

試験番号 B10-0094

最 終 報 告 書

遺伝子発現量解析のための
o-Nitroanisole 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 27 日

試験責任者 審 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	9
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	13
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	19
17.8 病理学的検査	20
18. 考 察	22
19. 参考文献	24

Figures

1 Body weights.....	25
2 Food consumption	26

Tables

1 Summary of clinical signs	27
2 Summary of detailed clinical observations.....	28
3 Summary of reflex.....	42
4 Summary of grip strength.....	45
5 Summary of motor activity.....	46
6 Summary of body weights.....	47
7 Summary of food consumption	48
8 Summary of urinalyses.....	49
9 Summary of hematological examinations	52
10 Summary of blood chemical examinations	56
11 Summary of absolute organ weights	60
12 Summary of relative organ weights.....	64
13 Summary of macroscopic examinations.....	68
14 Summary of histopathological examinations	72

Appendices

1 Clinical signs of individual animals	78
2 Detailed clinical observations of individual animals.....	81
3 Reflex of individual animals	106
4 Grip strength of individual animals.....	107
5 Motor activity of individual animals	108
6 Body weights of individual animals	109
7 Food consumption of individual animals	121
8 Urinalytic data of individual animals	122
9 Hematological data of individual animals	128
10 Blood chemical data of individual animals	140
11 Absolute organ weights of individual animals	152
12 Relative organ weights of individual animals	164
13 Pathological findings of individual animals	176

1. 表 題

遺伝子発現量解析のための *o*-Nitroanisole 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

o-Nitroanisole 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、*o*-Nitroanisole 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 11月 10日
動物入荷日	2011年 11月 15日
投与開始日	2011年 11月 23日
1回投与後解剖日	2011年 11月 24日
7日間投与後解剖日	2011年 11月 30日
14日間投与後解剖日	2011年 12月 7日
28日間投与後解剖日	2011年 12月 21日
試験終了日	2012年 3月 27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 27日

試験責任者

寶珠山 五月

13. 要 約

o-Nitroanisole 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 *o*-Nitroanisole 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)、80 及び 400 mg/kg/day とし、1、7 及び 14 日間投与後に解剖するサテライト群には 1 群あたり 4 匹、28 日間投与群には 1 群あたり 5 匹を使用した。投与期間中は全例について一般状態観察、体重測定及び摂餌量測定を行い、各投与期間終了後に CO₂/O₂ 混合ガス麻酔下で血液を採取した後解剖して、血液検査、病理学的検査及び遺伝子発現量解析のための試料採取を実施した。加えて、28 日間投与群については、投与期間中に詳細な一般状態観察及び機能検査を行い、最終投与日の翌日に尿を採取して尿検査を行った。

一般状態観察では、80 及び 400 mg/kg 群で黄橙色尿、400 mg/kg 群で自発運動低下、呼吸数減少、軟便及び短時間の流涎がみられた。

体重では投与 21 日目以降に 400 mg/kg 群で低値又は低値傾向がみられた。

摂餌量では投与 3 日目に 400 mg/kg 群で低値がみられた。

尿検査では 400 mg/kg 群で尿量の高値及び尿浸透圧の低値がみられた。

血液学的検査では、400 mg/kg 群で 7 日間投与後から MCHC の低値、網状赤血球数比率の高値並びに白血球数の高値又は高値傾向、28 日間投与後に赤血球数の低値及び MCV の高値がみられた。ハインツ小体の出現は認められなかった。

血液生化学的検査では、400 mg/kg 群で 1 回投与後から ALT 及び総ビリルビンの高値、28 日間投与後にカリウムの高値がみられた。

器官重量では、80 mg/kg 群で 7 日間投与後に肝臓の相対重量の高値、400 mg/kg 群で 1 回投与後から肝臓の絶対及び相対重量の高値、14 日間投与後から脾臓の絶対及び相対重量の高値がみられた。

剖検では、400 mg/kg 群で 1 回投与後から肝臓の腫大、7 日間投与後から脾臓の黒色化、14 日間投与後から脾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、80 mg/kg 群で 14 日間投与後に軽度のびまん性肝細胞肥大及びくもり硝子変性、400 mg/kg 群で 1 回投与後に小葉周辺性肝細胞肥大及びくもり硝子変性、7 及び 14 日間投与後にびまん性肝細胞肥大及びくもり硝子変性、28 日間投与後に小葉中心性肝細胞肥大及びくもり硝子変性並びにびまん性肝細胞肥大及びくもり硝子変性がみられた。また、脾臓において、80 mg/kg 群で 14 日間投与後にうつ血、400 mg/kg 群で 7 日間投与後以降にうつ血、14 日間投与後以降にヘモジデリン沈着、28 日間投与後に髓外造血亢進が認められた。

詳細な一般状態観察及び機能検査では被験物質投与による影響はみられなかった。

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

14. 試験材料

14.1 被験物質

a) 名称等

名 称 *o*-Nitroanisole

CAS 番号 91-23-6

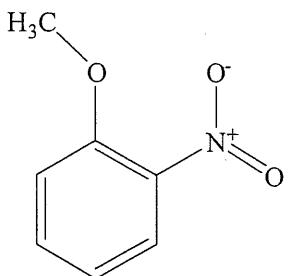
b) 製造元及びロット番号

製造元 和光純薬工業

ロット番号 DCL1663

c) 構造式等

構造式

分子式 C₇H₇NO₃

分子量 153.14

d) 純度等

純 度 99.7% (毛管カラム GC)

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 ほとんど溶けない

1-オクタノール/水分配係数 1.73

融 点 10°C

沸 点 約 273°C

常温における性状 黄褐色、澄明の液体

安定性 保管条件下で安定

比 重 1.254 (20/4°C)

f) 保管条件

遮光した気密容器に入れ、被験物質保管室のキャビネットにて室温保管した。

保管温度の実測値 18.3～22.3°C (許容範囲 10～30°C)

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

2011年11月9日～2011年11月14日

キャビネット 1、2011年8月26日～2011年11月21日

2011年11月14日～2011年12月12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「*o*-Nitroanisole 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 X02-0250、非 GLP 試験）において確認した。

被験物質の同一性については、独立行政法人産業技術総合研究所の有機化合物のスペクトルデータベース（Spectral Database for Organic Compounds: SDBS）から入手したスペクトルと当試験施設において測定したデータを比較することにより確認した。投与開始前に測定した赤外吸収スペクトルは SDBS から入手したスペクトルと同様であった。

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

h) 取扱い上の注意

皮膚、目への接触及び吸入をさけるため、手袋、マスク、帽子、保護めがね及び白衣を着用した。

14.2 媒体

a) 名称

コーン油

b) 選択理由

被験物質は水にほとんど溶けないと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 20 w/v% の濃度でコーン油に溶解した。また、被験物質液は調製後 6 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	V1P6999

d) 保管

保管場所	試薬保管室
保管温度	室温

14.3 使用動物

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

4 週齢の雄ラットを 55 匹入手し、1 ケージあたり 5 匹の群飼育で入荷 6 日後まで検疫・馴化を行った。さらに、投与開始 1 日前の入荷 7 日後まで馴化し、すべての動物に異常がみられなかったため、当日測定した体重を用いて体重層別無作為抽出法で群分けし、51 匹を試験に使用した。群分け後は投与開始まで個別飼育で馴化した。群分けにより外れた動物は試験から除外した。また、受入れから投与開始までは、一般状態及び排泄物を毎日 1 回以上観察した。

動物は、群分け前は尾部へ油性インクを塗布し、群分け後は耳鉤を付けて識別した。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133.6～155.5g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3）に収容した。温度及び相対湿度の実測値は、それぞれ22.0～23.7°C及び49.9～63.4%であった。

ケージは、群分け前はステンレス製金網床ケージ（W260×D380×H180mm）、群分け後はステンレス製金網床ケージ（W165×D300×H150mm）を使用した。

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

飼料は固型飼料MF（ロット番号110705及び110906、オリエンタル酵母工業）を、飲料水は日田市上水道水に給水末端での塩素濃度が3～5ppm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）したものを作成し、それを使用した。

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「*o*-Nitroanisole 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 P12-0094、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、300 及び 600 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 日後に血液学的検査、剖検及び器官重量測定を行った。その結果、300 mg/kg 以上の群で自発運動低下、肝臓の重量高値及び腫大、600 mg/kg 群で呼吸数減少、軟便、体重低値、赤血球数及びヘモグロビン濃度の低値、網状赤血球数比率及び白血球数の高値、脾臓の重量高値及び黒色化が認められた。600 mg/kg 群でみられた体重低値及び貧血は軽度であったものの、投与期間の後半に毒性症状の発現がみられ、肝臓重量が著しい高値を示したことから、600 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 400 mg/kg/day を高用量とし、低用量として 80 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)	80	5	1.60 4 (18 - 21)
	低用量 (7 日間投与)	80	5	1.60 4 (22 - 25)
	低用量 (14 日間投与)	80	5	1.60 4 (26 - 29)
	低用量 (28 日間投与)	80	5	1.60 5 (30 - 34)
	高用量 (1 回投与)	400	5	8.00 4 (35 - 38)
	高用量 (7 日間投与)	400	5	8.00 4 (39 - 42)
	高用量 (14 日間投与)	400	5	8.00 4 (43 - 46)
	高用量 (28 日間投与)	400	5	8.00 5 (47 - 51)

15.3 投与液

a) 被験物質液の調製及び保管

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 8.00 w/v% の被験物質液を調製した。さらに、8.00 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、1.60 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 7~14 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蓋付きプラスチック容器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「o-Nitroanisole 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 X02-0250、非 GLP 試験）で、20.0 及び 0.200 w/v% の被験物質液の冷所保管での安定性を、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて確認した。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、20.0 及び 0.200 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 (%)
20.0	19.6	19.5	99.5
0.200	0.201	0.210	104

c) 投与に用いる被験物質液の濃度確認

初回に調製した 8.00 及び 1.60 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 X02-0250）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、HPLC を用いて被験物質濃度を測定した。測定した被験物質濃度が設定値に対し 100±10% 以内であったため、適切に調製できたと判定して投与に用いた。

初回に調製した被験物質液の被験物質濃度確認結果

設定濃度 (w/v%)	調製直後 測定濃度 (w/v%)	対設定値 (%)
8.00	7.83	97.9
1.60	1.61	101

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 13:20～15:01 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 22 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（マイティス）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は認められなかつたため、低用量群については検査を行わなかつた。

項目	方 法	機器
尿量 (Urine volume)	メスシリンドラーによる計量	—
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)、CO₂/O₂混合ガス麻酔 (CO₂:O₂ 混合比=4:1) 下で腹部大動脈から次表のとおり採血し、検査試料を作製した。サテライト群については血漿の試料作製は行わなかつた。

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 G959、シスメックス) 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ハインツ小体比率、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、網状赤血球数比率及び白血球百分率について機器測定できたため、ハインツ小体比率測定以外の血液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)	シアノメトヘモグロビン法	
ヘマトクリット値 (Ht)	$\frac{RBC \times MCV}{10^3}$	C
平均赤血球容積 (MCV)	暗視野板法	
平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)	$\frac{Hb}{RBC} \times 10^3$	
平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)	$\frac{Hb}{RBC \times MCV} \times 10^5$	
血小板数 (Platelet)	暗視野板法	
網状赤血球数比率 (Reticulo)	RNA 染色法	
ハインツ小体比率 (Hein-B)	ブリリアントグリーン染色	D
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) 单球 (Mono) 、 大型非染色球 (LUC)	フローサイトメトリー法	C
プロトロンビン時間 (PT)	粘度変化感知方式	
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	E

検査試料 C には全血、D には全血を用いた塗抹標本、E 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: 生物顕微鏡 (オリンパス、ニコン)

E: 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 fosfotransférase、尿素窒素、クレアチニン及び総ビリルビンを測定し、その他の項目は測定しなかった。

項目	方 法	機器
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)	UV 法 JSCC 標準化対応法	F
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 fosfotransférase (ALP)	p-Nitrophenyl phosphate 法	
コリンエステラーゼ (ChE)	Butyrylthiocholine iodide 法	
γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)	L-γ-glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide 法	
総コレステロール (T-Chol)	COD·ESPAS 法	
トリグリセリド (TG)	GPO·ESPAS グリセロール消去法	
尿素窒素 (BUN)	Urease · GIDH 法	
クレアチニン (Creatinine)	Creatininase · F-DAOS 法	
総蛋白 (T-Protein)	Biuret 法	
アルブミン (Albumin)	Bromocresol green 法	—
A/G 比 (A/G ratio)	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	F
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	G
塩素 (Cl)	MO 膜法	

使用機器 F: 生化学自動分析装置 7170 形 (日立製作所)

G: 電解質分析装置 PVA-EX II (A&T)

15.12 病理学的検査

a) 剖 検

各試験群について最終投与日の翌日のいずれも採血後に、動物を腹部大動脈から放血して安樂死させ、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	頸下腺、胃、腸（十二指腸から直腸、パイエル板を含む）、脾臓、肝臓
心・血管系	心臓
泌尿器系	腎臓、膀胱
生殖器系	精巣、精巣上体、腹葉前立腺、背側葉前立腺、精嚢（凝固腺を含む）
神経系	脳（大脳、小脳及び橋を含む）、脊髄、坐骨神経
造血器系	骨髓（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® (Ambion, Inc.) に浸漬させた。右葉は氷冷後、-80°C で保存した。外側左葉の遺伝子発現量解析用部位の採取後の残り部分及び残りの葉を 10% 中性緩衝ホルマリン液で固定した。

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

精巣上体は、重量を測定後、左右とも変法デビットソン液で固定した。

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

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

大腿骨は、左側を膝関節から大腿骨頭付近まで採取した。サテライト群については、採取した大腿骨の両端を切除し、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。28 日間投与群については、採取した大腿骨の両端を切除後、RNAlater 5 mL で骨髄を洗い出し、70 μm のメッシュ

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*RNAlater*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脾臓について、高用量群で被験物質の投与に関連した変化が疑われたため、それぞれ低用量群についても病理組織学的検査を行った。

(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、肝臓及び脾臓については、高用量群で被験物質の投与に関連した変化が疑われたため、低用量群についても病理組織学的検査を行った。さらに、脾臓について、高用量群のHE染色標本において赤脾髄に褐色色素の増加がみられ、ヘモジデリンの沈着が疑われたため、対照群の2例（No. 13及び17）、低用量群の2例（No. 31及び34）及び高用量群の2例（No. 50及び51）についてベルリン青染色による検査を行った。

15.13 統計学的方法

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

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

投与時刻について、試験計画書では、「投与は 13:00～15:00 の間に行う」と記載していたが、2011 年 11 月 24 日（投与 2 日目）の投与終了時刻が 15:01 となった。しかしながら、超過時間はわずかに 1 分であり、試験成績への影響はないと考えた。

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は認められなかった。

17. 試験成績

17.1 一般状態 (Table 1、Appendix 1)

400 mg/kg 群では投与 1 日目には異常が認められなかつたが、投与 2 日目以降に流涎が 12 例、投与 4 日目以降に軽度の自発運動低下が 10 例、投与 7 日目以降に黄橙色尿が 11 例、投与 11 及び 13 日目に軽度の呼吸数減少が 2 例、投与 13 日目以降に軟便が 3 例で観察された。80 mg/kg 群では投与 10 日目以降に黄橙色尿が 7 例でみられた。400 mg/kg 群でみられた流涎はいずれも投与後に発現し、投与後 15 分以内に消失したが、1 例 (No. 47) では投与 10 日目の投与直前にも観察された。対照群では異常は認められなかつた。

17.2 詳細な一般状態 (Table 2、Appendix 2)

400 mg/kg 群で投与 3 週目に排糞回数の有意な高値がみられたが、排尿回数では被験物質投与群に有意な変動は認められず、他の詳細観察項目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つた。

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

被験物質投与群で握力及び自発運動量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つた。

17.4 体 重 (Fig. 1、Table 6、Appendix 6)

400 mg/kg 群で投与 21 日目に低値傾向（対照群の 89.4%）及び投与 28 日目に有意な低値（86.1%）が認められた。80 mg/kg 群では有意な変動は認められなかつた。

17.5 摂餌量 (Fig. 2、Table 7、Appendix 7)

400 mg/kg 群で投与 3 日目に有意な低値（対照群の 80.9%）がみられたが、その後は有意な変動は認められなかつた。80 mg/kg 群では有意な変動は認められなかつた。

17.6 尿検査 (Table 8、Appendix 8)

400 mg/kg 群で尿量の有意な高値及び尿浸透圧の有意な低値がみられた。80 mg/kg 群及び対照群に異常は認められなかつた。

17.7 血液検査

a) 血液学的検査 (Table 9、Appendix 9)

1 回投与群において、80 及び 400 mg/kg 群で網状赤血球数比率の有意な高値及び白血球数の有意な低値がみられた。

7 日間投与群において、400 mg/kg 群で MCHC の有意な低値並びに網状赤血球数比率及び白血球数の有意な高値がみられた。80 mg/kg 群では有意な変動は認められなかつた。

14 日間投与群において、400 mg/kg 群で MCHC の有意な低値、網状赤血球数比率の有意な高値及び白血球数の高値傾向が認められたほか、好中球比率及び単球比率の有意な高値並びにリンパ球比率の有意な低値がみられた。80 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、400 mg/kg 群で赤血球数及びMCHC の有意な低値、MCV 及び網状赤血球数比率の有意な高値並びに白血球数の高値傾向が認められた。80 mg/kg 群では大型非染色球比率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。また、いずれの群においてもハインツ小体の出現は認められなかつた。

b) 血液生化学的検査 (Table 10、Appendix 10)

1回投与群において、400 mg/kg 群でALT 及び総ビリルビンの有意な高値がみられた。80 mg/kg 群では有意な変動は認められなかつた。

7日間投与群において、400 mg/kg 群でALT、BUN 及び総ビリルビンの有意な高値が認められた。80 mg/kg 群では有意な変動は認められなかつた。

14日間投与群において、400 mg/kg 群でALT 及び総ビリルビンの有意な高値が認められた。80 mg/kg 群では総ビリルビンの有意な低値がみられたが、用量との関連性が認められないことから偶発的変動と考えた。

28日間投与群において、400 mg/kg 群でALT 及びカリウムの有意な高値が認められた。80 mg/kg 群ではBUN の有意な高値がみられたが、用量との関連性が認められないことから偶発的変動と考えた。

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、400 mg/kg 群で肝臓の絶対及び相対重量の有意な高値（対照群の121.4%及び117.7%）、下垂体の絶対及び相対重量の有意な高値（対照群の120.1%及び116.3%）がみられた。80 mg/kg 群では有意な変動は認められなかつた。

7日間投与群において、400 mg/kg 群で肝臓の絶対及び相対重量の有意な高値（対照群の135.1%及び139.6%）並びに80 mg/kg 群で肝臓の相対重量の有意な高値（対照群の109.9%）が認められた。このほか、80 mg/kg 群で腹葉前立腺の絶対及び相対重量の有意な高値がみられたが、用量との関連性が明らかで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、400 mg/kg 群で肝臓の絶対及び相対重量の有意な高値（対照群の144.7%及び145.9%）並びに脾臓の絶対及び相対重量の有意な高値（対照群の178.4%及び181.8%）が認められたほか、甲状腺の相対重量の有意な高値（対照群の113.6%）がみられた。80 mg/kg 群では有意な変動は認められなかつた。

28日間投与群において、400 mg/kg 群で肝臓の相対重量の有意な高値（対照群の136.7%）及び脾臓の相対重量の有意な高値（対照群の159.2%）が認められた。このほか、背側葉前立腺、脳及び下垂体の絶対重量の有意な低値がみられ、解剖日体重が有意な低値（対照群の84.5%）を示した。80 mg/kg 群では甲状腺の絶対重量の有意な高値がみられた。また、80 及び 400 mg/kg 群で右側精巣上体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。

b) 割 検 (Table 13、Appendix 13)

1回投与群において、400 mg/kg 群で肝臓の腫大が 4 例中 1 例に認められた。80 mg/kg 群及び対照群では異常は認められなかった。

7 日間投与群において、400 mg/kg 群で肝臓の腫大及び脾臓の黒色化が 4 例全例に認められた。対照群では 1 例で右側腎臓の腎盂拡張がみられた。80 mg/kg 群では異常は認められなかった。

