

最終報告書

表 題：フェニル尿素のラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験

試験番号：S R 0 6 1 1 0

株式会社 化合物安全性研究所

目 次

	頁
表紙-----	1
目次-----	5
要約-----	12
緒言-----	13
材料および方法-----	13
成績-----	26
考察-----	33
参考資料-----	36

Figures

1	Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110) -----	38
2	Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110) -----	39
3	Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110) -----	40
4	Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110) -----	41

Tables

1	General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110) -----	42
2	General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110) -----	43
3	Detailed clinical observation, in the cage, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110) -----	44
4	Detailed clinical observation, on the hand, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110) -----	45

5	Detailed clinical observation, in the open-field, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110) -----	46
6	Detailed clinical observation, in the cage, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110) -----	47
7	Detailed clinical observation, on the hand, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110) -----	48
8	Detailed clinical observation, in the open-field, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110) -----	49
9	Functional observation of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110) -----	50
10	Functional observation of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110) -----	51
11	Grip strength and motor activity measurements of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110) -----	52
12	Grip strength and motor activity measurements of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110) -----	53
13	Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110) -----	54
14	Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110) -----	55
15	Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110) -----	56
16	Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110) -----	57
17	Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Phenylurea (SR06110) -----	58
18	Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Phenylurea (SR06110) -----	59
19	Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Phenylurea (SR06110) -----	60
20	Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Phenylurea (SR06110) -----	61
21	Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Phenylurea (SR06110) -----	62
22	Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Phenylurea (SR06110) -----	63
23	Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Phenylurea (SR06110) -----	64
24	Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Phenylurea (SR06110) -----	65
25	Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Phenylurea (SR06110) -----	66

26	Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Phenylurea (SR06110) -----	67
27	Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Phenylurea (SR06110) -----	68
28	Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Phenylurea (SR06110) -----	69
29	Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110) -----	70
30	Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110) -----	71
31	Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Phenylurea (SR06110) -----	72
32	Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Phenylurea (SR06110) -----	73
33	Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Phenylurea (SR06110) -----	74
34	Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Phenylurea (SR06110) -----	75
35	Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110) -----	76
36	Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110) -----	77

要 約

フェニル尿素の 0 (対照、トウモロコシ油)、100、200 および 400 mg/kg を 1 群雄雌各 6 匹の Cr1:CD (SD) ラットに、28 日間反復経口投与して毒性発現の有無およびその概要を検討した。さらに、0 および 400 mg/kg について 1 群雄雌各 6 匹の回復群を設け、投与終了の翌日から 14 日間観察を継続し休薬による毒性の回復性を併せて検討し、以下の成績を得た。

1. 一般状態では、400 mg/kg 投与群の雄雌で、投与開始日によるめき歩行や自発運動の低下あるいは流涙、腹臥が認められ、投与 2 日以降にもよろめき歩行、自発運動の低下および軟便が散見された。
2. 詳細な一般状態観察では、400 mg/kg 投与群の雌に有意な差はないが歩行失調を示す例が認められた。
3. 機能検査では、投与 4 週に 400 mg/kg 投与群の雄雌に空中正向反射の不全例の有意な増加、前肢の握力および自発運動量の継続的な有意な低値が認められ、雌には後肢の握力の有意な低値も認められた。
4. 体重推移では、400 mg/kg 投与群の雄で投与 7、14、21 および 28 日、雌で投与 7 および 28 日に有意な低値が認められ、投与期間中の体重増加量および増加率にも雄雌ともに有意な低値が認められた。しかし、回復期間には体重増加量および増加率は雄雌ともに対照群を上回る数値であり、雄の体重増加率には有意な差も認められた。
5. 摂餌量では、400 mg/kg 投与群の雄雌ともに投与 7 日に一過性の有意な低値が認められた。
6. 尿検査では、投与 4 週に各投与群の雄雌の蓄積尿に暗緑色調の変色が認められた。
7. 血液化学的検査では、投与期間終了時に 200 mg/kg 以上の投与群の雄に A/G 比、蛋白分画のアルブミン分画比および ALT に有意な高値、400 mg/kg 投与群の雄にアルブミン、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、尿素窒素、クロールおよび無機リンの有意な高値、蛋白分画の α_1 および β グロブリン分画比の有意な低値、雌に蛋白分画の α_2 グロブリン分画比および γ -GTP の有意な高値が認められた。
8. 投与終了時に認められたこれらの変化は、いずれも回復期間終了時には認められず回復性が示唆された。
9. 血液学的検査、剖検所見、器官重量および病理組織学的検査では、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

以上のことから、本試験条件下におけるフェニル尿素の無影響量 (NOEL) は雄で 100 mg/kg/day、雌で 200 mg/kg/day と考えられた。

緒 言

フェニル尿素の 0(対照、トウモロコシ油)、100、200 および 400 mg/kg を 1 群雄雌各 6 匹の Cr1:CD(SD) ラットに、28 日間反復経口投与して毒性発現の有無およびその概要を検討した。さらに、0 および 400 mg/kg について 1 群雄雌各 6 匹の回復群を設け、投与終了の翌日から 14 日間観察を継続し休薬による毒性の回復性を併せて検討した。

材料および方法

1. 被験物質

被験物質は、フェニル尿素[純度：99.9%(Appendix 1-2)

]を 500 g 受入れて、使用した。なお、本ロットには水分 0.1%以下、強熱残分 0.1%以下を含有する(Appendix 1-1)。受入後は、容器を密栓して冷暗所(実測範囲 1～9℃)に保管した。

被験物質サンプルとして、約 1 g を採取し、試験施設の資料保存室に保存した。試験操作終了後、残余の被験物質の一部を用いて純度の分析を関東化学株式会社にて行い、試験期間中の保存安定性を確認した(Appendix 1-3)。その他については、焼却処分するために、産業廃棄物として回収した。

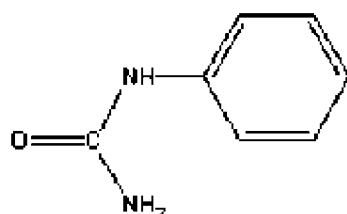
被験物質の特性情報を以下に示す。

名称：フェニル尿素；Phenylurea¹⁾

CAS No.：64-10-8

化審法官報公示整理番号：(9)-1662

示性式(構造式)：C₆H₅NHCONH₂²⁾



分子式：C₇H₈N₂O¹⁾

分子量：136.15(分子式より算出)

物理化学的性質：外観；白色結晶²⁾

エタノール溶状；ほとんど澄明(Appendix 1-1)

融点；149.0℃(Appendix 1-1)

沸点 ; 238°C¹⁾

比重 ; 1.302¹⁾

蒸気圧 ; 0.000939mmHg¹⁾

LogPOW ; 0.83¹⁾

溶解性 ; 対水溶解度 17000 mg/L¹⁾、水;0.1%(20°C)、エタノールに可
溶²⁾

安定性 : 通常条件で安定である²⁾。強酸剤と接触すると、反応することがある²⁾。

2. 媒体

被験物質の調製媒体は、室温保存(実測範囲 22~25°C)したトウモロコシ油(ロット番号 V6R2129、ナカライテスク株式会社)を使用し、また、対照群の投与液としても使用した。

3. 投与液の調製および化学分析

(1) 投与液の調製

被験物質を精秤し、所定の濃度となるように媒体を添加後、均一に懸濁後、投与液とした。

被験物質はクリーンベンチ内で取扱い、調製の際にはマスク、手袋等を着用し、吸入、眼、皮膚および衣類等との接触を避けた。調製液は、スターラーにて均一に混和してバイアル瓶に分注後、室温保存(実測範囲 22~25°C)し、調製後 11 日以内に投与に用いた。残余の投与液は、焼却処分するために、産業廃棄物として回収した。

調製日	調製濃度 (mg/mL)	被験物質秤量値 (g)	投与液調製量 (mL)
2007 年 5 月 21 日 濃度確認実施	10	3.2002	320
	20	6.4003	320
	40	20.0000	500
2007 年 6 月 1 日	10	2.8000	280
	20	5.6004	280
	40	16.8000	420
2007 年 6 月 6 日	10	3.0000	300
	20	6.0000	300
	40	16.8002	420
2007 年 6 月 15 日 濃度確認実施	10	2.2000	220
	20	4.4003	220
	40	12.8001	320

(2) 投与液の化学分析

投与開始前に、被験物質の投与液中における均一性および安定性を確認した。

被験物質調製液について、3 および 100 mg/mL の均一性ならびに室温保存 7 および 12 日間（調製日を 0 日として起算）の安定性を確認した。その結果、3 および 100 mg/mL の調製液中で、上層・中層・下層における変動係数は 3.3 および 0.6% であり、また、残存率は 3 および 100 mg/mL の室温保存 7 日間でそれぞれ 103.5% および 99.1%、室温保存 12 日間でそれぞれ 106.4 および 99.1% であった。この成績から、被験物質は調製液中で均一であり、かつ室温保存で 12 日間までは安定であると判断した (Appendix 2-1 および 2-2)。

初回および最終回調製時のすべての投与液について、被験物質の濃度を分析した結果、10、20 および 40 mg/mL 調製液の含有率は、所定の濃度に対して初回調製時でそれぞれ 105.0、108.0 および 101.8%、最終回調製時でそれぞれ 108.0、105.5 および 104.8% であった。これらの投与液はいずれも規定範囲とした 85～115% の範囲内にあり、かつ変動係数も 0.9～4.5% で規定の 5% 以下であったことから、調製液の濃度は適正と判断した (Appendix 2-3 および 2-4)。

(3) 濃度確認方法

標準物質として、被験物質を用いた。

標準溶液 (50 μ g/mL)：フェニル尿素の 20 mg を 20 mL 容のメスフラスコに採取し、約 12 mL のテトラヒドロフランを添加した。卓上型超音波洗浄器で約 1 分間の超音波処理を行った後、テトラヒドロフランで定容した (1000 μ g/mL 溶液)。さらに、この液 1 mL を正確に 20 mL 容のメスフラスコに採取し、テトラヒドロフランで定容し、50 μ g/mL 溶液とした (標準溶液)。調製は用時に行い、調製 1 回につき、HPLC への注入は 3 回とした。

移動相およびオートサンブラ洗浄液 (以下の割合で調製)：アセトニトリル 150 mL にテトラヒドロフラン 200 mL および蒸留水 650 mL を加え、十分に混合したものを移動相およびオートサンブラ洗浄液とした。調製後は室温で保存し、14 日以内に使用した (調製日を 0 日として起算)。

洗浄用注入液：テトラヒドロフランそのものを洗浄用注入液とした。

試料溶液の調製：被験物質調製液の採取点数は、濃度確認試験および安定性試験については被験物質調製液の中層付近から 3 点とし、均一性試験については被験物質調製液の上、中、下層付近から各 3 点の計 9 点とした。なお、均一性試験の中層の濃度を安定性試験の調製時の分析結果とした。

各被験物質調製液を採取し、被験物質の最終濃度が 50 μ g/mL 付近、対照溶媒の割合が 10% 以下となるようにテトラヒドロフランを加えたものを試料溶液とした。試料溶液の調製は 1 点につき 1 回、HPLC への注入は各 1 回とした。

HPLC システムおよび測定条件は以下の通りである。

HPLC システム

UV-VIS Detector	L-4200	株式会社 日立製作所
Intelligent Pump	L-6200	株式会社 日立製作所
Column Oven	L-5025	株式会社 日立製作所
Autosampler	AS-2000	株式会社 日立製作所
Degasser	ERC-3315 α	株式会社 イーアールシー
データ処理装置	Empower 2	日本ウォーターズ 株式会社

測定条件

カラム	: Inertsil ODS-2、5 μm、4.6 mm I.D. × 250 mm、 ジーエルサイエンス株式会社
移動相	: アセトニトリル/テトラヒドロフラン/蒸留水(150 : 200 : 650)
オートサンブラ洗浄液	: アセトニトリル/テトラヒドロフラン/蒸留水(150 : 200 : 650)
洗浄液注入液	: テトラヒドロフラン
測定波長	: 240 nm
カラム温度	: 40℃
流量	: 0.9 mL/min
注入量	: 10 μL
オートサンブラ温度	: 7℃
分析時間	: 8 分

Empower 2 を用いて標準溶液のピーク面積と濃度から作成した検量線より、各試料溶液の測定濃度を求め、以下の式より調製液中の被験物質濃度、変動係数、含有率および残存率を算出した。

$$\text{被験物質濃度 (mg/mL)} = \frac{\text{測定濃度 (}\mu\text{g/mL)} \times \text{希釈係数}}{1000}$$

$$\text{変動係数 (\%)} = \frac{\text{標準偏差}}{\text{平均値}} \times 100$$

$$\text{含有率 (\%)} = \frac{\text{被験物質濃度平均値}}{\text{調製液の表示濃度}} \times 100$$

$$\text{残存率 (\%)} = \frac{\text{保存後の被験物質濃度平均値}}{\text{調製時の被験物質濃度平均値}} \times 100$$

4. 試験方法

(1) 試験系

試験には、日本チャールス・リバー株式会社 厚木飼育センター生産の SPF Cr1:CD(SD) ラットを用いた。ラットは毒性試験等で通常用いられている動物種であり、当研究所での使用経験が豊富であることからこの系統を選定した。

雄雌各 42 匹(発注数 雄雌各 40 匹)を 2007 年 5 月 16 日に 4 週齢で購入した。受入時の動物の体重範囲は、雄で 83～97 g、雌で 69～81 g であった。

(2) 検疫および馴化

受入後、個々の動物について馴化 1 日(受入日)から、雄雌とも馴化 6 日まで、一般状態観察を 1 日 1 回、さらに受入日と検疫および馴化期間終了日(群分け日)に体重測定を実施した。受入時に、雌 1 例で右眼球欠損が認められたが、他の例には検疫および馴化期間中に異常は認められなかった。

(3) 群分け

検疫および馴化期間終了後、異常の認められない健康な動物から雄雌各 36 匹選抜して、5 週齢で試験に供した。右眼球欠損が認められた雌 1 例を除いた動物を対象に、検疫および馴化期間終了日(投与開始前々日)の体重に基づいて、層化無作為抽出法により各群の平均体重が均一になるように群分けを行った。群分け時の動物の体重範囲は、雄で 133～149 g、雌で 107～119 g であり、平均体重(雄 140.5 g、雌 112.5 g)の±20%以内であった。選抜から外れた動物は試験から除外して安楽死とした。選抜された動物について投与開始前日に一般状態に異常がないことを確認した。

