

最終報告書

トリス(2-エチルヘキシル)フォスフェートのラットを
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 92-046)

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	8
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	9

4. 尿所見	9
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	10
2) 臓器重量	10
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 ~ 33	病理組織学的所見

要約

トリス（2-エチルヘキシル）フォスフェート（TOPと略す）の毒性を明かにするため、SD系〔Crj：CD（SD）〕ラットに、TOP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1,000mg/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1,000mg/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及び100mg/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、TOP投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

2) 300及び1,000mg/kg群では、用量依存的なプロトロンビン時間の短縮が雌に、1,000mg/kg群では、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が雄に認められ、作用態度に性差があったものの、雌雄とも血液凝固系に対する影響がうかがわれた。これらの変化は、回復期間終了後屠殺動物では認められず、可逆的な変化であった。

3) さらに、TOPは有機リン系化合物であり、その化学構造に由来するごく軽度な抗コリンエステラーゼ作用を示唆する所見として、生理的範囲内での血清コリンエステラーゼ活性の低下ないし低下傾向が300及び1,000mg/kg群の雄で認められ、同様の変化は1,000mg/kg群の回復期間終了後屠殺動物の雄にも認められた。

4) しかし、1,000mg/kg群においても、一般状態、体重、摂餌量、尿所見、及び神経系を含む各臓器の病理学的所見に明かな異常は認められず、生体に及ぼす毒性影響としては比較的軽度なものであった。

5) このような変化以外にも、投与期間終了後屠殺動物及び回復期間終了後屠殺動物に統計学的には有意な変化が認められたが、いずれも軽度なもので、用量依存性や他に関連する変化もなく、特に問題となるような所見ではないと判断された。

以上の結果から、TOPの主な反復投与毒性は、血液凝固系関連項目である血液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に対する影響であり、血清コリンエステラーゼ活性に対してもごく軽度な影響が認められた。また、無影響量については、100mg/kg/日であると推定された。

試験目的

この試験は、トリス（2-エチルヘキシル）フォスフェートをラットに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

被験物質トリス（2-エチルヘキシル）フォスフェート（以下TOPと略す）は、
から提供されたもの（ロット番号 純度99.7%）を用いた。TOP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TOP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、TOPを投与形態に調製するための溶媒として使用した局方ゴマ油（宮澤薬品（株）製、ロット番号L101）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、7～8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162（156～167）g、雌142（137～150）gであった。

3. 飼育条件

動物の飼育は、馴化、投与及び回復期間とも、温度 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、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1匹ずつ収容して行った。飼料（日本農産工業株式会社製、固型飼料ラボMRストック、ロット番号92.07.67及び92.08.62、汚染物質の分析結果；資料3）と水（1 μm カートリッジフィルター濾過後紫外線照射した殺菌水道水、汚染物質の

分析結果；資料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1,000mg/kg/日とし、以下300、100及び30mg/kg/日に設定した。

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

TOPは、ゴマ油を溶媒とし、体重1kg当たりの投与液量が5mlで、所定の投与用量になるような濃度〔30mg/kg群；0.6w/v%、100mg/kg群；2.0w/v%、300mg/kg群；6.0w/v%、1,000mg/kg群；20w/v%〕の溶液として調製し、投与直前まで冷所遮光（4℃）下に保管し、調製後10日以内に使用した。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9：40～11：45）、28日間にわたって強制的に経口投与した。各個体の投与液量は、投与直前の測定体重に基づいて算出した。

なお、投与液中のTOPは均一に分散し、また室温で少なくとも14日間は安定であることが確認されている（資料6）。また、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、大八化学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、投与期間中は毎日投与直前に、回復期間中は週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

全例について毎週1回、1日（24時間）の飼料消費量を測定（電子上皿天秤：メトラー社製、PL3000）した。

4) 尿検査

全例について、投与開始後27日目並びに投与終了後13日目に腰背部を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 試験紙法〔マルティスティックス®： マイルス・三共㈱〕
② pH	
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)	ラウリル硫酸ナトリウム-ヘモグロビン法	
③ヘマトクリット値 (Ht)	パルス検出方式	
④平均赤血球容積 (MCV)	計算値	
⑤平均赤血球血色素量 (MCH)	計算値	
⑥平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	計算値	
⑦白血球数 (WBC)	電気抵抗検出方式	
⑧血小板数 (Plat.)	電気抵抗検出方式	
⑨網状赤血球数 (Ret.)	Brilliant cresyl blue 染色した塗抹標本の鏡検	
⑩白血球百分率	May-Grünwald-Giemsa 染色した塗抹標本の鏡検	
好塩基球 (Baso.)		血液凝固自動測定装置 (KC-10A: 米アメルング社)
好酸球 (Eosin.)		
好中球 (Neutro.)		
桿状核 (Stab.)		
分節核 (Seg.)		
リンパ球 (Lymph.)		
単球 (Mono.)		
⑪プロトロンビン時間 (PT)	Quick一段法	
⑫活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	エラジン酸活性化法	

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系)	
⑤ トリグリセライド (T.G.)	酵素法 (LPL ³⁾ -GPO ⁴⁾ -POD ⁵⁾ 系)	
⑥ 総コレステロール (T.Cho.)	酵素法 (CES ⁶⁾ -COD ⁷⁾ -POD系)	
⑦ 総ビリルビン (T-Bil.)	Jendrassik法	
⑧ 尿素窒素 (BUN)	Urease-UV法	
⑨ クレアチニン (Crea.)	Jaffe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 コリンエステラーゼ (ChE)	BTC ¹⁰⁾ -DTNB ¹¹⁾ 法	
⑮ カルシウム (Ca)	OCPC法	
⑯ 無機リン (P)	酵素法 (PNP ¹²⁾ -XOD ¹³⁾ -POD系)	
⑰ 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)〕
⑱ カリウム (K)	イオン電極法	
⑲ 塩素 (Cl)	イオン電極法	

