

最 終 報 告 書

遺伝子発現量解析のための
2-Amino-4-nitrophenol のラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験

2012 年 3 月

一般財団法人化学物質評価研究機構



本文書は正本を正確に転写したものです。
一般財団法人 化学物質評価研究機構 日田事業所
2012 年 3 月 29 日
試験責任者 寶珠山 五月

目 次

	頁
1. 表 題	4
2. 試験委託者	4
3. 試験施設	4
4. 試験目的	4
5. 試験法	4
6. GLP 基準	4
7. 動物愛護	4
8. 試験日程	5
9. 試験責任者	5
10. 試験関係者及び業務分担	5
11. 試験資料の保管	5
12. 最終報告書の承認	5
13. 要 約	6
14. 試験材料	8
14.1 被験物質	8
14.2 媒 体	9
14.3 使用動物	9
14.4 飼育環境	10
15. 試験方法	11
15.1 被験物質の設定用量	11
15.2 群構成	11
15.3 投与液	12
15.4 投 与	13
15.5 一般状態観察	13
15.6 詳細な一般状態観察	13
15.7 機能検査	14
15.8 体重測定	14
15.9 摂餌量測定	14
15.10 尿検査	14
15.11 血液検査	15
15.12 病理学的検査	17
15.13 統計学的方法	21
16. 試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因及び試験計画書からの逸脱	21
17. 試験成績	21
17.1 一般状態	21
17.2 詳細な一般状態	21
17.3 機能検査	21

17.4	体 重	21
17.5	摂餌量	21
17.6	尿検査	22
17.7	血液検査	22
17.8	病理学的検査	22
18.	考 察	24
19.	参考文献	26
Figures		
1	Body weights	27
2	Food consumption	28
Tables		
1	Summary of clinical signs	29
2	Summary of detailed clinical observations	30
3	Summary of reflex	44
4	Summary of grip strength	47
5	Summary of motor activity	48
6	Summary of body weights	49
7	Summary of food consumption	50
8	Summary of urinalyses	51
9	Summary of hematological examinations	54
10	Summary of blood chemical examinations	58
11	Summary of absolute organ weights	62
12	Summary of relative organ weights	66
13	Summary of macroscopic examinations	70
14	Summary of histopathological examinations	74
Appendices		
1	Clinical signs of individual animals	83
2	Detailed clinical observations of individual animals	86
3	Reflex of individual animals	111
4	Grip strength of individual animals	112
5	Motor activity of individual animals	113
6	Body weights of individual animals	114
7	Food consumption of individual animals	126
8	Urinalytic data of individual animals	127
9	Hematological data of individual animals	133
10	Blood chemical data of individual animals	145
11	Absolute organ weights of individual animals	157
12	Relative organ weights of individual animals	169
13	Pathological findings of individual animals	181

1. 表 題

遺伝子発現量解析のための 2-Amino-4-nitrophenol のラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験

2. 試験委託者

名 称 一般財団法人化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所
研究第一部

所在地 〒345-0043 埼玉県北葛飾郡杉戸町下高野 1600 番地

3. 試験施設

名 称 一般財団法人化学物質評価研究機構 日田事業所

所在地 〒877-0061 大分県日田市石井町 3 丁目 822 番地

4. 試験目的

2-Amino-4-nitrophenol をラットに 28 日間毎日反復経口投与したときに現れる生体の機能及び形態の変化を観察することにより、2-Amino-4-nitrophenol の毒性を明らかにすることを目的とする。また、遺伝子発現量解析のための試料を採取する。

5. 試験法

以下の試験法を参考に実施した。

- a) 「新規化学物質等に係る試験の方法について」(平成 23 年 3 月 31 日、薬食発 0331 第 7 号、平成 23・03・29 製局第 5 号、環企発第 110331009 号) に定める「哺乳類を用いる 28 日間の反復投与毒性試験」
- b) OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, No. 407, October 3, 2008, “Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents”

6. GLP 基準

適用しなかった。

7. 動物愛護

LABORATORY ANIMAL SCIENCE (1987) by the American Association for Laboratory Animal Science を参考に当試験施設が作成した「日田事業所動物実験に関する指針」及び「ヘルシンキ宣言」(2008 年ソウル改訂) の主旨に沿って試験を行った。

8. 試験日程

試験開始日	2011年 11月 10日
動物入荷日	2011年 11月 15日
投与開始日	2011年 11月 25日
1回投与後解剖日	2011年 11月 26日
7日間投与後解剖日	2011年 12月 2日
14日間投与後解剖日	2011年 12月 9日
28日間投与後解剖日	2011年 12月 23日
試験終了日	2012年 3月 29日

9. 試験責任者

寶珠山 五月 (所属 試験第二課)

10. 試験関係者及び業務分担

試験担当者 後藤 純平

(動物の検疫・馴化及び飼育管理、被験物質液の調製、投与、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、詳細な一般状態観察及び機能検査についての動物試験業務に対して責任を持つ)

病理検査責任者 大嶋 浩

(剖検、組織採取、器官重量測定及び病理組織学的検査についての病理検査業務に対して責任を持つ)

臨床検査責任者 室井 貴子

(尿検査及び血液学的検査、血液生化学的検査についての臨床検査業務に対して責任を持つ)

11. 試資料の保管

試験計画書(正本)、最終報告書(正本)、生データ、その他の記録、標本及び被験物質は当試験施設に保管する。

保管期間は試験終了後10年間とする。なお、保管期間中の被験物質の安定性は確認しない。

保管期間終了後の処置(継続保管、廃棄又は返却)は、試験委託者と協議の上決定する。

12. 最終報告書の承認

2012年 3月 29日

試験責任者

寶珠山 五月

13. 要 約

2-Amino-4-nitrophenol の生物学的な影響及び遺伝子発現に及ぼす影響について検討する目的で、化審法テストガイドライン及び OECD テストガイドライン 407 を参考に 28 日間反復経口投与毒性試験を実施した。

5 週齢の雄の Crl:CD(SD)ラットにコーン油に懸濁させた 2-Amino-4-nitrophenol を 1、7、14 又は 28 日間毎日強制経口投与した。投与用量は 0 (コーン油)、150 及び 750 mg/kg/day とし、1、7 及び 14 日間投与後に解剖するサテライト群には 1 群あたり 4 匹、28 日間投与群には 1 群あたり 5 匹を使用した。投与期間中は全例について一般状態観察、体重測定及び摂餌量測定を行い、各投与期間終了後に CO₂/O₂ 混合ガス麻酔下で血液を採取した後解剖して、血液検査、病理学的検査及び遺伝子発現量解析のための試料採取を実施した。加えて、28 日間投与群については、投与期間中に詳細な一般状態観察及び機能検査を行い、最終投与日の翌日に尿を採取して尿検査を行った。

一般状態観察では、150 及び 750 mg/kg 群で黄橙色尿、下痢、軟便及び投与直後の一過性の流涎がみられた。

体重では投与 3 日目以降に 750 mg/kg 群で低値又は低値傾向がみられた。

摂餌量では投与 3 日目に 750 mg/kg 群で低値がみられた。

尿検査では 150 mg/kg 群で尿の色調の褐色化、750 mg/kg 群で尿の色調の褐色化又は暗褐色化がみられた。

血液学的検査では、750 mg/kg 群で 1 回投与後に好中球比率及び大型非染色球比率の高値及びリンパ球比率の低値がみられた。7 日間投与後には異常はみられなかったが、14 日間投与後から網状赤血球数比率の高値、28 日間投与後に白血球数の高値傾向がみられた。

血液生化学的検査では、150 mg/kg 群で 7 日間投与後にクレアチニンの低値、750 mg/kg 群で 1 回投与後にクレアチニンの高値及び BUN の高値傾向、7 日間投与後にクレアチニンの低値、14 日間投与後に総ビリルビンの低値、28 日間投与後に BUN、クレアチニン、総蛋白、総ビリルビン及び総胆汁酸の低値がみられた。

器官重量では、750 mg/kg 群で 1 回及び 7 日間投与後に左側腎臓の相対重量の高値、14 日間投与後から肝臓の相対重量の高値、28 日間投与後に左右腎臓の相対重量の高値がみられた。150 mg/kg 群では 28 日間投与後に右側腎臓の相対重量の高値がみられた。

剖検では、750 mg/kg 群で 1 回投与後に空腸の粘膜白色化、7 日間投与後に前胃の粘膜陥凹部及び盲腸の水様内容物、7 日間投与後から脾臓の黒色化、28 日間投与後に脾臓の腫大、両側性の腎臓の暗褐色化及び腫大並びに前胃の境界縁隆起がみられた。

病理組織学的検査では、750 mg/kg 群で、1 回投与後に腎臓の近位尿細管壊死及び遠位尿細管拡張、十二指腸の潰瘍、空腸及び回腸の絨毛上皮細胞質空胞化、7 日間投与後に前胃のびらん、7 日間投与後から腎臓の近位尿細管再生、結腸及び直腸の粘膜過形成、肝臓の小葉周辺性肝細胞肥大及びくもり硝子変性並びに脾臓のうっ血、14 日間投与後から前胃の境界縁扁平上皮過形成、28 日間投与後に腎臓の近位尿細管色素沈着、盲腸の粘膜過形成及び粘膜下組織細胞浸潤、肝臓の類洞の色素沈着、脾臓の赤脾髄色素沈着及び髄外造血亢進がみられた。150 mg/kg 群では 14 日間投与後に肝臓の小葉周辺性肝細胞肥大及びくもり硝子変性がみられた。

詳細な一般状態観察及び機能検査では被験物質投与による影響はみられなかった。

以上のとおり、本試験条件下において 2-Amino-4-nitrophenol の投与により、腎臓、消化管、肝臓、血液及び脾臓に対する毒性影響が認められた。腎臓、消化管、肝臓、血液及び脾臓への影響はいずれも投与期間の初期から認められた。

14. 試験材料

14.1 被験物質

a) 名称等

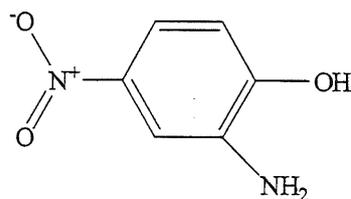
名称	2-Amino-4-nitrophenol
CAS 番号	99-57-0

b) 製造元及びロット番号

製造元	和光純薬工業
ロット番号	PEN0268

c) 構造式等

構造式



分子式	$C_6H_6N_2O_3$
分子量	154.12

d) 純度等

純度	99.3%
不純物	水分 0.2%

被験物質は純度 100%として取り扱った。

e) 物理化学的性状

対水溶解度	溶けにくい
1-オクタール/水分配係数	1.26
融点	約 140°C (分解)
常温における性状	黄褐色結晶性粉末～粉末
安定性	光により変質する

f) 保管条件

遮光した気密容器に入れ、被験物質保管室のキャビネットにて室温保管した。

保管温度の実測値 18.3～22.3°C (許容範囲 10～30°C)

保管場所及び期間 キャビネット 5、2011 年 8 月 22 日～2011 年 8 月 26 日

2011 年 11 月 9 日～2011 年 11 月 14 日

キャビネット 1、2011 年 8 月 26 日～2011 年 11 月 22 日

2011 年 11 月 14 日～2011 年 12 月 13 日

g) 被験物質の同一性及び保管条件下における安定性の確認

当試験施設で実施した「2-Amino-4-nitrophenol の安定性、被験物質液の均一性、安定性及び濃度確認試験」(試験番号 X02-0251、非 GLP 試験)において確認した。

被験物質の同一性については、独立行政法人産業技術総合研究所の有機化合物のスペクトルデータベース (Spectral Database for Organic Compounds: SDBS) から入手したス

ペクトルと当試験施設において測定したデータを比較することにより確認した。投与開始前に測定した赤外吸収スペクトルは SDBS から入手したスペクトルと同様であった。

また、投与開始前及び投与期間終了後の赤外吸収スペクトルを比較することにより、保管条件下における被験物質の安定性を確認した。投与開始前と比較して投与期間終了後のスペクトルに変化は認められなかったことから、被験物質は保管期間中安定であったと判断した。

h) 取扱い上の注意

皮膚、目への接触及び吸入をさけるため、手袋、マスク、帽子、保護めがね及び白衣を着用し、被験物質は黄色灯下で取り扱った。

14.2 媒体

a) 名称

コーン油

b) 選択理由

被験物質は水に不溶との情報があることから、コーン油を用いた調製法を検討した。その結果、被験物質は 10 w/v% の濃度でコーン油に均一に懸濁した。また、被験物質液は調製後 7 日間で色調の変化等の異常がみられなかったことから、コーン油を媒体として選択した。

c) 製造元、グレード及びロット番号

製造元	ナカライテスク
グレード	化学用
ロット番号	V1P6999

d) 保管

保管場所	試薬保管室
保管温度	室温

14.3 使用動物

実験動物として確立された動物であり、一般毒性試験に汎用され、当試験施設においても背景データを保有している CrI:CD(SD)ラット (SPF) を日本チャールス・リバー日野飼育センターから入手した。

4 週齢の雄ラットを 55 匹入手し、1 ケージあたり 5 匹の群飼育で入荷 6 日後まで検疫・馴化を行った。さらに、投与開始 1 日前の入荷 9 日後まで馴化し、すべての動物に異常がみられなかったため、当日測定した体重を用いて体重層別無作為抽出法で群分けし、51 匹を試験に使用した。群分け後は投与開始まで個別飼育で馴化した。群分けにより外れた動物は試験から除外した。また、受入れから投与開始までは、一般状態及び排泄物を毎日 1 回以上観察した。

動物は、群分け前は尾部へ油性インクを塗布し、群分け後は耳鋏を付けて識別した。ケージにはラベルを付け、ラックは試験番号を表示してそれぞれ識別した。

投与開始時の動物の週齢は 5 週齢、体重範囲は 143.0~170.3 g であり、全例の体重が全体の平均体重 \pm 20%の範囲内であることを確認した。

14.4 飼育環境

動物は、検疫・馴化期間中を含む全飼育期間を通して、温度 21～25°C、相対湿度 40～70%、換気回数 10～15 回/時間、明暗サイクル 12 時間間隔（7 時点灯、19 時消灯）に設定したバリアーシステムの飼育室（検疫期間中は検疫室 1、検疫終了後は飼育室 3）に収容した。温度及び相対湿度の実測値は、それぞれ 22.0～23.7°C 及び 49.9～63.4%であった。

ケージは、群分け前はステンレス製金網床ケージ（W260×D380×H180 mm）、群分け後はステンレス製金網床ケージ（W165×D300×H150 mm）を使用した。

トレイは、検疫期間終了時及び群分け時に交換し、群分け後は週 2 回の頻度で交換した。さらに、動物を飼育室から解剖室に搬出する際にも交換した。また、黄橙色尿、軟便又は下痢がみられた動物については、糞尿の観察が出来るように、異常排泄物の確認時にも交換した。給餌器、ケージ及びラックは、群分け時に交換した。また、サテライト群（1、7 及び 14 日間投与群）については解剖室に搬出する際にもラックを交換した。

飼料は固型飼料 MF（ロット番号 110705 及び 110906、オリエンタル酵母工業）を、飲料水は日田市上水道水に給水末端での塩素濃度が 3～5 ppm となるように次亜塩素酸ナトリウム（ピューラックス）を添加した水を、それぞれ自由摂取させた。飼料及び飼育用器材はオートクレーブ滅菌（121°C、30 分間）したものをそれぞれ使用した。

飼料は、製造元から混入物の分析データを入手し、米国環境保護庁有害物質規制法の「飼料及び媒体の汚染物質限度」（1979）を参考に、当試験施設で定めた基準値内であることを確認したロットを使用した。

飲料水については、厚生労働省の「水質基準に関する省令」（厚生労働省令第 101 号）に準拠した水質検査を年 2 回の頻度で実施しており、動物入荷前に入手した検査結果及び最終報告書作成までに入手した検査結果が、同省令の基準を満たしていることを確認した。

15. 試験方法

15.1 被験物質の設定用量

用量設定試験として、当試験施設で「2-Amino-4-nitrophenol のラットにおける7日間反復経口投与毒性試験」(試験番号 P12-0095、非 GLP 試験)を実施した。用量設定試験ではコーン油で調製した被験物質液を、各群3匹の5週齢の CrI:CD(SD)雄ラットに0、50、250、500及び750 mg/kg/dayの用量で7日間毎日投与した。投与期間中は一般状態観察及び体重測定を行い、最終投与1日後に剖検及び器官重量測定を行った。その結果、500 mg/kg以上の群で下痢、軟便、鼻・口周囲の汚れ及び流涎、750 mg/kg群で下腹部の汚れ、体重低値、前胃の粘膜陥凹部が認められたが、体重の変化は軽度であり、器官重量及び剖検所見には重篤な影響が認められなかったことから、750 mg/kg/dayを28日間反復投与しても瀕死や死亡等の重篤な毒性影響は発現しないと推測した。

したがって、本試験では750 mg/kg/dayを高用量とし、低用量として150 mg/kg/dayを設定した。

15.2 群構成

被験物質投与群として2用量群を設け、さらに媒体のみを投与する媒体対照群を設定した。また、媒体対照群及び各用量群に、1、7及び14日間投与後に解剖するサテライト群を設けた。以下、媒体対照群は対照群と記載する。

サテライト群の投与期間中の観察及び測定データは、28日間投与群に含めて取り扱った。

試験群		投与用量 (mg/kg/day)	投与容量 (mL/kg)	被験物質液 濃度(w/v%)	動物数 (動物番号)
媒体対照 (1回投与)		0	10	0	4 (1 - 4)
媒体対照 (7日間投与)		0	10	0	4 (5 - 8)
媒体対照 (14日間投与)		0	10	0	4 (9 - 12)
媒体対照 (28日間投与)		0	10	0	5 (13 - 17)
被 験 物 質	低用量 (1回投与)	150	10	1.50	4 (18 - 21)
	低用量 (7日間投与)	150	10	1.50	4 (22 - 25)
	低用量 (14日間投与)	150	10	1.50	4 (26 - 29)
	低用量 (28日間投与)	150	10	1.50	5 (30 - 34)
	高用量 (1回投与)	750	10	7.50	4 (35 - 38)
	高用量 (7日間投与)	750	10	7.50	4 (39 - 42)
	高用量 (14日間投与)	750	10	7.50	4 (43 - 46)
	高用量 (28日間投与)	750	10	7.50	5 (47 - 51)

15.3 投与液

a) 被験物質液の調製及び保管

黄色灯下で被験物質を秤量後、乳鉢内で粉碎し、コーン油を少量ずつ加えて懸濁させた。その後、コーン油を加えて定容し 7.50 w/v% の被験物質液を調製した。さらに、7.50 w/v% の被験物質液をマグネチックスターラーで攪拌しながら一部を採取し、コーン油を加えて希釈し、1.50 w/v% の被験物質液を調製した。調製は被験物質液の安定性確認の結果から 10～11 日間に 1 回の頻度で行った。

調製した各濃度の被験物質液及び投与に用いる媒体はガラス製褐色瓶にそれぞれ小分けし、被験物質調製室の保冷库 7 にて冷所（実測値 3～9°C、許容範囲 1～10°C）で保管した。被験物質液は調製後 11 日以内に使用した。

小分け保管した各濃度の被験物質液及び媒体は、各投与日に投与に必要な個数を保管場所から取り出し、飼育室まで室温で運搬し投与に用いた。

b) 被験物質液の均一性及び安定性の確認

当試験施設で実施した「2-Amino-4-nitrophenol の安定性、被験物質液の均一性、安定性及び濃度確認試験」（試験番号 X02-0251、非 GLP 試験）で、10.0 及び 0.100 w/v% の被験物質液の均一性及び遮光、冷所保管での安定性を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて確認した。

均一性については、調製直後に測定した被験物質液の上、中及び下層の被験物質濃度の変動係数（CV）が 5% 以内であったことから、10.0 及び 0.100 w/v% の被験物質液は均一と判定した。

$$CV(\%) = \frac{\text{各層の測定濃度の標準偏差}}{\text{各層の測定濃度の平均値}} \times 100$$

被験物質液の均一性確認結果

設定濃度 (w/v%)	測定濃度(w/v%)					
	上層	中層	下層	平均	標準偏差	CV(%)
10.0	10.0	10.0	9.95	9.98	0.03	0.3
0.100	0.0937	0.102	0.0973	0.0977	0.0042	4.3

安定性については、調製 12 日後に測定した被験物質液の中層の被験物質濃度が、調製直後の測定濃度に対し 100±10% 以内であったことから、10.0 及び 0.100 w/v% の被験物質液は冷所保管で 11 日間安定であることが確認された。

被験物質液の冷所保管での安定性の確認結果

設定濃度(w/v%)	調製直後 平均測定濃度(w/v%)	調製 12 日後 中層測定濃度(w/v%)	対調製直後 (%)
10.0	9.98	10.3	103
0.100	0.0977	0.0949	97.1

c) 投与に用いる被験物質液の濃度確認

初回に調製した 7.50 及び 1.50 w/v% の被験物質液について、当試験施設で実施した試験（試験番号 X02-0251）で、調製直後の被験物質濃度を測定した。

被験物質液をマグネチックスターラーで攪拌しながら一部を採取して分析試料を調製し、HPLC を用いて被験物質濃度を測定した。測定した被験物質濃度が設定値に対し $100 \pm 10\%$ 以内であったため、適切に調製できたと判定して投与に用いた。

初回に調製した被験物質液の被験物質濃度確認結果

設定濃度 (w/v%)	調製直後 測定濃度 (w/v%)	対設定値 (%)
7.50	7.50	100
1.50	1.53	102

15.4 投 与

1、7、14 又は 28 日間毎日 1 回、強制経口投与した。投与は 13:19~14:59 に行った。

投与にはネラトンカテーテル（テルモ）を取り付けた注射筒（テルモ）を用い、測定した最新の体重を基に、10 mL/kg で投与した。被験物質液はマグネチックスターラーで攪拌しながら注射筒に採取した。

15.5 一般状態観察

投与期間中は毎日 3 回（投与前、投与直後~1 時間後、投与 2~6 時間後）、生死を含む一般状態を観察した。

15.6 詳細な一般状態観察

28 日間投与群について、投与開始前に 1 回、投与開始後は週 1 回の頻度で次表の項目を観察した。投与開始後の観察は動物に乱数（検査動物番号）を割付け、動物の並び替えを行った後、試験群が判別できない状態（盲検法）で行った。

ケージから取り出す際の反応	ケージに手を入れてから、動物をケージ外に取り出すまでの反応（出し易さ及び発声）を、スコアリング法で評価
手にとっての詳細な観察	筋緊張及び体温低下の有無、被毛の状態（立毛、毛の汚れ及び被毛粗剛）、皮膚及び粘膜の色（蒼白、発赤及びチアノーゼ）、眼の異常（流涙、眼球突出及び瞳孔径）、流涎及び分泌物の有無を観察
アリーナ内での行動の観察	動物を 90 cm×60 cm の観察台上に 1 分間以上（5 分以内）置き、姿勢、活動性、呼吸、歩行の状態、眼瞼閉鎖、振戦・攣縮・痙攣、常同行動及び異常行動の有無を観察 1 分間の排糞回数（糞の数）及び排尿回数（尿のプール数）を測定

15.7 機能検査

28日間投与群について、投与4週目（投与25日目）に1回、次表の項目を検査した。反応性及び握力は詳細な一般状態観察と同様に試験群が判別できない状態で検査した。

反応性	視覚	顔面前約3cmにボールペンの鞘を近づけ、4秒間保持したときの反応をスコアリング法で評価
	聴覚	頭上で指を鳴らしたときの反応をスコアリング法で評価
	痛覚	洗濯バサミで尾の1/3尾根部側を挟んだときの反応を観察
	瞳孔反射	眼を手で覆った後、瞳孔に光を当てたときの反応の有無を観察
	空中 正向反射	約30cmの高さから、動物の腹部を上にした状態で落としたときの異常反応の有無を観察
握力	握力メータ FGC-2（メイティス）を用い、前肢及び後肢の握力を2回測定し、平均値で評価	
自発運動量	ラット用運動量測定装置 ACTIMO-10（シンテクノ）を用い、動物の運動量を1時間（10分間隔で6回）測定し、赤外線（42.6cm×26.5cmの範囲を縦横5cm間隔で発生）を横切った回数で評価	

15.8 体重測定

全例について、電子上皿天秤（ザルトリウス）を用い、下記の日に体重を測定した。

- ・ 群分け日
- ・ 投与1、3、7、14、21及び28日目
- ・ 各試験群の解剖日（飼育室からの搬出前、絶食状態）

15.9 摂餌量測定

7、14及び28日間投与群について、電子上皿天秤（ザルトリウス）を用い、下記の日に餌重量を測定した。

- ・ 群分け日の給餌量
- ・ 投与1、3、7、14、21及び28日目の残餌量

投与7、14及び21日目には残餌量測定後に餌を補充し、補充後の給餌量を測定した。

測定した給餌量と残餌量から各測定日間での1日平均摂餌量を求めた。

15.10 尿検査

a) 採尿

28日間投与群について、投与28日目の夜にW150×D200×H263mmの個体別代謝ケージに動物を収容し、自由飲水及び絶食状態で、翌日までの約15時間の蓄積尿を採取した。

b) 検査項目及び方法

採取した蓄積尿を用い次表の項目を測定した。尿沈渣は対照群及び高用量群を検査した結果、高用量群で被験物質の投与に関連した変化は認められなかったため、低用量群については検査を行わなかった。

項目	方法	機器
尿量 (Urine volume)	メスシリンダーによる計量	—
色調 (Color)	肉眼観察	—
濁り (Turbidity)		
尿浸透圧 (Uosm)	氷点降下法	A
pH	試験紙法 (試験紙にはラブスティックス(シーメンス)を使用)	—
蛋白 (Protein)		
ケトン体 (Ketones)		
糖 (Glucose)		
潜血 (Occult blood)		
尿沈渣 (Urinary sediment)	Sternheimer 変法	B

使用機器 A: 自動浸透圧計 OM-6040 (アークレイ)

B: システム生物顕微鏡 BX41 (オリンパス)

15.11 血液検査

a) 採血及び検査試料

各試験群について最終投与日の夜から絶食し、翌日(絶食開始 16~20 時間後)、CO₂/O₂ 混合ガス麻酔 (CO₂:O₂ 混合比=4:1) 下で腹部大動脈から次表のとおり採血し、検査試料を作製した。サテライト群については血漿の試料作製は行わなかった。

検査試料	作製方法
全血	EDTA-2K 添加採血びん SB-41 (ロット番号 G9059、シスメックス) で採血した血液
血漿	くえん酸三ナトリウム二水和物 (ロット番号 STP5940、和光純薬工業) の 3.2 w/v% 水溶液を 100 µL 添加したガラス製試験管で採血し、遠心分離 (3000 r.p.m.×10 mins) して得た血漿
血清	ガラス製試験管で採血し遠心分離 (3000 r.p.m.×10 mins) して得た血清

b) 血液学的検査

全血及び血漿を用い次表の項目を測定した。サテライト群については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測定は行わなかった。また、すべての項目について機器測定できたため、全血を用いた塗抹標本は作製しなかった。

項目	方法	機器
赤血球数 (RBC)	暗視野板法	C
ヘモグロビン濃度 (Hb)	シアンメトヘモグロビン法	
ヘマトクリット値 (Ht)	$\frac{RBC \times MCV}{10^3}$	
平均赤血球容積 (MCV)	暗視野板法	
平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)	$\frac{Hb}{RBC} \times 10^3$	
平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)	$\frac{Hb}{RBC \times MCV} \times 10^5$	
血小板数 (Platelet)	暗視野板法	
網状赤血球数比率 (Reticulo)	RNA 染色法	
白血球数 (WBC)	フローサイトメトリー法	
白血球百分率 (Differentiation of leukocyte) 好中球 (Neutro)、リンパ球 (Lymph) 好酸球 (Eosino)、好塩基球 (Baso) 単球 (Mono)、大型非染色球 (LUC)	フローサイトメトリー法	
プロトロンビン時間 (PT)	粘度変化感知方式	D
活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	粘度変化感知方式	

検査試料 Cには全血、Dには血漿を使用

使用機器 C: 総合血液学検査装置 ADVIA 120 (シーメンス)

D: 全自動血液凝固線溶測定装置 STA Compact (ロシュ・ダイアグノスティックス)

c) 血液生化学的検査

血清を用いて次表の項目を測定した。サテライト群についてはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリ性フォスファターゼ、尿素窒素、クレアチニン及び総ビリルビンを測定し、その他の項目は測定しなかった。

