

試験番号

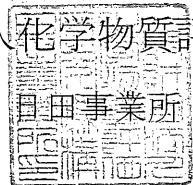
B10-0092

## 最 終 報 告 書

遺伝子発現量解析のための  
Bromodichloromethane 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22日

試験責任者 賀珠山 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 .....	7
14.1 被験物質 .....	7
14.2 媒 体 .....	8
14.3 使用動物 .....	8
14.4 飼育環境 .....	8
15. 試験方法 .....	10
15.1 被験物質の設定用量 .....	10
15.2 群構成 .....	10
15.3 投与液 .....	11
15.4 投 与 .....	12
15.5 一般状態観察 .....	12
15.6 詳細な一般状態観察 .....	12
15.7 機能検査 .....	12
15.8 体重測定 .....	13
15.9 摂餌量測定 .....	13
15.10 尿検査 .....	13
15.11 血液検査 .....	14
15.12 病理学的検査 .....	15
15.13 統計学的方法 .....	18
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 .....	19
17. 試験成績 .....	19
17.1 一般状態 .....	19
17.2 詳細な一般状態 .....	19
17.3 機能検査 .....	19

17.4 体 重 .....	19
17.5 摂餌量 .....	19
17.6 尿検査 .....	19
17.7 血液検査 .....	20
17.8 病理学的検査 .....	20
18. 考 察 .....	22
19. 参考文献 .....	23

## Figures

1 Body weights .....	24
2 Food consumption .....	25

## Tables

1 Summary of clinical signs .....	26
2 Summary of detailed clinical observations .....	27
3 Summary of reflex .....	41
4 Summary of grip strength .....	44
5 Summary of motor activity .....	45
6 Summary of body weights .....	46
7 Summary of food consumption .....	47
8 Summary of urinalyses .....	48
9 Summary of hematological examinations .....	51
10 Summary of blood chemical examinations .....	55
11 Summary of absolute organ weights .....	59
12 Summary of relative organ weights .....	63
13 Summary of macroscopic examinations .....	67
14 Summary of histopathological examinations .....	71

## Appendices

1 Clinical signs of individual animals .....	77
2 Detailed clinical observations of individual animals .....	80
3 Reflex of individual animals .....	105
4 Grip strength of individual animals .....	106
5 Motor activity of individual animals .....	107
6 Body weights of individual animals .....	108
7 Food consumption of individual animals .....	120
8 Urinalytic data of individual animals .....	121
9 Hematological data of individual animals .....	127
10 Blood chemical data of individual animals .....	139
11 Absolute organ weights of individual animals .....	151
12 Relative organ weights of individual animals .....	163
13 Pathological findings of individual animals .....	175

## 1. 表 題

遺伝子発現量解析のための Bromodichloromethane 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

Bromodichloromethane 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、Bromodichloromethane 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、環保企発第 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 10月 27日
動物入荷日	2011年 11月 1日
投与開始日	2011年 11月 8日
1回投与後解剖日	2011年 11月 9日
7日間投与後解剖日	2011年 11月 15日
14日間投与後解剖日	2011年 11月 22日
28日間投与後解剖日	2011年 12月 6日
試験終了日	2012年 3月 22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 古賀 孝之

(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、血液学的検査及び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 22日

試験責任者

寶珠山 五月

### 13. 要 約

Bromodichloromethane 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溶解させた Bromodichloromethane 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)、40 及び 200 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 CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> 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、40 及び 200 mg/kg 群で自発運動低下、200 mg/kg 群で呼吸数減少が観察されたほか、40 及び 200 mg/kg 群で短時間の流涎もみられた。

詳細な一般状態観察では、200 mg/kg 群で投与 3 及び 4 週目にアリーナ内での活動性の低下がみられた。

体重では投与期間を通じて 200 mg/kg 群で低値がみられた。

摂餌量では投与 3 日目に 200 mg/kg 群で低値がみられた。

尿検査では 200 mg/kg 群で尿量の高値傾向がみられた。

血液生化学的検査では、200 mg/kg 群で 1 回投与後から AST、ALT 及び総ビリルビンの高値又は高値傾向、7 日間投与後に ALP の高値、28 日間投与後に総コレステロール及び総胆汁酸の高値並びにγ-GTP の高値傾向、BUN 及びクレアチニンの高値がみられた。

器官重量では、40 mg/kg 群で 28 日間投与後に甲状腺の絶対及び相対重量の高値、200 mg/kg 群で 1 回投与後から肝臓の相対重量の高値、14 日間投与後に甲状腺の相対重量の高値、28 日間投与後に甲状腺の絶対及び相対重量の高値並びに副腎の相対重量の高値がみられた。

剖検では、200 mg/kg 群で 7 日間投与後から肝臓の腫大、28 日間投与後に腎臓の腫大がみられた。

病理組織学的検査では、肝臓において、200 mg/kg 群で 1 回投与後に小葉周辺性肝細胞肥大、7 日間投与後から小葉中心性肝細胞脂肪変性及び単細胞壊死、7 及び 14 日間投与後に小葉中心性肝細胞肥大、14 及び 28 日間投与後に小肉芽腫が認められた。また、腎臓において、200 mg/kg 群で 7 日間投与後に近位尿細管の細胞質空胞化、28 日間投与後に近位尿細管の空胞変性及び核濃縮並びに再生が認められた。

機能検査及び血液学的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 Bromodichloromethane の投与により、肝臓及び腎臓に対する毒性影響が認められた。肝臓及び腎臓への影響はいずれも投与期間の初期から認められ、投与回数の増加とともに病態の進行並びに慢性化又は再生性変化が確認された。

## 14. 試験材料

### 14.1 被験物質

#### a) 名称等

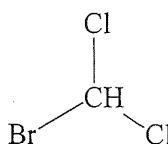
名 称                      Bromodichloromethane  
CAS 番号                  75-27-4

#### b) 製造元及びロット番号

製造元                      Sigma-Aldrich  
ロット番号                  MKBD4885V

#### c) 構造式等

##### 構造式



分子式                      CHBrCl<sub>2</sub>

分子量                      163.83

#### d) 純度等

純 度                      98.3%

不純物                      水分 0.02%

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                不溶

融 点                      -55°C

沸 点                      87°C

常温における性状        無色透明液体

安定性                      保管条件下で安定

密 度                      1.98 g/cm<sup>3</sup> (25°C)

#### f) 保管条件

遮光した気密容器に入れ、被験物質保管室の保冷庫にて冷所保管した。

保管温度の実測値 2.0～5.9°C (許容範囲 1～10°C)

保管場所及び期間 保冷庫 005、2011年10月19日～2011年10月20日

                              保冷庫 007、2011年10月20日～2011年11月24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「Bromodichloromethane の安定性、被験物質液の安定性及び濃度確認試験」(試験番号 X02-0248、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

被験物質の取扱い時は、皮膚及び目への接触並びに吸入をさけるため、手袋、マスク、帽子、保護めがね及び白衣を着用し、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

被験物質は水に難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3 w/v%の濃度でコーン油に溶解した。また、6 w/v%の濃度でもコーン油に溶解し、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	ナカライトスク
グレード	化学用
ロット番号	V1K6344

#### 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 Crl:CD(SD)ラット (SPF) を日本チャールス・リバ一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。検疫・馴化期間中、すべての動物に異常がみられなかったため、投与開始1日前に相当する入荷6日後に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、群分け後は耳鉗を付けて識別した。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121.6～143.9 gであり、全例の体重が全体の平均体重±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 1）に収容

した。温度及び相対湿度の実測値は、それぞれ 22.5~23.3°C 及び 51.6~61.1% 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。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「Bromodichloromethane 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 P12-0092、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 Crl:CD(SD)雄ラットに 0、30、100、150 及び 300 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、100 mg/kg 以上の群で自発運動低下及び肝臓の相対重量の高値、150 mg/kg 以上の群で呼吸数減少及び肝臓の腫大、300 mg/kg 群で半眼、体重低値、腎臓の相対重量の高値が認められた。7 日間の投与期間中に呼吸数減少及び半眼は消失したものの、300 mg/kg 群では体重増加抑制がわずかに進行したことから、300 mg/kg/day を 28 日間反復投与すると重篤な毒性影響が発現する可能性があると考えた。

したがって、本試験では 200 mg/kg/day を高用量とし、低用量として 40 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	5	0	4 ( 1 - 4 )
媒体対照 (7 日間投与)	0	5	0	4 ( 5 - 8 )
媒体対照 (14 日間投与)	0	5	0	4 ( 9 - 12 )
媒体対照 (28 日間投与)	0	5	0	5 ( 13 - 17 )
被 験 物 質	低用量 (1 回投与)	40	5	0.800 4 ( 18 - 21 )
	低用量 (7 日間投与)	40	5	0.800 4 ( 22 - 25 )
	低用量 (14 日間投与)	40	5	0.800 4 ( 26 - 29 )
	低用量 (28 日間投与)	40	5	0.800 5 ( 30 - 34 )
	高用量 (1 回投与)	200	5	4.00 4 ( 35 - 38 )
	高用量 (7 日間投与)	200	5	4.00 4 ( 39 - 42 )
	高用量 (14 日間投与)	200	5	4.00 4 ( 43 - 46 )
	高用量 (28 日間投与)	200	5	4.00 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し、コーン油を少量ずつ加え混ぜ合わせた後、コーン油を加え定容し 4.00 w/v% の被験物質液を調製した。さらに、4.00 w/v% の被験物質液の一部を採取し、コーン油を加えて希釈し、0.800 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 6~14 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庫 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 14 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) 被験物質液の安定性の確認

当試験施設で実施した「Bromodichloromethane の安定性、被験物質液の安定性及び濃度確認試験」（試験番号 X02-0248、非 GLP 試験）で、5.00 及び 0.0500 w/v% の被験物質液の遮光下における冷所保管での安定性を、ガスクロマトグラフィー質量分析法 (GC/MS) を用いて確認した。その結果、調製 15 日後に測定した被験物質液の中層の被験物質濃度は、調製直後の測定濃度に対し 100±10% 以内であったことから、5.00 及び 0.0500 w/v% の被験物質液は冷所保管で 14 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 中層測定濃度(w/v%)	調製 15 日後 中層測定濃度(w/v%)	対調製直後(%)
5.00	4.79	4.82	101
0.0500	0.0475	0.0479	101

#### c) 投与に用いる被験物質液の濃度確認

初回に調製した 4.00 及び 0.800 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 X02-0248）で、調製直後の被験物質濃度を測定した。

被験物質液の一部を採取して分析試料を調製し、GC/MS 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±10% 以内であったため、適切に調製できたと判断して投与に用いた。

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(%)
4.00	3.87	96.8
0.800	0.744	96.8

#### 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 13:16～14:51 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、5 mL/kg で投与した。

#### 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 23 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 3 cm 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 30 cm 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（42.6 cm×26.5 cm の範囲を縦横 5 cm 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 W 150×D 200×H 263 mm 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が疑われたため、低用量群についても検査を行った。

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)	冰点降下法	A
pH		
蛋白 (Protein)	試験紙法	
ケトン体 (Ketones)	(試験紙にはラブスティックス(シーメンス)を使用)	—
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 (アーカレイ)

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）、CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>混合ガス麻酔（CO<sub>2</sub>:O<sub>2</sub> 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、シスマックス）で採血した血液
血 漿	クエン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	
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)	$\frac{Hb}{RBC \times MCV} \times 10^5$	C
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 fospha-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つた。

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	
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 fospha-ターゼ (ALP)	<i>p</i> -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ペプチダーゼ (γ-GTP)	<i>L</i> -γ-glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide 法	
総コレステロール (T-Chol)	COD·ESPAS 法	E
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)	Albumin T - Protein - Albumin	—
血糖 (Glucose)	Hexokinase · G-6-PDH 法	
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	E
無機リン (IP)	Fiske-Subbarow 法	
カルシウム (Ca)	OCPC 法	
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	F

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 檢

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樂死させ、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	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	骨髓（大腿骨）、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、バイエル板を含む）、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）、脊髓、坐骨神経
造血器系	骨髓（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<sup>®</sup> (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、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以内に細切り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病変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ソン液で固定した。なお、左右いずれかのみに病変が認められた場合は、病変部を変法デビットソソン液で固定し、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。その後、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で骨髄を洗い出し、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、ドライアイスを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を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、肝臓、腎臓、精巣、前立腺、骨髓（大腿骨）、脾臓、胸腺のパラフィン包埋薄切切片を作製し、ヘマトキシリソ・エオジン（HE）染色後、光学顕微鏡的に検査した。骨髓（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 回投与群では肝臓、7 及び 14 日間投与群では肝臓及び腎臓について、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、肉眼的病変部として低用量群の 1 例（No. 23）の精巣及び精巣上体について検査を行った。

##### (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。骨及び骨髓（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、肝臓及び腎臓については、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、肝臓及び腎臓について、高用量群の HE 染色標本において肝細胞又は尿細管上皮細胞の空胞変性がみられ、脂肪の蓄積が疑われたため、対照群の 2 例（肝臓：No. 15、腎臓：No. 16）及び高用量群の 2 例（肝臓：No. 51、腎臓：No. 47）について凍結切片を用いてオイル赤 O 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)

200 mg/kg 群では投与 1 日目から自発運動低下が 17 例全例で観察されたほか、呼吸数減少が投与 4 日目以降に 9 例、流涎が投与 2 週目以降に 6 例で観察された。また、投与 1 週目に大腿部の脱毛が 1 例でみられたが、投与 2 週目には消失したことから被験物質投与とは関係のない所見と考えた。40 mg/kg 群では自発運動低下が投与 3 日目以降に 5 例、流涎が投与 19 日目以降に 2 例みられた。流涎はいずれも投与後に発現し、投与後 15 分以内に消失したが、200 mg/kg 群では投与直前にも散見された。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)

200 mg/kg 群で投与 2 週目に流涎が 5 例中 1 例 (No. 50) でみられたほか、投与 3 及び 4 週目にアリーナ内での活動性の低下がそれぞれ 3 例 (No. 49, 50 及び 51) 及び 1 例 (No. 50) でみられた。40 mg/kg 群及び対照群に異常は認められなかった。排糞回数及び排尿回数については被験物質投与群に有意な変動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)

200 mg/kg 群で測定 30~40 分の時間帯に自発運動量の有意な高値がみられたが、一過性の変動であり、その他の時間帯及び総運動量には異常は認められなかったことから偶発的変動と考えた。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)

200 mg/kg 群で投与 3 日目以降に有意な低値又は低値傾向が認められ、投与回数が増えるにつれて対照群の 92.7% から 87.7% と変動の程度が拡大した。40 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)

200 mg/kg 群で投与 3 日目に有意な低値がみられたが、その後は有意な変動は認められなかった。40 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)

200 mg/kg 群で尿量が当所の背景値の範囲を超える動物がみられ、尿量の高値傾向が認められた。尿浸透圧には異常は認められなかった。また、200 mg/kg 群の 5 例全例で尿沈渣中に結晶が観察されず、pH が 6.0 を示したが、pH 及び結晶とも当所の背景値と比較して生理的変動の範囲内であった。40 mg/kg 群及び対照群に異常は認められなかった。

当所の CrL:CD(SD) ラットの尿検査背景値

投与期間終了時 (9 週齢)

項目	性	例数	平均	Mean-2S.D.	Mean+2S.D.
尿量(mL)	雄	205	8.4	0.0	19.0

## 当所の Crl:CD(SD)ラットの尿検査背景値（続き）

投与期間終了時（9週齢）

項目	性	例数	度数(%)			
			5.0	6.0	6.5	7.0
pH	雄	205	1.5	26.8	57.6	13.2
結晶（尿沈渣）	雄	205	43.9	23.9	18.0	10.7

## 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、200 mg/kg 群でリンパ球比率の有意な低値がみられた。40 mg/kg 群では有意な変動は認められなかった。

7日間投与群では被験物質投与群に異常は認められなかった。

14日間投与群において、200 mg/kg 群で血小板数及び白血球数の有意な高値がみられた。40 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、40 mg/kg 群で単球比率の有意な低値、200 mg/kg 群で網状赤血球数比率及び好酸球比率の有意な低値並びに単球比率の有意な高値がみられた。

## b) 血液生化学的検査 (Table 10、Appendix 10)

1回投与群において、200 mg/kg 群で総ビリルビンの有意な高値のほか、AST 及び ALT の高値傾向が認められた。40 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、200 mg/kg 群で AST、ALT、ALP 及び総ビリルビンの有意な高値が認められた。40 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、200 mg/kg 群で AST、ALT 及び総ビリルビンの有意な高値が認められた。40 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、200 mg/kg 群で AST、ALT、コリンエステラーゼ、総コレステロール、BUN、クレアチニン、総ビリルビン、総胆汁酸、無機リン及び塩素の有意な高値がみられたほか、 $\gamma$ -GTP の高値傾向が認められた。40 mg/kg 群では有意な変動は認められなかった。

## 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、200 mg/kg 群で肝臓の相対重量の有意な高値（対照群の 111.1%）が認められた。40 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、200 mg/kg 群で肝臓の相対重量の有意な高値（対照群の 121.2%）が認められた。このほか、40 mg/kg 群で右側精巣上体の相対重量の有意な低値がみられたが、片側のみでの変動であり用量との関連性も認められないことから偶発的変動と考えた。

14日間投与群において、200 mg/kg 群で肝臓の相対重量の有意な高値（対照群の

129.4%) 及び甲状腺の相対重量の有意な高値（対照群の 142.0%）が認められた。このほか、右側精巣上体の絶対及び相対重量の有意な高値がみられたが、片側のみでの変動であり用量との関連性も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考えた。また、40 mg/kg 群では脳の絶対重量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、200 mg/kg 群で肝臓の相対重量の有意な高値（対照群の 123.1%）、甲状腺の絶対重量及び相対重量の有意な高値（対照群の 141.2% 及び 168.0%）及び副腎の相対重量の有意な高値（対照群の 130.7%）が認められた。このほか、心臓の絶対及び相対重量の有意な低値、腹葉前立腺の絶対及び相対重量の有意な低値、背側葉前立腺の絶対重量の有意な低値、精嚢の絶対及び相対重量の有意な低値、下垂体の絶対及び相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 84.0%）を示した。40 mg/kg 群では甲状腺の絶対及び相対重量の有意な高値（対照群の 131.9% 及び 133.5%）が認められた。

#### b) 剖 檢 (Table 13、Appendix 13)

1 回投与群では被験物質投与に関連した変化は認められなかった。200 mg/kg 群の 1 例（No. 36）で左側腎臓の多発性囊胞、40 mg/kg 群の 1 例（No. 19）で下垂体の囊胞がみられたが、片側のみでの変化又は用量との関連性が認められない変化であることから、ともに偶発的所見と考えた。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、200 mg/kg 群で肝臓の腫大が 4 例中 3 例に認められた。40 mg/kg 群では右側精巣の腫大が 1 例にみられたが、片側のみでの所見であり用量との関連性も認められないことから被験物質投与とは関係のない所見と考えた。対照群では異常は認められなかった。

14 日間投与群において、200 mg/kg 群で肝臓の腫大が 4 例中 3 例に認められた。40 mg/kg 群の 1 例で下垂体の囊胞、対照群の 1 例で内臓逆位がみられたが、偶発的所見と考えた。

28 日間投与群において、200 mg/kg 群で肝臓の腫大が 5 例全例、腎臓の腫大が 1 例に認められた。40 mg/kg 群及び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、200 mg/kg 群で肝臓に小葉周辺性肝細胞肥大（軽度）が 4 例中 2 例、多巣性肝細胞壊死が 1 例認められた。多巣性肝細胞壊死がみられた 1 例は腎臓に異常（多発性囊胞）がみられた動物（No. 36）であった。対照群では 1 例で腎臓に被膜下囊胞がみられた。40 mg/kg 群では異常は認められなかった。

7 日間投与群において、200 mg/kg 群で肝臓に小葉中心性肝細胞脂肪変性（軽微～軽度）、小葉中心性肝細胞肥大（軽度～中等度）及び肝細胞単細胞壊死（軽度）が 4 例全例、限局性肝細胞壊死（軽度）が 1 例認められた。また、腎臓では近位尿細管の細胞質空胞化（軽微）が 4 例中 3 例に認められた。40 mg/kg 群では肉眼的に右側精巣の腫大がみられた 1 例で精細管拡張が確認されたほか、他の 1 例で腎臓に限局性の瘢痕がみられた。対照群では異常は認められなかった。

