Exp. No. 9934 (115-213)
FINAL REPORT

最 終 報 告 書

2,2',3,3'-テトラクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンのラットにおける
28 日間反復投与毒性試験

試験番号：9934（ 115−213 ）

試験委託者
厚生労働省　医薬食品局

財団法人 食品農医薬品安全性評価センター

目　　次

要　　約 6
1. 表題 7
2. 試験目的 7

4. 試験番号 7
5. 試験施設 7
6. 試験委託者 8

13. 試験材料および方法 9
14. 観察および検査方法 12
15. 試験結果 17
16. 考察および結論 22
17. 参考文献 23
18. 試験関係資料の保存 23

Figures

Figure 1　Body weight change in male rats 25
Figure 2　Body weight change in female rats 26
Figure 3　Food consumption in male rats 27
Figure 4　Food consumption in female rats 28

Tables

Table 1　Clinical observation 29
Table 2　Body weight 41
Table 3　Food consumption 45
Table 4　Detailed clinical observation and sensory reactivity to stimuli of different types 47

Table 5 Summary of number of defecation 60
Table 6 Summary of number of pools of urine 61
Table 7 Summary of grip strength 62
Table 8 Summary of motor activity 64
Table 9-1 Hematology --- Administration period --- 66
Table 9-2 Hematology --- Recovery period --- 70
Table 10-1 Coagulation --- Administration period --- 74
Table 10-2 Coagulation --- Recovery period --- 75
Table 11-1 Blood chemistry --- Administration period --- 76
Table 11-2 Blood chemistry --- Recovery period --- 80
Table 12-1 Electrophoresis --- Administration period --- 84
Table 12-2 Electrophoresis --- Recovery period --- 86
Table 13-1 Urinalysis --- Administration period --- 88
Table 13-2 Urinalysis --- Recovery period --- 94
Table 14-1 Organ weight --- Administration period --- 100
Table 14-2 Organ weight --- Recovery period --- 103
Table 15-1 Organ weight per body weight --- Administration period --- 106
Table 15-2 Organ weight per body weight --- Recovery period --- 109
Table 16-1 Summary of gross findings with statistical analysis (sacrificed, administration period) 112
Table 16-2 Summary of gross findings with statistical analysis (sacrificed, recovery period) 113
Table 17-1 Summary of histological findings with statistical analysis (sacrificed, administration period) 114
Table 17-2 Summary of histological findings with statistical analysis (sacrificed, recovery period) 116

要　約

既存化学物質の毒性学的性質を評価するため，2,2',3,3'-テトラクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン 0（媒体の 0.5 w/v%メチルセルロース溶液のみ投与，対照群），100，300 および 1,000 mg/kg/day を Crl: CD(SD) 系ラットの雌雄各 5 匹に 28 日間反復経口投与した．また，対照群および 1,000 mg/kg には，雌雄各 5 匹の回復群を設け，28 日間の反復投与終了後，14 日間の休薬による毒性の回復性についても検討した．

試験期間を通じて一般状態の観察，機能観察総合検査（FOB），体重および摂餌量の測定を行い，投与期間および回復期間終了時に臨床検査（血液学検査，血液凝固能検査，血液生化学検査，血清蛋白電気泳動検査および尿検査）および病理学検査（器官重量測定，肉眼観察および病理組織学検査）を実施した．

その結果は，次の通りである．

雄の対照群で Day 41（回復期間 13 日目）に 1 例の死亡が認められ，病理所見から死因は持続性の腸閉塞およびこれに随伴した全身状態の悪化によるものと考えられた．

一般状態，体重および摂餌量に被験物質投与の影響は認められず，詳細な症状観察，反応性検査，握力および自発運動量にも変化は認められなかった．

血液学検査では，被験物質投与の影響は認められなかった．

血液凝固能検査では，毒性学的に意義のある変化は認められなかった．

血液生化学検査では，雄の 300 および 1,000 mg/kg 群で総蛋白が低下し，雌の 1,000 mg/kg 群で中性脂肪が上昇した．

血清蛋白電気泳動検査では，雄の 300 および 1,000 mg/kg 群で α_1 グロブリン分画が低下した．

尿検査では，被験物質投与の影響は認められなかった．

病理学検査では，雌の 1,000 mg/kg 群で肝臓相対重量の増加が認められ，対応する所見として，病理組織学的に肝臓の小葉中心帯肝細胞肥大が雌雄の 300 および 1,000 mg/kg 群で認められた．

以上，当該試験条件下において，2,2',3,3'-テトラクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンの反復経口投与に起因する毒性変化が，雌雄ともに 300 mg/kg/day 以上の投与で認められたことから，無毒性量は，雌雄とも 100 mg/kg/day と判断された．また，被験物質投与群で認められた変化は，いずれも 14 日間の休薬により回復性が認められた．

1. 表題

2,2',3,3'-テトラクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンのラットにおける 28 日間反復投与毒性試験

2. 試験目的

既存化学物質の毒性学的性質を評価する一環として，ラットを用いる反復経口投与毒性試験を行い，一般毒性学的影響を検討する．また，2 週間の休薬期間を設け，一般毒性学的影響に対する回復性を検討する．

4. 試験番号

9934（ 115－213 ）

5. 試験施設

〒437-1213 静岡県磐田市塩新田 582-2
財団法人 食品農医薬品安全性評価センター（略称　安評センター）
Tel: 0538-58-1266　Fax: 0538-58-1393

病理標本作製実施施設（試験場所）

〒198-0005 東京都青梅市黒沢 2-984-1

株式会社 組織科学研究所

Tel: 0428-74-4741　Fax: 0428-74-4505

6. 試験委託者

〒100-8916 東京都千代田区霞が関一丁目 2 番 2 号

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課 化学物質安全対策室

Tel: 03-3253-1111　Fax: 03-3593-8913

13. 試験材料および方法

13.1. 被験物質

被験物質は2回に分けて搬入された（1回目搬入日：平成18年8月9日，2回目搬入日：平成18年8月30日）．被験物質として使用した2,2',3,3'-テトラクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン（CAS No. 42240-73-3，分子量336.04，

製造および精製，1回目搬入分：Lot No.　　純度99.6%，入手量200 g，2回目搬入分：Lot No.　　純度99.7%，入手量200 g）は，淡黄褐色の粉粒体であり，安評センター7号館2階被験物質調製室B内プレハブ低温庫ch. 72に保存した．被験物質の

1 回目の受領日から被験物質提供者（イハラケミカル工業）に返却するまでの保管庫温度実測値は 3.0～7.9°C であった．被験物質は，投与終了後にロット毎に各 2 g を安評センターに保存され，残りは被験物質提供者に返却された．受領時の被験物質の分析結果および被験物質に関する情報を Reference data 1 に示した．試験期間中の被験物質の安定性を確認するため，返却した被験物質についてロット毎に被験物質提供者により純度分析が実施された．その結果，Lot No. LJ0170 の純度は 99.6%，Lot No. LJ0178 の純度は 99.7%であり，受領時の純度と変わらなかった．したがって，試験期間中の被験物質は安定であることが確認された（Reference data 2）．

被験物質は，0.5 w/v%メチルセルロース溶液（メチルセルロース（SM-15）：信越化学工業，Lot No. 502509，注射用蒸留水：大塚製薬工場，Lot No. 6F75，SL70N）に懸濁され，10，30 および 100 mg/mL の投与液を調製した．

投与液の濃度均一性分析は，初回調製時に調製した全ての試験群の投与液について実施された．その結果，設定濃度（10，30 および 100 mg/mL）に対する割合が，それぞれ 102.8，101.8 および 94.0%，相対標準偏差がそれぞれ 0.5，0.8 および 6.4%であり，判定基準（濃度平均値：設定濃度の 85～115%以内，相対標準偏差：10%以下）を満たしていた（Reference data 3）．したがって，投与液は適切に調製されていることが確認された．

また，10 および 100 mg/mL の濃度の投与液を，遮光条件下で 7 日間冷蔵保存後，さらに 1 日室温保存した後に濃度分析を行った結果，調製直後の被験物質濃度の平均値に対する割合が判定基準（90%以上）を満たしており，安定であることが確認された（Reference data 3）．したがって，投与液は，投与まで遮光・冷蔵条件下で保存（保存場所：被験物質調製室 A 内プレハブ低温庫 ch. 66）され，調製後 8 日以内に使用された．

13.2.　使用動物および飼育条件

日本チャールス・リバー株式会社　厚木飼育センターから生後 4 週齢の Crl: CD(SD) 系 SPF ラット雌雄各 36 匹を購入し，試験には雌雄各 30 匹を使用した．

購入した動物は 7 日間検疫・馴化飼育された．検疫・馴化期間中の体重推移および一般状態に異常は認められなかった．

動物は，温度 23±3°C（実測値：22.4～23.2°C），湿度 55±20%（実測値：48～67%），換気回数 10 回以上／h，照明時間 12 時間（午前 7 時点灯，午後 7 時消灯）に設定されたバリアシステムの 101 号飼育室（W 8.0 × D 8.0 × H 2.5 m，160.0 m^3）で飼育された．株式会社 東京技研サービスの自動水洗式飼育機を使用し，アルミ製前面・床ステンレス網目飼育ケージ（W 15.8 × D 25.0 × H 16.0 cm，6,320.0 cm^3）に動物を 1 匹ずつ収容し飼育した．飼育ケージは隔週 1 回，給餌器は週 1 回交換された．

飼料は，オリエンタル酵母工業株式会社製造の CRF-1 固型飼料（放射線滅菌飼料，Lot No. 060112）を使用し，飼育期間中自由に摂取させた．飲水は，水道水（磐田市上

水）を給水ノズルより自由に摂取させた．供給した飼料および水には，試験に支障を来す可能性のある汚染物質の混在は測定の結果，認められなかった．

したがって，飼育期間中，データの信頼性に影響を及ぼすと考えられる環境要因の影響はなかった．

13.3. 群分け

群分けは，雌雄ともに検疫・馴化期間終了後の投与開始日に行われた．

群分け時の動物の体重は，群分け対象外の動物を含めて平均体重の 20%以内に収まっており，その群分け時の体重範囲は，雄で 141.0～159.6 g，雌で 108.7～123.5 g であった．投与開始日の体重を基に無作為抽出法により対照群および高用量群に各 10 匹（その内の各 5 匹は回復試験用動物），低および中用量群に各 5 匹を振り分けた．

余剰動物は，群分け後に炭酸ガス吸入により安楽死させた．

13.4. 個体識別

動物の個体識別は，機能観察総合検査（Functional Observational Battery : FOB）を盲検法で実施するため，動物入荷時に雌雄別に通し番号を割り付け，検疫・馴化期間中に動物の耳介にその通し番号（仮動物番号）を入れ墨した．群分け時に仮動物番号カードと群分け後の動物識別番号カード（ID カード）を用意し，群分け終了時に動物識別番号カードを表にして，対となる仮動物番号カードと重ね，個体別飼育ケージに付けて動物を識別した．FOB 以外の観察，測定および検査は，動物識別番号に基づき実施した．

13.5. 投与量，群構成，投与期間および投与方法

被験物質の有害性について，化学物質等安全データシートには「特別な有害性は報告されていない」と記載されており，詳細な毒性情報はない．そのため，当該試験の実施に先立ち，0，30，100，300 および 1,000 mg/kg/day の用量で 2 週間投与予備試験（試験番号 9961）を実施した．その結果，投与期間を通じて雌雄ともに死亡例は認められず，一般状態にも変化は観察されなかった．体重，摂餌量，血液学検査および血液凝固能検査においても被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった．血液生化学検査では，雌の 300 および 1,000 mg/kg 群で γ-GTP の高値，雌の 1,000 mg/kg 群でナトリウムの高値が認められた．病理学検査では，雌の 1,000 mg/kg 群で肝臓の相対重量が高値を示したが，剖検所見としては，被験物質投与に関連する異常所見は認められなかった．上記の血液生化学検査および器官重量で認められた変化は，軽度な変化であった．したがって，当該試験では，ガイドラインで定められた上限である 1,000 mg/kg/day を最高用量に設定し，以下公比 3 で除し，300 および 100 mg/kg/day を設けた．

投与経路は，OECD ガイドライン 407 で指示されている投与経路に準じて強制経口投与とした．

投与容量は，体重100 g当たり1 mLとし，個体別に測定した最新体重に基づいて算出された．投与液は，胃ゾンデを用いて，1日1回，午前8時30分～12時15分に強制経口投与された．対照群には，媒体（0.5 w/v%メチルセルロース溶液）のみを投与した．

投与期間は，雌雄ともに28日間とした．回復性試験用動物の投与期間は，連続28日間とし，その後の休薬期間は14日間とした．

14. 観察および検査方法

下記の項目について観察および検査を行った．投与開始日をDay 1，Day 1～7を投与1週とした．また，Day 29以降を回復期間とし，Day 29～36を回復1週とした．

14.1. 一般状態の観察

全動物について，投与期間中は毎日，投与前，投与30～60分後および3～4時間後の3回（剖検日は動物搬出前に1回），回復期間中は午前中に1回，観察し，観察所見を記録するとともに，生死の確認を行った．

14.2. 機能観察総合検査（FOB）

FOBは，全生存動物について，詳細な症状観察を投与開始前に1回，投与期間中に毎週1回実施した．反応性検査，握力および自発運動量測定は，投与4週目および回復2週目に行った．投与期間中の観察および検査は，盲検下にて行った．

投与開始前の検査は，仮動物番号の若い順に動物を飼育管理者からFOBの実施者に引き渡して実施された．投与期間中は，まず，動物に投与した後，飼育管理者が個体別飼育ケージからIDカードを外し，仮動物番号の若い順に動物をFOBの実施者に飼育ケージごと引き渡した．FOBの実施者は，投与後約30分から検査を実施した．なお，飼育管理者は，FOB検査の実施には携わらなかった．検査が終了し，FOBの実施者が飼育室から退室した後，飼育管理者が仮動物番号と動物識別番号の対比表に基づき，個体別飼育ケージにIDカードを付けた．

14.2.1. 詳細な症状観察

詳細な症状観察では，ケージから動物を取り出す際の反応として，出し易さおよび異常発声について，手にとっての詳細観察として，筋緊張，体温低下，立毛，毛の汚れ，被毛粗剛，皮膚の色，流涙，眼球突出，瞳孔径および流涎について観察し，記録した．さらに，アリーナ［ポリカーボネイト製エコンケージ（W 31.0 × D 36.0 × H 17.5 cm, 19,530.0 cm^3）］内に動物を移し，姿勢，活動性，呼吸，眼瞼状態，歩行状態，振戦，攣縮，痙攣（強直性，間代性），常同行動および異常行動について3分間観察した．また，最初の1分間の糞・尿のプール数を記録した．

14.2.2. 反応性検査

接近反応，触覚反応，聴覚反応，痛覚反応，瞳孔反射および空中正向反射を検査し，記録した．

14.2.3. 握力（前後肢）

前後肢の握力についてはデジタルプッシュプルゲージ（アイコーエンジニアリング）を用いてそれぞれ2回測定し，平均値を記録した．

14.2.4. 自発運動量測定

Circadian Analyzing System（CAS，東洋産業）を用いて個別に測定した．14.2.1.から14.2.3.項の検査終了後（投与後約40分）に測定を開始した．測定時間は1時間とし，測定データを1分間隔で収集し，10分毎に集計した．測定環境の照明は点灯状態とした．測定室の騒音レベルは，ホワイトノイズ発生装置（PA-1，永島医科機械）でおよそ70 dBとした．普通騒音計（S-11，横河北辰電機）を用いて測定し，記録した．

14.3. 体重

全動物について，Day 1，4，8，11，15，18，22，25および28の投与前に測定した．また，Day 1から28までの体重増加量を算出した．回復性試験群の動物は，Day 29，32，36，39および42に測定され，Day 29から42までの体重増加量を算出した．

死亡動物については発見時に，投与終了時の解剖動物および回復試験群の動物については解剖当日（Day 29および43）にも測定した．ただし，解剖日の体重は，相対重量の算出にのみ用いられ，体重値の集計には含めなかった．測定は，電子天秤（XS4001S，メトラー・トレド）を用いて行い，記録した．

14.4. 摂餌量

全動物について，Day 1，8，15，22および28の投与前に給餌量または残餌量を測定した．回復性試験群の動物は，Day 29，36および42に測定された．測定は，電子天秤（XS4001S）を用いて行われ，給餌量から残餌量の差を測定日数で除し，平均1日摂餌量（g/day）を算出した．

14.5. 臨床検査

計画解剖時（Day 29および43）の全生存動物について，血液学検査，血液凝固能検査，血液生化学検査および血清蛋白電気泳動検査を実施した．

動物は，採血にあたり，絶食のため採血前日の午後5時頃に給餌器を取り除いた．採血は，エーテル麻酔下で開腹し，腹大動脈から行われた．

また，Day 23-24およびDay 37-38（回復群）に検査時の全生存動物について尿検査を実施した．

14.5.1. 血液学検査

抗凝固剤（EDTA-2K）入り採血管（インセパック II-D，積水化学工業）に新鮮血を採取し，総合血液学検査装置（ADVIA 120，バイエル）を用いて，ヘマトクリット値（HCT：RBC，MCV より算出），ヘモグロビン量（HGB：シアンメトヘモグロビン変法），赤血球数（RBC：2 角度レーザーフローサイトメトリー法），平均赤血球容積（MCV：2 角度レーザーフローサイトメトリー法），平均赤血球血色素量（MCH：HGB，RBC より算出），平均赤血球血色素濃度（MCHC：HGB，HCT より算出），白血球数（WBC：2 角度レーザーフローサイトメトリー法），白血球百分率（ペルオキシダーゼ染色によるフローサイトメトリー法および2 角度レーザーフローサイトメトリー法）および好中球数（NEUT），リンパ球数（LYMPH），単球数（MONO），好酸球数（EOSN），好塩基球数（BASO），大型非染色球数（LUC），血小板数（PLT：2 角度レーザーフローサイトメトリー法）および網赤血球率（Reticulocyte：RNA 染色によるレーザーフローサイトメトリー法）を測定した.