なお、投与開始時の体重範囲は、雄で 147～174 g、雌で 120～136 g であり、平均体重(雄 159.6 g、雌 127.9 g)であった。

(4) 動物およびケージの識別

動物は、群分け前は油性フェルトペンで尾部に印を付け、群分け後は耳介に動物番号を入墨し、個体識別を行った。

飼育ケージは、群分け前は性別毎に色分けしたラベルに試験番号および動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。群分け後はさらに試験群を明記した。

(5) 動物飼育

1) 飼育環境

動物は温度 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ (実測範囲 $21 \sim 23^{\circ}\text{C}$)、湿度 $50 \pm 20\%$ (実測範囲 $44 \sim 58\%$)、換気回数 $10 \sim 15$ 回/時間、照明時間 12 時間 (8:00~20:00、人工照明) の動物飼育室 (308 号室) で飼育した。

2) 飼育器材および飼育方法

ブラケット式金属製金網床ケージ (260W×380D×180H, mm) に、検疫および馴化期間中は雄雌別に 3 匹ずつ、群分け後は 1 匹ずつ収容した。ケージおよび給餌器は群分け時および投与 7 日、その後は 2 週に 1 回交換した。受皿は週 2 回洗浄滅菌済みのものと交換した。自動給水装置の水抜きは週 1 回実施した。動物飼育室内の清掃および清拭消毒は、1 日 1 回実施した。清拭消毒に際しては、塩素系消毒薬およびヨウ素系消毒薬を 1 週間単位で交互に使用した。

3) 飼料

オリエンタル酵母工業株式会社製、 γ 線照射固型飼料 CRF-1 を、金属製給餌器を用いて自由に摂取させた。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質あるいは微生物の有無を、使用したロット (070206) の飼料について分析した。汚染物質の分析は財団法人 日本食品分析センターにおいて、微生物検査は飼料製造業者がそれぞれ行った。分析項目と許容値は株式会社 化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった (Appendix 3-1~3-2)。

4) 飲料水

札幌市水道水を、自動給水装置を用いて自由に摂取させた。ただし、尿検査時には給水瓶を使用した。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質の有無を、2007 年 4 月 2 日、2007 年 7 月 2 日および 2007 年 10 月 1 日に当該飼育室と同系統配管の最末端 (306 号室) から試料を採取して分析した。分析は日本衛生株式会社が行った。分析項目と許容値は株式会社 化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった (Appendix 4-1~4-3)。

(6) 試験群の構成

試験群の構成

試験群	投与量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	動物数(動物番号)	
			雄	雌
＜毒性試験群＞				
対照群	0	0	6 (101～106)	6 (151～156)
低用量群	100	10	6 (201～206)	6 (251～256)
中用量群	200	20	6 (301～306)	6 (351～356)
高用量群	400	40	6 (401～406)	6 (451～456)
＜回復性試験群＞				
対照群	0	0	6 (107～112)	6 (157～162)
高用量群	400	40	6 (407～412)	6 (457～462)

対照群には、他の群と同様の方法で媒体のみを投与した。

(7) 被験物質の投与

1) 投与量の設定

1 群につき雄雌各 3 匹の SD 系ラット[CrI:CD(SD)]に、トウモロコシ油に溶解させたフェニル尿素の 0(対照)、30、100、300 および 1000 mg/kg を 14 日間反復経口投与した予備試験³⁾(S R O 6 1 1 0 P)では、1000 mg/kg 投与群の雄雌に投与 1 日の午後から腹臥、呼吸促迫、流涙および体温低下がみられ、投与 2 から 3 日に死亡例(雄 3 例、雌 1 例)も認められた。これらの例では摂餌量の廃絶あるいは低下、これに伴う体重減少がみられ、安楽死例(雌 2 例)では肝臓と腎臓の重量増加も認められた。また、300 mg/kg 以下の投与群では、300 mg/kg 投与群の雌に平均赤血球ヘモグロビン量の有意な高値、赤血球数の低値傾向および平均赤血球容積の高値傾向がみられた以外に被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

また、0(対照)、200、400 および 800 mg/kg を 14 日間反復経口投与した予備試験⁴⁾(S R O 6 1 1 0 P 2)では、400 mg/kg 投与群の雄雌に投与 1 日の投与後によろめき歩行がみられ、他に、雄雌で尿量のごく軽度な増加傾向および雌で甲状腺の絶対および相対重量の有意な高値が認められた。800 mg/kg 投与群では、雄雌に投与 1 日の投与後によろめき歩行や自発運動の低下、呼吸緩徐、呼吸促迫、腹臥、横臥等を示し、投与 2 から 3 日に死亡例(雄 1 例、雌 2 例)も認められた。また、死亡例や安楽死例(雄 2 例、雌 1 例)では、摂餌量の廃絶あるいは低下、これに伴う体重減少が認められた。

これらの予備試験^{3,4)}を合わせた結果から判断し、28 日間反復経口投与毒性試験の投与量は、高用量に 400 mg/kg を設定し、以下公比 2 で除した 200 および 100 mg/kg を中用量と低用量に設定した。なお、対照群および 400 mg/kg/day の 2 用量については 28 日間投与後 14 日間休薬による回復性を検討する回復性試験群を設定した。

2) 投与

被験物質がヒトに経口的に暴露される可能性を考慮し、OECD 試験法ガイドライン(407)に従って、1日1回28日間、9:00~12:00、尿検査時は11:30~12:00の間にディスポーザブル胃ゾンデおよびディスポーザブルシリンジを用いて強制的に胃内に経口投与した。

投与容量は10 mL/kgとし、各個体の投与液量は投与日に最も近い測定日の体重に基づいて算出した。

(8) 観察、測定および検査項目

1) 一般状態観察

全例について個々の動物の生死、外観、行動等について、投与開始日を投与1日、投与28日の翌日を回復1日として起算し、投与1日から剖検日(投与28日あるいは回復14日の翌日)まで午前(投与前)および午後の1日2回、剖検日は午前中に1回観察した。

2) 詳細な一般状態観察

全例について、投与開始前ならびに投与7、14、21および28日、回復7および14日に、詳細な一般状態観察を行った。観察項目は、ケージ外から姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦・痙攣、常同行動/回転・旋回、異常行動/自傷について、ケージから取り出す時に取り出し易さ、扱い易さ、筋緊張、立毛、被毛の状態、皮膚、眼球突出、瞳孔径、可視粘膜、流涙、流涎、体温について、オープンフィールド内で痙攣、歩行、覚醒状態、排尿、排糞、常同行動/毛繕い・匂い嗅ぎ、異常行動/後方突進・発声、呼吸について、それぞれあらかじめ定めたスコアリング法を用いてスコアを記録した。

3) 機能検査

全例について、投与4週および回復2週に、機能検査および以下の測定を行った。検査台上で視覚(接近反応)、触覚(接触反応)、聴覚(音に対する反応)、痛覚(尾根部を挟む)、固有受容反応(強制姿勢からの復帰)、空中正向反射についてあらかじめ定めたスコアリング法を用いて観察し、そのスコアを記録した。また、握力および自発運動量を測定した。握力はCPUゲージ(アイコーエンジニアリング株式会社)を用いて前肢および後肢の握力を各3回測定し、1g単位で記録した。自発運動量は自発運動量測定装置(スーパーメックスおよびCompACT AMS、室町機械株式会社)を用いて測定し、データの収集間隔を10分として1時間測定した。

4) 体重測定

全例について、投与 1、7、14、21 および 28 日の投与前、回復 7 および 14 日ならびに剖検日に電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて測定し、1 g 単位で記録した。

以下の式により体重増加量および体重増加率を算出した。

投与期間

$$\text{体重増加量(g)} = \text{投与 28 日体重(g)} - \text{投与 1 日体重(g)}$$

$$\text{体重増加率(\%)} = \frac{\text{体重増加量(g)}}{\text{投与 1 日体重(g)}} \times 100$$

回復期間

$$\text{体重増加量(g)} = \text{回復 14 日体重(g)} - \text{投与 28 日体重(g)}$$

$$\text{体重増加率(\%)} = \frac{\text{体重増加量(g)}}{\text{投与 28 日体重(g)}} \times 100$$

5) 摂餌量測定

全例について、投与 1、7、14、21 および 28 日の投与前、回復 7 および 14 日に、電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて測定し、1 g 単位で記録した。投与開始前日に適当量を測定後ケージ毎に給与し、その後は測定日に残量および給与量を測定した。ただし、剖検前日は残量のみを測定した。以下の式により摂餌量(g/rat/day)を算出した。

$$\text{摂餌量(g/rat/day)} = \frac{\text{給与量(g/rat)} - \text{残量(g/rat)}}{\text{測定日間の日数(day)}}$$

6) 尿検査

全例について投与 4 週および回復 2 週に、非絶食下でラット用代謝ケージ(KN-646、B-1 型、夏目製作所)を用いて採尿し、投与直後から約 3 時間の蓄尿で①～⑧を、また約 21 時間の蓄尿で⑨および⑩を実施し、採取した尿は検査終了後廃棄した。

検査項目および検査方法：

①pH	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メディカル)
②蛋白(Protein)	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メディカル)
③糖 (Glucose)	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メディカル)
④ケトン体(Ketone body)	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メディカル)
⑤ウロビリノーゲン(Urobilinogen)	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メディカル)
⑥ビリルビン(Bilirubin)	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メディカル)
⑦潜血反応(Occult blood)	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メディカル)
⑧色調(Color)	肉眼観察
⑨尿量(Urine Volume)	容量測定
⑩比重(Specific gravity)	屈折計法(尿比重屈折計コロン-S、アタゴ)

7) 血液学的検査

全例について剖検時に 16～22 時間の絶食下でラットをエーテル麻酔し、腹部大動脈より採血した。①～⑩については EDTA・2K (ベノジェクト II 真空採血管、テルモ株式会社) で処理した血液約 1 mL を用い、⑪、⑫については 3.8% クエン酸ナトリウムで処理した血液約 1～2 mL を 3500 回転/分で 10 分間遠心分離して得られた血漿を用いた。得られた血液および血漿は検査終了後廃棄した。

検査項目および検査方法：

①赤血球数(RBC)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
②ヘマトクリット値(Ht)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
③ヘモグロビン量(Hb)	シアンメトヘモグロビン法 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
④平均赤血球容積(MCV)	RBC, Ht 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑤平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)	RBC, Hb 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑥平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)	Ht, Hb 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑦網赤血球数(Reticulocyte)	Brecher 法(鏡検)
⑧血小板数(Platelet)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑨白血球数(WBC)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑩白血球百分比 (Differential count of WBC)	May-Grünwald-Giemsa 染色(鏡検)
⑪プロトロンビン時間(PT)	トロンボプラスチン法 (血液凝固自動測定装置 KC4 [®] デルタ、トリニティ・バイオテック)
⑫活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	エラジン酸法 (血液凝固自動測定装置 KC4 [®] デルタ、トリニティ・バイオテック)

8) 血液化学的検査

全例について剖検時に 16～22 時間絶食させたラットをエーテル麻酔し、腹部大動脈より採血した。検査項目のうち①および⑤については血液 1 mL あたりへパリンナトリウム(ヘパリンナトリウム注 N「味の素」、1000 単位/mL、味の素株式会社)約 20 単位で処理後、3500 回転/分で 10 分間の遠心分離で得られた血漿を用いて検査した。他の項目については分離剤入り試験管(セパクリーン、栄研器材株式会社)に血液を採取し、3500 回転/分で 10 分間の遠心分離で得られた血清を用いて検査した。得られた血漿および血清は検査終了後、-20℃以下で凍結保存し、最終報告書提出後、廃棄する。

検査項目および検査方法：

①AST	JSCC 法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
②ALT	JSCC 法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
③アルカリホスファターゼ (ALP)	JSCC 法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
④γ-GTP	L-γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド基質法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑤グルコース (Glucose)	ヘキソキナーゼ法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑥総コレステロール (T-Cho)	酵素法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑦トリグリセリド (TG)	遊離グリセロール消去法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑧総ビリルビン (T-Bil)	アゾビリルビン法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑨尿素窒素 (UN)	ウレアーゼ・GLDH 法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑩クレアチニン (Crea)	Jaffé 法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑪ナトリウム (Na)	イオン選択電極 (ISE) 法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑫カリウム (K)	イオン選択電極 (ISE) 法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑬クロール (Cl)	イオン選択電極 (ISE) 法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑭カルシウム (Ca)	OCPC 法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑮無機リン (IP)	Fiske-Subba Row 法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑯総蛋白 (TP)	ビウレット法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑰蛋白分画 (Protein fraction)	セルロースアセテート膜電気泳動法 (自動電気泳動装置 AES320、三島オリンパス)
⑱A/G 比 (A/G ratio)	蛋白分画より算出
⑲アルブミン (Albumin)	総蛋白と蛋白分画より算出

9) 剖検

全例について、投与 28 日の翌日および回復 14 日の翌日に剖検した。体外表を観察し、エーテル麻酔下で採血後、放血により安楽死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。また、以下の器官・組織を 10% 中性緩衝ホルマリン液に固定・保存した。なお、眼球およびハーダー腺はデビッドソン液で固定・保存し、精巣および精巣上体はブアン液で固定、70% エタノールに保存した。肺については固定液を注入後浸漬固定した。左右のある器官については、原則として左右とも固定・保存した。

器官・組織名：脳(大脳、小脳および延髄)、下垂体、脊髄、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、心臓、舌、食道、胃、肝臓、脾臓、十二指腸、空腸、回腸(パイエル板を含む)、盲腸、結腸、直腸、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊(凝固腺含む)、卵巣、子宮、膣、眼球、ハーダー腺、大腿骨(骨髓含む、右)および坐骨神経。

10) 器官重量測定

全例について、剖検時に電子式上皿天秤(ER-180A、株式会社 エー・アンド・デイ)を用いて以下の器官について重量を測定した。なお、左右のある器官については、左右合わせて測定した。

器官名：脳、下垂体、甲状腺、副腎、脾臓、心臓、肝臓、腎臓、胸腺、精巣、精巣上体、前立腺、精囊(凝固腺含む)、卵巣、子宮

以下の式により相対重量を算出した。

$$\text{相対重量(\%)} = \frac{\text{絶対重量(g)}}{\text{剖検日体重(g)}} \times 100$$

11) 病理組織学的検査

剖検時に固定・保存した全例の全器官・組織についてパラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本作製し、対照群および高用量群の全例について鏡検した。

鏡検の結果、被験物質投与の影響と考えられる変化が認められなかったため、その他の投与群については鏡検を実施しなかった。

なお、雄 1 例(No. 111)および雌 4 例(No. 154、454～456)の肝臓について Oil red O 染色標本も作製し、中性脂肪の有無を確認した。