14 日間投与群において、400 mg/kg 群で肝臓の腫大及び脾臓の黒色化が 4 例全例、脾臓の腫大が 3 例に認められた。80 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、400 mg/kg 群で肝臓の腫大及び脾臓の黒色化が 5 例全例、脾臓の腫大が 4 例に認められたほか、下垂体の囊胞が 1 例でみられた。下垂体の囊胞は 80 mg/kg 群でも 1 例にみられた。対照群では異常は認められなかった。

c) 病理組織学的検査 (Table 14、Appendix 13)

1回投与群において、400 mg/kg 群で肝臓に小葉周辺性肝細胞肥大(軽度)が 4 例全例、小葉周辺性肝細胞くもり硝子変性(軽度)が 2 例認められた。80 mg/kg 群及び対照群では異常は認められなかった。

7 日間投与群において、400 mg/kg 群で肝臓にびまん性肝細胞くもり硝子変性(軽度)及びびまん性肝細胞肥大(軽度)が 4 例全例、限局性肝細胞壊死(軽度)が 2 例で認められた。また、脾臓ではうつ血(軽度)が 4 例全例に認められた。80 mg/kg 群では肝臓に限局性肝細胞壊死(軽度)が 1 例みられた。対照群では肉眼的に右側腎臓の腎盂拡張がみられた 1 例で中等度の腎盂拡張が確認された。

14 日間投与群において、400 mg/kg 群で肝臓にびまん性肝細胞くもり硝子変性(軽度～中等度)及びびまん性肝細胞肥大(軽度～中等度)が 4 例全例で認められた。脾臓ではうつ血(中等度)が 4 例全例、ヘモジデリン沈着(軽度)が 3 例に認められたほか、被膜炎(軽度)が 2 例でみられた。80 mg/kg 群では肝臓にびまん性肝細胞くもり硝子変性(軽度)及びびまん性肝細胞肥大(軽度)が 4 例中 1 例に認められ、脾臓のうつ血(軽度)も 1 例でみられた。対照群では異常は認められなかった。

28 日間投与群において、400 mg/kg 群で肝臓に小葉中心性肝細胞くもり硝子変性(軽度～中等度)及び小葉中心性肝細胞肥大(軽度～中等度)が 5 例中 4 例、びまん性肝細胞くもり硝子変性(中等度)及びびまん性肝細胞肥大(中等度)が 1 例で認められたほか、小肉芽腫(軽度)が 1 例みられた。また、脾臓ではうつ血(軽度～中等度)及びヘモジデリン沈着(軽度)が 5 例全例、髄外造血亢進(軽度)が 2 例に認められた。なお、器官重量に変動がみられた背側葉前立腺及び脳では異常は認められなかった。80 mg/kg 群及び対照群では異常は認められなかった。

なお、対照群、80 及び 400 mg/kg 群の各 2 例について実施した脾臓のベルリン青染色による検査の結果、対照群及び 80 mg/kg 群では陽性物質が認められなかつたが、400 mg/kg 群では赤脾臓に陽性物質が認められ、褐色色素がヘモジデリンであることが確認された。

18. 考 察

被験物質は芳香族アミンの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良性及び悪性の膀胱腫瘍、腎臓の移行上皮腫瘍、良性及び悪性の大腸腫瘍並びに単核球性白血病、マウスの雄において良性及び悪性の肝細胞腫瘍、マウスの雌において肝臓腫瘍(肝細胞腺腫)の発生率が増加したことが報告されている(NTP, 1993)。また、被験物質投与に関連してラットの雄で腎症の重症化並びに尿細管上皮の限局性過形成及び前胃潰瘍の発生率の増加、雌雄で膀胱の移行上皮過形成、前胃の限局性過形成及び腎孟の移行上皮過形成の発生率の増加がみられている(NTP, 1993)。本試験においては被験物質投与により主に肝臓、血液及び脾臓への影響が認められた。

肝臓に対する影響として、400 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ALTの高値並びに肝細胞障害又は胆汁うっ滯を示す総ビリルビンの高値がみられた。病理学的検査においては、1回投与後から肝臓の絶対及び相対重量の高値並びに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及びくもり硝子変性、7及び14日間投与後に軽度～中等度のびまん性肝細胞肥大及びくもり硝子変性、28日間投与後に軽度～中等度の小葉中心性肝細胞肥大及びくもり硝子変性、中等度のびまん性肝細胞肥大及びくもり硝子変性が認められた。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障害の領域が変化していったと考えられた。80 mg/kg群で7日間投与後にみられた肝臓の相対重量の高値並びに14日間投与後にみられた軽度のびまん性肝細胞肥大及びくもり硝子変性も400 mg/kg群と同様に被験物質投与に関連した変化と考えた。なお、14日間投与後に400 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である可能性が考えられたが、一過性の変化であることから、被験物質投与とは関係のない変化と判断した。

血液に対する影響として、400 mg/kg群において、28日間投与後の血液学的検査で赤血球数の低値が認められ、MCHCの低値及びMCVの高値もみられたことから、軽度な大球性貧血が生じていると考えられた。MCHCの低値は7日間投与後から認められており、投与期間の初期から血液への影響が発現したと考えられた。貧血の発現機序としては、血液生化学的検査及び病理学的検査において、赤血球の変化及び破壊亢進を示唆する種々の変化(1回投与後以降に総ビリルビンの高値、7日間投与後以降に脾臓の黒色化及びうっ血、14日間投与後以降に脾臓の腫大及びヘモジデリン沈着、28日間投与後にカリウムの高値)がみられたことから、ハイツツ小体の出現は確認されなかったものの、他の芳香族アミンと同様にメトヘモグロビン形成により脾臓での溶血が亢進した(Hejtmancik et al., 2002; Khan et al., 1993; Stefanski et al., 1990; 藤谷ら, 2004)ものと考えた。これに対し、400 mg/kg群で7日間投与後以降に認められた網状赤血球数比率及び白血球数の高値、28日間投与後に認められた脾臓の髓外造血亢進は、上記の軽度な溶血性貧血への反応性変化と考えた。また、400 mg/kg群で14日間投与後以降に認められた脾臓重量の高値は、主にうっ血及びヘモジデリン沈着を反映した変化と考えられた。なお、1回投与群でみられた網状赤血球数比率の高値については、

前赤芽球から成熟赤血球の形成には4日間を要するとされる（伊東, 1994）ことから、被験物質投与とは関係のない生理的変動と考えられた。

組織へのヘモジデリン沈着については、構造式中にメタクロロアニリンを有する化合物の13週間反復投与実験において回復困難な所見であることが報告されている（藤谷ら, 2004）。より長期の毒性試験では脾臓の線維化も回復困難な所見として認められ、細胞内に過剰に沈着したヘモジデリンによりマクロファージが崩壊し、放出された鉄イオンや毒性物質又はその代謝物が線維化を引き起こすと考えられている（Stefanski et al., 1990）。アニリンについては過剰な鉄イオンと活性酸素の産生が発がん性を含む脾臓毒性に関係していると考えられている（Khan et al., 1993; Ma et al., 2008）が、本試験においては14日間投与群で脾臓に被膜炎がみられたものの28日間投与群では線維化病変は認められておらず、鉄イオンの放出は生じていないと推察した。

被験物質については前述のとおり、膀胱及び腎臓での腫瘍発生が報告されている。泌尿器系への影響として、本試験においては、投与期間中に80及び400mg/kg群で黄橙色尿が観察され、28日間投与後の尿検査で400mg/kg群での尿量の高値及び尿浸透圧の低値がみられた。被験物質又はその代謝物の色に起因したと考えられる尿の着色がみられたことから、被験物質は尿中へ排泄されることが推察されたが、血液生化学的検査及び病理学的検査では泌尿器に被験物質投与と関連した変化は認められず、尿量の高値及び尿浸透圧の低値の毒性学的意義は不明である。腎臓及び膀胱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400mg/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、肝臓及び血液に対する毒性影響を反映したものと考えられた。また、400mg/kg群で観察された短時間の流涎及び軟便は、被験物質の消化管粘膜への刺激性による影響と考えられたが、病理学的検査では胃及び腸に異常は認められなかった。このほか、28日間投与群の400mg/kg群で背側葉前立腺、脳及び下垂体の絶対重量の低値がみられたが、解剖日体重が低値であり、病理組織学的検査を行わなかっ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。

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、血液及び脾臓に毒性影響が認められ、泌尿器系及び消化管への影響もみられたが、その他の消化器系、呼吸器系、心・血管系、生殖器系、神経系、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

- Hejtmancik MR, Trela BA, Kurtz PJ, Persing RL, Ryan MJ, Yarrington JT, Chhabra RS (2002) Comparative gavage subchronic toxicity studies of *o*-chloroaniline and *m*-chloroaniline in F344 rats and B6C3F₁ mice. *Toxicol Sci*, 69, 234-243.
- Khan MF, Kaphalia BS, Boor PJ, Ansari GAS (1993) Subchronic toxicity of aniline hydrochloride in rats. *Arch Environ Contam Toxicol*, 24, 368-374.
- Ma H, Wang J, Abdel-Rahman SZ, Boor PJ, Khan MF (2008) Oxidative DNA damage and its repair in rat spleen following subchronic exposure to aniline. *Toxicol Appl Pharmacol*, 233, 247-253.
- NTP (1993) Toxicology and carcinogenesis studies of *o*-nitroanisole (CAS No. 91-23-6) in F344 rats and B6C3F₁ mice (feed studies). NTP TR 416.
- Stefanski SA, Elwell MR, Stromberg PC (1990) Spleen, Lymph nodes, and Thymus. In "Pathology of the Fischer Rat", Boorman GA, Eustis SL, Elwell MR, Montgomery CA, Jr, Mackenzie WF (eds.), Academic Press, Inc., San Diego, California, 382-383.
- 伊東信行編 (1994) III. 標的器官の毒性病理(2), 血液及び造血器系. In 「最新毒性病理学」, 中山書店, 東京, 263.
- 藤谷知子, 多田幸恵, 矢野範男, 湯澤勝廣, 長澤明道, 小縣昭夫 (2004) 除草剤クロルプロファムによる溶血性貧血と脾臓における病理学的变化の可逆性. 東京健安研セ年報, 55, 319-326.

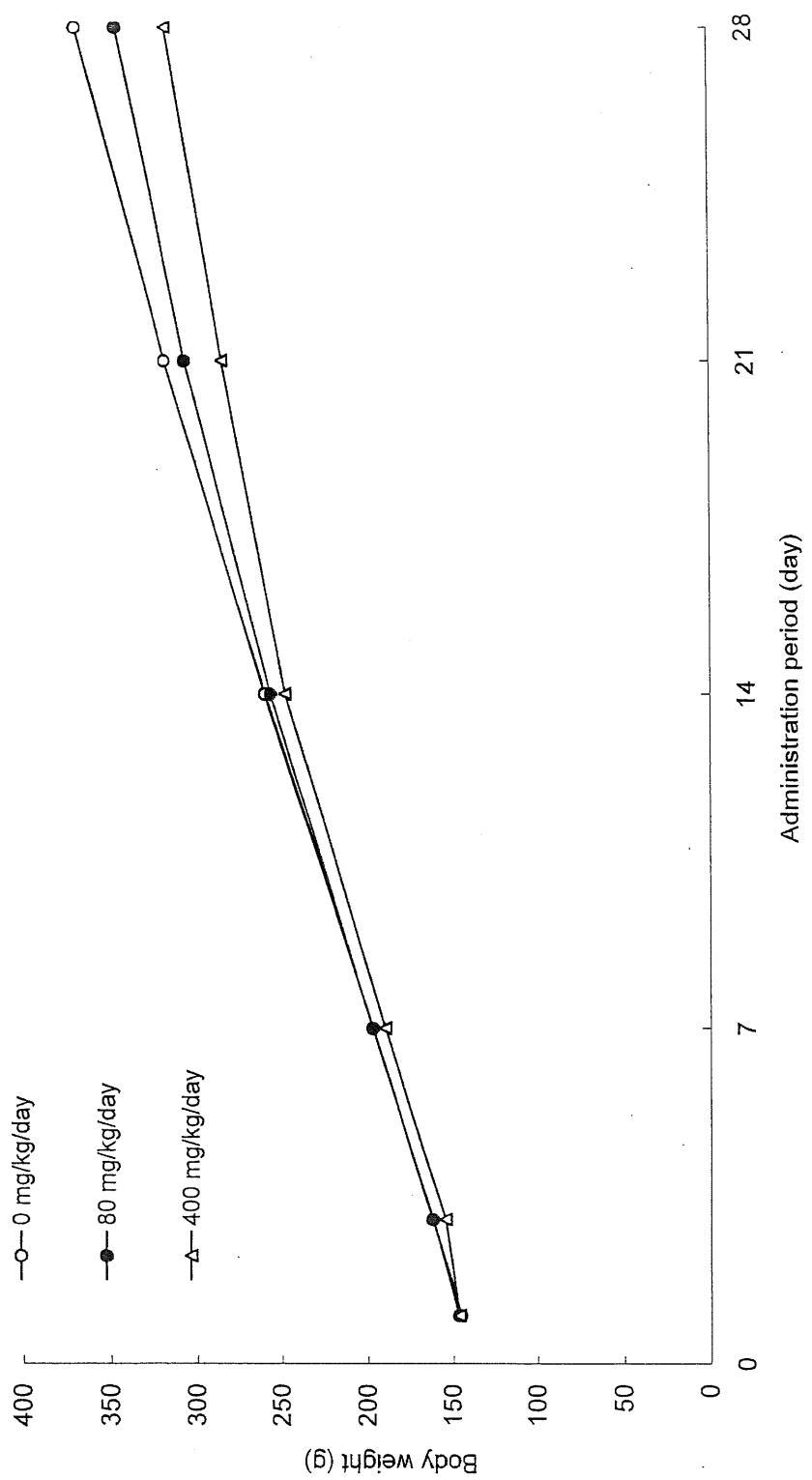


Fig. 1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Body weights: Male

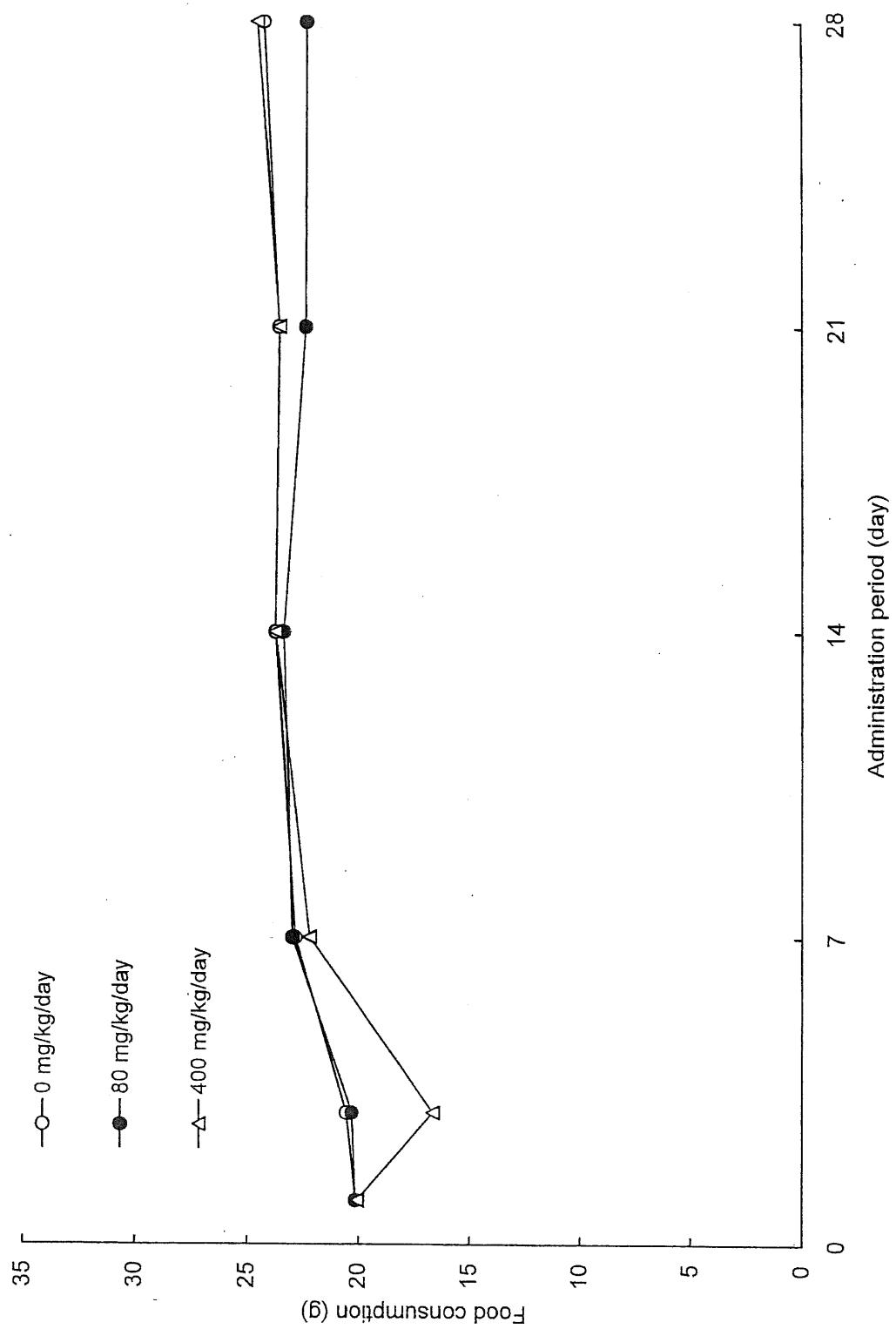


Fig. 2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Food consumption: Male

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

Sex	Signs	Administration period			
		mg/kg/day	0	80	400
Male		ss	ss	ss	
		17 ^{a)}	17	17	
No abnormalities detected		17	10	4	
Yellow-orange urine			7	11	
Salivation				12	
Decreased spontaneous locomotion				10	
Decreased respiratory rate				2	
Soft stool				3	

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

Lacration	
-	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	Ease of removal					Removal from cage		
				-2	-1	0	+1	+2	0	+1	+2
Predosing		0	5	0	0	5	0	0	4	1	0
		80	5	0	0	4	1	0	4	1	0
		400	5	0	0	3	2	0	3	2	0
Male	week 1	0	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		80	5	0	0	5	0	0	4	1	0
		400	5	0	0	5	0	0	4	1	0
	week 2	0	5	0	0	5	0	0	4	1	0
		80	5	0	1	4	0	0	5	0	0
		400	5	0	0	5	0	0	3	2	0
	week 3	0	5	0	1	4	0	0	5	0	0
		80	5	0	0	5	0	0	3	2	0
		400	5	0	1	4	0	0	4	1	0
	week 4	0	5	0	1	4	0	0	5	0	0
		80	5	0	0	5	0	0	3	2	0
		400	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	-	+	-	+	
Male	Predosing	0	5	0	5	0	5	0	5	0	
		80	5	0	5	0	5	0	5	0	
		400	5	0	5	0	5	0	5	0	
	week 1	0	5	0	5	0	5	0	5	0	
		80	5	0	5	0	5	0	5	0	
		400	5	0	5	0	5	0	5	0	
	week 2	0	5	0	5	0	5	0	5	0	
		80	5	0	5	0	5	0	5	0	
		400	5	0	5	0	5	0	5	0	
	week 3	0	5	0	5	0	5	0	5	0	
		80	5	0	5	0	5	0	5	0	
		400	5	0	5	0	5	0	5	0	
	week 4	0	5	0	5	0	5	0	5	0	
		80	5	0	5	0	5	0	5	0	
		400	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	
				-		+		-		-	
Predosing		0	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		80	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		400	5	5	0	5	0	5	0	5	0
week 1		0	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		80	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		400	5	5	0	5	0	5	0	5	0
Male	week 2	0	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		80	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		400	5	5	0	5	0	5	0	5	0
week 3		0	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		80	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		400	5	5	0	5	0	5	0	5	0
week 4		0	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		80	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		400	5	5	0	5	0	5	0	5	0

Table 2-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Dose (mg/kg/day)	Number of animals	Handling observations					
				Cyanosis		Lacrimation		Exophthalmos	
				-	+	-	+	-	+
Male	Predosing	0	5	5	0	5	0	5	0
		80	5	5	0	5	0	5	0
		400	5	5	0	5	0	5	0
	week 1	0	5	5	0	5	0	5	0
		80	5	5	0	5	0	5	0
		400	5	5	0	5	0	5	0
	week 2	0	5	5	0	5	0	5	0
		80	5	5	0	5	0	5	0
		400	5	5	0	5	0	5	0
	week 3	0	5	5	0	5	0	5	0
		80	5	5	0	5	0	5	0
		400	5	5	0	5	0	5	0
	week 4	0	5	5	0	5	0	5	0
		80	5	5	0	5	0	5	0
		400	5	5	0	5	0	5	0

