

1.5. 出産率，分娩状態及び哺育状態 (Table 54 及び 55, Appendix 54-1～54-4 及び 55-1～55-4)

出産率は，いずれの群とも 100.0%であった。

分娩状態において，いずれの群とも異常はみられなかった。

哺育状態において，180 mg/kg 群で巣作り不良及び乳頭発育不良が 1 例(No. F03353)にみられたが，投与量に関連した変化ではないことから，偶発的変化と判断される。

2. 児動物 (F₁)

2.1. 総出産児数，死産児数，哺育 0 日の新生児数，哺育 0 日の性比，分娩率，児の産出率及び出生率 (Table 54, Appendix 54-1～54-4)

720 mg/kg 群では，対照群と比べて総出産児数及び哺育 0 日の新生児数の有意な低値，有意差はないものの，分娩率及び児の産出率の低値傾向がみられた。180 及び 45 mg/kg 群では，対照群と比べて総出産児数，死産児数，哺育 0 日の新生児数，哺育 0 日の性比，分娩率，児の産出率及び出生率に有意差はみられなかった。

2.2. 児動物の一般状態，哺育 4 日の生存児数，哺育 4 日の性比，哺育 4 日の生存率及び外表異常 (Table 54 及び 56, Appendix 54-1～54-4 及び 56-1～56-4)

720 mg/kg 群では，対照群と比べて哺育 4 日の生存児数の有意な低値がみられたが，哺育 4 日の生存率に有意差は認められなかった。180 及び 45 mg/kg 群では，対照群と比べて哺育 4 日の生存児数，哺育 4 日の性比及び哺育 4 日の生存率に有意差はみられなかった。

新生児の外表異常は，いずれの群にもみられなかった。

児動物の一般状態において，180 mg/kg 群の 1 腹(No. F03353:巣作り不良及び乳頭発育不良が認められた母動物)で体温下降がみられたが，偶発的変化と判断される。

2.3. 児動物の体重 (Table 57, Appendix 57-1～57-4)

720 mg/kg 群では，対照群と比べて哺育 0 及び 4 日の雄平均体重の有意な高値，有意差はないものの，哺育 0 及び 4 日の雌平均体重の高値傾向，哺育 0 及び 4 日の一腹平均体重の有意な高値，哺育 0 及び 4 日の一腹合計体重の有意な低値がみられた。180 及び 45 mg/kg 群では，対照群と比べて哺育 0 及び 4 日の雌雄別平均体重，哺育 0 及び 4 日の一腹平均体重，哺育 0 及び 4 日の一腹合計体重に有意差はみられなかった。

2.4. 死亡児の剖検 (Table 58, Appendix 58-1～58-4)

いずれの群とも，異常はみられなかった。

2.5. 生存児の剖検 (Table 59, Appendix 59-1～59-4)

いずれの群とも，異常はみられなかった。

考察

2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンのラットを用いる経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を行い、雌雄動物に対する一般毒性学的影響を検討するとともに、性腺機能、交尾行動、受胎及び分娩などの生殖行動に及ぼす影響について検討した。投与量は、720 mg/kgを高用量とし、以下180及び45 mg/kgとした。

反復投与による毒性については、死亡例が720 mg/kg群で試験群雌1例(投与9日)と回復群雌1例(投与14日)に認められた。死亡例では、被毛の汚れ、自発運動の低下、体温下降、鼻周囲の汚れあるいは口周囲の汚れがみられた。死亡例の病理組織学検査では、肝臓に肝細胞腫大がみられたが、軽度な変化であり、重篤な変化ではなかった。その他の器官・組織は死後変化のため、精査できなかったが、死亡直前に認められた被毛の汚れ、自発運動の低下、体温下降、鼻周囲の汚れあるいは口周囲の汚れから、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンによる全身状態の悪化により死に至ったと考えられる。2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンのラットを用いる単回経口投与毒性試験⁵⁾では、2000 mg/kg投与により死亡例の発現と下腹部の汚れあるいは下痢がみられている。また、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンのラットを用いる経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験の予備試験³⁾でも、1000 mg/kg投与により死亡例の発現と腹臥位、自発運動の低下、下腹部の被毛の汚れ及び緩徐呼吸がみられている。従って、当試験で認められた一般状態の変化も2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテン投与による影響と考えられる。

一般状態の変化としては、720 mg/kg群の雌雄の生存例で被毛の汚れがみられた。なお、720及び180 mg/kg群の雌雄で流涎がみられたが、いずれも投与直後に一過性に認められたのみであり、痙攣などの神経症状あるいは唾液腺の形態学的変化は認められないことから、被験物質の刺激性に基づく変化と判断され、毒性症状とはみなさなかった。