5. 統計学的方法

投与期間中は回復群の動物を合わせて集計した。

握力、自発運動量、体重、体重増加量および増加率、摂餌量、尿量、血液学的検査、血液化学的検査、器官の絶対重量および相対重量の成績について平均値および標準偏差を算出し、Bartlett の検定法により等分散性を解析した。等分散 ($p > 0.05$) の場合は一元配置分散分析法で解析し、不等分散 ($p \leq 0.05$) の場合は Kruskal-Wallis の検定法で解析した。一元配置分散分析の結果、有意差がみられた場合 ($p \leq 0.10$) は Dunnett の検定法を用いて対照群との比較を行った。Kruskal-Wallis 法の解析の結果、有意差がみられた場合 ($p \leq 0.10$) は Mann-Whitney の U-検定法を用いて対照群との比較を行った。

詳細な一般状態観察および機能検査の観察項目、尿検査の定性的項目および尿比重の成績について Kruskal-Wallis の検定法で解析し、有意差がみられた場合 ($p \leq 0.10$) は Mann-Whitney の U-検定法を用いて対照群との比較を行った。

対照群との比較検定については、有意水準を 5% とした。なお、統計学的方法に関する表示方法を INDIVIDUAL DATA の冒頭に示す。

成 績

1. 一般状態

一般状態の成績を Table 1 および 2、INDIVIDUAL DATA 1-1-1～1-2-4 に示す。

[投与期間]

対照群では、雄 4 例 (No. 103、106、110、112) および雌 2 例 (No. 152、161) に軟便が散見された。

100 mg/kg 投与群では、雄 4 例 (No. 202、204～206) で軟便が散見された。雌には異常は認められなかった。

200 mg/kg 投与群では、雄雌とも異常は認められなかった。

400 mg/kg 投与群では、投与開始日に、雄 12 例 (全例) および雌 10 例でよろめき歩行や自発運動の低下あるいは流涙等が認められ、雄 2 例 (No. 407、408) および雌 1 例 (No. 455) では腹臥も認められた。しかし、投与 2 日以降には、よろめき歩行、自発運動の低下および軟便が数例に散見されたのみで、衰弱例や死亡例は認められなかった。

[回復期間]

400 mg/kg 投与群の雄雌ともに異常は認められなかった。

2. 詳細な一般状態観察

詳細な一般状態観察の成績を Table 3～8、INDIVIDUAL DATA 2-1-1～4-14-2 に示す。

[投与期間]

100 および 200 mg/kg 投与群では、雄雌ともにいずれの検査時にも各観察項目に対照群と比較して有意な差は認められず、鎮静、興奮あるいは行動異常等の神経行動学的な異常も認められなかった。

400 mg/kg 投与群では、雌で投与 7 日に 2 例 (No. 453、456)、また、投与 21 日に 1 例 (No. 452) に歩行失調が認められたが、統計学的には有意な差を伴うものではなかった。他には、雄雌ともにいずれの検査時にも各観察項目に対照群と比較して有意な差は認められず、鎮静、興奮あるいは行動異常等の神経行動学的な異常も認められなかった。

[回復期間]

400 mg/kg 投与群の雄雌ともにいずれの検査時にも各観察項目に対照群と比較して有意な差は認められず、鎮静、興奮あるいは行動異常等の神経行動学的な異常も認められなかった。

3. 機能検査

機能検査の成績を Table 9～12、INDIVIDUAL DATA 5-1-1～6-4-2 に示す。

[投与 4 週]

100 mg/kg 投与群では、雄の自発運動量で測定開始後 40-50 および 50-60 分の 2 時点ならびに総運動量(0-60 分)に対照群と比較して有意な低値が認められた。雌には各種の機能検査、前肢と後肢の握力および自発運動量ともに有意な差は認められなかった。

200 mg/kg 投与群では、雌の自発運動量で測定開始後 40-50 および 50-60 分の 2 時点に有意な低値が認められた。雄には有意な変化は認められなかった。

400 mg/kg 投与群では、雄雌ともに空中正向反射の不全例が有意に増加して認められ、また、前肢の握力にも有意な低値が認められた。雌では後肢の握力にも有意な低値が認められた。自発運動量についても、雄で測定開始後の 6 時点全て、雌で測定開始後 0-10 分を除く 5 時点全てに有意な低値が継続的に認められ、雄雌とも総運動量(0-60 分)にも有意な低値が認められた。

一方、空中正向反射を除く反射等の機能検査では、各投与群の雄雌ともに有意な変化は認められなかった。

[回復 2 週]

400 mg/kg 投与群の雄雌ともに、各種反射等の機能検査や握力ならびに自発運動量に対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

4. 体重推移

体重推移を Figure 1 および 2、Table 13 および 14、INDIVIDUAL DATA 7-1-1～7-2-4 に示す。

[投与期間]

100 mg/kg 投与群では、雌で投与期間中の体重増加率に対照群と比較して有意な低値が認められたが、平均体重および投与期間中の体重増加量では雄雌ともに有意な差は認められなかった。

200 mg/kg 投与群では、雄雌ともに平均体重ならびに投与期間中の体重増加量および増加率のいずれにも有意な差は認められなかった。

400 mg/kg 投与群では、雄で投与 7、14、21 および 28 日、雌で投与 7 および 28 日に有意な低値が認められ、投与期間中の体重増加量および増加率にも雄雌ともに有意な低値が認められた。

[回復期間]

400 mg/kg 投与群では、雄で回復期間中の体重増加率に対照群と比較して有意な高値が認められたが、平均体重および投与期間中の体重増加量では雄雌ともに有意な差は認められなかった。

5. 摂餌量

摂餌量を Figure 3 および 4、Table 15 および 16、INDIVIDUAL DATA 8-1-1～8-2-4 に示す。

[投与期間]

100 および 200 mg/kg 投与群では、雄雌ともに対照群と比較して有意な差は認められなかった。

400 mg/kg 投与群では、雄雌ともに投与 7 日に有意な低値が認められた。

[回復期間]

400 mg/kg 投与群の雄雌ともに対照群と比較して有意な差は認められなかった。

6. 尿検査

尿検査の成績を Table 17～20、INDIVIDUAL DATA 9-1-1～9-4-2 に示す。

[投与 4 週]

100 mg/kg 投与群では、雌の蛋白に対照群と比較して有意な増加が認められた。雄には有意な変化は認められなかった。

200 および 400 mg/kg 投与群では、雄雌ともに有意な変化は認められなかった。

一方、100 mg/kg 投与群の雄雌各 2 例 (No. 201、203、254、255)、200 mg/kg 投与群の雄雌各 1 例 (No. 304、354)、400 mg/kg 投与群の雄 11 例 (No. 407 を除く全例) および雌 3 例 (No. 457、460、461) では、新鮮尿では認められなかった暗緑色調の変色が蓄積尿について認められた。

[回復 2 週]

400 mg/kg 投与群の雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

7. 血液学的検査

血液学的検査の成績を Table 21～24、INDIVIDUAL DATA 10-1-1～10-4-4 に示す。

[投与期間終了時]

100 mg/kg 投与群では、雄のヘマトクリット値に対照群と比較して有意な高値が認められた。雌の網赤血球数に有意な低値が認められた。

200 mg/kg 投与群では、雄雌ともに有意な変化は認められなかった。

400 mg/kg 投与群では、雄の平均赤血球容積に有意な高値、網赤血球数に有意な低値が認められた。雌には有意な変化は認められなかった。

[回復期間終了時]

400 mg/kg 投与群の雄の赤血球数に対照群と比較して有意な低値、平均赤血球容積および平均赤血球ヘモグロビン量に有意な高値が認められた。雌には有意な変化は認められなかった。

以下に、有意な変化の認められた項目について背景データを示す。

ラット、9 週齢：投与期間終了時 項目	雄		雌	
	平均値	範囲	平均値	範囲
ヘマトクリット値(%)	46.9	42.1～51.7	45.0	40.5～49.5
平均赤血球容積(fL)	58.7	53.9～63.5	57.0	52.5～61.6
網赤血球数(‰)	27	12～43	23	10～36

ラット、11 週齢：回復期間終了時 項目	雄		雌	
	平均値	範囲	平均値	範囲
赤血球数($10^4/\mu\text{L}$)	844	768～920	807	736～878
平均赤血球容積(fL)	55.9	52.5～59.3	55.2	51.7～58.7
平均赤血球ヘモグロビン量(pg)	19.2	18.1～20.3	19.6	18.4～20.8

8. 血液化学的検査

血液化学的検査の成績を Table 25～28、INDIVIDUAL DATA 11-1-1～11-4-4 に示す。

[投与期間終了時]

100 mg/kg 投与群では、雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

200 mg/kg 投与群では、雄の A/G 比、蛋白分画のアルブミン分画比および ALT に有意な高値が認められた。雌ではナトリウムの有意な低値が認められた。

400 mg/kg 投与群では、雄にアルブミン、A/G 比、蛋白分画のアルブミン分画比、ALT、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、尿素窒素、クロールおよび無機リンの有意な高値、蛋白分画の α_1 および β グロブリン分画比の有意な低値、雌に蛋白分画の α_2 グロブリン分画比および γ -GTP の有意な高値が認められた。

[回復期間終了時]

400 mg/kg 投与群の雄に総蛋白およびグルコースの対照群と比較して有意な低値、雌にアルカリホスファターゼの有意な高値が認められた。

以下に、有意な変化の認められた項目について背景データを示す。

ラット、9 週齢：投与期間終了時 項目	雄		雌	
	平均値	範囲	平均値	範囲
アルブミン (g/dL)	2.3	1.8～2.8	2.5	1.9～3.2
A/G 比 (ratio)	1.19	1.01～1.37	1.39	1.17～1.61
アルブミン分画比 (%)	54.3	50.7～57.9	58.2	54.3～62.1
α_1 グロブリン分画比 (%)	22.3	18.1～26.4	19.6	16.3～22.9
α_2 グロブリン分画比 (%)	7.5	4.3～10.7	6.0	3.5～10.3
β グロブリン分画比 (%)	14.4	10.3～18.4	14.0	9.9～18.1
ALT (IU/L)	27	18～36	22	14～34
アルカリホスファターゼ (IU/L)	792	505～1243	467	278～782
γ -GTP (IU/L)	0.5	0.1～1.7	0.8	0.4～1.8
総ビリルビン (mg/dL)	0.05	0.02～0.09	0.06	0.02～0.10
尿素窒素 (mg/dL)	13.1	9.5～18.0	15.1	10.6～19.5
ナトリウム (mEq/L)	143	140～147	142	139～146
クロール (mEq/L)	106	102～110	108	103～112
無機リン (mg/dL)	8.6	7.2～9.9	7.3	5.5～9.1

ラット、11 週齢：回復期間終了時 項目	雄		雌	
	平均値	範囲	平均値	範囲
総蛋白 (g/dL)	5.6	5.1～6.1	5.9	5.2～6.6
アルカリホスファターゼ (IU/L)	357	223～571	185	99～271
グルコース (mg/dL)	163	127～199	137	102～172

9. 剖検

剖検所見を Table 29 および 30、INDIVIDUAL DATA 12-1-1～12-4-2 に示す。

[投与期間終了時]

対照群、100、200 および 400 mg/kg 投与群の雄雌ともに異常所見は認められなかった。

[回復期間終了時]

対照群では、雌 1 例 (No. 160) に左甲状腺の無形成が認められた。雄には異常所見は認められなかった。

400 mg/kg 投与群では、雄 1 例 (No. 411) に右精巣上体の尾部黄白色斑が認められた。雌には異常所見は認められなかった。

10. 器官重量

器官重量の成績を Table 31～34、INDIVIDUAL DATA 13-1-1～13-4-4 に示す。

[投与期間終了時]

100 mg/kg 投与群では、雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

200 mg/kg 投与群では、雄の副腎および雌の子宮にそれぞれ相対重量の有意な低値が認められた。

400 mg/kg 投与群では、雄で肝臓、心臓、胸腺および精囊の絶対重量に有意な低値、脳および精巣の相対重量に有意な高値が認められ、また、剖検日の体重に有意な低値が認められた。

一方、雌には有意な変化は認められなかった。

[回復期間終了時]

400 mg/kg 投与群の雄に肝臓の絶対および相対重量に対照群と比較して有意な低値、胸腺の相対重量に有意な高値が認められた。雌では下垂体の相対重量に有意な低値が認められた。

以下に、有意な変化の認められた項目について背景データを示す。

ラット、9 週齢：投与期間終了時		雄		雌	
項目		平均値	範囲	平均値	範囲
剖検時体重(g)		344.4	246.0～442.9	210.2	161.5～258.8
肝臓	絶対重量(g)	10.710	7.331～14.088	6.412	4.953～7.872
	相対重量(%)	3.111	2.591～3.630	3.059	2.612～3.505
心臓	絶対重量(g)	1.250	1.001～1.500	0.817	0.624～1.010
	相対重量(%)	0.362	0.298～0.425	0.387	0.324～0.450
脳	絶対重量(g)	2.062	1.899～2.225	1.921	1.776～2.066
	相対重量(%)	0.607	0.479～0.734	0.924	0.744～1.104
胸腺	絶対重量(mg)	580.4	300.6～860.2	491.0	273.8～708.2
	相対重量(10 ⁻³ %)	168.407	88.916～247.899	234.148	141.348～326.947
副腎	絶対重量(mg)	55.4	39.2～71.6	65.6	50.0～81.3
	相対重量(10 ⁻³ %)	16.279	11.022～21.536	31.508	22.914～40.101
精巣	絶対重量(g)	3.094	2.585～3.604	※	※
	相対重量(%)	0.910	0.686～1.134	※	※
精囊	絶対重量(g)	1.244	0.861～1.628	※	※
	相対重量(%)	0.350	0.252～0.448	※	※
子宮	絶対重量(g)	※	※	0.529	0.129～0.929
	相対重量(%)	※	※	0.256	0.071～0.441

ラット、11 週齢：回復期間終了時		雄		雌	
項目		平均値	範囲	平均値	範囲
肝臓	絶対重量(g)	13.110	9.420～16.800	6.760	5.239～8.282
	相対重量(%)	3.071	2.595～3.546	2.858	2.536～3.180
下垂体	絶対重量(mg)	12.93	8.92～16.93	13.93	8.75～19.10
	相対重量(10 ⁻³ %)	3.072	2.196～3.948	5.904	3.945～7.863
胸腺	絶対重量(mg)	557.8	320.2～795.4	437.4	258.3～616.4
	相対重量(10 ⁻³ %)	131.878	83.774～179.981	184.796	246.543～123.048

