最終報告書

o-アミノビフェニルのラットを用いた2週間回復性観察を含む
28日間反復経口投与毒性試験

試験番号：B-6056

試験実施施設
株式会社ボゾリサーチセンター　御殿場研究所
〒412-0039　静岡県御殿場市かまど 1284

試験委託者
厚生労働省 医薬食品局 審査管理課　化学物質安全対策室
〒100-8916　東京都千代田区霞が関 1-2-2

株式会社ボゾリサーチセンター
〒151-0065　東京都渋谷区大山町 36-7

2. 目次

2. 目次 3
3. 試験実施概要 7
 3.1 試験計画書 7
 3.2 試験目的 7
 3.3 試験委託者 7
 3.4 試験受託者 7
 3.5 試験実施施設 7

4. 要約 10
5. 緒言 12
6. 試験材料及び方法 13
 6.1 被験物質及び媒体 13
  6.1.1 被験物質 13
  6.1.2 媒体 13
 6.2 投与液の調製 14
  6.2.1 媒体の調製 14
  6.2.2 被験液の調製 14
  6.2.3 投与液の保存方法 14
  6.2.4 媒体中での安定性 14
  6.2.5 調製物の濃度・均一性確認 14
 6.3 試験動物種及び系統の選択理由 15
 6.4 試験動物及び群分け 15
 6.5 飼育条件 15
 6.6 飼料及び飲料水中の混入物質 15
 6.7 動物の識別及びケージへの表示 16
 6.8 投与経路、投与期間、投与回数及び回復期間とそれらの選択理由 16
 6.9 投与方法 16
 6.10 投与量及びその設定根拠並びに群構成 16
 6.11 観察及び検査の方法 17

6.11.1 一般状態の観察 17
6.11.2 詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定 17
6.11.2.1 詳細な一般状態の観察 17
6.11.2.2 機能検査 18
6.11.2.3 握力測定 18
6.11.2.4 自発運動量の測定 18
6.11.3 体重測定 18
6.11.4 摂餌量測定 18
6.11.5 尿検査 19
6.11.6 血液学検査 20
6.11.7 血液化学検査 21
6.11.8 病理学検査 21
6.11.8.1 剖検 21
6.11.8.2 器官重量測定 21
6.11.8.3 病理組織学検査 22
6.12 統計解析 22
7. 試験結果 24
7.1 一般状態 24
7.2 詳細な一般状態、機能検査、握力及び自発運動量 24
7.2.1 詳細な一般状態 24
7.2.2 機能検査 24
7.2.3 握力 24
7.2.4 自発運動量 25
7.3 体重 25
7.4 摂餌量 25
7.5 尿検査（摂水量含む） 25
7.6 血液学検査 26
7.7 血液化学検査 26
7.8 器官重量 27
7.9 剖検所見 27
7.10 病理組織学検査 28
8. 考察 31
9. 文献 33

図

Fig. 1~4	自発運動量
Fig. 5	体重
Fig. 6	摂餌量

表

Table 1-1~1-3	一般状態
Table 2-1~2-18	詳細な一般状態
Table 2-19、2-20	機能検査
Table 2-21、2-22	握力
Table 2-23、2-24	自発運動量
Table 3-1、3-2	体重
Table 4-1、4-2	摂餌量
Table 5-1~5-8	尿検査（摂水量含む）
Table 6-1~6-4	血液学検査
Table 7-1~7-4	血液化学検査
Table 8-1~8-8	器官重量
Table 9-1、9-2	剖検所見
Table 10-1~10-5	病理組織学検査

3.　試験実施概要

3.1　試験計画書

試験番号　:　B-6056

試験表題　:　o-アミノビフェニルのラットを用いた
2 週間回復性観察を含む 28 日間反復経口投与毒性試験

3.2　試験目的

被験物質をラットに 28 日間反復経口投与し、その影響を明らかにするとともに、その後 2 週間の回復期間を設けて障害の可逆性を調べることを目的とした。なお、本試験は株式会社ボゾリサーチセンター動物実験委員会の承認を受けている。

3.3　試験委託者

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課　化学物質安全対策室
〒100-8916　東京都千代田区霞が関 1-2-2

3.4　試験受託者

株式会社ボゾリサーチセンター
〒151-0065　東京都渋谷区大山町 36-7

3.5　試験実施施設

株式会社ボゾリサーチセンター　御殿場研究所
〒412-0039　静岡県御殿場市かまど 1284

4. 要約

Sprague-Dawley系SPFラット〔Crl:CD(SD)〕を用いて、o-アミノビフェニルの反復投与による毒性並びにその可逆性を検討した。投与量は0（0.5w/v%メチルセルロース水溶液：対照群）、30、100及び300 mg/kg/dayとし、28日間反復強制経口投与した。1群の動物数は対照群及び300 mg/kg投与群で雌雄各12匹、30及び100 mg/kg投与群で雌雄各6匹とした。このうち、対照群及び300 mg/kg投与群の雌雄各6例については、28日間投与後2週間休薬させた。

投与及び回復期間を通じて死亡動物はみられず、一般状態、詳細な一般状態、機能検査、握力、自発運動量、体重及び摂餌量、いずれの検査項目でも雌雄とも被験物質投与の影響は認められなかった。

尿検査（摂水量含む）では、300 mg/kg投与群の雌雄で摂水量の高値及び浸透圧の低値並びにビリルビン陽性例の増加傾向、300 mg/kg投与群の雌で尿量の高値がみられた。これらの変化は休薬により消失した。

血液学検査では、100 mg/kg投与群の雌と300 mg/kg投与群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン量及び平均赤血球血色素濃度の低値と網赤血球率及び血小板数の高値が、100 mg/kg以上の投与群の雌でヘマトクリット値の低値が、300 mg/kg投与群の雌雄で平均赤血球容積の高値が認められた。これらの変化は休薬により消失あるいは軽減した。その他、投与期間終了時にはみられてはいないが、300 mg/kg投与群の雌でプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。

血液化学検査では、100 mg/kg投与群の雄と300 mg/kg投与群の雌雄でリン脂質の高値、300 mg/kg投与群の雌雄でトリグリセライド及びアルブミンの高値、300 mg/kg投与群の雄でA/G比率の高値、300 mg/kg投与群の雌で総たん白質、総コレステロール及びカルシウムの高値がみられた。これらの変化は休薬により消失した。

病理学検査では、脾臓において100 mg/kg以上の投与群の雌で絶対及び相対重量の高値、300 mg/kg投与群の雄で相対重量の高値が認められ、肉眼的にも300 mg/kg投与群の雌雄で大型化を示した。組織学的には100 mg/kg以上の投与群の雌雄で髄外造血の亢進及び色素沈着、300 mg/kg投与群の雌雄でうっ血が認められた。また、肝臓において300 mg/kg投与群の雌雄で相対及び絶対重量の高値がみられ、組織学的には300 mg/kg投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められた。更に、腎臓において100 mg/kg以上の投与群の雄で相対重量の高値がみられ、組織学的には300 mg/kg投与群の雄で腎乳頭の水腫が認められた。その他、ハーダー腺において300 mg/kg投与群の雌で肉眼的に小型化がみられ、組織学的には30 mg/kg投与群の雌と100 mg/kg以上の投与群の雌雄で腺房細胞の変性と300 mg/kg投与群の雌で間質の細胞浸潤がみられた。これらの変化はいずれも休薬により消失あるいは軽減した。

以上の結果、本試験条件下における o-アミノビフェニルの無影響量は、雄では 30 mg/kg/day と推定された。また、雌では 30 mg/kg 以上の投与群に病理学検査でハーダー腺の変化が認められ、30 mg/kg/day 未満と推定された。なお、投与期間に認められた変化はいずれも休薬により消失あるいは軽減し、回復性あるいは回復傾向が認められた。

5.　緒言

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課 化学物質安全対策室の依頼により、o-アミノビフェニルをラットに 28 日間反復経口投与し、その影響を明らかにするとともに、2 週間休薬し、障害の可逆性を調べたのでその成績を報告する。なお、準拠した基準及びガイドラインなどは以下の通りである。

6. 試験材料及び方法

6.1 被験物質及び媒体

6.1.1 被験物質

名称	:	o-アミノビフェニル o-Aminobiphenyl
別名	:	2-アミノビフェニル
CAS 番号	:	90-41-5
示性式	:	$H_2NC_6H_4C_6H_5$
ロット番号	:	
純度	:	99.2%（GC）
不純物	:	不明
入手量	:	500 g
性状	:	白色結晶性粉末
融点	:	49.0°C
溶解度	:	情報なし
分子量	:	169.22
安定性	:	試験終了後に東京化成工業株式会社で、被験物質の分析を実施した。その結果、純度は 99.2%であり、安定であった（添付資料 2）。
保存方法	:	冷暗所（冷蔵庫内、実測値：3~10°C）、密栓で保存
保存場所	:	御殿場研究所　被験物質保存室及び第 1 研究棟被験物質調製室
取扱い上の注意	:	マスク、手袋を着用する。 取扱い場所及び周囲の火気を厳禁し、高温物及び強酸化剤との接触を避ける。
返却	:	被験物質約 5 g を保存試料として保存した。分析用に小分けした被験物質の残量は廃棄した。また、安定性を確認後、残量はすべて廃棄した。

6.1.2 媒体

名称	:	メチルセルロース（商品名；メチルセルロース 400cP）
ロット番号	:	ASN6984
製造者	:	和光純薬工業株式会社
保存方法	:	室温

保存場所　:　御殿場研究所　第1研究棟被験物質調製室

6.2 投与液の調製

6.2.1 媒体の調製

調製方法　:　メチルセルロース 400cP を注射用水（株式会社大塚製薬工場、ロット番号：6F74）に溶解し、0.5w/v%メチルセルロース水溶液とした。

保存方法　:　ガラス容器に入れ、冷所（冷蔵庫内、実測値：3~7°C）に保存した。なお、調製後 9 日以内に使用した。

6.2.2 被験液の調製

必要量の被験物質を各濃度ごと正確に秤取し、0.5w/v%メチルセルロース水溶液に懸濁して規定量にメスアップした。被験液は週 1 回以上の頻度で調製し、調製後 8 日以内に使用した。

6.2.3 投与液の保存方法

投与液は 1 日の必要分ずつ褐色ガラス遮光瓶に分注し、使用時まで冷所（冷蔵庫内、実測値：3~7°C）に保存した。

6.2.4 媒体中での安定性

本被験物質の 0.5 及び 200 mg/mL 懸濁液（媒体：0.5w/v%メチルセルロース水溶液）は、冷所（冷蔵庫内、1~10°C）で 8 日間、その後室温で 24 時間安定であることを株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所で確認した（試験番号：A-2003、添付資料 3）。

6.2.5 調製物の濃度・均一性確認

投与第 1 週と第 4 週の投与に用いる各濃度の被験液について、その濃度・均一性を株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所で吸光光度法を用いて確認した。その結果、表示値に対する濃度の割合は 100.7~105.0%（許容範囲：表示値に対する割合；100±10%）、均一性は 0.3~2.0%（許容値：CV10%以内）であり、いずれも許容範囲内であった（添付資料 4 及び 5）。分析法の概略を次に示す。

1 濃度当たりの採取本数及び採取量
　:　3 本（上、中及び下層から採取）、1 本につき 10 mL

測定対象物質　:　o-アミノビフェニル

測定対象標準物質

名称　:　o-アミノビフェニル

ロット番号　:　FHM01

保存方法	:	冷暗所（冷蔵庫内、実測値：3~8°C）、密栓で保存
使用機器	:	自記分光光度計（U-3200；株式会社　日立製作所）

吸光光度法条件

測定波長	:	300 nm
対照試料	:	媒体希釈液
セル	:	1 cm 石英セル

6.3　試験動物種及び系統の選択理由

毒性試験法ガイドラインによりラットを用いた試験が必要とされている。この試験に使用される系統のラットは特性がよく知られ、背景資料が豊富であることから選択した。

6.4　試験動物及び群分け

Sprague-Dawley系SPFラット〔Crl:CD(SD)、日本チャールス・リバー株式会社、厚木飼育センター〕雌雄各47匹[注)]を5週齢で入手し、当所で9日間検疫・馴化飼育し、一般状態の観察（1回/日）、体重測定（3回）及び詳細な一般状態の観察（1回）を行い、体重増加量、詳細な一般状態の観察及び一般状態に異常がみられず健康と思われる雌雄各36匹（主群として雌雄各24匹、回復群として雌雄各12匹）を選び、6週齢で試験に供した。投与開始日の体重範囲は、雄で204~231 g、雌で151~179 gであった。動物は、検疫・馴化期間中の体重増加量により選別後、群分け当日（投与開始の2日前）の体重に基づいて層別化し、各群の平均体重ができるだけ均等となるよう各群を構成した。個体の割付けはコンピュータを用いたブロック配置法及び無作為抽出法の組合せ（ブロック配置法で必要な群を構成し、試験群及び群内の個体番号を無作為に割当てる）により行った。また、余剰動物は投与開始日に試験系から除外した。

注）：試験計画書に従い、注文匹数は雌雄各45匹であったが、実際には雌雄各47匹が納入された。

6.5　飼育条件

動物は温度20~26°C、相対湿度43~64%、換気回数1時間10~15回、照明1日12時間（07:00~19:00）の動物飼育室（301号室）で、ブラケット式金属製網ケージ（W 250×D 350×H 200 mm：日本ケージ株式会社）で個別飼育し、毎日1回の飼育室内の清掃を実施した。固形飼料 CRF-1（オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号：061208、070117）及び御殿場市営水道水を給水瓶により自由に摂取させた。

6.6　飼料及び飲料水中の混入物質

飼料中の混入物質に関しては使用全ロットについて財団法人日本食品分析センターで分析を行い、また、飲料水については東芝機械環境センター株式会社で水道法に準拠する水質検査を定期的に（年4回）行った。これらの分析成績書を入手し、試験成

績に影響がないことを確認した後、写しを保存した。

6.7　動物の識別及びケージへの表示

動物は入荷時に耳標を装着して個体識別した。入荷から群分け前までの間は試験番号、性別及び耳標番号を明記したケージラベルをつけた。群分け後は、性別及び用量ごと（対照群、低、中及び高用量群の順）に 4 桁の番号をつけた。この場合、1000 の位は群、100 の位は性（0 番を雄、1 番を雌）、10 と 1 の位は個体番号とした。各飼育ケージには、群分け前まで使用したケージラベルの裏に用量（群）ごとに色分けしたラベルをつけ、試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号及び剖検予定日を明記した。ただし、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量測定中は、観察者に対して投与の情報を制限するため、ケージラベルを裏返して試験番号、性別及び耳標番号のみを表示した。

6.8　投与経路、投与期間、投与回数及び回復期間とそれらの選択理由

毒性試験法ガイドラインに準じ、投与経路は経口投与を選択し、投与期間は 28 日間とした。投与回数は反復投与試験で一般的に行われている 1 日 1 回（7 回/週）とした。回復期間は障害の可逆性を検討するのに適当と考えられる 2 週間（14 日間）とし、この間投与を行わなかった。

6.9　投与方法

投与容量は 10 mL/kg 体重とし、胃ゾンデを用いて強制経口投与した（08:08~11:23 の間）。対照群には媒体（0.5w/v%メチルセルロース水溶液）を同様に投与した。個体ごとの投与液量は最新の体重を基準に算出した。

