4.34	5.46	5.04	4.77	0.00	0.00	0.55	0.45	0.00	0.00	0.45	1.00
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control

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

Table 27

Hematology - Summary

Female

Test Substance Dose (mg/kg)		Red Blood Cell Count x10E6/ μ L		Hemoglobin conc. g/dL		Hematocrit %		MCV fL		MCH pg		MCHC %		Platelet Count x10E3/ μ L		Reticulocyte Ratio %		PT sec	
		Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57
CCH	Mean	6.850	8.370	13.16	15.30	39.24	44.12	57.38	52.74	19.30	18.30	33.64	34.70	1078.2	1049.8	6.10	2.36	17.72	15.18
	0 S.D.	0.453	0.333	0.43	0.42	1.54	0.97	2.79	1.92	0.87	0.69	0.30	0.37	140.2	132.4	1.87	0.36	0.76	0.64
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
CCH	Mean	6.790		13.16		38.52		56.72		19.36		34.12		1172.8		6.08		17.48	
	10 S.D.	0.158		0.34		1.09		0.63		0.25		0.28		151.5		1.32		1.16	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
CCH	Mean	6.758		13.16		38.98		57.74		19.46		33.72		1132.4		6.58		18.18	
	60 S.D.	0.215		0.51		0.94		2.25		0.82		0.64		158.0		1.73		0.70	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
CCH	Mean	6.926	7.964	13.56	15.26	39.74	43.92	57.44	55.16	19.60	19.16	34.12	34.76	1162.2	985.8	6.00	2.40	18.38	16.24
	300 S.D.	0.564	0.259	0.81	0.55	3.08	1.78	1.95	1.66	0.65	0.57	0.64	0.19	184.6	162.7	1.54	0.65	0.66	0.85
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control

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

Table 27 Hematology - Summary

Female

Test Substance		APTT	
Dose (mg/kg)		sec	
		Day 43	Day 57
CCH	Mean	16.18	15.22
	0 S.D.	1.14	1.77
	n	5	5
CCH	Mean	15.60	
	10 S.D.	1.00	
	n	5	
CCH	Mean	15.90	
	60 S.D.	0.83	
	n	5	
CCH	Mean	15.52	15.08
	300 S.D.	0.73	0.97
	n	5	5

Significantly different from control

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

Table 27 Hematology - Summary

Female

Test Substance Dose (mg/kg)		White Blood Cell Count x10E3/ μ L	
		Day 43	Day 57
CCH	Mean	8.410	5.700
	0 S.D.	2.005	0.681
	n	5	5
CCH	Mean	9.860	
	10 S.D.	0.608	
	n	5	
CCH	Mean	9.698	
	60 S.D.	2.926	
	n	5	
CCH	Mean	9.136	7.276
	300 S.D.	0.713	2.319
	n	5	5

Significantly different from control

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

Table 27 Hematology - Summary

Female

Test Substance Dose (mg/kg)		Lymphocyte		Neutrophilic Segmented		Neutrophilic Band		Eosinophil		Basophil		Monocyte	
		%		%		%		%		%		%	
		Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57
CCH	Mean	73.66	90.58	23.32	8.02	0.20	0.00	0.20	0.60	0.00	0.00	2.62	0.80
	S.D.	5.54	5.66	5.55	5.03	0.45	0.00	0.45	0.89	0.00	0.00	2.18	0.84
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
CCH	Mean	70.54		26.26		0.60		0.40		0.00		2.20	
	S.D.	4.24		4.18		0.89		0.89		0.00		1.79	
	n	5		5		5		5		5		5	
CCH	Mean	65.90		31.30		0.20		0.40		0.00		2.20	
	S.D.	11.59		11.23		0.45		0.55		0.00		1.79	
	n	5		5		5		5		5		5	
CCH	Mean	76.80	91.58	19.80	6.62	0.60	0.00	0.20	0.20	0.00	0.00	2.60	1.60
	S.D.	7.85	4.83	7.40	4.45	0.89	0.00	0.45	0.45	0.00	0.00	2.07	0.89
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

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

Table 28

Blood Chemistry - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)		ASAT (GOT) U/L		ALAT (GPT) U/L		γ GT U/L		ALP U/L		Total Bilirubin mg/dL		Urea Nitrogen mg/dL		Creatinine mg/dL		Glucose mg/dL		Total Cholesterol mg/dL	
		Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57
CCH	Mean	98.0	114.4	23.2	29.8	0.4	1.4	406.8	318.0	0.10	0.08	12.18	13.72	0.30	0.30	131.8	125.8	56.2	64.6
	0 S.D.	22.3	21.5	3.1	4.5	0.5	0.5	144.7	51.9	0.00	0.04	1.38	1.48	0.00	0.07	7.8	8.8	14.4	9.6
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
CCH	Mean	99.6		32.2		1.0		365.6		0.10		13.62		0.30		146.2		64.8	
	10 S.D.	22.4		12.3		0.7		70.0		0.00		1.73		0.07		17.7		13.5	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
CCH	Mean	88.4		26.0		0.6		384.8		0.08		12.18		0.28		145.0		62.2	
	60 S.D.	15.6		5.4		0.5		69.2		0.04		1.76		0.08		11.0		12.9	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
CCH	Mean	96.6	109.6	29.8	29.4	1.0	1.6	414.4	287.6	0.10	0.06	11.74	14.06	0.26	0.24	124.4	130.4	65.6	74.2
	300 S.D.	19.3	16.6	8.6	4.6	0.7	0.5	52.8	50.5	0.00	0.05	1.32	1.06	0.05	0.05	15.0	11.2	6.7	21.3
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control

