

最終報告書

ジフェニルジスルフィド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:B021300)

2004 年 10 月 19 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	9
6. 緒言	10
7. 材料および方法	11
7.1 被験物質	11
7.2 試験動物	12
7.3 動物飼育	13
7.4 投与	15
7.5 投与液の調製	16
7.6 投与液の分析方法	16
7.7 回復期間	17
7.8 群構成	18
7.9 反復投与毒性に関する観察・検査項目	18
7.9.1 一般状態	18
7.9.2 行動検査	18
7.9.3 体重	19
7.9.4 摂餌量	20
7.9.5 血液学検査	20
7.9.6 血液生化学検査	21
7.9.7 雄の尿検査	22
7.9.8 病理学検査	22
7.10 生殖発生毒性に関する観察・検査項目	23
7.10.1 生殖機能検査	23
7.10.2 分娩および哺育の観察	24
7.10.3 哺育終了後の検査	24
7.10.4 新生児の観察・検査	24
7.11 統計学的解析	24
7.12 コンピュータシステムの使用	25
8. 結果	27
8.1 反復投与毒性	27
8.1.1 一般状態	27
8.1.2 行動検査	27
8.1.3 体重	27

8.1.4 摂餌量	28
8.1.5 血液学検査	28
8.1.6 血液生化学検査	28
8.1.7 雄の尿検査	29
8.1.8 器官重量	29
8.1.9 剖検所見	29
8.1.10 病理組織所見	30
8.2 生殖発生毒性	33
8.2.1 生殖機能	33
8.2.2 分娩および哺育状態	33
8.2.3 新生児への影響	33
9. 考察および結論	34
10. 参考文献	37

図および群別表(ページ 1 – 162)

5. 要約

ジフェニルジスルフィドを 1, 6 および 30 mg/kg/day の用量で SD 系ラット [Crj:CD(SD)IGS] 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 30 mg/kg 群に各 5 匹を追加）とし、対照群には媒体（0.5w/v%トラガントゴム水溶液）のみを投与した。

・反復投与毒性

脾臓および大腿骨骨髓に対する影響として、30 mg/kg 群で脾臓重量の増加が雌雄、脾臓の腫大と暗赤色化が雌、病理組織検査では脾臓のヘモジデリン沈着および赤血球系髄外造血の増強が雌雄、大腿骨骨髓の赤血球系造血細胞の増加が 6 mg/kg 以上の群の雌で認められた。造血系に関連すると考えられる血液学変化として、30 mg/kg 群の雌雄で赤血球数の低値、雄でヘモグロビン濃度の低値、網赤血球数の高値など貧血を示唆する変化が認められた。

肝臓に対する影響として、30 mg/kg 群の雌雄で重量の増加、腫大および小葉中心性肝細胞肥大がみられ、組織変化は 6 mg/kg 群の雄でも認められた。血液生化学変化では、30 mg/kg 群の雄で総コレステロールの高値、グルコースの低値、雌で総コレステロール、総蛋白およびアルブミンの高値が認められた。

腎臓に対する影響として、腎臓重量の増加が 6 および 30 mg/kg 群の雄、30 mg/kg 群の雌で、腎臓の腫大が 1 mg/kg 以上の群の雄で認められ、組織学的には雄で近位尿細管上皮における硝子滴の発現、好塩基性近位尿細管の発現、雌で尿細管上皮のリポスチン沈着が認められた。

甲状腺に対する影響として、濾胞上皮の肥大が 30 mg/kg 群の雄に認められた。

投与終了後検査で認められたこれらの変化は、2 週間の回復期間により消失するか、変化がみられても発現頻度および病変程度が明らかに軽減していることから、回復傾向を示しているものと判断された。

・生殖発生毒性

親動物の生殖機能検査において性周期、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なかった。新生児の検査において出産児数、出產生児数、性比、出生率、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、ジフェニルジスルフィド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 1 mg/kg/day 未満、雌で 1 mg/kg/day、生殖発生毒性に関する無影響量は雌雄の親動物ならびに児動物のいずれも 30 mg/kg/day と考えられる。

6. 緒言

ジフェニルジスルフィドはスルフェニル化試薬として、またシクロヘキサン類の脱水素芳香族化試薬として用いられている [1]. 毒性情報としては、OECD TG423 で実施した経口投与による急性毒性試験では Category 4 (>300-2000) に分類された [2]. しかし、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 (添付資料 12.1)

7.1.1 名称

ジフェニルジスルフィド(略称:DPDS)

7.1.2 CAS 番号

882-33-7

7.1.3 化学名

Diphenyl disulfide

7.1.4 化学式

$C_{12}H_{10}S_2$

7.1.5 物理化学的性状

分子量;218.34, 外観;白色粉末, 溶解性;キシレン 3%

7.1.6 入手先

7.1.7 入手日

2003 年 2 月 27 日

7.1.8 ロット番号

7.1.9 純度

99.8%

7.1.10 不純物

資料なし

7.1.11 保存条件

冷蔵, 暗所, 気密

被験物質保管場所(42), 温度実測値 2.0~8.0℃

7.1.12 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) で測定し, 安定性を確認した. その結果, 投与前後とも同様のメインピークの吸収があり, 安定であると判断した (添付資料 12.2 および 12.3).

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

方 法: KBr (株)島津製作所, ロット番号 2JC096) と被験物質を秤量し, メノウ乳鉢にて混合させその混合物をミニハンドプレスにて加圧, 錠剤を作製し測定した.

7.1.13 取扱上の注意

保護具（ゴム手袋，マスク，眼鏡）着用

7.2 試験動物

7.2.1 動物種

ラット

7.2.2 系統

Crj:CD(SD)IGS

7.2.3 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，多数の個体入手が可能である．

7.2.4 微生物レベル

SPF 動物

7.2.5 購入先

日本チャールス・リバー㈱（厚木生産所）

7.2.6 購入動物数

雄 55 匹，雌 67 匹（発注動物数；雄 53 匹，雌 65 匹，入荷日；2003 年 9 月 3 日）

7.2.7 購入時週齢

雌雄各 7 週齢

7.2.8 検疫・馴化

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するとともに，動物入荷日および検疫終了日に体重を測定した．検疫期間終了後，投与開始日までを馴化期間とし，一般状態を毎日観察した．さらに雌については，検疫終了日から性周期を 7 日間毎日観察した．全動物の体重増加に異常はみられなかったが，歯肉腫脹（外傷）が雄 1 例，不整な性周期が雌 2 例，正常な摂水ができなかったことによる体重の著しい減少が雌 1 例に認められた．

7.2.9 投与開始時週齢

雌雄各 9 週齢

7.2.10 投与開始時体重

動物の体重範囲は平均体重 $\pm$ 20%であることを確認した．

雄；327～385 g，雌；208～258 g

7.2.11 群分け

投与開始前日に体重層別化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た．なお，検疫・馴化で異常の認められた雄 1 例，雌 3 例を群

分け前に除外した。

7.2.12 動物の識別

群分け前は尾に油性ペンで標識して個体識別し、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。群分け後は耳パンチ法により個体識別し、ケージには試験番号、動物番号、性別、用量または群名、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。

7.2.13 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、炭酸ガス吸入により安楽死させた。

7.3 動物飼育

7.3.1 飼育室名

ラット・マウス飼育室

4125 室（検疫期間）、2121 室（検疫期間終了後）

7.3.2 飼育環境

- (1) 温度：22.0～24.6℃（許容範囲 19.0～25.0℃）
- (2) 相対湿度：46.4～67.4%（許容範囲 35.0～75.0%）
- (3) 換気：6～12 回／時、オールフレッシュエアー供給
- (4) 照明時間：12 時間／日（7:00～19:00）

7.3.3 飼育器材

(1) ケージ

(a) 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㈱）を使用し、4～7 日に 1 回の頻度で交換した。トレイは 1 週間に 1 回以上の頻度で交換した。

(b) 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㈱）を使用し、1 週間に 1 回以上の頻度で交換した。

(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㈱）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㈱）を敷いたトレーを使用し、4～7 日に 1 回の頻度で交換した。

(3) 給餌器

オートクレーブ滅菌したステンレス製固型飼料用給餌器（トキワ科学器械㈱）を

使用し、4～7日に1回の頻度で交換した。

(4) 給水

(a) 検疫期間

オートクレーブ滅菌したポリカーボネート製給水瓶 (200 mL, トキワ科学器械(株)) を使用した。

(b) 検疫終了後の雌雄および妊娠・哺育期間を除く期間

自動給水装置 (トキワ科学器械(株)) を使用した。

(c) 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給水瓶 (700 mL, トキワ科学器械(株)) を使用し、1週間に1回以上の頻度で交換した。

(5) 架台

(a) 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 (オートフラッシュ対応自動給水配管付, トキワ科学器械(株)) を使用し、1週間に1回以上の頻度で交換した。

配置場所のローテーションを投与開始後1週間に1回行った。ただし、交配期間中はローテーションを行わなかった。

(b) 妊娠・哺育期間

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

7.3.4 床敷

(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)) を使用し、1週間に1回以上の頻度で交換した。

(2) 汚染物質の確認

残留農薬等の汚染物質の分析結果を定期的に入手し、当研究所の基準に適合していることを確認した。

7.3.5 飼料

(1) 種類

オートクレーブ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))

(2) 給餌法

自由摂取とし、1週間に1回以上の頻度で交換した。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。

(3) 汚染物質の確認

使用したロット (ロット番号: 030702, 030804) の残留農薬等の汚染物質濃度が、当研究所の基準に適合していることを確認した。

7.3.6 飲用水

(1) 種類

5 μ m フィルター濾過後，紫外線照射した水道水

(2) 給水法

新鮮尿採取時を除き，自由摂取とした。

(3) 分析

水質検査を定期的に実施し，水道法の基準に適合していることを確認した。

7.3.7 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。

7.4 投与

7.4.1 経路・方法

経口（強制経口投与）。注射筒に装着したテフロン製胃ゾンデを用いて投与した。

7.4.2 回数

1 日 1 回，8:18～11:27 の間に投与した。

7.4.3 期間

(a) 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。

(b) 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，交尾しなかった雌および分娩しなかった雌は剖検前日までとした。

(c) 雌の回復動物（サテライト）

交配は行わず 42 日間とした。

7.4.4 投与条件の選択理由

OECD ガイドラインに規定されている条件とした。

7.4.5 用量および用量の設定理由

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：B030274）。その結果，300 mg/kg 以上の群で死亡あるいは瀕死が雌雄全例に認められた。100 mg/kg 群では一般状態，体重，摂餌量，血液学検査，血液生化学検査，器官重量，剖検の検査項目のすべてに被験物質に起因する変化が認められた。30 mg/kg 群でも血液学検査，血液生化学検査に変化がみられ，器官重量では肝臓，脾臓および腎臓重量の高値，剖検では脾臓の暗赤色化および腫大，前胃の壁の肥厚が認められた。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 30 mg/kg とし、以下公比約 5 で中用量は 6 mg/kg、低用量は 1 mg/kg の 3 用量を設定した。また、媒体（0.5w/v%トラガントゴム水溶液）のみを投与する対照群を設けた。

7.4.6 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。

7.5 投与液の調製

7.5.1 方法・頻度

被験物質を各用量ごとに秤量し、乳鉢を用いて媒体（0.5w/v%トラガントゴム水溶液：トラガントゴム；和光純薬工業㈱，ロット番号 WAL 0777，局方注射用水；㈱大塚製薬工場，ロット番号 3E75N）に懸濁させた後、メートルガラス内でメスアップし、0.2, 1.2, 6 mg/mL の濃度の投与液を調製した。調製頻度は 6～8 日に 1 回行い、投与に供するまで冷蔵・遮光条件下で最長 7 日間保存した。なお、調製はイエローランプ照明下の調剤室にて実施した。

冷蔵保存条件：被験物質保管場所(42)，温度実測値 2.5～8.0℃

7.5.2 安定性の確認

投与液の分析バリデーション試験（試験番号：B030275）において、投与液中の被験物質の冷蔵・遮光保存条件下 8 日間の安定性を 0.02 および 200 mg/mL の濃度で HPLC 法により確認した（添付資料 12.4）。

7.5.3 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各用量群ごとに HPLC 法により分析し、均一性（上層，中層，下層の分析値の C.V.値が 10%以内）および各濃度（平均値が設定濃度±10%以内）を確認した。各投与液の対設定濃度は 100.0～108.5%，C.V.値は 0.5～1.4%であった（添付資料 12.5 および 12.6）。

7.6 投与液の分析方法

7.6.1 HPLC 操作条件

装置 : Shimadzu LC-10ADvp シリーズ
 ポンプ Shimadzu LC-10ADvp, 検出器 Shimadzu SPD-10Avp
 オープン Shimadzu CTO-10ASvp, システムコントローラ Shimadzu SCL-10Avp
 オートインジェクタ Shimadzu SIL-10ADvp, 脱気装置 Shimadzu DGU-14AM
 データ処理装置 Shimadzu LC-ワークステーション CLASS-vp
 検出器 : UV, 210 nm
 カラム : Inertsil C8, 5 μm, 4.6×150 mm, GL Sciences Inc.
 移動相 : メタノール/水 (8:2, v/v)

流量 : 1.0 mL/min
 カラム温度 : 40°C
 注入量 : 10 μ L
 オートインジェクタ温度 : 室温
 オートインジェクタ洗浄液 : メタノール

7.6.2 標準溶液の調製

下表に従い、標準溶液 (ST-1～ST-3) を調製した。

	調製			濃度 (mg/mL)
SS-1	被験物質約 50 mg	→	100 mL/メタノール*	0.5
SS-2	SS-1 1 mL	→	50 mL/メタノール	0.01
ST-1	SS-2 1 mL	→	10 mL/メタノール	0.001
ST-2	SS-2 2 mL	→	10 mL/メタノール	0.002
ST-3	SS-2 3 mL	→	10 mL/メタノール	0.003

*超音波処理を実施した後、定容とした。

7.6.3 試料溶液の調製

投与液の 1 mL を分取し、精製水 1 mL およびメタノールを加え、超音波処理を実施した。被験物質濃度を検量線の範囲内になるようにメタノールで希釈し、2 および 2.4 μ g/mL に調製した。適量をフィルター (Millex-LH, 0.45 μ m, 日本ミリポア (株)) をろ過したものを試料溶液とした。

7.6.4 HPLC 測定および濃度の算出

標準溶液および試料溶液を条件設定した HPLC に注入し、得られたクロマトグラム上のピーク面積を測定した。標準溶液から作成した検量線 (濃度-ピーク面積) と希釈係数から投与液中の被験物質濃度を算出した。

7.7 回復期間

対照群および 30 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。

7.8 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)
1 mg/kg	0.2	12 (00201-00212)	12 (50201-50212)	—	—
6 mg/kg	1.2	12 (00301-00312)	12 (50301-50312)	—	—
30 mg/kg	6	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 12.7 に示した。

7.9 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。

7.9.1 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。

7.9.2 行動検査

以下に示す(1)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，投与期間中に毎週 1 回第 6 週まで 13:00～15:28 の間に行った。(2)，(3)の項目では，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 13:32～14:44 の間に 1 回行った。雌は分娩日の同じ動物が各群 5 例揃わなかったため，分娩日の近い動物 5 例を選抜し，分娩 2 および 3 日の 13:26～14:10 の間に 1 回行った。ただし，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㈱）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。(1)および(2)の採点基準を添付資料第 12.8 に記載した。

(1) 詳細な症状観察

(a) 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

(b) 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

(c) 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

(2) 機能検査

(a) 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

(b) 握力測定

デジタルフォースゲージ（DPS-5：イマダ）を用いて測定した。

検査項目：前肢握力，後肢握力

(3) 自発運動量の測定

自発運動量測定装置（SUPERMEX：室町機械㈱）を用いた。第 42 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。

7.9.3 体重

雄試験動物および雄回復動物とも第 1，4，8，15，22，29，36，42 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 1，4，8 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。交

尾しなかった雌は雄と同様に剖検前日まで測定した。測定には電子上皿天秤（PB3002-S：メトラー・トレド㈱，EB-5000，EB-3200S：㈱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。

7.9.4 摂餌量

雄試験動物および雄回復動物は，第1～4，4～8，8～15，15～22，22～29，29～36，36～38，43～50日および50～52日，雌サテライト動物は第1～4，4～8，8～15，15～22，22～29，29～36，36～42，43～50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。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㈱，EB-5000，EB-3200S：㈱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。

なお，初回に交尾を確認した一部の妊娠動物については，妊娠1～7日までの摂餌量を測定し，1日平均摂餌量を算出した（11.2項参照）。

7.9.5 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チオペンタールナトリウム（ラボナール，田辺製薬㈱）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10,000 g以上），3分間遠心分離して得られる血漿を用いた。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，交尾しなかった雌および分娩しなかった雌は7.9.8.2項で示す剖検時期の前日，午後4時頃より絶食させた。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(RBC)	球状化処理二次元レーザーFCM法
(2) ヘモグロビン濃度(Hb)	シアンメトヘモグロビン法
(3) ヘマトクリット値(Ht)	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(Ret)	RNA染色によるレーザーFCM法

(8) 血小板数(PLT)	球状化处理二次元レーザー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(WBC)	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))
(9), (10)	CA-510(シスメックス(株))
(12)	MICROX HEG-50, HEG-50VF(オムロン(株))

7.9.6 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 1,500 g 以上), 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. 測定は採血当日に行った. 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-UV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	総蛋白およびアルブミンより算出
(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(株東芝)

7.9.7 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(1)～(7)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および一般状態観察（頻尿、多尿等）で、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。残余の尿および検査に用いない尿は廃棄した。

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

測定機器

(1)～(7) : クリニテック 100, バイエル メディカル㈱

7.9.8 病理学検査

7.9.8.1 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）。ただし、雄は全例について精巣および精巣上体を測定した。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。死亡および瀕死動物、交尾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

7.9.8.2 病理解剖検査

雌雄とも採血後あるいは採血しない動物とも 7.9.5 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。交尾しなかった雌と相手雄は計画解剖動物（第 43 日）と同時期に、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。

7.9.8.3 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，骨髓（大腿骨），坐骨神経，脊髄，肉眼的異常部位

対照群と 30 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，瀕死期解剖動物（動物番号：50408）の上記器官ならびに乳腺，対照群を含む全動物の肉眼的異常部位および非妊娠雌 1 例（動物番号：50307）の卵巣について，常法に従ってヘマトキシリン・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雌雄の肝臓，脾臓，腎臓および雄の甲状腺と雌の大腿骨骨髓に認められた．このため，1 および 6 mg/kg 群の投与後解剖動物の各 5 例と回復後解剖動物の雌雄全例の当該器官・組織（甲状腺は雄のみ，大腿骨骨髓は雌のみ）についても検査を行った．さらに，雌の腎臓にみられた黄褐色色素の性質を確認し，その程度を比較するためにヘマトキシリン・エオジン染色を行った雌全例の腎臓についてシュモール反応を，雄の脾臓にみられた黄褐色色素の性質を確認するために，対照群の雄 2 例（動物番号：00101, 00102），30 mg/kg 群の雄 5 例（動物番号：00401～00405）の脾臓についてベルリンブルー染色を実施した．

なお，30 mg/kg 群の雌 1 例（動物番号：50403）の片側上皮小体は解剖時あるいは標本作製の過程で失われたため，組織検査ができなかった（11.2 項参照）．

その他，病理組織検査対象となっていない未交尾雌 1 例（動物番号：50101）を検査してしまった（11.2 項参照）．

7.10 生殖発生毒性に関する観察・検査項目

7.10.1 生殖機能検査

7.10.1.1 性周期

各群の雌全例について投与開始日から交配開始日までの毎日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．

7.10.1.2 交配

各群内で雄 1 雌 1 の交配对を設け，第 15 日（交配開始日）の夕方から 14 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．

- (a) 交尾所要日数：交配開始後，交尾成立までに要した日数
- (b) 交尾成立までに逸した発情期の回数

(c) 交尾率 (%) : $(\text{交尾動物数} / \text{同居動物数}) \times 100$

(d) 受胎率 (%) : $(\text{受胎動物数} / \text{交尾動物数}) \times 100$

7.10.2 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。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。