14 日間投与群において、200 mg/kg 群で肝臓に小葉中心性肝細胞脂肪変性（軽微）、小葉中心性肝細胞肥大（軽度）及び肝細胞単細胞壊死（軽度）が 4 例全例、小肉芽腫（軽

度) 及び多巣性肝細胞壞死(軽度)が各 1 例認められた。腎臓では近位尿細管の細胞質空胞化(軽微)が 4 例中 1 例に認められた。40 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、200 mg/kg 群で肝臓に小葉中心性肝細胞脂肪変性(軽度～中等度)、小肉芽腫(軽度～中等度)及び肝細胞単細胞壞死(軽度～中等度)が 5 例全例で認められた。また、腎臓では近位尿細管の空胞変性(軽微～中等度)及び再生(軽微～軽度)が 5 例全例、近位尿細管の核濃縮(軽度～中等度)が 2 例に認められた。なお、器官重量に変動がみられた甲状腺、副腎、心臓、前立腺及び精嚢では異常は認められなかった。40 mg/kg 群では肝臓に限局性肝細胞壞死が 1 例、腎臓に被膜下囊胞が 2 例みられた。対照群では肝臓に限局性肝細胞壞死が 1 例みられた。

なお、対照群及び高用量群の各 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、高用量群の肝臓では小葉中心性に陽性物質の増加が認められ、肝細胞の空胞変性が脂肪の蓄積によるものであることが確認されたが、腎臓では陽性物質が認められず尿細管上皮細胞の空胞化の原因は特定できなかった。

## 18. 考 察

被験物質はトリハロメタンの 1 つであり、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 2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある) に分類されている。実験動物を用いた発がん性試験では、ラットの雌雄において腎臓及び大腸の腫瘍、マウスの雄において腎臓腫瘍、マウスの雌において肝臓腫瘍の発生率が増加したことが報告され、ラットの 13 週間反復強制経口投与試験では肝臓の小葉中心性の変性並びに腎臓の変性及び壞死がみられている (NTP, 1987)。本試験においても被験物質投与により主に肝臓及び腎臓への影響が認められた。

肝臓に対する影響として、200 mg/kg 群では、血液生化学的検査において 1 回投与後から肝細胞の障害を示す AST 及び ALT の高値又は高値傾向、肝細胞障害又は胆汁うっ滞を示す総ビリルビンの高値、7 日間投与後に胆汁うっ滞を示す ALP の高値、28 日間投与後に肝細胞障害又は胆汁うっ滞を示す総コレステロール及び総胆汁酸の高値、並びに慢性肝障害を示す  $\gamma$ -GTP の高値傾向がみられた。病理学的検査においては、1 回投与後から肝臓の相対重量の高値、7 日間投与後から肝臓の肉眼的な腫大がみられ、組織学的には 1 回投与後に軽度の小葉周辺性肝細胞肥大、7 日間投与後から軽微～中等度の小葉中心性肝細胞脂肪変性及び肝細胞単細胞壞死、7 及び 14 日間投与後には軽微～中等度の小葉中心性肝細胞肥大、14 及び 28 日間投与後には軽微～中等度の小肉芽腫が認められた。すなわち、投与期間の極めて初期から肝細胞障害の発現と考えられる逸脱酵素の上昇がみられ、投与回数が増すにつれて肝細胞の変性及び壞死の重篤度が増し、これに反応した肉芽組織の形成のように慢性病変へと病態が進行したと考えられた。なお、14 日間投与後に 200 mg/kg 群、28 日間投与後に 40 及び 200 mg/kg 群でみられた甲状腺重量の高値は、肝臓での薬物代謝酵素活性亢進による二次的な影響と考えたが、病理組織学的検査では異常は認められなかった。

腎臓に対する影響として、200 mg/kg 群において、28 日間投与後の剖検で腫大がみられ、病理組織学的検査では軽微～中等度の近位尿細管の空胞変性及び軽度～中等度の核濃縮が

認められた。また、尿検査では尿細管障害による尿量の高値傾向、血液生化学的検査ではBUN及びクレアチニンの高値がみられたことから、被験物質投与により腎障害が生じたと考えた。なお、病理組織学的検査では退行性変化である尿細管の核濃縮とともに軽微～軽度の再生尿細管もみられ、傷害と再生が同時に発現していた。また、7日間投与後には軽微な近位尿細管の細胞質空胞化が認められており、腎臓への影響が投与期間の初期に発現していることが示唆された。なお、今回低用量とした40 mg/kg群では腎臓への影響は認められなかつたが、NTPで実施したラットでの発がん性試験では50 mg/kg/dayの用量で腎臓腫瘍の発生がみられており、低用量群での影響の有無の確認については細胞増殖マーカーを用いた免疫組織化学等のより詳細な検査が必要である。

投与期間中に200 mg/kg群でみられた自発運動低下、呼吸数減少及び体重低値は、肝臓及び腎臓に対する毒性影響を反映したものと考えられた。自発運動低下は40 mg/kg群でも観察されたが、同群では肝臓及び腎臓への毒性影響は明らかでなかった。また、28日間投与後に200 mg/kg群でみられた副腎重量の高値は被験物質投与によるストレスの影響と考えられたが、器質的変化は認められなかつた。このほか、心臓、腹葉前立腺、背側葉前立腺、精嚢及び下垂体の重量低値がみられたが、解剖日体重が低値であり、病理組織学的検査を行わなかつた下垂体を除いてこれらの器官に器質的変化が認められなかつたことから、体重低値に関連した変動と考えた。28日間投与後に200 mg/kg群でみられたコリンエステラーゼの高値は、肝臓でのタンパク質合成亢進に随伴した変化であると考えられたが、合成促進の要因とされる腎臓からのタンパク質喪失を示す尿中タンパク質に異常はみられず、同様に甲状腺ホルモンの増加を示す器質的変化も確認できなかつたことから、毒性学的意義は低いと判断した。

そのほか、被験物質の投与による影響として、40及び200 mg/kg群で流涎がみられた。流涎はいずれも投与後15分以内に消失しており、刺激性を有する化合物を反復経口投与した場合にしばしば標的器官となる前胃に異常が認められなかつたこと、流涎は投与物質の味などによっても引き起こされる場合がある(Matsuo, 2000)ことから、本試験でみられた流涎は被験物質の味により発現したものであり毒性学的意義は低いと考えた。

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肝臓及び腎臓に毒性影響が認められ、甲状腺及び副腎への影響もみられたが、その他の消化器系及び泌尿器系、呼吸器系、心・血管系、生殖器系、神経系、造血器系、感覚器、筋・骨格系、乳腺への影響は検出されなかつた。

## 19. 参考文献

- Matsuo R (2000) Role of saliva in the maintenance of taste sensitivity. Crit. Rev. Oral Biol. Med., 11, 216-229.
- NTP (1987) Toxicology and carcinogenesis studies of bromodichloromethane (CAS No. 75-27-4) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (gavage studies). NTP TR 321.

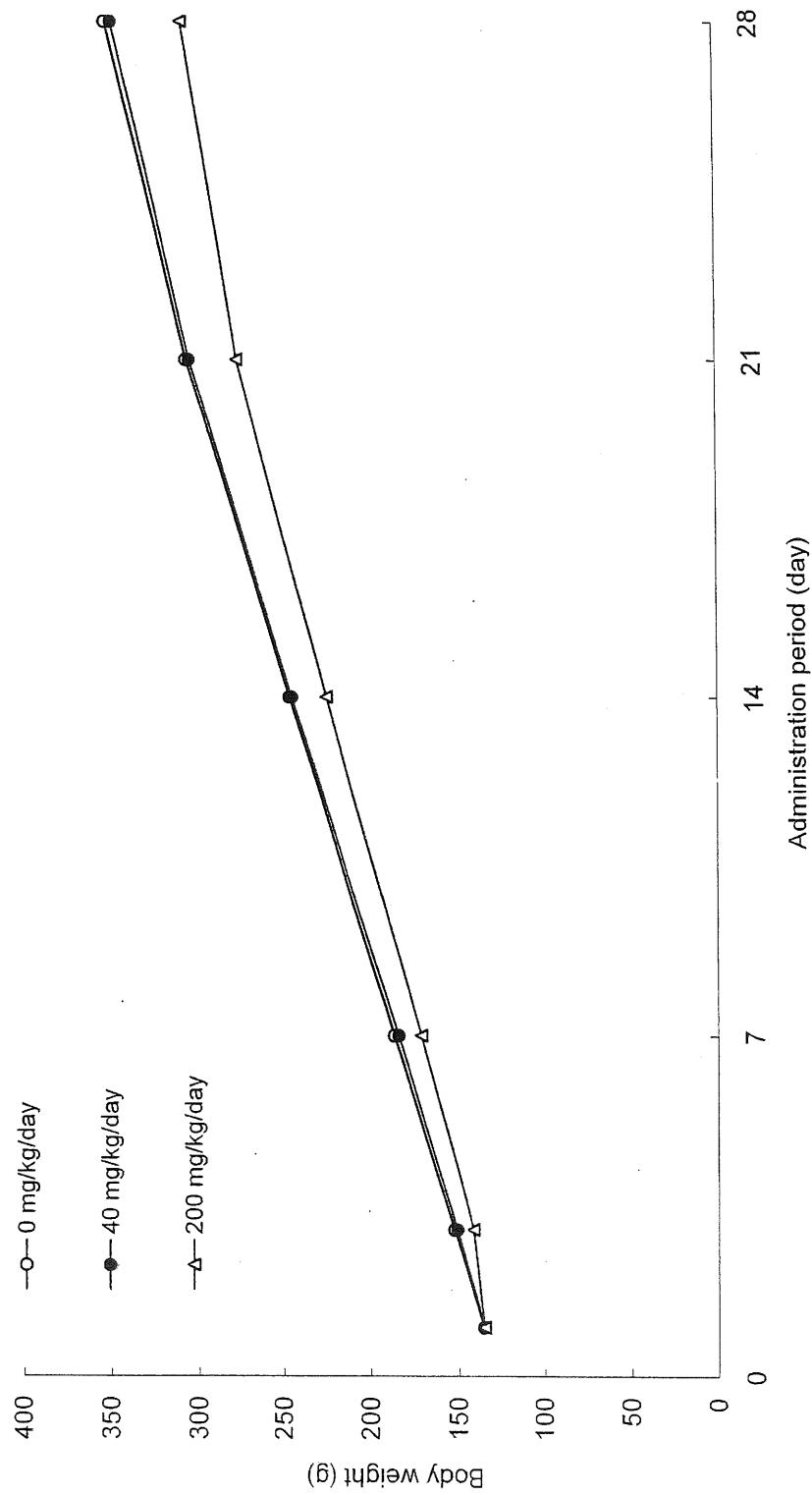


Fig. 1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats  
Body weights: Male

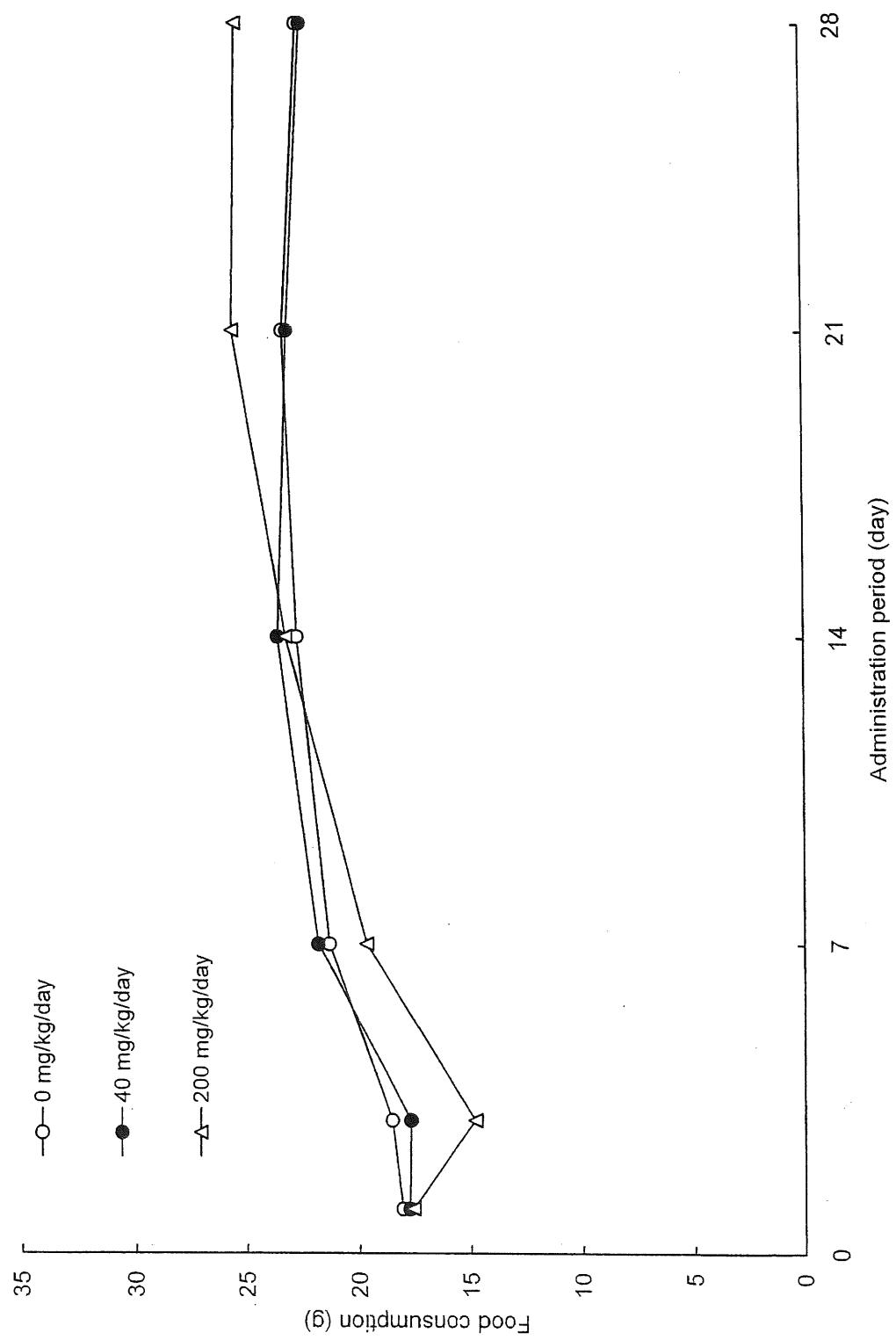


Fig. 2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats  
Food consumption. Male

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

Sex	Signs	Administration period		
		mg/kg/day	0	40
Male		ss 17 <sup>a)</sup>	ss 17	ss 17
	No abnormalities detected	17	12	
	Decreased spontaneous locomotion		5	17
	Decreased respiratory rate			9
	Salivation		2	6
	Loss of hair (femur)			1

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 episthenotonus 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					Vocalization		
				-2	-1	0	+1	+2	0	+1	+2
Male	Predosing	0	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		40	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		200	5	0	0	5	0	0	3	2	0
	week 1	0	5	0	0	5	0	0	4	1	0
		40	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		200	5	0	0	5	0	0	4	1	0
	week 2	0	5	0	0	5	0	0	4	1	0
		40	5	0	0	5	0	0	4	1	0
		200	5	0	0	5	0	0	4	1	0
	week 3	0	5	0	0	5	0	0	4	1	0
		40	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		200	5	0	1	4	0	0	4	1	0
	week 4	0	5	0	2	3	0	0	4	1	0
		40	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		200	5	0	1	4	0	0	4	1	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	-	+	-	+
Predosing		0	5	0	5	0	5	0	5	0
		40	5	0	5	0	5	0	5	0
		200	5	0	5	0	5	0	5	0
Male	week 1	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		40	5	0	5	0	5	0	5	0
		200	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 2	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		40	5	0	5	0	5	0	5	0
		200	5	0	5	0	5	0	5	0
Female	week 3	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		40	5	0	5	0	5	0	5	0
		200	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 4	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		40	5	0	5	0	5	0	5	0
		200	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
		40	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		200	5	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 1	0	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		40	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		200	5	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 2	0	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		40	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		200	5	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 3	0	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		40	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		200	5	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 4	0	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		40	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		200	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	
				-	+	-	+
Predosing		0	5	5	0	5	0
		40	5	5	0	5	0
		200	5	5	0	5	0
Male	week 1	0	5	5	0	5	0
		40	5	5	0	5	0
		200	5	5	0	5	0
	week 2	0	5	5	0	5	0
		40	5	5	0	5	0
		200	5	5	0	5	0
	week 3	0	5	5	0	5	0
		40	5	5	0	5	0
		200	5	5	0	5	0
	week 4	0	5	5	0	5	0
		40	5	5	0	5	0
		200	5	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
		40	5	0	5	0	5	0	5	0
		200	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 1	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		40	5	0	5	0	5	0	5	0
		200	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 2	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		40	5	0	5	0	5	0	5	0
		200	5	0	5	0	4	1	5	0
	week 3	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		40	5	0	5	0	5	0	5	0
		200	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 4	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		40	5	0	5	0	5	0	5	0
		200	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	5	0	0
		40	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		200	5	5	0	0	0	0	5	0	0
	week 1	0	5	5	0	0	0	0	4	1	0
		40	5	5	0	0	0	0	4	1	0
		200	5	5	0	0	0	0	5	0	0
	week 2	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		40	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		200	5	5	0	0	0	0	5	0	0
	week 3	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		40	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		200	5	5	0	0	0	3	2	0	0
	week 4	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		40	5	5	0	0	0	0	4	1	0
		200	5	5	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	-	+
Predosing		0	5	5	0	0	0	5	0
		40	5	5	0	0	0	5	0
		200	5	5	0	0	0	5	0
Male	week 1	0	5	5	0	0	0	5	0
		40	5	5	0	0	0	5	0
		200	5	5	0	0	0	5	0
	week 2	0	5	5	0	0	0	5	0
		40	5	5	0	0	0	5	0
		200	5	5	0	0	0	5	0
	week 3	0	5	5	0	0	0	5	0
		40	5	5	0	0	0	5	0
		200	5	5	0	0	0	5	0
	week 4	0	5	5	0	0	0	5	0
		40	5	5	0	0	0	5	0
		200	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				
				-	S	T	P	GD
Male	Predosing	0	5	5	0	0	0	0
		40	5	5	0	0	0	0
		200	5	5	0	0	0	0
	week 1	0	5	5	0	0	0	0
		40	5	5	0	0	0	0
		200	5	5	0	0	0	0
	week 2	0	5	5	0	0	0	0
		40	5	5	0	0	0	0
		200	5	5	0	0	0	0
	week 3	0	5	5	0	0	0	0
		40	5	5	0	0	0	0
		200	5	5	0	0	0	0
	week 4	0	5	5	0	0	0	0
		40	5	5	0	0	0	0
		200	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				Defecation (count/min) <sup>a)</sup>	Urination (count/min) <sup>a)</sup>
				0	+1	+2	+3		
Male	Predosing	0	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
		40	5	5	0	0	0	0.4 ±0.89	2.6 ±3.44
		200	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.2 ±0.45
	week 1	0	5	5	0	0	0	0.2 ±0.45	1.6 ±2.07
		40	5	5	0	0	0	0.4 ±0.55	1.2 ±1.30
		200	5	5	0	0	0	1.4 ±1.52	1.0 ±1.22
	week 2	0	5	5	0	0	0	1.2 ±0.84	2.6 ±3.13
		40	5	5	0	0	0	0.4 ±0.55	0.4 ±0.55
		200	5	5	0	0	0	0.6 ±0.89	0.6 ±0.89
	week 3	0	5	5	0	0	0	0.2 ±0.45	1.0 ±1.00
		40	5	5	0	0	0	1.2 ±1.79	1.4 ±1.52
		200	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	1.4 ±1.67
	week 4	0	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.4 ±0.89
		40	5	5	0	0	0	0.2 ±0.45	0.6 ±1.34
		200	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00