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

Sex	Period	Dose (mg/kg/day)	Number of animals	Handling observations						
				Pupillary size			Salivation		Secretion	
				-1	0	+1	-	+	-	+
Male	Predosing	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		80	5	0	5	0	5	0	5	0
		400	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 1	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		80	5	0	5	0	5	0	5	0
		400	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 2	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		80	5	0	5	0	5	0	5	0
		400	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 3	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		80	5	0	5	0	5	0	5	0
		400	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 4	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		80	5	0	5	0	5	0	5	0
		400	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
Predosing		0	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		80	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		400	5	5	0	0	0	0	5	0	0
week 1		0	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		80	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		400	5	5	0	0	0	0	5	0	0
Male	week 2	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		80	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		400	5	5	0	0	0	0	5	0	0
week 3		0	5	5	0	0	0	0	4	1	0
		80	5	5	0	0	0	2	3	0	0
		400	5	5	0	0	0	1	4	0	0
week 4		0	5	5	0	0	0	0	4	1	0
		80	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		400	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
		80	5	5	0	0	0	5	0
		400	5	5	0	0	0	5	0
Male	week 1	0	5	5	0	0	0	5	0
		80	5	5	0	0	0	5	0
		400	5	5	0	0	0	5	0
	week 2	0	5	5	0	0	0	5	0
		80	5	5	0	0	0	5	0
		400	5	5	0	0	0	5	0
	week 3	0	5	5	0	0	0	5	0
		80	5	5	0	0	0	5	0
		400	5	5	0	0	0	5	0
	week 4	0	5	5	0	0	0	5	0
		80	5	5	0	0	0	5	0
		400	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
		80	5	5	0	0	0	0
		400	5	5	0	0	0	0
	week 1	0	5	5	0	0	0	0
		80	5	5	0	0	0	0
		400	5	5	0	0	0	0
	week 2	0	5	5	0	0	0	0
		80	5	5	0	0	0	0
		400	5	5	0	0	0	0
	week 3	0	5	5	0	0	0	0
		80	5	5	0	0	0	0
		400	5	5	0	0	0	0
	week 4	0	5	5	0	0	0	0
		80	5	5	0	0	0	0
		400	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) ^{a)}	Urination (count/min) ^{a)}
				0	+1	+2	+3		
Male	Predosing	0	5	5	0	0	0	0.4 ±0.89	2.0 ±1.87
		80	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.6 ±0.89
		400	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	1.6 ±2.51
	week 1	0	5	5	0	0	0	0.6 ±0.89	0.6 ±0.89
		80	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.2 ±0.45
		400	5	5	0	0	0	1.2 ±1.30	1.4 ±1.52
	week 2	0	5	5	0	0	0	0.2 ±0.45	1.8 ±3.49
		80	5	5	0	0	0	0.2 ±0.45	2.2 ±4.38
		400	5	5	0	0	0	1.2 ±1.64	4.0 ±3.54
	week 3	0	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.4 ±0.89
		80	5	5	0	0	0	0.6 ±1.34	0.6 ±1.34
		400	5	5	0	0	0	1.4 ±0.89 *	2.4 ±2.88
	week 4	0	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.2 ±0.45
		80	5	5	0	0	0	0.2 ±0.45	1.0 ±1.73
		400	5	5	0	0	0	0.4 ±0.89	0.6 ±0.89

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	H
Male	Predosing	0	5	5	0	0	0	0
		80	5	5	0	0	0	0
		400	5	5	0	0	0	0
	week 1	0	5	5	0	0	0	0
		80	5	5	0	0	0	0
		400	5	5	0	0	0	0
	week 2	0	5	5	0	0	0	0
		80	5	5	0	0	0	0
		400	5	5	0	0	0	0
	week 3	0	5	5	0	0	0	0
		80	5	5	0	0	0	0
		400	5	5	0	0	0	0
	week 4	0	5	5	0	0	0	0
		80	5	5	0	0	0	0
		400	5	5	0	0	0	0

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

Sex	Period	Dose (mg/kg/day)	Number of animals	Observations in arena								
				-	S	B	C	R	W	V	ST	T
Male	Predosing	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		80	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		400	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 1	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		80	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		400	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 2	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		80	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		400	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 3	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		80	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		400	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 4	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		80	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		400	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
		80	5	0	5	0	0	5	0
		400	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
		80	5	0	5	0	5	0	5	0
		400	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	432 ±34	430 ±37
		80	5	439 ±36	419 ±23
		400	5	417 ±53	416 ±25

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	
Male	week 4	0	5	164	48	28	10	8	23	281
				±71	±14	±26	±16	±12	±35	±117
		80	5	88	65	31	18	19	12	232
		400	5	112	71	42	31	26	27	310
				±60	±67	±49	±58	±34	±34	±219

Mean ±S.D.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

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

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

	Dose (mg/kg/day)	0	80	400
Administration period	1	144.89 ±5.88 (17)	146.61 ±5.14 (17)	146.25 ±4.97 (17)
	3	161.88 ±6.47 (13)	161.58 ±6.01 (13)	154.58 ±11.37 (13)
	7	196.65 ±8.48 (13)	197.08 ±9.10 (13)	189.62 ±13.80 (13)
	14	259.76 ±15.21 (9)	256.31 ±13.57 (9)	247.70 ±23.43 (9)
	21	318.06 ±27.51 (5)	306.16 ±23.57 (5)	284.34 ±26.19 (5)
	28	367.82 ±31.48 (5)	345.30 ±32.33 (5)	316.78 * ±30.30 (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 B10-0094
 Summary of food consumption (g/rat/day) : male

Sex	Dose (mg/kg/day)	0	80	400
Administration period	1	20.14 ± 1.84 (13)	20.15 ± 1.99 (13)	20.06 ± 1.95 (13)
	3	20.57 ± 1.34 (13)	20.32 ± 1.58 (13)	16.64 ** ± 3.81 (13)
	7	22.85 ± 1.51 (13)	23.00 ± 1.46 (13)	22.21 ± 2.20 (13)
	14	23.76 ± 1.94 (9)	23.38 ± 1.55 (9)	23.77 ± 2.72 (9)
	21	23.58 ± 2.79 (5)	22.40 ± 2.90 (5)	23.57 ± 2.34 (5)
	28	24.22 ± 2.77 (5)	22.32 ± 2.81 (5)	24.52 ± 1.94 (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	80	400
Urine volume (mL)		5.8 ±2.6 (5)	7.8 ±3.4 (5)	29.4 ** ±3.4 (5)
Uosm (mOsm/L)		1398.4 ±451.3 (5)	1151.2 ±647.1 (5)	321.6 ** ±51.5 (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 B-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of urinalyses: Male

B10-0094

Items	Group	Twenty-eight-day treatment			
		Dose (mg/kg/day)	0	80	400
No. of animals			5	5	5
Color					
Y		2	0	0	
YB		3	4	5	
B		0	1	0	
Turbidity					
Clear		5	5	5	
pH					
6.0		3	3	2	
6.5		2	2	2	
7.0		0	0	1	
Protein					
-		0	0	2	
±		1	3	3	
1+		4	2	0	
Glucose					
-		5	5	5	
Ketones					
-		0	2	5	
±		3	0	0	
1+		2	3	0	
Occult blood					
-		5	5	5	

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

Table 8-3

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

B10-0094

Items	Group	Twenty-eight-day treatment		
		Dose (mg/kg/day)	0	80
	No. of animals	5	0	5
Urinaly sediment				
Red blood cells ^{a)}	0	5	—	5
White blood cells ^{a)}	0	5	—	5
Epithelial cells ^{a)}	0	5	—	5
Casts ^{b)}	0	5	—	5
Crystals ^{c)}	-	0	—	2
	±	3	—	3
	1+	2	—	0

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

—:Not examined.

