

B-6354

最終報告書

試験名：β-プロモスチレ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-6354

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
3.	試験実施概要	6
3.1	試験計画書	6
3.2	試験目的	6
3.3	試験委託者	6
3.4	試験受託者	6
3.5	試験実施施設	6
4.	要約	9
5.	緒言	10
6.	試験材料及び方法	11
6.1	被験物質及び媒体	11
6.1.1	被験物質	11
6.1.2	媒体	11
6.2	投与液の調製	12
6.2.1	投与液の保存方法	12
6.2.2	媒体中での安定性	12
6.2.3	調製物の濃度確認	12
6.3	試験動物種及び系統の選択理由	13
6.4	試験動物及び群分け	13
6.5	飼育条件	13
6.6	飼料及び飲料水中の混入物質	14
6.7	動物の識別及びケージへの表示	14
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	14
6.9	投与方法	14
6.10	投与量及びその設定根拠並びに群構成	14
6.11	観察及び検査の方法	15
6.11.1	一般状態の観察	15
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	15

6.11.2.1	詳細な一般状態の観察.....	16
6.11.2.2	機能検査.....	16
6.11.2.3	握力測定.....	16
6.11.2.4	自発運動量の測定.....	16
6.11.3	体重測定.....	16
6.11.4	摂餌量測定.....	16
6.11.5	尿検査.....	17
6.11.6	血液学検査.....	18
6.11.7	血液化学検査.....	19
6.11.8	病理学検査.....	20
6.11.8.1	剖検.....	20
6.11.8.2	器官重量測定.....	20
6.11.8.3	病理組織学検査.....	20
6.12	統計解析.....	21
7.	試験結果.....	22
7.1	一般状態.....	22
7.2	詳細な一般状態、機能検査、握力及び自発運動量.....	22
7.2.1	詳細な一般状態.....	22
7.2.2	機能検査.....	23
7.2.3	握力.....	23
7.2.4	自発運動量.....	23
7.3	体重.....	23
7.4	摂餌量.....	24
7.5	尿検査（摂水量含む）.....	24
7.6	血液学検査.....	24
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.....	27
8.	考察.....	30
9.	文献.....	32

B-6354

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 9-1~9-3	剖検所見
Table 10-1~10-7	病理組織学検査

B-6354

3. 試験実施概要

3.1 試験計画書

試験番号 : B-6354
試験表題 : β -プロモスチレ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

3.2 試験目的

被験物質をラットに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、その後2週間の回復期間を設けて障害の可逆性を調べることを目的とした。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。

3.3 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

3.4 試験受託者

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

3.5 試験実施施設

1) 動物試験

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

2) 病理標本作製

株式会社ボゾリサーチセンター 東京研究所
〒156-0042 東京都世田谷区羽根木 1-3-11

3) 病理標本観察

株式会社ボゾリサーチセンター 函南研究所
〒419-0101 静岡県田方郡函南町桑原三本松 1308-125

4. 要約

Sprague-Dawley系 SPF ラット [CrI:CD(SD)] を用いて、 β -プロモスチレンの反復投与による毒性並びにその可逆性を検討した。投与量は 0 (コーン油：対照群)、30、125 及び 500 mg/kg/day とし、28 日間反復強制経口投与した。1 群の動物数は対照群及び 500 mg/kg 投与群で雌雄各 12 匹、30 及び 125 mg/kg 投与群で雌雄各 6 匹とした。このうち、対照群の雌雄各 6 例及び 500 mg/kg 投与群の雄 6 例と雌 5 例については、28 日間投与後 2 週間休薬させた。

500 mg/kg 投与群の雌 1 例が投与 3 日に死亡した。病理学検査における主な変化として肉眼的に血性腹水及び胸水と肝臓の大型化など、組織学的に肝臓の小葉中心性壊死とうっ血などが認められたが、死因は明らかではなかった。

一般状態では、投与開始日に 500 mg/kg 投与群の雌雄全例で自発運動の減少が認められた。

詳細な一般状態では、投与 3 及び 4 週に 500 mg/kg 投与群の雌雄で流涎が散見された。この変化は休薬により消失した。

体重では、投与初期に 500 mg/kg 投与群の雌雄で低値傾向が認められた。

摂餌量では、投与初期に 500 mg/kg 投与群の雌雄で低値が認められた。

尿検査では、125 mg/kg 以上の投与群の雄で尿量の高値と浸透圧の低値が、500 mg/kg 投与群の雌で尿量の高値が、また、沈渣において 500 mg/kg 投与群の雄で小円形上皮細胞の陽性例の発現頻度の増加が認められた。これらの変化はいずれも休薬により消失した。

血液化学検査では、125 mg/kg 以上の投与群の雌で総コレステロールとリン脂質の高値が、500 mg/kg 投与群の雌雄で総たん白質の高値が、雄でアルブミンと無機リンの高値が、雌でトリグリセライドと塩素の高値が認められた。これらの変化は休薬によりほぼ消失した。

病理学検査では、肝臓において、125 mg/kg 以上の投与群の雌雄で絶対あるいは相対重量の高値が、500 mg/kg 投与群の雌雄で肉眼的に大型化と組織学的に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。腎臓において、500 mg/kg 投与群の雌雄で絶対あるいは相対重量の高値が、組織学的に 125 mg/kg 以上の投与群の雄で尿細管上皮細胞の好酸性小体が、500 mg/kg 投与群の雄で尿細管変性が認められた。甲状腺において、組織学的に 125 mg/kg 以上の投与群の雌と 500 mg/kg 投与群の雄で濾胞上皮細胞の肥大が認められた。これらの変化はいずれも休薬により消失あるいは軽減した。

以上の結果から、 β -プロモスチレンの本試験条件下における無影響量は雌雄とも 30 mg/kg/day であると推定された。また、みられた変化はいずれも可逆性が認められた。

B-6354

5. 緒言

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、 β -プロモスチレンをラットに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、遵守した基準及び準拠したガイドラインなどは以下の通りである。

B-6354

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

被験物質は 購入した。当試験に使用した被験物質のロット番号、純度等は次の通りである。また、試験成績を添付資料1に示した。

名称	:	β-ブロモスチレン
英名	:	β-Bromostyrene
CAS 番号	:	103-64-0
示性式	:	C ₆ H ₅ CH:CHBr
ロット番号	:	
分子量	:	183.05
純度	:	99.6% (GC 法、cis-,trans-混合物)
入手量	:	500 g (25 g を 20 本)
性状	:	黄色透明液体
比重	:	1.42
引火点	:	120°C
安定性	:	動物試験終了後、被験物質の分析を試験受託者で HPLC 法により実施し、安定であることを確認した。 (添付資料2)
保存方法	:	冷蔵 (実測値: 3~9°C)、遮光、防湿
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、手袋を着用する。 取扱い場所及び周囲の火気を厳禁し、高温物及び強酸化剤との接触を避ける。
返却 ^{注)}	:	被験物質約 1 g を保存試料として保存した。また、投与期間中の安定性を確認するため、投与後の残量は全てβ-ブロモスチレン (Lot No. TEYUC) の安定性試験 (試験番号; A-2153) へ移管した。

注) : 試験計画書では分析用に小分けするとしていたが、実際には小分けをしなかった。

6.1.2 媒体

名称	:	コーン油
ロット番号	:	WKJ3948
製造者	:	和光純薬工業株式会社
保存方法	:	室温
保存場所	:	御殿場研究所 第1研究棟被験物質調製室

B-6354

6.2 投与液の調製

濃度ごとに必要量の被験物質を正確に採取し、コーン油で希釈して 6 mg/mL 液（低用量群液）、25 mg/mL 液（中用量群液）及び 100 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 8 日以内に使用した。

6.2.1 投与液の保存方法

投与液は 1 日の必要分ずつ遮光瓶に分注し、使用時まで冷所（冷蔵庫内、実測値：4~6°C）に保存した。

6.2.2 媒体中での安定性

本被験物質の 0.5 及び 200 mg/mL 希釈液（媒体：コーン油）は、冷所（冷蔵庫内、1~10°C）で 8 日間、その後室温で 24 時間安定であることを株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所で確認した（試験番号：A-2109、添付資料 3）。

6.2.3 調製物の濃度確認

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 HPLC 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 97.8~104.0%（許容範囲：100±10%）であり、いずれも許容範囲内であった（添付資料 4 及び 5）。分析法の概略を次に示す。

1 濃度当たりの採取本数及び採取量

： 1 本（10 mL）
測定対象物質： β-プロモスチレン

測定対象標準物質

名称： β-プロモスチレン
ロット番号： TEYUC
保存方法： 冷蔵（冷蔵庫内、実測値：3~7°C）、遮光、防湿で保存

測定条件

HPLC 条件

カラム： L-column ODS（4.6 mm I.D.×150 mm、5 μm、財団法人 化学物質評価研究機構）

カラム恒温槽設定温度

： 40°C

HPLC 移動相

試薬名	混合比*
Milli-Q 水	50%
アセトニトリル	50%

*：HPLC システムで混合。

B-6354

流速 : 1.0 mL/min
オートサンプラー設定温度 : 4°C
注入量 : 20 µL
検出 : UV (測定波長 257 nm)
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	測定試料 (6 mg/mL)
4	1	測定試料 (25 mg/mL)
5	1	測定試料 (100 mg/mL)

なお、標準溶液及び測定実測試料の測定は 24 時間以内を実施した (バリデーション試験で、オートサンプラー内における 24 時間保存後の安定性が確認されている)。

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る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 7 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、詳細な一般状態の観察及び一般状態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 182~216 g、雌で 145~171 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) の体重に基づいて層別化し、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) 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、安楽死させた。

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 21~23°C、相対湿度 49~66%、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、毎日 1 回の飼育室内の清掃を実

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：080305 及び 080509）及び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全ロットについて財団法人日本食品分析センターあるいは 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で水道法に準拠する水質検査を定期的に（年 4 回）行った。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（08：00~11：57 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

β -ブロモスチレンの 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⁾、主な変化としては、1000 mg/kg 投与群の雌雄全例で死亡が認められた。また、300 mg/kg 投与群では器官重量において雌雄で肝臓の相対重量の高値、雌で腎臓の相対重量の高値が認められた。したがって、本試験における投与量は、500 mg/kg を高用量とし、以下公比約 4 で除して、125 及び 30

mg/kgの3用量を設定した。これに対照群を加え、計4群を設けた。主群では雌雄各6匹、回復群では対照群及び高用量群で雌雄各6匹とした。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	30	6	5	雄	6	2001~2006	-	-
				雌	6	2101~2106	-	-
中用量群	125	25	5	雄	6	3001~3006	-	-
				雌	6	3101~3106	-	-
高用量群	500	100	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である。

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

全生存動物について投与期間中は毎日3回、投与前と投与直後及び投与約2時間後 (ただし、土曜及び休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、全ての動物について投与開始前に1回、また、全生存動物について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、全生存動物について投与4週 (雄を投与25日、雌を投与26日) 及び回復2週 (回復11日) に行った。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。

投与開始前 (検疫・馴化期間中) の詳細な一般状態の観察において異常は認められなかった。

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) 手に持ったの観察

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

全生存動物について、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08:44~11:05の間に行った。更に、全投与期間中及び回復期間中の体重増加量を算出した。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(08:04~08:40)。

6.11.4 摂餌量測定

全生存動物について、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3、7、10及び14日に測定した。測定は08:57~11:15の間に行った。なお、投与期間中の投与第1日は前日からの1日量、それ以降は3~4日間の累積量、回復1週は回復1から3日及び回復3から7日までの2ないし4日間の累積摂取量を、その後は3から4日ごとに3ないし4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23日の投与後）は検査当日の投与後に全生存動物について、回復2週（回復12日）は回復群の全生存動物について、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/24h）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）絶食させた全生存動物について、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（約 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：約 3,000 rpm、約 1,600×g、約 10 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、全生存動物について 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)	シアン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 (Reticul.)	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 Medical Solutions Diagnostics, New York, USA)		
b) : 血液凝固自動測定装置 ACL 100 (Instrumentation Laboratory)		

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：約 3,000 rpm、約 1,600×g、約 10 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）に採取した血液を遠心分離（設定：約 3,000 rpm、約 1,600×g、約 10 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)	電量滴定法 ^{b)}	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)	総たん白質およ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（株式会社東芝）	
^{b)} ：全自動電解質分析装置	PVA-aII（株式会社アナリティカル・インスツルメンツ）	

B-6354

6.11.8 病理学検査

6.11.8.1 剖検

死亡動物については可及的速やかに、また、生存動物は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

全生存動物については、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

全ての動物について次に示す器官・組織を採取し、リン酸緩衝 10vol%ホルマリン液で固定した。ただし、肺はリン酸緩衝 10vol%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 3vol%グルタルアルデヒド・2.5vol%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 10vol%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・エオジン染色標本を作製し、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。なお、被験物質投与の影響が疑われた雌雄の肝臓及び甲状腺、雄の腎臓は低及び中用量群並びに回復群の全個体、さらに、すべての異常部位については鏡検した。また、主群において上皮小体の欠落が低用量群では雌 1 例に認められたが、少数例であり、かつ、残りの高用量群において変化が認められていないことから、試験成績に影響はないと判断した。*で示した両側性器官については両側を摘出したが、鏡検は片側のみ行った。

