

厚生省生活衛生局 殿

最終報告書

2,4,6-トリニトロフェノールのラットを用いた経口投与による
28日間の反復投与毒性試験

(試験番号：8L660)

2000年7月12日

株式会社三菱化学安全科学研究所

目次

要約	9
緒言	11
材料および方法	12
1. 被験物質	12
2. 試験動物	12
3. 動物飼育	13
4. 投与	13
5. 群構成	14
6. 観察・測定項目	14
6.1 一般状態	15
6.2 体重	15
6.3 摂餌量	15
6.4 血液学的検査	15
6.5 血液化学的検査	15
6.6 尿検査	16
6.7 病理学的検査	17
7. 統計学的解析	18
結果	19
1. 一般状態	19
2. 体重	19
3. 摂餌量	19
4. 血液学的検査	19
5. 血液化学的検査	19
6. 尿検査	20
7. 器官重量	20
8. 剖検所見	20
9. 病理組織所見	21
考察および結論	22

参 考 文 献24

図および群別表

要約

2,4,6-トリニトロフェノールを0, 4, 20 および 100 mg/kg の用量で雌雄のSD系ラットに28日間反復経口投与し、その毒性と回復性を検討した。

一般状態観察において、被毛の着色(黄色)が20および100 mg/kg群の雌雄、着色尿(濃黄色)が100 mg/kg群の雌雄、投与前後の一過性の流涎が100 mg/kg群の雌雄に認められた。これらの変化のうち被毛の着色は回復期間中にもみられた。

体重においては、被験物質投与群での推移に異常はみられなかったが、摂餌量の低値が100 mg/kg群の雌で投与期間中に散発的に認められた。

血液学的検査において、赤血球数とHbの低値、網赤血球数と白血球数の高値が100 mg/kg群の雌雄、MCVの高値とMCHCの低値が100 mg/kg群の雌に認められた。回復期間終了時には、MCVの高値とMCHCの低値が100 mg/kg群の雌に認められた。

血液化学的検査において、 γ -GTの高値が100 mg/kg群の雄、グルコースの低値が100 mg/kg群の雌に認められた。回復期間終了時にはこれらの変化は認められなかった。

尿検査において、カリウムの低値が100 mg/kg群の雌雄と20 mg/kg群の雌に認められた。回復期間終了時には本変化は認められなかった。

器官重量において、脾臓絶対・相対重量および肝臓相対重量の高値が100 mg/kg群の雌雄、精巣上体絶対・相対重量の低値が100 mg/kg群に認められた。回復期間終了時には精巣上体絶対・相対重量の低値が100 mg/kg群にみられた。

剖検において、脾臓の腫大、盲腸のびらん/潰瘍および膀胱の着色尿(黄色)が100 mg/kg群の雌雄、精巣の着色(黄色)が100 mg/kg群、被毛の着色(黄色)が20および100 mg/kg群の雌雄に認められた。回復期間終了時には精巣の小型化が100 mg/kg群、被毛の着色が100 mg/kg群の雌雄に認められた。

病理組織学的検査において、脾臓の胚中心の発達、ヘモジデリン沈着および髄外造血、盲腸の潰瘍、肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大が100 mg/kg群の雌雄、精巣のびまん性の精細管萎縮、精巣上体の管腔内細胞残屑の出現および精子の減少が100 mg/kg群に認められた。回復期間終了時には、脾臓のヘモジデリン沈着、盲腸の限局性の粘膜上皮増生が100 mg/kg群の雌雄、精巣の精細管萎縮、精巣上体の管腔内細胞残屑の出現および精子の減少が100 mg/kg群の雄、盲腸の肉芽組織が100 mg/kg群の雌で認められた。

以上、雌雄いずれも20および100 mg/kg群で被験物質投与に起因すると考えられる変

化が認められた。一般状態において 20 mg/kg 群の雌雄で被毛の着色，尿検査において 20 mg/kg 群の雌でカリウムの低値がみられたことから，本試験条件下における 2,4,6-トリニトロフェノールの無影響量 (NOEL) は，雌雄いずれも 4 mg/kg と判断した。

緒言

2,4,6-トリニトロフェノールは、火薬、花火、農薬および染料の原料である¹⁾。

今回、既存化学物質の安全性点検調査事業の一環として、ラットを用いて28日間の反復投与毒性試験を実施し、生体への毒性学的影響について検討したので報告する。

材料および方法

1. 被験物質

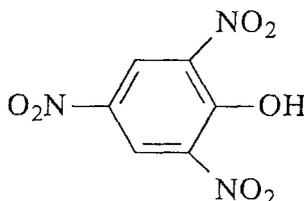
から提供された 2,4,6-トリニトロフェノール(略称 PA, 別名 ピクリン酸, CAS No. 88-89-1, ロット番号 純度 81.4%)を使用した。被験物質は下記の化学名, 構造式, 分子量および不純物を有する沸点 >300°C, 融点 122°C, 比重 1.8, 相対蒸気密度 7.9 (空気= 1), 水での溶解度 1:100(冷水中), 7:100(沸騰水中), 分配係数 2.03 の黄色結晶である。また, 衝撃, 摩擦または振動を加えると爆発的に分解することがある。加熱すると爆発することがあり, 金属, 特に銅, 鉛, 水銀, 亜鉛により衝撃に敏感な化合物が形成される。燃焼すると有毒な炭素および窒素の酸化物を生成する。酸化剤, 還元剤の物質と激しく反応する。

被験物質は冷所, 遮光, 通風, 換気条件下で保存した。

被験物質の安定性は, 被験物質提供者より保証する資料を入手し, 確認した。

化学名: 2,4,6-trinitrophenol

構造式:



分子量: 229.05

不純物: 水 18.5%

不明分 0.1%

2. 試験動物

日本チャールス・リバー(株) (生産場所 厚木) から 1999年4月7日に C₅₇:CD(SD) IGS ラット (SPF) 雌雄各 37 匹を入手した。

動物入荷後, 7 日間検疫・馴化し, いずれの動物も健康状態が良好であることを確認した。投与開始前日に, 体重層別化無作為抽出法によって各群の体重がほぼ均一となるように群分けし, 雌雄各 36 匹を使用した。投与開始時の週齢は 5 週齢, 体重範囲は雄が 156~179 g, 雌が 130~154 g であった。

耳パンチ法によって動物を個体識別した。ケージには試験番号, 試験種, 被験

物質名，動物番号，性別，用量，投与期間，動物種および系統を記載したラベルを付けた。

3. 動物飼育

検疫・馴化期間を含む全飼育期間を通して，温度 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ (目標値)，相対湿度 $55 \pm 15\%$ (目標値)，換気約 12 回/時 (オールフレッシュエアー供給)，照明 12 時間/日 (7:00~19:00) に自動調節した飼育室を使用した。当研究所で定めた温湿度の許容範囲は $19 \sim 25^\circ\text{C}$ ， $35 \sim 75\%$ であり，実測値はそれぞれ $21 \sim 24^\circ\text{C}$ ， $48 \sim 73\%$ であった。

動物を滅菌済みの実験動物用床敷 (ペータチップ，日本チャールス・リバー(株)) を敷いたポリカーボネート製ケージ (265W × 426D × 200H mm，トキワ科学器械(株)) に群分け前はケージあたり 5 匹以下 (同性)，群分け以降はケージあたり 2 匹 (同性) 収容し，スチール製架台 (トキワ科学器械(株)) 上に配置して飼育した。ケージの配置場所は週 1 回ローテーションした。給餌には滅菌済ステンレス製固型飼料用給餌器 (トキワ科学器械(株)) を，給水には滅菌済ポリカーボネート製給水瓶 (700 mL，トキワ科学器械(株)) を使用した。ケージ (含床敷)，給餌器および給水瓶は週 1 回交換した。

動物には，実験動物用固型飼料 (MF，オリエンタル酵母工業(株)) と， $5 \mu\text{m}$ のフィルター濾過後，紫外線照射した水道水を自由に摂取させた。飼料と飲用水は週 1 回交換した。

床敷と飼料中の残留農薬等汚染物質濃度が，当研究所で定めた基準に適合していることを確認した。また，飲用水は水道法に準拠した水質検査を定期的を実施し，分析値が基準に適合していることを確認している。

4. 投与

投与経路は化審法ガイドラインに従い経口投与とした。投与期間は 28 日間とし，胃ゾンデを装着したシリンジを用いて 1 日 1 回，午前中に強制経口投与した。

急性毒性試験の予備試験として被験物質を 50, 200 および 800 mg/kg の用量で各群雌雄各 3 匹に単回経口投与 (絶食下) した結果，800 mg/kg 群の雌雄全例が死亡し，50 および 200 mg/kg では重篤な変化はみられなかった。次に 0, 20, 100 および 500 mg/kg の用量を各群雌雄各 3 匹に反復経口投与した結果，500 mg/kg 群では第 2 日までに雄全例，雌 1 例が死亡した。14 日間反復投与した 100 mg/kg 群では，血液学的

検査で、Hb および Ht の低値、網赤血球数の高値が雌に、網赤血球数の高値傾向が雄にみられた。器官重量では、肝臓の絶対重量の高値が雌雄に、相対重量の高値が雌に、脾臓の相対重量の高値が雄にみられた。これらの予備試験の結果から、本試験の高用量は 100 mg/kg とし、以下公比 5 で 20 および 4 mg/kg の計 3 用量群を設定した。さらに溶媒 (0.1%Tween80 添加 0.5% CMC-Na 水溶液)のみを投与する対照群を設けた。投与液量は 10 mL/kg とし、至近日に測定した体重に基づいて算出した。

被験物質を 0.1%Tween80 添加 0.5%CMC-Na 水溶液 (Tween80 DIFCO LABORATORIES, ロット番号 130420JA と 99867JA, CMC-Na 岩井化学薬品(株), ロット番号 110810)に各濃度ごとに溶解調製した。なお、調製時には被験物質の純度換算 (純度 81.4%) を行った。投与液の調製は週 1 回行い、投与に供するまで室温保存し、調製後 8 日以内に使用した。

投与液中の被験物質が 0.1 から 200 mg/mL の範囲で均一であること、室温保存条件下で 0.1 から 10 mg/mL の範囲で 8 日間、200 mg/mL まででは 4 日間安定であることを確認した (添付資料 1)。なお、投与液は 10 mg/mL 以下の濃度では溶液、20 mg/mL 以上の濃度では懸濁液である。また、初回調製時に各用量群の投与液を分析し、被験物質の濃度が設定濃度の±10%以内であることを確認した (添付資料 2)。

対照群および 100 mg/kg 群の一部の動物に、投与期間終了後 14 日間の回復期間を設けた。

5. 群構成

群名	濃度 (mg/mL)	投与期間終了時解剖 ¹⁾		回復期間終了時解剖 ²⁾	
		雄	雌	雄	雌
対照	0	6 ³⁾ (10101-10106) ⁴⁾	6 (50101-50106)	6 (10107-10112)	6 (50107-50112)
4 mg/kg 群	0.4	6 (10201-10206)	6 (50201-50206)	-	-
20 mg/kg 群	2.0	6 (10301-10306)	6 (50301-50306)	-	-
100 mg/kg 群	10	6 (10401-10406)	6 (50401-50406)	6 (10407-10412)	6 (50407-50412)

