

2-メチル-2-プロペンアミドのラットにおける
28日間反復経口投与毒性試験
最終報告書

目 次

頁

表題、試験番号

要 約	1
緒 言	2
材料および方法	4
成 績	12
考 察	19
参考文献	22

Figures 添付

1. Sixty-minute locomotor activity counts of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA (Week 4 of administration)
2. Sixty-minute locomotor activity counts of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA (Week 4 of administration)
3. Sixty-minute locomotor activity counts of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA (Week 2 of recovery)
4. Sixty-minute locomotor activity counts of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA (Week 2 of recovery)
5. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
6. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
7. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
8. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA

Tables 添付

1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA in rats
2. General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
3. General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
- 4-1~4-3.
Results of functional observational battery of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
- 5-1~5-3.
Results of functional observational battery of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA

6. Results of functional observational battery of rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
7. Results of grip strength, splay, and locomotor activity counts of rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
8. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
9. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
10. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
11. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
12. Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA
13. Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA
14. Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA
15. Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA
16. Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA
17. Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA
18. Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA
19. Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA
20. Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA
21. Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA
22. Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA
23. Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA
24. Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
25. Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
26. Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA
27. Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA
28. Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA
29. Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA

30. Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
31. Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA

要 約

2-メチル-2-プロペンアミド (CAS No. 79-39-0) の0 (溶媒対照)、30、100 および 300 mg/kg/day を1群雌雄各7匹のCrj:CD(SD) IGS ラットに28日間反復経口投与して毒性を検討し、さらに0 (溶媒対照) および 300 mg/kg 群の雌雄各7匹を用いて14日間の回復性も併せて検討した。その結果、以下の成績を得た。

1. 一般状態観察では、雌雄の 300 mg/kg 群でよろめき歩行が認められ、後肢の反転を伴う例も認められた。この症候は14日間の回復期間中にも継続して認められた。
2. 行動機能観察では、観察項目で雌雄の 300 mg/kg 群に投与の後半から筋緊張の低下、歩行失調が認められた。測定項目でも、雄の 300 mg/kg 群に前肢の握力の低値、雌雄の 300 および 100 mg/kg 群ならびに雌の 30 mg/kg 群に自発運動量の低値が認められた。
回復期間の検査では、観察項目で雌雄の 300 mg/kg 群に筋緊張の低下、歩行失調が投与期間から継続して認められた。測定項目でも、雄の 300 mg/kg 群に後肢の開脚幅の低値、雌雄の 300 mg/kg 群に後肢の握力および自発運動量の低値が認められた。
3. 体重では、雌雄の 300 mg/kg 群で投与2日から体重増加抑制が認められ、投与7日以降にも低値が継続した。この低値は回復期間中にも認められた。また、雌の 100 mg/kg 群にも、投与28日に体重増加抑制が認められた。
4. 摂餌量では、雌雄の 300 mg/kg 群で摂餌量の低値が投与2日以降に散見された。この低値は回復期間の後半には回復した。
5. 尿検査では、各投与群で投与期間および回復期間のいずれにも変化は認められなかったが、投与4週の飲水量に雌雄の 300 mg/kg 群で低値が、雌では回復2週にも低値が認められた。
6. 血液学的検査では、雌雄の 300 mg/kg 群および雄の 100 mg/kg 群で、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量の低値等の貧血傾向が認められた。
回復終了時の検査では、貧血傾向は認められなかったが、雄では血小板数の高値、雌では血小板数の高値およびプロトロンビン時間の延長が認められた。
7. 血液化学的検査では、雌雄の 300 mg/kg 群で、アルブミンの高値、蛋白分画の α_1 -Globulin およびアルカリホスファターゼの低値が認められ、雄では蛋白分画の α_2 -Globulin の低値、雌ではトリグリセリドの高値、尿素窒素およびクレアチニンの低値が認められた。
回復終了時の検査では、300 mg/kg 群の雄で、A/G 比、アルブミン、カリウムおよび無機リン

の高値、総蛋白、グルコースおよびトリグリセリドの低値が認められた。雌では、アルカリホスファターゼ、カリウム、クロールおよび無機リンの高値、総蛋白およびグルコースの低値が認められた。

8. 剖検では、投与終了時に 300 mg/kg 群の雌雄の 1~3 例に膀胱の内腔拡張が認められた。回復終了時解剖例では変化は認められなかった。
9. 器官重量および器官重量体重比では、雌雄の 300 mg/kg 群で、剖検日体重の低値に伴って、ほぼ全器官に器官重量の低値あるいは器官重量体重比の高値が認められた。100 mg/kg 群では、雄の腎臓に器官重量および器官重量体重比の高値が認められた。
回復終了時解剖例では、雌雄の 300 mg/kg 群で、剖検日体重の低値に伴って、全器官に器官重量の低値あるいは器官重量体重比の高値が認められた。しかし、雄の精巣では、器官重量および器官重量体重比のいずれにも高値が認められた。
10. 病理組織学的検査では、雌雄の 300 mg/kg 群で、全例の坐骨神経に神経線維の変性および小脳に小脳脚における軸索膨化（1~2 例）がみられ、神経毒性が確認された。この変化は回復終了時解剖例でもその頻度あるいは程度を増して認められた。また、1 例のみの変化ではあるが、雄の 300 mg/kg 群にステージ IX、X におけるステップ 19 精子細胞の retention がみられ、軽度な精巣毒性が認められた。

2-メチル-2-プロペンアミドをラットに 28 日間反復経口投与した場合、雌雄いずれも 300 mg/kg 投与で神経症状および体重増加抑制が認められ、病理組織学的には神経毒性が認められた。この神経毒性には、14 日間の回復期間終了後に回復性は認められなかった。また、100 mg/kg 投与でも、雌雄いずれにも自発運動量の低値、さらに雄で貧血傾向および腎臓の器官重量体重比の高値が、雌で体重増加抑制が認められた。30 mg/kg 投与では、雌で自発運動量の低値が認められた。

以上のことから、本試験条件下での無影響量（NOEL）は雄で 30 mg/kg/day、雌で 30 mg/kg/day より低い用量と考えられた。

緒 言

OECD 既存化学物質の安全性点検事業の一環として、2-メチル-2-プロペンアミド (CAS No. 79-39-0) をラットに 28 日間反復経口投与して毒性を検討し、さらに 14 日間の回復性を検討した。

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

(昭和 49 年 7 月 13 日環境省令第 5 号環境庁企画調整局長・薬発第 615 号厚生省薬務局長・49 基局第 392 号通商産業省基礎産業局長連名通知) および「新規化学物質に係る試験の方法について」の一部改正等について(スクリーニング毒性試験法の制定)(昭和 61 年 12 月 5 日環境省令第 700 号環境庁企画調整局長・薬発第 1039 号厚生省薬務局長・61 基局第 1014 号通商産業省基礎産業局長連名通知) に準拠した。

材料および方法

1. 被験物質

被験物質は、2-メチル-2-プロペンアミド (2-Methyl-2-propenamide、以下 MPA と略す、CAS No. 79-39-0、ロット番号：純度：99.5%) で、白色の結晶である。MPA は遮光気密容器に入れ、室温で保管した (Appendix 1~3)。なお、残余被験物質の安定性を製造業者が分析し、投与期間中の被験物質の安定性を確認した (Appendix 4)。

2. 被験物質の調製

MPA を精秤し、6、20 および 60 mg/ml の濃度となるように日本薬局方精製水 (ロット番号：7XT1、76L1 および 82A1、ヤクハン製薬株式会社) に溶解させた。調製液は、冷蔵庫内遮光下で 7 日間安定である (Appendix 5) ことから、調製後直ちに遮光できる褐色瓶に入れて冷蔵庫内 (3~7℃) に保存し、調製後 7 日以内に使用し、使用に際しては室温に戻してから投与した。また、これらの調製液について、初回および最終調製時に濃度確認を実施し、濃度範囲内にあることを確認した (Appendix 6、7)。

3. 対照物質

対照物質は被験物質の溶媒として用いた日本薬局方精製水（ロット番号：7XT1、76L1 および 82A1、ヤクハン製薬株式会社）を用い、室温で保管した。

4. 試験系

生後 4 週齢の Crj:CD(SD)IGS ラット (SPF) の雌雄各 47 匹（体重範囲：雄；72～89、雌；70～79 g）を 1998 年 2 月 18 日に日本チャールス・リバー株式会社より受け入れ、雌雄とも 8 日間の検疫・馴化期間を設けた。

前述の検疫・馴化期間中、一般状態観察を 1 日 1 回および体重測定を 3 回実施し、それらの結果に異常がなく、順調な発育を示した雌雄各 42 匹を試験に用いた。

5. 飼育環境条件

動物は、温度 22～24℃、湿度 RH50～63%、換気回数 10～15 回／時間および照明時間 12 時間（午前 8 時から午後 8 時まで点灯）に制御されたバリアシステムの飼育室（301 号室）でブラケット式金属製金網床ケージ（260 W×380 D×180 H, mm）を用いて飼育し、群分け前は 1 ケージあたり 2 匹あるいは 5 匹を収容し、群分け後は個別に飼育した。ケージの交換は群分け日、その後は 2 週に 1 回の頻度で行った。

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

飼料は、γ線照射固型飼料（CRF-1、Lot No. 971112、971208、980110、980207、オリエンタル酵母工業株式会社）を金属製給餌器を用いて、飲料水は水道水（札幌市水道水）を自動給水装置を用いてそれぞれ自由に摂取させた。給餌器の交換は群分け日に 1 回、その後は 2 週に 1 回の頻度で、自動給水装置内の水抜きは週 1 回の頻度でそれぞれ実施した。

飼料の分析および検査について、財団法人日本食品分析センター（Appendix 8～11）およびオリエンタル酵母工業株式会社（Appendix 12～15）に委託して実施した結果、飼料には試験に影響を及ぼす夾雑物の混入は認められなかった。

飲料水の水質検査について、日本衛生株式会社（Appendix 16、17）に委託して実施した結果、試験に影響を及ぼす夾雑物の混入は認められなかった。

6. 群構成および投与量とその設定理由

群構成を Table 1 に示す。

雌雄 1 群各 5 匹のラットに 150、300 および 600 mg/kg の 3 用量を 14 日間投与した予備試験の結果、600 mg/kg で雄に 3 例、雌に 1 例の死亡あるいは切迫屠殺例が認められ、一般状態、体重、摂餌量、血液および血液化学的検査、剖検、ほぼ全器官の器官重量あるいは器官重量体重比にお

いて雌雄いずれにも MPA 投与の影響が認められた。300 mg/kg では体重、摂餌量、血液および血液化学的検査、脳、腎臓、脾臓、生殖関連器官の器官重量あるいは器官重量体重比において雌雄いずれにも MPA 投与の影響が認められ、毒性が示唆された。150 mg/kg では平均体重において対照群と比較して有意差は認められなかったが、体重増加量および体重増加率において雌雄いずれにも影響が認められ、血液化学的検査で、雄の尿素窒素 (BUN) に有意な低値が、雌の無機リンに有意な高値が認められ、雄の脳の器官重量に有意な低値が認められた。これらのことから、300 mg/kg を本試験の高用量に設定し、150 mg/kg でも弱い毒性がみられていることから、予備試験で用いた公比 2 を本試験では公比約 3 とし、本試験の投与量は、300、100 および 30 mg/kg の計 3 群を設け、これに日本薬局方精製水を投与する対照群を含めた計 4 群を設定した。

7. 群分けおよび個体識別

群分けは、馴化期間の最終日 (投与の前々日) に、馴化期間中の一般状態および体重推移を参考にして使用の適否を決定した後、各群の体重が均一になるように体重層別化無作為抽出法を用いて実施した。

動物の識別は、群分け前には油性フェルトペンを用いて尾部に、群分け後には耳介への動物番号の入れ墨を行って個体を識別した。また、各ケージには性別毎に色分けしたカードに試験番号および動物番号を明記して標示し、群分け後には試験群も併せて標示した。

8. 投与経路および投与方法

投与経路は、被験物質が人体に経口的に暴露される可能性を考慮し、「新規化学物質に係る試験の方法について」および「新規化学物質に係る試験の方法について」の一部改正等について (スクリーニング毒性試験法の制定) に従って経口投与とした。投与は生後 5 週齢に実施し、ラット用胃ゾンデを用いて強制的に胃内に投与した。投与容量は体重 1 kg 当たり 5 ml として投与日に一番近い測定日の体重に基づいて算出した。投与は代謝ケージ収容時 (12 時頃) を除いて、午前 9 時から 11 時の間に、1 日 1 回、28 日間の計 28 回実施した。

なお、投与日の平均体重 (体重範囲) は雄で 166.7 g (152~183 g)、雌で 143.4 g (128~154 g) であった。

9. 観察、測定および検査項目

以下の項目について実施した。なお、投与期間は投与開始日を投与 1 日として、回復期間は投与 28 日の翌日を回復 1 日としてそれぞれ起算し、投与開始日から回復 14 日までを観察期間とした。

(1) 一般状態観察

全例について、毎日最低 1 回、視診、触診により行動、外観等を観察し、観察された所見の発

現時刻および消失時刻を記録した。

(2) 行動機能観察 (FOB)

雌雄各群の 7 例中の 4 例について、以下の 1) ~3) を投与開始前に実施した。また、同じ動物を用いて、投与終了時解剖例は投与 7、14、21 および 28 日にも、回復終了時解剖例は回復 7 および 14 日にも同様に実施した。さらに、投与 4 週あるいは回復 2 週に観察項目の 4) および測定項目の 1) ~3) を、同じ動物を用いて、それぞれ実施した。OECD ガイドライン¹⁾ およびトキシコロジー学会情報²⁾ を参考にして、あらかじめ定めたスコアリング法および測定法に従い、観察および測定の結果を記録した。なお、行動機能観察のスコアリング一覧を Appendix 18 に示す。

[観察項目]

- 1) ケージ外からチェック：刺激を与えずに、ケージの外から動物のケージ内状態を以下の項目についてチェックした。

チェック項目：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）

- 2) ケージから取り出す時チェック：ケージ外に動物を取り出す時に手に持って、動物の状態を以下の項目についてチェックした。

チェック項目：取り出し易さ、扱い易さ、筋緊張、立毛、被毛の状態、皮膚、眼球、
瞳孔径、可視粘膜、流涙、流涎、体温

- 3) オープンフィールド内でチェック：動物を約 1.5 m 四方のラット用オープンフィールド装置内の中央に 1~2 分間置き、動物の行動を以下の項目についてチェックした。

チェック項目：痙攣、歩行、覚醒状態、排尿、排糞、呼吸、常同行動（毛繕い、匂嗅ぎ）、
異常行動（後方突進、発声）

- 4) 検査台上でチェック：検査台上で、以下の項目についてチェックした。

チェック項目：視覚（接近反応）；棒の先端を動物の正面から 2~3 cm まで近づけた時の
動物の反応

触覚（接触反応）；筆の先で耳介内側に触れた時の動物の反応

聴覚（音に対する反応）；ガルトン笛を鳴らした時の動物の反応

痛覚（尾根部を挟む）；尾の付け根をピンセットで挟んだ時の動物の反応

固有受容反応（強制姿勢からの復帰）；後肢の一方を後方に引いた時の動物の反応

空中正向反射；30 cm 上方から腹側を上に向けて床に落とした時の動物の
反応

[測定項目]

- 1) 握力：握力測定装置（CPU ゲージ、アイコーエンジニアリング株式会社）に連結された T バーを、動物の前肢あるいは後肢に握らせ、動物を後方に引いた時の数値（握力、g）を前肢について 3 回および後肢について 3 回測定し、それぞれの平均値（g）を算出した。
- 2) 後肢の開脚幅：後肢の足底にインクを塗り、30 cm 上方から胴を持って床に降ろした時の後肢の開脚幅を、記録紙上に 2 回記録し、左右の足底の距離の平均値（cm）を算出した。
- 3) 自発運動量：4 台の自発運動量測定装置（Actomonitor II、メディカル・エイジェント社）の上にそれぞれプラスチック製ケージを置き、各 1 例の動物を入れ 4 例同時に動物の運動量を測定した。10 分間隔で計 6 回の運動量（回）を測定し、また、60 分の総運動量を算出した。

(3) 体重測定

投与期間については投与開始日、投与 2、7、14、21 および 28 日に、回復期間については回復 1、7 および 14 日に、各期間終了の翌日の剖検日を含めて、全例を測定した。電子式上皿天秤（ザルトリウス 1407MP8-1、カールツァイス株式会社）を用いて測定した。得られた測定値から、体重増加量《投与終了時解剖例： $[(\text{投与 28 日体重}) - (\text{投与開始日体重})]$ 、回復終了時解剖例： $[(\text{回復 14 日体重}) - (\text{回復 1 日体重})]$ 》および体重増加率《投与終了時解剖例： $[(\text{体重増加量}) / (\text{投与開始日体重}) \times 100]$ 、回復終了時解剖例： $[(\text{体重増加量}) / (\text{回復 1 日体重}) \times 100]$ 》を算出した。

(4) 摂餌量測定

投与期間については投与開始日、投与 2、7、14、21 および 28 日に、回復期間については回復 1、7 および 14 日に、全例を測定した。電子式上皿天秤（ザルトリウス 1407MP8-1、カールツァイス株式会社）を用い、前日に給餌器に適当量の飼料を入れ、ケージ毎に重量を測定した後にセットし、翌日に残量を測定して 1 匹当たり 1 日分の摂餌量（g/day）を算出した。

(5) 尿検査

投与期間最終週および回復期間最終週に、非絶食下でラット用代謝ケージ（KN-646、B-1 型、夏目製作所）により採尿し、約 3 時間の蓄尿で 1)～9) の検査を、また 21 時間の蓄尿で 10)～11) の検査を全例について実施した。なお、12) については、代謝ケージ内に収容中の 21 時間について電子式上皿天秤（ザルトリウス 1407MP8-1、カールツァイス株式会社）を用い、前日および翌日の給水瓶の重量を測定して 1 匹当たり 1 日分の飲水量（g/day）を算出した。