大脳、小脳、脊髄（胸部）、坐骨神経、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、ハーダー腺*、視神経*、胸大動脈、舌、食道、顎下腺*、舌下腺*、睪臓、脛、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、握力測定、自発運動量の測定、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、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

30 及び 125 mg/kg 投与群の雌雄では、観察期間を通じて異常は認められなかった。

500 mg/kg 投与群では、雌 1 例（動物番号：4111）が投与 3 日に死亡した。この動物では、投与開始日に自発運動の減少が認められたが、その後は一般状態に異常は観察されなかった。その他、雌雄全例で投与開始日に自発運動の減少が認められたが、その後は全生存動物で異常はみられなかった。

2) 回復期間

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

(1) 投与 1 週

オープンフィールド内観察において、30 mg/kg 投与群の雄で立ち上がり回数の有意な高値がみられたが、高用量群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。

(2) 投与 2 週

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

(3) 投与 3 週

手に持つての観察において、500 mg/kg 投与群の雄 4 例と雌 1 例で軽度な流涎が認められた。

(4) 投与 4 週

手に持つての観察において、500 mg/kg 投与群の雄 3 例と雌 2 例で軽度な流涎が認められた。その他にはオープンフィールド内観察において、500 mg/kg 投与群の雌で立ち上がり回数の有意な低値が認められたが、ごく軽度であり、また、投与 1~3 週までの回数とほぼ同様であり、自発運動量などの関連した項目にも変化がないことから、偶発性と判断した。

2) 回復期間

いずれの検査項目においても異常はなく、500 mg/kg 投与群の雌雄とも対照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、各被験物質投与群の雌雄とも対照群との間に有意差は認められなかった。

2) 回復 2 週

500 mg/kg 投与群の雄で着地開脚幅に有意な低値が認められたが、投与 4 週ではみられていないことから偶発性と判断した。

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

125 mg/kg 投与群の雌で後肢に有意な高値が認められたが、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。

2) 回復 2 週

500 mg/kg 投与群の雄で前肢に有意な低値が認められたが、投与 4 週にみられていないことから偶発性と判断した。

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

各被験物質投与群の雌雄とも対照群とほぼ同様に推移し、有意差は認められなかった。

2) 回復 2 週

500 mg/kg 投与群の雄で測定開始後 40~50 分の測定に有意な低値が認められたが、投与 4 週ではみられていないことから偶発性と判断した。

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

500 mg/kg 投与群の雌雄で投与 4 日に低値傾向が認められた。その他には 125 mg/kg 投与群の雌で投与 17、21 及び 24 日と投与期間中の体重増加量に有意な高値が認められたが、高用量群では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。

2) 回復期間

500 mg/kg 投与群の雌で回復期間中の体重増加量に有意な低値が認められたが、通常みられる程度の変化であることから偶発性と判断した。

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

500 mg/kg 投与群の雌雄で投与 4 日に有意な低値が認められた。その他には 125 mg/kg 投与群の雌で投与 7、10、14、17 及び 21 日に、500 mg/kg 投与群の雌で投与 7、14、17、21 及び 28 日に有意な高値が認められたが、いずれも通常みられる程度の変化であることから偶発性と判断した。

2) 回復期間

500 mg/kg 投与群の雌で回復 7 及び 14 日に有意な低値が認められたが、いずれも通常みられる程度の変化であることから偶発性と判断した。

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

125 mg/kg 以上の投与群の雄で尿量の有意な高値と浸透圧の有意な低値が、更に、500 mg/kg 投与群の雌で尿量の有意な高値が認められた。また、沈渣において 500 mg/kg 投与群の雄 12 例中 5 例、雌 11 例中 1 例で小円形上皮細胞の陽性例が認められ、500 mg/kg 投与群の雄で対照群と比べ発現頻度が増加した。その他には 125 mg/kg 投与群の雌で摂水量の有意な低値が認められたが、高用量群では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。

2) 回復 2 週

500 mg/kg 投与群の雌雄とも定性的項目で異常は認められず、また、尿量、摂水量及び浸透圧で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

30 mg/kg 投与群の雄で平均赤血球血色素量の有意な低値が、125 mg/kg 投与群の雌で活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な短縮とフィブリノーゲン量の有意な高値が認められたが、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。また、500 mg/kg 投与群の雌雄で平均赤血球血色素濃度の有意な低値が、雄で平均赤血球血色素量の有意な低値が、雌で網赤血球率の有意な高値が認められたが、いずれもごく軽度な変化であり、赤血球数等に明らかな変化はみられていないことから偶発性と判断した。さらに、雄で白血球百分率と白血球数から算出した各分画の実数において単球数の有意な高値が認められたが、ごく軽度な変化であり、白血球数及び白血球百分率等には変化はみられていないことから偶発性と判断した。

2) 回復期間終了時

500 mg/kg 投与群の雄で白血球百分率において好酸球比率の有意な低値が、雌で白

血球百分率において単球数比率の有意な高値が認められたが、いずれも投与期間終了時にみられていないことから偶発性と判断した。

7.7 血液化学検査

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

1) 投与期間終了時

125 mg/kg 以上の投与群の雌で総コレステロールとリン脂質の有意な高値が、500 mg/kg 投与群の雌雄で総たん白質の有意な高値が、雄で無機リン及びアルブミンの有意な高値が、雌でトリグリセライド及び塩素の有意な高値が認められた。その他には125 mg/kg 投与群の雄で LDH の有意な低値、125mg/kg 以上の投与群の雄で AST の有意な低値と 500 mg/kg 投与群の雄で ALT とクレアチニンの有意な低値が認められたが、いずれも毒性を示唆する高値の変化ではないことから偶発性と判断した。また、125 mg/kg 以上の投与群の雄でカルシウムの有意な高値が認められたが、通常みられる程度の変化であることから偶発性と判断した。

2) 回復期間終了時

500 mg/kg 投与群の雌でトリグリセライドの有意な高値が認められた。

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

被験物質投与によると考えられる変化が肝臓及び腎臓に認められた。

肝臓 : 500 mg/kg 投与群の雌雄に絶対及び相対重量の有意な高値が、125 mg/kg 投与群の雌に絶対重量の有意な高値が、125 mg/kg 投与群の雄に相対重量の有意な高値が認められた。

腎臓 : 500 mg/kg 投与群の雄に絶対及び相対重量の有意な高値が、500 mg/kg 投与群の雌に相対重量の有意な高値が認められた。

以下に示す変化については、その出現状況からいずれも被験物質投与との関連性のない変化と判断した。

脳 : 125 mg/kg 投与群の雌に相対重量の有意な低値が認められた。

脾臓 : 30 mg/kg 投与群の雄に相対重量の有意な低値が認められた。

精巣 : 500 mg/kg 投与群に絶対重量の有意な低値が認められた。

B-6354

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肝臓に認められた。

肝臓 : 500 mg/kg 投与群の雌に相対重量の有意な高値が認められた。

以下に示す変化については、その出現状況から被験物質投与との関連性のない変化と判断した。

心臓 : 500 mg/kg 投与群の雌に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 9-1~9-3 及び Appendix 173~244 に示した。

1) 死亡動物

動物番号：4111 で以下の所見が認められた。

腹腔 : 血性腹水貯留が認められた。

胸腔 : 血性胸水貯留が認められた。

肝臓 : 大型化が認められた。

胃 : 腺胃暗赤色巣が認められた。

2) 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肝臓に認められた。

肝臓 : 500 mg/kg 投与群の雄 3 例と雌 2 例に大型化が認められた。

以下に示す変化については、その出現状況からいずれも被験物質投与との関連性のない変化と判断した。

肺 (気管支を含む) : 対照群の雌 1 例、125 mg/kg 投与群の雄 1 例に暗赤色巣が認められた。

胃 : 125 及び 500 mg/kg 投与群の雌各 1 例に腺胃暗赤色巣が認められた。

甲状腺 : 30 及び 500 mg/kg 投与群の雌各 1 例に小型化 (片側性) が認められた。

3) 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肝臓に認められた。

肝臓 : 500 mg/kg 投与群の雄 1 例に大型化が認められた。

7.10 病理組織学検査

成績を Table 10-1~10-7 及び Appendix 173~244 に示した。

1) 死亡動物

回腸（パイエル板含む）

：	軽微なパイエル板の萎縮が認められた。	
腎臓	：	軽微な尿細管の拡張が認められた。
肝臓	：	中等度な小葉中心性壊死と軽度なうっ血が認められた。
肺（気管支を含む）	：	軽微な限局性出血と泡沫細胞の集簇が認められた。
腸間膜リンパ節	：	軽微な萎縮が認められた。
顎下リンパ節	：	軽微な萎縮が認められた。
脾臓	：	軽微な造血の増加と白脾髄の萎縮が認められた。
胃	：	軽度な腺胃のびらんが認められた。
胸腺	：	軽微な萎縮が認められた。
甲状腺	：	鰓後体の遺残が認められた。

2) 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甲状腺と雄の腎臓に認められた。

腎臓	：	125 mg/kg 投与群の雄 2 例に軽微な頻度の尿細管上皮細胞の好酸性小体が、500 mg/kg 投与群の雄全例に軽度な頻度の尿細管上皮細胞の好酸性小体が、また、500 mg/kg 投与群の雄 2 例に軽度な尿細管変性が認められた。
肝臓	：	剖検において肝臓の大型化がみられた 500 mg/kg 投与群の雄 3 例と雌 2 例を含め次の所見が認められた。500 mg/kg 投与群の雌雄全例に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。
甲状腺	：	125 mg/kg 投与群の雌 1 例、500 mg/kg 投与群の雄 2 例と雌 5 例に軽微な濾胞上皮細胞の肥大が認められた。

以下に示す所見については、その出現状況あるいは病理組織学的性状からいずれも偶発性の変化と判断した。なお、剖検時に肺で暗赤色巣が認められた対照群の雌 1 例、125 mg/kg 投与群の雄 1 例と甲状腺で小型化が認められた 30 及び 500 mg/kg 投与群の雌各 1 例については病理組織学検査において剖検所見に関連する異常は認められなかった。

心臓	：	対照群の雄 1 例に軽微な限局性の心筋炎が認められた。
直腸	：	対照群の雄 1 例に軽微な粘膜下の細胞浸潤が認められた。
腎臓	：	対照群の雄 2 例と雌 1 例、30 mg/kg 投与群の雄 3 例、125 mg/kg 投与群の雄 2 例、500 mg/kg 投与群の雄 3 例

と雌 2 例に軽微な再生尿細管が、対照群の雌 1 例、500 mg/kg 投与群の雄 3 例に軽微な硝子円柱が、対照群の雄 1 例と雌 4 例に、30 mg/kg 投与群の雄 5 例、125 mg/kg 投与群の雄 4 例、500 mg/kg 投与群の雄 4 例と雌 2 例に軽微な間質の鉍質沈着が、対照群の雄 2 例と雌 3 例、30 mg/kg 投与群の雄 1 例、125 mg/kg 投与群の雄 1 例、500 mg/kg 投与群の雄 3 例に軽微な間質の細胞浸潤が認められた。

- 肝臓 : 剖検において肝臓の大型化がみられた 500 mg/kg 投与群の雄 3 例と雌 2 例を含め次の所見が認められた。対照群の雄 1 例と雌 4 例、30 mg/kg 投与群の雌 4 例、125 mg/kg 投与群の雌 1 例、500 mg/kg 投与群の雌 2 例に軽微あるいは軽度な辺縁帯の空胞化が、30 mg/kg 投与群の雄 1 例、125 mg/kg 投与群の雄 1 例、500 mg/kg 投与群の雌 1 例に軽微な髄外造血が、500 mg/kg 投与群の雌 1 例に軽度な肉芽腫が、対照群の雄 4 例と雌全例、30 mg/kg 投与群の雄 4 例と雌 5 例、125 mg/kg 投与群の雄 4 例と雌 5 例、500 mg/kg 投与群の雄全例と雌 2 例に軽微あるいは軽度な微小肉芽腫が認められた。
- 前立腺 : 対照群の 4 例、500 mg/kg 投与群の 5 例に軽微あるいは軽度なリンパ球の細胞浸潤が認められた。
- 大腿部骨格筋 : 対照群の雄 1 例に軽微な細胞浸潤が認められた。
- 脾臓 : 対照群及び 500 mg/kg 投与群の雄各 1 例に軽微な造血の増加が認められた。
- 胃 : 剖検において腺胃の暗赤色巣がみられた 125 及び 500 mg/kg 投与群の雌各 1 例には軽微な腺胃のびらんが認められた。
- 甲状腺 : 対照群の雄 2 例に異所性胸腺が、500 mg/kg 投与群の雄 1 例に軽微な間質の細胞浸潤が、対照群の雌雄各 2 例、30 mg/kg 投与群の雄 1 例と雌 2 例、125 mg/kg 投与群の雄 2 例、500 mg/kg 投与群の雄 1 例と雌 3 例に鰓後体の遺残が認められた。
- 膀胱 : 500 mg/kg 投与群の雄 1 例に軽微な粘膜下の細胞浸潤が認められた。