白血球百分率は，前述の機器で測定したが，別途血液塗抹標本を作製し，メイ・グリュンワルド・ギムザ染色して保存した.

14.5.2. 血液凝固能検査

抗凝固剤（3.13%クエン酸ナトリウム水溶液）入り採血管（ベノジェクト II，テルモ）に血液を採取した後，冷却多本架遠心機（H-700FR，コクサン）を用いて，20°C，1,700 × g で 13 分間遠心分離して得た血漿を検査に用いた. 全自動血液凝固線溶測定装置（STA Compact，ロシュ）を用いて，プロトロンビン時間（PT：粘度変化検知方式）および活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT：粘度変化検知方式）を測定した.

14.5.3. 血液生化学検査

高速凝固促進剤・分離剤入り採血管（インセパック II-D）に血液を採取した後，多本架冷却遠心機（EX-126，トミー精工）を用いて，20°C，1,700 × g で 7 分間遠心分離して得た血清を検査に用いた．多項目生化学自動分析装置（日立 7170，日立製作所）を用いて，総蛋白（T. protein：Biuret 法），血糖（Glucose：HK-G-6-PDH 法），中性脂肪（Triglyceride：GK-GPO 遊離グリセロール消去法），総コレステロール（T. cholesterol：コレステロールオキシダーゼ HDAOS 法），尿素窒素（BUN：ウレアーゼ GLDH 法），クレアチニン（Creatinine：酵素法），総ビリルビン（T. bilirubin：バナジン酸酸化法），総胆汁酸（Total bile acid：酵素サイクリング法），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST：酵素-UV 法），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT：酵素-UV 法），アルカリホスファターゼ（ALP：*p*-ニトロフェニルリン酸基質法），γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（Gamma-GTP：L-γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-NA 法），カルシウム（Calcium：MXB 法），無機リン（I. phosphorus：PNP-XDH 法）を，全自動電解質分析装

置（EA06R，アットウィル）を用いて，ナトリウム（Sodium：イオン選択電極法），カリウム（Potassium：イオン選択電極法）および塩素（Chloride：イオン選択電極法）を測定した．

14.5.4. 血清蛋白電気泳動検査

14.5.3.で採取した血清を検査に用いた．全自動電気泳動分析装置（エパライザ，ヘレナ研究所）を用い，タイタン III-T セルロースアセテート膜を支持体として電気泳動を行った．泳動終了後，ポンソーS-T 溶液で染色し，同装置のデンシトメーターを用いて各分画の比率（Albumin，Alpha $_1$，Alpha $_2$，Beta，Gamma）を測定するとともに，A/G 比を算出した．さらに，各分画の比率および血液生化学検査で求めた総蛋白量を用いて，各分画の濃度を算出した．

14.5.5. 尿検査

給餌・給水の条件下で，採尿ケージを用いて新鮮尿（放尿後 3 時間以内の尿）および 24 時間尿[午前 10 時頃から翌日午前 10 時頃まで(動物番号 1104 を除く)]を採取した．

pH，潜血（Occult blood），ケトン体（Ketone bodies），糖（Glucose），蛋白（Protein），ビリルビン（Bilirubin）およびウロビリノーゲン（Urobilinogen）について，新鮮尿を用いて検査した．測定は，エームス尿検査試験紙（N-マルティスティックス SG，バイエル メディカル）を用い，自動尿分析装置（CLINITEK500，バイエル）で判定を行った．

24 時間尿について，尿量（計量）および色調（目視）を検査した後，卓上多本架遠心機（LC06-SP，トミー精工）を用いて尿を約 400 × g で 5 分間遠心し，上清と残渣に分離した．全自動電解質分析装置（EA06R）を用いて，上清中のナトリウム，カリウムおよび塩素濃度を測定（イオン選択電極法）し，さらに，尿量を用いて，ナトリウム，カリウムおよび塩素の総排泄量を算出した．尿浸透圧（Osmotic Pressure）を，自動浸透圧測定装置（Osmotic Pressure AUTO&STAT OM-6030，アークレイファクトリー）で測定（氷点降下法）した．また，残渣については，新ステルンハイマー法による染色を施し，尿沈渣標本を作製し，鏡検した．

14.6. 病理学検査

14.6.1. 剖検および器官重量

死亡動物（動物番号 1010）は，発見後冷蔵保存した後に剖検した．計画解剖動物は，エーテル麻酔下にて採血後，放血により安楽死させた後に剖検した．

剖検では，動物の体表，自然開口部，体腔および諸器官について観察し，全ての肉眼所見を記録した．

計画解剖動物について，脳，下垂体，胸腺，甲状腺，下顎腺（舌下腺を含む），心臓，肝臓，脾臓，腎臓，副腎，精巣，精巣上体および卵巣重量を電子天秤（PE160 あるいは

XS603S，メトラー・トレド）を用いて測定し，剖検日の体重から器官重量／体重比（相対重量：器官重量 / 剖検日体重 × 100）を算出した．下垂体および甲状腺については10 vol%中性緩衝ホルマリン液で固定した後に重量を測定した．

また，解剖した全ての動物について，皮膚，乳腺（雌），リンパ節（腸間膜，下顎），舌下腺，下顎腺，胸骨，大腿骨，骨髄（胸骨，大腿骨），胸腺，気管，肺（気管支を含む：左側注入および浸漬固定），心臓，甲状腺，上皮小体，舌，食道，胃，十二指腸，空腸，回腸，盲腸，結腸，直腸，肝臓，膵臓，脾臓，腎臓，副腎，膀胱，精嚢，前立腺，精巣，精巣上体，卵巣，卵管，子宮，腟，眼球，視神経，ハーダー腺，脳，下垂体，脊髄（頸髄，胸髄，腰髄），骨格筋（大腿部），坐骨神経および大動脈を 10 vol%中性緩衝ホルマリン液に，精巣はホルマリン・酢酸液（FA 液）で前固定した後，10 vol%中性緩衝ホルマリン液に固定した．

14.6.2. 病理組織学検査

14.6.1.で固定した器官・組織を株式会社 組織科学研究所に送付し，常法に従ってパラフィン包埋し，薄切後，ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製した．病理組織学検査は，毒性試験群および回復試験群の対照群および高用量群，ならびに死亡動物の固定した器官・組織，低および中用量の肉眼的異常部位について実施した．また，高用量群で被験物質投与の影響が疑われた肝臓は，低および中用量群についても病理組織学検査を実施した．鏡検では，病変の種類，程度について記録した．病理組織標本作製の詳細は，Reference data 4 に示す．

14.7. 統計解析

体重，体重増加量，摂餌量，FOB 計量データ（握力，自発運動量），血液学検査値，血液凝固能検査値，血液生化学検査値，血清蛋白電気泳動検査値，尿検査値（尿量，尿浸透圧および尿電解質），器官重量および相対重量については，最初に Bartlett の等分散検定を実施し，等分散の場合は，Dunnett の多重比較検定で対照群と各投与群間の有意差を検定した．Bartlett の等分散検定で不等分散の場合は，Steel の検定で対照群と各投与群間の有意差を検定した．

FOB 計数データ（排糞数，排尿数）については，Kruskal-Wallis の検定を実施し，有意差が認められた場合は，Steel の検定で対照群と各投与群の有意差を検定した．

剖検所見および病理組織所見の発生率は，Fisher の直接確率検定法で対照群と各投与群の有意差を検定した．

一般状態の所見についての統計解析は行わなかった．

有意水準は，Bartlett の等分散検定については 5%，その他の検定は 5%および 1%の両側検定で実施した．

なお，動物番号 1010 は，投与 25 日以降体重および摂餌量が減少し，一般状態で削痩

および腹部膨満を示して回復期間 13 日に死亡したが，この動物は対照群の動物であり，被験物質投与とは関係がない偶発的な異常と判断された．したがって，この動物の投与 25 日以降のデータを対照群のデータとして適切ではないと判断し，統計解析あるいは評価の対象から除外した．

15. 試験結果

15.1. 死亡および一般状態（Table 1，Appendix 1）

雄の対照群で Day 41（回復期間 13 日目）に 1 例（動物番号 1010）の死亡が認められた．死亡した動物には，Day 28 から削痩，Day 36 から腹部膨満が観察されていた．その他の動物では，投与および回復期間を通じて死亡および一般状態の変化は認められなかった．

15.2. 体重（Figure 1～2，Table 2，Appendix 2）

雄では投与および回復期間を通じて，対照群と被験物質投与各群との間の体重に有意差は認められなかった．

雌の 1,000 mg/kg 群で投与 42 日に体重の有意な低下が認められたが，投与期間中に変動は認められず，むしろ回復試験用の対照群の体重が一時的に高かったことによるものと考えられた．

15.3. 摂餌量（Figure 3～4，Table 3，Appendix 3）

雌雄ともに投与および回復期間を通じて，対照群と被験物質投与各群との間の摂餌量に有意差は認められなかった．

15.4. 機能観察総合検査（FOB）

15.4.1. 詳細な症状観察（Table 4，5，6，Appendix 4，5，6）

投与期間中および回復期間中の観察において，雌雄ともに被験物質投与に起因する変化は認められなかった．また，排糞数および排尿数にも，対照群と被験物質投与各群との間に有意差は認められなかった．なお，回復期間中に死亡した対照群の 1 例に筋緊張の低下が投与 4 週目および回復 1 週目に，被毛粗剛が回復 1 週目に観察された．

15.4.2. 反応性検査（Table 4，Appendix 4）

投与 4 週目および回復 2 週目に実施した反応性検査において，雌雄ともに被験物質投与に起因する異常反応は認められなかった．

投与 4 週目の反応性検査では，触覚反応検査で「鳴いたり，活発に反応」が 100 mg/kg 群の雄で 1 例に，痛覚反応検査で「刺激から逃げようと前方に歩く」が 300 mg/kg 群の雄で 1 例に認められたが，これらは，対照群でもみられている反応であり，同用量の雌には認められていない反応であることから，被験物質とは関連性のない偶発的な変化と

考えられた.

回復 2 週目の反応性検査では，痛覚反応検査で「身を固くする」が 1,000 mg/kg 群の雄で 1 例に認められたが，投与 4 週目に同じ反応は認められておらず，同用量の雌には認められない反応であることから，被験物質とは関連性のない偶発的な変化と考えられた.

15.4.3. 握力（前後肢）（Table 7，Appendix 7）

雌雄とも，投与 4 週目および回復 2 週目のいずれの検査においても，対照群と被験物質投与各群との間で前肢および後肢の握力に差は認められなかった.

15.4.4. 自発運動量（Table 8，Appendix 8）

雄では，投与 4 週目および回復 2 週目のいずれの検査においても，対照群と被験物質投与各群との間に差は認められなかった.

雌では，投与 4 週目の検査において，100，300 および 1,000 mg/kg 群で測定開始後 10～20 分の自発運動量が，100 mg/kg 群ではさらに測定開始後 40～50 分の自発運動量がそれぞれ有意な高値を示したが，いずれも一過性の変化であり，1 時間の総運動量には，群による差は認められなかった．回復 2 週目の検査では，対照群と 1,000 mg/kg 群との間で差は認められなかった.

15.5. 臨床検査

15.5.1. 血液学検査

15.5.1.1. 投与期間終了時（Table 9-1，Appendix 9-1）

雄では，いずれの検査項目においても対照群と被験物質投与各群との間に有意な差は認められなかった.

雌では，1,000 mg/kg 群で白血球数が有意に増加したが，1 例（動物番号 2304）が異常高値を示したことによる変化であった．また，100 mg/kg 群で MCV が有意に低下したが，雄では認められず，用量依存性のない変化であり，被験物質投与の影響とは判断しなかった.

15.5.1.2. 回復期間終了時（Table 9-2，Appendix 9-2）

雄では，1,000 mg/kg 群で好中球数の有意な低下が認められた.

雌では，1,000 mg/kg 群で網赤血球率の有意な増加が認められた.

15.5.2. 血液凝固能検査

15.5.2.1. 投与期間終了時（Table 10-1，Appendix 10-1）

雌雄ともにいずれの検査項目においても対照群と被験物質投与各群との間に有意な差は認められなかった.

15.5.2.2. 回復期間終了時（Table 10-2，Appendix 10-2）

雄では，いずれの検査項目においても対照群と 1,000 mg/kg 群との間に有意な差は認められなかった.

雌では，1,000 mg/kg 群で PT が有意に短縮した.

15.5.2.3. 血液生化学検査

15.5.2.4. 投与期間終了時（Table 11-1，Appendix 11-1）

雄では，300 および 1,000 mg/kg 群で総蛋白の有意な減少，1,000 mg/kg 群でカリウムの有意な増加が認められた．また，100 mg/kg 群でナトリウム，カリウムおよび塩素が有意に増加したが，用量依存性のない変化であり，被験物質投与の影響とは判断しなかった.

雌では，1,000 mg/kg 群で中性脂肪が有意に上昇した.

15.5.2.5. 回復期間終了時（Table 11-2，Appendix 11-2）

雌雄ともにいずれの検査項目においても対照群と 1,000 mg/kg 群との間に有意な差は認められなかった.

15.5.3. 血清蛋白電気泳動検査

15.5.3.1. 投与期間終了時（Table 12-1，Appendix 12-1）

雄では，300 および 1,000 mg/kg 群で α_1 グロブリン分画比率および濃度が有意に低下した.

雌では，300 mg/kg 群で α_2 グロブリン分画比率および濃度が有意に増加したが，用量依存性のない変化であり被験物質投与の影響とは判断しなかった.

15.5.3.2. 回復期間終了時（Table 12-2，Appendix 12-2）

雄では，いずれの検査項目においても対照群と 1,000 mg/kg 群との間に有意な差は認められなかった.

雌では，1,000 mg/kg 群で α_2 グロブリン分画濃度が有意に増加したが，軽微な変化であり，毒性学的意義は低いと判断した.

15.5.4. 尿検査

15.5.4.1. 投与期間終了時（Table 13-1，Appendix 13-1）

雄では，いずれの検査項目においても対照群と被験物質投与各群との間に差は認められなかった.

雌では，100 mg/kg 群でナトリウム，カリウムおよび塩素総排泄量の有意な減少，300 mg/kg 群でナトリウム総排泄量の有意な減少，1,000 mg/kg 群でカリウムおよび塩素総排泄量の有意な減少が認められた.