※該当なし

11. 病理組織学的検査

病理組織学的所見を Table 35 および 36、INDIVIDUAL DATA 14-1-1～14-4-2 に示す。

[投与期間終了時]

400 mg/kg 投与群の雄雌ともに対照群と比較して例数増加やグレードの増強を示す変化は認められなかった。

[回復期間終了時]

400 mg/kg 投与群の雄雌ともに対照群と比較して例数増加やグレードの増強を示す変化は認められなかった。

以下に、対照群を含めた各投与群にみられた所見を示す。

		所見のみられた動物数 フェニル尿素 (mg/kg)						
器官・ 組織名	所見名	グ レ ー ド	毒性試験群				回復性試験群	
			0*	100	200	400	0*	400
＜雄＞								
肺	泡沫細胞の集簇	+	1/6	※	※	2/6	－	－
肝臓	小葉周辺性脂肪化	+	－	※	※	－	1/6	－
	小肉芽腫	+	3/6	※	※	－	4/6	1/6
腎臓		++	－	※	※	1/6	－	－
	近位尿細管上皮の硝子滴	+	－	※	※	－	1/6	1/6
	近位尿細管上皮の好酸性小体	+	－	※	※	－	1/6	1/6
	尿細管上皮の再生	+	1/6	※	※	－	1/6	1/6
	嚢胞	+	－	※	※	1/6	－	－
精巣上体	精子肉芽腫	+	－	※	※	－	－	2/6
前立腺	炎症性細胞浸潤	+	－	※	※	－	2/6	1/6
下垂体	中間葉の嚢胞	+	－	※	※	－	1/6	－
＜雌＞								
肺	泡沫細胞の集簇	+	1/6	※	※	－	1/6	－
	動脈の鉍質沈着	+	2/6	※	※	1/6	2/6	－
肝臓	小葉周辺性脂肪化	+	1/6	※	※	3/6	－	－
	小肉芽腫	+	3/6	※	※	2/6	4/6	3/6
腎臓	尿細管上皮の再生	+	1/6	※	※	－	－	－
	皮質の炎症性細胞浸潤	+	－	※	※	－	－	1/6
	皮髄境界部鉍質沈着	+	1/6	※	※	－	－	－
	嚢胞	+	1/6	※	※	－	－	－
0*：対照群， ※：実施せず， －：該当なし， +：軽度， ++：中等度，								

0*：対照群. ※：実施せず. —：該当なし. +：軽度. ++：中等度.

肝臓の小葉周辺性脂肪化については、中性脂肪が確認されている。

考 察

フェニル尿素の 0(対照、トウモロコシ油)、100、200 および 400 mg/kg を 1 群雄雌各 6 匹の Cr1:CD(SD) ラットに、28 日間反復経口投与して毒性発現の有無およびその概要を検討した。さらに、0 および 400 mg/kg について 1 群雄雌各 6 匹の回復群を設け、投与終了の翌日から 14 日間観察を継続し休薬による毒性の回復性を併せて検討した。

一般状態では、400 mg/kg 投与群の雄雌で、投与開始日によるめき歩行や自発運動の低下あるいは流涙、腹臥が認められ、予備試験の 400 および 800 mg/kg 投与群にもよろめき歩行が認められていることから、これらの徴候は被験物質投与による影響と考えられた。投与 2 日以降にも、よろめき歩行、自発運動の低下および軟便が数例に散見されたが、予備試験の 800 mg/kg 投与群にみられた死亡例の発現は認められず、400 mg/kg の 28 日間投与で一般状態の増悪は認められなかった。

詳細な一般状態観察では、400 mg/kg 投与群の雌に投与 7 日および投与 21 日に統計学的には有意な差を伴うものではなかったが歩行失調を示す例が認められ、被験物質投与に関連した変化と考えられた。

機能検査では、投与 4 週に 400 mg/kg 投与群の雄雌に空中正向反射の不全例の有意な増加、前肢の握力の有意な低値が認められ、雌では後肢の握力にも有意な低値が認められた。また、自発運動量についても、雄雌ともに有意な低値が継続的に認められた。アクリルアミド等の反復投与⁵⁾により神経毒性が発現すると測定開始時から継続して統計学的な有意差が認められる。しかし、本試験において病理組織学的検査で神経毒性を示唆する坐骨神経の萎縮等の変化は認められなかった。

一方、投与 4 週に 100 mg/kg 投与群の雄および 200 mg/kg 投与群の雌に自発運動量の有意な低値が認められたが、用量依存性がないか、あるいは、測定後半のみの一過性の変化であり、毒性的な意義はないと考えられた。

体重推移では 400 mg/kg 投与群の雄で投与 7、14、21 および 28 日、雌で投与 7 および 28 日に有意な低値が認められ、投与期間中の体重増加量および増加率にも雄雌ともに有意な低値が認められた。また、摂餌量でも 400 mg/kg 投与群の雄雌ともに投与 7 日に一過性の有意な低値が認められ、これらの変化は被験物質投与に関連した摂餌量の低下および体重増加抑制と考えられた。

しかし、回復期間には体重増加量および増加率は雄雌ともに対照群を上回る数値であり、雄の体重増加率には有意な高値も認められたことから、この体重増加抑制は投与終了とともに速やかに回復する変化と考えられた。

一方、100 mg/kg 投与群の雌で投与期間中の体重増加率に対照群と比較して有意な低値が認められたが、平均体重および投与期間中の体重増加量では雄雌ともに有意な差は認められず、また、

摂餌量にも有意な変化は認められていないことから、この変化には毒性学的な意義はないと考えられた。

尿検査では、投与4週に100 mg/kg 投与群では、雌の蛋白に対照群と比較して有意な増加が認められたが、用量相関的でないこと、また、病理組織学的検査で腎臓に被験物質投与に関連した変化が認められないことから、この尿蛋白の増加には毒性学的な意義はないと考えられた。

一方、各投与群の雄雌の蓄積尿に暗緑色調の変色が認められたが、病理組織学的には傷害性の変化は認められないことから、被験物質が尿中に排泄された可能性があり、毒性学的な意義はないと考えられた。

血液学的検査では、投与期間終了時に100 mg/kg 投与群の雄にヘマトクリット値、雌に網赤血球数、400 mg/kg 投与群の雄に平均赤血球容積および網赤血球数の有意な低値あるいは高値が認められたが、いずれも関連する項目に有意な変化が認められないことおよび背景データの範囲内の数値であることから、毒性学的な意義はないと考えられた。また、回復期間終了時には雄に赤血球数、平均赤血球容積および平均赤血球ヘモグロビン量の有意な低値あるいは高値が認められたが、いずれも背景データの範囲内の数値であった。

血液化学的検査では、投与期間終了時に200 mg/kg 以上の投与群の雄にA/G比、蛋白分画のアルブミン分画比およびALTに有意な高値が認められ、400 mg/kg 投与群の雄にアルブミン、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、尿素窒素、クロールおよび無機リンの有意な高値、蛋白分画の α_1 および β グロブリン分画比の有意な低値、雌に蛋白分画の α_2 グロブリン分画比および γ -GTPの有意な高値が認められた。雄のアルブミン、A/G比、蛋白分画のアルブミンおよび α_1 グロブリン分画比およびALTについては、いずれも肝機能に関連する検査項目であることから、被験物質投与に関連した変化と考えられた。また、蛋白分画の β グロブリン分画比、アルカリホスファターゼおよび総ビリルビンについても肝機能に関連する検査項目、尿素窒素、クロールおよび無機リンについても腎機能に関連する検査項目であり、被験物質投与に関連する可能性が考えられた。

回復期間終了時には400 mg/kg 投与群の雄に総蛋白およびグルコースの有意な低値、雌にアルカリホスファターゼの有意な高値が認められた。これらの変化は、投与終了時には認められていない変化であり、また、他の肝機能関連項目に有意な変化が認められないことから、いずれも被験物質投与との関連性はないと考えられた。

剖検所見では、回復期間終了時に対照群の雌1例に左甲状腺の無形成、400 mg/kg 投与群の雄1例に右精巣上体の尾部黄白色斑が認められたが、投与終了時には雄雌ともに異常所見が認められていないこと、また、先天性あるいは自然発生により発現する変化であることから、被験物質投与との関連性はないと考えられた。

器官重量では、投与期間終了時に、400 mg/kg 投与群の雄で肝臓、心臓、胸腺および精囊の絶対重量に有意な低値、脳および精巣の相対重量に有意な高値が認められたが、この群では剖検口の体重に有意な低値が認められていることから、これらの絶対重量の低値および相対重量の高値

は、この体重の低値を反映した有意差と考えられた。また、200 mg/kg 投与群の雄に副腎、雌に子宮のそれぞれ相対重量の有意な低値がみられたが、用量相関的な変化ではなく、400 mg/kg 投与群の有意差も含め、毒性学的な意義はないと考えられた。

回復期間終了時では、400 mg/kg 投与群の雄に肝臓の絶対および相対重量の有意な低値、胸腺の相対重量の有意な高値、雌に下垂体の相対重量の有意な低値が認められたが、回復期間終了時の体重も投与期間終了時と同様に対照群よりも低値であることから、これらの変化にも毒性学的な意義はないと考えられた。

病理組織学的検査では、投与期間および回復期間終了時ともに被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

以上のように、被験物質投与に関連した変化として、200 mg/kg 以上の投与群では雄に A/G 比、蛋白分画のアルブミン分画比および ALT の有意な高値が認められた。100 mg/kg 投与群では投与開始日に、雄雌によりめき歩行や自発運動の低下あるいは流涙、腹臥が認められ、また、詳細な一般状態観察で雌に歩行失調を示す例、機能検査で雄雌に空中正向反射の不全例の有意な増加、握力および自発運動量の低下が認められた。他に、雄雌に体重増加抑制および摂餌量の一過性の低下、血液化学的検査で蛋白分画等の変動などの肝機能への影響が示唆された。しかし、これらの変化はいずれも回復期間終了時には認められず、回復性が示唆された。

したがって、本試験条件下におけるフェニル尿素の無影響量(NOEL)は雄で 100 mg/kg/day、雌で 200 mg/kg/day と考えられた。

参考資料

- 1) フェニル尿素. 既存化学物質安全性点検データ. 独立行政法人 製品評価技術基盤機構.
- 2) 製品安全データシート. 関東化学株式会社.
- 3) フェニル尿素のラットにおける 14 日間反復経口投与毒性予備試験(S R 0 6 1 1 0 P) 最終報告書. 株式会社 化合物安全性研究所. (2007)
- 4) フェニル尿素のラットにおける 14 日間反復経口投与毒性予備試験(S R 0 6 1 1 0 P 2) 最終報告書. 株式会社 化合物安全性研究所. (2007)
- 5) アクリルアミドのラットにおける 28 日間反復経口投与神経毒性試験(K K 0 3 0 0 1) 最終報告書. 株式会社 化合物安全性研究所. (2004)

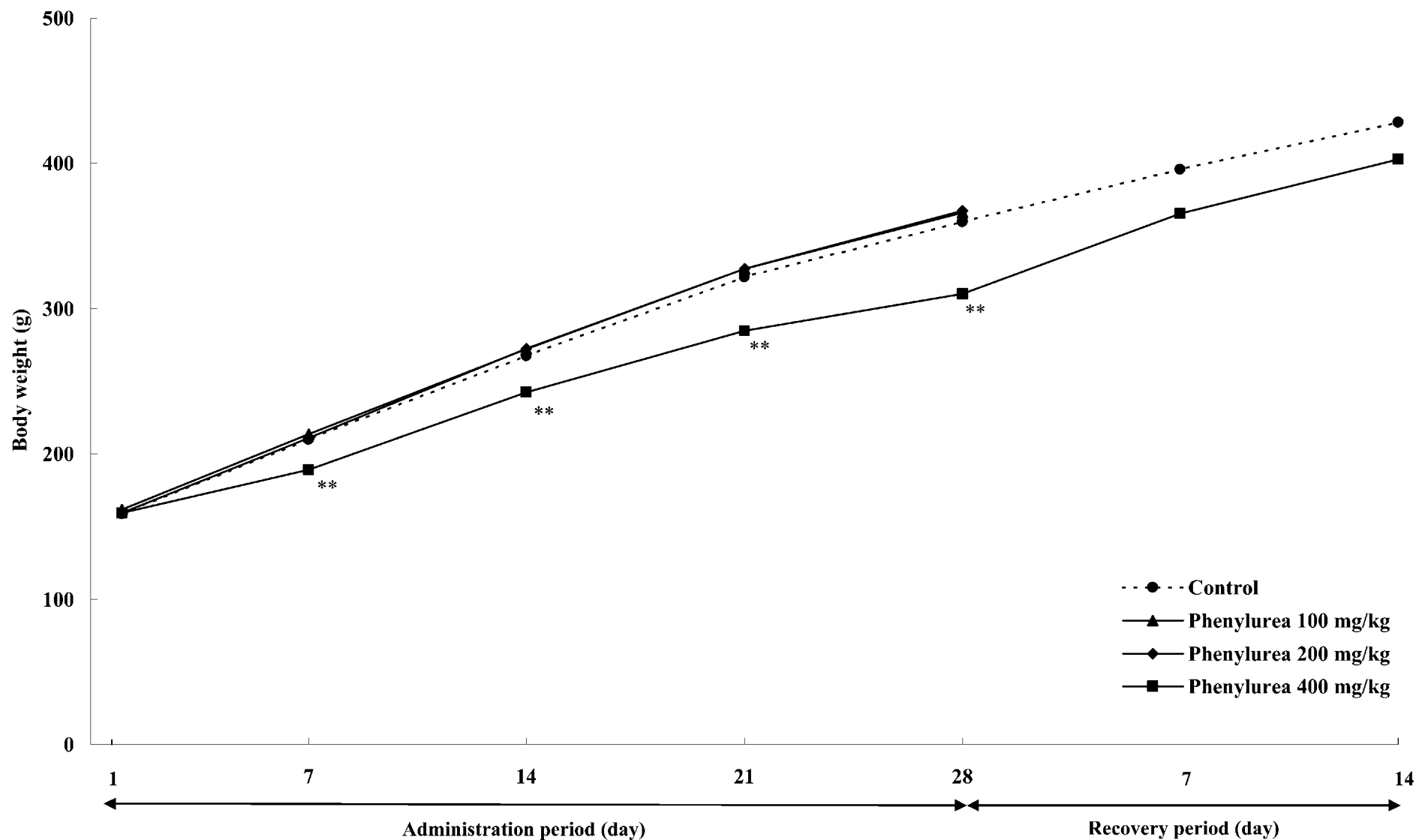


Figure 1 Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110)

****** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure)

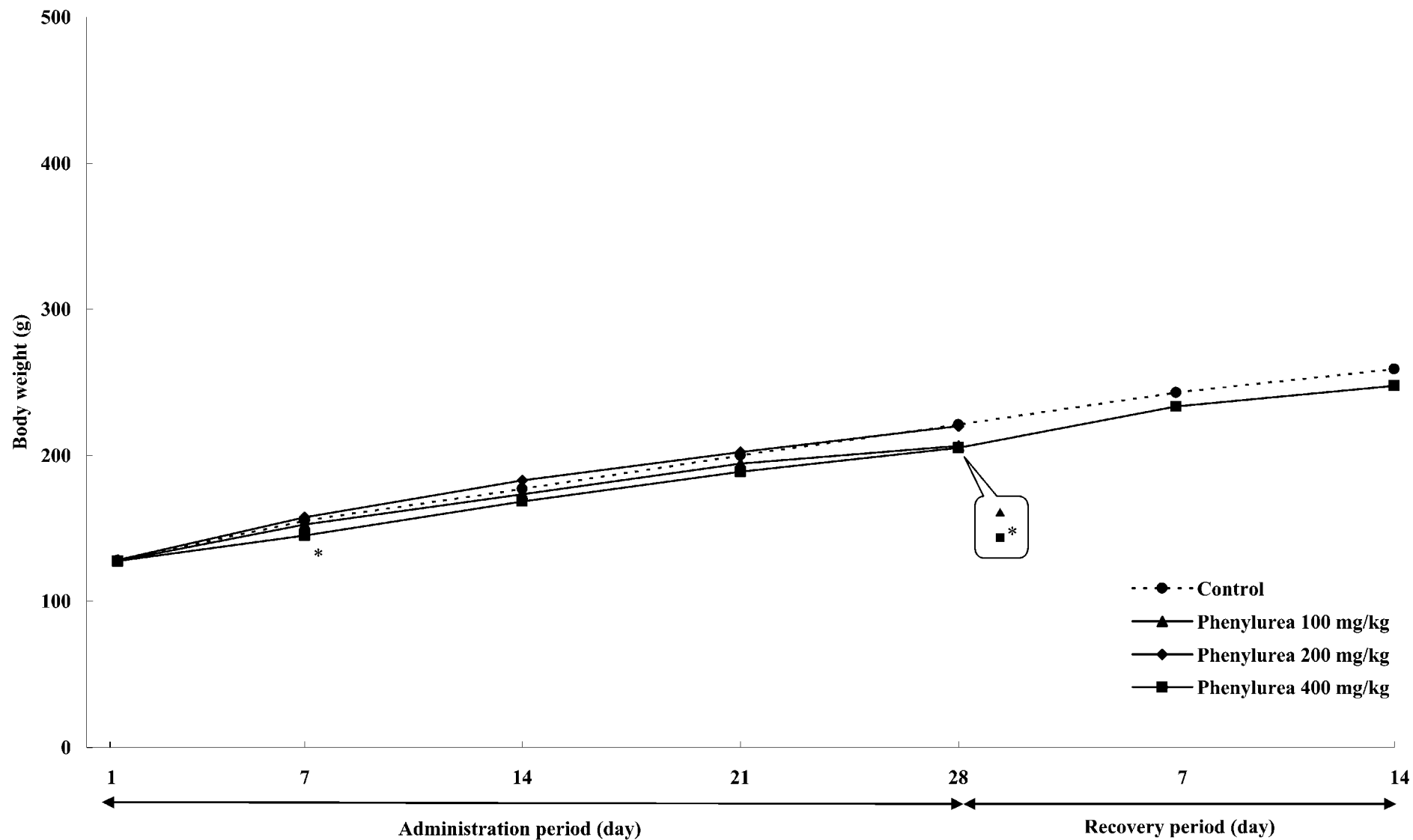


Figure 2 Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110)

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure)

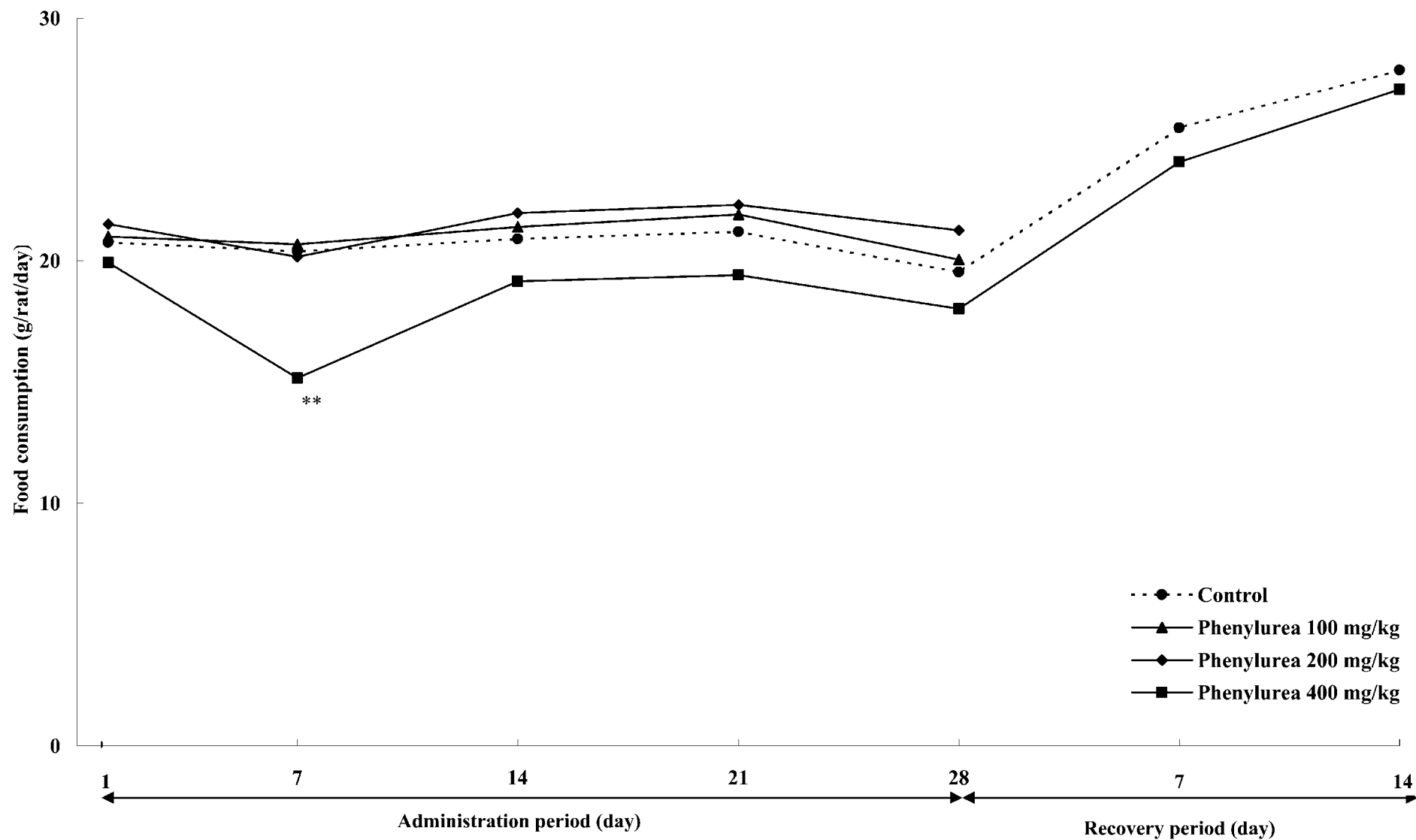


Figure 3 Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110)

** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure)

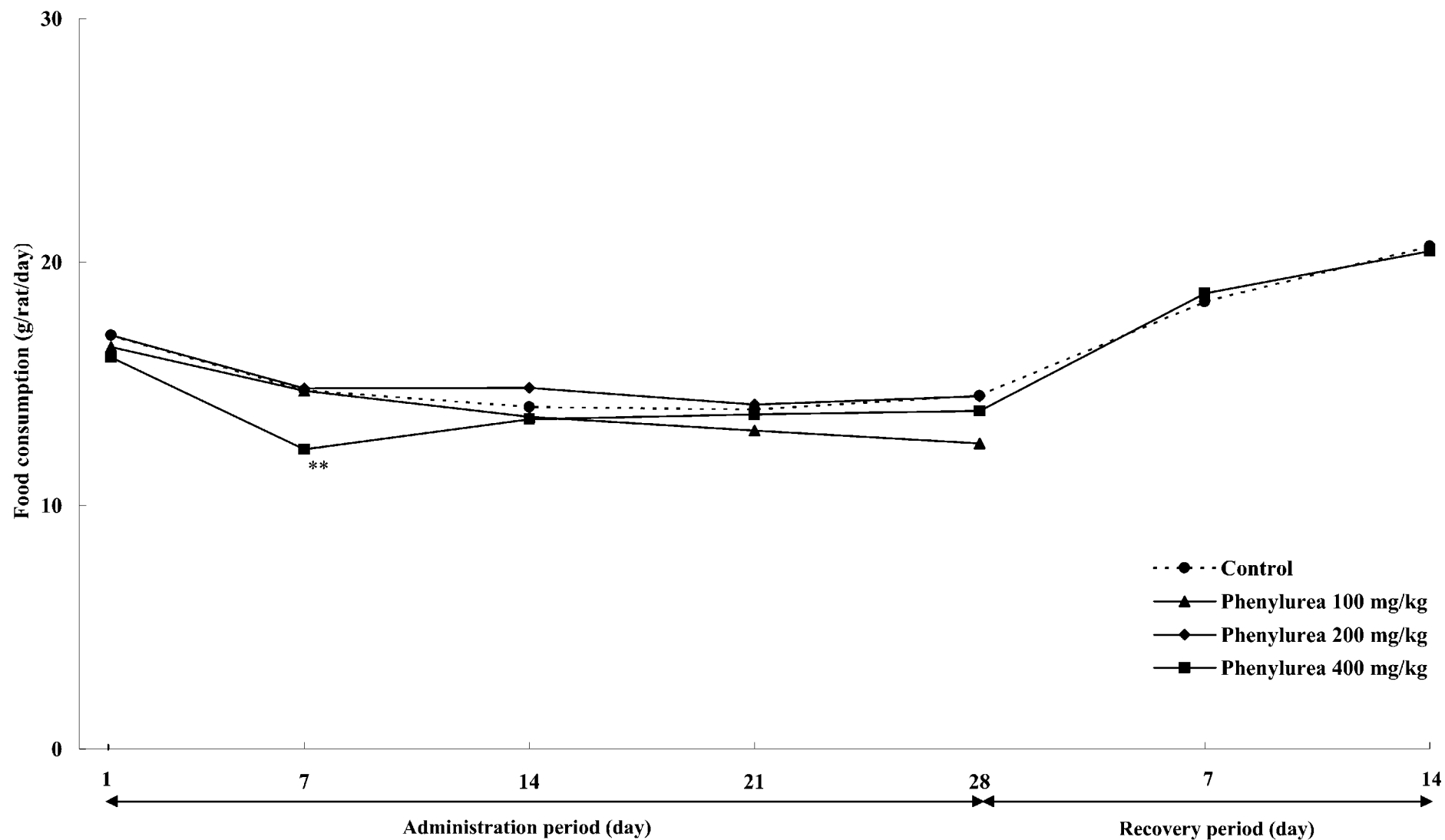


Figure 4 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110)

** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure)

Table 1 General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110)

Group	Findings	Administration period (day)																				Autopsy day	Recovery period (day)	Autopsy day
		1	2	3	4	5	6	7	8-15	16	17	18,19	20	21	22	23	24	25	26	27	28		1-14	
Control	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6
	No abnormal findings	12	11	10	11	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6
	Soft feces	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Phenylurea 100 mg/kg	Number of animals examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	-
	No abnormal findings	6	3	4	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	-
	Soft feces	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-
Phenylurea 200 mg/kg	Number of animals examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	-
	No abnormal findings	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	-
Phenylurea 400 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6
	No abnormal findings	0	7	10	10	11	12	11	12	11	10	12	11	12	9	11	9	12	11	12	11	6	6	6
	Decrease in locomotor activity	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	Lacrimation	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prone position	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soft feces	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	Staggcring gait	12	4	1	2	1	0	1	0	1	2	0	1	0	3	1	3	0	0	0	1	0	0	0

Values are number of animals with findings.

- : Blank value.

Table 2 General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110)

Group	Findings	Administration period (day)																	Autopsy day	Recovery period (day)	Autopsy day
		1	2	3	4	5,6	7	8-14	15	16,17	18	19	20	21	22,23	24	25	26-28		1-14	
Control	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6
	No abnormal findings	12	11	11	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6
	Soft feces	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Phenylurea 100 mg/kg	Number of animals examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	-
	No abnormal findings	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	-
Phenylurea 200 mg/kg	Number of animals examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	-
	No abnormal findings	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	-
Phenylurea 400 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6
	No abnormal findings	2	10	9	11	12	9	12	11	12	10	11	12	11	11	12	11	12	6	6	6
	Decrease in locomotor activity	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	Lacrimation	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prone position	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soft feces	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Staggering gait	10	1	2	1	0	2	0	1	0	2	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0

Values are number of animals with findings.

- : Blank value.

Table 3 Detailed clinical observation, in the cage, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110)

Period	Group	Number of animals	Category	Posture 1	Ptosis 1	Respiratory pattern 1	Tremor/ Convulsion 1	Stereotype		Bizarre behavior
								Rolling 0	Circling 0	Selfmutilation 1
Prc	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 7	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurca 200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 14	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 21	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 28	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurca 200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
R-Day 7	Control	6		6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
R-Day 14	Control	6		6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Prc : Prc-administration.

Table 4 Detailed clinical observation, on the hand, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110)

Period	Group	Number of animals	Category	Handling 1	Treating 1	Muscle tone 2	Piloerection 1	Fur 1	Skin 1	Eyes 1	Pupil size 1	Mucous membranes 1	Lacrimation 1	Salivation 1	Body temperature 1
Pre	Control	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 7	Control	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 14	Control	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 21	Control	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 28	Control	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
R-Day 7	Control	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
R-Day 14	Control	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Pre : Pre-administration.

