

最終報告書

4-アミノ-5-ヒドロキシ-2,7-ナフタレン
ジスルホン酸モノナトリウム塩のラットを用いた
経口投与による28日間の反復投与毒性試験
(試験番号 91-026)

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	
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. 観察及び検査項目	
1) 一般状態観察	4
2) 体重測定	4
3) 摂餌量測定	4
4) 尿検査	4
5) 血液学的検査	5
6) 血液生化学的検査	6
7) 病理学的検査	
(1) 剖検	7
(2) 臓器重量測定	7
(3) 病理組織学的検査	7
7. 統計処理	
1) 3群以上の場合	7
2) 2群の場合	8
試験結果	
1. 一般状態及び死亡	8
2. 体重	8
3. 摂餌量	8

4. 尿所見	8
5. 血液学的所見	9
6. 血液生化学的所見	9
7. 病理学的所見	
1) 剖検所見	9
2) 臓器重量	9
3) 病理組織学的所見	10
考察及び結論	10

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
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 ~ 30	臓器重量
Tables	31 ~ 32	病理組織学的所見

要 約

4-アミノ-5-ヒドロキシ-2,7-ナフタレンジスルホン酸モノナトリウム塩 (AHNDS と略す) の毒性を明らかにするため、SD 系 (Crj:CD(SD)) ラットに、本被験物質の 0 (溶媒投与の対照, 雌雄各 12 匹), 30 (各 6 匹), 100 (各 6 匹), 300 (各 6 匹) 及び 1,000 mg/kg/日 (各 12 匹) 用量を 28 日間にわたって強制経口投与した。また、対照及び 1,000 mg/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。得られた結果は、次のとおりである。

1) 30, 100 及び 300 mg/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において、AHNDS 投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

2) 1,000 mg/kg 群においては、盲腸の軽度な拡張例が雌雄に認められた。しかし、この盲腸の拡張は、病理組織学的変化、下痢等の一般症状の変化、成長に対する影響などを伴わない単なる盲腸内容物の増加による変化で、生物学的、毒性学的意義はほとんどないものと考えられた。

3) 回復期間終了後屠殺動物の 1,000 mg/kg 群では、投与期間終了後屠殺動物で認められなかった血清アルブミン量の減少及びそれに伴う A/G 比の低下が雄に、無機リン量の減少が雌に認められた。これらはいずれも軽度、かつ、他に関連する変化が認められないことから、被験物質投与と関連付けるのは困難な所見であった。

4) さらに、回復期間終了後屠殺動物の 1,000 mg/kg 群の雌において、脳の相対重量増加と副腎の絶対重量減少が認められたが、これは絶対及び相対重量に共通して一定の変化傾向を示すものではなく、体重が対照群をやや下回ったことに伴う見掛け上の変化と判断された。

5) 以上の結果から、AHNDS のラット 28 日間反復経口投与における無影響量は、1000 mg/kg/日であると結論された。

試験目的

この試験は、4-アミノ-5-ヒドロキシ-2,7-ナフタレンジスルホン酸モノナトリウム塩をラットに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、本物質の毒性を明らかにするために実施した。

試験材料及び方法

1. 被験物質（資料 1,2）及び対照物質

被験物質、4-アミノ-5-ヒドロキシ-2,7-ナフタレンジスルホン酸モノナトリウム塩（以下、AHNDS と略す）は、から提供されたもの（ロット番号 純度 87.4 %）を用いた。AHNDS 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 AHNDS 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、被験物質を投与形態に調製するための溶媒として使用した 1w/v%メチルセルロース水溶液〔メチルセルロース；和光純薬工業（株）製，100cP，ロット番号 ECE2497，精製水；共栄製薬（株）製，局方精製水，ロット番号 180651〕を用いた。

2. 供試動物

動物は、SD 系〔Crj : CD(SD)〕の SPF ラットを用いた。ラットは、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4週齢で購入（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（170～188）g，雌 143（131～156）g であった。

3. 飼育条件（資料 3～5）

動物の飼育は、馴化、投与及び回復期間とも、温度 22 ± 3 °C，湿度 55 ± 10 %，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））に各3匹ずつ雌雄別に収容して行った。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 91.07.58 及び91.09.66, 汚染物質の分析結果；資料3）と水（1 μ m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4）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の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（温度・湿度の測定結果；資料5）は認められなかった。

4. 試験群の構成及び投与量の設定

投与量は、14 日間反復投与による投与量設定試験の結果に基づいて、高用量を毒性試験法ガイドラインにおける上限量の 1,000 mg/kg/日とし、以下 300, 100 及び 30 mg/kg/日に設定した。なお、供試された AHNDS の純度は 87.4 %（無水物として）で残部は結晶水や付着水などの水分であることから、用量は純度換算量とした。

試験群の構成は、(1)溶媒投与群（以下、対照群）、(2)AHNDS 30 mg/kg/日投与群(30 mg/kg 群)、(3)同 100 mg/kg/日投与群 (100 mg/kg群)、(4)同 300 mg/kg/日投与群 (300 mg/kg群)、(5)同 1,000 mg/kg/日投与群(1,000 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 1,000 mg/kg群は 12 匹、30, 100, 及び 300 mg/kg 群は 6 匹とし、このうち対照及び 1,000 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6,7）

AHNDS は、1 w/v % メチルセルロース水溶液を溶媒とし、体重 1 kg 当たりの投与液量が 5 ml で、純度換算量が所定の投与用量になるような濃度（30 mg/kg群；0.686（純度換算濃度 0.6）w/v %, 100 mg/kg 群；2.29（同2）w/v %, 300 mg/kg 群；6.86（同6）w/v %, 1,000 mg/kg 群；22.9（同20）w/v %）の溶液又は、中及び高濃度では懸濁液として調製した。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 10:30～11:30）、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週 1 回の測定体重に基づいて算出した。投与液中の AHNDS は均一に分散し、また冷所遮光下で少なくとも 7 日間は安定であることが確認されている（資

