

最終報告書

1,3-ビス(アミノメチル)ベンゼンのラットを
用いた経口投与による28日間の反復投与毒性試験

(試験番号 93-054)

平成 6年 5月 30日

財団法人 畜産生物科学安全研究所

目次

要約	1
試験目的	2
試験材料及び方法	2
1. 被験物質及び対照物質	2
2. 供試動物	2
3. 飼育条件	2
4. 試験群の構成及び投与量の設定	3
5. 被験物質の調製及び投与方法	3
6. 観察及び検査	3
1) 一般状態観察	3
2) 体重及び摂餌量測定	3
3) 尿検査	3
4) 血液学的検査	4
5) 血液生化学的検査	5
6) 病理学的検査	6
(1) 剖検及び臓器重量測定	6
(2) 組織学的検査	6
7. 統計処理	7
試験結果	7
1. 一般状態及び死亡	7
2. 体重	7
3. 摂餌量	7
4. 尿所見	8
5. 血液学的所見	8
6. 血液生化学的所見	8
7. 病理学的所見	9
1) 剖検所見	9
2) 臓器重量	9

3) 組織学的所見	9
考察及び結論	10
参考文献	11

添付資料

A. 図・群別平均値表

Figures	1, 2	体重
Tables	1, 2	一般状態及び死亡率
Tables	3, 4	体重
Tables	5, 6	摂餌量
Tables	7 ~ 10	尿所見
Tables	11 ~ 14	血液学的所見
Tables	15 ~ 18	血液生化学的所見
Tables	19 ~ 22	剖検所見
Tables	23 ~ 26	臓器重量
Tables	27 ~ 30	組織学的所見

要約

既存化学物質1,3-ビス(アミノメチル)ベンゼンの毒性を明らかにするため、SD系[Crj:CD(SD)]ラットに、本物質の0(溶媒投与の対照、雌雄各12匹)、10(各6匹)、40(各6匹)、150(各6匹)及び600 mg/kg/日(各12匹)用量を、28日間にわたって毎日反復経口投与した。また、対照及び600mg/kg群の雌雄各6匹については、投与終了後14日間の回復期間を設け、変化の可逆性についても検討した。

10、40及び150mg/kg群では、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、尿検査並びに血液学的、血液生化学的及び病理学的諸検査を通じて、1,3-ビス(アミノメチル)ベンゼンの毒性影響と考えられる変化は認められなかった。

600mg/kg群では、流涎、自発運動低下、立毛、腹部膨満などの症状が発現し、さらに雄は摂餌量の減少及び体重増加抑制が、雌においても消瘦例が認められ、各12匹中雄の1匹と雌の4匹は死亡した。

病理学的検査においては、胃の主に前胃部粘膜に潰瘍の形成や角化亢進を伴う重層扁平上皮の過形成が認められた。また、副腎には皮質束状帯細胞の空胞化や肥大がみられ、副腎重量は増加した。

さらに、胃障害に伴う出血や炎症を反映した所見と考えられる血色素量及びヘマトクリット値の減少、白血球好中球比の増加及び血清総タンパク量の減少が雄に、骨髓顆粒球系造血細胞の増加傾向が雌雄に認められた。また、尿タンパクの増加、プロトロンビン時間の延長と活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮及び血清無機リン量の増加が雄に、トリグリセライド量の増加が雌に、内容物の増量による盲腸の拡張が雌雄に認められた。しかし、肝臓、腎臓、盲腸には病理組織学的変化は認められなかった。

このような投与期間終了後屠殺動物で認められた変化は、回復期間終了後屠殺動物では回復ないし回復傾向を示し、変化の可逆性が確認された。

なお、これらの変化以外にも、投与期間終了後屠殺動物及び回復期間終了後屠殺動物において、統計学的には有意な変化が認められたが、いずれも用量依存性傾向や他に関連する所見が認められず、特に問題とすべき変化ではないと考えられた。

以上の結果から、1,3-ビス(アミノメチル)ベンゼンの経口投与による主な反復投与毒性は、胃粘膜に対する障害であった。また、無影響量は、150 mg/kgと推定された。

試験目的

1,3-ビス(アミノメチル)ベンゼン(CAS No. 1477-55-0)は、分子量136.22の無色透明液体で、脂肪族ジアミンとしての特性が強く、二塩基性酸とは速やかに結合して高分子量のポリアミドを形成し、エポキシ樹脂硬化剤、X繊維やポリウレタンの原料、有機合成などに使用されている。本物質は腐食性物質として各法規の適用を受けている¹⁾が、その毒性学的性質についてはほとんど知られていない。

この試験は、厚生省の既存化学物質安全性点検事業の一環として実施したものであり、1,3-ビス(アミノメチル)ベンゼンをラットに28日間反復経口投与し、現れる生体の機能及び形態の変化を観察し、本物質の毒性について検討した。

試験材料および方法

1. 被験物質(資料1、2)及び対照物質

1,3-ビス(アミノメチル)ベンゼンは、

から提供されたもの(ロット番号 純度99.8%)を用いた。本被験物質の詳細は、資料1に示したとおりである。投与終了後、 に委託して試験に用いた1,3-ビス(アミノメチル)ベンゼンを分析し、投与期間中安定であったことを確認した(資料2)。

対照物質は、1,3-ビス(アミノメチル)ベンゼンを投与形態に調製するための溶媒として使用した局方精製水(共栄製薬株式会社製、ロット番号180813)を用いた。

2. 供試動物

4週齢のSD系[Crj:CD(SD)]SPFラットを日本チャールス・リバー株式会社(神奈川県厚木市下古沢795番地)から導入(雌雄各52匹)し、12-13日間試験環境に馴化させ、その間に検疫を行い、発育が順調で一般健康状態の良好な雌雄各42匹を、5週齢で試験に供した。投与開始時の平均体重(体重範囲)は、雄179(173-188)g, 雌151(139-162)gであった。

3. 飼育条件(資料3-5)

動物の飼育は、馴化、投与および回復期間とも、温度 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ (温度・湿度の測定結果:資料3)、換気回数10回以上/時(オールフレッシュエアー方式)、照明12時間(午前6時点灯、午後6時消灯)に設定したバリアーシステム動物室で、ステンレス製金網ケージ[276W×426D×200H(mm)]に1匹ずつ収容して行った。飼料(日本農産工業株式会社製、固型飼料ラボMRストック、ロット番号93.09.51, 汚染物質の分析結果:資料4)と水(1 μm カートリッジフィルター濾過後紫外線照射した殺菌水道水、汚染物質の分析結果:資料5)は、それぞれ給餌器及び自動給水装置により自由摂取させた。動物の個体識別は、ラック及びケージへの標識札貼付と耳パンチ法により行った。

なお、動物の飼育期間を通じて、試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因の変化は認められなかった。

4. 試験群の構成及び投与量の設定（資料6）

投与量は、14日間反復投与による用量設定試験の結果（資料6）に基づいて、28日間の反復投与により明らかな毒性影響の発現が予想された600mg/kg/日用量を高用量、毒性影響の発現が認められないことが予想された10mg/kg/日を低用量とし、これらの用量の間に150及び40mg/kg/日の中用量を設けた。

試験群の構成は、(1)溶媒投与群（以下、対照群）、(2)1,3-ビス（アミノメチル）ベンゼン10mg/kg/日投与群（10mg/kg群）、(3)同 40mg/kg/日投与群（40mg/kg群）(4)同 150mg/kg/日投与群（150mg/kg群）、(5)同 600 mg/kg/日投与群（600 mg/kg群）の5群とした。

各群の動物数は、雌雄それぞれ対照及び600mg/kg群は12匹、10、40及び150mg/kg群は6匹とし、のうち対照及び600 mg/kg群の雌雄各6匹は投与期間終了後14日間の回復試験を行うための回復群に当てた。各群への動物の割り付けは、投与開始日の体重に基づく層化無作為抽出法を用いて行った。

5. 被験物質の調製及び投与方法（資料7,8）

1,3-ビス（アミノメチル）ベンゼンは、局方精製水を溶媒とし、体重1kg当たりの投与液量が5mlで、所定の投与用量になるような濃度〔10mg/kg群：0.2w/v%、40mg/kg群：0.8w/v%、150mg/kg群：3w/v%、600mg/kg群：12w/v%〕の溶液として調製し、投与直前まで冷所遮光（4℃）下に保管した。投与は、胃ゾンデを装着した注射筒を用いて、1日1回（午前中）、28日間にわたって強制的に経口投与した。各個体の投与液量は投与直前の測定体重に基づいて算出した。

なお、投与液中の1,3-ビス（アミノメチル）ベンゼンは、冷所遮光下（4℃）で少なくとも7日間は安定であることが確認されている（資料7）ので、投与液の使用期間は7日以内とし、5回にわたって調製した。また、1回目と5回目に調製した投与液については濃度を分析し、所定の濃度に調製されていることを確認した（資料8）。投与液の分析は、三菱瓦斯化学株式会社に委託して実施した。

6. 観察及び検査

観察期間は投与期間の28日間とそれに続く回復期間の14日間とし、次の観察及び検査を実施した。

1) 一般状態観察

毎日、生死及び外観・行動などを観察した。

2) 体重及び摂餌量測定

体重については、投与期間中は毎日投与直前に、回復期間中は週1回測定した。摂餌量については、毎週1回、1日（24時間）の飼料消費量を測定した。測定は、電子上皿天秤（メトラー社製、PL3000）を用いて行った。

3) 尿検査

投与25日、並びに投与終了後11日に腰背部を刺激して強制排尿させ、外観の観察、並びにpH、潜血、タンパク、糖、ケトン体、ビリルビン及びウロビリノーゲン（以上、試験紙法：マイルス・三共株式会社製、マルティスティックス®）を検査した。

4) 血液学的検査

供試血液の採取は、瀕死動物については発現後速やかに、生存動物については投与期間及び回復期間終了翌日における屠殺剖検時に行った。生存動物の採血に当たっては前日の午後5時より除餌し水のみを給与した。採血は、エーテル麻酔下で開腹して腹大動脈より行い、以下の項目を検査した。なお、採取した血液は3分割し、その一部は3.8%クエン酸ナトリウム水溶液で凝固阻止処理して血漿を得、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間測定に、一部はEDTA-2K処理してその他の項目の検査に供した。