1) グルコキナーゼ、2) グルコース6リン酸脱水素酵素、3) リポプロテインリパーゼ、4) グリセロリン酸酸化酵素、5) ペルオキシダーゼ、6) コレステロールエステラーゼ、7) コレステロールオキシダーゼ、8) スカンジナビア臨床化学会、9) ドイツ臨床化学会、10) ブチリルチオコリン、11) 5,5-ジチオビス-2-ニトロ安息香酸、12) プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、13) 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、AT200）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・骨髄（胸骨、大腿骨）、リンパ節（頸部リンパ節、腸間膜リンパ節）、骨格筋（下腿三頭筋）、皮膚（背部）、乳腺（腹部）及び肉眼的異常部位

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

群	投与期間終了後屠殺動物	回復期間終了後屠殺動物
対 照 群	雄・雌：心臓・肝臓・脾臓・腎臓・副腎	雄：脳・脊髄
30、100及び 300mg/kg群	—	—
1,000mg/kg群	雄・雌：心臓・肝臓・脾臓・腎臓・副腎	雄：脳・脊髄

—：検査は実施しなかった。

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、その結果分散が一様な場合はStudentのt検定を、一様でない場合はAspin-Welchのt検定を行った。また、白血球百分率及び尿所見については、Mann-WhitneyのU検定を、剖検及び病理組織学的所見については、Fisherの直接確立法を用いた。

試験結果

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

頸部腹側に外傷によると思われる痂皮形成を伴った脱毛が、1, 000 mg/kg群の雌の12匹中1匹（投与18日以降）に認められた。しかし、対照群並びに30、100、300及び1,000 mg/kg群の雌雄とも、TOP投与との関連性が考えられる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、TOP投与各群の体重は、対照群と比べて有意な差は認められなかった。

雄のTOP投与各群の体重は、全般的に対照群をやや下回って推移し、特に30 mg/kg群にその傾向が強かったが、用量依存的な変化ではなかった。

3. 摂餌量 (Tables 5, 6, Appendices 5, 6)

投与及び回復期間を通じて、TOP投与各群の摂餌量は、対照群と比べて有意な差は認められなかった。

4. 尿所見 (Tables 7～10, Appendices 7～10)

投与期間終了前及び回復期間終了前のいずれの検査においても、各検査項目に有意な変化は認められなかった。

なお、1,000 mg/kg群の回復期間終了後屠殺動物の雄において、投与期間終了前の検査で潜血反応強陽性を示す1匹が認められたが、回復期間終了前の検査では異常はなく、回復期間終了後の病理学的検査においても、その原因を特定できる変化は認められなかった。

5. 血液学的所見 (Tables 11～14, Appendices 11～14, 資料8, 9)

投与期間終了後屠殺動物において、30及び100 mg/kg群では、各検査項目とも対照群に比べて有意な変化は認められなかった。300及び1,000 mg/kg群では、用量依存的なプロトロンビン時間の有意な短縮が雌に、1,000 mg/kg群では活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長が雄に認められた。

1,000 mg/kg群の回復期間終了後屠殺動物においては、投与期間終了後屠殺動物で認められた変化は認められず、その他の検査項目にも対照群に比べて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, 9)

投与期間終了後屠殺動物において、30及び100 mg/kg群では、各検査項目とも対照群と比べて有意な差は認められなかった。300 mg/kg群では、雄のコリンエステラーゼ活性が有意に減少し、1,000 mg/kg群の雄においても、有意差は認められなかったが減少傾向を示した。

1,000 mg/kg群の回復期間終了後屠殺動物においては、対照群に比べて有意なコリンエステラーゼ活性の低下及びカルシウム量の減少が雄に、血糖値の減少が雌に認められた。

しかし、これらの投与期間終了後屠殺動物及び回復期間終了後屠殺動物で認められた血液生化学的変化は、基礎データからみて、いずれも生理的範囲内での変動であった。

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8及び9に示したと

おりである。

7. 病理学的所見

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

投与期間終了後及び回復期間終了後屠殺動物において、各群とも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、1,000 mg/kg群の雌の副腎重量は増加傾向を示し、対照群と比べて絶対重量に有意差が認められた。

なお、雄ではTOP投与群の体重が対照群を下回る傾向にあったため、30 mg/kg群の腎臓は絶対重量のみの有意な減少、30及び100 mg/kg群の脳は相対重量のみの有意な増加を示したが、絶対及び相対重量に共通して一定の変化傾向を示すものではなく、用量依存的な変化でもなかった。

1,000 mg/kg群の回復期間終了後屠殺動物においては、測定した各臓器の重量に、有意な変化は認められなかった。

3) 病理組織学的所見 (Tables 31 ~ 33, Appendices 19 ~ 21, Photos 1 ~ 8)

対照群及び1,000 mg/kg群における投与期間終了後屠殺動物の雌雄について、心臓、肝臓、脾臓、腎臓及び副腎を検査した。さらに、血清コリンエステラーゼ活性の有意な低下が1,000 mg/kg群の回復期間終了後屠殺動物の雄にみられたので、対照群と1,000 mg/kg群の回復期間終了後屠殺動物の雄については、脳及び脊髄も検査した。

その結果、検査した各臓器に、TOP投与の影響がうかがわれる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所見として、肝臓に巣状壊死及び小葉周辺帯肝細胞脂肪化、腎臓に限局性尿細管好塩基化、近位尿細管好酸体出現及び嚢胞形成が散発的に認められた。

考察及び結論

TOP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及び100 mg/kg群では、雌雄ともTOP投与の影響と考えられる変化は認められなかった。なお、これらの群の雄において、用量依存的でない腎臓の絶対重量のみの減少や脳の相対重量のみの増加が認められたが、いずれも体重が対照群をやや下回ったための変化であり、TOP投与の影響を示唆するものではないと判断された。