料6) ので、調製した投与液の使用期間は7日以内とし、使用直前まで各濃度ごとに小分けして冷所遮光(4℃)下に保管した。さらに、実際に用いた投与液について濃度分析し、所定の濃度に調製されていることを確認した(資料7)。投与液の分析は、東京化成工業株式会社に委託して実施した。

6. 観察及び検査項目

1) 一般状態観察

全例について、毎日生死及び外観・行動等を観察した。

2) 体重測定

全例について、投与開始日及びその後は毎週1回測定した。測定は、電子上皿天秤(メトラー社製, PL3000)を用いて行った。

3) 摂餌量測定

全ケージについて毎週1回、1日(24時間)の摂餌量を測定(電子上皿天秤:メトラー社製, PL3000)し、1匹あたりの平均摂餌量を算出した。

4) 尿検査

全例について、投与開始後25日(雄)又は27日目(雌)並びに投与終了後14日(雄)又は13日目(雌)に腰背部を圧迫刺激して強制排尿させ、次の項目について検査した。

項目	測定/検査法
① 外観	肉眼で判定
② pH	試験紙法〔マルティステックス®: マイルス・三共(株)〕
③ 潜血	
④ タンパク	
⑤ 糖	
⑥ ケトン体	
⑦ ビリルビン	
⑧ ウロビリノーゲン	

5) 血液学的検査

供試血液の採取は、投与期間及び回復期間終了翌日における屠殺剖検時に全例について行った。動物は採血前日の午後5時より絶食させ水のみを給与した。採血は、エーテル麻酔下で開腹して腹大動脈より行い、その一部を用いて次の項目を測定した。凝固阻止剤は、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用には3.8%クエン酸ナトリウム水溶液を、それ以外の項目にはEDTA-2Kを用いた。

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)	オキシヘモグロビン法	
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 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.)	May-Grünwald-Giemsa 染色した塗抹標本の鏡検	
⑪プロトロンビン時間(PT)	Quick 一段法	血液凝固自動測定装置 (KC-10A : 米アメルング社)
⑫活性化部分トロンボ(APTT) プラスチン時間	エラジン酸活性化法	

6) 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 法)	
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) リボプロテイン
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

7) 病理学的検査

(1) 剖検

全例について、採血後に放血屠殺し、剖検を行った。

(2) 臓器重量測定

全例について、電子上皿天秤（メトラー社製，A T 200）を用いて次の臓器を秤量（絶対重量）し、屠殺日の体重をもとに対体重比（相対重量）を算出した。

脳，肝臓，腎臓，副腎，精巣または卵巣

なお，腎臓，副腎，精巣及び卵巣は，左右を一括して秤量した。

(3) 病理組織学的検査

全例について次の臓器を採取し，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，ハーダー腺，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，精囊，卵巣，子宮，膣，大動脈（胸部），脊髄（頸膨大部，腰膨大部），坐骨神経，骨・骨髓（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（背部），及び乳腺（腹部）

病理組織学的検査は，対照群及び 1,000 mg/kg群の心臓，肝臓，脾臓，腎臓，副腎及び盲腸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。病理組織標本の作製は，株式会社組織科学研究所（東京都青梅市黒沢2丁目984-1番地）に委託して実施した。

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。

1) 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 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。

2) 2群の場合

定量的所見についてはF検定を行い、その結果分散が一樣な場合は Student の t 検定を、一樣でない場合は 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 の直接確立法を用いた。

なお、摂餌量については、ケージごとの量を測定するので各群における測定値の数が少なく、有意差検定は実施しなかった。

試験結果

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

対照群並びに 30, 100, 300 及び 1,000 mg/kg 群の雌雄とも、観察期間を通じて一般状態の変化や死亡は認められなかった。

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

投与及び回復期間を通じて、被験物質投与各群の体重は、対照群と比べて統計学的に有意な差は認められなかった。

なお、雌の回復期間終了後屠殺動物において、1,000 mg/kg 群の体重は投与終了時から対照群をやや下回っていたが、回復期間中両群の体重はほぼ平行して推移し、変動は認められなかった。

3. 摂餌量 (Tables 5,6, Appendices 5,6)

投与及び回復期間を通じて、被験物質投与各群の摂餌量は対照群と比べて差は認められなかった。

4. 尿所見 (Tables 7~10, Appendices 7~10, 資料8)

投与期間及び回復期間終了前のいずれの検査においても、各検査項目に被験物質投与の影響が疑われるような変化は認められなかった。投与期間終了前の1,000 mg/kg 群の雄のpHは、やや酸性に傾く傾向が認められたが、統計学的に有意な変化ではなかった。

なお、投与期間終了前の検査において、ビリルビン及びウロビリノーゲン検査用試薬は 100 mg/kg 以上の用量群の被験尿に対し、本来の呈色反応とは異なる色調（ビリルビン：赤紫色、ウロビリノ

ーゲン：橙黄色）に発色し、判定が困難であった。この発色は被験物質水溶液に対しても発現することが確認された（資料 8）。

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

投与及び回復期間終了後屠殺動物を通じて、被験物質投与各群の雌雄とも、各検査項目に対照群と比べて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 8~10)

投与期間終了後屠殺動物において、雌雄とも 1,000 mg/kg 群の総ビリルビン量のみが対照群と比べ高値を示し、統計学的有意差が認められた。ビリルビン検査用試薬で被験物質水溶液を検査した結果、被験物質濃度に依存して試薬が反応することが確認された（資料 8）。

回復期間終了後屠殺動物では、投与期間終了後屠殺動物で認められたビリルビンの変化は認められなかった。しかし、これとは別に、1,000 mg/kg 群において、いずれも軽度なアルブミン量の減少及びそれに伴うA/G比の低下が雄に、無機リン量の減少が雌に認められた。

なお、血液学的及び血液生化学的検査における基礎データ（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、30, 100 及び 300 mg/kg 群では、被験物質投与の影響が疑われる異常は認められなかった。1,000 mg/kg 群では、盲腸の軽度な拡張が各 6 匹中雄の 2 匹と雌の 4 匹に認められた。