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

Table 28 Blood Chemistry - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)		Triglyceride		Total Protein		Albumin		A/G Ratio		Calcium		Inorganic Phosphorus		Na		K		Cl	
		mg/dL		g/dL		g/dL				mg/dL		mg/dL		mmol/L		mmol/L		mmol/L	
		Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57
CCH	Mean	30.2	29.0	6.62	6.70	3.04	3.02	0.848	0.826	9.94	9.82	8.20	7.96	148.2	149.0	4.80	4.46	105.0	106.2
	0 S.D.	15.4	9.5	0.24	0.14	0.11	0.11	0.019	0.078	0.23	0.19	0.36	0.83	1.1	0.7	0.23	0.19	1.2	0.8
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
CCH	Mean	49.6		6.80		3.08		0.832		10.12		7.72		148.0		4.68		105.2	
	10 S.D.	32.8		0.32		0.13		0.036		0.28		0.72		0.0		0.26		0.8	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
CCH	Mean	37.8		6.70		3.06		0.844		10.02		7.94		148.8		4.54		106.2	
	60 S.D.	10.2		0.37		0.05		0.079		0.37		0.68		0.8		0.21		0.8	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
CCH	Mean	24.6	40.6	6.70	6.72	3.08	3.08	0.856	0.836	9.98	10.06	8.74	7.66	148.6	148.8	4.72	4.64	105.2	106.2
	300 S.D.	8.4	13.6	0.12	0.23	0.04	0.08	0.027	0.034	0.36	0.34	0.55	0.48	0.9	0.8	0.11	0.23	1.3	1.3
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control

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

Table 29 Blood Chemistry - Summary

Female

Test Substance Dose (mg/kg)		ASAT (GOT) U/L		ALAT (GPT) U/L		γ GT U/L		ALP U/L		Total Bilirubin mg/dL		Urea Nitrogen mg/dL		Creatinine mg/dL		Glucose mg/dL		Total Cholesterol mg/dL	
		Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57
CCH	Mean	142.4	126.0	53.8	22.0	1.0	2.2	356.0	144.0	0.08	0.10	19.18	14.18	0.36	0.32	135.8	137.8	65.2	82.8
	0 S.D.	27.2	17.9	10.1	4.2	0.0	0.4	178.0	48.8	0.04	0.00	2.42	2.31	0.05	0.04	9.9	9.9	13.3	25.8
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
CCH	Mean	116.0		38.6		1.4		238.0		0.06		20.42		0.38		124.2		66.8	
	10 S.D.	20.5		6.6		0.9		43.3		0.05		5.43		0.08		7.7		16.8	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
CCH	Mean	142.8		46.0		0.6		239.4		0.06		18.00		0.40		124.8		65.2	
	60 S.D.	23.0		6.6		0.5		60.2		0.05		2.14		0.00		8.8		12.8	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
CCH	Mean	139.2	108.8	50.0	20.8	1.0	1.4*	293.0	165.4	0.06	0.10	22.16	15.74	0.32	0.32	134.4	126.4	67.2	83.2
	300 S.D.	26.2	21.5	9.3	2.6	1.0	0.5	107.7	31.0	0.05	0.00	2.51	2.27	0.08	0.04	10.1	12.4	11.3	15.3
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control

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

Table 29

Blood Chemistry - Summary

Female

Test Substance Dose (mg/kg)		Triglyceride mg/dL		Total Protein g/dL		Albumin g/dL		A/G Ratio		Calcium mg/dL		Inorganic Phosphorus mg/dL		Na mmol/L		K mmol/L		Cl mmol/L	
		Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57
CCH	Mean	65.2	17.2	6.78	7.24	3.02	3.50	0.818	0.932	11.38	10.32	10.38	7.74	146.4	147.2	4.84	4.64	102.0	106.0
	0 S.D.	30.5	6.2	0.41	0.56	0.18	0.34	0.048	0.055	0.51	0.36	0.89	0.62	0.9	1.3	0.39	0.21	1.6	2.4
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
CCH	Mean	57.4		6.28		2.94		0.890		10.94		10.16		146.4		4.52		105.0	
	10 S.D.	27.0		0.50		0.29		0.086		0.51		0.49		0.5		0.16		2.6	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
CCH	Mean	39.4		6.74		3.12		0.862		11.14		10.20		146.8		4.76		103.4	
	60 S.D.	16.9		0.17		0.26		0.086		0.40		1.01		0.8		0.25		3.0	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
CCH	Mean	59.6	16.2	6.74	7.16	3.16	3.42	0.880	0.932	10.82	10.34	8.66*	8.36	147.0	147.0	4.48	4.78	105.4	105.6
	300 S.D.	49.5	5.0	0.38	0.22	0.27	0.29	0.074	0.095	0.29	0.28	0.85	0.57	1.4	1.9	0.25	0.24	1.9	2.2
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control