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	80	400
RBC	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	727.8 ± 23.8 (4)	747.0 ± 57.7 (4)	746.8 ± 59.4 (4)
Hb	(g/dL)	14.68 ± 0.74 (4)	15.30 ± 0.88 (4)	15.40 ± 1.32 (4)
Ht	(%)	48.40 ± 2.47 (4)	50.75 ± 2.85 (4)	51.90 ± 3.65 (4)
MCV	(fL)	66.53 ± 1.36 (4)	67.95 ± 2.26 (4)	69.55 ± 2.05 (4)
MCH	(pg)	20.18 ± 0.46 (4)	20.55 ± 0.64 (4)	20.63 ± 0.75 (4)
MCHC	(g/dL)	30.33 ± 0.26 (4)	30.23 ± 0.17 (4)	29.63 ± 0.62 (4)
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	140.68 ± 13.02 (4)	125.65 ± 11.26 (4)	138.20 ± 26.36 (4)
Reticulo	(%)	10.33 ± 1.35 (4)	12.95 * ± 0.76 (4)	12.43 * ± 0.90 (4)
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	118.53 ± 18.11 (4)	86.85 * ± 8.38 (4)	89.28 * ± 13.34 (4)
Differentiation of leukocyte				
Neutro	(%)	10.08 ± 5.31 (4)	11.98 ± 5.45 (4)	13.48 ± 3.45 (4)
Lymph	(%)	84.23 ± 6.82 (4)	83.68 ± 5.98 (4)	82.05 ± 3.47 (4)
Eosino	(%)	0.25 ± 0.13 (4)	0.33 ± 0.22 (4)	0.30 ± 0.18 (4)
Baso	(%)	1.28 ± 0.34 (4)	0.80 ± 0.55 (4)	0.85 ± 0.30 (4)
Mono	(%)	2.55 ± 1.05 (4)	1.93 ± 0.50 (4)	1.78 ± 0.71 (4)
LUC	(%)	1.63 ± 0.30 (4)	1.33 ± 0.41 (4)	1.50 ± 0.74 (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	80	400
RBC	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	766.8 ± 42.9 (4)	710.8 ± 23.6 (4)	745.5 ± 27.6 (4)
Hb	(g/dL)	15.50 ± 0.80 (4)	14.65 ± 0.24 (4)	14.88 ± 0.68 (4)
Ht	(%)	50.75 ± 3.02 (4)	48.10 ± 0.86 (4)	50.45 ± 1.56 (4)
MCV	(fL)	66.23 ± 1.93 (4)	67.70 ± 1.90 (4)	67.70 ± 1.44 (4)
MCH	(pg)	20.25 ± 0.58 (4)	20.63 ± 0.46 (4)	19.95 ± 0.48 (4)
MCHC	(g/dL)	30.58 ± 0.28 (4)	30.48 ± 0.25 (4)	29.45 ** ± 0.40 (4)
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	120.53 ± 21.25 (4)	120.40 ± 19.38 (4)	134.53 ± 19.07 (4)
Reticulo	(%)	7.15 ± 1.24 (4)	9.05 ± 1.62 (4)	11.78 ** ± 1.35 (4)
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	130.98 ± 14.89 (4)	136.83 ± 5.79 (4)	164.33 * ± 23.17 (4)
Differentiation of leukocyte				
Neutro	(%)	11.18 ± 2.64 (4)	12.03 ± 4.28 (4)	12.38 ± 3.73 (4)
Lymph	(%)	83.95 ± 2.41 (4)	83.23 ± 4.35 (4)	82.75 ± 4.45 (4)
Eosino	(%)	0.60 ± 0.29 (4)	0.43 ± 0.13 (4)	0.43 ± 0.05 (4)
Baso	(%)	1.23 ± 0.57 (4)	0.73 ± 0.34 (4)	1.03 ± 0.22 (4)
Mono	(%)	1.85 ± 0.34 (4)	2.23 ± 0.36 (4)	2.18 ± 0.95 (4)
LUC	(%)	1.15 ± 0.35 (4)	1.43 ± 0.17 (4)	1.25 ± 0.19 (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	80	400
RBC	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	712.8 ± 32.5 (4)	752.8 ± 69.5 (4)	696.0 ± 46.4 (4)
Hb	(g/dL)	14.75 ± 0.57 (4)	14.58 ± 0.68 (4)	14.45 ± 1.02 (4)
Ht	(%)	47.18 ± 1.94 (4)	48.03 ± 3.12 (4)	49.40 ± 3.91 (4)
MCV	(fL)	66.23 ± 2.19 (4)	63.98 ± 1.83 (4)	71.00 ± 3.76 (4)
MCH	(pg)	20.68 ± 0.60 (4)	19.45 ± 0.87 (4)	20.78 ± 1.39 (4)
MCHC	(g/dL)	31.28 ± 0.61 (4)	30.40 ± 0.66 (4)	29.25 ** ± 0.58 (4)
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	125.48 ± 0.79 (4)	137.38 ± 10.28 (4)	130.90 ± 17.41 (4)
Reticulo	(%)	5.73 ± 0.75 (4)	6.38 ± 1.83 (4)	12.75 ** ± 2.55 (4)
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	96.45 ± 18.35 (4)	141.70 ± 42.62 (4)	164.00 ± 55.91 (4)
Differentiation of leukocyte				
Neutro	(%)	9.43 ± 3.78 (4)	10.78 ± 5.99 (4)	19.35 * ± 5.97 (4)
Lymph	(%)	87.33 ± 4.00 (4)	85.45 ± 6.46 (4)	75.43 * ± 6.58 (4)
Eosino	(%)	0.43 ± 0.28 (4)	0.53 ± 0.32 (4)	0.45 ± 0.13 (4)
Baso	(%)	0.40 ± 0.12 (4)	0.68 ± 0.36 (4)	0.63 ± 0.25 (4)
Mono	(%)	1.08 ± 0.50 (4)	1.55 ± 0.72 (4)	2.73 * ± 1.07 (4)
LUC	(%)	1.35 ± 0.17 (4)	1.10 ± 0.14 (4)	1.40 ± 0.61 (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	80	400
RBC	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	802.0 ± 40.0 (5)	776.8 ± 27.3 (5)	746.6 * ± 34.0 (5)
Hb	(g/dL)	15.16 ± 0.80 (5)	14.92 ± 0.54 (5)	14.34 ± 0.32 (5)
Ht	(%)	49.14 ± 2.61 (5)	48.18 ± 1.55 (5)	48.00 ± 1.21 (5)
MCV	(fL)	61.26 ± 2.12 (5)	62.04 ± 1.42 (5)	64.36 * ± 2.19 (5)
MCH	(pg)	18.94 ± 0.64 (5)	19.22 ± 0.36 (5)	19.22 ± 0.87 (5)
MCHC	(g/dL)	30.90 ± 0.45 (5)	30.96 ± 0.36 (5)	29.88 ** ± 0.36 (5)
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	98.92 ± 12.15 (5)	108.90 ± 9.72 (5)	112.54 ± 8.69 (5)
Reticulo	(%)	3.18 ± 0.52 (5)	3.28 ± 0.61 (5)	6.60 ** ± 1.13 (5)
Hein-B	(%)	0.00 ± 0.00 (5)	0.00 ± 0.00 (5)	0.00 ± 0.00 (5)
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	127.62 ± 40.93 (5)	118.64 ± 36.33 (5)	190.24 ± 53.66 (5)
Differentiation of leukocyte				
Neutro	(%)	13.94 ± 6.54 (5)	16.60 ± 5.15 (5)	17.50 ± 5.54 (5)
Lymph	(%)	79.16 ± 7.91 (5)	78.42 ± 5.72 (5)	77.58 ± 5.48 (5)
Eosino	(%)	0.88 ± 0.44 (5)	0.56 ± 0.21 (5)	0.48 ± 0.11 (5)
Baso	(%)	1.02 ± 0.43 (5)	0.60 ± 0.21 (5)	0.94 ± 0.38 (5)
Mono	(%)	2.16 ± 0.67 (5)	2.46 ± 0.27 (5)	1.94 ± 0.76 (5)
LUC	(%)	2.80 ± 1.33 (5)	1.40 * ± 0.23 (5)	1.58 ± 0.73 (5)
PT	(sec)	16.02 ± 1.83 (5)	17.66 ± 5.80 (5)	16.40 ± 3.16 (5)
APTT	(sec)	20.00 ± 4.15 (5)	21.70 ± 3.55 (5)	22.10 ± 3.55 (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	80	400
AST	(IU/L)	95.0 ±11.9 (4)	90.5 ±8.1 (4)	87.5 ±6.6 (4)
ALT	(IU/L)	31.3 ±6.1 (4)	27.5 ±3.9 (4)	39.8 * ±3.3 (4)
ALP	(IU/L)	1065.0 ±232.1 (4)	1012.3 ±58.8 (4)	1168.5 ±187.9 (4)
BUN	(mg/dL)	9.68 ±1.30 (4)	10.68 ±1.45 (4)	12.20 ±3.14 (4)
Creatinine	(mg/dL)	0.115 ±0.010 (4)	0.125 ±0.013 (4)	0.120 ±0.008 (4)
T-Bil	(mg/dL)	0.065 ±0.006 (4)	0.065 ±0.013 (4)	0.098 * ±0.022 (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	80	400
AST	(IU/L)	90.0 ±12.0 (4)	76.3 ±2.1 (4)	86.3 ±10.2 (4)
ALT	(IU/L)	31.3 ±4.0 (4)	25.3 ±2.9 (4)	41.8 * ±6.7 (4)
ALP	(IU/L)	864.5 ±190.3 (4)	846.8 ±106.5 (4)	856.5 ±226.9 (4)
BUN	(mg/dL)	8.28 ±1.88 (4)	9.05 ±0.56 (4)	10.80 * ±0.69 (4)
Creatinine	(mg/dL)	0.150 ±0.016 (4)	0.160 ±0.008 (4)	0.160 ±0.012 (4)
T-Bil	(mg/dL)	0.073 ±0.010 (4)	0.075 ±0.006 (4)	0.105 * ±0.025 (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	80	400
AST	(IU/L)	65.5 ±4.1 (4)	64.5 ±4.4 (4)	68.5 ±5.3 (4)
ALT	(IU/L)	22.0 ±2.4 (4)	22.3 ±2.5 (4)	34.5 * ±9.9 (4)
ALP	(IU/L)	695.0 ±218.6 (4)	698.3 ±141.5 (4)	667.0 ±169.2 (4)
BUN	(mg/dL)	9.68 ±0.76 (4)	8.23 ±0.56 (4)	8.30 ±2.18 (4)
Creatinine	(mg/dL)	0.183 ±0.017 (4)	0.168 ±0.025 (4)	0.175 ±0.033 (4)
T-Bil	(mg/dL)	0.068 ±0.010 (4)	0.045 * ±0.010 (4)	0.108 ** ±0.010 (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	80	400
AST (IU/L)		51.8 ±16.9 (5)	62.6 ±10.6 (5)	55.0 ±14.3 (5)
ALT (IU/L)		16.8 ±5.3 (5)	23.2 ±4.5 (5)	31.8 ** ±9.3 (5)
ALP (IU/L)		488.4 ±101.3 (5)	614.0 ±87.8 (5)	388.8 ±68.9 (5)
ChE (IU/L)		57.2 ±25.2 (5)	65.4 ±11.8 (5)	53.0 ±19.4 (5)
γ-GTP (IU/L)		0.56 ±0.05 (5)	0.44 ±0.24 (5)	0.96 ±0.55 (5)
T-Chol (mg/dL)		57.2 ±18.6 (5)	72.6 ±19.9 (5)	81.8 ±21.6 (5)
TG (mg/dL)		65.8 ±28.4 (5)	51.8 ±13.8 (5)	50.4 ±29.8 (5)
BUN (mg/dL)		8.86 ±0.81 (5)	10.80 * ±1.10 (5)	8.90 ±0.82 (5)
Creatinine (mg/dL)		0.192 ±0.032 (5)	0.196 ±0.021 (5)	0.172 ±0.022 (5)
T-Protein (g/dL)		5.00 ±1.48 (5)	6.28 ±0.79 (5)	5.30 ±1.18 (5)
Albumin (g/dL)		2.30 ±0.66 (5)	2.90 ±0.35 (5)	2.50 ±0.52 (5)
A/G ratio (-)		0.858 ±0.044 (5)	0.858 ±0.043 (5)	0.898 ±0.036 (5)
Glucose (mg/dL)		145.2 ±35.7 (5)	143.2 ±28.4 (5)	114.8 ±27.9 (5)
T-Bil (mg/dL)		0.076 ±0.023 (5)	0.062 ±0.004 (5)	0.094 ±0.013 (5)
TBA (μmol/L)		42.74 ±29.69 (5)	39.42 ±22.34 (5)	12.18 ±7.44 (5)
IP (mg/dL)		10.58 ±1.45 (5)	11.98 ±0.84 (5)	11.34 ±1.02 (5)
Ca (mg/dL)		10.26 ±1.72 (5)	11.76 ±0.57 (5)	10.46 ±1.62 (5)
Na (mEq/L)		147.4 ±1.8 (5)	147.8 ±1.9 (5)	146.6 ±0.5 (5)
K (mEq/L)		6.54 ±0.18 (5)	6.42 ±0.55 (5)	7.28 * ±0.31 (5)
Cl (mEq/L)		99.30 ±1.61 (5)	99.20 ±1.23 (5)	98.38 ±1.07 (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	80	400
Liver	(g)	4.575 ±0.280 (4)	4.765 ±0.179 (4)	5.555 * ±0.586 (4)
Heart	(g)	0.655 ±0.056 (4)	0.660 ±0.054 (4)	0.630 ±0.032 (4)
Kidney(R)	(g)	0.685 ±0.050 (4)	0.678 ±0.019 (4)	0.650 ±0.060 (4)
Kidney(L)	(g)	0.655 ±0.048 (4)	0.680 ±0.008 (4)	0.638 ±0.043 (4)
Testis(R)	(g)	0.688 ±0.059 (4)	0.700 ±0.016 (4)	0.695 ±0.049 (4)
Testis(L)	(g)	0.675 ±0.061 (4)	0.685 ±0.037 (4)	0.675 ±0.059 (4)
Epididymis(R)	(g)	0.078 ±0.005 (4)	0.078 ±0.017 (4)	0.080 ±0.016 (4)
Epididymis(L)	(g)	0.080 ±0.008 (4)	0.078 ±0.013 (4)	0.078 ±0.015 (4)
Ventral prostate	(g)	0.075 ±0.025 (4)	0.085 ±0.019 (4)	0.073 ±0.026 (4)
Dorsolateral prostate	(g)	0.060 ±0.008 (4)	0.055 ±0.006 (4)	0.060 ±0.014 (4)
Brain	(g)	1.775 ±0.111 (4)	1.755 ±0.058 (4)	1.760 ±0.089 (4)
Spleen	(g)	0.400 ±0.075 (4)	0.425 ±0.058 (4)	0.390 ±0.059 (4)
Thymus	(mg)	463.28 ±107.33 (4)	483.45 ±40.13 (4)	493.78 ±55.24 (4)
Pituitary gland	(mg)	4.83 ±0.67 (4)	5.58 ±0.31 (4)	5.80 * ±0.24 (4)
Thyroid	(mg)	13.30 ±2.07 (4)	12.45 ±1.48 (4)	12.65 ±1.11 (4)
Adrenals	(mg)	28.03 ±1.47 (4)	27.85 ±1.21 (4)	29.30 ±2.17 (4)
Final body weight	(g)	131.65 ±2.53 (4)	133.65 ±5.29 (4)	135.65 ±6.01 (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	80	400
Liver	(g)	6.033 ±0.259 (4)	6.753 ±0.365 (4)	8.153 ** ±0.632 (4)
Heart	(g)	0.818 ±0.107 (4)	0.803 ±0.028 (4)	0.818 ±0.071 (4)
Kidney(R)	(g)	0.860 ±0.122 (4)	0.843 ±0.061 (4)	0.838 ±0.112 (4)
Kidney(L)	(g)	0.828 ±0.149 (4)	0.863 ±0.039 (4)	0.825 ±0.105 (4)
Testis(R)	(g)	0.983 ±0.066 (4)	1.018 ±0.040 (4)	0.940 ±0.036 (4)
Testis(L)	(g)	0.978 ±0.034 (4)	0.995 ±0.041 (4)	0.938 ±0.075 (4)
Epididymis(R)	(g)	0.103 ±0.010 (4)	0.118 ±0.013 (4)	0.105 ±0.013 (4)
Epididymis(L)	(g)	0.113 ±0.010 (4)	0.125 ±0.013 (4)	0.105 ±0.006 (4)
Ventral prostate	(g)	0.098 ±0.010 (4)	0.150 * ±0.036 (4)	0.090 ±0.018 (4)
Dorsolateral prostate	(g)	0.058 ±0.005 (4)	0.085 ±0.017 (4)	0.083 ±0.024 (4)
Brain	(g)	1.845 ±0.083 (4)	1.793 ±0.050 (4)	1.778 ±0.057 (4)
Spleen	(g)	0.495 ±0.050 (4)	0.503 ±0.083 (4)	0.600 ±0.122 (4)
Thymus	(mg)	588.40 ±93.30 (4)	569.28 ±85.63 (4)	536.50 ±36.74 (4)
Pituitary gland	(mg)	6.45 ±0.93 (4)	7.35 ±0.97 (4)	6.80 ±1.16 (4)
Thyroid	(mg)	10.85 ±2.79 (4)	11.33 ±1.77 (4)	12.05 ±2.08 (4)
Adrenals	(mg)	33.63 ±5.31 (4)	32.90 ±3.02 (4)	38.33 ±4.25 (4)
Final body weight	(g)	176.20 ±7.39 (4)	179.38 ±5.27 (4)	170.68 ±14.79 (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	80	400
Liver	(g)	8.383 ±0.520 (4)	9.020 ±0.766 (4)	12.130 ** ±1.379 (4)
Heart	(g)	1.065 ±0.111 (4)	1.028 ±0.071 (4)	0.983 ±0.102 (4)
Kidney(R)	(g)	1.058 ±0.116 (4)	1.020 ±0.070 (4)	1.063 ±0.111 (4)
Kidney(L)	(g)	1.008 ±0.109 (4)	0.988 ±0.059 (4)	1.018 ±0.102 (4)
Testis(R)	(g)	1.293 ±0.162 (4)	1.268 ±0.039 (4)	1.380 ±0.115 (4)
Testis(L)	(g)	1.290 ±0.158 (4)	1.255 ±0.051 (4)	1.358 ±0.132 (4)
Epididymis(R)	(g)	0.183 ±0.029 (4)	0.165 ±0.024 (4)	0.168 ±0.013 (4)
Epididymis(L)	(g)	0.185 ±0.037 (4)	0.148 ±0.017 (4)	0.170 ±0.014 (4)
Ventral prostate	(g)	0.225 ±0.045 (4)	0.220 ±0.056 (4)	0.193 ±0.031 (4)
Dorsolateral prostate	(g)	0.145 ±0.030 (4)	0.130 ±0.014 (4)	0.165 ±0.039 (4)
Brain	(g)	1.920 ±0.097 (4)	1.933 ±0.029 (4)	1.813 ±0.045 (4)
Spleen	(g)	0.610 ±0.142 (4)	0.595 ±0.053 (4)	1.088 ** ±0.217 (4)
Thymus	(mg)	646.83 ±70.93 (4)	697.65 ±131.94 (4)	563.20 ±190.59 (4)
Pituitary gland	(mg)	7.85 ±0.71 (4)	8.43 ±1.03 (4)	8.65 ±0.93 (4)
Thyroid	(mg)	15.33 ±0.66 (4)	16.05 ±1.22 (4)	17.20 ±1.24 (4)
Adrenals	(mg)	40.18 ±4.35 (4)	41.15 ±3.82 (4)	44.15 ±6.79 (4)
Final body weight	(g)	237.35 ±11.49 (4)	233.53 ±12.26 (4)	235.18 ±20.90 (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	80	400
Liver	(g)	11.274 ±1.313 (5)	11.550 ±1.840 (5)	13.022 ±1.691 (5)
Heart	(g)	1.350 ±0.159 (5)	1.226 ±0.132 (5)	1.142 ±0.186 (5)
Kidney(R)	(g)	1.368 ±0.082 (5)	1.294 ±0.103 (5)	1.206 ±0.125 (5)
Kidney(L)	(g)	1.334 ±0.137 (5)	1.310 ±0.157 (5)	1.194 ±0.123 (5)
Testis(R)	(g)	1.554 ±0.109 (5)	1.698 ±0.263 (5)	1.616 ±0.088 (5)
Testis(L)	(g)	1.590 ±0.122 (5)	1.582 ±0.075 (5)	1.582 ±0.106 (5)
Epididymis(R)	(g)	0.340 ±0.025 (5)	0.368 ±0.018 (5)	0.342 ±0.033 (5)
Epididymis(L)	(g)	0.352 ±0.030 (5)	0.364 ±0.015 (5)	0.332 ±0.037 (5)
Ventral prostate	(g)	0.332 ±0.026 (5)	0.322 ±0.029 (5)	0.264 ±0.077 (5)
Dorsolateral prostate	(g)	0.296 ±0.055 (5)	0.300 ±0.032 (5)	0.232 * ±0.016 (5)
Seminal vesicle	(g)	0.820 ±0.118 (5)	0.832 ±0.101 (5)	0.718 ±0.182 (5)
Brain	(g)	2.012 ±0.068 (5)	1.954 ±0.038 (5)	1.896 * ±0.071 (5)
Spleen	(g)	0.716 ±0.146 (5)	0.686 ±0.120 (5)	0.970 ±0.252 (5)
Thymus	(mg)	542.26 ±80.90 (5)	490.78 ±107.04 (5)	538.70 ±54.31 (5)
Pituitary gland	(mg)	10.84 ±0.84 (5)	10.36 ±1.31 (5)	8.86 * ±1.04 (5)
Thyroid	(mg)	16.28 ±4.89 (5)	22.38 * ±2.25 (5)	17.32 ±1.78 (5)
Adrenals	(mg)	53.10 ±8.65 (5)	47.94 ±5.56 (5)	50.86 ±4.52 (5)
Final body weight	(g)	347.00 ±29.54 (5)	326.86 ±29.46 (5)	293.18 * ±30.07 (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	80	400
Liver	(g/100g)	3.475 ±0.171 (4)	3.565 ±0.024 (4)	4.090 * ±0.339 (4)
Heart	(g/100g)	0.500 ±0.042 (4)	0.495 ±0.033 (4)	0.465 ±0.025 (4)
Kidney(R)	(g/100g)	0.523 ±0.033 (4)	0.508 ±0.022 (4)	0.480 ±0.050 (4)
Kidney(L)	(g/100g)	0.498 ±0.030 (4)	0.510 ±0.018 (4)	0.470 ±0.028 (4)
Testis(R)	(g/100g)	0.523 ±0.041 (4)	0.523 ±0.024 (4)	0.513 ±0.025 (4)
Testis(L)	(g/100g)	0.510 ±0.045 (4)	0.513 ±0.038 (4)	0.498 ±0.028 (4)
Epididymis(R)	(g/100g)	0.058 ±0.005 (4)	0.058 ±0.017 (4)	0.060 ±0.008 (4)
Epididymis(L)	(g/100g)	0.060 ±0.008 (4)	0.060 ±0.008 (4)	0.055 ±0.010 (4)
Ventral prostate	(g/100g)	0.055 ±0.017 (4)	0.065 ±0.013 (4)	0.055 ±0.017 (4)
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.048 ±0.005 (4)	0.043 ±0.005 (4)	0.043 ±0.010 (4)
Brain	(g/100g)	1.350 ±0.095 (4)	1.315 ±0.047 (4)	1.300 ±0.106 (4)
Spleen	(g/100g)	0.303 ±0.054 (4)	0.318 ±0.040 (4)	0.290 ±0.044 (4)
Thymus	(mg/100g)	351.10 ±77.38 (4)	362.23 ±34.55 (4)	363.50 ±30.23 (4)
Pituitary gland	(mg/100g)	3.68 ±0.50 (4)	4.18 ±0.10 (4)	4.28 * ±0.22 (4)
Thyroid	(mg/100g)	10.13 ±1.60 (4)	9.33 ±1.17 (4)	9.35 ±1.03 (4)
Adrenals	(mg/100g)	21.30 ±0.98 (4)	20.85 ±0.95 (4)	21.63 ±1.94 (4)
Final body weight	(g)	131.65 ±2.53 (4)	133.65 ±5.29 (4)	135.65 ±6.01 (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	80	400
Liver	(g/100g)	3.425 ±0.080 (4)	3.765 ** ±0.120 (4)	4.783 ** ±0.143 (4)
Heart	(g/100g)	0.463 ±0.047 (4)	0.448 ±0.013 (4)	0.480 ±0.008 (4)
Kidney(R)	(g/100g)	0.485 ±0.054 (4)	0.470 ±0.018 (4)	0.490 ±0.028 (4)
Kidney(L)	(g/100g)	0.468 ±0.071 (4)	0.480 ±0.014 (4)	0.485 ±0.031 (4)
Testis(R)	(g/100g)	0.555 ±0.031 (4)	0.565 ±0.017 (4)	0.553 ±0.061 (4)
Testis(L)	(g/100g)	0.555 ±0.017 (4)	0.558 ±0.017 (4)	0.553 ±0.077 (4)
Epididymis(R)	(g/100g)	0.058 ±0.005 (4)	0.065 ±0.006 (4)	0.063 ±0.010 (4)
Epididymis(L)	(g/100g)	0.065 ±0.006 (4)	0.068 ±0.010 (4)	0.060 ±0.008 (4)
Ventral prostate	(g/100g)	0.055 ±0.006 (4)	0.083 * ±0.021 (4)	0.055 ±0.013 (4)
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.033 ±0.005 (4)	0.045 ±0.010 (4)	0.048 ±0.013 (4)
Brain	(g/100g)	1.048 ±0.062 (4)	0.998 ±0.017 (4)	1.048 ±0.088 (4)
Spleen	(g/100g)	0.280 ±0.029 (4)	0.280 ±0.042 (4)	0.348 ±0.042 (4)
Thymus	(mg/100g)	332.78 ±41.12 (4)	318.40 ±55.27 (4)	316.75 ±41.14 (4)
Pituitary gland	(mg/100g)	3.63 ±0.45 (4)	4.08 ±0.45 (4)	3.98 ±0.43 (4)
Thyroid	(mg/100g)	6.10 ±1.35 (4)	6.30 ±0.83 (4)	7.08 ±0.87 (4)
Adrenals	(mg/100g)	19.23 ±3.89 (4)	18.40 ±2.15 (4)	22.48 ±1.72 (4)
Final body weight	(g)	176.20 ±7.39 (4)	179.38 ±5.27 (4)	170.68 ±14.79 (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	80	400
Liver	(g/100g)	3.533 ±0.100 (4)	3.860 ±0.255 (4)	5.153 ** ±0.289 (4)
Heart	(g/100g)	0.448 ±0.028 (4)	0.440 ±0.026 (4)	0.418 ±0.013 (4)
Kidney(R)	(g/100g)	0.443 ±0.030 (4)	0.438 ±0.039 (4)	0.453 ±0.053 (4)
Kidney(L)	(g/100g)	0.425 ±0.025 (4)	0.423 ±0.013 (4)	0.435 ±0.045 (4)
Testis(R)	(g/100g)	0.543 ±0.051 (4)	0.540 ±0.018 (4)	0.590 ±0.054 (4)
Testis(L)	(g/100g)	0.543 ±0.046 (4)	0.538 ±0.010 (4)	0.580 ±0.064 (4)
Epididymis(R)	(g/100g)	0.075 ±0.010 (4)	0.070 ±0.008 (4)	0.073 ±0.010 (4)
Epididymis(L)	(g/100g)	0.078 ±0.013 (4)	0.065 ±0.006 (4)	0.070 ±0.014 (4)
Ventral prostate	(g/100g)	0.095 ±0.017 (4)	0.098 ±0.024 (4)	0.083 ±0.017 (4)
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.060 ±0.012 (4)	0.055 ±0.010 (4)	0.073 ±0.017 (4)
Brain	(g/100g)	0.810 ±0.049 (4)	0.833 ±0.056 (4)	0.775 ±0.068 (4)
Spleen	(g/100g)	0.253 ±0.051 (4)	0.255 ±0.013 (4)	0.460 ** ±0.071 (4)
Thymus	(mg/100g)	272.68 ±28.65 (4)	300.38 ±64.83 (4)	238.28 ±78.02 (4)
Pituitary gland	(mg/100g)	3.30 ±0.27 (4)	3.63 ±0.39 (4)	3.68 ±0.29 (4)
Thyroid	(mg/100g)	6.45 ±0.24 (4)	6.88 ±0.43 (4)	7.33 * ±0.43 (4)
Adrenals	(mg/100g)	16.93 ±1.24 (4)	17.63 ±0.94 (4)	18.68 ±1.48 (4)
Final body weight	(g)	237.35 ±11.49 (4)	233.53 ±12.26 (4)	235.18 ±20.90 (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	80	400
Liver	(g/100g)	3.244 ±0.147 (5)	3.518 ±0.246 (5)	4.436 ** ±0.273 (5)
Heart	(g/100g)	0.388 ±0.019 (5)	0.376 ±0.015 (5)	0.388 ±0.023 (5)
Kidney(R)	(g/100g)	0.394 ±0.017 (5)	0.398 ±0.016 (5)	0.412 ±0.028 (5)
Kidney(L)	(g/100g)	0.386 ±0.015 (5)	0.400 ±0.016 (5)	0.408 ±0.030 (5)
Testis(R)	(g/100g)	0.450 ±0.024 (5)	0.526 ±0.123 (5)	0.556 ±0.073 (5)
Testis(L)	(g/100g)	0.458 ±0.031 (5)	0.488 ±0.048 (5)	0.544 ±0.080 (5)
Epididymis(R)	(g/100g)	0.098 ±0.004 (5)	0.118 * ±0.013 (5)	0.118 * ±0.016 (5)
Epididymis(L)	(g/100g)	0.102 ±0.004 (5)	0.112 ±0.013 (5)	0.114 ±0.015 (5)
Ventral prostate	(g/100g)	0.094 ±0.011 (5)	0.098 ±0.016 (5)	0.088 ±0.023 (5)
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.086 ±0.022 (5)	0.092 ±0.018 (5)	0.080 ±0.000 (5)
Seminal vesicle	(g/100g)	0.236 ±0.038 (5)	0.256 ±0.036 (5)	0.246 ±0.057 (5)
Brain	(g/100g)	0.584 ±0.052 (5)	0.600 ±0.058 (5)	0.652 ±0.056 (5)
Spleen	(g/100g)	0.206 ±0.031 (5)	0.212 ±0.036 (5)	0.328 ** ±0.070 (5)
Thymus	(mg/100g)	155.86 ±14.06 (5)	150.70 ±34.59 (5)	184.10 ±11.06 (5)
Pituitary gland	(mg/100g)	3.16 ±0.50 (5)	3.18 ±0.37 (5)	3.04 ±0.34 (5)
Thyroid	(mg/100g)	4.62 ±1.12 (5)	6.88 ** ±0.93 (5)	5.94 ±0.57 (5)
Adrenals	(mg/100g)	15.28 ±1.94 (5)	14.74 ±1.86 (5)	17.44 ±1.91 (5)
Final body weight	(g)	347.00 ±29.54 (5)	326.86 ±29.46 (5)	293.18 * ±30.07 (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	80	400
	ss	ss	ss
4 ^{a)}	4	4	4
No abnormalities detected	4	4	3
Liver			
Enlargement	0	0	1

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	80	400
	ss	ss	ss
	4 ^{a)}	4	4
No abnormalities detected	3	4	0
Liver			
Enlargement	0	0	4
Kidney			
Pelvic dilatation, unilateral	1	0	0
Spleen			
Blackish change	0	0	4

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	80	400
	ss	ss	ss
	4 ^{a)}	4	4
No abnormalities detected	4	4	0
Liver			
Enlargement	0	0	4
Spleen			
Blackish change	0	0	4
Enlargement	0	0	3

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	80	400
	ss	ss	ss
5 ^{a)}	5	5	
No abnormalities detected	5	4	0
Liver			
Enlargement	0	0	5
Spleen			
Blackish change	0	0	5
Enlargement	0	0	4
Pituitary gland			
Cyst	0	1	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	80	400
		ss	ss	(mg/kg/day)
		4 ^{a)}	4	4
Liver				
No abnormalities detected		4/4 ^{b)}	4/4	0/4
Ground glass appearance/ Hepatocyte/Periportal	+	0/4	0/4	2/4
Hypertrophy/Hepatocyte/Periportal	+	0/4	0/4	4/4
Kidney				
No abnormalities detected		4/4	—	4/4
Testis				
No abnormalities detected		4/4	—	4/4
Ventral prostate				
No abnormalities detected		4/4	—	4/4
Dorsolateral prostate				
No abnormalities detected		4/4	—	4/4
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.