回復期間終了後屠殺動物においては、異常は認められなかった。

2) 臓器重量 (Tables 23~30, Appendices 23~30)

投与期間終了後屠殺動物において、被験物質投与各群の測定した各臓器の重量は、絶対及び相対重量のいずれにおいても統計学的に有意な変化は認められなかった。

回復期間終了後屠殺動物においては、雌において 1,000 mg/kg 群の体重が対照群をやや下回ったため、副腎は絶対重量のみの減少、脳は相対重量のみの増加を示したが、絶対及び相対重量

に共通して一定の変化傾向を示す臓器は認められなかった。

3) 病理組織学的所見 (Tables 31,32, Appendices 19~22, Photos 1~8)

対照群及び 1,000 mg/kg 群の雌雄について、心臓、肝臓、脾臓、腎臓及び副腎を検査した。また、剖検で盲腸の拡張が認められたので盲腸についても検査した。その結果、観察した各臓器に、被験物質投与の影響が疑われる変化は認められなかった。肉眼的に拡張していた盲腸は、粘膜や筋層の進展はみられたが病的異常は認められなかった。

なお、本系ラットにしばしば発現し、自然発生病変と考えられる変化として、肝臓に微小肉芽腫、腎臓に尿細管上皮の硝子滴あるいは好酸体 (eosinophilic body) の出現、限局性尿細管拡張、間質細胞浸潤などの変化が散発的に認められた。

考察及び結論

AHNS 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を、0(対照)、30、100、300 及び 1,000 mg/kg 群の 5 群で行った。また、対照群及び 1,000 mg/kg 群については、投与期間終了後 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。

投与期間終了後屠殺動物において、30、100 及び 300 mg/kg 群では、雌雄とも被験物質投与の毒性影響と考えられる変化は認められなかった。1,000 mg/kg 群においても、病理組織学的変化を伴わない単純な盲腸の拡張例が雌雄に認められたのみで、その他特に変化は認められなかった。

明らかな病理組織学的変化を伴わない盲腸の拡張は、抗菌性物質や高分子化合物のラットやウサギなどの盲腸の大きな動物種への投与時にしばしば認められ、腸内細菌叢の乱れによる変化と考えられている。AHNS 投与による盲腸拡張の発現機序については不明であるが、いずれにしても単なる盲腸内容物の増加による軽度な変化であり、下痢等の一般状態の変化や成長に対する影響は認められていないことから、生物学的にも毒性学的にも特に問題となるような変化ではないと判断される。

なお、尿中ビリルビン及びウロビリノーゲンの定性的検査において、100 mg/kg 以上の用量群の雌雄の尿に対し判定基準にない色調の呈色反応が現れ、判定が困難であった。また、血液生化学的検査において、関連する変化を伴わないビリルビン量のみの高値が 1,000 mg/kg 群の雌雄に認められた。

ビリルビンについては、尿及び血清用検査試薬ともジアゾ試薬を用いており、AHNDS はナフトール誘導体であることから、このジアゾ試薬と容易に反応することは当然考えられる。また、Ehrlich 反応を応用した尿中のウロビリノーゲンの定性的検査についても、Ehrlich 試薬は古くからアミノ基や活性メチレンの発色試薬として用いられており、ナフチルアミン誘導体である AHNDS に対しても反応することは十分予想される。これらのことは、AHNDS 水溶液に対して、これらの試薬が反応したことにより確認された。

したがって、尿試験におけるビリルビンやウロビリノーゲン検査試薬による発色や血清ビリルビンの高値は、尿中あるいは血中の AHNDS 及びその代謝物と試薬との反応成績体によるものと考えられ、AHNDS の毒性影響を示唆する変化ではないと判断された。

一方、回復期間終了後屠殺動物では、投与期間終了後屠殺動物で認められた盲腸の拡張は認められず、回復していた。

これとは別に、回復期間終了後屠殺動物の 1,000 mg/kg 群において、いずれも血清アルブミン量の減少及びそれに伴うA/G比の低下が雄に、無機リン量の減少が雌に認められたが、いずれも軽度、かつ、生理的範囲内での変動で、他に関連する変化も認められないことから、被験物質投与と関連付けるのは困難であった。さらに、1,000 mg/kg 群の雌における脳の相対重量増加と副腎の絶対重量減少についても、絶対及び相対重量に共通して一定の変化傾向を示すものではなく、体重が対照群をやや下回ったことに伴う見掛け上の変化と判断される。

このように、AHNDS はラットへの 28 日間反復投与において、1,000 mg/kg 群においても特に問題となるような毒性影響は認められなかった。したがって、無影響量(NOEL)は 1,000 mg/kg/日であると結論した。

4-アミノ-5-ヒドロキシ-2,7-ナフタレン
ジスルホン酸モノナトリウム塩のラットを用いた
経口投与による28日間の反復投与毒性試験
(試験番号 91-026)

最終報告書 添付資料 A

(図・群別平均値表)