7.10.3 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，肉眼的に着床が認められない場合は子宮を 10v/v% 硫酸アンモニウム水溶液に浸漬し，着床の有無を確認した。なお，非分娩雌で着床の認められない動物は非妊娠雌とした。

これらの結果から次の項目を算出した。

(a) 妊娠期間 : 妊娠 0 日から分娩完了日までの期間

(b) 出産率 (%) : $(\text{生児出産雌数} / \text{受胎雌数}) \times 100$

(c) 着床率 (%) : $(\text{着床数} / \text{黄体数}) \times 100$

(d) 分娩率 (%) : $(\text{総出産児数} / \text{着床数}) \times 100$

7.10.4 新生児の観察・検査

7.10.4.1 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。

(a) 出生率 (%) : $(\text{出產生児数} / \text{総出産児数}) \times 100$

(b) 新生児の 4 日生存率 (%) : $(\text{哺育 4 日生児数} / \text{出產生児数}) \times 100$

7.10.4.2 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。また，生後 0 日の体重を基準に体重増加量を算出した。

7.10.4.3 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。

7.11 統計学的解析

新生児に関するデータは，各母動物ごとに算出した数値を標本単位とした。なお，

非妊娠雌の交尾確認後の体重および摂餌量，交尾しなかった雌の体重は評価の対象から除外した。

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．計数データは $a \times b$ の χ^2 検定を行い，有意差が認められた場合は Armitage の χ^2 検定で対照群と各用量群を比較した．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．

Armitage の χ^2 検定は自家製ソフトウェアを用いてパーソナルコンピュータで，その他の検定は安全性試験システム (MiTOX, 三井造船システム技研㈱) 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（詳細な一般状態観察，刺激に対する反応の観察）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，尿検査（尿量，比重，ナトリウム，カリウム，クロール），行動検査計量データ（前肢握力，後肢握力，自発運動量），黄体数，着床数，出産児数

Kruskal-Wallis と Dunnett 型の多重比較：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

χ^2 検定：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，尿沈渣），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

7.12 コンピュータシステムの使用

以下に示すデータの収集および統計学的解析には安全性試験システム (MiTOX, 三井造船システム技研㈱) 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 B021300 を用いた．なお，コンピュータシステムでの被験物質名は“DPDS”とした．

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，ナトリウム，カリ

B021300

ウム、クロール), 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, 尿検査 (尿量, 比重, 尿沈渣), 剖検

8. 結果

8.1 反復投与毒性

8.1.1 一般状態 (Tables 1-6, Appendices 1-6)

死亡例は雌雄ともいずれの投与群においても認められなかった。

投与期間および回復期間の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。

なお、30 mg/kg 群の 1 例（動物番号：50408）は分娩開始から完了まで約 1.5 日を要し、哺育 0 日（分娩完了日）には耳介、眼球等の蒼白を示し貧血様の症状を呈し、翌日には全出生児が死亡したため瀕死期解剖とした。本動物は分娩困難な状態が継続した影響で貧血様を示し、その延長で正常な哺育行動を示すことができず、全出生児が死亡したものと考えられる。その他、交配中の雄との闘争によると考えられる頸部の咬創および同部分の痂皮形成が 1 mg/kg 群の雌 1 例に認められた。

8.1.2 行動検査

8.1.2.1 詳細な症状観察 (Tables 7, 8, Appendices 7, 8)

投与期間中の雌雄とも、被験物質の影響と考えられる変化は認められなかった。

なお、第 6 週目のオープンフィールド内の観察で、6 mg/kg 群の雄 1 例（動物番号：00311）がフィールド内を走り回り、飛び跳ねる行動を示した。しかし、各週の詳細な症状観察および毎日の一般状態観察では変化がなく、30 mg/kg 群では観察されていないことから被験物質による異常とは考え難く、偶発的な変化と考えられる。

8.1.2.2 機能検査 (Tables 9, 10, Appendices 9, 10)

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 (Figs. 1, 2, Tables 11, 12, Appendices 11, 12)

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。

8.1.3 体重 (Figs. 3-5, Tables 13-22, Appendices 13-22)

30 mg/kg 群の雌で体重増加量が第 4 および 15 日に有意に低下した。雌サテライト動物では同群の体重で第 22, 29, 36 および 56 日、体重増加量では第 29 および 36 日に対照群と比べ有意に低下した。なお、母動物では妊娠および哺育期間とも対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

対照群では第 1 日（投与開始前）より体重の重い動物が雌サテライト動物に偏った（文中表 1-1）。また、雌サテライト動物の各測定日間の体重増加量をみると（文中表 1-2）、30 mg/kg 群の第 4 日に有意な低値、第 50 日に有意な高値を示したが、

投与期間および回復期間を通して対照群と同程度の体重増加が認められた。これらのことから、30 mg/kg 群で体重増加抑制を疑う変化がみられたが、投与開始前の体重の偏りによる差に起因するものと考えられ、被験物質の影響を示すものではないと判断した。

文中表 1-1 雌サテライト動物の投与開始前の体重

群 (mg/kg)	n	Day	1
0	5		240.4
30	5		232.2*

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

文中表 1-2 雌サテライト動物の各測定日間の体重増加量

群 (mg/kg)	Day	0-4	4-8	8-15	15-22	22-29	29-36	36-42	42-43	43-50	50-56
0		16.0	10.8	19.6	9.4	12.6	10.0	5.6	3.0	5.8	8.8
30		4.4*	14.0	13.8	12.2	9.6	10.0	8.0	-3.2	15.8*	3.8

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

8.1.4 摂餌量 (Fig. 6-8, Tables 23-27, Appendices 23-27)

被験物質の影響と考えられる変化は雌雄とも認められなかった。

30 mg/kg 群の雄で第 29 日の摂餌量が有意に増加したが、一過性の変化でわずかな増加であることから毒性学的に意義のない変化と考えられる。回復期間では変化は認められなかった。

雌では、投与、妊娠および哺育期間ならびに回復期間のいずれにも変化は認められず、対照群と同様に推移した。

8.1.5 血液学検査 (Tables 28, 29, Appendices 28, 29)

被験物質の影響と考えられる変化が、30 mg/kg 群の雄では投与および回復終了後検査で、赤血球数およびヘモグロビン濃度の低値あるいは低値傾向、網赤血球数の高値が認められた。30 mg/kg 群の雌では投与および回復終了後検査で、赤血球数の低値あるいは低値傾向、投与終了後検査で網赤血球数の高値傾向が認められた。

なお、30 mg/kg 群の雄では回復終了後検査で平均赤血球血色素濃度の低値がみられたが、投与終了後検査では変化はなかった。

1 および 6 mg/kg 群の雌雄とも対照群との間に有意な差は認められなかった。

8.1.6 血液生化学検査 (Tables 30, 31, Appendices 30, 31)

被験物質の影響と考えられる変化が、30 mg/kg 群の雄では投与終了後検査で総コレステロールの高値、グルコースの低値、さらに、回復終了後検査でも総コレステロールの

高値が認められた。30 mg/kg 群の雌では投与終了後検査で総コレステロール、総蛋白およびアルブミンの高値が認められた。

30 mg/kg 群の雄で ALP の低値(投与後; 251.2U/L 有意差なし, 回復後; 268.4U/L $P<0.01$), 同群の雌で ASAT(GOT)の低値(投与後; 120.6U/L $P<0.05$)が認められた。しかし, それぞれの背景データ(2001-2003 年)は ALP(Mean 397U/L, Min-Max 233-498U/L), ASAT(Mean 131.8U/L, Min-Max 104-184U/L)で範囲内の変動であること, 変化の方向が減少方向であることから毒性学的意義に乏しい変化と考えられる。

その他, 1 mg/kg 群の雄の投与終了後検査で総蛋白およびアルブミンの低値, 30 mg/kg 群の雄の回復終了後検査でアルブミンおよび A/G 比の低値, 同群の雌の回復終了後検査でクレアチニンの低値が認められた。これらは用量に関連のないこと, 投与終了後検査ではみられていないことから, 被験物質とは関連のない偶発的变化と判断した。

6 mg/kg 群の雄, 1 および 6 mg/kg 群の雌では対照群との間に有意な差は認められなかった。

8.1.7 雄の尿検査(Table 32, Appendix 32)

被験物質の影響と考えられる変化は認められなかった。

8.1.8 器官重量(Tables 33-38, Appendices 33-38)

被験物質の影響と考えられる変化が肝臓, 腎臓および脾臓で認められた。

雄の投与終了後検査では, 30 mg/kg 群の肝臓および腎臓, ならびに 6 mg/kg 群の腎臓に絶対および相対重量の高値が認められた。回復終了後検査では, 30 mg/kg 群の脾臓および腎臓に絶対および相対重量の高値が認められた。

雌の投与終了後検査では, 30 mg/kg 群の肝臓および脾臓に絶対および相対重量, 腎臓に相対重量の高値が認められた。回復終了後検査では変化は認められなかった。

その他, 投与終了後の検査では 6 mg/kg 群の雄で心臓の相対重量の高値, 回復終了後の検査では 30 mg/kg 群の雌で副腎の絶対重量の低値がみられた。しかし, 雄の心臓は 30 mg/kg 群で変化がないこと, 雌の副腎は投与終了後検査では変化がないことから被験物質と関連のないものと考えられる。

8.1.9 剖検所見(Table 39, Appendices 39, 40)

被験物質の影響と考えられる変化が雌雄の肝臓, 雄の腎臓および雌の脾臓に認められた。

肝臓の腫大が投与後解剖動物の 30 mg/kg 群の雄 2 例, 雌 3 例に認められた。回復後解剖動物では, この変化は認められなかった。

腎臓の腫大が投与後解剖動物の 1 mg/kg 群の雄 1 例, 6 mg/kg 群の雄 2 例, 30 mg/kg 群の雄 4 例に認められた。回復後解剖動物でもこの変化は 30 mg/kg 群の雄 2 例に認められた。

脾臓の腫大と暗赤色化が投与後解剖動物の 30 mg/kg 群の雌 1 例に認められた。回復後解剖動物ではこの変化は認められなかった。

瀕死期解剖動物 (30 mg/kg 群雌 1 例：50408) では、肺の全葉にわたる直径 1.0～3.0 mm の褐色斑の散発、肝臓の白色斑 (内側左葉に 2 つ)、脾臓の腫大が認められた。

このほかいくつかの変化が投与後および回復後解剖動物で認められたが、用量に関係なく散発してい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 (Table 40, Appendices 39, 40)

被験物質の影響と考えられる変化が雌雄の肝臓、脾臓、腎臓および雄の甲状腺、雌の大腿骨骨髓に認められた。認められた変化とその発現状況を文中表 2 に示す。

肝臓：小葉中心性肝細胞肥大が、投与後解剖動物の 6 mg/kg 群の雄 4 例、30 mg/kg 群の雌雄全例に認められた。このうち、30 mg/kg 群の雄全例、雌 5 例では中等度の変化を示した。この変化は回復後解剖動物では認められなかった。

脾臓 (雄)：ヘモジデリン沈着が、投与後解剖動物の 30 mg/kg 群全例で認められた。この変化は回復後解剖動物では 30 mg/kg 群 1 例のみに認められた。なお、ヘモジデリンは、ベルリンブルー染色で青染することによって確認した。その他、赤血球系髄外造血が投与後解剖動物の 30 mg/kg 群の 1 例で認められた。

脾臓 (雌)：中等度の赤血球系髄外造血が、投与後解剖動物の 30 mg/kg 群の 5 例で認められた。赤血球系髄外造血は、対照群、1 mg/kg 群各 3 例、6 mg/kg 群の 4 例にも軽度に認められたが、30 mg/kg 群の 5 例では程度が強かった。回復後解剖動物ではこの変化は認められなかったが、30 mg/kg 群全例でヘモジデリン沈着が認められた。

大腿骨骨髓 (雌)：赤血球系造血細胞の増加が、投与後解剖動物の 6 および 30 mg/kg 群の雌各 4 例に認められた。この変化は、回復後解剖動物では認められなかった。

腎臓 (雄)：近位尿細管上皮における硝子滴の軽度の発現が、投与後解剖動物の対照群の 2 例および 1 mg/kg 群の 5 例、中等度の発現が 1 mg/kg 群の 2 例、6 mg/kg 群の 5 例および 30 mg/kg 群の 2 例、重度の発現が 6 mg/kg 群の 1 例および 30 mg/kg 群の 5 例に認められ、投与群では対照群に比べて発現程度が増強していた。回復後解剖動物では、この変化は対照群の 1 例および 30 mg/kg 群の 2 例に軽度に認められたのみで、発現程度が増強は認められなかった。また、好塩基性近位尿細管の軽度の発現が、投与後解剖動物の対照群の 1 例、1 mg/kg 群の 5 例および 6 mg/kg 群の 2 例、中等度の発現が 1 mg/kg 群の 1 例、6 mg/kg 群の 4 例および 30 mg/kg 群の 5 例、重度の発現が 30 mg/kg 群の 1 例に認められ、投与群では対照群に比べて発現程度が増強していた。回復後解剖動物においても、この変化は対照群で軽度の発現が 1 例だけに認められたのに対し、30 mg/kg 群では軽度の発現が 1 例、中等度の発現が 1 例、重度の発現が 3 例に認められ、発現程度が増強が認められ

た。

腎臓(雌):尿細管上皮のリポフスチン沈着が、投与後解剖動物の6および30 mg/kg 群各2例で認められた。この変化は回復後解剖動物では認められなかった。なお、リポフスチンはシュモール反応で青染することによって確認した。

甲状腺:濾胞上皮の肥大が、投与後解剖動物の30 mg/kg 群の雄4例で認められ、うち1例では中等度の変化であった。この変化は回復後解剖動物では認められなかった。

このほか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が、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、被験物質とは関連のない変化と判断した。

また、剖検時に認められた対照群の雄1例(動物番号:00109)の肺の褐色斑については、切り出し時に確認できなかったため該当すると思われる部位の標本作製し、組織検査したが病変はみられなかった。対照群の雌1例(動物番号:50104)の心臓の赤色斑および肺気腫は特記すべき組織学的変化を伴うものではなかった。

瀕死期解剖(全出生児死亡)を行った30 mg/kg 群の雌1例(動物番号:50408)では、衰弱原因と考えられる変化として、子宮内膜炎、肺の血管周囲性の浮腫および出血を伴う炎症細胞浸潤、肝臓の炎症性細胞浸潤を伴う限局性肝細胞壊死が認められた。被験物質起因と判断したものと同質の変化として、脾臓の赤血球系髄外造血、大腿骨骨髓の赤血球系造血細胞の増加、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、腎臓のリポフスチン沈着が認められた。また、衰弱に関連する非特異的变化として、胸腺の萎縮が認められた。この他にもいくつかの変化が認められたが、ラットでは非特異的に発現する変化であることから偶発的变化と判断した。

文中表 2 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・組織 所見	性別 運命情報 用量 (mg/kg)	雄						雌					
		FS				RS		FS				RS	
		0	1	6	30	0	30	0	1	6	30	0	30
グレード													
肝臓		<5>	<6>	<5>	<7>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<7>	<5>	<5>
小葉中心性肝細胞肥大	+	0	0	4	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	++	0	0	0	7	0	0	0	0	0	5	0	0
脾臓		<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<6>	<5>	<5>
ヘモジデリン沈着	+	0	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0	5
赤血球系髄外造血	+	0	0	0	1	0	0	3	3	4	1	1	0
	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0
骨髓(大腿骨)		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>
赤血球系造血細胞の増加	+	0			0			0	0	4	4	0	0
腎臓		<5>	<7>	<6>	<7>	<5>	<5>	<5>	<6>	<5>	<5>	<5>	<5>
近位尿細管上皮の硝子滴	+	2	5	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	++	0	2	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	+++	0	0	1	5	0	0	0	0	0	0	0	0
好塩基性近位尿細管	+	1	5	2	0	1	1	1	0	0	2	0	1
	++	0	1	4	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	+++	0	0	0	1	0	3	0	0	0	0	0	0
尿細管上皮の リポフスチン沈着	+	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0
甲状腺		<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>
濾胞上皮の肥大	+	0	0	0	3	0	0	0			0		
	++	0	0	0	1	0	0	0			0		

運命情報: FS, 投与後解剖; RS, 回復後解剖

<>:検査動物数

グレード: +, 軽度; ++, 中等度; +++, 重度

*:P<0.05; **:P<0.01

8.2 生殖発生毒性

8.2.1 生殖機能 (Table 41, Appendices 41, 42)

性周期検査では、4 日周期を示した動物が対照群、1, 6 および 30 mg/kg 群でそれぞれ各群 12 例中、12, 10, 11 および 12 例にみられ、被験物質投与による性周期の延長あるいは短縮は認められなかった。さらに、連続発情あるいは発情休止期の継続などの異常性周期を示す動物も認められなかった。

交尾は対照群の 1 対 (動物番号; 雄 00101, 雌 50101) を除き各群の全例で成立し、交尾率、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。非妊娠の動物は 6 mg/kg 群の 1 例 (動物番号: 50307) にみられただけで、受胎率に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。

交尾しなかった雌雄、非妊娠雌ならびに相手雄のいずれにも生殖機能に影響を及ぼすと考えられる生殖器の異常は認められなかった。

8.2.2 分娩および哺育状態 (Tables 5, 42, Appendices 5, 43, 44, 45)

妊娠期間、黄体数、着床数、着床率、出生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。

分娩開始から完了まで 1.5 日を要した動物が、30 mg/kg 群の 1 例 (動物番号: 50408) で認められた。哺育 0 日 (分娩完了日) に娩出した児 (雄 2, 雌 10) のうち生存児は雄 1 例だけであり、それ以外は死亡した。母動物は哺育行動を示さず、翌日には全出生児が死亡した。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 (Tables 43, 44, 49, Appendices 44, 45, 48)

出産児数、出産生児数、性比、出生率および新生児の 4 日生存率ともに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。一般状態の観察では、被験物質に起因する異常は認められなかった。また、対照群を含む各群で出産児の外表に異常は認められなかった。

8.2.3.2 体重 (Tables 45-48, Appendices 46, 47, 50)

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な差は認められなかった。

8.2.3.3 剖検 (Table 50, Appendix 49)

哺育 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

ジフェニルジスルフィドを 1, 6 および 30 mg/kg の用量で SD 系ラット[Crj:CD(SD)IGS]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

脾臓および大腿骨骨髓に対する影響として, 30 mg/kg 群で脾臓重量の増加が雌雄, 脾臓の腫大と暗赤色化が雌, 病理組織検査では脾臓のヘモジデリン沈着および赤血球系髓外造血の増強が雌雄, 大腿骨骨髓の赤血球系造血細胞の増加が 6 mg/kg 以上の群の雌で認められた. 骨髓における赤血球系造血細胞の増加は, 出血, 溶血性貧血, 赤血球の酸素運搬能の低下あるいは赤血球寿命の短縮などで引き起こされる[3]. このような場合には, 骨髓に加え脾臓においても髓外造血の発現がみられることが多い[3]. 投与後解剖動物の雌の対照群, 1 および 6 mg/kg 群に認められた軽度の髓外造血は, 妊娠・出産による髓外造血の亢進と考えられるが[4], 30 mg/kg 群でみられた中等度の髓外造血は被験物質の影響によって増強した結果と考えられる. 髓外造血は原因が除去されれば速やかに回復するとされている[5] が, 回復後解剖動物はいずれも非妊娠動物であるため, 回復性は明らかではなかった. また, 脾臓のヘモジデリン沈着は, 溶血性貧血の際にしばしば認められる[6]変化であり, 被験物質により溶血性貧血を起こしている可能性が示唆された. 造血系に関連すると考えられる血液学変化として, 30 mg/kg 群の雌雄で赤血球数の低値, 雄でヘモグロビン濃度の低値, 網赤血球数の高値など貧血を示唆する変化が認められた. 被験物質が属する有機硫黄化合物のうち類似化合物であるジメチルジスルフィドをウサギの皮膚に投与した結果, 上述の血液学変化と造血の亢進が認められている[7]. 回復終了後の検査では, 雌雄とも脾臓のヘモジデリン沈着が消失することはなかった.