項目	方法	機器
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)	UV 法 JSCC 標準化対応法	E
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)	UV 法 JSCC 標準化対応法	
アルカリ性フォスファターゼ (ALP)	p-Nitrophenyl phosphate 法	
コリンエステラーゼ (ChE)	Butyrylthiocholine iodide 法	
γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ -GTP)	L- γ -glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide 法	
総コレステロール (T-Cho)	COD・ESPAS 法	
トリグリセリド (TG)	GPO・ESPAS グリセロール消去法	
尿素窒素 (BUN)	Urease・GIDH 法	
クレアチニン (Creatinine)	Creatininase・F-DAOS 法	
総蛋白 (T-Protein)	Biuret 法	
アルブミン (Albumin)	Bromocresol green 法	
A/G 比 (A/G ratio)	$\frac{\text{Albumin}}{\text{T-Protein} - \text{Albumin}}$	—
血糖 (Glucose)	Hexokinase・G-6-PDH 法	E
総ビリルビン (T-Bil)	酵素法	
総胆汁酸 (TBA)	酵素サイクリング法	
無機リン (IP)	Fiske-Subbarow 法	
カルシウム (Ca)	OCPC 法	F
ナトリウム (Na)	Crown-Ether 膜電極法	
カリウム (K)	Crown-Ether 膜電極法	
塩素 (Cl)	MO 膜法	

使用機器 E: 生化学自動分析装置 7170 形 (日立製作所)

F: 電解質分析装置 PVA-EX II (A&T)

15.12 病理学的検査

a) 剖 検

各試験群について最終投与日の翌日のいずれも採血後に、動物を腹部大動脈から放血して安楽死させ、体表、開孔部、皮下、頭蓋腔、胸腔、腹腔及び骨盤腔とその内容について肉眼的観察を行った。

b) 組織採取及び器官重量測定

(a) サテライト群

1、7及び14日間投与群について、剖検時に次表の器官・組織を採取した。

分類	器官・組織
消化器系	胃、腸（十二指腸から直腸、パイエル板を含む）、肝臓
心・血管系	心臓
泌尿器系	腎臓
生殖器系	精巣、精巣上体、腹葉前立腺、背側葉前立腺
神経系	脳（大脳、小脳及び橋を含む）
造血器系	骨髄（大腿骨）、腸間膜リンパ節、脾臓、胸腺
内分泌系	下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、副腎

採取した器官のうち、肝臓、心臓、腎臓、精巣、精巣上体、腹葉前立腺、背側葉前立腺、脳、脾臓、胸腺、下垂体及び副腎は固定液又は保存液に浸漬する前に、甲状腺は固定液に浸漬した後に電子天秤（ザルトリウス）で重量を測定した。腎臓、精巣及び精巣上体は左右を別々に測定した。副腎は左右をまとめて測定した。背側葉前立腺は尿道の一部を含めて測定した。甲状腺は上皮小体を含めて気管から分離せずに10%中性緩衝ホルマリン液に浸漬し、翌日、左右の葉を気管から分離して重量を測定した。また、解剖日に測定した体重を基に相対重量も算出した。

(b) 28日間投与群

剖検時に次表の器官・組織を採取した。

分類	器官・組織
呼吸器系	気管、肺
消化器系	顎下腺、胃、腸（十二指腸から直腸、パイエル板を含む）、脾臓、肝臓
心・血管系	心臓
泌尿器系	腎臓、膀胱
生殖器系	精巣、精巣上体、腹葉前立腺、背側葉前立腺、精嚢（凝固腺を含む）
神経系	脳（大脳、小脳及び橋を含む）、脊髄、坐骨神経
造血器系	骨髄（大腿骨）、腋窩リンパ節、腸間膜リンパ節、脾臓、胸腺
内分泌系	下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、副腎
感覚器	眼球
筋・骨格系	骨格筋（大腿部）、骨（大腿骨）
皮膚・付属器	乳腺

気管、肺及び膀胱は10%中性緩衝ホルマリン液を注入後に採取し、胃及び腸は10%中性緩衝ホルマリン液を注入して同液に浸漬した後、内容物を水洗除去した。

採取した器官のうち、肝臓、心臓、腎臓、精巣、精巣上体、腹葉前立腺、背側葉前立腺、精嚢、脳、脾臓、胸腺、下垂体及び副腎は固定液又は保存液に浸漬する前に、甲状腺は固定液に浸漬した後に電子天秤（ザルトリウス）で重量を測定した。腎臓、精巣及び精巣上体は左右を別々に測定した。副腎は左右をまとめて測定した。背側葉前立腺は尿道の一部を含めて測定した。精嚢は凝固腺を含めて起始部を糸で結紮して採取し、重量を測定した。甲状腺は上皮小体を含めて気管から分離せずに10%中性緩衝ホルマリン液に浸漬し、翌日、左右の葉を気管から分離して重量を測定した。また、解剖日に測定した体重を基に相対重量も算出した。

c) 組織の固定及び保存

採取した器官・組織は、以下のように固定及び保存した。

肝臓は、重量を測定後、外側左葉の中央部から（門脈側とその反対側を結ぶ対角線に沿って）2~3 mm 幅の組織片4枚を採取し、遺伝子発現量解析用に供した。2枚ずつの重量が1.5 g以下であることを確認後、それぞれ重量の5倍量以上のRNAlater® (Ambion, Inc.) に浸漬させた。右葉は氷冷後、-80°C で保存した。外側左葉の遺伝子発現量解析用部位の採取後の残り部分及び残りの葉を10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。

腎臓は、左右別々に重量を測定後、右側の中央部から乳頭を含むように横断で4~5 mm 幅の組織片を採取した。組織片から被膜を取り除いた後、正中で二分した。半分を幅3 mm 以内に細切しRNAlater に浸漬した。残りの半分から乳頭、髓質内帯、髓質外帯及び皮質を分けてサンプリングし、それぞれRNAlater に浸漬した。残りの部分は氷冷後、-80°C で保存した。左側は10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。なお、左右いずれかのみに変化が認められた場合は、病変部を10%中性緩衝ホルマリン液で固定し、反対側を遺伝子発現量解析及び-80°C 凍結保存に供した。

精巣は、左右別々に重量を測定後、右側を4分割し、組織片の半分をRNAlater に浸漬した。残りの半分は氷冷後、-80°C で保存した。左側は変法デビットソン液で固定した。なお、左右いずれかのみに変化が認められた場合は、病変部を変法デビットソン液で固定し、反対側を遺伝子発現量解析及び-80°C 凍結保存に供した。

精巣上体は、重量を測定後、左右とも変法デビットソン液で固定した。

腹葉前立腺は、重量測定後、正中で二分し、一方をRNAlater に浸漬した。残りは10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。

脳は、重量を測定後、氷冷したメタカーン液（メタノール:クロロホルム:酢酸混合比=6:3:1）に浸漬した。氷冷下で5時間振とうし無水エタノールに交換した。さらに氷冷下で振とうしながら、1時間おきに2回、無水エタノールを交換した。氷冷下で一晩振とうした後、無水エタノールを再度交換し4°C で保存した。保存した試料は保冷剤を同封して東京農工大学に送付した。

大腿骨は、左側を膝関節から大腿骨頭付近まで採取した。両端を切除し、RPMI1640 (Invitrogen) 5 mL で骨髓を洗い出し、70 µm のメッシュを通してコニカルチューブに回収した。4°C で遠心 (1100 rpm, 5 分間) 後、上清を除いた。さらに5 mL のRPMI1640 に再懸濁し、4°C で遠心 (1100 rpm, 5 分間) 後、上清を除いた。残渣を5 mL のRNAlater に再浮遊させた。右側は膝関節を含むように採取し、10%中性緩衝ホルマリン液で固定

した。

脾臓は、重量を測定後、中央部から横断で幅1~2 mmの組織片を1枚採取し、RNAlaterに浸漬した。残りは10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。

胸腺は、重量を測定後、正中で二分し、一方をRNAlaterに浸漬した。残りは10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。

下垂体は、重量を測定後、RNAlaterに浸漬した。

RNAlaterに浸漬した各組織はRNAlaterを組織に浸潤させるため、脾臓は4°Cで72時間、その他の組織は4°Cで24時間放置した後、RNAlaterに浸漬させたまま-80°Cで凍結し、ドライアイスと同封して安全性評価技術研究所に送付した。-80°C凍結保存した組織についてもドライアイスと同封して安全性評価技術研究所に送付した。

その他の器官・組織は、10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。

d) 病理組織学的検査

(a) サテライト群

1、7及び14日間投与群の対照群及び高用量群について、胃、腸（十二指腸から直腸、パイエル板を含む）、肝臓、腎臓、精巣、前立腺、骨髄（大腿骨）、腸間膜リンパ節、脾臓及び胸腺のパラフィン包埋薄切切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色後、光学顕微鏡的に検査した。骨髄（大腿骨）は切り出し前に10%蟻酸・ホルマリン液による脱灰を行った。

また、1回投与群では小腸（十二指腸から回腸、パイエル板を含む）、肝臓及び腎臓、7及び14日間投与群では胃、大腸（盲腸から直腸、パイエル板を含む）、肝臓、腎臓及び脾臓について、高用量群で被験物質の投与に関連した変化が疑われたため、それぞれ低用量群についても病理組織学的検査を行った。さらに、空腸については、1回投与群の高用量群のHE染色標本において絨毛上皮細胞の空胞化がみられ、脂肪の蓄積が疑われたため、対照群の2例（No. 1及び2）及び高用量群の2例（No. 35及び37）について凍結切片を用いたオイル赤O染色による検査を行った。

(b) 28日間投与群

対照群及び高用量群について、脳及び下垂体を除いて採取したすべての器官又は組織のパラフィン包埋薄切切片を作製し、HE染色後、光学顕微鏡的に検査した。骨及び骨髄（大腿骨）は切り出し前に10%蟻酸・ホルマリン液による脱灰を行った。

また、胃、大腸（盲腸から直腸、パイエル板を含む）、肝臓、腎臓及び脾臓については、高用量群で被験物質の投与に関連した変化が疑われたため、低用量群についても病理組織学的検査を行った。さらに、肝臓、腎臓及び脾臓について、高用量群のHE染色標本において類洞細胞、尿細管上皮細胞又は赤脾髄に褐色色素の沈着がみられ、ヘモジデリンの沈着が疑われたため、対照群の2例（肝臓: No. 13、腎臓及び脾臓: No. 13及び14）、高用量群の2例（肝臓: No. 49、腎臓及び脾臓: No. 49及び51）についてベルリン青染色による検査を行った。

15.13 統計学的方法

体重、摂餌量、握力、自発運動量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿量、尿浸透圧及び器官重量の成績については、Bartlett 法による等分散検定を行い、5%有意水準で等分散が認められた場合は、Dunnett 法による検定を行った。等分散が認められない場合はノンパラメトリックの Dunnett 法による検定を行った。排糞回数（糞の数）及び排尿回数（尿のプール数）はノンパラメトリックの Dunnett 法による検定を行った。

16. 試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因及び試験計画書からの逸脱

試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因及び試験計画書からの逸脱は認められなかった。

17. 試験成績

17.1 一般状態 (Table 1、Appendix 1)

750 mg/kg 群では投与 1 日目には異常が認められなかったが、投与 2 日目以降に下痢及び黄橙色尿が各 13 例、投与 5 日目以降に軟便が 12 例、流涎が 9 例で観察された。150 mg/kg 群についても投与 1 日目には異常が認められなかったが、投与 2 日目以降に黄橙色尿が 13 例、下痢及び軟便が各 11 例、投与 19 日目以降に流涎が 3 例でみられた。150 及び 750 mg/kg 群でみられた流涎はいずれも投与後に発現し、投与後 15 分以内に消失した。対照群では異常は認められなかった。

17.2 詳細な一般状態 (Table 2、Appendix 2)

排糞回数及び排尿回数では被験物質投与群に有意な変動は認められなかった。

他の詳細観察項目では 750 mg/kg 群でアリーナ内での活動性の低下が投与 2 週目に 5 例中 3 例、投与 4 週目に 1 例みられたが、前述の一般状態観察では自発運動低下が観察されておらず、後述の機能検査においても自発運動量の低値が認められなかったことから、被験物質投与とは関係のない変化と考えた。150 mg/kg 群及び対照群に異常は認められなかった。

17.3 機能検査 (Table 3、4 及び 5、Appendix 3、4 及び 5)

自発運動量測定において、150 mg/kg 群で測定 50～60 分の時間帯及び総運動量に有意な高値、750 mg/kg 群で測定 10～20 分の時間帯に有意な高値がみられたが、一過性で用量との関連性も明らかでないことから、被験物質投与とは関係のない変化と考えた。握力では被験物質投与群に有意な変動は認められず、反応性検査においても被験物質投与群及び対照群に異常は認められなかった。

17.4 体重 (Fig. 1、Table 6、Appendix 6)

750 mg/kg 群で投与 3、7 及び 14 日目に有意な低値（対照群の 93.1%、91.9%及び 91.7%）及び投与 21 及び 28 日目に低値傾向（対照群の 91.1%及び 89.9%）が認められた。150 mg/kg 群では有意な変動は認められなかった。

17.5 摂餌量 (Fig. 2、Table 7、Appendix 7)

750 mg/kg 群で投与 3 日目に有意な低値（対照群の 78.6%）がみられたが、その後は有意な変動は認められなかった。150 mg/kg 群では有意な変動は認められなかった。

17.6 尿検査 (Table 8、Appendix 8)

被験物質投与群で尿量及び尿浸透圧に有意な変動は認められなかった。

他の検査項目では、150 mg/kg 群で尿の色調の褐色化が 5 例中 4 例、750 mg/kg 群で色調の褐色化が 2 例、暗褐色化が 3 例にみられた。

17.7 血液検査

a) 血液学的検査 (Table 9、Appendix 9)

1 回投与群において、750 mg/kg 群で好中球比率及び大型非染色球比率の有意な高値及びリンパ球比率の有意な低値がみられた。150 mg/kg 群では有意な変動は認められなかった。

7 日間投与群では 150 及び 750 mg/kg 群に有意な変動は認められなかった。

14 日間投与群において、750 mg/kg 群で網状赤血球数比率の有意な高値が認められた。150 mg/kg 群では有意な変動は認められなかった。

28 日間投与群において、750 mg/kg 群で網状赤血球数比率及び白血球数の高値傾向が認められた。150 mg/kg 群では有意な変動は認められなかった。

b) 血液生化学的検査 (Table 10、Appendix 10)

1 回投与群において、750 mg/kg 群でクレアチニンの有意な高値及び BUN の高値傾向並びに AST の有意な低値がみられた。150 mg/kg 群では有意な変動は認められなかった。

7 日間投与群において、150 及び 750 mg/kg 群でクレアチニンの有意な低値がみられた。

14 日間投与群において、750 mg/kg 群で総ビリルビンの有意な低値が認められた。150 mg/kg 群ではクレアチニンの有意な低値がみられたが、用量との関連性が認められないことから偶発的変動と考えた。

28 日間投与群において、750 mg/kg 群で BUN、クレアチニン、総蛋白、総ビリルビン及び総胆汁酸の有意な低値、A/G 比、無機リン及び塩素の有意な高値がみられた。150 mg/kg 群では総蛋白の有意な低値及び塩素の有意な高値がみられた。

17.8 病理学的検査

a) 器官重量 (Table 11 及び 12、Appendix 11 及び 12)

1 回投与群において、750 mg/kg 群で左側腎臓の相対重量の有意な高値 (対照群の 114.2%) がみられた。150 mg/kg 群では有意な変動は認められなかった。

7 日間投与群において、750 mg/kg 群で左側腎臓の相対重量の有意な高値 (対照群の 112.4%) がみられた。また、750 mg/kg 群で胸腺の絶対及び相対重量並びに下垂体の絶対重量の有意な低値がみられ、解剖日体重が有意な低値 (対照群の 92.0%) を示した。150 mg/kg 群では有意な変動は認められなかった。

14 日間投与群において、750 mg/kg 群で肝臓の相対重量の有意な高値 (対照群の 117.4%) がみられ、解剖時体重が低値傾向 (対照群の 89.2%) を示した。150 mg/kg 群では左側精巣上体及び脳の相対重量の有意な高値がみられたが、用量との関連性が認められないことから偶発的変動と考えた。

28 日間投与群において、750 mg/kg 群で肝臓の相対重量の有意な高値 (対照群の 114.7%) 並びに右側及び左側腎臓の相対重量の有意な高値 (対照群の 130.1% 及び 123.5%) が認められた。このほか、腹葉前立腺及び背側葉前立腺の絶対重量の有意な低

値がみられ、解剖時体重が低値傾向（対照群の 87.2%）を示した。150 mg/kg 群では右側腎臓の相対重量の有意な高値（対照群の 109.7%）がみられた。

b) 剖 検 (Table 13、Appendix 13)

1 回投与群において、750 mg/kg 群で空腸の粘膜白色化が 4 例中 2 例、腸間膜リンパ節の白色化が 3 例に認められた。150 mg/kg 群及び対照群では異常は認められなかった。

7 日間投与群において、750 mg/kg 群で前胃の粘膜陥凹部が 4 例中 3 例、盲腸の水様内容物が 1 例、脾臓の黒色化が 1 例に認められた。対照群では 1 例で右側腎臓の腎盂拡張がみられた。150 mg/kg 群では異常は認められなかった。

14 日間投与群において、750 mg/kg 群で脾臓の黒色化が 4 例中 1 例に認められた。150 mg/kg 群及び対照群では異常は認められなかった。

28 日間投与群において、750 mg/kg 群で脾臓の黒色化及び腫大並びに両側性の腎臓の暗褐色化が 5 例中 3 例、両側性の腎臓の腫大が 2 例、前胃の境界縁隆起が 1 例に認められたほか、右側腎臓の腎盂拡張並びに右側精巣の小型化及び軟化が 1 例でみられた。150 mg/kg 群では右側腎臓の腎盂拡張及び両側性の精巣の小型化が 1 例でみられた。対照群では異常は認められなかった。

c) 病理組織学的検査 (Table 14、Appendix 13)

1 回投与群において、750 mg/kg 群で腎臓の近位尿細管壊死（中等度）が 4 例全例、遠位尿細管拡張が 1 例、十二指腸の潰瘍（中等度～重度）が 2 例、空腸の絨毛上皮細胞質空胞化（軽度～中等度）が 3 例、回腸の絨毛上皮細胞質空胞化（軽度）が 1 例に認められたほか、肝臓の限局性肝細胞壊死（軽度）及び骨髄の骨線維化病変（中等度）が各 1 例でみられた。肉眼的に白色化がみられた腸間膜リンパ節には異常は認められなかった。肝臓の限局性肝細胞壊死は 150 mg/kg 群でも 1 例にみられた。対照群では異常は認められなかった。なお、対照群及び 750 mg/kg 群の各 2 例について実施したオイル赤 O 染色による検査の結果、対照群では陽性物質が認められなかったが、750 mg/kg 群では絨毛上皮細胞に陽性物質が認められ、細胞質の空胞化が脂肪の蓄積によるものであることが確認された。

7 日間投与群において、750 mg/kg 群で腎臓の近位尿細管の再生（中等度）が 4 例全例、前胃のびらん（軽度）が 3 例、結腸及び直腸の粘膜過形成（軽度）が 2 例、肝臓の小葉周辺性肝細胞肥大（軽度）が 4 例全例、小葉周辺性肝細胞くもり硝子変性（軽度）が 2 例、脾臓のうっ血（軽度）が 1 例に認められたほか、肝臓の限局性肝細胞壊死（軽度）が 1 例、腎臓の髓質及び被膜下の嚢胞が 1 例でみられた。肝臓の限局性肝細胞壊死は 150 mg/kg 群でも 1 例みられた。対照群では腎臓の髓質及び被膜下の嚢胞並びに腎盂拡張が各 1 例でみられた。

14 日間投与群において、750 mg/kg 群で腎臓の近位尿細管の再生（軽度～中等度）が 4 例中 2 例、前胃の境界縁扁平上皮過形成（軽度）が 1 例、結腸の粘膜過形成（軽度）が 3 例、直腸の粘膜過形成（軽度）が 2 例、肝臓の小葉周辺性肝細胞肥大（軽度）が 4 例全例、小葉周辺性肝細胞くもり硝子変性（軽度）が 2 例、脾臓のうっ血（軽度）が 1 例に認められた。150 mg/kg 群では肝臓の小葉周辺性肝細胞肥大及びくもり硝子変性（軽微）が 1 例、脾臓のうっ血（軽度）が 1 例認められたほか、肝臓の限局性肝細胞壊死（軽

度) が 1 例でみられた。対照群では異常は認められなかった。

28 日間投与群において、750 mg/kg 群で腎臓の近位尿細管色素沈着 (軽度) が 5 例中 3 例、近位尿細管の再生 (軽度) が 1 例、前胃の境界縁扁平上皮過形成 (軽度～中等度) が 2 例、盲腸の粘膜過形成 (軽度～中等度) が 3 例、粘膜下組織の細胞浸潤 (軽度) が 2 例、結腸及び直腸の粘膜過形成 (軽度) が 4 例、肝臓の小葉周辺性肝細胞肥大 (軽度) が 5 例全例、小葉周辺性肝細胞くもり硝子変性 (軽度) が 4 例、類洞の色素沈着が 1 例、脾臓の赤脾髄色素沈着 (軽微～重度) が 4 例、うっ血 (軽度) 及び髓外造血亢進 (軽度～中等度) が 3 例に認められたほか、腎臓の腎盂拡張が 1 例、精巣の限局性精細管萎縮及び精巣上体の管腔内細胞残渣が 1 例でみられた。150 mg/kg 群では肝臓の小肉芽腫が 1 例、腎臓の腎盂拡張が 1 例、精巣のびまん性精細管萎縮及び間細胞過形成が 1 例にみられた。対照群では肝臓の小肉芽腫が 2 例みられた。

なお、対照群及び 750 mg/kg 群の肝臓、腎臓及び脾臓について実施したベルリン青染色による検査の結果、肝臓及び脾臓については対照群では陽性物質が認められなかったが、750 mg/kg 群では類洞の細胞内又は赤脾髄に陽性物質及び陽性反応を示さない黄褐色色素が認められたことから、HE 染色標本で観察された褐色色素はヘモジデリン及び被験物質又はその代謝物であると考えられた。腎臓では対照群及び 750 mg/kg 群とも陽性物質は認められず、750 mg/kg 群で尿細管上皮細胞に陽性反応を示さない黄褐色色素が認められたことから、尿細管上皮には被験物質又はその代謝物が沈着していると考えられた。

18. 考 察

被験物質は染毛剤として使用されている化合物であり、モルモットを用いた皮膚感作性試験ではアレルギー性接触皮膚炎を引き起こしたと報告されている (Dinardo and Draelos, 2007)。実験動物を用いた発がん性試験では、ラットの雄において尿細管腺腫の発生率が増加したが、ラットの雌及びマウスでは発がん性の十分な証拠が得られなかったことから (NTP, 1988)、国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer, IARC) の発がん性評価ではグループ 3 (ヒトに対する発がん性については分類できない) に分類されている。また、ラットの 13 週間反復強制経口投与試験では雌雄で腎臓皮質の鉍質沈着及び尿細管上皮の変性、2 年間試験では雄に尿細管上皮過形成の発生率の増加もみられており (NTP, 1988)、本試験においても被験物質投与により主に腎臓、消化管、肝臓、血液及び脾臓への影響が認められた。

腎臓に対する影響として、750 mg/kg 群では、血液生化学的検査において 1 回投与後に強い腎障害を示すクレアチニンの高値及び BUN の高値傾向がみられ、病理組織学的検査において腎臓の近位尿細管壊死及び遠位尿細管拡張が確認された。しかしながら、7 日間投与後には近位尿細管壊死は認められず、代わって近位尿細管再生が認められた。血液生化学的検査においても 7 日間投与後にはクレアチニンが低値に転じ、BUN には有意な変動が認められなかったことから、傷害を受けた尿細管の修復が急速に進んだと考えられた。近位尿細管の再生は 14 及び 28 日間投与後でも観察され、被験物質による傷害に対して修復が継続しているものと推察した。なお、750 mg/kg 群では 28 日間投与後に腎臓の肉眼的な腫大及び暗褐色

化がみられたが、暗褐色化は病理組織学的検査での近位尿細管色素沈着を反映した所見と考えられ、尿検査において150及び750 mg/kg群で尿の褐色化又は暗褐色化がみられたこと、投与期間中にも一般状態観察で黄橙色尿が観察されたことから、被験物質又はその代謝物が尿中へ排泄されたと考えた。器官重量では、1回及び7日間投与後に750 mg/kg群で左側腎臓の相対重量の高値がみられ、28日間投与後には150 mg/kg群で右側腎臓の相対重量の高値、750 mg/kg群で左右腎臓の相対重量の高値がみられた。

消化管に対する影響として、750 mg/kg群では、1回投与後に病理組織学的検査において十二指腸の潰瘍が認められ、血液学的検査では潰瘍への炎症反応を示唆する好中球比率及び大型非染色球比率の高値がみられた。その後は、剖検及び病理組織学的検査において、7日間投与後に前胃の粘膜陥凹部及びびらん、7日間投与後以降に結腸及び直腸の粘膜過形成、14日間投与後以降に前胃の境界縁扁平上皮過形成、28日間投与後に前胃の境界縁隆起及び盲腸の粘膜下組織細胞浸潤及び粘膜過形成が認められた。これらの所見はすべて粘膜組織の傷害とそれに対する修復反応と考えられ、被験物質は刺激性を有することが示唆された。なお、盲腸、結腸及び直腸では傷害性変化は確認されなかったが、大腸の粘膜過形成は潰瘍性変化の修復過程としてみられる(Gopinath et al., 1987)ことから、大腸粘膜にも傷害性変化が生じていたものと推察した。150及び750 mg/kg群で投与期間中に観察された下痢又は軟便、750 mg/kg群で7日間投与後に剖検でみられた盲腸の膨大は、消化管粘膜の傷害を反映した所見と考えた。また、150及び750 mg/kg群でみられた投与直後の一過性の流涎も被験物質の刺激性に関連した所見と考えた。750 mg/kg群で1回投与後にみられた空腸及び回腸の絨毛上皮細胞質空胞化は、オイル赤O染色での検査により上皮細胞内での脂肪の蓄積によることが確認されたが、脂質の吸収及び代謝に対する被験物質の影響ではなく、強い傷害を受けたことによる消化管の一時的な機能低下と判断した。

肝臓に対する影響として、750 mg/kg群では、7日間投与後以降に病理組織学的検査において肝臓の小葉周辺性肝細胞肥大及び肝細胞くもり硝子変性が認められ、14日間投与以降に相対重量が高値となった。血液生化学的検査では肝細胞の障害を示す逸脱酵素の高値は認められなかったが、14日間投与後以降に総ビリルビンの低値、28日間投与後に総蛋白及び総胆汁酸の低値がみられたことから、肝機能低下の可能性が考えられた。なお、1回投与後にみられたASTの低値は他に関連する変化が認められないことから、被験物質投与とは関係のない変化と判断した。28日間投与後に病理組織学的検査で認められた類洞の色素沈着は、クッパー細胞に取り込まれたヘモジデリン及び被験物質又はその代謝物と考えられた。150 mg/kg群では14日間投与後に病理組織学的検査において肝臓の小葉周辺性肝細胞肥大及び肝細胞くもり硝子変性が認められた。

血液及び脾臓に対する影響として、750 mg/kg群において、14及び28日間投与後の血液学的検査において網状赤血球数比率の高値がみられ、脾臓では28日間投与後の病理組織学的検査において髄外造血亢進が認められた。血液学的検査では赤血球数、Hb及びHtの低値など明らかな貧血は認められなかったが、7日間投与後から脾臓のうっ血、28日間投与後に赤脾髄でヘモジデリンを含む色素沈着がみられたことから、被験物質投与により弱い血液毒性が発現し、脾臓での赤血球の破壊が亢進したと考えた。なお、被験物質はアニリンの類似化合物であるため、他の芳香族アミンと同様に溶血の原因はメトヘモグロビン形成である

(Hejtmancik et al., 2002; Khan et al., 1993; Stefanski et al., 1990; 藤谷ら, 2004) と推察した。また、750 mg/kg 群で7日間投与後以降に認められた脾臓の黒色化及び28日間投与後の腫大は、主にうっ血及び色素沈着を反映した変化と考えられた。150 mg/kg 群では14日間投与後に脾臓のうっ血がみられた。

投与期間中に750 mg/kg 群でみられた体重の低値又は低値傾向は、上記の毒性影響を反映したものと考えられた。

投与期間中又は各投与期間終了時にみられたその他の変化は、他に関連する変化が認められないことから被験物質投与とは関連のない変化と考えた。

以上のとおり、本試験では被験物質投与により投与期間の初期から腎臓、消化管、肝臓、血液及び脾臓に毒性影響が認められたが、呼吸器系、心・血管系、生殖器系、神経系、内分泌系、感覚器、筋・骨格系、乳腺への影響は検出されなかった。

19. 参考文献

- Hejtmancik MR, Trela BA, Kurtz PJ, Persing RL, Ryan MJ, Yarrington JT, Chhabra RS (2002) Comparative gavage subchronic toxicity studies of *o*-chloroaniline and *m*-chloroaniline in F344 rats and B6C3F1 mice. *Toxicol Sci*, 69, 234-243.
- Khan MF, Kaphalia BS, Boor PJ, Ansari GAS (1993) Subchronic toxicity of aniline hydrochloride in rats. *Arch Environ Contam Toxicol*, 24, 368-374.
- Dinardo J, Draelos ZD (2007) An animal model assessment of common dye-induced allergic contact dermatitis. *J Cosmet Sci*, 58, 209-214.
- Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ (1987) The Alimentary System and Pancreas. In "Atlas of Experimental Toxicological Pathology", Gresham GA (ed.), MTP Press Limited, Lancaster, pp. 72-74.
- NTP (1988) Toxicology and carcinogenesis studies of 2-amino-4-nitrophenol (CAS No. 99-57-0) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (gavage studies). NTP TR 339.
- Stefanski SA, Elwell MR, Stromberg PC (1990) Spleen, Lymph nodes, and Thymus. In "Pathology of the Fischer Rat", Boorman GA, Eustis SL, Elwell MR, Montgomery CA, Jr, Mackenzie WF (eds.), Academic Press, Inc., San Diego, California, 382-383.
- 藤谷知子, 多田幸恵, 矢野範男, 湯澤勝廣, 長澤明道, 小縣昭夫 (2004) 除草剤クロルプロファミンによる溶血性貧血と脾臓における病理学的変化の可逆性. *東京健安研セ年報*, 55, 319-326.