3) 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腎臓と甲状腺に認められた。

- 腎臓 : 500 mg/kg 投与群の雄 3 例に軽微な頻度の尿細管上皮細胞の好酸性小体が認められた。また、対照群の雄 3

例、500 mg/kg 投与群の雄 4 例に軽微な再生尿細管が、500 mg/kg 投与群の雄 2 例に軽微な再生尿細管がみられ、500 mg/kg 投与群の雄で増強傾向が認められた。

甲状腺 : 500 mg/kg 投与群の雄 1 例に軽微な濾胞上皮細胞の肥大が認められた。

以下に示す所見については、その出現状況あるいは病理組織学的性状からいずれも偶発性の変化と判断した。なお、剖検時に肝臓の大型化が認められた 500 mg/kg 投与群の雄 1 例については、病理組織学検査において剖検所見に関連する異常は認められなかった。

腎臓 : 500 mg/kg 投与群の雄 1 例に軽微な硝子円柱が、対照群の雄 3 例、500 mg/kg 投与群の雄 5 例に軽微な間質の鉍質沈着が認められた。

肝臓 : 対照群の雌雄各 1 例、500 mg/kg 投与群の雌 2 例に軽微な辺縁帯の空胞化が、対照群の雄全例と雌 5 例、500 mg/kg 投与群の雌雄各全例に軽微な微小肉芽腫が認められた。

甲状腺 : 対照群の雄 1 例に異所性胸腺が、対照群の雄 2 例、500 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例に鰓後体の遺残が認められた。

8. 考察

Sprague-Dawley系 SPF ラット [CrI:CD(SD)] に β -プロモスチレンを 0 (コーン油 : 対照群)、30、125 及び 500 mg/kg/day の用量で 28 日間反復強制経口投与し、その毒性を検討するとともに、対照群及び 500 mg/kg 投与群はその後 2 週間休薬させ、変化の可逆性について検討した。

死亡動物は 500 mg/kg 投与群の雌 1 例 (動物番号: 4111) で投与 3 日に認められた。この動物では、投与開始日に自発運動の減少が認められたが、その後は一般状態に異常は観察されなかった。病理学検査では、血性の腹水及び胸水の貯留、肝臓の大型化並びに腺胃暗赤色巣が肉眼的に認められた。組織学的には肺の限局性出血と泡沫細胞の集簇、肝臓の小葉中心性壊死とうっ血、腎臓の尿細管の拡張、脾臓の造血の増加と白脾髄の萎縮、腺胃のびらん、甲状腺の鰓後体の遺残、顎下リンパ節、胸腺、腸間膜リンパ節及びパイエル板の萎縮が認められ、被験物質投与の影響と判断されたが、死因は明らかではなかった。

生存動物では、機能検査、握力、自発運動量及び血液学検査に被験物質投与の影響はみられなかったが、以下の検査項目に変化が認められた。

一般状態では、500 mg/kg 投与群の雌雄全例で自発運動の減少が認められたが、投与開始日のみの変化であり、その後は回復期間を含め異常は観察されなかった。

詳細な一般状態では、手に持つての観察で投与 3 及び 4 週に 500 mg/kg 投与群の雌雄で流涎 (軽度) が散見された。この変化は休薬により消失し、回復性が認められた。

体重では、500 mg/kg 投与群の雌雄で投与初期 (投与 4 日) に低値傾向が認められた。

摂餌量では、500 mg/kg 投与群の雌雄で投与初期 (投与 4 日) に低値が認められた。

尿検査では、125 mg/kg 以上の投与群の雄で尿量の高値と浸透圧の低値が、500 mg/kg 投与群の雌で尿量の高値が認められたほか、沈渣において 500 mg/kg 投与群の雄で小円形上皮細胞の陽性例の発現頻度が増加し、被験物質投与による腎臓への影響が疑われた。これらの変化は休薬により消失し、回復性が認められた。

血液化学検査では、125 mg/kg 以上の投与群の雌で総コレステロールとリン脂質の高値が、500 mg/kg 投与群の雌雄で総たん白質の高値が、雄でアルブミンの高値が、雌でトリグリセライドの高値が認められ、被験物質投与による肝臓への影響が疑われた。また、500 mg/kg 投与群の雄で無機リンの高値が、雌で塩素の高値が認められた。休薬後の検査において、上述した変化は雌のトリグリセライドの高値を除き、いずれも消失し、回復性が認められた。

病理学検査では、肝臓、腎臓及び甲状腺に被験物質投与の影響が認められた。肝臓において 125 mg/kg 投与群の雄で相対重量の高値が、雌で絶対重量の高値が、500 mg/kg 投与群の雌雄で絶対及び相対重量の高値がみられ、500 mg/kg 投与群の雌雄では肉眼的に大型化が、組織学的に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。また、腎臓において

B-6354

500 mg/kg 投与群の雄で絶対及び相対重量の高値が、雌で相対重量の高値が認められ、組織学的に 125 mg/kg 以上の投与群の雄で、尿細管上皮細胞の好酸性小体が、500 mg/kg 投与群の雄で尿細管変性が認められた。更に、甲状腺において濾胞上皮細胞の肥大が 125 mg/kg 以上の投与群の雌と 500 mg/kg 投与群の雄で認められた。これらの変化は休薬後ほぼ消失したが、雄では、肉眼的に肝臓の大型化、組織学的に腎臓の尿細管上皮細胞の好酸性小体及び尿細管の再生の増強と甲状腺の濾胞上皮細胞の肥大が、雌では、肝臓の相対重量の高値が認められた。しかし、いずれも程度あるいは発現例数が軽減し、回復性が認められた。

以上の結果から、 β -プロモスチレンの本試験条件下における無影響量は雌雄とも 30 mg/kg/day であると推定された。また、みられた変化はいずれも可逆性が認められた。

B-6354

9. 文献

- 1) 芹澤英樹： β -プロモスチレ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-B405、2008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.

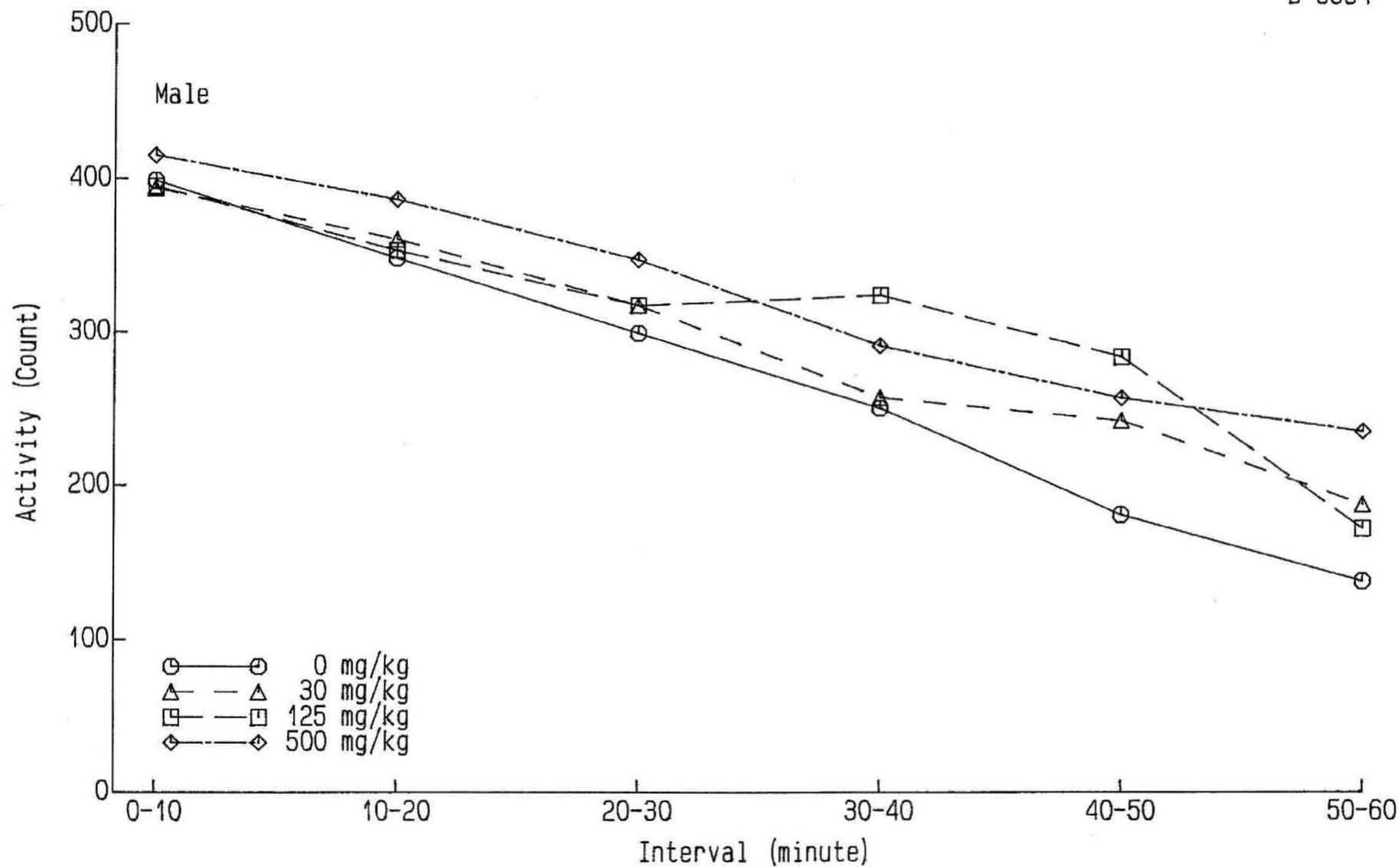


Fig.1 A 28-day oral toxicity study of *p*-Bromostyrene in rats with a recovery period of 2 weeks
—— Motor activity (Week 4 of administration period)——

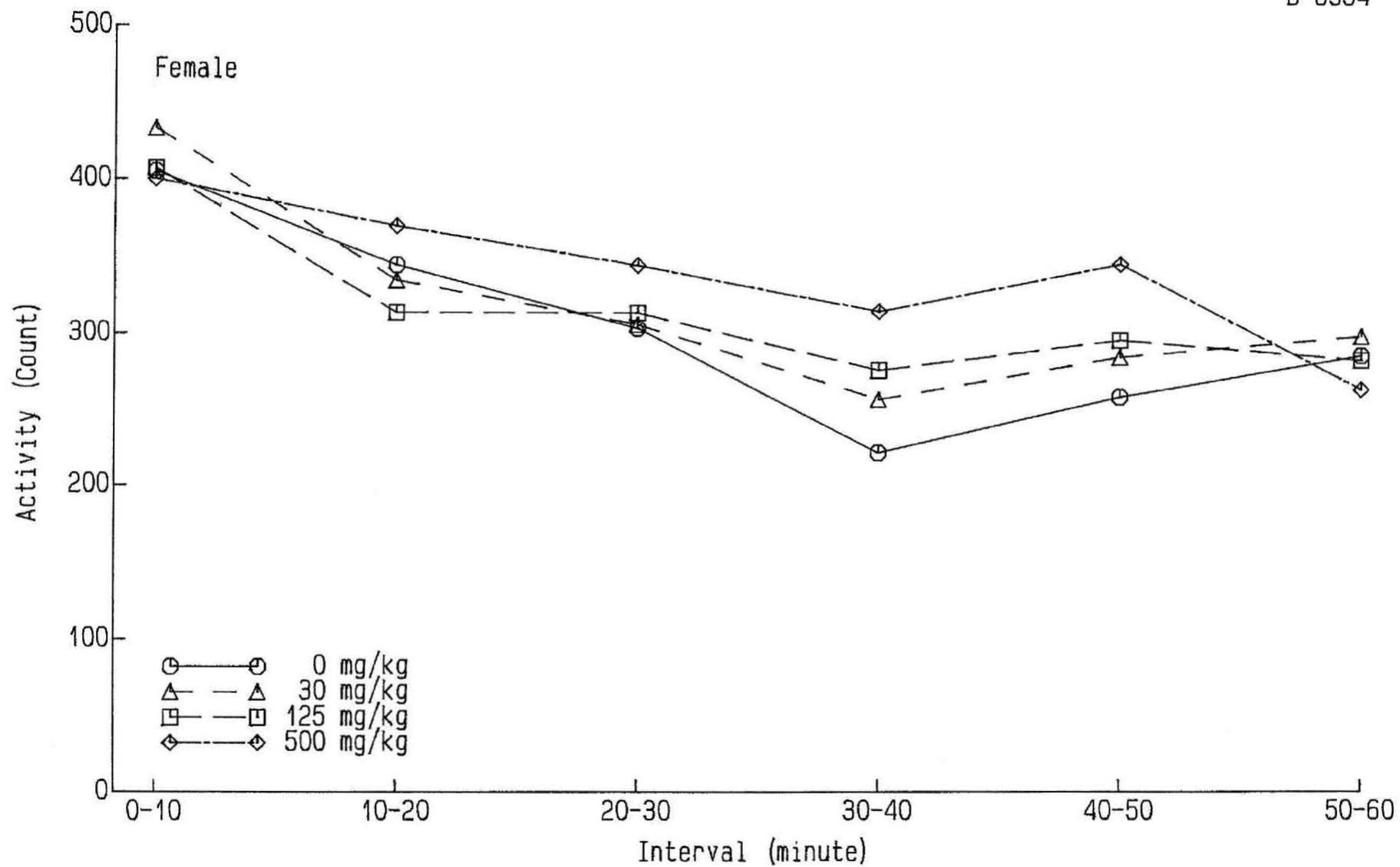


Fig.2 A 28-day oral toxicity study of *p*-Bromostyrene in rats with a recovery period of 2 weeks
—— Motor activity (Week 4 of administration period)——