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

Findings	Grade	Male		
		0	80	400
		(mg/kg/day)	ss	ss
			4 ^{a)}	4
Liver				
No abnormalities detected		4/4 ^{b)}	3/4	0/4
Ground glass appearance/ Hepatocyte/Diffuse	+	0/4	0/4	4/4
Hypertrophy/Hepatocyte/Diffuse	+	0/4	0/4	4/4
Necrosis/Hepatocyte/Focal	+	0/4	1/4	2/4
Kidney				
No abnormalities detected		3/4	—	4/4
Dilatation/Pelvis	++	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	0/4
Congestion	+	0/4	0/4	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 14-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of histopathological examinations: Fourteen-day treatment

Findings	Grade	Male		
		0	80	400
		ss	ss	(mg/kg/day)
		4 ^{a)}	4	4
Liver				
No abnormalities detected		4/4 ^{b)}	3/4	0/4
Ground glass appearance/	+	0/4	1/4	2/4
Hepatocyte/Diffuse	++	0/4	0/4	2/4
Hypertrophy/Hepatocyte/Diffuse	+	0/4	1/4	1/4
	++	0/4	0/4	3/4
Kidney				
No abnormalities detected		4/4	—	4/4
Testis				
No abnormalities detected		4/4	—	4/4
Ventral prostate				
No abnormalities detected		4/4	—	4/4
Dorsolateral prostate				
No abnormalities detected		4/4	—	4/4
Bone marrow				
No abnormalities detected		4/4	—	4/4
Spleen				
No abnormalities detected		4/4	3/4	0/4
Congestion	+	0/4	1/4	0/4
	++	0/4	0/4	4/4
Deposit, hemosiderin	+	0/4	0/4	3/4
Inflammation/Capsule	+	0/4	0/4	2/4
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 14-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of histopathological examinations: Twenty-eight-day treatment

Findings	Grade	Male		
		0	80	400
		(mg/kg/day)	ss	ss
		5 ^{a)}	5	5
Trachea				
No abnormalities detected		5/5 ^{b)}	—	5/5
Lung				
No abnormalities detected		5/5	—	5/5
Submandibular gland				
No abnormalities detected		5/5	—	5/5
Forestomach				
No abnormalities detected		5/5	—	5/5
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		5/5	5/5	0/5
Ground glass appearance/ Hepatocyte/Centrilobular	+	0/5	0/5	3/5
Ground glass appearance/ Hepatocyte/Diffuse	++	0/5	0/5	1/5
Hypertrophy/Hepatocyte/ Centrilobular	+	0/5	0/5	2/5
Hypertrophy/Hepatocyte/Diffuse	++	0/5	0/5	1/5
Microgranuloma	+	0/5	0/5	1/5
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	80	400
		(mg/kg/day)	ss	ss
		5 ^{a)}	5	5
Kidney				
No abnormalities detected		5/5 ^{b)}	---	5/5
Urinary bladder				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
Testis				
No abnormalities detected		5/5	—	5/5
Epididymis				
No abnormalities detected		5/5	—	5/5
Ventral prostate				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
Dorsolateral prostate				
No abnormalities detected		5/5	—	5/5
Coagulating gland				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
Seminal vesicle				
No abnormalities detected		5/5	—	5/5
Spinal cord				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
Sciatic nerve				
No abnormalities detected		5/5	---	5/5
Bone marrow				
No abnormalities detected		5/5	—	5/5
Axillary lymph node				
No abnormalities detected		5/5	—	5/5
Mesenteric lymph node				
No abnormalities detected		5/5	—	5/5
Spleen				
No abnormalities detected		5/5	5/5	0/5
Congestion	+	0/5	0/5	1/5
Deposit, hemosiderin	++	0/5	0/5	4/5
Hematopoiesis, extramedullary, increased	+	0/5	0/5	5/5
Thymus				
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 14-6 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of histopathological examinations: Twenty-eight-day treatment

Findings	Grade	Male		
		0	80	400
		ss	ss	ss
		5 ^{a)}	5	5
Thyroid				
No abnormalities detected		5/5 ^{b)}	---	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 ^{a)} 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
 80 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, 30, 31, 32, 33, 34	28, 30, 32, 33, 34	30, 33	30, 34
Yellow-orange urine	Male			26, 27, 29, 31	31, 32, 34	31, 32, 33

a) Animal number.

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

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

a) Animal number.

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

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Removal from cage	
			Ease of removal	Vocalization
Male	0	13	0	0
		14	0	0
		15	0	0
		16	0	+1
		17	0	0
	80	30	0	0
		31	0	+1
		32	+1	0
		33	0	0
		34	0	0
	400	47	0	+1
		48	0	0
		49	+1	+1
		50	+1	0
		51	0	0

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

Detailed clinical observations of individual animals (week 1)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Removal from cage	
			Ease of removal	Vocalization
Male	0	13	0	0
		14	0	0
		15	0	0
		16	0	0
		17	0	0
	80	30	0	0
		31	0	+1
		32	0	0
		33	0	0
		34	0	0
	400	47	0	+1
		48	0	0
		49	0	0
		50	0	0
		51	0	0

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

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Removal from cage	
			Ease of removal	Vocalization
Male	0	13	0	0
		14	0	0
		15	0	0
		16	0	+1
		17	0	0
	80	30	0	0
		31	0	0
		32	0	0
		33	-1	0
		34	0	0
400	400	47	0	+1
		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
Male	0	13	0	0
		14	0	0
		15	0	0
		16	0	0
		17	-1	0
	80	30	0	0
		31	0	+1
		32	0	0
		33	0	+1
		34	0	0
400	400	47	0	+1
		48	0	0
		49	-1	0
		50	0	0
		51	0	0

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

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Removal from cage	
			Ease of removal	Vocalization
Male	0	13	0	0
		14	0	0
		15	0	0
		16	0	0
		17	-1	0
	80	30	0	0
		31	0	+1
		32	0	+1
		33	0	0
		34	0	0
	400	47	0	+1
		48	0	0
		49	-1	0
		50	0	0
		51	0	0

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

Detailed clinical observations of individual animals (Predosing)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations						
			Muscle tone	Subnormal temperature	Piloerection	Staining hair	Unkempt hair	Paleness	Reddening
Male	0	13	0	-	-	-	-	-	-
		14	0	-	-	-	-	-	-
		15	0	-	-	-	-	-	-
		16	0	-	-	-	-	-	-
		17	0	-	-	-	-	-	-
	80	30	0	-	-	-	-	-	-
		31	0	-	-	-	-	-	-
		32	0	-	-	-	-	-	-
		33	0	-	-	-	-	-	-
		34	0	-	-	-	-	-	-
400	400	47	0	-	-	-	-	-	-
		48	0	-	-	-	-	-	-
		49	0	-	-	-	-	-	-
		50	0	-	-	-	-	-	-
		51	0	-	-	-	-	-	-

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

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations						
			Muscle tone	Subnormal temperature	Piloerection	Staining hair	Unkempt hair	Paleness	Reddening
Male	0	13	0	-	-	-	-	-	-
		14	0	-	-	-	-	-	-
		15	0	-	-	-	-	-	-
		16	0	-	-	-	-	-	-
		17	0	-	-	-	-	-	-
	80	30	0	-	-	-	-	-	-
		31	0	-	-	-	-	-	-
		32	0	-	-	-	-	-	-
		33	0	-	-	-	-	-	-
		34	0	-	-	-	-	-	-
400	400	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	-	-	-	-	-	-
	80	30	0	-	-	-	-	-	-
		31	0	-	-	-	-	-	-
		32	0	-	-	-	-	-	-
		33	0	-	-	-	-	-	-
		34	0	-	-	-	-	-	-
400	400	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	-	-	-	-	-
	80	30	0	-	-	-	-	-
		31	0	-	-	-	-	-
		32	0	-	-	-	-	-
		33	0	-	-	-	-	-
		34	0	-	-	-	-	-
400	400	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	-	-	-	-	-	-
	80	30	0	-	-	-	-	-	-
		31	0	-	-	-	-	-	-
		32	0	-	-	-	-	-	-
		33	0	-	-	-	-	-	-
		34	0	-	-	-	-	-	-
Male	400	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	-	-
	80	30	-	-	-	0	-	-
		31	-	-	-	0	-	-
		32	-	-	-	0	-	-
		33	-	-	-	0	-	-
		34	-	-	-	0	-	-
Male	400	47	-	-	-	0	-	-
		48	-	-	-	0	-	-
		49	-	-	-	0	-	-
	400	50	-	-	-	0	-	-
		51	-	-	-	0	-	-

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

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations				
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation
Male	0	13	-	-	-	0	-
		14	-	-	-	0	-
		15	-	-	-	0	-
		16	-	-	-	0	-
		17	-	-	-	0	-
	80	30	-	-	-	0	-
		31	-	-	-	0	-
		32	-	-	-	0	-
		33	-	-	-	0	-
		34	-	-	-	0	-
400	400	47	-	-	-	0	-
		48	-	-	-	0	-
		49	-	-	-	0	-
	50	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	Lacration	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	Secretion
Male	0	13	-	-	-	0	-	-
		14	-	-	-	0	-	-
		15	-	-	-	0	-	-
		16	-	-	-	0	-	-
		17	-	-	-	0	-	-
	80	30	-	-	-	0	-	-
		31	-	-	-	0	-	-
		32	-	-	-	0	-	-
		33	-	-	-	0	-	-
		34	-	-	-	0	-	-
400	400	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	-	-
	80	30	-	-	-	0	-	-
		31	-	-	-	0	-	-
		32	-	-	-	0	-	-
		33	-	-	-	0	-	-
		34	-	-	-	0	-	-
400	400	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	Lacration	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	Secretion
Male	0	13	-	-	-	0	-	-
		14	-	-	-	0	-	-
		15	-	-	-	0	-	-
		16	-	-	-	0	-	-
		17	-	-	-	0	-	-
	80	30	-	-	-	0	-	-
		31	-	-	-	0	-	-
		32	-	-	-	0	-	-
		33	-	-	-	0	-	-
		34	-	-	-	0	-	-
400	400	47	-	-	-	0	-	-
		48	-	-	-	0	-	-
		49	-	-	-	0	-	-
		50	-	-	-	0	-	-
		51	-	-	-	0	-	-

Appendix 2-16 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

Detailed clinical observations of individual animals (Predosing)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure	Gait
Male	0	13	0	0	0	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
		16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
	80	30	0	0	0	-	-
		31	0	0	0	-	-
		32	0	0	0	-	-
		33	0	0	0	-	-
		34	0	0	0	-	-
400	400	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
Male	0	13	0	0	0	-
		14	0	0	0	-
		15	0	0	0	-
		16	0	0	0	-
		17	0	0	0	-
	80	30	0	0	0	-
		31	0	0	0	-
		32	0	0	0	-
		33	0	0	0	-
		34	0	0	0	-
400	400	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	-	-
	80	30	0	0	0	-	-
		31	0	0	0	-	-
		32	0	0	0	-	-
		33	0	0	0	-	-
		34	0	0	0	-	-
400	400	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	+1	0	-
		16	0	0	0	-
		17	0	0	0	-
	80	30	0	0	0	-
		31	0	0	0	-
		32	0	0	0	-
		33	0	-1	0	-
		34	0	-1	0	-
400	400	47	0	0	0	-
		48	0	0	0	-
		49	0	-1	0	-
		50	0	0	0	-
		51	0	0	0	-

Appendix 2-20 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

Detailed clinical observations of individual animals (week 4)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena			
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure
Male	0	13	0	0	0	-
		14	0	0	0	-
		15	0	+1	0	-
		16	0	0	0	-
		17	0	0	0	-
	80	30	0	0	0	-
		31	0	0	0	-
		32	0	0	0	-
		33	0	0	0	-
		34	0	0	0	-
400	400	47	0	0	0	-
		48	0	0	0	-
		49	0	-1	0	-
		50	0	0	0	-
		51	0	0	0	-

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

Detailed clinical observations of individual animals (Predosing)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena			
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior
Male	0	13	0	0	3	-
		14	0	2	4	-
		15	0	0	3	-
		16	0	0	0	-
		17	0	0	0	-
	80	30	0	0	0	-
		31	0	0	0	-
		32	0	0	2	-
		33	0	0	1	-
		34	0	0	0	-
400	400	47	0	0	1	-
		48	0	0	0	-
		49	0	0	0	-
		50	0	0	6	-
		51	0	0	1	-

Appendix 2-22 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

Detailed clinical observations of individual animals (week 1)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena			
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior
Male	0	13	0	0	1	-
		14	0	2	0	-
		15	0	1	2	-
		16	0	0	0	-
		17	0	0	0	-
	80	30	0	0	0	-
		31	0	0	0	-
		32	0	0	0	-
		33	0	0	0	-
		34	0	0	1	-
400	400	47	0	0	0	-
		48	0	2	3	-
		49	0	1	1	-
		50	0	0	3	-
		51	0	3	0	-

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

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior	Abnormal behavior
Male	0	13	0	0	0	-	-
		14	0	1	8	-	-
		15	0	0	1	-	-
		16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
	80	30	0	0	0	-	-
		31	0	1	0	-	-
		32	0	0	1	-	-
		33	0	0	0	-	-
		34	0	0	10	-	-
	400	47	0	0	2	-	-
		48	0	1	10	-	-
		49	0	4	1	-	-
		50	0	0	3	-	-
		51	0	1	4	-	-

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	0	-
		17	0	0	0	-
	80	30	0	0	0	-
		31	0	0	0	-
		32	0	0	0	-
		33	0	0	0	-
		34	0	3	3	-
400	400	47	0	0	0	-
		48	0	2	0	-
		49	0	2	3	-
		50	0	2	2	-
		51	0	1	7	-

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	1	-
		15	0	0	0	-
		16	0	0	0	-
		17	0	0	0	-
	80	30	0	0	0	-
		31	0	0	1	-
		32	0	0	0	-
		33	0	0	0	-
		34	0	1	4	-
Female	400	47	0	0	0	-
		48	0	0	0	-
		49	0	2	1	-
		50	0	0	0	-
		51	0	0	2	-

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	+	+
	80	30	0	0	0	+	+
		31	0	0	0	+	+
		32	0	0	0	+	+
		33	0	0	0	+	+
	400	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	431	372	402	347	472	410
		14	475	486	481	441	414	428
		15	443	464	454	487	445	466
		16	438	386	412	384	377	381
		17	426	395	411	485	446	466
	80	30	502	488	495	451	420	436
		31	401	472	437	456	420	438
		32	446	444	445	478	373	426
		33	439	367	403	417	347	382
		34	397	429	413	422	401	412
Female	400	47	428	401	415	425	412	419
		48	387	350	369	407	365	386
		49	423	503	463	445	350	398
		50	329	392	361	376	476	426
		51	464	494	479	454	445	450

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	224	50	0	4	4	1	283
		14	165	29	3	0	0	1	198
		15	153	53	61	39	29	31	366
		16	226	67	39	3	7	80	422
		17	52	43	37	4	0	1	137
	80	30	130	72	40	34	93	56	425
		31	83	80	4	39	0	0	206
		32	212	35	92	2	0	2	343
		33	14	7	0	16	2	0	39
		34	1	129	17	0	0	2	149
Female	400	47	119	13	0	12	37	0	181
		48	201	57	114	135	81	76	664
		49	103	140	70	0	11	51	375
		50	106	4	0	2	0	10	122
		51	32	142	26	8	1	0	209

B10-0094

Appendix 6-1

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			
		0	1	2	3
Animal No.		4			
Administration period	1	133.6	142.3	145.2	148.1
	3	—	—	—	—
	7	—	—	—	—
	14	—	—	—	—
	21	—	—	—	—
	28	—	—	—	—

B10-0094

Appendix 6-2

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

Administration period	Animal No.	Seven-day treatment			
		0	5	6	7
	1	141.7	139.0	151.8	149.8
	3	157.0	154.6	163.9	170.3
	7	191.4	182.2	202.1	199.6
	14	—	—	—	—
	21	—	—	—	—
	28	—	—	—	—

B10-0094

Appendix 6-3

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

Administration period	Animal No.	Fourteen-day treatment			
		0	9	10	11
1	139.1	145.0	146.3	150.4	
3	150.1	163.0	163.1	169.9	
7	187.2	196.4	196.1	205.4	
14	240.4	255.8	270.6	271.1	
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	134.7	144.4	149.0	148.0	154.7
	3	152.4	164.0	164.0	163.8	168.4
	7	184.8	196.8	200.6	201.6	212.2
	14	233.1	254.3	262.9	272.3	277.3
	21	276.2	304.1	331.6	340.2	338.2
	28	317.5	359.3	382.6	399.1	380.6

B10-0094

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	142.1	144.4	148.4	150.0
	3	—	—	—	—
	7	—	—	—	—
	14	—	—	—	—
	21	—	—	—	—
	28	—	—	—	—

B10-0094

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)		80			
	Animal No.	22	23	24	25
Administration period	1	140.6	148.8	148.2	151.1
	3	155.8	161.7	161.0	166.6
	7	193.2	197.6	195.7	205.8
	14	--	--	--	--
	21	--	--	--	--
	28	--	--	--	--

B10-0094

Appendix 6-7

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

Group		Fourteen-day treatment			
Dose (mg/kg/day)		80			
	Animal No.	26	27	28	29
Administration period	1	134.5	144.0	145.4	151.4
	3	151.1	159.1	163.0	170.0
	7	181.7	189.4	200.1	212.1
	14	245.5	257.2	252.3	273.4
	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)	80			
	Animal No.	30	31	32	33	34
Administration period	1	143.5	142.9	152.2	149.4	155.5
	3	156.9	153.7	168.9	165.6	167.2
	7	189.5	186.0	210.0	200.4	200.5
	14	255.6	232.5	277.4	252.3	260.6
	21	309.5	279.0	338.1	287.6	316.6
	28	351.0	315.4	387.9	310.9	361.3

B10-0094

Appendix 6-9

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			
		35	36	37	38
Administration period	1	140.2	144.6	146.2	151.0
	3	—	—	—	—
	7	—	—	—	—
	14	—	—	—	—
	21	—	—	—	—
	28	—	—	—	—

B10-0094

Appendix 6-10

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

Group	Dose (mg/kg/day)	Seven-day treatment			
		39	40	41	42
Administration period	Animal No.				
	1	140.0	147.4	150.5	146.1
	3	123.4	160.3	159.5	163.5
	7	165.0	199.0	196.4	200.1
	14	--	--	--	--
	21	--	--	--	--
	28	--	--	--	--

B10-0094

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)		400			
	Animal No.	43	44	45	46
Administration period	1	143.4	141.7	153.3	151.9
	3	154.5	156.3	164.6	158.1
	7	183.1	189.4	207.1	205.7
	14	233.3	252.7	275.2	283.1
	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)		400			
	Animal No.	47	48	49	50
Administration period	1	139.1	140.0	147.5	149.1
	3	149.1	140.3	159.0	162.0
	7	174.8	167.0	186.5	198.5
	14	218.5	214.5	241.7	260.0
	21	256.4	255.6	296.6	306.4
	28	283.4	284.0	336.3	342.9
					337.3

Appendix 7

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

B10-0094

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Administration period				
			1	3	7	14	28 (days)
Male	0	5	19.26	20.36	22.08	-	-
		6	17.51	19.52	20.93	-	-
		7	24.15	21.26	24.66	-	-
		8	22.07	23.20	22.85	-	-
		9	19.00	17.61	21.77	21.54	-
		10	20.19	21.13	22.04	22.12	-
		11	20.40	20.19	22.35	26.05	-
		12	20.95	22.10	24.77	25.71	-
		13	17.92	20.01	20.02	20.68	19.75
		14	18.50	21.26	23.76	24.25	21.66
		15	19.27	19.89	23.06	23.39	25.23
		16	21.03	20.13	23.85	25.37	26.51
		17	21.53	20.75	24.85	24.75	24.63
		22	18.00	18.47	22.90	-	-
		23	21.34	19.30	22.16	-	-
		24	21.43	20.86	22.66	-	-
		25	20.75	20.52	23.63	-	-
Male	80	26	16.54	18.31	20.45	21.61	-
		27	19.73	20.33	23.16	24.00	-
		28	18.48	21.65	24.36	23.03	-
		29	23.01	23.74	25.36	25.37	-
		30	19.46	19.74	21.67	24.28	22.95
		31	19.06	18.27	21.05	20.56	19.67
		32	23.38	22.06	25.14	25.09	26.51
		33	19.09	20.75	23.28	23.22	19.54
		34	21.66	20.11	23.16	23.28	23.35
		39	18.54	6.08	19.66	-	-
		40	22.71	18.68	23.44	-	-
		41	21.01	17.08	24.46	-	-
		42	21.87	22.03	24.89	-	-
		43	19.61	17.03	20.17	22.53	-
Male	400	44	18.60	16.63	21.90	24.71	-
		45	23.35	18.64	24.77	26.64	-
		46	19.78	16.06	24.23	28.27	-
		47	17.28	17.11	19.48	20.42	22.13
		48	17.44	12.50	18.28	19.78	22.80
		49	19.36	18.76	22.45	23.05	25.86
		50	19.33	17.83	22.51	24.24	20.87
		51	21.85	17.85	22.43	24.25	26.17

**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)		3	9	8	4	5
Uosm (mOsm/L)		1438	946	937	1918	1753

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)		80				
Items	Animal No.	30 ss	31 ss	32 ss	33 ss	34 ss
Urine volume (mL)		2	9	11	8	9
Uosm (mOsm/L)		2304	843	962	808	839

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)		400				
Items	Animal No.	47 ss	48 ss	49 ss	50 ss	51 ss
Urine volume (mL)		30	27	33	32	25
Uosm (mOsm/L)		279	333	322	273	401

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		YB		Y		Y		YB		YB	
Turbidity		Clear		Clear		Clear		Clear		Clear	
pH		6.0		6.5		6.5		6.0		6.0	
Protein		1+		1+		±		1+		1+	
Glucose		-		-		-		-		-	
Ketones		1+		1+		±		±		±	
Occult blood		-		-		-		-		-	
Urinalytic sediment											
Red blood cells ^{a)}		0		0		0		0		0	
White blood cells ^{a)}		0		0		0		0		0	
Epithelial cells ^{a)}		0		0		0		0		0	
Casts ^{b)}		0		0		0		0		0	
Crystals ^{c)}		±		±		1+		1+		±	

ss:scheduled sacrifice animal.

