

最終報告書

試験名：トリアリルアミンのラットを用いた
2週間回復性観察を含む28日間反復経口投与毒性試験

試験番号：B-6579

試験期間：2009年12月2日-2011年6月17日

試験実施施設

株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所
〒412-0039 静岡県御殿場市かまど 1284

試験委託者

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課 化学物質安全対策室
〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2

株式会社ボゾリサーチセンター

〒151-0065 東京都渋谷区大山町 36-7

2. 目次

2.	目次	3
4.	要約	10
5.	緒言	11
6.	試験材料及び方法	12
6.1	被験物質及び媒体	12
6.1.1	被験物質	12
6.1.2	媒体	13
6.2	投与液の調製	13
6.2.1	投与液の保存方法	13
6.2.2	媒体中での安定性	13
6.2.3	被験液の濃度確認	13
6.3	試験動物種及び系統の選択理由	14
6.4	試験動物及び群分け	15
6.5	飼育条件	15
6.6	飼料及び飲料水中の混入物質	15
6.7	動物の識別及びケージへの表示	15
6.8	投与経路、投与期間、投与回数及び回復期間とそれらの選択理由	16
6.9	投与方法	16
6.10	投与量及びその設定根拠並びに群構成	16
6.11	観察及び検査の方法	16
6.11.1	一般状態の観察	17
6.11.2	詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定	17

6.11.2.1	詳細な一般状態の観察.....	17
6.11.2.2	機能検査	17
6.11.2.3	握力測定	17
6.11.2.4	自発運動量の測定	17
6.11.3	体重測定	18
6.11.4	摂餌量測定	18
6.11.5	尿検査.....	18
6.11.6	血液学検査	19
6.11.7	血液化学検査.....	20
6.11.8	病理学検査	21
6.11.8.1	剖検.....	21
6.11.8.2	器官重量測定.....	21
6.11.8.3	病理組織学検査.....	21
6.12	統計解析	22
7.	試験結果.....	23
7.1	一般状態	23
7.2	詳細な一般状態、機能検査、握力及び自発運動量.....	23
7.2.1	詳細な一般状態.....	23
7.2.2	機能検査	23
7.2.3	握力.....	23
7.2.4	自発運動量	24
7.3	体重.....	24
7.4	摂餌量.....	24
7.5	尿検査（摂水量含む）	24
7.6	血液学検査.....	25
7.7	血液化学検査.....	25
7.8	器官重量	25
7.9	剖検所見	26
7.10	病理組織学検査	26
8.	考察	29
9.	文献	31

図

Fig. 1~4	自発運動量
Fig. 5	体重
Fig. 6	摂餌量

表

Table 1-1~1-3	一般状態
Table 2-1~2-18	詳細な一般状態
Table 2-19、2-20	機能検査
Table 2-21、2-22	握力
Table 2-23、2-24	自発運動量
Table 3-1、3-2	体重
Table 4-1、4-2	摂餌量
Table 5-1~5-8	尿検査（摂水量含む）
Table 6-1~6-6	血液学検査
Table 7-1~7-4	血液化学検査
Table 8-1~8-8	器官重量
Table 9-1、9-2	剖検所見
Table 10-1~10-5	病理組織学検査

4. 要約

トリアリルアミンの28日間反復経口投与毒性試験を6週齢のSprague-Dawley系SPFラット〔CrI:CD(SD)、1群雌雄各6又は12匹〕を用いて実施した。投与量は0（コーン油：対照群）、6、25及び100 mg/kgとし、また、対照群と100 mg/kgの一部の個体（1群雌雄各6匹）については投与後2週間の休薬期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

一般状態では、100 mg/kg 投与群の雌雄で流涎と自発運動の減少が投与期間初期に認められた。

詳細な一般状態、機能検査、握力及び自発運動量では、投与4週に100 mg/kg 投与群の雄で後肢握力の低値が認められた。

体重では、100 mg/kg 投与群の雌雄で低値がみられ、投与期間中の体重増加量にも低値が認められた。

摂餌量では、25 mg/kg 以上の投与群の雌雄で低値が認められた。

尿検査では、25 mg/kg 以上の投与群の雄で摂水量の高値が、100 mg/kg 投与群の雌雄で浸透圧の低値が、雄で尿量の高値が認められた。また、沈渣において100 mg/kg 投与群の雌雄で蔭酸カルシウムの陽性例の増加傾向が認められた。

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。

血液化学検査では、25 mg/kg 以上の投与群の雄でトリグリセライドの低値が、100 mg/kg 投与群の雌雄で塩素の低値が、雌で総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質及びカルシウムの高値とナトリウムの低値が認められた。

病理学検査では、肝臓において25 mg/kg 以上の投与群の雌と100 mg/kg 投与群の雄で相対重量の高値が、100 mg/kg 投与群の雌で絶対重量の高値が、25 mg/kg 以上の投与群の雌雄で組織学的に小葉中心性肝細胞肥大が、腎臓において100 mg/kg 投与群の雄で相対重量の高値が認められた。

上述した変化のうち、回復期間中及び回復期間終了時には、体重で100 mg/kg 投与群の雌に低値が、病理学検査で100 mg/kg 投与群の雄に肝臓の小葉中心性肝細胞肥大がみられたもののいずれも回復傾向が認められた。また、その他の変化は休薬とともに消失し回復が認められた。

以上の結果、トリアリルアミンの本試験条件下における無影響量は、主として雌雄で病理学検査における肝臓の変化より6 mg/kg/dayと推定された。

B-6579

5. 結言

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課 化学物質安全対策室の依頼により、トリアリルアミンをラットに28日間反復経口投与し、その影響を明らかにするとともに、2週間休薬し、障害の可逆性を調べたのでその成績を報告する。なお、本試験は株式会社ボゾリサーチセンター動物実験委員会の承認を受けている。

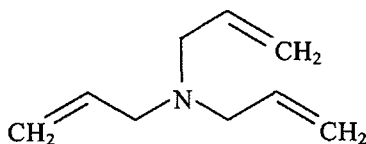
6. 試験材料及び方法

6.1 被験物質及び媒体

6.1.1 被験物質

本試験に使用した被験物質のロット番号及び純度等は次の通りである。また、試験成績書を添付資料 1 に示した。

名称	:	トリアリルアミン
英名	:	Triallylamine
官報公示整理番号	:	2-2381
CAS 番号	:	102-70-5
分子式	:	$(\text{CH}_2=\text{CHCH}_2)_3\text{N}$
構造式	:	



分子量	:	137.22
-----	---	--------

純度	:	95.9 %
不純物	:	不明
入手量	:	575 mL (500 mL ; 1 本、25 mL ; 3 本)
比重	:	0.80
引火点	:	39°C
性状	:	橙黄色透明液体
保存方法	:	冷暗所 (実測値 : 3~8°C) 、密栓
安定性	:	投与終了後、被験物質について試験受託者で赤外吸収スペクトル (ATR 法) を実施し、投与前と比較して同様であることが確認された (添付資料 2) 。
保存場所	:	御殿場研究所 被験物質保存室及び第 1 研究棟被験物質調製室
取扱い上の注意	:	マスク、手袋及び保護眼鏡を着用した。 火気や熱源などの着火源から遠ざけ、酸化剤との接触を避けた。
返却	:	被験物質 1 g を保存試料として保存した。分析用を含めすべての残量は安定性を確認後に廃棄した。

6.1.2 媒体

なお、本試験に先立って実施した被験液中のトリアリルアミンの安定性試験（試験番号：A-2168）において、コーン油中での被験物質の安定性に良好な結果が得られていることから、媒体としてコーン油を選択した。

濃度ごとに必要量の被験物質を正確に採取し、コーン油に希釈して 1.2 mg/mL 液（低用量群液）、5 mg/mL 液（中用量群液）及び 20 mg/mL 液（高用量群液）を調製した。被験液は週 1 回以上の頻度で調製し、調製後 7 日以内に使用した。

本被験物質の 0.1 及び 200 mg/mL 溶液(媒体: コーン油)は、冷所(冷蔵庫内、1~10℃)、遮光で 8 日間、その後室温で 24 時間安定であることが株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所で確認されている(試験番号: A-2168、添付資料 3)。

投与1週と4週の投与に用いる各濃度の被験液について、その濃度を株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所でGC法を用いて確認した。その結果、表示値に対する濃度の割合は99.0~108.5 %（許容範囲：表示値に対する割合；100±10 %）であり、いずれも許容範囲内であった（添付資料 4-1 及び 4-2）。分析法の概略を次に示す。

	:	10 mL を 1 本
測定対象物質	:	トリアリルアミン
測定対象標準物質		
名称	:	トリアリルアミン
ロット番号	:	FHJ01
保存方法	:	冷暗所（実測値：2~8℃）、密栓
保存場所	:	御殿場研究所 被験物質保存室及び生化学部標準物質 保存場所

B-6579

使用機器

GC システム

機器名及び型式		メーカー
GC	HP6890N	Agilent Technologies Inc.
インジェクタ	G2613A	
オートサンプラトレイ	G2614A	
データ処理ソフト	GC ChemStation G2070AJ	

GC 測定条件

カラム	:	DB-17MS (0.25 mm I.D. × 30 m、膜厚 0.25 µm、J&W)
キャリアガス	:	He
流量モード	:	コンスタントフローモード
He 流量	:	0.5 mL/min
注入口	:	スプリット注入口
スプリット比	:	5:1
注入口温度	:	180°C
検出器	:	Flame ionization detector (FID)
検出器温度	:	250°C
H ₂ 流量	:	40 mL/min
Air 流量	:	450 mL/min
N ₂ 流量	:	50 mL/min
オープン温度	:	60°C (4 分保持) → 180°C (20°C/min)
注入量	:	1 µL
注入順序	:	

注入順序	注入回数	注入内容
1	3	標準溶液 (システム適合性用)
2	3	標準溶液 (定量用)
3	1	測定実測試料 (1.2 mg/mL)
4	1	測定実測試料 (5 mg/mL)
5	1	測定実測試料 (20 mg/mL)

6.3 試験動物種及び系統の選択理由

毒性試験法ガイドラインによりラットを用いた試験が必要とされている。この試験に使用された系統のラットは特性がよく知られ、背景資料が豊富であることから選択した。

6.4 試験動物及び群分け

Sprague-Dawley 系 SPF ラット [CrI:CD(SD)、日本チャールス・リバー株式会社、厚木飼育センター] 雌雄各 47 匹^{注)} を 5 週齢で入手し、当所で 9 日間検疫・馴化飼育し、一般状態の観察 (1 回/日)、体重測定 (3 回) 及び詳細な一般状態の観察 (1 回) を行い、体重増加量、一般状態及び詳細な一般状態の観察に異常がみられず健康と思われる雌雄各 36 匹 (主群として雌雄各 24 匹、回復群として雌雄各 12 匹) を選び、6 週齢で試験に供した。投与開始日の体重範囲は、雄で 191~213 g、雌で 150~181 g であった。動物は検疫・馴化期間中の体重増加量により選別後、群分け当日 (投与開始の 2 日前) の体重に基づいて、各群の平均体重ができるだけ均等となるよう各群を構成した。個体の割付けはコンピュータを用いたブロック配置法及び無作為抽出法の組合せ (ブロック配置法で必要な群を構成し、試験群及び群内の個体番号を無作為に割当てた) により行った。また、余剰動物は投与開始日に試験系から除外した。

注) : 試験計画書に従い、注文匹数は雌雄各 45 匹であったが、実際には雌雄各 47 匹が納入された。

6.5 飼育条件

動物は温度 20~24°C (許容範囲: 23±3°C)、相対湿度 39~57% (許容範囲: 50±20%)、換気回数 1 時間 10~15 回、照明 1 日 12 時間 (07:00~19:00) の動物飼育室 (301 号室) で、ブラケット式金属製網ケージ (W 250×D 350×H 200 mm: 日本ケージ株式会社) で個別飼育し、飼育室内の清掃を毎日 1 回実施した。固形飼料 CRF-1 (オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号: 090902、091005) は給餌器を用いて、また、御殿場市営水道水を給水瓶により自由に摂取させた。

6.6 飼料及び飲料水中の混入物質

飼料中の混入物質に関しては使用ロットについて Eurofins Scientific Analytics で分析を行い、また、飲料水については東芝機械環境センター株式会社に水道法に準拠する水質検査を定期的に (年 4 回) 依頼した。これらの分析成績書を入手し、試験成績に影響がないことを確認した後、写しを保存した。

6.7 動物の識別及びケージへの表示

動物は入荷時に小動物耳標を装着して個体識別した。入荷から群分け前までの間は試験番号、性別及び耳標番号を明記したケージラベルをつけた。群分け後は、性別及び用量ごと (対照群、低、中及び高用量群の順) に 4 桁の番号をつけた。この場合、1000 の位は群、100 の位は性 (0 番を雄、1 番を雌)、10 と 1 の位は個体番号とした。各飼育ケージには、群分け前まで使用したケージラベルの裏に用量 (群) ごとに色分けしたラベルをつけ、試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号及び剖検予定日を明記した。ただし、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量測定中は、観察者に対して投与の情報を制限するため、ケージラベルを裏返して試験番号、性別及び耳標番号のみを表示した。

6.8 投与経路、投与期間、投与回数及び回復期間とそれらの選択理由

毒性試験法ガイドラインに準じ、投与経路は経口投与を選択し、投与期間は28日間とした。投与回数は反復投与試験で一般的に行われている1日1回(7回/週)とした。回復期間は障害の可逆性を検討するのに適当と考えられる2週間(14日間)とし、この間投与を行わなかった。

6.9 投与方法

投与容量は5 mL/kg 体重とし、胃ゾンデを用いて強制経口投与した(08:00~10:44の間)。対照群には媒体(コーン油)を同様に投与した。個体ごとの投与液量は最新の体重を基準に算出した。

6.10 投与量及びその設定根拠並びに群構成

トリアリルアミンの0(コーン油)、100、300及び1000 mg/kg/dayを1群雌雄各5匹のラットに14日間反復経口投与した結果¹⁾、主な変化として、1000 mg/kg 投与群の雌雄全例と300 mg/kg 投与群の雄1例で死亡がみられたことから、本試験における投与量は、100 mg/kg 投与群を高用量とし、公比約4で除し、25 mg/kg を中用量に、6 mg/kg を低用量に設定した。群構成表を次の表1に示す。

表1. 群構成表

試験群	投与量 (mg/kg)	濃 度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	性	主 群		回 復 群	
					動物数	動物番号	動物数	動物番号
対照群	0	0	5	雄	6	1001~1006	6	1007~1012
				雌	6	1101~1106	6	1107~1112
低用量群	6	1.2	5	雄	6	2001~2006	-	-
				雌	6	2101~2106	-	-
中用量群	25	5	5	雄	6	3001~3006	-	-
				雌	6	3101~3106	-	-
高用量群	100	20	5	雄	6	4001~4006	6	4007~4012
				雌	6	4101~4106	6	4107~4112