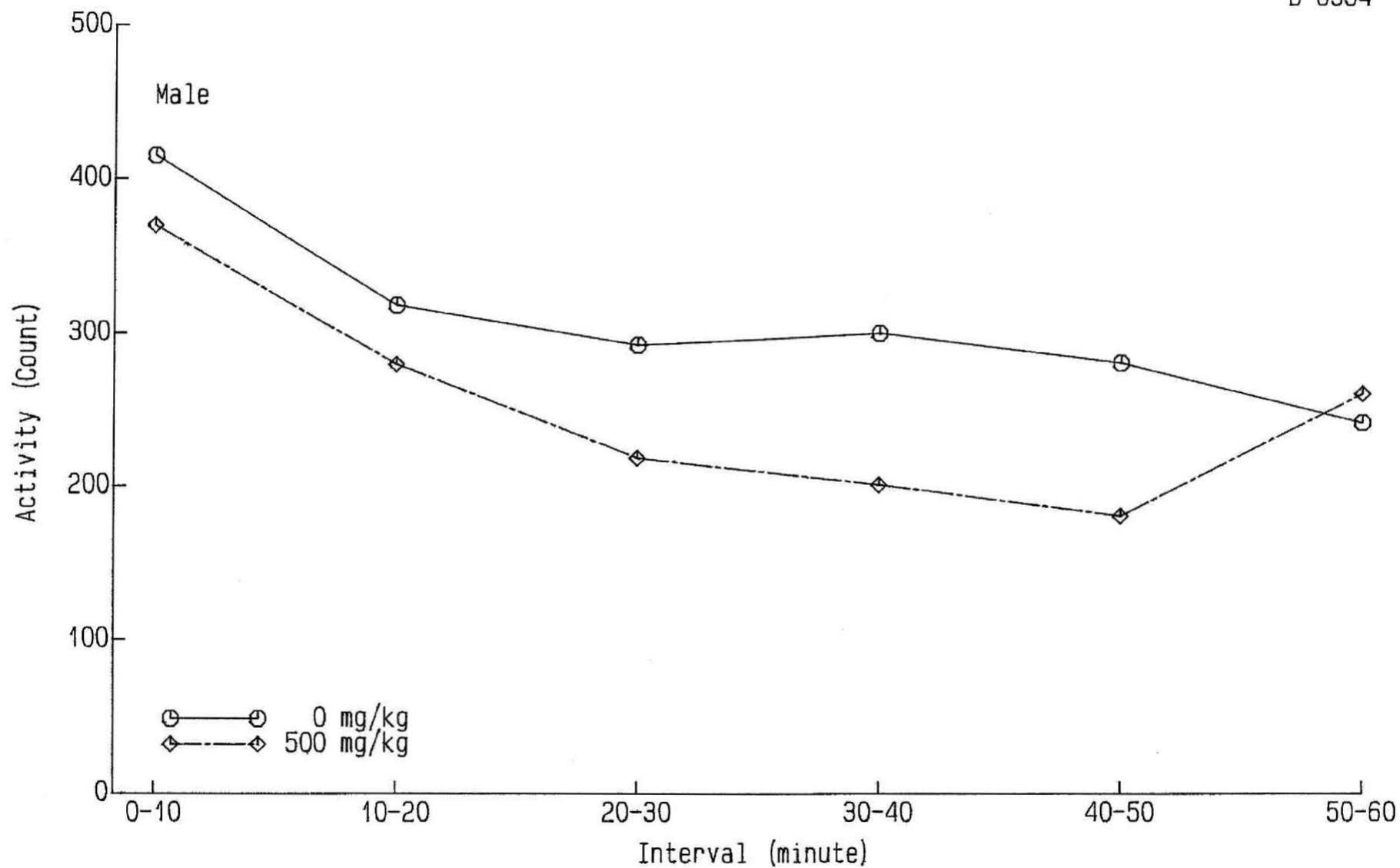


Fig.3 A 28-day oral toxicity study of *p*-Bromostyrene in rats with a recovery period of 2 weeks
—— Motor activity (Week 2 of recovery period)——

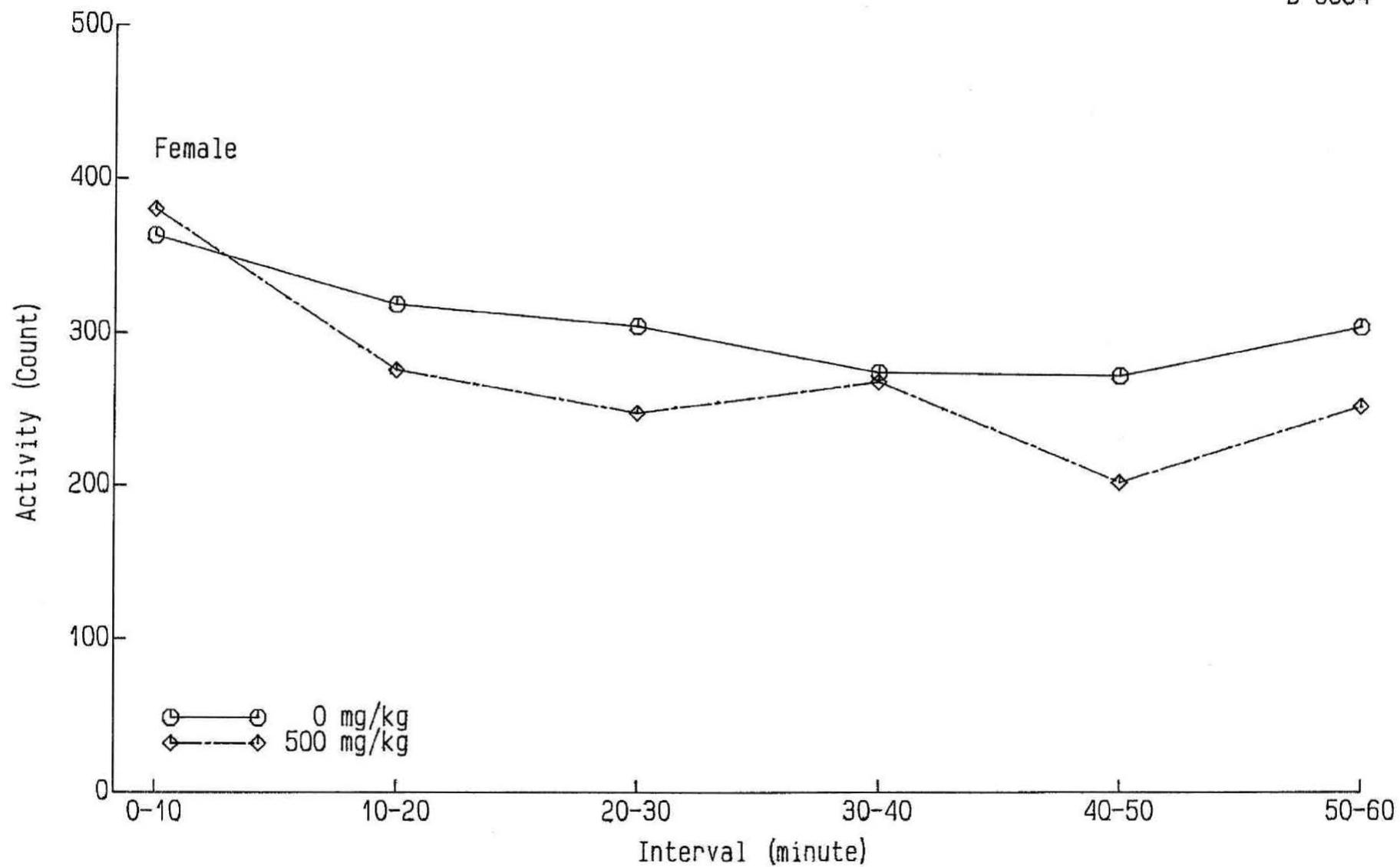


Fig.4 A 28-day oral toxicity study of *p*-Bromostyrene in rats with a recovery period of 2 weeks
—— Motor activity (Week 2 of recovery period)——

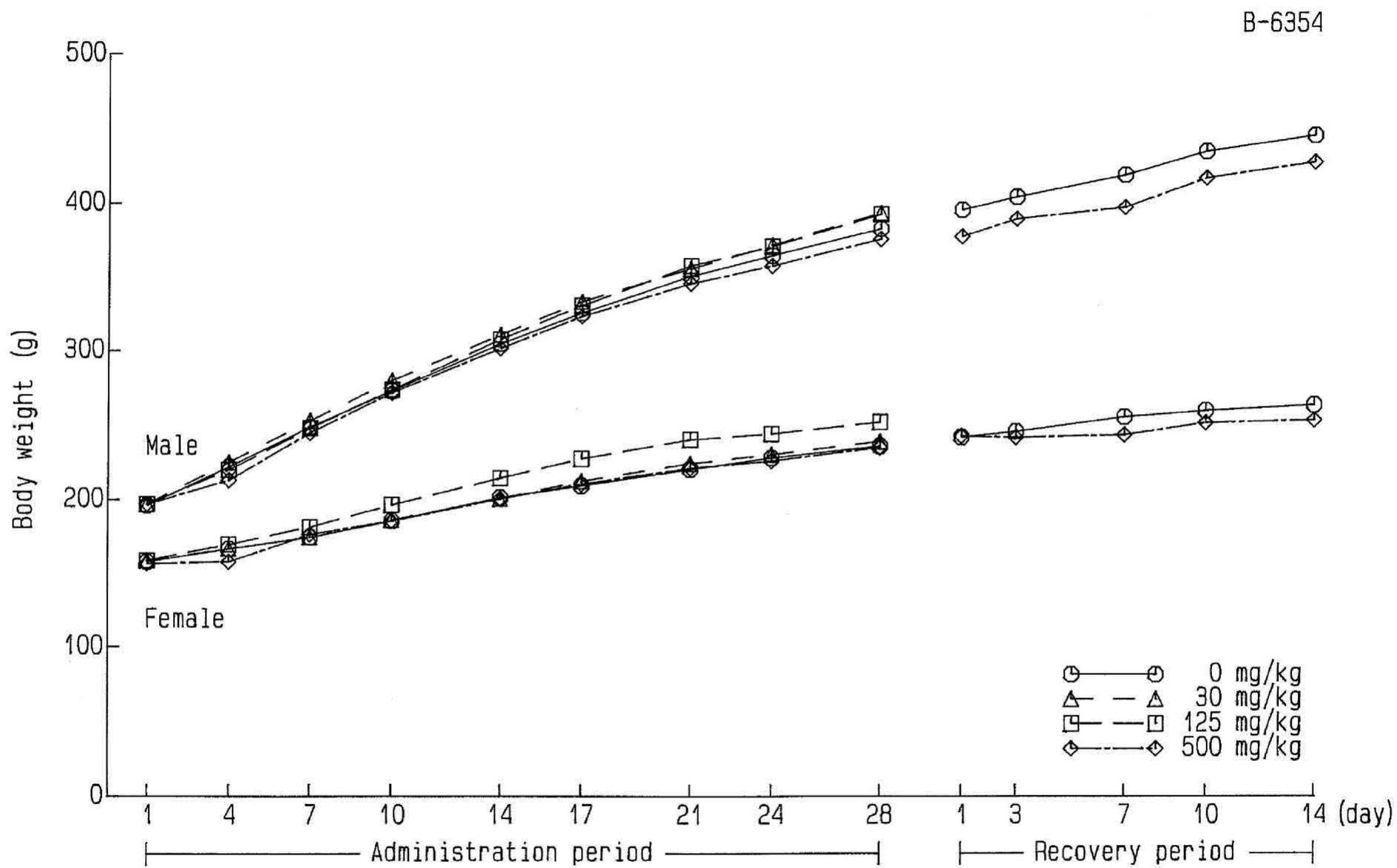


Fig.5 A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene in rats with a recovery period of 2 weeks