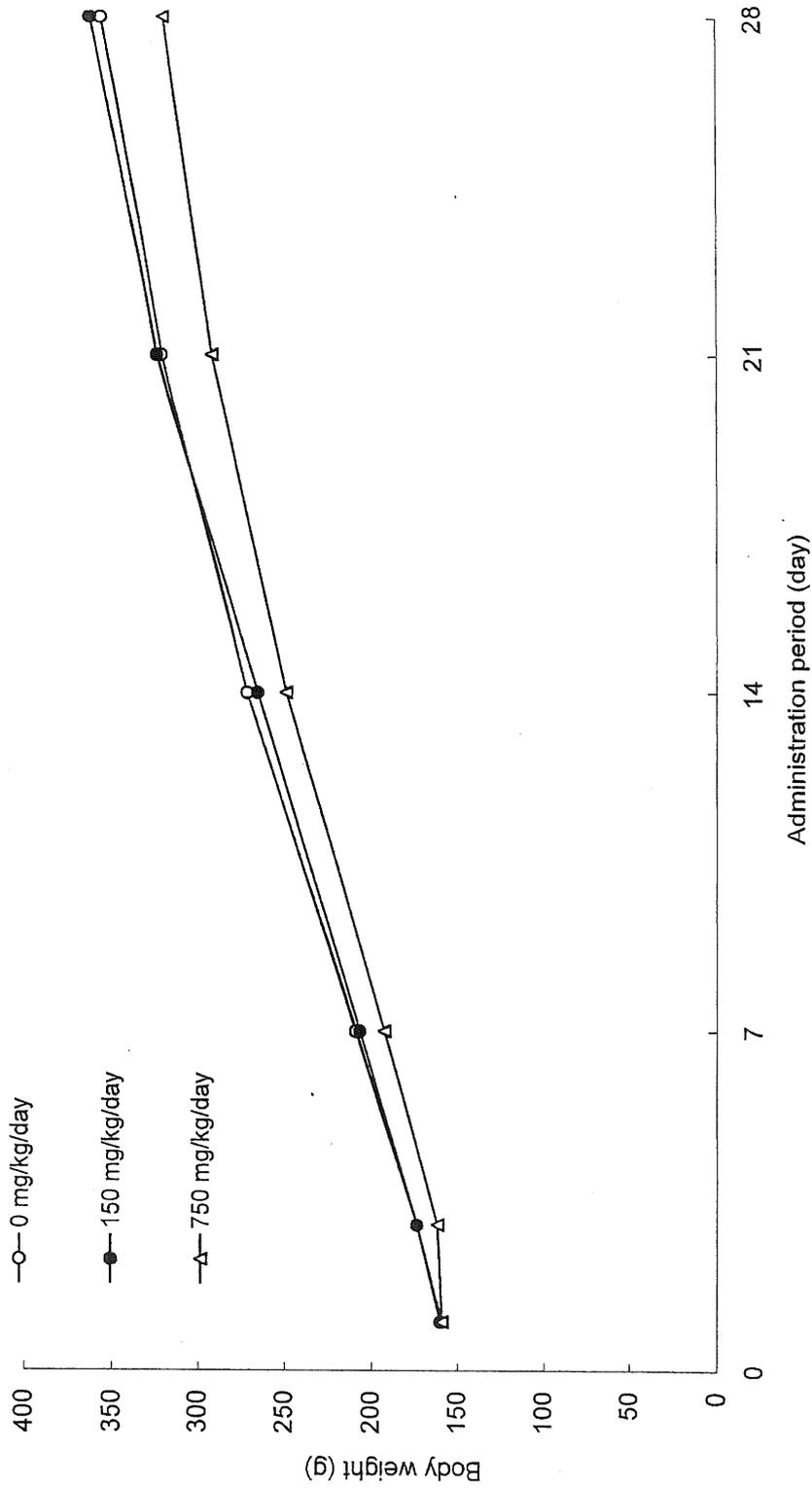


Fig. 1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Body weights: Male

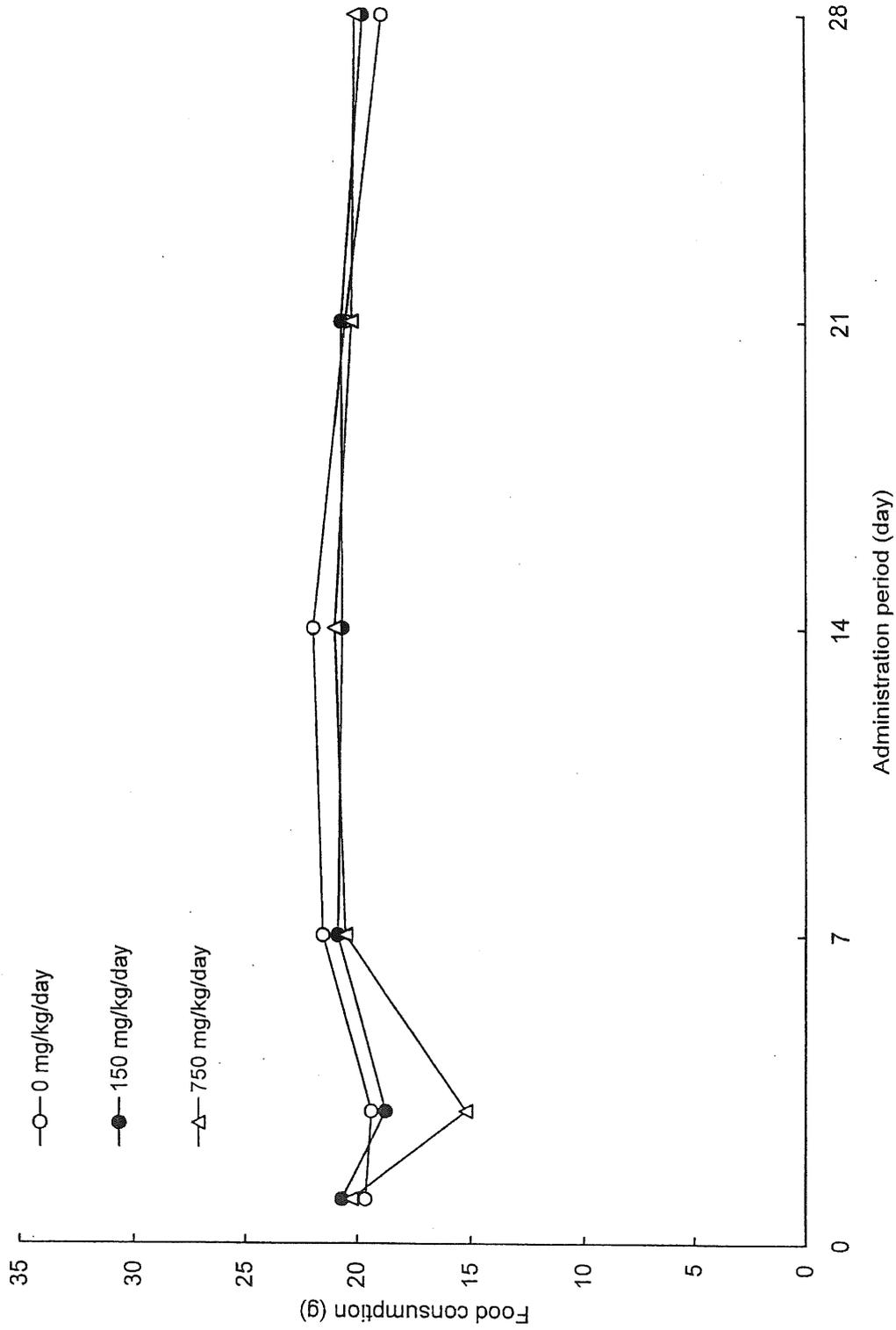


Fig. 2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Food consumption: Male

Table 1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of clinical signs

Sex	Signs	Administration period		
		mg/kg/day	0	150
Male		ss	ss	ss
		17 ^{a)}	17	17
	No abnormalities detected	17	4	4
	Yellow-orange urine		13	13
	Soft stool		11	12
	Diarrhea		11	13
	Salivation		3	9

ss, scheduled sacrifice animal.

a) Number of animals examined.

Table 2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Summary of detailed clinical observations (scoring scale for detailed clinical observations)

REMOVAL FROM CAGE		
Ease of removal		
-2		No reaction
-1		Very easy
0		Easy (slight resistance)
+1		Difficult
+2		Very difficult
Vocalization		
0		None
+1		Vocalization during handling
+2		Continuous vocalization
HANDLING OBSERVATIONS		
Muscle tone		
-1		Decreased
0		Normal
+1		Increased
Subnormal temperature		
-		Absent
+		Present
Piloerection		
-		Absent
+		Present
Staining hair		
-		Absent
+		Present
Unkempt hair		
-		Absent
+		Present
Paleness		
-		Absent
+		Present
Reddening		
-		Absent
+		Present
Cyanosis		
-		Absent
+		Present
Lacrimation		
-		Absent
+		Present

Table 2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Summary of detailed clinical observations (scoring scale for detailed clinical observations)

HANDLING OBSERVATIONS-continued

Exophthalmos	
-	Absent
+	Present
Pupillary size	
-1	Miosis
0	Normal
+1	Mydriasis
Salivation	
-	Absent
+	Present
Secretion	
-	Absent
+	Present

OBSERVATIONS IN ARENA

Posture	
0	Normal
+1	Crouching position or hunchback position
+2	Prone position or lateral position
Motor activity	
-2	Significantly decreased
-1	Decreased
0	Normal
+1	Increased
+2	Significantly increased
Respiration	
0	Normal
+1	Slightly insufficiency
+2	Moderately insufficiency
+3	Severely insufficiency
Lid closure	
-	Absent
+	Present
Gait	
-	Normal
S	Staggering gait
T	Tip toe gait
P	Shuffling (paralytic) gait
GD	Gait disturbance

Table 2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Summary of detailed clinical observations (scoring scale for detailed clinical observations)

OBSERVATIONS IN ARENA-continued

Tremor/twitch/convulsion

0	None
+1	Tremor
+2	Twitch or convulsion
+3	Systematic tonic convulsion (opisthotonus or episthotonus etc.)

Stereotypic behavior

-	None
C	Circling
G	Grooming
S	Sniffing
H	Head bobbing

Abnormal behavior

-	None
S	Self-biting
B	Backing
C	Circling
R	Rolling
W	Writhing
V	Vocalization
ST	Straub tail
T	Tail lashing behavior

Table 2-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Dose (mg/kg/day)	Number of animals	Removal from cage								
				Ease of removal					Vocalization			
				-2	-1	0	+1	+2	0	+1	+2	
Male	Predosing	0	5	0	0	5	0	0	4	1	0	
		150	5	0	0	5	0	0	3	2	0	
		750	5	0	0	5	0	0	5	0	0	
	week 1	0	5	0	1	4	0	0	3	2	0	
		150	5	0	1	4	0	0	5	0	0	
		750	5	0	0	5	0	0	5	0	0	
	week 2	0	5	0	0	5	0	0	3	2	0	
		150	5	0	0	5	0	0	3	2	0	
		750	5	0	0	5	0	0	4	1	0	
	week 3	0	5	0	1	3	1	0	4	1	0	
		150	5	0	1	4	0	0	4	1	0	
		750	5	0	1	4	0	0	5	0	0	
	week 4	0	5	0	0	5	0	0	4	1	0	
		150	5	0	0	5	0	0	3	2	0	
		750	5	0	0	4	1	0	5	0	0	

Table 2-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Dose (mg/kg/day)	Number of animals	Handling observations						
				Muscle tone			Subnormal temperature		Piloerection	
				-1	0	+1	-	+	-	+
Male	Predosing	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		150	5	0	5	0	5	0	5	0
		750	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 1	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		150	5	0	5	0	5	0	5	0
		750	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 2	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		150	5	0	5	0	5	0	5	0
		750	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 3	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		150	5	0	5	0	5	0	5	0
		750	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 4	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		150	5	0	5	0	5	0	5	0
		750	5	0	5	0	5	0	5	0

Table 2-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Dose (mg/kg/day)	Number of animals	Handling observations							
				Staining hair		Unkempt hair		Paleness		Reddening	
				-	+	-	+	-	+	-	+
Male	Predosing	0	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		150	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		750	5	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 1	0	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		150	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		750	5	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 2	0	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		150	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		750	5	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 3	0	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		150	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		750	5	5	0	5	0	5	0	5	0
week 4	0	5	5	0	5	0	5	0	5	0	
	150	5	5	0	5	0	5	0	5	0	
	750	5	5	0	5	0	5	0	5	0	

Table 2-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Dose (mg/kg/day)	Number of animals	Handling observations					
				Cyanosis		Lacrimation		Exophthalmos	
				-	+	-	+	-	+
Male	Predosing	0	5	5	0	5	0	5	0
		150	5	5	0	5	0	5	0
		750	5	5	0	5	0	5	0
	week 1	0	5	5	0	5	0	5	0
		150	5	5	0	5	0	5	0
		750	5	5	0	5	0	5	0
	week 2	0	5	5	0	5	0	5	0
		150	5	5	0	5	0	5	0
		750	5	5	0	5	0	5	0
	week 3	0	5	5	0	5	0	5	0
		150	5	5	0	5	0	5	0
		750	5	5	0	5	0	5	0
week 4	0	5	5	0	5	0	5	0	
	150	5	5	0	5	0	5	0	
	750	5	5	0	5	0	5	0	

Table 2-5 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Dose (mg/kg/day)	Number of animals	Handling observations						
				Pupillary size			Salivation		Secretion	
				-1	0	+1	-	+	-	+
Male	Predosing	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		150	5	0	5	0	5	0	5	0
		750	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 1	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		150	5	0	5	0	5	0	5	0
		750	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 2	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		150	5	0	5	0	5	0	5	0
		750	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 3	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		150	5	0	5	0	5	0	5	0
		750	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 4	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		150	5	0	5	0	5	0	5	0
		750	5	0	5	0	5	0	5	0

Table 2-6 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Dose (mg/kg/day)	Number of animals	Observations in arena								
				Posture			Motor activity					
				0	+1	+2	-2	-1	0	+1	+2	
Male	Predosing	0	5	5	0	0	0	0	0	5	0	0
		150	5	5	0	0	0	0	0	5	0	0
		750	5	5	0	0	0	0	0	5	0	0
	week 1	0	5	5	0	0	0	0	0	5	0	0
		150	5	5	0	0	0	0	0	5	0	0
		750	5	5	0	0	0	0	0	5	0	0
	week 2	0	5	5	0	0	0	0	0	5	0	0
		150	5	5	0	0	0	0	0	5	0	0
		750	5	5	0	0	0	0	3	2	0	0
	week 3	0	5	5	0	0	0	0	0	5	0	0
		150	5	5	0	0	0	0	0	5	0	0
		750	5	5	0	0	0	0	0	5	0	0
	week 4	0	5	5	0	0	0	0	0	4	1	0
		150	5	5	0	0	0	0	0	5	0	0
		750	5	5	0	0	0	0	1	4	0	0

Table 2-7 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Dose (mg/kg/day)	Number of animals	Observations in arena					
				Respiration				Lid closure	
				0	+1	+2	+3	-	+
Male	Predosing	0	5	5	0	0	0	5	0
		150	5	5	0	0	0	5	0
		750	5	5	0	0	0	5	0
	week 1	0	5	5	0	0	0	5	0
		150	5	5	0	0	0	5	0
		750	5	5	0	0	0	5	0
	week 2	0	5	5	0	0	0	5	0
		150	5	5	0	0	0	5	0
		750	5	5	0	0	0	5	0
	week 3	0	5	5	0	0	0	5	0
		150	5	5	0	0	0	5	0
		750	5	5	0	0	0	5	0
	week 4	0	5	5	0	0	0	5	0
		150	5	5	0	0	0	5	0
		750	5	5	0	0	0	5	0

Table 2-8 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Dose (mg/kg/day)	Number of animals	Observations in arena				
				Gait				
				-	S	T	P	GD
Male	Predosing	0	5	5	0	0	0	0
		150	5	5	0	0	0	0
		750	5	5	0	0	0	0
	week 1	0	5	5	0	0	0	0
		150	5	5	0	0	0	0
		750	5	5	0	0	0	0
	week 2	0	5	5	0	0	0	0
		150	5	5	0	0	0	0
		750	5	5	0	0	0	0
	week 3	0	5	5	0	0	0	0
		150	5	5	0	0	0	0
		750	5	5	0	0	0	0
	week 4	0	5	5	0	0	0	0
		150	5	5	0	0	0	0
		750	5	5	0	0	0	0

Table 2-9 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Dose (mg/kg/day)	Number of animals	Observations in arena					
				Tremor/twitch/convulsion				Defecation (count/min) ^{a)}	Urination (count/min) ^{a)}
				0	+1	+2	+3		
Male	Predosing	0	5	5	0	0	0	0.4 ±0.89	2.2 ±2.49
		150	5	5	0	0	0	0.2 ±0.45	1.2 ±1.10
		750	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	2.4 ±3.78
	week 1	0	5	5	0	0	0	0.2 ±0.45	0.6 ±0.89
		150	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	1.6 ±2.30
		750	5	5	0	0	0	0.2 ±0.45	1.8 ±3.49
	week 2	0	5	5	0	0	0	0.4 ±0.89	0.2 ±0.45
		150	5	5	0	0	0	0.2 ±0.45	0.2 ±0.45
		750	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	1.2 ±2.68
	week 3	0	5	5	0	0	0	0.4 ±0.89	0.4 ±0.89
		150	5	5	0	0	0	0.2 ±0.45	0.2 ±0.45
		750	5	5	0	0	0	0.4 ±0.89	0.2 ±0.45
	week 4	0	5	5	0	0	0	0.2 ±0.45	0.0 ±0.00
		150	5	5	0	0	0	0.4 ±0.89	0.0 ±0.00
		750	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.4 ±0.55

a) Mean ±S.D.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 2-10 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Dose (mg/kg/day)	Number of animals	Observations in arena				
				Stereotypic behavior				
				-	C	G	S	H
Male	Predosing	0	5	5	0	0	0	0
		150	5	5	0	0	0	0
		750	5	5	0	0	0	0
	week 1	0	5	5	0	0	0	0
		150	5	5	0	0	0	0
		750	5	5	0	0	0	0
	week 2	0	5	5	0	0	0	0
		150	5	5	0	0	0	0
		750	5	5	0	0	0	0
	week 3	0	5	5	0	0	0	0
		150	5	5	0	0	0	0
		750	5	5	0	0	0	0
	week 4	0	5	5	0	0	0	0
		150	5	5	0	0	0	0
		750	5	5	0	0	0	0

Table 2-11 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Dose (mg/kg/day)	Number of animals	Observations in arena									
				Abnormal behavior									
				-	S	B	C	R	W	V	ST	T	
Male	Predosing	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		150	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		750	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 1	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		150	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		750	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 2	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		150	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		750	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 3	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		150	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		750	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 4	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		150	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		750	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of reflex (scoring scale for reflex)

SENSORIMOTOR FUNCTION

Approach contact/touch response

-1	No reaction
0	Normal
+1	Hyper reaction

Pinna response

-1	No reaction
0	Normal
+1	Hyper reaction

Pain response (tail pinch)

-1	No reaction
0	Normal
+1	Hyper reaction

Pupillary reflex

+	Normal
-	Abnormal reaction

Air righting reflex

+	Normal
-	Abnormal reaction

Table 3-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of reflex

Sex	Period	Dose (mg/kg/day)	Number of animals	Sensorimotor function					
				Approach contact/ touch response			Pinna response		
				-1	0	+1	-1	0	+1
Male	week 4	0	5	0	5	0	0	5	0
		150	5	0	5	0	0	5	0
		750	5	0	5	0	0	5	0

Table 3-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of reflex

Sex	Period	Dose (mg/kg/day)	Number of animals	Sensorimotor function						
				Pain response (tail pinch)			Pupillary reflex		Air righting reflex	
				-1	0	+1	+	-	+	-
		0	5	0	5	0	5	0	5	0
Male	week 4	150	5	0	5	0	5	0	5	0
		750	5	0	5	0	5	0	5	0

Table 4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of grip strength

Sex	Period	Dose (mg/kg/day)	Number of animals	Forelimb (g)	Hindlimb (g)
		0	5	446 ±17	454 ±44
Male	week 4	150	5	470 ±30	476 ±20
		750	5	449 ±46	455 ±42

Mean ±S.D.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 5 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of motor activity

Sex	Period	Dose (mg/kg/day)	Number of animals	Interval (min)						Total
				0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
		0	5	117 ±61	63 ±27	33 ±27	19 ±26	23 ±29	1 ±1	256 ±82
Male	week 4	150	5	175 ±58	68 ±35	70 ±29	40 ±16	58 ±29	27 ** ±21	438 * ±114
		750	5	179 ±58	121 * ±32	29 ±26	26 ±33	9 ±11	2 ±2	366 ±62

Mean ±S.D.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 6 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of body weights (g) : Male

		Dose		
		(mg/kg/day)	0	150
Administration period	1	159.03 ±6.99 (17)	159.90 ±5.20 (17)	159.04 ±6.04 (17)
	3	173.58 ±8.16 (13)	173.62 ±6.85 (13)	161.66 ** ±6.45 (13)
	7	209.22 ±12.99 (13)	206.54 ±8.89 (13)	192.22 ** ±10.55 (13)
	14	271.64 ±19.97 (9)	265.48 ±17.54 (9)	249.10 * ±17.90 (9)
	21	320.62 ±25.71 (5)	323.78 ±27.49 (5)	292.00 ±25.88 (5)
	28	355.34 ±34.02 (5)	361.44 ±38.37 (5)	319.30 ±31.40 (5)

Values are shown as Mean ± S.D..

Figure(s) in parentheses indicate number of animals used for the statistical analysis.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 7 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Summary of food consumption (g/rat/day) : male

B10-0095

Sex	Dose (mg/kg/day)			
		0	150	750
Administration period	1	19.65 ± 1.76 (13)	20.67 ± 2.34 (13)	20.26 ± 1.41 (13)
	3	19.39 ± 1.86 (13)	18.74 ± 1.99 (13)	15.24 ** ± 2.34 (13)
	7	21.51 ± 2.23 (13)	20.86 ± 1.74 (13)	20.52 ± 1.69 (13)
	14	21.95 ± 2.19 (9)	20.66 ± 2.30 (9)	21.01 ± 2.01 (9)
	21	20.53 ± 3.08 (5)	20.71 ± 3.01 (5)	20.26 ± 2.83 (5)
	28	18.90 ± 2.64 (5)	19.75 ± 2.92 (5)	20.10 ± 3.54 (5)

Values are shown as Mean ± S.D..

Figure(s) in parentheses indicate number of animals used for the statistical analysis.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 8-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of urinalyses: Male

Items	Dose (mg/kg/day)	Twenty-eight-day treatment		
		0	150	750
Urine volume	(mL)	5.8 ±3.6 (5)	5.0 ±3.2 (5)	10.6 ±8.0 (5)
Uosm	(mOsm/L)	1283.2 ±852.6 (5)	1431.2 ±864.0 (5)	981.6 ±748.2 (5)

Values are shown as Mean ± S.D..

Figure(s) in parentheses indicate number of animals used for the statistical analysis.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 8-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B10-0095
 Summary of urinalyses: Male

Items	Group	Twenty-eight-day treatment		
	Dose (mg/kg/day)	0	150	750
	No. of animals	5	5	5
Color				
	Y	3	0	0
	YB	2	1	0
	B	0	4	2
	DB	0	0	3
Turbidity				
	Clear	4	5	4
	Cloudy	1	0	1
pH				
	6.0	3	5	4
	6.5	1	0	1
	7.0	1	0	0
Protein				
	-	0	0	1
	±	3	4	4
	1+	2	1	0
Glucose				
	-	5	5	5
Ketones				
	-	3	2	4
	±	2	2	1
	1+	0	1	0
Occult blood				
	-	5	4	3
	±	0	0	1
	1+	0	1	1

Color: Y: Yellow, YB: Yellow-brown, B: Brown, DB: Dark Brown.

Table 8-3

Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of urinalyses: Male

B10-0095

Items	Group	Twenty-eight-day treatment		
	Dose (mg/kg/day)	0	150	750
	No. of animals	5	0	5
Urinary sediment				
Red blood cells ^{a)}				
	0	5	—	5
White blood cells ^{a)}				
	0	5	—	5
Epithelial cells ^{a)}				
	0	5	—	5
Casts ^{b)}				
	0	5	—	5
Crystals ^{c)}				
	±	4	—	3
	1+	1	—	1
	2+	0	—	1

^{a)}: Number of cells/10 views($\times 400$).^{b)}: Number of casts/ 18×18 mm².^{c)}: Incidence of crystals/ 18×18 mm².

—: Not examined.

Table 9-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of hematological examinations:Male

Items	Dose (mg/kg/day)	One-day treatment		
		0	150	750
RBC	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	787.5 ± 114.2 (4)	751.0 ± 26.5 (4)	716.3 ± 51.9 (4)
Hb	(g/dL)	15.83 ± 2.10 (4)	15.13 ± 0.71 (4)	15.38 ± 0.46 (4)
Ht	(%)	52.45 ± 6.29 (4)	50.33 ± 2.06 (4)	49.13 ± 3.21 (4)
MCV	(fL)	66.83 ± 2.63 (4)	67.05 ± 1.03 (4)	68.65 ± 2.63 (4)
MCH	(pg)	20.10 ± 0.61 (4)	20.18 ± 0.42 (4)	21.55 ± 2.09 (4)
MCHC	(g/dL)	30.08 ± 0.53 (4)	30.05 ± 0.24 (4)	31.40 ± 2.87 (4)
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	119.35 ± 9.16 (4)	139.55 ± 13.08 (4)	135.03 ± 11.87 (4)
Reticulo	(%)	8.60 ± 1.96 (4)	7.45 ± 1.31 (4)	10.03 ± 1.35 (4)
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	94.85 ± 20.32 (4)	96.18 ± 14.83 (4)	103.83 ± 16.27 (4)
Differentiation of leukocyte				
Neutro	(%)	9.70 ± 5.02 (4)	6.45 ± 2.06 (4)	22.00 * ± 7.49 (4)
Lymph	(%)	84.08 ± 5.02 (4)	87.45 ± 5.10 (4)	70.60 * ± 7.40 (4)
Eosino	(%)	0.48 ± 0.15 (4)	0.23 ± 0.13 (4)	0.35 ± 0.13 (4)
Baso	(%)	2.63 ± 1.23 (4)	2.05 ± 1.49 (4)	1.78 ± 0.67 (4)
Mono	(%)	2.05 ± 1.05 (4)	2.40 ± 1.46 (4)	3.45 ± 0.51 (4)
LUC	(%)	1.00 ± 0.34 (4)	1.35 ± 0.33 (4)	1.75 ** ± 0.17 (4)

Values are shown as Mean \pm S.D..

Figure(s) in parentheses indicate number of animals used for the statistical analysis.

* Significantly different from vehicle control at $P < 0.05$.

