

エチリデンノルボルネンのラットにおける  
28日間反復投与経口毒性試験  
最終報告書

株式会社 化合物安全性研究所

## 目 次

	頁
表題・試験番号	
要 約 .....	4
緒 言 .....	5
材料および方法 .....	6
成 績 .....	15
考 察 .....	20
参 考 文 献 .....	23

Figures ..... 添付

1. Body weight changes in male rats dosed orally with EBH for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9641)
2. Body weight changes in female rats dosed orally with EBH for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9641)
3. Food consumption in male rats dosed orally with EBH for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9641)
4. Food consumption in female rats dosed orally with EBH for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9641)

Tables ..... 添付

1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH and 14-day recovery test in rats (SR-9641)
2. General appearance in rats of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)
3. General appearance in rats of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)
4. Body weight changes in male rats dosed orally with EBH for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9641)
5. Body weight changes in female rats dosed orally with EBH for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9641)
6. Food consumption in male rats dosed orally with EBH for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9641)
7. Food consumption in female rats dosed orally with EBH for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9641)

8. Urinary findings in male rats in the final week of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)
9. Urinary findings in female rats in the final week of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)
10. Urinary findings in male rats in the final week of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)
11. Urinary findings in female rats in the final week of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)
12. Hematological findings in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)
13. Hematological findings in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)
14. Hematological findings in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)
15. Hematological findings in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)
16. Biochemical findings in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)
17. Biochemical findings in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)
18. Biochemical findings in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)
19. Biochemical findings in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)
20. Absolute and relative organ weights in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)
21. Absolute and relative organ weights in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)
22. Absolute and relative organ weights in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)
23. Absolute and relative organ weights in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)
24. Gross pathological findings in rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)
25. Gross pathological findings in rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)
26. Histopathological findings in rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)
27. Histopathological findings in rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)

SR-9641

表題

エチリデンノルボルネンのラットにおける28日間反復投与経口  
毒性試験

試験番号

SR-9641

## 要 約

エチリテソンノルボルネン (CAS No.16219-75-3) の 4、20 および 100 mg/kg/day を Crj:CD(SD)系雌雄ラットに 28 日間経口反復投与し、その毒性および投与終了後 14 日間の回復性について検討し、以下の知見が得られた。

1. 死亡例が投与 25 日に雄の 100 mg/kg 群で 1 例に認められた。同例の一般状態、剖検および病理組織学的検査で死亡の原因と考えられる所見は認められなかつた。
2. 体重推移では、投与期間中に体重増加量および増加率の低値が雌雄の 100 mg/kg 群で認められた。これらの変化は回復期間終了時には認められなかつた。
3. 摂餌量では、エチリテソンノルボルネン投与による影響は認められなかつた。
4. 尿検査では、投与期間終了時に蛋白陽性例の増加および尿検査時の飲水量の低値が雄の 100 mg/kg 群で、蛋白陽性例の増加傾向が雌の 100 mg/kg 群で認められた。これらの変化は回復期間終了時には認められなかつた。
5. 血液学的検査では、エチリテソンノルボルネン投与による影響は認められなかつた。
6. 血液化学的検査では、投与期間終了時に雄の 20 および 100 mg/kg 群ならびに雌の 100 mg/kg 群で  $\alpha_1$ -グロブリンの低値傾向が認められた。回復期間終了時には、これらの変化は認められなかつた。
7. 腎臓では褪色が雄の 100 mg/kg 群で認められ、体重重量比の高値あるいは高値傾向が雌雄の 100 mg/kg 群で認められた。また、雄の病理組織学的検査では腎臓の尿細管上皮の硝子滴が 100 および 20 mg/kg 群で各々全例に認められ、4 mg/kg 群でも有意差はなかったが 5 例に認められた。
8. 甲状腺ではろ胞細胞の肥大、コロイドの減少あるいはろ胞の不整形化が雄の 100、20 および 4 mg/kg 群で各々 6、1 および 1 例に認められ、100 mg/kg 群では有意な増加を示した。雌でもろ胞細胞の肥大およびコロイドの減少が雌の 100 mg/kg 群で 1 例に認められた。

以上より、投与期間終了時に雄の 4 mg/kg 以上の群で腎臓の尿細管上皮の硝子滴、甲状腺にろ胞細胞の肥大、ろ胞の不整形化およびコロイドの減少が認められ、雌の 100 mg/kg 群で尿蛋白陽性例の増加傾向、 $\alpha_1$ -グロブリンの低値傾向ならびに腎臓の体重重量比の高値、甲状腺にろ胞細胞の肥大およびコロイドの減少が認められたことから、本試験におけるエチリテソンノルボルネン投与による無影響量は、雄で 4 mg/kg/day 未満、雌で 20 mg/kg/day であると考えられた。

## 緒 言

今回、日本における既存化学物質の安全性の点検事業の一環として、エチリデンノルボルネン (CAS No.16219-75-3) をラットに 28 日間経口反復投与し、その毒性および投与終了後 14 日間の回復性を検討したので報告する。

なお、本試験は「新規化学物質に係る試験及び指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める命令第 4 条に規定する試験施設に関する基準」（昭和 59 年 3 月 31 日環保業第 39 号環境庁企画調整局長・薬発第 229 号厚生省薬務局長・59 基局第 85 号通商産業省基礎産業局長連名通知および昭和 63 年 11 月 18 日同改正通知）に従い、試験方法は「新規化学物質に係る試験の方法について」（昭和 49 年 7 月 13 日環保業第 5 号環境庁企画調整局長、薬発第 615 号厚生省薬務局長、49 基局第 392 号通商産業省基礎産業局長連名通知）および「『新規化学物質に係る試験の方法について』の一部改正について」（昭和 61 年 12 月 5 日環保業第 700 号環境庁企画調整局長、薬発第 1039 号厚生省薬務局長、61 基局第 1014 号通商産業省基礎産業局長連名通知）に準拠した。

## 材料および方法

### 1. 被験物質

被験物質は、より提供されたエチリデンノルボルネン (5-Ethylidene-2-norbornene、CAS No.16219-75-3、Lot 番号 : 純度 : 99.4wt%、

以下 EBH と略す。) で、不快臭のある無色透明な液体である。EBH は気密容器に入れ、遮光、室温 (20~26°C) で保管した (Appendix 1~3)。なお、投与終了後の EBH の純度を製造業者が分析し、EBH は投与期間中安定であったことが確認された (Appendix 4)。

## 2. 投与量の設定

投与量は、用量設定試験 (SR-9640) の成績を参考に設定した。すなわち、各 5 例の雌雄ラットにトウモロコシ油を溶媒として 100、300 および 1000 mg/kg/day を 14 日間反復投与した結果、雌雄の 1000 mg/kg 群の全例で投与 3 日までに死亡あるいは衰弱屠殺に至り、100 および 300 mg/kg 群では体重の低値傾向、摂餌量の低値傾向、血中総コレステロールの増加、器官重量の変化などが認められ、さらに 300 mg/kg 群では流涎、血小板数の増加などが認められた。したがって、28 日間反復投与試験では 300 mg/kg/day の投与量で衰弱あるいは死亡の可能性が考えられ、100 mg/kg/day では体重および血液化学的検査などで毒性変化が発現することが考えられた。以上のことから、最高用量は動物に対して毒性は発現するが致死量とは考えられない 100 mg/kg/day とし、無影響量を求めるための用量段階として、公比を 5 として中間用量を 20 mg/kg/day、最低用量を 4 mg/kg/day と設定した。さらに媒体であるトウモロコシ油を投与する対照群を設けて、計 4 群とした (Table 1)。

動物数は、対照群で雌雄各 14 匹、4 および 20 mg/kg 群で雌雄各 7 匹、100 mg/kg 群で雌雄各 14 匹とし、そのうち対照群および 100 mg/kg 群の雌雄各 7 匹を回復性試験に用いた。

## 3. EBH 調製液の調製方法

EBH 調製液は以下の方法で用時調製した。EBH を精秤し、0.8、4 および 20 mg/ml の濃度となるようにトウモロコシ油（日本薬局方、Lot No.8647、1672、片山化学工業株式会社）に溶解した。この調製方法による EBH 調製液は規定の濃度であったが、調製液の安定性の分析では室温下 5 時間の保存後、200 mg/ml の濃度で 5.1%、2 mg/ml の濃度で 12.06% の含量の低下がエヌシー技研株式会社により確認された (Appendix 5)。EBH 調製液は調製後 4 時間以内に投与に使用した。

## 4. 試験動物

生後 4 週齢の Crj:CD (SD) 系の SPF ラット（雄：48 匹、体重範囲 71～82 g、雌：48 匹、体重範囲 66～74 g）を日本チャールス・リバー株式会社から受け入れ、雄で 7 日間、雌で 8 日間の馴化飼育を行った。検疫並びに馴化期間中、一般状態観察を 1 日 1 回、体重測定を 2 回（雄で馴化 1 および 7 日、雌で馴化 1 および 8 日）、眼底検査を 1 回実施し、異常がなく、順調な発育を示した動物を試験に用いた。

## 5. 飼育環境条件

動物は、温度 22~24°C、湿度 RH 31~79%、換気回数 10~15 回／時間および照明時間 12 時間（午前 8 時から午後 8 時まで点灯）のバリアシステムの飼育室（310 号室）において、ブラケット式金属製金網床ケージ（260W×380D×180H, mm）を用いて飼育した。ケージ当たりの収容匹数は、群分け前は 5 匹以内、群分け後は 1 匹とした。ケージの交換は群分け時に 1 回、その後は 2 週に 1 回の頻度で行った。

飼育室内の清掃および床の清拭消毒は 1 日 1 回行った。なお、消毒には塩素系消毒薬（ヤクラックス、ヤクハン製薬株式会社）およびヨウ素系消毒薬（ダイヤザン、伊勢化学工業株式会社）を 1 週間単位で交互に使用した。

飼料は固型飼料（CRF-1、オリエンタル酵母工業株式会社）を金属製給餌器を用いて、飲料水は水道水（札幌市水道水）を自動給水装置あるいは給水器を用いて、それぞれ自由に摂取させた。給餌器の交換は群分け時に 1 回、その後は 2 週に 1 回、自動給水装置の水抜きは週 1 回の頻度で実施し、給水器は尿検査時の飲水量測定に使用した。

飼料の分析および検査は財団法人日本食品分析センター（Appendix 6）およびオリエンタル酵母工業株式会社（Appendix 7）で実施し、各混入物質について当社 SOP の許容範囲内であることを確認した。飲料水の水質検査は日本衛生株式会社（Appendix 8, 9）で実施し、当社 SOP の水質基準の範囲内であることを確認した。

## 6. 群分けおよび個体識別

群分けは雄で馴化 7 日、雌で馴化 8 日の体重をもとに各群の体重が均一になるように体重別層化無作為抽出法を用いて行った。

動物の識別は、受入れ時に油性フェルトペンを用いて尾部にケージ内個体識別を行い、群分け時に入墨により動物番号の上 1 枚（群識別）を右耳に、下 2 枚（個体識別）を左耳に記入して行った。ケージには性別毎に色分けしたカードに試験番号、試験群および動物番号を明記して標示した。

## 7. 投与方法

投与経路は、EBH が人体に経口的に曝露される可能性があることから、経口投与とした。投与は胃ゾンデを用いて強制的に胃内に行った。1日1回連続28回投与を行った。

投与時刻は、午前9時から午後1時の間とした。

投与容量は、体重1kg当たり5mlとして投与日に最も近い日に測定した体重に基づいて算出した。なお、体重測定当日の投与容量はその日の体重に基づいて算出した。

投与は5週齢から開始し、投与開始時の平均体重（体重範囲）は雄で151.9g（142～163g）、雌で136.2g（126～147g）であった。

## 8. 観察、測定および検査項目

### (1)一般状態観察

投与期間中および回復期間中、全例について1日1回以上の頻度で、視診および触診により行動、外観などを観察した。発現した症状についてはその種類を記録するとともに可能な限り持続時間を記録した。

### (2)体重測定

全例について、投与開始日（投与前）、投与2、5、7、10、14、21および28日（投与終了日）、回復性試験開始日、2、5、7、14日および剖検日に、電子天秤を用いて測定した。また、投与期間中および回復期間中の体重増加量〔投与28日体重－投与開始日体重、回復14日体重－回復性試験開始日体重〕および体重増加率〔（体重増加量／投与開始日体重あるいは回復性試験開始日体重）×100〕を算出した。

### (3)摂餌量測定

全例について、投与開始日（投与前）、投与2、5、7、10、14、21および28日、回復性試験開始日、2、5、7および14日に、電子天秤を用いて測定した。ケージ毎にセットし、翌日に残量を測定して1匹当たりの1日分の摂餌量を算出した。

## (4)尿検査

投与期間の最終週（投与 25～26 日）および回復期間の最終週（回復 11～12 日）に全例について、ラット用代謝ケージ（KN-646 B-1 型、夏目製作所）に収容して非絶食下で採尿を行った。約 3 時間の蓄尿の一部を用いて①～⑨の項目を検査し、21 時間蓄尿を用いて⑩～⑯の項目の検査を行った。また、採尿中の飲水量の測定を実施した。なお、投与期間最終週の検査で、4 mg/kg 群の雄 1 例（No.204）で約 3 時間の蓄尿が得られなかつたため、投与期間最終週の 4 mg/kg 群の①～⑨の検査は 6 例について実施した。

