

最終報告書

遺伝子発現量解析のための
tert-Butyl alcohol 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 30 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	8
15. 試験方法	10
15.1 被験物質の設定用量	10
15.2 群構成	10
15.3 投与液	11
15.4 投 与	11
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	12
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	19
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又は試験計画書からの逸脱	19
17. 試験成績	20
17.1 一般状態	20
17.2 詳細な一般状態	20
17.3 機能検査	20

17.4 体 重	20
17.5 摂餌量	20
17.6 尿検査	20
17.7 血液検査	20
17.8 病理学的検査	21
18. 考 察	22
19. 参考文献	23

Figures

1 Body weights	24
2 Food consumption	25

Tables

1 Summary of clinical signs	26
2 Summary of detailed clinical observations	27
3 Summary of reflex	41
4 Summary of grip strength	44
5 Summary of motor activity	45
6 Summary of body weights	46
7 Summary of food consumption	47
8 Summary of urinalyses	48
9 Summary of hematological examinations	51
10 Summary of blood chemical examinations	56
11 Summary of absolute organ weights	61
12 Summary of relative organ weights	66
13 Summary of macroscopic examinations	71
14 Summary of histopathological examinations	76

Appendices

1 Clinical signs of individual animals	82
2 Detailed clinical observations of individual animals	85
3 Reflex of individual animals	110
4 Grip strength of individual animals	111
5 Motor activity of individual animals	112
6 Body weights of individual animals	113
7 Food consumption of individual animals	128
8 Urinalytic data of individual animals	129
9 Hematological data of individual animals	135
10 Blood chemical data of individual animals	150
11 Absolute organ weights of individual animals	165
12 Relative organ weights of individual animals	180
13 Pathological findings of individual animals	195

1. 表 題

遺伝子発現量解析のための *tert*-Butyl alcohol 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

tert-Butyl alcohol 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、*tert*-Butyl alcohol 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。さらに、CO₂ 麻酔及びイソフルラン麻酔の血液検査への影響を比較検討する。

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 12月 1日
動物入荷日	2011年 12月 6日
投与開始日	2011年 12月 15日
1回投与後解剖日	2011年 12月 16日
7日間投与後解剖日	2011年 12月 22日
14日間投与後解剖日	2011年 12月 29日
28日間投与後解剖日	2012年 1月 12日
試験終了日	2012年 3月 30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 30日

試験責任者

寶珠山五月

13. 要 約

tert-Butyl alcohol 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)ラットに精製水に溶解させた *tert-Butyl alcohol* 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 (精製水)、200 及び 1000 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。28 日間投与のイソフルラン麻酔群については、投与期間終了後にイソフルラン麻酔下で血液を採取した後解剖して、血液検査、剖検及び器官重量測定を行い、遺伝子発現量解析のための試料を採取した。加えて、28 日間投与の CO₂ 麻酔群については、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、1000 mg/kg 群でよろめき歩行、体温上昇、紅潮、自発運動低下及び投与直後の流涎がみられた。

詳細な一般状態観察では 1000 mg/kg 群で活動性の亢進及びよろめき歩行がみられた。

機能検査では 1000 mg/kg 群で一過性の自発運動量の高値がみられた。

尿検査では 1000 mg/kg 群で尿ケトン体の高値がみられた。

血液生化学的検査では、1000 mg/kg 群で 28 日間投与後にコリンエステラーゼ及び総コレステロールの高値がみられた。

器官重量では 1000 mg/kg 群で 28 日間投与後に肝臓、腎臓及び副腎の相対重量の高値がみられた。

剖検では、1000 mg/kg 群で 7 日間投与後から肝臓の腫大、200 及び 1000 mg/kg 群で 28 日間投与後に腎臓の表面点状模様明瞭化がみられた。

病理組織学的検査では、200 mg/kg 群で 28 日間投与後に腎臓の近位尿細管の硝子滴、1000 mg/kg 群で 14 日間投与後から腎臓の近位尿細管の硝子滴、28 日間投与後に腎臓の近位尿細管の核濃縮がみられた。

体重、摂餌量及び血液学的検査では被験物質投与による影響はみられなかった。

以上のとおり、本試験条件下において *tert-Butyl alcohol* の投与により、腎臓、肝臓及び神経系への影響が認められたが、毒性と考えられる重篤な変化は認められなかった。また、血液検査において麻酔法による差は明らかでなかった。

14. 試験材料

14.1 被験物質

a) 名称等

名 称 *tert*-Butyl alcohol

CAS 番号 75-65-0

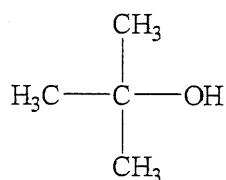
b) 製造元及びロット番号

製造元 Alfa Aesar, A Johnson Matthey Company

ロット番号 10163741

c) 構造式等

構造式



分子式 $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$

分子量 74.12

d) 純度等

純 度 99.8% (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

蒸気圧 40.7 hPa (約 20°C)

対水溶解度 完全に混合できる

融 点 24~25°C

沸 点 82~83°C

常温における性状 少量の溶けかかっている白色固体

安定性 規定どおりの保管及び取扱いでは分解しない

密 度 0.786 g/cm³ (約 20°C)

f) 保管条件

遮光した気密容器に入れ、被験物質保管室のデシケーターにて室温保管した。

保管温度の実測値 17.9~22.3°C (許容範囲 10~30°C)

保管場所及び期間 デシケーター2、2011年8月22日~2011年12月28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「*tert*-Butyl alcohol 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 X02-0252、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、National Institute of Standards and Technology (NIST)の Chemistry WebBook 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 NIST の Chemistry WebBook 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

精製水

b) 選択理由

被験物質は水に混合できるとの情報があることから、精製水を用いた調製法を検討した。その結果、被験物質は 20 w/v% の濃度で精製水に溶解し、被験物質液は調製後 7 日間で色調の変化等の異常がみられなかったことから、精製水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 高杉製薬
 グレード 日本薬局
 ロット番号 110829A

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・リバーワイズ育センターから入手した。

4週齢の雄ラットを70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8日後まで馴化し、すべての動物に異常がみられなかつたため、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、66匹を試験に使用した。群分け後は投与開始まで個別飼育で馴化した。群分けにより外れた動物は試験から除外した。また、受入れから投与開始までは、一般状態及び排泄物を毎日1回以上観察した。

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

投与開始時の動物の週齢は5週齢、体重範囲は137.5～162.7 gであり、全例の体重が全體の平均体重±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 5）に収容した。温度及び相対湿度の実測値は、それぞれ 21.6~23.6°C 及び 47.4~60.4% であった。

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

トレイは、検疫期間終了時及び群分け時に交換し、群分け後は週2回の頻度で交換した。さらに、動物を飼育室から解剖室に搬出する際にも交換した。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 110906、オリエンタル酵母工業）を、飲料水は日田市上水道水に給水末端での塩素濃度が3~5 ppmとなるように次亜塩素酸ナトリウム（ピューラックス）を添加した水を、それぞれ自由摂取させた。飼料及び飼育用器材はオートクレーブ滅菌（121°C、30分間）したものをそれぞれ使用した。

飼料は、製造元から混入物の分析データ入手し、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最新の検査結果が、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「*tert*-Butyl alcohol 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 P12-0096、非 GLP 試験）を実施した。用量設定試験では精製水で調製した被験物質液を、各群 3 匹の 5 適齢の Crl:CD(SD)雄ラットに 0、100、300、600 及び 1000 mg/kg/day の用量で 7 日間毎日投与した。投与期間中は一般状態観察及び体重測定を行い、最終投与 1 日後に剖検及び器官重量測定を行った。その結果、1000 mg/kg 群でよろめき歩行が認められたが軽度であり、体重、器官重量及び剖検において被験物質投与の影響と考えられる変化は認められなかったことから、1000 mg/kg/day を 28 日間反復投与しても瀕死や死亡等の重篤な毒性影響は発現しないと推測した。

したがって、本試験では 1000 mg/kg/day を高用量とし、低用量として 200 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。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。また、28 日間投与群には CO₂ 麻酔群 (C) とイソフルラン麻酔群 (Iso) を設けた。以下、媒体対照群は対照群と記載する。なお、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い、イソフルラン麻酔群を含めて投与用量別に 1 群として集計した。

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 C)	0	5	0	5 (13 - 17)
媒体対照 (28 日間投与 Iso)	0	5	0	5 (18 - 22)
被験物質	低用量 (1 回投与)	200	5	4.00 4 (23 - 26)
	低用量 (7 日間投与)	200	5	4.00 4 (27 - 30)
	低用量 (14 日間投与)	200	5	4.00 4 (31 - 34)
	低用量 (28 日間投与 C)	200	5	4.00 5 (35 - 39)
	低用量 (28 日間投与 Iso)	200	5	4.00 5 (40 - 44)
	高用量 (1 回投与)	1000	5	20.0 4 (45 - 48)
	高用量 (7 日間投与)	1000	5	20.0 4 (49 - 52)
	高用量 (14 日間投与)	1000	5	20.0 4 (53 - 56)
	高用量 (28 日間投与 C)	1000	5	20.0 5 (57 - 61)
	高用量 (28 日間投与 Iso)	1000	5	20.0 5 (62 - 66)

15.3 投与液

a) 被験物質液の調製及び保管

被験物質を容器ごと約 40°C のウォーターバスで加温して融解させた。融解した被験物質を秤量し、精製水を少量ずつ加え混ぜ合わせた後、精製水を加え定容し 20.0 w/v% の被験物質液を調製した。さらに、20.0 w/v% の被験物質液の一部を採取し、精製水を加えて希釈し、4.00 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 2~8°C、許容範囲 1~10°C）で保管し、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「*tert*-Butyl alcohol 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 X02-0252、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、ガスクロマトグラフィー (GC) 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	20.7	21.0	101
0.200	0.210	0.217	103

c) 投与に用いる被験物質液の濃度確認

初回に調製した 20.0 及び 4.00 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 X02-0252）で、調製直後の被験物質濃度を測定した。

被験物質液の一部を採取して分析試料を調製し、GC 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 (%)
20.0	19.2	96.0
4.00	4.12	103

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 13:00~14:57 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日間投与のCO₂麻酔群について、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日間投与のCO₂麻酔群について、投与4週目（投与27日目）に1回、次表の項目を検査した。反応性及び握力は詳細な一般状態観察と同様に試験群が判別できない状態で検査した。

反応性	視覚	顔面前約3cmにボールペンの鞘を近づけ、4秒間保持したときの反応をスコアリング法で評価
	聴覚	頭上で指を鳴らしたときの反応をスコアリング法で評価
	痛覚	洗濯バサミで尾の1/3尾根部側を挟んだときの反応を観察
	瞳孔反射	眼を手で覆った後、瞳孔に光を当てたときの反応の有無を観察
	空中正向反射	約30cmの高さから、動物の腹部を上にした状態で落としたときの異常反応の有無を観察
握力	握力メータFGC-2（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(42.6cm×26.5cmの範囲を縦横5cm間隔で発生)を横切った回数で評価	

15.8 体重測定

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

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

15.9 摂餌量測定

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

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

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

測定した給餌量と残餌量から各測定日間での 1 日平均摂餌量を求めた。

15.10 尿検査

a) 採 尿

28 日間投与の CO₂ 麻酔群及びイソフルラン麻酔群について、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。イソフルラン麻酔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)	メスシリンドによる計量	—
色調 (Color)	肉眼観察	—
濁り (Turbidity)		—
尿浸透圧 (Uosm)	氷点降下法	A
pH		
蛋白 (Protein)	試験紙法	
ケトン体 (Ketones)	(試験紙にはラブステイックス(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。なお、イソフルラン麻酔群については最終投与日の夜から絶食し、翌日（絶食開始 16～20 時間後）、イソフルラン麻酔下で採血を行い、CO₂ 麻酔群と同様な処理を行つた。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 G9059、シスマックス) で採血した血液
血 漿	クエン酸三ナトリウム二水和物 (ロット番号 STP5940、和光純薬工業) の 3.2 w/v% 水溶液を 100 μL 添加したガラス製試験管で採血し、遠心分離 (3000 r.p.m. × 10 mins) して得た血漿
血 清	ガラス製試験管で採血し遠心分離 (3000 r.p.m. × 10 mins) して得た血清

b) 血液学的検査

全血及び血漿を用い次表の項目を測定した。サテライト群についてはプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の測定は行わなかった。また、すべての項目について機器測定できたため、全血を用いた塗抹標本は作製しなかった。

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

検査試料 C には全血、D には血漿を使用

使用機器 C: 総合血液学検査装置 ADVIA 120 (シーメンス)

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

c) 血液生化学的検査

血清を用いて次表の項目を測定した。なお、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fosファターゼ、尿素窒素、クレアチニン及び総ビリルビンを測定し、その他の項目は測定しなかった。

項目	方 法	機器
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)	UV 法 JSCC 標準化対応法	E
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)	UV 法 JSCC 標準化対応法	
アルカリ性fosファターゼ (ALP)	p-Nitrophenyl phosphate 法	
コリンエステラーゼ (ChE)	Butyrylthiocholine iodide 法	
γグルタミルトランスペプチダーゼ (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	E
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	
塩素 (Cl)	MO 膜法	

使用機器 E: 生化学自動分析装置 7170 形 (日立製作所)

F: 電解質分析装置 PVA-EX II (A&T)

15.12 病理学的検査

a) 剖 検

各試験群について最終投与日の翌日のいずれも採血後に、動物を腹部大動脈から放血して安樂死させ、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、ペイエル板を含む）、脾臓、肝臓
心・血管系	心臓
泌尿器系	腎臓、膀胱
生殖器系	精巣、精巣上体、腹葉前立腺、背側葉前立腺、精嚢（凝固腺を含む）
神経系	脳（大脳、小脳及び橋を含む）、脊髓、坐骨神経
造血器系	骨髓（大腿骨）、腋窩リンパ節、腸間膜リンパ節、脾臓、胸腺
内分泌系	下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、副腎
感覚器	眼球
筋・骨格系	骨格筋（大腿部）、骨（大腿骨）
皮膚・付属器	乳腺

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

採取した器官のうち、肝臓、心臓、腎臓、精巣、精巣上体、腹葉前立腺、背側葉前立腺、精囊、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。精囊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以内に細切りRNAlaterに浸漬した。残りの半分から乳頭、髓質内帯、髓質外帯及び皮質を分けてサンプリングし、それぞれRNAlaterに浸漬した。残りの部分は氷冷後、-80°Cで保存した。左側は10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。なお、左右いずれかのみに病変が認められた場合は、病変部を10%中性緩衝ホルマリン液で固定し、反対側を遺伝子発現量解析及び-80°C凍結保存に供した。

精巣は、左右別々に重量を測定後、右側を4分割し、組織片の半分をRNAlaterに浸漬した。残りの半分は氷冷後、-80°Cで保存した。左側は変法デビットソン液で固定した。

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=6:3:1）50 mLに浸漬した。氷冷下で5時間振とうした後、無水エタノール30 mL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20 mLに入れ4°Cで保存し、保冷剤を同封して東京農工大学に送付した。

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。

右側大腿骨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。

左側大腿骨は膝関節から大腿骨頭付近まで採取し、骨髓を以下のように採取した。

(a) 1回投与群

大腿骨の両端を切除し、RPMI1640 (Invitrogen) 5 mL で骨髓を洗い出し、70 μm のメッシュを通してコニカルチューブに回収した。4°C で遠心 (1100 rpm、5 分間) 後、上清を除いた。さらに 5 mL の RPMI1640 に再懸濁し、4°C で遠心 (1100 rpm、5 分間) 後、上清を除いた。残渣を 5 mL の RNAlater に再浮遊させた。

(b) 7日間投与群

各試験群とも動物番号の小さい方から 2 匹については、骨髓の洗い出しに 5 mL の RNAlater を用いた。洗い出し後、70 μm のメッシュを通してコニカルチューブに回収し、4°C で遠心 (2000 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 (2000 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。

残りの 2 匹については、骨髓の洗い出しに 5 mL の RPMI1640 を用いた。洗い出し後、70 μm のメッシュを通してコニカルチューブに回収し、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。

(c) 14日間投与群

各試験群とも動物番号の小さい方から 2 匹については、骨髓の洗い出しに 5 mL の RPMI1640 を用いた。洗い出し後、70 μm のメッシュを通してコニカルチューブに回収し、4°C で遠心 (1100 rpm、5 分間) 後、上清を除いた。残渣を 2 mL の RNA/DNA Stabilization Reagent for Blood/Bone Marrow (Roche) に再浮遊させ、解剖終了直後に-80°C で凍結保存した。

残りの 2 匹については、骨髓の洗い出しに 2 mL の RNA/DNA Stabilization Reagent for Blood/Bone Marrow を用いた。洗い出し後、70 μm のメッシュを通して細胞浮遊液を回収し、解剖終了直後に-80°C で凍結保存した。

(d) 28日間投与群

各試験群とも骨髓の洗い出しに 5 mL の RPMI1640 を用いた。洗い出し後、70 μm のメッシュを通してコニカルチューブに回収し、4°C で遠心 (1100 rpm、5 分間) 後、上清を除いた。残渣を 2 mL の RNA/DNA Stabilization Reagent for Blood/Bone Marrow に再浮遊させ、解剖終了直後に-80°C で凍結保存した。

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

その他の器官・組織は、10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。

d) 病理組織学的検査

(a) サテライト群

1、7 及び 14 日間投与群の対照群及び高用量群について、肝臓、腎臓、精巣、前立腺、骨髓（大腿骨）、脾臓、胸腺のパラフィン包埋薄切切片を作製し、ヘマトキシリン・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、14 日間投与群では高用量群で腎臓に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腎臓の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の CO₂ 麻酔群について、脳及び下垂体を除いて採取したすべての器官又は組織のパラフィン包埋薄切切片を作製し、HE 染色後、光学顕微鏡的に検査した。骨及び骨髓（大腿骨）は切り出し前に 10% 蟻酸・ホルマリン液による脱灰を行った。

また、高用量群で腎臓に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腎臓の病理組織学的検査を行った。さらに、腎臓について、低用量及び高用量群の HE 染色標本において硝子滴が認められ、α 2u-グロブリンとの関連性を確認する必要があったため、対照群の 2 例（No. 13 及び 14）、低用量群の 2 例（No. 38 及び 39）及び高用量群の 2 例（No. 57 及び 60）について抗 α 2u-グロブリン抗体による免疫組織化学検査を行った。検査は、抗 α 2u-グロブリン抗体（ロット番号 DTQ0209091、R and D System's）を近位尿細管上皮細胞の α 2u-グロブリンに反応させ、酵素で基質を発色させて、光学顕微鏡的に観察した。

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、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又は試験計画書からの逸脱

採尿について、試験計画書では、「イソフルラン麻酔群についても投与 28 日目の夜（22:00～23:00）に同様に個体別代謝ケージに収容するが、尿の採取は行わない。」と記載していたが、尿の採取を行った。採取した尿については検査を行わなかったため、試験計画書に記載された検査内容の変更はなく、試験に及ぼす影響はないと考えた。

病理組織学的検査において、媒体対照群の 1 例（No. 2）の腹葉前立腺が固定容器内に保存されておらず、病理組織標本を作製することができなかった。これにより媒体対照群のデータが 1 つ欠失することになったが他の検査結果から試験成績の考察は可能であるため、試験に及ぼす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)

1000 mg/kg 群では、投与 1 日目の投与 2~6 時間後の観察において、よろめき歩行が 22 例中 16 例、体温上昇が 11 例及び紅潮が 5 例にみられた。体温上昇及び紅潮は投与 1 日目のみの発現であったが、よろめき歩行は投与期間を通して継続的に観察され、投与期間終了までに 21 例でみられた。また、投与 2 日目以降に自発運動低下が 18 例、投与 13 日目以降に投与直後の一過性の流涎が 7 例でみられた。200 mg/kg 群及び対照群では異常は認められなかった。

17.2 詳細な一般状態 (Table 2、Appendix 2)

被験物質投与群で排糞回数及び排尿回数に有意な変動は認められなかった。

その他の詳細観察項目では、1000 mg/kg 群で投与 1 週目にアリーナ内での活動性の亢進 (+2) が 5 例中 3 例、よろめき歩行が 4 例、投与 2 週目にアリーナ内でのよろめき歩行が 2 例、投与 3 週目にアリーナ内での活動性の亢進 (+2) 及びよろめき歩行が各 2 例、投与 4 週目にアリーナ内での活動性の亢進 (+2) が 1 例、よろめき歩行が 2 例みられた。200 mg/kg 群及び対照群に異常は認められなかった。

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

1000 mg/kg 群で測定 0~10 分の時間帯に自発運動量の有意な高値がみられた。握力では被験物質投与群に有意な変動は認められず、反応性検査においても被験物質投与群及び対照群に異常は認められなかった。

17.4 体重 (Fig. 1、Table 6、Appendix 6)

被験物質投与群に有意な変動は認められなかった。

17.5 摂餌量 (Fig. 2、Table 7、Appendix 7)

被験物質投与群に有意な変動は認められなかった。

17.6 尿検査 (Table 8、Appendix 8)

被験物質投与群で尿量及び尿浸透圧に有意な変動は認められなかった。

その他の検査項目では 1000 mg/kg 群で尿ケトン体の高値がみられた。200 mg/kg 群及び対照群に異常は認められなかった。

17.7 血液検査

a) 血液学的検査 (Table 9、Appendix 9)

1 回及び 7 日間投与群では、被験物質投与群に有意な変動は認められなかった。

14 日間投与群において、1000 mg/kg 群で Ht の有意な高値がみられた。200 mg/kg 群に有意な変動は認められなかった。

28 日間投与群では、CO₂ 麻酔群及びイソフルラン麻酔群とも被験物質投与群に有意な変動は認められなかった。また、各検査項目とも CO₂ 麻酔群及びイソフルラン麻酔群で明らかな差は認められなかった。

b) 血液生化学的検査 (Table 10、Appendix 10)

1 回及び 14 日間投与群では、被験物質投与群に有意な変動は認められなかった。

7 日間投与群において、200 及び 1000 mg/kg 群で ALP の有意な低値がみられた。

28 日間投与群において、CO₂ 麻酔群及びイソフルラン麻酔群の 1000 mg/kg 群でコリ

ンエステラーゼ及び総コレステロールの有意な高値がみられたほか、イソフルラン麻酔群の 200 及び 1000 mg/kg 群で塩素の有意な低値がみられた。

17.8 病理学的検査

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

1 回投与群では、被験物質投与群に有意な変動は認められなかった。

7 日間投与群において、1000 mg/kg 群で胸腺の絶対及び相対重量の有意な低値（対照群の 74.5% 及び 79.0%）がみられたほか、右側精巣の絶対重量の有意な低値がみられた。

14 日間投与群において、1000 mg/kg 群で腹葉前立腺の絶対及び相対重量の有意な高値（対照群の 130.7% 及び 133.3%）がみられた。

28 日間投与群において、CO₂ 麻酔群の 1000 mg/kg 群で左側腎臓及び副腎の相対重量の有意な高値（対照群の 112.7% 及び 126.4%）がみられたほか、左側精巣及び精嚢の相対重量の高値がみられた。イソフルラン麻酔群では 200 mg/kg 及び 1000 mg/kg 群で肝臓並びに右側及び左側腎臓の相対重量の有意な高値（対照群の 112.7%、113.2% 及び 114.6%）、1000 mg/kg 群で右側腎臓の絶対重量の有意な高値（対照群の 122.1%）、下垂体の絶対及び相対重量の有意な高値（対照群の 116.2% 及び）がみられたほか、精嚢の相対重量の有意な高値がみられた。

b) 剖 検 (Table 13、Appendix 13)

1 回投与群では、被験物質投与群及び対照群に異常は認められなかった。

7 日間投与群において、1000 mg/kg 群で肝臓の腫大が 4 例中 2 例に認められたほか、右側腎臓の腎孟拡張が 1 例でみられた。200 mg/kg 群及び対照群では異常は認められなかった。

14 日間投与群において、1000 mg/kg 群で肝臓の腫大が 4 例中 1 例に認められた。200 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、CO₂ 麻酔群の 1000 mg/kg 群で腎臓の表面点状模様明瞭化が 5 例中 4 例、肝臓の腫大が 3 例に認められた。腎臓の表面点状模様明瞭化は 200 mg/kg 群でも 3 例にみられた。対照群では空腸の憩室が 1 例みられた。イソフルラン麻酔群では 1000 mg/kg 群で腎臓の表面点状模様明瞭化が 5 例中 2 例、肝臓の腫大が 1 例に認められた。腎臓の表面点状模様明瞭化は 200 mg/kg 群でも 2 例にみられた。対照群では脾臓の皮膜上白色部が 1 例みられた。

c) 病理組織学的検査 (Table 14、Appendix 13)