検査項目	検査方法
1) pH	試験紙法 (バイエル・三共)
2) 蛋白 (Pro)	試験紙法 (バイエル・三共)
3) 糖 (Glu)	試験紙法 (バイエル・三共)
4) ケトン体 (Ket)	試験紙法 (バイエル・三共)
5) ウロビリノーゲン (Uro)	試験紙法 (バイエル・三共)
6) ビリルビン (Bil)	試験紙法 (バイエル・三共)
7) 潜血反応 (Occult blood)	試験紙法 (バイエル・三共)
8) 色調 (Color)	肉眼観察
9) 沈渣 (Sediment)	鏡検
10) 尿量 (U-vol)	容量測定
11) 比重 (Grav)	屈折計法 (アタゴ製ユリコン)
12) 採尿中の飲水量 (Water consumption)	給水瓶の重量測定による

(6) 血液学的検査

投与期間終了あるいは回復期間終了の翌日の解剖時に全例について実施した。約 16~21 時間絶食したラットからエーテル麻酔下で腹部大動脈より採血した。1)~10)については EDTA・2K で処理した血液を用い、11)および 12)についてはクエン酸ナトリウムで処理し、遠心分離 (3000 rpm、10 分) で得られた血漿を用いた。

検査項目	検査方法	
1) 赤血球数 (RBC)	電気抵抗法	コールターカウンター T660 型
2) ヘマトクリット値 (Ht)	RBC, MCV 値より算出	コールターカウンター T660 型
3) ヘモグロビン量 (Hb)	シアンメトヘモグロビン法	コールターカウンター T660 型
4) 平均赤血球容積 (MCV)	電気抵抗法	コールターカウンター T660 型
5) 平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)	RBC, Hb 値より算出	コールターカウンター T660 型
6) 平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)	Ht, Hb 値より算出	コールターカウンター T660 型
7) 網赤血球率 (Ret.)	Brecher 法	鏡検
8) 血小板数 (Plat)	電気抵抗法	コールターカウンター T660 型
9) 白血球数 (WBC)	電気抵抗法	コールターカウンター T660 型
10) 白血球型別百分率 (Hemogram of WBC)	メイ・ギムザ染色標本	鏡検
11) プロトロンビン時間 (PT)	トロンボプラスチン法	AMELUNG KC-10A バクスター KK
12) 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	エラジン酸法	AMELUNG KC-10A バクスター KK

(7) 血液化学的検査

投与期間終了あるいは回復期間終了の翌日の解剖時に全例について実施した。約 16～21 時間絶食したラットからエーテル麻酔下で腹部大動脈より採血した。1)、4)および 6)についてはヘパリン処理後、3000 rpm で 10 分間の遠心分離で得られた血漿を用いて検査し、他の項目については 3000 rpm で 10 分間の遠心分離で得られた血清を用いて検査した。

検査項目	検査方法	
1) GOT	IFCC 法	日立 7150 形自動分析装置
2) GPT	IFCC 法	日立 7150 形自動分析装置
3) アルカリホスファターゼ (ALP)	ベッセイ・ローリー法	日立 7150 形自動分析装置
4) 乳酸脱水素酵素 (LDH)	ロブレスキー・ラ・デュー法	日立 7150 形自動分析装置
5) γ -GTP	包接 L- γ -グルタミル-p-ニトロアニリド基質法	日立 7150 形自動分析装置
6) グルコース (Glu)	ヘキソキナーゼ法	日立 7150 形自動分析装置
7) 総コレステロール (T-Cho)	酵素法	日立 7150 形自動分析装置
8) トリグリセリド (TG)	遊離グリセロール消去法	日立 7150 形自動分析装置
9) 総ビリルビン (T-Bil)	アゾビリルビン法	日立 7150 形自動分析装置
10) 尿素窒素 (BUN)	ウレアーゼ・インドフェノール法	日立 7150 形自動分析装置
11) クレアチニン (Crea)	ヤッフエ法	日立 7150 形自動分析装置
12) ナトリウム (Na)	炎光光度法	コーニング 480 型炎光光度計
13) カリウム (K)	炎光光度法	コーニング 480 型炎光光度計
14) クロール (Cl)	電量滴定法	平沼 CL-6M 型クロライドカウンター
15) カルシウム (Ca)	OCPC 法	日立 7150 形自動分析装置
16) 無機リン (IP)	フィスケ・サバロー法	日立 7150 形自動分析装置
17) 総蛋白 (TP)	ビウレット法	日立 7150 形自動分析装置
18) 蛋白分画	セルロースアセテート膜電気泳動法	全自動電気泳動装置 CTE-150、常光
19) A/G 比 (A/G)	セルロースアセテート膜電気泳動法	全自動電気泳動装置 CTE-150、常光

(8) 剖検

投与期間終了あるいは回復期間終了の翌日解剖全例について実施した。体外表を観察し、エーテル麻酔下で血液学的検査および血液化学的検査のための採血を実施した後に、放血致死させた。

全身の器官・組織を肉眼的に観察した後に、以下の器官・組織を 10% 中性緩衝ホルマリン液で固定・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し、70% エタノールで保存した。

器官・組織名：肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳、下垂体、副腎、甲状腺、上皮小体、胸腺、腸間膜リンパ節、膵臓、舌、下顎リンパ節、顎下腺、舌下腺、耳下腺、乳腺、皮膚、眼球、ハーダー腺、胸骨および大腿骨（骨髄を含む）、脊髄（頸部）、骨格筋（腓腹筋）、胸部大動脈、喉頭、気管、気管支、食道、胃（前胃、腺胃、幽門部）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、精巣、精巣上体、精囊（凝固腺を含む）、前立腺、卵巣、子宮、膣、坐骨神経および異常所見部位

(9) 器官重量

剖検時に全例について、以下の器官・組織を電子式上皿天秤（ER-180A、株式会社エー・アンド・デイ）を使用して測定した。なお、左右のある器官・組織については、左右別々に測定した。また、器官重量を剖検当日の体重で除し 100 を乗じて器官重量体重比を算出した。

器官・組織名：脳、肺、心臓、肝臓、腎臓（左・右）、脾臓、副腎（左・右）、下垂体、胸腺、甲状腺（左・右、上皮小体含む）、精巣（左・右）、精巣上体（左・右）、卵巣（左・右）

(10) 病理組織学的検査

全例について、剖検時に固定、保存した器官・組織について、常法に従っ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た。観察は対照群および高用量群の全例について鏡検し、MPA 投与の影響と考えられる変化のみられた小脳、坐骨神経については全投与群について鏡検した。また、必要に応じて特殊染色（ボディアン染色、K・B 染色、ニューロフィラメント免疫染色）標本作製して鏡検した。

10. 統計学的評価

行動機能観察の測定項目、体重、摂餌量、尿検査の定量的項目、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量および器官重量体重比の成績については、最初に Bartlett の等分散検定を実施し、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 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。また、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。

行動機能観察の観察項目および尿検査の定性的項目の成績については、Kruskal-Wallis の検定法で解析し、有意差がみられた場合は Mann-Whitney の U-検定法を用いて対照群との比較を行った。なお、対照群との比較検定については、危険率 5% 以下を統計学的に有意とした。

成 績

1. 一般状態

一般状態の成績を Table 2、3、INDIVIDUAL DATA 1-1-1～1-2-4 に示す。

雄：投与期間中では、300 mg/kg 群で、投与 21 日に 14 例中 1 例で、投与 22 日以降投与終了の翌日まで 14 例全例でよろめき歩行が認められた。

100 および 30 mg/kg 群では、一般状態に異常は認められなかった。

回復期間中では、300 mg/kg 群の 7 例全例で投与期間中から継続して回復期間終了の翌日までよろめき歩行が認められ、回復 13 日からは 7 例中 1 例によろめき歩行に加えて後肢の反転も認められた。

雌：投与期間中では、300 mg/kg 群で、投与 20 日に 14 例中 1 例で、投与 21 日以降は 14 例全例でよろめき歩行が認められ、投与 28 日および投与終了の翌日にはよろめき歩行に加えて 14 例中 3 例に後肢の反転も認められた。

100 および 30 mg/kg 群では、一般状態に異常は認められなかった。

回復期間中では、300 mg/kg 群の 7 例全例で投与期間中から継続してよろめき歩行および 7 例中 2～5 例に後肢の反転も認められた。

2. 行動機能観察

行動機能の観察項目を Table 4-1～6、INDIVIDUAL DATA 1-3-1～1-20 に、測定項目を Figure 1～4、Table 7、INDIVIDUAL DATA 1-21～1-24 にそれぞれ示す。

雄：投与期間中の検査では、300 mg/kg 群で、観察項目については、投与 28 日にケージから取り出すときのチェックにおいて、筋緊張の低下がみられ、筋緊張に対照群と比較して有意差が認められた。また、オープンフィールド内でのチェックにおいて、歩行失調がみられ、歩行に対照群と比較して有意差が認められた。測定項目については、握力で、投与 4 週の前肢の握力に対照群と比較して有意な低値が認められた。自発運動量では、投与 4 週に測定開始後 10～20、20～30 分のカウント数および 60 分間の総カウント数で対照群と比較して有意な低値が認められた。

100 mg/kg 群では、観察項目には、対照群と比較して有意な項目は認められなかったが、測定項目の自発運動量について、測定開始後 10～20 分のカウントで対照群と比較して有意な低値が認められた。

なお、30 mg/kg 群では、いずれの観察項目および測定項目にも対照群と比較して有意差は認

められなかった。

回復期間中の検査では、300 mg/kg 群の観察項目で、回復 7 および 14 日に筋緊張の低下および歩行失調がみられ、筋緊張および歩行に対照群と比較して有意差が認められた。測定項目については、握力で、回復 2 週の後肢の握力に対照群と比較して有意な低値が認められた。後肢の開脚幅では、回復 2 週の開脚幅に対照群と比較して有意な低値が認められた。自発運動量では、回復 2 週に測定開始後 0～10、10～20、20～30、30～40 分のカウント数および 60 分間の総カウント数で対照群と比較して有意な低値が認められた。

雌：投与期間中の検査では、300 mg/kg 群で、観察項目については、投与 21 日に歩行失調がみられ、歩行に対照群と比較して有意差が認められた。投与 28 日には、筋緊張の低下および歩行失調がみられ、筋緊張および歩行に対照群と比較して有意差が認められた。測定項目については、自発運動量では、投与 4 週に測定開始後 0～10 および 10～20 分のカウント数で対照群と比較して有意な低値が認められた。

100 および 30 mg/kg 群では、観察項目には対照群と比較して有意差は認められなかったが、測定項目の自発運動量について、測定開始後 0～10 分のカウントで両群ともに対照群と比較して有意な低値が認められた。

回復期間中の検査では、300 mg/kg 群で、回復 7 および 14 日に筋緊張の低下および歩行失調がみられ、筋緊張および歩行に対照群と比較して有意差が認められた。測定項目については、握力で、回復 2 週の後肢の握力に対照群と比較して有意な低値が認められた。自発運動量では、回復 2 週に測定開始後 0～10、50～60 分のカウント数および 60 分間の総カウント数で対照群と比較して有意な低値が認められた。

3. 体重推移

体重推移を Figure 5、6、Table 8、9、INDIVIDUAL DATA 2-1-1～2-4-2 に示す。

雄：投与期間中では、300 mg/kg 群で、投与 2 日から体重増加抑制が認められ、投与 7 日以降に対照群と比較して有意な低値がみられ、投与 28 日には体重の減少が認められた。

なお、100 および 30 mg/kg 群では、変化は認められなかった。

回復期間中では、300 mg/kg 群で対照群と比較して有意な低値が期間中継続したが、体重増加量および増加率は対照群を上回った。

雌：投与期間中では、300 mg/kg 群で、投与 2 日から体重増加抑制が認められ、投与 7 日以降に対照群と比較して有意な低値が認められた。

100 mg/kg 群では、投与 28 日に対照群と比較して有意な低値が認められた。

なお、30 mg/kg 群では、変化は認められなかった。

回復期間中では、300 mg/kg 群で対照群と比較して有意な低値が回復 1～14 日まで継続したが、体重増加量および増加率は対照群を上回った。

4. 摂餌量

摂餌量の成績を Figure 7、8、Table 10、11、INDIVIDUAL DATA 3-1-1～3-4-2 に示す。

雄：投与期間中では、300 mg/kg 群で、投与 2 日以降に摂餌量の低値がみられ、投与 14 日を除いて対照群と比較して有意差が認められた。

なお、100 および 30 mg/kg 群では、変化は認められなかった。

回復期間中では、300 mg/kg 群で、回復 1 および 7 日に対照群と比較して有意な低値が認められたが、回復 14 日に有意差は認められなかった。

雌：投与期間中では、300 mg/kg 群で、投与 2 日以降に摂餌量の低値がみられ、投与 2 および 28 日に対照群と比較して有意差が認められた。

なお、100 および 30 mg/kg 群では、変化は認められなかった。

回復期間中では、300 mg/kg 群で、回復 1 日に対照群と比較して有意な低値が認められたが、回復 7 および 14 日に対照群と比較して有意差は認められなかった。

5. 尿検査

尿検査の成績を Table 12～15、INDIVIDUAL DATA 4-1-1～4-4-2 に示す。

[尿検査]

雄：投与 4 週、回復 2 週いずれの検査でも、各投与群に変化は認められなかった。

雌：投与 4 週の検査では、各投与群に変化は認められなかった。

回復 2 週の検査では、300 mg/kg 群で、尿比重の低値例数が対照群と比較して有意に増加した。

[飲水量]

雄：投与 4 週の検査では、300 mg/kg 群で、飲水量に低値傾向が認められたが、対照群と比較して有意差はなかった。

なお、100 および 30 mg/kg 群では、変化は認められなかった。

回復 2 週の検査では、300 mg/kg 群に変化は認められなかった。

雌：投与 4 週の検査では、飲水量に対照群と比較して有意な低値が認められた。

なお、100 および 30 mg/kg 群では、変化は認められなかった。

回復 2 週の検査では、飲水量に対照群と比較して有意な低値が認められた。

6. 血液学的検査

血液学的検査の成績を Table 16~19、INDIVIDUAL DATA 5-1-1~5-4-4 に示す。

雄：投与終了時の検査では、300 mg/kg 群で、ヘマトクリット値 (Ht)、平均赤血球容積 (MCV) および平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH) に対照群と比較して有意な低値が認められた。また、ヘモグロビン (Hb) に低値傾向がみられたが、対照群と比較して有意差は認められなかった。

100 mg/kg 群では、MCV および MCH に対照群と比較して有意な低値が認められた。また、Ht、Hb に低値傾向がみられたが、対照群と比較して有意差は認められなかった。

30 mg/kg 群では、MCV に対照群と比較して有意な低値が認められた。

回復終了時の検査では、300 mg/kg 群で、血小板数 (Plat) および白血球型別百分率 (Hemogram of WBC) の単球 (Mono) に対照群と比較して有意な高値が認められた。Mono の高値は、最大でも2%程度で通常観察される範囲内の数値であることから偶発的な変動と考えられた。

雌：投与終了時の検査では、300 mg/kg 群で、Ht に対照群と比較して有意な低値が認められた。

また、Hb および MCV に低値傾向がみられたが、対照群と比較して有意差は認められなかった。

なお、100 および 30 mg/kg 群では、変化は認められなかった。

回復終了時の検査では、300 mg/kg 群で Plat の高値およびプロトロンビン時間 (PT) の延長が対照群と比較して有意差を伴って認められた。

7. 血液化学的検査

血液化学的検査の成績を Table 20~23、INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-4-4 に示す。

雄：投与終了時の検査では、300 mg/kg 群で、アルブミン (Alb) の高値、蛋白分画の α_2 -Globulin およびアルカリホスファターゼ (ALP) の低値が対照群と比較して有意差を伴って認められた。また、蛋白分画の α_1 -Globulin の低値傾向がみられたが、対照群と比較して有意差は認められなかった。

100 mg/kg 群では、総蛋白 (TP) に対照群と比較して有意な低値が認められたが、用量依存性が認められなかった。また、Alb の高値傾向、 α_1 -Globulin の低値傾向がみられたが、対照群と比較して有意差は認められなかった。

なお、30 mg/kg 群では、変化は認められなかった。

回復終了時の検査では、300 mg/kg 群で、A/G 比 (A/G)、Alb、カリウム (K) および無機リン (IP) の高値、TP、グルコース (Glu) およびトリグリセリド (TG) の低値が対照群と比較して有意差を伴って認められた。一方、クレアチニン (Crea) に対照群と比較して有意な

低値が認められたが、対照群の変動範囲内の値であった。

雌：投与終了時の検査では、300 mg/kg 群で、TG の高値、尿素窒素 (BUN) および Crea の低値が対照群と比較して有意差を伴って認められた。また、Alb の高値傾向、ALP および α_1 -Globulin の低値傾向がみられたが、対照群と比較して有意差は認められなかった。

なお、100 および 30 mg/kg 群では、変化は認められなかった。

回復終了時の検査では、300 mg/kg 群で、ALP、K、クロール (Cl) および IP の高値、TP および Glu の低値が対照群と比較して有意差を伴って認められた。

8. 剖検

剖検所見を Table 24、25、INDIVIDUAL DATA 7-1-1~7-4-2 に示す。

雄：投与終了時解剖例では、300 mg/kg 群で、3 例 (No. 402、404、407) に膀胱の内腔拡張が認められた。また、1 例 (No. 403) に肺の右前葉に暗赤色化、左肺に暗赤色斑が認められたが、その他の例には異常は認められなかった。

なお、100 および 30 mg/kg 群では、全例に異常は認められなかった。

回復終了時解剖例では、300 mg/kg 群の 1 例 (No. 416) に肺の右中間葉および左肺に白色斑が認められたが、その他の例には異常は認められなかった。

雌：投与終了時解剖例では、300 mg/kg 群で、1 例 (No. 457) に膀胱の内腔拡張が認められたが、その他の例には異常は認められなかった。

なお、100 および 30 mg/kg 群では、全例に異常は認められなかった。

また、対照群の 1 例 (No. 156) に左肺の暗赤色斑が認められた。その他の例には異常は認められなかった。

回復終了時解剖例では、300 mg/kg 群の 1 例 (No. 467) に右腎臓に腎盂拡張が、また、同例の子宮に嚢胞が認められた。その他の例には異常は認められなかった。