Table 5 Detailed clinical observation, in the open-field, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110)

Period	Group	Number of animals	Category	Convulsion 1	Gait 1	Arousal 1	Stereotype								Bizarre behavior		
							Urination		Defecation		Grooming		Sniffing 1	Walking backward 1	Vocaliza- tion 1	Respiratory pattern 1	
							0	1	0	1	0	1					
Pre	Control	12		12	12	12	10	2	12	0	12	0	12	12	12	12	
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	5	1	4	2	6	0	6	6	6	6	
	Phenylurea 200 mg/kg	6		6	6	6	6	0	5	1	6	0	6	6	6	6	
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	9	3	8	4	12	0	12	12	12	12	
Day 7	Control	12		12	12	12	12	0	10	2	12	0	12	12	12	12	
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	6	0	5	1	6	0	6	6	6	6	
	Phcnylurca 200 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	0	6	6	6	6	
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	10	2	12	0	12	0	12	12	12	12	
Day 14	Control	12		12	12	12	12	0	12	0	11	1	12	12	12	12	
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	0	6	6	6	6	
	Phenylurea 200 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	5	1	6	6	6	6	
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	10	2	10	2	12	0	12	12	12	12	
Day 21	Control	12		12	12	12	10	2	12	0	12	0	12	12	12	12	
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	0	6	6	6	6	
	Phenylurea 200 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	0	6	6	6	6	
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	11	1	10	2	12	0	12	12	12	12	
Day 28	Control	12		12	12	12	12	0	10	2	12	0	12	12	12	12	
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	6	0	5	1	6	0	6	6	6	6	
	Phcnylurca 200 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	0	6	6	6	6	
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	11	1	10	2	12	0	12	12	12	12	
R-Day 7	Control	6		6	6	6	5	1	3	3	6	0	6	6	6	6	
	Phenylurea 400 mg/kg	6		6	6	6	5	1	4	2	6	0	6	6	6	6	
R-Day 14	Control	6		6	6	6	5	1	6	0	6	0	6	6	6	6	
	Phenylurea 400 mg/kg	6		6	6	6	5	1	5	1	6	0	6	6	6	6	

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Pre : Pre-administration.

Table 6 Detailed clinical observation, in the cage, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110)

Period	Group	Number of animals	Category	Posture 1	Ptosis 1	Respiratory pattern 1	Tremor/ Convulsion 1	Stereotype		Bizarre behavior
								Rolling 0	Circling 0	Selfmutilation 1
Pre	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 7	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 14	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 21	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 28	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
R-Day 7	Control	6		6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
R-Day 14	Control	6		6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Pre : Pre-administration.

Table 7 Detailed clinical observation, on the hand, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110)

Period	Group	Number of animals	Category	Handling 1	Treating 1	Muscle tone 2	Piloerection 1	Fur 1	Skin 1	Eyes 1	Pupil size 1	Mucous membranes 1	Lacrimation 1	Salivation 1	Body temperature 1
Prc	Control	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 7	Control	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 14	Control	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 21	Control	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 28	Control	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
R-Day 7	Control	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
R-Day 14	Control	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Phenylurea 400 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Prc : Prc-administration.

Table 8 Detailed clinical observation, in the open-field, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110)

Period	Group	Number of animals	Category	Convulsion	Gait		Arousal	Urination		Defecation		Stereotype		Bizarre behavior			
					1	2		1	0	1	0	1	Grooming	Sniffing	Walking backward	Vocaliza- tion	Respiratory pattern
Prc	Control	12		12	12	0	12	12	0	11	1	12	12	12	12	12	
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	0	6	5	1	6	0	6	6	6	6	6	
	Phenylurea 200 mg/kg	6		6	6	0	6	5	1	6	0	6	6	6	6	6	
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	0	12	8	4	11	1	12	12	12	12	12	
Day 7	Control	12		12	12	0	12	10	2	12	0	12	12	12	12	12	
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	0	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6	
	Phenylurca 200 mg/kg	6		6	6	0	6	5	1	6	0	6	6	6	6	6	
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	10	2	12	10	2	12	0	12	12	12	12	12	
Day 14	Control	12		12	12	0	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12	
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	0	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6	
	Phenylurea 200 mg/kg	6		6	6	0	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6	
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	0	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12	
Day 21	Control	12		12	12	0	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12	
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	0	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6	
	Phenylurea 200 mg/kg	6		6	6	0	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6	
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	11	1	12	10	2	12	0	12	12	12	12	12	
Day 28	Control	12		12	12	0	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12	
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	0	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6	
	Phenylurca 200 mg/kg	6		6	6	0	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6	
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	0	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12	
R-Day 7	Control	6		6	6	0	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6	
	Phenylurea 400 mg/kg	6		6	6	0	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6	
R-Day 14	Control	6		6	6	0	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6	
	Phenylurea 400 mg/kg	6		6	6	0	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6	

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Prc : Prc-administration.

Table 9 Functional observation of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110)

Period	Group	Number of animals	Category	Reactivity					Righting reflex	
				Visual 4	Touch 2	Auditory 1	Pain 2	Proprioceptive 1	1	2
Week 4	Control	12		12	12	12	12	12	12	0
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	0
	Phenylurea 200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	0
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	12	12	[6	6] +
R-Week 2	Control	6		6	6	6	6	6	6	0
	Phenylurea 400 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	0

Values are expressed as the number of animals.

Visual reactivity: approach response.

Category : The category number observed in each item.

Touch reactivity: touch response.

Auditory reactivity: response to Galton's whistle.

Week 4 : Week 4 of administration.

Pain reactivity: tail pinch response.

R-Week 2 : Week 2 of recovery.

Proprioceptive reactivity: returning from enforced posture.

Righting reflex: landing performance from 30 cm above.

[]+ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 10 Functional observation of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110)

Period	Group	Number of animals	Category	Reactivity					Righting reflex	
				Visual 4	Touch 2	Auditory 1	Pain 2	Proprioceptive 1	1	2
Week 4	Control	12		12	12	12	12	12	12	0
	Phenylurea 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	0
	Phenylurea 200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	0
	Phenylurea 400 mg/kg	12		12	12	12	12	12	[6	6] +
R-Week 2	Control	6		6	6	6	6	6	6	0
	Phenylurea 400 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	0

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Week 4 : Week 4 of administration.

R-Week 2 : Week 2 of recovery.

Visual reactivity: approach response.

Touch reactivity: touch response.

Auditory reactivity: response to Galton's whistle.

Pain reactivity: tail pinch response.

Proprioceptive reactivity: returning from enforced posture.

Righting reflex: landing performance from 30 cm above.

[]+ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 11 Grip strength and motor activity measurements of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110)

Period	Group	Number of animals		Grip strength		Motor activity measurements (count)						
				Forelimb (g)	Hindlimb (g)	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'	50'-60'	Total
Week 4	Control	12	Mean	1096.03	498.25	506.8	357.0	225.3	154.2	86.3	76.3	1405.8
			S.D.	100.14	53.52	138.0	127.5	113.9	94.1	95.5	55.5	516.7
	Phenylurea 100 mg/kg	6	Mean	1105.50	496.37	318.0	231.2	124.3	77.7	9.8+	2.3++	763.3*
			S.D.	91.51	46.85	183.9	132.2	96.6	66.1	22.2	5.7	316.1
	Phenylurea 200 mg/kg	6	Mean	1012.47	503.28	492.5	337.0	233.2	142.2	41.5	62.3	1308.7
			S.D.	80.90	58.76	162.8	152.1	149.9	101.9	60.8	97.1	588.7
	Phenylurea 400 mg/kg	12	Mean	950.69**	434.07	333.3*	151.3**	71.7**	20.9**	2.3++	10.3++	589.7**
			S.D.	117.32	80.70	157.1	177.3	113.7	47.4	5.6	34.3	443.6
R-week 2	Control	6	Mean	1481.55	564.27	638.3	389.7	267.2	175.3	103.2	63.3	1637.0
			S.D.	80.69	67.97	234.7	176.0	234.4	117.8	161.6	71.7	909.1
	Phenylurea 400 mg/kg	6	Mean	1448.33	589.27	620.0	485.2	238.3	122.2	31.5	41.2	1538.3
			S.D.	74.35	66.72	200.5	157.9	72.5	151.5	57.7	55.9	623.3

Week 4 : Week 4 of administration.

R-week 2 : Week 2 of recovery.

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

+ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

++ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 12 Grip strength and motor activity measurements of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110)

Period	Group	Number of animals		Grip strength		Motor activity measurements (count)						
				Forelimb (g)	Hindlimb (g)	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'	50'-60'	Total
Week 4	Control	12	Mean	920.81	405.67	670.1	522.8	396.3	284.1	220.0	144.8	2238.1
			S.D.	41.85	42.11	278.4	262.3	268.9	156.7	197.9	108.9	1046.0
	Phenylurea 100 mg/kg	6	Mean	903.33	415.90	832.3	567.7	348.8	259.2	125.0	210.3	2343.3
			S.D.	92.86	42.44	146.8	188.9	110.6	124.4	140.1	170.8	474.5
	Phenylurea 200 mg/kg	6	Mean	915.98	423.88	599.3	377.8	247.7	159.3	51.3+	23.0++	1458.5
			S.D.	83.19	41.11	278.5	201.5	139.8	124.7	58.9	44.4	733.6
	Phenylurea 400 mg/kg	12	Mean	733.34++	305.11++	448.0	229.8**	126.9**	60.9**	39.9++	42.8++	948.4**
			S.D.	145.80	94.38	162.1	160.9	140.7	71.7	47.1	68.7	512.1
R-week 2	Control	6	Mean	1163.90	457.90	675.8	576.0	323.7	232.2	270.3	177.2	2255.2
			S.D.	67.72	39.08	277.3	327.0	274.9	249.3	272.8	129.1	1434.0
	Phenylurea 400 mg/kg	6	Mean	1111.88	447.88	648.7	488.8	238.8	238.7	214.2	104.3	1933.5
			S.D.	57.96	26.13	141.0	152.3	97.1	138.0	133.6	107.9	459.2

Week 4 : Week 4 of administration.

R-week 2 : Week 2 of recovery.

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

+ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

++ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 13 Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110)

Group	Number of animals		Body weight (g)					Body weight gain		Body weight (g)		Body weight gain	
			Administration period (day)					1-28		Recovery period (day)		0-14	
			1	7	14	21	28	g	%	7	14	g	%
Control	12	Mean	158.8	209.9	267.4	321.7	359.9	201.2	126.478	(6)	(6)	(6)	(6)
		S.D.	6.2	13.2	17.5	24.8	29.3	24.4	12.346	395.7	428.2	72.5	20.587
Phenylurea 100 mg/kg	6	Mean	161.7	213.7	272.2	327.5	366.2	204.5	126.327	-	-	-	-
		S.D.	7.1	14.6	25.8	28.0	31.5	26.5	13.368	-	-	-	-
Phenylurea 200 mg/kg	6	Mean	159.5	211.0	272.5	327.5	367.3	207.8	130.110	-	-	-	-
		S.D.	6.7	14.9	24.5	32.6	40.2	36.5	20.618	-	-	-	-
Phenylurea 400 mg/kg	12	Mean	159.4	189.2**	242.4**	284.8**	310.3**	150.9**	94.598++	(6)	(6)	(6)	(6)
		S.D.	5.4	9.2	10.4	13.9	17.4	13.4	6.821	365.5	402.7	83.3	26.152*

Values in parentheses are number of animals.

Recovery day 0 is administration day 28.

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

++ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

- : Blank value.

Table 14 Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110)

Group	Number of animals		Body weight (g)					Body weight gain		Body weight (g)		Body weight gain	
			Administration period (day)					1-28		Recovery period (day)		0-14	
			1	7	14	21	28	g	%	7	14	g	%
Control	12	Mean	128.0	155.3	176.8	199.9	221.1	93.1	72.582	(6)	(6)	(6)	(6)
		S.D.	5.3	9.8	14.4	16.5	18.3	14.7	9.991	242.8	259.0	33.8	14.910
Phenylurea 100 mg/kg	6	Mean	127.8	152.5	173.3	194.5	206.5	78.7	61.503*	-	-	-	-
		S.D.	4.9	7.9	11.5	13.8	13.5	10.8	7.836	-	-	-	-
Phenylurea 200 mg/kg	6	Mean	128.5	157.5	182.7	202.3	219.8	91.3	71.100	-	-	-	-
		S.D.	5.1	5.3	6.9	7.5	11.8	9.4	7.205	-	-	-	-
Phenylurea 400 mg/kg	12	Mean	127.7	145.1*	168.4	188.8	205.3*	77.6*	60.741**	(6)	(6)	(6)	(6)
		S.D.	5.0	8.5	13.2	12.9	13.6	10.9	8.094	233.3	247.5	38.0	18.140

Values in parentheses are number of animals.

Recovery day 0 is administration day 28.

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

- : Blank value.

Table 15 Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110)

Group	Number of animals	Food consumption (g/rat/day)							
		Administration period (day)					Recovery period (day)		
		1	7	14	21	28	7	14	
Control	12	Mean	20.75	20.38	20.89	21.20	19.53	(6) 25.48	(6) 27.87
		S.D.	1.66	2.04	2.08	2.26	2.09	2.49	1.78
Phenylurea 100 mg/kg	6	Mean	21.00	20.68	21.38	21.90	20.03	-	-
		S.D.	1.79	1.42	2.32	2.30	1.14	-	-
Phenylurea 200 mg/kg	6	Mean	21.50	20.15	21.97	22.30	21.25	-	-
		S.D.	1.64	2.48	2.97	3.11	2.98	-	-
Phenylurea 400 mg/kg	12	Mean	19.92	15.17**	19.15	19.41	18.01	(6) 24.07	(6) 27.07
		S.D.	1.24	1.68	1.32	1.59	1.41	2.09	2.54

Values in parentheses are number of animals.

Recovery day 0 is administration day 28.

** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

- : Blank value.

Table 16 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110)

Group	Number of animals	Food consumption (g/rat/day)							
		Administration period (day)					Recovery period (day)		
		1	7	14	21	28	7	14	
Control	12	Mean	17.00	14.73	14.05	13.93	14.51	(6) 18.37	(6) 20.65
		S.D.	1.04	1.46	1.64	1.74	1.94	2.21	3.11
Phenylurea 100 mg/kg	6	Mean	16.50	14.70	13.63	13.07	12.55	-	-
		S.D.	1.76	1.49	1.42	1.73	1.77	-	-
Phenylurea 200 mg/kg	6	Mean	17.00	14.80	14.82	14.15	14.48	-	-
		S.D.	2.19	0.57	1.23	0.85	1.36	-	-
Phenylurea 400 mg/kg	12	Mean	16.08	12.30**	13.53	13.74	13.88	(6) 18.72	(6) 20.45
		S.D.	1.16	1.51	1.59	1.10	1.37	1.00	1.32

Values in parentheses are number of animals.