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

Table 30 Urinalysis - Summary

Male

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

Significantly different from control

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

Table 30 Urinalysis - Summary

Male

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

CCH	0					
	n	4	1	0	0	0
CCH	10					
	n	4	1	0	0	0
CCH	60					
	n	2	3	0	0	0
CCH	300					
	n	4	1	0	0	0

Significantly different from control

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

Table 31 Organ Weight - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)		Final Body Weight		Brain		Thymus		Heart		Liver		Spleen		Kidneys		Adrenals		Testes	
		g		g		mg		g		g		g		g		mg		g	
		Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57
CCH	Mean	483.7	500.0	2.144	2.142	336.6	360.8	1.562	1.696	12.074	12.786	0.804	0.834	3.004	3.334	60.56	56.62	3.497	3.434
	0 S.D.	36.4	21.0	0.054	0.076	66.2	81.9	0.123	0.109	1.622	0.747	0.099	0.139	0.214	0.199	9.72	5.16	0.349	0.141
	n	7	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	7	5
CCH	Mean	489.0		2.112		280.0		1.642		12.992		0.800		2.816		59.98		3.359	
	10 S.D.	34.5		0.051		92.9		0.123		2.161		0.137		0.128		8.04		0.332	
	n	12		5		5		5		5		5		5		5		12	
CCH	Mean	479.8		2.150		327.2		1.490		12.836		0.876		3.184		65.40		3.361	
	60 S.D.	43.9		0.143		21.6		0.127		1.974		0.149		0.273		6.18		0.555	
	n	12		5		5		5		5		5		5		5		12	
CCH	Mean	436.6	499.6	2.072	2.102	300.6	335.6	1.582	1.724	12.318	14.326	0.806	0.806	3.326	3.756	56.46	53.56	3.493	3.246
	300 S.D.	24.5	43.5	0.051	0.067	50.8	67.7	0.165	0.185	1.288	1.793	0.098	0.075	0.279	0.535	3.85	7.00	0.221	0.745
	n	7	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	7	5

Significantly different from control

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

Table 31 Organ Weight - Summary

Male

Test Substance		Epididymides	
Dose (mg/kg)		g	
		Day 43	Day 57
CCH	Mean	1.299	1.350
	0 S.D.	0.112	0.091
	n	7	5
CCH	Mean	1.258	
	10 S.D.	0.146	
	n	12	
CCH	Mean	1.291	
	60 S.D.	0.176	
	n	12	
CCH	Mean	1.299	1.292
	300 S.D.	0.109	0.274
	n	7	5

Significantly different from control

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

Table 32

Study No. B041794

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

Test Substance Dose (mg/kg)			F. B. W. (g)	Brain (g)	Thymus (mg)	Heart (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Kidneys (g)	Adrenals (mg)
CCH	0	Mean	305.8	1.966	214.2	1.084	10.866	0.708	2.072	70.24
		S.D.	27.0	0.069	71.3	0.047	0.786	0.086	0.148	10.73
		n	5	5	5	5	5	5	5	5
CCH	10	Mean	295.4	1.884	253.8	1.036	10.494	0.750	1.854	74.22
		S.D.	24.5	0.042	23.0	0.099	1.544	0.109	0.115	7.94
		n	5	5	5	5	5	5	5	5
CCH	60	Mean	299.0	1.922	232.6	1.032	10.664	0.808	1.968	76.22
		S.D.	12.8	0.036	76.2	0.077	0.932	0.271	0.186	5.97
		n	5	5	5	5	5	5	5	5
CCH	300	Mean	286.0	1.884	228.6	0.942*	10.890	0.658	2.006	66.24
		S.D.	17.4	0.070	62.9	0.057	0.576	0.092	0.134	6.76
		n	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control

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

Table 33 Organ Weight - Summary

Female #

Test Substance Dose (mg/kg)		Final Body Weight g Day 57	Brain g Day 57	Thymus mg Day 57	Heart g Day 57	Liver g Day 57	Spleen g Day 57	Kidneys g Day 57	Adrenals mg Day 57
CCH	Mean	289.8	1.952	273.2	0.968	7.484	0.468	1.828	66.86
	0 S.D.	19.5	0.030	38.6	0.057	0.565	0.094	0.206	12.71
	n	5	5	5	5	5	5	5	5
CCH	Mean	282.2	1.910	304.6	0.924	7.812	0.596*	1.886	69.92
	300 S.D.	11.8	0.029	36.7	0.059	0.573	0.076	0.119	12.29
	n	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control
#: Satellite animal