15.5.4.2. 回復期間終了時（Table 13-2，Appendix 13-2）

雄では，1,000 mg/kg 群で浸透圧が有意に低下したが，同群の有意ではない尿量の増加に伴った変化であり，被験物質投与の影響とは判断しなかった．また，ナトリウム，カリウムおよび塩素濃度が有意に減少したが，総排泄量に変化は認められないことから，被験物質投与の影響とは判断しなかった．

雌では，いずれの検査項目においても対照群と 1,000 mg/kg 群との間に差は認められなかった．

15.6. 病理学検査

15.6.1. 器官重量

15.6.1.1. 投与期間終了時（Table 14-1，15-1，Appendix 14-1，15-1）

雄では，いずれの測定器官においても対照群と被験物質投与各群との間に差は認められなかった．

雌では，1,000 mg/kg 群で肝臓の相対重量の有意な増加および絶対重量の増加傾向が認められた．また，100 および 300 mg/kg 群で脾臓の絶対および相対重量の有意な低下が，100 mg/kg 群で卵巣の絶対重量の有意な低下が認められたが，用量依存性のない変化であり，被験物質投与の影響とは判断しなかった．

15.6.1.2. 回復期間終了時（Table 14-2，15-2，Appendix 14-2，15-2）

雄では，いずれの測定器官においても対照群と 1,000 mg/kg 群との間に差は認められなかった．

雌では，1,000 mg/kg 群で心臓および卵巣の相対重量の有意な増加が認められたが，同群での偶発的な低体重に起因した変化と考えられ，被験物質投与の影響とは判断しなかった．

15.6.2. 剖検所見

15.6.2.1. 投与期間終了時（Table 16-1，Appendix 16）

被験物質投与群において，対照群に比し発生数が明らかに増減した所見は認められなかった．被験物質投与群で認められた所見は，いずれも単発性あるいは散発性の発生であり，また，ラットにしばしば自然発生する所見であることから，被験物質投与による変化とは考えられなかった．

15.6.2.2. 回復期間終了時（Table 16-2，Appendix 16）

対照群および 1,000 mg/kg 群で観察された所見は，いずれも単発性の発生であり，自然発生性の変化と考えられた．

15.6.2.3. 死亡動物（Appendix 16）

回復期間中に死亡した対照群の 1 例（動物番号 1010）では，回腸の閉塞，空腸および回腸の内腔拡張，膀胱の赤色斑，脾臓の小型化，胸腺の萎縮，精嚢の萎縮および全身の削痩が認められた．

15.6.3. 組織所見

15.6.3.1. 投与期間終了時（Table 17-1，Appendix 17）

被験物質投与の関与が疑われた変化が肝臓に認められた．

肝臓では，小葉中心帯肝細胞肥大（Photo. 1，2）が雌雄の 300 および 1,000 mg/kg 群に認められ，雌雄ともに 1,000 mg/kg 群で発生数が有意に増加した．肝細胞肥大は，細胞質の好酸性化を伴っていた．なお，肝細胞巣状壊死が，雄の 1,000 mg/kg 群に 1 例発生した．

その他，散発的に軽度の変化が対照群を含めた各群に観察されたが，用量に関連した発生数の増減も認められず，いずれも自然発生病変と考えられた．

15.6.3.2. 回復期間終了時（Table 17-2，Appendix 17）

投与期間終了時に，雌雄の 300 および 1,000 mg/kg 群に認められた肝細胞の肥大および巣状壊死は観察されなかった．

その他，散発的に軽度の変化が対照群および 1,000 mg/kg 群に観察されたが，その種類および発生数からいずれも自然発生病変と考えられた．

15.6.3.3. 死亡動物（Appendix 17）

回復期間中に死亡した対照群の 1 例（動物番号 1010）では，空腸および回腸の内腔拡張，漿膜のうっ血，水腫および単核細胞浸潤，筋層の肥大，回腸の閉塞，潰瘍，漿膜の線維化および出血がみられ，死亡の主因と考えられた．その他，骨髄のうっ血および重度の造血低下，脾臓および胸腺における重度の萎縮，リンパ節の赤血球貪食像および洞組織球症，肺の泡沫細胞集簇，肝臓の肝細胞巣状壊死，腎臓の尿細管好塩基化，膀胱の出血，前立腺および精嚢の萎縮，皮膚の浮腫が観察され，二次的な一般状態の悪化と栄養障害が推察された．死因は持続性の腸閉塞であると判断した．

16. 考察および結論

被験物質投与に関連した変化が，毒性試験群の肝臓に認められた．1,000 mg/kg 群の雌で肝臓重量の増加が認められ，対応する所見として，病理組織学的に小葉中心帯の好酸性化を伴った肝細胞の肥大が 300 mg/kg 以上の群の雌雄で認められた．薬物や化学物質の投与により，滑面小胞体の増加やチトクローム P-450 の活性上昇をきたし，組織学的に小葉中心帯の好酸性化を伴った肝細胞の肥大を起こすことが知られていることから[1), 2), 3)]，小葉中心帯肝細胞肥大は，同様の機序で発生した可能性が考えられた．肝細胞肥大は，被験物質投与群のみに発生がみられることから，被験物質投与に関連した変化であると考えられた．肝細胞の巣状壊死が，1,000 mg/kg 群の雄 1 例に認められた．巣状壊死は，肝臓の一箇所のみに限局した所見であり，同様の形態学的特徴を持つ肝細胞の巣状壊死は，自然発生病変としてまれに観察されることから，本所見は偶発的な所見で，被験物質投与とは関係のない変化であると考えられた．

血液生化学検査において，毒性試験群の 300 および 1,000 mg/kg 群の雄で総蛋白が低下した．血清蛋白電気泳動検査結果では，同群の雄に α_1 グロブリン分画の低下が認められており，総蛋白の低下は α_1 グロブリン分画の低下に起因した変化であると考えられた．しかし，α_1 グロブリン分画の低下の機序は不明であった．また，毒性試験群の 1,000 mg/kg 群の雌で中性脂肪が上昇した．中性脂肪の上昇は，総コレステロールの変化を伴わない単独の変化であり，雌の高用量群のみに認められた変化である．したがって，これらの変化の毒性学的意義は不明であるが，被験物質の蛋白・脂質代謝系に対する影響が示唆された．

対照群の雄 1 例が回復期間中に死亡した．この動物は，投与 25 日以降体重および摂餌量が減少し，一般状態および FOB において，全身状態の悪化に関連した症状が観察された．病理組織学検査では，持続性の腸閉塞が認められ，これが死因と考えられた．腸閉塞は，ラットにおいてその発生は珍しいが，対照群に発生したことから，自然発生病変であると考えられた．

一般状態，体重および摂餌量に被験物質投与の影響は認められず，詳細な症状観察，反応性検査，握力および自発運動量にも神経毒性を示唆する変化は認められなかった．

その他，毒性試験群において，血液学検査では，1,000 mg/kg 群の雌 1 例（動物番号 2304）の白血球数が高値を示した．しかし，この動物を含めた同群の病理組織学検査で炎症性の変化は認められず，被験物質投与とは関連のない変化と判断した．また，血液生化学検査では，1,000 mg/kg 群の雄でカリウムが上昇し，尿検査では 100，300 または 1,000 mg/kg 群の雌で尿中電解質が低下したが，変化の程度が用量に伴っておらず，腎機能に関連する生化学検査項目およびその他の尿検査項目にも異常はなく，病理学検査においても腎の異常は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

られた．回復試験群において，1,000 mg/kg 群の雄で好中球数が減少し，1,000 mg/kg 群の雌で網赤血球率が増加し，PT が短縮した．これらの変化は，投与期間終了時には認められておらず，いずれも軽微な変化であるため，毒性学的意義は低いと考えられた．

以上，当該試験条件下において，2,2',3,3'-テトラクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタンの反復投与に起因する毒性変化が，雌雄ともに 300 mg/kg/day 以上の投与で認められたことから，無毒性量は，雌雄ともに 100 mg/kg/day と判断された．また，毒性試験群で認められた変化は，いずれも 14 日間の休薬により回復性が認められた．

17. 参考文献

1） 伊東信之編著，最新毒性病理学，中山書店：158 (1994).

2） 日本毒性病理学会編，毒性病理組織学，アイペック：182 (2000).

3） Haschek MW, Rousseaux GC, Fundamentals of toxicologic pathology, Academic press: 139 (1998).

18. 試験関係資料の保存

当該試験の下記資料は，安評センター資料保存施設にて最終報告書作成後 10 年間保存される．その後の保存については，試験委託者と安評センターで協議の上，別途定める．また，病理組織標本作製関係資料については，株式会社 組織科学研究所にて 10 年間保存される．その後の保存については，試験委託者と安評センターならびに株式会社 組織科学研究所で協議の上，別途定める．

- 試験計画書（正本）
- 被験物質（各ロット，2 g）
- 被験物質に関する資料（使用および調製記録，その他）
- 動物および施設に関する記録
- 生データ（一般状態観察記録，体重測定記録，摂餌量測定記録，臨床検査記録，器官重量測定記録，病理学検査所見記録，その他）
- 各種標本類（ブロック標本，病理組織標本，湿臓器，血液塗抹標本，その他）
- 病理組織標本作製関係資料（病理組織標本作製計画書の写し，病理組織標本作製報告書の写し，標本作製過程管理書の写し，その他）
- 最終報告書（正本），化学物質審査規制法届出様式（写し）