1 回投与群では、1000 mg/kg 群及び対照群に異常は認められなかった。

7 日間投与群において、1000 mg/kg 群で肉眼的に右側腎臓の腎孟拡張がみられた 1 例で組織学的にも腎孟拡張が確認された。肉眼的に腫大がみられた肝臓には異常は認められなかった。対照群では異常は認められなかった。

14 日間投与群において、1000 mg/kg 群で腎臓に近位尿細管の硝子滴（軽微）が 4 例中 1 例で認められたほか、腎臓の被膜下の囊胞が 1 例、肝臓の限局性肝細胞壊死が 1 例でみられた。肝臓は肉眼的に腫大がみられたがこれに対応する変化は認められなかった。200 mg/kg 群では腎臓の髓質の囊胞が 1 例みられ、対照群では肝臓のリンパ球浸潤及び小肉芽腫が各 1 例にみられた。

28日間投与群のCO₂麻酔群において、1000 mg/kg群で腎臓の近位尿細管の硝子滴（軽微～中等度）が5例全例、近位尿細管の核濃縮（軽度）が1例に認められたほか、腹葉前立腺のリンパ球浸潤及び甲状腺の異所性胸腺組織が各1例でみられた。200 mg/kg群では腎臓の近位尿細管の硝子滴（軽微）が5例中3例に認められたほか、腎臓の髓質の囊胞が1例みられた。対照群では肺の出血、空腸の憩室及び腹葉前立腺のリンパ球浸潤が各1例にみられた。

18. 考 察

被験物質は香料原料や塗料用溶媒として広く使用されている化合物であり、米国産業衛生専門家会議（American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ACGIH）の発がん性評価ではA4（ヒトに対して発がん性が分類できない物質）に分類されている。実験動物を用いた発がん性試験では、ラットの雄において腎臓の腺腫又はがん、マウスの雌において甲状腺の濾胞細胞腺腫の発生率が増加したことが報告されている（NTP, 1995）。また、ラットの13週間飲水投与試験では、膀胱の移行上皮過形成及び炎症、肝臓重量及び腎臓重量の増加がみられ、雄では腎症の重症化及び硝子滴蓄積がみられている（NTP, 1995）。本試験においても被験物質投与により主に腎臓及び肝臓への影響が認められた。

腎臓に対する影響として、1000 mg/kg群において28日間投与後に腎臓の相対重量の高値、200及び1000 mg/kg群において剖検で表面点状模様明瞭化がみられ、病理組織学的検査では1000 mg/kg群で14日間投与後から、200 mg/kg群で28日間投与後にα2u-グロブリンの蓄積による近位尿細管の硝子滴が確認された。α2u-グロブリンの蓄積は雄ラット特有の変化であり、毒物学的意義は低いと考えられるが、前述のとおりラットの発がん性試験において腎臓腫瘍の発生率が増加しており、本試験においても1000 mg/kg群で28日間投与後に近位尿細管上皮細胞の傷害を示唆する核濃縮がみられたことから、腫瘍発生との関係についてはより詳細な検討が必要である。

肝臓に対する影響として、脂質代謝への影響及び蛋白合成亢進が示唆された。すなわち、7日間投与後から1000 mg/kg群で肝臓の腫大が認められ、28日間投与後に1000 mg/kg群で肝臓の相対重量の高値がみられた。病理組織学的検査では異常が認められなかつたものの、尿検査において1000 mg/kg群でみられた尿ケトン体の高値は、絶食により体内に蓄積した脂肪からの遊離脂肪酸の動因が亢進し、ケトン体生成が増加した結果と考えられたことから、血液生化学的検査においてみられた総コレステロールの高値と併せて、被験物質が肝臓での脂質代謝に影響を及ぼしたと推察した。また、1000 mg/kg群でみられたコリンエステラーゼの高値は肝臓での蛋白合成亢進に伴った変化と考えた。

一般状態観察では、1000 mg/kg群で投与1日目に体温上昇及び紅潮、投与期間を通してよろめき歩行及び自発運動低下がみられ、酩酊状態に似た症状が観察された。また、詳細な一般状態観察において1000 mg/kg群でよろめき歩行に加えて活動性の亢進がみられ、機能検査での自発運動量の高値についても一過性の変動ながら被験物質投与による神経系への影響と考えた。しかしながら、投与期間中の体重及び摂餌量には異常が認められなかつたことから、重篤な影響ではないと判断した。

そのほか、被験物質の投与による影響として、1000 mg/kg群で流涎がみられた。流涎は投

与直後のみの発現であり、刺激性を有する化合物を反復経口投与した場合にしばしば標的器官となる前胃に異常が認められなかつたこと、流涎は投与物質の味などによつても引き起こされる場合がある (Matsuo, 2000) ことから、本試験でみられた流涎は被験物質の味により発現したものであり毒性学的意義は低いと考えた。また、28日間投与後に 1000 mg/kg 群でみられた副腎重量の高値は被験物質投与によるストレスの影響と考えられたが、器質的変化は認められなかつた。

なお、血液生化学的検査において、28日間投与後にイソフルラン麻酔群の 200 及び 1000 mg/kg 群で塩素の有意な低値がみられたが、他の検査項目に異常がないことから被験物質投与による影響ではないと考えた。

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

以上のとおり、本試験では被験物質投与により腎臓及び肝臓に影響が認められ、飲酒後の酩酊状態に似た症状も観察されたが、いずれも毒性症状とすべき重篤な変化ではなかつた。その他の消化器系及び泌尿器系、呼吸器系、心・血管系、生殖器系、造血器系、感覺器、筋・骨格系、乳腺への影響は検出されなかつた。また、血液検査において麻酔法による差は明らかでなかつた。

19. 参考文献

- Matsuo R (2000) Role of saliva in the maintenance of taste sensitivity. Crit. Rev. Oral Biol. Med., 11, 216-229.
- NTP (1995) Toxicology and carcinogenesis studies of t-butyl alcohol (CAS No. 75-65-0) in F344/N rats and B6C3F₁ mice (drinking water studies). NTP TR 436.

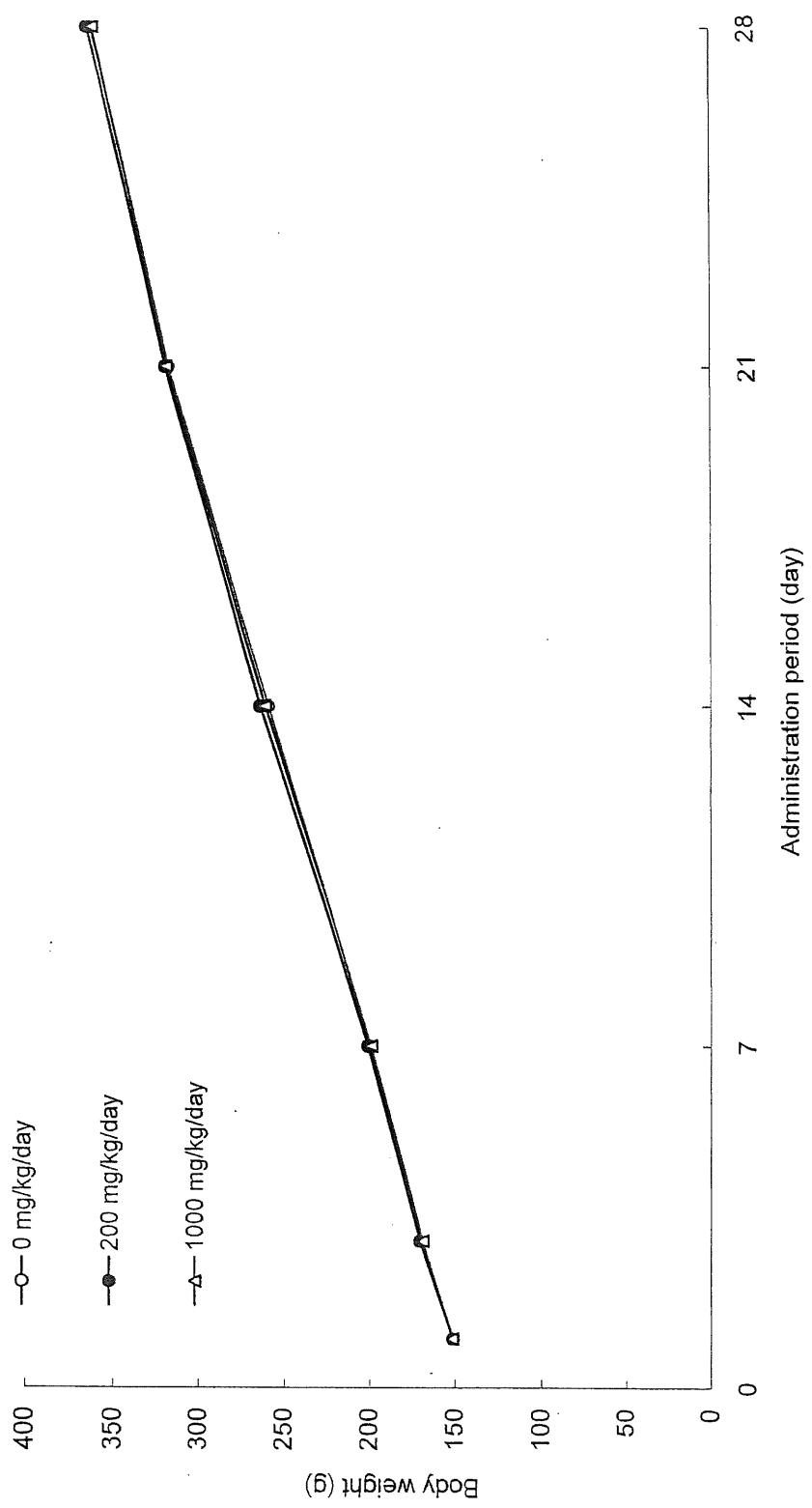


Fig. 1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Body weights: Male

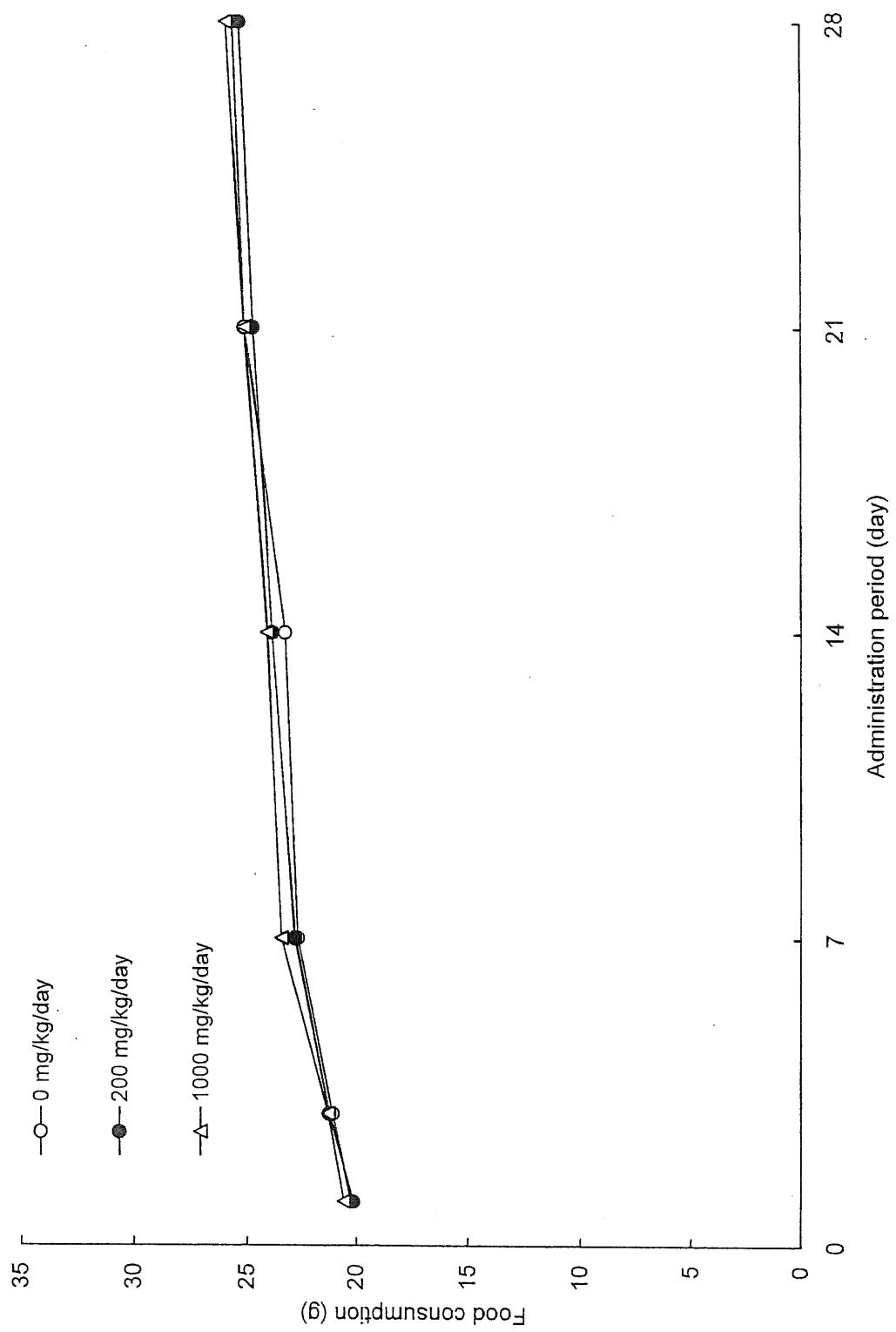


Fig. 2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Food consumption: Male

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

Sex	Signs	Administration period		
		mg/kg/day	0	200
Male	ss		ss	ss
	22 ^{a)}		22	22
No abnormalities detected	22		22	
Staggering gait				21
Hyperthermia				11
Flush				5
Decreased spontaneous locomotion				18
Salivation				7

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
Male	Predosing	0	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		200	5	0	0	4	1	0	4	1	0
		1000	5	0	0	5	0	0	4	1	0
	week 1	0	5	0	1	4	0	0	5	0	0
		200	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		1000	5	0	3	2	0	0	5	0	0
	week 2	0	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		200	5	0	0	5	0	0	4	1	0
		1000	5	0	2	3	0	0	5	0	0
	week 3	0	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		200	5	0	1	4	0	0	5	0	0
		1000	5	0	3	1	1	0	5	0	0
	week 4	0	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		200	5	0	0	5	0	0	3	2	0
		1000	5	0	2	3	0	0	5	0	0

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

Sex	Period	Dose (mg/kg/day)	Number of animals	Handling observations							
				Muscle tone			Subnormal temperature		Piloerection		
				-1	0	+1	-	+	-	+	
Male	Predosing	0	5	0	5	0	5	0	5	0	
		200	5	0	5	0	5	0	5	0	
		1000	5	0	5	0	5	0	5	0	
	week 1	0	5	0	5	0	5	0	5	0	
		200	5	0	5	0	5	0	5	0	
		1000	5	0	5	0	5	0	5	0	
	week 2	0	5	0	5	0	5	0	5	0	
		200	5	0	5	0	5	0	5	0	
		1000	5	0	5	0	5	0	5	0	
	week 3	0	5	0	5	0	5	0	5	0	
		200	5	0	5	0	5	0	5	0	
		1000	5	0	5	0	5	0	5	0	
	week 4	0	5	0	5	0	5	0	5	0	
		200	5	0	5	0	5	0	5	0	
		1000	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		
		0	5	5	0	5	0	5	0	5	0	
		Predosing	200	5	5	0	5	0	5	0	5	0
			1000	5	5	0	5	0	5	0	5	0
Male	week 1	0	5	5	0	5	0	5	0	5	0	
		200	5	5	0	5	0	5	0	5	0	
		1000	5	5	0	5	0	5	0	5	0	
	week 2	0	5	5	0	5	0	5	0	5	0	
		200	5	5	0	5	0	5	0	5	0	
		1000	5	5	0	5	0	5	0	5	0	
	week 3	0	5	5	0	5	0	5	0	5	0	
		200	5	5	0	5	0	5	0	5	0	
		1000	5	5	0	5	0	5	0	5	0	
	week 4	0	5	5	0	5	0	5	0	5	0	
		200	5	5	0	5	0	5	0	5	0	
		1000	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		Lacration		Exophthalmos	
Male	Predosing	0	5	5	0	5	0	5	0
		200	5	5	0	5	0	5	0
		1000	5	5	0	5	0	5	0
	week 1	0	5	5	0	5	0	5	0
		200	5	5	0	5	0	5	0
		1000	5	5	0	5	0	5	0
	week 2	0	5	5	0	5	0	5	0
		200	5	5	0	5	0	5	0
		1000	5	5	0	5	0	5	0
	week 3	0	5	5	0	5	0	5	0
		200	5	5	0	5	0	5	0
		1000	5	5	0	5	0	5	0
	week 4	0	5	5	0	5	0	5	0
		200	5	5	0	5	0	5	0
		1000	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
		200	5	0	5	0	5	0	5	0
		1000	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 1	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		200	5	0	5	0	5	0	5	0
		1000	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 2	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		200	5	0	5	0	5	0	5	0
		1000	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 3	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		200	5	0	5	0	5	0	5	0
		1000	5	0	5	0	5	0	5	0
	week 4	0	5	0	5	0	5	0	5	0
		200	5	0	5	0	5	0	5	0
		1000	5	0	5	0	5	0	5	0

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

Sex	Period	Dose (mg/kg/day)	Number of animals	Observations in arena							
				Posture			Motor activity				
				0	+1	+2	-2	-1	0	+1	+2
Male	Predosing	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		200	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		1000	5	5	0	0	0	0	5	0	0
	week 1	0	5	5	0	0	0	0	3	2	0
		200	5	5	0	0	0	0	2	3	0
		1000	5	5	0	0	0	0	1	1	3
	week 2	0	5	5	0	0	0	0	4	1	0
		200	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		1000	5	5	0	0	0	0	2	3	0
	week 3	0	5	5	0	0	0	1	4	0	0
		200	5	5	0	0	0	1	4	0	0
		1000	5	5	0	0	0	0	3	0	2
	week 4	0	5	5	0	0	0	1	4	0	0
		200	5	5	0	0	0	1	3	1	0
		1000	5	5	0	0	0	0	2	2	1

Table 2-7 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Dose (mg/kg/day)	Number of animals	Observations in arena					
				Respiration				Lid closure	
				0	+1	+2	+3	-	+
Male	Predosing	0	5	5	0	0	0	5	0
		200	5	5	0	0	0	5	0
		1000	5	5	0	0	0	5	0
	week 1	0	5	5	0	0	0	5	0
		200	5	5	0	0	0	5	0
		1000	5	5	0	0	0	5	0
	week 2	0	5	5	0	0	0	5	0
		200	5	5	0	0	0	5	0
		1000	5	5	0	0	0	5	0
	week 3	0	5	5	0	0	0	5	0
		200	5	5	0	0	0	5	0
		1000	5	5	0	0	0	5	0
	week 4	0	5	5	0	0	0	5	0
		200	5	5	0	0	0	5	0
		1000	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
		200	5	5	0	0	0	0
		1000	5	5	0	0	0	0
	week 1	0	5	5	0	0	0	0
		200	5	5	0	0	0	0
		1000	5	1	4	0	0	0
	week 2	0	5	5	0	0	0	0
		200	5	5	0	0	0	0
		1000	5	3	2	0	0	0
	week 3	0	5	5	0	0	0	0
		200	5	5	0	0	0	0
		1000	5	3	2	0	0	0
	week 4	0	5	5	0	0	0	0
		200	5	5	0	0	0	0
		1000	5	3	2	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	0.2 ±0.45	2.0 ±3.94
		200	5	5	0	0	0	1.2 ±1.30	0.2 ±0.45
		1000	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.2 ±0.45
	week 1	0	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.6 ±0.89
		200	5	5	0	0	0	0.6 ±0.89	2.6 ±4.22
		1000	5	5	0	0	0	0.4 ±0.89	5.6 ±7.64
	week 2	0	5	5	0	0	0	0.6 ±0.89	0.4 ±0.89
		200	5	5	0	0	0	0.8 ±0.84	1.2 ±1.10
		1000	5	5	0	0	0	0.4 ±0.89	4.0 ±4.30
	week 3	0	5	5	0	0	0	0.4 ±0.89	0.2 ±0.45
		200	5	5	0	0	0	1.0 ±1.00	1.6 ±1.14
		1000	5	5	0	0	0	1.4 ±1.14	4.2 ±5.76
	week 4	0	5	5	0	0	0	0.4 ±0.55	0.2 ±0.45
		200	5	5	0	0	0	0.8 ±0.84	1.0 ±1.41
		1000	5	5	0	0	0	0.2 ±0.45	2.0 ±3.08

a) Mean ±S.D.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

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

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

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Dose (mg/kg/day)	Number of animals	Observations in arena			
				-	C	G	S
Male	Predosing	0	5	5	0	0	0
		200	5	5	0	0	0
		1000	5	5	0	0	0
	week 1	0	5	5	0	0	0
		200	5	5	0	0	0
		1000	5	5	0	0	0
	week 2	0	5	5	0	0	0
		200	5	5	0	0	0
		1000	5	5	0	0	0
	week 3	0	5	5	0	0	0
		200	5	5	0	0	0
		1000	5	5	0	0	0
	week 4	0	5	5	0	0	0
		200	5	5	0	0	0
		1000	5	5	0	0	0

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

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Dose (mg/kg/day)	Number of animals	Observations in arena								
				-	S	B	C	R	W	V	ST	T
Male	Predosing	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		200	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		1000	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 1	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		200	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		1000	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 2	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		200	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		1000	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 3	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		200	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		1000	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 4	0	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		200	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		1000	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
		200	5	0	5	0	0	5	0
		1000	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
		200	5	0	5	0	5	0	5	0
		1000	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	472 ±20	467 ±25
		200	5	490 ±32	469 ±43
		1000	5	492 ±49	492 ±67

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	68	62	40	19	14	28	230
				±34	±44	±36	±20	±26	±62	±135
		200	5	111	42	60	23	6	9	252
		1000	5	163 *	47	21	9	3	22	266
				±63	±44	±26	±11	±6	±36	±133

Mean ±S.D.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

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

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

Administration period	Dose (mg/kg/day)	Mean ± S.D.		
		0	200	1000
1	150.83 ±6.90 (22)	151.26 ±5.84 (22)	151.47 ±6.35 (22)	
3	170.47 ±7.03 (18)	170.79 ±8.71 (18)	168.96 ±7.79 (18)	
7	199.94 ±9.16 (18)	200.95 ±11.49 (18)	198.87 ±10.89 (18)	
14	258.56 ±16.42 (14)	263.54 ±19.10 (14)	260.61 ±18.26 (14)	
21	316.08 ±20.46 (10)	318.51 ±29.55 (10)	317.62 ±20.13 (10)	
28	360.99 ±24.43 (10)	363.19 ±37.23 (10)	360.42 ±26.10 (10)	

Values are shown as Mean ± S.D..

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

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

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

Table 7

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

B10-0096

Sex	Dose (mg/kg/day)	0	200	1000
Administration period	1	20.26 ± 2.04 (18)	20.16 ± 2.24 (18)	20.58 ± 1.98 (18)
	3	21.10 ± 1.24 (18)	21.26 ± 1.88 (18)	21.31 ± 1.36 (18)
	7	22.71 ± 1.56 (18)	22.85 ± 1.99 (18)	23.45 ± 1.64 (18)
	14	23.31 ± 2.39 (14)	23.91 ± 2.68 (14)	24.15 ± 2.13 (14)
	21	25.19 ± 2.54 (10)	24.80 ± 3.04 (10)	25.20 ± 2.07 (10)
	28	25.69 ± 2.32 (10)	25.40 ± 3.74 (10)	26.00 ± 2.21 (10)

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	200	1000
Urine volume (mL)		15.4 ±6.5 (5)	8.8 ±4.4 (5)	16.0 ±5.2 (5)
Uosm (mOsm/L)		686.0 ±260.0 (5)	1404.0 ±862.1 (5)	915.8 ±350.7 (5)

Values are shown as Mean ± S.D..