体重は、720 mg/kg群の雄で投与期間を通して低値、雌で交配開始前に一過性の低値、妊娠0、14及び21日に低値がみられた。回復期間には、雄の体重は回復した。摂餌量は、雌雄とも投与に起因する変化はみられなかった。

行動機能(FOB)、感覚反応、握力及び自発運動量では、投与に起因する変化はみられなかった。

尿検査において、投与期間終了時に雄では720 mg/kg群で尿量の高値及び尿比重の低値、雌では720 mg/kg群で尿量の高値傾向がみられた。回復期間終了時には、雌雄とも投与に起因する変化は認められなかった。投与期間終了時に雄では720及び180 mg/kg群で腎臓の絶対重量及び相対重量の高値がみられたが、雌では投与に起因する変化は認められなかった。回復期間終了時には、雄では720 mg/kg群で腎臓の相対重量の高値がみられた。腎臓の病理組織学検査において、投与期間終了時に雄では尿細管上皮の硝子滴及び尿細管上皮の変性、雌では720 mg/kg群で集合管上皮の増生及び尿細管の拡張が認められた。尿細管上皮の硝子滴は、ラット雄において多く認められると報告されている⁴⁾。当試験においても、回復期間終了時に対照群の雄1例で同程度の尿細管上皮の硝子滴がみられている。720 mg/kg群では、投与終了時に尿細管上皮の硝子滴が3例に認められていることから、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンある

いはその代謝産物により自然発症病変が増悪したと考えられる。また、ごく軽度の尿細管上皮の変性が720及び180 mg/kg群で各1例にみられたが、この変化は対照群では通常観察されないことから、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンあるいはその代謝産物による影響と考えられる。Diphenylthiazoleをラットへ投与すると、腎臓の集合管の分裂能が亢進し、嚢胞性の病変が認められるが、形態学的変化を生じる前に尿の再吸収能の低下が認められることが報告されている⁶⁾。従って、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンあるいはその代謝産物により尿の再吸収能が低下したと考えられる。しかし、回復期間終了時に720 mg/kg群の雄で腎臓の相対重量の高値が認められたのみであり、回復傾向にあると考えられる。

血液学検査において、投与期間終了時に雄では720及び180 mg/kg群でプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の高値、720 mg/kg群でフィブリノーゲン濃度の高値、雌では720 mg/kg群で活性化部分トロンボプラスチン時間の高値がみられた。回復期間終了時には、雌雄とも投与に起因する変化は認められなかった。また、血液生化学検査において、投与期間終了時に雄では720 mg/kg群で γ -GTP、総蛋白、アルブミン、A/G、総ビリルビン、総コレステロール及びCaの高値並びにClの低値、180 mg/kg群でCaの高値、雌では720及び180 mg/kg群で総蛋白の高値、720 mg/kg群でブドウ糖の低値、 γ -GTP及び総ビリルビンの高値がみられた。肝臓重量は、投与期間終了時に雄では720、180及び45 mg/kg群で絶対重量及び相対重量の高値、雌では720及び180 mg/kg群で絶対重量及び相対重量の高値がみられた。肝臓の病理組織学検査において、投与期間終了時に小葉中心性の肝細胞腫大及び肝細胞の好塩基性変化が雄では720、180及び45 mg/kg群、雌では720及び180 mg/kg群でみられた。肝細胞の好塩基性変化は、蛋白合成亢進を示す粗面小胞体の増加や細胞自体に使われる増殖用蛋白の増加を示すリボソームの増加によって細胞質のヘマトキシリンの染色性が亢進した状態であるとされている⁷⁾。血液生化学検査において、総蛋白、アルブミン及びA/Gの高値がみられていることから、肝細胞の好塩基性変化は蛋白合成を亢進する粗面小胞体の増加によると考えられる。また、肝細胞腫大は、蛋白合成亢進及び粗面小胞体を含む細胞内小器官の増加によると考えられる。一方、血液生化学検査において γ -GTP及び総ビリルビンの高値、血液学検査においてプロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間及びフィブリノーゲン濃度の高値が認められているため、肝細胞腫大に伴う肝機能障害が生じていると考えられる。回復期間終了時には、小葉中心性の肝細胞腫大が雄では720及び180 mg/kg群、雌では720 mg/kg群みられているものの、回復傾向にあると考えられる。