項目 (略号)	測定法	測定機器
①赤血球数 (RBC)	電気抵抗検出方式	多項目自動血球計数装置 (E-4000: 東亜医用電子株)
②血色素量 (Hb)	ラウリル硫酸ナトリウムヘモグロビン法	
③ヘマトクリット値 (Ht)	パルス検出方式	
④平均赤血球容積 (MCV)	計算値	
⑤平均赤血球血色素量 (MCH)	計算値	
⑥平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	計算値	
⑦白血球数 (WBC)	電気抵抗検出方式	
⑧血小板数 (Plat.)	電気抵抗検出方式	
⑨網状赤血球数 (Ret.)	Brilliant cresyl blue 染色した塗抹標本の鏡検	
⑩白血球百分率	May-Grünwald-Giemsa 染色した塗抹標本の鏡検	血液凝固自動測定装置 (KC-10A: 米アメルング社)
好塩基球 (Baso.)		
好酸球 (Eosin.)		
好中球 (Neutro.)		
桿状核 (Stab.)		
分節核 (Seg.)		
リンパ球 (Lymph.)		
単球 (Mono.)		
⑪プロトロンビン時間 (PT)	Quick一段法	
⑫活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	エラジン酸活性化法	

5) 血液生化学的検査

採取した血液の一部から血清を分離し、次の項目を測定した。

項目 (略号)	測定法	測定機器
① 総タンパク (T.P.)	Biuret法	生化学自動分析 装置 [JCA-VX- 1000型クリナ ライザー: 日本 電子(株)]
② アルブミン (Alb.)	BCG法	
③ A/G比 (A/G)	計算値	
④ 血糖 (Glu.)	酵素法 (GK ¹⁾ -G6PDH ²⁾ -UV系)	
⑤ トリグリセライド (T.G.)	酵素法 (LPL ³⁾ -GPO ⁴⁾ -POD ⁵⁾ 系)	
⑥ 総コレステロール (T-Cho.)	酵素法 (CES ⁶⁾ -COD ⁷⁾ -POD系)	
⑦ 総ビリルビン (T-Bil.)	Jendrassik法	
⑧ 尿素窒素 (BUN)	Urease-UV法	
⑨ クレアチニン (Crea.)	Jaffé 法	
⑩ GOT (GOT)	SSCC ⁸⁾ 法	
⑪ GPT (GPT)	SSCC 法	
⑫ γ -GTP (γ -GTP)	SSCC 法	
⑬ ALP (ALP)	GSCC ⁹⁾ 法	
⑭ カルシウム (Ca)	OCPC 法	
⑮ 無機リン (P)	酵素法 (PNP ¹⁰⁾ -XOD ¹¹⁾ -POD系)	
⑯ ナトリウム (Na)	イオン電極法	電解質自動分析 装置 [NAKL-1: 東亜電波工業(株)]
⑰ カリウム (K)	イオン電極法	
⑱ 塩素 (Cl)	イオン電極法	

1) グルコキナーゼ、2) グルコース6リン酸脱水素酵素、3) リポプロテインリパーゼ、4) グリセロリン酸酸化酵素、5) ペルオキシダーゼ、6) コレステロールエステラーゼ、7) コレステロールオキシダーゼ、8) スカンジナビア臨床化学会、9) ドイツ臨床化学会、10) プリンヌクレオシドホスフォリラーゼ、11) キサンチンオキシダーゼ

6) 病理学的検査

(1) 剖検及び臓器重量測定

死亡及び瀕死動物は発現後速やかに、計画殺動物は所定の投与期間あるいは回復期間終了翌日の採血に続いて放血屠殺し、剖検を行った。また、電子上皿天秤（メトラー社製、AT200）を用いて、脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣又は卵巣を秤量（絶対重量）し、屠殺日の体重を基に対体重比（相対重量）を算出した。

(2) 組織学的検査

次の臓器を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液にて固定保存した。

脳、下垂体、眼球、ハーター腺、甲状腺(上皮小体を含む)、唾液腺、胸腺、気管、肺(気管支を含む)、心臓、舌、食道、胃、腸、肝臓、脾臓、膵臓、副腎、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、子宮、膣、大動脈(胸部)、脊髄(頸膨大部、腰膨大部)、座骨神経、骨・骨髄(胸骨、大腿骨)、リンパ節(頸部リンパ節、腸間膜リンパ節)、骨格筋(下腿三頭筋)、皮膚(腹部)、乳腺(腹部)及び肉眼的異常部位

組織学的検査は、次の臓器について常法によりパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン(H-E)染色を施して鏡検した。組織標本の作製は、株式会社 組織科学研究所(東京都青梅市黒沢二丁目984-1)に委託して実施した。

群	投与期間終了後屠殺動物	回復期間終了後屠殺動物
対照群	雌雄：心臓・肝臓・腎臓・ 脾臓・副腎・骨髄・ 胃・腸(十二指腸・ 空腸・回腸・盲腸・ 結腸・直腸)・胸腺	雌雄：副腎・骨髄・胃
10, 40及び150mg/kg群	雌雄：副腎・骨髄・胃	
600mg/kg群	雌雄：心臓・肝臓・腎臓・ 脾臓・副腎・骨髄・ 胃・腸(十二指腸・ 空腸・回腸・盲腸・ 結腸・直腸)・胸腺	雌雄：副腎・骨髄・胃

7. 統計処理

得られた平均値あるいは頻度について、対照群との間の有意差（危険率5%以下）を次の方法で検定した。すなわち、3群以上の場合、定量的所見についてはBartlettの分散検定を行い、分散が一様な場合は一元配置の分散分析を行った。分散が一様でない場合、白血球百分率及び尿所見はKruskal-Wallisの順位検定を行った。それらの結果有意差を認めた場合、DunnettあるいはScheffe（群の大きさが異なる場合）の方法により対照群に対する各群の比較検定を行った。また、剖検及び病理組織学的所見については χ^2 検定を用いた。一方、2群の場合、定量的所見についてはF検定を行い、その結果分散が一様な場合はStudentのt検定を、一様でない場合はAspin-Welchのt検定を行った。また、白血球百分率及び尿所見についてはMann-WhitneyのU検定を、剖検及び病理組織学的所見についてはFisherの直接確率法を用いた。

試験結果

1. 一般状態(Tables 1,2, Appendices 1,2)及び死亡

投与期間において、いずれも600mg/kg群の各12匹中、流涎が雄の10匹と雌の8匹、自発運動低下が雄の3匹と雌の7匹、立毛が雄の1匹と雌の6匹に認められた。また、腹部膨満（雄1匹、雌3匹）、削瘦（雄1匹、雌5匹）、限局性の脱毛（雄2匹）などの例がみられた。さらに、雄の1匹（No.040:投与19日）と雌の4匹[Nos.533（切迫殺）、542:15日、No.540:16日、No.535:19日]は、上記症状並びに紅涙による口鼻周囲被毛の赤色汚染あるいは下腹部被毛の尿汚染を呈して死亡した。

回復期間においては、600mg/kg群で投与期間中から認められた雄の2匹の脱毛のうち、1匹は回復期間中に回復し、1匹は回復期間終了時においても残存していたことを除いて、特に異常は認められなかった。

以上の、被験物質投与の影響と考えられる所見に加えて、40mg/kg群の雄の1匹に臍ヘルニアがみられた。

2. 体重(Figures 1,2, Tables 3,4, Appendices 3,4)

投与期間において、600mg/kg群の雄の体重は、投与2日から増加抑制の傾向を示し、4日以降、7日を除いて、対照群と比べて統計学的有意差が認められ、投与経過につれて対照群との差は拡大する傾向にあった。600mg/kg群の雌の体重も、投与開始後、統計学的有意差は認められなかったものの対照群を下回って推移した。雌の体重増加抑制は主に死亡例の削瘦によるもので、死亡がみられなくなった投与の後半においては、対照群とほぼ同様の体重推移を示した。

回復期間においては、投与期間中増加抑制を示した600mg/kg群の雄の体重は回復傾向を示し、投与終了後14日の体重は対照群と比べ有意差は認められなくなった。

3. 摂餌量(Tables 5,6, Appendices 5,6)

投与期間において、600 mg/kg群の雄は投与3及び4週の、雌は1週の摂餌量が対照群と比べ少なく、雄の4週における値には有意差が認められた。

回復期間においては、600mg/kg群の雌雄とも対照群の摂餌量と比べて明らかな差は認められなかった。

4. 尿所見(Tables 7-10, Appendices 7-10)

投与期間終了前の検査において、尿タンパクの有意な増加が600mg/kg群の雄に認められた。

回復期間終了前の検査においては、600mg/kg群の雌雄とも対照群と比べて有意な変化は認められなかった。

5. 血液学的所見(Tables 11-14, Appendices 11-14, 資料9, 10)

投与期間終了後屠殺動物において、いずれも有意な血色素量とヘマトクリット値の減少、プロトロンビン時間の延長及び活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮並びに白血球百分率における分節核好中球比の増加とリンパ球比の減少が600mg/kg群の雄に認められた。統計学的有意差は認められなかったものの、600mg/kg群の雌においても軽度の貧血所見並びに白血球数の増加傾向が認められ、白血球数の増加傾向は白血球百分率から主に好中球数の増加によるものであった。なお、150mg/kg群の雄の網状赤血球数は対照群に比べて有意に高値を示したが、600mg/kg群では明らかな差は認められず、用量依存性傾向のない変化であった。

回復期間終了後屠殺動物の600mg/kg群では、各検査項目に統計学的に有意な変化は認められなかった。

6. 血液生化学的所見(Tables 15-18, Appendices 15-18, 資料9, 10)

投与期間終了後屠殺動物において、いずれも有意な無機リン量の増加及び総タンパク量の減少が600mg/kg群の雄に、トリグリセライド量の増加が600mg/kg群の雌に認められた。また、統計学的有意差は認められなかったが、無機リン量の増加傾向と総タンパク量の減少傾向は600mg/kg群の雌にも認められた。なお、150mg/kg群の雄の尿素窒素量は対照群と比べて統計学的に有意な高値を示したが、600mg/kgでは差は認められず、変化傾向に用量依存性はみられなかった。