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

Table 34 Relative Organ Weight - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)		Final Body Weight g		Brain		Thymus		Heart		Liver		Spleen		Kidneys		Adrenals		Testes	
				%		x10 ⁻³ %		%		%		%		%		x10 ⁻³ %		%	
				Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57	Day 43	Day 57
CCH	Mean	483.7	500.0	0.448	0.428	69.92	72.42	0.326	0.340	2.516	2.558	0.168	0.166	0.628	0.668	12.56	11.32	0.726	0.688
	S.D.	36.4	21.0	0.038	0.022	9.47	16.78	0.018	0.034	0.144	0.049	0.029	0.021	0.049	0.040	0.98	0.83	0.082	0.028
	n	7	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	7	5
CCH	Mean	489.0		0.448		58.40		0.346		2.732		0.168		0.596		12.72		0.692	
	S.D.	34.5		0.028		15.54		0.023		0.317		0.031		0.040		1.93		0.092	
	n	12		5		5		5		5		5		5		5		12	
CCH	Mean	479.8		0.460		70.24		0.318		2.726		0.188		0.678		14.06		0.705	
	S.D.	43.9		0.016		9.06		0.015		0.215		0.041		0.066		2.02		0.124	
	n	12		5		5		5		5		5		5		5		12	
CCH	Mean	436.6	499.6	0.474	0.424	68.36	66.82	0.362	0.344	2.808	2.860**	0.186	0.160	0.762**	0.750*	12.92	10.68	0.803	0.650
	S.D.	24.5	43.5	0.034	0.030	8.76	9.32	0.035	0.009	0.196	0.131	0.027	0.007	0.067	0.062	1.00	0.66	0.052	0.142
	n	7	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	7	5

Significantly different from control

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

Table 34 Relative Organ Weight - Summary

Male

Test Substance		Epididymides	
Dose(mg/kg)		%	
		Day 43	Day 57
CCH	Mean	0.270	0.270
	0 S.D.	0.037	0.012
	n	7	5
CCH	Mean	0.259	
	10 S.D.	0.039	
	n	12	
CCH	Mean	0.270	
	60 S.D.	0.038	
	n	12	
CCH	Mean	0.297	0.258
	300 S.D.	0.021	0.054
	n	7	5

Significantly different from control

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

Table 35

Study No. B041794

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

Unit : g/100gBW

Test Substance Dose (mg/kg)		F. B. W. (g)	Brain	Thymus (x10 ⁻³)	Heart	Liver	Spleen	Kidneys	Adrenals (x10 ⁻³)
CCH 0	Mean	305.8	0.646	68.98	0.356	3.568	0.232	0.680	23.04
	S.D.	27.0	0.048	18.05	0.027	0.295	0.028	0.062	3.48
	n	5	5	5	5	5	5	5	5
CCH 10	Mean	295.4	0.642	86.40	0.348	3.536	0.254	0.628	25.14
	S.D.	24.5	0.053	10.77	0.015	0.238	0.026	0.020	1.74
	n	5	5	5	5	5	5	5	5
CCH 60	Mean	299.0	0.642	77.26	0.346	3.562	0.268	0.658	25.48
	S.D.	12.8	0.023	22.89	0.021	0.213	0.080	0.038	1.65
	n	5	5	5	5	5	5	5	5
CCH 300	Mean	286.0	0.662	79.60	0.330	3.818	0.230	0.702	23.22
	S.D.	17.4	0.053	19.25	0.020	0.245	0.025	0.050	2.43
	n	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control

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

Table 36 Relative Organ Weight - Summary

Female #

Test Substance Dose (mg/kg)		Final Body Weight g Day 57	Brain % Day 57	Thymus x10 ⁻³ % Day 57	Heart % Day 57	Liver % Day 57	Spleen % Day 57	Kidneys % Day 57	Adrenals x10 ⁻³ % Day 57
CCH	Mean	289.8	0.678	93.94	0.332	2.584	0.160	0.628	23.02
	0 S.D.	19.5	0.048	8.69	0.016	0.096	0.024	0.041	3.80
	n	5	5	5	5	5	5	5	5
CCH	Mean	282.2	0.676	108.20	0.330	2.766*	0.212*	0.666	24.74
	300 S.D.	11.8	0.030	14.63	0.010	0.120	0.026	0.019	3.98
	n	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control
#:Satellite animal

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

Table 37 Necropsy Findings - Summary

Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH
	Dose	0	10	60	300	0	10	60	300
	Dose Unit	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
	Number of Animals Examined	7	12	12	7	12	12	12	12
		<7>	<12>	<12>	<7>	<12>	<11>	<11>	<12>
Thymus									
Small		0	0	0	0	0	0	1	0
Liver									
Abnormal lobation		0	0	0	0	1	0	0	0
Nodule		2	0	0	0	0	0	0	0
Testis									
Small		0	0	1	0				
Soft		0	0	1	0				
Epididymis									
Small		0	0	1	0				
Yellowish change		0	0	1	0				

Table 37 Necropsy Findings - Summary

Not delivery and Total litter loss

Organ	Sex	Male				Female			
	Test Substance	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH
Findings	Dose	0	10	60	300	0	10	60	300
	Dose Unit	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
	Number of Animals	7	12	12	7	12	12	12	12
	Number of Animals Examined	<0>	<0>	<0>	<0>	<0>	<1>	<1>	<0>
Thymus									
Small							0	1	
Spleen									
Small							0	1	
Ovary									
Cystic dilatation							1	0	
Uterus									
Fetal rest							1	0	

Table 37 Necropsy Findings - Summary

Scheduled Sacrifice (Recovery)

