最終報告書

表　　題：ベンゾアントロンのラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験

試験番号：ＳＲ０７１６８

株式会社 化合物安全性研究所

目　次

頁

表紙 ---------- 1

目次 ---------- 5

要約 ---------- 12
緒言 ---------- 13
材料および方法 ---------- 13
成績 ---------- 26
考察 ---------- 30
参考資料 ---------- 31

Figures

1 Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 33
2 Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 34
3 Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 35
4 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 36

Tables

1 General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 37
2 General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 38
3 Detailed clinical observation, in the cage, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 39

4 Detailed clinical observation, on the hand, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 41

5 Detailed clinical observation, in the open-field, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 43

6 Detailed clinical observation, in the cage, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 45

7 Detailed clinical observation, on the hand, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 47

8 Detailed clinical observation, in the open-field, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 49

9 Functional observation of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 51

10 Functional observation of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 52

11 Grip strength and motor activity measurements of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 53

12 Grip strength and motor activity measurements of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 54

13 Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 55

14 Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 56

15 Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 57

16 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 58

17 Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 59

18 Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 61

19 Urinary findings of male rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of Benzanthrone (SR07168) ---------- 63

20 Urinary findings of female rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of Benzanthrone (SR07168) ---------- 64

21 Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 65

22 Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 67

23 Hematological findings of male rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of Benzanthrone (SR07168) ---------- 69

24 Hematological findings of female rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of Benzanthrone (SR07168) ---------- 70

25 Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 71

26 Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 73

27 Biochemical findings of male rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of Benzanthrone (SR07168) ---------- 75

28 Biochemical findings of female rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of Benzanthrone (SR07168) ---------- 76

29 Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 77

30 Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 78

31 Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 79

32 Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 81

33 Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of Benzanthrone (SR07168) ---------- 83

34 Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of Benzanthrone (SR07168) ---------- 84

35 Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 85

36 Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) ---------- 86

要　約

ベンゾアントロンの 0[対照、1(w/v)%メチルセルロース水溶液]、15、60、250 および 1000 mg/kg/day を 1 群雄雌各 5 匹の Crl:CD(SD)ラットに、28 日間反復経口投与して毒性発現の有無およびその概要を検討した。さらに、0 および 1000 mg/kg について 1 群雄雌各 5 匹の回復性試験群を設け、投与終了の翌日から 14 日間観察を継続し休薬による毒性の回復性を併せて検討し、以下の成績を得た。

1. 摂餌量では、最高用量(1000 mg/kg)群で雄に有意な低下、雌に一過性の有意な低下が認められた。
2. 血液学的検査では、中用量(60 mg/kg)以上の群の雄および最高用量群の雌でヘマトクリット値およびヘモグロビン濃度の有意な低値が認められた。最高用量群の雄では血小板数の有意な高値、雌では赤血球数の有意な低値が認められ、雌には網赤血球数の有意な高値も認められた。また、中用量群と最高用量群の雄では、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長が認められた。
3. 血液化学的検査では、中用量群および最高用量群の雌で総コレステロールの有意な高値、最高用量群の雄でグルコースの有意な低値、雌で総ビリルビンの有意な高値が認められた。
4. 器官重量では、高用量(250 mg/kg)群および最高用量群の雄、中用量群および最高用量群の雌で肝臓の絶対あるいは相対重量の有意な高値が認められた。
5. 病理組織学的検査では、高用量群および最高用量群の雄で、腎臓の軽度な近位尿細管上皮の硝子滴に発現頻度の上昇が認められた。
6. 投与期間終了時に認められた以上の変化には、回復性が認められた。
7. 一般状態、詳細な一般状態観察、機能検査、体重推移、尿検査および剖検所見には、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

以上のことから、本試験条件下におけるベンゾアントロンの無影響量(NOEL)は雄雌ともに 15 mg/kg/day と推察する。

緒　言

ベンゾアントロンの 0[対照、1(w/v)%メチルセルロース水溶液]、15、60、250 および 1000 mg/kg/day を 1 群雄雌各 5 匹の Crl:CD(SD)ラットに、28 日間反復経口投与して毒性発現の有無およびその概要を検討した。さらに、0 および 1000 mg/kg について 1 群雄雌各 5 匹の回復性試験群を設け、投与終了の翌日から 14 日間観察を継続し休薬による毒性の回復性を併せて検討した。

材料および方法

1. 被験物質

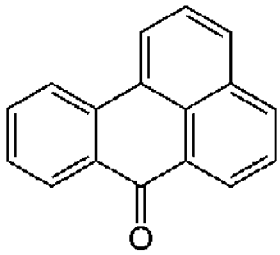
名称　　：ベンゾアントロン；Benzanthrone [1、2)]

別名　　：7H-ベンツ(d, e)アントラセン-7-オン [2)]；7H-BENZ(d, e)ANTHRACEN-7-ONE [2)]
7H-ベンツアントラセン-7-オン [2)]

CAS No.　　：82-05-3 [1、2)]

化審法官報公示整理番号：(4)-793 [1、2)]

示性式(構造式)　　：



分子式　　：$C_{17}H_{10}O$ [1、2)]

分子量　　：230.27 [2)]

物理化学的性質　　：外観　；固体 [1)]、粉末 [1)]、黄色 [1)]、黄色針状晶 [2)]
融点　；173.3 deg-C(Appendix 1-1)
熱トルエン溶状；澄明(Appendix 1-1)
蒸気圧；1.33(hPa、225℃) [2)]
濃縮性；無し～低い [2)]
LogPow；4.81 [2)]

純度　　：99.4%(GC、Appendix 1-1)
実験終了後に、使用した被験物質の純度に関する分析成績を入手し、被験物質の安定性について確認した(Appendix 1-2)。

不純物の名称およびその濃度：記載なし

入手量　：500 g(関連試験と共用)
安定性　：通常の取扱い条件においては安定[1)]。
保存条件　：容器は密栓して冷暗所に保管[1)]した(実測値 1～9℃)。
取扱上の注意　：火気や熱源などの着火源から遠ざけた[1)]。手袋、マスクおよび保護メガネを着用し、クリーンベンチ内で取り扱った。
サンプリング　：被験物質サンプルとして、約5 gを採取し、試験施設の資料保存室に保存した。
残余被験物質の処置：関連試験も含めすべての試験操作終了後、焼却処分するために、産業廃棄物として回収した。
有害性情報　：急性毒性 ラット 腹腔内 LD_{50} 1500 mg/kg[1、2)]、
マウス 腹腔内 LD_{50} 290 mg/kg[2)]
皮膚、目を刺激する[2)]。

2. 媒体

名称　：1(w/v)%メチルセルロース水溶液(1%MC)
調製方法　：メチルセルロース(メトローズ、SM-15、ロット番号 6105001、信越化学工業株式会社)を精秤し、精製水(日本薬局方精製水、ロット番号 712147、ヤクハン製薬株式会社) で1(w/v)%となるように溶解させた。
保存条件　：室温、気密
使用期限　：調製後15日

3. 投与液の調製および化学分析

(1) 投与液の調製

被験物質を精秤し、乳鉢に入れ、これに媒体を少量ずつ加えて徐々に懸濁液とした。メスシリンダーに移しいれた後に所定の濃度となるように媒体を添加してメスアップし、スターラーにて均一にした後、プラスチック容器に分注して投与液とした。

被験物質はドラフト内で取扱い、調製の際にはマスク、手袋等を着用し、吸入、眼、皮膚および衣類等との接触を避けた。調製液は、1日分を分注後、冷蔵保存(実測範囲 1～6℃)し、調製後8以内に投与に用いた。残余の投与液は、焼却処分するために、産業廃棄物として回収した。

調製日	調製濃度 (mg/mL)	被験物質秤量値 (g)	投与液調製量 (mL)
2008 年 8 月 25 日	1.5	0.2704	180
濃度確認実施	6	1.0802	180
	25	4.5005	180
	100	36.0021	360
2008 年 9 月 2 日	1.5	0.3601	240
	6	1.4402	240
	25	6.0005	240
	100	40.0002	400
2008 年 9 月 10 日	1.5	0.4202	280
	6	1.6804	280
	25	7.0006	280
	100	44.0013	440
2008 年 9 月 16 日	1.5	0.3602	240
濃度確認実施	6	1.4404	240
	25	6.0003	240
	100	40.0010	400

(2) 投与液の化学分析

投与開始前に、被験物質の均一性および安定性を確認した。

被験物質調製液について、1 および 100 mg/mL 投与液中における均一性および調製後の室温保存 24 時間および冷蔵保存 9 日間の安定性を確認した。その結果、変動係数はそれぞれ 2.7 および 1.3 と判定基準とした 5%以内であることから均一と判断され、残存率は室温保存 24 時間および冷蔵保存 9 日間でそれぞれ 101.0 および 100.0%、101.9 および 100.0%であり、この成績から、被験物質は調製液中で、室温保存 24 時間および冷蔵保存 9 日間安定であると判断した(Appendix 2-1 および 2-2)。

初回および最終回調製時のすべての投与液について、被験物質の濃度を分析した結果、1.5、6、25 および 100 mg/mL 調製液の含有率は、所定の濃度に対して初回調製時で 92.7、99.8、101.6 および 102.0%、最終回調製時で 101.3、95.5、99.2 および 102.0%であった。これらの投与液はいずれも規定範囲とした 90～110%の範囲内にあり、かつ変動係数も 0.0～4.0%で規定の 5%以下であったことから、調製液の濃度は適正と判断した(Appendix 2-3 および 2-4)。

(3) 濃度確認方法

標準物質として、被験物質を用いた。

調製は、以下の割合で行い、調製日を 0 日として起算した。

標準溶液：ベンゾアントロンの 0.020 g を正確に秤量し、50 mL 容のメスフラスコに採取した。テトラヒドロフランで定容して約 400 μg/mL 溶液を調製した(標準原液)。この液 0.5 mL を正確に 20 mL 容のメスフラスコに採取し、テトラヒドロフランで定容して約 10 μg/mL 溶液を調製した(標準溶液)。調製は 1 回、HPLC への注入は 3 回とした。標準溶液については調製後冷蔵庫で保存し、翌日までに使用した。

移動相およびオートサンプラ洗浄液の調製：テトラヒドロフラン 500 mL に蒸留水 500 mL を加え、十分に混合したものを移動相およびオートサンプラ洗浄液とした。調製後は室温で保存し、4 日以内に使用した。

洗浄用注入液の調製：テトラヒドロフランそのものを洗浄用注入液とした。

試料溶液：被験物質調製液の採取点数は、濃度確認試験および安定性試験については被験物質調製液の中層付近から 3 点とし、均一性試験については被験物質調製液の上、中、下層付近から各 3 点の計 9 点とした。なお、均一性試験の中層の濃度を安定性試験の調製時の分析結果とした。各被験物質調製液を採取し、被験物質の最終濃度が 10 μg/mL および媒体の割合が 10%以下となるようにテトラヒドロフランを加えた。試料溶液の調製は 1 点につき 1 回とした。

高速液体クロマトグラフ(HPLC)の構成および測定条件は以下とした。

高速液体クロマトグラフ(HPLC)

UV Detector	L-2400	株式会社 日立ハイテクノロジーズ
Pump	L-2130	株式会社 日立ハイテクノロジーズ
Column Oven	L-2300	株式会社 日立ハイテクノロジーズ
Autosampler	L-2200	株式会社 日立ハイテクノロジーズ
データ処理装置	Empower 2	日本ウォーターズ株式会社

測定条件

カラム	：CAPCELL PAK C18 UG80、5 μm、4.6 mm I.D.×250 mm、株式会社 資生堂
移動相	：テトラヒドロフラン：蒸留水（50：50）
オートサンプラ洗浄液	：テトラヒドロフラン：蒸留水（50：50）
洗浄用注入液	：テトラヒドロフラン
測定波長	：230 nm
カラム温度	：40℃
流量	：1 mL/min
注入量	：10 μL
オートサンプラ温度	：10℃
分析時間	：10 分

システム適合性試験：測定日ごとに標準溶液(10 μg/mL)を連続して 6 回注入した。ベンゾアントロンのピーク面積および保持時間について変動係数を求めた。変動係数が 2%以下の場合を適とし、測定毎の変動係数は 0.2～0.8%であり適と判定し測定を行った。

Empower 2 を用いて標準溶液のピーク面積と濃度から作成した検量線より、各試料溶液の測定濃度を求め、以下の式より調製液中の被験物質濃度、変動係数、含有率および残存率を算出した。

$$被験物質濃度(mg/mL) = \frac{測定濃度(\mu g/mL) \times 希釈係数}{1000}$$

$$変動係数(\%) = \frac{標準偏差}{平均値} \times 100$$

$$含有率(\%) = \frac{被験物質濃度平均値}{調製液の表示濃度} \times 100$$

$$残存率(\%) = \frac{保存後の被験物質濃度平均値}{調製時の被験物質濃度平均値} \times 100$$

4. 試験方法

(1) 試験系

試験には、日本チャールス・リバー株式会社 厚木飼育センター生産の SPF Crl:CD(SD)ラットを用いた。ラットは毒性試験等で通常用いられている動物種であり、当研究所での使用経験が豊富であることからこの系統を選定した。

雄雌各 37 匹(発注数 雄雌各 36 匹)を 2008 年 8 月 20 日に 4 週齢で購入した。受入時の動物の体重範囲は、雄で 78～94 g、雌で 68～87 g であった。

(2) 検疫および馴化

受入後、個々の動物について馴化 1 日(受入日)から、雄雌とも馴化 6 日までの 5 日間、一般状態観察を 1 日 1 回、さらに受入時および群分け時(投与開始前々日)に体重測定を実施した。検疫および馴化期間中に異常は認められなかった。

(3) 群分け

検疫および馴化期間終了後、異常の認められない健康な動物を雄雌各 35 匹選抜して、5 週齢で試験に供した。検疫および馴化期間最終日(投与開始前々日)の体重に基づいて、層化無作為抽出法により各群の平均体重が均一になるように群分けを行った。群分け時の動物の体重範囲は、雄で 125～145 g、雌で 105～129 g であり、平均体重(雄 134.3 g、雌 117.7 g)の±20%以内であった。選抜から外れた雄雌各 2 匹は試験から除外した。なお、選抜された動物について投与開始前日に一般状態に異常がないことを確認した。

なお、投与開始時の体重範囲は、雄で 142～165 g、雌で 118～148 g であり、平均体重(雄 153.9 g、雌 133.6 g)であった。

(4) 動物およびケージの識別

動物は、群分け前は受入時に油性フェルトペンで尾部に印を付け、群分け後は耳介に動物番号を入墨し、個体識別を行った。

飼育ケージは、群分け前は性別毎に色分けしたラベルに試験番号および受入時の動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。群分け後は性別毎に色分けしたラベルに試験番号、試験群および動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。