** Significantly different from vehicle control at $P < 0.01$.

Table 9-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of hematological examinations: Male

Items	Dose (mg/kg/day)	Seven-day treatment		
		0	150	750
RBC	($\times 10^6/\mu\text{L}$)	722.8 ± 19.2 (4)	798.5 ± 72.2 (4)	741.5 ± 19.4 (4)
Hb	(g/dL)	14.85 ± 0.26 (4)	16.25 ± 1.51 (4)	14.78 ± 0.39 (4)
Ht	(%)	48.95 ± 0.77 (4)	53.43 ± 5.66 (4)	47.93 ± 1.37 (4)
MCV	(fL)	67.80 ± 2.05 (4)	66.85 ± 2.24 (4)	64.63 ± 1.37 (4)
MCH	(pg)	20.58 ± 0.55 (4)	20.35 ± 0.48 (4)	19.90 ± 0.39 (4)
MCHC	(g/dL)	30.33 ± 0.24 (4)	30.50 ± 0.50 (4)	30.80 ± 0.47 (4)
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	119.50 ± 11.88 (4)	88.90 ± 54.64 (4)	113.55 ± 13.66 (4)
Reticulo	(%)	7.83 ± 1.28 (4)	8.58 ± 1.51 (4)	7.18 ± 0.57 (4)
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	127.08 ± 23.13 (4)	121.50 ± 12.99 (4)	151.48 ± 24.28 (4)
Differentiation of leukocyte				
Neutro	(%)	12.45 ± 4.70 (4)	9.93 ± 1.77 (4)	16.53 ± 4.62 (4)
Lymph	(%)	83.38 ± 5.34 (4)	85.93 ± 2.11 (4)	79.23 ± 5.15 (4)
Eosino	(%)	0.55 ± 0.06 (4)	0.30 ± 0.08 (4)	0.38 ± 0.29 (4)
Baso	(%)	0.45 ± 0.06 (4)	0.63 ± 0.34 (4)	0.65 ± 0.17 (4)
Mono	(%)	2.03 ± 1.05 (4)	2.13 ± 0.67 (4)	1.95 ± 0.70 (4)
LUC	(%)	1.20 ± 0.53 (4)	1.15 ± 0.44 (4)	1.30 ± 0.36 (4)

Values are shown as Mean \pm S.D..

Figure(s) in parentheses indicate number of animals used for the statistical analysis.

* Significantly different from vehicle control at $P < 0.05$.

** Significantly different from vehicle control at $P < 0.01$.

Table 9-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of hematological examinations: Male

Items	Dose (mg/kg/day)	Fourteen-day treatment		
		0	150	750
RBC	($\times 10^6/\mu\text{L}$)	745.0 ± 33.8 (4)	755.8 ± 30.3 (4)	799.3 ± 44.6 (4)
Hb	(g/dL)	15.00 ± 1.08 (4)	14.53 ± 0.43 (4)	15.63 ± 0.68 (4)
Ht	(%)	49.73 ± 3.69 (4)	47.88 ± 0.85 (4)	51.28 ± 2.85 (4)
MCV	(fL)	66.70 ± 2.95 (4)	63.38 ± 1.58 (4)	64.15 ± 0.97 (4)
MCH	(pg)	20.10 ± 0.76 (4)	19.23 ± 0.22 (4)	19.58 ± 0.26 (4)
MCHC	(g/dL)	30.13 ± 0.28 (4)	30.33 ± 0.54 (4)	30.50 ± 0.71 (4)
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	128.25 ± 14.73 (4)	136.10 ± 19.47 (4)	108.83 ± 14.15 (4)
Reticulo	(%)	4.28 ± 0.69 (4)	4.90 ± 0.59 (4)	5.53 * ± 0.39 (4)
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	156.40 ± 16.62 (4)	149.63 ± 11.83 (4)	167.00 ± 20.98 (4)
Differentiation of leukocyte				
Neutro	(%)	13.98 ± 6.80 (4)	16.53 ± 3.58 (4)	13.70 ± 2.88 (4)
Lymph	(%)	80.25 ± 7.62 (4)	79.13 ± 3.06 (4)	81.35 ± 2.76 (4)
Eosino	(%)	0.43 ± 0.19 (4)	0.38 ± 0.10 (4)	0.40 ± 0.18 (4)
Baso	(%)	1.38 ± 0.48 (4)	0.88 ± 0.33 (4)	1.53 ± 0.71 (4)
Mono	(%)	2.40 ± 1.13 (4)	1.85 ± 0.71 (4)	1.70 ± 0.18 (4)
LUC	(%)	1.53 ± 0.26 (4)	1.30 ± 0.55 (4)	1.30 ± 0.39 (4)

Values are shown as Mean \pm S.D..

Figure(s) in parentheses indicate number of animals used for the statistical analysis.

* Significantly different from vehicle control at $P < 0.05$.

** Significantly different from vehicle control at $P < 0.01$.

Table 9-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of hematological examinations:Male

Items	Dose (mg/kg/day)	Twenty-eight-day treatment		
		0	150	750
RBC	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	799.6 ± 22.0 (5)	814.2 ± 40.8 (5)	747.2 ± 83.2 (5)
Hb	(g/dL)	15.56 ± 0.73 (5)	15.52 ± 0.59 (5)	14.66 ± 1.23 (5)
Ht	(%)	49.54 ± 1.94 (5)	50.44 ± 2.37 (5)	47.70 ± 3.26 (5)
MCV	(fL)	61.96 ± 0.91 (5)	62.00 ± 3.64 (5)	64.12 ± 3.15 (5)
MCH	(pg)	19.48 ± 0.44 (5)	19.10 ± 0.96 (5)	19.66 ± 0.59 (5)
MCHC	(g/dL)	31.42 ± 0.43 (5)	30.82 ± 0.63 (5)	30.68 ± 0.60 (5)
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	108.54 ± 11.85 (5)	113.24 ± 6.37 (5)	113.76 ± 12.16 (5)
Reticulo	(%)	2.48 ± 0.61 (5)	2.38 ± 0.51 (5)	7.08 ± 5.83 (5)
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	138.84 ± 19.44 (5)	151.42 ± 47.81 (5)	214.38 ± 66.98 (5)
Differentiation of leukocyte				
Neutro	(%)	16.10 ± 3.89 (5)	13.42 ± 3.25 (5)	19.80 ± 6.20 (5)
Lymph	(%)	78.78 ± 5.00 (5)	80.98 ± 3.33 (5)	74.72 ± 6.38 (5)
Eosino	(%)	0.56 ± 0.30 (5)	0.56 ± 0.17 (5)	0.62 ± 0.38 (5)
Baso	(%)	1.38 ± 0.89 (5)	0.84 ± 0.34 (5)	0.96 ± 0.41 (5)
Monc	(%)	1.86 ± 0.63 (5)	1.94 ± 0.57 (5)	2.16 ± 0.93 (5)
LUC	(%)	1.36 ± 0.23 (5)	2.24 ± 0.83 (5)	1.78 ± 0.81 (5)
PT	(sec)	15.48 ± 0.88 (5)	16.94 ± 1.64 (5)	16.32 ± 2.43 (5)
APTT	(sec)	23.58 ± 2.22 (5)	20.90 ± 2.54 (5)	19.72 ± 5.02 (5)

Values are shown as Mean \pm S.D..

Figure(s) in parentheses indicate number of animals used for the statistical analysis.

* Significantly different from vehicle control at $P < 0.05$.

** Significantly different from vehicle control at $P < 0.01$.

Table 10-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of blood chemical examinations:Male

Items	Dose (mg/kg/day)	One-day treatment		
		0	150	750
AST	(IU/L)	89.5 ±10.3 (4)	92.3 ±6.2 (4)	69.0 * ±8.7 (3)
ALT	(IU/L)	34.0 ±5.0 (4)	33.5 ±4.8 (4)	38.3 ±3.1 (3)
ALP	(IU/L)	1088.3 ±342.6 (4)	1034.5 ±230.5 (4)	1039.0 ±88.1 (4)
BUN	(mg/dL)	11.28 ±0.61 (4)	10.33 ±1.08 (4)	28.95 ±18.26 (4)
Creatinine	(mg/dL)	0.135 ±0.033 (4)	0.138 ±0.017 (4)	0.253 * ±0.083 (4)
T-Bil	(mg/dL)	0.113 ±0.026 (4)	0.105 ±0.024 (4)	0.087 ±0.006 (3)

Values are shown as Mean ± S.D..

Figure(s) in parentheses indicate number of animals used for the statistical analysis.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 10-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of blood chemical examinations: Male

Items	Dose (mg/kg/day)	Seven-day treatment		
		0	150	750
AST	(IU/L)	88.3 ±5.9 (4)	93.3 ±17.8 (4)	78.3 ±7.5 (4)
ALT	(IU/L)	32.5 ±1.3 (4)	36.3 ±15.3 (4)	38.0 ±8.0 (4)
ALP	(IU/L)	951.0 ±188.0 (4)	1003.8 ±181.2 (4)	779.5 ±163.6 (4)
BUN	(mg/dL)	7.68 ±0.94 (4)	7.43 ±0.50 (4)	8.30 ±0.95 (4)
Creatinine	(mg/dL)	0.150 ±0.024 (4)	0.115 * ±0.013 (4)	0.015 ** ±0.006 (4)
T-Bil	(mg/dL)	0.058 ±0.010 (4)	0.060 ±0.022 (4)	0.035 ±0.019 (4)

Values are shown as Mean ± S.D..

Figure(s) in parentheses indicate number of animals used for the statistical analysis.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 10-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of blood chemical examinations: Male

Items	Dose (mg/kg/day)	Fourteen-day treatment		
		0	150	750
AST	(IU/L)	76.3 ±9.2 (4)	64.3 ±7.1 (4)	65.3 ±4.6 (4)
ALT	(IU/L)	26.0 ±3.6 (4)	22.3 ±2.2 (4)	25.0 ±2.9 (4)
ALP	(IU/L)	713.0 ±120.4 (4)	669.8 ±57.7 (4)	793.3 ±220.1 (4)
BUN	(mg/dL)	7.55 ±0.71 (4)	6.88 ±2.22 (4)	6.58 ±0.64 (4)
Creatinine	(mg/dL)	0.183 ±0.019 (4)	0.145 * ±0.025 (4)	0.203 ±0.010 (4)
T-Bil	(mg/dL)	0.085 ±0.006 (4)	0.083 ±0.010 (4)	0.048 ** ±0.005 (4)

Values are shown as Mean ± S.D..

Figure(s) in parentheses indicate number of animals used for the statistical analysis.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 10-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of blood chemical examinations: Male

Items	Dose (mg/kg/day)	Twenty-eight-day treatment		
		0	150	750
AST	(IU/L)	59.8 ±1.8 (5)	52.6 ±9.1 (5)	61.0 ±10.9 (5)
ALT	(IU/L)	23.6 ±4.0 (5)	19.2 ±4.9 (5)	23.4 ±9.8 (5)
ALP	(IU/L)	546.0 ±118.7 (5)	490.6 ±101.4 (5)	553.2 ±152.4 (5)
ChE	(IU/L)	59.4 ±15.3 (5)	41.8 ±9.6 (5)	43.6 ±14.2 (5)
γ-GTP	(IU/L)	0.46 ±0.34 (5)	0.34 ±0.11 (5)	0.44 ±0.26 (5)
T-Cho	(mg/dL)	57.6 ±11.0 (5)	52.2 ±9.0 (5)	61.2 ±11.2 (5)
TG	(mg/dL)	77.8 ±17.1 (5)	43.8 ±25.0 (5)	47.4 ±26.2 (5)
BUN	(mg/dL)	9.44 ±0.81 (5)	8.52 ±1.26 (5)	7.40 * ±0.98 (5)
Creatinine	(mg/dL)	0.216 ±0.038 (5)	0.160 ±0.028 (5)	0.148 * ±0.055 (5)
T-Protein	(g/dL)	6.10 ±0.16 (5)	5.16 * ±0.68 (5)	5.48 * ±0.40 (5)
Albumin	(g/dL)	2.80 ±0.14 (5)	2.50 ±0.32 (5)	2.76 ±0.29 (5)
A/G ratio	(-)	0.848 ±0.048 (5)	0.940 ±0.014 (5)	1.012 ** ±0.074 (5)
Glucose	(mg/dL)	155.6 ±23.5 (5)	178.6 ±29.8 (5)	195.6 ±42.7 (5)
T-Bil	(mg/dL)	0.080 ±0.010 (5)	0.050 ±0.010 (5)	0.036 * ±0.051 (5)
TBA	(μmol/L)	33.68 ±18.09 (5)	13.16 ±3.03 (5)	8.50 * ±2.48 (5)
IP	(mg/dL)	11.18 ±0.60 (5)	11.04 ±1.15 (5)	14.08 ** ±1.00 (5)
Ca	(mg/dL)	11.56 ±0.23 (5)	10.92 ±1.04 (5)	11.50 ±0.51 (5)
Na	(mEq/L)	150.0 ±1.2 (5)	149.6 ±1.5 (5)	147.8 ±1.5 (5)
K	(mEq/L)	6.64 ±0.36 (5)	6.90 ±0.39 (5)	7.42 ±0.83 (5)
Cl	(mEq/L)	100.56 ±1.06 (5)	102.26 * ±1.03 (5)	104.04 ** ±0.85 (5)

Values are shown as Mean ± S.D..

Figure(s) in parentheses indicate number of animals used for the statistical analysis.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 11-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of absolute organ weights:Male

Items	Dose (mg/kg/day)	One-day treatment		
		0	150	750
Liver	(g)	4.980 ±0.574 (4)	4.995 ±0.247 (4)	5.410 ±0.353 (4)
Heart	(g)	0.690 ±0.062 (4)	0.680 ±0.042 (4)	0.698 ±0.053 (4)
Kidney(R)	(g)	0.723 ±0.085 (4)	0.748 ±0.028 (4)	0.783 ±0.093 (4)
Kidney(L)	(g)	0.688 ±0.075 (4)	0.705 ±0.017 (4)	0.790 ±0.093 (4)
Testis(R)	(g)	0.710 ±0.120 (4)	0.745 ±0.024 (4)	0.698 ±0.042 (4)
Testis(L)	(g)	0.720 ±0.130 (4)	0.738 ±0.036 (4)	0.715 ±0.048 (4)
Epididymis(R)	(g)	0.083 ±0.017 (4)	0.083 ±0.010 (4)	0.085 ±0.013 (4)
Epididymis(L)	(g)	0.078 ±0.019 (4)	0.073 ±0.013 (4)	0.083 ±0.013 (4)
Ventral prostate	(g)	0.075 ±0.006 (4)	0.088 ±0.026 (4)	0.085 ±0.024 (4)
Dorsolateral prostate	(g)	0.065 ±0.017 (4)	0.060 ±0.008 (4)	0.073 ±0.013 (4)
Brain	(g)	1.753 ±0.046 (4)	1.763 ±0.039 (4)	1.780 ±0.102 (4)
Spleen	(g)	0.383 ±0.078 (4)	0.373 ±0.040 (4)	0.395 ±0.059 (4)
Thymus	(mg)	472.43 ±95.86 (4)	562.98 ±134.09 (4)	475.55 ±82.54 (4)
Pituitary gland	(mg)	5.55 ±0.62 (4)	5.95 ±0.31 (4)	5.75 ±0.49 (4)
Thyroid	(mg)	9.15 ±1.23 (4)	9.95 ±0.87 (4)	11.53 ±3.04 (4)
Adrenals	(mg)	35.18 ±5.57 (4)	32.68 ±2.54 (4)	33.05 ±1.85 (4)
Final body weight	(g)	138.93 ±8.88 (4)	141.03 ±3.96 (4)	140.20 ±5.09 (4)

Values are shown as Mean ± S.D..

Figure(s) in parentheses indicate number of animals used for the statistical analysis.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 11-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of absolute organ weights:Male

Items	Dose (mg/kg/day)	Seven-day treatment		
		0	150	750
Liver	(g)	6.335 ±0.581 (4)	6.468 ±0.418 (4)	6.220 ±0.252 (4)
Heart	(g)	0.825 ±0.056 (4)	0.848 ±0.078 (4)	0.735 ±0.051 (4)
Kidney(R)	(g)	0.870 ±0.095 (4)	0.905 ±0.040 (4)	0.855 ±0.068 (4)
Kidney(L)	(g)	0.833 ±0.072 (4)	0.875 ±0.044 (4)	0.860 ±0.047 (4)
Testis(R)	(g)	1.105 ±0.098 (4)	1.143 ±0.067 (4)	1.100 ±0.042 (4)
Testis(L)	(g)	1.103 ±0.067 (4)	1.108 ±0.102 (4)	1.078 ±0.043 (4)
Epididymis(R)	(g)	0.138 ±0.026 (4)	0.153 ±0.040 (4)	0.130 ±0.000 (4)
Epididymis(L)	(g)	0.138 ±0.017 (4)	0.125 ±0.013 (4)	0.123 ±0.005 (4)
Ventral prostate	(g)	0.143 ±0.017 (4)	0.163 ±0.042 (4)	0.130 ±0.018 (4)
Dorsolateral prostate	(g)	0.128 ±0.022 (4)	0.100 ±0.008 (4)	0.100 ±0.014 (4)
Brain	(g)	1.853 ±0.063 (4)	1.858 ±0.075 (4)	1.808 ±0.050 (4)
Spleen	(g)	0.490 ±0.057 (4)	0.490 ±0.035 (4)	0.443 ±0.126 (4)
Thymus	(mg)	546.03 ±112.77 (4)	511.60 ±29.54 (4)	392.90 * ±13.58 (4)
Pituitary gland	(mg)	7.68 ±0.55 (4)	7.05 ±0.31 (4)	6.53 ** ±0.36 (4)
Thyroid	(mg)	9.78 ±2.20 (4)	11.20 ±1.11 (4)	10.10 ±1.71 (4)
Adrenals	(mg)	37.93 ±3.89 (4)	39.75 ±3.81 (4)	34.38 ±4.21 (4)
Final body weight	(g)	187.33 ±10.98 (4)	189.10 ±4.89 (4)	172.35 * ±4.83 (4)

Values are shown as Mean ± S.D..

Figure(s) in parentheses indicate number of animals used for the statistical analysis.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 11-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of absolute organ weights:Male

Items	Dose (mg/kg/day)	Fourteen-day treatment		
		0	150	750
Liver	(g)	8.680 ±1.906 (4)	8.443 ±0.844 (4)	9.010 ±0.825 (4)
Heart	(g)	1.050 ±0.133 (4)	1.033 ±0.124 (4)	1.035 ±0.121 (4)
Kidney(R)	(g)	1.090 ±0.146 (4)	0.998 ±0.105 (4)	1.100 ±0.132 (4)
Kidney(L)	(g)	1.080 ±0.122 (4)	1.020 ±0.084 (4)	1.070 ±0.112 (4)
Testis(R)	(g)	1.315 ±0.103 (4)	1.413 ±0.173 (4)	1.225 ±0.177 (4)
Testis(L)	(g)	1.308 ±0.100 (4)	1.390 ±0.148 (4)	1.208 ±0.170 (4)
Epididymis(R)	(g)	0.193 ±0.010 (4)	0.205 ±0.017 (4)	0.185 ±0.030 (4)
Epididymis(L)	(g)	0.180 ±0.000 (4)	0.203 ±0.015 (4)	0.175 ±0.021 (4)
Ventral prostate	(g)	0.248 ±0.049 (4)	0.248 ±0.054 (4)	0.185 ±0.034 (4)
Dorsolateral prostate	(g)	0.175 ±0.065 (4)	0.170 ±0.032 (4)	0.133 ±0.015 (4)
Brain	(g)	1.858 ±0.085 (4)	1.975 ±0.116 (4)	1.838 ±0.085 (4)
Spleen	(g)	0.665 ±0.159 (4)	0.675 ±0.100 (4)	0.605 ±0.092 (4)
Thymus	(mg)	718.08 ±120.59 (4)	827.65 ±127.10 (4)	524.75 ±116.92 (4)
Pituitary gland	(mg)	8.83 ±0.96 (4)	7.85 ±1.33 (4)	7.55 ±0.77 (4)
Thyroid	(mg)	12.23 ±1.79 (4)	12.98 ±1.68 (4)	11.15 ±2.62 (4)
Adrenals	(mg)	41.85 ±8.42 (4)	42.28 ±2.07 (4)	41.38 ±6.62 (4)
Final body weight	(g)	258.98 ±24.26 (4)	238.03 ±15.84 (4)	230.90 ±15.15 (4)

Values are shown as Mean ± S.D..

Figure(s) in parentheses indicate number of animals used for the statistical analysis.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 11-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of absolute organ weights:Male

Items	Dose (mg/kg/day)	Twenty-eight-day treatment		
		0	150	750
Liver	(g)	10.554 ±1.675 (5)	10.686 ±1.738 (5)	10.564 ±1.475 (5)
Heart	(g)	1.266 ±0.194 (5)	1.210 ±0.126 (5)	1.126 ±0.181 (5)
Kidney(R)	(g)	1.190 ±0.149 (5)	1.314 ±0.144 (5)	1.360 ±0.152 (5)
Kidney(L)	(g)	1.208 ±0.162 (5)	1.298 ±0.146 (5)	1.312 ±0.153 (5)
Testis(R)	(g)	1.600 ±0.102 (5)	1.372 ±0.441 (5)	1.450 ±0.318 (5)
Testis(L)	(g)	1.578 ±0.111 (5)	1.410 ±0.483 (5)	1.526 ±0.176 (5)
Epididymis(R)	(g)	0.376 ±0.021 (5)	0.370 ±0.070 (5)	0.334 ±0.067 (5)
Epididymis(L)	(g)	0.360 ±0.034 (5)	0.372 ±0.095 (5)	0.354 ±0.038 (5)
Ventral prostate	(g)	0.424 ±0.088 (5)	0.408 ±0.093 (5)	0.288 * ±0.062 (5)
Dorsolateral prostate	(g)	0.328 ±0.029 (5)	0.330 ±0.025 (5)	0.252 ** ±0.040 (5)
Seminal vesicle	(g)	0.850 ±0.135 (5)	0.914 ±0.098 (5)	0.698 ±0.154 (5)
Brain	(g)	1.946 ±0.098 (5)	2.014 ±0.064 (5)	1.942 ±0.034 (5)
Spleen	(g)	0.634 ±0.054 (5)	0.592 ±0.108 (5)	1.056 ±0.448 (5)
Thymus	(mg)	537.20 ±119.07 (5)	523.10 ±69.40 (5)	517.32 ±44.24 (5)
Pituitary gland	(mg)	9.82 ±0.59 (5)	10.04 ±1.32 (5)	8.28 ±1.11 (5)
Thyroid	(mg)	15.84 ±4.27 (5)	20.18 ±2.33 (5)	14.14 ±2.00 (5)
Adrenals	(mg)	53.72 ±3.15 (5)	48.60 ±3.10 (5)	47.28 ±8.16 (5)
Final body weight	(g)	338.46 ±33.94 (5)	342.60 ±37.44 (5)	295.30 ±25.48 (5)

Values are shown as Mean ± S.D..

Figure(s) in parentheses indicate number of animals used for the statistical analysis.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 12-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of relative organ weights:Male

Items	Dose (mg/kg/day)	One-day treatment		
		0	150	750
Liver	(g/100g)	3.580 ±0.236 (4)	3.543 ±0.107 (4)	3.855 ±0.122 (4)
Heart	(g/100g)	0.498 ±0.038 (4)	0.483 ±0.039 (4)	0.500 ±0.048 (4)
Kidney(R)	(g/100g)	0.518 ±0.029 (4)	0.530 ±0.022 (4)	0.560 ±0.050 (4)
Kidney(L)	(g/100g)	0.493 ±0.025 (4)	0.500 ±0.023 (4)	0.563 * ±0.050 (4)
Testis(R)	(g/100g)	0.508 ±0.060 (4)	0.530 ±0.026 (4)	0.495 ±0.034 (4)
Testis(L)	(g/100g)	0.515 ±0.062 (4)	0.523 ±0.029 (4)	0.513 ±0.032 (4)
Epididymis(R)	(g/100g)	0.060 ±0.008 (4)	0.058 ±0.005 (4)	0.060 ±0.008 (4)
Epididymis(L)	(g/100g)	0.055 ±0.010 (4)	0.050 ±0.008 (4)	0.060 ±0.008 (4)
Ventral prostate	(g/100g)	0.053 ±0.005 (4)	0.063 ±0.021 (4)	0.060 ±0.014 (4)
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.045 ±0.010 (4)	0.043 ±0.005 (4)	0.053 ±0.013 (4)
Brain	(g/100g)	1.265 ±0.082 (4)	1.248 ±0.025 (4)	1.270 ±0.038 (4)
Spleen	(g/100g)	0.278 ±0.055 (4)	0.263 ±0.029 (4)	0.283 ±0.043 (4)
Thymus	(mg/100g)	343.78 ±87.94 (4)	398.10 ±87.97 (4)	338.65 ±53.23 (4)
Pituitary gland	(mg/100g)	4.00 ±0.29 (4)	4.23 ±0.28 (4)	4.08 ±0.22 (4)
Thyroid	(mg/100g)	6.58 ±0.83 (4)	7.05 ±0.54 (4)	8.18 ±1.94 (4)
Adrenals	(mg/100g)	25.28 ±3.17 (4)	23.18 ±1.94 (4)	23.58 ±1.62 (4)
Final body weight	(g)	138.93 ±8.88 (4)	141.03 ±3.96 (4)	140.20 ±5.09 (4)

Values are shown as Mean ± S.D..

Figure(s) in parentheses indicate number of animals used for the statistical analysis.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 12-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of relative organ weights: Male

Items	Dose (mg/kg/day)	Seven-day treatment		
		0	150	750
Liver	(g/100g)	3.375 ±0.126 (4)	3.420 ±0.196 (4)	3.605 ±0.079 (4)
Heart	(g/100g)	0.440 ±0.008 (4)	0.448 ±0.040 (4)	0.428 ±0.025 (4)
Kidney(R)	(g/100g)	0.468 ±0.045 (4)	0.480 ±0.016 (4)	0.498 ±0.035 (4)
Kidney(L)	(g/100g)	0.445 ±0.034 (4)	0.463 ±0.015 (4)	0.500 * ±0.024 (4)
Testis(R)	(g/100g)	0.590 ±0.026 (4)	0.605 ±0.019 (4)	0.638 ±0.036 (4)
Testis(L)	(g/100g)	0.588 ±0.013 (4)	0.585 ±0.042 (4)	0.625 ±0.034 (4)
Epididymis(R)	(g/100g)	0.073 ±0.010 (4)	0.080 ±0.022 (4)	0.075 ±0.006 (4)
Epididymis(L)	(g/100g)	0.073 ±0.010 (4)	0.068 ±0.010 (4)	0.073 ±0.005 (4)
Ventral prostate	(g/100g)	0.075 ±0.013 (4)	0.085 ±0.025 (4)	0.075 ±0.013 (4)
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.068 ±0.015 (4)	0.053 ±0.005 (4)	0.058 ±0.010 (4)
Brain	(g/100g)	0.993 ±0.046 (4)	0.983 ±0.046 (4)	1.050 ±0.047 (4)
Spleen	(g/100g)	0.263 ±0.021 (4)	0.258 ±0.013 (4)	0.255 ±0.069 (4)
Thymus	(mg/100g)	291.73 ±57.89 (4)	270.95 ±22.06 (4)	228.13 * ±9.95 (4)
Pituitary gland	(mg/100g)	4.13 ±0.33 (4)	3.73 ±0.15 (4)	3.78 ±0.25 (4)
Thyroid	(mg/100g)	5.28 ±1.50 (4)	5.95 ±0.71 (4)	5.85 ±0.83 (4)
Adrenals	(mg/100g)	20.23 ±1.06 (4)	21.03 ±1.82 (4)	19.95 ±2.13 (4)
Final body weight	(g)	187.33 ±10.98 (4)	189.10 ±4.89 (4)	172.35 * ±4.83 (4)

Values are shown as Mean ± S.D..