① pH	試験紙法（バイエル・三共）
②蛋白(Pro)	試験紙法（バイエル・三共）
③糖(Glu)	試験紙法（バイエル・三共）
④ケトン体(Ket)	試験紙法（バイエル・三共）
⑤ウロビリノーゲン(Uro)	試験紙法（バイエル・三共）
⑥ビリルビン(Bil)	試験紙法（バイエル・三共）
⑦潜血反応(Occult blood)	試験紙法（バイエル・三共）
⑧色調(Color)	肉眼観察
⑨沈渣(Sediment)	鏡検
⑩尿量(U-Vol)	容量測定
⑪比重(Grav)	屈折計法（アタゴ製ユリコン）
⑫ナトリウム(U-Na)	炎光法（コーニング 480 型炎光光度計）
⑬カリウム(U-K)	炎光法（コーニング 480 型炎光光度計）
⑭クロール(U-Cl)	電量滴定法 (平沼 CL-6M 型クロライドカウンター)
⑮カルシウム(U-Ca)	OCPC 法（日立 7150 形自動分析装置）
⑯無機リン(U-IP)	フィスケ・サバロー法 (日立 7150 形自動分析装置)
⑰採尿中の飲水量 (Water consumption)	代謝ケージ収容前後の給水瓶の重量測定による

## (5)血液学的検査

投与期間および回復期間終了の翌日に、生存例全例について約 16 時間絶食した後、エーテル麻酔下で大腿静脈より採血し、EDTA・2K で処理した血液を用いて、①～⑧、⑫および⑬の項目について検査を行った。さらに、⑨の項目は大腿静脈から採取した無処理血液を用いて、⑩および⑪の項目については腹部大動脈より採取した血液をクエン酸ナトリウムで処理した後、3000 rpm で 10 分間遠心分離して得られた血漿を用いて検査を行った。なお、投与 9 日に衰弱のため屠殺した 100 mg/kg 群の雄 1 例 (No.404) については屠殺時に採血を行った。

①赤血球数(RBC)	電気抵抗法 (コールター原理) (コールターカウンター T660 型)
②ヘマトクリット値(Ht)	RBC, MCV 値より算出 (コールターカウンター T660 型)
③血色素量(Hb)	シアンメトヘモグロビン法 (国際法) (コールターカウンター T660 型)
④平均赤血球容積(MCV)	電気抵抗法 (コールター原理) (コールターカウンター T660 型)
⑤平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)	RBC, Hb 値より算出 (コールターカウンター T660 型)
⑥平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)	Ht, Hb 値より算出 (コールターカウンター T660 型)
⑦網赤血球率(Ret)	Brecher 法
⑧血小板数(Plat)	電気抵抗法 (コールター原理) (コールターカウンター T660 型)
⑨凝固時間(CT)	流体粘度変化による空気圧測定法 (グライナー社製マイクロコアグロメーター)
⑩プロトロンビン時間(PT)	トロンボプラスチン法 (AMELUNG KC-10A バクスターKK)
⑪活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	エラジン酸法 (AMELUNG KC-10A バクスターKK)

⑫白血球数(WBC)

電気抵抗法 (コールター原理)

(コールターカウンター T660 型)

⑬白血球型別百分率

メイ・ギムザ染色標本鏡検

(Hemogram of WBC)

## (6)血液化学的検査

投与期間および回復期間終了の翌日に全例について、血液学的検査のための採血後、腹部大動脈より採取した血液を 3000 rpm で 10 分間遠心分離し、得られた血清を用いて以下の検査を行った。なお、投与 9 日に衰弱のため屠殺した 100 mg/kg 群の雄 1 例 (No.404) については屠殺時に採血を行った。

①G O T

IFCC 法 (日立 7150 形自動分析装置)

②G P T

IFCC 法 (日立 7150 形自動分析装置)

③アルカリフオスファターゼ(AI P)

ベッセイ・ローリー法

(日立 7150 形自動分析装置)

④乳酸脱水素酵素(LDH)

ロブレスキー・ラ・デュー法

(日立 7150 形自動分析装置)

⑤γ-G T P

包接 L-γ-グルタミル-p-ニトロアニリド

基質法 (日立 7150 形自動分析装置)

⑥血糖(Glu)

ヘキソキナーゼ法

(日立 7150 形自動分析装置)

⑦総コレステロール(T-Chol)

酵素法 (日立 7150 形自動分析装置)

⑧トリグリセリド(TG)

遊離グリセロール消去法

(日立 7150 形自動分析装置)

⑨総ビリルビン(T-Bil)

アゾビリルビン法

(日立 7150 形自動分析装置)

⑩尿素窒素(BUN)

ウレアーゼ・インドフェノール法

(日立 7150 形自動分析装置)

⑪クレアチニン(Crea)

ヤッフェ法

(日立 7150 形自動分析装置)

⑫ナトリウム(Na)

炎光法 (コーニング 480 型炎光光度計)

⑬カリウム(K)

炎光法 (コーニング 480 型炎光光度計)

⑭クロール(Cl)	電量滴定法 (平沼 CL-6M 型クロライドカウンター)
⑮カルシウム(Ca)	OCPC 法 (日立 7150 形自動分析装置)
⑯無機リン(IP)	フィスケ・サバロー法 (日立 7150 形自動分析装置)
⑰総蛋白(TP)	ビウレット法 (日立 7150 形自動分析装置)
⑱アルブミン(Alb)	BCG 法 (日立 7150 形自動分析装置)
⑲A/G 比(A/G)	TP, Alb 値より算出
⑳蛋白分画	セルロースアセテート膜電気泳動法

## (7)剖検および器官重量測定

生存例については投与期間および回復期間終了の翌日に、また、100 mg/kg 群で投与9日に衰弱のため屠殺した雄1例 (No.404) については屠殺時に、体外表を観察し、エーテル麻酔下で前述のように採血した後、腹部大動脈から放血致死させ、全身の器官および組織を肉眼的に観察した。投与25日に死亡した雄1例 (No.408) については死亡発見後、全身の器官および組織を肉眼的に観察した。いずれの例についても、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳（大脳・小脳）、下垂体、副腎、甲状腺、上皮小体、胸腺、腸間膜リンパ節、脾臓、舌、下頸リンパ節、顎下腺、舌下腺、耳下腺、乳腺、皮膚、胸骨および大腿骨（骨髓を含む）、脊髓（頸部）、骨格筋（外側広筋）、胸部大動脈、喉頭、気管、気管支、食道、胃（前胃・腺胃）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、精嚢（凝固腺を含む）、前立腺、卵巣、子宮、腔および坐骨神経を 10% 中性緩衝ホルマリン液で固定・保存した。また、精巣および精巣上体をブアン液で固定後、10% 中性緩衝ホルマリン液に保存し、眼球およびハーダー腺をデビッドソン液で固定・保存した。

脳、下垂体、胸腺、甲状腺（左・右、上皮小体含む）、肺、心臓、肝臓、腎臓（左・右）、脾臓、副腎（左・右）、精巣（左・右）および卵巣（左・右）については固定前に電子天秤を用いて重量を測定した。また、器官体重重量比 [（器官重量／動物体重）×100] を算出した。

## (8)病理組織学的検査

全例の摘出器官・組織についてパラフィン包埋後薄切り、ヘマトキシリントン染色標本を、さらに代表例の甲状腺および腎臓について PAS 染色標本を作製し、病理組織学的検査を行った。

## 9. 統計処理

体重、体重増加量および体重増加率、摂餌量、尿検査の定量的項目、血液学的検査および血液化学的検査の各項目、器官重量および器官体重重量比については、次の流れで検定を行った。すなわち、Bartlett の検定法により分散を検定し、その結果、等分散 ( $p > 0.05$ ) を示した項目については一元配置分散分析法により解析し、有意な場合 ( $p \leq 0.10$ ) 、Dunnett の検定法（各試料の大きさが違う場合は有効反復数を用いた）により対照群と EBH 投与群との比較を行った。一方、不等分散 ( $p \leq 0.05$ ) を示した項目、尿検査の定性的項目ならびに病理組織学的検査結果のうち 2 段階以上の陽性グレードがみられた所見については Kruskal-Wallis 法により解析し、有意な場合 ( $p \leq 0.10$ ) 、Mann-Whitney の U-検定法により対照群と EBH 投与群との比較を行った。

病理組織学的検査結果のうち 1 段階の陽性グレードがみられた所見については多試料  $\chi^2$ -検定を行い、その結果、有意な場合 ( $p \leq 0.10$ ) は 2 試料  $\chi^2$ -検定で対照群と各 EBH 投与群との比較を行った。ただし、2 試料  $\chi^2$ -検定あるいは多試料  $\chi^2$ -検定に不適合の場合は Fisher の直接確率検定法を用いた。

なお、対照群との検定については、危険率 5 %以下を統計学的に有意とした。

## 成 績

### 1. 一般状態

一般状態の成績を Table 2、3、INDIVIDUAL DATA 1-1-1～1-2-2 に示した。

#### (1)投与期間

雄の 100 mg/kg 群で 1 例に投与 25 日の投与前に死亡がみられ、さらに 1 例が投与 9 日に衰弱したため屠殺した。死亡例では死亡前日までの一般状態に異常は認められなかった。屠殺例では投与 9 日に腹腔内腫瘍、自発運動の減少、呼吸不整、下痢および肛門周囲の被毛汚染が認められた。

生存例では、雌雄の 100 mg/kg 群で各 1 例に流涎が認められ、雄の 1 例では投与 19 日に、雌の 1 例では投与 14、18 および 19 日に認められた。他に、雄の 100 mg/kg 群では 1 例で投与 25 日の尿検査時に後肢の爪の剥離ならびに剥離箇所からの出血が認められ、雌の 20 mg/kg 群の 1 例で背部に痂皮が認められた。

#### (2)回復期間

雄の 100 mg/kg 群の 1 例に上切歯の破折が認められた。

その他に異常は認められなかった。

### 2. 体重推移

体重推移を Figure 1、2、Table 4、5、INDIVIDUAL DATA 2-1-1～2-4-2 に示した。

#### (1)投与期間

雄では 100 mg/kg 群で投与 21 日の体重に低値が認められ、同群では投与期間中の体重増加量および体重増加率の低値も認められた。

雌では 100 mg/kg 群で体重増加量および体重増加率の低値が認められた。

#### (2)回復期間

雌雄の 100 mg/kg 群に対照群と比較して有意差は認められなかった。

### 3. 摂餌量

摂餌量の変化を Figure 3、4、Table 6、7、INDIVIDUAL DATA 3-1-1～3-4-2 に示した。

#### (1)投与期間

雌雄のいずれの EBH 投与群にも対照群と比較して有意差は認められなかった。

#### (2)回復期間

雌雄の 100 mg/kg 群に対照群と比較して有意差は認められなかった。

### 4. 尿検査

尿検査の成績を Table 8～11、INDIVIDUAL DATA 4-1-1～4-4-4 に示した。

#### (1)投与期間最終週検査

雄では、対照群と比較して 4 および 100 mg/kg 群で蛋白の陽性 (+) 例の増加、4 mg/kg 群でケトン体の陽性例の増加ならびに尿中カリウムおよびクロール排泄量の低値、100 mg/kg 群で採尿中の飲水量の低値が認められた。また、対照群および 100 mg/kg 群で各 1 例に潜血の強陽性 (+++) が認められた。

雌では対照群と比較して有意差は認められなかつたものの、100 mg/kg 群で 5/14 例に蛋白陽性がみられ、増加傾向がみられた。その他の項目には対照群と比較して有意差は認められなかつた。

#### (2)回復期間最終週検査

雄の 100 mg/kg 群では、対照群と比較して尿中無機リン排泄量の高値が認められた。

雌の 100 mg/kg 群では対照群と比較して有意差は認められなかつた。

### 5. 血液学的検査

血液学的検査の成績を Table 12～15、INDIVIDUAL DATA 5-1-1～5-4-4 に示した。

#### (1)投与期間終了時検査

雄では、対照群と比較して 100 mg/kg 群で白血球数の高値が認められた。

雌ではいずれの EBH 投与群にも対照群と比較して有意差は認められなかつた。

## (2)回復期間終了時検査

雄の 100 mg/kg 群では、対照群と比較して網赤血球率の高値が認められた。

雌の 100 mg/kg 群では、対照群と比較して血色素量の高値が認められた。

## 6. 血液化学的検査

血液化学的検査の成績を Table 16~19、INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-4-4 に示した。

## (1)投与期間終了時検査

雄では、対照群と比較して 20 および 100 mg/kg 群でアルブミン分画の高値および  $\alpha_1$ -グロブリン分画の低値、100 mg/kg 群で A/G 比の高値が認められた。

雌では、対照群と比較して 100 mg/kg 群で A/G 比の高値、アルブミン分画の高値および血糖の低値が認められた。また、同群では  $\alpha_1$ -グロブリン分画の低値傾向が認められた。

## (2)回復期間終了時検査

雄の 100 mg/kg 群では、対照群と比較して血中クロールの低値が認められた。

雌の 100 mg/kg 群では、対照群と比較して総蛋白の低値、アルブミンの低値、 $\beta$ -グロブリン分画の高値および血中カルシウムの低値が認められた。

## 7. 器官重量

器官重量および器官体重重量比の成績を Table 20~23、INDIVIDUAL DATA 7-1-1~7-4-6 に示した。

## (1)投与期間終了時解剖例

雄では、対照群と比較して 20 mg/kg 以上の群で脳の体重重量比の高値、100 mg/kg 群で剖検時体重の低値、心臓の重量の低値、肺の重量の低値、腎臓の体重重量比の高値、右の精巣の重量の低値が認められた。

雌では、4 mg/kg 群で肝臓の重量および体重重量比の低値、100 mg/kg 群で剖検時体重の低値傾向、胸腺の体重重量比の高値、腎臓の体重重量比の高値が認められた。