9. 器官重量および器官重量体重比

器官重量の成績を Table 26~29、INDIVIDUAL DATA 8-1-1~8-4-6 に示す。

雄：投与終了時解剖例では、300 mg/kg 群で、剖検日体重において対照群と比較して有意な低値が認められた。それに関連して、脳、肺、心臓および肝臓に器官重量の低値および器官重量体重比の高値が、対照群と比較して有意差を伴って認められた。また、脾臓、副腎および下垂体については器官重量に対照群と比較して有意な低値が、腎臓、甲状腺、精巣および精巣上体については器官重量体重比に対照群と比較して有意な高値がそれぞれ認められた。

100 mg/kg 群では、腎臓の器官重量体重比に対照群と比較して有意な高値が認められた。

30 mg/kg 群では、左腎臓の器官重量体重比に対照群と比較して有意な高値が認められた。しかし、左右を総合した数値では対照群と比較して有意差は認められず、毒性学的意義はないと判断した。

回復終了時解剖例では、300 mg/kg 群で、剖検日体重において対照群と比較して有意な低値が認められた。それに関連して、精巣上体に器官重量の低値あるいは器官重量体重比の高値が、対照群と比較して有意差を伴って認められた。また、心臓および肝臓については器官重量に対照群と比較して有意な低値が、脳、肺、腎臓、脾臓および副腎については器官重量体重比に対照群と比較して有意な高値が認められた。一方、精巣については器官重量および器官重量体重比に対照群と比較して有意な高値が認められた。

雌：投与終了時解剖例では、300 mg/kg 群で、剖検日体重において対照群と比較して有意な低値が認められた。それに関連して、脳、肺、心臓および肝臓に器官重量の低値および器官重量体重比の高値が、対照群と比較して有意差を伴って認められた。また、脾臓、下垂体および胸腺については器官重量に対照群と比較して有意な低値が、腎臓については器官重量体重比に対照群と比較して有意な高値が認められた。一方、右卵巣では器官重量の低値が、左卵巣および左甲状腺では器官重量体重比の高値が、いずれも対照群と比較して有意差を伴って認められたが、いずれの器官も左右を総合した数値では対照群と比較して有意差が認められなかった。

100 mg/kg 群では、左卵巣の器官重量体重比に対照群と比較して有意な高値が認められたが、左右を総合した数値では対照群と比較して有意差は認められず、毒性学的意義はないと判断した。

30 mg/kg 群では、左腎臓の器官重量体重比に対照群と比較して有意な高値が認められた。しかし、左右を総合した数値では対照群と比較して有意差は認められず、毒性学的意義はないと判断した。

回復終了時解剖例では、300 mg/kg 群で、剖検日体重において対照群と比較して有意な低値が認められた。それに関連して、脳に器官重量の低値および器官重量体重比の高値が、対照群と比較して有意差を伴って認められた。また、肝臓、下垂体および卵巣については器官重量に対照群と比較して有意な低値が、肺、心臓、腎臓、脾臓、副腎および胸腺については器官重量体重比に対照群と比較して有意な高値が認められた。

10. 病理組織学的検査

病理組織学的所見を Table 30、31、Photo H-1~H-12、INDIVIDUAL DATA 9-1-1~9-4-2 に示す。

雄：投与終了時解剖例では、300 mg/kg 群で、7 例中 1 例 (No. 403) で小脳に小脳脚における軸索膨化が軽度認められ、7 例全例で坐骨神経に神経線維の変性が軽度認められた。

なお、100 および 30 mg/kg 群では、小脳および坐骨神経に変化は認められなかった。

その他にも、300 mg/kg 群で、肺に好中球浸潤あるいは肉芽腫がいずれも中等度に、気管に粘膜固有層における好中球浸潤が軽度に、前立腺に間質のリンパ球浸潤が軽度に、下垂体に後葉における管状過形成が軽度にそれぞれ 7 例中 1～2 例で認められた。また、対照群で、肝臓に肉芽腫が軽度に、前立腺に間質のリンパ球浸潤が軽度にそれぞれ 7 例中 1 例で認められた。これらの変化に MPA 投与との関連性は認められなかった。

回復終了時解剖例では、300 mg/kg 群で、7 例中 3 例 (No. 411、413、415) で小脳に小脳脚における軸索膨化が軽度に認められ、7 例全例で坐骨神経に神経線維の変性が軽度～中等度に認められた。また、7 例中 1 例 (No. 412) で精巣にステージ IX、X におけるステップ 19 精子細胞の retention が軽度に認められた。

その他にも、300 mg/kg 群で、肺に肉芽腫が軽度～中等度に、泡沫細胞の集簇が軽度に、腎臓に嚢胞が、また硝子円柱あるいは尿細管上皮の過形成がいずれも軽度に、前立腺に間質のリンパ球浸潤が軽度にそれぞれ 7 例中 1～2 例で認められた。また、対照群で、肺に泡沫細胞の集簇が軽度に、腎臓にリンパ球浸潤、硝子円柱あるいは尿細管上皮の過形成がいずれも軽度にそれぞれ 7 例中 1～2 例で認められた。これらの変化に MPA 投与との関連性は認められなかった。

雌：投与終了時解剖例では、300 mg/kg 群で、7 例中 2 例 (No. 455、456) で小脳に小脳脚における軸索膨化が軽度に認められ、7 例全例で坐骨神経に神経線維の変性が軽度に認められた。

なお、100 および 30 mg/kg 群では、小脳および坐骨神経に変化は認められなかった。

その他にも、300 mg/kg 群で、食道に筋層における肉芽形成が軽度に、腎臓にリンパ球浸潤が軽度にそれぞれ 7 例中 1 例で認められた。また、対照群で、肺に好中球浸潤あるいは肉芽腫がいずれも軽度に、腎臓にリンパ球浸潤が軽度に、下垂体に嚢胞が、また後葉における管状過形成が軽度にそれぞれ 7 例中 1～2 例で認められた。

回復終了時解剖例では、300 mg/kg 群で、7 例中 5 例 (No. 462、463、465、466、467) で小脳に小脳脚における軸索膨化が軽度に認められ、7 例全例で坐骨神経に神経線維の変性が軽度～中等度に認められた。

その他にも、300 mg/kg 群で、肺に泡沫細胞の集簇が軽度に、腎臓に腎盂拡張が軽度に、下垂体あるいは子宮に嚢胞がそれぞれ 7 例中 1 例で認められた。また、対照群で、肺に泡沫細胞の集簇が軽度に 7 例中 1 例で認められた。これらの変化に MPA 投与との関連性は認められなかった。

考 察

MPA をラットに 28 日間反復経口投与し、さらに投与終了後 14 日間観察して、その毒性および回復性を検討した。

MPA は別名をメタクリルアミドあるいはメタアクリルアミドと称し (Appendix 1 および 2)、長期投与により神経毒性の発現が知られているアクリルアミドの類縁物質³⁾である。また、MPA の急性経口投与毒性試験⁴⁾においてアクリルアミドと同様に中枢神経の変性・壊死等が認められたことから、神経毒性の発現が予測された。

一般状態では、300 mg/kg 群で投与期間の後半から雌雄いずれにもよろめき歩行がみられ、後肢の反転を伴う例も認められた。これらの神経症状は回復期間中にも継続して観察された。よろめき歩行および後肢の反転はアクリルアミドにおいて報告されている後肢の麻痺⁵⁾と類似した症候と考えられ、MPA ではマウスに神経毒性が報告³⁾されていることから、これらの歩行異常は MPA の末梢神経に対する毒性により、後肢が麻痺した結果と推察された。

行動機能観察では、300 mg/kg 群で雌雄に筋緊張の低下、歩行失調、握力の低値、雄に自発運動量の低値が認められた。この変化はいずれも末梢神経に対する神経毒性を示唆する前述の一般状態の変化に対応して認められた。後肢の開脚幅の低値については回復期間中で認められており、自発運動量の低値についても雌雄いずれも回復期間中の方がより高頻度に認められた。このことは末梢神経に対する神経毒性が、投与終了時以降にも進行したものと推察された。握力の低値については、アクリルアミドの 30 mg/kg を 5 週間投与した試験⁶⁾でも報告されていることから、この変化は MPA の影響と考えられた。後肢の握力の低値については病理組織学的所見でも坐骨神経に神経線維の変性が確認された。前肢の握力の低値については、病理組織学的検査で認められた小脳の小脳脚における軸索膨化との関連が考えられた。雌の 300 および 30 mg/kg 群、雌雄の 100 mg/kg 群では、自発運動量に有意な低値が、測定開始後 0~10 あるいは 10~20 分で認められた。対照群の動物では測定開始後のカウント数が時間の経過とともに減少していく傾向がみられており、これは周囲の状況に馴れるに従って運動量が低下していくものと推察された。したがって、60 分間の総カウント数に変化がみられないこと、各投与群の自発運動量の低値がいずれも測定開始後の初期にみられたことから、対照群に比較して周囲の状況の変化に対して鈍感であった可能性、あるいは運動活性が低下していた可能性が考えられた。このことは、60 分間の総カウント数に有意差がみられている 300 mg/kg 群でも、測定開始後の初期に対照群と比較して有意差がみられるケースが多いことから、測定開始後の初期に認められた自発運動量のカウント数の低値は、MPA の影響によるものと推察された。なお、雌雄の 30 および 100 mg/kg 群では、一般状態、病理組織学的検査において変化はみ

られなかった。

剖検では、300 mg/kg 群で雌雄いずれにも 1～3 例と少数例ではあるが膀胱に内腔拡張が認められた。この変化は、600 mg/kg を 10～13 日間投与した予備試験における死亡例にも認められ⁷⁾、MPA との関連が示唆された。また、この変化は、前述の後肢の麻痺に関連して、末梢神経の障害に起因した排尿困難による可能性が考えられた。

病理組織学的検査では、300 mg/kg 群の雌雄の全例で、坐骨神経に神経線維の変性が軽度認められ、MPA の神経毒性が確認された。これらの変化は回復終了時解剖例ではその程度を増強して認められ、前述と同様に末梢神経に対する神経毒性が、回復期間に進行した可能性が推察された。このような変化は、アクリルアミドの 50 mg/kg の週 3 回投与を 4 週間行った試験の投与終了後 40 日には、後肢の麻痺は回復し、末梢神経線維の再生像も認められている⁵⁾。このことから、本試験において認められた神経線維の変性は、14 日間の回復期間では回復するまでには至らなかったものと考えられた。また、300 mg/kg 群の雌雄の小脳に散見された小脳脚における軸索膨化については、アクリルアミドの 50 mg/kg、10 日間投与においても認められている⁸⁾。なお、100 および 30 mg/kg 群では、これらの神経毒性を示唆する変化は認められなかった。

一方、300 mg/kg 群の 1 例の精巣で回復終了時解剖例に認められたステージ IX、X におけるステップ 19 精子細胞の retention については、セルトリ細胞の障害に起因するものと考えられている⁹⁾。MPA の急性経口投与毒性試験⁴⁾においても精母細胞および精子細胞に変化がみられ、精巣毒性が示唆されたが、セルトリ細胞の障害は認められなかった。本試験の精子細胞の retention については、1 例のみと発現例数が少く、急性経口投与毒性試験で認められた所見とも異なっていた。また、神経毒性の発現により、体重および摂餌量の低値が継続し、その影響から前述の精子細胞の retention が起きたとも考えられた。しかし、特定のステージのみに認められていることから精巣毒性の可能性を否定することはできなかった。

体重では、300 mg/kg 群で雌雄いずれも投与初期から体重増加抑制が認められ、投与 7 日以降、回復期間終了時まで低値が継続して認められ、100 mg/kg 群の雌でも投与 28 日に有意な体重増加抑制が認められた。回復期間には体重増加が認められたが、対照群と同等までの回復には至らなかった。

摂餌量では、300 mg/kg で雌雄いずれも摂餌量の低値が、投与初期から回復期間の前半まで継続したが、回復期間終了の時点では対照群とほぼ同等まで回復した。

尿検査では、雌の 300 mg/kg 群で、回復 2 週に尿比重の低値例が対照群と比較して有意に増加した。しかし、当施設の背景データでは、雌の同週齢の尿比重は 1.021～1.050<の範囲にあり、1.021～1.030 に 5.7%、1.031～1.040 に 40.0%、1.041～1.050 に 42.9%、1.050<に 11.4%であった。

本試験における雌の 300 mg/kg 群の尿比重は背景データの主要部分である 1.031~1.050<の部分と重なり、特に変化とは考えられないことから、毒性学的意義はないと判断した。また、同群では、飲水量に投与 4 週および回復 2 週に低値が認められ、雄の 300 mg/kg 群でも投与 4 週には低値傾向が認められた。しかし、尿量には変化なく、また腎臓の病理組織学的検査においても腎毒性を示唆する変化がみられなかった。したがって、飲水量の低値は、神経症状、特に後肢の反転が雌雄ともに認められていることから、給水瓶への移動が困難であったことによると考えられ、その毒性学的意義は少ないと考えられた。

血液学的検査では、雌雄の 300 mg/kg 群で Ht の低値および Hb に低値傾向が認められ、雄の 100 mg/kg 群でも Ht および Hb に低値傾向が認められた。また、雄の 300 および 100 mg/kg 群では MCV および MCH にも低値が認められた。これらの貧血傾向は、雌雄の 300 mg/kg 群において神経症状が継続して認められたこと、体重の低値が投与 7 日以降継続して認められ、投与 28 日には減少あるいは増加しなかったこと、ならびに摂餌量の低値が継続的に認められたことに関連した二次的な変化と考えられた。しかし、骨髓あるいは脾臓に毒性を示唆する変化は認められず、回復期間には、これら貧血傾向を示唆する変化は認められなかった。また、雌雄の 300 mg/kg 群に Plat の高値、雌の PT の延長が認められ、この変化も、神経症状ならびに体重と摂餌量の低値が継続した影響によるものと考えられた。一方、雄の 30 mg/kg 群で MCV の低値が認められたが、その他の項目には変化がみられないことから、毒性学的意義はないと判断した。

血液化学的検査では、投与終了時に雌雄の 300 mg/kg 群で α_1 -Globulin に低値傾向および ALP に低値あるいは低値傾向がみられ、雄では α_2 -Globulin に低値、雌では TG に高値もみられた。この変化も血液学的検査の場合と同様に、神経症状ならびに体重と摂餌量の低値が継続した影響に起因するものと推察された。雌雄の 300 mg/kg 群で Alb に高値あるいは高値傾向が認められ、回復終了時に雄では A/G に高値も認められた。雌の 300 mg/kg 群では、BUN および Crea に低値が認められたが、腎臓に病理組織学的な異常は認められなかった。

回復期間に雌雄いずれも TP、Glu に低値および K、IP 等の電解質に高値が認められたが、この変化は、神経症状ならびに体重と摂餌量の低値が継続した影響が回復していないことに起因するか、あるいは神経毒性が進行したことから神経組織からの逸脱に起因する等の可能性が考えられた。

器官重量および器官重量体重比では、300 mg/kg 群の投与終了時および回復終了時解剖例で、脳、肺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓等ほぼ全器官に器官重量の低値あるいは器官重量体重比の高値が認められたが、この変化は剖検日体重の低値が顕著であることに起因しているものと考えられた。一方、回復終了時解剖例の 300 mg/kg 群で精巣の器官重量および器官重量体重比に高値が認められたが、精子細胞の retention は 1 例のみに認められ、その原因について病理組織学的所見から明らかにすることは出来なかった。雄の 100 mg/kg 群で腎臓に器官重量体重比の高値が認められたが、同群の

腎臓に病理組織学的に変化は認められず、その毒性学的意義は明らかでなかった。

以上、MPA をラットに 28 日間反復経口投与した場合、雌雄いずれも 300 mg/kg 投与で神経症状および体重増加抑制が認められ、病理組織学的には神経毒性が認められた。14 日間の回復期間終了後に、この神経毒性には回復性が認められなかった。また、100 mg/kg 投与でも、雌雄いずれにも自発運動量の低値、さらに雄で貧血傾向および腎臓の器官重量体重比の高値が、雌で体重増加抑制が認められた。30 mg/kg 投与では、雌で自発運動量の低値が認められた。

これらのことから、本試験条件下での無毒性量 (NOEL) は雄で 30 mg/kg/day、雌で 30 mg/kg/day 未満と考えられた。

参考文献

- 1) OECD. 1995. OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS (407) : Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents.
- 2) 藤森観之助. 1993. 米国環境保護局の神経毒性スクリーニング総合検査法 : Today's レクチャー. J. Toxicol. Sci. 3 : App. 19-22.
- 3) K. Hashimoto, J. Sakamoto, and H. Tanii. 1981. Neurotoxicity of Acrylamide and Related Compounds and Their Effects on Male Gonads in Mice. Arch. Toxicol. 47. 179-189.
- 4) 株式会社化合物安全性研究所. 2-メチル-2-プロペンアミドのラットにおける急性経口投与毒性試験 (試験番号 : SR-9776).
- 5) B. Veronesi, K. Jones, S. Gupta, J. Pringle and C. Mezei. 1991. Gene Probe for P0 Messenger RNA Used to Index, Acrylamide Toxic Neuropathy in Rats. Neurotoxicology. 12. 715-732.
- 6) G. E. Schulze and B. G. Boysen. 1991. A Neurotoxicity Screening Battery for Use in Safety Evaluation: Effects of Acrylamide and 3', 3'-Iminodipropionitrile. Fund. Appl. Toxicol. 16. 602-615.
- 7) 株式会社化合物安全性研究所. 2-メチル-2-プロペンアミドのラットにおける 28 日間反復投与毒性試験のための予備試験 (試験番号 : SR-9777). (社内資料).
- 8) D. J. O'Shaughnessy and G. J. Losos. 1986. Comparison of Central and Peripheral Nervous System Lesions Caused by High-Dose Short-Term and Low-Dose Subchronic Acrylamide Treatment in Rats. Toxicol. Pathol. 14. 389-394.
- 9) D. M. Creasy. 1997. Evaluation of Testicular Toxicity in Safety Evaluation Studies: The Appropriate Use of Spermatogenic Staging. Toxicol. Pathol. 25. 119-131.