6.11 観察及び検査の方法

それぞれ記載された時期に観察及び検査を実施した。試験日の起算に関しては下記の通りとした。

- | | |
|---------------------------------|--------------------|
| 投与1日 (day 1 of administration) | : 投与開始日 |
| 投与1週 (week 1 of administration) | : 投与1から投与7日 |
| 回復1日 (day 1 of recovery) | : 回復開始日(投与期間終了の翌日) |
| 回復1週 (week 1 of recovery) | : 回復1から回復7日 |

6.11.1 一般状態の観察

全個体について投与期間中は毎日3回、投与前と投与直後及び約2時間後(ただし、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量測定を実施する日は投与前と投与直後の2回)、回復期間中は毎日1回、体外表、栄養状態、姿勢、行動及び排泄物などの一般状態を観察した。

6.11.2 詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定

詳細な一般状態の観察は、全個体について、投与開始前に1回、投与期間中及び回復期間中は毎週1回実施した。また、機能検査、握力及び自発運動量の測定は、投与4週(雄を投与26日、雌を投与27日)及び回復2週(回復13日)に行った。詳細な一般状態の観察及び機能検査については実測値あるいはスコア化した評点法を用いた。なお、観察及び検査は投与の情報を制限(ブラインド化)し、動物をランダムに配置した状態で行った。

6.11.2.1 詳細な一般状態の観察

1) ホームケージ内観察

姿勢、痙攣、異常行動

2) 手に持った観察

ケージからの取り出しやすさ、被毛・皮膚の状態、眼・鼻の分泌物、眼球(眼球突出、眼瞼閉鎖状態)、可視粘膜、自律神経機能(流涙、立毛、瞳孔径、流涎、異常呼吸)、ハンドリングに対する反応

3) オープンフィールド内観察

覚醒状態、痙攣、異常行動、常同行動、歩行、姿勢、身繕い、立ち上がり回数、排泄物(排糞数、排尿)

6.11.2.2 機能検査

聴覚反応、接近反応、接触反応、痛覚反応、瞳孔反射、空中正向反射、着地開脚幅

6.11.2.3 握力測定

CPU ゲージ MODEL-9502A (アイコーエンジニアリング株式会社) を用いて前肢及び後肢の握力を測定した。

6.11.2.4 自発運動量の測定

実験動物用自発運動センサーNS-AS01 (株式会社ニューロサイエンス) を用いて自発運動量を測定した。測定は1時間とし、10分間隔及び0~60分の測定値を集計した。

6.11.3 体重測定

全個体について、投与期間中は投与 1、4、7、10、14、17、21、24 及び 28 日の投与前に、回復期間中は回復 1、3、7、10 及び 14 日に測定した。測定は 08:40~10:30 の間に行った。剖検日には相対器官重量算出のため、前日から約 16 時間絶食させた後の体重を測定した (08:08~08:26)。

6.11.4 摂餌量測定

全個体について、投与期間中は投与 1、7、14、21 及び 28 日の投与前に、回復期間中は回復 7 及び 14 日に測定した。測定は 09:05~10:04 の間に行った。なお、投与期間中は投与開始日の測定は前日からの 1 日量を、投与 7 日は 6 日間の累積摂取量を、その後は 7 日ごとに 7 日間の累積摂取量を測定し、1 匹 1 日量を算出した。回復 1 週は回復 1 日から 7 日までの 6 日間の累積摂取量を、その後は 7 日間の累積摂取量を測定し、1 匹 1 日量を算出した。

6.11.5 尿検査

投与 4 週及び回復 2 週に行った。

投与 4 週 (投与 22 日の投与後) は全個体について、回復 2 週 (回復 8 日) は回復群の全個体について、検査当日にそれぞれ採尿器をセットしたケージに収容し、絶食・自由摂水下で 4 時間尿を、次いで自由摂食・自由摂水下でその後の 20 時間尿を採取し、表 2. に記載した項目及び方法により検査した。また、摂水量は、採尿ケージに収容した状態で前日からの 1 日当たりの摂水量を、給水瓶を用いて測定した。

表 2. 尿検査の項目、測定法及び使用機器など

1) 4 時間尿についての検査	
検査項目	測定方法
pH	オーションスティックス-7EA 試験紙 ^{a)} (アークレイ株式会社)
たん白質	オーションスティックス-7EA 試験紙 ^{a)} (アークレイ株式会社)
ケトン体	オーションスティックス-7EA 試験紙 ^{a)} (アークレイ株式会社)
グルコース	オーションスティックス-7EA 試験紙 ^{a)} (アークレイ株式会社)
潜血	オーションスティックス-7EA 試験紙 ^{a)} (アークレイ株式会社)
ビリルビン	オーションスティックス-7EA 試験紙 ^{a)} (アークレイ株式会社)
ウロビリノーゲン	オーションスティックス-7EA 試験紙 ^{a)} (アークレイ株式会社)
色調	肉眼観察
沈渣	鏡検法
尿量 (4 時間量) 注)	目盛付スピッツ管を用いた容量測定 (単位: mL)
2) 20 時間尿についての検査	
検査項目	測定方法
尿量 (20 時間量) 注)	メスシリンダーを用いた容量測定 (単位: mL)
浸透圧	氷点降下法 ^{b)} (単位: mOsm/kg)
使用測定機器	
^{a)} : AUTION™ MINI AM-4290 (アークレイ株式会社)	
^{b)} : 自動浸透圧測定装置 オートアンドスタット OM-6030 (アークレイ株式会社)	

注) : 4 時間の尿量と 20 時間の尿量を合計して 24 時間の尿量 (mL/24 h) を算出した。

6.11.6 血液学検査

投与期間及び回復期間終了の翌日の計画剖検時に、前日から一夜（約 16~20 時間）絶食させた全個体について、エーテル麻酔下で開腹し、腹大動脈から EDTA-2K 加採血瓶（SB-41：シスメックス株式会社）に血液（約 1 mL）を採取した。得られた血液について表 3.1）に記載した項目及び方法により検査した。更に、血液（0.9 mL）を 3.8%クエン酸ナトリウム溶液加試験管（血液 9 容に対し 1 容の割合）に採取し、遠心分離（設定：3100 rpm、1,690×g、12 分間）により得られた血漿について表 3.2）に記載した項目及び方法により検査した。なお、鏡検による確認に備え、全個体について May-Grünwald-Giemsa 染色法による血液塗抹標本を作製したが、鏡検による確認は不要と判断し、鏡検は実施しなかった。

表 3. 血液学検査の項目、測定法及び使用機器など

1) EDTA-2K 加血液についての検査		
検査項目	測定方法	単位
赤血球数 (RBC)	2 角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{a)}	10 ⁴ /μL
ヘモグロビン量 (HGB)	シアニメトヘモグロビン変法 ^{a)}	g/dL
ヘマトクリット値 (HCT)	赤血球数及び平均赤血球容積から算出 ^{a)}	%
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 ^{a)}	fL
平均赤血球血色素量 (MCH)	赤血球数及びヘモグロビン量から算出 ^{a)}	pg
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	ヘモグロビン量及びヘマトクリット値から算出 ^{a)}	g/dL
網赤血球率 (Retic.)	RNA 染色によるレーザーフローサイトメトリー法 ^{a)}	%
血小板数 (PLT)	2 角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{a)}	10 ⁴ /μL
白血球数 (WBC)	2 角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{a)}	10 ² /μL
白血球百分率 ^{注)}	ペルオキシダーゼ染色によるフローサイトメトリー法 +2 角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{a)}	% 10 ² /μL
2) クエン酸ナトリウム加血液から分離した血漿についての検査		
検査項目	測定方法	単位
プロトロンビン時間 (PT)	クロット法 ^{b)}	s
活性化部分トロンボ プラスチン時間 (APTT)	クロット法 ^{b)}	s
フィブリノーゲン量 (FIB)	トロンボプラスチン法 ^{b)}	mg/dL
使用測定機器		
^{a)} ：総合血液学検査装置アドヴィア 120 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Illinois, USA)		
^{b)} ：血液凝固自動測定装置 ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory, MA, USA)		

注)：リンパ球 (LYMP)、好中球 (NEUT)、好酸球 (EOS)、好塩基球 (BASO)、単球 (MONO) 及び大型非染色球 (LUC)。また、白血球百分率と白血球数から各分画の実数を算出した。

6.11.7 血液化学検査

血液学検査用試料と同時に採取した血液（約 4 mL）を凝固促進剤入り試験管（ベノジェクト II-オートセップ：テルモ株式会社）に取り、遠心分離（設定：3100 rpm、1,690×g、12 分間）し、得られた血清について、表 4.1）に記載した項目及び方法により検査した。また、ヘパリン加試験管（血液 1 mL 当たり約 20 単位のヘパリン）に採取した血液（約 2 mL）を遠心分離（設定：3100 rpm、1,690×g、12 分間）し、得られた血漿について表 4.2）に記載した項目及び方法により検査した。

表 4. 血液化学検査の項目、測定法及び使用機器など

1) 分離した血清についての検査		
検査項目	測定方法	単位
ALP	Bessey-Lowry 法 ^{a)}	IU/L
総コレステロール (T-CHO)	CEH-COD-POD 法 ^{a)}	mg/dL
トリグリセライド (TG)	LPL-GK-GPO-POD 法 ^{a)}	mg/dL
リン脂質 (PL)	PLD-ChOD-POD 法 ^{a)}	mg/dL
総ビリルビン (T-BIL)	ビリルビンオキシダーゼ法 ^{a)}	mg/dL
グルコース (GLU)	グルコースデヒドロゲナーゼ法 ^{a)}	mg/dL
尿素窒素 (BUN)	Urease-LEDH 法 ^{a)}	mg/dL
クレアチニン (CRNN)	Creatininase-creatinase-sarcosine oxidase-POD 法 ^{a)}	mg/dL
ナトリウム (Na)	イオン選択電極法 ^{a)}	mmol/L
カリウム (K)	イオン選択電極法 ^{a)}	mmol/L
塩素 (Cl)	イオン選択電極法 ^{a)}	mmol/L
カルシウム (Ca)	OCPC 法 ^{a)}	mg/dL
無機リン (P)	モリブデン酸法 ^{a)}	mg/dL
総たん白質 (TP)	Biuret 法 ^{a)}	g/dL
アルブミン (ALB)	BCG 法 ^{a)}	g/dL
A/G 比 (A/G)	総たん白質及びアルブミンから算出	
2) ヘパリン加血液から分離した血漿についての検査		
検査項目	測定方法	単位
AST	UV-rate 法 ^{a)}	IU/L
ALT	UV-rate 法 ^{a)}	IU/L
LDH	UV-rate 法 ^{a)}	IU/L
Γ-GTP	L-γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド法 ^{a)}	IU/L
使用測定機器		
^{a)} : 臨床化学自動分析装置 TBA-120FR 形 (東芝メディカルシステムズ株式会社)		

6.11.8 病理学検査

6.11.8.1 剖検

全ての動物について、採血後腹大動脈切断により放血致死させ、体外表・頭部・胸部・腹部を含む全身の器官・組織の肉眼による詳細な病理解剖を行い、結果を記録した。

6.11.8.2 器官重量測定

全ての動物について、次に示す器官の重量（絶対重量）を測定するとともに、絶対重量と剖検時の体重から体重 100 g 当たりの相対重量を算出した。

なお、*印を付した両側性の器官については左右別々に測定し、その合計値で評価した。

脳、副腎*、胸腺、脾臓、心臓、肝臓、腎臓*、精巣*、精巣上体*、卵巢*、子宮

6.11.8.3 病理組織学検査

全ての個体について次に示す器官・組織を採取し、リン酸緩衝 10 v/v%ホルマリン液で固定した。ただし、肺はリン酸緩衝 10 v/v%ホルマリン液を注入後、眼球及び視神経はリン酸緩衝液で調製した 3 v/v%グルタルアルデヒド・2.5 v/v%ホルマリン液で固定後、精巣及び精巣上体はブアン液で固定した後、それぞれ、リン酸緩衝 10 v/v%ホルマリン液で保存し、パラフィン包埋した。その後、切片としてヘマトキシリン・エオジン染色標本作製し、主群の対照群及び高用量群（肉眼的異常部位については全例）について鏡検した。*で示した両側性器官については両側を摘出したが、鏡検は左側のみ行った。なお、被験物質投与の影響が疑われた雌雄の肝臓と雄の腎臓については低及び中用量群並びに回復群の全個体については鏡検した。更に、腎臓において好酸性小体がみられたため、代表例（3 例、動物番号 1004、4001 及び 4002）については抗 $\alpha 2\mu$ グロブリン抗体を用いた免疫組織化学染色標本及びPAS染色標本作製し鏡検した。

大脳、小脳、坐骨神経*、脊髄（胸部）、眼球*、下垂体、甲状腺*、上皮小体*、副腎*、胸腺、脾臓、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、心臓、気管、肺（気管支を含む）、胃、十二指腸、空腸、回腸（パイエル板を含む）、盲腸、結腸、直腸、肝臓、腎臓*、膀胱、精巣*、精巣上体*、前立腺、卵巢*、子宮、胸骨（骨髄を含む）、大腿骨（骨髄を含む）*及び大腿部骨格筋*

他に、視神経*（視神経は眼球と分離せず、ヘマトキシリン・エオジン染色標本作製まで実施した。）、ハーダー腺*、胸大動脈、舌、食道、顎下腺*、舌下腺*、脾臓、膵、精囊、乳腺（鼠径部）*、皮膚（鼠径部）*、個体識別部位（耳介）及び喉頭を摘出して保存した。

6.12 統計解析

オープンフィールド内観察の定量的項目、機能検査における定量的項目、握力、自発運動量、体重、体重増加量、摂餌量、摂水量、尿検査の定量的項目、血液学検査、血液化学検査及び器官重量データについて、対照群と各投与群との間で統計解析を行った。まず、主群については Bartlett 検定により分散性の検定を行った（有意水準：両側 1%）。分散が等しい場合は Dunnett 法を用いて、非等分散の場合は Dunnett 型の mean rank test を用いて、対照群と各投与群との間で検定を行った（有意水準：両側 5 及び 1%）。なお、回復群については、F 検定により各群の分散の均一性の検定（有意水準：片側 5%）を行った。その結果、等分散性が認められた場合には対照群と被験物質投与群との平均値の差について Student の t 検定（有意水準：両側 5 及び 1%）を、等分散性が認められなかった場合には Aspin-Welch の t 検定（有意水準：両側 5 及び 1%）を行った^{2) ~6)}。

7. 試験結果

7.1 一般状態

成績を Table 1-1~1-3 及び Appendix 1~10 に示した。

1) 投与期間

投与 1 日に 100 mg/kg 投与群の雌雄全例で自発運動の減少が、雄 6/12 例と雌 4/12 例で流涎がみられた。更に、投与 2 日には 100 mg/kg 投与群の雌雄各 7/12 例で自発運動の減少が認められた。

