

7-ヒドロキシ-1,3-ナフタレンジスルホン酸カリウムのラットにおける
28日間反復投与経口毒性試験
最終報告書

目 次

	頁
表題・試験番号	
要 約	5
緒 言	6
材料および方法	6
成 績	14
考 察	19
参 考 文 献	20
Figures	添付
1. Body weight changes in male rats dosed orally with PHN for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9643)	
2. Body weight changes in female rats dosed orally with PHN for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9643)	
3. Food consumption in male rats dosed orally with PHN for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9643)	
4. Food consumption in female rats dosed orally with PHN for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9643)	
Tables	添付
1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN and 14-day recovery test in rats (SR-9643)	
2. General appearance in rats of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)	
3. General appearance in rats of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)	
4. Body weight changes in male rats dosed orally with PHN for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9643)	
5. Body weight changes in female rats dosed orally with PHN for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9643)	
6. Food consumption in male rats dosed orally with PHN for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9643)	
7. Food consumption in female rats dosed orally with PHN for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9643)	

8. Urinary findings in male rats in the final week of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)
9. Urinary findings in female rats in the final week of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)
10. Urinary findings in male rats in the final week of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)
11. Urinary findings in female rats in the final week of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)
12. Hematological findings in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)
13. Hematological findings in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)
14. Hematological findings in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)
15. Hematological findings in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)
16. Biochemical findings in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)
17. Biochemical findings in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)
18. Biochemical findings in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)
19. Biochemical findings in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)
20. Absolute and relative organ weights in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)
21. Absolute and relative organ weights in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)
22. Absolute and relative organ weights in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)
23. Absolute and relative organ weights in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)
24. Gross findings in rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)
25. Gross findings in rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)
26. Histopathological findings in rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)

27. Histopathological findings in rats at the end of 14-day recovery test
after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)

表 題 7-ヒドロキシ-1,3-ナフタレンジスルホン酸カリウムのラットにおける
28日間反復投与経口毒性試験

試 験 番 号 SR-9643

要 約

7-ヒドロキシ-1,3-ナフタレンジスルホン酸カリウム (CAS No.842-18-2) の 100、300および 1000 mg/kg/day をCrj:CD(SD)系雌雄ラットに 28日間経口反復投与し、その毒性および投与終了後 14日間の回復性について検討し、以下の知見が得られた。

1. 血液学的検査では、投与期間終了時にヘマトクリット値、血色素量および赤血球数の高値あるいは高値傾向ならびに網赤血球率の低値が雌の 1000 mg/kg群で認められた。これらの変化は回復期間終了時には認められなかった。
2. 血液化学的検査では、投与期間終了時に総コレステロールの低値が雌の 300および 1000 mg/kg群で認められた。この変化は回復期間終了時には認められなかった。
3. 器官重量では、投与期間終了時および回復期間終了時に脾臓の重量および体重重量比の低値が雄の 1000 mg/kg群で認められた。
4. 一般状態、体重、摂餌量、尿検査、剖検および病理組織学的検査では、被験物質投与と関連した変化は認められなかった。

以上より、雄の 1000 mg/kg 群で脾臓の重量および体重重量比の低値、雌の 300 mg/kg 以上の群で総コレステロールの低値が認められたことから、本試験における7-ヒドロキシ-1,3-ナフタレンジスルホン酸カリウムの無影響量 (NOEL) は雄で 300 mg/kg/day、雌で 100 mg/kg/dayであると考えられた。

緒 言

今回、日本における既存化学物質の安全性の点検事業の一環として、7-ヒドロキシ-1,3-ナフタレンジスルホン酸カリウム (CAS No.842-18-2) をラットに 28日間経口反復投与し、その毒性および投与終了後14日間の回復性について検討したので報告する。

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

材料および方法

1. 被験物質

被験物質は、より提供された7-ヒドロキシ-1,3-ナフタレンジスルホン酸カリウム (Potassium 7-hydroxy-1,3-naphthalenedisulfonate, CAS No.842-18-2, Lot番号: 純度: 89.2wt%、以下 PHNと略す。) で、水に可溶な灰色がかった白色固体である。PHNは密閉容器に入れ、冷暗所として冷蔵庫内 (2~8℃) で保存した (Appendix 1、2)。なお、投与終了後の PHNの純度を製造業者が分析し、PHNは投与期間中安定であったことが確認された (Appendix 3)。

2. 投与量の設定

投与量は、用量設定試験（SR-9642）の成績を参考に設定した。すなわち、各5例の雌雄ラットに1%カルメロースナトリウム水溶液を溶媒として100、300および1000 mg/kg/dayを14日間反復投与した結果、雄の1000 mg/kg群で体重の高値傾向、摂餌量の高値傾向および腎臓重量の増加傾向、雌の300および1000 mg/kg群でアルカリフォスファターゼ活性の増加傾向がみられた。したがって、最高用量は動物に対して毒性は発現するが致死量とは考えられない量として、予備試験と同じ1000 mg/kg/dayとし、以下、同じく公比約3で、300および100 mg/kg/dayを設定した。さらに媒体である1%カルメロースナトリウム水溶液を投与する対照群を設けて、計4群とした（Table 1）。

動物数は、対照群で雌雄各14匹、100および300 mg/kg群で雌雄各7匹、1000 mg/kg群で雌雄各14匹とし、そのうち対照群および1000 mg/kg群の雌雄各7匹を回復性試験に用いた。

3. PHN調製液の調製方法

PHN調製液は以下の方法で用時調製した。PHNを精秤し、20、60および200 mg/mlの濃度となるように1%カルメロースナトリウム水溶液（カルメロースナトリウム：日本薬局方、Lot No.5516、丸石製薬株式会社、精製水：日本薬局方、Lot No.63C、5YM、ヤクハン製薬株式会社）に懸濁した。なお、調製に際してPHNの純度による換算は行わなかった。投与開始前に各濃度のPHN調製液は規定の濃度であることを試験施設が確認した（Appendix 4）。

4. 試験動物

生後4週齢のCrj:CD (SD) 系のSPFラット（雄：48匹、体重範囲75～86 g、雌：48匹、体重範囲69～82 g）を日本チャールス・リバー株式会社から受け入れ、7日間の馴化飼育を行った。検疫並びに馴化期間中、一般状態観察を1日1回、体重測定を2回（馴化1および7日）、眼底検査を1回実施し、異常がなく、順調な発育を示した動物を試験に用いた。

5. 飼育環境条件

動物は、温度範囲 22~24℃、湿度 RH 41~56%、換気回数 10~15回/時間および照明時間 12時間（午前8時から午後8時まで点灯）のバリアシステムの飼育室（303号室）において、ブラケット式金属製金網床ケージ（260W×380D×180H, mm）を用いて飼育した。ケージ当たりの収容匹数は、群分け前は5匹以内、群分け後は1匹とした。ケージの交換は群分け時に1回、その後は2週に1回の頻度で行った。

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

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

飼料の分析および検査は財団法人日本食品分析センター（Appendix 5、6）およびオリエンタル酵母工業株式会社（Appendix 7、8）で実施し、各混入物質について試験施設 SOPの許容範囲内であることを確認した。飲料水の水質検査は日本衛生株式会社（Appendix 9、10）で実施し、試験施設 SOPの水質基準の範囲内であることを確認した。

6. 群分けおよび個体識別

群分けは馴化7日に当日の体重をもとに各群の体重が均一になるように体重別層化無作為抽出法を用いて行った。

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

7. 投与方法

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

投与時刻は、午前9時から午後1時の間とした。

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

投与は5週齢から開始し、投与開始時の平均体重（体重範囲）は雄で157.8 g（149～168 g）、雌で 138.0 g（126～149 g）であった。

8. 観察、測定および検査項目

(1)一般状態観察

投与期間中および回復期間中、全例について1日1回以上の頻度で、視診および触診により行動、外観などを観察した。発現した症状についてはその種類を記録した。

(2)体重測定

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

(3)摂餌量測定

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

(4)尿検査

投与期間の最終週（投与25～26日）および回復期間の最終週（回復11～12日）に全例について、ラット用代謝ケージ（KN-646 B-1型、夏目製作所）に収容して非絶食下で採尿を行った。約3時間の蓄尿の一部を用いて①～⑨の項目を検査し、21時間蓄尿を用いて⑩～⑯の項目の検査を行った。また、採尿中の飲水量の測定を実施した。

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

(5)血液学的検査

投与期間および回復期間終了の翌日に、生存例全例について約16時間絶食した後、エーテル麻酔下で大腿静脈より採血し、EDTA・2K で処理した血液を用いて、①～⑧、⑫および⑬の項目について検査を行った。さらに、⑨の項目は無処理血液を用いて、⑩および⑪の項目については腹部大動脈より採取した血液をクエン酸ナトリウムで処理した後、3000 rpmで10分間遠心分離して得られた血漿を用いて検査を行った。なお、回復13日に衰弱のため屠殺した対照群の雄1例 (No.108) については屠殺時に採血を行った。

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

⑫白血球数(WBC)

電気抵抗法 (コールター原理)

(コールターカウンター T660型)

⑬白血球型別百分率(Hemogram of WBC) メイ・ギムザ染色標本鏡検

(6)血液化学的検査

投与期間および回復期間終了の翌日に生存例全例について、血液学的検査のための採血後、腹部大動脈より採取した血液を3000 rpm で 10 分間遠心分離し、得られた血清を用いて以下の検査を行った。なお、回復13日に衰弱のため屠殺した対照群の雄1例 (No.108) については屠殺時に採血を行った。

①GOT

IFCC法 (日立 7150形自動分析装置)

②GPT

IFCC法 (日立 7150形自動分析装置)

③アルカリフォスファターゼ(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血糖(Glu)

ヘキソキナーゼ法

(日立 7150形自動分析装置)

⑦総コレステロール(T-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)

炎光法 (コーニング 480型炎光光度計)

⑬カリウム(K)

炎光法 (コーニング 480型炎光光度計)