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

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

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

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

B10-0096

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

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

Table 8-3

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

B10-0096

Items	Group	Twenty-eight-day treatment			
		Dose (mg/kg/day)	0	200	1000
	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	—	4
	±	5	—	—	1

^{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	200	1000
RBC	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	818.5 ± 86.5 (4)	783.0 ± 92.1 (4)	796.5 ± 109.3 (4)
Hb	(g/dL)	17.15 ± 1.64 (4)	16.10 ± 1.74 (4)	15.95 ± 1.81 (4)
Ht	(%)	56.80 ± 6.27 (4)	53.40 ± 6.00 (4)	52.93 ± 6.66 (4)
MCV	(fL)	69.40 ± 2.80 (4)	68.25 ± 1.81 (4)	66.55 ± 1.14 (4)
MCH	(pg)	20.95 ± 0.61 (4)	20.60 ± 0.63 (4)	20.08 ± 0.53 (4)
MCHC	(g/dL)	30.23 ± 0.59 (4)	30.18 ± 0.29 (4)	30.13 ± 0.68 (4)
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	115.50 ± 18.30 (4)	116.00 ± 15.82 (4)	111.80 ± 34.49 (4)
Reticulo	(%)	11.70 ± 2.18 (4)	11.80 ± 0.36 (4)	10.98 ± 1.49 (4)
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	82.95 ± 29.33 (4)	106.00 ± 22.21 (4)	101.68 ± 25.71 (4)
Differentiation of leukocyte				
Neutro	(%)	6.95 ± 1.85 (4)	7.53 ± 2.10 (4)	7.95 ± 3.20 (4)
Lymph	(%)	89.70 ± 1.48 (4)	87.73 ± 2.95 (4)	87.03 ± 5.02 (4)
Eosino	(%)	0.28 ± 0.10 (4)	0.45 ± 0.21 (4)	0.28 ± 0.17 (4)
Baso	(%)	0.55 ± 0.24 (4)	1.03 ± 0.60 (4)	0.60 ± 0.20 (4)
Mono	(%)	1.43 ± 0.51 (4)	1.88 ± 0.70 (4)	2.88 ± 1.44 (4)
LUC	(%)	1.08 ± 0.22 (4)	1.35 ± 0.30 (4)	1.28 ± 0.44 (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	200	1000
RBC	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	761.5 ± 45.1 (4)	755.5 ± 34.8 (4)	771.8 ± 21.8 (4)
Hb	(g/dL)	15.78 ± 1.16 (4)	15.20 ± 0.63 (4)	15.78 ± 0.46 (4)
Ht	(%)	52.58 ± 3.37 (4)	49.88 ± 1.24 (4)	51.98 ± 0.88 (4)
MCV	(fL)	69.03 ± 0.82 (4)	66.10 ± 1.50 (4)	67.43 ± 2.89 (4)
MCH	(pg)	20.75 ± 0.44 (4)	20.15 ± 0.24 (4)	20.40 ± 0.99 (4)
MCHC	(g/dL)	30.05 ± 0.25 (4)	30.45 ± 0.60 (4)	30.28 ± 0.60 (4)
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	115.30 ± 8.07 (4)	120.45 ± 10.19 (4)	118.70 ± 14.99 (4)
Reticulo	(%)	7.73 ± 1.49 (4)	6.83 ± 0.35 (4)	8.15 ± 0.84 (4)
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	125.23 ± 33.30 (4)	108.88 ± 11.55 (4)	103.80 ± 35.15 (4)
Differentiation of leukocyte				
Neutro	(%)	11.68 ± 6.57 (4)	12.25 ± 4.82 (4)	15.18 ± 6.50 (4)
Lymph	(%)	83.90 ± 7.65 (4)	83.15 ± 5.40 (4)	79.55 ± 5.82 (4)
Eosino	(%)	0.50 ± 0.22 (4)	0.45 ± 0.19 (4)	0.35 ± 0.13 (4)
Baso	(%)	0.70 ± 0.22 (4)	0.50 ± 0.20 (4)	0.83 ± 0.28 (4)
Mono	(%)	1.83 ± 0.78 (4)	2.03 ± 0.81 (4)	2.30 ± 0.89 (4)
LUC	(%)	1.28 ± 0.31 (4)	1.58 ± 0.33 (4)	1.80 ± 0.57 (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	200	1000
RBC	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	770.3 ± 18.8 (4)	771.3 ± 49.5 (4)	827.5 ± 59.6 (4)
Hb	(g/dL)	15.40 ± 0.14 (4)	15.50 ± 0.64 (4)	16.40 ± 0.83 (4)
Ht	(%)	50.68 ± 0.94 (4)	50.85 ± 1.74 (4)	54.05 * ± 1.85 (4)
MCV	(fL)	65.75 ± 1.66 (4)	66.00 ± 1.93 (4)	65.45 ± 2.63 (4)
MCH	(pg)	20.00 ± 0.32 (4)	20.10 ± 0.50 (4)	19.83 ± 0.76 (4)
MCHC	(g/dL)	30.45 ± 0.47 (4)	30.48 ± 0.31 (4)	30.30 ± 0.74 (4)
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	124.00 ± 17.18 (4)	129.05 ± 15.95 (4)	128.50 ± 13.22 (4)
Reticulo	(%)	4.23 ± 0.84 (4)	4.38 ± 0.43 (4)	4.00 ± 0.41 (4)
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	100.83 ± 22.70 (4)	122.40 ± 24.15 (4)	90.95 ± 24.99 (4)
Differentiation of leukocyte				
Neutro	(%)	17.45 ± 4.42 (4)	15.28 ± 3.81 (4)	21.68 ± 2.36 (4)
Lymph	(%)	77.53 ± 5.81 (4)	80.68 ± 4.58 (4)	73.80 ± 2.75 (4)
Eosino	(%)	0.58 ± 0.43 (4)	0.55 ± 0.29 (4)	0.33 ± 0.15 (4)
Baso	(%)	2.18 ± 1.31 (4)	1.20 ± 0.88 (4)	1.80 ± 1.46 (4)
Mono	(%)	1.50 ± 0.37 (4)	1.38 ± 0.41 (4)	1.50 ± 0.39 (4)
LUC	(%)	0.80 ± 0.12 (4)	0.93 ± 0.10 (4)	0.90 ± 0.22 (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 (CO ₂ /O ₂ anesthesia)		
		0	200	1000
RBC	(x10 ⁴ /μL)	807.2 ±32.2 (5)	801.8 ±12.6 (5)	837.6 ±32.2 (5)
Hb	(g/dL)	15.58 ±0.74 (5)	15.50 ±0.34 (5)	16.06 ±0.44 (5)
Ht	(%)	49.14 ±2.26 (5)	48.52 ±0.93 (5)	50.32 ±2.01 (5)
MCV	(fL)	60.90 ±0.85 (5)	60.52 ±1.63 (5)	60.12 ±1.42 (5)
MCH	(pg)	19.32 ±0.23 (5)	19.34 ±0.49 (5)	19.18 ±0.35 (5)
MCHC	(g/dL)	31.72 ±0.29 (5)	31.94 ±0.45 (5)	31.92 ±0.46 (5)
Platelet	(x10 ⁴ /μL)	119.92 ±8.43 (5)	117.26 ±11.07 (5)	108.02 ±11.96 (5)
Reticulo	(%)	3.48 ±0.71 (5)	3.10 ±0.51 (5)	2.96 ±0.31 (5)
WBC	(x10 ² /μL)	134.68 ±28.99 (5)	131.80 ±20.88 (5)	104.40 ±25.85 (5)
Differentiation of leukocyte				
Neutro	(%)	17.76 ±5.37 (5)	14.30 ±3.77 (5)	23.48 ±5.82 (5)
Lymph	(%)	76.88 ±6.41 (5)	81.54 ±3.82 (5)	72.20 ±5.37 (5)
Eosino	(%)	0.70 ±0.37 (5)	0.46 ±0.11 (5)	0.52 ±0.22 (5)
Baso	(%)	0.74 ±0.19 (5)	0.52 ±0.33 (5)	0.86 ±0.45 (5)
Mono	(%)	1.78 ±0.40 (5)	1.36 ±0.36 (5)	1.62 ±0.46 (5)
LUC	(%)	2.08 ±1.40 (5)	1.84 ±1.77 (5)	1.30 ±0.29 (5)
PT	(sec)	16.52 ±1.48 (5)	17.82 ±3.38 (5)	14.90 ±0.83 (5)
APTT	(sec)	23.08 ±2.00 (5)	22.44 ±4.27 (5)	17.88 ±3.20 (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 9-5 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of hematological examinations:Male

Items	Dose (mg/kg/day)	Twenty-eight-day treatment (Isoflurane anesthesia)		
		0	200	1000
RBC	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	800.4 ± 18.1 (5)	781.6 ± 37.9 (5)	810.0 ± 41.1 (5)
Hb	(g/dL)	15.16 ± 0.34 (5)	15.06 ± 0.52 (5)	15.30 ± 0.23 (5)
Ht	(%)	45.18 ± 1.21 (5)	45.28 ± 1.52 (5)	45.84 ± 1.21 (5)
MCV	(fL)	56.48 ± 1.17 (5)	57.96 ± 1.72 (5)	56.64 ± 2.14 (5)
MCH	(pg)	18.94 ± 0.47 (5)	19.26 ± 0.46 (5)	18.90 ± 0.83 (5)
MCHC	(g/dL)	33.56 ± 0.48 (5)	33.30 ± 0.51 (5)	33.40 ± 0.61 (5)
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	107.26 ± 8.92 (5)	104.68 ± 8.76 (5)	114.46 ± 3.60 (5)
Reticulo	(%)	3.02 ± 0.36 (5)	3.28 ± 0.54 (5)	3.10 ± 0.32 (5)
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	85.08 ± 18.61 (5)	119.32 ± 33.52 (5)	90.22 ± 16.58 (5)
Differentiation of leukocyte				
Neutro	(%)	19.68 ± 5.78 (5)	17.02 ± 6.23 (5)	22.74 ± 4.15 (5)
Lymph	(%)	76.02 ± 6.18 (5)	78.40 ± 5.82 (5)	70.48 ± 1.81 (5)
Eosino	(%)	0.66 ± 0.33 (5)	0.72 ± 0.27 (5)	0.74 ± 0.40 (5)
Baso	(%)	0.48 ± 0.15 (5)	0.62 ± 0.32 (5)	0.42 ± 0.15 (5)
Mono	(%)	1.58 ± 1.25 (5)	1.42 ± 0.29 (5)	2.38 ± 0.76 (5)
LUC	(%)	1.58 ± 0.73 (5)	1.82 ± 0.44 (5)	3.24 ± 3.24 (5)
PT	(sec)	15.34 ± 0.86 (5)	16.36 ± 1.43 (5)	14.62 ± 1.18 (5)
APTT	(sec)	23.08 ± 1.61 (5)	24.86 ± 0.97 (5)	22.40 ± 1.75 (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	200	1000
AST (IU/L)		92.5 ±20.1 (4)	98.3 ±10.6 (4)	100.5 ±13.3 (4)
ALT (IU/L)		33.0 ±3.2 (4)	34.5 ±3.8 (4)	33.8 ±4.3 (4)
ALP (IU/L)		806.5 ±187.3 (4)	934.0 ±246.3 (4)	1024.3 ±249.1 (4)
BUN (mg/dL)		10.45 ±1.85 (4)	10.45 ±1.91 (4)	12.18 ±1.24 (4)
Creatinine (mg/dL)		0.128 ±0.013 (4)	0.123 ±0.013 (4)	0.148 ±0.033 (4)
T-Bil (mg/dL)		0.073 ±0.005 (4)	0.085 ±0.006 (4)	0.073 ±0.015 (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	200	1000
AST	(IU/L)	81.3 ±8.6 (4)	78.8 ±7.5 (4)	83.8 ±4.0 (4)
ALT	(IU/L)	29.0 ±7.5 (4)	26.5 ±5.5 (4)	34.5 ±7.9 (4)
ALP	(IU/L)	902.5 ±45.1 (4)	713.8 ** ±106.7 (4)	676.5 ** ±32.1 (4)
BUN	(mg/dL)	13.30 ±2.79 (4)	12.18 ±0.31 (4)	14.25 ±1.52 (4)
Creatinine	(mg/dL)	0.138 ±0.017 (4)	0.145 ±0.010 (4)	0.130 ±0.028 (4)
T-Bil	(mg/dL)	0.068 ±0.015 (4)	0.063 ±0.005 (4)	0.063 ±0.013 (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	200	1000
AST	(IU/L)	70.3 ±9.5 (4)	68.3 ±7.8 (4)	67.0 ±2.9 (4)
ALT	(IU/L)	21.3 ±2.5 (4)	20.8 ±2.9 (4)	25.5 ±3.1 (4)
ALP	(IU/L)	695.5 ±87.3 (4)	648.5 ±211.1 (4)	616.0 ±122.4 (4)
BUN	(mg/dL)	12.70 ±1.89 (4)	11.48 ±1.46 (4)	13.28 ±1.61 (4)
Creatinine	(mg/dL)	0.135 ±0.010 (4)	0.148 ±0.021 (4)	0.163 ±0.034 (4)
T-Bil	(mg/dL)	0.038 ±0.015 (4)	0.025 ±0.006 (4)	0.028 ±0.005 (4)

Values are shown as Mean ± S.D..

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

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

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

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

Items	Dose (mg/kg/day)	Twenty-eight-day treatment (CO ₂ /O ₂ anesthesia)		
		0	200	1000
AST	(IU/L)	41.6 ±12.2 (5)	40.2 ±11.5 (5)	48.4 ±13.5 (5)
ALT	(IU/L)	14.8 ±8.3 (5)	12.8 ±4.3 (5)	22.0 ±7.5 (5)
ALP	(IU/L)	308.2 ±149.1 (5)	293.2 ±109.4 (5)	324.8 ±84.5 (5)
ChE	(IU/L)	41.4 ±20.6 (5)	46.4 ±21.0 (5)	86.4 * ±32.2 (5)
γ-GTP	(IU/L)	0.32 ±0.19 (5)	0.26 ±0.26 (5)	0.46 ±0.28 (5)
T-Cho	(mg/dL)	42.2 ±14.8 (5)	43.4 ±7.6 (5)	74.8 * ±31.0 (5)
TG	(mg/dL)	49.6 ±23.7 (5)	31.6 ±11.7 (5)	37.8 ±13.9 (5)
BUN	(mg/dL)	14.26 ±3.30 (5)	15.70 ±2.69 (5)	15.82 ±3.06 (5)
Creatinine	(mg/dL)	0.164 ±0.015 (5)	0.142 ±0.008 (5)	0.184 ±0.025 (5)
T-Protein	(g/dL)	4.24 ±1.64 (5)	4.20 ±0.92 (5)	5.08 ±1.36 (5)
Albumin	(g/dL)	2.00 ±0.79 (5)	1.96 ±0.42 (5)	2.30 ±0.62 (5)
A/G ratio	(-)	0.892 ±0.066 (5)	0.876 ±0.048 (5)	0.826 ±0.021 (5)
Glucose	(mg/dL)	137.6 ±35.5 (5)	133.4 ±17.8 (5)	122.0 ±33.4 (5)
T-Bil	(mg/dL)	0.050 ±0.007 (5)	0.052 ±0.013 (5)	0.052 ±0.008 (5)
TBA	(μmol/L)	21.18 ±15.62 (5)	20.74 ±9.06 (5)	22.20 ±10.82 (5)
IP	(mg/dL)	9.90 ±1.77 (5)	9.32 ±1.05 (5)	10.22 ±1.19 (5)
Ca	(mg/dL)	9.32 ±2.18 (5)	8.98 ±1.22 (5)	9.94 ±1.48 (5)
Na	(mEq/L)	148.8 ±1.1 (5)	149.2 ±0.8 (5)	148.4 ±0.9 (5)
K	(mEq/L)	6.58 ±0.48 (5)	6.58 ±0.77 (5)	7.30 ±0.52 (5)
Cl	(mEq/L)	99.90 ±1.38 (5)	100.06 ±1.69 (5)	98.36 ±0.80 (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 10-5 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 (Isoflurane anesthesia)		
		0	200	1000
AST	(IU/L)	57.0 ±21.0 (5)	47.4 ±8.8 (5)	56.6 ±11.2 (5)
ALT	(IU/L)	13.2 ±4.0 (5)	13.4 ±2.6 (5)	17.6 ±4.0 (5)
ALP	(IU/L)	317.4 ±70.6 (5)	326.8 ±47.2 (5)	342.2 ±114.8 (5)
ChE	(IU/L)	36.6 ±9.6 (5)	45.6 ±6.4 (5)	73.0 ** ±11.0 (5)
γ-GTP	(IU/L)	0.32 ±0.13 (5)	0.32 ±0.23 (5)	0.40 ±0.40 (5)
T-Chol	(mg/dL)	36.4 ±6.5 (5)	45.6 ±11.4 (5)	57.8 ** ±9.7 (5)
TG	(mg/dL)	19.6 ±10.8 (5)	28.6 ±13.8 (5)	25.8 ±7.1 (5)
BUN	(mg/dL)	12.24 ±1.58 (5)	13.06 ±1.81 (5)	13.52 ±1.46 (5)
Creatinine	(mg/dL)	0.166 ±0.023 (5)	0.160 ±0.016 (5)	0.176 ±0.019 (5)
T-Protein	(g/dL)	3.76 ±1.01 (5)	4.40 ±0.58 (5)	4.66 ±0.58 (5)
Albumin	(g/dL)	1.72 ±0.39 (5)	1.98 ±0.26 (5)	2.10 ±0.24 (5)
A/G ratio	(-)	0.856 ±0.067 (5)	0.820 ±0.034 (5)	0.824 ±0.055 (5)
Glucose	(mg/dL)	107.2 ±17.6 (5)	132.4 ±12.1 (5)	118.6 ±41.7 (5)
T-Bil	(mg/dL)	0.070 ±0.012 (5)	0.064 ±0.009 (5)	0.052 ±0.013 (5)
TBA	(μmol/L)	20.08 ±6.98 (5)	15.36 ±1.78 (5)	13.98 ±3.63 (5)
IP	(mg/dL)	6.54 ±0.84 (5)	6.80 ±0.69 (5)	6.70 ±0.74 (5)
Ca	(mg/dL)	7.06 ±1.05 (5)	7.86 ±0.71 (5)	7.88 ±0.76 (5)
Na	(mEq/L)	142.6 ±0.9 (5)	141.8 ±0.4 (5)	142.4 ±0.5 (5)
K	(mEq/L)	4.50 ±0.10 (5)	4.28 ±0.47 (5)	4.28 ±0.34 (5)
Cl	(mEq/L)	105.94 ±0.62 (5)	103.82 ** ±0.88 (5)	103.20 ** ±1.08 (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	200	1000
Liver	(g)	4.733 ±0.377 (4)	4.868 ±0.270 (4)	4.733 ±0.385 (4)
Heart	(g)	0.685 ±0.069 (4)	0.700 ±0.061 (4)	0.730 ±0.115 (4)
Kidney(R)	(g)	0.673 ±0.049 (4)	0.710 ±0.061 (4)	0.718 ±0.086 (4)
Kidney(L)	(g)	0.663 ±0.037 (4)	0.683 ±0.052 (4)	0.690 ±0.091 (4)
Testis(R)	(g)	0.680 ±0.057 (4)	0.760 ±0.058 (4)	0.670 ±0.074 (4)
Testis(L)	(g)	0.653 ±0.053 (4)	0.723 ±0.073 (4)	0.680 ±0.088 (4)
Epididymis(R)	(g)	0.075 ±0.010 (4)	0.080 ±0.018 (4)	0.075 ±0.013 (4)
Epididymis(L)	(g)	0.075 ±0.013 (4)	0.080 ±0.008 (4)	0.080 ±0.008 (4)
Ventral prostate	(g)	0.078 ±0.030 (4)	0.078 ±0.010 (4)	0.098 ±0.019 (4)
Dorsolateral prostate	(g)	0.058 ±0.005 (4)	0.050 ±0.008 (4)	0.055 ±0.017 (4)
Brain	(g)	1.723 ±0.094 (4)	1.755 ±0.034 (4)	1.780 ±0.077 (4)
Spleen	(g)	0.425 ±0.095 (4)	0.388 ±0.021 (4)	0.380 ±0.051 (4)
Thymus	(mg)	489.03 ±88.16 (4)	459.15 ±56.98 (4)	432.55 ±49.65 (4)
Pituitary gland	(mg)	5.23 ±0.62 (4)	5.70 ±0.47 (4)	5.53 ±0.63 (4)
Thyroid	(mg)	11.03 ±2.54 (4)	11.63 ±2.07 (4)	9.80 ±1.18 (4)
Adrenals	(mg)	32.70 ±4.07 (4)	35.00 ±9.25 (4)	31.33 ±5.27 (4)
Final body weight	(g)	131.28 ±6.27 (4)	134.18 ±5.60 (4)	129.53 ±5.21 (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	200	1000
Liver	(g)	6.470 ±0.273 (4)	6.240 ±0.442 (4)	6.638 ±0.595 (4)
Heart	(g)	0.875 ±0.025 (4)	0.865 ±0.047 (4)	0.875 ±0.060 (4)
Kidney(R)	(g)	0.890 ±0.041 (4)	0.833 ±0.056 (4)	0.870 ±0.053 (4)
Kidney(L)	(g)	0.880 ±0.057 (4)	0.830 ±0.083 (4)	0.863 ±0.085 (4)
Testis(R)	(g)	1.063 ±0.072 (4)	1.020 ±0.056 (4)	0.945 * ±0.024 (4)
Testis(L)	(g)	1.065 ±0.101 (4)	0.960 ±0.073 (4)	0.945 ±0.044 (4)
Epididymis(R)	(g)	0.110 ±0.012 (4)	0.120 ±0.014 (4)	0.115 ±0.021 (4)
Epididymis(L)	(g)	0.130 ±0.023 (4)	0.123 ±0.021 (4)	0.115 ±0.025 (4)
Ventral prostate	(g)	0.148 ±0.031 (4)	0.123 ±0.057 (4)	0.133 ±0.039 (4)
Dorsolateral prostate	(g)	0.110 ±0.008 (4)	0.095 ±0.013 (4)	0.113 ±0.010 (4)
Brain	(g)	1.853 ±0.092 (4)	1.793 ±0.088 (4)	1.793 ±0.064 (4)
Spleen	(g)	0.578 ±0.111 (4)	0.523 ±0.070 (4)	0.505 ±0.102 (4)
Thymus	(mg)	690.03 ±136.34 (4)	540.03 ±66.73 (4)	514.28 * ±48.82 (4)
Pituitary gland	(mg)	7.13 ±0.62 (4)	6.48 ±0.50 (4)	6.43 ±0.29 (4)
Thyroid	(mg)	9.80 ±1.68 (4)	10.15 ±1.26 (4)	11.75 ±3.33 (4)
Adrenals	(mg)	37.93 ±2.35 (4)	37.73 ±4.15 (4)	36.65 ±4.59 (4)
Final body weight	(g)	184.40 ±8.02 (4)	176.50 ±7.84 (4)	174.55 ±9.41 (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	200	1000
Liver	(g)	8.135 ±0.759 (4)	8.355 ±0.654 (4)	8.643 ±1.123 (4)
Heart	(g)	1.038 ±0.069 (4)	1.030 ±0.071 (4)	1.028 ±0.104 (4)
Kidney(R)	(g)	1.038 ±0.066 (4)	1.043 ±0.038 (4)	1.048 ±0.102 (4)
Kidney(L)	(g)	1.008 ±0.083 (4)	1.050 ±0.094 (4)	1.045 ±0.135 (4)
Testis(R)	(g)	1.230 ±0.069 (4)	1.260 ±0.104 (4)	1.213 ±0.077 (4)
Testis(L)	(g)	1.233 ±0.074 (4)	1.225 ±0.101 (4)	1.228 ±0.069 (4)
Epididymis(R)	(g)	0.180 ±0.018 (4)	0.188 ±0.022 (4)	0.193 ±0.005 (4)
Epididymis(L)	(g)	0.185 ±0.019 (4)	0.170 ±0.022 (4)	0.178 ±0.015 (4)
Ventral prostate	(g)	0.205 ±0.006 (4)	0.240 ±0.045 (4)	0.268 * ±0.015 (4)
Dorsolateral prostate	(g)	0.175 ±0.044 (4)	0.183 ±0.015 (4)	0.195 ±0.031 (4)
Brain	(g)	1.820 ±0.061 (4)	1.785 ±0.013 (4)	1.773 ±0.125 (4)
Spleen	(g)	0.608 ±0.058 (4)	0.605 ±0.184 (4)	0.545 ±0.130 (4)
Thymus	(mg)	612.03 ±188.67 (4)	555.98 ±159.10 (4)	503.43 ±79.10 (4)
Pituitary gland	(mg)	8.08 ±0.89 (4)	8.58 ±0.49 (4)	7.63 ±0.34 (4)
Thyroid	(mg)	15.78 ±3.20 (4)	14.20 ±3.19 (4)	14.05 ±1.09 (4)
Adrenals	(mg)	45.98 ±3.47 (4)	43.80 ±2.26 (4)	49.15 ±6.77 (4)
Final body weight	(g)	226.90 ±3.87 (4)	236.35 ±14.73 (4)	220.38 ±18.53 (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:
(CO₂/O₂ anesthesia)