2) 回復期間

雌雄いずれの動物においても、回復期間を通じて異常は認められなかった。

7.2 詳細な一般状態、機能検査、握力及び自発運動量

7.2.1 詳細な一般状態

成績を Table 2-1~2-18 及び Appendix 11~70 に示した

1) 投与期間

投与 2 週のオープンフィールド内観察において 6 mg/kg 投与群の雄で立ち上がり回数 of 有意な高値が認められた。

2) 回復期間

いずれの検査項目においても異常はなく、雌雄とも対照群と 100 mg/kg 投与群との間に有意差は認められなかった。

7.2.2 機能検査

成績を Table 2-19、2-20 及び Appendix 71~76 に示した。

1) 投与 4 週

いずれの検査項目においても異常はなく、雌雄とも対照群と各被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

2) 回復 2 週

いずれの検査項目においても異常はなく、雌雄とも対照群と 100 mg/kg 投与群との間に有意差は認められなかった。

7.2.3 握力

成績を Table 2-21、2-22 及び Appendix 77~82 に示した。

1) 投与 4 週

100 mg/kg 投与群の雄で後肢に有意な低値が認められた。

2) 回復 2 週

雌雄とも対照群と 100 mg/kg 投与群との間に有意差は認められなかった。

7.2.4 自発運動量

成績を Fig. 1~4、Table 2-23、2-24 及び Appendix 83~88 に示した。

1) 投与 4 週

25 mg/kg 投与群の雌で測定開始 0~10 分後に有意な低値が認められた。

2) 回復 2 週

雌雄とも対照群と 100 mg/kg 投与群とはほぼ同様に推移し、有意差は認められなかった。

7.3 体重

成績を Fig.5、Table 3-1、3-2 及び Appendix 89~94 に示した。

1) 投与期間

100 mg/kg 投与群の雄で投与 4 日以降に、雌で投与 4、7、10、14、17、21 及び 28 日に有意な低値が認められた。更に、100 mg/kg 投与群の雌雄では投与期間中の体重増加量の有意な低値が認められた。

2) 回復期間

100 mg/kg 投与群の雌で回復期間を通じて有意な低値が認められた。

7.4 摂餌量

成績を Fig.6、Table 4-1、4-2 及び Appendix 95~100 に示した。

1) 投与期間

25 mg/kg 投与群の雄で投与 7 日に、雌で投与 28 日に有意な低値が、100 mg/kg 投与群の雄で投与 7 及び 14 日に、雌で投与 7、14 及び 28 日に有意な低値が認められた。

2) 回復期間

雌雄とも対照群と 100 mg/kg 投与群の摂餌量はほぼ同様に推移し、有意差は認められなかった。

7.5 尿検査（摂水量含む）

成績を Table 5-1~5-8 及び Appendix 101~118 に示した。

1) 投与 4 週

25 mg/kg 以上の投与群の雄で摂水量の有意な高値が、100 mg/kg 投与群の雌雄で浸透圧の有意な低値が、100 mg/kg 投与群の雄で尿量の有意な高値が認められた。また、沈渣においては蔞酸カルシウムの陽性例（ごく軽度あるいは軽度）が対照群の雌 1/12 例、100 mg/kg 投与群の雄 7/12 例と雌 4/12 例でみられ、100 mg/kg 投与群の雌雄で陽性例の増加傾向が認められた。

2) 回復 2 週

雌雄とも対照群と 100 mg/kg 投与群の定性的項目に異常は認められず、尿量、摂水量及び尿浸透圧にも対照群との間に有意差は認められなかった。

7.6 血液学検査

成績を Table 6-1~6-6 及び Appendix 119~136 に示した。

1) 投与期間終了時

6 mg/kg 投与群の雄で平均赤血球血色素量の有意な低値、白血球百分率における大型非染色球比率及び白血球分画における大型非染色球数の有意な高値が、100 mg/kg 投与群の雄で網赤血球率と白血球分画における好酸球数の有意な高値が認められた。

2) 回復期間終了時

いずれの検査項目においても、雌雄とも対照群と 100 mg/kg 投与群との間に有意差は認められなかった。

7.7 血液化学検査

成績を Table 7-1~7-4 及び Appendix 137~148 に示した。

1) 投与期間終了時

6 mg/kg 投与群の雌で A/G 比の有意な高値が、25 mg/kg 以上の投与群の雄でトリグリセライドの有意な低値が、100 mg/kg 投与群の雌雄で塩素の有意な低値が、雌で AST、クレアチニン及びナトリウムの有意な低値と総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質及びカルシウムの有意な高値が認められた。

2) 回復期間終了時

100 mg/kg 投与群の雄でグルコースの有意な低値が、雌でカリウムの有意な低値が認められた。

7.8 器官重量

成績を Table 8-1~8-8 及び Appendix 149~172 に示した。

1) 投与期間終了時

100 mg/kg 投与群の雄で最終体重の有意な低値が認められた。

肝臓	:	25 mg/kg 以上の投与群の雌と 100 mg/kg 投与群の雄で 相対重量の有意な高値が、100 mg/kg 投与群の雌で絶 対重量の有意な高値が認められた。
脾臓	:	6 及び 100 mg/kg 投与群の雄で相対重量の有意な高値 が認められた。
腎臓	:	100 mg/kg 投与群の雄で相対重量の有意な高値が認め られた。
子宮	:	25 mg/kg 投与群で相対重量の有意な高値が認められ た。

2) 回復期間終了時

100 mg/kg 投与群の雌で最終体重の有意な低値が認められた。

脳	:	100 mg/kg 投与群の雄で絶対重量の有意な低値が認め られた。
---	---	---------------------------------------

心臓	:	100 mg/kg 投与群の雌で相対重量の有意な高値が認められた。
肝臓	:	100 mg/kg 投与群の雌で相対重量の有意な高値が認められた。

7.9 剖検所見

成績を Table 9-1、9-2 及び Appendix 173~244 に示した。

1) 投与期間終了時

胃	:	25 mg/kg 投与群の雌 1/6 例で腺胃暗赤色巣が認められた。
肝臓	:	100 mg/kg 投与群の雌 1/6 例で白色巣が認められた。
精巣	:	対照群の 1/6 例で大型化が認められた。
精巣上体	:	25 mg/kg 投与群の 1/6 例で白色巣が認められた。

2) 回復期間終了時

肺	:	対照群の雌 1/6 例と 100 mg/kg 投与群の雄 1/6 例で暗赤色巣が認められた。
胃	:	対照群の雌 1/6 例で腺胃暗赤色巣が認められた。

7.10 病理組織学検査

成績を Table 10-1~10-5 及び Appendix 173~244 に示した。

1) 投与期間終了時

被験物質投与によると考えられる変化が雌雄の肝臓及び雄の腎臓に認められた。

肝臓	:	25 mg/kg 投与群の雌雄各 3/6 例、100 mg/kg 投与群の雌雄全例で軽微あるいは軽度な小葉中心性肝細胞肥大が認められた。
腎臓	:	対照群の雄 2/6 例、6 mg/kg 投与群の雄 1/6 例、25 mg/kg 投与群の雄 4/6 例で軽微な好酸性小体が、25 mg/kg 投与群の雄 1/6 例、100 mg/kg 投与群の雄全例で軽度な好酸性小体がみられ、25 mg/kg 以上の投与群の雄で発現頻度及び程度の増強が認められた。本変化がみられた動物のうち代表例（3 例、動物番号 1004、4001 及び 4002）について抗 $\alpha_2\mu$ グロブリン抗体を用いた免疫組織化学染色標本及び PAS 染色標本を作製し鏡検した結果、 $\alpha_2\mu$ グロブリン陽性、PAS 反応陰性を示したことから、好酸性小体は $\alpha_2\mu$ グロブリン由来であると判断した。

投与期間終了時では以下に示す所見が認められたが、その出現状況などからいずれも偶発性の変化と判断した。

眼球	:	100 mg/kg 投与群の雄 1/6 例で軽微な網膜形成異常が、対照群の雄 2/6 例で軽微な結膜鉍質沈着が認められた。
下垂体	:	100 mg/kg 投与群の雄 1/6 例で軽微なう胞が認められた。
甲状腺	:	対照群の雄 2/6 例と雌 3/6 例、100 mg/kg 投与群の雄 1/6 例と雌 2/6 例で軽微な鰓後体のう胞が認められた。
脾臓	:	対照群の雄 5/6 例と雌 3/6 例、100 mg/kg 投与群の雄 5/6 例と雌 4/6 例で軽微あるいは軽度な髄外造血が認められた。
肺	:	対照群及び 100 mg/kg 投与群の雄各 1/6 例で軽微な肺胞細胞浸潤が、対照群の雌雄各 1/6 例で軽微な骨化生が認められた。
胃	:	対照群の雄 1/6 例で軽微な粘膜鉍質沈着が、対照群及び 100 mg/kg 投与群の雌各 1/6 例で軽微な扁平上皮水疱形成が認められた。
肝臓	:	対照群、6 及び 25 mg/kg 投与群の雌雄全例、100 mg/kg 投与群の雄全例と雌 4/6 例で軽微あるいは軽度な微小肉芽腫が、25 及び 100 mg/kg 投与群の雄各 1/6 例で軽微な動脈中膜の出血が認められた。
腎臓	:	対照群の雄 2/6 例と雌 1/6 例、6 mg/kg 投与群の雄 3/6 例、25 mg/kg 投与群の雄 4/6 例、100 mg/kg 投与群の雌雄各 2/6 例で軽微な再生尿細管が、対照群の雄 1/6 例と雌 3/6 例、25 mg/kg 投与群の雄 1/6 例、100 mg/kg 投与群の雄 2/6 例と雌 1/6 例で軽微な鉍質沈着が、対照群の雌 1/6 例、6 mg/kg 投与群の雄 1/6 例、100 mg/kg 投与群の雄 1/6 例と雌 2/6 例で軽微な間質細胞浸潤が認められた。
精巣	:	対照群の 1/6 例で軽微な精細管変性が、対照群の 1/6 例で軽微なセルトリ細胞空胞化が認められた。
精巣上体	:	対照群の 1/6 例で軽微な間質細胞浸潤、対照群の 1/6 例で高度な精巣上体管内細胞残屑が認められた。
前立腺	:	対照群の 5/6 例、100 mg/kg 投与群の 4/6 例で軽微な炎症性細胞浸潤が認められた。
胸骨（骨髓を含む）	:	対照群の雌雄各 5/6 例、100 mg/kg 投与群の雄 3/6 例と雌 4/6 例で軽微な軟骨粘液変性が認められた。
大腿部骨格筋	:	対照群の雌雄各 2/6 例、100 mg/kg 投与群の雄 3/6 と雌 4/6 例で軽微な筋変性が認められた。

以下に示す所見については、剖検時みられた肉眼所見に相当すると考えられた。

- 胃 : 暗赤色巣がみられた 25 mg/kg 投与群の雌 1/6 例では、軽微な腺胃びらんが認められた。
- 肝臓 : 白色巣がみられた 100 mg/kg 投与群の雌 1/6 例では、軽度な限局性壊死が認められた。
- 精巣 : 大型化がみられた対照群の 1/6 例では、軽度な精細管拡張が認められた。
- 精巣上体 : 白色巣がみられた 25 mg/kg 投与群の 1/6 例では、軽度な精子肉芽腫が認められた。

2) 回復期間終了時

被験物質投与によると考えられる変化が雄の肝臓及び腎臓に認められた。

- 肝臓 : 100 mg/kg 投与群の雄 1/6 例で軽微な小葉中心性肝細胞肥大が認められた。
- 腎臓 : 対照群の雄 2/6 例、100 mg/kg 投与群の雄 4/6 例で軽微な好酸性小体がみられ、100 mg/kg 投与群の雄で発現頻度の増加が認められた。

回復期間終了時では以下に示す所見が認められたが、その出現状況などからいずれも偶発性の変化と判断した。

- 肝臓 : 対照群の雄 1/6 例で軽微な限局性壊死が、対照群と 100 mg/kg 投与群の雌雄全例で軽微あるいは軽度の微小肉芽腫が、対照群の雄 1/6 例で軽微な動脈炎が、対照群の雄 1/6 例、100 mg/kg 投与群の雄 1/6 例で軽微な動脈中膜の出血が認められた。
- 腎臓 : 対照群の雄 1/6 例、100 mg/kg 投与群の雄 3/6 例で軽微な再生尿細管が、対照群及び 100 mg/kg 投与群の雄各 1/6 例で軽微な鉍質沈着が、対照群の雄 4/6 例、100 mg/kg 投与群の雄 1/6 例で軽微な間質細胞浸潤が認められた。

以下に示す所見については、剖検時みられた肉眼所見に相当すると考えられた。

- 肺 : 暗赤色巣がみられた対照群の雌 1/6 例と 100 mg/kg 投与群の雄 1/6 例では、軽微な限局性出血が認められた。
- 胃 : 腺胃の暗赤色巣がみられた対照群の雌 1/6 例では、軽微な腺胃びらんと扁平上皮水疱形成が認められた。

8. 考察

トリアリルアミンの28日間反復経口投与毒性試験を6週齢のSprague-Dawley系SPFラット〔CrI:CD(SD)、1群雌雄各6又は12匹〕を用いて実施した。投与量は0（コーン油：対照群）、6、25及び100 mg/kgとし、また、対照群と100 mg/kgの一部の個体（1群雌雄各6匹）については投与後2週間の休薬期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

一般状態では、投与期間初期に100 mg/kg投与群の雌雄で流涎と自発運動の減少が認められた。

詳細な一般状態、機能検査、握力及び自発運動量では、投与4週に100 mg/kg投与群の雄で後肢握力の低値がみられ、中枢及び末梢神経系に病理組織学的変化はみられていないものの被験物質投与の影響が疑われた。その他、投与2週にオープンフィールド内観察において立ち上がり回数の高値が6 mg/kg投与群の雄で、投与4週に自発運動量の低値が25 mg/kg投与群の雌でみられたが、いずれもごく軽度であり、高用量群に同様な変化はみられていないことから偶発性と判断した。

体重では、投与期間中に100 mg/kg投与群の雌雄で低値が認められ、体重増加量も低値を示した。なお、回復期間中にも100 mg/kg投与群の雌で低値が認められたが、回復期間中の体重増加量には対照群との間に差はなかった。

摂餌量では、投与期間中に25 mg/kg以上の投与群の雌雄で低値が認められた。

尿検査では、投与4週に25 mg/kg以上の投与群の雄で摂水量の高値が、100 mg/kg投与群の雌雄で浸透圧の低値が、雄で尿量の高値が認められた。また、沈渣において100 mg/kg投与群の雌雄で蔭酸カルシウムの陽性例の増加傾向が認められた。

血液学検査では、投与期間終了時に100 mg/kg投与群の雄で網赤血球率の高値と白血球分画における好酸球数の高値が認められたが、いずれもごく軽度であり、関連する項目に変化がみられていないことから偶発性と判断した。また、6 mg/kg投与群の雄で平均赤血球血色素量の低値と白血球百分率における大型非染色球比率及び白血球分画における大型非染色球数の高値がみられたが、いずれもごく軽度であり、高用量群に同様な変化はみられていないことから偶発性と判断した。