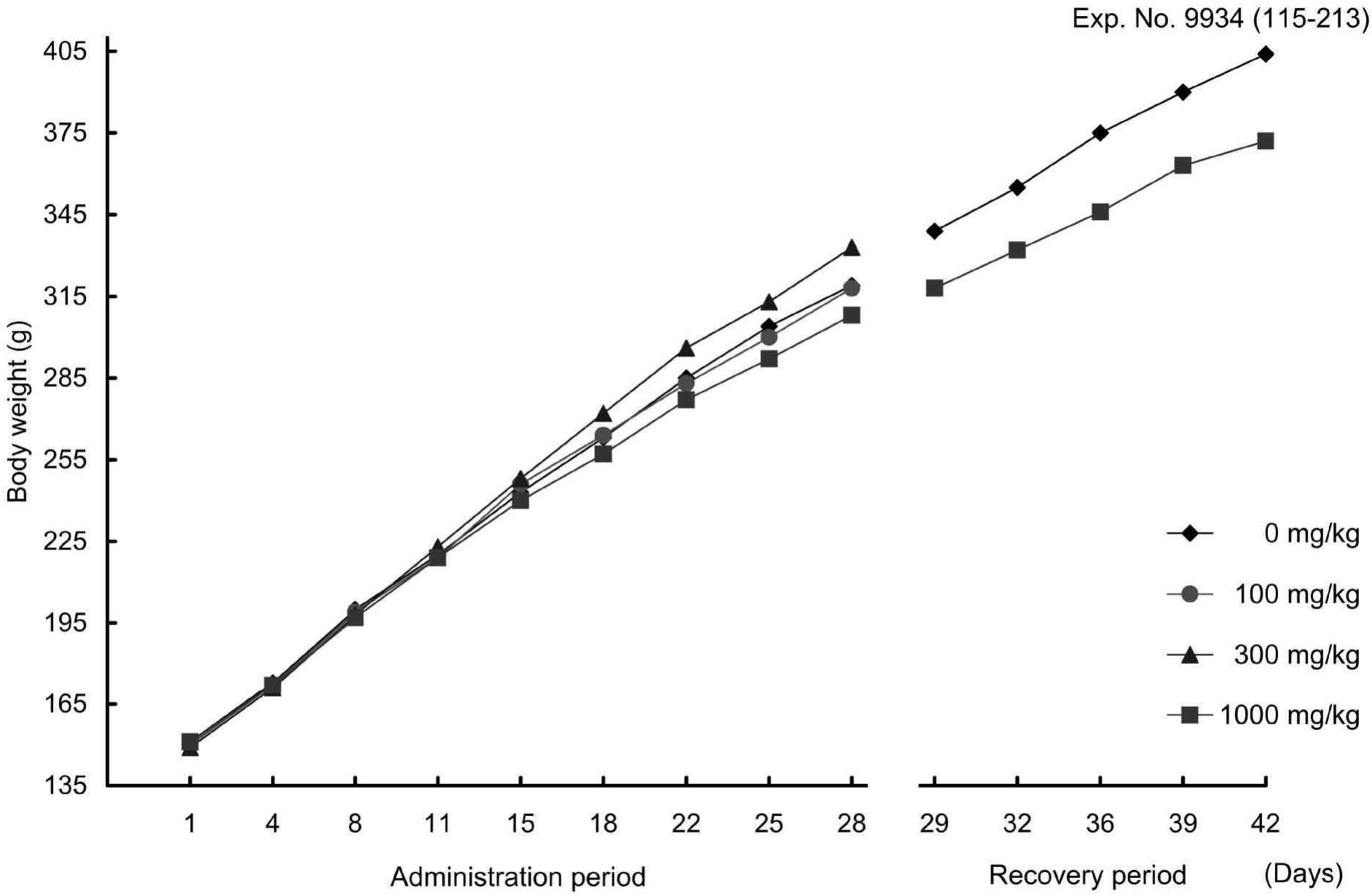

Figure 1. Body weight change in male rats

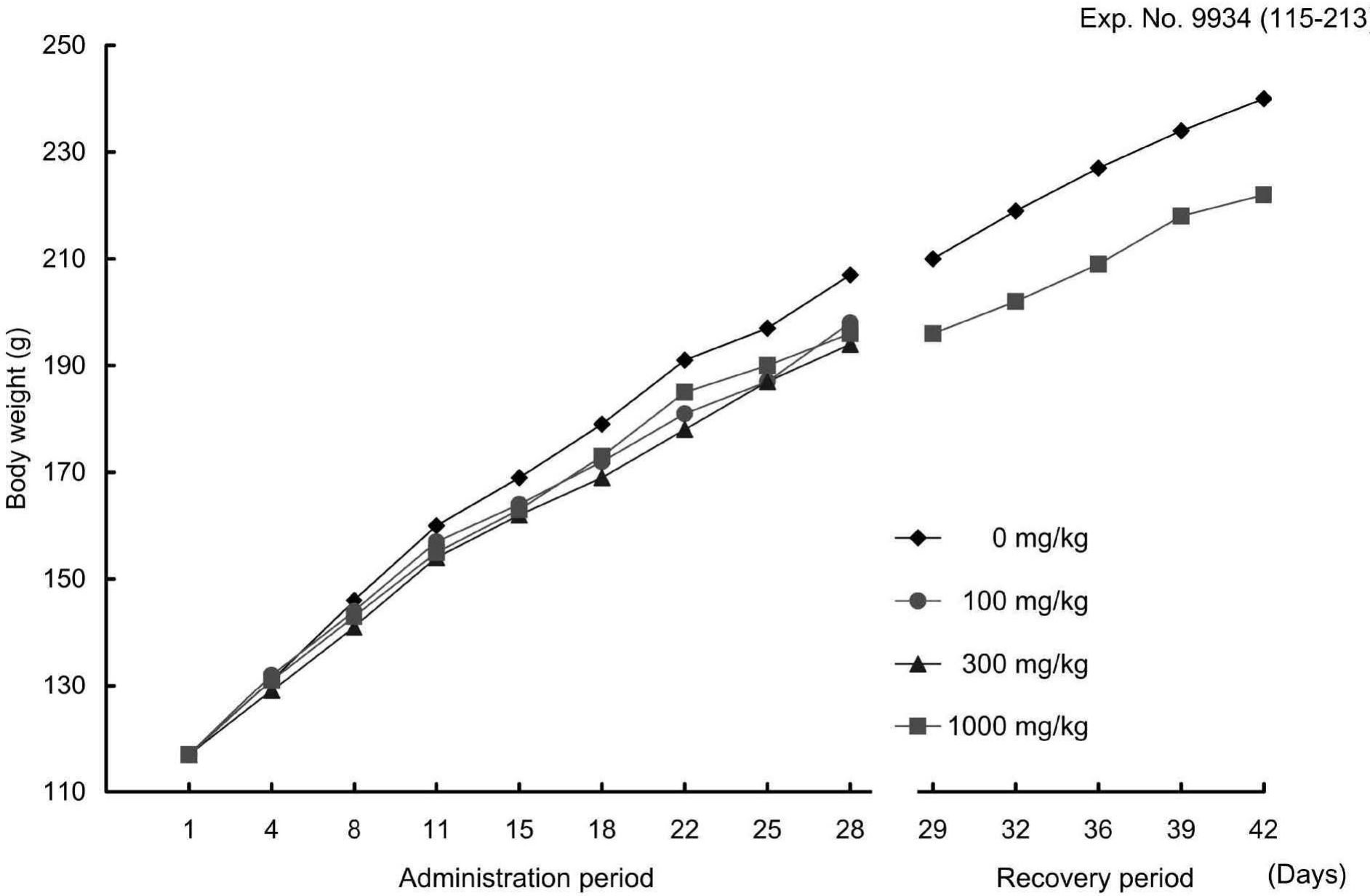

Figure 2. Body weight change in female rats

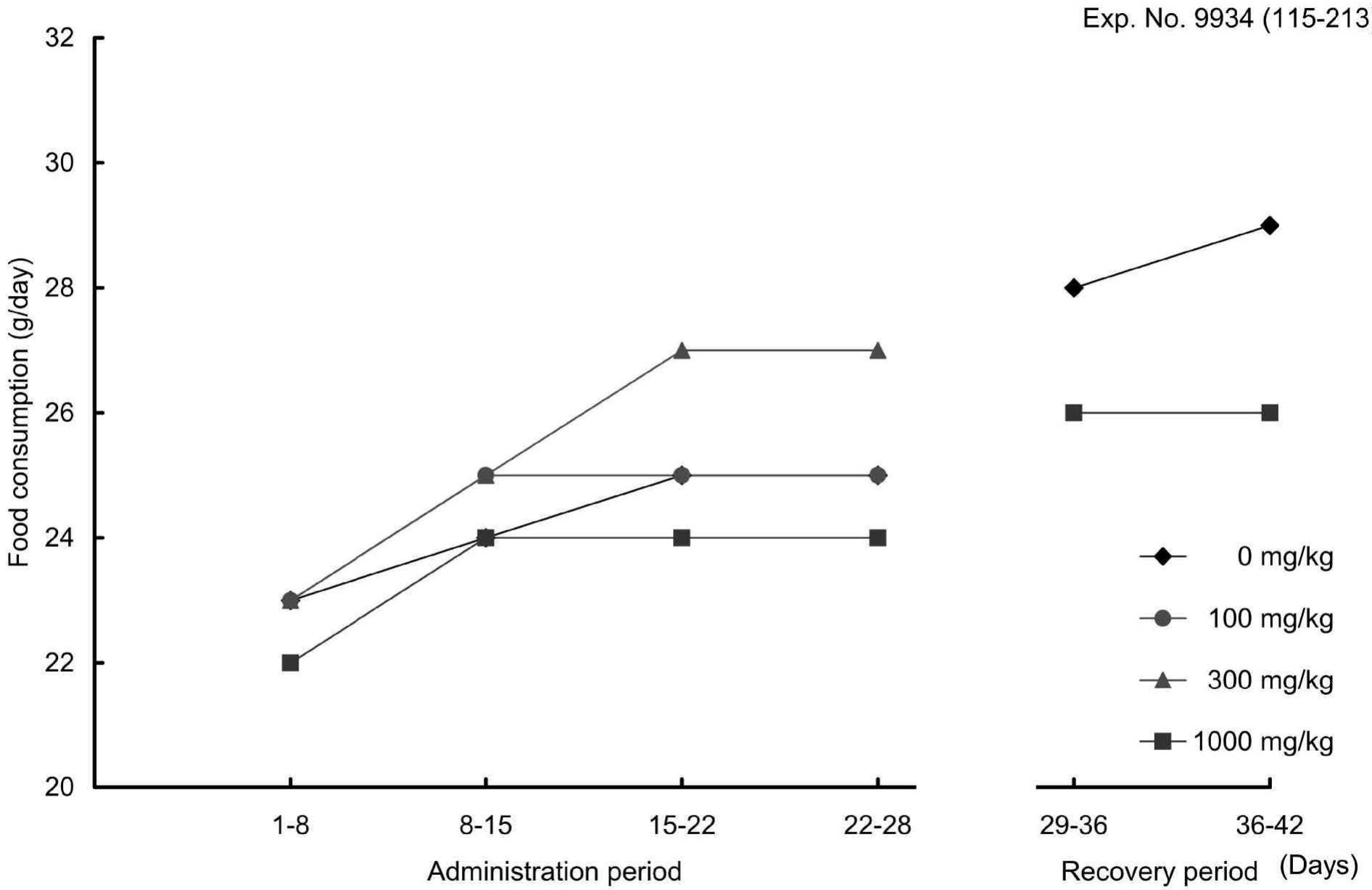

Figure 3. Food consumption in male rats

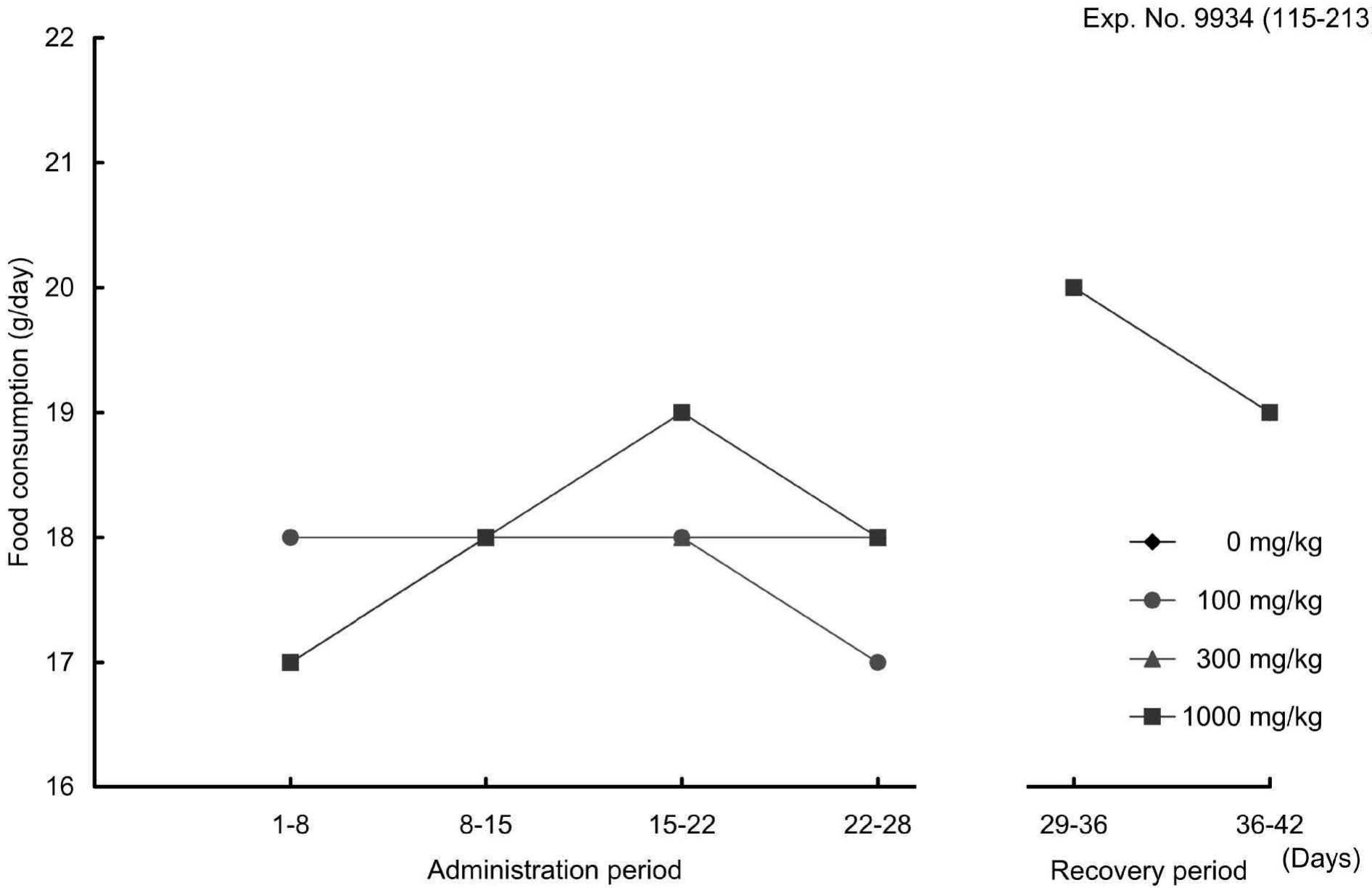

Figure 4. Food consumption in female rats

Table 1. Clinical observation Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Male

Group No. / Dose mg/kg	Finding / Part		Day of experiment 1-------> 1	1	1	2-------> 1	2	2	3-------> 1	3	3	4-------> 1	4	4	5-------> 1	5	5	6-------> 1	6	6
			1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
01 control 0	normal	−	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Emaciation	−	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
02 TCDAM 100	normal	−	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
03 TCDAM 300	normal	−	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
04 TCDAM 1000	normal	−	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

1: Before dosing 2: 30 to 60 minutes after dosing 3: 3 to 4 hours after dosing
TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 1. -continued Clinical observation Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Male

Group No. / Dose mg/kg	Finding / Part		Day of experiment 7			8			9			10			11			12		
			1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
01 control 0	normal	−	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Emaciation	−	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
02 TCDAM 100	normal	−	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
03 TCDAM 300	normal	−	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
04 TCDAM 1000	normal	−	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

1: Before dosing 2: 30 to 60 minutes after dosing 3: 3 to 4 hours after dosing
TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 1. -continued Clinical observation Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Male

Group No. Dose mg/kg	Finding Part		Day of experiment 13-------> 1	2	3	14-------> 1	2	3	15-------> 1	2	3	16-------> 1	2	3	17-------> 1	2	3	18-------> 1	2	3
01 control 0	normal	−	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Emaciation	−	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
02 TCDAM 100	normal	−	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
03 TCDAM 300	normal	−	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
04 TCDAM 1000	normal	−	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

1: Before dosing 2: 30 to 60 minutes after dosing 3: 3 to 4 hours after dosing
TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 1. -continued Clinical observation Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Male

Group No. Dose mg/kg	Finding Part		Day of experiment 19-------> 1	2	3	20-------> 1	2	3	21-------> 1	2	3	22-------> 1	2	3	23-------> 1	2	3	24-------> 1	2	3
01	normal	−	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
control		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
0																				
	Emaciation	−	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
02	normal	−	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
TCDAM		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
100																				
03	normal	−	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
TCDAM		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
300																				
04	normal	−	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
TCDAM		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
1000																				

1: Before dosing 2: 30 to 60 minutes after dosing 3: 3 to 4 hours after dosing
TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 1. -continued Clinical observation Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Male

Group No. / Dose mg/kg	Finding / Part		Day of experiment 25 1	25 2	25 3	26 1	26 2	26 3	27 1	27 2	27 3	28 1	28 2	28 3	29
01 control 0	normal	−	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	5
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	5
	Emaciation	−	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	5
		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5
02 TCDAM 100	normal	−	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
03 TCDAM 300	normal	−	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
04 TCDAM 1000	normal	−	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5

1: Before dosing 2: 30 to 60 minutes after dosing 3: 3 to 4 hours after dosing
TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 1. -continued Clinical observation Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Female

Group No. / Dose mg/kg	Finding / Part		Day of experiment 1-------> 1	1	1	2-------> 1	2	2	3-------> 1	3	3	4-------> 1	4	4	5-------> 1	5	5	6-------> 1	6	6
			1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
01 control 0	normal	—	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
02 TCDAM 100	normal	—	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
03 TCDAM 300	normal	—	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
04 TCDAM 1000	normal	—	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

1: Before dosing 2: 30 to 60 minutes after dosing 3: 3 to 4 hours after dosing
TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 1. -continued Clinical observation Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Female

Group No. / Dose mg/kg	Finding / Part		Day of experiment 7-------> 1	2	3	8-------> 1	2	3	9-------> 1	2	3	10-------> 1	2	3	11-------> 1	2	3	12-------> 1	2	3
01 control 0	normal	—	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
02 TCDAM 100	normal	—	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
03 TCDAM 300	normal	—	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
04 TCDAM 1000	normal	—	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

1: Before dosing 2: 30 to 60 minutes after dosing 3: 3 to 4 hours after dosing
TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 1. -continued Clinical observation Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Female

Group No. / Dose mg/kg	Finding / Part		Day of experiment 13-------> 1	2	3	14-------> 1	2	3	15-------> 1	2	3	16-------> 1	2	3	17-------> 1	2	3	18-------> 1	2	3
01 control 0	normal	—	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
02 TCDAM 100	normal	—	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
03 TCDAM 300	normal	—	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
04 TCDAM 1000	normal	—	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

1: Before dosing 2: 30 to 60 minutes after dosing 3: 3 to 4 hours after dosing
TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 1. -continued Clinical observation Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Female

Group No. Dose mg/kg	Finding Part		Day of experiment 19-------> 1	2	3	20-------> 1	2	3	21-------> 1	2	3	22-------> 1	2	3	23-------> 1	2	3	24-------> 1	2	3
01 control 0	normal	—	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
02 TCDAM 100	normal	—	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
03 TCDAM 300	normal	—	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
04 TCDAM 1000	normal	—	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

1: Before dosing 2: 30 to 60 minutes after dosing 3: 3 to 4 hours after dosing
TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 1. -continued Clinical observation Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Female

Group No. / Dose mg/kg	Finding / Part		Day of experiment 25 1	25 2	25 3	26 1	26 2	26 3	27 1	27 2	27 3	28 1	28 2	28 3	29
01 control 0	normal	—	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5
02 TCDAM 100	normal	—	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
03 TCDAM 300	normal	—	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
04 TCDAM 1000	normal	—	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5
		Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5

1: Before dosing 2: 30 to 60 minutes after dosing 3: 3 to 4 hours after dosing
TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 1. -continued Clinical observation Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Male

Group No. Dose mg/kg	Finding Part		Day of experiment 29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
01 control 0	normal	−	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		Total	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Emaciation	−	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4	4
	Abdominal distention	−	5	5	5	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4
		+	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4	4
04 TCDAM 1000	normal	−	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 1. -continued Clinical observation Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Female

Group No. Dose mg/kg	Finding Part		Day of experiment 29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
01 control 0	normal	—	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
04 TCDAM 1000	normal	—	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Total	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 2. Body weight Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Male

Group No. / Dose mg/kg		Day of experiment 1	4	8	11	15	18	22	25	28	Gain 1-28
											Unit:g
01	N	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9
control	Mean	151	173	200	220	243	263	285	304	319	168
0	S.D.	6	10	14	18	23	26	30	31	33	29
02	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
TCDAM	Mean	150	172	199	219	246	264	283	300	318	168
100	S.D.	6	10	13	15	21	24	29	33	42	40
03	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
TCDAM	Mean	149	171	198	223	248	272	296	313	333	183
300	S.D.	6	8	14	16	17	18	20	22	22	18
04	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
TCDAM	Mean	151	172	197	219	240	257	277	292	308	158
1000	S.D.	6	9	13	17	20	22	24	24	27	23

TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 2. -continued Body weight Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Female

Group No. Dose mg/kg		Day of experiment 1	4	8	11	15	18	22	25	28	Gain 1-28
											Unit:g
01	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
control	Mean	117	131	146	160	169	179	191	197	207	90
0	S.D.	5	6	6	9	10	9	11	10	10	10
02	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
TCDAM	Mean	117	132	144	157	164	172	181	187	198	82
100	S.D.	5	7	9	11	12	12	12	15	15	11
03	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
TCDAM	Mean	117	129	141	154	162	169	178	187	194	77
300	S.D.	5	7	10	13	16	21	23	25	26	24
04	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
TCDAM	Mean	117	131	143	155	163	173	185	190	196	80
1000	S.D.	5	6	7	7	7	9	9	8	11	10

TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 2. -continued Body weight Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Male

Group No. Dose mg/kg		Day of experiment 29	32	36	39	42	Gain 29-42
							Unit:g
01	N	4	4	4	4	4	4
control	Mean	339	355	375	390	404	65
0	S.D.	25	24	27	27	29	5
04	N	5	5	5	5	5	5
TCDAM	Mean	318	332	346	363	372	54
1000	S.D.	25	26	23	20	19	10

TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 2. -continued Body weight Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Female

Group No. Dose mg/kg		Day of experiment 29	32	36	39	42	Gain 29-42
01 control 0	N	5	5	5	5	5	5
	Mean	210	219	227	234	240	30
	S.D.	9	12	12	11	9	4
04 TCDAM 1000	N	5	5	5	5	5	5
	Mean	196	202	209	218	222*	26
	S.D.	13	16	19	16	15	5

Unit:g

Significantly different from 01 group * P ≦ 0.05 (Dunnett)
TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 3. Food consumption Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Male

Group No. / Dose mg/kg		Day of experiment 1 => 8	8 => 15	15 => 22	22 => 28	29 => 36	36 => 42
01	N	10	10	10	9	4	4
control	Mean	23	24	25	25	28	29
0	S.D.	2	3	3	2	1	2
02	N	5	5	5	5		
TCDAM	Mean	23	25	25	25		
100	S.D.	2	3	4	5		
03	N	5	5	5	5		
TCDAM	Mean	23	25	27	27		
300	S.D.	1	2	2	2		
04	N	10	10	10	10	5	5
TCDAM	Mean	22	24	24	24	26	26
1000	S.D.	2	3	3	3	2	2