Items	Dose (mg/kg/day)	Twenty-eight-day treatment		
		0	200	1000
Liver	(g)	10.972 ±1.245 (5)	10.728 ±1.923 (5)	11.344 ±1.705 (5)
Heart	(g)	1.362 ±0.142 (5)	1.218 ±0.119 (5)	1.318 ±0.160 (5)
Kidney(R)	(g)	1.332 ±0.092 (5)	1.374 ±0.171 (5)	1.380 ±0.208 (5)
Kidney(L)	(g)	1.314 ±0.154 (5)	1.380 ±0.190 (5)	1.376 ±0.160 (5)
Testis(R)	(g)	1.570 ±0.133 (5)	1.600 ±0.085 (5)	1.620 ±0.097 (5)
Testis(L)	(g)	1.540 ±0.142 (5)	1.622 ±0.082 (5)	1.616 ±0.119 (5)
Epididymis(R)	(g)	0.362 ±0.037 (5)	0.370 ±0.012 (5)	0.360 ±0.023 (5)
Epididymis(L)	(g)	0.380 ±0.031 (5)	0.374 ±0.025 (5)	0.364 ±0.027 (5)
Ventral prostate	(g)	0.414 ±0.098 (5)	0.470 ±0.082 (5)	0.364 ±0.025 (5)
Dorsolateral prostate	(g)	0.366 ±0.083 (5)	0.324 ±0.032 (5)	0.346 ±0.047 (5)
Seminal vesicle	(g)	0.868 ±0.101 (5)	0.932 ±0.090 (5)	0.988 ±0.085 (5)
Brain	(g)	1.996 ±0.077 (5)	1.942 ±0.066 (5)	1.946 ±0.053 (5)
Spleen	(g)	0.730 ±0.064 (5)	0.770 ±0.117 (5)	0.638 ±0.097 (5)
Thymus	(mg)	575.54 ±124.91 (5)	668.58 ±142.96 (5)	619.84 ±60.75 (5)
Pituitary gland	(mg)	11.40 ±0.82 (5)	10.36 ±2.19 (5)	10.32 ±0.63 (5)
Thyroid	(mg)	14.66 ±3.46 (5)	15.72 ±4.63 (5)	13.54 ±1.51 (5)
Adrenals	(mg)	57.02 ±6.48 (5)	56.42 ±8.66 (5)	67.34 ±15.12 (5)
Final body weight	(g)	346.92 ±24.98 (5)	336.40 ±33.41 (5)	322.42 ±24.80 (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 11-5 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of absolute organ weights:Male
(Isoflurane anesthesia)

Items	Dose (mg/kg/day)	Twenty-eight-day treatment		
		0	200	1000
Liver	(g)	9.452 ±0.807 (5)	11.236 ±2.153 (5)	11.268 ±0.907 (5)
Heart	(g)	1.134 ±0.054 (5)	1.198 ±0.163 (5)	1.184 ±0.085 (5)
Kidney(R)	(g)	1.170 ±0.075 (5)	1.380 ±0.236 (5)	1.428 * ±0.092 (5)
Kidney(L)	(g)	1.144 ±0.060 (5)	1.386 ±0.247 (5)	1.378 ±0.137 (5)
Testis(R)	(g)	1.536 ±0.059 (5)	1.644 ±0.204 (5)	1.582 ±0.150 (5)
Testis(L)	(g)	1.534 ±0.048 (5)	1.668 ±0.208 (5)	1.584 ±0.143 (5)
Epididymis(R)	(g)	0.374 ±0.022 (5)	0.384 ±0.032 (5)	0.356 ±0.050 (5)
Epididymis(L)	(g)	0.376 ±0.027 (5)	0.374 ±0.026 (5)	0.360 ±0.035 (5)
Ventral prostate	(g)	0.390 ±0.092 (5)	0.390 ±0.077 (5)	0.446 ±0.079 (5)
Dorsolateral prostate	(g)	0.364 ±0.030 (5)	0.366 ±0.032 (5)	0.384 ±0.081 (5)
Seminal vesicle	(g)	0.942 ±0.033 (5)	0.896 ±0.153 (5)	1.134 ±0.121 (5)
Brain	(g)	1.940 ±0.056 (5)	1.880 ±0.088 (5)	1.900 ±0.048 (5)
Spleen	(g)	0.672 ±0.081 (5)	0.746 ±0.141 (5)	0.682 ±0.093 (5)
Thymus	(mg)	538.92 ±108.54 (5)	627.44 ±94.31 (5)	582.68 ±33.64 (5)
Pituitary gland	(mg)	9.52 ±0.15 (5)	10.54 ±1.55 (5)	11.06 * ±0.55 (5)
Thyroid	(mg)	20.68 ±5.03 (5)	18.22 ±2.67 (5)	21.08 ±2.28 (5)
Adrenals	(mg)	50.22 ±8.06 (5)	59.18 ±15.63 (5)	63.78 ±7.03 (5)
Final body weight	(g)	334.48 ±24.07 (5)	350.48 ±41.60 (5)	340.60 ±20.58 (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	200	1000
Liver	(g/100g)	3.600 ±0.164 (4)	3.628 ±0.068 (4)	3.653 ±0.205 (4)
Heart	(g/100g)	0.520 ±0.033 (4)	0.523 ±0.032 (4)	0.560 ±0.070 (4)
Kidney(R)	(g/100g)	0.513 ±0.022 (4)	0.530 ±0.028 (4)	0.553 ±0.056 (4)
Kidney(L)	(g/100g)	0.503 ±0.005 (4)	0.508 ±0.024 (4)	0.533 ±0.062 (4)
Testis(R)	(g/100g)	0.520 ±0.034 (4)	0.568 ±0.034 (4)	0.515 ±0.048 (4)
Testis(L)	(g/100g)	0.498 ±0.025 (4)	0.538 ±0.043 (4)	0.525 ±0.049 (4)
Epididymis(R)	(g/100g)	0.055 ±0.006 (4)	0.060 ±0.012 (4)	0.058 ±0.010 (4)
Epididymis(L)	(g/100g)	0.055 ±0.006 (4)	0.060 ±0.000 (4)	0.063 ±0.005 (4)
Ventral prostate	(g/100g)	0.055 ±0.021 (4)	0.060 ±0.008 (4)	0.075 ±0.010 (4)
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.045 ±0.006 (4)	0.038 ±0.005 (4)	0.043 ±0.013 (4)
Brain	(g/100g)	1.313 ±0.022 (4)	1.310 ±0.057 (4)	1.378 ±0.108 (4)
Spleen	(g/100g)	0.323 ±0.064 (4)	0.290 ±0.022 (4)	0.293 ±0.034 (4)
Thymus	(mg/100g)	370.83 ±49.40 (4)	342.93 ±46.52 (4)	333.53 ±29.71 (4)
Pituitary gland	(mg/100g)	4.00 ±0.51 (4)	4.23 ±0.29 (4)	4.28 ±0.46 (4)
Thyroid	(mg/100g)	8.40 ±1.81 (4)	8.68 ±1.35 (4)	7.55 ±0.86 (4)
Adrenals	(mg/100g)	24.88 ±2.49 (4)	26.03 ±6.60 (4)	24.28 ±4.53 (4)
Final body weight	(g)	131.28 ±6.27 (4)	134.18 ±5.60 (4)	129.53 ±5.21 (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	200	1000
Liver	(g/100g)	3.510 ±0.108 (4)	3.535 ±0.150 (4)	3.803 ±0.306 (4)
Heart	(g/100g)	0.475 ±0.029 (4)	0.493 ±0.039 (4)	0.503 ±0.015 (4)
Kidney(R)	(g/100g)	0.483 ±0.034 (4)	0.473 ±0.017 (4)	0.498 ±0.029 (4)
Kidney(L)	(g/100g)	0.478 ±0.046 (4)	0.470 ±0.033 (4)	0.495 ±0.037 (4)
Testis(R)	(g/100g)	0.575 ±0.049 (4)	0.580 ±0.034 (4)	0.543 ±0.021 (4)
Testis(L)	(g/100g)	0.578 ±0.067 (4)	0.545 ±0.058 (4)	0.543 ±0.017 (4)
Epididymis(R)	(g/100g)	0.060 ±0.008 (4)	0.070 ±0.008 (4)	0.065 ±0.013 (4)
Epididymis(L)	(g/100g)	0.070 ±0.012 (4)	0.070 ±0.014 (4)	0.065 ±0.013 (4)
Ventral prostate	(g/100g)	0.080 ±0.014 (4)	0.068 ±0.031 (4)	0.078 ±0.022 (4)
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.060 ±0.000 (4)	0.053 ±0.005 (4)	0.063 ±0.005 (4)
Brain	(g/100g)	1.005 ±0.061 (4)	1.015 ±0.042 (4)	1.028 ±0.037 (4)
Spleen	(g/100g)	0.313 ±0.049 (4)	0.295 ±0.045 (4)	0.288 ±0.049 (4)
Thymus	(mg/100g)	372.35 ±58.10 (4)	306.15 ±37.68 (4)	294.28 * ±16.41 (4)
Pituitary gland	(mg/100g)	3.88 ±0.28 (4)	3.65 ±0.13 (4)	3.68 ±0.25 (4)
Thyroid	(mg/100g)	5.33 ±0.88 (4)	5.78 ±0.57 (4)	6.68 ±1.70 (4)
Adrenals	(mg/100g)	20.60 ±1.49 (4)	21.35 ±1.78 (4)	20.95 ±1.86 (4)
Final body weight	(g)	184.40 ±8.02 (4)	176.50 ±7.84 (4)	174.55 ±9.41 (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	200	1000
Liver	(g/100g)	3.583 ±0.267 (4)	3.533 ±0.095 (4)	3.913 ±0.199 (4)
Heart	(g/100g)	0.458 ±0.036 (4)	0.435 ±0.006 (4)	0.465 ±0.017 (4)
Kidney(R)	(g/100g)	0.460 ±0.028 (4)	0.443 ±0.028 (4)	0.478 ±0.054 (4)
Kidney(L)	(g/100g)	0.443 ±0.033 (4)	0.445 ±0.047 (4)	0.475 ±0.048 (4)
Testis(R)	(g/100g)	0.543 ±0.034 (4)	0.535 ±0.024 (4)	0.553 ±0.064 (4)
Testis(L)	(g/100g)	0.545 ±0.039 (4)	0.518 ±0.022 (4)	0.560 ±0.071 (4)
Epididymis(R)	(g/100g)	0.080 ±0.008 (4)	0.080 ±0.008 (4)	0.088 ±0.010 (4)
Epididymis(L)	(g/100g)	0.080 ±0.008 (4)	0.070 ±0.008 (4)	0.083 ±0.013 (4)
Ventral prostate	(g/100g)	0.090 ±0.000 (4)	0.100 ±0.014 (4)	0.120 * ±0.008 (4)
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.078 ±0.022 (4)	0.075 ±0.006 (4)	0.088 ±0.013 (4)
Brain	(g/100g)	0.805 ±0.031 (4)	0.758 ±0.044 (4)	0.810 ±0.091 (4)
Spleen	(g/100g)	0.270 ±0.022 (4)	0.253 ±0.066 (4)	0.245 ±0.039 (4)
Thymus	(mg/100g)	268.95 ±78.89 (4)	233.65 ±55.92 (4)	227.90 ±25.60 (4)
Pituitary gland	(mg/100g)	3.58 ±0.44 (4)	3.65 ±0.37 (4)	3.48 ±0.22 (4)
Thyroid	(mg/100g)	6.98 ±1.36 (4)	6.00 ±1.17 (4)	6.43 ±0.71 (4)
Adrenals	(mg/100g)	20.28 ±1.73 (4)	18.58 ±0.90 (4)	22.40 ±3.33 (4)
Final body weight	(g)	226.90 ±3.87 (4)	236.35 ±14.73 (4)	220.38 ±18.53 (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
(CO₂/O₂ anesthesia)

Items	Dose (mg/kg/day)	Twenty-eight-day treatment		
		0	200	1000
Liver	(g/100g)	3.156 ±0.145 (5)	3.172 ±0.238 (5)	3.504 ±0.267 (5)
Heart	(g/100g)	0.392 ±0.016 (5)	0.366 ±0.036 (5)	0.408 ±0.026 (5)
Kidney(R)	(g/100g)	0.384 ±0.017 (5)	0.408 ±0.016 (5)	0.426 ±0.046 (5)
Kidney(L)	(g/100g)	0.378 ±0.028 (5)	0.408 ±0.022 (5)	0.426 * ±0.033 (5)
Testis(R)	(g/100g)	0.452 ±0.036 (5)	0.478 ±0.049 (5)	0.502 ±0.036 (5)
Testis(L)	(g/100g)	0.442 ±0.032 (5)	0.484 ±0.044 (5)	0.502 * ±0.029 (5)
Epididymis(R)	(g/100g)	0.106 ±0.005 (5)	0.110 ±0.007 (5)	0.112 ±0.008 (5)
Epididymis(L)	(g/100g)	0.112 ±0.008 (5)	0.112 ±0.008 (5)	0.114 ±0.009 (5)
Ventral prostate	(g/100g)	0.120 ±0.029 (5)	0.142 ±0.019 (5)	0.114 ±0.011 (5)
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.106 ±0.019 (5)	0.100 ±0.014 (5)	0.108 ±0.008 (5)
Seminal vesicle	(g/100g)	0.250 ±0.023 (5)	0.280 ±0.031 (5)	0.310 * ±0.032 (5)
Brain	(g/100g)	0.578 ±0.034 (5)	0.582 ±0.063 (5)	0.604 ±0.036 (5)
Spleen	(g/100g)	0.210 ±0.012 (5)	0.230 ±0.027 (5)	0.200 ±0.020 (5)
Thymus	(mg/100g)	165.72 ±33.52 (5)	197.46 ±25.20 (5)	192.88 ±20.43 (5)
Pituitary gland	(mg/100g)	3.30 ±0.22 (5)	3.06 ±0.36 (5)	3.20 ±0.16 (5)
Thyroid	(mg/100g)	4.22 ±0.80 (5)	4.72 ±1.61 (5)	4.24 ±0.65 (5)
Adrenals	(mg/100g)	16.42 ±1.10 (5)	16.86 ±2.81 (5)	20.76 * ±3.32 (5)
Final body weight	(g)	346.92 ±24.98 (5)	336.40 ±33.41 (5)	322.42 ±24.80 (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 12-5 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of relative organ weights:Male
(Isoflurane anesthesia)

Items	Dose (mg/kg/day)	Twenty-eight-day treatment		
		0	200	1000
Liver	(g/100g)	2.828 ±0.153 (5)	3.186 * ±0.237 (5)	3.306 ** ±0.139 (5)
Heart	(g/100g)	0.340 ±0.017 (5)	0.342 ±0.018 (5)	0.350 ±0.010 (5)
Kidney(R)	(g/100g)	0.348 ±0.019 (5)	0.394 * ±0.025 (5)	0.420 ** ±0.023 (5)
Kidney(L)	(g/100g)	0.342 ±0.015 (5)	0.392 * ±0.023 (5)	0.406 ** ±0.038 (5)
Testis(R)	(g/100g)	0.462 ±0.034 (5)	0.474 ±0.077 (5)	0.464 ±0.031 (5)
Testis(L)	(g/100g)	0.462 ±0.030 (5)	0.482 ±0.079 (5)	0.466 ±0.025 (5)
Epididymis(R)	(g/100g)	0.110 ±0.010 (5)	0.112 ±0.018 (5)	0.104 ±0.015 (5)
Epididymis(L)	(g/100g)	0.114 ±0.009 (5)	0.110 ±0.007 (5)	0.108 ±0.013 (5)
Ventral prostate	(g/100g)	0.118 ±0.031 (5)	0.112 ±0.022 (5)	0.132 ±0.022 (5)
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.108 ±0.016 (5)	0.106 ±0.005 (5)	0.112 ±0.019 (5)
Seminal vesicle	(g/100g)	0.284 ±0.022 (5)	0.254 ±0.031 (5)	0.336 * ±0.040 (5)
Brain	(g/100g)	0.584 ±0.043 (5)	0.544 ±0.061 (5)	0.560 ±0.029 (5)
Spleen	(g/100g)	0.202 ±0.013 (5)	0.212 ±0.018 (5)	0.200 ±0.035 (5)
Thymus	(mg/100g)	160.48 ±25.76 (5)	179.38 ±21.13 (5)	171.94 ±18.67 (5)
Pituitary gland	(mg/100g)	2.86 ±0.17 (5)	3.00 ±0.25 (5)	3.26 * ±0.21 (5)
Thyroid	(mg/100g)	6.14 ±1.24 (5)	5.20 ±0.16 (5)	6.18 ±0.35 (5)
Adrenals	(mg/100g)	15.12 ±2.78 (5)	16.72 ±2.55 (5)	18.70 ±1.17 (5)
Final body weight	(g)	334.48 ±24.07 (5)	350.48 ±41.60 (5)	340.60 ±20.58 (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			(mg/kg/day)
	0	200	1000	
	ss	ss	ss	
	4 ^{a)}	4	4	
No abnormalities detected	4	4	4	

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	200	1000
	ss	ss	ss
	4 ^{a)}	4	4
No abnormalities detected	4	4	1
Liver			
Enlargement	0	0	2
Kidney			
Pelvic dilatation, unilateral	0	0	1

ss, scheduled sacrifice animal.

a) Number of animals examined.

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

Findings	Male		
	0	200	1000 (mg/kg/day)
	ss	ss	ss
	4 ^{a)}	4	4
No abnormalities detected	4	4	3
Liver			
Enlargement	0	0	1

ss, scheduled sacrifice animal.

a) Number of animals examined.

Table 13-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Summary of macroscopic examinations: Twenty-eight-day treatment
 (CO_2/O_2 anesthesia)

Findings	Male		
	0	200	1000 (mg/kg/day)
	ss	ss	ss
	5 ^{a)}	5	5
No abnormalities detected	4	2	1
Jejunum			
Diverticulum	1	0	0
Liver			
Enlargement	0	0	3
Kidney			
Apparent spotty pattern of surface, bilateral	0	3	4

ss, scheduled sacrifice animal.

a) Number of animals examined.

Table 13-5 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Summary of macroscopic examinations: Twenty-eight-day treatment
 (Isoflurane anesthesia)

Findings	Male		
	0	200	1000
	ss	ss	ss
5 ^{a)}	5	5	
No abnormalities detected	4	3	3
Liver			
Enlargement	0	0	1
Kidney			
Apparent spotty pattern of surface, bilateral	0	2	2
Spleen			
Whitish region on capsule	1	0	0

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	200	1000
		ss	ss	ss
		4 ^{a)}	4	4
Liver				
No abnormalities detected		4/4 ^{b)}	---	4/4
Kidney				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
Testis				
No abnormalities detected		4/4	---	4/4
Ventral prostate				
No abnormalities detected		3/3	---	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.

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

Findings	Grade	Male		
		0	200	1000
		ss	ss	ss
	4 ^{a)}	4	4	
Liver				
No abnormalities detected	4/4 ^{b)}	—	4/4	
Kidney				
No abnormalities detected	4/4	—	3/4	
Dilatation/Pelvis	++	0/4	—	1/4
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.

++, 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	200	1000
		(mg/kg/day)	ss	ss
		4 ^{a)}	4	4
Liver				
No abnormalities detected		2/4 ^{b)}	---	3/4
Cellular infiltration, lymphocyte	+	1/4	---	0/4
Microgranuloma	+	1/4	---	0/4
Necrosis/Hepatocyte/Focal	+	0/4	---	1/4
Kidney				
No abnormalities detected		4/4	3/4	2/4
Cyst/Medulla	+	0/4	1/4	0/4
Cyst/Subcapsule	+	0/4	0/4	1/4
Hyaline droplet/Proximal tubule	±	0/4	0/4	1/4
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.

±, very slight; +, slight.

Table 14-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Summary of histopathological examinations: Twenty-eight-day treatment
 (CO_2/O_2 anesthesia)

Findings	Grade	Male			(mg/kg/day)
		0	200	1000	
		ss	ss	ss	
		5 ^{a)}	5	5	
Trachea					
No abnormalities detected		5/5 ^{b)}	—	5/5	
Lung					
No abnormalities detected		4/5	—	5/5	
Hemorrhage	++	1/5	—	0/5	
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		4/5	—	5/5	
Diverticulum		1/5	—	0/5	
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	
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.

++, moderate.

Table 14-5 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Summary of histopathological examinations: Twenty-eight-day treatment
 (CO_2/O_2 anesthesia)

Findings	Grade	Male		
		0	200	1000
		(mg/kg/day)	ss	ss
		5 ^{a)}	5	5
Kidney				
No abnormalities detected		5/5 ^{b)}	1/5	0/5
Cyst/Medulla	+	0/5	1/5	0/5
	±	0/5	3/5	2/5
Hyaline droplet/Prxomal tubule	+	0/5	0/5	2/5
	++	0/5	0/5	1/5
Pyknosis/Proximal tubule	+	0/5	0/5	1/5
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		4/5	—	4/5
Cellular infiltration, lymphocyte	+	0/5	—	1/5
	++	1/5	—	0/5
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
Axillar lymph node				
No abnormalities detected		5/5	—	5/5
Mesenteric lymph node				
No abnormalities detected		5/5	—	5/5

ss, scheduled sacrifice animal.

a) Number of animals autopsied.

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

—, Not examined.

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

Table 14-6 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Summary of histopathological examinations: Twenty-eight-day treatment
 (CO_2/O_2 anesthesia)

Findings	Grade	Male			(mg/kg/day)
		0	200	1000	
		ss	ss	ss	
Spleen		5 ^{a)}	5	5	
No abnormalities detected		5/5 ^{b)}	—	5/5	
Thymus					
No abnormalities detected		5/5	—	5/5	
Thyroid					
No abnormalities detected		5/5	—	4/5	
Ectopic thymic tissue	+	0/5	—	1/5	
Parathyroid					
No abnormalities detected		4/4	—	4/4	
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.

+, slight.

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, 18, 19, 20, 21, 22	5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22	9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22	13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22	13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22

a) Animal number.

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

Signs	Sex	Administration period				
		1	2-7	8-14	15-21	22-28
No abnormalities detected	Male	23, ^{a)} 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44	27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44	31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44	35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44	35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44

a) Animal number.

Appendix 1-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Clinical signs of individual animals
 1000 mg/kg/day

Signs	Sex	Administration period				
		1	2-7	8-14	15-21	22-28 (day)
No abnormalities detected	Male	50, ^{a)} 56, 63				
Staggering gait	Male	45, 47, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 57, 58, 59, 60, 62, 65, 66	49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66	53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66	58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66	57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66
Hyperthermia	Male	46, 52, 55, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 64, 66				
Flush	Male	57, 58, 59, 60, 62				
Decreased spontaneous locomotion	Male		49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66	53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66	57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66	57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66
Salivation (disappeared within 10 minutes after dosing)	Male			57	57, 58, 61, 62, 63, 64, 65	57, 58, 61, 62, 63, 64, 65

a) Animal number.