血液化学検査では、投与期間終了時に25 mg/kg以上の投与群の雄でトリグリセライドの低値が、100 mg/kg投与群の雌雄で塩素の低値が、雌で総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質及びカルシウムの高値とナトリウムの低値がみられ、発現機序は明らかではないものの被験物質投与の影響が疑われた。その他、100 mg/kg投与群の雌でAST及びクレアチニンに低値がみられたが、ごく軽度であり、障害を示唆するとされる高値ではないことから、毒性学的には重要な変化ではなかった。また、6 mg/kg投与群の雌でA/G比の高値がみられたが、ごく軽度であり、高用量群に同様な変化はみられていないことから偶発性と判断した。なお、回復期間終了時には100 mg/kg投与群の雄でグルコースの低値が、雌でカリウムの低値がみられたが、いずれ

もごく軽度であり、投与期間終了時に同様な変化は認められていないことから偶発性と判断した。

病理学検査では、投与期間終了時に肝臓において 25 mg/kg 以上の投与群の雌と 100 mg/kg 投与群の雄で相対重量の高値が、100 mg/kg 投与群の雌で絶対重量の高値が、組織学的に 25 mg/kg 以上の投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大がみられ、被験物質投与の影響が認められた。腎臓において組織学的に 25 mg/kg 以上の投与群の雄で好酸性小体の発現頻度及び程度の増強がみられ、代表例について抗 $\alpha 2\mu$ グロブリン抗体を用いた免疫組織化学染色標本及び PAS 染色標本を作製し鏡検した結果、好酸性小体は $\alpha 2\mu$ グロブリンであると判断した。 $\alpha 2\mu$ グロブリンは雄ラットの特異的タンパクであることから、この変化は無影響量には関連しないと判断した⁷⁾。また、腎臓では相対重量の高値が 100 mg/kg 投与群の雄で認められた。その他、相対重量の高値が 6 及び 100 mg/kg 投与群の雄の脾臓と 25 mg/kg 投与群の子宮にみられたが、いずれもごく軽度であり、投与量との関連がないことから偶発性と判断した。剖検においてみられた所見は発現状況などから偶発性と判断した。なお、回復期間終了時に肝臓において相対重量の高値が 100 mg/kg 投与群の雌でみられたが、最終体重の低値に伴った変化と判断した。組織学的には小葉中心性肝細胞肥大が 100 mg/kg 投与群の雄でみられたものの、発現頻度及び程度は投与期間終了時より軽減した。また、腎臓において組織学的に好酸性小体の発現頻度の増加が 100 mg/kg 投与群の雄で認められたものの投与終了時と同様な変化であることから無影響量には関連しないと判断した。その他、器官重量で 100 mg/kg 投与群の雄の脳に絶対重量の低値が、雌の心臓に相対重量の高値がみられたが、いずれもごく軽度であり、投与期間終了時に同様な変化は認められていないことから偶発性と判断した。更に剖検においてみられた所見は発現状況などから偶発性と判断した。

上述した変化のうち、回復期間中及び回復期間終了時には、体重で 100 mg/kg 投与群の雌に低値が、病理学検査で 100 mg/kg 投与群の雄に肝臓の小葉中心性肝細胞肥大がみられたもののいずれも回復傾向が認められた。また、その他の変化は休薬とともに消失し回復が認められた。

以上の結果、トリアリルアミンの本試験条件下における無影響量は、主として雌雄で病理学検査における肝臓の変化より 6 mg/kg/day と推定された。

9. 文献

- 1) トリアリルアミンのラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験（予備試験）（株式会社ボゾリサーチセンター、試験番号：C-B447、2009 年）
- 2) Snedecor GW, Cochran WG. Statistical methods. 8th ed. Ames: Iowa State University Press; 1989.
- 3) Dunnett CW. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. J Am Stat Assoc 1955; 50:1096-121.
- 4) Dunnett CW. New tables for multiple comparisons with a control. Biometrics 1964; 20:482-91.
- 5) 佐久間昭（1977）：薬効評価－計画と解析－I 東京大学出版会, 東京.
- 6) 佐久間昭（1981）：薬効評価－計画と解析－II 東京大学出版会, 東京.
- 7) C.A. Montgomery, Jr., and J.C. Seely : 10. Kidney. In “Pathology of the Fischer Rat”, edited by G.A. Boorman et al., Academic Press, Inc., San Diego, pp.129, 1990.

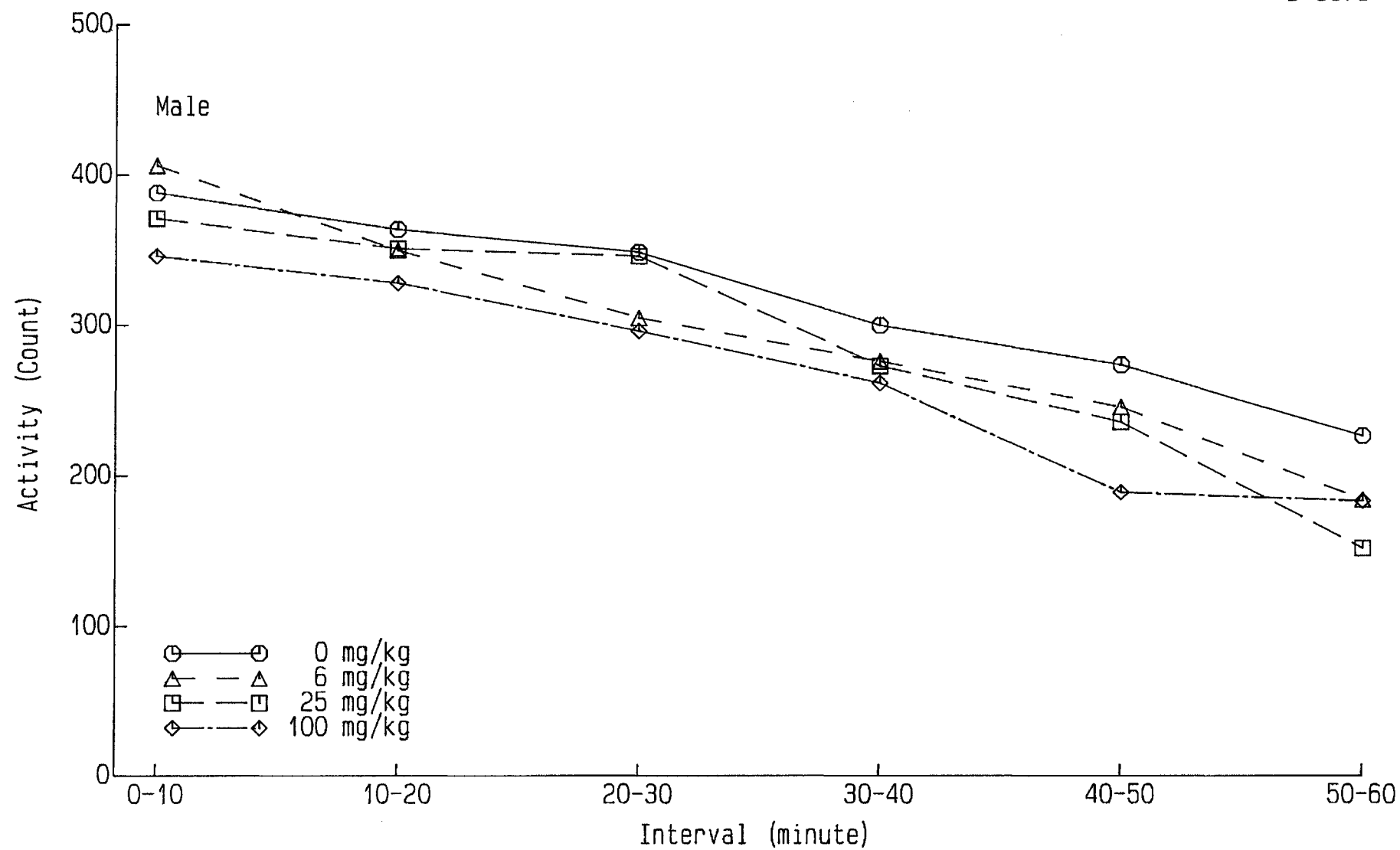


Fig.1 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
—— Motor activity (Week 4 of administration period) ——

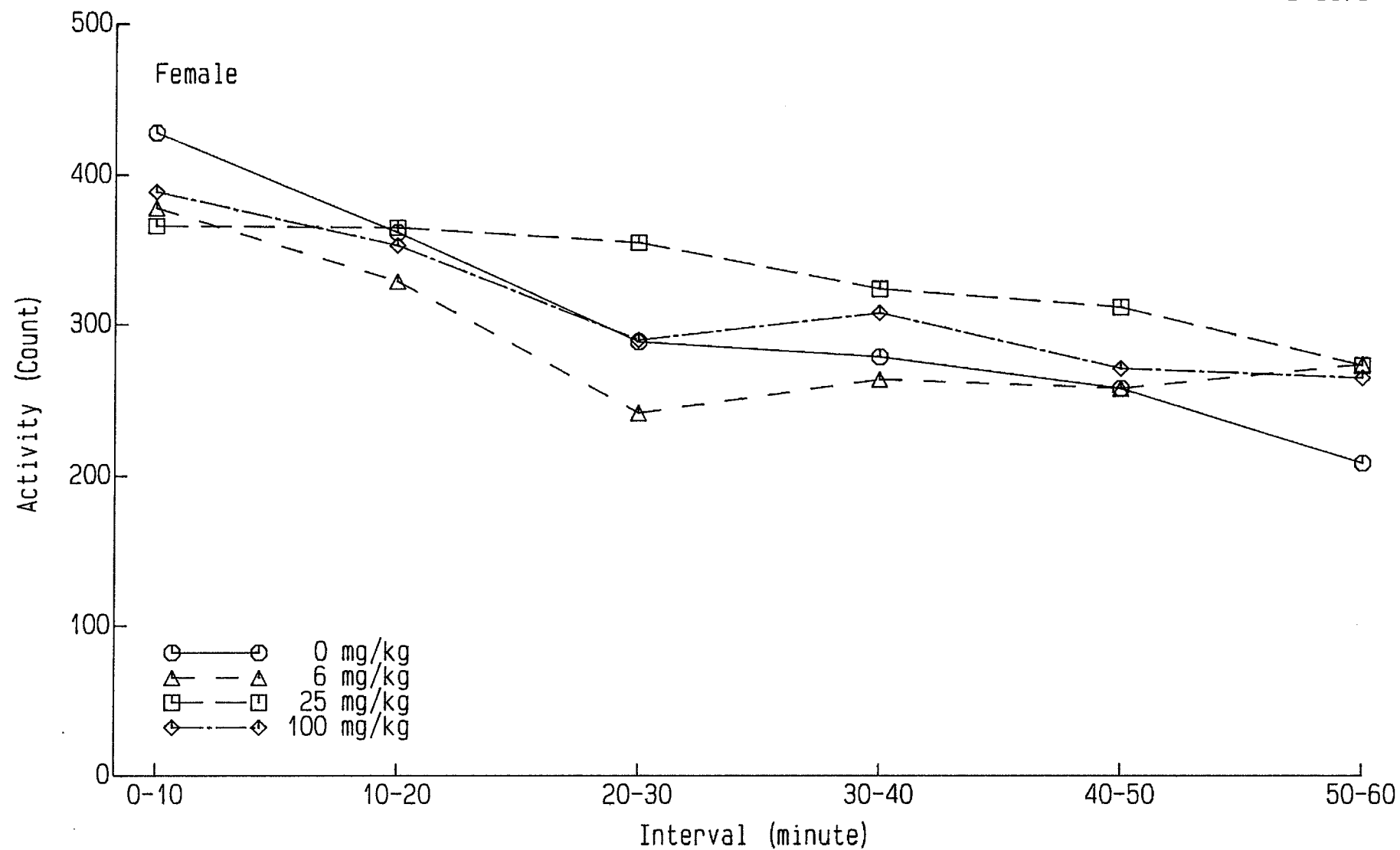


Fig.2 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
—— Motor activity (Week 4 of administration period) ——

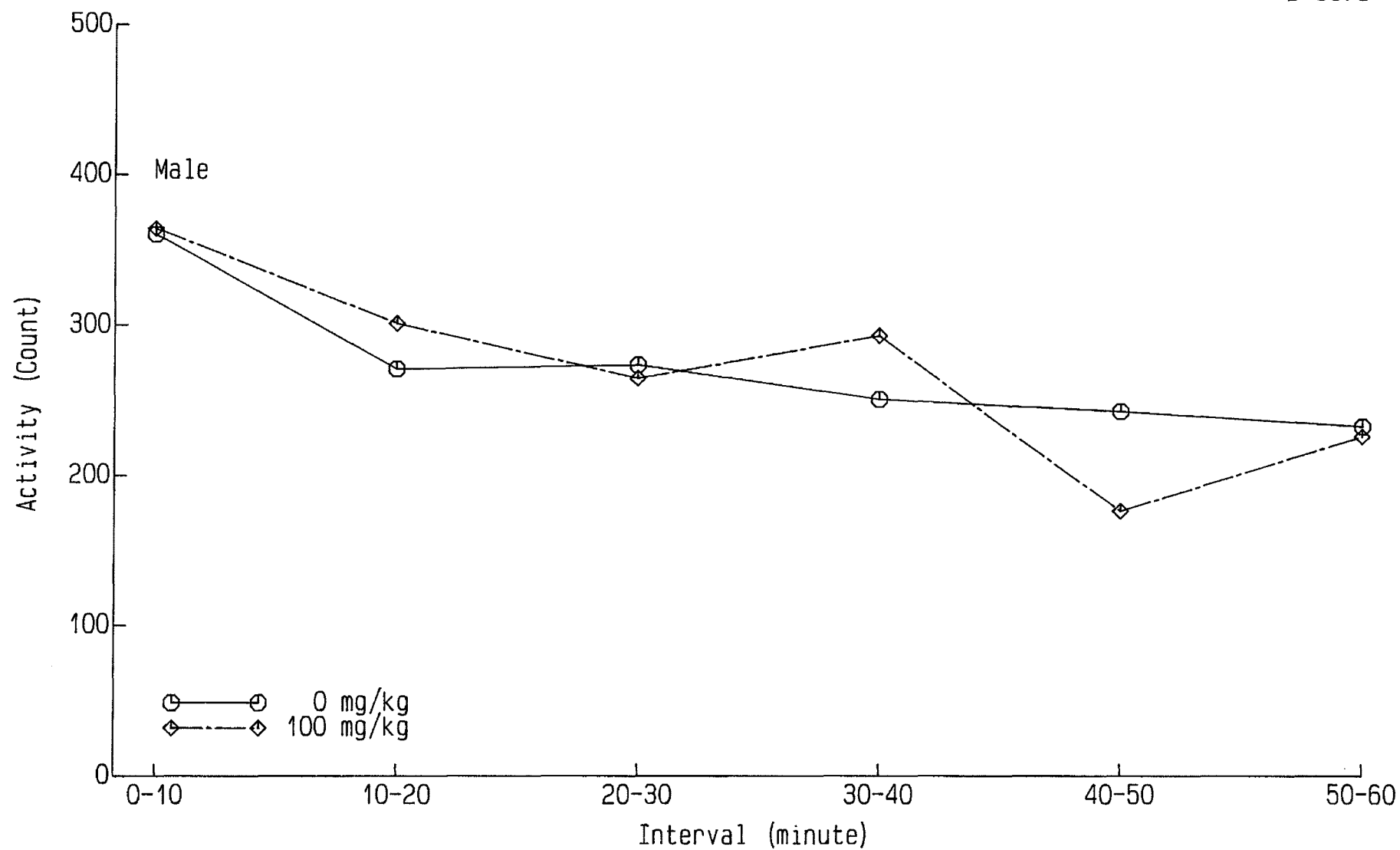


Fig.3 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
—— Motor activity (Week 2 of recovery period) ——