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

(7)剖検および器官重量測定

投与期間および回復期間終了の翌日に生存例全例について、また、対照群の雄1例の衰弱屠殺例 (No.108) については屠殺時に、体外表を観察し、エーテル麻酔下で採血後、放血致死させ、全身の器官および組織を肉眼的に観察した。その後、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳 (大脳・小脳)、下垂体、副腎、甲状腺、上皮小体、胸腺、腸間膜リンパ節、膵臓、舌、下顎リンパ節、顎下腺、舌下腺、耳下腺、乳腺、皮膚、胸骨および大腿骨 (骨髄を含む)、脊髄 (頸部)、骨格筋 (外側広筋)、胸部大動脈、喉頭、気管、気管支、食道、胃 (前胃・腺胃)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、精囊 (凝固腺を含む)、前立腺、卵巣、子宮、陰および坐骨神経を10%中性緩衝ホルマリン液で固定・保存した。また、精巣および精巣上体をブアン液で固定後、10%中性緩衝ホルマリン液に保存し、眼球およびハーダー腺をデビッドソン液で固定・保存した。

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

(8)病理組織学的検査

全例の摘出器官・組織についてパラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本作製し、病理組織学的検査を行った。

9. 統計処理

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

なお、対照群との検定については、危険率5%以下を統計学的に有意とした。

成 績

1. 一般状態

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

(1)投与期間

雌雄いずれの群にも異常は認められなかった。

(2)回復期間

雄では、1000 mg/kg群の 1 例 (No.414) で回復11日に外尿道口に赤色液付着が認められ、尿定性試験紙の潜血反応が陽性であった。対照群の 1 例 (No.108) で回復11日より鼻部の腫脹および口腔内からの出血、回復13日に上切歯裏側より骨状物の突出がみられ、衰弱もみられたため、屠殺し、剖検を行ったところ、鼻部に骨折が認められた。

雌ではいずれの例にも異常は認められなかった。

2. 体重推移

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

(1)投与期間

雌雄のいずれのPHN投与群にも対照群と比較して有意差は認められなかった。

(2)回復期間

雌雄の 1000 mg/kg群に対照群と比較して有意差は認められなかった。

3. 摂餌量

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

(1)投与期間

雄ではいずれのPHN投与群にも対照群と比較して有意差は認められなかった。

雌では、1000 mg/kg群で投与 2 日に摂餌量の高値が認められた。

(2)回復期間

雌雄の 1000 mg/kg群に対照群と比較して有意差は認められなかった。

4. 尿検査

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

(1)投与期間最終週検査

雄では、対照群と比較して 300 mg/kg群でカリウム排泄量の高値、1000 mg/kg群ではナトリウム排泄量の低値およびカリウム排泄量の高値が認められた。

雌では、対照群と比較して 1000 mg/kg群でカリウム排泄量の高値が認められた。

(2)回復期間最終週検査

雄では、対照群と比較して 1000 mg/kg群に有意差は認められなかった。なお、1000 mg/kg群の1例 (No.414) に潜血の強陽性 (+++) が認められ、一般状態観察で外尿道口に血液の付着が認められた。

雌では、対照群と比較して 1000 mg/kg群でカルシウム排泄量の高値および飲水量の高値が認められた。

5. 血液学的検査

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

(1)投与期間終了時検査

雄では、対照群と比較していずれのPHN投与群にも有意差は認められなかった。

雌では、対照群と比較して 1000 mg/kg群でヘマトクリット値および血色素量の高値、赤血球数の高値傾向ならびに網赤血球率の低値が認められた。

(2)回復期間終了時検査

雄では 1000 mg/kg群に対照群と比較して有意差は認められなかった。

雌では、対照群と比較して 1000 mg/kg群に分葉核好中球率の高値が認められた。

6. 血液化学的検査

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

(1)投与期間終了時検査

雄では、対照群と比較していずれのPHN投与群にも有意差は認められなかった。

雌では、対照群と比較して 300および 1000 mg/kg群で総コレステロールの低値が認められた。

(2)回復期間終了時検査

雄の 1000 mg/kg群では、対照群と比較して総コレステロールの低値が認められた。

雌の 1000 mg/kg群では、対照群と比較して有意差は認められなかった。

7. 器官重量

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

(1)投与期間終了時解剖例

雄では、対照群と比較して 1000 mg/kg群で脾臓の重量および体重重量比の低値が認められた。

雌では、対照群と比較して 100 mg/kg群で胸腺の体重重量比の低値が認められたが、高用量群ではみられなかった。

(2)回復期間終了時解剖例

雄の 1000 mg/kg群では、対照群と比較して脾臓の重量および体重重量比の低値、ならびに腎臓の体重重量比の高値が認められた。

雌の 1000 mg/kg群では、対照群と比較して有意差は認められなかった。

8. 剖検

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

(1)投与期間終了時解剖例

雄では、腎臓に腎盂拡張が 100 mg/kg群で 1 例にのみ認められた。

雌では、いずれの例にも異常は認められなかった。

(2)回復期間終了時解剖例

雄では、衰弱のため回復13日に屠殺した対照群の雄1例 (No.108) で鼻部に骨折が認められた。その他の例では異常は認められなかった。

雌では、腎臓に腎盂拡張が 1000 mg/kg群の 1 例にのみ認められた。

9. 病理組織学的検査

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

(1)投与期間終了時解剖例

腎臓：雄では、近位尿細管上皮の軽度の硝子滴が対照群で2例、100 mg/kg群で3例、300 mg/kg群および1000 mg/kg群で各2例に、腎盂の軽度の拡張が100 mg/kg群の1例に認められた。雌では異常は認められなかった。

下垂体：後葉における軽度の管状過形成が対照群で雄1例、雌2例に認められた。

気管：粘膜固有層における軽度のリンパ球浸潤が雌の100 mg/kg群で1例に認められた。

耳下腺（右）：腺房細胞の軽度の萎縮が1000 mg/kg群で雌1例に認められた。

前立腺：間質の軽度のリンパ球浸潤が雄の300 mg/kg群で1例、雄の1000 mg/kg群で2例に認められた。

これらの変化の多くは散発性であり、またいずれの変化の発生についても対照群とPHN投与群間で有意差は認められなかった。

(2)回復期間終了時解剖例

肝臓：軽度の小肉芽腫が雌の対照群および1000 mg/kg群で各1例に認められた。

腎臓：雄では、近位尿細管上皮の軽度の硝子滴が対照群で5例、1000 mg/kg群で4例に、近位尿細管上皮の軽度の好酸性小体が対照群で1例、1000 mg/kg群で2例に、尿細管上皮の軽度の再生が1000 mg/kg群で1例、皮質の軽度のリンパ球浸潤が1000 mg/kg群の1例に認められた。雌では、腎盂の軽度の拡張が1000 mg/kg群で1例に認められた。

下垂体：後葉における軽度の管状過形成が雌の1000 mg/kg群で1例、嚢胞が雄の対照群で1例に認められた。

気管：粘膜固有層の軽度のリンパ球浸潤が雄の1000 mg/kg群で1例に認められた。

前立腺：間質の軽度のリンパ球浸潤が雄の1000 mg/kg群で1例に認められた。

これらの変化の多くは散発性であり、またいずれの変化の発生についても対照群とPHN投与群間で有意差は認められなかった。

考 察

PHN の 100、300および 1000 mg/kg/day を Crj:CD(SD)系雌雄ラットに 28日間経口反復投与し、その毒性および投与終了後14日間の回復性について検討した。

尿検査では、投与期間最終週に21時間蓄尿での尿中カリウム排泄量の高値が雄の 300および 1000 mg/kg群、雌の 1000 mg/kg群で認められた。PHNは、アゾ系色素のニューコクシンが腸内細菌および肝臓で還元されて生じるナフチオン酸とR-アミノ塩 (1-アミノ-2-ナフトール-6, 8-ジスルホン酸-Na)¹⁾ のうちのR-アミノ塩のナトリウムがカリウムに置き換えられた物質である。したがって、尿中カリウム排泄量の高値は経口投与された PHNのR-アミノ塩のカリウムが尿中に排泄されたことに起因した変化であると推察され、毒性的な変化とは考えられなかった。なお、血中カリウム濃度に変化は認められなかったことから、カリウムの尿中排泄は速やかであったと考えられた。一方、雄の 1000 mg/kg群では投与期間最終週に尿中ナトリウム排泄量の低値も認められ、尿中カリウムの排泄量の増加に対するナトリウムの再吸収亢進の可能性も考えられた。しかし、尿中カリウム排泄量の高値がみられた雄の 300 mg/kg群および雌の 1000 mg/kg群ではそのような傾向がみられないこと、また、その他の腎機能パラメータあるいは腎臓の病理組織学的検査では PHNによると考えられる変化は認められなかったことから、尿中ナトリウム排泄量の変化は生理的な変動範囲内であると考えられた。これらの変化は回復期間終了時には認められず、回復性がみられた。その他、雌の 1000 mg/kg群で回復期間最終週に尿中カルシウム排泄量の高値および飲水量の高値が認められたが、カルシウムについては投与期間終了時の尿検査および血液化学的検査、回復期間終了時の血液化学的検査ならびに腎臓、甲状腺、上皮小体および骨の病理組織学的検査で特記すべき変化は認められなかったことから、偶発的な変化と考えられた。

血液学的検査では、雌の 1000 mg/kg群で投与期間終了時にヘマトクリット値、血色素量および赤血球の高値あるいは高値傾向ならびに網赤血球率の低値が雌の 1000 mg/kg群で認められ、PHN投与との関連が考えられた。しかし、病理組織学的検査において骨髓、脾臓、リンパ節に異常は認められず、その機序は明らかではなかった。これら血液学的パラメータの変化は回復期間終了時には認められず、回復性がみられた。一方、雄の 1000 mg/kg群では投与期間終了時および回復期間終了時

に脾臓の重量および体重重量比の低値が認められ、PHN投与による影響と考えられたが、血液学的検査および病理組織学的検査で特記すべき変化は認められなかったことから、その機序は明らかではなかった。他に血液学的検査では回復期間終了時に雌の1000 mg/kg群で分葉核好中球率の有意な高値が認められたが、同群の値（12.6%、SD値：3.9）ならびに対照群の値（8.6%、SD値：2.5）は背景データ（1994-1997年、4試験、範囲：6.9～12.8%、SD値の範囲：3.7～4.3）の範囲内であり、また、臓器の炎症性変化あるいは貧血などはみられなかったことから、偶発的な変動と考えられた。