平成 4 年 8 月 18 日

財団法人 畜産生物科学安全研究所

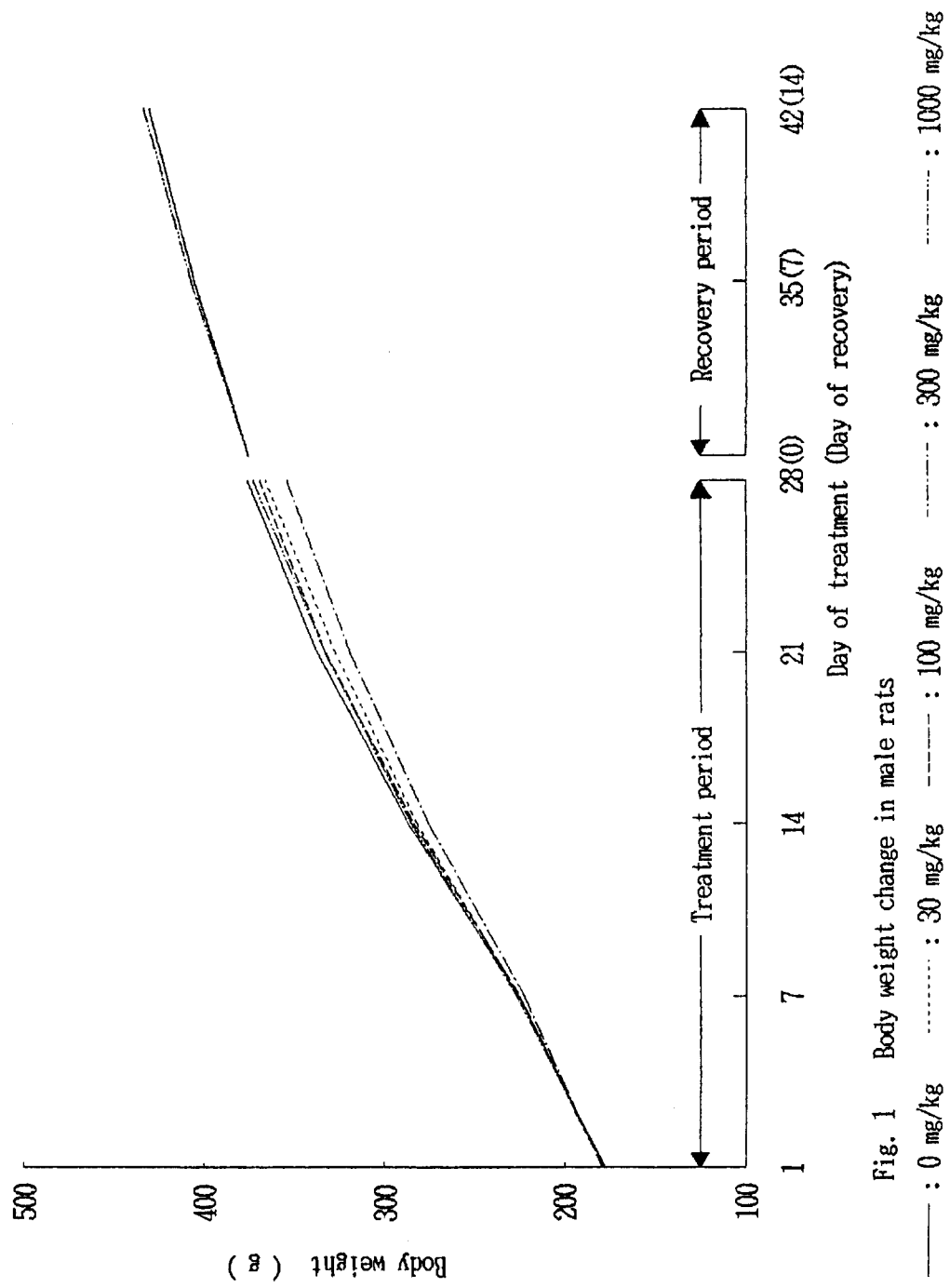


Fig. 1 Body weight change in male rats

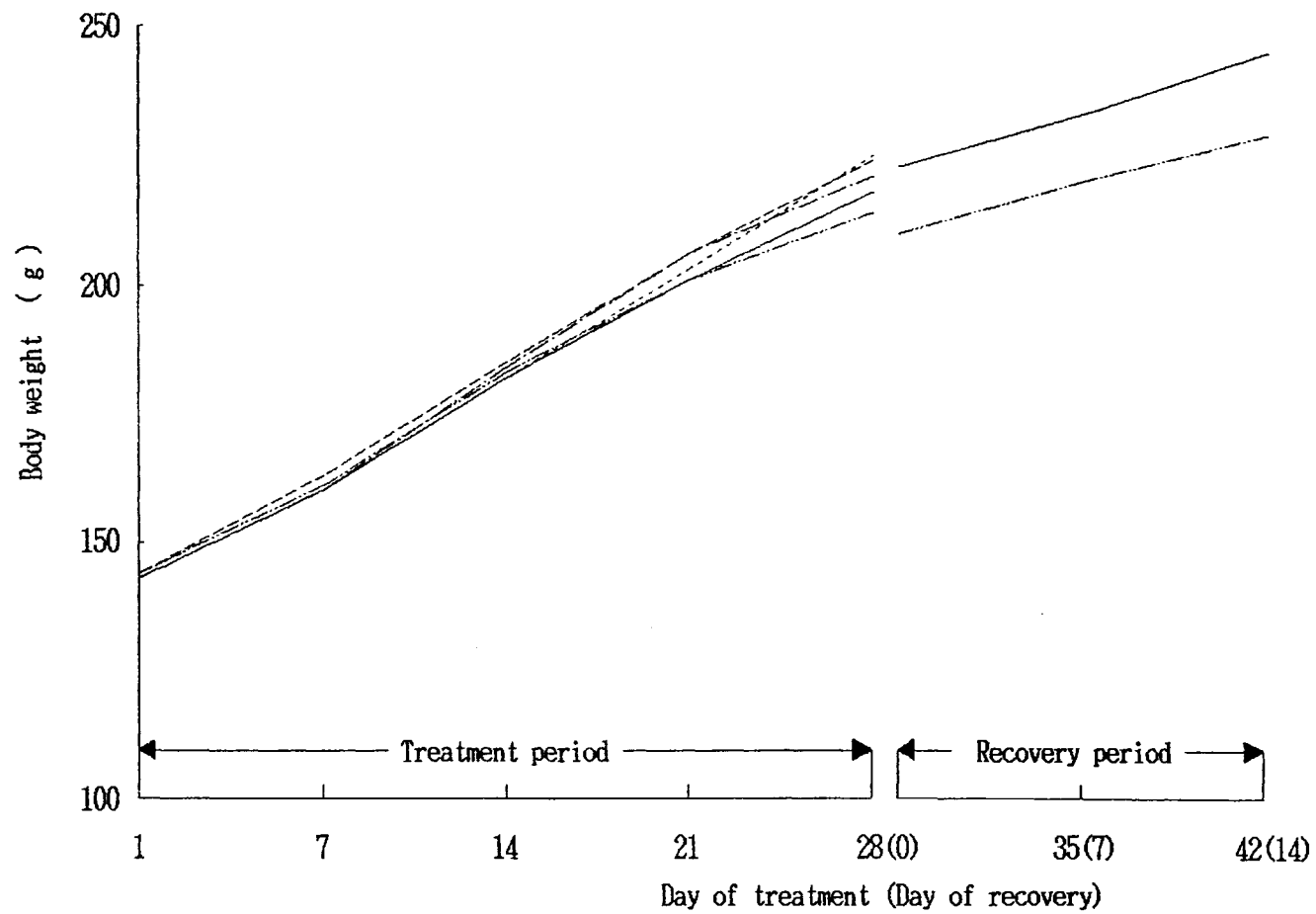


Fig. 2 Body weight change in female rats

— : 0 mg/kg : 30 mg/kg - - - - : 100 mg/kg - . - . : 300 mg/kg - - - - : 1000 mg

Table 1 Clinical signs and death — Summarized data in male rats

Clinical signs	Dose (mg/kg)	0	30	100	300	1000
	Animals examined	12	6	6	6	12
Abnormalities		0	0	0	0	0
Death		0	0	0	0	0

Table 2 Clinical signs and death — Summarized data in female rats

Clinical signs	Dose (mg/kg)	0	30	100	300	1000
	Animals examined	12	6	6	6	12
Abnormalities		0	0	0	0	0
Death		0	0	0	0	0

Table 3

Body weight - Group mean values in male rats

(g)

Dose (mg/kg)	Day of treatment					(Day of recovery)		
	1	7	14	21	28	28(0)	35(7)	42(14)
0	178	226	287	337	376	375	405	431
	5	9	13	17	22	22	26	28
	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(6)	(6)	(6)
30	179	226	282	327	366			
	5	6	10	15	19			
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)			
100	179	225	284	333	369			
	6	9	13	19	26			
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)			
300	179	223	276	319	354			
	6	11	15	18	21			
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)			
1000	178	227	285	333	373	375	407	434
	5	7	13	18	22	16	21	23
	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(6)	(6)	(6)

Each value is expressed as mean & SD.

(n) : No. of animals

Table 4

Body weight - Group mean values in female rats

(g)

Dose (mg/kg)	Day of treatment					(Day of recovery)		
	1	7	14	21	28	28(0)	35(7)	42(14)
0	143	160	182	201	218	223	233	245
	6	9	12	13	16	17	20	20
	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(6)	(6)	(6)
30	143	160	182	203	225			
	7	9	14	19	23			
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)			
100	144	163	185	206	224			
	5	6	9	13	14			
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)			
300	143	160	184	206	221			
	5	7	9	11	15			
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)			
1000	144	161	183	201	214	210	220	229
	5	6	8	8	9	9	9	15
	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(6)	(6)	(6)

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	4	27 (12)	32 (12)	35 (12)	35 (12)	35 (6)	35 (6)	35 (6)
30	2	27 (6)	31 (6)	34 (6)	33 (6)			
100	2	24 (6)	30 (6)	33 (6)	36 (6)			
300	2	25 (6)	30 (6)	31 (6)	33 (6)			
1000	4	27 (12)	33 (12)	34 (12)	35 (12)	35 (6)	35 (6)	36 (6)

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

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	4	17 (12)	22 (12)	22 (12)	22 (12)	24 (6)	22 (6)	23 (6)
30	2	19 (6)	20 (6)	22 (6)	23 (6)			
100	2	18 (6)	22 (6)	21 (6)	22 (6)			