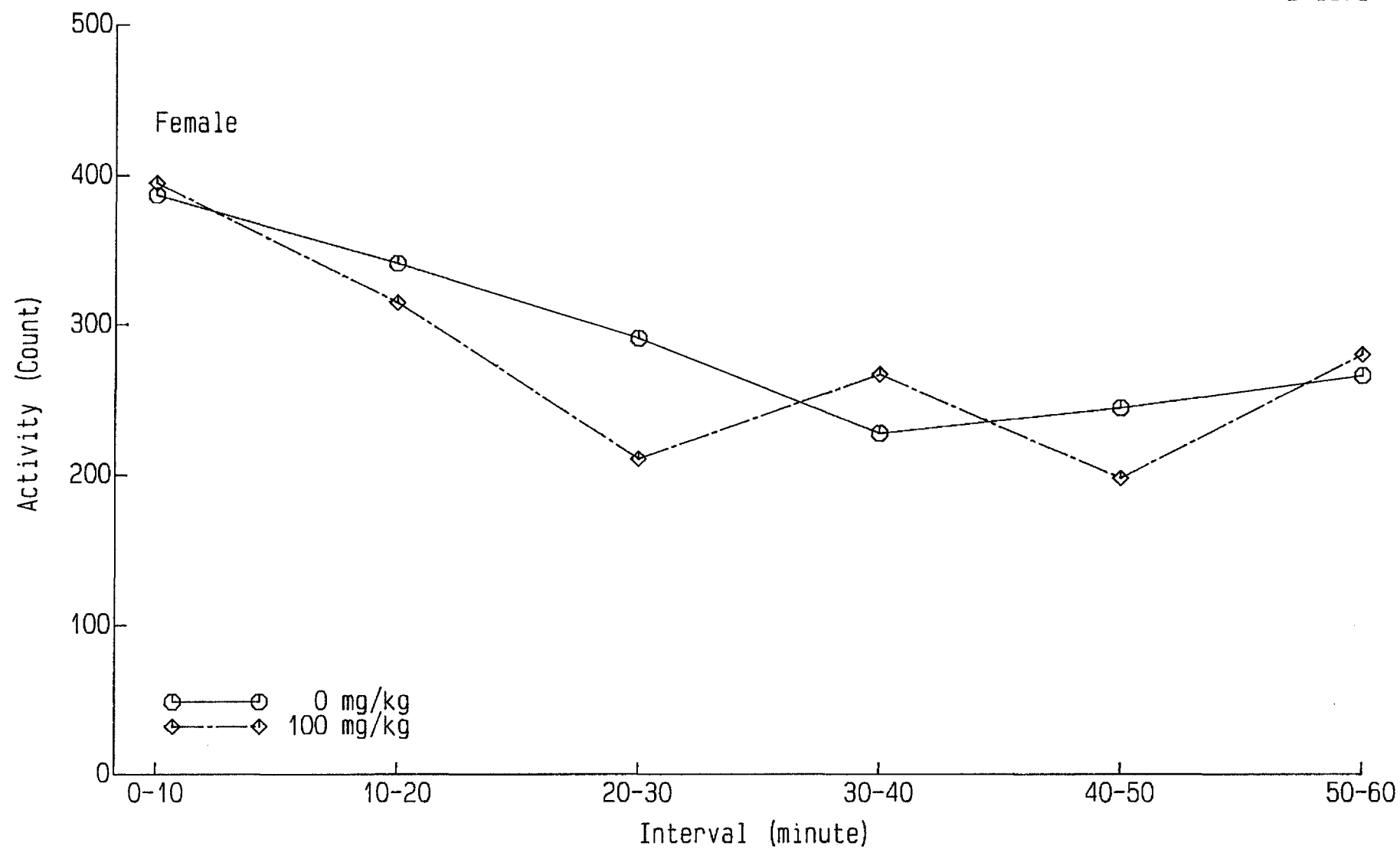


Fig.4 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
—— Motor activity (Week 2 of recovery period) ——

B-6579

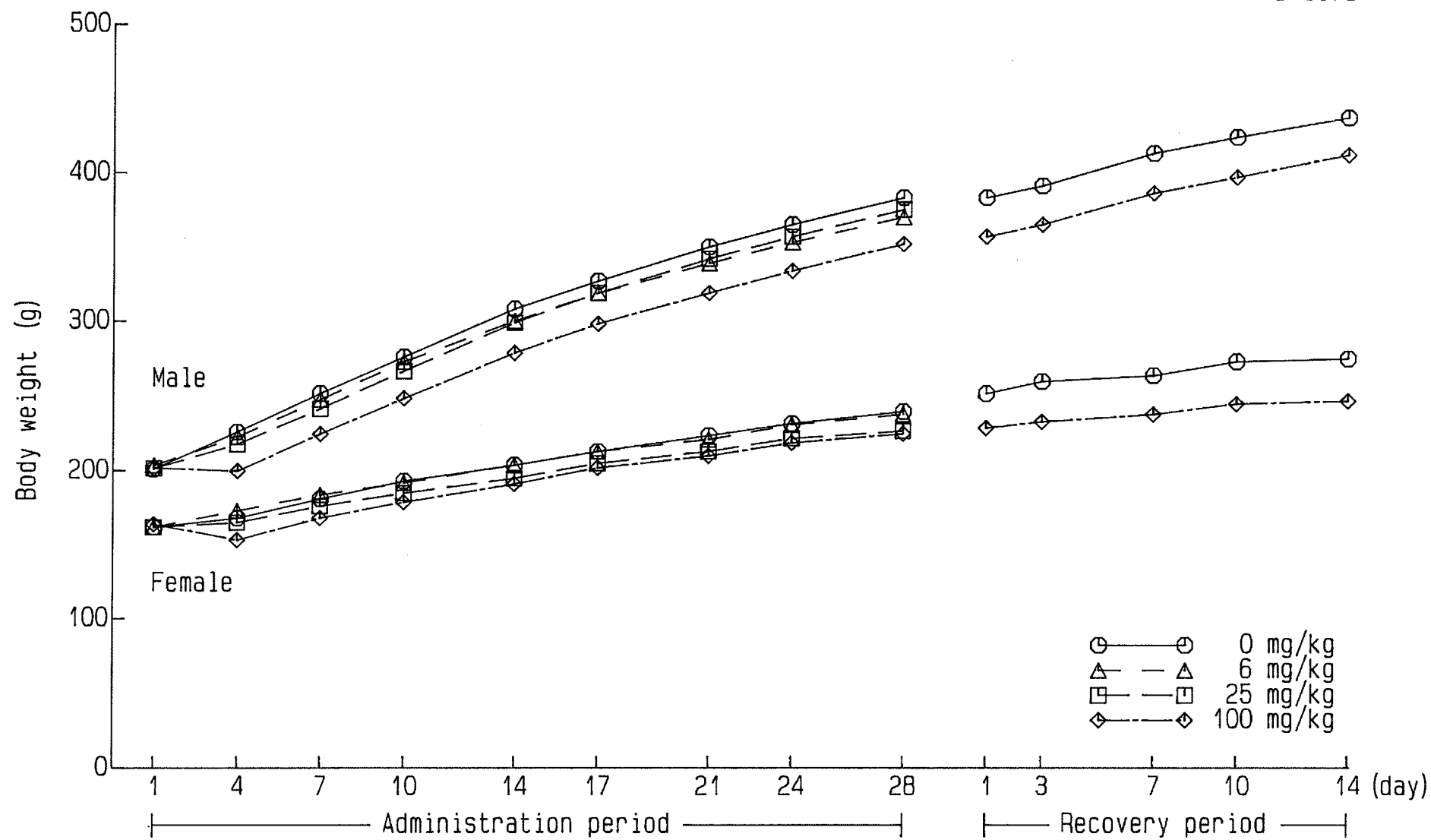


Fig.5 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

—— Body weight ——

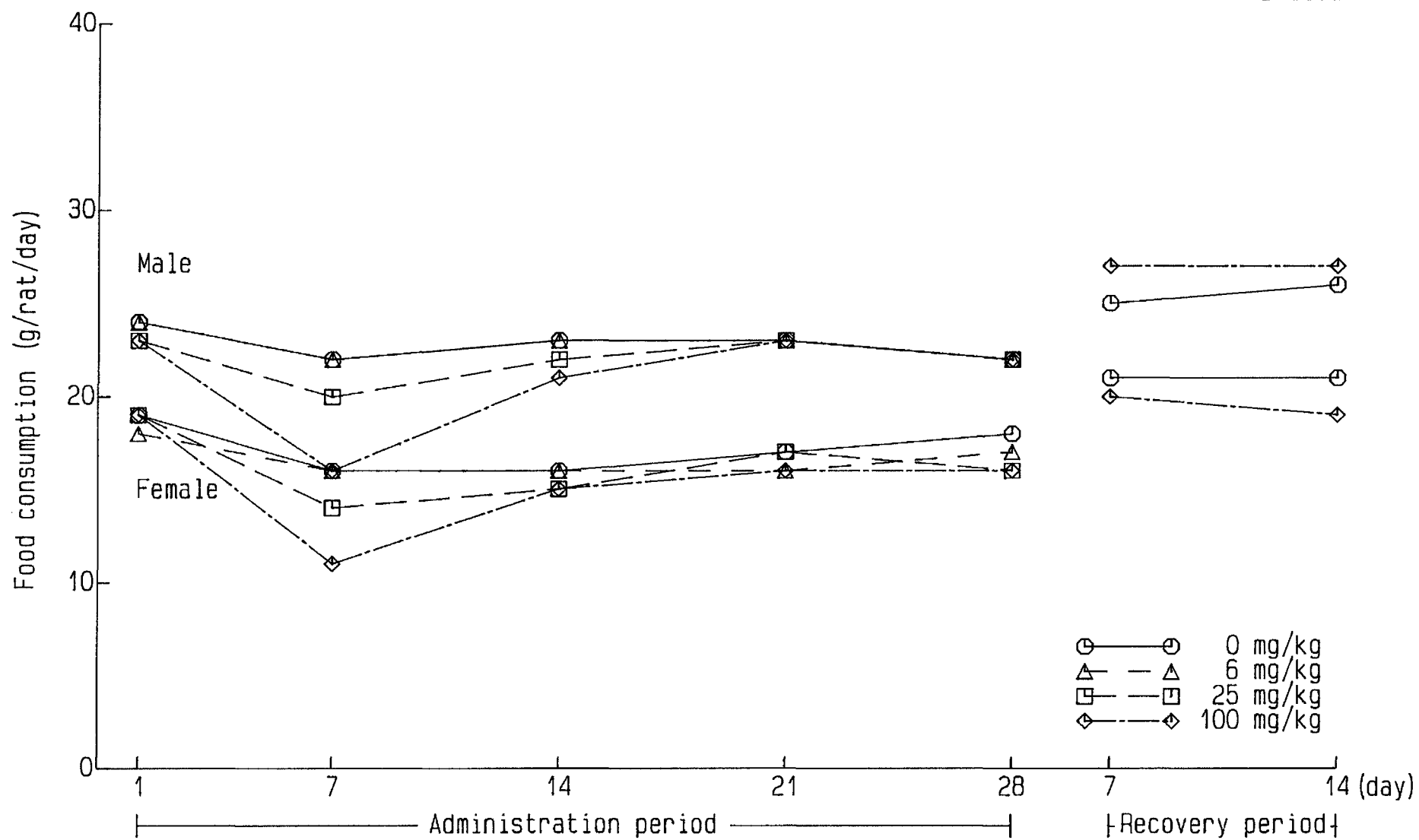


Fig.6 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

— Food consumption —

Table 1-1 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Clinical signs (Administration period)

[illegible]

Table 1-2 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Clinical signs (Administration period)

[illegible]

Table 1-3

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Clinical signs (Recovery period)

[illegible]

Table 2-1

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : home cage observations (Week 1 of administration period)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	6	25	100	0	6	25	100
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12

Table 2-2

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : home cage observations (Week 2 of administration period)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	6	25	100	0	6	25	100
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12

Table 2-3

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : home cage observations (Week 3 of administration period)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	6	25	100	0	6	25	100
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12

Table 2-4

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : home cage observations (Week 4 of administration period)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	6	25	100	0	6	25	100
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12

Table 2-5 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : home cage observations (Week 1 of recovery period)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	100	0	100
	No. of animals	6	6	6	6
Posture					
Normal		6	6	6	6
Convulsion					
None		6	6	6	6
Abnormal behavior					
None		6	6	6	6

Table 2-6

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : home cage observations (Week 2 of recovery period)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	100	0	100
	No. of animals	6	6	6	6
Posture					
Normal		6	6	6	6
Convulsion					
None		6	6	6	6
Abnormal behavior					
None		6	6	6	6

Table 2-7

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 1 of administration period)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	6	25	100	0	6	25	100
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Ease of removal from cage									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Salivation									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Reactivity to handling									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12

Table 2-8 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 2 of administration period)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	6	25	100	0	6	25	100
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Ease of removal from cage									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Salivation									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Reactivity to handling									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12

Table 2-9

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 3 of administration period)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	6	25	100	0	6	25	100
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Ease of removal from cage									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Salivation									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Reactivity to handling									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12

Table 2-10

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 4 of administration period)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	6	25	100	0	6	25	100
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Ease of removal from cage									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Salivation									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Reactivity to handling									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12

Table 2-11

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 1 of recovery period)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	100	0	100
	No. of animals	6	6	6	6
Ease of removal from cage					
Easy		6	6	6	6
Fur condition					
Normal		6	6	6	6
Skin					
Normal		6	6	6	6
Secretions-Eye, Nose					
Absent		6	6	6	6
Exophthalmos					
Absent		6	6	6	6
Palpebral closure					
Normal		6	6	6	6
Mucosal membranes					
Normal		6	6	6	6
Lacrimation					
Normal		6	6	6	6
Piloerection					
Absent		6	6	6	6
Pupil size					
Normal		6	6	6	6
Salivation					
None		6	6	6	6
Abnormal respiration					
Absent		6	6	6	6
Reactivity to handling					
Easy		6	6	6	6