一方、300 mg/kg以上の用量群では、プロトロンビン時間の用量依存的な減少が雌に、用量依存性傾向が必ずしも明確でなかったものの、血清コリンエステラーゼ活性の減少ないし減少傾向が雄に認められた。さらに、1,000 mg/kg群では、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が雄に、副腎の絶対重量のみの増加が雌に認められた。

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の変化から、血液凝固系に対して、雌で外因系反応に促進的な影響、雄では内因系反応に抑制的な影響がうかがわれたが、肝機能障害を示唆する血液生化学的所見や病理組織学的所見、並びに出血、血栓形成等の所見もみられず、また、変化の程度も比較的軽度なものであった。

血清コリンエステラーゼ活性の低下については、有機リン系化合物としてのTOPの化学構造と関連する変化と推察され、コリンエステラーゼ阻害作用が示唆された。しかしながら、この変化は生理的範囲内でのごく軽度なもので、神経毒性がうかがわれる症状の発現や、これを裏付ける脳及び脊髄の病理組織学的変化は認められなかった。

副腎重量の増加は、絶対重量のみの軽度な増加であり、病理組織学的にも副腎に明かな異常は認められず、他に関連する変化も認められなかったことから、特に問題とすべき変化ではないと判断される。

以上のように、投与期間終了後屠殺動物に認められ、毒性影響と考えられた変化は、血液凝固系に対する影響であり、血清コリンエステラーゼ活性に対してもごく軽度な影響が認められた。

1,000 mg/kg群の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みられた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の変化は認められず、回復していた。

一方、血清コリンエステラーゼ活性の低下は、1,000 mg/kg群の回復期間終了後屠殺動物においても認められ、変化が持続していた。しかしながら、前述のように、生理的範囲内での

ごく軽度な低下であり、症状観察や脳及び脊髄の病理組織学的観察において異常は認められず、神経毒性を示唆する所見は認められなかった。

なお、1,000 mg/kg群の回復期間終了後屠殺動物において、投与期間終了後屠殺動物では認められなかった血清カルシウム量の減少が雄に、血糖値の減少が雌に認められたが、いずれも変動幅が小さく、基礎データからみて生理的範囲内の値であり、他に関連する所見も認められないことから、毒性影響として特に問題とすべき所見ではないと考えられる。

このように、TOP投与により、プロトロンビン時間の短縮、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、並びに血清コリンエステラーゼ活性の低下等が認められたが、1,000 mg/kg/日用量においても、一般状態、体重、摂餌量、尿所見及び病理学的所見に明かな異常は認められず、毒性影響としては比較的軽度なものであった。

以上の結果から、TOPのラットへの28日間反復投与における無影響量は100 mg/kgである、と推定された。

トリス（2-エチルヘキシル）フォスフェートのラットを
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 92-046）