Organ Findings	Sex	Male		Female	
	Test Substance	CCH	CCH	CCH	CCH
	Dose	0	300	0	300
	Dose Unit	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
	Number of Animals	5	5	5	5
Number of Animals Examined		<5>	<5>	<5>	<5>
Testis					
Small		0	1		

Table 38 Histological Findings - Summary

Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex Test Substance Dose Dose Unit Number of Animals	Male				Female			
		CCH 0 mg/kg 7	CCH 10 mg/kg 12	CCH 60 mg/kg 12	CCH 300 mg/kg 7	CCH 0 mg/kg 12	CCH 10 mg/kg 12	CCH 60 mg/kg 12	CCH 300 mg/kg 12
	Grade								
Heart		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Cell infiltration, inflammatory	1	3			2	2			2
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
	4	0			0	0			0
Lymph node, mandibular		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Lymph node, mesenteric		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Thymus		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<1>	<5>
Atrophy	1	0			0	3		0	3
	2	0			0	0		1	0
	3	0			0	0		0	0
	4	0			0	0		0	0
Spleen		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Extramedullary hematopoiesis, erythrocytic	1	0			0	3			4
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
	4	0			0	0			0
Bone marrow, femur		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>

◇, Number of animals examined

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

Table 38 Histological Findings - Summary

Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex Test Substance Dose Dose Unit Number of Animals	Male				Female			
		CCH 0 mg/kg 7	CCH 10 mg/kg 12	CCH 60 mg/kg 12	CCH 300 mg/kg 7	CCH 0 mg/kg 12	CCH 10 mg/kg 12	CCH 60 mg/kg 12	CCH 300 mg/kg 12
	Grade								
Trachea		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Dilatation, tracheal gland	1	0			0	0			1
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
	4	0			0	0			0
Lung (and bronchus)		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Accumulation, foam cell, alveolus	1	1			2	2			2
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
	4	0			0	0			0
Hemorrhage	1	1			0	1			0
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
	4	0			0	0			0
Metaplasia, osseous	1	0			0	1			0
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
	4	0			0	0			0
Mineralization, arterial wall	1	0			0	0			1
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
	4	0			0	0			0

◇, Number of animals examined

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

Table 38 Histological Findings - Summary

Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex Test Substance Dose Dose Unit Number of Animals	Grade	Male				Female			
			CCH 0 mg/kg 7	CCH 10 mg/kg 12	CCH 60 mg/kg 12	CCH 300 mg/kg 7	CCH 0 mg/kg 12	CCH 10 mg/kg 12	CCH 60 mg/kg 12	CCH 300 mg/kg 12
Stomach			<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Ectopic pancreatic tissue		1	0			0	1			0
		2	0			0	0			0
		3	0			0	0			0
		4	0			0	0			0
Small intestine, duodenum			<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Small intestine, jejunum			<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Small intestine, ileum			<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Large intestine, cecum			<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Large intestine, colon			<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Large intestine, rectum			<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Liver			<5>	<0>	<0>	<5>	<6>	<0>	<0>	<5>
Cell infiltration, inflammatory, focal		1	2			2	2			1
		2	0			0	0			0
		3	0			0	0			0
		4	0			0	0			0
Fatty change, hepatocyte, focal		1	2			0	0			0
		2	0			0	0			0
		3	0			0	0			0
		4	0			0	0			0

◇, Number of animals examined

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

Table 38 Histological Findings - Summary

Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex Test Substance Dose Dose Unit Number of Animals	Male				Female			
		CCH 0 mg/kg 7	CCH 10 mg/kg 12	CCH 60 mg/kg 12	CCH 300 mg/kg 7	CCH 0 mg/kg 12	CCH 10 mg/kg 12	CCH 60 mg/kg 12	CCH 300 mg/kg 12
	Grade								
Liver		<5>	<0>	<0>	<5>	<6>	<0>	<0>	<5>
Vacuolation, hepatocyte, perilobular	1	2			1	0			0
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
	4	0			0	0			0
Kidney		<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Basophilic tubule, proximal tubule	1	4	1	2	1	3			1
	2	0	0	0	0	0			0
	3	0	0	0	0	0			0
	4	0	0	0	0	0			0
Cast, hyaline, tubule	1	1	0	1	0	0			0
	2	0	0	0	0	0			0
	3	0	0	0	0	0			0
	4	0	0	0	0	0			0
Cell infiltration, lymphocyte, interstitium	1	1	2	0	2	1			0
	2	0	0	0	0	0			0
	3	0	0	0	0	0			0
	4	0	0	0	0	0			0
Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	1	0	1	1	0	**	0		0
	2	0	0	0	5	0			0
	3	0	0	0	0	0			0
	4	0	0	0	0	0			0

◇, Number of animals examined

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

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

Table 38 Histological Findings - Summary

Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex Test Substance Dose Dose Unit Number of Animals	Male				Female			
		CCH 0 mg/kg 7	CCH 10 mg/kg 12	CCH 60 mg/kg 12	CCH 300 mg/kg 7	CCH 0 mg/kg 12	CCH 10 mg/kg 12	CCH 60 mg/kg 12	CCH 300 mg/kg 12
	Grade								
Urinary bladder		<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>
Cell infiltration, lymphocyte, lamina propria	1	0	0	0	1	0	0	0	1
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperplasia, mucosal epithelium	1	0	0	2	4 *	0	0	0	4 *
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
Testis		<5>	<0>	<1>	<5>				
Atrophy, seminiferous tubular epithelium	1	1		0	0				
	2	0		1	0				
	3	0		0	0				
	4	0		0	0				
Epididymis		<5>	<0>	<2>	<5>				
Cell debris, duct	1	0		1	0				
	2	0		0	0				
	3	0		0	0				
	4	0		0	0				
Cell infiltration, lymphocyte, focal	1	0		0	1				
	2	0		0	0				
	3	0		0	0				
	4	0		0	0				

<>, Number of animals examined

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

Significantly different from control : *, P<0.05.