肝臓に対する影響として, 30 mg/kg 群の雌雄で重量の増加, 腫大および小葉中心性肝細胞肥大がみられ, 組織変化は 6 mg/kg 群の雄でも認められた. 肝臓の小葉中心性肝細胞肥大は種々の化学物質の投与によってしばしば発現する変化で, 一般に薬物代謝酵素誘導による生体の適応性変化と考えられている[8, 9]. この変化は, 投薬を中止することで軽減するとされており[9], 本試験でも, 回復後解剖動物では認められなかった. 血液生化学変化では, 30 mg/kg 群の雄で総コレステロールの高値, グルコースの低値, 雌で総コレステロール, 総蛋白およびアルブミンの高値が認められた.

腎臓に対する影響として, 腎臓重量の増加が 6 および 30 mg/kg 群の雄, 30 mg/kg 群の雌, 腎臓の腫大が 1 mg/kg 以上の群の雄で認められた. 組織学的には雄で近位尿細管上皮における硝子滴の発現, 好塩基性近位尿細管の発現, 雌で尿細管上皮のリポフスチン沈着が認められた. 腎臓の近位尿細管上皮へのリポフスチン沈着は, 種々

の薬物投与によって発現する変化であり、シュモール反応で陽性を示す[10, 11]。腎臓の近位尿細管における硝子滴は蛋白物質が尿細管上皮に再吸収されることで発現し、特に雄ラットでは $\alpha 2 \mu$ グロブリンを含む硝子滴の発現が種々の化学物質によって増強することが知られている[12]。回復後解剖動物における硝子滴の発現状況は、対照群と被験物質投与群で差は認められず、速やかな回復がみられた。また、硝子滴の増強に伴い、尿細管上皮の細胞死や再生、修復が起こることが知られており[12]、本試験でも好塩基性尿細管の発現増強がみられた。特に、回復後解剖動物において病変の程度が増強していたが、硝子滴発現による尿細管上皮の傷害に対する再生像であり、回復に向かっていることを示す像であると考えられる。

甲状腺に対する影響として、濾胞上皮の肥大が30 mg/kg群の雄で認められた。甲状腺の濾胞上皮の肥大は、肝臓における酵素誘導に関連することが示唆されている[13]。本試験では肝臓の小葉中心性肝細胞肥大を伴って、その二次的影響により濾胞上皮の肥大がみられたものと考えられる。

被験物質に起因するこれらの変化は、いずれも2週間の回復期間により消失するか、変化がみられても発現頻度および病変程度が明らかに軽減していることから、2週間で回復もしくはその傾向を示しているものと判断された。

生殖発生毒性

親動物の生殖機能への影響を示唆する変化は認められなかった。

全出生児死亡が認められた30 mg/kg群の母動物1例は、分娩困難な状況が続きその延長で正常な哺育行動を示すことができなかったものと考えられる。分娩困難に伴うと考えられる衰弱性の病理組織変化が認められた。妊娠動物では同じような状況の動物が稀にみられ、当研究所の過去10年間の背景データ(1994-2004)では全出生児死亡が3腹、分娩困難による母動物の死亡が1腹に認められている。また、本試験では他の母動物でも各検査において被験物質の影響がみられているが、本動物以外に分娩および哺育異常を示す母動物がいないことから、被験物質による異常とは考え難く、偶発的な変化の可能性が強いと考えられる。

この他、性周期、交尾率、受胎率、分娩率、妊娠期間、黄体数、着床数、着床率および出産率には被験物質に起因する変化は認められなかった。親雄動物には被験物質に起因する生殖機能への影響は認められなかった。

新生児の検査において出産児数、出産生児数、性比、出生率、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。したがって、次世代の発育への影響はないと考えられる。

被験物質が属する有機硫黄化合物のうち類似化合物のジメチルジスルフィドをラットに吸入させ生殖発生毒性試験を行った結果、50 ppmで母体毒性が起こり、胎児の体重低下や骨化遅延が報告されている[7]。吸入試験による50 ppmが経口投与でどの程度

の用量となるか不明であるが、本試験条件下では次世代への影響は認められなかった。

以上のように、ジフェニルジスルフィド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 30 mg/kg 群の雌雄で貧血性の変化、それに対する生体の反応として脾臓および大腿骨骨髓の造血亢進が認められた。さらに肝臓および腎臓でも変化がみられ、特に腎臓では 1 mg/kg 群の雄で近位尿細管上皮における硝子滴発現の増強が認められた。これら投与期間で認められた変化は 2 週間の回復期間により消失するか、変化がみられても発現頻度および病変程度が明らかに軽減し、回復傾向を示しているものと判断された。生殖発生毒性に及ぼす影響は親動物ならびに新生児と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 1 mg/kg/day 未満、雌で 1 mg/kg/day、生殖発生毒性に関する無影響量は雌雄の親動物ならびに児動物のいずれも 30 mg/kg/day と考えられる。

10. 参考文献

1. 有機化合物辞典, 社団法人有機合成化学協会編. 東京: 株式会社講談社; 1985. p 428.
2. 平塚秀明ら, ジフェニルジスルフィド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: B021299), 2004.
3. William F. Mackenzie, Bone marrow. In: Gary A. Boorman, Scot L. Eustis, Michael R. Elwell, Charles A. Montgomery, Jr., William F. Mackenzie editors. Pathology of the Fischer rat. San Diego: Academic Press; 1990. p395-403.
4. Aldert H. Piersma, Aart Verhoef, JanDirk te Biesebeek, Moniek N. Pieters, Wout Slob. Developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in the rat using a multiple dose study design. In: Reproductive Toxicology. 14(2000). p.417-425
5. Greaves P. Haemopoietic and Lymphatic Systems. Spleen. Extramedullary haemopoiesis. In: Greaves P, editor. Histopathology of preclinical toxicity studies. 2nd. ed. Amsterdam: Elsevier; 2000. p.114-115.
6. 大滝サチ. 造血器. 非腫瘍性病変. 造血臓器の色素沈着. 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.394-395
7. Farr CH, Kirwin CJ Jr. 加茂谷裕子 訳. メルカプタン, 有機硫黄化合物. In: 化学物質毒性ハンドブックVI, Clatyon G.D., Clayton F.E. 編. 内藤裕史, 横手規子 監修. 東京: 丸善(株); 2000. p 3-18.
8. Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ. The liver. Morphological lesions in the liver. Hypertrophy. In: Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ, editors. Atlas of experimental toxicological pathology. Lancaster: MTP Press; 1987. p.53.
9. Greaves P. Digestive system 2. Liver. Hepatocellular hypertrophy and hyperplasia. In: Greaves P, editor. Histopathology of preclinical toxicity studies. 2nd. ed. Amsterdam: Elsevier; 2000. p.445-52.
10. 渡辺満利, 西川秋佳. 腎臓. 非腫瘍性病変. 色素沈着. 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. 252
11. Greaves P. Urinary system. kidney. Pigment droplets. In: Greaves P, editor. Histopathology of preclinical toxicity studies. 2nd. ed. Amsterdam: Elsevier; 2000. p.579-580
12. Greaves P. Urinary system. kidney. Hyaline droplets. In: Greaves P, editor. Histopathology of preclinical toxicity studies. 2nd. Ed. Amsterdam: Elsevier; 2000. p.575-579
13. Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ. The endocrine glands. Thyroid. In: Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ, editors. Atlas of experimental toxicological pathology. Lancaster: MTP Press; 1987. p.112-113.

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)	15
Table 5	一般状態(哺育期間)	17
Table 6	一般状態(雌サテライト動物)	19
Table 7	詳細な症状観察(雄)	22
Table 8	詳細な症状観察(雌)	57
Table 9	機能検査(雄)	92
Table 10	機能検査(雌)	93
Table 11	自発運動量の測定(雄)	94
Table 12	自発運動量の測定(雌)	95
Table 13	体重(雄)	96
Table 14	体重(雌 交配前期間)	97
Table 15	体重(妊娠期間)	98
Table 16	体重(哺育期間)	99
Table 17	体重(雌サテライト動物)	100
Table 18	体重増加量(雄)	101
Table 19	体重増加量(雌 交配前期間)	102
Table 20	体重増加量(妊娠期間)	103
Table 21	体重増加量(哺育期間)	104
Table 22	体重増加量(雌サテライト動物)	105

Table 23	摂餌量(雄)	106
Table 24	摂餌量(雌 交配前期間)	107
Table 25	摂餌量(妊娠期間)	108
Table 26	摂餌量(哺育期間)	109
Table 27	摂餌量(雌サテライト動物)	110
Table 28	血液学検査(雄)	111
Table 29	血液学検査(雌)	114
Table 30	血液生化学検査(雄)	117
Table 31	血液生化学検査(雌)	119
Table 32	尿検査(雄)	121
Table 33	器官重量(雄 絶対重量)	123
Table 34	器官重量(雌 絶対重量)	125
Table 35	器官重量(雌サテライト動物 絶対重量)	126
Table 36	器官重量(雄 相対重量)	127
Table 37	器官重量(雌 相対重量)	129
Table 38	器官重量(雌サテライト動物 相対重量)	130
Table 39	剖検所見	131
Table 40	病理組織所見	135
Table 41	生殖機能検査	153
Table 42	分娩成績	154
Table 43	生存率(F1児動物)	155
Table 44	一般状態(F1児動物)	156
Table 45	体重(雄 F1児動物)	157
Table 46	体重(雌 F1児動物)	158
Table 47	体重増加量(雄 F1児動物)	159
Table 48	体重増加量(雌 F1児動物)	160
Table 49	外表異常(F1児動物)	161
Table 50	剖検所見(F1児動物)	162

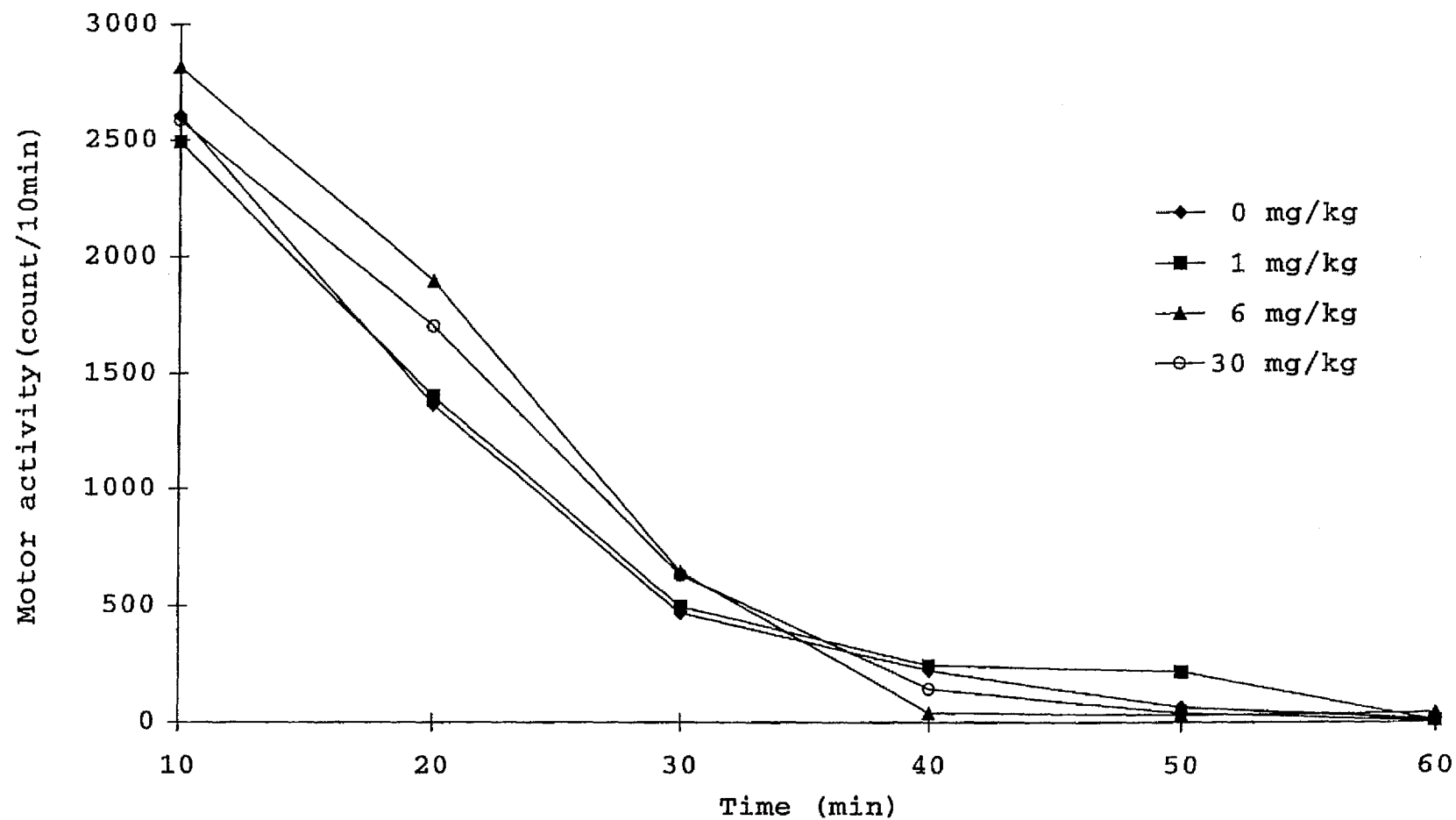


Fig. 1 Motor Activity of male rats treated orally with Diphenyl disulfide in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

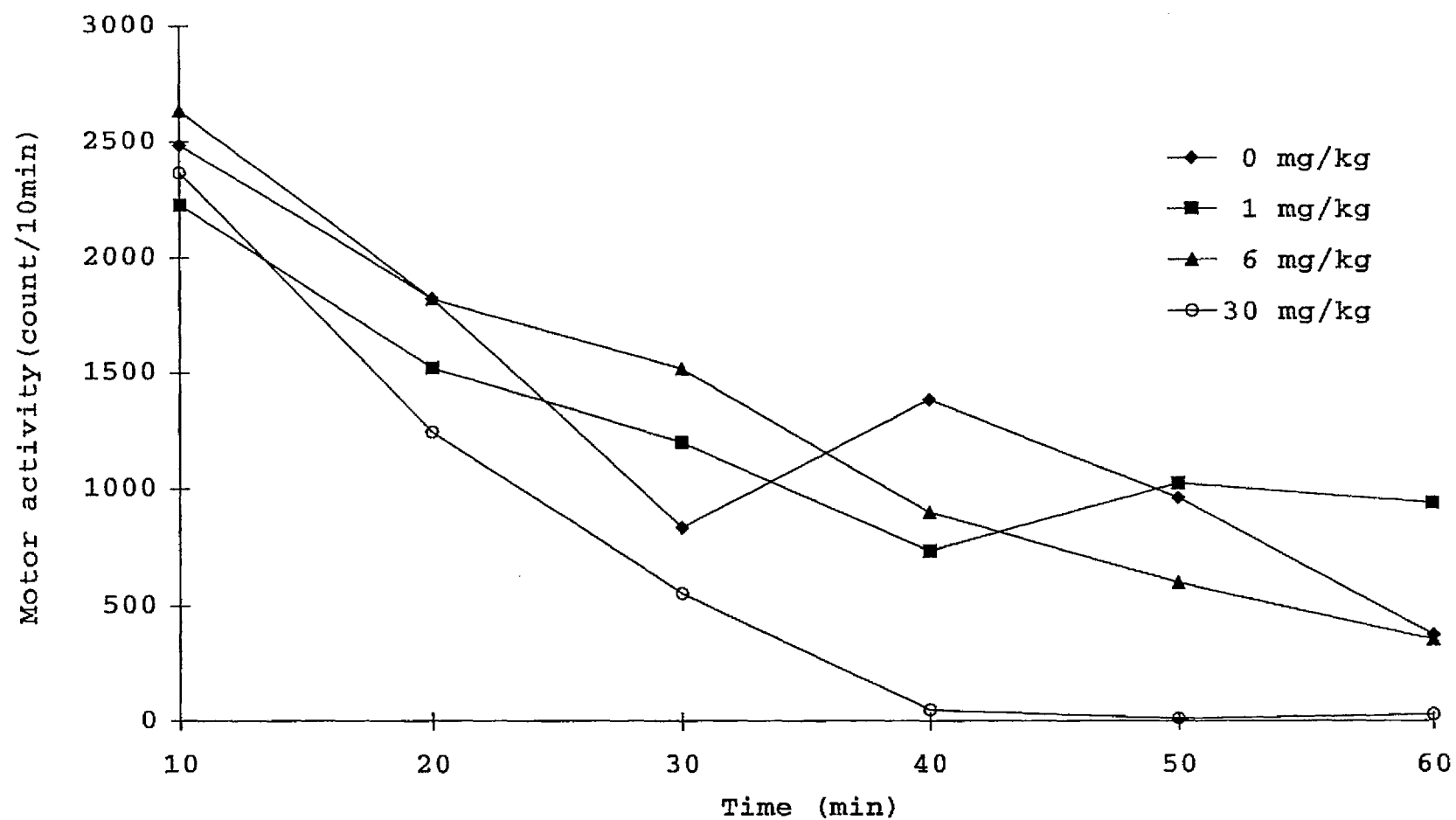


Fig. 2 Motor Activity of female rats treated orally with Diphenyl disulfide in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

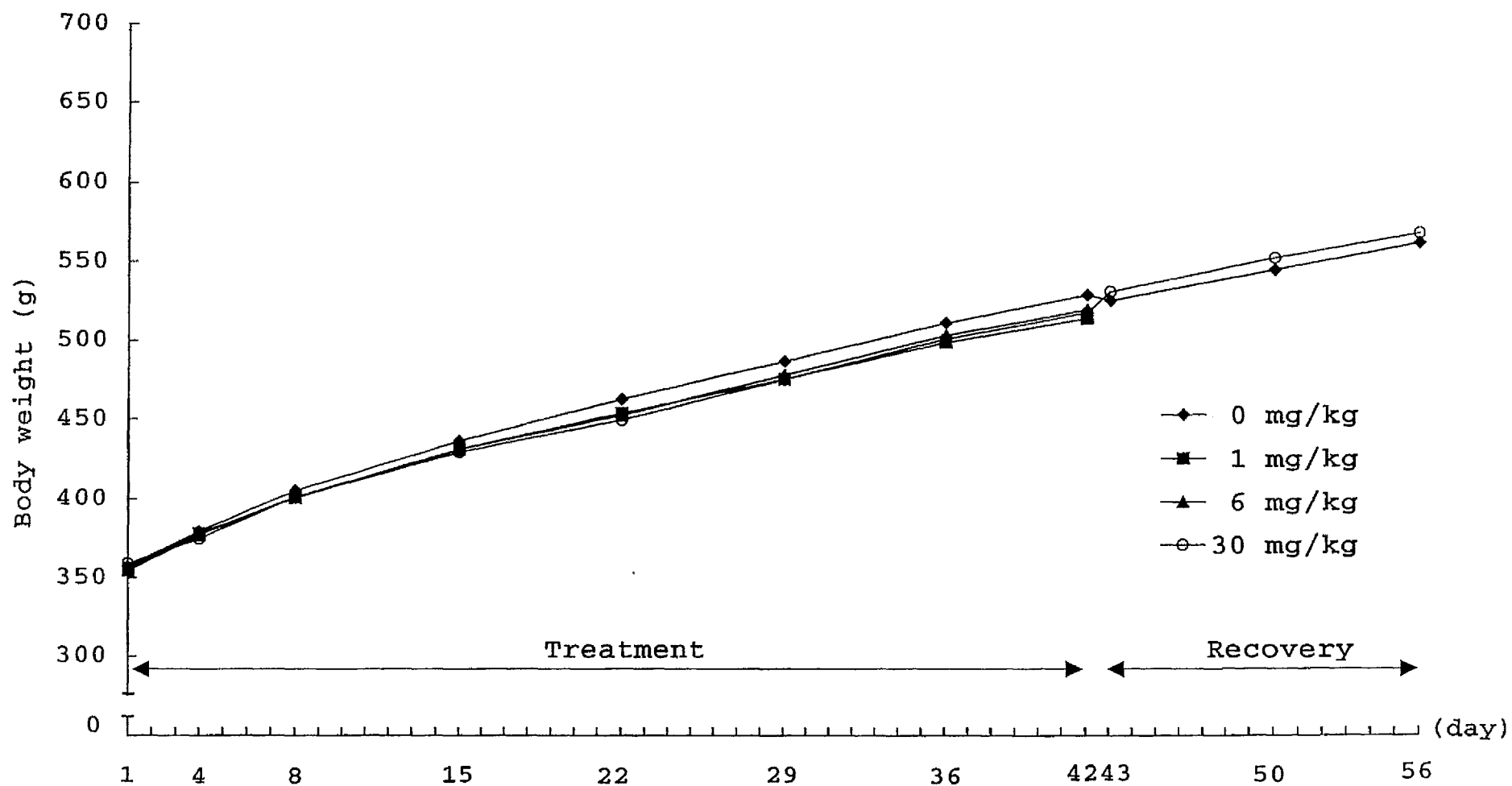


Fig. 3 Body weight changes of male rats treated orally with Diphenyl disulfide in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