1), 第 29 日に解剖; 2), 第 43 日に解剖; 3), 動物数; 4), 動物番号

6. 観察・測定項目

下記の項目を検査した。なお、日と週の表記は投与開始日を第 1 日、第 1~7 日を

第1週とした。また、第29日以降を回復期間とした。

6.1 一般状態

投与期間は1日2回(投与前, 後), その他の期間は1日1回午前中に観察した。

6.2 体重

全例の体重を電子上皿天秤(EB-5000, 株島津製作所)を用いて週1回測定した。

6.3 摂餌量

各ケージ毎に風袋込み重量を電子上皿天秤(EB-5000, 株島津製作所)を用いて週1回測定し, 1匹あたりの1日平均摂餌量を算出した。

6.4 血液学的検査

第29日および第43日の計画解剖時に全対象動物を非絶食条件下で, チオペンタールナトリウム(ラボナール, 田辺製薬株)を腹腔内投与して麻酔し, 後大静脈より採血し, 下記の項目を測定した。(9), (10)の測定には凝固阻止剤として3.2%クエン酸三ナトリウム水溶液を使用し, 遠心分離して得られた血漿を用いた。その他の項目の測定には, 凝固阻止剤EDTA-2Kで処理した血液を用いた。

項目	方法
(1) 赤血球数(RBC)	シースフローDCインピーダンス検出法
(2) ヘモグロビン濃度(Hb)	SLSヘモグロビン法
(3) ヘマトクリット値(Ht)	赤血球パルス波高値検出法
(4) 平均赤血球容積(MCV)	(1), (3)より算出
(5) 平均赤血球血色素量(MCH)	(1), (2)より算出
(6) 平均赤血球血色素濃度(MCHC)	(2), (3)より算出
(7) 網赤血球数	アルシラーを用いたフローサイトメトリ法
(8) 血小板数(PLT)	シースフローDCインピーダンス検出法
(9) プロトロンビン時間(PT)	Quick一段法
(10) 活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)	活性化セファロプラスチン法
(11) 白血球数(WBC)	RF/DCインピーダンス検出法
(12) 白血球百分率	Wright染色塗抹標本について測定
測定機器	(1)~(3), (8), (11) : NE-4500, シスメックス株
	(7) : R-2000, シスメックス株
	(9), (10) : KC 10A, アメルング社
	(12) : MICROX HEG-70A, オムロン株

6.5 血液化学的検査

計画解剖時に採取した血液の一部を室温で約30分間静置後遠心分離し, 得られた血清を用いて下記の項目を測定した。また, 残余の血清は, 試験終了まで冷凍保存した。

項目	方法
(1) ASAT(GOT)	UV-rate法(JSCC改良法)
(2) ALAT(GPT)	UV-rate法(JSCC改良法)

(3)	γGT	γ-グルタミル-p-ニトロアニリド 基質法 (SSCC 改良法)
(4)	ALP	p-ニトロフェニリン酸基質法(JSCC 改良法)
(5)	総ビリルビン	酵素法 (BOD 法)
(6)	尿素窒素	酵素-UV 法 (Urease-GLDH 法)
(7)	クレアチニン	Jaffé 法
(8)	グルコース	酵素-UV 法 (GlcK-G6PDH 法)
(9)	総コレステロール	酵素法 (CES-CO-POD 法)
(10)	トリグリセライド	酵素法 (LPL-GK-G3PO-POD 法)
(11)	総蛋白	Biuret 法
(12)	アルブミン	BCG 法
(13)	A/G 比	(11)および(12)より算出
(14)	カルシウム	OCPC 法
(15)	無機リン	酵素法 (PNP-XOD-POD 法)
(16)	ナトリウム (Na)	イオン選択電極法
(17)	カリウム (K)	イオン選択電極法
(18)	クロール (Cl)	イオン選択電極法

測定機器： 日立 736-10 形, (株)日立製作所

6.6 尿検査

各群雌雄 6 匹について, 第 27 日に新鮮尿を採取して下記の(1)~(7)および(15)の項目を, 第 28 日に約 21 時間蓄積した尿を用いて下記の(8)~(14)の項目を測定した。

投与期間中の検査で被験物質の影響が疑われる変化が認められたため, 回復期間中にも第 41 日に(1)~(7)および(15)の項目を, 第 42 日に(8)~(14)の項目を投与期間中と同様に測定した。

項目	方法
(1) PH	試験紙法 (マルティスティックス, バイエル・三共(株))
(2) 蛋白	試験紙法 (マルティスティックス, バイエル・三共(株))
(3) グルコース	試験紙法 (マルティスティックス, バイエル・三共(株))
(4) ケトン体	試験紙法 (マルティスティックス, バイエル・三共(株))
(5) ビリルビン	試験紙法 (マルティスティックス, バイエル・三共(株))
(6) 潜血	試験紙法 (マルティスティックス, バイエル・三共(株))
(7) ウロビリノーゲン	試験紙法 (マルティスティックス, バイエル・三共(株))
(8) 尿量	メスシリンダーで測定
(9) 比重	屈折法
(10) 色調	目視法
(11) 濁度	目視法
(12) ナトリウム (Na)	イオン選択電極法
(13) カリウム (K)	イオン選択電極法
(14) クロール (Cl)	電量滴定法
(15) 尿沈渣	Sternheimer-Malbin 染色した標本を鏡検

測定機器

- (1)~(7) : クリニテック 100, バイエル・三共(株)
 (9) : ユリコン-S, (株)アタゴ
 (12)~(14) : PVA-α III, (株)エイアンドティー

6.7 病理学的検査

1) 器官重量

計画解剖動物の下記の器官重量を電子上皿天秤 (AGE-120, 株島津製作所) を用いて測定した。また、解剖日の体重に基づいて相対重量 (対体重比) を算出した。なお、下垂体および甲状腺重量はホルマリン固定後に測定した。

脳, 心臓, 肺, 肝臓, 腎臓, 副腎, 胸腺, 脾臓, 精巣, 卵巢, 子宮, 精巣上体, 下垂体, 甲状腺

2) 病理解剖検査

計画解剖動物は採血後, 腹大動脈を切断・放血し, 安楽死させた後剖検した。

3) 病理組織学的検査

全動物の下記器官・組織を採取し, 10%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定し, 保存した。ただし, 眼球とハーダー腺はダビドソン液で, 精巣および精巣上体はブアン液で固定した。

脳, 脊髄, 下垂体, 眼球およびハーダー腺 (両側), リンパ節(下顎・腸間膜), 胸腺, 気管, 肺および気管支, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 直腸, 膵臓, 甲状腺および上皮小体 (両側), 心臓, 肝臓, 脾臓, 腎臓 (両側), 副腎 (両側), 膀胱, 精巣 (両側), 精巣上体(両側), 精囊, 前立腺腹葉, 卵巢 (両側), 子宮, 大腿骨および骨髄 (片側), 大腿筋および坐骨神経, 皮膚

投与期間終了時に採取した対照群と 100 mg/kg 群の雌雄全例の下記器官・組織ならびに対照群を含む全動物の肉眼的異常部位は常法に従ってヘマトキシリン・エオジン (H.E.) 染色標本を作製し, 鏡検した。さらに, 投与期間終了時解剖動物の全群の雌雄各 1 例 (10101, 10201, 10301, 10401, 50101, 50201, 50301, 50401)の脾臓について, ベルリン青染色標本を作製し, 鏡検した。検査の結果, 被験物質に起因すると考えられる変化が 100 mg/kg 群の雌雄の脾臓, 盲腸, 肝臓, 雄の精巣および精巣上体に認められたため, 投与期間終了時解剖動物の 4 および 20 mg/kg 群と回復期間終了時解剖動物の全群の当該器官について同様に H.E.染色標本を作製し, 検査した。

胸腺, 心臓, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 副腎, 精巣, 精巣上体, 精囊, 卵巢, 盲腸および大腿骨骨髄, 皮膚

(盲腸および皮膚は剖検時に異常がみられたため, 大腿骨骨髄は血液学的検査で異常がみられたため検査した。)

7. 統計学的解析

計量データは、多重比較検定法で統計学的有意性を検討した。すなわち Bartlett 法で等分散の検定を行い、分散が等しい場合は一元配置分散分析、分散が等しくない場合は Kruskal-Wallis の検定を行った。群間に有意な差が認められた場合は Dunnett 法または Dunnett 型の多重比較検定を行った。計数データは $a \times b$ の χ^2 検定を行い、有意差が認められた場合は Armitage の χ^2 検定で対照群と各用量群を比較した。ただし、尿の色調については、正常尿と異常尿で Fisher の直接確率法を行い対照群と各用量群を比較した。

統計学的解析の対象項目は下記の通りである。一般状態、病理解剖検査については、統計学的解析を実施しなかった。

- | | |
|---------------|---|
| 多重比較検定 | : 体重, 摂餌量, 血液学的検査, 血液化学的検査, 尿検査 (尿量, 比重, ナトリウム, カリウム, クロール), 器官重量 |
| χ^2 検定 | : 尿検査 (pH, 蛋白, グルコース, ケトン体, ビリルビン, 潜血, ウロビリノーゲン, 濁度, 尿沈渣), 病理組織学的検査 |
| Fisher の直接確率法 | : 尿検査 (色調) |

結果

1. 一般状態 (Table 1)

被毛の着色 (黄色) が 20 mg/kg 群の雌雄全例で第 10 日から, 100 mg/kg 群の雌雄全例で第 7 日から認められた. 着色尿 (濃黄色) が第 2 日から 100 mg/kg 群の雄 7 例, 雌全例に散発的にみられた. 流涎が 100 mg/kg 群の雄 2 例, 雌 8 例に散発的に認められた. 流涎は投与前後の一過性の変化であった. 回復期間中には被毛の着色のみがみられた.

2. 体重 (Figure 1, Table 2)

いずれの被験物質投与群においても, 対照群と同様に推移した.

3. 摂餌量 (Table 3)

摂餌量の低値が 100 mg/kg 群の雌で第 8 日および第 22 日にみられた. この他の被験物質投与群では対照群と同様に推移した.

4. 血液学的検査 (Table 4)

投与期間終了時の検査で, 赤血球数と Hb の低値, 網赤血球数と白血球数の高値が 100 mg/kg 群の雌雄, MCV の高値と MCHC の低値が 100 mg/kg 群の雌に認められた. 回復期間終了時には, MCV の高値と MCHC の低値が 100 mg/kg 群の雌に認められた.

5. 血液化学的検査 (Table 5)

投与期間終了時の検査で, γ -GT の高値が 100 mg/kg 群の雄, グルコースの低値が 100 mg/kg 群の雌に認められた. これらの変化は回復期間終了時には認められなかった.