300	2	18 (6)	21 (6)	22 (6)	21 (6)			
1000	4	19 (12)	20 (12)	20 (12)	21 (12)	20 (6)	22 (6)	21 (6)

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

Table 7-1 Urinary finding - Summarized data in male rats

< After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color			Cloudy		pH							Protein					
		C	PY	Y	-	+	5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++	++++
0	12		12		12				3	7	2					5	7		
30	6		6		6				3	1	2					1	5		
100	6		6		6				3	2	1					1	4	1	
300	6	1	5		6				1	4	1						6		
1000	12		12		12		2	8	2							3	7	2	

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

Cloudy : - (negligible), + (cloudy)

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

Table 7-2 Urinary finding - Summarized data in male rats

< After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Glucose					Ketone body					Occult blood					Urobilinogen					Bilirubin			
		-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	8	-	+	++	+++
0	12	12					2	10				9	2	1			12					12			
30	6	6					6					4	2				6					6			
100	6	6					2	4				3	3								a)				a)
300	6	6					6					4	1	1							a)				a)
1000	12	12					1	11				11	1								a)				a)

Glucose : - (negligible), ± (0.1g/dl), + (0.25g/dl), ++ (0.5g/dl), +++ (1g/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)

a): Judgement could not be made because abnormal color reactions appeared.

Table 8-1 Urinary finding - Summarized data in female rats

< After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color			Cloudy		pH							Protein					
		C	PY	Y	-	+	5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++	++++
0	12	12			12		3	4	2	2	1			3	7	2			
30	6	6			6		2	2	2						5	1			
100	6	6			6		1		4	1					6				
300	6	1	5		6		1		4	1				1	4	1			
1000	12	12			12				9	2	1				10	2			

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

Cloudy : - (negligible), + (cloudy)

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

Table 8-2 Urinary finding - Summarized data in female rats

< After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Glucose					Ketone body					Occult blood					Urobilinogen					Bilirubin			
		-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	8	-	+	++	+++
0	12	12					12					7	5				12					12			
30	6	6					6					5	1				6					6			
100	6	6					6					6					_____	a)				_____	a)		
300	6	6					6					6					_____	a)				_____	a)		
1000	12	12					12					9	3				_____	a)				_____	a)		

Glucose : - (negligible), ± (0.1g/dl), + (0.25g/dl), ++ (0.5g/dl), +++ (1g/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)

a): Judgement could not be made because abnormal color reactions appeared.