Unit:g/animal/day

TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 3. -continued Food consumption Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Female

Group No. / Dose mg/kg		Day of experiment 1 => 8	8 => 15	15 => 22	22 => 28	29 => 36	36 => 42
							Unit:g/animal/day
01	N	10	10	10	10	5	5
control	Mean	17	18	18	18	20	19
0	S.D.	1	1	1	1	2	1
02	N	5	5	5	5		
TCDAM	Mean	18	18	18	17		
100	S.D.	1	2	2	2		
03	N	5	5	5	5		
TCDAM	Mean	17	18	18	18		
300	S.D.	1	2	3	3		
04	N	10	10	10	10	5	5
TCDAM	Mean	17	18	19	18	20	19
1000	S.D.	2	2	2	2	2	2

TCDAM: 2,2',3,3'-Tetrachloro-4,4'-diamino diphenylmethane

Table 4. Detailed clinical observation and sensory reactivity to stimuli of different types

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Male

Signs		Dose level (mg/kg)	B.G.	Administration period (Week) 1	2	3	4	Recovery period (Week) 1	2
No. of animals		0	10	10	10	10	10	5	4
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
REMOVAL FROM CAGE									
Ease of removal	Very easy	0	10	10	10	10	10	5	4
		100	5	4	5	5	2	-	-
		300	5	5	5	5	4	-	-
		1000	10	7	10	9	9	5	5
	Easy	0	0	0	0	0	0	0	0
		100	0	1	0	0	3	-	-
		300	0	0	0	0	1	-	-
		1000	0	3	0	1	1	0	0
Vocalization	None	0	10	10	10	10	10	5	4
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5

B.G.: Before grouping

Table 4. -continued Detailed clinical observation and sensory reactivity to stimuli of different types Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Male

Signs		Dose level (mg/kg)	B.G.	Administration period (Week) 1	2	3	4	Recovery period (Week) 1	2
HANDLING OBSERVATIONS									
Muscle tone	Normal	0	10	10	10	10	9	4	4
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
	Decrease or limp	0	0	0	0	0	1	1	0
		100	0	0	0	0	0	-	-
		300	0	0	0	0	0	-	-
		1000	0	0	0	0	0	0	0
Subnormal temperature	Absent	0	10	10	10	10	10	5	4
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Piloerection	Absent	0	10	10	10	10	10	5	4
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Staining hair	Absent	0	10	10	10	10	10	5	4
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Unkempt hair	Absent	0	10	10	10	10	10	4	4
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
	Rough fur	0	0	0	0	0	0	1	0
		100	0	0	0	0	0	-	-
		300	0	0	0	0	0	-	-
		1000	0	0	0	0	0	0	0

B.G.: Before grouping

Table 4. -continued Detailed clinical observation and sensory reactivity to stimuli of different types Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Male

Signs		Dose level (mg/kg)	B.G.	Administration period (Week) 1	2	3	4	Recovery period (Week) 1	2
Skin color	Normal	0	10	10	10	10	10	5	4
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Lacrimation	Absent	0	10	10	10	10	10	5	4
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Exophthalmos	Absent	0	10	10	10	10	10	5	4
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Pupillary size	Normal	0	10	10	10	10	10	5	4
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Salivation	Absent	0	10	10	10	10	10	5	4
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5

B.G.: Before grouping

Table 4. -continued Detailed clinical observation and sensory reactivity to stimuli of different types Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Male

Signs		Dose level (mg/kg)	B.G.	Administration period (Week) 1	2	3	4	Recovery period (Week) 1	2
OBSERVATIONS IN ARENA									
Posture	Normal	0	10	10	10	10	10	5	4
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Motor activity	Normal	0	10	10	10	10	10	5	4
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Respiration	Normal	0	10	10	10	10	10	5	4
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Lid closure	Wide open	0	10	10	10	10	10	5	4
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Gait	Normal	0	10	10	10	10	10	5	4
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Tremor	None	0	10	10	10	10	10	5	4
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5

B.G.: Before grouping

Table 4. -continued Detailed clinical observation and sensory reactivity to stimuli of different types Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Male

Signs		Dose level (mg/kg)	B.G.	Administration period (Week) 1	2	3	4	Recovery period (Week) 1	2
Twitch	None	0	10	10	10	10	10	5	4
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Convulsion	None	0	10	10	10	10	10	5	4
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Stereotypic behavior	None	0	10	10	10	10	10	5	4
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Abnormal behavior	None	0	10	10	10	10	10	5	4
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5

B.G.: Before grouping

Table 4. -continued Detailed clinical observation and sensory reactivity to stimuli of different types Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Male

Signs		Dose level (mg/kg)	Administration period (Week) B.G.	1	2	3	4	Recovery period (Week) 1	2
SENSORIMOTOR FUNCTION									
Approach contact	Normal a)	0					9		4
		100					5		-
		300					5		-
		1000					10		5
	Freezing	0					1		0
		100					0		-
		300					0		-
		1000					0		0
Touch response	Moderate reaction	0					9		4
		100					4		-
		300					5		-
		1000					10		5
	Vocalization, energetically reaction	0					0		0
		100					1		-
		300					0		-
		1000					0		0
	Freezing	0					1		0
		100					0		-
		300					0		-
		1000					0		0
Pinna response	Normal	0					10		4
		100					5		-
		300					5		-
		1000					10		5

B.G.: Before grouping
a) Rat slowly approaches and sniffs at object or turns away

Table 4. -continued Detailed clinical observation and sensory reactivity to stimuli of different types Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Male

Signs		Dose level (mg/kg)	Administration period (Week) B.G.	1	2	3	4	Recovery period (Week) 1	2
Pain response(Tail pinch)	Slowly turns	0					1		0
		100					0		-
		300					0		-
		1000					0		0
	Walk away from stimulus	0					2		0
		100					0		-
		300					1		-
		1000					0		0
	Freezing	0					0		0
		100					0		-
		300					0		-
		1000					0		1
	Normal	0					7		4
		100					5		-
		300					4		-
		1000					10		4
Pupillary reflex	Normal	0					10		4
		100					5		-
		300					5		-
		1000					10		5
Air righting reflex	Normal	0					10		4
		100					5		-
		300					5		-
		1000					10		5

B.G.: Before grouping

Table 4. -continued Detailed clinical observation and sensory reactivity to stimuli of different types Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Female

Signs		Dose level (mg/kg)	B.G.	Administration period (Week) 1	2	3	4	Recovery period (Week) 1	2
No. of animals		0	10	10	10	10	10	5	5
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
REMOVAL FROM CAGE									
Ease of removal	Very easy	0	6	7	9	9	7	5	5
		100	3	5	5	5	3	-	-
		300	3	5	5	5	5	-	-
		1000	6	10	10	10	9	5	4
	Easy	0	4	3	1	1	3	0	0
		100	2	0	0	0	2	-	-
		300	2	0	0	0	0	-	-
		1000	4	0	0	0	1	0	1
Vocalization	None	0	10	10	10	10	10	5	5
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5

B.G.: Before grouping

Table 4. -continued Detailed clinical observation and sensory reactivity to stimuli of different types Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Female

Signs		Dose level (mg/kg)	B.G.	Administration period (Week) 1	2	3	4	Recovery period (Week) 1	2
HANDLING OBSERVATIONS									
Muscle tone	Normal	0	10	10	10	10	10	5	5
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Subnormal temperature	Absent	0	10	10	10	10	10	5	5
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Piloerection	Absent	0	10	10	10	10	10	5	5
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Staining hair	Absent	0	10	10	10	10	10	5	5
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Unkempt hair	Absent	0	10	10	10	10	10	5	5
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Skin color	Normal	0	10	10	10	10	10	5	5
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5

B.G.: Before grouping

Table 4. -continued Detailed clinical observation and sensory reactivity to stimuli of different types Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Female

Signs		Dose level (mg/kg)	B.G.	Administration period (Week) 1	2	3	4	Recovery period (Week) 1	2
Lacrimation	Absent	0	10	10	10	10	10	5	5
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Exophthalmos	Absent	0	10	10	10	10	10	5	5
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Pupillary size	Normal	0	10	10	10	10	10	5	5
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Salivation	Absent	0	10	10	10	10	10	5	5
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5

B.G.: Before grouping

Table 4. -continued Detailed clinical observation and sensory reactivity to stimuli of different types Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Female

Signs		Dose level (mg/kg)	B.G.	Administration period (Week) 1	2	3	4	Recovery period (Week) 1	2
OBSERVATIONS IN ARENA									
Posture	Normal	0	10	10	10	10	10	5	5
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Motor activity	Normal	0	10	10	10	10	10	5	5
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Respiration	Normal	0	10	10	10	10	10	5	5
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Lid closure	Wide open	0	10	10	10	10	10	5	5
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Gait	Normal	0	10	10	10	10	10	5	5
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Tremor	None	0	10	10	10	10	10	5	5
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5

B.G.: Before grouping

Table 4. -continued Detailed clinical observation and sensory reactivity to stimuli of different types Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Female

Signs		Dose level (mg/kg)	B.G.	Administration period (Week) 1	2	3	4	Recovery period (Week) 1	2
Twitch	None	0	10	10	10	10	10	5	5
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Convulsion	None	0	10	10	10	10	10	5	5
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Stereotypic behavior	None	0	10	10	10	10	10	5	5
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5
Abnormal behavior	None	0	10	10	10	10	10	5	5
		100	5	5	5	5	5	-	-
		300	5	5	5	5	5	-	-
		1000	10	10	10	10	10	5	5

B.G.: Before grouping

Table 4. -continued Detailed clinical observation and sensory reactivity to stimuli of different types Exp. No. 9934 (115-213)

Sex: Female

Signs		Dose level (mg/kg)	Administration period (Week) B.G.	1	2	3	4	Recovery period (Week) 1	2
SENSORIMOTOR FUNCTION									
Approach contact	Normal a)	0					10		5
		100					5		-
		300					5		-
		1000					10		5
Touch response	Moderate reaction	0					10		5
		100					5		-
		300					5		-
		1000					10		5
Pinna response	Normal	0					10		5
		100					5		-
		300					5		-
		1000					10		5
Pain response(Tail pinch)	Normal	0					10		5
		100					5		-
		300					5		-
		1000					10		5
Pupillary reflex	Normal	0					10		5
		100					5		-
		300					5		-
		1000					10		5
Air righting reflex	Normal	0					10		5
		100					5		-
		300					5		-
		1000					10		5

B.G.: Before grouping
a) Rat slowly approaches and sniffs at object or turns away

Table 5. Summary of number of defecation

Exp. No. 9934(115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	B.G.	Administration period (week) 1	2	3	4	Recovery period (week) 1	2
Male	0	10	0.0±0.0 a)	0.3±0.9	0.0±0.0	0.2±0.6	0.3±1.0 (9)	0.0±0.0 (4)	0.0±0.0 (4)
	100	5	0.4±0.9	1.0±1.4	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0		
	300	5	0.4±0.9	0.4±0.9	0.0±0.0	0.2±0.4	0.6±1.3		
	1,000	10	0.6±1.1	0.8±1.1	0.2±0.6	0.3±0.9	0.1±0.3	0.4±0.9 (5)	0.0±0.0 (5)
Female	0	10	0.2±0.6	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0 (5)	0.0±0.0 (5)
	100	5	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0		
	300	5	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0		
	1,000	10	0.1±0.3	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0 (5)	0.0±0.0 (5)

B.G. : Before grouping
a) Mean ± S.D.
Values in parentheses are expressed no. of animals examined

Table 6. Summary of number of pools of urine

Exp. No. 9934(115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	B.G.	Administration period (week) 1	2	3	4	Recovery period (week) 1	2
Male	0	10	0.6 ± 0.8 a)	0.3 ± 0.5	0.2 ± 0.6	0.4 ± 0.8	0.2 ± 0.4 (9)	0.0 ± 0.0 (4)	0.5 ± 0.6 (4)
	100	5	0.6 ± 0.9	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.0		
	300	5	0.2 ± 0.4	0.8 ± 1.3	0.4 ± 0.5	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.0		
	1,000	10	1.0 ± 1.1	0.7 ± 0.8	0.2 ± 0.4	0.8 ± 0.9	0.3 ± 0.5	0.2 ± 0.4 (5)	0.2 ± 0.4 (5)
Female	0	10	0.3 ± 0.7	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.0 (5)	0.0 ± 0.0 (5)
	100	5	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.0	0.4 ± 0.5		
	300	5	0.4 ± 0.9	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0		
	1,000	10	0.2 ± 0.6	0.5 ± 1.0	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.0 (5)	0.0 ± 0.0 (5)

B.G. : Before grouping
a) Mean ± S.D.
Values in parentheses are expressed no. of animals examined

Table 7. Summary of grip strength

Exp. No. 9934(115-213)

4 week of administration

Unit : g

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Forelimb	Hindlimb
Male	0	9	1338 ± 147 a)	703 ± 139
	100	5	1457 ± 206	822 ± 228
	300	5	1370 ± 211	721 ± 129
	1,000	10	1281 ± 170	739 ± 205
Female	0	10	620 ± 171	321 ± 77
	100	5	741 ± 99	289 ± 42
	300	5	551 ± 99	307 ± 34
	1,000	10	605 ± 126	301 ± 74

a) Mean ± S.D.

Table 7. -continued Summary of grip strength Exp. No. 9934(115-213)

2 week of recovery Unit : g

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Forelimb	Hindlimb
Male	0	4	1381 ± 408 a)	707 ± 284
	1,000	5	1604 ± 241	1027 ± 155
Female	0	5	1080 ± 291	574 ± 190
	1,000	5	889 ± 249	510 ± 269

a) Mean ± S.D.

Table 8. Summary of motor activity

Exp. No. 9934 (115-213)

4 week of administration

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Motor activity (counts)						
			0-10 a)	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total (0-60)
Male	0	9	194 ± 27 b)	169 ± 25	151 ± 40	129 ± 33	102 ± 40	102 ± 59	847 ± 139
	100	5	195 ± 35	178 ± 15	147 ± 30	127 ± 29	111 ± 57	132 ± 21	890 ± 132
	300	5	216 ± 22	159 ± 27	145 ± 25	111 ± 30	96 ± 58	102 ± 52	829 ± 153
	1,000	10	204 ± 17	169 ± 26	157 ± 25	130 ± 35	105 ± 64	74 ± 57	838 ± 146
Female	0	10	127 ± 28	68 ± 28	72 ± 20	77 ± 33	44 ± 25	58 ± 20	445 ± 114
	100	5	133 ± 22	113 ± 31**	91 ± 35	69 ± 37	87 ± 27*	62 ± 32	554 ± 117
	300	5	105 ± 23	102 ± 21*	69 ± 41	74 ± 25	51 ± 15	53 ± 30	455 ± 125
	1,000	10	126 ± 30	101 ± 17*	72 ± 23	74 ± 33	59 ± 32	46 ± 22	478 ± 103

a) interval time (minutes)

b) Mean ± S.D.

Significantly different from control group * $p \leqq 0.05$ ** $p \leqq 0.01$ (Dunnett)

Table 8. -continued Summary of motor activity

Exp. No. 9934 (115-213)

2 week of recovery

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Motor activity (counts)						
			0-10 a)	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total (0-60)
Male	0	4	181 ± 38 b)	150 ± 34	128 ± 7	52 ± 45	24 ± 29	11 ± 18	546 ± 89
	1,000	5	183 ± 32	132 ± 68	110 ± 57	115 ± 52	68 ± 49	46 ± 52	653 ± 262
Female	0	5	137 ± 11	126 ± 35	94 ± 27	105 ± 58	108 ± 113	65 ± 68	636 ± 247
	1,000	5	161 ± 58	128 ± 55	106 ± 65	99 ± 70	104 ± 72	55 ± 57	652 ± 355

a) interval time (minutes)

b) Mean ± S.D.