Recovery day 0 is administration day 28.

** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

- : Blank value.

Table 17 Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Phenylurea (SR06110)

Group	Number of animals	pH						Protein				Glucose -	Ketone body -	Urobilinogen 0.1 EU/dL	Bilirubin -
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++				
Control	12	1	1	1	0	2	7	0	0	5	7	12	12	12	12
Phenylurea 100 mg/kg	6	0	1	0	0	1	4	0	0	4	2	6	6	6	6
Phenylurea 200 mg/kg	6	0	0	0	1	1	4	0	1	3	2	6	6	6	6
Phenylurea 400 mg/kg	12	0	1	1	2	5	3	0	0	7	5	12	12	12	12

Group	Number of animals	Occult blood		Color A	Specific gravity				Urine volume (mL/21hr, mean±S.D.)	Others DG
		-	±		1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.051≤		
Control	12	11	1	12	1	2	4	5	8.88 ± 3.86	#
Phenylurea 100 mg/kg	6	5	1	6	0	0	2	4	8.00 ± 1.87	2
Phenylurea 200 mg/kg	6	6	0	6	0	1	3	2	9.67 ± 3.57	1
Phenylurea 400 mg/kg	12	11	1	12	1	4	3	4	11.21 ± 3.71	11

Values are number of animals with findings.

- ; Normal, ± ; Slight, + ; Moderate, ++ ; Severe.

Color : A; Pale yellow or yellow.

Others : Color of cumulated urine, DG ; Dark greenish appearance. # : Blank value.

Table 18 Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Phenylurea (SR06110)

Group	Number of animals	pH						Protein				Glucose -	Ketone body -	Urobilinogen 0.1 EU/dL	Bilirubin -
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++				
Control	12	0	0	0	1	6	5	1	3	6	2	12	12	12	12
Phenylurea 100 mg/kg	6	2	1	1	0	0	2	[	0	0	2	4	]	6	6
Phenylurea 200 mg/kg	6	1	0	0	2	2	1	0	2	2	2	6	6	6	6
Phenylurea 400 mg/kg	12	1	0	4	1	2	4	5	2	2	3	12	12	12	12

Group	Number of animals	Occult blood		Color A	Specific gravity						Urine volume (mL/21hr, mean±S.D.)	Others DG
		-	±		1.000-1.010	1.011-1.020	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.051≤		
Control	12	12	0	12	0	1	0	4	3	4	9.29 ± 6.76	#
Phenylurea 100 mg/kg	6	6	0	6	0	0	1	1	3	1	6.58 ± 2.01	2
Phenylurea 200 mg/kg	6	6	0	6	1	0	1	1	2	1	17.92 ± 20.24	1
Phenylurea 400 mg/kg	12	11	1	12	0	2	4	2	1	3	18.29 ± 15.33	3

Values are number of animals with findings.

- ; Normal, ±; Slight, + ; Moderate, ++ ; Severe.

Color : A; Pale yellow or yellow.

Others : Color of cumulated urine, DG ; Dark greenish appearance. # : Blank value.

[]+ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 19 Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Phenylurea (SR06110)

Group	Number of animals	pH 8.5	Protein				Glucose -	Ketone body -	Urobili- nogen 0.1 EU/dL	Bili- rubin -	Occult blood	
			-	±	+	++					-	±
Control	6	6	0	0	3	3	6	6	6	6	3	3
Phenylurea 400 mg/kg	6	6	0	0	5	1	6	6	6	6	6	0

Group	Number of animals	Color A	Specific gravity			Urine volume (mL/21hr, mean±S.D.)
			1.031- 1.040	1.041- 1.050	1.051- ≤	
Control	6	6	3	1	2	14.50 ± 4.91
Phenylurea 400 mg/kg	6	6	4	0	2	13.42 ± 3.68

Values are number of animals with findings.

- ; Normal, ± ; Slight, + ; Moderate, ++ ; Severe.

Color : A; Pale yellow or yellow.

Table 20 Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Phenylurea (SR06110)

Group	Number of animals	pH			Protein				Glucose -	Ketone body -	Urobili- nogen 0.1 EU/dL	Bili- rubin -	Occult blood	
		7.5	8.0	8.5	-	±	+	++					-	±
Control	6	1	2	3	1	2	2	1	6	6	6	6	6	0
Phenylurea 400 mg/kg	6	0	0	6	0	3	1	2	6	6	6	6	5	1

Group	Number of animals	Color A	Specific gravity						Urine volume (mL/21hr, mean±S.D.)
			1.000- 1.010	1.011- 1.020	1.021- 1.030	1.031- 1.040	1.041- 1.050	1.051≤	
Control	6	6	1	0	0	2	0	3	22.00 ± 27.83
Phenylurea 400 mg/kg	6	6	0	1	0	2	2	1	20.33 ± 22.78

Values are number of animals with findings.

- ; Normal, ± ; Slight, + ; Moderate, ++ ; Severe.

Color : A; Pale yellow or yellow.

Table 21 Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Phenylurea (SR06110)

Group	Number of animals		RBC	Ht	Hb	MCV	MCH	MCHC	WBC	Platelet
			10 ⁴ /μL	%	g/dL	fL	pg	g/dL	10 ² /μL	10 ⁴ /μL
Control	6	Mean	785.7	45.25	16.10	57.63	20.52	35.58	132.7	123.35
		S.D.	39.2	1.66	0.55	1.30	0.45	0.47	30.2	6.18
Phenylurea 100 mg/kg	6	Mean	822.8	48.03*	16.85	58.33	20.48	35.10	153.8	107.27
		S.D.	19.0	2.11	0.62	1.48	0.41	0.58	36.9	41.03
Phenylurea 200 mg/kg	6	Mean	783.0	46.55	16.73	59.53	21.42	35.98	139.7	121.48
		S.D.	44.7	1.65	0.52	2.11	1.06	0.60	36.0	3.54
Phenylurea 400 mg/kg	6	Mean	781.5	47.87	16.87	61.28**	21.58	35.22	104.2	110.57
		S.D.	31.2	1.95	0.70	2.13	0.80	0.50	13.1	11.23

Group	Number of animals		Reticulo-cyte %	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						Lympho-cyte	Others
						Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte			
						Stab form	Segmented						
Control	6	Mean	32.3	17.55	24.97	1.27	10.20	0.67	0.00	2.27	85.60	0.00	
		S.D.	4.4	1.32	2.19	0.39	2.87	0.33	0.00	0.48	3.31	0.00	
Phenylurea 100 mg/kg	6	Mean	27.8	18.07	25.27	0.80	12.47	0.47	0.00	2.60	83.67	0.00	
		S.D.	5.8	2.84	3.36	0.67	4.44	0.30	0.00	0.90	5.17	0.00	
Phenylurea 200 mg/kg	6	Mean	30.0	16.68	23.62	0.80	8.20	0.33	0.00	2.80	87.87	0.00	
		S.D.	5.7	1.22	2.87	0.57	2.73	0.30	0.00	1.60	3.40	0.00	
Phenylurea 400 mg/kg	6	Mean	21.8*	18.62	27.05	0.53	10.13	0.47	0.00	2.20	86.67	0.00	
		S.D.	9.0	2.89	3.42	0.33	6.80	0.30	0.00	0.66	7.29	0.00	

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

Table 22 Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Phenylurea (SR06110)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
Control	6	Mean	809.0	45.60	16.67	56.43	20.67	36.58	87.3	126.22
		S.D.	62.9	2.72	0.70	1.51	0.77	0.63	32.5	9.55
Phenylurea 100 mg/kg	6	Mean	806.5	45.97	16.85	57.00	20.88	36.63	91.5	119.92
		S.D.	12.6	0.96	0.45	0.68	0.44	0.36	24.1	12.64
Phenylurea 200 mg/kg	6	Mean	800.8	45.42	16.82	56.73	21.00	37.03	105.5	135.02
		S.D.	27.4	1.60	0.49	1.82	0.50	0.43	38.8	11.20
Phenylurea 400 mg/kg	6	Mean	765.3	44.68	16.40	58.43	21.43	36.68	85.3	123.35
		S.D.	34.3	1.55	0.73	2.73	1.23	0.49	30.0	24.00

Group	Number of animals		Reticulo-cyte ‰	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						Lympho-cyte	Others
						Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte			
						Stab form	Segmented						
Control	6	Mean	26.8	16.28	19.28	1.00	12.47	0.67	0.00	1.73	84.13	0.00	
		S.D.	1.7	0.78	2.18	0.55	4.42	0.41	0.00	1.03	4.79	0.00	
Phenylurea 100 mg/kg	6	Mean	19.8+	16.67	19.12	1.20	13.87	0.73	0.00	1.67	82.53	0.00	
		S.D.	5.2	0.48	1.53	0.51	3.60	0.64	0.00	0.99	4.22	0.00	
Phenylurea 200 mg/kg	6	Mean	25.0	16.53	18.83	1.00	11.20	1.20	0.00	2.40	84.20	0.00	
		S.D.	2.3	0.44	1.21	0.33	4.97	0.80	0.00	0.95	6.22	0.00	
Phenylurea 400 mg/kg	6	Mean	30.7	16.43	19.88	0.67	7.73	0.53	0.00	1.80	89.27	0.00	
		S.D.	8.1	0.63	1.52	0.21	2.46	0.33	0.00	1.28	2.39	0.00	

+ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 23 Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Phenylurea (SR06110)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
Control	6	Mean	846.2	46.18	16.78	54.58	19.83	36.35	155.7	121.38
		S.D.	19.5	1.94	0.46	1.47	0.37	0.79	33.2	17.31
Phenylurea 400 mg/kg	6	Mean	818.3*	46.92	17.02	57.38*	20.80**	36.27	145.8	106.95
		S.D.	22.0	0.87	0.19	1.88	0.52	0.64	23.3	13.46

Group	Number of animals		Reticulo-cyte %	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						
						Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lympho-cyte	Others
						Stab form	Segmented					
Control	6	Mean	24.2	19.30	27.17	0.53	8.87	0.53	0.00	0.87	89.20	0.00
		S.D.	3.9	0.85	1.45	0.60	3.12	0.48	0.00	0.78	3.65	0.00
Phenylurea 400 mg/kg	6	Mean	26.3	20.08	28.98	1.00	8.40	0.87	0.00	0.93	88.80	0.00
		S.D.	2.5	3.19	4.33	0.55	4.94	0.93	0.00	0.74	5.37	0.00

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

Table 24 Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Phenylurea (SR06110)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
Control	6	Mean	798.0	43.40	16.18	54.40	20.30	37.32	82.3	127.10
		S.D.	41.0	2.16	0.67	1.62	0.50	0.59	16.6	15.26
Phenylurea 400 mg/kg	6	Mean	769.5	42.87	16.10	55.78	20.95	37.55	73.5	118.05
		S.D.	37.8	1.06	0.39	1.91	0.90	0.54	14.4	21.07

Group	Number of animals		Reticulo- cyte %	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						
						Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lympho- cyte	Others
						Stab form	Segmented					
Control	6	Mean	25.0	17.98	20.12	0.93	12.53	1.07	0.00	0.73	84.73	0.00
		S.D.	4.6	1.11	1.44	0.48	2.08	0.86	0.00	0.64	2.23	0.00
Phenylurea 400 mg/kg	6	Mean	22.7	17.33	19.38	1.00	10.60	0.53	0.00	0.47	87.40	0.00
		S.D.	5.0	0.88	1.48	0.79	5.16	0.55	0.00	0.47	5.27	0.00

Table 25 Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Phenylurea (SR06110)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction %					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL
						Albumin	Globulin								
							α_1	α_2	β	γ					
Control	6	Mean	5.45	2.950	1.183	54.20	19.60	7.23	15.57	3.40	62.3	24.0	744.0	0.65	0.047
		S.D.	0.15	0.129	0.059	1.25	1.86	0.46	0.96	1.05	8.1	3.9	186.7	0.19	0.012
Phenylurea 100 mg/kg	6	Mean	5.50	3.073	1.270	55.95	18.13	7.30	15.37	3.25	61.3	25.7	776.2	0.87	0.057
		S.D.	0.18	0.096	0.045	0.87	1.32	0.74	0.65	0.37	4.5	3.4	152.3	0.41	0.024
Phenylurea 200 mg/kg	6	Mean	5.32	3.008	1.310*	56.70*	18.25	7.53	14.65	2.87	63.3	33.2**	832.8	0.82	0.043
		S.D.	0.13	0.075	0.092	1.73	1.99	0.40	0.74	0.52	5.0	2.3	227.5	0.19	0.010
Phenylurea 400 mg/kg	6	Mean	5.42	3.177**	1.430**	58.78**	15.90**	7.55	14.18*	3.58	67.3	38.0**	1210.2*	0.87	0.078*
		S.D.	0.29	0.137	0.110	1.86	2.27	0.79	0.68	0.56	6.9	6.2	380.8	0.08	0.025

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
Control	6	Mean	161.7	61.0	47.8	9.28	0.497	140.8	4.980	103.3	9.75	8.73
		S.D.	10.9	14.3	22.0	1.54	0.040	1.7	0.344	1.0	0.23	0.47
Phenylurea 100 mg/kg	6	Mean	163.5	57.8	45.7	8.68	0.517	142.5	4.883	104.7	9.78	8.58
		S.D.	16.2	8.5	9.8	0.93	0.034	1.4	0.461	0.8	0.38	0.63
Phenylurea 200 mg/kg	6	Mean	167.0	62.3	44.0	9.13	0.485	141.5	4.892	104.7	9.55	8.60
		S.D.	10.8	13.7	15.9	1.40	0.023	0.8	0.264	0.8	0.31	0.82
Phenylurea 400 mg/kg	6	Mean	154.5	62.0	51.5	11.97*	0.493	141.7	4.812	105.0*	9.58	9.87*
		S.D.	11.5	16.9	26.2	2.21	0.037	1.0	0.320	1.3	0.12	0.76

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

Table 26 Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Phenylurea (SR06110)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction %					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL
						Albumin	Globulin								
							α_1	α_2	β	γ					
Control	6	Mean	5.72	3.258	1.332	56.93	17.07	6.32	15.47	4.22	57.5	20.5	498.2	0.70	0.047
		S.D.	0.16	0.226	0.154	2.77	1.31	0.53	2.21	0.67	14.6	3.9	161.5	0.13	0.012
Phenylurea 100 mg/kg	6	Mean	5.97	3.452	1.372	57.87	17.10	5.77	14.33	4.93	59.2	19.7	407.0	0.72	0.053
		S.D.	0.28	0.161	0.075	1.34	1.62	0.53	1.40	1.49	4.4	2.7	73.3	0.26	0.008
Phenylurea 200 mg/kg	6	Mean	5.77	3.347	1.392	58.13	17.15	6.27	14.52	3.93	56.5	20.5	501.2	0.95	0.050
		S.D.	0.30	0.133	0.129	2.30	1.79	0.41	0.93	0.67	5.6	4.0	146.1	0.19	0.009
Phenylurea 400 mg/kg	6	Mean	5.65	3.190	1.318	56.60	15.77	7.30**	15.72	4.62	62.3	23.7	544.3	1.13**	0.057
		S.D.	0.31	0.154	0.170	3.26	2.38	0.55	1.63	1.11	8.5	5.2	174.4	0.20	0.014