6.10　投与量及びその設定根拠並びに群構成

o-アミノビフェニルの 0（0.5w/v%メチルセルロース水溶液）、100、300 及び 1000 mg/kg/dayを 1 群雌雄各 5 匹のラットに 14 日間反復経口投与した結果[1]、主な変化としては、300 mg/kg以上の投与群の雌雄で貧血を疑わせる所見がみられた。また、1000 mg/kg投与群の雄 1 例では被験物質投与によると考えられる死亡が投与 5 日に認められた。したがって、本試験における投与量は、明らかな被験物質投与の影響が認められた 300 mg/kgを高用量とし、以下公比約 3 で除して、100 及び 30 mg/kgの 3 用量を設定した。これに対照群を加え、計 4 群を設けた。主群では雌雄各 6 匹、回復群では対照群及び高用量群で雌雄各 6 匹とした。群構成表を次の表 1.に示す。

表 1. 群構成表

試験群	投与量 (mg/kg)	濃　度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	性	主　群		回 復 群	
					動物数	動物番号	動物数	動物番号
対照群	0	0	10	雄 雌	6 6	1001~1006 1101~1106	6 6	1007~1012 1107~1112
低用量群	30	3	10	雄 雌	6 6	2001~2006 2101~2106	- -	— —
中用量群	100	10	10	雄 雌	6 6	3001~3006 3101~3106	- -	— —
高用量群	300	30	10	雄 雌	6 6	4001~4006 4101~4106	6 6	4007~4012 4107~4112

6.11　観察及び検査の方法

それぞれ記載された時期に観察及び検査を実施した。試験日の起算に関しては下記の通りである。

投与第 1 日（day 1 of administration）　: 投与開始日
投与第 1 週（week 1 of administration）　: 投与第 1 から投与第 7 日
回復第 1 日（day 1 of recovery）　: 回復開始日（投与期間終了の翌日）
回復第 1 週（week 1 of recovery）　: 回復第 1 から回復第 7 日

6.11.1　一般状態の観察

全個体について投与期間中は毎日 3 回、投与前と投与直後及び投与約 2 時間後（ただし、土曜及び休日は投与前と投与直後の 2 回）、回復期間中は毎日 1 回、体外表、栄養状態、姿勢、行動及び排泄物などの一般状態を観察した。

6.11.2　詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定

詳細な一般状態の観察は、全個体について投与開始前に 1 回、投与期間中及び回復期間中は毎週 1 回実施した。また、機能検査、握力及び自発運動量の測定は、全個体について投与第 4 週（雄を投与第 26 日、雌を投与第 27 日）及び回復第 2 週（回復第 13 日）に行った。なお、観察及び検査は投与の情報を制限（ブラインド化）し、動物をランダムに配置した状態で行った。

なお、投与開始前（検疫・馴化期間中）の詳細な一般状態の観察において異常は認められなかった。

6.11.2.1　詳細な一般状態の観察

1) ホームケージ内観察
   姿勢、痙攣、異常行動
2) 手に持っての観察
   ケージからの取り出しやすさ、被毛・皮膚の状態、眼・鼻の分泌物、眼球（眼球突出、眼瞼閉鎖状態）、可視粘膜、自律神経機能（流涙、立毛、瞳孔径、流涎、

異常呼吸）、ハンドリングに対する反応

3) オープンフィールド内観察

覚醒状態、痙攣、異常行動、常同行動、歩行、姿勢、身繕い、立ち上がり回数、排泄物（排糞数、排尿）

6.11.2.2 機能検査

聴覚反応、接近反応、接触反応、痛覚反応、瞳孔反射、空中正向反射、着地開脚幅

6.11.2.3 握力測定

CPU ゲージ MODEL-9502A（アイコーエンジニアリング株式会社）を用いて前肢及び後肢の握力を測定した。

6.11.2.4 自発運動量の測定

実験動物用自発運動センサーNS-AS01（株式会社ニューロサイエンス）を用いて自発運動量を測定した。測定は 1 時間とし、10 分間隔及び 0~60 分の測定値を集計した。

6.11.3 体重測定

全個体について、投与第 1、4、7、10、14、17、21、24 及び 28 日の投与前に、回復期間中は回復第 1、3、7、10 及び 14 日に測定した。測定は 08:01~10:04 の間に行った。更に、全投与期間中及び回復期間中の体重増加量を算出した。剖検日には相対器官重量算出のため、前日から約 16 時間絶食させた後の体重を測定した。

6.11.4 摂餌量測定

全個体について、投与期間中は投与第 1、4、7、10、14、17、21、24 及び 28 日の投与前に、回復期間中は回復第 3、7、10 及び 14 日に測定した。測定は 08:18~10:39 の間に行った。なお、投与期間中の投与第 1 日は前日からの 1 日量、それ以降は 3~4 日間の累積量、回復期間中の回復第 3 日は回復第 1 日からの 2 日間の累積量、それ以降は 3~4 日間の累積量を測定し、1 匹 1 日量を算出した。

6.11.5 尿検査

投与第 4 週及び回復第 2 週に行った。

投与第 4 週（投与第 24 及び 25 日）は検査当日の投与後に全個体について、回復第 2 週（回復第 11 日及び 12 日）は回復群の全個体について、それぞれ採尿器をセットしたケージに収容し、絶食・自由摂水下で 4 時間尿を、次いで自由摂食・自由摂水下でその後の 20 時間尿を採取し、表 2.に記載した項目及び方法により検査した。また、摂水量は、採尿ケージに収容した状態で前日からの 1 日当たりの摂水量を、給水瓶を用いて測定した。

表 2. 尿検査の項目、測定法及び使用機器など

1）4 時間尿についての検査	
検査項目	測定方法
pH	オーションスティックス-7EA試験紙[a]（アークレイ株式会社）
たん白質	オーションスティックス-7EA試験紙[a]（アークレイ株式会社）
ケトン体	オーションスティックス-7EA試験紙[a]（アークレイ株式会社）
グルコース	オーションスティックス-7EA試験紙[a]（アークレイ株式会社）
潜血	オーションスティックス-7EA試験紙[a]（アークレイ株式会社）
ビリルビン	オーションスティックス-7EA試験紙[a]（アークレイ株式会社）
ウロビリノーゲン	オーションスティックス-7EA試験紙[a]（アークレイ株式会社）
色調	肉眼観察
沈渣	鏡検法
尿量（4 時間量）[注]	目盛付スピッツ管を用いた容量測定（単位：mL）
2）20 時間尿についての検査	
検査項目	測定方法
尿量（20 時間量）[注]	メスシリンダーを用いた容量測定（単位：mL）
浸透圧	氷点降下法[b]（単位：mOsm/kg）
使用測定機器	
[a]：AUTION MINI™ AM-4290（アークレイ株式会社）	
[b]：自動浸透圧測定装置　オートアンドスタットOM-6030（アークレイ株式会社）	

注：　4 時間の尿量と 20 時間の尿量を合計して 24 時間の尿量（mL/24h）を算出した。

6.11.6 血液学検査

投与期間及び回復期間終了の翌日の計画剖検時に、前日から一夜（約 16~20 時間）絶食させた全個体について、エーテル麻酔下に開腹し、腹大動脈から EDTA-2K 加採血瓶（SB-41：シスメックス株式会社）に血液（約 1 mL）を採取した。得られた血液について表 3.-1）に記載した項目及び方法により検査した。更に、血液（約 0.9 mL）を 3.8%クエン酸ナトリウム溶液加試験管（血液 9 容に対し 1 容の割合）に採取し、遠心分離（設定：約 3,000rpm、約 1,600×g、約 10 分間）により得られた血漿について表 3.-2）に記載した項目及び方法により検査した。なお、鏡検による確認に備え、全例について May-Grünwald-Giemsa 染色法による血液塗抹標本を作製した。

表 3. 血液学検査の項目、測定法及び使用機器など

1）EDTA-2K 加血液についての検査		
検査項目	測定方法	単位
赤血球数（RBC）	2 角度レーザーフローサイトメトリー法[a]	$10^4/\mu L$
ヘモグロビン量（HGB）	シアンメトヘモグロビン変法[a]	g/dL
ヘマトクリット値（HCT）	赤血球数及び平均赤血球容積から算出[a]	%
平均赤血球容積（MCV）	2 角度レーザーフローサイトメトリー法[a]	fL
平均赤血球血色素量（MCH）	赤血球数及びヘモグロビン量から算出[a]	pg
平均赤血球血色素濃度（MCHC）	ヘモグロビン量及びヘマトクリット値から算出[a]	g/dL
網赤血球率（Reticul.）	RNA染色によるレーザーフローサイトメトリー法[a]	%
血小板数（PLT）	2 角度レーザーフローサイトメトリー法[a]	$10^4/\mu L$
白血球数（WBC）	2 角度レーザーフローサイトメトリー法[a]	$10^2/\mu L$
白血球百分率[注]	ペルオキシダーゼ染色によるフローサイトメトリー法 +2 角度レーザーフローサイトメトリー法[a]	%
2）クエン酸ナトリウム加血液から分離した血漿についての検査		
検査項目	測定方法	単位
プロトロンビン時間（PT）	クロット法[b]	s
活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）	クロット法[b]	s
フィブリノーゲン量（FIB）	トロンボプラスチン法[b]	mg/dL

使用測定機器
[a]：総合血液学検査装置アドヴィア 120（Bayer Corporation, New York, USA）
[b]：血液凝固自動測定装置　ACL 100（Instrumentation Laboratory）

注：　リンパ球（LYM）、好中球（NE）、好酸球（EOSINO）、好塩基球（BASO）、単球（MONO）及び大型非染色球（LUC）

6.11.7　血液化学検査

血液学検査用試料と同時に採取した血液を凝固促進剤入り試験管（ベノジェクトII-オートセップ：テルモ株式会社）に取り、遠心分離（設定：約3,000rpm、約1,600×g、約10分間）し、得られた血清について、表4.-1）に記載した項目及び方法により検査した。また、ヘパリン加試験管（血液1 mL当たり約20単位のヘパリン）に採取した血液を遠心分離（設定：約3,000rpm、約1,600×g、約10分間）し、得られた血漿ついて表4.-2）に記載した項目及び方法により検査した。

表4. 血液化学検査の項目、測定法及び使用機器など

1）分離した血清についての検査		
検査項目	測定方法	単位
ALP	Bessey-Lowry法[a]	IU/L
総コレステロール（T-CHO）	CEH-COD-POD法[a]	mg/dL
トリグリセライド（TG）	LPL-GK-GPO-POD法[a]	mg/dL
リン脂質（PL）	PLD-ChOD-POD法[a]	mg/dL
総ビリルビン（T-BIL）	ビリルビンオキシダーゼ法[a]	mg/dL
グルコース（GLU）	グルコースデヒドロゲナーゼ法[a]	mg/dL
尿素窒素（BUN）	Urease-LEDH法[a]	mg/dL
クレアチニン（CRNN）	Creatininase-creatinase-sarcosine oxidase-POD法[a]	mg/dL
ナトリウム（Na）	イオン選択電極法[a]	mmol/L
カリウム（K）	イオン選択電極法[a]	mmol/L
塩素（Cl）	イオン選択電極法[a]	mmol/L
カルシウム（Ca）	OCPC法[a]	mg/dL
無機リン（P）	モリブデン酸法[a]	mg/dL
総たん白質（TP）	Biuret法[a]	g/dL
アルブミン（ALB）	BCG法[a]	g/dL
A/G比（A/G）	総たん白質及びアルブミンから算出	
2）ヘパリン加血液から分離した血漿についての検査		
検査項目	測定方法	単位
AST	UV-rate法[a]	IU/L
ALT	UV-rate法[a]	IU/L
LDH	UV-rate法[a]	IU/L
γ-GTP	L-γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド法[a]	IU/L
使用測定機器		
[a]：臨床化学自動分析装置　TBA-120FR形（株式会社東芝）		

6.11.8　病理学検査

6.11.8.1　剖検

すべての計画剖検動物について、採血後腹大動脈切断により放血致死させ、体外表・頭部・胸部・腹部を含む全身の器官・組織の肉眼による詳細な病理解剖を行い、結果を記録した。

6.11.8.2　器官重量測定

すべての計画剖検動物について、次に示す器官の重量（絶対重量）を測定するとともに、絶対重量と剖検時の体重から体重100 g当たりの相対重量を算出した。

なお、*印を付した両側性の器官については左右別々に測定し、その合計値で評価した。

脳、副腎*、胸腺、脾臓、心臓、肝臓、腎臓*、精巣*、精巣上体*、卵巣*、子宮

6.11.8.3 病理組織学検査

すべての個体について次に示す器官・組織を採取し、リン酸緩衝10vol%ホルマリン液で固定した。ただし、肺はリン酸緩衝10vol%ホルマリン液を注入後、眼球及び視神経はリン酸緩衝液で調製した3vol%グルタルアルデヒド・2.5vol%ホルマリン液で固定後、精巣及び精巣上体はブアン液で固定した後、リン酸緩衝10vol%ホルマリン液で保存し、パラフィン包埋した。その後、切片としてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、対照群及び高用量群（肉眼的異常部位については全群）について鏡検した。なお、被験物質投与の影響が疑われた雌雄のハーダー腺、肝臓、腎臓及び脾臓については低及び中用量群並びに回復群の全個体についても鏡検した。また、主群において上皮小体の欠落が低及び中用量群では雄各1例に、高用量群で雄2例に認められたが、少数例であり、かつ、残りの高用量群の雄4例において変化が認められていないことから、試験成績に影響はないと判断した。更に、*で示した両側性器官については両側を摘出したが、鏡検は片側のみ行った。

大脳、小脳、脊髄（胸部）、坐骨神経、眼球*、ハーダー腺*、下垂体、甲状腺*、上皮小体*、副腎*、胸腺、脾臓、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、心臓、気管、肺（気管支を含む）、胃、十二指腸、空腸、回腸（パイエル板を含む）、盲腸、結腸、直腸、肝臓、腎臓*、膀胱、精巣*、精巣上体*、前立腺、卵巣*、子宮、胸骨（骨髄を含む）、大腿骨（骨髄を含む）及び大腿部骨格筋

他に、視神経、胸大動脈、舌、食道、顎下腺、舌下腺、膵臓、腟、精嚢、乳腺（鼠径部）、皮膚（鼠径部）、個体識別部位（耳介）及び喉頭を摘出して保存した。

6.12 統計解析

オープンフィールド内観察の定量的項目、機能検査における定量的項目、握力測定、自発運動量の測定、体重（体重増加量を含む）、摂餌量、摂水量、尿検査の定量的項目、血液学検査、血液化学検査及び器官重量データについて、対照群と各投与群との間で統計解析を行った。先ず、Bartlett法により分散性の検定を行った（有意水準：両側1%）。分散が等しい場合はDunnett法を用いて、非等分散の場合はDunnett型のmean rank testを用いて、対照群と各投与群との間で検定を行った（有意水準：両側5及び1%）。なお、回復群については、F検定により各群の分散の均一性の検定（有意水準：片側5%）を行った。その結果、等分散性が認められた場合には対照群と被験物質投与群との平均値の差についてStudentのt検定（有意水準：両側5及び1%）を、等分散性が認められなかった場合にはAspin-Welchのt検定（有意水準：両側5及び1%）を行った[2)]。