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			
				-	C	G	S
Male	Predosing	0	5	5	0	0	0
		40	5	5	0	0	0
		200	5	5	0	0	0
	week 1	0	5	5	0	0	0
		40	5	5	0	0	0
		200	5	5	0	0	0
	week 2	0	5	5	0	0	0
		40	5	5	0	0	0
		200	5	5	0	0	0
	week 3	0	5	5	0	0	0
		40	5	5	0	0	0
		200	5	5	0	0	0
	week 4	0	5	5	0	0	0
		40	5	5	0	0	0
		200	5	5	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								
				-	S	B	C	R	W	V	ST	T
Male	Predosing	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		40	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		200	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 1	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		40	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		200	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 2	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		40	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		200	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 3	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		40	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		200	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 4	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		40	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		200	5	5	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
		40	5	0	5	0	0	5	0
		200	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	+	-	+	-
Male	week 4	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		40	5	0	5	0	5	0	5	0
		200	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)
Male	week 4	0	5	404 ±40	405 ±28
		40	5	422 ±32	415 ±43
		200	5	430 ±40	371 ±36

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	163 ±35	81 ±49	42 ±54	8 ±16	8 ±16	14 ±22	317 ±136
Male	week 4	40	5	198 ±53	91 ±51	65 ±38	11 ±9	7 ±12	15 ±27	387 ±85
		200	5	246 ±110	152 ±72	103 ±69	57 * ±39	38 ±54	3 ±4	599 ±308

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

Administration period	Dose (mg/kg/day)	Dose		
		0	40	200
1		135.20 ±4.62 (17)	135.06 ±4.26 (17)	134.85 ±5.84 (17)
3		152.62 ±6.00 (13)	150.88 ±6.23 (13)	141.45 ** ±6.72 (13)
7		186.82 ±10.05 (13)	184.09 ±10.20 (13)	171.10 ** ±10.76 (13)
14		246.29 ±14.65 (9)	244.99 ±17.99 (9)	225.42 * ±17.61 (9)
21		305.64 ±21.49 (5)	303.86 ±25.69 (5)	276.36 ±35.28 (5)
28		350.44 ±24.05 (5)	347.02 ±30.66 (5)	307.18 ±37.97 (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

Sex	Dose (mg/kg/day)	0	40	200
Administration period	1	18.07 ± 1.63 (13)	17.76 ± 1.05 (13)	17.61 ± 1.54 (13)
	3	18.56 ± 1.64 (13)	17.72 ± 1.58 (13)	14.83 ** ± 1.75 (13)
	7	21.37 ± 1.93 (13)	21.85 ± 2.01 (13)	19.69 ± 2.27 (13)
	14	22.77 ± 2.00 (9)	23.63 ± 2.46 (9)	23.26 ± 2.82 (9)
	21	23.36 ± 2.61 (5)	23.16 ± 2.38 (5)	25.56 ± 4.33 (5)
	28	22.63 ± 2.25 (5)	22.46 ± 2.14 (5)	25.32 ± 4.28 (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	40	200
Urine volume (mL)		11.8 ±7.7 (5)	12.6 ±5.4 (5)	25.8 ±12.4 (5)
Uosm (mOsm/L)		939.2 ±549.7 (5)	701.4 ±194.4 (5)	500.6 ±296.2 (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  
Summary of urinalyses: Male

Items	Group	Twenty-eight-day treatment			
		Dose (mg/kg/day)	0	40	200
	No. of animals		5	5	5
<b>Color</b>					
SY		2	3	4	
Y		2	2	1	
YB		1	0	0	
<b>Turbidity</b>					
Clear		5	5	5	
<b>pH</b>					
6.0		2	1	5	
6.5		1	4	0	
7.0		2	0	0	
<b>Protein</b>					
-		2	0	3	
±		2	5	1	
1+		1	0	1	
<b>Glucose</b>					
-		5	5	5	
<b>Ketones</b>					
-		4	4	4	
±		1	1	1	
<b>Occult blood</b>					
-		5	5	4	
±		0	0	1	

Color: SY: Slightly yellow, Y: Yellow, YB: Yellow-brown.

Table 8-3

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

B10-0092

Items	Group	Twenty-eight-day treatment			
		Dose (mg/kg/day)	0	40	200
	No. of animals		5	5	5
<b>Urinaly sediment</b>					
Red blood cells <sup>a)</sup>	0	5	5	5	
White blood cells <sup>a)</sup>	0	5	5	5	
Epithelial cells <sup>a)</sup>	0	5	5	5	
Casts <sup>b)</sup>	0	5	5	5	
Crystals <sup>c)</sup>	-	0	1	5	
	±	4	3	0	
	1+	1	1	0	

<sup>a)</sup>: Number of cells/10views( $\times 400$ ).<sup>b)</sup>: Number of casts/ $18 \times 18 \text{ mm}^2$ .<sup>c)</sup>: Incidence of crystals/ $18 \times 18 \text{ mm}^2$ .