— Body weight —

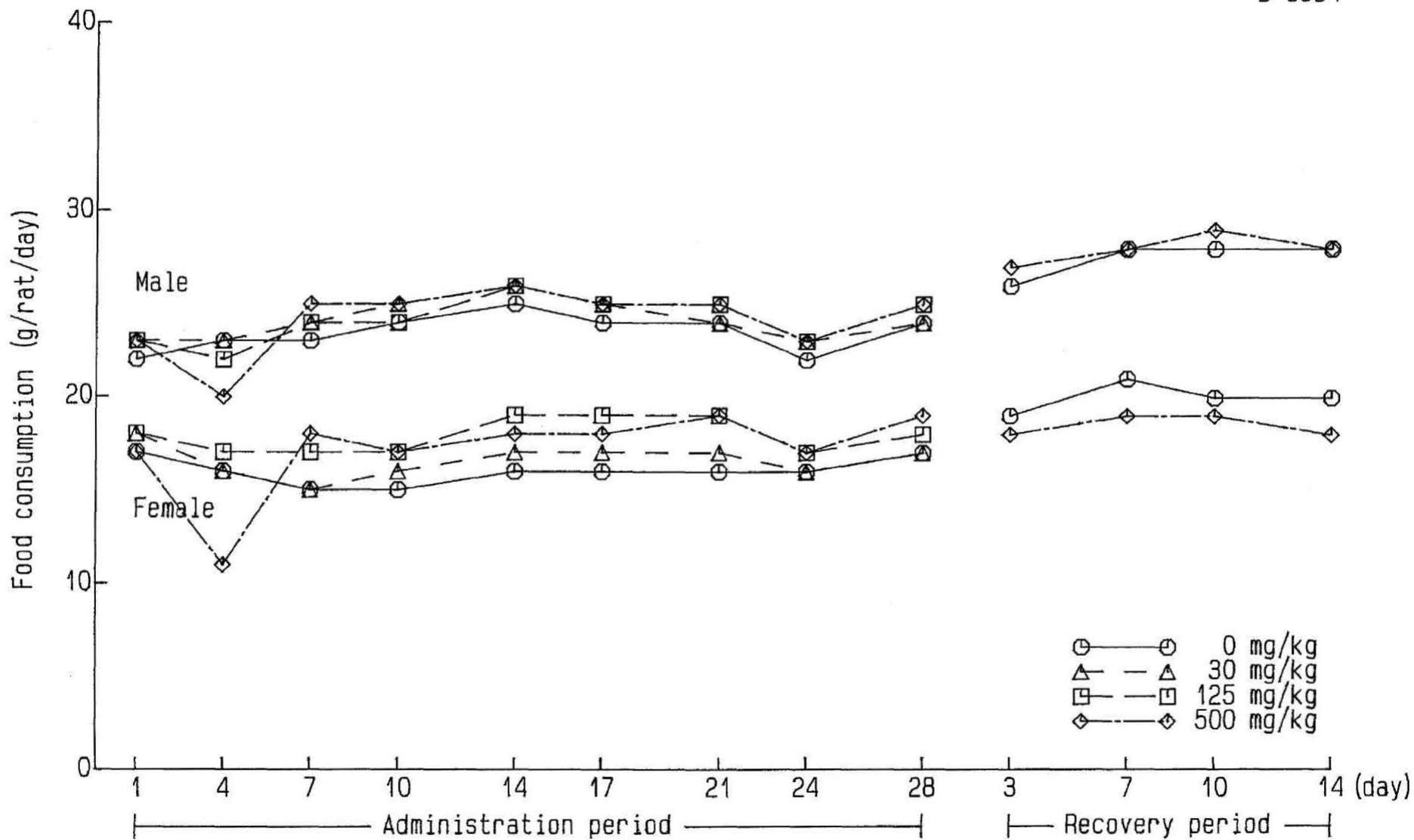


Fig.6 A 28-day oral toxicity study of *p*-Bromostyrene in rats with a recovery period of 2 weeks

— Food consumption —

Table 1-1 A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene in rats with a recovery period of 2 weeks
Clinical signs (Administration period)

Sex	Dose mg/kg	Findings	Day of administration														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Male	0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	30	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	125	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	500	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		No abnormality	0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Decrease, spontaneous movement	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Female	0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
			No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		30	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
No abnormality			6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
125		No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
500		No. of animals	12	12	12	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	
		No abnormality	0	12	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	
		Decrease, spontaneous movement	12(1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		Dead	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Number in parenthesis indicated the number of dead animals that showed the respective clinical signs.

Table 2-1

A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene 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	30	125	500	0	30	125	500
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	11
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	11
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	11

Table 2-2 A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene 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	30	125	500	0	30	125
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	11
Posture	Normal	12	6	6	12	12	6	6	11
Convulsion	None	12	6	6	12	12	6	6	11
Abnormal behavior	None	12	6	6	12	12	6	6	11

Table 2-3

A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene in rats with a recovery period of 2 weeks
 Detailed clinical signs : home cage observations (Week 3 of administration period)

Sex	Male				Female				
	Dose (mg/kg)	0	30	125	500	0	30	125	500
Parameter	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	11
Posture	Normal	12	6	6	12	12	6	6	11
Convulsion	None	12	6	6	12	12	6	6	11
Abnormal behavior	None	12	6	6	12	12	6	6	11

Table 2-4

A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene 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	30	125	500	0	30	125	500
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	11
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	11
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	11

Table 2-5

A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene 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	500	0	500
	No. of animals	6	6	6	5
Posture					
Normal		6	6	6	5
Convulsion					
None		6	6	6	5
Abnormal behavior					
None		6	6	6	5

Table 2-6

A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene 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	500	0	500
	No. of animals	6	6	6	5
Posture					
Normal		6	6	6	5
Convulsion					
None		6	6	6	5
Abnormal behavior					
None		6	6	6	5

Table 2-7

A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene in rats with a recovery period of 2 weeks
 Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 1 of administration period)

Parameter	Sex Dose (mg/kg) No. of animals	Male				Female			
		0	30	125	500	0	30	125	500
Ease of removal from cage									
Easy		12	6	6	12	10	6	6	11
Some resistance/avoidance		0	0	0	0	2	0	0	0
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	11
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	11
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	11
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Salivation									
None		12	6	6	12	12	6	6	11
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	11
Reactivity to handling									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	11

Table 2-8

A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene 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	30	125	500	0	30	125	500
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	11
Ease of removal from cage									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	11
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	11
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	11
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	11
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Salivation									
None		12	6	6	12	12	6	6	11
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	11
Reactivity to handling									
Easy		12	6	6	12	11	6	6	11
Slightly awkward		0	0	0	0	1	0	0	0

Table 2-9

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

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

Parameter	Sex Dose (mg/kg) No. of animals	Male				Female			
		0	30	125	500	0	30	125	500
		12	6	6	12	12	6	6	11
Ease of removal from cage									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	11
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	11
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	11
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	11
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Salivation									
None		12	6	6	8	12	6	6	10
Slight		0	0	0	4	0	0	0	1
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	11
Reactivity to handling									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	11

Table 2-10

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

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

Parameter	Sex Dose (mg/kg) No. of animals	Male				Female			
		0	30	125	500	0	30	125	500
		12	6	6	12	12	6	6	11
Ease of removal from cage									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	11
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	11
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	11
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	11
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Salivation									
None		12	6	6	9	12	6	6	9
Slight		0	0	0	3	0	0	0	2
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	11
Reactivity to handling									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	11

Table 2-11

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

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

Parameter	Sex Dose (mg/kg) No. of animals	Male		Female	
		0	500	0	500
		6	6	6	5
Ease of removal from cage					
Easy		6	6	5	5
Some resistance/avoidance		0	0	1	0
Fur condition					
Normal		6	6	6	5
Skin					
Normal		6	6	6	5
Secretions-Eye, Nose					
Absent		6	6	6	5
Exophthalmos					
Absent		6	6	6	5
Palpebral closure					
Normal		6	6	6	5
Mucosal membranes					
Normal		6	6	6	5
Lacrimation					
Normal		6	6	6	5
Piloerection					
Absent		6	6	6	5
Pupil size					
Normal		6	6	6	5
Salivation					
None		6	6	6	5
Abnormal respiration					
Absent		6	6	6	5
Reactivity to handling					
Easy		6	6	6	5

Table 2-12

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

Parameter	Sex Dose (mg/kg) No. of animals	Male		Female	
		0	500	0	500
		6	6	6	5
Ease of removal from cage					
Easy		6	6	5	5
Some resistance/avoidance		0	0	1	0
Fur condition					
Normal		6	6	6	5
Skin					
Normal		6	6	6	5
Secretions-Eye, Nose					
Absent		6	6	6	5
Exophthalmos					
Absent		6	6	6	5
Palpebral closure					
Normal		6	6	6	5
Mucosal membranes					
Normal		6	6	6	5
Lacrimation					
Normal		6	6	6	5
Piloerection					
Absent		6	6	6	5
Pupil size					
Normal		6	6	6	5
Salivation					
None		6	6	6	5
Abnormal respiration					
Absent		6	6	6	5
Reactivity to handling					
Easy		6	6	6	5

Table 2-13

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

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

Parameter	Sex Dose (mg/kg) No. of animals	Male				Female			
		0	30	125	500	0	30	125	500
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	11
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	11
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	11
Gait									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	11
Rearing count (Mean+S.D.)		2 \pm 1	5 \pm 3**D	3 \pm 2	3 \pm 2	5 \pm 2	6 \pm 1	5 \pm 2	6 \pm 2
Defecation count (Mean+S.D.)		1 \pm 1	1 \pm 1	1 \pm 1	1 \pm 1	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0	0 \pm 0
Urination									
None		8	5	5	7	12	5	5	10
Small amount		4	1	1	5	0	1	1	1

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

D : Dunnett's test

Table 2-14

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

Parameter	Sex Dose (mg/kg) No. of animals	Male				Female			
		0	30	125	500	0	30	125	500
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	11
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	11
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	11
Gait									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	11
Rearing count (Mean±S.D.)		3± 1	4± 1	3± 1	3± 2	5± 3	6± 1	7± 2	6± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		1± 1	0± 0	0± 0	1± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination									
None		10	6	6	8	11	5	6	11
Small amount		2	0	0	4	1	1	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-15

A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene in rats with a recovery period of 2 weeks
 Detailed clinical signs : open field observation (Week 3 of administration period)

Parameter	Sex Dose (mg/kg) No. of animals	Male				Female			
		0	30	125	500	0	30	125	500
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	11
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	11
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	11
Gait									
No/minimal location		1	0	0	0	0	0	0	0
Normal		11	6	6	12	12	6	6	11
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	11
Rearing count (Mean+S.D.)		4 \pm 2	4 \pm 2	2 \pm 1	2 \pm 2	7 \pm 3	8 \pm 3	7 \pm 2	6 \pm 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0 \pm 0							
Urination									
None		11	6	6	7	12	6	6	11
Small amount		1	0	0	5	0	0	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-16

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

Detailed clinical signs : open field observation (Week 4 of administration period)

Parameter	Sex Dose (mg/kg) No. of animals	Male				Female			
		0	30	125	500	0	30	125	500
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	11
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	11
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	11
Gait									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	11
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	11
Rearing count (Mean±S.D.)		5± 2	4± 3	3± 2	3± 1	10± 4	8± 3	9± 4	6± 2*D
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination									
None		12	6	6	10	12	6	6	11
Small amount		0	0	0	2	0	0	0	0

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

D : Dunnett's test

Table 2-17

A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene 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	500	0	500
	No. of animals	6	6	6	5
Arousal					
Normal		6	6	6	5
Convulsion					
None		6	6	6	5
Abnormal behavior					
None		6	6	6	5
Stereotypy					
None		6	6	6	5
Gait					
Normal		6	6	6	5
Posture					
Normal		6	6	6	5
Grooming					
None		6	6	6	5
Rearing count (Mean+S.D.)		5+ 2	5+ 1	8+ 4	6+ 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0+ 0	0+ 0	0+ 0	0+ 0
Urination					
None		4	4	6	5
Small amount		2	2	0	0

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-18

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

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

Parameter	Sex Dose (mg/kg) No. of animals	Male		Female	
		0	500	0	500
Arousal					
Normal		6	6	6	5
Convulsion					
None		6	6	6	5
Abnormal behavior					
None		6	6	5	5
Minor		0	0	1	0
Stereotypy					
None		6	6	6	5
Gait					
Normal		6	6	6	5
Posture					
Normal		6	6	6	5
Grooming					
None		6	6	6	5
Rearing count (Mean±S.D.)		5± 2	6± 2	11± 7	8± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		5	5	6	5
Small amount		1	1	0	0

No significant difference between treated group and control group.