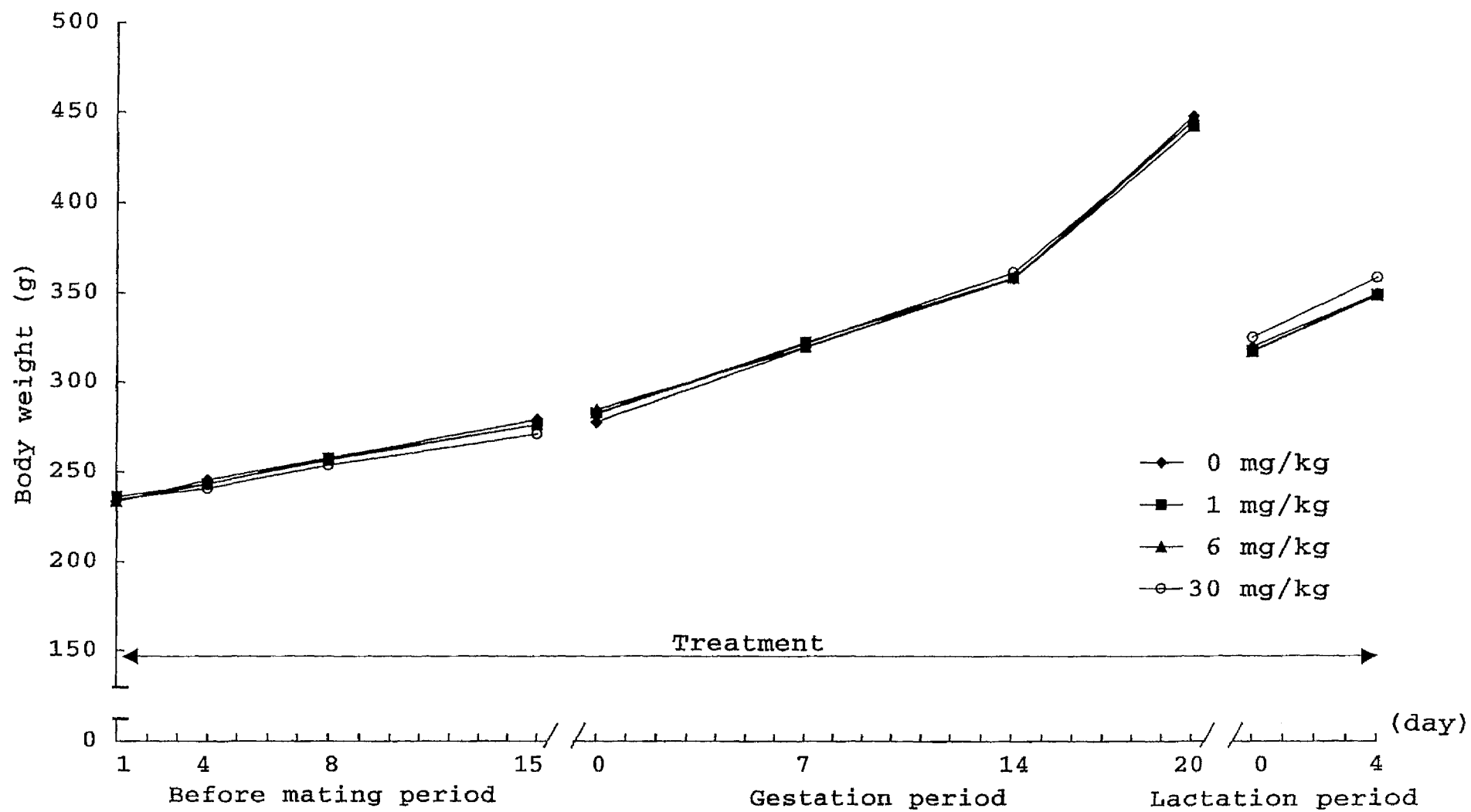


Fig. 4 Body weight changes of female rats treated orally with Diphenyl disulfide in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

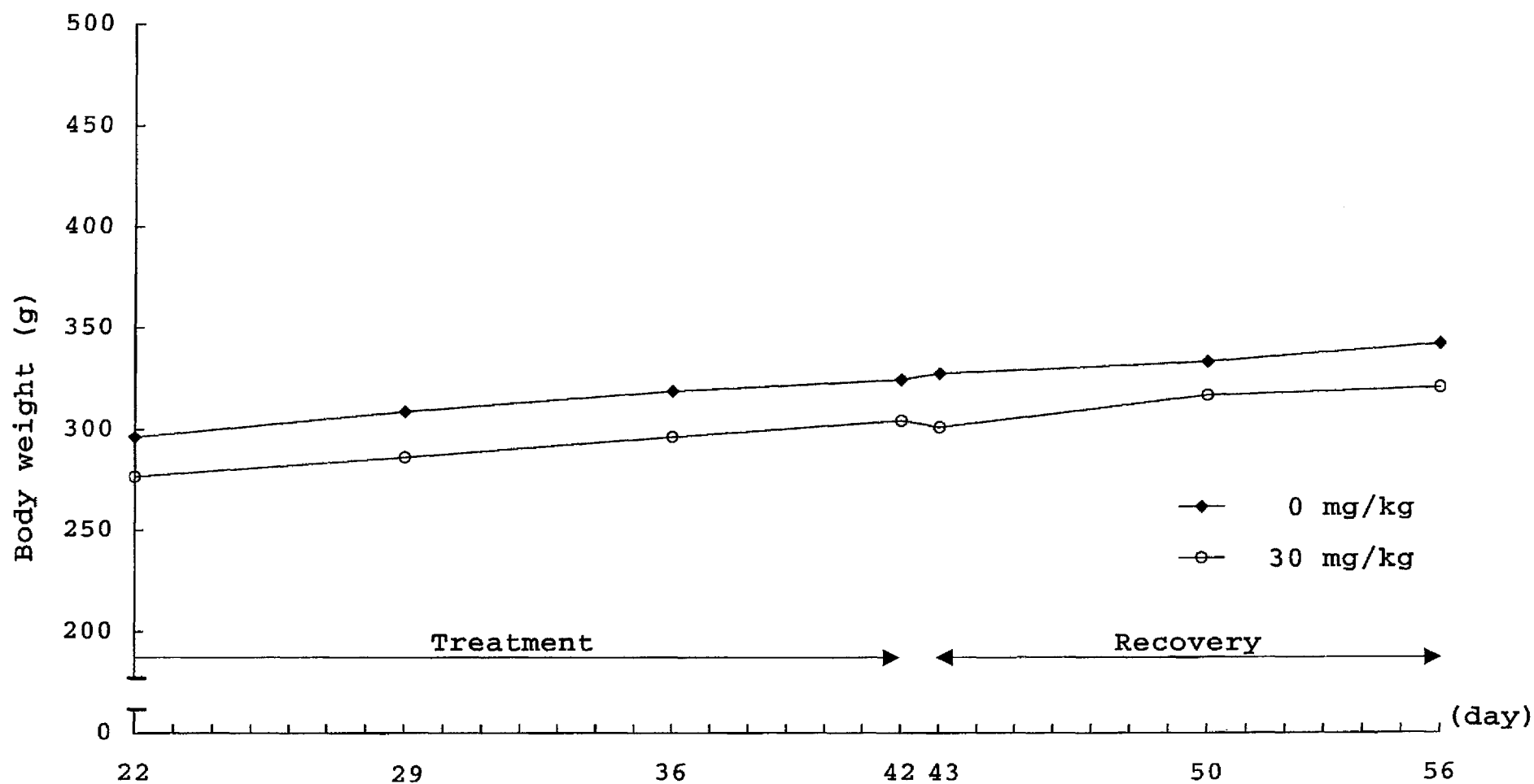


Fig. 5 Body weight changes of female rats (satellite animal) treated orally with Diphenyl disulfide in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

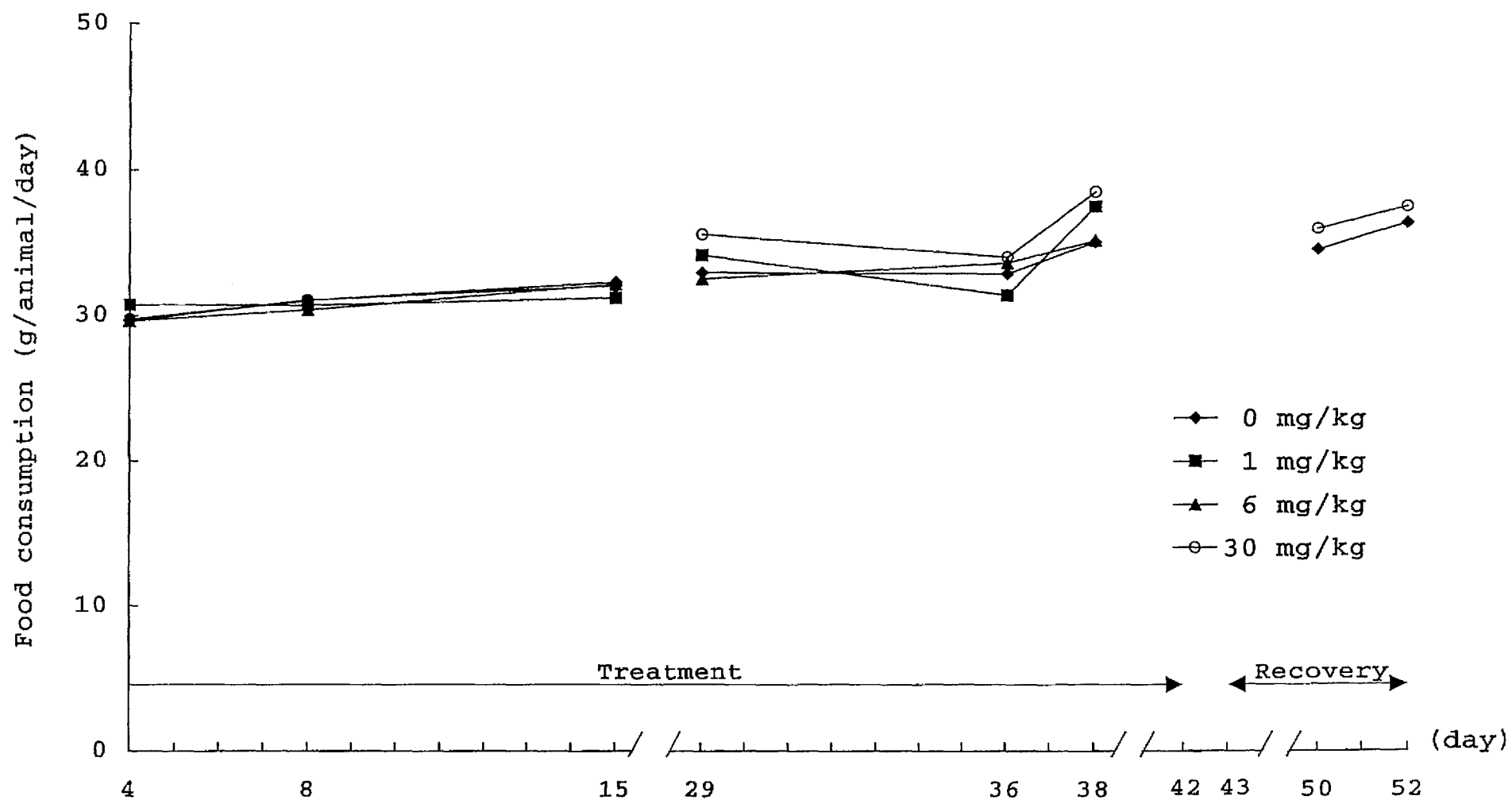


Fig. 6 Food consumption of male rats treated orally with Diphenyl disulfide in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

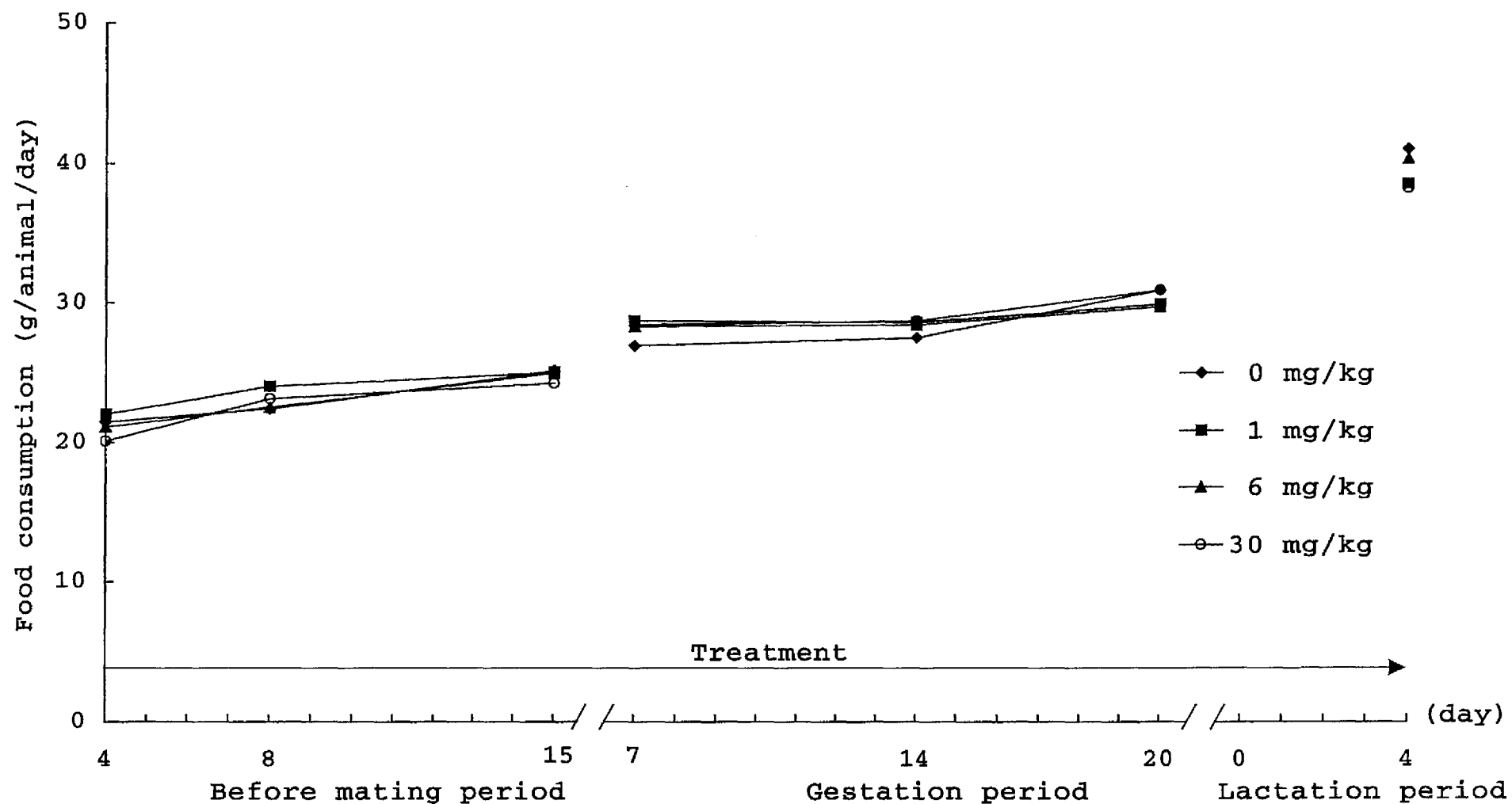


Fig. 7 Food consumption of female rats treated orally with Diphenyl disulfide in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

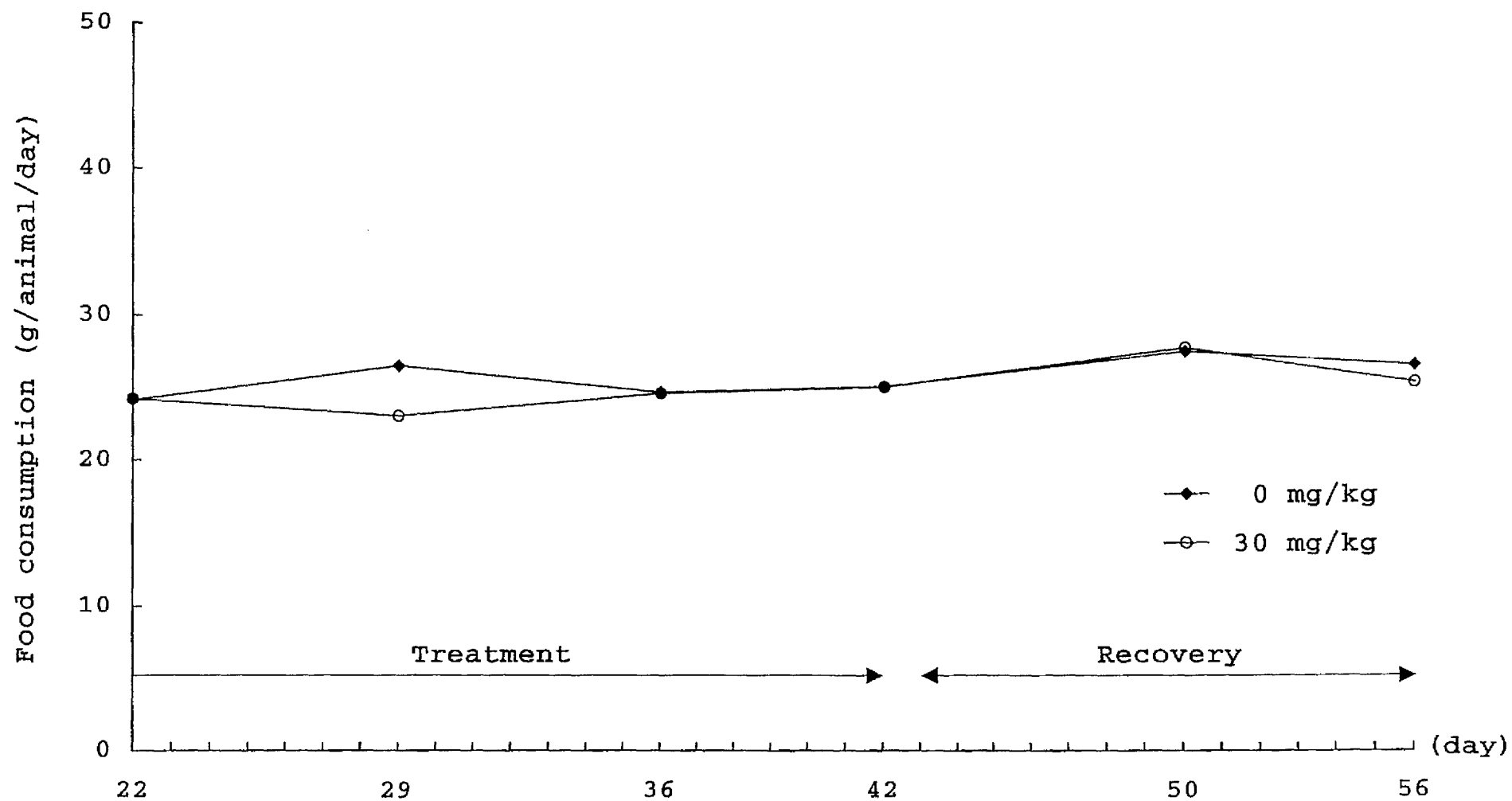


Fig. 8 Food consumption of female rats (satellite animal) treated orally with Diphenyl disulfide in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