Figures

1. Sixty-minute locomotor activity counts of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA (Week 4 of administration)
2. Sixty-minute locomotor activity counts of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA (Week 4 of administration)
3. Sixty-minute locomotor activity counts of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA (Week 2 of recovery)
4. Sixty-minute locomotor activity counts of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA (Week 2 of recovery)
5. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
6. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
7. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
8. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA

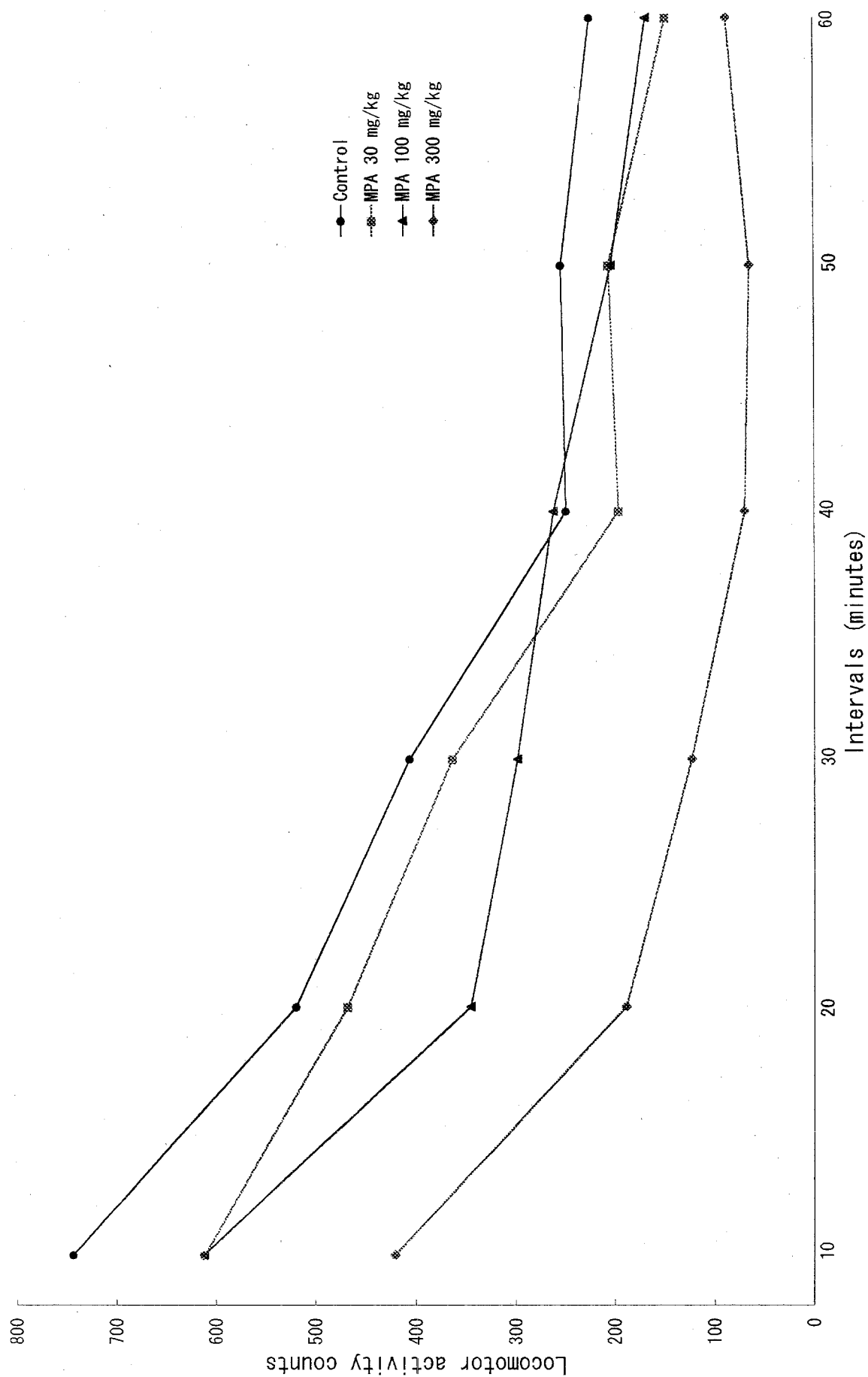


Figure 1. Sixty-minute locomotor activity counts of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA (Week 4 of administration)

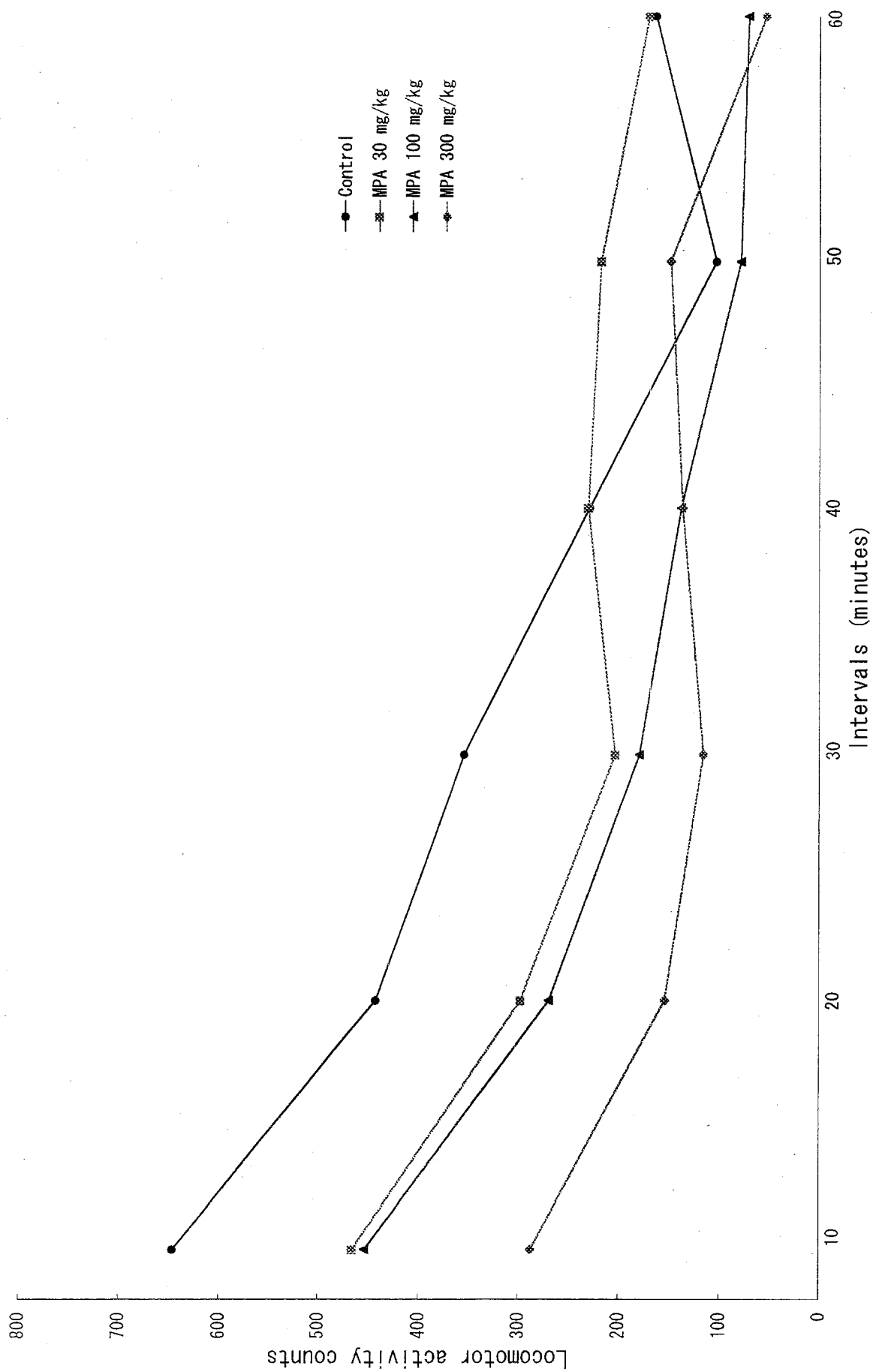


Figure 2. Sixty-minute locomotor activity counts of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA (Week 4 of administration)

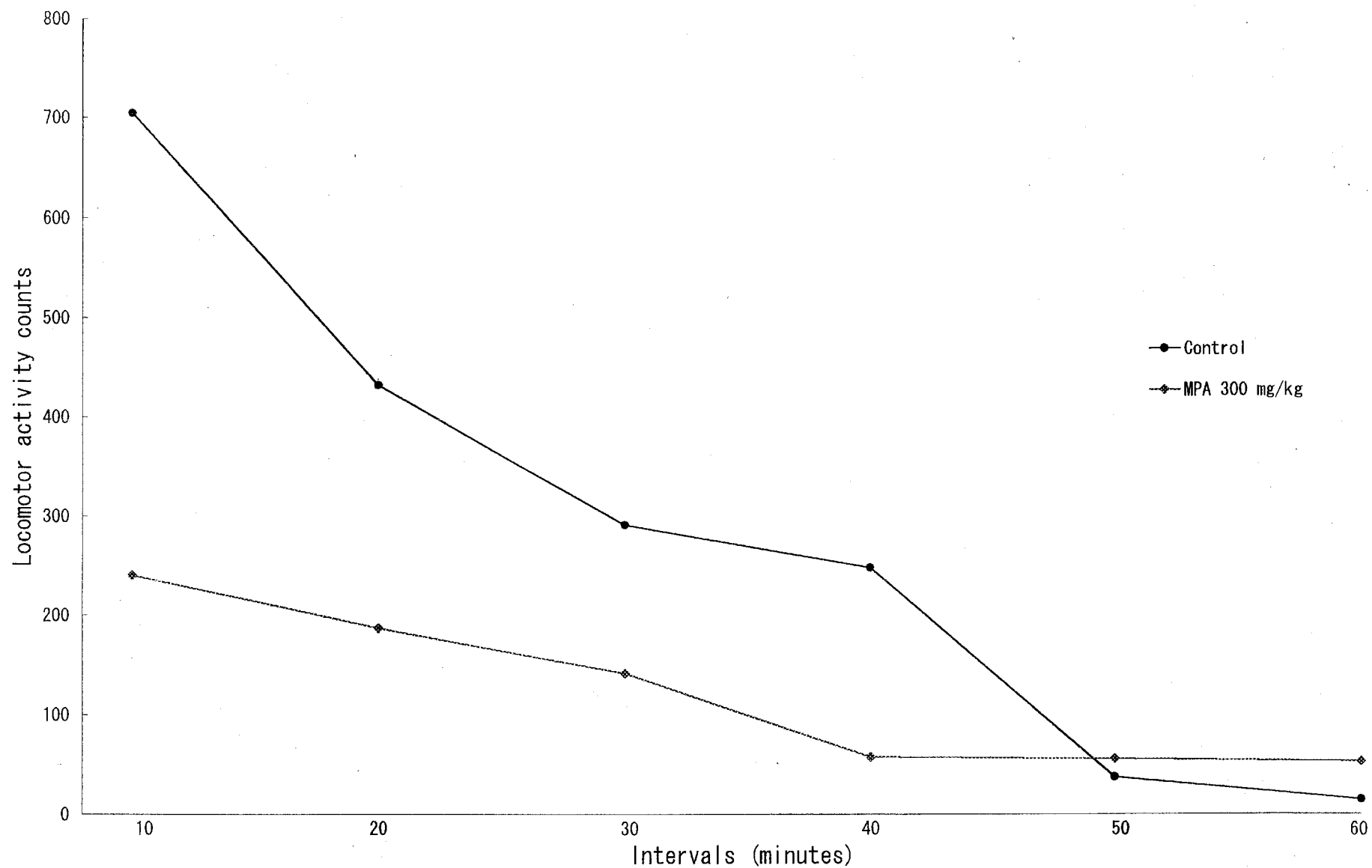


Figure 3. Sixty-minute locomotor activity counts of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA (Week 2 of recovery)

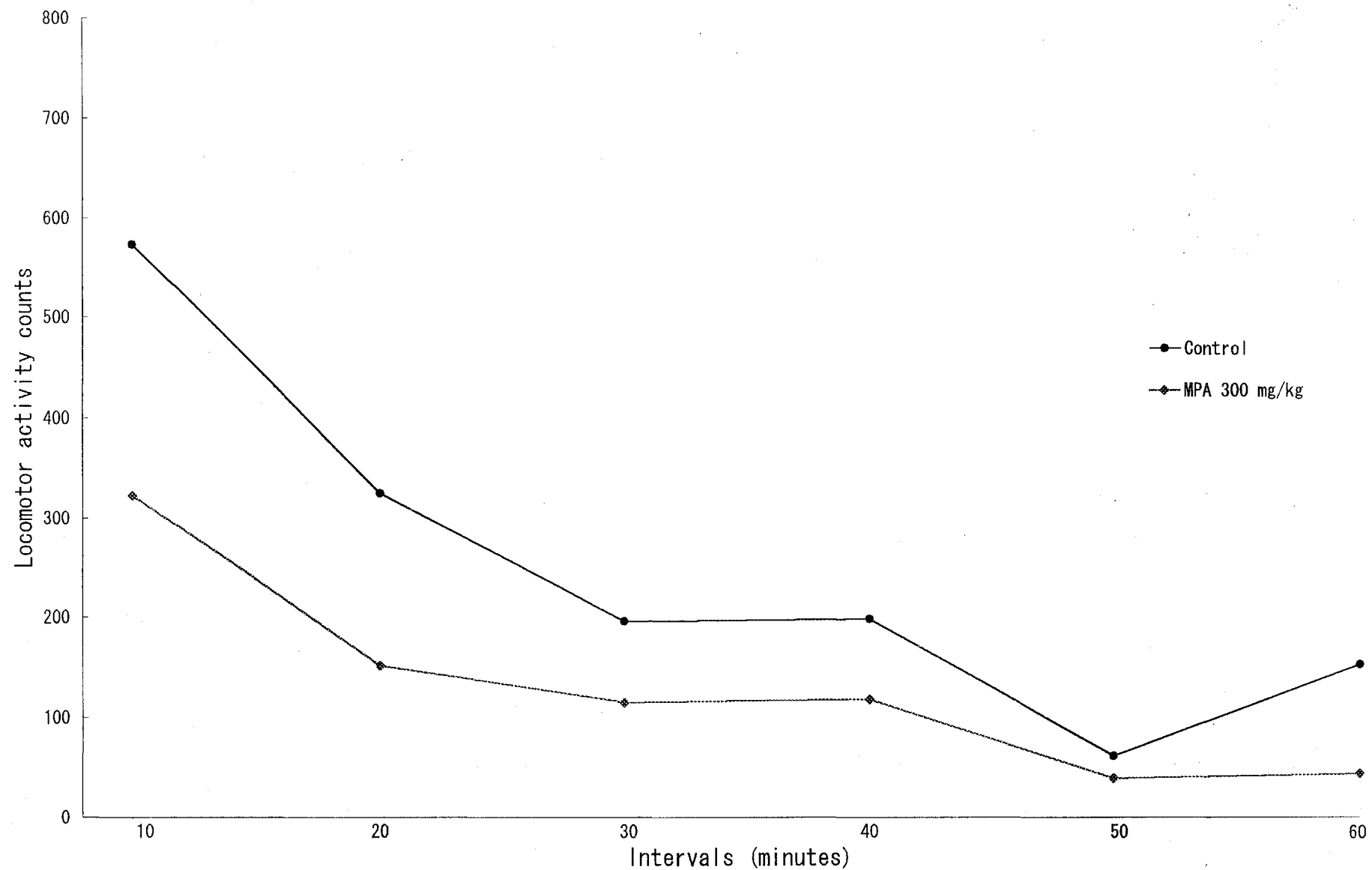


Figure 4. Sixty-minute locomotor activity counts of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA (Week 2 of recovery)

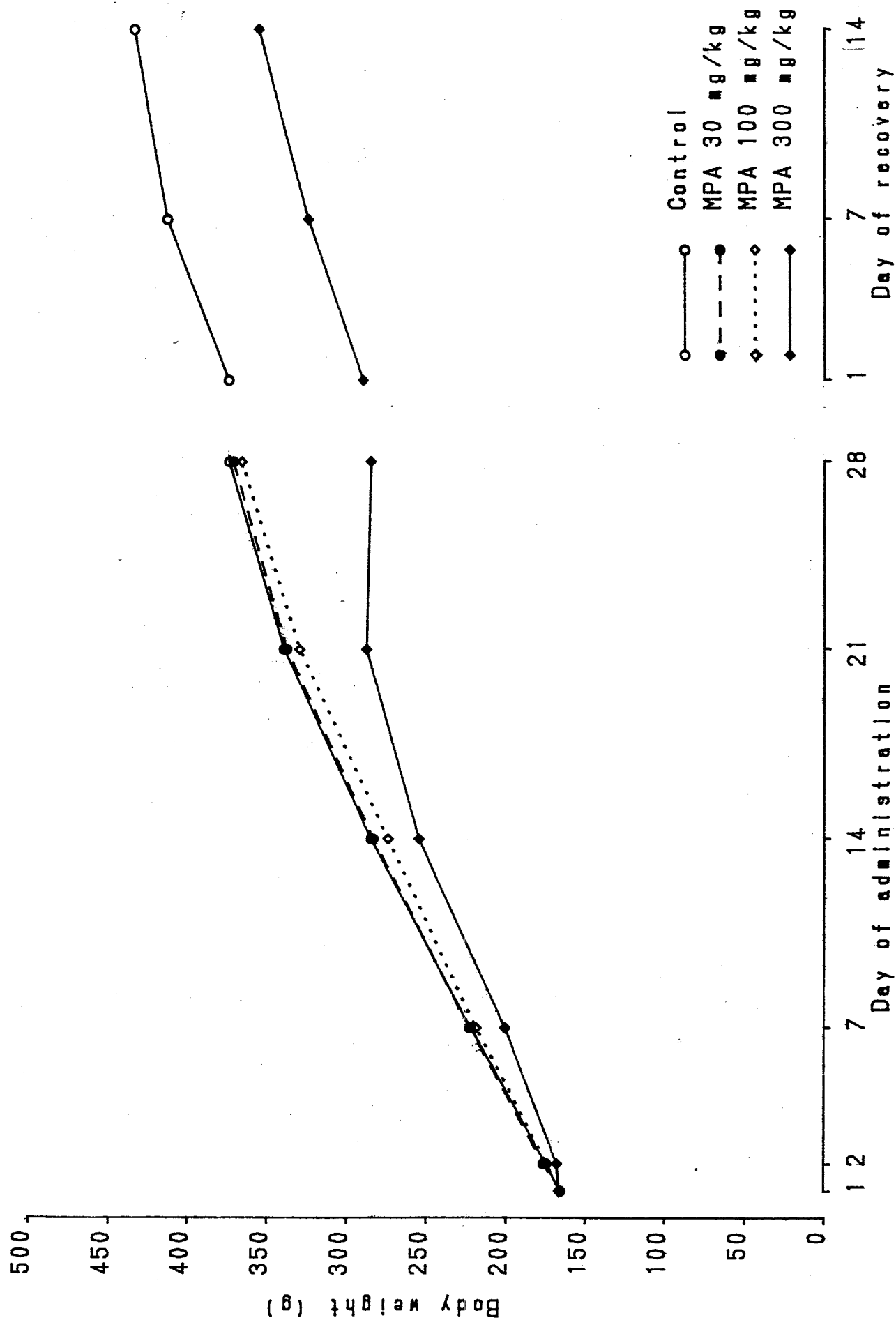


Figure 5. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA (SR-9778)