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

Parameter	Sex Dose (mg/kg) No. of animals	Male				Female			
		0	30	125	500	0	30	125	500
Auditory response Normal	12	6	6	12	12	6	6	11	
Approach response Normal	12	6	6	12	12	6	6	11	
Touch response Normal	12	6	6	12	12	6	6	11	
Tail pinch response Normal	12	6	6	12	12	6	6	11	
Pupillary reflex Pass, both	12	6	6	12	12	6	6	11	
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.)	77±19	74±21	75±14	82±26	60±16	55±15	59±18	62±17	

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-20

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

Parameter	Sex Dose (mg/kg) No. of animals	Male		Female	
		0	500	0	500
Auditory response Normal		6	6	6	5
Approach response Normal		6	6	6	5
Touch response Normal		6	6	6	5
Tail pinch response Normal		6	6	6	5
Pupillary reflex Pass, both		6	6	6	5
Aerial righting reflex (Total score: Mean+S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean+S.D.)		83±17	61± 6*AT	57±10	59±22

* : p<0.05 (Significant difference from control group)
 AT : Aspin-Welch t-test

Table 2-21 A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene 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	833	416
		S.D.	195	70
	30	No.	6	6
		Mean	816	376
		S.D.	54	84
	125	No.	6	6
		Mean	848	392
		S.D.	169	29
	500	No.	12	12
		Mean	821	389
		S.D.	118	115
Female	0	No.	12	12
		Mean	702	306
		S.D.	119	66
	30	No.	6	6
		Mean	819	332
		S.D.	101	69
	125	No.	6	6
		Mean	768	405*
		S.D.	151	52D
	500	No.	11	11
		Mean	710	307
		S.D.	168	83

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

Table 2-22

A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene 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	1150	377
		S.D.	71	41
	500	No.	6	6
		Mean	925*	413
		S.D.	208AT	61
Female	0	No.	6	6
		Mean	958	341
		S.D.	63	72
	500	No.	5	5
		Mean	973	344
		S.D.	64	33

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)
AT : Aspin-Welch t-test

Table 2-23

A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene in rats with a recovery period of 2 weeks
 Motor activity (Week 4 of administration 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.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	399	349	300	251	182	139	1620
		S.D.	33	56	83	96	139	128	408
	30	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	394	361	318	258	243	189	1762
		S.D.	46	43	41	124	126	112	447
	125	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	395	354	318	325	285	173	1849
		S.D.	27	39	67	36	73	125	289
	500	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	415	387	348	292	258	236	1936
		S.D.	36	31	37	43	84	111	205
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	405	345	304	222	259	286	1821
		S.D.	50	30	72	112	124	58	307
	30	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	433	335	306	257	285	299	1914
		S.D.	25	54	39	148	76	139	315
	125	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	407	314	314	276	296	283	1890
		S.D.	26	73	58	65	42	98	236
	500	No.	11	11	11	11	11	11	11
		Mean	400	370	345	315	346	264	2041
		S.D.	41	64	58	81	77	131	260

Unit : Count

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-24

A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene 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	415	319	293	301	282	243	1853
		S.D.	42	44	40	87	67	63	228
	500	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	370	280	219	202	182*	262	1515
		S.D.	54	74	72	70	66T	135	322
Female	0	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	363	319	305	275	273	305	1840
		S.D.	34	51	78	54	85	154	382
	500	No.	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	380	276	248	269	203	253	1629
		S.D.	54	95	137	58	85	81	395

Unit : Count

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

T : Student's t-test

Table 3-1 A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene 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	196	222	249	273	305	326	351	365	383	187
		S.D.	11	14	17	19	25	27	31	33	40	31
	30	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	197	225	253	280	311	334	356	372	394	196
		S.D.	11	16	19	23	27	29	35	35	42	33
	125	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	197	220	248	274	308	331	358	371	393	196
		S.D.	9	13	14	15	18	17	21	21	22	17
	500	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	197	213	245	272	302	324	346	358	376	179
		S.D.	8	12	14	16	19	21	23	26	28	21
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	158	167	175	186	202	210	221	229	237	79
		S.D.	7	9	12	12	14	17	18	16	18	13
	30	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	159	167	175	187	201	213	225	231	240	81
		S.D.	8	10	10	13	12	13	13	12	14	11
	125	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	159	170	182	197	215	228*	241*	245*	253	94*
		S.D.	7	5	4	7	8	10D	9D	10D	8	8D
	500	No.	12	11	11	11	11	11	11	11	11	11
		Mean	157	158	177	186	201	211	222	227	236	80
		S.D.	6	13	6	8	10	12	13	11	10	9

Unit : g

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

D : Dunnett's test

Table 3-2 A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene 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	396	405	420	436	447	51
		S.D.	29	32	30	31	33	10
	500	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	378	390	398	418	429	51
		S.D.	36	39	39	42	42	11
Female	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	243	247	257	261	265	22
		S.D.	17	16	18	21	17	9
	500	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	244	243	245	253	255	11*
		S.D.	15	11	9	13	13	4T

Unit : g

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

T : Student's t-test

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

Sex	Dose mg/kg		Day of administration								
			1	4	7	10	14	17	21	24	28
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	22	23	23	24	25	24	24	22	24
		S.D.	2	2	3	3	3	3	3	3	3
	30	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	23	23	24	25	26	25	24	23	24
		S.D.	2	3	3	3	3	3	2	3	2
	125	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	23	22	24	24	26	25	25	23	25
		S.D.	1	2	2	2	2	2	2	2	2
	500	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	23	20**	25	25	26	25	25	23	25
		S.D.	1	2D	2	2	2	2	2	2	2
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	17	16	15	15	16	16	16	16	17
		S.D.	1	1	1	1	1	2	1	2	1
	30	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	18	16	15	16	17	17	17	16	17
		S.D.	2	2	1	1	2	1	2	1	2
	125	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	18	17	17*	17*	19*	19*	19**	17	18
		S.D.	2	1	1D	1D	1D	2D	1D	1	1
	500	No.	12	11	11	11	11	11	11	11	11
		Mean	17	11**	18**	17	18*	18*	19**	17	19**
		S.D.	2	3D	1D	2	2D	2D	2D	2	2D

Unit : g/rat/day

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

D : Dunnett's test

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

Sex	Dose mg/kg		Day of recovery			
			3	7	10	14
Male	0	No.	6	6	6	6
		Mean	26	28	28	28
		S.D.	2	2	2	4
	500	No.	6	6	6	6
		Mean	27	28	29	28
		S.D.	2	2	3	2
Female	0	No.	6	6	6	6
		Mean	19	21	20	20
		S.D.	1	2	2	1
	500	No.	5	5	5	5
		Mean	18	19*	19	18*
		S.D.	1	1T	3	1T

Unit : g/rat/day

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

T : Student's t-test

Table 5-1 A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene 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	2	2	0	4	4	0	5	4	3	0	0	3	3	4	2	0	0	12	0	0	0	0	0
	30	6	0	0	0	0	1	1	1	3	0	0	1	4	1	0	0	0	1	4	1	0	0	6	0	0	0	0	0
	125	6	0	0	0	0	0	0	1	4	1	1	2	3	0	0	0	2	2	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	500	12	0	0	0	0	3	0	7	2	0	0	1	10	1	0	0	2	5	5	0	0	0	12	0	0	0	0	0
Female	0	12	0	0	1	4	0	1	1	5	0	8	3	1	0	0	0	6	2	4	0	0	0	12	0	0	0	0	0
	30	6	0	0	2	1	0	1	1	1	0	2	3	1	0	0	0	1	4	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	125	6	0	0	0	2	0	0	0	3	1	0	2	4	0	0	0	0	3	3	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	500	11	0	0	0	3	5	0	1	2	0	4	5	2	0	0	0	3	4	4	0	0	0	11	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 5-2

A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene in rats with a recovery period of 2 weeks
Urinalysis (Week 4 of administration period)

Sex	Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
			-	+-	+	++	+++	-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
Male	0	12	10	1	1	0	0	12	0	0	0	0	7	3	2	0	0	0	12	0
	30	6	5	0	0	1	0	5	1	0	0	0	3	2	1	0	0	0	6	0
	125	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	500	12	11	1	0	0	0	12	0	0	0	0	8	2	2	0	0	0	12	0
Female	0	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0
	30	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	125	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0	6	0
	500	11	11	0	0	0	0	11	0	0	0	0	8	3	0	0	0	0	11	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 5-4 A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene 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	31	7.4	2194
			S.D.	5	3.6	355
	30	6	Mean	31	8.7	2113
			S.D.	4	3.1	255
	125	6	Mean	33	12.1*	1783*
			S.D.	4	3.0D	359D
	500	12	Mean	33	13.1**	1665**
			S.D.	5	4.4D	328D
Female	0	12	Mean	32	6.4	1947
			S.D.	4	3.2	618
	30	6	Mean	35	5.8	2012
			S.D.	5	1.3	463
	125	6	Mean	25*	6.1	2231
			S.D.	6D	2.4	292
	500	11	Mean	33	10.9**	1716
			S.D.	5	3.5D	509

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

Table 5-5 A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene 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	0	5	1	1	0	5	0	0	0	1	1	4	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	500	6	0	0	0	0	0	0	1	3	2	1	3	2	0	0	0	2	2	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0
Female	0	6	0	0	0	2	0	1	0	3	0	4	0	2	0	0	0	4	1	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	500	5	0	0	0	0	0	1	0	3	1	3	1	1	0	0	0	3	2	0	0	0	0	5	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 β -Bromostyrene 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	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
	500	6	5	0	1	0	0	6	0	0	0	0	6	0	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
	500	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	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 β -Bromostyrene 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	33	10.7	2168
			S.D.	7	4.9	351
	500	6	Mean	33	10.6	2176
			S.D.	4	3.7	320
Female	0	6	Mean	27	8.2	2054
			S.D.	9	1.7	380
	500	5	Mean	25	7.2	1948
			S.D.	5	2.7	235

No significant difference between treated group and control group.

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

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	Reticul.	PLT	PT	APTT	FIB
				$\times 10^4/\mu\text{L}$	g/dL	%	fL	pg	g/dL	%	$\times 10^4/\mu\text{L}$	s	s	mg/dL
Male	0	6	Mean	795	16.1	43.7	55.0	20.2	36.8	2.1	130.8	14.3	22.8	332
			S.D.	31	0.5	1.7	1.4	0.5	0.3	0.5	6.2	1.0	3.1	25
	30	6	Mean	817	15.8	43.5	53.2	19.3*	36.3	1.9	130.1	13.7	20.8	334
			S.D.	29	0.5	1.4	0.9	0.4D	0.3	0.1	8.5	1.0	1.9	26
	125	6	Mean	816	16.0	43.9	53.9	19.6	36.4	2.0	121.7	13.6	20.3	332
			S.D.	31	0.6	1.6	1.5	0.6	0.2	0.2	13.5	1.0	1.8	31
	500	6	Mean	831	15.9	44.2	53.2	19.2**	36.1*	1.9	122.3	15.8	23.7	360
			S.D.	38	0.5	1.9	1.2	0.6D	0.6D	0.3	16.2	1.5	2.2	26
Female	0	6	Mean	802	15.7	42.0	52.5	19.6	37.3	1.2	142.9	11.5	17.7	220
			S.D.	31	0.2	0.5	2.1	0.7	0.4	0.3	14.1	0.4	1.6	19
	30	6	Mean	796	15.7	42.0	52.7	19.7	37.5	1.5	136.9	11.3	16.2	234
			S.D.	38	0.5	1.5	1.3	0.6	0.6	0.3	9.8	0.6	1.3	20
	125	6	Mean	794	15.6	42.0	53.0	19.7	37.2	1.4	138.4	11.1	15.4*	256**
			S.D.	37	0.5	1.7	1.0	0.6	0.5	0.4	9.9	0.5	1.4D	12D
	500	6	Mean	827	15.7	43.3	52.5	19.0	36.2**	1.7*	130.6	11.6	16.1	243
			S.D.	46	0.4	1.1	1.8	1.0	0.6D	0.2D	9.2	0.7	1.8	18

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

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

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)					
				$\times 10^2/\mu\text{L}$	LYMP	NEUT	EOS	BASO	MONO	LUC
Male	0	6	Mean	104.5	79.2	17.7	0.7	0.3	1.5	0.5
			S.D.	21.1	3.3	3.1	0.2	0.0	0.5	0.2
	30	6	Mean	100.0	82.1	14.7	1.0	0.3	1.4	0.6
			S.D.	12.4	3.4	3.3	0.5	0.1	0.2	0.2
	125	6	Mean	118.1	78.7	17.7	0.8	0.3	1.9	0.6
			S.D.	26.6	7.8	7.5	0.3	0.1	0.8	0.2
	500	6	Mean	119.3	80.0	16.0	0.7	0.4	2.2	0.8
			S.D.	10.2	3.7	3.9	0.2	0.1	0.4	0.4
Female	0	6	Mean	78.5	81.9	14.3	1.2	0.3	1.7	0.7
			S.D.	9.4	4.8	4.7	0.4	0.1	0.7	0.2
	30	6	Mean	83.2	75.5	20.2	1.5	0.3	2.0	0.6
			S.D.	16.5	8.1	8.4	0.7	0.1	0.7	0.3
	125	6	Mean	82.3	79.9	16.1	1.1	0.3	2.0	0.7
			S.D.	10.7	8.9	8.5	0.3	0.1	0.9	0.4
	500	6	Mean	91.5	78.5	17.1	1.3	0.3	2.2	0.6
			S.D.	18.6	8.7	8.8	0.6	0.1	1.4	0.2