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	
			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
DPDS 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	12
DPDS 1	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	12
DPDS 6	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	12
DPDS 30	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	12

+, 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	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
DPDS 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	12
DPDS 1	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	12
DPDS 6	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	12
DPDS 30	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	12

+, 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	10	10	10	10	10	10	10	10	
DPDS																										
	0	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	5	5	5	5	5	5	5	5
		No Abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	5	5	5	5	5	5	5	5
DPDS																										
	1	Number of Animals	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								
DPDS																										
	6	Number of Animals	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								
DPDS																										
	30	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	5	5	5	5	5	5	5	5
		No Abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	5	5	5	5	5	5	5	5

+, 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
DPDS 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
DPDS 1	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
DPDS 6	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
DPDS 30	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

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

Table 3 Clinical Sign (Mating) - Summary

Female

Test Substance		Day	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32		
Dose(mg/kg)	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	
DPDS	0	Number of Animals	8	8	6	6	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
		No Abnormality	8	8	6	6	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
DPDS	1	Number of Animals	7	7	6	6	3	3													
		No Abnormality	7	7	6	6	2	2													
		Bite wound	06	+	0	0	0	0	1	1											
DPDS	6	Number of Animals	10	10	5	5	3	3													
		No Abnormality	10	10	5	5	3	3													
DPDS	30	Number of Animals	10	10	7	7	3	3													
		No Abnormality	10	10	7	7	3	3													

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

Time 10, Before dosing; Time 20, After dosing;

06, Neck;

Table 3 Clinical Sign (Mating) - Summary

		Female											
Test Substance		Day	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
Dose(mg/kg)	Findings	Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10
DPDS	Number of Animals		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	No Abnormality		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
DPDS	Number of Animals												
	No Abnormality												
	Bite wound	06	+										
DPDS	Number of Animals												
	No Abnormality												
DPDS	Number of Animals												
	No Abnormality												

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

Table 4

Study No. B021300

Clinical Sign (F0 Gestation) - Summary
 Sex : Female Time 10 : Before 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
DPDS	0	Number of animals	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	5		
		No abnormality	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	5	
DPDS	1	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	6		
		No abnormality	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	
		Bite wound	1	1																							
		Crust formation			1	1	1	1	1	1	1	1	1														
DPDS	6	Number of animals	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	6		
		No abnormality	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	6	
DPDS	30	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	4		
		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	4	

Table 4
Table Continued

Study No. B021300

Clinical Sign (F0 Gestation) - Summary
Sex : Female Time 20 : After 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
DPDS	0	Number of animals		11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	5		
		No abnormality		11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	5		
DPDS	1	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	6		
		No abnormality		11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6		
		Bite wound		1	1																							
		Crust formation				1	1	1	1	1	1	1	1	1														
DPDS	6	Number of animals		11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	6		
		No abnormality		11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	6		
DPDS	30	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	4		
		No abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	4		

Table 5

Study No. B021300

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

Test Substance Dose (mg/kg)		Findings	/Day 0	1	2	3	4	5
DPDS	0	Number of animals	11	11	11	11	11	11
		No abnormality	11	11	11	11	11	11
DPDS	1	Number of animals	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12
DPDS	6	Number of animals	11	11	11	11	11	11
		No abnormality	11	11	11	11	11	11
DPDS	30	Number of animals	12	12	11	11	11	11
		No abnormality	11	11	11	11	11	11
		Total litter loss		1				
		Anemic	1	1				

Table 5
Table Continued

Study No. B021300

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

Test Substance Dose (mg/kg)		Findings	/Day 0	1	2	3	4
DPDS	0	Number of animals	11	11	11	11	11
		No abnormality	11	11	11	11	11
DPDS	1	Number of animals	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12
DPDS	6	Number of animals	11	11	11	11	11
		No abnormality	11	11	11	11	11
DPDS	30	Number of animals	12	11	11	11	11
		No abnormality	11	11	11	11	11
		Anemic	1				

Table 6 Clinical Sign - Summary

Female (Satellite animal)

Test Substance	Dose(mg/kg)	Findings	Day	16		17		18		19		20		21		22		23		24		25		26		27		28		29		30		31		32	
			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	10	20	10	20	10	20	10	20		
DPDS	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	
		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	
DPDS	30	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	
		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	

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

Table 6 Clinical Sign - Summary

Female (Satellite animal)

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
DPDS	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
0	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
DPDS	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
30	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

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

Table 6 Clinical Sign - Summary

Female (Satellite animal)

Test Substance		Day	57
Dose (mg/kg)		Time	10
DPDS			
	0	Number of Animals	5
		No Abnormality	5
DPDS			
	30	Number of Animals	5
		No Abnormality	5

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

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

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Home cage observations	(Criteria)					
Tremor	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Clonic convulsion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal from the cage	1		0	0	0	0
	2		12	12	12	12
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

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

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Hand-held observations	(Criteria)					
Reactivity to handling	1		0	0	0	0
	2		12	12	12	12
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
Aggression	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Trauma	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Color of skin	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Soiled fur	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Exophthalmos	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Palpebral closure	1		12	12	12	12
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
Color of conjunctiva	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Secretion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

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

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Hand-held observations	(Criteria)					
Lacrimation	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
Salivation	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
Piloerection	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Pupil size	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Open field observations						
Rearing	Mean		9.8	9.3	9.6	9.1
	S. D.		4.3	4.4	4.5	4.3
Arousal	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		12	12	12	12
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Urination	N		9	10	9	9
	P		3	2	3	3

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week -1)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg) :		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Open field observations	(Criteria)					
Defecation	N		7	9	10	11
	P		5	3	2	1
Posture, body position	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Co-ordination movement	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Gait	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0
	7		0	0	0	0
Tremor	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

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

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg) :		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Open field observations	(Criteria)					
Clonic convulsion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Stereotypy	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Bizarre behaviour	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Home cage observations	(Criteria)					
Tremor	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Clonic convulsion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal from the cage	1		0	0	0	0
	2		12	12	12	12
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

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

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:	Male			
	Test Substance:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):	0	1	6	30
	Number of Animals:	12	12	12	12
Hand-held observations	(Criteria)				
Lacrimation	N	12	12	12	12
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Salivation	N	12	12	12	12
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Piloerection	N	12	12	12	12
	P	0	0	0	0
Pupil size	N	12	12	12	12
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Open field observations					
Rearing	Mean	8.0	8.0	5.7	8.1
	S. D.	5.1	7.5	5.1	4.4
Arousal	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	12	12	12	12
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Urination	N	10	8	7	8
	P	2	4	5	4

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Open field observations	(Criteria)					
Defecation	N		7	9	8	9
	P		5	3	4	3
Posture, body position	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Co-ordination movement	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Gait	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0
	7		0	0	0	0
Tremor	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Open field observations	(Criteria)					
Clonic convulsion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Stereotypy	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Bizarre behaviour	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Home cage observations	(Criteria)					
Tremor	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Clonic convulsion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal from the cage	1		0	0	0	0
	2		12	12	12	12
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 2)

Items	Sex:	Male			
	Test Substance:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):	0	1	6	30
	Number of Animals:	12	12	12	12
Hand-held observations	(Criteria)				
Reactivity to handling	1	0	0	0	0
	2	12	12	12	12
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Aggression	N	12	12	12	12
	P	0	0	0	0
Trauma	N	12	12	12	12
	P	0	0	0	0
Color of skin	N	12	12	12	12
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Soiled fur	N	12	12	12	12
	P	0	0	0	0
Exophthalmos	N	12	12	12	12
	P	0	0	0	0
Palpebral closure	1	12	12	12	12
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Color of conjunctiva	N	12	12	12	12
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Secretion	N	12	12	12	12
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0

Sec Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Hand-held observations	(Criteria)					
Lacrimation	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
Salivation	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
Piloerection	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Pupil size	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Open field observations						
Rearing	Mean		3.5	5.3	9.0	7.8
	S. D.		2.8	5.3	5.9	5.0
Arousal	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		12	12	12	12
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Urination	N		7	7	12	12
	P		5	5	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 2)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Open field observations	(Criteria)					
Defecation	N		10	10	11	11
	P		2	2	1	1
Posture, body position	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Co-ordination movement	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Gait	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0
	7		0	0	0	0
Tremor	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 2)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Open field observations	(Criteria)					
Clonic convulsion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Stereotypy	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Bizarre behaviour	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Home cage observations	(Criteria)					
Tremor	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Clonic convulsion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal from the cage	1		0	0	0	0
	2		11	12	12	11
	3		1	0	0	1
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Hand-held observations		(Criteria)				
Reactivity to handling	1		0	0	0	0
	2		12	12	12	12
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
Aggression	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Trauma	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Color of skin	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Soiled fur	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Exophthalmos	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Palpebral closure	1		12	12	12	12
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
Color of conjunctiva	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Secretion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 3)

Items	Sex:	Male			
	Test Substance:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):	0	1	6	30
	Number of Animals:	12	12	12	12
Hand-held observations	(Criteria)				
Lacrimation	N	12	12	12	12
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Salivation	N	12	12	12	12
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Piloerection	N	12	12	12	12
	P	0	0	0	0
Pupil size	N	12	12	12	12
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Open field observations					
Rearing	Mean	3.5	3.3	5.6	6.3
	S.D.	2.2	2.1	3.9	4.8
Arousal	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	12	12	12	12
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Urination	N	6	10	11	12
	P	6	2	1	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Open field observations	(Criteria)					
Defecation	N		7	10	10	10
	P		5	2	2	2
Posture, body position	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Co-ordination movement	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Gait	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0
	7		0	0	0	0
Tremor	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Open field observations	(Criteria)					
Clonic convulsion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Stereotypy	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Bizarre behaviour	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Home cage observations	(Criteria)					
Tremor	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Clonic convulsion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal	1		0	0	0	0
from the cage	2		12	12	12	12
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Hand-held observations	(Criteria)					
Reactivity to handling	1		0	0	0	0
	2		12	12	12	12
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
Aggression	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Trauma	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Color of skin	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Soiled fur	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Exophthalmos	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Palpebral closure	1		12	12	12	12
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
Color of conjunctiva	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Secretion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Hand-held observations	(Criteria)					
Lacrimation	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
Salivation	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
Piloerection	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Pupil size	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Open field observations						
Rearing	Mean		5.5	6.1	9.5	9.2
	S. D.		3.3	3.9	6.6	4.3
Arousal	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		12	12	12	12
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Urination	N		9	9	9	7
	P		3	3	3	5

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 4)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Open field observations	(Criteria)					
Defecation	N		11	11	11	11
	P		1	1	1	1
Posture, body position	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Co-ordination movement	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Gait	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0
	7		0	0	0	0
Tremor	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Open field observations	(Criteria)					
Clonic convulsion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Stereotypy	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Bizarre behaviour	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 5)

Items	Sex:	Male			
	Test Substance:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):	0	1	6	30
	Number of Animals:	12	12	12	12
Home cage observations	(Criteria)				
Tremor	N	12	12	12	12
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Clonic convulsion	N	12	12	12	12
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Tonic convulsion	N	12	12	12	12
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Breathing	N	12	12	12	12
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Hand-held observations					
Reactivity on removal	1	0	0	0	0
from the cage	2	12	12	12	12
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
	6	0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 5)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Hand-held observations	(Criteria)					
Reactivity to handling	1		0	0	0	0
	2		12	12	12	12
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
Aggression	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Trauma	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Color of skin	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Soiled fur	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Exophthalmos	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Palpebral closure	1		12	12	12	12
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
Color of conjunctiva	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Secretion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 5)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Hand-held observations	(Criteria)					
Lacrimation	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
Salivation	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
Piloerection	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Pupil size	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Open field observations						
Rearing	Mean		6.3	5.9	7.0	8.3
	S. D.		4.9	4.5	4.8	6.9
Arousal	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		12	12	12	12
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Urination	N		5	7	7	7
	P		7	5	5	5

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 5)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg) :		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Open field observations	(Criteria)					
Defecation	N		10	12	10	12
	P		2	0	2	0
Posture, body position	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Co-ordination movement	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Gait	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0
	7		0	0	0	0
Tremor	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 5)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Open field observations	(Criteria)					
Clonic convulsion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Stereotypy	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Bizarre behaviour	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 6)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Home cage observations	(Criteria)					
Tremor	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Clonic convulsion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal from the cage	1		0	0	0	0
	2		12	12	12	12
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 6)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Hand-held observations	(Criteria)					
Reactivity to handling	1		0	0	0	0
	2		12	12	12	12
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
Aggression	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Trauma	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Color of skin	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Soiled fur	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Exophthalmos	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Palpebral closure	1		12	12	12	12
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
Color of conjunctiva	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Secretion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 6)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Hand-held observations	(Criteria)					
Lacrimation	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
Salivation	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
Piloerection	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Pupil size	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Open field observations						
Rearing	Mean		5.8	6.2	10.5	9.1
	S. D.		3.8	3.4	6.4	4.0
Arousal	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		12	12	11	12
	4		0	0	0	0
	5		0	0	1	0
Urination	N		10	8	11	11
	P		2	4	1	1

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 6)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Open field observations	(Criteria)					
Defecation	N		11	10	9	11
	P		1	2	3	1
Posture, body position	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Co-ordination movement	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Gait	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0
	7		0	0	0	0
Tremor	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria

Table 7 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 6)

Items	Sex:		Male			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		12	12	12	12
Open field observations	(Criteria)					
Clonic convulsion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		12	12	12	12
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Stereotypy	N		12	12	12	12
	P		0	0	0	0
Bizarre behaviour	N		12	12	11	12
	P		0	0	1	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week -1)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		17	12	12	17
Home cage observations	(Criteria)					
Tremor	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Clonic convulsion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal	1		0	0	0	0
from the cage	2		17	12	12	17
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary (Week -1)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		17	12	12	17
Hand-held observations	(Criteria)					
Reactivity to handling	1		0	0	0	0
	2		17	12	12	17
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
Aggression	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Trauma	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Color of skin	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Soiled fur	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Exophthalmos	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Palpebral closure	1		17	12	12	17
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
Color of conjunctiva	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Secretion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week -1)

Items	Sex:	Female			
	Test Substance:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):	0	1	6	30
	Number of Animals:	17	12	12	17
Hand-held observations	(Criteria)				
Lacrimation	N	17	12	12	17
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Salivation	N	17	12	12	17
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Piloerection	N	17	12	12	17
	P	0	0	0	0
Pupil size	N	17	12	12	17
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Open field observations					
Rearing	Mean	15.0	14.8	14.8	11.8
	S. D.	5.0	6.5	7.5	4.4
Arousal	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	17	12	12	17
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Urination	N	13	5	10	16
	P	4	7	2	1

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week -1)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)					
Defecation	N		16	12	12	17
	P		1	0	0	0
Posture, body position	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Co-ordination movement	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Gait	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0
	7		0	0	0	0
Tremor	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week -1)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)					
Clonic convulsion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Stereotypy	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Bizarre behaviour	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 1)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		17	12	12	17
Home cage observations	(Criteria)					
Tremor	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Clonic convulsion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal from the cage	1		0	0	0	0
	2		17	12	12	17
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 1)

Table 3		Detailed clinical observations		Summary		Week 17	
Items	Sex:			Female			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30	
	Number of Animals:		17	12	12	17	
Hand-held observations	(Criteria)						
Reactivity to handling	1		0	0	0	0	
	2		17	12	12	17	
	3		0	0	0	0	
	4		0	0	0	0	
Aggression	N		17	12	12	17	
	P		0	0	0	0	
Trauma	N		17	12	12	17	
	P		0	0	0	0	
Color of skin	N		17	12	12	17	
	1		0	0	0	0	
	2		0	0	0	0	
Soiled fur	N		17	12	12	17	
	P		0	0	0	0	
Exophthalmos	N		17	12	12	17	
	P		0	0	0	0	
Palpebral closure	1		17	12	12	17	
	2		0	0	0	0	
	3		0	0	0	0	
	4		0	0	0	0	
Color of conjunctiva	N		17	12	12	17	
	1		0	0	0	0	
	2		0	0	0	0	
Secretion	N		17	12	12	17	
	1		0	0	0	0	
	2		0	0	0	0	

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		17	12	12	17
Hand-held observations	(Criteria)					
Lacrimation	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
Salivation	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
Piloerection	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Pupil size	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Open field observations						
Rearing	Mean		14.6	12.3	15.8	12.4
	S. D.		3.4	6.8	9.9	5.8
Arousal	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		17	12	12	17
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Urination	N		17	11	11	13
	P		0	1	1	4

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 1)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)					
Defecation	N		16	11	12	17
	P		1	1	0	0
Posture, body position	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Co-ordination movement	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Gait	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0
	7		0	0	0	0
Tremor	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 1)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)					
Clonic convulsion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Stereotypy	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Bizarre behaviour	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 2)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		17	12	12	17
Home cage observations	(Criteria)					
Tremor	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Clonic convulsion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal from the cage	1		0	0	0	0
	2		17	12	12	17
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 2)

Sex:		Female			
Items	Test Substance:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):	0	1	6	30
	Number of Animals:	17	12	12	17
Hand-held observations	(Criteria)				
Reactivity to handling	1	0	0	0	0
	2	17	12	12	17
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Aggression	N	17	12	12	17
	P	0	0	0	0
Trauma	N	17	12	12	17
	P	0	0	0	0
Color of skin	N	17	12	12	17
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Soiled fur	N	17	12	12	17
	P	0	0	0	0
Exophthalmos	N	17	12	12	17
	P	0	0	0	0
Palpebral closure	1	17	12	12	17
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Color of conjunctiva	N	17	12	12	17
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Secretion	N	17	12	12	17
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 2)

Sex:		Female			
Items	Test Substance:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):	0	1	6	30
	Number of Animals:	17	12	12	17
Hand-held observations					
	(Criteria)				
Lacrimation	N	17	12	12	17
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Salivation	N	17	12	12	17
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Piloerection	N	17	12	12	17
	P	0	0	0	0
Pupil size	N	17	12	12	17
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Open field observations					
Rearing	Mean	16.1	11.2	9.5	14.0
	S. D.	4.8	6.8	8.5	7.4
Arousal	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	17	12	12	17
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Urination	N	14	6	11	14
	P	3	6	1	3

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 2)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)					
Defecation	N		17	11	12	17
	P		0	1	0	0
Posture, body position	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Co-ordination movement	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Gait	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0
	7		0	0	0	0
Tremor	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary		(Week 2)			
Items	Sex:	Female			
	Test Substance:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):	0	1	6	30
	Number of Animals:	17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)				
Clonic convulsion	N	17	12	12	17
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Tonic convulsion	N	17	12	12	17
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Stereotypy	N	17	12	12	17
	P	0	0	0	0
Bizarre behaviour	N	17	12	12	17
	P	0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 3)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		17	12	12	17
Home cage observations	(Criteria)					
Tremor	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Clonic convulsion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal from the cage	1		0	0	0	0
	2		17	12	12	17
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 3)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		DPDS			
	Dose (mg/kg):		0			
	Number of Animals:		17			
Hand-held observations		(Criteria)				
Reactivity to handling	1		0	0	0	0
	2		17	12	12	17
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
Aggression	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Trauma	N		17	11	12	17
	P		0	1	0	0
Color of skin	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Soiled fur	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Exophthalmos	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Palpebral closure	1		17	12	12	17
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
Color of conjunctiva	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Secretion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 3)

Items	Sex:	Female			
	Test Substance:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):	0	1	6	30
	Number of Animals:	17	12	12	17
Hand-held observations	(Criteria)				
Lacrimation	N	17	12	12	17
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Salivation	N	17	12	12	17
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Piloerection	N	17	12	12	17
	P	0	0	0	0
Pupil size	N	17	12	12	17
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Open field observations					
Rearing	Mean	11.6	8.3	8.8	8.6
	S. D.	5.6	5.2	7.4	5.6
Arousal	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	17	12	12	17
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Urination	N	17	7	9	16
	P	0	5	3	1