Table 9-1. Hematology
---Administration period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	HCT (%)	HGB (g/dL)	RBC ($\times 10^6$/mm^3)	MCV (μm^3)	MCH (pg)	MCHC (%)
Male	0	5	41.8 ± 1.3	15.5 ± 0.4	7.72 ± 0.13	54.2 ± 1.0	20.1 ± 0.2	37.1 ± 0.6
	100	5	42.0 ± 1.5	15.5 ± 0.6	7.71 ± 0.27	54.5 ± 1.2	20.1 ± 0.5	36.9 ± 0.2
	300	5	40.5 ± 1.6	14.9 ± 0.5	7.31 ± 0.32	55.4 ± 2.4	20.4 ± 0.7	36.7 ± 0.4
	1,000	5	41.3 ± 2.0	15.2 ± 0.8	7.52 ± 0.29	54.9 ± 0.9	20.3 ± 0.4	36.9 ± 0.2
Female	0	5	39.5 ± 1.2	14.8 ± 0.4	7.22 ± 0.24	54.8 ± 0.4	20.5 ± 0.4	37.4 ± 0.5
	100	5	40.7 ± 1.8	15.3 ± 0.7	7.66 ± 0.38	53.2 ± 0.6#	20.0 ± 0.2	37.6 ± 0.4
	300	5	39.5 ± 1.4	14.9 ± 0.3	7.38 ± 0.38	53.6 ± 1.6	20.3 ± 0.8	37.7 ± 0.6
	1,000	5	39.4 ± 1.3	14.5 ± 0.5	7.24 ± 0.28	54.4 ± 1.9	20.0 ± 0.6	36.8 ± 0.3

Mean ± S.D.
Significantly different from control group; #: $P \leq 0.05$ (Steel)

Table 9-1. -continued Hematology
---Administration period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	WBC ($\times 10^3/mm^3$)	Differential leukocyte counts (%) NEUT	LYMPH	MONO	EOSN	BASO	LUC
Male	0	5	9.26 ± 2.60	15.3 ± 1.8	81.5 ± 1.6	1.8 ± 0.5	0.7 ± 0.3	0.1 ± 0.1	0.6 ± 0.1
	100	5	8.46 ± 2.65	14.4 ± 3.4	82.4 ± 3.8	1.5 ± 0.4	0.8 ± 0.4	0.1 ± 0.0	0.7 ± 0.3
	300	5	8.11 ± 1.02	18.3 ± 2.5	79.0 ± 2.9	1.5 ± 0.3	0.7 ± 0.3	0.1 ± 0.0	0.6 ± 0.3
	1,000	5	9.62 ± 2.25	18.2 ± 3.5	78.5 ± 3.5	1.7 ± 0.2	0.7 ± 0.3	0.1 ± 0.0	0.8 ± 0.4
Female	0	5	5.21 ± 2.63	14.0 ± 4.2	83.1 ± 4.5	1.1 ± 0.3	0.9 ± 0.4	0.2 ± 0.2	0.7 ± 0.2
	100	5	5.12 ± 0.82	14.3 ± 2.9	82.6 ± 3.4	1.2 ± 0.3	1.2 ± 0.6	0.1 ± 0.0	0.6 ± 0.1
	300	5	4.94 ± 1.19	16.9 ± 8.1	80.3 ± 7.9	1.3 ± 0.4	0.8 ± 0.3	0.1 ± 0.0	0.6 ± 0.3
	1,000	5	8.71 ± 2.92*	14.4 ± 4.3	82.1 ± 4.9	1.3 ± 0.7	1.1 ± 0.4	0.1 ± 0.1	1.0 ± 0.4

NEUT: Neutrophil LYMPH: Lymphocyte MONO: Monocyte EOSN: Eosinophil BASO: Basophil LUC: Large unstained cells
Mean ± S.D.
Significantly different from control group; *: $P \leq 0.05$ (Dunnett)

Table 9-1. -continued Hematology
---Administration period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	NEUT ($\times 10^3/mm^3$)	LYMPH ($\times 10^3/mm^3$)	MONO ($\times 10^3/mm^3$)	EOSN ($\times 10^3/mm^3$)	BASO ($\times 10^3/mm^3$)	LUC ($\times 10^3/mm^3$)
Male	0	5	1.41 ± 0.40	7.56 ± 2.14	0.17 ± 0.09	0.06 ± 0.03	0.01 ± 0.01	0.06 ± 0.02
	100	5	1.21 ± 0.41	6.98 ± 2.25	0.13 ± 0.03	0.07 ± 0.05	0.01 ± 0.01	0.06 ± 0.03
	300	5	1.48 ± 0.28	6.40 ± 0.82	0.12 ± 0.03	0.05 ± 0.03	0.01 ± 0.01	0.05 ± 0.02
	1,000	5	1.75 ± 0.57	7.55 ± 1.79	0.16 ± 0.04	0.07 ± 0.04	0.01 ± 0.01	0.08 ± 0.05
Female	0	5	0.68 ± 0.20	4.38 ± 2.41	0.06 ± 0.02	0.04 ± 0.01	0.01 ± 0.01	0.04 ± 0.03
	100	5	0.72 ± 0.12	4.24 ± 0.80	0.06 ± 0.02	0.06 ± 0.03	0.00 ± 0.00	0.03 ± 0.00
	300	5	0.82 ± 0.38	3.98 ± 1.18	0.06 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.00 ± 0.01	0.03 ± 0.01
	1,000	5	1.29 ± 0.70	7.10 ± 2.11	0.13 ± 0.12	0.09 ± 0.04	0.01 ± 0.01	0.09 ± 0.07

NEUT: Neutrophil LYMPH: Lymphocyte MONO: Monocyte EOSN: Eosinophil BASO: Basophil LUC: Large unstained cells
Mean ± S.D.

Table 9-1. -continued Hematology
---Administration period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PLT ($\times 10^3/mm^3$)	Reticulocyte (%)
Male	0	5	1153 ± 164	2.7 ± 0.5
	100	5	1135 ± 178	2.7 ± 0.5
	300	5	1218 ± 58	3.0 ± 0.1
	1,000	5	1169 ± 178	3.0 ± 0.4
Female	0	5	1382 ± 185	2.6 ± 0.8
	100	5	1284 ± 136	2.2 ± 0.3
	300	5	1226 ± 152	2.4 ± 0.3
	1,000	5	1264 ± 190	3.2 ± 0.7

Mean ± S.D.

Table 9-2. Hematology
---Recovery period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	HCT (%)	HGB (g/dL)	RBC ($\times 10^6$/mm^3)	MCV (μm^3)	MCH (pg)	MCHC (%)
Male	0	4	42.7 ± 2.0	15.6 ± 0.6	8.06 ± 0.19	52.9 ± 1.5	19.4 ± 0.4	36.5 ± 0.3
	1,000	5	42.2 ± 1.6	15.3 ± 0.7	8.03 ± 0.54	52.6 ± 2.2	19.1 ± 0.7	36.3 ± 0.5
Female	0	5	41.9 ± 2.6	15.7 ± 1.0	7.91 ± 0.42	53.0 ± 1.4	19.9 ± 0.3	37.5 ± 0.8
	1,000	5	40.3 ± 2.4	15.0 ± 0.8	7.62 ± 0.58	52.9 ± 1.7	19.7 ± 0.7	37.3 ± 0.4

Mean ± S.D.

Table 9-2. -continued Hematology
---Recovery period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	WBC ($\times 10^3/mm^3$)	Differential leukocyte counts (%) NEUT	LYMPH	MONO	EOSN	BASO	LUC
Male	0	4	10.00 ± 2.46	16.7 ± 3.6	79.8 ± 3.7	1.8 ± 0.2	1.0 ± 0.5	0.1 ± 0.0	0.6 ± 0.1
	1,000	5	10.20 ± 2.74	11.9 ± 4.7	84.4 ± 5.2	1.9 ± 0.6	1.0 ± 0.4	0.2 ± 0.1	0.6 ± 0.1
Female	0	5	6.69 ± 2.02	19.4 ± 7.4	77.4 ± 6.9	1.7 ± 0.4	1.0 ± 0.3	0.1 ± 0.0	0.6 ± 0.2
	1,000	5	5.81 ± 2.87	16.3 ± 5.8	79.7 ± 6.2	1.8 ± 0.4	1.6 ± 0.7	0.0 ± 0.1	0.6 ± 0.2

NEUT: Neutrophil LYMPH: Lymphocyte MONO: Monocyte EOSN: Eosinophil BASO: Basophil LUC: Large unstained cells
Mean ± S.D.

Table 9-2. -continued Hematology
---Recovery period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	NEUT ($\times 10^3/mm^3$)	LYMPH ($\times 10^3/mm^3$)	MONO ($\times 10^3/mm^3$)	EOSN ($\times 10^3/mm^3$)	BASO ($\times 10^3/mm^3$)	LUC ($\times 10^3/mm^3$)
Male	0	4	1.62 ± 0.28	8.03 ± 2.17	0.18 ± 0.06	0.10 ± 0.06	0.01 ± 0.00	0.06 ± 0.02
	1,000	5	1.15 ± 0.25*	8.69 ± 2.66	0.18 ± 0.03	0.10 ± 0.06	0.02 ± 0.01	0.06 ± 0.02
Female	0	5	1.33 ± 0.83	5.14 ± 1.38	0.11 ± 0.04	0.06 ± 0.03	0.00 ± 0.01	0.04 ± 0.02
	1,000	5	0.92 ± 0.45	4.66 ± 2.53	0.10 ± 0.03	0.08 ± 0.03	0.00 ± 0.00	0.04 ± 0.04

NEUT: Neutrophil LYMPH: Lymphocyte MONO: Monocyte EOSN: Eosinophil BASO: Basophil LUC: Large unstained cells
Mean ± S.D.
Significantly different from control group; *: $P \leq 0.05$ (Dunnett)

Table 9-2. -continued Hematology
---Recovery period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PLT ($\times 10^3/mm^3$)	Reticulocyte (%)
Male	0	4	1169 ± 192	2.4 ± 0.2
	1,000	5	1047 ± 74	2.6 ± 0.5
Female	0	5	1276 ± 142	2.0 ± 0.5
	1,000	5	1173 ± 112	2.9 ± 0.5*

Mean ± S.D.
Significantly different from control group; *: $P \leq 0.05$ (Dunnett)

Table 10-1. Coagulation
---Administration period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PT (sec.)	APTT (sec.)
Male	0	5	19.1 ± 0.6	23.9 ± 1.7
	100	5	20.7 ± 3.5	24.9 ± 2.0
	300	5	19.9 ± 1.5	24.0 ± 2.1
	1,000	5	20.4 ± 1.0	25.2 ± 3.7
Female	0	5	17.3 ± 0.9	17.8 ± 2.6
	100	5	17.3 ± 0.8	18.4 ± 0.6
	300	5	17.6 ± 0.9	19.1 ± 1.8
	1,000	5	16.6 ± 0.4	18.7 ± 1.3

Mean ± S.D.

Table 10-2. Coagulation
---Recovery period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PT (sec.)	APTT (sec.)
Male	0	4	19.4 ± 1.5	24.1 ± 1.7
	1,000	5	21.5 ± 1.4	25.1 ± 2.4
Female	0	5	17.9 ± 0.5	17.9 ± 1.0
	1,000	5	16.9 ± 0.4**	18.6 ± 0.7

Mean ± S.D.
Significantly different from control group; **: $P \leq 0.01$ (Dunnett)

Table 11-1. Blood chemistry
---Administration period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	T.protein (g/dL)	Glucose (mg/dL)	Triglyceride (mg/dL)	T.cholesterol (mg/dL)
Male	0	5	5.77 ± 0.16	145 ± 16	28.5 ± 16.7	61 ± 10
	100	5	5.62 ± 0.13	163 ± 19	51.0 ± 29.9	61 ± 12
	300	5	5.46 ± 0.15*	148 ± 24	43.5 ± 13.6	57 ± 6
	1,000	5	5.50 ± 0.21*	161 ± 26	51.4 ± 20.7	59 ± 8
Female	0	5	5.93 ± 0.31	115 ± 21	8.5 ± 5.1	63 ± 14
	100	5	5.84 ± 0.20	125 ± 19	17.2 ± 5.5	75 ± 7
	300	5	5.96 ± 0.13	118 ± 13	13.0 ± 6.5	66 ± 6
	1,000	5	5.89 ± 0.26	141 ± 25	20.1 ± 7.3*	71 ± 11

Mean ± S.D.
Significantly different from control group; *: $P \leq 0.05$ (Dunnett)

Table 11-1. -continued Blood chemistry
---Administration period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	T.bilirubin (mg/dL)	Total bile acid (μmol/L)
Male	0	5	12.5 ± 0.7	0.21 ± 0.02	0.04 ± 0.01	42.3 ± 23.9
	100	5	12.1 ± 1.2	0.22 ± 0.03	0.03 ± 0.01	13.4 ± 5.0
	300	5	11.6 ± 1.2	0.22 ± 0.00	0.03 ± 0.01	10.8 ± 4.6
	1,000	5	13.2 ± 2.4	0.21 ± 0.02	0.03 ± 0.01	19.4 ± 15.8
Female	0	5	15.5 ± 1.7	0.27 ± 0.03	0.03 ± 0.01	16.8 ± 4.1
	100	5	13.3 ± 1.1	0.23 ± 0.03	0.03 ± 0.01	11.8 ± 7.8
	300	5	15.7 ± 2.0	0.25 ± 0.01	0.04 ± 0.01	13.2 ± 5.8
	1,000	5	14.5 ± 1.6	0.24 ± 0.02	0.04 ± 0.01	8.8 ± 1.6

Mean ± S.D.

Table 11-1. -continued Blood chemistry
---Administration period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	Gamma-GTP (U/L)
Male	0	5	82 ± 3	29 ± 6	860 ± 126	0.4 ± 0.1
	100	5	83 ± 7	31 ± 5	818 ± 84	0.3 ± 0.1
	300	5	78 ± 9	29 ± 3	762 ± 131	0.3 ± 0.1
	1,000	5	85 ± 10	31 ± 5	804 ± 172	0.4 ± 0.1
Female	0	5	84 ± 13	24 ± 7	409 ± 75	0.7 ± 0.1
	100	5	95 ± 15	22 ± 3	384 ± 40	0.8 ± 0.4
	300	5	88 ± 12	23 ± 6	397 ± 50	0.8 ± 0.1
	1,000	5	71 ± 10	21 ± 3	427 ± 108	0.8 ± 0.2

Mean ± S.D.

Table 11-1. -continued Blood chemistry
---Administration period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Calcium (mg/dL)	I.phosphorus (mg/dL)	Sodium (mmol/L)	Potassium (mmol/L)	Chloride (mmol/L)
Male	0	5	9.84 ± 0.14	8.27 ± 0.60	143.4 ± 0.5	4.48 ± 0.17	106.6 ± 0.7
	100	5	9.92 ± 0.21	8.75 ± 0.38	144.2 ± 0.3#	4.89 ± 0.17*	108.5 ± 0.2#
	300	5	9.78 ± 0.40	8.69 ± 0.43	143.9 ± 1.5	4.46 ± 0.17	107.2 ± 1.3
	1,000	5	9.65 ± 0.33	9.03 ± 0.68	142.5 ± 0.8	5.04 ± 0.28**	107.2 ± 1.4
Female	0	5	9.78 ± 0.36	7.84 ± 0.64	144.0 ± 1.3	4.46 ± 0.12	109.3 ± 1.3
	100	5	9.66 ± 0.20	7.86 ± 0.48	142.7 ± 1.0	4.36 ± 0.27	108.4 ± 1.8
	300	5	9.75 ± 0.34	7.95 ± 0.61	143.6 ± 0.3	4.26 ± 0.22	108.9 ± 1.8
	1,000	5	9.95 ± 0.12	8.34 ± 0.87	143.7 ± 1.1	4.28 ± 0.29	107.9 ± 1.5

Mean ± S.D.
Significantly different from control group; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$ (Dunnett)
Significantly different from control group; #: $P \leq 0.05$ (Steel)

Table 11-2. Blood chemistry
---Recovery period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	T.protein (g/dL)	Glucose (mg/dL)	Triglyceride (mg/dL)	T.cholesterol (mg/dL)
Male	0	4	5.55 ± 0.28	149 ± 19	39.3 ± 7.6	55 ± 16
	1,000	5	5.53 ± 0.11	156 ± 18	50.3 ± 21.8	58 ± 11
Female	0	5	5.85 ± 0.15	115 ± 10	11.4 ± 3.0	61 ± 14
	1,000	5	5.95 ± 0.26	129 ± 22	12.4 ± 4.7	65 ± 9

Mean ± S.D.

Table 11-2. -continued Blood chemistry
---Recovery period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	T.bilirubin (mg/dL)	Total bile acid (μmol/L)
Male	0	4	11.5 ± 1.1	0.27 ± 0.02	0.04 ± 0.02	23.2 ± 21.4
	1,000	5	11.6 ± 1.4	0.26 ± 0.04	0.03 ± 0.01	20.9 ± 14.3
Female	0	5	15.6 ± 1.2	0.30 ± 0.03	0.05 ± 0.01	18.7 ± 20.2
	1,000	5	15.6 ± 2.6	0.27 ± 0.04	0.05 ± 0.01	16.4 ± 6.3

Mean ± S.D.