Table 2-12

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 2 of recovery period)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	100	0	100
	No. of animals	6	6	6	6
Ease of removal from cage					
Easy		6	6	6	6
Fur condition					
Normal		6	6	6	6
Skin					
Normal		6	6	6	6
Secretions-Eye, Nose					
Absent		6	6	6	6
Exophthalmos					
Absent		6	6	6	6
Palpebral closure					
Normal		6	6	6	6
Mucosal membranes					
Normal		6	6	6	6
Lacrimation					
Normal		6	6	6	6
Piloerection					
Absent		6	6	6	6
Pupil size					
Normal		6	6	6	6
Salivation					
None		6	6	6	6
Abnormal respiration					
Absent		6	6	6	6
Reactivity to handling					
Easy		6	6	6	6

Table 2-13

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : open field observation (Week 1 of administration period)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	6	25	100	0	6	25	100
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Gait									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Rearing count (Mean±S.D.)		4± 2	5± 2	4± 3	3± 2	5± 3	4± 3	5± 2	5± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		1± 1	1± 1	0± 0	1± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination									
None		7	5	6	6	12	6	6	12
Small amount		5	0	0	5	0	0	0	0
Moderate amount		0	1	0	1	0	0	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-14

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : open field observation (Week 2 of administration period)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	6	25	100	0	6	25	100
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Gait									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Rearing count (Mean±S.D.)		3± 3	6± 2*D	3± 3	3± 2	6± 3	7± 4	8± 3	7± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		1± 2	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination									
None		8	6	4	7	11	6	6	12
Small amount		3	0	2	4	1	0	0	0
Moderate amount		1	0	0	1	0	0	0	0

* : p<0.05 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 2-15

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : open field observation (Week 3 of administration period)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	6	25	100	0	6	25	100
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Gait									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Rearing count (Mean±S.D.)		4± 2	4± 2	4± 3	4± 3	9± 3	8± 4	7± 3	9± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 1	0± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination									
None		10	5	5	8	12	6	6	12
Small amount		2	1	1	4	0	0	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-16 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : open field observation (Week 4 of administration period)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	6	25	100	0	6	25	100
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Gait									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Rearing count (Mean+S.D.)		5 $\pm$ 2	5 $\pm$ 3	5 $\pm$ 2	4 $\pm$ 2	8 $\pm$ 2	9 $\pm$ 3	8 $\pm$ 3	9 $\pm$ 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Urination									
None		11	6	6	11	12	6	6	12
Small amount		1	0	0	1	0	0	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-17

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : open field observation (Week 1 of recovery period)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	100	0	100
	No. of animals	6	6	6	6
Arousal					
Normal		6	6	6	6
Convulsion					
None		6	6	6	6
Abnormal behavior					
None		6	6	6	6
Stereotypy					
None		6	6	6	6
Gait					
Normal		6	6	6	6
Posture					
Normal		6	6	6	6
Grooming					
None		6	6	6	6
Rearing count (Mean±S.D.)		6± 4	6± 4	8± 3	9± 4
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 1	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		6	5	6	6
Small amount		0	1	0	0

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-18

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : open field observation (Week 2 of recovery period)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	100	0	100
	No. of animals	6	6	6	6
Arousal					
Normal		6	6	6	6
Convulsion					
None		6	6	6	6
Abnormal behavior					
None		6	6	6	6
Stereotypy					
None		6	6	6	6
Gait					
Normal		6	6	6	6
Posture					
Normal		6	6	6	6
Grooming					
None		6	6	6	6
Rearing count (Mean±S.D.)		5± 1	5± 2	8± 3	8± 1
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	1± 1	0± 0	0± 0
Urination					
None		6	5	6	6
Small amount		0	1	0	0

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-19 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
 Manipulative test (Week 4 of administration period)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	6	25	100	0	6	25	100
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Auditory response									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Approach response									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Touch response									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Tail pinch response									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupillary reflex									
Pass, both		12	6	6	12	12	6	6	12
Aerial righting reflex									
(Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		72±19	62±19	67±11	68±23	50± 8	53±17	43±15	49±12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-20 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
 Manipulative test (Week 2 of recovery period)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	100	0	100
	No. of animals	6	6	6	6
Auditory response					
Normal		6	6	6	6
Approach response					
Normal		6	6	6	6
Touch response					
Normal		6	6	6	6
Tail pinch response					
Normal		6	6	6	6
Pupillary reflex					
Pass, both		6	6	6	6
Aerial righting reflex					
(Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		70±20	78± 9	52±10	52±10

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-21 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
Grip strength (Week 4 of administration period)

Sex	Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
Male	0	No.	12	12
		Mean	1244	639
		S.D.	213	129
	6	No.	6	6
		Mean	1061	509
		S.D.	178	57
	25	No.	6	6
		Mean	1038	540
		S.D.	113	142
	100	No.	12	12
		Mean	1067	505*
		S.D.	188	106D
Female	0	No.	12	12
		Mean	993	586
		S.D.	167	114
	6	No.	6	6
		Mean	1038	524
		S.D.	216	78
	25	No.	6	6
		Mean	952	537
		S.D.	224	132
	100	No.	12	12
		Mean	1046	520
		S.D.	116	123

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)
D : Dunnett's test

Table 2-22 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
 Grip strength (Week 2 of recovery period)

Sex	Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
Male	0	No.	6	6
		Mean	1435	721
		S.D.	201	78
	100	No.	6	6
		Mean	1568	730
		S.D.	179	105
Female	0	No.	6	6
		Mean	1184	539
		S.D.	235	142
	100	No.	6	6
		Mean	1021	495
		S.D.	59	101

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-23 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
 Motor activity (Week 4 of administration period)

Sex	Dose mg/kg		Interval (minutes)						
			0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	388	364	349	300	274	227	1902
		S.D.	33	51	48	88	97	111	343
	6	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	406	350	305	276	246	184	1767
		S.D.	44	46	49	71	106	137	300
	25	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	371	351	346	273	236	151	1728
		S.D.	50	50	52	113	152	126	468
	100	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	346	328	296	262	189	183	1603
		S.D.	107	48	69	89	117	176	427
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	428	362	289	279	258	209	1824
		S.D.	28	54	105	83	92	131	381
	6	No.	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	378	329	242	264	258	274	1745
		S.D.	31	21	104	40	75	29	121
	25	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	366*	365	355	324	312	273	1995
		S.D.	64D	49	79	81	33	81	277
	100	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	389	353	290	308	271	265	1876
		S.D.	38	37	66	63	105	112	299

Unit : Count

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 2-24

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
 Motor activity (Week 2 of recovery period)

Sex	Dose mg/kg		Interval (minutes)						Total(0-60)
			0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
Male	0	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	360	271	274	251	243	233	1631
		S.D.	59	88	69	55	81	106	333
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	364	301	265	293	176	226	1625
		S.D.	86	115	137	77	136	97	346
Female	0	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	387	341	291	228	245	266	1758
		S.D.	47	78	106	119	119	116	333
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	395	315	211	267	198	280	1665
		S.D.	64	50	100	97	137	70	306

Unit : Count

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-1 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
Body weight (Administration period)

Sex	Dose mg/kg		Day of administration									Gain 1-28
			1	4	7	10	14	17	21	24	28	
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	201	226	252	276	308	327	350	365	383	182
		S.D.	7	7	10	11	13	15	16	17	20	17
	6	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	204	223	248	273	300	319	339	353	370	166
		S.D.	6	7	12	16	21	24	31	33	39	34
	25	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	202	218	242	267	299	319	342	357	375	173
		S.D.	7	7	8	12	16	17	20	22	24	23
	100	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	202	200**	225**	249**	279**	298**	319**	334*	352*	150**
		S.D.	7	12D	12D	15D	20D	22D	27D	28D	32D	28D
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	162	168	181	193	204	213	224	232	240	78
		S.D.	7	8	7	10	11	13	13	17	16	16
	6	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	162	173	184	192	204	213	221	231	238	76
		S.D.	10	15	19	16	14	12	13	17	18	11
	25	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	162	165	176	185	195	205	213	222	227	65
		S.D.	8	8	8	10	12	10	14	12	11	9
	100	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	164	153**	168**	179**	191**	202*	210*	219	225*	61**
		S.D.	7	7D	6DT	7D	6D	8D	9D	11	11D	9D

Unit : g

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

DT : Dunnett-type rank test

Table 3-2 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
 Body weight (Recovery period)

Sex	Dose mg/kg		Day of recovery					Gain 1-14
			1	3	7	10	14	
Male	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	383	391	413	424	437	54
		S.D.	26	26	31	32	34	10
	100	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	357	365	386	397	412	55
		S.D.	26	26	29	28	29	11
Female	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	252	260	264	273	275	23
		S.D.	11	14	13	10	10	4
	100	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	229**	233*	238*	245**	247**	18
		S.D.	12T	17T	16T	14T	12T	7

Unit : g

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 4-1 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
Food consumption (Administration period)

Sex	Dose mg/kg		Day of administration				
			1	7	14	21	28
Male	0	No.	12	12	12	12	12
		Mean	24	22	23	23	22
		S.D.	1	1	1	2	1
	6	No.	6	6	6	6	6
		Mean	24	22	23	23	22
		S.D.	1	1	3	3	3
	25	No.	6	6	6	6	6
		Mean	23	20**	22	23	22
		S.D.	2	1D	2	2	2
	100	No.	12	12	12	12	12
		Mean	23	16**	21*	23	22
		S.D.	2	2D	2D	2	2
Female	0	No.	12	12	12	12	12
		Mean	19	16	16	17	18
		S.D.	1	1	1	1	1
	6	No.	6	6	6	6	6
		Mean	18	16	16	16	17
		S.D.	3	3	1	1	1
	25	No.	6	6	6	6	6
		Mean	19	14	15	17	16*
		S.D.	1	1	1	1	1D
	100	No.	12	12	12	12	12
		Mean	19	11**	15**	16	16**
		S.D.	1	1DT	1D	1	1D

Unit : g/rat/day

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

DT : Dunnett-type rank test

Table 4-2 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
 Food consumption (Recovery period)

Sex	Dose mg/kg		Day of recovery	
			7	14
Male	0	No.	6	6
		Mean	25	26
		S.D.	2	2
	100	No.	6	6
		Mean	27	27
		S.D.	2	2
Female	0	No.	6	6
		Mean	21	21
		S.D.	2	1
	100	No.	6	6
		Mean	20	19
		S.D.	2	2

Unit : g/rat/day

No significant difference between treated group and control group.

Table 5-1 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
Urinalysis (Week 4 of administration period)

Sex	Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein						2) Ketone body						3) Glucose					
			5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++
Male	0	12	0	0	0	0	0	0	3	8	1	0	2	7	2	0	1	1	2	7	2	0	0	12	0	0	0	0	0
	6	6	0	0	0	1	0	1	0	3	1	0	2	3	0	0	1	1	0	5	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	25	6	0	0	0	0	0	0	1	3	2	0	3	2	1	0	0	1	4	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	100	12	0	0	0	0	0	1	4	6	1	2	7	3	0	0	0	8	2	2	0	0	0	12	0	0	0	0	0
Female	0	12	0	0	3	2	1	1	5	0	0	2	1	4	4	0	1	1	4	7	0	0	0	12	0	0	0	0	0
	6	6	0	0	3	1	1	0	0	1	0	3	3	0	0	0	0	4	1	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	25	6	0	0	2	1	2	0	1	0	0	3	0	2	1	0	0	3	0	3	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	100	12	0	0	1	2	3	2	4	0	0	9	3	0	0	0	0	10	2	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0
1) - : <10 mg/dL			+- : 10 - 25 mg/dL			+ : 26 - 85 mg/dL			++ : 86 - 250 mg/dL			+++ : 251 - 600 mg/dL			++++ : >600 mg/dL														
2) - : <5 mg/dL			+- : 5 - 7.5 mg/dL			+ : 7.6 - 30 mg/dL			++ : 31 - 70 mg/dL			+++ : 71 - 125 mg/dL			++++ : >125 mg/dL														
3) - : <30 mg/dL			+- : 30 - 60 mg/dL			+ : 61 - 125 mg/dL			++ : 126 - 250 mg/dL			+++ : 251 - 750 mg/dL			++++ : >750 mg/dL														

Sex	Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
			-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
Male	0	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	7	4	1	0	0	0	12	0
	6	6	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0	6	0
	25	6	5	0	1	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
	100	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0
Female	0	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	5	7	0	0	0	0	12	0
	6	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	25	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	100	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0

4) - : <0.03 mg/dL +- : 0.03 - 0.05 mg/dL + : 0.06 - 0.15 mg/dL ++ : 0.16 - 0.75 mg/dL +++ : >0.75 mg/dL
 5) - : <0.5 mg/dL + : 0.5 - 1.5 mg/dL ++ : 1.6 - 5.0 mg/dL +++ : 5.1 - 10.0 mg/dL ++++ : >10.0 mg/dL
 6) +- : <2.0 mg/dL + : 2.0 - 3.5 mg/dL ++ : 3.6 - 7.0 mg/dL +++ : 7.1 - 12.0 mg/dL ++++ : >12.0 mg/dL
 7) LY : Light yellow Y : Yellow DY : Dark yellow

Table 5-3

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Urinalysis (Week 4 of administration period)

			URINE SEDIMENT																				CRYSTALLIZATION													
Sex	Dose mg/kg	No.	RBC					WBC					SEC					SREC					Cast			PS					CO					
			-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	
Male	0	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0
	6	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0	
	25	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	
	100	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	11	1	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	12	0	0	0	0	5	6	1	0	0
Female	0	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	9	3	0	0	0	11	1	0	0	0
	6	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0
	25	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0	
	100	12	12	0	0	0	0	11	1	0	0	0	0	0	11	1	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	11	1	0	0	0	8	3	1	0	0
SEC : Squamous Epithelial Cell			-					: Negative																												
SREC : Small Round Epithelial Cell			+-					: Slight																												
PS : Phosphate Salts			+					: Mild																												
CO : Calcium Oxalate			++					: Moderate																												
			+++					: Severe																												

Table 5-4 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
 Water intake and urinalysis (Week 4 of administration period)

Sex	Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
Male	0	12	Mean	30	5.8	2232
			S.D.	4	1.9	467
	6	6	Mean	29	6.6	2227
			S.D.	4	3.1	454
	25	6	Mean	41**	7.0	1775
			S.D.	8D	2.1	227
	100	12	Mean	39**	11.6**	1485**
			S.D.	8D	4.8D	403D
Female	0	12	Mean	29	5.1	2084
			S.D.	8	2.8	516
	6	6	Mean	29	5.4	2072
			S.D.	9	4.2	587
	25	6	Mean	33	7.0	1887
			S.D.	12	4.0	533
	100	12	Mean	37	10.4	1361**
			S.D.	11	8.2	429D