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)					
Defecation	N		17	11	11	17
	P		0	1	1	0
Posture, body position	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Co-ordination movement	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Gait	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0
	7		0	0	0	0
Tremor	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 3)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)					
Clonic convulsion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Stereotypy	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Bizarre behaviour	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		17	12	12	17
Home cage observations	(Criteria)					
Tremor	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Clonic convulsion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal from the cage	1		0	0	0	0
	2		17	12	12	17
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 4)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		17	12	12	17
Hand-held observations	(Criteria)					
Reactivity to handling	1		0	0	0	0
	2		17	12	12	17
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
Aggression	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Trauma	N		17	11	12	17
	P		0	1	0	0
Color of skin	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Soiled fur	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Exophthalmos	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Palpebral closure	1		17	12	12	17
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
Color of conjunctiva	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Secretion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 4)

Items	Sex:	Female			
	Test Substance:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):	0	1	6	30
	Number of Animals:	17	12	12	17
Hand-held observations	(Criteria)				
Lacrimation	N	17	12	12	17
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Salivation	N	17	12	12	17
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Piloerection	N	17	12	12	17
	P	0	0	0	0
Pupil size	N	17	12	12	17
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Open field observations					
Rearing	Mean	11.5	7.7	9.6	8.5
	S. D.	6.6	3.6	10.3	5.6
Arousal	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
	3	17	12	12	17
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Urination	N	14	11	12	15
	P	3	1	0	2

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)					
Defecation	N		17	11	12	17
	P		0	1	0	0
Posture, body position	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Co-ordination movement	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Gait	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0
	7		0	0	0	0
Tremor	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 4)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)					
Clonic convulsion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Stereotypy	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Bizarre behaviour	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 5)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		17	12	12	17
Home cage observations	(Criteria)					
Tremor	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Clonic convulsion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal from the cage	1		0	0	0	0
	2		17	12	12	17
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 5)

Items	Sex:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Test Substance:	0	1	6	30
	Dose (mg/kg):	0	1	6	30
	Number of Animals:	17	12	12	17
Hand-held observations	(Criteria)				
Reactivity to handling	1	0	0	0	0
	2	17	12	12	17
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Aggression	N	17	12	12	17
	P	0	0	0	0
Trauma	N	17	12	12	17
	P	0	0	0	0
Color of skin	N	17	12	12	17
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Soiled fur	N	17	12	12	17
	P	0	0	0	0
Exophthalmos	N	17	12	12	17
	P	0	0	0	0
Palpebral closure	1	17	12	12	17
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Color of conjunctiva	N	17	12	12	17
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0
Secretion	N	17	12	12	17
	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 5)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		17	12	12	17
Hand-held observations	(Criteria)					
Lacrimation	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
Salivation	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
Piloerection	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Pupil size	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Open field observations						
Rearing	Mean		11.2	6.3	8.8	8.9
	S. D.		6.4	3.7	5.1	6.6
Arousal	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		17	12	12	17
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Urination	N		14	11	12	13
	P		3	1	0	4

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary (Week 5)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)					
Defecation	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Posture, body position	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Co-ordination movement	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Gait	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0
	7		0	0	0	0
Tremor	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 5)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)					
Clonic convulsion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Stereotypy	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Bizarre behaviour	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 6)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg) :		0	1	6	30
	Number of Animals:		17	12	12	17
Home cage observations	(Criteria)					
Tremor	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Clonic convulsion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Hand-held observations						
Reactivity on removal from the cage	1		0	0	0	0
	2		17	12	12	17
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 6)

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

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 6)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		17	12	12	17
Hand-held observations	(Criteria)					
Lacrimation	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
Salivation	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
Piloerection	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Pupil size	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Open field observations						
Rearing	Mean		10.8	10.5	8.9	11.8
	S. D.		4.3	7.1	4.8	5.6
Arousal	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		17	12	12	17
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Urination	N		15	7	11	15
	P		2	5	1	2

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 6)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)					
Defecation	N		17	11	12	17
	P		0	1	0	0
Posture, body position	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Breathing	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Co-ordination movement	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Gait	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
	6		0	0	0	0
	7		0	0	0	0
Tremor	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 8 Detailed Clinical Observations - Summary

(Week 6)

Items	Sex:		Female			
	Test Substance:		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):		0	1	6	30
	Number of Animals:		17	12	12	17
Open field observations	(Criteria)					
Clonic convulsion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
Tonic convulsion	N		17	12	12	17
	1		0	0	0	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
	4		0	0	0	0
	5		0	0	0	0
Stereotypy	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0
Bizarre behaviour	N		17	12	12	17
	P		0	0	0	0

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 9 Functional Tests - Summary (Week 6)

Table 5. Functional tests summary		Week 6			
Items	Sex:	Male			
	Test Substance:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):	0	1	6	30
Number of Animals:		5	5	5	5
Sensory reactivity to stimuli (Criteria)					
Approach response	1	0	0	0	0
	2	5	5	5	5
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Touch response	1	0	0	0	0
	2	5	3	5	5
	3	0	2	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Auditory response	1	0	0	0	0
	2	5	5	5	5
	3	0	0	0	0
Tail pinch response	1	0	0	0	0
	2	5	5	5	5
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Aerial righting reaction	1	5	5	5	5
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Grip strength					
Forelimb grip strength	Mean (g)	1349.2	1047.0	1141.8	1050.0
	S. D.	280.7	153.6	215.5	240.7
Hindlimb grip strength	Mean (g)	585.2	531.4	552.0	486.2
	S. D.	143.7	82.8	123.8	106.5

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

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 10 Functional Tests - Summary

(Week 6)

Sex:		Female			
Items	Test Substance:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg):	0	1	6	30
	Number of Animals:	5	5	5	5
Sensory reactivity to stimuli (Criteria)					
Approach response	1	0	0	0	0
	2	5	3	5	5
	3	0	2	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Touch response	1	0	0	0	0
	2	5	2	2	5
	3	0	3	3	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Auditory response	1	0	0	0	0
	2	5	5	5	5
	3	0	0	0	0
Tail pinch response	1	0	0	0	0
	2	5	5	5	5
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
	5	0	0	0	0
Aerial righting reaction	1	5	5	5	5
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
	4	0	0	0	0
Grip strength					
Forelimb grip strength	Mean (g)	1018.2	1086.8	966.2	916.6
	S. D.	205.6	121.7	39.0	175.4
Hindlimb grip strength	Mean (g)	473.4	611.8	505.0	474.6
	S. D.	109.6	105.8	140.4	104.7

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

See Annex 12.8 for details of criteria.

Table 11	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	
DPDS 0	Mean	2606.2	1366.4	469.6	222.2	65.4	14.8	4744.6	
	S. D.	275.3	742.9	648.2	376.7	128.3	22.6	1922.9	
	n	5	5	5	5	5	5	5	
DPDS 1	Mean	2492.0	1403.6	497.4	243.6	216.8	10.0	4863.4	
	S. D.	621.4	514.8	762.7	495.2	385.2	9.8	2458.5	
	n	5	5	5	5	5	5	5	
DPDS 6	Mean	2815.8	1898.0	644.6	40.4	31.6	42.6	5473.0	
	S. D.	237.0	256.1	532.0	30.9	44.2	68.4	561.7	
	n	5	5	5	5	5	5	5	
DPDS 30	Mean	2587.4	1705.0	632.0	142.8	40.0	6.8	5114.0	
	S. D.	84.4	858.7	585.8	198.3	69.0	9.2	1608.0	
	n	5	5	5	5	5	5	5	

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

Table 12 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
DPDS	Mean	2485.8	1825.6	833.0	1384.8	964.0	375.4	7868.6
	S. D.	547.4	1041.1	636.0	1187.4	996.7	519.4	3975.0
	n	5	5	5	5	5	5	5
DPDS	Mean	2226.6	1522.2	1201.2	734.6	1026.6	941.4	7652.6
	S. D.	416.8	641.2	1087.9	1018.4	1039.8	629.6	3814.8
	n	5	5	5	5	5	5	5
DPDS	Mean	2632.4	1824.4	1517.6	899.4	599.2	353.6	7826.6
	S. D.	128.5	319.8	975.0	940.2	784.5	541.5	3033.1
	n	5	5	5	5	5	5	5
DPDS	Mean	2366.0	1245.2	554.4	47.8	10.8	28.2	4252.4
	S. D.	453.4	610.3	1036.0	48.0	15.3	20.5	1917.2
	n	5	5	5	5	5	5	5
Significantly different from control :		*, P<0.05 ; **, P<0.01						

Table 13

Body Weight - Summary

Male

Study No. B021300
Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	1	4	8	15	22	29	36	42	43	50	56
DPDS 0	Mean	357.3	379.2	405.1	436.1	462.3	486.3	510.9	528.8	525.2	544.4	561.0
	S. D.	12.8	15.3	18.1	23.8	23.9	22.5	25.1	27.0	33.2	39.0	41.5
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	5	5	5
DPDS 1	Mean	356.0	377.9	400.4	431.0	453.7	474.9	498.5	513.8			
	S. D.	15.3	17.5	18.9	26.6	28.3	33.6	36.3	39.3			
	n	12	12	12	12	12	12	12	12			
DPDS 6	Mean	354.5	376.8	400.9	431.0	452.4	477.6	503.0	519.3			
	S. D.	11.3	15.3	17.6	23.9	25.1	28.0	32.8	40.4			
	n	12	12	12	12	12	12	12	12			
DPDS 30	Mean	359.1	374.6	400.9	429.2	449.4	474.7	500.8	517.5	530.8	551.8	567.2
	S. D.	13.9	15.1	18.8	26.4	28.8	31.3	37.6	43.5	38.3	42.2	42.1
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	5	5	5

Significantly different from control

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

Table 14 Body Weight - Summary

		Female							
Test Substance	Day	1	4	8	15	22	29	36	42
Dose (mg/kg)									
DPDS	0	Mean	233.5	245.8	257.8	279.2	346.0	355.0	357.0
		S.D.	10.9	11.8	12.6	13.1			360.0
		n	17	17	17	17	1	1	1
DPDS	1	Mean	236.3	243.6	257.5	276.3			
		S.D.	11.3	14.2	14.3	13.8			
		n	12	12	12	12			
DPDS	6	Mean	233.8	243.6	256.8	276.3			
		S.D.	14.0	14.2	15.7	17.3			
		n	12	12	12	12			
DPDS	30	Mean	234.9	240.9	253.9	271.0			
		S.D.	12.1	12.4	12.6	16.8			
		n	17	17	17	17			

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

Table 15

Study No. B021300

Body Weight (F0 Gestation) - Summary

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)		/Day	0	7	14	20
DPDS	0	Mean	277.8	319.2	358.0	447.5
		S. D.	12.6	14.3	17.2	22.3
		n	11	11	11	11
DPDS	1	Mean	282.8	321.9	358.2	441.7
		S. D.	14.7	17.1	22.8	29.2
		n	12	12	12	12
DPDS	6	Mean	284.6	319.4	358.5	444.9
		S. D.	19.5	25.5	28.4	28.3
		n	11	11	11	11
DPDS	30	Mean	282.3	321.4	361.3	445.0
		S. D.	16.8	19.4	19.9	25.5
		n	12	12	12	12

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

Table 16

Study No. B021300

Body Weight (F0 Lactation) - Summary

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	0	4
DPDS	0	Mean	319.6	349.1
		S. D.	19.4	17.5
		n	11	11
DPDS	1	Mean	317.3	348.6
		S. D.	24.7	23.5
		n	12	12
DPDS	6	Mean	316.8	348.1
		S. D.	32.7	29.0
		n	11	11
DPDS	30	Mean	324.8	358.3
		S. D.	24.3	15.6
		n	12	11

Significantly different from control

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

Table 17

Body Weight - Summary

Female (Satellite animal)

Study No. B021300
Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	22	29	36	42	43	50	56
DPDS 0	Mean	296.2	308.8	318.8	324.4	327.4	333.2	342.0
	S. D.	8.4	6.8	9.1	14.7	16.5	15.4	12.2
	n	5	5	5	5	5	5	5
DPDS 30	Mean	276.6*	286.2*	296.2*	304.2	301.0	316.8	320.6*
	S. D.	15.4	15.7	15.3	19.2	22.2	19.4	12.7
	n	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control

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

Table 18 Accumulative Body Weight Gain - Summary

Male

Test Substance Dose(mg/kg)	Day	1	4	8	15	22	29	36	42	43	50	56
DPDS 0	Mean	0.0	21.9	47.8	78.8	105.1	129.1	153.7	171.5	168.8	188.0	204.6
	S. D.	0.0	6.1	9.8	14.6	15.4	14.7	17.0	17.6	27.5	30.6	32.9
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	5	5	5
DPDS 1	Mean	0.0	21.9	44.4	75.0	97.7	118.9	142.5	157.8			
	S. D.	0.0	10.2	11.2	17.9	19.1	24.8	26.7	29.1			
	n	12	12	12	12	12	12	12	12			
DPDS 6	Mean	0.0	22.3	46.4	76.5	97.9	123.1	148.5	164.8			
	S. D.	0.0	7.1	10.5	15.9	17.8	21.0	25.6	32.6			
	n	12	12	12	12	12	12	12	12			
DPDS 30	Mean	0.0	15.5	41.8	70.1	90.3	115.6	141.7	158.4	166.4	187.4	202.8
	S. D.	0.0	6.4	10.2	15.7	18.6	21.0	27.3	32.7	24.3	27.2	27.3
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	5	5	5

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

Table 19 Accumulative Body Weight Gain - Summary

Test Substance Dose (mg/kg)	Accumulative Body Weight Gain - Summary										Female	
	Day	1	4	8	15	22	29	36	42			
DPDS 0	Mean	0.0	12.3	24.2	45.6	89.0	98.0	100.0	103.0			
	S.D.	0.0	4.6	4.9	7.3							
	n	17	17	17	17	1	1	1	1			
DPDS 1	Mean	0.0	7.3	21.3	40.1							
	S.D.	0.0	6.1	4.8	6.8							
	n	12	12	12	12							
DPDS 6	Mean	0.0	9.8	23.0	42.5							
	S.D.	0.0	6.7	6.6	10.7							
	n	12	12	12	12							
DPDS 30	Mean	0.0	6.1**	19.0	36.1*							
	S.D.	0.0	5.3	5.8	11.1							
	n	17	17	17	17							

Significantly different from control

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

Table 20

Study No. B021300

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

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	0	7	14	20
DPDS	0	Mean	0.0	41.4	80.2	169.6
		S.D.	0.0	5.8	8.5	15.2
		n	11	11	11	11
DPDS	1	Mean	0.0	39.2	75.4	158.9
		S.D.	0.0	5.7	12.3	21.4
		n	12	12	12	12
DPDS	6	Mean	0.0	34.7	73.9	160.3
		S.D.	0.0	8.1	12.0	11.3
		n	11	11	11	11
DPDS	30	Mean	0.0	39.2	79.0	162.8
		S.D.	0.0	7.8	7.9	15.7
		n	12	12	12	12

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

Table 21

Study No. B021300

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

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	0	4
DPDS	0	Mean	0.0	29.5
		S. D.	0.0	13.8
		n	11	11
DPDS	1	Mean	0.0	31.3
		S. D.	0.0	11.9
		n	12	12
DPDS	6	Mean	0.0	31.3
		S. D.	0.0	11.7
		n	11	11
DPDS	30	Mean	0.0	29.5
		S. D.	0.0	12.2
		n	12	11

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

Table 22

Accumulative Body Weight Gain - Summary

Female (Satellite animal)

Study No. B021300

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	1	22	29	36	42	43	50	56
DPDS 0	Mean	0.0	55.8	68.4	78.4	84.0	87.0	92.8	101.6
	S.D.	0.0	8.3	6.4	8.2	14.1	16.5	14.7	11.3
	n	5	5	5	5	5	5	5	5
DPDS 30	Mean	0.0	44.4	54.0*	64.0*	72.0	68.8	84.6	88.4
	S.D.	0.0	11.9	10.4	9.4	15.6	17.7	14.9	7.3
	n	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control

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

Table 23 Food Consumption - Summary

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	Male				
		4	8	15	29	36
DPDS 0	Mean	29.67	31.00	32.27	32.92	32.83
	S.D.	1.90	2.12	2.18	1.44	1.82
	n	12	12	12	11	12
DPDS 1	Mean	30.72	30.69	31.18	34.13	31.36
	S.D.	2.55	1.69	2.13	2.82	2.70
	n	12	12	12	12	12
DPDS 6	Mean	29.63	30.35	32.11	32.48	33.59
	S.D.	2.51	2.50	3.08	2.62	3.01
	n	12	12	12	12	12
DPDS 30	Mean	29.74	31.03	32.03	35.57*	33.99
	S.D.	2.04	2.05	2.32	2.19	3.02
	n	12	12	12	12	12

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

Study No. B021300
Unit : g/animal/day

Table 24 Food Consumption - Summary

Test Substance Dose (mg/kg)		Day	4	8	15	22	29	36	42
DPDS		Mean	21.47	22.44	25.13			23.60	26.80
0		S. D.	1.46	1.56	1.57				
		n	17	17	17			1	1
DPDS		Mean	22.04	24.03	25.03				
1		S. D.	1.93	1.85	1.88				
		n	12	12	12				
DPDS		Mean	21.13	22.56	24.99				
6		S. D.	2.02	2.04	1.87				
		n	12	12	12				
DPDS		Mean	20.11	23.15	24.24				
30		S. D.	1.54	1.59	2.15				
		n	17	16	17				

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

Table 25

Study No. B021300

Food Consumption (FO Gestation) - Summary

		Female			Unit : g/animal/day
Test Substance	Day	7	14	20	
Dose (mg/kg)					
DPDS	Mean	26.6	27.5	30.9	
0 mg/kg	S. D.	1.9	1.9	2.3	
	n	11	11	11	
DPDS	Mean	28.2	28.6	29.9	
1 mg/kg	S. D.	1.9	2.7	2.7	
	n	12	12	12	
DPDS	Mean	27.3	28.4	29.7	
6 mg/kg	S. D.	3.2	3.1	3.0	
	n	11	11	11	
DPDS	Mean	28.3	28.7	30.9	
30 mg/kg	S. D.	2.3	2.4	2.4	
	n	12	12	12	
Significantly different from control		: *, P<0.05; **, P<0.01.			