また、詳細な一般状態の観察及び機能検査のスコア化したデータについては基本的

に検査のグレードが2項目の時はχ^2検定法､3項以上はMann-WhitneyのU検定等を用いて検定を実施した（有意水準5及び1%：両側）[3)]。

7. 試験結果

7.1 一般状態

成績を Table 1-1~1-3 及び Appendix 1~10 に示した。

1) 投与期間

いずれの動物においても、投与期間を通じて異常はみられなかった。

2) 回復期間

対照群の雄 1 例（動物番号 1011）で切歯破損が回復第 3~9 日に観察されたが、出現状況から偶発性の変化と判断した。

7.2 詳細な一般状態、機能検査、握力及び自発運動量

7.2.1 詳細な一般状態

成績を Table 2-1~2-18 及び Appendix 11~70 に示した。

1) 投与期間

いずれの検査項目においても異常はなく、雌雄とも各被験物質投与群と対照群の間に有意差はみられなかった。

2) 回復期間

回復第 2 週のオープンフィールド内観察において、300 mg/kg 投与群の雄で立ち上がり回数の有意な高値が認められたが、投与期間中には認められていないことから、偶発性の変化と判断した。

7.2.2 機能検査

成績を Table 2-19、2-20 及び Appendix 71~76 に示した。

1) 投与第 4 週

100 mg/kg 投与群の雌で着地開脚幅の高値が認められたが、高用量群では同様な変化は認められていないことから、偶発性の変化と判断した。

2) 回復第 2 週

いずれの検査項目においても異常はなく、雌雄とも 300 mg/kg 投与群と対照群の間に有意差はみられなかった。

7.2.3 握力

成績を Table 2-21、2-22 及び Appendix 77~82 に示した。

1) 投与第 4 週

雌雄とも各被験物質投与群の握力は、対照群とほぼ同様な値を示し、有意差はみられなかった。

2) 回復第 2 週

雌雄とも 300 mg/kg 投与群の握力は、対照群とほぼ同様な値を示し、有意差はみられなかった。

7.2.4 自発運動量

成績を Fig. 1~4、Table 2-23、2-24 及び Appendix 83~88 に示した。

1) 投与第 4 週

300 mg/kg 投与群の雌で測定開始 0~10 分後に有意な低値が認められたが、一時的であり、また、ごく軽度の変化であることから、偶発性の変化と判断した。

2) 回復第 2 週

300 mg/kg 投与群の雄で測定開始 0~10 分後に有意な低値が認められたが、投与期間中には認められていないことから、偶発性の変化と判断した。

7.3 体重

成績を Fig.5、Table 3-1、3-2 及び Appendix 89~94 に示した。

1) 投与期間

雌雄とも各被験物質投与群の体重は、対照群とほぼ同様に推移し、有意差はみられなかった。

2) 回復期間

雌雄とも 300 mg/kg 投与群の体重は、対照群とほぼ同様に推移し、有意差はみられなかった。

7.4 摂餌量

成績を Fig.6、Table 4-1、4-2 及び Appendix 95~100 に示した。

1) 投与期間

雌雄とも各被験物質投与群の摂餌量は、対照群とほぼ同様に推移し、有意差はみられなかった。

2) 回復期間

雌雄とも 300 mg/kg 投与群の摂餌量は、対照群とほぼ同様に推移し、有意差はみられなかった。

7.5 尿検査（摂水量含む）

成績を Table 5-1~5-8 及び Appendix 101~118 に示した。

1) 投与第 4 週

定性項目において 300 mg/kg 投与群でビリルビン陽性例が雄 12 例中 11 例、雌 12 例中 8 例に認められた。また、300 mg/kg 投与群の雌雄で摂水量の有意な高値と浸透圧の有意な低値が、300 mg/kg 投与群の雌で尿量の有意な高値が認められた。

2) 回復第 2 週

対照群及び 300 mg/kg 投与群のいずれの動物でも定性的項目及び尿沈渣に異常はなく、尿量、摂水量及び尿浸透圧においても 300 mg/kg 投与群と対照群との間に有意差はみられなかった。

7.6 血液学検査

成績を Table 6-1~6-4 及び Appendix 119~130 に示した。

1) 投与期間終了時

100 mg/kg 投与群の雌と 300 mg/kg 投与群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン量及び平均赤血球血色素濃度の有意な低値と網赤血球率及び血小板数の有意な高値が、100 mg/kg 以上の投与群の雌でヘマトクリット値の有意な低値が、300 mg/kg 投与群の雌雄で平均赤血球容積の有意な高値が認められた。

2) 回復期間終了時

300 mg/kg 投与群の雌雄で平均赤血球容積及び平均赤血球血色素量の有意な高値と平均赤血球血色素濃度の有意な低値が、300 mg/kg 投与群の雄で赤血球数の有意な低値が認められた。また、300 mg/kg 投与群の雌ではヘマトクリット値の有意な高値と網赤血球率の有意な低値が認められた。なお、投与期間終了時の検査ではみられていないが、300 mg/kg 投与群の雌でプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長が認められた。

その他、300 mg/kg 投与群の雄で白血球百分率において好酸球比率の有意な低値が、300 mg/kg 投与群の雌で白血球百分率において単球比率の有意な低値がみられたが、いずれの変化も投与期間終了時には認められておらず、ごく軽度な変化であることから偶発性の変化と判断した。

7.7 血液化学検査

成績を Table 7-1~7-4 Appendix 131~142 に示した。

1) 投与期間終了時

100 mg/kg 投与群の雄と 300 mg/kg 投与群の雌雄でリン脂質の有意な高値が、300 mg/kg 投与群の雌雄でトリグリセライド及びアルブミンの有意な高値が、300 mg/kg 投与群の雄で A/G 比の有意な高値が、300 mg/kg 投与群の雌で総コレステロール、総たん白質及びカルシウムの有意な高値が認められた。

その他、30 mg/kg 投与群の雄で総ビリルビンの有意な低値が、30 及び 300 mg/kg 投与群の雄でクレアチニンの有意な低値が、100 mg/kg の投与群の雄でカルシウムの有意な高値が認められたが、用量との関連性のない変化であることから、いずれも偶発性の変化と判断した。更に、300 mg/kg 投与群の雌で ALP 活性の有意な低値が認められたが、毒性を示唆する変化ではなく、また、ごく軽度な変化であることから、偶発性の変化と判断した。

2) 回復期間終了時

300 mg/kg 投与群の雌で無機リンの有意な高値が認められたが、投与期間終了時には認められていないことから、偶発性の変化と判断した。

7.8　器官重量

成績を Table 8-1~8-8 及び Appendix 143~166 に示した。

1)　投与期間終了時

被験物質投与に起因すると考えられる変化が肝臓、脾臓及び腎臓で認められた。

肝臓	:	絶対及び相対重量の有意な高値が 300 mg/kg 投与群の雌雄に認められた。
脾臓	:	絶対及び相対重量の有意な高値が 100 mg/kg 以上の投与群の雌に、相対重量の有意な高値が 300 mg/kg 投与群の雄に認められた。
腎臓	:	相対重量の有意な高値が 100 mg/kg 以上の投与群の雄に認められた。

以下に示す所見については、その出現状況から偶発性の変化と判断した。

心臓	:	絶対及び相対重量の有意な高値が 30 及び 100 mg/kg 投与群の雌に、相対重量の有意な高値が 300 mg/kg 投与群の雌に認められた。

2)　回復期間終了時

以下に示す所見については、その出現状況から偶発性の変化と判断した。

腎臓	:	絶対重量の有意な低値が 300 mg/kg 投与群の雌に認められた。

7.9　剖検所見

成績を Table 9-1、9-2 及び Appendix 167~238 に示した。

1)　投与期間終了時

被験物質投与に起因すると考えられる変化がハーダー腺及び脾臓で認められた。

ハーダー腺	:	小型化が 300 mg/kg 投与群の雌 3 例に認められた。
脾臓	:	大型化が対照群の雄 1 例と 300 mg/kg 投与群の雌雄各 4 例に認められた。

以下に示す所見については、その出現状況からいずれも偶発性の変化と判断した。

眼球	:	一部暗赤色巣が 30 mg/kg 投与群の雄 1 例に認められた。
胃	:	一部暗赤色巣が対照群と 300 mg/kg 投与群の雌各 1 例に認められた。
精巣	:	小型化が 300 mg/kg 投与群の 1 例に認められた。
甲状腺	:	形成不全（片側性）が対照群の雌 1 例に認められた。

2)　回復期間終了時

被験物質投与に起因すると考えられる変化がハーダー腺で認められた。

ハーダー腺	:	小型化が 300 mg/kg 投与群の雌 3 例に認められた。

以下に示す所見については、その出現状況から偶発性の変化と判断した。

胃	:	一部暗赤色巣が対照群の雄 1 例に認められた。

7.10　病理組織学検査

成績を Table 10-1~10-5 及び Appendix 167~238 に示した。

1)　投与期間終了時

被験物質投与によると考えられる変化が腎臓、肝臓、脾臓及びハーダー腺に認められた。

腎臓	:	軽微あるいは軽度な腎乳頭部の水腫が 300 mg/kg 投与群の雄 3 例に認められた。
肝臓	:	軽微あるいは軽度な小葉中心性の肝細胞肥大が 300 mg/kg 投与群の雌雄全例に認められた。
脾臓	:	剖検において脾臓の大型化がみられた 300 mg/kg 投与群の雌雄各 4 例含めて次の所見が認められた。髄外造血（赤芽球系）の亢進の軽微な変化が対照群の雄 5 例と雌 4 例、30 mg/kg 投与群の雄 4 例と雌 3 例、100 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例に、軽度な変化が 100 mg/kg 投与群の雄 4 例と雌 5 例、300 mg/kg 投与群の雌雄全例に認められ、100 mg/kg 以上の投与群の雌雄で被験物質投与の影響が認められた。また、軽微あるいは軽度な色素沈着が 100 mg/kg 投与群の雄 1 例と雌全例、300 mg/kg 投与群の雌雄全例に、軽微なうっ血が 300 mg/kg 投与群の雄全例と雌 2 例に認められた。
ハーダー腺	:	剖検において小型化がみられた 300 mg/kg 投与群の雌 3 例を含めて次の所見が認められた。腺房細胞の変性の軽微~中等度な変化が 30 mg/kg 投与群の雌全例、100 mg/kg 投与群の雄 3 例と雌全例、300 mg/kg 投与群の雄 5 例と雌全例に認められた。また、軽微あるいは軽度な間質の細胞浸潤が 300 mg/kg 投与群の雌 2 例に認められた。

以下に示す所見については、その出現状況あるいは病理組織学的性状からいずれも偶発性の変化と判断した。

副腎	:	軽微な副副腎が 300 mg/kg 投与群の雄 1 例に認められた。
眼球	:	剖検において一部暗赤色巣がみられた 30 mg/kg 投与群の雄 1 例に、軽微な後眼房の出血が認められた。
盲腸	:	軽度な粘膜の細胞浸潤が対照群の雌 1 例、300 mg/kg 投与群の雌 2 例に認められた。

直腸	:	軽度な粘膜下組織の細胞浸潤が対照群の雄 1 例に認められた。
腎臓	:	軽微な尿細管ののう胞状拡張が 300 mg/kg 投与群の雌 1 例に、軽微あるいは軽度な再生尿細管が 30 及び 100 mg/kg 投与群の雄各 1 例、300 mg/kg 投与群の雄 2 例と雌 1 例に、軽微な尿細管上皮細胞の好酸性小体が 300 mg/kg 投与群の雄 2 例に認められた。
肝臓	:	軽微あるいは軽度な肝細胞の小葉辺縁部空胞化が対照群の雌 1 例、30 mg/kg 投与群の雌 4 例に、軽微な限局性壊死が対照群及び 30 mg/kg 投与群の雄各 1 例に、軽微あるいは軽度な微小肉芽腫が対照群の雌雄各 3 例、30 mg/kg 投与群の雄 1 例、100 mg/kg 投与群の雄 3 例と雌 5 例、300 mg/kg 投与群の雄 2 例と雌 4 例に、軽度なクッパー細胞の活性化が対照群の雄 1 例に認められた。
下垂体	:	軽微なのう胞が対照群の雄 1 例に認められた。
前立腺	:	軽微な間質の細胞浸潤が対照群の 2 例、300 mg/kg 投与群の 3 例に認められた。
脾臓	:	剖検において大型化がみられた対照群の雄 1 例に軽微な好中球浸潤及び軽微な細網細胞の活性化が認められた。
胃	:	剖検において一部暗赤色巣がみられた対照群と 300 mg/kg 投与群の雌各 1 例にいずれも軽度なびらんが認められた。
精巣	:	剖検において小型化がみられた 300 mg/kg 投与群の雄 1 例に中等度の精細管の萎縮が認められた。
甲状腺	:	軽微な異所性胸腺が 300 mg/kg 投与群の雌 1 例に、軽微な鰓後体ののう胞が対照群の雄 2 例と雌 1 例、300 mg/kg 投与群の雄 1 例と雌 2 例に、軽微なリンパ球細胞浸潤が対照群の雄 1 例に認められた。その他、剖検において形成不全（片側性）がみられた対照群の雌 1 例に片側性の無形成が認められた。

2) 回復期間終了時

被験物質投与によると考えられる変化がハーダー腺及び脾臓に認められた。

ハーダー腺	:	剖検において小型化が認められた 300 mg/kg 投与群の雌 3 例では軽微あるいは軽度な腺房細胞の変性が認められた。
脾臓	:	軽度な色素沈着が 300 mg/kg 投与群の雌雄全例に認め

られた。

以下に示す所見については、その出現状況あるいは病理組織学的性状からいずれも偶発性の変化と判断した。

腎臓 : 軽微な再生尿細管が 300 mg/kg 投与群の雄 3 例に認められた。

肝臓 : 軽微な肝細胞の小葉辺縁部空胞化が対照群の雌 3 例、300 mg/kg 投与群の雄 1 例に、微小肉芽腫が対照群の雄 5 例と雌 4 例、300 mg/kg 投与群の雄 2 例と雌 3 例に認められた。

脾臓 : 軽微あるいは軽度な髄外造血（赤血球系）の亢進が対照群の雄全例と雌 3 例、300 mg/kg 投与群の雄 5 例と雌 2 例に認められた。

胃 : 剖検において一部暗赤色巣が認められた対照群の雄 1 例に軽微なびらんが認められた。

8.　考察

Sprague-Dawley系SPFラット〔Crl:CD(SD)〕にo-アミノビフェニルを0（0.5w/v%メチルセルロース水溶液：対照群）、30、100及び300 mg/kg/dayの用量で28日間反復強制経口投与し、その毒性を検討するとともに、対照群及び300 mg/kg投与群はその後2週間休薬させ、変化の可逆性について検討した。

投与及び回復期間を通じて死亡動物はみられず、一般状態、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力、自発運動量、体重及び摂餌量にも、被験物質投与の影響は認められなかった。

尿検査では、300 mg/kg投与群の雌雄で摂水量の高値及び浸透圧の低値並びにビリルビンの陽性例の増加傾向、300 mg/kg投与群の雌で尿量の高値がみられ、被験物質投与の影響が疑われた。これらの変化は休薬により消失し、回復性が認められた。