** : p<0.01 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 5-5 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
 Urinalysis (Week 2 of recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein						2) Ketone body						3) Glucose					
			5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++
Male	0	6	0	0	0	0	0	0	1	3	2	0	2	4	0	0	0	0	3	3	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	100	6	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	2	4	0	0	0	1	2	3	0	0	0	6	0	0	0	0	0
Female	0	6	0	0	0	1	0	1	1	2	1	2	2	1	1	0	0	4	1	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	100	6	0	0	0	0	1	1	0	3	1	4	2	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
1)	- : <10 mg/dL		+- : 10 - 25 mg/dL			+ : 26 - 85 mg/dL			++ : 86 - 250 mg/dL			+++ : 251 - 600 mg/dL			++++ : >600 mg/dL														
2)	- : <5 mg/dL		+- : 5 - 7.5 mg/dL			+ : 7.6 - 30 mg/dL			++ : 31 - 70 mg/dL			+++ : 71 - 125 mg/dL			++++ : >125 mg/dL														
3)	- : <30 mg/dL		+- : 30 - 60 mg/dL			+ : 61 - 125 mg/dL			++ : 126 - 250 mg/dL			+++ : 251 - 750 mg/dL			++++ : >750 mg/dL														

Table 5-6

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Urinalysis (Week 2 of recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
			-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
Male	0	6	5	0	1	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	100	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
Female	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
	100	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0

4) - : <0.03 mg/dL +- : 0.03 - 0.05 mg/dL + : 0.06 - 0.15 mg/dL ++ : 0.16 - 0.75 mg/dL +++ : >0.75 mg/dL
 5) - : <0.5 mg/dL + : 0.5 - 1.5 mg/dL ++ : 1.6 - 5.0 mg/dL +++ : 5.1 - 10.0 mg/dL ++++ : >10.0 mg/dL
 6) +- : <2.0 mg/dL + : 2.0 - 3.5 mg/dL ++ : 3.6 - 7.0 mg/dL +++ : 7.1 - 12.0 mg/dL ++++ : >12.0 mg/dL
 7) LY : Light yellow Y : Yellow DY : Dark yellow

Table 5-8 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
 Water intake and urinalysis (Week 2 of recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
Male	0	6	Mean	32	10.8	2055
			S.D.	6	5.0	519
	100	6	Mean	37	12.1	1914
			S.D.	6	2.7	331
Female	0	6	Mean	32	7.9	2099
			S.D.	2	3.0	581
	100	6	Mean	29	8.3	2017
			S.D.	7	2.3	337

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-1 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (After administration period)

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC ×10 ⁴ /μL	HGB g/dL	HCT %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Retic %	PLT ×10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	FIB mg/dL
Male	0	6	Mean	859	15.7	47.4	55.2	18.3	33.1	2.1	122.4	13.3	22.3	297
			S.D.	18	0.3	1.4	0.7	0.2	0.4	0.2	10.3	0.9	2.2	19
	6	6	Mean	873	15.5	46.8	53.6	17.7*	33.1	2.2	123.6	14.4	22.4	292
			S.D.	46	0.8	2.2	1.4	0.5D	0.4	0.3	10.5	1.7	1.8	45
	25	6	Mean	865	15.5	46.8	54.2	18.0	33.2	2.5	121.3	13.5	20.2	298
			S.D.	54	0.9	2.9	1.6	0.3	0.5	0.3	10.8	0.9	1.6	34
	100	6	Mean	888	15.8	47.8	53.9	17.8	33.0	2.8**	120.1	13.6	21.7	276
			S.D.	27	0.3	0.8	1.0	0.3	0.4	0.4D	9.2	2.3	1.5	33
Female	0	6	Mean	826	15.4	44.8	54.4	18.7	34.3	2.0	137.7	11.5	17.4	225
			S.D.	38	0.3	1.1	1.6	0.8	0.5	0.6	9.6	0.6	1.7	27
	6	6	Mean	856	15.8	46.2	54.0	18.4	34.2	2.2	137.8	11.4	17.6	215
			S.D.	23	0.4	1.2	1.3	0.4	0.5	0.5	14.4	0.5	0.8	21
	25	6	Mean	825	15.5	45.2	54.8	18.8	34.3	2.2	137.9	11.5	16.8	226
			S.D.	60	0.8	2.7	1.6	0.5	0.7	0.4	12.7	0.4	0.8	9
	100	6	Mean	849	15.4	45.3	53.4	18.2	34.0	2.1	146.5	11.1	16.6	234
			S.D.	42	0.7	1.4	1.3	0.4	0.4	0.6	7.0	0.3	2.7	20

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 6-2 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (After administration period)

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)					
				$\times 10^3/\mu\text{L}$	LYMP	NEUT	EOS	BASO	MONO	LUC
Male	0	6	Mean	118.0	80.1	16.7	0.8	0.4	1.6	0.4
			S.D.	17.0	4.6	4.4	0.2	0.0	0.4	0.1
	6	6	Mean	140.2	79.7	16.3	0.8	0.5	2.0	0.8**
			S.D.	31.2	5.3	5.4	0.3	0.1	0.6	0.4DT
	25	6	Mean	106.0	77.0	18.7	0.8	0.5	2.5	0.6
			S.D.	24.6	4.9	4.3	0.3	0.1	1.0	0.2
	100	6	Mean	132.6	78.5	17.0	1.1	0.5	2.5	0.5
			S.D.	29.9	3.6	3.6	0.2	0.1	0.3	0.1
	0	6	Mean	73.0	80.6	15.4	1.4	0.4	1.8	0.5
			S.D.	14.3	5.5	5.0	0.4	0.1	1.0	0.2
	6	6	Mean	75.6	80.0	15.9	1.2	0.3	1.9	0.6
			S.D.	17.9	6.8	6.5	0.5	0.1	0.3	0.4
Female	25	6	Mean	79.1	73.3	23.3	1.3	0.3	1.4	0.4
			S.D.	31.6	4.4	4.5	0.5	0.1	0.2	0.2
	100	6	Mean	91.1	74.7	21.0	1.3	0.4	2.2	0.5
			S.D.	13.9	5.4	5.6	0.7	0.1	0.5	0.2

LUC : Large unstained cells

** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

DT : Dunnett-type rank test

Table 6-3 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (After administration period)

Sex	Dose mg/kg	No.	Differential leukocyte counts ($\times 10^3/\mu\text{L}$)						
				LYMP	NEUT	EOS	BASO	MONO	LUC
Male	0	6	Mean	94.1	20.0	0.9	0.5	1.9	0.5
			S.D.	11.3	8.0	0.2	0.1	0.5	0.2
	6	6	Mean	112.5	21.9	1.0	0.7	2.8	1.1**
			S.D.	29.4	6.7	0.4	0.3	1.1	0.5D
	25	6	Mean	81.9	19.6	0.8	0.5	2.6	0.6
			S.D.	21.2	6.4	0.3	0.3	1.4	0.3
	100	6	Mean	104.4	22.3	1.4*	0.6	3.3	0.7
			S.D.	24.4	6.2	0.3D	0.3	0.8	0.2
Female	0	6	Mean	59.2	10.8	1.0	0.3	1.4	0.4
			S.D.	14.8	3.0	0.3	0.1	0.8	0.2
	6	6	Mean	61.1	11.5	0.9	0.3	1.4	0.5
			S.D.	17.6	3.5	0.2	0.1	0.4	0.4
	25	6	Mean	57.6	18.8	0.9	0.2	1.1	0.4
			S.D.	21.9	10.0	0.4	0.1	0.5	0.2
	100	6	Mean	68.5	18.6	1.2	0.3	2.0	0.5
			S.D.	14.3	3.5	0.5	0.1	0.5	0.2

LUC : Large unstained cells

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 6-4 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (After recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC ×10 ⁴ /μL	HGB g/dL	HCT %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Retic %	PLT ×10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	FIB mg/dL
Male	0	6	Mean	907	16.0	47.6	52.6	17.6	33.6	2.4	123.5	14.2	21.6	301
			S.D.	51	0.3	0.9	2.2	0.7	0.4	0.3	18.8	1.2	2.4	27
	100	6	Mean	888	15.6	46.3	52.3	17.7	33.8	2.5	123.9	14.8	23.2	295
			S.D.	60	0.3	1.3	2.2	0.9	0.7	0.2	9.6	1.8	3.5	30
Female	0	6	Mean	833	15.2	43.9	52.8	18.3	34.7	2.3	138.2	11.9	17.1	241
			S.D.	44	0.6	2.0	1.8	0.7	0.6	0.5	11.8	0.6	1.6	37
	100	6	Mean	832	14.8	43.2	52.0	17.9	34.3	2.3	139.6	11.5	17.0	230
			S.D.	24	0.5	1.4	0.8	0.3	0.3	0.6	6.1	0.7	1.5	20

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-5 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (After recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)					
				$\times 10^3/\mu\text{L}$	LYMP	NEUT	EOS	BASO	MONO	LUC
Male	0	6	Mean	124.7	81.1	15.4	1.1	0.4	1.5	0.6
			S.D.	23.5	6.8	6.2	0.5	0.1	0.6	0.2
	100	6	Mean	122.1	80.0	16.3	0.9	0.5	1.9	0.5
			S.D.	23.4	5.1	5.5	0.4	0.1	0.3	0.2
Female	0	6	Mean	79.5	71.7	24.7	1.3	0.3	1.5	0.5
			S.D.	18.9	9.1	9.5	0.4	0.1	0.4	0.1
	100	6	Mean	71.0	80.2	16.2	1.3	0.3	1.6	0.5
			S.D.	10.6	5.6	5.8	0.6	0.1	0.6	0.2

LUC : Large unstained cells

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-6 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (After recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.	Differential leukocyte counts ($\times 10^2/\mu\text{L}$)						
				LYMP	NEUT	EOS	BASO	MONO	LUC
Male	0	6	Mean	101.1	19.1	1.4	0.6	1.9	0.7
			S.D.	20.7	7.7	0.6	0.2	1.0	0.3
	100	6	Mean	97.5	20.1	1.1	0.6	2.2	0.6
			S.D.	18.5	9.8	0.4	0.2	0.5	0.2
Female	0	6	Mean	57.8	18.9	1.0	0.2	1.2	0.4
			S.D.	19.5	6.5	0.3	0.1	0.4	0.2
	100	6	Mean	56.7	11.7	0.9	0.2	1.2	0.3
			S.D.	7.3	5.0	0.5	0.1	0.5	0.1

LUC : Large unstained cells

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-1 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
Blood chemistry (After administration period)

Sex	Dose mg/kg	No.		AST IU/L	ALT IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	ALP IU/L	T-CHO mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T-BIL mg/dL	GLU mg/dL
Male	0	6	Mean	64	30	44	0	677	54	61	93	0.0	144
			S.D.	5	3	5	1	121	9	23	14	0.0	15
	6	6	Mean	61	28	51	1	659	52	43	87	0.1	153
			S.D.	4	5	12	1	124	7	14	6	0.1	10
	25	6	Mean	60	29	53	0	587	58	34*	95	0.1	133
			S.D.	7	3	12	1	103	2	9D	4	0.1	21
	100	6	Mean	61	33	53	1	704	58	34*	100	0.0	133
			S.D.	3	5	4	1	210	7	13D	7	0.1	10
Female	0	6	Mean	64	26	54	0	369	47	6	80	0.0	105
			S.D.	5	6	13	1	35	11	2	18	0.1	10
	6	6	Mean	64	25	54	1	370	58	10	98	0.1	114
			S.D.	6	5	15	1	64	16	4	24	0.1	16
	25	6	Mean	57	27	44	1	402	69	11	109	0.1	118
			S.D.	4	10	5	1	59	8	6	9	0.1	14
	100	6	Mean	56*	26	47	0	343	93**	14*	141**	0.1	111
			S.D.	4D	4	6	1	70	24D	6D	31D	0.1	14

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)
D : Dunnett's test

Table 7-2 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
 Blood chemistry (After administration period)

Sex	Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	CRNN mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	ALB g/dL	A/G
Male	0	6	Mean	11	0.25	143	4.8	106	9.6	8.1	6.1	3.2	1.10
			S.D.	1	0.03	1	0.3	1	0.2	0.5	0.3	0.1	0.08
	6	6	Mean	12	0.23	142	4.9	106	9.4	8.1	6.1	3.1	1.07
			S.D.	2	0.02	1	0.2	2	0.2	0.7	0.2	0.1	0.04
	25	6	Mean	13	0.23	143	4.8	105	9.6	8.1	6.1	3.2	1.10
			S.D.	1	0.03	1	0.3	2	0.2	0.5	0.2	0.2	0.08
	100	6	Mean	13	0.22	142	4.8	103*	9.7	8.0	6.1	3.2	1.08
			S.D.	1	0.03	2	0.2	2D	0.2	0.3	0.2	0.1	0.08
Female	0	6	Mean	17	0.28	142	4.3	109	9.4	7.5	6.3	3.3	1.12
			S.D.	1	0.03	1	0.3	1	0.3	0.6	0.2	0.1	0.08
	6	6	Mean	15	0.27	141	4.4	108	9.6	7.3	6.2	3.4	1.22*
			S.D.	2	0.03	1	0.2	1	0.2	0.7	0.2	0.1	0.03D
	25	6	Mean	16	0.23	143	4.1	108	9.6	6.9	6.2	3.3	1.14
			S.D.	3	0.05	1	0.2	2	0.2	0.5	0.2	0.1	0.07
	100	6	Mean	15	0.23*	140*	4.5	105**	9.8**	7.8	6.4	3.3	1.09
			S.D.	2	0.02D	1D	0.2	1D	0.2D	0.9	0.2	0.1	0.03

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 7-3 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
 Blood chemistry (After recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.		AST IU/L	ALT IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	ALP IU/L	T-CHO mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T-BIL mg/dL	GLU mg/dL
Male	0	6	Mean	90	31	72	1	562	69	90	110	0.1	148
			S.D.	65	11	48	0	125	13	50	18	0.1	8
	100	6	Mean	58	28	44	1	571	60	50	96	0.1	126**
			S.D.	4	2	4	0	120	11	13	14	0.0	13T
Female	0	6	Mean	60	24	41	1	306	71	24	120	0.1	126
			S.D.	5	4	4	1	112	13	10	20	0.0	15
	100	6	Mean	56	22	40	1	235	87	18	140	0.1	111
			S.D.	6	3	5	0	42	29	6	40	0.0	10

** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 7-4 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
 Blood chemistry (After recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	CRNN mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	ALB g/dL	A/G
Male	0	6	Mean	14	0.26	143	4.7	106	9.9	7.3	6.3	3.2	1.05
			S.D.	1	0.04	2	0.5	2	0.2	0.7	0.3	0.1	0.04
	100	6	Mean	15	0.23	143	4.7	106	9.9	7.4	6.3	3.1	1.00
			S.D.	1	0.05	1	0.3	2	0.2	0.4	0.2	0.1	0.05
Female	0	6	Mean	16	0.29	142	4.5	109	10.0	6.2	6.5	3.3	1.03
			S.D.	2	0.02	1	0.3	0	0.3	0.8	0.3	0.2	0.09
	100	6	Mean	17	0.29	142	4.1*	109	10.1	6.6	6.5	3.5	1.15
			S.D.	3	0.03	1	0.2T	1	0.2	0.9	0.1	0.2	0.12

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 8-1

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (After administration period)