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

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

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									
		80									
		30	ss	31	ss	32	ss	33	ss	34	ss
Color		B		YB		YB		YB		YB	
Turbidity		Clear		Clear		Clear		Clear		Clear	
pH		6.0		6.5		6.5		6.0		6.0	
Protein		1+		±		1+		±		±	
Glucose		-		-		-		-		-	
Ketones		-		-		1+		1+		1+	
Occult blood		-		-		-		-		-	
Urinalytic sediment											
Red blood cells ^{a)}		--		--		--		--		--	
White blood cells ^{a)}		--		--		--		--		--	
Epithelial cells ^{a)}		--		--		--		--		--	
Casts ^{b)}		--		--		--		--		--	
Crystals ^{c)}		--		--		--		--		--	

ss:scheduled sacrifice animal.

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

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

—:Not examined.

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		YB		YB		YB		YB		YB	
Turbidity		Clear		Clear		Clear		Clear		Clear	
pH		6.5		6.5		7.0		6.0		6.0	
Protein		±		±		-		-		±	
Glucose		-		-		-		-		-	
Ketones		-		-		-		-		-	
Occult blood		-		-		-		-		-	
Urinalytic sediment											
Red blood cells ^{a)}		0		0		0		0		0	
White blood cells ^{a)}		0		0		0		0		0	
Epithelial cells ^{a)}		0		0		0		0		0	
Casts ^{b)}		0		0		0		0		0	
Crystals ^{c)}		-		±		±		-		±	

ss:scheduled sacrifice animal.

Color: YB: Yellow-brown.

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

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

Group		One-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		0			
Items	Animal No.	1 ss	2 ss	3 ss	4 ss
RBC	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	694	746	728	743
Hb	(g/dL)	13.6	14.9	14.9	15.3
Ht	(%)	44.9	49.7	48.5	50.5
MCV	(fL)	64.7	66.7	66.7	68.0
MCH	(pg)	19.6	20.0	20.5	20.6
MCHC	(g/dL)	30.2	30.1	30.7	30.3
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	146.1	141.5	152.7	122.4
Reticulo	(%)	8.4	11.2	11.3	10.4
WBC	($\times 10^3/\mu\text{L}$)	132.5	92.0	123.0	126.6
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	7.0	4.4	12.9	16.0
Lymph	(%)	88.2	91.6	80.1	77.0
Eosino	(%)	0.1	0.3	0.4	0.2
Baso	(%)	1.4	1.0	1.0	1.7
Mono	(%)	1.8	1.5	3.6	3.3
LUC	(%)	1.5	1.3	2.0	1.7

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	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	801	742	719	805
Hb	(g/dL)	15.6	14.9	14.9	16.6
Ht	(%)	51.3	48.3	48.6	54.8
MCV	(fL)	64.1	65.1	67.6	68.1
MCH	(pg)	19.5	20.1	20.8	20.6
MCHC	(g/dL)	30.4	30.9	30.7	30.3
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	93.1	126.9	144.1	118.0
Reticulo	(%)	6.9	5.8	8.8	7.1
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	128.5	124.7	152.4	118.3
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	7.5	11.8	13.8	11.6
Lymph	(%)	87.2	84.3	81.8	82.5
Eosino	(%)	1.0	0.5	0.3	0.6
Baso	(%)	1.8	0.9	0.6	1.6
Mono	(%)	1.7	1.5	1.9	2.3
LUC	(%)	0.8	0.9	1.5	1.4

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	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	730	684	750	687
Hb	(g/dL)	14.5	14.5	15.6	14.4
Ht	(%)	46.7	47.3	49.7	45.0
MCV	(fL)	64.0	69.2	66.2	65.5
MCH	(pg)	19.8	21.1	20.8	21.0
MCHC	(g/dL)	31.0	30.6	31.5	32.0
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	125.3	126.4	124.5	125.7
Reticulo	(%)	5.4	5.1	6.8	5.6
WBC	($\times 10^5/\mu\text{L}$)	95.1	97.2	119.2	74.3
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	12.0	12.9	8.1	4.7
Lymph	(%)	84.9	84.0	87.5	92.9
Eosino	(%)	0.7	0.3	0.6	0.1
Baso	(%)	0.3	0.5	0.5	0.3
Mono	(%)	0.8	1.0	1.8	0.7
LUC	(%)	1.3	1.3	1.6	1.2

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	($\times 10^6/\mu\text{L}$)	861	825	783	766	775
Hb	(g/dL)	16.5	14.8	15.1	15.0	14.4
Ht	(%)	53.2	48.2	50.1	47.7	46.5
MCV	(fL)	61.8	58.4	63.9	62.2	60.0
MCH	(pg)	19.2	18.0	19.3	19.6	18.6
MCHC	(g/dL)	31.1	30.8	30.2	31.4	31.0
Platelet	($\times 10^6/\mu\text{L}$)	91.7	99.9	82.6	107.3	113.1
Reticuloc	(%)	2.9	2.6	3.5	3.9	3.0
Heon-B	(%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
WBC	($\times 10^5/\mu\text{L}$)	109.0	71.7	181.4	130.3	145.7
Differentiation of leukocyte						
Neutro	(%)	10.7	24.9	8.3	11.1	14.7
Lymph	(%)	52.0	66.6	87.4	83.0	76.6
Eosino	(%)	1.2	1.4	0.3	0.6	0.9
Baso	(%)	1.6	1.1	0.6	0.6	1.2
Mono	(%)	2.4	2.9	1.5	2.6	1.4
LUC	(%)	2.1	2.8	2.0	2.0	5.1
PT	(sec)	15.1	15.4	14.4	16.1	19.1
APTT	(sec)	18.9	16.4	17.2	20.7	26.8

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)		80			
Items	Animal No.	18 ss	19 ss	20 ss	21 ss
RBC	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	826	688	742	732
Hb	(g/dL)	16.2	14.1	15.4	15.5
Ht	(%)	53.6	46.8	51.4	51.2
MCV	(fL)	64.8	67.9	69.2	69.9
MCH	(pg)	19.7	20.5	20.8	21.2
MCHC	(g/dL)	30.3	30.2	30.0	30.4
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	113.8	136.8	133.6	118.4
Reticulo	(%)	12.4	12.2	13.5	13.7
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	96.4	76.3	89.3	85.4
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	5.1	12.7	11.7	18.4
Lymph	(%)	91.0	83.0	84.3	76.4
Eosino	(%)	0.1	0.4	0.2	0.6
Baso	(%)	1.6	0.4	0.7	0.5
Mono	(%)	1.4	2.3	1.6	2.4
LUC	(%)	0.8	1.2	1.6	1.7

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)		80			
Items	Animal No.	22 ss	23 ss	24 ss	25 ss
RBC	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	715	713	736	679
Hb	(g/dL)	14.8	14.8	14.7	14.3
Ht	(%)	48.5	49.0	47.9	47.0
MCV	(fL)	67.8	68.7	65.0	69.3
MCH	(pg)	20.7	20.7	20.0	21.1
MCHC	(g/dL)	30.5	30.2	30.8	30.4
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	144.8	105.6	101.6	126.6
Reticulo	(%)	10.4	7.7	7.6	10.5
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	131.1	142.8	132.7	140.7
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	9.6	12.8	8.0	17.7
Lymph	(%)	85.3	82.3	87.7	77.6
Eosino	(%)	0.3	0.4	0.6	0.4
Baso	(%)	1.2	0.7	0.6	0.4
Mono	(%)	2.5	2.3	1.7	2.4
LUC	(%)	1.2	1.5	1.4	1.6

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)		80			
Items	Animal No.	26 ss	27 ss	28 ss	29 ss
RBC	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	814	810	679	708
Hb	(g/dL)	15.1	15.2	13.8	14.2
Ht	(%)	51.2	50.1	44.7	46.1
MCV	(fL)	63.0	61.9	65.8	65.2
MCH	(pg)	18.6	18.8	20.3	20.1
MCHC	(g/dL)	29.5	30.3	30.9	30.9
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	137.2	139.6	148.8	123.9
Reticulo	(%)	5.6	5.6	9.1	5.2
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	140.4	111.9	112.1	202.4
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	12.3	17.1	2.7	11.0
Lymph	(%)	83.7	79.2	94.5	84.4
Eosino	(%)	1.0	0.4	0.3	0.4
Baso	(%)	0.4	1.2	0.5	0.6
Mono	(%)	1.4	1.2	1.0	2.6
LUC	(%)	1.3	1.0	1.0	1.1

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)		80				
Items	Animal No.	30 ss	31 ss	32 ss	33 ss	34 ss
RBC	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	737	772	808	796	771
Hb	(g/dL)	14.4	14.4	15.7	15.1	15.0
Ht	(%)	46.5	46.6	49.9	48.7	49.2
MCV	(fL)	63.1	60.3	61.8	61.2	63.8
MCH	(pg)	19.6	18.7	19.4	19.0	19.4
MCHC	(g/dL)	31.1	31.0	31.4	31.0	30.4
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	98.2	122.0	113.1	110.7	100.5
Reticulo	(%)	3.3	3.0	3.1	2.7	4.3
Heon-B	(%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	74.1	126.9	161.5	89.2	141.5
Differentiation of leukocyte						
Neutro	(%)	24.9	15.3	11.2	14.2	17.4
Lymph	(%)	68.9	78.9	83.8	81.4	78.1
Eosino	(%)	0.9	0.6	0.4	0.4	0.5
Baso	(%)	0.9	0.7	0.6	0.4	0.4
Mono	(%)	2.9	2.4	2.3	2.2	2.5
LUC	(%)	1.6	1.2	1.6	1.5	1.1
PT	(sec)	14.8	15.7	15.2	28.0	14.6
APTT	(sec)	21.3	21.0	19.3	27.8	19.1

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)		400			
Items	Animal No.	35 ss	36 ss	37 ss	38 ss
RBC	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	693	803	793	698
Hb	(g/dL)	13.8	16.9	15.9	15.0
Ht	(%)	47.3	55.3	54.3	50.7
MCV	(fL)	68.2	68.9	68.5	72.6
MCH	(pg)	19.9	21.0	20.1	21.5
MCHC	(g/dL)	29.1	30.5	29.3	29.6
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	161.5	159.9	110.3	121.1
Reticulo	(%)	11.2	13.0	12.3	13.2
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	101.6	70.9	88.7	95.9
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	18.2	13.0	9.9	12.8
Lymph	(%)	77.7	83.9	85.6	81.0
Eosino	(%)	0.5	0.1	0.2	0.4
Baso	(%)	0.6	1.2	0.6	1.0
Mono	(%)	1.7	0.8	2.4	2.2
LUC	(%)	1.2	1.0	1.2	2.6

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)		400			
Items	Animal No.	39 ss	40 ss	41 ss	42 ss
RBC	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	752	705	759	766
Hb	(g/dL)	15.3	14.0	14.7	15.5
Ht	(%)	51.3	48.6	49.8	52.1
MCV	(fL)	68.2	68.9	65.6	68.1
MCH	(pg)	20.4	19.9	19.3	20.2
MCHC	(g/dL)	29.8	28.9	29.4	29.7
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	130.3	158.8	136.4	112.6
Reticulo	(%)	10.4	12.5	10.9	13.3
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	196.7	152.3	143.9	164.4
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	9.9	17.6	12.5	9.5
Lymph	(%)	86.0	76.2	83.9	84.9
Eosino	(%)	0.4	0.4	0.4	0.5
Baso	(%)	1.1	0.9	0.8	1.3
Mono	(%)	1.7	3.4	1.2	2.4
LUC	(%)	1.0	1.4	1.2	1.4

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)		400			
Items	Animal No.	43 ss	44 ss	45 ss	46 ss
RBC	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	714	753	652	665
Hb	(g/dL)	13.9	15.5	13.3	15.1
Ht	(%)	48.2	54.1	44.8	50.5
MCV	(fL)	67.5	71.9	68.7	75.9
MCH	(pg)	19.4	20.6	20.4	22.7
MCHC	(g/dL)	28.8	28.7	29.7	29.8
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	152.7	119.4	136.9	114.6
Reticulo	(%)	10.1	12.0	12.7	16.2
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	183.1	207.9	183.0	82.0
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	25.4	23.4	15.5	13.1
Lymph	(%)	66.4	72.0	78.0	83.3
Eosino	(%)	0.4	0.3	0.6	0.5
Baso	(%)	0.5	0.5	1.0	0.5
Mono	(%)	4.1	2.7	2.6	1.5
LUC	(%)	1.2	1.1	2.3	1.0

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)		400				
Items	Animal No.	47 ss	48 ss	49 ss	50 ss	51 ss
RBC	($\times 10^6/\mu\text{L}$)	718	781	765	703	766
Hb	(g/dL)	14.6	14.2	14.3	13.9	14.7
Ht	(%)	48.2	47.9	48.8	46.0	49.1
MCV	(fL)	67.2	61.3	63.7	65.5	64.1
MCH	(pg)	20.3	18.1	18.7	19.8	19.2
MCHC	(g/dL)	30.2	28.6	28.4	30.2	30.0
Platelet	($\times 10^3/\mu\text{L}$)	115.5	126.1	109.5	108.0	103.6
Reticulo	(%)	7.1	4.7	7.1	7.6	6.5
Heon-B	(%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
WBC	($\times 10^3/\mu\text{L}$)	111.6	200.5	229.5	245.2	164.4
Differentiation of leukocyte						
Neutro	(%)	22.5	13.8	17.5	10.4	23.3
Lymph	(%)	72.2	52.1	76.7	84.3	72.6
Eosino	(%)	0.6	0.5	0.5	0.3	0.5
Baso	(%)	0.7	1.1	0.9	1.5	0.5
Mono	(%)	3.2	1.3	1.8	2.0	1.4
LUC	(%)	0.7	1.3	2.7	1.5	1.7
PT	(sec)	16.6	14.7	14.8	14.1	21.8
APTT	(sec)	24.6	21.8	20.0	17.6	26.5

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)	85	87	97	111
ALT	(IU/L)	26	29	30	40
ALP	(IU/L)	814	1116	1360	970
BUN	(mg/dL)	11.6	9.3	9.0	8.8
Creatinine	(mg/dL)	0.12	0.12	0.12	0.10
T-Bil	(mg/dL)	0.07	0.07	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)	96	72	97	95
ALT	(IU/L)	37	28	29	31
ALP	(IU/L)	902	736	702	1118
BUN	(mg/dL)	8.6	10.2	5.7	8.6
Creatinine	(mg/dL)	0.15	0.15	0.13	0.17
T-Bil	(mg/dL)	0.07	0.08	0.06	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)	65	65	61	71
ALT	(IU/L)	24	19	24	21
ALP	(IU/L)	567	551	645	1017
BUN	(mg/dL)	10.6	10.0	9.1	9.0
Creatinine	(mg/dL)	0.20	0.16	0.19	0.18
T-Bil	(mg/dL)	0.06	0.06	0.07	0.08

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)	73	29	63	49	45
ALT	(IU/L)	23	10	21	14	16
ALP	(IU/L)	576	373	509	591	393
ChE	(IU/L)	80	23	78	66	39
γ-GTP	(IU/L)	0.5	0.6	0.6	0.6	0.5
T-Chol	(mg/dL)	66	26	75	59	60
TG	(mg/dL)	79	26	89	89	46
BUN	(mg/dL)	8.5	8.0	9.2	10.1	8.5
Creatinine	(mg/dL)	0.23	0.15	0.21	0.20	0.17
T-Protein	(g/dL)	6.3	2.7	6.3	5.0	4.7
Albumin	(g/dL)	2.9	1.3	2.9	2.3	2.1
A/G ratio	(-)	0.85	0.93	0.85	0.85	0.81
Glucose	(mg/dL)	178	100	185	135	128
T-Bil	(mg/dL)	0.05	0.11	0.08	0.08	0.06
TBA	(μmol/L)	29.6	94.7	34.0	35.6	19.8
IP	(mg/dL)	11.8	8.6	12.2	10.2	10.1
Ca	(mg/dL)	11.8	7.6	11.7	10.5	9.7
Na	(mEq/L)	149	149	146	145	148
K	(mEq/L)	6.3	6.4	6.7	6.6	6.7
Cl	(mEq/L)	101.6	100.2	98.9	97.6	98.2

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)		80			
Items	Animal No.	18 ss	19 ss	20 ss	21 ss
AST	(IU/L)	98	79	92	93
ALT	(IU/L)	26	24	33	27
ALP	(IU/L)	974	1007	971	1097
BUN	(mg/dL)	10.0	12.8	9.6	10.3
Creatinine	(mg/dL)	0.12	0.14	0.13	0.11
T-Bil	(mg/dL)	0.06	0.05	0.07	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)		80			
Items	Animal No.	22 ss	23 ss	24 ss	25 ss
AST	(IU/L)	74	76	76	79
ALT	(IU/L)	29	23	23	26
ALP	(IU/L)	894	812	717	964
BUN	(mg/dL)	9.0	8.3	9.3	9.6
Creatinine	(mg/dL)	0.17	0.15	0.16	0.16
T-Bil	(mg/dL)	0.08	0.07	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)		80			
Items	Animal No.	26 ss	27 ss	28 ss	29 ss
AST	(IU/L)	70	66	60	62
ALT	(IU/L)	23	22	19	25
ALP	(IU/L)	879	629	552	733
BUN	(mg/dL)	8.6	8.4	8.5	7.4
Creatinine	(mg/dL)	0.18	0.13	0.18	0.18
T-Bil	(mg/dL)	0.06	0.04	0.04	0.04

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)		80				
Items	Animal No.	30 ss	31 ss	32 ss	33 ss	34 ss
AST	(IU/L)	52	57	67	79	58
ALT	(IU/L)	17	21	23	27	28
ALP	(IU/L)	471	609	626	704	660
ChE	(IU/L)	50	65	66	83	63
γ-GTP	(IU/L)	0.6	0.3	0.5	0.7	0.1
T-Chol	(mg/dL)	57	63	71	107	65
TG	(mg/dL)	48	32	66	49	64
BUN	(mg/dL)	12.0	10.8	9.3	11.7	10.2
Creatinine	(mg/dL)	0.18	0.20	0.19	0.23	0.18
T-Protein	(g/dL)	5.5	5.6	6.7	7.4	6.2
Albumin	(g/dL)	2.5	2.7	3.1	3.4	2.8
A/G ratio	(-)	0.83	0.93	0.86	0.85	0.82
Glucose	(mg/dL)	103	156	177	152	128
T-Bil	(mg/dL)	0.07	0.06	0.06	0.06	0.06
TBA	(μmol/L)	78.0	30.4	21.1	37.5	30.1
IP	(mg/dL)	10.6	12.1	12.6	12.7	11.9
Ca	(mg/dL)	10.8	11.7	12.2	12.0	12.1
Na	(mEq/L)	149	147	145	150	148
K	(mEq/L)	5.8	6.9	7.1	6.1	6.2
Cl	(mEq/L)	99.6	99.7	97.5	100.7	98.5

ss: scheduled sacrifice animal.