瀕死状態となったため投与15日に切迫屠殺した600mg/kg群の雌の1匹(No. 533)は、総タンパクがやや低いことを除いては、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、血清GOT、GPT、血糖、尿素窒素など各検査項目の値が全般的に高く、脱水状態がうかがわれる所見であった。

回復期間終了後屠殺動物の600mg/kg群においては、対照群と比べて有意な総コレステロール量の増加及び塩素量の減少が雄に、アルブミン量の減少が雌に認められた。また、雄のA/G比は有意に上昇したが、これはアルブミン量のやや増加とグロブリン量のやや減少によるもので、それぞれの値は対照群と比べて大きな差は認められなかった。

血液学的及び血液生化学的検査値の基礎データ（正常値）は、資料9及び10に示した。

7. 病理学的所見

1) 剖検所見(Tables 19-22, Appendices 19-22)

投与期間終了後屠殺動物において、600mg/kg群の雌雄に共通して前胃部の壁が明らかに肥厚し、粘膜には周辺がやや隆起する噴火口状の潰瘍が散在していた。また、盲腸は軽度に拡張し、さらに、雌の4匹中2匹には副腎の肥大が認められた。

投与期間中に死亡あるいは切迫屠殺した600mg/kg群の雄の1匹と雌の4匹では、胃の前胃部に生存例と類似した変化が認められたほか、腺胃部粘膜にも赤色化や潰瘍が認められ、胃及び腸はガスが貯留して拡張していた。また、盲腸粘膜に赤色斑を認める例があった。さらに、副腎の肥大あるいは赤色化並びに胸腺及び脾臓の萎縮などが認められた。

回復期間終了後屠殺動物の600mg/kg群では、雌雄とも多くの例で前胃部壁の肥厚が認められたが、投与期間終了後屠殺動物に比べて軽度な変化であった。また、雌の1例では前胃部壁が肝臓と癒着していた。

2) 臓器重量(Tables 23-26, Appendices 23-30)

投与期間終了後屠殺動物において、600mg/kg群の雌雄に共通して副腎重量は増加傾向を示し、雄の相対重量と雌の絶対及び相対重量には、対照群と比べて統計学的有意差が認められた。なお、600mg/kg群の雄において、体重の著減に伴い、肝臓の絶対重量の有意な減少及び脳の相対重量の有意な増加が認められたが、これらはそれぞれ相対重量あるいは絶対重量には差は認められなかった。

回復期間終了後屠殺動物の600mg/kg群においては、各臓器の絶対及び相対重量とも、対照群と比べて統計学的有意差は認められなかった。

3) 組織学的所見(Tables 27-30, Photos 1-16, Appendices 19-22)

(1) 投与期間終了後屠殺動物

被験物質投与との関連性が考えられる変化が、胃、副腎及び骨髄に認められた。

- a. 胃：600mg/kg群の雄6匹と雌4匹中その全例において、前胃部粘膜に筋層から漿膜に達する深い潰瘍が形成され、粘膜下織には炎症性変化が、また周辺部粘膜には重層扁平上皮の過形成と角化亢進による肥厚が認められた。腺胃部粘膜には、雌雄各1匹にびらんが認められたのみで、前胃部の変化に比べて軽度であった。
- b. 副腎：600mg/kg群において、皮質特に束状帯において、細胞の空胞化が雌雄各1匹、肥大が雌の2匹に認められた。これらは、いずれも軽度な変化であった。
- c. 骨髄：600mg/kg群において、顆粒球系造血細胞の軽度増加が雄の4匹と雌の2匹に認められた。
- d. 心臓・肝臓・腸・腎臓・胸腺・脾臓：自然発生病変と考えられる所見は認められたが、被験物質投与の影響がうかがわれる変化は認められなかった。

(2) 投与期間中死亡動物

600mg/kg群でみられた雄1匹と雌4匹の死亡動物（切迫屠殺した雌1匹を含む）においては、投与期間終了後屠殺動物で認められた変化に加えて、肝臓、腎臓及び副腎にうっ血が認められた。さらに、胃において

は前胃部や腺胃部粘膜の壊死あるいは腺胃部の潰瘍及びそれに伴う粘膜下織の炎症性変化並びに胸腺と脾臓の萎縮が認められた。また、雄で肺にうっ血水腫が、雌で十二指腸粘膜上皮の空胞化や盲腸粘膜の充血、肝臓の肝細胞萎縮、腎臓の遠位尿細管拡張、副腎の皮質細胞変性・壊死などの変化を示す例がみられた。

(3) 回復期間終了後屠殺動物

投与期間終了後屠殺動物で被験物質投与の影響が認められた胃、副腎及び骨髄について検査した。

- a. 胃：多くの例で粘膜欠損は認められず、粘膜下織における線維化と粘膜の軽度肥厚のみが認められた。また、粘膜が欠損している例においても、欠損部が再生粘膜により被覆されつつあった。
- b. 副腎・骨髄：異常は認められなかった。

考察及び結論

1,3-ビス(アミノメチル)ベンゼンの反復経口投与において、認められた主な毒性影響は、胃粘膜に対する障害であった。

10、40及び150mg/kg群では、被験物質投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

600mg/kg群においては、流涎、自発運動低下、立毛、腹部膨満などの症状が雌雄に、摂餌量の減少及び体重増加抑制が雄に、また雌においても削瘦例が認められ、各12匹中雄の1匹と雌の4匹は死亡した。生存及び死亡動物に共通して、高度の胃障害が認められた。

すなわち、胃の前胃部には潰瘍の形成及び壁の肥厚が認められ、壁の肥厚は組織学的には潰瘍の形成に伴う粘膜下織の炎症反応並びに胃障害に対する反応性増殖と解せられる重層扁平上皮の過形成や角化亢進によるものであった。

死亡は投与15日から19日の間に発現し、これらは上記症状に加えて紅涙による口鼻周囲被毛の赤色汚染あるいは下腹部被毛の尿汚染を伴って死亡した。死亡動物の胃には、前胃部に加えて腺胃部粘膜にも壊死やびらん及び潰瘍の形成が認められ、胃障害が主な死亡原因であることが確認された。さらに、各臓器におけるうっ血性変化並びに胸腺や脾臓の萎縮がほぼ共通して認められた。

600mg/kgの雄で認められた血色素量及びヘマトクリット値の減少、白血球の好中球比増加及び血清総タンパク量の減少、雌で認められた白血球数の増加傾向、並びに雌雄に認められた骨髄顆粒球系造血細胞の増加例については、胃障害に伴う炎症や出血と関連した所見と考えられる。さらに、雄のプロトロンビン時間の延長及び活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮についても、血液凝固系に対して一定方向への影響でないものの、肝臓には特に異常が認められないことから、胃における出血や炎症と何らかの関連性を有するものと推察される。

一般状態の観察で腹部膨満がみられた。これと対応する病理学的所見として、生存動物では内容物増量による盲腸の拡張が、また死亡動物ではガス貯留による胃及び腸の拡張が認められた。さらに、死亡動物には十二指腸粘膜上皮の空胞化や盲腸粘膜の充血例も認められ、消化管全般にわたる影響がうかがわれた。

600mg/kg群の副腎重量は増加し、組織学的には皮質の主に束状帯において細胞の空胞化や肥大が認めら

れ、これらはおそらく、胃障害に伴うストレスの影響を反映した変化と推察される。

以上の投与期間終了後屠殺動物で認められた消化管、特に胃粘膜に対する障害は本物質の腐食性¹⁾によるものと考えられる。また、このような変化は、回復期間終了後屠殺動物においては回復ないし回復傾向を示し、変化の可逆性が確認された。

ただし、回復期間終了後屠殺動物の雌では、投与期間終了後でみられなかったアルブミン量の減少が認められ、軽度ながら胃障害の影響が時間的ズレを以って現れたものと推察された。

以上の変化に加えて、600mg/kg群では、投与期間終了後屠殺動物には尿タンパク及び血清無機リン量の増加が雄に、トリグリセライド量の増加が雌に、また、回復期間終了後屠殺動物においては総コレステロール量の増加及び塩素量の減少が雄に認められた。しかし、腎臓に病理学的変化は認められず、いずれの変化も軽度なものであった。

また、150mg/kg以下の用量群においても、統計学的には有意な変化が認められたが、いずれも変化が用量依存的でなく、他に関連する所見も認められなかったことから、いずれも偶発的な所見と判断された。

以上の結果から、1,3-ビス(アミノメチル)ベンゼンのラットへの28日間反復経口投与における主な毒性は、その腐食性によると思われる胃粘膜に対する障害であり、無影響量は150mg/kgと推定された。

参考文献

- 1) "12394の化学商品"、化学工業日報社、1994.

1,3-ビス(アミノメチル)ベンゼンのラットを
用いた経口投与による28日間の反復投与毒性試験

(試験番号 93-054)

最終報告書 添付資料 A

(図・群別平均値表)