## (2)回復期間終了時解剖例

雄では、対照群と比較して 100 mg/kg 群で肝臓の体重重量比の高値、心臓の重量および体重重量比の高値が認められた。

雌では、対照群と比較して 100 mg/kg 群で肝臓の体重重量比の高値が認められた。

## 8. 剖検

剖検の成績を Table 24、25、INDIVIDUAL DATA 8-1-1~8-2-2、Photo. M-1 に示した。

### (1)死亡・屠殺例

雄の 100 mg/kg 群の 1 例でみられた死亡例の剖検で異常は認められなかった。

同群で屠殺した 1 例では盲腸に粘膜灰白色化、内腔拡張および盲腸と腹腔内脂肪織との癒着が認められ、一般状態観察でみられた腹腔内腫瘍は、腹腔内脂肪織と癒着し、内腔拡張した盲腸であった。

### (2)投与期間終了時解剖例

雄では、100 mg/kg 群で腎臓の褪色が 3 例に認められた。

雌では、20 mg/kg 群で大脳右半球の一部欠損（病理組織学的検査で片側性の大脳皮質の先天性欠損）および甲状腺の片側性の無形成が各 1 例のみに認められた。また、20 mg/kg 群で外表所見として背部皮膚の痴皮が 1 例のみに認められた。

### (3)回復期間終了時解剖例

雌雄ともにいずれの例にも異常は認められなかった。

## 9. 病理組織学的検査

病理組織学的検査の成績を Table 26、27、INDIVIDUAL DATA 9-1-1~9-4-2、10-1-1~10-2-2、Photo. H-1~H-6 に示した。

### (1)死亡・屠殺例

雄の 100 mg/kg 群の 1 例でみられた死亡例では、腎臓に近位尿細管上皮の軽度の硝子滴が認められた。同群で屠殺した雄 1 例では盲腸に中等度の壞死および炎症、結腸に中等度のびらんおよび粘膜の再生、肺に泡沫細胞の軽度の集簇、脾臓に白脾臓の軽度の萎縮、胸腺の軽度の萎縮、甲状腺にコロイドの軽度の減少、顎下腺に分泌顆粒の軽度の減少、精巣上体管腔内に軽度の細胞残屑が認められた。

## (2)投与期間終了時解剖例

腎臓：雄では、近位尿細管上皮の軽度の硝子滴が 4 mg/kg 群の 5 例、20 mg/kg 群の 7 例全例、中等度の硝子滴が 100 mg/kg 群の生存例 6 例全例に、近位尿細管上皮の軽度の好酸性小体が 20 mg/kg 群の 2 例、100 mg/kg 群の 3 例に、中等度の好酸性小体が 20 mg/kg 群および 100 mg/kg 群の各 1 例に、尿細管上皮の再生が 4 mg/kg 群の 2 例、20 mg/kg 群および 100 mg/kg 群の各 4 例に、軽度の硝子円柱が 100 mg/kg 群の 1 例に認められた。雌では、尿細管上皮の再生が 4 mg/kg 群の 1 例に認められた。

甲状腺：雄では、ろ胞細胞の軽度の肥大およびコロイドの軽度の減少が 4 および 20 mg/kg 群の各 1 例、100 mg/kg 群の生存例 6 例全例、ろ胞の軽度の不整形化が 4 mg/kg 群および 100 mg/kg 群の各 1 例に認められた。雌では、ろ胞細胞の軽度の肥大およびコロイドの軽度の減少が 100 mg/kg 群の 1 例に認められた。その他の所見は、発生例数が少なく、対照群と EBH 投与群間で有意差は認められなかった。

## (3)回復期間終了時解剖例

腎臓：雄では、近位尿細管上皮の軽度の硝子滴が 100 mg/kg 群で雄 4 例に、近位尿細管上皮の軽度の好酸性小体が 100 mg/kg 群で雄 2 例に認められた。雌では投与に関連する所見は認められなかった。

その他の所見は、発生例数が少なく、対照群と EBH 投与群間で有意差は認められなかった。

## 考 察

EBH の 4、20 および 100 mg/kg/day を Crj:CD(SD)系雌雄ラットに 28 日間経口反復投与し、その毒性および投与終了後 14 日間の回復性について検討した。

100 mg/kg 群の雄 1 例で投与 25 日の投与前に死亡がみられ、また、同群の雄 1 例を投与 9 日に衰弱のため屠殺した。死亡例については、100、300 および 1000 mg/kg/day を 14 日間反復投与した用量設定試験の 1000 mg/kg 群で死亡がみられてことから、EBH 投与との関連が考えられた。しかし、死亡前日までの一般状態に異常はみられず、体重および摂餌量推移にも異常は認められなかつたことと、剖検で異常は認められず、病理組織学的検査では投与期間終了時剖検例と同様、腎臓に近位尿細管上皮の軽度の硝子滴が認められたのみであることから、死亡の原因は明らかではなかつた。屠殺例では剖検および病理組織学的検査で盲腸と腹腔内脂肪織との癒着、盲腸の内腔拡張、粘膜灰白色化、壊死および炎症がみられたことから、このことが原因で衰弱を生じたものと考えられた。しかし、同群の他の例ならびに 100、300、1000 mg/kg/day を 14 日間投与した用量設定試験でも盲腸への影響は認められておらず、本屠殺例の衰弱の原因と考えられる盲腸の器質的変化の発現と EBH 投与との関連はないと考えられた。

生存例の一般状態では、100 mg/kg 群の雌雄各 1 例で流涎が認められたが、28 日間の投与期間のうち雄で 1 回、雌で 3 回みられたのみであり、EBH は不快臭を有することから、投与時の刺激による一過性のものと考えられた。

体重推移では、雌雄の 100 mg/kg 群で投与期間中の体重増加量および増加率の低値が認められ、EBH 投与による影響と考えられた。回復期間では 100 mg/kg 群で体重に有意差は認められず、可逆性の変化と考えられた。

尿検査では、雄の 100 mg/kg 群で投与期間終了週に蛋白陽性例の増加および採尿中の飲水量の低値が、雌の 100 mg/kg 群でも蛋白陽性例の増加傾向が認められた。血液化学的検査では投与期間終了時に雄の 20 および雌雄の 100 mg/kg 群でアルブミン分画、A/G 比の高値ならびに  $\alpha_1$ -グロブリン分画の低値あるいは低値傾向が認められた。これらの群では総蛋白および BCG 法によるアルブミン量に変化は認められないことから、アルブミン分画の高値は  $\alpha_1$ -グロブリン分画の低値による相対的

増加と考えられ、EBH 投与により、 $\alpha_1$ -グロブリン量の低値をもたらしたと考えられた。なお、これら尿中および血中蛋白の変化に対する影響は回復期間終了時には認められず、可逆的な変化と考えられた。

腎臓では投与期間終了時に雌雄の 100 mg/kg 群で体重重量比の高値が認められ、雄では、剖検で 100 mg/kg 群に腎臓の褪色、病理組織学的検査で 20 および 100 mg/kg 群に近位尿細管上皮の硝子滴の発現例数の増加が認められ、有意差はないものの、4 mg/kg 群でも近位尿細管上皮の硝子滴が認められた。さらに、20 および 100 mg/kg 群では近位尿細管上皮の好酸性小体および尿細管上皮の再生などが認められた。炭化水素化合物をラットに経口投与した場合、特に雄では腎臓の近位尿細管に硝子滴として沈着し、硝子滴の沈着の程度が強い場合には尿細管上皮の障害および再生を引き起こすことがあり<sup>1)</sup>、また、好酸性小体については硝子滴と同一物質との報告もみられている<sup>2)</sup>。雄の 100 mg/kg 群では腎臓の体重重量比の増加、褪色、尿細管上皮の硝子滴に加えて尿細管上皮の再生が認められており、本試験の雄の 4 mg/kg 以上の群で認められた近位尿細管上皮の硝子滴ならびに 20 mg/kg 以上の群で認められた好酸性小体は EBH 投与による影響と推察された。回復期間終了時には雄の 100 mg/kg 群で近位尿細管上皮の硝子滴が認められたが、器官重量および剖検で腎臓に異常は認められず、回復傾向が窺われた。

病理組織学的検査では腎臓の他に、投与期間終了時に雄の 4 mg/kg 以上の群で甲状腺に濩胞細胞の肥大、コロイドの減少あるいは濩胞の不整形化、雌の 100 mg/kg 群でも濩胞細胞の肥大およびコロイドの減少が認められ、EBH 投与による影響と考えられた。この甲状腺の重量増加を伴わない変化は、下垂体などの上位の内分泌系への影響を介した甲状腺機能の低下によると報告されている<sup>3)</sup>。しかし、本試験では下垂体の重量および病理組織学的検査において異常は認められず、血中の TSH あるいは  $T_3$ 、 $T_4$  濃度の測定を行っていないため、甲状腺でみられた病理組織学的変化的機序は明らかではなかった。回復期間終了時には甲状腺に病理組織学的に異常はみられず、回復性がみられた。

以上の他に、尿検査では投与期間終了週に雄の 4 mg/kg 群でも蛋白陽性例およびケトン体陽性例の増加、尿中カリウムおよびクロール排泄量の低値がみられたが、20 mg/kg 群ではこれらの変化は認められないことから、EBH 投与との関連はないも

のと考えられた。回復期間終了週には、雄の 100 mg/kg 群で尿中無機リン排泄量の高値ならびに血中クロールの低値、雌の 100 mg/kg 群で血中カルシウムの低値がみられたが、血中および尿中電解質に変化は認められないことから、EBH 投与と関連のない変化と考えられた。血液化学的検査では、その他に雌の 100 mg/kg 群で投与期間終了時に血糖の低値、回復期間終了時に血中の総蛋白およびアルブミンの低値ならびに  $\beta$ -グロブリン分画の高値が認められたが、肝臓および脾臓の病理組織学的検査で異常は認められず、EBH 投与との関連は明らかではなかった。

血液学的検査では、投与期間終了時に白血球数の高値が雄の 100 mg/kg 群で、回復期間終了時に網赤血球率の高値が雄の 100 mg/kg 群で、血色素量の高値が雌の 100 mg/kg 群で認められたが、脾臓および骨髓などに病理組織学的検査で異常は認められず、EBH 投与との関連は明らかではなかった。

肝臓では、剖検および病理組織学的検査で EBH 投与によると考えられる変化は認められなかつた。器官重量では雌の 4 mg/kg 群で重量および体重重量比の低値が認められたが、20 および 100 mg/kg 群では認められないことから、偶発的なものと考えられた。また、回復期間終了時には雌雄の 100 mg/kg 群で体重重量比の高値が認められたが、病理組織学的検査で特記すべき変化は認められず、EBH 投与との関連はないものと考えられた。

器官重量では、上述の腎臓および肝臓の変化の他に、雄の 100 mg/kg 群で投与期間終了時に胸腺の体重重量比の高値が認められたが、同群の体重低値傾向による変化と考えられた。また、雄の 100 mg/kg 群で回復期間終了時に心臓の重量および体重重量比の高値が認められたが、病理組織学的变化はみられないことから、EBH 投与との関連は明らかではなかつた。その他の器官重量の変化はいずれも体重の低値に伴う変化あるいは低用量のみの変化であった。

以上より、投与期間終了時に雄の 4 mg/kg 以上の群で腎臓の尿細管上皮の硝子滴、甲状腺にろ胞細胞の肥大、ろ胞の不整形化およびコロイドの減少が認められ、雌の 100 mg/kg 群で尿蛋白陽性例の増加傾向、 $\alpha_1$ -グロブリンの低値傾向ならびに腎臓の体重重量比の高値、甲状腺にろ胞細胞の肥大およびコロイドの減少が認められたことから、本試験における EBH 投与による無影響量は、雄で 4 mg/kg/day 未満、雌で 20 mg/kg/day であると考えられた。

参考文献

- 1 ) Greaves, P., Histopathology of Preclinical Toxicity Studies: Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation., p.532-538, Elsevier Science Publishers B. V., Amsterdam, Netherlands, 1990.
- 2 ) Uwagawa, S. et al., Comparison of hyaline droplets in rats with chronic progressive nephropathy and chemical-induced  $\alpha$  2u-globulin nephropathy. J Toxicol Pathol 5 : 195-203, 1992.
- 3 ) 長瀬すみ、田中寿子、実験動物の臨床生化学データー病理組織像との関連ー、  
ソフトサイエンス社, p. 339, 1976.