Figure(s) in parentheses indicate number of animals used for the statistical analysis.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 12-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of relative organ weights:Male

Items	Dose (mg/kg/day)	Fourteen-day treatment		
		0	150	750
Liver	(g/100g)	3.323 ±0.444 (4)	3.543 ±0.136 (4)	3.900 * ±0.181 (4)
Heart	(g/100g)	0.403 ±0.022 (4)	0.435 ±0.031 (4)	0.448 ±0.026 (4)
Kidney(R)	(g/100g)	0.420 ±0.037 (4)	0.418 ±0.049 (4)	0.475 ±0.033 (4)
Kidney(L)	(g/100g)	0.420 ±0.029 (4)	0.430 ±0.039 (4)	0.465 ±0.034 (4)
Testis(R)	(g/100g)	0.510 ±0.077 (4)	0.593 ±0.063 (4)	0.533 ±0.076 (4)
Testis(L)	(g/100g)	0.510 ±0.075 (4)	0.585 ±0.048 (4)	0.520 ±0.069 (4)
Epididymis(R)	(g/100g)	0.075 ±0.013 (4)	0.088 ±0.005 (4)	0.078 ±0.010 (4)
Epididymis(L)	(g/100g)	0.068 ±0.010 (4)	0.088 * ±0.005 (4)	0.075 ±0.010 (4)
Ventral prostate	(g/100g)	0.093 ±0.013 (4)	0.105 ±0.019 (4)	0.078 ±0.010 (4)
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.068 ±0.021 (4)	0.070 ±0.012 (4)	0.058 ±0.010 (4)
Brain	(g/100g)	0.720 ±0.039 (4)	0.833 * ±0.026 (4)	0.798 ±0.079 (4)
Spleen	(g/100g)	0.255 ±0.040 (4)	0.280 ±0.027 (4)	0.260 ±0.022 (4)
Thymus	(mg/100g)	276.15 ±26.58 (4)	347.95 ±48.93 (4)	229.28 ±62.34 (4)
Pituitary gland	(mg/100g)	3.40 ±0.08 (4)	3.28 ±0.42 (4)	3.28 ±0.35 (4)
Thyroid	(mg/100g)	4.68 ±0.33 (4)	5.45 ±0.68 (4)	4.85 ±1.36 (4)
Adrenals	(mg/100g)	16.03 ±1.96 (4)	17.78 ±0.96 (4)	17.90 ±2.46 (4)
Final body weight	(g)	258.98 ±24.26 (4)	238.03 ±15.84 (4)	230.90 ±15.15 (4)

Values are shown as Mean ± S.D..

Figure(s) in parentheses indicate number of animals used for the statistical analysis.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 12-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of relative organ weights:Male

Items	Dose (mg/kg/day)	Twenty-eight-day treatment		
		0	150	750
Liver	(g/100g)	3.106 ±0.211 (5)	3.108 ±0.199 (5)	3.564 ** ±0.211 (5)
Heart	(g/100g)	0.372 ±0.035 (5)	0.354 ±0.018 (5)	0.380 ±0.042 (5)
Kidney(R)	(g/100g)	0.352 ±0.013 (5)	0.386 ** ±0.011 (5)	0.458 ** ±0.013 (5)
Kidney(L)	(g/100g)	0.358 ±0.016 (5)	0.380 ±0.014 (5)	0.442 ** ±0.019 (5)
Testis(R)	(g/100g)	0.474 ±0.034 (5)	0.394 ±0.113 (5)	0.490 ±0.091 (5)
Testis(L)	(g/100g)	0.468 ±0.041 (5)	0.406 ±0.122 (5)	0.516 ±0.040 (5)
Epididymis(R)	(g/100g)	0.112 ±0.016 (5)	0.110 ±0.012 (5)	0.112 ±0.018 (5)
Epididymis(L)	(g/100g)	0.106 ±0.013 (5)	0.110 ±0.019 (5)	0.122 ±0.008 (5)
Ventral prostate	(g/100g)	0.126 ±0.027 (5)	0.122 ±0.026 (5)	0.098 ±0.016 (5)
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.100 ±0.014 (5)	0.096 ±0.005 (5)	0.086 ±0.009 (5)
Seminal vesicle	(g/100g)	0.250 ±0.021 (5)	0.270 ±0.048 (5)	0.236 ±0.051 (5)
Brain	(g/100g)	0.578 ±0.038 (5)	0.596 ±0.069 (5)	0.660 ±0.044 (5)
Spleen	(g/100g)	0.188 ±0.018 (5)	0.168 ±0.018 (5)	0.360 ±0.162 (5)
Thymus	(mg/100g)	157.50 ±21.46 (5)	152.60 ±11.85 (5)	175.90 ±18.06 (5)
Pituitary gland	(mg/100g)	2.94 ±0.21 (5)	2.92 ±0.22 (5)	2.80 ±0.22 (5)
Thyroid	(mg/100g)	4.70 ±1.20 (5)	5.98 ±1.10 (5)	4.84 ±0.99 (5)
Adrenals	(mg/100g)	15.96 ±1.29 (5)	14.34 ±1.86 (5)	15.94 ±1.55 (5)
Final body weight	(g)	338.46 ±33.94 (5)	342.60 ±37.44 (5)	295.30 ±25.48 (5)

Values are shown as Mean ± S.D..

Figure(s) in parentheses indicate number of animals used for the statistical analysis.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 13-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Summary of macroscopic examinations: One-day treatment

Findings	Male		
	0	150	750
	(mg/kg/day)		
	ss	ss	ss
	4 ^{a)}	4	4
No abnormalities detected	4	4	1
Jejunum			
Whitish change of mucosa	0	0	2
Mesenteric lymph node			
Whitish change	0	0	3

ss, scheduled sacrifice animal.

a) Number of animals examined.

Table 13-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Summary of macroscopic examinations: Seven-day treatment

Findings	Male			(mg/kg/day)
	0	150	750	
	ss	ss	ss	
	4 ^{a)}	4	4	
No abnormalities detected	3	4	1	
Forestomach				
Recessed region of mucosa	0	0	3	
Cecum				
Watery contents	0	0	1	
Kidney				
Pelvic dilatation, unilateral	1	0	0	
Spleen				
Blackish change	0	0	1	

ss, scheduled sacrifice animal.

a) Number of animals examined.

Table 13-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Summary of macroscopic examinations: Fourteen-day treatment

Findings	Male		
	0	150	750 (mg/kg/day)
	ss	ss	ss
	4 ^{a)}	4	4
No abnormalities detected	4	4	3
Spleen			
Blackish change	0	0	1

ss, scheduled sacrifice animal.

a) Number of animals examined.

Table 13-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Summary of macroscopic examinations: Twenty-eight-day treatment

Findings	Male		
	0	150	750 (mg/kg/day)
	ss	ss	ss
	5 ^{a)}	5	5
No abnormalities detected	5	4	1
Forestomach			
Elevation of limiting ridge	0	0	1
Kidney			
Dark brownish change, bilateral	0	0	3
Enlargement, bilateral	0	0	2
Pelvic dilatation, unilateral	0	1	1
Testis			
Small, bilateral	0	1	0
Small, unilateral	0	0	1
Softening, unilateral	0	0	1
Spleen			
Blackish change	0	0	3
Enlargement	0	0	3

ss, scheduled sacrifice animal.

a) Number of animals examined.

Table 14-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of histopathological examinations: One-day treatment

Findings	Grade	Male		
		0	150	750
		(mg/kg/day)		
		ss	ss	ss
		4 ^{a)}	4	4
Forestomach				
No abnormalities detected		4/4 ^{b)}	---	4/4
Glandular stomach				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
Duodenum				
No abnormalities detected		4/4	4/4	2/4
Ulcer	++	0/4	0/4	1/4
	+++	0/4	0/4	1/4
Jejunum				
No abnormalities detected		4/4	4/4	1/4
Vacuolization, cytoplasmic/ epithelium/Villus	+	0/4	0/4	1/4
	++	0/4	0/4	2/4
Ileum				
No abnormalities detected		4/4	4/4	3/4
Vacuolization, cytoplasmic/ epithelium/Villus	+	0/4	0/4	1/4
Cecum				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
Colon				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
Rectum				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
Liver				
No abnormalities detected		4/4	3/4	3/4
Necrosis/Hepatocyte/Focal	+	0/4	1/4	1/4
Kidney				
No abnormalities detected		4/4	4/4	0/4
Dilatation/Distal tubule	+	0/4	0/4	1/4
Necrosis/Proximal tubule	++	0/4	0/4	4/4
Testis				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
Ventral prostate				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
Dorsolateral prostate				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4

ss, scheduled sacrifice animal.

a) Number of animals autopsied.

b) Number of animals affected / Number of animals examined.

---, Not examined.

+, slight; ++, moderate; +++, severe.

Table 14-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of histopathological examinations: One-day treatment

Findings	Grade	Male		
		0	150	750
		(mg/kg/day)		
		ss	ss	ss
		4 ^{a)}	4	4
Bone marrow				
No abnormalities detected		4/4 ^{b)}	---	3/4
Fibro-osseous lesion	++	0/4	---	1/4
Mesenteric lymph node				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
Spleen				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
Thymus				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4

ss, scheduled sacrifice animal.

a) Number of animals autopsied.

b) Number of animals affected / Number of animals examined.

---, Not examined.

++, moderate.

Table 14-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of histopathological examinations: Seven-day treatment

Findings	Grade	Male		
		0	150	750
		(mg/kg/day)		
		ss	ss	ss
		4 ^{a)}	4	4
Forestomach				
No abnormalities detected		4/4 ^{b)}	4/4	1/4
Erosion	+	0/4	0/4	3/4
Glandular stomach				
No abnormalities detected		4/4	4/4	4/4
Duodenum				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
Jejunum				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
Ileum				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
Cecum				
No abnormalities detected		4/4	4/4	4/4
Colon				
No abnormalities detected		4/4	4/4	2/4
Hyperplasia/Mucosa	+	0/4	0/4	2/4
Rectum				
No abnormalities detected		4/4	4/4	2/4
Hyperplasia/Mucosa	+	0/4	0/4	2/4
Liver				
No abnormalities detected		4/4	3/4	0/4
Ground glass appearance/ Hepatocyte/Periportal	+	0/4	0/4	2/4
Hypertrophy/Hepatocyte/Periportal	+	0/4	0/4	4/4
Necrosis/Hepatocyte/Focal	+	0/4	1/4	1/4
Kidney				
No abnormalities detected		2/4	4/4	0/4
Cyst/Medulla	+	1/4	0/4	1/4
Cyst/Subcapsule	+	1/4	0/4	1/4
Dilatation/Pelvis	++	1/4	0/4	0/4
Regeneration/Proximal tubule	++	0/4	0/4	4/4
Testis				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4

ss, scheduled sacrifice animal.

a) Number of animals autopsied.

b) Number of animals affected / Number of animals examined.

---, Not examined.

+, slight; ++, moderate.

Table 14-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of histopathological examinations: Seven-day treatment

Findings	Grade	Male		
		0	150	750
		(mg/kg/day)		
		ss	ss	ss
		4 ^{a)}	4	4
Ventral prostate				
No abnormalities detected		4/4 ^{b)}	---	4/4
Dorsolateral prostate				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
Bone marrow				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
Mesenteric lymph node				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
Spleen				
No abnormalities detected		4/4	4/4	3/4
Congestion	+	0/4	0/4	1/4
Thymus				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4

ss, scheduled sacrifice animal.

a) Number of animals autopsied.

b) Number of animals affected / Number of animals examined.

—, Not examined.

+, slight.

Table 14-5 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of histopathological examinations: Fourteen-day treatment

Findings	Grade	Male		
		0	150	750
		(mg/kg/day)		
		ss	ss	ss
		4 ^{a)}	4	4
Forestomach				
No abnormalities detected		4/4 ^{b)}	4/4	3/4
Hyperplasia, squamous cell/ Limiting ridge	+	0/4	0/4	1/4
Glandular stomach				
No abnormalities detected		4/4	4/4	4/4
Duodenum				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
Jejunum				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
Ileum				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
Cecum				
No abnormalities detected		4/4	4/4	4/4
Colon				
No abnormalities detected		4/4	4/4	1/4
Hyperplasia/Mucosa	+	0/4	0/4	3/4
Rectum				
No abnormalities detected		4/4	4/4	2/4
Hyperplasia/Mucosa	+	0/4	0/4	2/4
Liver				
No abnormalities detected		4/4	2/4	0/4
Ground glass appearance/ Hepatocyte/Periportal	±	0/4	1/4	0/4
	+	0/4	0/4	2/4
Hypertrophy/Hepatocyte/Periportal	±	0/4	1/4	0/4
	+	0/4	0/4	4/4
Necrosis/Hepatocyte/Focal	+	0/4	1/4	0/4
Kidney				
No abnormalities detected		4/4	4/4	2/4
Regeneration/Proximal tubule	+	0/4	0/4	1/4
	++	0/4	0/4	1/4
Testis				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4

ss, scheduled sacrifice animal.

a) Number of animals autopsied.

b) Number of animals affected / Number of animals examined.

---, Not examined.

±, very slight; +, slight; ++, moderate.

Table 14-6 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Summary of histopathological examinations: Fourteen-day treatment

Findings	Grade	Male		
		0	150	750
		(mg/kg/day)		
		ss	ss	ss
		4 ^{a)}	4	4
Ventral prostate				
No abnormalities detected		4/4 ^{b)}	---	4/4
Dorsolateral prostate				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
Bone marrow				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
Mesenteric lymph node				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
Spleen				
No abnormalities detected		4/4	3/4	3/4
Congestion	+	0/4	1/4	1/4
Thymus				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4

ss, scheduled sacrifice animal.

a) Number of animals autopsied.

b) Number of animals affected / Number of animals examined.

---, Not examined.

+, slight.

Table 14-7 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of histopathological examinations: Twenty-eight-day treatment

Findings	Grade	Male		
		0	150	750
		(mg/kg/day)		
		ss	ss	ss
		5 ^{a)}	5	5
Trachea				
No abnormalities detected		5/5 ^{b)}	---	5/5
Lung				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
Submandibular gland				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
Forestomach				
No abnormalities detected		5/5	5/5	3/5
Hyperplasia, squamous cell/ Limiting ridge	+	0/5	0/5	1/5
	++	0/5	0/5	1/5
Glandular stomach				
No abnormalities detected		5/5	5/5	5/5
Duodenum				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
Jejunum				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
Ileum				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
Cecum				
No abnormalities detected		5/5	5/5	2/5
Cellular infiltration/Submucosa	+	0/5	0/5	2/5
	+	0/5	0/5	2/5
Hyperplasia/Mucosa	++	0/5	0/5	1/5
Colon				
No abnormalities detected		5/5	5/5	1/5
Hyperplasia/Mucosa	+	0/5	0/5	4/5
Rectum				
No abnormalities detected		5/5	5/5	1/5
Hyperplasia/Mucosa	+	0/5	0/5	4/5
Pancreas				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5

ss, scheduled sacrifice animal.

a) Number of animals autopsied.

b) Number of animals affected / Number of animals examined.

---, Not examined.

+, slight; ++, moderate.

Table 14-8 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Summary of histopathological examinations: Twenty-eight-day treatment

Findings	Grade	Male		
		0	150	750
		(mg/kg/day)		
		ss	ss	ss
		5 ^{a)}	5	5
Liver				
No abnormalities detected		3/5 ^{b)}	4/5	0/5
Deposit, pigment/Sinusoid	+	0/5	0/5	1/5
Ground glass appearance/ Hepatocyte/Periportal	+	0/5	0/5	4/5
Hypertrophy/Hepatocyte/Periportal	+	0/5	0/5	5/5
Microgranuloma	+	2/5	1/5	0/5
Heart				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
Kidney				
No abnormalities detected		5/5	4/5	2/5
Deposit, pigment/Proximal tubule	+	0/5	0/5	3/5
Dilatation/Pelvis	+	0/5	1/5	1/5
Regeneration/Proximal tubule	+	0/5	0/5	1/5
Urinary bladder				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
Testis				
No abnormalities detected		5/5	0/1	4/5
Atrophy, tubular/Diffuse	++	0/5	1/1	0/5
Atrophy, tubular/Focal	+++	0/5	0/1	1/5
Hyperplasia, interstitial cell/Diffuse	+	0/5	1/1	0/5
Epididymis				
No abnormalities detected		5/5	---	4/5
Cell debris/Lumen/Unilateral	+	0/5	---	1/5
Ventral prostate				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
Dorsolateral prostate				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
Coagulating gland				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
Seminal vesicle				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
Spinal cord				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
Sciatic nerve				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5

ss, scheduled sacrifice animal.

a) Number of animals autopsied.

b) Number of animals affected / Number of animals examined.

---, Not examined.

+, slight; ++, moderate.

Table 14-9 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of histopathological examinations: Twenty-eight-day treatment

Findings	Grade	Male		
		0	150	750
		(mg/kg/day)		
		ss	ss	ss
		5 ^{a)}	5	5
Bone marrow				
No abnormalities detected		5/5 ^{b)}	---	5/5
Axillar lymph node				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
Mesenteric lymph node				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
Spleen				
No abnormalities detected		5/5	5/5	1/5
Congestion	+	0/5	0/5	3/5
	±	0/5	0/5	1/5
Deposit, pigment/Red pulp	+	0/5	0/5	1/5
	++	0/5	0/5	1/5
	+++	0/5	0/5	1/5
Hematopoiesis, extramedullary, increased	+	0/5	0/5	2/5
	++	0/5	0/5	1/5
Thymus				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
Thyroid				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
Parathyroid				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
Adrenal				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
Eye ball				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
Skeletal muscle				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
Bone				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
Mammary gland				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5

ss, scheduled sacrifice animal.

a) Number of animals autopsied.

b) Number of animals affected / Number of animals examined.

---, Not examined.

±, very slight; +, slight; ++, moderate; +++, severe.

Appendix 1-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Clinical signs of individual animals
 0 mg/kg/day

Signs	Sex	Administration period					(day)
		1	2-7	8-14	15-21	22-28	
No abnormalities detected	Male	1 ^{a)} 2, 3, 4,	5, 6, 7, 8,	9, 10, 11,	13, 14, 15,	13, 14, 15,	
		5, 6, 7, 8,	9, 10, 11,	12, 13, 14,	16, 17	16, 17	
		9, 10, 11,	12, 13, 14,	15, 16, 17			
		12, 13, 14,	15, 16, 17				

a) Animal number.

Appendix 1-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Clinical signs of individual animals
 150 mg/kg/day

Signs	Sex	Administration period					(day)
		1	2-7	8-14	15-21	22-28	
No abnormalities detected	Male	18, ^{a)} 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34					
Yellow-orange urine	Male		22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34	26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34	30, 31, 32, 33, 34	30, 31, 32, 33, 34	
Soft stool	Male		22, 23, 25, 26, 29	28, 31		30, 31, 32, 33, 34	
Diarrhea	Male		22, 23, 24, 25, 28, 30, 31	26, 27	30, 31	30, 32, 33	
Salivation (disappeared within 15 minutes after dosing)	Male				31	30, 32	

a) Animal number.

Appendix 1-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Clinical signs of individual animals
 750 mg/kg/day

Signs	Sex	Administration period					(day)
		1	2-7	8-14	15-21	22-28	
No abnormalities detected	Male	35, ^{a)} 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51					
Yellow-orange urine	Male		39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 51	43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51	47, 48, 49, 50, 51	47, 48, 49, 50, 51	
Soft stool	Male		39, 41, 42, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51	43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51	47, 48, 49, 50	47, 48, 49, 50, 51	
Diarrhea	Male		39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 51	43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51	47, 48, 49, 50, 51	47, 48, 49, 50, 51	
Salivation (disappeared within 15 minutes after dosing)	Male		50, 51	43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51	47, 48, 49, 50, 51	47, 48, 49, 50, 51	

a) Animal number.

Appendix 2-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Detailed clinical observations of individual animals (Predosing)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Removal from cage	
			Ease of removal	Vocalization
Male	0	13	0	0
		14	0	0
		15	0	0
		16	0	0
		17	0	+1
	150	30	0	0
		31	0	0
		32	0	0
		33	0	+1
		34	0	+1
	750	47	0	0
		48	0	0
		49	0	0
		50	0	0
51		0	0	

Appendix 2-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Detailed clinical observations of individual animals (week 1)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Removal from cage	
			Ease of removal	Vocalization
Male	0	13	0	0
		14	0	+1
		15	-1	0
		16	0	0
		17	0	+1
	150	30	0	0
		31	-1	0
		32	0	0
		33	0	0
		34	0	0
	750	47	0	0
		48	0	0
		49	0	0
		50	0	0
		51	0	0

Appendix 2-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Detailed clinical observations of individual animals (week 2)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Removal from cage	
			Ease of removal	Vocalization
Male	0	13	0	0
		14	0	0
		15	0	+1
		16	0	0
		17	0	+1
	150	30	0	0
		31	0	0
		32	0	+1
		33	0	0
		34	0	+1
	750	47	0	0
		48	0	+1
		49	0	0
		50	0	0
		51	0	0

Appendix 2-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Detailed clinical observations of individual animals (week 3)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Removal from cage	
			Ease of removal	Vocalization
Male	0	13	+1	0
		14	0	0
		15	-1	+1
		16	0	0
		17	0	0
	150	30	-1	0
		31	0	0
		32	0	0
		33	0	0
		34	0	+1
	750	47	0	0
		48	-1	0
		49	0	0
		50	0	0
		51	0	0

Appendix 2-5 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Detailed clinical observations of individual animals (week 4)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Removal from cage	
			Ease of removal	Vocalization
Male	0	13	0	0
		14	0	0
		15	0	+1
		16	0	0
		17	0	0
	150	30	0	0
		31	0	0
		32	0	+1
		33	0	0
		34	0	+1
	750	47	0	0
		48	0	0
		49	+1	0
		50	0	0
		51	0	0

Appendix 2-6 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

Detailed clinical observations of individual animals (Predosing)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations						
			Muscle tone	Subnormal temperature	Piloerection	Staining hair	Unkempt hair	Paleness	Reddening
Male	0	13	0	-	-	-	-	-	-
		14	0	-	-	-	-	-	-
		15	0	-	-	-	-	-	-
		16	0	-	-	-	-	-	-
		17	0	-	-	-	-	-	-
	150	30	0	-	-	-	-	-	-
		31	0	-	-	-	-	-	-
		32	0	-	-	-	-	-	-
		33	0	-	-	-	-	-	-
		34	0	-	-	-	-	-	-
	750	47	0	-	-	-	-	-	-
		48	0	-	-	-	-	-	-
		49	0	-	-	-	-	-	-
		50	0	-	-	-	-	-	-
51		0	-	-	-	-	-	-	

Appendix 2-7 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Detailed clinical observations of individual animals (week 1)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations						
			Muscle tone	Subnormal temperature	Piloerection	Staining hair	Unkempt hair	Paleness	Reddening
Male	0	13	0	-	-	-	-	-	-
		14	0	-	-	-	-	-	-
		15	0	-	-	-	-	-	-
		16	0	-	-	-	-	-	-
		17	0	-	-	-	-	-	-
	150	30	0	-	-	-	-	-	-
		31	0	-	-	-	-	-	-
		32	0	-	-	-	-	-	-
		33	0	-	-	-	-	-	-
		34	0	-	-	-	-	-	-
	750	47	0	-	-	-	-	-	-
		48	0	-	-	-	-	-	-
		49	0	-	-	-	-	-	-
		50	0	-	-	-	-	-	-
		51	0	-	-	-	-	-	-

Appendix 2-8 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Detailed clinical observations of individual animals (week 2)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations						
			Muscle tone	Subnormal temperature	Piloerection	Staining hair	Unkempt hair	Paleness	Reddening
Male	0	13	0	-	-	-	-	-	-
		14	0	-	-	-	-	-	-
		15	0	-	-	-	-	-	-
		16	0	-	-	-	-	-	-
		17	0	-	-	-	-	-	-
	150	30	0	-	-	-	-	-	-
		31	0	-	-	-	-	-	-
		32	0	-	-	-	-	-	-
		33	0	-	-	-	-	-	-
		34	0	-	-	-	-	-	-
	750	47	0	-	-	-	-	-	-
		48	0	-	-	-	-	-	-
		49	0	-	-	-	-	-	-
		50	0	-	-	-	-	-	-
		51	0	-	-	-	-	-	-

Appendix 2-9 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Detailed clinical observations of individual animals (week 3)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations						
			Muscle tone	Subnormal temperature	Piloerection	Staining hair	Unkempt hair	Paleness	Reddening
Male	0	13	0	-	-	-	-	-	-
		14	0	-	-	-	-	-	-
		15	0	-	-	-	-	-	-
		16	0	-	-	-	-	-	-
		17	0	-	-	-	-	-	-
	150	30	0	-	-	-	-	-	-
		31	0	-	-	-	-	-	-
		32	0	-	-	-	-	-	-
		33	0	-	-	-	-	-	-
		34	0	-	-	-	-	-	-
	750	47	0	-	-	-	-	-	-
		48	0	-	-	-	-	-	-
		49	0	-	-	-	-	-	-
		50	0	-	-	-	-	-	-
		51	0	-	-	-	-	-	-

Appendix 2-10 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Detailed clinical observations of individual animals (week 4)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations						
			Muscle tone	Subnormal temperature	Piloerection	Staining hair	Unkempt hair	Paleness	Reddening
Male	0	13	0	-	-	-	-	-	-
		14	0	-	-	-	-	-	-
		15	0	-	-	-	-	-	-
		16	0	-	-	-	-	-	-
		17	0	-	-	-	-	-	-
	150	30	0	-	-	-	-	-	-
		31	0	-	-	-	-	-	-
		32	0	-	-	-	-	-	-
		33	0	-	-	-	-	-	-
		34	0	-	-	-	-	-	-
	750	47	0	-	-	-	-	-	-
		48	0	-	-	-	-	-	-
		49	0	-	-	-	-	-	-
		50	0	-	-	-	-	-	-
51		0	-	-	-	-	-	-	

Appendix 2-11 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

Detailed clinical observations of individual animals (Predosing)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	Secretion
Male	0	13	-	-	-	0	-	-
		14	-	-	-	0	-	-
		15	-	-	-	0	-	-
		16	-	-	-	0	-	-
		17	-	-	-	0	-	-
	150	30	-	-	-	0	-	-
		31	-	-	-	0	-	-
		32	-	-	-	0	-	-
		33	-	-	-	0	-	-
		34	-	-	-	0	-	-
	750	47	-	-	-	0	-	-
		48	-	-	-	0	-	-
		49	-	-	-	0	-	-
		50	-	-	-	0	-	-
		51	-	-	-	0	-	-

Appendix 2-12 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Detailed clinical observations of individual animals (week 1)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	Secretion
Male	0	13	-	-	-	0	-	-
		14	-	-	-	0	-	-
		15	-	-	-	0	-	-
		16	-	-	-	0	-	-
		17	-	-	-	0	-	-
	150	30	-	-	-	0	-	-
		31	-	-	-	0	-	-
		32	-	-	-	0	-	-
		33	-	-	-	0	-	-
		34	-	-	-	0	-	-
	750	47	-	-	-	0	-	-
		48	-	-	-	0	-	-
		49	-	-	-	0	-	-
		50	-	-	-	0	-	-
		51	-	-	-	0	-	-

Appendix 2-13 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Detailed clinical observations of individual animals (week 2)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	Secretion
Male	0	13	-	-	-	0	-	-
		14	-	-	-	0	-	-
		15	-	-	-	0	-	-
		16	-	-	-	0	-	-
		17	-	-	-	0	-	-
	150	30	-	-	-	0	-	-
		31	-	-	-	0	-	-
		32	-	-	-	0	-	-
		33	-	-	-	0	-	-
		34	-	-	-	0	-	-
	750	47	-	-	-	0	-	-
		48	-	-	-	0	-	-
		49	-	-	-	0	-	-
		50	-	-	-	0	-	-
		51	-	-	-	0	-	-

Appendix 2-14 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Detailed clinical observations of individual animals (week 3)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	Secretion
Male	0	13	-	-	-	0	-	-
		14	-	-	-	0	-	-
		15	-	-	-	0	-	-
		16	-	-	-	0	-	-
		17	-	-	-	0	-	-
	150	30	-	-	-	0	-	-
		31	-	-	-	0	-	-
		32	-	-	-	0	-	-
		33	-	-	-	0	-	-
		34	-	-	-	0	-	-
	750	47	-	-	-	0	-	-
		48	-	-	-	0	-	-
		49	-	-	-	0	-	-
		50	-	-	-	0	-	-
		51	-	-	-	0	-	-

Appendix 2-15 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Detailed clinical observations of individual animals (week 4)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	Secretion
Male	0	13	-	-	-	0	-	-
		14	-	-	-	0	-	-
		15	-	-	-	0	-	-
		16	-	-	-	0	-	-
		17	-	-	-	0	-	-
	150	30	-	-	-	0	-	-
		31	-	-	-	0	-	-
		32	-	-	-	0	-	-
		33	-	-	-	0	-	-
		34	-	-	-	0	-	-
	750	47	-	-	-	0	-	-
		48	-	-	-	0	-	-
		49	-	-	-	0	-	-
		50	-	-	-	0	-	-
		51	-	-	-	0	-	-

Appendix 2-16 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Detailed clinical observations of individual animals (Predosing)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure	Gait
Male	0	13	0	0	0	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
		16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
	150	30	0	0	0	-	-
		31	0	0	0	-	-
		32	0	0	0	-	-
		33	0	0	0	-	-
		34	0	0	0	-	-
	750	47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
		51	0	0	0	-	-

Appendix 2-17 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Detailed clinical observations of individual animals (week 1)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure	Gait
Male	0	13	0	0	0	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
		16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
	150	30	0	0	0	-	-
		31	0	0	0	-	-
		32	0	0	0	-	-
		33	0	0	0	-	-
		34	0	0	0	-	-
	750	47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
51		0	0	0	-	-	