(5) 動物飼育

1) 飼育環境

動物は温度 22±3℃(実測範囲 21～25℃)、湿度 50±20%(実測範囲 43～58%)、換気回数 10～15 回／時間、照明時間 12 時間(8：00～20：00、人工照明)の動物飼育室(308 号室)で飼育した。

2) 飼育器材および飼育方法

ブラケット式金属製金網床ケージ(260W×380D×180H, mm)に、検疫および馴化期間中は雄雌別に 2 または 3 匹ずつ、群分け後は 1 匹ずつ収容した。ケージおよび給餌器は群分け時および投与 7 日、その後は 2 週に 1 回交換した。受皿は週 2 回洗浄滅菌済みのものと交換した。自動給水装置の水抜きは週 1 回実施した。動物飼育室内の清掃および清拭消毒は、1 日 1 回実施した。清拭消毒に際しては、塩素系消毒薬およびヨウ素系消毒薬を 1 週間単位で交互に使用した。

3) 飼料

オリエンタル酵母工業株式会社製、γ線照射固型飼料 CRF-1 を、金属製給餌器を用いて自由に摂取させた。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質あるいは微生物の有無を、使用したロット(080509)の飼料について分析した。汚染物質の分析は Eurofins Scientific 社が、微生物検査は飼料製造業者がそれぞれ行った。分析項目と許容値は株式会社 化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった(Appendix 3-1～3-2)。

4) 飲料水

札幌市水道水を、自動給水装置を用いて自由に摂取させた。ただし、尿検査時には給水器を使用した。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質の有無を、2008 年 7 月 1 日、2008 年 10 月 1 日および 2009 年 1 月 7 日に当該飼育室と同系統配管の最末端(306 号室)から試料を採取して分析した。分析は日本衛生株式会社が行った。分析項目と許容値は株式会社 化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった(Appendix 4-1～4-3)。

(6) 試験群の構成

試験群の構成と各群の動物番号を以下に示す。

試験群	投与量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	動物数(動物番号) 雄	動物数(動物番号) 雌
＜毒性試験群＞				
対照群	0	0	5 (101～105)	5 (151～155)
低用量群	15	1.5	5 (201～205)	5 (251～255)
中用量群	60	6	5 (301～305)	5 (351～355)
高用量群	250	25	5 (401～405)	5 (451～455)
最高用量群	1000	100	5 (501～505)	5 (551～555)
＜回復性試験群＞				
対照群	0	0	5 (106～110)	5 (156～160)
最高用量群	1000	100	5 (506～510)	5 (556～560)

対照群には、他の群と同様の方法で媒体のみを投与した。

(7) 被験物質の投与

1) 投与量の設定

1 群につき雄雌各 3 匹の SD 系ラット[Crl:CD(SD)]に、1(w/v)%メチルセルロース水溶液(1%MC)に分散させた被験物質の 0(対照)、60、250 および 1000 mg/kg を 14 日間反復経口投与した予備試験[3)]の結果、60 mg/kg 群の雄ならびに 250 および 1000 mg/kg 群の雄雌に肝臓の絶対あるいは相対重量の有意な高値が認められ、1000 mg/kg 群の雄では、白血球数の有意な高値および血小板数の有意な低値ならびに脾臓の絶対および相対重量の有意な高値も認められた。このことから、28 日間反復経口投与毒性試験では、予備試験と同様に 60、250 および 1000 mg/kg/day を設定し、さらに、投与期間の延長を考慮して 15 mg/kg/day を設定した。なお、対照群および 1000 mg/kg/day の 2 用量については 28 日間投与後 14 日間休薬による回復性を検討する群を設定した。

2) 投与

被験物質がヒトに経口的に暴露される可能性を考慮し、OECD 試験法ガイドライン(407)に従って、1 日 1 回 28 日間、9：00～12：00、尿検査時は 11：30～12：00 の間にディスポーザブル胃ゾンデおよびディスポーザブルシリンジを用いて強制的に胃内に経口投与した。

投与容量は 10 mL/kg とし、各個体の投与液量は投与日に最も近い測定日の体重に基づいて算出した。

(8) 観察、測定および検査項目

1) 一般状態観察

全例について個々の動物の生死、外観、行動等について、投与開始日を投与1日、投与28日の翌日を回復1日として起算し、投与1日から剖検日(投与28日あるいは回復14日の翌日)まで午前(投与前)および午後の1日2回、剖検日は午前中に1回観察した。

2) 詳細な一般状態観察

全例について、投与開始前ならびに投与7、14、21および28日、回復7および14日に、詳細な一般状態観察を行った。観察項目は、ケージ外から体位･姿勢、呼吸状態、振戦･痙攣、常同行動(回転・旋回)、異常行動(自咬)について、ケージから取り出す時に取り出し易さ、取扱い易さ、筋収縮性、立毛、被毛の状態、皮膚、眼･眼球および粘膜の外観、瞳孔径、流涙、流涎、その他分泌物の有無について、オープンフィールド内で歩行、運動協調性、環境刺激に対する反応、探索行動(臭嗅ぎ・立上り)、排泄状態(排尿・排糞)、常同行動(身づくろい･くびふり)、異常行動(後ずさり・異常発声)、攻撃性について、それぞれあらかじめ定めたスコアリング法を用いてスコアを記録した。

3) 機能検査

全例について、投与4週および回復2週に、機能検査および以下の測定を行った。検査台上で刺激に対する感覚運動反応(視覚刺激、触覚刺激、聴覚刺激、痛覚刺激、固有受容器刺激、空中正向反射)についてあらかじめ定めたスコアリング法を用いて観察し、そのスコアを記録した。また、握力および自発運動量を測定した。握力はCPUゲージ(アイコーエンジニアリング株式会社)を用いて前肢および後肢について各3回測定し、1g単位で記録した。自発運動量は自発運動量測定装置(スーパーメックスおよびCompAct、室町機械株式会社)を用いて、上記に引き続き、10分間隔で1時間測定した。

4) 体重測定

全例について、投与1、4、7、10、14、21および28日の投与前、回復7および14日ならびに剖検日に電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて測定し、1g単位で記録した。

以下の式により体重増加量および体重増加率を算出した。

投与期間

体重増加量(g)＝ 投与28日体重(g)－投与1日体重(g)

$$体重増加率(\%) = \frac{体重増加量(g)}{投与1日体重(g)} \times 100$$

回復期間

体重増加量(g)＝ 回復14日体重(g)－投与28日体重(g)

$$体重増加率(\%) = \frac{体重増加量(g)}{投与28日体重(g)} \times 100$$

5) 摂餌量測定

全例について、投与 1、4、7、10、14、21 および 28 日の投与前、回復 7 および 14 日に、電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて測定し、1 g 単位で記録した。投与開始前日に適当量を測定後ケージ毎に給与し、その後は測定日に残量および給与量を測定した。ただし、剖検前日は残量のみを測定した。以下の式により摂餌量(g/rat/day)を算出した。

$$\text{摂餌量(g/rat/day)} = \frac{\text{給与量(g/rat)} - \text{残量(g/rat)}}{\text{測定日間の日数(day)}}$$

6)尿検査

全例について投与 4 週(投与 22～23 日)および回復 2 週(回復 9～10 日)に、非絶食下でラット用代謝ケージ(KN-646、B-1 型、夏目製作所)を用いて採尿し、投与直後から約 3 時間の蓄尿で①～⑧を、また約 21 時間の蓄尿で⑨および⑩を実施し、採取した尿は検査終了後廃棄した。

検査項目および検査方法：

①pH	試験紙法(ﾏﾙﾃｨｽﾃｨｯｸｽ、ﾊﾞｲｴﾙ ﾒﾃﾞｨｶﾙ)
②蛋白(Protein)	試験紙法(ﾏﾙﾃｨｽﾃｨｯｸｽ、ﾊﾞｲｴﾙ ﾒﾃﾞｨｶﾙ)
③糖　(Glucose)	試験紙法(ﾏﾙﾃｨｽﾃｨｯｸｽ、ﾊﾞｲｴﾙ ﾒﾃﾞｨｶﾙ)
④ケトン体(Ketone body)	試験紙法(ﾏﾙﾃｨｽﾃｨｯｸｽ、ﾊﾞｲｴﾙ ﾒﾃﾞｨｶﾙ)
⑤ウロビリノーゲン(Urobilinogen)	試験紙法(ﾏﾙﾃｨｽﾃｨｯｸｽ、ﾊﾞｲｴﾙ ﾒﾃﾞｨｶﾙ)
⑥ビリルビン(Bilirubin)	試験紙法(ﾏﾙﾃｨｽﾃｨｯｸｽ、ﾊﾞｲｴﾙ ﾒﾃﾞｨｶﾙ)
⑦潜血反応(Occult blood)	試験紙法(ﾏﾙﾃｨｽﾃｨｯｸｽ、ﾊﾞｲｴﾙ ﾒﾃﾞｨｶﾙ)
⑧色調(Color)	肉眼観察
⑨尿量(Urine Volume)	容量測定
⑩比重(Specific gravity)	屈折計法(尿比重屈折計ﾕﾘｺﾝ-S、ｱﾀｺﾞ)

7)血液学的検査

全例について剖検時に16～22時間の絶食下でラットをエーテル麻酔し、腹部大動脈より採血した。①～⑩についてはEDTA･2K(ベノジェクトⅡ真空採血管、テルモ株式会社)で処理した血液約1 mLを用い、⑪、⑫については3.8%クエン酸ナトリウムで処理した血液約1～2 mLを3500回転/分で10分間遠心分離して得られた血漿を用いた。得られた血液および血漿は検査終了後廃棄した。

検査項目および検査方法：

①赤血球数(RBC)	電気抵抗法(自動血球計数装置F-820、ｼｽﾒｯｸｽ)
②ヘマトクリット値(Ht)	電気抵抗法(自動血球計数装置F-820、ｼｽﾒｯｸｽ)
③ヘモグロビン濃度(Hb)	シアンメトヘモグロビン法 (自動血球計数装置F-820、ｼｽﾒｯｸｽ)
④平均赤血球容積(MCV)	RBC, Ht値より算出 (自動血球計数装置F-820、ｼｽﾒｯｸｽ)
⑤平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)	RBC, Hb値より算出 (自動血球計数装置F-820、ｼｽﾒｯｸｽ)
⑥平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)	Ht, Hb値より算出 (自動血球計数装置F-820、ｼｽﾒｯｸｽ)
⑦網赤血球数(Reticulocyte)	Brecher法(鏡検)
⑧血小板数(Platelet)	電気抵抗法(自動血球計数装置F-820、ｼｽﾒｯｸｽ)
⑨白血球数(WBC)	電気抵抗法(自動血球計数装置F-820、ｼｽﾒｯｸｽ)
⑩白血球百分比 (Differential count of WBC)	May-Grünwald-Giemsa染色(鏡検)
⑪プロトロンビン時間(PT)	トロンボプラスチン法 (血液凝固自動測定装置KC4ﾃﾞﾙﾀ、ﾄﾘﾆﾃｨ･ﾊﾞｲｵﾃｯｸ)
⑫活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	エラジン酸法 (血液凝固自動測定装置KC4ﾃﾞﾙﾀ、ﾄﾘﾆﾃｨ･ﾊﾞｲｵﾃｯｸ)

8)血液化学的検査

全例について剖検時に16～22時間絶食させたラットをエーテル麻酔し、腹部大動脈より採血した。検査項目のうち①および⑤については血液1 mLあたりヘパリンナトリウム(ヘパリンナトリウム注N「味の素」、1000単位/mL、味の素株式会社)約20単位で処理後、3500回転/分で10分間の遠心分離で得られた血漿を用いて検査した。他の項目については分離剤入り試験管(セパクリーン、栄研器材株式会社)に血液を採取し、3500回転/分で10分間の遠心分離で得られた血清を用いて検査した。得られた血漿および血清は検査終了後、-20℃以下で凍結保存し、最終報告書提出前に廃棄した。

検査項目および検査方法：

①AST	JSCC法(自動分析装置7080形、日立ﾊｲﾃｸﾉﾛｼﾞｰｽﾞ)
②ALT	JSCC法(自動分析装置7080形、日立ﾊｲﾃｸﾉﾛｼﾞｰｽﾞ)
③アルカリホスファターゼ(ALP)	JSCC法(自動分析装置7080形、日立ﾊｲﾃｸﾉﾛｼﾞｰｽﾞ)
④γ-GTP	L-γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド基質法(自動分析装置7080形、日立ﾊｲﾃｸﾉﾛｼﾞｰｽﾞ)
⑤グルコース(Glucose)	ヘキソキナーゼ法(自動分析装置7080形、日立ﾊｲﾃｸﾉﾛｼﾞｰｽﾞ)
⑥総コレステロール(T-Cho)	酵素法(自動分析装置7080形、日立ﾊｲﾃｸﾉﾛｼﾞｰｽﾞ)
⑦トリグリセリド(TG)	遊離グリセロール消去法 (自動分析装置7080形、日立ﾊｲﾃｸﾉﾛｼﾞｰｽﾞ)
⑧総ビリルビン(T-Bil)	アゾビリルビン法(自動分析装置7080形、日立ﾊｲﾃｸﾉﾛｼﾞｰｽﾞ)
⑨尿素窒素(UN)	ウレアーゼ･GLDH法 (自動分析装置7080形、日立ﾊｲﾃｸﾉﾛｼﾞｰｽﾞ)
⑩クレアチニン(Crea)	Jaffé法(自動分析装置7080形、日立ﾊｲﾃｸﾉﾛｼﾞｰｽﾞ)
⑪ナトリウム(Na)	イオン選択電極(ISE)法 (自動分析装置7080形、日立ﾊｲﾃｸﾉﾛｼﾞｰｽﾞ)
⑫カリウム(K)	イオン選択電極(ISE)法 (自動分析装置7080形、日立ﾊｲﾃｸﾉﾛｼﾞｰｽﾞ)
⑬クロール(Cl)	イオン選択電極(ISE)法 (自動分析装置7080形、日立ﾊｲﾃｸﾉﾛｼﾞｰｽﾞ)
⑭カルシウム(Ca)	OCPC法(自動分析装置7080形、日立ﾊｲﾃｸﾉﾛｼﾞｰｽﾞ)
⑮無機リン (IP)	Fiske-Subba Row法 (自動分析装置7080形、日立ﾊｲﾃｸﾉﾛｼﾞｰｽﾞ)
⑯総蛋白(TP)	ビウレット法(自動分析装置7080形、日立ﾊｲﾃｸﾉﾛｼﾞｰｽﾞ)
⑰蛋白分画 (Protein fraction)	セルロースアセテート膜電気泳動法 (自動電気泳動装置AES320、三島オリンパス)
⑱A/G比(A/G ratio)	蛋白分画より算出
⑲アルブミン(Albumin)	総蛋白と蛋白分画より算出