最終報告書 添付資料A
（図・群別平均値表）

平成 5 年 5 月 28 日

財団法人 畜産生物科学安全研究所

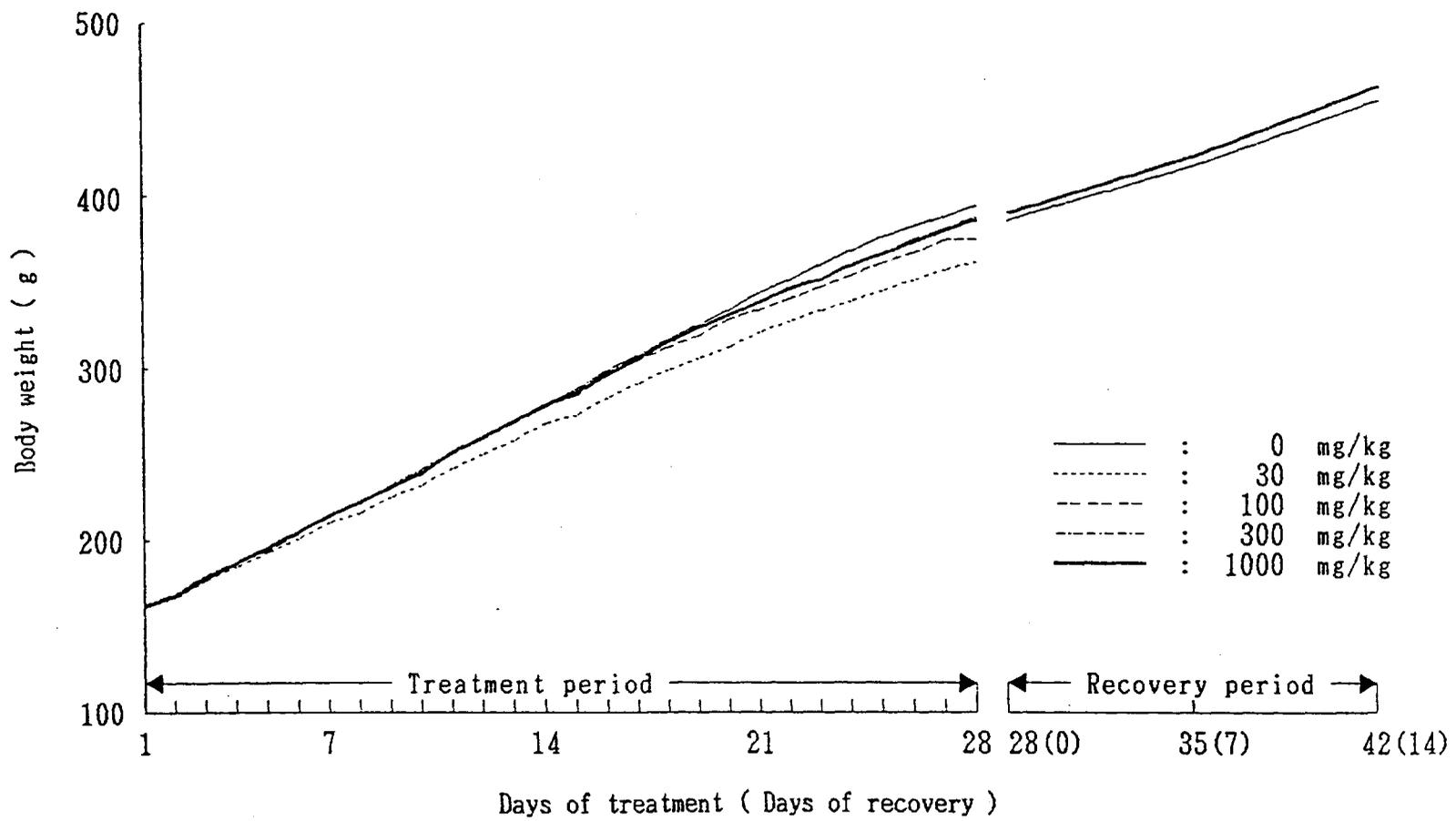


Fig. 1 Body weight change in male rats

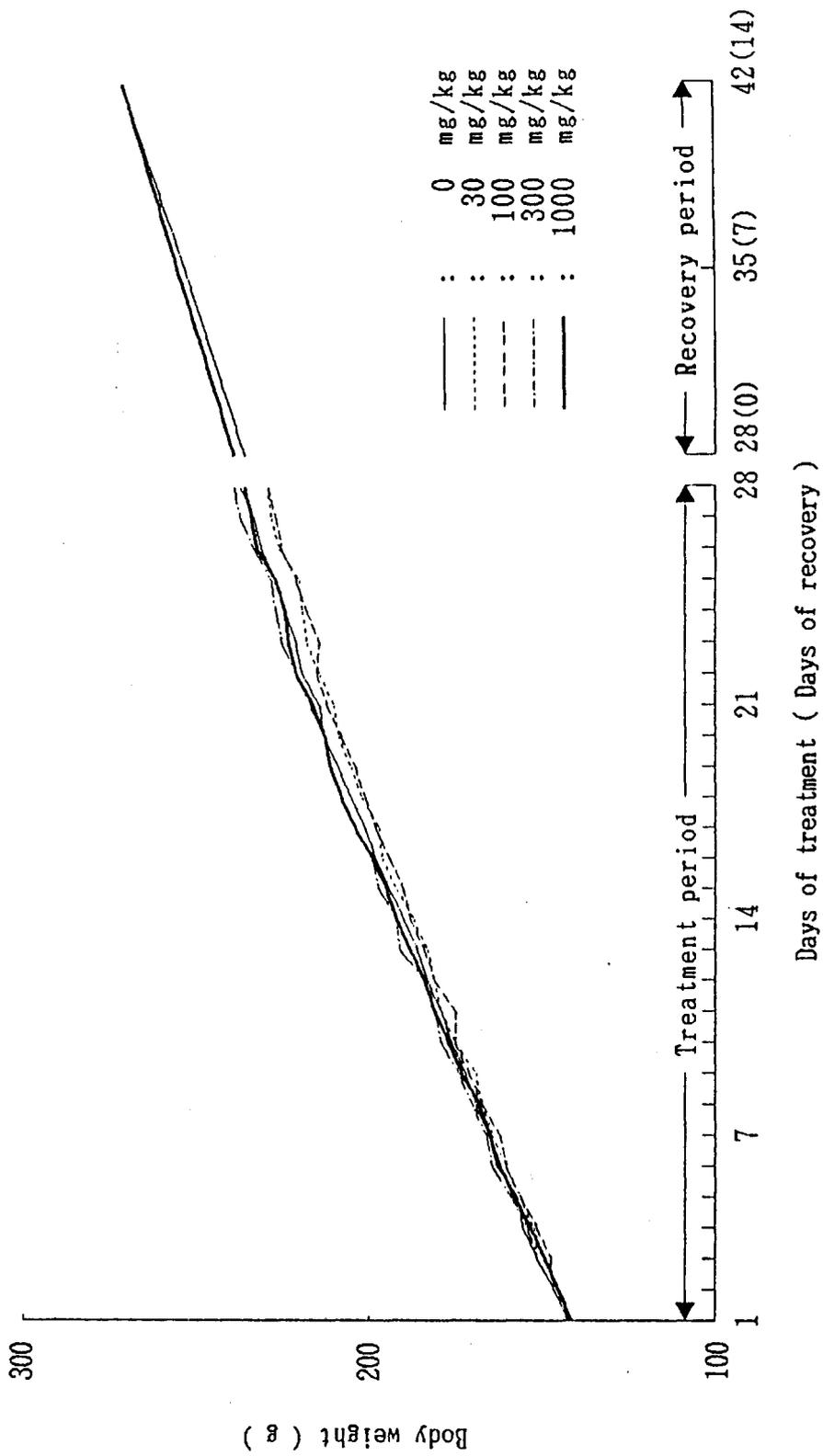


Fig. 2 · Body weight change in female rats

Table 1-1 Clinical sign and death - Summarized data in male rats
< Treatment period >

	Dose (mg/kg)	0	30	100	300	1000
Clinical sign and death	No. of animals	12	6	6	6	12
Abnormalities		0	0	0	0	0

Table 1-2 Clinical sign and death -- Summarized data in female rats
 < Treatment period >

	Dose (mg/kg)	0	30	100	300	1000
Clinical sign and death		12	6	6	6	12
Skin : Hair loss region with scabbing		0	0	0	0	1

Table 2-1 Clinical sign and death - Summarized data in male rats
 < Recovery period >

	Dose (mg/kg)	0	1000
Clinical sign and death	No. of animals	6	6
Abnormalities		0	0