Table 9-1 Urinary finding - Summarized data in male rats

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color			Cloudy		pH							Protein					
		C	PY	Y	-	+	5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++	++++
0	6		6		6			1	1	3	1					6			
1000	6		6		6				1	3	2				1	5			

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

Cloudy : - (negligible), + (cloudy)

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

Table 9-2 Urinary finding - Summarized data in male rats

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Glucose					Ketone body					Occult blood					Urobilinogen					Bilirubin			
		-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	8	-	+	++	+++
0	6	6					2	4				4	2				6					6			
1000	6	6					6					5	1				6					6			

Glucose : - (negligible), ± (0.1g/dl), + (0.25g/dl), ++ (0.5g/dl), +++ (1g/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 10-1 Urinary finding - Summarized data in female rats

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color			Cloudy		pH							Protein					
		C	PY	Y	-	+	5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++	++++
0	6		6			6		2	4					2	2	2			
1000	6		6			6		1	3	2				2	2	2			

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

Cloudy : - (negligible), + (cloudy)

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

Table 10-2

Urinary finding - Summarized data in female rats

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Glucose					Ketone body					Occult blood					Urobilinogen					Bilirubin			
		-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	8	-	+	++	+++
0	6	6					6					4	2				6					6			
1000	6	6					5	1				6					6					6			

Glucose : - (negligible), ± (0.1g/dl), + (0.25g/dl), ++ (0.5g/dl), +++ (1g/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 - 1 Hematological finding - 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	782	15.2	44.2	57	19.4	34.4	60	14.2	20.3
		27	0.3	0.8	2	0.7	0.6	5	0.4	1.8
30	6	762	14.9	43.1	57	19.6	34.6	64	14.8	21.0
		35	0.6	1.5	1	0.5	0.4	8	1.8	3.5
100	6	784	15.1	43.9	56	19.2	34.3	67	14.3	20.1
		27	0.5	1.4	1	0.5	0.4	8	1.4	4.6
300	6	749	14.5	42.5	57	19.4	34.0	72	14.5	19.8
		23	0.6	1.4	1	0.5	0.5	12	0.9	1.8
1000	6	755	14.8	43.2	57	19.7	34.3	64	14.1	19.2
		36	0.4	1.3	2	0.6	0.5	11	0.4	1.0

Each value is expressed as mean & SD.

Table 11 - 2

Hematological finding - Group mean values in male rats

< After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC (10 ² /μ l)	Differential leukocyte counts (%)							Plat. (10 ⁴ /μ l)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other	
					Stab.	Seg.				
0	6	85	0	1	0	7	91	1	0	157
		15	0	1	0	3	4	1	0	16
30	6	66	0	1	0	12	88	0	0	157
		12	0	1	0	4	5	1	0	11
100	6	65	0	1	0	10	88	1	0	167
		8	0	1	0	3	4	1	0	18
300	6	63	0	1	0	21	78	1	0	172
		19	0	1	0	12	12	1	0	9
1000	6	85	0	1	0	13	86	1	0	155
		16	0	1	0	10	11	1	0	11

Each value is expressed as mean & SD.

Table 12 - 1 Hematological finding - Group mean values in female 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	777	15.1	42.7	55	19.4	35.3	33	12.9	17.9
		29	0.6	1.5	1	0.4	0.5	7	0.4	0.6
30	6	770	14.7	42.2	55	19.1	34.8	44	13.6	18.2
		45	0.4	1.2	2	0.9	0.6	6	0.3	1.1
100	6	779	14.9	42.6	55	19.1	34.9	41	13.3	17.5
		35	0.6	1.3	1	0.3	0.7	10	0.5	1.3
300	6	752	14.5	41.8	55	19.4	34.8	38	13.2	18.5
		43	0.5	1.5	1	0.5	0.4	6	0.4	0.9
1000	6	785	14.8	42.7	54	18.9	34.8	33	12.9	18.9
		48	0.6	1.8	2	0.7	0.3	11	0.5	1.8

Each value is expressed as mean & SD.

Table 12 - 2

Hematological finding - Group mean values in female rats

< After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC ($10^2/\mu l$)	Differential leukocyte counts (%)							Plat. ($10^4/\mu l$)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other	
					Stab.	Seg.				
0	6	48	0	2	0	8	89	1	0	156
		19	0	1	0	4	5	1	0	14
30	6	53	0	1	0	9	90	0	0	141
		8	0	1	0	5	5	1	0	32
100	6	47	0	1	0	11	87	1	0	151
		12	0	1	0	4	5	1	0	11
300	6	46	0	0	0	13	87	1	0	144
		11	0	0	0	5	5	1	0	12
1000	6	42	0	1	0	8	91	0	0	163
		15	0	1	0	3	3	1	0	23

Each value is expressed as mean & SD.

Table 13 - 1 Hematological finding - 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	818	14.9	44.0	54	18.3	33.8	57	14.5	21.6
		56	0.5	2.1	1	0.7	0.6	4	0.9	2.5
1000	6	797	14.6	43.1	54	18.3	33.8	57	14.7	21.3
		37	0.6	1.6	2	0.5	0.3	6	1.5	2.5

Each value is expressed as mean & SD.

Table 13 - 2

Hematological finding - Group mean values in male rats

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC ($10^2/\mu l$)	Differential leukocyte counts (%)							Plat. ($10^4/\mu l$)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other	
					Stab.	Seg.				
0	6	82	0	0	0	13	86	1	0	157
		18	0	1	0	5	4	1	0	24
1000	6	83	0	1	0	13	86	1	0	156
		30	0	1	0	4	3	1	0	7

Each value is expressed as mean & SD.

Table 14 - 1 Hematological finding - 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	813	15.2	44.4	55	18.8	34.3	43	13.9	19.0
		21	0.4	0.7	1	0.5	0.5	7	0.8	1.0
1000	6	814	15.2	44.0	54	18.7	34.6	49	14.0	18.1
		35	0.5	1.6	1	0.4	0.3	9	0.5	0.5

Each value is expressed as mean & SD.