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

Group		One-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		400			
Items	Animal No.	35 ss	36 ss	37 ss	38 ss
AST	(IU/L)	95	91	83	81
ALT	(IU/L)	36	39	44	40
ALP	(IU/L)	1048	978	1266	1382
BUN	(mg/dL)	9.9	11.5	10.6	16.8
Creatinine	(mg/dL)	0.12	0.11	0.13	0.12
T-Bil	(mg/dL)	0.09	0.11	0.12	0.07

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)		400			
Items	Animal No.	39 ss	40 ss	41 ss	42 ss
AST	(IU/L)	71	92	90	92
ALT	(IU/L)	32	47	43	45
ALP	(IU/L)	673	1151	919	683
BUN	(mg/dL)	11.4	10.2	10.2	11.4
Creatinine	(mg/dL)	0.15	0.17	0.17	0.15
T-Bil	(mg/dL)	0.10	0.10	0.08	0.14

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)		400			
Items	Animal No.	43 ss	44 ss	45 ss	46 ss
AST	(IU/L)	72	74	63	65
ALT	(IU/L)	32	49	30	27
ALP	(IU/L)	725	667	437	839
BUN	(mg/dL)	10.1	9.7	8.1	5.3
Creatinine	(mg/dL)	0.20	0.13	0.20	0.17
T-Bil	(mg/dL)	0.10	0.12	0.11	0.10

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)		400				
Items	Animal No.	47 ss	48 ss	49 ss	50 ss	51 ss
AST	(IU/L)	68	57	44	69	37
ALT	(IU/L)	40	37	25	38	19
ALP	(IU/L)	389	483	414	363	295
ChE	(IU/L)	56	77	36	65	31
γ-GTP	(IU/L)	0.5	1.7	0.7	1.4	0.5
T-Chol	(mg/dL)	82	105	66	101	55
TG	(mg/dL)	59	73	19	82	19
BUN	(mg/dL)	10.0	9.0	8.2	9.3	8.0
Creatinine	(mg/dL)	0.19	0.18	0.14	0.19	0.16
T-Protein	(g/dL)	6.1	6.5	4.3	5.8	3.8
Albumin	(g/dL)	2.9	3.0	2.1	2.7	1.8
A/G ratio	(-)	0.91	0.86	0.95	0.87	0.90
Glucose	(mg/dL)	122	142	139	82	89
T-Bil	(mg/dL)	0.10	0.10	0.08	0.11	0.08
TBA	(μmol/L)	13.5	19.0	3.3	19.4	5.7
IP	(mg/dL)	12.3	12.0	11.1	11.6	9.7
Ca	(mg/dL)	11.3	12.3	9.3	11.1	8.3
Na	(mEq/L)	147	147	146	146	147
K	(mEq/L)	7.0	7.7	7.0	7.5	7.2
Cl	(mEq/L)	100.0	97.4	98.2	97.5	98.8

ss: scheduled sacrifice animal.

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

Group		One-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	0			
Items	Animal No.	1 ss	2 ss	3 ss	4 ss
Liver	(g)	4.16	4.70	4.67	4.77
Heart	(g)	0.60	0.66	0.73	0.63
Kidney(R)	(g)	0.67	0.63	0.69	0.75
Kidney(L)	(g)	0.63	0.61	0.66	0.72
Testis(R)	(g)	0.66	0.62	0.72	0.75
Testis(L)	(g)	0.65	0.60	0.72	0.73
Epididymis(R)	(g)	0.08	0.08	0.07	0.08
Epididymis(L)	(g)	0.08	0.08	0.07	0.09
Ventral prostate	(g)	0.08	0.04	0.08	0.10
Dorsolateral prostate	(g)	0.06	0.06	0.05	0.07
Brain	(g)	1.70	1.73	1.94	1.73
Spleen	(g)	0.30	0.48	0.42	0.40
Thymus	(mg)	304.9	533.9	489.3	525.0
Pituitary gland	(mg)	4.6	4.0	5.2	5.5
Thyroid	(mg)	12.2	11.5	16.2	13.3
Adrenals	(mg)	27.9	26.3	28.0	29.9
Final body weight	(g)	129.0	132.2	130.5	134.9

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)	5.85	5.77	6.25	6.26
Heart	(g)	0.80	0.70	0.96	0.81
Kidney(R)	(g)	0.90	0.73	1.01	0.80
Kidney(L)	(g)	0.88	0.65	1.00	0.78
Testis(R)	(g)	0.96	0.95	1.08	0.94
Testis(L)	(g)	0.99	0.95	1.02	0.95
Epididymis(R)	(g)	0.09	0.10	0.11	0.11
Epididymis(L)	(g)	0.10	0.12	0.11	0.12
Ventral prostate	(g)	0.09	0.09	0.11	0.10
Dorsolateral prostate	(g)	0.06	0.06	0.05	0.06
Brain	(g)	1.96	1.80	1.85	1.77
Spleen	(g)	0.50	0.48	0.56	0.44
Thymus	(mg)	626.8	460.0	678.7	588.1
Pituitary gland	(mg)	6.1	5.7	7.8	6.2
Thyroid	(mg)	10.7	7.1	13.7	11.9
Adrenals	(mg)	29.5	41.4	31.3	32.3
Final body weight	(g)	177.0	165.6	182.3	179.9

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)	7.63	8.79	8.46	8.65
Heart	(g)	0.93	1.03	1.11	1.19
Kidney(R)	(g)	0.89	1.07	1.15	1.12
Kidney(L)	(g)	0.85	1.02	1.09	1.07
Testis(R)	(g)	1.15	1.17	1.49	1.36
Testis(L)	(g)	1.10	1.23	1.46	1.37
Epididymis(R)	(g)	0.14	0.20	0.19	0.20
Epididymis(L)	(g)	0.13	0.20	0.20	0.21
Ventral prostate	(g)	0.19	0.29	0.22	0.20
Dorsolateral prostate	(g)	0.11	0.17	0.17	0.13
Brain	(g)	1.88	1.90	2.06	1.84
Spleen	(g)	0.47	0.51	0.76	0.70
Thymus	(mg)	635.5	553.6	719.2	679.0
Pituitary gland	(mg)	7.1	8.8	7.9	7.6
Thyroid	(mg)	14.6	16.1	15.0	15.6
Adrenals	(mg)	35.0	41.8	38.7	45.2
Final body weight	(g)	220.7	239.1	243.3	246.3

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)	9.41	10.39	12.42	12.23	11.92
Heart	(g)	1.10	1.34	1.54	1.40	1.37
Kidney(R)	(g)	1.23	1.40	1.42	1.36	1.43
Kidney(L)	(g)	1.09	1.39	1.38	1.40	1.41
Testis(R)	(g)	1.43	1.49	1.71	1.61	1.53
Testis(L)	(g)	1.46	1.54	1.78	1.63	1.54
Epididymis(R)	(g)	0.30	0.34	0.35	0.37	0.34
Epididymis(L)	(g)	0.30	0.37	0.37	0.37	0.35
Ventral prostate	(g)	0.34	0.31	0.30	0.35	0.36
Dorsolateral prostate	(g)	0.37	0.29	0.22	0.32	0.28
Seminal vesicle	(g)	0.74	1.00	0.73	0.75	0.88
Brain	(g)	1.98	1.97	2.09	2.08	1.94
Spleen	(g)	0.53	0.66	0.93	0.75	0.71
Thymus	(mg)	451.1	481.6	528.9	638.4	611.3
Pituitary gland	(mg)	11.8	10.4	11.7	10.2	10.1
Thyroid	(mg)	10.4	12.0	18.7	18.3	22.0
Adrenals	(mg)	45.7	49.3	66.6	56.7	47.2
Final body weight	(g)	297.6	341.8	363.2	369.7	362.7

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)	80			
Items	Animal No.	18 ss	19 ss	20 ss	21 ss
Liver	(g)	4.57	4.66	4.88	4.95
Heart	(g)	0.68	0.58	0.69	0.69
Kidney(R)	(g)	0.69	0.65	0.69	0.68
Kidney(L)	(g)	0.68	0.67	0.68	0.69
Testis(R)	(g)	0.70	0.70	0.68	0.72
Testis(L)	(g)	0.70	0.70	0.63	0.71
Epididymis(R)	(g)	0.07	0.10	0.08	0.06
Epididymis(L)	(g)	0.06	0.09	0.08	0.08
Ventral prostate	(g)	0.10	0.06	0.10	0.08
Dorsolateral prostate	(g)	0.06	0.05	0.06	0.05
Brain	(g)	1.77	1.68	1.75	1.82
Spleen	(g)	0.45	0.34	0.44	0.47
Thymus	(mg)	518.2	458.8	439.9	516.9
Pituitary gland	(mg)	5.4	5.3	5.6	6.0
Thyroid	(mg)	12.6	12.6	10.5	14.1
Adrenals	(mg)	26.8	28.4	26.9	29.3
Final body weight	(g)	128.7	129.5	137.5	138.9

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)	80			
Items	Animal No.	22 ss	23 ss	24 ss	25 ss
Liver	(g)	6.43	6.45	7.00	7.13
Heart	(g)	0.79	0.77	0.82	0.83
Kidney(R)	(g)	0.77	0.82	0.87	0.91
Kidney(L)	(g)	0.83	0.83	0.88	0.91
Testis(R)	(g)	0.97	1.06	1.00	1.04
Testis(L)	(g)	0.95	1.03	0.97	1.03
Epididymis(R)	(g)	0.10	0.13	0.12	0.12
Epididymis(L)	(g)	0.11	0.14	0.13	0.12
Ventral prostate	(g)	0.11	0.18	0.18	0.13
Dorsolateral prostate	(g)	0.07	0.08	0.11	0.08
Brain	(g)	1.72	1.83	1.80	1.82
Spleen	(g)	0.38	0.55	0.56	0.52
Thymus	(mg)	654.3	533.5	623.0	466.3
Pituitary gland	(mg)	5.9	7.7	7.8	8.0
Thyroid	(mg)	9.3	11.8	10.7	13.5
Adrenals	(mg)	37.2	30.4	31.3	32.7
Final body weight	(g)	172.6	178.6	181.1	165.2

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)	80			
Items	Animal No.	26 ss	27 ss	28 ss	29 ss
Liver	(g)	8.18	9.56	8.57	9.77
Heart	(g)	0.93	1.02	1.08	1.08
Kidney(R)	(g)	0.94	1.11	1.02	1.01
Kidney(L)	(g)	0.92	1.00	0.97	1.06
Testis(R)	(g)	1.27	1.25	1.23	1.32
Testis(L)	(g)	1.24	1.23	1.22	1.33
Epididymis(R)	(g)	0.14	0.19	0.15	0.18
Epididymis(L)	(g)	0.13	0.15	0.14	0.17
Ventral prostate	(g)	0.17	0.18	0.29	0.24
Dorsolateral prostate	(g)	0.12	0.12	0.15	0.13
Brain	(g)	1.95	1.94	1.95	1.89
Spleen	(g)	0.59	0.55	0.57	0.67
Thymus	(mg)	788.2	580.1	833.3	589.0
Pituitary gland	(mg)	8.9	7.1	8.2	9.5
Thyroid	(mg)	14.9	17.1	15.1	17.1
Adrenals	(mg)	39.8	40.8	37.5	46.5
Final body weight	(g)	225.1	226.9	230.5	251.6

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)	80				
Items	Animal No.	30 ss	31 ss	32 ss	33 ss	34 ss
Liver	(g)	11.92	10.07	14.08	9.46	12.22
Heart	(g)	1.32	1.12	1.40	1.09	1.20
Kidney(R)	(g)	1.35	1.18	1.44	1.23	1.27
Kidney(L)	(g)	1.40	1.21	1.51	1.11	1.32
Testis(R)	(g)	1.51	1.65	1.59	2.16	1.58
Testis(L)	(g)	1.53	1.62	1.68	1.59	1.49
Epididymis(R)	(g)	0.35	0.38	0.35	0.37	0.39
Epididymis(L)	(g)	0.34	0.36	0.37	0.37	0.38
Ventral prostate	(g)	0.28	0.33	0.33	0.36	0.31
Dorsolateral prostate	(g)	0.29	0.35	0.27	0.28	0.31
Seminal vesicle	(g)	0.95	0.85	0.88	0.80	0.68
Brain	(g)	2.01	1.97	1.91	1.94	1.94
Spleen	(g)	0.60	0.77	0.74	0.52	0.80
Thymus	(mg)	402.4	598.0	499.6	362.8	591.1
Pituitary gland	(mg)	11.7	8.9	11.5	10.6	9.1
Thyroid	(mg)	22.9	25.4	23.3	20.1	20.2
Adrenals	(mg)	54.4	49.3	51.2	44.4	40.4
Final body weight	(g)	332.4	300.9	367.9	295.7	337.4

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)	400			
Items	Animal No.	35 ss	36 ss	37 ss	38 ss
Liver	(g)	4.83	5.33	5.99	6.07
Heart	(g)	0.61	0.60	0.67	0.64
Kidney(R)	(g)	0.62	0.62	0.74	0.62
Kidney(L)	(g)	0.62	0.59	0.69	0.65
Testis(R)	(g)	0.64	0.67	0.72	0.75
Testis(L)	(g)	0.62	0.63	0.71	0.74
Epididymis(R)	(g)	0.08	0.06	0.08	0.10
Epididymis(L)	(g)	0.07	0.07	0.07	0.10
Ventral prostate	(g)	0.05	0.05	0.09	0.10
Dorsolateral prostate	(g)	0.07	0.04	0.06	0.07
Brain	(g)	1.89	1.73	1.73	1.69
Spleen	(g)	0.45	0.31	0.41	0.39
Thymus	(mg)	421.6	498.4	498.9	556.2
Pituitary gland	(mg)	5.8	5.5	6.1	5.8
Thyroid	(mg)	11.8	12.7	14.2	11.9
Adrenals	(mg)	27.1	32.2	28.4	29.5
Final body weight	(g)	132.2	131.6	134.3	144.5

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)	400			
Items	Animal No.	39 ss	40 ss	41 ss	42 ss
Liver	(g)	7.22	8.35	8.62	8.42
Heart	(g)	0.72	0.87	0.87	0.81
Kidney(R)	(g)	0.67	0.90	0.90	0.88
Kidney(L)	(g)	0.68	0.86	0.93	0.83
Testis(R)	(g)	0.96	0.94	0.97	0.89
Testis(L)	(g)	0.98	1.01	0.92	0.84
Epididymis(R)	(g)	0.10	0.12	0.11	0.09
Epididymis(L)	(g)	0.11	0.10	0.11	0.10
Ventral prostate	(g)	0.10	0.07	0.11	0.08
Dorsolateral prostate	(g)	0.08	0.10	0.10	0.05
Brain	(g)	1.73	1.75	1.77	1.86
Spleen	(g)	0.43	0.72	0.62	0.63
Thymus	(mg)	544.7	506.2	510.0	585.1
Pituitary gland	(mg)	5.4	7.8	7.7	6.3
Thyroid	(mg)	10.4	14.4	13.2	10.2
Adrenals	(mg)	33.3	39.8	36.9	43.3
Final body weight	(g)	149.2	182.9	176.5	174.1

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)	400			
Items	Animal No.	43 ss	44 ss	45 ss	46 ss
Liver	(g)	10.10	12.60	12.64	13.18
Heart	(g)	0.84	0.98	1.04	1.07
Kidney(R)	(g)	0.93	1.20	1.08	1.04
Kidney(L)	(g)	0.89	1.11	1.09	0.98
Testis(R)	(g)	1.23	1.50	1.43	1.36
Testis(L)	(g)	1.20	1.52	1.38	1.33
Epididymis(R)	(g)	0.17	0.18	0.17	0.15
Epididymis(L)	(g)	0.19	0.17	0.16	0.16
Ventral prostate	(g)	0.19	0.22	0.21	0.15
Dorsolateral prostate	(g)	0.16	0.15	0.22	0.13
Brain	(g)	1.81	1.76	1.87	1.81
Spleen	(g)	0.77	1.20	1.25	1.13
Thymus	(mg)	331.3	774.7	501.8	645.0
Pituitary gland	(mg)	7.3	9.4	9.0	8.9
Thyroid	(mg)	16.0	17.2	16.7	18.9
Adrenals	(mg)	34.6	44.0	49.2	48.8
Final body weight	(g)	209.2	227.8	248.3	255.4

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)	400				
Items	Animal No.	47 ss	48 ss	49 ss	50 ss	51 ss
Liver	(g)	10.65	12.08	15.04	13.73	13.61
Heart	(g)	0.95	0.93	1.29	1.30	1.24
Kidney(R)	(g)	1.13	1.06	1.39	1.21	1.24
Kidney(L)	(g)	1.17	1.01	1.35	1.21	1.23
Testis(R)	(g)	1.58	1.71	1.59	1.50	1.70
Testis(L)	(g)	1.56	1.71	1.60	1.42	1.62
Epididymis(R)	(g)	0.33	0.33	0.37	0.30	0.38
Epididymis(L)	(g)	0.32	0.33	0.38	0.28	0.35
Ventral prostate	(g)	0.14	0.24	0.33	0.30	0.31
Dorsolateral prostate	(g)	0.21	0.22	0.24	0.25	0.24
Seminal vesicle	(g)	0.62	0.66	1.02	0.55	0.74
Brain	(g)	1.86	1.82	2.01	1.90	1.89
Spleen	(g)	0.97	0.58	1.25	1.12	0.93
Thymus	(mg)	500.6	479.2	550.9	542.6	620.2
Pituitary gland	(mg)	7.7	9.0	7.9	9.7	10.0
Thyroid	(mg)	16.6	15.8	20.2	16.2	17.8
Adrenals	(mg)	44.5	53.6	47.7	54.9	53.6
Final body weight	(g)	259.0	261.6	313.1	317.4	314.8

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)	3.22	3.56	3.58	3.54
Heart	(g/100g)	0.47	0.50	0.56	0.47
Kidney(R)	(g/100g)	0.52	0.48	0.53	0.56
Kidney(L)	(g/100g)	0.49	0.46	0.51	0.53
Testis(R)	(g/100g)	0.51	0.47	0.55	0.56
Testis(L)	(g/100g)	0.50	0.45	0.55	0.54
Epididymis(R)	(g/100g)	0.06	0.06	0.05	0.06
Epididymis(L)	(g/100g)	0.06	0.06	0.05	0.07
Ventral prostate	(g/100g)	0.06	0.03	0.06	0.07
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.05	0.05	0.04	0.05
Brain	(g/100g)	1.32	1.31	1.49	1.28
Spleen	(g/100g)	0.23	0.36	0.32	0.30
Thymus	(mg/100g)	236.4	403.9	374.9	389.2
Pituitary gland	(mg/100g)	3.6	3.0	4.0	4.1
Thyroid	(mg/100g)	9.5	8.7	12.4	9.9
Adrenals	(mg/100g)	21.6	19.9	21.5	22.2
Final body weight	(g)	129.0	132.2	130.5	134.9

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)	3.31	3.48	3.43	3.48
Heart	(g/100g)	0.45	0.42	0.53	0.45
Kidney(R)	(g/100g)	0.51	0.44	0.55	0.44
Kidney(L)	(g/100g)	0.50	0.39	0.55	0.43
Testis(R)	(g/100g)	0.54	0.57	0.59	0.52
Testis(L)	(g/100g)	0.56	0.57	0.56	0.53
Epididymis(R)	(g/100g)	0.05	0.06	0.06	0.06
Epididymis(L)	(g/100g)	0.06	0.07	0.06	0.07
Ventral prostate	(g/100g)	0.05	0.05	0.06	0.06
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.03	0.04	0.03	0.03
Brain	(g/100g)	1.11	1.09	1.01	0.98
Spleen	(g/100g)	0.28	0.29	0.31	0.24
Thymus	(mg/100g)	354.1	277.8	372.3	326.9
Pituitary gland	(mg/100g)	3.4	3.4	4.3	3.4
Thyroid	(mg/100g)	6.0	4.3	7.5	6.6
Adrenals	(mg/100g)	16.7	25.0	17.2	18.0
Final body weight	(g)	177.0	165.6	182.3	179.9