甲状腺重量は、投与期間終了時に720 mg/kg群の雌雄で絶対重量及び相対重量の高値あるいは高値傾向がみられた。甲状腺の病理組織学検査において、投与期間終了時に雌雄とも濾胞上皮のびまん性過形成の出現率が720 mg/kg群で高かった。従って、720 mg/kg群の雌雄で認められた甲状腺の重量増加と甲状腺の濾胞上皮のびまん性過形成は、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテン投与による影響と考えられる。通常、活動状態にある濾胞はコロイドに乏しく、濾胞の直径が減少することが報告されている⁸⁾。一方、化学物質の投与により、循環血液中の甲状腺ホルモンが低下し、negative-feedback機構が関与した持続性の濾胞上皮細胞の刺激が原因となり、濾胞の直径が縮小して、濾胞上皮細胞は立方状あるいは円柱状に腫大化し、濾胞上皮のびまん性過形成を示すことが報告されている⁸⁾。また、甲状腺ホルモンが低下すると、コレステ

ロールの高値が認められることが報告されている⁹⁾。甲状腺機能低下により、コレステロールの胆汁酸への異化の割合が低下し、総コレステロールの高値を示したと考えられる⁹⁾。本試験においても、血液生化学検査において雄で総コレステロールの高値が認められている。従って、本試験で認められた甲状腺の濾胞上皮のびまん性過形成は、甲状腺ホルモンが低下し、その negative-feedback 機構に関与したものであると推察される。回復期間終了時には濾胞上皮のびまん性過形成が雄では 720 mg/kg 群で高頻度にみられたが、雌ではいずれの群にも認められていないことから、回復傾向にあると考えられる。

血液学検査において、投与期間終了時に 720 mg/kg 群の雌で認められた赤血球数及びヘマトクリット値の低値は、脾臓及び骨髄に病理組織学変化はみられないものの、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンは造血機能にごく軽度の影響を及ぼす可能性がある。

親動物の生殖発生毒性については、雄では 720 mg/kg 投与で精巣に病理組織学的変化は認められないものの、精巣の相対重量の有意な高値、精巣の絶対重量の高値傾向がみられた。雌では、交配開始前の投与期間(14 日間)の発情回数は 720 mg/kg 群で低値傾向がみられた。720 mg/kg 群では、被毛の汚れ、交配開始前に体重の低値がみられていることから、発情回数の低値傾向は一般状態の悪化に伴う変化と考えられる。また、720 mg/kg 群では、妊娠黄体数、着床数及び着床率の低値あるいは低値傾向がみられた。従って、雄親動物では 2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンの投与により精巣重量に影響が生じると考えられる。雌親動物では 2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンの投与により性周期、排卵及び着床に障害が生じると考えられる。しかし、交尾率、交尾所要日数、受胎雌数、受胎率、妊娠期間、出産率、分娩状態及び哺育状態には、投与に起因する変化はみられなかった。

児動物(F₁)については、720 mg/kg 群では総出産児数、哺育0日の新生児数、分娩率、児の産出率及び哺育4日の生存児数の低値あるいは低値傾向がみられた。総出産児数、哺育0日の新生児数、分娩率、児の産出率及び哺育4日の生存児数の低値あるいは低値傾向は、妊娠黄体数、着床数及び着床率の低値あるいは低値傾向に伴う変化と考えられる。また、720 mg/kg 群では、哺育0及び4日の雌雄平均体重及び一腹平均体重の高値あるいは高値傾向、哺育0及び4日の一腹合計体重の低値がみられた。哺育0及び4日の雌雄平均体重及び一腹平均体重の高値あるいは高値傾向、哺育0及び4日の一腹合計体重の低値は、生存児数の減少に伴う変化と考えられる。一般状態、外表及び剖検において、投与に起因する変化はみられなかった。

以上のように、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンの無影響量は、雄では 45 mg/kg 投与で肝臓の絶対重量及び相対重量の高値並びに小葉中心性の肝細胞腫大及び肝細胞の好塩基性変化が認められたことから 45 mg/kg/day 未満、雌では 180 mg/kg 投与で肝臓の絶対重量及び相対重量の高値並びに小葉中心性の肝細胞腫大及び肝細胞の好塩基性変化が認められたことから 45 mg/kg/day と考えられる。また、生殖発生毒性学的な無影響量は、雄では 720 mg/kg 投与で精巣重量に影響が認められたことから 180 mg/kg/day、雌では 720 mg/kg 投与で性周期、妊娠黄体数、着床数及び着床率に影響が認められたことから 180 mg/kg/day と考えられる。児動物への無影響量は、720 mg/kg 投与で総出産児数、哺育0日の新生児数、分娩率、児の産出率及び哺育4日の生存児数、雌雄体重に影響が認められたことから 180 mg/kg/day と考えられる。