Table 2-2 Clinical sign and death - Summarized data in female rats
< Recovery period >

	Dose (mg/kg)	0	1000
Clinical sign and death		6	6
Skin : Hair loss region with scabbing		0	1

Table 3

Bod. weight - Group mean values in male rats

(g)

Dose (mg/kg)	Day of treatment															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
0	162	169	179	188	196	205	214	222	231	240	251	260	270	279	288	299
	3 (12)	4 (12)	4 (12)	4 (12)	5 (12)	5 (12)	7 (12)	7 (12)	8 (12)	8 (12)	9 (12)	9 (12)	9 (12)	10 (12)	11 (12)	11 (12)
30	162	167	177	185	193	201	210	216	225	232	242	250	258	268	273	283
	4 (6)	5 (6)	4 (6)	6 (6)	7 (6)	7 (6)	8 (6)	8 (6)	8 (6)	9 (6)	10 (6)	8 (6)	10 (6)	11 (6)	11 (6)	11 (6)
100	162	169	178	187	194	204	214	223	230	240	250	259	268	278	284	296
	3 (6)	4 (6)	4 (6)	5 (6)	5 (6)	6 (6)	6 (6)	6 (6)	5 (6)	6 (6)	4 (6)	4 (6)	4 (6)	4 (6)	6 (6)	6 (6)
300	163	169	180	187	196	205	215	222	232	241	251	259	269	279	286	298
	3 (6)	3 (6)	3 (6)	3 (6)	3 (6)	3 (6)	4 (6)	5 (6)	6 (6)	8 (6)	8 (6)	9 (6)	10 (6)	10 (6)	11 (6)	13 (6)
1000	162	168	178	187	196	205	214	222	231	239	251	260	269	278	286	296
	3 (12)	4 (12)	5 (12)	5 (12)	7 (12)	6 (12)	7 (12)	8 (12)	10 (12)	10 (12)	11 (12)	13 (12)	13 (12)	15 (12)	15 (12)	17 (12)
Dose (mg/kg)	Day of treatment													(Day of recovery)		
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	28(0)	35(7)	42(14)	
0	307	317	325	334	344	351	360	368	376	382	388	394	386	418	456	
	13 (12)	13 (12)	13 (12)	16 (12)	17 (12)	17 (12)	18 (12)	19 (12)	19 (12)	20 (12)	21 (12)	23 (12)	23 (6)	26 (6)	35 (6)	
30	291	299	305	312	321	327	333	339	345	351	357	362				
	11 (6)	12 (6)	13 (6)	11 (6)	13 (6)	12 (6)	12 (6)	12 (6)	13 (6)	13 (6)	13 (6)	15 (6)				
100	304	312	319	328	334	340	347	354	361	367	374	375				
	7 (6)	8 (6)	11 (6)	10 (6)	11 (6)	12 (6)	12 (6)	13 (6)	12 (6)	12 (6)	13 (6)	14 (6)				
300	306	315	323	331	339	345	352	359	367	375	381	388				
	13 (6)	15 (6)	18 (6)	18 (6)	18 (6)	21 (6)	20 (6)	22 (6)	24 (6)	25 (6)	24 (6)	29 (6)				
1000	305	315	323	331	338	346	351	360	366	373	380	386	390	423	464	
	19 (12)	19 (12)	21 (12)	23 (12)	23 (12)	24 (12)	27 (12)	28 (12)	30 (12)	30 (12)	31 (12)	33 (12)	27 (6)	34 (6)	40 (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															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
0	142	146	151	155	157	163	165	169	172	176	179	183	186	190	194	198
	3	4	6	6	5	6	7	7	6	5	7	9	7	7	9	10
	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)
30	141	146	151	152	156	160	164	167	169	175	179	181	183	187	192	196
	3	3	5	5	6	6	6	8	9	10	11	13	13	13	13	15
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
100	142	146	147	151	156	160	162	167	171	175	175	181	184	188	190	194
	4	4	4	4	6	6	4	7	6	6	6	8	6	8	9	13
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
300	142	146	151	154	159	164	166	170	174	179	181	184	191	192	197	199
	4	4	4	4	3	2	3	5	4	6	5	8	6	7	9	10
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
1000	141	145	149	153	158	162	165	168	173	177	181	184	188	192	195	199
	3	4	5	4	4	4	6	6	6	6	8	7	6	8	10	10
	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)
Dose (mg/kg)	Day of treatment											(Day of recovery)				
	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	28(0)	35(7)	42(14)	
0	201	205	209	213	214	219	221	224	227	231	233	237	236	253	271	
	11	10	10	12	12	13	12	13	13	14	14	15	16	19	23	
	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(6)	(6)	(6)	
30	197	202	205	209	210	214	218	219	220	226	228	229				
	14	15	15	16	15	16	16	17	17	17	19	17				
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)				
100	198	201	204	208	212	215	214	218	221	225	227	229				
	11	12	14	16	15	15	14	17	17	18	20	21				
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)				
300	204	208	211	213	217	221	225	227	228	233	237	239				
	9	6	11	14	11	10	14	14	15	12	14	13				
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)				
1000	204	208	211	213	216	221	223	224	227	232	234	236	239	255	271	
	9	10	10	10	10	10	11	13	10	10	12	14	16	16	22	
	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(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

Dose (mg/kg)	No. of cages	Week of treatment				(Week of recovery)		
		1	2	3	4	4(0)	5(1)	6(2)
0	12	27	31	33	33	33	37	39
		2 (12)	2 (12)	5 (12)	3 (12)	2 (6)	4 (6)	5 (6)
30	6	28	29	29	30			
		2 (6)	3 (6)	1 (6)	1 (6)			
100	6	28	31	32	32			
		1 (6)	1 (6)	2 (6)	2 (6)			
300	6	28	31	33	34			
		1 (6)	2 (6)	2 (6)	3 (6)			
1000	12	29	32	35	34	35	38	40
		1 (12)	3 (12)	4 (12)	4 (12)	3 (6)	3 (6)	4 (6)

Each value is expressed as mean & SD.
(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	12	20	21	22	23	23	25	27
		2 (12)	3 (12)	2 (12)	3 (12)	2 (6)	3 (6)	2 (6)
30	6	20	20	22	22			
		2 (6)	3 (6)	2 (6)	2 (6)			
100	6	20	22	21	22			
		2 (6)	3 (6)	3 (6)	3 (6)			
300	6	21	22	23	24			
		1 (6)	3 (6)	4 (6)	2 (6)			
1000	12	21	22	24	25	26	27	28
		1 (12)	3 (12)	2 (12)	2 (12)	3 (6)	4 (6)	4 (6)

Each value is expressed as mean & SD.