この他, 回復期間終了時に ALAT, 総蛋白, アルブミンおよびカリウムの高値が 100 mg/kg 群の雄, カルシウムの高値が 100 mg/kg 群の雌でみられたが, いずれも投与期間終了時にはみられない軽微な変化であったことから, 被験物質投与とは関連のない変化と判断した.

6. 尿検査 (Table 6)

投与期間中の検査で、色調の異常 (濃黄色)が全被験物質投与群の雌雄、カリウムの低値が 100 mg/kg 群の雌雄と 20 mg/kg 群の雌、ビリルビンの高値が 100 mg/kg 群の雌にみられた。これらの変化は回復期間中にはみられなかった。

この他、回復期間中にケトン体の高値が 100 mg/kg 群の雄にみられたが、投与期間中にはみられない軽微な変化であった。本変化は被験物質投与とは関連のないものと判断した。

7. 器官重量 (Table 7, 8)

投与期間終了時の検査で、脾臓絶対・相対重量および肝臓相対重量の高値が 100 mg/kg 群の雌雄、精巣上体絶対・相対重量の低値が 100 mg/kg 群に認められた。回復期間終了時には精巣上体絶対・相対重量の低値が 100 mg/kg 群にみられた。

この他、投与期間終了時に心臓相対重量の高値が 20 および 100 mg/kg 群の雌に認められたが、絶対重量では有意な差はなく、軽微な正常範囲内の変化であった (添付資料 3)。回復期間終了時に副腎絶対重量の低値が 100 mg/kg 群の雌、肺相対重量の高値が 100 mg/kg 群の雄でみられた。しかし、いずれも軽微な変化であり、投与期間終了時にはみられない変化であった。これらについては被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

8. 剖検所見 (Table 9, 10)

投与期間終了時の検査で、脾臓の腫大が 100 mg/kg 群の雄 4 例、雌全例、盲腸のびらん/潰瘍が 100 mg/kg 群の雄 4、雌 3 例、膀胱の着色尿 (黄色) が 100 mg/kg 群の雄 1 例、雌 2 例、精巣の着色 (黄色) が 100 mg/kg 群の全例、被毛の着色 (黄色) が 20 および 100 mg/kg 群の雌雄全例に認められた。回復期間終了時には精巣の小型化が 100 mg/kg 群の 3 例、被毛の着色が 100 mg/kg 群の雌雄全例に認められた。

この他、投与期間終了時剖検動物では、被験物質投与群で腎臓の腎盂拡張、精嚢の小型化が認められた。これらはその発現状況から被験物質投与に起因した変化ではないと判断した。

9. 病理組織所見 (Table 11, 12)

被験物質投与に起因すると思われる変化が 100 mg/kg 群の脾臓、盲腸、肝臓、精巣、精巣上体に認められた。

投与期間終了時解剖動物において、脾臓では胚中心の発達が 100 mg/kg 群の雌雄各 5 例、ヘモジデリン沈着が 100 mg/kg 群の雄 4 例と雌全例、赤血球系の髓外造血が 100 mg/kg 群の雌雄全例に認められた。ヘモジデリンの確認のため、各群 1 例の脾臓についてベルリン青染色を行った結果、陽性顆粒の増加が 100 mg/kg 群の雌雄に認められた。盲腸では潰瘍が 100 mg/kg 群の雄 4 例、雌 3 例に認められた。肝臓では小葉中心性の肝細胞肥大が 100 mg/kg 群の雄 4 例と雌 3 例に認められた。精巣ではびまん性の精細管萎縮が 100 mg/kg 群の全例に認められた。本変化は、精上皮細胞の空胞化や変性を特徴としていた。また、精巣上体では管腔内細胞残屑の出現が 100 mg/kg 群の 4 例および精子の減少が 100 mg/kg 群の全例に認められた。

回復期間終了時解剖動物において、脾臓ではヘモジデリン沈着が 100 mg/kg 群の雌雄全例、盲腸では肉芽組織が 100 mg/kg 群の雌 1 例と限局性の粘膜上皮増生が 100 mg/kg 群の雌雄各 1 例で認められた。精巣では精細管萎縮が 100 mg/kg 群の 5 例で認められ、そのうち 3 例では精上皮細胞の多くが消失し、巨細胞が出現しており、投与期間終了時解剖動物の 100 mg/kg 群でみられた変化に比べ程度が強かった。また、この 3 例の精巣上体では精子の減少が顕著であった。その他、精巣上体の管腔内細胞残屑の出現が 100 mg/kg 群の 1 例に認められたが、発現頻度は減少していた。

剖検時に被毛の着色（黄色）が 20 および 100 mg/kg 群の雌雄、膀胱の着色尿（黄色）が 100 mg/kg 群の雌雄で認められが、病理組織学的検査では皮膚および膀胱に異常は認められなかった。

この他、投与期間終了時および回復期間終了時解剖動物では、被験物質投与群に肝臓の髓外造血、門脈周囲性の肝細胞の脂肪化および炎症性細胞浸潤巣、腎臓の好塩基性尿細管、腎盂拡張、線維化巣、近位尿細管上皮の硝子滴および間質の炎症性細胞浸潤巣が認められた。しかし、これらについてはその発現状況から被験物質に起因した変化ではないと判断した。

考察および結論

2,4,6-トリニトロフェノールを0, 4, 20 および 100 mg/kg の用量で雌雄のSD系ラットに28日間反復経口投与し、その毒性と回復性を検討した。

一般状態において、被毛の着色(黄色)が20および100 mg/kg群の雌雄で認められた。本変化は回復期間終了時までみられた。病理組織学的検査の結果、皮膚の毛根に異常は認められなかった。しかし、ラットの単回経口投与毒性試験では100 mg/kgの用量で投与後1週間を過ぎて被毛の着色が始まる²⁾ことから、着色した被毛が生えた可能性が考えられる。この他、着色尿(濃黄色)が100 mg/kg群の雌雄にみられ、尿検査では色調の異常(濃黄色)が全被験物質投与群の雌雄で認められた。本変化は投与の休止により消失した。病理組織学的検査では、腎臓および膀胱に異常はなく、被験物質は黄色であることから、着色尿は被験物質の排泄によるものと考えられ、毒性変化ではないと判断した。また、流涎が100 mg/kg群の雌雄に散発的に認められたが、投与前後の一過性の変化であることから、投与液の直接的刺激の可能性が考えられる。このため、本変化の毒性学的意義は低いと思われる。

体重の推移に異常はみられなかったが、投与期間中に摂餌量の低値が100 mg/kg群の雌で散発的に認められた。回復期間の摂餌量に異常はみられなかった。また、100 mg/kg群の雌では投与期間終了時に血清中グルコースの低値が認められた。

赤血球数とHbの低値、網赤血球数の高値が100 mg/kg群の雌雄、MCVの高値とMCHCの低値が100 mg/kg群の雌に認められた。100 mg/kg群の雌雄では貧血を示したが、網赤血球数は高値であり、病理組織学的検査で骨髄に異常はなく、脾臓に髓外造血がみられることから、造血抑制はないものと考えられる。100 mg/kg群の雌雄では脾臓にヘモジデリン沈着がみられることから、貧血は溶血に起因するものと思われる。回復期間終了時には病理組織学的検査でヘモジデリンの沈着が100 mg/kg群の雌雄、MCVの高値とMCHCの低値が100 mg/kg群の雌に認められたが、投与の休止により貧血は消失した。また、投与期間中には脾臓絶対・相対重量の高値、脾臓の腫大が100 mg/kg群の雌雄で認められたが、これらは溶血に対する反応と考えられる。

精巣では、100 mg/kg群に剖検で着色(黄色)、病理組織学的検査で精細管萎縮がみられた。回復期間終了時には、剖検で小型化がみられ、病理組織学的検査で精細

管萎縮は投与期間終了時よりも程度が強くみられた。また、同群では投与期間および回復期間終了時に精巣上体の管腔内細胞残屑の出現および精子数の減少が認められ、絶対・相対重量の低値を示した。精巣上体でみられた変化は精巣の変化に伴うものと考えられる。

盲腸では、100 mg/kg 群の雌雄で剖検および病理組織学的検査で潰瘍が認められた。その発現機序については解明できなかった。本被験物質は強い刺激性・腐食性を有しており、関連物質のフェノール等は胃を中心とした消化管に潰瘍性病変を起こすことが知られている³⁾。同群でみられた脾臓の胚中心の発達、血液学的検査における白血球数の高値は、盲腸の潰瘍に対する反応性変化と考えられる。投与の休止により、これらの変化は回復した。回復期間終了時に盲腸の肉芽組織や限局性の粘膜上皮増生が認められたが、潰瘍の修復像と考えられる。

肝臓では、相対重量の高値が 100 mg/kg 群の雌雄で認められた。同群では、病理組織学的検査で小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。小葉中心性の肝細胞肥大は、薬物代謝酵素が誘導された場合にしばしば発現することが知られている⁴⁾。このことから、これらの肝臓の変化は、薬物代謝酵素が誘導されたことによる適応性変化である可能性が考えられる。これらの変化は投与の休止により回復した。

血液化学的検査において、 γ -GT の高値が 100 mg/kg 群の雄にみられた。しかし、胆道の異常はなく、関連すると思われる変化はみられなかった。本変化は回復期間終了時には認められなかった。

尿検査において、カリウムの低値が 100 mg/kg 群の雌雄と 20 mg/kg 群の雌にみられた。しかし、血清中のカリウムに変動はなく、関連すると思われる症状もみられなかった。本変化は回復期間終了時には認められなかった。

この他、尿検査ではビリルビンの高値が 100 mg/kg 群の雌にみられた。尿中ビリルビンは血清中の直接ビリルビンを反映するが、血清中の総ビリルビンに変動はみられなかったことから毒性学的意義のない変化と判断した。

以上、雌雄いずれも 20 および 100 mg/kg 群で被験物質投与に起因すると考えられる変化が認められた。一般状態において 20 mg/kg 群の雌雄で被毛の着色、尿検査において 20 mg/kg 群の雌でカリウムの低値がみられたことから、本試験条件下における 2,4,6-トリニトロフェノールの無影響量 (NOEL) は、雌雄いずれも 4 mg/kg と判断した。

参 考 文 献

- 1) 第6類 火薬類, ピクリン酸, “12093の化学商品” 東京, 化学工業日報社, p.271.
- 2) 2,4,6-トリニトロフェノールのラットを用いた経口投与による単回投与毒性試験最終報告書, (株)三菱化学安全科学研究所 (2000).
- 3) 今井 清 (1991): 消化器系, 非腫瘍性病変, 消化管. “毒性試験講座5. 毒性病理学” 前川昭彦, 林 裕造責任編集, 地人書館, 東京, pp127-135.
- 4) Gopinath, C., Prentice, D. E. and Lewis, D. J. (1987): The liver, “Atlas of experimental toxicological pathology” edited by Gopinath, C., Prentice, D. E. and Lewis, D. J., p. 43-60. MTP Press Limited, Lancaster.