Table 14 - 2

Hematological finding - Group mean values in female rats

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC ($10^2/\mu l$)	Differential leukocyte counts (%)							Plat. ($10^4/\mu l$)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other	
					Stab.	Seg.				
0	6	51	0	1	0	9	90	1	0	145
		25	0	1	0	4	3	0	0	12
1000	6	47	0	2	0	9	89	0	0	147
		11	0	2	0	6	7	1	0	14

Each value is expressed as mean & SD.

Table 15 - 1

Biochemical finding - 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	34	379	0.25	6.09	2.84	0.88	85	107
		5	6	50	0.19	0.23	0.16	0.07	10	33
30	6	66	34	441	0.33	5.97	2.81	0.89	88	112
		6	6	80	0.18	0.24	0.18	0.05	10	31
100	6	64	36	471	0.42	5.96	2.83	0.90	92	91
		6	5	135	0.36	0.20	0.11	0.05	16	27
300	6	68	36	372	0.32	6.00	2.84	0.91	94	87
		5	6	117	0.27	0.29	0.12	0.10	12	20
1000	6	65	35	399	0.36	6.14	2.89	0.89	84	108
		5	5	98	0.45	0.17	0.09	0.05	19	26

Each value is expressed as mean & SD.

Table 15 - 2

Biochemical finding - Group mean values in male rats

< After treatment period >

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	141	0.41	15.9	0.45	10.2	7.3	141	4.29	100
		14	0.05	1.6	0.05	0.2	0.3	1	0.22	1
30	6	136	0.42	15.7	0.48	10.2	7.5	141	4.50	101
		6	0.05	1.8	0.05	0.3	0.6	1	0.22	1
100	6	129	0.40	14.6	0.44	10.3	7.4	141	4.35	100
		8	0.02	1.5	0.04	0.3	0.3	1	0.12	2
300	6	132	0.41	16.0	0.46	10.2	7.1	141	4.41	101
		15	0.05	1.1	0.04	0.4	0.5	1	0.22	1
1000	6	133	0.56**	16.8	0.48	10.4	7.2	141	4.34	100
		15	0.07	1.9	0.05	0.3	0.5	1	0.31	1

Each value is expressed as mean & SD.

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

Table 16 - 1

Biochemical finding - 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	73	29	226	0.66	6.29	3.28	1.10	91	51
		6	6	51	0.45	0.35	0.21	0.10	12	36
30	6	70	27	241	0.69	6.40	3.27	1.04	85	66
		10	4	41	0.43	0.30	0.26	0.09	7	42
100	6	66	27	290	0.36	6.56	3.36	1.05	95	74
		11	3	63	0.17	0.15	0.18	0.11	17	49
300	6	62	27	236	0.54	6.35	3.21	1.03	93	83
		6	7	49	0.28	0.33	0.22	0.05	23	15
1000	6	66	26	237	0.42	6.43	3.22	1.01	89	93
		5	5	72	0.21	0.14	0.17	0.08	17	53

Each value is expressed as mean & SD.

Table 16 - 2

Biochemical finding - Group mean values in female rats

< After treatment period >

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	114	0.35	19.9	0.51	10.1	6.4	140	4.31	102
		8	0.08	3.0	0.04	0.4	0.7	1	0.33	1
30	6	125	0.38	17.7	0.54	10.4	6.4	140	4.15	102
		10	0.07	1.5	0.04	0.2	0.8	1	0.11	1
100	6	118	0.41	20.1	0.56	10.4	6.4	141	4.21	101
		13	0.08	2.5	0.04	0.3	0.6	1	0.15	2
300	6	120	0.41	19.4	0.52	10.5	6.5	140	4.03	102
		11	0.06	2.6	0.04	0.2	0.5	0	0.27	1
1000	6	123	0.56**	18.7	0.52	10.3	6.2	140	4.12	102
		16	0.06	2.1	0.04	0.4	0.8	1	0.22	1

Each value is expressed as mean & SD.

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

Table 17 - 1

Biochemical finding - 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	66	40	316	0.26	6.31	2.94	0.88	84	129
		6	4	64	0.16	0.32	0.10	0.08	8	44
1000	6	61	32	348	0.15	6.26	2.74*	0.78*	88	113
		4	8	64	0.11	0.24	0.13	0.05	16	55

Each value is expressed as mean & SD.

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

Biochemical finding - Group mean values in male rats

< After recovery period >

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	164	0.43	16.4	0.54	10.3	7.3	140	4.28	100
		24	0.06	1.1	0.05	0.4	0.5	1	0.24	2
1000	6	146	0.48	17.2	0.52	10.2	7.3	140	4.52	100
		16	0.04	0.9	0.04	0.3	0.3	1	0.18	0

Each value is expressed as mean & SD.

Table 18 - 1 Biochemical finding - 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	70	28	220	0.37	6.48	3.31	1.05	95	77
		11	3	55	0.36	0.43	0.21	0.11	19	25
1000	6	62	28	196	0.51	6.61	3.46	1.10	106	121
		8	5	47	0.23	0.40	0.23	0.05	24	59

Each value is expressed as mean & SD.

Table 18 - 2

Biochemical finding - Group mean values in female rats

< After recovery period >

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	136	0.46	18.9	0.64	10.4	6.5	140	4.15	101
		21	0.06	2.7	0.05	0.3	0.8	2	0.12	1
1000	6	130	0.48	19.1	0.61	10.3	5.7*	140	4.36	101
		12	0.05	2.2	0.05	0.2	0.3	1	0.22	1

Each value is expressed as mean & SD.