(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			6	5	1						2	8	2			
30	6		6		6			1	5							2	3	1			
100	6		6		6			5	1							2	4				
300	6		6		6			3	3								6				
1000	12		12		12			3	7	2						1	9	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					7	5				5	7				12								12				
30	6	6					3	3				6					6								6				
100	6	6					3	3				5	1				6								6				
300	6	6					3	3				5	1				6								6				
1000	12	12					2	10				11			1		12								12				

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 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			7	2	3					2	5	5			
30	6		6		6			1	4	1					1	2	3			
100	6		6		6			3	1	2						3	3			
300	6		6		6			2	3	1					1	1	4			
1000	12		12		12			6	2	4						5	6	1		

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					10	2				11	1				12								12
30	6	6					6					6					6								6
100	6	6					6					5	1				6								6
300	6	6					4	2				5	1				6								6
1000	12	12					10	2				12					12								12

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 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			2	2	1	1					5	1				
1000	6		6		6					5	1					4	1	1			

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					1	5				6					6								6				
1000	6	6						6				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 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					5	1				6					6								6			
1000	6	6					5	1				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 11 - 1 Hematological finding - Group mean values in male rats
< After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC ($10^4/\mu l$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	6	730	14.7	42.8	59	20.1	34.2	32	13.0	19.7
		46	0.6	1.4	2	0.8	0.4	4	0.3	1.8
30	6	757	15.3	44.6	59	20.3	34.3	29	13.3	19.8
		9	0.4	0.8	1	0.5	0.5	5	0.1	0.9
100	6	738	15.2	43.9	60	20.6	34.6	26	12.9	20.2
		28	0.3	1.3	1	0.5	0.4	5	0.2	1.3
300	6	753	15.3	44.3	59	20.3	34.4	26	12.8	21.4
		23	0.7	1.8	1	0.5	0.3	5	0.2	1.7
1000	6	761	15.2	43.7	58	20.1	34.9	26	13.5	22.5**
		24	0.5	1.4	2	0.6	0.3	2	0.6	1.4

Each value is expressed as mean & SD.

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

Table 11 - 2 Hematological finding - Group mean values in male rats
 < After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC ($10^2/\mu\text{l}$)	Differential leukocyte counts (%)							Plat. ($10^4/\mu\text{l}$)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other	
					Stab.	Seg.				
0	6	70	0	0	0	11	88	1	0	161
		35	0	0	0	3	2	1	0	16
30	6	73	0	0	0	6	93	1	0	168
		11	0	0	0	2	3	1	0	14
100	6	59	0	0	0	10	88	2	0	157
		20	0	1	0	5	6	2	0	20
300	6	77	0	0	0	10	89	2	0	167
		18	0	0	0	4	5	2	0	13
1000	6	73	0	0	0	10	89	1	0	170
		19	0	1	0	5	4	1	0	14

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 ($10^6/\mu l$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	6	755	15.3	43.9	58	20.3	34.9	20	13.2	17.4
		44	0.6	1.7	1	0.5	0.4	4	0.4	0.6
30	6	762	15.1	43.5	57	19.9	34.8	21	12.9	17.7
		28	0.5	1.1	2	0.9	0.7	4	0.2	1.1
100	6	750	14.9	42.8	57	19.8	34.8	19	13.2	18.4
		24	0.5	0.9	1	0.2	0.4	3	0.4	0.6
300	6	748	14.6	42.3	57	19.6	34.6	20	12.0**	17.8
		35	0.6	1.6	1	0.2	0.3	6	0.2	1.0
1000	6	755	14.8	42.7	57	19.6	34.7	20	10.0**	18.3
		25	0.6	1.4	1	0.5	0.7	4	0.3	0.5

Each value is expressed as mean & SD.

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

Table 12 - 2 Hematological finding - Group mean values in female rats
< After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC (10 ² /μl)	Differential leukocyte counts (%)							Plat. (10 ⁴ /μl)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other	
					Stab.	Seg.				
0	6	51	0	1	0	7	91	2	0	150
		15	0	1	0	3	3	1	0	12
30	6	62	0	0	0	7	92	1	0	147
		27	0	1	0	2	1	1	0	8
100	6	47	0	1	0	8	90	1	0	167
		10	0	1	0	3	4	0	0	14
300	6	44	0	0	0	6	94	1	0	155
		11	0	1	0	3	4	1	0	16
1000	6	51	0	0	0	9	89	1	0	163
		15	0	1	0	4	4	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 ⁶ /μl)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	6	803	15.6	44.5	56	19.5	35.0	27	12.8	20.8
		47	0.7	1.8	1	0.5	0.4	6	0.3	2.4
1000	6	797	15.3	44.1	56	19.2	34.7	29	12.5	21.6
		38	0.7	1.9	1	0.7	0.7	5	0.3	1.5

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 /μl)	Differential leukocyte counts (%)							Plat. (10 ⁴ /μl)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other	
					Stab.	Seg.				
0	6	96	0	0	0	8	90	2	0	161
		20	0	1	0	2	3	1	0	13
1000	6	77	0	0	0	8	90	2	0	180
		13	0	0	0	5	5	2	0	26