血液化学的検査では、総コレステロールの低値が投与期間終了時に雌の300 mg/kg群および1000 mg/kg群で認められ、PHN投与による影響と考えられたが、病理組織学的検査で肝臓、腎臓あるいは甲状腺や脾臓などに変化は認められなかったことから、その機序は明らかではなかった。また、回復期間終了時には総コレステロールの低値は認められず、回復性がみられた。雄の1000 mg/kg群では回復期間終了時に対照群と比較して総コレステロールの低値が認められたが、投与期間終了時に低値はみられず、PHN投与との関連は明らかではなかった。他に血液化学的検査でPHN投与による影響は認められなかった。

一般状態では回復期間に1000 mg/kg群の雄1例で外尿道口に血液付着が認められ、同日に行った尿検査で潜血の強陽性(+++)が認められたが、1例のみの発現であり、その後、異常は認められないことから偶発的な出現と考えられた。その他の例では一般状態に異常は認められなかった。

摂餌量では、雌の1000 mg/kg群で投与2日に摂餌量の高値が認められたが、一過性の変化であり、PHN投与との関連はないものと考えられた。

体重、剖検および病理組織学的検査では、PHN投与による影響は認められなかった。

以上のように、雄の1000 mg/kg群に脾臓の重量および体重重量比の低値、雌の300 mg/kg以上の群に総コレステロールの低値が認められたことから、本試験におけるPHNの無影響量（NOEL）は、雄で300 mg/kg/day、雌で100 mg/kg/dayであると考えられた。

参考文献

- 1) 糸川 嘉則 編, “毒性試験講座, 16 卷, 食品、食品添加物,” 地人書館, 東京,
1992, pp. 203-212.

Figures

- Figure 1. Body weight changes in male rats dosed orally with PHN for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9643)
- Figure 2. Body weight changes in female rats dosed orally with PHN for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9643)
- Figure 3. Food consumption in male rats dosed orally with PHN for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9643)
- Figure 4. Food consumption in female rats dosed orally with PHN for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9643)

Tables

- Table 1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN and 14-day recovery test in rats (SR-9643)
- Table 2. General appearance in rats of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)
- Table 3. General appearance in rats of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)
- Table 4. Body weight changes in male rats dosed orally with PHN for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9643)
- Table 5. Body weight changes in female rats dosed orally with PHN for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9643)
- Table 6. Food consumption in male rats dosed orally with PHN for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9643)
- Table 7. Food consumption in female rats dosed orally with PHN for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9643)
- Table 8. Urinary findings in male rats in the final week of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)
- Table 9. Urinary findings in female rats in the final week of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)
- Table 10. Urinary findings in male rats in the final week of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)
- Table 11. Urinary findings in female rats in the final week of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)

- Table 12. Hematological findings in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)
- Table 13. Hematological findings in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)
- Table 14. Hematological findings in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)
- Table 15. Hematological findings in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)
- Table 16. Biochemical findings in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)
- Table 17. Biochemical findings in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)
- Table 18. Biochemical findings in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)
- Table 19. Biochemical findings in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)
- Table 20. Absolute and relative organ weights in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)
- Table 21. Absolute and relative organ weights in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)
- Table 22. Absolute and relative organ weights in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)
- Table 23. Absolute and relative organ weights in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)
- Table 24. Gross findings in rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)
- Table 25. Gross findings in rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)
- Table 26. Histopathological findings in rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)
- Table 27. Histopathological findings in rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)

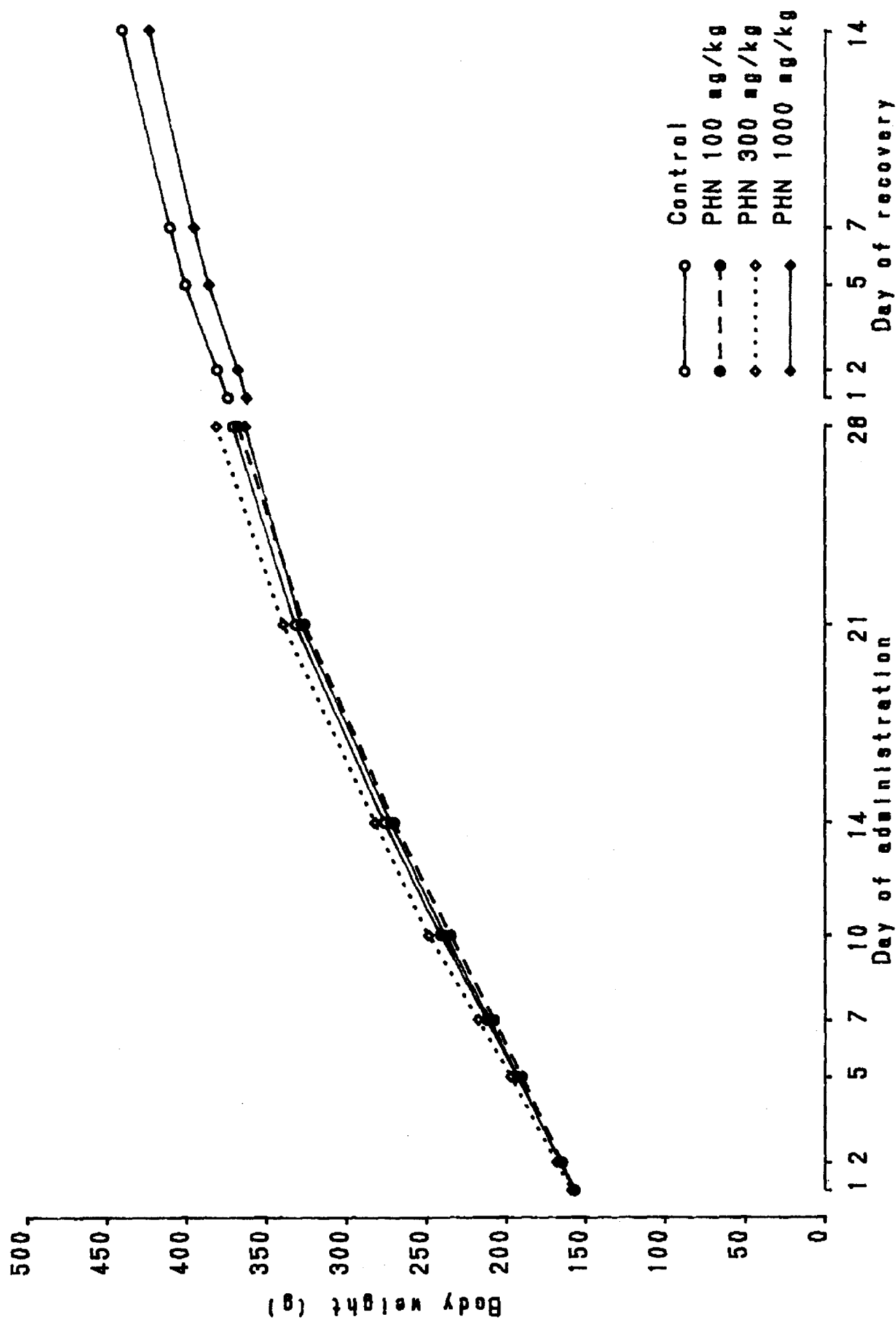
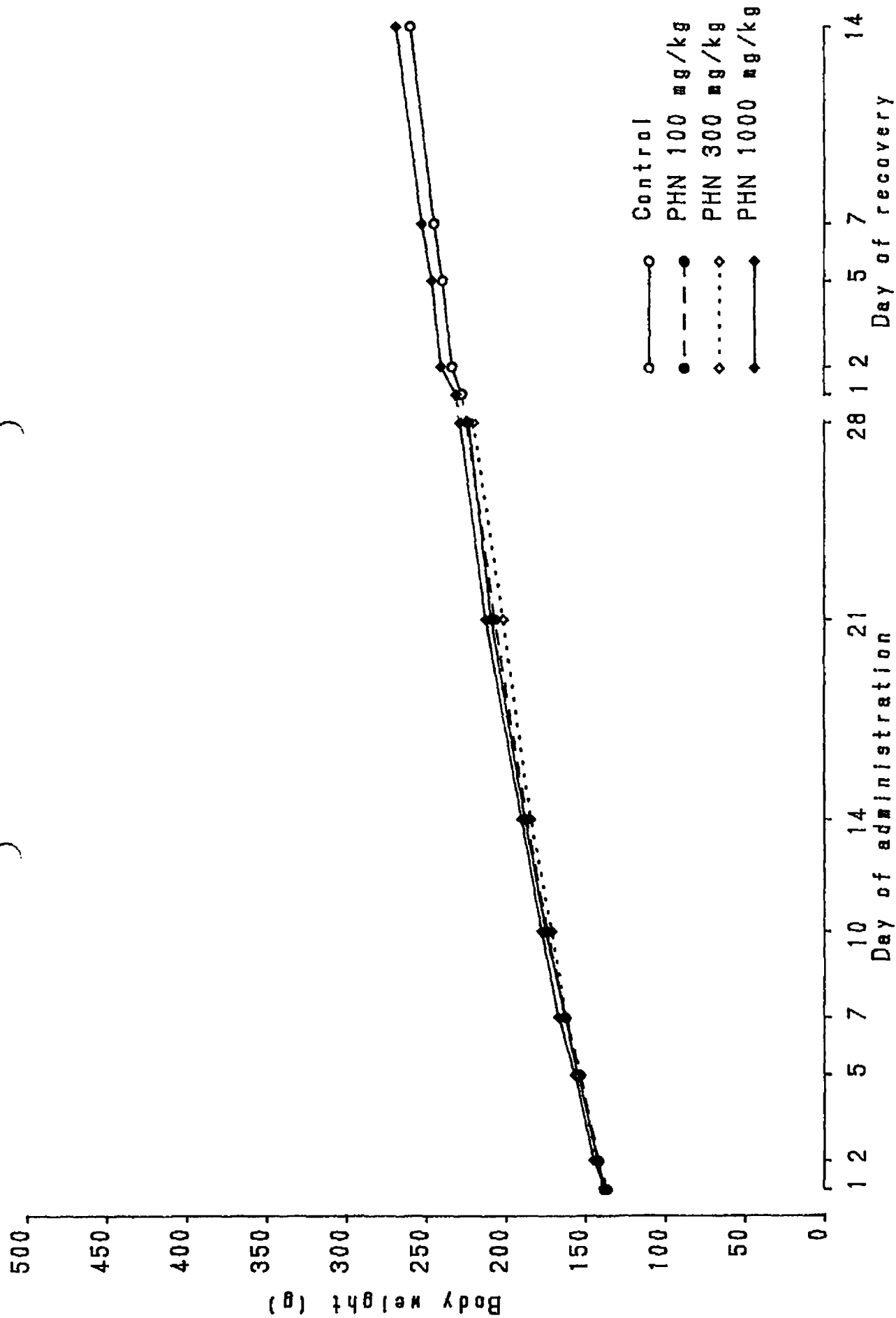