平成 6年 5月 30日

財団法人 畜産生物科学安全研究所

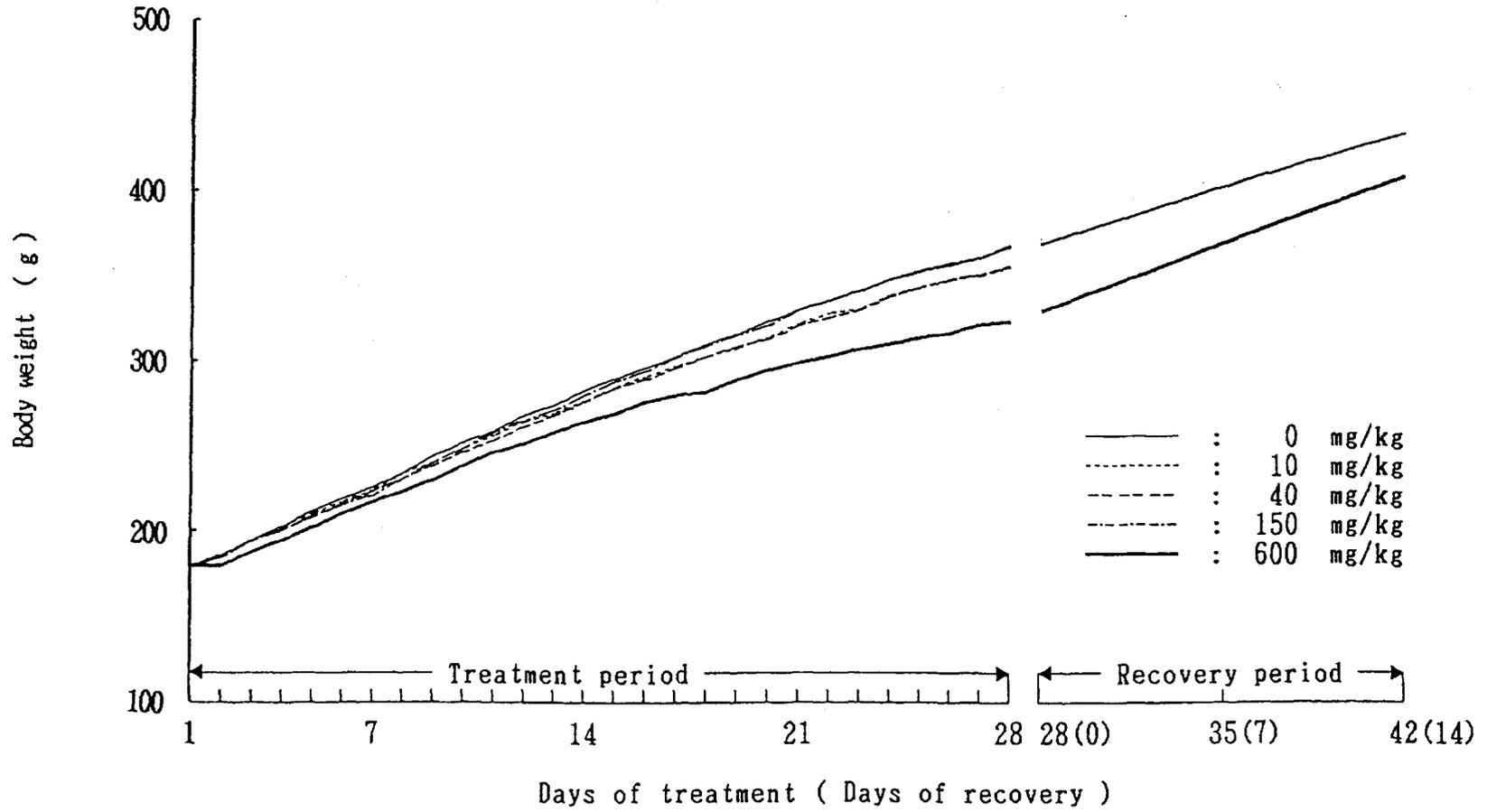


Fig. 1 Body weight change in male rats

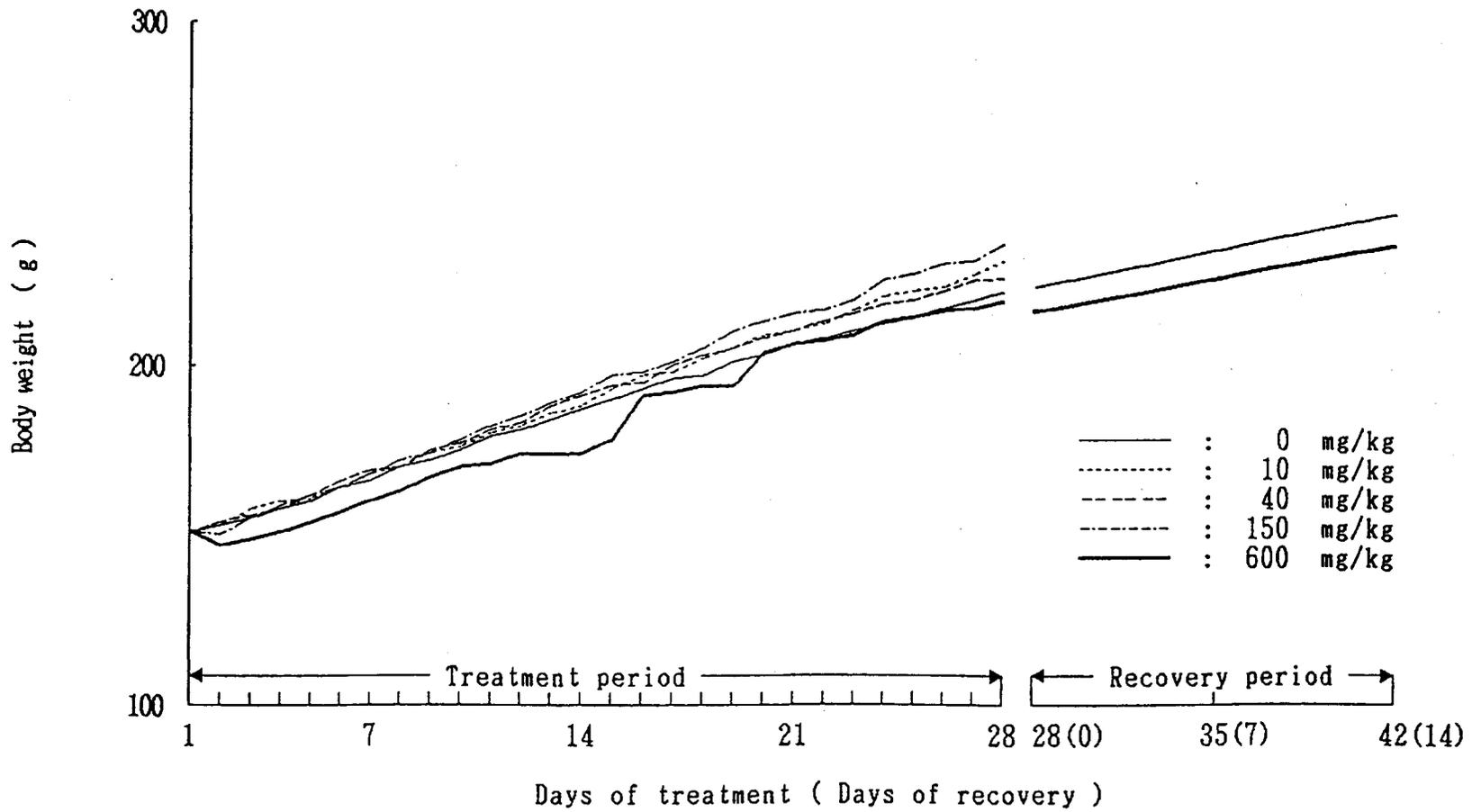


Fig. 2 Body weight change in female rats

Table 1 Incidence of clinical signs and death — Summarized data in male rats

	Treatment period					Recovery period	
	0	10	40	150	600	0	600
Dose (mg/kg)	0	10	40	150	600	0	600
No. of animals examined	12	6	6	6	11 (1) ^a (12) ^b	6	5
Mortality (%)	0	0	0	0	8.3	0	0
Clinical signs							
Salivation	0	0	0	0	10 (0) (10)	0	0
Decreased locomotor activity	0	0	0	0	2 (1) (3)	0	0
Physconia	0	0	0	0	1 (0) (1)	0	0
Piloerection	0	0	0	0	0 (1) (1)	0	0
Emaciation	0	0	0	0	0 (1) (1)	0	0
Chromodacryorrhea	0	0	0	0	0 (1) (1)	0	0
Hair loss region	0	0	0	0	2 (0) (2)	0	2
Umbilical hernia	0	0	1	0	0 (0) (0)	0	0

a : Animal supposed to be killed after recovery period was found dead at the 19th day of treatment.

b : Total.

O-1111, No. 09, 1954

Table 2 Incidence of clinical signs and death — Summarized data in female rats

Dose (mg/kg)	Treatment period					Recovery period	
	0	10	40	150	600	0	600
No. of animals examined	12	6	6	6	8 (4) ^a (12) ^b	6	4
Mortality (%)	0	0	0	0	33.3	0	0
Clinical signs							
Salivation	0	0	0	0	6 (2) (8)	0	0
Decreased locomotor activity	0	0	0	0	3 (4) (7)	0	0
Physconia	0	0	0	0	0 (3) (3)	0	0
Piloerection	0	0	0	0	2 (4) (6)	0	0
Emaciation	0	0	0	0	1 (4) (5)	0	0
Blotted fur on lower abdomen	0	0	0	0	0 (1) (1)	0	0
Chromodacryorrhea	0	0	0	0	0 (1) (1)	0	0

a : Two animals supposed to be killed after treatment period and two animals after recovery period were found dead or killed in extremis during treatment period.

b : Total.

Table 3 - 1

Body weights - Group mean values in male rats

(g)

Dose (mg/kg)	Day of treatment							
	1	2	3	4	5	6	7	8
0	179 ± 5 (12)	186 ± 5 (12)	195 ± 6 (12)	203 ± 7 (12)	212 ± 6 (12)	219 ± 6 (12)	226 ± 7 (12)	234 ± 8 (12)
10	179 ± 5 (6)	185 ± 5 (6)	195 ± 6 (6)	202 ± 5 (6)	210 ± 6 (6)	217 ± 6 (6)	224 ± 6 (6)	234 ± 8 (6)
40	180 ± 5 (6)	186 ± 4 (6)	194 ± 5 (6)	201 ± 5 (6)	208 ± 5 (6)	216 ± 6 (6)	223 ± 5 (6)	231 ± 5 (6)
150	179 ± 4 (6)	184 ± 5 (6)	194 ± 5 (6)	200 ± 6 (6)	209 ± 6 (6)	215 ± 7 (6)	221 ± 11 (6)	231 ± 9 (6)
600	179 ± 5 (12)	180 ± 5 (12)	188 ± 6 (12)	195* ± 6 (12)	202* ± 6 (12)	210* ± 6 (12)	217 ± 6 (12)	223* ± 7 (12)
Dose (mg/kg)	Day of treatment							
	9	10	11	12	13	14	15	16
0	244 ± 8 (12)	252 ± 10 (12)	259 ± 10 (12)	268 ± 11 (12)	274 ± 11 (12)	283 ± 11 (12)	290 ± 12 (12)	296 ± 13 (12)
10	240 ± 7 (6)	249 ± 7 (6)	256 ± 9 (6)	264 ± 11 (6)	269 ± 10 (6)	277 ± 12 (6)	285 ± 12 (6)	291 ± 12 (6)
40	238 ± 7 (6)	246 ± 7 (6)	253 ± 7 (6)	261 ± 7 (6)	268 ± 7 (6)	276 ± 8 (6)	284 ± 8 (6)	289 ± 7 (6)
150	240 ± 10 (6)	249 ± 12 (6)	258 ± 11 (6)	265 ± 13 (6)	271 ± 12 (6)	280 ± 13 (6)	288 ± 15 (6)	294 ± 15 (6)
600	230** ± 6 (12)	238** ± 7 (12)	246* ± 8 (12)	251** ± 9 (12)	258** ± 9 (12)	264** ± 10 (12)	269** ± 10 (12)	276** ± 12 (12)

Each value is expressed as mean ± SD.