## Figures

- Figure 1. Body weight changes in male rats dosed orally with EBH for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9641)
- Figure 2. Body weight changes in female rats dosed orally with EBH for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9641)
- Figure 3. Food consumption in male rats dosed orally with EBH for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9641)
- Figure 4. Food consumption in female rats dosed orally with EBH for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9641)

## Tables

- Table 1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH and 14-day recovery test in rats (SR-9641)
- Table 2. General appearance in rats of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)
- Table 3. General appearance in rats of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)
- Table 4. Body weight changes in male rats dosed orally with EBH for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9641)
- Table 5. Body weight changes in female rats dosed orally with EBH for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9641)
- Table 6. Food consumption in male rats dosed orally with EBH for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9641)
- Table 7. Food consumption in female rats dosed orally with EBH for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9641)
- Table 8. Urinary findings in male rats in the final week of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)
- Table 9. Urinary findings in female rats in the final week of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)
- Table 10. Urinary findings in male rats in the final week of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)
- Table 11. Urinary findings in female rats in the final week of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)

- Table 12. Hematological findings in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)
- Table 13. Hematological findings in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)
- Table 14. Hematological findings in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)
- Table 15. Hematological findings in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)
- Table 16. Biochemical findings in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)
- Table 17. Biochemical findings in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)
- Table 18. Biochemical findings in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)
- Table 19. Biochemical findings in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)
- Table 20. Absolute and relative organ weights in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)
- Table 21. Absolute and relative organ weights in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)
- Table 22. Absolute and relative organ weights in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)
- Table 23. Absolute and relative organ weights in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)
- Table 24. Gross pathological findings in rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)
- Table 25. Gross pathological findings in rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)
- Table 26. Histopathological findings in rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)
- Table 27. Histopathological findings in rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)

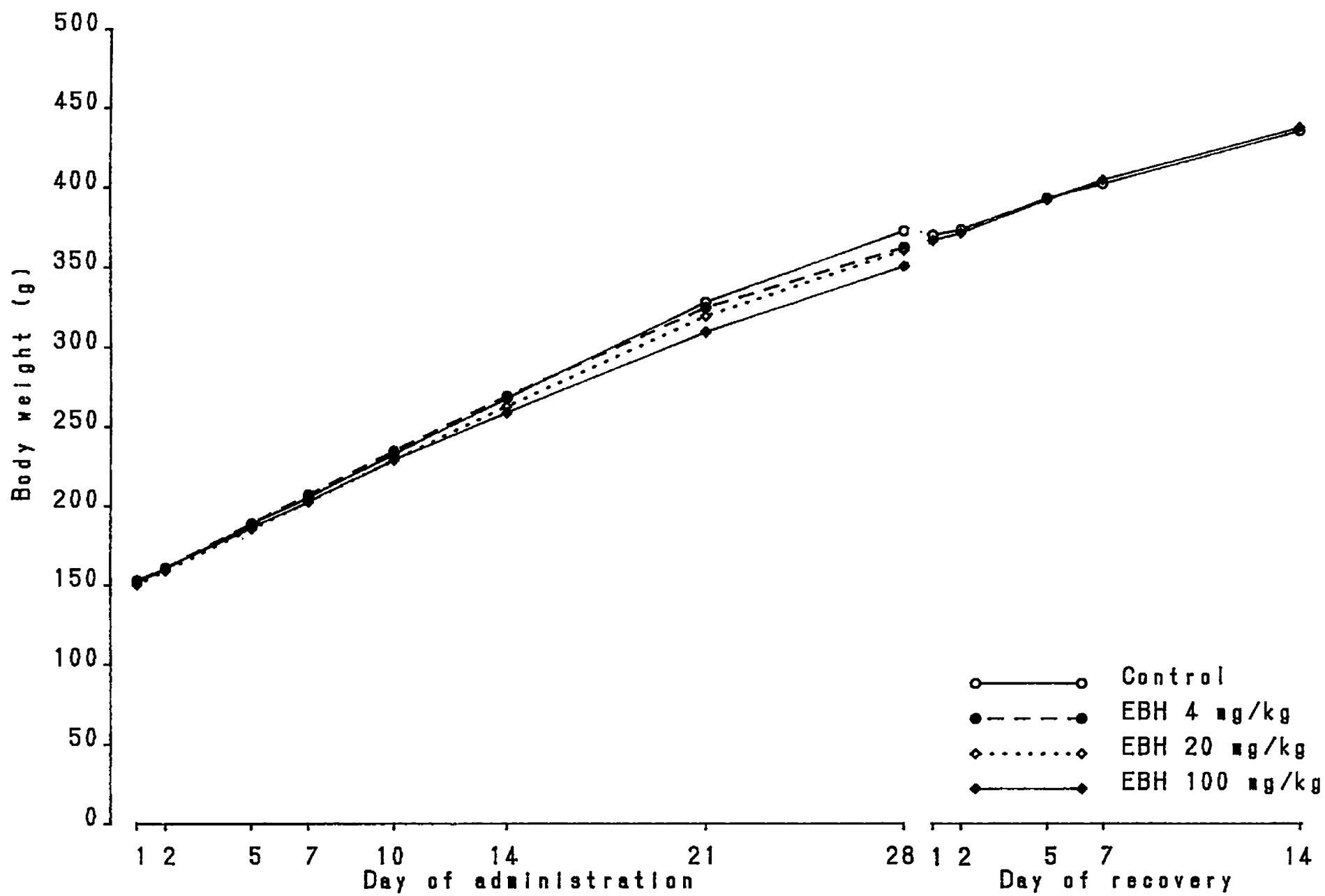


Figure 1. Body weight changes in male rats dosed orally with EBH for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9641)

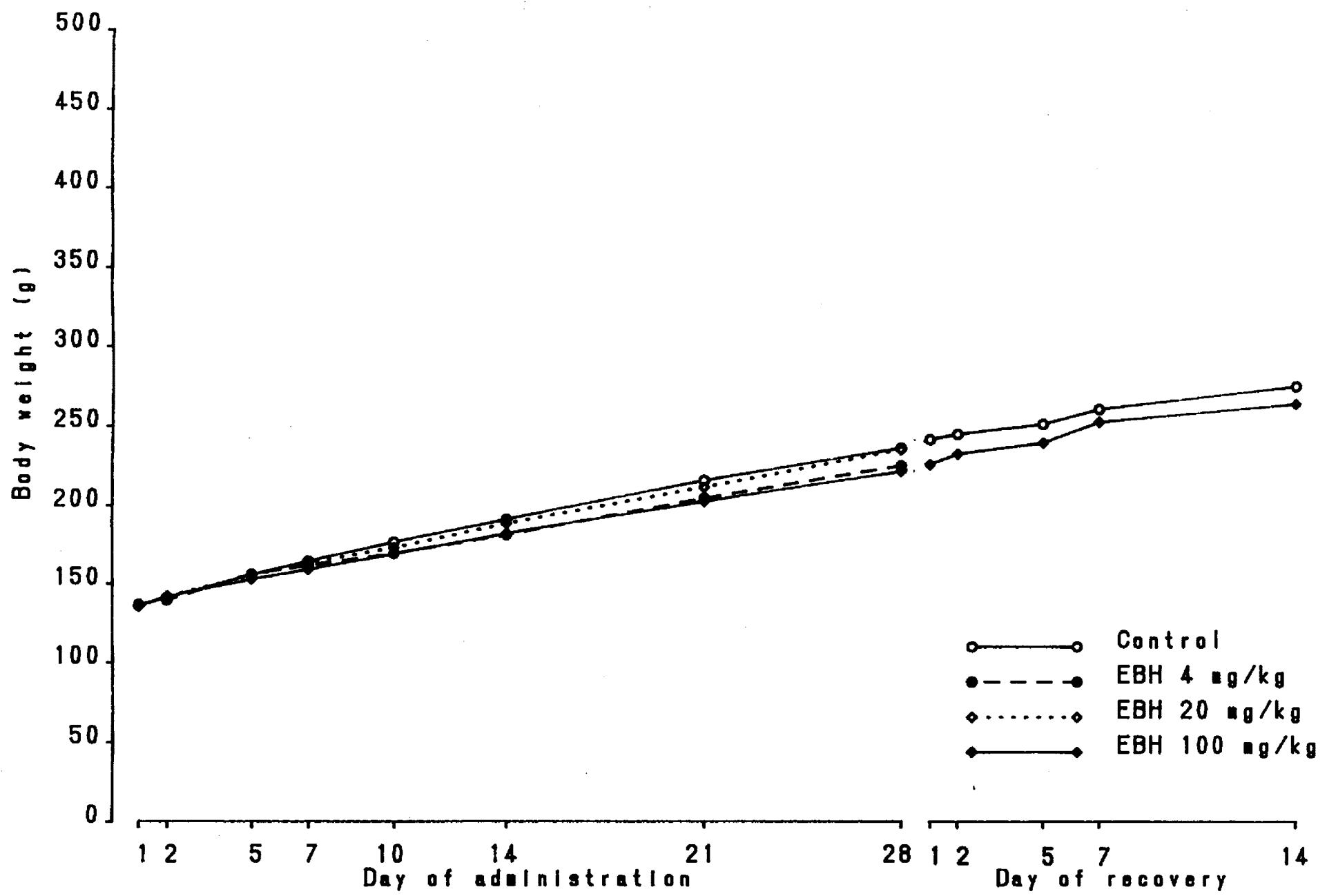


Figure 2. Body weight changes in female rats dosed orally with EBH for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-8641)

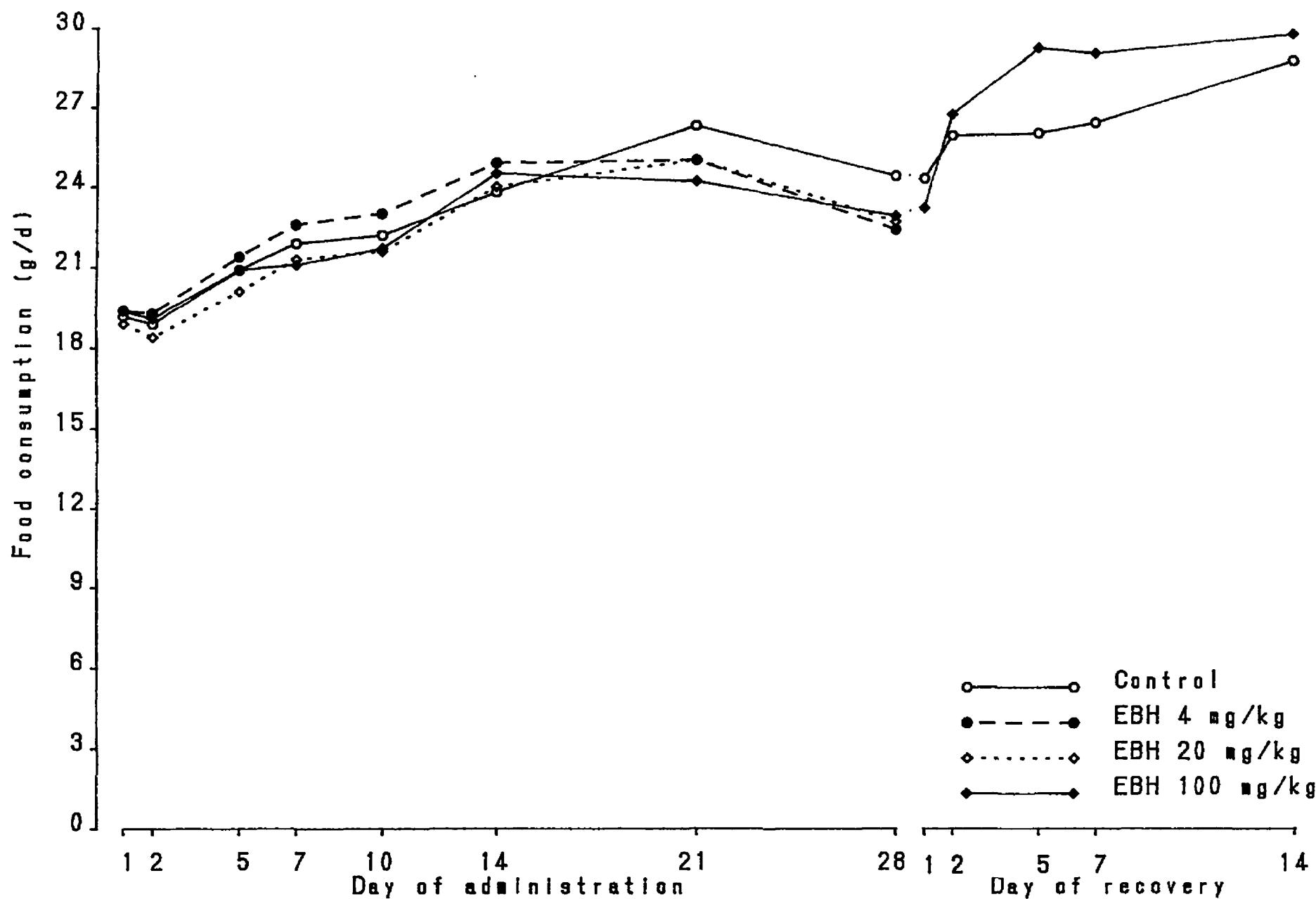


Figure 3. Food consumption in male rats dosed orally with EBH for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9641)