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	40	200
RBC ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )		704.8 $\pm 78.4$ (4)	734.0 $\pm 29.8$ (4)	719.5 $\pm 32.3$ (4)
Hb (g/dL)		14.75 $\pm 0.66$ (4)	15.45 $\pm 0.70$ (4)	15.60 $\pm 1.35$ (4)
Ht (%)		47.33 $\pm 3.00$ (4)	49.95 $\pm 2.88$ (4)	49.93 $\pm 4.33$ (4)
MCV (fL)		67.45 $\pm 3.17$ (4)	68.05 $\pm 3.30$ (4)	69.25 $\pm 2.80$ (4)
MCH (pg)		21.05 $\pm 1.39$ (4)	21.08 $\pm 1.08$ (4)	21.65 $\pm 0.93$ (4)
MCHC (g/dL)		31.23 $\pm 0.69$ (4)	30.95 $\pm 0.52$ (4)	31.28 $\pm 0.54$ (4)
Platelet ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )		149.23 $\pm 26.01$ (4)	134.58 $\pm 25.07$ (4)	126.60 $\pm 24.28$ (4)
Reticulo (%)		12.05 $\pm 1.32$ (4)	12.88 $\pm 1.61$ (4)	12.83 $\pm 1.04$ (4)
WBC ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )		92.38 $\pm 25.06$ (4)	93.63 $\pm 7.90$ (4)	121.38 $\pm 31.93$ (4)
Differentiation of leukocyte				
Neutro (%)		9.53 $\pm 2.08$ (4)	10.58 $\pm 3.43$ (4)	14.68 $\pm 3.09$ (4)
Lymph (%)		86.10 $\pm 3.04$ (4)	85.50 $\pm 3.70$ (4)	78.98 * $\pm 2.00$ (4)
Eosino (%)		0.40 $\pm 0.18$ (4)	0.58 $\pm 0.38$ (4)	0.50 $\pm 0.18$ (4)
Baso (%)		0.55 $\pm 0.21$ (4)	0.70 $\pm 0.26$ (4)	1.18 $\pm 0.59$ (4)
Mono (%)		2.30 $\pm 0.74$ (4)	1.90 $\pm 0.52$ (4)	3.28 $\pm 1.41$ (4)
LUC (%)		1.15 $\pm 0.62$ (4)	0.83 $\pm 0.21$ (4)	1.38 $\pm 0.45$ (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	40	200
RBC	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	756.0 $\pm 24.0$ (4)	761.3 $\pm 63.0$ (4)	732.3 $\pm 54.0$ (4)
Hb	(g/dL)	15.63 $\pm 0.68$ (4)	15.18 $\pm 1.18$ (4)	14.55 $\pm 1.28$ (4)
Ht	(%)	51.63 $\pm 2.72$ (4)	50.48 $\pm 3.42$ (4)	47.78 $\pm 4.35$ (4)
MCV	(fL)	68.23 $\pm 1.52$ (4)	66.43 $\pm 2.70$ (4)	65.18 $\pm 1.59$ (4)
MCH	(pg)	20.68 $\pm 0.32$ (4)	19.93 $\pm 1.05$ (4)	19.88 $\pm 0.34$ (4)
MCHC	(g/dL)	30.33 $\pm 0.38$ (4)	30.03 $\pm 0.46$ (4)	30.48 $\pm 0.32$ (4)
Platelet	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	108.00 $\pm 7.36$ (4)	113.30 $\pm 20.48$ (4)	122.35 $\pm 25.41$ (4)
Reticulo	(%)	9.80 $\pm 0.43$ (4)	9.33 $\pm 1.20$ (4)	8.83 $\pm 0.96$ (4)
WBC	( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	121.53 $\pm 24.81$ (4)	123.33 $\pm 30.79$ (4)	164.15 $\pm 44.44$ (4)
<b>Differentiation of leukocyte</b>				
Neutro	(%)	10.83 $\pm 4.10$ (4)	12.23 $\pm 4.63$ (4)	14.60 $\pm 6.32$ (4)
Lymph	(%)	84.28 $\pm 3.72$ (4)	82.05 $\pm 3.93$ (4)	79.00 $\pm 7.15$ (4)
Eosino	(%)	0.58 $\pm 0.17$ (4)	0.58 $\pm 0.31$ (4)	0.48 $\pm 0.21$ (4)
Baso	(%)	0.88 $\pm 0.17$ (4)	1.13 $\pm 0.39$ (4)	1.10 $\pm 0.45$ (4)
Mono	(%)	2.25 $\pm 0.31$ (4)	2.58 $\pm 0.81$ (4)	3.18 $\pm 0.99$ (4)
LUC	(%)	1.23 $\pm 0.40$ (4)	1.38 $\pm 0.25$ (4)	1.73 $\pm 0.40$ (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	40	200
RBC	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	786.0 $\pm 52.7$ (4)	720.0 $\pm 35.2$ (4)	733.0 $\pm 12.8$ (4)
Hb	(g/dL)	15.73 $\pm 0.99$ (4)	14.83 $\pm 0.64$ (4)	14.43 $\pm 0.59$ (4)
Ht	(%)	50.95 $\pm 3.44$ (4)	47.98 $\pm 1.88$ (4)	47.05 $\pm 2.12$ (4)
MCV	(fL)	64.83 $\pm 1.94$ (4)	66.70 $\pm 2.81$ (4)	64.13 $\pm 1.98$ (4)
MCH	(pg)	20.00 $\pm 0.42$ (4)	20.60 $\pm 0.99$ (4)	19.65 $\pm 0.49$ (4)
MCHC	(g/dL)	30.88 $\pm 0.33$ (4)	30.90 $\pm 0.34$ (4)	30.70 $\pm 0.22$ (4)
Platelet	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	126.53 $\pm 8.26$ (4)	124.05 $\pm 4.14$ (4)	150.35 ** $\pm 9.91$ (4)
Reticulo	(%)	5.70 $\pm 1.09$ (4)	5.95 $\pm 0.98$ (4)	6.13 $\pm 0.80$ (4)
WBC	( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	119.85 $\pm 30.46$ (4)	119.58 $\pm 29.82$ (4)	187.58 * $\pm 36.45$ (4)
<b>Differentiation of leukocyte</b>				
Neutro	(%)	20.50 $\pm 8.55$ (4)	17.63 $\pm 7.55$ (4)	23.90 $\pm 6.90$ (4)
Lymph	(%)	72.28 $\pm 11.32$ (4)	76.20 $\pm 8.38$ (4)	66.00 $\pm 9.55$ (4)
Eosino	(%)	0.65 $\pm 0.06$ (4)	0.65 $\pm 0.17$ (4)	0.63 $\pm 0.19$ (4)
Baso	(%)	3.15 $\pm 1.97$ (4)	1.95 $\pm 0.54$ (4)	2.28 $\pm 1.15$ (4)
Mono	(%)	3.28 $\pm 1.74$ (4)	2.15 $\pm 0.81$ (4)	3.83 $\pm 1.24$ (4)
LUC	(%)	1.58 $\pm 1.24$ (4)	1.33 $\pm 0.21$ (4)	3.40 $\pm 3.54$ (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	40	200
RBC	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	805.6 $\pm 13.9$ (5)	793.4 $\pm 30.8$ (5)	832.8 $\pm 68.4$ (5)
Hb	(g/dL)	15.46 $\pm 0.51$ (5)	15.50 $\pm 0.29$ (5)	16.00 $\pm 0.78$ (5)
Ht	(%)	49.80 $\pm 1.61$ (5)	49.94 $\pm 0.80$ (5)	50.74 $\pm 2.36$ (5)
MCV	(fL)	61.80 $\pm 2.27$ (5)	62.96 $\pm 2.04$ (5)	61.12 $\pm 3.41$ (5)
MCH	(pg)	19.18 $\pm 0.76$ (5)	19.58 $\pm 0.59$ (5)	19.24 $\pm 1.10$ (5)
MCHC	(g/dL)	31.06 $\pm 0.38$ (5)	31.10 $\pm 0.10$ (5)	31.54 $\pm 0.39$ (5)
Platelet	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	116.18 $\pm 11.20$ (5)	111.48 $\pm 17.18$ (5)	109.82 $\pm 7.00$ (5)
Reticulo	(%)	3.30 $\pm 0.39$ (5)	3.00 $\pm 0.39$ (5)	2.50 * $\pm 0.66$ (5)
WBC	( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	116.84 $\pm 10.28$ (5)	141.60 $\pm 33.07$ (5)	144.42 $\pm 31.23$ (5)
Differentiation of leukocyte				
Neutro	(%)	20.66 $\pm 8.39$ (5)	13.54 $\pm 4.81$ (5)	20.84 $\pm 3.91$ (5)
Lymph	(%)	73.46 $\pm 8.28$ (5)	82.18 $\pm 4.43$ (5)	73.02 $\pm 4.46$ (5)
Eosino	(%)	0.78 $\pm 0.29$ (5)	0.46 $\pm 0.15$ (5)	0.42 * $\pm 0.16$ (5)
Baso	(%)	0.92 $\pm 0.36$ (5)	0.68 $\pm 0.36$ (5)	0.72 $\pm 0.16$ (5)
Mono	(%)	2.38 $\pm 0.16$ (5)	1.68 * $\pm 0.33$ (5)	3.08 * $\pm 0.49$ (5)
LUC	(%)	1.74 $\pm 0.72$ (5)	1.42 $\pm 0.50$ (5)	1.98 $\pm 0.44$ (5)
PT	(sec)	14.72 $\pm 1.19$ (5)	17.72 $\pm 3.88$ (5)	15.48 $\pm 0.83$ (5)
APTT	(sec)	18.60 $\pm 3.57$ (5)	20.50 $\pm 3.51$ (5)	16.88 $\pm 1.93$ (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	40	200
AST	(IU/L)	88.8 ±4.6 (4)	86.3 ±5.3 (4)	155.8 ±61.7 (4)
ALT	(IU/L)	27.5 ±1.0 (4)	26.5 ±3.7 (4)	51.8 ±20.3 (4)
ALP	(IU/L)	911.8 ±276.0 (4)	933.5 ±294.1 (4)	1526.3 ±515.8 (4)
BUN	(mg/dL)	10.65 ±1.00 (4)	11.28 ±1.37 (4)	12.85 ±1.62 (4)
Creatinine	(mg/dL)	0.143 ±0.019 (4)	0.135 ±0.019 (4)	0.158 ±0.025 (4)
T-Bil	(mg/dL)	0.070 ±0.012 (4)	0.073 ±0.010 (4)	0.133 ** ±0.034 (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 10-2      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	40	200
AST	(IU/L)	88.0 ±9.1 (4)	90.8 ±2.5 (4)	104.8 * ±7.6 (4)
ALT	(IU/L)	30.3 ±4.6 (4)	32.3 ±5.2 (4)	48.8 ** ±3.6 (4)
ALP	(IU/L)	912.0 ±119.3 (4)	1097.3 ±131.0 (4)	1308.3 * ±201.0 (4)
BUN	(mg/dL)	11.95 ±1.22 (4)	10.28 ±1.34 (4)	15.65 ±3.35 (4)
Creatinine	(mg/dL)	0.140 ±0.014 (4)	0.130 ±0.023 (4)	0.168 ±0.010 (4)
T-Bil	(mg/dL)	0.080 ±0.000 (4)	0.078 ±0.010 (4)	0.148 * ±0.043 (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	40	200
AST	(IU/L)	80.8 ±5.0 (4)	72.8 ±6.4 (4)	94.5 ** ±3.9 (4)
ALT	(IU/L)	26.0 ±4.2 (4)	22.5 ±2.4 (4)	37.0 ** ±3.7 (4)
ALP	(IU/L)	971.3 ±276.5 (4)	693.8 ±100.5 (4)	896.8 ±199.6 (4)
BUN	(mg/dL)	9.88 ±4.53 (4)	8.33 ±1.04 (4)	12.13 ±2.55 (4)
Creatinine	(mg/dL)	0.155 ±0.006 (4)	0.150 ±0.014 (4)	0.175 ±0.017 (4)
T-Bil	(mg/dL)	0.055 ±0.017 (4)	0.055 ±0.021 (4)	0.098 * ±0.024 (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	40	200
AST (IU/L)		53.2 ±14.2 (5)	50.0 ±18.0 (5)	99.4 ** ±28.2 (5)
ALT (IU/L)		20.8 ±7.0 (5)	18.0 ±6.3 (5)	64.8 * ±37.5 (5)
ALP (IU/L)		524.0 ±152.0 (5)	367.2 ±61.8 (5)	517.6 ±116.5 (5)
ChE (IU/L)		50.6 ±19.5 (5)	51.4 ±19.5 (5)	86.8 * ±18.0 (5)
γ-GTP (IU/L)		0.62 ±0.29 (5)	0.34 ±0.19 (5)	2.14 ±0.96 (5)
T-Cho (mg/dL)		49.6 ±10.2 (5)	61.8 ±21.2 (5)	75.4 * ±11.1 (5)
TG (mg/dL)		43.0 ±7.6 (5)	31.4 ±9.6 (5)	30.8 ±7.6 (5)
BUN (mg/dL)		9.88 ±1.60 (5)	10.34 ±0.55 (5)	12.32 * ±1.55 (5)
Creatinine (mg/dL)		0.192 ±0.041 (5)	0.184 ±0.027 (5)	0.254 * ±0.033 (5)
T-Protein (g/dL)		5.08 ±1.08 (5)	4.80 ±1.17 (5)	5.80 ±0.90 (5)
Albumin (g/dL)		2.30 ±0.47 (5)	2.28 ±0.50 (5)	2.74 ±0.38 (5)
A/G ratio (-)		0.828 ±0.036 (5)	0.916 ±0.089 (5)	0.902 ±0.066 (5)
Glucose (mg/dL)		136.6 ±38.9 (5)	118.2 ±23.8 (5)	109.6 ±3.3 (5)
T-Bil (mg/dL)		0.064 ±0.009 (5)	0.060 ±0.016 (5)	0.108 ** ±0.026 (5)
TBA (μmol/L)		25.32 ±16.28 (5)	40.38 ±12.09 (5)	65.50 ** ±23.83 (5)
IP (mg/dL)		10.24 ±0.86 (5)	10.72 ±1.35 (5)	13.42 * ±2.19 (5)
Ca (mg/dL)		10.08 ±1.00 (5)	9.84 ±1.46 (5)	11.00 ±1.23 (5)
Na (mEq/L)		147.0 ±0.7 (5)	147.4 ±2.2 (5)	144.8 ±1.1 (5)
K (mEq/L)		6.78 ±0.23 (5)	6.26 ±0.30 (5)	6.74 ±0.55 (5)
Cl (mEq/L)		99.92 ±0.76 (5)	105.72 ±0.82 (5)	114.38 ** ±2.91 (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	40	200
Liver (g)		4.293 ±0.447 (4)	4.368 ±0.194 (4)	4.725 ±0.331 (4)
Heart (g)		0.620 ±0.036 (4)	0.608 ±0.028 (4)	0.598 ±0.031 (4)
Kidney(R) (g)		0.620 ±0.070 (4)	0.618 ±0.055 (4)	0.645 ±0.040 (4)
Kidney(L) (g)		0.590 ±0.059 (4)	0.613 ±0.046 (4)	0.655 ±0.041 (4)
Testis(R) (g)		0.645 ±0.044 (4)	0.615 ±0.062 (4)	0.593 ±0.043 (4)
Testis(L) (g)		0.653 ±0.047 (4)	0.605 ±0.051 (4)	0.615 ±0.053 (4)
Epididymis(R) (g)		0.070 ±0.024 (4)	0.063 ±0.015 (4)	0.070 ±0.008 (4)
Epididymis(L) (g)		0.073 ±0.010 (4)	0.073 ±0.010 (4)	0.063 ±0.010 (4)
Ventral prostate (g)		0.083 ±0.021 (4)	0.080 ±0.018 (4)	0.075 ±0.029 (4)
Dorsolateral prostate (g)		0.063 ±0.010 (4)	0.063 ±0.019 (4)	0.058 ±0.005 (4)
Brain (g)		1.808 ±0.097 (4)	1.710 ±0.054 (4)	1.688 ±0.036 (4)
Spleen (g)		0.363 ±0.022 (4)	0.385 ±0.034 (4)	0.365 ±0.031 (4)
Thymus (mg)		491.90 ±105.30 (4)	453.73 ±61.28 (4)	467.80 ±82.05 (4)
Pituitary gland (mg)		5.15 ±0.38 (4)	4.65 ±0.82 (4)	5.38 ±0.38 (4)
Thyroid (mg)		12.00 ±1.47 (4)	10.53 ±1.46 (4)	13.33 ±3.58 (4)
Adrenals (mg)		30.65 ±1.47 (4)	27.90 ±2.69 (4)	28.63 ±1.76 (4)
Final body weight (g)		121.40 ±6.28 (4)	121.08 ±4.35 (4)	120.63 ±1.67 (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	40	200
Liver	(g)	5.943 ±0.300 (4)	6.135 ±0.402 (4)	6.658 ±0.710 (4)
Heart	(g)	0.780 ±0.064 (4)	0.843 ±0.048 (4)	0.695 ±0.051 (4)
Kidney(R)	(g)	0.773 ±0.025 (4)	0.808 ±0.042 (4)	0.778 ±0.061 (4)
Kidney(L)	(g)	0.775 ±0.013 (4)	0.798 ±0.089 (4)	0.753 ±0.057 (4)
Testis(R)	(g)	0.845 ±0.107 (4)	1.005 ±0.214 (4)	0.820 ±0.045 (4)
Testis(L)	(g)	0.830 ±0.095 (4)	0.943 ±0.095 (4)	0.805 ±0.053 (4)
Epididymis(R)	(g)	0.108 ±0.010 (4)	0.090 ±0.014 (4)	0.090 ±0.008 (4)
Epididymis(L)	(g)	0.103 ±0.010 (4)	0.100 ±0.014 (4)	0.085 ±0.010 (4)
Ventral prostate	(g)	0.100 ±0.014 (4)	0.103 ±0.033 (4)	0.080 ±0.014 (4)
Dorsolateral prostate	(g)	0.080 ±0.014 (4)	0.090 ±0.037 (4)	0.055 ±0.013 (4)
Brain	(g)	1.808 ±0.082 (4)	1.825 ±0.113 (4)	1.750 ±0.047 (4)
Spleen	(g)	0.445 ±0.037 (4)	0.440 ±0.107 (4)	0.418 ±0.063 (4)
Thymus	(mg)	463.78 ±23.83 (4)	580.53 ±109.11 (4)	368.95 ±103.55 (4)
Pituitary gland	(mg)	6.13 ±0.36 (4)	6.23 ±0.97 (4)	5.23 ±0.57 (4)
Thyroid	(mg)	12.43 ±3.09 (4)	14.88 ±0.84 (4)	14.28 ±2.36 (4)
Adrenals	(mg)	34.28 ±3.45 (4)	33.45 ±1.42 (4)	35.43 ±5.36 (4)
Final body weight	(g)	167.50 ±7.95 (4)	169.90 ±8.56 (4)	154.60 ±9.59 (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	40	200
Liver	(g)	7.640 ±0.639 (4)	8.185 ±1.196 (4)	8.930 ±0.708 (4)
Heart	(g)	0.940 ±0.062 (4)	0.945 ±0.045 (4)	0.848 ±0.043 (4)
Kidney(R)	(g)	0.988 ±0.094 (4)	0.985 ±0.117 (4)	0.980 ±0.078 (4)
Kidney(L)	(g)	0.980 ±0.078 (4)	0.990 ±0.112 (4)	0.950 ±0.061 (4)
Testis(R)	(g)	1.198 ±0.036 (4)	1.200 ±0.099 (4)	1.183 ±0.035 (4)
Testis(L)	(g)	1.183 ±0.031 (4)	1.213 ±0.116 (4)	1.200 ±0.065 (4)
Epididymis(R)	(g)	0.148 ±0.010 (4)	0.155 ±0.013 (4)	0.168 * ±0.010 (4)
Epididymis(L)	(g)	0.155 ±0.013 (4)	0.163 ±0.013 (4)	0.160 ±0.008 (4)
Ventral prostate	(g)	0.180 ±0.023 (4)	0.180 ±0.028 (4)	0.150 ±0.032 (4)
Dorsolateral prostate	(g)	0.153 ±0.021 (4)	0.143 ±0.025 (4)	0.155 ±0.045 (4)
Brain	(g)	1.935 ±0.066 (4)	1.830 * ±0.044 (4)	1.875 ±0.019 (4)
Spleen	(g)	0.600 ±0.022 (4)	0.623 ±0.152 (4)	0.613 ±0.068 (4)
Thymus	(mg)	676.78 ±152.37 (4)	588.95 ±145.12 (4)	594.05 ±83.26 (4)
Pituitary gland	(mg)	8.15 ±0.79 (4)	7.53 ±0.95 (4)	6.95 ±0.64 (4)
Thyroid	(mg)	12.43 ±2.10 (4)	16.78 ±3.79 (4)	15.93 ±3.69 (4)
Adrenals	(mg)	40.15 ±3.49 (4)	42.83 ±5.07 (4)	37.90 ±1.88 (4)
Final body weight	(g)	224.30 ±9.88 (4)	221.38 ±18.11 (4)	202.23 ±9.09 (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 11-4 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	40	200
Liver (g)		10.410 ±0.956 (5)	10.812 ±1.322 (5)	10.780 ±1.733 (5)
Heart (g)		1.244 ±0.094 (5)	1.164 ±0.112 (5)	0.974 ** ±0.118 (5)
Kidney(R) (g)		1.288 ±0.140 (5)	1.192 ±0.082 (5)	1.284 ±0.250 (5)
Kidney(L) (g)		1.272 ±0.109 (5)	1.166 ±0.070 (5)	1.256 ±0.214 (5)
Testis(R) (g)		1.576 ±0.103 (5)	1.518 ±0.110 (5)	1.440 ±0.104 (5)
Testis(L) (g)		1.552 ±0.123 (5)	1.506 ±0.115 (5)	1.456 ±0.093 (5)
Epididymis(R) (g)		0.336 ±0.022 (5)	0.346 ±0.027 (5)	0.312 ±0.029 (5)
Epididymis(L) (g)		0.332 ±0.013 (5)	0.338 ±0.033 (5)	0.308 ±0.033 (5)
Ventral prostate (g)		0.374 ±0.078 (5)	0.298 ±0.089 (5)	0.202 ** ±0.033 (5)
Dorsolateral prostate (g)		0.306 ±0.047 (5)	0.300 ±0.047 (5)	0.190 ** ±0.034 (5)
Seminal vesicle (g)		0.968 ±0.135 (5)	0.764 ±0.197 (5)	0.416 ** ±0.126 (5)
Brain (g)		1.938 ±0.044 (5)	1.914 ±0.097 (5)	1.854 ±0.115 (5)
Spleen (g)		0.672 ±0.122 (5)	0.682 ±0.120 (5)	0.554 ±0.063 (5)
Thymus (mg)		608.10 ±135.95 (5)	636.08 ±125.50 (5)	560.34 ±43.55 (5)
Pituitary gland (mg)		10.54 ±0.98 (5)	9.26 ±0.62 (5)	7.48 ** ±0.92 (5)
Thyroid (mg)		13.40 ±2.67 (5)	17.68 * ±2.44 (5)	18.92 * ±2.73 (5)
Adrenals (mg)		49.36 ±8.88 (5)	53.84 ±6.77 (5)	53.68 ±4.97 (5)
Final body weight (g)		329.58 ±22.95 (5)	328.66 ±28.80 (5)	276.80 * ±34.62 (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	40	200
Liver	(g/100g)	3.528 ±0.226 (4)	3.605 ±0.066 (4)	3.918 * ±0.229 (4)
Heart	(g/100g)	0.513 ±0.015 (4)	0.500 ±0.018 (4)	0.498 ±0.017 (4)
Kidney(R)	(g/100g)	0.513 ±0.036 (4)	0.513 ±0.048 (4)	0.535 ±0.034 (4)
Kidney(L)	(g/100g)	0.485 ±0.039 (4)	0.505 ±0.040 (4)	0.545 ±0.037 (4)
Testis(R)	(g/100g)	0.530 ±0.037 (4)	0.508 ±0.049 (4)	0.493 ±0.031 (4)
Testis(L)	(g/100g)	0.538 ±0.042 (4)	0.498 ±0.041 (4)	0.510 ±0.035 (4)
Epididymis(R)	(g/100g)	0.055 ±0.019 (4)	0.053 ±0.015 (4)	0.058 ±0.005 (4)
Epididymis(L)	(g/100g)	0.058 ±0.005 (4)	0.063 ±0.010 (4)	0.053 ±0.010 (4)
Ventral prostate	(g/100g)	0.068 ±0.021 (4)	0.065 ±0.013 (4)	0.063 ±0.025 (4)
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.053 ±0.010 (4)	0.050 ±0.014 (4)	0.048 ±0.005 (4)
Brain	(g/100g)	1.493 ±0.123 (4)	1.418 ±0.097 (4)	1.398 ±0.015 (4)
Spleen	(g/100g)	0.303 ±0.013 (4)	0.318 ±0.017 (4)	0.300 ±0.022 (4)
Thymus	(mg/100g)	403.33 ±69.90 (4)	375.00 ±51.38 (4)	387.40 ±64.16 (4)
Pituitary gland	(mg/100g)	4.23 ±0.15 (4)	3.85 ±0.69 (4)	4.45 ±0.35 (4)
Thyroid	(mg/100g)	9.88 ±0.79 (4)	8.65 ±0.93 (4)	11.03 ±2.86 (4)
Adrenals	(mg/100g)	25.28 ±1.14 (4)	23.05 ±2.25 (4)	23.75 ±1.59 (4)
Final body weight	(g)	121.40 ±6.28 (4)	121.08 ±4.35 (4)	120.63 ±1.67 (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	40	200
Liver	(g/100g)	3.548 ±0.091 (4)	3.610 ±0.172 (4)	4.300 ** ±0.238 (4)
Heart	(g/100g)	0.463 ±0.024 (4)	0.493 ±0.013 (4)	0.450 ±0.029 (4)
Kidney(R)	(g/100g)	0.463 ±0.032 (4)	0.478 ±0.033 (4)	0.503 ±0.025 (4)
Kidney(L)	(g/100g)	0.465 ±0.031 (4)	0.470 ±0.056 (4)	0.485 ±0.029 (4)
Testis(R)	(g/100g)	0.505 ±0.077 (4)	0.590 ±0.112 (4)	0.533 ±0.053 (4)
Testis(L)	(g/100g)	0.495 ±0.070 (4)	0.555 ±0.037 (4)	0.523 ±0.057 (4)
Epididymis(R)	(g/100g)	0.065 ±0.006 (4)	0.053 * ±0.005 (4)	0.058 ±0.005 (4)
Epididymis(L)	(g/100g)	0.060 ±0.008 (4)	0.060 ±0.008 (4)	0.055 ±0.010 (4)
Ventral prostate	(g/100g)	0.060 ±0.008 (4)	0.060 ±0.018 (4)	0.053 ±0.005 (4)
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.048 ±0.010 (4)	0.053 ±0.022 (4)	0.035 ±0.006 (4)
Brain	(g/100g)	1.080 ±0.047 (4)	1.073 ±0.054 (4)	1.133 ±0.080 (4)
Spleen	(g/100g)	0.268 ±0.029 (4)	0.260 ±0.054 (4)	0.268 ±0.041 (4)
Thymus	(mg/100g)	276.85 ±3.04 (4)	340.35 ±49.74 (4)	237.30 ±59.55 (4)
Pituitary gland	(mg/100g)	3.65 ±0.30 (4)	3.68 ±0.49 (4)	3.35 ±0.34 (4)
Thyroid	(mg/100g)	7.40 ±1.69 (4)	8.80 ±0.76 (4)	9.20 ±1.04 (4)
Adrenals	(mg/100g)	20.48 ±1.61 (4)	19.73 ±1.09 (4)	23.05 ±4.44 (4)
Final body weight	(g)	167.50 ±7.95 (4)	169.90 ±8.56 (4)	154.60 ±9.59 (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	40	200
Liver	(g/100g)	3.408 ±0.208 (4)	3.685 ±0.264 (4)	4.410 ** ±0.200 (4)
Heart	(g/100g)	0.418 ±0.013 (4)	0.428 ±0.021 (4)	0.420 ±0.027 (4)
Kidney(R)	(g/100g)	0.443 ±0.034 (4)	0.445 ±0.024 (4)	0.485 ±0.029 (4)
Kidney(L)	(g/100g)	0.438 ±0.034 (4)	0.445 ±0.017 (4)	0.473 ±0.026 (4)
Testis(R)	(g/100g)	0.538 ±0.015 (4)	0.545 ±0.057 (4)	0.585 ±0.017 (4)
Testis(L)	(g/100g)	0.530 ±0.014 (4)	0.548 ±0.058 (4)	0.593 ±0.025 (4)
Epididymis(R)	(g/100g)	0.065 ±0.006 (4)	0.070 ±0.008 (4)	0.083 ** ±0.005 (4)
Epididymis(L)	(g/100g)	0.070 ±0.008 (4)	0.075 ±0.006 (4)	0.080 ±0.008 (4)
Ventral prostate	(g/100g)	0.080 ±0.012 (4)	0.080 ±0.008 (4)	0.073 ±0.017 (4)
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.068 ±0.010 (4)	0.063 ±0.010 (4)	0.075 ±0.021 (4)
Brain	(g/100g)	0.860 ±0.022 (4)	0.828 ±0.059 (4)	0.928 ±0.053 (4)
Spleen	(g/100g)	0.268 ±0.019 (4)	0.278 ±0.046 (4)	0.303 ±0.031 (4)
Thymus	(mg/100g)	303.15 ±75.75 (4)	263.23 ±47.30 (4)	293.40 ±34.68 (4)
Pituitary gland	(mg/100g)	3.65 ±0.21 (4)	3.40 ±0.29 (4)	3.43 ±0.17 (4)
Thyroid	(mg/100g)	5.53 ±0.68 (4)	7.53 ±1.24 (4)	7.85 * ±1.51 (4)
Adrenals	(mg/100g)	17.88 ±0.97 (4)	19.35 ±1.98 (4)	18.78 ±1.56 (4)
Final body weight	(g)	224.30 ±9.88 (4)	221.38 ±18.11 (4)	202.23 ±9.09 (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 12-4 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	40	200
Liver	(g/100g)	3.154 ±0.119 (5)	3.282 ±0.155 (5)	3.884 ** ±0.236 (5)
Heart	(g/100g)	0.376 ±0.005 (5)	0.356 ±0.026 (5)	0.350 ** ±0.012 (5)
Kidney(R)	(g/100g)	0.390 ±0.019 (5)	0.366 ±0.026 (5)	0.464 ±0.071 (5)
Kidney(L)	(g/100g)	0.386 ±0.011 (5)	0.356 ±0.027 (5)	0.456 ±0.055 (5)
Testis(R)	(g/100g)	0.478 ±0.031 (5)	0.464 ±0.039 (5)	0.526 ±0.058 (5)
Testis(L)	(g/100g)	0.472 ±0.030 (5)	0.460 ±0.047 (5)	0.536 ±0.080 (5)
Epididymis(R)	(g/100g)	0.102 ±0.008 (5)	0.108 ±0.008 (5)	0.112 ±0.011 (5)
Epididymis(L)	(g/100g)	0.102 ±0.008 (5)	0.104 ±0.011 (5)	0.110 ±0.010 (5)
Ventral prostate	(g/100g)	0.114 ±0.025 (5)	0.094 ±0.027 (5)	0.072 * ±0.008 (5)
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.092 ±0.019 (5)	0.092 ±0.018 (5)	0.068 ±0.013 (5)
Seminal vesicle	(g/100g)	0.294 ±0.053 (5)	0.234 ±0.064 (5)	0.152 ** ±0.042 (5)
Brain	(g/100g)	0.588 ±0.037 (5)	0.584 ±0.044 (5)	0.682 ±0.128 (5)
Spleen	(g/100g)	0.202 ±0.026 (5)	0.206 ±0.026 (5)	0.202 ±0.023 (5)
Thymus	(mg/100g)	185.10 ±42.36 (5)	192.90 ±29.90 (5)	203.82 ±15.89 (5)
Pituitary gland	(mg/100g)	3.20 ±0.19 (5)	2.84 ±0.19 (5)	2.72 * ±0.34 (5)
Thyroid	(mg/100g)	4.06 ±0.82 (5)	5.42 * ±0.94 (5)	6.82 ** ±0.24 (5)
Adrenals	(mg/100g)	14.94 ±2.10 (5)	16.34 ±0.98 (5)	19.52 ** ±1.66 (5)
Final body weight	(g)	329.58 ±22.95 (5)	328.66 ±28.80 (5)	276.80 * ±34.62 (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	40	200
	ss	ss	ss
	4 <sup>a)</sup>	4	4
No abnormalities detected	4	3	3
Kidney			
Cyst, unilateral	0	0	1
Pituitary gland			
Cyst	0	1	0

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		
	0	40	200
	ss	ss	ss
4 <sup>a)</sup>	4	4	
No abnormalities detected	4	3	1
Liver			
Enlargement	0	0	3
Testis			
Enlargement, unilateral	0	1	0

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	40	200
	ss	ss	ss
	4 <sup>a)</sup>	4	4
No abnormalities detected	3	3	1
Liver			
Enlargement	0	0	3
Pituitary gland			
Cyst	0	1	0
Thoracic and abdominal cavity			
Visceral inversion	1	0	0

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	40	200
	ss	ss	ss
	5 <sup>a)</sup>	5	5
No abnormalities detected	5	5	0
Liver			
Enlargement	0	0	5
Kidney			
Enlargement, bilateral	0	0	1

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	40	200
		ss	ss	ss
		4 <sup>a)</sup>	4	4
Liver				
No abnormalities detected		4/4 <sup>b)</sup>	4/4	1/4
Hypertrophy/Hepatocyte/Periportal	+	0/4	0/4	2/4
Necrosis/Hepatocyte/Multifocal	+	0/4	0/4	1/4
Kidney				
No abnormalities detected		3/4	—	3/4
Cyst/Multiple	++	0/4	—	1/4
Cyst/Subcapsule	+	1/4	—	0/4
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
Bone marrow				
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.

+, slight; ++, moderate.

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

Findings	Grade	Male		
		0	40	200
		(mg/kg/day)	ss	ss
		4 <sup>a)</sup>	4	4
Liver				
No abnormalities detected		4/4 <sup>b)</sup>	4/4	0/4
Degeneration, fatty/Hepatocyte/	±	0/4	0/4	2/4
Centrilobular	+	0/4	0/4	2/4
Hypertrophy/Hepatocyte/	+	0/4	0/4	2/4
Centrilobular	++	0/4	0/4	2/4
Necrosis/Hepatocyte/Focal	+	0/4	0/4	1/4
Single cell necrosis/Hepatocyte	+	0/4	0/4	4/4
Kidney				
No abnormalities detected		4/4	3/4	1/4
Scar/Focal	+	0/4	1/4	0/4
Vacuolization, cytoplasmic/	±	0/4	0/4	3/4
Proximal tubule				
Testis				
No abnormalities detected		4/4	0/1	4/4
Dilatation/Seminiferous tubule	++	0/4	1/1	0/4
Ventral prostate				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
Dorsolateral prostate				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
Bone marrow				
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.