(n): No. of animals

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Dose (mg/kg)	Day of treatment		19	20	21	22	23	24
	17	18						
0	303 ± 13 (12)	310 ± 14 (12)	316 ± 14 (12)	323 ± 14 (12)	330 ± 15 (12)	336 ± 16 (12)	341 ± 16 (12)	348 ± 17 (12)
10	297 ± 13 (6)	303 ± 13 (6)	308 ± 14 (6)	314 ± 15 (6)	322 ± 17 (6)	328 ± 18 (6)	331 ± 16 (6)	339 ± 16 (6)
40	296 ± 8 (6)	303 ± 10 (6)	309 ± 8 (6)	313 ± 10 (6)	321 ± 10 (6)	326 ± 12 (6)	330 ± 12 (6)	338 ± 13 (6)
150	302 ± 16 (6)	309 ± 15 (6)	315 ± 17 (6)	321 ± 16 (6)	330 ± 18 (6)	336 ± 19 (6)	341 ± 20 (6)	348 ± 21 (6)
600	280** ± 12 (12)	282** ± 15 (12)	289** ± 11 (11)	295** ± 11 (11)	299** ± 11 (11)	303** ± 12 (11)	307** ± 11 (11)	310** ± 13 (11)
Dose (mg/kg)	Day of treatment				(Day of recovery)			
	25	26	27	28	28(0)	35(7)	42(14)	
0	354 ± 18 (12)	357 ± 17 (12)	362 ± 17 (12)	368 ± 19 (12)	370 ± 20 (6)	404 ± 24 (6)	435 ± 23 (6)	
10	344 ± 18 (6)	349 ± 17 (6)	351 ± 19 (6)	356 ± 17 (6)				
40	344 ± 14 (6)	348 ± 15 (6)	352 ± 15 (6)	357 ± 14 (6)				
150	353 ± 22 (6)	358 ± 21 (6)	362 ± 24 (6)	369 ± 24 (6)				
600	314** ± 13 (11)	317** ± 15 (11)	322** ± 14 (11)	324** ± 16 (11)	330** ± 14 (5)	371* ± 20 (5)	410 ± 27 (5)	

Each value is expressed as mean±SD.

(n): No. of animals

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 4 - 1 Body weights - Group mean values in female rats

										(g)
Dose (mg/kg)	Day of treatment									
	1	2	3	4	5	6	7	8		
0	151	153	155	158	160	164	166	170		
	± 7 (12)	± 8 (12)	± 8 (12)	± 9 (12)	± 7 (12)	± 9 (12)	± 10 (12)	± 11 (12)		
10	151	153	158	160	161	164	168	170		
	± 7 (6)	± 9 (6)	± 7 (6)	± 9 (6)	± 12 (6)	± 12 (6)	± 12 (6)	± 12 (6)		
40	151	154	156	158	162	166	169	170		
	± 6 (6)	± 9 (6)	± 10 (6)	± 9 (6)	± 9 (6)	± 11 (6)	± 11 (6)	± 11 (6)		
150	151	150	155	159	162	164	168	172		
	± 7 (6)	± 8 (6)	± 9 (6)	± 8 (6)	± 9 (6)	± 12 (6)	± 11 (6)	± 10 (6)		
600	151	147	149	151	154	157	160	163		
	± 7 (12)	± 6 (12)	± 9 (12)	± 10 (12)	± 9 (12)	± 9 (12)	± 9 (12)	± 10 (12)		
Dose (mg/kg)	Day of treatment									
	9	10	11	12	13	14	15	16		
0	172	175	179	181	184	187	190	193		
	± 9 (12)	± 12 (12)	± 12 (12)	± 12 (12)	± 10 (12)	± 12 (12)	± 13 (12)	± 13 (12)		
10	174	176	180	182	186	188	193	197		
	± 16 (6)	± 15 (6)	± 16 (6)	± 16 (6)	± 18 (6)	± 19 (6)	± 17 (6)	± 18 (6)		
40	175	177	181	183	188	191	194	195		
	± 12 (6)	± 12 (6)	± 13 (6)	± 13 (6)	± 14 (6)	± 15 (6)	± 15 (6)	± 16 (6)		
150	174	178	182	185	189	192	197	198		
	± 10 (6)	± 11 (6)	± 11 (6)	± 13 (6)	± 13 (6)	± 13 (6)	± 14 (6)	± 14 (6)		
600	167	170	171	174	174	174	178	191		
	± 10 (12)	± 11 (12)	± 11 (12)	± 14 (12)	± 18 (12)	± 22 (12)	± 22 (11)	± 12 (9)		

Each value is expressed as mean ± SD.
(n): No. of animals

Table 4 - 2

Body weights - Group mean values in female rats

(g)

Dose (mg/kg)	Day of treatment		19	20	21	22	23	24
	17	18						
0	196 ± 11 (12)	197 ± 13 (12)	201 ± 14 (12)	203 ± 13 (12)	206 ± 14 (12)	208 ± 14 (12)	210 ± 14 (12)	212 ± 15 (12)
10	198 ± 18 (6)	202 ± 19 (6)	205 ± 19 (6)	209 ± 20 (6)	210 ± 21 (6)	212 ± 20 (6)	216 ± 19 (6)	220 ± 20 (6)
40	200 ± 15 (6)	203 ± 16 (6)	205 ± 17 (6)	208 ± 18 (6)	210 ± 17 (6)	213 ± 18 (6)	215 ± 17 (6)	218 ± 19 (6)
150	201 ± 15 (6)	205 ± 16 (6)	210 ± 16 (6)	213 ± 17 (6)	215 ± 15 (6)	216 ± 17 (6)	219 ± 16 (6)	225 ± 16 (6)
600	192 ± 14 (9)	194 ± 14 (9)	194 ± 20 (9)	204 ± 13 (8)	206 ± 12 (8)	207 ± 11 (8)	209 ± 11 (8)	213 ± 12 (8)
Dose (mg/kg)	Day of treatment		27	28	(Day of recovery)			
	25	26			28(0)	35(7)	42(14)	
0	214 ± 14 (12)	217 ± 16 (12)	219 ± 15 (12)	222 ± 15 (12)	223 ± 15 (6)	234 ± 17 (6)	245 ± 20 (6)	
10	222 ± 20 (6)	223 ± 20 (6)	227 ± 21 (6)	231 ± 20 (6)				
40	219 ± 19 (6)	222 ± 21 (6)	225 ± 21 (6)	226 ± 21 (6)				
150	227 ± 19 (6)	230 ± 18 (6)	231 ± 18 (6)	236 ± 18 (6)				
600	214 ± 12 (8)	216 ± 11 (8)	217 ± 12 (8)	219 ± 12 (8)	216 ± 4 (4)	226 ± 8 (4)	236 ± 8 (4)	

Each value is expressed as mean ± SD.
(n): No. of animals

Table 5 Food consumption - Group mean values in male rats

(g/rat/day)

Dose (mg/kg)	No. of cages	Week of treatment				(Week of recovery)		
		1	2	3	4	4(0)	5(1)	6(2)
0	12	30	33	34	34	33	33	33
		± 3 (12)	± 3 (12)	± 3 (12)	± 4 (12)	± 4 (6)	± 4 (6)	± 3 (6)
10	6	29	32	31	34			
		± 2 (6)	± 4 (6)	± 3 (6)	± 2 (6)			
40	6	31	33	33	33			
		± 4 (6)	± 4 (6)	± 2 (6)	± 2 (6)			
150	6	29	32	35	36			
		± 2 (6)	± 2 (6)	± 1 (6)	± 2 (6)			
600	12	28	31	28	27**	27*	33	33
		± 3 (12)	± 3 (12)	± 8 (12)	± 3 (11)	± 3 (5)	± 4 (5)	± 4 (5)

Each value is expressed as mean±SD.

(n): No. of animals

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 6

Food consumption - Group mean values in female rats

(g/rat/day)

Dose (mg/kg)	No. of cages	Week of treatment				(Week of recovery)		
		1	2	3	4	4(0)	5(1)	6(2)
0	12	22 ± 3 (12)	23 ± 3 (12)	24 ± 2 (12)	24 ± 4 (12)	25 ± 4 (6)	23 ± 2 (6)	23 ± 3 (6)
10	6	24 ± 2 (6)	24 ± 2 (6)	25 ± 2 (6)	27 ± 1 (6)			
40	6	22 ± 2 (6)	24 ± 4 (6)	25 ± 2 (6)	26 ± 3 (6)			
150	6	22 ± 2 (6)	23 ± 3 (6)	24 ± 2 (6)	27 ± 2 (6)			
600	12	17 ± 5 (12)	21 ± 2 (12)	23 ± 3 (9)	25 ± 3 (8)	23 ± 2 (4)	23 ± 3 (4)	24 ± 3 (4)

Each value is expressed as mean±SD.