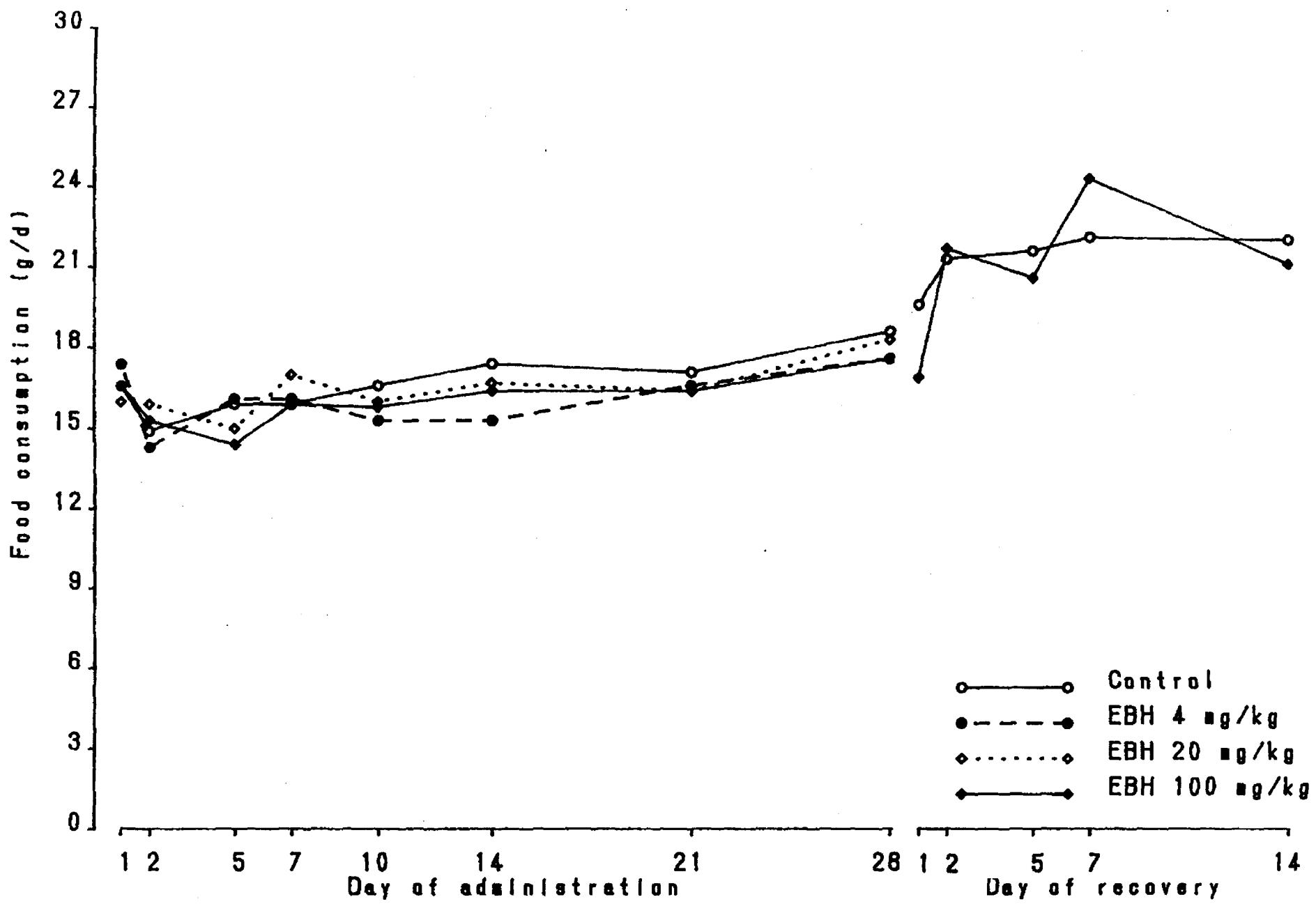


Figure 4. Food consumption in male rats dosed orally with EBH for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9641)

Table 1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH and 14-day recovery test in rats (SR-9641)

Group	Concentration of EBH (mg/mL)	Volume (mL/kg)	Total		Administration		a No. of animals	
			b		c			
			Male	Female	Male	Female	Male	Female
Control <sup>d</sup>	0	5	14	14	7	7	7	7
EBH 4 mg/kg <sup>e</sup>	0.8	5	7	7	7	7	0	0
EBH 20 mg/kg	4	5	7	7	7	7	0	0
EBH 100 mg/kg	20	5	14	14	7	7	7	7

a: Crj:CD(SD) rats were dosed orally for 28 days from the age of 5 weeks.

b: Killed at the end of the 28-day administration period.

c: Killed at the end of the 14-day recovery period.

d: Control = corn oil.

e: EBH (5-Ethylidene-2-norbornene) was dissolved in corn oil.

Table 2. General appearance in rats of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)

Item	Male				Female			
	EBH (mg/kg)				EBH (mg/kg)			
	Control	4	20	100	Control	4	20	100
Total no. of animals examined	14	7	7	14	14	7	7	14
No. of killed or dead animals	0 a	0	0	2 b	0	0	0	0
Intra-abdominal mass	-	-	-	1	-	-	-	-
Decrease in spontaneous locomotor activity	-	-	-	1	-	-	-	-
Blackish feces	-	-	-	1	-	-	-	-
Diarrhea	-	-	-	1	-	-	-	-
Soiled fur of perianal region	-	-	-	1	-	-	-	-
Irregular respiration	-	-	-	1	-	-	-	-
Killed for weakness	-	-	-	1	-	-	-	-
Dead	-	-	-	1	-	-	-	-
No. of surviving animals	14	7	7	12	14	7	7	14
Bleeding from a finger	0	0	0	1	0	0	0	0
Scab	0	0	0	0	0	0	1	0
Salivation	0	0	0	1	0	0	0	1

a: - = blank value.

b: Values are no. of animals with findings.

Table 3. General appearance in rats of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)

Item	Male		Female	
	Control	EBH 100 mg/kg	Control	EBH 100 mg/kg
No. of animals examined	7	6	7	7
Defect of incisor	0 <sup>a</sup>	1	0	0

a: Values are no. of animals with findings.

Table 4. Body weight changes in male rats dosed orally with EBH for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9641)

Group	No. of animals	Day of administration							Body weight gain		
		1	2	5	7	10	14	21	28	Day 1-28	
Control	14	151.7 6.1	160.6 6.6	188.4 9.0	205.4 11.3	232.9 13.9	267.9 15.4	328.2 19.6	372.4 23.4	220.714 20.600	145.531 12.763
EBH 4 mg/kg	7	153.1 3.8	161.1 4.6	189.3 5.6	207.3 6.4	234.9 8.3	269.0 9.9	324.7 16.7	362.0 21.2	208.857 19.710	136.360 12.193
EBH 20 mg/kg	7	150.4 4.7	159.3 4.8	185.7 7.3	202.9 8.0	229.3 9.8	262.7 13.5	319.6 18.0	360.6 25.0	210.143 23.604	139.723 15.348
EBH 100 mg/kg	14	152.2 4.1	160.8 4.8	186.6 5.3	202.9 6.0	229.3 7.3	258.8 11.7	309.6* 16.8	350.5 19.8	197.917* 19.114	129.794* 12.841

Group	No. of animals	Day of recovery					Body weight gain	
		1	2	5	7	14	Day 1-14	% a
Control	7	369.7 26.4	373.0 26.8	392.4 26.2	401.4 26.7	434.4 30.9	64.714 5.559	17.510 0.974
EBH 100 mg/kg	6	366.5 19.7	371.0 20.9	391.7 24.8	403.8 28.1	436.5 34.4	70.000 16.358	18.990 3.634

a: (Body weight gain / body weight on day 1) x 100.

b: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram.

c: Values in parentheses are no. of animals examined.

\*: Differs from control,  $p \leq 0.05$ .

Table 5. Body weight changes in female rats dosed orally with EBH for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9641)

Group	No. of animals	Day of administration							Body weight gain	
		1	2	5	7	10	14	21	28	Day 1-28
<sup>b</sup>										
Control	14	136.1 6.0	141.0 6.4	155.7 9.1	164.6 9.2	176.8 10.6	191.5 13.4	216.1 17.6	236.5 20.2	100.357 16.420
EBH 4 mg/kg	7	137.1 6.7	139.6 5.3	156.3 8.3	161.7 8.4	169.4 9.5	181.4 11.7	204.9 17.2	225.6 21.6	88.429 15.490
EBH 20 mg/kg	7	135.4 5.3	142.3 6.0	155.0 8.7	163.4 7.3	173.3 7.8	188.9 9.6	211.9 7.8	235.4 7.2	100.000 7.874
EBH 100 mg/kg	14	136.1 6.2	141.7 6.4	152.9 10.6	159.2 9.3	169.1 10.6	182.4 12.8	202.9 17.4	221.8 18.6	85.714* 13.361
										62.791** 7.959

Group	No. of animals	Day of recovery					Body weight gain	
		1	2	5	7	14	Day 1-14	% a
Control	7	241.7 31.0	245.0 33.3	251.4 33.9	260.7 37.9	275.0 43.1	33.286 13.696	13.447 4.342
EBH 100 mg/kg	7	226.3 19.0	232.9 17.8	239.9 20.2	252.7 18.8	264.1 19.0	37.857 5.305	16.857 2.935

a: (Body weight gain / body weight on day 1) x 100.

b: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram.

\*: Differs from control, p≤0.05.

\*\*: Differs from control, p≤0.01.

Table 6. Food consumption in male rats dosed orally with EBH for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9641)

Group	No. of animals	Day of administration							
		1	2	5	7	10	14	21	28
Control	14	19.2 1.3	18.9 1.4	20.9 1.7	21.9 2.0	22.2 2.0	23.8 2.2	26.3 2.5	24.4 2.7
EBH 4 mg/kg	7	19.4 1.1	19.3 1.5	21.4 1.0	22.6 1.7	23.0 2.8	24.9 2.7	25.0 2.6	22.4 2.4
EBH 20 mg/kg	7	18.9 1.2	18.4 1.7	20.1 1.2	21.3 2.2	21.6 2.0	24.0 2.1	25.0 1.3	22.7 1.9
EBH 100 mg/kg	14	19.4 0.9	19.1 1.6	20.9 2.3	21.1 1.7	21.7 1.2	24.5 2.9	24.2 2.1	22.9 2.1

Group	No. of animals	Day of recovery				
		1	2	5	7	14
Control	7	24.3 2.8	25.9 1.6	26.0 1.0	26.4 1.5	28.7 2.0
EBH 100 mg/kg	6	23.2 3.1	26.7 2.3	29.2 2.9	29.0 3.0	29.7 2.7

a: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram/day.

b: Values in parentheses are no. of animals examined.

Table 7. Food consumption in female rats dosed orally with EBH for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9641)

Group	No. of animals	Day of administration							
		1	2	5	7	10	14	21	
Control	14	16.6 1.9	14.9 1.6	15.9 2.3	15.9 2.5	16.6 2.0	17.4 2.1	17.1 3.6	18.6 2.6
EBH 4 mg/kg	7	17.4 1.9	14.3 1.1	16.1 2.1	16.1 1.7	15.3 2.0	15.3 2.1	16.6 2.7	17.6 2.5
EBH 20 mg/kg	7	16.0 1.4	15.9 0.9	15.0 2.7	17.0 1.2	16.0 1.4	16.7 1.6	16.4 2.5	18.3 1.7
EBH 100 mg/kg	14	16.6 2.2	15.3 1.8	14.4 3.1	15.9 1.4	15.8 2.2	16.4 1.7	16.4 3.2	17.6 2.3

Group	No. of animals	Day of recovery				
		1	2	5	7	14
Control	7	19.6 4.5	21.3 6.4	21.6 4.6	22.1 5.4	22.0 4.0
EBH 100 mg/kg	7	16.9 3.8	21.7 2.7	20.6 4.1	24.3 3.1	21.1 1.3

a: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram/day.

b: Values in parentheses are no. of animals examined.

Table 8. Urinary findings in male rats in the final week of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)

Group	No. of animals	pH						Pro		Glu		Ket		Uro		Bil		Occult blood		Color
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	±	+	-	-	±	0.1 EU/dl	-	-	-	+++	A		
Control	14	0 <sup>a</sup>	1	1	3	2	7	9	5	14	14	0	14	14	14	13	1	14		
EBH 4 mg/kg	6	0	2	0	0	0	4	[ 0	6 ]*	6	[ 2	4 ]*	6	6	6	6	0	6		
EBH 20 mg/kg	7	1	0	0	0	2	4	4	3	7	6	1	7	7	7	7	0	7		
EBH 100 mg/kg	12	0	3	2	3	2	2	[ 2	10 ]*	12	7	5	12	12	11	1	12			
Urinary sediments																				
Epithelial cell																				
Group	No. of animals	RBC	WBC	Squamous	Round	Small round	Others	Specific gravity												
		-	-	-	-	-	-	1.011-	1.021-	1.031-	1.041-	1.050			1.020	1.030	1.040	1.050		
Control	14	14	14	14	14	14	14	1	2	2	5	4								
EBH 4 mg/kg	7	6(6) <sup>b</sup>	6(6)	6(6)	6(6)	6(6)	6(6)	0	2	0	4	1								
EBH 20 mg/kg	7	7	7	7	7	7	7	0	0	2	2	3								
EBH 100 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	0	1	1	6	4								

(continued)

Table 8. (continued)

Group	No. of animals	U-Vol ml/21hr	U-Na mEq/21hr	U-K mEq/21hr	U-Cl mEq/21hr	U-Ca mg/21hr	U-IP mg/21hr	Water consumption g
Control	14	11.07 <sup>c</sup> 4.09	0.968 0.361	2.658 0.578	1.563 0.524	0.965 0.577	9.626 6.551	25.7 7.2
EBH 4 mg/kg	7	9.36 4.06	0.461 0.391	1.971* 0.291	0.850* 0.506	0.507 0.209	15.661 7.870	18.0 7.2
EBH 20 mg/kg	7	9.07 4.05	0.864 0.465	2.324 0.523	1.337 0.457	0.634 0.307	9.714 2.134	19.3 9.5
EBH 100 mg/kg	12	9.13 2.73	0.795 0.508	2.305 0.567	1.228 0.585	0.546 0.182	15.297 8.885	17.4* 9.0

Color: A = Pale yellow or yellow.

a: Values are no. of animals with findings.

b: Values in parentheses are no. of animals examined.

c: Values are means and S.D. thereunder.

\*: Differs from control,  $p \leq 0.05$ .