Appendix 2-18 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Detailed clinical observations of individual animals (week 2)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure	Gait
Male	0	13	0	0	0	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
		16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
	150	30	0	0	0	-	-
		31	0	0	0	-	-
		32	0	0	0	-	-
		33	0	0	0	-	-
		34	0	0	0	-	-
	750	47	0	-1	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	-1	0	-	-
51		0	-1	0	-	-	

Appendix 2-19 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Detailed clinical observations of individual animals (week 3)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure	Gait
Male	0	13	0	0	0	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
		16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
	150	30	0	0	0	-	-
		31	0	0	0	-	-
		32	0	0	0	-	-
		33	0	0	0	-	-
		34	0	0	0	-	-
	750	47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
		51	0	0	0	-	-

Appendix 2-20 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Detailed clinical observations of individual animals (week 4)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure	Gait
Male	0	13	0	0	0	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
		16	0	+1	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
	150	30	0	0	0	-	-
		31	0	0	0	-	-
		32	0	0	0	-	-
		33	0	0	0	-	-
		34	0	0	0	-	-
	750	47	0	-1	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
		51	0	0	0	-	-

Appendix 2-21 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

Detailed clinical observations of individual animals (Predosing)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior	Abnormal behavior
Male	0	13	0	0	0	-	-
		14	0	0	2	-	-
		15	0	0	0	-	-
		16	0	2	3	-	-
		17	0	0	6	-	-
	150	30	0	0	3	-	-
		31	0	0	0	-	-
		32	0	1	1	-	-
		33	0	0	1	-	-
		34	0	0	1	-	-
		750	47	0	0	0	-
	48		0	0	2	-	-
	49		0	0	9	-	-
	50		0	0	0	-	-
51	0		0	1	-	-	

Appendix 2-22 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Detailed clinical observations of individual animals (week 1)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior	Abnormal behavior
Male	0	13	0	0	2	-	-
		14	0	0	1	-	-
		15	0	0	0	-	-
		16	0	0	0	-	-
		17	0	1	0	-	-
	150	30	0	0	0	-	-
		31	0	0	0	-	-
		32	0	0	5	-	-
		33	0	0	3	-	-
		34	0	0	0	-	-
	750	47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	1	8	-	-
		50	0	0	0	-	-
		51	0	0	1	-	-

Appendix 2-23 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Detailed clinical observations of individual animals (week 2)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior	Abnormal behavior
Male	0	13	0	0	0	-	-
		14	0	2	0	-	-
		15	0	0	1	-	-
		16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
	150	30	0	0	0	-	-
		31	0	0	1	-	-
		32	0	1	0	-	-
		33	0	0	0	-	-
		34	0	0	0	-	-
	750	47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	6	-	-
		50	0	0	0	-	-
51		0	0	0	-	-	

Appendix 2-24 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Detailed clinical observations of individual animals (week 3)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior	Abnormal behavior
Male	0	13	0	0	0	-	-
		14	0	2	2	-	-
		15	0	0	0	-	-
		16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
	150	30	0	0	0	-	-
		31	0	0	0	-	-
		32	0	1	1	-	-
		33	0	0	0	-	-
		34	0	0	0	-	-
	750	47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	1	-	-
		50	0	0	0	-	-
51		0	2	0	-	-	

Appendix 2-25 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Detailed clinical observations of individual animals (week 4)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior	Abnormal behavior
Male	0	13	0	0	0	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
		16	0	0	0	-	-
		17	0	1	0	-	-
	150	30	0	0	0	-	-
		31	0	0	0	-	-
		32	0	2	0	-	-
		33	0	0	0	-	-
		34	0	0	0	-	-
	750	47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	1	-	-
		50	0	0	0	-	-
		51	0	0	1	-	-

Appendix 3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Reflex of individual animals (week 4)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Sensorimotor function				
			Approach contact/ touch response	Pinna response	Pain response (tail pinch)	Pupillary reflex	Air righting reflex
Male	0	13	0	0	0	+	+
		14	0	0	0	+	+
		15	0	0	0	+	+
		16	0	0	0	+	+
		17	0	0	0	+	+
	150	30	0	0	0	+	+
		31	0	0	0	+	+
		32	0	0	0	+	+
		33	0	0	0	+	+
		34	0	0	0	+	+
	750	47	0	0	0	+	+
		48	0	0	0	+	+
		49	0	0	0	+	+
		50	0	0	0	+	+
		51	0	0	0	+	+

Appendix 4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Grip strength of individual animals (week 4)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Forelimb (g)			Hindlimb (g)		
			Trial 1	Trial 2	Mean	Trial 1	Trial 2	Mean
Male	0	13	456	439	448	536	481	509
		14	427	419	423	373	405	389
		15	441	429	435	416	476	446
		16	476	454	465	473	436	455
		17	426	488	457	451	489	470
	150	30	514	498	506	451	476	464
		31	431	436	434	517	465	491
		32	479	411	445	459	446	453
		33	489	477	483	465	478	472
		34	491	469	480	509	492	501
	750	47	362	401	382	369	422	396
		48	436	411	424	453	433	443
		49	489	466	478	475	452	464
		50	501	488	495	420	496	458
51		487	449	468	525	501	513	

Appendix 5 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Motor activity of individual animals (week 4)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Interval (min)					Total	
			0-10	10-20	20-30	30-40	40-50		50-60
Male	0	13	54	55	65	65	54	0	293
		14	117	107	11	6	57	0	298
		15	61	34	12	15	4	0	126
		16	160	53	18	0	0	0	231
		17	194	66	60	8	2	3	333
	150	30	246	64	120	61	88	12	591
		31	105	59	53	49	36	10	312
		32	170	129	61	43	61	58	522
		33	218	41	68	21	21	14	383
		34	135	49	50	27	83	40	384
	750	47	181	113	14	3	2	5	318
		48	219	69	21	4	4	1	318
		49	230	132	47	46	0	2	457
		50	179	142	0	1	13	0	335
		51	84	150	65	75	27	2	403

Appendix 6-1

Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Body weights of individual animals (g) : Male

Group		One-day treatment			
Dose (mg/kg/day)		0			
	Animal No.	1	2	3	4
Administration period	1	143.0	156.3	162.4	167.4
	3	--	--	--	--
	7	--	--	--	--
	14	--	--	--	--
	21	--	--	--	--
	28	--	--	--	--

Appendix 6-2

Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Body weights of individual animals (g) : Male

Group		Seven-day treatment			
Dose (mg/kg/day)		0			
Animal No.	5	6	7	8	
Administration period	1	149.6	154.1	159.5	166.9
	3	161.2	175.0	172.7	181.5
	7	187.6	213.9	206.5	219.7
	14	--	--	--	--
	21	--	--	--	--
	28	--	--	--	--

Appendix 6-3

Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Body weights of individual animals (g) : Male

Group		Fourteen-day treatment			
Dose (mg/kg/day)		0			
Animal No.	9	10	11	12	
Administration period	1	153.9	151.7	161.9	164.4
	3	163.9	164.1	182.9	179.9
	7	199.6	194.1	227.2	222.9
	14	262.8	249.9	299.5	296.9
	21	—	—	—	—
	28	—	—	—	—

Appendix 6-4

Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Body weights of individual animals (g) : Male

Group		Twenty-eight-day treatment				
Dose (mg/kg/day)		0				
	Animal No.	13	14	15	16	17
Administration period	1	156.5	159.9	165.9	162.1	168.0
	3	162.8	172.6	178.6	176.9	184.4
	7	191.0	205.5	216.5	212.8	222.5
	14	245.2	259.1	274.6	266.8	290.0
	21	285.9	312.5	338.9	313.7	352.1
	28	309.4	345.3	385.5	344.0	392.5

Appendix 6-5

Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Body weights of individual animals (g) : Male

Group		One-day treatment			
Dose (mg/kg/day)		150			
	Animal No.	18	19	20	21
Administration period	1	153.6	160.7	158.6	162.7
	3	--	--	--	--
	7	--	--	--	--
	14	--	--	--	--
	21	--	--	--	--
	28	--	--	--	--

Appendix 6-6

Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Body weights of individual animals (g) : Male

Group		Seven-day treatment			
Dose (mg/kg/day)		150			
	Animal No.	22	23	24	25
Administration period	1	152.9	159.3	162.0	164.5
	3	165.0	175.6	176.9	178.8
	7	201.4	212.7	212.7	209.8
	14	—	—	—	—
	21	—	—	—	—
	28	—	—	—	—

Appendix 6-7

Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Body weights of individual animals (g) : Male

Group		Fourteen-day treatment			
Dose (mg/kg/day)		150			
Animal No.		26	27	28	29
Administration period	1	147.9	157.7	158.6	164.4
	3	160.3	168.4	174.7	177.2
	7	188.4	199.8	204.6	212.4
	14	238.3	249.2	269.1	281.0
	21	—	—	—	—
	28	—	—	—	—

Appendix 6-8

Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Body weights of individual animals (g) : Male

Group		Twenty-eight-day treatment				
Dose (mg/kg/day)		150				
	Animal No.	30	31	32	33	34
Administration period	1	158.5	158.7	162.5	168.3	167.4
	3	168.6	168.3	178.8	182.0	182.5
	7	196.6	199.3	213.7	214.7	218.9
	14	250.9	254.0	283.9	279.4	283.5
	21	293.5	295.6	353.3	341.5	335.0
	28	319.6	327.7	408.1	390.1	361.7

Appendix 6-9

Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Body weights of individual animals (g) : Male

Group		One-day treatment			
Dose (mg/kg/day)		750			
Animal No.		35	36	37	38
Administration period	1	150.3	158.2	158.0	166.6
	3	—	—	—	—
	7	—	—	—	—
	14	—	—	—	—
	21	—	—	—	—
	28	—	—	—	—

Appendix 6-10

Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Body weights of individual animals (g) : Male

Group		Seven-day treatment			
Dose (mg/kg/day)		750			
	Animal No.	39	40	41	42
Administration period	1	150.3	156.8	161.3	164.4
	3	156.4	163.5	163.9	162.9
	7	177.2	188.3	195.6	197.7
	14	--	--	--	--
	21	--	--	--	--
	28	--	--	--	--

Appendix 6-11

Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Body weights of individual animals (g) : Male

Group		Fourteen-day treatment			
Dose (mg/kg/day)		750			
Animal No.		43	44	45	46
Administration period	1	149.4	159.1	163.1	163.5
	3	151.9	164.6	166.7	163.1
	7	178.4	201.1	199.5	201.3
	14	228.2	267.6	255.2	261.2
	21	--	--	--	--
	28	--	--	--	--

Appendix 6-12

Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Body weights of individual animals (g) : Male

Group		Twenty-eight-day treatment				
Dose (mg/kg/day)		750				
	Animal No.	47	48	49	50	51
Administration period	1	151.9	158.9	157.6	163.9	170.3
	3	150.5	164.3	161.7	157.1	175.0
	7	173.4	196.3	187.2	195.1	207.8
	14	225.3	250.1	233.1	244.6	276.6
	21	265.7	302.0	273.3	288.0	331.0
	28	299.5	327.5	295.1	303.6	370.8

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Administration period					
			1	3	7	14	21	28 (days)
Male	0	5	17.06	16.07	17.77	-	-	-
		6	16.85	19.67	21.35	-	-	-
		7	19.76	19.52	21.04	-	-	-
		8	21.43	21.05	22.40	-	-	-
		9	19.90	18.49	20.46	21.22	-	-
		10	17.43	17.31	19.17	19.86	-	-
		11	20.64	22.61	25.91	25.22	-	-
		12	21.75	21.29	23.79	24.93	-	-
		13	18.87	17.34	18.56	18.78	16.34	15.16
		14	19.53	19.02	21.09	20.62	20.11	18.52
		15	22.39	18.36	22.86	22.03	22.51	21.41
		16	19.35	20.49	22.35	21.61	19.32	17.95
		17	20.47	20.79	22.88	23.31	24.39	21.45
		22	19.66	18.52	21.76	-	-	-
		23	19.13	19.87	20.91	-	-	-
		24	21.92	21.15	23.30	-	-	-
		25	21.87	19.81	21.49	-	-	-
	26	16.46	16.75	17.99	17.65	-	-	
	27	19.99	17.36	18.58	17.51	-	-	
	28	18.58	18.24	19.18	20.76	-	-	
	29	20.69	18.29	20.74	21.78	-	-	
	30	21.20	16.40	19.95	19.17	17.44	16.35	
	31	26.15	14.94	19.52	19.81	17.75	17.21	
	32	19.43	20.82	22.17	23.60	24.36	23.40	
	33	20.78	20.13	22.03	22.10	21.70	21.20	
	34	22.85	21.37	23.55	23.58	22.32	20.58	
	39	19.29	16.65	19.36	-	-	-	
	40	18.82	15.78	18.29	-	-	-	
	41	22.03	15.78	20.29	-	-	-	
	42	21.35	11.69	20.84	-	-	-	
	43	18.53	13.70	18.40	19.57	-	-	
	44	19.89	16.95	21.58	22.44	-	-	
	45	20.72	16.24	21.55	21.44	-	-	
	46	22.41	15.74	22.42	22.58	-	-	
47	18.28	11.12	18.37	18.76	17.10	18.55		
48	20.61	15.82	22.08	20.79	20.78	21.08		
49	18.77	16.70	18.74	18.12	18.29	16.62		
50	21.34	12.54	22.74	20.90	20.65	18.48		
51	21.29	19.38	22.08	24.50	24.47	25.75		
	750							

Appendix 8-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Urinary data of individual animals: Male

Group		Twenty-eight-day treatment				
Dose (mg/kg/day)		0				
Items	Animal No.	13 ss	14 ss	15 ss	16 ss	17 ss
Urine volume	(mL)	5	9	3	2	10
Uosm	(mOsm/L)	655	649	2116	2312	684

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 8-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Urinalytic data of individual animals: Male

Group		Twenty-eight-day treatment				
Dose (mg/kg/day)		150				
Items	Animal No.	30 ss	31 ss	32 ss	33 ss	34 ss
Urine volume	(mL)	5	1	5	4	10
Uosm	(mOsm/L)	1141	2854	1112	1496	553

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 8-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Urinary data of individual animals: Male

Group		Twenty-eight-day treatment				
Dose (mg/kg/day)		750				
Items	Animal No.	47 ss	48 ss	49 ss	50 ss	51 ss
Urine volume	(mL)	22	13	2	4	12
Uosm	(mOsm/L)	253	559	2146	1270	680

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 8-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Urinary data of individual animals: Male

Items	Group		Twenty-eight-day treatment									
	Dose (mg/kg/day)		0									
Animal No.	13	ss	14	ss	15	ss	16	ss	17	ss		
Color	Y		Y		YB		YB		Y			
Turbidity	Clear		Clear		Clear		Clear		Cloudy			
pH	6.0		6.5		6.0		6.0		7.0			
Protein	±		±		1+		1+		±			
Glucose	-		-		-		-		-			
Ketones	-		±		-		-		±			
Occult blood	-		-		-		-		-			
Urinary sediment												
Red blood cells ^{a)}	0		0		0		0		0			
White blood cells ^{a)}	0		0		0		0		0			
Epithelial cells ^{a)}	0		0		0		0		0			
Casts ^{b)}	0		0		0		0		0			
Crystals ^{c)}	±		±		±		±		1+			

ss: scheduled sacrifice animal.

Color: Y: Yellow, YB: Yellow-brown.

^{a)}: Number of cells/10views($\times 400$).

^{b)}: Number of casts/ $18 \times 18 \text{ mm}^2$.

^{c)}: Incidence of crystals/ $18 \times 18 \text{ mm}^2$.

Appendix 8-5 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Urinalytic data of individual animals:Male

Group		Twenty-eight-day treatment									
Dose (mg/kg/day)		150									
Items	Animal No.	30	ss	31	ss	32	ss	33	ss	34	ss
Color		B		B		B		B		YB	
Turbidity		Clear		Clear		Clear		Clear		Clear	
pH		6.0		6.0		6.0		6.0		6.0	
Protein		±		1+		±		±		±	
Glucose		-		-		-		-		-	
Ketones		±		-		1+		-		±	
Occult blood		-		-		-		1+		-	
Urinary sediment											
Red blood cells ^{a)}		—		—		—		—		—	
White blood cells ^{a)}		—		—		—		—		—	
Epithelial cells ^{a)}		—		—		—		—		—	
Casts ^{b)}		—		—		—		—		—	
Crystals ^{c)}		—		—		—		—		—	

ss:scheduled sacrifice animal.

Color: YB: Yellow-brown, B: Brown.

^{a)}: Number of cells/10views($\times 400$).

^{b)}: Number of casts/ $18 \times 18 \text{ mm}^2$.

^{c)}: Incidence of crystals/ $18 \times 18 \text{ mm}^2$.

—: Not examined.

Appendix 8-6 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Urinary data of individual animals: Male

Group	Twenty-eight-day treatment										
	Dose (mg/kg/day)					750					
Items	Animal No.	47	ss	48	ss	49	ss	50	ss	51	ss
Color		B		B		DB		DB		DB	
Turbidity		Clear		Clear		Clear		Clear		Cloudy	
pH		6.5		6.0		6.0		6.0		6.0	
Protein		-		±		±		±		±	
Glucose		-		-		-		-		-	
Ketones		-		-		-		-		±	
Occult blood		-		-		-		1+		±	
Urinary sediment											
Red blood cells ^{a)}		0		0		0		0		0	
White blood cells ^{a)}		0		0		0		0		0	
Epithelial cells ^{a)}		0		0		0		0		0	
Casts ^{b)}		0		0		0		0		0	
Crystals ^{c)}		±		1+		2+		±		±	

ss: scheduled sacrifice animal.

Color: B: Brown, DB: Dark brown.

^{a)}: Number of cells/10 views ($\times 400$).

^{b)}: Number of casts/18 \times 18 mm².

^{c)}: Incidence of crystals/18 \times 18 mm².

Appendix 9-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Hematological data of individual animals: Male

Group		One-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		0			
Items	Animal No.	1 ss	2 ss	3 ss	4 ss
RBC	($\times 10^6/\mu\text{L}$)	872	885	751	642
Hb	(g/dL)	16.8	18.0	15.4	13.1
Ht	(%)	55.1	59.4	50.6	44.7
MCV	(fL)	63.2	67.2	67.4	69.5
MCH	(pg)	19.2	20.3	20.5	20.4
MCHC	(g/dL)	30.4	30.2	30.4	29.3
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	123.6	117.1	107.7	129.0
Reticulo	(%)	7.0	7.0	9.4	11.0
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	93.9	77.4	123.6	84.5
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	7.2	5.8	8.8	17.0
Lymph	(%)	87.2	87.6	84.7	76.8
Eosino	(%)	0.6	0.4	0.3	0.6
Baso	(%)	3.1	4.0	2.3	1.1
Mono	(%)	1.3	1.0	2.9	3.0
LUC	(%)	0.6	1.1	0.9	1.4

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 9-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Hematological data of individual animals: Male

Group		Seven-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		0			
Items	Animal No.	5 ss	6 ss	7 ss	8 ss
RBC	($\times 10^6/\mu\text{L}$)	722	707	712	750
Hb	(g/dL)	14.5	14.8	15.0	15.1
Ht	(%)	47.8	49.4	49.2	49.4
MCV	(fL)	66.3	69.9	69.2	65.8
MCH	(pg)	20.1	21.0	21.1	20.1
MCHC	(g/dL)	30.3	30.0	30.5	30.5
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	121.9	123.9	129.8	102.4
Reticulo	(%)	7.0	9.7	7.6	7.0
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	153.0	113.3	102.7	139.3
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	19.2	12.0	8.7	9.9
Lymph	(%)	76.2	82.9	88.7	85.7
Eosino	(%)	0.6	0.5	0.5	0.6
Baso	(%)	0.4	0.4	0.5	0.5
Mono	(%)	2.4	3.3	0.9	1.5
LUC	(%)	1.3	0.9	0.7	1.9

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 9-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Hematological data of individual animals:Male

Group		Fourteen-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		0			
Items	Animal No.	9 ss	10 ss	11 ss	12 ss
RBC	($\times 10^6/\mu\text{L}$)	709	768	779	724
Hb	(g/dL)	13.5	15.5	16.0	15.0
Ht	(%)	44.4	51.6	52.7	50.2
MCV	(fL)	62.5	67.2	67.7	69.4
MCH	(pg)	19.0	20.2	20.5	20.7
MCHC	(g/dL)	30.4	30.0	30.3	29.8
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	139.7	140.7	122.6	110.0
Reticulo	(%)	3.9	3.5	4.7	5.0
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	173.0	158.2	133.4	161.0
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	21.5	16.1	13.1	5.2
Lymph	(%)	72.9	76.3	81.4	90.4
Eosino	(%)	0.3	0.4	0.7	0.3
Baso	(%)	1.4	1.8	1.6	0.7
Mono	(%)	2.3	4.0	1.9	1.4
LUC	(%)	1.5	1.4	1.3	1.9

ss: scheduled sacrifice animal.

Group		Twenty-eight-day treatment				
Dose(mg/kg/day)		0				
Items	Animal No.	13 ss	14 ss	15 ss	16 ss	17 ss
RBC	(x10 ⁴ /μL)	832	805	802	784	775
Hb	(g/dL)	16.7	15.5	15.7	14.8	15.1
Ht	(%)	52.4	49.3	50.4	48.0	47.6
MCV	(fL)	63.0	61.3	62.9	61.2	61.4
MCH	(pg)	20.1	19.3	19.6	18.9	19.5
MCHC	(g/dL)	31.9	31.4	31.1	30.9	31.8
Platelet	(x10 ⁴ /μL)	96.0	97.7	108.1	121.6	119.3
Reticulo	(%)	1.7	2.3	3.2	2.2	3.0
WBC	(x10 ² /μL)	144.1	126.7	158.4	111.6	153.4
Differentiation of leukocyte						
Neutro	(%)	15.1	19.9	19.8	15.1	10.6
Lymph	(%)	80.1	72.5	74.8	82.0	84.5
Eosino	(%)	0.5	1.1	0.4	0.4	0.4
Baso	(%)	1.5	2.8	1.1	0.4	1.1
Mono	(%)	1.4	2.5	2.5	1.1	1.8
LUC	(%)	1.4	1.3	1.5	1.0	1.6
PT	(sec)	15.2	15.4	15.0	17.0	14.8
APTT	(sec)	24.6	23.8	21.9	26.6	21.0

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 9-5 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Hematological data of individual animals: Male

Group		One-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		150			
Items	Animal No.	18 ss	19 ss	20 ss	21 ss
RBC	($\times 10^6/\mu\text{L}$)	780	744	718	762
Hb	(g/dL)	16.0	14.6	14.5	15.4
Ht	(%)	52.7	48.7	48.5	51.4
MCV	(fL)	67.6	65.5	67.6	67.5
MCH	(pg)	20.6	19.6	20.3	20.2
MCHC	(g/dL)	30.4	29.9	30.0	29.9
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	153.7	122.3	138.8	143.4
Reticulo	(%)	5.6	8.6	8.1	7.5
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	106.7	76.8	92.4	108.8
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	9.1	5.7	4.2	6.8
Lymph	(%)	80.3	88.6	92.4	88.5
Eosino	(%)	0.4	0.2	0.1	0.2
Baso	(%)	4.2	1.9	0.9	1.2
Mono	(%)	4.5	1.7	1.2	2.2
LUC	(%)	1.4	1.8	1.1	1.1

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 9-6 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Hematological data of individual animals: Male

Group		Seven-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		150			
Items	Animal No.	22 ss	23 ss	24 ss	25 ss
RBC	($\times 10^6/\mu\text{L}$)	866	850	713	765
Hb	(g/dL)	17.6	17.5	14.8	15.1
Ht	(%)	59.0	57.6	48.5	48.6
MCV	(fL)	68.1	67.7	68.1	63.5
MCH	(pg)	20.3	20.6	20.8	19.7
MCHC	(g/dL)	29.9	30.4	30.6	31.1
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	82.9	14.7	139.0	119.0
Reticulo	(%)	7.8	10.8	8.2	7.5
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	114.4	140.9	114.0	116.7
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	10.5	11.1	10.8	7.3
Lymph	(%)	85.5	83.9	85.4	88.9
Eosino	(%)	0.3	0.3	0.2	0.4
Baso	(%)	0.6	1.1	0.3	0.5
Mono	(%)	2.1	2.7	2.5	1.2
LUC	(%)	1.0	1.0	0.8	1.8

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 9-7 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Hematological data of individual animals: Male

Group		Fourteen-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		150			
Items	Animal No.	26 ss	27 ss	28 ss	29 ss
RBC	($\times 10^6/\mu\text{L}$)	773	744	719	787
Hb	(g/dL)	14.7	14.4	14.0	15.0
Ht	(%)	48.7	47.3	47.0	48.5
MCV	(fL)	62.9	63.6	65.4	61.6
MCH	(pg)	19.0	19.3	19.5	19.1
MCHC	(g/dL)	30.2	30.4	29.7	31.0
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	125.2	128.7	165.2	125.3
Reticulo	(%)	4.1	5.1	4.9	5.5
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	149.1	133.8	153.6	162.0
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	17.0	21.4	14.2	13.5
Lymph	(%)	79.7	74.8	82.0	80.0
Eosino	(%)	0.3	0.4	0.3	0.5
Baso	(%)	0.7	1.1	0.5	1.2
Mono	(%)	1.3	1.6	1.6	2.9
LUC	(%)	1.1	0.7	1.4	2.0

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 9-B Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Hematological data of individual animals:Male

Group		Twenty-eight-day treatment				
Dose(mg/kg/day)		150				
Items	Animal No.	30 ss	31 ss	32 ss	33 ss	34 ss
RBC	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	773	847	772	819	860
Hb	(g/dL)	14.8	15.5	16.0	15.1	16.2
Ht	(%)	47.0	51.4	52.9	49.1	51.8
MCV	(fL)	60.7	60.6	68.5	60.0	60.2
MCH	(pg)	19.2	18.3	20.7	18.5	18.8
MCHC	(g/dL)	31.6	30.2	30.2	30.8	31.3
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	110.9	120.9	111.9	104.6	117.9
Reticulo	(%)	1.8	2.4	3.2	2.2	2.3
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	81.8	153.0	214.9	142.4	165.0
Differentiation of leukocyte						
Neutro	(%)	17.9	14.5	12.2	13.5	9.0
Lymph	(%)	75.8	80.4	83.0	81.1	84.6
Eosino	(%)	0.7	0.6	0.7	0.3	0.5
Baso	(%)	1.3	1.1	0.6	0.5	0.7
Mono	(%)	2.5	1.4	1.7	2.6	1.5
LUC	(%)	1.7	2.0	1.8	2.0	3.7
PT	(sec)	18.5	16.2	15.0	18.8	16.2
APTT	(sec)	21.4	19.4	18.2	24.9	20.6

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 9-9 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Hematological data of individual animals: Male

Group		One-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		750			
Items	Animal No.	35 ss	36 ss	37 ss	38 ss
RBC	($\times 10^6/\mu\text{L}$)	651	758	698	758
Hb	(g/dL)	15.9	14.9	15.1	15.6
Ht	(%)	44.5	49.8	50.3	51.9
MCV	(fL)	68.3	65.7	72.1	68.5
MCH	(pg)	24.4	19.6	21.7	20.5
MCHC	(g/dL)	35.7	29.8	30.1	30.0
Platelet	($\times 10^6/\mu\text{L}$)	143.7	119.5	132.0	144.9
Reticulo	(%)	11.2	8.1	10.6	10.2
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	85.0	95.9	120.3	114.1
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	17.7	17.3	19.9	33.1
Lymph	(%)	74.6	75.3	72.9	59.6
Eosino	(%)	0.5	0.2	0.4	0.3
Baso	(%)	2.7	1.8	1.2	1.4
Mono	(%)	2.7	3.8	3.7	3.6
LUC	(%)	1.8	1.5	1.8	1.9

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 9-10 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Hematological data of individual animals: Male

Group		Seven-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		750			
Items	Animal No.	39 ss	40 ss	41 ss	42 ss
RBC	($\times 10^6/\mu\text{L}$)	746	724	767	729
Hb	(g/dL)	15.2	14.5	15.0	14.4
Ht	(%)	48.8	47.9	49.0	46.0
MCV	(fL)	65.4	66.1	63.9	63.1
MCH	(pg)	20.4	20.0	19.5	19.7
MCHC	(g/dL)	31.2	30.3	30.5	31.2
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	116.5	94.1	117.5	126.1
Reticulo	(%)	8.0	6.7	6.9	7.1
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	141.6	123.1	162.4	178.8
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	18.9	14.0	11.5	21.7
Lymph	(%)	76.3	82.3	84.7	73.6
Eosino	(%)	0.3	0.8	0.2	0.2
Baso	(%)	0.8	0.4	0.7	0.7
Mono	(%)	2.2	1.6	1.2	2.8
LUC	(%)	1.5	1.0	1.7	1.0