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 ⁴ /μl)	Hb (g/dl)	Ht (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	6	783	15.6	43.8	56	19.9	35.5	22	13.3	17.3
		40	0.6	1.8	2	0.7	0.3	6	0.5	0.3
1000	6	785	15.6	43.8	56	19.9	35.7	21	13.3	17.0
		25	0.4	1.1	1	0.4	0.4	4	0.2	1.0

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	63	0	1	0	5	93	2	0	151
		8	0	1	0	2	2	1	0	18
1000	6	66	0	0	0	6	92	2	0	153
		21	0	1	0	3	4	2	0	7

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)	ChE (IU/l)	T.P. (g/dl)	Alb. (g/dl)	A/G	T-Cho. (mg/dl)	T.G. (mg/dl)
0	6	56	32	430	0.20	46	6.05	3.07	1.03	83	89
		4	6	37	0.11	12	0.32	0.14	0.05	10	33
30	6	58	30	402	0.24	38	5.91	2.91	0.98	77	70
		5	4	47	0.16	11	0.15	0.21	0.13	7	18
100	6	65	34	390	0.22	39	6.09	3.00	0.97	87	78
		8	6	55	0.14	12	0.30	0.20	0.07	13	37
300	6	61	33	446	0.34	28*	6.09	3.07	1.02	87	95
		8	5	61	0.24	5	0.16	0.10	0.07	7	25
1000	6	61	33	368	0.19	33	6.11	2.93	0.93	88	85
		7	2	33	0.14	11	0.22	0.19	0.09	17	20

Each value is expressed as mean & SD.

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

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	154	0.41	14.9	0.52	10.1	8.8	142	4.14	101
		24	0.06	1.6	0.04	0.3	0.7	1	0.29	1
30	6	147	0.38	14.3	0.52	9.9	8.1	141	4.18	101
		18	0.03	2.3	0.05	0.3	0.7	1	0.33	1
100	6	144	0.38	13.2	0.51	9.9	8.1	142	4.26	101
		15	0.01	1.1	0.03	0.3	0.3	1	0.23	2
300	6	146	0.38	14.3	0.50	10.1	8.4	141	4.24	100
		16	0.03	1.9	0.05	0.2	0.5	1	0.14	1
1000	6	136	0.40	15.3	0.49	9.9	8.5	141	4.29	101
		16	0.03	1.4	0.05	0.4	0.3	1	0.35	2

Each value is expressed as mean & SD.

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)	ChE (IU/l)	T. P. (g/dl)	Alb. (g/dl)	A/G	T-Cho. (mg/dl)	T. G. (mg/dl)
0	6	67	25	266	0.71	217	5.88	3.14	1.15	96	32
		12	6	77	0.49	88	0.25	0.16	0.08	12	10
30	6	58	25	249	0.55	223	6.07	3.19	1.12	96	50
		8	5	25	0.37	36	0.13	0.21	0.16	18	29
100	6	61	24	257	0.37	214	5.98	3.17	1.13	82	33
		9	4	53	0.40	38	0.17	0.20	0.11	18	12
300	6	61	26	234	0.84	200	6.01	3.10	1.07	94	59
		12	4	48	0.34	64	0.13	0.08	0.08	13	23
1000	6	62	26	295	0.63	206	6.02	3.21	1.14	92	50
		11	5	83	0.30	79	0.26	0.19	0.06	18	21

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	132	0.25	14.1	0.51	9.7	7.1	141	3.97	102
		21	0.03	1.0	0.05	0.3	0.8	1	0.18	1
30	6	133	0.24	16.9	0.54	9.8	6.8	141	3.91	102
		12	0.03	2.2	0.06	0.3	0.3	1	0.11	1
100	6	118	0.24	16.2	0.54	9.9	7.1	141	4.08	103
		9	0.03	2.6	0.08	0.4	0.6	1	0.14	2
300	6	123	0.22	16.2	0.49	9.9	7.1	141	3.88	102
		12	0.01	1.5	0.04	0.1	0.6	1	0.22	1
1000	6	121	0.24	16.4	0.51	9.9	7.2	141	4.05	101
		14	0.04	3.8	0.05	0.3	0.5	1	0.30	1

Each value is expressed as mean & SD.

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)	ChE (IU/l)	T.P. (g/dl)	Alb. (g/dl)	A/G	T-Cho. (mg/dl)	T.G. (mg/dl)
0	6	54	33	274	0.32	55	6.23	3.11	1.00	104	100
		3	8	52	0.25	11	0.22	0.13	0.06	18	30
1000	6	56	37	259	0.35	35**	6.14	3.01	0.96	105	107
		5	4	33	0.19	10	0.18	0.13	0.05	23	29

Each value is expressed as mean & SD.

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

Table 17 - 2 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	156	0.31	16.1	0.55	10.2	7.7	143	4.42	103
		14	0.02	1.4	0.03	0.2	0.7	1	0.21	1
1000	6	167	0.31	16.4	0.57	9.8*	7.6	142	4.77	103
		9	0.02	2.4	0.04	0.2	0.3	1	0.42	1

Each value is expressed as mean & SD.