Table 38 Histological Findings - Summary

Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex Test Substance Dose Dose Unit Number of Animals	Male				Female			
		CCH 0 mg/kg 7	CCH 10 mg/kg 12	CCH 60 mg/kg 12	CCH 300 mg/kg 7	CCH 0 mg/kg 12	CCH 10 mg/kg 12	CCH 60 mg/kg 12	CCH 300 mg/kg 12
	Grade								
Epididymis		<5>	<0>	<2>	<5>				
Decrease, sperm, duct	1	0		0	0				
	2	0		1	0				
	3	0		0	0				
	4	0		0	0				
Granulomatous inflammation, spermatic	1	0		1	0				
	2	0		0	0				
	3	0		0	0				
	4	0		0	0				
Seminal vesicle		<5>	<0>	<0>	<5>				
Prostate		<5>	<0>	<0>	<5>				
Cell infiltration, lymphocyte, interstitium	1	2			3				
	2	0			0				
	3	0			0				
	4	0			0				
Coagulating gland		<5>	<0>	<0>	<5>				
Ovary						<5>	<0>	<0>	<5>
Uterus						<5>	<0>	<0>	<5>
Vagina						<5>	<0>	<0>	<5>

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

Table 38 Histological Findings - Summary

Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH	CCH
	Dose	0	10	60	300	0	10	60	300
	Dose Unit	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
	Number of Animals	7	12	12	7	12	12	12	12
Grade									
Pituitary		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Aberrant craniopharyngeal tissue, posterior lobe	1	0			0	0			1
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
	4	0			0	0			0
Thyroid		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Ectopic thymic tissue	1	1			0	2			0
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
	4	0			0	0			0
Ultimobranchial remnant	1	2			2	1			2
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
	4	0			0	0			0
Parathyroid		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Adrenal		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Accessory adrenocortical tissue	1	1			0	0			1
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
	4	0			0	0			0

◇, Number of animals examined

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

Table 38 Histological Findings - Summary

Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex Test Substance Dose Dose Unit Number of Animals	Grade	Male				Female			
			CCH 0 mg/kg 7	CCH 10 mg/kg 12	CCH 60 mg/kg 12	CCH 300 mg/kg 7	CCH 0 mg/kg 12	CCH 10 mg/kg 12	CCH 60 mg/kg 12	CCH 300 mg/kg 12
Adrenal			<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Fatty change, fascicular zone, focal		1	1			0	0			0
		2	0			0	0			0
		3	0			0	0			0
		4	0			0	0			0
Brain			<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Spinal cord			<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>
Sciatic nerve			<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>

◇, Number of animals examined

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

Table 38 Histological Findings - Summary

Not delivery and Total litter loss

Organ Findings	Sex Test Substance Dose Dose Unit Number of Animals	Grade	Male				Female			
			CCH 0 mg/kg 7	CCH 10 mg/kg 12	CCH 60 mg/kg 12	CCH 300 mg/kg 7	CCH 0 mg/kg 12	CCH 10 mg/kg 12	CCH 60 mg/kg 12	CCH 300 mg/kg 12
Thymus			<0>	<0>	<0>	<0>	<0>	<0>	<1>	<0>
Atrophy		1							0	
		2							0	
		3							1	
		4							0	
Ovary			<0>	<0>	<0>	<0>	<0>	<1>	<0>	<0>
Cell infiltration, inflammatory, bursa		1						1		
		2						0		
		3						0		
		4						0		
Dilatation, bursa		1						1		
		2						0		
		3						0		
		4						0		
Necrosis, luteal cell, unilateral		1						0		
		2						0		
		3						1		
		4						0		

◇, Number of animals examined

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

Table 38 Histological Findings - Summary

Scheduled Sacrifice (Recovery)

Organ Findings	Sex	Male		Female	
	Test Substance	CCH	CCH	CCH	CCH
	Dose	0	300	0	300
	Dose Unit	mg/kg	mg/kg	mg/kg	mg/kg
	Number of Animals	5	5	5	5
		Grade			
Testis		<0>	<1>		
Atrophy, seminiferous tubular epithelium	1		0		
	2		1		
	3		0		
	4		0		

◇, Number of animals examined

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

Table 38 Histological Findings - Summary

Scheduled Sacrifice (Recovery)