Table 11-2. -continued Blood chemistry
---Recovery period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	Gamma-GTP (U/L)
Male	0	4	96 ± 15	31 ± 3	486 ± 70	0.4 ± 0.1
	1,000	5	84 ± 6	30 ± 4	565 ± 76	0.4 ± 0.1
Female	0	5	86 ± 20	25 ± 3	358 ± 79	0.9 ± 0.4
	1,000	5	78 ± 10	25 ± 2	375 ± 31	0.9 ± 0.2

Mean ± S.D.

Table 11-2. -continued Blood chemistry
---Recovery period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Calcium (mg/dL)	I.phosphorus (mg/dL)	Sodium (mmol/L)	Potassium (mmol/L)	Chloride (mmol/L)
Male	0	4	9.67 ± 0.32	7.58 ± 0.26	142.6 ± 1.3	4.73 ± 0.22	106.2 ± 1.0
	1,000	5	9.86 ± 0.25	7.71 ± 0.45	143.3 ± 0.6	4.60 ± 0.52	106.1 ± 0.9
Female	0	5	9.74 ± 0.24	7.52 ± 1.02	142.1 ± 1.2	4.55 ± 0.30	107.4 ± 1.6
	1,000	5	9.80 ± 0.30	6.84 ± 0.78	142.8 ± 1.9	4.33 ± 0.25	107.8 ± 1.5

Mean ± S.D.

Table 12-1. Electrophoresis
---Administration period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Albumin (%)	Alpha-1 (%)	Alpha-2 (%)	Beta (%)	Gamma (%)	A/G
Male	0	5	50.6 ± 1.7	22.7 ± 1.4	7.9 ± 0.6	14.8 ± 0.7	4.1 ± 0.5	1.02 ± 0.07
	100	5	51.4 ± 3.2	21.0 ± 0.8	8.4 ± 0.9	15.5 ± 1.4	3.7 ± 0.7	1.07 ± 0.15
	300	5	52.6 ± 2.3	19.4 ± 2.5*	7.9 ± 0.6	15.5 ± 0.5	4.6 ± 0.2	1.12 ± 0.10
	1,000	5	52.9 ± 1.4	18.4 ± 2.0**	8.4 ± 0.6	15.5 ± 1.6	4.8 ± 0.7	1.12 ± 0.07
Female	0	5	52.7 ± 1.6	19.6 ± 2.2	7.5 ± 0.7	15.1 ± 0.5	5.2 ± 1.0	1.12 ± 0.07
	100	5	54.7 ± 3.4	18.4 ± 1.5	7.9 ± 0.3	14.9 ± 1.3	4.0 ± 1.1	1.22 ± 0.18
	300	5	54.1 ± 0.8	17.0 ± 0.8	8.8 ± 0.7**	15.3 ± 1.1	4.8 ± 0.9	1.18 ± 0.04
	1,000	5	55.0 ± 2.3	17.3 ± 1.6	8.1 ± 0.6	15.1 ± 1.3	4.5 ± 1.4	1.23 ± 0.12

Mean ± S.D.
Significantly different from control group; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$ (Dunnett)

Table 12-1. -continued Electrophoresis
---Administration period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Albumin (g/dL)	Alpha-1 (g/dL)	Alpha-2 (g/dL)	Beta (g/dL)	Gamma (g/dL)
Male	0	5	2.92 ± 0.17	1.31 ± 0.06	0.46 ± 0.04	0.85 ± 0.04	0.23 ± 0.03
	100	5	2.89 ± 0.18	1.18 ± 0.06	0.47 ± 0.05	0.87 ± 0.09	0.21 ± 0.03
	300	5	2.87 ± 0.08	1.06 ± 0.16*	0.43 ± 0.03	0.84 ± 0.03	0.25 ± 0.02
	1,000	5	2.91 ± 0.08	1.02 ± 0.15**	0.46 ± 0.04	0.85 ± 0.06	0.26 ± 0.04
Female	0	5	3.12 ± 0.12	1.17 ± 0.20	0.44 ± 0.04	0.89 ± 0.02	0.30 ± 0.06
	100	5	3.20 ± 0.26	1.07 ± 0.09	0.46 ± 0.01	0.87 ± 0.07	0.23 ± 0.07
	300	5	3.22 ± 0.10	1.01 ± 0.03	0.52 ± 0.03**	0.91 ± 0.08	0.29 ± 0.06
	1,000	5	3.24 ± 0.23	1.02 ± 0.13	0.48 ± 0.04	0.89 ± 0.05	0.26 ± 0.07

Mean ± S.D.
Significantly different from control group; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$ (Dunnett)

Table 12-2. Electrophoresis
---Recovery period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Albumin (%)	Alpha-1 (%)	Alpha-2 (%)	Beta (%)	Gamma (%)	A/G
Male	0	4	48.7 ± 2.9	22.7 ± 3.6	8.0 ± 0.9	16.3 ± 0.9	4.3 ± 0.7	0.95 ± 0.11
	1,000	5	49.7 ± 2.7	21.9 ± 2.1	8.4 ± 1.0	15.9 ± 0.9	4.2 ± 1.3	0.99 ± 0.11
Female	0	5	51.3 ± 1.7	19.8 ± 1.0	7.6 ± 0.3	15.0 ± 0.6	6.3 ± 1.1	1.06 ± 0.07
	1,000	5	51.3 ± 2.4	19.0 ± 1.4	8.3 ± 0.7	15.9 ± 1.0	5.6 ± 1.3	1.05 ± 0.10

Mean ± S.D.

Table 12-2. -continued Electrophoresis
---Recovery period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Albumin (g/dL)	Alpha-1 (g/dL)	Alpha-2 (g/dL)	Beta (g/dL)	Gamma (g/dL)
Male	0	4	2.70 ± 0.14	1.27 ± 0.24	0.45 ± 0.03	0.91 ± 0.04	0.24 ± 0.05
	1,000	5	2.75 ± 0.12	1.21 ± 0.12	0.46 ± 0.06	0.88 ± 0.07	0.23 ± 0.08
Female	0	5	3.00 ± 0.06	1.16 ± 0.09	0.45 ± 0.02	0.88 ± 0.04	0.37 ± 0.07
	1,000	5	3.05 ± 0.18	1.13 ± 0.13	0.49 ± 0.02**	0.95 ± 0.06	0.33 ± 0.08

Mean ± S.D.
Significantly different from control group; **: $P \leq 0.01$ (Dunnett)

Table 13-1. Urinalysis
---Administration period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Volume (mL)	Osmotic pressure (mOsm/kg)	Sodium (mmol/L)	Potassium (mmol/L)	Chloride (mmol/L)
Male	0	10	12.1 ± 4.1	1550 ± 532	122 ± 49	254.8 ± 94.5	170.0 ± 68.7
	100	5	16.8 ± 13.1	1469 ± 477	120 ± 40	233.2 ± 75.5	161.5 ± 57.2
	300	5	17.1 ± 7.5	1321 ± 425	116 ± 40	216.1 ± 70.1	142.1 ± 50.8
	1,000	10	11.1 ± 2.1	1571 ± 355	128 ± 26	252.2 ± 58.0	170.6 ± 41.4
Female	0	10	15.8 ± 7.1	1205 ± 385	99 ± 33	187.5 ± 61.5	127.7 ± 43.3
	100	5	10.9 ± 4.2	1378 ± 515	109 ± 47	214.2 ± 78.4	145.0 ± 59.3
	300	5	10.3 ± 3.9	1692 ± 516	119 ± 41	251.8 ± 67.6	168.6 ± 57.7
	1,000	10	11.2 ± 3.3	1388 ± 347	115 ± 26	212.3 ± 59.0	145.6 ± 35.8

Mean ± S.D.

Table 13-1. -continued Urinalysis
---Administration period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Sodium (mmol/day)	Potassium (mmol/day)	Chloride (mmol/day)
Male	0	10	1.34 ± 0.37	2.76 ± 0.40	1.84 ± 0.35
	100	5	1.61 ± 0.42	3.16 ± 0.89	2.15 ± 0.55
	300	5	1.78 ± 0.33	3.31 ± 0.39	2.18 ± 0.41
	1,000	10	1.39 ± 0.12	2.72 ± 0.29	1.83 ± 0.15
Female	0	10	1.39 ± 0.16	2.63 ± 0.34	1.79 ± 0.23
	100	5	1.04 ± 0.14**	2.09 ± 0.26*	1.39 ± 0.12**
	300	5	1.10 ± 0.16**	2.38 ± 0.39	1.56 ± 0.21
	1,000	10	1.23 ± 0.16	2.24 ± 0.35*	1.54 ± 0.20*

Mean ± S.D.
Significantly different from control group; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$ (Dunnett)

Table 13-1. -continued Urinalysis
---Administration period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Color											pH										Occult blood				
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	≥ 9		-	+/-	1+	2+	3+
Male	0	10	9	1															1	2	7			9	1			
	100	5	5																2	1	2			5				
	300	5	5																1	1	3			4	1			
	1,000	10	10															1	1	2	6			9	1			
Female	0	10	10															1	2	1	5	1		8		2		
	100	5	5																1	2	2			4	1			
	300	5	4	1															1	1	3			3	2			
	1,000	10	10																1	3	6			10				

Color : 1= Colorless, 2= Slight yellow, 3= Yellow-brown, 4= Red, 5= Red-brown, 6= Dark red, 7= Dark brown, 8= Brown-black, 9= Milky white, 10= Fluorescent green, 11= Blue
Occult blood : -(negative), +/-(trace), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked)

Table 13-1. -continued Urinalysis Exp. No. 9934 (115-213)
---Administration period---

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Ketone bodies -	+/-	1+	2+	3+	Glucose(g/dL) -	0.1	0.25	0.5	≥1.0	Protein(mg/dL) -	+/-	30	100	≥300
Male	0	10	7	2	1			9	1				2	4	3	1	
	100	5	4		1			5						4		1	
	300	5	4	1				5					1	2	2		
	1,000	10	8	1	1			10					1	8		1	
Female	0	10	10					10					8	2			
	100	5	5					5					3	2			
	300	5	3	2				4	1				1	2	1	1	
	1,000	10	10					10					6	3	1		

Ketone bodies : -(negative), +/-(5 mg/dL), 1+(15 mg/dL), 2+(40 mg/dL), 3+(≥ 80 mg/dL)

Table 13-1. -continued Urinalysis Exp. No. 9934 (115-213)
---Administration period---

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Bilirubin -	1+	2+	3+	Urobilinogen(E.U./dL) 0.1	1.0	2.0	4.0	8.0	≥ 12
Male	0	10	9	1			9	1				
	100	5	5				5					
	300	5	5				5					
	1,000	10	10				10					
Female	0	10	10				10					
	100	5	5				5					
	300	5	4	1			4	1				
	1,000	10	10				10					

Bilirubin : -(negative), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked)

Table 13-1. -continued Urinalysis : Microscopic examination of sediment Exp. No. 9934 (115-213)
---Administration period---

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Erythrocytes - 1+ 2+ 3+	Leukocytes - 1+ 2+ 3+	Epithelial cells - 1+ 2+ 3+	Casts - +	Fat globules - +	Mucous threads - +	Crystals - +
Male	0	10	10	10	10	10	10	10	10
	100	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	5	5	4 1	5
	1,000	10	10	10	10	10	10	10	4 6
Female	0	10	10	10	10	10	10	10	2 8
	100	5	5	5	4 1	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	5	5	5	5
	1,000	10	10	10	10	10	10	10	10

Erythrocytes, Leukocytes and Epithelial cells (cells/μL) : -(0-4), 1+(5-14), 2+(15-29), 3+(30 or more)
Casts, Fat globules, Mucous threads and Crystals : -(not observed), +(observed)

Table 13-2. Urinalysis
---Recovery period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Volume (mL)	Osmotic pressure (mOsm/kg)	Sodium (mmol/L)	Potassium (mmol/L)	Chloride (mmol/L)
Male	0	4	10.1 ± 1.7	2102 ± 146	179 ± 5	316.1 ± 25.0	232.4 ± 17.4
	1,000	5	13.3 ± 3.6	1611 ± 374*	128 ± 24#	243.1 ± 48.9*	164.1 ± 31.0**
Female	0	5	13.8 ± 5.0	1552 ± 480	122 ± 46	221.6 ± 66.1	151.4 ± 52.2
	1,000	5	14.2 ± 6.9	1536 ± 611	119 ± 51	223.6 ± 88.5	155.6 ± 66.3

Mean ± S.D.
Significantly different from control group; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$ (Dunnett)
Significantly different from control group; #: $P \leq 0.05$ (Steel)

Table 13-2. -continued Urinalysis
---Recovery period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Sodium (mmol/day)	Potassium (mmol/day)	Chloride (mmol/day)
Male	0	4	1.81 ± 0.29	3.18 ± 0.43	2.34 ± 0.29
	1,000	5	1.63 ± 0.20	3.11 ± 0.43	2.10 ± 0.29
Female	0	5	1.51 ± 0.05	2.81 ± 0.25	1.89 ± 0.13
	1,000	5	1.43 ± 0.19	2.73 ± 0.43	1.87 ± 0.22

Mean ± S.D.

Table 13-2. -continued Urinalysis Exp. No. 9934 (115-213)
---Recovery period---

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Color 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	pH 5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	≥ 9	Occult blood -	+/-	1+	2+	3+
Male	0	4	4																1		3		4				
	1,000	5	5																		5		5				
Female	0	5	5																	2	3		5				
	1,000	5	5																	1	4		4	1			

Color : 1= Colorless, 2= Slight yellow, 3= Yellow-brown, 4= Red, 5= Red-brown, 6= Dark red, 7= Dark brown, 8= Brown-black, 9= Milky white, 10= Fluorescent green, 11= Blue
Occult blood : -(negative), +/-(trace), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked)

Table 13-2. -continued Urinalysis
---Recovery period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Ketone bodies -	+/-	1+	2+	3+	Glucose(g/dL) -	0.1	0.25	0.5	≥1.0	Protein(mg/dL) -	+/-	30	100	≥300
Male	0	4	1			3		3	1				1			1	2
	1,000	5	1		2	2		5							1	2	2
Female	0	5	1		4			4	1						1	2	2
	1,000	5	1		4			5					1			2	2

Ketone bodies : -(negative), +/-(5 mg/dL), 1+(15 mg/dL), 2+(40 mg/dL), 3+(≥ 80 mg/dL)

Table 13-2. -continued Urinalysis
---Recovery period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Bilirubin -	1+	2+	3+	Urobilinogen(E.U./dL) 0.1	1.0	2.0	4.0	8.0	≥ 12
Male	0	4	4				3	1				
	1,000	5	4	1			3	2				
Female	0	5	5				2	3				
	1,000	5	5				1	4				

Bilirubin : -(negative), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked)

Table 13-2. -continued Urinalysis : Microscopic examination of sediment Exp. No. 9934 (115-213)
---Recovery period---

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Erythrocytes - 1+ 2+ 3+	Leukocytes - 1+ 2+ 3+	Epithelial cells - 1+ 2+ 3+	Casts - +	Fat globules - +	Mucous threads - +	Crystals - +
Male	0	4	4	4	4	4	4	4	4
	1,000	5	5	5	5	5	5	5	5
Female	0	5	5	5	5	5	5	5	5
	1,000	5	5	5	5	5	5	5	5

Erythrocytes, Leukocytes and Epithelial cells (cells/μL) : -(0-4), 1+(5-14), 2+(15-29), 3+(30 or more)
Casts, Fat globules, Mucous threads and Crystals : -(not observed), +(observed)

Table 14-1. Organ weight
---Administration period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body weight (g)	Brain (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidneys (g)
Male	0	5	283 ± 30	2.12 ± 0.03	1.03 ± 0.10	8.56 ± 1.05	2.34 ± 0.15
	100	5	293 ± 35	2.08 ± 0.08	1.07 ± 0.11	9.48 ± 1.97	2.40 ± 0.23
	300	5	306 ± 23	2.12 ± 0.08	1.10 ± 0.07	9.76 ± 0.80	2.59 ± 0.11
	1,000	5	272 ± 22	2.00 ± 0.09	1.00 ± 0.11	8.64 ± 1.30	2.35 ± 0.32
Female	0	5	189 ± 8	1.96 ± 0.06	0.72 ± 0.04	5.85 ± 0.29	1.62 ± 0.15
	100	5	182 ± 14	1.88 ± 0.08	0.69 ± 0.06	5.63 ± 0.64	1.46 ± 0.17
	300	5	181 ± 24	1.90 ± 0.05	0.70 ± 0.07	5.75 ± 0.52	1.58 ± 0.16
	1,000	5	186 ± 6	1.88 ± 0.10	0.73 ± 0.07	6.42 ± 0.63	1.57 ± 0.06

Mean ± S.D.