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

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Removal from cage	
			Ease of removal	Vocalization
Male	0	13	0	0
		14	0	0
		15	0	0
		16	0	0
		17	0	0
	200	35	0	0
		36	0	0
	1000	37	+1	0
		38	0	+1
		39	0	0
		57	0	0
		58	0	0
	1000	59	0	0
		60	0	+1
		61	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	-1	0
		16	0	0
		17	0	0
	200	35	0	0
		36	0	0
		37	0	0
		38	0	0
		39	0	0
1000	57	57	-1	0
		58	0	0
		59	0	0
	60	60	-1	0
		61	-1	0

Appendix 2-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

Detailed clinical observations of individual animals (week 2)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Removal from cage	
			Ease of removal	Vocalization
Male	0	13	0	0
		14	0	0
		15	0	0
		16	0	0
		17	0	0
	200	35	0	0
		36	0	0
		37	0	0
		38	0	0
		39	0	+1
1000	57	57	-1	0
		58	0	0
		59	-1	0
	60	60	0	0
		61	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	0	0
	200	35	0	0
		36	0	0
		37	0	0
		38	-1	0
		39	0	0
	1000	57	0	0
		58	+1	0
		59	-1	0
		60	-1	0
		61	-1	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	0	0
	200	35	0	0
		36	0	0
		37	0	+1
		38	0	+1
		39	0	0
1000	57	57	-1	0
		58	-1	0
		59	0	0
	60	60	0	0
		61	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
Male	0	13	0	-	-	-	-	-
		14	0	-	-	-	-	-
		15	0	-	-	-	-	-
		16	0	-	-	-	-	-
		17	0	-	-	-	-	-
	200	35	0	-	-	-	-	-
		36	0	-	-	-	-	-
		37	0	-	-	-	-	-
		38	0	-	-	-	-	-
		39	0	-	-	-	-	-
1000	1000	57	0	-	-	-	-	-
		58	0	-	-	-	-	-
		59	0	-	-	-	-	-
		60	0	-	-	-	-	-
		61	0	-	-	-	-	-

Appendix 2-7 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

Detailed clinical observations of individual animals (week 1)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					
			Muscle tone	Subnormal temperature	Piloerection	Staining hair	Unkempt hair	Paleness
Male	0	13	0	-	-	-	-	-
		14	0	-	-	-	-	-
		15	0	-	-	-	-	-
		16	0	-	-	-	-	-
		17	0	-	-	-	-	-
	200	35	0	-	-	-	-	-
		36	0	-	-	-	-	-
		37	0	-	-	-	-	-
		38	0	-	-	-	-	-
		39	0	-	-	-	-	-
1000	1000	57	0	-	-	-	-	-
		58	0	-	-	-	-	-
		59	0	-	-	-	-	-
		60	0	-	-	-	-	-
		61	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	-	-	-	-	-	-
	200	35	0	-	-	-	-	-	-
		36	0	-	-	-	-	-	-
		37	0	-	-	-	-	-	-
		38	0	-	-	-	-	-	-
		39	0	-	-	-	-	-	-
1000	1000	57	0	-	-	-	-	-	-
		58	0	-	-	-	-	-	-
		59	0	-	-	-	-	-	-
		60	0	-	-	-	-	-	-
		61	0	-	-	-	-	-	-

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

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations						
			Muscle tone	Subnormal temperature	Piloerection	Staining hair	Unkempt hair	Paleness	Reddening
Male	0	13	0	-	-	-	-	-	-
		14	0	-	-	-	-	-	-
		15	0	-	-	-	-	-	-
		16	0	-	-	-	-	-	-
		17	0	-	-	-	-	-	-
	200	35	0	-	-	-	-	-	-
		36	0	-	-	-	-	-	-
		37	0	-	-	-	-	-	-
		38	0	-	-	-	-	-	-
		39	0	-	-	-	-	-	-
1000	1000	57	0	-	-	-	-	-	-
		58	0	-	-	-	-	-	-
		59	0	-	-	-	-	-	-
		60	0	-	-	-	-	-	-
		61	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
Male	0	13	0	-	-	-	-	-
		14	0	-	-	-	-	-
		15	0	-	-	-	-	-
		16	0	-	-	-	-	-
		17	0	-	-	-	-	-
	200	35	0	-	-	-	-	-
		36	0	-	-	-	-	-
		37	0	-	-	-	-	-
		38	0	-	-	-	-	-
		39	0	-	-	-	-	-
1000	1000	57	0	-	-	-	-	-
		58	0	-	-	-	-	-
		59	0	-	-	-	-	-
		60	0	-	-	-	-	-
		61	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	-	-
	200	35	-	-	-	0	-	-
		36	-	-	-	0	-	-
		37	-	-	-	0	-	-
		38	-	-	-	0	-	-
		39	-	-	-	0	-	-
1000	1000	57	-	-	-	0	-	-
		58	-	-	-	0	-	-
		59	-	-	-	0	-	-
		60	-	-	-	0	-	-
		61	-	-	-	0	-	-

Appendix 2-12 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

Detailed clinical observations of individual animals (week 1)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	Secretion
Male	0	13	-	-	-	0	-	-
		14	-	-	-	0	-	-
		15	-	-	-	0	-	-
		16	-	-	-	0	-	-
		17	-	-	-	0	-	-
	200	35	-	-	-	0	-	-
		36	-	-	-	0	-	-
		37	-	-	-	0	-	-
		38	-	-	-	0	-	-
		39	-	-	-	0	-	-
1000	57	57	-	-	-	0	-	-
		58	-	-	-	0	-	-
		59	-	-	-	0	-	-
	60	60	-	-	-	0	-	-
		61	-	-	-	0	-	-

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

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations				
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation
Male	0	13	-	-	-	0	-
		14	-	-	-	0	-
		15	-	-	-	0	-
		16	-	-	-	0	-
		17	-	-	-	0	-
	200	35	-	-	-	0	-
		36	-	-	-	0	-
		37	-	-	-	0	-
		38	-	-	-	0	-
		39	-	-	-	0	-
1000	57	57	-	-	-	0	-
		58	-	-	-	0	-
		59	-	-	-	0	-
	60	60	-	-	-	0	-
		61	-	-	-	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
Male	0	13	-	-	-	0	-
		14	-	-	-	0	-
		15	-	-	-	0	-
		16	-	-	-	0	-
		17	-	-	-	0	-
		35	-	-	-	0	-
		36	-	-	-	0	-
	200	37	-	-	-	0	-
		38	-	-	-	0	-
		39	-	-	-	0	-
	1000	57	-	-	-	0	-
		58	-	-	-	0	-
		59	-	-	-	0	-
		60	-	-	-	0	-
		61	-	-	-	0	-

Appendix 2-15 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

Detailed clinical observations of individual animals (week 4)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	Secretion
Male	0	13	-	-	-	0	-	-
		14	-	-	-	0	-	-
		15	-	-	-	0	-	-
		16	-	-	-	0	-	-
		17	-	-	-	0	-	-
	200	35	-	-	-	0	-	-
		36	-	-	-	0	-	-
		37	-	-	-	0	-	-
		38	-	-	-	0	-	-
		39	-	-	-	0	-	-
1000	1000	57	-	-	-	0	-	-
		58	-	-	-	0	-	-
		59	-	-	-	0	-	-
		60	-	-	-	0	-	-
		61	-	-	-	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	-	-
	200	35	0	0	0	-	-
		36	0	0	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
1000	1000	57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	0	0	-	-
		60	0	0	0	-	-
		61	0	0	0	-	-

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

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure	Gait
Male	0	13	0	0	0	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
		16	0	+1	0	-	-
		17	0	+1	0	-	-
	200	35	0	0	0	-	-
		36	0	+1	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	+1	0	-	-
		39	0	+1	0	-	-
1000	1000	57	0	+2	0	-	S
		58	0	+2	0	-	S
		59	0	0	0	-	S
		60	0	+1	0	-	S
		61	0	+2	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	+1	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
	200	35	0	0	0	-	-
		36	0	0	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
1000	1000	57	0	+1	0	-	-
		58	0	+1	0	-	-
		59	0	0	0	-	S
		60	0	0	0	-	S
		61	0	+1	0	-	-

Appendix 2-19 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

Detailed clinical observations of individual animals (week 3)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena			
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure
Male	0	13	0	0	0	-
		14	0	0	0	-
		15	0	0	0	-
		16	0	0	0	-
		17	0	-1	0	-
	200	35	0	0	0	-
		36	0	0	0	-
		37	0	0	0	-
		38	0	0	0	-
		39	0	-1	0	-
1000	57	57	0	0	0	-
		58	0	+2	0	-
		59	0	0	0	-
	60	60	0	+2	0	-
		61	0	0	0	-
						S

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

Detailed clinical observations of individual animals (week 4)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid. closure	Gait
Male	0	13	0	0	0	-	-
		14	0	-1	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
		16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
	200	35	0	0	0	-	-
		36	0	0	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	+1	0	-	-
		39	0	-1	0	-	-
1000	57	57	0	+1	0	-	S
		58	0	+2	0	-	S
		59	0	+1	0	-	-
	60	60	0	0	0	-	-
		61	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	0	-
		14	0	0	0	-
		15	0	0	0	-
		16	0	0	1	-
		17	0	1	9	-
	200	35	0	0	0	-
		36	0	2	0	-
		37	0	3	1	-
		38	0	0	0	-
		39	0	1	0	-
1000	1000	57	0	0	1	-
		58	0	0	0	-
		59	0	0	0	-
		60	0	0	0	-
		61	0	0	0	-

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

Detailed clinical observations of individual animals (week 1)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena			
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior
Male	0	13	0	0	0	-
		14	0	0	0	-
		15	0	0	0	-
		16	0	0	1	-
		17	0	0	2	-
	200	35	0	1	2	-
		36	0	0	1	-
		37	0	0	10	-
		38	0	0	0	-
		39	0	2	0	-
	1000	57	0	0	10	-
		58	0	2	17	-
		59	0	0	1	-
		60	0	0	0	-
		61	0	0	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
Male	0	13	0	0	0	-
		14	0	1	0	-
		15	0	0	0	-
		16	0	2	2	-
		17	0	0	0	-
	200	35	0	1	1	-
		36	0	0	1	-
		37	0	1	3	-
		38	0	0	0	-
		39	0	2	1	-
1000	57	57	0	0	8	-
		58	0	2	9	-
		59	0	0	0	-
	60	60	0	0	0	-
		61	0	0	3	-

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	2	0	-
		15	0	0	0	-
		16	0	0	0	-
		17	0	0	1	-
	200	35	0	2	0	-
		36	0	1	2	-
		37	0	2	3	-
		38	0	0	2	-
		39	0	0	1	-
1000	57	57	0	1	11	-
		58	0	2	10	-
		59	0	1	0	-
	60	60	0	0	0	-
		61	0	3	0	-

Appendix 2-25 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

Detailed clinical observations of individual animals (week 4)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena			
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior
Male	0	13	0	0	0	-
		14	0	0	0	-
		15	0	0	0	-
		16	0	1	0	-
		17	0	1	1	-
	200	35	0	1	0	-
		36	0	2	2	-
		37	0	1	3	-
		38	0	0	0	-
		39	0	0	0	-
	1000	57	0	1	3	-
		58	0	0	7	-
		59	0	0	0	-
		60	0	0	0	-
		61	0	0	0	-

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

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Sensorimotor function				
			Approach contact/ touch response	Pinna response	Pain response (tail pinch)	Pupillary reflex	Air righting reflex
Male	0	13	0	0	0	+	+
		14	0	0	0	+	+
		15	0	0	0	+	+
		16	0	0	0	+	+
		17	0	0	0	+	+
	200	35	0	0	0	+	+
		36	0	0	0	+	+
		37	0	0	0	+	+
		38	0	0	0	+	+
		39	0	0	0	+	+
	1000	57	0	0	0	+	+
		58	0	0	0	+	+
		59	0	0	0	+	+
		60	0	0	0	+	+
		61	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	517	461	489	522	447	485
		14	440	445	443	466	402	434
		15	528	410	469	420	477	449
		16	420	564	492	568	421	495
		17	522	407	465	473	467	470
	200	35	515	490	503	454	515	485
		36	521	511	516	578	489	534
		37	466	405	436	426	420	423
		38	493	472	483	524	408	466
		39	545	474	510	451	427	439
Female	1000	57	473	456	465	484	437	461
		58	499	547	523	450	435	443
		59	530	519	525	437	422	430
	2000	60	423	413	418	572	523	548
		61	533	524	529	590	568	579

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	112	28	54	6	60	138	398
		14	75	71	2	2	0	0	150
		15	85	89	77	44	0	0	295
		16	33	114	66	38	9	0	260
		17	36	6	1	4	0	0	47
	200	35	39	32	57	1	0	29	158
		36	69	16	6	104	8	0	203
		37	79	47	45	6	7	3	187
		38	181	71	83	5	16	0	356
		39	185	44	111	1	0	15	356
1000	1000	57	174	60	31	26	0	6	297
		58	86	1	5	2	0	20	114
		59	243	106	0	0	13	0	362
		60	117	4	7	14	0	0	142
		61	196	63	63	5	3	85	415

B10-0096

Appendix 6-1

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

	Group	One-day treatment			
		Dose (mg/kg/day)	0		
	Animal No.	1	2	3	4
Administration period	1	137.5	149.8	153.5	156.7
	3	—	—	—	—
	7	—	—	—	—
	14	—	—	—	—
	21	—	—	—	—
	28	—	—	—	—

B10-0096

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	145.1	144.2	153.2	158.0
	3	166.1	165.7	173.9	177.4
	7	205.3	196.5	201.7	209.5
	14	—	—	—	—
	21	—	—	—	—
	28	—	—	—	—

B10-0096

Appendix 6-3

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

Group		Fourteen-day treatment			
Dose (mg/kg/day)		0			
	Animal No.	9	10	11	12
Administration period	1	144.9	145.2	154.7	154.0
	3	159.7	164.8	174.7	175.9
	7	188.9	188.8	201.5	197.4
	14	246.5	244.4	256.7	245.5
	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	141.6	145.9	158.0	157.1	158.7
	3	163.9	164.0	177.6	176.5	176.6
	7	195.4	195.6	211.1	207.1	207.7
	14	256.5	252.6	288.2	283.4	263.0
	21	316.1	309.5	346.9	339.3	300.9
	28	366.5	356.5	398.9	383.8	338.7

Appendix 6-5

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.	18	19	20	21
Administration period	1	138.2	152.7	151.5	159.2
	3	155.5	175.4	168.4	173.5
	7	176.2	209.0	197.2	199.8
	14	227.4	276.4	251.1	260.7
	21	278.7	335.4	301.2	313.9
	28	322.2	388.4	337.0	362.5
					355.4

B10-0096

Appendix 6-6

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

Group		One-day treatment			
Dose (mg/kg/day)		200			
	Animal No.	23	24	25	26
Administration period	1	143.7	150.3	150.4	157.4
	3	--	--	--	--
	7	--	--	--	--
	14	--	--	--	--
	21	--	--	--	--
	28	--	--	--	--

B10-0096

Appendix 6-7

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

Administration period	Animal No.	Seven-day treatment			
		27	28	29	30
1		142.5	147.6	152.1	157.4
3		160.5	166.1	175.2	176.3
7		186.8	195.0	199.6	206.5
14		—	—	—	—
21		—	—	—	—
28		—	—	—	—

B10-0096

Appendix 6-8

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

Group		Fourteen-day treatment			
Dose (mg/kg/day)		200			
	Animal No.	31	32	33	34
Administration period	1	146.0	151.7	146.8	159.3
	3	168.5	166.0	164.1	181.1
	7	200.5	193.5	191.9	214.8
	14	270.2	246.3	252.6	278.5
	21	—	—	—	—
	28	—	—	—	—

Appendix 6-9

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

Group		Twenty-eight-day treatment				
Dose (mg/kg/day)		200				
	Animal No.	35	36	37	38	39
Administration period	1	144.2	148.1	150.8	155.3	158.8
	3	158.8	164.5	167.9	181.0	177.9
	7	187.6	190.3	199.9	218.8	210.5
	14	244.9	241.2	258.7	296.6	266.9
	21	302.5	284.7	306.8	363.4	317.6
	28	343.1	326.3	341.6	418.7	353.7

Appendix 6-10

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

Group		Twenty-eight-day treatment				
Dose (mg/kg/day)		200				
	Animal No.	40	41	42	43	44
Administration period	1	143.1	148.5	154.2	156.9	162.7
	3	157.5	164.6	177.4	181.1	185.7
	7	185.9	191.1	213.2	220.2	211.0
	14	246.0	244.5	274.5	299.0	269.7
	21	294.0	290.2	332.2	370.4	323.3
	28	338.7	328.5	374.7	434.3	372.3

B10-0096

Appendix 6-11

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

Group		One-day treatment			
Dose (mg/kg/day)		1000			
	Animal No.	45	46	47	48
Administration period	1	140.9	147.7	153.7	156.7
	3	--	--	--	--
	7	--	--	--	--
	14	--	--	--	--
	21	--	--	--	--
	28	--	--	--	--

B10-0096

Appendix 6-12

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)		1000			
	Animal No.	49	50	51	52
Administration period	1	142.0	149.6	155.7	155.9
	3	156.8	165.4	172.6	173.1
	7	184.2	194.2	201.7	209.6
	14	—	—	—	—
	21	—	—	—	—
	28	—	—	—	—

B10-0096

Appendix 6-13

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)		1000			
	Animal No.	53	54	55	56
Administration period	1	143.1	151.4	152.4	157.7
	3	153.5	168.1	167.8	177.0
	7	175.3	202.3	188.2	201.8
	14	223.4	259.5	239.6	266.3
	21	—	—	—	—
	28	—	—	—	—

Appendix 6-14

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)		1000				
	Animal No.	57	58	59	60	61
Administration period	1	144.4	145.3	150.9	157.6	160.4
	3	161.0	165.2	165.9	174.3	178.6
	7	193.1	192.9	194.9	208.8	212.0
	14	255.5	248.4	252.8	274.4	287.6
	21	300.6	290.8	296.5	327.7	341.6
	28	339.8	328.3	332.0	378.3	389.7

B10-0096

Appendix 6-15

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)		1000				
	Animal No.	62	63	64	65	66
Administration period	1	146.4	145.2	154.0	159.8	161.5
	3	163.6	163.5	177.0	180.3	177.6
	7	192.2	196.1	204.7	220.1	207.5
	14	254.4	255.2	266.2	293.8	271.5
	21	314.8	305.3	316.0	351.9	331.0
	28	360.3	345.2	352.1	408.3	370.2

Appendix 7

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

B10-0096

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Administration period					(days)
			1	3	7	14	21	
Male	0	5	19.77	20.23	23.74	-	-	-
		6	17.78	20.34	23.52	-	-	-
		7	19.87	22.21	22.16	-	-	-
		8	21.46	22.05	24.77	-	-	-
		9	20.02	19.96	21.83	22.05	-	-
		10	18.00	20.53	20.33	21.44	-	-
		11	20.13	21.46	21.43	21.97	-	-
		12	21.86	21.64	21.15	21.54	-	-
		13	17.69	19.99	22.30	23.76	25.65	27.04
		14	19.48	20.77	22.26	23.80	24.90	26.29
		15	24.24	22.08	24.03	26.54	28.27	28.95
		16	22.89	22.86	24.80	29.01	30.22	28.99
		17	21.93	21.62	24.57	23.34	23.42	23.67
		18	16.74	18.53	19.59	19.29	21.46	22.58
		19	20.80	22.94	23.77	24.28	24.59	25.60
		20	19.19	19.89	21.79	21.57	22.91	22.46
		21	23.06	20.12	22.32	23.44	25.72	26.20
		22	19.74	22.64	24.38	24.27	24.77	25.16
	200	27	18.00	19.80	21.30	-	-	-
		28	17.71	19.89	20.77	-	-	-
		29	18.65	21.09	22.60	-	-	-
		30	20.94	21.84	22.68	-	-	-
		31	18.29	21.85	23.76	25.21	-	-
		32	20.72	21.22	22.22	22.39	-	-
		33	18.93	20.06	21.57	22.73	-	-
		34	27.09	20.01	24.08	23.91	-	-
		35	19.36	18.46	20.88	21.44	22.97	23.28
		36	20.20	19.80	20.64	20.08	21.03	21.47
		37	18.34	19.26	21.49	21.99	22.82	22.77
		38	20.95	24.19	26.54	29.22	29.60	31.37
	1000	39	19.76	22.20	24.22	23.78	24.79	24.37
		40	19.22	20.36	20.91	22.76	22.74	22.71
		41	18.91	20.17	21.49	22.17	22.90	23.62
		42	20.93	22.94	24.60	24.88	25.60	25.37
		43	21.97	24.92	27.24	29.29	30.25	32.51
		44	22.89	24.55	24.28	24.83	25.26	26.53
		49	15.46	20.58	20.85	-	-	-
		50	22.82	20.99	22.65	-	-	-
		51	22.97	21.91	23.45	-	-	-
		52	20.94	20.72	24.44	-	-	-
		53	17.71	17.10	20.59	20.39	-	-
		54	21.17	21.35	23.02	23.14	-	-
		55	20.77	22.06	22.80	22.20	-	-
		56	21.30	22.26	22.14	22.64	-	-
	5000	57	19.36	20.33	23.19	24.16	23.32	23.94
		58	20.46	21.17	23.01	23.22	23.25	23.96
		59	19.97	20.47	23.14	23.46	22.40	22.35
		60	19.70	20.90	24.26	24.13	25.01	26.05
		61	22.49	22.77	26.43	28.31	28.00	28.71
		62	19.33	21.60	22.95	24.18	25.22	27.67
		63	19.51	20.94	22.95	23.42	24.00	24.76
		64	20.58	22.97	23.91	25.26	25.12	25.91
		65	23.22	23.12	27.01	28.10	27.94	28.17
		66	22.68	22.25	25.33	25.44	27.73	28.44

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)		10	14	24	20	9
Uosm (mOsm/L)		1089	779	419	541	602

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)		200				
Items	Animal No.	35 ss	36 ss	37 ss	38 ss	39 ss
Urine volume (mL)		5	15	10	10	4
Uosm (mOsm/L)		2428	532	851	981	2228

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)		1000				
Items	Animal No.	57 ss	58 ss	59 ss	60 ss	61 ss
Urine volume (mL)		8	20	21	17	14
Uosm (mOsm/L)		1334	636	554	824	1231

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		Y		Y		SY		SY		Y	
Turbidity		Clear		Clear		Clear		Clear		Clear	
pH		6.5		7.0		7.0		6.5		7.0	
Protein		±		-		-		±		±	
Glucose		-		-		-		-		-	
Ketones		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)}		±		±		±		±		±	

ss:scheduled sacrifice animal.

Color: SY: Slightly yellow; Y: Yellow.

^{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									
		Dose (mg/kg/day)					200				
		35	ss	36	ss	37	ss	38	ss	39	ss
Color		YB		SY		Y		Y		YB	
Turbidity		Clear		Clear		Clear		Clear		Clear	
pH		6.0		6.5		6.5		6.5		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: SY: Slightly yellow, 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.

--: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									
		Dose (mg/kg/day)					1000				
Group		57	ss	58	ss	59	ss	60	ss	61	ss
Color		Y		SY		SY		SY		Y	
Turbidity		Clear		Clear		Clear		Clear		Clear	
pH		6.0		6.0		6.0		6.0		6.0	
Protein		±		-		-		-		±	
Glucose		-		-		-		-		-	
Ketones		2+		2+		2+		2+		2+	
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: SY: Slightly yellow; Y: Yellow.

^{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	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	804	933	723	814
Hb	(g/dL)	16.2	19.3	15.6	17.5
Ht	(%)	52.5	65.4	51.8	57.5
MCV	(fL)	65.3	70.1	71.6	70.6
MCH	(pg)	20.2	20.7	21.5	21.4
MCHC	(g/dL)	30.9	29.5	30.1	30.4
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	111.3	93.1	120.7	136.9
Reticulo	(%)	8.6	12.3	12.2	13.7
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	125.3	59.9	79.2	67.4
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	8.6	5.3	8.5	5.4
Lymph	(%)	88.8	91.1	88.1	90.8
Eosino	(%)	0.4	0.2	0.2	0.3
Baso	(%)	0.4	0.9	0.5	0.4
Mono	(%)	0.9	1.5	1.2	2.1
LUC	(%)	0.9	1.0	1.4	1.0

ss: scheduled sacrifice animal.

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

Group		Seven-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		0			
Items	Animal No.	5 ss	6 ss	7 ss	8 ss
RBC	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	810	784	745	707
Hb	(g/dL)	17.2	16.0	15.5	14.4
Ht	(%)	56.6	53.4	51.8	48.5
MCV	(fL)	69.9	68.1	69.5	68.6
MCH	(pg)	21.3	20.4	20.9	20.4
MCHC	(g/dL)	30.4	30.0	30.0	29.8
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	116.3	105.1	124.8	115.0
Reticulo	(%)	9.5	8.4	6.3	6.7
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	166.2	127.6	84.8	122.3
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	20.3	6.4	13.3	6.7
Lymph	(%)	73.5	89.8	82.8	89.5
Eosino	(%)	0.8	0.5	0.4	0.3
Baso	(%)	0.7	0.6	0.5	1.0
Mono	(%)	2.9	1.2	1.9	1.3
LUC	(%)	1.7	1.3	1.0	1.1

ss: scheduled sacrifice animal.

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

B10-0096

Group		Fourteen-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		0			
Items	Animal No.	9 ss	10 ss	11 ss	12 ss
RBC	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	780	749	761	791
Hb	(g/dL)	15.4	15.3	15.3	15.6
Ht	(%)	49.6	50.3	51.0	51.8
MCV	(fL)	63.5	67.1	66.9	65.5
MCH	(pg)	19.8	20.4	20.1	19.7
MCHC	(g/dL)	31.1	30.5	30.1	30.1
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	102.7	144.4	121.7	127.2
Reticulo	(%)	4.1	3.4	5.4	4.0
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	78.3	128.9	87.2	108.9
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	18.9	22.9	12.8	15.2
Lymph	(%)	73.3	71.8	83.3	81.7
Eosino	(%)	1.2	0.4	0.2	0.5
Baso	(%)	4.0	2.1	1.7	0.9
Mono	(%)	1.7	1.9	1.3	1.1
LUC	(%)	0.9	0.9	0.7	0.7

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 (CO ₂ /O ₂ anesthesia)				
Dose(mg/kg/day)		0				
Items	Animal No.	13 ss	14 ss	15 ss	16 ss	17 ss
RBC	(x10 ⁶ /μL)	796	857	810	805	768
Hb	(g/dL)	15.3	16.8	15.5	15.5	14.8
Ht	(%)	48.5	52.9	48.2	49.2	46.9
MCV	(fL)	61.0	61.8	59.5	61.2	61.0
MCH	(pg)	19.3	19.7	19.1	19.3	19.2
MCHC	(g/dL)	31.6	31.8	32.2	31.5	31.5
Platelet	(x10 ⁴ /μL)	115.9	120.6	114.1	114.7	134.3
Reticulo	(%)	3.4	3.3	3.1	2.9	4.7
WBC	(x10 ² /μL)	144.2	97.1	115.7	144.2	172.2
Differentiation of leukocyte						
Neutro	(%)	23.3	16.4	15.1	10.9	23.1
Lymph	(%)	71.2	78.5	80.8	84.5	69.4
Eosino	(%)	1.3	0.6	0.3	0.6	0.7
Baso	(%)	0.8	1.0	0.5	0.6	0.8
Mono	(%)	2.1	2.1	2.0	1.3	1.4
LUC	(%)	1.3	1.2	1.3	2.1	4.5
PT	(sec)	14.9	18.3	17.6	15.2	16.6
APTT	(sec)	21.8	24.0	21.8	26.2	21.6

ss: scheduled sacrifice animal.