9) 剖検

全例について、投与 28 日の翌日あるいは回復 14 日の翌日に剖検した。体外表を観察し、エーテル麻酔下で採血後、放血により安楽死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。また、以下の器官・組織を 10%中性緩衝ホルマリン液に固定・保存した。なお、眼球およびハーダー腺はデビッドソン液で固定・保存し、精巣および精巣上体はブアン液で固定、70%エタノールに保存した。肺については固定液を注入後浸漬固定とした。左右のある器官については、原則として左右とも固定・保存した。

器官・組織名：脳(大脳、小脳および延髄)、下垂体、脊髄、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、心臓、舌、食道、胃、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸(パイエル板を含む)、盲腸、結腸、直腸、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢(凝固腺含む)、卵巣、子宮、膣、眼球、ハーダー腺、大腿骨(骨髄含む、右)および坐骨神経。

他に、肉眼的異常部位を正常組織との境界部を含めて各 1 例の頸部(左)の皮膚(No. 301)および子宮の角部(右、No. 255)を採取した。

10) 器官重量測定

全例について、剖検時に電子式上皿天秤(ER-180A、株式会社 エー・アンド・デイ)を用いて以下の器官について重量を測定した。なお、左右のある器官については、左右合わせて測定した。

器官名：脳、下垂体、甲状腺、副腎、脾臓、心臓、肝臓、腎臓、胸腺、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢(凝固腺含む)、卵巣、子宮

以下の式により相対重量を算出した。

$$相対重量(\%) = \frac{絶対重量(g)}{剖検日体重(g)} \times 100$$

11) 病理組織学的検査

剖検時に固定・保存した全例の全器官・組織についてパラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、対照群および 1000 mg/kg 投与群(最高用量群)の全例について鏡検した。剖検時に認められた肉眼所見部位[各 1 例の頸部(左)の皮膚(No. 301)および子宮の角部(右、No. 255)]についても鏡検した。

鏡検の結果、被験物質投与の影響と考えられる変化のみられた腎臓については、その他の投与群の動物についても雄雌全例の鏡検を行った。また、雄の腎臓について、各群 1 例で抗 α_{2u}-グロブリン抗体による免疫組織学的染色を実施し、いずれも陽性反応が認められることを確認した。

5. 統計学的方法

投与期間中は回復群の動物を合わせて集計した。

握力、自発運動量、体重、体重増加量および増加率、摂餌量、尿量、血液学的検査、血液化学的検査、器官の絶対重量および相対重量の成績について平均値および標準偏差を算出し、Bartlett の検定法により等分散性を解析した。等分散($p>0.05$)の場合は一元配置分散分析法で解析し、不等分散($p\leqq0.05$)の場合は Kruskal-Wallis の検定法で解析した。一元配置分散分析の結果、有意差がみられた場合($p\leqq0.10$)は Dunnett の検定法を用いて対照群との比較を行った。Kruskal-Wallis 法の解析の結果、有意差がみられた場合($p\leqq0.10$)は Mann-Whitney の U-検定法を用い対照群との比較を行った。

詳細な一般状態観察および機能検査の観察項目、尿検査の定性的項目および尿比重の成績について Kruskal-Wallis の検定法で解析し、有意差がみられた場合($p\leqq0.10$)は Mann-Whitney の U-検定法を用いて対照群との比較を行った。

対照群との比較検定については、有意水準を 5%とした。なお、統計学的方法に関する表示方法を INDIVIDUAL DATA の冒頭に示す。

成　績

1. 一般状態

一般状態の成績をTable 1および2、INDIVIDUAL DATA 1-1-1～1-2-5に示す。

[投与期間]

対照群および低用量(15 mg/kg)群では、雄雌ともに異常は認められなかった。

中用量(60 mg/kg)群では、雄1例(No. 301)に頸部の外傷が認められたが、被験物質投与に関連する変化ではないと推察された。雌には異常は認められなかった。

高用量(250 mg/kg)および最高用量(1000 mg/kg)群では、雄雌ともに異常は認められなかった。

[回復期間]

対照群および最高用量群の雄雌ともに異常は認められなかった。

2. 詳細な一般状態観察

詳細な一般状態観察の成績をTable 3～8、INDIVIDUAL DATA 2-1-1～4-14-2に示す。

[投与期間]

対照群および各投与群(低・中・高および最高用量群)の雄雌ともにいずれの検査時にも各観察項目に対照群と比較して有意な差は認められず、鎮静、興奮あるいは行動異常等の神経行動学的な異常は認められなかった。

[回復期間]

最高用量群の雄雌ともにいずれの検査時にも各観察項目に対照群と比較して有意な差は認められず、鎮静、興奮あるいは行動異常等の神経行動学的な異常は認められなかった。

3. 機能検査

機能検査の成績をTable 9～12、INDIVIDUAL DATA 5-1-1～6-4-2に示す。

[投与4週]

各機能検査では、各投与群の雄雌ともに対照群と比較して有意な差は認められなかった。

握力および自発運動量にも、各投与群群の雄雌ともに有意な差は認められなかった。

[回復2週]

最高用量群の雄雌ともに各機能検査、握力および自発運度量のいずれにも対照群と比較して有意な差は認められなかった。

4. 体重推移

体重推移をFigure 1および2、Table 13および14、INDIVIDUAL DATA 7-1-1～7-2-5に示す。

[投与期間]

各投与群の雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

[回復期間]

最高用量群の雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

5. 摂餌量

摂餌量をFigure 3および4、Table 15および16、INDIVIDUAL DATA 8-1-1～8-2-5に示す。

[投与期間]

低・中・高用量群では、雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

最高用量群では、雄雌ともに投与4日に有意な低値が認められ、雄では投与14および21日にも有意な低値が認められた。

[回復期間]

最高用量群の雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

6. 尿検査

尿検査の成績をTable 17～20、INDIVIDUAL DATA 9-1-1～9-4-2に示す。

[投与4週]

各投与群の雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

[回復2週]

最高用量群の雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

7. 血液学的検査

血液学的検査の成績をTable 21～24、INDIVIDUAL DATA 10-1-1～10-4-4に示す。

[投与期間終了時]

低用量群では、雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

中用量群では、雄でヘマトクリット値およびヘモグロビン濃度の有意な低値ならびにプロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長が認められた。雌には有意な変化は認められなかった。

高用量群では、雄でヘマトクリット値およびヘモグロビン濃度の有意な低値が認められた。雌には有意な変化は認められなかった。

最高用量群では、雄雌でヘマトクリット値およびヘモグロビン濃度の有意な低値が認められ、雌では赤血球数の有意な低値も認められた。また、雄で血小板数の有意な高値ならびにプロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長、雌で網赤血球数の有意

な高値が認められた。

[回復期間終了時]

最高用量群では、雄で活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な遅延および白血球百分比で好酸球比率の有意な低値、雌で平均赤血球ヘモグロビン量の有意な低値および血小板数の有意な高値が認められた。

8. 血液化学的検査

血液化学的検査の成績を Table 25～28、INDIVIDUAL DATA 11-1-1～11-4-4 に示す。

[投与期間終了時]

低用量群では、雌でグルコースに対照群と比較して有意な低値が認められた。雄には有意な変化は認められなかった。

中用量群では、雌でグルコースに有意な低値、総コレステロールに有意な高値が認められた。雄には有意な変化は認められなかった。

高用量群では、雌でグルコースに有意な低値が認められた。雄には有意な変化は認められなかった。

最高用量群では、雄でグルコースの有意な低値、雌でアルブミンおよびアルブミン分画比、A/G 比、総ビリルビンならびに総コレステロールの有意な高値が認められた。

[回復期間終了時]

最高用量群では、雄で総蛋白に対照群と比較して有意な高値が認められたが、投与終了時には認められていない変化であった。雌には有意な変化は認められなかった。

9. 剖検

剖検所見を Table 29 および 30、INDIVIDUAL DATA 12-1-1～12-4-2 に示す。

[投与期間終了時]

対照群では、雄雌ともに異常所見は認められなかった。

低用量群では、雌 1 例(No. 255)に右子宮角部の嚢胞が認められた。雄には異常所見は認められなかった。

中用量群では、雄 1 例(No. 301)で頸部左皮膚に外傷が認められた。雌には異常所見は認められなかった。

高用量群では、雄雌ともに異常所見は認められなかった。

最高用量群では、雄 1 例(No. 503)に左甲状腺の白色腫瘤および右精巣上体の尾部黄白色斑が認められた。雌には異常所見は認められなかった。

[回復期間終了時]

対照群および最高用量群の雄雌ともに異常所見は認められなかった。

10. 器官重量

器官重量の成績をTable 31～34、INDIVIDUAL DATA 13-1-1～13-4-4に示す。

[投与期間終了時]

低用量群では、雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

中用量群では、雌で肝臓の相対重量に有意な高値が認められた。雄には有意な変化は認められなかった。

高用量群では、雄で肝臓の絶対および相対重量に有意な高値が認められた。雌では、胸腺の絶対および相対重量に有意な低値が認められたが、用量依存的な変化ではなかった。

最高用量群では、肝臓に雌の絶対重量および雄雌の相対重量に有意な高値が認められた。

[回復期間終了時]

最高用量群では、雄で脳および下垂体の相対重量に対照群と比較して有意な高値が認められた。これらの変化は、投与終了時には認められていないことから、毒性学的な意義はないと判断した。雌には有意な変化は認められなかった。

11. 病理組織学的検査

病理組織学的所見をTable 35および36、INDIVIDUAL DATA 14-1-1～14-4-2に示す。

[投与期間終了時]

腎臓：対照群および低・中用量群では、雄で軽度な近位尿細管上皮の硝子滴が各1例、また、軽度な尿細管上皮の再生が各2例に認められた。雌では軽度な尿細管上皮の再生が対照群に1例、低用量群に2例に認められ、中用量群には認められなかった。

高用量群では、雄で軽度な近位尿細管上皮の硝子滴が3例、軽度な尿細管上皮の再生が2例に認められた。雌では異常所見は認められなかった。

最高用量群では、雄で軽度な近位尿細管上皮の硝子滴が5例(全例)、軽度な尿細管上皮の再生が3例に認められた。雌では異常所見は認められなかった。

なお、これらの近位尿細管上皮の硝子滴については、いずれもα_{2u}-グロブリン抗体の陽性反応が認められた。

その他の器官・組織：対照群および最高用量群の雄雌とも例数やグレードが正常範囲を逸脱する変化は認められなかった。

[回復期間終了時]

腎臓：対照群では、雄雌ともに異常所見は認められなかった。

最高用量群では、雄で軽度な近位尿細管上皮の硝子滴および軽度な尿細管上皮の再生が各1例に認められた。雌では異常所見は認められなかった。

その他の器官・組織：対照群および最高用量群の雄雌とも例数やグレードが正常範囲を逸脱する変化は認められなかった。

考　察

ベンゾアントロンの 0[対照、1(w/v)%メチルセルロース水溶液]、15、60、250 および 1000 mg/kg/day を 1 群雄雌各 5 匹の Crl:CD(SD)ラットに、28 日間反復経口投与して毒性発現の有無およびその概要を検討した。さらに、0 および 1000 mg/kg について 1 群雄雌各 5 匹の回復性試験群を設け、投与終了の翌日から 14 日間観察を継続し休薬による毒性の回復性を併せて検討した。

摂餌量では、最高用量群で雄に有意な低下、雌で一過性の有意な低下が認められた。この摂餌量の低下は、被験物質投与に関連した変化と考えられるが、体重推移に明らかな変化が認められていないことから、ごく軽度な影響と推察される。

血液学的検査では、中用量以上の群の雄および最高用量群の雌でヘマトクリット値およびヘモグロビン濃度の有意な低値が認められた。最高用量群の雄で血小板数の有意な高値、雌で赤血球数の有意な低値が認められ、雌には網赤血球数の有意な高値も認められた。また、中用量群と最高用量群の雄では、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長も認められていることから、これらの変化は肝機能に関連した変化である可能性が推察される。

血液化学的検査では、最高用量群の雄にグルコースの有意な低値が認められ、中用量群および最高用量群の雌では総コレステロールの有意な高値、また、最高用量群の雌に総ビリルビンの有意な高値が認められている。これらは肝機能あるいは肝・胆道系の指標とされる項目であることから、肝機能に対する被験物質投与の何らかの関連が考えられる。一方、雌の低用量、中用量および高用量群に認められているグルコースの低値については、最高用量群に統計学的な有意差が認められていないことから、被験物質投与に関連した変化ではないと推察された。

なお、高用量群では、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間ならびに総コレステロールに有意な変化は認められていないが、いずれも対照群と比較すると中用量および最高用量群と同様の傾向を示す値を示しており、被験物質投与の影響下にあるものと推察された。

肝臓では、器官重量の増加が高用量群および最高用量群の雄、中用量群および最高用量群の雌に認められ、血液学的検査および血液化学的検査に認められている変化との関連性から被験物質投与による影響と考えられた。しかし、病理組織学的所見では、肝臓には被験物質投与に関連した明らかなが変化は認められていないことから、一連の変化は被験物質投与による肝機能に対する影響に基づくものと推察される。

病理組織学的検査では、雄の腎臓に α_{2u}-グロブリン抗体に陽性を示す軽度な近位尿細管上皮の硝子滴が認められ、高用量以上の群に発現頻度の上昇が認められていることから、この変化は被験物質投与に関連した変化と考えられた。

投与期間終了時に認められた以上の変化は、回復期間終了時には消失するかあるいは軽減が認められ、いずれも回復性を示すものと推察された。

剖検所見では、低用量群の雌１例に右子宮角部の嚢胞、中用量群の雄１例に頸部左皮膚の外傷が認められ、また、最高用量群の雄１例に左甲状腺の白色腫瘤および右精巣上体の尾部黄白色斑が認められたが、これらの変化はいずれも１例のみの変化であり、被験物質投与との関連性はないと判断した。

なお、一般状態、詳細な一般状態観察、機能検査、体重推移および尿検査には、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

以上のように、被験物質投与に関連した変化として、中用量(60 mg/kg)以上の群で雄にヘマトクリット値およびヘモグロビン濃度の有意な低値ならびにプロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長、雌で総コレステロールの有意な高値および肝臓に相対重量の有意な高値が認められた。これらの変化に加え、高用量(250 mg/kg)あるいは最高用量(1000 mg/kg)群では、血液化学的検査における肝機能関連の項目(総コレステロール、総ビリルビン等)の有意差、雄の腎臓の軽度な近位尿細管上皮の硝子滴、摂餌量の低下等が認められた。