(n): No. of animals

Table 7 Urinary findings - Summarized data in male rats

< After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color		Cloudy		pH						Protein					
		C	PY	-	+	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++	++++
0	12	1	11	12			1	7	3	1		2	9	1			
10	6	1	5	6			2	2	2			1	4	1			
40	6		6	6			3	3				1	4	1			
150	6		6	6				5		1			2	4			
600	11		11	11		1	2	6	2				1	8	2**		

Dose (mg/kg)	No. of animals	Glucose				Ketone body					Occult blood					Urobilinogen				Bilirubin					
		-	±	+	++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	-	+	++	+++		
0	12	12				1	10	1			12					12					12				
10	6	6				6					5	1				6					6				
40	6	6				6					5	1				6					6				
150	6	6				6					6					6					6				
600	11	11				4	7				11					11					11				

Color : C(colorless), PY(pale yellow)

Cloudy : -(negligible), +(cloudy)

Protein : -(negligible), ±(15~30mg/dl), +(30mg/dl), ++(100mg/dl), +++(300mg/dl), ++++(1000mg/dl)

Glucose : -(negligible), ±(0.1g/dl), +(0.25g/dl), ++(0.5g/dl)

Ketone body : -(negligible), ±(5mg/dl), +(15mg/dl), ++(40mg/dl), +++(80mg/dl)

Occult blood : -(negligible), ±(trace), +(slight), ++(moderate), +++(marked)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dl

Bilirubin : -(negligible), +(slight), ++(moderate), +++(marked)

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 8

Urinary findings - Summarized data in female rats

< After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color		Cloudy		pH						Protein					
		C	PY	-	+	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++	++++
0	12	3	9		12	1	3	5	1	2			7	5			
10	6		6		6		2	3	1				4	2			
40	6		6		6	1	2	2		1			3	3			
150	6		6		6	2	1	1	1	1			1	3	2		
600	8		8		8	1	2	3	1	1			2	1	5		

Dose (mg/kg)	No. of animals	Glucose				Ketone body					Occult blood					Urobilinogen				Bilirubin							
		-	±	+	++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	-	+	++	+++				
0	12	12				7	5				12					12							12				
10	6	6				5	1				5	1				6							6				
40	6	6				3	3				5	1				6							6				
150	6	6				4	2				4	2				6							6				
600	8	8				4	4				8					8							8				

Color : C(colorless), PY(pale yellow)

Cloudy : - (negligible), + (cloudy)

Protein : - (negligible), ± (15~30mg/dl), + (30mg/dl), ++ (100mg/dl), +++ (300mg/dl), ++++ (1000mg/dl)

Glucose : - (negligible), ± (0.1g/dl), + (0.25g/dl), ++ (0.5g/dl)

Ketone body : - (negligible), ± (5mg/dl), + (15mg/dl), ++ (40mg/dl), +++ (80mg/dl)

Occult blood : - (negligible), ± (trace), + (slight), ++ (moderate), +++ (marked)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dl

Bilirubin : - (negligible), + (slight), ++ (moderate), +++ (marked)

Table 9

Urinary findings - Summarized data in male rats

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color		Cloudy		pH						Protein						
		C	PY	-	+	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++	++++	
0	6	6		6			2	3	1					6				
600	5	5		5			1	4					1	3	1			

Dose (mg/kg)	No. of animals	Glucose				Ketone body					Occult blood					Urobilinogen				Bilirubin							
		-	±	+	++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	-	+	++	+++				
0	6	6				1	5				5	1			6								6				
600	5	5				5					5				5									5			

Color : C(colorless), PY(pale yellow)

Cloudy : -(negligible), +(cloudy)

Protein : -(negligible), ±(15~30mg/dl), +(30mg/dl), ++(100mg/dl), +++(300mg/dl), ++++(1000mg/dl)

Glucose : -(negligible), ±(0.1g/dl), +(0.25g/dl), ++(0.5g/dl)

Ketone body : -(negligible), ±(5mg/dl), +(15mg/dl), ++(40mg/dl), +++(80mg/dl)

Occult blood : -(negligible), ±(trace), +(slight), ++(moderate), +++(marked)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dl

Bilirubin : -(negligible), +(slight), ++(moderate), +++(marked)

Table 10

Urinary findings - Summarized data in female rats

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color		Cloudy		pH						Protein					
		C	PY	-	+	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++	++++
0	6	6		6			3	2		1			6				
600	4	4		4			2	2					1	3			

Dose (mg/kg)	No. of animals	Glucose				Ketone body					Occult blood					Urobilinogen				Bilirubin						
		-	±	+	++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	-	+	++	+++			
0	6	6				6					5	1			6								6			
600	4	4				4					4				4								4			

Color : C(colorless), PY(pale yellow)

Cloudy : - (negligible), + (cloudy)

Protein : - (negligible), ± (15~30mg/dl), + (30mg/dl), ++ (100mg/dl), +++ (300mg/dl), ++++ (1000mg/dl)

Glucose : - (negligible), ± (0.1g/dl), + (0.25g/dl), ++ (0.5g/dl)

Ketone body : - (negligible), ± (5mg/dl), + (15mg/dl), ++ (40mg/dl), +++ (80mg/dl)

Occult blood : - (negligible), ± (trace), + (slight), ++ (moderate), +++ (marked)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dl

Bilirubin : - (negligible), + (slight), ++ (moderate), +++ (marked)

Table 11 Hematological findings - Group mean values in male rats
< After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC (10 ⁶ /μl)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	6	767 ± 38	15.1 ± 0.7	43.1 ± 1.5	56 ± 1	19.6 ± 0.3	35.0 ± 0.7	39 ± 8	13.4 ± 0.2	18.4 ± 1.2
10	6	765 ± 39	15.2 ± 0.7	43.7 ± 1.6	58 ± 2	19.9 ± 0.7	34.8 ± 0.6	40 ± 4	13.7 ± 0.2	18.7 ± 0.9
40	6	764 ± 31	15.2 ± 0.5	42.9 ± 1.3	56 ± 1	19.9 ± 0.4	35.4 ± 0.8	39 ± 4	13.6 ± 0.3	17.9 ± 1.0
150	6	748 ± 50	14.6 ± 0.5	41.8 ± 1.5	56 ± 2	19.6 ± 0.8	35.0 ± 0.3	53** ± 10	13.3 ± 0.3	18.6 ± 1.4
600	6	712 ± 36	14.1* ± 0.7	40.1* ± 1.9	57 ± 1	19.8 ± 0.5	35.1 ± 0.7	42 ± 5	14.0** ± 0.3	16.8* ± 0.6

Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC (10 ³ /μl)	Differential leukocyte counts (%)							Plat. (10 ⁴ /μl)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other	
					Stab.	Seg.				
0	6	66 ± 9	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	12 ± 3	87 ± 4	1 ± 1	0 ± 0	147 ± 9
10	6	74 ± 17	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	12 ± 4	87 ± 4	2 ± 1	0 ± 0	149 ± 21
40	6	67 ± 20	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	13 ± 3	86 ± 2	1 ± 1	0 ± 0	134 ± 12
150	6	58 ± 23	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	14 ± 4	85 ± 5	1 ± 1	0 ± 0	144 ± 13
600	6	61 ± 24	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	25* ± 9	73* ± 9	1 ± 1	0 ± 0	160 ± 18

Each value is expressed as mean±SD.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 12

Hematologica findings - Group mean values in male rats

< After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μl)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	6	738 ± 34	14.8 ± 0.6	41.4 ± 1.2	56 ± 2	20.0 ± 0.6	35.6 ± 0.5	25 ± 8	13.1 ± 0.4	16.7 ± 1.1
10	6	751 ± 16	14.8 ± 0.6	41.4 ± 0.9	55 ± 0	19.8 ± 0.6	35.9 ± 0.8	30 ± 8	12.8 ± 0.3	15.8 ± 0.8
40	6	756 ± 40	15.2 ± 0.5	42.1 ± 1.1	56 ± 2	20.1 ± 0.4	36.0 ± 0.4	25 ± 3	13.2 ± 0.2	15.9 ± 1.1
150	6	728 ± 33	14.5 ± 0.7	40.6 ± 1.4	56 ± 1	19.9 ± 0.3	35.6 ± 0.5	25 ± 8	13.5 ± 0.3	16.0 ± 0.9
600	4	723 ± 19	14.2 ± 0.4	39.6 ± 1.3	55 ± 2	19.6 ± 0.6	35.8 ± 0.3	27 ± 6	13.2 ± 1.1	17.1 ± 1.2

Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC (10 ² /μl)	Differential leukocyte counts (%)							Plat. (10 ⁴ /μl)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other	
					Stab.	Seg.				
0	6	45 ± 15	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	11 ± 5	87 ± 5	1 ± 1	0 ± 0	144 ± 20
10	6	41 ± 12	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	8 ± 4	90 ± 5	1 ± 1	0 ± 0	145 ± 10
40	6	48 ± 15	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	8 ± 4	91 ± 4	1 ± 1	0 ± 0	136 ± 9
150	6	40 ± 10	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	11 ± 5	87 ± 5	1 ± 2	0 ± 0	137 ± 14
600	4	69 ± 33	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	30 ± 18	68 ± 17	2 ± 1	0 ± 0	163 ± 19

Each value is expressed as mean±SD.

Table 13

Hematological findings - Group mean values in male rats

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μl)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	6	807 ± 26	15.4 ± 0.7	43.6 ± 1.1	54 ± 1	19.1 ± 0.5	35.3 ± 0.7	32 ± 8	12.5 ± 0.2	18.1 ± 1.8
600	5	777 ± 20	14.6 ± 0.5	42.3 ± 1.3	54 ± 2	18.8 ± 0.8	34.6 ± 0.3	38 ± 8	12.7 ± 0.5	18.3 ± 1.5

Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC (10 ² /μl)	Differential leukocyte counts (%)							Plat. (10 ⁴ /μl)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other	
					Stab.	Seg.				
0	6	77 ± 20	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	9 ± 3	88 ± 4	1 ± 1	0 ± 0	142 ± 11
600	5	70 ± 16	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	10 ± 5	89 ± 5	1 ± 1	0 ± 0	154 ± 22

Each value is expressed as mean±SD.

Table 14

Hematological findings - Group mean values in female rats

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC (10 ⁶ /μl)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	6	784 ± 19	15.3 ± 0.5	42.4 ± 1.0	54 ± 1	19.5 ± 0.4	36.0 ± 0.3	30 ± 5	13.1 ± 0.4	16.9 ± 0.9
600	4	801 ± 56	15.7 ± 0.9	43.8 ± 2.4	55 ± 1	19.7 ± 0.5	35.9 ± 0.3	27 ± 5	13.3 ± 0.4	16.0 ± 0.6

Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC (10 ³ /μl)	Differential leukocyte counts (%)							Plat. (10 ⁴ /μl)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other	
					Stab.	Seg.				
0	6	52 ± 7	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	7 ± 2	92 ± 2	0 ± 1	0 ± 0	137 ± 12
600	4	54 ± 19	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	9 ± 4	90 ± 3	1 ± 2	0 ± 0	140 ± 40

Each value is expressed as mean±SD.