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
Control	6	Mean	125.3	67.0	24.7	10.82	0.512	142.3	4.620	103.3	9.90	8.30
		S.D.	17.2	16.4	18.7	1.42	0.017	1.5	0.489	2.1	0.24	0.40
Phenylurea 100 mg/kg	6	Mean	123.5	63.8	12.8	12.27	0.527	141.5	4.448	104.0	9.83	7.98
		S.D.	20.2	19.5	7.8	1.71	0.033	1.4	0.157	0.9	0.33	0.43
Phenylurea 200 mg/kg	6	Mean	131.0	64.3	23.8	12.53	0.537	140.2*	4.530	101.2	9.83	8.10
		S.D.	19.7	17.2	20.8	1.35	0.027	1.0	0.326	2.1	0.37	0.46
Phenylurea 400 mg/kg	6	Mean	137.5	63.3	13.2	11.67	0.517	142.0	4.543	103.5	9.83	8.73
		S.D.	27.3	9.4	4.5	1.25	0.027	1.5	0.502	2.3	0.37	0.83

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

Table 27 Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Phenylurea (SR06110)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction %					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL
						Albumin	Globulin								
							α_1	α_2	β	γ					
Control	6	Mean	5.78	2.943	1.042	50.92	23.05	6.07	15.87	4.10	62.0	24.0	508.5	0.87	0.057
		S.D.	0.21	0.151	0.122	2.87	3.02	0.52	0.69	0.75	5.9	3.3	115.9	0.19	0.008
Phenylurea 400 mg/kg	6	Mean	5.48*	2.895	1.122	52.78	21.63	6.37	15.12	4.10	63.8	28.2	461.3	0.83	0.070
		S.D.	0.17	0.097	0.081	1.76	1.46	0.49	0.45	0.48	5.5	5.8	51.2	0.20	0.021

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
Control	6	Mean	169.0	61.8	40.0	13.68	0.508	141.3	4.917	103.7	9.62	7.52
		S.D.	14.0	9.3	9.8	1.61	0.035	0.5	0.304	1.6	0.25	0.40
Phenylurea 400 mg/kg	6	Mean	152.2*	57.2	37.5	13.37	0.518	141.3	4.908	104.5	9.53	7.83
		S.D.	11.7	6.4	15.3	0.82	0.035	1.2	0.284	0.5	0.23	0.28

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

Table 28 Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Phenylurea (SR06110)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction %					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL
						Albumin	Globulin								
							α_1	α_2	β	γ					
Control	6	Mean	5.90	3.328	1.292	56.35	19.65	5.23	13.90	4.87	58.8	20.0	240.7	1.08	0.083
		S.D.	0.18	0.157	0.111	2.05	1.56	0.36	0.42	0.88	6.1	3.5	38.0	0.28	0.020
Phenylurea 400 mg/kg	6	Mean	6.08	3.388	1.262	55.70	20.00	5.17	14.13	5.00	59.8	21.8	289.0*	1.20	0.082
		S.D.	0.41	0.311	0.110	2.08	0.95	0.54	1.14	0.30	2.6	3.4	25.0	0.36	0.008

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
Control	6	Mean	146.2	65.7	10.0	17.37	0.530	140.8	4.632	105.7	9.70	7.17
		S.D.	17.1	11.4	5.1	2.06	0.035	1.2	0.344	1.5	0.28	0.37
Phenylurca 400 mg/kg	6	Mean	127.2	63.2	10.0	16.93	0.552	141.5	4.508	105.3	9.75	7.13
		S.D.	13.3	15.8	7.6	2.40	0.048	2.2	0.369	1.6	0.39	0.41

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

Table 29 Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110)

	End of administration				End of recovery	
	Control	Phenylurea (mg/kg)			Control	Phenylurea (mg/kg)
		100	200	400		400
Number of animals examined	6	6	6	6	6	6
No abnormal findings	6	6	6	6	6	5
Organ : Findings						
Epididymis : Yellowish white patch, cauda, unilateral	0	0	0	0	0	1

Values are expressed as the number of animals.

Table 30 Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110)

	End of administration				End of recovery	
	Control	Phenylurea (mg/kg)			Control	Phenylurea (mg/kg)
		100	200	400		400
Number of animals examined	6	6	6	6	6	6
No abnormal findings	6	6	6	6	5	6
Organ : Findings						
Thyroid : Aplasia, unilateral	0	0	0	0	1	0

Values are expressed as the number of animals.

Table 31 Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Phenylurea (SR06110)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
Control	6	Mean	342.5	11.437	3.335	2.572	0.752	0.585	0.172	1.192	0.348	2.073	0.607	10.63	3.112
		S.D.	22.8	1.163	0.233	0.234	0.055	0.090	0.026	0.051	0.018	0.096	0.023	1.82	0.524
Phenylurea 100 mg/kg	6	Mean	344.0	11.593	3.367	2.670	0.775	0.662	0.192	1.215	0.355	2.057	0.600	11.22	3.223
		S.D.	32.2	1.376	0.155	0.272	0.052	0.110	0.018	0.090	0.030	0.043	0.048	2.88	0.539
Phenylurea 200 mg/kg	6	Mean	345.8	11.942	3.428	2.647	0.768	0.582	0.167	1.172	0.340	2.040	0.593	10.53	3.063
		S.D.	41.5	2.314	0.276	0.343	0.049	0.126	0.029	0.161	0.029	0.121	0.073	1.25	0.391
Phenylurea 400 mg/kg	6	Mean	281.7**	8.687++	3.085	2.337	0.830	0.453	0.160	0.977++	0.345	2.015	0.717++	10.43	3.697
		S.D.	18.0	0.521	0.052	0.212	0.070	0.034	0.017	0.055	0.014	0.096	0.015	1.82	0.540

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Testis		Epididymis		Prostate		Seminal vesicle	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	g	%
Control	6	Mean	526.0	153.685	18.17	5.300	56.7	16.590	2.927	0.857	0.718	0.212	417.8	122.900	1.203	0.352
		S.D.	80.3	21.193	2.73	0.620	5.4	1.749	0.183	0.091	0.077	0.025	43.1	19.790	0.182	0.054
Phenylurea 100 mg/kg	6	Mean	638.8	188.687	18.25	5.347	55.8	16.200	2.950	0.863	0.760	0.222	450.0	129.208	1.193	0.348
		S.D.	113.8	44.405	1.89	0.772	9.9	2.280	0.151	0.080	0.080	0.033	135.2	29.899	0.173	0.037
Phenylurea 200 mg/kg	6	Mean	535.2	154.300	16.95	4.923	46.7	13.582*	2.907	0.848	0.740	0.217	422.7	122.877	1.167	0.342
		S.D.	103.6	21.556	3.31	0.922	4.7	1.499	0.222	0.104	0.063	0.035	54.0	14.991	0.051	0.045
Phenylurea 400 mg/kg	6	Mean	356.5*	126.485	14.97	5.340	48.3	17.135	2.827	1.003*	0.702	0.250	352.3	125.540	0.908**	0.323
		S.D.	76.3	24.517	2.52	1.039	7.2	2.079	0.147	0.046	0.037	0.017	48.1	18.481	0.131	0.058

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).++ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 32 Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Phenylurea (SR06110)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
Control	6	Mean	204.2	6.533	3.193	1.592	0.782	0.407	0.198	0.762	0.372	1.877	0.927	11.60	5.682
		S.D.	22.2	0.983	0.233	0.135	0.036	0.076	0.025	0.110	0.020	0.058	0.087	1.62	0.422
Phenylurea 100 mg/kg	6	Mean	196.3	6.183	3.155	1.483	0.755	0.402	0.205	0.730	0.372	1.882	0.958	11.62	5.917
		S.D.	11.1	0.290	0.120	0.171	0.072	0.041	0.024	0.052	0.023	0.063	0.043	1.43	0.658
Phenylurea 200 mg/kg	6	Mean	206.2	7.000	3.393	1.657	0.800	0.430	0.208	0.775	0.375	1.903	0.927	11.43	5.557
		S.D.	11.9	0.621	0.179	0.140	0.030	0.057	0.025	0.050	0.018	0.044	0.063	1.30	0.646
Phenylurea 400 mg/kg	6	Mean	190.3	6.450	3.387	1.593	0.837	0.348	0.185	0.713	0.377	1.850	0.978	11.18	5.868
		S.D.	14.5	0.706	0.187	0.209	0.106	0.059	0.030	0.055	0.031	0.081	0.105	1.43	0.498

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Ovary		Uterus	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%
Control	6	Mean	419.5	204.643	13.35	6.442	63.8	31.452	89.5	43.838	0.567	0.282
		S.D.	80.1	27.029	3.92	1.258	10.1	5.222	12.8	4.238	0.199	0.113
Phenylurea 100 mg/kg	6	Mean	423.0	214.788	12.57	6.385	57.2	29.045	83.7	42.453	0.383	0.198
		S.D.	99.9	47.020	1.39	0.368	7.1	2.224	13.5	4.936	0.211	0.108
Phenylurea 200 mg/kg	6	Mean	523.0	253.592	12.80	6.253	61.5	29.903	93.5	45.652	0.385	0.187+
		S.D.	122.6	57.762	1.93	1.170	5.8	3.142	18.1	9.908	0.065	0.028
Phenylurea 400 mg/kg	6	Mean	337.7	175.563	13.05	6.797	60.7	31.920	82.5	43.550	0.460	0.238
		S.D.	106.8	48.195	3.69	1.540	6.3	2.953	10.4	6.433	0.252	0.113

+ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 33 Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Phenylurea (SR06110)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
Control	6	Mean	391.0	12.160	3.102	2.970	0.760	0.708	0.183	1.347	0.345	2.085	0.537	12.35	3.137
		S.D.	35.0	1.716	0.243	0.445	0.074	0.109	0.034	0.125	0.025	0.088	0.039	2.93	0.565
Phenylurea 400 mg/kg	6	Mean	367.8	10.428*	2.837*	2.683	0.727	0.688	0.185	1.323	0.360	2.087	0.568	11.65	3.167
		S.D.	15.7	0.734	0.150	0.252	0.049	0.162	0.034	0.156	0.046	0.089	0.025	1.16	0.275

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Testis		Epididymis		Prostate		Seminal vesicle	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	g	%
Control	6	Mean	486.5	124.628	19.37	4.998	58.0	14.863	3.173	0.817	1.040	0.268	560.7	143.928	1.458	0.372
		S.D.	99.7	23.734	4.04	1.199	11.5	2.667	0.234	0.086	0.091	0.031	53.4	13.577	0.187	0.047
Phenylurea 400 mg/kg	6	Mean	605.2	163.987*	16.00	4.355	54.2	14.760	3.108	0.847	1.025	0.280	506.0	137.468	1.317	0.358
		S.D.	132.9	32.177	2.00	0.551	4.4	1.492	0.245	0.064	0.072	0.019	76.0	19.131	0.164	0.051

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's prosedure).

Table 34 Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Phenylurea (SR06110)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
Control	6	Mean	239.5	6.683	2.788	1.875	0.782	0.468	0.197	0.835	0.347	1.957	0.822	15.48	6.460
		S.D.	22.9	0.837	0.171	0.294	0.060	0.040	0.015	0.088	0.018	0.076	0.067	1.79	0.354
Phenylurea 400 mg/kg	6	Mean	228.3	6.447	2.827	1.735	0.763	0.423	0.185	0.835	0.368	2.028	0.890	13.58	5.947*
		S.D.	13.9	0.349	0.122	0.062	0.054	0.039	0.021	0.049	0.030	0.073	0.052	1.10	0.303

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Ovary		Uterus	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%
Control	6	Mean	507.8	212.838	13.88	5.757	72.3	30.212	87.8	37.105	0.610	0.250
		S.D.	102.3	42.212	3.82	1.299	9.8	2.840	6.4	5.847	0.237	0.078
Phenylurea 400 mg/kg	6	Mean	427.8	186.745	15.62	6.833	63.2	27.675	98.0	43.098	0.488	0.217
		S.D.	88.8	34.119	2.96	1.178	5.4	1.840	10.7	5.841	0.134	0.056

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

Table 35 Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110)

		End of administration			End of recovery	
		Control	Phenylurea (mg/kg)		Control	Phenylurea (mg/kg)
			100	200		400
Number of animals examined		6	0	0	6	6
Organ: Findings	Grade					
Lung: Accumulation, foamy cell	+	1	-	-	0	0
Liver: Fatty change, periportal	+	0	-	-	1	0
Microgranuloma	+	3	-	-	4	1
	++	0	-	-	0	0
Kidney: Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	+	0	-	-	1	1
Eosinophilic body, proximal tubular epithelium	+	0	-	-	1	1
Regeneration, tubular epithelium	+	1	-	-	1	1
Cyst	+	0	-	-	0	0
Epididymis: Granuloma, spermatic	+	0	-	-	0	2
Prostate: Cellular infiltration, inflammatory cell	+	0	-	-	2	1
Pituitary gland: Cyst, pars intermedia	+	0	-	-	1	0

Values are number of animals with findings.

-. Blank value.

Grade; +: slight change, ++: moderate change.

Table 36 Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Phenylurea (SR06110)

		End of administration				End of recovery	
		Control	Phenylurea (mg/kg)			Control	Phenylurea (mg/kg)
			100	200	400		
Number of animals examined		6	0	0	6	6	6
Organ: Findings	Grade						
Lung: Accumulation, foamy cell	+	1	-	-	0	1	0
Mineralization, artery	+	2	-	-	1	2	0
Liver: Fatty change, periportal	+	1	-	-	3	0	0
Microgranuloma	+	3	-	-	2	4	3
Kidney: Regeneration, tubular epithelium	+	1	-	-	0	0	0
Cellular infiltration, inflammatory cell	+	0	-	-	0	0	1
Mineralization, cortico-medullary junction	+	1	-	-	0	0	0
Cyst	+	1	-	-	0	0	0

Values are number of animals with findings.

-: Blank value.

Grade; +: slight change.