図および群別表

Figure 1	体重	1
Table 1	一般状態	3
Table 2	体重	7
Table 3	摂餌量	9
Table 4	血液学的検査	11
Table 5	血液化学的検査	17
Table 6	尿検査	21
Table 7	器官重量 (絶対重量)	34
Table 8	器官重量 (相対重量)	38
Table 9	剖検所見 (投与期間終了時)	42
Table 10	剖検所見 (回復期間終了時)	43
Table 11	病理組織所見 (投与期間終了時)	44
Table 12	病理組織所見 (回復期間終了時)	47

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of PA in Rats

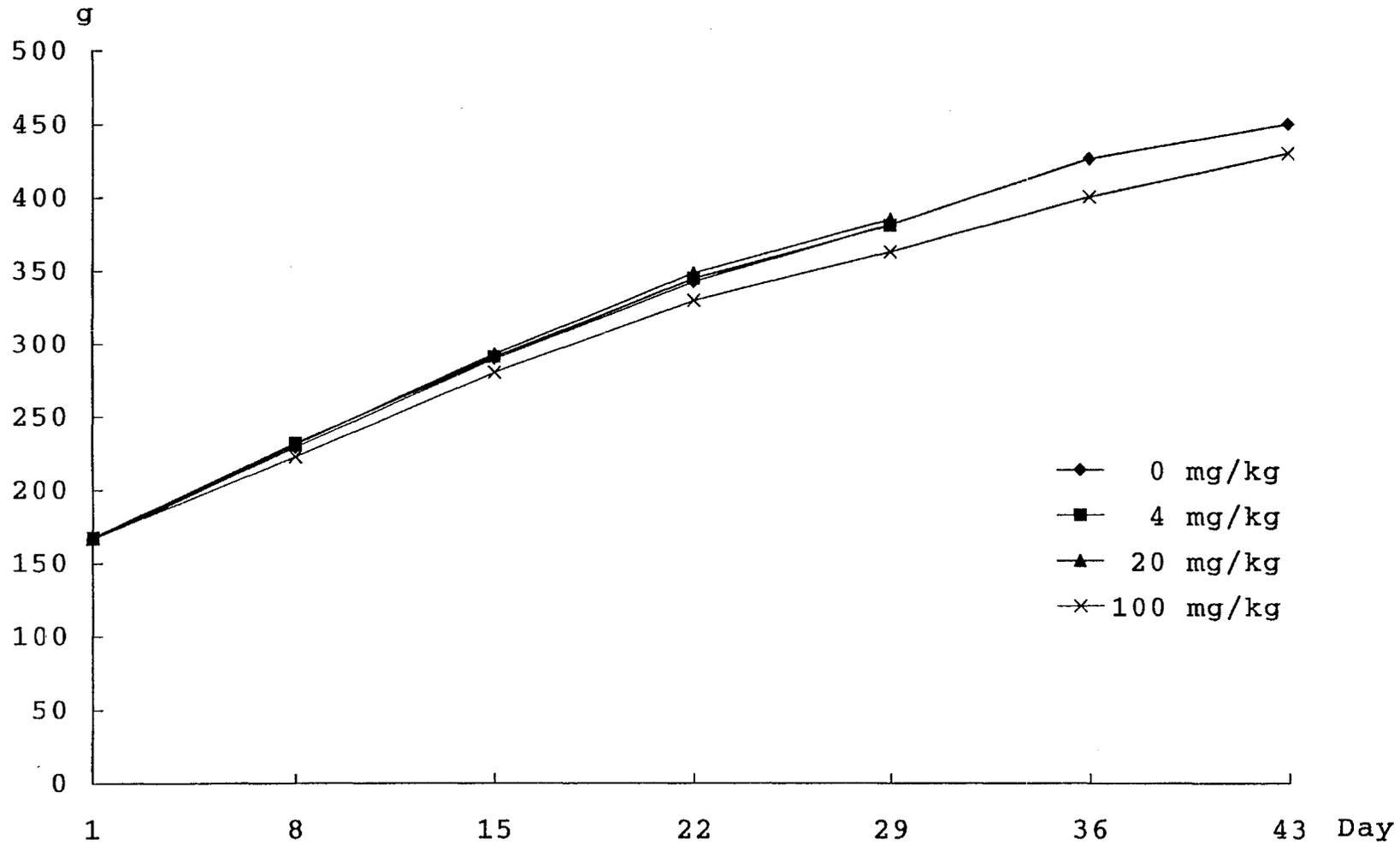


Figure 1 Body Weight (Male)

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of PA in Rats

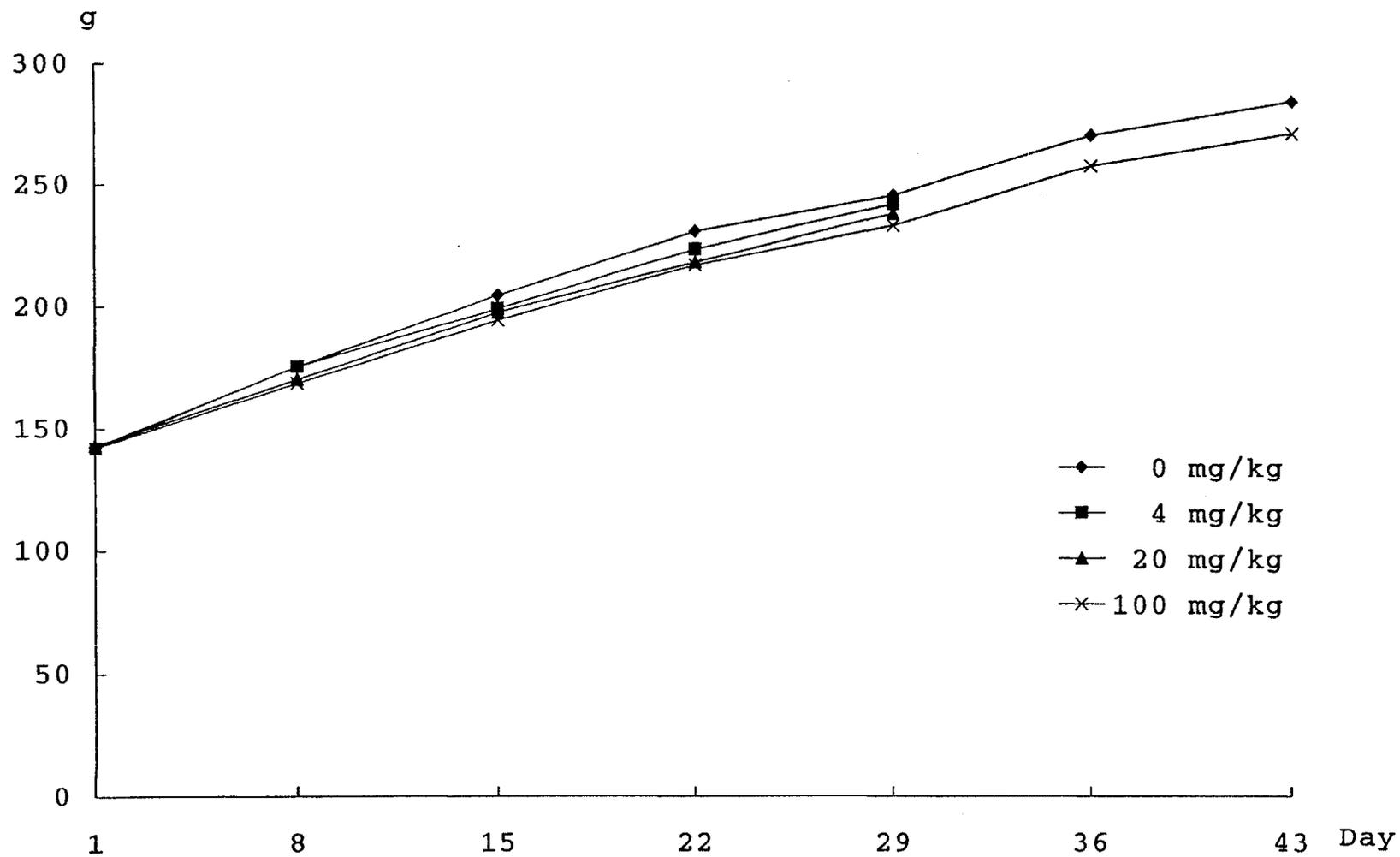


Figure 1 Body Weight (Female)

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
Table 1 Clinical Sign - Summary

Study No. 8L660

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day Time	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14		15		16		17	
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20		
PA 0	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
PA 4	Number of Animals		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No Abnormality		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
PA 20	Number of Animals		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No Abnormality		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	Coloring of fur	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
PA 100	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	No Abnormality		12	12	8	9	10	10	10	9	10	10	10	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Coloring of fur	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
	Salivation	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Chromaturia	+	0	0	4	3	2	2	2	3	2	2	2	3	3	2	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	2	0	0	1	

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day Time	18		19		20		21		22		23		24		25		26		27		28		29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20																
PA 0	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
PA 4	Number of Animals		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
	No Abnormality		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
PA 20	Number of Animals		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
	No Abnormality		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Coloring of fur	+	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
PA 100	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
	No Abnormality		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Coloring of fur	+	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
	Salivation	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Chromaturia	+	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;
Time 10, Before dose; Time 20, After dose;
Coloring of fur, Yellowish; Chromaturia, Dark yellowish;

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 1 Clinical Sign - Summary

Male

Study No. 8L660

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day	41	42	43
PA 0	Number of Animals		6	6	6
	No Abnormality		6	6	6
PA 4	Number of Animals				
	No Abnormality				
PA 20	Number of Animals				
	No Abnormality				
	Coloring of fur		+		
PA 100	Number of Animals		6	6	6
	No Abnormality		0	0	0
	Coloring of fur		+	6	6
	Salivation		1	0	0
	Chromaturia		+	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Coloring of fur, Yellowish: Chromaturia, Dark yellowish:

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
Table 1 Clinical Sign - Summary

Study No. 8L660

		Female																																			
Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14		15		16		17		
		Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	
PA 0	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
PA 4	Number of Animals		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
	No Abnormality		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
PA 20	Number of Animals		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
	No Abnormality		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	Coloring of fur	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
PA 100	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
	No Abnormality		12	12	6	6	9	11	9	7	9	8	4	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Coloring of fur	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
	Salivation	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	5	0	1	0	5
	Chromaturia	+	0	0	6	6	3	1	3	5	3	4	8	3	2	5	3	4	2	3	0	3	2	4	1	2	2	1	0	0	1	2	1	3	2	5	