血液学検査では、100 mg/kg投与群の雌と300 mg/kg投与群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン量及び平均赤血球血色素濃度の低値と網赤血球率の高値、300 mg/kg投与群の雌雄で平均赤血球容積の高値、100 mg/kg以上の投与群の雌でヘマトクリット値の低値がみられ、貧血が示唆された。また、100 mg/kg投与群の雌と300 mg/kg投与群の雌雄では血小板数の高値も認められた。これらの変化は休薬により消失あるいは軽減し、回復性が認められた。なお、回復期間終了時の検査において300 mg/kg投与群の雌でヘマトクリット値の高値と網赤血球率の低値がみられたが、投与期間終了時にみられた変化の回復に伴った変動と考えられた。その他、投与期間終了時の検査にはみられなかったものの、300 mg/kg投与群の雌でプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められたが、他の検査項目に凝固系の異常を示唆する変化は認められていないことから、発現機序は明らかではなかった。

血液化学検査では、100 mg/kg投与群の雄と300 mg/kg投与群の雌雄でリン脂質の高値、300 mg/kg投与群の雌雄でトリグリセライド及びアルブミンの高値、300 mg/kg投与群の雄でA/G比の高値、300 mg/kg投与群の雌で総コレステロール、総たん白質及びカルシウムの高値がみられ、被験物質投与による肝臓への影響が示唆された。これらの変化は休薬により消失し、回復性が認められた。

病理学検査では、脾臓において300 mg/kg投与群の雌雄で肉眼的に大型化がみられ、100 mg/kg以上の投与群の雌で絶対及び相対重量の高値と300 mg/kg投与群の雄で相対重量の高値がみられた。組織学的には100 mg/kg以上の投与群の雌雄で髄外造血の亢進及び色素沈着、300 mg/kg投与群の雌雄でうっ血が認められ、上述した貧血に関連する変化と考えられた。肝臓において300 mg/kg投与群の雌雄で絶対及び相対重量の高値が、組織学的には300 mg/kg投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められ、血液化学検査でみられた変化との関連が疑われた。腎臓において100 mg/kg以上の投与群の雄で相対重量の高値がみられ、組織学的にも300 mg/kg投与群の雄で腎乳頭部の水腫が認められた。なお、がん原性試験[4)]において本被験物質の腎臓への影響が示唆

されているが、前述した以外に認められた腎臓における尿細管ののう胞状拡張、再生尿細管及び尿細管上皮細胞の好酸性小体などの組織学的変化については、いずれも自然発生性の域を超えるのもではないことから、被験物質投与との関連はないと考えられた。他に毒性学的意義は不明であったが、ハーダー腺において肉眼的に 300 mg/kg 投与群の雌で小型化がみられ、組織学的に 30 mg/kg投与群の雌と 100 mg/kg以上の投与群の雌雄で腺房細胞の変性、300 mg/kg投与群の雌で間質の細胞浸潤がみられた。なお、腺房細胞の変性は用量に伴って増強を示した。回復期間終了時の検査では、300 mg/kg投与群の雌雄で脾臓の色素沈着が組織学的に観察されているものの、その他の脾臓に関連した変化は消失あるいは軽減を示していることから、回復性があると考えられた。更に、組織学的にハーダー腺の腺房細胞の変性が 300 mg/kg投与群の雌でみられているが、この変化は投与期間終了時と比べると程度及び発現例数は軽減し、回復傾向が認められた。

以上の結果、本試験条件下における o-アミノビフェニルの無影響量は、雄では 30 mg/kg/day と推定された。また、雌では 30 mg/kg 以上の投与群に病理学検査でハーダー腺の変化が認められ、30 mg/kg/day 未満と推定された。なお、投与期間に認められた変化はいずれも休薬により消失あるいは軽減し、回復性あるいは回復傾向が認められた。

9. 文献

1) 芹澤英樹：o-アミノビフェニルのラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験（予備試験）（株式会社ボゾリサーチセンター、試験番号：C-B308、2006 年）

2) Shayne C. Gad and Carrol S. Weil （1994） : Chapter 7. Statistics for Toxicologists, In Principles and Methods of Toxicology （A. Wallace Hayes, ed.）, 3rd ed., pp. 221-274, Raven Press, Ltd., New York.

3) 佐久間昭（1981）：薬効評価－計画と解析－II 東京大学出版会, 東京.