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 9-11 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Hematological data of individual animals: Male

Group		Fourteen-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		750			
Items	Animal No.	43 ss	44 ss	45 ss	46 ss
RBC	($\times 10^6/\mu\text{L}$)	785	790	863	759
Hb	(g/dL)	15.5	15.4	16.6	15.0
Ht	(%)	49.3	51.3	55.3	49.2
MCV	(fL)	62.8	64.9	64.1	64.8
MCH	(pg)	19.8	19.4	19.3	19.8
MCHC	(g/dL)	31.5	29.9	30.1	30.5
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	99.8	107.6	98.7	129.2
Reticulo	(%)	5.9	5.3	5.1	5.8
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	152.3	195.1	170.9	149.7
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	12.4	18.0	12.5	11.9
Lymph	(%)	82.6	77.4	81.7	83.7
Eosino	(%)	0.6	0.2	0.5	0.3
Baso	(%)	2.0	1.6	2.0	0.5
Mono	(%)	1.6	1.5	1.8	1.9
LUC	(%)	0.8	1.2	1.5	1.7

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 9-12 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Hematological data of individual animals:Male

Group		Twenty-eight-day treatment				
Dose(mg/kg/day)		750				
Items	Animal No.	47 ss	48 ss	49 ss	50 ss	51 ss
RBC	(x10 ⁴ /μL)	788	746	608	768	826
Hb	(g/dL)	15.0	14.7	12.6	15.1	15.9
Ht	(%)	48.9	48.0	42.3	48.2	51.1
MCV	(fL)	62.1	64.3	69.5	62.8	61.9
MCH	(pg)	19.1	19.7	20.6	19.7	19.2
MCHC	(g/dL)	30.7	30.7	29.7	31.3	31.0
Platelet	(x10 ⁴ /μL)	97.2	107.5	116.1	118.4	129.6
Reticulo	(%)	2.9	7.4	17.0	3.1	5.0
WBC	(x10 ² /μL)	186.2	316.1	232.7	134.9	202.0
Differentiation of leukocyte						
Neutro	(%)	14.7	30.0	20.9	15.4	18.0
Lymph	(%)	79.9	64.6	74.2	80.5	74.4
Eosino	(%)	0.8	0.3	0.5	1.2	0.3
Baso	(%)	1.4	1.4	0.8	0.6	0.6
Mono	(%)	1.8	1.6	2.0	1.6	3.8
LUC	(%)	1.5	2.1	1.7	0.7	2.9
PT	(sec)	17.4	14.3	14.2	20.0	15.7
APTT	(sec)	24.2	14.4	14.7	24.9	20.4

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 10-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Blood chemical data of individual animals:Male

Group		One-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		0			
Items	Animal No.	1 ss	2 ss	3 ss	4 ss
AST	(IU/L)	101	91	76	90
ALT	(IU/L)	38	34	27	37
ALP	(IU/L)	1441	1231	635	1046
BUN	(mg/dL)	11.5	11.4	10.4	11.8
Creatinine	(mg/dL)	0.18	0.13	0.13	0.10
T-Bil	(mg/dL)	0.13	0.14	0.09	0.09

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 10-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Blood chemical data of individual animals:Male

Group		Seven-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		0			
Items	Animal No.	5 ss	6 ss	7 ss	8 ss
AST	(IU/L)	89	94	90	80
ALT	(IU/L)	32	34	33	31
ALP	(IU/L)	1010	1134	971	689
BUN	(mg/dL)	8.8	6.9	6.9	8.1
Creatinine	(mg/dL)	0.18	0.13	0.13	0.16
T-Bil	(mg/dL)	0.05	0.07	0.05	0.06

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 10-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Blood chemical data of individual animals:Male

Group		Fourteen-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		0			
Items	Animal No.	9 ss	10 ss	11 ss	12 ss
AST	(IU/L)	83	85	71	66
ALT	(IU/L)	31	26	24	23
ALP	(IU/L)	771	688	836	557
BUN	(mg/dL)	8.0	8.3	6.8	7.1
Creatinine	(mg/dL)	0.18	0.21	0.17	0.17
T-Bil	(mg/dL)	0.08	0.09	0.08	0.09

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 10-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Blood chemical data of individual animals:Male

Group		Twenty-eight-day treatment				
Dose(mg/kg/day)		0				
Items	Animal No.	13 ss	14 ss	15 ss	16 ss	17 ss
AST	(IU/L)	61	61	57	61	59
ALT	(IU/L)	28	21	26	25	18
ALP	(IU/L)	692	411	644	466	517
ChE	(IU/L)	50	72	79	53	43
γ-GTP	(IU/L)	0.1	0.1	0.8	0.6	0.7
T-Cho	(mg/dL)	66	51	71	56	44
TG	(mg/dL)	82	58	96	91	62
BUN	(mg/dL)	10.0	8.9	8.8	10.6	8.9
Creatinine	(mg/dL)	0.27	0.23	0.18	0.22	0.18
T-Protein	(g/dL)	6.2	6.0	6.1	5.9	6.3
Albumin	(g/dL)	2.9	2.7	2.7	2.7	3.0
A/G ratio	(-)	0.88	0.82	0.79	0.84	0.91
Glucose	(mg/dL)	191	164	151	143	129
T-Bil	(mg/dL)	0.08	0.09	0.07	0.09	0.07
TBA	(μmol/L)	18.9	42.3	9.9	47.5	49.8
IP	(mg/dL)	10.7	11.4	11.7	11.7	10.4
Ca	(mg/dL)	11.6	11.7	11.5	11.2	11.8
Na	(mEq/L)	152	150	149	150	149
K	(mEq/L)	6.9	7.1	6.4	6.6	6.2
Cl	(mEq/L)	102.1	99.3	100.7	99.9	100.8

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 10-5 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Blood chemical data of individual animals:Male

Group		One-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		150			
Items	Animal No.	18 ss	19 ss	20 ss	21 ss
AST	(IU/L)	100	93	91	85
ALT	(IU/L)	34	40	31	29
ALP	(IU/L)	1278	735	996	1129
BUN	(mg/dL)	11.1	9.4	9.4	11.4
Creatinine	(mg/dL)	0.16	0.12	0.13	0.14
T-Bil	(mg/dL)	0.12	0.09	0.08	0.13

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 10-6 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Blood chemical data of individual animals:Male

Group		Seven-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		150			
Items	Animal No.	22 ss	23 ss	24 ss	25 ss
AST	(IU/L)	89	116	95	73
ALT	(IU/L)	26	58	36	25
ALP	(IU/L)	862	1211	842	1100
BUN	(mg/dL)	7.3	8.1	6.9	7.4
Creatinine	(mg/dL)	0.10	0.12	0.11	0.13
T-Bil	(mg/dL)	0.04	0.09	0.05	0.06

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 10-7 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Blood chemical data of individual animals:Male

Group		Fourteen-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		150			
Items	Animal No.	26 ss	27 ss	28 ss	29 ss
AST	(IU/L)	62	66	73	56
ALT	(IU/L)	21	23	25	20
ALP	(IU/L)	615	628	701	735
BUN	(mg/dL)	6.9	5.1	5.5	10.0
Creatinine	(mg/dL)	0.17	0.11	0.15	0.15
T-Bil	(mg/dL)	0.08	0.09	0.09	0.07

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 10-8 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Blood chemical data of individual animals:Male

Group		Twenty-eight-day treatment				
Dose(mg/kg/day)		150				
Items	Animal No.	30 ss	31 ss	32 ss	33 ss	34 ss
AST	(IU/L)	40	48	64	57	54
ALT	(IU/L)	13	16	25	23	19
ALP	(IU/L)	427	443	385	591	607
ChE	(IU/L)	26	45	49	49	40
γ-GTP	(IU/L)	0.2	0.3	0.4	0.3	0.5
T-Cho	(mg/dL)	38	52	54	63	54
TG	(mg/dL)	26	42	87	28	36
BUN	(mg/dL)	8.5	10.4	8.8	7.0	7.9
Creatinine	(mg/dL)	0.17	0.19	0.18	0.13	0.13
T-Protein	(g/dL)	4.1	5.6	5.8	5.4	4.9
Albumin	(g/dL)	2.0	2.7	2.8	2.6	2.4
A/G ratio	(-)	0.95	0.93	0.93	0.93	0.96
Glucose	(mg/dL)	148	176	207	211	151
T-Bil	(mg/dL)	0.06	0.04	0.04	0.06	0.05
TBA	(μmol/L)	11.4	16.0	10.0	16.8	11.6
IP	(mg/dL)	9.7	11.4	10.7	12.8	10.6
Ca	(mg/dL)	9.3	11.3	11.7	11.8	10.5
Na	(mEq/L)	150	147	151	150	150
K	(mEq/L)	6.7	7.3	6.8	6.4	7.3
Cl	(mEq/L)	101.3	102.1	102.5	103.9	101.5

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 10-9 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Blood chemical data of individual animals: Male

Group		One-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		750			
Items	Animal No.	35 ss a)	36 ss	37 ss	38 ss
AST	(IU/L)	—	75	73	59
ALT	(IU/L)	—	41	35	39
ALP	(IU/L)	1100	1062	1085	909
BUN	(mg/dL)	20.7	17.3	21.6	56.2
Creatinine	(mg/dL)	0.21	0.18	0.25	0.37
T-Bil	(mg/dL)	—	0.09	0.08	0.09

ss: scheduled sacrifice animal.

a): Pale red turbid serum was observed.

—: Not examined.

Appendix 10-10 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Blood chemical data of individual animals:Male

Group		Seven-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		750			
Items	Animal No.	39 ss	40 ss	41 ss	42 ss
AST	(IU/L)	82	83	81	67
ALT	(IU/L)	49	35	38	30
ALP	(IU/L)	1019	750	676	673
BUN	(mg/dL)	8.2	7.1	9.4	8.5
Creatinine	(mg/dL)	0.01	0.02	0.02	0.01
T-Bil	(mg/dL)	0.03	0.05	0.01	0.05

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 10-11 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Blood chemical data of individual animals:Male

Group		Fourteen-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		750			
Items	Animal No.	43 ss	44 ss	45 ss	46 ss
AST	(IU/L)	68	60	70	63
ALT	(IU/L)	22	23	27	28
ALP	(IU/L)	587	867	1070	649
BUN	(mg/dL)	6.5	6.2	6.1	7.5
Creatinine	(mg/dL)	0.19	0.20	0.21	0.21
T-Bil	(mg/dL)	0.04	0.05	0.05	0.05

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 10-12 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Blood chemical data of individual animals: Male

Group		Twenty-eight-day treatment				
Dose(mg/kg/day)		750				
Items	Animal No.	47 ss	48 ss	49 ss	50 ss	51 ss
AST	(IU/L)	66	53	78	54	54
ALT	(IU/L)	18	15	40	23	21
ALP	(IU/L)	689	715	417	381	564
ChE	(IU/L)	38	88	40	31	41
γ-GTP	(IU/L)	0.3	0.1	0.4	0.7	0.7
T-Cho	(mg/dL)	70	64	62	42	68
TG	(mg/dL)	46	91	43	21	36
BUN	(mg/dL)	5.9	7.3	8.5	8.0	7.3
Creatinine	(mg/dL)	0.17	0.18	0.21	0.09	0.09
T-Protein	(g/dL)	5.3	6.0	5.2	5.1	5.8
Albumin	(g/dL)	2.6	3.2	2.6	2.5	2.9
A/G ratio	(-)	0.96	1.14	1.00	0.96	1.00
Glucose	(mg/dL)	231	238	196	132	181
T-Bil	(mg/dL)	0.00	0.01	0.12	0.05	0.00
TBA	(μmol/L)	10.7	4.4	10.2	8.7	8.5
IP	(mg/dL)	13.2	14.6	15.3	12.9	14.4
Ca	(mg/dL)	11.7	12.0	11.0	10.9	11.9
Na	(mEq/L)	150	146	147	148	148
K	(mEq/L)	6.1	8.0	7.9	8.0	7.1
Cl	(mEq/L)	104.1	102.8	105.0	104.6	103.7

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 11-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Absolute organ weights of individual animals: Male

Group		One-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	0			
Items	Animal No.	1 ss	2 ss	3 ss	4 ss
Liver	(g)	4.48	4.52	5.64	5.28
Heart	(g)	0.67	0.64	0.67	0.78
Kidney(R)	(g)	0.61	0.71	0.76	0.81
Kidney(L)	(g)	0.59	0.67	0.76	0.73
Testis(R)	(g)	0.54	0.71	0.79	0.80
Testis(L)	(g)	0.55	0.69	0.80	0.84
Epididymis(R)	(g)	0.06	0.08	0.09	0.10
Epididymis(L)	(g)	0.05	0.08	0.09	0.09
Ventral prostate	(g)	0.07	0.07	0.08	0.08
Dorsolateral prostate	(g)	0.05	0.06	0.09	0.06
Brain	(g)	1.74	1.73	1.82	1.72
Spleen	(g)	0.41	0.31	0.48	0.33
Thymus	(mg)	570.1	482.6	496.3	340.7
Pituitary gland	(mg)	4.8	5.7	5.4	6.3
Thyroid	(mg)	9.1	8.4	8.2	10.9
Adrenals	(mg)	32.5	30.4	43.1	34.7
Final body weight	(g)	127.4	136.5	145.4	146.4

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 11-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Absolute organ weights of individual animals:Male

Group		Seven-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	0			
Items	Animal No.	5 ss	6 ss	7 ss	8 ss
Liver	(g)	5.52	6.71	6.32	6.79
Heart	(g)	0.75	0.85	0.82	0.88
Kidney(R)	(g)	0.80	1.00	0.88	0.80
Kidney(L)	(g)	0.76	0.92	0.86	0.79
Testis(R)	(g)	0.99	1.07	1.14	1.22
Testis(L)	(g)	1.02	1.09	1.12	1.18
Epididymis(R)	(g)	0.10	0.16	0.14	0.15
Epididymis(L)	(g)	0.14	0.12	0.13	0.16
Ventral prostate	(g)	0.16	0.14	0.12	0.15
Dorsolateral prostate	(g)	0.14	0.12	0.10	0.15
Brain	(g)	1.78	1.93	1.87	1.83
Spleen	(g)	0.45	0.49	0.45	0.57
Thymus	(mg)	502.6	714.6	480.3	486.6
Pituitary gland	(mg)	7.2	7.8	8.4	7.3
Thyroid	(mg)	12.7	10.0	7.5	8.9
Adrenals	(mg)	32.8	40.9	37.0	41.0
Final body weight	(g)	171.8	191.5	188.6	197.4

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 11-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Absolute organ weights of individual animals:Male

Group		Fourteen-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	0			
Items	Animal No.	9 ss	10 ss	11 ss	12 ss
Liver	(g)	7.86	6.38	10.06	10.42
Heart	(g)	1.03	0.87	1.14	1.16
Kidney(R)	(g)	1.12	0.89	1.11	1.24
Kidney(L)	(g)	1.12	0.90	1.13	1.17
Testis(R)	(g)	1.23	1.45	1.34	1.24
Testis(L)	(g)	1.25	1.42	1.36	1.20
Epididymis(R)	(g)	0.19	0.20	0.20	0.18
Epididymis(L)	(g)	0.18	0.18	0.18	0.18
Ventral prostate	(g)	0.22	0.22	0.32	0.23
Dorsolateral prostate	(g)	0.19	0.12	0.26	0.13
Brain	(g)	1.78	1.79	1.95	1.91
Spleen	(g)	0.60	0.47	0.79	0.80
Thymus	(mg)	690.3	572.2	861.9	747.9
Pituitary gland	(mg)	8.0	8.0	9.5	9.8
Thyroid	(mg)	12.0	9.8	13.8	13.3
Adrenals	(mg)	40.0	30.8	46.9	49.7
Final body weight	(g)	244.0	232.7	279.0	280.2

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 11-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Absolute organ weights of individual animals:Male

Group		Twenty-eight-day treatment				
Dose	(mg/kg/day)	0				
Items	Animal No.	13 ss	14 ss	15 ss	16 ss	17 ss
Liver	(g)	8.45	9.74	12.61	10.11	11.86
Heart	(g)	1.02	1.14	1.52	1.36	1.29
Kidney(R)	(g)	1.00	1.16	1.34	1.11	1.34
Kidney(L)	(g)	1.01	1.13	1.38	1.15	1.37
Testis(R)	(g)	1.48	1.59	1.56	1.61	1.76
Testis(L)	(g)	1.48	1.60	1.48	1.58	1.75
Epididymis(R)	(g)	0.38	0.39	0.34	0.38	0.39
Epididymis(L)	(g)	0.34	0.41	0.34	0.33	0.38
Ventral prostate	(g)	0.35	0.55	0.41	0.34	0.47
Dorsolateral prostate	(g)	0.31	0.31	0.32	0.38	0.32
Seminal vesicle	(g)	0.73	0.77	1.03	0.76	0.96
Brain	(g)	1.86	1.87	1.98	1.92	2.10
Spleen	(g)	0.62	0.65	0.71	0.56	0.63
Thymus	(mg)	441.1	429.0	654.8	485.2	675.9
Pituitary gland	(mg)	9.6	9.2	10.5	9.4	10.4
Thyroid	(mg)	17.4	10.3	17.9	12.7	20.9
Adrenals	(mg)	48.8	57.5	53.6	53.9	54.8
Final body weight	(g)	290.7	330.0	367.1	329.3	375.2

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 11-5 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Absolute organ weights of individual animals:Male

Group		One-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	150			
Items	Animal No.	18 ss	19 ss	20 ss	21 ss
Liver	(g)	4.67	5.27	5.02	5.02
Heart	(g)	0.69	0.63	0.73	0.67
Kidney(R)	(g)	0.73	0.76	0.78	0.72
Kidney(L)	(g)	0.70	0.69	0.73	0.70
Testis(R)	(g)	0.76	0.71	0.76	0.75
Testis(L)	(g)	0.73	0.69	0.76	0.77
Epididymis(R)	(g)	0.07	0.08	0.09	0.09
Epididymis(L)	(g)	0.06	0.07	0.07	0.09
Ventral prostate	(g)	0.11	0.06	0.11	0.07
Dorsolateral prostate	(g)	0.06	0.07	0.05	0.06
Brain	(g)	1.73	1.78	1.73	1.81
Spleen	(g)	0.33	0.39	0.42	0.35
Thymus	(mg)	438.5	747.4	496.7	569.3
Pituitary gland	(mg)	6.1	5.6	5.8	6.3
Thyroid	(mg)	9.0	11.1	10.0	9.7
Adrenals	(mg)	32.4	29.6	35.8	32.9
Final body weight	(g)	135.4	143.0	141.3	144.4

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 11-6 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Absolute organ weights of individual animals: Male

Group		Seven-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	150			
Items	Animal No.	22 ss	23 ss	24 ss	25 ss
Liver	(g)	6.07	6.25	7.03	6.52
Heart	(g)	0.86	0.77	0.81	0.95
Kidney(R)	(g)	0.87	0.91	0.88	0.96
Kidney(L)	(g)	0.81	0.89	0.89	0.91
Testis(R)	(g)	1.05	1.14	1.18	1.20
Testis(L)	(g)	0.99	1.06	1.16	1.22
Epididymis(R)	(g)	0.15	0.12	0.13	0.21
Epididymis(L)	(g)	0.14	0.11	0.12	0.13
Ventral prostate	(g)	0.22	0.12	0.15	0.16
Dorsolateral prostate	(g)	0.09	0.10	0.10	0.11
Brain	(g)	1.87	1.89	1.75	1.92
Spleen	(g)	0.44	0.50	0.52	0.50
Thymus	(mg)	548.9	521.4	484.8	491.3
Pituitary gland	(mg)	7.0	6.8	6.9	7.5
Thyroid	(mg)	12.5	9.9	10.8	11.6
Adrenals	(mg)	39.2	37.2	37.3	45.3
Final body weight	(g)	182.3	190.5	189.7	193.9

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 11-7 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Absolute organ weights of individual animals:Male

Group		Fourteen-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	150			
Items	Animal No.	26 ss	27 ss	28 ss	29 ss
Liver	(g)	7.78	7.81	8.61	9.57
Heart	(g)	0.93	0.92	1.13	1.15
Kidney(R)	(g)	0.87	1.11	1.05	0.96
Kidney(L)	(g)	0.92	1.09	1.09	0.98
Testis(R)	(g)	1.16	1.51	1.54	1.44
Testis(L)	(g)	1.17	1.46	1.49	1.44
Epididymis(R)	(g)	0.18	0.21	0.21	0.22
Epididymis(L)	(g)	0.19	0.21	0.19	0.22
Ventral prostate	(g)	0.23	0.18	0.28	0.30
Dorsolateral prostate	(g)	0.18	0.14	0.15	0.21
Brain	(g)	1.88	1.87	2.07	2.08
Spleen	(g)	0.54	0.68	0.70	0.78
Thymus	(mg)	840.2	820.0	669.9	980.5
Pituitary gland	(mg)	6.0	7.8	9.0	8.6
Thyroid	(mg)	11.5	12.5	15.4	12.5
Adrenals	(mg)	42.5	40.1	41.5	45.0
Final body weight	(g)	221.1	230.9	242.1	258.0

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 11-8 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Absolute organ weights of individual animals:Male

Group		Twenty-eight-day treatment				
Dose	(mg/kg/day)	150				
Items	Animal No.	30 ss	31 ss	32 ss	33 ss	34 ss
Liver	(g)	9.29	9.26	13.49	11.04	10.35
Heart	(g)	1.11	1.13	1.41	1.26	1.14
Kidney(R)	(g)	1.20	1.14	1.47	1.44	1.32
Kidney(L)	(g)	1.19	1.11	1.44	1.43	1.32
Testis(R)	(g)	0.62	1.41	1.73	1.45	1.65
Testis(L)	(g)	0.62	1.42	1.89	1.43	1.69
Epididymis(R)	(g)	0.26	0.37	0.45	0.40	0.37
Epididymis(L)	(g)	0.23	0.35	0.45	0.47	0.36
Ventral prostate	(g)	0.30	0.42	0.34	0.54	0.44
Dorsojateral prostate	(g)	0.31	0.32	0.34	0.37	0.31
Seminal vesicle	(g)	1.04	0.94	0.89	0.93	0.77
Brain	(g)	1.99	1.99	1.94	2.04	2.11
Spleen	(g)	0.44	0.57	0.71	0.68	0.56
Thymus	(mg)	410.8	518.6	583.6	577.6	524.9
Pituitary gland	(mg)	8.9	8.8	11.8	9.7	11.0
Thyroid	(mg)	21.2	21.2	16.7	22.7	19.1
Adrenals	(mg)	47.6	49.6	50.6	43.7	51.5
Final body weight	(g)	303.6	308.5	389.5	369.5	341.9

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 11-9 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Absolute organ weights of individual animals:Male

Group		One-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	750			
Items	Animal No.	35 ss	36 ss	37 ss	38 ss
Liver	(g)	4.90	5.45	5.62	5.67
Heart	(g)	0.70	0.77	0.67	0.65
Kidney(R)	(g)	0.66	0.86	0.76	0.85
Kidney(L)	(g)	0.68	0.84	0.75	0.89
Testis(R)	(g)	0.71	0.64	0.70	0.74
Testis(L)	(g)	0.72	0.67	0.69	0.78
Epididymis(R)	(g)	0.07	0.10	0.09	0.08
Epididymis(L)	(g)	0.07	0.08	0.08	0.10
Ventral prostate	(g)	0.08	0.07	0.07	0.12
Dorsolateral prostate	(g)	0.09	0.07	0.06	0.07
Brain	(g)	1.67	1.72	1.84	1.89
Spleen	(g)	0.39	0.35	0.48	0.36
Thymus	(mg)	391.5	475.2	587.8	447.7
Pituitary gland	(mg)	5.2	5.7	5.7	6.4
Thyroid	(mg)	7.9	11.0	11.9	15.3
Adrenals	(mg)	33.7	33.4	30.4	34.7
Final body weight	(g)	133.0	140.9	142.0	144.9

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 11-10 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Absolute organ weights of individual animals:Male

Group		Seven-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	750			
Items	Animal No.	39 ss	40 ss	41 ss	42 ss
Liver	(g)	6.03	5.98	6.48	6.39
Heart	(g)	0.71	0.72	0.81	0.70
Kidney(R)	(g)	0.84	0.79	0.84	0.95
Kidney(L)	(g)	0.84	0.83	0.84	0.93
Testis(R)	(g)	1.15	1.06	1.12	1.07
Testis(L)	(g)	1.11	1.04	1.12	1.04
Epididymis(R)	(g)	0.13	0.13	0.13	0.13
Epididymis(L)	(g)	0.12	0.13	0.12	0.12
Ventral prostate	(g)	0.14	0.11	0.15	0.12
Dorsolateral prostate	(g)	0.10	0.12	0.09	0.09
Brain	(g)	1.84	1.77	1.76	1.86
Spleen	(g)	0.34	0.44	0.37	0.62
Thymus	(mg)	390.2	395.8	376.4	409.2
Pituitary gland	(mg)	6.3	7.0	6.6	6.2
Thyroid	(mg)	8.3	9.2	12.2	10.7
Adrenals	(mg)	32.0	31.6	33.3	40.6
Final body weight	(g)	166.0	171.2	176.4	175.8

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 11-11 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Absolute organ weights of individual animals: Male

Group		Fourteen-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	750			
Items	Animal No.	43 ss	44 ss	45 ss	46 ss
Liver	(g)	8.07	9.83	8.58	9.56
Heart	(g)	0.87	1.16	1.04	1.07
Kidney(R)	(g)	1.00	1.29	1.09	1.02
Kidney(L)	(g)	1.01	1.23	1.06	0.98
Testis(R)	(g)	1.12	1.21	1.09	1.48
Testis(L)	(g)	1.08	1.20	1.10	1.45
Epididymis(R)	(g)	0.15	0.21	0.17	0.21
Epididymis(L)	(g)	0.17	0.20	0.15	0.18
Ventral prostate	(g)	0.15	0.23	0.19	0.17
Dorsolateral prostate	(g)	0.15	0.12	0.14	0.12
Brain	(g)	1.87	1.75	1.79	1.94
Spleen	(g)	0.51	0.73	0.60	0.58
Thymus	(mg)	672.3	564.6	437.9	424.2
Pituitary gland	(mg)	7.2	7.2	7.1	8.7
Thyroid	(mg)	13.0	7.5	11.0	13.1
Adrenals	(mg)	33.4	41.4	41.1	49.6
Final body weight	(g)	211.4	248.4	231.7	232.1

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 11-12 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Absolute organ weights of individual animals:Male

Group		Twenty-eight-day treatment				
Dose	(mg/kg/day)	750				
Items	Animal No.	47 ss	48 ss	49 ss	50 ss	51 ss
Liver	(g)	9.33	11.08	9.96	9.54	12.91
Heart	(g)	1.15	1.14	0.85	1.13	1.36
Kidney(R)	(g)	1.26	1.45	1.21	1.30	1.58
Kidney(L)	(g)	1.22	1.40	1.13	1.29	1.52
Testis(R)	(g)	1.48	1.62	0.90	1.55	1.70
Testis(L)	(g)	1.50	1.62	1.24	1.57	1.70
Epididymis(R)	(g)	0.34	0.37	0.22	0.35	0.39
Epididymis(L)	(g)	0.37	0.36	0.29	0.36	0.39
Ventral prostate	(g)	0.27	0.34	0.19	0.30	0.34
Dorsolateral prostate	(g)	0.23	0.30	0.22	0.22	0.29
Seminal vesicle	(g)	0.82	0.67	0.45	0.72	0.83
Brain	(g)	1.90	1.95	1.95	1.92	1.99
Spleen	(g)	0.67	1.31	1.68	0.61	1.01
Thymus	(mg)	447.2	560.2	519.0	549.4	510.8
Pituitary gland	(mg)	7.7	7.7	7.5	8.3	10.2
Thyroid	(mg)	13.6	12.5	15.6	16.8	12.2
Adrenals	(mg)	39.3	47.4	40.9	48.9	59.9
Final body weight	(g)	277.7	307.5	273.4	283.6	334.3

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 12-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Relative organ weights of individual animals:Male