したがって、本試験条件下におけるベンゾアントロンの無影響量(NOEL)および無毒性量(NOAEL)は雄雌ともに 15 mg/kg/day と推察する。

参考資料

1) 製品安全データシート．東京化成工業株式会社．(2006)

2) 個別物質全項目表示．神奈川県環境科学センター 情報交流部．(2007)

3) ベンゾアントロンのラットにおける 14 日間反復経口投与毒性予備試験（ＳＲ０７１６８Ｐ）最終報告書．株式会社 化合物安全性研究所．(2008)

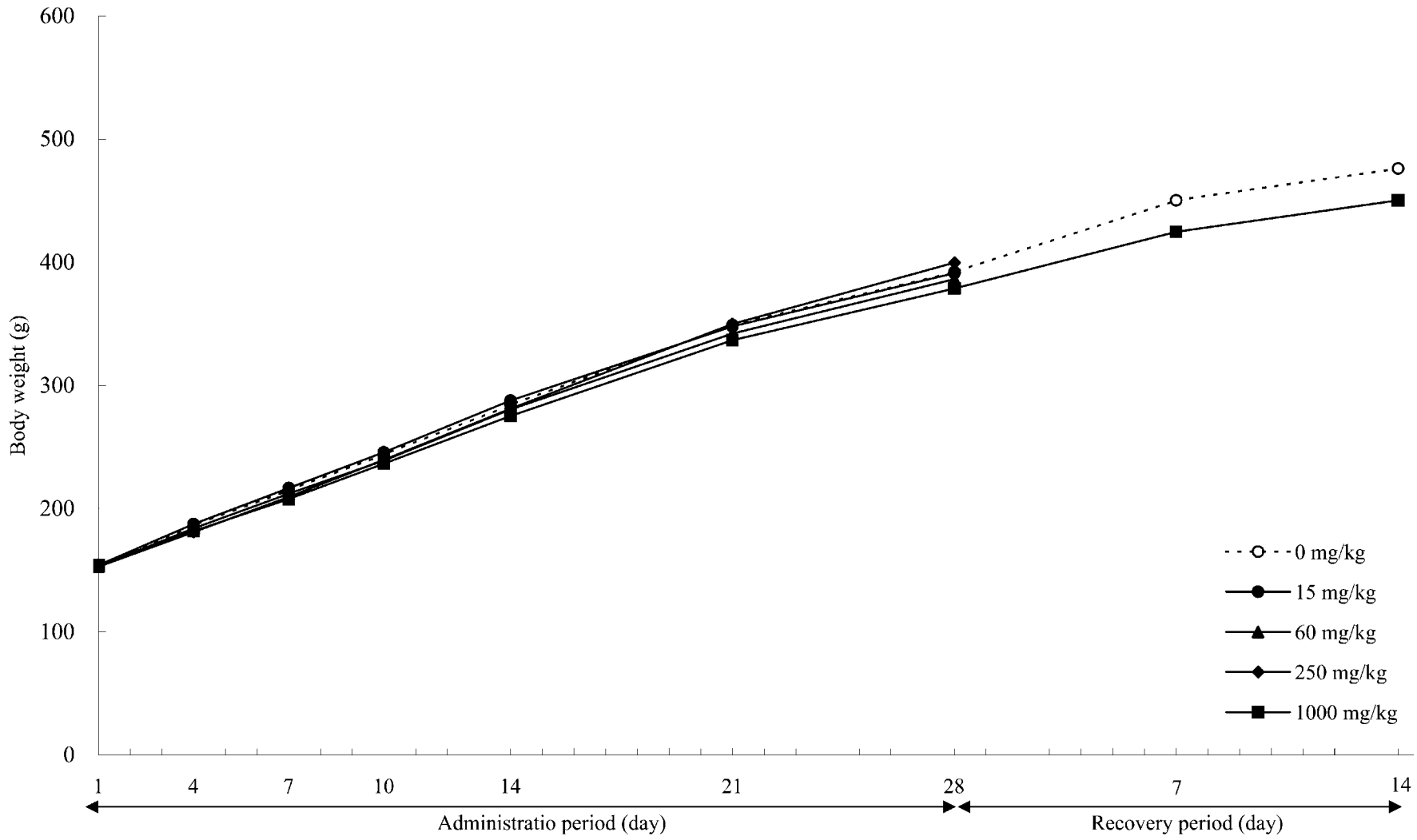


Figure 1 Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168)

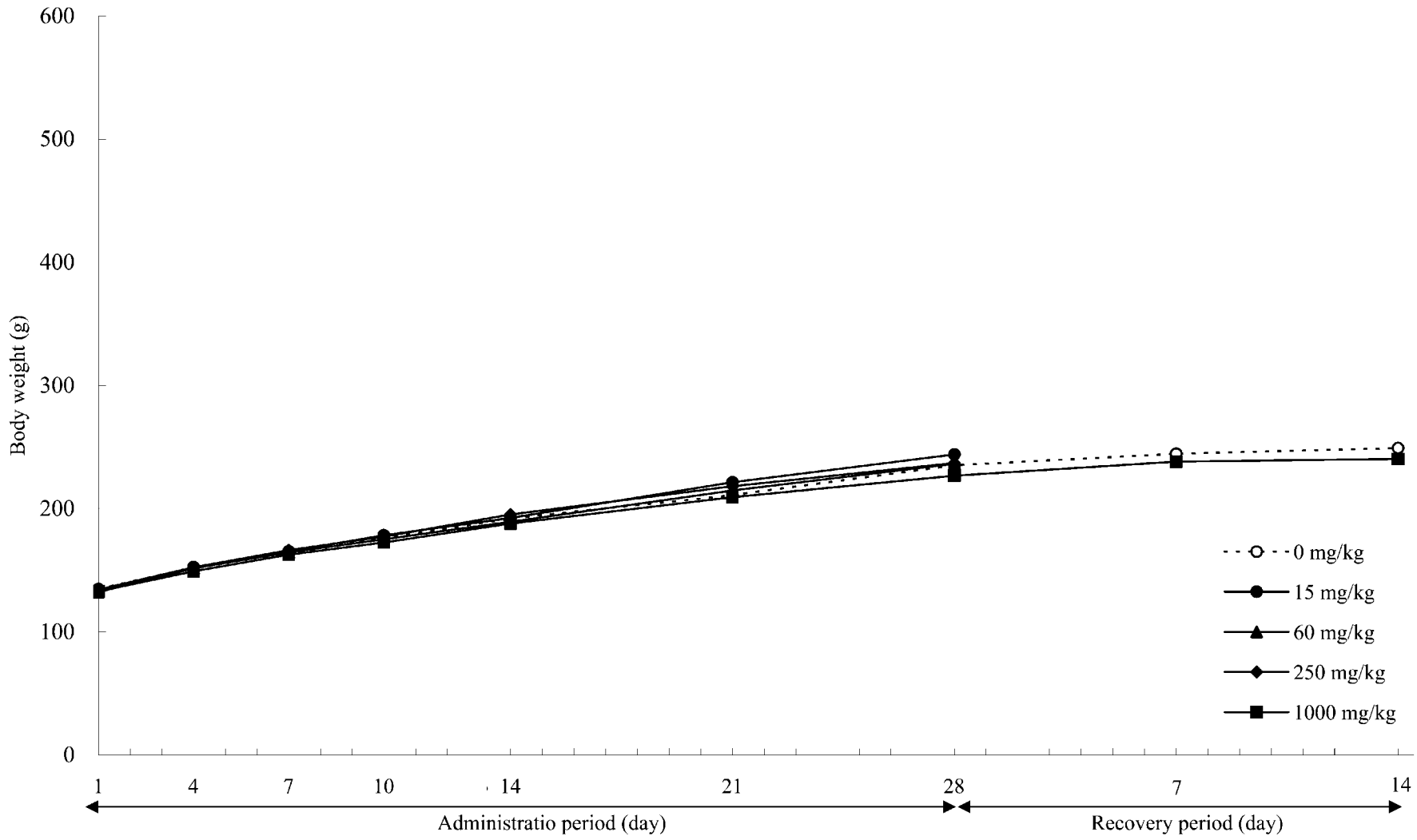


Figure 2 Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168)

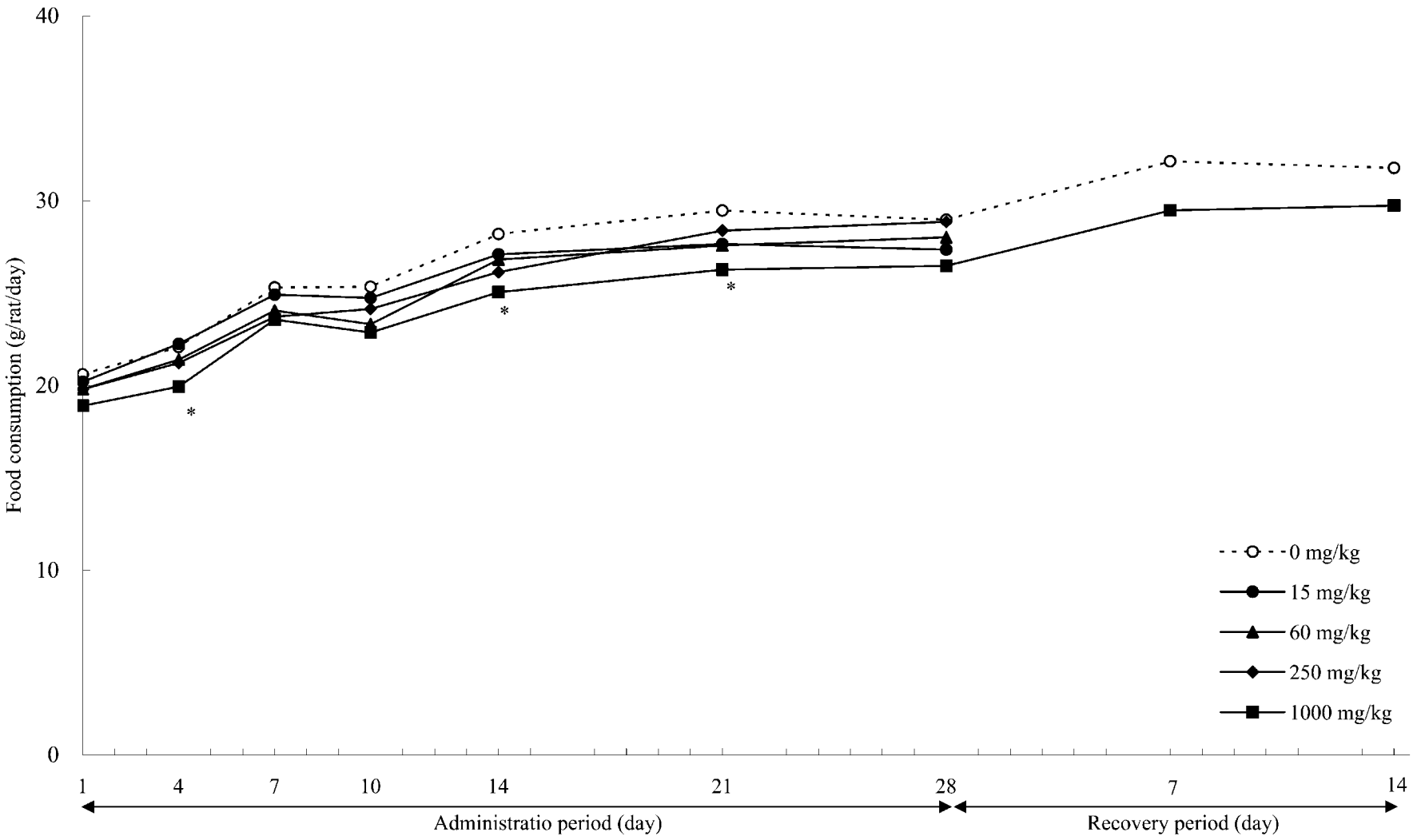


Figure 3 Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168)
* : Significantly different from 0 mg/kg group at $p \leqq 0.05$ (Dunnett's test).

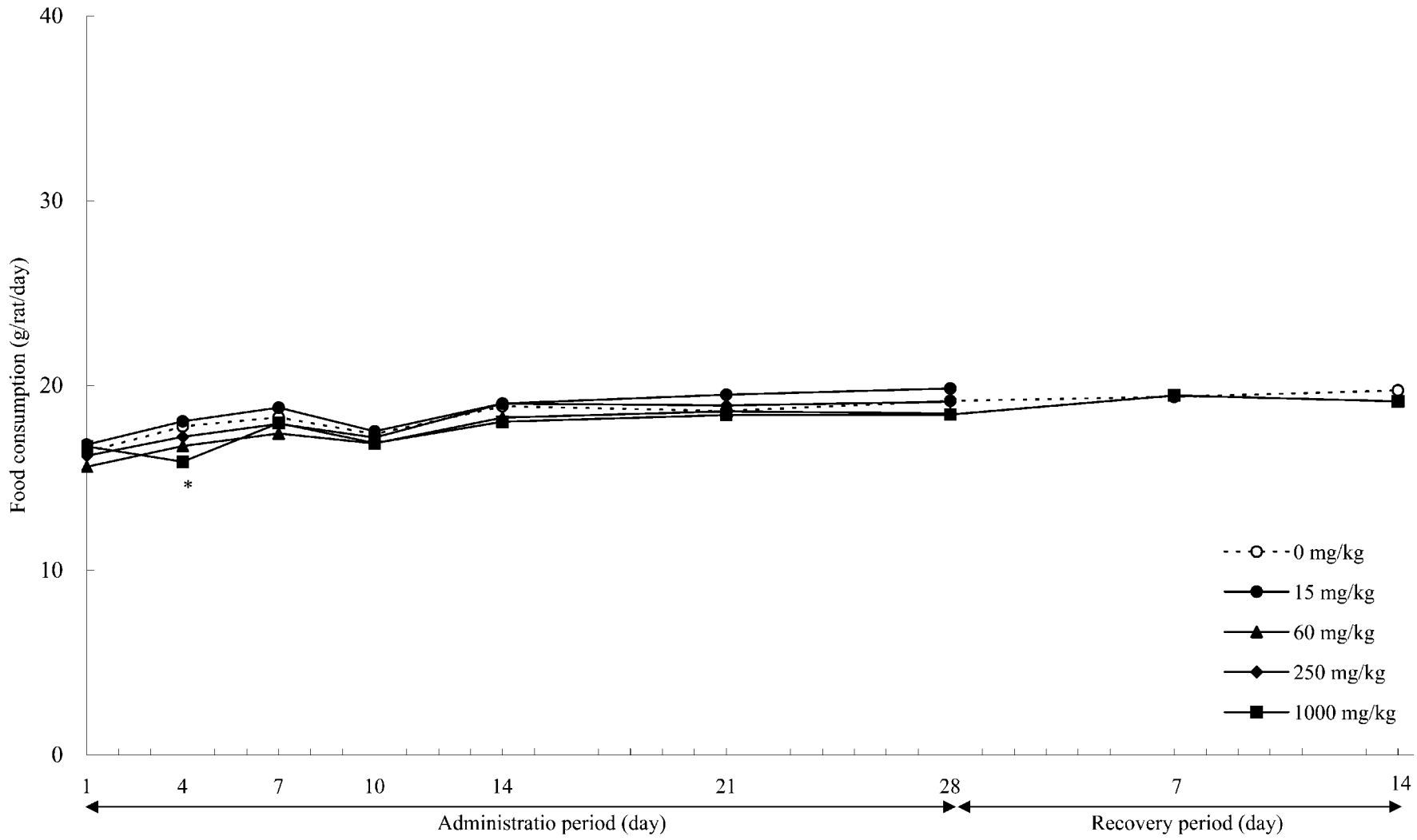


Figure 4 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168)
* : Significantly different from 0 mg/kg group at $p \leqq 0.05$ (Dunnett's test).