Table 9. Urinary findings in female rats in the final week of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)

Group	No. of animals	pH						Pro		Glu		Ket		Uro		Bil	Occult blood		Color
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	±	+	-	-	0.1 EU/dl	-	-	A		-	-	
Control	12	2 <sup>a</sup>	0	4	1	2	3	12	0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
EBH 4 mg/kg	5	0	0	2	1	0	2	5	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
EBH 20 mg/kg	6	0	2	0	1	2	1	6	0	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
EBH 100 mg/kg	14	2	5	3	1	2	1	9	5	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14

## Urinary sediments

Group	No. of animals	Epithelial cell						Specific gravity			
		RBC	WBC	Squamous	Round	Small round	Others	1.021-	1.031-	1.041-	1.050<
Control	14	12(12) <sup>b</sup>	12(12)	12(12)	12(12)	12(12)	12(12)	0	3	8	3
EBH 4 mg/kg	7	5(5)	5(5)	5(5)	5(5)	5(5)	5(5)	2	2	2	1
EBH 20 mg/kg	7	6(6)	6(6)	6(6)	6(6)	6(6)	6(6)	0	5	1	1
EBH 100 mg/kg	14	14	14	14	14	14	14	1	5	3	5

(continued)

Table 9. (continued)

Group	No. of animals	U-Vol mL/21hr	U-Na mEq/21hr	U-K mEq/21hr	U-Cl mEq/21hr	U-Ca mg/21hr	U-IP mg/21hr	Water consumption g
Control	14	8.06 <sup>c</sup> 2.60	0.891 0.320	1.966 0.449	1.299 0.335	1.076 0.508	7.990 4.308	18.4 3.9
EBH 4 mg/kg	7	9.00 3.59	0.714 0.308	1.559 0.354	0.957 0.355	1.123 0.792	8.156 4.350	15.1 2.4
EBH 20 mg/kg	7	11.21 4.14	0.946 0.185	2.006 0.239	1.323 0.195	1.343 1.549	6.793 3.054	22.7 8.3
EBH 100 mg/kg	14	8.50 3.90	0.713 0.363	1.716 0.662	1.036 0.442	0.841 0.617	8.944 4.567 *	17.4 6.9

Color: A = Pale yellow or yellow.

a: Values are no. of animals with findings.

b: Values in parentheses are no. of animals examined.

c: Values are means and S.D. thereunder.

Table 10. Urinary findings in male rats in the final week of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)

Group	No. of animals	pH				Pro	Glu	Ket	Uro 0.1 EU/dl	Bil	Occult blood	Color A
		6.5	7.5	8.0	8.5							
Control	7	0 <sup>a</sup>	1	2	4	7	7	7	7	7	7	7
EBH 100 mg/kg	6	1	1	0	4	6	6	6	6	6	6	6

Urinary sediments												
Epithelial cell												
Group	No. of animals	RBC	WBC	Squamous	Round	Small round	Others	Specific gravity				
		-	-	-	-	-	-	1.021- 1.030	1.031- 1.040	1.041- 1.050	1.050	
Control	7	7	7	6 1	7	7	7	2	1	0	4	
EBH 100 mg/kg	6	6	6	6 0	6	6	6	0	1	4	1	

(continued)

Table 10. (continued)

Group	No. of animals	U-Vol ml/21hr	U-Na mEq/21hr	U-K mEq/21hr	U-Cl mEq/21hr	U-Ca mg/21hr	U-IP mg/21hr	Water consumption g
b								
Control	7	15.14 8.58	1.174 0.422	3.176 0.793	1.694 0.626	0.699 0.485	8.581 3.989	29.7 13.7
EBH 100 mg/kg	6	15.08 4.14	1.512 0.203	3.428 0.448	1.923 0.188	0.603 0.252	14.233* 3.578	27.0 4.3

Color: A = Pale yellow or yellow.

a: Values are no. of animals with findings.

b: Values are means and S.D. thereunder.

\*: Differs from control,  $p \leq 0.05$ .

Table 11. Urinary findings in female rats in the final week of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)

Group	No. of animals	pH			Pro		Glu		Ket		Uro		Bil		Occult blood		Color	
		6.5	8.0	8.5	±	-	-	-	0.1 EU/dL	-	-	-	-	-	-	-	A	
Control	7	1 <sup>a</sup>	3	3	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	
EBH 100 mg/kg	7	0	3	4	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	

Urinary sediments

Epithelial cell

Group	No. of animals	RBC	WBC	Squamous	Round	Small round	Others	Specific gravity		
		-	-	-	-	-	-	1.021- 1.030	1.031- 1.040	1.041- 1.050
Control	7	7	7	7	7	7	7	0	4	3
EBH 100 mg/kg	7	7	7	7	7	7	7	1	3	3

(continued)

Table 11. (continued)

Group	No. of animals	U-Vol mL/21hr	U-Na mEq/21hr	U-K mEq/21hr	U-Cl mEq/21hr	U-Ca mg/21hr	U-IP mg/21hr	Water consumption g
Control	7	13.43 <sup>b</sup> 4.43	1.327 0.411	2.884 0.785	1.820 0.559	2.431 1.669	10.397 6.504	24.0 5.8
EBH 100 mg/kg	7	15.29 9.50	1.249 0.251	2.556 0.608	1.516 0.354	1.949 1.207	9.741 5.665	18.7 6.1

Color: A = Pale yellow or yellow.

a: Values are no. of animals with findings.

b: Values are means and S.D. thereunder.

c: Values in parentheses are no. of animals examined.

Table 12. Hematological findings in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)

Group	No. of animals	RBC 10 <sup>6</sup> /μl	Ht. %	Hb. g/dl	MCV fl	MCH pg	MCHC %	WBC 10 <sup>3</sup> /μl	Plat 10 <sup>3</sup> /μl
Control	7	7.737 0.267	46.61 0.85	15.51 0.31	60.29 2.20	20.06 0.78	33.30 0.62	10.46 3.09	1060.3 121.2
EBH 4 mg/kg	7	8.010 0.147	47.46 0.75	15.83 0.24	59.26 1.56	19.77 0.37	33.36 0.46	10.77 1.24	1008.1 134.9
EBH 20 mg/kg	7	7.916 0.287	47.30 1.28	15.67 0.33	59.80 1.28	19.81 0.59	33.13 0.43	12.96 2.02	1079.6 94.8
EBH 100 mg/kg	6	7.925 0.174	47.22 1.56	15.70 0.33	59.57 2.04	19.82 0.66	33.25 0.55	14.93** 2.57	1193.7 99.2

Group	No. of animals	Hemogram of WBC										
		Neutro.		Eos.		Bas.		Mono.		Lymph.		
		Ret. %	CT sec.	PT sec.	APTT sec.	Stab. %	Seg. %	Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %	Others %
Control	7	16.0 2.7	186.1 43.7	12.46 1.15	24.01 2.59	0.4 0.5	10.9 3.3	0.7 0.5	0.0 0.0	0.0 0.0	88.0 3.5	0.0 0.0
EBH 4 mg/kg	7	14.7 3.3	212.7 43.1	13.66 1.13	27.37 3.18	1.3 1.1	13.3 4.1	0.9 1.2	0.0 0.0	0.0 0.0	84.6 5.3	0.0 0.0
EBH 20 mg/kg	7	16.4 4.6	244.7 72.1	13.29 1.14	26.90 2.59	1.0 0.6	10.0 4.0	0.9 0.7	0.0 0.0	0.0 0.0	88.1 4.6	0.0 0.0
EBH 100 mg/kg	6	16.2 2.6	200.7 47.9	12.97 1.22	26.23 1.89	0.7 0.5	13.8 8.2	0.2 0.4	0.0 0.0	0.0 0.0	85.3 8.4	0.0 0.0

a: Values are means and S.D. thereunder. \*\*: Differs from control, p&lt;0.01.

Table 13. Hematological findings in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)

Group	No. of animals	RBC 10 <sup>6</sup> /µl	Ht. %	Hb. g/dl	MCV fl	MCH pg	MCHC %	WBC 10 <sup>3</sup> /µl	Plat 10 <sup>3</sup> /µl
Control	7	7.770 0.425	46.19 1.49	15.63 0.50	59.51 1.79	20.16 0.73	33.81 0.52	8.23 2.17	1116.6 147.8
EBH 4 mg/kg	7	7.877 0.253	46.27 1.76	15.61 0.52	58.74 1.30	19.84 0.47	33.73 0.70	7.66 1.18	1124.4 126.1
EBH 20 mg/kg	7	7.883 0.187	46.86 2.08	15.81 0.54	59.44 2.35	20.07 0.72	33.76 0.67	8.03 2.07	1057.0 74.9
EBH 100 mg/kg	7	7.749 0.321	45.29 1.79	15.33 0.42	58.50 1.25	19.80 0.37	33.86 0.67	9.84 3.01	1165.4 145.6

Group	No. of animals	Ret. %	CT sec.	PT sec.	APTT sec.	Hemogram of WBC					
						Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymp. %
Control	7	12.1 3.8	190.1 67.1	11.63 0.26	20.73 2.39	0.9 0.7	10.4 3.2	0.6 0.5	0.0 0.0	0.0 0.0	88.1 3.1
EBH 4 mg/kg	7	13.1 3.4	235.7 69.7	11.83 0.43	20.96 4.59	0.6 0.5	12.0 3.4	0.4 0.5	0.0 0.0	0.0 0.0	87.0 3.8
EBH 20 mg/kg	7	14.6 2.6	227.6 52.0	11.49 0.42	18.76 3.03	0.4 0.5	10.4 5.0	0.1 0.4	0.0 0.0	0.0 0.0	89.0 4.7
EBH 100 mg/kg	7	13.3 3.4	237.9 81.0	12.07 0.43	23.91 3.70	0.9 0.7	11.9 5.2	0.4 0.5	0.0 0.0	0.0 0.0	86.9 5.1

a: Values are means and S.D. thereunder.

Table 14. Hematological findings in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)

Group	No. of animals	RBC 10 <sup>6</sup> /µl	Ht. %	Hb. g/dl	MCV fl	MCH pg	MCHC %	WBC 10 <sup>3</sup> /µl	Plat 10 <sup>3</sup> /µl
Control	7	8.767 <sup>a</sup> 0.238	51.67 1.52	15.94 0.57	58.94 2.38	18.19 0.92	30.87 0.63	12.50 2.50	1142.0 115.9
EBH 100 mg/kg	6	8.730 0.383	50.92 2.06	15.97 0.54	58.37 1.09	18.32 0.39	31.38 0.47	12.77 1.76	1153.2 61.2

Group	No. of animals	Ret. %	CT sec.	PT sec.	APTT sec.	Hemogram of WBC						
						Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymp. %	Others %
Control	7	11.3 2.0	232.3 75.7	13.21 0.84	25.01 3.42	0.6 0.5	10.0 4.2	0.4 0.5	0.0 0.0	0.0 0.0	89.0 4.1	0.0 0.0
EBH 100 mg/kg	6	17.7** 3.7	258.2 84.1	12.98 0.86	26.07 3.28	0.8 0.8	9.0 3.4	0.8 0.8	0.0 0.0	0.0 0.0	89.3 4.3	0.0 0.0

a: Values are means and S.D. thereunder.

\*\*: Differs from control, p<0.01.

Table 15. Hematological findings in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)

Group	No. of animals	RBC 10 <sup>6</sup> /μl	Ht. %	Hb. g/dl	MCV fl	MCH pg	MCHC %	WBC 10 <sup>3</sup> /μl	Plat 10 <sup>3</sup> /μl
Control	7	8.374 0.150	49.17 1.46	15.49 0.33	58.69 1.57	18.50 0.38	31.51 0.34	9.99 4.67	1117.4 85.7
EBH 100 mg/kg	7	8.460 0.172	50.66 1.14	16.01** 0.32	59.91 1.04	18.91 0.43	31.60 0.37	9.36 1.84	1064.7 361.7

Group	No. of animals	Hemogram of WBC									
		Ret. %	CT sec.	PT sec.	APTT sec.	Neutro. %	Seg. %	Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymp. %
Control	7	12.0 3.2	267.9 95.4	12.00 1.16	24.49 3.16	1.0 0.8	11.3 4.5	0.9 0.4	0.0 0.0	0.0 0.0	86.9 4.7
EBH 100 mg/kg	7	15.3 5.0	201.7 101.5	12.57 1.09	23.80 3.48	1.0 0.6	11.6 5.9	0.7 0.5	0.0 0.0	0.0 0.0	86.7 6.5

a: Values are means and S.D. thereunder.

\*\*: Differs from control, p≤0.01.

Table 16. Biochemical findings in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)

Group	No. of animals	TP g/dl	Alb g/dl	A/G	Protein fractions (%)				GOT IU/l	GPT IU/l	ALP IU/l	LDH IU/l	$\gamma$ -GTP IU/l	T-Bil mg/dl						
					Alb	Globulin														
						$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$												
Control	7	5.63 <sup>a</sup> 0.20	2.31 0.07	0.701 0.053	53.34 2.19	23.56 1.66	7.09 0.85	15.04 0.84	0.97 0.52	93.0 12.8	22.9 3.8	425.6 110.7	1991.6 634.9	1.00 0.30	0.10 0.00					
EBH 4 mg/kg	7	5.51 0.23	2.33 0.08	0.736 0.054	54.31 1.99	22.50 1.92	6.74 1.57	15.41 1.11	1.03 0.44	80.4 5.9	23.6 4.3	478.1 77.5	1197.3 257.8	1.16 0.43	0.10 0.00					
EBH 20 mg/kg	7	5.57 0.22	2.40 0.12	0.759 0.043	55.70* 1.44	21.06* 1.55	6.54 0.87	15.49 1.21	1.21 0.92	93.1 19.6	23.0 4.6	482.4 43.4	1804.6 723.5	1.23 0.65	0.10 0.00					
EBH 100 mg/kg	6	5.42 0.17	2.38 0.04	0.790* 0.057	57.48** 0.98	19.02** 0.81	7.40 0.46	15.28 0.71	0.82 0.38	89.7 23.2	22.3 4.5	360.5 80.2	1644.7 968.3	1.12 0.33	0.10 0.00					
Group	No. of animals	Glu mg/dl	T-Chol mg/dl	TG mg/dl	BUN mg/dl	Crea mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	IP mg/dl									
Control	7	139.4 19.3	53.6 5.1	42.9 11.7	13.43 2.16	0.47 0.05	145.79 1.58	5.021 0.309	106.4 1.4	10.20 0.26	9.01 0.67									
EBH 4 mg/kg	7	161.7 16.9	47.0 7.3	42.1 12.2	13.41 1.27	0.47 0.05	143.57 2.17	4.986 0.458	105.9 2.0	9.80 0.42	8.99 0.27									
EBH 20 mg/kg	7	132.9 11.7	56.4 9.1	40.3 14.5	13.39 1.09	0.44 0.05	145.00 1.50	5.324 0.233	106.6 1.1	10.00 0.34	9.06 0.69									
EBH 100 mg/kg	6	126.3 16.8	60.8 5.5	57.2 24.2	14.05 1.10	0.48 0.04	145.33 1.57	5.453 0.222	105.3 0.8	10.07 0.26	9.47 0.43									

a: Values are means and S.D. thereunder. \*: Differs from control, p≤0.05. \*\*: Differs from control, p≤0.01.