4) Abdo K et al (1982)：Fundam Appl Toxicol 2 (5): 201-10

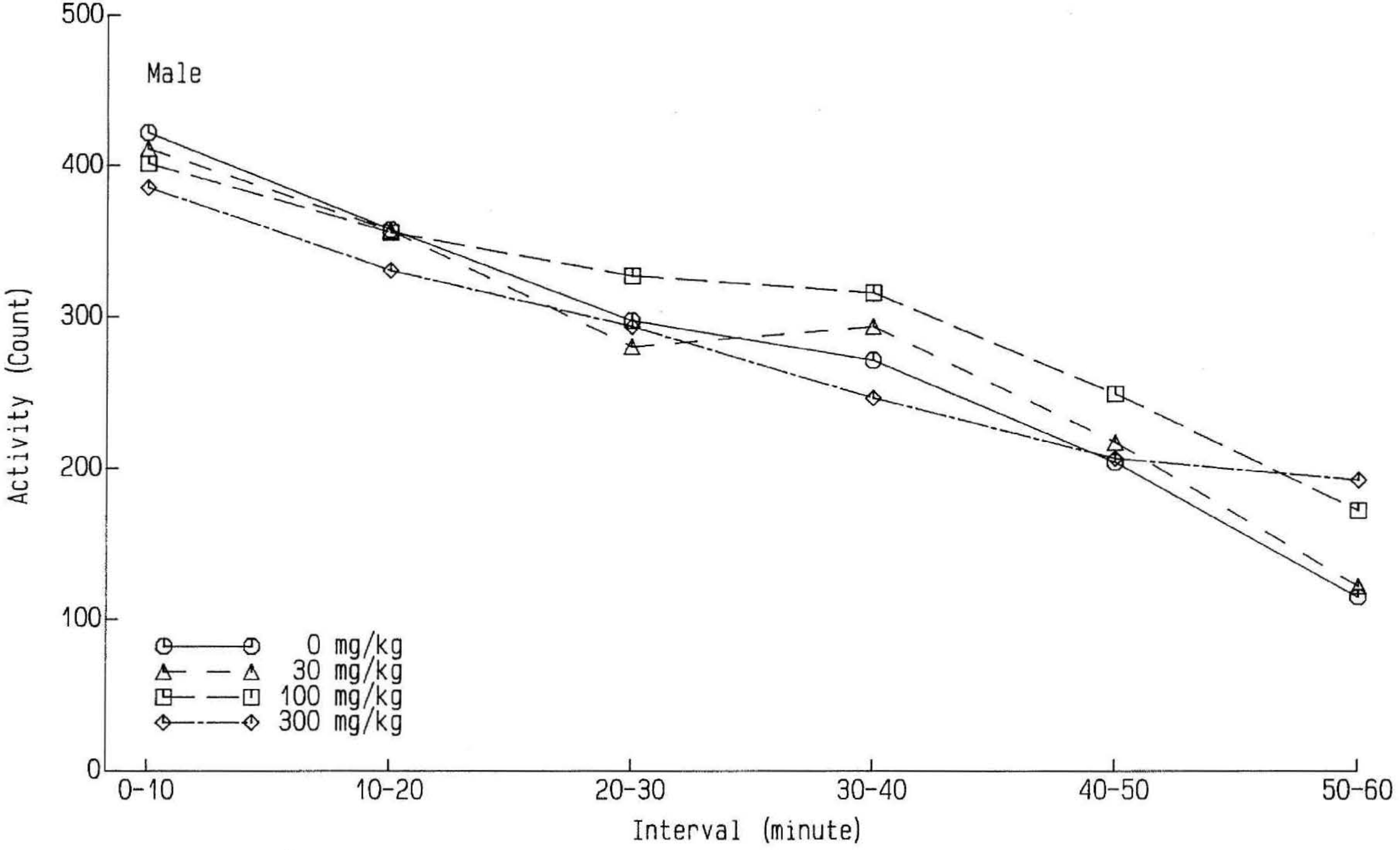

Fig.1 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

——— Motor Activity (Week 4) ———

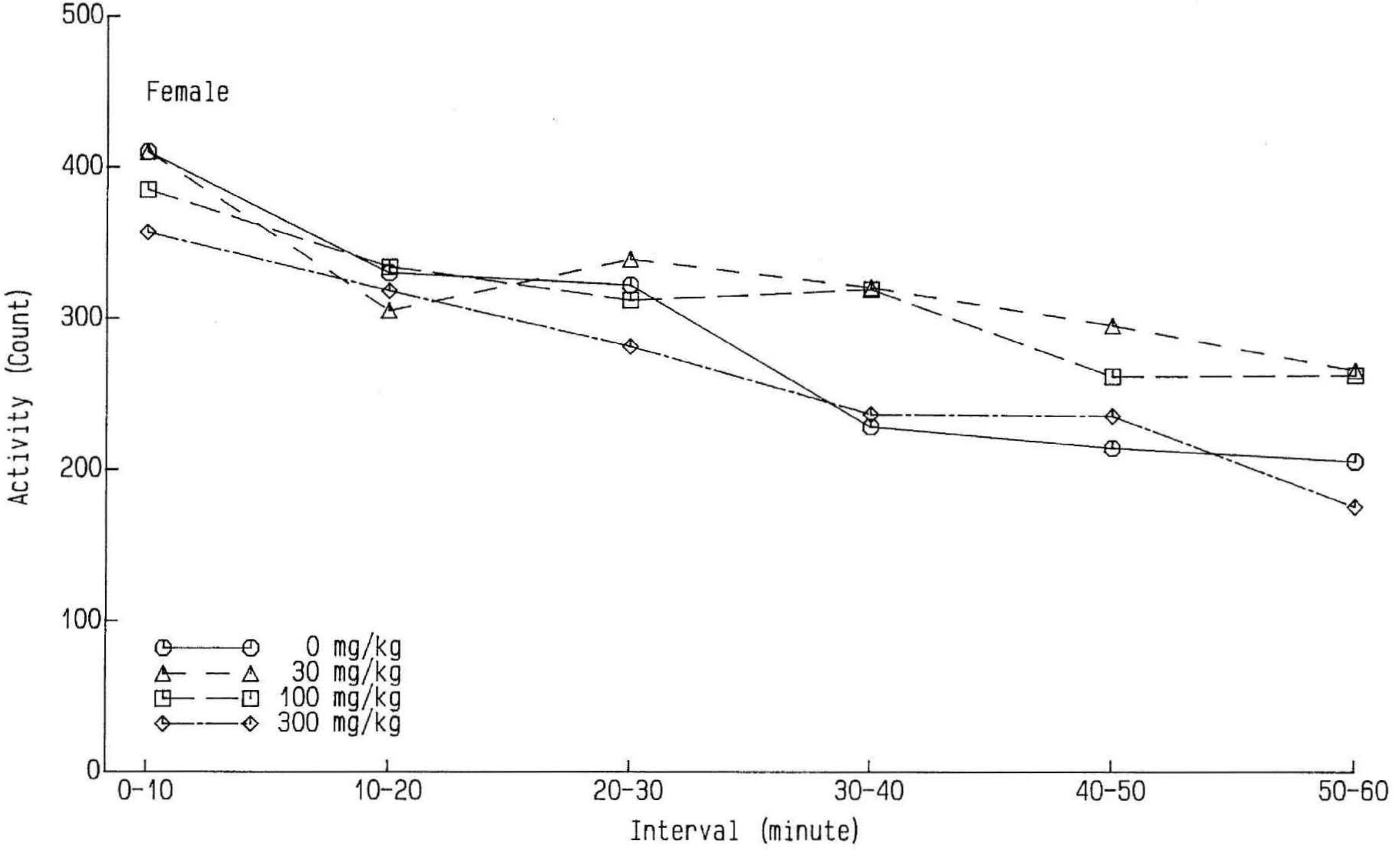

Fig.2 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

——— Motor Activity (Week 4) ———

B-6056

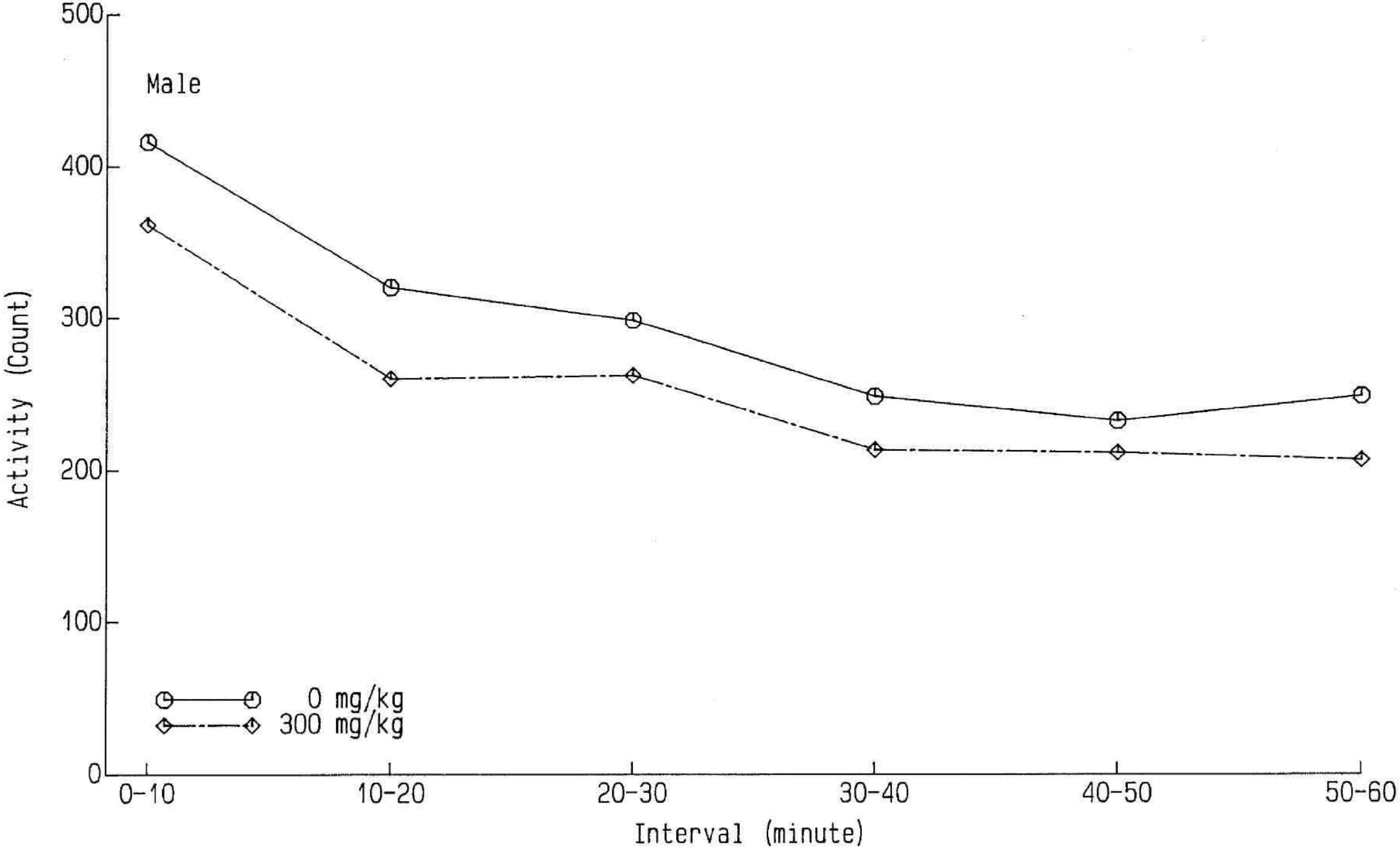

Fig.3 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

—— Motor Activity (Week 2 of recovery) ——

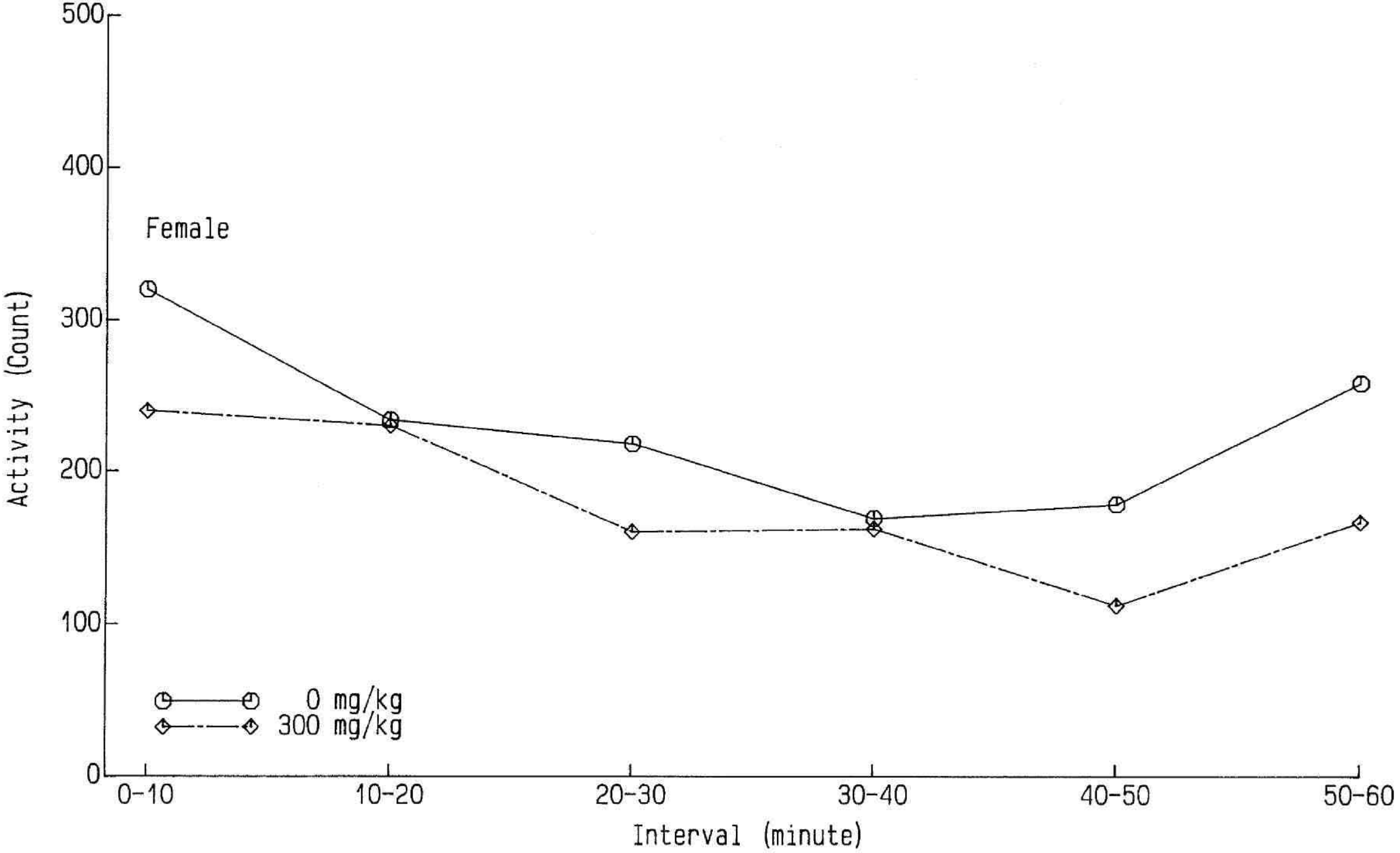

Fig.4 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

—— Motor Activity (Week 2 of recovery) ——

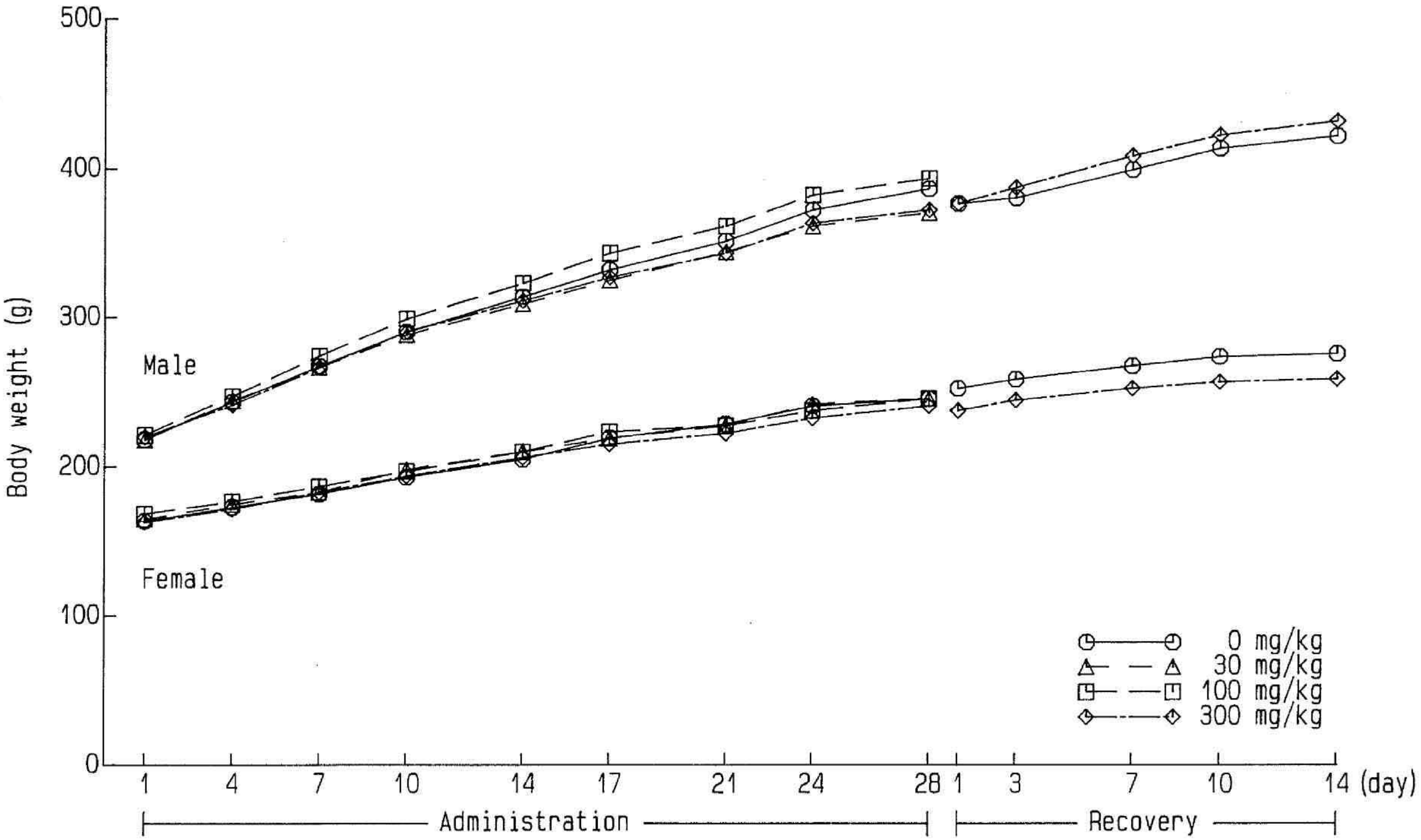

Fig.5 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

—— Body weight ——

B-6056

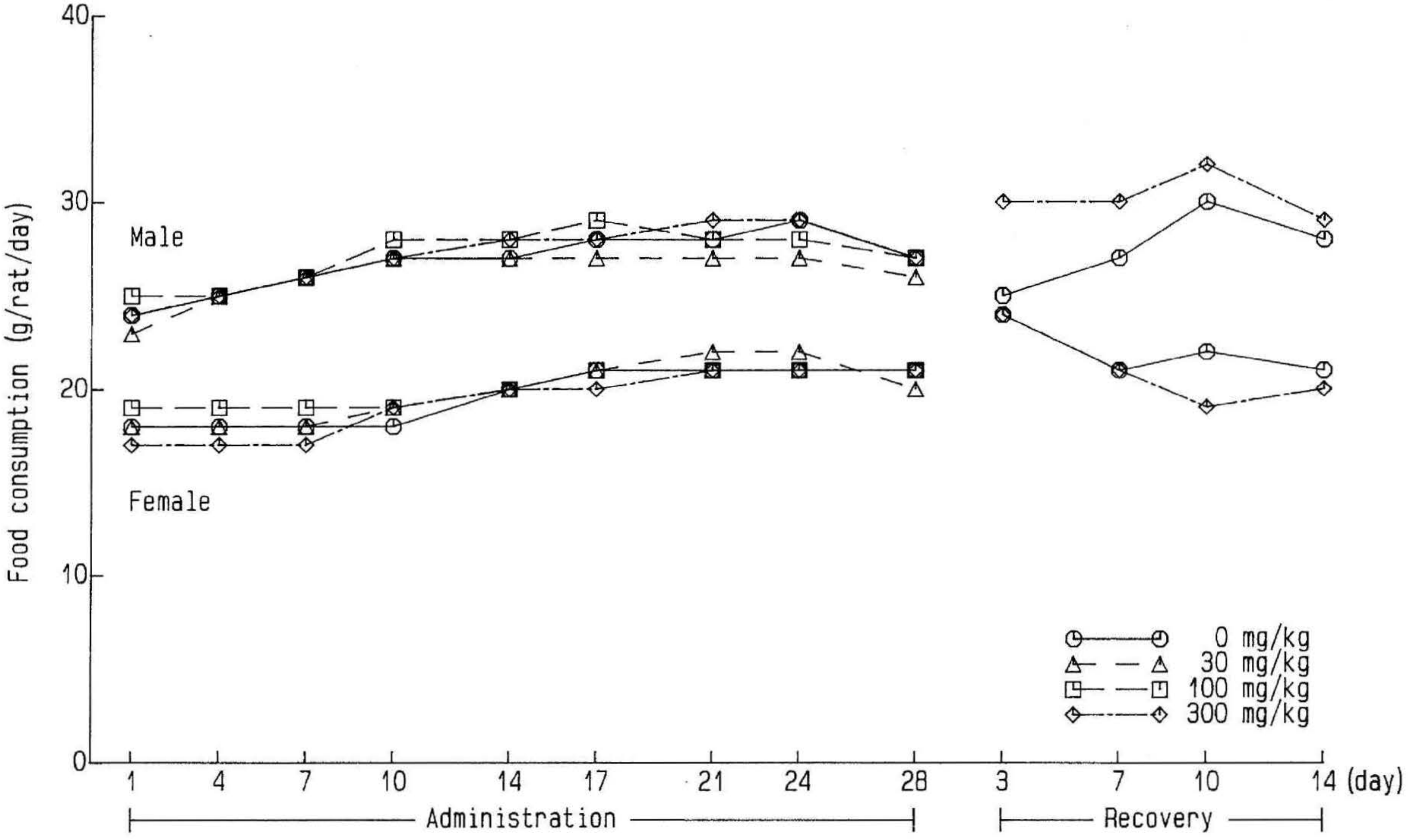

Fig.6 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

—— Food consumption ——

Table 1-1 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Clinical signs (Administration period)

Sex	Dose mg/kg	Findings	Day of administration 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Male	0	No. of animals	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
	30	No. of animals	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
	100	No. of animals	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
	300	No. of animals	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
Female	0	No. of animals	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
	30	No. of animals	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
	100	No. of animals	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
	300	No. of animals	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

Table 1-2 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Clinical signs (Administration period)

Sex	Dose mg/kg	Findings	Day of administration 15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Male	0	No. of animals	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
	30	No. of animals	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
	100	No. of animals	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
	300	No. of animals	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
Female	0	No. of animals	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
	30	No. of animals	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
	100	No. of animals	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
	300	No. of animals	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

Table 1-3 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Clinical signs (Recovery period)

Sex	Dose mg/kg	Findings	Day of recovery 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Male	0	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	5	5	5	5	5	5	5	6	6	6	6	6
		Fracture of incisors	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	300	No. of animals	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
Female	0	No. of animals	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
	300	No. of animals	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

Table 2-1 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : home cage observations (Week 1)

	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	30	100	300	0	30	100	300
Parameter	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-2 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : home cage observations (Week 2)

	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	30	100	300	0	30	100	300
Parameter	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-3 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : home cage observations (Week 3)

	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	30	100	300	0	30	100	300
Parameter	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-4 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : home cage observations (Week 4)

	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	30	100	300	0	30	100	300
Parameter	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-5 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : home cage observations (Week 1 of recovery)

	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	300	0	300
Parameter	No. of animals	6	6	6	6
Posture					
Normal		6	6	6	6
Convulsion					
None		6	6	6	6
Abnormal behavior					
None		6	6	6	6

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-6 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : home cage observations (Week 2 of recovery)

	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	300	0	300
Parameter	No. of animals	6	6	6	6
Posture					
Normal		6	6	6	6
Convulsion					
None		6	6	6	6
Abnormal behavior					
None		6	6	6	6

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-7 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 1)

	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	30	100	300	0	30	100	300
Parameter	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Ease of removal from cage									
Easy		12	6	6	12	12	6	5	12
Some resistance/avoidance		0	0	0	0	0	0	1	0
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Salivation									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Reactivity to handling									
Easy		12	5	6	12	12	6	6	12
Slightly awkward		0	1	0	0	0	0	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-8 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 2)

	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	30	100	300	0	30	100	300
Parameter	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Ease of removal from cage									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Secretions-Eye. Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Salivation									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Reactivity to handling									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-9 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 3)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	30	100	300	0	30	100	300
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Ease of removal from cage									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Secretions-Eye. Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Salivation									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Reactivity to handling									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-10 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 4)

	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	30	100	300	0	30	100	300
Parameter	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Ease of removal from cage									
Easy		11	6	6	11	12	6	6	12
Some resistance/avoidance		1	0	0	1	0	0	0	0
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Salivation									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Reactivity to handling									
Easy		12	6	6	11	12	6	6	12
Difficult		0	0	0	1	0	0	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-11 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 1 of recovery)

	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	300	0	300
Parameter	No. of animals	6	6	6	6
Ease of removal from cage					
Easy		5	6	6	6
Some resistance/avoidance		1	0	0	0
Fur condition					
Normal		6	6	6	6
Skin					
Normal		6	6	6	6
Secretions-Eye, Nose					
Absent		6	6	6	6
Exophthalmos					
Absent		6	6	6	6
Palpebral closure					
Normal		6	6	6	6
Mucosal membranes					
Normal		6	6	6	6
Lacrimation					
Normal		6	6	6	6
Piloerection					
Absent		6	6	6	6
Pupil size					
Normal		6	6	6	6
Salivation					
None		6	6	6	6
Abnormal respiration					
Absent		6	6	6	6
Reactivity to handling					
Easy		6	6	6	6