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

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

Findings	Grade	Male		
		0	40	200
		ss	ss	(mg/kg/day)
		4 <sup>a)</sup>	4	4
<b>Liver</b>				
No abnormalities detected		4/4 <sup>b)</sup>	4/4	0/4
Degeneration, fatty/Hepatocyte/ Centrilobular	±	0/4	0/4	4/4
Hypertrophy/Hepatocyte/ Centrilobular	+	0/4	0/4	4/4
Microgranuloma	+	0/4	0/4	1/4
Necrosis/Hepatocyte/Multifocal	+	0/4	0/4	1/4
Single cell necrosis/Hepatocyte	+	0/4	0/4	4/4
<b>Kidney</b>				
No abnormalities detected		4/4	4/4	3/4
Vacuolization, cytoplasmic/ Proximal tubule	±	0/4	0/4	1/4
<b>Testis</b>				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
<b>Ventral prostate</b>				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
<b>Dorsolateral prostate</b>				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
<b>Bone marrow</b>				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
<b>Spleen</b>				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
<b>Thymus</b>				
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.

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

Findings	Grade	Male		
		0	40	200
		(mg/kg/day)	ss	ss
		5 <sup>a)</sup>	5	5
Trachea				
No abnormalities detected		5/5 <sup>b)</sup>	---	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
Glandular stomach				
No abnormalities detected		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
Colon				
No abnormalities detected		5/5	—	5/5
Rectum				
No abnormalities detected		5/5	—	5/5
Pancreas				
No abnormalities detected		5/5	—	5/5
Liver				
No abnormalities detected		4/5	4/5	0/5
Degeneration, fatty/Hepatocyte/ Centrilobular	+	0/5	0/5	3/5
	++	0/5	0/5	2/5
Microgranuloma	+	0/5	0/5	4/5
	++	0/5	0/5	1/5
Necrosis/Hepatocyte/Focal	+	1/5	1/5	0/5
	+	0/5	0/5	2/5
Single cell necrosis/Hepatocyte	++	0/5	0/5	3/5
Heart				
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 14-5 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats  
Summary of histopathological examinations: Twenty-eight-day treatment

Findings	Grade	Male		
		0	40	200
		ss	ss	ss
		5 <sup>a)</sup>	5	5
<b>Kidney</b>				
No abnormalities detected		5/5 <sup>b)</sup>	3/5	0/5
Cyst/Subcapsule	+	0/5	2/5	0/5
	±	0/5	0/5	1/5
Degeneration, vacuolar/ Proximal tubule	+	0/5	0/5	2/5
	++	0/5	0/5	2/5
	+	0/5	0/5	1/5
Pyknosis/Proximal tubule	++	0/5	0/5	1/5
	±	0/5	0/5	1/5
Regeneration/Proximal tubule	+	0/5	0/5	4/5
<b>Urinary bladder</b>				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
<b>Testis</b>				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
<b>Epididymis</b>				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
<b>Ventral prostate</b>				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
<b>Dorsolateral prostate</b>				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
<b>Coagulating gland</b>				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
<b>Seminal vesicle</b>				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
<b>Spinal cord</b>				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
<b>Sciatic nerve</b>				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
<b>Bone marrow</b>				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
<b>Axillary lymph node</b>				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
<b>Mesenteric lymph node</b>				
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.

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

Findings	Grade	Male		
		0	40	200
		ss	ss	ss
		5 <sup>a)</sup>	5	5
Spleen				
No abnormalities detected		5/5 <sup>b)</sup>	—	5/5
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.

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				
		1	2-7	8-14	15-21	22-28 (day)
No abnormalities detected	Male	1 <sup>a)</sup> 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17	5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17	9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17	13, 14, 15, 16, 17	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  
 40 mg/kg/day

Signs	Sex	Administration period				
		1	2-7	8-14	15-21	22-28 (day)
No abnormalities detected	Male	18, a) 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34	22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 31,	27, 28, 29, 31, 32	30, 31, 34	30, 33, 34
Decreased spontaneous locomotion	Male		30, 32, 33	26, 30, 33, 34	33	
Salivation (disappeared within 15 minutes after dosing)	Male				32	32, 33

a) Animal number.

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

Signs	Sex	Administration period				
		1	2-7	8-14	15-21	22-28 (day)
Decreased spontaneous locomotion	Male	35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51	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
Decreased respiratory rate	Male		42, 43, 44, 45, 47, 50, 51	45, 46, 47, 49, 50, 51	47, 49, 50 51	51
Loss of hair (femur)	Male		44	44		
Salivation (just before dosing)	Male			48, 50, 51	48	
Salivation (disappeared within 15 minutes after dosing)	Male			46, 47, 48, 50, 51	47, 48, 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
0	0	13	0	0
		14	0	0
		15	0	0
		16	0	0
		17	0	0
	40	30	0	0
		31	0	0
Male	40	32	0	0
		33	0	0
		34	0	0
		47	0	0
		48	0	0
	200	49	0	+1
		50	0	0
		51	0	+1

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	0
		15	0	0
		16	0	0
		17	0	+1
	40	30	0	0
		31	0	0
		32	0	0
		33	0	0
		34	0	0
200	47	47	0	0
		48	0	0
		49	0	+1
	50	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	0
		16	0	0
		17	0	+1
	40	30	0	0
		31	0	0
		32	0	0
		33	0	0
		34	0	+1
200	200	47	0	0
		48	0	0
		49	0	+1
		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
0	0	13	0	0
		14	0	0
		15	0	0
		16	0	0
	40	17	0	+1
		30	0	0
		31	0	0
Male	40	32	0	0
		33	0	0
		34	0	0
		47	0	0
	200	48	0	0
		49	0	+1
		50	-1	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	-1	0
		14	-1	0
		15	0	0
		16	0	0
		17	0	+1
	40	30	0	0
		31	0	0
		32	0	0
		33	0	0
		34	0	0
200	200	47	0	0
		48	-1	0
		49	0	+1
		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	-	-	-	-	-	-
	40	30	0	-	-	-	-	-	-
		31	0	-	-	-	-	-	-
		32	0	-	-	-	-	-	-
		33	0	-	-	-	-	-	-
		34	0	-	-	-	-	-	-
	200	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
Male	0	13	0	-	-	-	-	-
		14	0	-	-	-	-	-
		15	0	-	-	-	-	-
		16	0	-	-	-	-	-
		17	0	-	-	-	-	-
	40	30	0	-	-	-	-	-
		31	0	-	-	-	-	-
		32	0	-	-	-	-	-
		33	0	-	-	-	-	-
		34	0	-	-	-	-	-
Female	200	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	-	-	-	-	-	-
	40	30	0	-	-	-	-	-	-
		31	0	-	-	-	-	-	-
		32	0	-	-	-	-	-	-
		33	0	-	-	-	-	-	-
		34	0	-	-	-	-	-	-
	200	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
Male	0	13	0	-	-	-	-	-
		14	0	-	-	-	-	-
		15	0	-	-	-	-	-
		16	0	-	-	-	-	-
		17	0	-	-	-	-	-
	40	30	0	-	-	-	-	-
		31	0	-	-	-	-	-
		32	0	-	-	-	-	-
		33	0	-	-	-	-	-
		34	0	-	-	-	-	-
200	200	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	-	-	-	-	-	-
	40	30	0	-	-	-	-	-	-
		31	0	-	-	-	-	-	-
		32	0	-	-	-	-	-	-
		33	0	-	-	-	-	-	-
		34	0	-	-	-	-	-	-
200	200	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	-	-
	40	30	-	-	-	0	-	-
		31	-	-	-	0	-	-
		32	-	-	-	0	-	-
		33	-	-	-	0	-	-
		34	-	-	-	0	-	-
200	200	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	Lacration	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	Secretion
Male	0	13	-	-	-	0	-	-
		14	-	-	-	0	-	-
		15	-	-	-	0	-	-
		16	-	-	-	0	-	-
		17	-	-	-	0	-	-
	40	30	-	-	-	0	-	-
		31	-	-	-	0	-	-
		32	-	-	-	0	-	-
		33	-	-	-	0	-	-
		34	-	-	-	0	-	-
200	200	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	-	-
	40	30	-	-	-	0	-	-
		31	-	-	-	0	-	-
		32	-	-	-	0	-	-
		33	-	-	-	0	-	-
		34	-	-	-	0	-	-
200	200	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	-	-
	40	30	-	-	-	0	-	-
		31	-	-	-	0	-	-
		32	-	-	-	0	-	-
		33	-	-	-	0	-	-
		34	-	-	-	0	-	-
200	200	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
Male	0	13	-	-	-	0	-
		14	-	-	-	0	-
		15	-	-	-	0	-
		16	-	-	-	0	-
		17	-	-	-	0	-
	40	30	-	-	-	0	-
		31	-	-	-	0	-
		32	-	-	-	0	-
		33	-	-	-	0	-
		34	-	-	-	0	-
200	200	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
Male	0	13	0	0	0	-
		14	0	0	0	-
		15	0	0	0	-
		16	0	0	0	-
		17	0	0	0	-
	40	30	0	0	0	-
		31	0	0	0	-
		32	0	0	0	-
		33	0	0	0	-
		34	0	0	0	-
	200	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	+1	0	-	-
	40	30	0	0	0	-	-
		31	0	0	0	-	-
		32	0	0	0	-	-
		33	0	+1	0	-	-
		34	0	0	0	-	-
200	200	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	-	-
	40	30	0	0	0	-	-
		31	0	0	0	-	-
		32	0	0	0	-	-
		33	0	0	0	-	-
		34	0	0	0	-	-
200	200	47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
		51	0	0	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
Male	0	13	0	0	0	-
		14	0	0	0	-
		15	0	0	0	-
		16	0	0	0	-
		17	0	0	0	-
	40	30	0	0	0	-
		31	0	0	0	-
		32	0	0	0	-
		33	0	0	0	-
		34	0	0	0	-
200	200	47	0	0	0	-
		48	0	0	0	-
		49	0	-1	0	-
		50	0	-1	0	-
		51	0	-1	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
Male	0	13	0	0	0	-
		14	0	0	0	-
		15	0	0	0	-
		16	0	0	0	-
		17	0	0	0	-
	40	30	0	0	0	-
		31	0	0	0	-
		32	0	0	0	-
		33	0	+1	0	-
		34	0	0	0	-
200	200	47	0	0	0	-
		48	0	0	0	-
		49	0	0	0	-
		50	0	-1	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	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
		16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
	40	30	0	0	8	-	-
		31	0	0	0	-	-
		32	0	2	4	-	-
		33	0	0	1	-	-
		34	0	0	0	-	-
200	200	47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	0	1	-	-
		51	0	0	0	-	-

## 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	1	2	-	-
		14	0	0	1	-	-
		15	0	0	5	-	-
		16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
	40	30	0	1	2	-	-
		31	0	0	0	-	-
		32	0	0	1	-	-
		33	0	0	3	-	-
		34	0	1	0	-	-
200	200	47	0	1	1	-	-
		48	0	0	1	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	3	0	-	-
		51	0	3	3	-	-

## 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
Male	0	13	0	2	2	-
		14	0	2	8	-
		15	0	1	1	-
		16	0	0	0	-
		17	0	1	2	-
	40	30	0	0	1	-
		31	0	0	1	-
		32	0	1	0	-
		33	0	0	0	-
		34	0	1	0	-
200	200	47	0	0	0	-
		48	0	0	0	-
		49	0	0	0	-
		50	0	1	1	-
		51	0	2	2	-

## 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
Male	0	13	0	0	0	-
		14	0	0	2	-
		15	0	0	0	-
		16	0	0	2	-
		17	0	1	1	-
	40	30	0	4	3	-
		31	0	0	3	-
		32	0	0	0	-
		33	0	0	0	-
		34	0	2	1	-
200	200	47	0	0	4	-
		48	0	0	0	-
		49	0	0	0	-
		50	0	0	2	-
		51	0	0	1	-

## 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
Male	0	13	0	0	0	-
		14	0	0	2	-
		15	0	0	0	-
		16	0	0	0	-
		17	0	0	0	-
	40	30	0	1	3	-
		31	0	0	0	-
		32	0	0	0	-
		33	0	0	0	-
		34	0	0	0	-
200	200	47	0	0	0	-
		48	0	0	0	-
		49	0	0	0	-
		50	0	0	0	-
		51	0	0	0	-

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	+	+
	40	30	0	0	0	+	+
		31	0	0	0	+	+
		32	0	0	0	+	+
		33	0	0	0	+	+
	200	34	0	0	0	+	+
		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	335	333	334	399	401	400
		14	458	392	425	377	407	392
		15	360	472	416	395	365	380
		16	417	447	432	371	430	401
		17	406	422	414	452	456	454
	40	30	402	375	389	497	399	448
		31	491	427	459	424	350	387
		32	374	406	390	454	406	430
		33	381	472	427	381	328	355
		34	463	425	444	449	462	456
200	200	47	383	406	395	310	343	327
		48	469	421	445	395	403	399
		49	410	354	382	355	391	373
		50	461	439	450	362	328	345
		51	465	489	477	431	393	412

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	210	135	36	0	37	53	471
		14	190	79	25	3	3	6	306
		15	131	74	15	0	2	1	223
		16	136	6	0	0	0	10	152
		17	148	112	136	36	0	2	434
	40	30	180	72	48	3	29	63	395
		31	205	70	39	0	0	0	314
		32	208	107	53	14	0	0	382
		33	272	170	53	17	2	12	526
		34	125	36	132	21	4	2	320
200	200	47	250	140	38	4	3	0	435
		48	394	278	214	85	126	11	1108
		49	193	120	83	95	55	2	548
		50	101	108	61	27	0	2	299
		51	293	112	119	73	8	1	606

B10-0092

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	129.2	135.3	136.2	140.0
	3	--	--	--	--
	7	--	--	--	--
	14	--	--	--	--
	21	--	--	--	--
	28	--	--	--	--

B10-0092

## 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	125.5	132.6	139.9	135.8
	3	144.0	152.4	157.6	157.6
	7	177.8	187.8	197.2	195.6
	14	--	--	--	--
	21	--	--	--	--
	28	--	--	--	--

B10-0092

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	129.0	134.2	137.5	138.5
	3	143.8	153.3	158.4	152.9
	7	170.6	183.8	197.5	187.6
	14	232.4	240.3	261.2	244.2
	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	131.0	136.4	135.3	138.1	143.9
	3	144.6	151.1	149.2	156.4	162.8
	7	170.1	185.6	180.0	196.7	198.3
	14	226.6	244.3	236.2	268.3	263.1
	21	279.7	298.5	296.0	334.7	319.3
	28	323.2	332.8	347.9	382.2	366.1

B10-0092

Appendix 6-5

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

Group	Dose (mg/kg/day)	One-day treatment			
		18	19	20	21
Administration period	1	126.8	135.9	137.2	137.3
	3	--	--	--	--
	7	--	--	--	--
	14	--	--	--	--
	21	--	--	--	--
	28	--	--	--	--

B10-0092

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)		40			
	Animal No.	22	23	24	25
Administration period	1	127.4	134.0	137.8	139.4
	3	141.9	151.5	157.1	155.0
	7	171.5	190.6	195.5	192.4
	14	--	--	--	--
	21	--	--	--	--
	28	--	--	--	--

B10-0092

Appendix 6-7

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

Administration period	Animal No.	Fourteen-day treatment			
		26	27	28	29
1	133.6	132.9	132.7	139.6	
3	149.7	143.2	151.3	158.1	
7	181.2	165.7	185.8	194.3	
14	239.1	215.5	253.3	267.9	
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)		40				
	Animal No.	30	31	32	33	34
Administration period	1	131.2	133.6	136.4	136.7	143.5
	3	141.8	152.2	148.2	149.5	162.0
	7	169.4	183.9	185.1	180.8	197.0
	14	223.3	252.1	244.9	240.4	268.4
	21	274.6	319.6	293.6	291.8	339.7
	28	315.6	369.7	329.9	331.4	388.5

B10-0092

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)		200			
	Animal No.	35	36	37	38
Administration period	1	128.7	136.5	135.0	140.3
	3	--	--	--	--
	7	--	--	--	--
	14	--	--	--	--
	21	--	--	--	--
	28	--	--	--	--

B10-0092

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)		200			
	Animal No.	39	40	41	42
Administration period	1	121.6	136.8	139.3	138.1
	3	126.1	142.2	140.6	151.9
	7	160.6	171.2	172.4	192.2
	14	--	--	--	--
	21	--	--	--	--
	28	--	--	--	--

B10-0092

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)		200			
	Animal No.	43	44	45	46
Administration period	1	131.4	132.3	135.5	140.8
	3	138.1	138.3	140.9	149.0
	7	166.1	161.7	172.9	178.9
	14	213.4	224.7	236.0	233.5
	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)		200				
	Animal No.	47	48	49	50	51
Administration period	1	125.0	132.6	134.6	140.1	143.9
	3	133.4	142.6	142.9	146.8	146.0
	7	149.4	179.2	175.8	165.1	178.8
	14	190.8	248.4	233.9	210.7	237.4
	21	219.6	309.0	283.9	268.9	300.4
	28	244.3	347.6	317.2	313.8	313.0

## Appendix 7

Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats  
Food consumption of individual animals (g/rat/day)

B10-0092

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Administration period				
			1	3	7	14	28 (days)
0	0	5	16.83	17.49	19.43	-	-
		6	17.59	18.38	21.84	-	-
		7	20.82	19.26	22.98	-	-
		8	17.64	19.89	22.88	-	-
		9	15.47	16.41	18.78	21.75	-
		10	16.96	18.28	20.18	21.65	-
		11	19.24	21.11	23.03	23.92	-
		12	19.79	18.00	21.53	23.38	-
		13	16.16	15.06	17.16	18.66	19.59
		14	20.53	18.71	21.36	22.70	22.63
Male	40	15	17.75	18.42	22.50	22.76	23.98
		16	18.38	20.19	23.08	25.62	26.82
		17	17.79	20.05	23.04	24.49	23.80
		22	15.68	17.07	20.22	-	-
		23	16.93	19.16	23.49	-	-
		24	19.44	19.87	24.85	-	-
		25	17.72	17.24	23.27	-	-
		26	17.32	16.59	20.56	22.35	-
		27	18.00	15.92	18.90	20.34	-
		28	17.44	18.34	21.20	24.32	-
200	200	29	19.68	19.48	23.25	26.57	-
		30	17.11	15.19	18.36	20.06	20.62
		31	17.18	18.64	21.58	24.33	24.93
		32	18.22	16.43	22.81	24.96	22.88
		33	17.74	16.57	21.31	22.73	21.20
		34	18.44	19.80	24.28	26.97	26.18
		39	16.61	12.01	18.04	-	-
		40	18.07	15.77	19.85	-	-
		41	19.35	14.61	19.84	-	-
		42	17.32	16.48	23.08	-	-
		43	17.17	15.70	19.05	21.21	-
		44	16.44	11.68	14.98	22.99	-
		45	16.73	12.97	19.86	22.91	-
		46	20.06	16.13	21.51	25.94	-
		47	15.41	14.26	16.75	18.02	18.67
		48	16.81	14.99	22.30	26.96	27.94
		49	16.42	14.81	21.39	24.30	24.12
		50	18.01	17.66	18.37	21.33	27.46
		51	20.58	15.71	20.97	25.72	29.59
							27.75

Appendix 8-1 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)		0				
Items	Animal No.	13 ss	14 ss	15 ss	16 ss	17 ss
Urine volume (mL)		19	21	4	9	6
Uosm (mOsm/L)		381	329	1452	1114	1420

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)		40				
Items	Animal No.	30 ss	31 ss	32 ss	33 ss	34 ss
Urine volume (mL)		18	8	9	9	19
Uosm (mOsm/L)		499	950	830	705	523

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 8-3 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)		200				
Items	Animal No.	47 ss	48 ss	49 ss	50 ss	51 ss
Urine volume (mL)		9	32	39	17	32
Uosm (mOsm/L)		988	330	288	578	319

ss: scheduled sacrifice animal.