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day	18		19		20		21		22		23		24		25		26		27		28		29		30		31		32		33		34		35		36		37		38		39		40	
		Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20		
PA 0	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6			
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
PA 4	Number of Animals		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6			
	No Abnormality		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6			
PA 20	Number of Animals		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6			
	No Abnormality		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	Coloring of fur	+	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6			
PA 100	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
	No Abnormality		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	Coloring of fur	+	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
	Salivation	1	0	2	0	4	0	1	0	1	0	5	0	1	0	1	1	1	0	1	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	Chromaturia	+	4	2	2	3	4	1	1	2	2	2	1	1	1	1	1	2	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;
Time 10, Before dose.; Time 20, After dose.;
Coloring of fur, Yellowish: Chromaturia, Dark yellowish:

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Study No. 8L660

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day	41	42	43
PA 0	Number of Animals		6	6	6
	No Abnormality		6	6	6
PA 4	Number of Animals				
	No Abnormality				
PA 20	Number of Animals				
	No Abnormality				
	Coloring of fur		+		
PA 100	Number of Animals		6	6	6
	No Abnormality		0	0	0
	Coloring of fur		+	6	6
	Salivation		1	0	0
	Chromaturia		+	0	0

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;

Coloring of fur, Yellowish: Chromaturia, Dark yellowish:

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
Table 2 Body Weight - Summary

Male

Study No. 8L660
Unit : g

Test Substance	Day		1	8	15	22	29	36	43
PA 0	Mean		166.3	229.0	289.1	342.0	380.8	425.2	448.7
	S. D.		4.7	6.8	7.6	10.5	13.0	16.7	20.2
	n		12	12	12	12	12	6	6
PA 4	Mean		167.7	231.8	290.7	344.3	380.2		
	S. D.		7.2	12.9	19.0	28.1	31.4		
	n		6	6	6	6	6		
PA 20	Mean		166.7	231.0	292.7	348.0	384.3		
	S. D.		7.8	16.5	22.3	30.1	34.6		
	n		6	6	6	6	6		
PA 100	Mean		166.8	222.5	279.9	329.3	362.3	399.3	428.5
	S. D.		5.8	9.1	14.8	19.7	26.3	39.6	43.4
	n		12	12	12	12	12	6	6

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 2 Body Weight - Summary

Female

Study No. 8L660
 Unit : g

Test Substance	Day		1	8	15	22	29	36	43
PA	0	Mean	142.4	175.3	204.1	230.0	244.7	269.3	283.0
		S.D.	4.9	8.5	14.5	15.1	15.5	12.5	17.8
		n	12	12	12	12	12	6	6
PA	4	Mean	142.0	175.3	198.7	222.8	241.2		
		S.D.	5.1	9.9	14.6	17.6	16.8		
		n	6	6	6	6	6		
PA	20	Mean	143.0	170.0	197.2	217.5	237.3		
		S.D.	5.9	15.8	21.8	25.3	29.2		
		n	6	6	6	6	6		
PA	100	Mean	142.0	168.4	194.0	216.3	232.3	256.7	270.0
		S.D.	4.9	5.2	7.3	10.7	12.7	15.3	19.4
		n	12	12	12	12	12	6	6

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 3 Food Consumption - Summary

Male

Study No. 8L660
 Unit : g/animal/day

Test Substance	Day	8	15	22	27	36	41
PA 0	Mean	21.85	24.85	26.97	26.80	27.43	26.93
	S. D.	0.53	1.18	1.06	1.21	0.92	1.07
	n	6	6	6	6	3	3
PA 4	Mean	22.77	25.53	27.67	27.10		
	S. D.	1.89	1.86	2.58	2.44		
	n	3	3	3	3		
PA 20	Mean	22.40	25.43	27.33	27.40		
	S. D.	1.50	1.76	2.14	2.09		
	n	3	3	3	3		
PA 100	Mean	20.40	24.45	26.45	26.05	28.07	27.67
	S. D.	0.61	1.00	1.28	1.39	1.89	1.27
	n	6	6	6	6	3	3

Significantly different from control : *. P<0.05; **. P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 3 Food Consumption - Summary

Female

Study No. 8L660
 Unit : g/animal/day

Test Substance	Dose (mg/kg)	Day	8	15	22	27	36	41
PA	0	Mean	16.75	18.08	18.85	19.08	19.50	20.07
		S. D.	0.67	1.08	0.66	1.47	1.31	0.81
		n	6	6	6	6	3	3
PA	4	Mean	16.93	17.70	18.90	19.47		
		S. D.	0.76	0.56	0.62	1.00		
		n	3	3	3	3		
PA	20	Mean	16.87	17.77	18.73	18.83		
		S. D.	0.64	0.31	0.70	1.14		
		n	3	3	3	3		
PA	100	Mean	15.08**	17.10	17.67*	18.05	21.73	21.47
		S. D.	0.38	0.70	0.54	0.75	0.99	1.40
		n	6	6	6	6	3	3

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 4 Hematology - Summary

Study No. 81660

Test Substance Dose (mg/kg)		Male																	
		RBC		Hb		Ht		MCV		MCH		MCHC		Reticulocyte Ratio		PLT		PT	
		x10 ⁴ / μ l		g/dl		%		fl		pg		%		%		x10 ⁴ / μ l		sec	
		Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7
PA 0	Mean	720.3	800.2	14.30	15.23	40.90	43.03	56.82	53.88	19.88	19.07	34.98	35.38	31.35	24.90	83.42	92.63	14.00	14.52
	S. D.	32.3	45.0	0.30	0.54	1.00	1.29	1.57	2.63	0.78	0.90	0.70	0.37	1.35	2.92	4.24	8.18	0.26	0.34
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
PA 4	Mean	719.7		14.58		41.50		57.67		20.27		35.15		29.83		90.88		14.70	
	S. D.	13.3		0.53		1.77		2.27		0.67		0.58		4.14		5.10		0.36	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
PA 20	Mean	738.5		14.83		42.60		57.77		20.08		34.80		31.63		86.07		14.47	
	S. D.	33.9		0.66		1.35		2.33		0.90		0.57		3.79		8.22		0.53	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
PA 100	Mean	660.5*	797.2	13.35*	15.35	39.10	43.57	59.32	54.73	20.27	19.28	34.13	35.25	54.67**	23.38	88.28	96.10	14.45	14.43
	S. D.	52.2	45.7	0.71	0.48	2.15	1.38	2.70	2.23	1.02	1.07	0.48	0.82	7.55	1.77	4.66	15.89	0.75	0.20
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Test Substance	Dose (mg/kg)	APTT sec	Week 5		Week 7	
			Mean	S. D.	Mean	S. D.
PA	0	Mean	14.92		15.88	
		S. D.	1.09		1.08	
		n	6		6	
PA	4	Mean	14.57			
		S. D.	1.20			
		n	6			
PA	20	Mean	14.50			
		S. D.	0.65			
		n	6			
PA	100	Mean	14.45		15.47	
		S. D.	1.85		1.18	
		n	6		6	

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 4 Hematology - Summary

Study No. 8L660

Test Substance Dose (mg/kg)		Male													
		WBC		Lymphocyte		Neutrophilic Segmented		Neutrophilic Band		Eosinophil		Basophil		Monocyte	
		x10 ² / μl		%		%		%		%		%		%	
		Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7
PA 0	Mean	92.87	113.27	82.0	83.3	9.8	8.0	0.0	0.7	1.0	0.8	0.0	0.0	7.2	7.2
	S. D.	13.61	22.29	1.8	6.7	2.1	3.9	0.0	0.8	0.9	0.8	0.0	0.0	2.7	2.5
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
PA 4	Mean	98.07		83.2		10.0		0.2		0.3		0.0		6.3	
	S. D.	13.82		3.4		4.0		0.4		0.5		0.0		2.7	
	n	6		6		6		6		6		6		6	
PA 20	Mean	111.55		85.2		6.2		0.2		1.0		0.0		7.5	
	S. D.	21.47		3.2		2.0		0.4		0.9		0.0		4.2	
	n	6		6		6		6		6		6		6	
PA 100	Mean	145.70**	104.40	81.3	81.5	8.7	9.5	0.2	0.3	0.8	0.3	0.0	0.0	9.0	8.3
	S. D.	38.01	14.84	9.3	4.1	5.0	4.2	0.4	0.5	0.8	0.5	0.0	0.0	5.3	2.7
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
Table 4 Hematology - Summary

Study No. 8L660

Test Substance Dose(mg/kg)		Female																	
		RBC		Hb		Ht		MCV		MCH		MCHC		Reticulocyte Ratio		PLT		PT	
		x10 ⁴ /μl		g/dl		%		fl		pg		%		%		x10 ⁴ /μl		sec	
		Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7
PA 0	Mean	705.7	750.0	14.22	14.73	39.32	40.88	55.75	54.53	20.17	19.65	36.17	36.05	25.47	25.65	76.38	75.95	14.38	14.72
	S. D.	30.1	37.6	0.54	0.67	1.23	1.90	0.94	1.57	0.52	0.64	0.88	0.40	4.62	4.90	5.02	2.96	0.32	0.35
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
PA 4	Mean	710.5		14.33		40.30		56.85		20.22		35.58		25.18		82.42		14.62	
	S. D.	46.8		0.50		1.92		3.36		1.10		0.58		0.95		9.00		0.58	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
PA 20	Mean	712.5		14.32		40.27		56.57		20.13		35.55		24.05		77.73		14.78	
	S. D.	40.6		0.64		1.82		1.74		0.94		0.66		3.25		3.76		0.29	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
PA 100	Mean	607.5**	737.2	12.62**	14.77	37.25	41.78	61.38**	56.70*	20.78	20.05	33.87**	35.37*	65.48*	18.65	85.60	74.12	15.12	14.98
	S. D.	18.7	20.8	0.26	0.38	0.92	1.05	2.43	1.01	0.67	0.50	0.31	0.57	5.88	6.26	8.32	9.62	0.61	0.55
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Test Substance Dose(mg/kg)	APTT sec	Week 5		Week 7	
		Mean	S. D.	Mean	S. D.
PA 0		12.82	1.07	14.07	1.93
			6		6
PA 4		12.20	0.85		
			6		
PA 20		13.07	1.11		
			6		
PA 100		13.13	0.52	14.22	1.01
			6		6

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 4 Hematology - Summary

Study No. 8L660

Test Substance Dose (mg/kg)		Female													
		WBC		Lymphocyte		Neutrophilic Segmented		Neutrophilic Band		Eosinophil		Basophil		Monocyte	
		x10 ² /μl		%		%		%		%		%		%	
		Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7
PA 0	Mean	67.40	88.13	88.2	86.7	5.8	7.7	0.2	0.2	0.7	1.5	0.0	0.0	5.2	4.0
	S.D.	18.39	24.80	2.4	6.8	2.6	5.2	0.4	0.4	0.5	1.5	0.0	0.0	1.0	2.1
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
PA 4	Mean	78.52		81.2		10.3		0.2		1.5		0.0		6.8	
	S.D.	26.72		5.2		5.2		0.4		1.2		0.0		1.6	
	n	6		6		6		6		6		6		6	
PA 20	Mean	73.02		85.3		7.0		0.3		0.7		0.0		6.7	
	S.D.	14.79		5.7		3.6		0.5		0.5		0.0		3.1	
	n	6		6		6		6		6		6		6	
PA 100	Mean	123.10**	77.23	84.2	87.5	10.0	6.0	0.2	0.0	0.7	1.3	0.0	0.0	5.0	5.2
	S.D.	33.42	18.44	9.7	3.6	7.4	2.0	0.4	0.0	1.2	1.5	0.0	0.0	2.4	2.1
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
Table 5 Blood Chemistry - Summary