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-12 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 2 of recovery)

	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	300	0	300
Parameter	No. of animals	6	6	6	6
Ease of removal from cage					
Easy		6	6	6	6
Fur condition					
Normal		6	6	6	6
Skin					
Normal		6	6	6	6
Secretions-Eye, Nose					
Absent		6	6	6	6
Exophthalmos					
Absent		6	6	6	6
Palpebral closure					
Normal		6	6	6	6
Mucosal membranes					
Normal		6	6	6	6
Lacrimation					
Normal		6	6	6	6
Piloerection					
Absent		6	6	6	6
Pupil size					
Normal		6	6	6	6
Salivation					
None		6	6	6	6
Abnormal respiration					
Absent		6	6	6	6
Reactivity to handling					
Easy		6	4	6	6
Slightly awkward		0	2	0	0

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-13 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : open field observation (Week 1)

	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	30	100	300	0	30	100	300
Parameter	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Gait									
No/minimal location		0	1	0	1	0	0	0	0
Normal		12	5	6	11	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Rearing count (Mean±S.D.)		5± 2	4± 3	4± 1	3± 2	7± 2	9± 1	7± 4	7± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 1	0± 0	0± 0	1± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination									
None		12	6	5	11	11	6	6	12
Small amount		0	0	1	1	1	0	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-14 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : open field observation (Week 2)

	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	30	100	300	0	30	100	300
Parameter	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	11	6	5	12
Minor		0	0	0	0	1 a)	0	1 a)	0
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Gait									
No/minimal location		0	0	0	1	0	0	0	0
Normal		12	6	6	11	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Rearing count (Mean±S.D.)		4± 2	2± 2	5± 2	3± 3	10± 3	11± 3	10± 4	9± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 1	1± 1	0± 0	0± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination									
None		11	5	6	9	12	6	6	12
Small amount		0	1	0	3	0	0	0	0
Moderate amount		1	0	0	0	0	0	0	0

a): Running
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-15 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : open field observation (Week 3)

	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	30	100	300	0	30	100	300
Parameter	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior						a)			
None		12	6	6	12	10	6	6	12
Minor		0	0	0	0	2	0	0	0
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Gait									
No/minimal location		0	0	1	0	0	0	0	0
Normal		12	6	5	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Rearing count (Mean±S.D.)		4± 2	3± 1	5± 3	5± 2	9± 4	9± 3	10± 3	7± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 1	0± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination									
None		10	4	4	11	11	6	6	11
Small amount		1	2	2	1	1	0	0	1
Moderate amount		1	0	0	0	0	0	0	0

a): Running
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-16 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : open field observation (Week 4)

	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	30	100	300	0	30	100	300
Parameter	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior						a)			b)
None		12	6	6	12	9	6	6	11
Minor		0	0	0	0	3	0	0	1
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Gait									
No/minimal location		0	1	0	0	0	0	0	0
Normal		12	5	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Rearing count (Mean±S.D.)		5± 2	3± 2	5± 1	5± 3	11± 3	10± 4	10± 4	9± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	1± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination									
None		7	5	6	11	12	6	6	11
Small amount		5	0	0	0	0	0	0	1
Moderate amount		0	1	0	1	0	0	0	0

a): Running was observed in 2 animals and Jumping was observed in 1 animal
b): Running
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-17 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : open field observation (Week 1 of recovery)

	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	300	0	300
Parameter	No. of animals	6	6	6	6
Arousal					
Normal		6	6	6	6
Convulsion					
None		6	6	6	6
Abnormal behavior			a)	a)	
None		6	5	5	6
Minor		0	1	1	0
Stereotypy					
None		6	6	6	6
Gait					
No/minimal location		1	0	0	0
Normal		5	6	6	6
Posture					
Normal		6	6	6	6
Grooming					
None		6	6	6	6
Rearing count (Mean±S.D.)		5± 2	7± 2	13± 4	10± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		1± 2	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		5	5	6	6
Small amount		1	1	0	0

a): Running

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-18 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : open field observation (Week 2 of recovery)

	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	300	0	300
Parameter	No. of animals	6	6	6	6
Arousal					
Normal		6	6	6	6
Convulsion					
None		6	6	6	6
Abnormal behavior				a)	
None		6	6	5	6
Minor		0	0	1	0
Stereotypy					
None		6	6	6	6
Gait					
Normal		6	6	6	6
Posture					
Normal		6	6	6	6
Grooming					
None		6	6	6	6
Rearing count (Mean±S.D.)		5± 1	7± 2*T	13± 5	11± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		6	5	6	6
Small amount		0	1	0	0

a): Jumping
* : $p<0.05$ (Significant difference from control group)
T : Student's t-test

Table 2-19 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Manipulative test (Week 4)

	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	30	100	300	0	30	100	300
Parameter	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Auditory response Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Approach response Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Touch response Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Tail pinch response Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupillary reflex Pass, both		12	6	6	12	12	6	6	12
Aerial righting reflex (Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		62±19	72±20	56±15	68±15	68±14	61± 5	85±15*D	65±15

* : p<0.05 (Significant difference from control group)
D : Dunnett's test

Table 2-20 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Manipulative test (Week 2 of recovery)

	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	300	0	300
Parameter	No. of animals	6	6	6	6
Auditory response					
Normal		6	6	6	6
Approach response					
Normal		6	6	5	5
Abnormality fearful/aggressive reaction		0	0	1	1
Touch response					
Normal		6	6	6	6
Tail pinch response					
Normal		6	4	6	5
Exaggerate		0	2	0	1
Pupillary reflex					
Pass, both		6	6	6	6
Aerial righting reflex (Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		80±22	71±16	55±12	55±10

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-21 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Grip strength (Week 4)

Sex	Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
	0	No.	12	12
		Mean	999	480
		S.D.	225	126
Male	30	No.	6	6
		Mean	986	492
		S.D.	257	92
	100	No.	6	6
		Mean	889	482
		S.D.	173	102
	300	No.	12	12
		Mean	990	444
		S.D.	188	118
	0	No.	12	12
		Mean	911	460
		S.D.	215	106
Female	30	No.	6	6
		Mean	897	423
		S.D.	186	101
	100	No.	6	6
		Mean	911	447
		S.D.	220	179
	300	No.	12	12
		Mean	859	399
		S.D.	126	94

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-22 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Grip strength (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
Male	0	No.	6	6
		Mean	1164	571
		S.D.	185	129
	300	No.	6	6
		Mean	1266	568
		S.D.	146	78
Female	0	No.	6	6
		Mean	1066	501
		S.D.	170	125
	300	No.	6	6
		Mean	1069	479
		S.D.	119	129

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-23 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Motor activity (Week 4)

Sex	Dose mg/kg		Interval (minutes) 0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
	0	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	422	357	297	271	204	115	1666
		S.D.	34	40	48	51	109	123	225
Male	30	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	411	356	280	293	217	122	1679
		S.D.	41	21	75	67	123	104	172
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	401	355	326	315	249	172	1818
		S.D.	28	42	35	71	88	130	257
	300	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	385	330	293	246	206	192	1652
		S.D.	43	41	86	90	93	133	306
	0	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	410	330	322	228	214	205	1710
		S.D.	44	68	120	103	116	117	380
Female	30	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	410	305	339	320	295	265	1933
		S.D.	21	110	81	86	167	34	412
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	385	334	312	319	261	262	1873
		S.D.	35	92	99	103	83	72	303
	300	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	357**	318	281	236	235	175	1602
		S.D.	34D	72	103	76	145	133	397

** : p<0.01 (Significant difference from control group)
D : Dunnett's test

Table 2-24 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Motor activity (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg		Interval (minutes) 0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
Male	0	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	416	320	298	248	232	248	1762
		S.D.	38	57	119	123	73	92	365
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	361*	260	262	213	211	206	1512
		S.D.	24T	53	99	35	82	115	218
Female	0	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	320	234	218	169	178	258	1376
		S.D.	82	78	129	112	126	187	397
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	240	230	160	162	112	166	1069
		S.D.	92	77	57	109	111	118	472

* : p<0.05 (Significant difference from control group)
T : Student's t-test

Table 3-1 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Body weight (Administration period)

Sex	Dose mg/kg		Day of administration 1	4	7	10	14	17	21	24	28	Gain 1-28
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	218	243	267	290	314	332	351	372	386	167
		S.D.	8	9	11	13	17	18	23	25	27	24
	30	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	218	244	266	288	309	325	344	361	370	152
		S.D.	8	10	14	16	23	26	33	35	38	31
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	221	247	274	299	323	343	361	382	393	172
		S.D.	9	12	17	20	27	30	34	38	40	35
	300	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	220	241	266	290	311	327	343	363	372	153
		S.D.	6	7	8	7	10	11	14	16	16	15
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	164	173	182	193	205	219	228	240	245	80
		S.D.	6	9	8	10	10	11	15	17	15	13
	30	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	165	175	183	198	210	219	227	241	245	81
		S.D.	5	7	8	9	9	13	13	11	12	12
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	169	177	187	197	210	223	227	237	245	76
		S.D.	7	8	12	8	11	17	18	19	21	20
	300	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	163	172	183	194	206	215	222	232	240	76
		S.D.	7	7	9	13	15	13	14	11	11	7

Unit : g
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-2 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Body weight (Recovery period)

Sex	Dose mg/kg		Day of recovery 1	3	7	10	14	Gain 1-14
Male	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	376	380	399	413	421	45
		S.D.	30	39	39	36	37	14
	300	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	376	387	408	422	431	55
		S.D.	16	17	15	17	19	5
Female	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	252	258	267	273	275	23
		S.D.	15	15	19	19	22	8
	300	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	237	244	252	256	258	21
		S.D.	12	15	16	16	20	9

Unit : g
No significant difference between treated group and control group.

Table 4-1 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Food consumption (Administration period)

Sex	Dose mg/kg		Day of administration 1	4	7	10	14	17	21	24	28
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	24	25	26	27	27	28	28	29	27
		S.D.	2	1	2	2	2	2	2	2	2
	30	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	23	25	26	27	27	27	27	27	26
		S.D.	1	1	1	2	2	3	3	3	2
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	25	25	26	28	28	29	28	28	27
		S.D.	2	2	2	3	4	4	5	4	4
	300	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	24	25	26	27	28	28	29	29	27
		S.D.	2	1	1	2	2	3	3	3	2
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	18	18	18	18	20	21	21	21	21
		S.D.	2	1	2	2	2	2	2	2	3
	30	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	18	18	18	19	20	21	22	22	20
		S.D.	2	1	2	2	2	2	2	1	1
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	19	19	19	19	20	21	21	21	21
		S.D.	1	2	1	2	2	3	2	3	2
	300	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	17	17	17	19	20	20	21	21	21
		S.D.	3	1	2	2	2	1	1	1	2

Unit : g/rat/day
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-2 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Food consumption (Recovery period)

Sex	Dose mg/kg		Day of recovery 3	7	10	14
Male	0	No.	6	6	6	6
		Mean	25	27	30	28
		S.D.	8	5	2	2
	300	No.	6	6	6	6
		Mean	30	30	32	29
		S.D.	3	2	1	1
Female	0	No.	6	6	6	6
		Mean	24	21	22	21
		S.D.	4	2	4	3
	300	No.	6	6	6	6
		Mean	24	21	19	20
		S.D.	2	2	2	2

Unit : g/rat/day
No significant difference between treated group and control group.

Table 5-1 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Urinalysis (Week 4)

Sex	Dose mg/kg	No.	pH									Protein 1)						Ketone body 2)						Glucose 3)					
			5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++
Male	0	12	0	0	0	0	0	0	2	9	1	4	6	2	0	0	0	8	3	1	0	0	0	12	0	0	0	0	0
	30	6	0	0	0	0	0	0	1	3	2	2	4	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	100	6	0	0	0	0	0	0	1	3	2	0	4	1	1	0	0	3	1	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	300	12	0	0	0	0	2	0	3	7	0	1	3	8	0	0	0	7	4	1	0	0	0	12	0	0	0	0	0
Female	0	12	3	0	0	2	0	2	2	3	0	11	0	1	0	0	0	10	1	1	0	0	0	12	0	0	0	0	0
	30	6	0	0	0	1	1	0	2	2	0	6	0	0	0	0	0	5	0	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	100	6	0	0	0	4	0	0	2	0	0	3	1	2	0	0	0	2	2	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	300	12	1	0	1	3	4	2	1	0	0	5	3	4	0	0	0	8	3	1	0	0	0	12	0	0	0	0	0

1) - : <10 mg/dL +- : 10 - 25 mg/dL + : 26 - 85 mg/dL ++ : 86 - 250 mg/dL +++ : 251 - 600 mg/dL ++++ : >600 mg/dL
2) - : <5 mg/dL +- : 5 - 7.5 mg/dL + : 7.6 - 30 mg/dL ++ : 31 - 70 mg/dL +++ : 71 - 125 mg/dL ++++ : >125 mg/dL
3) - : <30 mg/dL +- : 30 - 60 mg/dL + : 61 - 125 mg/dL ++ : 126 - 250 mg/dL +++ : 251 - 750 mg/dL ++++ : >750 mg/dL

Table 5-2 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Urinalysis (Week 4)

Sex	Dose mg/kg	No.	Occult blood 4)					Bilirubin 5)					Urobilinogen 6)					Color 7)		
			-	+-	+	++	+++	-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
Male	0	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0
	30	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	100	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
	300	12	12	0	0	0	0	1	4	7	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0
Female	0	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0
	30	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	100	6	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	4	2	0	0	0	0	6	0
	300	12	12	0	0	0	0	4	0	6	1	1	11	1	0	0	0	0	12	0

4) - : <0.03 mg/dL +- : 0.03 - 0.05 mg/dL + : 0.06 - 0.15 mg/dL ++ : 0.16 - 0.75 mg/dL +++ : >0.75 mg/dL
5) - : <0.5 mg/dL + : 0.5 - 1.5 mg/dL ++ : 1.6 - 5.0 mg/dL +++ : 5.1 - 10.0 mg/dL ++++ : >10.0 mg/dL
6) +- : <2.0 mg/dL + : 2.0 - 3.5 mg/dL ++ : 3.6 - 7.0 mg/dL +++ : 7.1 - 12.0 mg/dL ++++ : >12.0 mg/dL
7) LY : Light yellow Y : Yellow DY : Dark yellow

Table 5-3 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Urinalysis (Week 4)

Sex	Dose mg/kg	No.	URINE SEDIMENT																																	
																											CRYSTALLIZATION								
			RBC					WBC					SEC					SREC					Cast			PS					CO				
			-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++
Male	0	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	11	1	0	0	0	12	0	0	0	0
	30	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0
	100	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0
	300	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	12	0	0	0	0	11	1	0	0	0
Female	0	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0
	30	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0
	100	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0
	300	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	8	4	0	0	0	12	0	0	0	0

SEC : Squamous Epithelial Cell
SREC : Small Round Epithelial Cell
PS : Phosphate Salts
CO : Calcium Oxalate

- : Negative
+- : Slight
+ : Mild
++ : Moderate
+++ : Severe

Table 5-4 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Water intake and urinalysis (Week 4)