Table 17. Biochemical findings in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)

Group	No. of animals	TP g/dl	Alb g/dl	A/G	Alb	Protein fractions (%)				GOT IU/l	GPT IU/l	ALP IU/l	LDH IU/l	$\gamma$ -GTP IU/l	T-Bil mg/dl						
						Globulin															
						$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\gamma$												
Control	7	6.14 <sup>a</sup>	2.64	0.757	59.26	18.04	6.17	15.24	1.29	123.4	20.9	279.6	3080.9	1.13	0.10						
		0.36	0.20	0.030	1.77	2.12	0.74	1.35	0.30	31.1	4.2	41.4	1547.7	0.38	0.00						
EBH 4 mg/kg	7	5.83	2.49	0.744	58.81	18.59	6.46	14.54	1.60	106.0	20.6	287.4	2206.0	1.17	0.10						
		0.28	0.16	0.047	2.80	2.09	0.79	1.38	0.68	34.1	2.6	55.9	1244.4	0.35	0.00						
EBH 20 mg/kg	7	5.99	2.59	0.761	60.14	18.07	5.33	14.99	1.47	108.4	21.9	289.1	2317.7	1.26	0.10						
		0.31	0.12	0.035	1.01	1.04	0.48	0.95	0.24	14.9	4.6	64.8	637.7	0.43	0.00						
EBH 100 mg/kg	7	5.83	2.69	0.857**	62.79**	16.06	5.69	14.10	1.37	117.7	22.3	269.9	2802.4	1.04	0.10						
		0.21	0.18	0.070	1.52	0.93	0.75	0.81	0.59	25.4	5.6	79.2	1042.1	0.46	0.00						

Group	No. of animals	Glu mg/dl	T-Chol mg/dl	TG mg/dl	BUN mg/dl	Crea mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	IP mg/dl
Control	7	132.6	62.6	15.9	16.21	0.51	143.86	4.613	107.1	9.91	7.86
		15.3	21.6	6.8	2.28	0.09	0.63	0.263	1.8	0.23	0.94
EBH 4 mg/kg	7	122.0	53.4	11.0	16.04	0.47	143.71	4.533	108.1	9.81	7.61
		12.1	12.9	2.6	0.91	0.08	0.76	0.275	1.6	0.21	1.07
EBH 20 mg/kg	7	135.0	58.0	16.0	16.94	0.51	143.64	4.404	107.6	9.99	7.99
		18.0	4.0	4.7	1.43	0.07	0.75	0.255	1.4	0.50	0.95
EBH 100 mg/kg	7	113.3*	54.3	19.3	15.96	0.51	143.50	4.719	106.9	9.89	8.00
		6.0	15.0	5.5	2.25	0.04	1.63	0.255	2.8	0.36	1.10

a: Values are means and S.D. thereunder. \*: Differs from control, p≤0.05. \*\*: Differs from control, p≤0.01.

Table 18. Biochemical findings in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)

Group	No. of animals	TP g/dl	Alb g/dl	A/G	Protein fractions (%)				GOT IU/l	GPT IU/l	ALP IU/l	LDH IU/l	$\gamma$ -GTP IU/l	T-Bil mg/dl					
					Globulin														
					Alb	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\gamma$										
Control	7	5.87 <sup>a</sup>	2.41	0.704	52.80	24.49	5.77	15.21	1.73	104.0	25.7	416.9	1959.4	1.04	0.10				
		0.29	0.11	0.076	3.37	2.30	0.62	0.97	0.69	16.6	3.0	101.4	633.6	0.13	0.00				
EBH 100 mg/kg	6	6.00	2.42	0.680	51.38	25.65	5.97	15.43	1.57	98.3	22.8	355.3	1779.8	0.90	0.10				
		0.25	0.08	0.042	1.36	1.84	0.57	1.52	0.50	14.2	4.0	56.9	462.1	0.38	0.00				

Group	No. of animals	Glu mg/dl	T-Chol mg/dl	TG mg/dl	BUN mg/dl	Crea mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	IP mg/dl
Control	7	145.9	48.4	37.0	17.43	0.56	145.86	4.734	108.3	9.57	7.70
		16.6	11.6	15.0	1.60	0.05	1.28	0.309	1.4	0.39	0.23
EBH 100 mg/kg	6	151.0	50.0	42.7	16.68	0.50	145.17	4.887	106.0*	9.72	8.05
		20.4	4.8	11.4	1.98	0.00	0.93	0.316	1.4	0.40	0.44

a: Values are means and S.D. thereunder.

\*: Differs from control, p<0.05.

Table 19. Biochemical findings in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)

Group	No. of animals	TP g/dl	Alb g/dl	A/G	Protein fractions (%)					GOT IU/l	GPT IU/l	ALP IU/l	LDH IU/l	$\gamma$ -GTP IU/l	T-Bil mg/dL						
					Alb	Globulin															
						$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\gamma$												
Control	7	6.51 <sup>a</sup> 0.40	2.76 0.16	0.736 0.056	58.50 2.38	19.37 1.90	5.40 0.68	14.09 1.18	2.64 1.03	107.0 17.7	25.9 4.0	163.0 44.1	2261.4 799.1	1.03 0.45	0.10 0.00						
EBH 100 mg/kg	7	6.04* 0.22	2.57* 0.13	0.740 0.040	57.13 2.80	19.11 1.35	5.07 0.94	15.81* 1.38	2.87 0.94	113.1 22.8	22.7 2.9	146.3 27.8	2820.7 1117.0	0.97 0.26	0.10 0.00						
Group	No. of animals	Glu mg/dl	T-Chol mg/dl	TG mg/dl	BUN mg/dl	Crea mg/dl	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dl	IP mg/dl										
		132.3 23.6	70.4 7.9	19.0 21.0	17.20 1.71	0.57 0.05	144.29 1.32	4.344 0.376	107.9 1.7	9.84 0.25	6.23 0.59										
Control	7	138.9 21.7	73.1 13.1	19.4 8.6	17.27 0.73	0.56 0.05	144.86 1.03	4.377 0.462	107.0 0.8	9.54* 0.21	6.71 0.27										
EBH 100 mg/kg	7																				

a: Values are means and S.D. thereunder.

\*: Differs from control, p<0.05.

Table 20. Absolute and relative organ weights in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)

Group	No. of animals	Body weight g	Brain		Liver		Heart		Lung		Spleen		Right		Kidney		Total	
			g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	7	354.1 <sup>a</sup>	2.036	0.574	11.297	3.191	1.270	0.359	1.349	0.381	0.653	0.184	1.347	0.379	1.336	0.379	2.683	0.756
		14.7	0.054	0.018	0.854	0.226	0.096	0.021	0.061	0.025	0.079	0.023	0.088	0.022	0.119	0.029	0.204	0.044
EBH 4 mg/kg	7	335.6	1.963	0.587	10.237	3.050	1.169	0.350	1.253	0.376	0.623	0.186	1.306	0.390	1.256	0.376	2.561	0.761
		19.5	0.135	0.052	0.960	0.202	0.070	0.018	0.099	0.030	0.106	0.028	0.113	0.028	0.136	0.028	0.245	0.052
EBH 20 mg/kg	7	333.1	2.057	0.621*	10.649	3.190	1.194	0.359	1.343	0.406	0.646	0.193	1.376	0.413	1.343	0.404	2.719	0.814
		22.5	0.078	0.041	1.357	0.238	0.109	0.024	0.081	0.021	0.089	0.023	0.159	0.028	0.109	0.016	0.267	0.044
EBH 100 mg/kg	6	310.7**	1.995	0.643**	10.915	3.503	1.118*	0.360	1.220*	0.393	0.578	0.187	1.337	0.430**	1.320	0.425**	2.657	0.855**
		13.8	0.104	0.010	1.669	0.412	0.065	0.019	0.045	0.023	0.055	0.020	0.131	0.035	0.105	0.027	0.231	0.062
Group	No. of animals	Pituitary gland		Thymus		Thyroid				Adrenal								
		mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	
Control	7	11.51	3.254	613.4	173.669	10.90	3.066	11.23	3.179	22.129	6.246	27.6	7.779	30.4	8.596	58.000	16.373	
		1.42	0.405	131.1	38.209	2.15	0.503	2.02	0.619	3.036	0.794	4.2	1.074	5.0	1.360	8.981	2.392	
EBH 4 mg/kg	7	10.87	3.229	574.0	172.611	10.90	3.257	10.19	3.034	21.086	6.294	27.6	8.239	27.6	8.223	55.143	16.459	
		1.50	0.288	98.4	37.170	1.26	0.437	1.94	0.555	2.806	0.866	4.1	1.236	2.9	0.773	6.842	1.979	
EBH 20 mg/kg	7	10.79	3.240	577.7	173.874	10.81	3.266	10.27	3.116	21.086	6.383	24.4	7.331	26.1	7.831	50.571	15.161	
		0.78	0.171	57.5	19.136	1.31	0.512	1.90	0.720	2.490	1.083	2.4	0.497	3.2	0.588	5.159	0.788	
EBH 100 mg/kg	6	10.05	3.237	626.0	201.773	9.52	3.057	9.83	3.188	19.350	6.248	27.0	8.683	27.7	8.908	54.667	17.592	
		0.87	0.280	140.4	44.644	2.11	0.650	1.49	0.639	2.089	0.799	3.9	1.105	3.4	0.997	7.230	2.072	

(continued)

Table 20. (continued)

Group	No. of animals	Testis					
		Right		Left		Total	
		g	%	g	%	g	%
Control	7	1.584 0.092	0.447 0.028	1.566 0.095	0.440 0.017	3.150 0.181	0.890 0.040
EBH 4 mg/kg	7	1.500 0.181	0.447 0.048	1.469 0.181	0.436 0.051	2.969 0.360	0.886 0.100
EBH 20 mg/kg	7	1.564 0.067	0.470 0.040	1.556 0.116	0.470 0.047	3.120 0.182	0.940 0.082
EBH 100 mg/kg	6	1.413* 0.099	0.455 0.031	1.415 0.102	0.457 0.031	2.828 0.199	0.910 0.065

a: Values are means and S.D. thereunder.

\*: Differs from control,  $p \leq 0.05$ .\*\*: Differs from control,  $p \leq 0.01$ .

Table 21. Absolute and relative organ weights in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)

Group	No. of animals	Body weight		Brain		Liver		Heart		Lung		Spleen		Kidney		Total		
		No.	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	7	219.1 <sup>a</sup>	1.930	0.881	6.829	3.119	0.834	0.380	1.046	0.477	0.487	0.223	0.843	0.386	0.820	0.376	1.663	0.759
		10.0	0.103	0.048	0.425	0.150	0.036	0.018	0.094	0.031	0.101	0.039	0.077	0.029	0.063	0.023	0.128	0.045
EBH 4 mg/kg	7	209.1	1.947	0.934	6.030*	2.886*	0.760	0.366	1.011	0.486	0.463	0.220	0.854	0.410	0.844	0.406	1.699	0.814
		18.6	0.074	0.084	0.623	0.195	0.052	0.014	0.057	0.024	0.064	0.014	0.076	0.022	0.071	0.029	0.143	0.047
EBH 20 mg/kg	7	217.9	1.869	0.856	6.684	3.069	0.823	0.379	1.049	0.483	0.453	0.209	0.830	0.381	0.824	0.380	1.654	0.759
		5.7	0.135	0.066	0.485	0.203	0.049	0.016	0.045	0.022	0.057	0.024	0.028	0.015	0.065	0.031	0.091	0.045
EBH 100 mg/kg	7	203.1	1.849	0.914	6.651	3.270	0.806	0.399	1.027	0.504	0.466	0.229	0.851	0.421*	0.830	0.411	1.681	0.830*
		19.9	0.088	0.058	0.784	0.123	0.079	0.019	0.111	0.017	0.100	0.038	0.075	0.029	0.066	0.026	0.140	0.052
<hr/>																		
<hr/>																		
Group	No. of animals	Pituitary gland		Thymus		Thyroid				Adrenal								
		mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	
Control	7	13.13	5.991	481.3	219.017	7.13	3.244	7.30	3.311	14.429	6.556	33.4	15.317	34.7	15.919	68.143	31.234	
		2.98	1.325	66.6	22.731	1.05	0.392	2.89	1.233	3.355	1.353	5.1	2.689	7.0	3.530	11.908	6.143	
EBH 4 mg/kg	7	13.04	6.251	482.1	230.400	8.21	3.947*	7.16	3.420	15.371	7.367	28.7	13.719	31.1	14.897	59.857	28.616	
		2.05	0.952	66.8	22.794	1.00	0.526	2.64	1.179	3.042	1.410	3.0	0.595	3.2	0.958	6.094	1.385	
EBH 20 mg/kg	7	12.69	5.831	485.9	222.671	8.44	3.880	6.80	3.112	14.933	6.855	32.4	14.920	32.1	14.783	64.571	29.701	
		1.62	0.820	51.8	19.395	2.10	0.966	1.27	0.516	2.252	0.973	5.1	2.618	4.3	2.229	9.090	4.727	
EBH 100 mg/kg	7	12.80	6.317	578.0	283.333**	8.73	4.277	6.61	3.297	15.343	7.576	32.6	16.104	34.7	17.140	67.286	33.244	
		1.53	0.672	107.5	34.332	2.89	1.198	2.70	1.344	3.260	1.554	4.1	2.047	3.9	1.822	7.675	3.710	

(continued)

Table 21. (continued)

Group	No. of animals	Ovary					
		Right		Left		Total	
		mg	$10^{-3}\%$	mg	$10^{-3}\%$	mg	$10^{-3}\%$
Control	7	44.6	20.413	46.6	21.296	91.143	41.711
		5.6	3.057	6.1	3.007	9.245	5.073
EBH 4 mg/kg	7	45.9	21.893	45.9	22.064	91.714	43.959
		7.2	2.603	2.9	2.308	8.902	3.815
EBH 20 mg/kg	7	45.4	20.829	44.3	20.309	89.714	41.134
		8.4	3.631	6.2	2.596	9.827	3.813
EBH 100 mg/kg	7	45.6	22.567	47.1	23.560	92.714	46.126
		5.1	2.735	7.6	4.997	11.743	7.555

a: Values are means and S.D. thereunder.

b: Values in parentheses are no. of animals examined.