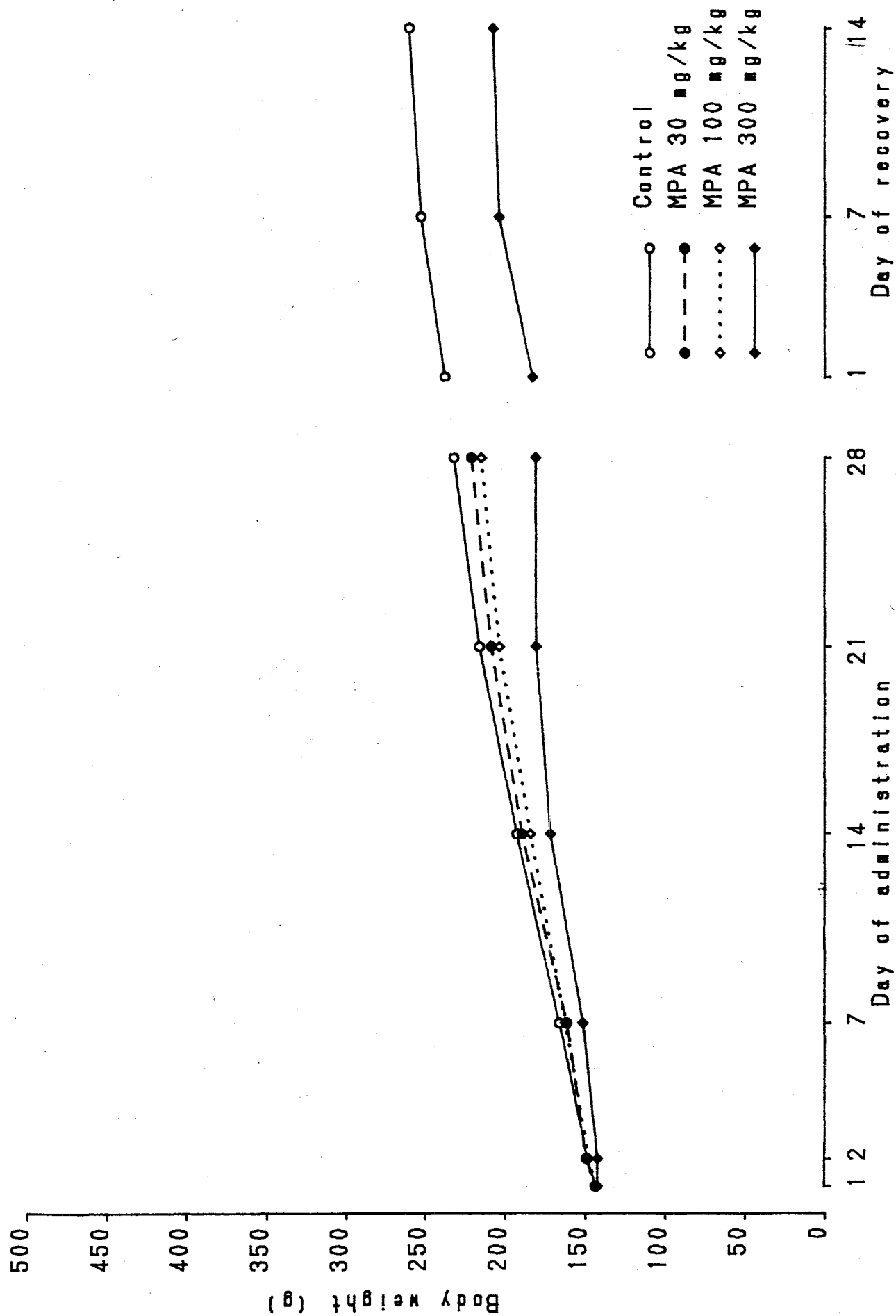


Figure 6. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA (SR-9778)

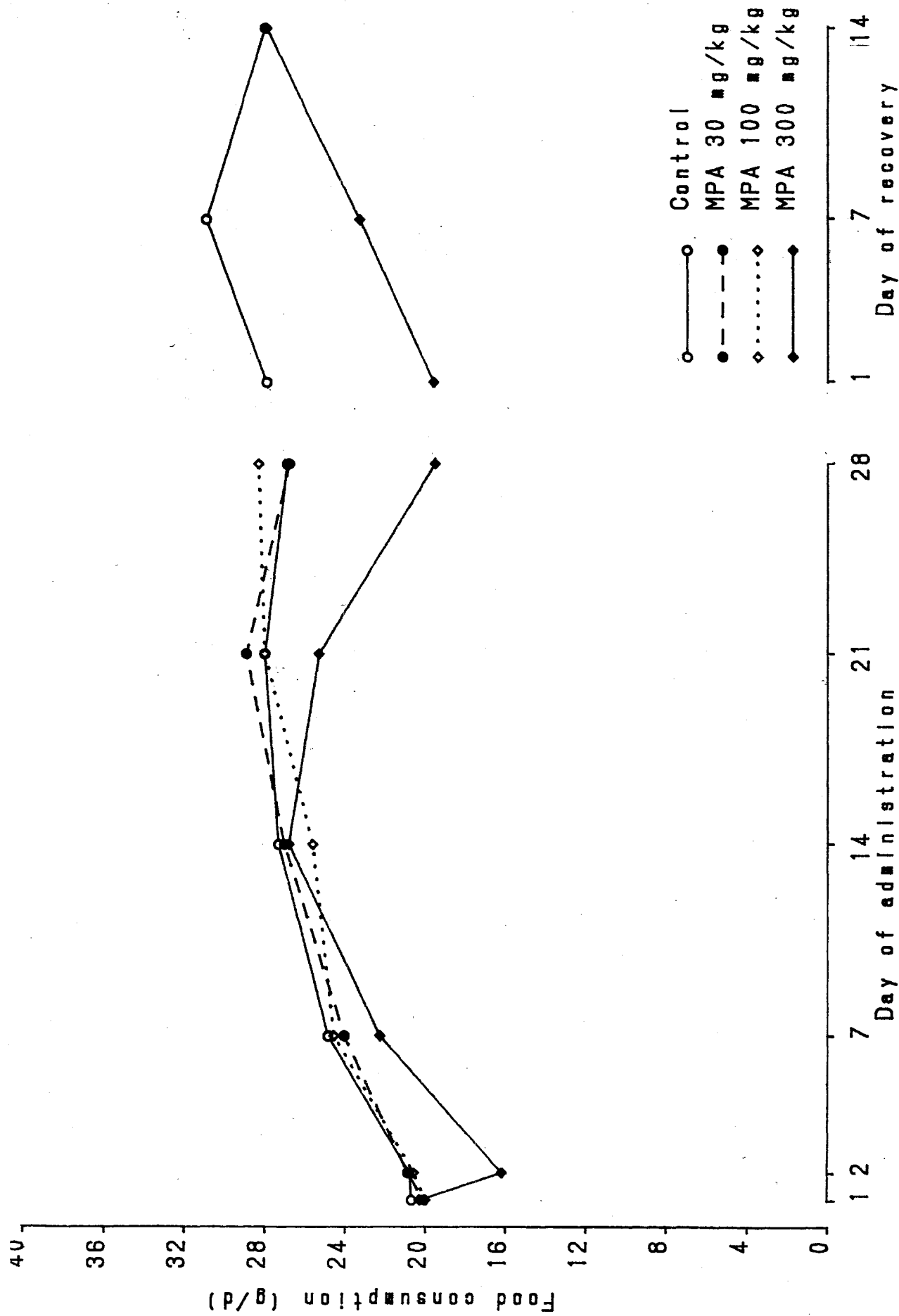


Figure 7. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA (SR-9778)

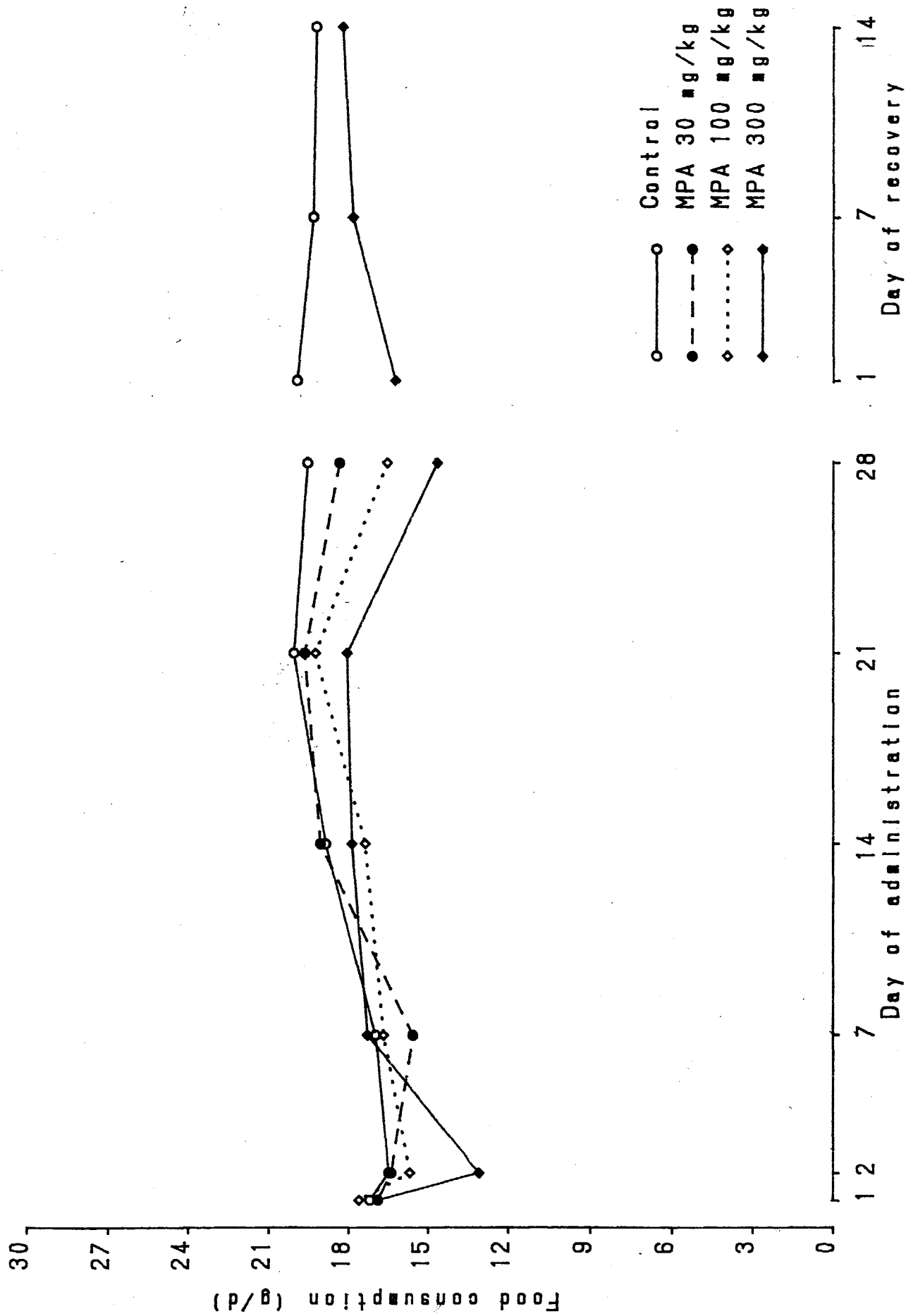


Figure 8. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA (SR-9778)

Tables

1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA in rats
2. General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
3. General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
- 4-1~4-3.

Results of functional observational battery of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
5-1~5-3.

Results of functional observational battery of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA

6. Results of functional observational battery of rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
7. Results of grip strength, splay, and locomotor activity counts of rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
8. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
9. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
10. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
11. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
12. Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA
13. Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA
14. Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA
15. Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA
16. Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA
17. Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA
18. Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA
19. Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA
20. Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA
21. Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA
22. Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA
23. Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA
24. Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
25. Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
26. Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA
27. Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA
28. Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA
29. Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA
30. Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA
31. Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA

Table 1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA in rats (SR-9778)

Group	Concentration of MPA mg/ml	Administration Volume ml/kg	No. of animals ^a					
			Total		Administration ^b		Recovery ^c	
			Male	Female	Male	Female	Male	Female
^d Control	0	5	14	14	7	7	7	7
^e MPA 30 mg/kg	6	5	7	7	7	7	0	0
MPA 100 mg/kg	20	5	7	7	7	7	0	0
MPA 300 mg/kg	60	5	14	14	7	7	7	7

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

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

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

d: Control rats were dosed with purified water.

e: MPA (2-Methyl-2-propenamide) was dissolved in purified water.

<Administration group>

<Recovery group>

[illegible]

Table 3. General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA (SR-9778)

<Administration group>

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Administration period											Autopsy day
		Day	1-19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Control	No. of animals		7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Normal		7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
MPA 30	No. of animals		7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Normal		7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
MPA 100	No. of animals		7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Normal		7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
MPA 300	No. of animals		7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Staggering gait		0	1	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Shuffling gait		0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2

<Recovery group>

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day	Administration period										Recovery period														Autopsy day
			1-19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Control	No. of animals		7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	
	Normal		7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	
MPA 300	No. of animals		7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	
	Staggering gait		0	0	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	
	Shuffling gait		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	3	3	3	5	5	5	5	5	5	4	4	4	2	2

Table 4-1. Results of functional observational battery of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA

		In the cage							
			Stereotype						
Group (mg/kg)		No. of animals	Posture 1 ^a 4	Ptosis 1	Respiratory pattern 1	Tremor/ Convulsion 1	Rolling 0	Circling 0	Selfmutilation 1
Control	Preadm.	8	8 ^b 0	8	8	8	8	8	8
	Adm. Day 7	4	4 0	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 14	4	4 0	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 21	4	4 0	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 28	4	4 0	4	4	4	4	4	4
MPA 30	Preadm.	4	4 0	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 7	4	4 0	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 14	4	4 0	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 21	4	4 0	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 28	4	4 0	4	4	4	4	4	4
MPA 100	Preadm.	4	4 0	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 7	4	4 0	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 14	4	4 0	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 21	4	4 0	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 28	4	4 0	4	4	4	4	4	4
MPA 300	Preadm.	8	8 0	8	8	8	8	8	8
	Adm. Day 7	4	4 0	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 14	4	4 0	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 21	4	4 0	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 28	4	3 1	4	4	4	4	4	4
Control	Rec. Day 7	4	4 0	4	4	4	4	4	4
	Rec. Day 14	4	4 0	4	4	4	4	4	4
MPA 300	Rec. Day 7	4	4 0	4	4	4	4	4	4
	Rec. Day 14	4	4 0	4	4	4	4	4	4

a: Values are no. of category.

b: Values are no. of animals.

Adm.: Administration.

Rec.: Recovery.

Table 4-2. Results of functional observational battery of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA

		On the hand																		
Group (mg/kg)		No. of animals	Handling			Treating			Muscle tone			Piloerection 1	Fur 1	Skin 1	Eyes 1	Pupil size 1	Mucous membranes 1	Lacrimation 1	Salivation 1	Body temperature 1
			1 ^a	2	3	1	2	3	1	2	3									
Control	Preadm.	8	7 ^b	1	0	8	0	0	0	8	0	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	Adm. Day 7	4	4	0	0	4	0	0	0	4	0	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Adm. Day 14	4	4	0	0	4	0	0	0	4	0	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Adm. Day 21	4	4	0	0	4	0	0	0	4	0	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Adm. Day 28	4	4	0	0	4	0	0	0	4	0	4	4	4	4	4	4	4	4	
MPA 30	Preadm.	4	2	1	1	4	0	0	0	4	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 7	4	4	0	0	4	0	0	0	4	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 14	4	4	0	0	3	0	1	0	4	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 21	4	4	0	0	4	0	0	0	4	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 28	4	4	0	0	4	0	0	0	4	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4
MPA 100	Preadm.	4	4	0	0	4	0	0	0	4	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 7	4	4	0	0	4	0	0	0	4	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 14	4	4	0	0	4	0	0	0	4	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 21	4	4	0	0	4	0	0	0	4	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 28	4	4	0	0	4	0	0	0	4	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4
MPA 300	Preadm.	8	7	0	1	8	0	0	0	8	0	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	Adm. Day 7	4	4	0	0	4	0	0	0	4	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 14	4	4	0	0	4	0	0	0	4	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 21	4	4	0	0	4	0	0	1	3	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 28	4	4	0	0	4	0	0	[4	0	0]*	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Control	Rec. Day 7	4	4	0	0	4	0	0	0	4	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Rec. Day 14	4	4	0	0	4	0	0	0	4	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4
MPA 300	Rec. Day 7	4	3	0	1	3	0	1	[4	0	0]*	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Rec. Day 14	4	4	0	0	3	1	0	[4	0	0]*	4	4	4	4	4	4	4	4	4

a: Values are no. of category.

b: Values are no. of animals.

Adm.: Administration.

Rec.: Recovery.

*: Differs from control, $p < 0.05$.