Male

	Dose mg/kg		Body weight	Brain	Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)
			g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	360	2.02	507	1.20	10.62	0.60	2.66	59
		S.D.	14	0.09	76	0.13	0.90	0.06	0.21	6
	6	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	346	1.98	451	1.22	11.02	0.71	2.64	59
		S.D.	33	0.09	77	0.07	1.52	0.13	0.36	6
	25	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	351	1.99	438	1.19	11.15	0.67	2.80	58
		S.D.	25	0.04	82	0.08	0.58	0.11	0.17	8
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	319*	1.94	463	1.17	11.13	0.63	2.68	56
		S.D.	33D	0.06	88	0.18	1.39	0.06	0.27	8
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.56	141	0.33	2.94	0.17	0.74	17
		S.D.		0.02	23	0.03	0.15	0.02	0.05	1
	6	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.57	130	0.35	3.18	0.20*	0.76	17
		S.D.		0.05	15	0.04	0.25	0.02D	0.04	2
	25	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.57	124	0.34	3.18	0.19	0.80	17
		S.D.		0.04	19	0.03	0.10	0.03	0.06	3
	100	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.62	144	0.37	3.48**	0.20*	0.84**	17
		S.D.		0.07	18	0.05	0.18D	0.02D	0.02D	2

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 8-2 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
 Absolute and relative organ weight (After administration period)
 Male

		Dose		Testis	Epididymis
		mg/kg		(R+L) g(g/100g BW)	(R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6
		Mean	3.22	832	
		S.D.	0.66	48	
	6	No.	6	6	6
		Mean	3.14	801	
		S.D.	0.20	41	
	25	No.	6	6	6
		Mean	3.19	874	
		S.D.	0.12	36	
	100	No.	6	6	6
		Mean	3.09	835	
		S.D.	0.25	41	
Relative	0	No.	6	6	6
		Mean	0.90	231	
		S.D.	0.19	17	
	6	No.	6	6	6
		Mean	0.91	233	
		S.D.	0.10	20	
	25	No.	6	6	6
		Mean	0.91	249	
		S.D.	0.05	18	
	100	No.	6	6	6
		Mean	0.97	265	
		S.D.	0.09	44	

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-3 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
 Absolute and relative organ weight (After administration period)
 Female

	Dose mg/kg		Body weight	Brain	Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)
			g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	221	1.92	455	0.81	6.56	0.45	1.70	68
		S.D.	16	0.10	71	0.04	0.83	0.06	0.18	7
	6	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	225	1.90	470	0.86	6.87	0.52	1.78	75
		S.D.	17	0.05	87	0.06	0.60	0.05	0.16	17
	25	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	214	1.88	417	0.83	6.97	0.50	1.76	76
		S.D.	12	0.09	54	0.06	0.54	0.08	0.10	8
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	210	1.89	394	0.83	7.64*	0.45	1.66	69
		S.D.	10	0.04	23	0.06	0.57D	0.06	0.12	6
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.87	207	0.37	2.96	0.21	0.77	31
		S.D.		0.06	35	0.03	0.17	0.02	0.04	5
	6	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.85	208	0.38	3.06	0.23	0.79	33
		S.D.		0.07	26	0.02	0.18	0.03	0.06	5
	25	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.88	195	0.39	3.27*	0.23	0.83	36
		S.D.		0.04	20	0.01	0.16D	0.04	0.05	4
	100	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.90	188	0.40	3.64**	0.22	0.79	33
		S.D.		0.04	14	0.03	0.15D	0.03	0.03	2

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)
 D : Dunnett's test

Table 8-4 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
 Absolute and relative organ weight (After administration period)
 Female

		Ovary (R+L) mg(mg/100g BW)		Uterus mg(mg/100g BW)
Dose mg/kg				
Absolute	0	No.	6	6
		Mean	91.0	431
		S.D.	13.6	71
	6	No.	6	6
		Mean	85.3	475
		S.D.	10.5	99
	25	No.	6	6
		Mean	87.9	570
		S.D.	11.1	94
	100	No.	6	6
		Mean	84.9	464
		S.D.	13.0	112
Relative	0	No.	6	6
		Mean	41.2	195
		S.D.	5.1	24
	6	No.	6	6
		Mean	37.9	211
		S.D.	4.0	42
	25	No.	6	6
		Mean	41.2	268*
		S.D.	4.3	46D
	100	No.	6	6
		Mean	40.5	221
		S.D.	5.9	53

* : p<0.05 (Significant difference from control group)
 D : Dunnett's test

Table 8-5 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
 Absolute and relative organ weight (After recovery period)
 Male

	Dose mg/kg		Body weight	Brain	Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)
			g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	413	2.07	471	1.26	12.12	0.68	2.79	63
		S.D.	31	0.04	124	0.07	1.81	0.10	0.32	6
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	387	1.99*	454	1.25	11.28	0.68	2.89	60
		S.D.	30	0.08T	104	0.11	0.63	0.15	0.37	16
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.51	114	0.31	2.93	0.17	0.68	15
		S.D.		0.03	26	0.03	0.32	0.02	0.07	1
	100	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.52	118	0.33	2.92	0.18	0.75	16
		S.D.		0.04	29	0.02	0.16	0.03	0.09	3

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 8-6 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
 Absolute and relative organ weight (After recovery period)
 Male

Dose mg/kg		Testis (R+L) g(g/100g BW)		Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)	
Absolute	0	No.	6	6	
		Mean	2.98	1056	
		S.D.	0.05	61	
	100	No.	6	6	
		Mean	2.93	1019	
		S.D.	0.32	44	
Relative	0	No.	6	6	
		Mean	0.73	257	
		S.D.	0.06	30	
	100	No.	6	6	
		Mean	0.76	265	
		S.D.	0.11	27	

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-7

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (After recovery period)

Female

	Dose mg/kg		Body weight	Brain	Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)
			g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	257	1.94	404	0.84	6.96	0.51	1.77	78
		S.D.	11	0.05	36	0.06	0.36	0.05	0.06	16
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	235*	1.90	403	0.86	6.91	0.52	1.76	71
		S.D.	14T	0.10	28	0.05	0.50	0.05	0.13	9
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.75	157	0.33	2.72	0.20	0.69	31
		S.D.		0.04	12	0.02	0.20	0.02	0.03	6
	100	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.82	172	0.37**	2.95*	0.22	0.75	30
		S.D.		0.06	15	0.01T	0.14T	0.02	0.06	3

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 8-8 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
 Absolute and relative organ weight (After recovery period)
 Female

		Ovary (R+L)		Uterus
Dose mg/kg		mg(mg/100g BW)		mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6
		Mean	95.3	580
		S.D.	17.3	100
	100	No.	6	6
		Mean	96.3	523
		S.D.	20.2	107
Relative	0	No.	6	6
		Mean	37.3	227
		S.D.	8.1	42
	100	No.	6	6
		Mean	41.0	224
		S.D.	7.8	51

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-1

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Gross pathological findings (After administration period)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	6 6	25 6	100 6	0 6	6 6	25 6	100 6
Stomach									
Focus,dark red		0	0	0	0	0	0	1	0
Liver									
Focus,white		0	0	0	0	0	0	0	1
Testis									
Large		1	0	0	0	-	-	-	-
Epididymis									
Focus,white		0	0	1	0	-	-	-	-

M : Male, F : Female
 - : Not applicable

Table 9-2

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
Gross pathological findings (After recovery period)

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 6	M 100 6	F 0 6	F 100 6
Findings					
Lung(bronchus)					
Focus,dark red		0	1	1	0
Stomach					
Focus,dark red		0	0	1	0

M : Male, F : Female

Table 10-1

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Histopathological findings (After administration period)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	6 6	25 6	100 6	0 6	6 6	25 6	100 6
Cerebrum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Cerebellum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Sciatic nerve									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Spinal cord, thoracic									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Eye									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		4	0	0	5	6	0	0	6
Dysplasia, retinal		0	0	0	1	0	0	0	0
minimal		0	0	0	1	0	0	0	0
Mineralization, conjunctiva		2	0	0	0	0	0	0	0
minimal		2	0	0	0	0	0	0	0
Pituitary									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	5	6	0	0	6
Cyst		0	0	0	1	0	0	0	0
minimal		0	0	0	1	0	0	0	0
Thyroid									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		4	0	0	5	3	0	0	4
Cyst, ultimobranchial		2	0	0	1	3	0	0	2
minimal		2	0	0	1	3	0	0	2
Parathyroid									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Adrenal									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Thymus									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Spleen									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		1	0	0	1	3	0	0	2
Hematopoiesis, extramedullary		5	0	0	5	3	0	0	4
minimal		5	0	0	4	3	0	0	4
mild		0	0	0	1	0	0	0	0
Lymph node, submandibular									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Lymph node, mesenteric									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6

M : Male, F : Female

Table 10-2

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Histopathological findings (After administration period)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Dose(mg/kg):	Number:	0	6	25	100	0	6	25	100
Findings		6	6	6	6	6	6	6	6
Heart									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Trachea									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Lung(bronchus)									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		4	0	0	5	5	0	0	6
Cell infiltration, alveolar		1	0	0	1	0	0	0	0
minimal		1	0	0	1	0	0	0	0
Metaplasia, osseous		1	0	0	0	1	0	0	0
minimal		1	0	0	0	1	0	0	0
Stomach									
Number examined		6	0	0	6	6	0	1	6
Not remarkable		5	0	0	6	5	0	0	5
Erosion, glandular stomach		0	0	0	0	0	0	1	0
minimal		0	0	0	0	0	0	1	0
Mineralization, mucosal		1	0	0	0	0	0	0	0
minimal		1	0	0	0	0	0	0	0
Bulla formation, squamous epithelium		0	0	0	0	1	0	0	1
minimal		0	0	0	0	1	0	0	1
Intestine, duodenum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Intestine, jejunum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Intestine, ileum(Peyer's patch)									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Intestine, cecum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Intestine, colon									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Intestine, rectum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Liver									
Number examined		6	6	6	6	6	6	6	6
Necrosis, focal		0	0	0	0	0	0	0	1
mild		0	0	0	0	0	0	0	1
Microgranuloma		6	6	6	6	6	6	6	4
minimal		5	6	6	5	4	6	5	4
mild		1	0	0	1	2	0	1	0
Medial hemorrhage, arterial		0	0	1	1	0	0	0	0
minimal		0	0	1	1	0	0	0	0
Hypertrophy, hepatocytic, central		0	0	3	6	0	0	3	6
minimal		0	0	3	6	0	0	3	4
mild		0	0	0	0	0	0	0	2

M : Male, F : Female

Table 10-3 A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks
Histopathological findings (After administration period)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Dose(mg/kg):	Number:	0	6	25	100	0	6	25	100
Findings		6	6	6	6	6	6	6	6
Kidney									
Number examined		6	6	6	6	6	0	0	6
Not remarkable		1	1	0	0	3	0	0	3
Regeneration,tubular		2	3	4	2	1	0	0	2
minimal		2	3	4	2	1	0	0	2
Eosinophilic body,tubular cell		2	1	5	6	0	0	0	0
minimal		2	1	4	0	0	0	0	0
mild		0	0	1	6	0	0	0	0
Mineralization		1	0	1	2	3	0	0	1
minimal		1	0	1	2	3	0	0	1
Cell infiltration,interstitial		0	1	0	1	1	0	0	2
minimal		0	1	0	1	1	0	0	2
Kidney(alpha2u globulin)									
Number examined		1	0	0	2	0	0	0	0
Alpha2u globulin,immunohistochemistry		1	0	0	2	0	0	0	0
positive		1	0	0	2	0	0	0	0
Kidney(PAS stain)									
Number examined		1	0	0	2	0	0	0	0
PAS reaction		1	0	0	2	0	0	0	0
negative		1	0	0	2	0	0	0	0
Urinary bladder									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Testis									
Number examined		6	0	0	6	-	-	-	-
Not remarkable		4	0	0	6	-	-	-	-
Dilatation,seminiferous tubule		1	0	0	0	-	-	-	-
mild		1	0	0	0	-	-	-	-
Degeneration,seminiferous tubule		1	0	0	0	-	-	-	-
minimal		1	0	0	0	-	-	-	-
Vacuolation,Sertoli's cell		1	0	0	0	-	-	-	-
minimal		1	0	0	0	-	-	-	-
Epididymis									
Number examined		6	0	1	6	-	-	-	-
Not remarkable		4	0	0	6	-	-	-	-
Cell infiltration,interstitial		1	0	0	0	-	-	-	-
minimal		1	0	0	0	-	-	-	-
Granuloma,spermatic		0	0	1	0	-	-	-	-
mild		0	0	1	0	-	-	-	-
Cell debris,intraductal		1	0	0	0	-	-	-	-
severe		1	0	0	0	-	-	-	-
Prostate									
Number examined		6	0	0	6	-	-	-	-
Not remarkable		1	0	0	2	-	-	-	-
Cell infiltration,inflammatory		5	0	0	4	-	-	-	-
minimal		5	0	0	4	-	-	-	-
Ovary									
Number examined		-	-	-	-	6	0	0	6
Not remarkable		-	-	-	-	6	0	0	6
Uterus									
Number examined		-	-	-	-	6	0	0	6
Not remarkable		-	-	-	-	6	0	0	6

M : Male, F : Female
- : Not applicable

Table 10-4

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Histopathological findings (After administration period)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	6 6	25 6	100 6	0 6	6 6	25 6	100 6
Bone+Bone marrow, sternal									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		1	0	0	3	1	0	0	2
Degeneration, chondromucinous		5	0	0	3	5	0	0	4
minimal		5	0	0	3	5	0	0	4
Bone+Bone marrow, femoral									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Skeletal muscle, femoral									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		4	0	0	3	4	0	0	2
Degeneration, muscular		2	0	0	3	2	0	0	4
minimal		2	0	0	3	2	0	0	4

M : Male, F : Female

Table 10-5

A 28-day oral toxicity study of Triallylamine in rats with a recovery period of 2 weeks

Histopathological findings (After recovery period)

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M	M	F	F
		0	100	0	100
Findings		6	6	6	6
Lung(bronchus)					
Number examined		0	1	1	0
Hemorrhage,focal		0	1	1	0
minimal		0	1	1	0
Stomach					
Number examined		0	0	1	0
Erosion,glandular stomach		0	0	1	0
minimal		0	0	1	0
Bulla formation,squamous epithelium		0	0	1	0
minimal		0	0	1	0
Liver					
Number examined		6	6	6	6
Necrosis,focal		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Microgranuloma		6	6	6	6
minimal		6	5	5	6
mild		0	1	1	0
Arteritis		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Medial hemorrhage, arterial		1	1	0	0
minimal		1	1	0	0
Hypertrophy,hepatocytic,central		0	1	0	0
minimal		0	1	0	0
Kidney					
Number examined		6	6	0	0
Not remarkable		2	1	0	0
Regeneration,tubular		1	3	0	0
minimal		1	3	0	0
Eosinophilic body,tubular cell		2	4	0	0
minimal		2	4	0	0
Mineralization		1	1	0	0
minimal		1	1	0	0
Cell infiltration,interstitial		4	1	0	0
minimal		4	1	0	0

M : Male, F : Female