Table 1-1 General signs of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	mg/kg	Number of males and general signs	Days of administration																									
			1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Control	0	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	45	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
	180	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
		Normal	12	12	12	11	12	10	12	9	12	12	11	12	7	12	8	12	9	12	8	12	9	12	9	12	5	
	720	Salivation	0	0	0	1	0	2	0	3	0	0	0	1	0	5	0	4	0	3	0	4	0	3	0	3	0	7
		Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
Soiled hair	Normal	12	12	12	6	12	4	11	5	11	8	12	7	12	3	12	4	12	0	12	0	12	5	12	3	12	0	
	Salivation	0	0	0	6	0	8	0	7	0	4	0	5	0	9	0	8	0	12	0	12	0	7	0	9	0	12	
	Soiled hair	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Pre: Before administration, Post: after administration.

Table 1-2 General signs of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	mg/kg	Number of males and general signs	Days of administration																									
			14		15		16		17		18		19		20		21		22		23		24		25		26	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Control	0	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	45	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
	180	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
		Normal	12	4	12	6	12	8	12	6	12	8	12	9	12	5	12	8	12	9	12	9	12	8	12	9	12	7
	720	Salivation	0	8	0	6	0	4	0	6	0	4	0	3	0	7	0	4	0	3	0	3	0	4	0	3	0	5
		Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
720	Normal	12	1	12	0	12	0	12	1	12	0	12	0	12	1	12	3	12	0	12	0	12	2	12	2	12	0	
	Salivation	0	11	0	12	0	12	0	11	0	12	0	12	0	11	0	9	0	12	0	12	0	10	0	10	0	12	
	Soiled hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Pre: Before administration, Post: after administration.

Table 1-3 General signs of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	mg/kg	Number of males and general signs	Days of administration																									
			27		28		29		30		31		32		33		34		35		36		37		38		39	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Control	0	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
1,1'-(1,1-dimethyl- 3-methylene-1,3- propanediyl) bisbenzene	45	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
	180	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
		Normal	12	7	12	8	12	9	12	9	12	5	12	4	12	7	12	7	12	9	12	9	12	10	12	10	12	7
	720	Salivation	0	5	0	4	0	3	0	3	0	7	0	8	0	5	0	5	0	3	0	3	0	2	0	2	0	5
		Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Normal	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0
		Soiled hair	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12
			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Pre: Before administration, Post: after administration.

Table 1-4 General signs of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	mg/kg	Number of males and general signs	Days of administration						Total ^{a)}	
			40		41		42			43
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post		
Control	0	Number of males	12	12	12	12	12	12	6	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	6	-
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	45	Number of males	12	12	12	12	12	12	6	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	6	-
	180	Number of males	12	12	12	12	12	12	6	12
		Normal	12	11	12	2	12	5	6	-
		Salivation	0	1	0	10	0	7	0	12
	720	Number of males	12	12	12	12	12	12	6	12
Normal		12	4	12	0	12	0	6	-	
Salivation		0	8	0	12	0	12	0	12	
Soiled hair		0	0	0	0	0	0	0	1	

Pre: Before administration, Post: after administration.

a): Number of males showing abnormal signs at least once between Days 1 and 43 of administration.

Table 1-5 General signs of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	mg/kg	Number of males and general signs	Days of recovery														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Control	0	Number of males	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	45	Number of males	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	180	Number of males	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	720	Number of males	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Table 2-1 General signs of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	mg/kg	Number of females and general signs	Days of administration																											
			1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Control	0	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	45	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
	Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
	180	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
		Normal	12	12	12	12	12	12	10	12	12	12	10	12	9	12	12	9	12	9	12	9	12	9	12	9	12	8	12	9
		Salivation	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	3	0	0	0	3	0	3	0	3	0	3	0	4	0	3	
	720	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11		
		Normal	12	12	12	11	12	5	11	7	9	8	10	6	10	3	9	2	10	5	10	6	11	4	11	2	11	1	11	0
		Salivation	0	0	0	1	0	7	0	5	0	3	0	6	0	9	0	9	0	6	0	5	0	7	0	9	0	10	0	11
		Soiled hair	0	0	0	0	0	0	1	1	3	2	2	2	2	2	3	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Decrease in locomotor activity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Pre: Before administration, Post: after administration.