Table 1 General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168)

Group	Findings	Administration period (day) 1-16	Administration period (day) 17-28	Autopsy day	Recovery period (day) 1-14	Autopsy day
0 mg/kg	Number of animals examined	10	10	5	5	5
	No abnormal findings	10	10	5	5	5
15 mg/kg	Number of animals examined	5	5	5	-	-
	No abnormal findings	5	5	5	-	-
60 mg/kg	Number of animals examined	5	5	5	-	-
	No abnormal findings	5	4	4	-	-
	Trauma at cervical region	0	1	1	-	-
250 mg/kg	Number of animals examined	5	5	5	-	-
	No abnormal findings	5	5	5	-	-
1000 mg/kg	Number of animals examined	10	10	5	5	5
	No abnormal findings	10	10	5	5	5

Values are number of animals with findings.
- : Blank.

Table 2 General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168)

Group	Findings	Administration period (day) 1-28	Autopsy day	Recovery period (day) 1-14	Autopsy day
0 mg/kg	Number of animals examined	10	5	5	5
	No abnormal findings	10	5	5	5
15 mg/kg	Number of animals examined	5	5	-	-
	No abnormal findings	5	5	-	-
60 mg/kg	Number of animals examined	5	5	-	-
	No abnormal findings	5	5	-	-
250 mg/kg	Number of animals examined	5	5	-	-
	No abnormal findings	5	5	-	-
1000 mg/kg	Number of animals examined	10	5	5	5
	No abnormal findings	10	5	5	5

Values are number of animals with findings.
- : Blank.

Table 3 Detailed clinical observation, in the cage, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168)

							Stereotype		Bizarre behavior
Period	Group	Number of animals	Category	Body position/ Posture 1	Respiratory pattern 1	Tremor/ Convulsion 1	Rolling 0	Repetitive circling 0	Biting/ Selfmutilation 1
Pre	0 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10
Day 7	0 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10
Day 14	0 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10
Day 21	0 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10

Values are expressed as the number of animals.

(to be continued)

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.
Day 7 : Day 7 of administration.
Day 14 : Day 14 of administration.
Day 21 : Day 21 of administration.

Table 3 Detailed clinical observation, in the cage, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) (continued)

							Stereotype		Bizarre behavior
Period	Group	Number of animals	Category	Body position/ Posture 1	Respiratory pattern 1	Tremor/ Convulsion 1	Rolling 0	Repetitive circling 0	Biting/ Selfmutilation 1
Day 28	0 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10
R-Day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
R-Day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.
Category : The category number observed in each item.

Day 28 : Day 28 of administration.
R-Day 7 : Day 7 of recovery.
R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 4 Detailed clinical observation, on the hand, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168)

Period	Group	Number of animals	Category	Ease of Removal 1	Ease of Handling 1	Muscle tone 2	Piloerection 1	Fur 1	Eyes 1	Mucous membranes 0	Skin 1	Pupil size 1	Lacrimation 1	Salivation 1	Secretions/ Excretions 0
Pre	0 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Day 7	0 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Day 14	0 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Day 21	0 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.
Day 7 : Day 7 of administration.
Day 14 : Day 14 of administration.
Day 21 : Day 21 of administration.

(to be continued)

Table 4 Detailed clinical observation, on the hand, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) (continued)

Period	Group	Number of animals	Category	Ease of Removal 1	Ease of Handling 1	Muscle tone 2	Piloerection 1	Fur 1	Eyes 1	Mucous membranes 0	Skin 1	Pupil size 1	Lacrimation 1	Salivation 1	Secretions/ Excretions 0
Day 28	0 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
R-Day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
R-Day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.
Category : The category number observed in each item.

Day 28 : Day 28 of administration.
R-Day 7 : Day 7 of recovery.
R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 5 Detailed clinical observation, in the open-field, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168)

Period	Group	Number of animals	Category	Gait	Co-ordination of movement	Reactivity to environmental stimuli	Searching	Urination		Defecation		Stereotype		Bizarre behavior		Aggression
												Excessive grooming	Unusual head movement	Walking backward	Vocaliza-tion	
				1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	1	1
Pre	0 mg/kg	10		10	10	10	10	9	1	8	2	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	2	3	3	2	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	4	1	4	1	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	8	2	10	0	10	10	10	10	10
Day 7	0 mg/kg	10		10	10	10	10	8	2	10	0	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	0	10	0	10	10	10	10	10
Day 14	0 mg/kg	10		10	10	10	10	10	0	10	0	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	0	10	0	10	10	10	10	10
Day 21	0 mg/kg	10		10	10	10	10	10	0	10	0	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	8	2	9	1	10	10	10	10	10

Values are expressed as the number of animals.

(to be continued)

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.
Day 7 : Day 7 of administration.
Day 14 : Day 14 of administration.
Day 21 : Day 21 of administration.

Table 5 Detailed clinical observation, in the open-field, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) (continued)

Period	Group	Number of animals	Category	Gait	Co-ordination of movement	Reactivity to environmental stimuli	Searching	Urination		Defecation		Stereotype		Bizarre behavior		Aggression
												Excessive grooming	Unusual head movement	Walking backward	Vocaliza-tion	
				1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	1	1
Day 28	0 mg/kg	10		10	10	10	10	8	2	10	0	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	0	9	1	10	10	10	10	10
R-Day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	4	1	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	5		5	5	5	5	3	2	3	2	5	5	5	5	5
R-Day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	5		5	5	5	5	3	2	4	1	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.
Category : The category number observed in each item.

Day 28 : Day 28 of administration.
R-Day 7 : Day 7 of recovery.
R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 6 Detailed clinical observation, in the cage, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168)

							Stereotype		Bizarre behavior
Period	Group	Number of animals	Category	Body position/ Posture 1	Respiratory pattern 1	Tremor/ Convulsion 1	Rolling 0	Repetitive circling 0	Biting/ Selfmutilation 1
Pre	0 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10
Day 7	0 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10
Day 14	0 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10
Day 21	0 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10

Values are expressed as the number of animals.

(to be continued)

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.
Day 7 : Day 7 of administration.
Day 14 : Day 14 of administration.
Day 21 : Day 21 of administration.

Table 6 Detailed clinical observation, in the cage, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) (continued)

							Stereotype		Bizarre behavior
Period	Group	Number of animals	Category	Body position/ Posture 1	Respiratory pattern 1	Tremor/ Convulsion 1	Rolling 0	Repetitive circling 0	Biting/ Selfmutilation 1
Day 28	0 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10
R-Day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
R-Day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.
Category : The category number observed in each item.

Day 28 : Day 28 of administration.
R-Day 7 : Day 7 of recovery.
R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 7 Detailed clinical observation, on the hand, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168)

Period	Group	Number of animals	Category	Ease of Removal 1	Ease of Handling 1	Muscle tone 2	Piloerection 1	Fur 1	Eyes 1	Mucous membranes 0	Skin 1	Pupil size 1	Lacrimation 1	Salivation 1	Secretions/ Excretions 0
Pre	0 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Day 7	0 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Day 14	0 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Day 21	0 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.
Day 7 : Day 7 of administration.
Day 14 : Day 14 of administration.
Day 21 : Day 21 of administration.

(to be continued)

Table 7 Detailed clinical observation, on the hand, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) (continued)

Period	Group	Number of animals	Category	Ease of Removal	Ease of Handling	Muscle tone	Piloerection	Fur	Eyes	Mucous membranes	Skin	Pupil size	Lacrimation	Salivation	Secretions/ Excretions
				1	1	2	1	1	1	0	1	1	1	1	0
Day 28	0 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
R-Day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
R-Day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.
Category : The category number observed in each item.

Day 28 : Day 28 of administration.
R-Day 7 : Day 7 of recovery.
R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 8 Detailed clinical observation, in the open-field, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168)

Period	Group	Number of animals	Category	Gait	Co-ordination of movement	Reactivity to environmental stimuli	Searching	Urination		Defecation		Stereotype		Bizarre behavior		Aggression
												Excessive grooming	Unusual head movement	Walking backward	Vocalization	
				1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	1	1
Pre	0 mg/kg	10		10	10	10	10	9	1	8	2	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	3	2	5	0	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	3	2	5	0	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	9	1	10	0	10	10	10	10	10
Day 7	0 mg/kg	10		10	10	10	10	10	0	10	0	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	8	2	9	1	10	10	10	10	10
Day 14	0 mg/kg	10		10	10	10	10	9	1	10	0	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	8	2	10	0	10	10	10	10	10
Day 21	0 mg/kg	10		10	10	10	10	8	2	10	0	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	9	1	10	0	10	10	10	10	10

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

(to be continued)

Pre : Pre-administration.
Day 7 : Day 7 of administration.
Day 14 : Day 14 of administration.
Day 21 : Day 21 of administration.

Table 8 Detailed clinical observation, in the open-field, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168) (continued)

Period	Group	Number of animals	Category	Gait	Co-ordination of movement	Reactivity to environmental stimuli	Searching	Urination		Defecation	Stereotype		Bizarre behavior		Aggression
											Excessive grooming	Unusual head movement	Walking backward	Vocalization	
				1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1
Day 28	0 mg/kg	10		10	10	10	10	10	0	10	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	8	2	10	10	10	10	10	10
R-Day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	5	5	5	5	5
R-Day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.
Category : The category number observed in each item.

Day 28 : Day 28 of administration.
R-Day 7 : Day 7 of recovery.
R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 9 Functional observation of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168)

Period	Group	Number of animals	Category	Reactivity					Righting reflex
				Visual	Touch	Auditory	Pain	Proprioceptive	
				4	2	1	2	1	1
Week 4	0 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10
R-Week 2	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.
Category : The category number observed in each item.

Week 4 : Week 4 of administration.
R-Week 2 : Week 2 of recovery.

Visual reactivity: approach response.
Touch reactivity: touch response.
Auditory reactivity: response to Galton's whistle.
Pain reactivity: tail pinch response.
Proprioceptive reactivity: returning from enforced posture.
Righting reflex: landing performance from 30 cm above.

Table 10 Functional observation of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168)

Period	Group	Number of animals	Category	Reactivity					Righting reflex
				Visual	Touch	Auditory	Pain	Proprioceptive	
				4	2	1	2	1	1
Week 4	0 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10
	15 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	60 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10
R-Week 2	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.
Category : The category number observed in each item.

Week 4 : Week 4 of administration.
R-Week 2 : Week 2 of recovery.

Visual reactivity: approach response.
Touch reactivity: touch response.
Auditory reactivity: response to Galton's whistle.
Pain reactivity: tail pinch response.
Proprioceptive reactivity: returning from enforced posture.
Righting reflex: landing performance from 30 cm above.

Table 11 Grip strength and motor activity measurements of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168)

Period	Group	Number of animals		Grip strength Forelimb (g)	Grip strength Hindlimb (g)	Motor activity measurements (count) 0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'	50'-60'	Total
Week 4	0 mg/kg	10	Mean	1106.74	523.69	430.5	311.0	202.1	146.8	119.8	58.9	1269.1
			S.D.	66.62	98.26	238.0	205.3	143.9	160.6	109.2	106.0	844.4
	15 mg/kg	5	Mean	1124.12	454.98	399.6	287.4	183.6	89.2	42.2	41.8	1043.8
			S.D.	147.02	41.87	183.8	128.8	55.7	97.1	36.1	62.5	359.6
	60 mg/kg	5	Mean	1223.00	579.58	640.0	498.2	325.6	189.8	167.2	180.6	2001.4
			S.D.	111.28	139.65	131.4	154.0	38.0	134.1	117.2	167.8	494.2
	250 mg/kg	5	Mean	1079.60	543.46	352.6	338.0	209.2	195.8	93.2	87.6	1276.4
			S.D.	64.90	74.40	106.3	82.9	122.5	95.2	83.4	74.9	455.1
	1000 mg/kg	10	Mean	1082.60	545.27	376.8	289.1	209.2	98.8	72.6	48.1	1094.6
			S.D.	135.50	79.61	138.0	178.5	123.5	112.4	97.6	61.2	511.6
R-week 2	0 mg/kg	5	Mean	1741.72	588.66	423.0	347.2	255.8	225.6	199.4	146.4	1597.4
			S.D.	194.37	79.42	158.5	143.0	80.7	175.2	167.4	122.9	713.2
	1000 mg/kg	5	Mean	1608.94	693.72	562.4	360.6	211.8	172.8	71.2	53.8	1432.6
			S.D.	125.90	116.11	138.0	155.7	140.6	49.5	47.9	59.5	415.8

Week 4 : Week 4 of administration.
R-week 2 : Week 2 of recovery.