Table 15 Biochemical findings - Group mean values in male rats
< After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	T.P. (g/dl)	Alb. (g/dl)	A/G	T-Cho. (mg/dl)	T.G. (mg/dl)
0	6	62 ± 13	29 ± 6	339 ± 75	0.14 ± 0.14	6.06 ± 0.10	2.95 ± 0.10	0.95 ± 0.07	92 ± 24	90 ± 30
10	6	65 ± 6	33 ± 8	372 ± 56	0.35 ± 0.18	6.11 ± 0.18	2.91 ± 0.17	0.91 ± 0.11	75 ± 8	67 ± 24
40	6	62 ± 6	32 ± 4	412 ± 65	0.45 ± 0.52	5.98 ± 0.12	2.99 ± 0.17	1.00 ± 0.10	68 ± 10	103 ± 59
150	6	57 ± 5	28 ± 3	402 ± 94	0.51 ± 0.65	6.00 ± 0.24	3.00 ± 0.20	1.00 ± 0.07	82 ± 16	98 ± 41
600	6	67 ± 13	29 ± 8	297 ± 83	0.42 ± 0.53	5.74** ± 0.16	2.90 ± 0.14	1.03 ± 0.12	79 ± 14	64 ± 19
Dose (mg/kg)	No. of animals	Glu. (mg/dl)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Crea. (mg/dl)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
0	6	143 ± 6	0.35 ± 0.02	14.0 ± 2.0	0.53 ± 0.05	10.3 ± 0.4	7.6 ± 0.5	140 ± 1	4.54 ± 0.22	102 ± 1
10	6	137 ± 20	0.34 ± 0.06	14.6 ± 1.4	0.55 ± 0.04	10.3 ± 0.5	7.7 ± 0.7	141 ± 1	4.48 ± 0.12	103 ± 1
40	6	146 ± 16	0.35 ± 0.06	14.2 ± 1.3	0.53 ± 0.06	10.2 ± 0.3	7.5 ± 0.5	140 ± 1	4.40 ± 0.24	102 ± 2
150	6	149 ± 13	0.36 ± 0.04	17.3** ± 1.4	0.56 ± 0.06	10.2 ± 0.3	7.9 ± 0.5	141 ± 1	4.31 ± 0.14	102 ± 1
600	6	132 ± 21	0.35 ± 0.05	13.9 ± 1.1	0.54 ± 0.06	10.4 ± 0.4	8.5* ± 0.5	140 ± 1	4.25 ± 0.16	103 ± 1

Each value is expressed as mean±SD.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 16

Biochemical findings - Group mean values in female rats

< After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	T.P. (g/dl)	Alb. (g/dl)	A/G	T-Cho. (mg/dl)	T.G. (mg/dl)
0	6	63 ± 3	30 ± 4	223 ± 48	0.35 ± 0.27	6.27 ± 0.25	3.34 ± 0.16	1.14 ± 0.05	86 ± 20	30 ± 14
10	6	61 ± 7	26 ± 5	272 ± 74	0.31 ± 0.29	6.44 ± 0.23	3.49 ± 0.29	1.19 ± 0.15	87 ± 6	45 ± 17
40	6	61 ± 7	28 ± 5	233 ± 78	0.43 ± 0.34	6.26 ± 0.26	3.29 ± 0.21	1.11 ± 0.08	83 ± 7	40 ± 21
150	6	66 ± 2	28 ± 7	216 ± 46	0.55 ± 0.16	6.25 ± 0.36	3.35 ± 0.26	1.16 ± 0.13	71 ± 8	36 ± 7
600	4	67 ± 4	34 ± 8	231 ± 36	0.31 ± 0.23	5.73 ± 0.14	2.90 ± 0.17	1.03 ± 0.09	70 ± 15	77** ± 20
Dose (mg/kg)	No. of animals	Glu. (mg/dl)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Crea. (mg/dl)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
0	6	126 ± 9	0.30 ± 0.04	19.8 ± 3.2	0.59 ± 0.09	10.2 ± 0.3	7.2 ± 0.6	140 ± 1	4.31 ± 0.14	104 ± 1
10	6	134 ± 10	0.30 ± 0.01	16.9 ± 1.8	0.54 ± 0.04	10.2 ± 0.3	6.5 ± 0.7	140 ± 1	4.34 ± 0.21	104 ± 1
40	6	128 ± 21	0.27 ± 0.03	19.4 ± 3.3	0.57 ± 0.05	10.1 ± 0.3	6.7 ± 0.8	140 ± 0	4.36 ± 0.25	104 ± 1
150	6	118 ± 14	0.27 ± 0.03	19.6 ± 2.1	0.58 ± 0.03	10.1 ± 0.2	6.4 ± 0.6	140 ± 1	4.27 ± 0.10	104 ± 1
600	4	103 ± 10	0.25 ± 0.01	16.2 ± 1.8	0.52 ± 0.05	10.1 ± 0.1	7.8 ± 0.5	139 ± 1	4.32 ± 0.15	104 ± 2

Each value is expressed as mean±SD.

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 17 Biochemical findings - Group mean values in male rats

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	T.P. (g/dl)	Alb. (g/dl)	A/G	T-Cho. (mg/dl)	T.G. (mg/dl)
0	6	61 ± 5	35 ± 3	311 ± 63	0.46 ± 0.34	6.36 ± 0.19	3.02 ± 0.13	0.91 ± 0.03	80 ± 4	99 ± 19
600	5	60 ± 7	32 ± 4	349 ± 39	0.19 ± 0.11	6.30 ± 0.05	3.10 ± 0.07	0.97* ± 0.04	98** ± 7	75 ± 22
Dose (mg/kg)	No. of animals	Glu. (mg/dl)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Crea. (mg/dl)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
0	6	166 ± 14	0.40 ± 0.05	18.3 ± 1.8	0.59 ± 0.07	10.0 ± 0.2	7.4 ± 0.5	141 ± 1	4.56 ± 0.31	103 ± 1
600	5	157 ± 13	0.41 ± 0.03	18.3 ± 1.8	0.60 ± 0.03	10.0 ± 0.3	7.8 ± 0.4	140 ± 1	4.71 ± 0.25	101** ± 1

Each value is expressed as mean±SD.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 18 Biochemical findings - Group mean values in female rats

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	T.P. (g/dl)	Alb. (g/dl)	A/G	T-Cho. (mg/dl)	T.G. (mg/dl)
0	6	59 ± 7	29 ± 6	192 ± 29	0.44 ± 0.37	6.66 ± 0.29	3.46 ± 0.07	1.08 ± 0.06	84 ± 9	54 ± 22
600	4	56 ± 4	27 ± 2	181 ± 17	0.44 ± 0.30	6.32 ± 0.08	3.30* ± 0.13	1.10 ± 0.08	77 ± 12	65 ± 19
Dose (mg/kg)	No. of animals	Glu. (mg/dl)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Crea. (mg/dl)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
0	6	127 ± 11	0.39 ± 0.05	20.0 ± 1.6	0.61 ± 0.04	10.2 ± 0.3	6.2 ± 0.6	140 ± 1	4.57 ± 0.20	103 ± 1
600	4	128 ± 11	0.40 ± 0.05	20.9 ± 1.3	0.61 ± 0.04	10.0 ± 0.3	5.9 ± 0.6	139 ± 1	4.78 ± 0.07	104 ± 1

Each value is expressed as mean±SD.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

Table 19 Incidence of necropsy findings — Summarized data in male rats
 < After treatment period >

		Dose (mg/kg)	0	10	40	150	600
Organ	: Findings	No. of animals	6	6	6	6	6 (1) ^{a)}
Lung	: Edematous		0	0	0	0	0 (1)
Stomach	: Dilatation with gas		0	0	0	0	0 (1)
	Thickened wall in non-glandular portion		0	0	0	0	6**(0)
	Ulcers in non-glandular portion		0	0	0	0	6**(1)
	Ulcers in glandular portion		0	0	0	0	0 (1)
Intestine:	Dilatation with gas		0	0	0	0	0 (1)
	Cecal dilatation with contents		0	0	0	0	6**(0)

a) : Animal supposed to be killed after recovery period was found dead at the 19 day of treatment

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 20 Incidence of necropsy findings — Summarized data in female rats
< After treatment period >

		Dose (mg/kg)	0	10	40	150	600
Organ	: Findings	No. of animals	6	6	6	6	4 (4) ^{a)}
Stomach	: Dilatation with gas		0	0	0	0	0 (4)
	Thickened wall in non-glandular portion		0	0	0	0	4 ^{**} (4)
	Ulcers in non-glandular portion		0	0	0	0	4 ^{**} (3)
	Red in color of glandular mucosa		0	0	0	0	0 (4)
	Ulcers in glandular portion		0	0	0	0	0 (1)
Intestine:	: Dilatation with gas		0	0	0	0	0 (4)
	Cecal dilatation with contents		0	0	0	0	4 ^{**} (0)
	Red spot in cecal mucosa		0	0	0	0	0 (2)
Adrenal	: Hypertrophy		0	0	0	0	2 (2)
	Red in color (unilateral)		0	0	0	0	0 (1)
Thymus	: Atrophy		0	0	0	0	0 (3)
Spleen	: Atrophy		0	0	0	0	0 (4)

a) : Two animals supposed to be killed after treatment period and two animals after recovery period were found dead or killed in extremis during treatment period.