Table 4-3. Results of functional observational battery of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA

		In the open-field												
		No. of animals	Convulsion 1 ^a	Gait 1 2	Arousal 1	Urination 0 1	Defecation 0 1	Stereotype					Respiratory pattern 1	
								Grooming		Sniffing		Walking backwards		Vocalization
Group (mg/kg)								0 1	1 2	1	0 1	0 1		1
Control	Preadm.	8	8 ^b	8 0	8	8 0	6 2	6 2	3 5	8	8	8		
	Adm. Day 7	4	4	4 0	4	3 1	2 2	4 0	2 2	4	4	4		
	Adm. Day 14	4	4	4 0	4	3 1	3 1	3 1	4 0	4	4	4		
	Adm. Day 21	4	4	4 0	4	4 0	2 2	4 0	2 2	4	4	4		
	Adm. Day 28	4	4	4 0	4	4 0	2 2	3 1	4 0	4	4	4		
MPA 30	Preadm.	4	4	4 0	4	4 0	3 1	4 0	1 3	4	4	4		
	Adm. Day 7	4	4	4 0	4	4 0	3 1	3 1	2 2	4	4	4		
	Adm. Day 14	4	4	4 0	4	4 0	4 0	4 0	1 3	4	4	4		
	Adm. Day 21	4	4	4 0	4	4 0	3 1	4 0	3 1	4	4	4		
	Adm. Day 28	4	4	4 0	4	4 0	4 0	2 2	4 0	4	4	4		
MPA 100	Preadm.	4	4	4 0	4	4 0	4 0	2 2	4 0	4	4	4		
	Adm. Day 7	4	4	4 0	4	4 0	4 0	4 0	1 3	4	4	4		
	Adm. Day 14	4	4	4 0	4	4 0	4 0	3 1	1 3	4	4	4		
	Adm. Day 21	4	4	4 0	4	4 0	4 0	4 0	4 0	4	4	4		
	Adm. Day 28	4	4	4 0	4	3 1	4 0	3 1	4 0	4	4	4		
MPA 300	Preadm.	8	8	8 0	8	7 1	6 2	7 1	2 6	8	8	8		
	Adm. Day 7	4	4	4 0	4	4 0	3 1	4 0	2 2	4	4	4		
	Adm. Day 14	4	4	4 0	4	3 1	3 1	4 0	4 0	4	4	4		
	Adm. Day 21	4	4	3 1	4	3 1	3 1	4 0	4 0	4	4	4		
	Adm. Day 28	4	4	[0 4]*	4	4 0	3 1	4 0	4 0	4	4	4		
Control	Rec. Day 7	4	4	4 0	4	2 2	3 1	4 0	4 0	4	4	4		
	Rec. Day 14	4	4	4 0	4	2 2	3 1	3 1	2 2	4	4	4		
MPA 300	Rec. Day 7	4	4	[0 4]*	4	4 0	2 2	4 0	1 3	4	4	4		
	Rec. Day 14	4	4	[0 4]*	4	4 0	4 0	3 1	4 0	4	4	4		

a: Values are no. of category.

b: Values are no. of animals.

Adm.: Administration.

Rec.: Recovery.

*: Differs from control, $p < 0.05$.

Table 5-1. Results of functional observational battery of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA

		In the cage							
						Stereotype			
Group (mg/kg)		No. of animals	Posture 1 ^a	Ptosis 1	Respiratory pattern 1	Tremor/ Convulsion 1	Rolling 0	Circling 0	Selfmutilation 1
Control	Preadm.	8	8 ^b	8	8	8	8	8	8
	Adm. Day 7	4	4	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 14	4	4	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 21	4	4	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 28	4	4	4	4	4	4	4	4
MPA 30	Preadm.	4	4	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 7	4	4	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 14	4	4	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 21	4	4	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 28	4	4	4	4	4	4	4	4
MPA 100	Preadm.	4	4	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 7	4	4	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 14	4	4	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 21	4	4	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 28	4	4	4	4	4	4	4	4
MPA 300	Preadm.	8	8	8	8	8	8	8	8
	Adm. Day 7	4	4	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 14	4	4	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 21	4	4	4	4	4	4	4	4
	Adm. Day 28	4	4	4	4	4	4	4	4
Control	Rec. Day 7	4	4	4	4	4	4	4	4
	Rec. Day 14	4	4	4	4	4	4	4	4
MPA 300	Rec. Day 7	4	4	4	4	4	4	4	4
	Rec. Day 14	4	4	4	4	4	4	4	4

a: Values are no. of category.

b: Values are no. of animals.

Adm.: Administration.

Rec.: Recovery.

*: Differs from control, $p < 0.05$.

Table 5-2. Results of functional observational battery of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA

Group (mg/kg)		No. of animals	On the hand																
			Handling			Treating			Muscle tone		Piloerection 1	Fur 1	Skin 1	Eyes 1	Pupil size 1	Mucous membranes 1	Lacrimation 1	Salivation 1	Body temperature 1
			1 ^a	2	3	1	2	3	1	2									
Control	Preadm.	8	5 ^b	2	1	8	0	0	0	8	8	8	8	8	8	8	8	8	
	Adm. Day 7	4	2	2	0	4	0	0	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Adm. Day 14	4	4	0	0	4	0	0	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Adm. Day 21	4	4	0	0	4	0	0	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Adm. Day 28	4	4	0	0	4	0	0	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
MPA 30	Preadm.	4	4	0	0	4	0	0	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Adm. Day 7	4	4	0	0	4	0	0	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Adm. Day 14	4	4	0	0	4	0	0	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Adm. Day 21	4	4	0	0	4	0	0	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Adm. Day 28	4	4	0	0	4	0	0	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
MPA 100	Preadm.	4	4	0	0	4	0	0	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Adm. Day 7	4	4	0	0	4	0	0	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Adm. Day 14	4	4	0	0	4	0	0	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Adm. Day 21	4	4	0	0	4	0	0	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Adm. Day 28	4	4	0	0	4	0	0	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
MPA 300	Preadm.	8	7	1	0	8	0	0	0	8	8	8	8	8	8	8	8	8	
	Adm. Day 7	4	4	0	0	4	0	0	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Adm. Day 14	4	4	0	0	4	0	0	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Adm. Day 21	4	4	0	0	4	0	0	2	2	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Adm. Day 28	4	4	0	0	4	0	0	[4	0]*	4	4	4	4	4	4	4	4	
Control	Rec. Day 7	4	4	0	0	3	0	1	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Rec. Day 14	4	3	1	0	4	0	0	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
MPA 300	Rec. Day 7	4	2	2	0	0	1	3	[4	0]*	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Rec. Day 14	4	3	1	0	3	1	0	[4	0]*	4	4	4	4	4	4	4	4	

a: Values are no. of category.

b: Values are no. of animals.

Adm.: Administration.

Rec.: Recovery.

*: Differs from control, $p < 0.05$.

Table 5-3. Results of functional observational battery of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA

		In the open-field															
Group (mg/kg)		No. of animals	Convulsion 1 ^a	Gait		Arousal 1	Urination		Defecation		Stereotype			Respiratory pattern 1			
				1	2		0	1	0	1	Grooming 0 1	Sniffing 0 1 2	Walking backwards 1		Vocalization 1		
Control	Preadm.	8	8 ^b	8	0	8	8	0	7	1	8	0	0	2	6	8	8
	Adm. Day 7	4	4	4	0	4	4	0	4	0	4	0	0	3	1	4	4
	Adm. Day 14	4	4	4	0	4	4	0	4	0	2	2	0	3	1	4	4
	Adm. Day 21	4	4	4	0	4	4	0	4	0	4	0	0	1	3	4	4
	Adm. Day 28	4	4	4	0	4	4	0	4	0	4	0	0	3	1	4	4
MPA 30	Preadm.	4	4	4	0	4	4	0	2	2	4	0	0	4	0	4	4
	Adm. Day 7	4	4	4	0	4	4	0	4	0	3	1	0	2	2	4	4
	Adm. Day 14	4	4	4	0	4	4	0	4	0	4	0	0	2	2	4	4
	Adm. Day 21	4	4	4	0	4	4	0	4	0	2	2	0	1	3	4	4
	Adm. Day 28	4	4	4	0	4	4	0	4	0	3	1	0	1	3	4	4
MPA 100	Preadm.	4	4	4	0	4	3	1	4	0	3	1	0	1	3	4	4
	Adm. Day 7	4	4	4	0	4	4	0	4	0	3	1	0	4	0	4	4
	Adm. Day 14	4	4	4	0	4	4	0	4	0	4	0	0	4	0	4	4
	Adm. Day 21	4	4	4	0	4	4	0	4	0	3	1	0	1	3	4	4
	Adm. Day 28	4	4	4	0	4	4	0	4	0	3	1	0	2	2	4	4
MPA 300	Preadm.	8	8	8	0	8	4	0	8	0	7	1	0	0	8	8	8
	Adm. Day 7	4	4	4	0	4	4	0	4	0	3	1	0	2	2	4	4
	Adm. Day 14	4	4	4	0	4	4	0	4	0	3	1	0	4	0	4	4
	Adm. Day 21	4	4	[0 4]*		4	4	0	4	0	2	2	0	2	2	4	4
	Adm. Day 28	4	4	[0 4]*		4	4	0	4	0	4	0	0	2	2	4	4
Control	Rec. Day 7	4	4	4	0	4	4	0	4	0	4	0	0	0	4	4	4
	Rec. Day 14	4	4	4	0	4	4	0	4	0	3	1	1	1	2	4	4
MPA 300	Rec. Day 7	4	4	[0 4]*		4	4	0	4	0	4	0	0	0	4	4	4
	Rec. Day 14	4	4	[0 4]*		4	4	0	4	0	4	0	0	3	1	4	4

a: Values are no. of category.

b: Values are no. of animals.

Adm.: Administration.

Rec.: Recovery.

*: Differs from control, $p < 0.05$.

Table 6. Results of functional observational battery of rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA

Group (mg/kg)		No. of animals	On the desk								
			Reactivity						Righting reflex		
			Visual	Touch	Auditory	Pain					Proprioceptive
			4 ^a	3	1	0	1	2	1	1	2
<Male>											
Control	Adm. Week 4	4	4 ^b	4	4	0	0	4	4	4	0
MPA 30	Adm. Week 4	4	4	4	4	0	0	4	4	4	0
MPA 100	Adm. Week 4	4	4	4	4	0	0	4	4	4	0
MPA 300	Adm. Week 4	4	4	4	4	0	0	4	4	4	0
Control	Rec. Week 2	4	4	4	4	0	0	4	4	4	0
MPA 300	Rec. Week 2	4	4	4	4	1	1	2	4	3	1
<Female>											
Control	Adm. Week 4	4	4	4	4	0	0	4	4	4	0
MPA 30	Adm. Week 4	4	4	4	4	0	0	4	4	4	0
MPA 100	Adm. Week 4	4	4	4	4	0	0	4	4	4	0
MPA 300	Adm. Week 4	4	4	4	4	0	0	4	4	4	0
Control	Rec. Week 2	4	4	4	4	0	0	4	4	4	0
MPA 300	Rec. Week 2	4	4	4	4	0	1	3	4	4	0

a: Values are no. of category. b: Values are no. of animals.
 Adm.: Administration. Rec.: Recovery.

Table 7. Results of grip strength, splay, and locomotor activity counts of rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA

Group (mg/kg)		No. of animals	Grip strength (g)		Hindlimb Splay (cm)	Locomotor activity counts						Total
			Forelimb	Hindlimb		0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
<Male>												
Control	Adm. Week 4	4	867.5 ^a	369.5	8.48	743.5	519.8	407.0	249.3	254.0	224.0	2397.5
			129.4	85.9	1.33	143.9	95.0	74.1	43.3	110.9	99.3	92.1
MPA 30	Adm. Week 4	4	761.8	343.5	8.15	611.3	468.5	364.0	196.3	206.0	148.5	1994.5
			150.7	111.3	1.14	69.4	26.8	141.6	130.9	151.2	121.7	435.5
MPA 100	Adm. Week 4	4	912.5	394.3	9.58	612.0	345.3*	298.8	261.8	203.3	168.3	1889.3
			196.8	115.8	1.52	129.1	13.8	114.1	106.2	146.9	104.4	498.6
MPA 300	Adm. Week 4	4	359.0**	192.3	8.73	421.0	188.8*	123.0**	70.0	65.0	88.0	955.8**
			86.8	61.4	2.85	265.3	104.8	84.3	93.6	90.0	68.1	613.9
Control	Rec. Week 2	4	933.0	271.8	9.70	704.3	432.5	290.8	248.0	37.0	14.5	1727.0
			88.5	69.7	1.65	28.9	61.2	28.7	113.0	20.7	12.5	86.4
MPA 300	Rec. Week 2	4	777.5	83.3**	5.73*	240.3**	186.8**	141.5**	57.3*	55.8	52.8	734.3**
			198.2	54.8	2.54	114.2	66.5	27.1	57.4	54.7	45.2	220.6
<Female>												
Control	Adm. Week 4	4	725.8	316.3	7.03	646.0	442.5	354.0	228.8	103.5	163.5	1938.3
			152.3	105.8	2.52	39.6	78.8	144.6	173.1	116.1	215.8	569.7
MPA 30	Adm. Week 4	4	712.5	227.8	7.15	465.0*	297.5	203.3	230.3	217.8	170.0	1583.8
			152.2	52.5	1.74	87.7	153.2	139.6	162.6	170.6	128.7	792.3
MPA 100	Adm. Week 4	4	772.0	227.0	9.35	453.0*	269.0	179.3	138.0	79.3	71.5	1190.0
			281.3	65.7	1.29	118.8	112.6	151.6	126.0	88.5	83.1	638.2
MPA 300	Adm. Week 4	4	419.8	185.0	8.58	286.8**	154.0*	116.0	136.5	149.0	54.0	896.3
			207.1	63.9	2.57	76.2	105.6	95.5	128.9	126.8	49.2	514.3
Control	Rec. Week 2	4	670.8	130.5	6.08	573.3	325.0	195.8	198.0	61.5	152.3	1505.8
			68.7	27.5	2.35	99.4	61.7	76.9	45.7	36.5	77.5	290.3
MPA 300	Rec. Week 2	4	549.0	49.3**	6.83	322.8*	151.0	114.8	118.0	39.3	43.5*	789.3*
			142.9	22.0	1.80	119.6	131.7	141.5	90.4	28.2	24.7	489.8

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

Adm.: Administration.

Rec.: Recovery.

*: Differs from control, $p < 0.05$.**: Differs from control, $p < 0.01$.

Table 8. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA (SR-9778)

Group	No. of animals	Day of administration						Body weight gain	
		1	2	7	14	21	28	Day 1-28	% a
b									
Control	14	166.6	175.3	222.4	285.1	339.9	374.5	207.857	124.861
		8.2	8.3	12.2	16.0	22.0	28.4	25.474	15.436
MPA 30 mg/kg	7	166.1	176.9	223.0	283.7	338.0	371.7	205.571	123.611
		8.6	10.1	12.9	17.2	20.5	26.7	19.432	7.821
MPA 100 mg/kg	7	166.4	174.6	219.0	274.6	330.3	366.4	200.000	120.220
		10.0	10.0	13.9	20.4	23.5	23.7	15.652	6.927
MPA 300 mg/kg	14	167.3	168.6	201.2**	255.2**	288.2**	285.4**	118.071**	70.444**
		8.2	7.0	12.0	19.6	27.6	34.0	30.312	17.378

Group	No. of animals	Day of recovery			Body weight gain	
		1	7	14	Day 1-14	% a
Control	7	374.7	413.1	434.0	59.286	15.711
		36.7	44.8	46.9	10.750	1.649
MPA 300 mg/kg	7	290.6**	324.7**	355.9**	65.286	22.414**
		30.3	35.9	39.5	11.456	2.838

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

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

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

Table 9. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA (SR-9778)

Group	No. of animals	Day of administration						Body weight gain	
		1	2	7	14	21	28	Day 1-28	% a
Control	14	b							
		143.8	149.1	166.6	193.1	216.6	232.6	88.857	61.798
		7.4	6.7	10.8	11.6	14.7	18.0	14.098	9.088
MPA 30 mg/kg	7	144.1	149.9	161.7	189.7	209.1	221.4	77.286	53.644
		7.4	6.8	5.6	9.0	10.9	14.4	10.372	6.850
MPA 100 mg/kg	7	143.4	148.0	162.7	184.6	204.1	215.6*	72.143**	50.410**
		7.4	9.1	9.6	12.5	9.9	12.1	9.512	6.912
MPA 300 mg/kg	14	142.7	142.7	151.9**	172.3**	181.3**	181.5**	38.786**	27.367**
		6.0	6.0	7.2	8.7	9.0	8.1	9.728	7.513

Group	No. of animals	Day of recovery			Body weight gain	
		1	7	14	Day 1-14	% a
Control	7	238.1	253.6	261.1	23.000	9.594
		21.9	28.0	26.6	7.461	2.763
MPA 300 mg/kg	7	183.4**	204.6**	208.6**	25.143	13.741*
		6.2	9.6	6.1	4.018	2.395

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

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

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

Table 10. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA (SR-9778)

Group	No. of animals	Day of administration					
		1	2	7	14	21	28
Control	14	20.7 ^a	20.8	24.9	27.4	28.1	27.0
		1.7	1.6	2.3	2.8	3.1	2.9
MPA 30 mg/kg	7	20.1	20.9	24.1	27.1	29.0	26.9
		1.2	1.6	1.6	2.7	1.0	1.5
MPA 100 mg/kg	7	20.0	20.6	24.6	25.7	28.1	28.4
		2.8	1.8	2.5	3.5	2.2	2.4
MPA 300 mg/kg	14	20.3	16.2**	22.3*	26.9	25.4*	19.6**
		1.8	2.3	2.2	3.2	3.3	2.6

Group	No. of animals	Day of recovery		
		1	7	14
Control	7	28.0	31.0	28.1
		3.7	4.8	2.0
MPA 300 mg/kg	7	19.7**	23.4**	28.0
		4.2	3.3	2.4

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

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

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

Table 11. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA (SR-9778)

Group	No. of animals	Day of administration					
		1	2	7	14	21	28
Control	14	a					
		17.2	16.5	17.0	18.9	20.1	19.6
MPA 30 mg/kg	7	1.7	1.7	2.5	2.2	3.0	3.4
		16.9	16.4	15.6	19.1	19.7	18.4
MPA 100 mg/kg	7	2.1	1.4	1.7	1.9	2.3	3.2
		17.6	15.7	16.7	17.4	19.3	16.6
MPA 300 mg/kg	14	1.4	1.3	1.5	3.2	1.4	3.5
		16.9	13.1**	17.3	17.9	18.1	14.7**
		1.8	1.9	1.9	2.8	2.5	2.7

Group	No. of animals	Day of recovery		
		1	7	14
Control	7	20.0 2.9	19.4 3.9	19.3 2.4
MPA 300 mg/kg	7	16.3* 3.5	17.9 3.6	18.3 2.0

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

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

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

Table 12. Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA (SR-9778)

Group	No. of animals	pH		Pro		Glu	Ket			Uro	Bil	Occult blood			Color
		8.0	8.5	±	+	-	-	+	++	0.1 EU/dl	-	-	±	++	A
Control	14	^a		3	11	14	11	2	1	14	14	14	0	0	14
MPA 30 mg/kg	7	0	7	2	5	7	7	0	0	7	7	6	0	1	7
MPA 100 mg/kg	7	0	7	3	4	7	7	0	0	7	7	5	2	0	7
MPA 300 mg/kg	14	2	12	4	10	14	11	3	0	14	14	13	1	0	14

Urinary sediments

Group	No. of animals	Epithelial cell											U-Vol ml/21hr	Water consumption g
		RBC	WBC	-----					Specific gravity					
				Squamous	Round	Small round	Cast	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.050<			
												-		

Control	14	14	14	13	1	14	14	14	4	4	5	1	^b 14.46 3.62	26.2 7.1
MPA 30 mg/kg	7	7	7	6	1	7	7	7	1	4	1	1	16.79 3.41	30.0 8.2
MPA 100 mg/kg	7	7	7	7	0	7	7	7	2	2	3	0	18.43 8.28	30.1 13.3
MPA 300 mg/kg	14	14	14	13	1	14	14	14	1	8	5	0	14.46 3.31	18.1 7.9

a: Values are no. of animals with findings.