Study No. 8L660

Test Substance Dose (mg/kg)		Male																	
		ASAT (GOT)		ALAT (GPT)		γGT		ALP		Total Bilirubin mg/dl		Urea Nitrogen mg/dl		Creatinine mg/dl		Glucose mg/dl		Total Cholesterol mg/dl	
		U/l		U/l		U/l		U/l		mg/dl		mg/dl		mg/dl		mg/dl		mg/dl	
		Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7
PA 0	Mean	72.8	83.3	34.8	29.8	0.0	0.3	843.7	609.0	0.00	0.02	18.18	18.83	0.42	0.45	145.8	150.5	56.2	56.8
	S. D.	10.3	10.6	3.7	2.6	0.0	0.5	147.9	184.5	0.00	0.04	2.31	3.93	0.04	0.05	12.8	7.1	5.0	5.9
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
PA 4	Mean	76.7		33.5		0.2		819.5		0.00		17.17		0.43		147.7		55.2	
	S. D.	10.3		6.3		0.4		140.1		0.00		2.19		0.05		8.3		6.0	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
PA 20	Mean	75.0		33.5		0.5		854.3		0.00		15.40		0.45		150.0		58.2	
	S. D.	5.2		2.8		0.5		88.5		0.00		1.93		0.05		21.9		4.3	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
PA 100	Mean	78.5	83.8	32.2	33.7*	0.8**	0.2	831.8	711.8	0.00	0.00	19.85	18.17	0.48	0.45	137.5	149.5	53.3	61.0
	S. D.	10.9	12.1	6.6	2.6	0.4	0.4	184.1	152.6	0.00	0.00	2.46	1.86	0.04	0.05	6.0	7.3	7.8	12.7
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
Table 5 Blood Chemistry - Summary

Study No. 8L660

		Male																	
Test Substance Dose (mg/kg)		Triglyceride		Total Protein		Albumin		A/G Ratio		Calcium		Inorganic Phosphorus		Na		K		Cl	
		mg/dl		g/dl		g/dl				mg/dl		mg/dl		mmol/l		mmol/l		mmol/l	
		Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7
PA 0	Mean	97.7	93.7	6.37	6.47	3.27	3.22	1.057	0.995	9.80	9.37	9.15	8.07	143.2	143.5	4.43	4.25	99.2	99.5
	S.D.	49.7	40.6	0.27	0.23	0.14	0.08	0.081	0.094	0.15	0.21	0.38	0.48	0.8	0.5	0.30	0.18	1.5	0.8
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
PA 4	Mean	99.3		6.42		3.23		1.017		9.68		8.75		144.2		4.57		100.2	
	S.D.	15.2		0.19		0.08		0.058		0.22		0.36		1.3		0.14		1.6	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
PA 20	Mean	111.5		6.57		3.32		1.020		9.58		8.97		143.5		4.48		97.5	
	S.D.	38.2		0.19		0.08		0.036		0.17		0.41		0.5		0.16		0.8	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
PA 100	Mean	94.0	71.2	6.43	6.87*	3.28	3.35*	1.045	0.955	9.58	9.30	9.40	8.42	144.0	142.8	4.57	4.48*	98.5	98.2
	S.D.	35.6	24.2	0.21	0.23	0.08	0.08	0.073	0.062	0.12	0.19	0.66	0.19	1.1	0.8	0.27	0.13	1.0	1.6
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
Table 5 Blood Chemistry - Summary

Study No. 8L660

Test Substance Dose (mg/kg)		Female																	
		ASAT (GOT)		ALAT (GPT)		γGT		ALP		Total Bilirubin		Urea Nitrogen		Creatinine		Glucose		Total Cholesterol	
		U/l		U/l		U/l		U/l		mg/dl		mg/dl		mg/dl		mg/dl		mg/dl	
		Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7
PA 0	Mean	70.7	73.7	29.0	25.7	0.2	0.0	474.7	430.2	0.00	0.02	18.62	19.63	0.52	0.53	162.5	156.7	68.2	65.2
	S. D.	11.9	15.1	4.2	5.0	0.4	0.0	96.6	42.5	0.00	0.04	2.71	2.16	0.04	0.05	12.0	8.7	5.2	6.4
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
PA 4	Mean	70.5		27.7		0.5		446.2		0.00		17.08		0.50		150.0		71.3	
	S. D.	6.3		8.0		0.5		157.0		0.00		2.31		0.00		7.3		9.6	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
PA 20	Mean	73.7		26.2		0.2		440.7		0.00		17.07		0.52		154.2		70.2	
	S. D.	9.7		2.4		0.4		130.4		0.00		0.91		0.04		7.0		9.7	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
PA 100	Mean	76.3	71.3	33.2	29.8	0.5	0.5	497.7	401.2	0.00	0.00	17.93	18.42	0.55	0.50	146.3*	157.0	78.2	75.2
	S. D.	10.2	9.0	3.4	4.2	0.5	0.5	72.5	68.4	0.00	0.00	4.28	3.15	0.05	0.06	10.5	5.9	9.4	11.3
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
Table 5 Blood Chemistry - Summary

Study No. 8L660

Test Substance Dose (mg/kg)		Female																	
		Triglyceride		Total Protein		Albumin		A/G Ratio		Calcium		Inorganic Phosphorus		Na		K		Cl	
		mg/dl	mg/dl	g/dl	g/dl	g/dl	g/dl	Week 5	Week 7	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l
		Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7
PA 0	Mean	34.0	34.3	6.62	6.77	3.45	3.50	1.092	1.073	9.33	9.53	7.78	7.20	142.2	142.7	4.17	4.00	100.0	100.3
	S.D.	32.8	26.6	0.39	0.33	0.21	0.19	0.038	0.052	0.20	0.25	0.53	0.34	0.8	0.8	0.23	0.13	1.5	0.8
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
PA 4	Mean	18.2		6.63		3.42		1.063		9.55		7.53		143.0		3.92		100.2	
	S.D.	7.0		0.29		0.13		0.045		0.21		0.56		0.9		0.26		1.5	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
PA 20	Mean	35.3		6.73		3.48		1.075		9.55		7.68		143.0		4.10		101.0	
	S.D.	19.1		0.42		0.17		0.048		0.32		0.42		0.6		0.21		1.3	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
PA 100	Mean	23.5	40.0	6.72	6.90	3.45	3.53	1.055	1.052	9.65	9.20*	8.23	7.07	142.5	141.3	4.13	3.95	98.8	99.3
	S.D.	13.0	23.5	0.26	0.33	0.18	0.15	0.048	0.044	0.52	0.18	0.48	0.33	1.2	1.5	0.05	0.26	1.5	1.5
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 6 Urinalysis - Summary

Study No. 8L660

Test Substance Dose (mg/kg)	Male															Female																																												
	pH															Protein															Glucose																													
	5.0					5.5					6.0					6.5					7.0					7.5					8.0					8.5					>=9																			
	Week 4															Week 6															Week 4															Week 6														
	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+																														
PA 0 n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0															
PA 4 n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0															
PA 20 n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0															
PA 100 n	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0															

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 6 Urinalysis - Summary

Study No. 8L660

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	Ketones					Bilirubin					Occult Blood																	
	-	+/-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+										
	Week 4					Week 6					Week 4					Week 6												
PA 0 n	0	5	1	0	0	0	3	3	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	5	0	1	0	0	6	0	0	0	0
PA 4 n	1	5	0	0	0						6	0	0	0					5	0	0	0	1					
PA 20 n	0	4	2	0	0						5	1	0	0					6	0	0	0	0					
PA 100 n	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	3	3	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 6 Urinalysis - Summary

Male

Study No. 8L660

Test Substance Dose (mg/kg)	Urobilinogen									
	EU/dl Week 4					EU/dl Week 6				
	0.1	1.0	2.0	4.0	>=8	0.1	1.0	2.0	4.0	>=8
PA 0 n	3	3	0	0	0	4	2	0	0	0
PA 4 n	6	0	0	0	0					
PA 20 n	2	4	0	0	0					
PA 100 n	2	4	0	0	0	5	1	0	0	0

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 6 Urinalysis - Summary

Study No. 8L660

Test Substance Dose(mg/kg)		Male																									
		Color				Turbidity				Specific Gravity		Urine Volume ml		Na Volume mmol		K Volume mmol		Cl Volume mmol									
		N	C	H	O	N	C	H	O	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	Week 4	Week 6	Week 4	Week 6	Week 4	Week 6	Week 4	Week 6	Week 4	Week 6
PA	0	Mean																									
		S. D.																									
		n	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	
PA	4	Mean				**																					
		S. D.																									
		n	0	0	0	6					6	0	0	0					6								
PA	20	Mean				**																					
		S. D.																									
		n	0	0	0	6					6	0	0	0					6								
PA	100	Mean				**																					
		S. D.																									
		n	0	0	0	6	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.
 N, Normal: C, Colorless: H, Reddish: O, Dark yellowish:

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 6 Urinalysis - Summary

Study No. 8L660

Test Substance Dose(mg/kg)	Male																															
	AMP Crystal				Calcium Oxalate Crystal				Red Blood Cell				White Blood Cell																			
	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+																
	Week 4				Week 6				Week 4				Week 6																			
PA 0 n	1	1	0	4	0	1	0	5	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	3	3	0	0	4	2	0	0
PA 4 n	0	1	1	4					6	0	0	0					4	1	0	1					4	2	0	0				
PA 20 n	0	1	2	3					6	0	0	0					6	0	0	0					2	3	1	0				
PA 100 n	1	0	2	3	0	0	1	5	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	5	1	0	0	4	2	0	0

AMP Crystal, ammonium magnesium phosphate crystal
 Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 6 Urinalysis - Summary

Study No. 8L660

Test Substance Dose (mg/kg)	Male																																
	Squamous Epithelial Cell				Small Round Epithelial Cell				Hyaline Cast				Epithelial Cast																				
	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+																	
	Week 4				Week 6				Week 4				Week 6																				
PA 0	n	0	6	0	0	0	6	0	0	4	2	0	0	4	2	0	0	5	1	0	0	3	3	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0
PA 4	n	0	5	1	0					2	4	0	0					5	1	0	0					6	0	0	0				
PA 20	n	1	3	2	0					2	4	0	0					5	1	0	0					6	0	0	0				
PA 100	n	1	5	0	0	0	6	0	0	5	1	0	0	4	2	0	0	6	0	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 6 Urinalysis - Summary

Male

Study No. 8L660

Test Substance Dose (mg/kg)	Sperm								
	Week 4				Week 6				
	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	
PA 0 n		2	2	2	0	0	1	4	1
PA 4 n		0	1	5	0				
PA 20 n		0	2	2	2				
PA 100 n		2	1	2	1	2	1	1	2