Table 12 Grip strength and motor activity measurements of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168)

Period	Group	Number of animals		Grip strength Forelimb (g)	Grip strength Hindlimb (g)	Motor activity measurements (count) 0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'	50'-60'	Total
Week 4	0 mg/kg	10	Mean	940.47	473.21	650.6	440.5	382.0	211.4	135.1	42.8	1862.4
			S.D.	135.46	98.32	202.9	189.5	167.1	194.7	104.1	51.2	693.6
	15 mg/kg	5	Mean	956.14	509.46	504.2	428.0	298.8	161.4	158.0	120.4	1670.8
			S.D.	105.71	84.76	86.3	134.1	182.2	196.9	143.7	132.2	627.0
	60 mg/kg	5	Mean	964.28	485.14	523.6	411.8	275.2	143.0	115.0	83.6	1552.2
			S.D.	84.22	42.30	217.0	136.4	202.9	73.7	140.9	92.7	739.6
	250 mg/kg	5	Mean	973.66	472.00	651.8	510.8	289.8	228.2	273.2	224.0	2177.8
			S.D.	114.42	84.66	166.0	171.2	82.9	114.3	123.1	194.5	482.6
	1000 mg/kg	10	Mean	921.93	500.21	494.9	366.3	289.4	157.0	102.3	60.5	1470.4
			S.D.	61.11	63.26	158.9	135.2	110.6	97.4	75.1	74.1	346.7
R-week 2	0 mg/kg	5	Mean	1367.34	623.00	569.2	337.6	265.8	160.8	148.0	152.6	1634.0
			S.D.	142.93	120.48	209.9	217.0	196.2	149.3	243.1	154.0	1061.1
	1000 mg/kg	5	Mean	1288.88	671.80	599.4	496.4	256.2	110.4	188.6	187.6	1838.6
			S.D.	59.51	84.88	205.6	276.1	186.3	114.9	160.2	87.2	906.9

Week 4 : Week 4 of administration.
R-week 2 : Week 2 of recovery.

Table 13 Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168)

Group	Number of animals		Body weight (g) Administration period (day) 1	4	7	10	14	21	28	Body weight gain 1-28 g	%	Body weight (g) Recovery period (day) 7	14	Body weight gain 0-14 g	%
												(5)	(5)	(5)	(5)
0 mg/kg	10	Mean	154.0	186.4	215.0	243.9	284.2	349.0	392.1	238.1	154.642	450.4	476.2	78.6	19.796
		S.D.	6.6	8.6	11.1	13.8	15.9	22.4	24.9	21.4	12.475	34.4	34.4	11.8	2.835
15 mg/kg	5	Mean	154.2	187.6	216.8	245.8	287.8	348.0	391.2	237.0	154.054	-	-	-	-
		S.D.	6.9	6.5	5.7	5.4	5.8	6.2	5.7	7.6	10.530	-	-	-	-
60 mg/kg	5	Mean	153.2	184.0	212.2	239.0	280.6	342.2	386.4	233.2	152.372	-	-	-	-
		S.D.	6.5	7.1	10.0	10.9	14.6	28.9	36.8	35.8	23.896	-	-	-	-
250 mg/kg	5	Mean	153.0	181.0	209.6	239.6	281.2	350.0	399.8	246.8	161.324	-	-	-	-
		S.D.	6.2	6.8	9.4	12.5	15.1	17.6	23.3	19.7	11.362	-	-	-	-
												(5)	(5)	(5)	(5)
1000 mg/kg	10	Mean	154.3	181.8	207.9	236.5	275.3	336.8	378.8	224.5	145.693	424.8	450.4	63.4	16.390
		S.D.	8.2	11.2	13.1	15.1	18.4	23.0	27.1	24.1	15.973	23.1	24.8	12.7	3.163

Values in parentheses are number of animals.
- : Blank.
Recovery day 0 is administration day 28.

Table 14 Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168)

Group	Number of animals		Body weight (g) Administration period (day) 1	4	7	10	14	21	28	Body weight gain 1-28 g	%	Body weight (g) Recovery period (day) 7	14	Body weight gain 0-14 g	%
												(5)	(5)	(5)	(5)
0 mg/kg	10	Mean	134.8	152.5	164.0	175.7	192.1	211.1	235.2	100.4	74.387	244.6	249.2	21.4	9.264
		S.D.	5.7	7.4	9.4	7.5	11.9	19.0	17.9	14.1	9.079	21.6	21.7	8.8	3.461
15 mg/kg	5	Mean	132.8	152.4	165.4	178.4	192.6	221.4	244.0	111.2	83.298	-	-	-	-
		S.D.	8.1	9.2	12.8	19.3	23.9	29.2	34.0	27.9	17.757	-	-	-	-
60 mg/kg	5	Mean	132.4	151.6	164.6	175.2	189.4	214.8	236.4	104.0	78.838	-	-	-	-
		S.D.	5.9	5.0	4.8	4.3	5.3	13.2	9.9	11.8	10.893	-	-	-	-
250 mg/kg	5	Mean	134.4	152.4	166.4	177.4	195.4	218.2	237.0	102.6	76.422	-	-	-	-
		S.D.	5.9	9.3	9.1	8.3	7.9	11.8	14.2	12.3	9.249	-	-	-	-
												(5)	(5)	(5)	(5)
1000 mg/kg	10	Mean	132.9	149.2	162.7	172.6	188.0	209.4	226.7	93.8	70.472	238.2	240.4	19.2	8.604
		S.D.	9.5	10.5	10.3	12.2	16.5	21.8	23.3	16.5	10.303	25.8	28.0	6.1	2.578

Values in parentheses are number of animals.
- : Blank.
Recovery day 0 is administration day 28.

Table 15 Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168)

Group	Number of animals		Food consumption (g/rat/day)								
			Administration period (day)							Recovery period (day)	
			1	4	7	10	14	21	28	7	14
										(5)	(5)
0 mg/kg	10	Mean	20.60	22.09	25.31	25.34	28.20	29.47	28.97	32.14	31.78
		S.D.	1.51	1.28	1.79	2.26	2.13	2.32	2.64	3.12	2.44
15 mg/kg	5	Mean	20.20	22.26	24.92	24.74	27.10	27.66	27.36	-	-
		S.D.	1.30	1.51	1.22	1.04	1.89	1.36	1.44	-	-
60 mg/kg	5	Mean	19.80	21.40	24.06	23.32	26.82	27.58	28.02	-	-
		S.D.	0.84	1.18	1.40	2.04	2.05	2.88	3.75	-	-
										-	-
250 mg/kg	5	Mean	19.80	21.22	23.72	24.14	26.14	28.38	28.86	-	-
		S.D.	0.84	0.84	1.88	1.70	2.40	2.45	2.05	-	-
										(5)	(5)
1000 mg/kg	10	Mean	18.90	19.94*	23.57	22.87	25.05*	26.27*	26.48	29.48	29.74
		S.D.	1.60	2.13	2.53	2.30	2.89	2.60	2.68	1.19	1.49

Values in parentheses are number of animals.

* : Significantly different from 0 mg/kg group at $p \leqq 0.05$ (Dunnett's test).

- : Blank.

Table 16 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168)

Group	Number of animals		Food consumption (g/rat/day)								
			Administration period (day)							Recovery period (day)	
			1	4	7	10	14	21	28	7	14
										(5)	(5)
0 mg/kg	10	Mean	16.40	17.78	18.28	17.36	18.88	18.62	19.17	19.38	19.74
		S.D.	1.51	1.04	1.19	0.62	1.07	1.47	1.16	1.40	1.88
15 mg/kg	5	Mean	16.80	18.06	18.80	17.52	19.02	19.50	19.84	-	-
		S.D.	1.64	0.96	1.97	2.56	2.83	2.36	3.12	-	-
60 mg/kg	5	Mean	15.60	16.72	17.40	16.86	18.26	18.60	18.48	-	-
		S.D.	0.55	0.97	0.86	1.34	1.10	1.36	1.14	-	-
250 mg/kg	5	Mean	16.20	17.22	17.92	17.18	19.02	18.92	19.12	-	-
		S.D.	1.30	1.83	1.24	1.42	1.35	0.66	0.88	-	-
										(5)	(5)
1000 mg/kg	10	Mean	16.70	15.87*	17.96	16.88	18.04	18.40	18.43	19.46	19.14
		S.D.	1.83	1.54	1.50	1.43	1.33	2.23	2.08	1.93	2.13

Values in parentheses are number of animals.
* : Significantly different from 0 mg/kg group at $p \leqq 0.05$ (Dunnett's test).
- : Blank.

Table 17 Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of Benzanthrone (SR07168)

Group	Number of animals	pH		Protein			Glucose	Ketone body	Urobili-nogen	Bili-rubin	Occult blood				
		8.0	8.5	-	±	1+	-	-	0.1 EU/dL	-	-	±	1+	2+	3+
0 mg/kg	10	4	6	0	4	6	10	10	10	10	9	1	0	0	0
15 mg/kg	5	1	4	0	1	4	5	5	5	5	5	0	0	0	0
60 mg/kg	5	0	5	0	2	3	5	5	5	5	4	1	0	0	0
250 mg/kg	5	0	5	0	2	3	5	5	5	5	4	0	0	0	1
1000 mg/kg	10	4	6	0	5	5	10	10	10	10	8	2	0	0	0

Values are number of animals with findings.

- ; Normal, ± ; Slight, 1+ ; Moderate, 2+ ; Severe, 3+ ; Vere severe.

(to be continued)

Table 17 Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of Benzanthrone (SR07168) (continued)

Group	Number of animals	Color A	Specific gravity 1.011-1.020	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.050<	Urine volume (mL/21hr, mean±S.D.)
0 mg/kg	10	10	0	1	3	4	2	15.55 ± 5.52
15 mg/kg	5	5	1	1	2	0	1	23.10 ± 16.09
60 mg/kg	5	5	0	0	4	1	0	16.40 ± 1.85
250 mg/kg	5	5	0	1	1	3	0	16.00 ± 2.94
1000 mg/kg	10	10	1	0	8	1	0	17.90 ± 6.57

Values are number of animals with findings.
Color : A; Pale yellow or yellow.

Table 18 Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of Benzanthrone (SR07168)

Group	Number of animals	pH				Protein				Glucose	Ketone body	Urobili-nogen	Bili-rubin	Occult blood	
		7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	1+	2+	-	-	0.1 EU/dL	-	-	±
0 mg/kg	10	1	2	3	4	2	5	1	2	10	10	10	10	10	0
15 mg/kg	5	1	1	0	3	1	3	1	0	5	5	5	5	5	0
60 mg/kg	5	0	0	1	4	1	3	1	0	5	5	5	5	5	0
250 mg/kg	5	0	0	2	3	1	1	1	2	5	5	5	5	5	0
1000 mg/kg	10	0	1	2	7	3	3	2	2	10	10	10	10	9	1

Values are number of animals with findings.
- ; Normal, ± ; Slight, 1+ ; Moderate, 2+ ; Severe.

(to be continued)

Table 18 Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of Benzanthrone (SR07168) (continued)

Group	Number of animals	Color A	Specific gravity 1.011-1.020	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.050<	Urine volume (mL/21hr, mean±S.D.)
0 mg/kg	10	10	0	2	2	3	3	10.50 ± 7.64
15 mg/kg	5	5	1	0	0	2	2	9.50 ± 4.20
60 mg/kg	5	5	0	0	2	1	2	9.30 ± 1.92
250 mg/kg	5	5	0	1	2	1	1	11.20 ± 3.83
1000 mg/kg	10	10	0	0	5	2	3	9.35 ± 2.59

Values are number of animals with findings.
Color : A; Pale yellow or yellow.

Table 19 Urinary findings of male rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of Benzanthrone (SR07168)

Group	Number of animals	pH		Protein				Glucose	Ketone body				Urobili-nogen	Bili-rubin	Occult blood
		8.0	8.5	-	±	1+	2+	-	-	±	1+	2+	0.1 EU/dL	-	-
0 mg/kg	5	2	3	0	1	2	2	5	4	0	0	1	5	5	5
1000 mg/kg	5	0	5	0	1	3	1	5	5	0	0	0	5	5	5

Group	Number of animals	Color A	Specific gravity					Urine volume (mL/21hr, mean±S.D.)
			1.011-1.020	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.050<	
0 mg/kg	5	5	0	0	3	1	1	18.60 ± 6.06
1000 mg/kg	5	5	1	0	2	1	1	28.60 ± 25.27

Values are number of animals with findings.
- ; Normal, ± ; Slight, 1+ ; Moderate, 2+ ; Severe.
Color : A; Pale yellow or yellow.

Table 20 Urinary findings of female rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of Benzanthrone (SR07168)

Group	Number of animals	pH					Protein				Glucose	Ketone body	Urobili-nogen	Bili-rubin	Occult blood	
		6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	1+	2+	-	-	0.1 EU/dL	-	-	±
0 mg/kg	5	1	1	0	3	0	0	0	4	1	5	5	5	5	5	0
1000 mg/kg	5	0	0	1	1	3	1	2	1	1	5	5	5	5	4	1

Group	Number of animals	Color	Specific gravity			Urine volume (mL/21hr, mean±S.D.)
		A	1.031-1.040	1.041-1.050	1.050<	
0 mg/kg	5	5	1	1	3	9.70 ± 6.46
1000 mg/kg	5	5	1	3	1	10.50 ± 4.58

Values are number of animals with findings.
- ; Normal, ± ; Slight, 1+ ; Moderate, 2+ ; Severe.
Color : A; Pale yellow or yellow.

Table 21 Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of Benzanthrone (SR07168)

Group	Number of animals		RBC $10^4/\mu L$	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC $10^2/\mu L$	Platelet $10^4/\mu L$
0 mg/kg	5	Mean	782.4	46.86	16.08	59.92	20.54	34.32	116.4	105.08
		S.D.	15.8	1.09	0.35	1.43	0.55	0.44	20.0	3.96
15 mg/kg	5	Mean	776.0	47.22	15.96	60.88	20.58	33.80	104.8	104.52
		S.D.	40.2	1.88	0.67	1.77	0.44	0.28	19.2	11.41
60 mg/kg	5	Mean	756.0	44.24*	15.20*	58.54	20.12	34.36	133.2	115.92
		S.D.	21.9	1.17	0.43	1.43	0.68	0.40	25.5	8.29
250 mg/kg	5	Mean	755.8	44.64*	15.16*	59.10	20.06	33.94	131.6	116.60
		S.D.	15.4	0.86	0.40	1.15	0.34	0.41	26.2	7.43
1000 mg/kg	5	Mean	743.0	44.26*	14.96**	59.60	20.14	33.80	125.6	123.60*
		S.D.	27.9	0.90	0.33	1.51	0.50	0.25	13.2	14.54

* : Significantly different from 0 mg/kg group at $p \leqq 0.05$ (Dunnett's test).
** : Significantly different from 0 mg/kg group at $p \leqq 0.01$ (Dunnett's test).