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

Table 13. Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA (SR-9778)

Group	No. of animals	pH					Pro		Glu	Ket	Uro	Bil	Occult blood			Color	
		6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	-	-	0.1 EU/dL	-	-	±	+	A	
Control	14	^a 1	0	0	7	6	10	4	14	14	14	14	13	0	1	14	
MPA 30 mg/kg	7	0	1	2	0	4	5	2	7	7	7	7	7	0	0	7	
MPA 100 mg/kg	7	1	0	2	3	1	7	0	7	7	7	7	7	0	0	7	
MPA 300 mg/kg	14	1	0	3	1	9	12	2	14	14	14	14	13	1	0	14	
Urinary sediments																	
Epithelial cell																	
Group	No. of animals	RBC	WBC		Squamous		Round		Small round	Cast	Specific gravity					U-Vol mL/21hr	Water consumption g
		-	-	±	-	±	-	±	-	-	1.011-1.020	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.050<		
Control	14	14	13	1	13	1	14	0	14	14	1	1	2	6	4	^b 8.86 3.03	19.0 5.8
MPA 30 mg/kg	7	7	6	1	6	1	6	1	7	7	1	0	2	3	1	10.21 4.29	19.0 4.9
MPA 100 mg/kg	7	7	7	0	7	0	7	0	7	7	1	1	3	2	0	16.50 9.52	27.4 17.2
MPA 300 mg/kg	14	14	14	0	13	1	14	0	14	14	1	3	5	3	2	10.79 4.34	13.9* 4.6

a: Values are no. of animals with findings.

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

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

Table 14. Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA (SR-9778)

Group	No. of animals	pH			Pro	Glu	Ket	Uro	Bil	Occult blood	Color
		7.5	8.0	8.5	±	-	-	0.1 EU/dl	-	-	A
Control	7	^a 1	1	5	7	7	7	7	7	7	7
MPA 300 mg/kg	7	0	2	5	7	7	7	7	7	7	7

Urinary sediments														
Group	No. of animals	Epithelial cell							Specific gravity				U-Vol ml/21hr	Water consumption g
		RBC	WBC	Squamous	Round	Small round	Cast							
		-	-	- ±	-	-	-	1.021- 1.030	1.031- 1.040	1.041- 1.050	1.050<			
Control	7	7	7	7 0	7	7	7	0	1	3	3	^b 13.36 4.10	20.6 4.8	
MPA 300 mg/kg	7	7	7	6 1	7	7	7	2	1	4	0	13.86 3.91	21.6 7.8	

a: Values are no. of animals with findings.

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

Table 15. Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA (SR-9778)

Group	No. of animals	pH						Pro	Glu	Ket	Uro	Bil	Occult blood	Color
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	±	-	-	0.1 EU/dl	-	-	A
Control	7	^a 1	0	1	2	1	2	7	7	7	7	7	7	7
MPA 300 mg/kg	7	0	1	2	1	3	0	7	7	7	7	7	7	7
Urinary sediments														
Group	No. of animals	Epithelial cell								Specific gravity			U-Vol mL/21hr	Water consumption g
		RBC	WBC		Squamous		Round	Small round	Cast	1.031- 1.040	1.041- 1.050	1.050<		
		-	-	±	-	±	-	-	-					
Control	7	7	6	1	5	2	7	7	7	0	1	6	^b 7.07 2.39	15.6 3.4
MPA 300 mg/kg	7	7	6	1	5	2	7	7	7	3	2	2.1*	5.86 2.79	8.0* 5.7

a: Values are no. of animals with findings.

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

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

Table 16. Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA (SR-9778)

Group	No. of animals	RBC 10 ⁶ /μl	Ht %	Hb g/dl	MCV fl	MCH pg	MCHC %	WBC 10 ³ /μl	Plat 10 ³ /μl
Control	7	8.061 ^a 0.433	51.10 1.59	16.44 0.59	63.43 1.75	20.41 0.64	32.19 0.55	13.59 3.22	1105.1 68.0
MPA 30 mg/kg	7	8.386 0.341	51.10 1.02	16.59 0.42	60.97* 2.13	19.77 0.63	32.47 0.34	15.27 3.76	1126.6 138.3
MPA 100 mg/kg	7	8.174 0.316	49.44 1.34	15.99 0.57	60.49* 1.46	19.56* 0.56	32.33 0.60	13.06 3.25	1100.0 115.3
MPA 300 mg/kg	7	8.293 0.355	49.10* 1.09	15.86 0.53	59.23** 1.53	19.16** 0.58	32.29 0.61	15.69 4.99	1162.0 107.4

Group	No. of animals	Ret. %	PT sec.	APTT sec.	Hemogram of WBC						
					Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %	Others %
					Stab. %	Seg. %					
Control	7	7.3 2.1	15.43 1.99	23.40 2.66	0.7 0.8	7.7 3.9	0.7 1.0	0.0 0.0	0.7 0.8	90.1 3.3	0.0 0.0
MPA 30 mg/kg	7	8.4 1.9	15.74 1.58	23.20 2.29	0.7 0.5	10.1 6.2	0.7 1.0	0.0 0.0	1.0 1.0	87.4 5.7	0.0 0.0
MPA 100 mg/kg	7	7.1 1.1	15.79 1.96	21.77 2.79	0.6 0.8	8.1 2.2	0.9 1.1	0.0 0.0	0.6 0.5	89.9 2.8	0.0 0.0
MPA 300 mg/kg	7	6.6 2.2	16.47 2.57	23.93 2.67	0.7 0.5	9.9 10.2	1.4 1.4	0.0 0.0	0.6 0.5	87.4 10.8	0.0 0.0

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

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

Table 17. Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA (SR-9778)

Group	No. of animals	RBC 10 ⁶ /μl	Ht %	Hb g/dl	MCV fl	MCH pg	MCHC %	WBC 10 ³ /μl	Plat 10 ³ /μl
a									
Control	7	8.010 0.457	48.53 2.94	16.10 0.93	60.59 2.00	20.11 0.70	33.19 0.64	8.16 1.27	1104.7 297.0
MPA 30 mg/kg	7	8.186 0.296	49.20 1.23	16.44 0.39	60.13 1.76	20.11 0.61	33.43 0.52	8.70 3.16	1124.9 112.0
MPA 100 mg/kg	7	7.927 0.292	47.93 2.09	16.03 0.67	60.44 0.97	20.21 0.41	33.44 0.52	10.36 2.47	1183.6 93.8
MPA 300 mg/kg	7	7.759 0.296	45.64* 2.01	15.29 0.69	58.80 1.18	19.70 0.51	33.51 0.58	9.56 3.20	1206.7 115.9

Hemogram of WBC											
Group	No. of animals	Ret. %	PT sec.	APTT sec.	Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymp. %	Others %
					Stab. %	Seg. %					
Control	7	7.6	13.41	20.30	0.9	8.1	0.7	0.0	0.6	89.7	0.0
		3.3	0.93	5.00	0.4	3.1	1.1	0.0	0.5	2.1	0.0
MPA 30 mg/kg	7	9.9	13.47	17.60	0.9	7.7	1.4	0.0	0.3	89.7	0.0
		3.8	0.79	1.21	0.7	3.6	0.5	0.0	0.5	4.2	0.0
MPA 100 mg/kg	7	8.7	13.13	17.57	1.0	9.4	1.4	0.0	0.6	87.6	0.0
		2.3	0.98	1.23	0.6	2.7	1.6	0.0	0.5	3.3	0.0
MPA 300 mg/kg	7	10.9	13.06	17.50	0.3	8.6	1.4	0.0	0.9	88.9	0.0
		4.0	1.16	1.02	0.5	2.8	1.1	0.0	0.4	3.3	0.0

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

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

Table 18. Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA (SR-9778)

Group	No. of animals	RBC 10 ⁶ /μl	Ht %	Hb g/dl	MCV fl	MCH pg	MCHC %	WBC 10 ³ /μl	Plat 10 ³ /μl		
a											
Control	7	8.491 0.400	50.74 2.71	16.61 0.90	59.76 1.72	19.56 0.51	32.74 0.22	14.81 2.16	954.0 147.1		
MPA 300 mg/kg	7	8.271 0.349	48.93 1.21	15.87 0.40	59.19 1.64	19.21 0.73	32.44 0.71	12.07 3.33	1183.0** 71.7		
Hemogram of WBC											
Group	No. of animals	Ret. %.	PT sec.	APTT sec.	Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %	Others %
					Stab. %	Seg. %					
Control	7	5.7 2.0	16.30 2.15	29.50 2.83	0.6 0.5	6.9 3.3	0.3 0.5	0.0 0.0	0.6 0.5	91.7 2.9	0.0 0.0
MPA 300 mg/kg	7	7.0 1.6	15.16 0.97	29.74 2.35	1.1 0.7	7.6 4.0	0.9 1.1	0.0 0.0	1.6** 0.5	88.9 4.1	0.0 0.0

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

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

Table 19. Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA (SR-9778)

Group	No. of animals	RBC 10 ⁶ /μl	Ht %	Hb g/dl	MCV fl	MCH pg	MCHC %	WBC 10 ³ /μl	Plat 10 ³ /μl		
Control	7	^a 8.141	48.19	15.83	59.20	19.46	32.84	10.41	1116.6		
		0.263	1.56	0.43	1.64	0.65	0.50	2.24	104.2		
MPA 300 mg/kg	7	8.007	47.97	15.74	59.91	19.64	32.81	8.81	1275.9*		
		0.230	2.25	0.76	1.59	0.65	0.85	3.00	99.2		
Hemogram of WBC											
Group	No. of animals	Ret. %	PT sec.	APTT sec.	Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %	Others %
					Stab. %	Seg. %					
Control	7	3.3	14.36	19.33	0.6	6.9	0.6	0.0	0.9	91.1	0.0
		1.8	0.37	1.51	0.8	3.7	0.8	0.0	0.7	4.9	0.0
MPA 300 mg/kg	7	5.7	14.87*	19.80	0.4	5.0	0.4	0.0	0.7	93.4	0.0
		2.8	0.35	2.02	0.5	2.4	0.5	0.0	0.8	2.2	0.0

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

*: Differs from control, p<0.05.

Table 20. Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA (SR-9778)

Group	No. of animals	TP g/dl	A/G	Protein fraction (%)					GOT IU/l	GPT IU/l	ALP IU/l	LDH IU/l	γ -GTP IU/l	T-Bil mg/dl	Glu mg/dl
				Alb	Globulin										
					α_1	α_2	β	γ							
Control	7	5.77 ^a	1.190	54.37	23.04	10.50	11.06	1.03	65.0	25.1	495.6	324.1	0.56	0.10	156.0
		0.21	0.090	1.76	1.83	0.81	0.65	0.46	9.6	2.3	97.4	86.5	0.28	0.00	17.9
MPA 30 mg/kg	7	5.80	1.219	55.00	22.60	10.10	11.47	0.83	65.7	27.0	482.4	304.6	0.51	0.10	155.0
		0.13	0.069	1.41	2.97	0.99	0.97	0.40	10.8	6.2	110.5	126.7	0.30	0.00	21.9
MPA 100 mg/kg	7	5.49*	1.273	56.04	21.47	10.21	11.54	0.73	60.3	25.1	447.1	267.3	0.61	0.10	148.7
		0.18	0.103	1.90	1.62	0.87	0.52	0.19	4.3	3.0	101.3	56.4	0.29	0.00	14.0
MPA 300 mg/kg	7	5.79	1.317	56.83*	20.94	9.17*	12.24	0.81	58.0	20.9	337.6*	295.6	0.66	0.10	160.0
		0.25	0.115	2.12	1.30	0.88	1.46	0.23	8.2	3.0	57.5	76.6	0.28	0.00	15.9

Group	No. of animals	T-Cho mg/dl	TG mg/dl	BUN mg/dl	Crea mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	IP mg/dl
Control	7	64.4	34.4	15.39	0.44	142.29	4.781	105.4	9.70	8.47
		10.1	12.1	1.58	0.05	0.95	0.220	1.9	0.22	0.33
MPA 30 mg/kg	7	57.6	44.1	15.90	0.44	142.86	4.383	105.6	9.63	8.64
		16.3	16.8	0.77	0.05	0.69	0.416	1.0	0.26	0.79
MPA 100 mg/kg	7	52.4	39.9	15.10	0.43	142.50	4.557	104.7	9.47	8.61
		11.2	18.3	1.50	0.05	1.50	0.280	0.8	0.20	0.76
MPA 300 mg/kg	7	58.6	32.3	15.74	0.41	141.29	4.777	106.6	9.47	7.83
		15.9	13.6	1.31	0.04	0.57	0.454	1.0	0.24	0.33

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

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

Table 21. Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA (SR-9778)

Group	No. of animals	TP g/dl	A/G	Protein fraction (%)					GOT IU/l	GPT IU/l	ALP IU/l	LDH IU/l	γ -GTP IU/l	T-Bil mg/dl	Glu mg/dl
				Alb	Globulin										
					α_1	α_2	β	γ							
Control	7	5.73 ^a	1.426	58.76	19.63	7.61	12.27	1.73	65.3	23.7	271.3	318.9	1.64	0.10	118.7
		0.26	0.105	1.75	1.50	1.01	0.95	0.70	9.1	5.2	62.1	90.9	2.10	0.00	17.2
MPA 30 mg/kg	7	5.83	1.423	58.69	19.99	7.64	12.10	1.59	62.1	24.3	282.0	277.0	1.01	0.10	120.1
		0.36	0.148	2.43	2.44	1.10	0.68	0.73	4.3	4.9	67.3	50.5	0.55	0.00	5.7
MPA 100 mg/kg	7	5.80	1.459	59.31	19.40	7.87	12.09	1.33	62.1	20.9	282.6	278.1	0.91	0.10	120.7
		0.18	0.162	2.55	2.13	0.99	0.77	0.23	8.9	5.6	79.2	88.6	0.44	0.00	7.4
MPA 300 mg/kg	7	5.61	1.576	61.24	17.63	7.43	12.39	1.31	64.7	18.4	225.6	328.4	0.90	0.10	131.1
		0.16	0.044	0.64	0.87	0.86	0.65	0.16	4.3	2.2	50.7	75.8	0.23	0.00	14.3

Group	No. of animals	T-Cho mg/dl	TG mg/dl	BUN mg/dl	Crea mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	IP mg/dl
Control	7	64.4	9.3	17.99	0.53	141.07	4.553	108.1	9.20	7.37
		13.9	3.1	1.53	0.08	1.72	0.151	2.1	0.14	0.85
MPA 30 mg/kg	7	67.0	10.9	19.04	0.50	139.93	4.484	107.4	9.09	7.14
		13.5	3.1	1.68	0.06	0.98	0.343	1.5	0.22	0.64
MPA 100 mg/kg	7	59.9	13.4	16.96	0.46	140.86	4.551	107.1	9.31	7.24
		12.0	6.3	1.81	0.05	1.28	0.350	1.7	0.23	0.91
MPA 300 mg/kg	7	60.1	17.1*	15.43*	0.43*	140.21	4.851	108.1	9.06	7.26
		10.0	6.4	1.37	0.05	1.44	0.422	0.9	0.19	0.59

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

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

Table 22. Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA (SR-9778)

Group	No. of animals	TP g/dl	A/G	Protein fraction (%)					GOT IU/l	GPT IU/l	ALP IU/l	LDH IU/l	γ -GTP IU/l	T-Bil mg/dl	Glu mg/dl
				Alb	Globulin										
					α_1	α_2	β	γ							
Control	7	5.77 ^a 0.15	1.109 0.108	52.59 2.37	23.79 2.32	8.61 0.23	13.63 0.71	1.39 0.35	68.7 10.3	33.0 8.7	355.4 123.6	227.4 39.2	0.54 0.21	0.10 0.00	171.3 12.1
MPA 300 mg/kg	7	5.49* 0.23	1.269* 0.105	55.93* 1.93	21.39 2.21	8.41 0.92	13.01 0.73	1.26 0.80	74.0 12.3	31.6 3.9	358.6 76.9	260.7 45.6	0.60 0.24	0.10 0.00	126.9** 18.8

Group	No. of animals	T-Cho mg/dl	TG mg/dl	BUN mg/dl	Crea mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	IP mg/dl
Control	7	65.3 9.8	53.4 25.0	17.23 1.64	0.49 0.04	143.43 1.10	4.436 0.356	105.7 1.6	9.40 0.12	7.26 0.51
MPA 300 mg/kg	7	67.9 9.1	30.0* 11.2	16.69 2.13	0.40** 0.00	143.21 1.04	4.887* 0.299	106.9 1.6	9.20 0.26	7.94* 0.65

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

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

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

Table 23. Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA (SR-9778)

Group	No. of animals	TP g/dl	A/G	Protein fraction (%)					GOT IU/l	GPT IU/l	ALP IU/l	LDH IU/l	γ -GTP IU/l	T-Bil mg/dl	Glu mg/dl
				Alb	Globulin										
					α_1	α_2	β	γ							
Control	7	6.20 ^a	1.486	59.77	18.94	6.60	12.71	1.97	61.9	22.0	182.1	261.1	1.40	0.10	150.4
		0.19	0.109	1.87	1.39	0.55	1.34	0.65	6.7	4.5	15.1	49.0	0.45	0.00	13.1
MPA 300 mg/kg	7	5.60**	1.560	60.94	17.94	6.60	12.33	2.19	68.0	25.7	244.4*	250.7	1.10	0.10	126.1**
		0.08	0.127	1.99	1.05	0.66	0.71	1.04	7.5	4.3	87.6	30.3	0.54	0.00	9.9

Group	No. of animals	T-Cho mg/dl	TG mg/dl	BUN mg/dl	Crea mg/dl	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dl	IP mg/dl
Control	7	71.1	14.0	18.10	0.54	142.79	4.090	107.1	9.27	5.60
		12.7	6.5	2.88	0.08	0.81	0.216	1.1	0.34	0.60
MPA 300 mg/kg	7	66.4	11.6	17.67	0.47	142.79	4.736**	108.6*	8.99	6.93**
		16.2	4.8	1.78	0.05	1.07	0.350	1.0	0.31	0.52

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

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

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

Table 24. Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA (SR-9778)

Item	End of administration				End of recovery	
	Control	MPA (mg/kg)			Control	MPA 300 mg/kg
		30	100	300		
No. of animals examined	7	7	7	7	7	7
Organ : Findings						
	a					
Lung : Dark red discoloration	0	0	0	1	0	0
Dark red patch	0	0	0	1	0	0
White patch	0	0	0	0	0	1
Urinary bladder : Dilated lumen	0	0	0	3	0	0

a: Values are no. of animals with findings.