Organ Findings	Sex Test Substance Dose Dose Unit Number of Animals	Grade	Male		Female	
			CCH 0 mg/kg 5	CCH 300 mg/kg 5	CCH 0 mg/kg 5	CCH 300 mg/kg 5
Kidney			<5>	<5>	<0>	<0>
Basophilic tubule, proximal tubule		1	2	2		
		2	0	0		
		3	0	0		
		4	0	0		
Cell infiltration, inflammatory, pelvis		1	1	0		
		2	0	0		
		3	0	0		
		4	0	0		
Hyaline droplet, proximal tubular epithelium		1	1	1		
		2	0	0		
		3	0	0		
		4	0	0		
Urinary bladder			<5>	<5>	<5>	<5>
Cell infiltration, lymphocyte, lamina propria		1	0	1	0	1
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0
Hyperplasia, mucosal epithelium		1	0	0	0	3
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
		4	0	0	0	0

◇, Number of animals examined

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

Table 39

Study No. B041794

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

Test Substance Dose(mg/kg)			Number of Pairs	Mean Estrus Cycle	Incidence of Females with Irregular Estrus Cycle	Mating Period		Copulation Index (%)	Fertility Index (%)
						Number of Estrus	Day of Conceiving		
CCH		Mean		4.13		0.0	3.0	100.0	100.0
M	0	S.D.		0.31		0.0	3.3		
F	0	n	12	12	0/12	12	12	a) (12/12)	b) (12/12)
CCH		Mean		4.08		0.1	3.7	100.0	100.0
M	10	S.D.		0.29		0.3	4.2		
F	10	n	12	12	0/12	12	12	(12/12)	(12/12)
CCH		Mean		4.25		0.0	2.9	100.0	100.0
M	60	S.D.		0.45		0.0	3.4		
F	60	n	12	12	0/12	12	12	(12/12)	(12/12)
CCH		Mean		4.00		0.0	2.8	100.0	100.0
M	300	S.D.		0.00		0.0	1.3		
F	300	n	12	12	0/12	12	12	(12/12)	(12/12)

a): Number of copulated females / Number of pairs

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

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

Table 40

Study No. B041794

Delivery Data (P0) - Summary

Test Substance	Dose (mg/kg)		Gestation Length (days)	Number of Corpora Lutea	Number of Implantation Sites	Total Number of Offspring	Implantation Index (%)	Delivery Index (%)	Gestation Index (%)
CCH	0	Mean	22.8	16.7	15.4	14.1	92.88	91.40	100.0
		S.D.	0.4	2.1	1.7	1.7	7.07	5.53	(12/12) a)
		n	12	12	12	12	12	12	
CCH	10	Mean	22.6	15.9	13.9	12.8	86.63	88.97	91.7
		S.D.	0.5	2.1	3.3	4.8	12.93	28.21	(11/12)
		n	11	12	12	12	12	12	
CCH	60	Mean	22.7	15.5	14.4	14.0	92.75	96.82	100.0
		S.D.	0.5	2.8	2.9	3.0	7.54	4.13	(12/12)
		n	12	12	12	12	12	12	
CCH	300	Mean	22.6	15.8	15.2	14.3	95.88	94.23	100.0
		S.D.	0.5	1.6	1.5	1.2	4.06	6.02	(12/12)
		n	12	12	12	12	12	12	

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

Table 41

Study No. B041794

Litter Size and Viability Index (FI) - Summary

Test Substance Dose (mg/kg)		Total Number of Offspring at Birth			Number of Live Offspring at Birth			Number of Live Offspring on Day 4						Number of Live Offspring on Day 5			Viability Index (%)		
								before Culling			after Culling						Day 0	Day 4	Day 5
		M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total			
CCH	0	Mean	6.8	7.3	14.1	6.5	7.3	13.8	6.3	7.3	13.6						98.20	98.33	
		S.D.	1.6	2.1	1.7	1.4	2.1	1.9	1.2	2.1	1.7						4.34	3.02	
		n (M/F)	12 (81/88)	12	12 (78/88)	12	12	12 (75/88)	12	12	12						12	12	
CCH	10	Mean	8.0	6.0	14.0	8.0	6.0	14.0	7.9	5.9	13.8						100.00	98.75	
		S.D.	2.9	1.9	2.7	2.9	1.9	2.7	2.9	2.0	2.7						0.00	2.79	
		n (M/F)	11 (88/66)	11	11 (88/66)*	11	11	11 (87/65)*	11	11	11						11	11	
CCH	60	Mean	6.3	7.8	14.0	6.0	7.5	13.5	5.5	7.0	12.5						97.06	91.11	
		S.D.	2.6	2.1	3.0	2.4	2.2	3.0	3.0	3.0	4.9						10.19	28.76	
		n (M/F)	12 (75/93)	12	12 (72/90)	12	12	12 (66/84)	12	12	12						12	12	
CCH	300	Mean	8.0	6.3	14.3	7.9	6.3	14.2	7.9	6.2	14.1						99.48	99.44	
		S.D.	1.5	1.7	1.2	1.4	1.7	1.1	1.4	1.7	1.1						1.79	1.93	
		n (M/F)	12 (96/75)	12	12 (95/75)	12	12	12 (95/74)*	12	12	12						12	12	