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)	3.46	3.68	3.48	3.51
Heart	(g/100g)	0.42	0.43	0.46	0.48
Kidney(R)	(g/100g)	0.40	0.45	0.47	0.45
Kidney(L)	(g/100g)	0.39	0.43	0.45	0.43
Testis(R)	(g/100g)	0.52	0.49	0.61	0.55
Testis(L)	(g/100g)	0.50	0.51	0.60	0.56
Epididymis(R)	(g/100g)	0.06	0.08	0.08	0.08
Epididymis(L)	(g/100g)	0.06	0.08	0.08	0.09
Ventral prostate	(g/100g)	0.09	0.12	0.09	0.08
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.05	0.07	0.07	0.05
Brain	(g/100g)	0.85	0.79	0.85	0.75
Spleen	(g/100g)	0.21	0.21	0.31	0.28
Thymus	(mg/100g)	287.9	231.5	295.6	275.7
Pituitary gland	(mg/100g)	3.2	3.7	3.2	3.1
Thyroid	(mg/100g)	6.6	6.7	6.2	6.3
Adrenals	(mg/100g)	15.9	17.5	15.9	18.4
Final body weight	(g)	220.7	239.1	243.3	246.3

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)	3.16	3.04	3.42	3.31	3.29
Heart	(g/100g)	0.37	0.39	0.42	0.38	0.38
Kidney(R)	(g/100g)	0.41	0.41	0.39	0.37	0.39
Kidney(L)	(g/100g)	0.37	0.41	0.38	0.38	0.39
Testis(R)	(g/100g)	0.48	0.44	0.47	0.44	0.42
Testis(L)	(g/100g)	0.49	0.45	0.49	0.44	0.42
Epididymis(R)	(g/100g)	0.10	0.10	0.10	0.10	0.09
Epididymis(L)	(g/100g)	0.10	0.11	0.10	0.10	0.10
Ventral prostate	(g/100g)	0.11	0.09	0.08	0.09	0.10
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.12	0.08	0.06	0.09	0.08
Seminal vesicle	(g/100g)	0.25	0.29	0.20	0.20	0.24
Brain	(g/100g)	0.67	0.58	0.58	0.56	0.53
Spleen	(g/100g)	0.18	0.19	0.26	0.20	0.20
Thymus	(mg/100g)	151.6	140.9	145.6	172.7	168.5
Pituitary gland	(mg/100g)	4.0	3.0	3.2	2.8	2.8
Thyroid	(mg/100g)	3.5	3.5	5.1	4.9	6.1
Adrenals	(mg/100g)	15.4	14.4	18.3	15.3	13.0
Final body weight	(g)	297.6	341.8	363.2	369.7	362.7

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)	80			
Items	Animal No.	18 ss	19 ss	20 ss	21 ss
Liver	(g/100g)	3.55	3.60	3.55	3.56
Heart	(g/100g)	0.53	0.45	0.50	0.50
Kidney(R)	(g/100g)	0.54	0.50	0.50	0.49
Kidney(L)	(g/100g)	0.53	0.52	0.49	0.50
Testis(R)	(g/100g)	0.54	0.54	0.49	0.52
Testis(L)	(g/100g)	0.54	0.54	0.46	0.51
Epididymis(R)	(g/100g)	0.05	0.08	0.06	0.04
Epididymis(L)	(g/100g)	0.05	0.07	0.06	0.06
Ventral prostate	(g/100g)	0.08	0.05	0.07	0.06
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.05	0.04	0.04	0.04
Brain	(g/100g)	1.38	1.30	1.27	1.31
Spleen	(g/100g)	0.35	0.26	0.32	0.34
Thymus	(mg/100g)	402.6	354.3	319.9	372.1
Pituitary gland	(mg/100g)	4.2	4.1	4.1	4.3
Thyroid	(mg/100g)	9.8	9.7	7.6	10.2
Adrenals	(mg/100g)	20.8	21.9	19.6	21.1
Final body weight	(g)	128.7	129.5	137.5	138.9

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	Dose (mg/kg/day)	Seven-day treatment			
		22 ss	23 ss	24 ss	25 ss
Items	Animal No.				
Liver	(g/100g)	3.73	3.61	3.87	3.85
Heart	(g/100g)	0.46	0.43	0.45	0.45
Kidney(R)	(g/100g)	0.45	0.46	0.48	0.49
Kidney(L)	(g/100g)	0.48	0.46	0.49	0.49
Testis(R)	(g/100g)	0.56	0.59	0.55	0.56
Testis(L)	(g/100g)	0.55	0.58	0.54	0.56
Epididymis(R)	(g/100g)	0.06	0.07	0.07	0.06
Epididymis(L)	(g/100g)	0.06	0.08	0.07	0.06
Ventral prostate	(g/100g)	0.06	0.10	0.10	0.07
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.04	0.04	0.06	0.04
Brain	(g/100g)	1.00	1.02	0.99	0.98
Spleen	(g/100g)	0.22	0.31	0.31	0.28
Thymus	(mg/100g)	379.1	298.7	344.0	251.8
Pituitary gland	(mg/100g)	3.4	4.3	4.3	4.3
Thyroid	(mg/100g)	5.4	6.6	5.9	7.3
Adrenals	(mg/100g)	21.6	17.0	17.3	17.7
Final body weight	(g)	172.6	178.6	181.1	185.2

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)	80			
Items	Animal No.	26 ss	27 ss	28 ss	29 ss
Liver	(g/100g)	3.63	4.21	3.72	3.88
Heart	(g/100g)	0.41	0.45	0.47	0.43
Kidney(R)	(g/100g)	0.42	0.49	0.44	0.40
Kidney(L)	(g/100g)	0.41	0.44	0.42	0.42
Testis(R)	(g/100g)	0.56	0.55	0.53	0.52
Testis(L)	(g/100g)	0.55	0.54	0.53	0.53
Epididymis(R)	(g/100g)	0.06	0.08	0.07	0.07
Epididymis(L)	(g/100g)	0.06	0.07	0.06	0.07
Ventral prostate	(g/100g)	0.08	0.08	0.13	0.10
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.05	0.05	0.07	0.05
Brain	(g/100g)	0.87	0.86	0.85	0.75
Spleen	(g/100g)	0.26	0.24	0.25	0.27
Thymus	(mg/100g)	350.2	255.7	361.5	234.1
Pituitary gland	(mg/100g)	4.0	3.1	3.6	3.8
Thyroid	(mg/100g)	6.6	7.5	6.6	6.8
Adrenals	(mg/100g)	17.7	18.0	16.3	18.5
Final body weight	(g)	225.1	226.9	230.5	251.6

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)	80				
Items	Animal No.	30 ss	31 ss	32 ss	33 ss	34 ss
Liver	(g/100g)	3.59	3.35	3.83	3.20	3.62
Heart	(g/100g)	0.40	0.37	0.38	0.37	0.36
Kidney(R)	(g/100g)	0.41	0.39	0.39	0.42	0.38
Kidney(L)	(g/100g)	0.42	0.40	0.41	0.38	0.39
Testis(R)	(g/100g)	0.45	0.55	0.43	0.73	0.47
Testis(L)	(g/100g)	0.46	0.54	0.46	0.54	0.44
Epididymis(R)	(g/100g)	0.11	0.13	0.10	0.13	0.12
Epididymis(L)	(g/100g)	0.10	0.12	0.10	0.13	0.11
Ventral prostate	(g/100g)	0.08	0.11	0.09	0.12	0.09
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.09	0.12	0.07	0.09	0.09
Seminal vesicle	(g/100g)	0.29	0.28	0.24	0.27	0.20
Brain	(g/100g)	0.60	0.65	0.52	0.66	0.57
Spleen	(g/100g)	0.18	0.26	0.20	0.18	0.24
Thymus	(mg/100g)	121.1	198.7	135.8	122.7	175.2
Pituitary gland	(mg/100g)	3.5	3.0	3.1	3.6	2.7
Thyroid	(mg/100g)	6.9	8.4	6.3	6.8	6.0
Adrenals	(mg/100g)	16.4	16.4	13.9	15.0	12.0
Final body weight	(g)	332.4	300.9	367.9	295.7	337.4

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)	400			
Items	Animal No.	35 ss	36 ss	37 ss	38 ss
Liver	(g/100g)	3.65	4.05	4.46	4.20
Heart	(g/100g)	0.46	0.46	0.50	0.44
Kidney(R)	(g/100g)	0.47	0.47	0.55	0.43
Kidney(L)	(g/100g)	0.47	0.45	0.51	0.45
Testis(R)	(g/100g)	0.48	0.51	0.54	0.52
Testis(L)	(g/100g)	0.47	0.48	0.53	0.51
Epididymis(R)	(g/100g)	0.06	0.05	0.06	0.07
Epididymis(L)	(g/100g)	0.05	0.05	0.05	0.07
Ventral prostate	(g/100g)	0.04	0.04	0.07	0.07
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.05	0.03	0.04	0.05
Brain	(g/100g)	1.43	1.31	1.29	1.17
Spleen	(g/100g)	0.34	0.24	0.31	0.27
Thymus	(mg/100g)	318.9	378.7	371.5	384.9
Pituitary gland	(mg/100g)	4.4	4.2	4.5	4.0
Thyroid	(mg/100g)	8.9	9.7	10.6	8.2
Adrenals	(mg/100g)	20.5	24.5	21.1	20.4
Final body weight	(g)	132.2	131.6	134.3	144.5

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)	400			
Items	Animal No.	39 ss	40 ss	41 ss	42 ss
Liver	(g/100g)	4.84	4.57	4.88	4.84
Heart	(g/100g)	0.48	0.48	0.49	0.47
Kidney(R)	(g/100g)	0.45	0.49	0.51	0.51
Kidney(L)	(g/100g)	0.46	0.47	0.53	0.48
Testis(R)	(g/100g)	0.64	0.51	0.55	0.51
Testis(L)	(g/100g)	0.66	0.55	0.52	0.48
Epididymis(R)	(g/100g)	0.07	0.07	0.06	0.05
Epididymis(L)	(g/100g)	0.07	0.05	0.06	0.06
Ventral prostate	(g/100g)	0.07	0.04	0.06	0.05
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.05	0.05	0.06	0.03
Brain	(g/100g)	1.16	0.96	1.00	1.07
Spleen	(g/100g)	0.29	0.39	0.35	0.36
Thymus	(mg/100g)	365.1	276.8	289.0	336.1
Pituitary gland	(mg/100g)	3.6	4.3	4.4	3.6
Thyroid	(mg/100g)	7.0	7.9	7.5	5.9
Adrenals	(mg/100g)	22.3	21.8	20.9	24.9
Final body weight	(g)	149.2	182.9	176.5	174.1

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)	400			
Items	Animal No.	43 ss	44 ss	45 ss	46 ss
Liver	(g/100g)	4.83	5.53	5.09	5.16
Heart	(g/100g)	0.40	0.43	0.42	0.42
Kidney(R)	(g/100g)	0.44	0.53	0.43	0.41
Kidney(L)	(g/100g)	0.43	0.49	0.44	0.38
Testis(R)	(g/100g)	0.59	0.66	0.58	0.53
Testis(L)	(g/100g)	0.57	0.67	0.56	0.52
Epididymis(R)	(g/100g)	0.08	0.08	0.07	0.06
Epididymis(L)	(g/100g)	0.09	0.07	0.06	0.06
Ventral prostate	(g/100g)	0.09	0.10	0.08	0.06
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.08	0.07	0.09	0.05
Brain	(g/100g)	0.87	0.77	0.75	0.71
Spleen	(g/100g)	0.37	0.53	0.50	0.44
Thymus	(mg/100g)	158.4	340.1	202.1	252.5
Pituitary gland	(mg/100g)	3.5	4.1	3.6	3.5
Thyroid	(mg/100g)	7.6	7.6	6.7	7.4
Adrenals	(mg/100g)	16.5	19.3	19.8	19.1
Final body weight	(g)	209.2	227.8	248.3	255.4

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)	400				
Items	Animal No.	47 ss	48 ss	49 ss	50 ss	51 ss
Liver	(g/100g)	4.11	4.62	4.80	4.33	4.32
Heart	(g/100g)	0.37	0.36	0.41	0.41	0.39
Kidney(R)	(g/100g)	0.44	0.41	0.44	0.38	0.39
Kidney(L)	(g/100g)	0.45	0.39	0.43	0.38	0.39
Testis(R)	(g/100g)	0.61	0.65	0.51	0.47	0.54
Testis(L)	(g/100g)	0.60	0.65	0.51	0.45	0.51
Epididymis(R)	(g/100g)	0.13	0.13	0.12	0.09	0.12
Epididymis(L)	(g/100g)	0.12	0.13	0.12	0.09	0.11
Ventral prostate	(g/100g)	0.05	0.09	0.11	0.09	0.10
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
Seminal vesicle	(g/100g)	0.24	0.25	0.33	0.17	0.24
Brain	(g/100g)	0.72	0.70	0.64	0.60	0.60
Spleen	(g/100g)	0.37	0.22	0.40	0.35	0.30
Thymus	(mg/100g)	193.3	183.2	176.0	171.0	197.0
Pituitary gland	(mg/100g)	3.0	3.4	2.5	3.1	3.2
Thyroid	(mg/100g)	6.4	6.0	6.5	5.1	5.7
Adrenals	(mg/100g)	17.2	20.5	15.2	17.3	17.0
Final body weight	(g)	259.0	261.6	313.1	317.4	314.8

ss: scheduled sacrifice animal.

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

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings ^{a)}
Male	0	1	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		2	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		3	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		4	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
	80	18	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		19	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		20	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		21	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
	400	35	ss	No abnormalities detected	Liver Hypertrophy/Hepatocyte/ Periportal +
		36	ss	No abnormalities detected	Liver Hypertrophy/Hepatocyte/ Periportal +
		37	ss	Liver Enlargement	Liver Ground glass appearance/ Hepatocyte/Periportal + Hypertrophy/Hepatocyte/ Periportal +
		38	ss	No abnormalities detected	Liver Ground glass appearance/ Hepatocyte/Periportal + Hypertrophy/Hepatocyte/ Periportal +

a) Organs/tissues examined as follows for the 0 and 400 mg/kg/day groups: liver, kidney, testis, ventral prostate, dorsolateral prostate, bone marrow, spleen and thymus.

Organs/tissues examined as follows for the 80 mg/kg/day group: liver.

ss, scheduled sacrifice animal.

+, slight.

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 ^{a)}
Male	0	5	ss	Kidney Pelvic dilatation (right)	Kidney Dilatation/Pelvis ++
		6	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		7	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		8	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		22	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
	80	23	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		24	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		25	ss	No abnormalities detected	Liver Necrosis/Hepatocyte/Focal +
		39	ss	Liver Enlargement Spleen Blackish change	Liver Ground glass appearance/ Hepatocyte/Diffuse + Hypertrophy/Hepatocyte/ Diffuse + Necrosis/Hepatocyte/Focal + Spleen Congestion +
		40	ss	Liver Enlargement Spleen Blackish change	Liver Ground glass appearance/ Hepatocyte/Diffuse + Hypertrophy/Hepatocyte/ Diffuse + Necrosis/Hepatocyte/Focal + Spleen Congestion +
	400	41	ss	Liver Enlargement Spleen Blackish change	Liver Ground glass appearance/ Hepatocyte/Diffuse + Hypertrophy/Hepatocyte/ Diffuse + Spleen Congestion +
		42	ss	Liver Enlargement Spleen Blackish change	Liver Ground glass appearance/ Hepatocyte/Diffuse + Hypertrophy/Hepatocyte/ Diffuse + Spleen Congestion +

a) Organs/tissues examined as follows for the 0 and 400 mg/kg/day groups: liver, kidney, testis, ventral prostate, dorsolateral prostate, bone marrow, spleen and thymus.

Organs/tissues examined as follows for the 80 mg/kg/day group: liver and spleen.

ss, scheduled sacrifice animal.

+, 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 ^{a)}
Male	0	9	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		10	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		11	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		12	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		26	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		27	ss	No abnormalities detected	Liver Ground glass appearance/ Hepatocyte/Diffuse + Hypertrophy/Hepatocyte/ Diffuse +
Male	80	28	ss	No abnormalities detected	Spleen Congestion +
		29	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		43	ss	Liver Enlargement Spleen Blackish change	Liver Ground glass appearance/ Hepatocyte/Diffuse ++ Hypertrophy/Hepatocyte/ Diffuse ++
		44	ss	Liver Enlargement Spleen Blackish change Enlargement	Spleen Congestion ++ Liver Ground glass appearance/ Hepatocyte/Diffuse ++ Hypertrophy/Hepatocyte/ Diffuse ++
		45	ss	Liver Enlargement Spleen Blackish change Enlargement	Spleen Congestion ++ Deposit, hemosiderin + Liver Ground glass appearance/ Hepatocyte/Diffuse + Hypertrophy/Hepatocyte/ Diffuse +
					Spleen Congestion ++ Deposit, hemosiderin + Inflammation/Capsule +

a) Organs/tissues examined as follows for the 0 and 400 mg/kg/day groups: liver, kidney, testis, ventral prostate, dorsolateral prostate, bone marrow, spleen and thymus.

Organs/tissues examined as follows for the 80 mg/kg/day group: liver and spleen.

ss, scheduled sacrifice animal.

+, slight; ++, moderate.

Appendix 13-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

Pathological findings of individual animals: Fourteen-day treatment

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings ^{a)}
Male	400	46	ss	Liver Enlargement Spleen Blackish change Enlargement	Liver Ground glass appearance/ Hepatocyte/Diffuse + Hypertrophy/Hepatocyte/ Diffuse ++ Spleen Congestion ++ Deposit, hemosiderin + Inflammation/Capsule +

a) Organs/tissues examined as follows for the 400 mg/kg/day groups: liver, kidney, testis, ventral prostate, dorsolateral prostate, bone marrow, spleen and thymus.

ss, scheduled sacrifice animal.

+, slight; ++, moderate.

Appendix 13-5 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

Pathological findings of individual animals: Twenty-eight-day treatment

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings ^{a)}
0	0	13	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		14	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		15	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		16	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		17	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
	80	30	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		31	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
Male	400	32	ss	Pituitary gland Cyst (ϕ 1 mm)	No abnormalities detected Pituitary gland Not examined
		33	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		34	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		47	ss	Liver Enlargement Spleen Blackish change Enlargement Pituitary gland Cyst (ϕ 1 mm)	Liver Ground glass appearance/ Hepatocyte/Centrilobular + Hypertrophy/Hepatocyte/ Centrilobular + Microgranuloma + Spleen Congestion ++ Deposit, hemosiderin + Hematopoiesis, extramedullary, increased + Pituitary gland Not examined
		48	ss	Liver Enlargement Spleen Blackish change	Liver Ground glass appearance/ Hepatocyte/Centrilobular + Hypertrophy/Hepatocyte/ Centrilobular ++ Spleen Congestion + Deposit, hemosiderin +
	400	49	ss	Liver Enlargement Spleen Blackish change Enlargement	Liver Ground glass appearance/ Hepatocyte/Diffuse ++ Hypertrophy/Hepatocyte/ Diffuse ++ Spleen Congestion ++ Deposit, hemosiderin +

a) Organs/tissues examined as follows for the 0 and 400 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 80 mg/kg/day group: liver and spleen.

ss, scheduled sacrifice animal.

+, slight; ++, moderate.

Appendix 13-6 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

Pathological findings of individual animals: Twenty-eight-day treatment

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings ^{a)}
Male	50	ss	Liver	Liver	Liver
				Enlargement	Ground glass appearance/
				Spleen	Hepatocyte/Centrilobular ++
				Blackish change	Hypertrophy/Hepatocyte/
				Enlargement	Centrilobular ++
	400	ss	Liver	Spleen	Congestion ++
					Deposit, hemosiderin +
					Hematopoiesis, extramedullary,
					increased +
					Liver
	51	ss	Liver	Liver	Ground glass appearance/
				Enlargement	Hepatocyte/Centrilobular +
				Spleen	Hypertrophy/Hepatocyte/
				Blackish change	Centrilobular +
				Enlargement	Spleen
					Congestion ++
					Deposit, hemosiderin +

a) Organs/tissues examined as follows for the 400 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, axillary lymph node, mesenteric lymph node, spleen, thymus, thyroid, parathyroid, adrenals, eye ball, skeletal muscle, bone and mammary gland.

ss, scheduled sacrifice animal.

+, slight; ++, moderate.