Group		One-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	0			
Items	Animal No.	1 ss	2 ss	3 ss	4 ss
Liver	(g/100g)	3.52	3.31	3.88	3.61
Heart	(g/100g)	0.53	0.47	0.46	0.53
Kidney(R)	(g/100g)	0.48	0.52	0.52	0.55
Kidney(L)	(g/100g)	0.46	0.49	0.52	0.50
Testis(R)	(g/100g)	0.42	0.52	0.54	0.55
Testis(L)	(g/100g)	0.43	0.51	0.55	0.57
Epididymis(R)	(g/100g)	0.05	0.06	0.06	0.07
Epididymis(L)	(g/100g)	0.04	0.06	0.06	0.06
Ventral prostate	(g/100g)	0.05	0.05	0.06	0.05
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.04	0.04	0.06	0.04
Brain	(g/100g)	1.37	1.27	1.25	1.17
Spleen	(g/100g)	0.32	0.23	0.33	0.23
Thymus	(mg/100g)	447.5	353.6	341.3	232.7
Pituitary gland	(mg/100g)	3.8	4.2	3.7	4.3
Thyroid	(mg/100g)	7.1	6.2	5.6	7.4
Adrenals	(mg/100g)	25.5	22.3	29.6	23.7
Final body weight	(g)	127.4	136.5	145.4	146.4

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 12-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Relative organ weights of individual animals:Male

Group		Seven-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	0			
Items	Animal No.	5 ss	6 ss	7 ss	8 ss
Liver	(g/100g)	3.21	3.50	3.35	3.44
Heart	(g/100g)	0.44	0.44	0.43	0.45
Kidney(R)	(g/100g)	0.47	0.52	0.47	0.41
Kidney(L)	(g/100g)	0.44	0.48	0.46	0.40
Testis(R)	(g/100g)	0.58	0.56	0.60	0.62
Testis(L)	(g/100g)	0.59	0.57	0.59	0.60
Epididymis(R)	(g/100g)	0.06	0.08	0.07	0.08
Epididymis(L)	(g/100g)	0.08	0.06	0.07	0.08
Ventral prostate	(g/100g)	0.09	0.07	0.06	0.08
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.08	0.06	0.05	0.08
Brain	(g/100g)	1.04	1.01	0.99	0.93
Spleen	(g/100g)	0.26	0.26	0.24	0.29
Thymus	(mg/100g)	292.5	373.2	254.7	246.5
Pituitary gland	(mg/100g)	4.2	4.1	4.5	3.7
Thyroid	(mg/100g)	7.4	5.2	4.0	4.5
Adrenals	(mg/100g)	19.1	21.4	19.6	20.8
Final body weight	(g)	171.8	191.5	188.6	197.4

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 12-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Relative organ weights of individual animals:Male

Group		Fourteen-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	0			
Items	Animal No.	9 ss	10 ss	11 ss	12 ss
Liver	(g/100g)	3.22	2.74	3.61	3.72
Heart	(g/100g)	0.42	0.37	0.41	0.41
Kidney(R)	(g/100g)	0.46	0.38	0.40	0.44
Kidney(L)	(g/100g)	0.46	0.39	0.41	0.42
Testis(R)	(g/100g)	0.50	0.62	0.48	0.44
Testis(L)	(g/100g)	0.51	0.61	0.49	0.43
Epididymis(R)	(g/100g)	0.08	0.09	0.07	0.06
Epididymis(L)	(g/100g)	0.07	0.08	0.06	0.06
Ventral prostate	(g/100g)	0.09	0.09	0.11	0.08
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.08	0.05	0.09	0.05
Brain	(g/100g)	0.73	0.77	0.70	0.68
Spleen	(g/100g)	0.25	0.20	0.28	0.29
Thymus	(mg/100g)	282.9	245.9	308.9	266.9
Pituitary gland	(mg/100g)	3.3	3.4	3.4	3.5
Thyroid	(mg/100g)	4.9	4.2	4.9	4.7
Adrenals	(mg/100g)	16.4	13.2	16.8	17.7
Final body weight	(g)	244.0	232.7	279.0	280.2

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 12-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Relative organ weights of individual animals:Male

Group		Twenty-eight-day treatment				
Dose	(mg/kg/day)	0				
Items	Animal No.	13 ss	14 ss	15 ss	16 ss	17 ss
Liver	(g/100g)	2.91	2.95	3.44	3.07	3.16
Heart	(g/100g)	0.35	0.35	0.41	0.41	0.34
Kidney(R)	(g/100g)	0.34	0.35	0.37	0.34	0.36
Kidney(L)	(g/100g)	0.35	0.34	0.38	0.35	0.37
Testis(R)	(g/100g)	0.51	0.48	0.42	0.49	0.47
Testis(L)	(g/100g)	0.51	0.48	0.40	0.48	0.47
Epididymis(R)	(g/100g)	0.13	0.12	0.09	0.12	0.10
Epididymis(L)	(g/100g)	0.12	0.12	0.09	0.10	0.10
Ventral prostate	(g/100g)	0.12	0.17	0.11	0.10	0.13
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.11	0.09	0.09	0.12	0.09
Seminal vesicle	(g/100g)	0.25	0.23	0.28	0.23	0.26
Brain	(g/100g)	0.64	0.57	0.54	0.58	0.56
Spleen	(g/100g)	0.21	0.20	0.19	0.17	0.17
Thymus	(mg/100g)	151.7	130.0	178.4	147.3	180.1
Pituitary gland	(mg/100g)	3.3	2.8	2.9	2.9	2.8
Thyroid	(mg/100g)	6.0	3.1	4.9	3.9	5.6
Adrenals	(mg/100g)	16.8	17.4	14.6	16.4	14.6
Final body weight	(g)	290.7	330.0	367.1	329.3	375.2

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 12-5 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Relative organ weights of individual animals: Male

Group		One-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	150			
Items	Animal No.	18 ss	19 ss	20 ss	21 ss
Liver	(g/100g)	3.45	3.69	3.55	3.48
Heart	(g/100g)	0.51	0.44	0.52	0.46
Kidney(R)	(g/100g)	0.54	0.53	0.55	0.50
Kidney(L)	(g/100g)	0.52	0.48	0.52	0.48
Testis(R)	(g/100g)	0.56	0.50	0.54	0.52
Testis(L)	(g/100g)	0.54	0.48	0.54	0.53
Epididymis(R)	(g/100g)	0.05	0.06	0.06	0.06
Epididymis(L)	(g/100g)	0.04	0.05	0.05	0.06
Ventral prostate	(g/100g)	0.08	0.04	0.08	0.05
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.04	0.05	0.04	0.04
Brain	(g/100g)	1.28	1.24	1.22	1.25
Spleen	(g/100g)	0.24	0.27	0.30	0.24
Thymus	(mg/100g)	323.9	522.7	351.5	394.3
Pituitary gland	(mg/100g)	4.5	3.9	4.1	4.4
Thyroid	(mg/100g)	6.6	7.8	7.1	6.7
Adrenals	(mg/100g)	23.9	20.7	25.3	22.8
Final body weight	(g)	135.4	143.0	141.3	144.4

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 12-6 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Relative organ weights of individual animals: Male

Group		Seven-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	150			
Items	Animal No.	22 ss	23 ss	24 ss	25 ss
Liver	(g/100g)	3.33	3.28	3.71	3.36
Heart	(g/100g)	0.47	0.40	0.43	0.49
Kidney(R)	(g/100g)	0.48	0.48	0.46	0.50
Kidney(L)	(g/100g)	0.44	0.47	0.47	0.47
Testis(R)	(g/100g)	0.58	0.60	0.62	0.62
Testis(L)	(g/100g)	0.54	0.56	0.61	0.63
Epididymis(R)	(g/100g)	0.08	0.06	0.07	0.11
Epididymis(L)	(g/100g)	0.08	0.06	0.06	0.07
Ventral prostate	(g/100g)	0.12	0.06	0.08	0.08
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.05	0.05	0.05	0.06
Brain	(g/100g)	1.03	0.99	0.92	0.99
Spleen	(g/100g)	0.24	0.26	0.27	0.26
Thymus	(mg/100g)	301.1	273.7	255.6	253.4
Pituitary gland	(mg/100g)	3.8	3.6	3.6	3.9
Thyroid	(mg/100g)	6.9	5.2	5.7	6.0
Adrenals	(mg/100g)	21.5	19.5	19.7	23.4
Final body weight	(g)	182.3	190.5	189.7	193.9

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 12-7 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Relative organ weights of individual animals: Male

Group		Fourteen-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	150			
Items	Animal No.	26 ss	27 ss	28 ss	29 ss
Liver	(g/100g)	3.52	3.38	3.56	3.71
Heart	(g/100g)	0.42	0.40	0.47	0.45
Kidney(R)	(g/100g)	0.39	0.48	0.43	0.37
Kidney(L)	(g/100g)	0.42	0.47	0.45	0.38
Testis(R)	(g/100g)	0.52	0.65	0.64	0.56
Testis(L)	(g/100g)	0.53	0.63	0.62	0.56
Epididymis(R)	(g/100g)	0.08	0.09	0.09	0.09
Epididymis(L)	(g/100g)	0.09	0.09	0.08	0.09
Ventral prostate	(g/100g)	0.10	0.08	0.12	0.12
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.08	0.06	0.06	0.08
Brain	(g/100g)	0.85	0.81	0.86	0.81
Spleen	(g/100g)	0.24	0.29	0.29	0.30
Thymus	(mg/100g)	380.0	355.1	276.7	380.0
Pituitary gland	(mg/100g)	2.7	3.4	3.7	3.3
Thyroid	(mg/100g)	5.2	5.4	6.4	4.8
Adrenals	(mg/100g)	19.2	17.4	17.1	17.4
Final body weight	(g)	221.1	230.9	242.1	258.0

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 12-8 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Relative organ weights of individual animals:Male

Group		Twenty-eight-day treatment				
Dose	(mg/kg/day)	150				
Items	Animal No.	30 ss	31 ss	32 ss	33 ss	34 ss
Liver	(g/100g)	3.06	3.00	3.46	2.99	3.03
Heart	(g/100g)	0.37	0.37	0.36	0.34	0.33
Kidney(R)	(g/100g)	0.40	0.37	0.38	0.39	0.39
Kidney(L)	(g/100g)	0.39	0.36	0.37	0.39	0.39
Testis(R)	(g/100g)	0.20	0.46	0.44	0.39	0.48
Testis(L)	(g/100g)	0.20	0.46	0.49	0.39	0.49
Epididymis(R)	(g/100g)	0.09	0.12	0.12	0.11	0.11
Epididymis(L)	(g/100g)	0.08	0.11	0.12	0.13	0.11
Ventral prostate	(g/100g)	0.10	0.14	0.09	0.15	0.13
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.10	0.10	0.09	0.10	0.09
Seminal vesicle	(g/100g)	0.34	0.30	0.23	0.25	0.23
Brain	(g/100g)	0.66	0.65	0.50	0.55	0.62
Spleen	(g/100g)	0.14	0.18	0.18	0.18	0.16
Thymus	(mg/100g)	135.3	168.1	149.8	156.3	153.5
Pituitary gland	(mg/100g)	2.9	2.9	3.0	2.6	3.2
Thyroid	(mg/100g)	7.0	6.9	4.3	6.1	5.6
Adrenals	(mg/100g)	15.7	16.1	13.0	11.8	15.1
Final body weight	(g)	303.6	308.5	389.5	369.5	341.9

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 12-9 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Relative organ weights of individual animals:Male

Group		One-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	750			
Items	Animal No.	35 ss	36 ss	37 ss	38 ss
Liver	(g/100g)	3.68	3.87	3.96	3.91
Heart	(g/100g)	0.53	0.55	0.47	0.45
Kidney(R)	(g/100g)	0.50	0.61	0.54	0.59
Kidney(L)	(g/100g)	0.51	0.60	0.53	0.61
Testis(R)	(g/100g)	0.53	0.45	0.49	0.51
Testis(L)	(g/100g)	0.54	0.48	0.49	0.54
Epididymis(R)	(g/100g)	0.05	0.07	0.06	0.06
Epididymis(L)	(g/100g)	0.05	0.06	0.06	0.07
Ventral prostate	(g/100g)	0.06	0.05	0.05	0.08
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.07	0.05	0.04	0.05
Brain	(g/100g)	1.26	1.22	1.30	1.30
Spleen	(g/100g)	0.29	0.25	0.34	0.25
Thymus	(mg/100g)	294.4	337.3	413.9	309.0
Pituitary gland	(mg/100g)	3.9	4.0	4.0	4.4
Thyroid	(mg/100g)	5.9	7.8	8.4	10.6
Adrenals	(mg/100g)	25.3	23.7	21.4	23.9
Final body weight	(g)	133.0	140.9	142.0	144.9

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 12-10 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Relative organ weights of individual animals:Male

Group		Seven-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	750			
Items	Animal No.	39 ss	40 ss	41 ss	42 ss
Liver	(g/100g)	3.63	3.49	3.67	3.63
Heart	(g/100g)	0.43	0.42	0.46	0.40
Kidney(R)	(g/100g)	0.51	0.46	0.48	0.54
Kidney(L)	(g/100g)	0.51	0.48	0.48	0.53
Testis(R)	(g/100g)	0.69	0.62	0.63	0.61
Testis(L)	(g/100g)	0.67	0.61	0.63	0.59
Epididymis(R)	(g/100g)	0.08	0.08	0.07	0.07
Epididymis(L)	(g/100g)	0.07	0.08	0.07	0.07
Ventral prostate	(g/100g)	0.08	0.06	0.09	0.07
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.06	0.07	0.05	0.05
Brain	(g/100g)	1.11	1.03	1.00	1.06
Spleen	(g/100g)	0.20	0.26	0.21	0.35
Thymus	(mg/100g)	235.1	231.2	213.4	232.8
Pituitary gland	(mg/100g)	3.8	4.1	3.7	3.5
Thyroid	(mg/100g)	5.0	5.4	6.9	6.1
Adrenals	(mg/100g)	19.3	18.5	18.9	23.1
Final body weight	(g)	166.0	171.2	176.4	175.8

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 12-11 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Relative organ weights of individual animals:Male

Group		Fourteen-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	750			
Items	Animal No.	43 ss	44 ss	45 ss	46 ss
Liver	(g/100g)	3.82	3.96	3.70	4.12
Heart	(g/100g)	0.41	0.47	0.45	0.46
Kidney(R)	(g/100g)	0.47	0.52	0.47	0.44
Kidney(L)	(g/100g)	0.48	0.50	0.46	0.42
Testis(R)	(g/100g)	0.53	0.49	0.47	0.64
Testis(L)	(g/100g)	0.51	0.48	0.47	0.62
Epididymis(R)	(g/100g)	0.07	0.08	0.07	0.09
Epididymis(L)	(g/100g)	0.08	0.08	0.06	0.08
Ventral prostate	(g/100g)	0.07	0.09	0.08	0.07
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.07	0.05	0.06	0.05
Brain	(g/100g)	0.88	0.70	0.77	0.84
Spleen	(g/100g)	0.24	0.29	0.26	0.25
Thymus	(mg/100g)	318.0	227.3	189.0	182.8
Pituitary gland	(mg/100g)	3.4	2.9	3.1	3.7
Thyroid	(mg/100g)	6.1	3.0	4.7	5.6
Adrenals	(mg/100g)	15.8	16.7	17.7	21.4
Final body weight	(g)	211.4	248.4	231.7	232.1

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 12-12 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Relative organ weights of individual animals:Male

Group		Twenty-eight-day treatment				
Dose	(mg/kg/day)	750				
Items	Animal No.	47 ss	48 ss	49 ss	50 ss	51 ss
Liver	(g/100g)	3.36	3.60	3.64	3.36	3.86
Heart	(g/100g)	0.41	0.37	0.31	0.40	0.41
Kidney(R)	(g/100g)	0.45	0.47	0.44	0.46	0.47
Kidney(L)	(g/100g)	0.44	0.46	0.41	0.45	0.45
Testis(R)	(g/100g)	0.53	0.53	0.33	0.55	0.51
Testis(L)	(g/100g)	0.54	0.53	0.45	0.55	0.51
Epididymis(R)	(g/100g)	0.12	0.12	0.08	0.12	0.12
Epididymis(L)	(g/100g)	0.13	0.12	0.11	0.13	0.12
Ventral prostate	(g/100g)	0.10	0.11	0.07	0.11	0.10
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.08	0.10	0.08	0.08	0.09
Seminal vesicle	(g/100g)	0.30	0.22	0.16	0.25	0.25
Brain	(g/100g)	0.68	0.63	0.71	0.68	0.60
Spleen	(g/100g)	0.24	0.43	0.61	0.22	0.30
Thymus	(mg/100g)	161.0	182.2	189.8	193.7	152.8
Pituitary gland	(mg/100g)	2.8	2.5	2.7	2.9	3.1
Thyroid	(mg/100g)	4.9	4.1	5.7	5.9	3.6
Adrenals	(mg/100g)	14.2	15.4	15.0	17.2	17.9
Final body weight	(g)	277.7	307.5	273.4	283.6	334.3

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 13-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Pathological findings of individual animals: One-day treatment

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings ^{a)}	
Male	0	1	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected	
		2	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected	
		3	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected	
		4	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected	
	150	18	ss	No abnormalities detected		Liver Necrosis/Hepatocyte/Focal +
		19	ss	No abnormalities detected		No abnormalities detected
		20	ss	No abnormalities detected		No abnormalities detected
		21	ss	No abnormalities detected		No abnormalities detected
		35	ss	Jejunum Whitish change of mucosa Mesenteric lymph node Whitish change	Jejunum Vacuolization, cytoplasmic/ Epithelium/Villus ++ Kidney Necrosis/Proximal tubule ++ Mesenteric lymph node No abnormalities detected	
	750	36	ss	Mesenteric lymph node Whitish change	Ileum Vacuolization, cytoplasmic/ Epithelium/Villus + Kidney Necrosis/Proximal tubule ++ Bone marrow Fibro-osseous lesion ++ Mesenteric lymph node No abnormalities detected	
		37	ss	Jejunum Whitish change of mucosa Mesenteric lymph node Whitish change	Duodenum Ulcer ++ Jejunum Vacuolization, cytoplasmic/ Epithelium/Villus ++ Liver Necrosis/Hepatocyte/Focal + Kidney Necrosis/Proximal tubule ++ Mesenteric lymph node No abnormalities detected	

a) Organs/tissues examined as follows for the 0 and 750 mg/kg/day groups: forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, liver, kidney, testis, ventral prostate, dorsolateral prostate, bone marrow, mesenteric lymph node, spleen and thymus.

Organs/tissues examined as follows for the 150 mg/kg/day group: duodenum, jejunum, ileum, liver and kidney.
ss, scheduled sacrifice animal.
+, slight; ++, moderate.

Appendix 13-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Pathological findings of individual animals: One-day treatment

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings ^{a)}
		38	ss	No abnormalities detected	Duodenum Ulcer +++ Jejunum Vacuolization, cytoplasmic/ Epithelium/Villus + Kidney Dilatation/Distal tubule + Necrosis/Proximal tubule ++
Male	750				

a) Organs/tissues examined as follows for the 750 mg/kg/day group: forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, liver, kidney, testis, ventral prostate, dorsolateral prostate, bone marrow, mesenteric lymph node, spleen and thymus.

ss, scheduled sacrifice animal.

+, slight; ++, moderate; +++, severe.

Appendix 13-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Pathological findings of individual animals: Seven-day treatment

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings ^{a)}	
Male	0	5	ss	Kidney Pelvic dilatation (right)	Kidney Dilatation/Pelvis ++	
		6	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected	
		7	ss	No abnormalities detected	Kidney Cyst/Medulla + Cyst/Subcapsule +	
		8	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected	
		22	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected	
		23	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected	
		150	24	ss	No abnormalities detected	Liver Necrosis/Hepatocyte/Focal +
			25	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
	750	39	ss	Forestomach Recessed region of mucosa (multiple, spotty-0.5×3 mm) Cecum Watery contents	Forestomach Erosion + Cecum No abnormalities detected Liver Ground glass appearance/ Hepatocyte/Periportal + Hypertrophy/Hepatocyte/ Periportal+ Kidney Regeneration/Proximal tubule ++	
		40	ss	No abnormalities detected	Liver Hypertrophy/Hepatocyte/ Periportal+ Necrosis/Hepatocyte/Focal + Kidney Regeneration/Proximal tubule ++	

a) Organs/tissues examined as follows for the 0 and 750 mg/kg/day groups: forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, liver, kidney, testis, ventral prostate, dorsolateral prostate, bone marrow, mesenteric lymph node, spleen and thymus.

Organs/tissues examined as follows for the 150 mg/kg/day group: forestomach, glandular stomach, cecum, colon, rectum, liver, kidney and spleen.

ss, scheduled sacrifice animal.

+, slight; ++, moderate.

Appendix 13-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Pathological findings of individual animals: Seven-day treatment

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings ^{a)}
Male	750	41	ss	Forestomach Recessed region of mucosa (multiple, spotty-0.5×3 mm)	Forestomach Erosion + Colon Hyperplasia/Mucosa + Rectum Hyperplasia/Mucosa + Liver Ground glass appearance/ Hepatocyte/Periportal + Hypertrophy/Hepatocyte/ Periportal+ Kidney Cyst/Medulla + Cyst/Subcapsule + Regeneration/Proximal tubule ++
		42	ss	Forestomach Recessed region of mucosa (1×1.5 mm) Spleen Blackish change	Forestomach Erosion + Colon Hyperplasia/Mucosa + Rectum Hyperplasia/Mucosa + Liver Hypertrophy/Hepatocyte/ Periportal+ Kidney Regeneration/Proximal tubule ++ Spleen Congestion +

a) Organs/tissues examined as follows for the 750 mg/kg/day group: forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, liver, kidney, testis, ventral prostate, dorsolateral prostate, bone marrow, mesenteric lymph node, spleen and thymus.

ss, scheduled sacrifice animal.

+, slight; ++, moderate.

Appendix 13-5 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Pathological findings of individual animals: Fourteen-day treatment

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings ^{a)}
Male	0	9	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		10	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		11	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		12	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		26	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		27	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		28	ss	No abnormalities detected	Liver Necrosis/Hepatocyte/Focal +
	150	29	ss	No abnormalities detected	Liver Ground glass appearance/ Hepatocyte/Periportal ± Hypertrophy/Hepatocyte/ Periportal ± Spleen Congestion +
		43	ss	No abnormalities detected	Colon Hyperplasia/Mucosa + Liver Hypertrophy/Hepatocyte/ Periportal +
		44	ss	Spleen Blackish change	Liver Ground glass appearance/ Hepatocyte/Periportal + Hypertrophy/Hepatocyte/ Periportal + Kidney Regeneration/Proximal tubule + Spleen Congestion +
	750	45	ss	No abnormalities detected	Colon Hyperplasia/Mucosa + Rectum Hyperplasia/Mucosa + Liver Hypertrophy/Hepatocyte/ Periportal +

a) Organs/tissues examined as follows for the 0 and 750 mg/kg/day groups: forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, liver, kidney, testis, ventral prostate, dorsolateral prostate, bone marrow, mesenteric lymph node, spleen and thymus.

Organs/tissues examined as follows for the 150 mg/kg/day group: forestomach, glandular stomach, cecum, colon, rectum, liver, kidney and spleen.

ss, scheduled sacrifice animal.

±, very slight; +, slight.

Appendix 13-6 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Pathological findings of individual animals: Fourteen-day treatment

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings ^{a)}
		46	ss	No abnormalities detected	Forestomach Hyperplasia, squamous cell/ Limiting ridge + Colon Hyperplasia/Mucosa + Rectum Hyperplasia/Mucosa + Liver Ground glass appearance/ Hepatocyte/Periportal + Hypertrophy/Hepatocyte/ Periportal + Kidney Regeneration/Proximal tubule ++
Male	750				

a) Organs/tissues examined as follows for the 750 mg/kg/day group: forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, liver, kidney, testis, ventral prostate, dorsolateral prostate, bone marrow, mesenteric lymph node, spleen and thymus.

ss, scheduled sacrifice animal.

+, slight; ++, moderate.

Appendix 13-7 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Pathological findings of individual animals: Twenty-eight-day treatment

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings ^{a)}	
Male	0	13	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected	
		14	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected	
		15	ss	No abnormalities detected	Liver Microgranuloma +	
		16	ss	No abnormalities detected	Liver Microgranuloma +	
		17	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected	
		30	ss	Kidney Pelvic dilatation (right) Testis Small (bilateral)	Kidney Dilatation/Pelvis + Testis Atrophy, tubular/Diffuse ++ Hyperplasia, interstitial cell/ Diffuse +	
		31	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected	
	150	32	ss	No abnormalities detected	Liver Microgranuloma +	
		33	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected	
		34	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected	
		750	47	ss	No abnormalities detected	Cecum Hyperplasia/Mucosa + Liver Ground glass appearance/ Hepatocyte/Periportal + Hypertrophy/Hepatocyte/ Periportal + Spleen Deposit, pigment/Red pulp +

a) Organs/tissues examined as follows for the 0 and 750 mg/kg/day groups: trachea, lungs, submandibular gland, forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, pancreas, liver, heart, kidney, urinary bladder, testis, epididymides, ventral prostate, dorsolateral prostate, coagulating gland, seminal vesicle, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, axillar lymph node, mesenteric lymph node, spleen, thymus, thyroid, parathyroid, adrenals, eye ball, skeletal muscle, bone and mammary gland.

Organs/tissues examined as follows for the 150 mg/kg/day group: forestomach, glandular stomach, cecum, colon, rectum, liver, kidney, spleen and macroscopic lesion.

ss, scheduled sacrifice animal.

+, slight; ++, moderate.

Appendix 13-8 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Pathological findings of individual animals: Twenty-eight-day treatment

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings ^{a)}
		48	ss	Kidney Enlargement (bilateral) Spleen Blackish change Enlargement	Colon Hyperplasia/Mucosa + Rectum Hyperplasia/Mucosa + Liver Ground glass appearance/ Hepatocyte/Periportal + Hypertrophy/Hepatocyte/ Periportal + Kidney No abnormalities detected Spleen Congestion + Deposit, pigment/Red pulp ++ Hematopoiesis, extramedullary, increased +
Male	750	49	ss	Forestomach Elevation of limiting ridge Kidney Dark brownish change (bilateral) Pelvic dilatation (right) Testis Small (right) Softening (right) Spleen Blackish change Enlargement	Forestomach Hyperplasia, squamous cell/ Limiting ridge + Colon Hyperplasia/Mucosa + Rectum Hyperplasia/Mucosa + Liver Deposit, pigment/Sinusoid + Ground glass appearance/ Hepatocyte/Periportal + Hypertrophy/Hepatocyte/ Periportal + Kidney Deposit, pigment/Proximal tubule + Dilatation/Pelvis + Testis Atrophy, tubular/Focal +++ Epididymis Cell debris/Lumen/Unilateral + Spleen Congestion + Deposit, pigment/Red pulp +++ Hematopoiesis, extramedullary, increased ++

a) Organs/tissues examined as follows for the 750 mg/kg/day group: trachea, lungs, submandibular gland, forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, pancreas, liver, heart, kidney, urinary bladder, testis, epididymides, ventral prostate, dorsolateral prostate, coagulating gland, seminal vesicle, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, axillar lymph node, mesenteric lymph node, spleen, thymus, thyroid, parathyroid, adrenals, eye ball, skeletal muscle, bone and mammary gland.

ss, scheduled sacrifice animal.

+, slight; ++, moderate; +++, severe.

Appendix 13-9 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Pathological findings of individual animals: Twenty-eight-day treatment

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings ^{a)}
		50	ss	Kidney Dark brownish change (bilateral)	Cecum Cellular infiltration/Submucosa + Hyperplasia/Mucosa ++ Colon Hyperplasia/Mucosa + Rectum Hyperplasia/Mucosa + Liver Hypertrophy/Hepatocyte/ Periportal + Kidney Deposit, pigment/Proximal tubule + Regeneration/Proximal tubule +
Male	750	51	ss	Kidney Dark brownish change (bilateral) Enlargement (bilateral) Spleen Blackish change Enlargement	Forestomach Hyperplasia, squamous cell/ Limiting ridge ++ Cecum Cellular infiltration/Submucosa + Hyperplasia/Mucosa + Colon Hyperplasia/Mucosa + Rectum Hyperplasia/Mucosa + Liver Ground glass appearance/ Hepatocyte/Periportal + Hypertrophy/Hepatocyte/ Periportal + Kidney Deposit, pigment/Proximal tubule + Spleen Congestion + Deposit, pigment/Red pulp ± Hematopoiesis, extramedullary, increased +

a) Organs/tissues examined as follows for the 750 mg/kg/day group: trachea, lungs, submandibular gland, forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, pancreas, liver, heart, kidney, urinary bladder, testis, epididymides, ventral prostate, dorsolateral prostate, coagulating gland, seminal vesicle, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, axillar lymph node, mesenteric lymph node, spleen, thymus, thyroid, parathyroid, adrenals, eye ball, skeletal muscle, bone and mammary gland.

ss, scheduled sacrifice animal.

±, very slight; +, slight; ++, moderate.