LUC : Large unstained cells

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-3 A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (After administration 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	82.9	18.4	0.7	0.3	1.7	0.6
			S.D.	17.6	4.3	0.3	0.1	0.7	0.2
	30	6	Mean	81.7	15.0	1.0	0.3	1.4	0.6
			S.D.	7.1	5.0	0.5	0.1	0.3	0.2
	125	6	Mean	92.6	21.4	1.0	0.4	2.2	0.7
			S.D.	21.0	12.6	0.2	0.2	0.7	0.3
	500	6	Mean	95.7	18.8	0.9	0.4	2.6*	1.0
			S.D.	11.9	3.5	0.3	0.1	0.5D	0.5
Female	0	6	Mean	64.5	11.1	1.0	0.2	1.3	0.5
			S.D.	9.9	3.2	0.3	0.1	0.5	0.2
	30	6	Mean	63.6	16.0	1.2	0.3	1.7	0.5
			S.D.	17.5	5.2	0.5	0.1	0.8	0.3
	125	6	Mean	66.0	13.0	0.9	0.2	1.7	0.6
			S.D.	13.1	6.4	0.3	0.1	0.8	0.3
	500	6	Mean	72.5	15.1	1.1	0.3	2.0	0.5
			S.D.	20.3	7.5	0.3	0.2	1.2	0.2

LUC : Large unstained cells

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

D : Dunnett's test

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

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	Reticul.	PLT	PT	APTT	FIB
				$\times 10^4/\mu\text{L}$	g/dL	%	fL	pg	g/dL	%	$\times 10^4/\mu\text{L}$	s	s	mg/dL
Male	0	6	Mean	855	15.9	44.2	51.7	18.5	35.9	1.8	114.2	15.9	24.7	292
			S.D.	15	0.4	1.1	1.2	0.4	0.4	0.4	13.8	3.3	2.1	27
	500	6	Mean	873	16.1	44.9	51.6	18.5	35.9	1.8	128.3	16.1	23.9	331
			S.D.	39	0.4	1.2	2.3	0.8	0.3	0.4	11.8	1.5	1.6	38
Female	0	6	Mean	825	15.8	42.5	51.6	19.1	37.1	1.3	137.2	12.2	18.2	214
			S.D.	21	0.5	1.1	1.5	0.6	0.4	0.4	14.4	0.5	1.7	15
	500	5	Mean	861	15.9	43.2	50.2	18.5	36.8	1.2	131.9	12.1	20.6	246
			S.D.	51	0.7	2.1	0.8	0.4	0.4	0.4	8.7	0.7	2.0	40

No significant difference between treated group and control group.

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

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)					
				$\times 10^2/\mu\text{L}$	LYMP	NEUT	EOS	BASO	MONO	LUC
Male	0	6	Mean	89.7	79.3	16.6	1.4	0.3	1.9	0.5
			S.D.	19.5	2.9	3.0	0.4	0.1	0.4	0.2
	500	6	Mean	110.4	77.2	19.4	0.9**	0.3	1.7	0.5
			S.D.	31.9	6.5	6.1	0.2T	0.1	0.6	0.2
Female	0	6	Mean	74.6	77.9	18.4	1.4	0.3	1.4	0.5
			S.D.	19.7	6.2	5.9	0.6	0.1	0.3	0.2
	500	5	Mean	87.3	75.8	19.8	1.4	0.2	2.3*	0.5
			S.D.	23.5	4.6	5.5	0.8	0.0	0.7T	0.2

LUC : Large unstained cells

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

T : Student's t-test

Table 6-6 A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (After recovery 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	71.2	14.7	1.3	0.3	1.7	0.5
			S.D.	16.3	3.9	0.5	0.1	0.5	0.3
	500	6	Mean	83.9	22.6	1.0	0.4	2.0	0.6
			S.D.	17.9	13.1	0.5	0.2	1.2	0.3
Female	0	6	Mean	57.5	14.3	1.1	0.2	1.1	0.4
			S.D.	12.4	8.2	0.5	0.2	0.4	0.2
	500	5	Mean	65.6	18.0	1.1	0.2	1.9	0.5
			S.D.	15.1	9.1	0.5	0.1	0.9	0.3

LUC : Large unstained cells

No significant difference between treated group and control group.

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

Sex	Dose mg/kg	No.		AST	ALT	LDH	γ -GTP	ALP	T-CHO	TG	PL	T-BIL	GLU
				IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL
Male	0	6	Mean	65	28	73	1	704	52	50	88	0.1	137
			S.D.	3	3	19	1	186	13	33	21	0.1	17
	30	6	Mean	57	27	60	1	647	54	71	93	0.1	142
			S.D.	4	3	11	0	112	12	26	14	0.1	7
	125	6	Mean	56*	24	52*	1	667	67	72	110	0.0	137
			S.D.	7D	3	8D	0	95	12	35	19	0.0	11
	500	6	Mean	57*	23*	75	1	645	67	54	108	0.0	137
			S.D.	8D	4D	17	0	116	13	18	15	0.0	12
Female	0	6	Mean	63	25	60	1	334	41	10	77	0.1	98
			S.D.	6	3	17	0	90	7	4	11	0.0	11
	30	6	Mean	61	24	58	1	407	53	14	91	0.1	110
			S.D.	7	5	17	1	166	19	8	23	0.1	19
	125	6	Mean	56	21	60	1	377	72*	18	113*	0.1	115
			S.D.	3	3	16	0	66	19D	6	23D	0.1	10
	500	6	Mean	55	19	57	2	362	92**	19*	141**	0.1	114
			S.D.	8	3	12	1	114	18D	5D	23D	0.0	9

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

Table 7-2 A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene 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	12	0.25	143	4.7	112	9.5	7.8	5.9	2.7	0.87
			S.D.	1	0.03	1	0.2	2	0.1	0.4	0.1	0.1	0.04
	30	6	Mean	13	0.22	143	4.8	110	9.7	8.4	6.0	2.8	0.89
			S.D.	1	0.03	1	0.2	2	0.3	0.6	0.2	0.1	0.05
	125	6	Mean	11	0.22	143	4.5	111	9.9*	8.3	5.9	2.8	0.88
			S.D.	1	0.01	2	0.2	2	0.2D	0.3	0.2	0.1	0.05
	500	6	Mean	11	0.21*	143	4.9	111	9.9**	9.7**	6.4**	2.9**	0.85
			S.D.	1	0.03D	1	0.2	1	0.2D	0.8D	0.3D	0.1D	0.04
Female	0	6	Mean	15	0.28	142	4.9	113	9.8	7.7	6.1	2.9	0.92
			S.D.	1	0.03	1	0.2	2	0.3	0.5	0.3	0.2	0.04
	30	6	Mean	16	0.28	142	4.7	114	9.7	7.7	6.1	2.9	0.91
			S.D.	3	0.05	1	0.3	1	0.1	0.4	0.2	0.1	0.07
	125	6	Mean	14	0.27	142	4.7	114	9.8	7.5	6.1	3.0	0.95
			S.D.	2	0.03	1	0.3	1	0.4	0.5	0.3	0.2	0.06
	500	6	Mean	12	0.23	141	4.6	116*	10.1	7.2	6.5*	3.1	0.90
			S.D.	2	0.04	1	0.2	1D	0.3	1.0	0.2D	0.1	0.04

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

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

Sex	Dose mg/kg	No.		AST	ALT	LDH	γ -GTP	ALP	T-CHO	TG	PL	T-BIL	GLU
				IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL
Male	0	6	Mean	66	30	51	1	530	62	45	96	0.1	129
			S.D.	3	3	6	0	100	16	19	15	0.0	11
	500	6	Mean	64	27	54	1	542	69	52	108	0.1	127
			S.D.	6	3	6	0	76	17	18	20	0.0	21
Female	0	6	Mean	61	25	52	1	304	63	17	113	0.1	107
			S.D.	7	5	12	0	63	8	7	16	0.0	9
	500	5	Mean	57	22	52	1	241	83	27*	137	0.1	117
			S.D.	6	2	10	0	46	23	8T	20	0.0	18

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

T : Student's t-test

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

Sex	Dose mg/kg	No.		BUN	CRNN	Na	K	Cl	Ca	P	TP	ALB	A/G
				mg/dL	mg/dL	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mg/dL	mg/dL	g/dL	g/dL	
Male	0	6	Mean	14	0.25	145	4.6	110	9.7	7.4	6.3	2.9	0.86
			S.D.	1	0.02	1	0.2	1	0.2	0.6	0.3	0.1	0.08
	500	6	Mean	13	0.25	145	4.6	110	9.7	7.7	6.3	2.9	0.86
			S.D.	1	0.01	1	0.2	2	0.2	0.3	0.3	0.1	0.05
Female	0	6	Mean	18	0.31	143	4.6	113	9.9	7.0	6.5	3.1	0.91
			S.D.	2	0.03	1	0.2	1	0.3	0.3	0.3	0.1	0.02
	500	5	Mean	16	0.27	143	4.3	111	10.1	7.3	6.7	3.2	0.90
			S.D.	3	0.05	1	0.3	2	0.3	0.7	0.1	0.1	0.05

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-1 A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene 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)	mg(mg/100g BW)				
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	355	2.02	515	1.16	10.50	0.71	2.53	63
		S.D.	46	0.06	109	0.13	2.05	0.15	0.25	9
	30	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	369	1.98	518	1.22	12.02	0.60	2.84	53
		S.D.	39	0.08	193	0.15	1.31	0.12	0.33	6
	125	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	364	1.98	532	1.17	12.08	0.64	2.88	66
		S.D.	21	0.04	108	0.08	1.45	0.08	0.25	16
	500	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	344	1.96	451	1.13	14.83**	0.62	3.26**	52
		S.D.	21	0.05	40	0.04	1.49D	0.06	0.34D	6
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.58	147	0.33	2.94	0.20	0.72	18
		S.D.		0.06	35	0.03	0.20	0.02	0.07	2
	30	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.54	138	0.33	3.26	0.16*	0.77	14
		S.D.		0.04	38	0.03	0.15	0.03D	0.05	2
	125	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.55	146	0.32	3.32*	0.18	0.79	18
		S.D.		0.03	29	0.01	0.29D	0.02	0.04	3
	500	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.57	131	0.33	4.31**	0.18	0.95**	15
		S.D.		0.03	11	0.02	0.24D	0.02	0.08D	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 β -Bromostyrene in rats with a recovery period of 2 weeks
 Absolute and relative organ weight (After administration period)
 Male

Dose			Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
mg/kg				
Absolute	0	No.	6	6
		Mean	3.12	796
		S.D.	0.19	62
	30	No.	6	6
		Mean	3.03	799
		S.D.	0.14	63
	125	No.	6	6
		Mean	3.05	767
		S.D.	0.09	76
	500	No.	6	6
		Mean	2.87*	761
		S.D.	0.19D	93
Relative	0	No.	6	6
		Mean	0.89	228
		S.D.	0.11	35
	30	No.	6	6
		Mean	0.83	218
		S.D.	0.07	13
	125	No.	6	6
		Mean	0.84	211
		S.D.	0.04	14
	500	No.	6	6
		Mean	0.84	222
		S.D.	0.07	31

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

Table 8-3

A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene 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)	mg(mg/100g BW)				
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	221	1.86	444	0.77	6.26	0.47	1.67	61
		S.D.	21	0.06	81	0.06	0.76	0.07	0.15	8
	30	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	226	1.88	457	0.79	6.69	0.49	1.71	70
		S.D.	12	0.03	67	0.07	0.74	0.07	0.21	7
	125	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	239	1.83	452	0.81	7.42*	0.51	1.91	66
		S.D.	7	0.07	55	0.07	0.45D	0.07	0.18	6
	500	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	216	1.81	371	0.76	9.37**	0.44	1.85	64
		S.D.	11	0.03	62	0.02	0.79D	0.04	0.13	7
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.85	201	0.35	2.83	0.21	0.76	28
		S.D.		0.07	31	0.03	0.19	0.03	0.04	3
	30	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.84	203	0.35	2.96	0.22	0.76	31
		S.D.		0.05	29	0.02	0.22	0.03	0.09	3
	125	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.77*	190	0.34	3.11	0.21	0.80	28
		S.D.		0.02D	25	0.02	0.22	0.02	0.06	3
	500	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.84	172	0.35	4.34**	0.21	0.86*	30
		S.D.		0.04	26	0.01	0.23D	0.02	0.07D	5

* : 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 β -Bromostyrene in rats with a recovery period of 2 weeks
 Absolute and relative organ weight (After administration period)
 Female

Dose			Ovary (R+L)	Uterus
mg/kg			mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6
		Mean	80.5	343
		S.D.	11.1	31
	30	No.	6	6
		Mean	86.1	435
		S.D.	10.7	97
	125	No.	6	6
		Mean	82.8	466
		S.D.	10.7	128
	500	No.	6	6
		Mean	77.9	458
		S.D.	8.3	130
Relative	0	No.	6	6
		Mean	36.4	156
		S.D.	3.4	12
	30	No.	6	6
		Mean	38.2	192
		S.D.	4.5	37
	125	No.	6	6
		Mean	34.7	195
		S.D.	4.1	52
	500	No.	6	6
		Mean	36.2	215
		S.D.	4.3	68

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-5 A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene 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	Adrenal	
			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	
		Mean	416	2.01	428	1.32	11.80	0.70	2.97	66
		S.D.	31	0.06	69	0.12	1.27	0.09	0.37	2
	500	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	401	1.98	445	1.26	12.06	0.67	2.98	63
		S.D.	40	0.08	59	0.12	1.85	0.11	0.26	9
Relative	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	0.49	104	0.32	2.83	0.17	0.71	16	
		S.D.	0.03	21	0.02	0.13	0.02	0.05	1	
	500	No.	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	0.50	112	0.31	3.00	0.17	0.75	16	
		S.D.	0.05	17	0.02	0.22	0.02	0.08	3	

No significant difference between treated group and control group.