Significantly different from control

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

Table 42

Study No. B041794

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

Test Substance Dose (mg/kg)		Day	0	1	2	3	4
		/Findings (M/F)					
CCH	0	Number of dams	12	12	12	12	12
		Number of offspring	81/88/0	78/88	78/88	78/88	77/88
		Number of dams with abnormal offspring	0	0	0	0	0
		No Abnormality	78/88	78/88	78/88	77/88	75/88
		Death (M/F/U)	3/0/0	0/0	0/0	1/0	2/0
CCH	10	Number of dams	11	11	11	11	11
		Number of offspring	88/66/0	88/66	88/65	88/65	87/65
		Number of dams with abnormal offspring	0	0	0	0	0
		No Abnormality	88/66	88/65	88/65	87/65	87/65
		Death (M/F/U)	0/0/0	0/1	0/0	1/0	0/0
CCH	60	Number of dams	12	12	12	11	11
		Number of offspring	75/93/0	72/90	70/87	66/84	66/84
		Number of dams with abnormal offspring	1	1	0	0	0
		No Abnormality	67/85	66/84	66/84	66/84	66/84
		Death (M/F/U)	3/3/0	2/3	4/3	0/0	0/0
		Loss of suckling	5/5	4/3			
CCH	300	Number of dams	12	12	12	12	12
		Number of offspring	96/75/0	95/75	95/75	95/75	95/75
		Number of dams with abnormal offspring	0	0	0	0	0
		No Abnormality	95/75	95/75	95/75	95/75	95/74
		Death (M/F/U)	1/0/0	0/0	0/0	0/0	0/1

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

Table 43

Study No. B041794

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

Unit : g

Test Substance		before Culling		/ after Culling	
Dose (mg/kg)		/Day	0	4	
CCH	0	Mean	7.3	11.9	
		S. D.	0.6	1.3	
		n	12	12	
CCH	10	Mean	7.1	11.7	
		S. D.	0.8	1.6	
		n	11	11	
CCH	60	Mean	7.1	11.8	
		S. D.	0.7	1.8	
		n	12	11	
CCH	300	Mean	6.6	10.4	
		S. D.	0.6	1.3	
		n	12	12	

Significantly different from control

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

Table 43

Study No. B041794

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

Unit : g

Test Substance		before Culling		/	after Culling
Dose (mg/kg)	/Day	0	4		
CCH 0	Mean	7.0	11.4		
	S. D.	0.5	1.2		
	n	12	12		
CCH 10	Mean	6.6	11.0		
	S. D.	0.8	1.7		
	n	11	11		
CCH 60	Mean	6.7	11.3		
	S. D.	0.7	1.7		
	n	12	11		
CCH 300	Mean	6.2	10.0		
	S. D.	0.7	1.2		
	n	12	12		

Significantly different from control

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

Table 44

Study No. B041794

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

Unit : g

Test Substance		before Culling		after Culling
Dose (mg/kg)	/Day	0 - 4		
CCH 0	Mean	4.6		
	S. D.	0.8		
	n	12		
CCH 10	Mean	4.6		
	S. D.	0.9		
	n	11		
CCH 60	Mean	4.6		
	S. D.	1.2		
	n	11		
CCH 300	Mean	3.9		
	S. D.	0.7		
	n	12		

Significantly different from control

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

Table 44

Study No. B041794

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

Unit : g

Test Substance		/Day	before Culling	after Culling
Dose (mg/kg)			0 - 4	
CCH 0		Mean	4.4	
		S. D.	0.8	
		n	12	
CCH 10		Mean	4.3	
		S. D.	1.0	
		n	11	
CCH 60		Mean	4.4	
		S. D.	1.2	
		n	11	
CCH 300		Mean	3.8	
		S. D.	0.7	
		n	12	

Significantly different from control

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

Table 45

Study No. B041794

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

Test Substance		CCH	CCH	CCH	CCH
Dose (mg/kg)		0	10	60	300
Number of Dams		12	11	12	12
Number of Offspring		166	154	162	170
Number of Dams with Anomalous Offspring		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)
Number of Offspring with Any Anomalies		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
Anal atresia	a)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	Mean b)	0.0	0.0	0.6	0.0
	S. D.	0.0	0.0	2.2	0.0
Anury	a)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	Mean b)	0.0	0.0	0.6	0.0
	S. D.	0.0	0.0	2.2	0.0

a): Number of anomalous offspring (number of dams with anomalous offspring)
b): Number of anomalous offspring / number of offspring examined x 100(%), on litter basis
Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 46

Study No. B041794

Necropsy Findings (F1 Offspring)
Test Substance : CCH

Test Substance Dose (mg/kg)	/Findings	Day:	Scheduled Sacrifice		Dead		Dead		Dead		Dead		Dead	
			4		0		1		2		3		4	
			M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
CCH 0	Number of offspring examined		75	88	3						1		1	
	No abnormality		75	88	3						1		1	
CCH 10	Number of offspring examined		87	65							1			
	No abnormality		87	65							1			
CCH 60	Number of offspring examined		66	84	3	2	2	2	4	3				
	No abnormality		66	84	3	2	2	2	4	3				
CCH 300	Number of offspring examined		95	74	1									
	No abnormality		95	74	1									

M:Male, F:Female