## Appendix 8-4

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

Items	Animal No.	Twenty-eight-day treatment									
		13	ss	14	ss	15	ss	16	ss	17	ss
Color		SY		SY		YB		Y		Y	
Turbidity		Clear		Clear		Clear		Clear		Clear	
pH		7.0		7.0		6.5		6.0		6.0	
Protein		±		-		1+		-		±	
Glucose		-		-		-		-		-	
Ketones		-		-		±		-		-	
Occult blood		-		-		-		-		-	
Urinaly sediment											
Red blood cells <sup>a)</sup>		0		0		0		0		0	
White blood cells <sup>a)</sup>		0		0		0		0		0	
Epithelial cells <sup>a)</sup>		0		0		0		0		0	
Casts <sup>b)</sup>		0		0		0		0		0	
Crystals <sup>c)</sup>		±		±		±		±		1+	

ss:scheduled sacrifice animal.

Color: SY: Slightly yellow, Y: Yellow, YB: Yellow-brown.

<sup>a)</sup>: Number of cells/10views(x400).<sup>b)</sup>: Number of casts/18×18 mm<sup>2</sup>.<sup>c)</sup>: Incidence of crystals/18×18 mm<sup>2</sup>.

## Appendix 8-5

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

Items	Animal No.	Twenty-eight-day treatment									
		Dose (mg/kg/day)		40							
		30	ss	31	ss	32	ss	33	ss	34	ss
Color		SY		Y		Y		SY		SY	
Turbidity		Clear		Clear		Clear		Clear		Clear	
pH		6.5		6.5		6.5		6.5		6.0	
Protein		±		±		±		±		±	
Glucose		-		-		-		-		-	
Ketones		-		-		-		-		±	
Occult blood		-		-		-		-		-	
Urinaly sediment											
Red blood cells <sup>a)</sup>		0		0		0		0		0	
White blood cells <sup>a)</sup>		0		0		0		0		0	
Epithelial cells <sup>a)</sup>		0		0		0		0		0	
Casts <sup>b)</sup>		0		0		0		0		0	
Crystals <sup>c)</sup>		±		1+		±		±		-	

ss:scheduled sacrifice animal.

Color:SY:Slightly yellow,Y:Yellow.

<sup>a)</sup>:Number of cells/10views(×400).<sup>b)</sup>:Number of casts/18×18 mm<sup>2</sup>.<sup>c)</sup>:Incidence of crystals/18×18 mm<sup>2</sup>.

## Appendix 8-6

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

Items	Animal No.	Twenty-eight-day treatment									
		47	ss	48	ss	49	ss	50	ss	51	ss
Color		Y		SY		SY		SY		SY	
Turbidity		Clear		Clear		Clear		Clear		Clear	
pH		6.0		6.0		6.0		6.0		6.0	
Protein		1+		±		-		-		-	
Glucose		-		-		-		-		-	
Ketones		-		-		±		-		-	
Occult blood		±		-		-		-		-	
Urinalytic sediment											
Red blood cells <sup>a)</sup>		0		0		0		0		0	
White blood cells <sup>a)</sup>		0		0		0		0		0	
Epithelial cells <sup>a)</sup>		0		0		0		0		0	
Casts <sup>b)</sup>		0		0		0		0		0	
Crystals <sup>c)</sup>		-		-		-		-		-	

ss:scheduled sacrifice animal.

Color:SY: Slightly yellow,Y:Yellow.

<sup>a)</sup>: Number of cells/10views(×400).<sup>b)</sup>: Number of casts/18×18 mm<sup>2</sup>.<sup>c)</sup>: Incidence of crystals/18×18 mm<sup>2</sup>.

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	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	641	721	648	809
Hb	(g/dL)	14.1	15.1	14.3	15.5
Ht	(%)	44.5	47.9	45.6	51.3
MCV	(fL)	69.5	66.5	70.4	63.4
MCH	(pg)	22.0	21.0	22.1	19.1
MCHC	(g/dL)	31.7	31.6	31.4	30.2
Platelet	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	147.4	143.9	184.2	121.4
Reticulo	(%)	11.4	13.1	13.2	10.5
WBC	( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	90.5	87.3	65.6	126.1
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	6.6	10.5	9.6	11.4
Lymph	(%)	89.3	85.2	87.6	82.3
Eosino	(%)	0.2	0.3	0.6	0.5
Baso	(%)	0.6	0.5	0.3	0.8
Mono	(%)	2.2	2.7	1.3	3.0
LUC	(%)	1.2	0.8	0.6	2.0

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	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	721	760	772	771
Hb	(g/dL)	14.6	15.9	16.0	16.0
Ht	(%)	47.7	52.0	53.8	53.0
MCV	(fL)	66.1	68.4	69.7	68.7
MCH	(pg)	20.2	20.9	20.8	20.8
MCHC	(g/dL)	30.6	30.6	29.8	30.3
Platelet	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	103.7	115.1	99.9	113.3
Reticulo	(%)	9.2	10.0	9.8	10.2
WBC	( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	123.7	92.6	116.9	152.9
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	6.4	8.3	13.9	14.7
Lymph	(%)	88.7	86.0	81.2	81.2
Eosino	(%)	0.6	0.8	0.4	0.5
Baso	(%)	0.9	1.1	0.7	0.8
Mono	(%)	2.6	2.4	2.1	1.9
LUC	(%)	0.8	1.4	1.7	1.0

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	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	821	840	731	752
Hb	(g/dL)	16.8	16.3	14.7	15.1
Ht	(%)	55.1	52.4	47.7	48.6
MCV	(fL)	67.1	62.4	65.2	64.6
MCH	(pg)	20.4	19.4	20.1	20.1
MCHC	(g/dL)	30.4	31.1	30.9	31.1
Platelet	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	123.9	116.0	132.6	133.6
Reticulo	(%)	5.2	4.4	6.7	6.5
WBC	( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	159.9	114.0	119.5	86.0
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	14.8	15.2	33.0	19.0
Lymph	(%)	79.9	78.1	55.5	75.6
Eosino	(%)	0.7	0.7	0.6	0.6
Baso	(%)	5.8	3.5	1.7	1.6
Mono	(%)	3.3	1.7	5.7	2.4
LUC	(%)	1.3	0.8	3.4	0.8

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 9-4 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)		0				
Items	Animal No.	13 ss	14 ss	15 ss	16 ss	17 ss
RBC	(x10 <sup>6</sup> /μL)	809	804	786	804	825
Hb	(g/dL)	15.2	15.6	15.1	16.3	15.1
Ht	(%)	49.9	49.8	48.4	52.4	48.5
MCV	(fL)	61.6	61.9	61.5	65.2	58.8
MCH	(pg)	18.7	19.4	19.2	20.3	18.3
MCHC	(g/dL)	30.4	31.3	31.3	31.2	31.1
Platelet	(x10 <sup>3</sup> /μL)	133.6	105.9	111.3	109.3	120.8
Reticulo	(%)	3.2	2.8	3.7	3.7	3.1
WBC	(x10 <sup>3</sup> /μL)	132.2	111.3	121.8	112.8	106.1
Differentiation of leukocyte						
Neutro	(%)	35.0	15.9	19.2	13.6	19.6
Lymph	(%)	59.2	77.6	75.6	80.4	74.5
Eosino	(%)	1.2	0.5	0.5	0.9	0.8
Baso	(%)	0.8	0.6	0.6	1.3	1.3
Mono	(%)	2.6	2.3	2.5	2.2	2.3
LUC	(%)	1.2	3.0	1.5	1.5	1.5
PT	(sec)	14.6	16.7	14.7	13.7	13.9
APTT	(sec)	15.6	24.5	17.7	16.1	19.1

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)		40			
Items	Animal No.	18 ss	19 ss	20 ss	21 ss
RBC	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	696	768	731	741
Hb	(g/dL)	15.4	15.8	14.5	16.1
Ht	(%)	49.0	52.3	46.3	52.2
MCV	(fL)	70.3	68.0	63.4	70.5
MCH	(pg)	22.2	20.6	19.8	21.7
MCHC	(g/dL)	31.5	30.3	31.2	30.8
Platelet	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	144.7	135.8	158.2	99.6
Reticulo	(%)	13.0	13.6	10.6	14.3
WBC	( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	98.3	91.1	83.7	101.4
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	7.0	13.9	13.1	8.3
Lymph	(%)	88.9	82.1	82.5	88.5
Eosino	(%)	0.3	1.1	0.6	0.3
Baso	(%)	0.8	1.0	0.4	0.6
Mono	(%)	2.3	1.2	2.3	1.8
LUC	(%)	0.8	0.8	1.1	0.6

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)		40			
Items	Animal No.	22 ss	23 ss	24 ss	25 ss
RBC	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	784	723	839	699
Hb	(g/dL)	14.8	15.5	16.6	13.8
Ht	(%)	49.8	50.6	54.9	46.6
MCV	(fL)	63.6	70.0	65.4	66.7
MCH	(pg)	18.9	21.4	19.7	19.7
MCHC	(g/dL)	29.7	30.6	30.2	29.6
Platelet	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	90.3	138.8	105.9	118.2
Reticulo	(%)	7.6	10.2	10.1	9.4
WBC	( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	101.3	154.9	144.2	92.9
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	15.8	6.0	11.4	15.7
Lymph	(%)	78.7	87.3	82.8	79.4
Eosino	(%)	1.0	0.6	0.3	0.4
Baso	(%)	1.3	1.5	1.1	0.6
Mono	(%)	1.7	3.4	3.1	2.1
LUC	(%)	1.4	1.1	1.3	1.7

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)		40			
Items	Animal No.	26 ss	27 ss	28 ss	29 ss
RBC	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	767	722	708	683
Hb	(g/dL)	15.3	15.2	13.9	14.9
Ht	(%)	49.9	48.5	45.4	48.1
MCV	(fL)	65.0	67.1	64.2	70.5
MCH	(pg)	20.0	21.0	19.6	21.8
MCHC	(g/dL)	30.8	31.3	30.5	31.0
Platelet	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	128.1	118.9	126.6	122.6
Reticulo	(%)	5.1	5.1	6.9	6.7
WBC	( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	117.5	79.9	150.9	130.0
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	25.1	22.1	15.1	8.2
Lymph	(%)	67.9	72.3	77.2	87.4
Eosino	(%)	0.7	0.7	0.8	0.4
Baso	(%)	2.3	1.9	2.4	1.2
Mono	(%)	2.6	1.8	3.0	1.2
LUC	(%)	1.2	1.1	1.5	1.5

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 9-8 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)		40				
Items	Animal No.	30 ss	31 ss	32 ss	33 ss	34 ss
RBC	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	814	768	837	780	768
Hb	(g/dL)	15.5	15.1	15.9	15.4	15.6
Ht	(%)	49.6	48.9	51.0	49.8	50.4
MCV	(fL)	60.9	63.6	60.9	63.8	65.6
MCH	(pg)	19.0	19.7	19.0	19.8	20.4
MCHC	(g/dL)	31.2	31.0	31.2	31.0	31.1
Platelet	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	104.4	135.9	93.9	101.0	122.2
Reticulo	(%)	2.4	3.3	2.8	3.2	3.3
WBC	( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	174.9	164.8	98.4	115.3	154.6
Differentiation of leukocyte						
Neutro	(%)	16.0	10.4	20.8	9.2	11.3
Lymph	(%)	78.8	85.4	76.5	87.0	83.2
Eosino	(%)	0.7	0.4	0.4	0.3	0.5
Baso	(%)	0.6	0.6	0.5	0.4	1.3
Mono	(%)	2.1	1.7	1.2	1.6	1.8
LUC	(%)	1.7	1.4	0.6	1.5	1.9
PT	(sec)	22.6	15.7	21.2	14.4	14.7
APTT	(sec)	19.6	21.2	26.2	18.2	17.3

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)		200			
Items	Animal No.	35 ss	36 ss	37 ss	38 ss
RBC	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	690	765	717	706
Hb	(g/dL)	14.5	17.5	15.6	14.8
Ht	(%)	45.8	56.0	49.4	48.5
MCV	(fL)	66.4	73.1	68.9	68.6
MCH	(pg)	21.0	22.9	21.8	20.9
MCHC	(g/dL)	31.7	31.3	31.6	30.5
Platelet	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	134.2	90.6	138.4	143.2
Reticulo	(%)	11.3	13.6	13.1	13.3
WBC	( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	160.5	120.7	82.3	122.0
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	15.2	10.9	18.4	14.2
Lymph	(%)	80.8	80.5	76.7	77.9
Eosino	(%)	0.3	0.7	0.4	0.6
Baso	(%)	1.0	2.0	0.6	1.1
Mono	(%)	1.7	4.7	2.5	4.2
LUC	(%)	1.0	1.1	1.4	2.0

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)		200			
Items	Animal No.	39 ss	40 ss	41 ss	42 ss
RBC	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	683	714	809	723
Hb	(g/dL)	13.6	13.8	16.4	14.4
Ht	(%)	45.1	45.1	54.2	46.7
MCV	(fL)	66.0	63.3	66.9	64.5
MCH	(pg)	20.0	19.4	20.2	19.9
MCHC	(g/dL)	30.2	30.7	30.2	30.8
Platelet	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	138.2	145.3	88.7	117.2
Reticulo	(%)	8.9	7.8	8.5	10.1
WBC	( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	159.5	165.9	219.9	111.3
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	17.2	21.6	6.8	12.8
Lymph	(%)	77.0	70.4	87.4	81.2
Eosino	(%)	0.5	0.7	0.5	0.2
Baso	(%)	1.2	1.1	1.6	0.5
Mono	(%)	2.8	4.6	2.3	3.0
LUC	(%)	1.4	1.7	1.5	2.3

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)		200			
Items	Animal No.	43 ss	44 ss	45 ss	46 ss
RBC	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	751	732	721	728
Hb	(g/dL)	15.2	14.2	13.8	14.5
Ht	(%)	49.6	46.1	44.7	47.8
MCV	(fL)	66.0	62.9	62.0	65.6
MCH	(pg)	20.2	19.4	19.1	19.9
MCHC	(g/dL)	30.7	30.9	30.8	30.4
Platelet	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	147.1	144.4	144.8	165.1
Reticulo	(%)	5.1	5.9	6.9	6.6
WBC	( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	188.4	150.9	173.9	237.1
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	31.1	18.1	28.5	17.9
Lymph	(%)	58.8	71.5	57.1	76.6
Eosino	(%)	0.5	0.6	0.9	0.5
Baso	(%)	3.0	3.5	1.4	1.2
Mono	(%)	5.1	4.5	3.4	2.3
LUC	(%)	1.5	1.8	8.7	1.6

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)		200				
Items	Animal No.	47 ss	48 ss	49 ss	50 ss	51 ss
RBC	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	915	793	792	766	898
Hb	(g/dL)	16.8	16.0	16.3	14.7	16.2
Ht	(%)	53.5	49.7	51.9	47.3	51.3
MCV	(fL)	58.4	62.7	65.6	61.8	57.1
MCH	(pg)	18.4	20.1	20.6	19.1	18.0
MCHC	(g/dL)	31.5	32.1	31.5	31.0	31.6
Platelet	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	108.9	105.7	102.5	111.1	120.9
Reticulo	(%)	2.3	2.7	2.7	3.3	1.5
WBC	( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	198.3	125.1	142.0	121.2	135.5
Differentiation of leukocyte						
Neutro	(%)	23.0	22.3	18.2	15.5	25.2
Lymph	(%)	69.8	72.2	76.5	78.6	68.0
Eosino	(%)	0.5	0.2	0.5	0.6	0.3
Baso	(%)	0.9	0.6	0.8	0.8	0.5
Mono	(%)	3.5	2.8	2.8	2.6	3.7
LUC	(%)	2.4	1.8	1.3	2.1	2.3
PT	(sec)	16.1	15.2	16.6	14.7	14.8
APTT	(sec)	15.0	15.9	19.8	15.9	17.8

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)	86	91	84	94
ALT	(IU/L)	27	27	27	29
ALP	(IU/L)	743	1307	894	703
BUN	(mg/dL)	11.4	10.8	11.2	9.2
Creatinine	(mg/dL)	0.13	0.17	0.14	0.13
T-Bil	(mg/dL)	0.08	0.08	0.06	0.06

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)	88	78	100	86
ALT	(IU/L)	37	29	27	28
ALP	(IU/L)	1066	809	946	827
BUN	(mg/dL)	13.6	12.0	11.5	10.7
Creatinine	(mg/dL)	0.15	0.15	0.12	0.14
T-Bil	(mg/dL)	0.08	0.08	0.08	0.08

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)	78	88	80	77
ALT	(IU/L)	27	31	21	25
ALP	(IU/L)	1232	1095	969	589
BUN	(mg/dL)	16.2	10.1	6.3	6.9
Creatinine	(mg/dL)	0.16	0.16	0.15	0.15
T-Bil	(mg/dL)	0.07	0.04	0.07	0.04

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)	72	64	38	45	47
ALT	(IU/L)	24	16	30	12	22
ALP	(IU/L)	763	570	461	365	461
ChE	(IU/L)	53	38	25	63	74
$\gamma$ -GTP	(IU/L)	1.1	0.6	0.6	0.5	0.3
T-Chol	(mg/dL)	62	59	39	44	44
TG	(mg/dL)	47	53	34	44	37
BUN	(mg/dL)	11.6	11.0	8.0	10.4	8.4
Creatinine	(mg/dL)	0.25	0.22	0.15	0.17	0.17
T-Protein	(g/dL)	6.6	5.4	3.6	4.9	4.9
Albumin	(g/dL)	3.0	2.4	1.7	2.2	2.2
A/G ratio	(-)	0.83	0.80	0.89	0.81	0.81
Glucose	(mg/dL)	168	187	119	113	96
T-Bil	(mg/dL)	0.06	0.07	0.07	0.05	0.07
TBA	( $\mu$ mol/L)	38.5	13.7	45.1	22.8	6.5
IP	(mg/dL)	11.3	10.8	9.1	9.8	10.2
Ca	(mg/dL)	11.4	10.7	8.8	9.6	9.9
Na	(mEq/L)	148	147	147	147	146
K	(mEq/L)	6.9	6.7	6.7	6.5	7.1
Cl	(mEq/L)	101.0	99.1	100.1	100.1	99.3

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)		40			
Items	Animal No.	18 ss	19 ss	20 ss	21 ss
AST	(IU/L)	85	94	83	83
ALT	(IU/L)	24	28	23	31
ALP	(IU/L)	564	962	925	1283
BUN	(mg/dL)	12.2	9.3	12.2	11.4
Creatinine	(mg/dL)	0.16	0.12	0.14	0.12
T-Bil	(mg/dL)	0.06	0.07	0.08	0.08

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)		40			
Items	Animal No.	22 ss	23 ss	24 ss	25 ss
AST	(IU/L)	92	87	92	92
ALT	(IU/L)	40	30	29	30
ALP	(IU/L)	1045	956	1265	1123
BUN	(mg/dL)	10.9	8.6	9.9	11.7
Creatinine	(mg/dL)	0.11	0.11	0.15	0.15
T-Bil	(mg/dL)	0.07	0.09	0.07	0.08

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)		40			
Items	Animal No.	26 ss	27 ss	28 ss	29 ss
AST	(IU/L)	64	77	78	72
ALT	(IU/L)	21	22	21	26
ALP	(IU/L)	726	812	574	663
BUN	(mg/dL)	8.0	9.2	7.0	9.1
Creatinine	(mg/dL)	0.17	0.15	0.14	0.14
T-Bil	(mg/dL)	0.05	0.06	0.08	0.03

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)		40				
Items	Animal No.	30 ss	31 ss	32 ss	33 ss	34 ss
AST (IU/L)	47	35	71	31	66	
ALT (IU/L)	14	11	26	16	23	
ALP (IU/L)	407	299	384	307	439	
ChE (IU/L)	41	39	63	34	80	
γ-GTP (IU/L)	0.4	0.4	0.2	0.1	0.6	
T-Chol (mg/dL)	66	42	66	42	93	
TG (mg/dL)	45	35	27	19	31	
BUN (mg/dL)	9.6	11.1	10.5	10.4	10.1	
Creatinine (mg/dL)	0.17	0.18	0.20	0.15	0.22	
T-Protein (g/dL)	4.3	3.7	5.9	3.9	6.2	
Albumin (g/dL)	2.2	1.8	2.8	1.8	2.8	
A/G ratio (-)	1.05	0.95	0.90	0.86	0.82	
Glucose (mg/dL)	118	128	152	90	103	
T-Bil (mg/dL)	0.06	0.05	0.08	0.07	0.04	
TBA (μmol/L)	31.5	33.1	50.1	30.6	56.6	
IP (mg/dL)	10.4	9.2	11.8	9.8	12.4	
Ca (mg/dL)	9.5	8.2	11.2	8.8	11.5	
Na (mEq/L)	150	148	148	147	144	
K (mEq/L)	6.6	5.9	6.3	6.5	6.0	
Cl (mEq/L)	105.2	106.7	106.5	104.9	105.3	

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)		200			
Items	Animal No.	35 ss	36 ss	37 ss	38 ss
AST	(IU/L)	133	224	82	184
ALT	(IU/L)	40	63	30	74
ALP	(IU/L)	1551	2172	1470	912
BUN	(mg/dL)	11.5	14.4	11.4	14.1
Creatinine	(mg/dL)	0.13	0.19	0.16	0.15
T-Bil	(mg/dL)	0.10	0.18	0.12	0.13

ss: scheduled sacrifice animal.