Figure 1. Body weight changes in male rats dosed orally with PHN for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9843)

(4)

(4)



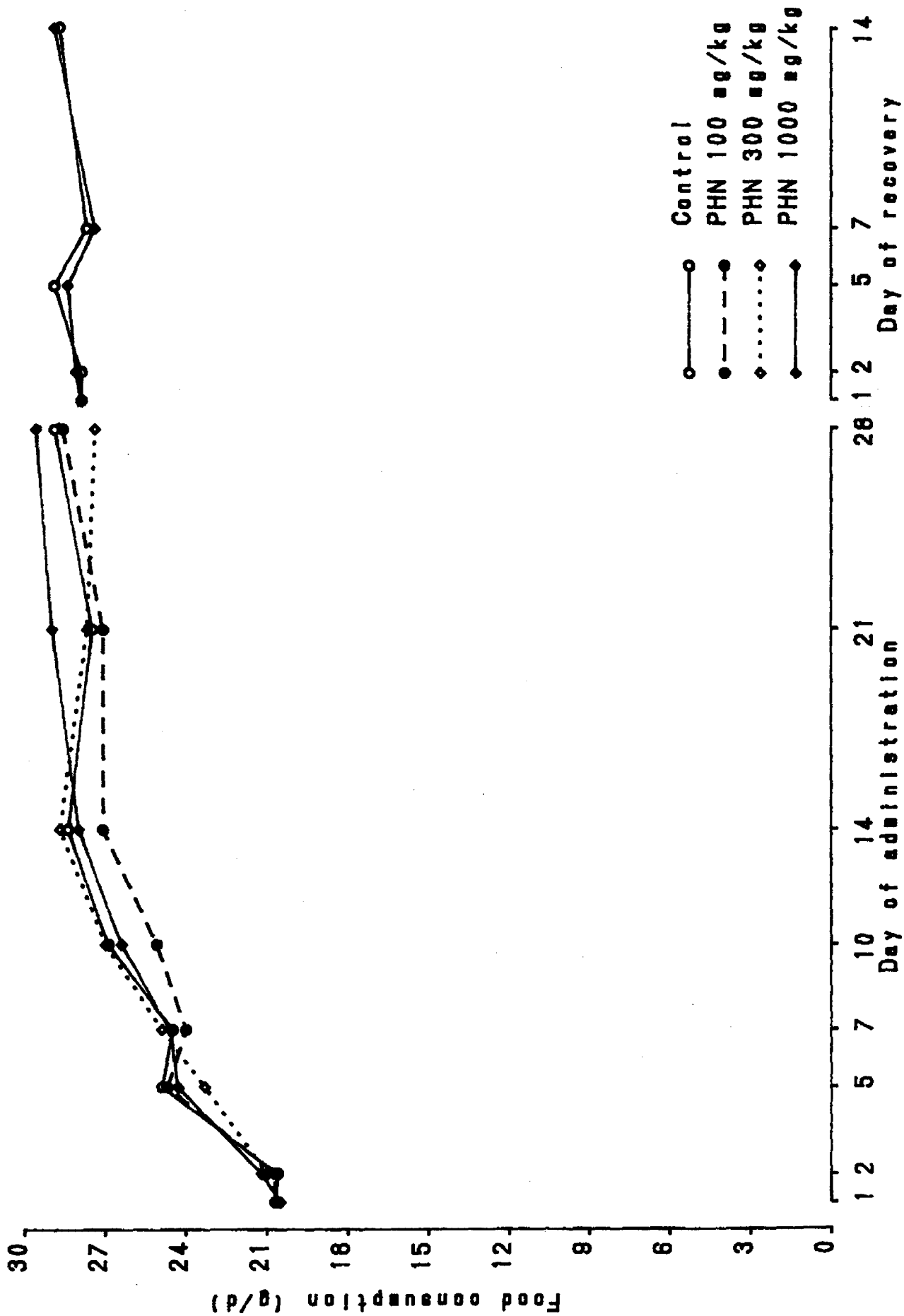


Figure 3. Food consumption in male rats dosed orally with PHN for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9643)

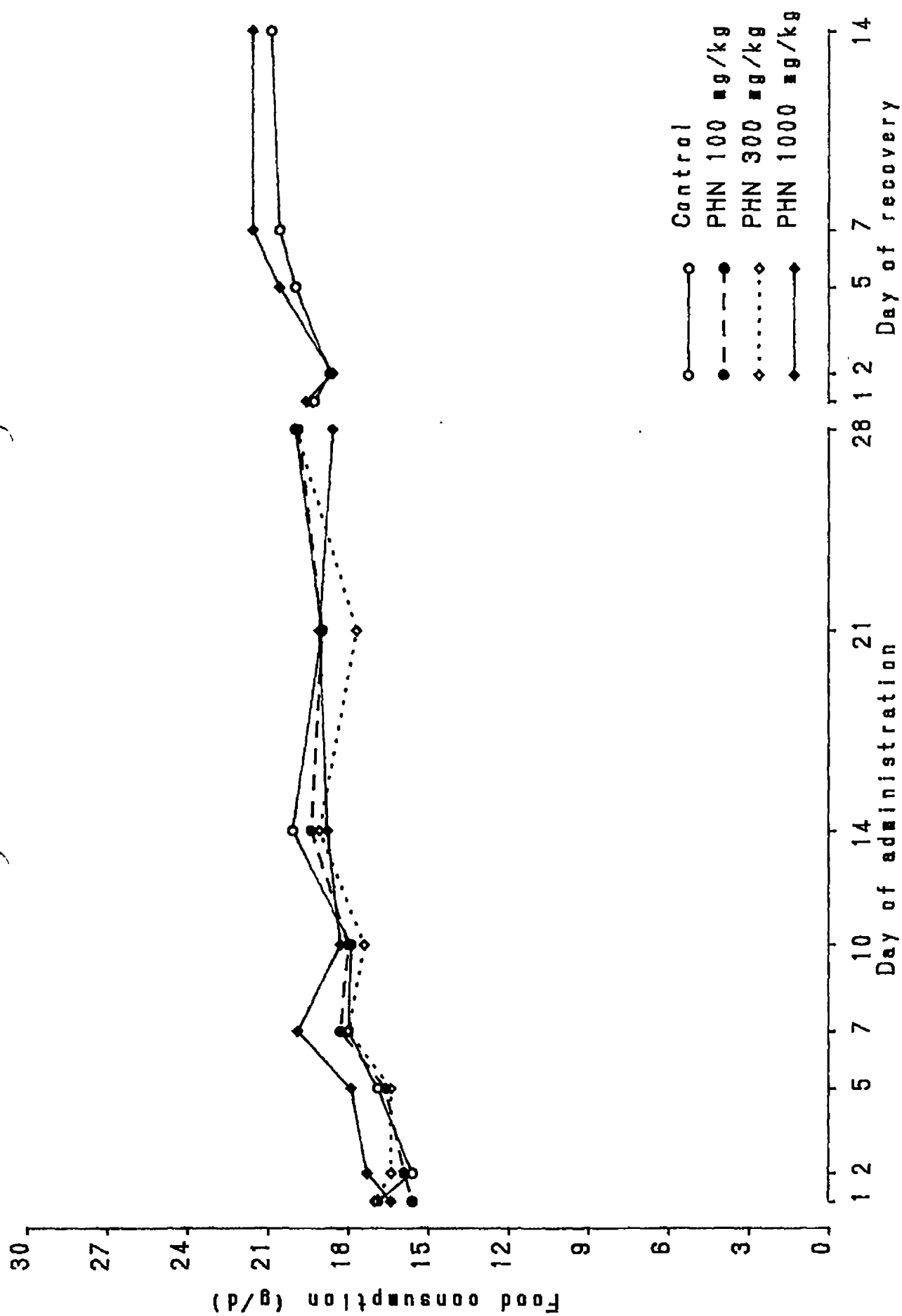


Figure 4. Food consumption in female rats dosed orally with PHN for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9643)

Table 1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN and 14-day recovery test in rats (SR-9643)

Group	Concentration of PHN (mg/ml)	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 PHN 100 mg/kg	20	5	7	7	7	7	0	0
PHN 300 mg/kg	60	5	7	7	7	7	0	0
PHN 1000 mg/kg	200	5	14	14	7	7	7	7

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

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

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

d: Control = 1% CMC-Na.

e: PHN (Potassium 7-hydroxy-1,3-naphthalenedisulfonate) was suspended in control solution.

Table 2. General appearance in rats of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)

Item	Male				Female			
	Control	PHN (mg/kg)			Control	PHN (mg/kg)		
		100	300	1000		100	300	1000
No. of animals examined	14	7	7	14	14	7	7	14
General appearance								
Normal	^a 14	7	7	14	14	7	7	14

a: Values are no. of animals with findings.

Table 3. General appearance in rats of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)

Item	Male		Female	
	Control	PHN 1000 mg/kg	Control	PHN 1000 mg/kg
No. of animals examined	7	7	7	7
No. of killed animals	1	0	0	0
Swelling of nose	a	b	-	-
Hemorrhage from oral cavity	1	-	-	-
Osteoid projection from posterior region of upper incisors	1	-	-	-
No. of surviving animals	6	7	7	7
Blood at perigenital region	0	1	0	0

a: Values are no. of animals with findings.

b: - = blank value.