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

Dose			Testis	Epididymis
mg/kg			(R+L)	(R+L)
			g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6
		Mean	3.21	1057
		S.D.	0.20	53
	500	No.	6	6
		Mean	3.05	998
		S.D.	0.24	92
Relative	0	No.	6	6
		Mean	0.77	255
		S.D.	0.06	17
	500	No.	6	6
		Mean	0.76	249
		S.D.	0.04	18

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-7

A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene 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)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6		
		Mean	247	1.90	442	0.81	6.29	0.49	1.77	71
		S.D.	16	0.04	73	0.04	0.62	0.03	0.11	8
	500	No.	5	5	5	5	5	5	5	
		Mean	237	1.89	372	0.86	7.38	0.48	1.89	76
		S.D.	14	0.05	37	0.10	1.10	0.09	0.28	12
Relative	0	No.	6	6	6	6	6	6		
		Mean	0.77	180	0.33	2.55	0.20	0.72	29	
		S.D.	0.05	35	0.01	0.10	0.02	0.04	2	
	500	No.	5	5	5	5	5	5	5	
		Mean	0.80	158	0.36*	3.10*	0.20	0.79	32	
		S.D.	0.07	22	0.03T	0.31AT	0.03	0.09	4	

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

T : Student's t-test

AT : Aspin-Weich t-test

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

Dose mg/kg			Ovary (R+L)	Uterus
			mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6
		Mean	77.0	422
		S.D.	19.7	104
	500	No.	5	5
		Mean	89.5	464
		S.D.	14.6	81
Relative	0	No.	6	6
		Mean	31.0	174
		S.D.	6.8	52
	500	No.	5	5
		Mean	37.8	195
		S.D.	5.8	28

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-1 A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene in rats with a recovery period of 2 weeks
Gross pathological findings (Found dead)

Organs	Sex:	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	500 1
Liver		
Large		1
Stomach		
Focus, dark red, glandular stomach		1
Abdominal cavity		
Excess fluid		1
Thoracic cavity		
Excess fluid		1

Table 9-2

A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene 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	30 6	125 6	500 6	0 6	30 6	125 6	500 6
Liver									
Large		0	0	0	3	0	0	0	2
Lung(bronchus)									
Focus,dark red		0	0	1	0	1	0	0	0
Stomach									
Focus,dark red,glandular stomach		0	0	0	0	0	0	1	1
Thyroid									
Small		0	0	0	0	0	1	0	1

Table 9-3

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

Organs	Sex:	M	M	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	500 6	0 6	500 5
Liver					
Large		0	1	0	0

Table 10-1

A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene in rats with a recovery period of 2 weeks
 Histopathological findings (Found dead)

Organs	Sex: Dose (mg/kg): Number:	F 500 1
Findings		
Adrenal		
Number examined		1
Not remarkable		1
Bone+Bone marrow, femoral		
Number examined		1
Not remarkable		1
Bone+Bone marrow, sternal		
Number examined		1
Not remarkable		1
Cerebellum		
Number examined		1
Not remarkable		1
Cerebrum		
Number examined		1
Not remarkable		1
Eye		
Number examined		1
Not remarkable		1
Heart		
Number examined		1
Not remarkable		1
Intestine, duodenum		
Number examined		1
Not remarkable		1
Intestine, jejunum		
Number examined		1
Not remarkable		1
Intestine, ileum (Peyer's patch)		
Number examined		1
Atrophy, Peyer's patch minimal		1
Intestine, cecum		
Number examined		1
Not remarkable		1
Intestine, colon		
Number examined		1
Not remarkable		1
Intestine, rectum		
Number examined		1
Not remarkable		1
Kidney		
Number examined		1
Dilatation, tubular minimal		1
Liver		
Number examined		1
Necrosis, centrilobular moderate		1
Congestion		1

Table 10-2

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

Histopathological findings (Found dead)

Organs	Sex:	F
Findings	Dose(mg/kg):	500
	Number:	1
Liver (continued)		
Congestion (continued)		
mild		1
Lung(bronchus)		
Number examined		1
Hemorrhage,focal		1
minimal		1
Accumulation,foamy cell		1
minimal		1
Lymph node,mesenteric		
Number examined		1
Atrophy		1
minimal		1
Lymph node,submandibular		
Number examined		1
Atrophy		1
minimal		1
Ovary		
Number examined		1
Not remarkable		1
Parathyroid		
Number examined		1
Not remarkable		1
Pituitary		
Number examined		1
Not remarkable		1
Sciatic nerve		
Number examined		1
Not remarkable		1
Skeletal muscle,femoral		
Number examined		1
Not remarkable		1
Spinal cord,thoracic		
Number examined		1
Not remarkable		1
Spleen		
Number examined		1
Hematopoiesis,increased		1
minimal		1
Atrophy,white pulp		1
minimal		1
Stomach		
Number examined		1
Erosion,glandular stomach		1
mild		1
Thymus		
Number examined		1
Atrophy		1
minimal		1

Table 10-3

A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene in rats with a recovery period of 2 weeks
 Histopathological findings (Found dead)

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 500 1
Findings		
Thyroid		
Number examined		1
Remnant, ultimobranchial body		1
minimal		1
Trachea		
Number examined		1
Not remarkable		1
Urinary bladder		
Number examined		1
Not remarkable		1
Uterus		
Number examined		1
Not remarkable		1

Table 10-4

A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene 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):	0	30	125	500	0	30	125	500
	Number:	6	6	6	6	6	6	6	6
Adrenal									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Bone+Bone marrow, femoral									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Bone+Bone marrow, sternal									
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
Cerebrum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Epididymis									
Number examined		6	0	0	6	-	-	-	-
Not remarkable		6	0	0	6	-	-	-	-
Eye									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Heart									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		5	0	0	6	6	0	0	6
Myocarditis, focal		1	0	0	0	0	0	0	0
minimal		1	0	0	0	0	0	0	0
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		5	0	0	6	6	0	0	6
Cell infiltration, submucosal		1	0	0	0	0	0	0	0
minimal		1	0	0	0	0	0	0	0
Kidney									
Number examined		6	6	6	6	6	0	0	6
Not remarkable		2	0	1	0	1	0	0	2

- : Not applicable

Table 10-5 A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene 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	30 6	125 6	500 6	0 6	30 6	125 6	500 6
Kidney (continued)									
Regeneration, tubular		2	3	2	3	1	0	0	2
minimal		2	3	2	3	1	0	0	2
Eosinophilic body, tubular cell		0	0	2	6	0	0	0	0
minimal		0	0	2	0	0	0	0	0
mild		0	0	0	6	0	0	0	0
Urinary cast, hyaline		0	0	0	3	1	0	0	0
minimal		0	0	0	3	1	0	0	0
Mineralization, interstitial		1	5	4	4	4	0	0	2
minimal		1	5	4	4	4	0	0	2
Cell infiltration, interstitial		2	1	1	3	3	0	0	0
minimal		2	1	1	3	3	0	0	0
Degeneration, tubular		0	0	0	2	0	0	0	0
mild		0	0	0	2	0	0	0	0
Liver									
Number examined		6	6	6	6	6	6	6	6
Not remarkable		2	1	2	0	0	1	1	0
Vacuolation, hepatocyte, periportal		1	0	0	0	4	4	1	2
minimal		1	0	0	0	1	2	1	1
mild		0	0	0	0	3	2	0	1
Hematopoiesis, extramedullary		0	1	1	0	0	0	0	1
minimal		0	1	1	0	0	0	0	1
Granuloma		0	0	0	0	0	0	0	1
mild		0	0	0	0	0	0	0	1
Microgranuloma		4	4	4	6	6	5	5	2
minimal		4	4	4	6	6	5	5	1
mild		0	0	0	0	0	0	0	1
Hypertrophy, hepatocytic, central		0	0	0	6	0	0	0	6
minimal		0	0	0	5	0	0	0	5
mild		0	0	0	1	0	0	0	1
Lung (bronchus)									
Number examined		6	0	1	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	1	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
Lymph node, submandibular									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Ovary									
Number examined		-	-	-	-	6	0	0	6
Not remarkable		-	-	-	-	6	0	0	6
Parathyroid									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Pituitary									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Prostate									
Number examined		6	0	0	6	-	-	-	-
Not remarkable		2	0	0	1	-	-	-	-
Cell infiltration, lymphocytic		4	0	0	5	-	-	-	-
minimal		3	0	0	5	-	-	-	-
mild		1	0	0	0	-	-	-	-

- : Not applicable

Table 10-6

A 28-day oral toxicity study of β -Bromostyrene 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	30 6	125 6	500 6	0 6	30 6	125 6	500 6
Sciatic nerve									
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		5	0	0	6	6	0	0	6
Cell infiltration		1	0	0	0	0	0	0	0
minimal		1	0	0	0	0	0	0	0
Spinal cord, thoracic									
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		5	0	0	5	6	0	0	6
Hematopoiesis, increased		1	0	0	1	0	0	0	0
minimal		1	0	0	1	0	0	0	0
Stomach									
Number examined		6	0	0	6	6	0	1	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	5
Erosion, glandular stomach		0	0	0	0	0	0	1	1
minimal		0	0	0	0	0	0	1	1
Testis									
Number examined		6	0	0	6	-	-	-	-
Not remarkable		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
Thyroid									
Number examined		6	6	6	6	6	6	6	6
Not remarkable		2	5	4	2	4	4	5	0
Ectopic thymus		2	0	0	0	0	0	0	0
minimal		2	0	0	0	0	0	0	0
Cell infiltration, interstitial		0	0	0	1	0	0	0	0
minimal		0	0	0	1	0	0	0	0
Remnant, ultimobranchial body		2	1	2	1	2	2	0	3
minimal		2	1	2	1	2	2	0	3
Hypertrophy, follicular cell		0	0	0	2	0	0	1	5
minimal		0	0	0	2	0	0	1	5
Trachea									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Urinary bladder									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	5	6	0	0	6
Cell infiltration, submucosal		0	0	0	1	0	0	0	0
minimal		0	0	0	1	0	0	0	0
Uterus									
Number examined		-	-	-	-	6	0	0	6
Not remarkable		-	-	-	-	6	0	0	6

- : Not applicable

Table 10-7

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

Histopathological findings (After recovery period)

Organs	Sex:	M	M	F	F
Findings	Dose (mg/kg): Number:	0 6	500 6	0 6	500 5
Kidney					
Number examined		6	6	0	0
Regeneration, tubular		3	6	0	0
minimal		3	4	0	0
mild		0	2	0	0
Eosinophilic body, tubular cell		0	3	0	0
minimal		0	3	0	0
Urinary cast, hyaline		0	1	0	0
minimal		0	1	0	0
Mineralization, interstitial		3	5	0	0
minimal		3	5	0	0
Liver					
Number examined		6	6	6	5
Vacuolation, hepatocyte, periportal		1	0	1	2
minimal		1	0	1	2
Microgranuloma		6	6	5	5
minimal		6	6	5	5
Thyroid					
Number examined		6	6	6	5
Not remarkable		3	4	6	4
Ectopic thymus		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Remnant, ultimobranchial body		2	1	0	1
minimal		2	1	0	1
Hypertrophy, follicular cell		0	1	0	0
minimal		0	1	0	0