Sex	Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
Male	0	12	Mean	34	13.2	1890
			S.D.	6	2.7	314
	30	6	Mean	37	12.8	1781
			S.D.	11	3.5	261
	100	6	Mean	37	15.3	1712
			S.D.	9	8.5	471
	300	12	Mean	45*	17.0	1346**
			S.D.	11D	5.4	354D
Female	0	12	Mean	32	7.8	2155
			S.D.	6	2.9	385
	30	6	Mean	34	8.1	2054
			S.D.	12	3.5	574
	100	6	Mean	43	7.5	1973
			S.D.	24	2.1	283
	300	12	Mean	41*	11.9*	1436**
			S.D.	8DT	3.9D	195D

* : $p<0.05$; ** : $p<0.01$ (Significant difference from control group)
D : Dunnett's test
DT : Dunnett-type rank test

Table 5-5 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Urinalysis (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.	pH									Protein 1)						Ketone body 2)						Glucose 3)					
			5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++
Male	0	6	0	0	0	0	0	1	0	5	0	0	2	4	0	0	0	2	2	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	300	6	0	0	0	0	0	0	1	4	1	0	3	2	1	0	0	4	0	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0
Female	0	6	0	0	1	0	0	0	2	3	0	4	0	2	0	0	0	4	2	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	300	6	0	0	0	2	0	0	0	4	0	4	1	1	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0

1) - : <10 mg/dL +- : 10 - 25 mg/dL + : 26 - 85 mg/dL ++ : 86 - 250 mg/dL +++ : 251 - 600 mg/dL ++++ : >600 mg/dL

2) - : <5 mg/dL +- : 5 - 7.5 mg/dL + : 7.6 - 30 mg/dL ++ : 31 - 70 mg/dL +++ : 71 - 125 mg/dL ++++ : >125 mg/dL

3) - : <30 mg/dL +- : 30 - 60 mg/dL + : 61 - 125 mg/dL ++ : 126 - 250 mg/dL +++ : 251 - 750 mg/dL ++++ : >750 mg/dL

Table 5-6 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Urinalysis (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.	Occult blood 4)					Bilirubin 5)					Urobilinogen 6)					Color 7)		
			-	+-	+	++	+++	-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
Male	0	6	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	300	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
Female	0	6	5	0	1	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	300	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0

4) - : <0.03 mg/dL +- : 0.03 - 0.05 mg/dL + : 0.06 - 0.15 mg/dL ++ : 0.16 - 0.75 mg/dL +++ : >0.75 mg/dL
5) - : <0.5 mg/dL + : 0.5 - 1.5 mg/dL ++ : 1.6 - 5.0 mg/dL +++ : 5.1 - 10.0 mg/dL ++++ : >10.0 mg/dL
6) +- : <2.0 mg/dL + : 2.0 - 3.5 mg/dL ++ : 3.6 - 7.0 mg/dL +++ : 7.1 - 12.0 mg/dL ++++ : >12.0 mg/dL
7) LY : Light yellow Y : Yellow DY : Dark yellow

Table 5-7 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Urinalysis (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.	URINE SEDIMENT																																	
			RBC					WBC					SEC					SREC					Cast			CRYSTALLIZATION									
																										PS					CO				
			-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++
Male	0	6	5	1	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0
	300	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	4	2	0	0	0	6	0	0	0	0
Female	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0
	300	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0

SEC : Squamous Epithelial Cell
SREC : Small Round Epithelial Cell
PS : Phosphate Salts
CO : Calcium Oxalate

\- : Negative
+- : Slight
\+ : Mild
++ : Moderate
+++ : Severe

Table 5-8 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Water intake and urinalysis (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
Male	0	6	Mean	35	11.4	2144
			S.D.	6	2.6	248
	300	6	Mean	38	14.5	2049
			S.D.	8	5.6	396
Female	0	6	Mean	31	7.2	2136
			S.D.	7	4.1	581
	300	6	Mean	31	9.5	1839
			S.D.	6	0.9	194

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-1 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Hematology (Day 28)

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC $\times 10^4/\mu L$	HGB g/dL	HCT %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticul. %	PLT $\times 10^4/\mu L$	PT s	APTT s	FIB mg/dL
Male	0	6	Mean	793	16.1	43.2	54.5	20.4	37.4	2.4	121.6	14.6	21.0	391
			S.D.	39	0.8	2.1	1.4	0.7	0.5	0.5	16.2	1.6	2.2	89
	30	6	Mean	830	16.5	44.2	53.3	19.9	37.4	2.2	128.9	15.9	22.9	355
			S.D.	42	0.5	1.3	1.4	0.6	0.5	0.2	5.4	2.1	1.5	45
	100	6	Mean	808	16.3	43.8	54.2	20.2	37.3	3.0	131.2	13.5	20.8	341
			S.D.	16	0.3	1.3	1.7	0.3	0.7	0.6	18.1	0.7	1.7	30
	300	6	Mean	716**	14.8**	41.5	58.0*	20.7	35.7**	7.5**	150.5**	14.8	23.0	345
			S.D.	31D	0.2D	0.7	3.1D	1.0	0.2D	1.0D	15.6D	1.0	3.7	23
Female	0	6	Mean	791	16.4	42.9	54.4	20.9	38.4	2.0	132.4	12.3	17.0	283
			S.D.	65	0.9	2.6	2.7	0.7	0.8	0.4	4.5	0.9	1.6	49
	30	6	Mean	790	16.0	41.9	53.1	20.3	38.3	2.3	133.4	12.0	17.1	294
			S.D.	32	0.6	1.3	1.5	0.5	0.6	0.6	7.5	0.6	2.0	23
	100	6	Mean	688**	14.0**	37.6**	54.8	20.4	37.2**	5.6**	149.5*	12.0	16.6	260
			S.D.	38D	0.4D	0.9D	1.9	0.7	0.3D	0.4D	4.8DT	1.1	1.9	17
	300	6	Mean	659**	13.9**	38.3**	58.3*	21.1	36.3**	7.5**	151.8*	12.2	16.3	271
			S.D.	47D	1.0D	2.1D	2.2D	0.8	0.5D	1.4D	21.0DT	0.9	1.2	35

* : $p<0.05$; ** : $p<0.01$ (Significant difference from control group)
D : Dunnett's test
DT : Dunnett-type rank test

Table 6-2 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Hematology (Day 28)

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC ×10²/μL	Differential leukocyte counts (%) LYM	NE	EOSINO	BASO	MONO	LUC
Male	0	6	Mean	91.6	80.5	16.3	0.9	0.3	1.5	0.5
			S.D.	21.1	4.3	3.9	0.5	0.1	0.5	0.3
	30	6	Mean	77.5	74.0	22.1	1.0	0.3	2.1	0.5
			S.D.	20.5	7.7	8.3	0.4	0.2	0.6	0.2
	100	6	Mean	102.9	75.0	21.7	0.8	0.3	1.7	0.6
			S.D.	34.0	8.6	8.3	0.2	0.1	0.6	0.2
	300	6	Mean	108.0	75.9	20.9	0.8	0.3	1.5	0.6
			S.D.	29.7	4.0	3.4	0.4	0.1	0.5	0.2
Female	0	6	Mean	84.1	77.6	19.1	1.0	0.3	1.5	0.5
			S.D.	20.1	7.5	7.7	0.4	0.1	0.3	0.2
	30	6	Mean	71.4	79.8	17.0	1.1	0.3	1.5	0.4
			S.D.	36.4	5.7	5.1	0.4	0.1	0.4	0.2
	100	6	Mean	93.0	78.1	18.4	0.9	0.3	1.7	0.7
			S.D.	21.4	12.3	12.0	0.5	0.1	0.8	0.4
	300	6	Mean	83.9	75.5	21.5	0.9	0.2	1.5	0.5
			S.D.	13.1	9.2	8.9	0.2	0.1	0.5	0.2

LUC : Large unstained cells
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-3

A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Hematology (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC X10⁴/μL	HGB g/dL	HCT %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticul. %	PLT X10⁴/μL	PT s	APTT s	FIB mg/dL
Male	0	6	Mean	840	16.1	42.1	50.2	19.1	38.2	2.5	115.8	16.1	37.3	396
			S.D.	29	0.4	1.4	1.1	0.4	0.3	0.6	4.0	1.4	8.2	57
	300	6	Mean	790**	16.0	42.8	54.2**	20.2*	37.4**	2.1	110.8	15.3	31.3	366
			S.D.	22T	0.7	1.9	2.3T	0.9AT	0.5T	0.3	9.5	1.1	6.1	25
Female	0	6	Mean	812	16.0	41.0	50.5	19.7	39.0	1.8	124.9	12.9	29.5	312
			S.D.	52	0.5	1.6	1.7	0.7	0.5	0.5	12.3	1.0	8.3	42
	300	6	Mean	799	16.7	43.5*	54.4**	20.9**	38.4*	1.1*	111.2	14.3*	41.9*	282
			S.D.	30	0.6	1.4T	1.0T	0.4T	0.3T	0.5T	13.4	0.5T	8.0T	28

* : $p<0.05$; ** : $p<0.01$ (Significant difference from control group)
T : Student's t-test
AT : Aspin-Welch t-test

Table 6-4 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Hematology (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC $X10^2/\mu L$	Differential leukocyte counts (%) LYM	NE	EOSINO	BASO	MONO	LUC
Male	0	6	Mean	125.4	74.1	20.3	1.6	0.5	2.4	1.1
			S.D.	38.4	6.3	6.0	0.5	0.1	0.8	1.2
	300	6	Mean	101.3	78.3	17.9	0.9*	0.4	1.9	0.7
			S.D.	18.0	4.1	3.6	0.4T	0.1	0.6	0.2
Female	0	6	Mean	75.9	74.7	20.2	1.7	0.4	2.1	0.9
			S.D.	19.2	4.0	4.3	0.5	0.1	0.5	0.5
	300	6	Mean	55.3	78.8	17.5	1.3	0.4	1.3**	0.8
			S.D.	12.3	5.5	5.9	0.4	0.3	0.3T	0.3

LUC : Large unstained cells
* : $p<0.05$; ** : $p<0.01$ (Significant difference from control group)
T : Student's t-test

Table 7-1 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Blood chemistry (Day 28)

Sex	Dose mg/kg	No.		AST IU/L	ALT IU/L	LDH IU/L	γ-GTP IU/L	ALP IU/L	T-CHO mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T-BIL mg/dL	GLU mg/dL
Male	0	6	Mean	78	38	59	1	773	54	34	93	0.10	142
			S.D.	28	19	19	1	102	6	20	8	0.00	8
	30	6	Mean	74	34	49	1	675	48	50	95	0.05*	144
			S.D.	7	4	4	0	136	7	23	8	0.05DT	11
	100	6	Mean	65	28	54	1	661	64	58	112*	0.10	151
			S.D.	6	3	14	0	161	13	28	12D	0.00	19
	300	6	Mean	65	35	45	1	793	55	86**	111*	0.10	150
			S.D.	6	7	5	0	189	8	37D	11D	0.00	8
Female	0	6	Mean	71	29	52	1	456	52	5	91	0.10	114
			S.D.	12	10	15	1	92	10	4	14	0.00	15
	30	6	Mean	71	24	49	2	476	51	7	89	0.10	118
			S.D.	22	4	7	1	94	12	6	17	0.00	19
	100	6	Mean	62	24	54	1	382	66	10	117	0.10	110
			S.D.	7	3	14	1	38	18	6	25	0.00	19
	300	6	Mean	60	28	53	1	329*	90**	16**	148**	0.10	123
			S.D.	3	4	12	1	79D	15D	3D	9D	0.00	13

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)
D : Dunnett's test
DT : Dunnett-type rank test

Table 7-2 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Blood chemistry (Day 28)

Sex	Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	CRNN mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	ALB g/dL	A/G
Male	0	6	Mean	13	0.25	144	5.0	109	9.5	8.1	5.9	2.8	0.88
			S.D.	2	0.04	1	0.2	2	0.2	0.9	0.1	0.1	0.08
	30	6	Mean	13	0.21*	144	5.1	111	9.5	7.9	5.8	2.8	0.96
			S.D.	2	0.02D	1	0.2	1	0.1	0.3	0.1	0.1	0.06
	100	6	Mean	12	0.22	143	5.0	107	9.9**	8.4	6.1	2.8	0.87
			S.D.	1	0.02	2	0.4	3	0.3D	1.3	0.2	0.1	0.04
	300	6	Mean	13	0.19**	144	5.3	109	9.7	7.6	6.0	3.0**	1.01**
			S.D.	2	0.02D	1	0.3	1	0.2	0.6	0.2	0.1D	0.05D
Female	0	6	Mean	15	0.24	143	4.7	111	9.8	8.8	6.1	2.9	0.94
			S.D.	2	0.03	1	0.2	1	0.3	2.7	0.3	0.1	0.03
	30	6	Mean	14	0.25	144	4.6	111	9.9	8.3	6.2	2.9	0.92
			S.D.	1	0.06	1	0.2	2	0.2	0.7	0.3	0.1	0.06
	100	6	Mean	16	0.26	144	4.6	111	10.0	7.8	6.3	3.1	0.98
			S.D.	4	0.04	1	0.2	1	0.2	0.4	0.3	0.2	0.10
	300	6	Mean	17	0.25	144	4.6	110	10.3*	7.6	6.6*	3.3*	0.98
			S.D.	2	0.01	1	0.3	1	0.3D	0.5	0.3D	0.2D	0.04

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)
D : Dunnett's test

Table 7-3 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Blood chemistry (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.		AST IU/L	ALT IU/L	LDH IU/L	γ-GTP IU/L	ALP IU/L	T-CHO mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T-BIL mg/dL	GLU mg/dL
Male	0	6	Mean	66	30	61	1	534	54	47	97	0.08	142
			S.D.	5	3	24	0	140	6	18	8	0.04	18
	300	6	Mean	69	29	45	1	483	51	44	96	0.10	142
			S.D.	5	2	15	0	49	13	16	18	0.00	11
Female	0	6	Mean	60	23	61	1	289	63	15	116	0.10	120
			S.D.	5	3	14	1	63	16	7	27	0.00	16
	300	6	Mean	57	21	49	1	265	70	14	124	0.08	112
			S.D.	7	3	15	0	29	13	8	20	0.04	15

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-4 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Blood chemistry (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	CRNN mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	ALB g/dL	A/G
Male	0	6	Mean	14	0.24	144	4.4	107	9.8	7.3	5.8	2.7	0.89
			S.D.	1	0.03	1	0.3	2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.10
	300	6	Mean	13	0.24	144	4.4	107	9.9	7.7	6.0	2.8	0.87
			S.D.	2	0.03	1	0.2	1	0.2	0.4	0.2	0.1	0.07
Female	0	6	Mean	15	0.28	143	4.6	110	9.9	6.6	6.4	3.1	0.92
			S.D.	1	0.02	1	0.3	1	0.2	0.5	0.2	0.1	0.03
	300	6	Mean	17	0.28	143	4.3	109	10.1	7.3*	6.6	3.1	0.92
			S.D.	2	0.03	1	0.4	1	0.3	0.6T	0.3	0.2	0.06

* : $p<0.05$ (Significant difference from control group)
T : Student's t-test

Table 8-1 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (Day 28)