Table 4. Body weight changes in male rats dosed orally with PHN for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9643)

Group	No. of animals	Day of administration								Body weight gain	
		1	2	5	7	10	14	21	28	Day 1-28	% a
b											
Control	14	157.8 4.9	165.4 6.0	193.6 8.0	212.5 8.5	241.6 10.1	276.8 9.6	332.6 13.3	371.7 14.8	213.929 13.691	135.682 9.388
PHN 100 mg/kg	7	157.3 4.9	165.0 5.7	190.6 6.4	208.0 5.9	235.4 9.0	270.9 11.2	326.7 14.9	368.6 20.4	211.286 23.243	134.691 17.645
PHN 300 mg/kg	7	159.3 5.6	168.9 6.7	197.6 7.5	218.1 7.9	249.0 8.2	282.7 8.4	340.3 12.0	382.3 13.7	223.000 14.259	140.229 11.472
PHN 1000 mg/kg	14	157.4 4.9	166.4 5.4	192.7 7.8	210.7 9.2	238.9 10.6	272.9 12.6	328.9 16.7	364.1 21.0	206.714 18.906	131.309 11.594
Group	No. of animals	Day of recovery					Body weight gain				
		1	2	5	7	14	Day 1-14	% a			
Control	7	374.9 8.6	381.6 8.7	401.6 9.8	411.3 10.1	(6)c 441.2 15.5	(6) 67.000 8.899	(6) 17.893 2.245			
PHN 1000 mg/kg	7	363.0 28.9	368.6 29.3	386.7 31.6	396.0 32.2	424.1 37.2	61.143 9.299	16.786 1.608			

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

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

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

Table 5. Body weight changes in female rats dosed orally with PHN for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9643)

Group	No. of animals	Day of administration								Body weight gain	
		1	2	5	7	10	14	21	28	Day 1-28	% a
Control	14	b									
		138.7 5.8	142.6 7.4	155.1 8.5	162.9 10.7	175.2 10.4	188.4 12.1	209.4 13.7	223.8 14.6	85.071 11.559	61.318 7.756
PHN 100 mg/kg	7	136.7 4.2	142.1 3.0	153.9 4.1	162.7 4.4	174.0 3.7	187.4 4.2	207.6 6.0	224.7 7.4	88.000 5.686	64.404 4.325
		PHN 300 mg/kg	7	138.6 5.4	144.1 5.4	153.6 9.7	162.6 8.9	171.4 11.8	184.7 12.5	202.0 17.1	220.7 17.5
PHN 1000 mg/kg	14	137.5 6.0	145.1 6.9	156.9 9.3	167.3 10.6	177.7 11.8	190.5 13.2	213.3 15.0	229.3 17.8	91.786 14.305	66.685 9.459
Group	No. of animals	Day of recovery					Body weight gain				
		1	2	5	7	14	Day 1-14	% a			
Control	7	228.0 16.4	234.3 18.6	240.3 18.1	245.6 20.3	260.0 22.5	32.000 8.544	13.960 3.143			
		PHN 1000 mg/kg	7	231.7 17.2	241.1 18.9	246.7 17.8	253.0 18.3	269.3 24.2	37.571 9.829	16.149 3.651	

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

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

Table 6. Food consumption in male rats dosed orally with PHN for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9643)

Group	No. of animals	Day of administration							
		1	2	5	7	10	14	21	28
Control	14	^a							
		20.7 1.1	20.6 1.7	24.9 2.1	24.5 1.7	26.9 1.8	28.4 1.9	27.5 2.0	28.9 2.6
PHN 100 mg/kg	7	20.7 0.8	20.7 0.8	24.7 1.1	24.0 2.0	25.1 1.5	27.1 2.2	27.1 2.7	28.6 2.6
PHN 300 mg/kg	7	20.6 1.3	21.0 0.8	23.3 1.0	24.9 0.9	27.0 1.4	28.7 1.5	27.7 1.8	27.4 2.5
PHN 1000 mg/kg	14	20.5 1.5	21.2 1.5	24.3 1.5	24.6 2.1	26.4 1.3	28.0 2.3	29.0 2.7	29.6 2.9
Group	No. of animals	Day of recovery							
		1	2	5	7	14			
Control	7					(6)b			
		27.9 1.6	27.9 2.5	28.9 0.9	27.7 1.9	28.7 2.0			
PHN 1000 mg/kg	7	27.9 2.1	28.1 2.5	28.4 3.4	27.4 2.0	28.9 2.3			

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

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

Table 7. Food consumption in female rats dosed orally with PHN for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9643)

Group	No. of animals	Day of administration							
		1	2	5	7	10	14	21	28
		a							
Control	14	16.9 1.9	15.6 1.7	16.9 1.8	18.0 2.7	17.9 2.2	20.1 1.7	19.0 2.3	20.0 3.2
PHN 100 mg/kg	7	15.6 1.0	15.9 0.7	16.6 2.1	18.3 1.1	18.0 1.6	19.4 2.1	19.0 2.2	19.9 3.4
PHN 300 mg/kg	7	17.0 2.4	16.4 1.6	16.4 2.3	18.0 1.0	17.4 2.0	19.1 0.9	17.7 3.7	20.0 4.8
PHN 1000 mg/kg	14	16.4 2.1	17.3* 2.1	17.9 1.9	19.9 2.1	18.3 2.4	18.8 2.5	19.1 2.2	18.6 3.4

Group	No. of animals	Day of recovery				
		1	2	5	7	14
Control	7	19.3	18.7	20.0	20.6	20.9
		1.8	2.2	3.1	3.1	3.2
PHN 1000 mg/kg	7	19.6	18.6	20.6	21.6	21.6
		1.7	3.0	2.4	3.2	4.0

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

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

Table 8. Urinary findings in male rats in the final week of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)

Group	No. of animals	pH		Pro	Glu	Ket	Uro	Bil	Occult blood	Color
		8.0	8.5	±	-	-	0.1 EU/dl	-	-	A
Control	14	1 ^a	13	14	14	14	14	14	14	14
PHN 100 mg/kg	7	0	7	7	7	7	7	7	7	7
PHN 300 mg/kg	7	0	7	7	7	7	7	7	7	7
PHN 1000 mg/kg	14	0	14	14	14	14	14	14	14	14

Urinary sediments													
Group	No. of animals	Epithelial cell							Specific gravity				
		RBC	WBC	Squamous		Round	Small round	Others					
		-	-	-	±	-	-	-	1.011-1.020	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.050+
Control	14	14	14	13	1	14	14	14	0	0	8	6	0
PHN 100 mg/kg	7	7	7	7	0	7	7	7	0	1	3	3	0
PHN 300 mg/kg	7	7	7	6	1	7	7	7	0	0	3	3	1
PHN 1000 mg/kg	14	14	14	14	0	14	14	14	1	3	3	3	4

(continued)

Table 8. (continued)

Group	No. of animals	U-Vol ml/21hr	U-Na mEq/21hr	U-K mEq/21hr	U-Cl mEq/21hr	U-Ca mg/21hr	U-IP mg/21hr	Water consumption g
b								
Control	14	14.96	1.252	3.301	1.843	1.141	13.976	29.1
		2.64	0.372	0.358	0.334	0.491	4.294	3.1
PHN 100 mg/kg	7	16.50	1.091	3.059	1.683	1.101	11.137	30.9
		5.27	0.367	0.405	0.516	0.353	5.970	3.1
PHN 300 mg/kg	7	14.43	1.199	3.920**	2.031	0.941	11.656	27.7
		2.99	0.310	0.498	0.339	0.163	4.163	7.5
PHN 1000 mg/kg	14	17.04	0.508**	4.147*	1.574	0.788	16.905	33.5
		8.89	0.285	0.806	0.538	0.410	5.311	15.6

Color: A = Pale yellow or yellow.

a: Values are no. of animals with findings.

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

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

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

Table 9. Urinary findings in female rats in the final week of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)

Group	No. of animals	pH				Pro		Glu	Ket	Uro	Bil	Occult blood	Color
		6.5	7.5	8.0	8.5	-	±	-	-	0.1 EU/dL	-	-	A
Control	14	^a 0	1	0	13	2	12	14	14	14	14	14	14
PHN 100 mg/kg	7	1	0	1	5	0	7	7	7	7	7	7	7
PHN 300 mg/kg	7	1	0	0	6	0	7	7	7	7	7	7	7
PHN 1000 mg/kg	14	0	3	0	11	0	14	14	14	14	14	14	14

Urinary sediments													
Group	No. of animals	Epithelial cell						Specific gravity					
		RBC	WBC	Squamous	Round	Small round	Others	1.011-1.020	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.050<	
Control	14	14	14	14	14	14	14	0	4	5	3	2	
PHN 100 mg/kg	7	7	7	7	7	7	7	0	1	2	1	3	
PHN 300 mg/kg	7	7	7	7	7	7	7	1	0	1	3	2	
PHN 1000 mg/kg	14	14	14	14	14	14	14	2	0	2	4	6	

(continued)

Table 9. (continued)

Group	No. of animals	U-Vol mL/21hr	U-Na mEq/21hr	U-K mEq/21hr	U-Cl mEq/21hr	U-Ca mg/21hr	U-IP mg/21hr	Water consumption g
b								
Control	14	10.64	0.717	1.821	1.119	0.764	8.271	16.1
		3.50	0.344	0.646	0.476	0.306	3.725	7.1
PHN 100 mg/kg	7	11.29	0.989	2.314	1.460	0.974	6.243	20.9
		5.28	0.169	0.205	0.169	0.786	3.838	5.8
PHN 300 mg/kg	7	9.86	0.711	1.861	1.199	0.790	5.947	18.6
		4.53	0.328	0.628	0.429	0.626	3.163	5.4
PHN 1000 mg/kg	14	10.25	0.648	2.535**	1.229	0.827	6.633	21.1
		5.55	0.318	0.546	0.346	0.510	4.186	5.5

Color: A = Pale yellow or yellow.

a: Values are no. of animals with findings.