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

Group		Twenty-eight-day treatment (Isoflurane anesthesia)				
Dose(mg/kg/day)		0				
Items	Animal No.	18 ss	19 ss	20 ss	21 ss	22 ss
RBC	($\times 10^6/\mu\text{L}$)	808	802	769	809	814
Hb	(g/dL)	15.3	15.5	14.9	14.7	15.4
Ht	(%)	45.2	46.0	43.8	44.2	46.7
MCV	(fL)	55.9	57.4	57.0	54.7	57.4
MCH	(pg)	18.9	19.3	19.4	18.2	18.9
MCHC	(g/dL)	33.9	33.6	34.1	33.3	32.9
Platelet	($\times 10^6/\mu\text{L}$)	101.7	114.7	118.9	98.9	102.1
Reticulo	(%)	3.1	3.5	3.1	2.9	2.5
WBC	($\times 10^5/\mu\text{L}$)	71.9	88.9	87.5	112.7	64.4
Differentiation of leukocyte						
Neutro	(%)	15.9	20.2	29.4	15.1	17.8
Lymph	(%)	79.1	71.8	67.3	81.6	80.3
Eosino	(%)	0.9	1.1	0.5	0.5	0.3
Baso	(%)	0.7	0.5	0.5	0.4	0.3
Mono	(%)	1.7	3.7	1.0	0.9	0.6
LUC	(%)	1.7	2.7	1.3	1.5	0.7
PT	(sec)	14.9	14.4	16.1	16.4	14.9
APTT	(sec)	21.4	23.8	21.8	23.0	25.4

ss: scheduled sacrifice animal.

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

Group		One-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		200			
Items	Animal No.	23 ss	24 ss	25 ss	26 ss
RBC	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	664	888	799	781
Hb	(g/dL)	14.2	18.4	16.1	15.7
Ht	(%)	46.7	61.3	52.9	52.7
MCV	(fL)	70.3	69.1	66.2	67.4
MCH	(pg)	21.4	20.8	20.1	20.1
MCHC	(g/dL)	30.4	30.1	30.4	29.8
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	116.0	98.8	137.0	112.2
Reticulo	(%)	11.5	12.3	11.6	11.8
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	137.1	105.7	86.2	95.0
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	10.3	7.2	7.4	5.2
Lymph	(%)	84.4	86.7	88.4	91.4
Eosino	(%)	0.7	0.4	0.5	0.2
Baso	(%)	0.6	1.8	1.2	0.5
Mono	(%)	2.7	2.2	1.2	1.4
LUC	(%)	1.2	1.8	1.2	1.2

ss: scheduled sacrifice animal.

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

Group		Seven-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		200			
Items	Animal No.	27 ss	28 ss	29 ss	30 ss
RBC	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	773	761	705	783
Hb	(g/dL)	15.4	15.1	14.4	15.9
Ht	(%)	50.5	50.0	48.1	50.9
MCV	(fL)	65.3	65.8	68.3	65.0
MCH	(pg)	20.0	19.9	20.4	20.3
MCHC	(g/dL)	30.6	30.2	29.8	31.2
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	105.9	128.4	121.0	126.5
Reticulo	(%)	6.4	7.2	6.7	7.0
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	119.1	112.6	111.5	92.3
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	11.3	18.3	6.6	12.8
Lymph	(%)	84.4	75.7	88.6	83.9
Eosino	(%)	0.6	0.6	0.4	0.2
Baso	(%)	0.4	0.4	0.4	0.8
Mono	(%)	1.7	3.0	2.3	1.1
LUC	(%)	1.6	1.8	1.8	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		Fourteen-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		200			
Items	Animal No.	31 ss	32 ss	33 ss	34 ss
RBC	($\times 10^6/\mu\text{L}$)	743	784	835	723
Hb	(g/dL)	15.1	15.5	16.4	15.0
Ht	(%)	49.8	51.3	53.1	49.2
MCV	(fL)	67.0	65.4	63.6	68.0
MCH	(pg)	20.3	19.8	19.6	20.7
MCHC	(g/dL)	30.3	30.2	30.9	30.5
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	148.3	117.6	114.4	135.9
Reticulo	(%)	4.5	3.9	4.9	4.2
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	133.3	90.1	119.7	146.5
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	16.7	17.1	17.7	9.6
Lymph	(%)	77.7	78.7	78.8	87.5
Eosino	(%)	0.5	0.9	0.6	0.2
Baso	(%)	2.3	1.5	0.4	0.6
Mono	(%)	1.9	1.0	1.5	1.1
LUC	(%)	0.9	0.8	1.0	1.0

ss: scheduled sacrifice animal.

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

Group		Twenty-eight-day treatment (CO ₂ /O ₂ anesthesia)				
Dose(mg/kg/day)		200				
Items	Animal No.	35 ss	36 ss	37 ss	38 ss	39 ss
RBC	(x10 ⁶ /μL)	793	791	816	794	815
Hb	(g/dL)	15.0	15.5	15.7	15.9	15.4
Ht	(%)	47.1	49.6	48.6	49.0	48.3
MCV	(fL)	59.3	62.8	59.6	61.7	59.2
MCH	(pg)	18.9	19.7	19.2	20.0	18.9
MCHC	(g/dL)	31.9	31.3	32.2	32.5	31.8
Platelet	(x10 ⁴ /μL)	133.7	111.8	123.6	108.2	109.0
Reticulo	(%)	3.2	3.3	2.3	3.7	3.0
WBC	(x10 ³ /μL)	138.8	107.8	138.2	159.7	114.5
Differentiation of leukocyte						
Neutro	(%)	17.2	19.1	9.8	12.6	12.8
Lymph	(%)	79.6	78.0	87.4	79.4	83.3
Eosino	(%)	0.6	0.3	0.5	0.5	0.4
Baso	(%)	0.4	0.3	0.4	1.1	0.4
Mono	(%)	1.3	1.1	1.0	1.5	1.9
LUC	(%)	0.9	1.2	1.0	5.0	1.1
PT	(sec)	21.4	14.3	20.9	14.5	18.0
APTT	(sec)	24.2	19.9	20.4	18.6	29.1

ss: scheduled sacrifice animal.

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

Group		Twenty-eight-day treatment (Isoflurane anesthesia)				
Dose(mg/kg/day)		200				
Items	Animal No.	40 ss	41 ss	42 ss	43 ss	44 ss
RBC	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	775	761	809	734	829
Hb	(g/dL)	14.6	14.8	15.4	14.7	15.8
Ht	(%)	44.4	43.5	46.6	44.8	47.1
MCV	(fL)	57.3	57.1	57.6	61.0	56.8
MCH	(pg)	18.9	19.4	19.0	20.0	19.0
MCHC	(g/dL)	33.0	34.1	33.1	32.8	33.5
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	96.8	118.2	101.1	98.8	108.5
Reticulo	(%)	3.1	3.3	2.9	4.2	2.9
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	153.5	94.4	74.0	138.1	136.6
Differentiation of leukocyte						
Neutro	(%)	9.7	22.8	23.3	11.7	17.6
Lymph	(%)	85.2	72.7	73.2	83.7	77.2
Eosino	(%)	0.4	1.0	1.0	0.6	0.6
Baso	(%)	0.7	0.4	0.2	1.0	0.8
Mono	(%)	1.6	1.4	1.1	1.2	1.8
LUC	(%)	2.3	1.8	1.1	1.9	2.0
PT	(sec)	17.0	16.7	15.3	14.6	18.2
APTT	(sec)	25.5	23.8	25.5	23.8	25.7

ss: scheduled sacrifice animal.

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

Group		One-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		1000			
Items	Animal No.	45 ss	46 ss	47 ss	48 ss
RBC	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	924	702	851	709
Hb	(g/dL)	17.8	14.4	17.2	14.4
Ht	(%)	60.8	46.6	56.0	48.3
MCV	(fL)	65.8	66.4	65.8	66.2
MCH	(pg)	19.3	20.5	20.2	20.3
MCHC	(g/dL)	29.4	30.8	30.6	29.7
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	74.8	154.4	95.4	122.6
Reticulo	(%)	9.3	10.3	12.7	11.6
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	103.4	137.4	81.8	84.1
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	10.3	11.1	5.5	4.9
Lymph	(%)	82.3	83.1	90.8	91.9
Eosino	(%)	0.3	0.5	0.2	0.1
Baso	(%)	0.7	0.7	0.7	0.3
Mono	(%)	4.9	2.9	1.7	2.0
LUC	(%)	1.6	1.7	1.0	0.8

ss: scheduled sacrifice animal.

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

Group		Seven-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		1000			
Items	Animal No.	49 ss	50 ss	51 ss	52 ss
RBC	($\times 10^6/\mu\text{L}$)	758	804	766	759
Hb	(g/dL)	15.5	15.3	16.3	16.0
Ht	(%)	52.4	50.7	52.7	52.1
MCV	(fL)	69.2	63.1	68.8	68.6
MCH	(pg)	20.4	19.0	21.2	21.0
MCHC	(g/dL)	29.5	30.1	30.8	30.7
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	109.5	125.4	136.4	103.5
Reticulo	(%)	7.6	8.6	7.3	9.1
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	93.7	66.2	150.6	104.7
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	12.8	7.1	21.2	19.6
Lymph	(%)	81.0	87.0	73.6	76.6
Eosino	(%)	0.5	0.3	0.4	0.2
Baso	(%)	0.5	1.1	1.0	0.7
Mono	(%)	3.6	2.0	2.0	1.6
LUC	(%)	1.5	2.6	1.8	1.3

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 9-13 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Hematological data of individual animals:Male

Group		Fourteen-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		1000			
Items	Animal No.	53 ss	54 ss	55 ss	56 ss
RBC	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	902	768	847	793
Hb	(g/dL)	17.3	16.1	16.8	15.4
Ht	(%)	55.8	52.4	55.5	52.5
MCV	(fL)	61.9	68.2	65.5	66.2
MCH	(pg)	19.2	20.9	19.8	19.4
MCHC	(g/dL)	31.0	30.7	30.2	29.3
Platelet	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	112.2	130.4	127.0	144.4
Reticulo	(%)	3.4	4.1	4.2	4.3
WBC	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	75.9	85.1	75.0	127.8
Differentiation of leukocyte					
Neutro	(%)	18.9	24.6	22.1	21.1
Lymph	(%)	75.3	69.7	75.4	74.8
Eosino	(%)	0.4	0.2	0.2	0.5
Baso	(%)	3.3	2.8	0.5	0.6
Mono	(%)	1.3	1.6	1.1	2.0
LUC	(%)	0.9	1.1	0.6	1.0

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 9-14 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Hematological data of individual animals:Male

Group		Twenty-eight-day treatment (CO ₂ /O ₂ anesthesia)				
Dose(mg/kg/day)		1000				
Items	Animal No.	57 ss	58 ss	59 ss	60 ss	61 ss
RBC	(x10 ⁴ /μL)	891	832	838	821	806
Hb	(g/dL)	16.8	16.1	15.8	15.9	15.7
Ht	(%)	53.3	51.1	48.5	50.2	48.5
MCV	(fL)	59.8	61.5	57.9	61.2	60.2
MCH	(pg)	18.8	19.4	18.8	19.4	19.5
MCHC	(g/dL)	31.5	31.5	32.5	31.8	32.3
Platelet	(x10 ⁴ /μL)	86.7	114.8	112.9	113.6	112.1
Reticulo	(%)	2.8	3.3	2.7	2.7	3.3
WBC	(x10 ² /μL)	88.6	77.1	109.8	144.9	101.6
Differentiation of leukocyte						
Neutro	(%)	33.2	24.1	18.4	20.1	21.6
Lymph	(%)	63.1	72.7	76.9	75.3	73.0
Eosino	(%)	0.3	0.4	0.4	0.8	0.7
Baso	(%)	0.9	0.5	1.6	0.5	0.8
Mono	(%)	1.4	1.2	1.5	1.6	2.4
LUC	(%)	1.1	1.0	1.2	1.7	1.5
PT	(sec)	15.0	13.7	16.0	14.7	15.1
APTT	(sec)	21.5	14.3	20.6	15.1	17.9

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 9-15 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Hematological data of individual animals:Male

Group		Twenty-eight-day treatment (Isoflurane anesthesia)				
Dose(mg/kg/day)		1000				
Items	Animal No.	62 ss	63 ss	64 ss	65 ss	66 ss
RBC	($\times 10^6/\mu\text{L}$)	791	755	874	798	822
Hb	(g/dL)	15.1	15.2	15.5	15.6	15.1
Ht	(%)	44.6	44.5	46.7	47.1	46.3
MCV	(fL)	56.4	58.1	53.4	59.0	56.3
MCH	(pg)	19.1	19.8	17.8	19.5	18.3
MCHC	(g/dL)	33.9	34.1	33.3	33.1	32.6
Platelet	($\times 10^6/\mu\text{L}$)	118.1	110.3	111.2	117.7	115.0
Reticulo	(%)	3.0	3.2	2.9	3.6	2.8
WBC	($\times 10^3/\mu\text{L}$)	67.2	98.4	108.7	79.6	97.2
Differentiation of leukocyte						
Neutro	(%)	26.0	22.0	19.8	27.9	18.0
Lymph	(%)	69.6	71.6	72.7	68.0	70.5
Eosino	(%)	0.3	0.3	1.0	1.1	1.0
Baso	(%)	0.4	0.4	0.6	0.5	0.2
Mono	(%)	2.2	2.7	3.5	2.0	1.5
LUC	(%)	1.5	2.9	2.5	0.5	8.8
PT	(sec)	13.6	14.6	13.9	16.6	14.4
APTT	(sec)	20.9	20.5	23.2	24.8	22.6

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)	78	122	82	88
ALT	(IU/L)	29	36	32	35
ALP	(IU/L)	794	843	567	1022
BUN	(mg/dL)	12.3	8.4	11.7	9.4
Creatinine	(mg/dL)	0.14	0.13	0.11	0.13
T-Bil	(mg/dL)	0.07	0.07	0.07	0.08

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)	92	82	71	80
ALT	(IU/L)	40	27	26	23
ALP	(IU/L)	931	881	850	948
BUN	(mg/dL)	14.1	16.9	11.3	10.9
Creatinine	(mg/dL)	0.14	0.16	0.13	0.12
T-Bil	(mg/dL)	0.08	0.08	0.05	0.06

ss: scheduled sacrifice animal.

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

Group		Fourteen-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		0			
Items	Animal No.	9 ss	10 ss	11 ss	12 ss
AST	(IU/L)	76	75	56	74
ALT	(IU/L)	22	24	18	21
ALP	(IU/L)	586	789	672	735
BUN	(mg/dL)	11.6	14.2	14.4	10.6
Creatinine	(mg/dL)	0.13	0.15	0.13	0.13
T-Bil	(mg/dL)	0.05	0.05	0.03	0.02

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 (CO ₂ /O ₂ anesthesia)				
Dose(mg/kg/day)		0				
Items	Animal No.	13 ss	14 ss	15 ss	16 ss	17 ss
AST	(IU/L)	38	30	45	61	34
ALT	(IU/L)	11	8	18	28	9
ALP	(IU/L)	269	188	302	563	219
ChE	(IU/L)	36	21	53	71	26
γ-GTP	(IU/L)	0.1	0.3	0.4	0.6	0.2
T-Chol	(mg/dL)	35	30	47	66	33
TG	(mg/dL)	37	34	80	70	27
BUN	(mg/dL)	13.1	13.4	17.0	18.0	9.8
Creatinine	(mg/dL)	0.16	0.17	0.17	0.18	0.14
T-Protein	(g/dL)	3.3	3.0	4.5	7.0	3.4
Albumin	(g/dL)	1.6	1.4	2.2	3.3	1.5
A/G ratio	(-)	0.94	0.88	0.96	0.89	0.79
Glucose	(mg/dL)	143	111	124	197	113
T-Bil	(mg/dL)	0.05	0.04	0.05	0.05	0.06
TBA	(μmol/L)	11.5	3.3	37.3	37.8	16.0
IP	(mg/dL)	8.7	9.0	10.4	12.8	8.6
Ca	(mg/dL)	8.0	8.0	9.9	12.9	7.8
Na	(mEq/L)	150	147	149	149	149
K	(mEq/L)	5.9	7.2	6.6	6.4	6.8
Cl	(mEq/L)	101.1	100.7	97.8	99.2	100.7

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		Twenty-eight-day treatment (isoflurane anesthesia)				
Dose(mg/kg/day)		0				
Items	Animal No.	18 ss	19 ss	20 ss	21 ss	22 ss
AST	(IU/L)	48	44	45	54	94
ALT	(IU/L)	12	10	11	13	20
ALP	(IU/L)	277	248	279	369	414
ChE	(IU/L)	31	25	41	36	50
γ-GTP	(IU/L)	0.2	0.3	0.2	0.4	0.5
T-Chol	(mg/dL)	40	32	30	34	46
TG	(mg/dL)	23	10	10	36	19
BUN	(mg/dL)	10.3	13.9	10.9	13.5	12.6
Creatinine	(mg/dL)	0.16	0.19	0.14	0.15	0.19
T-Protein	(g/dL)	3.1	3.2	3.2	3.8	5.5
Albumin	(g/dL)	1.5	1.5	1.5	1.7	2.4
A/G ratio	(-)	0.94	0.88	0.88	0.81	0.77
Glucose	(mg/dL)	99	89	99	115	134
T-Bil	(mg/dL)	0.09	0.07	0.06	0.07	0.06
TBA	(μmol/L)	29.6	15.2	11.8	23.5	20.3
IP	(mg/dL)	6.4	6.1	5.9	6.3	8.0
Ca	(mg/dL)	6.4	6.4	6.4	7.3	8.8
Na	(mEq/L)	143	142	142	142	144
K	(mEq/L)	4.4	4.6	4.5	4.6	4.4
Cl	(mEq/L)	105.5	105.9	105.8	105.5	107.0

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		One-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		200			
Items	Animal No.	23 ss	24 ss	25 ss	26 ss
AST	(IU/L)	93	114	95	91
ALT	(IU/L)	37	35	29	37
ALP	(IU/L)	655	1184	1092	805
BUN	(mg/dL)	11.9	8.8	8.8	12.3
Creatinine	(mg/dL)	0.14	0.11	0.12	0.12
T-Bil	(mg/dL)	0.09	0.08	0.09	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		Seven-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		200			
Items	Animal No.	27 ss	28 ss	29 ss	30 ss
AST	(IU/L)	86	70	75	84
ALT	(IU/L)	33	21	23	29
ALP	(IU/L)	620	692	867	676
BUN	(mg/dL)	12.6	12.2	12.0	11.9
Creatinine	(mg/dL)	0.15	0.15	0.15	0.13
T-Bil	(mg/dL)	0.07	0.06	0.06	0.06

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		Fourteen-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		200			
Items	Animal No.	31 ss	32 ss	33 ss	34 ss
AST	(IU/L)	69	77	69	58
ALT	(IU/L)	21	24	21	17
ALP	(IU/L)	907	645	652	390
BUN	(mg/dL)	12.7	9.8	12.7	10.7
Creatinine	(mg/dL)	0.17	0.16	0.13	0.13
T-Bil	(mg/dL)	0.03	0.03	0.02	0.02

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		Twenty-eight-day treatment (CO ₂ /O ₂ anesthesia)				
Dose(mg/kg/day)		200				
Items	Animal No.	35 ss	36 ss	37 ss	38 ss	39 ss
AST	(IU/L)	37	31	34	39	60
ALT	(IU/L)	13	9	10	12	20
ALP	(IU/L)	259	244	256	220	487
ChE	(IU/L)	27	32	37	59	77
γ-GTP	(IU/L)	0.7	0.1	0.1	0.3	0.1
T-Chol	(mg/dL)	40	45	32	50	50
TG	(mg/dL)	18	35	22	47	36
BUN	(mg/dL)	17.7	11.7	14.4	18.3	16.4
Creatinine	(mg/dL)	0.13	0.15	0.14	0.14	0.15
T-Protein	(g/dL)	3.5	3.8	3.8	4.1	5.8
Albumin	(g/dL)	1.7	1.7	1.8	1.9	2.7
A/G ratio	(-)	0.94	0.81	0.90	0.86	0.87
Glucose	(mg/dL)	104	140	140	132	151
T-Bil	(mg/dL)	0.04	0.07	0.06	0.05	0.04
TBA	(μmol/L)	10.8	27.2	11.4	30.2	24.1
IP	(mg/dL)	8.3	9.0	8.7	9.6	11.0
Ca	(mg/dL)	7.7	8.4	8.6	9.3	10.9
Na	(mEq/L)	149	148	150	149	150
K	(mEq/L)	7.0	7.3	6.8	6.5	5.3
Cl	(mEq/L)	101.5	100.4	99.8	97.3	101.3

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		Twenty-eight-day treatment (Isoflurane anesthesia)				
Dose(mg/kg/day)		200				
Items	Animal No.	40 ss	41 ss	42 ss	43 ss	44 ss
AST	(IU/L)	52	50	57	34	44
ALT	(IU/L)	14	14	14	9	16
ALP	(IU/L)	285	359	384	267	329
ChE	(IU/L)	53	39	47	39	50
γ-GTP	(IU/L)	0.3	0.6	0.5	0.1	0.1
T-Chol	(mg/dL)	64	49	39	40	36
TG	(mg/dL)	52	26	15	24	26
BUN	(mg/dL)	14.9	14.7	11.0	11.4	13.3
Creatinine	(mg/dL)	0.18	0.17	0.16	0.14	0.15
T-Protein	(g/dL)	4.8	4.2	5.1	3.6	4.3
Albumin	(g/dL)	2.1	1.9	2.3	1.6	2.0
A/G ratio	(-)	0.78	0.83	0.82	0.80	0.87
Glucose	(mg/dL)	130	128	130	121	153
T-Bil	(mg/dL)	0.07	0.06	0.05	0.07	0.07
TBA	(μmol/L)	15.2	16.3	17.6	12.8	14.9
IP	(mg/dL)	7.2	6.9	7.3	5.6	7.0
Ca	(mg/dL)	8.1	7.8	8.6	6.7	8.1
Na	(mEq/L)	141	142	142	142	142
K	(mEq/L)	4.6	4.5	4.6	4.2	3.5
Cl	(mEq/L)	104.0	104.8	104.3	103.5	102.5

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		One-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		1000			
Items	Animal No.	45 ss	46 ss	47 ss	48 ss
AST	(IU/L)	112	82	108	100
ALT	(IU/L)	40	33	32	30
ALP	(IU/L)	1318	746	1122	911
BUN	(mg/dL)	13.6	12.0	10.6	12.5
Creatinine	(mg/dL)	0.14	0.19	0.15	0.11
T-Bil	(mg/dL)	0.08	0.06	0.06	0.09

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		Seven-day treatment			
Dose(mg/kg/day)		1000			
Items	Animal No.	49 ss	50 ss	51 ss	52 ss
AST	(IU/L)	87	86	78	84
ALT	(IU/L)	41	41	31	25
ALP	(IU/L)	696	685	696	629
BUN	(mg/dL)	15.8	14.8	14.2	12.2
Creatinine	(mg/dL)	0.15	0.09	0.13	0.15
T-Bil	(mg/dL)	0.05	0.06	0.06	0.08

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 10-13 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)		1000			
Items	Animal No.	53 ss	54 ss	55 ss	56 ss
AST	(IU/L)	70	63	68	67
ALT	(IU/L)	27	24	29	22
ALP	(IU/L)	740	503	702	519
BUN	(mg/dL)	15.5	13.4	12.2	12.0
Creatinine	(mg/dL)	0.19	0.19	0.12	0.15
T-Bil	(mg/dL)	0.03	0.03	0.02	0.03

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 10-14 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Blood chemical data of individual animals:Male