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 6 Urinalysis - Summary

Study No. 8L660

Test Substance Dose (mg/kg)	pH	Female																																					
		Protein															Glucose																						
		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	>=9	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	>=9	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+										
Week 4										Week 6					Week 4					Week 6																			
PA 0 n		0	0	0	0	0	0	2	4	0	0	0	0	0	1	1	3	1	0	2	3	1	0	0	0	2	4	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0
PA 4 n		0	0	0	0	0	0	1	5	0										1	0	4	1	0						6	0	0	0	0					
PA 20 n		0	0	0	0	0	0	1	5	0										1	0	4	1	0						6	0	0	0	0					
PA 100 n		0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	2	1	3	0	1	0	5	0	0	1	3	2	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 6 Urinalysis - Summary

Study No. 8L660

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	Ketones					Bilirubin					Occult Blood																		
	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+														
	Week 4					Week 6					Week 4					Week 6													
PA 0 n	3	3	0	0	0	1	5	0	0	0	6	0	0	0	0	4	2	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0
PA 4 n	0	6	0	0	0						5	1	0	0		6	0	0	0	0									
PA 20 n	1	5	0	0	0						5	1	0	0		6	0	0	0	0									
PA 100 n	0	6	0	0	0	1	5	0	0	0	1	5	0	0	**	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 6 Urinalysis - Summary

Female

Study No. 8L660

Test Substance Dose(mg/kg)	Urobilinogen										
	EU/dl 0.1 1.0 2.0 4.0 >=8 Week 4					0.1 1.0 2.0 4.0 >=8 Week 6					
PA 0	n	4	2	0	0	0	2	4	0	0	0
PA 4	n	2	4	0	0	0					
PA 20	n	2	4	0	0	0					
PA 100	n	1	5	0	0	0	4	2	0	0	0

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
Table 6 Urinalysis - Summary

Study No. 8L660

Test Substance Dose (mg/kg)	Female																												
	Color				Turbidity				Specific Gravity		Urine Volume ml		Na Volume mmol		K Volume mmol		Cl Volume mmol												
	N	C	H	O	N	C	H	O	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	Week 4	Week 6	Week 4	Week 6	Week 4	Week 6	Week 4	Week 6	Week 4	Week 6			
PA	Mean																												
0	S. D.																												
	n	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
PA	Mean				**																								
4	S. D.																												
	n	0	0	0	6					6	0	0	0					6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
PA	Mean				**																								
20	S. D.																												
	n	0	0	0	6					6	0	0	0					6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
PA	Mean				**																								
100	S. D.																												
	n	0	0	0	6	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.
N, Normal: C, Colorless: H, Reddish: O, Dark yellowish:

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 6 Urinalysis - Summary

Study No. 8L660

Test Substance Dose(mg/kg)	Female																																
	AMP Crystal				Calcium Oxalate Crystal				Red Blood Cell				White Blood Cell																				
	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+													
	Week 4				Week 6				Week 4				Week 6				Week 4				Week 6												
PA 0	n	1	1	3	1	0	1	3	2	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0
PA 4	n	0	2	3	1					6	0	0	0					6	0	0	0					6	0	0	0				
PA 20	n	0	2	3	1					6	0	0	0					6	0	0	0					6	0	0	0				
PA 100	n	1	3	2	0	1	1	2	2	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	5	1	0	0	5	1	0	0

AMP Crystal, ammonium magnesium phosphate crystal
 Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 6 Urinalysis - Summary

Study No. 8L660

Test Substance Dose (mg/kg)	Female																																
	Squamous Epithelial Cell				Small Round Epithelial Cell				Hyaline Cast				Epithelial Cast																				
	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+													
	Week 4				Week 6				Week 4				Week 6				Week 4				Week 6												
PA 0	n	3	3	0	0	0	6	0	0	4	2	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0
PA 4	n	1	5	0	0					3	3	0	0					6	0	0	0					6	0	0	0				
PA 20	n	0	6	0	0					4	2	0	0					6	0	0	0					6	0	0	0				
PA 100	n	4	2	0	0	0	6	0	0	5	1	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
Table 7 Organ Weight - Summary

Male

Study No. 8L660

Test Substance Dose (mg/kg)		Final Body Weight		Brain		Pituitary		Thyroids		Thymus		Lungs		Heart		Liver		Spleen	
		g		g		mg		mg		mg		g		g		g		g	
		Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7
PA 0	Mean	374.2	448.7	2.057	2.083	13.27	14.35	27.23	25.93	590.2	585.3	1.402	1.432	1.253	1.400	14.195	15.523	0.822	0.857
	S.D.	12.4	20.2	0.076	0.099	1.22	1.95	5.34	2.34	92.4	158.1	0.031	0.139	0.065	0.093	1.273	1.139	0.082	0.093
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
PA 4	Mean	380.2		2.065		12.73		25.38		577.8		1.345		1.257		13.983		0.762	
	S.D.	31.4		0.039		0.99		4.63		76.4		0.109		0.098		0.886		0.075	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
PA 20	Mean	384.3		2.045		14.22		25.08		555.5		1.472		1.363		14.353		0.887	
	S.D.	34.6		0.098		1.90		4.33		87.1		0.097		0.182		1.825		0.186	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
PA 100	Mean	367.3	428.5	1.993	2.102	13.52	13.57	26.43	24.73	531.2	434.5	1.417	1.535	1.268	1.445	15.557	14.820	1.175**	0.837
	S.D.	27.0	43.4	0.051	0.082	1.19	2.08	4.64	2.30	25.4	82.9	0.111	0.065	0.092	0.122	1.062	2.226	0.162	0.071
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 7 Organ Weight - Summary

Study No. 8L660

Male

Test Substance Dose (mg/kg)		Kidneys		Adrenals		Testes		Epididymides	
		g Week 5	g Week 7	mg Week 5	mg Week 7	g Week 5	g Week 7	g Week 5	g Week 7
PA 0	Mean	2.620	2.852	54.85	59.42	3.075	3.303	0.823	1.098
	S.D.	0.127	0.227	7.51	3.69	0.324	0.092	0.062	0.068
	n	6	6	6	6	6	6	6	6
PA 4	Mean	2.565		55.13		3.088		0.775	
	S.D.	0.134		7.00		0.188		0.061	
	n	6		6		6		6	
PA 20	Mean	2.812		56.92		3.132		0.780	
	S.D.	0.332		11.00		0.249		0.070	
	n	6		6		6		6	
PA 100	Mean	2.718	2.923	52.97	55.70	3.293	2.642	0.630**	0.822**
	S.D.	0.134	0.310	6.00	7.22	0.350	1.074	0.098	0.109
	n	6	6	6	6	6	6	6	6

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
Table 7 Organ Weight - Summary

Study No. 8L660

Test Substance Dose (mg/kg)		Female																	
		Final Body Weight		Brain		Pituitary		Thyroids		Thymus		Lungs		Heart		Liver		Spleen	
		g	g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg	g	g	g	g	g	g	g	g
		Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7
PA 0	Mean	241.8	283.0	1.848	1.933	16.03	16.07	21.08	19.08	453.5	475.5	1.110	1.243	0.803	0.938	8.162	9.250	0.510	0.600
	S.D. n	18.9 6	17.8 6	0.029 6	0.097 6	2.19 6	1.24 6	1.92 6	1.90 6	108.2 6	66.1 6	0.072 6	0.089 6	0.040 6	0.090 6	0.679 6	0.743 6	0.084 6	0.099 6
PA 4	Mean	241.2		1.872		16.95		20.10		532.2		1.175		0.845		8.008		0.582	
	S.D. n	16.8 6		0.074 6		2.96 6		1.78 6		189.4 6		0.092 6		0.081 6		0.810 6		0.054 6	
PA 20	Mean	237.3		1.860		15.97		20.75		519.2		1.120		0.867		8.225		0.537	
	S.D. n	29.2 6		0.075 6		2.43 6		0.69 6		153.6 6		0.129 6		0.053 6		1.467 6		0.079 6	
PA 100	Mean	233.3	270.0	1.885	1.900	15.53	16.35	22.35	21.35	458.0	418.5	1.145	1.150	0.880	0.977	9.742	9.263	0.975**	0.632
	S.D. n	14.3 6	19.4 6	0.052 6	0.068 6	2.29 6	2.53 6	1.66 6	3.58 6	91.5 6	94.6 6	0.108 6	0.028 6	0.062 6	0.066 6	1.180 6	1.135 6	0.116 6	0.091 6

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 7 Organ Weight - Summary

Study No. 8L660

Female

Test Substance Dose (mg/kg)		Kidneys		Adrenals		Ovaries		Uterus	
		g Week 5	Week 7	mg Week 5	Week 7	mg Week 5	Week 7	g Week 5	Week 7
PA 0	Mean	1.770	1.822	67.33	72.27	91.07	104.05	0.585	0.617
	S.D.	0.156	0.120	10.76	2.44	11.11	21.67	0.325	0.236
	n	6	6	6	6	6	6	6	6
PA 4	Mean	1.725		65.78		89.67		0.595	
	S.D.	0.203		8.93		23.81		0.225	
	n	6		6		6		6	
PA 20	Mean	1.673		64.05		88.18		0.595	
	S.D.	0.204		5.04		15.32		0.236	
	n	6		6		6		6	
PA 100	Mean	1.857	1.857	65.18	65.98*	90.72	91.60	0.513	0.495
	S.D.	0.170	0.097	9.79	4.79	16.48	13.24	0.230	0.099
	n	6	6	6	6	6	6	6	6

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 8 Relative Organ Weight - Summary

Study No. 8L660

Test Substance Dose (mg/kg)		Male																	
		Final Body Weight		Brain		Pituitary		Thyroids		Thymus		Lungs		Heart		Liver		Spleen	
		g	%	x10 ⁻³ %	x10 ⁻³ %	x10 ⁻³ %	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%		
Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7
PA 0	Mean	374.2	448.7	0.550	0.467	3.55	3.18	7.30	5.80	157.48	129.70	0.375	0.318	0.335	0.312	3.792	3.460	0.220	0.193
	S.D.	12.4	20.2	0.032	0.029	0.34	0.41	1.51	0.60	21.24	29.97	0.014	0.017	0.026	0.019	0.311	0.222	0.017	0.023
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
PA 4	Mean	380.2		0.547		3.37		6.78		153.45		0.355		0.332		3.688		0.202	
	S.D.	31.4		0.045		0.29		1.55		27.34		0.022		0.021		0.185		0.019	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
PA 20	Mean	384.3		0.535		3.68		6.53		144.50		0.383		0.355		3.727		0.228	
	S.D.	34.6		0.051		0.29		1.05		18.13		0.023		0.039		0.233		0.032	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
PA 100	Mean	367.3	428.5	0.543	0.495	3.67	3.15	7.20	5.83	145.43	103.20	0.387	0.360*	0.347	0.340	4.242*	3.448	0.320**	0.197
	S.D.	27.0	43.4	0.028	0.031	0.18	0.30	1.18	0.77	15.39	27.30	0.023	0.030	0.033	0.035	0.242	0.195	0.029	0.010
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 8 Relative Organ Weight - Summary