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

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

Table 10. Urinary findings in male rats in the final week of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)

Group	No. of animals	pH		Pro	Glu	Ket	Uro	Bil	Occult blood		Color
		8.0	8.5	±	-	-	0.1 EU/dL	-	-	+++	A
Control	6	^a 1	5	6	6	6	6	6	6	0	6
PHN 1000 mg/kg	7	0	7	7	7	7	7	7	6	1	7

Urinary sediments												
Epithelial cell												
Group	No. of animals	RBC	WBC	Squamous		Round	Small round	Others	Specific gravity			
		-	-	-	±	-	-	-	1.021~1.030	1.031~1.040	1.041~1.050	1.050<
Control	6	6	6	6	0	6	6	6	1	1	3	1
PHN 1000 mg/kg	7	7	7	6	1	7	7	7	0	2	3	2

(continued)

Table 10. (continued)

Group	No. of animals	U-Vol ml/21hr	U-Na mEq/21hr	U-K mEq/21hr	U-Cl mEq/21hr	U-Ca mg/21hr	U-IP mg/21hr	Water consumption g
		b						
Control	6	16.00	1.608	3.488	2.097	0.847	10.828	30.0
		6.14	0.358	0.318	0.464	0.291	5.835	5.8
PHN 1000 mg/kg	7	12.71	1.163	3.116	1.687	0.739	9.741	25.9
		3.01	0.423	0.603	0.620	0.470	6.368	8.7

Color: A = Pale yellow or yellow.

a: Values are no. of animals with findings.

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

Table 11. Urinary findings in female rats in the final week of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)

Group	No. of animals	pH				Pro	Glu	Ket	Uro	Bil	Occult blood	Color
		6.0	7.5	8.0	8.5	±	-	-	0.1 EU/dL	-	-	A
Control	7	^a 1	0	3	3	7	7	7	7	7	7	7
PHN 1000 mg/kg	7	0	2	1	4	7	7	7	7	7	7	7
Urinary sediments												
Epithelial cell												
Group	No. of animals	RBC	WBC	Squamous	Round	Small round	Others	Specific gravity				
		-	-	-	-	-	-	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.050<	
Control	7	7	7	7	7	7	7	0	3	3	1	
PHN 1000 mg/kg	7	7	7	7	7	7	7	1	2	4	0	

(continued)

Table 11. (continued)

Group	No. of animals	U-Vol mL/21hr	U-Na mEq/21hr	U-K mEq/21hr	U-Cl mEq/21hr	U-Ca mg/21hr	U-IP mg/21hr	Water consumption g
Control	7	^b 10.93	1.113	2.394	1.499	1.314	8.587	16.0
		3.23	0.367	0.513	0.446	0.965	3.185	5.9
PHN 1000 mg/kg	7	13.57	1.336	2.731	1.740	2.487*	8.077	22.3*
		4.68	0.157	0.390	0.196	0.767	3.378	3.8

Color: A = Pale yellow or yellow.

a: Values are no. of animals with findings.

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

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

Table 12. Hematological findings in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)

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	8.147 0.460	49.74 2.15	15.81 0.61	61.10 1.37	19.44 0.73	31.80 1.05	11.43 3.41	1029.1 145.3			
PHN 100 mg/kg	6	8.225 0.357	49.43 1.37	15.60 0.23	60.15 1.68	19.00 0.83	31.60 0.77	13.02 2.90	1152.8 88.3			
PHN 300 mg/kg	7	8.157 0.538	49.60 3.24	15.71 0.77	60.83 1.17	19.30 0.57	31.71 0.61	13.11 2.56	1145.0 154.9			
PHN 1000 mg/kg	7	8.219 0.233	49.36 1.71	15.67 0.66	60.07 0.85	19.04 0.41	31.74 0.40	13.30 2.41	1051.6 325.1			
Hemogram of WBC												
Group	No. of animals	Ret. %	CT sec.	PT sec.	APTT sec.	Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %	Others %
						Stab. %	Seg. %					
Control	7	13.9 2.7	206.4 30.0	13.51 2.09	27.13 2.43	1.3 0.8	8.0 7.2	0.4 0.5	0.0 0.0	0.0 0.0	90.3 7.6	0.0 0.0
PHN 100 mg/kg	7	(6)b 13.7 4.8	184.0 77.5	13.56 1.51	26.71 3.17	(6) 1.0 0.9	(6) 12.3 4.3	(6) 0.5 0.8	(6) 0.0 0.0	(6) 0.0 0.0	(6) 86.2 5.2	(6) 0.0 0.0
PHN 300 mg/kg	7	14.1 1.6	226.7 78.2	14.07 2.26	28.69 2.60	1.0 0.8	8.1 2.6	0.3 0.5	0.0 0.0	0.0 0.0	90.6 2.9	0.0 0.0
PHN 1000 mg/kg	7	14.6 3.8	242.9 56.8	15.39 1.67	28.90 3.37	0.7 0.5	11.7 5.1	0.6 0.5	0.0 0.0	0.0 0.0	87.0 5.2	0.0 0.0

a: Values are means and S.D. thereunder. b: Values in parentheses are no. of animals examined.

Table 13. Hematological findings in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)

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	7.899 ^a 0.255	47.11 1.40	15.36 0.24	59.66 1.43	19.47 0.62	32.63 0.94	7.84 1.04	1149.7 38.1
PHN 100 mg/kg	7	7.936 0.365	47.13 1.03	15.57 0.53	59.46 1.66	19.66 1.00	33.04 1.09	7.69 1.77	1157.3 71.5
PHN 300 mg/kg	7	8.000 0.492	46.84 2.19	15.34 0.72	58.61 1.21	19.20 0.81	32.77 0.84	7.66 0.85	1116.4 74.3
PHN 1000 mg/kg	7	8.370 0.286	50.07* 2.16	16.44** 0.62	59.81 1.15	19.64 0.40	32.89 0.41	8.70 2.55	1173.0 93.8

Group	No. of animals	Ret. %	CT sec.	PT sec.	APTT sec.	Hemogram of WBC						
						Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %	Others %
						Stab. %	Seg. %					
Control	7	13.4 2.8	186.1 80.2	(6)b 11.68 0.55	(6) 19.85 1.00	0.7 0.8	13.7 4.4	0.6 0.8	0.0 0.0	0.0 0.0	85.0 5.2	0.0 0.0
PHN 100 mg/kg	7	13.4 2.4	156.1 12.5	11.93 0.39	21.07 2.57	0.7 0.8	11.4 2.2	0.4 0.5	0.0 0.0	0.0 0.0	87.4 2.4	0.0 0.0
PHN 300 mg/kg	7	13.3 2.3	164.0 47.9	(6) 11.73 0.52	(6) 19.92 1.18	1.0 0.8	12.6 6.1	0.9 0.9	0.0 0.0	0.0 0.0	85.6 6.5	0.0 0.0
PHN 1000 mg/kg	7	9.7* 1.7	195.7 52.3	11.93 0.46	20.87 2.38	1.1 1.2	8.3 3.2	0.7 0.8	0.0 0.0	0.0 0.0	89.9 2.9	0.0 0.0

a: Values are means and S.D. thereunder. b: Values in parentheses are no. of animals examined.

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

Table 14. Hematological findings in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)

Group	No. of animals	RBC 10 ⁶ /ul	Ht. %	Hb. g/dl	MCV fl	MCH pg	MCHC %	WBC 10 ³ /ul	Plat 10 ³ /ul
a									
Control	6	8.743	50.67	16.08	57.98	18.40	31.75	11.42	1102.0
		0.296	2.51	0.57	1.97	0.32	0.81	3.20	113.4
PHN 1000 mg/kg	7	8.611	50.13	15.91	58.24	18.50	31.77	13.71	1082.3
		0.351	1.57	0.52	0.87	0.29	0.36	5.22	138.4

Group	No. of animals	Ret. %	CT sec.	PT sec.	APTT sec.	Hemogram of WBC						
						Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %	Others %
						Stab. %	Seg. %					
Control	6	12.5	286.2	14.17	28.50	1.0	9.8	0.3	0.0	0.0	88.8	0.0
		2.8	115.4	1.45	2.21	1.1	2.6	0.5	0.0	0.0	3.1	0.0
PHN 1000 mg/kg	7	12.7	234.0	14.36	29.84	0.9	9.6	0.7	0.0	0.0	88.9	0.0
		2.4	60.2	1.85	3.67	0.7	7.1	0.8	0.0	0.0	7.9	0.0

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

Table 15. Hematological findings in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)

Group	No. of animals	RBC 10 ⁶ /ul	Ht. %	Hb. g/dl	MCV fl	MCH pg	MCHC %	WBC 10 ³ /ul	Plat 10 ³ /ul
Control	7	8.327 ^a	49.13	15.76	59.00	18.93	32.09	8.06	1121.9
		0.198	1.62	0.49	1.45	0.57	0.71	3.21	109.1
PHN 1000 mg/kg	7	8.221	48.37	15.43	58.86	18.77	31.89	7.86	1119.0
		0.310	1.46	0.56	1.43	0.34	0.53	1.50	107.8

Group	No. of animals	Ret. %	CT sec.	PT sec.	APTT sec.	Hemogram of WBC						
						Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %	Others %
						Stab. %	Seg. %					
Control	7	12.7	220.7	12.21	21.89	0.9	8.6	0.9	0.0	0.0	89.7	0.0
		3.9	74.6	0.55	1.67	0.9	2.5	0.9	0.0	0.0	2.1	0.0
PHN 1000 mg/kg	7	13.4	212.6	12.14	22.81	0.9	12.6*	0.9	0.0	0.0	85.7	0.0
		3.5	68.4	0.33	1.30	0.4	3.9	0.7	0.0	0.0	4.5	0.0

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

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

Table 16. Biochemical findings in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)