Table 26

Study No. B021300

Food Consumption (F0 Lactation) - Summary

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	4
DPDS 0		Mean	41.0
		S. D.	3.6
		n	11
DPDS 1		Mean	38.5
		S. D.	5.8
		n	12
DPDS 6		Mean	40.3
		S. D.	6.4
		n	11
DPDS 30		Mean	38.2
		S. D.	6.1
		n	11

Significantly different from control

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

Table 27 Food Consumption - Summary

Female (Satellite animal)

Study No. B021300
Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (µg/kg)	Day	22	29	36	42	50	56
DPDS 0	Mean	24.18	26.48	24.68	25.08	27.46	26.56
	S.D.	1.10	0.96	1.82	1.74	1.56	1.19
	n	5	5	5	5	5	5
DPDS 30	Mean	24.26	23.06	24.60	25.04	27.72	25.36
	S.D.	1.07	3.24	1.53	2.72	0.74	1.06
	n	5	5	5	5	5	5

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

Table 28 Hematology - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)		Red Blood Cell Count $\times 10^6/\mu\text{L}$		Hemoglobin conc. g/dL		Hematocrit %		MCV fL		MCH pg		MCHC %		Platelet Count $\times 10^3/\mu\text{L}$		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
DPDS	Mean	8.424	8.656	15.30	15.26	45.40	44.96	53.92	51.94	18.14	17.64	33.62	33.96	1085.4	1000.8	2.30	2.70	18.52	18.58
	S.D.	0.224	0.189	0.23	0.50	0.54	1.84	0.90	2.05	0.32	0.61	0.22	0.34	113.4	77.6	0.58	0.42	0.99	1.85
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
DPDS	Mean	8.190		14.82		43.98		53.70		18.12		33.70		1018.2		2.60		17.88	
	S.D.	0.365		0.65		1.96		1.42		0.60		0.32		95.8		0.19		1.01	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DPDS	Mean	8.254		15.06		44.70		54.14		18.22		33.66		1101.2		3.02		17.66	
	S.D.	0.372		0.67		2.15		0.96		0.15		0.41		80.2		0.57		0.96	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DPDS	Mean	7.960	7.962*	14.48	14.18*	43.62	42.36	54.88	53.26	18.22	17.82	33.20	33.48*	1108.2	1071.4	3.80**	3.74*	17.02	18.22
	S.D.	0.370	0.558	0.28	0.80	1.19	2.50	1.65	1.13	0.74	0.39	0.41	0.29	63.6	62.5	0.46	0.90	1.37	2.49
	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 Hematology - Summary

Male

Test Substance		APTT	
Dose (mg/kg)		sec	
		Day 43	Day 57
DPDS 0	Mean	20.78	19.40
	S. D.	1.17	1.05
	n	5	5
DPDS 1	Mean	19.72	
	S. D.	0.87	
	n	5	
DPDS 6	Mean	19.30	
	S. D.	0.75	
	n	5	
DPDS 30	Mean	20.12	18.00
	S. D.	1.35	1.25
	n	5	5

Significantly different from control

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

Table 28 Hematology - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)		White Blood Cell Count x10E3/ μ L	
		Day 43	Day 57
DPDS 0	Mean	10.600	8.842
	S. D.	4.840	3.155
	n	5	5
DPDS 1	Mean	8.764	
	S. D.	0.936	
	n	5	
DPDS 6	Mean	11.146	
	S. D.	2.421	
	n	5	
DPDS 30	Mean	10.202	11.090
	S. D.	1.572	0.443
	n	5	5

Significantly different from control

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

Table 29 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
DPDS	Mean	7.022	8.060	13.68	14.96	40.58	42.84	57.96	53.18	19.50	18.54	33.66	34.90	1179.4	1021.6	7.06	2.22	17.32	16.22
	S.D.	0.690	0.453	1.03	0.74	2.67	2.17	2.59	1.29	0.54	0.65	0.63	0.46	159.7	130.9	2.45	0.35	0.54	0.73
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
DPDS	Mean	7.190		13.86		40.86		56.86		19.28		33.92		1206.2		6.96		17.12	
	S.D.	0.361		0.64		1.94		0.99		0.42		0.45		191.3		1.99		0.34	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DPDS	Mean	6.884		13.42		39.64		57.62		19.48		33.78		1089.4		7.96		17.16	
	S.D.	0.310		0.51		1.93		1.36		0.47		0.76		54.9		1.96		0.33	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DPDS	Mean	6.274	7.490*	12.56	14.28	37.68	40.98	60.22	54.72	20.02	19.12	33.24	34.88	1198.0	1054.4	9.74	2.42	16.62	16.58
	S.D.	0.414	0.183	0.47	0.24	1.13	0.72	2.38	1.55	0.77	0.47	0.42	0.36	150.6	97.9	1.96	0.43	0.62	0.70
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control

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

Female

Table 29 Hematology - Summary

Test Substance Dose (mg/kg)	APTT		sec	
	Day 43		Day 57	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.
DPDS 0	16.36	1.24	15.44	1.28
	n	5	n	5
DPDS 1	15.62	0.56		
	n	5		
DPDS 6	16.08	0.62		
	n	5		
DPDS 30	16.00	0.89	15.34	1.42
	n	5	n	5

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

Female

Table 29 Hematology - Summary

Test Substance Dose (mg/kg)	White Blood Cell Count x10E3/ μ L		Day 43		Day 57	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
DPDS 0		n	8.252	5.056	0.831	5
			2.450	0.831		
DPDS 1		n	9.388			
			1.966			
DPDS 6		n	7.384			
			0.695			
DPDS 30		n	9.450	5.250		
			1.494	0.654		

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

Table 30

Blood Chemistry - Summary

Male

Test Substance Dose(mg/kg)		ASAT(GOT)		ALAT(GPT)		γ GT		ALP		Total Bilirubin		Urea Nitrogen		Creatinine		Glucose		Total Cholesterol	
		U/L		U/L		U/L		U/L		mg/dL		mg/dL		mg/dL		mg/dL		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
DPDS	Mean	116.0	142.4	32.2	39.2	2.0	1.6	336.0	376.8	0.10	0.10	12.22	13.28	0.24	0.28	126.4	123.0	59.0	51.2
	0 S.D.	22.3	12.7	5.2	6.3	0.7	0.5	71.3	55.4	0.00	0.00	2.56	2.28	0.05	0.04	5.1	5.6	13.8	7.5
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
DPDS	Mean	111.8		29.0		2.0		335.2		0.10		12.00		0.24		125.6		58.2	
	1 S.D.	17.0		2.7		0.7		43.1		0.00		1.66		0.05		9.4		4.8	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DPDS	Mean	105.8		32.4		2.2		345.8		0.10		13.08		0.24		123.6		72.2	
	6 S.D.	28.2		6.4		0.4		82.6		0.00		1.65		0.05		15.1		13.4	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DPDS	Mean	100.4	129.4	34.8	33.8	2.8	1.8	251.2	268.4**	0.08	0.06	13.36	14.84	0.30	0.24	99.6**	125.0	95.8**	74.8**
	30 S.D.	9.9	30.1	8.8	15.0	0.4	1.1	48.3	23.4	0.04	0.05	1.67	1.69	0.00	0.05	6.9	8.0	22.8	12.1
	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

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
DPDS	Mean	22.8	33.8	7.06	6.76	3.12	3.22	0.794	0.902	10.12	9.80	7.94	7.82	146.8	147.0	4.78	4.58	106.2	105.6
	S.D.	7.6	20.5	0.32	0.21	0.13	0.11	0.018	0.023	0.36	0.31	0.21	0.68	1.1	0.0	0.56	0.33	2.2	0.9
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
DPDS	Mean	22.4		6.50*		2.94*		0.834		9.74		7.96		146.2		4.64		107.6	
	S.D.	8.4		0.36		0.05		0.068		0.26		0.32		0.8		0.15		0.5	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DPDS	Mean	21.2		6.72		3.04		0.822		9.96		7.92		146.4		4.78		107.4	
	S.D.	9.2		0.32		0.13		0.044		0.21		0.42		1.3		0.08		1.5	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DPDS	Mean	24.8	29.6	7.20	6.62	3.18	2.94**	0.806	0.810*	10.14	9.58	8.44	7.88	146.6	147.8	4.66	4.76	105.8	105.4
	S.D.	7.4	17.4	0.28	0.31	0.04	0.11	0.059	0.073	0.21	0.26	0.29	0.70	0.9	1.1	0.17	0.26	1.1	1.1
	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 31 Blood Chemistry - Summary

Female

Test Substance Dose (mg/kg)		ASAT (GOT)		ALAT (GPT)		γ GT		ALP		Total Bilirubin mg/dL		Urea Nitrogen mg/dL		Creatinine mg/dL		Glucose mg/dL		Total Cholesterol mg/dL	
		U/L		U/L		U/L		U/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
DPDS	Mean	149.4	164.6	60.6	40.0	1.6	2.0	235.2	207.2	0.06	0.10	19.50	17.80	0.32	0.40	119.2	122.8	61.0	68.8
	S.D.	13.8	44.8	11.8	15.6	0.9	0.0	63.0	60.6	0.05	0.00	0.93	2.76	0.04	0.00	9.0	8.6	12.9	15.4
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
DPDS	Mean	139.2		57.0		2.6		211.4		0.10		17.94		0.32		118.8		64.4	
	S.D.	16.7		14.3		0.9		46.9		0.00		2.99		0.04		4.3		14.1	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DPDS	Mean	153.2		71.2		2.2		242.4		0.08		22.24		0.32		117.8		67.0	
	S.D.	13.1		13.1		0.8		95.0		0.04		2.26		0.04		13.9		11.3	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DPDS	Mean	120.6*	133.4	59.2	35.4	2.4	1.6	247.4	170.2	0.10	0.10	20.14	16.98	0.30	0.32*	121.0	123.6	86.4*	77.4
	S.D.	20.1	21.9	7.6	5.4	0.5	0.5	60.7	32.8	0.00	0.00	1.07	4.18	0.00	0.04	5.9	7.1	12.5	16.2
	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 31

Blood Chemistry - Summary

Female

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
DPDS 0	Mean	58.4	16.8	7.22	7.42	3.26	3.62	0.830	0.964	10.46	9.58	8.80	6.32	143.8	146.4	4.74	4.12	104.6	107.2
	S.D.	23.7	6.6	0.54	0.29	0.24	0.22	0.074	0.062	0.47	0.22	1.10	0.29	1.1	0.5	0.22	0.28	1.5	1.1
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
DPDS 1	Mean	59.0		7.26		3.32		0.852		10.58		8.68		144.4		4.66		105.0	
	S.D.	25.7		0.31		0.13		0.037		0.46		1.10		1.5		0.24		1.6	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DPDS 6	Mean	69.6		7.30		3.44		0.896		10.60		9.04		144.2		4.68		106.6	
	S.D.	42.9		0.25		0.09		0.048		0.44		0.94		1.8		0.31		1.8	
	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5	
DPDS 30	Mean	90.8	12.8	7.96*	7.12	3.64**	3.50	0.852	0.976	11.18	9.78	9.46	6.64	144.6	146.8	4.48	4.14	104.6	108.4
	S.D.	27.9	1.6	0.30	0.51	0.19	0.22	0.047	0.050	0.30	0.40	0.71	0.67	1.7	0.4	0.23	0.23	1.9	0.5
	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 32 Urinalysis - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	pH	Protein										Glucose					Ketones					Bilirubin				Occult Blood							
		5.0	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+					
		Day 38										Day 38					Day 38					Day 38				Day 38							
DPDS	0																																
		n	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0	2	2	1	0	5	0	0	0	0	0	2	3	0	0	5	0	0	0	4	0	1
DPDS	1																																
		n	0	0	0	0	0	1	1	3	0	0	3	1	1	0	5	0	0	0	0	0	1	3	1	0	5	0	0	0	5	0	0
DPDS	6																																
		n	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	4	1	0	5	0	0	0	0	0	0	4	1	0	5	0	0	0	5	0	0
DPDS	30																																
		n	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0	1	1	3	0	5	0	0	0	0	0	2	3	0	0	5	0	0	0	5	0	0

Significantly different from control

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

Table 32 Urinalysis - Summary Male

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

DPDS	0					
	n	4	1	0	0	0
DPDS	1					
	n	3	2	0	0	0
DPDS	6					
	n	5	0	0	0	0
DPDS	30					
	n	2	3	0	0	0

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

Table 33

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
DPDS 0	Mean	497.7	523.2	2.196	2.192	393.6	321.2	1.464	1.628	12.656	13.640	0.840	0.778	3.462	3.672	71.50	65.80	3.441	3.500
	S.D.	23.2	39.9	0.048	0.095	160.9	71.4	0.132	0.189	1.542	2.262	0.165	0.078	0.392	0.332	9.70	9.35	0.599	0.214
	n	7	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	7	5
DPDS 1	Mean	482.1		2.120		319.8		1.500		12.428		0.806		3.774		75.90		3.428	
	S.D.	36.0		0.109		90.0		0.037		1.188		0.059		0.329		9.19		0.213	
	n	12		5		5		5		5		5		5		5		12	
DPDS 6	Mean	486.3		2.132		337.4		1.638		12.978		0.924		4.346*		73.56		3.466	
	S.D.	35.3		0.121		81.9		0.135		0.948		0.073		0.286		5.22		0.515	
	n	12		5		5		5		5		5		5		5		12	
DPDS 30	Mean	474.4	531.6	2.094	2.220	319.8	379.8	1.502	1.716	15.858**	14.546	0.874	1.006*	4.368*	4.714**	72.48	74.92	3.237	3.692
	S.D.	42.8	41.3	0.027	0.045	93.1	101.3	0.139	0.096	1.366	1.480	0.074	0.144	0.790	0.528	10.32	5.85	0.434	0.386
	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 33 Organ Weight - Summary

Male

Test Substance		Epididymides	
Dose(mg/kg)		g	
		Day 43	Day 57
DPDS 0	Mean	1.246	1.342
	S. D.	0.197	0.121
	n	7	5
DPDS 1	Mean	1.323	
	S. D.	0.103	
	n	12	
DPDS 6	Mean	1.289	
	S. D.	0.192	
	n	12	
DPDS 30	Mean	1.240	1.408
	S. D.	0.212	0.142
	n	7	5

Significantly different from control

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

Table 34

Study No. B021300

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)
DPDS	0	Mean	317.6	1.948	280.4	1.076	10.974	0.616	2.196	81.06
		S. D.	12.1	0.145	46.3	0.123	0.533	0.111	0.174	10.93
		n	5	5	5	5	5	5	5	5
DPDS	1	Mean	311.8	1.956	235.6	0.998	10.714	0.710	2.122	89.84
		S. D.	20.3	0.098	45.5	0.086	0.898	0.182	0.223	8.53
		n	5	5	5	5	5	5	5	5
DPDS	6	Mean	299.6	1.976	192.4	1.024	10.864	0.618	2.082	77.58
		S. D.	24.4	0.051	50.3	0.059	1.124	0.109	0.213	11.44
		n	5	5	5	5	5	5	5	5
DPDS	30	Mean	318.2	1.914	252.6	1.060	13.646**	0.846*	2.452	77.10
		S. D.	8.7	0.068	84.2	0.064	0.858	0.049	0.159	8.60
		n	5	5	5	5	5	5	5	5

Significantly different from control

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

Table 35 Organ Weight - Summary Female (Satellite animal)

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
DPDS 0	Mean	318.6	2.028	325.0	1.030	8.354	0.604	2.124	86.12
	S.D.	10.3	0.100	65.0	0.080	0.673	0.104	0.113	10.34
	n	5	5	5	5	5	5	5	5
DPDS 30	Mean	298.0*	1.960	306.8	0.990	8.100	0.592	2.214	72.56*
	S.D.	15.7	0.078	29.4	0.063	0.342	0.052	0.307	5.86
	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

Male

Test Substance Dose (mg/kg)		Final Body Weight		Brain		Thymus		Heart		Liver		Spleen		Kidneys		Adrenals		Testes	
		g		%		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	Day 43	Day 57
DPDS 0	Mean	497.7	523.2	0.444	0.420	79.46	61.08	0.290	0.312	2.538	2.596	0.168	0.148	0.694	0.704	14.38	12.52	0.691	0.672
	S.D.	23.2	39.9	0.026	0.026	31.64	11.68	0.023	0.044	0.195	0.263	0.026	0.008	0.046	0.072	1.76	0.97	0.119	0.061
	n	7	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	7	5
DPDS 1	Mean	482.1		0.432		64.58		0.306		2.534		0.162		0.770		15.50		0.717	
	S.D.	36.0		0.037		14.43		0.025		0.108		0.013		0.029		2.02		0.085	
	n	12		5		5		5		5		5		5		5		12	
DPDS 6	Mean	486.3		0.448		70.60		0.344**		2.726		0.194		0.916**		15.52		0.718	
	S.D.	35.3		0.013		15.28		0.015		0.109		0.009		0.068		1.53		0.130	
	n	12		5		5		5		5		5		5		5		12	
DPDS 30	Mean	474.4	531.6	0.450	0.420	68.38	70.80	0.322	0.326	3.396**	2.736	0.188	0.188**	0.930**	0.888*	15.48	14.22	0.690	0.700
	S.D.	42.8	41.3	0.044	0.034	19.32	14.44	0.027	0.028	0.256	0.172	0.013	0.018	0.105	0.106	1.59	1.90	0.114	0.092
	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 36 Relative Organ Weight - Summary

Male

Test Substance		Epididymides	
Dose (mg/kg)		%	
		Day 43	Day 57
DPDS	Mean	0.253	0.260
	S. D.	0.041	0.034
	n	7	5
DPDS	Mean	0.277	
	S. D.	0.036	
	n	12	
DPDS	Mean	0.268	
	S. D.	0.051	
	n	12	
DPDS	Mean	0.261	0.264
	S. D.	0.043	0.030
	n	7	5

Significantly different from control

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

Table 37

Study No. B021300

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)	
DPDS	0	Mean S. D. n	317. 6 12. 1 5	0. 614 0. 063 5	88. 48 16. 06 5	0. 338 0. 029 5	3. 454 0. 128 5	0. 192 0. 027 5	0. 690 0. 043 5	25. 60 3. 91 5
DPDS	1	Mean S. D. n	311. 8 20. 3 5	0. 630 0. 039 5	75. 14 10. 19 5	0. 320 0. 010 5	3. 434 0. 146 5	0. 224 0. 046 5	0. 680 0. 033 5	28. 98 4. 13 5
DPDS	6	Mean S. D. n	299. 6 24. 4 5	0. 662 0. 044 5	63. 52 11. 42 5	0. 342 0. 026 5	3. 626 0. 211 5	0. 206 0. 030 5	0. 694 0. 026 5	25. 98 4. 14 5
DPDS	30	Mean S. D. n	318. 2 8. 7 5	0. 602 0. 038 5	78. 94 25. 01 5	0. 332 0. 013 5	4. 290** 0. 268 5	0. 266** 0. 015 5	0. 772* 0. 050 5	24. 22 2. 63 5

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

Table 38 Relative Organ Weight - Summary

Female (Satellite animal)

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
DPDS 0	Mean	318.6	0.638	101.96	0.320	2.620	0.186	0.666	27.02
	S.D.	10.3	0.031	19.40	0.020	0.182	0.029	0.029	2.97
	n	5	5	5	5	5	5	5	5
DPDS 30	Mean	298.0*	0.658	102.96	0.332	2.720	0.198	0.740	24.38
	S.D.	15.7	0.029	8.30	0.015	0.100	0.013	0.082	1.91
	n	5	5	5	5	5	5	5	5

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

Table 39 Necropsy Findings - Summary

Scheduled Sacrifice

Organ	Sex	:	Male				Female		
	Test Substance	:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg)	:	0	1	6	30	0	1	30
Findings	Number of Animals	:	7	12	12	7	12	12	11
	Number of Animals Examined	:	<7>	<12>	<12>	<7>	<12>	<12>	<11>
Heart									
Red patch			0	0	0	0	1	0	0
Spleen									
Dark reddish			0	0	0	0	0	0	1
Enlargement			0	0	0	0	0	0	1
Lung									
Brown patch			1	0	0	0	1	0	1
Emphysema			0	0	0	0	1	0	0
Stomach									
Red patch, glandular stomach			0	0	0	0	0	1	0
White patch, forestomach			0	0	0	0	0	1	0
Liver									
Enlargement			0	0	0	2	0	0	3
White patch			0	1	0	1	0	0	0

Table 39 Necropsy Findings - Summary

Scheduled Sacrifice

Organ	Sex	:	Male				Female		
	Test Substance	:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg)	:	0	1	6	30	0	1	30
Findings	Number of Animals	:	7	12	12	7	12	12	11
	Number of Animals Examined	:	<7>	<12>	<12>	<7>	<12>	<12>	<11>
Kidney									
Brown patch			0	1	0	0	0	0	0
Dilatation, pelvis			0	0	0	0	1	0	0
Enlargement			0	1	2	4	0	0	0

Table 39 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Recovery)

Organ	Sex	Male		Female	
	Test Substance	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
Findings	Dose (mg/kg)	0	30	0	30
	Number of Animals	5	5	0	0
	Number of Animals Examined	<5>	<5>	<5>	<5>
Kidney					
Dilatation, pelvis		0	0	0	1
Enlargement		0	2	0	0
Lung				0	0
Brown patch		1	0		

Table 39 Necropsy Findings - Summary

Death or Moribund Sacrifice

	Sex		Male					Female		
			DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
Organ	Test Substance	:	0	1	6	30	0	1	6	30
Findings	Dose (mg/kg)	:	0	1	6	30	0	1	6	30
	Number of Animals	:	0	0	0	0	0	0	0	1
	Number of Animals Examined	:	<0>	<0>	<0>	<0>	<0>	<0>	<0>	<1>
Spleen										
Enlargement										1
Lung										
Brown patch										1
Liver										
White patch										1

Table 40 Histological Findings - Summary

Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex	:	Male				Female			
	Test Substance	:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg)	:	0	1	6	30	0	1	6	30
	Number of Animals	:	7	12	12	7	12	12	12	11
Heart			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Degeneration, myocardium, focal	1		0			2	0			0
	2		0			0	0			0
	3		0			0	0			0
Mandibular lymph node			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Mesenteric lymph node			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Thymus			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Cyst	1		0			0	1			2
	2		0			0	0			0
	3		0			0	0			0
Spleen			< 5>	< 5>	< 5>	< 5>	< 5>	< 5>	< 5>	< 6>
Extramedullary hematopoiesis, erythrocytic	1		0	0	0	1	3	3	4	1 **
	2		0	0	0	0	0	0	0	5
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
Hemosiderin deposition	1		0	0	0	5 **	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
Bone marrow (femur)			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 5>	< 5>	< 5>
Increase in hematopoietic cell, erythrocytic	1		0			0	0	0	4 **	4 **
	2		0			0	0	0	0	0
	3		0			0	0	0	0	0