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)		200			
Items	Animal No.	39 ss	40 ss	41 ss	42 ss
AST	(IU/L)	105	97	115	102
ALT	(IU/L)	44	51	48	52
ALP	(IU/L)	1230	1423	1515	1065
BUN	(mg/dL)	13.4	20.6	13.8	14.8
Creatinine	(mg/dL)	0.17	0.18	0.16	0.16
T-Bil	(mg/dL)	0.13	0.14	0.21	0.11

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)		200			
Items	Animal No.	43 ss	44 ss	45 ss	46 ss
AST	(IU/L)	91	94	100	93
ALT	(IU/L)	35	41	33	39
ALP	(IU/L)	1056	1082	709	740
BUN	(mg/dL)	12.5	15.4	9.3	11.3
Creatinine	(mg/dL)	0.19	0.18	0.15	0.18
T-Bil	(mg/dL)	0.10	0.08	0.13	0.08

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)		200				
Items	Animal No.	47 ss	48 ss	49 ss	50 ss	51 ss
AST	(IU/L)	80	78	101	91	147
ALT	(IU/L)	57	57	42	38	130
ALP	(IU/L)	547	352	485	529	675
ChE	(IU/L)	79	73	96	72	114
γ-GTP	(IU/L)	1.1	1.8	2.7	1.6	3.5
T-Chol	(mg/dL)	63	65	85	77	87
TG	(mg/dL)	25	39	33	36	21
BUN	(mg/dL)	13.4	13.2	9.7	13.2	12.1
Creatinine	(mg/dL)	0.29	0.27	0.21	0.23	0.27
T-Protein	(g/dL)	5.3	4.6	5.8	6.4	6.9
Albumin	(g/dL)	2.5	2.2	2.9	3.0	3.1
A/G ratio	(-)	0.89	0.92	1.00	0.88	0.82
Glucose	(mg/dL)	112	112	110	110	104
T-Bil	(mg/dL)	0.14	0.08	0.09	0.10	0.13
TBA	(μmol/L)	74.8	70.6	27.7	62.1	92.3
IP	(mg/dL)	12.0	10.9	12.8	15.9	15.5
Ca	(mg/dL)	10.2	9.3	11.3	12.0	12.2
Na	(mEq/L)	146	144	146	144	144
K	(mEq/L)	6.6	5.9	6.8	7.0	7.4
Cl	(mEq/L)	119.5	112.2	113.2	113.3	113.7

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)	3.71	4.18	4.69	4.59
Heart	(g)	0.59	0.59	0.66	0.64
Kidney(R)	(g)	0.59	0.54	0.65	0.70
Kidney(L)	(g)	0.59	0.51	0.61	0.65
Testis(R)	(g)	0.63	0.61	0.71	0.63
Testis(L)	(g)	0.62	0.65	0.72	0.62
Epididymis(R)	(g)	0.05	0.05	0.10	0.08
Epididymis(L)	(g)	0.07	0.06	0.08	0.08
Ventral prostate	(g)	0.10	0.06	0.10	0.07
Dorsolateral prostate	(g)	0.07	0.05	0.07	0.06
Brain	(g)	1.75	1.95	1.79	1.74
Spleen	(g)	0.34	0.35	0.39	0.37
Thymus	(mg)	456.2	370.3	521.4	619.7
Pituitary gland	(mg)	4.9	4.9	5.1	5.7
Thyroid	(mg)	9.9	12.3	12.5	13.3
Adrenals	(mg)	28.6	31.3	32.0	30.7
Final body weight	(g)	114.4	118.6	123.7	128.9

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)	5.53	6.15	6.18	5.91
Heart	(g)	0.72	0.73	0.84	0.83
Kidney(R)	(g)	0.80	0.74	0.78	0.77
Kidney(L)	(g)	0.79	0.77	0.76	0.78
Testis(R)	(g)	0.92	0.73	0.78	0.95
Testis(L)	(g)	0.89	0.73	0.77	0.93
Epididymis(R)	(g)	0.11	0.10	0.10	0.12
Epididymis(L)	(g)	0.11	0.10	0.09	0.11
Ventral prostate	(g)	0.09	0.09	0.12	0.10
Dorsolateral prostate	(g)	0.07	0.07	0.08	0.10
Brain	(g)	1.76	1.72	1.85	1.90
Spleen	(g)	0.47	0.46	0.39	0.46
Thymus	(mg)	428.7	470.5	474.3	481.6
Pituitary gland	(mg)	6.2	5.8	5.9	6.6
Thyroid	(mg)	10.6	10.5	11.6	17.0
Adrenals	(mg)	31.6	32.6	33.6	39.3
Final body weight	(g)	156.0	168.4	173.3	172.3

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)	7.72	6.76	8.29	7.79
Heart	(g)	0.91	0.87	1.01	0.97
Kidney(R)	(g)	0.88	0.95	1.02	1.10
Kidney(L)	(g)	0.88	0.99	0.98	1.07
Testis(R)	(g)	1.19	1.15	1.23	1.22
Testis(L)	(g)	1.14	1.18	1.21	1.20
Epididymis(R)	(g)	0.15	0.14	0.14	0.16
Epididymis(L)	(g)	0.15	0.14	0.16	0.17
Ventral prostate	(g)	0.16	0.20	0.16	0.20
Dorsolateral prostate	(g)	0.18	0.13	0.15	0.15
Brain	(g)	1.85	1.95	2.01	1.93
Spleen	(g)	0.61	0.60	0.57	0.62
Thymus	(mg)	625.6	903.8	592.5	585.2
Pituitary gland	(mg)	7.7	7.4	9.2	8.3
Thyroid	(mg)	11.5	10.2	15.1	12.9
Adrenals	(mg)	38.8	36.1	44.2	41.5
Final body weight	(g)	216.9	218.3	238.5	223.5

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)	9.72	9.27	10.49	11.70	10.87
Heart	(g)	1.16	1.15	1.25	1.38	1.28
Kidney(R)	(g)	1.11	1.23	1.24	1.42	1.44
Kidney(L)	(g)	1.13	1.21	1.26	1.38	1.38
Testis(R)	(g)	1.52	1.49	1.65	1.72	1.50
Testis(L)	(g)	1.49	1.48	1.59	1.75	1.45
Epididymis(R)	(g)	0.32	0.32	0.36	0.32	0.36
Epididymis(L)	(g)	0.34	0.33	0.34	0.31	0.34
Ventral prostate	(g)	0.34	0.37	0.50	0.29	0.37
Dorsolateral prostate	(g)	0.30	0.35	0.34	0.23	0.31
Seminal vesicle	(g)	0.83	1.18	1.01	0.91	0.91
Brain	(g)	1.92	1.88	2.00	1.95	1.94
Spleen	(g)	0.53	0.56	0.70	0.78	0.79
Thymus	(mg)	533.7	521.3	835.2	515.5	634.8
Pituitary gland	(mg)	10.0	9.1	11.0	11.5	11.1
Thyroid	(mg)	12.7	11.4	16.1	10.5	16.3
Adrenals	(mg)	50.4	39.2	46.0	63.4	47.8
Final body weight	(g)	302.9	313.9	326.5	359.6	345.0

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)	40			
Items	Animal No.	18 ss	19 ss	20 ss	21 ss
Liver	(g)	4.17	4.43	4.26	4.61
Heart	(g)	0.59	0.64	0.58	0.62
Kidney(R)	(g)	0.63	0.67	0.54	0.63
Kidney(L)	(g)	0.61	0.66	0.55	0.63
Testis(R)	(g)	0.55	0.64	0.69	0.58
Testis(L)	(g)	0.56	0.62	0.67	0.57
Epididymis(R)	(g)	0.04	0.07	0.07	0.07
Epididymis(L)	(g)	0.06	0.08	0.08	0.07
Ventral prostate	(g)	0.07	0.09	0.06	0.10
Dorsolateral prostate	(g)	0.05	0.06	0.05	0.09
Brain	(g)	1.79	1.69	1.68	1.68
Spleen	(g)	0.35	0.39	0.37	0.43
Thymus	(mg)	482.9	419.0	388.7	524.3
Pituitary gland	(mg)	4.4	5.3	5.3	3.6
Thyroid	(mg)	9.1	11.1	9.6	12.3
Adrenals	(mg)	26.1	30.4	30.0	25.1
Final body weight	(g)	115.1	122.9	121.0	125.3

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)	40			
Items	Animal No.	22 ss	23 ss	24 ss	25 ss
Liver	(g)	5.92	6.07	6.72	5.83
Heart	(g)	0.78	0.88	0.88	0.83
Kidney(R)	(g)	0.79	0.87	0.78	0.79
Kidney(L)	(g)	0.77	0.93	0.75	0.74
Testis(R)	(g)	0.79	1.29	1.03	0.91
Testis(L)	(g)	0.81	1.02	1.00	0.94
Epididymis(R)	(g)	0.08	0.11	0.09	0.08
Epididymis(L)	(g)	0.09	0.12	0.10	0.09
Ventral prostate	(g)	0.08	0.12	0.14	0.07
Dorsolateral prostate	(g)	0.05	0.13	0.11	0.07
Brain	(g)	1.68	1.95	1.81	1.86
Spleen	(g)	0.42	0.44	0.58	0.32
Thymus	(mg)	487.1	590.6	730.4	514.0
Pituitary gland	(mg)	5.1	7.3	6.7	5.8
Thyroid	(mg)	15.1	15.9	14.6	13.9
Adrenals	(mg)	32.2	35.3	32.5	33.8
Final body weight	(g)	158.1	171.4	178.6	171.5

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)	40			
Items	Animal No.	26 ss	27 ss	28 ss	29 ss
Liver	(g)	7.75	6.87	8.41	9.71
Heart	(g)	0.94	0.89	1.00	0.95
Kidney(R)	(g)	1.04	0.82	0.99	1.09
Kidney(L)	(g)	0.97	0.85	1.02	1.12
Testis(R)	(g)	1.34	1.12	1.20	1.14
Testis(L)	(g)	1.34	1.10	1.28	1.13
Epididymis(R)	(g)	0.15	0.16	0.14	0.17
Epididymis(L)	(g)	0.15	0.16	0.16	0.18
Ventral prostate	(g)	0.18	0.16	0.16	0.22
Dorsolateral prostate	(g)	0.11	0.14	0.15	0.17
Brain	(g)	1.85	1.78	1.88	1.81
Spleen	(g)	0.55	0.45	0.70	0.79
Thymus	(mg)	592.5	382.7	683.9	696.7
Pituitary gland	(mg)	6.8	6.7	8.7	7.9
Thyroid	(mg)	17.9	11.8	16.5	20.9
Adrenals	(mg)	45.2	37.5	48.7	39.9
Final body weight	(g)	219.0	197.0	231.1	238.4

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)	40				
Items	Animal No.	30 ss	31 ss	32 ss	33 ss	34 ss
Liver	(g)	9.17	11.95	10.04	10.56	12.34
Heart	(g)	1.12	1.08	1.14	1.12	1.36
Kidney(R)	(g)	1.20	1.15	1.16	1.12	1.33
Kidney(L)	(g)	1.14	1.14	1.21	1.08	1.26
Testis(R)	(g)	1.60	1.52	1.35	1.49	1.63
Testis(L)	(g)	1.63	1.48	1.35	1.46	1.61
Epididymis(R)	(g)	0.35	0.37	0.30	0.35	0.36
Epididymis(L)	(g)	0.35	0.36	0.28	0.34	0.36
Ventral prostate	(g)	0.32	0.20	0.21	0.37	0.39
Dorsolateral prostate	(g)	0.32	0.23	0.29	0.36	0.30
Seminal vesicle	(g)	1.00	0.58	0.57	0.74	0.93
Brain	(g)	1.93	1.93	1.75	1.95	2.01
Spleen	(g)	0.67	0.73	0.68	0.50	0.83
Thymus	(mg)	558.9	622.5	480.4	725.7	792.9
Pituitary gland	(mg)	9.1	9.3	8.3	9.7	9.9
Thyroid	(mg)	17.8	15.4	15.7	21.5	18.0
Adrenals	(mg)	47.2	56.0	47.3	55.4	63.3
Final body weight	(g)	302.2	348.5	308.9	314.6	369.1

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)	200			
Items	Animal No.	35 ss	36 ss	37 ss	38 ss
Liver	(g)	4.68	4.37	4.68	5.17
Heart	(g)	0.57	0.60	0.58	0.64
Kidney(R)	(g)	0.70	0.65	0.62	0.61
Kidney(L)	(g)	0.69	0.69	0.63	0.61
Testis(R)	(g)	0.54	0.61	0.58	0.64
Testis(L)	(g)	0.57	0.65	0.57	0.67
Epididymis(R)	(g)	0.06	0.07	0.07	0.08
Epididymis(L)	(g)	0.06	0.05	0.07	0.07
Ventral prostate	(g)	0.07	0.04	0.08	0.11
Dorsolateral prostate	(g)	0.06	0.06	0.05	0.06
Brain	(g)	1.67	1.66	1.68	1.74
Spleen	(g)	0.35	0.36	0.34	0.41
Thymus	(mg)	375.7	429.0	504.6	561.9
Pituitary gland	(mg)	5.0	5.7	5.7	5.1
Thyroid	(mg)	14.8	10.5	10.3	17.7
Adrenals	(mg)	29.6	26.3	30.3	28.3
Final body weight	(g)	119.8	120.1	119.5	123.1

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)	200			
Items	Animal No.	39 ss	40 ss	41 ss	42 ss
Liver	(g)	6.21	6.71	6.07	7.64
Heart	(g)	0.62	0.73	0.71	0.72
Kidney(R)	(g)	0.75	0.71	0.80	0.85
Kidney(L)	(g)	0.72	0.69	0.79	0.81
Testis(R)	(g)	0.82	0.88	0.81	0.77
Testis(L)	(g)	0.81	0.87	0.80	0.74
Epididymis(R)	(g)	0.08	0.09	0.09	0.10
Epididymis(L)	(g)	0.08	0.10	0.08	0.08
Ventral prostate	(g)	0.08	0.07	0.07	0.10
Dorsolateral prostate	(g)	0.05	0.06	0.04	0.07
Brain	(g)	1.77	1.69	1.80	1.74
Spleen	(g)	0.40	0.49	0.34	0.44
Thymus	(mg)	263.4	297.2	466.5	448.7
Pituitary gland	(mg)	5.6	4.9	4.6	5.8
Thyroid	(mg)	11.2	14.9	14.1	16.9
Adrenals	(mg)	42.3	29.9	36.7	32.8
Final body weight	(g)	146.2	151.7	152.1	168.4

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)	200			
Items	Animal No.	43 ss	44 ss	45 ss	46 ss
Liver	(g)	7.88	9.37	9.13	9.34
Heart	(g)	0.84	0.87	0.89	0.79
Kidney(R)	(g)	0.92	0.98	1.09	0.93
Kidney(L)	(g)	0.92	0.91	1.04	0.93
Testis(R)	(g)	1.14	1.20	1.17	1.22
Testis(L)	(g)	1.14	1.20	1.17	1.29
Epididymis(R)	(g)	0.16	0.16	0.18	0.17
Epididymis(L)	(g)	0.17	0.16	0.16	0.15
Ventral prostate	(g)	0.14	0.18	0.17	0.11
Dorsolateral prostate	(g)	0.10	0.21	0.16	0.15
Brain	(g)	1.89	1.89	1.85	1.87
Spleen	(g)	0.56	0.65	0.69	0.55
Thymus	(mg)	558.5	493.4	670.2	654.1
Pituitary gland	(mg)	6.1	6.9	7.6	7.2
Thyroid	(mg)	11.9	14.1	20.3	17.4
Adrenals	(mg)	38.9	39.4	38.1	35.2
Final body weight	(g)	189.4	202.2	209.2	208.1

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)	200				
Items	Animal No.	47 ss	48 ss	49 ss	50 ss	51 ss
Liver	(g)	8.12	12.82	10.33	11.26	11.37
Heart	(g)	0.79	1.12	0.97	0.99	1.00
Kidney(R)	(g)	0.94	1.22	1.37	1.63	1.26
Kidney(L)	(g)	0.95	1.23	1.40	1.51	1.19
Testis(R)	(g)	1.31	1.42	1.42	1.45	1.60
Testis(L)	(g)	1.43	1.45	1.36	1.43	1.61
Epididymis(R)	(g)	0.27	0.31	0.30	0.34	0.34
Epididymis(L)	(g)	0.26	0.31	0.30	0.32	0.35
Ventral prostate	(g)	0.16	0.24	0.23	0.20	0.18
Dorsolateral prostate	(g)	0.18	0.19	0.23	0.21	0.14
Seminal vesicle	(g)	0.35	0.52	0.45	0.53	0.23
Brain	(g)	1.97	1.85	1.67	1.93	1.85
Spleen	(g)	0.48	0.55	0.59	0.51	0.64
Thymus	(mg)	487.3	565.2	568.7	603.8	576.7
Pituitary gland	(mg)	6.5	7.2	8.4	8.5	6.8
Thyroid	(mg)	14.4	21.5	19.3	18.9	20.5
Adrenals	(mg)	47.9	58.2	58.9	53.9	49.5
Final body weight	(g)	218.3	310.4	290.0	282.2	283.1

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)	3.24	3.52	3.79	3.56
Heart	(g/100g)	0.52	0.50	0.53	0.50
Kidney(R)	(g/100g)	0.52	0.46	0.53	0.54
Kidney(L)	(g/100g)	0.52	0.43	0.49	0.50
Testis(R)	(g/100g)	0.55	0.51	0.57	0.49
Testis(L)	(g/100g)	0.54	0.55	0.58	0.48
Epididymis(R)	(g/100g)	0.04	0.04	0.08	0.06
Epididymis(L)	(g/100g)	0.06	0.05	0.06	0.06
Ventral prostate	(g/100g)	0.09	0.05	0.08	0.05
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.06	0.04	0.06	0.05
Brain	(g/100g)	1.53	1.64	1.45	1.35
Spleen	(g/100g)	0.30	0.30	0.32	0.29
Thymus	(mg/100g)	398.8	312.2	421.5	480.8
Pituitary gland	(mg/100g)	4.3	4.1	4.1	4.4
Thyroid	(mg/100g)	8.7	10.4	10.1	10.3
Adrenals	(mg/100g)	25.0	26.4	25.9	23.8
Final body weight	(g)	114.4	118.6	123.7	128.9

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)	3.54	3.65	3.57	3.43
Heart	(g/100g)	0.46	0.43	0.48	0.48
Kidney(R)	(g/100g)	0.51	0.44	0.45	0.45
Kidney(L)	(g/100g)	0.51	0.46	0.44	0.45
Testis(R)	(g/100g)	0.59	0.43	0.45	0.55
Testis(L)	(g/100g)	0.57	0.43	0.44	0.54
Epididymis(R)	(g/100g)	0.07	0.06	0.06	0.07
Epididymis(L)	(g/100g)	0.07	0.06	0.05	0.06
Ventral prostate	(g/100g)	0.06	0.05	0.07	0.06
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.04	0.04	0.05	0.06
Brain	(g/100g)	1.13	1.02	1.07	1.10
Spleen	(g/100g)	0.30	0.27	0.23	0.27
Thymus	(mg/100g)	274.8	279.4	273.7	279.5
Pituitary gland	(mg/100g)	4.0	3.4	3.4	3.8
Thyroid	(mg/100g)	6.8	6.2	6.7	9.9
Adrenals	(mg/100g)	20.3	19.4	19.4	22.8
Final body weight	(g)	156.0	168.4	173.3	172.3