Group	No. of animals	TP g/dl	Alb g/dl	A/G	Protein fractions (%)					GOT IU/l	GPT IU/l	ALP IU/l	LDH IU/l	γ -GTP IU/l	T-Bil mg/dl
					Alb	Globulin									
						α_1	α_2	β	γ						
Control	7	a													
		5.57 0.11	2.23 0.08	0.670 0.037	53.97 1.43	23.31 1.65	5.87 1.00	15.71 0.81	1.13 0.51	100.3 7.4	27.1 2.9	452.1 71.8	1870.9 485.5	0.59 0.24	0.10 0.00
PHN 100 mg/kg	7	5.66 0.21	2.33 0.10	0.703 0.041	54.13 1.69	23.76 1.99	5.43 0.70	15.66 1.00	1.03 0.36	101.9 11.6	26.6 3.2	503.4 95.4	2072.0 422.5	0.70 0.63	0.10 0.00
		5.71 0.24	2.29 0.12	0.670 0.040	52.07 1.94	24.99 0.52	5.41 1.27	16.57 1.09	0.96 0.35	102.9 10.9	27.7 4.1	468.7 83.1	2126.7 320.0	0.84 0.33	0.10 0.00
PHN 1000 mg/kg	7	5.67 0.19	2.27 0.10	0.671 0.047	53.00 2.84	24.00 2.22	5.26 0.89	16.54 1.37	1.20 0.63	96.1 14.1	25.1 1.5	442.9 92.1	1838.3 682.9	1.01 1.03	0.10 0.00
Group	No. of animals	Glu mg/dl	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	142.0 14.6	54.9 6.5	46.4 16.0	15.50 1.48	0.46 0.05	145.64 0.63	4.681 0.145	107.3 1.4	9.87 0.21	8.16 0.43				
		138.4 18.4	49.6 5.0	37.4 10.1	14.37 1.63	0.46 0.08	145.00 0.65	5.023 0.333	108.0 2.0	10.01 0.29	8.60 0.51				
PHN 300 mg/kg	7	149.0 10.0	59.0 13.4	48.9 9.2	15.43 0.54	0.44 0.05	145.29 1.19	4.900 0.280	106.7 1.4	10.04 0.26	8.73 0.47				
		146.3 13.9	47.4 7.8	35.4 19.2	14.77 1.93	0.50 0.06	144.57 1.24	4.897 0.464	109.3 1.1	9.97 0.24	8.29 0.65				

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

Table 17. Biochemical findings in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)

Group	No. of animals	TP g/dl	Alb g/dl	A/G	Protein fractions (%)					GOT IU/l	GPT IU/l	ALP IU/l	LDH IU/l	γ -GTP IU/l	T-Bil mg/dl
					Alb	Globulin									
						α_1	α_2	β	γ						
Control	7	5.81 ^a	2.51	0.764	58.79	19.49	5.27	14.69	1.77	119.9	24.0	236.3	2613.4	1.00	0.10
		0.22	0.16	0.050	2.68	1.38	1.83	2.10	0.51	19.8	4.7	52.8	721.6	0.40	0.00
PHN 100 mg/kg	7	5.80	2.50	0.760	58.79	19.94	4.66	15.04	1.57	111.9	23.4	259.9	2174.6	1.26	0.10
		0.27	0.13	0.045	1.54	1.90	1.24	0.97	0.33	16.9	4.5	72.6	412.3	0.29	0.00
PHN 300 mg/kg	7	5.77	2.56	0.796	59.34	18.69	5.07	15.23	1.67	108.4	22.7	286.1	2208.4	1.11	0.10
		0.21	0.14	0.062	1.82	1.31	1.68	1.33	0.58	17.5	3.1	56.8	655.8	0.47	0.00
PHN 1000 mg/kg	7	5.69	2.41	0.739	57.64	20.80	4.50	15.50	1.56	114.4	23.7	258.4	2452.9	1.24	0.10
		0.25	0.12	0.037	1.04	1.10	0.91	1.13	0.27	17.5	5.7	56.8	606.1	0.43	0.00

Group	No. of animals	Glu mg/dl	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	123.9	67.0	20.3	18.00	0.50	143.57	4.710	109.4	9.80	7.44
		20.3	9.9	15.1	1.61	0.06	1.06	0.183	1.0	0.28	1.11
PHN 100 mg/kg	7	115.7	60.4	11.3	18.49	0.54	144.14	4.447	109.4	9.63	7.67
		15.1	11.8	4.2	2.13	0.05	0.63	0.306	1.3	0.31	0.84
PHN 300 mg/kg	7	121.9	51.9*	13.1	16.50	0.46	143.14	4.743	107.9	9.64	7.87
		13.9	6.6	2.5	1.19	0.05	1.21	0.375	2.2	0.46	1.44
PHN 1000 mg/kg	7	111.4	49.6**	16.3	16.86	0.46	142.71	4.836	107.7	9.79	8.16
		6.7	10.2	11.1	2.54	0.05	1.32	0.286	1.5	0.32	0.74

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

Table 18. Biochemical findings in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)

Group	No. of animals	TP g/dl	Alb g/dl	A/G	Protein fractions (%)					GOT IU/l	GPT IU/l	ALP IU/l	LDH IU/l	γ -GTP IU/l	T-Bil mg/dl
					Alb	Globulin									
						α_1	α_2	β	γ						
Control	6	^a 5.80	2.25	0.638	51.92	24.10	8.37	14.32	1.30	114.8	25.2	359.7	2378.3	0.63	0.10
		0.22	0.10	0.064	2.44	3.23	3.04	3.67	0.52	22.9	3.5	25.9	1060.8	0.42	0.00
PHN 1000 mg/kg	7	5.89	2.24	0.620	49.46	25.79	7.13	16.13	1.50	109.3	25.7	318.4	2286.6	0.77	0.10
		0.21	0.15	0.068	3.28	1.30	2.35	3.90	0.46	28.4	3.6	49.9	1059.1	0.27	0.00

Group	No. of animals	Glu mg/dl	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	6	139.3	57.0	44.5	17.73	0.47	145.42	4.852	108.0	9.73	7.78
		6.4	5.5	19.3	0.64	0.05	1.43	0.265	1.1	0.20	0.47
PHN 1000 mg/kg	7	154.0	50.6*	38.6	17.81	0.44	144.43	4.817	107.3	9.63	7.80
		26.6	15.5	8.4	1.81	0.05	0.98	0.219	1.5	0.26	0.42

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

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

Table 19. Biochemical findings in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)

Group	No. of animals	TP g/dl	Alb g/dl	A/G	Protein fractions (%)					GOT IU/l	GPT IU/l	ALP IU/l	LDH IU/l	γ -GTP IU/l	T-Bil mg/dl
					Alb	Globulin									
						α_1	α_2	β	γ						
Control	7	^a 6.19	2.64	0.746	59.84	19.24	7.43	11.23	2.26	131.1	25.3	178.0	3006.6	1.00	0.10
		0.28	0.14	0.036	1.80	1.44	1.65	2.44	0.78	25.4	9.4	53.0	1051.9	0.59	0.00
PHN 1000 mg/kg	7	6.11	2.59	0.731	58.63	19.81	7.91	11.66	1.99	129.6	25.0	178.6	2908.9	0.89	0.10
		0.31	0.18	0.021	0.74	1.32	1.51	2.54	0.82	28.0	8.9	21.3	923.6	0.35	0.00

Group	No. of animals	Glu	T-Chol	TG	BUN	Crea	Na	K	Cl	Ca	IP
		mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mEq/L	mEq/L	mEq/L	mg/dl	mg/dl
Control	7	141.9	59.7	13.9	19.23	0.51	143.43	4.489	108.6	9.70	6.46
		14.2	10.1	4.8	2.30	0.04	0.89	0.343	2.1	0.28	0.63
PHN 1000 mg/kg	7	132.0	61.4	16.4	20.93	0.57	143.50	4.651	107.7	9.86	7.00
		18.0	10.3	7.8	2.23	0.10	0.82	0.184	1.8	0.28	0.65

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

Table 20. Absolute and relative organ weights in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)

Group	No. of animals	Body weight g	Brain		Liver		Heart		Lung		Spleen		Right		Kidney Left		Total	
			g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	7	338.7 ^a	2.026	0.601	10.314	3.043	1.200	0.356	1.313	0.389	0.727	0.214	1.287	0.381	1.274	0.377	2.561	0.759
		21.0	0.058	0.053	0.815	0.086	0.042	0.019	0.096	0.023	0.085	0.027	0.081	0.029	0.081	0.030	0.156	0.061
PHN 100 mg/kg	7	333.9	2.070	0.621	10.269	3.067	1.214	0.364	1.271	0.381	0.703	0.211	1.250	0.376	1.236	0.370	2.486	0.746
		16.0	0.109	0.036	1.304	0.262	0.066	0.028	0.084	0.025	0.079	0.027	0.091	0.023	0.093	0.026	0.184	0.049
PHN 300 mg/kg	7	348.9	2.024	0.579	10.967	3.147	1.240	0.354	1.376	0.394	0.716	0.207	1.330	0.380	1.316	0.376	2.646	0.759
		12.7	0.115	0.028	0.496	0.208	0.046	0.011	0.090	0.020	0.058	0.013	0.035	0.013	0.076	0.020	0.108	0.027
PHN 1000 mg/kg	7	335.3	2.010	0.600	10.167	3.031	1.207	0.360	1.310	0.391	0.627*	0.190*	1.306	0.389	1.297	0.386	2.603	0.777
		9.6	0.058	0.025	0.685	0.141	0.105	0.032	0.081	0.025	0.033	0.008	0.065	0.025	0.074	0.024	0.135	0.042

Group	No. of animals	Pituitary gland		Thymus		Thyroid				Adrenal				Testis			
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	Right		Left		Right		Left		Right		Left	
						mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%
Control	7	10.97	3.244	617.7	182.231	10.06	2.981	9.23	2.724	26.6	7.853	27.3	8.063	1.644	0.487	1.597	0.471
		0.73	0.191	97.2	26.115	1.26	0.463	1.81	0.479	4.4	1.260	3.5	0.944	0.116	0.038	0.088	0.034
PHN 100 mg/kg	7	11.47	3.434	591.3	177.756	10.21	3.074	8.04	2.423	25.3	7.569	27.4	8.196	1.556	0.466	1.540	0.463
		1.34	0.340	95.5	32.395	1.40	0.512	1.45	0.509	5.4	1.583	6.3	1.793	0.107	0.028	0.074	0.021
PHN 300 mg/kg	7	11.80	3.380	643.0	183.826	11.06	3.164	9.84	2.830	28.0	8.034	29.1	8.351	1.531	0.439	1.537	0.441
		1.49	0.395	135.3	36.071	1.81	0.453	1.38	0.457	2.6	0.798	2.3	0.560	0.097	0.037	0.108	0.038
PHN 1000 mg/kg	7	10.81	3.226	606.1	181.039	11.34	3.390	9.97	2.983	26.1	7.824	28.1	8.411	1.526	0.456	1.503	0.449
		1.28	0.366	99.2	30.826	4.50	1.355	2.99	0.918	3.2	1.174	3.0	1.045	0.151	0.051	0.150	0.049