\*: Differs from control,  $p \leq 0.05$ .\*\*: Differs from control,  $p \leq 0.01$ .

Table 22. Absolute and relative organ weights in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)

Group	No. of animals	Body weight		Brain		Liver		Heart		Lung		Spleen		Right		Kidney		Total	
		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	7	397.3 <sup>a</sup>	2.091	0.527	11.023	2.773	1.323	0.333	1.360	0.344	0.690	0.173	1.430	0.359	1.446	0.364	2.876	0.724	
		27.0	0.063	0.039	1.162	0.217	0.106	0.010	0.077	0.026	0.102	0.024	0.145	0.025	0.169	0.030	0.313	0.053	
EBH 100 mg/kg	6	402.8	2.085	0.520	12.588	3.120*	1.480*	0.372**	1.332	0.332	0.688	0.170	1.530	0.380	1.515	0.377	3.045	0.757	
		31.4	0.078	0.046	1.575	0.260	0.076	0.026	0.127	0.042	0.085	0.011	0.193	0.043	0.172	0.043	0.353	0.083	
<hr/>																			
Group	No. of animals	Pituitary gland		Thymus		Thyroid		Adrenal											
		mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %
Control	7	13.14	3.309	601.6	151.024	11.16	2.794	8.84	2.209	20.000	5.007	29.6	7.463	31.0	7.810	60.571	15.277		
		1.27	0.269	132.4	28.834	1.67	0.266	2.47	0.501	3.643	0.594	4.6	1.226	3.1	0.698	7.413	1.885		
EBH 100 mg/kg	6	13.42	3.328	620.8	153.898	11.52	2.872	9.93	2.472	21.450	5.343	32.0	8.012	33.8	8.453	65.833	16.463		
		1.75	0.290	112.3	23.674	1.97	0.510	1.85	0.461	3.313	0.840	2.5	1.123	2.1	0.992	4.355	2.079		
<hr/>																			
Group	No. of animals	Testis																	
		Right		Left		Total													
Control	7	1.609	0.407	1.566	0.393	3.174	0.801												
		0.110	0.033	0.084	0.030	0.185	0.062												
EBH 100 mg/kg	6	1.542	0.387	1.538	0.385	3.080	0.767												
		0.076	0.031	0.093	0.037	0.166	0.069												

a: Values are means and S.D. thereunder.

\*: Differs from control, p&lt;0.05.

\*\*: Differs from control, p&lt;0.01.

Table 23. Absolute and relative organ weights in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)

Group	No. of animals	Body weight g	Brain		Liver		Heart		Lung		Spleen		Kidney		Total			
			g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%		
Control	7	253.7 <sup>a</sup> 39.0	2.010 0.108	0.809 0.141	6.797 1.149	2.679 0.122	0.917 0.068	0.369 0.032	1.080 0.067	0.431 0.047	0.464 0.043	0.184 0.028	0.910 0.114	0.361 0.022	0.884 0.097	0.351 0.023	1.794 0.210	0.711 0.042
EBH 100 mg/kg	7	245.0 18.2	1.949 0.053	0.799 0.069	6.931 0.645	2.827* 0.098	0.911 0.082	0.371 0.011	1.086 0.028	0.444 0.030	0.501 0.084	0.206 0.033	0.931 0.077	0.381 0.017	0.894 0.088	0.366 0.016	1.826 0.165	0.744 0.033
<hr/>																		
Group	No. of animals	Pituitary gland		Thymus		Thyroid				Adrenal				Total				
		mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %			
Control	7	14.11 1.80	5.630 0.832	455.7 103.9	180.579 40.788	7.61 1.83	3.019 0.669	8.24 1.15	3.303 0.568	15.857 2.293	6.323 0.992	31.4 3.0	12.591 1.917	31.9 3.2	12.726 1.740	63.286 6.047	25.323 3.618	
EBH 100 mg/kg	7	13.87 2.19	5.686 0.962	466.1 50.7	190.486 17.852	7.39 0.81	3.023 0.341	6.61* 1.05	2.693* 0.321	14.000 1.697	5.714 0.555	32.1 2.4	13.203 1.572	33.3 3.0	13.636 1.452	65.429 4.860	26.839 2.857	
<hr/>																		
Group	No. of animals	Ovary				Right				Left				Total				
		mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %	mg	10 <sup>-3</sup> %			
Control	7	46.9 8.5	18.747 4.196	45.3 5.1	18.086 2.722	92.143 12.240	36.831 6.477											
EBH 100 mg/kg	7	43.4 5.3	17.754 2.091	48.3 9.0	19.813 3.983	91.714 13.363	37.567 5.791											

a: Values are means and S.D. thereunder.

\*: Differs from control, p<0.05.

Table 24. Gross pathological findings in rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)

Group	Male				Female			
	EBH (mg/kg)				EBH (mg/kg)			
	Control	4	20	100	Control	4	20	100
Total no. of animals examined	7	7	7	8 <sup>a</sup>	7	7	7	7
No. of dead or killed animals examined	0	0	0	2	0	0	0	0
Organ : Findings	b		c					
Cecum : Grayish white discoloration, mucosa	-	-	-	1	-	-	-	-
Dilatation, lumen	-	-	-	1	-	-	-	-
Adhesion, intra-abdominal adipose tissue	-	-	-	1	-	-	-	-
No. of surviving animals examined	7	7	7	6	7	7	7	7
Organ : Findings								
Kidney : Pale discoloration	0	0	0	3	0	0	0	0
Cerebrum : Partial defect, right hemisphere	0	0	0	0	0	0	1	0
Thyroid : Aplasia, unilateral	0	0	0	0	0	0	1	0
Skin : Scab, dorsal region	0	0	0	0	0	0	1	0

a: Included one animal of recovery group that died on day 25 of administration.

b: - = blank value.

c: Values are no. of animals with findings.

Table 25. Gross pathological findings in rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)

Group	Male		Female	
	Control	EBH 100 mg/kg	Control	EBH 100 mg/kg
No. of animals examined	7	6	7	7
Abnormal findings	0 <sup>a</sup>	0	0	0

a: Values are no. of animals with findings.

Table 26. Histopathological findings in rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of EBH (SR-9641)

Item		Male				Female						
		EBH (mg/kg)			Control	4	20	100	Control	4	20	100
		Control	4	20								
Findings of dead or killed animals												
No. of animals examined		0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	
Organ : Findings	a	b	c	d								
Kidney : Hyaline droplet, proximal tubular epithelium		+	-	-	-	1	-	-	-	-	-	
Spleen : Atrophy, white pulp		+	-	-	-	1	-	-	-	-	-	
Lung : Accumulation, foam cell		+	-	-	-	1	-	-	-	-	-	
Thymus : Atrophy		+	-	-	-	1	-	-	-	-	-	
Thyroid : Decrease, colloid		+	-	-	-	1	-	-	-	-	-	
Submandibular gland : Decrease, secretory granule		+	-	-	-	1	-	-	-	-	-	
Cecum : Necrosis Inflammation		++	-	-	-	1	-	-	-	-	-	
Colon : Erosion Regeneration, mucosa		++	-	-	-	1	-	-	-	-	-	
Epididymis : Cell debris, lumen		+	-	-	-	1	-	-	-	-	-	

(continued)

(continued)

		Male				Female			
		EBH (mg/kg)				EBH (mg/kg)			
		Control	4	20	100	Control	4	20	100
Findings of surviving animals									
No. of animals examined		7	7	7	6	7	7	7	7
Gan : Findings	Grade								
Liver : Fatty change, hepatocyte, periportal	+	0	0	0	0	3	0	2	1
Microgranuloma	+	0	0	0	0	1	0	1	1
Kidney : Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	Total	1	5	7	6	0	0	0	0
Eosinophilic body, proximal tubular epithelium	+	1	5	[ 7 ]**	[ 0 ]**	0	0	0	0
	++	0	0	[ 0 ]	[ 6 ]	0	0	0	0
Total	0	0	3	4	0	0	0	0	0
Regeneration, tubular epithelium	+	0	0	2	3	0	0	0	0
Cast, hyaline	+	0	0	0	1	0	0	0	0
Mineralization, cortico-medullary junction	+	0	0	0	0	0	0	1	0
Lung : Accumulation, foam cell	+	0	0	0	0	1	0	0	0
Metaplasia, osseous	+	0	0	0	0	0	0	0	1
Cerebrum : Congenital defect, cerebral cortex, unilateral	(+)	0	0	0	0	0	0	1	0
Thyroid : Hypertrophy, follicular cell	+	0	1	1	[ 6 ]**	0	0	0	1
Decrease, colloid	+	0	1	1	[ 6 ]**	0	0	0	1
Irregular, shape, follicle	+	0	1	0	1	0	0	0	0
Pancreas : Cellular infiltration, lymphocyte	+	0	0	0	0	1	0	0	0
Skin : Granulation, dermis	+	0	0	0	0	0	0	1	0
Hyperplasia, squamous cell	+	0	0	0	0	0	0	1	0
Scab	+	0	0	0	0	0	0	0	1
Prostate : Atrophy, epithelium, focal	+	0	1	1	0	-	-	-	-
Cellular infiltration, lymphocyte, interstitium	+	0	1	2	0	-	-	-	-

a: There were no abnormal findings in the heart, cerebellum, pituitary gland, adrenal, parathyroid, mesenteric lymph node, tongue, submandibular lymph node, sublingual gland, parotid gland, mammary gland, eyeball, Harderian gland, sternum, femur, bone marrow, spinal cord, sciatic nerve, skeletal muscle, aorta, larynx, trachea, bronchus, esophagus, forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, rectum, urinary bladder, testis, seminal vesicle, ovary, uterus or vagina.

b: + = slight, ++ = moderate change and (+) = detected. c: - = blank value. d: Values are no. of animals with findings. \*\*: Differs from control, p<0.01.

Table 27. Histopathological findings in rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of EBH (SR-9641)

Item	Organ : Findings	Male			Female	
		Control	EBH 100 mg/kg	Control	EBH 100 mg/kg	
No. of animals examined		7	6	7	7	
a		b	c			
Organ : Findings	Grade					
Liver : Microgranuloma	+	0	0	2	1	
Kidney : Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	+	0	[ 4 ]*	0	0	
Eosinophilic body, proximal tubular epithelium	+	0	2	0	0	
Regeneration, tubular epithelium	+	4	4	1	2	
Cast, hyaline	+	2	0	0	0	
Mineralization, cortico-medullary junction	+	0	0	2	0	
Fibrosis, medulla, focal	+	0	0	1	0	
Cyst	<+>	0	0	1	0	
Lung : Metaplasia, osseous	+	1	0	0	1	
Pituitary gland : Cyst	<+>	0	0	0	2	
Hyperplasia, tubular, pars nervosa	+	0	0	0	1	
Pancreas : Cellular infiltration, lymphocyte	+	0	1	0	0	
Prostate : Atrophy, epithelium, focal	+	0	1	-	-	
Cellular infiltration, lymphocyte, interstitium	+	1	1	-	-	
Ovary : Cyst, corpus luteum	<+>	-	-	1	0	

a: There were no abnormal findings in the spleen, heart, cerebrum, cerebellum, adrenal, thyroid, parathyroid, thymus, mesenteric lymph node, tongue, submandibular lymph node, submandibular gland, sublingual gland, parotid gland, mammary gland, skin, eyeball, Harderian gland, sternum, femur, bone marrow, spinal cord, sciatic nerve, skeletal muscle, aorta, larynx, trachea, bronchus, esophagus, forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, urinary bladder, testis, epididymis, seminal vesicle, uterus or vagina.

b: + = slight change and <+> = detected.

c: Values are no. of animals with findings.

d: - = blank value.

\*: Differs from control, p<0.05.