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

Table 19

Incidence of necropsy findings in male rats

< After treatment period >

Organ : Findings	Dose (mg/kg)	0	30	100	300	1000
	No. of animals	6	6	6	6	6
Cecum : Dilatation	+	0	0	0	0	2

+ : Slight

Table 20

Incidence of necropsy findings in female rats

< After treatment period >

Organ : Findings	Dose (mg/kg)	0	30	100	300	1000
	No. of animals	6	6	6	6	6
Cecum : Dilatation	+	0	0	0	0	4 *

+ : Slight

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

Table 21

Incidence of necropsy findings in male rats

< After recovery period >

Organ : Findings	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	6	6
No abnormalities detected		6	6

Table 22

Incidence of necropsy findings in female rats

< After recovery period >

Organ : Findings	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	6	6
No abnormalities detected		6	6

Table 23 Absolute organ weight - Group mean values 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)
0	6	345	1.99	10.26	2.59	57.5	2.92
		24	0.05	1.13	0.33	8.4	0.18
30	6	335	1.99	9.68	2.46	57.2	3.19
		18	0.08	0.74	0.07	9.9	0.10
100	6	342	1.99	9.70	2.54	51.5	3.08
		24	0.05	1.35	0.24	4.2	0.15
300	6	322	1.99	9.42	2.41	55.2	2.90
		20	0.12	0.74	0.28	6.8	0.21
1000	6	340	2.01	10.07	2.59	61.3	3.11
		24	0.09	1.19	0.30	10.6	0.30

Each value is expressed as mean & SD.

Table 24 Absolute organ weight - Group mean values 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)
0	6	194	1.86	5.30	1.55	59.3	76.8
		14	0.05	0.59	0.09	6.9	13.3
30	6	202	1.83	5.93	1.59	60.2	84.4
		19	0.06	0.62	0.13	7.6	5.2
100	6	204	1.84	5.79	1.54	57.8	76.8
		13	0.03	0.64	0.09	4.0	16.4
300	6	202	1.78	6.01	1.55	55.6	76.2
		15	0.06	0.66	0.23	6.3	9.2
1000	6	200	1.81	5.70	1.61	57.0	81.8
		7	0.06	0.69	0.12	9.8	7.2

Each value is expressed as mean & SD.

Table 25 Absolute organ weight - Group mean values 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)
0	6	400	2.05	11.70	2.68	57.1	3.21
		27	0.05	1.17	0.26	7.8	0.35
1000	6	403	2.06	11.41	2.85	52.7	3.16
		19	0.07	0.96	0.16	5.9	0.14

Each value is expressed as mean & SD.

Table 26 Absolute organ weight - Group mean values 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)
0	6	222	1.83	6.11	1.53	67.6	88.9
		17	0.03	0.75	0.14	8.8	11.3
1000	6	209	1.85	5.71	1.49	57.6*	76.7
		10	0.04	0.47	0.09	6.0	9.4

Each value is expressed as mean & SD.

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

Table 27 Relative organ weight - Group mean values in male rats
 < After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	B.W. (g)	Brain (%)	Liver (%)	Kidney (%)	Adrenal (mg%)	Testis (%)
0	6	345	0.58	2.97	0.75	16.67	0.85
		24	0.04	0.17	0.08	2.05	0.06
30	6	335	0.60	2.89	0.74	17.19	0.96
		18	0.03	0.08	0.05	3.32	0.07
100	6	342	0.58	2.83	0.74	15.13	0.91
		24	0.03	0.21	0.03	1.80	0.06
300	6	322	0.62	2.93	0.75	17.15	0.91
		20	0.02	0.16	0.06	1.78	0.09
1000	6	340	0.59	2.96	0.76	17.96	0.92
		24	0.03	0.17	0.05	2.58	0.07

Each value is expressed as mean & SD.

Table 28 Relative organ weight - Group mean values in female rats
 < After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	B. W. (g)	Brain (%)	Liver (%)	Kidney (%)	Adrenal (mg%)	Ovary (mg%)
0	6	194	0.96	2.73	0.80	30.71	39.4
		14	0.04	0.17	0.04	4.33	5.3
30	6	202	0.91	2.94	0.79	29.83	42.0
		19	0.08	0.12	0.05	2.46	3.2
100	6	204	0.91	2.85	0.76	28.48	37.9
		13	0.06	0.21	0.05	2.12	8.3
300	6	202	0.88	2.97	0.76	27.59	37.7
		15	0.07	0.17	0.08	3.71	4.3
1000	6	200	0.91	2.85	0.80	28.49	41.0
		7	0.05	0.28	0.05	4.53	4.4

Each value is expressed as mean & SD.

Table 29 Relative organ weight - Group mean values in male rats
 < After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	B. W. (g)	Brain (%)	Liver (%)	Kidney (%)	Adrenal (mg%)	Testis (%)
0	6	400	0.52	2.92	0.67	14.26	0.80
		27	0.04	0.13	0.04	1.55	0.06
1000	6	403	0.51	2.83	0.71	13.12	0.79
		19	0.02	0.17	0.06	1.74	0.03

Each value is expressed as mean & SD.

Table 30 Relative organ weight - Group mean values in female rats
 < After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	B. W. (g)	Brain (%)	Liver (%)	Kidney (%)	Adrenal (mg%)	Ovary (mg%)
0	6	222	0.83	2.75	0.69	30.56	40.1
		17	0.04	0.22	0.04	4.28	3.8
1000	6	209	0.89*	2.73	0.71	27.67	36.7
		10	0.04	0.11	0.04	3.76	3.4

Each value is expressed as mean & SD.

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

Table 31

Incidence of histological findings in male rats

< After treatment period >

		Dose (mg/kg)	0	30	100	300	1000
Organ	: Findings	No. of animals	6	6	6	6	6
Liver	: Microgranuloma	+	0	—	—	—	1
Kidney	: Focal tubular dilatation with fibrosis	+	0	—	—	—	1
	Eosinophilic bodies in proximal tubule	+	0	—	—	—	2
	Hyaline droplets in proximal tubular epithelium	+	1	—	—	—	0

— : Not examined, + : Slight

Table 32

Incidence of histological findings in female rats

< After treatment period >

		Dose (mg/kg)	0	30	100	300	1000
Organ	Findings	No. of animals	6	6	6	6	6
Liver	Microgranuloma	+	2	—	—	—	2
Kidney	Focal tubular dilatation with hyaline casts	+	2	—	—	—	0
	Interstitial cell infiltration	+	0	—	—	—	1

— : Not examined, + : Slight