Group		Twenty-eight-day treatment (CO ₂ /O ₂ anesthesia)				
Dose(mg/kg/day)		1000				
Items	Animal No.	57 ss	58 ss	59 ss	60 ss	61 ss
AST	(IU/L)	40	54	33	68	47
ALT	(IU/L)	18	25	12	32	23
ALP	(IU/L)	320	333	222	455	294
ChE	(IU/L)	47	95	66	132	92
γ-GTP	(IU/L)	0.2	0.7	0.2	0.8	0.4
T-Cho	(mg/dL)	70	57	47	127	73
TG	(mg/dL)	31	44	19	56	39
BUN	(mg/dL)	19.0	18.7	12.4	15.9	13.1
Creatinine	(mg/dL)	0.19	0.20	0.14	0.20	0.19
T-Protein	(g/dL)	4.6	5.0	3.6	7.3	4.9
Albumin	(g/dL)	2.1	2.3	1.6	3.3	2.2
A/G ratio	(-)	0.84	0.85	0.80	0.83	0.81
Glucose	(mg/dL)	140	95	107	172	96
T-Bil	(mg/dL)	0.06	0.05	0.06	0.05	0.04
TBA	(μmol/L)	19.7	38.5	13.3	27.0	12.5
IP	(mg/dL)	9.9	9.9	9.0	12.2	10.1
Ca	(mg/dL)	9.6	9.6	8.4	12.4	9.7
Na	(mEq/L)	149	149	148	147	149
K	(mEq/L)	7.0	7.9	7.3	7.7	6.6
Cl	(mEq/L)	98.7	99.0	98.8	97.0	98.3

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 10-15 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Blood chemical data of individual animals:Male

Group		Twenty-eight-day treatment (Isoflurane anesthesia)				
Dose(mg/kg/day)		1000				
Items	Animal No.	62 ss	63 ss	64 ss	65 ss	66 ss
AST	(IU/L)	47	72	46	54	64
ALT	(IU/L)	22	18	18	11	19
ALP	(IU/L)	274	334	254	309	540
ChE	(IU/L)	71	89	73	58	74
γ-GTP	(IU/L)	0.3	0.1	0.3	1.1	0.2
T-Chol	(mg/dL)	68	53	56	67	45
TG	(mg/dL)	34	21	22	33	19
BUN	(mg/dL)	12.9	12.2	14.3	15.7	12.5
Creatinine	(mg/dL)	0.19	0.17	0.17	0.20	0.15
T-Protein	(g/dL)	4.1	4.0	4.8	5.2	5.2
Albumin	(g/dL)	1.9	1.8	2.2	2.4	2.2
A/G ratio	(-)	0.86	0.82	0.85	0.86	0.73
Glucose	(mg/dL)	107	70	102	182	132
T-Bil	(mg/dL)	0.03	0.06	0.05	0.06	0.06
TBA	(μmol/L)	9.8	19.6	14.7	12.3	13.5
IP	(mg/dL)	5.9	5.9	7.1	7.4	7.2
Ca	(mg/dL)	7.2	7.0	8.1	8.3	8.8
Na	(mEq/L)	142	142	142	143	143
K	(mEq/L)	3.8	4.2	4.2	4.5	4.7
Cl	(mEq/L)	102.8	102.9	101.8	104.6	103.9

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)	4.37	4.45	5.00	5.11
Heart	(g)	0.64	0.63	0.69	0.78
Kidney(R)	(g)	0.60	0.71	0.69	0.69
Kidney(L)	(g)	0.62	0.66	0.66	0.71
Testis(R)	(g)	0.65	0.70	0.62	0.75
Testis(L)	(g)	0.62	0.64	0.62	0.73
Epididymis(R)	(g)	0.07	0.07	0.07	0.09
Epididymis(L)	(g)	0.06	0.08	0.07	0.09
Ventral prostate	(g)	0.04	0.07	0.11	0.09
Dorsolateral prostate	(g)	0.05	0.06	0.06	0.06
Brain	(g)	1.63	1.68	1.73	1.85
Spleen	(g)	0.35	0.34	0.53	0.48
Thymus	(mg)	395.9	468.9	483.1	608.2
Pituitary gland	(mg)	4.9	6.1	4.7	5.2
Thyroid	(mg)	7.9	11.7	14.0	10.5
Adrenals	(mg)	29.0	29.8	37.7	34.3
Final body weight	(g)	123.3	130.7	132.6	138.5

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)	6.52	6.07	6.66	6.63
Heart	(g)	0.85	0.87	0.91	0.87
Kidney(R)	(g)	0.85	0.92	0.86	0.93
Kidney(L)	(g)	0.80	0.93	0.88	0.91
Testis(R)	(g)	1.09	1.02	1.15	0.99
Testis(L)	(g)	1.07	1.03	1.20	0.96
Epididymis(R)	(g)	0.10	0.12	0.10	0.12
Epididymis(L)	(g)	0.15	0.11	0.11	0.15
Ventral prostate	(g)	0.15	0.12	0.13	0.19
Dorsolateral prostate	(g)	0.11	0.11	0.10	0.12
Brain	(g)	1.96	1.88	1.74	1.83
Spleen	(g)	0.64	0.44	0.54	0.69
Thymus	(mg)	746.5	552.1	607.8	853.7
Pituitary gland	(mg)	7.0	6.3	7.6	7.6
Thyroid	(mg)	7.8	9.2	10.5	11.7
Adrenals	(mg)	41.2	37.6	37.3	35.6
Final body weight	(g)	189.4	174.6	181.3	192.3

ss: scheduled sacrifice animal.

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

Group		Fourteen-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	0			
Items	Animal No.	9 ss	10 ss	11 ss	12 ss
Liver	(g)	7.74	7.84	9.27	7.69
Heart	(g)	0.99	1.02	1.00	1.14
Kidney(R)	(g)	1.08	0.94	1.06	1.07
Kidney(L)	(g)	1.09	0.90	1.05	0.99
Testis(R)	(g)	1.22	1.19	1.18	1.33
Testis(L)	(g)	1.22	1.19	1.18	1.34
Epididymis(R)	(g)	0.17	0.19	0.16	0.20
Epididymis(L)	(g)	0.17	0.19	0.17	0.21
Ventral prostate	(g)	0.21	0.20	0.20	0.21
Dorsolateral prostate	(g)	0.16	0.20	0.12	0.22
Brain	(g)	1.79	1.90	1.83	1.76
Spleen	(g)	0.53	0.61	0.67	0.62
Thymus	(mg)	417.5	506.0	841.5	683.1
Pituitary gland	(mg)	8.9	7.0	7.7	8.7
Thyroid	(mg)	14.1	12.1	18.3	18.6
Adrenals	(mg)	48.4	42.9	43.1	49.5
Final body weight	(g)	225.1	224.8	232.7	225.0

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 (CO ₂ /O ₂ anesthesia)				
Dose	(mg/kg/day)	0				
Items	Animal No.	13 ss	14 ss	15 ss	16 ss	17 ss
Liver	(g)	10.88	10.34	12.36	11.99	9.29
Heart	(g)	1.38	1.26	1.55	1.43	1.19
Kidney(R)	(g)	1.39	1.27	1.40	1.40	1.20
Kidney(L)	(g)	1.36	1.20	1.43	1.47	1.11
Testis(R)	(g)	1.64	1.64	1.52	1.69	1.36
Testis(L)	(g)	1.66	1.52	1.53	1.67	1.32
Epididymis(R)	(g)	0.37	0.36	0.39	0.39	0.30
Epididymis(L)	(g)	0.37	0.34	0.40	0.42	0.37
Ventral prostate	(g)	0.44	0.34	0.55	0.30	0.44
Dorsolateral prostate	(g)	0.33	0.34	0.35	0.51	0.30
Seminal vesicle	(g)	0.93	0.86	0.87	0.96	0.70
Brain	(g)	1.91	2.05	2.09	2.00	1.93
Spleen	(g)	0.79	0.68	0.79	0.74	0.65
Thymus	(mg)	497.8	743.7	672.3	506.5	457.4
Pituitary gland	(mg)	11.3	10.2	12.0	12.3	11.2
Thyroid	(mg)	10.8	14.3	20.3	14.0	13.9
Adrenals	(mg)	60.5	50.1	64.8	59.2	50.5
Final body weight	(g)	342.5	338.7	379.0	361.6	312.8

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		Twenty-eight-day treatment (Isoflurane anesthesia)				
Dose	(mg/kg/day)	0				
Items	Animal No.	18 ss	19 ss	20 ss	21 ss	22 ss
Liver	(g)	8.38	9.79	9.06	10.54	9.49
Heart	(g)	1.07	1.13	1.13	1.22	1.12
Kidney(R)	(g)	1.06	1.20	1.13	1.25	1.21
Kidney(L)	(g)	1.07	1.17	1.09	1.19	1.20
Testis(R)	(g)	1.49	1.55	1.62	1.55	1.47
Testis(L)	(g)	1.47	1.56	1.59	1.55	1.50
Epididymis(R)	(g)	0.37	0.38	0.40	0.38	0.34
Epididymis(L)	(g)	0.36	0.37	0.38	0.42	0.35
Ventral prostate	(g)	0.33	0.26	0.45	0.43	0.48
Dorsolateral prostate	(g)	0.40	0.33	0.39	0.36	0.34
Seminal vesicle	(g)	0.97	0.95	0.89	0.97	0.93
Brain	(g)	1.90	1.88	1.93	2.02	1.97
Spleen	(g)	0.62	0.76	0.60	0.76	0.62
Thymus	(mg)	513.7	668.1	372.7	559.3	580.8
Pituitary gland	(mg)	9.3	9.5	9.6	9.7	9.5
Thyroid	(mg)	20.9	27.7	13.5	20.4	20.9
Adrenals	(mg)	49.3	38.4	48.0	58.8	56.6
Final body weight	(g)	307.5	369.9	320.5	345.1	329.4

ss: scheduled sacrifice animal.

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

Group		One-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	200			
Items	Animal No.	23 ss	24 ss	25 ss	26 ss
Liver	(g)	4.48	4.90	5.09	5.00
Heart	(g)	0.64	0.73	0.77	0.66
Kidney(R)	(g)	0.67	0.68	0.80	0.69
Kidney(L)	(g)	0.65	0.66	0.76	0.66
Testis(R)	(g)	0.72	0.70	0.81	0.81
Testis(L)	(g)	0.70	0.69	0.83	0.67
Epididymis(R)	(g)	0.06	0.09	0.10	0.07
Epididymis(L)	(g)	0.07	0.08	0.09	0.08
Ventral prostate	(g)	0.07	0.07	0.08	0.09
Dorsolateral prostate	(g)	0.05	0.05	0.06	0.04
Brain	(g)	1.77	1.75	1.79	1.71
Spleen	(g)	0.41	0.36	0.39	0.39
Thymus	(mg)	435.8	514.8	390.2	495.8
Pituitary gland	(mg)	5.5	5.4	6.4	5.5
Thyroid	(mg)	10.0	10.1	12.0	14.4
Adrenals	(mg)	24.6	46.7	36.7	32.0
Final body weight	(g)	126.9	133.5	140.3	136.0

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		Seven-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	200			
Items	Animal No.	27 ss	28 ss	29 ss	30 ss
Liver	(g)	5.88	6.04	6.16	6.88
Heart	(g)	0.92	0.81	0.85	0.88
Kidney(R)	(g)	0.76	0.82	0.89	0.86
Kidney(L)	(g)	0.73	0.81	0.85	0.93
Testis(R)	(g)	1.04	0.97	0.98	1.09
Testis(L)	(g)	1.03	0.96	0.99	0.86
Epididymis(R)	(g)	0.11	0.14	0.11	0.12
Epididymis(L)	(g)	0.11	0.14	0.10	0.14
Ventral prostate	(g)	0.09	0.07	0.13	0.20
Dorsolateral prostate	(g)	0.08	0.11	0.09	0.10
Brain	(g)	1.68	1.84	1.77	1.88
Spleen	(g)	0.56	0.51	0.59	0.43
Thymus	(mg)	575.4	456.7	608.8	519.2
Pituitary gland	(mg)	6.1	6.0	6.8	7.0
Thyroid	(mg)	9.2	9.7	12.0	9.7
Adrenals	(mg)	37.1	32.3	39.4	42.1
Final body weight	(g)	168.1	171.6	182.3	184.0

ss: scheduled sacrifice animal.

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

Group		Fourteen-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	200			
Items	Animal No.	31 ss	32 ss	33 ss	34 ss
Liver	(g)	8.89	7.59	8.03	8.91
Heart	(g)	1.04	0.95	1.01	1.12
Kidney(R)	(g)	0.99	1.05	1.05	1.08
Kidney(L)	(g)	0.92	1.09	1.05	1.14
Testis(R)	(g)	1.36	1.12	1.25	1.31
Testis(L)	(g)	1.34	1.13	1.15	1.28
Epididymis(R)	(g)	0.17	0.18	0.18	0.22
Epididymis(L)	(g)	0.15	0.16	0.17	0.20
Ventral prostate	(g)	0.25	0.20	0.21	0.30
Dorsolateral prostate	(g)	0.20	0.17	0.17	0.19
Brain	(g)	1.77	1.78	1.79	1.80
Spleen	(g)	0.52	0.49	0.53	0.88
Thymus	(mg)	468.7	408.9	575.1	771.2
Pituitary gland	(mg)	8.5	8.6	9.2	8.0
Thyroid	(mg)	13.3	10.1	16.3	17.1
Adrenals	(mg)	44.2	40.5	45.2	45.3
Final body weight	(g)	243.0	221.4	227.3	253.7

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		Twenty-eight-day treatment (CO ₂ /O ₂ anesthesia)				
Dose	(mg/kg/day)	200				
Items	Animal No.	35 ss	36 ss	37 ss	38 ss	39 ss
Liver	(g)	10.04	9.38	9.78	14.11	10.33
Heart	(g)	1.32	1.03	1.29	1.28	1.17
Kidney(R)	(g)	1.28	1.24	1.27	1.65	1.43
Kidney(L)	(g)	1.28	1.20	1.28	1.67	1.47
Testis(R)	(g)	1.64	1.65	1.45	1.64	1.62
Testis(L)	(g)	1.64	1.65	1.48	1.69	1.65
Epididymis(R)	(g)	0.36	0.36	0.37	0.39	0.37
Epididymis(L)	(g)	0.35	0.35	0.38	0.38	0.41
Ventral prostate	(g)	0.44	0.45	0.36	0.57	0.53
Dorsolateral prostate	(g)	0.31	0.30	0.38	0.31	0.32
Seminal vesicle	(g)	0.98	0.80	0.90	0.94	1.04
Brain	(g)	1.86	1.99	2.00	1.88	1.98
Spleen	(g)	0.86	0.70	0.68	0.93	0.68
Thymus	(mg)	648.5	542.2	690.7	899.8	561.7
Pituitary gland	(mg)	9.6	9.1	8.6	14.1	10.4
Thyroid	(mg)	19.2	20.8	10.1	16.7	11.8
Adrenals	(mg)	57.5	63.6	52.0	65.0	44.0
Final body weight	(g)	320.9	306.4	326.0	393.1	335.6

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		Twenty-eight-day treatment (Isoflurane anesthesia)				
Dose	(mg/kg/day)	200				
Items	Animal No.	40 ss	41 ss	42 ss	43 ss	44 ss
Liver	(g)	10.10	9.64	10.72	15.00	10.72
Heart	(g)	1.18	0.97	1.30	1.40	1.14
Kidney(R)	(g)	1.17	1.22	1.39	1.77	1.35
Kidney(L)	(g)	1.20	1.21	1.41	1.80	1.31
Testis(R)	(g)	1.42	1.77	1.92	1.62	1.49
Testis(L)	(g)	1.46	1.78	1.96	1.65	1.49
Epididymis(R)	(g)	0.34	0.42	0.41	0.37	0.38
Epididymis(L)	(g)	0.34	0.36	0.40	0.40	0.37
Ventral prostate	(g)	0.30	0.44	0.32	0.48	0.41
Dorsolateral prostate	(g)	0.34	0.35	0.35	0.42	0.37
Seminal vesicle	(g)	0.85	0.86	0.72	1.14	0.91
Brain	(g)	1.75	1.96	1.92	1.94	1.83
Spleen	(g)	0.68	0.64	0.68	0.99	0.74
Thymus	(mg)	573.2	543.6	768.9	678.6	572.9
Pituitary gland	(mg)	8.9	9.6	12.2	12.2	9.8
Thyroid	(mg)	16.2	15.6	18.4	22.4	18.5
Adrenals	(mg)	45.3	53.5	54.8	86.1	56.2
Final body weight	(g)	323.3	307.9	357.1	416.2	347.9

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		One-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	1000			
Items	Animal No.	45 ss	46 ss	47 ss	48 ss
Liver	(g)	4.21	4.74	4.85	5.13
Heart	(g)	0.66	0.61	0.86	0.79
Kidney(R)	(g)	0.71	0.62	0.71	0.83
Kidney(L)	(g)	0.66	0.61	0.67	0.82
Testis(R)	(g)	0.59	0.66	0.66	0.77
Testis(L)	(g)	0.58	0.65	0.70	0.79
Epididymis(R)	(g)	0.06	0.08	0.07	0.09
Epididymis(L)	(g)	0.08	0.07	0.08	0.09
Ventral prostate	(g)	0.10	0.07	0.11	0.11
Dorsolateral prostate	(g)	0.05	0.04	0.05	0.08
Brain	(g)	1.85	1.80	1.67	1.80
Spleen	(g)	0.36	0.33	0.38	0.45
Thymus	(mg)	408.9	383.6	438.8	498.9
Pituitary gland	(mg)	4.6	6.0	5.7	5.8
Thyroid	(mg)	10.3	8.1	10.0	10.8
Adrenals	(mg)	28.0	38.1	26.4	32.8
Final body weight	(g)	124.3	125.9	134.9	133.0

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		Seven-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	1000			
Items	Animal No.	49 ss	50 ss	51 ss	52 ss
Liver	(g)	6.02	6.58	7.45	6.50
Heart	(g)	0.80	0.86	0.90	0.94
Kidney(R)	(g)	0.80	0.90	0.86	0.92
Kidney(L)	(g)	0.76	0.91	0.83	0.95
Testis(R)	(g)	0.93	0.94	0.93	0.98
Testis(L)	(g)	0.93	0.92	0.92	1.01
Epididymis(R)	(g)	0.09	0.12	0.14	0.11
Epididymis(L)	(g)	0.08	0.12	0.14	0.12
Ventral prostate	(g)	0.15	0.08	0.17	0.13
Dorsolateral prostate	(g)	0.10	0.12	0.11	0.12
Brain	(g)	1.70	1.80	1.84	1.83
Spleen	(g)	0.42	0.45	0.65	0.50
Thymus	(mg)	489.3	457.7	555.3	554.8
Pituitary gland	(mg)	6.1	6.8	6.4	6.4
Thyroid	(mg)	7.5	11.0	15.3	13.2
Adrenals	(mg)	31.9	34.0	42.1	38.6
Final body weight	(g)	165.7	168.2	178.2	186.1

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 11-13 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)	1000			
Items	Animal No.	53 ss	54 ss	55 ss	56 ss
Liver	(g)	7.24	9.73	8.26	9.34
Heart	(g)	0.89	1.06	1.02	1.14
Kidney(R)	(g)	0.93	1.10	1.16	1.00
Kidney(L)	(g)	0.85	1.12	1.15	1.06
Testis(R)	(g)	1.18	1.23	1.31	1.13
Testis(L)	(g)	1.23	1.23	1.31	1.14
Epididymis(R)	(g)	0.19	0.19	0.19	0.20
Epididymis(L)	(g)	0.19	0.17	0.16	0.19
Ventral prostate	(g)	0.26	0.29	0.26	0.26
Dorsolateral prostate	(g)	0.20	0.22	0.15	0.21
Brain	(g)	1.72	1.62	1.88	1.87
Spleen	(g)	0.39	0.62	0.49	0.68
Thymus	(mg)	396.4	584.3	531.2	501.8
Pituitary gland	(mg)	7.2	7.5	7.9	7.9
Thyroid	(mg)	13.8	12.7	14.4	15.3
Adrenals	(mg)	45.2	41.7	54.0	55.7
Final body weight	(g)	198.5	235.7	211.5	235.8

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 11-14 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Absolute organ weights of individual animals:Male

Group		Twenty-eight-day treatment (CO ₂ /O ₂ anesthesia)				
Dose	(mg/kg/day)	1000				
Items	Animal No.	57 ss	58 ss	59 ss	60 ss	61 ss
Liver	(g)	10.88	9.33	10.54	12.17	13.80
Heart	(g)	1.21	1.20	1.20	1.53	1.45
Kidney(R)	(g)	1.28	1.11	1.36	1.66	1.49
Kidney(L)	(g)	1.27	1.17	1.38	1.56	1.50
Testis(R)	(g)	1.58	1.47	1.69	1.71	1.65
Testis(L)	(g)	1.54	1.50	1.61	1.81	1.62
Epididymis(R)	(g)	0.35	0.35	0.36	0.34	0.40
Epididymis(L)	(g)	0.34	0.36	0.36	0.35	0.41
Ventral prostate	(g)	0.35	0.40	0.35	0.38	0.34
Dorsolateral prostate	(g)	0.31	0.30	0.33	0.41	0.38
Seminal vesicle	(g)	0.87	0.94	1.09	1.01	1.03
Brain	(g)	1.88	1.93	1.92	2.01	1.99
Spleen	(g)	0.65	0.61	0.51	0.64	0.78
Thymus	(mg)	681.9	597.1	592.6	544.6	683.0
Pituitary gland	(mg)	9.6	10.1	10.1	10.5	11.3
Thyroid	(mg)	12.9	13.7	14.8	15.0	11.3
Adrenals	(mg)	60.3	64.4	51.9	67.9	92.2
Final body weight	(g)	316.3	297.4	302.7	340.3	355.4

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 11-15 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Absolute organ weights of individual animals:Male

Group		Twenty-eight-day treatment (Isoflurane anesthesia)				
Dose	(mg/kg/day)	1000				
Items	Animal No.	62 ss	63 ss	64 ss	65 ss	66 ss
Liver	(g)	10.58	10.14	11.47	12.39	11.76
Heart	(g)	1.11	1.15	1.17	1.33	1.16
Kidney(R)	(g)	1.29	1.41	1.42	1.49	1.53
Kidney(L)	(g)	1.29	1.32	1.28	1.39	1.61
Testis(R)	(g)	1.37	1.57	1.56	1.79	1.62
Testis(L)	(g)	1.41	1.59	1.49	1.78	1.65
Epididymis(R)	(g)	0.31	0.30	0.40	0.36	0.41
Epididymis(L)	(g)	0.31	0.34	0.38	0.37	0.40
Ventral prostate	(g)	0.39	0.44	0.48	0.56	0.36
Dorsolateral prostate	(g)	0.31	0.35	0.32	0.45	0.49
Seminal vesicle	(g)	1.12	1.12	1.05	1.04	1.34
Brain	(g)	1.85	1.86	1.90	1.92	1.97
Spleen	(g)	0.77	0.65	0.78	0.65	0.56
Thymus	(mg)	588.1	632.0	569.9	539.1	584.3
Pituitary gland	(mg)	10.3	11.6	10.8	11.6	11.0
Thyroid	(mg)	19.0	19.9	19.8	24.6	22.1
Adrenals	(mg)	57.3	62.4	58.1	74.4	66.7
Final body weight	(g)	331.2	322.4	329.6	374.2	345.6

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)	3.54	3.40	3.77	3.69
Heart	(g/100g)	0.52	0.48	0.52	0.56
Kidney(R)	(g/100g)	0.49	0.54	0.52	0.50
Kidney(L)	(g/100g)	0.50	0.50	0.50	0.51
Testis(R)	(g/100g)	0.53	0.54	0.47	0.54
Testis(L)	(g/100g)	0.50	0.49	0.47	0.53
Epididymis(R)	(g/100g)	0.06	0.05	0.05	0.06
Epididymis(L)	(g/100g)	0.05	0.06	0.05	0.06
Ventral prostate	(g/100g)	0.03	0.05	0.08	0.06
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.04	0.05	0.05	0.04
Brain	(g/100g)	1.32	1.29	1.30	1.34
Spleen	(g/100g)	0.28	0.26	0.40	0.35
Thymus	(mg/100g)	321.1	358.8	364.3	439.1
Pituitary gland	(mg/100g)	4.0	4.7	3.5	3.8
Thyroid	(mg/100g)	6.4	9.0	10.6	7.6
Adrenals	(mg/100g)	23.5	22.8	28.4	24.8
Final body weight	(g)	123.3	130.7	132.6	138.5

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)	3.44	3.48	3.67	3.45
Heart	(g/100g)	0.45	0.50	0.50	0.45
Kidney(R)	(g/100g)	0.45	0.53	0.47	0.48
Kidney(L)	(g/100g)	0.42	0.53	0.49	0.47
Testis(R)	(g/100g)	0.58	0.58	0.63	0.51
Testis(L)	(g/100g)	0.56	0.59	0.66	0.50
Epididymis(R)	(g/100g)	0.05	0.07	0.06	0.06
Epididymis(L)	(g/100g)	0.08	0.06	0.06	0.08
Ventral prostate	(g/100g)	0.08	0.07	0.07	0.10
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.06	0.06	0.06	0.06
Brain	(g/100g)	1.03	1.08	0.96	0.95
Spleen	(g/100g)	0.34	0.25	0.30	0.36
Thymus	(mg/100g)	394.1	316.2	335.2	443.9
Pituitary gland	(mg/100g)	3.7	3.6	4.2	4.0
Thyroid	(mg/100g)	4.1	5.3	5.8	6.1
Adrenals	(mg/100g)	21.8	21.5	20.6	18.5
Final body weight	(g)	189.4	174.6	181.3	192.3

ss: scheduled sacrifice animal.