Table 14-1. -continued Organ weight
---Administration period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Spleen (g)	Adrenals (mg)	Testes (g)	Ovaries (mg)	Thyroid (mg)
Male	0	5	0.53 ± 0.09	47 ± 6	2.79 ± 0.26		20 ± 3
	100	5	0.55 ± 0.10	45 ± 6	3.03 ± 0.19		17 ± 2
	300	5	0.60 ± 0.12	54 ± 7	2.98 ± 0.15		22 ± 5
	1,000	5	0.53 ± 0.09	48 ± 5	2.82 ± 0.20		20 ± 6
Female	0	5	0.46 ± 0.07	60 ± 8		80 ± 4	15 ± 4
	100	5	0.35 ± 0.04*	62 ± 8		64 ± 10**	15 ± 2
	300	5	0.36 ± 0.05*	64 ± 7		79 ± 5	14 ± 2
	1,000	5	0.43 ± 0.06	64 ± 10		73 ± 7	15 ± 4

Mean ± S.D.
Significantly different from control group; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$ (Dunnett)

Table 14-1. -continued Organ weight
---Administration period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Pituitary (mg)	Thymus (mg)	Epididymides (mg)	Mandibular gland (mg)
Male	0	5	8 ± 2	513 ± 101	625 ± 80	516 ± 68
	100	5	8 ± 1	484 ± 69	658 ± 39	532 ± 107
	300	5	10 ± 1	540 ± 81	654 ± 35	525 ± 34
	1,000	5	8 ± 3	483 ± 122	603 ± 62	500 ± 29
Female	0	5	12 ± 2	452 ± 85		369 ± 27
	100	5	10 ± 1	463 ± 35		353 ± 39
	300	5	9 ± 2	432 ± 101		370 ± 18
	1,000	5	10 ± 4	406 ± 63		377 ± 43

Mean ± S.D.

Table 14-2. Organ weight
---Recovery period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body weight (g)	Brain (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidneys (g)
Male	0	4	379 ± 30	2.16 ± 0.09	1.28 ± 0.07	11.09 ± 0.86	2.79 ± 0.15
	1,000	5	346 ± 20	2.11 ± 0.08	1.21 ± 0.11	10.02 ± 0.97	2.64 ± 0.18
Female	0	5	225 ± 9	1.99 ± 0.08	0.81 ± 0.04	6.31 ± 0.47	1.71 ± 0.04
	1,000	5	206 ± 14*	1.97 ± 0.10	0.81 ± 0.07	6.26 ± 0.96	1.70 ± 0.27

Mean ± S.D.
Significantly different from control group; *: $P \leq 0.05$ (Dunnett)

Table 14-2. -continued Organ weight
---Recovery period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Spleen (g)	Adrenals (mg)	Testes (g)	Ovaries (mg)	Thyroid (mg)
Male	0	4	0.66 ± 0.11	56 ± 2	3.37 ± 0.42		19 ± 4
	1,000	5	0.65 ± 0.15	51 ± 8	3.17 ± 0.11		20 ± 4
Female	0	5	0.50 ± 0.07	65 ± 4		75 ± 12	14 ± 1
	1,000	5	0.47 ± 0.14	66 ± 9		86 ± 13	14 ± 1

Mean ± S.D.

Table 14-2. -continued Organ weight
---Recovery period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Pituitary (mg)	Thymus (mg)	Epididymides (mg)	Mandibular gland (mg)
Male	0	4	11 ± 2	397 ± 11	964 ± 54	619 ± 38
	1,000	5	9 ± 2	484 ± 134	944 ± 35	589 ± 37
Female	0	5	13 ± 2	436 ± 66		448 ± 50
	1,000	5	13 ± 4	447 ± 90		409 ± 46

Mean ± S.D.

Table 15-1. Organ weight per body weight
---Administration period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body weight (g)	Brain (%)	Heart (%)	Liver (%)	Kidneys (%)
Male	0	5	283 ± 30	0.754 ± 0.073	0.366 ± 0.010	3.025 ± 0.108	0.831 ± 0.048
	100	5	293 ± 35	0.721 ± 0.112	0.366 ± 0.025	3.215 ± 0.323	0.824 ± 0.071
	300	5	306 ± 23	0.695 ± 0.053	0.360 ± 0.011	3.186 ± 0.079	0.849 ± 0.039
	1,000	5	272 ± 22	0.737 ± 0.040	0.365 ± 0.017	3.161 ± 0.244	0.861 ± 0.073
Female	0	5	189 ± 8	1.037 ± 0.059	0.381 ± 0.018	3.097 ± 0.093	0.855 ± 0.058
	100	5	182 ± 14	1.037 ± 0.087	0.378 ± 0.011	3.081 ± 0.139	0.798 ± 0.054
	300	5	181 ± 24	1.061 ± 0.149	0.389 ± 0.023	3.194 ± 0.265	0.878 ± 0.102
	1,000	5	186 ± 6	1.010 ± 0.064	0.395 ± 0.032	3.446 ± 0.252*	0.843 ± 0.022

Mean ± S.D.
Significantly different from control group; *: $P \leq 0.05$ (Dunnett)

Table 15-1. -continued Organ weight per body weight Exp. No. 9934 (115-213)
---Administration period---

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Spleen (%)	Adrenals (%)	Testes (%)	Ovaries (%)	Thyroid (%)
Male	0	5	0.188 ± 0.024	0.017 ± 0.001	0.998 ± 0.155		0.007 ± 0.001
	100	5	0.187 ± 0.015	0.016 ± 0.002	1.046 ± 0.118		0.006 ± 0.000
	300	5	0.195 ± 0.029	0.018 ± 0.001	0.977 ± 0.065		0.007 ± 0.002
	1,000	5	0.194 ± 0.027	0.018 ± 0.002	1.038 ± 0.073		0.007 ± 0.002
Female	0	5	0.240 ± 0.029	0.032 ± 0.004		0.042 ± 0.002	0.008 ± 0.002
	100	5	0.192 ± 0.007**	0.034 ± 0.004		0.035 ± 0.007	0.008 ± 0.001
	300	5	0.202 ± 0.024*	0.036 ± 0.006		0.044 ± 0.009	0.008 ± 0.002
	1,000	5	0.229 ± 0.023	0.034 ± 0.005		0.039 ± 0.003	0.008 ± 0.002

Mean ± S.D.
Significantly different from control group; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$ (Dunnett)

Table 15-1. -continued Organ weight per body weight
---Administration period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Pituitary (%)	Thymus (%)	Epididymides (%)	Mandibular gland (%)
Male	0	5	0.003 ± 0.001	0.180 ± 0.021	0.224 ± 0.040	0.182 ± 0.011
	100	5	0.003 ± 0.000	0.165 ± 0.014	0.227 ± 0.024	0.181 ± 0.020
	300	5	0.003 ± 0.000	0.177 ± 0.026	0.214 ± 0.014	0.172 ± 0.009
	1,000	5	0.003 ± 0.001	0.177 ± 0.038	0.222 ± 0.021	0.184 ± 0.014
Female	0	5	0.006 ± 0.001	0.239 ± 0.041		0.195 ± 0.011
	100	5	0.006 ± 0.001	0.255 ± 0.030		0.193 ± 0.009
	300	5	0.005 ± 0.001	0.237 ± 0.038		0.206 ± 0.023
	1,000	5	0.006 ± 0.002	0.219 ± 0.039		0.202 ± 0.019

Mean ± S.D.

Table 15-2. Organ weight per body weight
---Recovery period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body weight (g)	Brain (%)	Heart (%)	Liver (%)	Kidneys (%)
Male	0	4	379 ± 30	0.571 ± 0.035	0.338 ± 0.013	2.930 ± 0.111	0.739 ± 0.052
	1,000	5	346 ± 20	0.611 ± 0.029	0.352 ± 0.041	2.898 ± 0.193	0.766 ± 0.073
Female	0	5	225 ± 9	0.889 ± 0.074	0.359 ± 0.018	2.809 ± 0.167	0.761 ± 0.045
	1,000	5	206 ± 14*	0.958 ± 0.057	0.393 ± 0.024*	3.018 ± 0.280	0.823 ± 0.101

Mean ± S.D.
Significantly different from control group; *: $P \leq 0.05$ (Dunnett)

Table 15-2. -continued Organ weight per body weight Exp. No. 9934 (115-213)
---Recovery period---

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Spleen (%)	Adrenals (%)	Testes (%)	Ovaries (%)	Thyroid (%)
Male	0	4	0.174 ± 0.026	0.015 ± 0.001	0.888 ± 0.063		0.005 ± 0.001
	1,000	5	0.189 ± 0.038	0.015 ± 0.002	0.921 ± 0.078		0.006 ± 0.001
Female	0	5	0.225 ± 0.036	0.029 ± 0.001		0.034 ± 0.004	0.006 ± 0.000
	1,000	5	0.225 ± 0.054	0.032 ± 0.004		0.042 ± 0.005*	0.007 ± 0.000

Mean ± S.D.
Significantly different from control group; *: $P \leq 0.05$ (Dunnett)

Table 15-2. -continued Organ weight per body weight
---Recovery period---

Exp. No. 9934 (115-213)

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Pituitary (%)	Thymus (%)	Epididymides (%)	Mandibular gland (%)
Male	0	4	0.003 ± 0.001	0.105 ± 0.008	0.255 ± 0.012	0.164 ± 0.009
	1,000	5	0.003 ± 0.000	0.140 ± 0.041	0.274 ± 0.024	0.171 ± 0.015
Female	0	5	0.006 ± 0.001	0.194 ± 0.030		0.200 ± 0.023
	1,000	5	0.006 ± 0.002	0.215 ± 0.031		0.198 ± 0.014

Mean ± S.D.

Table 16-1. Summary of gross findings with statistical analysis (sacrificed, administration period) Exp. No. 9934 (115-213)

Dose level (mg/kg)		Male animals				Female animals			
No. of animals necropsied		0	100	300	1,000	0	100	300	1,000
Organ	Findings	5	5	5	5	5	5	5	5
RESPIRATORY SYSTEM									
lung	brown patch/zone	1	0	0	0	0	0	0	0
DIGESTIVE SYSTEM									
stomach	white patch/zone	0	1	0	0	0	0	0	0
liver	hepatodiaphragmatic nodule	0	0	0	0	0	0	1	0
	white patch/zone	0	0	0	1	0	0	0	0
URINARY SYSTEM									
kidney	cyst	0	0	1	0	0	1	0	0
	scarred	1	1	0	0	1	2	1	1
REPRODUCTIVE SYSTEM									
uterus	cyst	-	-	-	-	0	1	0	0
	dilated lumen	-	-	-	-	2	2	0	2
ENDOCRINE SYSTEM									
thyroid gland	nodule	0	0	0	0	0	1	0	0

Table 16-2. Summary of gross findings with statistical analysis (sacrificed, recovery period) Exp. No. 9934 (115-213)

Dose level (mg/kg)		Male animals		Female animals	
		0	1,000	0	1,000
No. of animals necropsied		4	5	5	5
Organ	Findings				
DIGESTIVE SYSTEM					
liver	adhesion with kidney	0	0	1	0
URINARY SYSTEM					
kidney	cyst	0	1	0	1
	scarred	1	0	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM					
uterus	dilated lumen	-	-	0	1

Table 17-1. Summary of histological findings with statistical analysis (sacrificed, administration period) Exp. No. 9934 (115-213)

Dose level (mg/kg)	Male animals				Female animals			
	0	100	300	1,000	0	100	300	1,000
No. of animals necropsied	5	5	5	5	5	5	5	5
Organ / Findings								
RESPIRATORY SYSTEM								
lung								
accumulation of foamy cells	3	-	-	2	3	-	-	2
bronchopneumonia	1	-	-	0	0	-	-	0
osseous metaplasia	1	-	-	0	0	-	-	0
trachea								
dilatation, gland	1	-	-	0	0	-	-	1
DIGESTIVE SYSTEM								
glandular stomach								
dilatation, gland	0	0	-	0	1	-	-	0
epidermal cyst	0	1	-	0	0	-	-	0
exocrine pancreas								
degeneration, acinar cell	1	-	-	0	0	-	-	0
liver								
fatty change, hepatocyte	1	1	0	0	3	2	2	2
necrosis, hepatocyte, focal	0	0	0	1	0	0	0	0
microgranuloma	5	4	5	4	5	4	4	4
hepatodiaphragmatic nodule	0	0	0	0	0	0	1	0
hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	0	0	3	5**	0	0	1	5**
URINARY SYSTEM								
kidney								
basophilic tubule	3	1	0	1	1	0	0	1
cyst	0	0	0	1	1	1	0	1
hyaline droplet	1	0	0	1	0	0	0	0
mineralization	1	0	0	1	1	0	0	2
fibrosis, focal	1	1	1	0	0	0	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM								
epididymis								
cellular infiltration,lymphocyte	1	-	-	1	-	-	-	-
prostate								
cell debris, lumen	1	-	-	0	-	-	-	-
cellular infiltration,lymphocyte	5	-	-	2	-	-	-	-
uterus								
cyst	-	-	-	-	0	1	-	0

Significantly different from control group; ** : P ≤ 0.01 (Fisher)

Table 17-1. -continued Summary of histological findings with statistical analysis (sacrificed, administration period) Exp. No. 9934 (115-213)

Dose level (mg/kg)	Male animals				Female animals			
	0	100	300	1,000	0	100	300	1,000
No. of animals necropsied	5	5	5	5	5	5	5	5
Organ / Findings								
REPRODUCTIVE SYSTEM								
uterus								
dilatation, lumen	-	-	-	-	2	1	-	2
vagina								
epidermal cyst	-	-	-	-	1	-	-	0
ENDOCRINE SYSTEM								
thyroid gland								
ectopic thymus	1	-	-	0	0	0	-	0
ultimobranchial remnant	2	-	-	0	1	0	-	3

Table 17-2. Summary of histological findings with statistical analysis (sacrificed, recovery period) Exp. No. 9934 (115-213)

Dose level (mg/kg)		Male animals 0	Male animals 1,000	Female animals 0	Female animals 1,000
No. of animals necropsied		4	5	5	5
Organ	Findings				
RESPIRATORY SYSTEM					
lung					
	accumulation of foamy cells	3	2	1	2
trachea					
	dilatation, gland	1	1	0	0
DIGESTIVE SYSTEM					
exocrine pancreas					
	degeneration, acinar cell	0	1	1	0
	cellular infiltration, mononuclear	0	0	1	0
	focus, hypertrophic, basophilic	0	0	1	0
cecum					
	cellular infiltration, mononuclear	1	0	0	0
liver					
	adhesion with kidney	0	0	1	0
	fatty change, hepatocyte	1	0	3	2
	microgranuloma	4	4	5	5
URINARY SYSTEM					
kidney					
	basophilic tubule	2	2	1	0
	cyst	0	1	1	1
	hyaline droplet	1	1	0	0
	mineralization	3	1	2	0
	fibrosis, focal	1	2	1	0
	hyperplasia, renal tubule	0	0	1	0
urinary bladder					
	cellular infiltration,lymphocyte	0	0	1	0
REPRODUCTIVE SYSTEM					
prostate					
	cellular infiltration,lymphocyte	3	2	-	-

Table 17-2. -continued Summary of histological findings with statistical analysis (sacrificed, recovery period) Exp. No. 9934 (115-213)

Dose level (mg/kg)	Male animals		Female animals	
	0	1,000	0	1,000
No. of animals necropsied	4	5	5	5
Organ / Findings				
REPRODUCTIVE SYSTEM				
uterus				
dilatation, lumen	-	-	0	1
ENDOCRINE SYSTEM				
pituitary gland				
cyst	0	1	0	0
thyroid gland				
ultimobranchial remnant	1	4	3	2
adrenal gland				
mineralization	0	0	1	0
SPECIAL SENSE SYSTEM				
eye				
dysplasia, retina	0	0	1	0
INTEGUMENTARY SYSTEM				
skin				
cellular infiltration, mononuclear	1	0	1	0