(to be continued)

Table 21 Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of Benzanthrone (SR07168) (continued)

Group	Number of animals		Reticulo-cyte ‰	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						
						Neutrophil					Lympho-cyte	Others
						Stab form	Segmented	Eosinophil	Basophil	Monocyte		
0 mg/kg	5	Mean	22.8	17.76	25.50	1.28	9.36	0.48	0.00	1.76	87.12	0.00
		S.D.	4.6	1.75	1.62	0.66	3.48	0.66	0.00	0.92	4.34	0.00
15 mg/kg	5	Mean	24.2	21.94	28.62	1.52	10.24	0.64	0.00	1.52	86.08	0.00
		S.D.	8.4	4.63	2.63	0.82	3.76	0.67	0.00	0.77	3.65	0.00
60 mg/kg	5	Mean	23.6	24.36*	29.84*	1.36	13.20	0.56	0.00	1.60	83.28	0.00
		S.D.	8.0	3.79	3.01	0.78	2.62	0.67	0.00	0.57	3.23	0.00
250 mg/kg	5	Mean	32.8	19.88	28.94	1.52	9.68	0.48	0.00	2.32	86.00	0.00
		S.D.	8.1	2.63	1.67	0.52	4.33	0.44	0.00	0.52	5.00	0.00
1000 mg/kg	5	Mean	32.0	24.12*	33.72**	0.96	10.64	0.80	0.00	2.00	85.60	0.00
		S.D.	7.0	3.36	2.22	0.36	3.35	0.69	0.00	0.57	3.54	0.00

* : Significantly different from 0 mg/kg group at $p \leqq 0.05$ (Dunnett's test).
** : Significantly different from 0 mg/kg group at $p \leqq 0.01$ (Dunnett's test).

Table 22 Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of Benzanthrone (SR07168)

Group	Number of animals		RBC $10^4/\mu L$	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC $10^2/\mu L$	Platelet $10^4/\mu L$
0 mg/kg	5	Mean	797.4	45.02	15.94	56.48	20.00	35.42	75.4	123.50
		S.D.	46.9	2.14	0.75	0.97	0.53	0.44	12.8	8.89
15 mg/kg	5	Mean	774.8	44.00	15.64	56.80	20.22	35.56	81.8	117.56
		S.D.	36.1	1.65	0.42	1.72	0.70	0.43	15.9	11.07
60 mg/kg	5	Mean	771.2	44.40	15.66	57.56	20.28	35.30	89.4	125.74
		S.D.	20.4	1.64	0.50	0.94	0.29	0.72	13.4	7.48
250 mg/kg	5	Mean	767.2	42.76	15.14	55.76	19.74	35.42	74.2	123.70
		S.D.	47.8	2.24	0.71	1.07	0.40	0.22	28.1	18.41
1000 mg/kg	5	Mean	707.0**	40.36**	14.26**	57.16	20.18	35.34	101.8	128.00
		S.D.	30.4	0.82	0.30	2.69	0.97	0.40	33.7	16.24

** : Significantly different from 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

(to be continued)

Table 22 Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of Benzanthrone (SR07168) (continued)

Group	Number of animals		Reticulo-cyte ‰	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						
						Neutrophil					Lympho-cyte	Others
						Stab form	Segmented	Eosinophil	Basophil	Monocyte		
0 mg/kg	5	Mean	19.4	16.34	19.70	1.44	8.72	1.44	0.00	1.20	87.20	0.00
		S.D.	7.3	0.70	1.03	0.83	7.69	1.43	0.00	0.49	8.31	0.00
15 mg/kg	5	Mean	19.4	15.92	19.12	1.68	9.76	0.88	0.00	1.28	86.40	0.00
		S.D.	3.9	1.33	1.01	1.34	4.37	0.18	0.00	0.33	5.29	0.00
60 mg/kg	5	Mean	23.0	16.68	19.28	1.36	8.72	1.28	0.00	1.12	87.52	0.00
		S.D.	4.5	1.04	1.00	0.73	3.50	0.91	0.00	0.59	5.22	0.00
250 mg/kg	5	Mean	20.6	15.82	20.96	1.28	10.64	0.96	0.00	2.08	85.04	0.00
		S.D.	4.0	0.82	1.65	0.52	2.82	0.83	0.00	0.66	3.76	0.00
1000 mg/kg	5	Mean	29.6*	15.28	21.54	1.52	10.40	0.96	0.00	2.00	85.12	0.00
		S.D.	5.7	0.61	2.61	0.66	3.85	1.08	0.00	0.94	4.73	0.00

* : Significantly different from 0 mg/kg group at $p \leqq 0.05$ (Dunnett's test).

Table 23 Hematological findings of male rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of Benzanthrone (SR07168)

Group	Number of animals		RBC $10^4/\mu L$	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC $10^2/\mu L$	Platelet $10^4/\mu L$
0 mg/kg	5	Mean	836.8	47.84	15.90	57.16	19.00	33.26	130.8	112.14
		S.D.	24.6	1.20	0.40	0.93	0.40	0.62	27.1	15.20
1000 mg/kg	5	Mean	850.2	48.64	15.94	57.26	18.78	32.78	130.4	120.16
		S.D.	32.4	1.47	0.32	1.90	0.70	0.51	16.3	29.14

Group	Number of animals		Reticulo-cyte ‰	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						
						Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lympho-cyte	Others
						Stab form	Segmented					
0 mg/kg	5	Mean	22.0	20.26	24.86	0.88	10.96	1.28	0.00	2.64	84.24	0.00
		S.D.	2.3	2.36	2.00	0.18	2.31	0.18	0.00	0.78	2.13	0.00
1000 mg/kg	5	Mean	23.6	23.18	30.18*	0.80	9.68	0.32**	0.00	1.52	87.68	0.00
		S.D.	4.4	4.17	3.63	0.40	3.10	0.52	0.00	1.00	3.33	0.00

* : Significantly different from 0 mg/kg group at $p \leqq 0.05$ (Dunnett's test).
** : Significantly different from 0 mg/kg group at $p \leqq 0.01$ (Dunnett's test).

Table 24 Hematological findings of female rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of Benzanthrone (SR07168)

Group	Number of animals		RBC $10^4/\mu L$	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC $10^2/\mu L$	Platelet $10^4/\mu L$
0 mg/kg	5	Mean	791.6	44.90	15.48	56.74	19.56	34.48	54.8	100.74
		S.D.	44.7	2.33	0.74	1.12	0.47	0.36	17.3	16.62
1000 mg/kg	5	Mean	808.0	44.76	15.20	55.42	18.82*	33.94	56.8	121.92*
		S.D.	23.6	1.20	0.43	1.04	0.54	0.39	17.7	11.79

Group	Number of animals		Reticulo-cyte ‰	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						
						Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lympho-cyte	Others
						Stab form	Segmented					
0 mg/kg	5	Mean	22.4	16.78	18.60	1.04	9.92	0.96	0.00	1.52	86.56	0.00
		S.D.	3.5	1.00	1.66	0.36	4.15	0.73	0.00	0.59	4.99	0.00
1000 mg/kg	5	Mean	21.0	17.16	20.28	1.04	8.72	0.56	0.00	1.20	88.48	0.00
		S.D.	2.8	0.87	1.54	0.46	2.42	0.36	0.00	0.49	2.58	0.00

* : Significantly different from 0 mg/kg group at $p \leqq 0.05$ (Dunnett's test).

Table 25 Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of Benzanthrone (SR07168)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction %					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ-GTP IU/L	T-Bil mg/dL
							Globulin								
						Albumin	α_1	α_2	β	γ					
0 mg/kg	5	Mean	5.52	2.912	1.118	52.72	21.68	6.90	14.82	3.88	65.4	26.8	703.6	0.80	0.040
		S.D.	0.16	0.106	0.059	1.36	1.78	0.26	0.33	0.66	8.7	5.3	150.7	0.22	0.012
15 mg/kg	5	Mean	5.62	2.962	1.116	52.70	20.78	6.96	14.90	4.66	63.4	25.0	613.6	0.84	0.038
		S.D.	0.15	0.115	0.046	1.03	2.26	1.00	0.89	0.90	6.6	2.6	98.1	0.15	0.004
60 mg/kg	5	Mean	5.60	2.918	1.088	52.12	22.14	5.98	15.34	4.42	71.0	28.4	602.0	1.00	0.038
		S.D.	0.37	0.168	0.073	1.65	3.02	0.73	0.98	1.06	11.4	4.6	16.6	0.31	0.013
250 mg/kg	5	Mean	5.86	3.086	1.116	52.62	21.60	6.46	15.74	3.58	60.6	25.0	634.8	0.80	0.054
		S.D.	0.22	0.119	0.072	1.66	2.53	0.49	0.65	0.69	8.5	5.1	76.8	0.12	0.005
1000 mg/kg	5	Mean	5.58	2.964	1.142	53.26	20.18	7.54	15.24	3.78	63.2	25.0	621.6	1.06	0.052
		S.D.	0.08	0.087	0.099	2.19	3.36	0.65	0.98	0.40	9.6	3.2	145.8	0.15	0.004

(to be continued)

Table 25 Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of Benzanthrone (SR07168) (continued)

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
0 mg/kg	5	Mean	173.4	72.0	38.8	13.02	0.518	140.6	4.812	105.2	9.62	8.98
		S.D.	12.8	20.3	19.4	1.33	0.044	0.9	0.173	0.8	0.28	0.83
15 mg/kg	5	Mean	180.0	62.4	44.4	12.24	0.488	141.6	4.758	106.0	9.60	8.32
		S.D.	13.3	20.9	7.4	2.05	0.038	1.1	0.114	1.2	0.29	0.43
60 mg/kg	5	Mean	167.2	55.8	39.0	11.62	0.472	140.8	4.782	105.2	9.30	8.56
		S.D.	19.9	16.0	20.9	1.90	0.030	0.4	0.098	1.1	0.38	0.59
250 mg/kg	5	Mean	153.2	73.0	52.8	12.86	0.470	142.0	4.686	105.0	10.06	9.28
		S.D.	14.0	16.3	19.6	2.03	0.035	1.4	0.217	1.2	0.29	0.61
1000 mg/kg	5	Mean	146.8*	69.0	26.0	12.82	0.482	142.2	4.936	105.6	9.64	9.58
		S.D.	11.1	9.3	11.9	1.18	0.018	1.6	0.373	1.3	0.24	0.63

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leqq 0.05$ (Dunnett's test).

Table 26 Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of Benzanthrone (SR07168)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction % Albumin	Globulin α_1	Globulin α_2	Globulin β	Globulin γ	AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ-GTP IU/L	T-Bil mg/dL
0 mg/kg	5	Mean	5.84	3.240	1.250	55.52	19.06	6.34	14.26	4.82	56.2	18.6	428.2	0.94	0.040
		S.D.	0.26	0.140	0.058	1.17	1.84	0.96	0.99	1.17	5.3	2.3	65.2	0.18	0.012
15 mg/kg	5	Mean	5.76	3.300	1.344	57.28	16.94	6.78	13.92	5.08	62.2	21.8	345.2	0.98	0.050
		S.D.	0.24	0.187	0.070	1.32	1.13	0.89	0.66	0.92	5.0	2.5	82.2	0.28	0.000
60 mg/kg	5	Mean	6.12	3.504	1.342	57.22	17.28	7.00	14.20	4.30	58.0	24.2	312.0	1.14	0.058
		S.D.	0.45	0.289	0.085	1.51	2.87	1.31	1.41	1.11	3.8	6.5	66.3	0.40	0.016
250 mg/kg	5	Mean	6.04	3.384	1.270	55.98	19.66	6.32	13.80	4.24	61.4	23.6	340.0	1.18	0.054
		S.D.	0.21	0.167	0.049	0.95	2.37	0.91	1.29	0.45	2.3	6.9	83.0	0.29	0.005
1000 mg/kg	5	Mean	6.40	3.762**	1.426**	58.72**	16.96	6.68	13.72	3.92	54.4	20.2	317.0	1.28	0.064+
		S.D.	0.45	0.288	0.073	1.29	2.62	1.07	0.78	0.35	8.0	3.8	66.0	0.25	0.011

** : Significantly different from 0 mg/kg group at $p \leqq 0.01$ (Dunnett's test).
+ : Significantly different from 0 mg/kg group at $p \leqq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

(to be continued)

Table 26 Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of Benzanthrone (SR07168) (continued)

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
0 mg/kg	5	Mean	150.2	62.6	17.2	13.12	0.504	141.4	4.628	106.0	9.70	8.00
		S.D.	7.6	9.0	9.0	1.99	0.018	0.9	0.311	1.4	0.24	0.76
15 mg/kg	5	Mean	131.0*	73.0	11.6	15.68	0.514	141.6	4.466	106.8	9.60	8.08
		S.D.	14.9	13.8	2.1	2.05	0.028	1.1	0.170	1.3	0.37	0.51
60 mg/kg	5	Mean	129.0*	84.0*	19.6	16.02	0.512	141.8	4.516	106.6	9.84	8.00
		S.D.	10.9	14.4	9.0	1.69	0.045	0.8	0.239	1.1	0.29	0.48
250 mg/kg	5	Mean	130.0*	79.8	12.0	15.40	0.522	140.6	4.596	106.4	9.72	7.96
		S.D.	9.5	12.6	5.6	1.96	0.041	0.9	0.440	0.5	0.24	0.40
1000 mg/kg	5	Mean	141.2	97.6**	20.8	14.92	0.502	141.2	4.630	105.6	10.00	8.18
		S.D.	12.1	12.4	14.8	1.47	0.031	0.8	0.327	0.9	0.23	0.22

* : Significantly different from 0 mg/kg group at $p \leqq 0.05$ (Dunnett's test).
** : Significantly different from 0 mg/kg group at $p \leqq 0.01$ (Dunnett's test).

Table 27 Biochemical findings of male rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of Benzanthrone (SR07168)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction % Albumin	Globulin α_1	Globulin α_2	Globulin β	Globulin γ	AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ-GTP IU/L	T-Bil mg/dL
0 mg/kg	5	Mean	5.42	2.840	1.108	52.48	19.78	7.90	16.08	3.76	64.2	32.2	537.6	0.64	0.058
		S.D.	0.23	0.081	0.094	2.06	2.37	0.66	0.56	0.73	5.4	5.2	94.8	0.18	0.015
1000 mg/kg	5	Mean	5.80*	2.956	1.042	50.96	21.34	7.76	16.04	3.90	69.2	31.0	552.0	0.82	0.056
		S.D.	0.14	0.139	0.065	1.72	1.74	0.42	0.28	0.60	8.2	5.8	50.0	0.13	0.005

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
0 mg/kg	5	Mean	187.6	56.2	50.2	14.46	0.558	142.0	4.838	105.0	9.30	7.58
		S.D.	12.1	9.4	20.5	2.55	0.037	1.6	0.206	1.4	0.28	0.34
1000 mg/kg	5	Mean	189.2	59.0	33.6	15.72	0.580	142.2	4.882	105.2	9.42	7.98
		S.D.	14.1	5.8	14.2	3.28	0.035	0.8	0.506	1.3	0.16	0.45

* : Significantly different from 0 mg/kg group at $p \leqq 0.05$ (Dunnett's test).