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

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)	ChE (IU/l)	T.P. (g/dl)	Alb. (g/dl)	A/G	T-Cho. (mg/dl)	T.G. (mg/dl)
0	6	54	27	214	0.55	301	6.27	3.30	1.12	106	78
		7	5	57	0.41	58	0.20	0.16	0.14	18	51
1000	6	59	26	212	0.44	239	6.19	3.24	1.11	89	45
		15	3	45	0.36	62	0.17	0.24	0.12	12	15

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	145	0.28	17.4	0.57	10.3	7.3	143	4.30	103
		5	0.03	2.0	0.01	0.3	0.4	1	0.32	0
1000	6	133*	0.26	16.3	0.55	10.2	6.9	143	4.47	103
		12	0.03	1.2	0.05	0.2	0.5	1	0.25	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 >

	Dose (mg/kg)	0	30	100	300	1,000
Organ : Findings	No. of animals	6	6	6	6	6
Abnormalities		0	0	0	0	0

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

	Dose (mg/kg)	0	30	100	300	1,000
Organ : Findings	No. of animals	6	6	6	6	6
Abnormalities		0	0	0	0	0

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

	Dose (mg/kg)	0	1,000
Organ : Findings		6	6
Abnormalities		0	0

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

	Dose (mg/kg)	0	1.000
Organ : Findings		6	6
Abnormalities		0	0

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	372	1.91	12.58	2.85	54.9	3.15
		16	0.12	1.01	0.18	7.7	0.07
30	6	336	1.94	10.82	2.52*	52.0	3.11
		14	0.10	0.54	0.19	8.4	0.31
100	6	350	1.97	11.72	2.65	53.4	3.08
		13	0.04	0.92	0.09	9.7	0.18
300	6	357	1.98	12.32	2.86	56.3	3.26
		24	0.09	1.16	0.22	5.6	0.26
1000	6	349	1.92	11.70	2.72	52.3	3.04
		31	0.08	1.38	0.19	9.1	0.12

Each value is expressed as mean and S. D.

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

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	217	1.87	6.81	1.74	59.6	83.1
		13	0.04	0.71	0.10	4.0	20.0
30	6	211	1.78	6.82	1.63	64.1	81.2
		15	0.06	0.73	0.22	7.4	9.0
100	6	211	1.84	6.96	1.66	68.8	90.3
		18	0.07	0.92	0.16	5.4	10.8
300	6	219	1.83	7.61	1.82	69.1	85.0
		12	0.06	0.76	0.13	14.5	18.5
1000	6	215	1.81	7.00	1.76	71.3**	85.4
		10	0.06	0.60	0.16	5.6	16.0

Each value is expressed as mean and S. D.

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

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	418	2.06	13.60	2.86	61.8	3.41
		32	0.07	1.75	0.24	5.3	0.19
1000	6	426	2.00	14.34	2.88	57.9	3.41
		36	0.06	1.38	0.26	7.8	0.15

Each value is expressed as mean and S.D.

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	246	1.89	7.30	1.82	69.6	81.5
		21	0.02	1.00	0.20	10.2	18.6
1000	6	245	1.83	6.94	1.77	66.3	77.5
		21	0.05	0.67	0.18	14.6	13.0

Each value is expressed as mean and S.D.

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	372	0.52	3.38	0.76	14.74	0.85
		16	0.03	0.22	0.03	1.72	0.04
30	6	336	0.58**	3.22	0.75	15.51	0.93
		14	0.03	0.05	0.04	2.58	0.09
100	6	350	0.56*	3.35	0.76	15.30	0.88
		13	0.01	0.15	0.01	2.85	0.07
300	6	357	0.56	3.45	0.81	15.86	0.92
		24	0.02	0.13	0.08	1.97	0.09
1000	6	349	0.55	3.35	0.78	14.97	0.88
		31	0.04	0.12	0.04	2.14	0.08

Each value is expressed as mean and S.D.

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

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

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	217	0.86	3.13	0.80	27.49	38.3
		13	0.04	0.17	0.06	2.04	8.7
30	6	211	0.85	3.23	0.77	30.36	38.6
		15	0.03	0.19	0.05	2.39	4.5
100	6	211	0.87	3.29	0.79	32.97	42.9
		18	0.07	0.17	0.09	5.25	4.7
300	5	219	0.84	3.47	0.83	31.66	38.8
		12	0.06	0.25	0.03	7.40	8.6
1000	6	215	0.84	3.26	0.82	33.27	39.7
		10	0.06	0.18	0.06	2.88	6.8

Each value is expressed as mean and S.D.

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	418	0.50	3.25	0.69	14.83	0.82
		32	0.04	0.19	0.05	1.37	0.06
1000	6	426	0.47	3.37	0.68	13.68	0.81
		36	0.04	0.13	0.04	2.22	0.08

Each value is expressed as mean and S. D.

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	246	0.77	2.97	0.74	28.65	33.0
		21	0.06	0.21	0.07	5.78	6.5
1000	6	245	0.75	2.84	0.72	27.29	31.8
		21	0.06	0.12	0.08	6.81	5.3

Each value is expressed as mean and S. D.

Table 31

Incidence of histological findings in male rats
< After treatment period >

		Dose (mg/kg)	0	30	100	300	1,000
Organ	Findings	No. of animals	6	6	6	6	6
Liver	Focal necrosis	+	1	-	-	-	0
Kidney	Eosinophilic bodies in proximal tubule	+	2	-	-	-	0
	Focal tubular basophilic change	+	2	-	-	-	2

+ : Slight. - : Not examined

No abnormalities detected in heart, adrenal, spleen from animals of control and 1,000 mg/kg groups.

Table 32

Incidence of histological findings in female rats
< After treatment period >

		Dose (mg/kg)	0	30	100	300	1,000
Organ	Findings	No. of animals	6	6	6	6	6
Liver	Perilobular hepatocellular fatty change	+	1	-	-	-	1
Kidney	Cyst	+	0	-	-	-	1
	Focal tubular basophilic change	+	1	-	-	-	0

+ : Slight. - : Not examined

No abnormalities detected in heart, adrenal, spleen from animals of control and 1,000 mg/kg groups.

Table 33

Incidence of histological findings in male rats
< After recovery period >

	Dose (mg/kg)	0	1,000
Organ : Findings	No. of animals	6	6
Abnormalities		0	0

No abnormalities detected in brain and spinal cord from animals of control and 1,000 mg/kg groups.