Table 25. Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA (SR-9778)

Item	End of administration				End of recovery	
	Control	MPA (mg/kg)			Control	MPA 300 mg/kg
		30	100	300		
No. of animals examined	7	7	7	7	7	7
Organ : Findings						
	a					
Lung : Dark red patch	1	0	0	0	0	0
Kidney : Dilatation, renal pelvis	0	0	0	0	0	1
Urinary bladder : Dilated lumen	0	0	0	1	0	0
Uterus : Cyst	0	0	0	0	0	1

a: Values are no. of animals with findings.

Table 26. Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA (SR-9778)

Group	No. of animals	Body weight g	Brain		Lung		Heart		Liver		Right		Kidney		Total		Spleen	
			g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	7	347.7 ^a	2.050	0.591	1.314	0.379	1.186	0.341	10.257	2.946	1.260	0.363	1.233	0.356	2.493	0.717	0.647	0.187
		13.9	0.041	0.029	0.084	0.011	0.053	0.013	0.994	0.197	0.102	0.023	0.085	0.018	0.181	0.039	0.094	0.023
MPA 30 mg/kg	7	338.7	2.026	0.601	1.266	0.373	1.246	0.370	10.380	3.056	1.276	0.377	1.290	0.383**	2.566	0.757	0.651	0.193
		26.2	0.082	0.038	0.112	0.016	0.075	0.028	1.422	0.231	0.084	0.011	0.091	0.005	0.171	0.011	0.098	0.035
MPA 100 mg/kg	7	332.7	2.080	0.626	1.277	0.387	1.199	0.359	10.241	3.071	1.383	0.414**	1.363	0.409**	2.746	0.823**	0.660	0.196
		20.0	0.077	0.046	0.064	0.027	0.085	0.020	1.121	0.182	0.167	0.028	0.170	0.030	0.332	0.054	0.087	0.017
MPA 300 mg/kg	7	255.3**	1.916*	0.759**	1.160*	0.463**	1.059*	0.417**	8.519*	3.327**	1.226	0.481**	1.234	0.486**	2.460	0.966**	0.473**	0.187
		34.3	0.114	0.083	0.118	0.092	0.097	0.042	1.434	0.170	0.151	0.038	0.172	0.026	0.318	0.059	0.042	0.014

Group	No. of animals	Adrenal		Pituitary gland		Thymus		Thyroid	
		Right	Left	Total				Right	Left
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
Control	7	30.7	8.847	31.6	9.091	62.286	17.940	12.34	3.559
		3.5	1.065	2.7	0.834	6.157	1.872	1.03	0.365
MPA 30 mg/kg	7	31.1	9.183	31.0	9.139	62.143	18.323	11.54	3.414
		4.6	0.981	5.4	1.303	9.582	2.137	1.30	0.380
MPA 100 mg/kg	7	31.6	9.474	31.0	9.299	62.571	18.774	12.44	3.736
		4.8	1.172	4.9	1.200	9.572	2.314	1.71	0.388
MPA 300 mg/kg	7	25.4	10.026	25.1*	9.864	50.571*	19.887	9.61**	3.781
		3.8	1.258	4.2	1.007	7.850	2.162	1.31	0.364

(continued)

Table 26. (continued)

Group	No. of animals	Testis						Epididymis					
		Right		Left		Total		Right		Left		Total	
		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	7	1.504	0.431	1.501	0.431	3.006	0.863	0.381	0.110	0.374	0.109	0.756	0.219
		0.133	0.026	0.146	0.029	0.278	0.052	0.031	0.008	0.032	0.009	0.062	0.013
MPA 30 mg/kg	7	1.513	0.447	1.531	0.453	3.044	0.900	0.389	0.116	0.373	0.111	0.761	0.226
		0.251	0.057	0.266	0.063	0.517	0.122	0.033	0.013	0.037	0.009	0.069	0.020
MPA 100 mg/kg	7	1.559	0.470	1.576	0.476	3.134	0.944	0.393	0.120	0.377	0.113	0.770	0.230
		0.123	0.048	0.120	0.042	0.241	0.087	0.028	0.006	0.023	0.005	0.050	0.012
MPA 300 mg/kg	7	1.463	0.576**	1.450	0.574**	2.913	1.151**	0.349	0.139**	0.340	0.136**	0.689	0.271**
		0.153	0.061	0.114	0.065	0.265	0.125	0.036	0.016	0.028	0.016	0.061	0.035

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

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

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

Table 27. Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of MPA (SR-9778)

Group	No. of animals	Body weight g	Brain		Lung		Heart		Liver		Right		Kidney		Total		Spleen	
			g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	7	214.7 ^a	1.977	0.924	0.986	0.459	0.791	0.369	6.044	2.810	0.860	0.401	0.836	0.389	1.696	0.790	0.467	0.217
		15.1	0.096	0.083	0.069	0.009	0.080	0.025	0.679	0.185	0.101	0.037	0.078	0.023	0.176	0.059	0.048	0.018
MPA 30 mg/kg	7	206.3	1.980	0.963	1.003	0.487	0.809	0.391	6.137	2.971	0.883	0.429	0.860	0.417*	1.743	0.846	0.430	0.207
		12.3	0.076	0.060	0.045	0.029	0.091	0.034	0.498	0.116	0.075	0.032	0.073	0.029	0.145	0.056	0.067	0.034
MPA 100 mg/kg	7	199.3	1.909	0.961	0.957	0.481	0.770	0.387	5.936	2.979	0.837	0.420	0.813	0.409	1.650	0.829	0.439	0.223
		12.4	0.050	0.071	0.064	0.022	0.033	0.024	0.482	0.138	0.051	0.017	0.042	0.009	0.089	0.023	0.042	0.030
MPA 300 mg/kg	7	163.6**	1.803**	1.106**	0.859**	0.526**	0.691*	0.424**	5.121**	3.136**	0.794	0.486**	0.810	0.496**	1.604	0.979**	0.369**	0.227
		8.7	0.048	0.072	0.052	0.026	0.037	0.024	0.380	0.236	0.041	0.022	0.045	0.015	0.082	0.032	0.027	0.024

Group	No. of animals	Adrenal		Pituitary gland		Thymus		Thyroid		Total	
		Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
Control	7	32.4	15.019	34.1	15.809	66.571	30.830	14.56	6.790	526.9	244.801
		7.6	2.748	9.5	3.603	17.008	6.257	1.46	0.675	117.8	49.342
MPA 30 mg/kg	7	33.4	16.214	34.9	16.893	68.286	33.103	14.41	7.011	493.7	239.991
		4.2	1.850	5.1	2.199	9.050	3.935	0.85	0.627	68.5	35.204
MPA 100 mg/kg	7	33.6	16.849	36.0	18.070	69.571	34.921	12.71	6.401	472.1	236.181
		3.6	1.641	4.4	2.044	7.743	3.557	1.33	0.770	67.3	23.055
MPA 300 mg/kg	7	27.7	16.954	29.0	17.761	56.714	34.716	10.83**	6.604	371.0**	228.024
		3.3	1.896	4.1	2.620	6.824	4.207	2.15	1.150	54.0	40.930

(continued)

Table 27. (continued)

Group	No. of animals	Ovary					
		Right		Left		Total	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
Control	7	44.6	20.603	41.0	19.089	85.571	39.687
		9.1	2.865	4.4	1.404	12.985	3.517
MPA 30 mg/kg	7	45.9	22.164	45.9	22.109	91.714	44.269
		6.7	2.259	13.2	5.726	19.559	7.908
MPA 100 mg/kg	7	41.7	21.033	46.6	23.421**	88.286	44.456
		6.2	3.641	6.3	3.319	10.889	6.264
MPA 300 mg/kg	7	34.1*	20.919	35.6	21.733*	69.714	42.651
		4.5	2.897	4.2	2.139	8.077	4.748

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

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

Table 28. Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA (SR-9778)

Group	No. of animals	Body weight g	Brain		Lung		Heart		Liver		Right		Kidney		Total		Spleen	
			g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	7	402.3 ^a	2.156	0.539	1.350	0.339	1.371	0.341	11.811	2.924	1.443	0.359	1.424	0.354	2.867	0.713	0.721	0.179
		47.9	0.165	0.045	0.163	0.027	0.147	0.020	1.929	0.190	0.231	0.038	0.206	0.024	0.434	0.059	0.103	0.016
MPA 300 mg/kg	7	318.9**	2.030	0.641**	1.306	0.413**	1.160*	0.361	9.384*	2.946	1.316	0.413**	1.330	0.417**	2.646	0.830**	0.667	0.209*
		36.2	0.051	0.062	0.096	0.050	0.147	0.017	1.192	0.198	0.154	0.017	0.136	0.022	0.288	0.039	0.095	0.029

Group	No. of animals	Right		Adrenal		Total		Pituitary gland		Thymus		Right		Thyroid		Total	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
Control	7	26.6	6.623	29.0	7.220	55.571	13.841	12.31	3.076	547.0	134.384	12.11	3.016	10.27	2.600	22.386	5.617
		3.9	0.707	4.5	0.774	8.264	1.443	1.44	0.310	135.7	21.873	3.49	0.804	2.28	0.796	5.167	1.438
MPA 300 mg/kg	7	25.7	8.174*	26.6	8.421*	52.286	16.594*	10.84	3.436	534.4	166.871	10.07	3.164	10.24	3.174	20.314	6.337
		1.9	1.296	1.7	1.110	3.302	2.375	0.49	0.392	171.4	43.446	1.54	0.380	2.96	0.627	4.321	0.862

Group	No. of animals	Right		Testis		Total		Right		Epididymis		Total	
		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	7	1.596	0.401	1.597	0.400	3.193	0.801	0.530	0.133	0.501	0.126	1.031	0.259
		0.095	0.039	0.088	0.038	0.181	0.076	0.029	0.017	0.025	0.016	0.053	0.033
MPA 300 mg/kg	7	1.730*	0.547**	1.741*	0.550**	3.471*	1.097**	0.487**	0.151	0.489	0.154**	0.976*	0.310*
		0.127	0.053	0.117	0.054	0.240	0.103	0.014	0.016	0.019	0.017	0.028	0.033

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

Table 29. Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of MPA (SR-9778)

Group	No. of animals	Body weight g	Brain		Lung		Heart		Liver		Kidney						Spleen	
			g	%	g	%	g	%	g	%	Right		Left		Total		g	%
											g	%	g	%	g	%		
a																		
Control	7	244.7	2.023	0.834	1.013	0.416	0.830	0.339	6.644	2.717	0.870	0.357	0.874	0.360	1.744	0.713	0.481	0.197
		25.7	0.089	0.086	0.080	0.022	0.093	0.018	0.769	0.173	0.088	0.013	0.086	0.015	0.169	0.021	0.068	0.024
MPA 300 mg/kg	7	192.1**	1.890**	0.984**	0.947	0.494**	0.743	0.386**	5.344**	2.781	0.826	0.429**	0.799	0.417**	1.624	0.847**	0.461	0.240**
		6.6	0.043	0.029	0.024	0.015	0.062	0.032	0.236	0.102	0.052	0.029	0.038	0.024	0.079	0.041	0.056	0.024

Group	No. of animals	Adrenal						Pituitary gland		Thymus		Thyroid					
		Right		Left		Total		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	Right		Left		Total	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %					mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
Control	7	31.0	12.747	32.4	13.334	63.429	26.080	15.69	6.481	400.3	164.626	8.27	3.364	7.46	3.041	15.729	6.406
		2.6	1.301	3.2	1.629	5.682	2.875	1.70	1.113	64.6	29.299	2.23	0.719	1.39	0.392	3.461	1.035
MPA 300 mg/kg	7	30.1	15.687**	31.4	16.353**	61.571	32.037**	12.47**	6.500	392.1	203.676*	7.11	3.701	6.47	3.367	13.586	7.069
		2.9	1.374	3.2	1.442	5.912	2.730	0.70	0.500	56.6	24.812	1.08	0.542	0.89	0.450	1.504	0.718

Group	No. of animals	Ovary					
		Right mg	10 ⁻³ %	Left mg	10 ⁻³ %	Total mg	10 ⁻³ %
Control	7	43.4	17.940	51.1	20.859	94.571	38.801
		3.2	2.597	7.6	1.539	9.144	3.181
MPA 300 mg/kg	7	38.0*	19.830	39.3**	20.487	77.286**	40.317
		5.3	3.079	3.6	2.254	7.931	4.887

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

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

Table 30. Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA (SR-9778)

Item		End of administration				End of recovery	
		Control	MPA (mg/kg)			Control	MPA 300 mg/kg
			30	100	300		
No. of animals examined		7	7	7	7	7	7
	^a						
Organ : Findings	^b Grade						
Lung : Cellular infiltration, neutrophil	++	0	-	-	2	0	0
Granuloma	Total	0	-	-	1	0	2
	+	0	-	-	0	0	1
	++	0	-	-	1	0	1
Accumulation, foam cell	+	0	-	-	0	2	2
Trachea : Cellular infiltration, neutrophil, lamina propria	+	0	-	-	1	0	0
Liver : Granuloma	+	1	-	-	0	0	0
Kidney : Cellular infiltration, lymphocyte	+	0	-	-	0	1	0
Cast, hyaline	+	0	-	-	0	1	1
Cyst	<+>	0	-	-	0	0	1
Hyperplasia, tubular epithelium	+	0	-	-	0	1	1
Testis : Retention, step 19 spermatid, stage IX, X	+	0	-	-	0	0	1
Prostate : Cellular infiltration, lymphocyte, interstitium	+	1	-	-	2	1	1
Cerebellum : Swelling, axonal, cerebellar peduncle	+	0	0	0	1	0	3
Sciatic nerve : Degeneration, nerve fiber	Total	0	0	0	7	0	7
	+	0	0	0	7	0	4
	++	0	0	0	0	0	3
Pituitary gland : Hyperplasia, tubular, pars nervosa	+	0	-	-	1	0	0

a: There were no abnormal findings in the bronchus, larynx, tongue, submandibular gland, sublingual gland, parotid gland, esophagus, forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, pancreas, heart, aorta, urinary bladder, epididymis, seminal vesicle, optic chiasm, cerebrum, midbrain, pons, medulla oblongata, spinal cord, spleen, thymus, bone marrow, submandibular lymph node, mesenteric lymph node, thyroid, parathyroid, adrenal, eyeball, Harderian gland, gastrocnemius muscle, femur, sternum, skin or mammary gland.

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

c: Values are no. of animals with findings.

d: - = blank value.

Table 31. Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of MPA (SR-9778)

Item		End of administration				End of recovery	
		Control	MPA (mg/kg)			Control	MPA 300 mg/kg
			30	100	300		
No. of animals examined		7	7	7	7	7	7
	^a						
Organ : Findings	^b Grade						
	^c		^d				
Lung : Cellular infiltration, neutrophil	+	1	-	-	0	0	0
Granuloma	+	1	-	-	0	0	0
Accumulation, foam cell	+	0	-	-	0	1	1
Esophagus : Granulation, muscular layer	+	0	-	-	1	0	0
Kidney : Cellular infiltration, lymphocyte	+	2	-	-	1	0	0
Dilatation, renal pelvis	+	0	-	-	0	0	1
Uterus : Cyst	<+>	0	-	-	0	0	1
Cerebellum : Swelling, axonal, cerebellar peduncle	+	0	0	0	2	0	5
Sciatic nerve : Degeneration, nerve fiber	Total	0	0	0	7	0	7
	+	0	0	0	7	0	5
	++	0	0	0	0	0	2
Pituitary gland : Cyst	<+>	1	-	-	0	0	1
Hyperplasia, tubular, pars nervosa	+	1	-	-	0	0	0

a: There were no abnormal findings in the bronchus, trachea, larynx, tongue, submandibular gland, sublingual gland, parotid gland, forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, pancreas, liver, heart, aorta, urinary bladder, ovary, vagina, optic chiasm, cerebrum, midbrain, pons, medulla oblongata, spinal cord, spleen, thymus, bone marrow, submandibular lymph node, mesenteric lymph node, thyroid, parathyroid, adrenal, eyeball, Harderian gland, gastrocnemius muscle, femur, sternum, skin or mammary gland.

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

c: Values are no. of animals with findings.

d: - = blank value.