Study No. 8L660

Male

Test Substance	Dose (mg/kg)	Kidneys		Adrenals		Testes		Epididymides		
		%		x10 ⁻³ %		%		%		
		Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	
PA	0	Mean	0.700	0.638	14.68	13.23	0.823	0.737	0.220	0.243
		S.D.	0.032	0.053	2.14	0.52	0.090	0.033	0.018	0.012
		n	6	6	6	6	6	6	6	6
PA	4	Mean	0.678		14.48		0.815		0.205	
		S.D.	0.046		1.34		0.057		0.021	
		n	6		6		6		6	
PA	20	Mean	0.733		14.80		0.817		0.203	
		S.D.	0.063		2.37		0.051		0.014	
		n	6		6		6		6	
PA	100	Mean	0.742	0.683	14.42	13.00	0.895	0.610	0.173**	0.195**
		S.D.	0.031	0.038	1.17	1.26	0.050	0.217	0.031	0.025
		n	6	6	6	6	6	6	6	6

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
Table 8 Relative Organ Weight - Summary

Study No. 8L660

Test Substance Dose(mg/kg)		Female																	
		Final Body Weight		Brain		Pituitary		Thyroids		Thymus		Lungs		Heart		Liver		Spleen	
		g	%	x10 ⁻³ %	x10 ⁻³ %	x10 ⁻³ %	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	
		Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7
PA 0	Mean	241.8	283.0	0.770	0.683	6.68	5.68	8.77	6.75	188.82	167.75	0.460	0.438	0.332	0.332	3.375	3.267	0.212	0.213
	S.D.	18.9	17.8	0.077	0.046	1.20	0.61	1.28	0.85	47.84	18.66	0.028	0.016	0.015	0.024	0.105	0.149	0.040	0.024
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
PA 4	Mean	241.2		0.778		7.00		8.35		222.40		0.488		0.353		3.320		0.242	
	S.D.	16.8		0.035		0.85		0.60		86.69		0.037		0.023		0.150		0.023	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
PA 20	Mean	237.3		0.793		6.75		8.85		215.65		0.473		0.367*		3.447		0.225	
	S.D.	29.2		0.078		0.87		0.90		43.22		0.044		0.029		0.192		0.020	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
PA 100	Mean	233.3	270.0	0.810	0.705	6.63	6.12	9.65	7.92	197.22	156.62	0.490	0.428	0.377**	0.365	4.163**	3.425	0.418**	0.233
	S.D.	14.3	19.4	0.058	0.041	0.76	1.29	1.08	1.13	43.67	43.62	0.047	0.027	0.008	0.044	0.266	0.265	0.053	0.021
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
Table 8 Relative Organ Weight - Summary

Female

Study No. 8L660

Test Substance Dose(mg/kg)		Kidneys		Adrenals		Ovaries		Uterus	
		% Week 5	Week 7	x10 ⁻³ % Week 5	Week 7	x10 ⁻³ % Week 5	Week 7	% Week 5	Week 7
PA 0	Mean	0.735	0.647	27.88	25.65	37.70	36.75	0.252	0.220
	S.D.	0.071	0.064	3.99	2.38	4.04	6.93	0.167	0.091
	n	6	6	6	6	6	6	6	6
PA 4	Mean	0.713		27.20		37.27		0.248	
	S.D.	0.040		2.20		9.60		0.094	
	n	6		6		6		6	
PA 20	Mean	0.707		27.17		37.18		0.258	
	S.D.	0.047		2.17		4.47		0.129	
	n	6		6		6		6	
PA 100	Mean	0.797	0.692	27.88	24.52	39.00	33.80	0.223	0.182
	S.D.	0.055	0.063	3.06	2.15	7.42	3.00	0.100	0.029
	n	6	6	6	6	6	6	6	6

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 9 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. 8L660

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	PA	PA	PA	PA	PA	PA	PA	PA
	Dose (mg/kg)	0	4	20	100	0	4	20	100
	Number of Animals	6	6	6	6	6	6	6	6
	Number of Animals Examined	<6>	<6>	<6>	<6>	<6>	<6>	<6>	<6>
Spleen	Enlargement	0	0	0	4	0	0	0	6
Cecum	Erosion/ulcer	0	0	0	4	0	0	0	3
Kidney	Dilatation, pelvis	0	0	0	1	0	0	0	0
Urinary bladder	Chromaturia	0	0	0	1	0	0	0	2
Testis	Tinction, test substance	0	0	0	6				
Seminal vesicle	Small	0	0	1	0				
Ovary	Cyst					1	0	0	0
Uterus	Distention					1	0	0	0
Skin	Tinction of fur, test substance	0	0	6	6	0	0	6	6

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 10 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 7)

Study No. 8L660

Organ	Sex	Male		Female	
		PA	PA	PA	PA
Findings	Test Substance	0	100	0	100
	Dose (mg/kg)	6	6	6	6
	Number of Animals	<6>	<6>	<6>	<6>
	Number of Animals Examined				
Lung					
Brown patch		1	0	0	0
Testis					
Small		0	3		
Skin					
Tincture of fur, test substance		0	6	0	6

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table II Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. 8L660

Organ Findings	Sex Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	Male				Female			
		PA 0 6	PA 4 6	PA 20 6	PA 100 6	PA 0 6	PA 4 6	PA 20 6	PA 100 6
Heart		< 6>	< 0>	< 0>	< 6>	< 6>	< 0>	< 0>	< 6>
Thymus		< 6>	< 0>	< 0>	< 6>	< 6>	< 0>	< 0>	< 6>
Spleen		< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 6>
Development, germinal center	1	0	0	0	5**	0	0	0	5**
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Extramedullary hematopoiesis, erythrocytic	1	0	0	0	6**	0	0	0	6**
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Hemosiderin deposition	1	0	0	0	3*	0	0	0	3**
	2	0	0	0	1	0	0	0	3
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Bone marrow (femur)		< 6>	< 0>	< 0>	< 6>	< 6>	< 0>	< 0>	< 6>
Cecum		< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 6>
Ulcer	1	0	0	0	1	0	0	0	0*
	2	0	0	0	2	0	0	0	3
	3	0	0	0	1	0	0	0	0
Liver		< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 6>
Extramedullary hematopoiesis	1	0	0	1	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatty change, hepatocyte, focal	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatty change, hepatocyte, periportal	1	0	1	0	0	1	1	2	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0

◇, Number of animals examined
 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe
 Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 11 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. 8L660

Organ	Sex	Test Substance	Dose (mg/kg)	Number of Animals	Male			Female			
					PA	PA	PA	PA	PA	PA	
					0	4	20	0	4	20	100
					6	6	6	6	6	6	6
Liver					< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 6>
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular					1 0	0 0	0 0	4* 0	0 0	0 0	3* 0
					2 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
					3 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
Inflammatory cell infiltration, focal					1 0	0 0	0 0	0 1	0 0	1 0	0 0
					2 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
					3 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
Kidney					< 6>	< 0>	< 0>	< 6>	< 6>	< 0>	< 0>
Basophilic tubule, proximal					1 2	0 0	0 0	3 0	2 0	0 0	3 0
					2 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
					3 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
Dilatation, pelvis					1 0	0 0	0 1	0 0	0 0	0 1	0 0
					2 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
					3 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
Fibrosis, focal					1 0	0 0	0 1	0 0	0 0	0 0	0 0
					2 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
					3 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
Hyaline droplet, tubular epithelium, proximal					1 5	0 0	0 6	0 0	0 0	0 0	0 0
					2 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
					3 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
Inflammatory cell infiltration, interstitium, focal					1 0	0 0	0 0	0 1	0 0	0 1	0 0
					2 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
					3 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
Urinary bladder					< 0>	< 0>	< 0>	< 1>	< 0>	< 0>	< 2>
Testis					< 6>	< 6>	< 6>	< 6>			
Atrophy, seminiferous tubule, diffuse					1 0	0 0	0 0	6** 0			
					2 0	0 0	0 0	0 0			
					3 0	0 0	0 0	0 0			

◇, Number of animals examined
 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe
 Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 11 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. 8L660

Organ Findings	Sex	Male				Female			
	Test Substance	PA	PA	PA	PA	PA	PA	PA	PA
	Dose (mg/kg)	0	4	20	100	0	4	20	100
	Number of Animals	6	6	6	6	6	6	6	6
Epididymis		< 6>	< 6>	< 6>	< 6>				
Cell debris, lumen	1	0	0	0	3*				
	2	0	0	0	1				
	3	0	0	0	0				
Decrease in sperm	1	0	0	0	5**				
	2	0	0	0	1				
	3	0	0	0	0				
Seminal vesicle		< 6>	< 0>	< 1>	< 6>				
Ovary						< 6>	< 0>	< 0>	< 6>
Uterus						< 1>	< 0>	< 0>	< 0>
Dilatation, lumen	1					1			
	2					0			
	3					0			
Adrenal		< 6>	< 0>	< 0>	< 6>	< 6>	< 0>	< 0>	< 6>
Skin		< 6>	< 0>	< 6>	< 6>	< 6>	< 0>	< 6>	< 6>

◇, Number of animals examined
 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe
 Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 12 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 7)

Organ	Sex Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	Male		Female	
		PA	PA	PA	PA
Findings		0	100	0	100
		6	6	6	6
Spleen		< 6>	< 6>	< 6>	< 6>
Hemosiderin deposition	1	0	6**	0	6**
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Lung		< 1>	< 0>	< 0>	< 0>
Inflammatory cell infiltration, focal	1	1			
	2	0			
	3	0			
Cecum		< 6>	< 6>	< 6>	< 6>
Granulation tissue	1	0	0	0	1
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Hyperplasia, mucosal epithelium, focal	1	0	1	0	1
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Liver		< 6>	< 6>	< 6>	< 6>
Fatty change, hepatocyte, periportal	1	0	0	0	1
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0
Testis		< 6>	< 6>		
Atrophy, seminiferous tubule, diffuse	1	0	2**		
	2	0	3		
	3	0	0		
Epididymis		< 6>	< 6>		
Cell debris, lumen	1	0	1		
	2	0	0		
	3	0	0		

◇, Number of animals examined
 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe
 Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of PA in Rats
 Table 12 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 7)

Study No. 8L660

Organ	Sex	Male		Female		
		Test Substance	PA	PA	PA	PA
Findings	Dose (mg/kg)	:	0	100	0	100
	Number of Animals	:	6	6	6	6
Epididymis			< 6>	< 6>		
Decrease in sperm		1	0	0		
		2	0	1		
		3	0	2		
Skin			< 0>	< 6>	< 0>	< 6>

◇ , Number of animals examined
 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe
 Significantly different from control

: * , P<0. 05; ** , P<0. 01.