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)	3.56	3.10	3.48	3.49
Heart	(g/100g)	0.42	0.40	0.42	0.43
Kidney(R)	(g/100g)	0.41	0.44	0.43	0.49
Kidney(L)	(g/100g)	0.41	0.45	0.41	0.48
Testis(R)	(g/100g)	0.55	0.53	0.52	0.55
Testis(L)	(g/100g)	0.53	0.54	0.51	0.54
Epididymis(R)	(g/100g)	0.07	0.06	0.06	0.07
Epididymis(L)	(g/100g)	0.07	0.06	0.07	0.08
Ventral prostate	(g/100g)	0.07	0.09	0.07	0.09
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.08	0.06	0.06	0.07
Brain	(g/100g)	0.85	0.89	0.84	0.86
Spleen	(g/100g)	0.28	0.27	0.24	0.28
Thymus	(mg/100g)	288.4	414.0	248.4	261.8
Pituitary gland	(mg/100g)	3.6	3.4	3.9	3.7
Thyroid	(mg/100g)	5.3	4.7	6.3	5.8
Adrenals	(mg/100g)	17.9	16.5	18.5	18.6
Final body weight	(g)	216.9	218.3	238.5	223.5

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)	3.21	2.95	3.21	3.25	3.15
Heart	(g/100g)	0.38	0.37	0.38	0.38	0.37
Kidney(R)	(g/100g)	0.37	0.39	0.38	0.39	0.42
Kidney(L)	(g/100g)	0.37	0.39	0.39	0.38	0.40
Testis(R)	(g/100g)	0.50	0.47	0.51	0.48	0.43
Testis(L)	(g/100g)	0.49	0.47	0.49	0.49	0.42
Epididymis(R)	(g/100g)	0.11	0.10	0.11	0.09	0.10
Epididymis(L)	(g/100g)	0.11	0.11	0.10	0.09	0.10
Ventral prostate	(g/100g)	0.11	0.12	0.15	0.08	0.11
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.10	0.11	0.10	0.06	0.09
Seminal vesicle	(g/100g)	0.27	0.38	0.31	0.25	0.26
Brain	(g/100g)	0.63	0.60	0.61	0.54	0.56
Spleen	(g/100g)	0.17	0.18	0.21	0.22	0.23
Thymus	(mg/100g)	176.2	166.1	255.8	143.4	184.0
Pituitary gland	(mg/100g)	3.3	2.9	3.4	3.2	3.2
Thyroid	(mg/100g)	4.2	3.6	4.9	2.9	4.7
Adrenals	(mg/100g)	16.6	12.5	14.1	17.6	13.9
Final body weight	(g)	302.9	313.9	326.5	359.6	345.0

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)	40			
Items	Animal No.	18 ss	19 ss	20 ss	21 ss
Liver	(g/100g)	3.62	3.60	3.52	3.68
Heart	(g/100g)	0.51	0.52	0.48	0.49
Kidney(R)	(g/100g)	0.55	0.55	0.45	0.50
Kidney(L)	(g/100g)	0.53	0.54	0.45	0.50
Testis(R)	(g/100g)	0.48	0.52	0.57	0.46
Testis(L)	(g/100g)	0.49	0.50	0.55	0.45
Epididymis(R)	(g/100g)	0.03	0.06	0.06	0.06
Epididymis(L)	(g/100g)	0.05	0.07	0.07	0.06
Ventral prostate	(g/100g)	0.06	0.07	0.05	0.08
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.04	0.05	0.04	0.07
Brain	(g/100g)	1.56	1.38	1.39	1.34
Spleen	(g/100g)	0.30	0.32	0.31	0.34
Thymus	(mg/100g)	419.5	340.9	321.2	418.4
Pituitary gland	(mg/100g)	3.8	4.3	4.4	2.9
Thyroid	(mg/100g)	7.9	9.0	7.9	9.8
Adrenals	(mg/100g)	22.7	24.7	24.8	20.0
Final body weight	(g)	115.1	122.9	121.0	125.3

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)	40			
Items	Animal No.	22 ss	23 ss	24 ss	25 ss
Liver	(g/100g)	3.74	3.54	3.76	3.40
Heart	(g/100g)	0.49	0.51	0.49	0.48
Kidney(R)	(g/100g)	0.50	0.51	0.44	0.46
Kidney(L)	(g/100g)	0.49	0.54	0.42	0.43
Testis(R)	(g/100g)	0.50	0.75	0.58	0.53
Testis(L)	(g/100g)	0.51	0.60	0.56	0.55
Epididymis(R)	(g/100g)	0.05	0.06	0.05	0.05
Epididymis(L)	(g/100g)	0.06	0.07	0.06	0.05
Ventral prostate	(g/100g)	0.05	0.07	0.08	0.04
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.03	0.08	0.06	0.04
Brain	(g/100g)	1.06	1.14	1.01	1.08
Spleen	(g/100g)	0.27	0.26	0.32	0.19
Thymus	(mg/100g)	308.1	344.6	409.0	299.7
Pituitary gland	(mg/100g)	3.2	4.3	3.8	3.4
Thyroid	(mg/100g)	9.6	9.3	8.2	8.1
Adrenals	(mg/100g)	20.4	20.6	18.2	19.7
Final body weight	(g)	158.1	171.4	178.6	171.5

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)	40			
Items	Animal No.	26 ss	27 ss	28 ss	29 ss
Liver	(g/100g)	3.54	3.49	3.64	4.07
Heart	(g/100g)	0.43	0.45	0.43	0.40
Kidney(R)	(g/100g)	0.47	0.42	0.43	0.46
Kidney(L)	(g/100g)	0.44	0.43	0.44	0.47
Testis(R)	(g/100g)	0.61	0.57	0.52	0.48
Testis(L)	(g/100g)	0.61	0.56	0.55	0.47
Epididymis(R)	(g/100g)	0.07	0.08	0.06	0.07
Epididymis(L)	(g/100g)	0.07	0.08	0.07	0.08
Ventral prostate	(g/100g)	0.08	0.08	0.07	0.09
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.05	0.07	0.06	0.07
Brain	(g/100g)	0.84	0.90	0.81	0.76
Spleen	(g/100g)	0.25	0.23	0.30	0.33
Thymus	(mg/100g)	270.5	194.3	295.9	292.2
Pituitary gland	(mg/100g)	3.1	3.4	3.8	3.3
Thyroid	(mg/100g)	8.2	6.0	7.1	8.8
Adrenals	(mg/100g)	20.6	19.0	21.1	16.7
Final body weight	(g)	219.0	197.0	231.1	238.4

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)	40				
Items	Animal No.	30 ss	31 ss	32 ss	33 ss	34 ss
Liver	(g/100g)	3.03	3.43	3.25	3.36	3.34
Heart	(g/100g)	0.37	0.31	0.37	0.36	0.37
Kidney(R)	(g/100g)	0.40	0.33	0.38	0.36	0.36
Kidney(L)	(g/100g)	0.38	0.33	0.39	0.34	0.34
Testis(R)	(g/100g)	0.53	0.44	0.44	0.47	0.44
Testis(L)	(g/100g)	0.54	0.42	0.44	0.46	0.44
Epididymis(R)	(g/100g)	0.12	0.11	0.10	0.11	0.10
Epididymis(L)	(g/100g)	0.12	0.10	0.09	0.11	0.10
Ventral prostate	(g/100g)	0.11	0.06	0.07	0.12	0.11
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.11	0.07	0.09	0.11	0.08
Seminal vesicle	(g/100g)	0.33	0.17	0.18	0.24	0.25
Brain	(g/100g)	0.64	0.55	0.57	0.62	0.54
Spleen	(g/100g)	0.22	0.21	0.22	0.16	0.22
Thymus	(mg/100g)	184.9	178.6	155.5	230.7	214.8
Pituitary gland	(mg/100g)	3.0	2.7	2.7	3.1	2.7
Thyroid	(mg/100g)	5.9	4.4	5.1	6.8	4.9
Adrenals	(mg/100g)	15.6	16.1	15.3	17.6	17.1
Final body weight	(g)	302.2	348.5	308.9	314.6	369.1

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)	200			
Items	Animal No.	35 ss	36 ss	37 ss	38 ss
Liver	(g/100g)	3.91	3.64	3.92	4.20
Heart	(g/100g)	0.48	0.50	0.49	0.52
Kidney(R)	(g/100g)	0.58	0.54	0.52	0.50
Kidney(L)	(g/100g)	0.58	0.57	0.53	0.50
Testis(R)	(g/100g)	0.45	0.51	0.49	0.52
Testis(L)	(g/100g)	0.48	0.54	0.48	0.54
Epididymis(R)	(g/100g)	0.05	0.06	0.06	0.06
Epididymis(L)	(g/100g)	0.05	0.04	0.06	0.06
Ventral prostate	(g/100g)	0.06	0.03	0.07	0.09
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.05	0.05	0.04	0.05
Brain	(g/100g)	1.39	1.38	1.41	1.41
Spleen	(g/100g)	0.29	0.30	0.28	0.33
Thymus	(mg/100g)	313.6	357.2	422.3	456.5
Pituitary gland	(mg/100g)	4.2	4.7	4.8	4.1
Thyroid	(mg/100g)	12.4	8.7	8.6	14.4
Adrenals	(mg/100g)	24.7	21.9	25.4	23.0
Final body weight	(g)	119.8	120.1	119.5	123.1

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)	200			
Items	Animal No.	39 ss	40 ss	41 ss	42 ss
Liver	(g/100g)	4.25	4.42	3.99	4.54
Heart	(g/100g)	0.42	0.48	0.47	0.43
Kidney(R)	(g/100g)	0.51	0.47	0.53	0.50
Kidney(L)	(g/100g)	0.49	0.45	0.52	0.48
Testis(R)	(g/100g)	0.56	0.58	0.53	0.46
Testis(L)	(g/100g)	0.55	0.57	0.53	0.44
Epididymis(R)	(g/100g)	0.05	0.06	0.06	0.06
Epididymis(L)	(g/100g)	0.05	0.07	0.05	0.05
Ventral prostate	(g/100g)	0.05	0.05	0.05	0.06
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.03	0.04	0.03	0.04
Brain	(g/100g)	1.21	1.11	1.18	1.03
Spleen	(g/100g)	0.27	0.32	0.22	0.26
Thymus	(mg/100g)	180.2	195.9	306.7	266.4
Pituitary gland	(mg/100g)	3.8	3.2	3.0	3.4
Thyroid	(mg/100g)	7.7	9.8	9.3	10.0
Adrenals	(mg/100g)	28.9	19.7	24.1	19.5
Final body weight	(g)	146.2	151.7	152.1	168.4

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)	200			
Items	Animal No.	43 ss	44 ss	45 ss	46 ss
Liver	(g/100g)	4.16	4.63	4.36	4.49
Heart	(g/100g)	0.44	0.43	0.43	0.38
Kidney(R)	(g/100g)	0.49	0.48	0.52	0.45
Kidney(L)	(g/100g)	0.49	0.45	0.50	0.45
Testis(R)	(g/100g)	0.60	0.59	0.56	0.59
Testis(L)	(g/100g)	0.60	0.59	0.56	0.62
Epididymis(R)	(g/100g)	0.08	0.08	0.09	0.08
Epididymis(L)	(g/100g)	0.09	0.08	0.08	0.07
Ventral prostate	(g/100g)	0.07	0.09	0.08	0.05
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.05	0.10	0.08	0.07
Brain	(g/100g)	1.00	0.93	0.88	0.90
Spleen	(g/100g)	0.30	0.32	0.33	0.26
Thymus	(mg/100g)	294.9	244.0	320.4	314.3
Pituitary gland	(mg/100g)	3.2	3.4	3.6	3.5
Thyroid	(mg/100g)	6.3	7.0	9.7	8.4
Adrenals	(mg/100g)	20.5	19.5	18.2	16.9
Final body weight	(g)	189.4	202.2	209.2	208.1

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)	200				
Items	Animal No.	47 ss	48 ss	49 ss	50 ss	51 ss
Liver	(g/100g)	3.72	4.13	3.56	3.99	4.02
Heart	(g/100g)	0.36	0.36	0.33	0.35	0.35
Kidney(R)	(g/100g)	0.43	0.39	0.47	0.58	0.45
Kidney(L)	(g/100g)	0.44	0.40	0.48	0.54	0.42
Testis(R)	(g/100g)	0.60	0.46	0.49	0.51	0.57
Testis(L)	(g/100g)	0.66	0.47	0.47	0.51	0.57
Epididymis(R)	(g/100g)	0.12	0.10	0.10	0.12	0.12
Epididymis(L)	(g/100g)	0.12	0.10	0.10	0.11	0.12
Ventral prostate	(g/100g)	0.07	0.08	0.08	0.07	0.06
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.08	0.06	0.08	0.07	0.05
Seminal vesicle	(g/100g)	0.16	0.17	0.16	0.19	0.08
Brain	(g/100g)	0.90	0.60	0.58	0.68	0.65
Spleen	(g/100g)	0.22	0.18	0.20	0.18	0.23
Thymus	(mg/100g)	223.2	182.1	196.1	214.0	203.7
Pituitary gland	(mg/100g)	3.0	2.3	2.9	3.0	2.4
Thyroid	(mg/100g)	6.6	6.9	6.7	6.7	7.2
Adrenals	(mg/100g)	21.9	18.8	20.3	19.1	17.5
Final body weight	(g)	218.3	310.4	290.0	282.2	283.1

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 <sup>a)</sup>
Male	0	1	ss	No abnormalities detected	Kidney Cyst/Subcapsule +
		2	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		3	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		4	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		18	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		19	ss	Pituitary gland Cyst ( $\phi$ 1 mm)	No abnormalities detected Pituitary gland Not examined
		20	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		21	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
	40	35	ss	No abnormalities detected	Liver Hypertrophy/Hepatocyte/Periportal +
		36	ss	Kidney Cyst (left, multiple, $\phi$ 1-3 mm)	Liver Necrosis/Hepatocyte/Multifocal + Kidney Cyst/Multiple ++
		37	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		38	ss	No abnormalities detected	Liver Hypertrophy/Hepatocyte/Periportal +

a) Organs/tissues examined as follows for the 0 and 200 mg/kg/day groups: liver, kidney, testis, ventral prostate, dorsolateral prostate, bone marrow, spleen and thymus.

Organs/tissues examined as follows for the 40 mg/kg/day group: liver.

ss, scheduled sacrifice animal.

+, slight; ++, moderate.

Appendix 13-2 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 <sup>a)</sup>
Male	0	5	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		6	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		7	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		8	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
	40	22	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		23	ss	Testis Enlargement (right)	Testis Dilatation/Seminiferous tubule ++
		24	ss	No abnormalities detected	Kidney Scar/Focal +
		25	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		39	ss	Liver Enlargement	Liver Degeneration, fatty/Hepatocyte/ Centrilobular ± Hypertrophy/Hepatocyte/ Centrilobular + Single cell necrosis/Hepatocyte +
	200	40	ss	Liver Enlargement	Liver Degeneration, fatty/Hepatocyte/ Centrilobular ± Hypertrophy/Hepatocyte/ Centrilobular ++ Necrosis/Hepatocyte/Focal + Single cell necrosis/Hepatocyte + Kidney Vacuolization, cytoplasmic/ Proximal tubule ±
		41	ss	No abnormalities detected	Liver Degeneration, fatty/Hepatocyte/ Centrilobular + Hypertrophy/Hepatocyte/ Centrilobular ++ Single cell necrosis/Hepatocyte + Kidney Vacuolization, cytoplasmic/ Proximal tubule ±
		42	ss	Liver Enlargement	Liver Degeneration, fatty/Hepatocyte/ Centrilobular + Hypertrophy/Hepatocyte/ Centrilobular + Single cell necrosis/Hepatocyte + Kidney Vacuolization, cytoplasmic/ Proximal tubule ±

a) Organs/tissues examined as follows for the 0 and 200 mg/kg/day groups: liver, kidney, testis, ventral prostate, dorsolateral prostate, bone marrow, spleen and thymus.

Organs/tissues examined as follows for the 40 mg/kg/day group: liver, kidney and macroscopic lesion.  
 ss, scheduled sacrifice animal.

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

## Appendix 13-3 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 <sup>a)</sup>
0	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	Thoracic and abdominal cavity Visceral inversion	No abnormalities detected
	40	26	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		27	ss	Pituitary gland Cyst ( $\phi$ 1 mm)	No abnormalities detected Pituitary gland Not examined
		28	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		29	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		43	ss	No abnormalities detected	Liver Degeneration, fatty/Hepatocyte/ Centrilobular ± Hypertrophy/Hepatocyte/ Centrilobular + Single cell necrosis/Hepatocyte +
		44	ss	Liver Enlargement	Liver Degeneration, fatty/Hepatocyte/ Centrilobular ± Hypertrophy/Hepatocyte/ Centrilobular + Microgranuloma + Necrosis/Hepatocyte/Multifocal + Single cell necrosis/Hepatocyte +
Male	200	45	ss	Liver Enlargement	Liver Degeneration, fatty/Hepatocyte/ Centrilobular ± Hypertrophy/Hepatocyte/ Centrilobular + Single cell necrosis/Hepatocyte + Kidney Vacuolization, cytoplasmic/ Proximal tubule ±
		46	ss	Liver Enlargement	Liver Degeneration, fatty/Hepatocyte/ Centrilobular ± Hypertrophy/Hepatocyte/ Centrilobular + Single cell necrosis/Hepatocyte +

a) Organs/tissues examined as follows for the 0 and 200 mg/kg/day groups: liver, kidney, testis, ventral prostate, dorsolateral prostate, bone marrow, spleen and thymus.

Organs/tissues examined as follows for the 40 mg/kg/day group: liver and kidney.

ss, scheduled sacrifice animal.

±, very slight; +, slight.

## Appendix 13-4 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 <sup>a)</sup>
0	0	13	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		14	ss	No abnormalities detected	Liver Necrosis/Hepatocyte/Focal +
		15	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		16	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
	40	17	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		30	ss	No abnormalities detected	Kidney Cyst/Subcapsule +
		31	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
Male	40	32	ss	No abnormalities detected	Liver Necrosis/Hepatocyte/Focal +
		33	ss	No abnormalities detected	Kidney Cyst/Subcapsule +
		34	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		47	ss	Liver Enlargement	Liver Degeneration, fatty/Hepatocyte/ Centrilobular ++ Microgranuloma + Single cell necrosis/Hepatocyte ++
	200	48	ss	Liver Enlargement	Kidney Degeneration, vacuolar/ Proximal tubule ++ Pyknosis/Proximal tubule ++ Regeneration/Proximal tubule +
					Liver Degeneration, fatty/Hepatocyte/ Centrilobular + Microgranuloma + Single cell necrosis/Hepatocyte +
					Kidney Degeneration, vacuolar/ Proximal tubule ++ Pyknosis/Proximal tubule + Regeneration/Proximal tubule +

a) Organs/tissues examined as follows for the 0 and 200 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, axillary 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 40 mg/kg/day group: liver and kidney.

ss, scheduled sacrifice animal.

+, slight; ++, moderate.

## Appendix 13-5 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 <sup>a)</sup>
Male	200	49	ss	Liver Enlargement	Liver Degeneration, fatty/Hepatocyte/ Centrilobular + Microgranuloma + Single cell necrosis/Hepatocyte + Kidney Degeneration, vacuolar/ Proximal tubule ± Regeneration/Proximal tubule ±
		50	ss	Liver Enlargement Kidney Enlargement (bilateral)	Liver Degeneration, fatty/Hepatocyte/ Centrilobular + Microgranuloma + Single cell necrosis/Hepatocyte ++ Kidney Degeneration, vacuolar/ Proximal tubule + Regeneration/Proximal tubule +
		51	ss	Liver Enlargement	Liver Degeneration, fatty/Hepatocyte/ Centrilobular ++ Microgranuloma ++ Single cell necrosis/Hepatocyte ++ Kidney Degeneration, vacuolar/ Proximal tubule + Regeneration/Proximal tubule +

a) Organs/tissues examined as follows for the 200 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.