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 21 Incidence of necropsy findings — Summarized data in male rats
 < After recovery period >

		Dose (mg/kg)	0	600
Organ	: Findings	No. of animals	6	5
Stomach	: Thickened wall in non-glandular portion		0	4*

* : Significantly different from control at 5% level of probability

Table 22 Incidence of necropsy findings — Summarized data in female rats
 < After recovery period >

		Dose (mg/kg)	
		0	600
Organ	: Findings	No. of animals	
Stomach	: Thickened wall in non-glandular portion	0	3*
	: Adhesion with liver	0	1

* : Significantly different from control at 5% level of probability

Table 23 Absolute and relative organ weights - Summarized data in male rats

< After treatment period >

	Dose (mg/kg)	No. of animals	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal (mg)	Testis (g)
Absolute	0	6	335 ± 17	1.98 ± 0.09	10.00 ± 0.54	2.53 ± 0.26	60.7 ± 10.6	2.99 ± 0.21
	10	6	328 ± 14	1.95 ± 0.06	9.54 ± 0.86	2.51 ± 0.10	52.2 ± 9.9	2.98 ± 0.16
	40	6	326 ± 13	1.92 ± 0.07	9.92 ± 0.86	2.54 ± 0.11	59.1 ± 10.0	2.81 ± 0.44
	150	6	335 ± 22	1.91 ± 0.08	10.03 ± 0.47	2.49 ± 0.08	62.0 ± 6.2	3.06 ± 0.23
	600	6	285** ± 15	1.93 ± 0.07	8.33** ± 0.44	2.30 ± 0.24	67.6 ± 9.6	2.91 ± 0.20
Relative@	0	6	335 ± 17	0.59 ± 0.03	2.99 ± 0.09	0.76 ± 0.06	18.19 ± 3.52	0.89 ± 0.08
	10	6	328 ± 14	0.60 ± 0.03	2.91 ± 0.18	0.77 ± 0.02	15.86 ± 2.40	0.91 ± 0.03
	40	6	326 ± 13	0.59 ± 0.03	3.05 ± 0.20	0.78 ± 0.04	18.23 ± 3.44	0.86 ± 0.14
	150	6	335 ± 22	0.57 ± 0.04	3.00 ± 0.15	0.75 ± 0.06	18.53 ± 2.01	0.91 ± 0.05
	600	6	285** ± 15	0.68** ± 0.03	2.92 ± 0.12	0.80 ± 0.04	23.85* ± 4.12	1.02 ± 0.08

Each value is expressed as mean±SD.

@ : Relative organ weight per 100g body weight

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 24

Absolute and relative organ weights - Summarized data in female rats

< After treatment period >

	Dose (mg/kg)	No. of animals	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal (mg)	Ovary (mg)
Absolute	0	6	204 ± 14	1.83 ± 0.05	5.88 ± 0.59	1.63 ± 0.10	61.3 ± 7.0	81.5 ± 12.5
	10	6	209 ± 18	1.83 ± 0.05	6.08 ± 0.60	1.67 ± 0.14	62.6 ± 6.5	77.9 ± 14.7
	40	6	207 ± 20	1.81 ± 0.07	5.79 ± 0.79	1.69 ± 0.26	68.9 ± 9.4	87.8 ± 12.1
	150	6	212 ± 16	1.82 ± 0.06	6.00 ± 0.57	1.63 ± 0.06	70.2 ± 12.1	85.6 ± 11.0
	600	4	198 ± 17	1.76 ± 0.05	6.08 ± 0.16	1.72 ± 0.26	81.0* ± 15.0	88.7 ± 21.5
Relative@	0	6	204 ± 14	0.90 ± 0.06	2.88 ± 0.13	0.80 ± 0.08	30.13 ± 3.39	40.0 ± 5.3
	10	6	209 ± 18	0.88 ± 0.07	2.91 ± 0.18	0.80 ± 0.04	30.05 ± 2.95	37.1 ± 5.1
	40	6	207 ± 20	0.88 ± 0.09	2.80 ± 0.13	0.81 ± 0.05	33.40 ± 3.65	42.4 ± 3.3
	150	6	212 ± 16	0.86 ± 0.04	2.82 ± 0.08	0.77 ± 0.05	33.16 ± 5.68	40.3 ± 4.1
	600	4	198 ± 17	0.89 ± 0.09	3.09 ± 0.20	0.87 ± 0.11	41.02** ± 7.62	45.2 ± 12.8

Each value is expressed as mean±SD.

@ : Relative organ weight per 100g body weight

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 25 Absolute and relative organ weights - Summarized data in male rats
 < After recovery period >

	Dose (mg/kg)	No. of animals	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal (mg)	Testis (g)
Absolute	0	6	400 ± 22	2.01 ± 0.10	11.63 ± 0.99	2.79 ± 0.29	56.9 ± 9.9	3.15 ± 0.12
	600	5	377 ± 27	1.94 ± 0.06	11.31 ± 0.91	2.61 ± 0.28	60.6 ± 11.8	3.29 ± 0.26
Relative@	0	6	400 ± 22	0.50 ± 0.03	2.91 ± 0.11	0.70 ± 0.06	14.27 ± 2.72	0.79 ± 0.06
	600	5	377 ± 27	0.52 ± 0.03	3.00 ± 0.11	0.69 ± 0.04	16.09 ± 2.90	0.88 ± 0.08

Each value is expressed as mean±SD.

@ : Relative organ weight per 100g body weight

Table 26 Absolute and relative organ weights - Summarized data in female rats
 < After recovery period >

	Dose (mg/kg)	No. of animals	B. W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal (mg)	Ovary (mg)
Absolute	0	6	226 ± 15	1.85 ± 0.04	6.13 ± 0.51	1.65 ± 0.17	66.7 ± 10.9	82.2 ± 15.3
	600	4	215 ± 8	1.82 ± 0.03	5.92 ± 0.53	1.60 ± 0.07	64.3 ± 6.8	69.9 ± 8.1
Relative@	0	6	226 ± 15	0.82 ± 0.05	2.71 ± 0.07	0.73 ± 0.04	29.54 ± 4.93	36.4 ± 7.1
	600	4	215 ± 8	0.85 ± 0.02	2.75 ± 0.20	0.75 ± 0.02	29.93 ± 3.08	32.6 ± 4.4

Each value is expressed as mean±SD.

@ : Relative organ weight per 100g body weight

Table 27 Incidence of histological findings — Summarized data in male rats
< After treatment period >

Organ	Findings	Dose (mg/kg)	0	10	40	150	600
		No. of animals	6	6	6	6	6 (1) ^a
Heart	Myocardial fibrosis		2	—	—	—	1 (0)
Liver	Congestion		0	—	—	—	0 (1)
Stomach	Ulceration in non-glandular portion		0	0	0	0	6 ^{**} (0)
	Mucosal necrosis in non-glandular portion		0	0	0	0	0 (1)
	Acanthosis with hyperkeratosis in non-glandular portion		0	0	0	0	6 ^{**} (0)
	Submucosal inflammation in non-glandular portion		0	0	0	0	6 ^{**} (0)
	Erosion/ulceration in glandular portion		0	0	0	0	1 (1)
	Submucosal inflammation in glandular portion		0	0	0	0	0 (1)
	Kidney	Congestion		0	—	—	—
	Focal tubular basophilic change		2	—	—	—	3 (0)
	Focal tubular dilatation with hyaline casts		2	—	—	—	0 (0)
	Eosinophilic bodies in proximal tubule		1	—	—	—	0 (0)
Adrenal	Congestion		0	0	0	0	0 (1)
	Cortical cell vacuolization		0	0	0	0	1 (0)
Spleen	Atrophy		0	—	—	—	0 (1)
Bone marrow	Increased granulopoiesis		0	0	0	0	4 [*] (0)
Lung	Congestion and edema		—	—	—	—	— (1)

— : Not examined; a : Animal supposed to be killed after recovery period was found dead at the 19 day of treatment

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Organs of the heart, liver, stomach, intestine, kidney, adrenal, thymus, spleen and bone marrow were examined from dose groups of 0 and 600 mg/kg, and those of the stomach, adrenal and bone marrow were examined from dose groups of 10, 40 and 150 mg/kg.

Table 28 - 1 Incidence of histological findings — Summarized data in female rats
 < After treatment period >

		Dose (mg/kg)	0	10	40	150	600
Organ	: Findings	No. of animals	6	6	6	6	4 (4)*
Liver	: Congestion		0	—	—	—	0 (4)
	Hepatocellular fatty change		1	—	—	—	1 (0)
	Hepatocellular atrophy		0	—	—	—	0 (1)
Stomach	: Ulceration in non-glandular portion		0	0	0	0	4**(3)
	Acathosis with hyperkeratosis in non-glandular portion		0	0	0	0	4**(3)
	Submucosal inflammation in non-glandular portion		0	0	0	0	4**(3)
	Mucosal necrosis		0	0	0	0	0 (1)
	Erosion in glandular portion		0	0	0	0	1 (3)
Intestine	: Epithelial vacuolization of duodenal mucosa		0	—	—	—	0 (1)
	Hyperemia of cecal mucosa		0	—	—	—	0 (1)

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 28 - 2 Incidence of histological findings — Summarized data in female rats
 < After treatment period >

		Dose (mg/kg)	0	10	40	150	600
Organ	: Findings	No. of animals	6	6	6	6	4 (4) ^a
Kidney	: Congestion		0	—	—	—	0 (3)
	Focal tubular basophilic change		3	—	—	—	2 (0)
	Distal tubular dilatation		0	—	—	—	0 (2)
Adrenal	: Congestion		0	0	0	0	0 (2)
	Cortical cell degeneration and necrosis		0	0	0	0	0 (1)
	Cortical cell vacuolization		0	0	0	0	1 (1)
	Hypertrophy of zona fasciculata		0	0	0	0	2 (1)
Thymus	: Atrophy		0	0	0	0	0 (4)
Spleen	: Atrophy		0	—	—	—	0 (4)
Bone marrow	: Increased granulopoiesis		0	0	0	0	2 (2)

— : Not examined; a : Two animals supposed to be killed after treatment period and two animals after recovery period were found dead or killed in extremis during treatment period
 Organs of the heart, liver, stomach, intestine, kidney, adrenal, thymus, spleen and bone marrow were examined from dose groups of 0 and 600 mg/kg, and those of the stomach, adrenal and bone marrow were examined from dose groups of 10, 40 and 150 mg/kg.

Table 29 Incidence of histological findings — Summarized data in male rats
 < After recovery period >

		Dose (mg/kg)	0	600
Organ	: Findings	No. of animals	6	5
Stomach	: Ulceration in non-glandular portion		0	2
	: Acanthosis with hyperkeratosis in non-glandular portion		0	5**
	: Submucosal fibrosis in non-glandular portion		0	5**

** : Significantly different from control at 1% level of probability
 Organs of the stomach, adrenal and bone marrow were examined.

Table 30 Incidence of histological findings — Summarized data in female rats
 < After recovery period >

		Dose (mg/kg)	0	600
Organ	: Findings	No. of animals	6	4
Stomach	: Acanthosis with hyperkeratosis in nonglandular portion		0	4**
	: Submucosal fibrosis in non-glandular portion		0	3*

* : Significantly different from control at 5% level of probability
 ** : Significantly different from control at 1% level of probability
 Organs of the stomach, adrenal and bone marrow were examined.