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

Table 21. Absolute and relative organ weights in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)

Group	No. of animals	Body weight g	Brain		Liver		Heart		Lung		Spleen		Right		Left		Total	
			g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	7	209.3 ^a	1.910	0.917	6.060	2.894	0.809	0.387	0.997	0.479	0.460	0.220	0.806	0.386	0.783	0.373	1.589	0.759
		16.2	0.083	0.074	0.663	0.165	0.097	0.036	0.059	0.018	0.055	0.024	0.080	0.023	0.104	0.026	0.182	0.049
PHN 100 mg/kg	7	208.3	1.879	0.901	6.170	2.957	0.820	0.394	0.999	0.479	0.440	0.211	0.859	0.413	0.831	0.400	1.690	0.809
		6.8	0.073	0.054	0.509	0.185	0.054	0.024	0.042	0.026	0.057	0.029	0.147	0.065	0.128	0.054	0.273	0.117
PHN 300 mg/kg	7	204.7	1.840	0.906	5.943	2.909	0.804	0.394	0.934	0.459	0.446	0.216	0.821	0.403	0.823	0.404	1.644	0.806
		17.7	0.079	0.081	0.502	0.200	0.048	0.031	0.050	0.027	0.087	0.024	0.071	0.027	0.064	0.038	0.129	0.061
PHN 1000 mg/kg	7	210.9	1.907	0.911	5.790	2.746	0.800	0.380	0.981	0.464	0.453	0.219	0.847	0.404	0.820	0.391	1.667	0.794
		16.8	0.066	0.091	0.525	0.071	0.061	0.015	0.079	0.033	0.077	0.035	0.044	0.036	0.056	0.027	0.096	0.061

Group	No. of animals	Pituitary gland		Thymus		Right		Left		Right		Left		Right		Left	
		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	11.60	5.509	542.1	259.450	8.49	4.026	7.40	3.529	32.1	15.346	32.0	15.306	40.4	19.229	44.9	21.540
		2.41	0.739	122.5	59.066	2.05	0.715	1.81	0.819	7.0	3.047	6.7	3.110	10.4	4.269	8.7	4.542
PHN 100 mg/kg	7	13.03	6.256	422.1	202.826*	8.56	4.117	7.29	3.497	32.3	15.521	33.7	16.216	47.1	22.633	48.9	23.420
		1.37	0.666	41.9	20.734	1.24	0.651	1.17	0.530	4.2	2.148	3.5	1.902	5.1	2.364	6.8	2.818
PHN 300 mg/kg	7	12.30	6.030	505.6	245.343	8.21	4.039	7.99	3.906	30.1	14.877	31.1	15.331	44.0	21.570	42.3	20.763
		1.52	0.743	107.8	36.397	1.39	0.816	1.14	0.485	3.6	2.752	3.8	2.592	8.9	4.482	8.5	4.351
PHN 1000 mg/kg	7	11.77	5.591	496.9	234.583	7.99	3.784	7.57	3.577	31.6	14.986	32.4	15.361	42.6	20.331	49.3	23.393
		1.50	0.667	82.6	26.638	2.18	0.954	1.69	0.668	5.0	2.234	4.6	1.570	6.1	3.566	5.6	2.214

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

Table 22. Absolute and relative organ weights in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)

Group	No. of animals	Body weight g	Brain		Liver		Heart		Lung		Spleen		Right		Kidney		Total	
			g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	6	406.8 ^a	2.058	0.505	11.352	2.792	1.390	0.343	1.330	0.328	0.770	0.190	1.415	0.348	1.418	0.348	2.833	0.697
		11.2	0.049	0.024	0.616	0.147	0.115	0.030	0.038	0.015	0.075	0.019	0.079	0.023	0.061	0.021	0.124	0.040
PHN 1000 mg/kg	7	389.9	2.113	0.544	11.343	2.910	1.370	0.353	1.376	0.351	0.631*	0.163*	1.460	0.376*	1.440	0.370	2.900	0.746*
		34.7	0.087	0.040	1.338	0.195	0.111	0.027	0.165	0.022	0.126	0.022	0.122	0.011	0.124	0.016	0.238	0.021

Group	No. of animals	Pituitary gland		Thymus		Thyroid		Thyroid		Adrenal		Adrenal		Testis		Testis	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left	Right	Left
						mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%
Control	6	12.10	2.973	492.5	121.198	11.67	2.863	10.12	2.480	28.7	7.033	31.0	7.597	1.510	0.372	1.485	0.365
		1.12	0.250	68.9	18.100	1.76	0.398	1.88	0.408	3.6	0.737	5.3	1.123	0.135	0.038	0.154	0.042
PHN 1000 mg/kg	7	11.66	2.996	518.1	131.357	10.73	2.759	10.59	2.749	29.0	7.489	30.1	7.781	1.519	0.390	1.534	0.396
		1.45	0.327	147.6	29.798	1.33	0.311	1.78	0.630	5.6	1.577	7.0	1.873	0.162	0.037	0.157	0.051

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

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

Table 23. Absolute and relative organ weights in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)

Group	No. of animals	Body weight g	Brain		Liver		Heart		Lung		Spleen		Right		Kidney Left		Total	
			g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	7	239.0 ^a	1.956	0.821	6.611	2.770	0.896	0.373	1.067	0.449	0.481	0.200	0.907	0.380	0.887	0.373	1.794	0.751
		20.3	0.102	0.048	0.694	0.231	0.077	0.025	0.098	0.036	0.095	0.027	0.081	0.028	0.084	0.029	0.165	0.057
PHN 1000 mg/kg	7	246.4	1.964	0.803	6.391	2.603	0.899	0.366	1.051	0.427	0.496	0.200	0.909	0.369	0.891	0.361	1.800	0.730
		21.7	0.057	0.079	0.359	0.145	0.070	0.031	0.058	0.029	0.095	0.026	0.162	0.051	0.128	0.036	0.286	0.086

Group	No. of animals	Pituitary gland		Thymus		Thyroid Right		Thyroid Left		Adrenal Right		Adrenal Left		Ovary Right		Ovary Left	
		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	13.87	5.796	458.7	190.996	8.76	3.666	8.33	3.484	35.1	14.790	36.3	15.270	46.3	19.534	48.7	20.320
		2.25	0.731	96.6	33.102	2.42	0.959	1.71	0.704	4.5	2.197	4.0	2.042	7.4	3.683	9.9	3.441
PHN 1000 mg/kg	7	14.23	5.776	403.7	164.603	8.66	3.526	9.26	3.769	32.0	13.057	34.1	13.917	49.4	20.031	45.9	18.580
		2.25	0.795	89.5	35.298	1.34	0.540	1.13	0.469	2.6	1.457	3.6	1.745	6.3	1.350	7.3	2.216

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

Table 24. Gross findings in rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)

Group	Male				Female			
	Control	PHN (mg/kg)			Control	PHN (mg/kg)		
		100	300	1000		100	300	1000
No. of animals examined	8	7	7	7	7	7	7	7
No. of killed animals	1	0	0	0	0	0	0	0
Organ : Findings								
Nose : Fracture	a 1	b -	-	-	-	-	-	-
No. of surviving animals	7	7	7	7	7	7	7	7
Organ : Findings								
Kidney : Dilatation, renal pelvis	0	1	0	0	0	0	0	0

a: Values are no. of animals with findings.

b: - = blank value.

Table 25. Gross findings in rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)

Group	Male		Female	
	Control	PHN 1000 mg/kg	Control	PHN 1000 mg/kg
No. of animals examined	6	7	7	7
Organ : Findings				
Kidney : Dilatation, renal pelvis	^a 0	0	0	1

a: Values are no. of animals with findings.

Table 26. Histopathological findings in rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of PHN (SR-9643)

Item		Male				Female			
		PHN (mg/kg)				PHN (mg/kg)			
		Control	100	300	1000	Control	100	300	1000
No. of animals examined		7	7	7	7	7	7	7	7
Organ : Findings	^a ^b Grade								
Kidney : Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	^c +	2	3	2	2	0	0	0	0
Dilatation, renal pelvis	+	0	1	0	0	0	0	0	0
Pituitary gland : Hyperplasia, tubular, pars nervosa	+	1	0	0	0	2	0	0	0
Trachea : Cellular infiltration, lymphocyte, lamina propria	+	0	0	0	0	0	1	0	0
Parotid gland : Atrophy, acinar cell	+	0	0	0	0	0	0	0	1
Prostate : Cellular infiltration, lymphocyte, interstitium	+	0	0	1	2	-	-	-	-

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

b: + = slight change.

c: Values are no. of animals with findings.

d: - = blank value.

27. Histopathological findings in rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of PHN (SR-9643)

		Male		Female	
		Control	PHN 1000 mg/kg	Control	PHN 1000 mg/kg
of animals examined		6	7	7	7
Organ : Findings ^a	Grade ^b				
Liver : Microgranuloma	+	0	0	1	1
Kidney : Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	+	5	4	0	0
Eosinophilic body, proximal tubular epithelium	+	1	2	0	0
Regeneration, tubular epithelium	+	0	1	0	0
Cellular infiltration, lymphocyte, cortex	+	0	1	0	0
Dilatation, renal pelvis	+	0	0	0	1
Pituitary gland : Hyperplasia, tubular, pars nervosa	+	0	0	0	1
Cyst	(+)	1	0	0	0
Trachea : Cellular infiltration, lymphocyte, lamina propria	+	0	1	0	0
Prostate : Cellular infiltration, lymphocyte, interstitium	+	0	1	- ^d	-

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

b: + = slight change and (+) = detected.

c: Values are no. of animals with findings.

d: - = blank value.