Male

	Dose mg/kg		Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)	Liver g(g/100g BW)	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	367	2.00	527	1.27	10.36	0.80	2.52	62
		S.D.	24	0.07	47	0.11	1.08	0.44	0.11	11
	30	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	339	1.94	399	1.15	9.70	0.60	2.53	56
		S.D.	34	0.08	115	0.07	1.09	0.09	0.18	6
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	364	2.02	458	1.22	11.38	0.75	2.80	68
		S.D.	38	0.08	139	0.10	2.11	0.18	0.27	12
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	342	2.00	398	1.20	12.58*	1.10	2.81	50
		S.D.	12	0.09	83	0.05	0.64D	0.27	0.20	6
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.55	144	0.35	2.83	0.22	0.69	17
		S.D.		0.04	12	0.03	0.29	0.13	0.03	3
	30	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.58	116	0.34	2.86	0.18	0.75	17
		S.D.		0.07	24	0.03	0.08	0.02	0.06	1
	100	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.56	125	0.34	3.11	0.21	0.77*	19
		S.D.		0.08	31	0.02	0.32	0.04	0.05D	2
	300	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.59	116	0.35	3.68**	0.32*	0.82**	15
		S.D.		0.03	23	0.02	0.17D	0.08DT	0.07D	2

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)
D : Dunnett's test
DT : Dunnett-type rank test

Table 8-2

A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (Day 28)

Male

	Dose mg/kg		Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6
		Mean	2.96	862
		S.D.	0.24	95
	30	No.	6	6
		Mean	2.93	834
		S.D.	0.35	94
	100	No.	6	6
		Mean	3.21	878
		S.D.	0.25	96
	300	No.	6	6
		Mean	3.15	853
		S.D.	0.35	88
Relative	0	No.	6	6
		Mean	0.81	237
		S.D.	0.07	34
	30	No.	6	6
		Mean	0.88	249
		S.D.	0.17	43
	100	No.	6	6
		Mean	0.89	243
		S.D.	0.09	30
	300	No.	6	6
		Mean	0.93	250
		S.D.	0.13	34

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-3 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (Day 28)

Female

	Dose mg/kg		Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)	Liver g(g/100g BW)	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	225	1.88	489	0.75	6.32	0.49	1.87	73
		S.D.	12	0.08	59	0.05	0.76	0.04	0.29	10
Absolute	30	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	228	1.97	472	0.85*	6.85	0.54	1.82	79
		S.D.	12	0.05	25	0.08D	0.56	0.08	0.14	5
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	231	1.93	547	0.86*	6.96	0.70*	1.82	75
		S.D.	18	0.07	51	0.06D	0.88	0.09D	0.11	16
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	225	1.92	418	0.82	8.17**	0.91**	1.81	69
		S.D.	10	0.08	81	0.04	0.52D	0.19D	0.04	6
	0	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.84	218	0.33	2.81	0.22	0.83	32
		S.D.		0.06	30	0.02	0.22	0.01	0.10	3
Relative	30	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.87	207	0.37**	3.00	0.24	0.80	35
		S.D.		0.03	15	0.02D	0.18	0.04	0.06	2
	100	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.84	237	0.37**	3.01	0.30*	0.79	33
		S.D.		0.06	18	0.01D	0.13	0.02DT	0.04	7
	300	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.85	186	0.37*	3.63**	0.40**	0.80	31
		S.D.		0.04	33	0.02D	0.17D	0.07DT	0.03	1

* : $p<0.05$; ** : $p<0.01$ (Significant difference from control group)
D : Dunnett's test
DT : Dunnett-type rank test

Table 8-4

A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (Day 28)

Female

	Dose mg/kg		Ovary (R+L) mg(mg/100g BW)	Uterus mg(mg/100g BW)
	0	No.	6	6
		Mean	86.1	549
		S.D.	14.2	165
Absolute	30	No.	6	6
		Mean	101.7	441
		S.D.	15.6	45
	100	No.	6	6
		Mean	102.0	455
		S.D.	20.7	118
	300	No.	6	6
		Mean	90.0	416
		S.D.	4.9	97
	0	No.	6	6
		Mean	38.2	242
		S.D.	5.8	65
Relative	30	No.	6	6
		Mean	44.5	194
		S.D.	6.3	24
	100	No.	6	6
		Mean	44.2	196
		S.D.	8.5	43
	300	No.	6	6
		Mean	40.0	185
		S.D.	0.6	43

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-5 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (Week 2 of recovery)

Male

	Dose mg/kg		Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)	Liver g(g/100g BW)	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	397	1.99	382	1.30	11.27	0.74	2.72	62
		S.D.	35	0.07	74	0.13	1.29	0.11	0.19	6
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	403	2.02	421	1.26	11.64	0.81	2.87	66
		S.D.	18	0.07	115	0.10	0.76	0.12	0.26	8
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.51	96	0.33	2.84	0.19	0.69	16
		S.D.		0.04	14	0.04	0.12	0.03	0.06	2
	300	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.50	105	0.31	2.89	0.20	0.71	17
		S.D.		0.02	28	0.01	0.15	0.03	0.06	2

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-6　　A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (Week 2 of recovery)

Male

	Dose mg/kg		Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6
		Mean	3.03	1065
		S.D.	0.23	92
	300	No.	6	6
		Mean	3.15	1060
		S.D.	0.19	47
Relative	0	No.	6	6
		Mean	0.77	269
		S.D.	0.06	17
	300	No.	6	6
		Mean	0.78	263
		S.D.	0.03	10

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-7 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (Week 2 of recovery)

Female

	Dose mg/kg		Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)	Liver g(g/100g BW)	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	259	1.97	438	0.86	6.94	0.52	1.86	73
		S.D.	15	0.05	148	0.05	0.80	0.08	0.08	8
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	243	1.92	333	0.84	6.66	0.54	1.73*	69
		S.D.	16	0.07	68	0.05	0.43	0.07	0.12T	7
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.77	168	0.33	2.68	0.20	0.72	28
		S.D.		0.05	49	0.01	0.19	0.03	0.05	3
	300	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.79	137	0.35	2.75	0.22	0.71	29
		S.D.		0.04	25	0.03	0.14	0.04	0.05	3

* : p<0.05 (Significant difference from control group)
T : Student's t-test

Table 8-8 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (Week 2 of recovery)

Female

	Dose mg/kg		Ovary (R+L) mg(mg/100g BW)	Uterus mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6
		Mean	94.9	492
		S.D.	26.6	115
	300	No.	6	6
		Mean	81.8	465
		S.D.	12.2	105
Relative	0	No.	6	6
		Mean	36.5	191
		S.D.	8.3	49
	300	No.	6	6
		Mean	33.9	191
		S.D.	6.0	36

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-1 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Gross pathological findings (Day 28)

Organs / Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 6	M 30 6	M 100 6	M 300 6	F 0 6	F 30 6	F 100 6	F 300 6
Eye									
Focus,dark red		0	1	0	0	0	0	0	0
Spleen									
Large		1	0	0	4	0	0	0	4
Stomach									
Focus,dark red		0	0	0	0	1	0	0	1
Testis									
Small		0	0	0	1	-	-	-	-
Thyroid									
Aplasia		0	0	0	0	1	0	0	0
Harderian gland									
Small		0	0	0	0	0	0	0	3

- : Not applicable

Table 9-2 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Gross pathological findings (Week 2 of recovery)

Organs / Findings	Sex: / Dose(mg/kg): / Number:	M / 0 / 6	M / 300 / 6	F / 0 / 6	F / 300 / 6
Stomach					
Focus,dark red		1	0	0	0
Harderian gland					
Small		0	0	0	3

Table 10-1 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Histopathological findings (Day 28)

Organs / Findings	Sex: / Dose(mg/kg): / Number:	M 0 6	M 30 6	M 100 6	M 300 6	F 0 6	F 30 6	F 100 6	F 300 6
Adrenal									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	5	6	0	0	6
Accessory adrenal		0	0	0	1	0	0	0	0
minimal		0	0	0	1	0	0	0	0
Bone+Bone marrow,femoral									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Bone+Bone marrow,sternal									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Cerebellum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Cerebrum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Epididymis									
Number examined		6	0	0	6	-	-	-	-
Not remarkable		6	0	0	6	-	-	-	-
Eye									
Number examined		6	1	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Hemorrhage,posterior chamber		0	1	0	0	0	0	0	0
minimal		0	1	0	0	0	0	0	0
Heart									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Intestine,duodenum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Intestine,jejunum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Intestine,ileum(Peyer's patch)									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Intestine,cecum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	5	0	0	4
Cell infiltration,mucosal		0	0	0	0	1	0	0	2
mild		0	0	0	0	1	0	0	2
Intestine,colon									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Intestine,rectum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		5	0	0	6	6	0	0	6
Cell infiltration,submucosal		1	0	0	0	0	0	0	0
mild		1	0	0	0	0	0	0	0

- : Not applicable

Table 10-2 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Histopathological findings (Day 28)

Organs / Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 6	M 30 6	M 100 6	M 300 6	F 0 6	F 30 6	F 100 6	F 300 6
Kidney									
Number examined		6	6	6	6	6	6	6	6
Not remarkable		6	5	5	1	6	6	6	4
Dilatation,tubular,cystic		0	0	0	0	0	0	0	1
minimal		0	0	0	0	0	0	0	1
Regeneration,tubular		0	1	1	2	0	0	0	1
minimal		0	1	1	2	0	0	0	0
mild		0	0	0	0	0	0	0	1
Eosinophilic body,tubular cell		0	0	0	2	0	0	0	0
minimal		0	0	0	2	0	0	0	0
Edema,papillary		0	0	0	3	0	0	0	0
minimal		0	0	0	2	0	0	0	0
mild		0	0	0	1	0	0	0	0
Liver									
Number examined		6	6	6	6	6	6	6	6
Not remarkable		2	4	3	0	2	2	1	0
Vacuolation,hepatocyte,periportal		0	0	0	0	1	4	0	0
minimal		0	0	0	0	1	2	0	0
mild		0	0	0	0	0	2	0	0
Necrosis,focal		1	1	0	0	0	0	0	0
minimal		1	1	0	0	0	0	0	0
Microgranuloma		3	1	3	2	3	0	5	4
minimal		2	1	3	2	3	0	5	4
mild		1	0	0	0	0	0	0	0
Activation,Kupffer cell		1	0	0	0	0	0	0	0
mild		1	0	0	0	0	0	0	0
Hypertrophy,hepatocytic,central		0	0	0	6	0	0	0	6
minimal		0	0	0	3	0	0	0	4
mild		0	0	0	3	0	0	0	2
Lung(bronchus)									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Lymph node,mesenteric									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Lymph node,submandibular									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Ovary									
Number examined		-	-	-	-	6	0	0	6
Not remarkable		-	-	-	-	6	0	0	6
Parathyroid									
Number examined		6	0	0	4	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	4	6	0	0	6
No sample		0	0	0	2	0	0	0	0
Pituitary									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		5	0	0	6	6	0	0	6
Cyst		1	0	0	0	0	0	0	0
minimal		1	0	0	0	0	0	0	0
Prostate									
Number examined		6	0	0	6	-	-	-	-
Not remarkable		4	0	0	3	-	-	-	-
Cell infiltration,interstitial		2	0	0	3	-	-	-	-
minimal		2	0	0	3	-	-	-	-

- : Not applicable

Table 10-3 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Histopathological findings (Day 28)

Organs / Findings	Sex: / Dose(mg/kg): / Number:	M 0 6	M 30 6	M 100 6	M 300 6	F 0 6	F 30 6	F 100 6	F 300 6
Sciatic nerve									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Skeletal muscle, femoral									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Spinal cord, thoracic									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Spleen									
Number examined		6	6	6	6	6	6	6	6
Not remarkable		1	2	1	0	2	3	0	0
Pigmentation		0	0	1	6	0	0	6	6
minimal		0	0	1	1	0	0	6	2
mild		0	0	0	5	0	0	0	4
Hematopoiesis, extramedullary		5	4	5	6	4	3	6	6
minimal		5	4	1	0	4	3	1	0
mild		0	0	4	6	0	0	5	6
Congestion		0	0	0	6	0	0	0	2
minimal		0	0	0	6	0	0	0	2
Cell infiltration, neutrophilic		1	0	0	0	0	0	0	0
minimal		1	0	0	0	0	0	0	0
Activation, reticular cell		1	0	0	0	0	0	0	0
minimal		1	0	0	0	0	0	0	0
Stomach									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	5	0	0	5
Erosion		0	0	0	0	1	0	0	1
mild		0	0	0	0	1	0	0	1
Testis									
Number examined		6	0	0	6	-	-	-	-
Not remarkable		6	0	0	5	-	-	-	-
Atrophy, seminiferous tubular		0	0	0	1	-	-	-	-
moderate		0	0	0	1	-	-	-	-
Thymus									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Thyroid									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		4	0	0	5	4	0	0	3
Ectopic thymus		0	0	0	0	0	0	0	1
minimal		0	0	0	0	0	0	0	1
Cyst, ultimobranchial		2	0	0	1	1	0	0	2
minimal		2	0	0	1	1	0	0	2
Cell infiltration, lymphocytic		1	0	0	0	0	0	0	0
minimal		1	0	0	0	0	0	0	0
Aplasia, unilateral		0	0	0	0	1	0	0	0
present		0	0	0	0	1	0	0	0
Trachea									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Urinary bladder									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6

- : Not applicable

Table 10-4 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Histopathological findings (Day 28)

Organs / Findings	Sex: / Dose(mg/kg): / Number:	M 0 6	M 30 6	M 100 6	M 300 6	F 0 6	F 30 6	F 100 6	F 300 6
Uterus									
Number examined		-	-	-	-	6	0	0	6
Not remarkable		-	-	-	-	6	0	0	6
Harderian gland									
Number examined		6	6	6	6	6	6	6	6
Not remarkable		6	6	3	1	6	0	0	0
Degeneration,acinar cell		0	0	3	5	0	6	6	6
minimal		0	0	3	5	0	6	6	2
mild		0	0	0	0	0	0	0	3
moderate		0	0	0	0	0	0	0	1
Cell infiltration,interstitial		0	0	0	0	0	0	0	2
minimal		0	0	0	0	0	0	0	1
mild		0	0	0	0	0	0	0	1

- : Not applicable

Table 10-5 A 28-day oral toxicity study of o-Aminobiphenyl in rats with a recovery period of 2 weeks

Histopathological findings (Week 2 of recovery)

Organs / Findings	Sex: / Dose(mg/kg): / Number:	M 0 6	M 300 6	F 0 6	F 300 6
Kidney					
Number examined		6	6	6	6
Not remarkable		6	3	6	6
Regeneration, tubular		0	3	0	0
minimal		0	3	0	0
Liver					
Number examined		6	6	6	6
Not remarkable		1	3	2	3
Vacuolation, hepatocyte, periportal		0	1	3	0
minimal		0	1	3	0
Microgranuloma		5	2	4	3
minimal		5	2	4	3
Spleen					
Number examined		6	6	6	6
Not remarkable		0	0	3	0
Pigmentation		0	6	0	6
mild		0	6	0	6
Hematopoiesis, extramedullary		6	5	3	2
minimal		4	5	3	2
mild		2	0	0	0
Stomach					
Number examined		1	0	0	0
Erosion		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Harderian gland					
Number examined		6	6	6	6
Not remarkable		6	6	6	3
Degeneration, acinar cell		0	0	0	3
minimal		0	0	0	2
mild		0	0	0	1