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

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

Table 40 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex	:	Male					Female		
	Test Substance	:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg)	:	0	1	6	30	0	1	6	30
	Number of Animals	:	7	12	12	7	12	12	12	11
Trachea			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Lung			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 6>
Accumulation, foam cell	1		1			2	0			0
	2		0			0	0			0
	3		0			0	0			0
Hemorrhage, focal	1		1			0	1			1
	2		0			0	0			0
	3		0			0	0			0

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

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

Table 40 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex	:	Male					Female		
	Test Substance	:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg)	:	0	1	6	30	0	1	6	30
	Number of Animals	:	7	12	12	7	12	12	12	11
Stomach			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 2>	< 5>
Erosion, glandular stomach	1		0			0	0		1	0
	2		0			0	0		0	0
	3		0			0	0		0	0
Hyperkeratosis	1		0			0	0		0	1
	2		0			0	0		0	0
	3		0			0	0		0	0
Hyperplasia, squamous, forestomach, focal	1		0			0	0		1	0
	2		0			0	0		0	0
	3		0			0	0		0	0
Inflammatory cell infiltration, forestomach, focal	1		0			0	0		1	0
	2		0			0	0		0	0
	3		0			0	0		0	0
Duodenum			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Jejunum			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Ileum			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

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

Table 40 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex	:	Male					Female		
	Test Substance	:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg)	:	0	1	6	30	0	1	6	30
	Number of Animals	:	7	12	12	7	12	12	12	11
Cecum			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Hyperplasia, mucosal epithelium, diffuse	1	1				0	0			1
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Inflammatory cell infiltration, diffuse	1	1				0	0			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Colon			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Erosion	1	1				0	0			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Rectum			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

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

Table 40 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg)	0	1	6	30	0	1	6	30
	Number of Animals	7	12	12	7	12	12	12	11
Liver		< 5>	< 6>	< 5>	< 7>	< 5>	< 5>	< 5>	< 7>
Extramedullary hematopoiesis	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatty change, hepatocyte, focal	1	0	1	0	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	1	0	0	4 **	0 **	0	0	0	2 **
	2	0	0	0	7	0	0	0	5
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Inflammatory cell infiltration, focal	1	2	2	1	2	1	0	0	3
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Microgranuloma	1	0	0	1	1	0	1	1	1
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Necrosis, focal	1	0	0	1	1	0	0	1	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

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

Table 40 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ	Sex	:	Male					Female		
	Test Substance		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
Findings	Dose (mg/kg)	:	0	1	6	30	0	1	6	30
	Number of Animals	:	7	12	12	7	12	12	12	11
Kidney			< 5>	< 7>	< 6>	< 7>	< 5>	< 6>	< 5>	< 5>
Basophilic tubule, proximal	1	1	1	5 *	2 **	0 **	1	0	0	2
	2	0	0	1	4	5	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Cast, hyaline	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cyst	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dilatation, tubule, proximal	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dilatation, pelvis	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyaline droplet, tubular epithelium, proximal	1	2	5 *	0 **	0 **	0 **	0	0	0	0
	2	0	2	5	2	2	0	0	0	0
	3	0	0	1	5	5	0	0	0	0
Inflammatory cell infiltration, focal	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

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

Table 40 Histological Findings - Summary

Scheduled Sacrifice

Organ	Sex	:	Male				Female			
	Test Substance	:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
Findings	Dose (mg/kg)	:	0	1	6	30	0	1	6	30
	Number of Animals	:	7	12	12	7	12	12	12	11
Kidney			< 5>	< 7>	< 6>	< 7>	< 5>	< 6>	< 5>	< 5>
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, interstitium, focal	1		0	0	1	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
Lipofuscin deposition, tubular epithelium	1		0	0	0	0	0	0	2	2
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
Mineralization, corticomedullary junction	1		0	0	0	0	0	1	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0
Mineralization, medulla	1		0	1	0	0	1	0	2	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0
	3		0	0	0	0	0	0	0	0

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

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

Table 40 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ	Sex	:	Male					Female		
	Test Substance	:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
Findings	Dose (mg/kg)	:	0	1	6	30	0	1	6	30
	Number of Animals	:	7	12	12	7	12	12	12	11
Urinary bladder			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Edema	1		0			0	0			1
	2		0			0	0			0
	3		0			0	0			0
Erosion	1		0			0	0			1
	2		0			0	0			0
	3		0			0	0			0
Inflammatory cell infiltration, focal	1		0			0	0			1
	2		0			0	0			0
	3		0			0	0			0
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1		0			1	0			0
	2		0			0	0			0
	3		0			0	0			0
Testis			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>				
Atrophy, seminiferous tubule, diffuse	1		1			0				
	2		0			0				
	3		0			0				
Multinucleated giant cell, seminiferous tubule, focal	1		1			0				
	2		0			0				
	3		0			0				

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

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

Table 40 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ	Sex		Male				Female			
	Test Substance		DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
Findings	Dose (mg/kg)		0	1	6	30	0	1	6	30
	Number of Animals		7	12	12	7	12	12	12	11
Epididymis			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>				
Cell debris, lumen	1		1			0				
	2		0			0				
	3		0			0				
Seminal vesicle			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>				
Prostate			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>				
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, diffuse	1		2			1				
	2		0			0				
	3		0			0				
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1		1			2				
	2		0			0				
	3		0			0				
Ovary							< 5>	< 0>	< 1>	< 5>
Uterus							< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Vagina							< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Pituitary			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Cystic dilatation, Rathke's pouch	1		0			0	1			3
	2		0			0	0			0
	3		0			0	0			0

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

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

Table 40 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice

Organ Findings	Sex	:	Male					Female		
	Test Substance	:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg)	:	0	1	6	30	0	1	6	30
	Number of Animals	:	7	12	12	7	12	12	12	11
Thyroid			< 5>	< 5>	< 5>	< 5>	< 5>	< 0>	< 0>	< 5>
Hypertrophy, follicular cell	1		0	0	0	3 *	0			0
	2		0	0	0	1	0			0
	3		0	0	0	0	0			0
Ultimobranchial remnant	1		2	3	2	2	1			0
	2		0	0	0	0	0			0
	3		0	0	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			0
	2		0			0	0			0
	3		0			0	0			0
			< 5>	< 0>	< 0>	< 5>				
Increase in lipid droplet, fascicular zone	1		0			1	0			0
	2		0			0	0			0
	3		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 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

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

Table 40 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Recovery)

Organ Findings	Sex	:	Male		Female	
	Test Substance	:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg)	:	0	30	0	30
	Number of Animals	:	5	5	5	5
Spleen			< 5>	< 5>	< 5>	< 5>
Extramedullary hematopoiesis, erythrocytic	1		0	0	1	0
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
Hemosiderin deposition	1		0	1	0	5 **
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
Bone marrow (femur)			< 0>	< 0>	< 5>	< 5>
Lung			< 1>	< 0>	< 0>	< 0>
Liver			< 5>	< 5>	< 5>	< 5>
Inflammatory cell infiltration, focal	1		3	4	1	1
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
Microgranuloma	1		0	0	2	3
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0
Pigment deposition	1		0	0	0	1
	2		0	0	0	0
	3		0	0	0	0

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

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

Table 40 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Recovery)

Organ Findings	Sex	:	Male		Female	
	Test Substance	:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg)	:	0	30	0	30
	Number of Animals	:	5	5	5	5
Kidney			< 5>	< 5>	< 5>	< 5>
Basophilic tubule, proximal	1	1	1 **	0	1	
	2	0	1	0	0	
	3	0	3	0	0	
Cast, hyaline	1	0	1	0	0	
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
Cast, proteinous	1	1	0	0	0	
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
Dilatation, tubule, proximal	1	0	2	0	0	
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
Dilatation, pelvis	1	0	0	0	1	
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
Hyaline droplet, tubular epithelium, proximal	1	1	2	0	0	
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, interstitium, focal	1	0	1	2	1	
	2	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	

◇ , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

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

Table 40 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Recovery)

Organ Findings	Sex	:	Male		Female	
	Test Substance	:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg)	:	0	30	0	30
	Number of Animals	:	5	5	5	5
Kidney			< 5>	< 5>	< 5>	< 5>
Mineralization, medulla		1	0	0	1	0
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Pyelonephritis		1	0	0	0	1
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Thyroid			< 5>	< 5>	< 0>	< 0>
Ultimobranchial remnant		1	5	1		
		2	0	0		
		3	0	0		

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

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

Table 40 Histological Findings – Summary Death or Moribund Sacrifice

Organ Findings	Sex	:	Male					Female		
	Test Substance	:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg)	:	0	1	6	30	0	1	6	30
	Number of Animals	:	0	0	0	0	0	0	0	1
Heart			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Mandibular lymph node			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Mesenteric lymph node			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Thymus			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Atrophy		1								1
		2								0
		3								0
Spleen			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Extramedullary hematopoiesis, erythrocytic		1								0
		2								1
		3								0
Bone marrow (femur)			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Increase in hematopoietic cell, erythrocytic		1								1
		2								0
		3								0
Trachea			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Table 40 Histological Findings - Summary Death or Moribund Sacrifice

Organ Findings	Sex	:	Male					Female		
	Test Substance	:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg)	:	0	1	6	30	0	1	6	30
	Number of Animals	:	0	0	0	0	0	0	0	1
Lung			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Accumulation, foam cell	1									1
	2									0
	3									0
Edema, perivascular tissue	1									0
	2									1
	3									0
Hemorrhage, focal	1									1
	2									0
	3									0
Inflammatory cell infiltration, perivascular	1									0
	2									1
	3									0
Stomach			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Duodenum			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Jejunum			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Ileum			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Table 40 Histological Findings - Summary Death or Moribund Sacrifice

Organ Findings	Sex	:	Male					Female		
	Test Substance	:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg)	:	0	1	6	30	0	1	6	30
	Number of Animals	:	0	0	0	0	0	0	0	1
Cecum			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Colon			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Rectum			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Liver			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Extramedullary hematopoiesis	1									1
	2									0
	3									0
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	1									1
	2									0
	3									0
Inflammatory cell infiltration, focal	1									1
	2									0
	3									0
Necrosis, focal	1									1
	2									0
	3									0

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Table 40 Histological Findings - Summary Death or Moribund Sacrifice

Organ Findings	Sex	:	Male					Female		
	Test Substance	:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
	Dose (mg/kg)	:	0	1	6	30	0	1	6	30
	Number of Animals	:	0	0	0	0	0	0	0	1
Kidney			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Lipofuscin deposition, tubular epithelium	1									1
	2									0
	3									0
Urinary bladder			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Ovary							< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Uterus							< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Endometritis	1									1
	2									0
	3									0
Vagina							< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Mammary gland			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Pituitary			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Thyroid			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Ultimobranchial remnant	1									1
	2									0
	3									0

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Table 40 Histological Findings - Summary Death or Moribund Sacrifice

Organ Findings	Sex	:	Male					Female		
	Test Substance	:	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS	
	Dose (mg/kg)	:	0	1	6	30	0	1	6	30
	Number of Animals	:	0	0	0	0	0	0	0	1
Parathyroid			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Adrenal			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Brain			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Spinal cord			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Sciatic nerve			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>

<> , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Table 41

Study No. B021300

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

Test Substance Dose (mg/kg)			Number of Pairs	Mean Estrous Cycle	Number of Females with Irregular Estrous Cycle	Mating Period		Copulation Index (%)	Fertility Index (%)
						Number of Estrus	Day of Conceiving		
DPDS		Mean		4.00		0.0	2.2	91.7	100.0
M	0	S.D.		0.00		0.0	1.1		
F	0	n	12	12	0/12	12	11	a) (11/12)	b) (11/11)
DPDS		Mean		4.17		0.0	2.3	100.0	100.0
M	1	S.D.		0.33		0.0	1.3		
F	1	n	12	12	0/12	12	12	(12/12)	(12/12)
DPDS		Mean		4.04		0.0	2.5	100.0	91.7
M	6	S.D.		0.14		0.0	1.1		
F	6	n	12	12	0/12	12	12	(12/12)	(11/12)
DPDS		Mean		4.00		0.0	2.7	100.0	100.0
M	30	S.D.		0.00		0.0	1.1		
F	30	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 42

Study No. B021300

Delivery Data (F0) - 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 (%)
DPDS	0	Mean	22.5	17.8	17.0	16.0	95.42	93.87	100.0
		S.D.	0.5	1.2	1.1	1.9	2.29	7.79	(11/11) a)
		n	11	11	11	11	11	11	
DPDS	1	Mean	22.5	17.6	16.6	15.8	94.38	95.00	100.0
		S.D.	0.5	2.2	2.2	2.1	5.40	4.63	(12/12)
		n	12	12	12	12	12	12	
DPDS	6	Mean	22.5	18.0	17.2	15.7	95.76	91.69	100.0
		S.D.	0.5	1.8	1.3	1.3	4.87	6.42	(11/11)
		n	11	11	11	11	11	11	
DPDS	30	Mean	22.3	17.7	16.2	15.2	90.28	94.23	100.0
		S.D.	0.5	4.6	4.5	4.3	8.94	7.66	(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 43

Study No. B021300

Litter Size and Viability Index (F1) - 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						
DPDS	0	Mean	7.1	8.9	16.0	7.0	8.8	15.8	6.6	8.8	15.5						98.90	97.76		
		S.D.	1.7	1.7	1.9	1.5	1.7	1.9	1.9	1.7	2.1						2.45	5.74		
		n	11	11	11	11	11	11	11	11	11						11	11		
		(M/F)	(78/98)			(77/97)			(73/97)											
DPDS	1	Mean	8.1	7.7	15.8	8.1	7.7	15.8	7.8	7.5	15.3						100.00	97.62		
		S.D.	2.2	1.8	2.1	2.2	1.8	2.1	2.0	1.7	1.8						0.00	2.95		
		n	12	12	12	12	12	12	12	12	12						12	12		
		(M/F)	(97/92)			(97/92)			(94/90)											
DPDS	6	Mean	7.9	7.8	15.7	7.8	7.7	15.5	7.7	7.6	15.4						98.90	98.90		
		S.D.	0.9	1.7	1.3	1.0	1.7	1.2	1.0	1.6	1.1						2.45	2.45		
		n	11	11	11	11	11	11	11	11	11						11	11		
		(M/F)	(87/86)			(86/85)			(85/84)											
DPDS	30	Mean	7.0	8.1	15.2	6.9	7.3	14.2	6.5	6.7	13.2						92.31	86.38		
		S.D.	3.0	2.5	4.3	3.2	3.3	6.0	3.2	3.1	5.7						26.64	27.97		
		n	12	12	12	12	12	12	12	12	12						12	12		
		(M/F)	(84/97)			(83/87)			(78/80)											

Significantly different from control

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

Table 44

Study No. B021300

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

Test Substance		Day	0	1	2	3	4
Dose (mg/kg)							
/Findings (M/F)							
DPDS	0	Number of dams	11	11	11	11	11
		Number of offspring	78/98/0	77/97	77/97	76/97	75/97
		Number of dams with abnormal offspring	0	0	1	1	0
		No Abnormality	77/97	77/97	75/97	74/97	73/97
		Death (M/F/U)	1/1/0	0/0	1/0	1/0	2/0
		Loss of suckling			1/0	1/0	
DPDS	1	Number of dams	12	12	12	12	12
		Number of offspring	97/92/0	97/92	97/91	95/91	95/90
		Number of dams with abnormal offspring	0	1	1	0	0
		No Abnormality	97/92	97/90	95/90	95/90	94/90
		Death (M/F/U)	0/0/0	0/1	2/0	0/1	1/0
		Loss of suckling		0/1	0/1		
DPDS	6	Number of dams	11	11	11	11	11
		Number of offspring	87/86/0	86/85	86/85	85/85	85/84
		Number of dams with abnormal offspring	1	0	0	0	0
		No Abnormality	78/76	86/85	85/85	85/84	85/84
		Death (M/F/U)	1/1/0	0/0	1/0	0/1	0/0
		Loss of suckling	8/9				
DPDS	30	Number of dams	12	12	11	11	11
		Number of offspring	84/97/1	83/87	78/83	78/80	78/80
		Number of dams with abnormal offspring	4	1	0	1	1
		No Abnormality	72/78	78/82	78/80	78/79	78/79
		Death (M/F/U)	1/10/1	5/4	0/3	0/0	0/0
		Loss of suckling	11/9	0/1		0/1	0/1

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

Table 45

Study No. B021300

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

Unit : g

Test Substance		before Culling		/	after Culling
Dose (mg/kg)	/Day	0	4		
DPDS 0	Mean	6.9	10.5		
	S. D.	0.6	1.4		
	n	11	11		
DPDS 1	Mean	6.9	10.3		
	S. D.	0.7	1.2		
	n	12	12		
DPDS 6	Mean	6.8	10.0		
	S. D.	0.7	1.2		
	n	11	11		
DPDS 30	Mean	6.4	9.5		
	S. D.	0.8	1.7		
	n	12	11		

Significantly different from control

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

Table 46

Study No. B021300

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

Unit : g

Test Substance		before Culling		/	after Culling
Dose (mg/kg)	/Day	0	4		
DPDS 0	Mean	6.5	10.1		
	S. D.	0.6	1.2		
	n	11	11		
DPDS 1	Mean	6.5	9.8		
	S. D.	0.7	1.3		
	n	12	12		
DPDS 6	Mean	6.4	9.5		
	S. D.	0.6	1.2		
	n	11	11		
DPDS 30	Mean	6.2	8.8		
	S. D.	0.7	1.5		
	n	11	11		

Significantly different from control

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

Table 47

Study No. B021300

Body Weight Gain of Offspring (F1 before Weaning) - Summary				Unit : g	
Sex : Male		Base : Day 4 after Birth			
Test Substance	Dose (mg/kg)	/Day	before Culling 0 - 4	after Culling	
DPDS	0	Mean	3.6		
		S. D.	1.0		
		n	11		
DPDS	1	Mean	3.4		
		S. D.	0.6		
		n	12		
DPDS	6	Mean	3.2		
		S. D.	0.8		
		n	11		
DPDS	30	Mean	3.0		
		S. D.	1.1		
		n	11		
Significantly different from control			: *, P<0.05; **, P<0.01.		

Table 48

Study No. B021300

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

Unit : g

Test Substance		before Culling		after Culling
Dose (mg/kg)	/Day	0 - 4		
DPDS 0	Mean	3.5		
	S. D.	0.8		
	n	11		
DPDS 1	Mean	3.3		
	S. D.	0.7		
	n	12		
DPDS 6	Mean	3.1		
	S. D.	0.7		
	n	11		
DPDS 30	Mean	2.6		
	S. D.	0.9		
	n	11		

Significantly different from control

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

Table 49

Study No. B021300

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

Test Substance	DPDS	DPDS	DPDS	DPDS
Dose (mg/kg)	0	1	6	30
Number of Dams	11	12	11	12
Number of Offspring	174	189	171	170
Number of Dams with Anomalous Offspring	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of Offspring with Any Anomalies	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

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

Table 50

Study No. B021300

Necropsy Findings (F1 Offspring) - Summary
 Test Substance : DPDS

Test Substance	Dose (mg/kg)	/Findings	Day:	Scheduled Sacrifice		Dead									
				4		0		1		2		3		4	
				M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
DPDS	0	Number of offspring examined		73	97	1	1			1		1			
		No abnormality		73	96	1	1			1		1			
		Kidney Dilatation, pelvis			1										
DPDS	1	Number of offspring examined		94	90			1		2			1		1
		No abnormality		94	90			1		2			1		1
DPDS	6	Number of offspring examined		85	84	1	1			1			1		
		No abnormality		85	84	1	1			1			1		
DPDS	30	Number of offspring examined		78	80	1	10	3		3					
		No abnormality		78	80	1	10	3		3					

M:Male, F:Female