Table 28 Biochemical findings of female rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of Benzanthrone (SR07168)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction %					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ-GTP IU/L	T-Bil mg/dL
						Albumin	Globulin								
							α_1	α_2	β	γ					
0 mg/kg	5	Mean	5.66	3.204	1.314	56.76	15.00	7.48	14.98	5.78	70.2	24.8	302.0	1.04	0.068
		S.D.	0.44	0.204	0.113	2.06	2.35	0.73	1.03	0.79	13.1	9.2	60.4	0.17	0.015
1000 mg/kg	5	Mean	5.86	3.254	1.266	55.60	17.96	7.10	14.54	4.80	63.2	23.2	333.0	1.04	0.062
		S.D.	0.32	0.195	0.199	3.60	3.66	0.85	1.00	0.62	5.9	2.8	58.7	0.23	0.011

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
0 mg/kg	5	Mean	118.6	72.0	8.2	16.42	0.610	142.4	4.474	108.2	9.20	6.64
		S.D.	9.8	20.7	3.0	1.61	0.048	0.9	0.371	0.8	0.20	0.99
1000 mg/kg	5	Mean	126.8	66.8	8.6	17.88	0.610	142.8	4.498	108.0	9.24	6.42
		S.D.	11.2	17.1	3.0	1.35	0.054	1.3	0.144	1.6	0.11	0.58

Table 29 Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168)

	End of administration					End of recovery	
		Benzanthrone (mg/kg)					Benzanthrone (mg/kg)
	Control	15	60	250	1000	Control	1000
Number of animals examined	5	5	5	5	5	5	5
No abnormal findings	5	5	4	5	4	5	5
Thyroid : White mass, unilateral	0	0	0	0	1	0	0
Skin of cervical region : Trauma, unilateral	0	0	1	0	0	0	0
Epididymis : Yellowish white patch, cauda, unilateral	0	0	0	0	1	0	0

Values are expressed as the number of animals.

Table 30 Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168)

	End of administration					End of recovery	
		Benzanthrone (mg/kg)					Benzanthrone (mg/kg)
	Control	15	60	250	1000	Control	1000
Number of animals examined	5	5	5	5	5	5	5
No abnormal findings	5	4	5	5	5	5	5
Uterine horn : Cyst, unilateral	0	1	0	0	0	0	0

Values are expressed as the number of animals.

Table 31 Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of Benzanthrone (SR07168)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver g	Liver %	Kidney g	Kidney %	Spleen g	Spleen %	Heart g	Heart %	Brain g	Brain %	Pituitary gland mg	Pituitary gland 10^{-3}%
0 mg/kg	5	Mean	351.0	11.034	3.146	2.674	0.762	0.696	0.198	1.308	0.370	2.122	0.602	11.96	3.408
		S.D.	20.8	0.745	0.140	0.072	0.037	0.062	0.019	0.151	0.043	0.101	0.022	1.12	0.272
15 mg/kg	5	Mean	354.2	12.190	3.440	2.760	0.780	0.704	0.200	1.250	0.356	2.072	0.586	11.18	3.154
		S.D.	7.6	0.750	0.185	0.126	0.043	0.067	0.014	0.050	0.017	0.044	0.019	0.93	0.225
60 mg/kg	5	Mean	353.4	12.530	3.542	2.848	0.810	0.714	0.204	1.314	0.372	2.078	0.590	11.74	3.332
		S.D.	29.0	1.562	0.259	0.137	0.048	0.120	0.040	0.168	0.031	0.055	0.049	2.02	0.547
250 mg/kg	5	Mean	364.0	14.064**	3.858**	2.874	0.788	0.752	0.206	1.274	0.350	2.112	0.582	12.24	3.358
		S.D.	18.2	1.739	0.338	0.321	0.064	0.127	0.043	0.127	0.034	0.064	0.038	1.19	0.178
1000 mg/kg	5	Mean	337.0	12.652	3.740**	2.730	0.808	0.772	0.230	1.278	0.380	2.042	0.608	11.78	3.500
		S.D.	29.0	1.800	0.273	0.348	0.044	0.165	0.038	0.207	0.032	0.109	0.034	1.16	0.177

** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leqq 0.01$ (Dunnett's test).

(to be continued)

Table 31 Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of Benzanthrone (SR07168) (continued)

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Testis		Epididymis		Prostate		Seminal vesicle	
			mg	10^{-3}%	mg	10^{-3}%	mg	10^{-3}%	g	%	g	%	mg	10^{-3}%	g	%
0 mg/kg	5	Mean	643.0	183.408	15.84	4.498	60.2	17.194	3.134	0.894	0.712	0.204	409.8	117.604	1.276	0.368
		S.D.	95.7	26.915	4.07	1.078	5.5	1.861	0.244	0.064	0.061	0.017	78.6	25.743	0.168	0.069
15 mg/kg	5	Mean	717.8	202.702	20.62	5.826	56.4	15.920	3.194	0.900	0.716	0.200	472.6	133.580	1.150	0.326
		S.D.	170.9	48.947	6.51	1.831	7.8	2.101	0.219	0.055	0.038	0.012	59.1	17.922	0.120	0.033
60 mg/kg	5	Mean	660.8	189.122	20.60	5.834	57.2	16.242	3.134	0.888	0.710	0.200	364.6	102.672	1.222	0.346
		S.D.	186.5	62.483	2.12	0.409	8.2	2.621	0.182	0.043	0.065	0.016	121.7	30.553	0.275	0.070
250 mg/kg	5	Mean	588.2	161.618	20.80	5.720	58.4	16.014	3.024	0.832	0.658	0.180	345.0	95.502	1.180	0.326
		S.D.	91.8	24.001	1.85	0.529	11.7	2.907	0.126	0.065	0.031	0.012	56.8	20.549	0.100	0.040
1000 mg/kg	5	Mean	576.6	171.502	21.02	6.264	58.8	17.482	3.008	0.894	0.710	0.214	448.0	134.322	1.160	0.344
		S.D.	46.0	11.351	3.93	1.188	7.6	2.168	0.141	0.071	0.063	0.032	36.3	21.120	0.152	0.030

Table 32 Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of Benzanthrone (SR07168)

Group	Number of animals		Body weight	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland	
			g	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10^{-3}%
0 mg/kg	5	Mean	222.8	6.768	3.040	1.814	0.816	0.482	0.216	0.802	0.362	1.926	0.868	13.18	5.918
		S.D.	17.4	0.769	0.291	0.208	0.108	0.049	0.017	0.063	0.031	0.075	0.073	1.70	0.635
15 mg/kg	5	Mean	226.0	6.968	3.076	1.768	0.786	0.546	0.238	0.870	0.386	2.000	0.900	13.42	5.984
		S.D.	32.2	1.215	0.207	0.170	0.034	0.171	0.049	0.121	0.017	0.048	0.106	2.11	0.897
60 mg/kg	5	Mean	216.2	7.240	3.350*	1.822	0.844	0.512	0.238	0.794	0.368	1.974	0.912	13.14	6.084
		S.D.	7.1	0.278	0.124	0.160	0.076	0.072	0.033	0.052	0.023	0.088	0.018	0.80	0.422
250 mg/kg	5	Mean	221.8	7.382	3.328	1.846	0.832	0.462	0.208	0.800	0.362	1.922	0.870	12.50	5.620
		S.D.	13.6	0.460	0.068	0.074	0.028	0.083	0.036	0.055	0.040	0.049	0.055	1.62	0.482
1000 mg/kg	5	Mean	214.2	8.322*	3.888**	1.724	0.806	0.482	0.222	0.846	0.394	1.962	0.922	13.80	6.420
		S.D.	20.7	0.781	0.148	0.184	0.034	0.075	0.016	0.098	0.015	0.068	0.061	2.25	0.708

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leqq 0.05$ (Dunnett's test).
** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leqq 0.01$ (Dunnett's test).

(to be continued)

Table 32 Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of Benzanthrone (SR07168) (continued)

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Ovary		Uterus	
			mg	10^{-3}%	mg	10^{-3}%	mg	10^{-3}%	mg	10^{-3}%	g	%
0 mg/kg	5	Mean	592.4	267.860	16.42	7.492	76.6	34.590	88.2	39.592	0.674	0.304
		S.D.	45.1	36.106	3.81	2.180	11.3	6.270	7.7	1.658	0.154	0.080
15 mg/kg	5	Mean	519.8	227.668	16.60	7.336	66.0	29.370	89.8	39.686	0.478	0.216
		S.D.	156.5	52.567	2.90	0.559	9.4	3.345	15.2	3.267	0.172	0.097
60 mg/kg	5	Mean	533.2	246.648	14.76	6.804	69.4	32.188	83.4	38.658	0.600	0.274
		S.D.	70.7	32.246	2.58	0.977	8.5	4.614	9.4	4.972	0.220	0.096
250 mg/kg	5	Mean	416.0*	187.606**	12.86	5.794	61.4	27.770	83.0	37.478	0.452	0.198
		S.D.	51.3	20.714	3.30	1.438	5.4	2.949	5.0	2.300	0.185	0.074
1000 mg/kg	5	Mean	488.8	228.016	15.08	6.982	68.2	31.694	87.2	41.038	0.468	0.214
		S.D.	89.6	35.393	3.53	1.256	11.9	3.735	14.7	8.144	0.148	0.052

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leqq 0.05$ (Dunnett's test).
** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leqq 0.01$ (Dunnett's test).

Table 33 Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of Benzanthrone (SR07168)

Group	Number of animals		Body weight	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland	
			g	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10^{-3}%
0 mg/kg	5	Mean	444.8	13.294	2.996	2.984	0.670	0.792	0.178	1.484	0.332	2.152	0.484	11.20	2.514
		S.D.	31.3	0.927	0.226	0.236	0.031	0.041	0.013	0.241	0.044	0.101	0.015	1.25	0.138
1000 mg/kg	5	Mean	418.4	13.286	3.178	2.914	0.700	0.760	0.184	1.442	0.346	2.200	0.526*	12.30	2.946**
		S.D.	22.5	0.823	0.133	0.199	0.033	0.071	0.022	0.078	0.036	0.058	0.032	0.91	0.235

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Testis		Epididymis		Prostate		Seminal vesicle	
			mg	10^{-3}%	mg	10^{-3}%	mg	10^{-3}%	g	%	g	%	mg	10^{-3}%	g	%
0 mg/kg	5	Mean	653.0	147.948	24.16	5.426	59.0	13.314	3.448	0.778	1.040	0.234	521.2	117.120	1.502	0.334
		S.D.	113.2	32.587	5.46	1.179	3.0	1.141	0.191	0.052	0.066	0.017	111.1	24.125	0.172	0.021
1000 mg/kg	5	Mean	579.0	138.774	20.64	4.948	63.6	15.210	3.470	0.832	1.100	0.264	510.4	121.602	1.394	0.332
		S.D.	61.7	17.083	2.99	0.821	11.7	2.628	0.121	0.053	0.122	0.025	154.0	33.719	0.126	0.029

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leqq 0.05$ (Dunnett's test).
** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leqq 0.01$ (Dunnett's test).

Table 34 Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of Benzanthrone (SR07168)

Group	Number of animals		Body weight	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland	
			g	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10^{-3}%
0 mg/kg	5	Mean	235.4	6.520	2.770	1.720	0.732	0.504	0.214	0.836	0.354	1.932	0.828	13.62	5.786
		S.D.	21.4	0.563	0.085	0.115	0.058	0.046	0.027	0.074	0.017	0.060	0.089	2.03	0.650
1000 mg/kg	5	Mean	226.6	6.362	2.804	1.648	0.730	0.516	0.220	0.732	0.328	1.936	0.864	13.12	5.788
		S.D.	27.4	0.853	0.077	0.184	0.012	0.237	0.074	0.105	0.061	0.052	0.094	1.66	0.261

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Ovary		Uterus	
			mg	10^{-3}%	mg	10^{-3}%	mg	10^{-3}%	mg	10^{-3}%	g	%
0 mg/kg	5	Mean	417.0	178.234	13.42	5.708	74.2	31.856	88.4	37.666	0.438	0.184
		S.D.	56.7	28.847	3.57	1.390	6.7	5.087	12.7	5.342	0.046	0.021
1000 mg/kg	5	Mean	395.2	171.994	13.62	5.958	71.8	32.134	90.2	39.728	0.410	0.182
		S.D.	119.6	31.832	2.93	0.774	6.3	5.553	13.1	1.415	0.060	0.026

Table 35 Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168)

Item	Group	End of administration					End of recovery	
		0 mg/kg	15 mg/kg	60 mg/kg	250 mg/kg	1000 mg/kg	0 mg/kg	1000 mg/kg
Number of animals examined		5	5	5	5	5	5	5
Organ: Findings	Grade							
Lung: Metaplasia, osseous	+	0	-	-	-	1	0	0
Liver: Microgranuloma	+	3	-	-	-	4	3	3
Kidney: Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	+	1	1	1	3	5	0	1
Regeneration, tubular epithelium	+	2	2	2	2	3	0	1
Epididymis: Granuloma, spermatic	+	0	-	-	-	1	0	0
Prostate: Cellular infiltration, inflammatory cell	+	0	-	-	-	0	2	3
Pituitary gland: Cyst, pars distalis	+	0	-	-	-	0	1	0
Thyroid: Fibrosis, stroma	++	0	-	-	-	1	0	0
Parathyroid: Fibrosis, stroma	+	0	-	-	-	1	0	0
Skin of left cervical region: Ulcer	++	-	-	1 (1)	-	-	-	-
Fibrosis, dermis and subcutis	++	-	-	1 (1)	-	-	-	-

Values are number of animals with findings.
Values in parentheses are number of animals examined.
-: Blank.

Grade; +: slight change, ++: moderate change.

Table 36 Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of Benzanthrone (SR07168)

		End of administration					End of recovery	
Item	Group	0 mg/kg	15 mg/kg	60 mg/kg	250 mg/kg	1000 mg/kg	0 mg/kg	1000 mg/kg
Number of animals examined		5	5	5	5	5	5	5
Organ: Findings	Grade							
Lung: Mineralization, artery	+	1	-	-	-	0	0	0
Liver: Microgranuloma	+	1	-	-	-	4	1	3
Kidney: Regeneration, tubular epithelium	+	1	2	0	0	0	0	0
Uterus: Cyst	+	0	1 (1)	-	-	0	0	0

Values are number of animals with findings.
Values in parentheses are number of animals examined.
-: Blank.

Grade; +: slight change.