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

Group		Fourteen-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	0			
Items	Animal No.	9 ss	10 ss	11 ss	12 ss
Liver	(g/100g)	3.44	3.49	3.98	3.42
Heart	(g/100g)	0.44	0.45	0.43	0.51
Kidney(R)	(g/100g)	0.48	0.42	0.46	0.48
Kidney(L)	(g/100g)	0.48	0.40	0.45	0.44
Testis(R)	(g/100g)	0.54	0.53	0.51	0.59
Testis(L)	(g/100g)	0.54	0.53	0.51	0.60
Epididymis(R)	(g/100g)	0.08	0.08	0.07	0.09
Epididymis(L)	(g/100g)	0.08	0.08	0.07	0.09
Ventral prostate	(g/100g)	0.09	0.09	0.09	0.09
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.07	0.09	0.05	0.10
Brain	(g/100g)	0.80	0.85	0.79	0.78
Spleen	(g/100g)	0.24	0.27	0.29	0.28
Thymus	(mg/100g)	185.5	225.1	361.6	303.6
Pituitary gland	(mg/100g)	4.0	3.1	3.3	3.9
Thyroid	(mg/100g)	6.3	5.4	7.9	8.3
Adrenals	(mg/100g)	21.5	19.1	18.5	22.0
Final body weight	(g)	225.1	224.8	232.7	225.0

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 (CO ₂ /O ₂ anesthesia)				
Dose	(mg/kg/day)	0				
Items	Animal No.	13 ss	14 ss	15 ss	16 ss	17 ss
Liver	(g/100g)	3.18	3.05	3.26	3.32	2.97
Heart	(g/100g)	0.40	0.37	0.41	0.40	0.38
Kidney(R)	(g/100g)	0.41	0.37	0.37	0.39	0.38
Kidney(L)	(g/100g)	0.40	0.35	0.38	0.41	0.35
Testis(R)	(g/100g)	0.48	0.48	0.40	0.47	0.43
Testis(L)	(g/100g)	0.48	0.45	0.40	0.46	0.42
Epididymis(R)	(g/100g)	0.11	0.11	0.10	0.11	0.10
Epididymis(L)	(g/100g)	0.11	0.10	0.11	0.12	0.12
Ventral prostate	(g/100g)	0.13	0.10	0.15	0.08	0.14
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.10	0.10	0.09	0.14	0.10
Seminal vesicle	(g/100g)	0.27	0.26	0.23	0.27	0.22
Brain	(g/100g)	0.56	0.61	0.55	0.55	0.62
Spleen	(g/100g)	0.23	0.20	0.21	0.20	0.21
Thymus	(mg/100g)	145.3	219.6	177.4	140.1	146.2
Pituitary gland	(mg/100g)	3.3	3.0	3.2	3.4	3.6
Thyroid	(mg/100g)	3.2	4.2	5.4	3.9	4.4
Adrenals	(mg/100g)	17.7	14.8	17.1	16.4	16.1
Final body weight	(g)	342.5	338.7	379.0	361.6	312.8

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		Twenty-eight-day treatment (Isoflurane anesthesia)				
Dose	(mg/kg/day)	0				
Items	Animal No.	18 ss	19 ss	20 ss	21 ss	22 ss
Liver	(g/100g)	2.73	2.65	2.83	3.05	2.88
Heart	(g/100g)	0.35	0.31	0.35	0.35	0.34
Kidney(R)	(g/100g)	0.34	0.32	0.35	0.36	0.37
Kidney(L)	(g/100g)	0.35	0.32	0.34	0.34	0.36
Testis(R)	(g/100g)	0.48	0.42	0.51	0.45	0.45
Testis(L)	(g/100g)	0.48	0.42	0.50	0.45	0.46
Epididymis(R)	(g/100g)	0.12	0.10	0.12	0.11	0.10
Epididymis(L)	(g/100g)	0.12	0.10	0.12	0.12	0.11
Ventral prostate	(g/100g)	0.11	0.07	0.14	0.12	0.15
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.13	0.09	0.12	0.10	0.10
Seminal vesicle	(g/100g)	0.32	0.26	0.28	0.28	0.28
Brain	(g/100g)	0.62	0.51	0.60	0.59	0.60
Spleen	(g/100g)	0.20	0.21	0.19	0.22	0.19
Thymus	(mg/100g)	167.1	180.6	116.3	162.1	176.3
Pituitary gland	(mg/100g)	3.0	2.6	3.0	2.8	2.9
Thyroid	(mg/100g)	6.8	7.5	4.2	5.9	6.3
Adrenals	(mg/100g)	16.0	10.4	15.0	17.0	17.2
Final body weight	(g)	307.5	369.9	320.5	345.1	329.4

ss: scheduled sacrifice animal.

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

Group		One-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	200			
Items	Animal No.	23 ss	24 ss	25 ss	26 ss
Liver	(g/100g)	3.53	3.67	3.63	3.68
Heart	(g/100g)	0.50	0.55	0.55	0.49
Kidney(R)	(g/100g)	0.53	0.51	0.57	0.51
Kidney(L)	(g/100g)	0.51	0.49	0.54	0.49
Testis(R)	(g/100g)	0.57	0.52	0.58	0.60
Testis(L)	(g/100g)	0.55	0.52	0.59	0.49
Epididymis(R)	(g/100g)	0.05	0.07	0.07	0.05
Epididymis(L)	(g/100g)	0.06	0.06	0.06	0.06
Ventral prostate	(g/100g)	0.06	0.05	0.06	0.07
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.04	0.04	0.04	0.03
Brain	(g/100g)	1.39	1.31	1.28	1.26
Spleen	(g/100g)	0.32	0.27	0.28	0.29
Thymus	(mg/100g)	343.4	385.6	278.1	364.6
Pituitary gland	(mg/100g)	4.3	4.0	4.6	4.0
Thyroid	(mg/100g)	7.9	7.6	8.6	10.6
Adrenals	(mg/100g)	19.4	35.0	26.2	23.5
Final body weight	(g)	126.9	133.5	140.3	136.0

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		Seven-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	200			
Items	Animal No.	27 ss	28 ss	29 ss	30 ss
Liver	(g/100g)	3.50	3.52	3.38	3.74
Heart	(g/100g)	0.55	0.47	0.47	0.48
Kidney(R)	(g/100g)	0.45	0.48	0.49	0.47
Kidney(L)	(g/100g)	0.43	0.47	0.47	0.51
Testis(R)	(g/100g)	0.62	0.57	0.54	0.59
Testis(L)	(g/100g)	0.61	0.56	0.54	0.47
Epididymis(R)	(g/100g)	0.07	0.08	0.06	0.07
Epididymis(L)	(g/100g)	0.07	0.08	0.05	0.08
Ventral prostate	(g/100g)	0.05	0.04	0.07	0.11
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.05	0.06	0.05	0.05
Brain	(g/100g)	1.00	1.07	0.97	1.02
Spleen	(g/100g)	0.33	0.30	0.32	0.23
Thymus	(mg/100g)	342.3	266.1	334.0	282.2
Pituitary gland	(mg/100g)	3.6	3.5	3.7	3.8
Thyroid	(mg/100g)	5.5	5.7	6.6	5.3
Adrenals	(mg/100g)	22.1	18.8	21.6	22.9
Final body weight	(g)	166.1	171.6	182.3	184.0

ss: scheduled sacrifice animal.

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

Dose	Group	Fourteen-day treatment			
		200			
Items	Animal No.	31 ss	32 ss	33 ss	34 ss
Liver	(g/100g)	3.66	3.43	3.53	3.51
Heart	(g/100g)	0.43	0.43	0.44	0.44
Kidney(R)	(g/100g)	0.41	0.47	0.46	0.43
Kidney(L)	(g/100g)	0.38	0.49	0.46	0.45
Testis(R)	(g/100g)	0.56	0.51	0.55	0.52
Testis(L)	(g/100g)	0.55	0.51	0.51	0.50
Epididymis(R)	(g/100g)	0.07	0.08	0.08	0.09
Epididymis(L)	(g/100g)	0.06	0.07	0.07	0.08
Ventral prostate	(g/100g)	0.10	0.09	0.09	0.12
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.08	0.08	0.07	0.07
Brain	(g/100g)	0.73	0.80	0.79	0.71
Spleen	(g/100g)	0.21	0.22	0.23	0.35
Thymus	(mg/100g)	192.9	184.7	253.0	304.0
Pituitary gland	(mg/100g)	3.5	3.9	4.0	3.2
Thyroid	(mg/100g)	5.5	4.6	7.2	6.7
Adrenals	(mg/100g)	18.2	18.3	19.9	17.9
Final body weight	(g)	243.0	221.4	227.3	253.7

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		Twenty-eight-day treatment (CO ₂ /O ₂ anesthesia)				
Dose	(mg/kg/day)	200				
Items	Animal No.	35 ss	36 ss	37 ss	38 ss	39 ss
Liver	(g/100g)	3.13	3.06	3.00	3.59	3.08
Heart	(g/100g)	0.41	0.34	0.40	0.33	0.35
Kidney(R)	(g/100g)	0.40	0.40	0.39	0.42	0.43
Kidney(L)	(g/100g)	0.40	0.39	0.39	0.42	0.44
Testis(R)	(g/100g)	0.51	0.54	0.44	0.42	0.48
Testis(L)	(g/100g)	0.51	0.54	0.45	0.43	0.49
Epididymis(R)	(g/100g)	0.11	0.12	0.11	0.10	0.11
Epididymis(L)	(g/100g)	0.11	0.11	0.12	0.10	0.12
Ventral prostate	(g/100g)	0.14	0.15	0.11	0.15	0.16
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.10	0.10	0.12	0.08	0.10
Seminal vesicle	(g/100g)	0.31	0.26	0.28	0.24	0.31
Brain	(g/100g)	0.58	0.65	0.61	0.48	0.59
Spleen	(g/100g)	0.27	0.23	0.21	0.24	0.20
Thymus	(mg/100g)	202.1	177.0	211.9	228.9	167.4
Pituitary gland	(mg/100g)	3.0	3.0	2.6	3.6	3.1
Thyroid	(mg/100g)	6.0	6.8	3.1	4.2	3.5
Adrenals	(mg/100g)	17.9	20.8	16.0	16.5	13.1
Final body weight	(g)	320.9	306.4	326.0	393.1	335.6

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		Twenty-eight-day treatment (Isoflurane anesthesia)				
Dose	(mg/kg/day)	200				
Items	Animal No.	40 ss	41 ss	42 ss	43 ss	44 ss
Liver	(g/100g)	3.12	3.13	3.00	3.60	3.08
Heart	(g/100g)	0.36	0.32	0.36	0.34	0.33
Kidney(R)	(g/100g)	0.36	0.40	0.39	0.43	0.39
Kidney(L)	(g/100g)	0.37	0.39	0.39	0.43	0.38
Testis(R)	(g/100g)	0.44	0.57	0.54	0.39	0.43
Testis(L)	(g/100g)	0.45	0.58	0.55	0.40	0.43
Epididymis(R)	(g/100g)	0.11	0.14	0.11	0.09	0.11
Epididymis(L)	(g/100g)	0.11	0.12	0.11	0.10	0.11
Ventral prostate	(g/100g)	0.09	0.14	0.09	0.12	0.12
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.11	0.11	0.10	0.10	0.11
Seminal vesicle	(g/100g)	0.26	0.28	0.20	0.27	0.26
Brain	(g/100g)	0.54	0.64	0.54	0.47	0.53
Spleen	(g/100g)	0.21	0.21	0.19	0.24	0.21
Thymus	(mg/100g)	177.3	176.6	215.3	163.0	164.7
Pituitary gland	(mg/100g)	2.8	3.1	3.4	2.9	2.8
Thyroid	(mg/100g)	5.0	5.1	5.2	5.4	5.3
Adrenals	(mg/100g)	14.0	17.4	15.3	20.7	16.2
Final body weight	(g)	323.3	307.9	357.1	416.2	347.9

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		One-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	1000			
Items	Animal No.	45 ss	46 ss	47 ss	48 ss
Liver	(g/100g)	3.39	3.76	3.60	3.86
Heart	(g/100g)	0.53	0.48	0.64	0.59
Kidney(R)	(g/100g)	0.57	0.49	0.53	0.62
Kidney(L)	(g/100g)	0.53	0.48	0.50	0.62
Testis(R)	(g/100g)	0.47	0.52	0.49	0.58
Testis(L)	(g/100g)	0.47	0.52	0.52	0.59
Epididymis(R)	(g/100g)	0.05	0.06	0.05	0.07
Epididymis(L)	(g/100g)	0.06	0.06	0.06	0.07
Ventral prostate	(g/100g)	0.08	0.06	0.08	0.08
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.04	0.03	0.04	0.06
Brain	(g/100g)	1.49	1.43	1.24	1.35
Spleen	(g/100g)	0.29	0.26	0.28	0.34
Thymus	(mg/100g)	329.0	304.7	325.3	375.1
Pituitary gland	(mg/100g)	3.7	4.8	4.2	4.4
Thyroid	(mg/100g)	8.3	6.4	7.4	8.1
Adrenals	(mg/100g)	22.5	30.3	19.6	24.7
Final body weight	(g)	124.3	125.9	134.9	133.0

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		Seven-day treatment			
Dose	(mg/kg/day)	1000			
Items	Animal No.	49 ss	50 ss	51 ss	52 ss
Liver	(g/100g)	3.63	3.91	4.18	3.49
Heart	(g/100g)	0.48	0.51	0.51	0.51
Kidney(R)	(g/100g)	0.48	0.54	0.48	0.49
Kidney(L)	(g/100g)	0.46	0.54	0.47	0.51
Testis(R)	(g/100g)	0.56	0.56	0.52	0.53
Testis(L)	(g/100g)	0.56	0.55	0.52	0.54
Epididymis(R)	(g/100g)	0.05	0.07	0.08	0.06
Epididymis(L)	(g/100g)	0.05	0.07	0.08	0.06
Ventral prostate	(g/100g)	0.09	0.05	0.10	0.07
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.06	0.07	0.06	0.06
Brain	(g/100g)	1.03	1.07	1.03	0.98
Spleen	(g/100g)	0.25	0.27	0.36	0.27
Thymus	(mg/100g)	295.3	272.1	311.6	298.1
Pituitary gland	(mg/100g)	3.7	4.0	3.6	3.4
Thyroid	(mg/100g)	4.5	6.5	8.6	7.1
Adrenals	(mg/100g)	19.3	20.2	23.6	20.7
Final body weight	(g)	165.7	168.2	178.2	186.1

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 12-13 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)	1000			
Items	Animal No.	53 ss	54 ss	55 ss	56 ss
Liver	(g/100g)	3.65	4.13	3.91	3.96
Heart	(g/100g)	0.45	0.45	0.48	0.48
Kidney(R)	(g/100g)	0.47	0.47	0.55	0.42
Kidney(L)	(g/100g)	0.43	0.48	0.54	0.45
Testis(R)	(g/100g)	0.59	0.52	0.62	0.48
Testis(L)	(g/100g)	0.62	0.52	0.62	0.48
Epididymis(R)	(g/100g)	0.10	0.08	0.09	0.08
Epididymis(L)	(g/100g)	0.10	0.07	0.08	0.08
Ventral prostate	(g/100g)	0.13	0.12	0.12	0.11
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.10	0.09	0.07	0.09
Brain	(g/100g)	0.87	0.69	0.89	0.79
Spleen	(g/100g)	0.20	0.26	0.23	0.29
Thymus	(mg/100g)	199.7	247.9	251.2	212.8
Pituitary gland	(mg/100g)	3.6	3.2	3.7	3.4
Thyroid	(mg/100g)	7.0	5.4	6.8	6.5
Adrenals	(mg/100g)	22.8	17.7	25.5	23.6
Final body weight	(g)	198.5	235.7	211.5	235.8

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 12-14 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Relative organ weights of individual animals:Male

Group		Twenty-eight-day treatment (CO ₂ /O ₂ anesthesia)				
Dose	(mg/kg/day)	1000				
Items	Animal No.	57 ss	58 ss	59 ss	60 ss	61 ss
Liver	(g/100g)	3.44	3.14	3.48	3.58	3.88
Heart	(g/100g)	0.38	0.40	0.40	0.45	0.41
Kidney(R)	(g/100g)	0.40	0.37	0.45	0.49	0.42
Kidney(L)	(g/100g)	0.40	0.39	0.46	0.46	0.42
Testis(R)	(g/100g)	0.50	0.49	0.56	0.50	0.46
Testis(L)	(g/100g)	0.49	0.50	0.53	0.53	0.46
Epididymis(R)	(g/100g)	0.11	0.12	0.12	0.10	0.11
Epididymis(L)	(g/100g)	0.11	0.12	0.12	0.10	0.12
Ventral prostate	(g/100g)	0.11	0.13	0.12	0.11	0.10
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.10	0.10	0.11	0.12	0.11
Seminal vesicle	(g/100g)	0.28	0.32	0.36	0.30	0.29
Brain	(g/100g)	0.59	0.65	0.63	0.59	0.56
Spleen	(g/100g)	0.21	0.21	0.17	0.19	0.22
Thymus	(mg/100g)	215.6	200.8	195.8	160.0	192.2
Pituitary gland	(mg/100g)	3.0	3.4	3.3	3.1	3.2
Thyroid	(mg/100g)	4.1	4.6	4.9	4.4	3.2
Adrenals	(mg/100g)	19.1	21.7	17.1	20.0	25.9
Final body weight	(g)	316.3	297.4	302.7	340.3	355.4

ss: scheduled sacrifice animal.

Appendix 12-15 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Relative organ weights of individual animals:Male

Group		Twenty-eight-day treatment (Isoflurane anesthesia)				
Dose	(mg/kg/day)	1000				
Items	Animal No.	62 ss	63 ss	64 ss	65 ss	66 ss
Liver	(g/100g)	3.19	3.15	3.48	3.31	3.40
Heart	(g/100g)	0.34	0.36	0.35	0.36	0.34
Kidney(R)	(g/100g)	0.39	0.44	0.43	0.40	0.44
Kidney(L)	(g/100g)	0.39	0.41	0.39	0.37	0.47
Testis(R)	(g/100g)	0.41	0.49	0.47	0.48	0.47
Testis(L)	(g/100g)	0.43	0.49	0.45	0.48	0.48
Epididymis(R)	(g/100g)	0.09	0.09	0.12	0.10	0.12
Epididymis(L)	(g/100g)	0.09	0.11	0.12	0.10	0.12
Ventral prostate	(g/100g)	0.12	0.14	0.15	0.15	0.10
Dorsolateral prostate	(g/100g)	0.09	0.11	0.10	0.12	0.14
Seminal vesicle	(g/100g)	0.34	0.35	0.32	0.28	0.39
Brain	(g/100g)	0.56	0.58	0.58	0.51	0.57
Spleen	(g/100g)	0.23	0.20	0.24	0.17	0.16
Thymus	(mg/100g)	177.6	196.0	172.9	144.1	169.1
Pituitary gland	(mg/100g)	3.1	3.6	3.3	3.1	3.2
Thyroid	(mg/100g)	5.7	6.2	6.0	6.6	6.4
Adrenals	(mg/100g)	17.3	19.4	17.6	19.9	19.3
Final body weight	(g)	331.2	322.4	329.6	374.2	345.6

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		1	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		2	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		0		Ventral prostate	
				Not available	
				(Note: Missing)	
		3	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		4	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		23	ss	No abnormalities detected	Not examined
		24	ss	No abnormalities detected	Not examined
		25	ss	No abnormalities detected	Not examined
		26	ss	No abnormalities detected	Not examined
		45	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		46	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		47	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		48	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected

a) Organs/tissues examined as follows for the 0 and 1000 mg/kg/day groups: liver, kidney, testis, ventral prostate, dorsolateral prostate, bone marrow, spleen and thymus.

ss, scheduled sacrifice animal.

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	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		6	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		7	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		8	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
	200	27	ss	No abnormalities detected	Not examined
		28	ss	No abnormalities detected	Not examined
		29	ss	No abnormalities detected	Not examined
		30	ss	No abnormalities detected	Not examined
	1000	49	ss	Kidney Pelvic dilatation (right)	Kidney Dilatation/Pelvis ++
		50	ss	Liver Enlargement	No abnormalities detected Liver
		51	ss	Liver Enlargement	No abnormalities detected Liver
		52	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected

a) Organs/tissues examined as follows for the 0 and 1000 mg/kg/day groups: liver, kidney, testis, ventral prostate, dorsolateral prostate, bone marrow, spleen and thymus.

ss, scheduled sacrifice animal.

++, 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	Liver Microgranuloma +
		12	ss	No abnormalities detected	Liver Cellular infiltration, lymphocyte +
		31	ss	No abnormalities detected	Kidney Cyst/Medulla +
	200	32	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		33	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		34	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		53	ss	No abnormalities detected	Liver Necrosis/Hepatocyte/Focal + Kidney Cyst/Subcapsule +
		54	ss	Liver Enlargement	Liver No abnormalities detected Kidney Hyaline droplet/Proximal tubule ±
	1000	55	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		56	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected

a) Organs/tissues examined as follows for the 0 and 1000 mg/kg/day groups: liver, kidney, testis, ventral prostate, dorsolateral prostate, bone marrow, spleen and thymus.

Organs/tissues examined as follows for the 200 mg/kg/day group: kidney.

ss, scheduled sacrifice animal.

±, very slight; +, slight.

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

Pathological findings of individual animals: Twenty-eight-day treatment (CO_2/O_2 anesthesia)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings ^{a)}
Male	0	13	ss	No abnormalities detected	Ventral prostate Cellular infiltration, lymphocyte ++ Parathyroid Not available (Note: Not in section)
		14	ss	No abnormalities detected	Lung Hemorrhage ++
		15	ss	Jejunum Diverticulum	Jejunum Diverticulum
		16	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		17	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		35	ss	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		36	ss	No abnormalities detected	Kidney Cyst/Medulla +
		37	ss	Kidney Apparent spotty pattern of surface (bilateral)	Kidney Hyaline droplet/Proximal tubule ±
		38	ss	Kidney Apparent spotty pattern of surface (bilateral)	Kidney Hyaline droplet/Proximal tubule ±
		39	ss	Kidney Apparent spotty pattern of surface (bilateral)	Kidney Hyaline droplet/Proximal tubule ±
Male	200	57	ss	Liver Enlargement Kidney Apparent spotty pattern of surface (bilateral)	Liver No abnormalities detected Kidney Hyaline droplet/Proximal tubule +
		58	ss	No abnormalities detected	Kidney Hyaline droplet/Proximal tubule ± Ventral prostate Cellular infiltration, lymphocyte + Thyroid Ectopic thymic tissue + Parathyroid Not available (Note: Not in section)
		1000			

a) Organs/tissues examined as follows for the 0 and 1000 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 200 mg/kg/day group: kidney.

ss, scheduled sacrifice animal.

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

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

Pathological findings of individual animals: Twenty-eight-day treatment (CO_2/O_2 anesthesia)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings ^{a)}
Male	1000	59	ss	Liver	Liver
				Enlargement	No abnormalities detected
				Kidney	Kidney
		60	ss	Apparent spotty pattern of surface (bilateral)	Hyaline droplet/Proximal tubule +
				Kidney	
				Apparent spotty pattern of surface (bilateral)	Hyaline droplet/Proximal tubule ++
		61	ss	Liver	Kidney
				Enlargement	Pyknosis/Proximal tubule +
				Kidney	
				Apparent spotty pattern of surface (bilateral)	Hyaline droplet/Proximal tubule ±

a) Organs/tissues examined as follows for the 1000 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.

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

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

Pathological findings of individual animals: Twenty-eight-day treatment (Isoflurane anesthesia)

Sex	Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings
Male	0	18	ss	No abnormalities detected	Not examined
		19	ss	Spleen Whitish region on capsule (multiple, spotty- ϕ 1 mm)	Not examined
		20	ss	No abnormalities detected	Not examined
		21	ss	No abnormalities detected	Not examined
		22	ss	No abnormalities detected	Not examined
	200	40	ss	No abnormalities detected	Not examined
		41	ss	Kidney Apparent spotty pattern of surface (bilateral)	Not examined
		42	ss	No abnormalities detected	Not examined
		43	ss	No abnormalities detected	Not examined
		44	ss	Kidney Apparent spotty pattern of surface (bilateral)	Not examined
Female	1000	62	ss	No abnormalities detected	Not examined
		63	ss	No abnormalities detected	Not examined
		64	ss	Liver Enlargement	Not examined
	2000	65	ss	Kidney Kidney Apparent spotty pattern of surface (bilateral)	Not examined
				Apparent spotty pattern of surface (bilateral)	
		66	ss	No abnormalities detected	Not examined

ss, scheduled sacrifice animal.